

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE MAestrÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRECURSORES DE MACROCICLOS A PARTIR DE LA PEREZONA
TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

QFB. MARIO VALLE SÁNCHEZ

ASESOR

D.C.Q. LUIS CHACÓN GARCÍA

COMITÉ TUTORAL

D.C. YLIANA LÓPEZ CASTRO

D.C. J. BETZABE GONZÁLEZ CAMPOS

D.C. MANUEL ARROYO ALBÍTER

D.C. EDUARDO GONZÁLEZ ZAMORA

MORELIA, MICHOACÁN A JULIO DE 2016.



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 y Bioquímica de la Universidad de California en Los Ángeles (**UCLA**).

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**).

Fragmentos de este trabajo fueron presentados en:

- 10° Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica. San Luis Potosí, México, Mayo de 2014.
- 2° Congreso Bio-In. Morelia, Michoacán, Septiembre de 2014.
- 9° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y Tercer Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán. Morelia, México, Octubre de 2014
- 10° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y Cuarto Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán. Morelia, México, Septiembre de 2015.
- “Fluoride-triggered semisynthetic receptor for nickel ions: Application of the natural product perezone in ionic recognition” (Submitted, 2016).

Índice

Abstract	iii
Resumen.....	iv
Abreviaturas y Simbología.....	v
Índice de Estructuras.....	vi
Índice de Figuras	viii
Índice de Tablas.....	ix
Índice de Esquemas.....	x
Introducción	1
Marco Teórico	5
Química Supramolecular	5
Materiales Inteligentes	6
Máquinas Moleculares.....	7
Reconocimiento Molecular	9
Receptores iónicos macrocíclicos.....	11
Reconocedores ditópicos	12
Sensores Químicos	14
Detección del Anión Fluoruro	17
Perezona.....	18
Adición de Nucleófilos a Quinonas.....	19
Hipótesis.....	23
Objetivo.....	24
Objetivo General	24
Objetivos específicos.....	24
Justificación	25
Metodología.....	26
Sección Experimental	27
Métodos Generales.....	27
Síntesis.....	28
Compuesto 2	28
Compuesto 3	29
Compuesto 4	30

Compuesto 5	31
Derivados (1H-pirrol-2-il)-perezona (6, 7, 8, 9, 13)	32
Condensación de (1H-pirrol-2-il)-perezona	33
Compuesto 16	34
Esterificaciones.....	35
Compuesto 19	36
Compuesto 21	37
Compuesto 22	38
Compuesto 23	39
Compuesto 24	40
Compuesto 25	41
Compuesto 26	42
Compuesto 27	43
Compuesto 28	44
Estudios de Reconocimiento Iónico	45
Ensayos de Reconocimiento Iónico en RMN.....	45
Ensayos de Reconocimiento Iónico por UV-Vis.....	45
Resultados y Discusión	46
Óxido de perezona 2	48
Apertura del óxido de perezona, compuesto 3	51
Transposición de Meinwald, compuesto 4	53
Oxidación del alcohol alílico, compuesto 5	56
Adición de pirrol al anillo quinónico	59
Condensación de dipirrometanos.....	63
Adición de Michael.....	67
Síntesis de Macrociclo Fotoactivo.....	89
Síntesis de Eje para Rotaxano	100
Reacción de aza-Michael, compuesto 27	102
Evaluación del comportamiento supramolecular	107
Resumen de Resultados	114
Perspectivas	116
Conclusiones	117

Abstract

Supramolecular chemistry is an emergent field with outstanding development due to its widespread applications in important areas of daily life, such as medicine, industrial processes and protection of environment. The latter one involves the specific detection of a vast list of water pollutants that may cause several kinds of damage by their ingestion. The efforts of environmental chemistry involve the employment of materials with such properties that can perform selective ionic recognition with the goal of removal of these hazardous species. The aim of the present work is the building of a new line of synthetic precursors of macrocyclic compounds that contains a pyrrolyl-hidroxiquinone as a ditopic ion recognizer and to evaluate their supramolecular behavior. Various synthetic pathways were developed by using a natural occurring product (perezona) as the main starting material.

Resumen

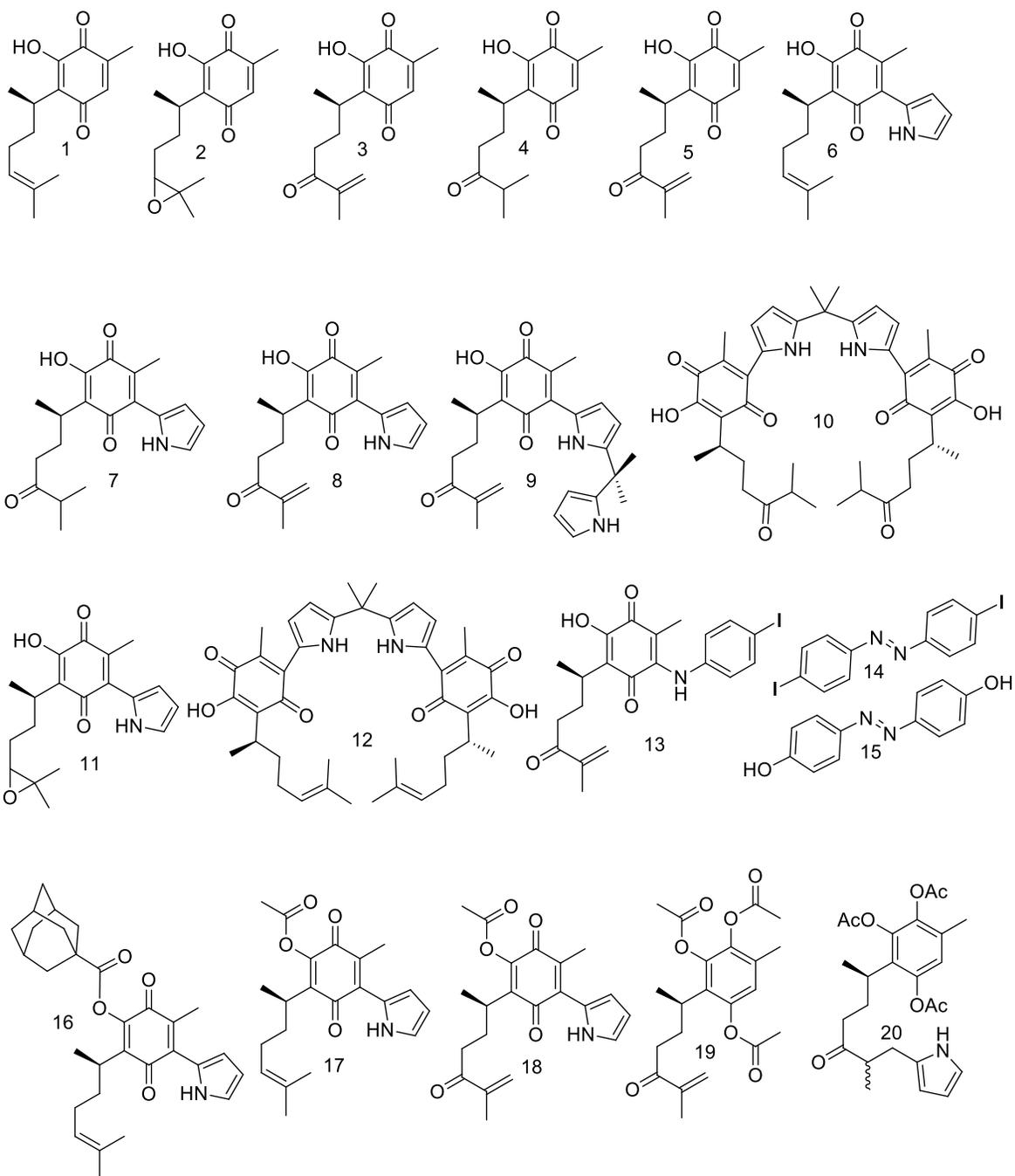
La química supramolecular es una disciplina emergente que presenta un desarrollo notorio debido a sus vastas aplicaciones en áreas importantes de la vida cotidiana, tales como medicina, procesos industriales y protección al medio ambiente. En ésta última, la química supramolecular se ve involucrada en la detección específica de una larga lista de contaminantes del agua, los cuales pueden causar diversos daños debido a su ingesta. Los esfuerzos de la química ambiental comprende el uso de materiales con determinadas propiedades que permiten un reconocimiento iónico de manera selectiva, con la finalidad de remover contaminantes de agua potable. El propósito del presente trabajo se basa en la obtención de una serie de compuestos que permitan la construcción de compuestos macrocíclicos, dichos bloques contienen fragmentos de pirrolil-hidroxiquinona como reconocedores iónicos ditópicos, así como la evaluación de su comportamiento supramolecular. Se desarrollaron distintas estrategias sintéticas a partir del compuesto de origen natural perezona como material de partida.

Palabras clave: Perezona, zinc, pirrol, reconocimiento ditópico, síntesis.

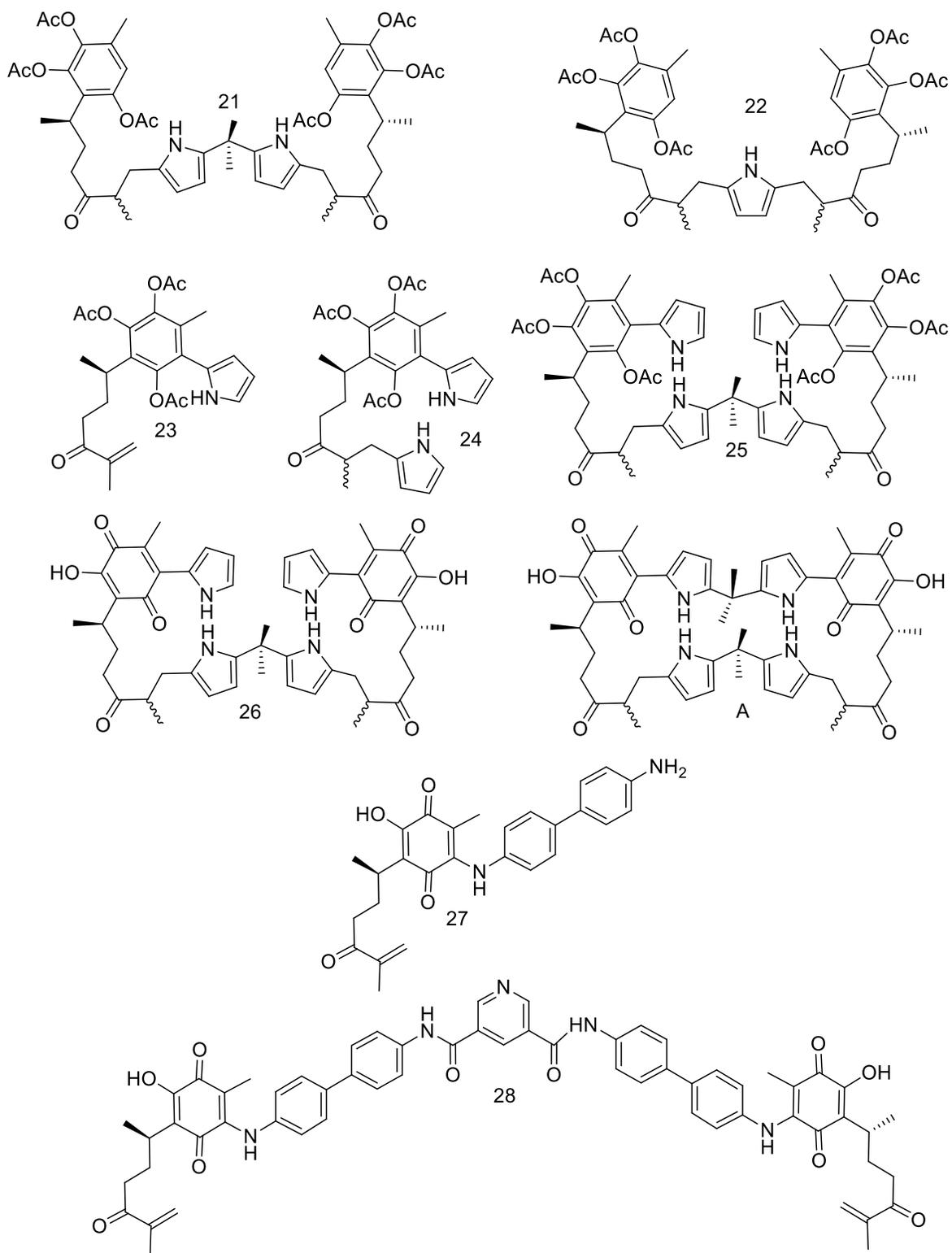
Abreviaturas y Simbología

Símbolo	Término
δ	Desplazamiento químico
$^{\circ}\text{C}$	Grados Celsius
^{13}C RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono-13
^1H RMN	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno-1
AMS	Ácido metansulfónico
<i>m</i> -CPBA	Ácido 3-cloroperoxibenzoico
<i>p</i> -TSA	Ácido 4-toluensulfónico
BrTBA	Bromuro de Tetrabutilamonio
CITBA	Cloruro de Tetrabutilamonio
DCC	Diciclohexil-carbodiimida
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
d	Señal doble
dd	Señal doble de dobles
ddd	Señal doble de doble de dobles
FAB ⁺	Bombardeo rápido atómico
FTBA	Fluoruro de Tetrabutilamonio
g	Gramos
h	Horas
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
ITBA	Yoduro de Tetrabutilamonio
K_a	Constante de afinidad
MS	Espectrometría de masas
MHz	Megahertz
mg	Miligramos
mL	Mililitros
M	Disolución molar
M	Señal múltiple
nm	Nanómetros
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
ppm	Partes por millón
SSA	Secretaría de Salud
s	Señal sencilla o singulete
t.a.	Temperatura ambiental
t	Tiempo
UV-vis	Región ultravioleta-visible
v/v	Proporción en volumen
w/w	Proporción en peso

Índice de Estructuras



PRECURSORES DE MACROCICLOS A PARTIR DE LA PEREZONA



Índice de Figuras

Figura 1. Estructuras de a) Taxol y b) Bacitracina A.	1
Figura 2. Estructuras de: a) Grupo amida, b) Urea, c) Imidazol, d) Pirrol.	3
Figura 3. Materiales inteligentes y su ensamblaje jerárquico.	7
Figura 4. Giroscopios a) con estabilizadores y b) con freno de azobencenos.....	8
Figura 5. Receptor biológico con su sustrato.	9
Figura 6. Reconocedor ditópico macrocíclico	11
Figura 7. Efectos cooperativos observados: a) Cooperatividad en cascada, b) Reconocimiento heteroditópico y c) Por contacto de sitios.	13
Figura 8. Sensor colorimétrico	15
Figura 9. Comparativo de espectros ¹ H RMN de los compuestos 1 y 2 (400 MHz, CDCl ₃).....	50
Figura 10. Comparativo de espectros de ¹ H RMN de los compuestos 2 y 3 (400 MHz, CDCl ₃).....	52
Figura 11. Comparativo de espectros de ¹ H RMN de los compuestos 2 y 4 (400 MHz, CDCl ₃).....	55
Figura 12. Comparativo de espectros de ¹ H RMN de los compuestos 3 y 5 (400 MHz, CDCl ₃).....	58
Figura 13. Espectro de ¹ H RMN del compuesto 6 (400 MHz, CDCl ₃).....	61
Figura 14. Espectro de ¹ H RMN del compuesto 7 (400 MHz, CDCl ₃).....	61
Figura 15. Espectro de ¹ H RMN del compuesto 8 (400 MHz, CDCl ₃).....	62
Figura 16. Espectro de ¹ H RMN del compuesto 9 (400 MHz, CDCl ₃).....	62
Figura 17. Espectro de ¹ H RMN del compuesto 10 (400 MHz, CDCl ₃).....	66
Figura 18. Espectro de ¹ H RMN del aducto de Michael (400 MHz, CDCl ₃).....	68
Figura 19. Comparativo de espectros de ¹ H RMN de los compuestos 6 y 16 (400 MHz, CDCl ₃).....	73
Figura 20. Comparativo de espectros de ¹ H RMN de los compuestos 6 y 17 (400 MHz, CDCl ₃).....	75
Figura 21. Espectro de ¹ H RMN del compuesto 18 (400 MHz, CDCl ₃).....	76
Figura 22. Espectro de ¹ H RMN del compuesto 19 (400 MHz, CDCl ₃).....	78
Figura 23. Espectro de ¹ H RMN del compuesto 21 (400 MHz, CDCl ₃).....	80
Figura 24. Espectro de ¹ H RMN del compuesto 22 (400 MHz, CDCl ₃).....	81
Figura 25. Espectro de ¹ H RMN del compuesto 24 (400 MHz, CDCl ₃).....	85
Figura 26. Comparativo de espectros de ¹ H RMN de los compuestos 24 y 25 (400 MHz, CDCl ₃).....	86
Figura 27. Comparativo de espectros de ¹ H RMN de los compuestos 25 y 26 (400 MHz, CDCl ₃).....	87
Figura 28. Sensor colorimétrico fotoactivo.....	89
Figura 29. Espectro de ¹ H RMN del compuesto 9 (300 MHz, CDCl ₃).....	91
Figura 30. Espectro de ¹ H RMN del compuesto 14 (500 MHz, CDCl ₃).....	92
Figura 31. Espectro de ¹³ C RMN del compuesto 14 (500 MHz, CDCl ₃).....	93
Figura 32. Espectro de ¹ H RMN del compuesto 13 (500 MHz, CDCl ₃).....	95
Figura 33. Espectro de ¹ H RMN del compuesto 13 (500 MHz, CD ₃ OD).....	96
Figura 34. Espectro de ¹³ C RMN del compuesto 13 (500 MHz, CD ₃ OD).....	97
Figura 35. Espectro de ¹ H RMN del compuesto 13 (500 MHz, CDCl ₃).....	99
Figura 36. Espectro de ¹ H RMN del compuesto 27 (400 MHz, CDCl ₃).....	103
Figura 37. Espectro de ¹ H RMN del compuesto 28 (400MHz, CDCl ₃).....	106
Figura 38. Titulación del compuesto 10 con solución de FTBA seguida por ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN).....	107
Figura 39. Comparativo de desplazamientos químicos de -NH- de los compuestos 7 y 10	108

Figura 40. Comparativo de comportamiento supramolecular de los compuesto 1, 6, 7 y 10 frente a soluciones de FTBA y Ni (ClO ₄) ₂ seguido por espectroscopia UV-vis (MeCN grado HPLC).....	110
Figura 41. Esquema de titulaciones cruzadas (Compuesto 10 frente a FTBA y Ni (ClO ₄) ₂ en MeCN).	111
Figura 42. Interacciones propuestas para el compuesto 10 con las distintas especies iónicas.....	112
Figura 43. Titulación del compuesto 10 con solución acuoso de fluoruro.	113

Índice de Tablas

Tabla 1. Determinación de Ka para complejos formados por los macrociclos y distintos aniones..	12
Tabla 2. Variación de condiciones de reacción para la obtención de 2	49
Tabla 3. Condiciones ensayadas para la obtención del compuesto 3	52
Tabla 4. Cantidad de equivalentes de InCl ₃ ensayados para obtención del compuesto 4.	54
Tabla 5. Adición de nucleófilos al anillo quinónico	60
Tabla 6. Condensación de acetona para la formación del meso-dimetildipirrometano.	64
Tabla 7. Condensación de dipirrometanos a partir de pirrolil-perezona.....	65
Tabla 8. Condiciones de reacción empleadas para la adición de Michael	68
Tabla 9. Condiciones ensayadas para adición de Michael al compuesto 8.	70
Tabla 10. Adición del dimetildipirrometano al núcleo de la hidroxiquinona.....	91
Tabla 11. Condiciones utilizadas para el acoplamiento oxidativo de anilina para la formación de azobenceno.	92
Tabla 12. Acoplamiento por reacción de Heck entre los compuestos 9 y 14.	93
Tabla 13. Acoplamiento por reacción de Heck entre los compuestos 5 y 14.	94
Tabla 14. Acoplamiento por reacción de Heck entre los compuestos 5 y 4-yodoanilina.	95
Tabla 15. Reacción Hetero-Michael entre los compuestos 9 y 15.....	97
Tabla 16. Apertura del epóxido del compuesto 11, empleando el compuesto 15 como nucleófilo.	99

Índice de Esquemas

Esquema 1. Subdivisión de la Química Supramolecular.	6
Esquema 2. Adición de nucleófilos al anillo quinónico.	20
Esquema 3. Comportamiento cualitativo de pirrolil-oxoperezona 5 frente a soluciones salinas. ..	21
Esquema 4. Análisis retrosintético para la obtención del macrociclo A.	47
Esquema 5. Mecanismo, reacción de epoxidación de Prilezhaev.	48
Esquema 6. Mecanismo de la Transposición de Meinwald.	54
Esquema 7. Mecanismo de oxidación empleando DDQ.	56
Esquema 8. Estrategia sintética modificada para la obtención del macrociclo A.	67
Esquema 9. Análisis retrosintético para la obtención del macrociclo A empleando protección de grupos funcionales.	72
Esquema 10. Estrategia sintética planteada para obtener el bis-dipirrometano macrocíclico.	79
Esquema 11. Análisis retrosintético para la obtención del macrociclo A.	82
Esquema 12. Estrategia sintética llevada a cabo para la obtención del compuesto 20.	83
Esquema 13. Síntesis propuesta para el macrociclo fotoactivo derivado de la perezona.	90
Esquema 14. Síntesis del 4,4'-dihidroxiazobenceno 15.	96
Esquema 15. Nueva estrategia sintética para la obtención del macrociclo fotoactivo derivado de la perezona.	98
Esquema 16. Análisis retrosintético para la obtención de 28	101
Esquema 17. Cuadro de reacciones para la obtención de 28	102
Esquema 18. Acoplamiento peptídico vía DCC-HOBt.	104

Introducción

La síntesis orgánica ha avanzado a pasos enormes, una prueba de ello es la complejidad de entidades que se han logrado obtener en el laboratorio, desde exclusivos productos naturales como el Taxol¹ y la Bacitracina A² (Figura 1) hasta distintas entidades supramoleculares que presentan movimientos controlados, generando analogías con la compleja maquinaria que ha sido capaz de desarrollar el hombre a lo largo de su historia.³

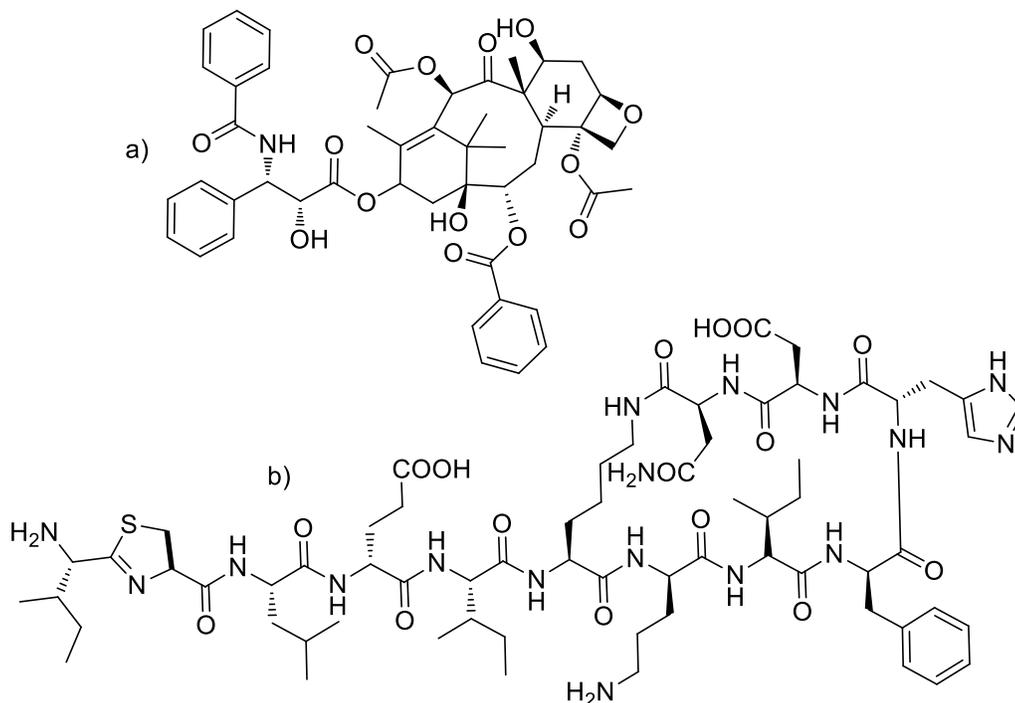


Figura 1. Estructuras de a) Taxol y b) Bacitracina A.

La construcción de supramoléculas comprende la introducción de fragmentos específicos a una estructura orgánica.^{3,4} Estos fragmentos, al ser estimulados eficientemente, generan una respuesta específica, pudiendo ser: cambios conformacionales que se traducen en movimiento, diferencia en la absorción-emisión de luz, variación en las propiedades electromagnéticas del sistema y

¹ Nicolau, K.; Yang, Z.; Llu, J.; Ueno, H.; Nantermet, P.; Guy, R.; Clairborne, C.; Renaud, J.; Couladouros, E.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. *Nature* **367**, 630-634 (1994).

² Lee, J.; Griffin, J.; Nicas, T. J. *Org. Chem.* **61**, 3983-3986 (1996).

³ Browne, W.; Ferniga, B. *Nature Nanotechnology* **1**, 25-35 (2006).

⁴ Balzani, V.; Credi, A.; Raymo, M.; Stoddart, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **39**, 3348-3391 (2000).

emisión de calor por la perturbación de la entidad molecular.^{3,4} Dichas moléculas pueden presentar un sinfín de aplicaciones, tales como sensores, dispositivos fotovoltaicos⁵, y motores mecanoquímicos⁶ por mencionar algunas.

Adentrando en el área de los sensores, el interés por generar entidades capaces de interactuar de manera específica con otras especies ha ido más allá de moléculas orgánicas neutras para especializarse en entidades eléctricamente cargadas, como en el caso de los pares salinos⁷.

El reconocimiento iónico se ha enfocado, desde sus inicios, a la detección y reconocimiento de especies catiónicas, lo que ha derivado en la caracterización de porfirinas inmersas en sistemas biológicos trascendentales, como la clorofila y el grupo hemo, presente en mioglobinas como transportador de oxígeno, así como en citocromos, en los cuales cataliza diferentes reacciones metabólicas, pasando por la aparición de reconocedores sintéticos como los éteres corona, criptandos y ciclodextrinas⁸. Sin embargo, en años recientes, el diseño y síntesis de reconocedores iónicos ha desviado su interés hacia la contraparte aniónica⁹, ya que distintas observaciones permiten sugerir participación de mayor relevancia con respecto a los cationes en diversos eventos donde se ve involucrada la interacción con sales, ya sea en beneficio o detrimento del sistema.⁷

De acuerdo a ciertos conceptos desarrollados sobre las interacciones supramoleculares, los aniones pueden interactuar con determinados grupos funcionales con deficiencia de densidad electrónica, que permiten generar interacciones por puentes de hidrógeno como las amidas, urea, imidazoles, y otros compuestos heterocíclicos como el pirrol.⁹ (Figura 2)

⁵ Busby, E.; Xia, J.; Low, J.; Wu, Q.; Hoy, J.; Campos, Sfeir, M. *J. Phys. Chem. B*, **119** (24), 7644–7650 (2015).

⁶ Stadler, M.; Lehn, J. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 3400–3409 (2014).

⁷ McConnell, A.; Beer, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 2-12 (2012).

⁸ Lehn, J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27**, 89-112 (1988).

⁹ Chacón, L.; Valle, M.; Contreras, C. *Letters in Organic Chemistry* **10**, 632-636 (2013).

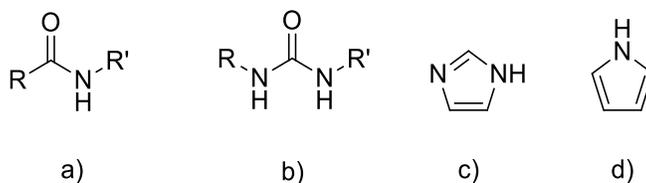


Figura 2. Estructuras de: a) Grupo amida, b) Urea, c) Imidazol, d) Pirrol.

Por su parte, la síntesis orgánica ha tenido un interés específico en la obtención de moléculas que ejercen funciones específicas como receptores y señalizadores para determinados compuestos de interés, lo que ha permitido avances significativos en la industria, medicina y protección al ambiente por mencionar algunos. Sin embargo, con el continuo evolucionar de la vida cotidiana, se torna imperiosamente necesario obtener compuestos cada vez más específicos, inocuos y de fácil obtención.

En este contexto, se conocen actualmente una gran variedad de compuestos de interés para la Química Supramolecular, ya sea en la formación de complejos, la aplicación como sensores moleculares o en procesos catalíticos que favorecen la formación de productos con una quiralidad específica en reacciones que originalmente aportan productos racémicos.

De igual manera, el surgimiento de la nanotecnología ha impulsado el desarrollo de ésta rama de la química, pues se ven inmersos los fullerenos, dendrímeros, nanotubos y nanopartículas metálicas en los diversos sistemas sintéticos, catalíticos y en los denominados polímeros inteligentes.

Partiendo de premisas que explican las interacciones supramoleculares, como la inclusión de ligandos catiónicos (como flavonoides y quinonas)¹⁰ a las entidades supermoleculares, así como reconocedores aniónicos (que se ven representados de manera sobresaliente por compuestos de naturaleza heterocíclica como el pirrol)¹¹, ha sido posible la obtención y caracterización de compuestos reconocedores de entidades iónicas bifuncionales.¹²

¹⁰Kaim, W.; Schwederski, B. *Pure Appl. Chem.* **76**, 351–364 (2004).

¹¹Wenzel, M.; Hiscock, J. R.; Gale P. A. *Chem. Soc. Rev.* **41**, 480–520 (2012).

¹²Kim, S. K.; Sessler, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **39**, 3784–3809 (2010).

El presente trabajo se enfoca a la síntesis de estructuras químicas con propiedades supramoleculares tales que permitan interacciones de carácter ditópico, con potenciales aplicaciones en el desarrollo de sensores e indicadores de presencia de fluoruro para agua potable. Todo ello empleando la capacidad de reconocimiento de aniones que brinda el compuesto heterocíclico pirrol, además de la afinidad a especies catiónicas que aporta una hidroxiquinona de origen natural, como lo es la perezona.

Marco Teórico

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.¹³ 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.⁸

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 1987.¹⁴

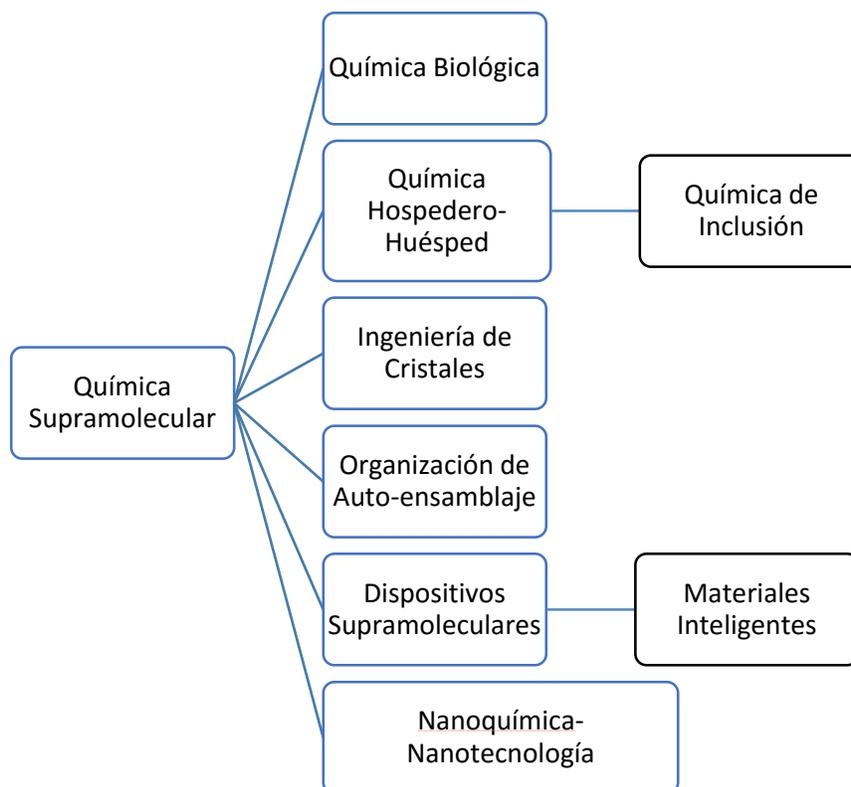
Se ha generado una diversificación en el área de estudio de dicha disciplina, dados los distintos tipos de interacción que se pueden generar entre entidades moleculares, las cuales van de interacciones electrostáticas (fuerzas de Coulomb, van Der Waals) e interacciones hidrofóbicas (fuerzas de London), hasta interacciones polares como puentes de hidrógeno, interacciones ácido-base (puentes salinos, interacciones de Lewis, interacciones de coordinación).¹⁵

El tipo de interacción, las propiedades de la entidad supramolecular y sus posibles aplicaciones permiten subdividir la Química Supramolecular acorde a su relación con otras disciplinas en: (Esquema 1).

¹³ Daly, B.; Ling, J.; de Silva, P. *Supramolecular Chemistry*, **28** (3-4), 201-203 (2016).

¹⁴ Dodziuk, H. *Introduction to Supramolecular Chemistry*. Kluwer, New York, 2002, Chapter 1.

¹⁵ Anslyn, E.; Dougherty, D. *Modern Physical Organic Chemistry*. University Science Books, California, 2006, Chapter 3.



Esquema 1. Subdivisión de la Química Supramolecular.

Materiales Inteligentes

Un material inteligente es aquel que presenta características físicas y químicas que pueden ser modificadas significativamente y de manera controlada por un estímulo externo (tales como tensión mecánica, temperatura, humedad, pH, así como campos eléctricos o magnéticos) de manera reversible.

Estos compósitos son una fusión de soportes poliméricos con bloques de maquinaria molecular, como rotores, elevadores, rotaxanos, azobencenos y otro tipo de entidades supramoleculares engranadas de tal manera que pueden ser encausados a realizar procesos complejos de tipo óptico, mecano, foto y electroquímicos.^{16, 17} (Figura 3)

¹⁶ Stadler, A.; Lehn, J. J. *Am. Chem. Soc.* **136** (9), 3400-3409 (2014).

¹⁷ Xue, M.; Yang, Y.; Chi, X.; Huang, F. *Chem. Rev.* **115** (15), 7398-7501 (2015)

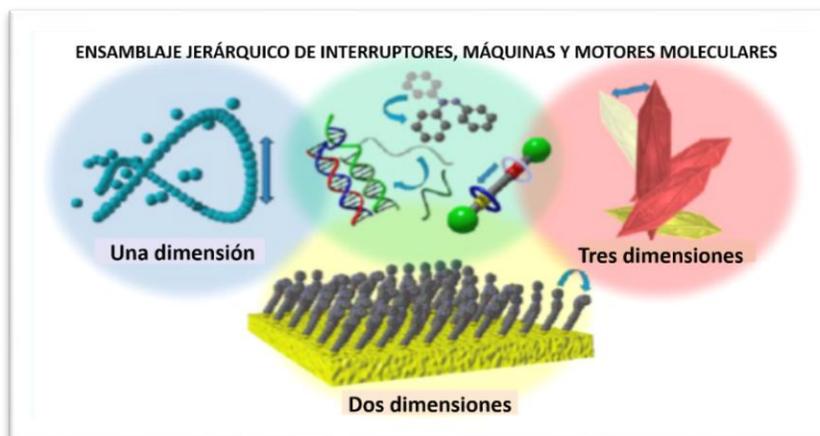


Figura 3. Materiales inteligentes y su ensamblaje jerárquico.

Las estructuras supramoleculares que presentan dinamismo en la formación de interacciones son de gran interés para el desarrollo de este tipo de materiales inteligentes. El reconocimiento iónico puede ser aprovechado en distintas áreas de la ciencia, una de las más ambiciosas es la que refiere a las máquinas moleculares. Éstas macromoléculas que presentan características bastante notables, tales como movimientos medibles en estado sólido o generación de cambios conformacionales que producen reacciones químicas al ser excitadas con asistencia de luz solar o variaciones electroquímicas, son una pequeña muestra de la ingeniería molecular que incluso puede observarse en la naturaleza.^{3, 16, 17}

Máquinas Moleculares

Una máquina molecular es un sistema multicomponente, que presenta un suministro de energía definido, el cual la capacita para realizar una función secundaria útil y medible de manera reversible, siendo extensible a nanoescala o, de manera colectiva, a escalas macroscópicas.¹⁸

La construcción de máquinas moleculares, por su complejidad, es la sofisticación ingenieril en su máxima expresión, debido al ensamblaje jerárquico y

¹⁸ Abendroth, J.; Bushuyev, O.; Wiess, P.; Barrett, C. *ACS Nano*, **9** (8), 7746–7768 (2015).

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 como el ejemplo que se ilustra en la Figura 4.¹⁶⁻¹⁸

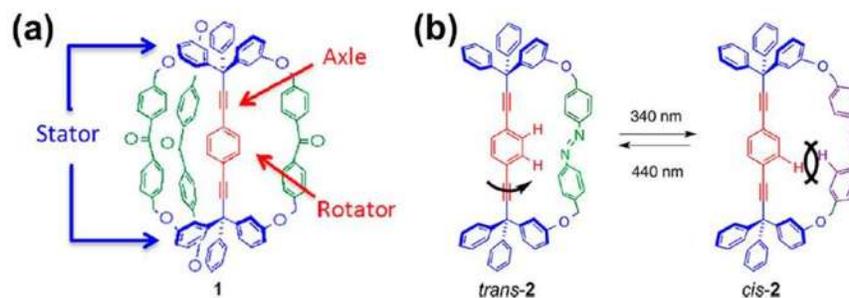


Figura 4. Giroskopios a) con estabilizadores y b) con freno de azobencenos.

Desde la definición de máquina aportada por Asimov en la década de los 70's, se ha acumulado un sinnúmero de términos relativos para éste tipo de ensamblajes, sobretodo en robótica, sin embargo, a nivel molecular existen aún ciertas inconsistencias para diferenciar a un interruptor molecular "switch" de un motor que puede realizar su función alejado de condiciones de equilibrio.¹⁸

Existe una gran variedad de moléculas que cuentan con la capacidad de isomerizar de manera reversible entre múltiples conformaciones espaciales al ser estimuladas eficientemente. Algunos de los ejemplos más conocidos son el fotocromismo isomérico de los azobencenos¹⁹ y algunos derivados de coumarina y antraceno generan dímeros reversibles al ser irradiados con luz ultravioleta.¹⁸

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

¹⁹ Commings, P.; García, M. J. *Org. Chem.* **79** (4), 1611-1619 (2014).

El empleo de las interacciones supramoleculares ha dado constitución a dispositivos “móviles” mecánicamente ensamblados, tales como catenanos, rotaxanos, pseudorotaxanos y elevadores, además de otro tipo de interruptores supramoleculares que han dado origen a sistemas más complejos denominados “músculos artificiales”.²⁰

Reconocimiento Molecular

El reconocimiento molecular es definido como el primer evento generado en cualquier fenómeno de tipo químico o bioquímico, está basado en las diversas características químicas de las especies que interactúan.⁸ (Figura 3)

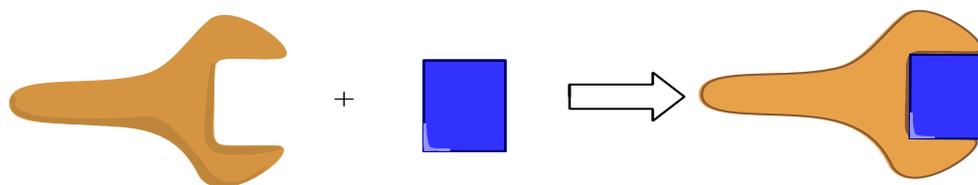


Figura 5. Receptor biológico con su sustrato.

Este es un concepto que ha ayudado a la comprensión de una amplia gama de procesos y, por consecuencia, a la aplicación de estos en la vida cotidiana⁷. El desarrollo de fármacos²¹, prevención de desastres naturales por causas humanas²², optimización de procesos industriales²³ y el diagnóstico de trastornos complejos²⁴ son algunos ejemplos de la proyección que ha generado la comprensión del fenómeno en cuestión.

El reconocimiento iónico juega un papel de alta prioridad en la naturaleza, esto se puede observar en la amplia gama de transportadores y receptores involucrados en distintos procesos biológicos. Inspirados en la elevada selectividad que presentan este tipo de entidades, los químicos supramoleculares han

²⁰ Qu, D.; Wang, Q.; Zhang, Q.; Ma, X.; Tian, H. *Chem. Rev.* **115**, 7543-7588 (2015).

²¹ Cabral, H.; Nishiyama, N.; Kataoka, K. *Acc Chem Res.* **44** (10), 999-1008 (2011).

²² Pathak, K.; Wang, T.; Wu, W. *Atmos Environ.* **45** (5), 1183-1191 (2011).

²³ Kataev, E.; Müller, C. *Tetrahedron.* **70** (2), 137-167 (2014).

²⁴ Feng, L.; Li, H.; Li, X.; Chen, L.; Shen, Z.; Guan, Y. *Anal Chim Acta.* **743**, 1-8 (2012).

desarrollado una serie de compuestos que presentan una determinada afinidad hacia ciertas especies químicas. De esta manera, para poder sintetizar un reconocedor selectivo, se deben conocer en gran medida las características de la entidad que se desea reconocer.²⁵

Se han invertido grandes esfuerzos en desarrollar herramientas que permitan facilitar el reconocimiento de especies iónicas, pues estas presentan una vasta gama de aplicaciones industriales, ambientales y clínicas: por ejemplo, resulta relevante para la medicina cuantificar los iones de calcio involucrados en los distintos procesos biológicos como la transmisión de los impulsos nerviosos, la contracción muscular y la regulación celular, en otro caso similar, cuantificar la relación existente entre los iones de aluminio y el desarrollo de Alzheimer en un paciente.⁹ A nivel industrial, los carbonatos disueltos en el agua empleada para los distintos procesos pueden causar daños a las unidades de operación, elevando gastos de mantenimiento y encareciendo, por consecuencia, dichos servicios.

En temas ambientales, la detección de ciertos aniones presentes en el agua de consumo podría significar la prevención de desastres ecológicos, tal es el caso del ion cianuro, presente en reservas y minas de gas, el cual presenta una toxicidad tal que lo coloca como un potencial riesgo de muerte por cianosis, no solo para el hombre, sino para la flora y fauna de la región colindante a la fuente de los compuestos que contengan este anión.²⁶

²⁵ Sessler, J.; Gale, P.; Cho, W., Anion Receptor Chemistry, R.S.C. Publishing 1-10 (2006).

²⁶ Shiffrin, N.; et al. Regulatory Toxicology and Pharmacology. **23**, 106-116 (1996).

Receptores iónicos macrocíclicos

Una gama de reconocedores que ha sobresalido en estudios recientes es la de los compuestos con estructura macrocíclica, ya que en estos se puede apreciar una cavidad de reconocimiento, así como cambios conformacionales al momento de establecer las interacciones supramoleculares.²⁷ Un ejemplo de estos compuestos se ilustra en la Figura 6 en donde se aprecia el reconocimiento, por una parte por el cloruro a través de los nitrógenos de amida y, por otra parte, la interacción con el metal con los oxígenos del calixareno.

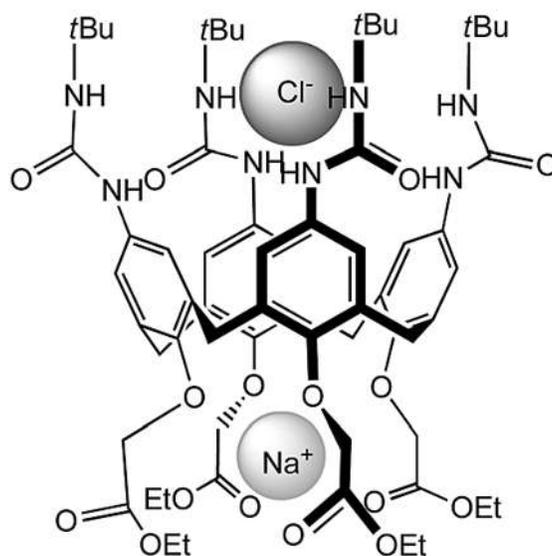


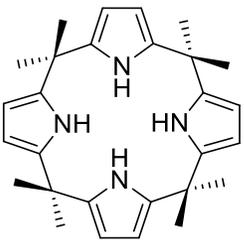
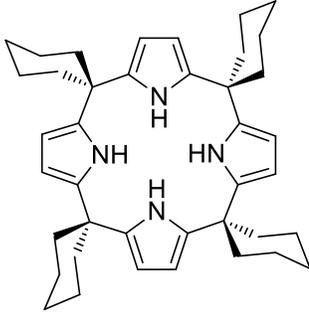
Figura 6. Reconocedor ditópico macrocíclico

Se han determinado las propiedades de acomplejamiento de algunos compuestos que contienen pirrol como las safirinas, macrociclos pentapirrólicos obtenidos de la expansión de las porfirinas, así como también de compuestos similares como el *meso*-octametilcalix[4]pirrol y el tetraespirociclohexilcalix[4]pirrol, reportando reconocimientos estequiométricos (proporción compuesto-ligando 1:1), así como la selectividad por el ion fluoruro sobre otros aniones.²⁸ (Tabla 1)

²⁷ Park, I.; Yoo, J.; Adhikari, S.; Park, J.; Sessler, J.; Lee, C. *Chem. Eur. J.* **18**, 15073-15078 (2012).

²⁸ Gale, P.; Sessler, J.; Král, V., *Chem. Comm.* **1**, 1-8 (1998).

Tabla 1. Determinación de K_a para complejos formados por los macrociclos y distintos aniones.

Anión/Receptor	K_a (M^{-1})	
		
Fluoruro	17170 (\pm 900)	3600 (\pm 395)
Cloruro	350 (\pm 5.5)	117 (\pm 4.0)
Bromuro	10 (\pm 0.5)	No definida
Yoduro	<10	No definida
Fosfato diácido	97 (\pm 3.9)	< 10
Bisulfato	< 10	No definida

Las constantes mostradas en la Tabla 1 fueron determinadas a través de titulaciones en 1H RMN en las que se usó como disolvente CD_2Cl_2 , observando desplazamientos en señales específicas, en este caso de los grupos NH presentes en los anillos pirrólicos, que se desplazan en el espectro a campos bajos al establecer puentes de hidrógeno con los aniones adicionados.

Reconocedores ditópicos

La Química Supramolecular se ha enfocado a nuevos receptores iónicos que no solo reconozcan aniones o cationes de manera selectiva por separado, sino que

exista el reconocimiento de ambos en un mismo receptor de manera más eficiente mediante diversos mecanismos como el de pares iónicos asociados.

Los avances de esta disciplina están en función del estudio de los receptores de estructuras iónicas²⁹. El interés por las especies químicas que poseen una carga neta se ve incrementado por los papeles trascendentales que ejercen, tanto en sistemas biológicos como en artificiales, ya sea en beneficio o en detrimento de éstos³⁰.

Actualmente el diseño de los reconocedores iónicos se encuentra enfocado casi en su totalidad al reconocimiento, a la par, de aniones y cationes. Para ello deben tenerse muy en cuenta varios aspectos importantes del ligando y su sustrato, como son tamaño, geometría y solubilidad³¹.

Otro apartado importante a considerar será el cambio conformacional que presente el ligando al reconocer un primer sustrato, favoreciendo el reconocimiento de una segunda especie. Estos cambios conformacionales han sido descritos como: cooperatividad en cascada, cooperatividad heteroditópica y cooperatividad por contacto de sitios⁷. (Figura 7)

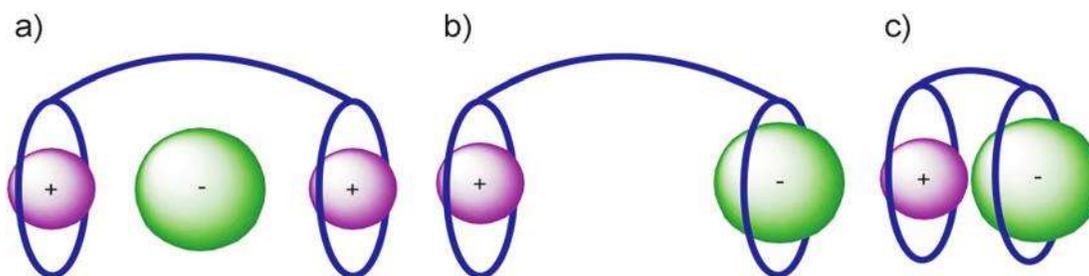


Figura 7. Efectos cooperativos observados: a) Cooperatividad en cascada, b) Reconocimiento heteroditópico y c) Por contacto de sitios.

²⁹ Mandolini, L.; Ungaro, R. *Calixarenes in Spherical Metal Ion Recognition*. Imperial College Press, London, 2000, Chapter 4.

³⁰ Scheerder, J.; Engbersen, J. F. J.; Casnati, A.; Ungaro, R.; Reinhoudt, D. *J. Org. Chem.* **60**, 6448-6454 (1995).

³¹ Casnati, A.; Massera, C.; Pelizzi, N.; Sbitor, I.; Pinkassik, E.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R. *Tet. Lett.* **43**, 7311-7314 (2002).

En este sentido resulta atractivo añadir, a reconocedores aniónicos probados, una serie de compuestos cromóforos de origen natural como las quinonas, flavonoides y porfirinas que aportan afinidad muy selectiva por especies catiónicas, presentando adicionalmente cambios de coloración al establecerse el acomplejamiento.

Este tipo de reconocimiento se caracteriza por brindar constantes de afinidad muy elevadas ya que la interacción entre el receptor y la especie de interés se ve estabilizada por una nueva interacción entre el complejo formado y el contraión salino,²⁵ lo que permite su uso en la extracción de sales no deseadas que se encuentren disueltas en una solución de origen industrial o en aguas residuales como contaminantes que resultan nocivos y a la vez complicados de retirar del sistema.

La aplicación puede extenderse, inclusive, en la realización de diagnósticos clínicos, en los cuales se puede realizar una aproximación más efectiva a la detección de un trastorno y su etapa en curso, en función de las especies iónicas implicadas y la concentración de éstas.

Sensores Químicos

Un sensor químico (Figura 8) es aquel dispositivo capaz de aportar información analíticamente útil acerca de un entorno determinado, por medio de una interacción específica y cuantificable con su sustrato³². 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.

³²Hulanicki, A.; Glab, S.; Ingman, F. *Pure & Appl. Chem.*, **63** (9), 1247-1250 (1991).

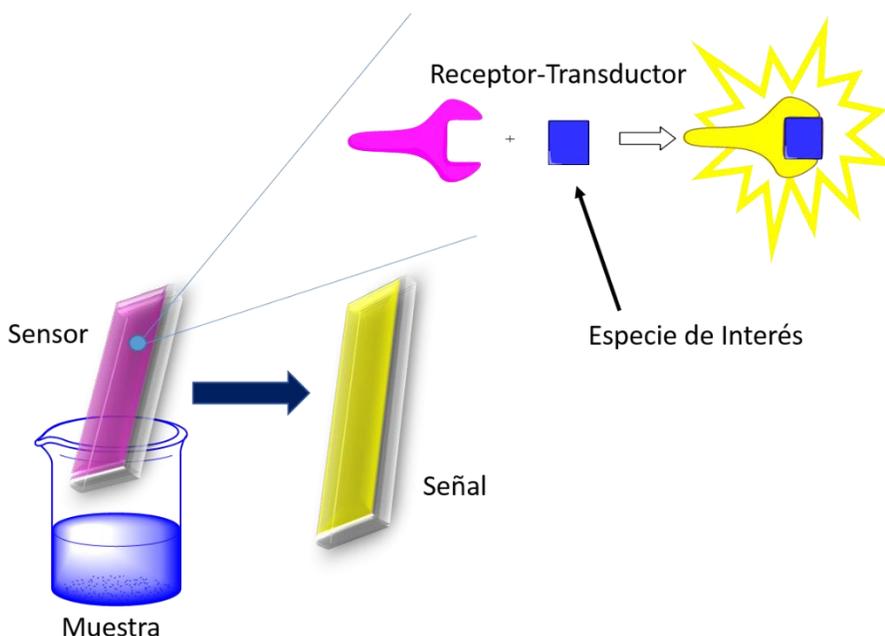


Figura 8. Sensor colorimétrico

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.²⁹

Existen otros sensores ópticos, en los que puede ser observada una mayor sensibilidad hacia la especie en cuestión, en comparación al rango que permiten observar los sensores colorimétricos, como en el caso de los sensores fluorescentes o potenciométricos en los cuales, sin embargo, se requiere forzosamente el uso de magnificadores de la señal de transducción o instrumentos que permitan observar la variación de la absorción de luz a diferentes longitudes de onda, lo que vuelve a estos dispositivos complejos y costosos en su uso.

Así pues, los reconocedores iónicos adquieren un valor específico en la vida cotidiana, esto posiciona a los compuestos que señalizan a las moléculas de interés “a simple vista” (naked-eye sensors) un grado por encima de las herramientas

existentes, ya que además de ser selectivas, permiten cuantificar las concentraciones de las distintas especies iónicas sin necesidad de procesar muestras, ni hacer valoraciones complicadas, evitando usar métodos para determinaciones indirectas, lo que adiciona una enorme gama de aplicaciones.

En términos generales, para que una entidad química pueda reconocer otras especies, en este caso, aniónicas, esta debe tener la capacidad de unirse al objetivo mediante coordinaciones por puentes de hidrógeno, interacciones vía ácidos de Lewis, o algún otro tipo de interacciones débiles como las fuerzas de van der Waals.⁹

En este mismo contexto, el reconocimiento de especies catiónicas es de interés para los químicos, biólogos, bioquímicos clínicos y ambientalistas, dado que diversos cationes como sodio, zinc, calcio, potasio y magnesio desempeñan funciones bioquímicas importantes en el equilibrio osmótico celular, transporte de oxígeno en sangre y como cofactores enzimáticos. En medicina, por ejemplo, es muy importante mantener el control de litio sérico de los pacientes con trastorno maniaco-depresivo,³³ así también del potasio en casos de hipertensión arterial.

Los conceptos desarrollados por la Química Supramolecular nos indican, a partir de distintos estudios, que los grupos funcionales que permiten formación de puentes de hidrógeno, donde ellos aportan dicho átomo, generan interacciones altamente selectivas con aniones. Prueba de ello son los compuestos de naturaleza pirrólica, que destacan en la química de los receptores aniónicos con base heterocíclica, como los dipirrometanos y los calix[n]pirroles que presentan una elevada afinidad por los iones fluoruro, con potencial aplicación clínica pues el fluoruro es uno de los factores causantes de osteoporosis, además de presentar riesgos de generar fluorosis y urolitiasis.^{9,34}

Lo anterior ha causado que se exploren nuevas rutas de síntesis de receptores de aniones y en este sentido resultan atractivos los compuestos

³³Husseini, K.; et al. *Biol. Psychiatry*. **48**, 740-754 (2000).

³⁴Valeur, B.;Leray, I., *Coordination Chemistry Reviews*. **205**, 3–40 (2000).

cromóforos de origen natural como las quinonas, flavonoides y porfirinas que aportan una afinidad muy selectiva por especies catiónicas, presentando adicionalmente, cambios de coloración al establecerse el acomplejamiento.⁹

Recientemente y en este contexto la química supramolecular se ha enfocado a explorar nuevos receptores iónicos que no solo reconozcan aniones o cationes de manera selectiva por separado, sino a ambos en un mismo receptor de manera más eficiente mediante diversos mecanismos como el de pares iónicos asociados. Este tipo de reconocimiento se caracteriza por brindar constantes de afinidad muy elevadas lo que permite su uso en la extracción de sales no deseadas que se encuentren disueltas en una solución con aplicaciones industriales o en el tratamiento de aguas residuales extrayendo contaminantes salinos que resultan nocivos y a la vez complicados de retirar del sistema.

La aplicación puede extenderse, inclusive, en la realización de diagnósticos clínicos, en los cuales se puede realizar una aproximación más efectiva del trastorno y etapa de dicho trastorno cursados por el paciente en función de las sales implicadas y la concentración de éstas.

Detección del Anión Fluoruro

En el grupo de los iones biológicamente importantes se encuentra el flúor, que aunque es el anión más pequeño, sin considerar el hidruro, presenta propiedades únicas, lo que genera gran interés por reconocerlo y detectarlo, que lo hacen desempeñar un papel importante en distintos procesos biológicos, clínicos y químicos de la osteoporosis, en la fluorización de distintas bebidas o incluso en ataques y accidentes de naturaleza química y nuclear.³⁴

Toma relevancia la detección y captura del anión fluoruro, pues aunque anteriormente se presentaba una sospecha acerca de su relación entre excesivo consumo y la aparición de malformaciones óseas, ahora se conoce que es un fuerte secuestrador del calcio presente en todas las estructuras del tejido conectivo y

nervioso, hechos por los cuales se ha denominado recientemente como neurotoxina y puesto al nivel de otros venenos, como arsénico y plomo.³⁵

En este tenor, la escasez del agua potable en el país ha propiciado el desarrollo de grandes obras subterráneas para la explotación de los mantos acuíferos. La contaminación por fluoruros en agua destinada al consumo humano es un problema relevante a nivel mundial.³⁶ El límite máximo de concentración de fluoruro que establece la OMS es de 1 ppm, aunque dicho valor depende de las características de cada lugar. En el caso de México, el límite máximo de fluoruro en agua es de 0.7 ppm; de igual manera, cuando las concentraciones sobrepasan este valor en la sal de mesa fluorada, no se debe consumir, pues se propicia el desarrollo de trastornos como la fluorosis, de acuerdo con la norma NOM-013-SSA2-2006 (SSA 2007).³⁷

Sin embargo, se cuenta con muy pocos sensores químicos que hagan reconocimiento de este ion y de ahí la importancia de obtener compuestos que tengan buena afinidad y presenten selectividad por el fluoruro, distinguiéndolo de los otros aniones que puedan estar presentes en una disolución.

Perezona

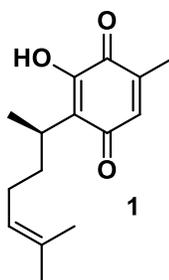
La perezona **1** es una hidroxiquinona que se obtiene de la raíz de plantas del género *Perezia* (Actualmente *Acourtia*). Este compuesto fue el primero en ser aislado de manera cristalina en *El Nuevo Mundo* por Leopoldo Río de la Loza en 1852 (pionero en el estudio de metabolitos secundarios), desde 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 30's y su configuración fue asignada como **R** por correlación química establecida con el ácido dimetilheptanóico obtenido al tratar la dihidroperezona.³⁸

³⁵ Grandjean, P.; Landrigan, P. *Lancet Neurol.* **13** (3), 330-338 (2014).

³⁶ Salehi, R.; Aramia, M.; Mahmoodib, N.; Bahramia, H.; Khorramfara, S., *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* **80**, 86-93 (2010).

³⁷ Galicia, L.; Molina, N.; Oropeza, A.; Gaona, E.; Juárez, L., *Rev. Int. Contam. Ambie.* **27** (4), 283-289 (2011).

³⁸ Burgueño E.; Cerda-García, C.; Joseph-Nathan, P., *Phytochemistry.* **74**, 190-195 (2012).



Uno de los principales estudios realizados a este compuesto fue en base a 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 total 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 las reacciones dando origen a un auge en la química sintética, ya que se pudo vislumbrar la oportunidad de obtener una gran variedad de compuestos policíclicos a través de compuestos con características similares.³⁹

La perezona ha demostrado tener ciertos efectos farmacológicos, como hipoglucemiante, aumento en la motilidad intestinal, disminución 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 de 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.⁴⁰

Adición de Nucleófilos a Quinonas

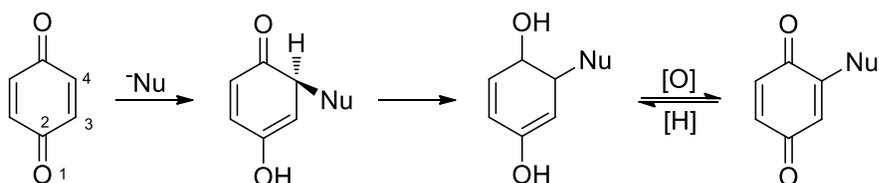
La química de las quinonas se ve dominada por el constante intercambio de electrones entre las especies hidroquinona y quinona, lo que genera una conversión

³⁹ Ylijoki, K.; Stryker, J. *Chem. Rev.* **113** (3), 2244–2266 (2013).

⁴⁰ Lozada, M.; Soria-Arteche, O.; Ramírez, M.; Nieto-Camacho, A.; Enríquez, R. G.; Izquierdo, T.; Jiménez-Corona, A., *Bioorg. Med. Chem.* **20**, 5077-5084 (2012).

en equilibrio y es de fundamental importancia en los sistemas biológicos.⁴¹ 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 cicloadiciones de tipo Diels-Alder.⁴²

Este tipo de compuestos presentan una química muy similar a las cetonas y aldehídos α , β -insaturados, sin embargo, las quinonas son más reactivas que las anteriores, permitiendo así, ser utilizadas en reacciones de adición nucleofílica de tipo Michael, β -eliminación y sustitución nucleofílica.^{Error! Bookmark not defined.} Esquema 2)



Esquema 2. Adición de nucleófilos al anillo quinónico.

Por su capacidad distintiva para realizar transferencia de electrones resultan ser de mucha utilidad en el laboratorio pues además de desempeñarse como reactivos oxidantes, tal es el caso de la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ). También pueden emplearse como sintones biológicos.⁴¹

El protagonismo que presentan los derivados de quinonas en los procesos celulares confiere a estos compuestos una gran importancia, sin embargo, la mayoría de las reacciones para funcionalizarlas aportan mezclas de productos, o en el mejor de los casos, rendimientos muy bajos. Entre los primeros intentos reportados, se plantearon metodologías de síntesis de alquil-hidroquinonas. En estas reacciones se vieron involucrados el uso de diacil-peróxidos⁴³, reactivos de organomagnesio⁴⁴, así como alquilación^{45,46} y acilación de Friedel-Crafts.

⁴¹ Patai, S. *The Chemistry of Quinonoid Compounds*, Wiley, New York 1974.

⁴² Abraham, I.; Joshi R.; Pardasani, P.; Pardasani, R. *J. Braz. Chem. Soc.* **22** (3), 385-421 (2011).

⁴³ Fieser L.; Oxford A. *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 2060-2065 (1942).

⁴⁴ Fischer, A.; Henderson, G., *Tetrahedron Lett.* **21**, 701-704 (1980).

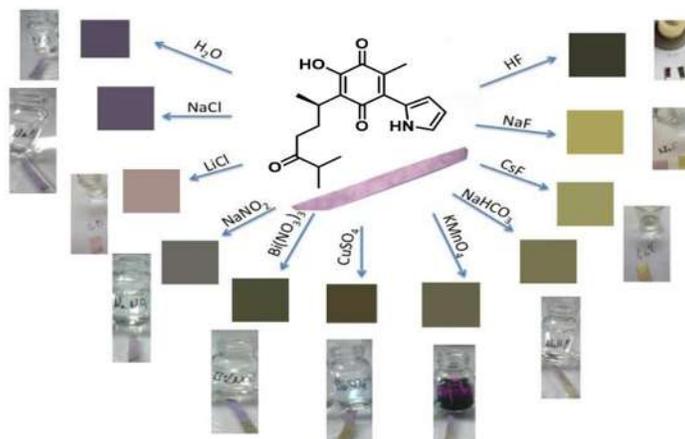
⁴⁵ Groves, J. *Chem. Soc. Rev.* **1**, 73-97 (1972).

⁴⁶ Eyley, S. *Comp. Org. Syn.* **2**, 707-731 (1991).

Entre los intentos reportados se encuentra la adición de benzoquinona con peróxidos de diacilo en ácido acético a 90-100°C, resultando en una alquilación directa.⁴³ Si bien esta reacción es de un solo paso, la formación de producto es bastante baja. Parte de ello se atribuye a la formación de productos secundarios por la generación de radicales libres. Por otro lado, la reacción se desarrolla en condiciones drásticas, lo que limita su utilidad sintética.

En lo que se refiere a la adición de compuestos nucleófilos a la perezona, como aminas e indoles, se han empleado condiciones bastante agresivas, incluyendo el uso de $Zn(AcO)_2$ y calentamiento por 48 horas, así como reflujo por 24 horas en presencia de hidruros.^{47,48}

Recientemente fue reportada por nuestro grupo de trabajo la síntesis y el comportamiento de reconocedores iónicos a partir de perezona funcionalizada con anillos pirrólicos que presentan efectos cooperativos en el reconocimiento de pares iónicos⁹ (Esquema 3), así como de quinonas con sistemas de dipirrometano, los cuales han mostrado una elevada selectividad por el ion fluoruro ofreciendo además cambios perceptibles en la coloración, que los colocan como potenciales sensores colorimétricos para la detección de éste anión.⁴⁹



Esquema 3. Comportamiento cualitativo de pirrolil-oxoperezona 5 frente a soluciones salinas.

⁴⁷ Heaney, H. *Comp. Org. Syn.* **2**, 733-752 (1991).

⁴⁸ Enríquez, R.; et al. *Nat. Prod. Lett.* **6**, 103-109 (1995).

⁴⁹ Tapia, M.; González, B.; Contreras, C.; Corona, D.; Cuevas, E.; Chacón, L. *RSC Adv.* **4**, 5660-5665 (2014).

La trascendencia de estos trabajos radica en proponer una ruta de síntesis de quinonas funcionalizadas en condiciones suaves de reacción, empleando una mínima cantidad de disolventes y obteniendo rendimientos, que si bien son moderados, son mayores a los reportados en condiciones más drásticas.⁹

Hipótesis

Los compuestos macromoleculares derivados de la perezona presentarán un comportamiento supramolecular ditópico frente a iones en solución, dicha interacción será espectroscópicamente cuantificable debido a la naturaleza cromófora de los reconocedores y presentarán especificidad de reconocimiento debido al tamaño de la cavidad.

Objetivo

Objetivo General

Evaluar el comportamiento supramolecular de una serie de compuestos macrocíclicos y precursores de los mismos con fragmentos de tipo pirrolil-quinona derivados del compuesto de origen natural perezona **1**.

Objetivos Específicos

- ❖ Sintetizar una serie de compuestos con fragmentos estructurales de tipo pirrolil-quinona.
- ❖ Evaluar su comportamiento supramolecular bajo distintas condiciones de solvatación.

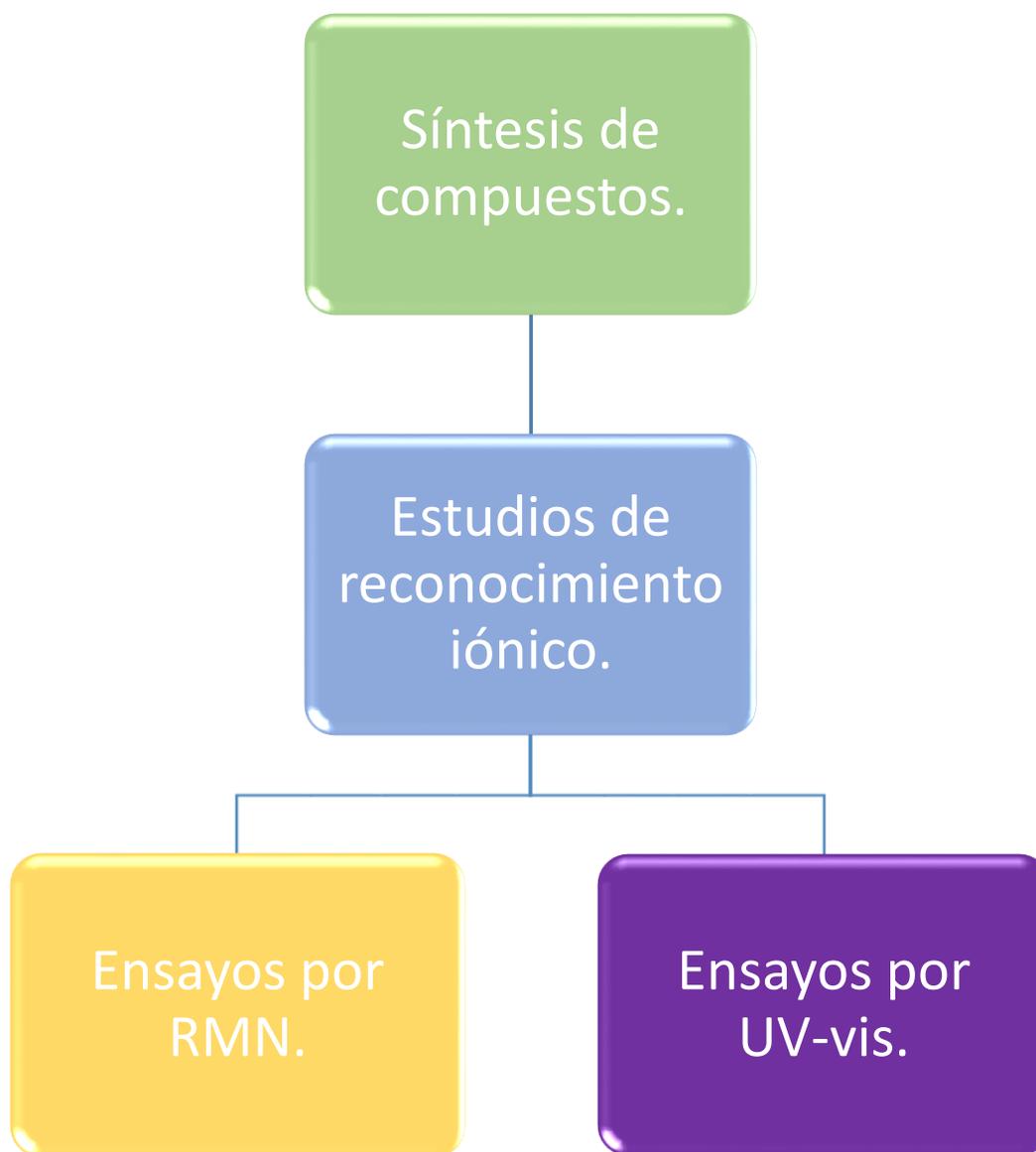
Justificación

El diseño y síntesis de compuestos con características estructurales para realizar un reconocimiento iónico representa un potencial campo de aplicaciones en clínica, industria y medio ambiente.

El desarrollo de reconocedores químicos con estructura macrocíclica que contienen un ligando catiónico de tan elevada sensibilidad como la perezona permitirá un mayor efecto de la cooperatividad en el reconocimiento de distintas especies de interés para los campos mencionados anteriormente, adicionalmente se obtendrá información de fácil procesamiento debido a la naturaleza cromófora de dichos compuestos.

Resulta relevante la introducción de sensores que presenten respuestas específicas a diversos estímulos, ya que la actividad de dichos sensores podrá ser modulada a través de ellos, permitiendo la generación de dispositivos moleculares “inteligentes”.

Metodología



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 amablemente donada por la Dra. Ester García Garibay. 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 300, 400 y 500 MHz. Los espectros de ¹³C fueron obtenidos a 100 MHz.

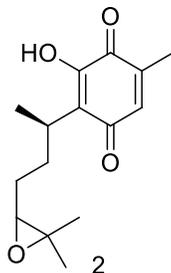
Los disolventes deuterados empleados para la obtención de espectros por RMN fueron: CDCl₃ y CD₃CN, con tetrametilsilano (TMS) usado como referencia interna.

Los espectros de UV-Vis se obtuvieron en el equipo GENESYS 10S, usando una celda de cuarzo para evaluar las soluciones de los compuestos sintetizados. El CH₃CN empleado en esta sección presenta una pureza de grado HPLC.

Síntesis

Compuesto 2

2-((*2R*)-4-(3,3-dimetiloxiran-2-il) butan-2-il)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona



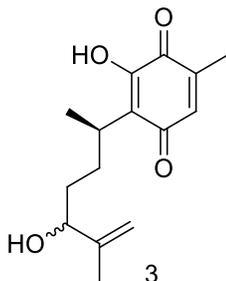
En un matraz balón se pesó 0.1g (0.4 mmol) de perezona **1**, se disolvió en 4 mL de CH₂Cl₂ y la disolución se colocó en un baño de hielo-NaCl hasta alcanzar la temperatura de 0 °C, entonces se adicionó lentamente 1.2 eq de *m*-CPBA, procurando que la reacción no rebasara los 5 °C. La reacción permaneció en agitación por un lapso de 3 h hasta observar consumo total de materia prima a través de monitoreos por CCF. Se neutralizó la reacción con una disolución acuosa de NaHCO₃ (5% w/w) y con ayuda de un embudo de separación se realizaron lavados (3x5mL de CH₂Cl₂). La fase orgánica obtenida fue secada sobre sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrada, concentrada y purificada por cromatografía en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria y un sistema eluyente hexano-acetato de etilo (4:1 v/v). Se obtuvo un sólido amorfo de color amarillo, con punto de fusión de 84-87°C. Se presentó un rendimiento de reacción de 88% (0.087g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.70 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.00 – 1.82 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.57 – 1.33 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.24 – 1.17 (t, 6H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 187.62, 187.34, 184.23, 184.20, 151.09, 140.73, 140.71, 135.84, 123.94, 123.86, 64.30, 64.17, 58.38, 30.70, 29.70, 29.44, 27.68, 24.93, 18.97, 18.18, 14.73.

Compuesto 3

3-hidroxi-2-((2R)-5-hidroxi-6-metilhept-6-en-2-il)-5-metil-1,4-benzoquinona



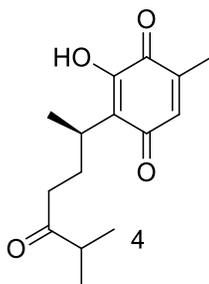
Se pesó 0.1g (0.4 mmol) del compuesto **2** en un matraz balón, se disolvió en 4 mL de CHCl_3 y se colocó en baño de hielo- NaCl hasta alcanzar $0\text{ }^\circ\text{C}$, se adicionó 10% mol de *p*-TSA (8 mg) y se dejó la reacción en agitación por un lapso de 2.5 h, tiempo en el que ya no se observaba progreso de reacción en los monitoreos por CCF. Se neutralizó la reacción con una solución acuosa de NaHCO_3 (5% w/w) y con ayuda de un embudo de separación se realizaron lavados (3x5 mL de CHCl_3). La fase orgánica obtenida fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrada, concentrada y purificada por cromatografía en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria y un sistema eluyente hexano-acetato de etilo (4:1 v/v) incrementando la polaridad hasta (3:2 v/v). Se obtuvieron fracciones con una tonalidad morada que al ser concentradas dieron paso a un líquido oleoso de color ámbar, correspondiente al compuesto **3** con un rendimiento de reacción de 74% (73 mg).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.96 – 1.57 (m, 5H), 1.48 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.24 – 1.12 (t, 6H).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 187.59, 184.08, 171.26, 151.24, 147.25, 140.58, 135.76, 124.26, 110.89, 33.11, 29.92, 29.10, 21.07, 18.13, 14.69, 14.38.

Compuesto 4

(R)-3-hidroxi-5-metil-2-(6-metil-5-oxoheptan-2-il)-1,4-benzoquinona



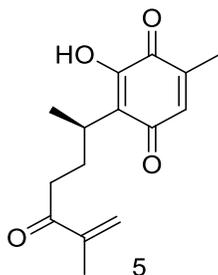
En un matraz balón se pesó 0.1 g (0.4 mmol) del compuesto **2** y se disolvió en 4 mL de THF y lentamente, se agregó InCl_3 (180 mg, 3 eq.). La reacción se dejó en agitación por 3 h, siendo monitoreada por intervalos de media hora hasta no observar progreso de reacción en CCF. Posteriormente se evaporó el disolvente y se reconstituyó la mezcla en DCM (5 mL), se vertió en embudo de separación con agua y se realizó la extracción con DCM (3x5 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró el crudo de reacción. Se realizó una purificación vía columna cromatográfica con soporte de gel de sílice y empleando como fase móvil una mezcla de hexano-acetato de etilo (4:1 v/v). Las fracciones fueron recuperadas y concentradas, obteniendo un sólido amarillo con punto de fusión de 84-87°C. El rendimiento de reacción fue de 62% (61 mg).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.07 (s, 1H), 6.50 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.40 (dd, $J = 9.4, 6.3$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J = 9.4, 5.6$ Hz, 1H), 2.07 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (dd, $J = 6.9, 2.7$, 6H).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 214.53, 187.45, 184.13, 151.09, 140.87, 136.06, 123.74, 40.74, 38.98, 29.37, 28.15, 18.53, 14.61.

Compuesto 5

(R)-3-hidroxi-5-metil-2-(6-metil-5-oxohept-6-en-2-il)-1,4-benzoquinona

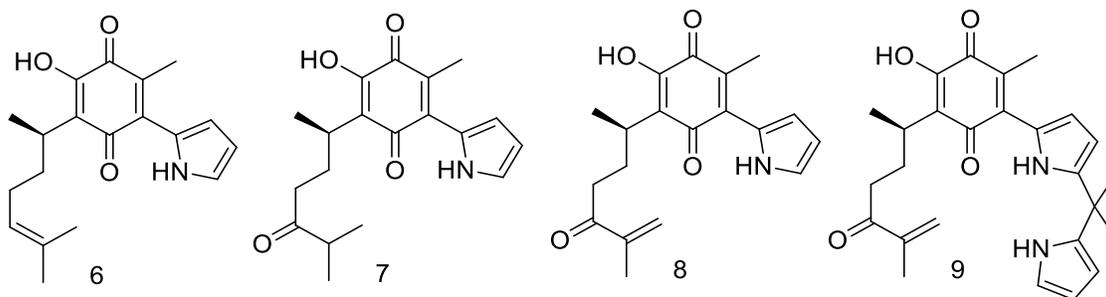


Se pesó 0.12 g (0.41 mmol) del alcohol alílico **3** en un matraz balón, se disolvió en 4 mL de dioxano, se adicionó 1 eq de DDQ y luego se selló el matraz con un tapón de caucho. La reacción se dejó en agitación por un lapso de 16 h, luego de esto se concentró la mezcla de reacción y fue purificada por medio de cromatografía en columna. Obteniéndose fracciones de color amarillo, que al ser evaporado el disolvente propició la formación de cristales aciculares de color naranja con punto de fusión de 108-110°C en un rendimiento de 85% (101 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.14 – 2.97 (m, 1H), 2.73 – 2.46 (m, 2H), 2.17 – 1.99 (m, 5H), 1.97 – 1.86 (m, 1H), 1.85 – 1.81 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 4.9 Hz, 6H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 201.61, 187.25, 184.11, 151.65, 144.61, 140.60, 135.75, 124.48, 123.66, 36.38, 29.31, 28.79, 18.31, 17.50, 14.92.

Derivados (1H-pirrol-2-il)-perezona (6, 7, 8, 9, 13)

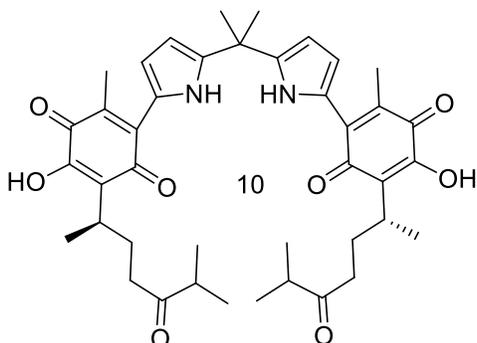


En un vial se disolvió perezona **1** o alguno de sus derivados (compuestos **2**, **4** y **5**) (0.1 g, 0.4 mmol) en CHCl_3 (2.5 mL), se agregó gel de sílice (1.0 g), se homogenizó la mezcla formada y una vez activada la quinona se añadió 0.1 mL de pirrol (o 0.1 g de meso-dimetildipirrometano). La reacción se dejó en reposo por 5.5 h, observándose que la coloración de la mezcla pasa del amarillo característico de las benzoquinonas a un índigo-negro. El crudo obtenido de dicha reacción se purificó por cromatografía en columna, empleando gel de sílice y un sistema eluyente hexano-acetato de etilo en proporción (4:1 v/v). Los rendimientos obtenidos oscilan entre 45-76%.

Compuesto	^1H RMN
6	(400 MHz, CDCl_3) δ 11.01 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.17 – 2.97 (m, 1H), 2.31 (s, 4H), 2.03 – 1.72 (m, 4H), 1.68 – 1.39 (m, 6H), 1.32 – 1.09 (m, 3H).
7	(400 MHz, CDCl_3): δ 10.99 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.12 (td, $J = 2.8, 1.3$ Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.39 (dt, $J = 3.9, 2.6$ Hz, 1H), 3.11 – 3.00 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.11 – 1.99 (m, 1H), 1.94 – 1.82 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (dd, $J = 6.9, 2.6$, 6H).
8	(400 MHz, CDCl_3) δ 10.98 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.15 – 2.98 (m, 1H), 2.74 – 2.45 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 2.01 – 1.85 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
9	(400 MHz, CDCl_3) δ 10.72 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.79 – 6.63 (m, 2H), 6.28 – 6.06 (m, 3H), 5.87 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.10 – 2.91 (m, 1H), 2.74 – 2.45 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.15 – 1.95 (m, 1H), 1.98 – 1.77 (m, 4H), 1.87 (s, 6H), 1.37 – 1.07 (m, 3H).

Condensación de (1*H*-pirrol-2-il)-perezona

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



En un matraz balón se disolvió (1*H*-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona **7** (0.044 g) en acetona-agua 2:1 (3 mL) y se agregó HCl 35% (10 μ L) como catalizador. La reacción permaneció en agitación por 48 h a temperatura ambiente, monitoreando a través de CCF hasta observar desaparición de materia prima. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de NaHCO₃ (5% w/w), extrayendo con CH₂Cl₂ (3x5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para la purificación del producto por cromatografía en columna empleando gel de sílice y un sistema eluyente hexano-acetato de etilo en proporción (4:1 v/v). Se obtuvo un sólido de color índigo, con punto de fusión de 150-152°C en un rendimiento del 53% (25 mg).

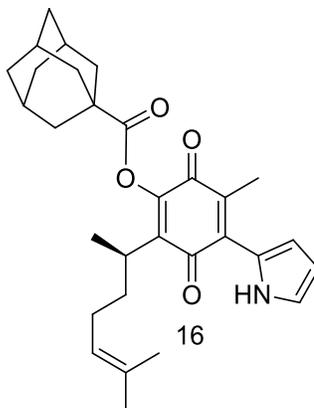
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10.94 (s, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.26 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.45 – 2.32 (m, 4H), 2.27 (s, 6H), 1.80 – 1.63 (m, 10H), 1.24 (s, 6H), 1.02 (d, *J* = 12.9 Hz, 12H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 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.

HR-MS (FAB⁺): [M+1] 699.3577 (estimado: 699.3567).

Compuesto 16

(1s, 3S)-5-metil-2-((R)-6-metilhept-5-en-2-il)-3,6-dioxo-4-(1H-pirrol-2-il) ciclohexa-1,4-dien-il-adamantan-1-carboxilato

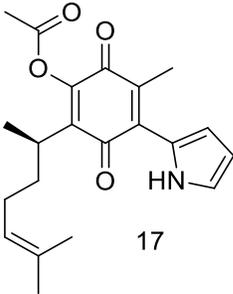
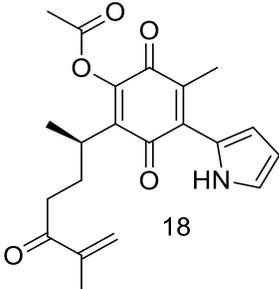


Se disolvió la pirrolil-perezona **6** (0.050 g, 0.18 mmol) en THF (3 mL), dejando en agitación a temperatura ambiente para posteriormente adicionar DMAP (10% mol, 2 mg). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 5 minutos a temperatura ambiente, luego se adicionó cloruro de 1-carboniladamantano, dejando en agitación durante 48 h a temperatura ambiente. Transcurrido dicho tiempo se adicionó agua destilada (5 mL) y una solución acuosa de NaHCO₃ (5% w/w, 5 mL), la suspensión formada se mantuvo en agitación por espacio de 2 horas hasta observar desaparición de efervescencia, se realizó extracción con DCM (3x5 mL), se recolectó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró dicha fase evaporando el disolvente bajo presión reducida para su posterior purificación vía columna cromatográfica, obteniendo un líquido viscoso de color morado-rojizo con rendimiento de 18% (15mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.65 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 5.04 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.40 – 2.21 (m, 4H), 2.12 (s, 9H), 1.92 (m, 2H), 1.82 – 1.73 (m, 4H), 1.60 (d, 3H), 1.52 (s, 3H).

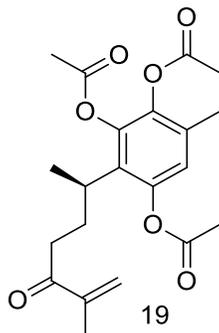
Esterificaciones

En un procedimiento típico, se disolvió la hidroxiquinona correspondiente (100 mg) en Ac₂O (2mL), dejando en agitación a temperatura ambiente por 15 minutos para posteriormente adicionar DMAP (0.1 mmol, 5 mg). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 2 horas a temperatura ambiente. Transcurrido dicho tiempo se adicionó agua destilada (5 mL) y una solución acuosa de NaHCO₃ al (5% w/w, 5 mL), la suspensión formada se dejó en agitación por espacio de 2 horas hasta observar desaparición de efervescencia, se realizó extracción con DCM (3x5 mL), se recolectó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró dicha fase evaporando el disolvente bajo presión reducida y se purificó el ester correspondiente vía columna cromatográfica, obteniendo líquidos viscosos con rendimientos entre 84-87%.

Producto obtenido	Datos del compuesto
 <p style="text-align: center;">17</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.01, 7.39, 7.10, 6.79, 6.38, 5.08, 3.22 – 2.89, 2.31, 2.03 – 1.73, 1.72 – 1.57, 1.52, 1.23.</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 190.84, 183.19, 150.99, 133.45, 131.42, 128.97, 126.42, 124.55, 123.89, 123.11, 119.18, 110.51, 34.18, 29.60, 26.74, 25.64, 18.34, 17.61, 14.40.</p> <p>Rendimiento: 87% (29.5 mg)</p>
 <p style="text-align: center;">18</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.59, 7.09, 6.72, 6.44, 5.89, 5.80, 3.17 – 2.94 (m, 2H), 2.69 – 2.54 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (d, 6H), 2.14 – 1.86 (m, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.33 – 1.20 (d, 3H).</p> <p>Rendimiento: 84% (95.4 mg)</p>

Compuesto 19

(*R*)-6-metil-3-(6-metil-5-oxohept-6-en-2-il) bencen-1, 2, 4-triil triacetato

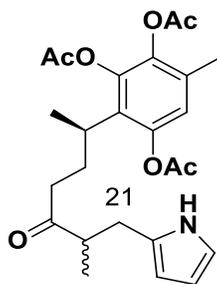


Se disolvió el derivado de perezona **5** (500 mg, 1.8 mmol) en Ac₂O (3mL), dejando en agitación a temperatura ambiente para posteriormente adicionar DMAP (10 %mol, 25 mg). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 5 minutos a temperatura ambiente, luego de esto se adicionó polvo de zinc (2 eq., 190 mg) en tres porciones adicionadas cada 30 minutos, dejando en agitación por 2 horas a temperatura ambiente luego de la última adición, observando la desaparición de la coloración característica de la quinona y la formación del precipitado blanquecino Zn (CH₃COO)₂. Transcurrido dicho tiempo se adicionó agua destilada (5 mL) y una solución acuosa de NaHCO₃ al 5% (w/w), la suspensión formada se dejó en agitación por espacio de 2 horas hasta observar desaparición de efervescencia, se realizó extracción con DCM (3x10 mL), se recolectó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró dicha fase evaporando el disolvente bajo presión reducida y se purificó el triacetilo del producto de reducción correspondiente vía columna cromatográfica, obteniendo un líquido viscoso de ligeramente amarillento con rendimiento de 95% (710 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.82, 5.84, 5.73, 2.97 (m, 1H), 2.61 – 2.37 (m, 2H), 2.35 – 2.19 (m, 9H), 2.19 – 2.08 (m, 3H), 1.91 (ddd, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.31 – 1.15 (m, 3H), 1.01 (d, 3H).

Compuesto 21

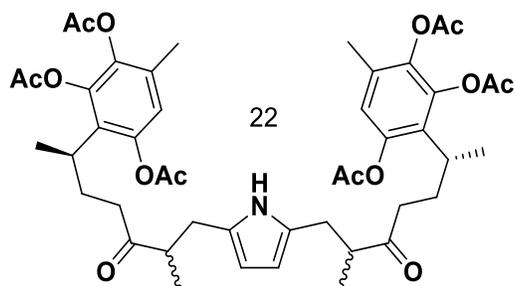
6-metil-3-((2*R*)-6-metil-5-oxo-7-(1-*H*-pirrol-2-il) heptan-2-il) bencen-1, 2, 4-triil triacetato



Se disolvió el compuesto **19** (100 mg) en DCM (3mL), dejando en agitación a temperatura ambiente para posteriormente adicionar pirrol (2 eq., 0.035 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 5 minutos a temperatura ambiente, luego de esto se p-TSA (10% Mol, 3mg), dejando en agitación por 2 horas a temperatura ambiente, observando progresivo oscurecimiento de la solución. Transcurrido dicho tiempo se adicionó agua destilada (5 mL) y una solución acuosa de NaHCO₃ al 5% (w/w), la suspensión formada se dejó en agitación por espacio de 2 horas hasta observar desaparición de efervescencia, se realizó extracción con DCM (3x10 mL), se recolectó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró dicha fase evaporando el disolvente bajo presión reducida y se purificó el producto de adición correspondiente vía columna cromatográfica, obteniendo un líquido viscoso de ligeramente ámbar con rendimiento de 33% (40 mg). Se sugiere una mezcla diastereomérica con proporción 1:1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.89 – 6.77 (m, 2H), 6.68 – 6.56 (m, 2H), 6.09 – 5.99 (m, 2H), 5.91 – 5.80 (m, 2H), 3.01 – 2.86 (m, 2H), 2.86 – 2.74 (m, 2H), 2.70 – 2.48 (m, 4H), 2.33 – 2.23 (m, 24H), 2.14 (dd, *J* = 9.9, 5.9 Hz, 9H), 1.96 – 1.68 (m, 6H), 1.21 (td, *J* = 7.0, 2.5 Hz, 9H).

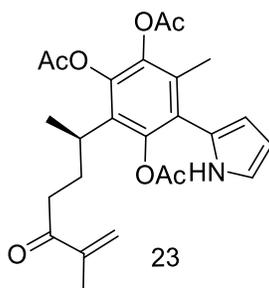
Compuesto 22



Se disolvió el compuesto **21** (120 mg) en acetona (3mL), dejando en agitación a temperatura ambiente para posteriormente adicionar $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ (0.1 eq., 12 mg), dejando en agitación por 8 horas a temperatura ambiente, observando progresivo oscurecimiento de la solución. Transcurrido dicho tiempo se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se reconstituyó la mezcla de reacción en DCM, se adicionó agua destilada (5 mL), se realizó extracción con DCM (3x10 mL), se recolectó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró dicha fase evaporando el disolvente bajo presión reducida y se purificó el producto de adición correspondiente vía columna cromatográfica, obteniendo un líquido viscoso de ligeramente amarillento con rendimiento de 40% (89 mg).

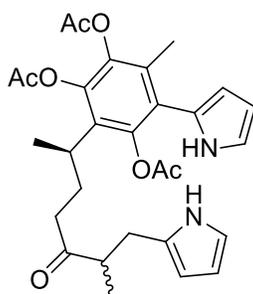
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.88 – 6.75 (m, 3H), 6.88 – 6.77 (m, 3H), 3.05 – 2.88 (m, 3H), 2.55 – 2.41 (m, 3H), 2.34 – 2.24 (m, 41H), 2.16 – 2.11 (m, 11H), 2.08 – 2.00 (m, 7H), 1.96 – 1.72 (m, 9H), 1.32 – 1.14 (m, 20H), 1.06 – 0.95 (m, 15H).

Compuesto **23**



Se disolvió la pirrolil-perezona **8** (171 mg) en CH₂Cl₂ (5mL), dejando en agitación a temperatura ambiente para posteriormente adicionar Ac₂O (3 eq., 0.17 mL). Al cabo de 5 minutos se adicionó DMAP (10% Mol, 7 mg). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 30 minutos a temperatura ambiente, luego de esto se adicionó polvo de Zinc (3 eq., 100 mg) en tres porciones adicionadas cada 30 minutos, dejando en agitación por 2 horas a temperatura ambiente luego de la última adición, observando desaparición progresiva del color de la pirrolil-quinona. Transcurrido dicho tiempo se adicionó agua destilada (5 mL) y una solución acuosa de NaHCO₃ al 5% (w/w), la suspensión formada se dejó en agitación por espacio de 2 horas hasta observar desaparición de efervescencia, se realizó extracción con CHCl₃ (3x10 mL), se recolectó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró dicha fase evaporando el disolvente bajo presión reducida para purificación vía columna cromatográfica empleando gel de sílice como fase estacionaria y un sistema eluente de hexanos-acetato de etilo en proporción (7:3), obteniendo 157 mg de un compuesto oleoso, transparente, tenuemente rosáceo (66% de rendimiento), el cual fue empleado de manera inmediata ya que presentaba trazas de descomposición en un monitoreo por CCF.

Compuesto 24

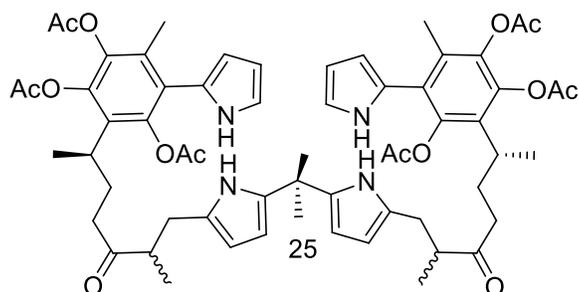


24

Se disolvieron 157 mg del compuesto **23** en DCM (8mL), agitando en baño de hielo-acetona para posteriormente adicionar pirrol (0.2 mL, 8 eq). Al cabo de 5 minutos se adicionó *p*-TSA (10 mg). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 1 hora, observando progresivo oscurecimiento de la mezcla de reacción. Transcurrido dicho tiempo se adicionó agua destilada (5 mL) y una solución acuosa de NaHCO₃ al 5% (w/w), la suspensión formada se dejó en agitación por espacio de 2 horas hasta observar desaparición de efervescencia, se realizó extracción con DCM (3x10 mL), se recolectó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró dicha fase evaporando el disolvente bajo presión reducida, para purificación vía columna cromatográfica empleando gel de sílice como fase estacionaria y un sistema eluyente de hexanos-acetato de etilo en proporción (7:3), obteniendo 95 mg de un compuesto oleoso, transparente, de color café (53% de rendimiento). Se sugiere la presencia de una mezcla diastereomérica en proporción 1:1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, *J* = 49.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.81 (qd, *J* = 4.5, 2.4 Hz, 1H), 6.66 – 6.53 (m, 1H), 6.25 (dq, *J* = 5.2, 2.6 Hz, 1H), 6.15 – 6.08 (m, 1H), 6.08 – 6.03 (m, 1H), 5.86 (dd, *J* = 4.4, 2.9 Hz, 1H), 3.01 – 2.89 (m, 1H), 2.80 (dd, *J* = 14.3, 6.8 Hz, 1H), 2.72 – 2.62 (m, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.33 – 2.27 (m, 7H), 1.99 (d, *J* = 3.8 Hz, 3H), 1.94 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.31 – 1.14 (m, 4H), 1.02 (dt, *J* = 11.9, 5.9 Hz, 3H).

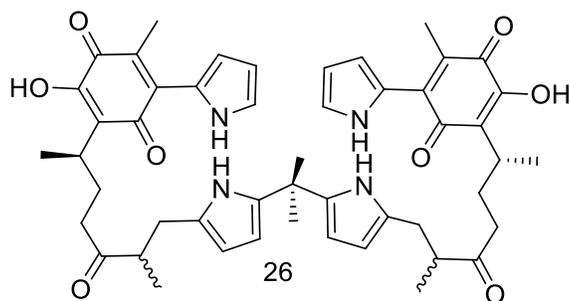
Compuesto 25



Se disolvieron 95 mg del compuesto **24** en un sistema Agua-Acetona en proporción 1:4 (3mL), dejando en agitación a temperatura ambiente para posteriormente adicionar HCl 35% (0.01 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 48 horas a temperatura ambiente, observando aparición progresiva de flóculos en la mezcla de reacción. Transcurrido dicho tiempo se adicionó agua destilada (5 mL) y una solución acuosa de NaHCO₃ al 5% w/w (5 mL), se realizó extracción con DCM (3x10 mL), se recolectó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró dicha fase evaporando el disolvente bajo presión reducida y se purificó el producto de adición correspondiente vía columna cromatográfica empleando gel de sílice como fase estacionaria y un sistema eluyente de hexanos-acetato de etilo en proporción (7:3), obteniendo un compuesto oleoso, transparente, de color ámbar con rendimiento de 61% (60 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (t, *J* = 34.7 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 22.2 Hz, 2H), 6.83 (s, 2H), 6.24 (s, 2H), 6.11 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.72 (dd, 2H), 2.61 (dd, 2H), 2.27 (d, *J* = 3.0 Hz, 24H), 2.17 (s, 6H), 1.98 (s, 10H), 1.92 (s, 18H), 1.55 (d, *J* = 3.9 Hz, 6H).

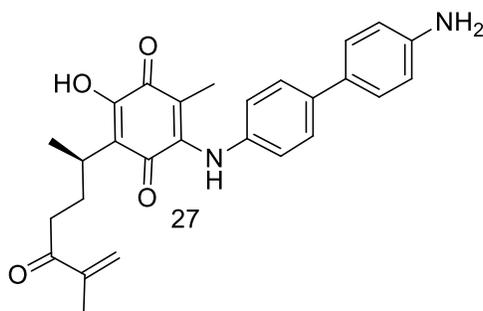
Compuesto 26



Se disolvieron 60 mg del compuesto **25** en MeOH (4mL), dejando en agitación a temperatura ambiente para posteriormente adicionar Na₂CO₃ (8 eq, 40 mg). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 20 horas a temperatura ambiente, observando aparición progresiva del color morado característico de piperilil-perezona en la mezcla de reacción. Transcurrido dicho tiempo se evaporó el disolvente y se reconstituyó la mezcla de reacción en DCM (3mL), se adicionó agua destilada (5 mL) y una solución acuosa de NaHCO₃ al 5% (w/w), se realizó extracción con DCM (3x10 mL), se recolectó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró dicha fase evaporando el disolvente bajo presión reducida, observando por CCF que no se requería de purificación posterior, obteniendo un líquido viscoso de color morado intenso con rendimiento de 46% (22 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.93 (d, *J* = 27.9 Hz, 2H), 7.98 – 7.68 (m, 3H), 7.52 (s, 2H), 7.10 (s, 3H), 6.79 (s, 3H), 6.37 (td, *J* = 4.1, 2.4 Hz, 3H), 2.99 (td, *J* = 15.7, 7.9 Hz, 3H), 2.88 – 2.58 (m, 6H), 2.61 – 2.38 (m, 4H), 2.41 – 2.23 (m, 13H), 2.24 – 2.12 (m, 4H), 2.07 – 1.86 (m, 4H), 1.86 – 1.68 (m, 5H), 1.49 (dd, *J* = 26.1, 19.2 Hz, 10H).

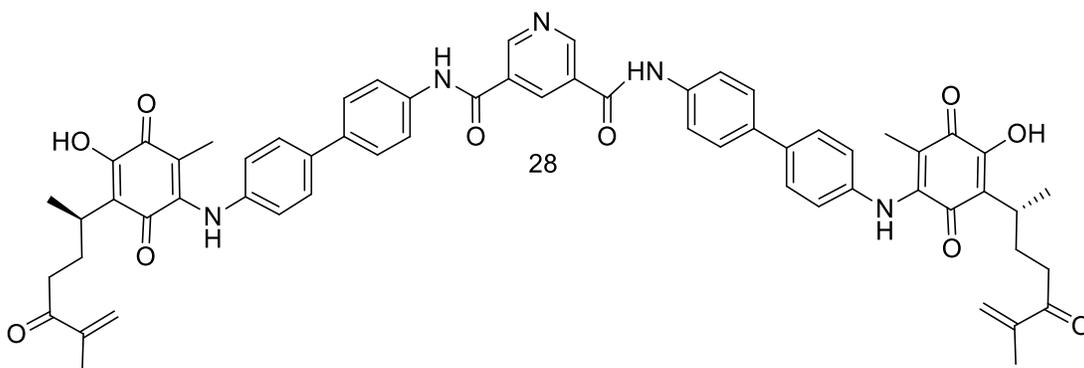
Compuesto 27



Se disolvió el compuesto **5** (250 mg) en EtOH (4mL), dejando en agitación a temperatura ambiente para posteriormente adicionar Bencidina (1.1 eq, 100mg) y una vez homogeneizado, se adicionó p-TSA (10% mol, 15 mg). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 48 horas a temperatura ambiente. Transcurrido dicho tiempo se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el producto de adición correspondiente vía columna cromatográfica empleando gel de sílice como fase estacionaria y un sistema eluyente de hexanos-acetato de etilo en proporción (3:2), obteniendo un compuesto sólido de color índigo con un rendimiento de 35% (150 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 – 7.75 (m, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.03 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 6.80 – 6.69 (m, 3H), 5.91 (s, 1H), 5.73 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 3.11 – 3.02 (m, 1H), 2.72 – 2.56 (m, 2H), 2.10 (ddd, *J* = 14.7, 9.0, 4.5 Hz, 1H), 1.95 – 1.88 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H).

Compuesto 28



Se disolvieron el compuesto **27** (150 mg), DCC (100 mg), HOBt (70 mg) y ácido 3,5-piridin-dicarboxílico (1 eq, 28 mg) en un sistema DCM-THF en proporción 1:1 (5mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 72 horas a temperatura ambiente, observando aparición progresiva de precipitados de color índigo en la mezcla de reacción. Transcurrido dicho tiempo se evaporó el disolvente y se realizaron lavados al precipitado con MeOH (5ml), DCM (5mL) y dietil-éter (5 mL). La reacción genera un rendimiento de 20% (35 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.72 (d, *J* = 11.0 Hz, 3H), 9.27 (d, *J* = 15.8 Hz, 3H), 8.84 (t, *J* = 18.2 Hz, 4H), 8.02 – 7.84 (m, 7H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 5.98 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 2.97 (dd, *J* = 15.4, 6.7 Hz, 3H), 2.69 – 2.54 (m, 4H), 2.49 (s, 2H), 1.97 (dd, *J* = 13.4, 5.8 Hz, 2H), 1.80 – 1.68 (m, 10H), 1.47 (s, 7H), 1.15 (t, *J* = 12.1 Hz, 8H).

Estudios de Reconocimiento Iónico

Ensayos de Reconocimiento Iónico en RMN

Se realizaron disoluciones 0.1M de los compuestos obtenidos en los disolventes deuterados CD_2Cl_2 , CD_3CN y $DMF-d_7$ y $CDCl_3$ así también se realizaron soluciones en los mismos disolventes deuterados de las distintas sales halogenadas de tetrabutilamonio: TBAF, TBACl, TBABr y TBAI, así como de sales de diversos iones metálicos en su forma perclorato.

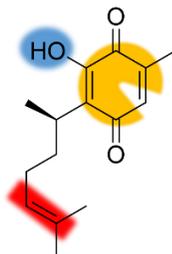
Las pruebas de reconocimiento iónico fueron monitoreadas por RMN, mediante adiciones de las soluciones salinas.

Ensayos de Reconocimiento Iónico por UV-Vis

Se realizaron soluciones diluidas de los compuestos obtenidos óptimas para el análisis en UV-vis. Así también soluciones de las sales de tetrabutilamonio y percloratos a emplear en los estudios de reconocimiento por RMN, realizando titulaciones con las distintas sales para observar el efecto de éstas sobre la absorbancia de los compuestos analizados.

Resultados y Discusión

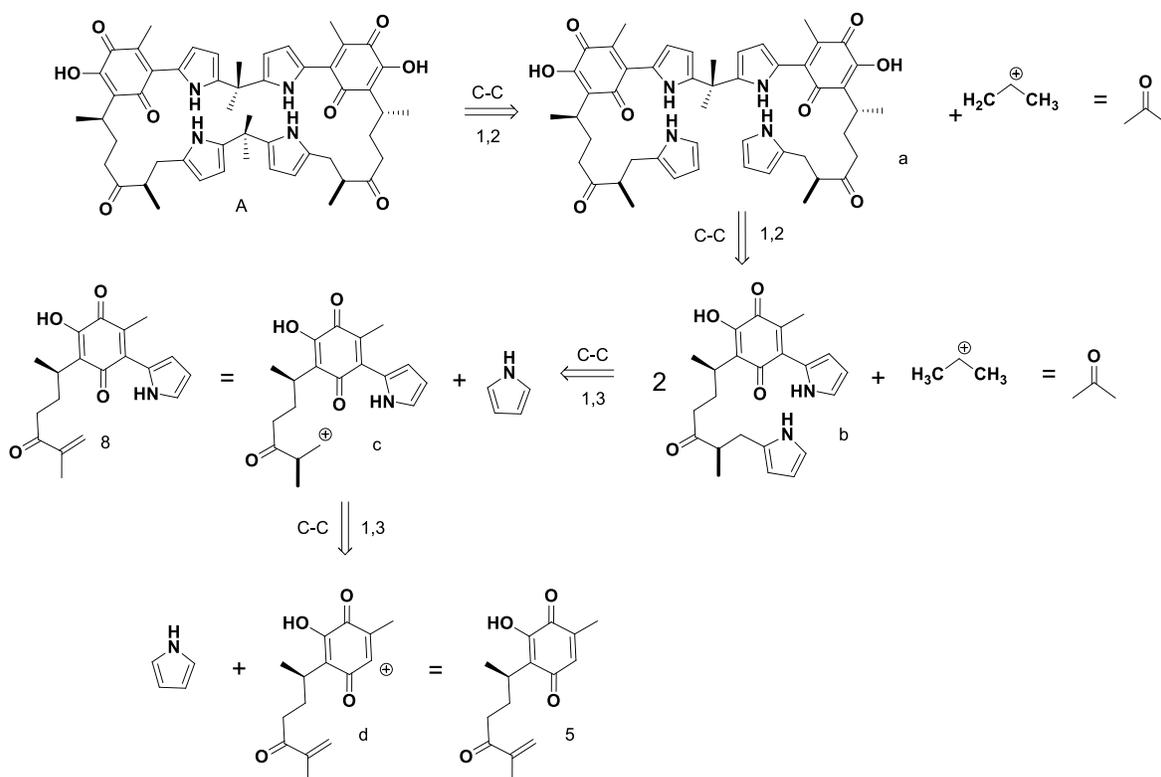
Haciendo un análisis desde el punto de vista de la reactividad de la estructura de la perezona **1**, se aprecian distintas características a considerar:



- El anillo de quinona presenta un sitio susceptible de adición nucleofílica.
- El sustituyente -OH en el anillo, el cual puede ser desprotonado fácilmente, presenta un pK_a muy bajo (<6) debido a la capacidad de deslocalización que le confiere el anillo de quinona.
- 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.

Ya que el objetivo planteado es la consecución de macrociclos, se ha propuesto, en este trabajo, funcionalizar la perezona **1** de tal manera que la cadena alifática funcione como un “linker” o puente entre los distintos grupos funcionales que serán contenidos en esta clase de supermoléculas.

Para la obtención del compuesto objetivo A, se trazó un esquema de síntesis partiendo del siguiente análisis retrosintético: (Esquema 4)

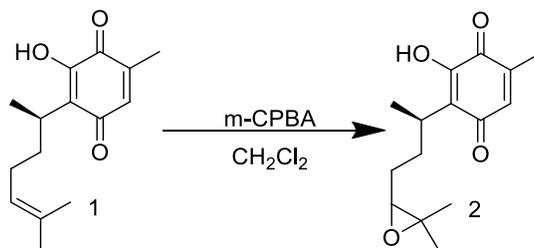


Esquema 4. Análisis retrosintético para la obtención del macrociclo A.

Los precursores clave son los sintones **c** y **d**, correspondientes a los equivalentes químicos **5** y **8**. Estos a su vez, provienen del compuesto heterocíclico pirrol y de una serie de pasos de funcionalización de la perezona **1**.

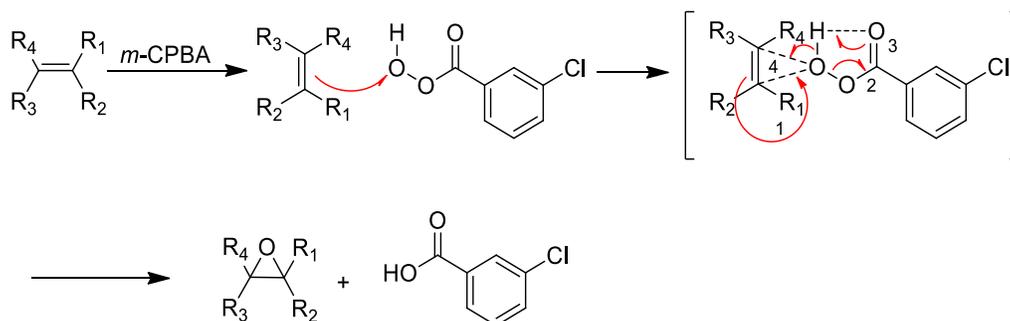
Dada la particular reactividad de la perezona, debida a la diversidad de centros reactivos, la estrategia sintética a seguir, para la obtención del macrociclo, consta primeramente en llevar a cabo transformaciones de grupos funcionales que permitan o favorezcan una preferencia sobre adiciones de tipo Michael, teniendo como nucleófilo al pirrol, el cual tendrá el mismo rol en las reacciones de condensación para la formación de dipirrometanos correspondientes empleando acetona como la fuente del carbonilo necesario para dicho proceso.

Óxido de perezona 2



Como primer paso en la estrategia sintética, se decidió generar el derivado de perezona funcionalizado con una cetona α , β -insaturada **5**, pues resulta una posición estratégica para la posterior ciclización. Aunque el producto deseado ha sido previamente descrito, en nuestra experiencia ha presentado problemas de reproducibilidad por lo que como parte de esta tesis se decidió optimizar el procedimiento sintético.

Un primer paso de funcionalización ha sido la epoxidación del alqueno presente en la cadena lateral de nuestra materia prima **1**, en dicha reacción se ha empleado como agente oxidante al ácido-3-cloro-peroxibenzoico, dicho oxidante aporta oxígeno al sistema mediante la formación radicales a través de un “mecanismo de mariposa” (Esquema 2) en el que genera dichos éteres cíclicos de manera estereoespecífica, además de ser un reactivo accesible y de empleo relativamente sencillo⁵⁰.



Esquema 5. Mecanismo, reacción de epoxidación de Prilezhaev.

⁵⁰ Wang, Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. Wiley, N.J. (2010) Chapter 513.

En el reporte considerado para establecer las condiciones de reacción en la oxidación del compuesto **1**, el rendimiento es del 60%⁹ y aunque se puede considerar aceptable, en una serie de pasos sintéticos a cursar relativamente larga y con materia prima en cantidades limitadas se vuelve importante contar con rendimientos elevados sobre todo en los primeros pasos de la síntesis. En este sentido, con la intención de optimizar el rendimiento, en las condiciones de reacción se variaron algunos factores, como equivalentes de agente oxidante, temperatura y tiempo de reacción.

Tabla 2. Variación de condiciones de reacción para la obtención de 2.

Ensayo	Equivalentes oxidante	Temperatura °C	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	1.1	4	16	68
2	1.5	T.A.	8	53
3	1.2	0	3	88

*Los rendimientos fueron calculados a partir del producto aislado.

Las variaciones experimentadas fueron dentro de un control cinético y cabe destacar que el producto es el único obtenido en la reacción, por lo que en este caso encontramos una coincidencia entre el control cinético y la obtención del producto termodinámico observando que al disminuir la temperatura del sistema, se obtiene una mayor cantidad de producto (88%) en un tiempo mínimo (3h), sin complicación alguna. En la Figura 7 se muestra un comparativo entre los espectros de ¹H RMN que permiten contrastar las señales correspondientes a la estructura del compuesto **2** a partir del compuesto **1**.

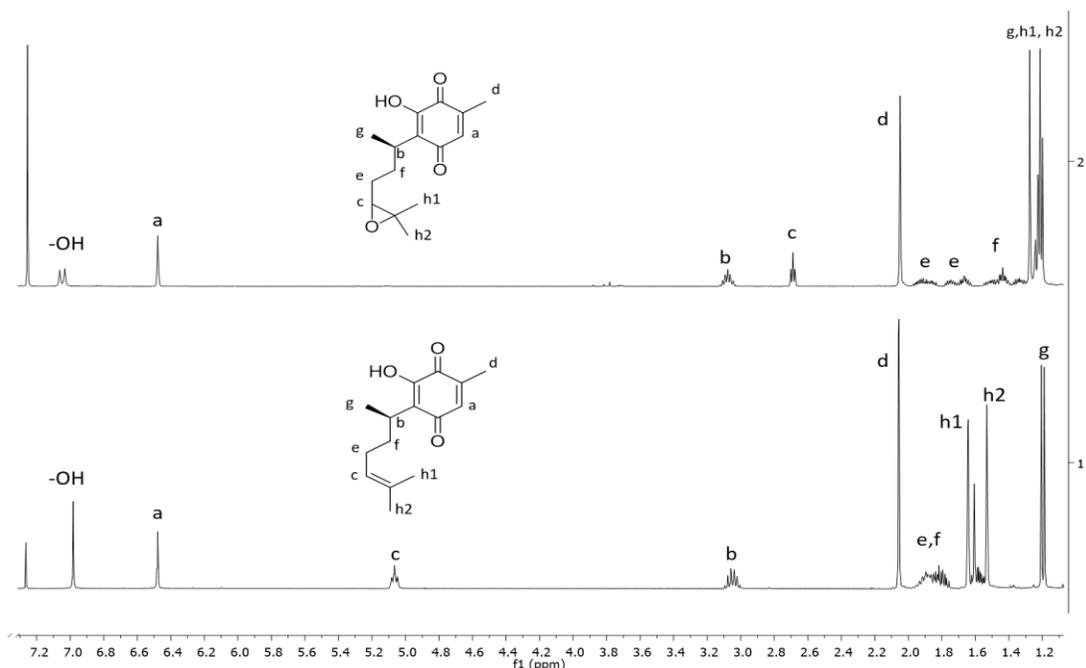
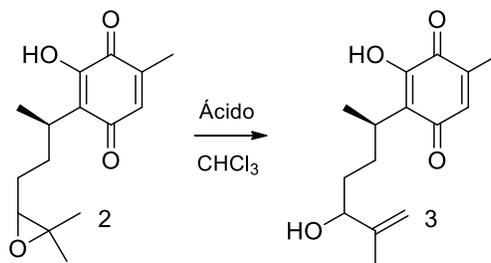


Figura 9. Comparativo de espectros ^1H RMN de los compuestos **1** y **2** (400 MHz, CDCl_3).

Puede observarse en la Figura 7 que se pierde la señal correspondiente al hidrógeno vinílico (**c**) en 5.1 ppm para dar lugar a la señal del metino base de éter del compuesto **2** (2.7 ppm). También es notorio el desplazamiento a campo alto por parte de los metilos **h₁** y **h₂**. Un dato relevante es el desdoblamiento que sufre la señal asignada para el sustituyente $-\text{OH}$ presente en el anillo quinónico, pues sugiere la presencia diastereoisómeros en la muestra y que el nuevo centro quiral genera interacciones espaciales que repercuten en dicha señal, así como en las señales de los metilos **h₁** y **h₂**.

Los epóxidos son de gran valor en la síntesis orgánica, ya que a partir de ellos se pueden obtener diversos grupos funcionales, dada la facilidad de la apertura del ciclo posicionado de una elevada tensión angular. En este sentido cabe destacar que el compuesto **2** cabe dentro de las excepciones a la regla sobre la inestabilidad de los oxiranos, ya que puede almacenarse por un lapso de tiempo relativamente prolongado sin sufrir cambios. Esto ha permitido su producción en el laboratorio en una escala mayor a la empleada regularmente (hasta 500 mg).

Apertura del óxido de perezona, compuesto **3**



Dentro de la amplia gama de reacciones de los oxiranos, la apertura del epóxido permite la formación de grupos funcionales que son muy valorados en síntesis orgánica, como son: cetonas, alcoholes alílicos, dioles vecinales, β -hidroxiéteres entre otros. Para efectos del avance del proyecto se pretende obtener los compuestos **4** y **5** pues son los bloques sintéticos necesarios para la obtención de los compuestos objetivo.

Una revisión bibliográfica exhaustiva nos permitió apreciar que existen numerosos reportes en alusión a este paso, destacando las aperturas en medio ácido, ya que se realizan en condiciones relativamente suaves, empleando bajas concentraciones del promotor de la reacción, el cual puede ser un ácido de Lewis^{51,52} o un ácido de Bronsted-Lowry.⁵³

Fue precisamente en este paso sintético, que se realizaron una serie de ensayos, variando el tipo de ácido, para optimizar la funcionalización. En ellos se observó que el empleo de un ácido prótico favorece la apertura e isomerización del epóxido hacia el compuesto **3** en mayor medida que al usar un ácido de Lewis, según lo mostrado en los monitoreos por CCF realizados a las reacciones. En la Tabla 3 se muestran las variaciones ensayadas y sus rendimientos.

⁵¹ Wang, Z.; Cui, Y.; Xu, Z.; Qu, J. *J. Org. Chem.* **73**, 2270-2274 (2008).

⁵² Karamé, I.; Tommasino, L.; Lemarie, M. *Tetrahedron Letters* **44**, 7687-7689 (2003).

⁵³ Olah, G. A.; Fung, A. P.; Meider, D. *Synthesis* 280 (1981).

Tabla 3. Condiciones ensayadas para la obtención del compuesto 3.

Ensayo	Oxidante	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	p-TSA	3	74
2	Bi(NO ₃) ₃	2	<10
3	InCl ₃	1.5	26

La apertura del éter cíclico en medio ácido origina dos isómeros correspondientes a un compuesto carbonílico 4 por migración 1,2 de hidruro (Transposición de Meinwald) así como el alcohol alílico. El rendimiento del compuesto carbonílico 4 es muy bajo (< 25%) y el alcohol alílico se comporta como un líquido muy polar, por lo que es necesario modificar las proporciones de los componentes de la fase móvil en la purificación. En la Figura 8 se presenta el comparativo de los espectros de ¹H RMN de los compuestos 2 y 3, en los cuales se pueden apreciar cambios significativos para la elucidación del producto.

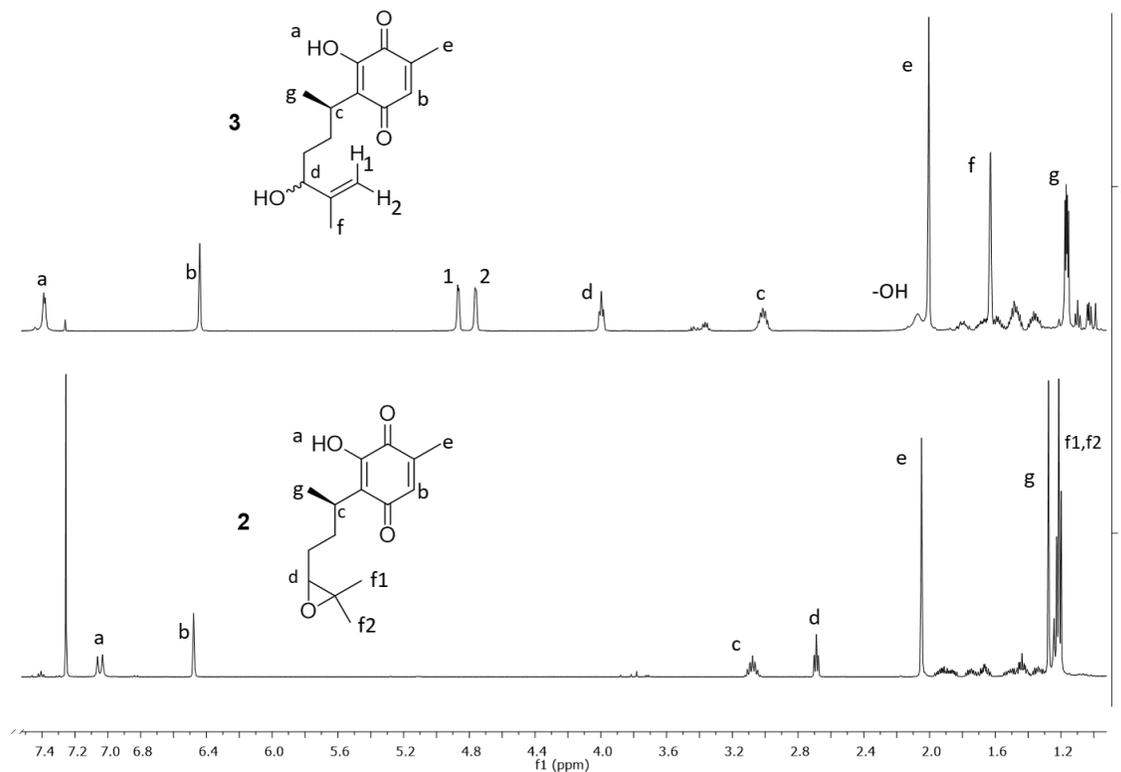


Figura 10. Comparativo de espectros de ¹H RMN de los compuestos 2 y 3 (400 MHz, CDCl₃).

Puede observarse en la Figura 8 que el compuesto **3** presenta un sistema de hidrógenos vinílicos 1 y 2 (4.8 y 4.7 ppm, respectivamente), así como un desplazamiento de la señal correspondiente al metino base de alcohol a campo bajo (3.95 ppm), dato significativo, ya que la señal asignada al metino base del éter cíclico presenta un desplazamiento a 2.7 ppm. Se aprecia a su vez un desplazamiento a campo bajo en la señal asignada al hidroxilo sustituyente del anillo quinónico.

Transposición de Meinwald, compuesto **4**

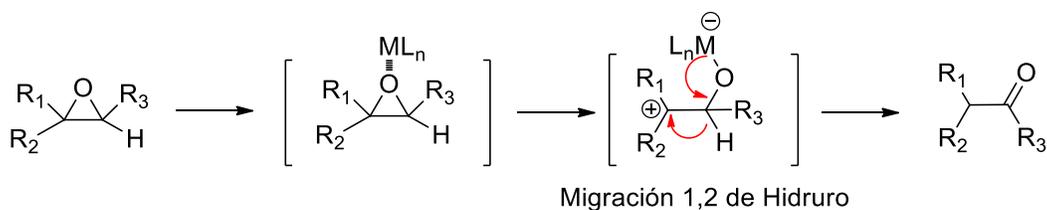
Dado que, para rutas de síntesis alternas, se puede emplear el derivado carbonílico **4**, se optó por obtener una cantidad de éste a través de una isomerización del óxido de perezona **2**. Las cetonas son bloques sintéticos muy funcionales, pues permiten la generación de esqueletos de carbono a través de ataques nucleofílicos, además de aumentar la acidez de los hidrógenos localizados en posición α respecto a dicho grupo funcional.

La reacción por la que se optó fue una isomería por migración de hidruro de tipo 1,2 promovida por un ácido de Lewis. Dicha reacción ha sido estudiada previamente y se han empleado distintas modificaciones a fin de generar condiciones más sencillas y ambientalmente amigables.⁵⁴

Solamente se ensayó un cuadro de condiciones de reacción, basado en lo reportado por Ranu y colaboradores, en las cuales se emplea InCl_3 como el ácido de Lewis,⁵⁵ proponiendo el siguiente mecanismo: (Esquema 6).

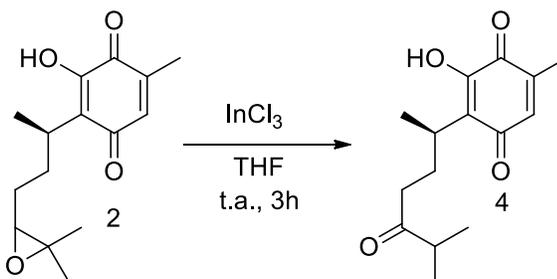
⁵⁴ Meinwald, J.; Labana, S. S. and Chadha, M. S., *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 582 (1963).

⁵⁵ Ranu, B.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **63**, 8212-8216 (1998).



Esquema 6. Mecanismo de la Transposición de Meinwald.

Por lo tanto, para la transposición se emplearon las siguientes condiciones de reacción:



En las cuales sólo se varió el número de equivalentes del ácido de InCl_3 .

Tabla 4. Cantidad de equivalentes de InCl_3 ensayados para obtención del compuesto 4.

Ensayo	InCl_3 (eq.)	Rendimiento (%)
1	1.5	38
2	3	62

Debido a que la hidroxiquinona tiene la capacidad de quelatar iones metálicos presentes en solución, fue necesario emplear un exceso de InCl_3 para favorecer el avance de la reacción, como puede ser observado en los resultados resumidos de la Tabla 4. Se puede apreciar en la Figura 11 un comparativo de los espectros de ^1H RMN de los compuestos **2** y **4**.

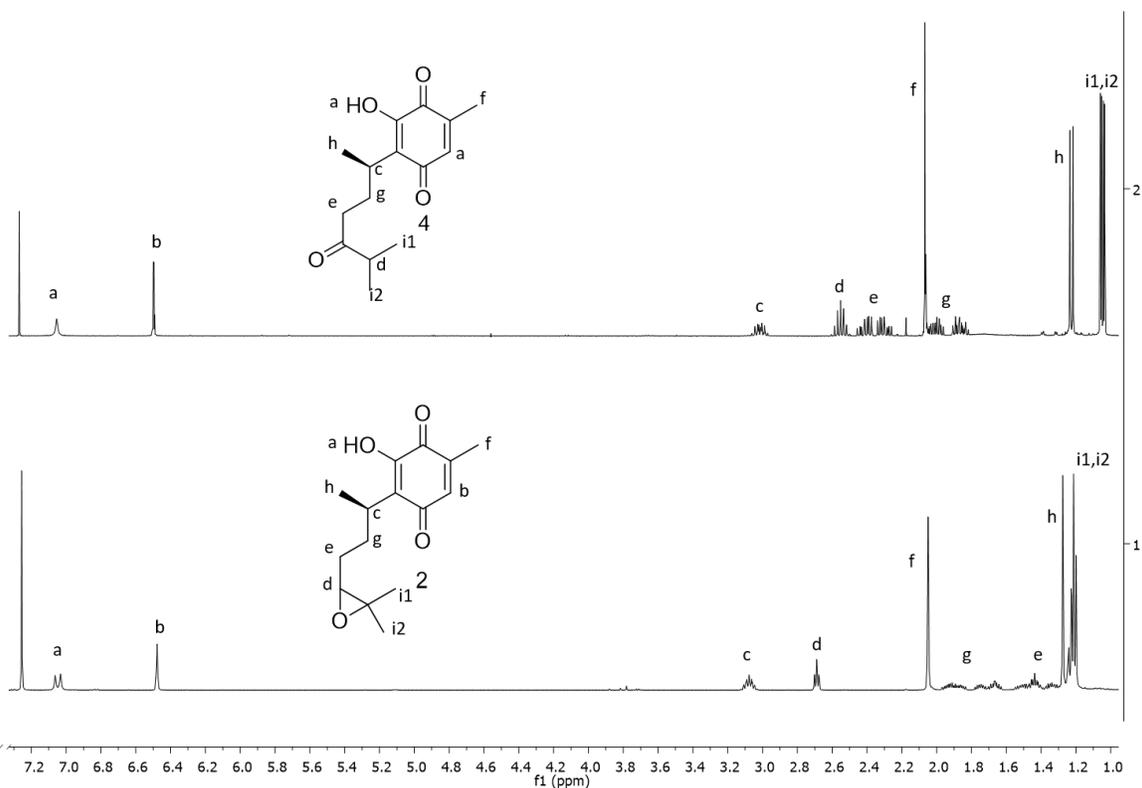


Figura 11. Comparativo de espectros de ^1H RMN de los compuestos **2** y **4** (400 MHz, CDCl_3).

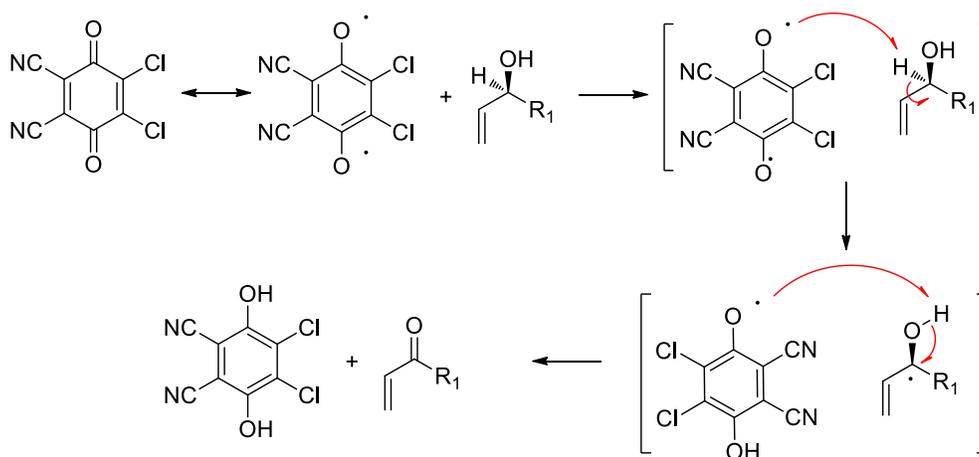
Se puede observar en la Figura 11 que hay una conservación relativa de las señales entre ambos espectros, sin embargo, es notoria la desaparición de la diferenciación diastereomérica en el compuesto **4** con respecto al compuesto **2**, así como la aparición de la señal asignada como **d** en el espectro del compuesto **4** que corresponde a un isopropilo típico por su multiplicidad (heptuplete, 2.6 ppm) mientras que en el espectro del compuesto **2** sólo se observa el triplete correspondiente al hidrógeno metínico base del epóxido (2.7 ppm). Se pueden apreciar también cambios en el desplazamiento químico de los hidrógenos metilénicos asignados como **e**, de 1.5-1.2 ppm a 2.5-2.3 ppm, ya que el entorno químico ha variado, pues se generó un sistema con carácter fuertemente electronegativo en el compuesto **4**. Otro dato remarcable es el desplazamiento de los metilos asignados como **i** que originalmente se encontraban en 1.2 ppm a 1.05 ppm debido a que en el compuesto **2** eran soportados en un carbono cuaternario con geometría de enlace muy tensa y en el compuesto **4** son soportados como un isopropilo, con geometrías de enlace más flexible.

Oxidación del alcohol alílico, compuesto 5

Uno de los bloques sintéticos que presentan mayor relevancia en la química orgánica es el de compuestos carbonílicos α , β -insaturados, ya que estos sistemas permiten la formación de enlaces tipo C-C de una manera muy sencilla debido a la diferencia de densidades electrónicas que se genera en los enlaces conjugados que contiene dicho grupo funcional.

Para fines de la estrategia sintética empleada, es de gran importancia generar la oxidación del compuesto **3** para la obtención del compuesto **5**, ya que esto permite la expansión del esqueleto de carbono, enfocado a la obtención del macrociclo propuesto.

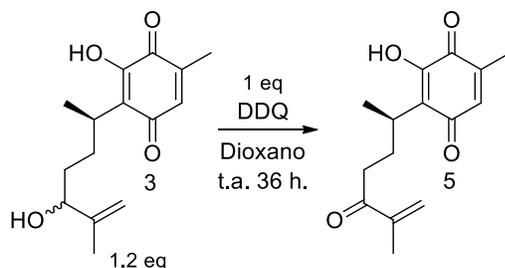
Uno de los agentes oxidantes comúnmente empleados para deshidrogenación de compuestos es la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), compuesto que ha sido requerido para oxidación de alcoholes y éteres alílicos en compuestos carbonílicos α , β -insaturados por medio del siguiente mecanismo propuesto.⁵⁶ (Esquema 7)



Esquema 7. Mecanismo de oxidación empleando DDQ.

⁵⁶ Zhang, Y.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 4242-4243 (2006).

Sólo se empleó un cuadro de condiciones de reacción, ya que el proceso de oxidación fue bastante noble y no requirió de optimizaciones posteriores.



De manera instantánea se pudo apreciar un cambio de coloración en la mezcla de reacción lo cual resulta un buen indicativo de avance de reacción pues diversos estudios sugieren que dicho cambio es debido a la generación de transientes, es decir, los radicales que llevan a cabo el proceso de oxidación.⁵⁷ Dicho proceso no es lo suficientemente descontrolado ya que se empleó una dilución elevada, en la Figura 12 se muestra un comparativo de los espectros de ¹H RMN de los compuestos **3** y **5**.

⁵⁷ Rey, V.; Soria, S.; Argüello, J.; Peñeñory, A. *Tetrahedron Letters* **50**, 4720-4723 (2009).

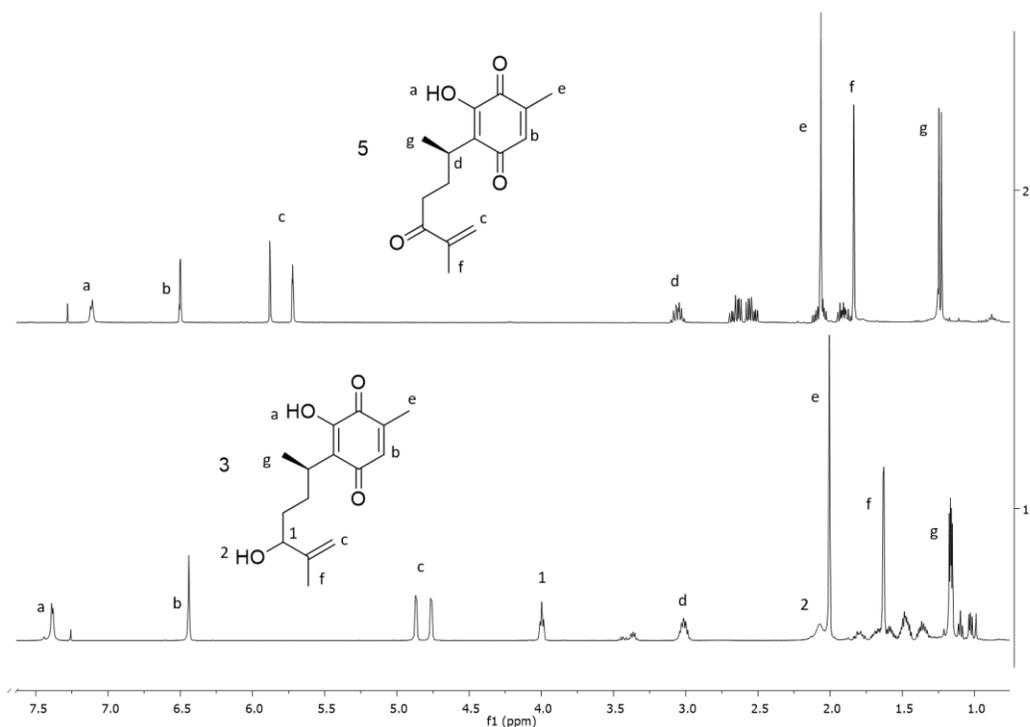
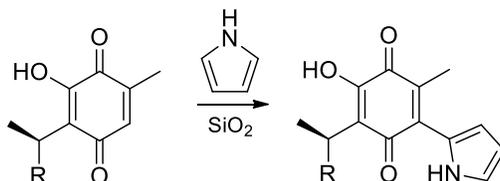


Figura 12. Comparativo de espectros de ^1H RMN de los compuestos **3** y **5** (400 MHz, CDCl_3).

Se puede observar en la Figura 12 que hay una conservación relativa de las señales entre ambos espectros, sin embargo, se aprecia claramente la desaparición de las señales etiquetadas como **1** y **2** en el espectro del compuesto **3**, correspondientes a los hidrógenos base de alcohol y del hidroxilo, respectivamente, ya que la pérdida de éstos origina el nuevo grupo funcional, el carbonilo α,β -insaturado, la elucidación de dicho grupo funcional se torna más contundente gracias al cambio de desplazamiento químico observado para hidrógenos vecinos y del propio sistema, como son el sistema vinílico del metileno **c** (de 4.8 ppm a 5.8 ppm), así como el desplazamiento hacia campo bajo de la señal asignada para el metilo **f** (de 1.6 a 1.8 ppm), presente en el nuevo sistema generado, estos desplazamientos son generados por el efecto electroatractor ejercido por el carbonilo.

Adición de pirrol al anillo quinónico

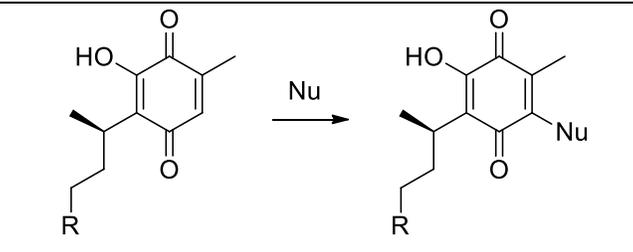
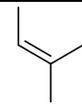
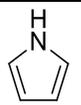
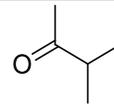
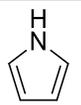
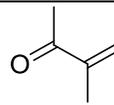
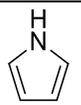
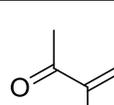
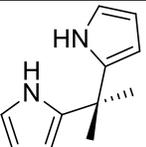


La adición oxidativa del pirrol al anillo de la quinona ya ha sido reportada por nuestro grupo de investigación, empleando un método de formación de enlace carbono-carbono de una manera económica en muchos aspectos, ya que se emplea como soporte el mismo gel de sílice empleado para la purificación, además de ser una reacción a temperatura ambiente y con escaso uso de disolventes.^{9,49}

El proceso de adición en los que se involucra una quinona presentan rendimientos pobres generalmente, la estrategia que es comúnmente empleada es la reducción hacia la hidroquinona y posteriormente realizar acilaciones y alquilaciones de Friedel-Crafts, sin embargo, al momento de reoxidar los compuestos generados, se alcanza un equilibrio electroquímico entre las especies quinona e hidroquinona, que merman los rendimientos irremediablemente.

El cuadro de reacciones empleadas sólo cuenta con la variación de los grupos funcionales en la cadena lateral del compuesto **1** y en un caso el dipirrometano como nucleófilo. Dichas condiciones son considerablemente suaves e insuficientes para modificar estructuralmente los demás grupos funcionales contenidos en la perezona, así como los derivados generados previamente. (Tabla 5)

Tabla 5. Adición de nucleófilos al anillo quinónico

			
Compuesto	R	Nucleófilo	Rendimiento
6			48
7			63
8			59
9			76

El llevar a cabo tales reacciones, fue posible observar que el pirrol no es lo suficientemente nucleofílico para reaccionar con la quinona, sin embargo al ser activado el doble enlace quinónico, por efecto de los silicatos, se obtienen rendimientos de aceptables a buenos. Por su parte, el dipirrometano fue adicionado con una eficacia mayor a su precursor debido a que la nucleofilia del heterociclo aumenta (y por tanto su reactividad) al presentar un inductor electrónico como sustituyente en las posiciones alfa al heteroátomo (2, 5), lo cual puede apreciarse en los resultados obtenidos, donde el rendimiento es claramente superior al reportado por el anillo de pirrol sin sustituyentes.

Al observar los espectros de RMN se puede apreciar que el grupo amino del sistema pirrólico establece un puente de hidrógeno con uno de los oxígenos carbonílicos de la quinona, que condiciona planaridad en las moléculas generadas y aunado a la extensión de conjugación de los dobles enlaces presentes, ocasionan

un cambio de coloración muy notorio entre las materias primas y sus productos, de amarillos-naranjas a morados-azules respectivamente. A continuación se muestran los espectros de ^1H RMN de los compuestos **6**, **7**, **8** y **9**.

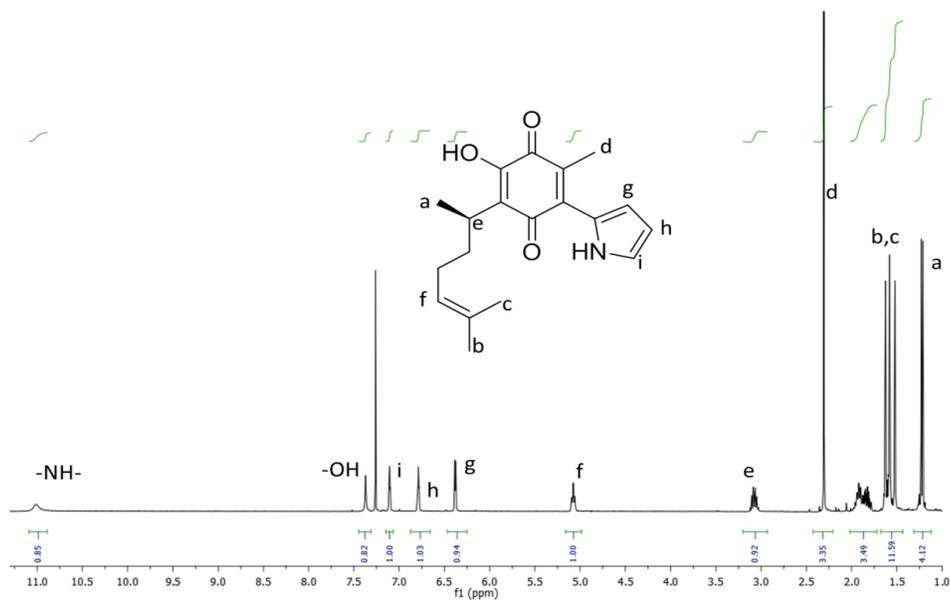


Figura 13. Espectro de ^1H RMN del compuesto **6** (400 MHz, CDCl_3).

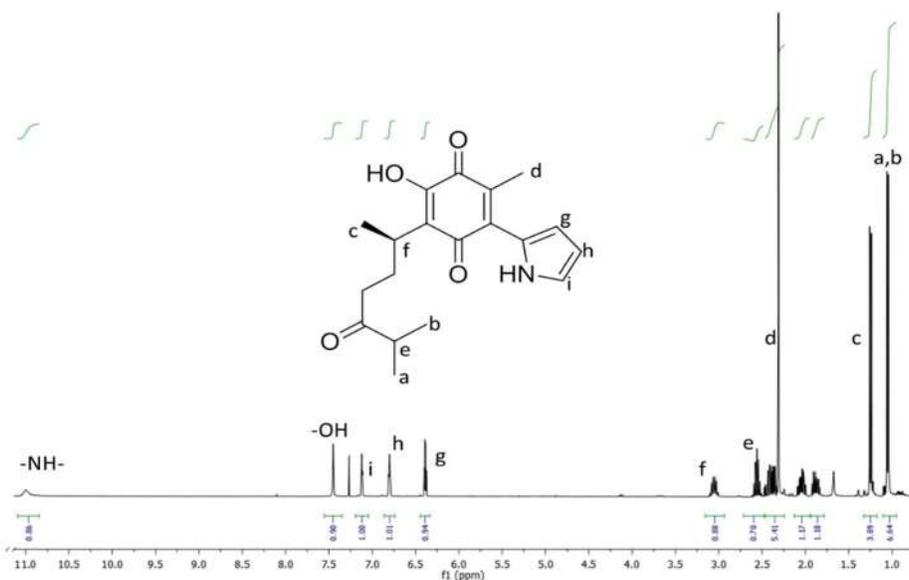


Figura 14. Espectro de ^1H RMN del compuesto **7** (400 MHz, CDCl_3).

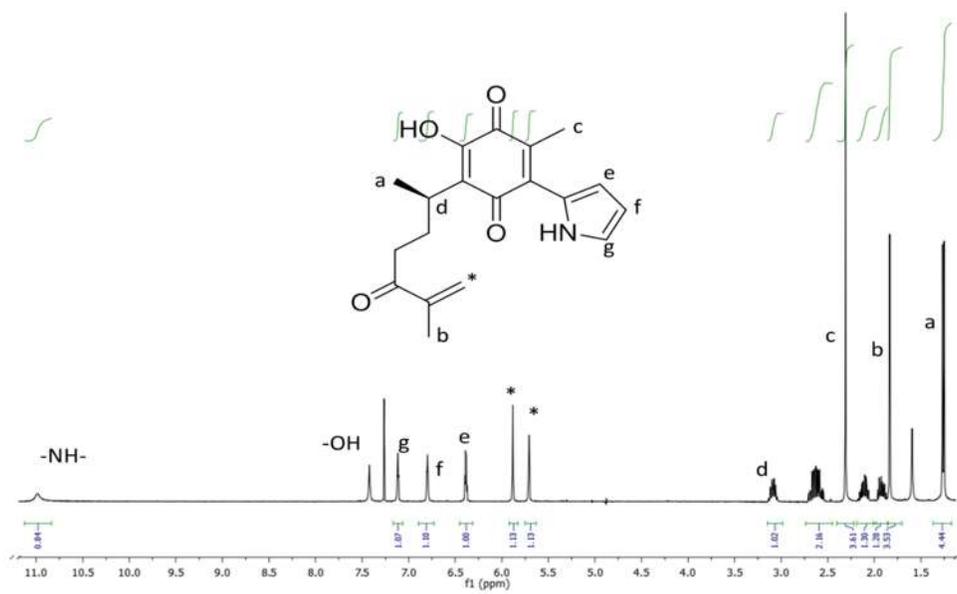


Figura 15. Espectro de ^1H RMN del compuesto 8 (400 MHz, CDCl_3).

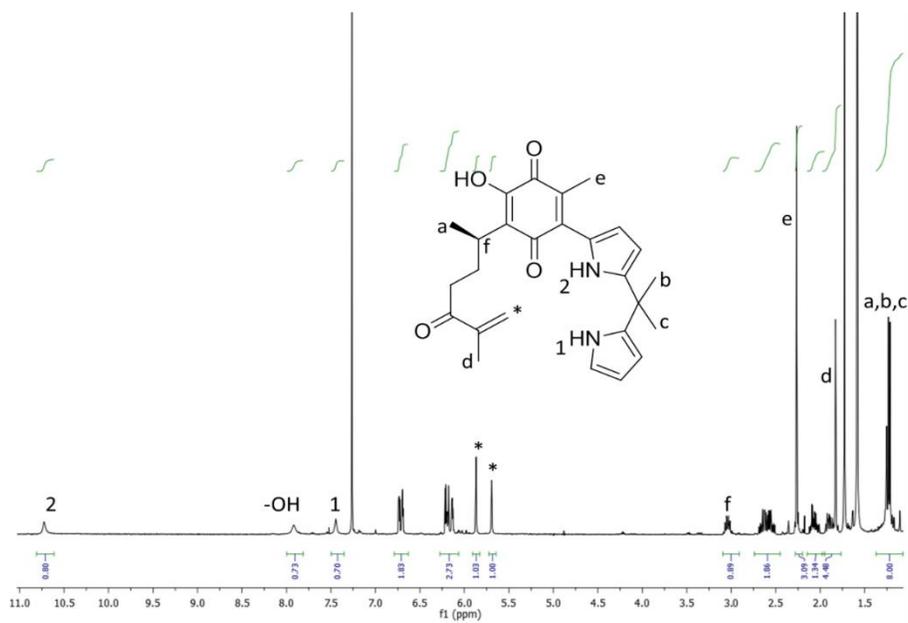
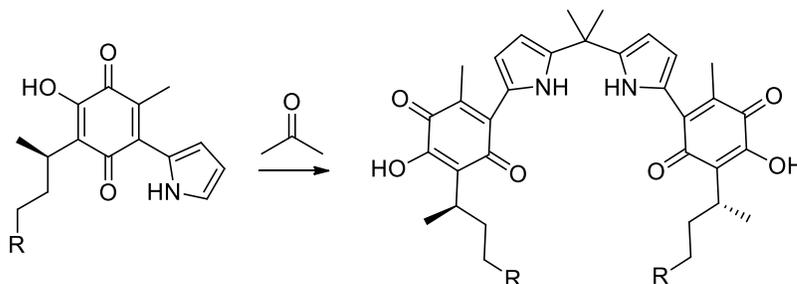


Figura 16. Espectro de ^1H RMN del compuesto 9 (400 MHz, CDCl_3).

Condensación de dipirrometanos

Debido a que el compuesto **7**, que ya había sido reportado por nuestro grupo de investigación,⁹ presentó capacidad de reconocimiento molecular muy interesante, ya que emitía cambios de coloración específicos al ser enfrentado a distintas sales en solución acuosa, se planteó la dimerización de dicho compuesto, anticipando dos posibles escenarios: entorpecimiento en el reconocimiento molecular demostrado por el precursor debido a la competencia que podrían presentar las subunidades de la entidad para interactuar con el ion fluoruro o el favorecimiento de dicho reconocimiento por la disminución de la entalpía de interacción.



Pese a que se contaba con el procedimiento estandarizado para incorporar pirrol a quinona, hemos apreciado que no se obtienen estructuras diméricas ni con un pirrol ni tratándose de dipirrometanos. La causa más probable es que al llevarse a cabo en fase sólida, el SiO₂ reconoce a la quinona “anclándola” y por lo tanto se complica el encuentro con una segunda molécula de quinona dificultando la dimerización. Por lo anterior, se pensó entonces en la alternativa más obvia que sería dimerizar el pirrol mediante la conocida estrategia de síntesis de dipirrometanos. Así, se ensayó la reproducción de diversas condiciones de reacción, accesibles en el laboratorio, para la condensación del *meso*-dimetildipirrometano, con el fin de poder extrapolar dicho proceso a nuestro sistema pirrolil-quinónico.

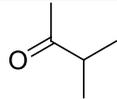
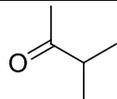
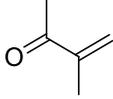
Por otra parte, los compuestos obtenidos serían de utilidad sintética para obtener el compuesto 9 en altos rendimientos. La reacción se llevó a cabo con pirrol y acetona. (Tabla 6)

Tabla 6. Condensación de acetona para la formación del meso-dimetildipirrometano.

Ensayo	Catalizador	Disolvente	Tiempo	Rendimiento (%)
1	I ₂	--	2 min	--
2	I ₂	DCM	30 min	30
3	Bi(NO ₃) ₃	H ₂ O	3 h	43
4	HCl	H ₂ O	6 h	57
5	HCl	H ₂ O	16 h	76
6	HCl	H ₂ O	18 h	62
7	HCl	H ₂ O	24 h	48

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 7. Condensación de dipirrometanos a partir de pirrolil-perezona.

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

El cuadro empleado nos permitió observar que mientras que en el caso del ácido clorhídrico aún se pudo recuperar materia prima, al emplearse el ácido metansulfónico se presentó una gama amplia de subproductos, los cuales pudieron ser observados por CCF, además de polimerización, mermando aún más 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 **10** permitió la caracterización espectroscópica además de permitir la evaluación de su comportamiento supramolecular.

La elucidación de la molécula por ¹H RMN resultó un poco más sencilla respecto a su precursor, ya que permanece el patrón de señales, con la ausencia del hidrógeno alfa del pirrol, el cual fue sustituido en la reacción de condensación.

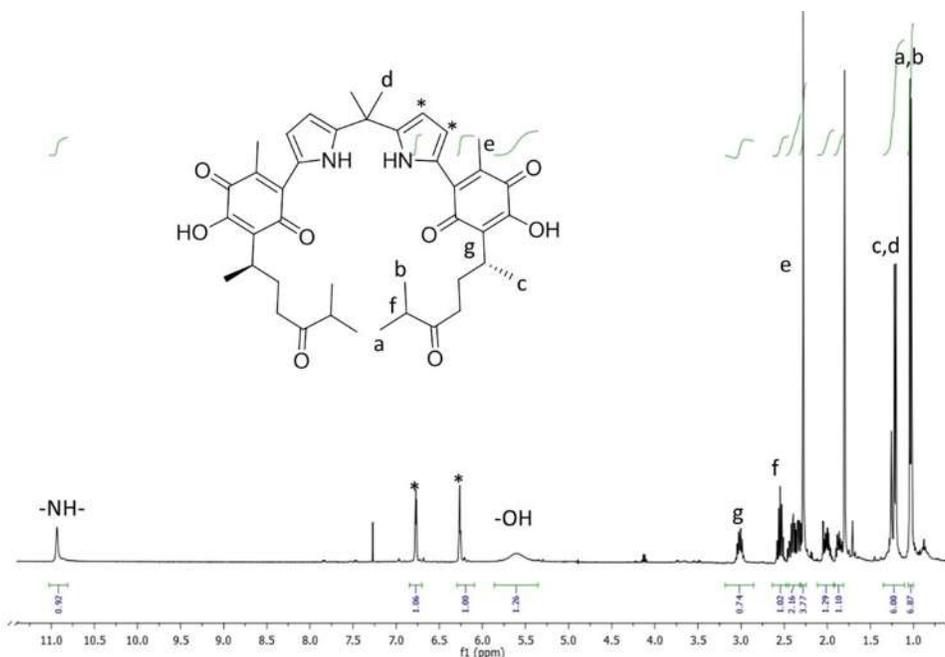
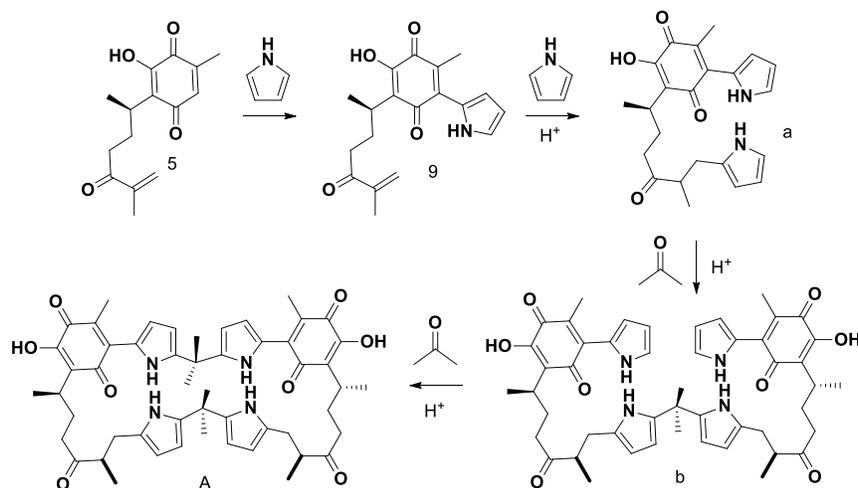


Figura 17. Espectro de ^1H RMN del compuesto **10** (400 MHz, CDCl_3).

Aunque la estrategia de dimerización resultó ser bastante amable, la obtención del dímero de la pirrolil-perezona **8** no procedió pues aparentemente el compuesto presenta una serie de interacciones con los silicatos al momento de su purificación, generando un anclaje y, por consecuencia la pérdida del compuesto.

Debido a ello se replanteó la estrategia sintética, donde el primer puente sería generado por condensación de dipirrometanos a partir de un aducto de Michael, como se puede apreciar en el Esquema 8, ya que al presentar los anillos pirrólicos en los extremos, se esperan compuestos liposolubles y de relativa facilidad de purificación.



Esquema 8. Estrategia sintética modificada para la obtención del macrociclo A.

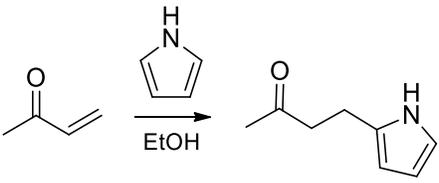
Adición de Michael

La adición de tipo 1,4 a compuestos carbonílicos con dobles enlaces conjugados es una estrategia sintética ampliamente usada para la obtención de esqueletos de carbono, a través del doble enlace activado mediante ataque por nucleófilos.⁵⁸

Como estrategia de economía de reactivos, sobre todo cuando se trata de un producto natural como la perezona o sus derivados del que se tiene poco material, es conveniente primeramente llevar a cabo la reacción con materias primas más sencillas como fue el caso de la dimerización explicada en el apartado anterior. Para la adición de tipo Michael, la reacción fue optimizada a partir de 3-buten-2-ona y pirrol, que para fines prácticos representa una similitud estructural. Así, en una hora de reacción, usando *p*-TSA como catalizador se obtuvo un rendimiento de 72 %. (Tabla 8)

⁵⁸ Wang, Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, Wiley, N.J. (2010) Chapter 432.

Tabla 8. Condiciones de reacción empleadas para la adición de Michael

				
Ensayo	Temperatura (°C)	Ácido	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	t.a.	<i>p</i> -TSA	3	37
2	0	<i>p</i> -TSA	1	72

Como puede observarse en la Figura 16, se aprecia un sistema ABX definido para pirrol monosustituido a 6.25 ppm, así como un sistema tipo A₂B correspondiente a los metilenos α y β en relación al carbonilo (2.8 ppm), además del metilo vecino a carbonilo a 2.2 ppm.

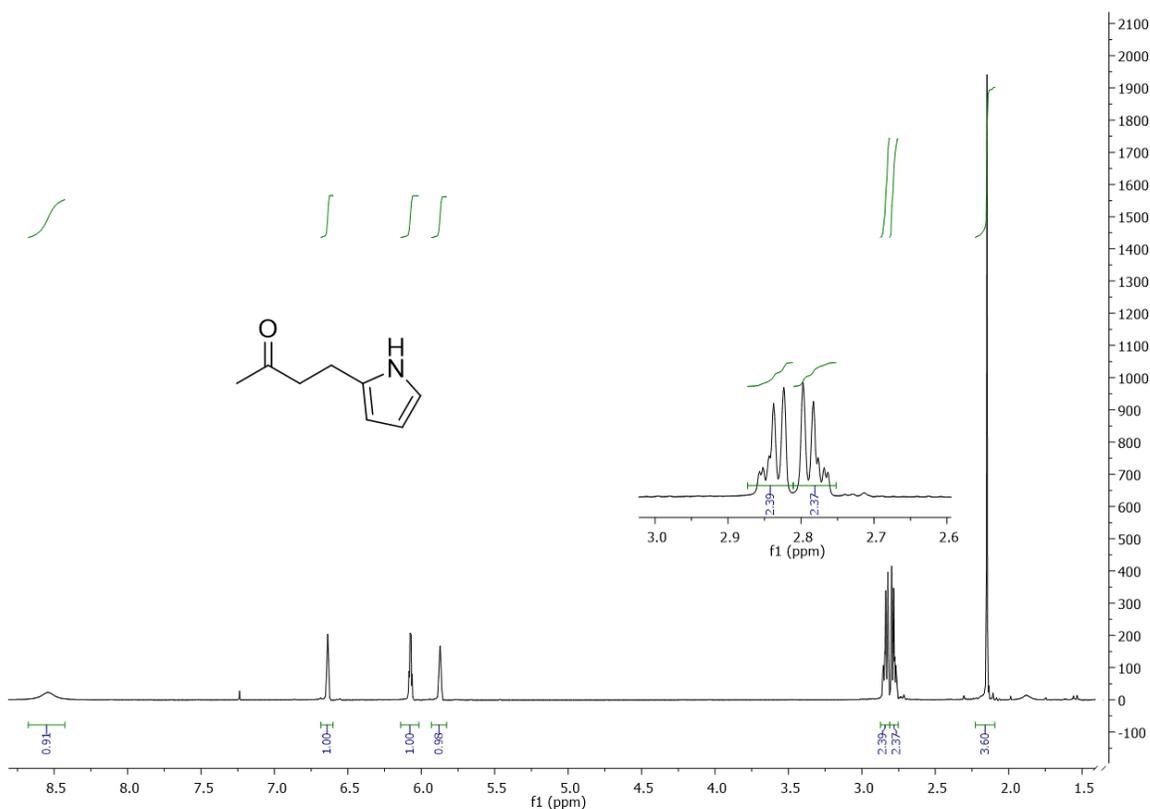


Figura 18. Espectro de ¹H RMN del aducto de Michael (400 MHz, CDCl₃).

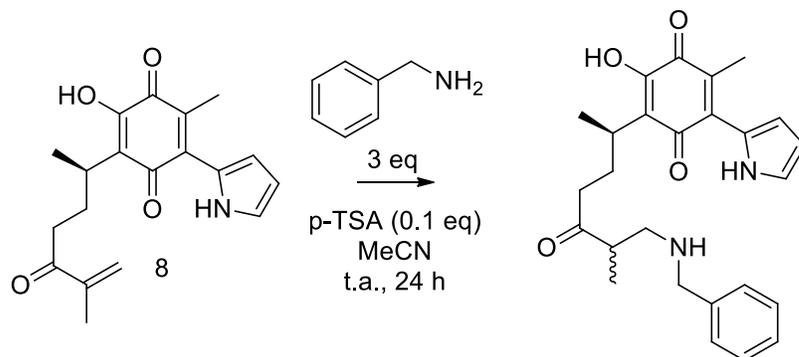
Se elaboró un cuadro de reacciones de adición de Michael empleando la pirrolil-perezona **8** como el aceptor de Michael, pirrol y dipirrometano como donadores de Michael y distintos ácidos como promotores de reacción en distintos medios. (Tabla 8)

Tabla 9. Condiciones ensayadas para adición de Michael al compuesto 8.

Ensayo	Nucleófilo	Ácido	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1		p-TSA	EtOH	0	3	--
2		p-TSA	EtOH	t.a.	18	--
3		p-TSA	DCM	0	6	--
4		Bi(NO ₃) ₃	EtOH	60	6	--
5		Bi(NO ₃) ₃	DCM/H ₂ O	40	48	--
6		p-TSA	EtOH	0	6	--
7		p-TSA	DCM	0	6	--
8		Bi(NO ₃) ₃	MeOH	0	36	--
9		Bi(NO ₃) ₃	DCM/H ₂ O	t.a.	72	--

En el transcurso de las reacciones con $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ se observaron cambios de coloración muy notorios (de morado a verde), sin embargo, al monitorear el avance de reacción sólo se observaban los reactivos. El cambio de coloración apreciado es referido a la interacción entre el metal y la hidroxiquinona, generando una especie de quelato, modificando la conjugación en el sistema.⁹

En cierta medida, resultado inesperado que la reacción no procediera pues esta se encuentra descrita en chalconas y con buenos rendimientos, lo cual motivó a explorar la reacción con un nucleófilo más activo y para ello se eligió una amina primaria de tipo bencílico, la bencilamina, la cual es empleada comúnmente para dichos fines.^{59, 60} Fue así que se realizó la reacción empleando p-TSA como promotor de la reacción, tal como fue reportado por Wabnitz y colaboradores.⁶¹



Sin embargo no se obtuvo producto de reacción alguno. Los resultados obtenidos en esta serie de reacciones nos permiten relacionar los estudios teóricos realizados con anterioridad, en los cuales se analiza la estabilización del alqueno de la cadena lateral de la perezona por el momento cuadrupolar presente en la hidroxiquinona, fenómeno llamado “ π -stacking”⁶² y que es contundentemente respaldado por el proceso de cicloadición de este compuesto para la generación de α y β pipitroles.^{63, 64} Esta interacción estabilizante del doble enlace tiene un alcance importante, probablemente más de lo previsto, en la reactividad frente a nucleófilos

⁵⁹ Peeters, A.; Ameloot, R.; De Vos, D. *Green Chem.* **15**, 1550-1557 (2013).

⁶⁰ Bihel, F.; Faure, R.; Kraus, J. *Org. Biomol. Chem.* **1**, 800-802 (2003).

⁶¹ Wabnitz, T.; Spencer, J. *Organic Letters*, **5** (12), 2141-2144 (2003).

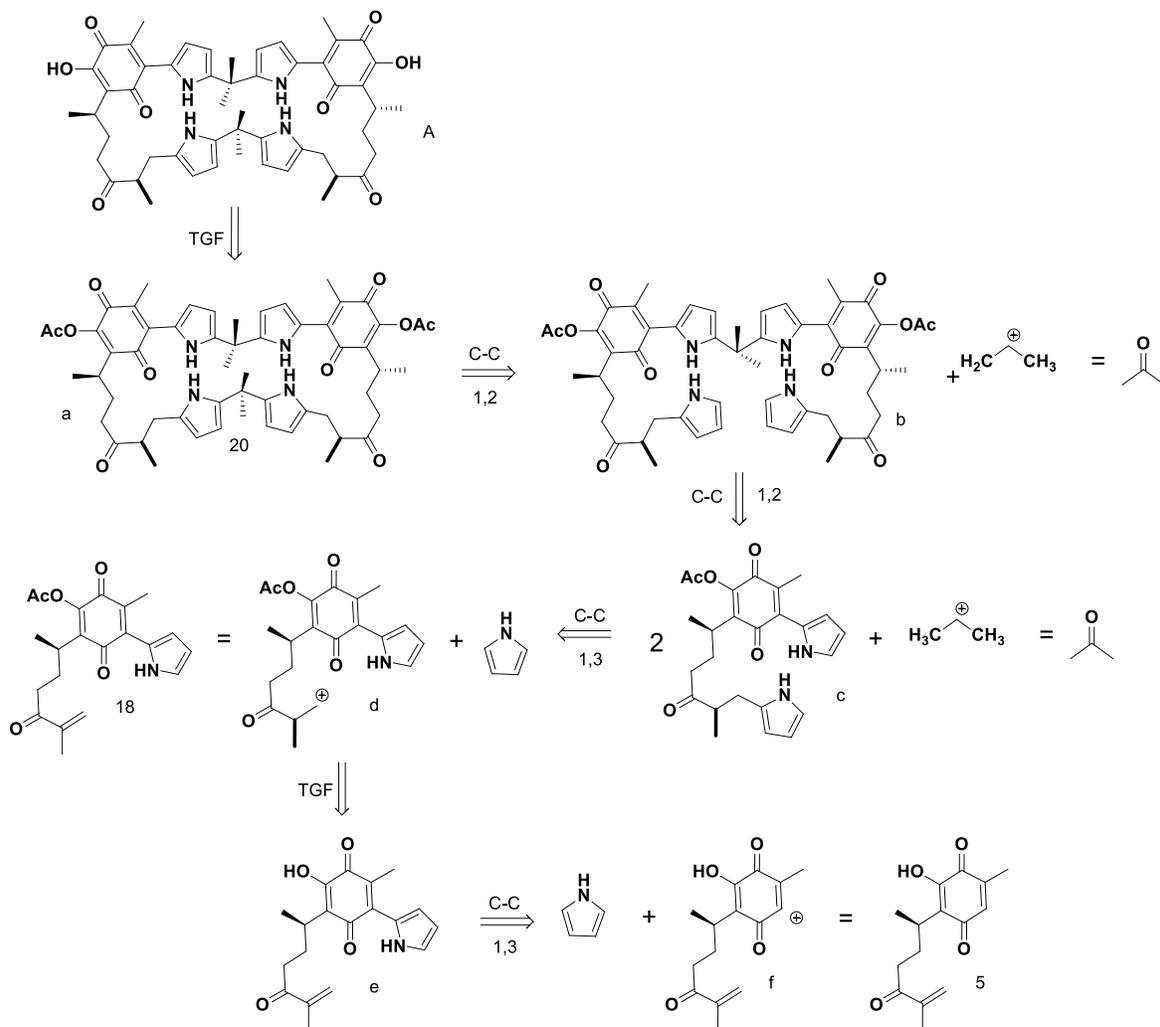
⁶² Martínez, C.; Iverson, B. *Chem. Sci.* **3**, 2191-2201 (2012).

⁶³ Frontana, C.; Gonzalez, I. *J. Mex. Chem. Soc.* **52** (1), 11-18 (2008).

⁶⁴ Roura, G.; Quiróz, B.; Aguilar, M.; Frontana, C.; Solano, A.; González, I.; Bautista, J.; Jiménez, J.; Cuevas, G. *J. Org. Chem.* **72**, 1883-1894 (2007).

por lo que la adición de pirrol al alqueno activado requeriría entonces una estrategia más allá de, solamente, una adición de tipo Michael.

Fue entonces que se visualizó como la estrategia más viable, la modificación del flujo electrónico de la hidroxiquinona, ya que el alargamiento de la cadena lateral, como otra opción, ha presentado complicaciones debido a la estabilidad que proporciona el anclaje π - π presente en este tipo de compuestos. (Esquema 8)



Esquema 9. Análisis retrosintético para la obtención del macrociclo A empleando protección de grupos funcionales.

Puede apreciarse que los pasos en la estrategia sintética a seguir son básicamente transformaciones con la finalidad de aportar un flujo electrónico distinto al anillo quinónico de la perezona, considerando que un grupo acilo presentará un efecto inductivo $-I$, a diferencia de un alcohol que no solo aporta inducción $+I$ sino

que además contribuye con sus electrones mediante efectos resonantes, “liberando” al doble enlace de la interacción p-p dejándolo susceptible a reaccionar. El primer ensayo de reacción se realizó con la pirrolil-perezona **6**, empleando el cloruro de 1-carboniladamantano, bajo condiciones típicas de esterificación. La decisión de incorporar adamantilo fue sustentada en que no únicamente se afectaría la demanda electrónica en la quinona, sino también la conformación de la cadena lateral por interacción estérica con la misma.

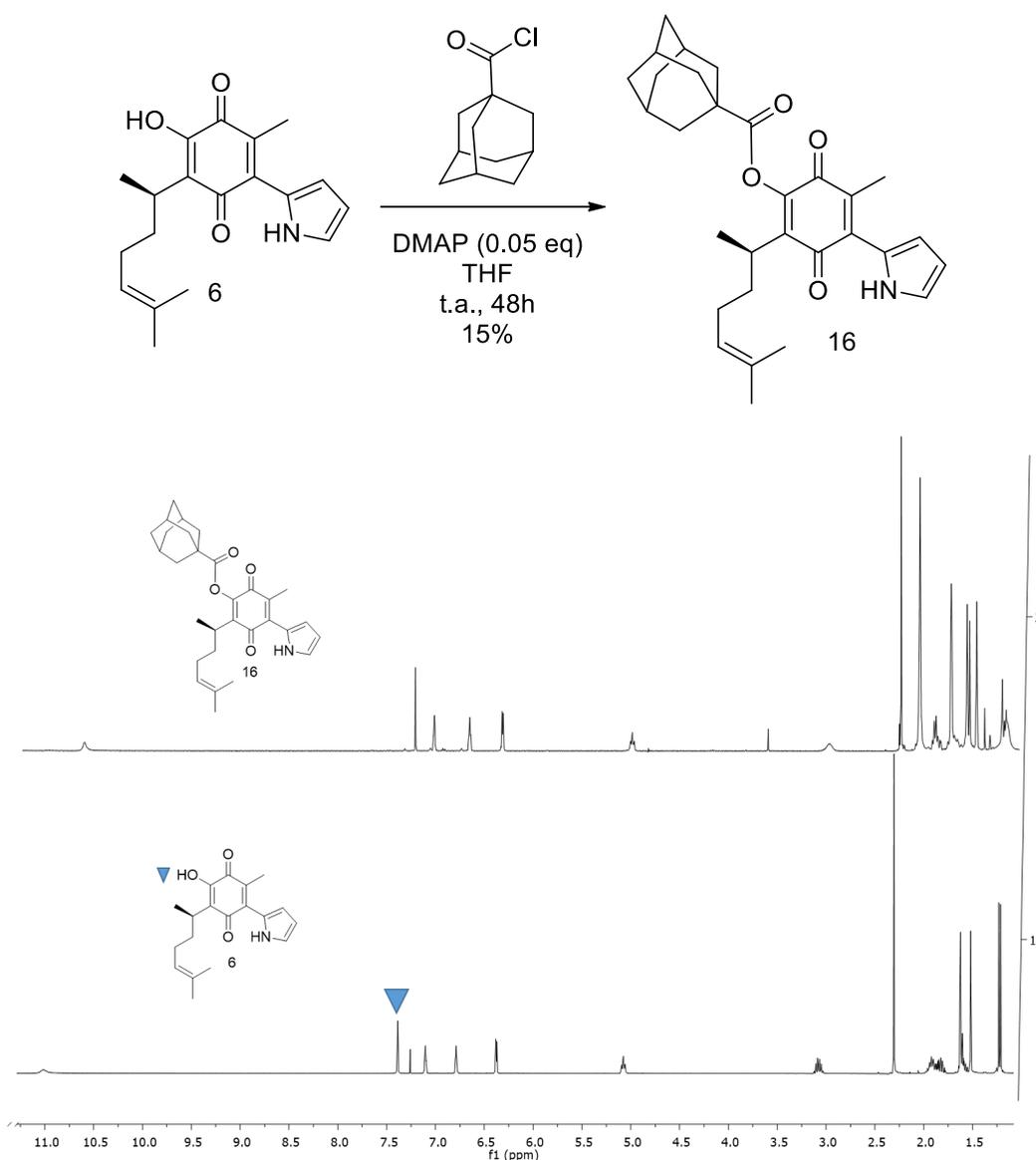
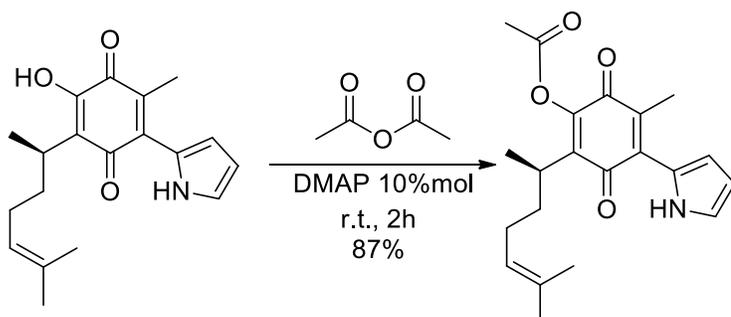


Figura 19. Comparativo de espectros de ¹H RMN de los compuestos **6** y **16** (400 MHz, CDCl₃).

Se puede observar en la Figura 17 la desaparición del hidrógeno correspondiente al hidroxilo en el compuesto **16** (7.4 ppm) además de la aparición de señales de hidrógenos vecinos a carbonilo así como las señales correspondientes al adamantilo. Es relevante que el hidrógeno del -NH- pirrólico sufre un desplazamiento de 0.5 ppm hacia campo alto, así como el ensanchamiento de la señal del metino del centro quiral. Lo que permite inferir que se ha modificado la conformación y por consecuencia se esperaría que también la reactividad del compuesto.

Desafortunadamente, la esterificación resultó lenta, con bajo rendimiento y costosa por lo que no se proyectó como viable para la estrategia sintética, optando por acetilar, con anhídrido acético, obteniendo el ester sin mayores complicaciones y buenos rendimientos.



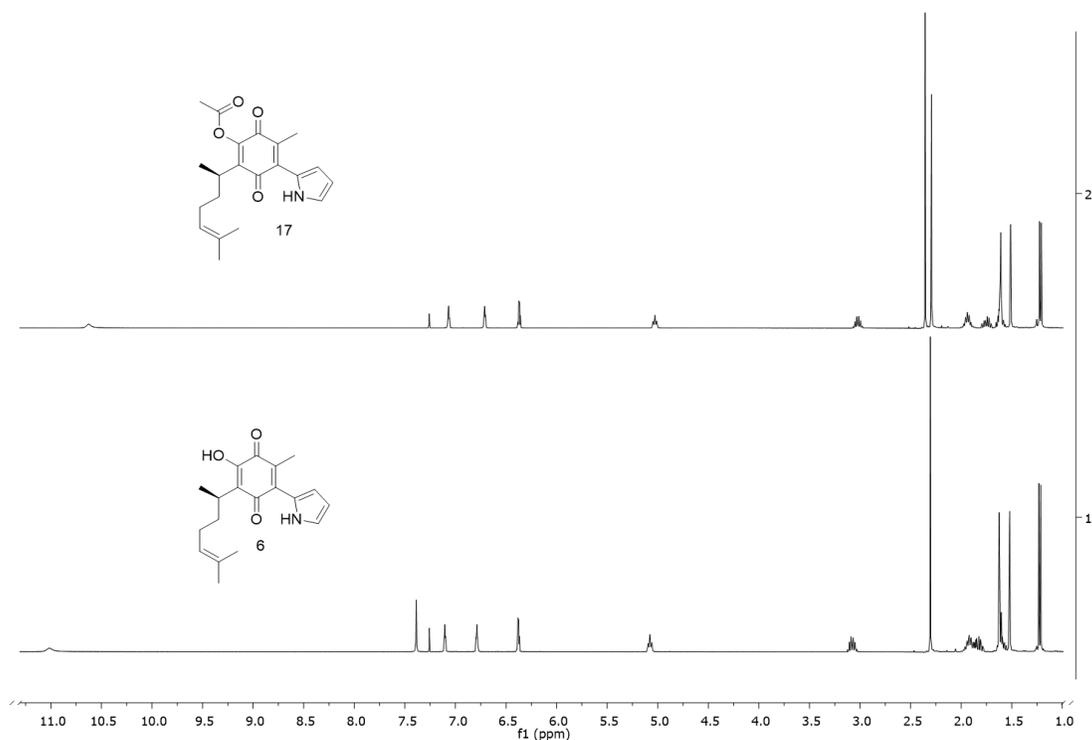
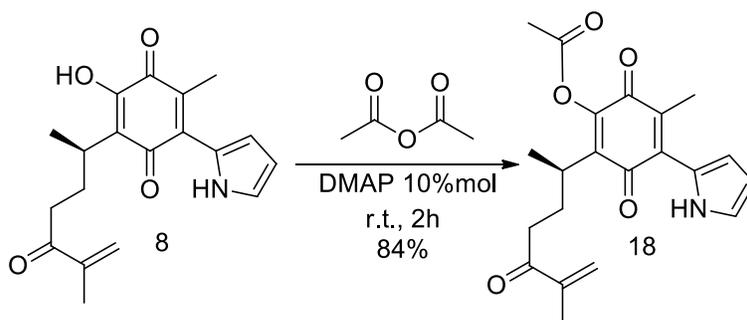


Figura 20. Comparativo de espectros de ^1H RMN de los compuestos **6** y **17** (400 MHz, CDCl_3).

Puede apreciarse en el comparativo de espectros de la Figura 18 que no hay cambios significativos entre los compuestos **6** y **17**, sin embargo, se observa un desplazamiento similar del hidrógeno -NH- respecto al ester del compuesto **16**, lo que nos permite inferir que, si bien, el acetilo no genera un impedimento estérico significativo, induce el mismo cambio en el flujo electrónico del sistema pirrolil-perezona

La misma reacción de esterificación y bajo las mismas condiciones de reacción se llevó a cabo la acilación del compuesto **8**.



En el espectro de ^1H RMN se puede observar la desaparición de la señal del hidroxilo, que generalmente se aprecia en 7.4 ppm, además de una nueva señal en 2.3 ppm, típica del metilo de un grupo acetilo, lo que confirma la formación del compuesto deseado. (Figura 19)

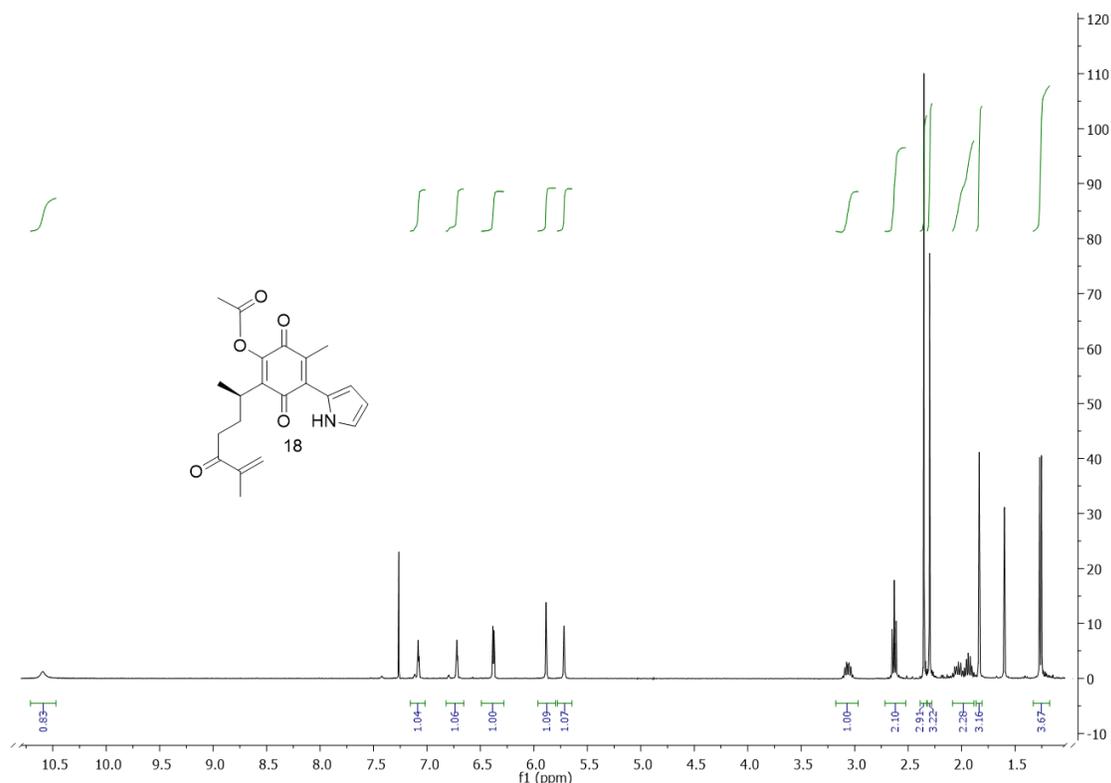
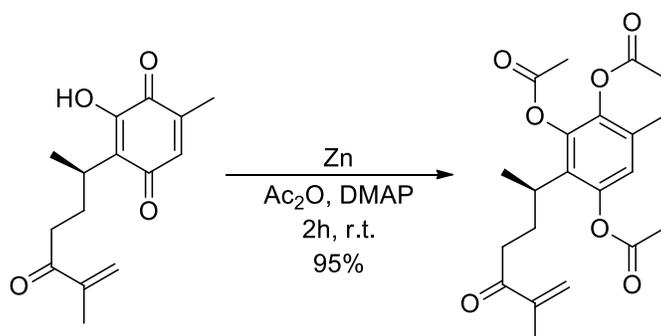


Figura 21. Espectro de ^1H RMN del compuesto **18** (400 MHz, CDCl_3).

Una vez obtenido el compuesto **18**, se procedió a experimentar las condiciones de adición de Michael ensayadas, sin éxito, en los derivados de la quinona hidroxilada. Infortunadamente para los fines de este trabajo, la baja reactividad del doble enlace frente a pirrol no se vio modificada por la presencia del grupo acilo, por lo que se optó por promover la reducción de la hidroxiquinona, llevándola a la correspondiente hidroxihidroquinona, con el fin de eliminar de una vez la estabilidad aportada por este sistema, el cual evita en su totalidad la reactividad de dicho fragmento.

Para generar la reducción se empleó una variante a las condiciones de reacción propuestas por Clemmensen,^{65,66} en las cuales no se llevaría una reducción total del sistema quinónico, sino la conversión al bencenotriol correspondiente; sin embargo, la elevada capacidad de reoxidación de la Perezona obliga a proteger *in situ* los hidroxilos formados, y para lograrlo se empleó la acilación del hidroxilo ya existente en la Perezona y una vez formado el ester, se promovió la reducción del sistema, por medio de acilación con anhídrido acético y DMAP, capturando el producto de reducción, obteniendo éste con excelentes rendimientos.



⁶⁵ Chua, C.; Pumera, M. *Chem. Soc. Rev.* **43** (1), 291-312 (2014).

⁶⁶ Bradlow, H.; Vanderwerf, C. *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 1254-1256 (1947).

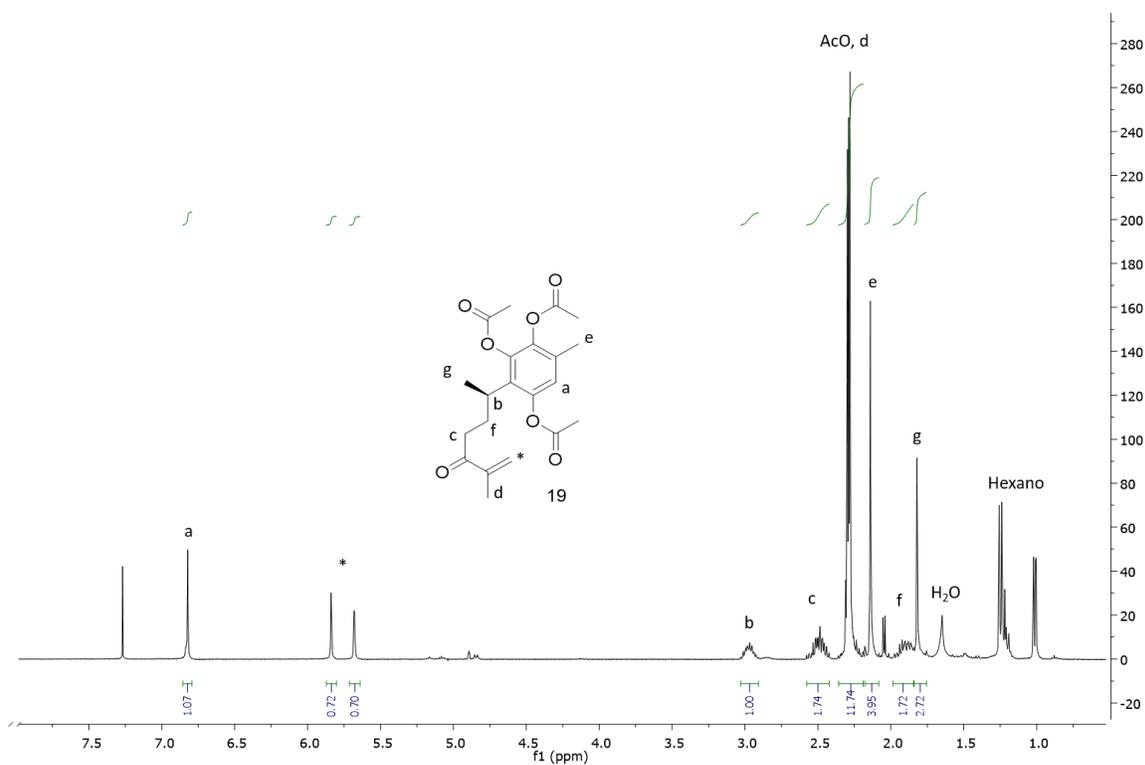
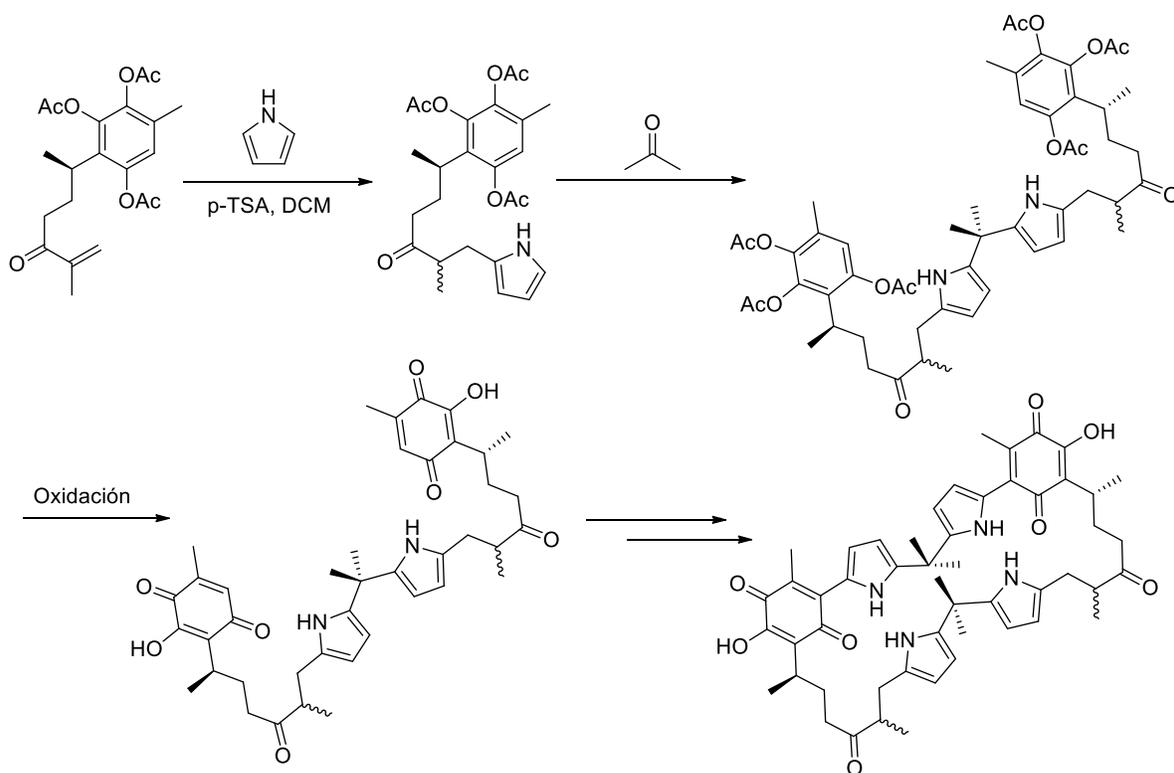


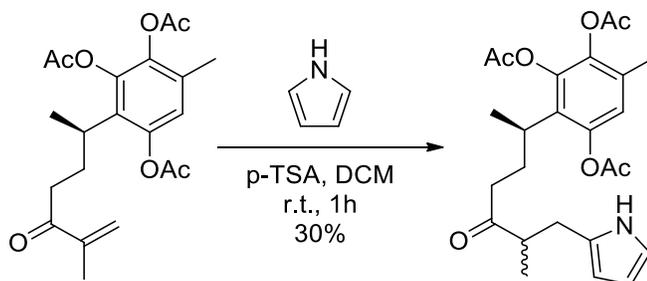
Figura 22. Espectro de ^1H RMN del compuesto **19** (400 MHz, CDCl_3).

La obtención del compuesto **19** conlleva a un nuevo esquema de síntesis en el que se parte del triacetoxibenceno, para posteriormente generar una la adición de Michael a la enona acíclica, continuando la ruta sintética con la condensación de acetona para la formación de meso-dimetildipirrometanos, hidrolizar los ésteres, la adición del pirrol al anillo quinónico y una posterior ciclización por condensación los fragmentos pirrolil-quinona dentro del sistema. (Esquema 10)



Esquema 10. Estrategia sintética planteada para obtener el bis-dipirrometano macrocíclico.

Se comenzó entonces por la adición tipo Michael del pirrol a la cetona α,β -insaturada de la cadena lateral. La adición de Michael se realizó empleando DCM como disolvente, así como p -TSA, como el promotor de la reacción.



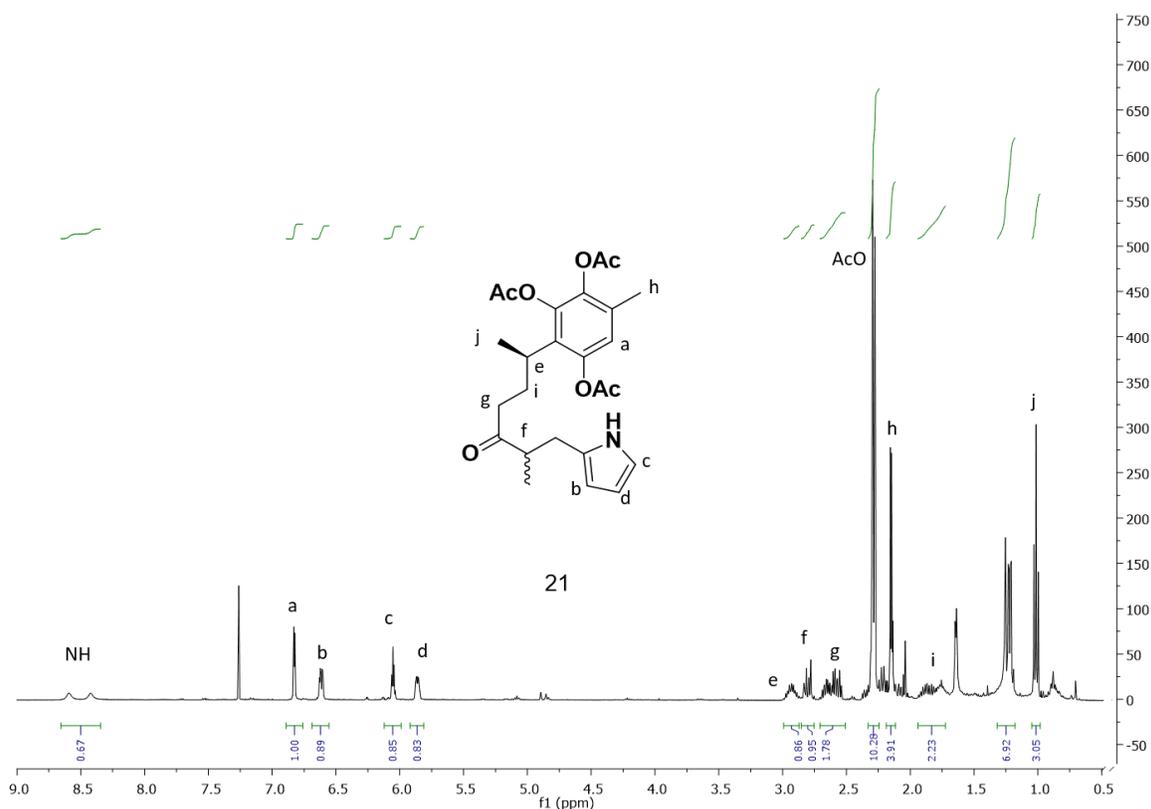


Figura 23. Espectro de ^1H RMN del compuesto **21** (400 MHz, CDCl_3).

La obtención de producto corroboró inmediatamente la repercusión de la interacción entre el doble enlace y la quinona y descartó que se tratase de mal manejo de la reacción.

Como sería de esperar, gracias a la proquiralidad del doble enlace activado, se obtuvo la mezcla de diastereómeros, la cual fue puesta a reacción, sin separación de los estereoisómeros, bajo las condiciones de reacción para condensación de dipirrometanos y calixpirroles reportadas previamente por nuestro grupo de trabajo, empleando acetona como medio de reacción y nitrato de bismuto como promotor de la reacción. Luego del periodo de tiempo indicado en la metodología se monitoreó la reacción, observando un producto, el cual fue purificado y analizado por RMN observando el siguiente patrón de señales.

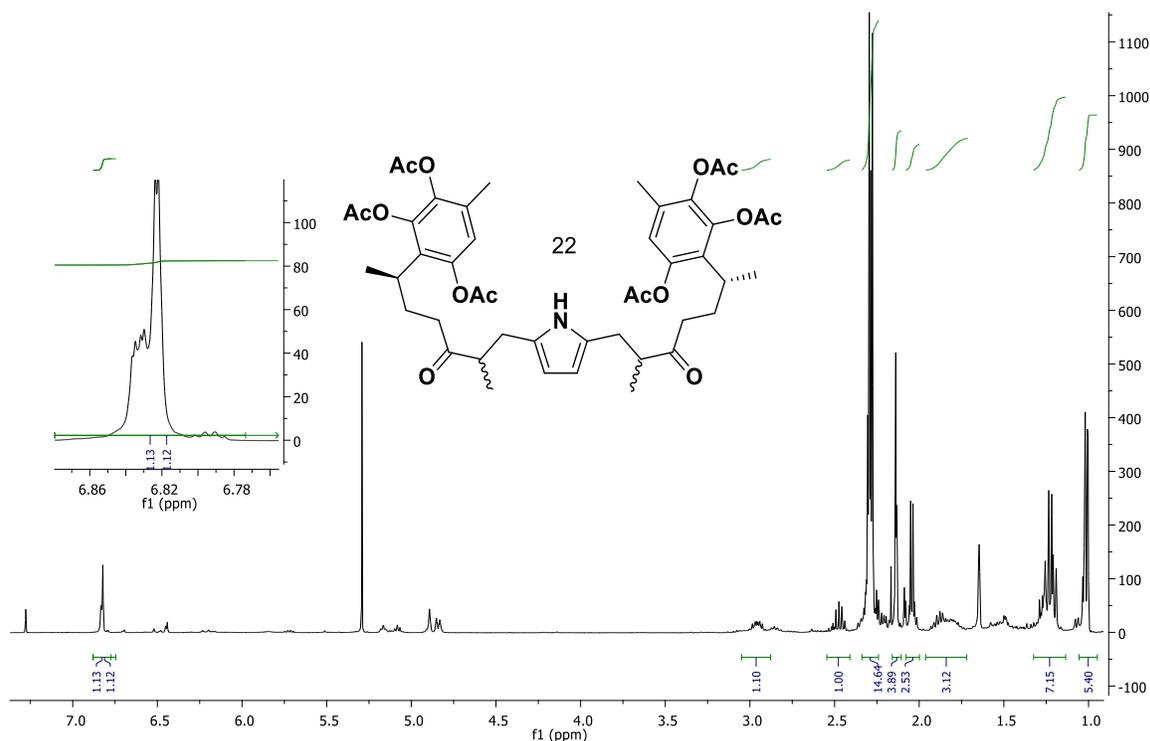
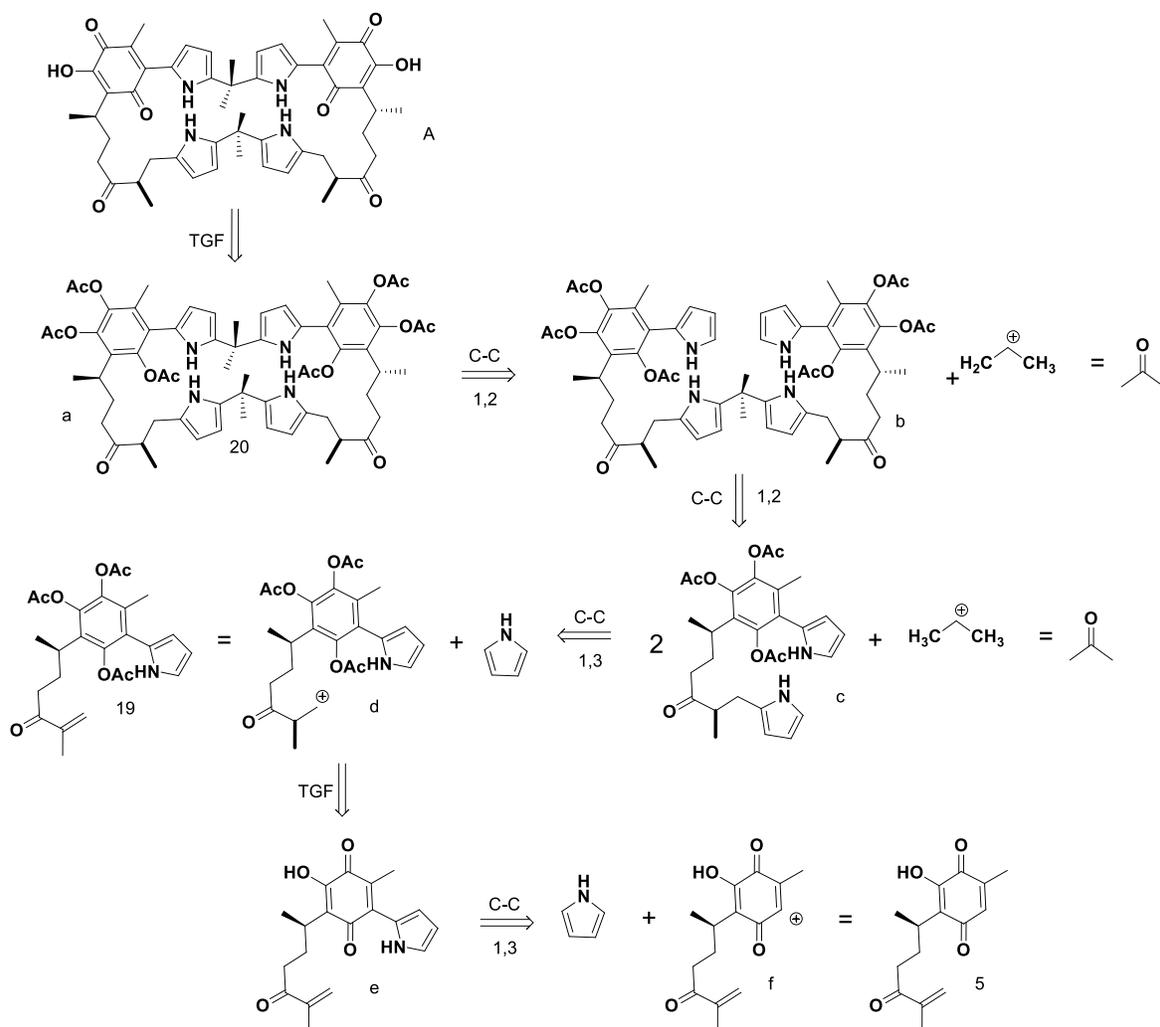


Figura 24. Espectro de ¹H RMN del compuesto **22** (400 MHz, CDCl₃).

El espectro obtenido no concuerda con el dipirrometano esperado, ya que se puede apreciar, además de las correspondientes integrales, simplificación del sistema de señales, que nos indica nuevamente simetría. El dato clave para elucidación de la estructura se encuentra en las señales empalmadas detectadas a 6.84 ppm, las cuales corresponden a protones de sistemas aromáticos, más aún, al expandir la vista a esas señales se observan dos pequeños sistemas dobles, característicos de protones β, así como el único protón correspondiente a la hidroquinona. Dicho intermediario causó gran interés debido a que puede ser empleado, en futuros trabajos, como bloque sintético para un nuevo macrociclo.

Se retomó la estrategia sintética planteada a partir de la protección, en este caso a partir de reducción de la pirrolil-perezona **8** para la obtención del compuesto objetivo A, por lo que se trazó un nuevo esquema de síntesis partiendo del siguiente análisis retrosintético: (Esquema 11)



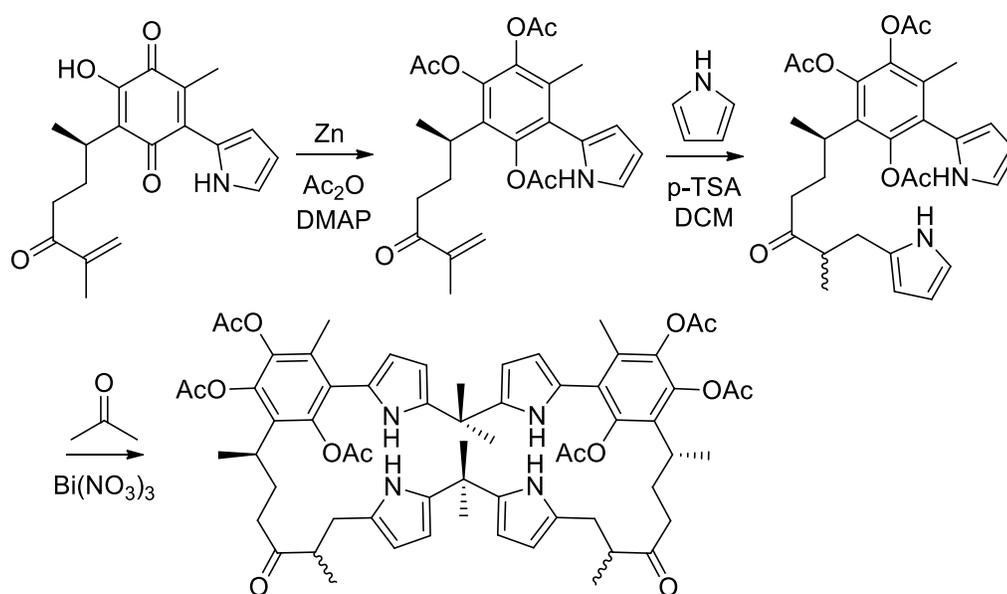
Esquema 11. Análisis retrosintético para la obtención del macrociclo A.

Se mantienen como precursores clave los sintones **e** y **f**, correspondientes a los equivalentes químicos **5** y **19**. Estos a su vez, provienen del compuesto heterocíclico pirrol y de una serie de pasos de funcionalización de la perezona **1**.

Puede observarse que la similitud de pasos en la estrategia sintética a seguir con las anteriormente propuestas, son básicamente transformaciones de grupos funcionales más profundas, con la finalidad de aportar una reactividad específica a la perezona pasando a un bencenotriol esterificado, causando así una preferencia sobre adiciones de tipo Michael, teniendo como nucleófilo al pirrol, el cual tendrá el mismo rol en las reacciones de condensación para la formación de dipirrometanos

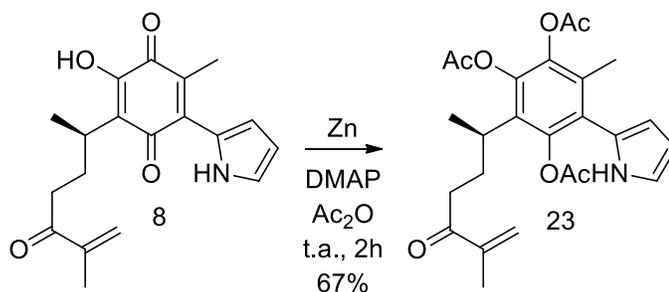
correspondientes empleando acetona como la fuente del carbonilo necesario para dicho proceso.

Algunas de las condiciones de reacción ya habían sido ensayadas previamente, sin embargo, la inestabilidad que habían presentado los productos de reacción anteriores nos obligó a tener un aislamiento minucioso de cada intermediario para poder presentar evidencia espectroscópica. De esta manera se planteó el cuadro de reacciones para la obtención del compuesto macrocíclico A. (Esquema 12)

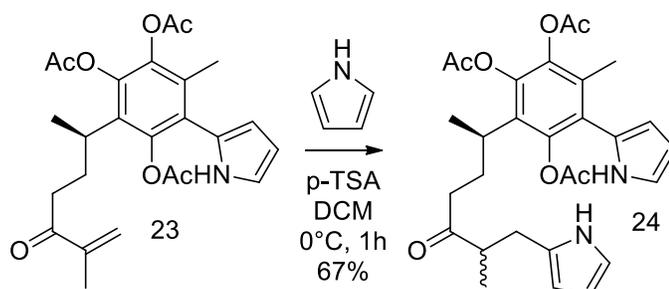


Esquema 12. Estrategia sintética llevada a cabo para la obtención del compuesto 20.

La reducción-protección de la pirrolil-perezona **8** no generó rendimientos excelentes como en el caso del compuesto **19**, sin embargo fue un rendimiento aceptable, considerando las condiciones de reacción. El compuesto **23** fue el único observado en el proceso de reducción, sin embargo, una vez aislado, debió ser empleado de manera directa, ya que los monitoreos realizados revelaban rastros de descomposición. Se pudo cuantificar un 67% de producto aislado obtenido



La adición de Michael se realizó empleando DCM como disolvente, así como p-TSA como el promotor de la adición. Se obtuvo una conversión bastante rápida al disminuir la temperatura, además de adicionar un exceso de pirrol para evitar la competencia con la doble adición Michael. A una hora de tiempo de reacción ya no se observaba el compuesto **23** sino una mezcla de pirrol remanente y un producto, el cual al ser aislado y analizado por resonancia magnética nuclear nos permitió inferir el siguiente resultado.



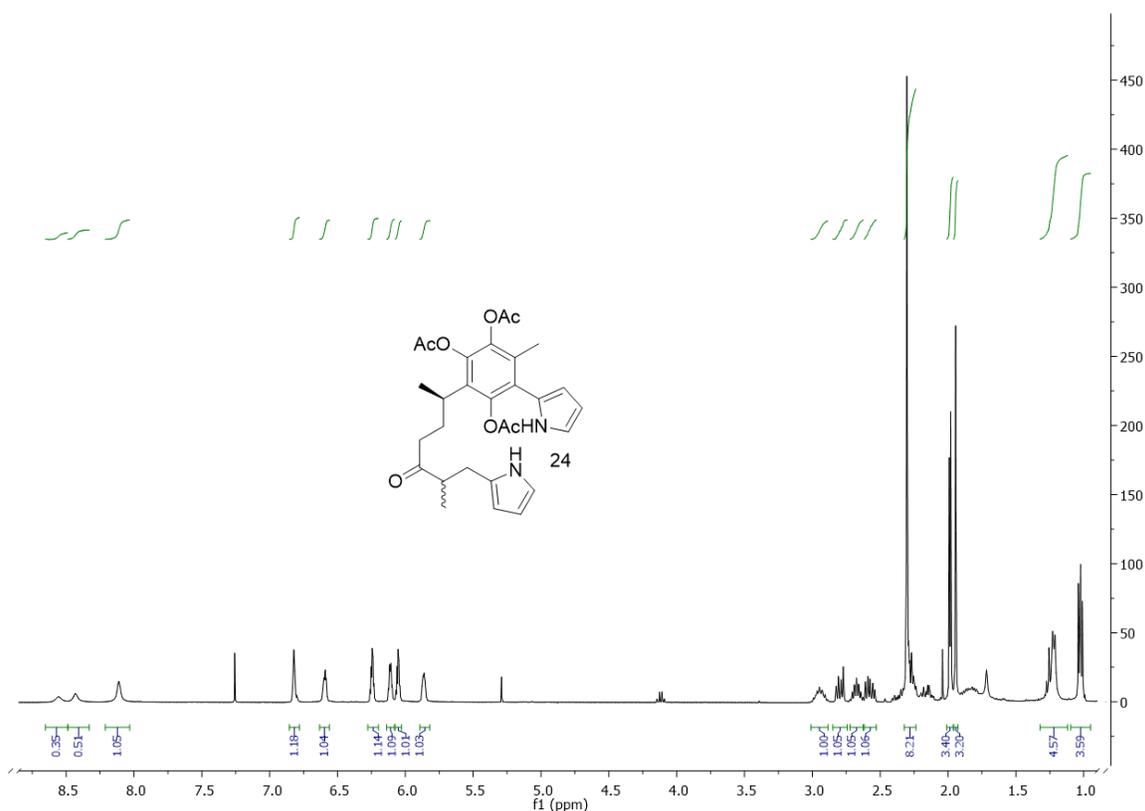


Figura 25. Espectro de ^1H RMN del compuesto **24** (400 MHz, CDCl_3).

Se puede apreciar en la Figura 23 un doble sistema ABX en 6.45 ppm y 6.25 ppm respectivamente, que sugieren la presencia de dos anillos pirrólicos unidos al sistema. Además de la presencia de tres señales correspondientes a protones de grupo -NH-, dos de las cuales presentan integrales muy bajas por lo que se sugiere presencia de diastereoisómeros. Se observa también la presencia de un nuevo hidrógeno metínico en 2.67 ppm, así como dos sistemas dd en 2.79 y 2.57 ppm respectivamente, la presencia de dichos sistemas reafirma la obtención del aducto de Michael **24**.

Con dicho compuesto se realizó el siguiente paso de la estrategia sintética, el cual se basa en la condensación de dipirrometanos, empleando condiciones ensayadas previamente.

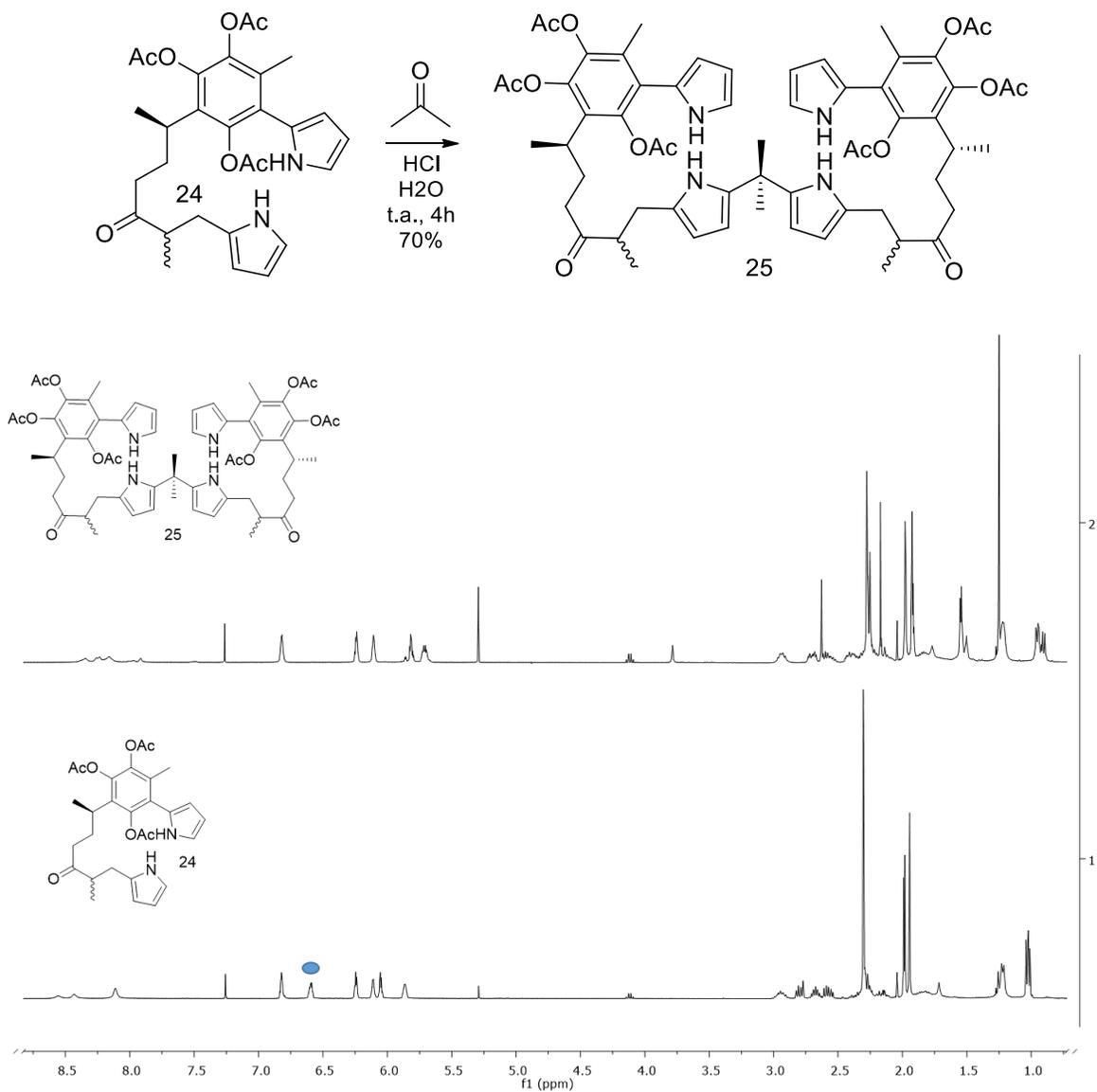


Figura 26. Comparativo de espectros de ¹H RMN de los compuestos **24** y **25** (400 MHz, CDCl₃).

Se observa en la Figura 24 que el espectro de ¹H RMN es muy similar al del precursor, destacando que uno de los hidrógenos correspondientes a un sistema ABX desaparece (6.60 ppm, compuesto **24**), para generar un desplazamiento a campo alto de las señales complementarias del sistema (de 6.06 a 5.81 y de 5.87 a 5.70 ppm, respectivamente). Se aprecian, además, variaciones significativas en el patrón de señales encontradas a campo alto, específicamente la aparición de metilos y lo que aparenta ser una resolución de diastereoisómeros en la muestra.

Posteriormente se ensayaron las condiciones de hidrólisis de los ésteres formados para recuperar los fragmentos pirrolil-quinona que se encuentran en la molécula y que son trascendentales en el reconocimiento molecular deseado. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva, en la que encontró que una solución formada por sales alcalinas brinda buenos resultados en el proceso de desprotección.¹

Con dicha información se realizó la reacción de solvólisis, con exceso de base (K_2CO_3) en metanol monitoreando el avance por CCF encontrando que el tiempo óptimo fue de 16 hrs.

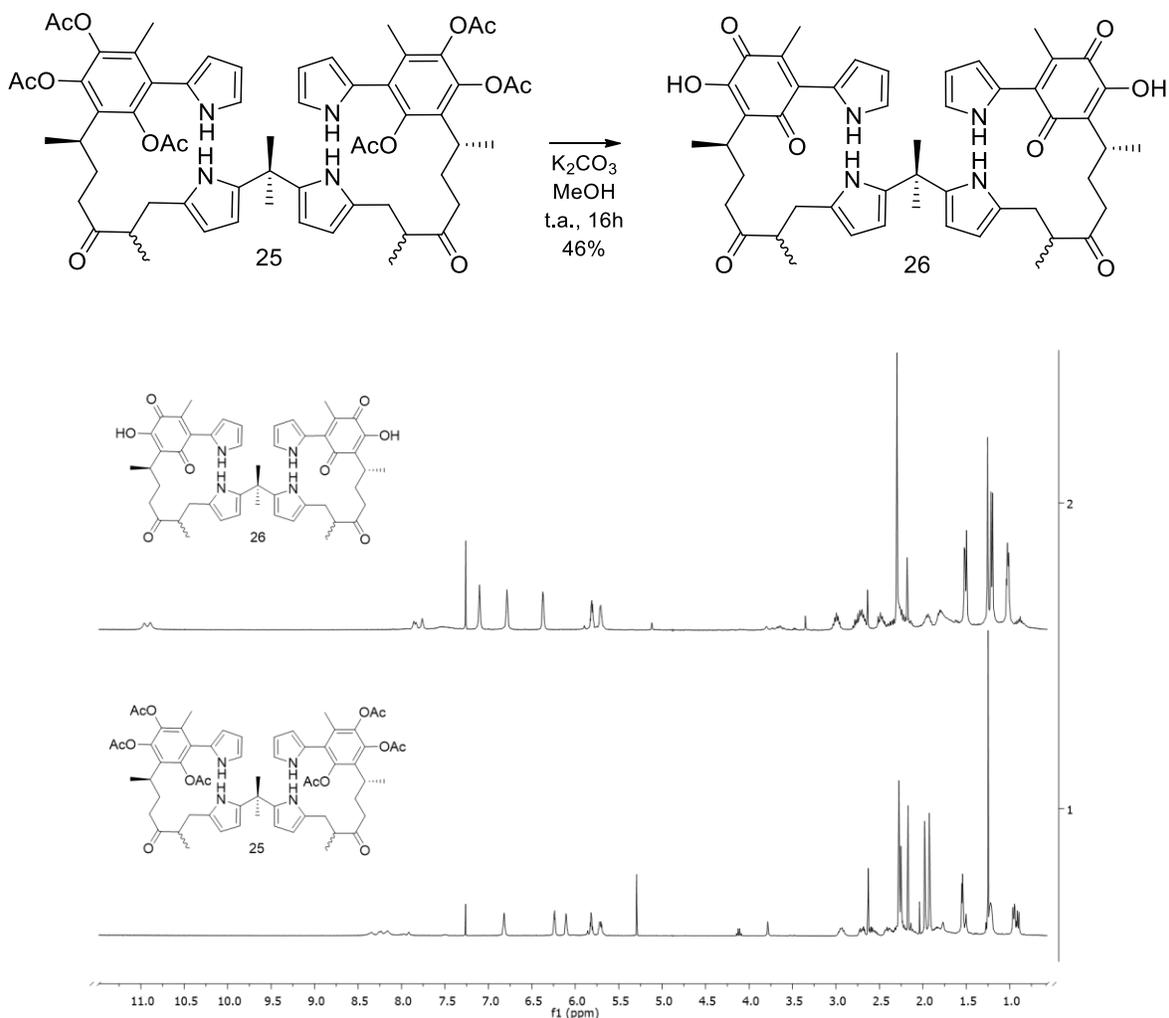
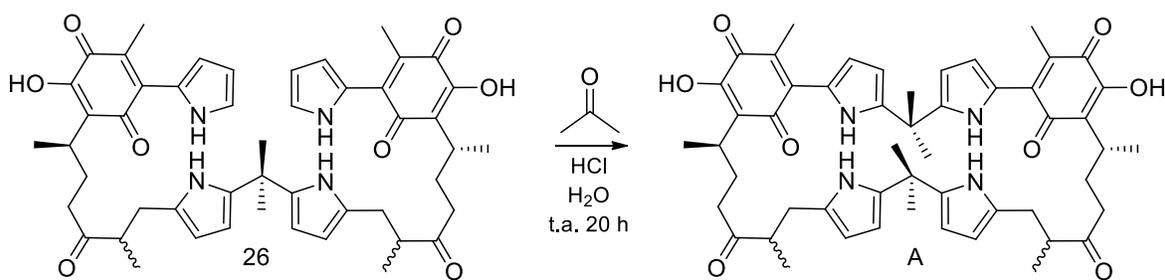


Figura 27. Comparativo de espectros de 1H RMN de los compuestos 25 y 26 (400 MHz, $CDCl_3$).

Como puede apreciarse en la Figura 25, existe un cambio notorio en la cantidad de metilos presentes en el espectro del compuesto **26** con respecto al compuesto **25**, lo que concuerda con la pérdida de los acetilos en el sistema, se aprecia también un desplazamiento del sistema ABX hacia campo bajo, de 6.47 a 6.74 ppm, lo que sugiere la presencia de grupos electroattractores unidos al pirrol, aunque el indicador más importante es del desplazamiento de señales de -NH- a campo bajo por presencia de puente de hidrógeno, característico de la pirrolil-perezona, y de las pirrolil-quinonas en general, de 8.26 hasta 10.95 ppm.

Con el resultado obtenido en el ensayo anterior, se procedió a explorar la ciclización del compuesto en medio ácido y acetona.



Aunque si hubo producto de reacción, en todos los intentos se observó descomposición que daba lugar a una serie de compuestos que, por su cantidad y abundancia, no se consideró pertinente purificar ni caracterizar. Si bien es cierto que el compuesto se modeló mediante química computacional para conocer la factibilidad de su formación, el procedimiento se llevó a cabo con niveles de cálculo relativamente bajos. Sin embargo, no obstante su aparente inestabilidad, el sistema tetrapirrólico **26** obtenido es de interés en la química supramolecular pues tiene la posibilidad de generar pseudomacrociclos una vez reconociendo al correspondiente anión. Por otra parte, si esta estructura se visualiza de manera lineal, se tiene entonces un compuesto polifuncional con amplio margen de potencial tanto como fármaco o bien como parte de una nanoestructura que puede formar parte de un rotaxano.

Síntesis de Macrociclo Fotoactivo

Como una parte que permitiera enriquecer conocimientos más profundos y adquirir experiencia adicional al trabajo realizado para cumplir los objetivos establecidos, se realizó una estancia de investigación en University of California at Los Angeles (UCLA), donde se trabajó en un proyecto en el cual nuestro grupo de trabajo propuso (y el grupo de trabajo del profesor García-Garibay amablemente aceptó) la síntesis de un compuesto fotoactivo que puede realizar reconocimiento iónico, esencialmente contando con el esqueleto de la pirrolil-perezona. (Figura 28)

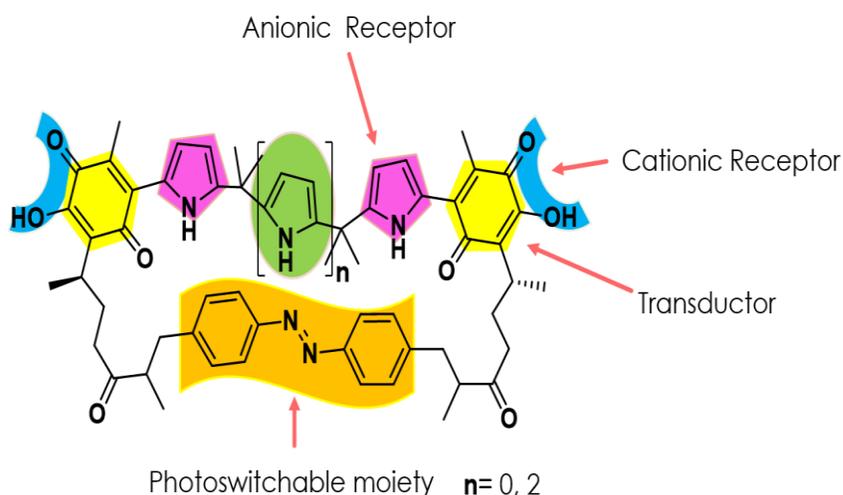
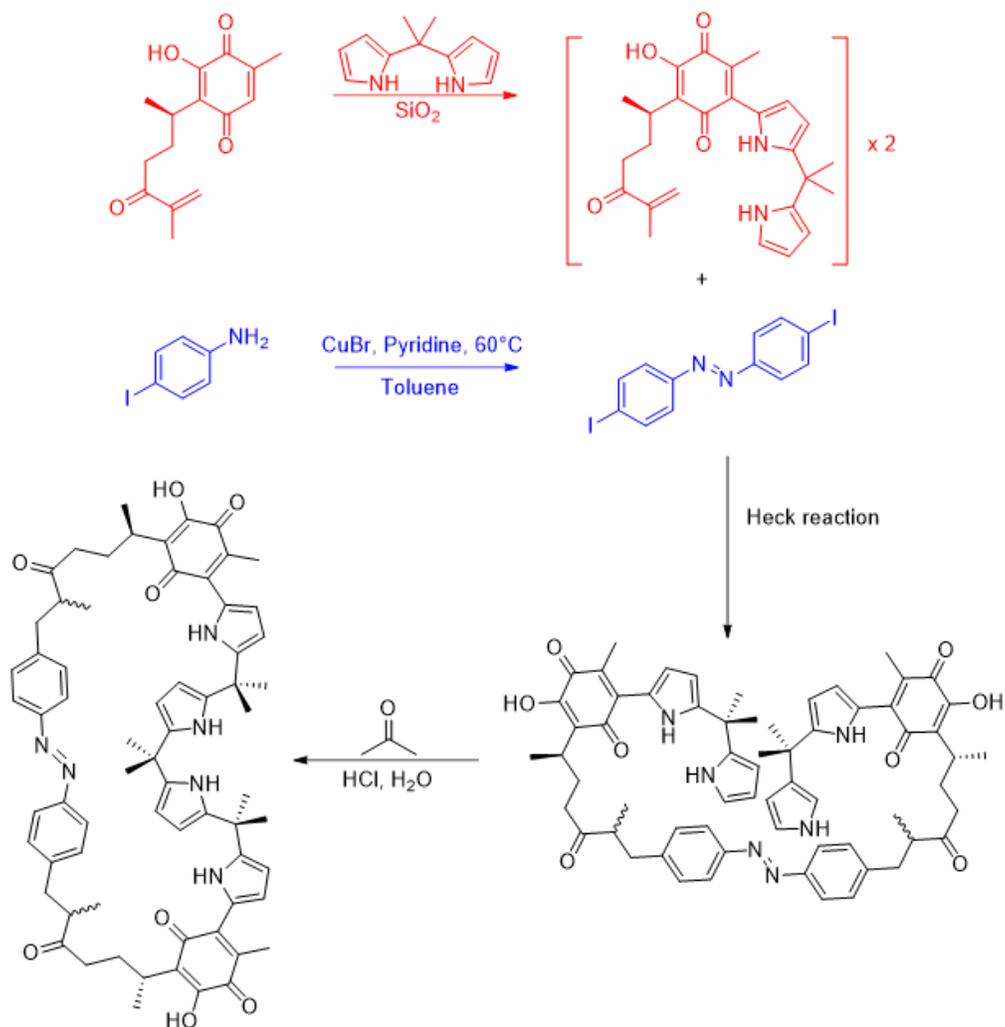


Figura 28. Sensor colorimétrico fotoactivo.

La ruta sintética planteada consideró el esqueleto pirrolil-quinona como base del sensor, así como el fragmento azobenceno, el cual tiene propiedades fotoactivas, que sería adicionado al esqueleto del reconocedor por medio de un acoplamiento carbono-carbono empleando las condiciones de Heck, para una posterior ciclización vía condensación de dipirrometanos. (Esquema 13).



Esquema 13. Síntesis propuesta para el macrociclo fotoactivo derivado de la perezona.

La adición del dipirrometano, obtenido como se describió previamente, vía adición Michael oxidativa, tal cual fue manipulada con el pirrol, fue más eficiente dado que la nucleofilia del heterociclo aumenta (y por tanto su reactividad) al presentar un inductor electrónico como sustituyente en las posiciones alfa al heteroátomo (2, 5), lo cual puede apreciarse en los resultados obtenidos, donde el rendimiento es claramente superior al reportado por el anillo de pirrol sin sustituyentes. (Tabla 10)

Tabla 10. Adición del dimetildipirrometano al núcleo de la hidroxiquinona.

Ensayo	Catalizador	Disolvente	Tiempo	Rendimiento
1	SiO ₂	--	2 h	21%
2	SiO ₂	--	4 h	76%
3	SiO ₂	--	16 h	33%

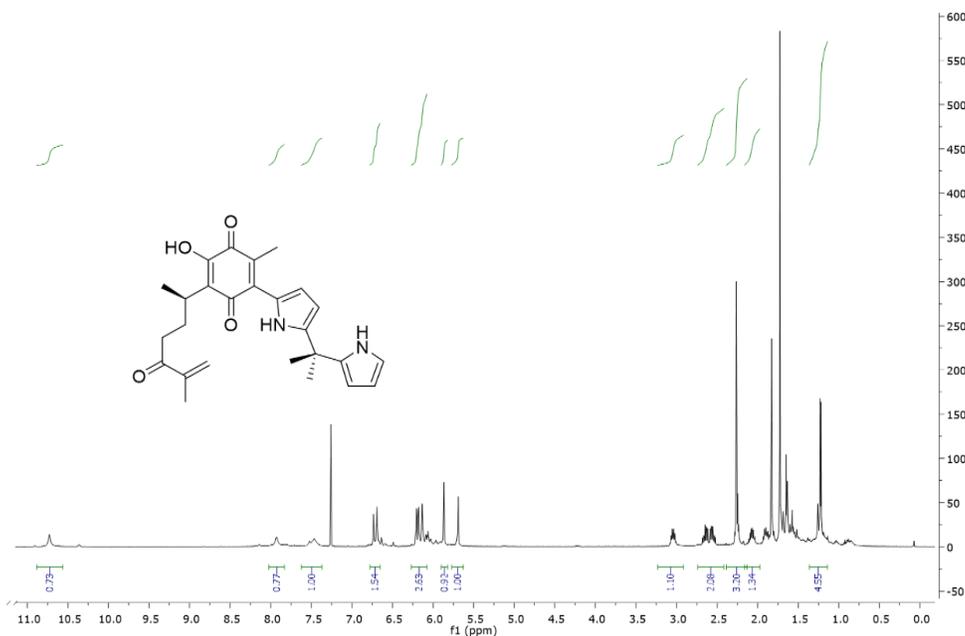


Figura 29. Espectro de ¹H RMN del compuesto 9 (300 MHz, CDCl₃)

Como siguiente paso en la estrategia sintética, se procedió a construir el bloque restante, el cuál consistía en el acoplamiento oxidativo de dos moléculas de anilina (en este caso 4-yodoanilina) para generar el 4,4'-diyodoazobenceno. La síntesis de azobencenos se encuentra ampliamente descrita y se encuentra una gran variedad de condiciones entre las cuales está el uso de AgO⁶⁷ o KMnO₄-CuSO₄⁶⁸ como agentes oxidantes, sin embargo se encontró que las mejores

⁶⁷ Ortiz, B.; Villanueva, P.; Walls, F. J. *Org. Chem.* **37** (17), 2748-2750 (1972).

⁶⁸ Nouredin, N.; Bellegarde, J. *Synthesis* **6**, 939-942 (1999).

condiciones, en lo que respecta a rendimiento de producto, fue cuando se llevó a cabo la reacción empleando oxígeno como el agente oxidante, CuBr como catalizador y piridina como aditivo. Cabe mencionar que para esta reacción ha sido demostrado que el complejo Cu-piridina es un excelente transportador de oxígeno⁶⁹, aun con esto, la reacción no llegó al total consumo de reactantes. (Tabla 11)

Tabla 11. Condiciones utilizadas para el acoplamiento oxidativo de anilina para la formación de azobenceno.

Ensayo	Catalizador	Oxidante	Disolvente	Tiempo	Rendimiento
1	--	AgO	CHCl ₃	5h	43%
2	--	KMnO ₄ -CuSO ₄ ·5H ₂ O	CH ₂ Cl ₂	24h	61%
3	CuBr	O ₂	Tolueno	16h	75%
4	CuBr	O ₂	Tolueno	20h	72%

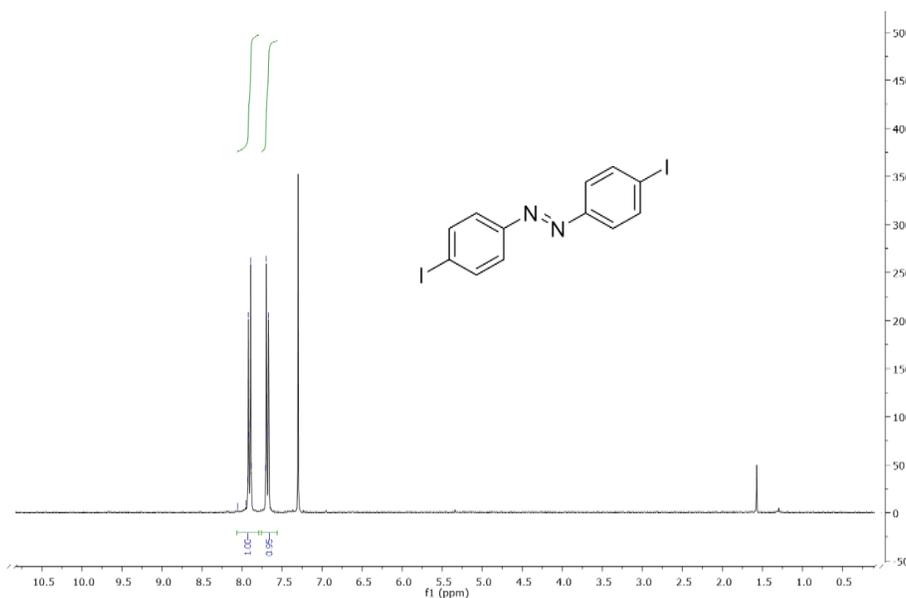


Figura 30. Espectro de ¹H RMN del compuesto 14 (500 MHz, CDCl₃).

⁶⁹ Zhang, C.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**, 6174-6177 (2010).

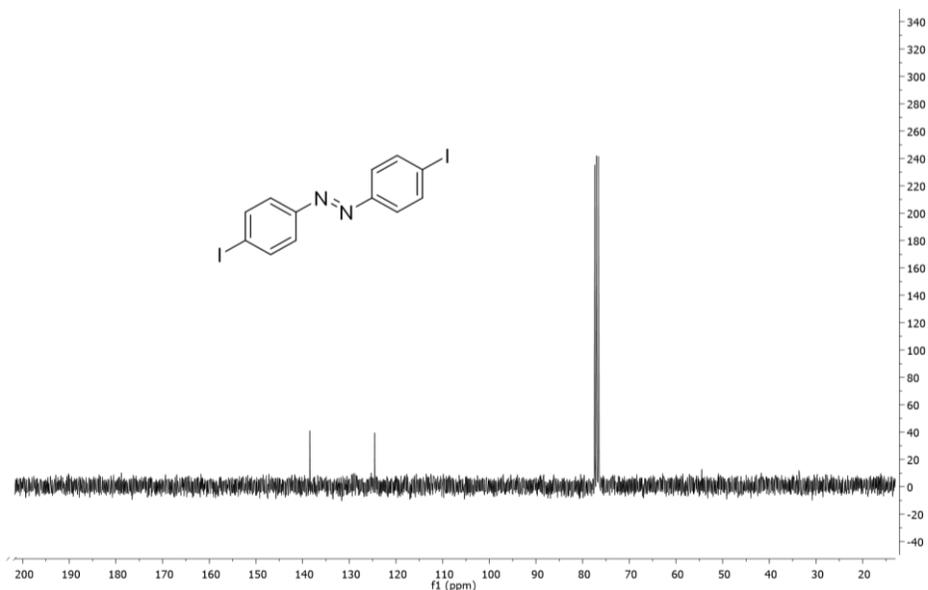


Figura 31. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto 14 (500 MHz, CDCl_3).

Con los dos bloques sintéticos se procedió a realizar el acoplamiento carbono-carbono vía reacción de Heck. Sin embargo se presentaron complicaciones en la reacción debido a que el compuesto **9** presenta descomposición al elevar la temperatura sobre 70°C , siendo ésta la limitante, ya que las condiciones típicas de reacción involucran temperaturas que oscilan entre $100\text{-}120^\circ\text{C}$.^{70, 71, 72, 73} (Tabla 12)

Tabla 12. Acoplamiento por reacción de Heck entre los compuestos 9 y 14.

Ensayo	Cat.	Base	Disolvente	Temp.	Tiempo	Rendimiento
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	TEA	DMF	70°C	36h.	--
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	TEA	DMF	90°C	4h.	--
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	NaHCO_3	DMF	70°C	72h.	--
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	NaHCO_3	DMF	90°C	2h.	--

⁷⁰ Liu, Y.; Yao, B.; Deng, C.; Tang, R.; Zhang, X.; Li, J. *Org. Lett.* **13** (5), 1126-1129 (2011).

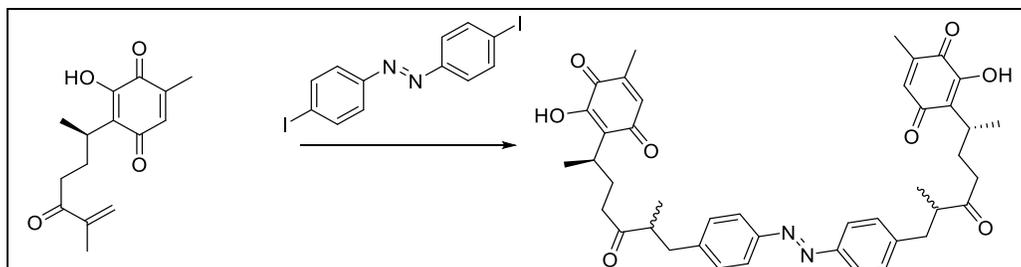
⁷¹ Alacid, E.; Nájera, C. *Arkivoc*, **8**, 50-67 (2008).

⁷² Biffis, A.; Zecca, M.; Basato, M. *J. Mol. Catal.* **173**, 249-274 (2001).

⁷³ Colbon, P.; Ruan, J.; Purdie, M.; Mulholland, K.; Xiao, J. *Org. Lett.* **13** (20), 5456-5459 (2011).

Debido a ello se realizó un nuevo esquema de reacciones, en el que se ensayó la reacción de Heck empleando el compuesto **5** en lugar del compuesto **14**, ya que presenta una estabilidad térmica mayor, sin embargo no se presentó reacción alguna (Tabla 13), lo que nos planteó la labor de determinar cuál de los dos bloques no presentaba reactividad.

Tabla 13. Acoplamiento por reacción de Heck entre los compuestos 5 y 14.



Ensayo	Cat.	Base	Disolvente	Temp.	Tiempo	Rendimiento
1	Pd(OAc) ₂	TEA	DMF	70°C	36h.	--
2	Pd(OAc) ₂	TEA	DMF	90°C	36h.	--
3	Pd(OAc) ₂	TEA	DMF	110°C	36h.	--
4	Pd(OAc) ₂	NaHCO ₃	DMF	70°C	36h.	--
5	Pd(OAc) ₂	NaHCO ₃	DMF	90°C	36h.	--
6	Pd(OAc) ₂	NaHCO ₃	DMF	110°C	36h.	--

El siguiente esquema de reacción (Tabla 14) fue diseñado empleando ahora 4-yodoanilina en lugar del azobenceno ya que la 4-yodoanilina ha sido empleada como reactante de uso común en el acoplamiento carbono-carbono vía reacción de Heck. Sin embargo sólo se obtuvo el producto de adición de la anilina al núcleo de la quinona (Figura 32), y no se mostró otra reacción al paso del tiempo.

Tabla 14. Acoplamiento por reacción de Heck entre los compuestos 5 y 4-yodoanilina.

Ensayo	Cat.	Base	Disolvente	Temp.	Tiempo	Rendimiento
1	Pd(OAc) ₂	TEA	DMF	70°C	36h.	--
2	Pd(OAc) ₂	TEA	DMF	90°C	36h.	--
3	Pd(OAc) ₂	TEA	DMF	110°C	36h.	--
4	Pd(OAc) ₂	NaHCO ₃	DMF	70°C	36h.	--
5	Pd(OAc) ₂	NaHCO ₃	DMF	90°C	36h.	--
6	Pd(OAc) ₂	NaHCO ₃	DMF	110°C	36h.	--

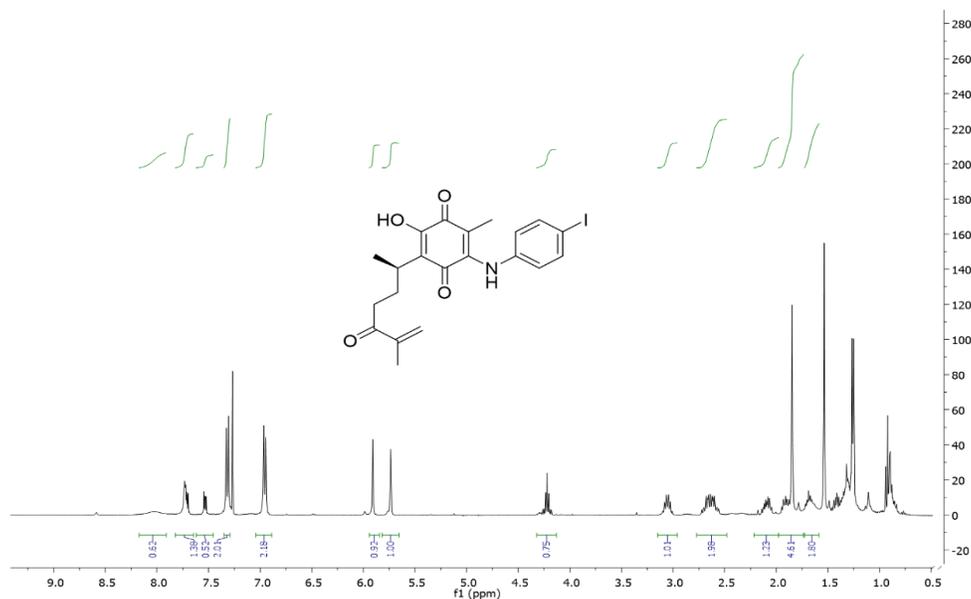
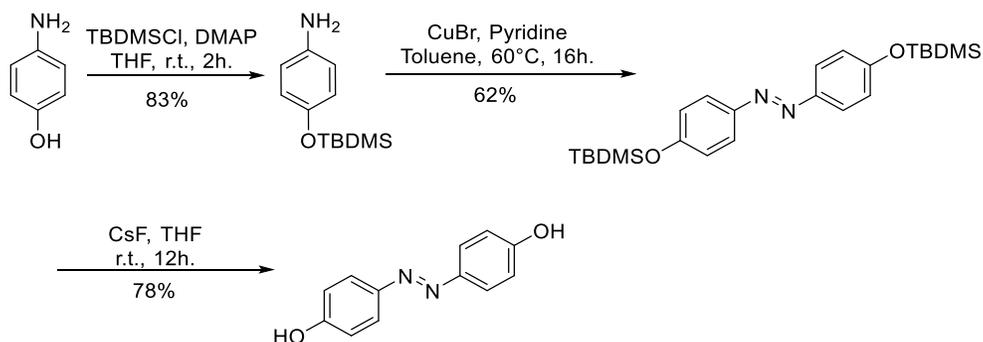


Figura 32. Espectro de ¹H RMN del compuesto 13 (500 MHz, CDCl₃).

Lo anterior nos obligó a replantear la síntesis, empleando un nucleófilo apto para una adición hetero-Michael. Se generó el 4,4'-dihidroxiarobenceno a partir de 4-aminofenol, dicho compuesto es demasiado susceptible a oxidación, por lo que se debió proteger primeramente el grupo hidroxilo con tertbutil-dimetil-silil-eter (TBDMS) de cuya reacción se obtuvo un 83 % de rendimiento. Una vez teniendo el p-amino fenol O-protegido se llevó a cabo el acoplamiento oxidativo dando lugar al

azobenceno con 62 % de rendimiento después de purificación. Finalmente, la desprotección del alcohol se llevó a cabo empleando CsF, obteniendo entonces el producto **15** con rendimiento global de 40%. (Esquema 14).



Esquema 14. Síntesis del 4,4'-dihidroxiabenceno 15.

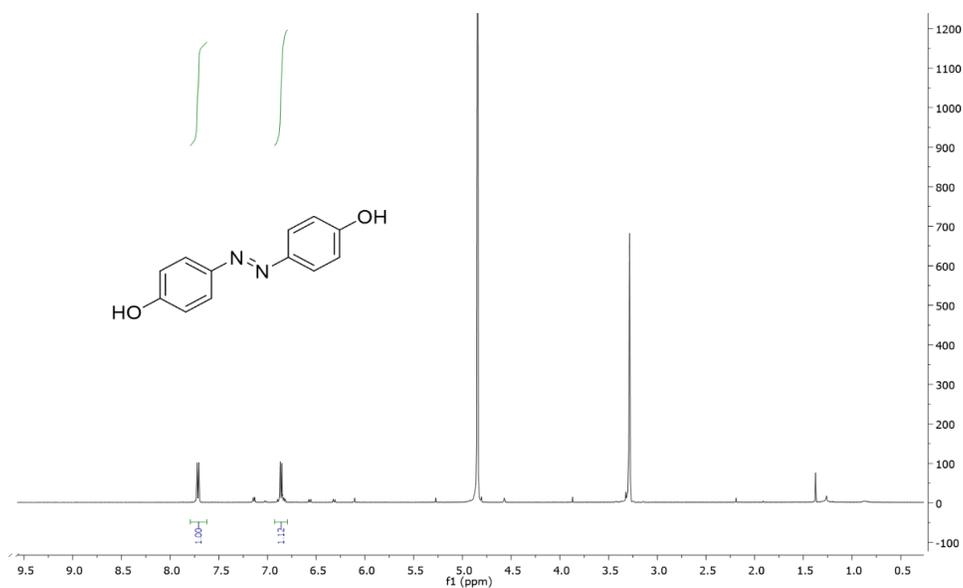


Figura 33. Espectro de ^1H RMN del compuesto 13 (500 MHz, CD_3OD).

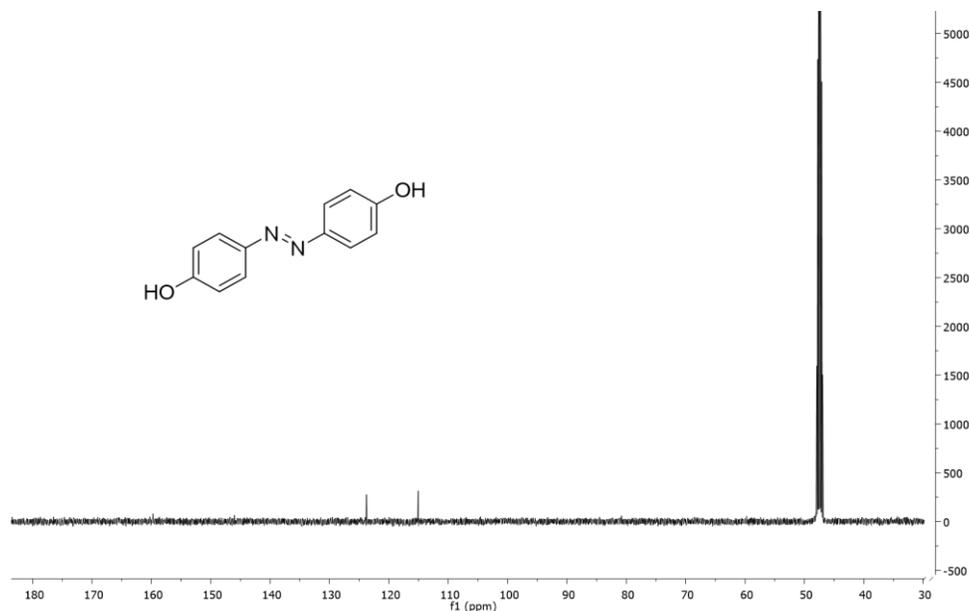


Figura 34. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto 13 (500 MHz, CD_3OD).

Con ello se sometió a reaccionar bajo condiciones hetero-Michael empleando métodos ampliamente citadas, como son el uso de ácido *p*-toluensulfónico y trietilamina, dichas reacciones son reportadas a temperatura ambiente con excelentes resultados.^{61, 74}

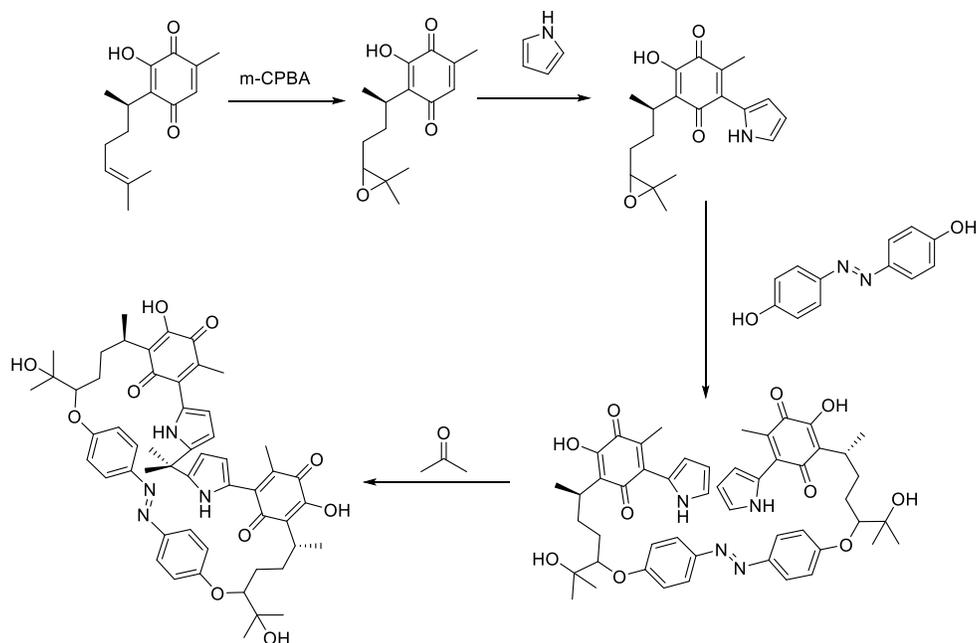
Tabla 15. Reacción Hetero-Michael entre los compuestos 9 y 15.

Ensayo	Cat.	Disolvente	Tiempo	Temp.	Rendimiento
1	p-TSA	MeCN	12	r.t.	--
2	TEA	THF	72 h	r.t.	--

Sin obtener los resultados esperados, se replanteó la molécula objetivo para el trabajo de estancia de investigación. La principal modificación fue la

⁷⁴ Mather, B.; Viswanathan, K.; Miller, K.; Long, T. *Prog. Polym. Sci.* **31** (5) 487-531 (2006).

funcionalización de la cadena lateral de la perezona **1**, a la cual sólo se le realizaría la epoxidación, ya que este tipo de grupos funcionales son ampliamente empleados en síntesis por su elevada reactividad.^{75,76} (Esquema 15)



Esquema 15. Nueva estrategia sintética para la obtención del macrociclo fotoactivo derivado de la perezona

De esta manera, una vez obtenido el compuesto **2** se realizó la adición del anillo pirrólico al núcleo de la quinona y aunque la reacción empleada ha demostrado ser lo suficientemente suave como para no promover la apertura del oxirano, el rendimiento de la reacción fue más bajo de lo esperado. El espectro de ¹H RMN del compuesto **13** se ilustra en la Figura 5.

⁷⁵ Kulasegaram, S.; Kulawic, R. *J. Org. Chem.* **59** (5), 7195-7196 (1994).

⁷⁶ Robinson, M.; Pillinger, K.; Graham, A. *Tetrahedron Lett.* **47** (33), 5919-5921 (2006).

En este punto del trabajo experimental, aun no se contaba con datos suficientes para saber que el doble enlace no estaría tan activado ni tampoco sería reactivo, como se espera para un alqueno típico o como parte de un sistema α , β -insaturado, debido a la estabilidad producida por la interacción de tipo p-p ya discutida en otro apartado de este trabajo. Los resultados entonces obtenidos en lo referente a la funcionalización del doble enlace vinieron a fortalecer la premisa de que la interacción mencionada sería más relevante de lo esperado. Cuando a la par y posteriormente se demostró que la obtención de la hidroquinona acetilada es una excelente alternativa para la funcionalización de la cadena lateral quedó claro que será conveniente retomar la obtención de los compuestos propuestos utilizando dicha vía sintética alterna.

Síntesis de Eje para Rotaxano

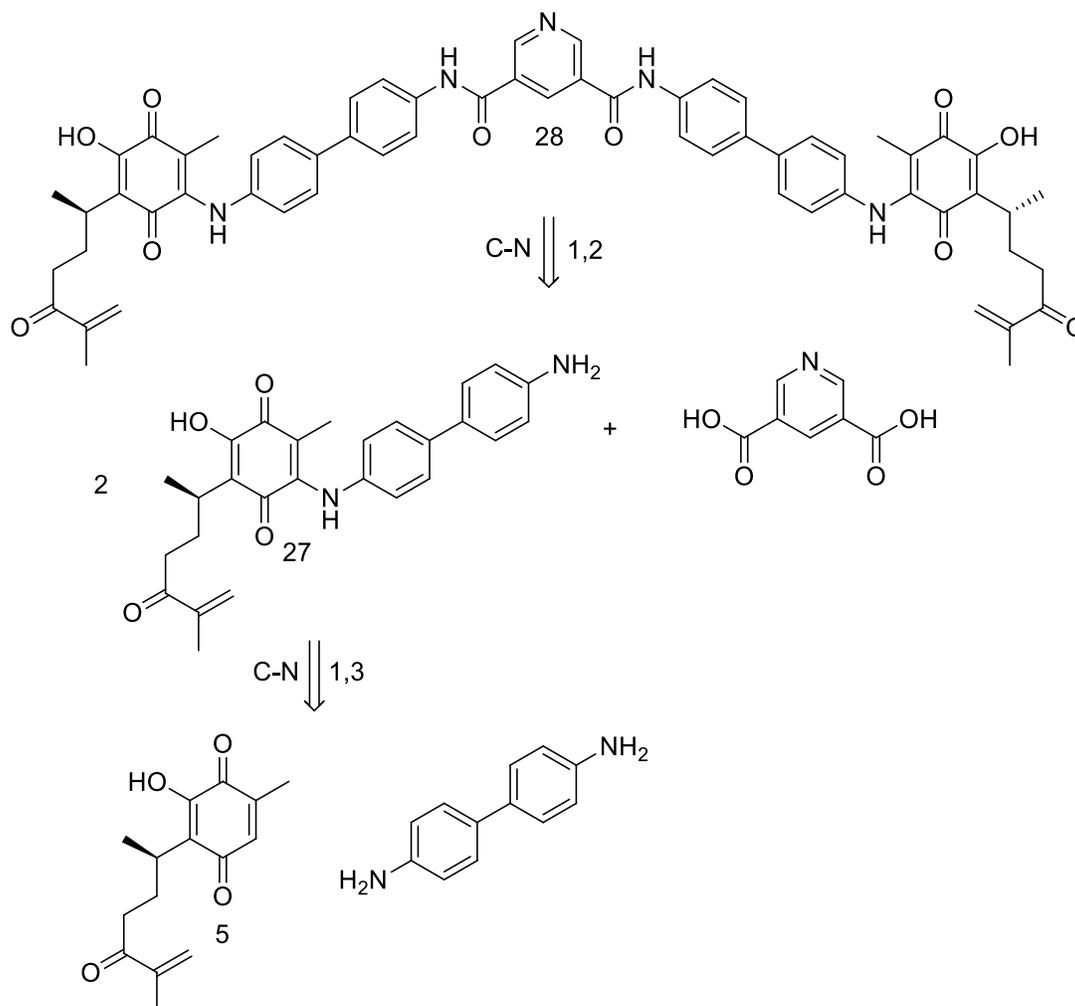
La síntesis de moléculas mecánicamente ensambladas (mechanically interlocked molecules, MIMs) ha llamado la atención de manera exponencial en los últimos años, ya que a partir de un estímulo eficientemente dirigido pueden realizar una función controlada. Este tipo de moléculas son capaces de realizar trabajos similares a los de ciertas unidades funcionales en la naturaleza, como motilidad (flagelos), contracción-extensión (sarcómeros) o rotación (ATP sintasa), a las que se pueden analogar compuestos de carácter meramente sintéticos como giroscopios, catenanos, rotaxanos biestables, rotores y azobencenos fotoactivos.⁸⁰

Como una parte adicional del proyecto, se evaluó la obtención de un compuesto capaz de fungir como el eje de un rotaxano, siendo capaces de elaborarlo con estrategias sintéticas muy sencillas y accesibles. Al realizarse la revisión bibliográfica, fue posible percatarse de fragmentos comunes, tales como bifenilos con terminaciones funcionales de tipo anilina, los cuales generan enlaces carboxiamida con diácidos carboxílicos en la porción central del eje, así como

⁸⁰ Bruns, C.; Stoddart, J. *Acc. Chem. Res.* **47**, 2186-2199 (2014).

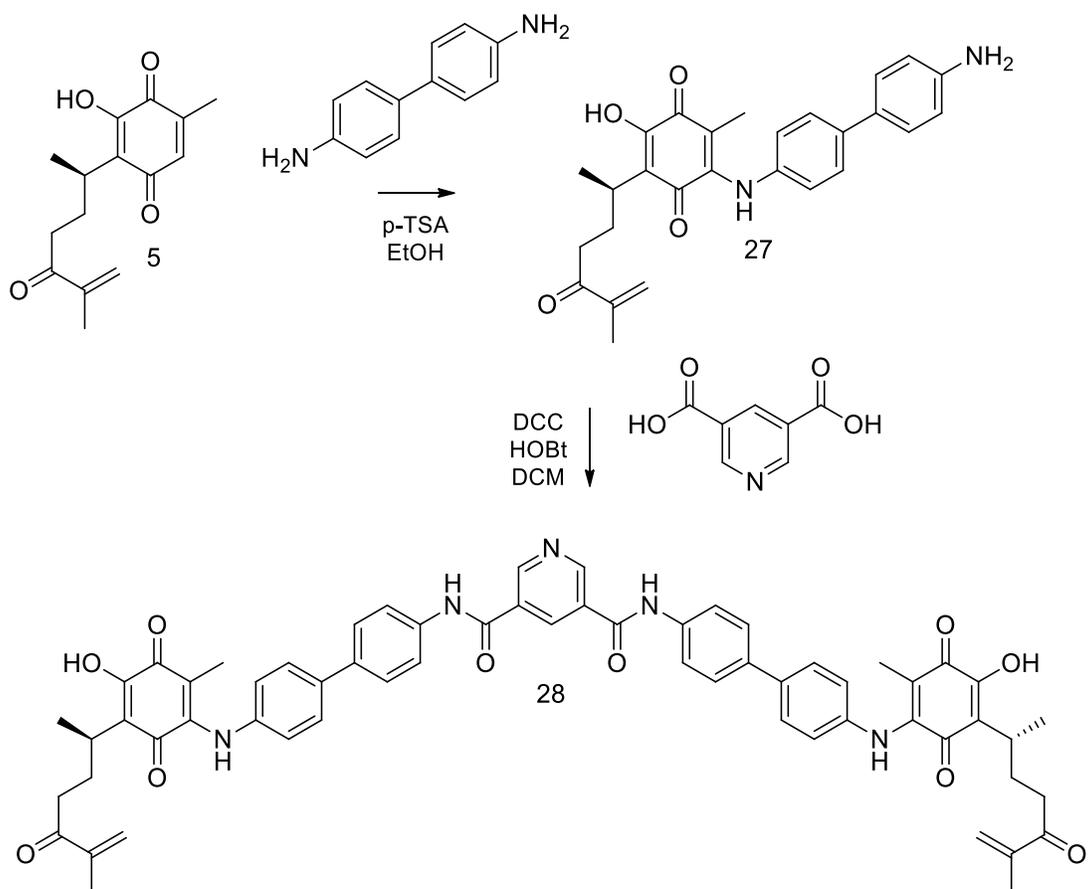
unidades de reconocimiento próximos a los extremos de éste, con la finalidad de dar un movimiento racional y controlado al sistema.

Con esta información se decidió proponer el compuesto **28**, con el siguiente análisis retrosintético: (Esquema 16)



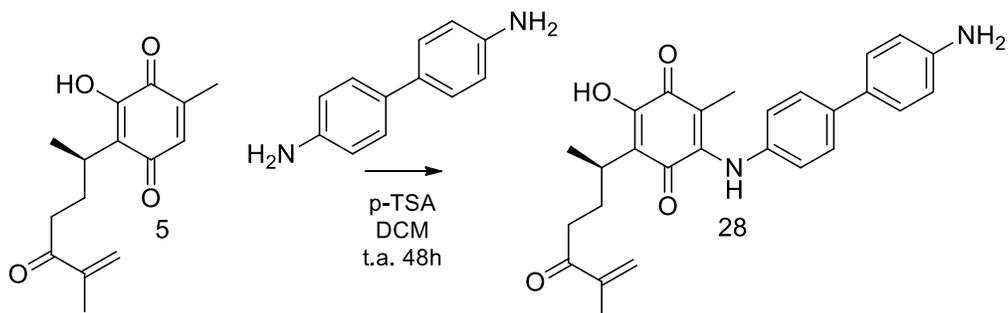
Esquema 16. Análisis retrosintético para la obtención de **28**.

En el esquema retrosintético se observan primordialmente adiciones nucleofílicas, empleando bencidina como el reactivo nucleofílico y el derivado de perezona **5**, para generar el compuesto **27** por medio de una reacción de adición de tipo aza-Michael, y posteriormente emplear el producto en la formación de la dicarboxiamida **28** por acoplamiento con el ácido 3,5-piridindicarboxílico. (Esquema 17).



Esquema 17. Cuadro de reacciones para la obtención de **28**.

Reacción de aza-Michael, compuesto **27**



Las condiciones empleadas para la obtención de **27** fueron las descritas previamente para adición de Michael, conforme a las reportadas por Wabnitz y

colaboradores⁶¹ donde se ensayaron nucleófilos distintos a carbono, empleando una serie de ácidos sulfónicos como promotores de reacción. Siguiendo la información recaudada y los reactivos disponibles en laboratorio se realizó la reacción en etanol empleando p-TSA como el promotor de la reacción, aunque ésta presentó un rendimiento relativamente aceptable, el compuesto obtenido permitió el ensayo del siguiente paso.

Como puede verse en la Figura 36, existen dos sistemas de dobletes que sugieren sistemas aromáticos disustituídos en posiciones 1 y 4, correspondientes con el patrón esperado para la bencidina, que encuentra una relación de equivalencia con el sistema de la perezona en proporción 1:1 apreciable en el área bajo la curva correspondiente a dichas señales.

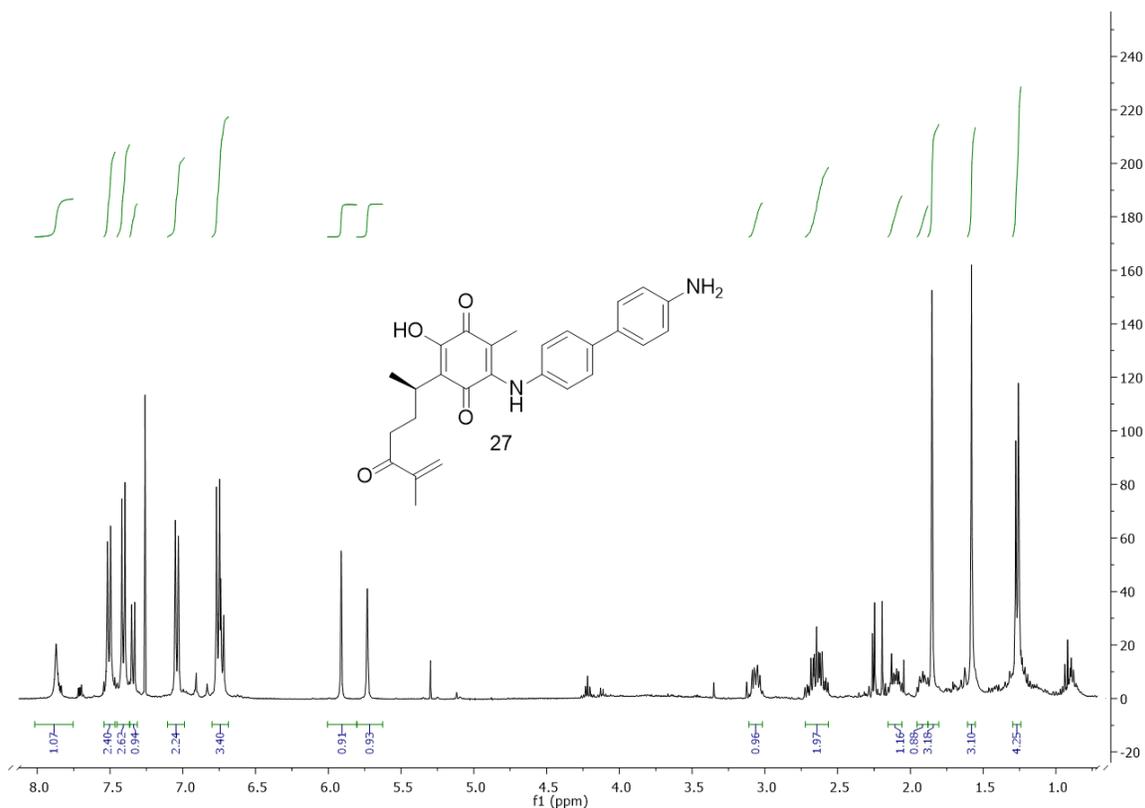
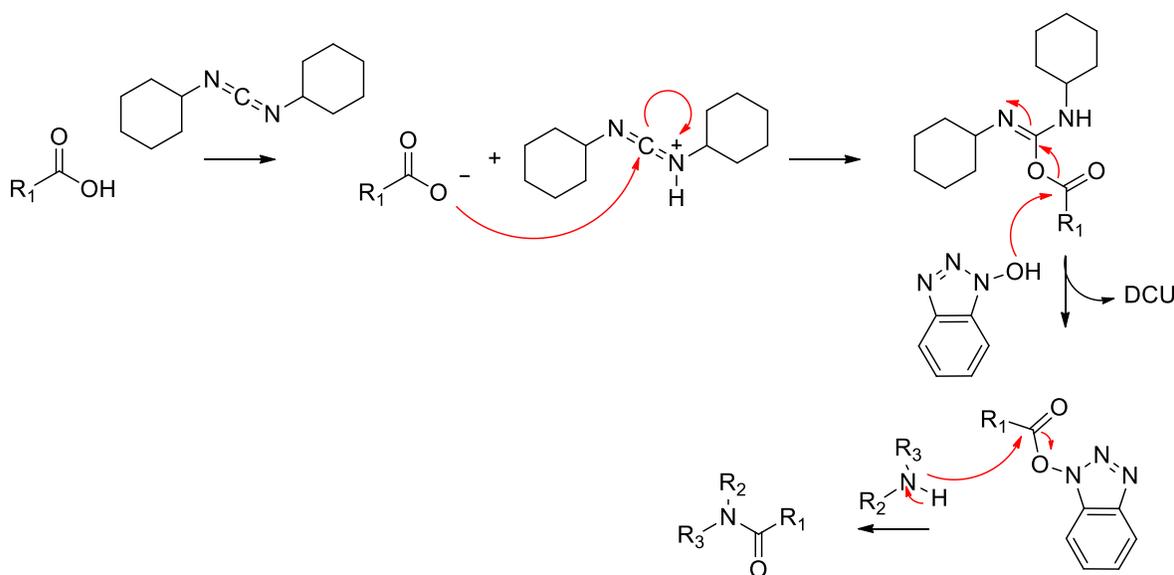


Figura 36. Espectro de ¹H RMN del compuesto 27 (400 MHz, CDCl₃).

El compuesto presenta características comunes con los derivados de tipo pirrolil-perezona, se aprecia una coloración morada muy intensa, incluso en soluciones muy diluidas, por lo que resulta atractivo obtener compuestos con dicha estructura.

El siguiente paso realizado fue el acoplamiento del amino libre del fragmento de la bencidina con el ácido piridin-dicarboxílico, encontrando en la literatura que la estrategia más exitosa es aquella en la que se emplean agentes de acoplamiento en cascada, ya que la activación del carboxilo es complicada y se necesita una serie de transferencias para volverlo electrónicamente susceptible a un ataque nucleofílico por parte de la amina que se desea ensamblar. En este sentido, los agentes de acoplamiento de mayor uso son la diciclohexil-carbodiimida (DCC) y el 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), conjugándose mediante el siguiente mecanismo de reacción.⁸¹ (Esquema 18)

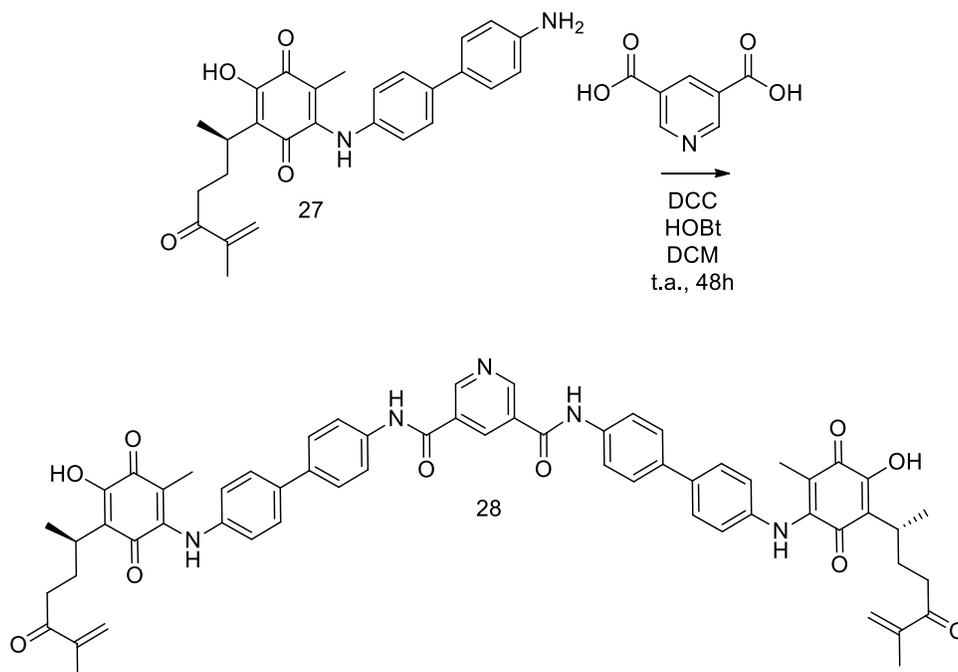


Esquema 18. Acoplamiento peptídico vía DCC-HOBt.

⁸¹ Valeur, E.; Bradley, M. *Chem. Soc. Rev.* **38**, 606-631 (2009).

Este binomio de reactivos es extensamente empleado ya que permite el acoplamiento tipo peptídico no sólo en aminoácidos, sino en una amplia gama de compuestos con funciones amino y carboxilo para la elaboración de antibióticos, materiales y demás estructuras complejas.⁸¹

El acoplamiento fue ensayado solamente una vez, empleando como disolvente DCM, en condiciones suaves de reacción, óptimas para la realización en el laboratorio.



Se puede apreciar en la Figura 37 un sistema incluyente del compuesto **27** y el patrón de señales típico de piridina 3,5-disustituida, además de observar señales desplazadas a campo bajo (11 ppm) que sugieren formación de puentes de hidrógeno. Desafortunadamente no fue posible obtener espectroscopia de mayor pureza ni complementaria al espectro observado, ya que el compuesto presenta muy baja solubilidad, sin embargo este tipo de estrategias presentan una gran proyección debido a la simplicidad de las reacciones y la gran complejidad de compuestos que pueden ser alcanzados.

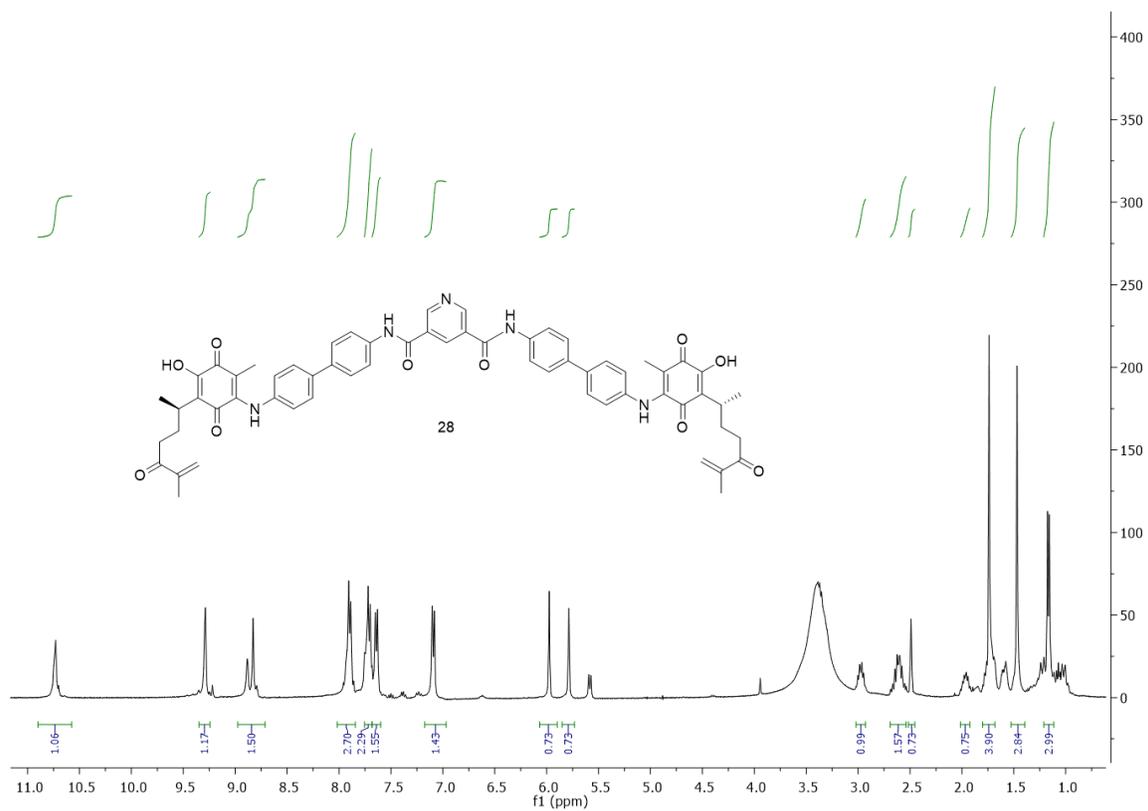


Figura 37. Espectro de ¹H RMN del compuesto **28** (400MHz, CDCl₃).

Evaluación del comportamiento supramolecular

Se realizaron una serie de titulaciones monitoreadas por UV-vis y RMN, las cuales permitieron apreciar cambios significativos, tanto en la longitud de onda máxima de absorción como en los desplazamientos químicos, al adicionar ciertas especies salinas a las soluciones de los compuestos sintetizados.

El caso más notorio fue el del compuesto **10**, en el cual se puede percibir por ^1H RMN un desplazamiento significativo hacia campo bajo por parte de los grupos amino. La Figura 38 muestra la titulación del compuesto **10**, ésta fue realizada en CD_3CN , analizando el comportamiento del compuesto frente a una solución de FTBA.

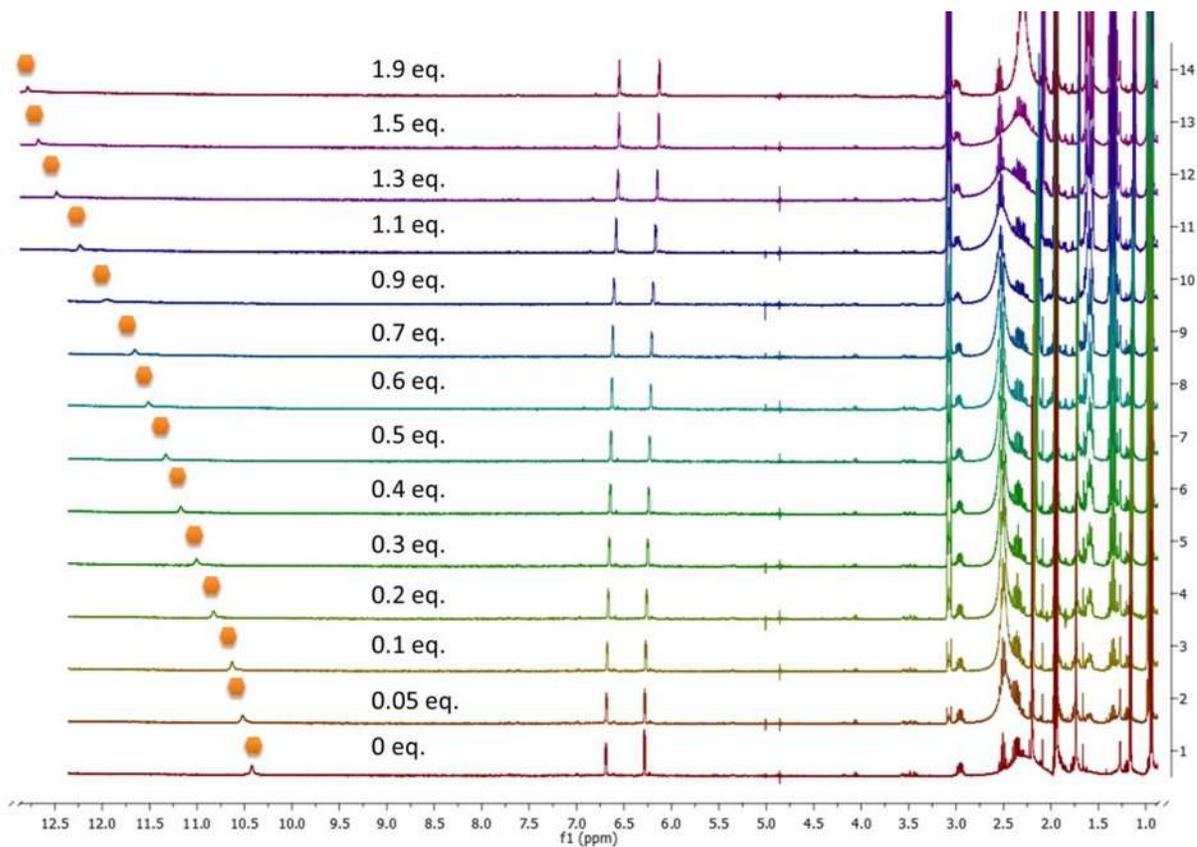


Figura 38. Titulación del compuesto **10** con solución de FTBA seguida por ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN).

Se realizó una titulación alterna, con el compuesto **7**, para poder comparar la capacidad de reconocimiento. De este compuesto ya se tiene conocimiento de su capacidad como reconocedor iónico. Fue gratamente sorprendente que al momento de comparar los desplazamientos químicos se observara un cambio mayor para el compuesto **10**, ya que la hipótesis planteada al inicio del experimento era la pérdida de ésta por posibles efectos estéricos. (Figura 39)

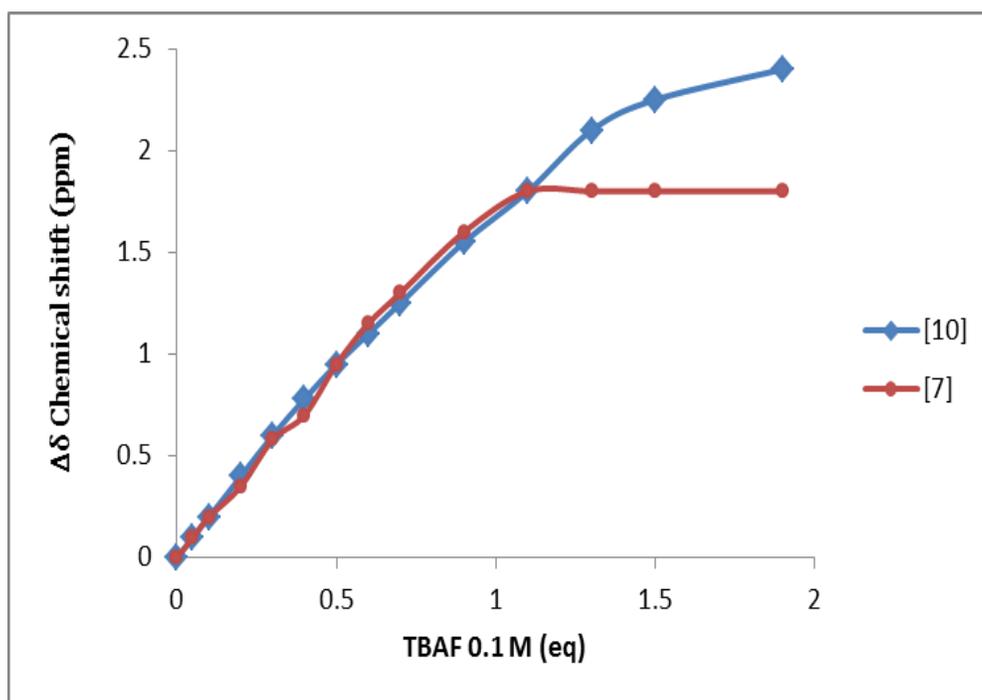


Figura 39. Comparativo de desplazamientos químicos de -NH- de los compuestos **7** y **10**.

Un dato más sorprendente fue el de la comparación entre algunos de los compuestos obtenidos y sus interacciones con metales disueltos en un medio alcalino, se tienen reportes sobre quinonas (topaquinona como el más claro) en el que se lleva a cabo el reconocimiento de especies iónicas de tipo M^{2+} en medio alcalino, una vez desprotonado el hidroxilo presente en la hidroxiquinona analizada.⁸²

⁸² Mure, M.; Klinman, J. J. *Am. Chem. Soc.* **117**, 8698-8706 (1995).

Elo y los reportes realizados por el Dr. Leopoldo Río de la Loza, en los que citaba cambios de coloración en la perezona al enfrentarla a una solución alcalina⁸³ nos llevó a la realización de una prueba en la cual se midió la absorbancia de los distintos compuestos en MeCN, posteriormente se adicionó 1 equivalente de Ni (ClO₄)₂ en solución para observar los cambios de absorbancia, de la misma manera se adicionó TBAF para determinar si los compuestos permiten un reconocimiento ditópico, esto es, que tengan la capacidad de reconocer al mismo tiempo a un metal y a un anión.

⁸³ Cuevas, G. "El papel de la perezona en el desarrollo de la Química en México" Ponencia realizada en el marco del 70 aniversario del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F. (2012)

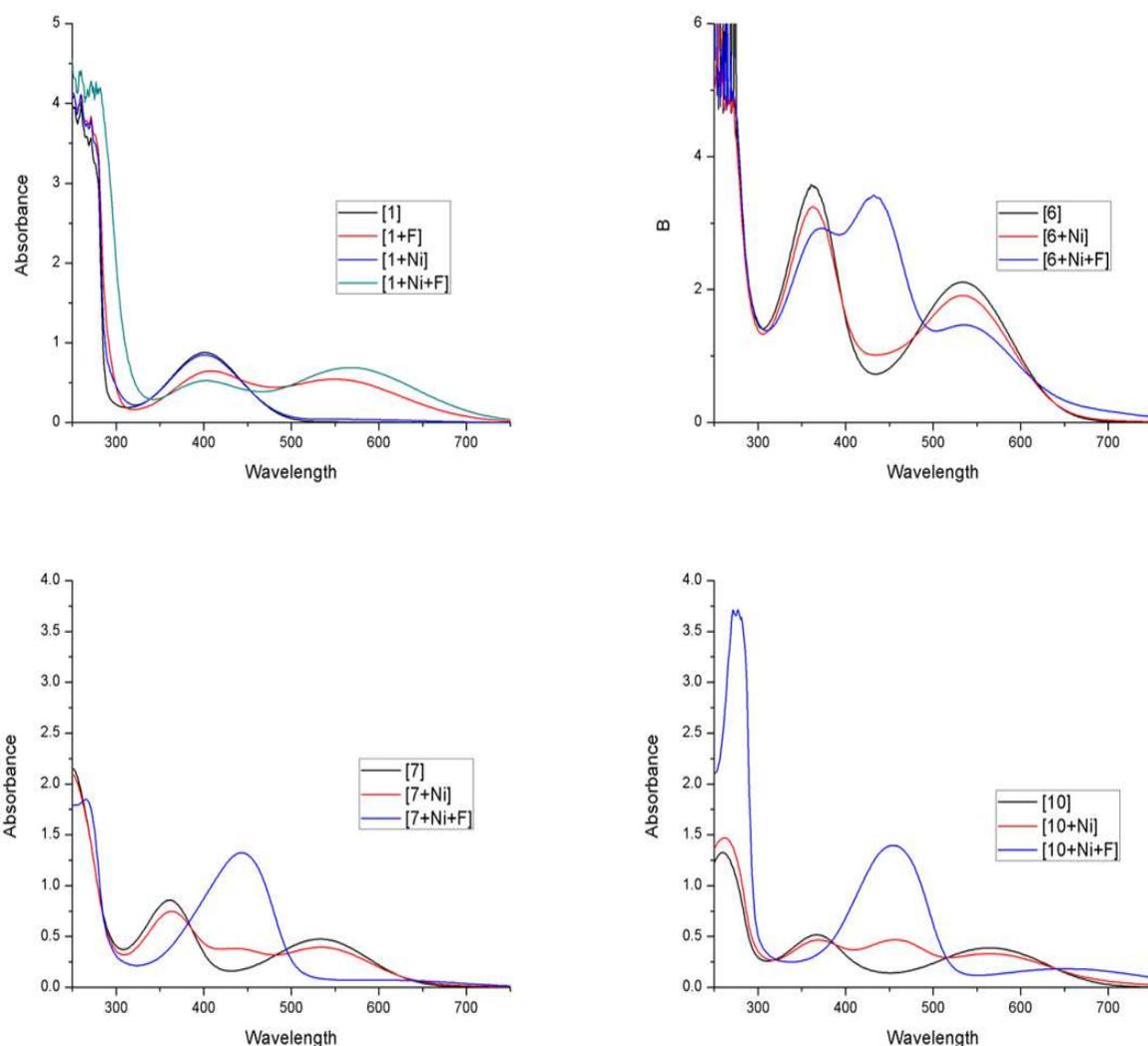


Figura 40. Comparativo de comportamiento supramolecular de los compuesto 1, 6, 7 y 10 frente a soluciones de FTBA y Ni (ClO₄)₂ seguido por espectroscopia UV-vis (MeCN grado HPLC)

Se puede apreciar en la Figura 40 que el pirrol, además de generar un desplazamiento batocrómico en la absorbancia de los compuestos sintetizados (6, 7 y 10) con respecto a la perezona 1, este aumenta la capacidad de interacción con el metal (en este caso níquel), pudiendo ser percibida la interacción en la región visible. Puede ser observado, además, que la banda apreciada a 270 nm sufre un desplazamiento batocrómico y notoriamente hiperocrómico, el tipo de transiciones que pueden ser observadas en esta región corresponden a las $\pi \rightarrow \pi^*$ lo que sugiere la formación de enolatos, dato consistente con las interacciones esperadas ya que

la hidroxiquinona puede ser desprotonada fácilmente y de esta manera establecer interacción con el metal presente en la solución.

Esto originó un nuevo experimento, en el que se realizaron titulaciones en paralelo, con el fin de observar el orden del reconocimiento ditópico observado pretendiendo encontrar algún punto en el cual basarnos para poder analizar las transiciones observadas en el compuesto **10**. (Figura 41)

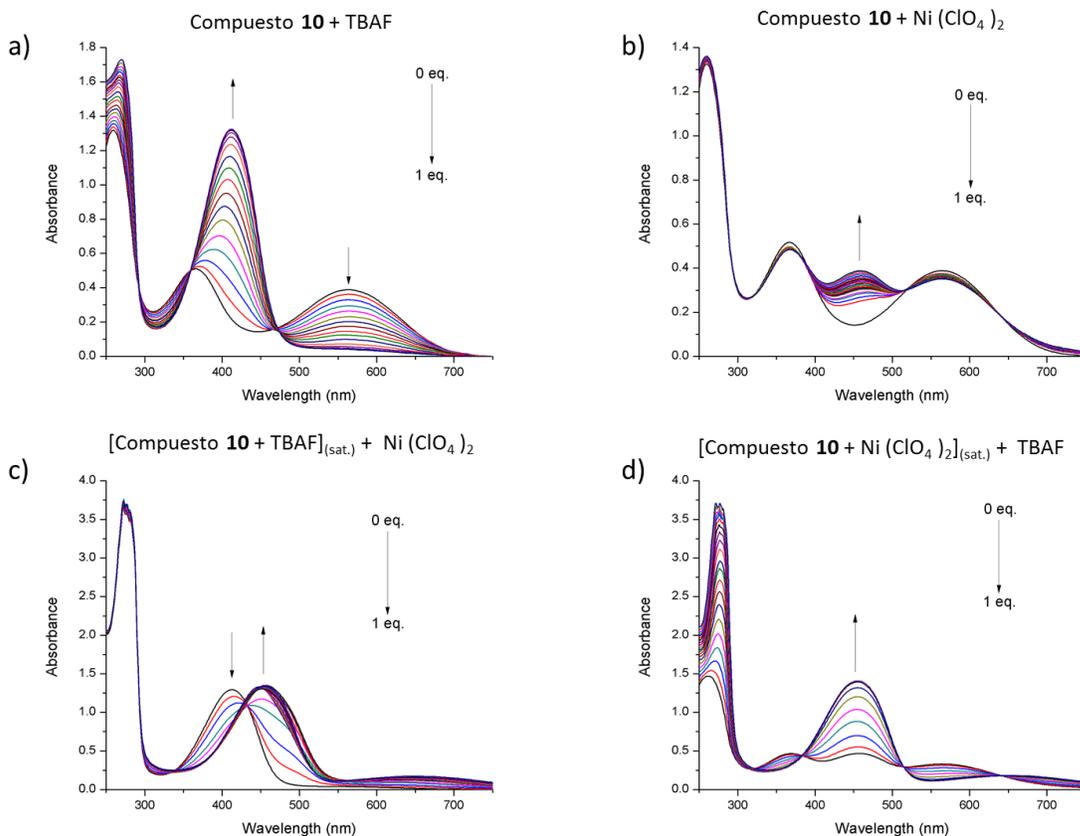


Figura 41. Esquema de titulaciones cruzadas (Compuesto 10 frente a FTBA y $Ni(ClO_4)_2$ en MeCN).

A través de este experimento se aprecia claramente que el detonante del reconocimiento ditópico en el compuesto 10 es el ion fluoruro, ya que junto a las evidencias brindadas por la titulación monitoreada en RMN, podemos observar que el primer paso de la interacción es la competencia entre el puente de hidrógeno establecido entre la quinona y el grupo amino pirrólico. Es conocido que los dipirrometanos presentan una afinidad elevada por este tipo de aniones y que han

sido bloques sintéticos clave para reconocedores aniónicos de alta eficiencia, sin embargo, no se cuenta con reportes sobre su influencia directa en un proceso de reconocimiento de otra especie iónica en una región apartada de la zona de reconocimiento primario.

Con base en las evidencias espectroscópicas, se realizó la siguiente propuesta de interacción. (Figura 42)

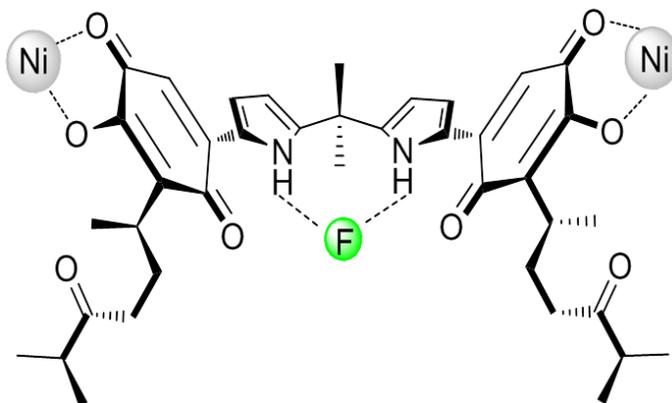


Figura 42. Interacciones propuestas para el compuesto **10** con las distintas especies iónicas.

Ya que también se tiene conocimiento sobre la eficiencia de reconocedores ditópicos y persiguiendo trascendencia para el presente proyecto, se planteó una potencial aplicación como sensor colorimétrico, empleando una solución del compuesto **10** como detector de fluoruros en solución acuosa, empleando como fuente de este anión un artículo de uso común, como lo es una crema dental.

Se debe recordar que nuestro país presenta un problema de fluorosis endémica debido al origen del agua potable empleada, el límite máximo de concentración de fluoruro que establece la OMS es de 1 ppm, aunque dicho valor depende de las características de cada lugar. En el caso de México, el límite máximo de fluoruro en agua es de 0.7 ppm; cuando las concentraciones sobrepasan este valor, no se recomienda el consumo o empleo de sal y artículos enriquecidos con flúor, pues se propicia el desarrollo de trastornos relacionados a éste, de acuerdo con la norma NOM-013-SSA2-2006 (SSA 2007).³⁷

En este caso se comenzó la adición de la solución acuosa de la crema dental a una solución del compuesto **10** y se fueron registrando los cambios de absorbancia, observando una sensibilidad de detección en la banda de absorción que corresponde a la región del dipirrometano (358nm, efecto hipercrómico) a partir de la adición de 0.006 mgL^{-1} . El experimento fue reproducible por triplicado, sin embargo, momentáneamente no se cuenta con las condiciones óptimas para la realización de una curva de calibración que tenga el impacto deseado en términos prácticos. (Figura 43)

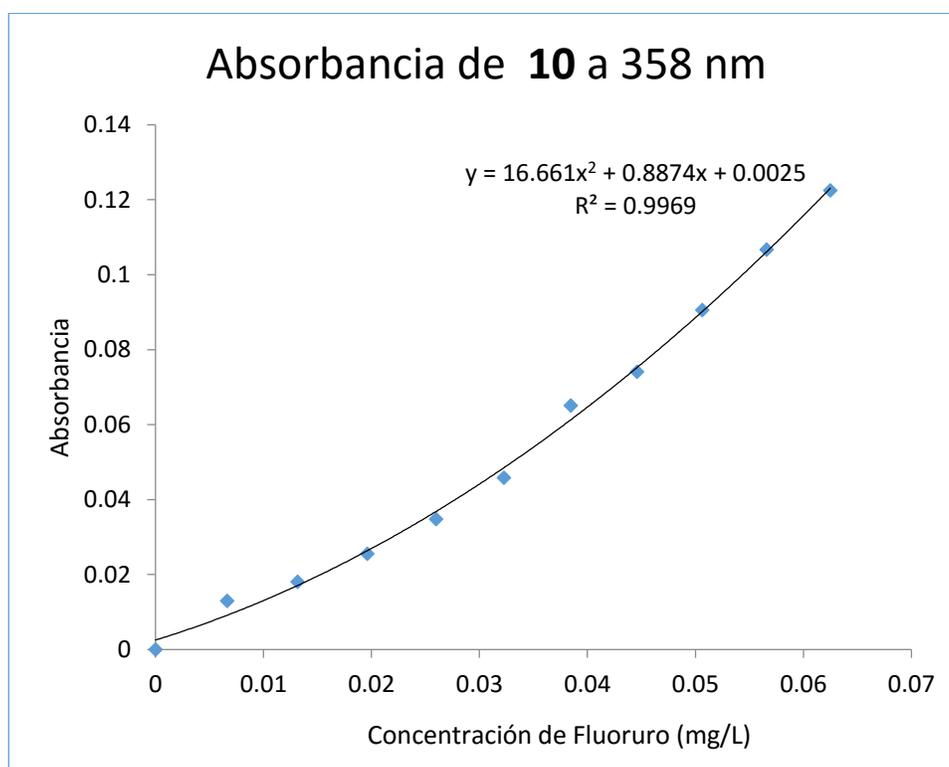
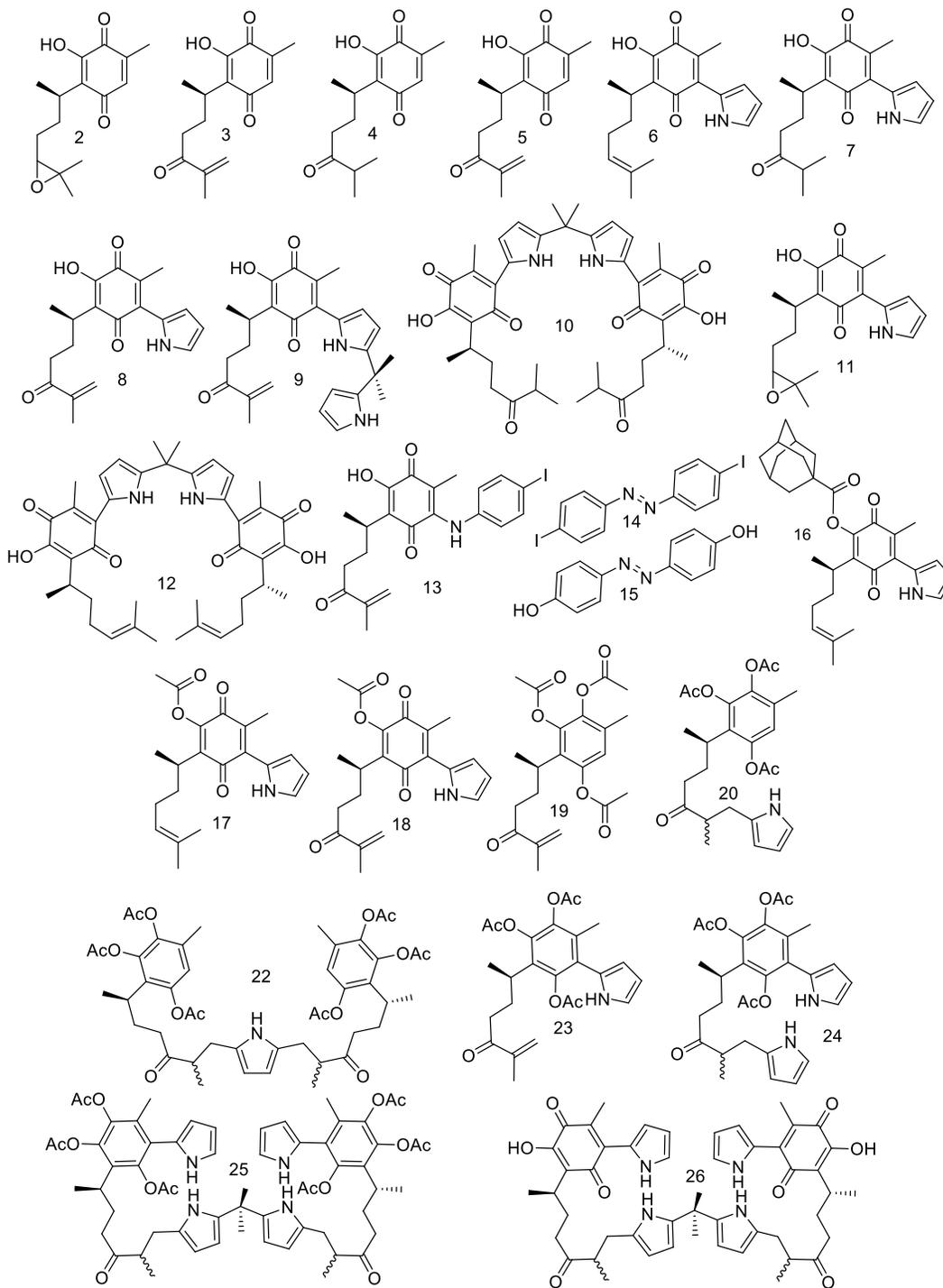


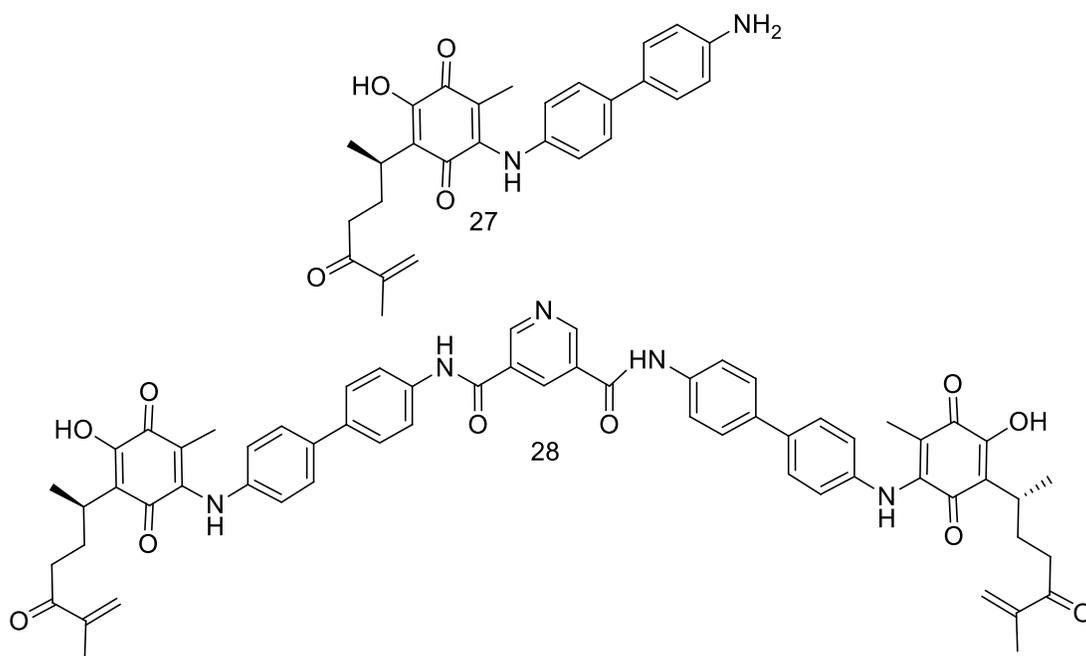
Figura 43. Titulación del compuesto 10 con solución acuosa de fluoruro.

Resumen de Resultados

- Se obtuvo la siguiente biblioteca de N compuestos con mira hacia su uso en sistemas complejos de carácter macrocíclico:



- Se obtuvieron, además, un par de bloques sintéticos con proyección en la síntesis de máquinas moleculares.



- Por otra parte, se evaluó la capacidad de reconocimiento iónico de compuestos representativos, obtenidos durante la etapa de síntesis, observando que, si bien, la materia prima tiene una elevada sensibilidad frente a especies iónicas en medio alcalino, esta se potencia y se torna de carácter ditópico al adicionar al anillo pirrólico al sistema de la hidroxiquinona, confiriendo además, selectividad por iones de tipo M^{2+} , por lo que se sugiere el surgimiento de una gama de interruptores moleculares activados por fluoruro.

Perspectivas

- Optimización de las etapas sintéticas para la consecución de los sistemas macrocíclicos.
- Evaluación de la capacidad de reconocimiento iónico de los sistemas obtenidos de manera más extensa.
- Obtención de máquinas moleculares basadas en los compuestos 27 y 28.

Conclusiones

El uso de productos naturales como bloques sintéticos en la construcción de macromoléculas es una alternativa poco explorada, sin embargo es bastante útil ya que confiere características altamente específicas a las entidades sintéticas.

La química supramolecular tiene una gran influencia en las etapas sintéticas. Ello se puede observar en la restricción o anulación de reactividad de ciertos grupos funcionales, como fue el caso de los derivados de perezona 2 y 5, ya que sólo permitieron un margen de reactividad a partir de la modificación de la quinona.

Los fragmentos pirrolil-perezona y anilino-perezona proyectan una aplicación interesante en dispositivos ópticos, a manera de sensores químicos, dada su elevada afinidad por aniones y la capacidad de transducción colorimétrica ello fue corroborado en el caso de los derivados de pirrolil-perezona, en los cuales se pudo observar una elevada afinidad hacia fluoruro y, de manera ditópica, hacia iones de níquel, selectividad sobre la cual existen muy pocos reportes y que permiten ser tomados en cuenta para sistemas aún más complejos, como interruptores moleculares dependientes de concentraciones salinas.