

# UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO-BIOLÓGICAS

**“RECEPTORES HETERODITÓPICOS TIPO BIS-UREA CON  
ESPACIADORES POLIÉTER PARA EL RECONOCIMIENTO DE  
ANIONES, CATIONES Y SALES”**

**TESIS PROFESIONAL PRÁCTICA**

Para obtener el Título de

**QUÍMICO EN ALIMENTOS**

Presenta:

**Jesús Martín Soto Cruz**

Hermosillo, Sonora

Septiembre del 2018

# Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos  
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

## FORMA DE APROBACIÓN

Los miembros del jurado designado para revisar para la Tesis Profesional de **Jesús Martín Soto Cruz** la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el Título de Químico en Alimentos.

---

Dra. Karen Lillian Ochoa Lara  
Presidente

---

Dra. Viviana Reyes Márquez  
Secretaria

---

Dr. David Octavio Corona Martínez  
Vocal

---

M.C. Oralia Orduño Fragoza  
Suplente

Esta tesis se realizó en los laboratorios del Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales de la Universidad de Sonora, bajo la dirección de la Dra. Karen Lillian Ochoa Lara. Los recursos fueron obtenidos del proyecto CONACyT **CB-239581**.

## AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A Dios, por todo lo que me ha dado. Pues Él es el creador y director de esta obra llamada vida y es Él quien guía mi vida.

A mi madre, la persona por la cual soy el hombre que soy y quien tomó fuerzas para cargar en sus hombros conmigo y mis hermanas, ella merece todo lo bueno que esta vida puede ofrecer.

A mis hermanos, con quienes crecí, y con quien he compartido la alegría de crecer.

A mis primos, y primas, tíos y tías, abuelo y abuela, mi vida no hubiera sido la misma sin ellos.

A mi novia, que me apoyó y alentó a que cada día intente ir más allá. Por su amor incondicional, y sus consejos tan valiosos, y por creer tanto en mi y mi proyecto de vida, además de compartirlos, y ser quien está ahí siempre para levantarme cuando deseo rendirme.

A mi profesor de química de la preparatoria, por él conocí este mundo maravilloso de la ciencia.

A mis compañeros y amigos de clases de Obregón, mi primera amistad universitaria, y de las pocas personas con las que logré congeniar rápido.

A mis compañeros y amigos de Hermosillo, con quienes he compartido, alegrías, aventuras y sueños. Se convirtieron en una segunda familia en un lugar lejos de casa.

A mis compañeros y amigos de laboratorio, con quienes he aprendido el arte de estar en este lugar, y no morir en el intento, y quienes me ayudaron en mis dudas y problemas en el laboratorio.

A mi directora de Tesis, la persona de quien todos los días aprendo algo nuevo además de ser quien ha aguantado y guiado a este hombre que sueña con ser científico.

Agradezco a mis sinodales por su esfuerzo conmigo, para resaltar lo bello de este trabajo.

Finalmente le agradezco al CONACyT por la beca y los recursos del proyecto CB-239581 con el cual se desarrolló este trabajo.

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>MeCN</b>	Acetonitrilo
<b>CD<sub>3</sub>CN</b>	Acetonitrilo deuterado
<b>DMF</b>	<i>N, N</i> -Dimetilformamida
<b>UV-Vis</b>	Ultravioleta-Visible
<b>RMN de <sup>1</sup>H</b>	Resonancia magnética nuclear de protón
<b>IR</b>	Espectroscopia de infrarrojo
<b>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub></b>	Dimetilsulfóxido deuterado
<b>AcOTBA</b>	Acetato de tetrabutilamonio
<b>PPiTBA</b>	Pirofosfato de tetrabutilamonio
<b>FTBA</b>	Fluoruro de tetrabutilamonio
<b>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>TBA</b>	Fosfato monobásico de tetrabutilamonio
<b>TBA</b>	Tetrabutilamonio
<b>TEA</b>	Tetraetilamonio
<b>TMS</b>	Tetrametilsilano
<b>CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup></b>	Acetato
<b>PPi<sup>3-</sup></b>	Pirofosfato
<b>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup></b>	Fosfato monobásico
<b>F<sup>-</sup></b>	Fluoruro
<b>REC1N</b>	Receptor con poliéter de 4 oxígenos y cromóforo 1-naftilo
<b>REL1N</b>	Receptor con poliéter de 5 oxígenos y cromóforo 1-naftilo
<b>REL2N</b>	Receptor con poliéter de 5 oxígenos y cromóforo 2-naftilo

## CONTENIDO

<b>FORMA DE APROBACIÓN.....</b>	<b>2</b>
<b>AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS.....</b>	<b>4</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>5</b>
<b>CONTENIDO .....</b>	<b>6</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>9</b>
<b>LISTA DE TABLAS .....</b>	<b>13</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>14</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>16</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>19</b>
Objetivo General .....	19
Objetivos Específicos .....	19
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>20</b>
Química Supramolecular .....	20
Interacciones no Covalentes .....	21
Interacciones Ion-dipolo.....	24
Interacciones Dipolo-dipolo.....	25
Fuerzas de van der Waals .....	26
Puente de Hidrógeno.....	28
Puente de Hidrógeno no Convencional.....	30
Interacción $\pi$ - $\pi$ .....	30
Interacción Cation- $\pi$ .....	31
Interacción Anión- $\pi$ .....	32
Reconocimiento Molecular .....	32
Reconocimiento Molecular de Aniones .....	32
Reconocimiento Molecular de Cationes .....	33

Reconocimiento Heteroditópico .....	35
Sensores Moleculares .....	38
<b>MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>40</b>
Reactivos .....	40
Equipo.....	40
Punto de Fusión .....	41
Espectrofotómetro de Absorción Electrónica (UV-Vis) .....	41
Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de $^1\text{H}$ .....	41
Metodología .....	41
Síntesis del Precursor Diamina con Espaciador Poliéter de cinco Oxígenos.....	41
Síntesis de los receptores éter largo con espaciador poliéter de cinco oxígenos 1-Naftilo y 2-Naftilo .....	42
Receptor éter largo 1-Naftilo.....	42
Receptor éter largo 2-Naftilo.....	42
Caracterización de los Compuestos .....	43
Estudio de Complejación: Metodología de Estudio y Modelos .....	44
Métodos Ópticos: Titulaciones por UV/vis .....	44
Titulaciones por RMN de $^1\text{H}$ .....	45
Programas y Modelos de Ajuste .....	46
<b>RESULTADOS Y DISCUSIONES.....</b>	<b>47</b>
Síntesis y Caracterización de los Receptores.....	47
Caracterización por UV/Vis .....	50
Estudios de Reconocimiento Molecular .....	52
Estudio de Complejación Mediante UV/Vis .....	52
Titulaciones por UV/Vis para REC1N, REL1N y REL2N.....	52
Estudios de Complejación de Aniones y Cationes Mediante RMN de $^1\text{H}$ .....	56
Titulaciones por RMN de $^1\text{H}$ de REL1N con Diversos Aniones.....	56

Titulaciones por RMN de $^1\text{H}$ de REL1N con catión sodio.....	60
Estudios de Complejación Como Sistema Heteroditópico Para REL1N Como Modelo Mediante RMN de $^1\text{H}$ .....	61
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>66</b>
<b>PERSPECTIVAS.....</b>	<b>67</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>68</b>
<b>APÉNDICE A.....</b>	<b>73</b>
Ecuaciones para complejos H:G.....	73
Titulaciones de UV/Vis.....	74
<b>APÉNDICE B.....</b>	<b>79</b>
<b>APÉNDICE C.....</b>	<b>81</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ejemplos de receptores heteroditópicos acíclicos con espaciadores tipo poliéter para el catión y grupos urea para el anión (Gómez-Vega y col., 2018) .....	18
Figura 2. Receptores estudiados en este trabajo: a) REL1N b) REL2N y c) REC1N.....	19
Figura 3. a) Esquema de un modelo llave-cerradura rígido y b) modelo de llave-cerradura inducido por la unión de una enzima-sustrato (Steed y Atwood, 2009).....	21
Figura 4. a) Punto de fusión y b) punto de ebullición de diversas especies químicas (Housecroft, Sharpe, y Ruiz, 2006) .....	22
Figura 5. Interacción ion-dipolo entre agua y sodio (Recuperado de: Brilliant.org, 2012).....	25
Figura 6. Ilustración de la orientación de los polos para que la interacción dipolo-dipolo sea posible (Yoder, 1977).....	25
Figura 7. Puntos de fusión de algunos alcanos en comparación con alcanos análogos ramificados (Wade, Pedrero, y García, 2004) .....	27
Figura 8. Esquema del puente de hidrógeno en las moléculas de agua (Petrucci y col., 2011).	28
Figura 9. Distintas geometrías del puente de hidrógeno: a) lineal b) doble, c) donador bifurcado d) aceptor bifurcado e) trifurcado f) tres centros bifurcados (Steed y Atwood, 2009) .....	29
Figura 10. Puntos de ebullición de distintas sustancias, entre las cuales destacan las que poseen puentes de hidrógeno (Petrucci y col., 2011).....	30
Figura 11. Geometrías de interacciones $\pi$ - $\pi$ : a) Cara a cara desplazado, b) borde-cara, c) cara-cara (Hunter y col., 2001).....	31
Figura 12. Síntesis accidental del [18]-Corona-6 (Steed y Atwood, 2009) .....	34
Figura 13. Éteres corona: [18]-corona-6, [15]-corona-5 y [12]-corona-4 formando complejos con un catión (Pedersen, 1967).....	34
Figura 14. Esquema del diseño de tres distintos tipos de receptores heteroditópicos para el reconocimiento de pares iónicos (McConnell y Beer, 2012) .....	35
Figura 15. Receptor heteroditópico basado en éter corona y su esquematización de reconocimiento del par iónico (Mäkelä y col., 2015).....	36
Figura 16. Curvas de titulación para un receptor heteroditópico y diversos aniones y sales por RMN de $^1\text{H}$ , en donde se puede observar reconocimiento monotópico de diversos aniones, así como el reconocimiento ditópico por diversas sales de potasio (Mäkelä y col., 2015).....	37
Figura 17. Receptores diseñados por Smith y col. para el reconocimiento mono y heteroditópico. (Shukla y col., 2000) .....	37

Figura 18. Receptores heteroditópicos 1 y 2 y sus análogos monotópicos 3 y 4 (Arduini y col., 2001; Kim y Sessler, 2010) .....	38
Figura 19. Síntesis de los precursores diamina .....	42
Figura 20. Paso final para la obtención de los receptores heteroditópicos.....	43
Figura 21. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de la diamina precursora con cadena poliéter de cinco oxígenos en $\text{CDCl}_3$ .....	47
Figura 22. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de REL1N en $\text{DMSO-d}_6$ .....	49
Figura 23. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de REL2N en $\text{DMSO d}_6$ .....	49
Figura 24. Espectros de UV/Vis a distintas concentraciones para a) REC1N y b) REL1N en $\text{MeCN:DMSO 90:10}$ , basados en lo presentado por Ornelas-Romo (2017).....	51
Figura 25. a) Espectros observados durante la titulación de REC1N $3 \times 10^{-5}$ M con $\text{TBAH}_2\text{PO}_4$ en un rango de adición del anión de $0 - 1.2 \times 10^{-4}$ M. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 327 nm vs $[\text{TBAH}_2\text{PO}_4]$ .....	52
Figura 26. a) Espectro observado durante la titulación de REL1N $2.8 \times 10^{-5}$ M con $\text{TBAH}_2\text{PO}_4$ en un rango de concentraciones $0 - 2.83 \times 10^{-4}$ M. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 327nm vs $[\text{TBAH}_2\text{PO}_4]$ . .....	53
Figura 27. a) Espectro observado durante la titulación de REL2N $3 \times 10^{-5}$ M con $\text{TBAH}_2\text{PO}_4$ en un rango de concentraciones $0 - 1 \times 10^{-4}$ M. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 297nm vs $[\text{TBAH}_2\text{PO}_4]$ . .....	54
Figura 28. Espectros obtenidos durante la titulación de REL1N (5mM) con AcOTBA en un rango de concentraciones del anión de $0-30$ mM en $\text{CD}_3\text{CN:DMSO-d}_6$ 90:10 .....	58
Figura 29. Espectros obtenidos durante la titulación de REL1N (5mM) con $\text{TBAH}_2\text{PO}_4$ en un rango de concentraciones del anión de $0-30$ mM en $\text{CD}_3\text{CN:DMSO-d}_6$ 90:10 .....	59
Figura 30. Gráficas de la dependencia del desplazamiento químico del protón $-\text{NH}$ de la urea alifática de REL1N contra $[\text{anión}]$ por RMN $^1\text{H}$ en $\text{CD}_3\text{CN:DMSO-d}_6$ 90:10 con: a) AcOTBA y b) $\text{TBAH}_2\text{PO}_4$ .....	59
Figura 31. a) Espectros obtenidos durante la titulación de REL1N (5mM) con $\text{Na}^+$ en un rango de concentraciones del catión de $0-60$ mM en $\text{CD}_3\text{CN:DMSO-d}_6$ 90:10 siguiendo el desplazamiento del hidrógeno $-\text{CH}_2$ . b) Gráficas de la dependencia del desplazamiento químico del protón $-\text{CH}_2$ de REL1N contra $[\text{Na}^+]$ por RMN $^1\text{H}$ en $\text{CD}_3\text{CN:DMSO-d}_6$ 90:10 .....	60
Figura 32. Gráficas de la dependencia del hidrógeno ureídico aromático de REL1N tras la adición de AcOTBA en ausencia y en presencia de un equivalente de catión alcalino: a) $\text{AcOTBA}+\text{Na}^+$ b) $\text{AcOTBA}+\text{K}^+$ y c) $\text{AcOTBA}+\text{Li}^+$ .....	63

Figura 33. Comparación entra las gráficas de las titulaciones de la dependencia del hidrógeno ureídico aromático del receptor REL1N en presencia de un equivalente de catión ( $\text{Li}^+$ , $\text{Na}^+$ o $\text{K}^+$ ) tras adición de AcOTBA.....	64
Figura 34. Gráficas de la dependencia del desplazamiento químico de un hidrógeno de REL1N 3mM y $\text{Na}^+$ equimolar vs [AcOTBA] a) hidrógeno ureídico, b) hidrógeno metilénico.....	65
Figura 35. a) Espectros registrados durante la titulación de REC1N $3 \times 10^{-5}$ M con FTBA en un rango de concentraciones de $0-1.2 \times 10^{-4}$ M en MeCN:DMSO 90:10. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 327 nm vs [FTBA].....	74
Figura 36. a) Espectros registrados durante la titulación de REC1N $3 \times 10^{-5}$ M con AcOTEA en un rango de concentraciones de $0-1.83 \times 10^{-4}$ M en MeCN:DMSO 90:10. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 327 nm vs [AcOTEA].....	74
Figura 37. a) Espectros registrados durante la titulación de REC1N $3 \times 10^{-5}$ M con TBAPPi en un rango de concentraciones $0-7.0 \times 10^{-5}$ M en MeCN:DMSO 90:10. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 327 nm vs [TBAPPi].....	75
Figura 38. a) Espectros registrados durante la titulación de REL1N $2.8 \times 10^{-5}$ M con FTBA en un rango de concentraciones $0-2 \times 10^{-4}$ M en MeCN:DMSO 90:10. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 327 nm vs [FTBA].....	75
Figura 39. a) Espectros registrados durante la titulación de REL1N $2.8 \times 10^{-5}$ M con AcOTBA en un rango de concentraciones $0-2.66 \times 10^{-4}$ M en MeCN:DMSO 90:10. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 327 nm vs [AcOTBA].....	76
Figura 40. a) Espectros registrados durante la titulación de REL1N $3 \times 10^{-5}$ M con TBAPPi en un rango de concentraciones $0-2.83 \times 10^{-4}$ M en MeCN:DMSO 90:10. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 327 nm vs [TBAPPi].....	76
Figura 41. a) Espectros registrados durante la titulación de REL2N $3 \times 10^{-5}$ M con AcOTBA en un rango de concentraciones $0-1.1 \times 10^{-4}$ M en MeCN:DMSO 90:10. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 297 nm vs [AcOTBA].....	77
Figura 42. a) Espectros registrados durante la titulación de REL2N $3 \times 10^{-5}$ M con FTBA en un rango de concentraciones $0-1.1 \times 10^{-4}$ M en MeCN:DMSO 90:10. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 297 nm vs [FTBA].....	77
Figura 43. a) Espectros registrados durante la titulación de REL2N $3 \times 10^{-5}$ M con TBAPPi en un rango de concentraciones $0-1.1 \times 10^{-4}$ M en MeCN:DMSO 90:10. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 297 nm vs [TBAPPi].....	78
Figura 44. Espectro observado durante la titulación de REL1N 5mM M con FTBA en un rango de concentraciones del anión de $0-20$ mM en $\text{CD}_3\text{CN:DMSO-d}_6$ 90:10.....	79

Figura 45. Titulación de REL1N 5mM en un rango de concentraciones 0–5 mM de TBAPPi en CD <sub>3</sub> CN:DMSO-d <sub>6</sub> 90:10.....	79
Figura 46. Gráficas de la dependencia del desplazamiento químico del protón –NH de la urea aromática de REL1N contra [FTBA] por RMN <sup>1</sup> H en CD <sub>3</sub> CN:DMSO-d <sub>6</sub> 90:10 .....	80
Figura 47. Gráficas de la dependencia del desplazamiento químico de REL1N 3mM con agregado de Li <sup>+</sup> 3mM titulado con AcOTBA: a) urea aromática b) metileno.....	81
Figura 48. Gráficas de la dependencia del desplazamiento químico de REL1N 3mM con agregado de K <sup>+</sup> 3mM titulado con AcOTBA: a) urea aromática b) metileno .....	81
Figura 49. Espectro de dos zonas de la titulación de REL1N con Na <sup>+</sup> equimolar contra el anión acetato: a) urea aromática b) metileno .....	82
Figura 50. Espectro de dos zonas de la titulación de REL1N con Li <sup>+</sup> equimolar contra el anión acetato: a) aromática b) metileno .....	82
Figura 51. Espectro de dos zonas de la titulación de REL1N con K <sup>+</sup> equimolar contra el anión acetato: a) aromática b) metileno .....	83

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de interacciones no covalentes y su fuerza de interacción (Steed y col., 2007) .	23
Tabla 2. Diseño de experimento en la titulación de REL2N $3 \times 10^{-5}$ M con una solución de [AcOTBA] = 0.5 M.....	44
Tabla 3. Rendimiento y puntos de fusión de los receptores obtenidos. ....	47
Tabla 4. Resumen de los desplazamientos químicos para las señales de los hidrógenos de la diamina con cadena poliéter de cinco oxígenos en DMSO- $d_6$ .....	48
Tabla 5. Resumen de los desplazamientos químicos para las señales de los hidrógenos de REL1N en DMSO- $d_6$ .....	49
Tabla 6. Resumen de los desplazamientos químicos para las señales de los hidrógenos de REL2N en DMSO- $d_6$ .....	50
Tabla 7. Coeficientes de absorptividad molar ( $\epsilon$ ) de REC1N, REL1N de REL2N en MeCN:DMSO 90:10 .....	51
Tabla 8. Constantes de afinidad $K$ de los receptores y diversos aniones, determinadas por UV/Vis en MeCN:DMSO 90:10 .....	56
Tabla 9. Constantes de asociación obtenidas de las titulaciones de REL1N con diversos aniones mediante RMN de $^1\text{H}$ .....	58
Tabla 10. Constantes de asociación heteroditópicas obtenidas de las titulaciones de REL1N con diversos cationes usando AcOTBA como anión modelo mediante la técnica de RMN de $^1\text{H}$ a.....	61
Tabla 11. Constantes obtenidas por Ornelas-Romo (2017), para REC1N y REL1N en DMSO como disolvente.....	78

## RESUMEN

El reconocimiento molecular de aniones es un área de gran interés dentro de la química supramolecular, debido a que estos son ubicuos en la naturaleza, y de importancia clave en la mayoría de los procesos bioquímicos y ambientales de alto impacto en la sociedad. El problema al reconocerlos es la competitividad que existe entre el receptor y el contraión (o catión), por lo cual el diseño de receptores capaces de reconocer aniones con buena afinidad y selectividad es un reto, esto principalmente debido a las propiedades intrínsecas de estas especies. Por lo mencionado, hoy en día un gran número de investigadores han orientado su esfuerzo en la síntesis y funcionamiento de receptores neutros, los cuales en su mayoría han sido basados en grupos amida, ureas y tioureas para el reconocimiento de aniones, esto debido a que son capaces de formar complejos con estas especies por medio de puente de hidrógeno y por tal razón estos sistemas son capaces de diferenciar diversas geometrías. Por otro lado, las unidades poliéter han sido muy empleadas para reconocer cationes alcalinos y alcalinotérreos. Una de las estrategias usadas para mejorar la afinidad del receptor hacia los aniones es incluir en su diseño un sitio que sea capaz de reconocer también al catión. A estos receptores se les denomina heteroditópicos. Debido a lo anterior, en este trabajo se presenta la caracterización fisicoquímica de dos receptores heteroditópicos tipo bis-urea con dos unidades naftaleno (1- o 2-naftilo) como cromóforos y con cadenas espaciadoras tipo éter de igual longitud, ambos con posibilidad de formar complejos estables en disolución con cationes, aniones y sales. También se incluye el estudio de complejación por UV/Vis de un receptor análogo con una cadena espaciadora poliéter más corta (4 oxígenos). Los sitios urea fueron incluidos como donadores de puente de hidrógeno para el reconocimiento de aniones, mientras que los espaciadores tipo éter para el reconocimiento de diversos cationes alcalinos. La síntesis de los receptores se llevó a cabo en pocos pasos de reacción con materias primas de bajo costo y los productos fueron caracterizados mediante técnicas analíticas convencionales en buenos rendimientos. Se realizaron estudios de reconocimiento molecular para los tres receptores y los aniones  $F^-$ ,  $CH_3COO^-$ ,  $H_2PO_4^-$  y  $PPi^{3-}$ , en una mezcla MeCN:DMSO 90:10, por la técnica de UV/Vis. Los resultados de estos estudios demostraron que los receptores con la cadena espaciadora poliéter de cinco oxígenos tienen alta afinidad por los aniones en el siguiente orden de asociación:  $PPi^{3-} \gg H_2PO_4^- > CH_3COO^- > F^-$ , mientras que el receptor con la cadena espaciadora poliéter de cuatro oxígenos sigue el orden:  $PPi^{3-} \gg F^- > CH_3COO^- > H_2PO_4^-$ . Dadas las características estructurales del receptor bis-urea con espaciador poliéter de cinco oxígenos y cromóforo 1-naftilo, se eligió este como sistema modelo para realizar estudios de

reconocimiento molecular con los diversos aniones, el catión sodio y las sales de acetato de litio, sodio y potasio por la técnica de RMN de  $^1\text{H}$ . Entre los resultados obtenidos por estos estudios, destaca que se observó que los aniones  $\text{PPi}^{3-}$  y  $\text{F}^-$  son capaces de desprotonar a los grupos  $-\text{NH}$  de las ureas. También fue posible cuantificar la asociación del receptor por el catión sodio, lo cual evidenció la capacidad del sistema de unir cationes. Asimismo, se demostró por RMN de  $^1\text{H}$  que este receptor es capaz de reconocer las sales de acetato estudiadas con una predilección por la de sodio, tras la unión simultánea del par iónico: el acetato se une a los grupos  $-\text{NH}$  de las dos ureas mediante puente de hidrógeno, mientras que el catión sodio interactúa con el espaciador poliéter. Esto demuestra que los receptores son candidatos prometedores como sistemas heteroditópicos.

## INTRODUCCIÓN

Desde cosas sencillas como la formación de cristales en un frasco de miel que tiene tiempo en almacenaje, hasta las complicadas interacciones altamente selectivas que ocurren en sistemas biológicos, todas tienen algo en común: el reconocimiento molecular (Ariga y Kunitake, 2006). Sin embargo, para la comprensión de esto tuvo que pasar mucho tiempo: en 1873 van der Waals en su estudio de los gases, notó que estos se comportaban muy distinto a la idealidad, por lo cual pensó que debían de existir otro tipo de fuerzas que hasta entonces no se conocían; hoy en día, esas fuerzas, se conocen como "interacciones intermoleculares" o "fuerzas intermoleculares" (Chang, 2013). Al estudiar dichas interacciones Jean-Marie Lehn incursionó en un campo que había sido poco estudiado y de esta forma abrió el camino a un nuevo campo de estudio en la química y a una nueva definición en la ciencia: la "química supramolecular" la cual el mismo Lehn la llamó como "la química más allá del enlace covalente" (Lehn, 1995). Otra definición es "la química más allá de la molécula" o "la química de las interacciones intermoleculares" (Vögtle, 2003). En este campo, existen dos principales grupos de estudio: la química del auto-ensamble y la química huésped-anfitrión.

Por otro lado, para la química supramolecular es fundamental el entender la naturaleza de las interacciones no covalentes o "intermoleculares", siendo claros ejemplos de estas las interacciones tipo ion-ion, ion-dipolo, dipolo-dipolo, dipolo-dipolo inducido (fuerzas de van der Waals) el puente de hidrógeno o las interacciones  $\pi-\pi$ . Una de las características principales de estas interacciones es que son relativamente débiles y reversibles en comparación al enlace covalente (Schneider y Yatsimirsky, 2000).

Debido a que las interacciones intermoleculares suceden en todo tipo de especies químicas y que tanto el huésped como el anfitrión pueden ser de naturaleza orgánica o inorgánica, la química supramolecular es de gran relevancia para la química en general, pero además se extiende a otras áreas de la ciencia como la biología y la física, ya que cubre los aspectos físicos, químicos y biológicos de los diversos sistemas que se constituyen mediante interacciones no covalentes (Steed y Atwood, 2000).

Un gran ejemplo de esto anterior fue la separación enantiomérica hecha por Pasteur, en donde dos enantiómeros se reconocieron y precipitaron en forma de dos cristales distintos (Ariga y Kunitake, 2006). Además, el reconocimiento molecular es un proceso muy común en sistemas biológicos, siendo un ejemplo claro de esto los sistemas enzima-sustrato, las

interacciones antígeno-anticuerpo, el reconocimiento celular o la entrada de un virus a una célula (Gómez-Vega, 2013; Ochoa-Lara, 2003).

Por otro lado, el reconocimiento de aniones es un campo que en las últimas dos décadas ha tenido un crecimiento notable; lo cual ha hecho que diversos grupos enfoquen sus estudios en reconocer aniones, esto debido en gran medida al papel que desempeñan estas especies en procesos biológicos, así como en la química ambiental, la tecnología de alimentos, la agricultura, entre otros (Bregović y col., 2015; Evans y Beer, 2014; Kubik, 2010; Moyer y Singh, 2004; Steed, y col., 2007). Debido a esto, muchos tipos de receptores han sido diseñados, sintetizados y estudiados principalmente en medios orgánicos, entre los cuales se pueden encontrar tanto especies cíclicas como acíclicas (Gale y Caltagirone, 2018; Langton y col., 2016). Entre los compuestos neutros más comunes para esta finalidad, se incluyen grupos funcionales tales como amidas, sulfonamidas, pirroles, imidazoles, tioureas y ureas (Gale y Caltagirone, 2018; Gómez-Vega y col., 2018). Al respecto, cabe mencionar que en particular los sistemas basados en unidades urea han sido muy estudiados, en gran medida dado que estos grupos pueden proporcionar enlaces N-H paralelos capaces de reconocer gran variedad de especies químicas, lo cual les proporciona gran afinidad y en el reconocimiento de aniones (Vilar, 2008).

En cuanto al reconocimiento de cationes, el panorama es similar, siendo también un campo en desarrollo y crecimiento, donde cada vez son más los receptores diseñados para el reconocimiento específico de estas especies, esto debido en gran parte a que es un campo de gran impacto ambiental, biológico, médico, entre otros (Kim y Sessler, 2010). Al respecto, es importante mencionar que entre las especies químicas comúnmente incorporadas en los receptores neutros para el reconocimiento de cationes se encuentran los poliéteres, los cuales pueden ser acíclicos o cíclicos. Estos últimos también se denominan éteres corona y se destacan porque presentan grandes ventajas con respecto a sus correspondientes análogos acíclicos, en particular una mayor rigidez la cual es importante desde el punto de vista entrópico; sin embargo para compensar esto último en ocasiones el receptor se diseña de tal manera que al reconocer un catión este pueda funcionar de manera similar a un éter corona y como consecuencia mejorar la afinidad del complejo (Terashima y col., 2013; Valente y col., 2010; Zhang y col., 1991).

Como consecuencia del crecimiento acelerado tanto del reconocimiento de aniones, como el de cationes, así como de las diferencias intrínsecas entre estas especies químicas, estos han sido establecidos como dos ramas específicas de la química supramolecular, con un amplio campo de estudio (Steed y Atwood, 2009). Por lo mencionado, y considerando que

las especies iónicas siempre están acompañadas de su correspondiente contraión, ha surgido en las últimas décadas un gran interés por el diseño de moléculas que sean capaces de reconocer simultáneamente tanto al anión como el catión, al incorporar al menos dos sitios de unión con tales propósitos y por tal razón a estos sistemas también se les denomina receptores heteroditópicos (dos sitios de unión “diferentes”). Esto ofrece ventajas significativas, tanto en selectividad como en afinidad (Kim y Sessler, 2010). Para diseñar estos sistemas con dos sitios de reconocimiento, se ha hecho uso de unidades urea o tiourea para la especie aniónica, en combinación con calixarenos, poliéteres acíclicos y éteres corona para el reconocimiento de la especie catiónica (Hamon y col., 2008; Karbarz y Romański, 2016; Mäkelä y col., 2015; Zdanowski y col., 2016; Ziach y col., 2016). Sin embargo, un problema en la obtención de este tipo de sistemas es que son difíciles de sintetizar, principalmente en los pasos que involucran la ciclización (Mele y col., 2005; Rivera-Márquez y col., 2016). Debido a todo lo mencionado, este trabajo se centra en el diseño y evaluación de sistemas con potencial capacidad de reconocimiento de sales, empleando moléculas neutras acíclicas como las de la Figura 1, las cuales han sido reportadas por nuestro grupo de investigación. Al respecto es importante destacar que se ha demostrado que este tipo de receptores se pueden obtener mediante rutas sencillas de síntesis, en buenos rendimientos, y que estos poseen buena capacidad de reconocer sales diversas (Gómez-Vega y col., 2018). Cabe destacar la gran relevancia de este tipo de moléculas heteroditópicas en el estado del arte actual, pues son un tópico relativamente nuevo, con grandes oportunidades para la investigación y múltiples aplicaciones, lo que convierte a este tipo de receptores, en especies clave para el desarrollo del siguiente trabajo.

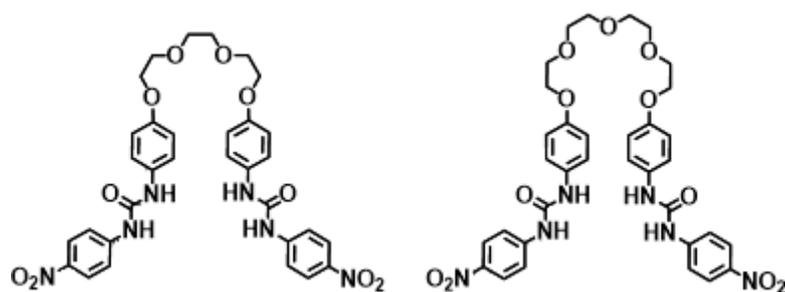


Figura 1. Ejemplos de receptores heteroditópicos acíclicos con espaciadores tipo poliéter para el catión y grupos urea para el anión (Gómez-Vega y col., 2018).

## OBJETIVOS

### Objetivo General

Caracterizar fisicoquímicamente tres receptores heteroditópicos (ver figura 2) y estudiar su capacidad de reconocer aniones, cationes y pares iónicos.

### Objetivos Específicos

1. Caracterizar a los receptores en una mezcla 90:10 MeCN:DMSO mediante las técnicas de UV/Vis y RMN  $^1\text{H}$ .
2. Evaluar la capacidad de los receptores de formar complejos estables con los aniones  $\text{F}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  y  $\text{PPi}^{3-}$ , en su forma de sales de tetrabutilamonio, en una mezcla 90:10 MeCN:DMSO por la técnica de UV/Vis.
3. Evaluar la influencia del grupo espaciador y de la unidad cromófora de los receptores en su afinidad por los aniones.
4. Estudiar en un receptor como sistema modelo, su habilidad de reconocimiento monotópico para los aniones  $\text{F}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  y  $\text{PPi}^{3-}$  y para el catión  $\text{Na}^+$  y como heteroditópico por las sales de acetato de  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , en una mezcla 90:10 MeCN:DMSO, mediante la técnica de RMN de  $^1\text{H}$ .

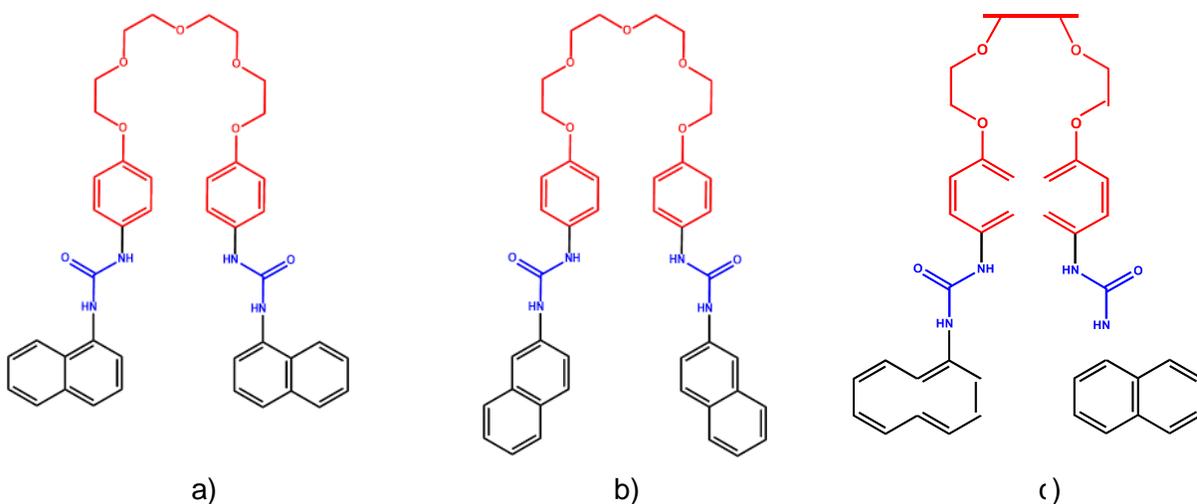


Figura 2. Receptores estudiados en este trabajo: a) REL1N b) REL2N y c) REC1N.

## ANTECEDENTES

### Química Supramolecular

La química supramolecular, ha sido definida como la química que va más allá del enlace covalente, o “la química más allá de la molécula”. Está basada prácticamente en las interacciones intermoleculares y se vuelve un objeto importante de estudio para los químicos debido a las grandes implicaciones que esto tiene en el estudio de la naturaleza; esta se puede dividir en dos grandes campos de estudios: la química del auto-ensamble y la química huésped-anfitrión, de la cual depende el reconocimiento molecular (Steed y Atwood, 2009). La química supramolecular, además es la parte de la química detrás de la biología, pues todo proceso en un ser vivo, es llevado a cabo por interacciones supramoleculares, por lo anterior, el término “reconocimiento”, el cual era exclusivamente usado en sistemas biológicos y bioquímicos, se ha convertido en un término clave en la química supramolecular, gracias a los estudios hechos los últimos años (Lehn, 1995).

Para que el reconocimiento se efectúe no solo se necesita la complementariedad entre especies en forma y tamaño, además de correspondencia en el número de sitios para el reconocimiento (como una urea con dos hidrógenos  $-NH$  capaces de interactuar con dos oxígenos de un carboxilato), además se requiere de la orientación adecuada de estos, tal es el caso del puente de hidrógeno el cual tiene requerimientos muy estrictos en cuanto a la geometría (Ariga y Kunitake, 2006). Por otro lado, la eficacia y selectividad, no solo dependerá de lo anterior, sino que además también influye la naturaleza del solvente y en el caso de soluciones acuosas también afecta el pH del medio y la fuerza iónica (Ariga y Kunitake, 2006; Valeur y Leray, 2000).

Sin embargo, los avances tempranos en la química supramolecular dejaron distintas interrogantes relacionadas con el funcionamiento de un receptor y los atributos necesarios para llevar a cabo reconocimiento específico. En este sentido, un modelo propuesto para describir las interacciones entre una enzima y su sustrato es la analogía de la llave-cerradura (Figura 3) propuesto por Emil Fischer en 1984 y destaca que la complementariedad es clave en el reconocimiento molecular. En este se describe a las enzimas como cerraduras mientras que, a los sustratos como llaves, aquí el sustrato o huésped tiene una forma y tamaño que es complementario al de la enzima o anfitrión, haciendo posible el reconocimiento (Schalley, 2012).

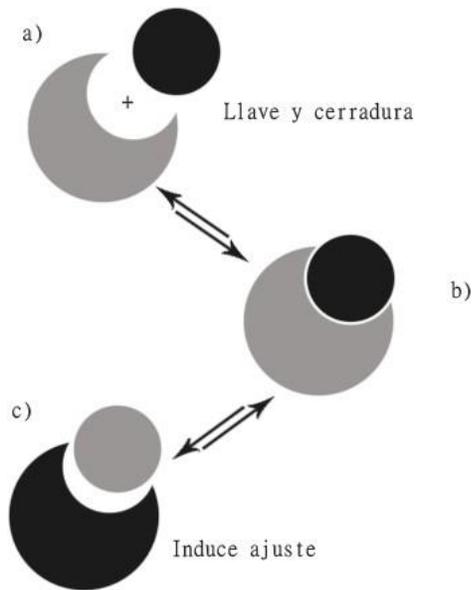


Figura 3. a) Esquema de un modelo llave-cerradura rígido y b) modelo de llave-cerradura inducido por la unión de una enzima-sustrato (Steed y Atwood, 2009).

A continuación, serán descritas las interacciones más importantes que hacen posible el reconocimiento molecular.

### Interacciones no Covalentes

La formación de moléculas es un fenómeno que ocurre normalmente por la interacción de dos átomos mediante el traslape de dos orbitales atómicos, que es básicamente el punto de probabilidad en el átomo en el cual se pueden encontrar electrones, siendo el covalente uno de los típicamente involucrados en la formación de nuevas especies químicas (Chang, 2013). Por otro lado, al ir más allá, y estudiar los arreglos moleculares involucrados en la complementariedad de los ácidos nucleicos, son las interacciones no covalentes las protagonistas y es la complejidad de estas interacciones, lo que hace que la química moderna se enfoque en entenderlas (Müller-Dethlefs y Hobza, 2000). La importancia de estas interacciones, radica en el hecho de que las propiedades macroscópicas, tales como el estado de agregación de la materia, dependen de ellas. Estas interacciones son débiles, y su entalpía suele ser muy baja (mucho menor que la involucrada en un enlace covalente), por ejemplo, al evaporar un mol de agua se requiere de 41 kJ, mientras que para romper un solo enlace O-H en un mol de agua es necesario aplicar 465 kJ (Chang, 2013).

Dependiendo de su naturaleza y de su fuerza, las interacciones no covalentes se clasifican en general de la siguiente manera: las interacciones electrostáticas (ion-ion, ion-dipolo, dipolo-dipolo, entre otras), el puente de hidrógeno, las interacciones  $\pi$ - $\pi$ , catión- $\pi$ , anión- $\pi$ , las fuerzas van der Waals (las cuales engloban las interacciones entre dipolos permanentes, inducidos y temporales), y el efecto hidrofóbico. Como se puede observar en la figura 4, la fuerza de las interacciones moleculares es reflejo de los puntos de fusión de las sustancias, así especies de masa molar similar, como HF, H<sub>2</sub>O, NH<sub>3</sub>, y CH<sub>4</sub>, varían significativamente en sus puntos de fusión y ebullición.

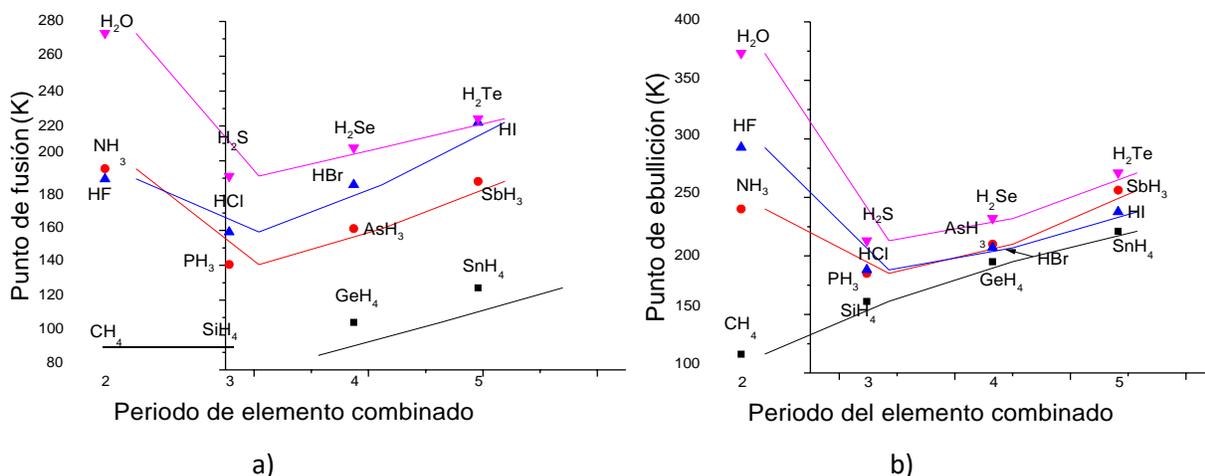


Figura 4. a) Punto de fusión y b) punto de ebullición de diversas especies químicas (Housecroft, Sharpe, y Ruiz, 2006).

Por otro lado, las interacciones moleculares juegan un papel fundamental en el reconocimiento molecular; en la tabla 1, se enlistan los tipos de interacciones moleculares y su fuerza de interacción típica; la cual depende fuertemente del medio.

Tabla 1. Tipos de interacciones no covalentes y su fuerza de interacción (Steed y col., 2007)

Interacción	Fuerza (kJ/mol)
Ion-ion	100–350
Ion-dipolo	50–200
Dipolo-dipolo	5–50
Enlace de hidrógeno	40–120
Catión- $\pi$	5–80
$\pi$ - $\pi$	0–50
van der Waals	$\leq 5$
Fuerzas de dispersión de London	Proporcional a la energía de solvatación

### Interacciones Ion-ion

Las interacciones electrostáticas son las interacciones no covalentes más simples, fundamentales en los sistemas de soluciones electrolíticas como agua con sal y son consideradas como una de las más importantes, ya que además de ser comunes en sistemas biológicos, son las de más largo alcance. Además, estas interacciones pueden ser comparables al enlace covalente en cuanto a fuerza en el estado cristalino (100-350 kJ/mol). Por otro lado, algunas de estas son fuertemente dependientes de la direccionalidad y por lo tanto son cruciales para el reconocimiento molecular (Buckingham y col., 1993; Steed y Atwood, 2009), aunque también la no direccionalidad juega un papel importante en las interacciones iónicas (Steed y Atwood, 2009).

Las interacciones electrostáticas de tipo ion-ion, pueden describirse como la suma de dos cargas puntuales haciendo uso de la ley de Coulomb (Ecuación 1).

$$F = \frac{Kq_1q_2}{r^2} \quad \text{Ec. 1}$$

Donde K es la constante de Coulomb,  $q_1$  y  $q_2$  son las cargas, y r es la distancia entre las cargas.

Por otro lado, para que el enlace iónico se concrete (y por lo tanto puedan existir futuras interacciones ion-ion), debe existir una energía que atraiga estas cargas. La energía (E) se

define como la atracción de dos iones de carga opuesta ( $q^+$  y  $q^-$ ), entre una distancia hasta el infinito, entre el apantallamiento de las cargas o permitividad dieléctrica ( $\epsilon$ ) (Ecuación 2).

$$E = \frac{Kq^+q^-}{4\pi\epsilon} \quad \text{Ec. 2}$$

Es importante resaltar que, el que tan bueno sea el contacto entre pares iónicos dependerá de la solvatación, volviéndose mucho mejor en medios que tienen poca o ninguna solvatación y muy malo en solventes polares los cuales tienden a solvatar fuertemente a los iones, por mencionar un ejemplo: el par iónico del cianuro de tetrabutilamonio en  $H_2O$  muestra una constante de asociación ( $K$ ) de  $10 M^{-1}$ , sin embargo, es sorprendente que al cambiar el solvente a DMSO se vuelve más pequeña aún llegando a un valor de constante de asociación de  $2 M^{-1}$ ; mientras que si el solvente se vuelve THF el valor de la constante se convierte en  $6 \times 10^4 M^{-1}$ , incluso mostrando formación de agregados moleculares, algo que no pasaba en los demás solventes (Anslyn y Dougherty, 2006). Por lo tanto, para que las interacciones electrostáticas se lleven a cabo, se necesitan de solventes con bajas permitividades dieléctricas, es decir, que no separen tanto las cargas eléctricas en los iones como si lo haría un solvente con permitividad dieléctrica muy alta como el agua, por lo cual se termina prefiriendo solventes de baja polaridad (y baja permitividad) como lo son el diclorometano y el cloroformo (Schneider, 2009; Steed y col., 2007).

### **Interacciones Ion-dipolo**

Este tipo de interacciones sucede cuando un ion o molécula cargada, interactúa con una molécula neutra pero polar. Un ejemplo típico de esto es la solvatación del ion sodio en el agua como puede observarse en la figura 5. Son interacciones con fuerza de enlace considerable, pues ronda alrededor de 50–200 kJ/mol, siendo dependientes de la dirección y del tamaño de la carga hacia el átomo neutro polar (Steed y Atwood, 2009).

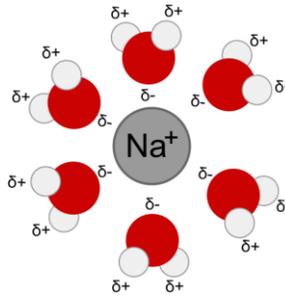


Figura 5. Interacción ion-dipolo entre agua y sodio (Recuperado de: Brilliant.org, 2012).

Cabe mencionar, que este tipo de interacciones son importantes en las soluciones de compuestos iónicos en disolventes polares, donde las especies químicas se pueden solvatar; un ejemplo a mencionar es la fuerte interacción atractiva entre iones y agua la cual desarrolla un papel fundamental en la nucleación de partículas de aerosoles en la atmósfera (Huheey y col., 2005; Israelachvili, 2011; Yoder, 1977).

### Interacciones Dipolo-dipolo

Cuando dos moléculas polares están muy cerca una de otra, existe una interacción denominada dipolo-dipolo, la cual básicamente funciona como la atracción entre imanes, además, las interacciones dipolo-dipolo necesitan tener una orientación definida (Figura 6), normalmente entre los polos y esta orientación depende mucho del tipo de solución. Por ejemplo, en soluciones sólidas suelen ser alineaciones perfectas, debida a su rigidez, pero debido a que no todas las soluciones son sólidas, el sistema químico buscará alinear a las moléculas de manera que la entropía total de la solución sea la mínima, y la interacción y fuerza de atracción sea la máxima (Steed y Atwood, 2009; Yoder, 1977).

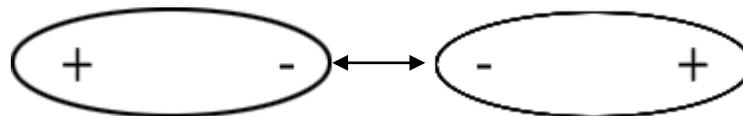


Figura 6. Ilustración de la orientación de los polos para que la interacción dipolo-dipolo sea posible (Yoder, 1977).

Finalmente, la orientación y dirección de las interacciones dipolo-dipolo, dependerá de la ley de Boltzman, así como del solvente (por si permite o no solvatación) y de la temperatura (Yoder, 1977).

## **Fuerzas de van der Waals**

Este tipo de interacción sucede cuando una nube electrónica de un núcleo interacciona con otra nube electrónica, resultando en la polarización de ambos núcleos formando una fuerza electrostática débil, es decir, estas interacciones suceden al formarse dos dipolos instantáneos (Ariga y Kunitake, 2006; Steed y Atwood, 2009). A pesar de ser muy débiles, las fuerzas de van der Waals son de gran importancia, pues a diferencia de la mayoría de las interacciones, estas aparecen en todas las especies químicas.

Las fuerzas de van der Waals son además las responsables de las propiedades de cohesión y adhesión de los líquidos (Chang, 2013). Se componen principalmente de tres tipos:

i) Fuerzas de Keesom, en la cuales los dipolos permanentes suelen interactuar cuando se encuentran a la distancia suficiente para alinearse; ii) Fuerzas de Debye, que es la inducción de un dipolo instantáneo por un dipolo permanente y iii) Las fuerzas de London, que son la interacción entre dos moléculas no polares, que se inducen mutuamente una polarización instantánea. Otra característica muy importante (en especial para la química supramolecular) es que debido a las fuerzas de van der Waals, puede suceder la química huésped-anfitrión pues gracias a ellas el huésped es capaz de reconocer la forma del anfitrión en el cual será hospedado, y de esta manera dar como resultado el reconocimiento molecular (Ariga y Kunitake, 2006; Podgornik y col., 2006).

De las tres mencionadas, las fuerzas de dispersión de London son interesantes de estudiar, ya que a pesar de ser una interacción que sucede en todos los átomos, sus influencias son más visibles en las especies no polares; sucede debido al movimiento de los electrones dentro de las especies químicas puesto que su distribución no es simétrica, lo cual da como resultado la generación de pequeños polos instantáneos dentro de los propios átomos, que pueden actuar como una interacción electrostática muy débil con otros polos instantáneos. Por otro lado, este tipo de interacciones toma principal relevancia en las interacciones de los grupos sustituyentes, como por ejemplo los metilos y metilenos de los compuestos aromáticos (Hunter y col., 2001; Steed y Atwood, 2009). Es importante señalar que para que este tipo de interacciones se lleven a cabo, las distancias de enlace deben ser muy cortas, esto debido a que la energía de este tipo de interacciones ronda entre 1–10 kJ/mol y estas magnitudes son

demasiado dependientes de que tanto se pueda distorsionar la nube electrónica; un ejemplo práctico de esto es condensar el hidrógeno, el cual al ser muy pequeño y tener una nube electrónica poco polarizable requiere de temperaturas muy bajas (-253 °C) para que las interacciones entre las propias moléculas de hidrógeno puedan darse y por lo tanto se condense (Chang, 2013; Huheey y col., 2005). La fuerza de esta interacción es también afectada por la forma de las moléculas, por ejemplo, en las moléculas lineales hay un mayor contacto entre todas las moléculas cercanas, caso distinto a lo que sucede en las ramificadas donde no pueden interaccionar tan fácil por el propio impedimento estérico de las ramificaciones (Joesten y col., 2000); además, el tamaño de las moléculas así como su masa molar están estrechamente relacionadas (pues normalmente, a mayor masa molar, mayor tamaño, e igual a la inversa). Debido a esto, se puede inferir que conforme en una especie química la masa molar aumenta, también lo hará la fuerza de dispersión haciéndose más notable (Ahlberg y Goscinski, 1974; Thakkar, 1984; Winterton, 1970). Un claro ejemplo de esto es lo observado en la figura 7, la cual describe como el punto de ebullición de los alcanos aumenta según aumenta su masa molar y cómo es que difiere por efecto de las ramificaciones.

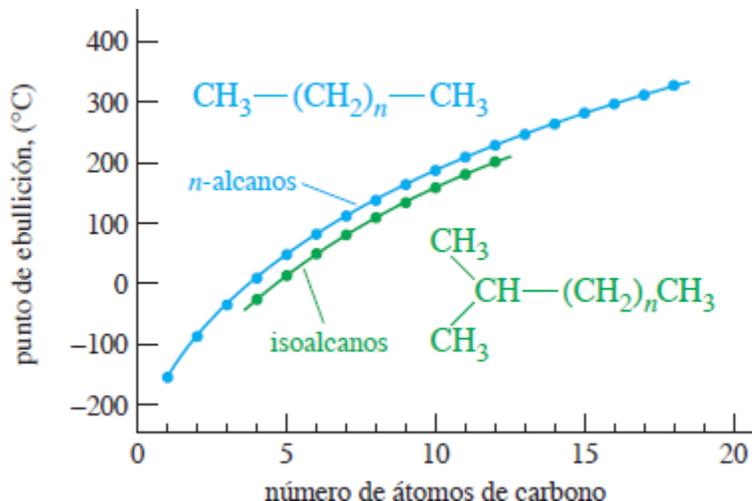


Figura 7. Puntos de fusión de algunos alcanos en comparación con alcanos análogos ramificados (Wade, Pedrero, y García, 2004).

## Puente de Hidrógeno

El enlace de hidrógeno es una de las interacciones supramoleculares más importantes, y es uno de los pilares en el diseño de receptores supramoleculares, está dada por la interacción dipolo-dipolo entre un aceptor y un donador de densidad electrónica. Los grupos donadores de protón tienen un hidrógeno unido directamente a un átomo muy electronegativo de tal manera que se forma un dipolo con el átomo de hidrógeno llevando consigo una densidad de carga positiva. Los aceptores de hidrógeno son dipolos formados por átomos con electrones sin compartir, los cuales pueden interactuar con el hidrógeno cargado, mientras que los donadores suelen ser oxígeno, flúor, o nitrógeno, su energía de enlace está aproximadamente entre 15 hasta los 40 kJ/mol, aunque puede ser mayor. Esto último ha generado que el enlace de hidrógeno sea dividido en tres tipos: de gran fuerza, de fuerza moderada y de fuerza débil, y suele relacionarse a la acidez del donador de protón. Por otro lado, este tipo de fuerza intermolecular está dada porque el hidrógeno funciona como la unión o “puente” de las moléculas (Figura 8), cabe aclarar que el enlace o puente de hidrógeno es una interacción muy presente en los sistemas biológicos siendo fundamental en interacciones de aminoácidos, proteínas, carbohidratos, o bases nitrogenadas (Ligthart y col., 2005; Petrucci y col., 2011; Steed y col., 2007; Steiner, 2002).

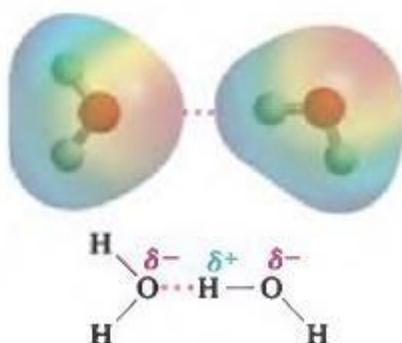


Figura 8. Esquema del puente de hidrógeno en las moléculas de agua (Petrucci y col., 2011).

Referente a la fuerza del enlace de hidrógeno, si bien se puede relacionar con la acidez del donador de protón, esta propiedad de la especie química no lo es todo, sino que también factores como la electronegatividad del átomo al que el hidrógeno se une, o la geometría de la molécula que se une a un donador de densidad electrónica tienen influencia fundamental al

momento de potenciar la fuerza de este enlace, como ejemplo en la figura 9 se observan las diferentes geometrías en las que se presenta un enlace de hidrógeno. También la cantidad de enlaces de hidrógeno que pueden participar en una especie química son muy importantes en la estabilidad de la unión entre especies; el agua que puede tener hasta cuatro enlaces de hidrógeno al mismo tiempo. Por lo anterior, el estudio de las propiedades ácido-base del enlace de hidrógeno, ha generado que se estudie su acidez o basicidad (Arora y Jayaram, 1997; Steed y Atwood, 2009).

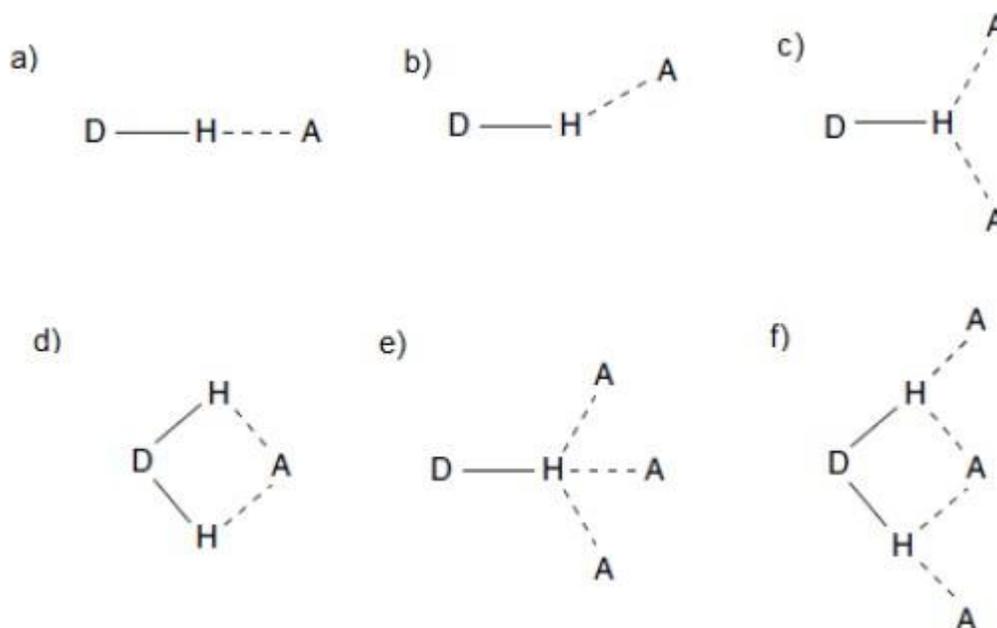


Figura 9. Distintas geometrías del puente de hidrógeno: a) lineal b) doble, c) donador bifurcado d) aceptor bifurcado e) trifurcado f) tres centros bifurcados (Steed y Atwood, 2009).

Finalmente, otra característica de las sustancias químicas que presentan puentes de hidrógeno es que este suele tener una influencia significativa en las propiedades químicas y macroscópicas de las sustancias, siendo un claro ejemplo de esto lo observado en la figura 10, donde se puede ver la dependencia del punto de ebullición de distintas especies químicas con respecto a su masa molar, destacándose que aunque el agua es bastante ligera en cuanto a su masa molar, hierve a temperatura mucho más alta que análogos más pesados como el  $\text{H}_2\text{S}$ ; esto debido a la naturaleza mayormente polar del enlace O-H, en comparación del H-S (Steed y Atwood, 2009).

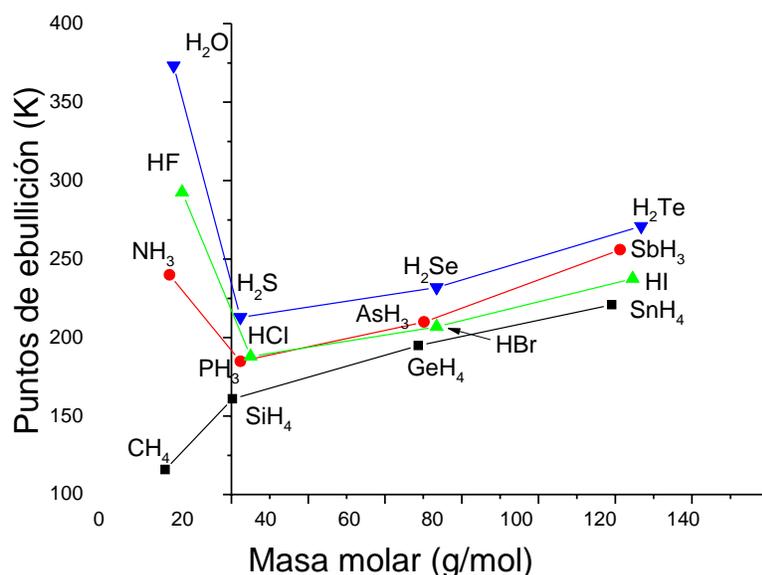


Figura 10. Puntos de ebullición de distintas sustancias, entre las cuales destacan las que poseen puentes de hidrógeno (Petrucci y col., 2011).

### Puente de Hidrógeno no Convencional

También son conocidos como puentes de hidrógeno débiles, estos juegan un papel muy importante en la estabilización estructural y pueden ser significativos cuando un gran número de estructuras interactúan en una sola especie química; un ejemplo de sistemas donde son relevantes estas interacciones son las proteínas. Esta interacción tiene la particularidad de que, a diferencia del puente de hidrógeno convencional, este tiende a ser no lineal, abarcando donadores y aceptores no convencionales (qué no son necesariamente O, F o N) siendo ejemplo de ellos grupos C-H, anillos aromáticos con sistemas  $\pi$ , alquinos, metales de transición e hidruros de metales de transición, entre otros (Steed y Atwood, 2009).

### Interacción $\pi$ - $\pi$

Este tipo de interacciones es la que comúnmente se asocia a los anillos aromáticos, y normalmente se relaciona a una interacción del tipo eléctrica (que obedece a la ley de coulomb) o dispersiva (de van der Waals). Esto se ilustra más fácilmente al observar la distribución electrónica en los enlaces de un benceno, donde se ve un núcleo central rico en electrones y otro pobre en electrones (Cozzi y col., 1992). Por otro lado, en este tipo de interacciones

destacan tres tipos de geometrías (ver figura 11): i) cara-cara desplazada, siendo la interacción más favorable. ii) borde-cara, donde el borde interactúa con la cara del otro anillo aromático, en estudios de modelado molecular se encontró que la atracción más alta de borde-cara es cuando está presente un sustituyente atractor de electrones en el anillo, y cuando en el otro hay un donador de electrones. iii) cara-cara, esta orientación parece ser más común cuando la densidad de electrones en la cara de uno se reduce, estas interacciones están fuertemente influenciadas por efectos electrostáticos (Hunter y col., 2001).



Figura 11. Geometrías de interacciones  $\pi$ - $\pi$ : a) Cara a cara desplazado, b) borde-cara, c) cara-cara (Hunter y col., 2001).

### Interacción Cation- $\pi$

Recientemente esta interacción ha sido motivo de gran interés, reconociéndose como una interacción no covalente muy importante, pues normalmente se aprecia en la complejación de sistemas orgánicos, donde los orbitales  $\pi$  ricos en electrones donan su densidad electrónica a un catión hospedero (Mecozzi y col., 1996).

Puesto que la nube  $\pi$  de los compuestos aromáticos se compensa con el carácter positivo de los átomos de hidrógeno, estos sistemas orgánicos pueden describirse vía el momento eléctrico cuadrupolar; por lo cual al ser similar a una interacción dipolo-dipolo hace que la interacción cation- $\pi$  termine siendo muy dependiente de la distancia (Anslyn y Dougherty, 2006). Para favorecer este tipo de interacción, lo mejor es el uso de solventes que no sean competitivos con los cationes, por lo cual se prefiere el uso de solvente apolares y con baja constante dieléctrica, tales como el cloroformo o el diclorometano (Araki y col., 1993).

## Interacción Anión- $\pi$

La interacción entre un anión y un sistema  $\pi$  normal o un sistema  $\pi$  rico en electrones es una interacción repulsiva, por lo mismo y de manera muy lógica, para el caso de los halógenos no es de extrañarse que a mayor tamaño del anión hará que la afinidad disminuya siguiendo la tendencia de:  $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$ , en la cual se exceptúa el fluoruro que por ser muy pequeño y de alta electronegatividad es capaz de interaccionar con las nubes y muestra una distancia de 3.7 Å al centro del anillo. Por otro lado, una prueba más de la repulsión de los sistemas  $\pi$  hacia los aniones son las constantes de afinidad de este tipo de complejos anión- $\pi$ , las cuales oscilan entre 1–10  $\text{M}^{-1}$ . Además, existe una correlación lineal entre la energía de transferencia de carga en el espectro electrónico con el potencial de reducción del compuesto aromático que está descrita con la correlación de Mülliken debido a las fuertes evidencias de la naturaleza de la transferencia de carga de esta interacción (Rosokha y col., 2004). Sin embargo, si el sistema  $\pi$  posee grupos electroattractores que causan que el sistema sea deficiente en electrones, la interacción entre un anión y el sistema  $\pi$  con estas características se vuelve favorable, como lo observado en los trabajos realizados por Gómez-Vega y colaboradores (2018), donde el sitio encargado de reconocer aniones tiene además una unidad de *p*-nitrofenilo, la cual funciona como se ha mencionado.

## Reconocimiento Molecular

### Reconocimiento Molecular de Aniones

Un hecho importante que marcó el comienzo del área del reconocimiento molecular de aniones ocurrió en el año de 1968, cuando Park y Simmons obtuvieron una serie de receptores macrobíclicos capaces de capturar aniones. Sin embargo, en su época esta clase de estudios fueron considerados poco relevantes lo cual generó que el desarrollo e interés de esta disciplina fuese lento hasta el final de la década de los ochentas, momento en el cual el reconocimiento de aniones tuvo su merecido auge (Gloe y col., 2004; Steed y Atwood, 2000).

Los aniones son especies químicas de gran importancia, pues son clave en distintas áreas tales como la medicina, puesto que están involucrados en diversas enfermedades; en la ambiental y agrícola, ya que los nitratos y fosfatos son de uso común como fertilizantes, lo cual en muchas ocasiones generan eutrofización en lagos, poniendo en riesgo vida marina; en la tecnología de alimentos, son clave en muchos aditivos, entre otros. Debido a lo mencionado, la

relevancia de los aniones en general es lo que hace que su reconocimiento sea un área con gran potencial para investigar (Hosseini y Lehn, 1982; Kubik, 2010; Moyer y Singh, 2004; Okunola y col., 2008).

Por otro lado, el diseñar un receptor para aniones normalmente es complicado, esto debido en gran medida al gran tamaño de los aniones y a sus altas energías de solvatación, por lo cual se ven muy influenciados por el solvente que los rodea (Bustamante-Armenta, 2016; Ornelas-Romo, 2017).

En este contexto, se destacan en el diseño de aniones, receptores tanto cíclicos como acíclicos que contienen en su estructura diversos grupos funcionales: amina, indoles, pirroles, amidas, tioureas, ureas. Al respecto, este último grupo funcional destaca por su sencilla obtención además de poseer dos hidrógenos -NH los cuales son excelentes donadores de puente de hidrógeno (Gale, 2010; Gale y Caltagirone, 2018).

### **Reconocimiento Molecular de Cationes**

Las especies iónicas con carga positiva desempeñan un rol importante en gran parte de los sistemas biológicos conocidos, por ejemplo, ciertas cantidades de sodio, potasio, magnesio y calcio son indispensables para la vida. En la transmisión de impulsos nerviosos, por ejemplo, un gradiente de concentración de potasio y sodio atraviesa la membrana celular lo cual manda la señal que finaliza en un impulso nervioso. De manera similar, el ion magnesio es un componente fundamental para que se lleve a cabo la hidrólisis de nucleótidos, mientras que el calcio se relaciona con el control y señalización celular (Gokel y col., 2004). Por otro lado, un problema de los cationes es que también pueden ser tóxicos, y son de especial cuidado en el ámbito ambiental, puesto que ocasionan infertilidad a la tierra causando erosión, además su toxicidad puede transmitirse a las personas cuando consumen agua o alimentos contaminados. Las intoxicaciones por metales están relacionadas principalmente a metales pesados como plomo, mercurio y cadmio, que además son persistentes en los organismos vivos, pues no hay manera sencilla para el metabolismo de desecharlos. Por todo lo anterior, es importante lograr remover a los cationes del medio ambiente, así como prevenir su emisión (Gokel y col., 2004). Como respuesta a esta problemática, se empezaron a desarrollar receptores capaces de reconocer y atrapar cationes, siendo un paso clave en esta área de investigación el descubrimiento de los éteres corona por Pedersen (ver figura 12). Al respecto, es importante mencionar que Charles Pedersen sintetizó al [18]-Corona-6 por casualidad al tratar de preparar un derivado de bisfenol, con una contaminación de potasio; lo cual ayudó a la ciclización del

éter corona (Steed y Atwood, 2009). Posteriormente, se realizaron síntesis de sistemas análogos y estudios fisicoquímicos de la complejación de estos macrociclos y cationes alcalinos y alcalinotérreos, los cuales demostraron que los éteres corona son muy afines por este tipo de cationes y con alta selectividad, dependiendo del tamaño del ciclo y del radio atómico del catión metálico (Pedersen, 1988).

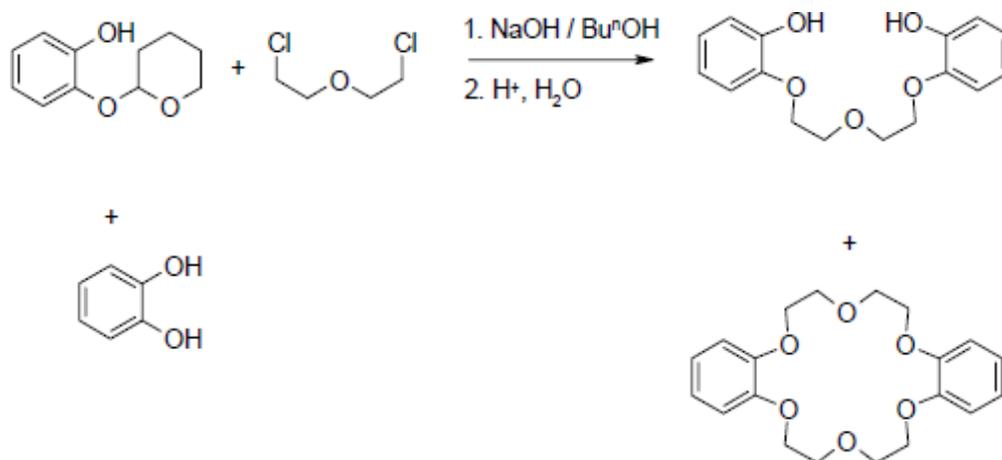


Figura 12. Síntesis accidental del [18]-Corona-6 (Steed y Atwood, 2009)

Gracias a que los éteres corona han mostrado ser muy buenos para la complejación con metales, es común su uso en el diseño de sistemas para el reconocimiento de cationes, tanto en receptores catiónicos o en sistemas diseñados para el reconocimiento conjunto de cationes y aniones (Steed y col., 2007). En la figura 13, se presentan algunos ejemplos de los éteres corona reportados por Pedersen (1967).

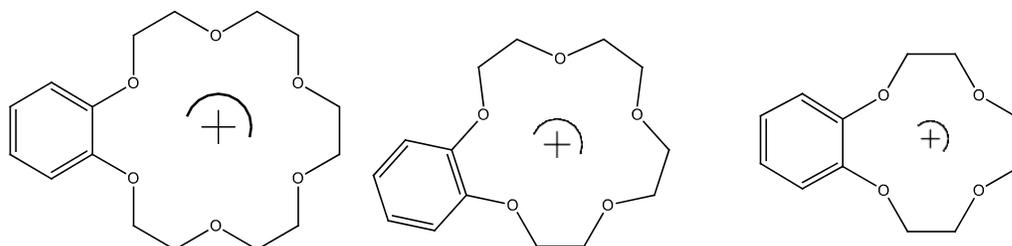


Figura 13. Éteres corona: [18]-corona-6, [15]-corona-5 y [12]-corona-4 formando complejos con un catión (Pedersen, 1967).

## Reconocimiento Heteroditópico

A lo largo de las décadas pasadas, se han realizado considerables esfuerzos en el desarrollo de receptores iónicos que sean capaces de reconocer tanto al catión como al anión con gran afinidad y selectividad. Esto debido a que un receptor monotópico solo es capaz de reconocer un tipo de ion a la vez, y normalmente tiende a competir con el contraion por atrapar al huésped. Por lo cual, muchos grupos de investigación recientemente comenzaron a centrarse en el diseño de sistemas más elaborados que sean capaces de enlazar a ambas especies químicas. Además, el interés fue mayor, debido a que estos tipos de receptores han demostrado tener afinidad análoga para reconocer tanto al anión como al catión, de la manera en que lo haría el receptor monotópico y en muchas ocasiones, incluso mejorar la afinidad por este (Ornelas-Romo, 2017). Esto prueba que el reconocimiento iónico de este tipo de receptores está relacionado directamente al efecto alostérico y mejora las interacciones electrostáticas entre los iones coenlazados del complejo del par iónico, además de reducir la competencia del solvente; ejemplos del uso de este tipo de receptores de par iónico es su utilización en dispositivos de extracción, su uso para la facilitación del transporte de membrana y el sensado óptico (Ornelas-Romo, 2017).

Normalmente el diseño de un receptor heteroditópico consta de dos sitios específicos: uno para el anión, normalmente pobre en electrones o con grupos funcionales que aceptan densidad electrónica, y otro rico en electrones que se encarga del reconocimiento del catión; además se considera importante el grupo espaciador, pues gran parte de la afinidad dependerá de la cavidad que permita este formar para que el anión o catión pueda entrar en su sitio de reconocimiento (McConnell y Beer, 2012). El esquema mostrado en la figura 14 muestra de manera sencilla el diseño de este tipo de receptores y la forma en que funcionan donde: a) involucra un grupo espaciador para el reconocimiento del anión y dos cavidades para cationes, b) representa un receptor con un sitio para el anión y otro para el catión, pero con un gran grupo espaciador y c) es análogo a b, solo que con un grupo espaciador menor.

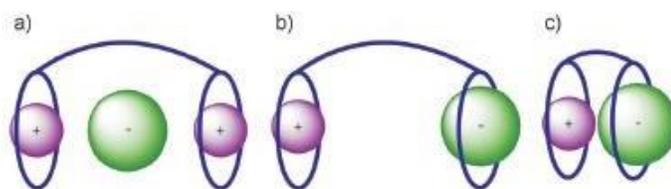


Figura 14. Esquema del diseño de tres distintos tipos de receptores heteroditópicos para el reconocimiento de pares iónicos (McConnell y Beer, 2012).

Por otro lado, cabe mencionar que los receptores que se han reportado en los últimos años son de diseño similar. Al respecto, comúnmente se observa el uso de calixarenos como esqueletos de soporte, así como cadenas poliéter y éteres corona para el reconocimiento de cationes, en combinación con subunidades amida, ureas y tioureas, entre otras, para el reconocimiento del anión (Chand y col., 1996; Cooper y col., 2000; Mäkelä y col., 2015).

Como ejemplos de sistemas para el reconocimiento de sales, Mäkelä y colaboradores (2015) han reportado un receptor heteroditópico, basado en el [18]-Corona-6 con unidades urea y nitrobenzenos para el reconocimiento molecular de sales (ver figura 15), el cual mostró ser selectivo para el reconocimiento de halógenos con un distinto tipo de complejación dependiendo del sustrato a reconocer, logrando equilibrios 1:1 para el reconocimiento del anión y como era de esperarse un equilibrio 1:2 tras el reconocimiento del par iónico en dos procesos consecutivos.

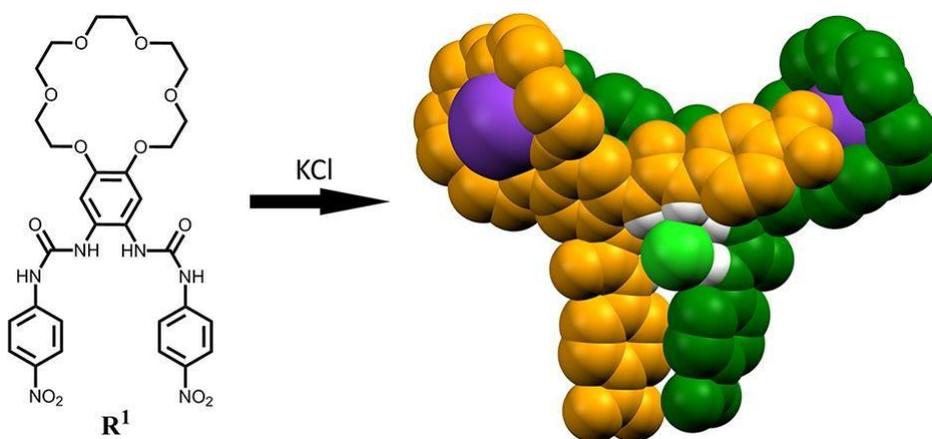


Figura 15. Receptor heteroditópico basado en éter corona y su esquematización de reconocimiento del par iónico (Mäkelä y col., 2015).

En la figura 16 se puede observar como se ve afectada la afinidad en un receptor de par iónico cuando funciona tanto monotópica como ditópicamente, en la cual se aprecia claramente el efecto sinérgico al reconocer tanto al catión como al anión, lo cual mejora la afinidad en general del receptor manifestándose en una curva más hiperbólica con saturación a una relación menor de  $[\text{G}]/[\text{H}]$ .

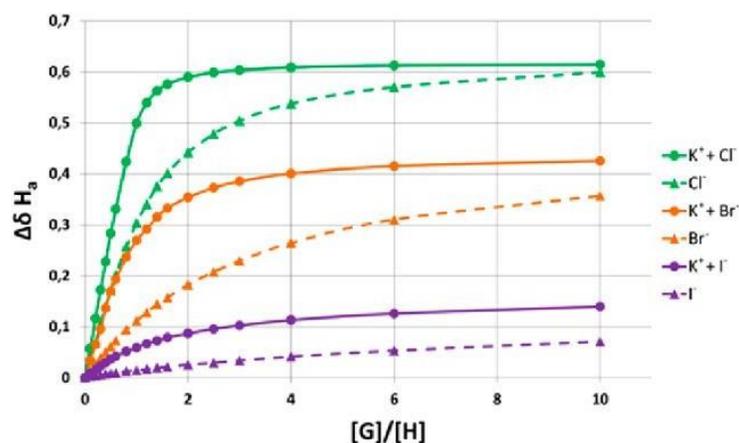


Figura 16, Curvas de titulación para un receptor heteroditópico y diversos aniones y sales por RMN de  $^1\text{H}$ , en donde se puede observar reconocimiento monotópico de diversos aniones, así como el reconocimiento ditópico por diversas sales de potasio (Mäkelä y col., 2015).

A manera de ejemplo para el reconocimiento sinérgico de pares iónicos, Smith y colaboradores (2000), reportaron dos receptores análogos, pero uno funcional para sales y el otro monotópico (ver figura 17). El resultado fue significativo, puesto que el receptor 1 (Figura 17a) para aniones era inhibido por el catión cuando había un metal alcalino presente, mientras que el receptor 2 (Figura 17b) continuó funcionando para el reconocimiento del anión.

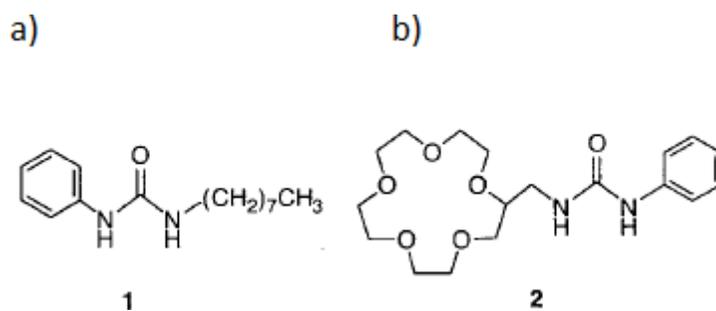


Figura 17. Receptores diseñados por Smith y col. para el reconocimiento mono y heteroditópico. (Shukla y col., 2000).

Otro ejemplo claro de la cooperatividad heteroditópica, es la comparativa que se presenta en los casos análogos de dos receptores heteroditópicos basados en calixarenos, éteres corona y ureas reportados por Arduini y colaboradores (2003) (ver figura 18), los cuales en comparación con los análogos reportados por Sessler y Kim (2010) al no contar con unidades urea funcionan solo como receptores monotópicos de cationes. Al respecto, los

receptores 1 y 2 de la figura 18 observan un aumento de cien veces en la afinidad hacia las sales de *N*-metilpiridinio y *N,N'*-dimetilviológeno en comparación a los receptores monotópicos 3 y 4 reportados (Kim y Sessler, 2010). Este es un ejemplo clásico que demuestra de manera contundente que al reconocer al par iónico se consigue un aumento de la afinidad hacia ambas especies químicas (Arduini y col., 2001; Kim y Sessler, 2010).

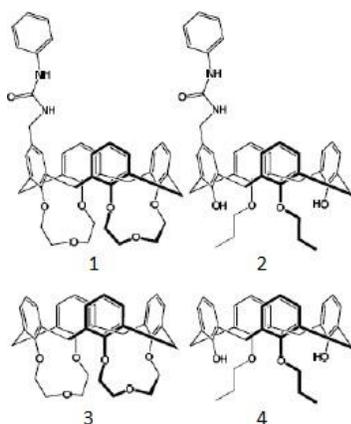


Figura 18. Receptores heteroditópicos 1 y 2 y sus análogos monotópicos 3 y 4 (Arduini y col., 2001; Kim y Sessler, 2010).

El reconocimiento molecular de pares iónicos como puede observarse es una gran solución a los problemas de competitividad entre la interacción del par anión y catión y la del ion y el receptor. Además, esto es relevante dada la potencial aplicación en problemas cotidianos que hasta hoy siguen siendo difíciles de resolver, tales como la cuantificación de flúor para la química ambiental y salud pública. Por tal razón, la síntesis, caracterización y estudios de reconocimiento de sistemas heteroditópicos convergen en un campo de la química supramolecular de alto impacto e interés.

### Sensores Moleculares

Una de las mejores aplicaciones que un receptor heteroditópico puede tener es para el sensado molecular de analitos de interés, debido a que una razón para la cual se diseñan este tipo de receptores es para atender problemáticas donde se involucran pares iónicos que pueden resultar perjudiciales. Un ejemplo de esto es que concentraciones altas de aniones como fosfatos o nitritos, o cationes como el mercurio o el plomo suelen afectar en mayor proporción al ambiente y a la flora y fauna. Una metodología aplicada al reconocimiento de pares iónicos es

la incorporación de grupos funcionales con propiedades ópticas adecuadas en donde la interacción con los analitos provoque un cambio en las propiedades espectrales del receptor tras la formación del complejo, tales como la absorbancia en la región del UV-Vis, o la intensidad de emisión de fluorescencia del receptor. Aunado a esto, es muy importante que la respuesta de los receptores sea sensible, de tal manera que puedan detectar huéspedes a concentraciones muy bajas. Finalmente, una condición para la aplicación práctica del sensor es que este sea selectivo y por lo tanto que la respuesta óptica ocurra solamente con un analito. Cabe destacar que un sensor molecular es una herramienta estupenda para cualquier tipo de práctica analítica, esto debido a sus características tales su sensibilidad, especificidad y simplicidad de uso, por esto actualmente hay un campo de estudio para el desarrollo de nuevas moléculas con capacidades de sensado (Ornelas-Romo, 2017).

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Reactivos

Todos los reactivos y disolventes se adquirieron de las compañías Sigma-Aldrich-Fluka y J.T. Baker.

Para sintetizar las diamidas precursoras se utilizaron la 4-hidroxiacetanilida (paracetamol), el 1,2-Bis(2-cloroetoxi)etano (99%), el bis(2-(2cloroetoxi)etil)éter (99%), carbonato de potasio anhidro, yoduro de potasio y como disolvente DMF anhidro (99.9%). Para la desprotección de los precursores *N*-protegidos se utilizaron el cloroformo como disolvente, además de HCl y NaOH. Finalmente se usó etanol para su recristalización. Para la síntesis de los receptores heteroditópicos REL1N y REL2N se utilizaron las diaminas precursoras, así como el 1-naftilisocianato (98%) y el 2-naftilisocianato (97%), el disolvente usado fue diclorometano anhidro.

El receptor REC1N fue proporcionado por el grupo de investigación, el cual previamente lo sintetizado, purificado y caracterizado por el M.C. Pedro Jancarlo Gómez Vega.

Finalmente, para los estudios de complejación en solución, se emplearon los siguientes disolventes: Acetonitrilo 99.9%, acetonitrilo deuterado ( $\text{CD}_3\text{CN-d}_3$ ) 99.8% D, dimetilsulfóxido 99.8%, dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ) (99.96% D), así como las sales de tetrabutilamonio (TBA) de  $\text{F}^-$  (FTBA),  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  (AcOTBA),  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  ( $\text{H}_2\text{PO}_4\text{TBA}$ ) y pirofosfato (PPiTBA). Además, las sales de perclorato de los cationes  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Li}^+$ .

### Equipo

Durante el desarrollo experimental de esta tesis se hizo uso de un rotaevaporador BUCHI para la purificación del precursor diamina, así como una lampara de fluorescencia modelo CM-10 de marca ESPECTROLINE para el revelado de las cromatoplas usadas para verificar la obtención y pureza del compuesto, además, se usaron de equipos más especializados los cuales son descritos a continuación:

## **Punto de Fusión**

Para obtener los puntos de fusión y determinar la pureza de los receptores, se utilizó el equipo marca Büchi modelo Melting point B-545 de 200 W de potencia y termómetro electrónico con un intervalo de medición de 0 a 400 °C.

## **Espectrofotómetro de Absorción Electrónica (UV-Vis)**

Las titulaciones por esta técnica fueron realizadas en un equipo Ultravioleta-visible marca Agilent 8435 (Agilent Technologies) con una tecnología de arreglo de diodos, equipado con lámpara de deuterio y halógeno, con un intervalo espectral de 187 a 1100 nm y celdas de cuarzo de 1 cm de paso óptico.

## **Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H**

Esta técnica se utilizó para la caracterización de la estructura molecular de los receptores, así como para los estudios de complejación. Se utilizó un espectrómetro marca Bruker modelo Avance que opera a una frecuencia de 400 MHz.

## **Metodología**

### **Síntesis del Precursor Diamina con Espaciador Poliéter de Cinco Oxígenos**

Para la obtención de la diamina precursora con espaciador poliéter de 5 oxígenos se emplearon dos pasos sintéticos: a) síntesis de Williamson de éteres y b) desprotección de las aminas. La obtención de la amina se realizó empleando 3.0 g de 4-hidroxiacetanilida (19.2 mmol) con un exceso de 10.0 g de carbonato de potasio en 60 mL de DMF anhidro como solvente, obteniéndose los fenolatos correspondientes después de 30 minutos de agitación a 70°C (se observa un cambio de coloración a marrón oscuro). Posteriormente se agregaron 1.94 mL del halogenuro correspondiente en una estequiometría 2:1 hidroxiacetanilida:éter, inmediatamente

después se adicionaron 1.66 g de yoduro de potasio para favorecer el grupo saliente yoduro. Se dejó reaccionar durante 24 horas con agitación y calor. Posteriormente se filtró para eliminar la sal y al crudo de reacción filtrado se le removió el disolvente con ayuda de un rotaevaporador acoplado a una bomba de vacío (destilación al vacío). Se añadió acetona para precipitar al producto, y el sólido aislado tras filtración fue recristalizado en etanol. El precursor *N*-protegido se desprotegió empleando un exceso de ácido clorhídrico concentrado (1:10) durante un día en agitación y reflujo en una mezcla de 125 mL de etanol y 12.5 mL de HCl. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción fue neutralizada con 1.68 g de NaOH y la fase orgánica se recuperó mediante extracciones con un embudo de separación, haciendo uso de 5 lavados con 5 mL de cloroformo y finalmente se evaporó el exceso de solvente para así obtener un sólido blanquecino que era la diamina correspondiente, en el esquema de la figura 19 se presentan los pasos de reacción antes descritos.

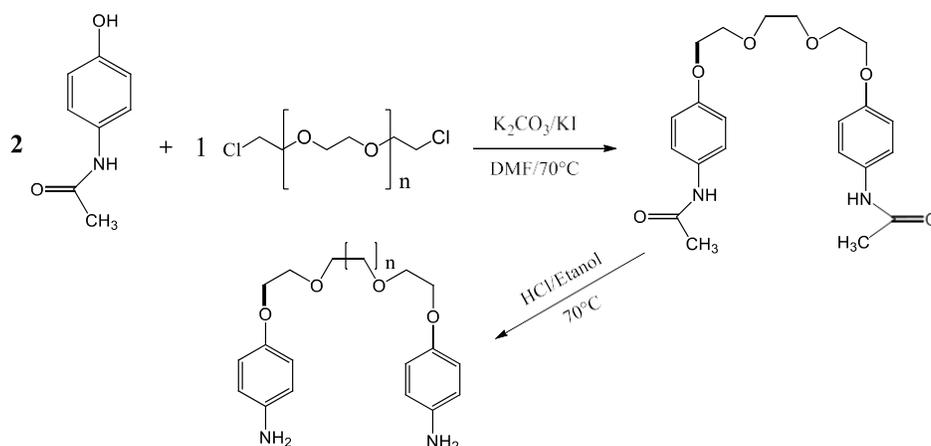


Figura 19. Síntesis de los precursores diamina.

### Síntesis de los receptores con espaciador poliéter de cinco oxígenos 1-Naftilo y 2-Naftilo

**Receptor éter largo 1-Naftilo.** En un matraz con ambiente de nitrógeno, se colocaron 97.3 mg de la diamina correspondiente en 15 mL de diclorometano anhidro como disolvente, a esta solución se le agregaron 108.7 mg del 1-naftilisocianato, en una proporción estequiométrica 1:2.5 diamina:isocianato para asegurar una conversión total de urea. Esta mezcla fue dejada en agitación y reflujo por 24 horas. El sólido color café oscuro obtenido se filtró y se lavó con diclorometano y después con acetona, para un posterior secado en estufa de vacío durante dos horas.

**Receptor éter largo 2-Naftilo.** Al igual que con el receptor 1-Naftilo, la síntesis se llevó a cabo colocando en un matraz con ambiente de nitrógeno, 0.097 g de diamina en 15 mL de diclorometano anhidro como disolvente, a esta solución se le agregaron 0.104 g de 2-naftilisocianato, en proporción estequiométrica 1:2.2 para que al igual que con el receptor 1-naftilo se asegurara una conversión total de la urea. La mezcla de reacción se dejó en agitación y reflujo por 24 horas con lo que se obtuvo un sólido de color café claro, el cual fue filtrado y posteriormente lavado con diclorometano y acetona y finalmente secado por tres horas en estufa de vacío.

Un esquema general de la síntesis de los receptores a partir de la diamina correspondiente se muestra en la figura 20.

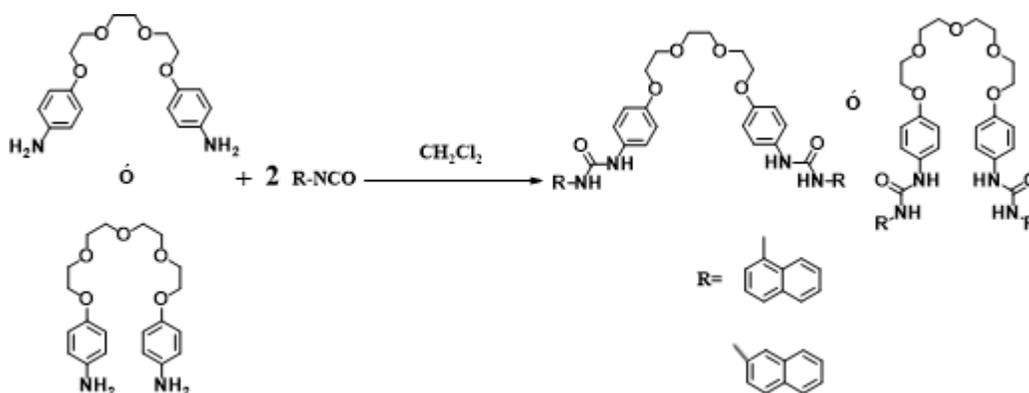


Figura 20. Paso final para la obtención de los receptores heteroditópicos.

### Caracterización de los Compuestos

Para la caracterización de las nuevas moléculas, se emplearon técnicas de análisis convencionales tales como: análisis elemental de punto de fusión, cromatografía en capa fina y resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H. Como complemento, se realizaron estudios en solución por la técnica de espectroscopía de absorción (UV/Vis) con el objetivo de conocer los espectros de las nuevas moléculas, sus máximos de absorción y sus coeficientes de absortividad molar ( $\epsilon$ ) y la estabilidad en solución de los receptores.

## Estudio de Complejación: Metodología de Estudio y Modelos

### Métodos Ópticos: Titulaciones por UV/vis

En el diseño de los receptores se incluyen anillos aromáticos (naftalenos), los cuales absorben luz UV. Estos grupos cromóforos son sensibles al microambiente y por lo tanto funcionan para seguir el proceso de formación de complejos (Connors, 1987; Schneider y Yatsimirsky, 2000). Experimentalmente, el método es análogo al aplicado por Ochoa-Lara (2003), el cual consistió en la titulación de una solución de 3 mL del receptor (REL1N, REC1N y REL2N) a una concentración fija de  $3 \times 10^{-5}$  M en una mezcla 90:10 MeCN:DMSO, adicionando alícuotas de una solución concentrada de la sal de tetrabutilamonio correspondiente para alcanzar concentraciones en el rango de 0 a  $6 \times 10^{-4}$  M y registrar cada espectro para posteriormente construir gráficas del cambio de la absorbancia (cambio absorbancia = absorbancia del complejo - absorbancia del receptor libre) con respecto a la concentración de huésped agregado. En la tabla 2 se describe el diseño de un experimento, así como los datos obtenidos en este para la determinación de la constante de afinidad entre REL2N con concentración  $3 \times 10^{-5}$  M y AcOTBA 0.5 M.

Tabla 2. Diseño de experimento en la titulación de REL2N  $3 \times 10^{-5}$  M con una solución de [AcOTBA] = 0.5 M

No. adición	Vol. adicionado ( $\mu$ L)	Vol. total ( $\mu$ L)	[AcOTBA] ( $\mu$ M)	Absorbancia a $\lambda = 297$ nm
0	0	0	0	0.70921
1	6	6	10	0.73441
2	6	12	20	0.75337
3	6	18	30	0.76673
4	6	24	40	0.77800
5	6	30	50	0.78600
6	6	36	60	0.79065
7	6	42	70	0.79486
8	6	48	80	0.79890
9	6	54	90	0.80126
10	6	60	100	0.80397

## Titulaciones por RMN de $^1\text{H}$

La razón por la cual se consideran la técnica de RMN de  $^1\text{H}$  como una herramienta importante al calcular las constantes de asociación, es debido a la sensibilidad de esta, ya que se obtienen cambios substanciales en los desplazamientos en los espectros tras la formación del complejo, además de no verse limitada por las transiciones que absorben o emiten luz, puesto que solo se observan los ambientes químicos que envuelven a las moléculas. Referente a los estudios de complejación, la metodología consiste en obtener los espectros del anfitrión y del huésped de manera independiente, y después del complejo formado a una concentración fija del anfitrión y a diferentes concentraciones del huésped. Los protones que presenten el cambio más significativo en cuanto al desplazamiento químico serán los empleados en el cálculo de la constante de estabilidad siendo similar a una titulación de UV/Vis (Connors, 1987; Schneider y col., 1998; Schneider y Yatsimirsky, 2000).

En las titulaciones en las que se estudiaron a los sistemas como monotópicos para el reconocimiento de aniones, se hizo uso de una metodología similar a las aplicadas para UV/Vis: se titularon los receptores REL1N y REL2N a una concentración fija de 3.0 mM, en un sistema 90:10  $\text{CD}_3\text{CN}:\text{DMSO-d}_6$ , mediante adiciones de alícuotas de una solución 0.5 M de la sal correspondiente de TBA para alcanzar rangos de concentraciones desde 0 hasta  $3.5 \times 10^{-2}$  M de las sales de TBA tanto para el receptor libre como para las mezclas se registraron los espectros correspondientes y posteriormente se construyeron las gráficas de la dependencia de los desplazamientos químicos de los protones  $-\text{NH}$  de las ureas contra la concentración de los aniones. Cabe mencionar que REL2N solo se estudió con el anión fosfato monobásico. También se realizó una titulación de REL1N con el catión  $\text{Na}^+$  (en su forma de sal de perclorato), para probar la afinidad del receptor como sistema monotópico de cationes. Para ello se usó una solución 3.0 mM de REL1N en un sistema 90:10  $\text{CD}_3\text{CN}:\text{DMSO-d}_6$  la cual se tituló con alícuotas de una solución 0.3 M de  $\text{NaClO}_4$  para lograr un intervalo de concentraciones del catión de 0 a  $2.88 \times 10^{-2}$  M.

Para las titulaciones realizadas a los sistemas para estudiarlos como receptores heteroditópicos, se tituló de forma similar a la metodología expuesta por Mäkelä y colaboradores (2015) se tomó a REL1N como receptor modelo, al acetato como anión modelo (en forma de la sal AcOTBA) y a las sales de perclorato de los cationes alcalinos  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Li}^+$ . El experimento típico consistió en titular una mezcla 3.0 mM en una proporción equimolar receptor:catión, añadiendo alícuotas concentradas de la sal AcOTBA para alcanzar

concentraciones en el intervalo  $0-3.5 \times 10^{-2}$  M. Para las gráficas de la dependencia del desplazamiento químico contra la concentración del huésped, se siguieron los desplazamientos químicos de los protones  $-NH$  de las ureas y las de los metilenos de la cadena poliéter y posteriormente fueron analizadas haciendo uso del software MestReNova y Origin Pro 2016.

### **Programas y Modelos de Ajuste**

Las gráficas obtenidas de los datos experimentales de las titulaciones se basan en la dependencia de alguna propiedad del receptor (absorbancia o desplazamiento químico) con respecto a la concentración del huésped. Para el ajuste de los datos de las gráficas se proponen modelos matemáticos basados en el balance de masas de los sistemas y la propiedad observada del receptor, los cuales consideran típicamente una estequiometría 1:1 para los sistemas receptor:anión y una estequiometría 1:2 para los complejos receptor:par iónico. El modelo de ajuste depende también de la metodología usada, cumpliendo con la condición de lograr el mejor ajuste posible de los datos experimentales con parámetros de ajuste que tengan un significado físico además de ser congruentes con los fenómenos observados. Por lo cual, para los ajustes se usan métodos de regresión lineal y no lineal mediante el método de mínimos cuadrados. Para esto, se hizo uso del software Origin Pro 2016 (Ochoa-Lara, 2003).

## RESULTADOS Y DISCUSIONES

### Síntesis y Caracterización de los Receptores

La diamina precursora con cadena poliéter de cinco oxígenos y los receptores REL1N y REL2N fueron sintetizados y su obtención y pureza confirmada mediante la determinación de su punto de fusión y por la técnica de RMN de  $^1\text{H}$ . Adicionalmente, se determinaron los coeficientes de absorptividad molar en solución mediante UV/Vis para los receptores. También se obtuvo el porcentaje en rendimiento total de las reacciones correspondientes a la obtención de los receptores, las cuales se resumen en la tabla 3. En cuanto a la caracterización de los compuestos, en primer lugar, en la figura 21 se observa el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para el precursor tipo diamina con espaciador poliéter de cinco oxígenos y en la tabla 4 se enlistan los desplazamientos químicos de las señales de los hidrógenos de la molécula y la asignación correspondiente de estos de acuerdo con su estructura.

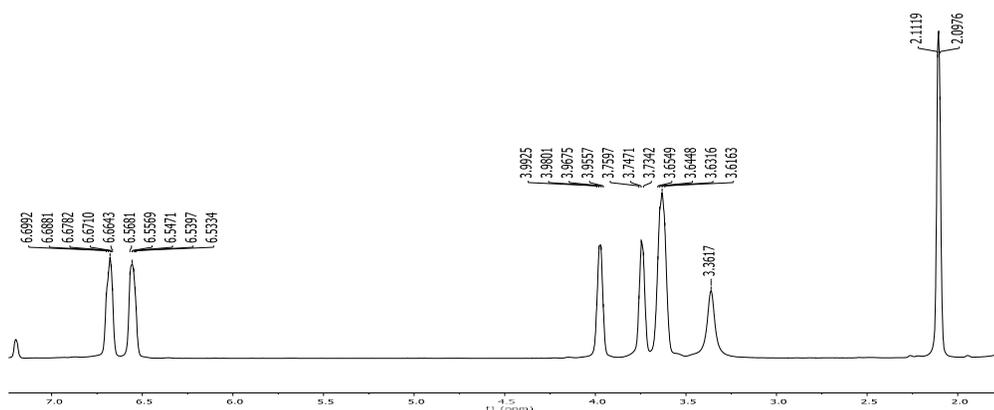


Figura 21. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la diamina precursora con cadena poliéter de cinco oxígenos en  $\text{CDCl}_3$ .

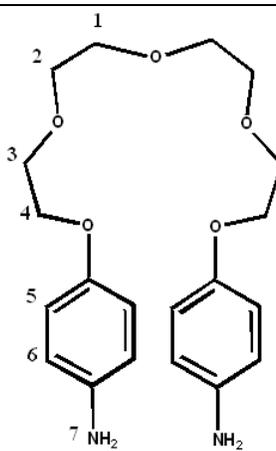
Tabla 3. Rendimiento y puntos de fusión de los receptores obtenidos.

Receptor	Rendimiento (%) <sup>a</sup>	Punto de fusión (°C)
REL1N	58.5%	219.3-220.3
REL2N	48.33	220.5-221.5 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> El rendimiento es el correspondiente al último paso sintético.

<sup>b</sup> Se observó descomposición, no fusión

Tabla 4. Resumen de los desplazamientos químicos para las señales de los hidrógenos de la diamina con cadena poliéter de cinco oxígenos en DMSO-d<sub>6</sub>.

Precursor diamina	Hidrógeno: $\delta$ (ppm), multiplicidad e integración
	H-1 y H-2: 3.72 (dt, 8H)
	H-3: 3.83 (t, 4H)
	H-4: 4.07 (t, 4H)
	H-5: 6.64 (d, J = 8.9, 4H)
	H-6: 6.77 (d, J = 8.9, 4H)
	H-7: 3.44 (s, 4H)

En cuanto a las características obtenidas para los compuestos, en el caso de la diamina desprotegida se obtuvo como un semilíquido de color negro de alta viscosidad, lo cual dificultó la estimación de su rendimiento, pero considerando el comportamiento de la reacción de desprotección, la estimación semi-cuantitativa del producto aislado, así como los espectros de RMN de <sup>1</sup>H obtenidos, se puede inferir que el rendimiento del paso de la desprotección de la diamina fue cuantitativo.

Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de REL1N y REL2N se observan en las figuras 22 y 23 respectivamente, donde en ambos casos se pueden destacar las señales de las dos ureas con un desplazamiento de 8.68 y 8.86 ppm para REL1N y de 8.57 y 8.81 ppm para REL2N, también se observan las regiones de los metilenos en el intervalo de 4.04 a 3.57 pm para los dos receptores, lo cual confirma aunado a las señales de los anillos aromáticos que los dos receptores fueron formados. En las tablas 5 y 6 se resumen los desplazamientos químicos de las señales de los hidrógenos de las moléculas y las asignaciones correspondientes de estos de acuerdo con las estructuras químicas.

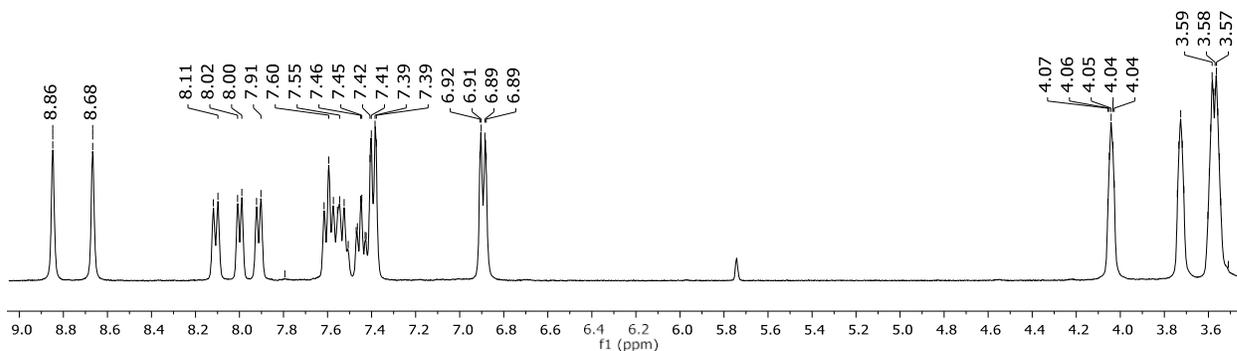


Figura 22. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de REL1N en  $\text{DMSO-d}_6$ .

Tabla 5. Resumen de los desplazamientos químicos para las señales de los hidrógenos de REL1N en  $\text{DMSO-d}_6$ .

REL1N	Hidrógeno: $\delta$ (ppm), multiplicidad e integración
	H-1 y H-2: 3.58 (dt, 8H)
	H-3: 3.73 (m, 4H)
	H-4: 4.05 (t, 4H)
	H-5: 6.90 (m, 4H)
	H-7: 8.68 (s, 2H)
	H-8: 8.86 (s, 2H)
	H-9 y H-12: 8.12 (d, $J = 8.4$ , 4H)
	H-6, H-10, H-11 y H-15: (m, 7.43-7.65, 10H)
	H-13: 8.01 (d, $J = 7.9$ , 2H)
	H-14: 7.92 (d, $J = 7.5$ , 2H)

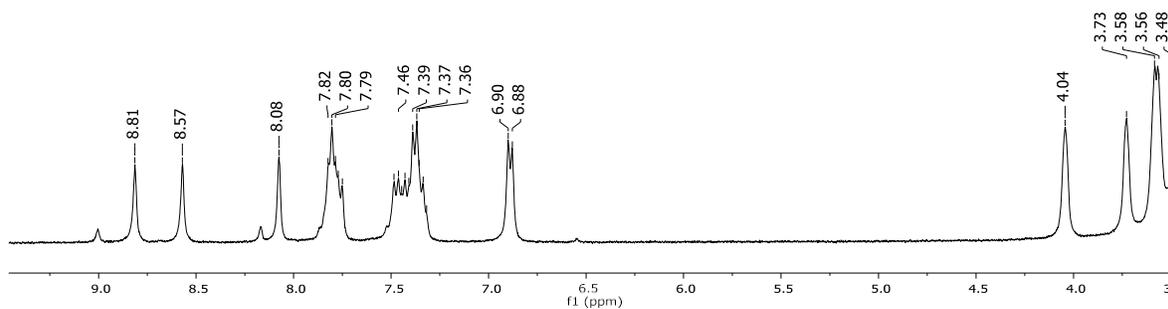


Figura 23. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de REL2N en  $\text{DMSO d}_6$ .

Tabla 6. Resumen de los desplazamientos químicos para las señales de los hidrógenos de REL2N en DMSO-d<sub>6</sub>.

REL2N	Hidrógeno: $\delta$ (ppm), multiplicidad e integración
	H-1 y H-2: 3.57 (d, 8H)
	H-3: 3.73 (s, 4H)
	H-4: 4.04 (s, 4H)
	H-5: 6.89 (d, J = 8.4, 4H)
	H-6: 7.36 (dd, J = 13.2, 8.3, 4H)
	H-7: 8.57 (s, 2H)
	H-8: 8.81 (s, 2H)
	H-9, H-10, H-11, H-12, H-14 y H-15: 7.85 – 7.4 (m, 14H)
	H-13: 8.08 (s, 2H)

### Caracterización por UV/Vis

Para la obtención del coeficiente de absorptividad molar de REL1N y REC1N se hizo uso de los datos de UV/Vis obtenidos por Ornelas Romo (2017) a distintas concentraciones de REL1N y REC1N en MeCN:DMSO 90:10 como disolvente, para esto, en la figura 24 se observan las series de espectros con sus respectivos máximos. Es destacable la banda característica del grupo 1-naftil que coincide con receptores análogos que han sido reportados en la literatura, así como con los sintetizados en nuestro grupo de investigación (Ornelas-Romo, 2017) cabe señalar que se obtuvieron buenas correlaciones lineales en el rango de  $5 \times 10^{-6}$  a  $6 \times 10^{-5}$  M, razón por la cual para los estudios de reconocimiento molecular en solución se usó la concentración de  $3 \times 10^{-5}$  M. Además, como se observa en la figura 24, los espectros presentan un hombro a 327 nm por lo que también se midió el coeficiente para este.

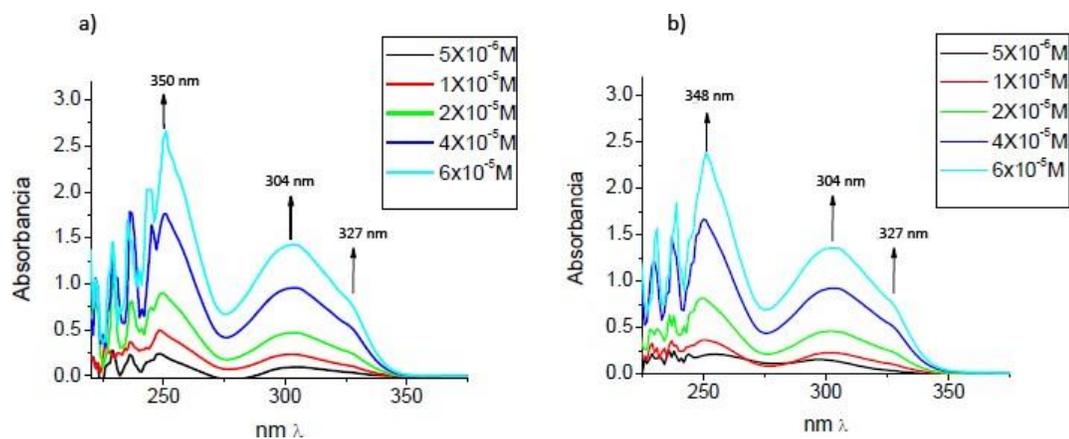


Figura 24. Espectros de UV/Vis a distintas concentraciones para a) REC1N y b) REL1N en MeCN:DMSO 90:10, basados en lo presentado por Ornelas-Romo (2017).

En la tabla 7, se resumen los coeficientes de absortividad molar de la longitud de onda estudiada por UV/Vis de los tres los receptores.

Tabla 7. Coeficientes de absortividad molar ( $\epsilon$ ) de REC1N, REL1N de REL2N en MeCN:DMSO 90:10.

Receptor	Coefficiente de absortividad molar ( $\epsilon$ )
REC1N	$\epsilon_{327} = 14926 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$
REL1N	$\epsilon_{327} = 15001 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$
REL2N	$\epsilon_{297} = 23272 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$

Se puede ver que tanto REL1N como REC1N tienen un coeficiente de absortividad molar similar para  $\lambda=327 \text{ nm}$ , lo cual se debe a su similitud estructural. Por otro lado, para REL2N se analizó la longitud de onda de  $297 \text{ nm}$  que fueron los que mostraron mayor linealidad.

## Estudios de Reconocimiento Molecular

### Estudio de Complejación Mediante UV/Vis

Dentro del estudio de reconocimiento molecular, las titulaciones por UV/Vis fueron pieza clave en el entendimiento del comportamiento de los sistemas como receptores de los aniones. Las constantes de afinidad se obtuvieron experimentalmente mediante el procedimiento descrito en la sección de materiales y métodos, los datos obtenidos se analizaron haciendo uso de modelos que consideran equilibrios 1:1 y 1:2 receptor:anión.

### Titulaciones por UV/Vis para REC1N, REL1N y REL2N

Como bien se mencionó en la metodología, para el estudio de reconocimiento molecular de los aniones se realizaron titulaciones para determinar las constantes de asociación de los complejos de los tres receptores y los aniones de estudio. Como ejemplo, en las figuras 25, 26 y 27 se presentan los resultados obtenidos en la titulación de los receptores con  $\text{H}_2\text{PO}_4\text{TBA}$ .

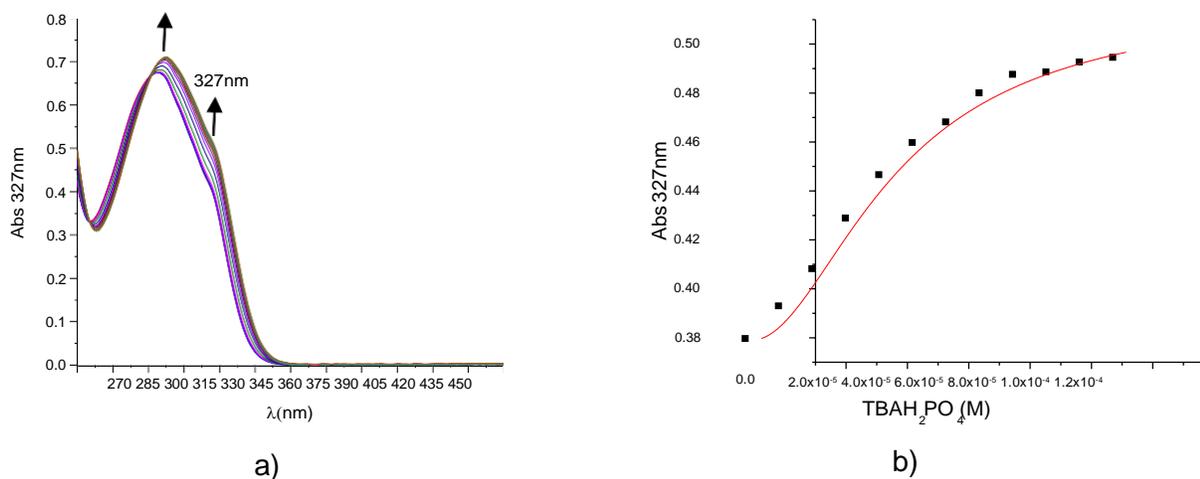


Figura 25. a) Espectros observados durante la titulación de REC1N  $3 \times 10^{-5}$  M con  $\text{TBAH}_2\text{PO}_4$  en un rango de adición del anión de  $0 - 1.2 \times 10^{-4}$  M. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 327 nm vs  $[\text{TBAH}_2\text{PO}_4]$ .

Para el caso de REC1N, este mostró tanto con el anión fosfato monobásico (figura 25), como con fluoruro (figura 33 del apéndice A) la singularidad de tener un comportamiento

sigmoidal típico de un complejo de estequiometría 1:2 receptor:anión, el cual en un principio se pensó que podría deberse a la desprotonación del receptor, sin embargo fue descartado debido a que no se observó una nueva banda en la región del visible debida a la transferencia de carga tras la desprotonación de las ureas. Cabe mencionar que esto último si fue perceptible en los estudios de Ornelas-Romo (2017) en el rango de 400-420 nm, ya que en ese trabajo se empleó DMSO como disolvente.

Por otro lado, la posible explicación a la observación de una estequiometría 1:2 para los complejos de los dos aniones antes mencionados, puede deberse a su gran basicidad, lo que se traduce en una alta afinidad de los aniones por los sitios urea, por lo que se puede favorecer que cada sitio de urea una por su cuenta a un anión, resultando en un complejo 1:2 receptor:anión. Para el caso de REL1N y REL2N, se observaron gráficas hiperbólicas para los complejos de todos los aniones, típicas de complejos de estequiometría 1:1. Al respecto, las figuras 26 y 27 ilustran esto anterior para los complejos de REL1N y REL2N con fosfato monobásico. En el apéndice A también se presentan los resultados de las titulaciones para REL1N y REL2N y el resto de los aniones, como fue mencionado todos los complejos observan un comportamiento 1:1 receptor:anión, con excepción del complejo REL2N y TBAPPi.

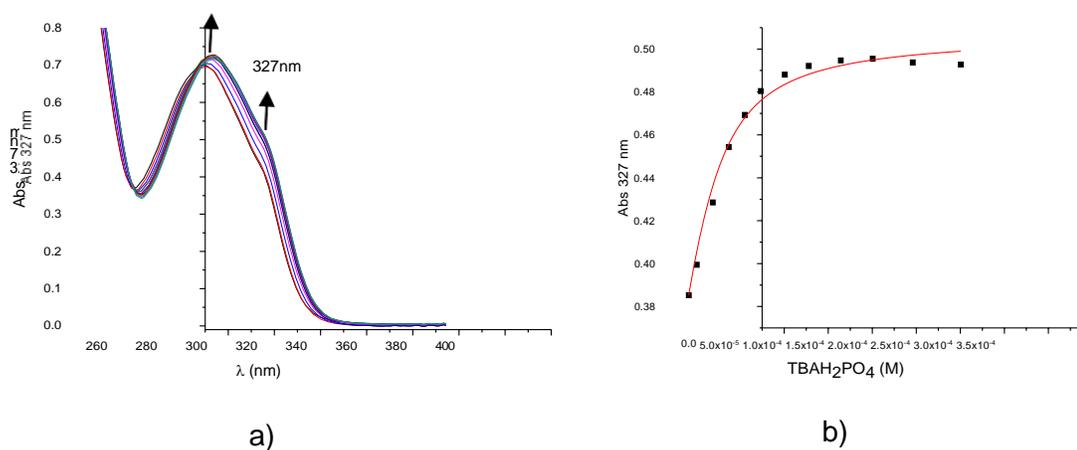


Figura 26. a) Espectro observado durante la titulación de REL1N  $2.8 \times 10^{-5}$  M con  $TBAH_2PO_4$  en un rango de concentraciones  $0 - 2.83 \times 10^{-4}$  M. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 327nm vs  $[TBAH_2PO_4]$ .

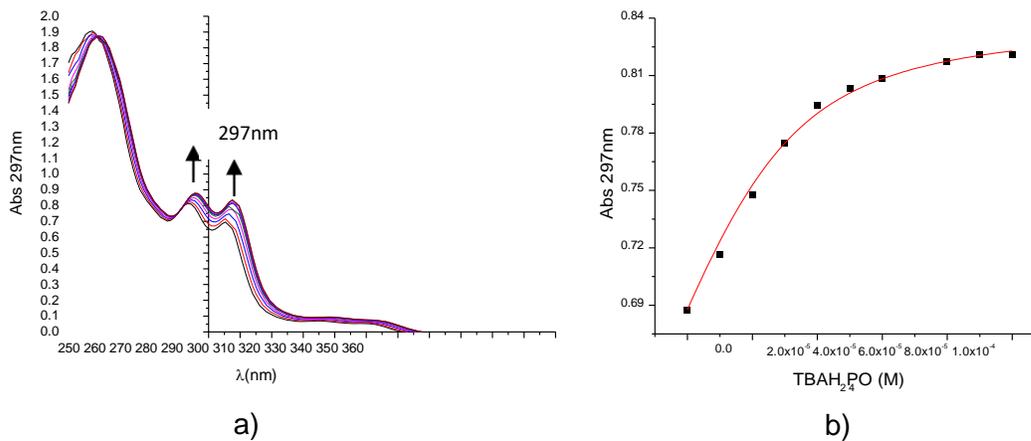


Figura 27. a) Espectro observado durante la titulación de REL2N  $3 \times 10^{-5}$  M con  $\text{TBAH}_2\text{PO}_4$  en un rango de concentraciones  $0 - 1 \times 10^{-4}$  M. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 297nm vs  $[\text{TBAH}_2\text{PO}_4]$ .

Algo destacable en la titulación de REL2N con  $\text{TBAPPi}$ , es el hecho de que se observan cambios más pronunciados en los espectros del receptor debidos a los complejación con este anión. Esto anterior es congruente con una mayor afinidad del receptor por este anión, atribuida al número de cargas del anión, lo cual ayuda desde el punto de vista electrostático en combinación con la formación de puentes de hidrógeno a una mayor interacción con el receptor. La importancia del estudiar al pirofosfato se debe a que este anión tiene relevancia en sistemas biológicos: debido a que el resultado catabólico de la mayoría de las desfosforilaciones que suceden en los organismos vivos genera un deshecho de pirofosfato. Además, este anión se usa como una telomerasa marcadora en la investigación de cáncer, finalmente, tiene importancia médica, pues los problemas reumáticos son producto de este anión. Debido a esto, Caltagirone y colaboradores (2013) obtuvieron un grupo de receptores específicos para pirofosfatos. Sin embargo, una desventaja de estos sistemas es que estos son coloridos desde el principio, lo cual puede representar una interferencia desde el punto de vista analítico. En este contexto, cabe mencionar que los receptores estudiados en el presente proyecto de tesis, REL1N y REL2N, poseen la ventaja de presentar una buena afinidad a pirofosfato y de no tener color (o absorción en el visible), por lo tanto y a diferencia de los de Caltagirone y colaboradores, estos podrían usarse como receptores para el reconocimiento de pirofosfato por la técnica de UV/Vis.

A partir de los espectros obtenidos en las titulaciones, se construyeron las gráficas de absorbancia contra concentración de los aniones y del ajuste de los datos de estas con la ecuación 3 (ver apéndice A), fue posible obtener las constantes de asociación de los complejos, las cuales se resumen en la tabla 8. De los valores de las constantes de asociación destacan varios aspectos importantes. En primer lugar, que los tres receptores REL1N, REC1N y REL2N presentaron altas afinidades por los aniones estudiados, lo cual es razonable considerando el medio y el hecho de que las ureas de los tres sistemas son buenas donadores de puente de hidrógeno por lo que pueden funcionar simultáneamente de forma cooperativa en analogía a una “pinza” estableciéndose con esto varios puentes de hidrógeno simultáneamente entre el receptor y el anión como se observa en compuestos similares reportados por Gómez-Vega y col. (2018), donde compuestos bis urea con el mismo grupo espaciador pero distinto grupo cromóforo (*p*-nitrofenilo), mostraron tener altas afinidades por aniones siguiendo un modelo de complejación análogo al propuesto en este trabajo. Por otro lado, los resultados observados por Ornelas-Romo (2017) con REL1N y REC1N (Ver tabla 11 en apéndice A), muestran una afinidad mucho menor, pero una tendencia idéntica para fosfato monobásico y acetato, y mostrando afinidad nula a fluoruro, todo esto debido al medio en el que se hizo (DMSO, el cual es mucho más competitivo que MeCN). En cuanto a la predilección de los receptores por los aniones, REC1N obtuvo la tendencia:  $\text{PPi}^{3-} \gg \text{F}^- > \text{CH}_3\text{COO}^- > \text{H}_2\text{PO}_4^-$ , donde se nota una preferencia por los aniones más básicos y pequeños, con excepción de  $\text{PPi}^{3-}$ , esto debido a su basicidad y su carga. Por otro lado, REL1N y REL2N presentan tendencias similares entre ellos ( $\text{PPi}^{3-} \gg \text{H}_2\text{PO}_4^- > \text{CH}_3\text{COO}^- > \text{F}^-$ ), aunque se observa que el receptor que tuvo mayor afinidad en general con todos los aniones (a excepción del fluoruro) es REL2N. En relación con esto, si se comparan los valores calculados para las constantes de los complejos de REL2N con las obtenidas para su análogo REL1N, se observa una fuerte influencia de la posición del grupo naftilo, lo cual puede atribuirse al efecto en la conformación del receptor. Esto anterior implica que el receptor derivado del 2-naftilo está más abierto y permite que los aniones más grandes entren de manera más sencilla en la zona de las ureas. En contraste el receptor con menor afinidad en general fue REC1N, lo cual seguramente puede deberse también a la forma en la que quedan dispuestos los puentes de hidrógeno en la interacción, y lo pequeña de su cavidad para el reconocimiento de aniones, lo cual demuestra el efecto del grupo espaciador para los receptores. En este sentido, los receptores que disponen de un grupo espaciador de mayor longitud (cinco oxígenos) pudieron ser más flexibles y adoptar una conformación óptima para el reconocimiento, lo cual se ve reflejado en afinidades más altas para los complejos de REL1N y

REL2N. Por el contrario, REC1N al tener un espaciador más pequeño (cuatro oxígenos), es más rígido, lo que implica que las ureas probablemente no pueden interactuar de forma sinérgica con el anión; en otras palabras “la pinza” no es óptima.

Tabla 8. Constantes de afinidad  $K$  de los receptores y diversos aniones, determinadas por UV/Vis en MeCN:DMSO 90:10.

Anión	$K (M^{-1})^a$		
	REC1N	REL1N	REL2N
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	2.1×10 <sup>4</sup> <sup>b</sup>	5.3×10 <sup>4</sup>	7.7×10 <sup>4</sup>
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	K <sub>11</sub> =1.0×10 <sup>3</sup> K <sub>12</sub> = 9.7×10 <sup>4</sup>	5.6×10 <sup>4</sup>	9.0 ×10 <sup>4</sup>
F <sup>-</sup>	K <sub>11</sub> =1.0×10 <sup>4</sup> K <sub>12</sub> =1.2×10 <sup>5</sup>	4.1×10 <sup>4</sup>	2.1×10 <sup>4</sup>
PPi <sup>3-</sup>	5.2×10 <sup>5</sup>	8.6×10 <sup>5</sup>	3.8×10 <sup>6</sup>

<sup>a</sup> Los errores asociados son menores al 10%

<sup>b</sup> El anión se empleó en su forma de la sal de tetraetilamonio

## Estudios de Complejación de Aniones y Cationes Mediante RMN de <sup>1</sup>H

### Titulaciones por RMN de <sup>1</sup>H de REL1N con Diversos Aniones

Con la intención de profundizar en la naturaleza de las interacciones no covalentes directrices en la complejación de los receptores y los distintos aniones, así como en la elucidación parcial de la geometría del complejo receptor-anión, se realizaron diversos experimentos con el receptor REL1N como modelo de estudio y distintos aniones por la técnica de RMN de <sup>1</sup>H. Por lo anterior, se realizaron titulaciones análogas a las descritas en la sección anterior, con la diferencia de que por RMN de <sup>1</sup>H fue necesario aumentar las concentraciones del receptor y los aniones en el orden milimolar. Asimismo, se construyeron a partir de los espectros obtenidos en dichos experimentos las gráficas de la dependencia del desplazamiento químico para distintos hidrógenos del receptor con respecto a la concentración del anión. Tras el ajuste por regresión no lineal de los datos de las gráficas mencionadas con la ecuación 4 (ver apéndice A) fue posible obtener las constantes de asociación de los complejos por esta técnica los cuales se resumen en la tabla 9. Por simple inspección de los valores de la tabla, podemos observar que las afinidades de los complejos obtenidas por RMN de <sup>1</sup>H son considerablemente menores en

magnitud a las calculadas para los mismos sistemas por UV/Vis (ver tabla 8). La observación anterior ya ha sido descrita en otros trabajos reportados en la literatura, tal como el reportado anteriormente por el grupo de investigación, donde se estudiaron receptores similares en cuanto a la zona de reconocimiento molecular (Gómez-Vega y col., 2018), entre otros. La explicación a la disminución de las afinidades está relacionada a la mayor concentración involucrada en los experimentos de RMN de  $^1\text{H}$  en comparación a los de UV/Vis, lo cual implica desde el punto de vista fisicoquímico condiciones menos ideales, en otras palabras, un coeficiente de actividad para las especies involucradas distinto de la unidad (Atkins y de Paula, 2014). Por otro lado, cabe mencionar que en la literatura (Mäkela y col., 2015) se describen estudios análogos en cuanto al tipo de sistemas, metodología y afinidades obtenidas, lo cual valida que los valores de la tabla 9 son razonables para RMN de  $^1\text{H}$ .

A manera de ejemplo, en la figura 28 y 29 se presentan respectivamente las titulaciones de REL1N con AcOTBA y  $\text{TBAH}_2\text{PO}_4$ ; mientras que en el apéndice B se presentan los espectros para el resto de las titulaciones de REL1N por esta técnica. Por otro lado, en la figura 30 se presentan las gráficas correspondientes de la dependencia del desplazamiento químico para el protón ureídico aromático con respecto a la concentración de acetato y de fosfato monobásico (figuras 30a y 30b). Como se puede observar, las curvas de las gráficas presentan un comportamiento hiperbólico característico de un complejo de estequiometría 1:1 receptor:anión; los cuales cabe mencionar son los que se observan para la mayoría de los complejos de los aniones estudiados por esta técnica, así como por UV/Vis. Cabe destacar que los hidrógenos ureídicos alifáticos y aromáticos del receptor, son desplazados a campo bajo tras el aumento de la concentración del anión hasta llegar a la saturación, como consecuencia de la formación del complejo vía puente de hidrógeno. Aunado a lo anterior, no se observaron desdoblamientos en las señales de las ureas (se presenta un solo juego de señales) y los dos tipos de hidrógenos ureídicos (alifáticos y aromáticos) se desplazan en magnitudes similares durante la titulación lo cual evidencia que el anión es sostenido de manera simétrica por las ureas alifáticas y aromáticas de ambas ureas en forma de una “pinza”, como se ha mencionado anteriormente.

En particular para el caso del fosfato monobásico, destaca que se observaron ensanchamientos en las señales de los hidrógenos  $-\text{NH}$  de las ureas, así como la disminución sistemática en su intensidad conforme se agregaba el anión, lo cual se puede atribuir a la formación de puentes de hidrógeno muy fuertes. Como se observa en la figura 28, la titulación con AcOTBA fue la que presentó un comportamiento más típico, al no presentar ningún tipo de singularidad, por tal razón (como se verá más adelante) este anión fue elegido como modelo para las titulaciones en

donde se probó al sistema con REL1N para la interacción heteroditópica de diversas sales de cationes alcalinos.

En contraste, los aniones básicos fluoruro y pirofosfato (ver figuras 44 y 45 en apéndice B), fueron capaces de desprotonar a los hidrógenos ureídicos del receptor aún a bajas concentraciones de los aniones, lo cual se manifiesta por la desaparición de las señales de los correspondientes hidrógenos del receptor. En la figura 46 del apéndice B, se presentan las gráficas de los desplazamientos químicos del hidrógeno ureídico aromático con respecto a la concentración del anión fluoruro hasta antes la desaparición de dichas señales como consecuencia de la desprotonación. El de TBAPPi no se reporta pues no se pudo obtener debida a la desprotonación observada a bajas concentraciones del anión.

Tabla 9. Constantes de asociación obtenidas de las titulaciones de REL1N con diversos aniones mediante RMN de  $^1\text{H}$

Anión	$K(\text{M}^{-1})$
	<b>REL1N</b>
$\text{CH}_3\text{COO}^-$	709.2
$\text{H}_2\text{PO}_4^-$	877.2
$\text{F}^-$	278.8 <sup>a</sup>
$\text{PPi}^{3-}$	_b

<sup>a</sup> Se observó desprotonación en las últimas adiciones

<sup>b</sup> No calculable, debido a desprotonación del sustrato

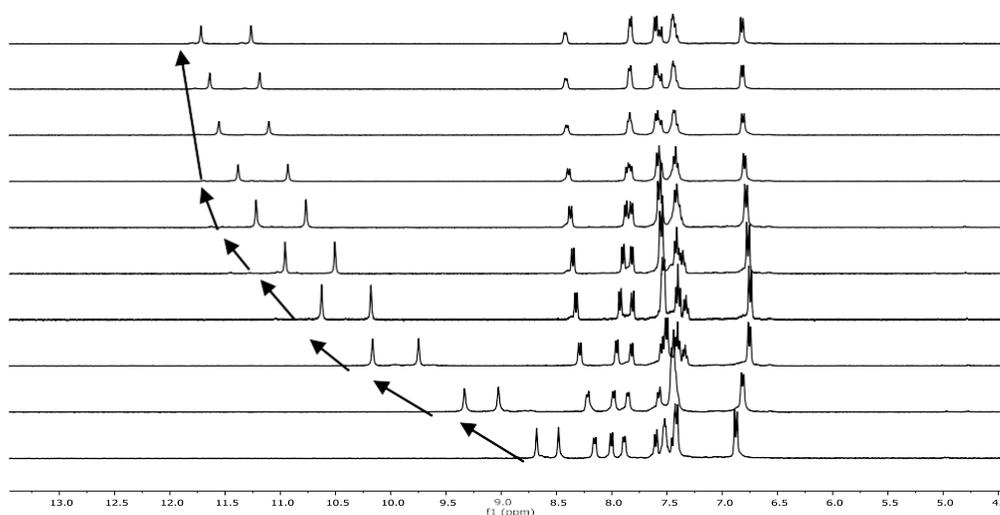


Figura 28. Espectros obtenidos durante la titulación de REL1N (5mM) con AcOTBA en un rango de concentraciones del anión de 0–30 mM en  $\text{CD}_3\text{CN}:\text{DMSO-d}_6$  90:10.

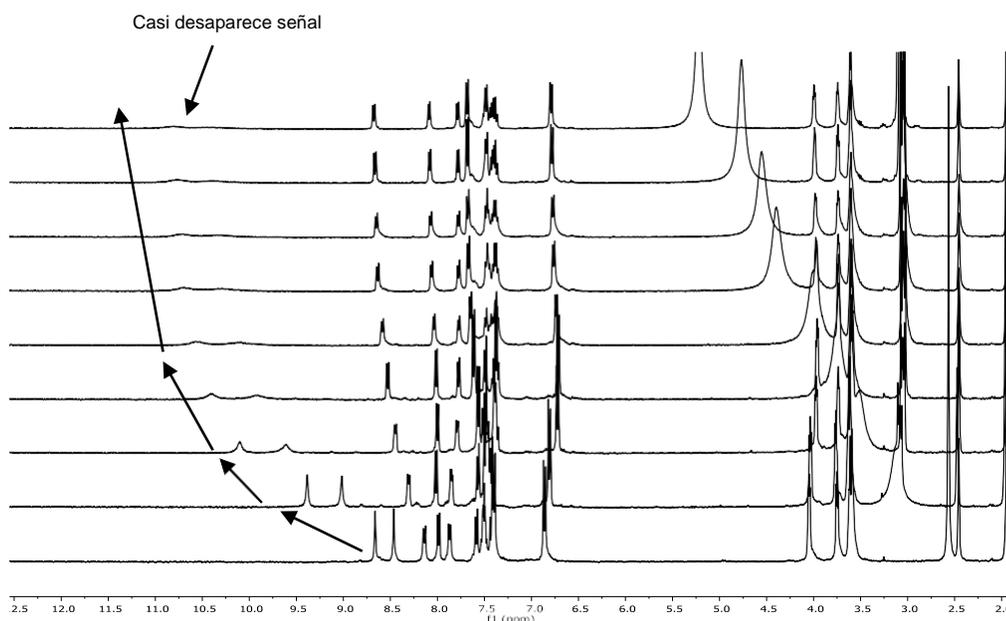


Figura 29. Espectros obtenidos durante la titulación de REL1N (5mM) con  $\text{TBAH}_2\text{PO}_4$  en un rango de concentraciones del anión de 0–30 mM en  $\text{CD}_3\text{CN}:\text{DMSO-d}_6$  90:10.

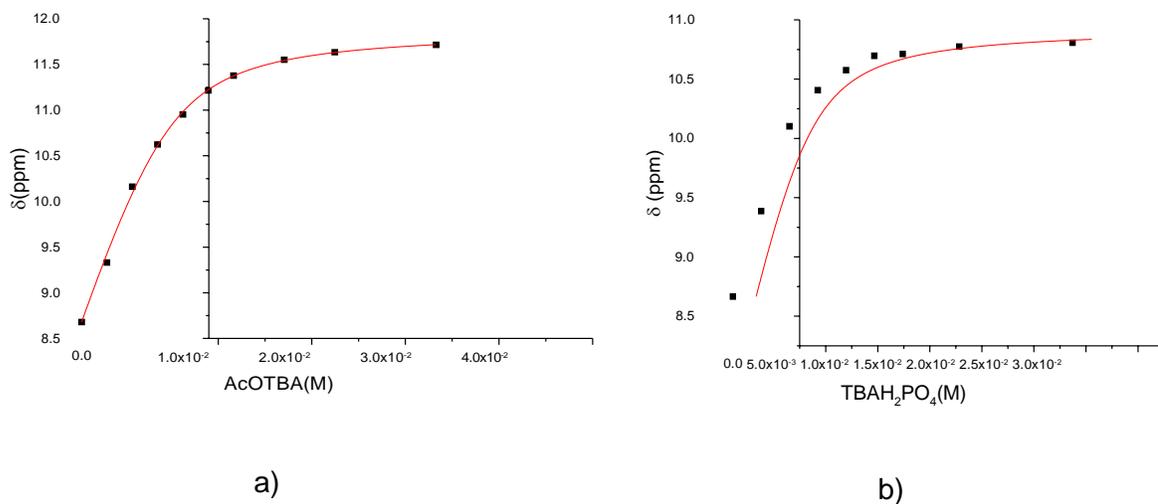


Figura 30. Gráficas de la dependencia del desplazamiento químico del protón  $-\text{NH}$  de la urea alifática de REL1N contra  $[\text{anión}]$  por RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CD}_3\text{CN}:\text{DMSO-d}_6$  90:10 con: a) AcOTBA y b)  $\text{TBAH}_2\text{PO}_4$ .

## Titulaciones por RMNH de REL1N con catión sodio

Por otro lado, como evidencia del potencial de los receptores de formar complejos con cationes vía la coordinación de estas especies mediante las cadenas poliéter de los compuestos, se realizó una titulación de REL1N con el catión  $\text{Na}^+$ , en forma de su sal de perclorato (ver figura 31), el cual como era de esperarse mostró un comportamiento hiperbólico que indica la formación de un complejo de estequiometría 1:1 y similar a los resultados reportados por Mäkelä y colaboradores (2015) por un análogo tipo éter corona. La constante de asociación obtenida por el ajuste de los datos de la gráfica del desplazamiento químico de un hidrógeno  $-\text{CH}_2$  de la cadena poliéter fue de  $76.8 \text{ M}^{-1}$ , el cual es un valor comparable a los obtenidos para sistemas análogos como el mencionado de Mäkelä y colaboradores (2015). Al respecto, destaca que la señal sufre un desplazamiento a campo alto por efecto de la adición del catión, confirmando con dicho comportamiento la interacción entre la cadena poliéter del receptor y el catión sodio. Cabe mencionar que el sodio debería ser un catión muy afín por los receptores de cadena larga (cinco oxígenos) de acuerdo con los resultados reportados por Gómez-Vega y colaboradores (2018) obtenidos con receptores tipo bis-urea y cadenas de interconexión poliéter idénticas, en donde la única diferencia estructural es el tipo de cromóforo incorporado

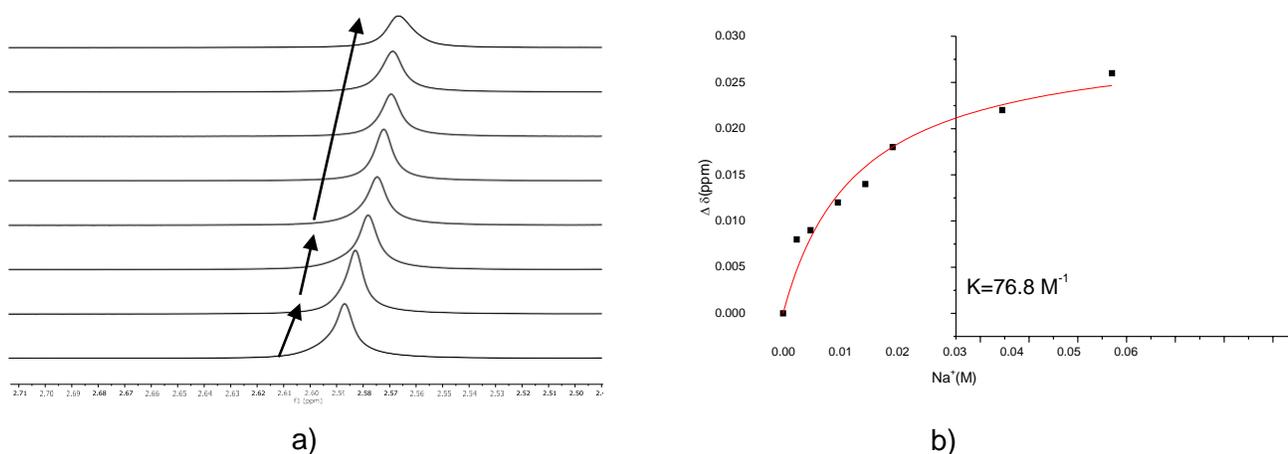


Figura 31. a) Espectros obtenidos durante la titulación de REL1N (5mM) con  $\text{Na}^+$  en un rango de concentraciones del catión de 0–60 mM en  $\text{CD}_3\text{CN}:\text{DMSO}-d_6$  90:10 siguiendo el desplazamiento del hidrógeno  $-\text{CH}_2$ . b) Gráficas de la dependencia del desplazamiento químico del protón  $-\text{CH}_2$  de REL1N contra  $[\text{Na}^+]$  por RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CD}_3\text{CN}:\text{DMSO}-d_6$  90:10.

## Estudios de Complejación Como Sistema Heteroditópico Para REL1N Como Modelo Mediante RMN de $^1\text{H}$

Para el estudio de complejación heteroditópico se usó como modelo el anión acetato y como receptor a REL1N, ya que como fue mencionado, los desplazamientos de las señales de los protones de las ureas se observan sin ensanchamiento. En la tabla 10 se resume una propuesta tentativa del valor de las constantes observadas para el efecto heteroditópico, las cuales están en proceso de análisis para una mejor comprensión de este efecto. En la figura 32 se compara el efecto en el receptor en presencia de un equivalente del catión alcalino añadido ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  o  $\text{K}^+$ ) tras ser titulado con acetato (en forma de la sal de TBA). Asimismo, en la figura 33 se presenta una comparación entre las titulaciones del receptor REL1N en presencia de un equivalente de los cationes alcalinos  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  o  $\text{K}^+$  por adición de AcOTBA.

Tabla 10. Constantes de asociación heteroditópicas obtenidas de las titulaciones de REL1N con diversos cationes usando AcOTBA como anión modelo mediante la técnica de RMN de  $^1\text{H}$  <sup>a</sup>.

<b>REL1N + Catión alcalino</b>		
	$K_1 (\text{M}^{-1})$	$K_2$
REL1N + $\text{Li}^+$	11.6 <sup>b</sup>	420.4 <sup>b</sup>
REL1N + $\text{Na}^+$	38.5	163.2
REL1N + $\text{K}^+$	$K_{\text{global}} = 102.3$ <sup>c</sup>	

<sup>a</sup> Datos obtenidos como promedio de región metileno y urea.

<sup>b</sup> Datos obtenidos solo de la urea.

<sup>c</sup> Se observó comportamiento hiperbólico.

Al observar la figura 32 se puede apreciar que en los casos en donde están presentes los cationes sodio y litio (lo que implica como consecuencia que se está estudiando al par iónico acetato de sodio o de litio), que el comportamiento de la curva es de tipo sigmoideal lo cual es característico de un complejo de estequiometría 1:2 receptor:huésped. Esto anterior, evidencia la capacidad del receptor de reconocer simultáneamente a las especies anión y catión en los casos de sales de acetato de cationes alcalinos. Dada la forma en la que se diseñó el experimento, es evidente que primero se está induciendo un complejo 1:1 receptor-catión y que, tras adición del anión, el complejo es capaz de reconocer en un segundo equilibrio al anión. Al

respecto, se han descrito en la literatura ampliamente los modos de unión de diversos receptores por diversos pares iónicos (Hamon y col., 2008; Mäkelä y col., 2015) y generalmente el comportamiento antes descrito es característico de receptores cuyos sitios de unión están separados, por lo que funcionan uniendo al par iónico en dos pasos o equilibrios (Hamon y col., 2008). Por otro lado, sería interesante considerar como perspectiva, el hacer una titulación inversa en donde se parta del receptor y un equivalente del anión, para posteriormente realizar la adición del catión en forma de sal de perclorato. De esta manera, se promovería primeramente la interacción del anión, obligando a REL1N a adoptar una conformación “tipo pinza” mediada por los sitios de urea “sujetando” al anión y por lo tanto una mayor rigidez tras la formación de un sistema tipo pseudo-corona éter (o ciclo falso) para una posterior interacción del catión con la zona de los poliéteres resultando en una complejación simultánea del par iónico del acetato del catión alcalino, fuerte y eficaz.

Por último, vale la pena enfatizar que las constantes reportadas en la tabla 10 son una propuesta preliminar, sin embargo lo que sí es contundente es que las gráficas de la dependencia de los protones de los receptores contra la concentración del acetato (partiendo de la mezcla equimolar receptor:catión) nos indican claramente que si existe cooperatividad entre el anión y el catión. Dichos perfiles recuerdan a los reportados por Mäkelä y colaboradores (2015) al estudiar en condiciones similares a un receptor análogo que posee un éter corona. En relación con los valores propuestos tentativamente en la tabla 10, es posible concluir que, una vez ha sido reconocido el catión, disminuye la afinidad del receptor hacia el anión, si se hace una comparación con los datos presentados en la tabla 9 relacionados con las constantes de asociación de los complejos de los receptores y los aniones. En contraste, de los datos de la tabla 10, también se observa un aumento en la afinidad del catión sodio de más del doble ( $K= 163.15 \text{ M}^{-1}$ ), cuando el receptor une al par iónico acetato de sodio, en comparación a la afinidad cuantificada para el receptor por el catión sodio con perclorato como contraión ( $K= 76.8 \text{ M}^{-1}$ ), el cual es un anión que no interacciona con los sitios de urea de REL1N.

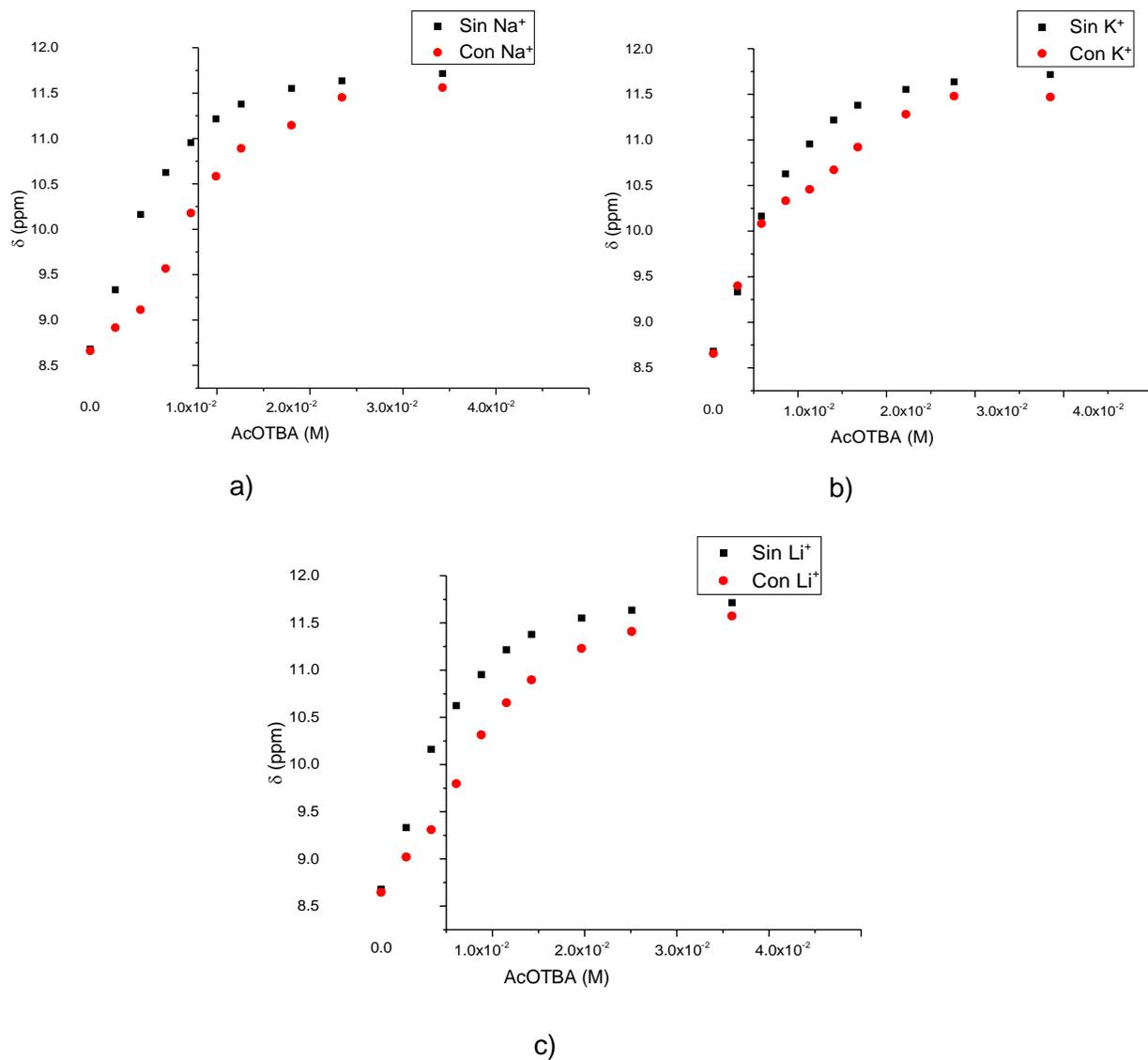


Figura 32. Gráficas de la dependencia del hidrógeno ureídico aromático de REL1N tras la adición de AcOTBA en ausencia y en presencia de un equivalente de catión alcalino: a) AcOTBA+Na<sup>+</sup> b) AcOTBA+K<sup>+</sup> y c) AcOTBA+Li<sup>+</sup>.

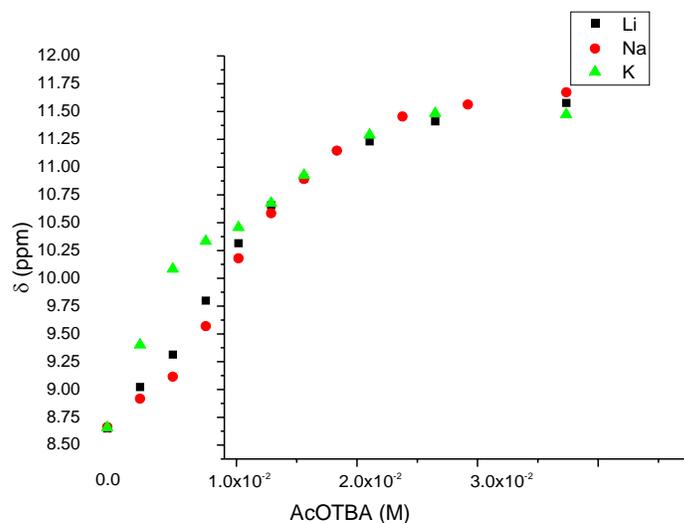


Figura 33. Comparación entre las gráficas de las titulaciones de la dependencia del hidrógeno ureídico aromático del receptor REL1N en presencia de un equivalente de catión ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  o  $\text{K}^+$ ) tras adición de AcOTBA.

En la figura 34 se puede observar claramente la interacción que se mencionaba previamente de la cadena poliéter del receptor con sodio, puesto que los cambios en las regiones metileno de REL1N son hacia campo alto en relación con lo observado en la figura 31a. Además, si comparamos la figura 31b, con relación a la figura 49 (ver apéndice C), es evidente que los cambios en las zonas de metilenos observados en la titulación son mucho mayores en la titulación tipo heteroditópica, comenzando desde el momento en que la adición del anión acetato se equipara en equivalentes a la concentración del receptor. Además, si observamos la tabla 10, se puede ver que en el caso de litio no se pudo calcular una constante a partir de los desplazamientos de los metilenos, esto debido a su comportamiento lineal (ver figura 47 del apéndice C), lo cual indicaría que para este caso el movimiento de los metilenos es completamente debido al efecto electrónico de la interacción del receptor con el anión. Sin embargo, en la tabla 10 se observa la disminución de la constante de asociación del anión en comparación con el reportado en la tabla 9 (con un cambio de  $709.2$  a  $420.4 \text{ M}^{-1}$ ). Esto anterior se puede explicar por lo expuesto por Thordarson (2011), el cual menciona múltiples tipos de equilibrios simultáneos en el reconocimiento molecular de dos especies iónicas con un receptor capaz de reconocer ambas especies en distintos sitios, donde una posibilidad es que mientras que una especie es reconocida, la otra especie química puede ser liberada, esto encajaría perfectamente para el caso del litio, el más pequeño de los cationes de la serie estudiada, ya

que al ser reconocido el anión acetato, el receptor puede adoptar una conformación rígida donde los poliéteres toman la forma de un pseudo-éter corona análogo al óptimo para el catión sodio y no para litio. Finalmente, en el caso del potasio se observa "aparentemente" una curva hiperbólica que indica complejación 1:1 con una constante muy baja, esto debido al tamaño mayor del ion potasio en comparación al ion sodio, lo cual al no "embonar" de manera perfecta con la zona de éteres disminuye su afinidad. Sin embargo, es necesario profundizar y refinar en los ajustes de estos datos. Además, como se observa en las figuras 32b, 33 y 48a y 48b, los datos correspondientes a los estudios realizados con potasio observan comportamiento hiperbólico con cierta dispersión, pero como fue mencionado es necesario reajustar los datos considerando otros modelos de ajuste.

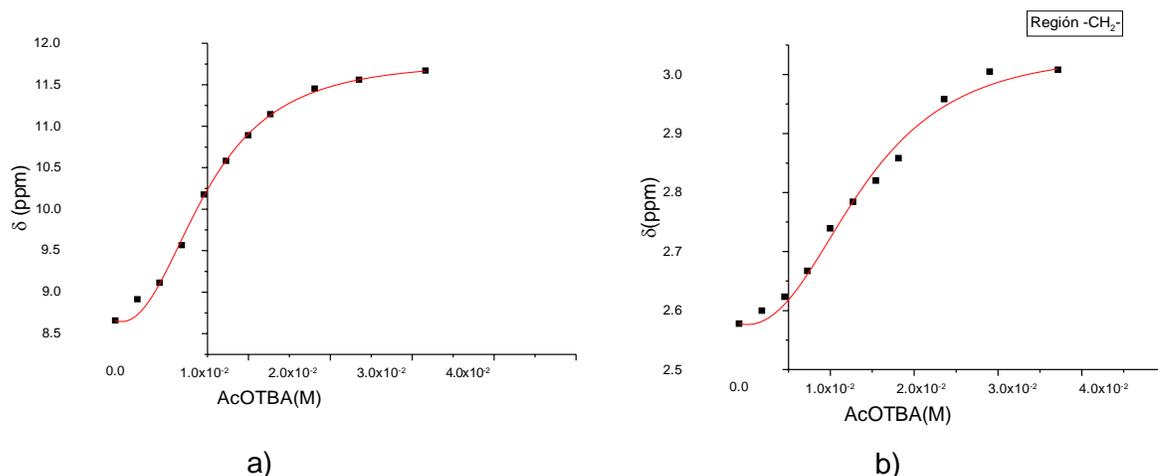


Figura 34. Gráficas de la dependencia del desplazamiento químico de un hidrógeno de REL1N 3mM y Na<sup>+</sup> equimolar vs [AcOTBA] a) hidrógeno ureídico, b) hidrógeno metilénico

## CONCLUSIONES

REL1N y REL2N fueron sintetizados y su obtención y pureza fueron confirmados mediante la medición de punto de fusión, así como RMN de  $^1\text{H}$ .

REL1N y REL2N presentaron predilecciones por los aniones en UV/Vis con la siguiente tendencia general:  $\text{PPi}^{3-} \gg \text{H}_2\text{PO}_4^- > \text{CH}_3\text{COO}^- > \text{F}^-$ . Mientras que para REC1N se observó la tendencia  $\text{PPi}^{3-} \gg \text{F}^- > \text{CH}_3\text{COO}^- > \text{H}_2\text{PO}_4^-$ .

Se demostró que existe una influencia del grupo espaciador del receptor en la afinidad de los aniones monovalentes. Al respecto, los receptores con el grupo espaciador más grande, REL1N y REL2N, mostraron constantes de asociación de mayor magnitud con aniones grandes y básicos, mientras que REC1N fue más afín por el anión pequeño y básico  $\text{F}^-$ .

También se demostró que existe una influencia del grupo cromóforo en el reconocimiento molecular. En este sentido, REL2N presentó una mayor afinidad por los aniones con respecto a su análogo REL1N.

El receptor REL2N además demostró que tiene la potencial capacidad de sensar  $\text{PPi}^{3-}$ , debido a la gran afinidad y al comportamiento espectral observado en las titulaciones.

La formación del complejo REL1N-sodio evidenció que este receptor funciona bien como monotópico para cationes.

La formación del complejo entre REL1N con los cationes y el anión acetato de manera simultánea fue evidente, lo que evidencia su funcionalidad como heteroditópico.

## PERSPECTIVAS

1. Dentro de lo necesario para complementar este trabajo es necesario desarrollar más experimentos con los receptores y los cationes.
2. Hacer titulaciones de RMN de  $^1\text{H}$  análogas a las realizadas con las mezclas de sales, pero agregando en este caso primero un equivalente del anión para después titular con el catión de interés en forma de sal de perclorato.
3. Se recomienda diseñar experimentos en donde se estudie la capacidad de REL2N y REC1N como heteroditópicas.
4. Realizar pruebas por el método de Job para confirmar la estequiometría de los complejos: para los casos 1:2.
5. Obtener monocristales de los complejos (o modelaje molecular de los mismos), especialmente para el sistema REL1N con una sal de sodio y de esta manera comprender de una mejor manera su funcionalidad heteroditópica.
6. Por último, sería interesante hacer titulaciones mediante la técnica de fluorescencia para profundizar en la importancia del grupo fluoróforo de naftilo en cada receptor como posibles sensores fluorescentes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ahlberg R, Goscinski O. 1974. Van der Waals constants. *Journal of Physics B: Atomic and Molecular Physics*, 7(10), 1194.
- Anslyn EV, Dougherty DA. 2006. *Modern physical organic chemistry: University science books*.
- Araki K, Shimizu H, Shinkai S. 1993. Cation- $\pi$  Interactions in Calix [4] arene-based Host Molecules. What Kind of Cavity-shape Is Favored for the Cation-binding? *Chemistry Letters*, 22(2), 205-208.
- Arduini A, Giorgi G, Pochini A, Secchi A, Ugozzoli F. 2001. Interactions of the aromatic cavity of rigid calix [4] arene cone conformers with acid CH<sub>3</sub> and CH<sub>2</sub> containing guests in apolar solvents. *Tetrahedron*, 57(12), 2411-2417.
- Ariga K, Kunitake T. 2006. *Supramolecular chemistry-fundamentals and applications: advanced textbook: Springer Science & Business Media*.
- Arora N, Jayaram B. 1997. Strength of hydrogen bonds in a helices. *Journal of Computational Chemistry*, 18(9), 1245-1252.
- Atkins PW, De Paula J. 2014. *Physical chemistry: thermodynamics, structure, and change*. New York: WH Freeman.
- Blažek Bregović V, Basarić N, Mlinarić-Majerski K. 2015. Anion binding with urea and thiourea derivatives. *Coordination Chemistry Reviews*, 295, 80-124.
- Buckingham AD, Legon AC, Roberts SM. 1993. *Principles of molecular recognition: Springer*.
- Bustamante-Armenta HG. 2016. Reconocimiento de aniones de importancia ambiental por nuevos receptores tipo bis-(tiourea-benzamida). Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora.
- Chand DK, Ragunathan KG, Mak TCW, Bharadwaj PK. 1996. Tetrahedral recognition of a water molecule by heteroditopic cryptands: X-ray structural studies. *The Journal of Organic Chemistry*, 61(3), 1169-1171.
- Chang R. 2013. *Química (10a ed.)*. México: McGrall Hill.
- Connors KA. 1987. *Binding constants: the measurement of molecular complex stability (Vol. 33): Wiley New York*.
- Cooper JB, Drew MGB, Beer PD. 2000. Alkali metal cation cooperative anion recognition by heteroditopic bis (calix [4] arene) rhenium (I) bipyridyl and ferrocene receptor molecules. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*(16), 2721-2728.

- Cozzi F, Cinquini M, Annunziata R, Dwyer T, Siegel JS. 1992. Polar/pi. interactions between stacked aryls in 1, 8-diarylnaphthalenes. *Journal of the American Chemical Society*, 114(14), 5729-5733.
- Evans NH, Beer PD. 2014. Advances in anion supramolecular chemistry: From recognition to chemical applications. *Angewandte Chemie International Edition*, 53(44), 11716-11754.
- Gale PA 2010. Anion receptor chemistry: highlights from 2008 and 2009. *Chemical Society Reviews*, 39(10), 3746-3771.
- Gale PA, Caltagirone C. 2018. Fluorescent and colorimetric sensors for anionic species. *Coordination Chemistry Reviews*, 354, 2-27.
- Gloe KA, Bowman-James BK, Garcia-Espana E. 2004. Supramolecular chemistry of anions. *Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung*, 340(5), 486-487.
- Gokel GW, Leevy WM, Weber ME. 2004. Crown ethers: sensors for ions and molecular scaffolds for materials and biological models. *Chemical reviews*, 104(5), 2723-2750.
- Gómez-Vega J. 2013. Bis-ureas bi-cromofóricas como receptores heteroditópicos para el reconocimiento de sales diversas. Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora.
- Gómez-Vega J, Corral-Moreno R, Ortega HS, Corona-Martínez DO, Höpfl H., Mundo, RS, Ochoa-Lara KL. 2018. Anion, cation and ion-pair recognition by heteroditopic bis-urea based receptors containing a polyether bridge. *Sometido*.
- Hamon M, Ménand M, Le Gac S, Luhmer M, Dalla V, Jabin I. 2008. Calix [6] tris (thio) ureas: heteroditopic receptors for the cooperative binding of organic ion pairs. *The Journal of Organic Chemistry*, 73(18), 7067-7071.
- Hosseini MW, Lehn JM. 1982. Anion receptor molecules. Chain length dependent selective binding of organic and biological dicarboxylate anions by ditopic polyammonium macrocycles. *Journal Of The American Chemical Society*, 104(12), 3525-3527.
- Housecroft CE, Sharpe AG, Ruiz G. 2006. *Química inorgánica*.
- Huheey JE, Keiter EA, Keiter R. 2005. *Química inorgánica: principios de estructura y reactividad*: Oxford.
- Hunter CA, Lawson KR, Perkins J, Urch CJ. 2001. Aromatic interactions. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*(5), 651-669.
- Israelachvili JN. 2011. *Intermolecular and surface forces*: Academic press.
- Joesten MD, Kotz JC., Moore JW., Stanitski CL, Wood JL 2000. *El mundo de la Química: conceptos y aplicaciones*: Addison-Wesley Longman.
- Karbarz M, Romański J. 2016. Dual Sensing by Simple Heteroditopic Salt Receptors Containing an Anthraquinone Unit. *Inorganic Chemistry*, 55(7), 3616-3623.

- Kim SK, Sessler JL. 2010. Ion pair receptors. *Chemical Society Reviews*, 39(10), 3784-3809.
- Kubik S. 2010. Anion recognition in water. *Chemical Society Reviews*, 39(10), 3648-3663.
- Langton MJ, Serpell CJ, Beer PD. 2016. Anion recognition in water: recent advances from a supramolecular and macromolecular perspective. *Angewandte Chemie International Edition*, 55(6), 1974-1987.
- Lehn JM. 1995. *Supramolecular chemistry (Vol. 1): Vch, Weinheim*.
- Ligthart G, Ohkawa H, Sijbesma RP, Meijer EW. 2005. Complementary quadruple hydrogen bonding in supramolecular copolymers. *Journal of the American Chemical Society*, 127(3), 810-811.
- Mäkelä T, Kalenius E, Rissanen K. 2015. Cooperatively Enhanced Ion Pair Binding with a Hybrid Receptor. *Inorganic chemistry*, 54(18), 9154-9165.
- McConnell Anna J, Beer Paul D. 2012. Heteroditopic Receptors for Ion-Pair Recognition. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(21), 5052-5061.
- Mecozzi S, West AP, Dougherty DA. 1996. Cation- $\pi$  interactions in simple aromatics: electrostatics provide a predictive tool. *Journal of the American Chemical Society*, 118(9), 2307-2308.
- Mele A, Metrangolo P, Neukirch H, Pilati T, Resnati G. 2005. A halogen-bonding-based heteroditopic receptor for alkali metal halides. *Journal of the American Chemical Society*, 127(43), 14972-14973.
- Moyer BA, Singh RA. 2004. *Fundamentals and application of anion separations*. USA: Springer.
- Müller-Dethlefs K, Hobza P. 2000. Noncovalent interactions: a challenge for experiment and theory. *Chemical Reviews*, 100(1), 143-168.
- Ochoa-Lara KL. 2003. *Reconocimiento Molecular con los Derivados Semisintéticos del Macrociclo Natural Tetrandrina.*, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos.
- Okunola OA, Santacroce PV, Davis JT. 2008. Natural and synthetic receptors for nitrate anion. *Supramolecular Chemistry*, 20(1-2), 169-190.
- Ornelas-Romo R. 2017. *Reconocimiento molecular de sales de importancia biológica y ambiental por dos receptores heteroditópicos con unidades naftaleno*. Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora.
- Pedersen CJ. 1967. Cyclic polyethers and their complexes with metal salts. *Journal of the American Chemical Society*, 89(26), 7017-7036.
- Pedersen CJ. 1988. The discovery of crown ethers. *Science*, 241(4865), 536-540.

- Petrucci RH, Herring G, Madura JD, Bissonnette, C. 2011. *Química General* (10<sup>a</sup> ed.). Madrid, España: Pearson's education S.A.
- Podgornik R, French RH, Parsegian VA. 2006. Nonadditivity in van der Waals interactions within multilayers. *The Journal of Chemical Physics*, 124(4), 044709.
- Rivera-Márquez KI, Godoy-Alcántar C, Claudio-Catalán MA, Medrano F. 2016. Adenine nucleotide recognition by spiramycin and some of its aromatic derivatives. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 86(3-4), 211-219.
- Rosokha YS, Lindeman SV, Rosokha SV, Kochi JK. 2004. Halide recognition through diagnostic “anion- $\pi$ ” interactions: molecular complexes of Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, and I<sup>-</sup> with olefinic and aromatic  $\pi$  receptors. *Angewandte Chemie International Edition*, 43(35), 4650-4652.
- Schalley CA. 2012. *Analytical methods in supramolecular chemistry*: John Wiley & Sons.
- Schneider HJ, Hacket F, Rüdiger V, Ikeda H. 1998. NMR studies of cyclodextrins and cyclodextrin complexes. *Chemical Reviews*, 98(5), 1755-1786.
- Schneider HJ, Yatsimirsky AK. 2000. *Principles and methods in supramolecular chemistry*: J. Wiley.
- Schneider HJ. 2009. Binding mechanisms in supramolecular complexes. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(22), 3924-3977.
- Shukla R, Kida T, Smith BD. 2000. Effect of competing alkali metal cations on neutral host's anion binding ability. *Organic Letters*, 2(20), 3099-3102.
- Steed J, Turner D R, Wallace K. 2007. *Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry*: John Wiley & Sons.
- Steed JW, Atwood JL. 2000. *Supramolecular Chemistry* (2nd ed.). London UK: John Wiley & Sons.
- Steed JW, Atwood JL. 2009. *Supramolecular Chemistry*. London UK: John Wiley & Sons.
- Steed JW, Turner DR, Wallace K. 2007. *Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry*: John Wiley & Sons.
- Steiner T. 2002. The hydrogen bond in the solid state. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(1), 48-76.
- Terashima T, Kawabe M, Miyabara Y, Yoda H, Sawamoto M. 2013. Polymeric pseudo-crown ether for cation recognition via cation template-assisted cyclopolymerization. *Nature Communications*, 4, 2321.
- Thakkar AJ. 1984. Bounding and estimation of van der Waals coefficients. *The Journal of Chemical Physics*, 81(4), 1919-1928.

- Thordarson P. 2011. Determining association constants from titration experiments in supramolecular chemistry. *Chemical Society Reviews*, 40(3), 1305-1323.
- Valente M, Sousa SF, Magalhães AL, Freire C. 2010. Crown-ether type podands as alkali metal cation extractants: influence of the number of oxygens in the chain. *Journal of Solution Chemistry*, 39(8), 1230-1242.
- Valeur B, Leray I. 2000. Design principles of fluorescent molecular sensors for cation recognition. *Coordination Chemistry Reviews*, 205(1), 3-40.
- Vilar R. 2008. *Recognition of anions (Vol. 129)*: Springer.
- Vögtle F. 2003. *Dendrimers II: architecture, nanostructure and supramolecular chemistry (Vol. 210)*: Springer.
- Wade LG, Pedrero ÁM, García CB. 2004. *Química orgánica*: Pearson Prentice Hall España.
- Winterton HS. 1970. Van der Waals forces. *Contemporary Physics*, 11(6), 559-574.
- Yoder CH. 1977. Teaching ion-ion, ion-dipole, and dipole-dipole interactions. *Journal of Chemical Education*, 54(7), 402.
- Zdanowski S, Piątek P, Romański J. 2016. An ion pair receptor facilitating the extraction of chloride salt from the aqueous to the organic phase. *New Journal of Chemistry*, 40(8), 7190-7196.
- Zhang H, Chu IH, Leming S, Dearden DV. 1991. Gas-phase molecular recognition: gas-phase crown ether-alkali metal ion complexes and their reactions with neutral crowns. *Journal of the American Chemical Society*, 113(19), 7415-7417.
- Ziach K, Karbarz M, Romański J. 2016. Cooperative binding and extraction of sodium nitrite by a ditopic receptor incorporated into a polymeric resin. *Dalton Transactions*, 45(29), 11639-11643.

## APÉNDICE A

### Ecuaciones para complejos tipo H:G

Ecuación 1:1 para complejo H:G en UV/Vis

$$Abs_{obs} = Abs_H + 0.5Abs_{\infty} \left\{ \frac{[H]_T + [G]_T + \frac{1}{K} - \sqrt{\left([H]_T + [G]_T + \frac{1}{K}\right)^2 - 4[H]_T \cdot [G]_T}}{[H]_T} \right\} \quad (Ec. 3)$$

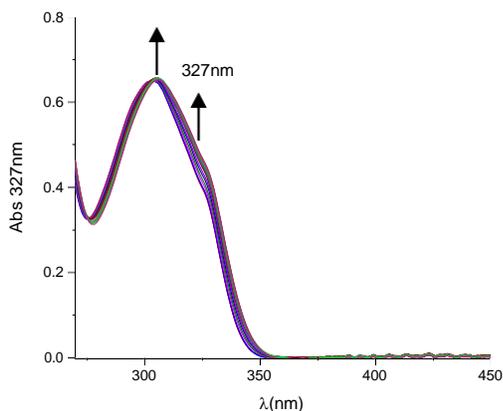
Ecuación 1:1 para complejo H:G en RMN de  $^1H$

$$\delta_{obs} = \delta_H + 0.5\Delta\delta_{\infty} \left\{ \frac{[H]_T + [G]_T + \frac{1}{K} - \sqrt{\left([H]_T + [G]_T + \frac{1}{K}\right)^2 - 4[H]_T \cdot [G]_T}}{[H]_T} \right\} \quad (Ec. 4)$$

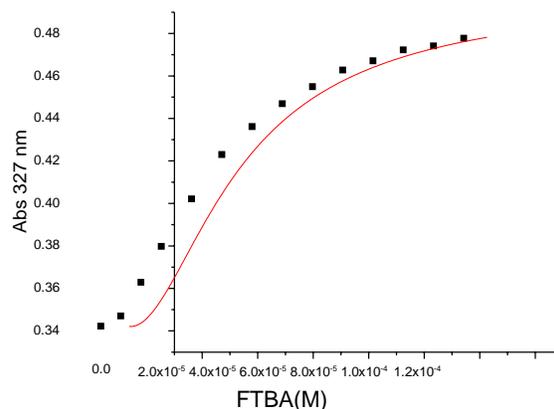
Ecuación 1:2 para complejo H:G en RMN de  $^1H$

$$\delta_{obs} = \frac{\delta_H + K_1[G] \cdot \delta_{HG} + K_1K_2[G]^2 \cdot \delta_{HG_2}}{1 + K_1[G] + K_1K_2[G]^2} \quad (Ec. 5)$$

## Titulaciones de UV/Vis

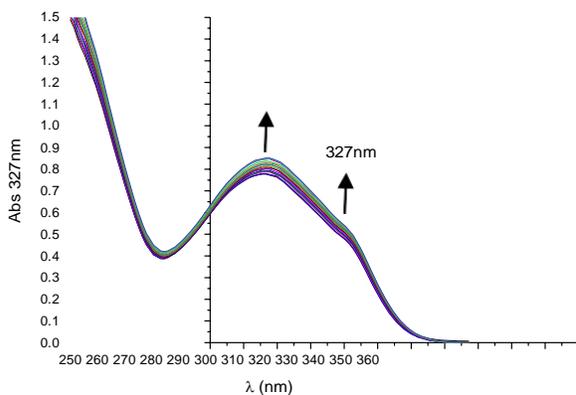


a)

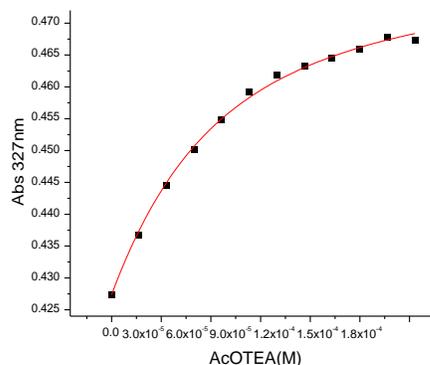


b)

Figura 35. a) Espectros registrados durante la titulación de REC1N  $3 \times 10^{-5}$  M con FTBA en un rango de concentraciones de  $0-1.2 \times 10^{-4}$  M en MeCN:DMSO 90:10. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 327 nm vs [FTBA].



a)



b)

Figura 36. a) Espectros registrados durante la titulación de REC1N  $3 \times 10^{-5}$  M con AcOTEa en un rango de concentraciones de  $0-1.83 \times 10^{-4}$  M en MeCN:DMSO 90:10. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 327 nm vs [AcOTEa].

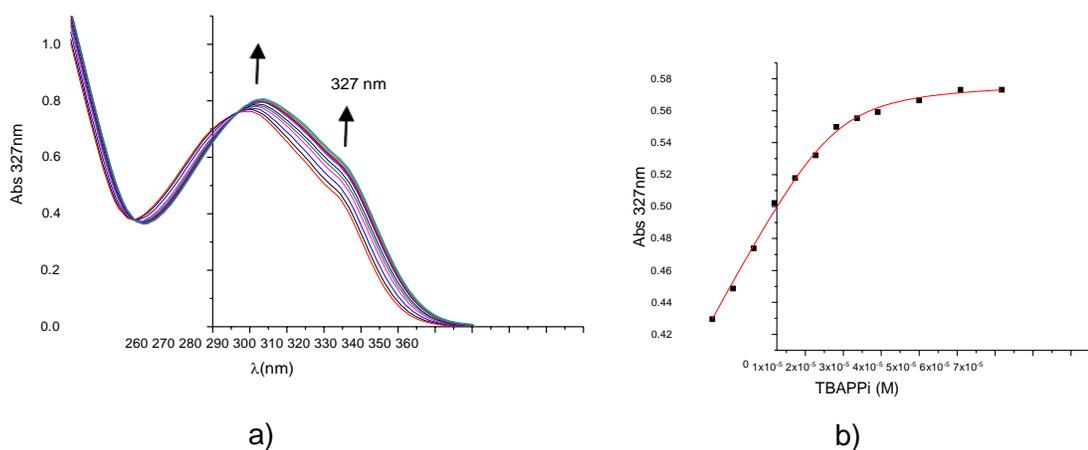


Figura 37. a) Espectros registrados durante la titulación de REC1N  $3 \times 10^{-5}$  M con TBAPPi en un rango de concentraciones  $0-7.0 \times 10^{-5}$  M en MeCN:DMSO 90:10. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 327 nm vs [TBAPPi].

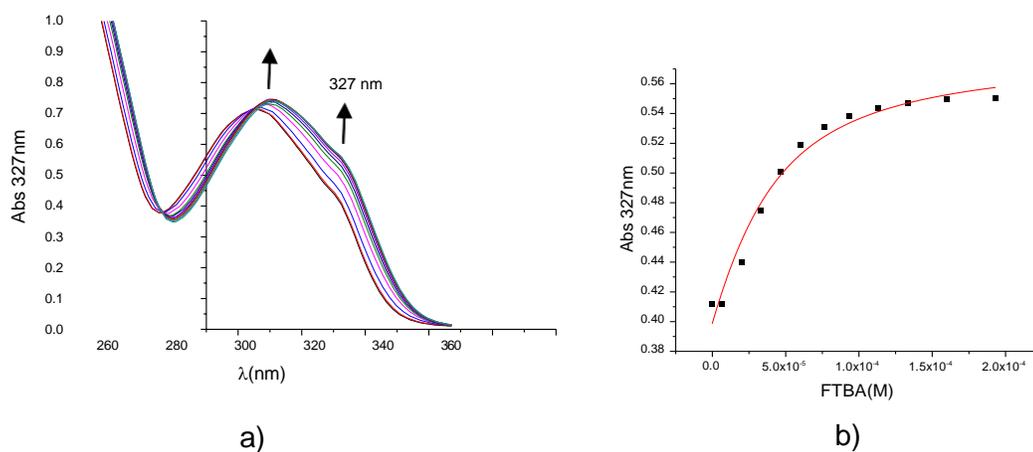


Figura 38. a) Espectros registrados durante la titulación de REL1N  $2.8 \times 10^{-5}$  M con FTBA en un rango de concentraciones  $0-2 \times 10^{-4}$  M en MeCN:DMSO 90:10. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 327 nm vs [FTBA].

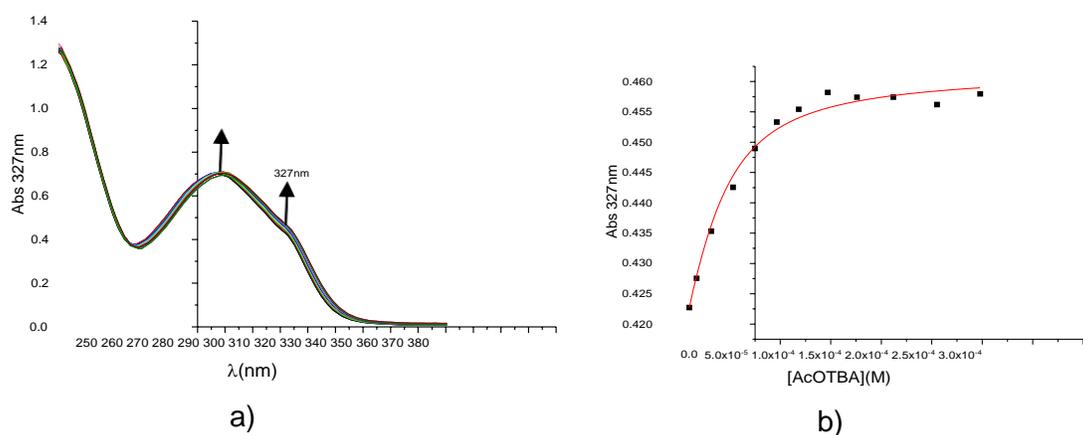


Figura 39. a) Espectros registrados durante la titulación de REL1N  $2.8 \times 10^{-5}$  M con AcOTBA en un rango de concentraciones  $0-2.66 \times 10^{-4}$  M en MeCN:DMSO 90:10. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 327 nm vs [AcOTBA].

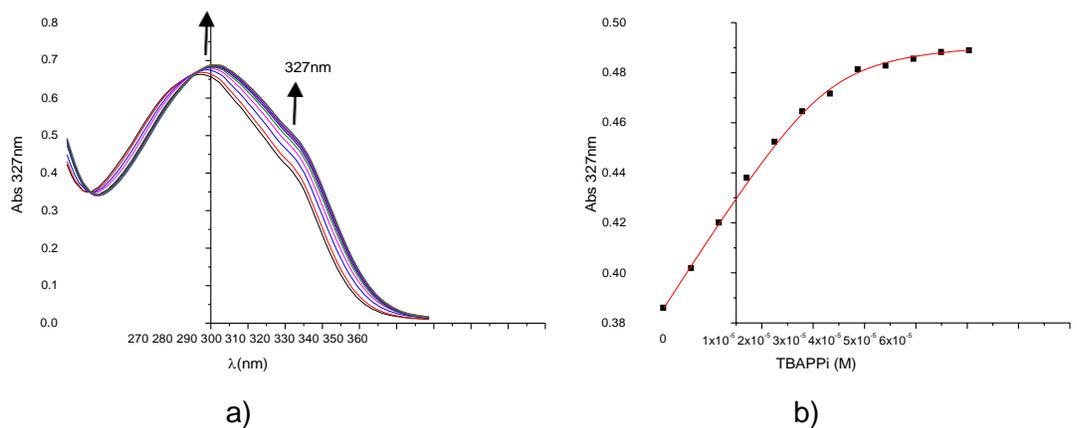


Figura 40. a) Espectros registrados durante la titulación de REL1N  $3 \times 10^{-5}$  M con TBAPPi en un rango de concentraciones  $0-2.83 \times 10^{-4}$  M en MeCN:DMSO 90:10. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 327 nm vs [TBAPPi].

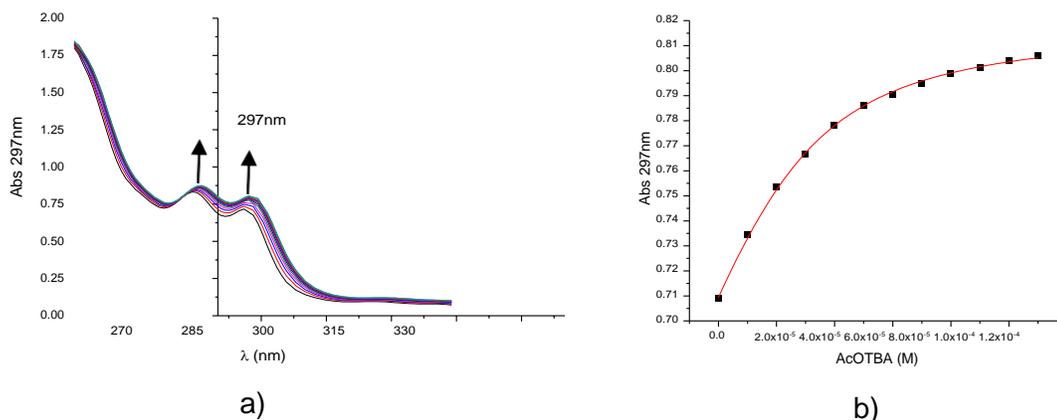


Figura 41. a) Espectros registrados durante la titulación de REL2N  $3 \times 10^{-5}$  M con AcOTBA en un rango de concentraciones  $0-1.1 \times 10^{-4}$  M en MeCN:DMSO 90:10. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 297 nm vs [AcOTBA].

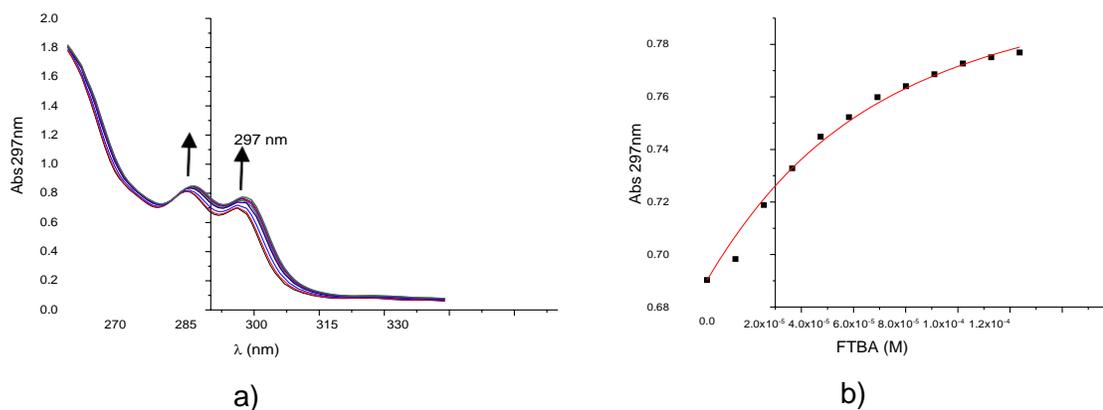


Figura 42. a) Espectros registrados durante la titulación de REL2N  $3 \times 10^{-5}$  M con FTBA en un rango de concentraciones  $0-1.1 \times 10^{-4}$  M en MeCN:DMSO 90:10. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 297 nm vs [FTBA].

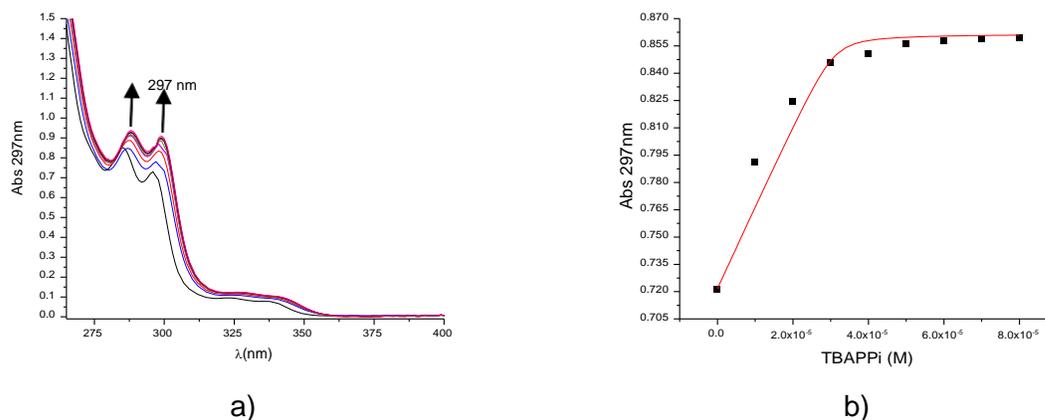


Figura 43. a) Espectros registrados durante la titulación de REL2N  $3 \times 10^{-5}$  M con TBAPPi en un rango de concentraciones  $0-1.1 \times 10^{-4}$  M en MeCN:DMSO 90:10. b) Gráficas de la dependencia de la absorbancia del receptor a 297 nm vs [TBAPPi].

Tabla 11. Constantes obtenidas por Ornelas-Romo (2017), para REC1N y REL1N en DMSO como disolvente.

Receptores	Anión	K ( $M^{-1}$ ) <sup>a</sup>
REC1N	TBAH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1779.7 ± 23
	AcOTBA	539.5 ± 59
	SulfTBA	137.6 ± 0.2
	FTBA	- <sup>c</sup>
REL1N	TBAH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1568.3 ± 7.8
	AcOTBA	707.7 ± 70.5
	SulfTBA	- <sup>b</sup>
	FTBA	- <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Errores asociados menores al 10%

<sup>b</sup> No pudieron ser determinadas por su baja afinidad

<sup>c</sup> No pudo ser determinada ya que ocurre desprotonación

## APÉNDICE B

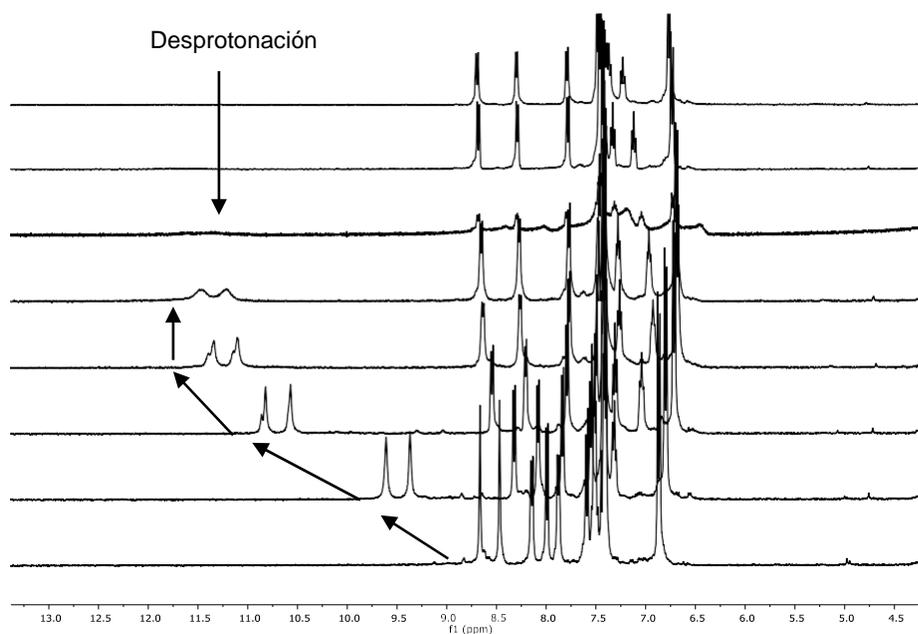


Figura 44. Espectro observado durante la titulación de REL1N 5mM M con FTBA en un rango de concentraciones del anión de 0–20 mM en  $\text{CD}_3\text{CN}:\text{DMSO-d}_6$  90:10.

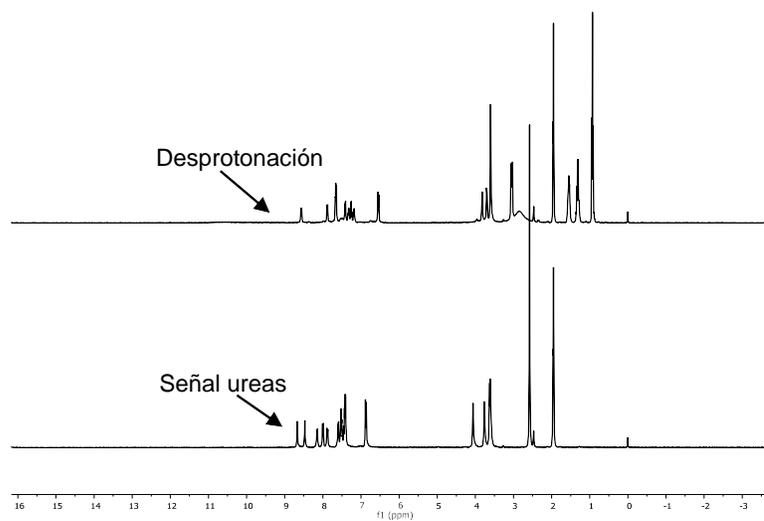


Figura 45. Titulación de REL1N 5mM en un rango de concentraciones 0–5 mM de TBAPPi en  $\text{CD}_3\text{CN}:\text{DMSO-d}_6$  90:10

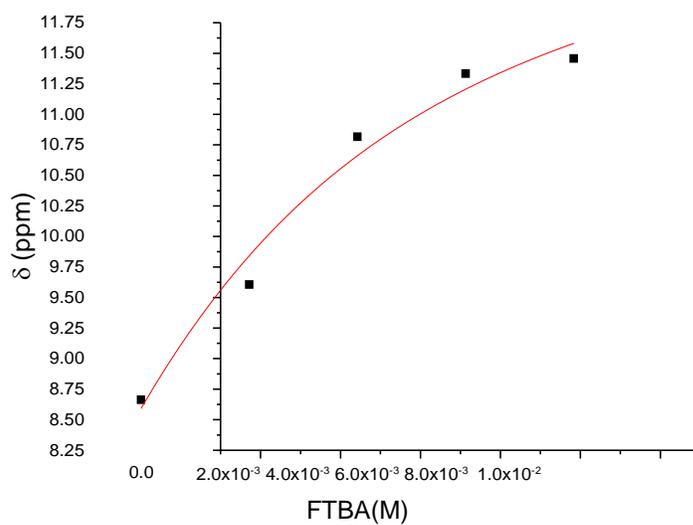


Figura 46. Gráficas de la dependencia del desplazamiento químico del protón -NH de la urea aromática de REL1N contra [FTBA] por RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CD}_3\text{CN}:\text{DMSO-d}_6$  90:10.

## APÉNDICE C

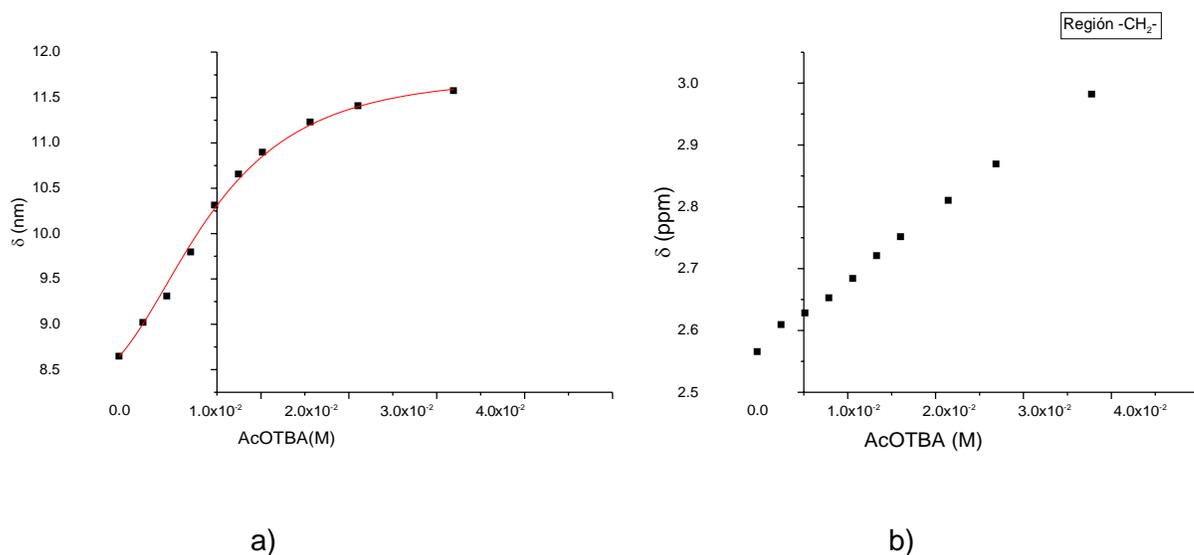


Figura 47. Gráficas de la dependencia del desplazamiento químico de REL1N 3mM con agregado de  $\text{Li}^+$  3mM titulado con AcOTBA: a) urea aromática b) metileno

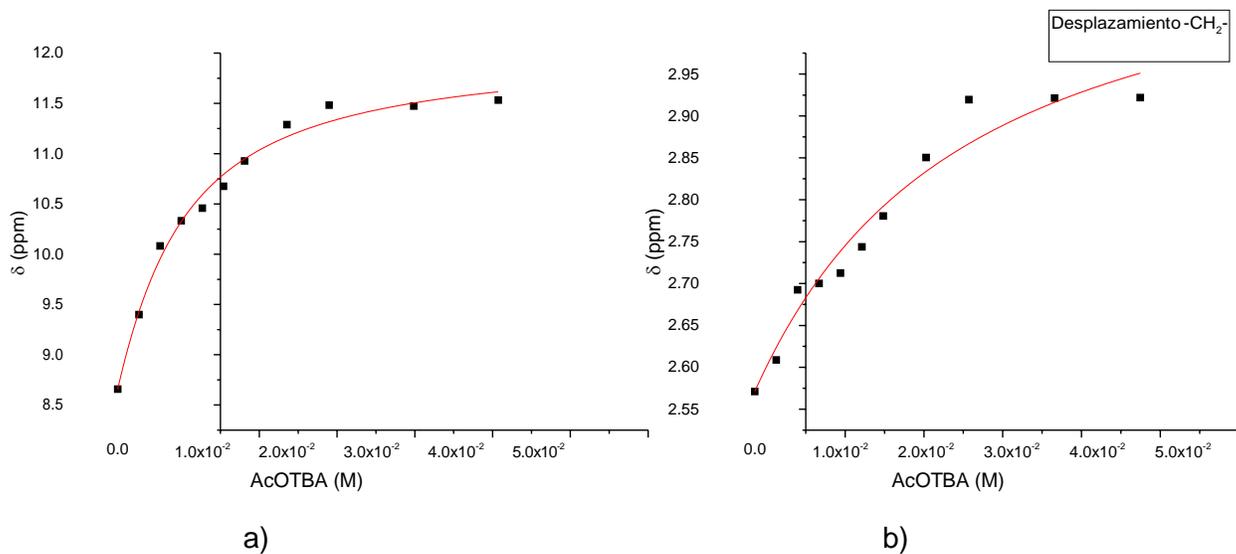


Figura 48. Gráficas de la dependencia del desplazamiento químico de REL1N 3mM con agregado de  $\text{K}^+$  3mM titulado con AcOTBA: a) urea aromática b) metileno

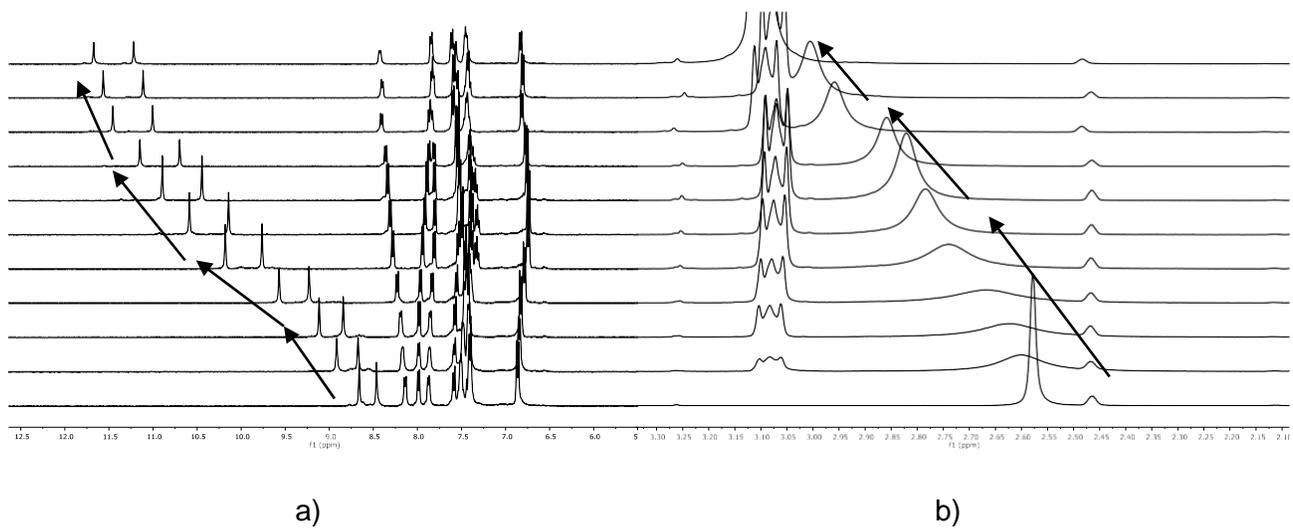


Figura 49. Espectro de dos zonas de la titulación de REL1N con Na<sup>+</sup> equimolar contra el anión acetato: a) urea aromática b) metileno

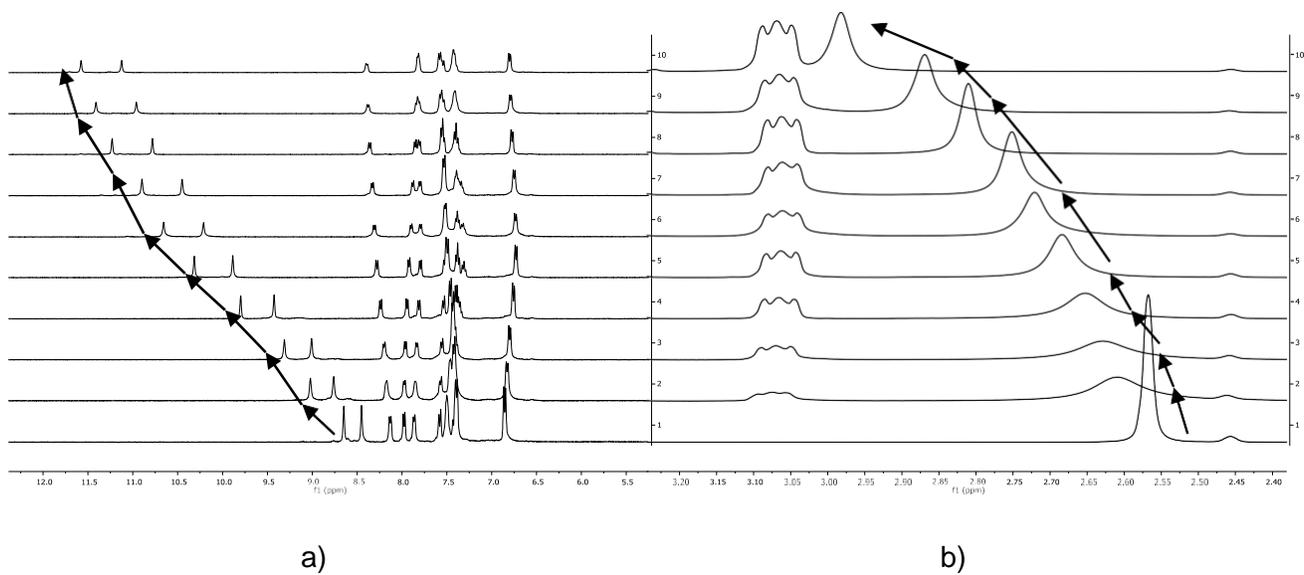
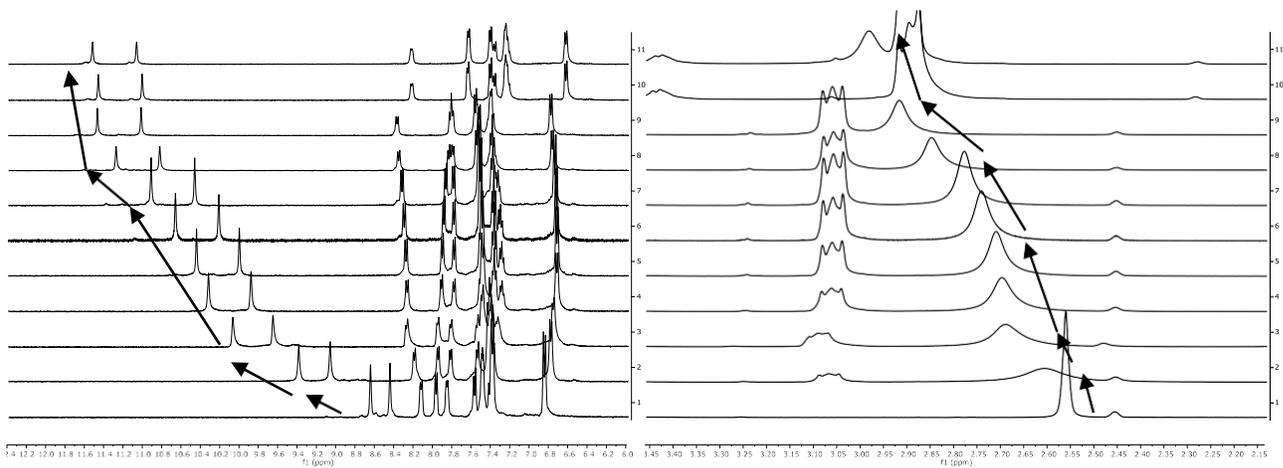


Figura 50. Espectro de dos zonas de la titulación de REL1N con Li<sup>+</sup> equimolar contra el anión acetato: a) aromática b) metileno



a)

b)

Figura 51. Espectro de dos zonas de la titulación de REL1N con  $K^+$  equimolar contra el anión acetato: a) aromática b) metileno