

# UNIVERSIDAD DE SONORA

## DIVISIÓN DE INGENIERÍA

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN EN POLÍMEROS Y MATERIALES

**SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y  
FISICOQUÍMICA DE UN RECEPTOR NUEVO TIPO BIS-UREA  
PARA EL RECONOCIMIENTO DE ANIONES: POSIBLE  
SENSOR COLORIMÉTRICO DE FLUORURO.**

Que para obtener el título de  
**MAESTRO EN CIENCIA DE MATERIALES**

Presenta

**Q.B.C. VIVIANA ISABEL CALVILLO PÁEZ**

HERMOSILLO, SONORA

Noviembre de 2014

# 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

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.

## FORMA DE APROBACIÓN

Los miembros del jurado para revisar la Tesis Profesional de **Viviana Isabel Calvillo Páez**, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el Título de Maestro en Ciencia de Materiales.

---

Dra. Karen Lillian Ochoa Lara  
Presidente

---

Dra. Lorena Machi Lara  
Secretaria

---

Dra. Dora Evelia Rodríguez Félix  
Sinodal

---

Dr. Adrián Ochoa Terán  
Sinodal externo

---

Dra. Hisila del Carmen Santacruz Ortega  
Sinodal suplente

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a CONACyT por el apoyo económico brindado y la beca otorgada para mis estudios de Maestría.

A la Universidad de Sonora, mi alma mater que me ha visto crecer en todos los aspectos de mi vida, todos estos años desde mi licenciatura hasta el día de hoy.

Al Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales por ser mi hogar estos 2 años, por sus laboratorios, aulas, y por sus excelentes profesores que me brindaron el apoyo necesario para concluir este trabajo.

A mi directora de tesis la Dra. Karen Lillian Ochoa Lara, por su paciencia, su comprensión ante mis inquietudes y de la cual puedo decir que es mi tutora, mi profesora y mi amiga, además mi inspiración para el futuro.

A los miembros del Jurado para la obtención del grado la Dra. Lorena Machi, la Dra. Dora Rodríguez, el Dr. Adrián Ochoa y la Dra. Hisila Santacruz, por sus acertados comentarios, por su ayuda, y su participación en este trabajo.

A mis compañeros del laboratorio de Química Supramolecular por toda su ayuda, por ser capaces de brindarme parte de sus conocimientos y sobretodo la paciencia que tuvieron conmigo: Susana García y Jancarlo Gómez.

Al Dr. Jorge Cruz por su paciencia y ayuda a la hora de usar el equipo de RMN y al Dr. Ramón Moreno, técnico especializado por su ayuda y tutoría con algunos experimentos de RMN.

Al Dr. Zeferino Ramírez por el modelado molecular incluido en esta tesis, por sus enseñanzas y atenciones.

A mis niños Héctor Bustamante, Regina Mendivil y Ricardo Ornelas, estudiantes de licenciatura que sin ellos este trabajo no sería posible. Gracias por animarse a hacer una muestra estudiantil y marcar la pauta para el inicio de este trabajo.

A mis compañeros de maestría porque nos hemos apoyado desde el día que entramos al salón: Eliseo, Fran, Israel, Marcos, Obed, Federico y Heidy. Y a todos los buenos compañeros y amigos que forman parte del departamento, la lista sería larga, gracias a todos.

A mis amigos Lucia, Karel y Pablo por que estuvieron al comienzo de esta aventura apoyandome, a mis amigos Ángel y Rogelio a los que conocí hace relativamente poco, pero alegran mi vida y están presentes de muchas maneras. Igualmente a Carmen que me saca risas cada que la veo 😊, así como Adilene y Federico, Ramón y Daniela, todos buenos amigos. Gracias por acompañarme en esta etapa de mi vida.

A Heidy Burrola por su gran ayuda desde que entre a primer semestre de licenciatura, mi mejor amiga, mi compañera, mi confidente, todo su cariño y paciencia.

Finalmente a mi familia, papá, mamá, hermanos: Julio, Víctor, Luis, Judith y Daniel, y mis sobrinas Andrea y Sofía las amo, mi abuelita Chabela y mi abuela Chuy que en paz descanse; en general a toda la familia Calvillo Páez que me ha permitido ser quien soy, me han permitido lograr mis metas y que me apoyan día a día.

## DEDICATORIA

A TODA MI FAMILIA, PERO EN ESPECIAL  
A MI MAMÁ *GLORIA P.* POR TU APOYO,  
POR TU AMOR INCONDICIONAL,  
POR TRATARME DE ENTENDER SIEMPRE,  
POR ACEPTARME TAL CUAL SOY.

A *HEIDY B.* POR ESTAR AHÍ ESTOS AÑOS,  
POR TU AYUDA, POR TODO, PARA TI <3.

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>CHCl<sub>3</sub></b>	Cloroformo
<b>CH<sub>3</sub>CN</b>	Acetonitrilo
<b>UV-Vis</b>	Ultravioleta-Visible
<b>RMN de <sup>1</sup>H</b>	Resonancia magnética nuclear de protón
<b>RMN de <sup>13</sup>C</b>	Resonancia magnética nuclear de carbono-13
<b>IR</b>	Espectroscopia de infrarrojo
<b>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub></b>	Dimetilsulfóxido deuterado
<b>TBA</b>	Tetrabutilamonio

## ÍNDICE

<b>FORMA DE APROBACIÓN</b> .....	<b>I</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>II</b>
<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>IV</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>V</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>IX</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	<b>XIV</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>XV</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>2. ANTECEDENTES</b> .....	<b>4</b>
2.1. Química supramolecular .....	4
2.2. Interacciones no covalentes .....	7
2.2.1. Interacciones electrostáticas .....	7
2.2.1.1. <i>Interacciones ión-ión</i> .....	8
2.2.1.2. <i>Interacciones ión-dipolo</i> .....	9
2.2.1.3. <i>Interacciones dipolo-dipolo</i> .....	10
2.2.2. Puente de hidrógeno .....	12
2.2.2.1. <i>Puente de hidrógeno no convencional</i> .....	16
2.2.3. Interacciones $\pi$ - $\pi$ .....	17
2.2.4. Interacciones catión- $\pi$ .....	20
2.2.5. Fuerzas de Van der Waals.....	22
2.2.5.1. <i>Dipolo-dipolo inducido</i> .....	23
2.2.5.2. <i>Fuerzas de dispersión de London o dipolo instantáneo</i> .....	24
2.3. Reconocimiento molecular .....	27

2.3.1. Reconocimiento molecular de aniones .....	28
2.3.2. Reconocimiento molecular de aniones mediante ureas.....	30
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>43</b>
3.1. Objetivo general.....	43
3.2. Objetivos específicos .....	43
<b>4. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>44</b>
4.1. Reactivos .....	44
4.2. Equipos .....	44
4.2.1. Punto de fusión .....	44
4.2.2. Resonancia magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup> H y de <sup>13</sup> C .....	45
4.2.3. Espectrofotómetro de absorción electrónica (UV-Vis) .....	45
4.2.4. Espectroscopia de infrarrojo (IR) .....	45
4.2.5. Programas .....	45
4.3 Síntesis del receptor .....	46
4.4. Estudios en disolución .....	47
4.4.1. UV-Vis.....	47
4.4.2. RMN de <sup>1</sup> H.....	48
4.4.2.1. Método de Job.....	49
4.4.3. Modelado molecular.....	50
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>51</b>
5.1. Síntesis y caracterización del receptor.....	51
5.1.1. Caracterización por RMN de <sup>1</sup> H.....	51
5.1.2. Caracterización por RMN de <sup>13</sup> C .....	53
5.1.3. Caracterización por IR .....	54
5.1.4. Espectroscopia de absorción electrónica (UV-Vis) .....	55
5.2. Estudios de reconocimiento molecular.....	57
5.2.1. Espectroscopia de absorción electrónica (UV-Vis) .....	57
5.2.1.1. Titulaciones del receptor con sales de tetrabutilamonio por UV-Vis...	59
5.2.2. Resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup> H.....	65

5.2.2.1. <i>Titulaciones del receptor con sales de tetrabutilamonio por RMN de <math>^1H</math></i>	65
5.2.2.2. <i>Método de Job</i>	73
5.2.3. Modelado molecular	74
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>76</b>
<b>7. PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES</b>	<b>77</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>78</b>
<b>9. APÉNDICES</b>	<b>85</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estructura química del receptor nuevo tipo bis-urea REC con dos unidades <i>p</i> -nitrofenilo como grupos cromóforos. ....	3
<b>Figura 2.</b> Sistemas supramoleculares: (a) Anfitrión-huésped. (b) Red cristalina y (c) Auto-ensamblaje entre moléculas complementarias (Steed <i>et al.</i> , 2007).....	6
<b>Figura 3.</b> Variación de las interacciones dipolo-dipolo con la orientación de las moléculas. En (a) los dipolos producen una interacción de atracción. En (b) la interacción es repulsiva (Atkins y Jones, 2006).....	11
<b>Figura 4.</b> Izquierda: densidad de carga en la molécula de agua, polarización de los enlaces O-H. Derecha: Puente de hidrógeno entre dos moléculas de H <sub>2</sub> O (Rebek <i>et al.</i> , 1987). ....	15
<b>Figura 5.</b> Varios tipos de geometrías en enlaces de hidrógeno: a) lineal, b) angular, c) donador bifurcado, d) aceptor bifurcado, e) trifurcado, f) bifurcado con tres centros (Steed <i>et al.</i> , 2007).....	15
<b>Figura 6.</b> Geometrías adoptadas por anillos aromáticos (Steed y Atwood, 2000)....	18
<b>Figura 7.</b> Geometría de la interacción catión- $\pi$ (Ma y Dougherty, 1997).....	21
<b>Figura 8.</b> Receptores estudiados por Wilcox y Hamilton (Smith <i>et al.</i> , 1992; Fan <i>et al.</i> , 1993). ....	30
<b>Figura 9.</b> Estructura química de los receptores reportados por Nishizawa y colaboradores. O: Oxígeno, receptor bis-urea y S: Azufre, receptor bis-tiourea. ....	32
<b>Figura 10.</b> Receptor 5 reportado por Boiocchi y colaboradores (Boiocchi <i>et al.</i> , 2004). ....	33
<b>Figura 11.</b> Conjunto de espectros tomados a lo largo de la titulación de una solución del receptor 5 [ $2.6 \times 10^{-5}$ M] en CH <sub>3</sub> CN con el anión acetato; $\log K = 6.61 \pm 0.01$ (Boiocchi <i>et al.</i> , 2004).....	34
<b>Figura 12.</b> Conjunto de espectros tomados a lo largo de la titulación con fluoruro de una solución del receptor 5 [ $1.0 \times 10^{-6}$ M] en CH <sub>3</sub> CN (Boiocchi <i>et al.</i> , 2004). ....	35
<b>Figura 13.</b> Estructura química del receptor 6 (Brooks <i>et al.</i> , 2006).....	35
<b>Figura 14.</b> Receptor 7 reportado por Shao y colaboradores (Shao <i>et al.</i> , 2007). ....	36
<b>Figura 15.</b> Receptores 8 y 9 reportados por Kang y colaboradores (Kang <i>et al.</i> , 2010).....	37

<b>Figura 16.</b> Estructura química del receptor 10 (Huang <i>et al.</i> , 2011). .....	38
<b>Figura 17.</b> Estructura química del receptor 11 (Li <i>et al.</i> , 2011). .....	38
<b>Figura 18.</b> Estructuras química de los quimiosensores <b>12, 13 y 14</b> (García-Castro, 2011; García-Castro <i>et al.</i> , 2014). .....	39
<b>Figura 19.</b> Estructura química del receptor 15 (Okudan <i>et al.</i> , 2013). .....	40
<b>Figura 20.</b> Estructura del receptor 16 reportado por Caltagirone y colaboradores (Caltagirone <i>et al.</i> , 2013). .....	41
<b>Figura 21.</b> Esquema de reacción para la obtención de REC. ....	46
<b>Figura 22.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para $[\text{REC}] = 1 \times 10^{-3} \text{ M}$ en $\text{DMSO-}d_6$ . .....	52
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para $[\text{REC}] = 1 \times 10^{-2} \text{ M}$ en $\text{DMSO-}d_6$ . .....	53
<b>Figura 24.</b> Espectro de IR del receptor REC en pastilla de KBr. ....	54
<b>Figura 25.</b> Espectros del $[\text{REC}] = 1 \times 10^{-5} \text{ M}$ en sistemas con disolventes diferentes. ....	55
<b>Figura 26.</b> Espectros de absorción (UV-Vis) de soluciones del $[\text{REC}] = 2 \times 10^{-5} \text{ M}$ libre y después de la adición de varios aniones en forma de sus sales de TBA a una concentración $1.5 \times 10^{-3} \text{ M}$ , en DMSO. ....	57
<b>Figura 27.</b> Fotografía de las soluciones $[\text{REC}] = 2 \times 10^{-4} \text{ M}$ libre y después de la adición de varios aniones en forma de sus sales de TBA a una concentración $2 \times 10^{-2} \text{ M}$ en DMSO. De izquierda a derecha: REC libre, REC- $\text{Br}^-$ , REC- $\text{Cl}^-$ , REC- $\text{HSO}_4^-$ , REC- $\text{NO}_3^-$ , REC- $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , REC- $\text{CH}_3\text{COO}^-$ , REC- $\text{F}^-$ . ....	58
<b>Figura 28.</b> A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de $[\text{REC}] = 1 \times 10^{-5} \text{ M}$ en DMSO con fosfato dihidrógeno de TBA. B) Gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la <b>Ecuación 5</b> . ...	60
<b>Figura 29.</b> A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de $[\text{REC}] = 1 \times 10^{-5} \text{ M}$ en $\text{CHCl}_3:\text{DMSO}$ (90:10) con acetato de TBA. B) Gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la <b>Ecuación 5</b> . ...	60
<b>Figura 30.</b> A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de $[\text{REC}] = 1 \times 10^{-5} \text{ M}$ en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{DMSO}$ (90:10) con acetato de TBA. B) Gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la <b>Ecuación 5</b> . ...	61
<b>Figura 31.</b> A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de $[\text{REC}] = 1 \times 10^{-5} \text{ M}$ en $\text{CHCl}_3:\text{DMSO}$ (90:10) con bisulfato de TBA. B) Gráfica de la	

absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la <b>Ecuación 5</b> .	61
<b>Figura 32.</b> A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de $[REC] = 2 \times 10^{-5}$ M en DMSO con fluoruro de TBA.	62
<b>Figura 33.</b> A) Titulación por la técnica de RMN de $^1H$ de $[REC] = 3 \times 10^{-3}$ M con fosfato dihidrógeno de TBA ( $10^{-3}$ - $10^{-2}$ M) en DMSO- $d_6$ . B) Estructura del REC con numeración de los protones. C) Gráfica del desplazamiento del protón H-5 vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la <b>Ecuación 6</b> .	68
<b>Figura 34.</b> A) Titulación por la técnica de RMN de $^1H$ de $[REC] = 3 \times 10^{-3}$ M con benzoato de TBA ( $10^{-3}$ - $10^{-2}$ M) en DMSO- $d_6$ . B) Estructura del REC con numeración de los protones. C) Gráfica del desplazamiento del protón H-5 vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la <b>Ecuación 6</b> .	69
<b>Figura 35.</b> A) Titulación por la técnica de RMN de $^1H$ de $[REC] = 3 \times 10^{-3}$ M con fluoruro de TBA ( $10^{-3}$ - $10^{-2}$ M) en DMSO- $d_6$ . B) Estructura del REC con numeración de los protones. C) Gráfica del desplazamiento del protón H-4 vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la <b>Ecuación 6</b> .	71
<b>Figura 36.</b> A) Transiciones de carga responsables de la banda a 350 nm. B) Transiciones de carga responsables de la banda a 475 nm.	72
<b>Figura 37.</b> Gráfica de JOB para el complejo REC-acetato: $\Delta\delta H-7 * X_{REC}$ vs $X_{REC}$ ; en donde $X_{REC}$ es la fracción molar del receptor.	73
<b>Figura 38.</b> Modelado molecular entre el receptor REC y aniones a nivel de cálculo PBE0/DZVP. A) $F^-$ , B) $H_2PO_4^-$ , C) $CH_3COO^-$ . Color rojo = Oxígeno, Azul fuerte = Nitrógeno, Gris fuerte = Carbono, Gris Claro = Hidrógeno, Azul claro = $F^-$ , Naranja = Fósforo.	75
<b>Figura A1.1.</b> A) Espectros de absorción a diversas concentraciones de REC en DMSO. B) Gráfica de $[REC]$ vs Absorbancia. La línea sólida representa el ajuste por regresión lineal.	85
<b>Figura A1.2.</b> A) Espectros de absorción a diversas concentraciones del REC en $CH_3CN:DMSO$ (90:10). B) Gráfica de $[REC]$ vs Absorbancia. La línea sólida representa el ajuste por regresión lineal.	85

<b>Figura A1.3.</b> A) Espectros de absorción a diversas concentraciones del REC en CHCl <sub>3</sub> :DMSO (90:10). B) Gráfica de [REC] vs Absorbancia. La línea sólida representa el ajuste por regresión lineal.....	86
<b>Figura A2.1.</b> A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de [REC] = 1x10 <sup>-5</sup> M en DMSO con CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> de TBA. B) gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la <b>Ecuación 5</b> .....	87
<b>Figura A2.2.</b> Gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción de la banda de transferencia de carga vs la concentración del anión fluoruro en DMSO.....	87
<b>Figura A2.3.</b> A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de [REC] = 1x10 <sup>-5</sup> M en CH <sub>3</sub> CN:DMSO (90:10) con F <sup>-</sup> de TBA. B) gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la <b>Ecuación 5</b> .....	88
<b>Figura A2.4.</b> A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de [REC] = 1x10 <sup>-5</sup> M en CH <sub>3</sub> CN:DMSO (90:10) con H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> de TBA. B) gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la <b>Ecuación 5</b> .....	88
<b>Figura A2.5.</b> A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de [REC] = 1x10 <sup>-5</sup> M en CH <sub>3</sub> CN:DMSO (90:10) con Cl <sup>-</sup> de TBA. B) gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la <b>Ecuación 5</b> .....	89
<b>Figura A2.6.</b> A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de [REC] = 1x10 <sup>-5</sup> M en CHCl <sub>3</sub> :DMSO (90:10) con F <sup>-</sup> de TBA. B) gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la <b>Ecuación 5</b> .....	89
<b>Figura A2.7.</b> A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de [REC] = 1x10 <sup>-5</sup> M en CHCl <sub>3</sub> :DMSO (90:10) con H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> de TBA. B) gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la <b>Ecuación 5</b> .....	90
<b>Figura A2.8.</b> A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de [REC] = 1x10 <sup>-5</sup> M en CHCl <sub>3</sub> :DMSO (90:10) con Cl <sup>-</sup> de TBA. B) gráfica de la absorbancia del	

receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la **Ecuación 5**.....90

**Figura A2.9.** A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de [REC] =  $1 \times 10^{-5}$  M en  $\text{CHCl}_3$ :DMSO (90:10) con  $\text{Br}^-$  de TBA. B) gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la **Ecuación 5**.....90

**Figura A3.1.** A) Titulación por la técnica de RMN de  $^1\text{H}$  del [REC] =  $3 \times 10^{-3}$  M con acetato de TBA ( $10^{-3}$  -  $10^{-2}$  M) en  $\text{DMSO}-d_6$ . B) Estructura del REC con numeración de los protones. C) Gráfica del desplazamiento del protón H-5 vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la **Ecuación 6**.....91

**Figura A4.1.** A) Sistema REC- $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$ , B) Sistema REC- $\text{Br}^-$ , C) Sistema REC- $\text{Cl}^-$ , D) Sistema REC- $\text{HSO}_4^-$ . Color rojo = Oxígeno, Azul fuerte = Nitrógeno, Gris fuerte = Carbono, Gris Claro= Hidrógeno, Verde =  $\text{Cl}^-$ , Rojo vino =  $\text{Br}^-$ , Amarillo = Azufre.....92

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Clasificación de los puentes de hidrógeno. ....	16
<b>Tabla 2.</b> Resumen de las fuerzas de carácter electrostático diferentes que actúan sobre moléculas o iones. ....	26
<b>Tabla 3.</b> Experimento Job: REC y acetato. ....	50
<b>Tabla 4.</b> Coeficientes de extinción molar ( $\epsilon$ ) para cada uno de los máximos de absorción del receptor REC, en sistemas con disolventes diferentes. ....	56
<b>Tabla 5.</b> Constantes de asociación ( $K$ , $M^{-1}$ ) para los complejos del receptor REC y aniones diferentes, en tres solventes diferentes determinadas por la técnica de absorción electrónica (UV-Vis). ....	63
<b>Tabla 6.</b> Constantes de asociación ( $K$ ) para los complejos del receptor REC y aniones, determinados por la técnica de resonancia magnética nuclear (RMN de $^1H$ ) en DMSO- $d_6$ y cambios inducidos por complejación tras saturación (CIS). ....	66
<b>Tabla 7.</b> Distancias y ángulos entre diversos aniones y los protones de la urea del REC, mediante el modelado molecular. ....	75

## RESUMEN

En este trabajo se presenta la síntesis de un receptor nuevo tipo bis-urea, con dos unidades de *p*-nitrofenilo como cromóforos, para la complejación de aniones mediante puentes de hidrógeno. La síntesis se realizó en un sólo paso de reacción con rendimientos cuantitativos y el receptor fue caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$ , IR y espectroscopia de UV-Vis. Los estudios realizados por UV-Vis a este sistema en solución ( $\text{CH}_3\text{CN}:\text{DMSO}$  (90:10),  $\text{CHCl}_3:\text{DMSO}$  (90:10) y  $\text{DMSO}$ ) y por RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) fueron enfocados al reconocimiento de los aniones  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{HSO}_4^-$ , y  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$ , todos en su forma de sales de tetrabutilamonio. Los resultados demuestran que el receptor es particularmente específico al anión fluoruro en  $\text{DMSO}$ , mostrando un color naranja-rojizo en presencia de dicho anión, con una pronunciada absorción en el visible aproximadamente a una longitud de onda 475 nm, a una concentración del receptor del orden de  $10^{-5}$  M, lo cual nos indica que el receptor fue desprotonado por el anión; esto último evidenciado por la banda de transferencia de carga observada. El receptor nuevo tiene además una afinidad muy buena por los aniones  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  y  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  en los tres disolventes, esto debido posiblemente a la geometría, tamaño y basicidad de estos aniones. También se confirmó que el reconocimiento molecular se da principalmente mediante puentes de hidrógeno en todos los casos.

## 1. INTRODUCCIÓN

La química supramolecular es un área multidisciplinaria que estudia las interacciones no covalentes, la cual ha sido definida como “la química que va más allá de la molécula” (Lehn, 1987; Steed *et al.*, 2007).

Es una disciplina que involucra los campos de la química tradicional (orgánica, inorgánica y físico-química). Además, está influenciada fuertemente por otras ciencias como la biología, la física, la ciencia de los materiales y la ingeniería (Albrecht, 2007).

Entre los ejemplos de las interacciones no covalentes encontramos las de tipo electrostático, los puentes de hidrógeno convencional y no convencional, las interacciones  $\pi$ - $\pi$  y catión- $\pi$  y las fuerzas de Van der Waals. Estas interacciones están involucradas en múltiples procesos biológicos esenciales, algunos ejemplos son el reconocimiento entre enzima-sustrato, sustrato-proteína, hormona-receptor, antígeno-anticuerpo, el reconocimiento celular y muchos otros (Steed *et al.*, 2007; Lara, 2003; Schneider, 2009).

Actualmente se han reportado una gran diversidad de moléculas receptoras sintéticas, las cuales han demostrado ser muy eficientes para la unión selectiva de huéspedes de naturaleza diferente; una gran ventaja del uso de receptores sintéticos es poder incluir en el diseño estructuras orientadas a lo que se desea reconocer (Steed y Atwood, 2000).

En los últimos años, el diseño de receptores nuevos con propiedades ópticas para la detección selectiva de aniones ha recibido una atención considerable, no solo porque los aniones están presentes en todo sistema biológico, sino también porque estos juegan un papel crucial en medicina, farmacéutica, catálisis y química ambiental. Hoy en día, la detección colorimétrica de un anión es un reto, ya que con ello se busca el uso de equipos de costo bajo, siendo deseable que los cambios de color puedan ser detectados a simple vista.

El reconocimiento de especies aniónicas es un gran desafío, debido principalmente a que estos huéspedes presentan tamaños, formas y cargas diferentes y algunos son dependientes del pH del medio. Además, el disolvente juega un papel muy importante en el control de la fuerza y de la selectividad en la unión del anión y el anfitrión (Sessler *et al.*, 2006; Beer y Gale, 2001).

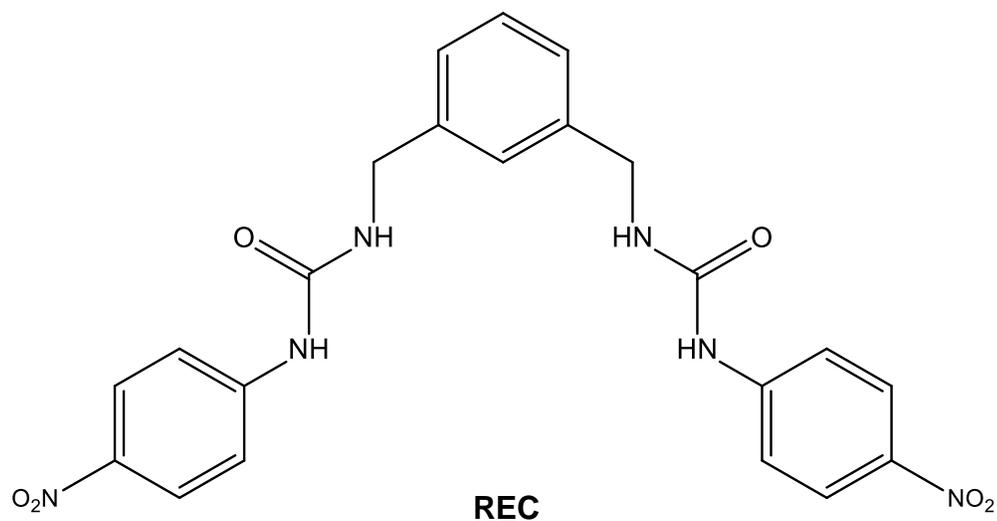
Los sensores colorimétricos para aniones generalmente constan de dos partes: a) el receptor y b) una unidad cromófora, ambas partes están unidas covalentemente entre sí o mediante un espaciador. Existen reportados en la literatura sensores neutros y cargados. Algunos receptores neutros son capaces de formar puentes de hidrógeno con el anión, en la mayoría de los casos el grupo donante es el fragmento -NH de las ureas, tioureas, pirroles, carbonilamidas o sulfonamidas (Beer y Gale, 2001; Choi *et al.*, 2003; Bonizzoni *et al.*, 2006; Amendola *et al.*, 2006).

Por otro lado el fragmento -NH puede ser polarizado, de tal manera que puede así aumentar su carácter donador de puente de hidrógeno. Esto se logra a través de la introducción de sustituyentes aceptores de electrones, por ejemplo -NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, o grupos cargados positivamente, por ejemplo alquilpiridinio, (Bonizzoni *et al.*, 2006; Amendola *et al.*, 2006).

En este contexto se han sintetizado sistemas que han mostrado ser capaces de unirse selectivamente a aniones. Se han reportado receptores con unidades tiourea u urea que presentan una afinidad alta para mono- y dicarboxilatos, halogenuros, bisulfatos y difosfatos. En fechas recientes se han sintetizado receptores basados en bis-ureas, los cuales presentan afinidad buena por los aniones, en gran parte gracias a que funcionan como pinzas que sujetan al anión (Nishizawa *et al.*, 1995; García-Castro, 2011; Caltagirone *et al.*, 2013).

Debido a todo lo anterior, en este trabajo se presenta la síntesis y caracterización de un receptor nuevo tipo bis-urea, con dos unidades *p*-nitrofenilo como grupos cromóforos (ver **Figura 1**), para el reconocimiento de aniones de interés, y con la intención de que pueda funcionar como sensor colorimétrico. La síntesis consistió en la reacción de la *m*-xililendiamina y el 4-nitrofenilisocianato en diclorometano. Los estudios de complejación del receptor se realizaron con varios

huéspedes aniónicos en su forma de sales de tetrabutilamonio, por la técnica de UV-Vis en los disolventes dimetilsulfóxido (DMSO), CH<sub>3</sub>CN:DMSO (90:10) y CHCl<sub>3</sub>:DMSO (90:10) y por RMN de <sup>1</sup>H en DMSO-*d*<sub>6</sub>.



**Figura 1.** Estructura química del receptor nuevo tipo bis-urea REC con dos unidades *p*-nitrofenilo como grupos cromóforos.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1. Química supramolecular

En 1828 el químico alemán Friederich Wöhler investigó la isomería del cianato y tratando de cristalizar la sal de cianato de amonio (un compuesto inorgánico) obtuvo la urea (un compuesto orgánico). Éste fue un descubrimiento excepcional y revolucionario que cambió la manera de hacer química, y dio paso a la obtención de una gran cantidad de moléculas sofisticadas. Pero más allá de la química molecular está la química supramolecular, cuyo concepto fue introducido por Lehn en 1978 (Wöhler, 1828; Mayr, 1982).

La terminología usada en la química supramolecular como la conocemos hoy en día, se definió a partir de la década de los 70's del siglo pasado y los conceptos nuevos fueron introducidos por grupos de investigación distintos. Un aspecto muy relevante en esta área de la química, se dio en la década de los 60's con la síntesis de los éteres corona por Charles J. Pedersen. A raíz del descubrimiento de Pedersen de estos sistemas macrocíclicos, otros investigadores realizaron trabajos relacionados, por lo que la Química Supramolecular emergió como una disciplina formal y en 1987 fueron galardonados C. J. Pedersen, D. J. Cram, y J-M. Lehn con el premio Nobel de Química, por su "contribución en el campo del reconocimiento molecular por receptores no naturales"; esto tuvo un gran impacto en la química supramolecular (Albrecht, 2007).

La química supramolecular es una disciplina que involucra los campos de la química tradicional (orgánica, inorgánica y físico-química). Además está influenciada fuertemente por otras ciencias como la biología, la física, la ciencia de los materiales y la ingeniería (Albrecht, 2007).

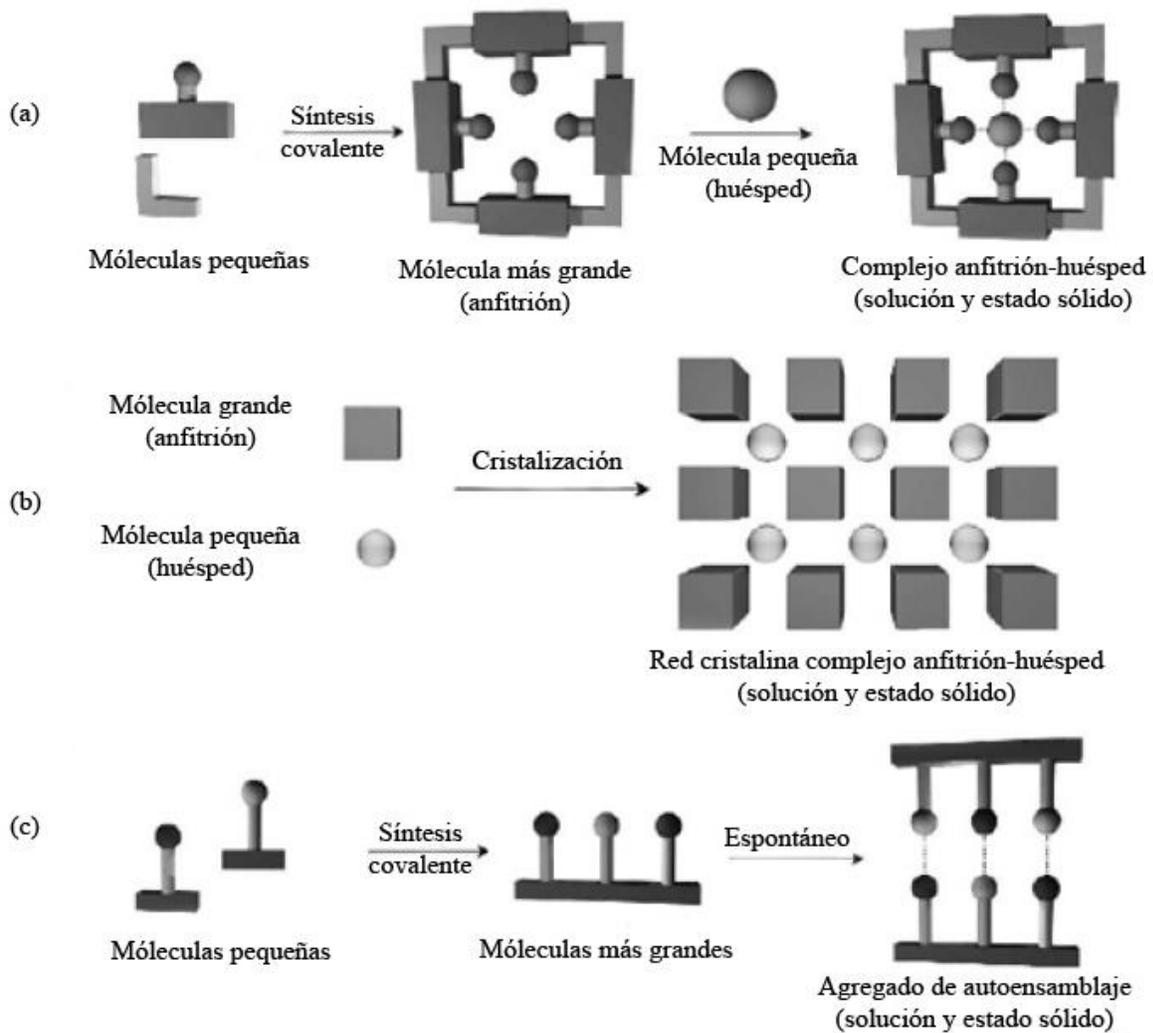
La importancia radica en que la química supramolecular es la clave de procesos biológicos esenciales; por ejemplo, la reproducción, transducción de señales, la bio-catálisis y el almacenamiento de información, todos se basan en

interacciones supramoleculares entre los componentes moleculares diferentes. Enzimas, virus, membranas, y muchas otras estructuras complejas con funciones biológicamente relevantes, se basan en interacciones no covalentes (Klug, 1983).

La química supramolecular se puede dividir en dos grandes áreas: la química anfitrión-huésped y la del auto-ensamblaje y auto-organización. Para diferenciar una de otra se toma en cuenta el tamaño y la forma de las moléculas. En el auto-ensamblaje no hay diferencia significativa en el tamaño y ninguna especie actúa como huésped, simplemente las moléculas se unen por interacciones no covalentes; en otras palabras, existe un equilibrio entre moléculas que forman un agregado con una estructura que solo depende de la información contenida dentro de los componentes. Este proceso es usualmente espontáneo, pero puede estar influenciado por fenómenos de solvatación, o en el caso de los sólidos por los procesos de nucleación y cristalización. En cambio en la química anfitrión-huésped usualmente una de las moléculas es de tamaño mayor, comúnmente llamado anfitrión u hospedero, siendo este capaz de albergar al huésped (especie de tamaño menor) en alguna cavidad cuya forma y sitios de unión son complementarios; ambas especies se unen mediante interacciones no covalentes.

De acuerdo a lo antes mencionado, para la creación de supramoléculas ordenadas en forma controlada, los químicos primero deben establecer una hipótesis, luego realizar aproximaciones en las que se manipulen las fuerzas inter e intramoleculares diversas, para así lograr ya sea un complejo anfitrión-huésped o un complejo de auto-ensamblaje (Steed *et al.*, 2007).

A continuación en la **Figura 2** se muestra una representación de las formas en las que se desarrolla principalmente un sistema supramolecular: en el inciso a) se describe cómo se forma un complejo anfitrión-huésped, en el inciso b) se representa una red cristalina y por último, en el inciso c) además se visualiza como se da el auto-ensamblaje (Steed *et al.*, 2007).



**Figura 2.** Sistemas supramoleculares: (a) Anfitrión-huésped. (b) Red cristalina y (c) Autoensamblaje entre moléculas complementarias (Steed *et al.*, 2007).

## 2.2. Interacciones no covalentes

Las interacciones no covalentes son el tipo de interacción dominante entre los complejos en la química supramolecular, y son críticas en el mantenimiento de la estructura tridimensional de moléculas grandes, tales como proteínas y ácidos nucleicos. Además, también están implicadas en muchos procesos biológicos. (Albrecht, 2007).

En comparación al enlace covalente, las interacciones no-covalentes son relativamente débiles, sin embargo, cuando estas interacciones actúan de una manera cooperativa entonces se forma un complejo supramolecular estable (Tschumper y Hammer, 2010).

En dichas interacciones la energía de la interacción varía desde relativamente fuerte, como en las interacciones electrostáticas, que van de 10-90 kcal/mol, hasta débiles como en el caso de las interacciones  $\pi$ - $\pi$ , interacciones catión- $\pi$ , o la fuerza de dispersión de London (energía 1-10 kcal/mol) (König, 1995; Goshe *et al.*, 2002). Por otro lado, mientras que el enlace covalente involucra una distancia de un par de Angstroms (Å), las no covalentes actúan a distancias de varios Å.

Este tipo de interacciones se originan a partir de la interacción entre momentos eléctricos de órdenes diferentes, permanentes, inducidos e instantáneos (Müller-Dethlefs y Hozba, 2000).

A continuación se describen las principales interacciones de este tipo y se destacan en cada una de ellas, la importancia y la naturaleza de las mismas.

### 2.2.1. Interacciones electrostáticas

Para entender estas interacciones, que son de mucha importancia en los sistemas biológicos y en la química supramolecular, es necesario considerar a las interacciones diversas que se dan entre iones y dipolos.

A continuación se mencionan las interacciones electrostáticas de importancia mayor para la química supramolecular:

### **2.2.1.1. Interacciones ión-ión**

Este tipo de interacción se da entre dos moléculas con cargas y la expresión fundamental de esta es la ley de Coulomb, la cual considera la energía potencial entre dos cargas  $q_1$  y  $q_2$  separadas por una distancia  $r$  en el vacío (ver **Ecuación 1**). Esta interacción típicamente involucra una energía de interacción de 250 kJ/mol en estado sólido, mientras que en fase gas y en solución dependiendo del medio es de unos cuantos kJ/mol (Schneider y Yatsimirsky, 2000; Steed y Atwood, 2000).

$$V = \frac{q_1 q_2}{4\pi\epsilon_0 r} \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde  $\epsilon_0$  es la constante dieléctrica en el vacío; en un medio se sustituirá  $\epsilon_0$  por  $\epsilon$ , donde  $\epsilon$  es la permitividad del medio o también se puede utilizar la permitividad relativa del medio  $\epsilon_r$  (constante dieléctrica) (Atkins, 2000; Lara, 2003).

Se observan con facilidad ejemplos claros de las interacciones entre iones al ser la interacción electrostática más fundamental; uno de estos ejemplos se observa en un electrolito puro como el KCl. Dos partículas cargadas ejercen una fuerza atractiva entre ellas. En solución se disocian en el anión  $\text{Cl}^-$  y el catión  $\text{K}^+$ . Otro ejemplo es el NaCl, cuya estructura cristalina es cúbica, en donde cada catión  $\text{Na}^+$  es capaz de organizar a seis átomos de  $\text{Cl}^-$  con el fin de maximizar las interacciones ión-ión (Steed y Atwood, 2000).

Algunas características a tomarse en cuenta en este tipo de interacción es la no direccionalidad, la dependencia que se tiene respecto a la distancia puesto que la energía disminuye al aumentar la distancia y la importancia del pH del medio, cuando las especies involucradas tienen grupos ionizables.

### 2.2.1.2. Interacciones ión-dipolo

Un dipolo eléctrico es un sistema con dos cargas puntuales iguales de signo opuesto, separadas por una distancia  $r$ . En un dipolo sucede que el átomo con mayor electronegatividad genera un polo negativo en torno a sí mismo atrayendo los electrones, al mismo tiempo que se forma un polo positivo en el átomo menos electronegativo (Atkins y Jones, 2006).

En la interacción ión-dipolo, el ión interactúa con el dipolo de una molécula polar, en el dipolo no existe una carga neta, pero existe una separación entre las cargas debido a la distribución electrónica de la molécula. La interacción del dipolo con el ión es gracias a que el dipolo se alinea con el campo de la carga del ión haciendo que se atraigan. Un ión positivo es atraído por el polo negativo, y viceversa.

La energía potencial ( $V$ ) de la interacción ión-dipolo está dada por la **Ecuación 2** la cual considera un dipolo puntual  $\mu_1$ , que se encuentra cerca de un ión con carga  $q_2$ , separados por una distancia  $r$ , que va del centro del dipolo al centro del ión. Donde  $\epsilon_0$  es la constante dieléctrica en el vacío.

$$V = \frac{\mu_1 q_2}{4\pi\epsilon_0 r^2} \quad \text{Ecuación 2}$$

De acuerdo a la **Ecuación 2** la energía potencial para esta interacción es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia de separación ( $1/r^2$ ). Además, cuando la carga se encuentra en un ángulo  $\theta$  con respecto al eje del dipolo, se incluye en la expresión el coseno del ángulo  $\theta$  (Atkins y Jones, 2006, Atkins, 2000, Chang, 2005, Lara, 2003).

### 2.2.1.3. Interacciones dipolo-dipolo

Las interacciones dipolo-dipolo, también llamadas fuerzas de Keesom fueron descritas matemáticamente por Willem Hendrik Keesom. Esta interacción es la que se da entre dos o más dipolos.

La energía potencial para las fuerzas dipolo-dipolo dependen del inverso de la distancia elevada al cubo,  $1/r^3$ , por lo que sólo son eficaces a distancias muy cortas. El cálculo de la energía potencial ( $V$ ) de la interacción de dos dipolos  $\mu_1$  y  $\mu_2$ , separados por una distancia  $r$  está dada por la ecuación:

$$V = \frac{\mu_1 \mu_2 (1 - 3 \cos^2 \theta)}{4 \pi \epsilon_0 r^3} \quad \text{Ecuación 3}$$

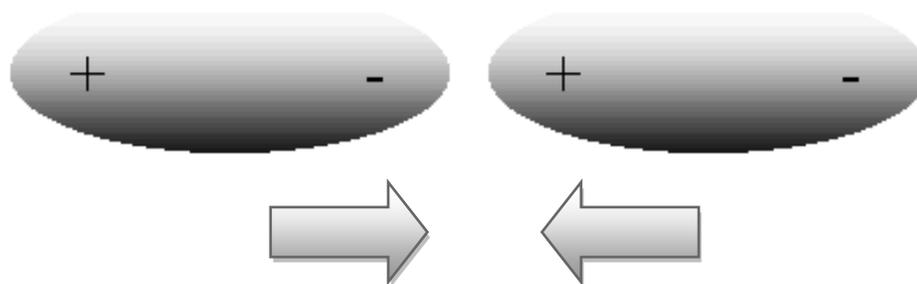
Donde  $\epsilon_0$  es la constante dieléctrica en el vacío y  $\theta$  es el ángulo formado entre ambos dipolos.

Las moléculas polares son las que participan en este tipo de interacciones gracias a la atracción entre las cargas parciales de las moléculas. Estas interacciones son más débiles que las que ocurren entre iones y se reducen rápidamente con la distancia, especialmente en fase líquida y gaseosa, en las cuales las moléculas rotan y la ecuación se complica debido a las rotaciones que se pueden adoptar en esos medios; así que la expresión anterior solo se aplica a las moléculas polares orientadas y fijas en un sólido.

La energía promedio para estas interacciones va de 2-4 kJ/mol, en contraste con los valores promedio para energías del tipo iónico y del enlace covalente, las cuales son de 400 kJ/mol y para las moléculas polares con dipolos en movimiento la energía es de 0.6 a 0.3 kJ/mol (Atkins y Jones, 2006; Atkins, 2000).

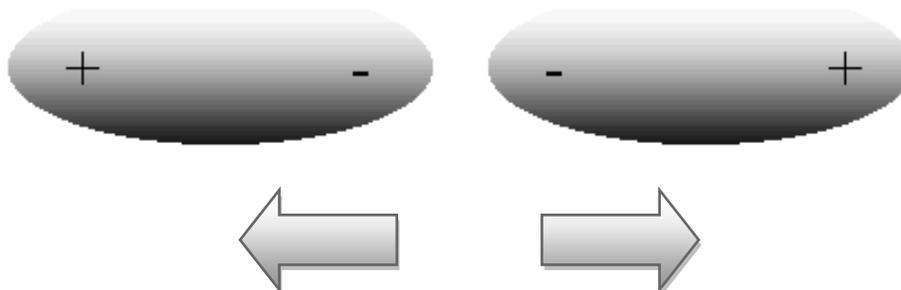
En la **Figura 3** se demuestran las interacciones atractivas y repulsivas que se dan entre dos dipolos (Atkins y Jones, 2006).

(a)



**Atracción**

(b)



**Repulsión**

**Figura 3.** Variación de las interacciones dipolo-dipolo con la orientación de las moléculas. En (a) los dipolos producen una interacción de atracción. En (b) la interacción es repulsiva (Atkins y Jones, 2006).

### 2.2.2. Puente de hidrógeno

El puente de hidrógeno es la interacción más importante de todas las interacciones no covalentes debido a que se encuentra presente como una parte fundamental de los seres vivos. Siendo la responsable de la doble hélice del ADN, de las estructuras primarias y secundarias de las proteínas, de la asociación del agua con más moléculas y actualmente juega un papel muy importante en el diseño de estructuras supramoleculares (Steed *et al.*, 2007).

A W. M. Latimer y W. H. Rodebush se le atribuye la idea de que un átomo de hidrógeno puede ser atraído por dos o más átomos y actuar como átomo puente. Estos investigadores utilizaron dicho concepto para justificar la auto asociación del agua y el fluoruro de hidrógeno líquido, las elevadas constantes dieléctricas, la disociación electrolítica del amoníaco acuoso y la existencia de dímeros del ácido acético. No era la primera vez esta idea que se utilizaba, pero fue la primera vez que se describió el puente de hidrógeno en su forma más conocida hasta nuestros días en el ejemplo clásico del agua (Latimer y Rodebush, 1920).

El puente de hidrógeno es un tipo de interacción electrostática y puede ser considerado como un caso especial de interacción dipolo-dipolo. Dichos puentes se forman entre un átomo de hidrógeno (unido covalentemente a un átomo electronegativo) y otro átomo significativamente electronegativo, generalmente O o N (aceptor de electrones). En este caso el hidrógeno queda con una carga parcial positiva significativa y el otro átomo electronegativo atrae a dicho hidrógeno teniendo uno o dos pares de electrones no compartidos que le permiten actuar como una base de Lewis, además puede ser de la misma molécula o de otra diferente (Müller-Dethlefs y Hobza, 2000; Chang, 2005).

Este tipo de interacción es no covalente y relativamente fuerte ya que va de 4 a 120 kJ/mol, esta magnitud está determinada por las fuerzas electrostáticas entre el átomo de hidrógeno y el átomo aceptor de electrones. Los complejos formados mediante puentes de hidrógeno se estabilizan por las interacciones electrostáticas, por transferencia de carga y por las fuerzas de dispersión. El término electrostático

es compuesto por las interacciones dipolo-dipolo y dipolo-carga. Esto da la direccionalidad al puente de hidrógeno (Steiner, 1997; Steiner y Desiraju, 1998).

La fuerza de los puentes de hidrógeno depende del tipo de electronegatividad del átomo al que está unido y de la geometría que el enlace de hidrógeno adopta en la estructura.

Las geometrías se denominan interacciones primarias del enlace de hidrógeno, esto significa que hay una interacción entre el grupo donante y el aceptor. Las cargas parciales sobre los átomos adyacentes pueden aumentar la unión en virtud de la atracción entre cargas opuestas o disminuir la afinidad debido a la repulsión entre cargas del mismo signo. La geometría, longitud y grupos determinan la resistencia de la unión, su longitud y su naturaleza. La naturaleza direccional del puente de hidrógeno es excelente para el diseño de estructuras supramoleculares (Steed *et al.*, 2007).

Este tipo de interacción atractiva entre dos especies es generada por la formación de una unión del tipo  $A-H\cdots B$ , donde A y B son elementos altamente electronegativos y B posee un par de electrones no compartidos. Aunque no existe un límite para establecer la capacidad de participar en un puente de hidrógeno, N, O y F son claramente los más capaces (Atkins, 2000).

Las distancias interatómicas entre el aceptor y el donador y el ángulo formado entre  $A-H\cdots B$  son parámetros que sirven para determinar si una interacción es o no un puente de hidrógeno. También la planaridad del sistema es un indicador de puente de hidrógeno porque usualmente este tiene una geometría lineal. Los valores típicos para la distancia entre el aceptor y H en enlaces  $N-H\cdots O$  son de 1.8 a 2 Å y para enlaces  $O-H\cdots O$  son de 1.6 a 1.8 Å, en estos los ángulos son de  $150-160^\circ$  y  $120-130^\circ$ , aproximadamente (Steiner y Desiraju, 1998).

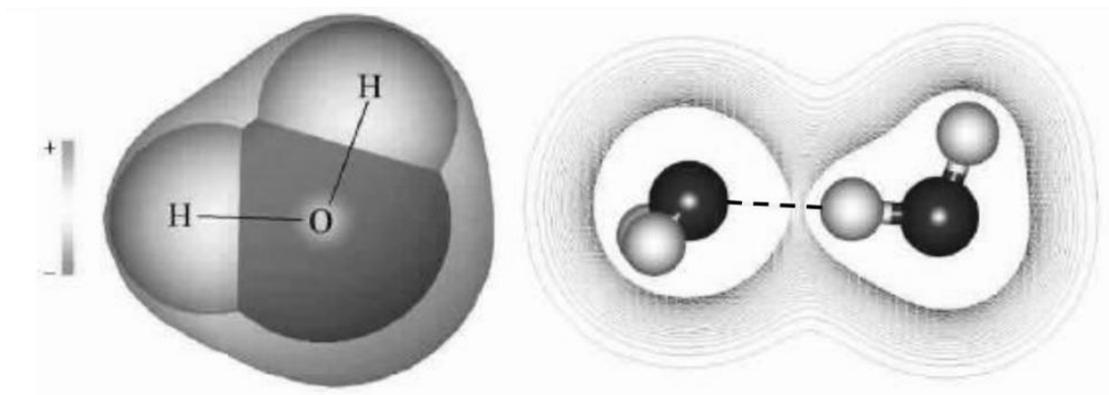
Es importante mencionar que existen reglas generales para los puentes de hidrógeno; esto apareció después de un análisis de estructuras realizado con la base de datos estructural de Cambridge (CSD). Donohue desarrolló la primera de estas reglas la cual consiste en que “todos los hidrógenos ácidos disponibles en una molécula pueden ser usados para la formación de puentes de hidrógeno en la

estructura cristalina de este compuesto”. En cuanto a la segunda y tercera se le debe a Etter, quien expresó: “todos los aceptores buenos serán utilizados en puentes de hidrógeno cuando haya donadores disponibles, y el donador mejor formará preferentemente puentes de hidrógeno con el aceptor mejor”. Estas reglas son para puentes de hidrógeno favorables energéticamente (Donohue, 1952; Etter, 1990).

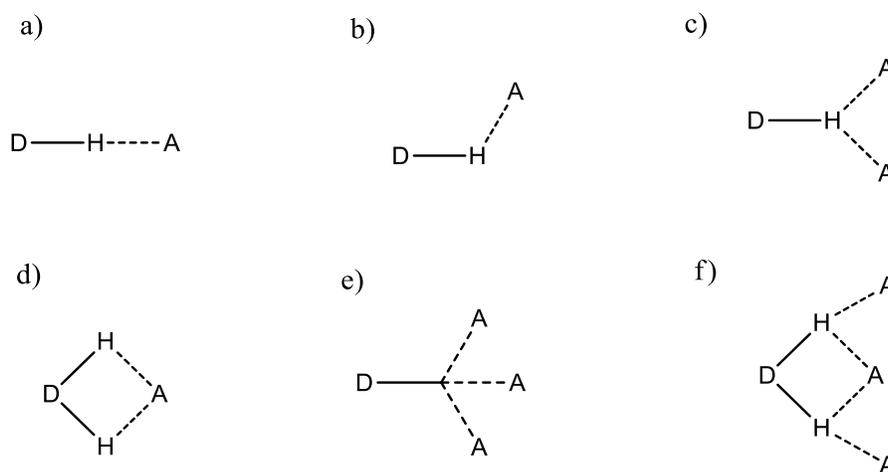
En resumen, las características principales de esta interacción son que al establecerse dichos puentes se acorta la distancia entre el protón y el núcleo que tiene el par de electrones libres. La distancia intermolecular es más corta que la suma de los radios de Van der Waals de los átomos, en cambio la distancia entre el hidrógeno y el átomo al que está unido covalentemente aumenta y debilita su energía pero refuerza la energía de la interacción entre el protón y la especie a la que se une. En cuanto a las moléculas neutras que participan en este tipo de enlace, provocan un momento dipolar en la dirección del enlace (Huykens *et al.*, 1991).

En cuanto al papel de esta interacción en la química supramolecular, el puente de hidrógeno es muy importante en el diseño de receptores artificiales nuevos, puesto que con su incorporación en dichas estructuras, éstas son capaces de llevar a cabo un reconocimiento molecular más eficiente, ya que las uniones por esta interacción son relativamente fuertes y debido a su direccionalidad los sistemas son más selectivos (Lara, 2003).

En la **Figura 4** se muestra el ejemplo clásico de un puente de hidrógeno en las moléculas del H<sub>2</sub>O (Rebek *et al.*, 1987). Por otro lado, en la **Figura 5** se presentan los tipos de geometría que se pueden adoptar en un puente de hidrógeno, donde D es la especie donadora y A es la especie aceptora de electrones (Steed *et al.*, 2007).



**Figura 4.** Izquierda: densidad de carga en la molécula de agua, polarización de los enlaces O-H. Derecha: Puente de hidrógeno entre dos moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  (Rebek *et al.*, 1987).



**Figura 5.** Varios tipos de geometrías en enlaces de hidrógeno: a) lineal, b) angular, c) donador bifurcado, d) aceptor bifurcado, e) trifurcado, f) bifurcado con tres centros (Steed *et al.*, 2007).

### 2.2.2.1. Puente de hidrógeno no convencional

El puente de hidrógeno convencional se definió en el apartado anterior, los principales donadores de puentes de hidrógeno son NH, OH y FH. No obstante se conocen ejemplos bien documentados en los que se tiene lugar puentes de hidrógeno con átomos de electronegatividad baja como el carbono, o también con un grupo que cuente con una región con densidad electrónica en exceso, por ejemplo, electrones  $\pi$  o un sistema aromático, a este tipo de interacciones se les denomina puentes de hidrógeno no convencionales. Este tipo de enlace es más débil que el puente de hidrógeno convencional sin embargo, es una interacción importante en estructuras bio-moleculares (Desiraju *et al.*, 1999; Müller-Dethlefs y Hobza, 2000; Thar y Kirchner, 2006; Cotton y Wilkinson, 1988).

A continuación, en la **Tabla 1** se presenta la clasificación de los puentes de hidrógeno convencionales y no convencionales: se incluyen los ejemplos más relevantes (Desiraju y Steiner, 1999):

**Tabla 1.** Clasificación de los puentes de hidrógeno.

	Muy fuertes	Fuertes	Débiles
<b>CONVENCIONAL</b>	F - H...F <sup>-</sup> A <sup>+</sup> - H...B <sup>-</sup>	N - H...O=C O - H...O - H Halógeno - H...O Agua - Agua O - H...O=C O - H...Halógeno	O - H...O Bifurcado O - H...S S - H...S O - H...F - C O - H...Cl - C
<b>NO CONVENCIONAL</b>		N <sup>+</sup> - H... $\pi$ O - H... $\pi$ N - H...H - B X - H...C	C - H...O C - H...N O/N - H... $\pi$ C - H... $\pi$ O - H... $\pi$ M - H...O P - H...O O/N - H...P O/N - H...Se C - H...F - C Si - H...O

### 2.2.3. Interacciones $\pi$ - $\pi$

Las interacciones  $\pi$ - $\pi$  tienen lugar entre grupos aromáticos, éstas han sido estudiadas desde mediados de siglo pasado por teóricos y experimentales. Las interacciones no covalentes entre anillos aromáticos juegan un papel significativo en la determinación de las estructuras y de las propiedades de las moléculas en biología, química y ciencia de los materiales, incluyendo el reconocimiento molecular, las reacciones estereoselectivas, los ácidos nucleicos y la estructura de las proteínas, además del empaquetamiento cristalino (Hunter *et al.*, 2001; Meyer *et al.*, 2003).

Los anillos aromáticos interactúan a través de varias geometrías diferentes, cada uno de los cuales es favorecida o desfavorecida por una combinación diferente de fuerzas. Las geometrías son: cara a cara, borde a cara y cara a cara desplazada (Meyer *et al.*, 2003; Ye *et al.*, 2004).

Cara a cara: Los estudios que utilizan benceno simple indican que una interacción cara a cara es desfavorable, debido a una interacción repulsiva de la distribución electrónica de benceno que posee un núcleo con carga negativa, rodeado por un cargado periférico positivo.

Cozzi y Siegel encontraron que la interacción cara a cara un poco más favorable cuando los anillos presentan grupos sustituyentes aceptores de electrones; esto debido a que los anillos presentan menor densidad electrónica lo cual disminuye la correspondiente repulsión de electrones. La interacción menos favorable en la geometría cara a cara se encontró cuando los grupos sustituyentes de los anillos eran donadores de electrones fuertes (Cozzi *et al.*, 1992).

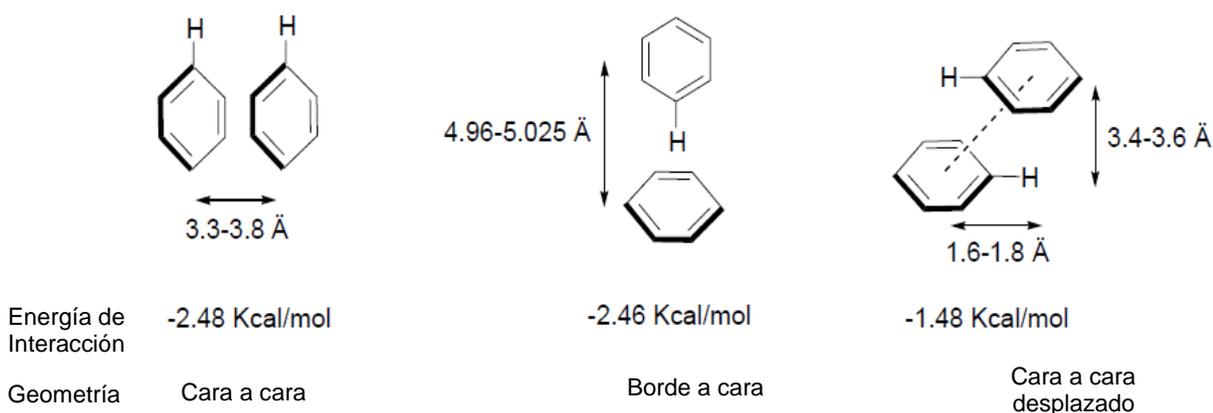
Borde a Cara: Muchos modelos químicos se han desarrollado con el fin de distinguir cuál de estas interacciones es la más fuerte y medir su contribución a la estabilización general de energía. El borde interactúa con la cara del otro anillo aromático, en estudios de modelado molecular se encontró que la atracción más alta de borde a la cara es cuando está presente un sustituyente atractor de electrones en el anillo, y cuando en el otro hay un donador de electrones.

Otros grupos de investigación llegaron a la conclusión de que las interacciones borde a cara alifático-aromático o aromático-aromático proporciona estabilizaciones energéticas similares, de  $-1,0 \pm 0,4$  kcal/mol a  $-3,0 \pm 0,4$  kcal/mol (Paliwasl *et al.*, 1994; Ribas *et al.*, 2002; Turk y Smithrud, 2001).

Cara a cara desplazada: Esta orientación parece ser más común cuando la densidad de electrones en la cara de uno o ambos anillos se reduce. Estas interacciones están influenciadas fuertemente por efectos electrostáticos.

En estudios con compuestos con anillos aromáticos con sustituyentes diferentes se encontró un cambio pequeño (0,1 kcal/mol) cuando existían sustituyentes en posición para. Se observó una diferencia de energía mucho más grande para sustituyentes en posición meta (hasta 0,66 kcal/mol). Además, estudios de modelado molecular sugirieron que los sustituyentes en posición meta pueden interactuar directamente con los átomos de hidrógeno pobres en electrones del otro anillo. Estos resultados sugieren que existe una interacción electrostática entre el sustituyente electronegativo de un anillo y los hidrógenos pobres en electrones en otro (Cozzi *et al.*, 2003; Rashkin y Waters, 2002).

A continuación se presentan las geometrías que adoptan los anillos aromáticos en una interacción  $\pi$ - $\pi$  (Steed y Atwood, 2000).



**Figura 6.** Geometrías adoptadas por anillos aromáticos (Steed y Atwood, 2000).

En resumen estas interacciones se dan dependiendo de las características electrónicas de los anillos. Se da la conformación borde a cara en las moléculas aromáticas ricas en electrones debido a que las nubes de electrones  $\pi$  se repelen en las interacciones cara a cara o de desplazamiento. Mientras que los sistemas de anillos aromáticos ricos en electrones prefieren apilar en una geometría paralela, maximizando la complementariedad electrostática. Además, la introducción de heteroátomos en el anillo aromático tiene poca influencia en las interacciones  $\pi$ - $\pi$  (Chessari *et al.*, 2002; Tsuzuki *et al.*, 2002).

En 1990, Hunter y Sanders desarrollaron un modelo para la distribución de carga en un sistema  $\pi$ - $\pi$ , el cual es el modelo aceptado actualmente. Este modelo está basado en la competencia electrostática e influencia de Van der Waals; con la finalidad de expandir la variedad de geometrías observadas para las interacciones  $\pi$ - $\pi$  y la predicción cuantitativa de energías de interacción. En el modelo se muestra al sistema  $\pi$  como un emparedado, donde hay una carga positiva por una estructura  $\sigma$ , entre dos cargas negativas debido a una nube electrones  $\pi$ . La orientación de la interacción entre las dos moléculas está determinada por la repulsión electrostática entre los dos sistemas  $\pi$  cargados negativamente. Esta es una atracción  $\pi$ - $\sigma$  en lugar de una interacción  $\pi$ - $\pi$ . A cada átomo del anillo, se le asignan cargas en el núcleo, por encima y por debajo del átomo. De acuerdo a lo anterior, al anillo del benceno le correspondería una carga de +1 en el núcleo y cargas de  $-1/2$  por encima y por debajo (Hunter *et al.*, 2001; Müller-Dethlefs y Hobza, 2000).

Las interacciones aromáticas son más fuertes en agua que en disolventes orgánicos, debido a la naturaleza hidrofóbica de estas interacciones. La conformación adoptada por los anillos aromáticos podría ser el resultado del efecto hidrófobo debido a que la superficie plana de estos compuestos aromáticos se considera lipofílica, y la exposición de esta área a disolventes polares se minimiza cuando están apilados (Silverstein *et al.*, 1998; Blokzijl *et al.*, 1993).

Diederich *et al.*, han llevado a cabo estudios amplios para establecer el papel que desempeña el disolvente en la interacción  $\pi$ - $\pi$  en el complejo huésped-anfitrión.

Estos investigadores llegaron a la conclusión de que la mayoría de los complejos estables de sustratos apolares se forman en el agua, debido a la polarizabilidad molecular baja y a la interacción cohesiva alta del agua. También observaron una unión fuerte utilizando formamida y alcoholes pequeños como solventes (Smithrud y Diederich; 1990; Ferguson *et al.*, 1991).

#### **2.2.4. Interacciones catión- $\pi$**

La interacción catión- $\pi$  es una interacción molecular no covalente entre la cara de un sistema  $\pi$  rico en electrones con un catión adyacente, este tipo de interacción tiene una energía de 0-80 kJ/mol. La primera evidencia de la existencia de una interacción de este tipo en fase gas data del año 1981, aunque esta capacidad del benceno para complejar cationes resulta evidente a partir del análisis del potencial electrostático del benceno (Ma y Dougherty, 1997).

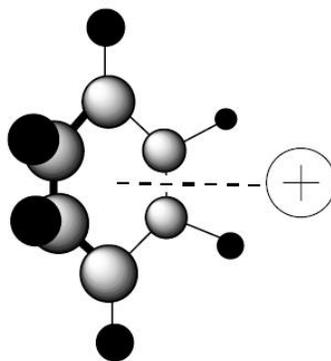
Posteriormente, se publicaron pruebas nuevas respaldando la existencia de la interacción catión- $\pi$ . En 1986, se describió la interacción “amino-aromático” en base a un análisis estadístico de estructuras cristalinas de proteínas donde se encuentra una tendencia en los grupos NH de cadenas laterales a situarse cerca de sistemas aromáticos (Burley y Petsko, 1986).

Pero los estudios más extensos de las interacciones catión- $\pi$  en medio acuoso provienen del trabajo de Dougherty y su grupo, tras emplear receptores ciclofánicos. En 1986, se descubrió que el catión amonio cuaternario adamantiltrimetilamonio se compleja fuertemente a receptores ciclofánicos. Este resultado era sorprendente, ya que muy pocas moléculas alifáticas eran complejadas por receptores ciclofánicos. En un inicio, estas interacciones fueron catalogadas como de ión-dipolo, pero poco después se abandonó esta idea, y fueron clasificadas como del tipo catión- $\pi$  (Shepodd *et al.*, 1986; Schneider, 1991).

Los estudios de Dougherty mostraron la geometría de una interacción catión simple con benceno, en la cual el catión se coloca sobre el centro del anillo, a lo largo del eje. Las interacciones fuertes se encuentran entre el catión y una cara del

anillo aromático, las fuerzas electrostáticas del anillo desempeñan un papel dominante en la interacción catión- $\pi$  (Ma y Dougherty, 1997).

En la **Figura 7** se presenta la geometría de la interacción entre un catión y un anillo aromático (Ma y Dougherty, 1997).



**Figura 7.** Geometría de la interacción catión- $\pi$  (Ma y Dougherty, 1997).

Estudios importantes destinados a comprender las interacciones catión- $\pi$  han sido publicados por el grupo de investigación de Schneider. Ellos demostraron la existencia de interacciones fuertes en sistemas areno-amonio a partir de una serie de estudios de receptores azaciclofánicos. Cuando las interacciones catión- $\pi$  eran posibles, los sustratos con anillos aromáticos mostraron energías de complejación adicionales que eran proporcionales al número de anillos aromáticos implicados. A raíz de estos estudios, Schneider determinó en medio acuoso que la interacción catión- $\pi$  contribuye a la energía de interacción en aproximadamente 0.5 kcal/mol por cada grupo fenilo (Schneider, 1991).

La interacción catión- $\pi$  es comparable en fuerza al enlace de hidrógeno y puede, en algunos casos, ser una fuerza intermolecular decisiva. Algunos aspectos que influyen en la fuerza del enlace son la naturaleza del catión, los sustituyentes en el sistema  $\pi$  y el disolvente.

### 2.2.5. Fuerzas de Van der Waals

Las interacciones de Van der Waals fueron descritas por primera vez por Johannes Diderik Van der Waals (1837-1923) en 1873, para tratar de explicar las desviaciones en el comportamiento ideal de los gases. Estas son las fuerzas que contribuyen al enlace intermolecular y surgen de la polarización de una nube electrónica por la proximidad de un núcleo adyacente, resultando en una fuerza débil (Dickerson *et al.*, 1992; Schneider, 1991).

Las fuerzas que se establecen entre moléculas o átomos, y que no se pueden considerar como enlaces covalentes o enlaces puramente iónicos se conocen colectivamente como "fuerzas de Van der Waals". Se pueden definir como atracciones cohesivas, ya que son interacciones que realmente tienen importancia cuantitativa exclusivamente a distancias cortas o muy cortas. Este fenómeno es extremadamente importante porque supone que la energía de la interacción entre dos moléculas depende muy estrechamente de lo complementarias que sean sus formas, y de la orientación relativa adecuada de los grupos polarizables. En la química supramolecular son de importancia debido a que contribuyen en la formación de compuestos de inclusión, típicamente moléculas que son incorporadas en las cavidades de otras de tamaño mayor (Schneider, 1991; Hunter y Sander, 1990).

Las fuerzas de Van der Waals no tienen dirección preferente (es decir no hay dirección donde sea máxima la atracción) por esta causa, las moléculas y átomos unidos por esta fuerza tienden al empaquetamiento mayor posible, y por tanto a ocupar el espacio menor. Cuando la distancia entre los núcleos es más grande que la suma de los radios de Van der Waals de los átomos, la interacción resulta en atracción (Gutiérrez, 1984; Lara, 2003).

Las fuerzas de Van der Waals incluyen la interacción entre un dipolo permanente y un dipolo inducido (fuerzas de Debye) y las fuerzas de dispersión de London, las cuales se ampliarán a continuación.

### 2.2.5.1. Dipolo-dipolo inducido

El enlace entre un ión o una molécula polar con un átomo o una molécula no polar o sin carga, es conocido como interacción dipolo-dipolo inducido. Esta se debe a que al estar cerca uno de otro se deforma su nube electrónica por la fuerza que ejerce el ión o molécula polar, produciendo una clase de dipolo. Es definido como el momento en donde los electrones adquieren momentáneamente una distribución no uniforme y son atraídos hacia el ión o molécula polar o se alejan de ella. En general la deformación de la nube electrónica depende del número de electrones del átomo; cuantos más electrones tenga, más fácil será de polarizarse. Esto se debe a que el núcleo ejerce menos fuerza sobre sus electrones externos (Huheey, 1997; Pérez, 2012).

Una molécula polar con un momento dipolar  $\mu_1$  puede inducir un dipolo  $\mu_2^*$  en una molécula polarizable vecina. El dipolo inducido interacciona con el dipolo permanente de la primera molécula y los dos se atraen mutuamente. La **Ecuación 4** define la energía potencial de la interacción dipolo-dipolo inducido para una separación  $r$  entre las moléculas:

$$V = -\frac{C}{r^6} \quad C = \frac{\mu_1^2 \alpha'_2}{\pi \epsilon_0} \quad \text{Ecuación 4}$$

Donde  $\alpha'_2$  es el volumen de polarización de la molécula 2 y  $\mu_1$  es el momento dipolar permanente de la molécula 1.

La energía de interacción dipolo-dipolo inducido es independiente de la temperatura y al igual que para la interacción dipolo-dipolo, la energía depende de  $1/r^6$ , esto debido a la dependencia con  $1/r^3$  de la interacción entre los dipolos permanente e inducido. Para un molécula  $\mu = 1$  D (por ejemplo HCl) próxima a una molécula con un volumen de polarizabilidad de  $\alpha' = 10 \times 10^{-30} \text{ m}^3$  (por ejemplo benceno), la energía de interacción media es aproximadamente  $-0.8 \text{ kJ/mol}$  para una separación de  $0.3 \text{ nm}$  (Atkins, 2000).

### **2.2.5.2. Fuerzas de dispersión de London o dipolo instantáneo**

En 1930 Fritz London describió las fuerzas de dispersión usando la teoría perturbacional de segundo orden, apuntando una relación entre dichas fuerzas y la dispersión óptica en gases, denominándolas fuerzas de dispersión. Estas fuerzas se dan en todas las moléculas, incluso las no polares, en las que pueden aparecer dipolos instantáneos y son las únicas de largo alcance presentes en todas las interacciones intermoleculares. Además dentro de las fuerzas de Van der Waals son las más importantes y tienen una contribución mayor, excepto en moléculas muy pequeñas o muy polares (London, 1930).

Las fuerzas de dispersión de London son más intensas cuanto mayor es la molécula, se producen en moléculas no polares debido a la naturaleza cuántica de sus orbitales atómicos y moleculares ya que un orbital es un volumen alrededor del átomo en el cual se puede encontrar electrones con una probabilidad determinada. En tiempos suficientemente cortos, se puede considerar que la nube electrónica fluctúa alrededor de un valor promedio (García-Castro, 2011).

Las fuerzas de London surgen de las fluctuaciones de las cargas, y en cuanto a los dipolos instantáneos se forman gracias al constante movimiento de electrones que tiene el átomo, este movimiento genera que la nube de electrones se deforme, es decir, los electrones pasan más tiempo en una región del átomo, dejando un tanto desprotegido al núcleo generándose instantáneamente un dipolo, este dipolo temporal induce a otro dipolo en el átomo o molécula adyacente; la energía aproximada de esta fuerza es de 1 a 10 kJ/mol dependiendo de cómo se distribuya la nube de electrones (Chang, 2005).

A pesar de que por lo general son más débiles que los enlaces iónicos y los enlaces de hidrógeno, este tipo de interacciones se hacen más fuertes cuando el átomo en cuestión se hace más grande, esto es debido a que moléculas más

grandes, tienen nubes de electrones más dispersos gracias a la polarizabilidad mayor de la primera molécula, porque el momento dipolar instantáneo  $\mu^*_1$  es función de la pérdida de control que la carga nuclear ejerce sobre los electrones así como la polarizabilidad de la segunda molécula, ya que es esta magnitud la que determina la facilidad de inducir un dipolo en otra molécula. Esta tendencia se ejemplifica con los halógenos ( $F_2$ ,  $Cl_2$ ,  $Br_2$ ,  $I_2$ ). El flúor y el cloro son gases a temperatura ambiente, el bromo es un líquido y el yodo es un sólido. Las fuerzas de London también se hacen más fuertes con una cantidad mayor de superficie de contacto. Un área mayor de superficie significa una interacción más estrecha entre las moléculas diferentes.

Las moléculas polares también presentan dispersión puesto que presentan dipolos instantáneos, pero con la única diferencia que el promedio temporal de cada fluctuación del dipolo no es cero, sino que es un dipolo permanente. Por lo tanto, éstas interactúan a través de dipolos permanentes y de las fluctuaciones instantáneas de esos dipolos.

Esta energía de interacción también es proporcional al inverso de la sexta potencia de la distancia de separación. Las interacciones de dispersión normalmente predominan sobre los otros tipos de interacciones entre moléculas, excepto en los puentes de hidrógeno (Atkins, 2000; London, 1930; Atkins y De Paula, 2008). A continuación en la **Tabla 2** se presenta un resumen de las fuerzas que participan en la química supramolecular que involucran dipolos y que actúan sobre moléculas o iones (Atkins, 2000).

**Tabla 2.** Resumen de las fuerzas de carácter electrostático diferentes que actúan sobre moléculas o iones.

Interacción	Naturaleza	Carácter	Dependencia de la orientación	Dependencia de la distancia
<b>Iónica</b>	Entre iones o grupos cargados	Atracción/Repulsión (1)	No	$1/r$
<b>Ión-dipolo</b>		Atracción/Repulsión (2)	Si	$1/r^2 - 1/r^4$
<b>Dipolo-dipolo</b>		Atracción/Repulsión (2)	Si	$1/r^3 - 1/r^6$
<b>Ión-dipolo inducido</b>		Atracción	No	$1/r^6$
<b>Fuerzas de dispersión de London</b>	Dipolo-dipolo inducido	Atracción	No	$1/r^6$
	Dipolo instantáneo-dipolo inducido	Atracción	No	$1/r^6$
<b>Repulsión de van der Waals</b>		Repulsión	No	$1/r^{12}$

1. Su naturaleza depende de la carga.

2. Su naturaleza depende de la orientación del dipolo. El valor exacto de la dependencia con la distancia depende de si el o los dipolos presentan o no libertad de movimiento.

### 2.3. Reconocimiento molecular

La formulación de los principios fundamentales del reconocimiento molecular se remonta a principios del siglo 20, cuando Emil Fischer y Paul Ehrlich introdujeron los términos de "llave y cerradura" (Fischer, 1894) y "receptor-sustrato" (Ehrlich, 1906).

El principio de "llave y cerradura" describe al sustrato y al receptor como análogos a una llave y a una cerradura, ambos como sistemas rígidos. Este es un modelo altamente simplificado y no puede ser estrictamente comparado con lo que ocurre en realidad durante los eventos del reconocimiento molecular.

Recordemos que dicho reconocimiento molecular entre sustrato y receptor no tiene una naturaleza estática y rígida como menciona Fischer, en algunos casos se puede observar que no existe la complementariedad dada en las moléculas sino que al acercarse a una cierta distancia se puede modificar para alcanzar dicha complementariedad. Mientras que el modelo de "llave y cerradura" considera solo la entalpía como fuerza impulsora para la unión, la entropía se ignora. Sin embargo, para entender la especificidad del reconocimiento molecular y la fuerza de unión, las contribuciones tanto entálpicas como entrópicas tienen que ser consideradas (Schneider, 1991).

El reconocimiento molecular considera un conjunto de fenómenos controlados por las interacciones no covalentes. Su campo de estudio está limitado por la forma en que las moléculas o átomos se reconocen e interaccionan selectivamente entre sí dentro de un entorno químico. En general, el reconocimiento se define por la energía, la información involucrada en la unión y la selección de un receptor por un huésped, donde se forma un complejo que se caracteriza por ser estable y selectivo e implica la existencia de un conjunto bien definido de interacciones y requerimientos espaciales entre ambas especies para cumplir este propósito. Esta es una de las áreas más importantes en la química supramolecular (Dietrich *et al.*, 1981; Lehn, 1995).

Reconocimiento molecular es un término clave en química supramolecular, que está relacionado con el principio de la química huésped-anfitrión, pero tiene una implicación en eventos bioquímicos que ocurren en la interacción entre un receptor y un sustrato. Mientras el modelo de la “llave y cerradura” ofrece una sencilla comprensión del reconocimiento molecular, en realidad es más complicado, porque se dan procesos dinámicos dando lugar a efectos adaptativos como cooperatividad o alosterismo.

En los últimos años, la síntesis y el diseño de receptores moleculares sintéticos nuevos para el reconocimiento selectivo de moléculas de importancia biológica y/o química ha sufrido un auge espectacular. En resumen el reconocimiento molecular es la capacidad de las moléculas para reconocerse mutuamente.

### **2.3.1. Reconocimiento molecular de aniones**

Actualmente es de mucho interés el diseño y la síntesis de receptores que tengan la habilidad de reconocer y sensar selectivamente a huéspedes de naturaleza diversa. En particular los aniones son especies muy importantes, ya que intervienen en muchos procesos químicos, biológicos y ambientales; y su reconocimiento ha sido menos estudiado que el respectivo a los cationes (Beer y Gale, 2001).

Los receptores usados en el reconocimiento pueden ser naturales, sintéticos y semi-sintéticos. En cuanto a los sintéticos (que son los que nos competen) podemos encontrar los cargados y los neutros. Los cargados están basados en cationes metálicos o en grupos cargados positivamente y los neutros son aquellos basados en ácidos de Lewis y en donadores de puentes de hidrógeno (Schneider y Yatsimirsky, 2000).

El reconocimiento molecular de aniones se remonta hasta 1968, ya que en ese año Park y Simmons obtuvieron una serie de anfitriones macrobíclicos. Sin embargo, el desarrollo mayor e interés de esta disciplina fue bastante lento y esporádico durante los años 70's y 80's del siglo pasado. No fue sino hacia finales de

los 80's donde el reconocimiento de aniones obtuvo popularidad en el mundo de la química (Bianchi *et al.*, 1997).

Como es muy bien sabido, los aniones son especies negativas por lo que tienen requerimientos especiales, particularmente por sus geometrías diversas que no presentan otras especies. Por esto su estudio ha sido menos amplio, aunque se ha incrementado considerablemente en las últimas décadas. Algunas características de los aniones es que son de tamaño mayor en comparación con sus cationes isoelectrónicos; poseen geometrías diversas tales como la esférica (halogenuros), lineal (tiocianato y azida), trigonal plana (nitrato), tetraédrica (sulfato y fosfato), octaédrica e incluso formas muy complejas (como el ADN); algunos son dependientes del pH del medio. Además, el disolvente juega un papel de suma importancia en el control de la fuerza y de la selectividad en la unión del anión a su anfitrión; dependiendo del medio el receptor tiene libertad mayor y esto le confiere propiedades únicas (Lara, 2003).

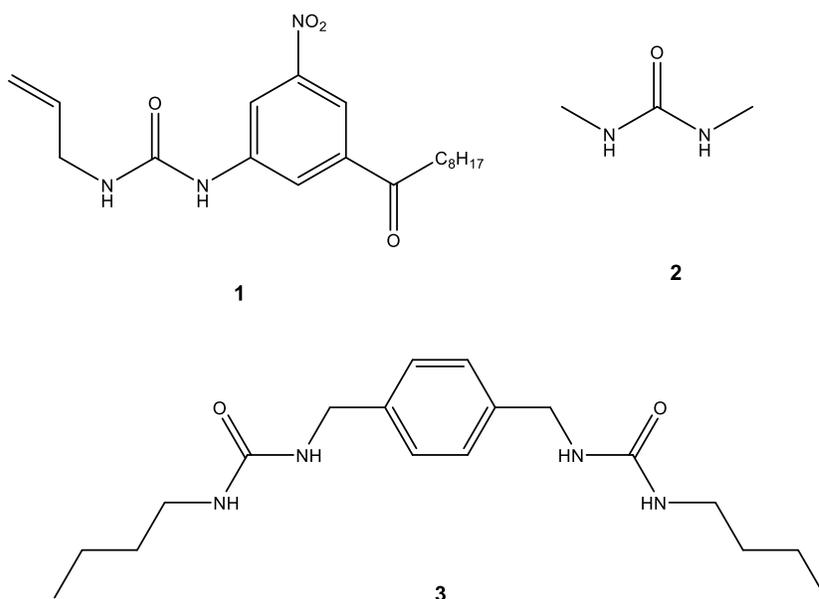
Los aniones interactúan típicamente con los receptores diversos mediante interacciones electrostáticas (ión-ión y ión-dipolo) y puentes de hidrógeno. Es por ello que muchos receptores de aniones artificiales poseen en su estructura sitios catiónicos (cargados formalmente o por protonación) para la interacción del anión vía electrostática (del tipo par iónico). Sin embargo como se mencionó anteriormente, moléculas neutras también pueden unirse a aniones, vía átomos de hidrógeno ácidos. Éstos son capaces de formar enlaces de hidrógeno con el anión o al menos contribuir su dipolo a la unión (Bianchi *et al.* 1997). Además, algunos sistemas incorporan en sus estructuras ácidos de Lewis para enlazar al anión; los cuales en algunas ocasiones poseen otros sitios de unión adicionales para la especie aniónica, por ejemplo átomos donadores de puente de hidrógeno.

Los sistemas de la naturaleza son capaces de llevar a cabo un reconocimiento altamente selectivo de aniones y éstos se caracterizan por formar complejos mediante puentes de hidrógeno, debido a esto durante los últimos años se han reportado receptores neutros los cuales incluyen amidas, tioureas y ureas, entre otros grupos, con el fin de imitar a los sistemas naturales.

### 2.3.2. Reconocimiento molecular de aniones mediante ureas

Desde 1992 se han sintetizado una gran variedad de receptores de aniones de diversa complejidad y sofisticación basados en urea. La urea y sus derivados *N,N'*-sustituidos han asumido un papel de liderazgo en el campo emergente de la química de coordinación de aniones.

Al respecto, Wilcox observó en 1992 que el derivado de urea **1** (**Figura 8**) fue capaz de interactuar con fosfatos, sulfatos y carboxilatos en el disolvente no polar  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , formando complejos estables 1:1 unidos por puentes de hidrógeno en líneas paralelas  $\text{N-H}\cdots\text{O}$ . Entre los aniones investigados, el complejo más estable se formó entre el receptor **1** con benzoato, con una constante de asociación  $K = 2.7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ . Un año después Hamilton reportó la formación del complejo 1:1 entre la *N,N'*-dimetilurea (receptor **2**) con el anión acetato en DMSO con una  $K = 45 \text{ M}^{-1}$ . Además, el receptor **3** en el cual hay dos subunidades de urea unidas entre sí a través de un espaciador 1,4-xililen, forma un complejo 1:1 con el ión glutarato en DMSO, con una  $K = 6.4 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$  (Smith *et al.*, 1992; Fan *et al.*, 1993).



**Figura 8.** Receptores estudiados por Wilcox y Hamilton (Smith *et al.*, 1992; Fan *et al.*, 1993).

Cuando los trabajos de Wilcox y Hamilton fueron publicados la química de reconocimiento de aniones ya era una especialidad de la química supramolecular, que se había originado a partir del diseño en forma de jaula con receptores cargados. Sólo más tarde, los grupos N-H se volvieron la columna vertebral a través de la cual se llevaban a cabo interacciones entre un receptor y los aniones.

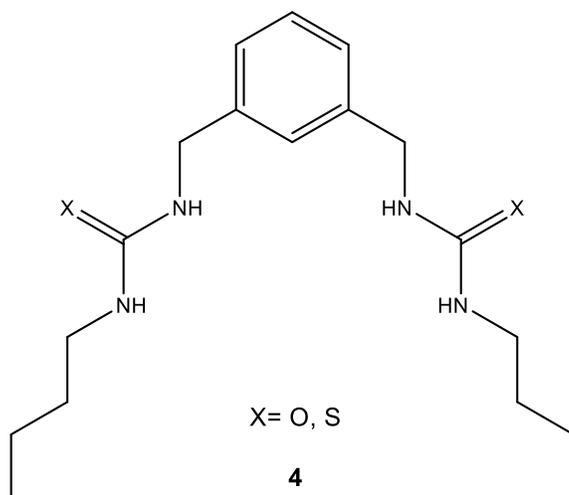
El primer receptor de aniones neutro sintetizado tenía una estructura de jaula con los grupos N-H dirigidos en el centro de la cavidad, en la cual el pequeño anión fluoruro, con su forma esférica podía ser incluido (Pascal *et al.*, 1986).

Los trabajos de Wilcox y Hamilton han inspirado y aún siguen inspirando, el diseño de receptores para aniones basados en ureas de diversa sofisticación. A continuación se mencionan algunos trabajos importantes para esta tesis. Recientemente, se ha prestado atención especial a receptores que tengan dos o más sitios de unión para ser usados como sensores colorimétricos y quimiosensores para aniones y que conjuntamente sean capaces de formar puentes de hidrógeno, éstos deben tener ciertas características:

1. Un grupo colorimétrico que sea sensible a la presencia o ausencia del huésped.
2. Una unidad enlazante capaz de reconocer selectivamente a la molécula o especie en cuestión.
3. Un ligante o espaciador adecuado que module la interacción entre las unidades de reconocimiento y el huésped.
4. Es deseable que se produzcan cambios de color a simple vista (“naked eye”); para prescindir de esta manera del uso de equipo costoso.

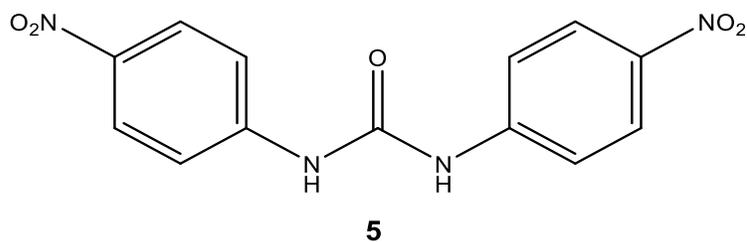
En 1995 Nishizawa y colaboradores reportaron los receptores de la **Figura 9**, los cuales presentan dos sitios de unión y afinidades altas en la complejación de mono y dicarboxilatos, halogenuros, bisulfatos y difosfatos. La estequiometría que se

presenta para los complejos es 1:1 receptor:anión para los huéspedes diversos. Los estudios de complejación fueron realizados en DMSO, observándose por RMN de  $^1\text{H}$ , una afinidad alta con el anión fosfato dihidrógeno. En este receptor se puede observar que la selectividad es explicada en términos de la estructura del complejo y la basicidad de los huéspedes (Nishizawa *et al.*, 1995).



**Figura 9.** Estructura química de los receptores reportados por Nishizawa y colaboradores. O: Oxígeno, receptor **4** es una bis-urea y S: Azufre, receptor **4** es una bis-tiourea.

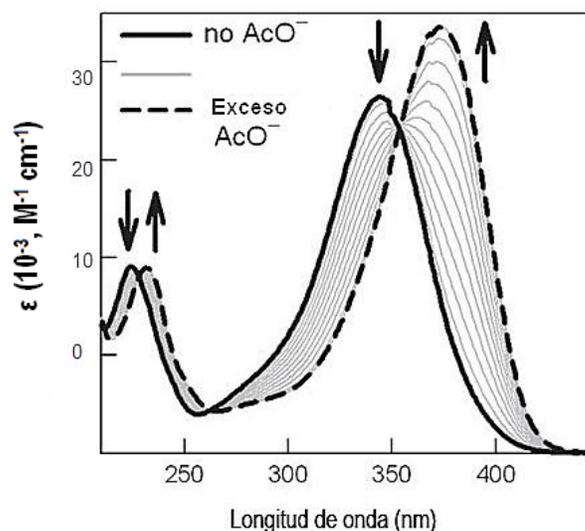
Por otro lado, se considera al receptor **5** (ver **Figura 10**) un caso interesante, presenta mucha similitud en su estructura con la del receptor que se reporta en esta tesis. En el receptor **5** una subunidad de urea ha sido equipada con dos sustituyentes 4-nitrofenilo. El grupo  $\text{NO}_2$  es un grupo electroattractor y reúne dos características importantes: (1) Polariza los fragmentos de N-H de la urea y con esto mejora el receptor para que tenga tendencia a la formación de puentes de hidrógeno, y (2) Exhibe unas bandas intensas de absorción, cuya modificación puede ayudar a monitorizar la interacción y complejación con los aniones en disolución (Boiocchi *et al.*, 2004).



**Figura 10.** Receptor **5** reportado por Boiocchi y colaboradores (Boiocchi *et al.*, 2004).

En los estudios por la técnica de RMN de  $^1\text{H}$  en DMSO del receptor **5** con el anión acetato se observaron cambios en los desplazamientos químicos de los protones aromáticos de los fenilos conectados a la porción de la urea. Además, también fue posible evidenciar la formación de puentes de hidrógeno. De hecho, se esperan dos efectos que derivan en la formación de enlaces de hidrógeno entre la subunidad de urea y el anión: (1) un aumento en la densidad de electrones en los anillos que promueva un desplazamiento a campo alto en las señales y (2) la polarización de los enlaces C-H, y con esto promover un desplazamiento a campo bajo.

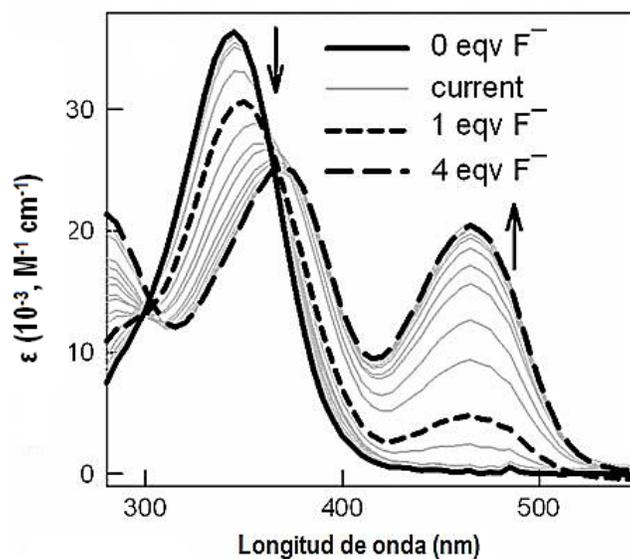
Por otro lado, dado que las titulaciones espectrofotométricas son la forma de determinación más segura de las constantes de asociación, y que por su parte el receptor **5** es sensible a la adición de los aniones, en este trabajo se reportaron titulaciones por la técnica de UV-Vis. Al respecto, en el curso de la titulación del receptor **5** con el anión acetato, éste presentó cambios importantes con desplazamientos hacia el rojo de los máximos de absorción y un aumento de estos después de la complejación (ver **Figura 11**).



**Figura 11.** Conjunto de espectros tomados a lo largo de la titulación de una solución del receptor **5** [ $2.6 \times 10^{-5} \text{ M}$ ] en  $\text{CH}_3\text{CN}$  con el anión acetato;  $\log K = 6.61 \pm 0.01$  (Boiocchi *et al.*, 2004).

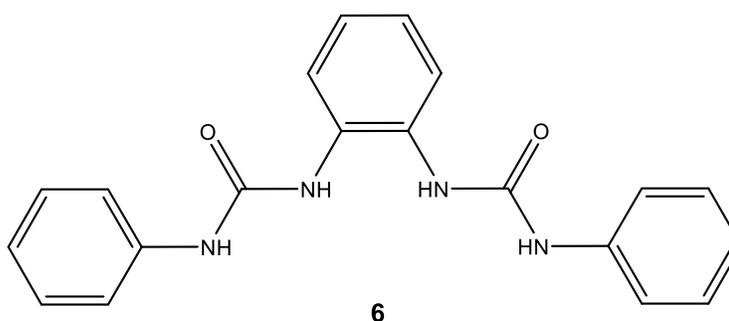
Los receptores basados en urea, pueden sufrir desprotonación del fragmento N-H con aniones fuertemente básicos. Esto es común con exceso del ión fluoruro, debido a la formación del grupo  $\text{HF}_2^-$  particularmente estable, esto es de gran utilidad para monitorizarse espectrofotométricamente (Bonizzoni *et al.*, 2006).

De acuerdo a lo anterior, cuando el receptor **5** fue titulado con el ión  $\text{F}^-$  se observaron cambios importantes en el espectro de absorción de este compuesto, presentándose una banda de absorción nueva correspondiente a la transferencia de la carga atribuido a la desprotonación de las ureas (ver **Figura 12**).



**Figura 12.** Conjunto de espectros tomados a lo largo de la titulación con fluoruro de una solución del receptor **5** [ $1.0 \times 10^{-6}$  M] en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (Boiocchi *et al.*, 2004).

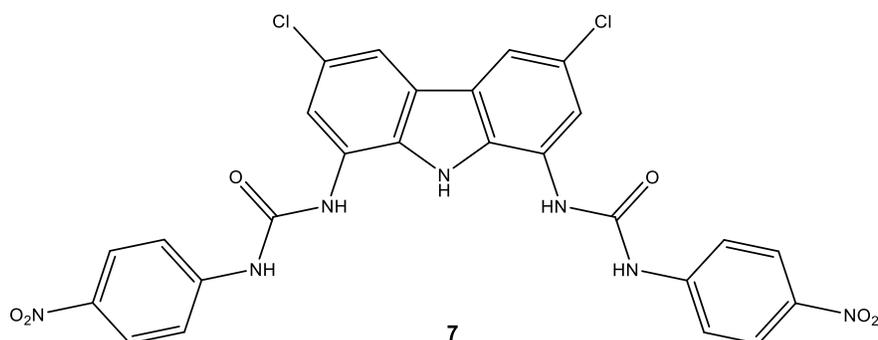
Otro ejemplo donde se incluye la incorporación de dos unidades de urea en un receptor de cadena abierta es el receptor **6** (ver **Figura 13**), el cual presenta una afinidad alta por los aniones carboxilatos tales como benzoato y acetato, en  $\text{DMSO-}d_6$ -0.5% agua (Brooks *et al.*, 2006).



**Figura 13.** Estructura química del receptor **6** (Brooks *et al.*, 2006).

Un ejemplo interesante de un receptor bis-urea es el receptor **7** (**Figura 14**) reportado por Shao en 2007, este contiene dos unidades urea, dos fragmentos paranitrofenil y una unidad carbazol. Este compuesto fue diseñado para reconocer  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  selectivamente. Los estudios de complejación se llevaron a cabo en DMSO y los resultados obtenidos indicaron que el receptor puede interactuar de manera favorable con aniones tetraédricos como  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  y con aniones que son carboxilatos como el acetato, dando cambios significativos en los espectros de UV-Vis, este receptor es capaz de diferenciar entre los aniones con geometría tetraédrica y los de forma esférica. La constante de afinidad para  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  y acetato fueron  $K = 2.04 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  y  $K = 2.67 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ , respectivamente.

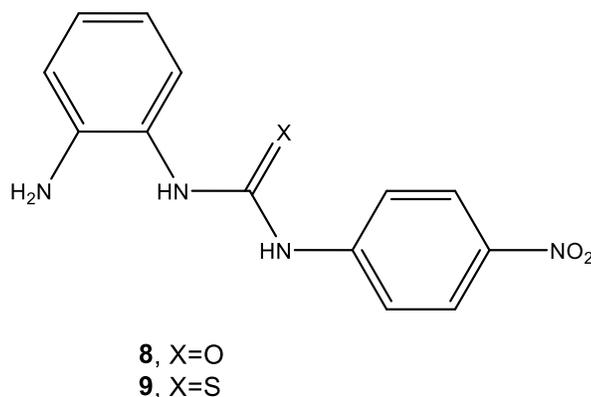
Es importante también mencionar que gracias a la técnica de RMN de  $^1\text{H}$  se pudo determinar que efectivamente la complejación se da mediante puentes de hidrógeno. En los estudios por esta técnica se observaron desplazamientos de las señales de los protones de la urea y del carbazol hacia campo bajo, indicando que estos son los que interactúan con los huéspedes aniónicos (Shao *et al.*, 2007).



**Figura 14.** Receptor **7** reportado por Shao y colaboradores (Shao *et al.*, 2007).

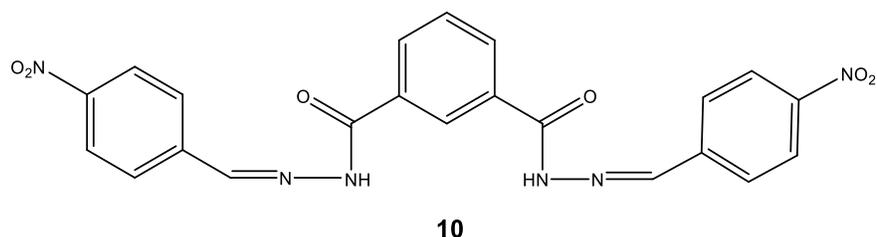
Otro caso interesante son los receptores **8** y **9** (**Figura 15**), ambos incorporan en su estructura al grupo *p*-nitrofenilo; **8** cuenta con una urea y **9** con una tiourea. El

receptor **8** forma complejos con aniones diversos mediante enlaces de hidrógeno. Sin embargo, sólo el receptor **9** fue desprotonado por aniones diversos. Por lo tanto, este opera formando un enlace de hidrógeno, y además se da un equilibrio ácido-base, esto debido a que los protones de la tiourea son más ácidos. Algo a destacar es que el receptor **8** demostró ser un sensor colorimétrico eficiente visible a simple vista y selectivo para fluoruro. Entre las constantes de asociación obtenidas por la técnica de UV-Vis, destacan afinidades para el anión  $F^-$  con una  $K = 1.5 \times 10^4 M^{-1}$  con el receptor **8** y una  $K = 1.5 \times 10^5 M^{-1}$  con el receptor **9**. Además, destaca la afinidad alta por acetato del receptor **8** con una  $K = 2.1 \times 10^5 M^{-1}$ ; todos los estudios se realizaron en DMSO (Kang *et al.*, 2010).



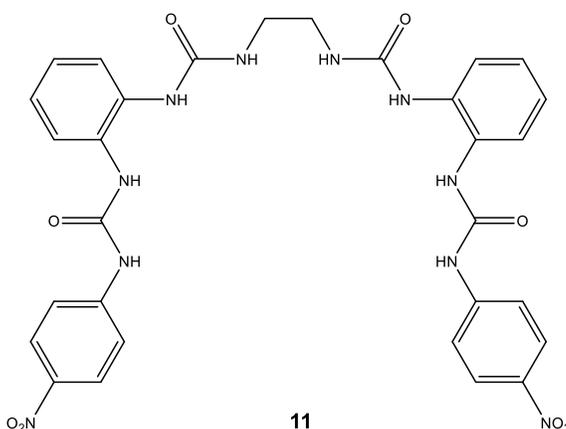
**Figura 15.** Receptores **8** y **9** reportados por Kang y colaboradores (Kang *et al.*, 2010).

Huang y colaboradores diseñaron un receptor colorimétrico basado en ftaloilo-*N*-4-nitrofenilhidrazona (**Figura 16**). La capacidad de complejación fue evaluada por espectroscopia de UV-Vis, el receptor **10** mostró una respuesta colorimétrica única visible a simple vista por el fluoruro con una constante de afinidad de  $\log K = 3.04 M^{-1}$  en DMSO y para entender la naturaleza de las interacciones se realizaron estudios por RMN de  $^1H$  que mostraron la formación de la especie  $FHF^-$  (Huang *et al.*, 2011).



**Figura 16.** Estructura química del receptor **10** (Huang *et al.*, 2011).

El receptor **11** reportado por Li y colaboradores (**Figura 17**), contiene en su estructura cuatro grupos ureas. Este fue estudiado mediante RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{DMSO-}d_6\text{-H}_2\text{O}$  5%. El estudio reveló que el receptor tiene una afinidad alta por el anión  $\text{PO}_3^{4-}$  y el complejo formado entre el receptor y el anión tiene una estequiometría 3:2. El complejo del receptor con fosfato también fue estudiado en fase sólida en la cual se encontró que forma una estructura fascinante de núcleo de triple hélice, es decir, tres receptores se unen a dos aniones fosfato (Li *et al.*, 2011).

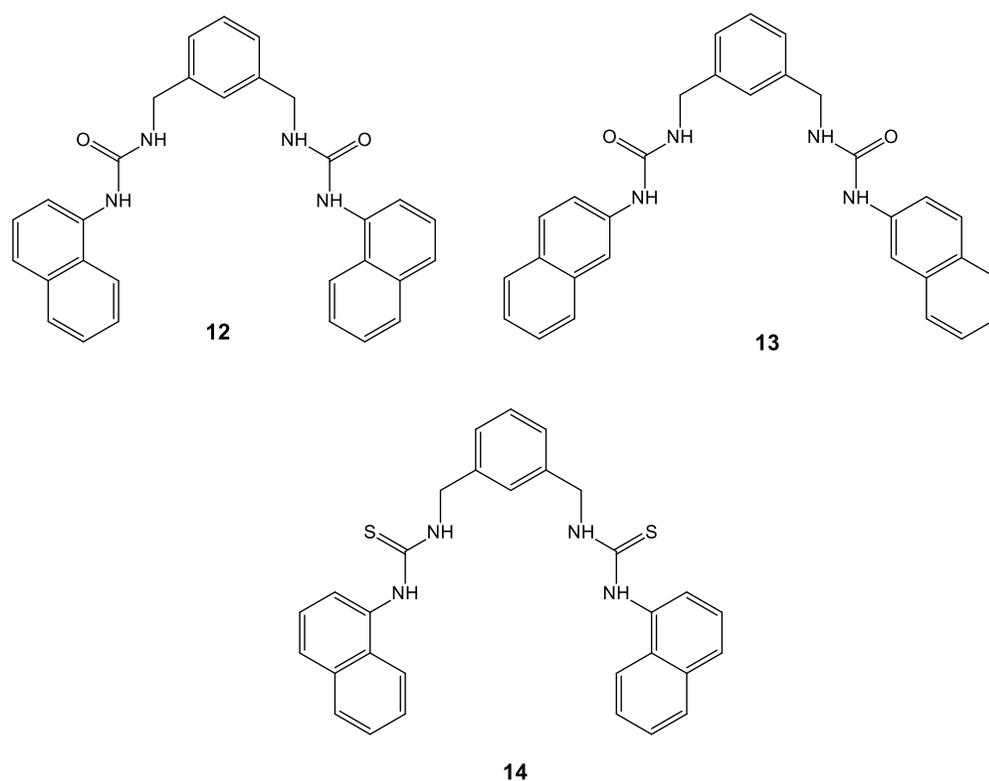


**Figura 17.** Estructura química del receptor **11** (Li *et al.*, 2011).

García y colaboradores reportaron tres receptores análogos al receptor estudiado en esta tesis e inspirados en el trabajo de Nishizawa mencionado anteriormente. En dicho trabajo de García se incorporaron unidades de naftaleno con

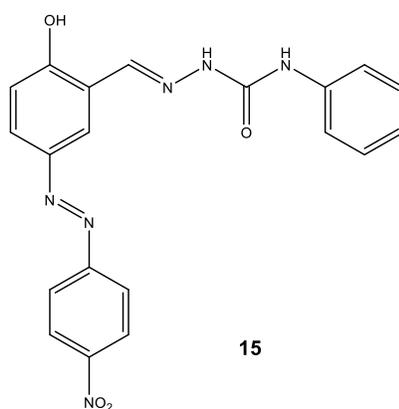
la intención de proporcionar rigidez mayor, una pre-organización mayor y unidades cromóforas con la intención de estudiar dichos sistemas por técnicas ópticas. Estos tres receptores fueron sintetizados por una técnica sencilla en la cual se hace reaccionar la *m*-xililendiamina con el isocianato o isotiocianato correspondiente en diclorometano a temperatura ambiente, obteniéndose los compuestos con rendimientos cuantitativos.

Los estudios realizados con los receptores **12**, **13** y **14** demostraron que tienen potencial como quimiosensores ópticos. Por otro parte su complejación con aniones fue estudiada por las técnicas de RMN de  $^1\text{H}$ , UV-Vis y fluorescencia observándose afinidades altas por los aniones acetato, fluoruro y fosfato dihidrógeno, estos estudios fueron realizados en DMSO,  $\text{CH}_3\text{CN}$  y  $\text{CHCl}_3$  (García-Castro, 2011; García-Castro *et al.*, 2014).



**Figura 18.** Estructuras química de los quimiosensores **12**, **13** y **14** (García-Castro, 2011; García-Castro *et al.*, 2014).

Por su parte, Okudan y colaboradores sintetizaron el receptor **15** el cual posee un grupo azonitrofenil como cromóforo y urea como sitio de unión (**Figura 19**). El receptor fue estudiado por UV-Vis y RMN de  $^1\text{H}$  con aniones diferentes. Se encontró que es altamente selectivo hacia fluoruro y acetato en  $\text{CHCl}_3$ , observándose un cambio de color a simple vista a temperatura ambiente en presencia de ambos aniones (Okudan *et al.*, 2013).



**Figura 19.** Estructura química del receptor **15** (Okudan *et al.*, 2013).

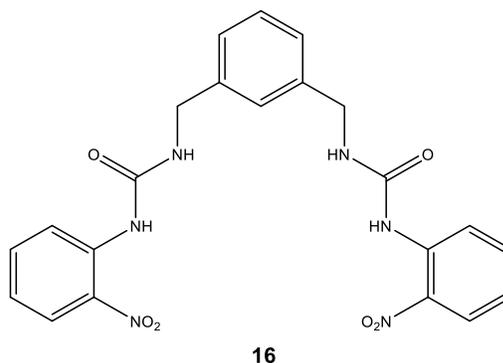
Otro receptor análogo al de este trabajo reportado por Caltagirone y colaboradores, es el receptor **16** (**Figura 20**), este receptor nuevo se ha sintetizado y probado con diversos aniones (acetato, benzoato, glutarato, malonato, fosfato dihidrógeno, pirofosfato de hidrógeno, trifosfato, AMP y ADP). Dicho compuesto presenta una estructura muy similar al estudiado en esta tesis, pero posee un grupo  $\text{NO}_2$  en el fenilo en posición *orto* a la urea a diferencia del reportado en esta tesis, el cual se incorporó en posición *para* a la urea.

El receptor se ha estudiado mediante las técnicas de RMN de  $^1\text{H}$  y UV-Vis en DMSO. Por la técnica de UV-Vis, el receptor libre mostró una banda intensa en la región del UV a 277 nm y una menos intensa en la región visible en 380 nm, y después de la adición de aniones diversos el espectro solo mostró cambios

significativos para el pirofosfato de hidrógeno, los autores destacaron que el receptor **16** es sensible para este anión, aunque cabe mencionar que no se realizaron estudios para el anión fluoruro.

Mediante la técnica de RMN de  $^1\text{H}$  se observó la desprotonación parcial de los NH de las ureas adyacentes al grupo nitro en presencia de 0.3 equivalentes del anión. Las señales de los otros NH y del CH del grupo fenil fueron desplazados progresivamente hacia campo bajo. El receptor **16** y el anión pirofosfato se une mediante puentes de hidrógeno y sufre desprotonación.

Con este receptor no se reportó una constante de afinidad para pirofosfato debido a la desprotonación de los NH de las ureas. Sin embargo, si se reportó una constante de afinidad de  $K = 181 \text{ M}^{-1}$  con el anión  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ . El receptor **16** es un receptor colorimétrico, que presenta un cambio de color de la solución del receptor tras la complejación que puede observarse a simple vista (Caltagirone *et al.*, 2013).



**Figura 20.** Estructura del receptor **16** reportado por Caltagirone y colaboradores (Caltagirone *et al.*, 2013).

Considerando todos los resultados obtenidos en los diferentes trabajos descritos y los beneficios que se tienen al usar sensores de tipo colorimétricos basados en ureas para el reconocimiento de aniones, en esta tesis se presenta un receptor con las características mencionadas.

Entre los aniones activos biológicamente hay gran interés por el fluoruro debido a su importancia en el tratamiento dental y en el tratamiento de la osteoporosis. Por otro lado la ingesta excesiva de fluoruro puede causar la degradación del colágeno, trastornos óseos, depresión y trastornos del sistema inmunológico, además dicho anión se encuentra como contaminante en aguas (Lin *et al.*, 2006). Lo anterior es otra motivación que impulsó este trabajo de tesis.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo general

Sintetizar y caracterizar un receptor tipo bis-urea nuevo con dos unidades de *p*-nitrofenilo como cromóforos, para el reconocimiento de aniones en disolventes orgánicos.

#### 3.2. Objetivos específicos

- Sintetizar un receptor tipo bis-urea con dos unidades de *p*-nitrofenilo como cromóforos.
- Caracterizar el receptor por medio de técnicas convencionales tales como Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (mono- y bi-dimensional), punto de fusión e Infrarrojo (IR).
- Llevar a cabo la caracterización en solución del receptor en DMSO,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{DMSO}$  (90:10) y  $\text{CHCl}_3:\text{DMSO}$  (90:10) mediante espectroscopia de absorción electrónica (UV-Vis).
- Evaluar la capacidad del receptor para formar complejos estables en DMSO,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{DMSO}$  (90:10) y  $\text{CHCl}_3:\text{DMSO}$  (90:10) frente a los aniones  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  y  $\text{HSO}_4^-$ , en su forma de sales de tetrabutilamonio. Lo anterior, mediante la determinación de las constantes de asociación de los complejos en solución por UV-Vis y RMN de  $^1\text{H}$ .

## 4. MATERIALES Y MÉTODOS

### 4.1. Reactivos

Todos los reactivos y disolventes que se utilizaron se adquirieron comercialmente en las compañías Sigma-Aldrich, J. T. Baker y Fermont.

Para la síntesis de **REC** se emplearon la *m*-xililendiamina (99%), el 4-nitrofenilisocianato (99%) y diclorometano anhidro (99.5%).

Para la caracterización y los estudios en solución se utilizaron los disolventes cloroformo (99.8%), acetonitrilo (99.5%), dimetilsulfóxido (DMSO) (99.9%), y dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*<sub>6</sub>) (99.5% D).

Los aniones huésped que se utilizaron en el estudio de reconocimiento molecular se manejaron como sales de tetrabutilamonio de alta pureza (97-99%) y fueron los siguientes: acetato, benzoato, bisulfato, bromuro, cloruro, fluoruro, fosfato dihidrógeno y nitrato.

### 4.2. Equipos

Durante el desarrollo de la parte experimental se emplearon los siguientes equipos, tanto para la caracterización como para los estudios en disolución.

#### 4.2.1. Punto de fusión

Para la obtención de los puntos de fusión del receptor sintetizado se utilizó el equipo marca Buchi modelo Melting point B-545 de 200 W de potencia y termómetro electrónico con un intervalo de medición de 0 a 400 °C.

#### **4.2.2. Resonancia magnética nuclear (RMN) de $^1\text{H}$ y de $^{13}\text{C}$**

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

#### **4.2.3. Espectrofotómetro de absorción electrónica (UV-Vis)**

Las titulaciones por esta técnica fueron realizadas en un equipo de Ultravioleta-visible marca Agilent 8435 (Agilent Technologies) 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.

#### **4.2.4. Espectroscopia de infrarrojo (IR)**

El equipo utilizado para la caracterización por IR fue el de espectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier, modelo Spectrum GX marca Perkin Elmer. Los datos se procesaron con ayuda del programa integrado al equipo, y la muestra fue procesada para elaborar pastillas con KBr.

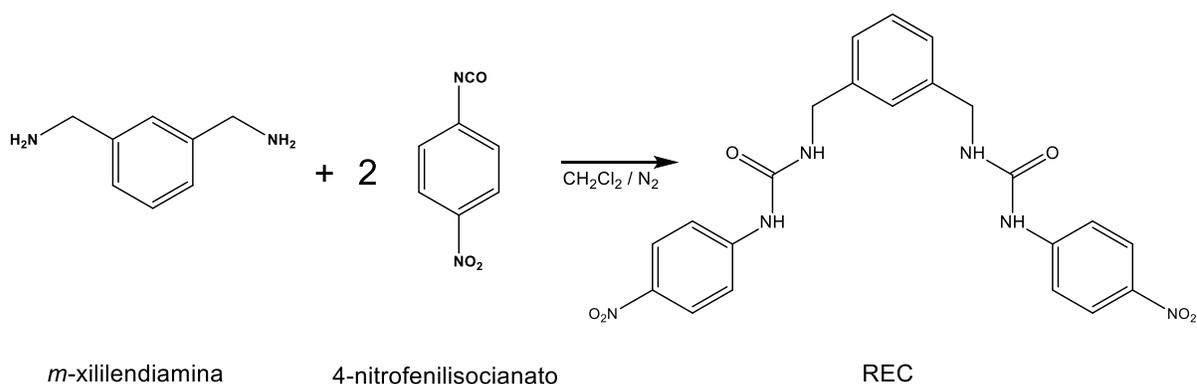
#### **4.2.5. Programas**

Para los ajustes por regresión lineal y no lineal por el método de mínimos cuadrados se utilizó el programa Microcal Origin versión 8.0 de Microcal Software. El programa Origin emplea el algoritmo Levenberg-Marquardt (L-M) y el método de simplex. El método L-M está entre los más usados para calcular parámetros ya que realiza el ajuste no lineal y la estimación de los parámetros de un modelo especificado minimizando los valores de chi-cuadrada ( $\chi^2$ ). Mientras que para

obtener los espectros correspondientes a RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  fueron usados los programas MestReNova 6 y Origin 8.0. Además, para la representación de las moléculas nuevas se utilizó el paquete Chem Bio Office Ultra 2012.

### 4.3 Síntesis del receptor

La síntesis se llevó a cabo en un matraz de tres bocas, al que previamente se evacuó el aire mediante un flujo de nitrógeno. Una solución de *m*-xililendiamina se preparó disolviendo 0.248 g de en 30 mL de diclorometano anhidro. A esta solución se le agregó lentamente una disolución de 0.6 g de 4-nitrofenilisocianato en 10 mL de diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo en agitación constante a una temperatura de  $25^\circ\text{C}$  y bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras la adición del isocianato al medio de reacción se observó la formación de un sólido; esto era indicativo de la formación de la urea. La suspensión se dejó en agitación durante 24 horas para asegurar la reacción completa de las materias primas. Transcurrido dicho tiempo, se procedió a filtrar la reacción. El sólido recuperado se lavó con cloroformo y finalmente fue secado en una estufa de vacío durante un día. En la **Figura 21** se muestra el esquema de reacción para obtener a REC.



**Figura 21.** Esquema de reacción para la obtención de REC.

## 4.4. Estudios en disolución

### 4.4.1. UV-Vis

Como parte de los estudios preliminares, fue necesario establecer la solubilidad del receptor REC. Posteriormente se obtuvieron sus espectros de absorción electrónica a concentraciones diferentes en el intervalo de  $10^{-4}$  M a  $10^{-6}$  M en DMSO,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{DMSO}$  (90:10) y  $\text{CHCl}_3:\text{DMSO}$  (90:10); de este modo se determinaron las características espectrales del receptor, tales como el máximo de absorción, así como el coeficiente de extinción molar, con el propósito de estudiar a fondo las características del receptor.

Para determinar con qué aniones es adecuado realizar titulaciones por esta técnica, se realizaron estudios cualitativos, en los cuales, se prepararon mezclas receptor-huésped a una concentración de  $2 \times 10^{-5}$  M para el receptor y  $1.5 \times 10^{-3}$  M para los huéspedes, lo cual permitió observar que aniones inducen un cambio mayor en el espectro de absorción del receptor. Además, para aquellas sales que indujeron un cambio mayor en el espectro del receptor se realizaron titulaciones para evaluar las constantes de asociación ( $K$ ) de tales complejos.

El procedimiento consistió en mantener la concentración fija del receptor ( $1 \times 10^{-5}$  M o  $2 \times 10^{-5}$  M) e ir agregando sistemáticamente alícuotas de una solución concentrada del huésped. Se registró el espectro del receptor libre y de las mezclas al ir agregando las alícuotas del huésped. Las absorbancias del receptor libre se monitorizaron y para las mezclas diferentes de receptor-huésped.

Para realizar el ajuste teórico de los datos obtenidos en las titulaciones realizadas por esta técnica, se utilizó la **Ecuación 5** que considera la formación de un complejo 1:1 receptor: huésped (Schneider y Yatsimirsky, 2000).

$$Abs_{obs} = Abs_H + 0.5 Abs_{\infty} \left\{ \frac{[H]_r + [G]_r + \frac{1}{K} - \sqrt{\left([H]_r + [G]_r + \frac{1}{K}\right)^2 - 4[H]_r \cdot [G]_r}}{[H]_r} \right\} \quad \text{Ecuación 5}$$

Donde:

$Abs_{obs}$  = Absorbancia del receptor acomplejado

$Abs_H$  = Absorbancia del receptor libre

$\Delta Abs_{\infty}$  = Cambio máximo de absorbancia inducido por complejación a saturación

$[G]_r$  = Concentración del anfitrión

$[H]_r$  = Concentración del huésped

$K$  = Constante de asociación

#### 4.4.2. RMN de $^1\text{H}$

Se realizaron titulaciones por esta técnica para observar la forma en la que se lleva a cabo la complejación de las sales de tetrabutilamonio diferentes. Todas las titulaciones realizadas por esta técnica fueron llevadas a cabo solo en DMSO- $d_6$  debido a la solubilidad baja del receptor en otros disolventes. Las titulaciones consistieron en mantener fija la concentración del receptor ( $3 \times 10^{-3}$  M) e ir agregando sistemáticamente alícuotas de una solución concentrada de la sal huésped.

El ajuste de los datos obtenidos en las titulaciones se realizó mediante la **Ecuación 6**, la cual considera la formación de un complejo de estequiometría 1:1 receptor-huésped; cabe mencionar que dicha ecuación es análoga a la **Ecuación 5**, pero toma en cuenta que la propiedad observada es el desplazamiento químico.

$$\delta_{obs} = \delta_H + 0.5\Delta\delta_{\infty} \left\{ \frac{[H]_r + [G]_r + \frac{1}{K} - \sqrt{\left([H]_r + [G]_r + \frac{1}{K}\right)^2 - 4[H]_r \cdot [G]_r}}{[H]_r} \right\} \quad \text{Ecuación 6}$$

Donde:

$\delta_{obs}$  = Desplazamiento químico observada del protón del receptor

$\delta_H$  = Desplazamiento químico del receptor libre

$\Delta\delta_{\infty}$  = Cambio máximo inducido por complejación (CIS) a saturación

$[G]_r$  = Concentración del anfitrión

$[H]_r$  = Concentración del huésped

$K$  = Constante de asociación.

#### 4.4.2.1. Método de Job

Después de las titulaciones se empleó el método de job para determinar la relación estequiométrica del complejo, esto con la finalidad de validar el empleo de las **Ecuaciones 5 y 6**. El estudio fue realizado por la técnica de RMN de  $^1\text{H}$  utilizando el receptor y el huésped acetato de TBA. Para lo anterior, se preparó una solución del REC de 0.152 M en DMSO- $d_6$  y una solución del huésped 0.083 M en DMSO- $d_6$ . Se prepararon 8 muestras, donde la fracción molar de ambas especies fue variando procurando que el volumen total final fuese de 500  $\mu\text{L}$  y asegurando tener una concentración total de las especies  $[\text{REC}] + [\text{sal}] = 7 \text{ mM}$ . Las adiciones fueron realizadas como se muestra en la **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Experimento Job: REC y acetato.

[REC] mM	[CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> ], mM	Adición REC ( $\mu$ L)	Adición acetato ( $\mu$ L)	Adición DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ( $\mu$ L)	X <sub>REC</sub>
7	0	23.02	0	476.98	1
6	1	19.73	6.03	474.25	0.86
5	2	16.45	12.06	471.5	0.715
4	3	13.15	18.09	468.76	0.571
3	4	09.87	24.12	466	0.423
2	5	06.59	30.15	463.25	0.285
1	6	03.29	36.18	460.53	0.143
0	7	0	42.21	457.8	0

#### 4.4.3. Modelado molecular

Para la elaboración del modelado molecular inicialmente se construyó la estructura del receptor REC en el editor Avogadro 1.0.3. Posteriormente, en este mismo programa se realizó la optimización de la estructura con el campo de fuerza UFF para después realizar una búsqueda conformacional, con lo cual se obtuvo la estructura de más baja energía del conjunto. Una vez obtenida la estructura de más baja energía se procedió a realizar una re-optimización con el método semiempírico PM3 en el programa Gaussian 5.0. Por último, a la estructura del receptor se le agregaron los aniones CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COO<sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> y F<sup>-</sup>, después se realizó la optimización de los complejos utilizando la teoría de funcionales de la densidad, mediante el funcional PBE0 y la función de base DZVP para todos los átomos. Estas optimizaciones se realizaron con el programa Gaussian.

Estos estudios de modelado molecular se realizaron en colaboración con el Dr. José Zeferino Ramírez Ramírez, docente del Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales de la Universidad de Sonora (DIPM).

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. Síntesis y caracterización del receptor

El receptor REC tipo bis-urea con unidades *p*-nitrofenilo como cromóforos (ver **Figura 1**) fue obtenido en rendimiento cuantitativo como un sólido de color amarillo con punto de fusión de 265-268 °C. La obtención y pureza del compuesto fueron confirmadas mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , espectroscopia de infrarrojo (IR), y espectroscopia de absorción (UV-Vis).

#### 5.1.1. Caracterización por RMN de $^1\text{H}$

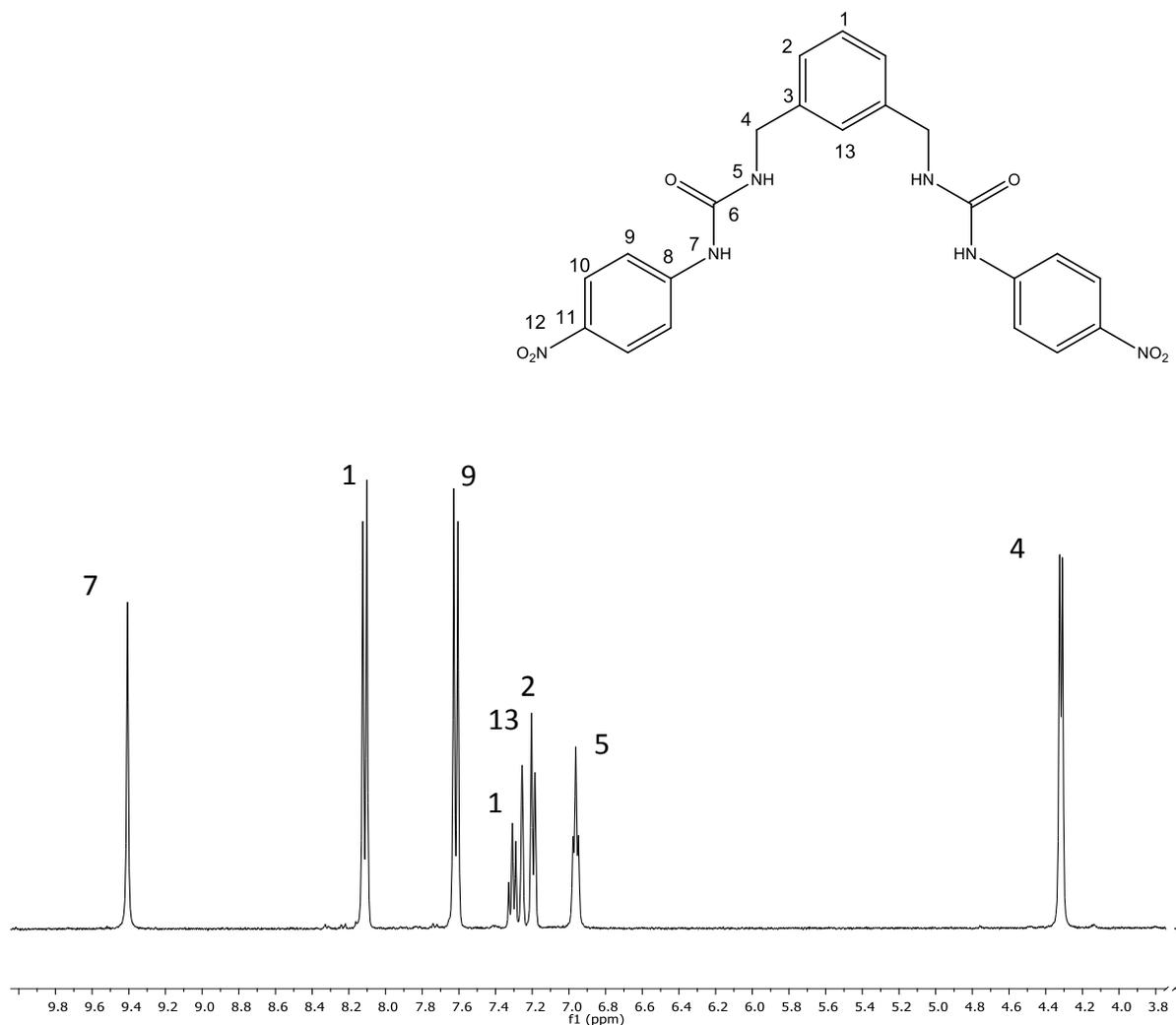
En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del receptor REC en  $\text{DMSO-}d_6$ , se observan las señales esperadas para el receptor (**Figura 22**). Se llevó a cabo la asignación de las señales correspondientes: en la zona alifática se presenta una señal en forma de doblete a 4.33 ppm ( $J=6$  Hz) que integra para cuatro protones, la cual corresponde a los hidrógenos de los dos grupos metileno conectados al anillo aromático etiquetado como H-4.

En cuanto a los protones aromáticos del grupo xililen, se encuentra un doblete a 7.21 ppm ( $J=7.6$  Hz) el cual se puede asignar al protón H-2 con una integración para 2 protones y la señal observada a 7.31 ppm ( $J=7.2$  Hz) corresponde a H-1 (tripleto, integración para 2 protones) mientras que a 7.26 ppm se encuentra la señal como singlete para el protón H-13, el cual integra para un protón.

Por otro lado, los señales correspondientes a los protones N-H de la urea etiquetados como H-5 y H-7 están presentes a 6.95 ppm (tripleto,  $J=6$  Hz) y a 9.38 ppm (singlete), los cuales integran para 2 protones cada uno.

Los protones asignados como H-9 y H-10 del grupo fenilo se encuentran a 7.61 ppm ( $J=9.2$  Hz) y a 8.12 ppm ( $J=9.2$  Hz), respectivamente, ambas señales son

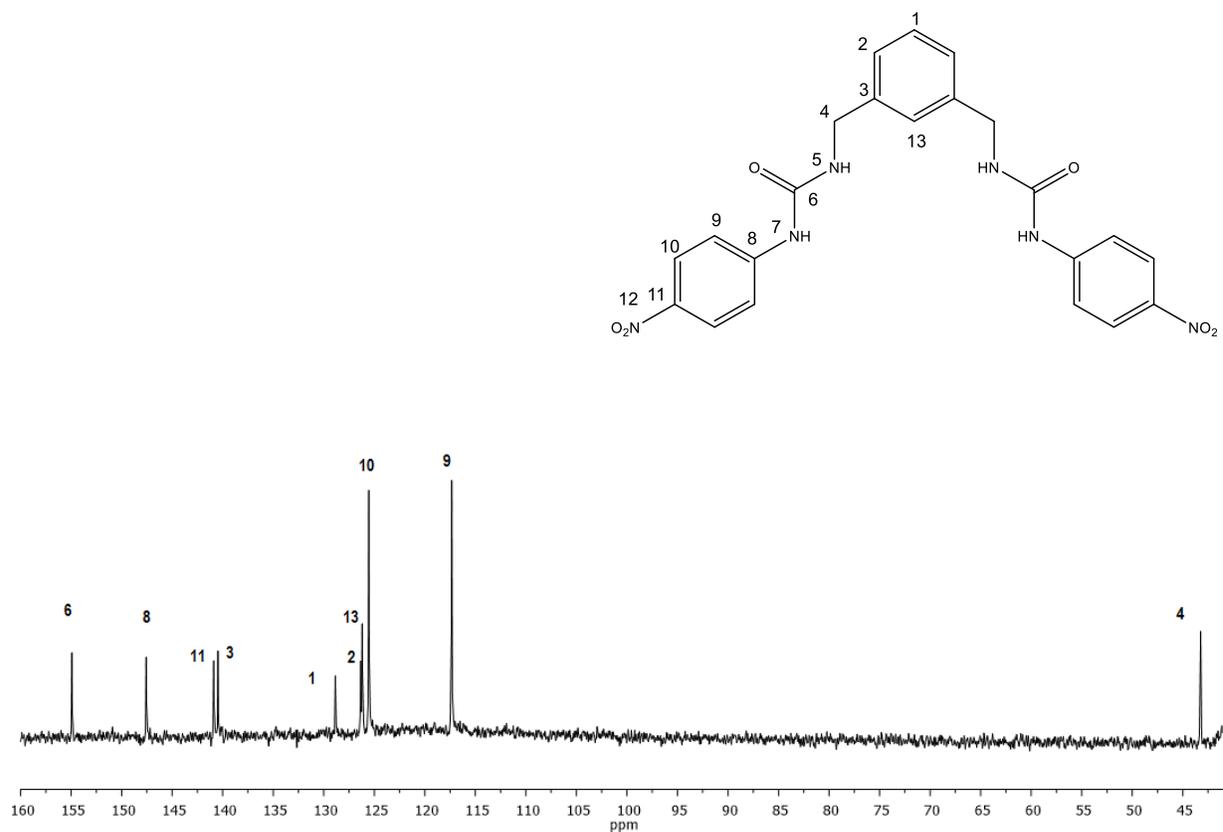
dobletes e integran para cuatro protones cada una. El total de las señales que aparecen en el espectro y la integración de las mismas corresponden a las señales esperadas para el compuesto REC. Las señales se asignaron por RMN de  $^1\text{H}$  mono y bidimensional (COSY).



**Figura 22.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para  $[\text{REC}] = 1 \times 10^{-3} \text{ M}$  en  $\text{DMSO-}d_6$ .

### 5.1.2. Caracterización por RMN de $^{13}\text{C}$

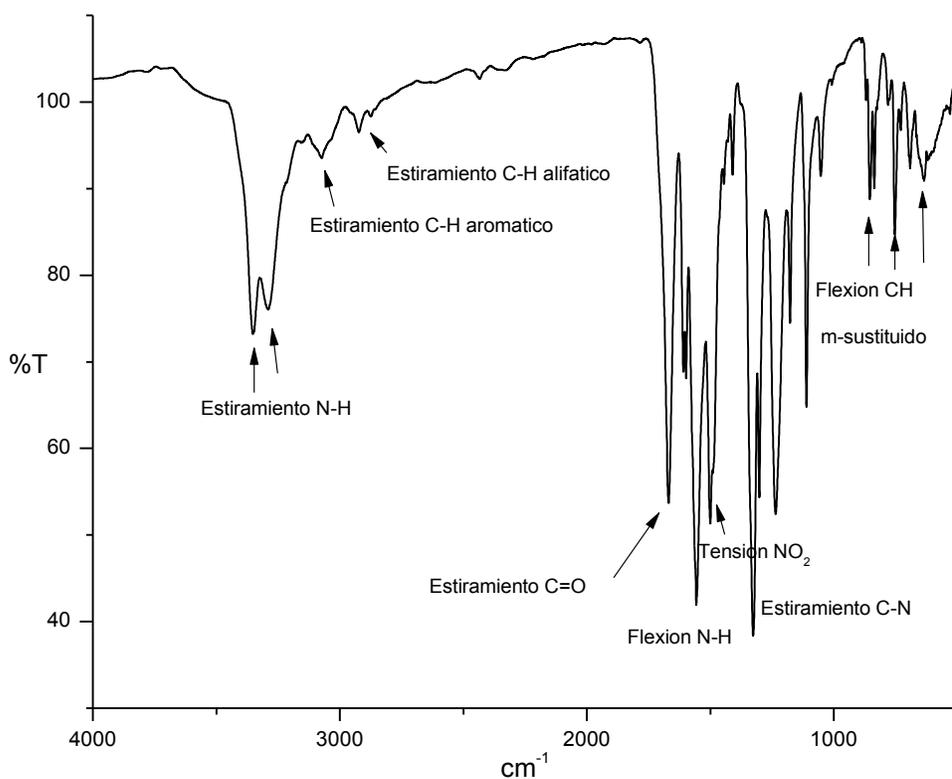
En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del receptor REC, en  $\text{DMSO-}d_6$ , se observan 10 señales para el compuesto; esto debido a su simetría. A continuación se resumen las señales que aparecen en dicho espectro (**Figura 23**): 43.24 (C-4), 117.34 (C-9), 125.54 (C-10), 126.19 (C-13), 126.34 (C-2), 128.85 (C-1), 140.47 (C-3), 140.88 (C-11), 147.56 (C-8), 154.92 (C-6).



**Figura 23.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para  $[\text{REC}] = 1 \times 10^{-2} \text{ M}$  en  $\text{DMSO-}d_6$ .

### 5.1.3. Caracterización por IR

En el espectro de infrarrojo del receptor REC (**Figura 24**) destacan las siguientes bandas: a  $3352\text{ cm}^{-1}$  y  $3287\text{ cm}^{-1}$  se observan las señales correspondientes al estiramiento N-H de las ureas, a  $3066\text{ cm}^{-1}$  se encuentra el estiramiento C-H de los anillos aromáticos, a  $1669\text{ cm}^{-1}$  está el estiramiento C=O, en  $1501\text{ cm}^{-1}$  se encuentra la señal correspondiente a la flexión N-H de las ureas y la señal a  $1557\text{ cm}^{-1}$  corresponde a la tensión del  $\text{NO}_2$ .

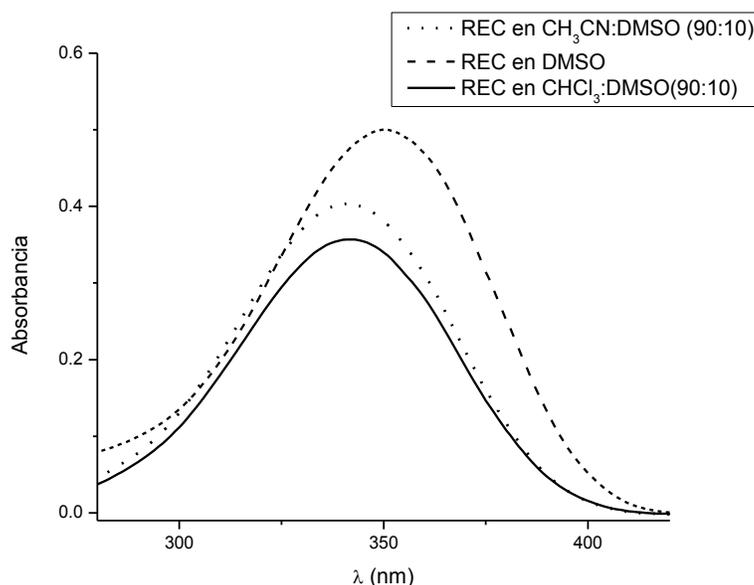


**Figura 24.** Espectro de IR del receptor REC en pastilla de KBr.

#### 5.1.4. Espectroscopia de absorción electrónica (UV-Vis)

Se obtuvieron los espectros de absorción a una concentración de  $1 \times 10^{-5}$  M en los tres diferentes sistemas de disolventes  $\text{CHCl}_3$ :DMSO (90:10),  $\text{CH}_3\text{CN}$ :DMSO (90:10) y DMSO (**Figura 25**). El espectro de REC mostró una sola banda, cuyos máximos y coeficientes de extinción molar dependieron del sistema de disolvente utilizado, destaca particularmente que en DMSO la absorbancia es más alta que en otros disolventes y el máximo se encuentra más desplazado hacia el rojo.

Otra parte realizada y anteriormente descrita en la sección de materiales y métodos consistió en la preparación de soluciones del receptor en distintas concentraciones alrededor de  $10^{-4}$  M- $10^{-6}$  M en los tres sistemas mencionados; con lo que se determinaron los máximos de absorción de REC y los coeficientes de extinción molar, en cada sistema. Los resultados más relevantes para esto se resumen en la **Tabla 4**. Estos estudios permitieron establecer las condiciones adecuadas para los estudios de complejación del receptor frente a las sales de TBA de los aniones. Los experimentos se presentan en el **Apéndice 1**.



**Figura 25.** Espectros del  $[\text{REC}] = 1 \times 10^{-5}$  M en sistemas con disolventes diferentes.

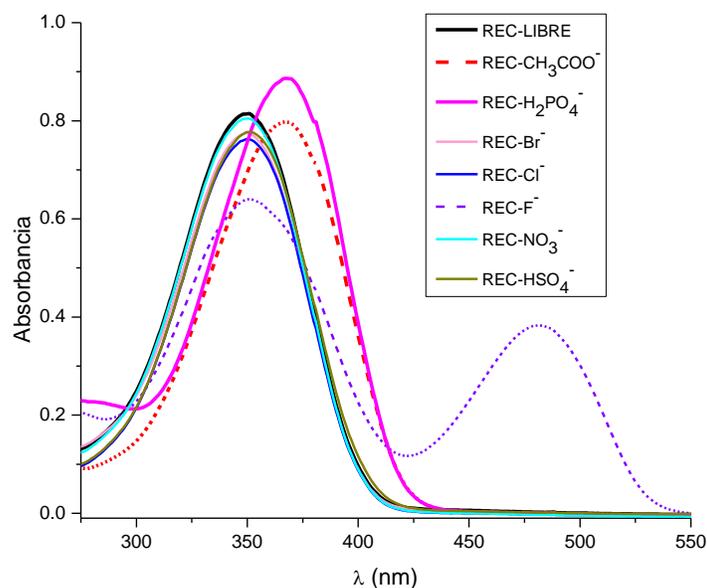
**Tabla 4.** Coeficientes de extinción molar ( $\epsilon$ ) para cada uno de los máximos de absorción del receptor REC, en sistemas con disolventes diferentes.

<b>Disolvente</b>	<b><math>\lambda_{\max}</math> (nm)</b>	<b><math>\epsilon</math> (<math>M^{-1} \text{ cm}^{-1}</math>)</b>
<b>DMSO</b>	350	43,350
<b>CH<sub>3</sub>CN:DMSO (90:10)</b>	340	36,040
<b>CHCl<sub>3</sub>:DMSO (90:10)</b>	338	34,840

## 5.2. Estudios de reconocimiento molecular

### 5.2.1. Espectroscopia de absorción electrónica (UV-Vis)

Se registró el espectro de REC libre y de mezclas del REC con aniones diferentes en su forma de sales de tetrabutilamonio en DMSO y a partir de los resultados obtenidos se realizaron titulaciones para los sistemas en los que se detectaron cambios significativos en los espectros de REC tras la complejación (**Figura 26**).

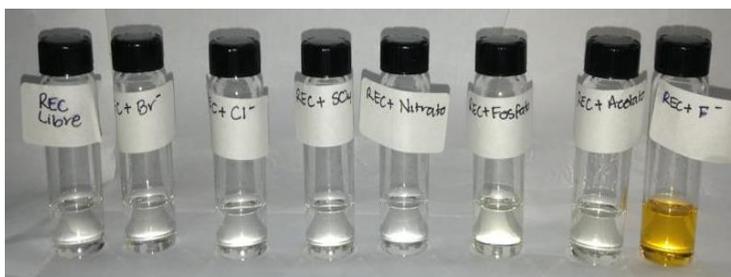


**Figura 26.** Espectros de absorción (UV-Vis) de soluciones del [REC] =  $2 \times 10^{-5}$  M libre y después de la adición de varios aniones en forma de sus sales de TBA a una concentración  $1.5 \times 10^{-3}$  M, en DMSO.

En lo que respecta al comportamiento observado en la **Figura 26**, se destaca el cambio colorimétrico del receptor en presencia del fluoruro de TBA; la

complejación provocó un desplazamiento hacia el rojo y el surgimiento de una banda nueva a 475 nm, debido a la transferencia de carga en REC tras la desprotonación de las ureas. Otros cambios importantes fueron los observados con los aniones fosfato dihidrógeno y acetato, ya que ambos generaron desplazamiento batocrómico del máximo de absorción. Además, con fosfato se observó un aumento notable de la absorbancia con respecto al espectro del receptor libre; en cuanto al resto de los aniones probados sus cambios fueron significativamente menores.

En la **Figura 27** se presenta la fotografía de las soluciones del REC libre y mezclas del receptor-anión en DMSO, se observa que la solución del REC-F<sup>-</sup> presenta a simple vista un color naranja rojizo. Por lo que es posible considerar al receptor como un sensor colorimétrico observable a simple vista para el anión fluoruro.



**Figura 27.** Fotografía de las soluciones [REC] =  $2 \times 10^{-4}$  M libre y después de la adición de varios aniones en forma de sus sales de TBA a una concentración  $2 \times 10^{-2}$  M en DMSO. De izquierda a derecha: REC libre, REC-Br<sup>-</sup>, REC-Cl<sup>-</sup>, REC-HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, REC-NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, REC-H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, REC-CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>, REC-F<sup>-</sup>.

Los espectros de UV-Vis del complejo REC-fluoruro en los otros dos sistemas de disolvente utilizados (CH<sub>3</sub>CN:DMSO 90:10 y CHCl<sub>3</sub>:DMSO 90:10) no presentaron la banda de transferencia de carga. En cambio, en estos disolventes la mayor parte de los huéspedes restantes inducen cambios similares a los observados en DMSO en el espectro de absorción de REC, o sea, desplazamientos batocrómicos o aumentos en los máximos de absorción. En el caso de los aniones CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> y Cl<sup>-</sup> en CH<sub>3</sub>CN:DMSO (90:10), y Br<sup>-</sup> en CHCl<sub>3</sub>:DMSO (90:10), solo se observó un

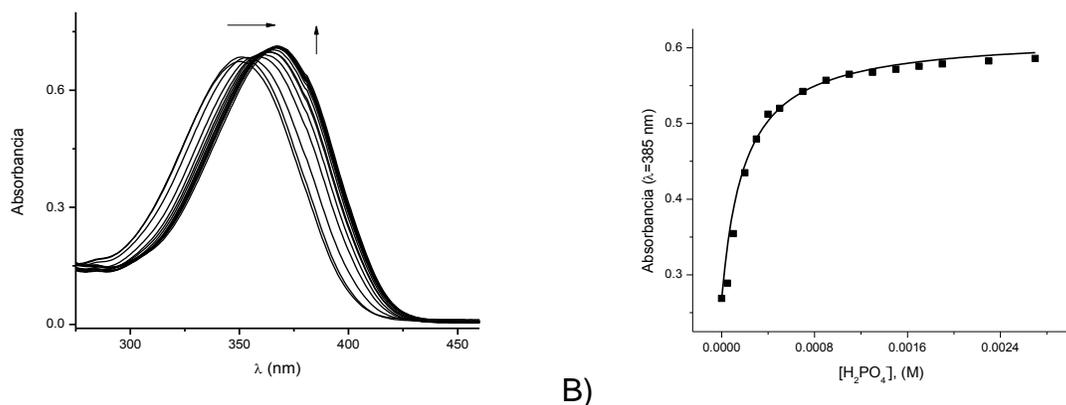
desplazamiento ligero hacia el rojo, como ocurrió en DMSO. Con otros aniones no se presentaron cambios significativos y en base a los resultados se realizaron titulaciones diversas para todos los aniones mencionados.

#### **5.2.1.1. Titulaciones del receptor con sales de tetrabutilamonio por UV-Vis**

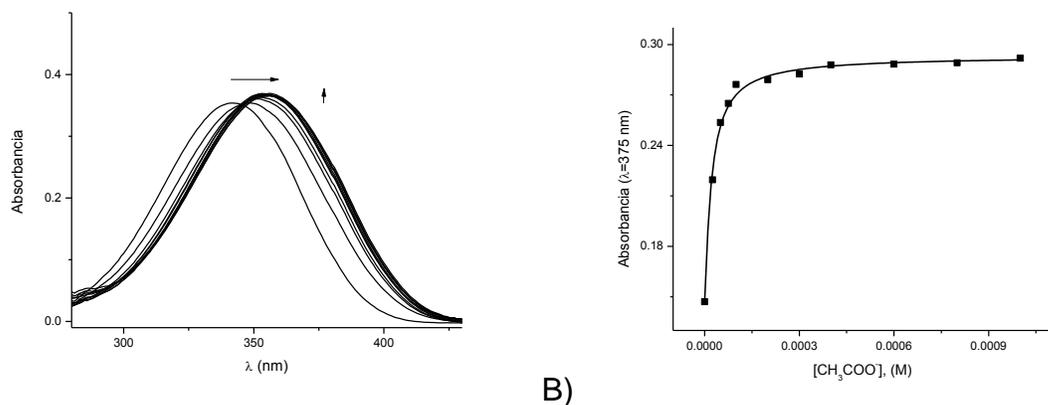
Las titulaciones se realizaron en los tres sistemas diferentes de disolventes previamente mencionados en la sección 5.1.4. Se evaluó REC con los aniones  $F^-$ ,  $CH_3COO^-$ ,  $H_2PO_4^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$  y  $HSO_4^-$ , para esto se utilizó una disolución del receptor de  $1 \times 10^{-5}$  M o  $2 \times 10^{-5}$  M y las concentraciones de los huéspedes variaron en el intervalo  $10^{-5}$  a  $10^{-3}$  M. Los espectros del receptor libre y de las mezclas se registraron y de esa manera se monitorizaron los cambios a las concentraciones diferentes del anión, posteriormente se elaboraron gráficas de la absorbancia en el máximo de absorción vs la concentración del anión.

Las gráficas de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión para los complejos formados con aniones (excepto para el anión fluoruro) presentaron comportamientos hiperbólicos típicos de complejos de estequiometría 1:1 (anfitrión-huésped). Todas las titulaciones se realizaron por triplicado, con lo que se confirmó la reproducibilidad de los experimentos. A continuación se describen los resultados obtenidos de las titulaciones representativas en los sistemas de disolventes diferentes y sus gráficas de absorbancia en el máximo de absorción vs la concentración del anión. Las gráficas del resto de los experimentos se incluyen en el **Apéndice 2 (Figura A2.1 – Figura A2.9)**.

En la **Figura 28** se observa la titulación del REC con  $H_2PO_4^-$  en DMSO; en el espectro se destaca el desplazamiento batocrómico y el efecto hiperocrómico. Mientras que en la **Figura 29** se observa el sistema REC-acetato en  $CHCl_3$ :DMSO (90:10), el cual presenta un comportamiento similar.



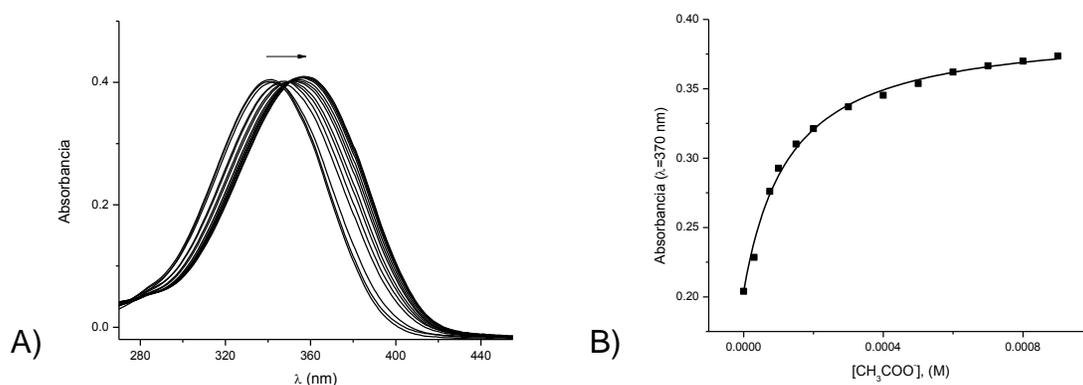
**Figura 28.** A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de  $[REC] = 1 \times 10^{-5}$  M en DMSO con fosfato dihidrógeno de TBA. B) Gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la **Ecuación 5**.



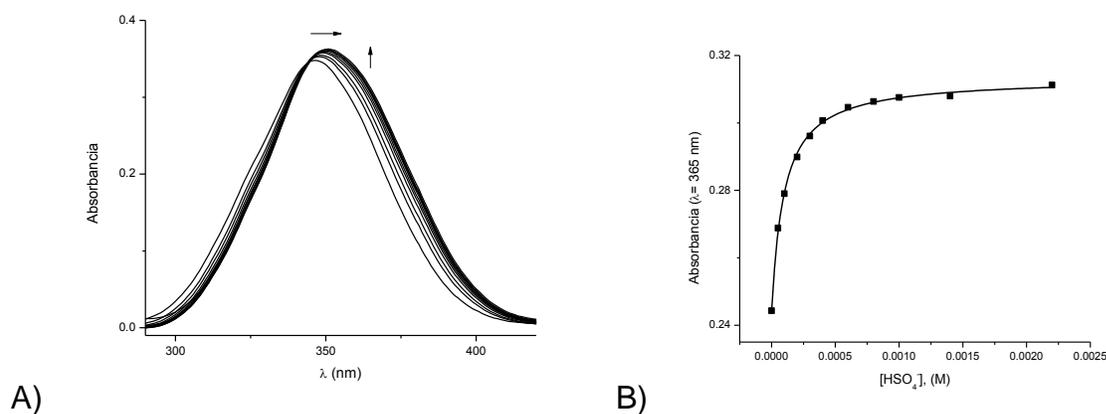
**Figura 29.** A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de  $[REC] = 1 \times 10^{-5}$  M en  $CHCl_3:DMSO$  (90:10) con acetato de TBA. B) Gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la **Ecuación 5**.

En la **Figura 30** se presentan los resultados de una titulación de REC con el anión acetato en  $CH_3CN$ , los espectros presentan desplazamientos batocrómicos tras complejación, mientras que el efecto hipercrómico es poco destacable. Por otro lado, en la **Figura 31** se muestra los resultados del complejo  $REC-HSO_4^-$  el cual solo

pudo ser estudiado en  $\text{CHCl}_3$ :DMSO (90:10), mostrando cambios similares a las demás titulaciones.



**Figura 30.** A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de  $[\text{REC}] = 1 \times 10^{-5}$  M en  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{DMSO}$  (90:10) con acetato de TBA. B) Gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la **Ecuación 5**.

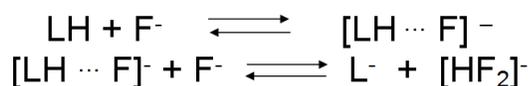


**Figura 31.** A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de  $[\text{REC}] = 1 \times 10^{-5}$  M en  $\text{CHCl}_3:\text{DMSO}$  (90:10) con bisulfato de TBA. B) Gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la **Ecuación 5**.

De todos los resultados obtenidos destaca el complejo REC-fluoruro en DMSO el cual tiene un comportamiento único comparado con el resto de las titulaciones. En

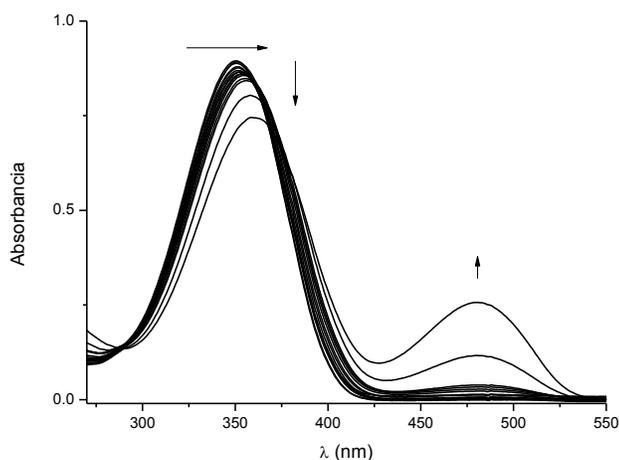
este se presentan dos equilibrios (**Figura 32**). El máximo de absorción del receptor presenta un desplazamiento batocrómico y una disminución en la absorción con el aumento de la concentración de fluoruro y en presencia de concentraciones más altas de fluoruro, se observa una banda nueva alrededor de los 475 nm, esta banda es correspondiente a la transferencia de la carga tras la desprotonación de la urea; lo anterior era de esperarse, debido a que el anión fluoruro es muy básico sobre todo en este disolvente.

En el caso del complejo REC-fluoruro se presentan dos equilibrios que se representan de la siguiente manera:



Primer equilibrio: En la primera línea se representa un complejo 1:1, es decir el receptor se une a un átomo de  $\text{F}^-$  mediante puentes de hidrógeno.

Segundo equilibrio: Después del primer equilibrio ocurre la abstracción de un protón en cada sitio urea del receptor desde el complejo REC-F (evidenciado con transferencia de carga).



**Figura 32.** A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de  $[\text{REC}] = 2 \times 10^{-5} \text{ M}$  en DMSO con fluoruro de TBA.

La constante de asociación (K) para el sistema REC-Fluoruro en DMSO no fue posible calcularse debido a la dispersión de los datos, no se logró establecer un perfil teórico adecuado.

En la **Tabla 5** se resumen las constantes de asociación obtenidas por esta técnica. Tras analizar las titulaciones por UV-Vis y los valores de las constantes obtenidas, podemos notar el aumento de las constantes de asociación conforme baja la polaridad del solvente; esto se debe a que a medida que disminuye la polaridad del disolvente hay una competencia menor por los puentes de hidrógeno. Por otra parte, las constantes son mayores hasta en un orden de magnitud comparadas con las de los análogos reportados por el mismo grupo de investigación. Esto anterior puede ser atribuido a la presencia del grupo NO<sub>2</sub> conectado directamente al anillo aromático, al aumentar la acidez de los protones de las ureas y así dar una reacción ácido-base entre el anión y REC.

**Tabla 5.** Constantes de asociación ( $K$ , M<sup>-1</sup>) para los complejos del receptor REC y aniones diferentes, en tres solventes diferentes determinadas por la técnica de absorción electrónica (UV-Vis).

Anión	Disolvente		
	DMSO	CH <sub>3</sub> CN:DMSO (90:10)	CHCl <sub>3</sub> :DMSO (90:10)
F <sup>-</sup>	ND	2,443	6,554
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	4,978	20,114	62,369
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	5,079	45,353	91,566
Cl <sup>-</sup>	ND	2,358	5,237
Br <sup>-</sup>	ND	ND	2,095
HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	ND	ND	12,556

\*Error asociado <10%

ND = No pudo determinarse por cambios muy pequeños y dispersión.

En resumen se puede observar el siguiente orden de los valores de constantes de afinidad para REC en DMSO:  $\text{H}_2\text{PO}_4^- > \text{CH}_3\text{COO}^-$ , en el sistema  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{DMSO}$  (90:10):  $\text{H}_2\text{PO}_4^- > \text{CH}_3\text{COO}^- > \text{Cl}^-$ , mientras que en el sistema  $\text{CHCl}_3:\text{DMSO}$  (90:10):  $\text{H}_2\text{PO}_4^- > \text{CH}_3\text{COO}^- > \text{HSO}_4^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^-$ ; esto se debe a que dependiendo de la polaridad del disolvente cambia la competencia por los puentes de hidrógeno a nivel inter e intramolecular y por lo tanto se traduce en cambios en la selectividad y en cambios conformacionales del receptor. En general, se puede observar que la afinidad más alta de REC es para el  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  en los tres sistemas de disolvente, lo cual seguramente puede atribuirse a factores diferentes, tales como la geometría tetraédrica de este anión, su basicidad y a su dualidad aceptor-donador de puente de hidrógeno. Por otro lado, y como era de esperarse, REC presenta una afinidad alta por un carboxilato como el anión acetato el cual tiene una geometría trigonal plana, se destaca que en  $\text{CHCl}_3:\text{DMSO}$  (90:10) se presenta una afinidad alta por el bisulfato, esto se debe a la geometría y obviamente al disolvente que compite menos por los puentes de hidrógeno. Otro aspecto es que el ión fluoruro es el único capaz de desprotonar al receptor en DMSO, lo cual se traduce en una respuesta colorimétrica.

Al comparar los resultados obtenidos de REC con los de receptores análogos (**Figura 18**: receptores **12**, **13** y **14**) reportados por el mismo grupo de investigación (García-Castro, 2011; García-Castro *et al.*, 2014), REC mostró resultados mejores, presenta mayores constantes de afinidad para los huéspedes probados y una respuesta colorimétrica. Esto se puede explicar gracias a las dos unidades de *p*-nitrofenil presentes en la estructura de REC, la incorporación de este grupo permite un aumento de la acidez de los protones NH, lo cual cambia las propiedades de este receptor con respecto a los receptores de García-Castro; además, la conjugación de la molécula facilita la desprotonación frente a un anión tan básico como el fluoruro.

Por otro lado, la posición de los grupos  $\text{NO}_2$  en el fenilo hace posible que la conformación del receptor permita que los aniones tetraédricos y los carboxilatos se

acomoden de manera que esto se traduzca en un aumento en las constantes de asociación.

Por otra parte si comparamos a REC con el receptor **16** reportado por Caltagirone *et al.* en 2013 (ver **Figura 20**), es de esperarse que las afinidades y el comportamiento no sean iguales, pero es sorprendente el aumento que se presenta en la afinidad. Esto se debe a que la posición del grupo en orto crea un impedimento estérico que no permite acomodar a los huéspedes de manera tan óptima como en REC y además las transiciones electrónicas son diferentes por el cambio en la posición. Otra diferencia importante es que el trabajo de Caltagirone *et al.* se centra en pirofosfato de hidrógeno y no se prueba con el fluoruro. Cabe mencionar que el REC fue probado en tres sistemas de disolvente diferentes lo que permitió entender mejor el comportamiento del REC con los aniones. Además en el caso de REC se obtuvieron constantes de afinidad con dos técnicas, en cambio en el trabajo de Caltagirone solo le obtuvieron por RMN de  $^1\text{H}$ .

## **5.2.2. Resonancia magnética nuclear de $^1\text{H}$**

### **5.2.2.1. Titulaciones del receptor con sales de tetrabutilamonio por RMN de $^1\text{H}$**

Se realizaron titulaciones por esta técnica con el receptor y los aniones  $\text{F}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  y  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$ , todos en su forma de sales de TBA, los estudios se realizaron únicamente en DMSO debido a que el receptor presenta solubilidad baja en los disolventes  $\text{CH}_3\text{CN}$  y  $\text{CHCl}_3$ . Estas titulaciones se realizaron con una concentración fija del REC de  $3 \times 10^{-3}$  M en  $\text{DMSO-}d_6$ . Además en todos los experimentos se alcanzaron concentraciones de los aniones en el intervalo de  $10^{-3}$  a  $10^{-2}$  M.

En cuanto a la técnica de RMN de  $^1\text{H}$ , esta es muy útil para conocer el sitio de complejación del receptor con un anión, ya que se observan cambios en los

desplazamientos químicos de protones diferentes del receptor inducidos por complejación y se observa qué protones están involucrados en el reconocimiento y qué tipo de interacciones se están llevando a cabo en los sistemas REC-anión.

En este caso, se observaron diversos cambios en los desplazamientos químicos de las señales de REC, en particular en las señales que corresponden a los protones NH de los grupos urea (H-5 y H-7), aproximadamente de 2-4 ppm. Las señales fueron desplazadas a campo bajo y se observó ensanchamiento de las señales de dichos protones; con esto se confirma que el reconocimiento se da a través de puentes de hidrógeno. Además las gráficas del desplazamiento químico de los protones monitorizados contra la concentración del anión presentaron comportamientos hiperbólicos típicos de una estequiometría 1:1, en todos los casos, excepto en el sistema REC con el anión fluoruro en el cual se presentan dos equilibrios (complejación y desprotonación). Las gráficas obtenidas se ajustaron por regresión no lineal con la **Ecuación 6**, lo cual permitió la determinación de las constantes de afinidad ( $K$ ). En la **Tabla 6** se resumen dichos valores y también se resumen los valores de CIS (Cambios inducidos por la complejación tras saturación), se presentan diversos valores en negativos (desplazamientos a campo alto).

**Tabla 6.** Constantes de asociación ( $K$ ) para los complejos del receptor REC y aniones, determinados por la técnica de resonancia magnética nuclear (RMN de  $^1\text{H}$ ) en  $\text{DMSO}-d_6$  y cambios inducidos por complejación tras saturación (CIS).

Aniones	$K^*$ ( $\text{M}^{-1}$ )	CIS (ppm)							
		H-1	H-2	H-4	H-5	H-7	H-9	H-10	H-13
$\text{F}^-$	349	-0.303	--	-0.168	--	--	--	-0.677	--
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$	178	--	--	-0.007	+0.104	+0.106	+0.283	--	--
$\text{CH}_3\text{COO}^-$	427	--	-0.056	-0.104	+3.575	+3.470	-0.051	+0.160	-0.115
$\text{H}_2\text{PO}_4^-$	622	--	--	-0.122	+1.968	+2.835	+0.185	-0.089	+0.250

-- Dispersión no permitió el ajuste adecuado

\*Todos los experimentos se realizaron al menos por duplicado y los errores fueron menores al 10%.

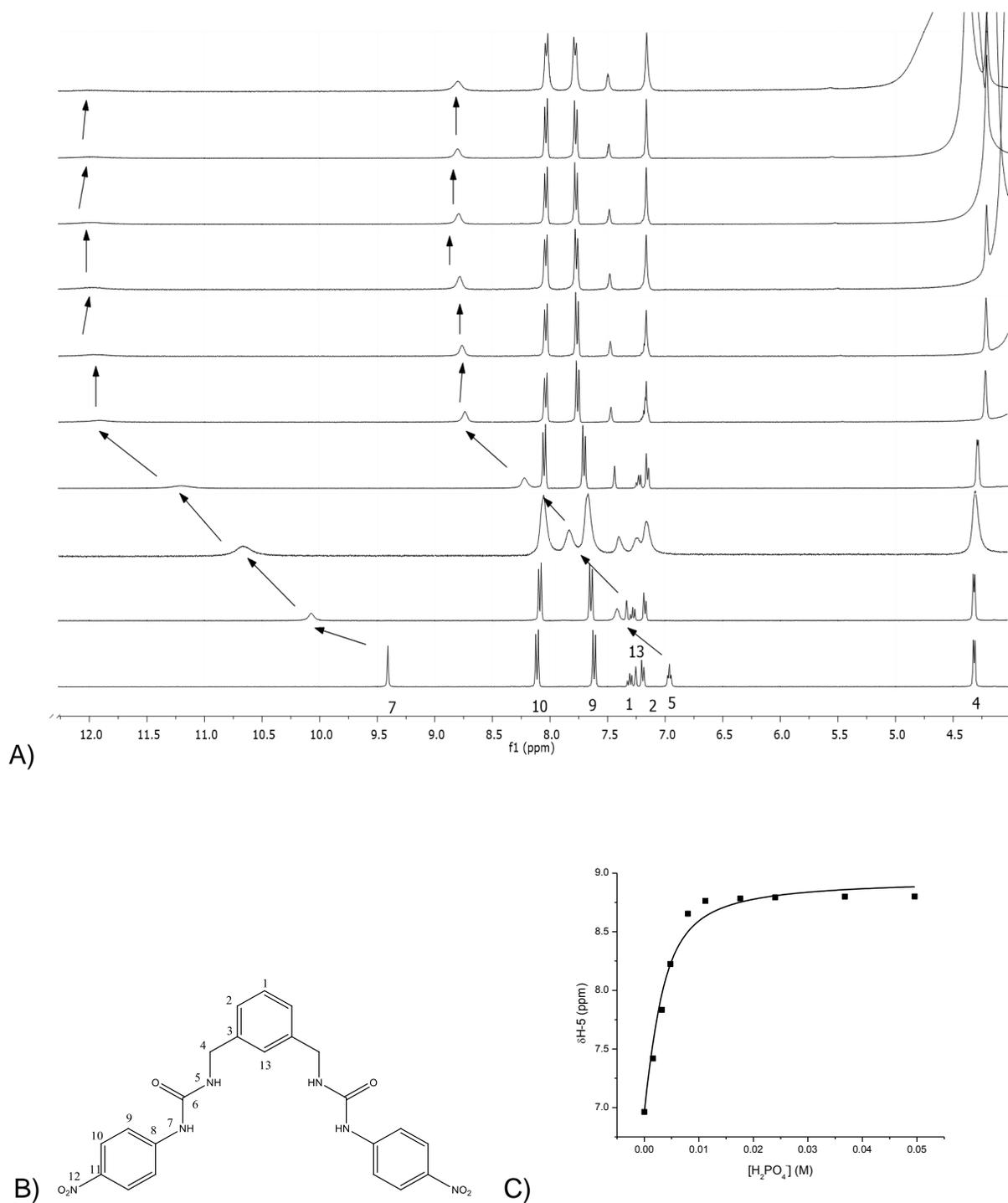
Además de seguir los desplazamientos químicos de los protones de las ureas, también se pudo dar seguimiento a los desplazamientos químicos de los

protones H-4, los cuales pertenecen a los metilenos unidos a las ureas. También se siguieron los protones aromáticos.

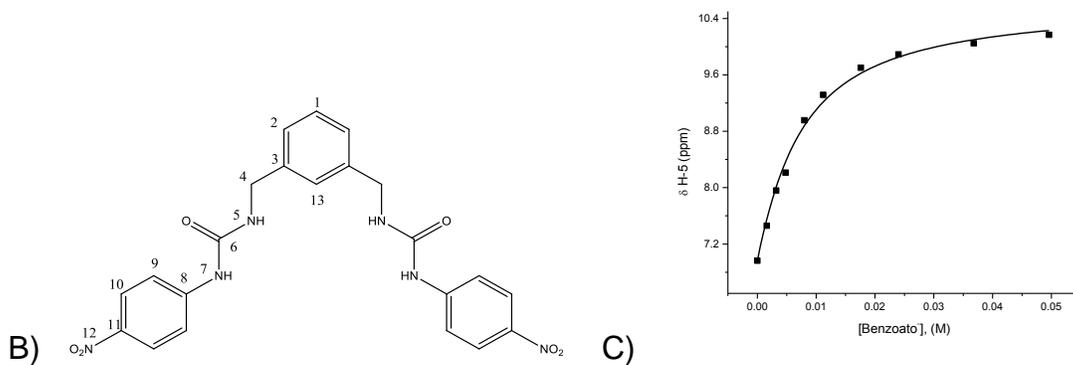
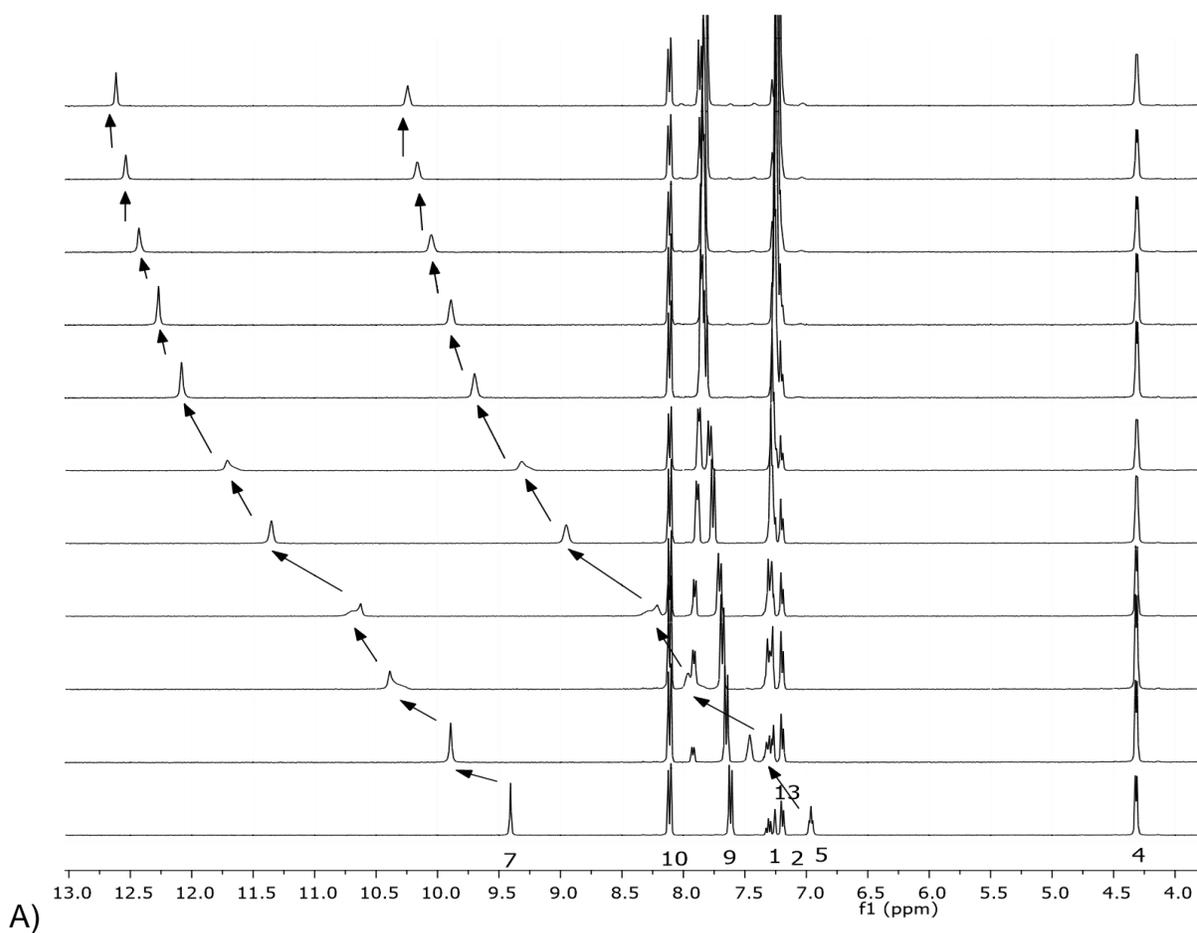
En todas las titulaciones el resto de las señales correspondientes a los protones no ureídicos fueron desplazadas tanto a campo bajo como alto tras la complejación, con cambios de desplazamiento químico menos pronunciados que los observados para los protones de las ureas. También se observa que el protón H-9 localizado en el anillo *p*-nitrofenil en casos diversos sufre desplazamientos a campo bajo a diferencia de otros protones pertenecientes al mismo anillo. Otros cambios importantes en los desplazamientos son los que sufre el protón H-4, que en todos los aniones estudiados se desplaza a campo alto.

En el complejo REC-fosfato dihidrógeno (ver **Figura 33**) se observaron desplazamientos de los protones de las ureas H-5 y H-7 a campo bajo, y desplazamientos también a campo bajo de los protones aromáticos, en especial H-9 y H-13, por la cercanía a los sitios de complejación, mientras que se observó un desplazamiento a campo alto del protón H-4, el cual se protege durante la complejación, en este caso no hubo desprotonación. En cuanto al complejo REC-acetato (ver **Apéndice 3**) se presenta un desplazamiento a campo bajo de los protones de la urea (H-5 y H-7) y del H-10, mientras que se observa que se desplazaron a campo alto los protones H-2, H-4, H-9 y H-13.

Para el complejo REC-benzoato (ver **Figura 34**) se observaron desplazamientos de los protones de las ureas H-5 y H-7 a campo bajo, y desplazamientos de los protones aromáticos a campo bajo, en especial de H-9, en este caso tampoco hubo desprotonación. Por otra parte, los protones del anión benzoato sufrieron cambios cercanos a los oxígenos se desplazaron a campo alto y los otros se desplazan a campo bajo. Respecto a los protones pertenecientes al catión TBA no se observan cambios.

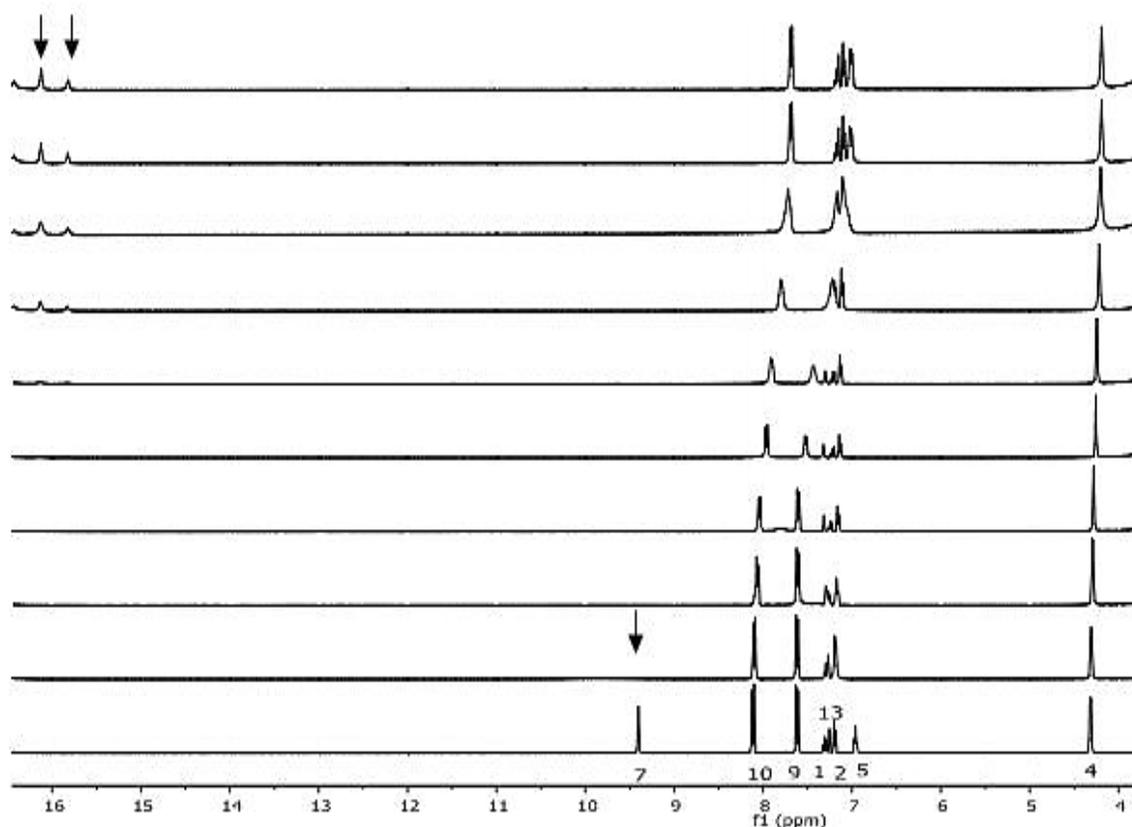


**Figura 33.** A) Titulación por la técnica de RMN de  $^1\text{H}$  de  $[\text{REC}] = 3 \times 10^{-3} \text{ M}$  con fosfato dihidrógeno de TBA ( $10^{-3} - 10^{-2} \text{ M}$ ) en  $\text{DMSO-}d_6$ . B) Estructura del REC con numeración de los protones. C) Gráfica del desplazamiento del protón H-5 vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la **Ecuación 6**.

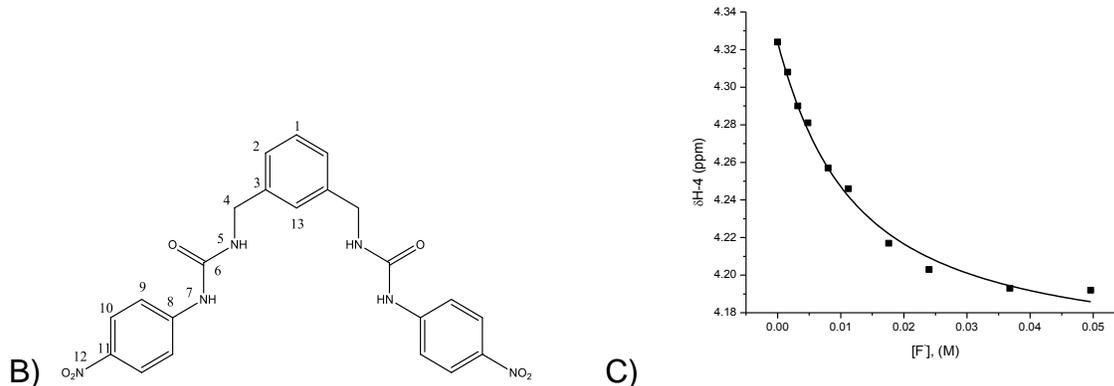


**Figura 34.** A) Titulación por la técnica de RMN de  $^1\text{H}$  de  $[\text{REC}] = 3 \times 10^{-3} \text{ M}$  con benzoato de TBA ( $10^{-3} - 10^{-2} \text{ M}$ ) en  $\text{DMSO-}d_6$ . B) Estructura del REC con numeración de los protones. C) Gráfica del desplazamiento del protón H-5 vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la **Ecuación 6**.

En particular en la titulación de REC con el anión fluoruro (**Figura 35**), los espectros confirman dos equilibrios; primero el anión es reconocido por ambas ureas mediante puentes de hidrógeno evidenciado con el desplazamiento a campo bajo de los protones de los N-H y después al aumentar la concentración de fluoruro desaparecen las señales de los N-H. Una vez que desaparecen las señales NH aparecen dos señales nuevas a 16.12 ppm y a 15.82 ppm las cuales pertenecen a la formación del complejo  $\text{HF}_2^-$  (Boiocchi *et al.*, 2004). En esta titulación no fue posible seguir los protones de las ureas para obtener una constante de afinidad, ya que la desprotonación ocurre a concentración baja del anión, por tanto, para obtener una constante se usó el desplazamiento de H-4. También se observa como el protón H-1 y el protón H-10 se desplazan a campo alto. A continuación se presentan los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y una gráfica del desplazamiento del protón H-4 vs la concentración del anión para este sistema.

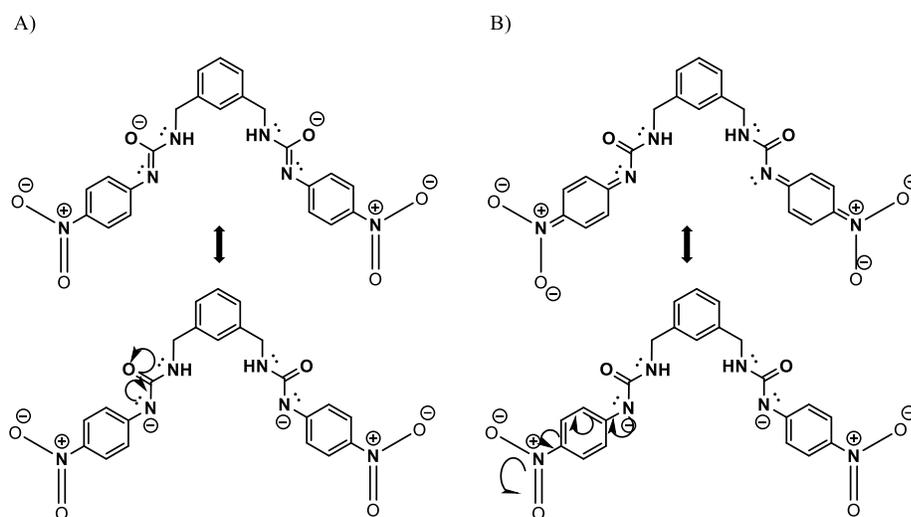


A)



**Figura 35.** A) Titulación por la técnica de RMN de  $^1\text{H}$  de  $[\text{REC}] = 3 \times 10^{-3} \text{ M}$  con fluoruro de TBA ( $10^{-3} - 10^{-2} \text{ M}$ ) en  $\text{DMSO-}d_6$ . B) Estructura del REC con numeración de los protones. C) Gráfica del desplazamiento del protón H-4 vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la **Ecuación 6**.

Si tomamos en cuenta los estudios de RMN de  $^1\text{H}$  del complejo REC-fluoruro observamos que hay cambios en los desplazamientos químicos tras la desprotonación, la mayoría de las señales se desplazan a campo alto y después aparece a campo bajo la especie  $\text{FHF}^-$ , esto se puede correlacionar con las bandas obtenidas por UV-Vis de este complejo (**Figura 32**) y entender que sucede en el fenómeno de transferencia de carga que se presenta tras la desprotonación del receptor, este fenómeno se define como una transición electrónica hacia un estado electrónico excitado tal que la carga es transferida a otras partes de la molécula, esta energía de excitación se da frecuentemente en la región visible del espectro electromagnético, produciendo el color. A continuación se esquematiza que tipo de transiciones se dan en la estructura de REC para dar lugar a la banda de 350 nm y a la banda a 475 nm (banda de transferencia de carga) que se observan en UV-Vis para este complejo (**Figura 36**).



**Figura 36.** A) Transiciones de carga responsables de la banda a 350 nm. B) Transiciones de carga responsables de la banda a 475 nm.

Al analizar las constantes de afinidad obtenidas se deduce que el valor de la constante de afinidad más alta presentada por el receptor es para el anión  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , siguiéndole en magnitud el anión acetato (por lo tanto se confirmó lo obtenido por la técnica de UV-Vis). Cabe mencionar que gracias a la técnica de RMN de  $^1\text{H}$  se pudo obtener la constante de afinidad para benzoato, ya que no se puede obtener por UV-Vis puesto que este anión interfiere con la absorbancia de REC.

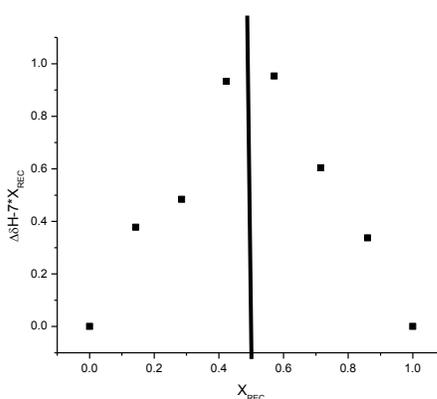
El orden de las constantes por RMN de  $^1\text{H}$  es  $\text{H}_2\text{PO}_4^- > \text{CH}_3\text{COO}^- > \text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$ . El valor de la constante de afinidad nos permiten concluir que el receptor tiene una afinidad mayor por el fosfato dihidrógeno lo cual es debido a su geometría, su basicidad y dualidad como donador-aceptor de puente de hidrógeno. Con el anión acetato también se presentan afinidades buenas debido la predilección de las ureas por los carboxilatos, mientras que el receptor presenta una respuesta especial con  $\text{F}^-$  gracias a su basicidad alta capaz de desprotonar al receptor.

En el receptor **16** (Figura 20) reportado por Caltagirone *et al.*, las constantes de afinidad por la técnica de RMN de  $^1\text{H}$  fueron  $K = 88 \text{ M}^{-1}$ ,  $K = 109 \text{ M}^{-1}$  y  $K = 181 \text{ M}^{-1}$  para los aniones  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$  y  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , respectivamente. La tendencia de la afinidad mayor presentada hacia el anión fosfato se mantuvo en REC.

Además, es importante destacar que en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  del receptor **16** con pirofosfato de hidrógeno se presentó una desprotonación de los NH de las ureas conectadas al nitrofenil al agregar 0.3 equivalentes del anión. La señal de los otros NH y del CH del anillo xililen mostraron desplazamientos a campo bajo, mientras se agregaban más equivalentes del pirofosfato, y finalmente al llegar a 1 equivalente desapareció la señal correspondiente al NH adyacente al xililen. Este comportamiento del receptor **16** es muy parecido al que presenta REC en los estudios por RMN de  $^1\text{H}$  con el anión fluoruro. Sin embargo, la desaparición de ambas señales de los protones de las ureas de REC ocurre desde la primera adición de  $\text{F}^-$  y ambas señales desaparecen al mismo tiempo, esto indica en caso de REC todos los protones participan conjuntamente, lo que también es motivo para la afinidad mayor presentada por REC (Caltagirone *et al.*, 2013).

#### 5.2.2.2. Método de Job

Se realizó el experimento de Job con el anión acetato con el propósito de confirmar la estequiometría 1:1 del complejo entre dicho anión y REC, los resultados obtenidos mediante el experimento Job demostraron que existe un máximo para  $X_{\text{REC}} = 0.5$ , lo cual confirma que el complejo REC-acetato es de una estequiometría 1:1 (Figura 37).

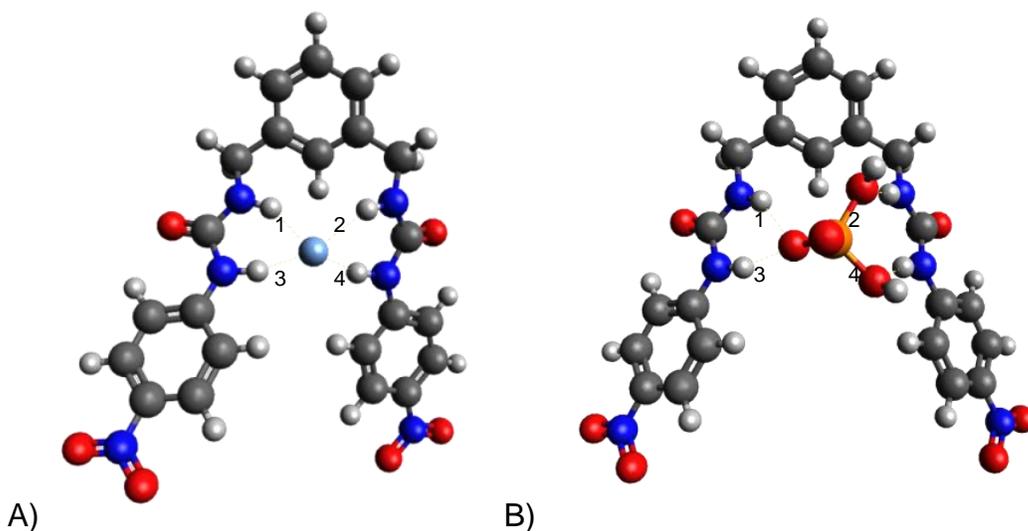


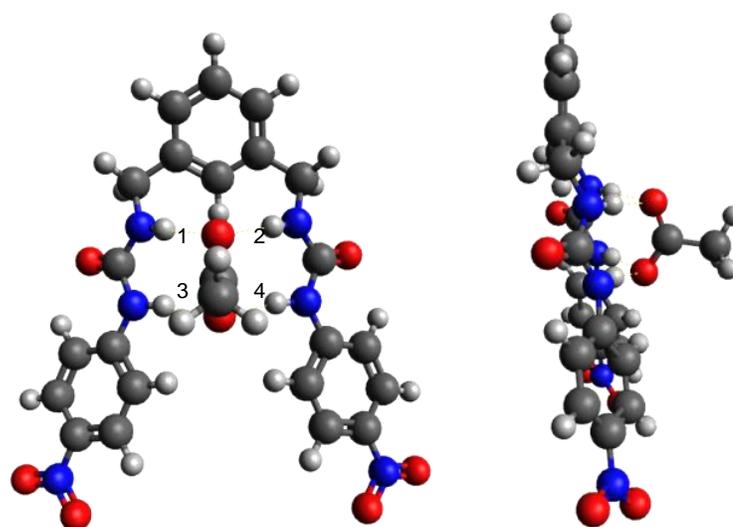
**Figura 37.** Gráfica de JOB para el complejo REC-acetato:  $\Delta\delta\text{H}-7*X_{\text{REC}}$  vs  $X_{\text{REC}}$ ; en donde  $X_{\text{REC}}$  es la fracción molar del receptor.

### 5.2.3. Modelado molecular

Se realizaron modelados moleculares del receptor con diversos aniones ( $F^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $HSO_4^-$ ,  $CH_3COO^-$ ,  $H_2PO_4^-$  y  $C_6H_5COO^-$ ); de los modelos se destaca que la fuerza de complejación se da mediante puentes de hidrógeno formados entre el anión y los protones de las ureas, como se demostró de manera experimental.

En la **Figura 38** se presentan algunos de los modelados obtenidos, en los cuales se observa como la estructura del receptor va tomando conformaciones dependiendo de la estructura y el tamaño del anión. Como se puede apreciar los desplazamientos por RMN de  $^1H$ , solo algunos protones interaccionan en cada complejo. El resto de los modelos se pueden observar en el **Apéndice 4**. Mientras que en la **Tabla 7** se resumen las distancias entre los diversos aniones a los protones de las ureas y los ángulos que se forman entre los nitrógenos, los protones y los aniones. En las distancias se hace notar que las más pequeñas se presentan para el fluoruro y  $H_2PO_4^-$ ; esto concuerda con el experimental, ya que a distancias más cortas hay una interacción mayor.





C)

**Figura 38.** Modelado molecular entre el receptor REC y aniones a nivel de cálculo PBE0/DZVP. A)  $F^-$ , B)  $H_2PO_4^-$ , C)  $CH_3COO^-$ . Color rojo = Oxígeno, Azul fuerte = Nitrógeno, Gris fuerte = Carbono, Gris Claro= Hidrógeno, Azul claro =  $F^-$ , Naranja = Fósforo.

**Tabla 7.** Distancias y ángulos entre diversos aniones y los protones de la urea del REC, mediante el modelado molecular.

Aniones	Distancias				Ángulos			
	1 (Å)	2 (Å)	3 (Å)	4(Å)	1	2	3	4
$F^-$	1.93	1.99	1.64	1.62	149.6°	144.2°	161.6°	162.5°
$H_2PO_4^-$	1.93	2.03	1.86	1.75	152.7°	167.3°	157.6°	177.3°
$CH_3COO^-$	2.01	2.01	1.90	1.90	175.9°	175.9°	171.1°	171.2°
$Cl^-$	2.40	2.48	3.35	2.20	156.9°	149.5°	164.2°	166.4°
$Br^-$	2.63	2.55	2.38	2.42	151.3°	158.8°	167.9°	164.4°
$HSO_4^-$	1.99	2.02	1.87	1.90	175.8°	150.8°	174.3°	158.4°
$C_6H_5COO^-$	1.99	1.99	1.95	1.95	174.4°	174.5°	170.7°	170.8°

## 6. CONCLUSIONES

1. Se sintetizó un receptor nuevo tipo bis-urea con dos grupos 4-nitrofenil para el reconocimiento de aniones.
2. Se le realizaron estudios de complejación en solución con diversos aniones en tres sistemas de disolventes: DMSO,  $\text{CHCl}_3$ : DMSO (90:10) y  $\text{CH}_3\text{CN}$ :DMSO (90:10). Los estudios confirman la formación de complejos estables entre el receptor y los aniones mediante puentes de hidrógeno. Además el REC presenta mayores constantes de afinidad que otros análogos reportados.
3. Mediante la técnica de UV-Vis y de RMN de  $^1\text{H}$  se demostró que el receptor presenta afinidades buenas por aniones con geometría tetraédrica como el fosfato di-hidrógeno y carboxilatos con geometría trigonal plana como el acetato.
4. Destaca que el receptor tiene una respuesta colorimétrica visible a simple vista única con el anión fluoruro en DMSO. Por la técnica de UV-Vis es posible observar la banda de transferencia de carga en el caso del receptor con el anión fluoruro en DMSO, evidenciando que efectivamente el receptor presenta un proceso de desprotonación a concentraciones altas de este anión. La RMN de  $^1\text{H}$  confirma que el receptor sufre una rápida desprotonación por  $\text{F}^-$ , con la formación de la especie  $\text{FHF}^-$ .
5. De manera general es posible concluir que el receptor funciona como sensor colorimétrico del anión fluoruro en DMSO.

## 7. PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES

1. Se recomienda realizar estudios a REC por espectroscopia de masas y análisis elemental.
2. Con base a los resultados obtenidos se deben realizar estudios de competencia para REC entre los aniones estudiados.
3. También se debe estudiar el comportamiento de REC en otros disolventes como H<sub>2</sub>O u otras mezclas.
4. De ser posible, elucidar la estructura cristalina del receptor por difracción de Rayos X.
5. Se sugiere el soporte en fase sólida de REC utilizando resinas poliméricas, su posterior caracterización por diversas técnicas convencionales, y el estudio del REC fijado con diversos huéspedes aniónicos en especial el F<sup>-</sup> y H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> de TBA.
6. Después de lograr soportar al receptor en fase sólida, se puede probar con aniones diversos en disolventes diferentes.
7. Con base en los resultados, se puede proponer una aplicación posible del receptor.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- Albrecht, M. Supramolecular Chemistry—General Principles And Selected Examples From Anion Recognition And Metallosupramolecular Chemistry. *Naturwissenschaften*, **2007**, 94, 951-966.
- Amendola, V., Esteban-Gómez, D., Fabberzzi, L., Licchelli, M. What Anions Do To N-H-Containing Receptors. *Acc. Chem. Res.*, **2006**, 39, 343-353.
- Atkins P.W. *Fisicoquímica*. 6ta Edición Oxford University Press, Oxford, **2000**, 752-757, 763-773.
- Atkins P.W., Jones, L. *Chemical Principles, The Quest For Insight*. 3<sup>era</sup> Edición, Ed. Médica Panamericana, **2006**.
- Atkins, D. P., De Paula J. *Química Física*. Ed. Médica Panamericana, **2008**, 629-638.
- Beer, P.D., Gale P.A. Anion Recognition And Sensing: The State Of The Art And Future Pespectives. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 486-516.
- Bianchi, A., Bowman-James, K., García-España, E. Eds. *Supramolecular Chemistry of Anions*. Wiley-VCH, New York, **1997**.
- Blokzijl, W., Engberts, J. B. F. N. Hydrophobic Effects. Opinions And Facts. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 1545-1579.
- Boiocchi, M., Del Boca, L., Esteban-Gómez D., Fabbrizzi, L., Licchelli, M. And Monzani, E. Nature of urea-fluoride interaction: Incipient and definitive proton transfer. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 16507-16514.
- Bonizzoni, M., Fabrizzi, L., Taglietti, A., Tiengo, F. (Benzylidenwamino) Thioureas-Chromogenic Interactions With Anions And N-H Deprotonation. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3567-3574.
- Brooks, S. J., Edwards, P. R., Gale, P. A. And Light, M. E. Carboxylate complexation by a family of easy-to-make *ortho*-phenylenediamine based bis-ureas: studies in solution and the solid state. *New J. Chem.*, **2006**, 30, 65–70.
- Burley, S.K., Petsko, G.A. Amino-Aromatic Interactions In Proteins. *Febs Lett.*, **1986**, 28, 203, 139-43.

- Caltagirone, C., Bazzicalupi, C., Isaia, F., Light, M. E., Lippolis, Montis, R., Murgia, S., Olivaria, M., And Piccia, G. A New Family Of Bis-Ureidic Receptors For Pyrophosphate Optical Sensing. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 2445-2451.
- Chang, R. *Physical Chemistry For The Biosciences*. University Science Books, Science, **2005**.
- Chessari, G., Hunter, C. A., Low, C. M. R., Packer, M. J., Vinter, J. G., Zonta, C. An Evaluation Of Force-Field Treatments Of Aromatic Interactions. *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, 2860-2867.
- Choi, K., Hamilton, A.D. Macrocyclic Anion Receptors Based On Directed Hydrogen Bonding Interactions. *Coord. Chem. Rev.*, **2003**, 240, 101-110.
- Cotton, F. A., Wilkinson, G. *Advanced Inorganic Chemistry*. 5th ed., New York: Wiley-Interscience, **1988**.
- Cozzi, F., Cinquini, M., Annunziata, T., Dwyer, J. S., Siegel, J. S. Polar/ $\pi$  Interactions Between Stacked Aryls In 1,8-Diarylnaphthalenes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 5729-5733.
- Cozzi, F., Annunziata, R., Benaglia, M., Cinquini, M., Rimondi, L., Baldrige, K. K., Siegel, J. S. Through-Space Interactions Between Face-To-Face, Center-To-Edge Oriented Arenes: Importance of Polar- $\pi$  Effects. *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 157-162.
- Desiraju, G. R. *The Crystal As A Supramolecular Entity*. John Wiley E Hijos, Ltd, **1996**.
- Desiraju, G. R., Steiner, T. *The Weak Hydrogen Bond*, First Edition Ed. Great Britain, **1999**.
- Devlin, T.M. *Bioquímica*. 4<sup>ta</sup> Edición, Reverté, **2004**.
- Dickerson, E.R., Gray, H.B., Darensbourg, M. Y. Y Darensbourg, D.J. *Principios De Química*. Ed. Reverté, **1992**.
- Dietrich, B., Hosseini, M. W., Lehn, J. M., Sessions, R. B. Anion receptor molecules - synthesis and anion-binding properties of polyammonium macrocycles. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1282-1283.

- Dougherty, D.A. Cation- $\pi$  Interactions In Chemistry And Biology: A New View Of Benzene, Phe, Tyr, And Trip. *Science*, **1996**, 271, 163-168.
- Ehrlich, P. *Studies on immunity*. Wiley, New York, NY., **1906**.
- Etter, M. C. *Acc. Chem. Res.*, **1990**, 23, 120.
- Fan, E., Arman, S. A., Kincaid, S. And Hamilton A. D. Molecular recognition: hydrogen-bonding receptors that function in highly competitive solvents. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 369-370.
- Ferguson, S. B., Sanford, E. M., Seward, E. M., Diederich, F. Cyclophane-Arene Inclusion Complexation In Protic Solvents: Solvent Effects Versus Electron Donor-Acceptor Interactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 5410-5419.
- Fischer, E. Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme. *Ber Deutsch Chem Ges.*, **1894**, 28, 2985-2993.
- García-Castro, S. E. Nuevos Receptores Bis-Urea Para El Reconocimiento De Aniones Mediante Puentes De Hidrógeno: Posibles Quimiosensores Ópticos. Tesis De Maestría. Universidad De Sonora, **2011**.
- García-Castro, S. E.; Calvillo-Páez, V. I., Santacruz-Ortega, H., Höpfl H., Yatsimirsky, A. K., Ramírez-Ramírez, J. Z., Machi-Lara, L., Lara, K. O. Anion recognition and sensing by bis-urea and bis-thiourea receptors: Influence of the medium on the selectivity and the optical response of sensors, **2014**.
- Goshe, A.J., Steele, I.M., Ceccarelli, C., Rheingold, A.L., Bosnich, B. Supramolecular Recognition: On The Kinetic Lability Of Thermodynamically Stable Host-Guest Association Complexes. *Proc Natl Acad Sci.*, **2002**, 99, 4823-4829.
- Gutiérrez, R. E. *Química Inorgánica*. Ed. Reverté, **1984**, 330-334.
- Huang, W., Yu, X. Lin, H. A Colorimetric Sensor For The Recognition Of Biologically Important Anions., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2011**, 69, 69-73.
- Huheey, J. E., Keiter, E. A., Keiter, R. L. *Química Inorgánica: Principios De Estructura Y Reactividad*. Oxford University Press Harla. México, **1997**.
- Hunter, C.A., Lawson, K. R., Perkins, J., Urch, C. J. Aromatic Interactions. *J. Chem Soc., Perkin Trans. 2.*, **2001**, 651-669.

- Hunter, C.A., Sanders, J. K. M. The Nature Of  $\pi$ - $\pi$  Interactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 5525-5534.
- Huyskens, P.L., Luck, W.A. P., Zeegers-Huyskens, Eds. *Intermolecular Forces: An Introduction to Modern Methods and Results*. Springer-Verlag. Heidelberg, **1991**.
- Kang J., Lee J.-H., Kim Y.H., Lee S.K., Kim E. Y., Lee H.G., Kim C. Simple urea/thiourea sensors for the biologically important ions. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2011**, 70, 29-35.
- Klug, A. From Macromolecules To Biological Assemblies (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1983**, 22, 565-582.
- König, B. Molecular Recognition. The Principle And Recent Chemical Examples. *J. Für Prak. Chem./Chemiker-Zeitung*, **1995**, 337, 339-346.
- Lara, K.O., Reconocimiento Molecular Con Los Derivados Semisintéticos Del Macrociclo Natural Tetrandrina. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma Del Estado De Morelos, **2003**, 5-45.
- Latimer, W.M., Rodebush, W.H. Polarity And Ionization From The Standpoint Of The Lewis Theory Of Valence. *J. Am. Chem. Soc.*, **1920**, 42, 1419-1433.
- Lehn J. M., *Supramolecular Chemistry— Scope And Perspectives Molecules— Supermolecules—Molecular Devices*. Louis Pasteur University. France, **1987**, 446.
- Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry: Concepts And Perspectives*. Wiley-Vch. República Federal De Alemania, **1995**.
- Li, S. G., Jia, C. D., Wu, B., Luo, Q., Huang, X. J, Yang, Z. W., Li, Q. S., Yang, X. J. A Triple Anion Helicate Assembled from a Bis (biurea) Ligand and Phosphate Ions. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, 50, 5721-5724.
- Lin, Z. H., Ou, S. I., Duan, C. Y., Zhang, B. G., & Bai, Z.P. Naked-Eye Detection Of Fluoride Ion In Water: A Remarkably Selective Easy-To-Prepare Test Paper. *Chem. Comm.*, **2006**, 624-626.
- London, F. *Zeitschrift Für Physik*, **1930**, 60, 491.
- Ma, J. C., Dougherty, D. A. The Cation- $\pi$  Interaction. *Chem Rev*, **1997**, 1303-1324.

- Mayr, E. *The Growth Of Biological Thought*, Harvard University Press, Harvard, Ny, **1982**.
- Meyer, E. A., Castellano R. K., Diedrich, F. Interactions With Aromatic Rings In Chemical And Biological Recognition. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **2003**, 42, 1211-1250
- Müller-Dethlefs, K., Hobza, P. No Covalent Interactions: A Challenge For Experiment And Theory. *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 143-167.
- Nishizawa, S., Búlmann, P. Iwao, M., Umezawa, Y. Anion Recognition By Urea And Thiourea Groups: Remarkably Simple Neutral Receptors For Dihydrogenphosphate. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 6483-6486.
- Okudan, A., Erdemir, S., Kocyigit, O. Naked-Eye' Detection Of Fluoride And Acetate Anions By Using Simple And Efficient Urea And Thiourea Based Colorimetric Sensors. *J. Mol. Struc.*, **2013**, 1048, 392-398.
- Paliwal, S., Geib, S., Wilcox, C. S. Molecular Torsion Balance For Weak Molecular Recognition Forces. Effects Of "Tilted-T" Edge-To-Face Aromatic Interactions On Conformational Selection And Solid-State Structure. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 4497-4498.
- Pascal, R. A., Spengel J., Van Engen, D. Synthesis And X-Ray Crystallographic Characterization Of A (1,3,5)Cyclophane With Three Amide N-H Groups Surrounding A Central Cavity. A Neutral Host For Anion Complexation. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4099-4102.
- Pérez, E. J. *Síntesis De Ureas Mono Y Bi-Cromofóricas Para El Reconocimiento Molecular De Aniones*. Tesis de Maestría. Universidad De Sonora, **2012**.
- Rashkin, M. J., Waters, M. L. Unexpected Substituent Effects In Offset  $\pi$ - $\pi$  Stacked Interactions In Water. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 1860-1861.
- Rebek, J. Jr., Askew, P.B., Burh, C., Jones, S., Nemeth, D. Williams, K. Molecular Recognition: hydrogen bonding and Stacking interactions stabilize a Model for Nucleid Acid Structure. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5033-5035.

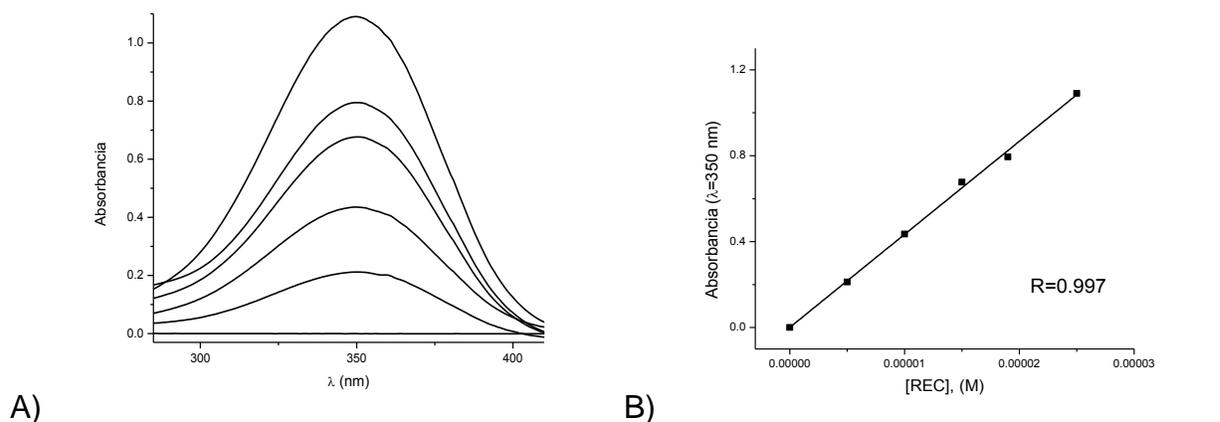
- Ribas, J., Cubero, E., Luque, F. J., Orozco, M. Theoretical Study Of Alkyl-Pi And Aryl-Pi Interactions. Reconciling Theory And Experiment. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 7057-7075.
- Schneider, H.J. Mechanisms Of Molecular Recognition: Investigations Of Organic Host-Guest Complexes. *Angew. Chem. Int. Engl.*, **1991**, 30, 1417-1436.
- Schneider, H.-J., Yatsimirsky, A. K. *Principles And Methods In Supramolecular Chemistry*. John Wiley And Sons. Inglaterra. **2000**.
- Schneider, H.-J. Binding Mechanisms In Supramolecular Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 3924-3977.
- Shao J., Lin H., Shang X-F., Chen H-M., Lin H-K. A novel neutral receptor for selective recognition of  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ . *Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2007**, 59, 371-375.
- Shepodd, T. J., Petti M. A., Dougherty D.A. Tight, Oriented Binding Of An Aliphatic Guest By A New Class Of Water-Soluble Molecules With Hydrophobic Binding Sites. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 19, 6085-6087.
- Sessler, J. L., Melfi, P. J. & Dan Pantos, G. Uranium Complexes Of Multidentate N-Donor Ligands. *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, 250, 816-843.
- Silverstein, K. A. T., Haymet, A. D. J., Dill, K. A. A Simple Model Of Water And The Hydrophobic Effect. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3166-3175.
- Smith, P. J., Reddington, M. V., Wilcox, C. S. Ion pair binding by a urea in chloroform solution. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 6085-6088.
- Smithrud, F., Diederich, F. Strength Of Molecular Complexation Of Apolar Solutes In Water And In Organic Solvents Is Predictable By Linear Free Energy Relationships: A General Model For Solvation Effects On Apolar Binding. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 339-343.
- Steed, J. W., Atwood, J.L. *Supramolecular Chemistry*. Ed. Wiley. Inglaterra. **2000**.
- Steed, J. W., Turner, D.R., Wallace, K.J. *Core Concepts In Supramolecular Chemistry And Nanochemistry*. Ed. Wiley, Inglaterra, **2007**.
- Steiner, T. Unrolling The Hydrogen Bond Properties Of  $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$  Interactions. *Chem. Commun.* **1997**, 727-734.

- Steiner, T., Desiraju, R. Distinction Between The Weak Hydrogen Bond And The Van Der Waals Interaction. *Chem. Commun.*, **1998**, 891-892.
- Thar, J. and Kirchner, B. Hydrogen Bond Detection. *J. Phys. Chem. A.*, **2006**, 110, 4229-4237.
- Tschumper, G. S., Hammer, N. I. Non-Covalent Interactions: Theory And Experiment. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 9512.
- Tsuzuki, S.; Honda, K.; Azumi, R. Model Chemistry Calculations Of Thiophene Dimer Interactions: Origin Of  $\pi$ -Stacking. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 12200-12209.
- Turk, J. A., Smithrud, D. B., Synthesis And Physical Properties Of Protein Core Mimetics. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 8328-8335.
- Ye, X., Li, Z.-H., Wang, W.; Fan, K., Xu, W., Hua, Z. The Parallel Pi-Pi Stacking: A Model Study With Mp2 And Dft Methods. *Chem. Phys. Lett.*, **2004**, 397, 56-61.
- Wöhler, F. Über die künstliche Bildung des Harnstoffs. *Poggendorff's Ann. Phys. Chem.*, **1828**, 12, 253–256.

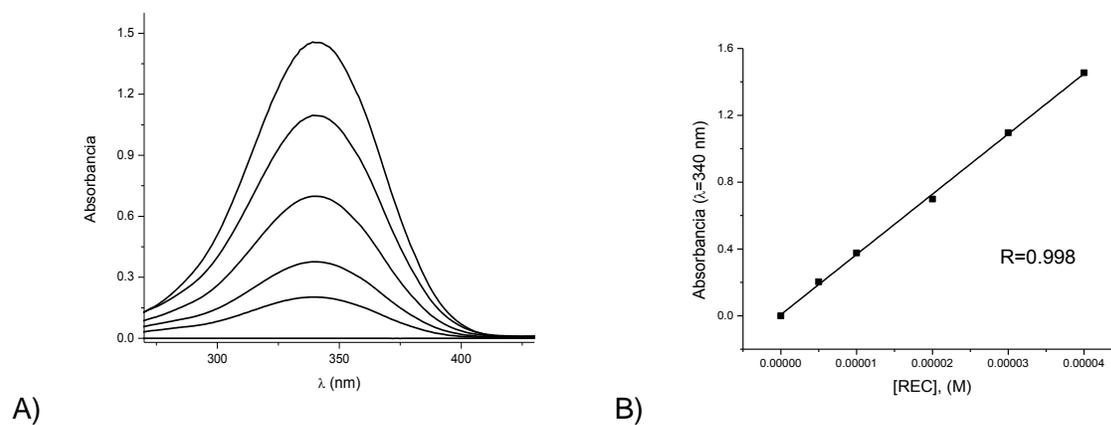
## 9. APÉNDICES

### APÉNDICE 1

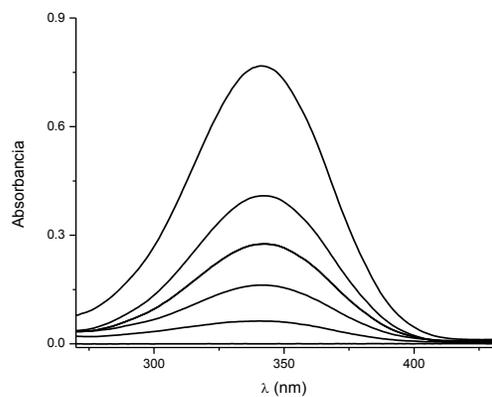
Estudios del coeficiente de extinción molar con el receptor REC mediante espectroscopia de absorción electrónica UV-Vis.



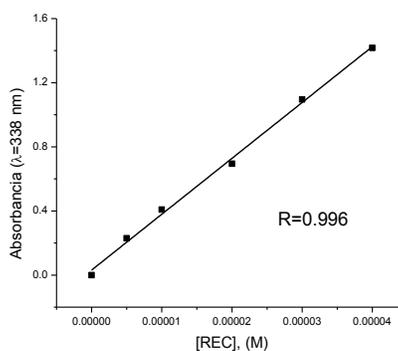
**Figura A1.1.** A) Espectros de absorción a diversas concentraciones de REC en DMSO. B) Gráfica de [REC] vs Absorbancia. La línea sólida representa el ajuste por regresión lineal.



**Figura A1.2.** A) Espectros de absorción a diversas concentraciones del REC en  $\text{CH}_3\text{CN:DMSO}$  (90:10). B) Gráfica de [REC] vs Absorbancia. La línea sólida representa el ajuste por regresión lineal.



A)

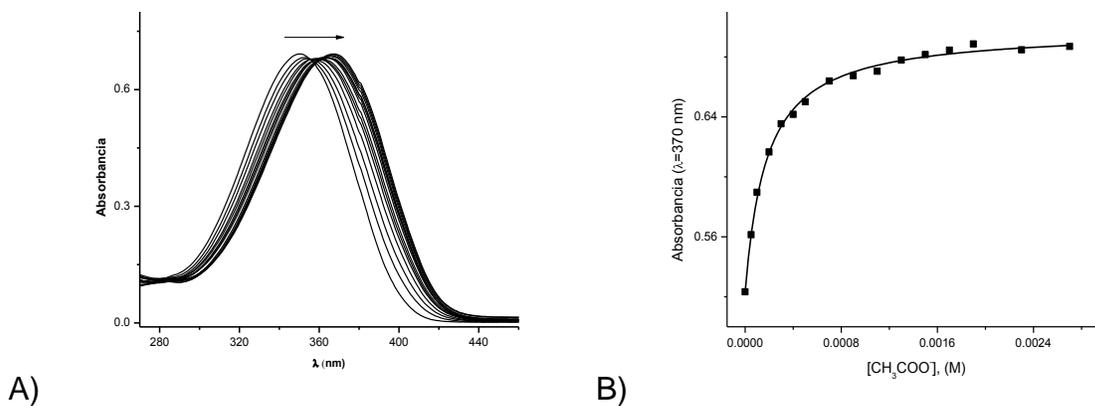


B)

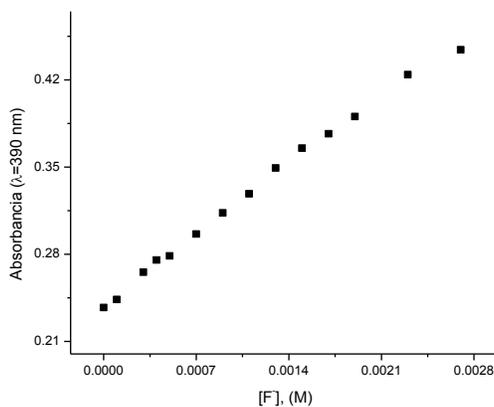
**Figura A1.3.** A) Espectros de absorción a diversas concentraciones del REC en  $\text{CHCl}_3$ :DMSO (90:10). B) Gráfica de [REC] vs Absorbancia. La línea sólida representa el ajuste por regresión lineal.

## APÉNDICE 2

Estudios de reconocimiento molecular realizados con REC mediante espectroscopia de absorción electrónica (UV-Vis) en DMSO.

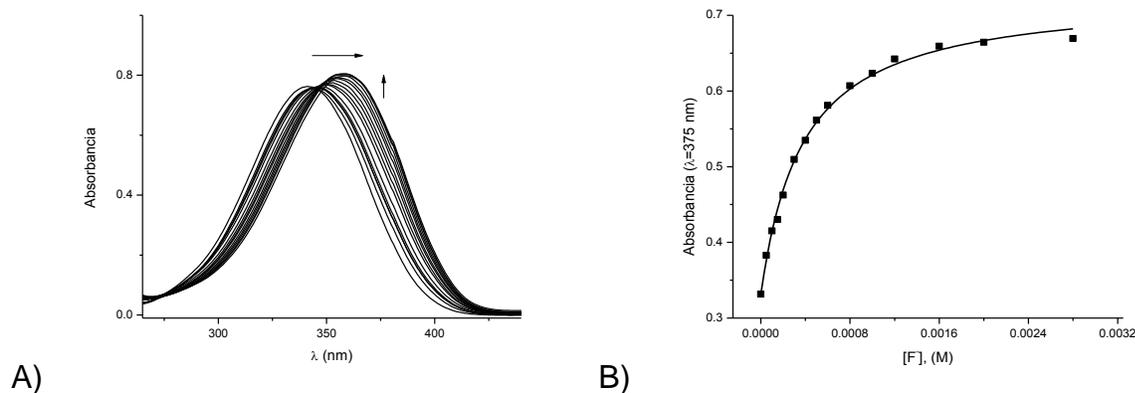


**Figura A2.1.** A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de  $[\text{REC}] = 1 \times 10^{-5}$  M en DMSO con  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  de TBA. B) gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la **Ecuación 5**.

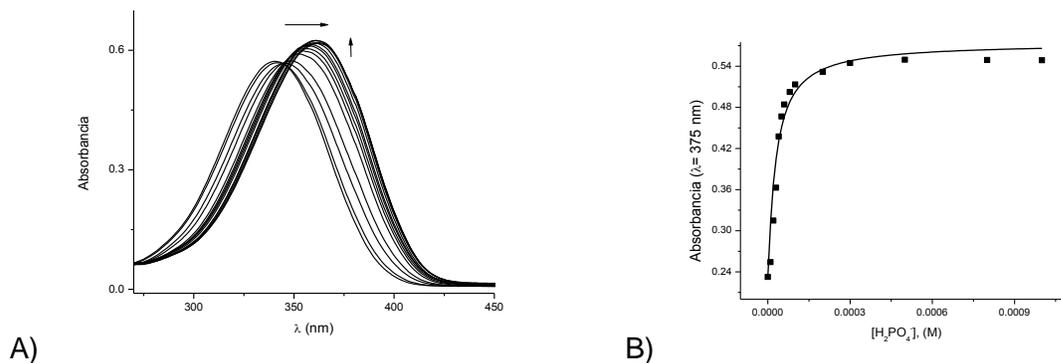


**Figura A2.2.** Gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción de la banda de transferencia de carga vs la concentración del anión fluoruro en DMSO.

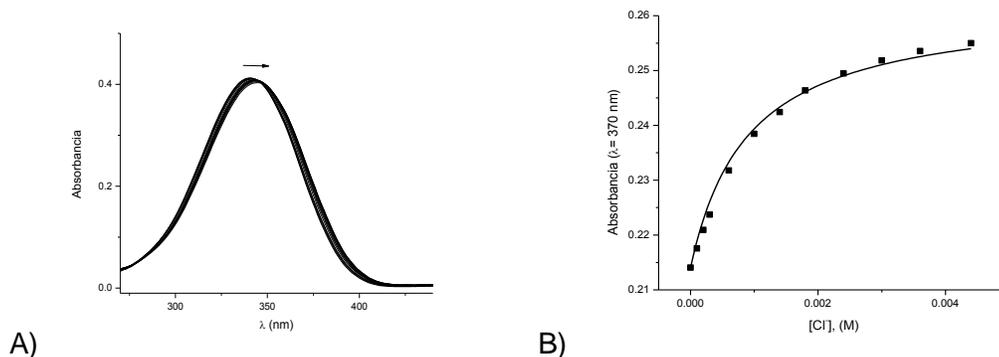
Estudios de reconocimiento molecular realizados con REC mediante espectroscopia de absorción electrónica (UV-Vis) en CH<sub>3</sub>CN:DMSO (90:10).



**Figura A2.3.** A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de [REC] = 1x10<sup>-5</sup> M en CH<sub>3</sub>CN:DMSO (90:10) con F<sup>-</sup> de TBA. B) gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la **Ecuación 5**.

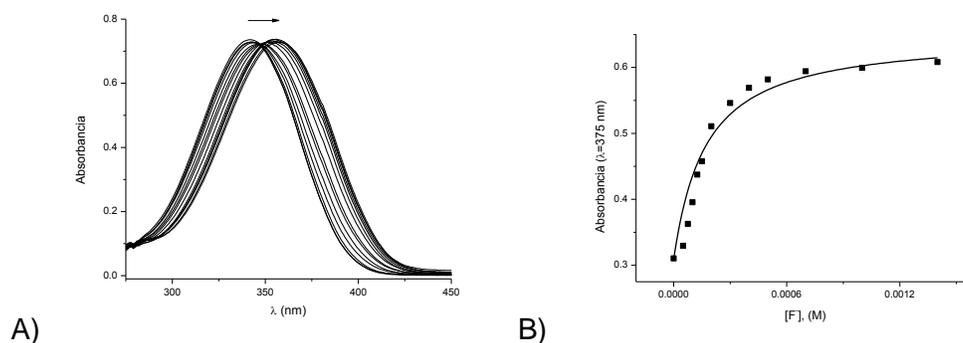


**Figura A2.4.** A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de [REC] = 1x10<sup>-5</sup> M en CH<sub>3</sub>CN:DMSO (90:10) con H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> de TBA. B) gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la **Ecuación 5**.

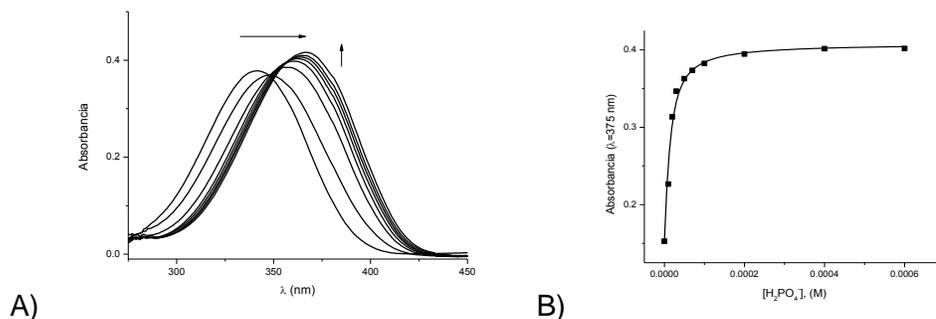


**Figura A2.5.** A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de  $[\text{REC}] = 1 \times 10^{-5} \text{ M}$  en  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{DMSO}$  (90:10) con  $\text{Cl}^-$  de TBA. B) gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la **Ecuación 5**.

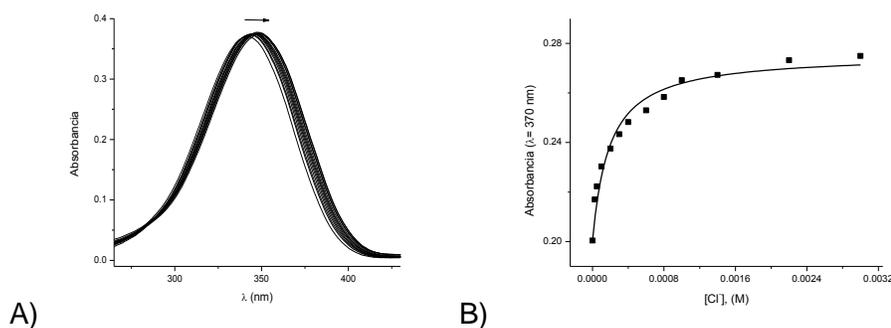
Estudios de reconocimiento molecular realizados con el receptor REC mediante espectroscopia de absorción electrónica (UV-Vis) en  $\text{CHCl}_3:\text{DMSO}$  (90:10).



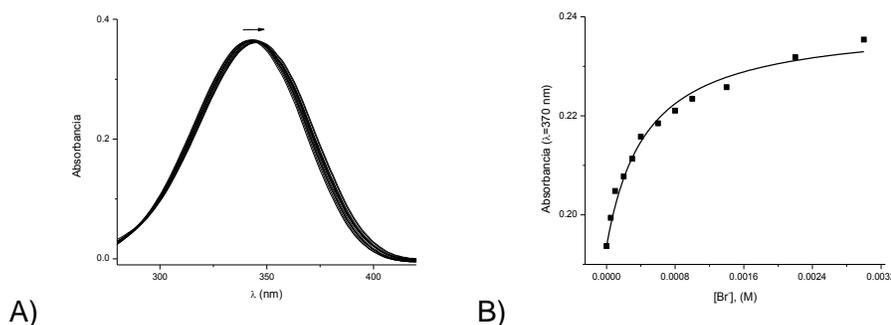
**Figura A2.6.** A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de  $[\text{REC}] = 1 \times 10^{-5} \text{ M}$  en  $\text{CHCl}_3:\text{DMSO}$  (90:10) con  $\text{F}^-$  de TBA. B) gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la **Ecuación 5**.



**Figura A2.7.** A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de  $[REC] = 1 \times 10^{-5}$  M en  $CHCl_3:DMSO$  (90:10) con  $H_2PO_4^-$  de TBA. B) gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la **Ecuación 5**.



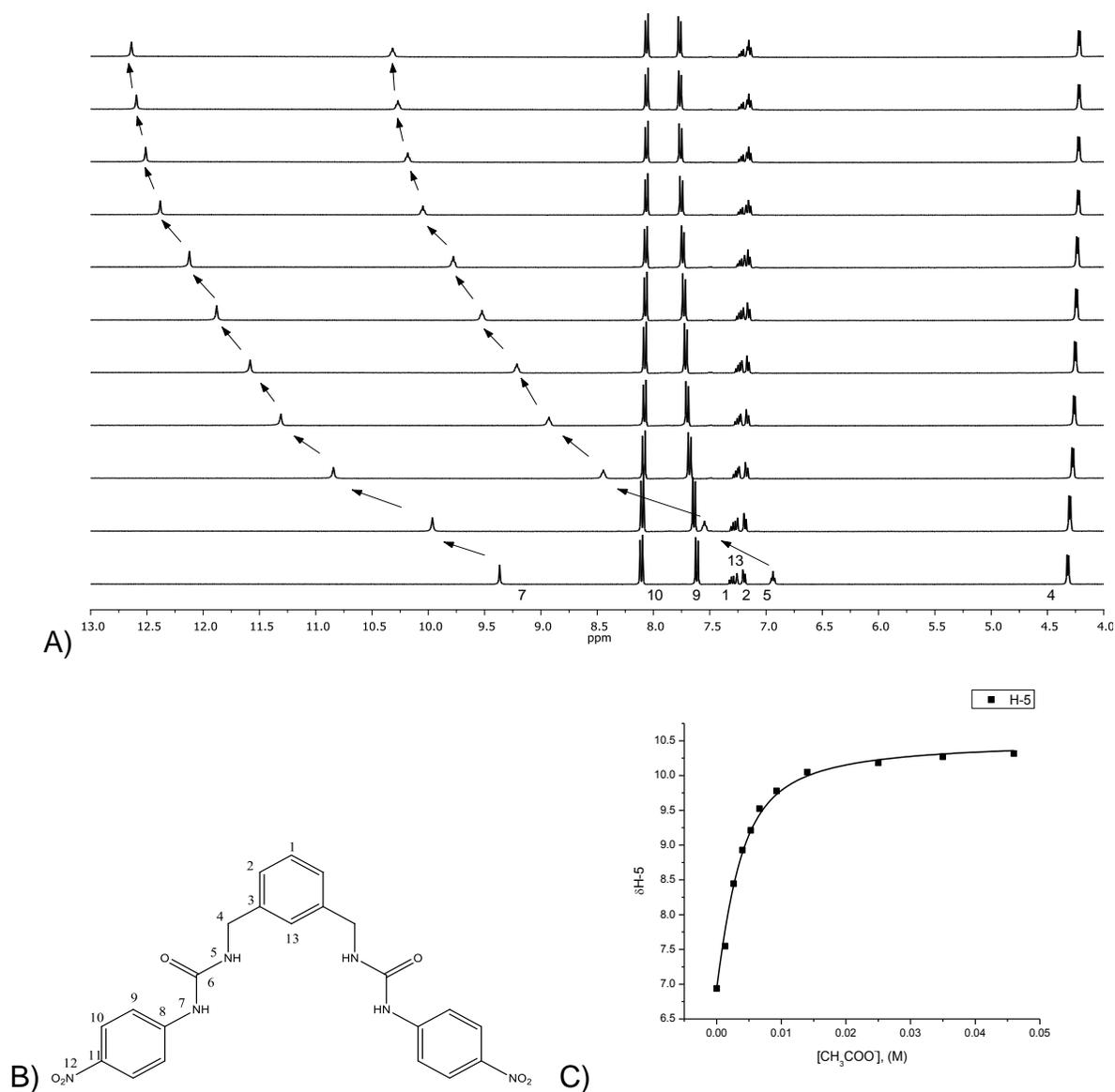
**Figura A2.8.** A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de  $[REC] = 1 \times 10^{-5}$  M en  $CHCl_3:DMSO$  (90:10) con  $Cl^-$  de TBA. B) gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la **Ecuación 5**.



**Figura A2.9.** A) Espectros de UV-Vis durante el curso de una titulación de  $[REC] = 1 \times 10^{-5}$  M en  $CHCl_3:DMSO$  (90:10) con  $Br^-$  de TBA. B) gráfica de la absorbancia del receptor en el máximo de absorción vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la **Ecuación 5**.

### APÉNDICE 3

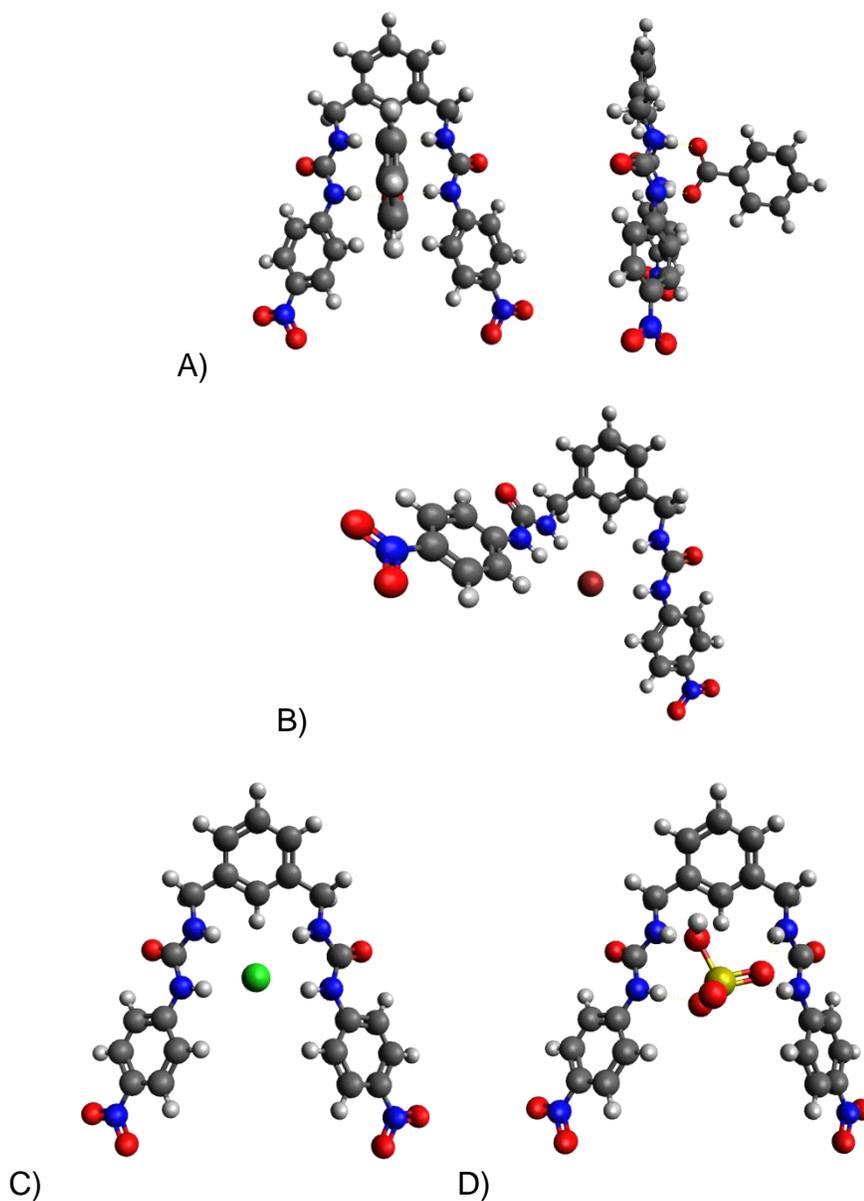
Estudios de reconocimiento molecular realizados con el receptor REC mediante resonancia magnética nuclear de protón (RMN de  $^1\text{H}$ ).



**Figura A3.1.** A) Titulación por la técnica de RMN de  $^1\text{H}$  del  $[\text{REC}] = 3 \times 10^{-3}$  M con acetato de TBA ( $10^{-3}$  -  $10^{-2}$  M) en  $\text{DMSO-}d_6$ . B) Estructura del REC con numeración de los protones. C) Gráfica del desplazamiento del protón H-5 vs la concentración del anión, la línea sólida representa el perfil teórico obtenido por el ajuste de los datos con la **Ecuación 6**.

## APÉNDICE 4

Estudios de modelado molecular entre el receptor y diversos aniones a nivel de cálculo PBE0/DZVP.



**Figura A4.1.** A) Sistema REC-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COO<sup>-</sup>, B) Sistema REC-Br<sup>-</sup>, C) Sistema REC-Cl<sup>-</sup>, D) Sistema REC-HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>. Color rojo = Oxígeno, Azul fuerte = Nitrógeno, Gris fuerte = Carbono, Gris Claro= Hidrógeno, Verde = Cl<sup>-</sup>, Rojo vino = Br<sup>-</sup>, Amarillo = Azufre.

## APÉNDICE 5

### Actividades académicas derivadas de este trabajo

1. XXXI MUESTRA ESTUDIANTIL. Edición Q.F.B. Jesús Antonio Alcántar Bojórquez en la ciudad de Hermosillo, Sonora, el día 12 de Noviembre de 2013. Se ganó el premio al segundo lugar del área de fisicoquímica categoría experimental por el cartel titulado: “Síntesis de un receptor para el reconocimiento de aniones en solución y su soporte en fase sólida para su posible aplicación como sensor colorimétrico: a la caza del ión fluoruro”. Bustamante-Armenta, H., Mendívil-Quijada, R., Ornelas-Romo, R., Calvillo-Páez, V.I., Gómez-Vega, P. J., Santacruz-Ortega, H., Lara, K. O.
2. IX SIMPOSIO INTERNACIONAL: INVESTIGACIÓN QUÍMICA EN LA FRONTERA, realizado los días 20, 21 y 22 de Noviembre del 2013 en la ciudad de Tijuana, Baja California, se presentó el cartel: “Síntesis de un nuevo receptor para aniones y su soporte en fase sólida: sensor colorimétrico de fluoruro”. Calvillo-Páez, V.I., Bustamante-Armenta, H., Mendívil-Quijada, R., Ornelas-Romo, R., Gómez-Vega, P. J., Santacruz-Ortega, H., Lara, K. O.
3. XVIII REUNIÓN UNIVERSITARIA DE INVESTIGACIÓN EN MATERIALES (RUIM) realizada en la ciudad de Hermosillo, Sonora, del 20 al 22 de noviembre de 2013, se presentó el siguiente cartel: “Síntesis de un nuevo receptor para aniones y su soporte en fase sólida: sensor colorimétrico de fluoruro”. Calvillo-Páez, V. I., Bustamante-Armenta, H., Mendívil-Quijada, R., Ornelas-Romo, R., Gómez-Vega, P. J., Santacruz-Ortega, H., Lara, K. O.
4. II Minicongreso de Química Supramolecular realizado en Hermosillo, Sonora los días 18 y 19 de junio del 2014, se presentó la ponencia: “Síntesis,

caracterización estructural y fisicoquímica de un nuevo receptor tipo bis-urea para el reconocimiento de aniones: sensor colorimétrico de fluoruro”.

5. II Simposio Mexicano de Química Supramolecular realizado del 25 al 27 de agosto del 2014 en Cuernavaca, Morelos, se presentó la ponencia: "Reconocimiento de aniones por receptores bis-urea y bis-tiourea: Influencia del medio en la selectividad y en la respuesta óptica". García-Castro, S.E., Calvillo-Páez, V. I., Ramírez-Ramírez, J. Z., Santacruz Ortega, H., Höpfl, H.; Yatsimirsky, A.K., Machi-Lara, L., Lara, K.O.
  
6. García-Castro, S. E.; Calvillo-Páez, V. I., Santacruz-Ortega, H., Höpfl H., Yatsimirsky, A. K., Ramírez-Ramírez, J. Z., Machi-Lara, L., Lara, K. O. Anion recognition and sensing by bis-urea and bis-thiourea receptors: Influence of the medium on the selectivity and the optical response of sensors. **2014**. En proceso de envío.