

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS
CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

***“SÍNTESIS DE ÉSTERES DE BORO EMPLEANDO
REACCIONES DE MULTICOMPONENTES”***

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

I.Q. PAOLA FLORES ALCÁNTARA

DIRECTOR DE TESIS
Dr. VICTOR BARBA LÓPEZ

CUERNAVACA, MORELOS

Mayo 2022



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



Instituto de
Investigación en
Ciencias
Básicas y
Aplicadas

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

Coordinación de Programas Educativos

Posgrado en Ciencias



**DR. JEAN MICHEL GRÉVY MACQUART
COORDINADOR DEL POSGRADO EN CIENCIAS
PRESENTE**

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la TESIS titulada: **SÍNTESIS DE ÉSTERES DE BORO EMPLEANDO REACCIONES DE MULTICOMPONENTES**, que presenta la alumna **Paola Flores Alcántara (10033411)** para obtener el título de **Maestro en Ciencias**.

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN	FIRMA
Dr. José Raymundo Hugo Tlahuext Romero CIQ-UAEM	APROBADO	
Dra. Elia Marcela López Cardoso CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde UAM (Cuajimalpa)	APROBADO	
Dr. Jean Michel Grévy Macquart CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. Jorge Antonio Guerrero Álvarez CIQ-UAEM	APROBADO	



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

JORGE ANTONIO GUERRERO ALVAREZ | Fecha:2022-03-29 09:40:05 | Firmante

ODPiEyWup10OvjOYAYap/QV0n4fUbg6p6vgQILxJ3fO42XNSOMIQPT6m+74ZCANl03VRjzX/W1yVeTDNZl+rg60gOBjquWJICFmUjvRorq2RMISyV3MTXYt0Z4z3QKbiu8WJE2 OUX688RLEEEX0RdWEIK1FVlrTFv4Rls/qRsW9MmfVZgGoYelzHVz0Q/KxUkswmDUJ6FSivJzFHiHtrbowsjNze0REqbovpKoSqEz6epqS0NFpckbLcEAnwUBeZ2/dVXYhrfC83QT jcgMLYN5cJ0sZlBAWkxbGT4FXbjMTYhNYucKA7kLrv7crjqO8GOaAMxfWeKTOYgGM3RF34Q==

ELIA MARCELA LOPEZ CARDOSO | Fecha:2022-03-29 15:54:39 | Firmante

tvdViaVUTj8grZCC6rz1x2c+ZgQrcbd7x+73k9+d4074A5H64ITopNlquRF/7K1D845/aTAqARzD6QTAOeD43TF1z/oZxeF49EnT2ZkeAUeTDE4wqviquQsZVHHmn8QMBRj0SmAR 4NLwfvzDsDZHLuvXnksQRhkyahzqqqKROLGnVa2x3XyVg4xZNYyHxYcmKEMAWXNT0A8TWlh99rPHajSZMX8EBBF/aePxOHt8Q8QyXf8GSXxRC5RvUSSX7Ye/19BZBDvqRJ MZ2KkV4rLgyZoCtD/o115rV63alwqOe5u1a8cbfXiJ8XM3NQKm/eMV6KU0x2+PlCn4sBc8Tubw==

HIRAM ISAAC BELTRÁN CONDE | Fecha:2022-03-31 08:03:27 | Firmante

h6HogDE4DdypxO5CPur4Z1uJ+JbdtcYSNKbTLR7IX6qSuuuB0S4gCX7Uc46qMx5FRfDSSpzsHssM/Z2q++PQnMDdPPHjwnj9PbTbxLglx53KQX5lcOW3/Ztv7H+eCns8JGno skDV8APRGjckNvV07/SU4TjHv6JCzQtMittvm8JhB6CAbd/pXfl60JZFT+ejgxRc6by45XBU9fRzjqGZ7yfyUBYd0fSFJJEoWsOwRf7iXNIWgurr5eOTxVUCIYssohuEcM3vciesYDM J+tkg6+6pAY0WkF0bfzPaqkslBZba/l+8Uwv31dMPKjqTIno2mZ9p9ZOK0nniiYQ==

JOSE RAYMUNDO HUGO TLAHUEXT ROMERO | Fecha:2022-05-02 12:10:42 | Firmante

vr35jxzCr90SQ1RzvQgcjDL225GXoPZ8bHkVKwlla1iQZS6BsT4/5FA7j8nIFyx6p2+ieDPu4PqCkc1UE0uuSJ2c5ftKmfVZlWYzEd4GCUQyXSpuWTqg0OAev1tsyi+3sCx2Du2u aCW0tChCx5BhBtXYodejDPcvBT rpaQluLrgkJF4SleguSLFqSht90BaDP75FcMZYxUlzOEH77qz81KrlF8B0F23zEldP3Cry+vI05Z04YdbLGYrYjR3tE7AXpveOtzENxs6DFkC3 +jdMkgUGkEm2yNzrkmbP7Du6fjwblj8M1At2riCg1G+NO4/TAI/RSTI8tVFGP==

JEAN MICHEL GREVY MACQUART | Fecha:2022-05-09 11:20:36 | Firmante

TGusinlkavfgEM6vsyCJ8B+3w3EypNw/s9fXe7XOd7TTvDuJFWnvcyH/jk7BvtfdprPEeDU9VMRx+SyjdHgAl/faHKPB0uKpE20fKWwpVvP1LerpfVQ0ckabyjf3wt2Rqv1ObQzFVGO rRjnsM5KOCfliUa6CF6EmZLszl35s+Fxtt3fkdLU4asXACSeNA8GkzeAulxHFZQURFU39A4qpB7BVUpZdW990v2yAFZKW0ERSgLZINdWQEpIim7V2040nP4/EbT7tD94rQSNnxS GXOYFvmvmez36r1wuPUMrAoluCiBla/NeiixKuKdXMOiNsVWiD1Ff2R/UPwO84f12fmQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



jSEWIAMuG

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/P5TJxn3raVDLdXVCYakpCjOvDJFAO98c>





El presente trabajo, se llevó a cabo en las instalaciones del laboratorio 225 de química inorgánica y supramolecular dentro del Centro de Investigaciones Químicas (CIQ) de la máxima casa de estudios, la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM) bajo la supervisión y dirección del Dr. Víctor Barba López.

El contenido de esta tesis se presentó en los siguientes congresos:

- En la modalidad de cartel durante la 6ª Reunión de Resonancia Magnética Nuclear Experimental (RMNE) del 12 al 13 de noviembre del 2020 a cargo del Instituto de Agroindustrias de la Universidad Tecnológica de la Mixteca.

- En la modalidad de presentación oral en el ciclo de conferencias virtual para egresados UAEM, a cargo de la Unidad de Gestión Universitaria de la UAEM, el día 21 de enero del 2021.

- En el 25 Aniversario del Centro de Investigaciones Químicas (UAEM), el día 3 de mayo del 2021, en la modalidad cartel. Obteniendo el Premio al cartel más gustado en el área de Química Inorgánica, Organometálica y Supramolecular.

- En la modalidad de cartel en el Encuentro de Química inorgánica (EQI) llevado a cabo los días 4 y 5 de octubre de 2021 de manera virtual a cargo de la Universidad de Guanajuato.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a Dios, por darme la oportunidad de seguir preparándome, por subir un peldaño más en la vida y concluir esta nueva etapa, siendo mi soporte.

A mi madre el ser más maravilloso de este mundo, gracias por haberme guiado desde que llegue a este mundo, por ser mi fortaleza para seguir avanzando y por impulsarme a cada paso que doy, con amor, honestidad, firmeza y valentía, sobre todo, que nunca debo faltar a mis ideales y lograr mis metas, por su infinito amor, eres mi más grande ejemplo.

A mi padre a quien admiro y respeto, siempre cuidando de mí, transmitiendo esa seguridad y fortaleza a través de consejos llenos de cariño, por la constante motivación para poder concluir mis proyectos, por enseñarme esa firmeza con la que debo enfrentar al mundo y prepararme para la vida, es una gran virtud poder tenerte a mi lado y compartir este momento contigo.

A mi tío Erick por siempre acompañarme y cuidarme desde pequeña, por sus consejos y palabras, por motivarme para siempre seguir adelante y ser un ejemplo de constancia y fuerza.

Asimismo, agradezco infinitamente a mis hermanos Ayari y Damián por ser siempre mi apoyo, las personas en quien siempre podre confiar y acompañarme en cada etapa de mi crecimiento profesional y personal. Espero ser la fuerza y el ejemplo que contribuya a impulsarlos para que puedan seguir avanzando en su camino.

A mis abuelos, quiero agradecerles por todo su apoyo incondicional desde pequeña y por compartir conmigo buenos y malos momentos, por ser mi gran ejemplo, el tesoro máspreciado de mi infancia y poner día a día en alto sus enseñanzas.

A las pequeñas María, Ericka, Erandi, Elena y Mérida por ser mi más grande fuente de motivación.

A mi director de tesis el Dr. Victor Barba López, por haberme guiado, no solo en la elaboración de este trabajo de titulación, sino a lo largo de mis primeros pasos en el laboratorio transmitiendo su experiencia en el estudio de la química, así como

también el haberme brindado el apoyo y la confianza para desarrollarme profesionalmente.

Al comité revisor el Dr. José Raymundo Hugo Tlahuext Romero, Dr. Jean Michel Grévy, Dra. Elia Marcela López Cardoso, Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde, Dr. Jorge Antonio Guerrero Álvarez por su gran apoyo, consejos y tiempo dedicado.

A mis compañeros del laboratorio por su gran amistad y por todos esos momentos compartidos dentro y fuera del laboratorio, así como también por cada una de sus valiosas aportaciones que ayudaron a ser posible este proyecto.

A todas las personas que me acompañaron durante este proceso, aquellas que han brindado su cariño, apoyo, lealtad y consejos, y han sido mi compañía durante este trayecto.

CONTENIDO

1. ABREVIATURAS.....	6
2. RESUMEN	8
3. INTRODUCCIÓN.....	9
4. ANTECEDENTES.....	11
4.1 ÁCIDOS BORÓNICOS	11
4.2 ACIDEZ DE ÁCIDOS BORÓNICOS.	13
4.3 ÉSTERES DE BORO	16
4.4 ÉSTERES DE BORO EN QUÍMICA MACROCICLICA.....	20
4.5 POLÍMEROS DE ÉSTERES DE BORO MEDIANTE ENLACES DE COORDINACIÓN N→B..	26
4.6 MACROCICLOS DE ÉSTERES DE BORO MEDIANTE ENLACES DE COORDINACIÓN N→B.	36
4.7 ANÁLISIS DE ESTRUCTURAS MACROCICLICAS EMPLEANDO CÁLCULOS TEÓRICOS .	45
5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	54
5.1 HIPÓTESIS.....	54
5.2 OBJETIVO GENERAL	55
5.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	55
6. PARTE EXPERIMENTAL	55
6.1 REACTIVOS	55
6.2 DISOLVENTES	55
6.3 INSTRUMENTACIÓN.....	55
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	57
7.1 ESTRATEGIA SINTÉTICA.....	57
7.2 ESTRATEGIA SINTÉTICA (MÉTODO A)	59

7.2.2 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H	60
7.2.3 ANÁLISIS POR ESPECTROSCOPÍA DE INFRARROJO.	62
7.2.4 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H	63
7. 3 ESTRATEGIA SINTÉTICA. (MÉTODO B)	63
7.3.1 ANÁLISIS POR ESPECTROSCOPÍA DE INFRARROJO PARA 1a	66
7.3.1 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H DE 1a	67
8. CÁLCULOS TEÓRICOS.....	69
8.1. CÁLCULOS DE MOLÉCULAS MACROCÍCLICAS A PARTIR DEL ÁCIDO 2- FORMILFENILBORÓNICO (POSICIÓN <i>ORTO</i>).	72
8.2 CÁLCULOS DE MOLÉCULAS MACROCÍCLICAS, A PARTIR DEL ÁCIDO 3- FORMILFENILBORÓNICO (POSICIÓN <i>META</i>).....	77
8.3 CÁLCULOS DE MOLECULAS MACROCICLICAS, A PARTIR DEL ÁCIDO 4- FORMILFENILBORÓNICO (POSICIÓN <i>PARA</i>).....	81
9. CONCLUSIONES	86
10. PERSPECTIVAS	87
11. REFERENCIAS.....	88
12. ANEXO 1	91

1. ABREVIATURAS

Å	Angstrom
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
F.M:	Formula mínima
mL	Mililitro
P.M:	Peso Molecular
P. F.	Punto de fusión
MeOH	Metanol
Ph	Fenilo
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
Tol	Tolueno
°C	Grados Celsius
Espectroscopia de Infrarrojo	
IR	Infrarrojo
<i>d</i>	Intensidad débil de la banda
<i>f</i>	Intensidad fuerte de la banda
<i>m</i>	Intensidad media de la banda
<i>a</i>	Ancho de banda
Espectrometría de masas	
EM	Espectrometría de masas
Resonancia Magnética Nuclear	

RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN de ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN de ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono
RMN de ^{11}B	Resonancia Magnética Nuclear de boro
<i>d</i>	Doblete en espectro de RMN de ^1H
<i>dd</i>	Doble de dobles en espectro de RMN de ^1H
<i>m</i>	Multiplete en espectro de RMN de ^1H
<i>q</i>	Quintuplete en espectro de RMN ^1H
<i>t</i>	Triplete en espectro de RMN de ^1H
<i>s</i>	Singulete en espectro de RMN de ^1H
δ	Desplazamiento químico en RMN
<i>J</i>	Constante de acoplamiento en RMN de ^1H
Hz	Hertz
$h_{1/2}$	Anchura media en RMN de ^{11}B
ppm	Partes por millón
DMSO- d_6	Dimetil Sulfoxido Deuterado
THC	Porcentaje de carácter tetraédrico del átomo de boro.

2. RESUMEN

En el presente trabajo se estudió la reactividad de catecol, 4-aminopiridina y ácidos arilborónicos con el objetivo de sintetizar especies macrocíclicas a través de la formación de ésteres de boro, iminas y enlaces dativos N→B. Las reacciones se realizaron empleando el método de multicomponentes, cambiando el medio de reacción, la temperatura y el tiempo. Los productos obtenidos de las reacciones se analizaron mediante técnicas espectroscópicas en donde se observó la presencia de mezcla de componentes entre los cuales se logró identificar a las materias primas. A pesar de varios intentos por separar la mezcla, esto no fue posible.

Dado que las reacciones antes mencionadas pueden conducir a la formación de especies macrocíclicas del tipo dimérico, trimérico o tetramérico, se llevó a cabo su estudio teórico. Las especies fueron calculadas en el software Gaussian en donde se obtuvieron los parámetros de la energía y las geometrías moleculares. De las estructuras obtenidas, se compararon los parámetros de la energía, la distancia del enlace de coordinación N→B y el porcentaje del carácter tetraédrico, observando que, en todos los casos, las diferencias energéticas entre los macrociclos triméricos y tetraméricos son mínimas y ambas especies pueden resultar favorables. Estos resultados sugieren que tanto la especie tetrámerica como la trimérica podrían obtenerse experimentalmente buscando las condiciones adecuadas modificando la temperatura, tiempo de reacción, el disolvente, presión, etc.

3. INTRODUCCIÓN

Los ácidos borónicos se han utilizado como bloques de construcción versátiles en la síntesis de diferentes compuestos macrocíclicos. Sus características estructurales, permiten que tengan un comportamiento tanto como ácidos de Lewis como de ácidos de Brönsted, en ambos casos estos pueden ser útiles para procesos de autoensamble o bien reconocimiento molecular tanto en compuestos covalentes como no-covalentes .¹

La reacción de ácidos borónicos con alcoholes conduce a la formación de ésteres de boro, los cuales a su vez se comportan como ácidos de Lewis capaces de interactuar con bases de Lewis tales como piridina, formando enlaces coordinativos $N \rightarrow B$.² El proceso de autoensamble entre ésteres de boro y piridinas que da lugar a la formación de especies macrocíclicas y poliméricas, está estrechamente relacionado con las características electrónicas y estéricas, así como el disolvente utilizado en el proceso.³ En este contexto resulta interesante la síntesis de nuevos bloques de construcción que se obtengan en un solo paso y que a través de procesos de autoensamble den lugar a especies de mayor complejidad con tamaños y formas bien definidas y que puedan ser utilizados como especies anfitrionas de compuestos de menor tamaño (huéspedes).

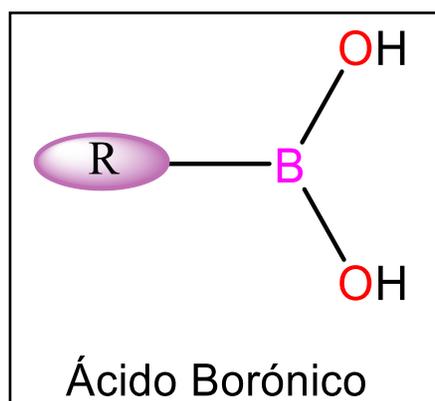
Debido a lo anterior, el presente trabajo describe la reactividad de ácidos carbonil-fenilborónicos empleando el método de multicomponentes con catecol y la 4-amino piridina, con el fin de obtener macrociclos; se propone variar la posición del sustituyente carbonilo (formil o acetil) en tres diferentes posiciones (*orto*, *meta* y *para*) con el fin de observar el efecto en el ángulo de mordida del ligante presente. Se espera obtener bloques de construcción que posean ésteres de boro funcionalizados con piridina, los cuales de manera simultánea experimenten procesos de autoensamble ácido-base de Lewis $B \rightarrow N$, dando lugar a estructuras macrocíclicas. La modificación en la posición de los grupos carbonilos puede tener un efecto directo en la formación de especies diméricas, triméricas o tetraméricas en función del ángulo entre el éster de boro y el grupo piridilo.

La reactividad de las materias primas se analizó bajo diversas condiciones reacción, empleando el método tradicional de reflujo y además utilizando un reactor de síntesis, se usaron disolventes como metanol, tolueno y Acetonitrilo. El análisis de los productos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas mostró la presencia de diversos derivados mismos que no fueron posibles de separar para su adecuada caracterización. Por lo anterior y con el fin de mostrar la posible formación de las estructuras propuestas, se utilizaron recursos computacionales para optimizar las estructuras de los posibles macrociclos, se analizaron las energías, distancias, ángulos, conformaciones y tamaños, con el objetivo de obtener más información estructural de los mismos.

4. ANTECEDENTES

4.1 ÁCIDOS BORÓNICOS

El ácido borónico contiene un grupo alquilo o arilo (-R), y dos grupos hidroxilo (-OH) unidos al átomo de boro que se muestra en el Esquema 1. Con sólo seis electrones alrededor del átomo de boro, este posee una hibridación sp^2 , por lo que tiene un orbital p vacío y una deficiencia de dos electrones para completar su octeto.⁴



Esquema 1: Estructura de un ácido borónico.

La química de los ácidos borónicos tiene sus raíces en el trabajo de Frankland, quien en 1860 documentó la preparación del ácido etilborónico en lo que fue la primera publicación sintética sobre organoboro.⁵

A partir de este estudio, se pudo observar que los ácidos borónicos son productos de la segunda oxidación de los boranos. Su estabilidad a la oxidación atmosférica es considerablemente superior a la de los ácidos borínicos (R_2BOH) que resultan de la primera oxidación de boranos. El producto de la tercera oxidación de boranos es el ácido bórico, un compuesto muy estable y relativamente benigno para los seres humanos.⁶

Más tarde en 1880 Michaelis y Becker reportaron la reacción del tricloruro de boro con difenil mercurio para formar diclorofenil borano, se realizó una importante observación en la que se añadió agua y cristalizó como agujas blancas.⁵

Rettig y Trotter por su parte, en el año de 1977 reportaron la estructura cristalina de rayos-X del ácido fenilborónico. Observaron que los cristales eran ortorrómbicos y cada unidad asimétrica consta de dos moléculas idénticas, unidas a través de un par de enlaces de hidrógeno O – H --- O (Figura 1).⁷

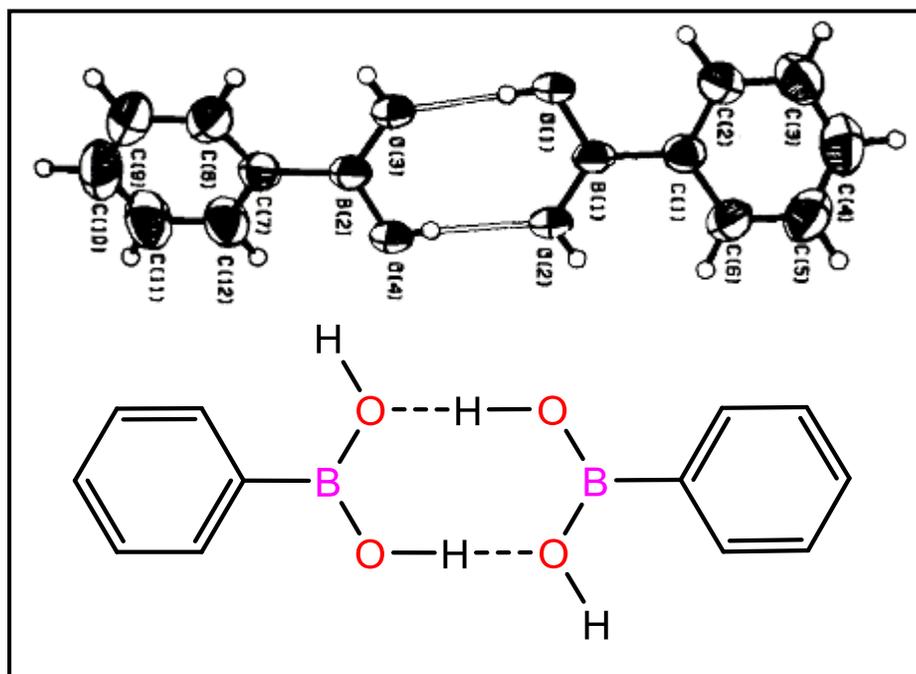
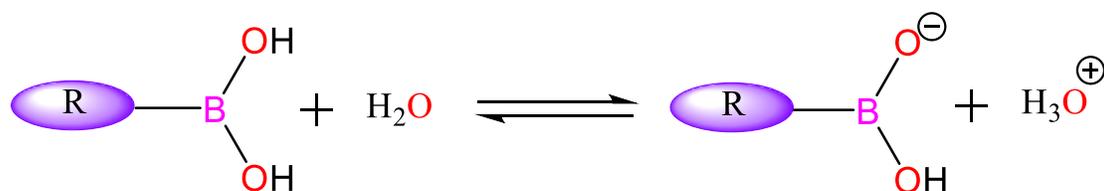


Figura 1: Primer estructura de Rayos x del ácido fenilborónico.⁷

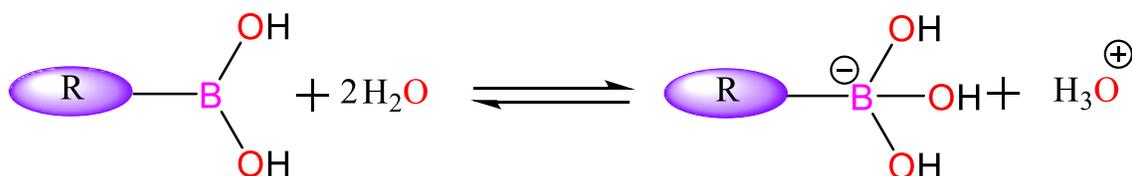
Los estudios del ácido fenilborónico indican una red cristalina muy elaborada debido a un aumento de la red de enlaces de hidrógeno. Esta información de rayos-X también muestra las diferentes distancias de enlaces C – B (1.568 Å) y B – O (1.378 Å y 1.362 Å), siendo este último más corto debido a los pares libres del oxígeno en conjunto con el orbital *p* vacante del boro.⁸

4.2 ACIDEZ DE ÁCIDOS BORÓNICOS.

Los ácidos borónicos pueden comportarse tanto como ácidos de Brönsted así como ácidos de Lewis. En el Esquema 2 (Ecuación 1), se muestra el comportamiento como ácido de Brönsted, mientras en Esquema 2 (Ecuación 2), el comportamiento como ácidos de Lewis.⁹



(1) Acidez de Brönsted



(2) Acidez de Lewis

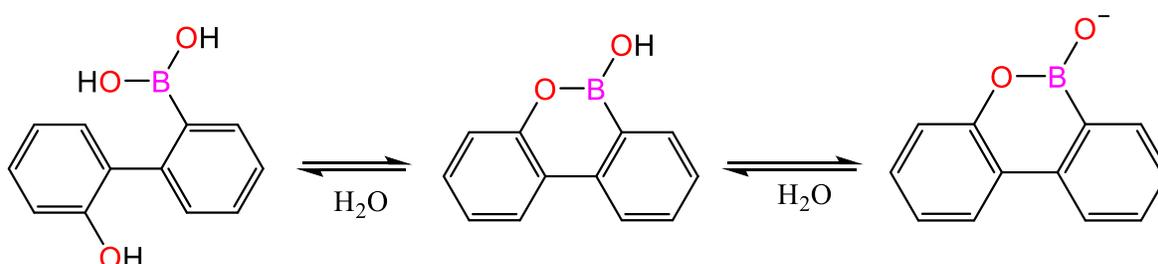
Esquema 2: Comparación del carácter ácido de los ácidos borónicos.⁹

De acuerdo con las dos teorías de acidez descritas, podemos observar que en la acidez de Brönsted, los grupos -OH, donan protones y presentan un $pK_a=8.8$ en agua. A su vez, cuando los ácidos borónicos se comportan como ácidos de Lewis, al tener un átomo de boro tricordinado que posee un orbital p disponible pueden aceptar un par de electrones presentando un $Pk_a=9.2$ en agua. Edwards demostró que el comportamiento de la mayoría de los ácidos borónicos no es el de un ácido de Brönsted, en la mayoría de los casos estos compuestos muestran por lo general el comportamiento de un ácido de Lewis.⁹

Los ácidos borónicos muestran la acidez de Brönsted en casos excepcionales en los que la formación de un aducto de boro tetraédrico es altamente desfavorable, esto se vuelve más evidente cuando se consideran interacciones covalentes, por ejemplo, con dioles vecinales (Esquema 3).⁹

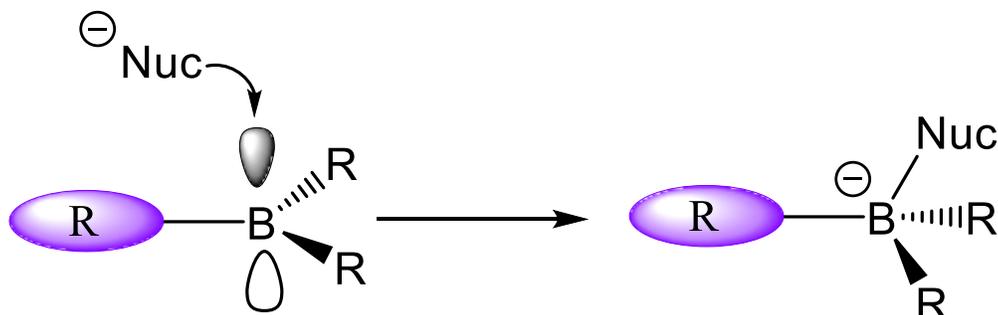
Por ejemplo, la coordinación del ion hidróxido en el boro del ácido borónico heterocíclico paso 2 de la ecuación, podría tomar otro camino en donde el átomo de boro se vería tetracoordinado formando dos enlaces a dos grupos -OH, un enlace al -O y una a un carbón derivado del anillo aromático en donde para formar esta especie rompería el carácter aromático parcial del central anillo.⁹

Mediante a su evidencia espectroscópica de ^{11}B , RMN y UV, se sugirió que el segundo compuesto de la ecuación actúa como un ácido de Brønsted en agua y forma bases conjugadas mediante transferencia directa de protones.⁹



Esquema 3: Ácido borónico que muestra la acidez de Brønsted.⁹

La acidez de Lewis se da cuando los ácidos borónicos reaccionan con especies nucleofílicas tales como las aminas dando como resultado un cambio de hibridación de sp^2 a sp^3 y por consiguiente un cambio de geometría de trigonal plana a tetraédrica (Esquema 4). Este cambio de geometría que experimenta un átomo de boro tricoordinado fue establecido por Lorand y Edwards en 1959.⁴



Esquema 4: Cambio de hibridación y geometría que experimenta un átomo de boro tricoordinado frente a un ataque nucleofílico.⁴

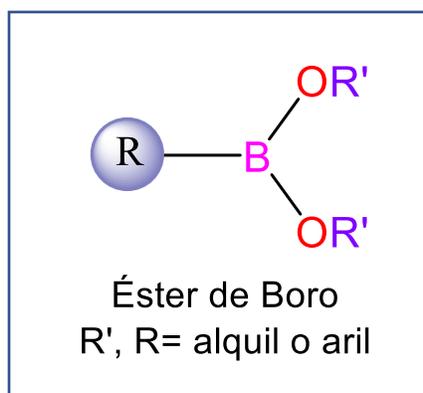
Tomando esto como antecedente, los ácidos borónicos han mostrado una amplia gama de aplicaciones desde terapéutico hasta en tecnologías de separación, algunos ejemplos de ello son el etiquetado biológico, la manipulación de proteínas y bloques de construcción entre otros más (Figura 2).¹⁰



Figura 2: Algunas aplicaciones de los ácidos borónicos.¹⁰

4.3 ÉSTERES DE BORO

Los ésteres de boro poseen en su estructura un átomo de boro central, unido por medio de enlaces covalentes a dos átomos de oxígeno, los cuales pueden incluirse en anillos de 6 o 5 miembros (Esquema 5).¹¹



*Esquema 5: Estructura de un éster de boro.*¹¹

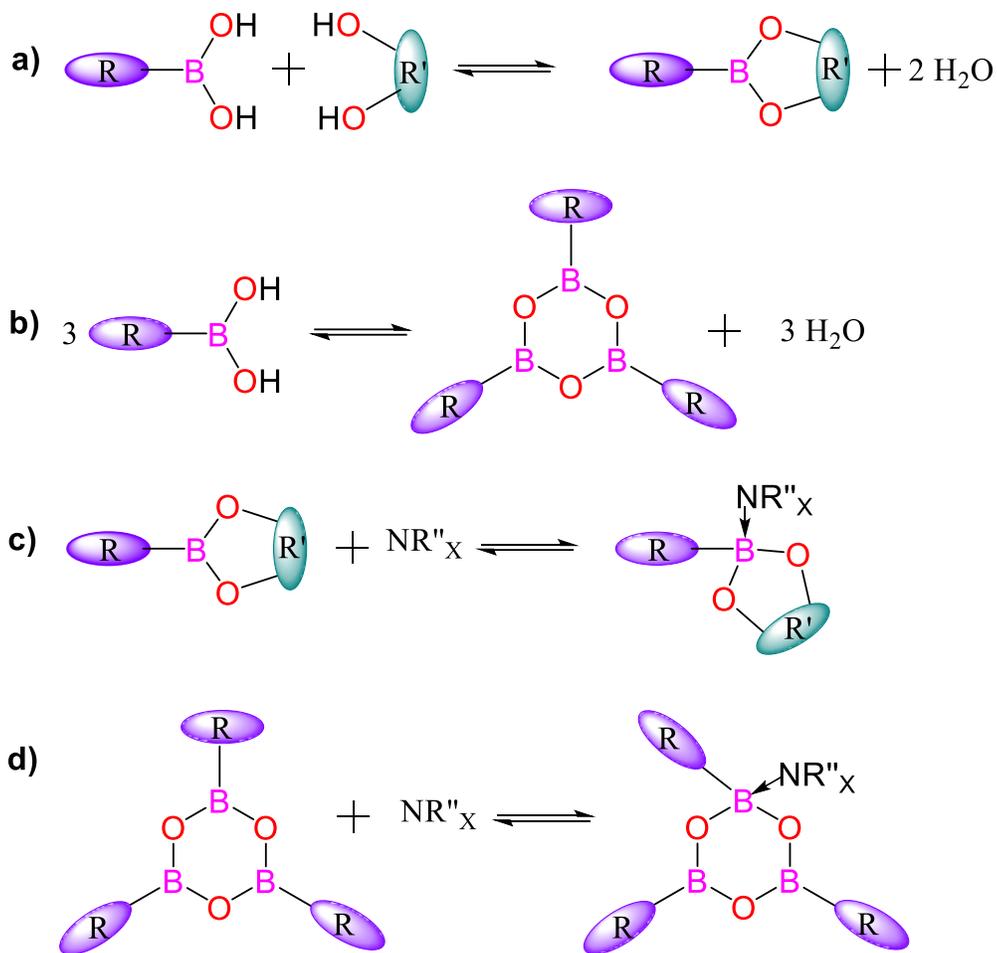
Tomando en cuenta que los ésteres de boro se sintetizan a partir de los ácidos borónicos, a continuación, se muestra la reactividad correspondiente a un éster de boro a través de diversas ecuaciones químicas con sus respectivos productos:

Los ácidos borónicos reaccionan con dioles, para dar lugar a la formación de ésteres de boro cíclicos. La reacción comienza con un ataque nucleofílico al átomo de boro por parte del grupo (-OH) hidroxilo proveniente del diol, el hidroxilo vecino unido al boro tomará un protón del -OH y saldrá eliminado como agua, posteriormente el segundo grupo hidroxilo del diol realiza un ataque similar al anterior (Esquema 6a).¹²

Así mismo los ácidos borónicos pueden experimentar reacciones de autocondensación para dar paso a una boroxina, las cuales pueden ser reacciones rápidas y reversibles (Esquema 6b).¹²

Los ésteres de boro y las boroxinas poseen átomos de boro tricoordinados que poseen la característica de ser ácidos de Lewis por lo que pueden formar enlaces de coordinación con especies nucleofílicas tales como aminas, de acuerdo con las

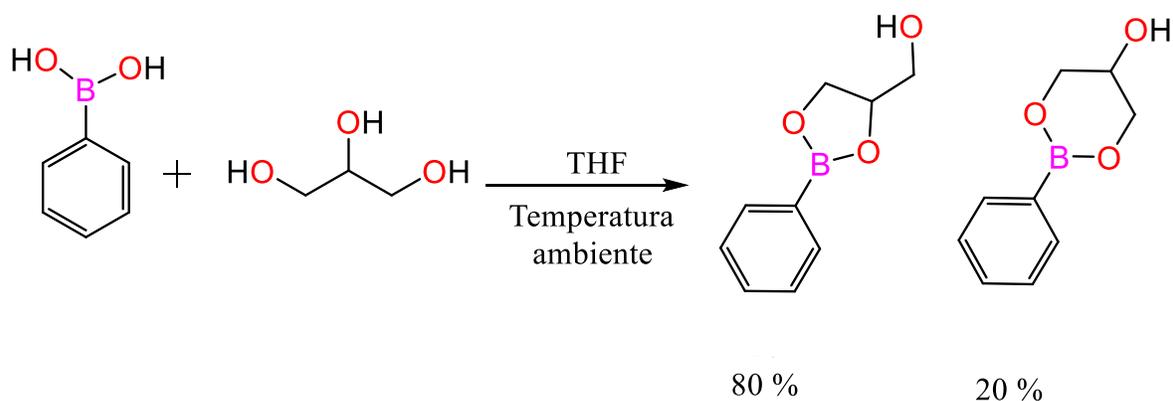
características del átomo de boro central por su deficiencia de electrones, la cual será compensada al formar el enlace de coordinación con nitrógeno (Esquema 6d).¹²



Esquema 6: Reactividad de ácidos y ésteres borónicos.¹²

En general, el proceso para la formación de un éster está en equilibrio, y el avance de la reacción se ve favorecido cuando el producto se encuentra en ausencia de agua, de lo contrario puede hidratarse y regresar a las materias iniciales.¹³ Uno de los primeros reportes sobre la formación de ésteres de boro a partir de dioles, fue por Kuivila y colaboradores en 1953.¹⁴

En el año 2009 T. Nichele y colaboradores reportaron, la reactividad entre el ácido fenilborónico y el glicerol, de la cual se obtuvieron ésteres de boro cíclicos de 5 y 6 miembros en diferentes proporciones (Esquema 7).¹⁵

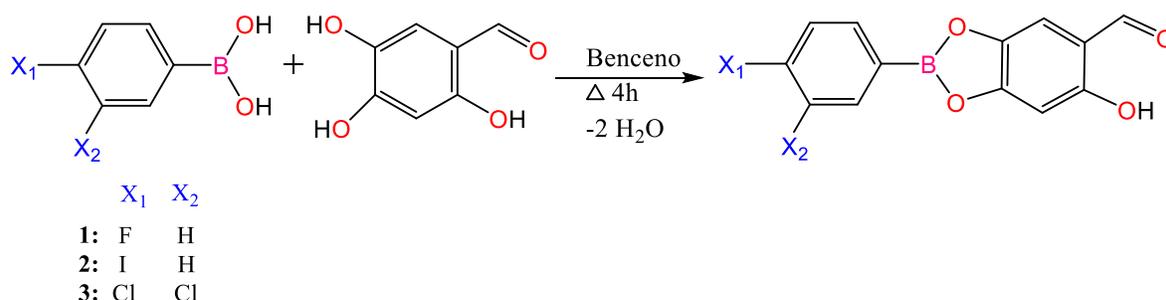


*Esquema 7: Síntesis de ésteres de boro a partir de glicerol y ácido fenilborónico.*¹⁵

Para esta investigación se demostró a través de su caracterización mediante RMN de ¹H que un éster de boro cíclico de 5 miembros se ve favorecido sobre el derivado de 6 miembros.¹⁵

En estudios previos, se realizaron una serie de cálculos teóricos AM1, sobre los isómeros obtenidos de glicerol con ácido fenilborónico, mostrando que la estructura considerada más estable es la que se forma a partir de la condensación 1,2 del glicerol formando un anillo de cinco miembros, mientras que el anillo de seis miembros obtenido por la condensación 1,3 del glicerol es menos estable. El calor de formación para el anillo de cinco miembros fue de -2676.87 kJ/mol y para el anillo de seis miembros -2670.22 kJ/mol.¹⁶

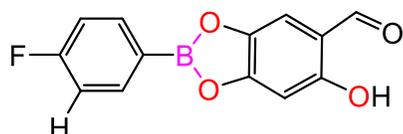
En nuestro grupo de investigación, se han sintetizado ésteres de boro aromáticos, mediante reacciones de condensación del 2,4,5-trihidroxibenzaldehído y derivados del ácido fenilborónico (4-fluorofenil borónico, 4-yodofenil borónico, 3,4-diclorofenil borónico), (Esquema 8).²



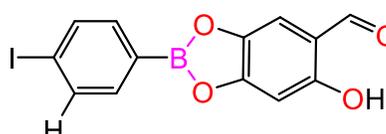
Esquema 8: Formación de ésteres de boro modulando la acidez del átomo de boro central con distintos sustituyentes X.²

La variación de los sustituyentes del éster de boro tuvo como objetivo modular la acidez de Lewis del átomo de boro, al incorporar grupos electroattractores como halógenos se esperaba que el incremento de la acidez favoreciera la interacción con piridina u otras bases de Lewis.²

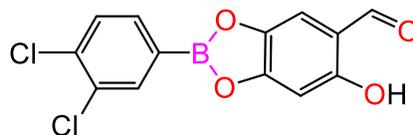
La técnica de RMN de ^{11}B mostró señales que van desde 25 a 33 ppm demostrando la presencia de un átomo de boro tricoordinado. Se encontró que cuando los ésteres de boro se ponen en reacción con la piridina los valores se mantienen en el rango de desplazamiento anterior, lo que indica que no hay interacciones adicionales como $\text{N} \rightarrow \text{B}$, sin embargo, la valoración con el anión flúor muestra al átomo de boro en un ambiente tetracoordinado mediante la interacción donador-aceptor $\text{B} \rightarrow \text{F}$, mostrando rangos de desplazamiento para RMN de ^{11}B de 12 a 13 ppm. que corresponden al entorno de boro tetracoordinado (Esquema 9).²



^{11}B NMR δ : 32.0 ppm



^{11}B NMR δ : 25.0 ppm



^{11}B NMR δ : 32.0 ppm

Esquema 9: RMN de ^{11}B de ésteres de boro obtenidos en DMSO- d_6 .²

4.4 ÉSTERES DE BORO EN QUÍMICA MACROCICLICA

Un punto importante para destacar dentro de la reactividad de los ésteres de boro es que son empleados como bloques de construcción versátiles para la construcción de especies macrocíclicas y poliméricas, mediante procesos de auto-ensamble.¹⁷

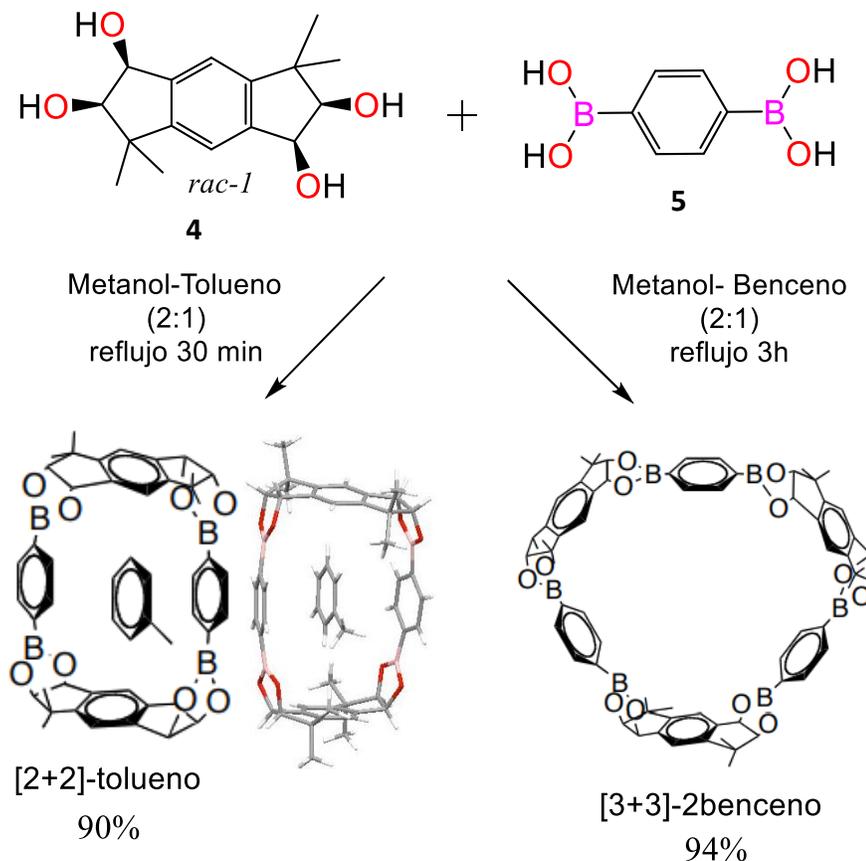
La química de los macrociclos ha sido ampliamente estudiada en los últimos años, debido a las posibles aplicaciones de estos sistemas en campos como la química, la biología, la física y la ciencia de los materiales.¹⁸

Dado a la diversidad de campos de estudios de las moléculas macrocíclicas anteriormente mencionadas han surgido diversas estrategias sintéticas que permiten continuar con el campo de investigación sobre estas mismas, además un número de macrociclos orgánicos e inorgánicos se han preparado mediante procesos de auto-ensamble.¹⁸

Como ya se ha mencionado antes, las condiciones de reacción y geometría de los bloques de construcción son factores que determinaran el resultado de la molécula obtenida ya sea un polímero o un macrociclo.¹⁷

En una investigación llevada a cabo en el año 2007, se seleccionó un polidiol que contiene dos conjuntos de unidades 1,2- diol y un ácido diborónico, se emplearon condiciones de reacción diferentes, en la primera propuesta se realizó una reacción

en una mezcla metanol-tolueno en una relación 2:1 a reflujo durante 30 minutos, mientras que en la segunda reacción cambiaron los disolventes se utilizó metanol-benceno en una relación 2:1 a reflujo durante 3 horas (Esquema 10).¹⁹



Esquema 10: Formación de dímeros y trímeros empleando diversos disolventes.¹⁹

Se observó que la utilización de disolventes aromáticos en la reacción favorecía la formación de especies macrocíclicas de diferentes tamaños por lo que el disolvente funcionó como plantilla debido a la formación de interacciones π - π entre el fenilo del éster y el disolvente. Cuando se utilizó tolueno se observó el autoensamble [2+2] formando un dímero con una molécula de tolueno como huésped, mientras que con benceno se favorece el autoensamble [3+3] formando una estructura macrocíclica trimérica la cual tenía en su cavidad dos moléculas de benceno (Esquema 10).¹⁹

Para el compuesto dimérico se lograron obtener cristales adecuados para su análisis por difracción por rayos-X de monocristal, en la que se comprobó que en la cavidad esta una molécula de tolueno ósea el dímero es el anfitrión y la molécula

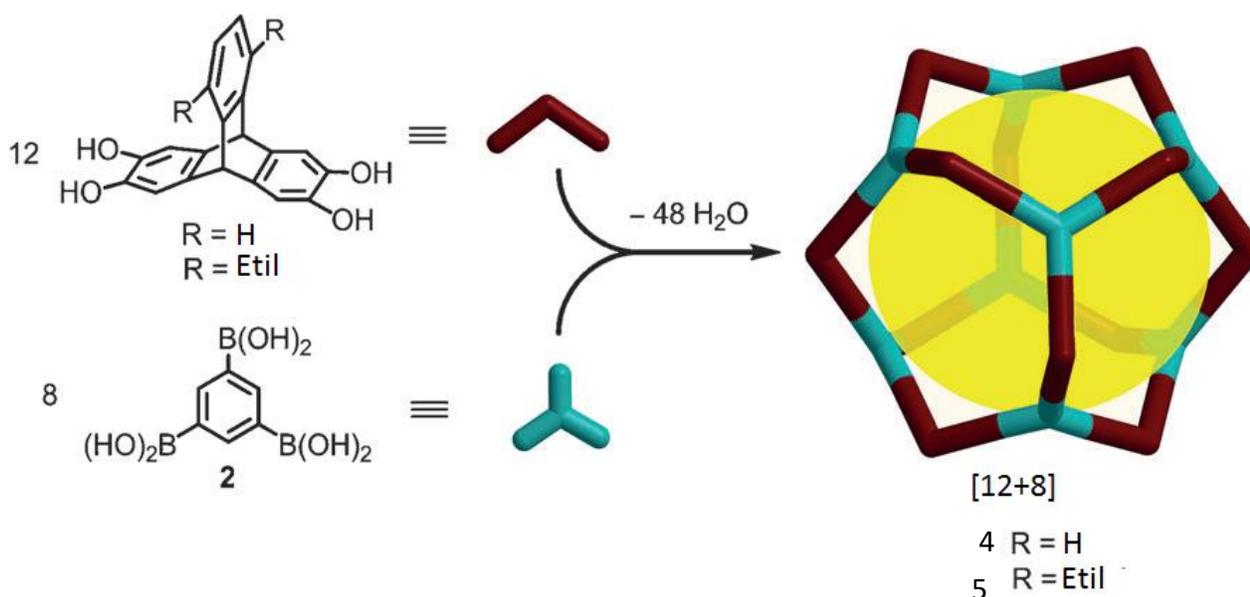
de tolueno el huésped, la distancia entre los anillos de fenilo y el tolueno es de 3.5 Å, observando que esta distancia se encuentra en el rango de otras ya reportadas.¹⁹

Debido al buen rendimiento obtenido y su alta selectividad a los disolventes ya mencionados, la reacción sugiere que puede ser posible desarrollar un método para la recuperación eficiente de un compuesto aromático a partir de una mezcla.¹⁹

En el año 2014, se informó la síntesis de un compuesto que mantiene su forma estable de manera reversible mediante la unión de 24 unidades de éster borónico, a partir de 12 moléculas de tetraol triptíceno y 8 de ácido triborónico. Para esta reacción se esperaba que se pudiera formar de manera versátil un bloque de construcción molecular cubo-octaédrico, sin embargo, todos los intentos de condensación cambiando disolventes, concentración y temperatura de reacción, no dieron señales de que dicha estrategia tuviera éxito.²⁰

Nuevamente se dio paso a una nueva condensación con la adición de dos cadenas de etilo adicionales en las posiciones 13 y 16 dando como resultado un complejo cubo-octaédrico estando constituida por 24 unidades de ésteres de boro (Esquema 11).

20



Esquema 11: Autoensamble de 24 unidades de ésteres de boro.²⁰

El compuesto ensamblado por 24 ésteres con un diámetro exterior de 3.99 nm y un diámetro interior de 3.03 nm. El área superficial específica resultante fue de 3758 m^2g^{-1} siendo el más alto reportado hasta ahora para cualquier molécula porosa (Figura 3).²⁰

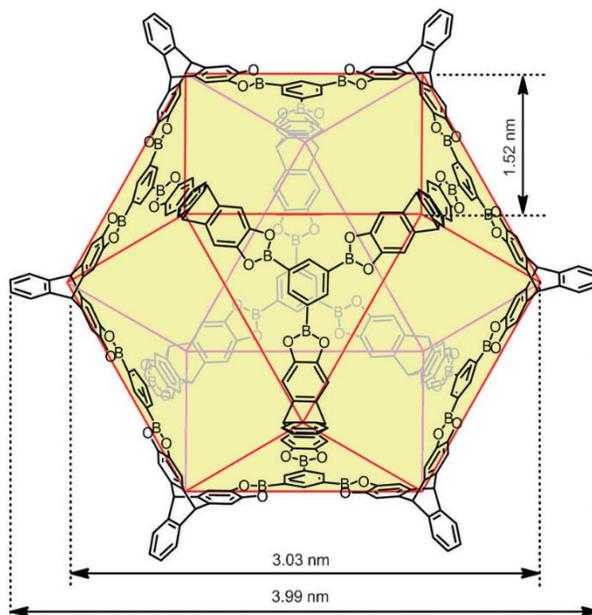


Figura 3: Estructura de rayos-x monocristal de **3b**.²⁰

Esta estructura se determinó por análisis de rayos-X de monocristal que se muestra en la Figura 4. Con éxito se observó que esta misma estructura tuvo como resultado la adsorción de gas nitrógeno.²⁰

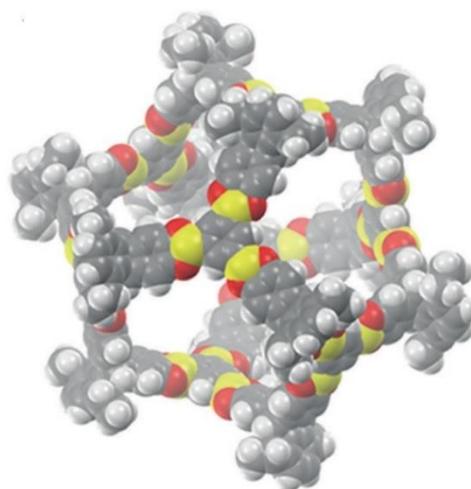
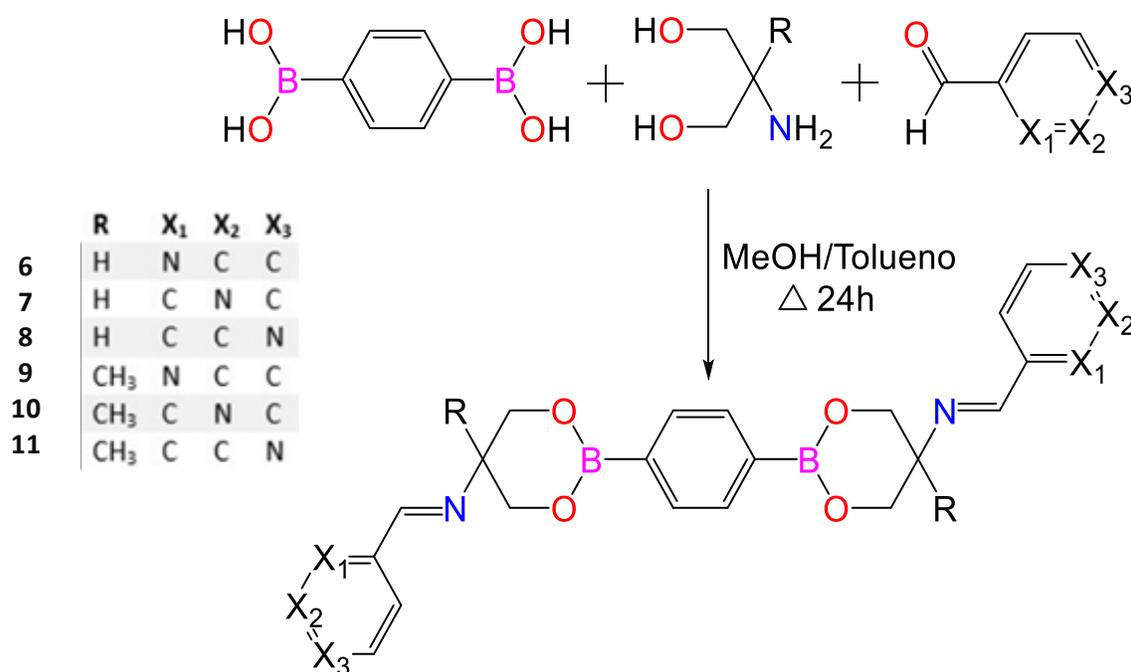


Figura 4: Estructura de rayos-x del macrociclo.²⁰

Una limitación que puede presentar este tipo de compuestos autoensamblados, es baja solubilidad y estabilidad en disolventes orgánicos.²⁰

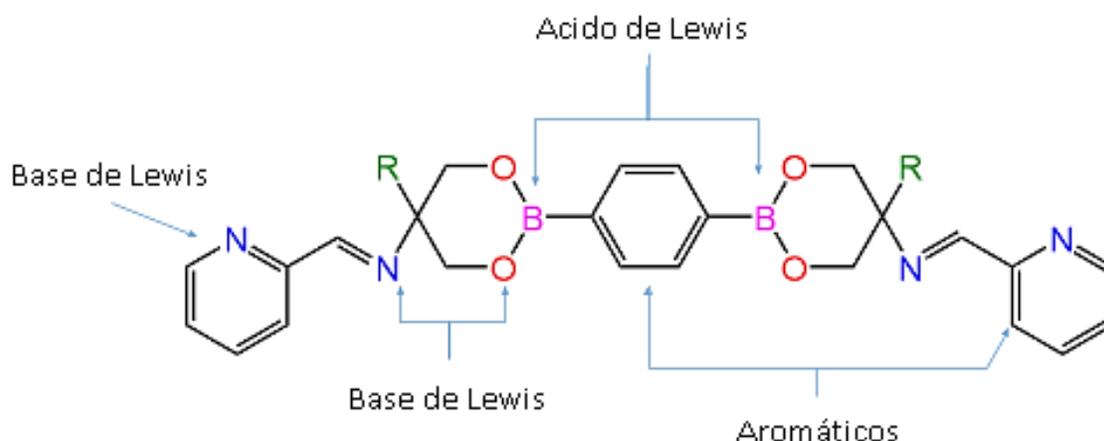
En una investigación llevada a cabo por nuestro grupo de investigación en el año 2017, se prepararon una serie de ésteres de boro a partir de ácido bencen-1,4-diborónico, 2-amino-1,3-dioles variando los sustituyentes en el aminoalcohol (-R) y carboxilpiridinas variando la posición piridina (-X) en *orto*, *meta* y *para*, la reacción se llevó a cabo a reflujo en una mezcla de tolueno/metanol durante 24 horas, estos compuestos se obtuvieron en rendimientos moderados del 62-88% (Esquema 12).²¹



Esquema 12: Condensación para la síntesis de imino ésteres de boro.²¹

Estos compuestos se caracterizaron por diversas técnicas espectroscópicas como RMN de ¹¹B mostrando desplazamientos en un rango de δ=26-28 ppm lo cual corresponde a un átomo de boro tricordinado. A pesar de la presencia de 2 átomos

de boro aceptores y 4 átomos de nitrógeno donadores, no se observó la formación del enlace dativo $N \rightarrow B$ en este tipo de sistemas (Esquema 13).²¹



Esquema 13: Sitios posibles para la interacción ácido-base en imino ester de boro.²¹

Dicha investigación sugiere que los átomos de boro en los anillos de 6 miembros tienen un menor carácter ácido que el observado para sistemas en anillos de 5 miembros como ya ha sido mencionado en investigaciones previas.²¹

En todos los casos se obtuvieron cristales adecuados para su difracción de rayos-X de monocristal que se observa en la Figura 5, los cuales se obtuvieron por

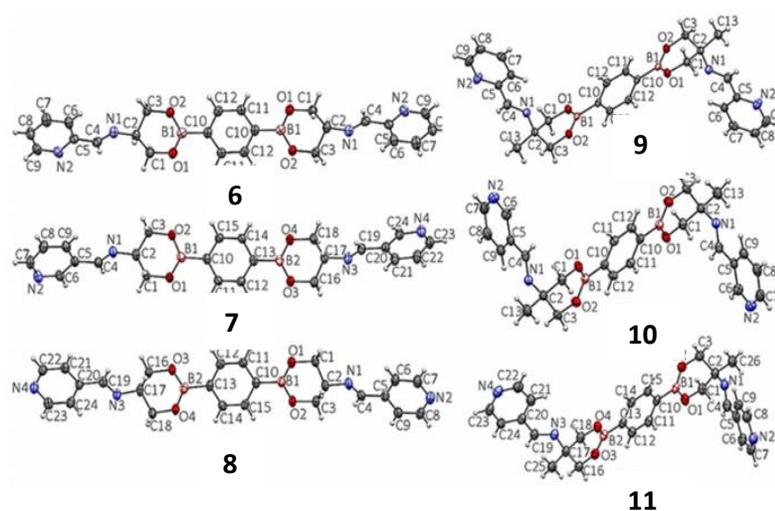


Figura 5: Estructuras de Rayos-X para los compuestos 6-11.²¹

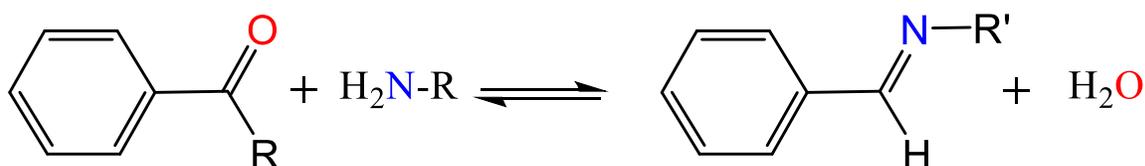
evaporación lenta del disolvente y corroborando así la formación de los bis-imino ésteres de boro.²¹

4.5 POLÍMEROS DE ÉSTERES DE BORO MEDIANTE ENLACES DE COORDINACIÓN N→B

Como se mencionó anteriormente, los ácidos y ésteres borónicos reaccionan con bases de Lewis tales como aminas, formando enlaces de coordinación N→B los cuales han sido ampliamente utilizados para la síntesis de diversas especies macrocíclicas y poliméricas.²²

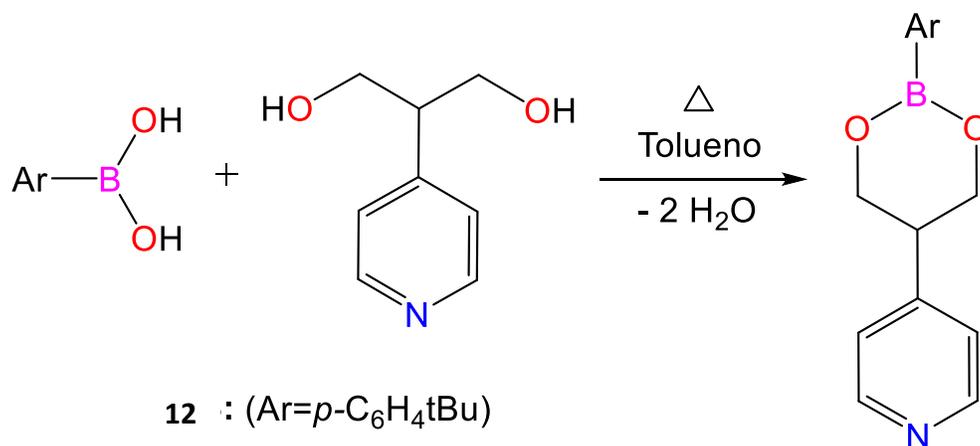
De igual manera los ésteres de boro pueden estar a su vez funcionalizados con diferentes sustituyentes en su estructura, tales como el grupo carbonilo, el cual puede reaccionar con aminas primarias para dar lugar a la formación de iminas.²³

La reacción mostrada el Esquema 14 representa la formación de una imina a partir de un grupo carbonilo y una amina primaria.²⁴



Esquema 14: Reactividad de un grupo carbonilo y aminas primarias.²⁴

El grupo de Severin y colaboradores en el año 2007, sintetizaron tres ésteres de boro mediante la reacción de ácidos borónicos y 2-(4-piridil)-1,3-propanodiol. Los productos 12 y 13 se obtuvieron en forma de polvos color blanco con rendimientos del 50 al 73%. Se caracterizaron por RMN ¹¹B en CDCl₃, mostrando señales anchas de δ= 18-27 ppm. Lo cual hace referencia a un átomo de boro central tricordinado en el anillo (Esquema 15).²²



12 : (Ar=*p*-C₆H₄tBu)

13 : (Ar=C₆F₅)

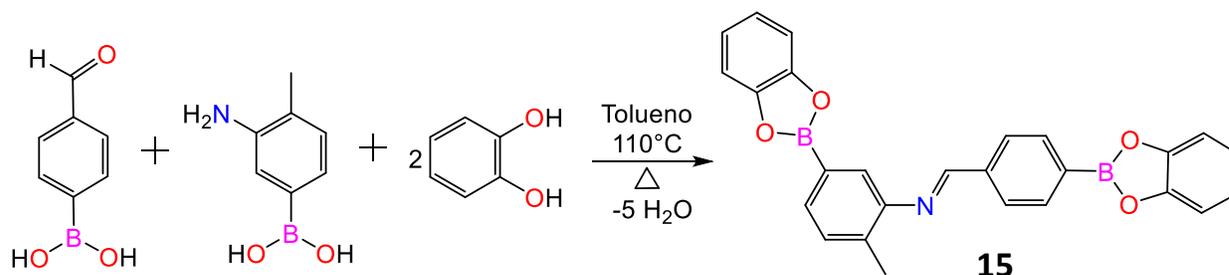
14 : (Ar=3,5-C₆H₃(CF₃)₂)

*Esquema 15: Formación de ésteres de boro a partir de un ácido borónico y un aminodiol.*²⁵

Pese a que la resonancia de ¹¹B para los compuestos poliméricos muestran desplazamientos de un átomo de boro tricordinado, en estado sólido se observa el enlace de coordinación, lo cual hace referencia que este enlace no es estable en solución, pero sí en estado sólido.²²

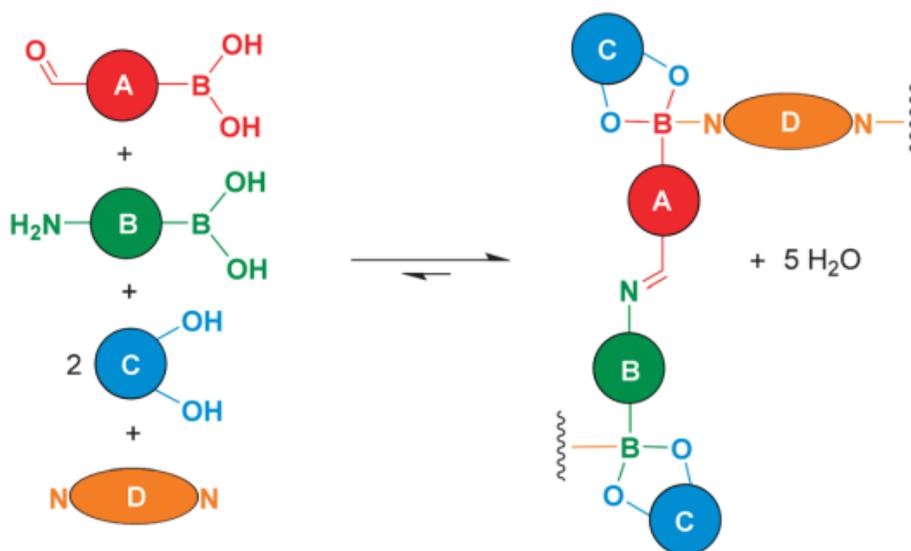
Las estructuras moleculares para los compuestos fueron corroboradas por difracción de rayos-X los cuales se muestran en la Figura 6. Se observó que para el derivado de *tert*-butilfenilo solo se forma la especie monomérica **12**, mientras que cuando se tiene un sistema pentafluorofenilo **13** y con dos grupos electroattractores fuertes como el CF₃ (bistrifluorofenilo) **14**, se obtienen polímeros mediante la interacción N→B. Con esto, se pone de manifiesto la importancia de los efectos electrónicos para el ensamble de estructuras moleculares a través de enlaces dativos N→B, dado que aumentando el número de sustituyentes electro atractores en los ácidos borónicos, se favorece la acidez del átomo de boro central y con ello el enlace de coordinación.²²

Tomando en cuenta la estructura anterior, se llevó a cabo la reacción del ácido 4-formilbencil borónico, el ácido 4-metil-3-aminobencenborónico y catecol en un matraz redondo empleando como disolvente tolueno, la mezcla se llevó a reflujo durante cuatro horas, el precipitado se filtró y recristalizó en tolueno en forma de agujas blancas, obteniendo un rendimiento del 82% (Esquema 16).²⁵



Esquema 16: Síntesis del compuesto **15**.²⁵

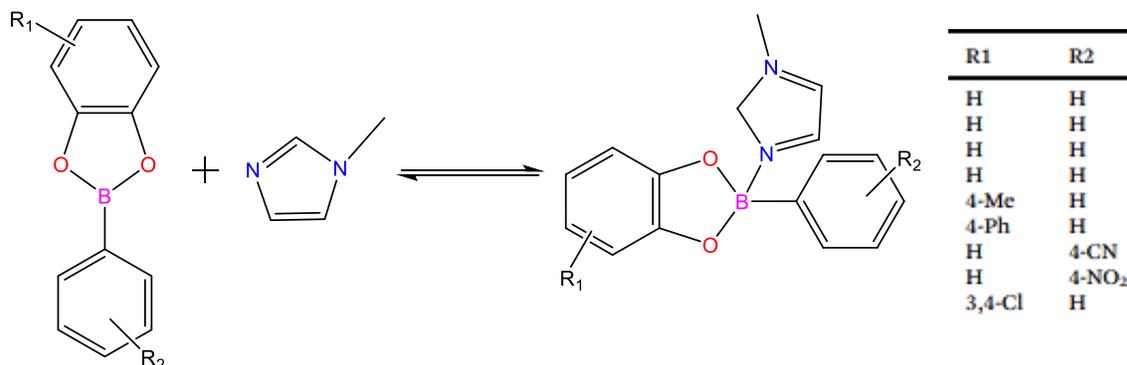
Más adelante se realizó un experimento en el que al compuesto obtenido **15** se agregó el bismidazol, esto con la finalidad de inducir el producto a la gelificación.²⁹ El hecho de que la gelificación es inducida tras la adición del bismidazol al compuesto **15**, se debe a la formación de una red polimérica mediante enlaces de coordinación N→B (Esquema 17).²⁵



Esquema 17: Síntesis a partir del compuesto **15** y adición de bismidazol, que da como resultado un gel.²⁵

Los enlaces presentes en este tipo de sistemas tales como B-O del éster de boro, los enlaces covalentes imínicos y los enlaces de coordinación $N \rightarrow B$, pueden ser afectados por diversos estímulos químicos y físicos, es decir, cuando se adicionan diversos disolventes a estos compuestos, se genera la ruptura de estos enlaces y con ello la pérdida de apariencia o el estado del gel.²⁵

Así mismo se describe la síntesis de diversos compuestos a partir de estos enlaces B-O, B-C y $N \rightarrow B$, llevándose a cabo con ésteres diborónicos y diferentes ligandos de bismidazol. Estas síntesis fueron a partir de cantidades equimolares (10 mmol cada una) de un éster diborónico y un ligando bismidazolilo en 1,2-diclorobenceno o tolueno, esta mezcla se calentó al disolver los sólidos y dejar enfriar a temperatura ambiente (Esquema 18).²⁶



Esquema 18: Síntesis del Gel a partir de diferentes diéster de boro y bismidazol.²⁶

Se observó que el tolueno y el 1,2-diclorobenceno fueron seleccionados como disolventes porque resultan solventes aromáticos de baja polaridad en enlaces de coordinación $N \rightarrow B$ más fuertes. Así mismo se obtuvieron estructuras de rayos-X de monocristal en estado sólido cuando variaban R en la reacción para 6 compuestos como se muestra en la (Figura 8).²⁶

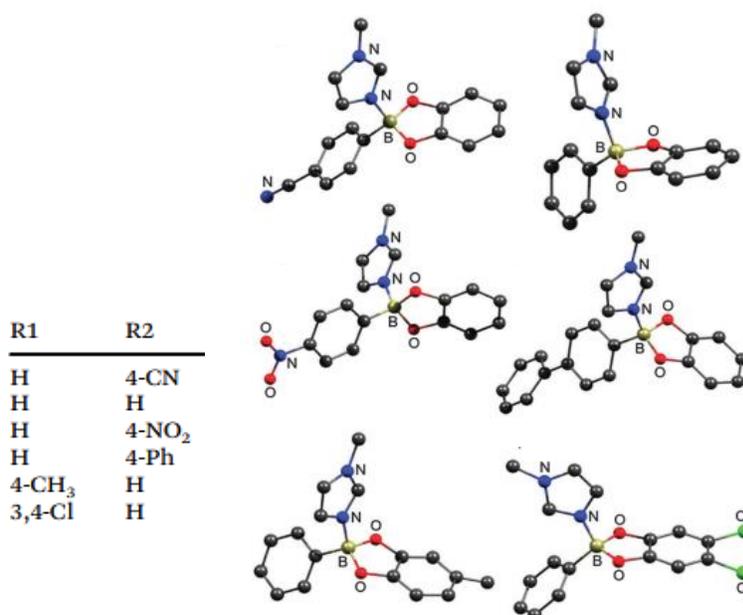


Figura 8: Estructuras de rayos-X de Gel a partir de diferentes diéster de boro y bizmidazol .²⁶

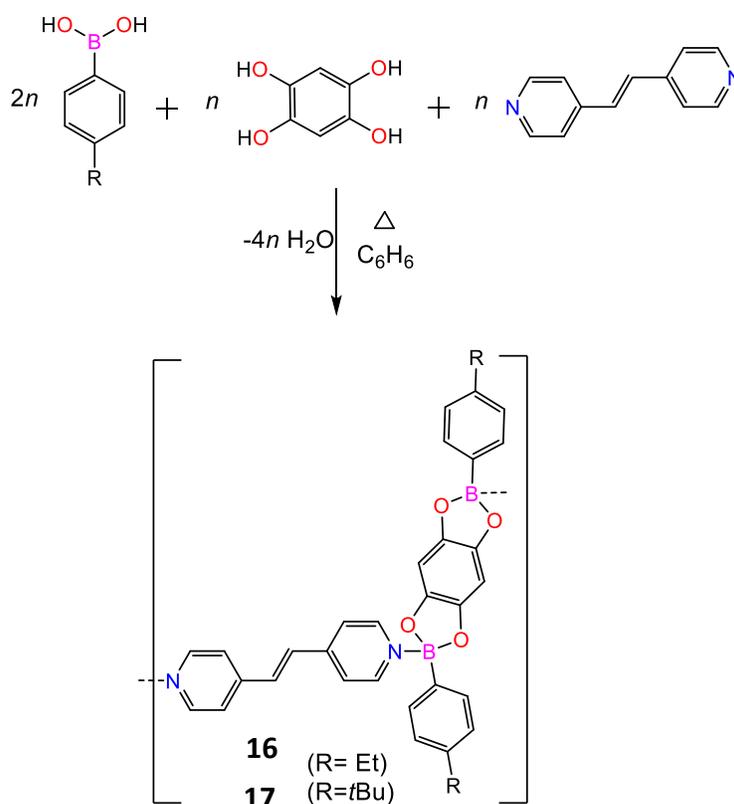
Para estos compuestos se hizo el cálculo del carácter tetraédrico, así como las distancias de enlace B-O y N→B y distintos análisis en espectroscopía de RMN, calorimetría de titulación isotérmica y cristalografía de rayos-X, la Tabla 1 muestra datos cristalográficos para estos compuestos. ²⁶

R1	R2	THC [%]	B-N [Å]	B-O [Å]	B-O[Å]
H	4-CN	80.2	1.608(2)	1.489(2)	1.500(2)
H	H	73.4	1.633(8)	1.498(7)	1.476(7)
H	4-NO ₂	79.3	1.609(2)	1.484(2)	1.495(2)
H	4-ph	85.4	1.588(5)	1.506(5)	1.496(5)
4-CH ₃	H	80.9	1.601(3)	1.501 (2)	1.494 (2)
3,4-Cl	H	78.8	1.590(2)	1.495(2)	1.497(2)

Tabla 1: Distancias de enlaces B-O, N→B así como el porcentaje del carácter tetraédrico de las estructuras de rayos-X de los geles sintetizados.²⁶

Observando el porcentaje de carácter tetraédrico mayor para el compuesto que tienen en su estructura grupos fuertemente electro atractores como el N, la mayor fuerza de unión es probablemente un factor clave por la alta propensión de los ligandos de bisimidazolilo al formar geles. Un dato curioso es que cuando se utilizó en la síntesis un éster de diboronato con un puente de azobenceno, se generó un gel fotorreactivo. Este resultado representa un primer paso hacia el desarrollo de materiales blandos funcionales basados en enlaces de coordinación N→B. ²⁶

Siguiendo esta línea de investigación se observó que también pueden obtenerse diversos productos poliméricos a través de la formación de imino ésteres de boro, un ejemplo de ello fue la investigación realizada por Severin y colaboradores en el 2007 en el cual se llevó a cabo la síntesis a partir de 2 equivalentes de ácido 4-etilfenilborónico y ácido 4-terbutilfenilborónico y ácido 4-terbutilfenilborónico, 1,2,4,5-Tetrahidrobenceno, 1,2-bis(4-piridil)etileno, en benceno a reflujo durante 8 horas con la utilización de una trampa Dean-Stark para eliminar el agua formada durante la reacción (Esquema 19). ²⁷



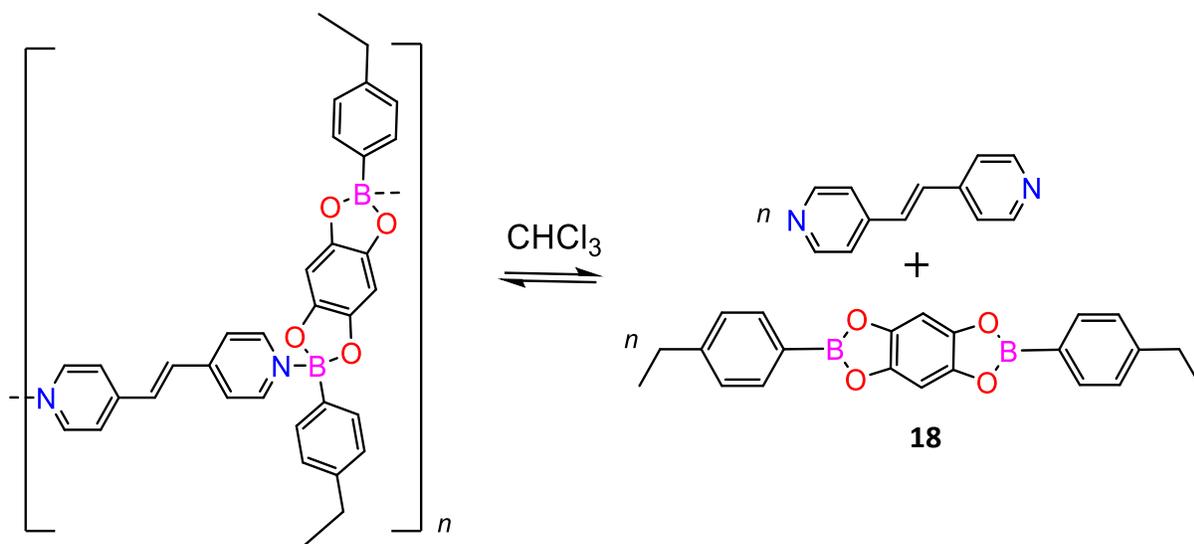
Esquema 19: Síntesis de polímeros a partir de catecol, ácidos borónicos y bipyridinas.²⁷

Los compuestos 16 y 17 mostraron un color ligeramente amarillo, que tras enfriarse a temperatura ambiente se volvió un color púrpura.²⁷

A temperatura ambiente, se encontró que los productos 16 y 17 mostraron baja solubilidad en disolventes orgánicos, tales como benceno, cloroformo, acetonitrilo y tetrahidrofurano.²⁷

Al calentarlos, sin embargo, era posible disolverlos en cloroformo, este proceso estuvo acompañado de un fuerte cambio de color los sólidos de color púrpura oscuro dieron lugar a soluciones ligeramente amarillas. Cuando las soluciones calientes de cloroformo (color ligeramente amarillas) fueron enfriado a temperatura ambiente, y con ello cambiando de color (púrpura) comenzaron a precipitar después de unos minutos, lo que indica que el cambio de color se debió a un proceso reversible.²⁷

Mediante RMN de ^{11}B se observó que el espectro del polímero 16 mostró una señal ancha con un desplazamiento de $\delta = 28.8$ ppm lo cual hace referencia a un átomo de boro tricordinado, que resultó del rompimiento de enlaces, quedando el éster de boro y el 1,2-bis(4-piridil) etilenos libres, muy parecida a la señal que se observó en el compuesto 18 que mostros un desplazamiento de $\delta = 34.6$ ppm, muy distinta de la señal esperada de un centro de boro tetracoordinado (Esquema 20).²⁷



Esquema 20: Descomposición de un polímero en solución caliente de CHCl_3 .²⁷

En 1999, Wagner describió una situación similar para los polímeros de ferroceno, tras poner la disolución de su producto a alta temperatura, dividiendo el polímero en sus monómeros.²⁸

Para corroborar la estructura polimérica de **17** se obtuvieron cristales adecuados para su difracción de rayos-X de monocristal, por evaporación lenta de CHCl_3 /pentano, se observó una longitud de enlace $\text{N} \rightarrow \text{B}$ de 1.677 Å lo cual es una distancia larga en relación con lo que se observó para otros aductos cristalográficamente caracterizados entre $\text{N} \rightarrow \text{B}$, así como también se hizo el cálculo del carácter tetraédrico el cual dio un valor relativamente bajo del 72%, con estos datos se puede observar que el enlace de coordinación $\text{N} \rightarrow \text{B}$ es relativamente débil poniendo en manifiesto que esto es a consecuencia de que se trata de un sistema reversible, con un cambio de temperatura es posible romper el enlace de coordinación dejando al átomo de boro tricordinado y viceversa (Figura 9).²⁷

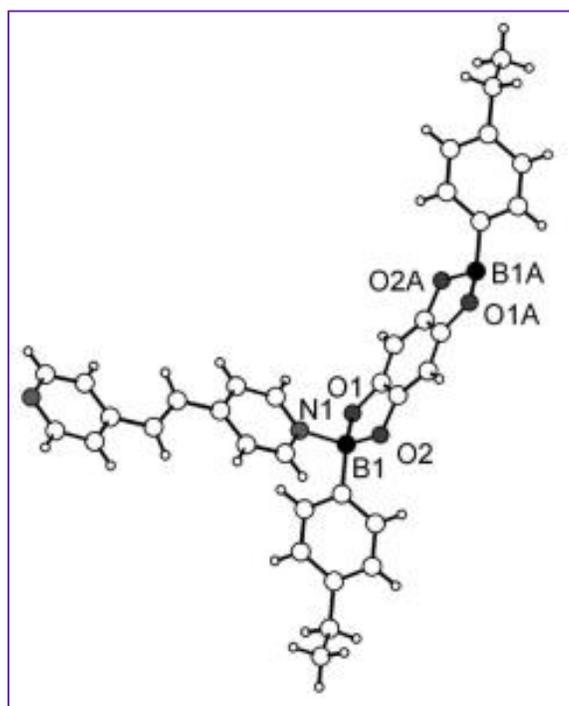
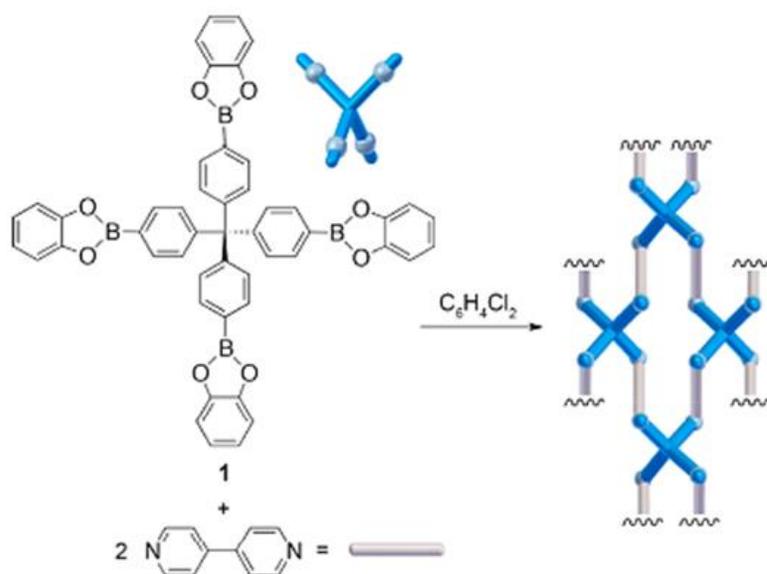


Figura 9: Estructura de rayos-X que muestra una parte del polímero **17**.²⁷

Severin y colaboradores reportaron una serie de polímeros que presentaban características de materiales porosos, mediante ligantes N-donantes y ésteres de boro como se ha mencionado en anteriores investigaciones. Primero se sintetizó un éster de boro a partir del ácido (metanotetra-4,1-fenileno) tetraquisborónico con catecol a reflujo durante 4 horas, en una mezcla 2:1 tolueno: THF, una vez obtenido el éster se hizo reaccionar con 4,4-bipiridina, el cual dio como resultado un polímero bidimensional en forma de red, el cual dada su porosidad favorece el empaquetamiento intermolecular y la interpretación en el estado sólido (Esquema 21).²⁹



Esquema 21: Síntesis de polímeros a través de un éster de boro y una piridina.³³

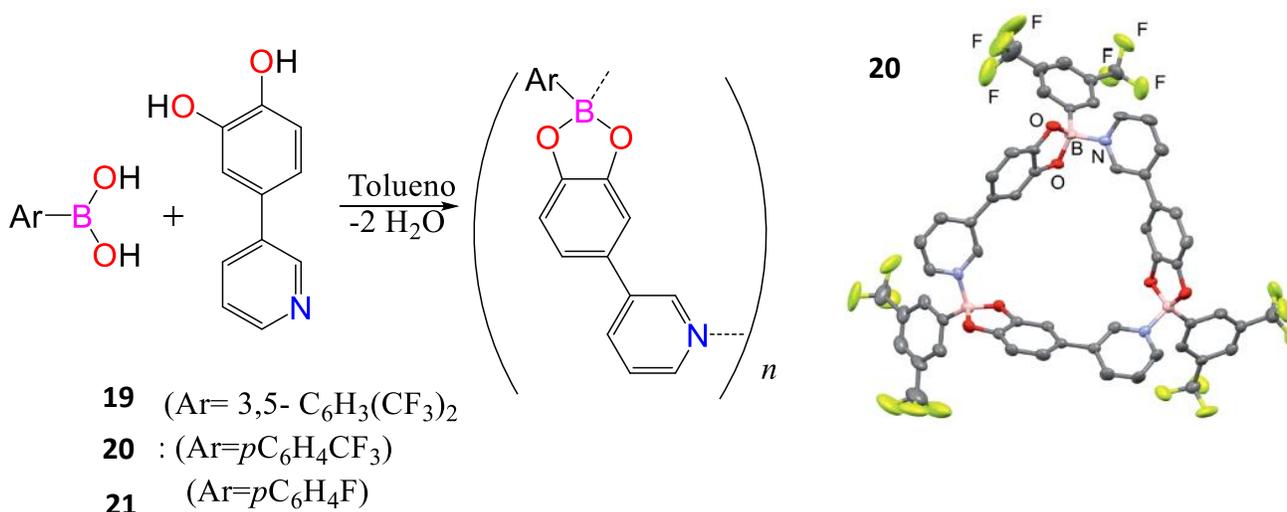
Los ésteres de boro adoptan una configuración en la que las subunidades de catecol sobresalen por encima o por debajo del plano de la capa, adoptando características similares a los MOF's (Estructuras organometálicas).²⁹

El apilamiento de capas ocurre con un patrón desplazamiento. La interpenetración de las redes a 90°, reduce significativamente el espacio vacío como se observa en el Esquema 21. Estos materiales representan los primeros ejemplos de polímeros N→B con porosidad.²⁹

4.6 MACROCICLOS DE ÉSTERES DE BORO MEDIANTE ENLACES DE COORDINACIÓN N→B.

Se ha reportado que considerando la geometría del ligante y las condiciones de reacción, la presencia de enlaces de coordinación N→B en ésteres de boro pueden favorecer la formación de sistemas macrocíclicos.²²

Por ejemplo, empleando dioles aromáticos como el mostrado en el Esquema 22, la rigidez del ligante y la alta acidez del átomo de boro dieron origen a la formación de compuestos cíclicos triméricos. La estructura molecular del macrocíclico trimérico se favorece por la presencia del enlace dativo N→B el cual presenta una longitud media de 1.63 Å,²²

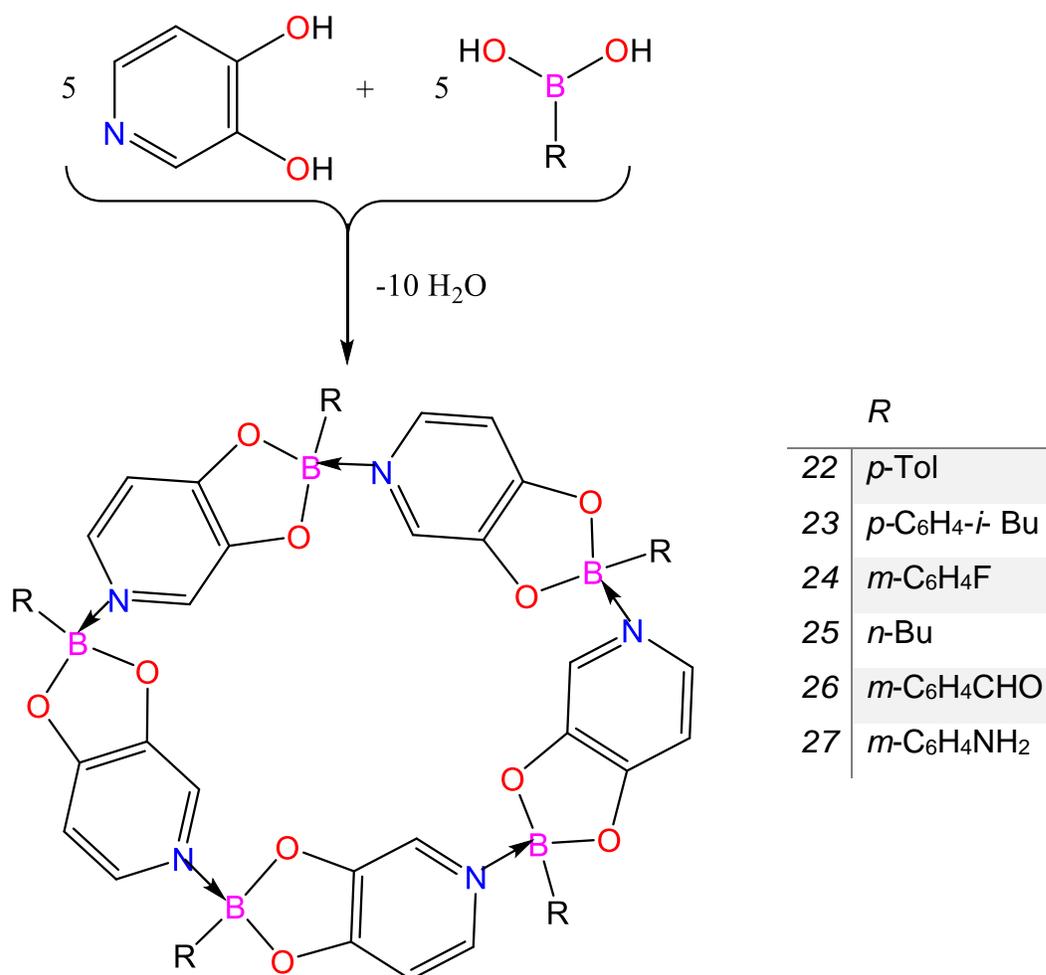


Esquema 22(izquierda): Estrategia sintética de un macrociclo trimérico, **(derecha):** Estructuras de rayos-x para **21**.²⁵

En el 2007 N. Christinat realizó varias reacciones de auto-ensamble empleando la formación de enlaces de coordinación N→B en ésteres borónicos, en donde muestra que el éxito de las reacciones de auto-ensamble consiste en tener las características favorables entre los donadores y aceptores.³⁰

Por ejemplo, reportó la síntesis de macrociclos a partir de 3,4-dihidroxipiridina y ácidos arilborónicos en benceno; la reacción se llevó a cabo bajo reflujo usando una trampa Dean-Stark para remover el agua formada durante la reacción, obteniendo

rendimientos mayores del 80 %, los productos pueden ser fácilmente obtenidos en forma pura por precipitación con pentano (Esquema 23).³⁰

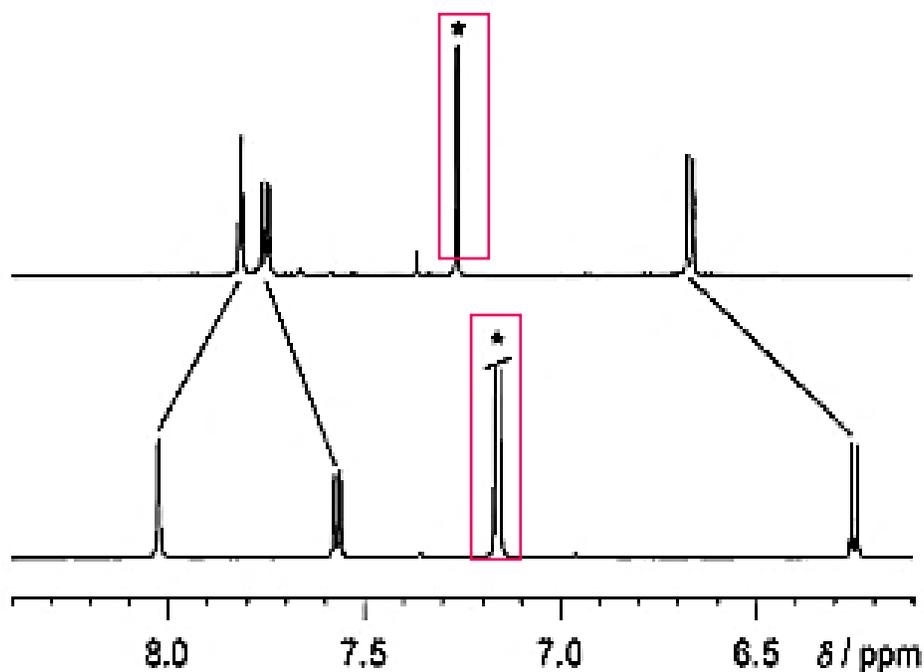


Esquema 23: Síntesis de macrociclos a partir de ácidos borónicos y 3,4-dihidroxipiridina.³⁰

Para los compuestos **22**, **24** y **25**, se obtuvieron cristales adecuados para su difracción de rayos-X, el análisis mostró que el diol reaccionó con el ácido borónico para dar un éster cíclico de cinco miembros. La formación de la especie macrocíclicas se produce a través de enlaces dativos de los átomos de N→B. En los tres casos se observaron macrociclos pentaméricos.³⁰

Para los compuestos **22** y **24**, a través de RMN del análisis por ^{11}B se observaron desplazamientos que indican la presencia de un átomo de boro tetracoordinado, en un rango de $\delta=12\text{-}15$ ppm.³⁰

Adicionalmente por RMN de ^1H se observó la inclusión de una molécula de benceno, se observa un ligero desplazamiento en las señales de protón cuando hay un benceno en el macrociclo (Figura 10, espectro inferior), comparado con las señales cuando se usa CDCl_3 (Figura 10 parte superior), esto se atribuye a las diversas interacciones puede estar formando el anillo del benceno con el resto de la molécula.³⁰



*Figura 10 (superior): Espectro de macrociclo 25 en CDCl_3 , (inferior): Espectro de macrociclo 25 en D_6C_6 .*³⁰

Los experimentos de titulación en la técnica de RMN de ^1H muestran que estos huéspedes de benceno no se unen muy fuertemente debido a que la adición fue en muy poca cantidad, 10 gotas equivalentes de benceno deuterado (C_6D_6) a una solución de 3ml en CDCl_3 dio como resultado un cambio no muy significativo en los

desplazamientos químicos. Sólo se observaron marcadas diferencias para concentraciones de benceno deuterado significativamente más altas.³⁰

Mediante obtención de cristales adecuados del compuesto **24**, se observó que este tipo de compuestos funcionan como receptores moleculares. En la estructura cristalina de **24** se encontró que en su cavidad hay una molécula de benceno (Figura 11).³⁴

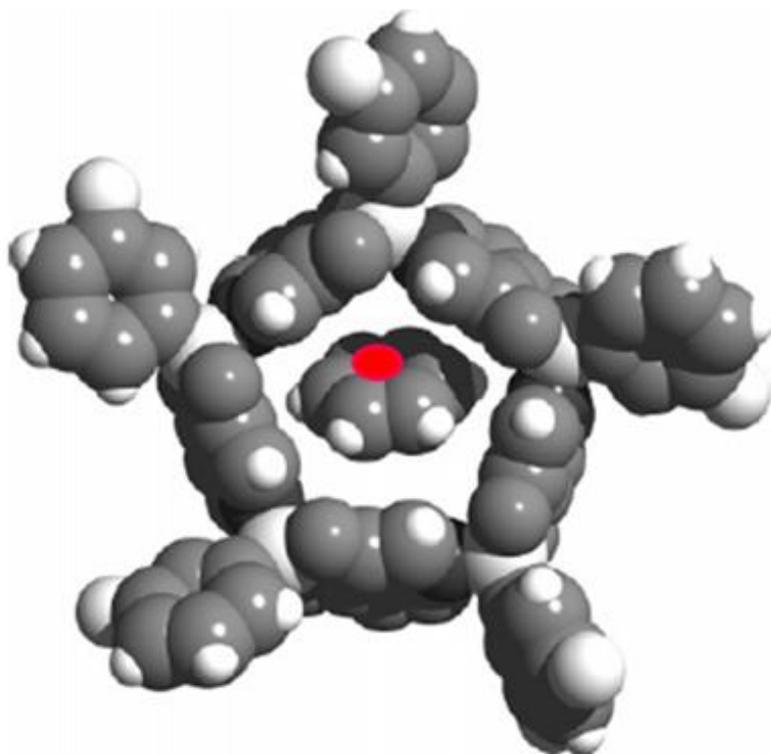
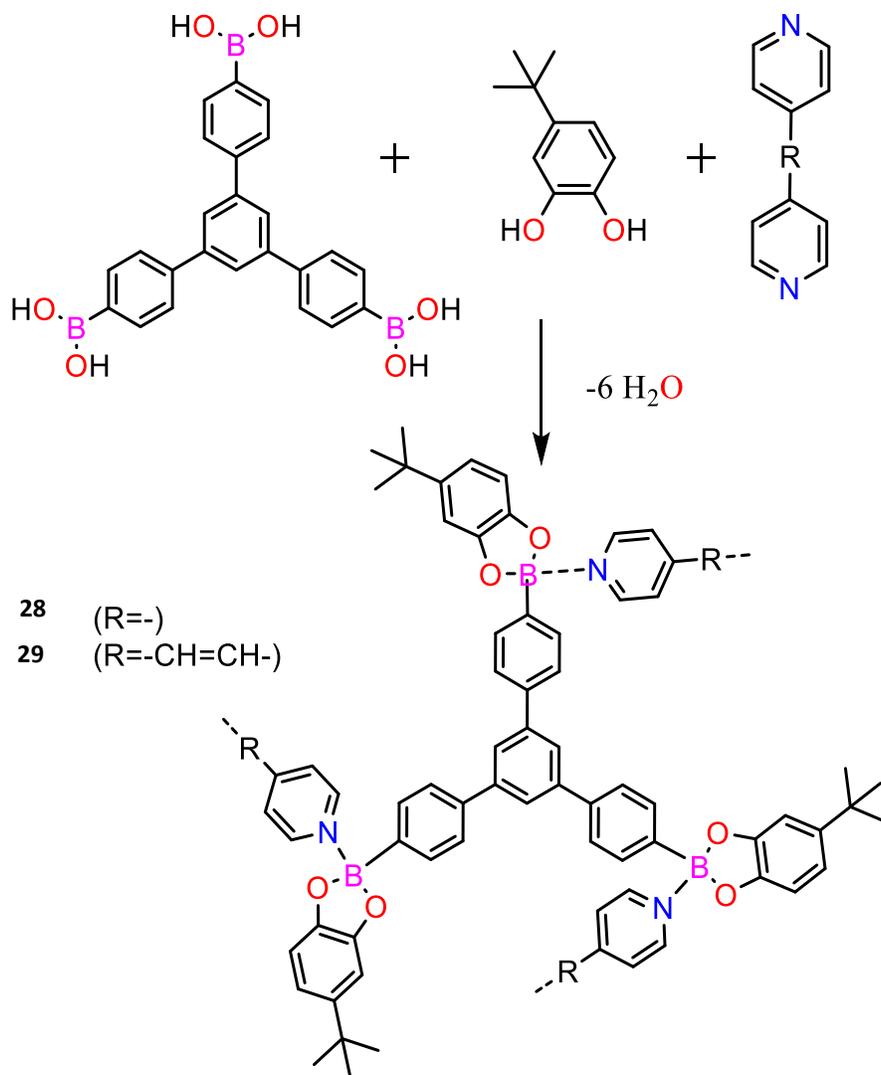


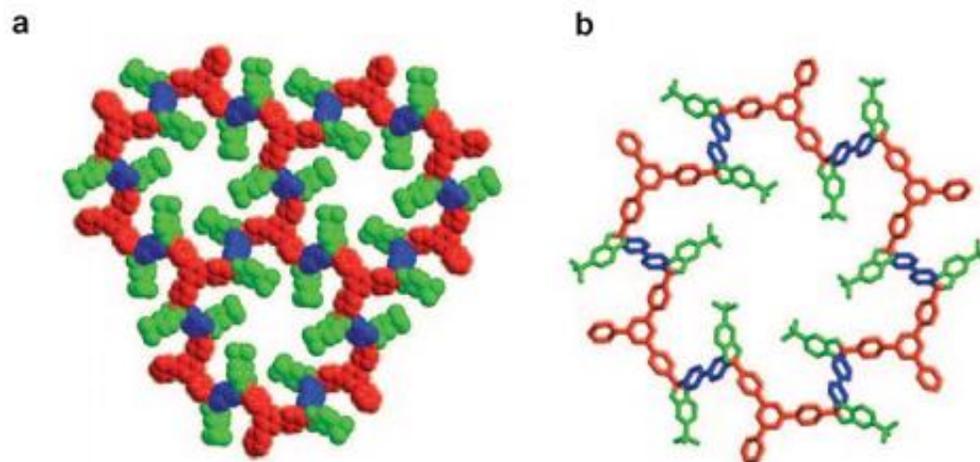
Figura 11: Estructura Rayos-X para **24** que muestra el pentámero como anfitrión de benceno.³⁰

Por otra parte, se investigó la reacción de condensación por el método de multicomponentes empleando un ácido triborónico, el 4-terbutil catecol y la 4,4-bipiridina ó el 1,2-di (4-piridil) etileno. La reacción se calentó en Tolueno/THF a reflujo usando una trampa Dean-Stark, de esta reacción se obtuvo una solución incolora homogénea que al enfriarse formó un polvo color naranja con rendimientos de (65%) para **28** y (71%) para **29**, obteniendo en ambos casos compuestos macrocíclos (Esquema 24).³¹



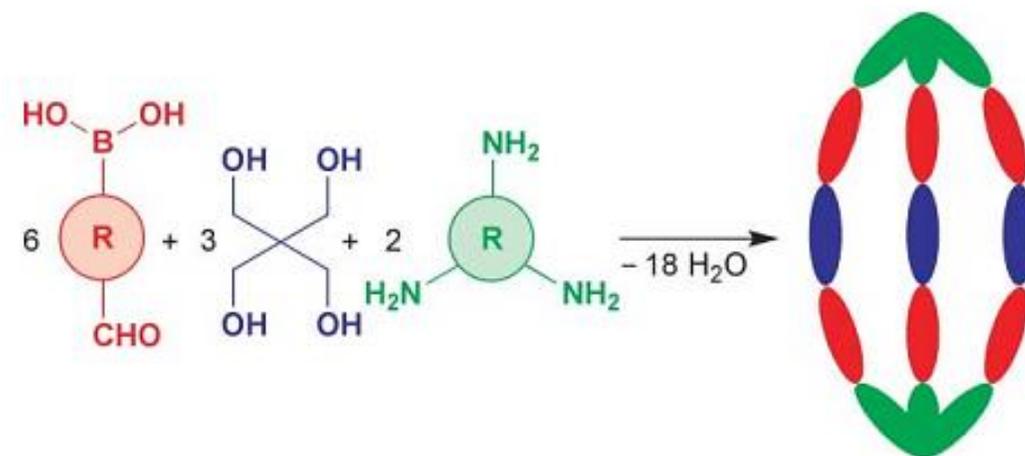
Esquema 24: Síntesis de macrociclos a través de reacciones de multicomponentes.³¹

El compuesto 29 se cristalizó por enfriamiento lento en una solución de tolueno, se observó la formación de una estructura macrocíclica y en el interior la existencia de una molécula de tolueno (Figura 12).³¹



*Figura 12: Estructura de rayos-x para el compuesto 29.*³¹

Con el fin de obtener estructuras macrocíclicas empleando una reacción de multicomponentes [6 + 3 + 2], se condensaron el ácido 4-formilfeniborónico, el pentaeritrol y el tris(2-aminoetil) amino, en etanol a reflujo durante 2 horas, obteniéndose un compuesto macrocíclico tipo jaula con un rendimiento del 24% (Esquema 25).³²



*Esquema 25: Condensación para la construcción de jaulas formando ésteres borónicos e iminas.*³²

De este compuesto, fue posible obtener monocristales a partir de una mezcla de 1,2 dicloroetano y tolueno, confirmando la jaula formada. Así también fue posible localizar ocho moléculas de 1,2-dicloroetano, seis de las cuales se encuentran dentro de la jaula el tamaño de la jaula es de 1.7 nm x 2.3 nm (distancia máxima de Carbono a Carbono) (Figura 13).³²

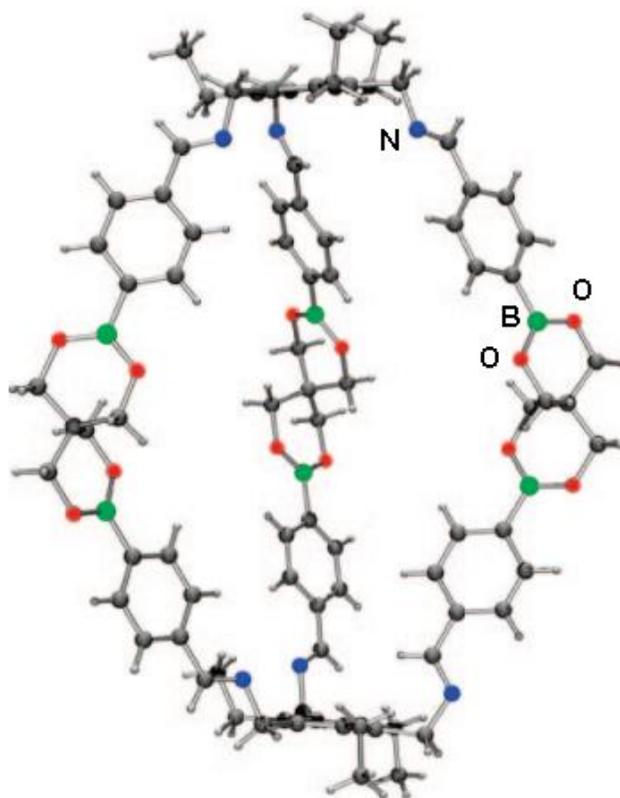
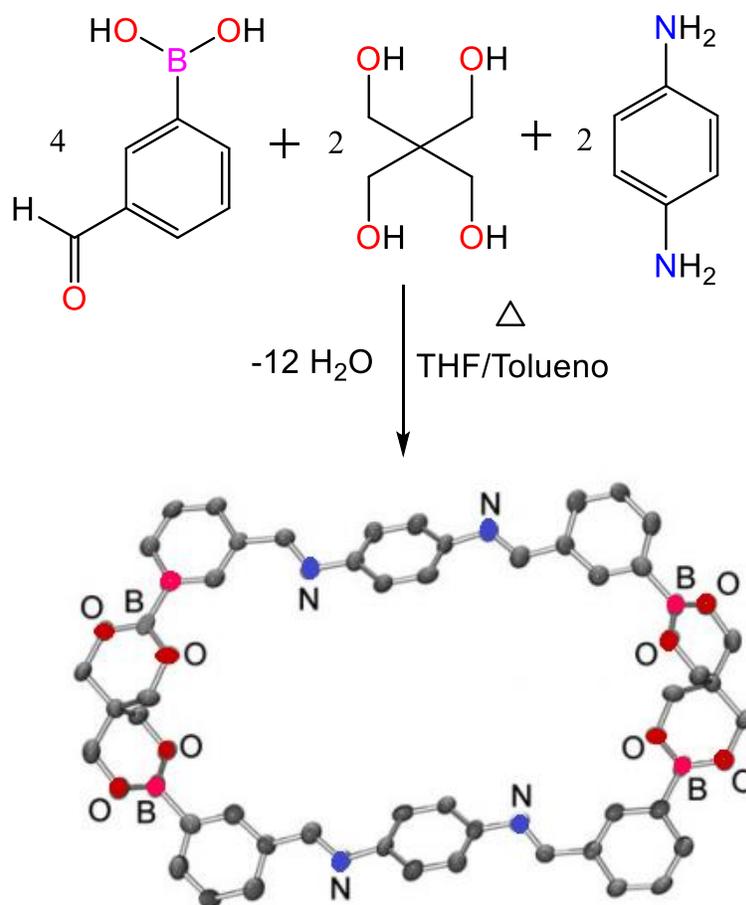


Figura 13: Estructura de rayos x de jaula obtenida.³²

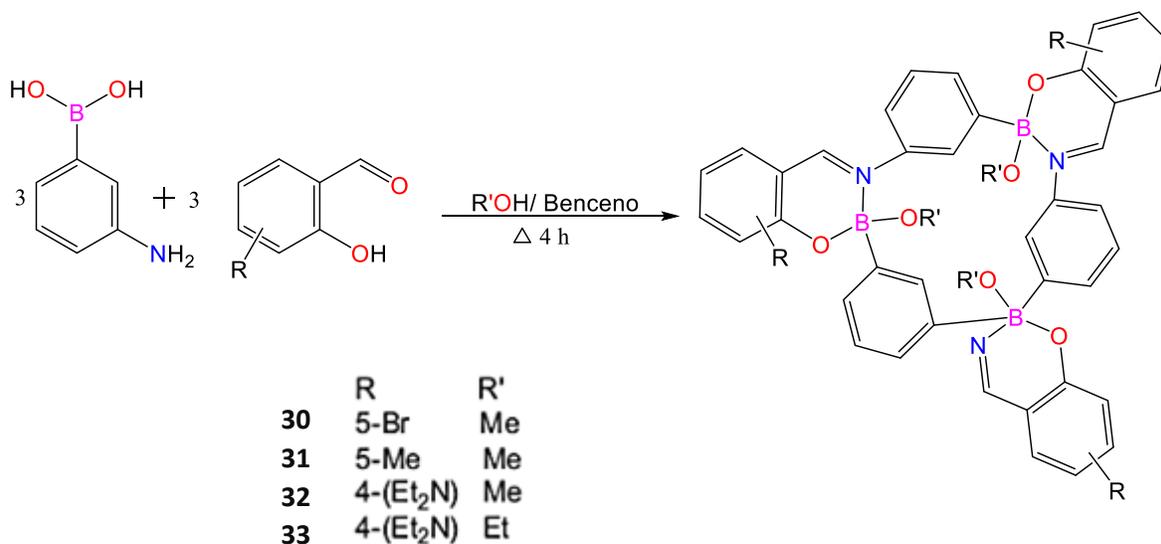
También se ha reportado en el 2008 por N. Christinat y colaboradores, la formación de un macrociclo obtenido a partir del Ácido 3-formilfenil borónico, el pentaeritrol, y el 1,4-diaminobenceno, en una mezcla de disolventes THF/Tolueno en una relación 1:2 a reflujo durante 7 horas. Se observó una solución de color naranja, de la cual se obtuvo un sólido del mismo color con un rendimiento del 44% (Esquema 26).³³



Esquema 26: Condensación para la construcción de estructuras macrocíclicas formando ésteres borónicos e iminas.³³

El compuesto se caracterizó por RMN de ^1H observando que el hidrógeno del grupo H-C=N a $\delta=8.56$ ppm. También se caracterizó por RMN de ^{11}B mostrando una señal ancha a $\delta=31$ ppm. Además, se obtuvieron cristales adecuados para difracción de rayos- X por evaporación lenta de pentano, en donde se confirmó la formación de un macrociclo de 42 miembros.³³

En nuestro grupo de investigación se ha reportado la formación de compuestos macrocíclicos triméricos a partir del ácido 3-aminofenil borónico, y derivados de salicilaldehido, en rendimientos moderados (Esquema 27).³⁴



Esquema 27: Síntesis de trímeros a partir de derivados del sacilaldehído y ácido 3-amino fenilborónico.³⁴

La estructura se caracterizó por difracción de rayos-X de monocristal para el compuesto 32 observando una conformación tipo calixareno, que están formados por un anillo macrocíclico de 15 miembros y poseen una simetría C_3 (Figura 14).³⁴

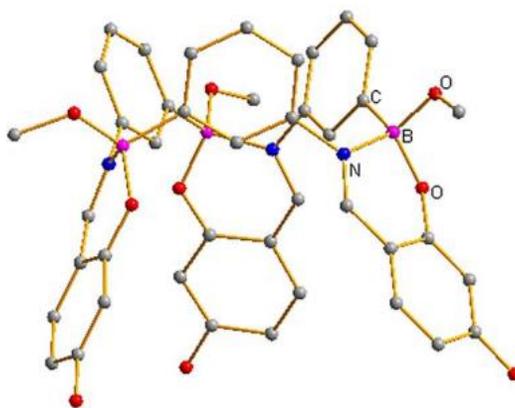


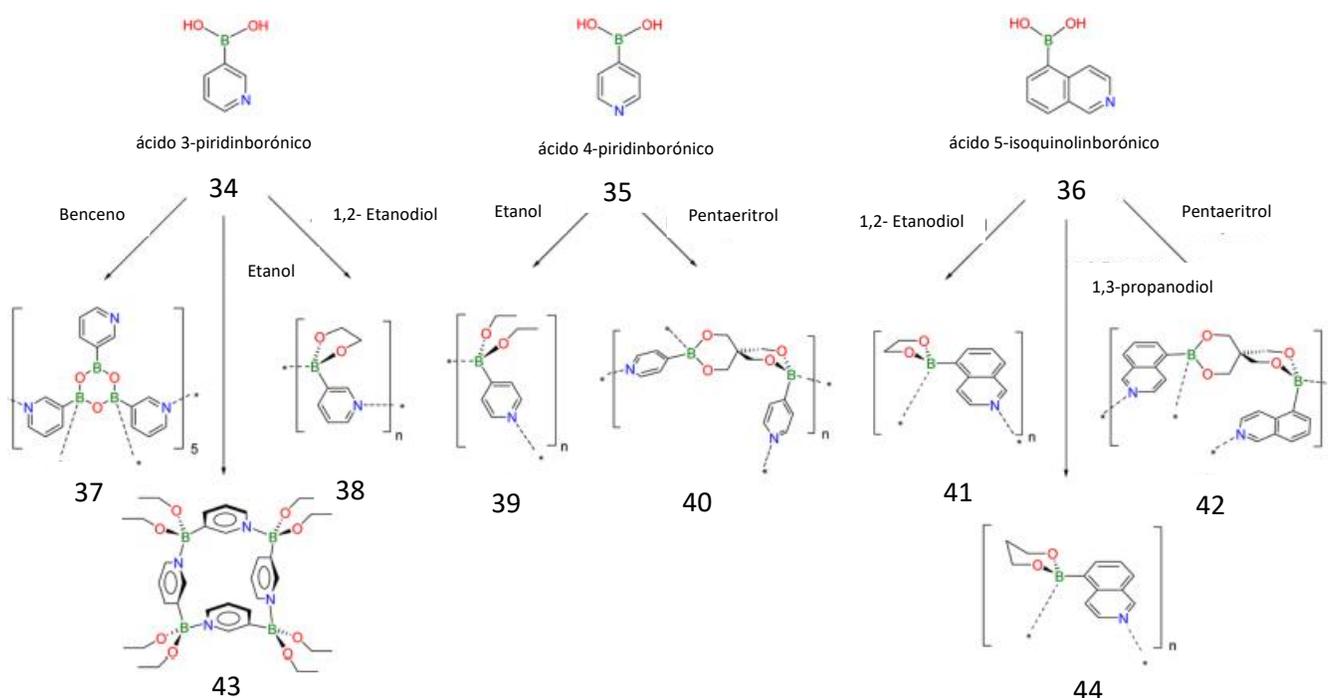
Figura 14: Estructura de rayos-X de monocristal de un calixareno.³⁴

Los compuestos 30-33 se caracterizaron por espectroscopia de infrarrojo en el cual mostró una banda en el rango de $1617-1632\text{ cm}^{-1}$ para el grupo C=N; así como también se caracterizaron por RMN de ^1H , la señal del hidrógeno del grupo imínico H-C=N se observó con un desplazamiento de $\delta=8.20-8.80\text{ ppm}$, mientras que su

análisis por caracterización por RMN de ^{13}C el carbono del mismo grupo mostró un desplazamiento en $\delta=161.4-163.3$ ppm. En RMN de ^{11}B se observó un desplazamiento para el átomo de boro tetracoordinado en $\delta=2.0-4.5$ ppm. Posteriormente se evaluaron sus propiedades como un receptor molecular para aminas y cationes amonio mediante espectroscopia UV-Vis, comprobando que los compuestos poseen una cavidad lo suficientemente grande para alojar dichos huéspedes de acuerdo con sus dimensiones.³⁴

4.7 ANÁLISIS DE ESTRUCTURAS MACROCICLICAS EMPLEANDO CÁLCULOS TEÓRICOS

En una investigación llevada a cabo por Höpfl y colaboradores en 2013, se reportó la síntesis para la formación de especies poliméricas y macrocíclicas a través del ácido 4-piridinborónico, el ácido 3-piridinborónico y el ácido 5-isoquinolinborónico utilizando diferentes disolventes como fue el etanol y pentaeritrol entre otros, la reacción se realizó a reflujo durante 6 horas. Usando el ácido 4-piridinborónico la reacción con pentaeritrol formo polímeros en bajo rendimiento, mientras que utilizando etanol o etanodiol se formó un macrociclo, se obtuvo en un rendimiento del 55% (Esquema 28).³⁵



Esquema 28: Síntesis de polímeros a través de un ácido borónico empleando diferentes disolventes.³⁵

Enfriando la mezcla de reacción lentamente a temperatura ambiente proporcionó cristales incoloros con un rendimiento del 31%, que eran insolubles en disolventes orgánicos comunes y susceptibles de hidrólisis cuando se exponían al aire. El compuesto 43 cristalizó observando que se ensambló a través de enlaces de coordinación $N \rightarrow B$ dando origen a un macrocíclico tetramérico de 16 miembros observando distancias transanulares de $B \cdots B$ de 5,21 y 5,23 Å.³⁵

Se observó que en el empaquetamiento cristalino de esta molécula únicamente se observan interacciones $C-H \cdots O$ como se muestra en la Figura 15, se observó que el compuesto 34 es susceptible a la humedad y esto conlleva a su hidrólisis.³⁵

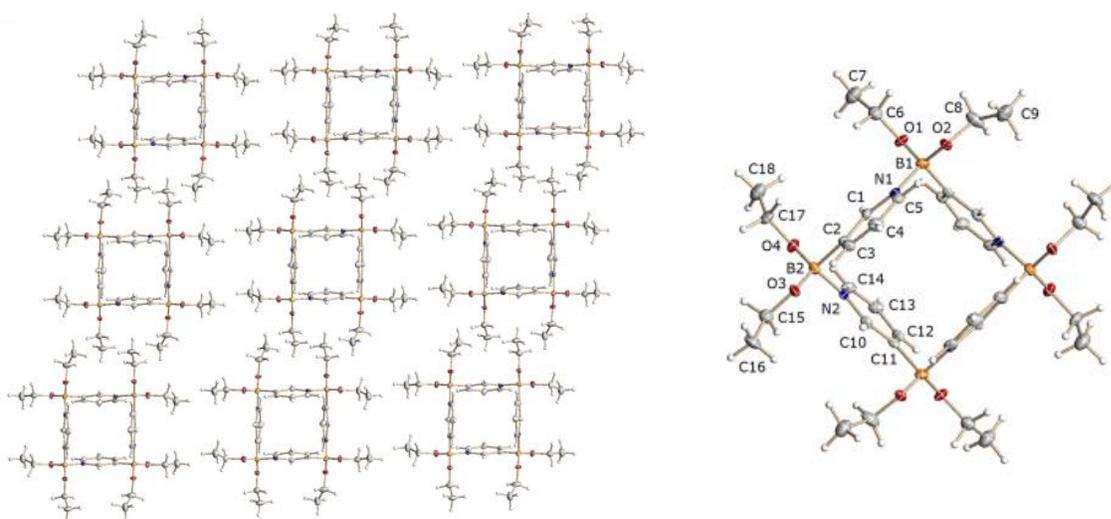


Figura 15: Estructura de rayos-X de un macrociclo tetramérico y el empaquetamiento.³⁵

En la Figura 16 se muestra la estructura de rayos-X obtenida cuando se utilizó ácido 3-piridinborónico y etanodiol como disolvente, observando la formación de una especie polimérica helicoidal.³⁵

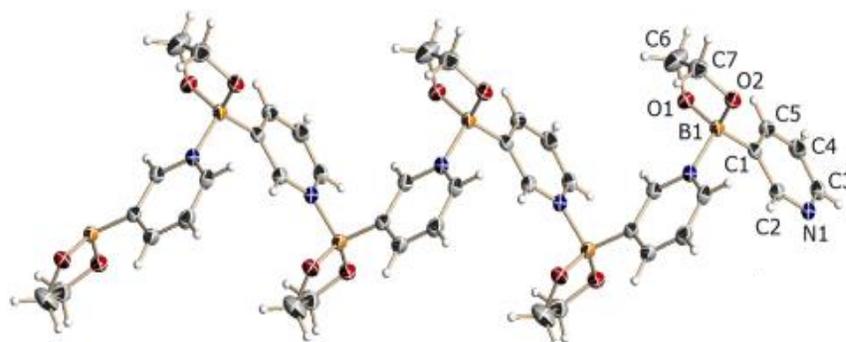


Figura 16: Estructura de rayos-X de una especie polimérica.³⁵

En este trabajo se demostró que usar el ácido borónico que contiene a su vez un grupo piridilo, es una excelente estrategia para la formación de especies que puedan ensamblarse en un solo paso, siguiendo la secuencia de reacción ácido borónico con dioles \rightarrow formación éster de boro \rightarrow autoensamble a través de enlaces (N \rightarrow B) \rightarrow estructura supramolecular.³⁵

Adicionalmente se realizó un análisis computacional con el objetivo de observar las estructuras de los agregados formados entre los diferentes ésteres de boro. Los cálculos teóricos se llevaron a cabo en una secuencia de tres pasos: primero se optimizó la geometría molecular, esta se realizó por mecánica molecular con el campo de fuerza MM⁺, seguido de cálculos DFT. De acuerdo con las características de cada molécula se utilizó el funcional y base B3LYP / cc-pVDZ. Este análisis mostró mediante la comparación de parámetros de carácter tetraédrico, distancias de enlace, ángulos, y valores de energía que nos permitan observar cuales son los compuestos termodinámicamente más estable etc. que no presentan deformaciones significativas angulares o intraanulares que pueden ser un obstáculo para su formación.³⁵

A continuación, se muestran las estructuras moleculares de geometría optimizada (B3LYP/cc-pVDZ) para una serie de conjuntos tetranucleares cíclicos y lineales derivados del ácido 4-piridinborónico, el ácido 3-piridinborónico y el ácido 5-isoquinolinborónico (Figura 17).³⁵

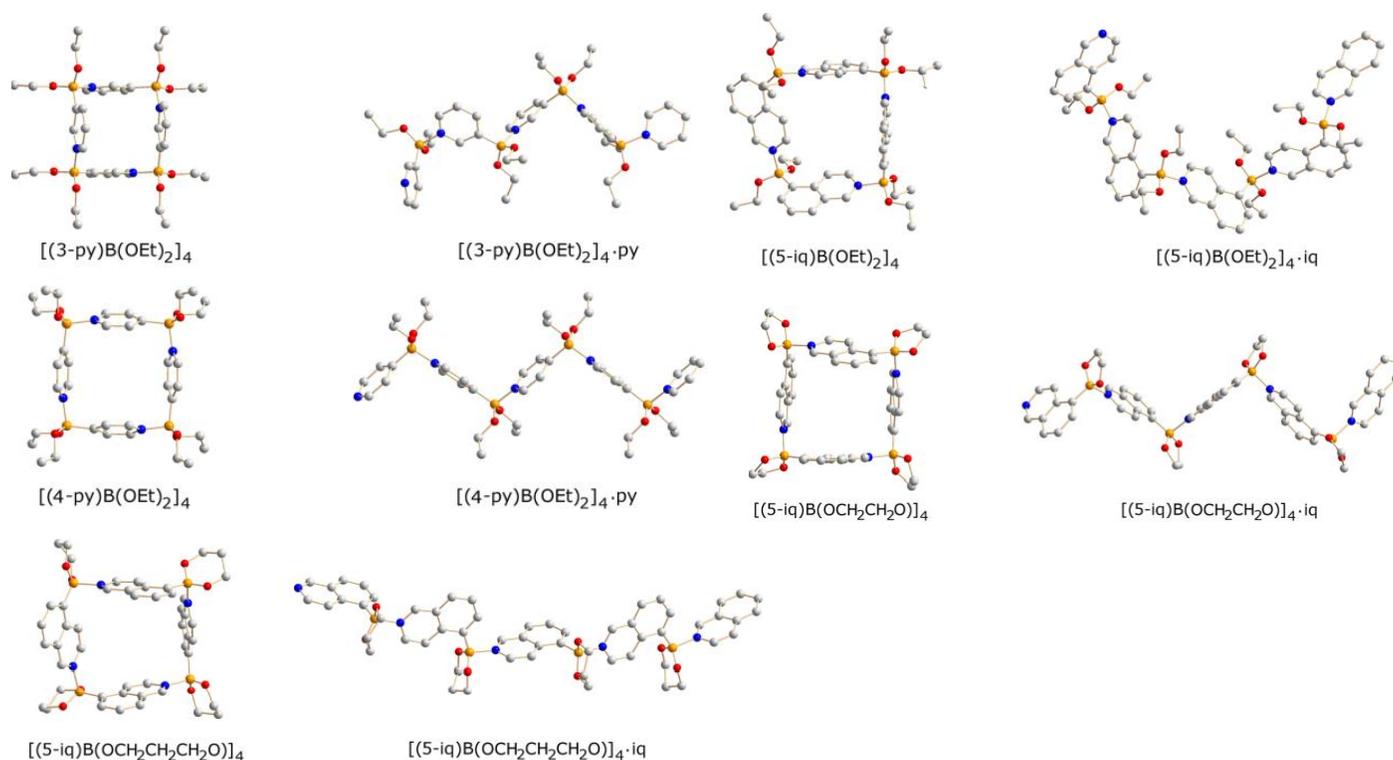


Figura 17: Estructuras de optimización de geometría molecular para derivados de los ácidos borónicos el ácido 4-piridinborónico, el ácido 3-piridinborónico y el ácido 5-isoquinolinborónico .³⁵

Para tener más información de dichas estructuras se hizo el cálculo del carácter tetraédrico que consiste en un análisis de los ángulos de los enlaces en el átomo de boro, lo que permite establecer las características geométricas del átomo de boro central para la formación del enlace coordinativo $\text{N} \rightarrow \text{B}$ y así poder hacer una comparación más clara del cambio de geometría (plana trigonal y tetraédrica).³⁵

La Tabla 2 muestra la información completa sobre distancias de enlaces, ángulos de enlace más significativas preferentemente los átomos alrededor del boro central, así como también el cálculo del carácter tetraédrico. Se observó tensión anular en

las estructuras y por ello los valores del porcentaje del carácter tetraédrico no son tan altos teniendo valores que van desde el 68 al 79%.³⁵

Compuesto	d_{B-N} (Å)	d_{B-O} (Å)	d_{B-C} (Å)	\angle_{O-B-O} (°)	\angle_{C-B-O}^c (°)	\angle_{N-B-O}^c (°)	\angle_{N-B-C} (°)	d_{B-B} (Å)	$d_{B-centroid-B}^{cd}$ (Å)	$d_{B-plane}^e$ (Å)	THC _B (%)
<i>cyclo</i> -[(3-py)B(OEt) ₂] ₄ ^f	1.670	1.444	1.638	117.6	107.5, 114.3	102.3, 108.1	106.2	5.23	118.0	0.05	70.3
[(3-py)B(OEt) ₂] ₄ ·py	1.678	1.445	1.632	117.4	108.3, 114.5	101.9, 107.4	106.3	5.29	120.0	0.02	70.0
<i>cyclo</i> -[(4-py)B(OEt) ₂] ₄	1.671	1.441	1.641	118.2	108.4, 114.3	102.7, 108.4	103.6	6.11	171.9	0.21	68.3
[(4-py)B(OEt) ₂] ₄ ·py	1.674	1.443	1.636	117.8	108.4, 114.1	101.9, 107.6	106.1	6.13	179.1	0.02	70.1
<i>cyclo</i> -[(5-iq)B(OEt) ₂] ₄ ^f	1.683	1.448	1.644	116.2	109.7, 114.1	101.5, 107.0	107.3	7.04	136.5	0.13	71.4
[(5-iq)B(OEt) ₂] ₄ ·iq	1.685	1.448	1.645	116.0	112.8, 113.2	101.5, 106.5	105.4	7.09	137.4	0.03	68.2
<i>cyclo</i> -[(5-iq)-B(OCH ₂ CH ₂ O)] ₄ ^f	1.712	1.446	1.623	108.4	114.1, 116.6	105.5, 106.7	104.7	7.02	135.9	0.20	74.8
[(5-iq)B(OCH ₂ CH ₂ O)] ₄ ·iq	1.725	1.446	1.619	108.3	114.5, 117.1	104.3, 106.1	105.4	7.05	136.5	0.06	70.6
[(5-iq)B(OCH ₂ CH ₂ O)] _n ^g (X-ray data)	1.684(3)	1.428(3), 1.446(3)	1.605(4)	108.2(2)	114.1(2), 116.5(2)	105.5(2), 107.0(2)	104.7(2)	6.92	135.4	0.08	73.1
<i>cyclo</i> -[(5-iq)-B(OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O)] ₄ ^f	1.751	1.438	1.630	117.6	109.7, 113.8	104.3, 105.3	104.8	7.10	137.1	0.12	70.2
[(5-iq)-B(OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O)] ₄ ·iq	1.714	1.444	1.631	116.5	110.7, 111.1	105.2, 105.3	107.2	6.95	134.4	0.03	77.1
[(5-iq)-B(OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O)] _n ^g (X-ray data)	1.681(2)	1.437(2), 1.438(2)	1.623(3)	116.4(2)	109.4(2), 111.5(2)	105.4(2), 106.0(2)	107.7(2)	6.88	128.6	0.17	79.6

Tabla 2: valores de ángulos de enlaces alrededor del átomo central de boro y distancias de enlaces de las estructuras optimizadas derivados de los ácidos borónicos el ácido 4-piridinborónico, el ácido 3-piridinborónico y el ácido 5-isoquinolinborónico.³⁵

Las longitudes de enlace N→B en las estructuras de geometría optimizada fueron ligeramente más largas (0.03–0.04 Å) que, en las estructuras de estado sólido, o sea los datos cristalográficos obtenidos. Este es un fenómeno conocido y se ha atribuido al hecho de que las estructuras calculadas son modelos de fase gaseosa, y el N→B las curvas de potencial pueden ser extremadamente planas.³⁵

Para los compuestos con estructura macrocíclica, los datos son valores promedio considerando los cuatro átomos alrededor del átomo de boro central. Para los compuestos con estructura lineal, los datos son valores promedio considerando solo los dos átomos alrededor del átomo de boro en la sección central de la molécula, que son los enlaces C–B–O y N→B–O para los cuales se observó que todos son significativamente diferentes entre sí.³⁵

Otro parámetro que sirvió para comparar las características cristalográficas de los compuestos experimentales con las características de las calculadas fue el cálculo

de la energía relativa en Kcal/mol como se muestra en la Tabla 3, se calcularon conformaciones de cono, cono parcial, 1,2-alternado y 1,3-alternado de la serie de complejos de boro macrocíclicos discutidos anteriormente (Figura 18).³⁵

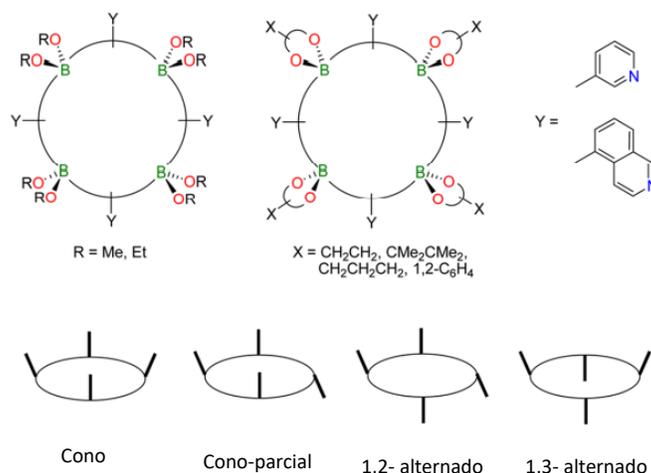


Figura 18: Serie de macrocíclicos derivados de diversos ésteres borónicos examinados mediante cálculos de química cuántica los cuales podrían adoptar conformaciones de cono, cono-parcial, 1,2-alternado o 1,3-alternado.³⁵

Los cálculos de energía (B3LYP/cc-pVDZ) para las diferentes conformaciones se presentan en la Tabla 3. Se conoce que los valores más negativos de energía son los valores más estables termodinámicamente, en este cálculo se observaron valores positivos por lo que el valor más estable será el más cercano a cero, observando que para el derivado [(3-bi) B(OR)₂]₄ donde R=Me y Et, la conformación más estable es de tipo 1,3 alternado lo cual es consistente con los resultados por rayos- X; para el derivado [(3-bi) B(OXO)]₄ cuando X= CH₂CH₂, CMe₂CMe₂, la conformación más estable es cono, cuando X= CH₂CH₂CH₂ la conformación más estable es 1,2 alternado, y para X= C₆H₄ la conformación más probable es cono parcial, para [(5-iq) B(OEt)₂]₄ la conformación más estable es 1, 2 alternado y finalmente para el derivado [(5-iq) B(OXO)]₄ cuando X=CH₂CH₂ la conformación más estable es 1,3 alternado, en cambio cuando X=CH₂CH₂CH₂ la conformación más estable es cono-parcial, la Figura 19 muestra las moléculas calculadas más estables mencionadas anteriormente.³⁵

Conformación/ Energía rel.	Cono	Cono-parcial	1,2- alternado	1,3-alternado
[(3-bi) B(OR)₂]₄				
R=Me	0.63	4.36	8.52	0.00
R= Et	0.73	4.61	8.69	0.00
[(3-bi) B(OXO)₂]₄				
X= CH₂CH₂	0.00	0.80	1.53	0.54
X=CMe₂CMe₂	0.00	0.60	2.63	0.77
X= CH₂CH₂CH₂	5.42	2.28	0.00	9.05
X= C₆H₄	0.10	0.00	0.45	0.29
[(5-iq) B (OR)₂]₄				
R= Et	8.70	7.45	0.00	2.30
[(5-iq) B (OXO)₂]₄				
X=CH₂CH₂	0.20	0.72	2.53	0.00
X=CH₂CH₂CH₂	0.93	0.00	4.45	2.78

Tabla 3: Energías relativas calculadas (B3LYP/cc-pVDZ) en (kcal/mol) de una serie de macrocíclicos considerando conformaciones como cono, cono parcial, 1,2-alterno y 1,3-alterno. ³⁵

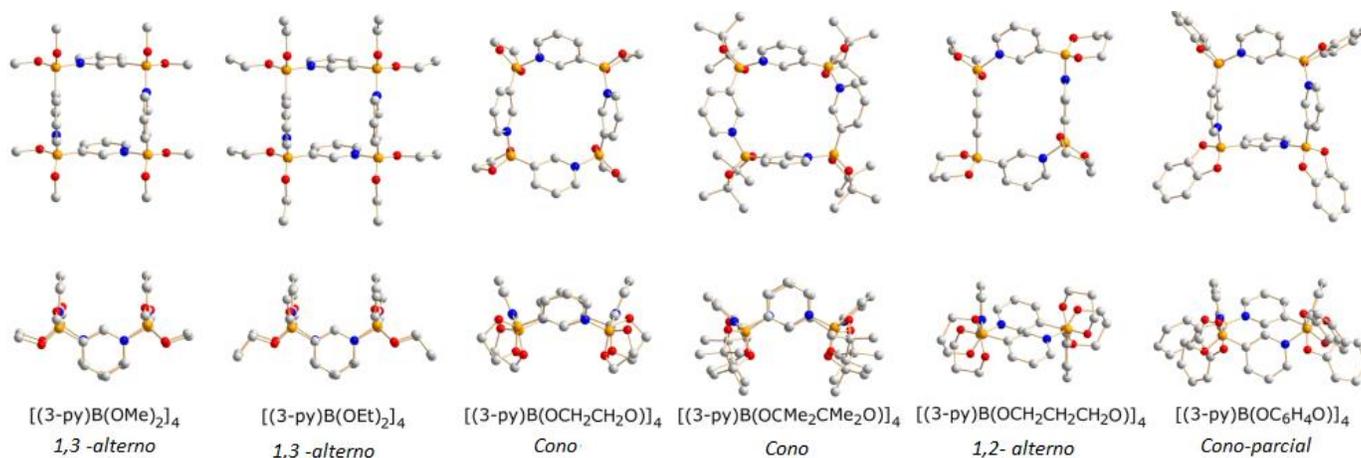


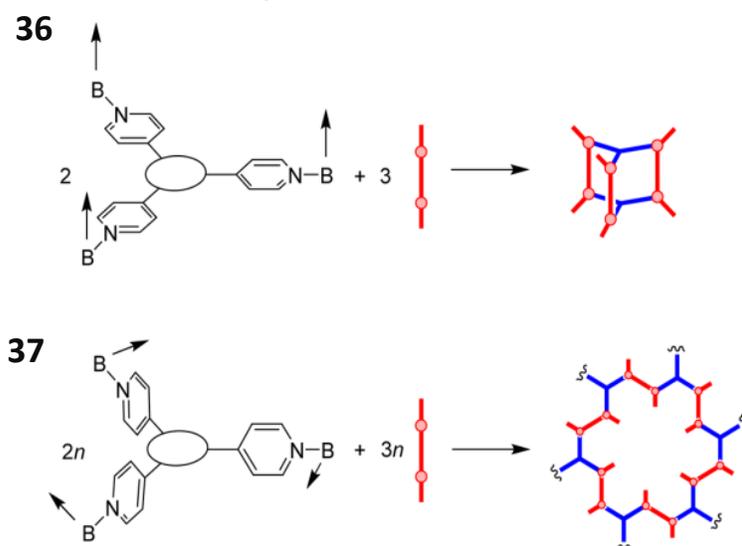
Figura 19: Vista del conformero más estable: (arriba) vista superior, (abajo) vista lateral. ³⁵

El trabajo mostró que la conformación del anillo de las estructuras macrocíclicas a través de enlaces de coordinación N→B está significativamente influenciada no solo por el esqueleto del éster de boro sino también por el espaciador entre los átomos

del boro y el nitrógeno, esto mediante un análisis de resultados experimentales en conjunto con los obtenidos en los cálculos.³⁵

Para determinar cómo favorecer la formación de cajas moleculares, macrociclos o polímeros, en el 2016 se llevó a cabo por Luisier, una investigación considerando diversos derivados de boro tricordinados lineales que reaccionaron con diferentes bases como la piridina, tomando en cuenta la orientación del ligante como se muestra en el Esquema 29.³⁶

1. Se consideró un grupo tripiridilo como ligante con simetría D_{3h} observando que, si los planos definidos por el piridilo son coplanares con el plano σ_h de los anillos, los ésteres de boro se orientan preferentemente hacia arriba o hacia abajo. Este tipo de orientación favorece la formación de estructuras en forma de jaulas.
2. Si los planos definidos por los anillos de piridilo son ortogonales al plano σ_h , los ésteres se orientan preferentemente hacia los lados. Tal arreglo favorece la formación de estructuras poliméricas.³⁶



Esquema 29: Los ligandos de tipo **36** deben favorecer la formación de jaulas, mientras que los ligandos con la conformación **37** debe favorecer la formación de polímeros.³⁶

Se realizó una compilación de estructuras del tipo **36** (utilizando la base de datos de Cambridge), empleando un ligante piridilo unido a un éster de boro derivado del

catecol y ácidos arilborónicos como se muestra en la Figura 20. Con ello se calcularon los ángulos de los planos definidos por los tres grupos aromáticos (planos b, c y d) con respecto al plano α definido por N-B-C para poder demostrar la orientación de cada átomo alrededor del boro y así corroborar los puntos mencionados anteriormente y favorecer distintas estructuras a través de la orientación más probable.³⁶

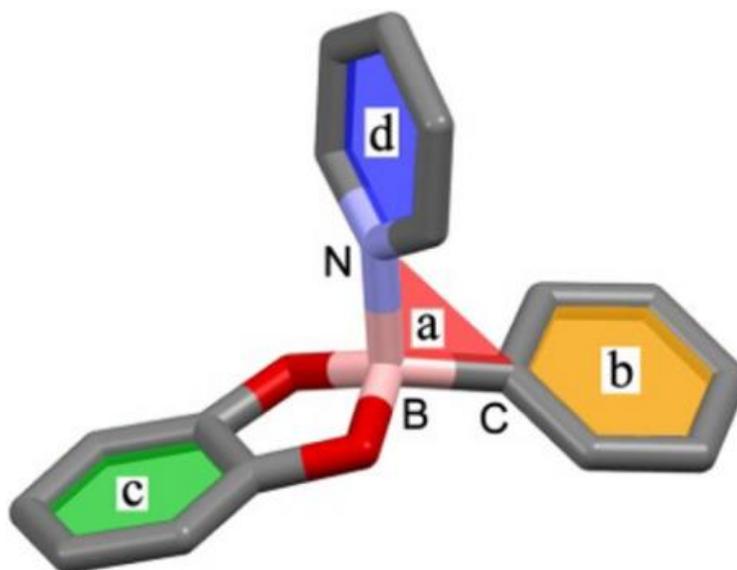


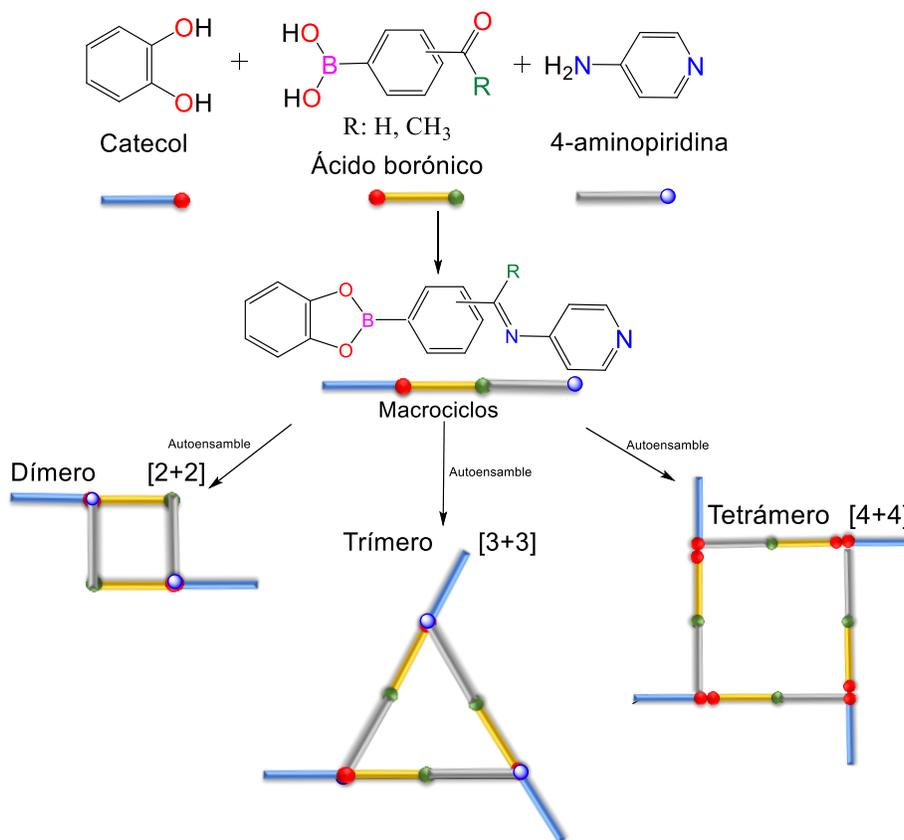
Figura 20: Ángulos entre los planos definidos por los grupos: aromáticos del éster de boro (naranja, b), ligando piridilo (azul, d), y el grupo derivado del catecol (verde, c), con respecto al plano de referencia definido por los átomos adyacentes N-B-C (rojo, a).³⁶

En 1999, Höpfl mostró un método para poder determinar el carácter tetraédrico de un átomo de boro en compuestos de boro, en él se consideran los tres enlaces covalentes y el de coordinación (N→B). Observó que la fuerza de este enlace está determinada por los sustituyentes de ambos átomos; también influye la distancia del enlace N→B la cual varía en un intervalo de 1.57-2.91 Å, lo que indica que la interacción puede ser desde covalente hasta el tipo Van Der Waals. Además, al aumentar la longitud del enlace N→B, la geometría de los complejos de boro cambia de tetraédrico a trigonal plana.³⁷

5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

5.1 HIPÓTESIS

La facilidad en la formación de ésteres de boro a través de reacciones de condensación, aunado a su alta reactividad como ácidos de Lewis los hace excelentes candidatos para ser empleados como bloques de construcción y formar complejos macrocíclicos. Se ha observado que los ésteres de boro cíclicos de 5 miembros favorecen la interacción con grupos donadores, de manera que, la presencia de ambos grupos en la misma molécula facilitaría el auto-ensamble. Por lo tanto, la síntesis de ésteres de boro incluidos en anillos de cinco miembros, y al mismo tiempo funcionalizados con piridina debe originar el auto-ensamble molecular mediante enlaces dativos $N \rightarrow B$ para la formación de macrociclos. Se espera que una variación del grupo donador en las posiciones *orto*, *meta* y *para* del anillo aromático varíe el ángulo de enlace y tenga un efecto directo en el proceso de autoensamble [2+2], [3+3] o bien [4+4] (Esquema 30).



Esquema 30: Propuesta de síntesis de macrociclos.

5.2 OBJETIVO GENERAL

Evaluar de forma experimental y por estudios teóricos la formación de especies macrocíclicas usando reacciones multicomponentes entre ácidos fenilborónicos, el catecol y la 4-aminopiridina.

5.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Sintetizar y caracterizar imino ésteres de boro a partir del catecol, de la 4 – aminopiridina y ácidos carboxilfenil borónicos.
- Analizar del efecto de la posición del grupo aldehído o cetona del ácido borónico en la formación de especies macrocíclicas.
- Realizar los cálculos teóricos de las posibles especies macrocíclicas utilizando el software Gaussian 09. A través de un nivel de teoría B3LYP/cc-pVDZ.
- Realizar un análisis estructural de las especies macrocíclicas calculadas para elucidar cual especie es favorable.

6. PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos y disolventes empleados para el desarrollo de esta investigación son productos comerciales de *Aldrich Chemical Company*.

6.1 REACTIVOS

Ácido 2-acetil fenilborónico, ácido 3-acetil fenilborónico, ácido 4-acetil fenilborónico, ácido 2-formil fenilborónico, ácido 3-formil fenilborónico, ácido 4-formil fenilborónico, catecol, 4-aminopiridina.

6.2 DISOLVENTES

Metanol, etanol, hexano, benceno, tolueno, acetonitrilo, DMSO.

6.3 INSTRUMENTACIÓN

Los puntos de fusión fueron determinados en capilares abiertos en un aparato Buchi Melting Point B-540.

Las reacciones descritas en la Tabla 1 fueron llevadas a cabo en un horno de alta presión Monowave 50 de Anton Paar.

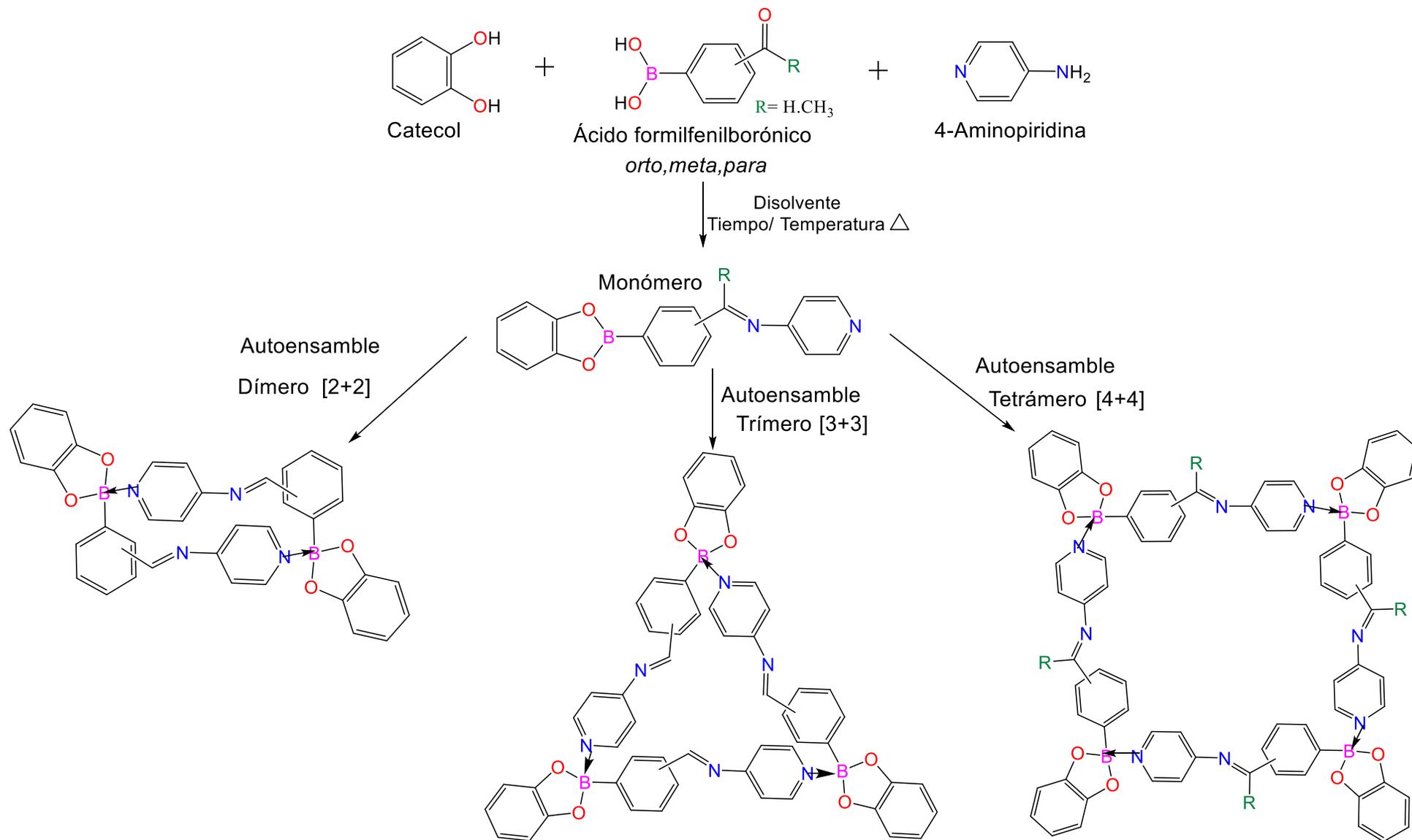
Los espectros de IR se obtuvieron en un equipo Nicolet 6700 FT-IR Thermo Scientific, mediante la técnica de ATR (Reflectancia Total Atenuada).

Los espectros de RMN de ^1H , se obtuvieron en el equipo Jeol Resonance ECZ600R 600 MHz, utilizando como disolvente dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6).

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 ESTRATEGIA SINTÉTICA

En este trabajo se analizó la reactividad de catecol, de la 4-aminopiridina y los ácidos borónicos (2-acetilfenil borónico, 3-acetilfenil borónico, 4-acetilfenil borónico, 2-formilfenil borónico, 3-formilfenil borónico y 4-formilfenil borónico) en una relación 1:1. Las reacciones se llevaron a cabo empleando el método de multicomponentes que consisten en mezclar los reactivos y disolverlos en algún disolvente común (generalmente metanol). Se utilizaron dos métodos de síntesis: el método en el que las reacciones se llevaron a cabo bajo reflujo, y el método B, empleando un reactor de síntesis que consiste en calentar las soluciones de las materias primas bajo presión en un tubo sellado. Con estas metodologías y considerando el auto-ensamble mediante enlaces de coordinación, se esperaba la obtención de macrociclos como lo muestra el Esquema 31. Se conoce que durante los procesos de macrociclación, la formación de especies poliméricas puede ocurrir de manera simultánea, de manera que para evitar esto se trabajó en condiciones diluidas.



Esquema 31: Estrategia sintética para la obtención de macrociclos.

7.2 ESTRATEGIA SINTÉTICA (MÉTODO A)

Método A: Las reacciones se llevaron a cabo a reflujo utilizando diversos disolventes (Metanol/benceno y etanol/tolueno) empleando una trampa Dean Stark para la eliminación de agua. A continuación, se mencionan las reacciones realizadas, así como el análisis de estas.

Reacción 1: Se realizó a partir 0.159 g (1.06 mmol) del ácido 4-formil-fenilborónico, 0.1 g (1.06 mmol) de 4-aminopiridina y 0.169 gr (1.06 mmol) de catecol, las materias se disolvieron en una mezcla de disolventes empleando 10 ml de benceno y 40 ml de MeOH, la mezcla se agito bajo reflujo durante 4 horas. Al término de la reacción se evaporo el disolvente utilizando un rota evaporador obteniendo un aceite color marrón, se adicionaron 5 mL de hexano y precipito un sólido que fue filtrado y secado a vacío, analizado mediante espectroscopía de IR y RMN de ^1H . Se aisló un sólido color marrón con un rendimiento del 20 %.

7.2.1 ANÁLISIS POR ESPECTROSCOPÍA DE INFRARROJO.

El espectro de IR obtenido se muestra en la Figura 21, se puede observar una banda ancha en 1644 cm^{-1} la cual está en el rango para el enlace imínico esperado. Por otro lado, no se observó la banda correspondiente al carbonilo de la materia prima. También se observó la desaparición de las bandas correspondientes a los grupos OH. Estos resultados sugieren la formación del producto deseado, esperando observar enlaces significativos al monómero ya que podríamos tener un macrociclo, pero el único enlace que podría dar indicios de un macrociclo es enlace de coordinación $\text{N}\rightarrow\text{B}$ por lo que se procedió al análisis mediante RMN.³⁸

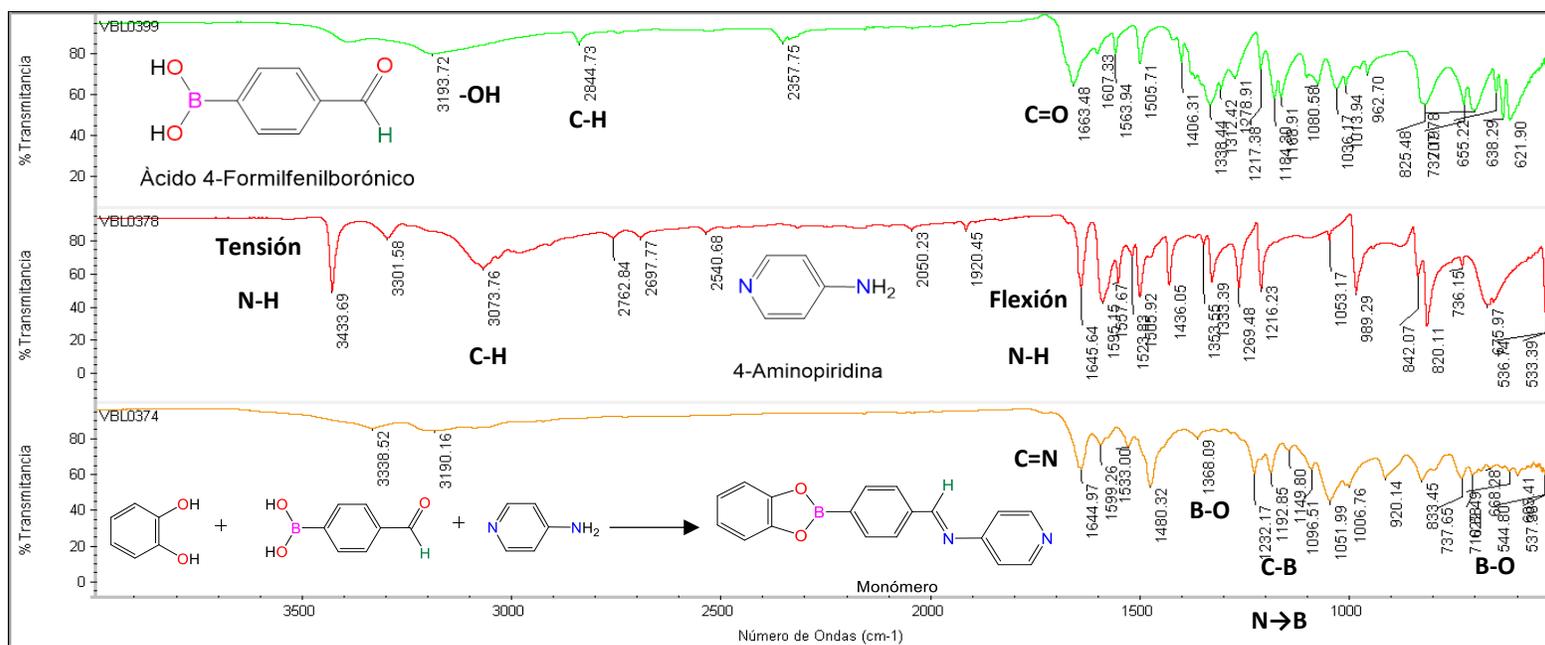


Figura 21: Espectro IR de método A (Reacción 1), 4-aminopiridina y ácido 4-formilborónico.

7.2.2 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹H.

Mediante resonancia magnética nuclear de protón como se muestra en la Figura 22, se observó una señal a $\delta = 9.73$ ppm, desplazado a frecuencias altas respecto del esperado para un hidrogeno de imina con un desplazamiento aproximado de $\delta = 8$ a 9 ppm, pero a frecuencias bajas respecto al de un aldehído en la materia prima muestra un desplazamiento de $\delta = 10$ ppm. En la zona aromática se observan señales en $\delta = 7.71$ y 8.30 ppm que podrían atribuirse a hidrógenos de los grupos aromáticos del compuesto esperado, sin embargo, se observan más señales entre 6.48 y 6.89 ppm que no son claras y la integral no corresponde al producto esperado, lo cual sugiere la presencia de una mezcla de componentes. Dada la presencia de una mezcla de sustancias las constantes de acoplamiento en el espectro ni las integrales corresponden para los valores esperados.

Dado el bajo rendimiento obtenido y la imposibilidad de separar la mezcla por distintos métodos como son, recristalización, precipitación, decantación, filtración, etc. se decidió cambiar las condiciones de reacción como se describe a continuación.

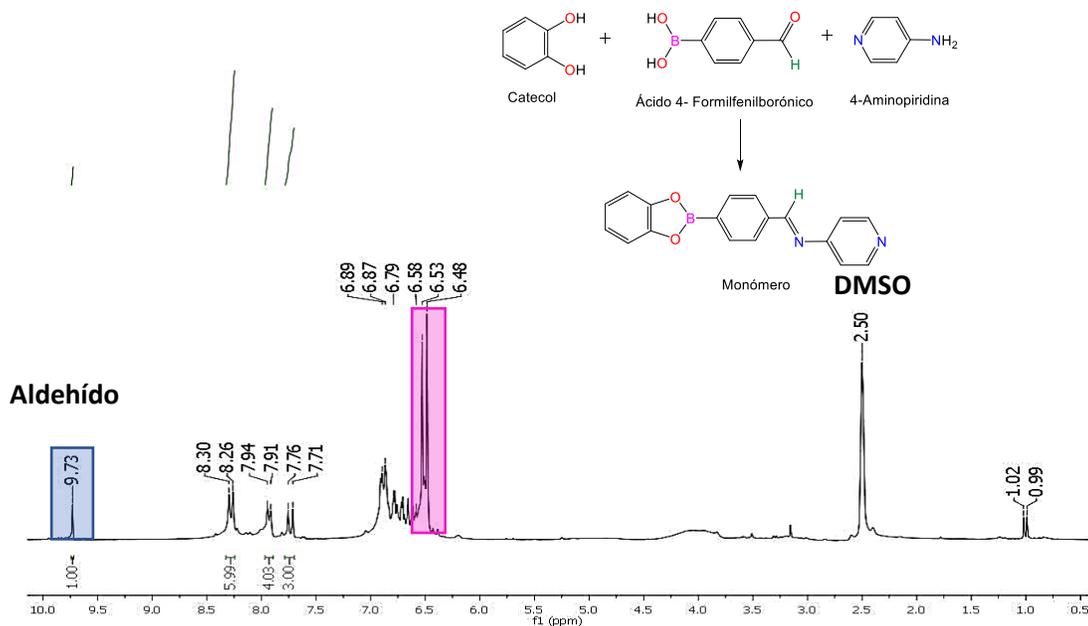


Figura 22: Espectro RMN- ^1H para el Método A (Reacción 1).

Reacción 2: Se realizó a partir 0.159 g (1.06 mmol) del ácido 4-formil-fenilborónico, 0.1 g (1.06 mmol) de 4-aminopiridina y 0.169 gr (1.06 mmol) de catecol, utilizando una mezcla de disolventes tolueno y etanol (50/10 ml) se sugirieron estos disolventes de acuerdo con que se busca aumentar la temperatura del sistema utilizando disolventes más polares favoreciendo el control cinético y termodinámico en una reacción química, la reacción se llevó a reflujo durante 6 horas. Una vez terminada la reacción se agregó hexano frio y se dejó reposar toda la noche, se observó la formación de un precipitado, se filtró obteniendo el compuesto (I) el cual era un sólido de color amarillo el cual se secó a vacío y mostro un punto de fusión de 50-55 °C con un rendimiento del 82%. Adicionalmente, mediante evaporación lenta de las aguas madres se obtuvo un sólido cristalino amarillo intenso con un rendimiento del 20% con un punto de fusión de 90-95 °C. Ambos compuestos fueron analizados mediante técnicas espectroscópicas.

7.2.3 ANÁLISIS POR ESPECTROSCOPÍA DE INFRARROJO.

Se procedió a realizar su análisis mediante espectroscopia de infrarrojo, para ambos compuestos los espectros fueron bastante similares como puede observarse en la Figura 23. En el espectro de IR para el primer sólido **I** (parte superior, color rosa) se observó la presencia de una banda en 1683 cm^{-1} que corresponde al grupo carbonilo C=O de la materia prima, así mismo se observa la banda correspondiente al enlace imínico C=N en 1644 cm^{-1} sugiriendo la obtención de mezcla del producto deseado con materia prima. El espectro para el sólido obtenido de las aguas madres **II** (color rojo), lo interesante es que, aunque el punto de fusión de los sólidos es diferente, la similitud de los espectros es muy similar al observar bandas desplazadas en la misma región.

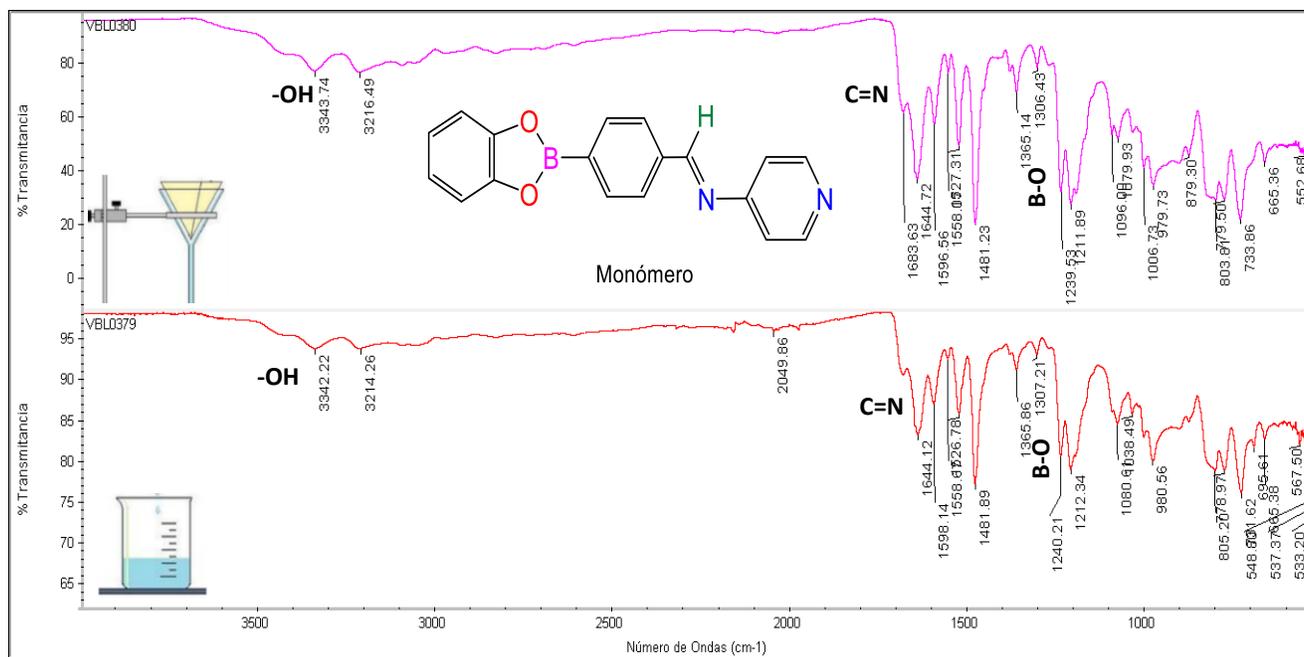


Figura 23: Espectro IR de los productos obtenidos **I** y **II** mediante el método **A** (Reacción **2**).

7.2.4 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H .

Posteriormente se llevó a cabo el análisis mediante la técnica de RMN de ^1H para el sólido **II** obtenido de las aguas madres utilizando DMSO- d_6 como disolvente, el espectro se muestra en la Figura 24 y en él que se observan varias señales, algunas de estas pueden ser asignadas a materia prima principalmente, no obstante, se observan muchas más señales de las esperadas indicando una mezcla de compuestos. Dada la presencia de una mezcla de sustancias las señales son anchas por lo cual no se realizó la obtención de las constantes de acoplamiento en el espectro, ni de las integrales para las señales observadas. Los intentos por separar esta mezcla de compuestos fueron infructuosos, algunos métodos fueron la recristalización, filtración, decantación, precipitación, etc.

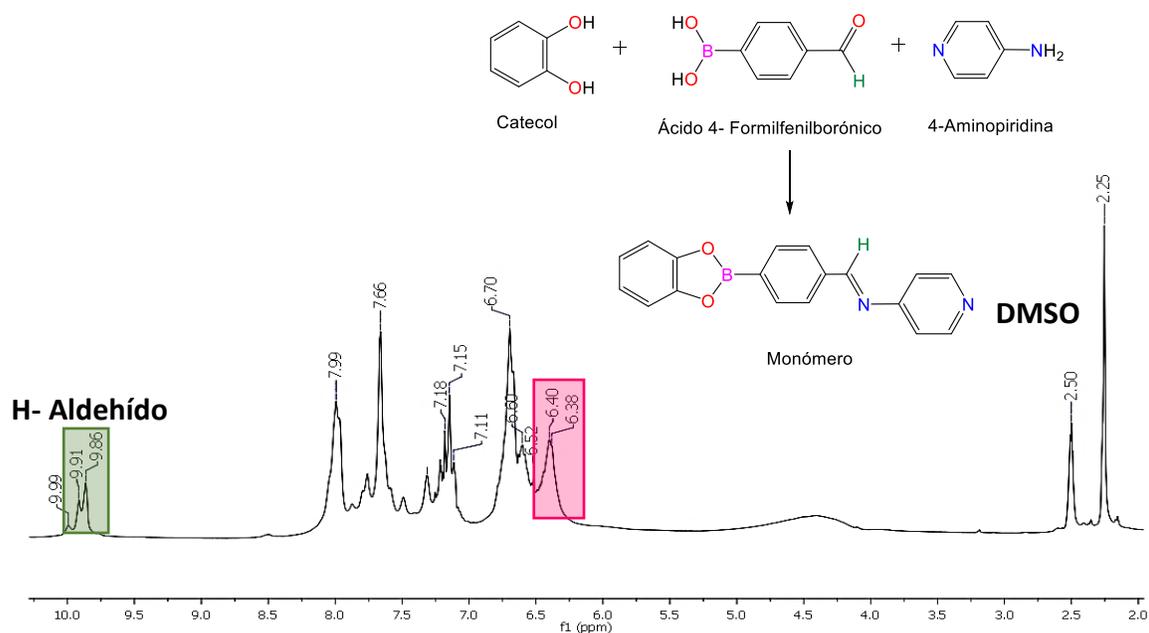


Figura 24: Espectro RMN- ^1H del producto obtenido de las aguas madres de la reacción **2** por el método **A** en DMSO- d_6 .

7.3 ESTRATEGIA SINTÉTICA. (MÉTODO B)

Método B: Las reacciones se llevaron a cabo en un horno de alta presión, para favorecer los procesos de reacción.

Cabe destacar que la temperatura del horno es proporcional a la presión en bares y se va regulando en función del tiempo, por ejemplo, si una reacción se monitorea a una temperatura de 150 °C su presión será de 150 bares. Las características y condiciones de las reacciones realizadas se muestran en la Tabla 4.

Clave	Reactivos	Condiciones	Solubilidad/P.F.	Observaciones
Ester de Boro	Catecol + Ácido 4-formilfenil borónico.	Disolvente: Acetonitrilo Tiempo: 5 minutos. Temperatura: 100 °C. Presión: 100 bares.	MeOH Acetonitrilo DMSO P.F. 130-135 °C.	Cristales blancos en formas de agujas. Su análisis por IR y RMN mostro que podría obtenerse el producto en mezcla con materias primas.
1a	Catecol + 4-amino piridina + Ácido 2-formilfenil borónico	Disolvente: MeOH 2 mL Tolueno 3mL Tiempo: 30 minutos. Temperatura: 50 °C. Presión: 50 bares.	DMSO. P.F. 200-210 °C.	Se obtuvo un aceite el cual después de recristalizar varias veces, su apariencia física cambio a ser un sólido de color marrón. Observando mezcla de productos, de acuerdo con su análisis por IR y RMN.
1b	Catecol. 4-amino piridina. Ácido 2-formilfenil borónico	Disolvente: Acetonitrilo Tiempo: 40 minutos. Temperatura: 150 °C. Presión: 150 bares.	MeOH Acetonitrilo DMSO P.F. 264-266 °C	Sólido color blanco RMN ¹ H e IR mostraron únicamente señales de las materias primas.
2a	Catecol + 4-amino piridina + Ácido 3-formilfenil borónico	Disolvente: Acetonitrilo Tiempo: 40 minutos. Temperatura: 150 °C. Presión: 150 bares.	MeOH Acetonitrilo DMSO	Aceite color marrón, su espectro de infrarrojo mostro señales de materia prima.
3a	Catecol + 4-amino piridina + Ácido 4-formilfenil borónico.	MeOH 2 ml Tolueno 3mL Tiempo: 30 minutos. Temperatura: 50 °C. Presión: 50 bares.	DMSO P.F. 252-254 °C.	Se obtuvo un sólido color amarillo intenso en el filtrado, y las aguas madres de color amarillo más tenue. Observando mezcla de productos especialmente señales correspondientes al hidrogeno del aldehído y la amina primaria.

3b	Catecol + 4-amino piridina + Ácido 4- formilfenil borónico.	Disolvente: Acetonitrilo Tiempo: 40 minutos. Temperatura: 150 °C. Presión: 150 bares.	MeOH Acetonitrilo DMSO P.F. 184-187 °C	Cristales de color blanco. Su caracterización de RMN ¹ H mostro señales de materia prima.
4a	Catecol. 4-amino piridina. Ácido 2- acetilfenil borónico	Disolvente: Acetonitrilo Tiempo: 40 minutos. Temperatura: 150 °C	MeOH Acetonitrilo DMSO P.F. 133-154 °C	La diferencia de grados en el punto de fusión nos da información de que hay mezcla en el compuesto.
5a	Catecol. 4-amino piridina. Ácido 3- acetilfenil borónico	Acetonitrilo Tiempo: 40 minutos. Temperatura: 150 °C. Presión: 150 bares.	MeOH Acetonitrilo DMSO P.F. 177- 180 °C.	Solido color blanco. Se procedió a su análisis por RMN de ¹ H e IR, encontrando mezcla de compuestos, en donde posiblemente sea el producto observando señales así también de materia prima.
6a	Catecol. 4-amino piridina. Ácido 4- acetilfenil borónico.	Disolvente: Acetonitrilo Tiempo: 40 minutos. Temperatura: 150 °C. Presión: 150 bares.	MeOH Acetonitrilo DMSO P.F. 149-154 °C	El sólido cristalino mostro un punto de fusión muy cercano a la 4- aminopiridina. No se formó el producto.

Tabla 4: Tabla de reacciones adicionales para la obtención de macrociclos.

Como se menciona en las observaciones de la tabla 4, los análisis espectroscópicos, de punto de fusión e incluso características físicas, dieron evidencia de que en todos los casos la reacción no procedió como se esperaba al mostrar generalmente espectros que incluían señales de mezcla de la materia prima. A continuación, se da el ejemplo de la caracterización espectroscópica para el compuesto **1a** descrito en la Tabla 4.

7.3.1 ANÁLISIS POR ESPECTROSCOPÍA DE INFRARROJO PARA **1a**.

La Figura 25 muestra la comparación de los espectros de las materias primas 4-aminopiridina y el ácido 4-formilfenil borónico con el producto obtenido **1a**, observando que algunas bandas muestran la misma vibración de enlace. De acuerdo con lo observado, la banda en 1644 cm^{-1} la cual inicialmente hemos asignado a la vibración del enlace C=N derivado de una imina, también se observa en la materia prima que incluye el grupo piridina ya que esta banda se muestra en 1645 cm^{-1} . Se observa una banda en 1365 cm^{-1} pertenecientes a la vibración de enlace de un grupo B-O. Se esperaba observar la banda N→B la cual aparece en 1255 cm^{-1} .⁴¹ sin embargo no se muestra en el espectro del producto. Por otro lado, en el espectro del producto no se observa la banda correspondiente a la vibración del enlace C=O la cual se observa en el espectro de la materia prima del ácido 4-formilfenil borónico en 1663 cm^{-1} . Estos resultados sugieren que se obtuvo mezcla de productos.

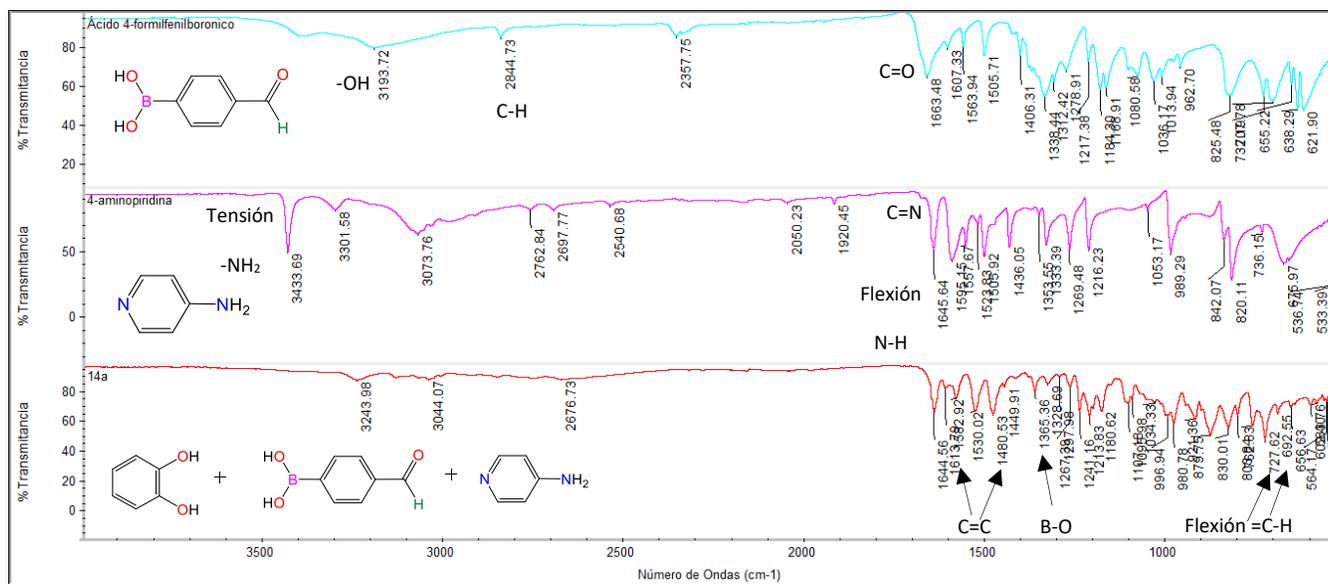


Figura 25: Espectros de infrarrojo de materias primas comparados con la reacción 1.

7.3.1 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H DE **1a**.

El espectro de RMN de ^1H para la reacción **1a** también mostro señales que evidencian la mezcla de compuestos los cuales fueron difíciles de separar.

Se observó una señal doble en $\delta=8.37$ ppm que se asignó al hidrogeno en el derivado del anillo aromático del ácido 4-formilfenil borónico, en un desplazamiento de $\delta=8.01-7.99$ ppm son dos señales dobles traslapadas, hacia frecuencias más bajas en $\delta=6.75-6.72$ ppm una señal doble correspondiente a los hidrógenos del anillo del catecol, se observó además una señal doble en $\delta=6.62$ ppm correspondiente al mismo grupo, una tercera señal doble en $\delta=6.4$ ppm fue identificada para los hidrógenos del anillo aromático de la 4-aminopiridina, Figura 26. Dada la presencia de una mezcla de sustancias, ni las constantes de acoplamiento en el espectro, ni las integrales corresponden para los valores esperados.

El análisis indica que las señales mencionadas anteriormente corresponden a mezcla de compuestos, lo que posiblemente incluyan materia prima, mismas que a pesar de los esfuerzos por separar no fue posible incluso empleando distintas técnicas.

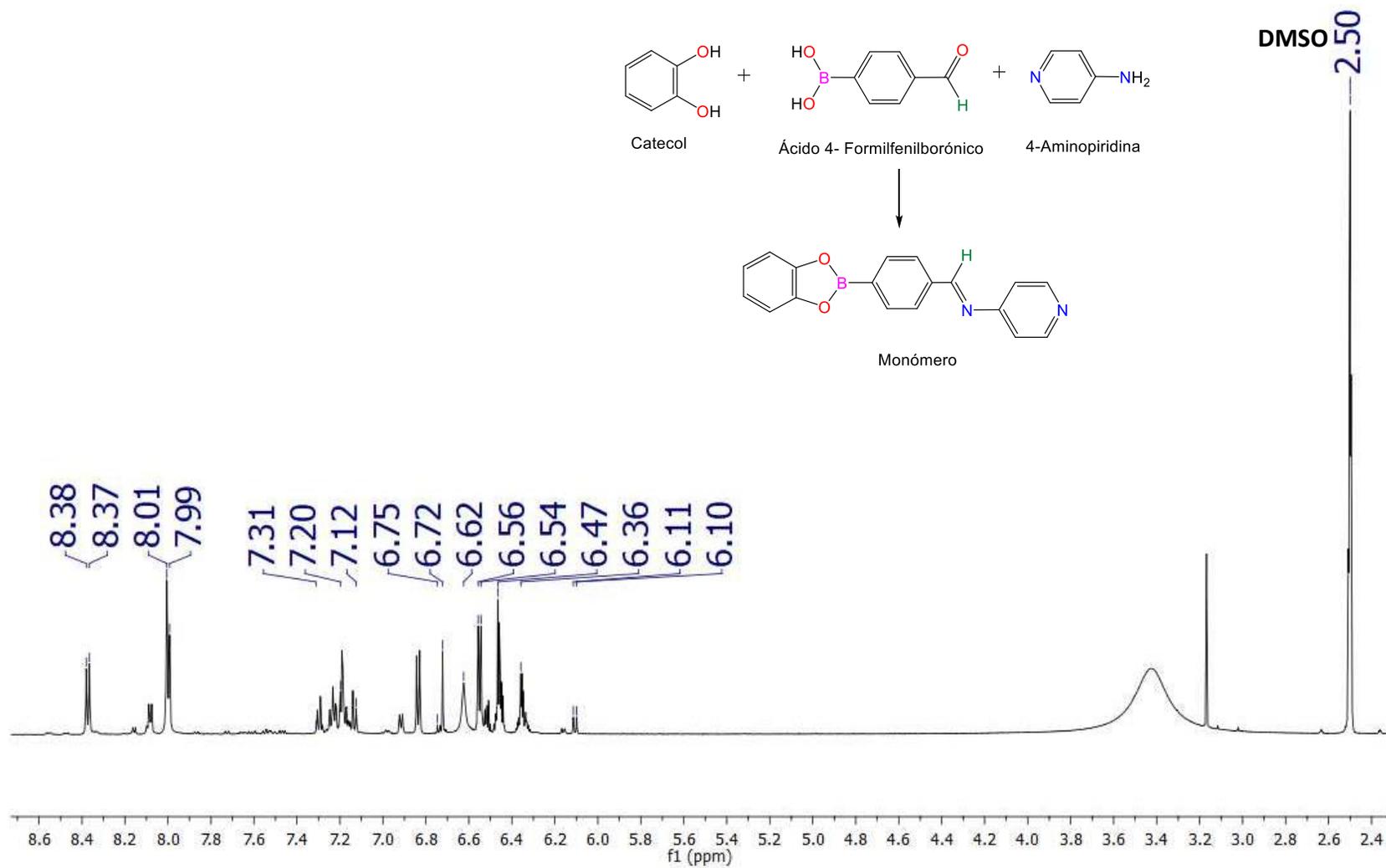
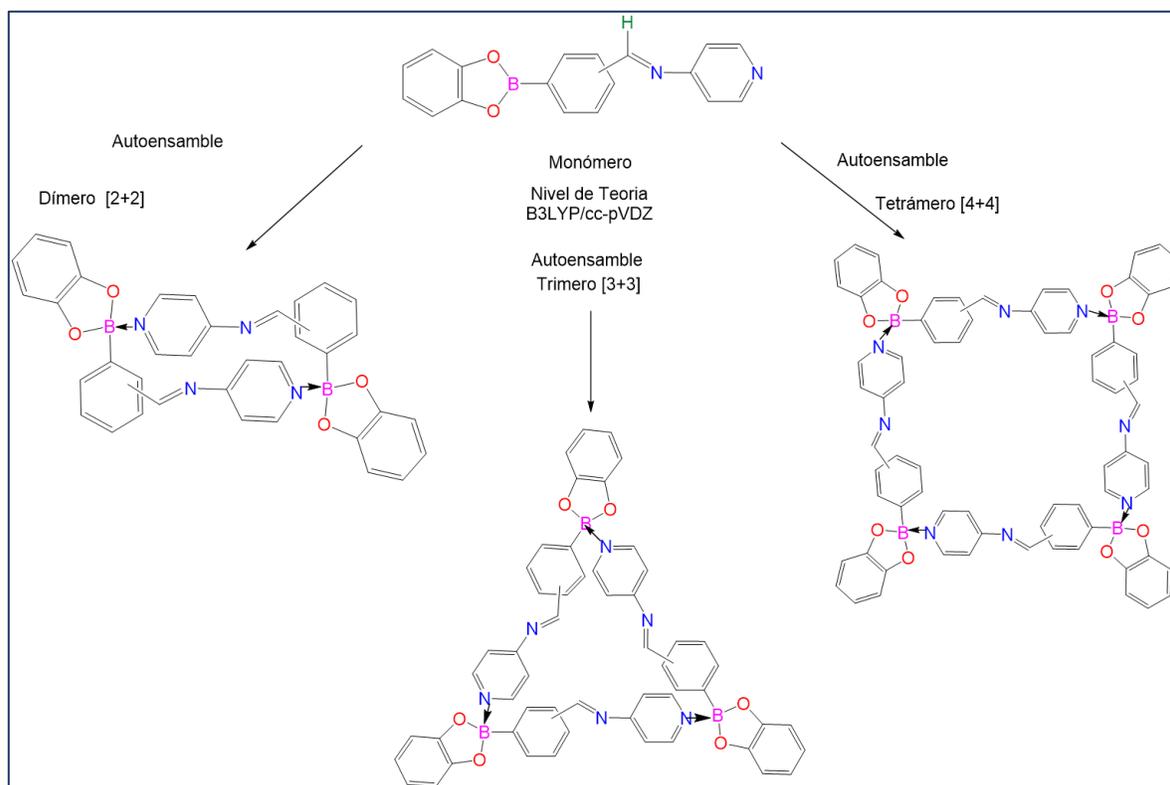


Figura 26: Espectro RMN-¹H para el compuesto **1a**, en DMSO-d₆

8. CÁLCULOS TEÓRICOS

Como se ha descrito previamente, la reacción entre catecol, 4-aminopiridina y ácidos carboxilfenil borónicos, puede conducir a la formación de imino ésteres de boro que a su vez pueden auto-ensamblarse mediante interacciones $N \rightarrow B$. A través del autoensamble se pueden obtener diversas estructuras macrocíclicas dependiendo del número de unidades participantes, de este modo la formación de dímeros, trímeros ó tetrámeros podría llevarse a cabo (Esquema 32). Dada la dificultad de obtener los compuestos mediante técnicas experimentales, se realizó un análisis mediante cálculos teóricos para determinar cuál macrociclo se puede favorecer. Estos cálculos fueron llevados a cabo en colaboración con el Dr. Irán F. Hernández, de la Universidad de Guadalajara.



Esquema 32: Esquema general de cálculos macrociclos en diferentes posiciones, partir de la unidad monomérica.

Se realizó la optimización de las geometrías, mediante cálculos a un nivel de teoría B3LYP/cc-pVDZ. Estos cálculos se realizaron en el software Gaussian 09, el cual puede realizar multitud de cálculos en una molécula.³⁹ Gaussian es un conjunto de programas (o paquetes) que está diseñado para el cálculo de funciones de onda moleculares en diversos niveles de aproximación y es utilizado en la determinación de propiedades de moléculas y reacciones químicas (movimientos nucleares sobre hipersuperficies de potencial).

Como se mencionó anteriormente para estos cálculos se utilizó el funcional B3LYP el cual es un funcional muy eficiente porque incluye datos experimentales. La base utilizada es cc-pVDZ, la cual se eligió por reportes en diferentes grupos de investigadores que han descrito que esta base da mejores resultados para compuestos que incluyen elementos como C, N y B.³⁵ Cabe destacar que el conjunto de un buen funcional y una buena base, da como resultado la calidad del cálculo en la molécula, se requiere menor recurso computacional, y son más acercados a lo experimental. Consideremos además que las estructuras calculadas son modelos de fase gaseosa y son moléculas aisladas, sin perturbación del disolvente.

La optimización de las geometrías calculadas intenta encontrar la configuración de energía mínima de la molécula. Calcula la función de onda y la energía en una geometría y luego procede a buscar una nueva geometría de una energía más baja. Esto se repite hasta que se encuentra la geometría de energía más baja. Posterior a eso se analizan los resultados en el programa Mercury, para obtener distancias de enlace, ángulos de enlace, entre otras características importantes, de las estructuras calculadas.⁴⁰

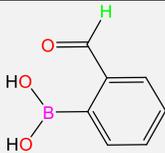
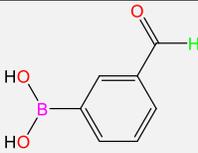
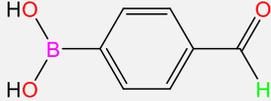
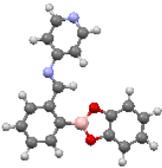
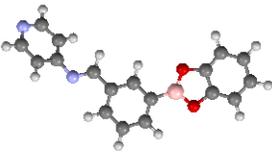
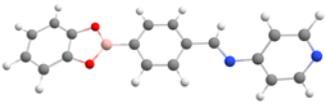
Una característica importante de los procesos de auto-ensamble es que son reversibles, lo que impulsa que este proceso sea selectivo es llegar al sistema termodinámicamente más favorable. El origen de la naturaleza reversible se encuentra en la relativa debilidad de las interacciones no covalentes, en comparación con los enlaces covalentes, que permiten que las especies se

ensamblen para disociarse. Por lo tanto, los agregados con menor estabilidad se descartan durante el proceso.

En los procesos químicos controlados termodinámicamente, se deben considerar las contribuciones entálpicas y entrópicas. La agregación de componentes a través de la formación de sustancias químicas favorece los procesos de auto-ensamble desde el punto de vista entálpico.

En este trabajo se realizó el cálculo de la energía relativa para los macrociclos propuestos considerando las moléculas en fase gaseosa, de manera que contribuciones externas no fueron consideradas.

Los cálculos se realizaron para la especie monomérica y los macrociclos resultantes del autoensamble [2+2] dímeros, [3+3] trímeros y [4+4] tetrámeros, cabe señalar que para los cálculos realizados solo se trabajó con los derivados de aldehído (ácido 2-formilfenilborónico, ácido 3-formilfenilborónico y ácido 4-formilfenilborónico) como se muestra en la Tabla 5. Cabe señalar que los macrociclos se calcularon en base a mejor simetría, para el dímero se utilizó un eje de simetría C_2 , para el trímero un eje C_3 , y para el tetrámero un C_2 .

<i>Posición</i>	<i>Orto</i>	<i>Meta</i>	<i>Para</i>
Ácido empleado			
Monómero			
Dímero	D1	D2	D3
Energía relativa.			

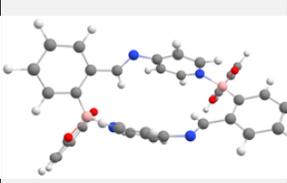
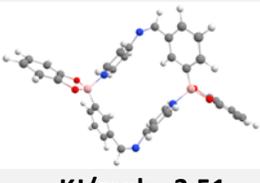
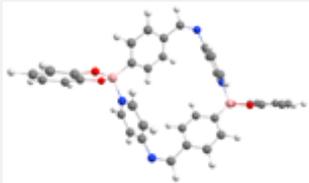
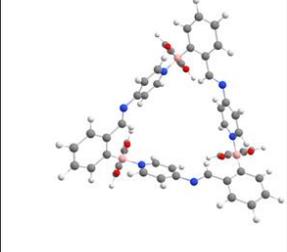
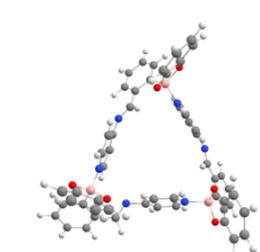
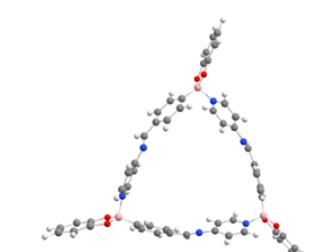
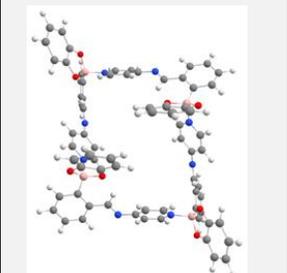
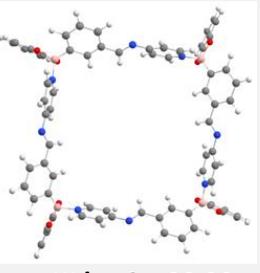
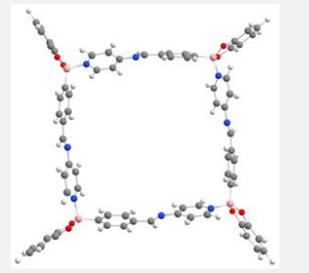
	 KJ/mol= -11.22	 KJ/mol= -3.51	 KJ/mol= -6.29
Trímero	T1  KJ/mol= -35.46	T2  KJ/mol= -30.51	T3  KJ/mol= -21.06
Energía relativa.			
Tetrámero	Te1  KJ/mol= -37.42	Te2  KJ/mol= -30.20	Te3  KJ/mol= -31.86
Energía relativa.			

Tabla 5: Tabla de macrociclos para dímero, trímero, tetrámero en posición orto, meta y para, con sus respectivas energías.

8.1. CÁLCULOS DE MOLÉCULAS MACROCÍCLICAS A PARTIR DEL ÁCIDO 2-FORMILFENILBORÓNICO (POSICIÓN ORTO).

Se observó que los macrociclos adoptan diversos arreglos espaciales en función del número de unidades que los conforman, sin embargo, al final el cálculo solo muestra la conformación más favorable. Para las estructuras diméricas y tetráméricas se observó que muestran arreglos similares a paralelogramos, mientras que la estructura trimérica muestra una conformación similar a la de un calixareno con una conformación tipo “cono”, en donde los grupos imino se

encuentran en la parte central mientras que los tres heterociclos se encuentran en la parte baja del anillo (Figura 27).

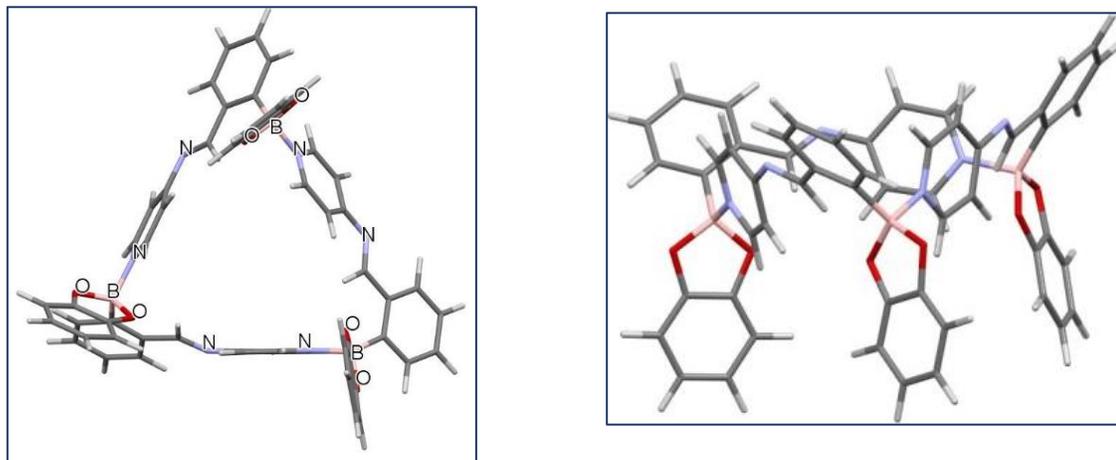


Figura 27: Vista del trímero en (el eje a posición orto izquierda), comparado con su perspectiva (en el eje c).

En la Tabla 6 se muestran las energías relativas obtenidas, para el dímero, trímero y tetrámero, las cuales mostraron valores de -11.22, -35.46 y -37.42 KJ/mol, se observa que las energías relativas tanto de la especie trimérica como tetrámerica son muy similares, lo que sugiere la formación de ambas pueden ser favorable.

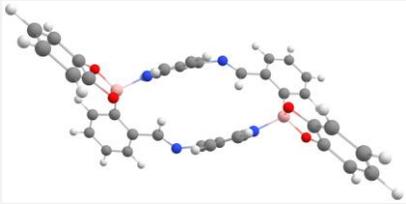
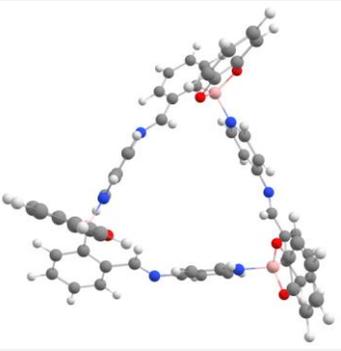
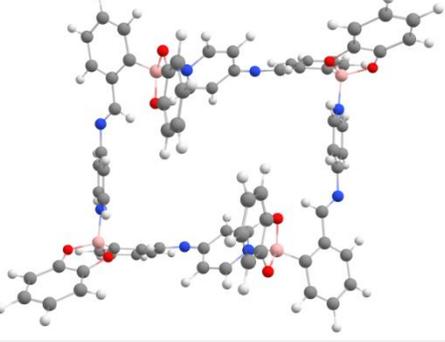
Dímero	Trímero	Tetrámero
		
<p>-1957.41927585</p> <p>Energía relativa en KJ/mol= -11.22</p> <p>Energía relativa en kcal/mol= -2.66</p>	<p>-2936.15673227</p> <p>Energía relativa en KJ/mol= -35.46</p> <p>Energía relativa en kcal/mol= -8.47</p>	<p>-3914.87862191</p> <p>Energía relativa en KJ/mol= -37.42</p> <p>Energía relativa en kcal/mol= -8.94</p>

Tabla 6: Energías relativas para dímero, trímero, tetrámero en posición orto.

Se analizaron las longitudes de enlaces y ángulos, con el fin de realizar la comparación para los tres posibles macrociclos (dímero, trímero y tetrámero) en la posición *orto*, como se muestra en la Tabla 7. Se observó que en general las distancias y ángulos de enlace no difieren significativamente; no obstante, algunas sí sufren variaciones importantes. Por ejemplo, la distancia boro carbono (B1-C7) es mayor en la especie dimérica (1.685 Å) comparada con la observada en el trímero (1.608 Å) o tetrámero (1.618 Å).

Longitudes de enlaces (Å)			
	Dímero	Trímero	Tetrámero
B (1)- O (1)	1.470	1.492	1.473
B (1)- O (2)	1.474	1.482	1.476
B (1)- C (7)	1.685	1.608	1.618
O (1)- C (1)	1.366	1.387	1.364
O (2)- C (6)	1.372	1.379	1.373
N (1)- C (13)	1.295	1.272	1.291
N (1)- C (14)	1.390	1.394	1.382
N (2) -C (16)	1.352	1.342	1.353
N (2)- C (17)	1.350	1.342	1.350
N (2)- B (1)	1.685	1.653	1.682
Ángulos de enlace (°)			
O (1)-B (1)-O (2)	106.65	103.48	106.41
O (1)-B (1)- C (7)	114.26	116.71	113.20
O (2)- B (1)- C (7)	113.34	113.54	118.02
B(1)- O (1)- C (1)	106.01	108.01	106.24
B (1)- O (2)- C (6)	106.22	108.42	106.05
C (10)- C (13)- N (1)	123.97	122.55	122.27
N (1)- C (14)- C (15)	118.38	124.88	124.72
N (1)- C (14)- C (18)	124.63	117.49	118.39
C (16)- N (2)- C (17)	118.50	122.50	118.48
N (2)- B (1)- C (7)	110.43	118.17	108.39
N (2)-B (1)-O (1)	106.40	107.44	106.04
N (2)-B (1)-O (2)	105.25	104.83	105.28

Tabla 7: Tabla de distancias y ángulos para dímero, trímero, tetrámero en posición *orto*.

La comparación de las distancias del enlace de coordinación $N \rightarrow B$ mostró valores muy similares para la especie dimérica (1.685 Å) y tetrámerica (1.682 Å) que resultaron ser mayores en comparación al observado para el trímero (1.653 Å), observando que son muy similares a las distancias de interacción para compuestos análogos reportados (Figura 28).³⁵

Cabe destacar que para este tipo de simulaciones se ha observado que las longitudes de enlace $N \rightarrow B$ son ligeramente más largas que para las estructuras de estado sólido determinados experimentalmente. Este es un fenómeno se ha atribuido al hecho de que las estructuras calculadas son modelos de fase gaseosa, y en el enlace $N \rightarrow B$ las curvas de potencial pueden ser extremadamente planas.

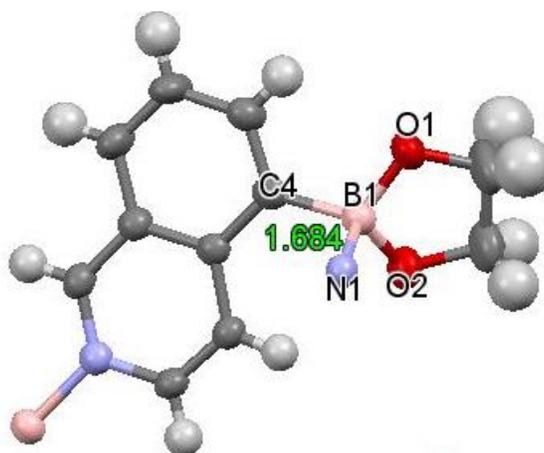


Figura 28: Parte de estructura de rayos-X de un polímero descrito en la literatura que muestra distancia de enlace $N \rightarrow B$ similar a las obtenidas a los macrociclos calculados en posición orto.³⁵

Los ángulos de enlace alrededor del átomo de boro se encuentran cercanos a los esperados para una geometría tetraédrica, el más pequeño se observó con un valor de 103.48° en tanto que el más grande en 118.17° es cercano a 120° y una geometría trigonal plana, ambos valores corresponden a la especie trimérica. Para observar en que compuesto hay mayor distorsión del átomo de boro se realizó el cálculo del carácter tetraédrico (THC) como se ha descrito en la literatura,³⁷ se observaron valores de 81, 83 y 71% donde el valor más favorable corresponde al trímero, como se muestra la Tabla 8.

$$THC [\%] = \frac{120 - \frac{(\theta_1 + \theta_2 + \theta_3)^\circ}{3}}{120 - 109.5^\circ}$$

	Dímero	Trímero	Tetrámero
THC (%)	81.80	83.39	71.01

Tabla 8: Porcentaje de carácter tetraédrico para el dímero, trímero, tetrámero en posición orto.

Aunado a esto, se calcularon las dimensiones para cada uno de los macrociclos derivados del ácido borónico en posición *orto*, en donde como era de esperarse entre más grande el anillo macrocíclico más grandes son las dimensiones de la cavidad.

Las dimensiones observadas para el tetrámero son de 3.8 x 11.0 Å, para el trímero de 2.1 x 4.4 Å y para el dímero de 1.9 x 0.6 Å. Este cálculo se realizó tomando en cuenta la distancia de los hidrógenos que se encuentran en las partes internas opuestas del macrocíclico, restando a esa distancia la medida de los radios de Van Der Waals el cual para el hidrógeno tiene un valor de 1.2 Å. Por comparación, la molécula de benceno tiene un tamaño de aproximadamente 7.3 Å y el naftaleno tiene dimensiones de 7.1 x 9.3 Å, de manera que en la especie tetramérica podrían ser incluidos de manera lateral mediante interacciones π .

Para tener una predicción de que especie podría ser más favorable de formar de manera experimental, se hizo una comparación entre los datos obtenidos de las moléculas modeladas considerando los parámetros de valor de la energía, distancia de enlace N→B, así como también el valor de THC (Tabla 9).

Compuesto/Parámetros	Energía (KJ/mol)	Distancia N→B (Å)	THC
Dímero	-11.22	1.685	81.80
trímero	-35.46	1.653	83.39
Tetrámero	-37.42	1.682	71.01

Tabla 9: Comparación de parámetros de los macrociclos calculados en posición orto.

De acuerdo con los datos en la Tabla 9 se puede observar los valores energéticos para el trímero y el tetrámero son muy similares, sugiriendo la mayor probabilidad de tener estos compuestos durante el proceso de reacción. No obstante, el valor de la distancia del enlace N→B para el trímero es menor comparado con el tetrámero, mostrando un enlace más fuerte en tanto el valor de THC muestra que el átomo de boro en el tetrámero tendría la geometría más distorsionada, de manera que el trímero podría ser la especie más favorable de obtener.

8.2 CÁLCULOS DE MOLÉCULAS MACROCÍCLICAS, A PARTIR DEL ÁCIDO 3-FORMILFENILBORÓNICO (POSICIÓN *META*).

El cálculo de los macrociclos en donde el grupo carbonilo derivado del éster de boro se encuentra en posición *meta*, ha mostrado que en las estructuras resultantes el átomo de boro está en el vértice, se encuentra unido al nitrógeno de la piridina el cual en conjunto con el enlace imínico forman las aristas de la estructura, formando así figuras poliédricas y triangulares un ejemplo de ello es el macrociclo trimérico mostrado en la Figura 29, el cual tiene distancias B-B de 8.7-8.9 Å las cuales se compararon con un macrociclo trimérico reportado por Severin y colaboradores,³⁵ una característica importante que mostro el trímero sintetizado por Severin es que forma una complejo huésped-anfitrión, teniendo en su cavidad una molécula de benceno, de acuerdo con las dimensiones similares de ambos macrociclos triméricos, el calculado podría actuar también como receptor de moléculas de benceno.²²

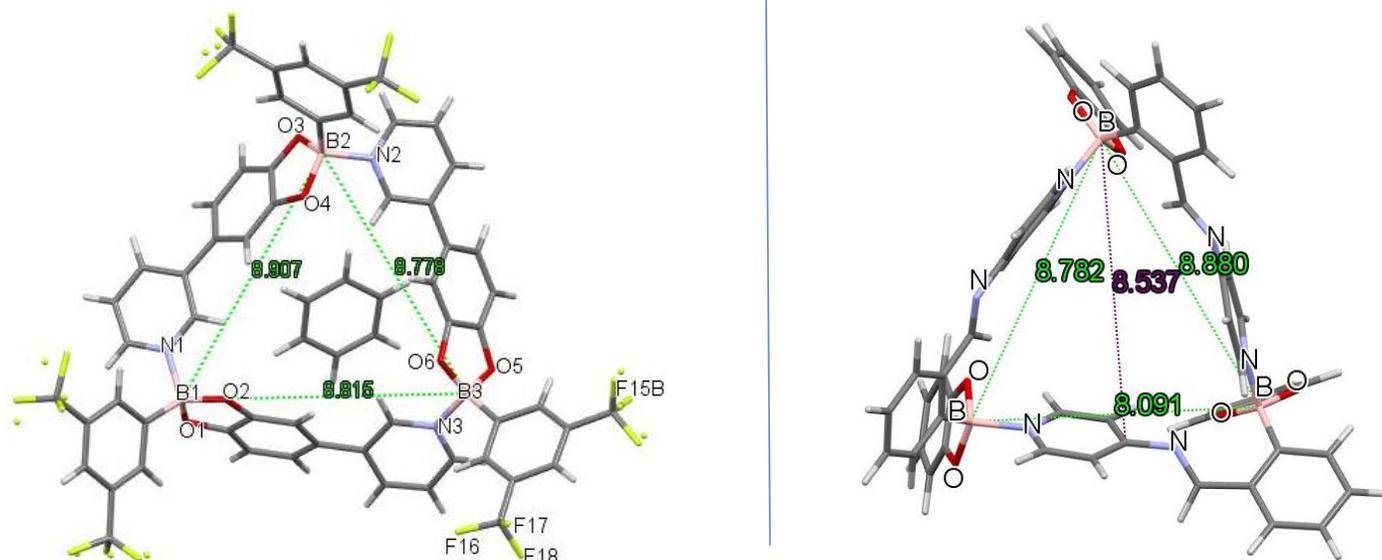


Figura 29: Distancias B-B del trímero reportado (a la izquierda), trímero calculado en posición meta (izquierda).²²

Para el tetrámero las dimensiones de su cavidad observadas son de 8.6 x 9.4 Å, para el trímero de 0.8 x 3.7 Å y para el dímero de 2.9 x 3 Å. De igual manera este cálculo se hizo tomando en cuenta la distancia de los hidrógenos que se encuentran en las partes internas opuestas del macrocíclico, restando a esa distancia la medida de los radios de Van Der Waals el cual para el hidrógeno tiene un valor de 1.2 Å. Se observó que el tetrámero si pudiera actuar como un receptor molecular y la molécula idónea de acuerdo con sus dimensiones sería el benceno o alguna otra que fuera de dimensiones parecidas a este.

Las energías relativas mostraron de nueva cuenta que las especies triméricas y tetráméricas son las más favorables con valores similares de -30.51 y -30.20 KJ/mol, respectivamente, en tanto que la especie dimérica mostro un valor menos negativo (-3.51 KJ/mol). Esto muestra que ambos compuestos (trímero y tetrámero) podrían resultar favorables para su obtención (Tabla 10).

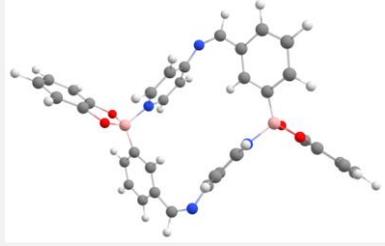
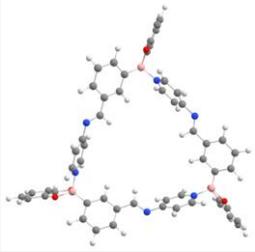
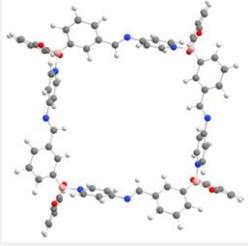
Dímero	Trímero	Tetrámero
		
-1957.42040962	-2936.16146476	-3914.88149687
Energía relativa en KJ/mol= -3.51	Energía relativa en KJ/mol= -30.51	Energía relativa en KJ/mol= -30.20
Energía relativa en kcal/mol= -0.84	Energía relativa en kcal/mol= -7.29	Energía relativa en kcal/mol= -7.22

Tabla 10: Energías relativa para el dímero, trímero, tetrámero en posición meta.

Adicionalmente se llevó a cabo el análisis de distancias y ángulos de enlace en la Tabla 11 se muestran las longitudes de enlace y ángulos más representativos. Se observó que los valores no difieren mucho entre las estructuras, no obstante, la distancia N→B muestra cambios apreciables en cada una con valores de 1.668, 1.635 y 1.686 Å para el dímero, trímero y tetrámero respectivamente. Se observó que para el trímero la distancia es menor lo que sugiere que la interacción es más fuerte para dicha especie. Los ángulos de enlace alrededor del átomo de boro se encuentran en el rango de 102.29 y 117.38°, observando que ambos valores máximo y mínimo corresponden al macrociclo trimérico. Adicionalmente, se realizó el cálculo del carácter tetraédrico (THC) del átomo de boro para los macrociclos, mostrando resultados de 82, 92 y 74%, para el dímero, trímero y tetrámero, respectivamente; se observó que el porcentaje más alto es para el trímero y por consiguiente en donde el átomo de boro está menos distorsionado.

Longitudes de enlaces (Å)			
	Dímero	Trímero	Tetrámero
B (1)- O (1)	1.475	1.490	1.469
B (1)- O (2)	1.475	1.482	1.471
B (1)- C (7)	1.609	1.607	1.607

O (1)- C (1)	1.367	1.387	1.372
O (2)- C (6)	1.370	1.379	1.367
N (1)- C (13)	1.281	1.270	1.289
N (1)- C (14)	1.376	1.392	1.386
N (2) –C (16)	1.350	1.340	1.347
N (2)- C (17)	1.352	1.341	1.351
N (2)- B (1)	1.668	1.635	1.686
Ángulos de enlace (°)			
O (1)-B (1)-O (2)	106.53	102.29	106.90
O (1)-B (1)- C (7)	113.57	117.38	115.62
O (2)- B (1)- C (7)	114.06	111.23	114.00
B(1)- O (1)- C (1)	105.95	108.50	105.81
B (1)- O (2)- C (6)	105.67	108.92	105.91
C (10)- C (13)- N (1)	130.89	122.00	122.97
N (1)- C (14)- C (15)	120.86	124.14	124.23
N (1)- C (14)- C (18)	121.38	118.05	118.62
C (16)- N (2)- C (17)	118.58	119.41	118.79
N (2)- B (1)- C (7)	111.15	117.30	108.61
N (2)-B (1)-O (1)	105.67	107.91	105.67
N (2)-B (1)-O (2)	105.15	104.76	105.24

Tabla 11: Tabla de distancias y ángulos para dímero, trímero, tetrámero en posición meta.

De acuerdo con los valores, la energía más negativa es para el trímero y el tetrámero, la distancia más corta entre los enlaces N→B es para el trímero, en tanto el porcentaje del carácter tetraédrico del átomo de boro pertenece a la misma estructura, mostrando que para un macrociclo con sustituyente en posición *meta*, la estructura trimérica resulta más favorable (Tabla 12).

Compuesto/Parámetros	Energía (KJ/mol)	Distancia N→B (Å)	THC
Dímero	-3.51	1.668	82.03
trímero	-30.51	1.635	92.38
Tetrámero	-30.20	1.686	74.53

Tabla 12: Comparación de parámetros para los macrociclos calculados en posición meta.

8.3 CÁLCULOS DE MOLECULAS MACROCICLICAS, A PARTIR DEL ÁCIDO 4-FORMILFENILBORÓNICO (POSICIÓN *PARA*).

Finalmente se realizaron cálculos para la obtención de los macrociclos empleando el derivado borónico en posición *para*, mostrando que para los compuestos dimérico y tetraméricos se tiene una conformación de tipo cuadrado, en tanto para el trímero de tipo triangular. La una distancia B-B para el tetramero es de 12.374 Å, la cual es casi dos veces mayor respecto de la de un macrociclo ya reportado cuyo valor es de 5.1 y 5.3 Å como se muestra en la Figura 30, mostrando que el tamaño del anillo depende del tamaño del ligante. ³⁵

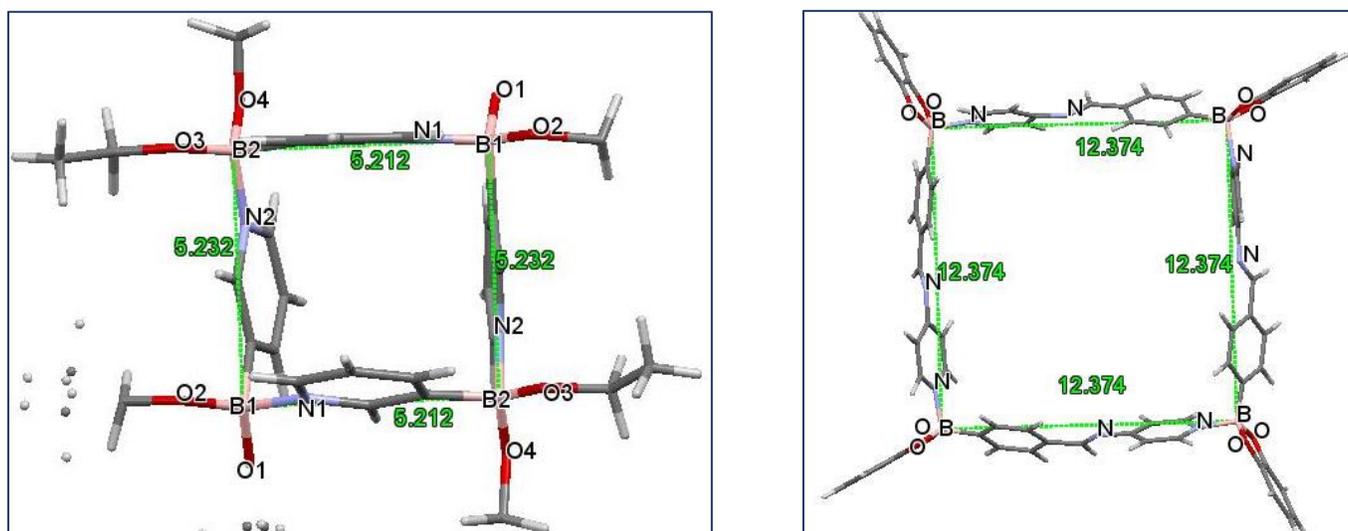


Figura 30: Distancias B-B para el tetramero reportado (al derecho), tetramero en posición *para* calculado (a la izquierda).³⁵

Las dimensiones de la estructura tetramérica muestran que podría ser posible utilizarlo como recetor para molecular aromáticas pequeñas, tales como benceno o naftaleno cuyo tamaño es de 7.3 y 9.3 Å respectivamente.

Las energías relativas muestran valores de -6.29, -21.06 y -31.80 KJ/mol para el dímero, trímero y tetrámero respectivamente, se observa que la más negativa es para la especie tetrámerica (Tabla 13).

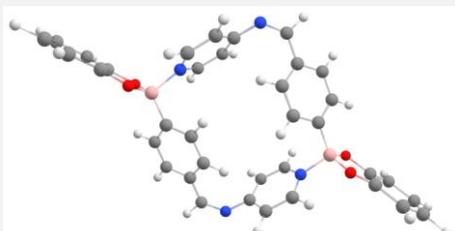
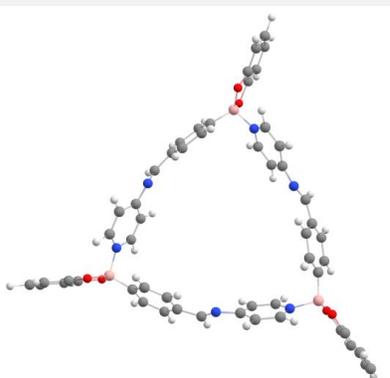
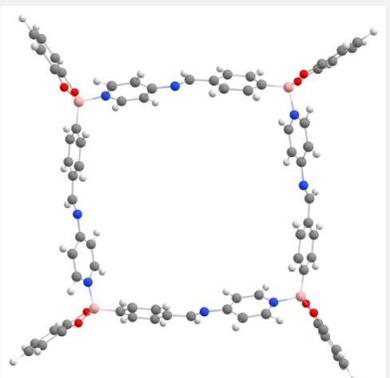
Dímero	Trímero	Tetrámero
 <p>Energía relativa en KJ/mol= -6.29 Energía relativa en kcal/mol= -1.50</p>	 <p>Energía relativa en KJ/mol= -21.06 Energía relativa en kcal/mol= -5.03</p>	 <p>Energía relativa en KJ/mol= -31.86 Energía relativa en kcal/mol= -7.62</p>

Tabla 13: Energías relativas para el dímero, trímero y tetrámero en posición para.

Al realizar el análisis para las longitudes y ángulos de enlace se observó que son muy similares al compararlos entre las tres posibles especies Tabla 14. En la comparación de las distancias del enlace de coordinación N→B la distancia más corta corresponde a los macrociclos dimérico (1.675 Å) y trimérico (1.673 Å); mientras que para el tetrámero la distancia es ligeramente más larga (1.687 Å)

Los ángulos de enlace alrededor de los átomos de boro corresponden a una geometría tetraédrica con valores que están en el rango de 104.45° a 119.39°, el más pequeño se encuentra en la estructura dimérica en tanto el más grande en la estructura trimérica. Por otro lado, el valor del carácter tetraédrico (THC) para el átomo de boro en el dímero, trímero y tetrámero mostró valores de 74, 65 y 69%, respectivamente. Estos valores son los más bajos respecto de las especies

calculadas anteriores. De hecho, aquí el valor que representa menor distorsión corresponde a la especie dimérica.

Longitudes de enlaces (Å)			
	Dímero	Trímero	Tetrámero
B (1)- O (1)	1.470	1.475	1.468
B (1)- O (2)	1.469	1.474	1.467
B (1)- C (7)	1.615	1.600	1.609
O (1)- C (1)	1.371	1.384	1.369
O (2)- C (6)	1.369	1.387	1.467
N (1)- C (13)	1.283	1.267	1.289
N (1)- C (14)	1.379	1.389	1.384
N (2)- C (16)	1.349	1.335	1.348
N (2)- C (17)	1.350	1.338	1.350
N (2)- B (1)	1.675	1.673	1.687
Ángulos de enlace (°)			
O (1)-B (1)-O (2)	104.45	105.21	104.86
O (1)-B (1)- C (7)	113.39	114.85	114.24
O (2)- B (1)- C (7)	118.55	119.39	118.50
B(1)- O (1)- C (1)	105.68	106.96	105.55
B (1)- O (2)- C (6)	105.56	107.06	105.48
C (10)- C (13)- N (1)	130.00	122.13	121.35
N (1)- C (14)- C (15)	121.70	118.47	123.75
N (1)- C (14)- C (18)	120.81	123.44	119.03
C (16)- N (2)- C (17)	118.79	120.10	119.03
N (2)- B (1)- C (7)	106.70	105.05	106.47
N (2)-B (1)-O (1)	105.89	106.32	105.90
N (2)-B (1)-O (2)	106.80	104.91	105.66

Tabla 14: Tabla de distancias y ángulos para dímero, trímero, tetrámero en posición para.

La comparación de los parámetros como valor de la energía, distancia de enlace N→B y THC se muestra en la Tabla 15. Se observa que el macrociclo tetrámero posee el valor energéticamente más negativo; por otro lado, la distancia de enlace dático N→B más corta es similar entre el dímero y el trímero, finalmente el valor de THC que representa la distorsión de los átomos de boro es localizado en la especie

dimérica. A pesar de las diferencias estructurales, se puede tomar el valor energético como el parámetro para describir la especie más favorable.

Compuesto/Parámetros	Energía (KJ/mol)	Distancia N→B (Å)	THC
Dímero	-6.29	1.675	74.95
trímero	-21.06	1.673	65.23
Tetrámero	-31.86	1.687	69.17

Tabla 15: comparación de parámetros de los macrociclos calculados en posición para.

Finalmente, la unidad monomérica tiene una conformación plana desde el anillo del catecol hasta el grupo imino, se observó que la parte del éster se encuentra dentro del plano debido a la geometría trigonal plana del boro como lo muestran los ángulos de torsión con un valor de 0, dentro del heterociclo de 5 miembros (Figura 31). Sin embargo, el anillo de la piridina se distorsiona, el ángulo de torsión que involucra el grupo imina con el sistema aromático (C=N-Car=Car) es de 43.64 °.

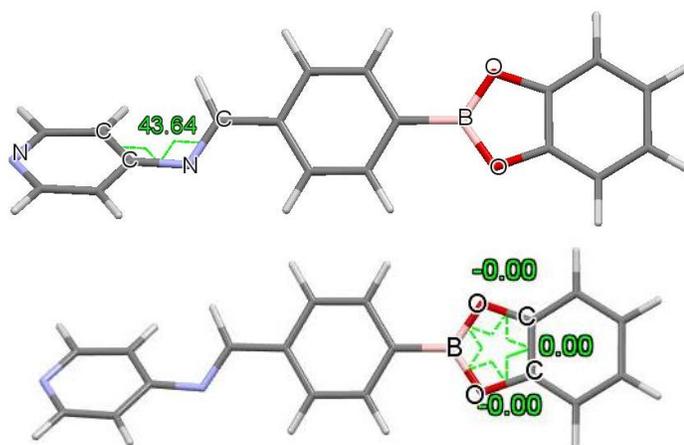


Figura 31: Perspectiva de la estructura para el monómero, se muestra el Ángulo de torsión del enlace imínico con el sistema aromático.

De las geometrías calculadas se desprenden las siguientes generalidades:

- El éster de boro formado se encuentra en un heterociclo de 5 miembros, en el cual, por reportes mencionados anteriormente de manera experimental, se ha observado que la acidez del átomo de boro favorece la formación del enlace de coordinación $N \rightarrow B$ y que, a través de un proceso de autoensamble forme los macrociclos.
- En la unidad monomérica el átomo de boro tiene una geometría trigonal plana con hibridación sp^2 , en tanto cuando se coordina el átomo de boro cambia su hibridación a sp^3 con geometría tetraédrica.
- Cuando el éster de boro se coordina, el heterociclo de 5 miembros pierde planaridad.
- Las estructuras diméricas están compuestas por 24 miembros, el trímero 36 miembros y el tetrámero 60 miembros.
- El átomo de boro muestra una geometría tetraédrica, con valores en los ángulos similares con moléculas análogas como el trímero reportado por Severin en el 2013,²⁵ en donde en ambos casos, el éster de boro se encuentra en un anillo de 5 miembros (Figura 32).

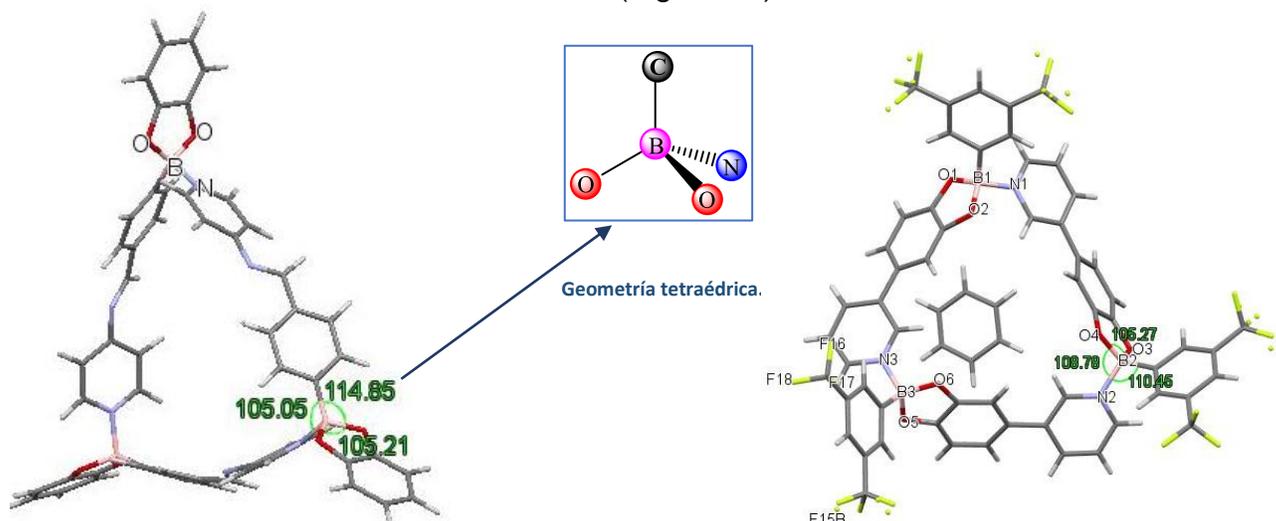


Figura 32: Trímero del éster de boro derivado en posición *para* que muestre la similitud entre los ángulos de enlaces alrededor del átomo de boro con un trímero reportado.²⁵

9. CONCLUSIONES

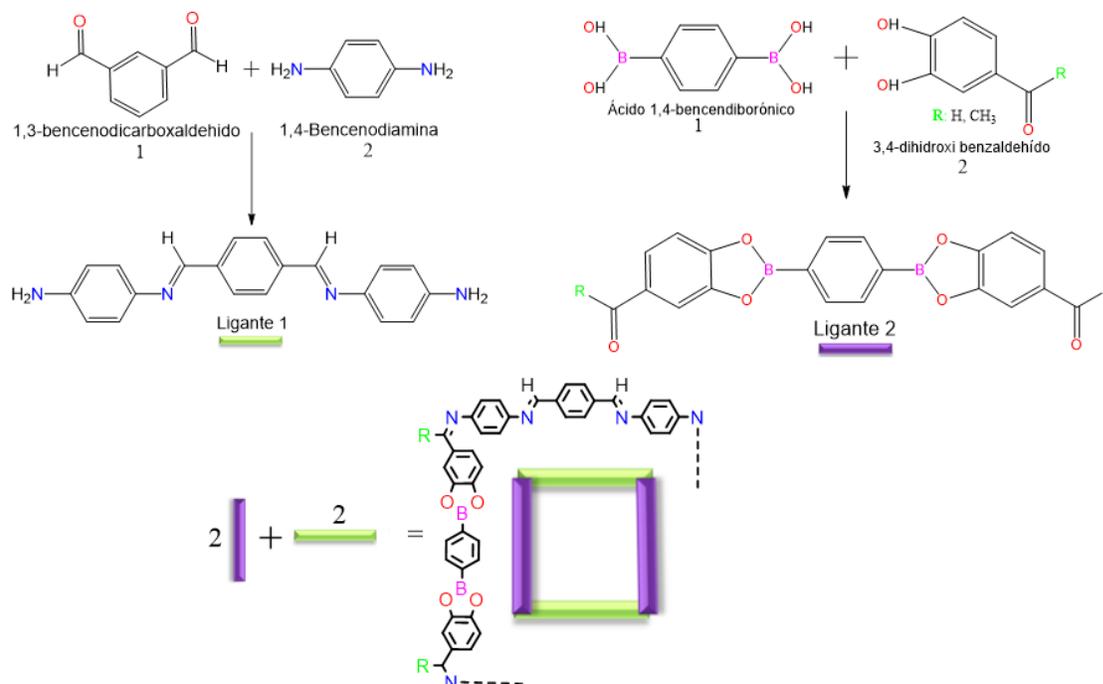
De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente trabajo, se puede concluir que:

- ❖ Se probaron dos métodos para realizar la reacción de tipo multicomponentes que involucraron ácidos carboxiarilborónicos, amino piridina y catecol para llevar a cabo la esterificación seguida del proceso de autoensamble y formar macrociclos. De manera general estos métodos variaron el disolvente, la temperatura y la presión con el objetivo de obtener compuestos macrociclos. En todos los casos se obtuvo una mezcla de productos que no fue posible separar, aunque las evidencias espectroscópicas obtenidas por IR, masas y RMN muestran la posible formación de los compuestos esperados.
- ❖ Mediante el uso del software Gaussian 09 se optimizó la geometría de las posibles especies macrocíclicas (dímero, trímero y tetrámero) que se pueden formar a través del autoensamble, considerando el uso del ácido carboxiarilborónico en las posiciones *orto*, *meta* y *para*. En los tres casos, la especie dimérica es la menos favorable energéticamente, en tanto que la energía de las especies triméricas y tetráméricas resulta muy similar y, por tanto, sería más factible la obtención de estas últimas especies.
- ❖ En relación con los valores de distancias N→B se observó que se encuentran entre 1.67 y 1.71 Å los cuales son análogos a especies reportadas anteriormente, en tanto que el carácter tetraédrico del átomo de boro mostro valores entre 65 y 95 %, el más alto fue observado para el trímero derivado del ácido borónico con sustituyente en posición *meta* indicando la menor distorsión del átomo de boro en esa geometría.
- ❖ De acuerdo con las medidas de las cavidades para cada macrociclo, se observó que los tetrámeros pueden actuar como el receptor molecular de moléculas pequeñas tales como benceno mediante interacciones π .

10. PERSPECTIVAS

Se pretende continuar con la investigación de estos macrociclos cambiando el método de reacción multicomponentes por el método 'one pot', en este se considera hacer la reacción por pasos en el mismo matraz, en donde el tercer componente se añade después de la primera transformación, sin aislar el primer producto formado; es decir, llevar a cabo reacciones en las que los distintos pasos de la secuencia sintética se realizan en diferentes condiciones de reacción (por ejemplo, a diferentes temperaturas).

Además, se pueden utilizar otras materias primas para favorecer el proceso de autoensamble de estos generando la formación de macrociclos empleando la reacción one-pot. Por ejemplo, se pueden emplear las materias primas tales como el ácido 1,4-bencendiborónico, ácido 3-aminofenilborónico, ácido 3-formilfenilborónico, 1,3 -bencendicarboxialdehído, 1,4-bencendiamina, 4,4-bifenildiamina, Penta eritritol, etc., como se muestra en el Esquema 33.



Esquema 33: Síntesis de macrociclos a partir del método de reacción one-pot.

11. REFERENCIAS

1. T. Rosholm, P.M. P. Gois, R. Franzen, N.R. Candeias. *Chem. Open.*, **4**, 2015, 39–46.
2. G. Gomez-Jaimes, V. Barba., *J. Mol. Struc.*, **1075**, 2014, 594–598.
3. P. Portillo, A. Corona, I. Hernandez, V. Barba, *J. Mol. Struc.*, **1134**, 2017, 435-443.
4. N. Fujita, S. Shinkai, T. James., *J. Chem. Asian.*, **3**, 2008, 1076 – 1091.
5. V.V. Zhdankin, P. J. Persichini III, L. Zhang, S. Fix, P. Kiprof., *Tetrahedron Letters*, **40**, 1999, 6705-6708.
6. R. Nishiyabu, Y. Kubo, Tony D. James J.S. Fossey. *Chem. Commun.* **47**, 2010, 1124-1150.
7. S. J. Rettig, J. Trotter., *R. Can. J. Chem.* **55**, 1977, 3071-375.
8. K. J. Flanagan, M. O. Seng., *Acta Cryst.*, **71**, 2015, 1151–1154.
9. D.G. Hall, “Boronic Acids” preparation, applications in organic synthesis and medicine, Willey-VCH, 2005, Canadá.
10. K. Lacina, P. Skládal, T. D James., *J. Chem. Cent.*, **8**, 2014, 60-75.
11. O. C. Ho, R. Soundararajan, J. Lu, D. S. Matteson, Z. Wang, Xin Chen, M. Wei, R. D. Willett., *Organometallics*, **14**, 1995, 2855-2860.
12. A. Arenaza. *Tesis de licenciatura*, 2014, FCQel, UAEMor.
13. W. V Dahlhoff., R. Köster, *Heterocycles* **18**, 1982, 421-449.
14. H. G. Kuivila, H. Keough, J. Soboczensk. *J. Org. Chem.* **19**, 1954, 780-783
15. T. Nichele, C. Favero, A. Monteiro. *J. Cat. Comm.* **10**, 2009, 693–696.
16. L. Turker. *J. Mol. Struc.* **676**, 2004, 79–82.
17. J. K. Day, C. Bresner, I. A. Fallis, L.-L. Ooi, D. J. Watkin, S. J. Coles, L. Male, M. B. Hursthouse, S. Aldridge. *Dalton Trans.* 2007, 3486–3488.
18. G. Vargas., N. Farfán., R. Santillan., A. Gutiérrez., E. Gómez., V. Barba., *Inor. Chim. Act.*, **358**, 2005 2996–3002.
19. N. Iwasawa and H. Takahagi, *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 2007, 7754-7755.
20. G. Zhang, O. Presly, F. White, I. Opperl, M. Mastalerz. *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**, 2014, 1516 –1520.
21. P. Sanchez., V., Barba., *Chem. Selec.*, **2**, 2017, 11265–11272.

22. E. Sheepwash, K. Zhou, R. Scopelliti, K. Severin. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2013, 2558-2563.
23. J. K. Day, C. Bresner, I. A. Fallis, L. Ooi, D. J. Watkin, S. J. Coles, L. Male, M. B. Hursthouse, S. Aldridge., *Dalton Trans.*, **32**, 2007, 3486–3488.
24. X. Ren, J. Lu, M. Wang, M. Guo, H. Li, X. Pan, L. Li, A. Munyentwali, Q. Yang., *ACS Catal.* **10**, 2020, 13701–13709.
25. N. Luisier, K. Schenk, Kay Severin., *Chem. Commun.*, **50**, 2014, 10233.
26. N. Luisier, R. Scopelliti, K. Severin, *Soft Matter*, **12**, 2016, 588-593.
27. N. Christinat, E. Croisier, R. Scopelliti., M. Cascella, U. Röthlisberger., K. Severin., *Eur. J. Inorg. Chem.* **33**, 2007, 5177–5181.
28. M. Grosche, E. Herdtweck, F. Peters, M. Wagner, *Organometallics*, **18**, 1999, 4669-4672
29. A. J. Stephens, R. Scopelliti, F. F. Tirani, E. Solari, K. Severin., *ACS Materials Lett.* **1**, 2019, 3–7.
30. N. Christinat, R. Scopelliti, K. Severin., *J. Org. Chem.* **72**, 2007, 2192-2200.
31. E. Sheepwash, V. Krampfl, R. Scopelliti, O. Sereda, A. Neels, K. Severin., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 2011, 3034 –3037.
32. B. İçli, N. Christinat, J. Tönnemann, C. Schüttler, R. Scopelliti, K. Severin, *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 2009, 3154-3155.
33. N. Christinat, R. Scopelliti., M. Cascella, K. Severin., *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**, 2008, 1848 –1852.
34. V. Barba, P. Ramos, D. Jiménez, A. Rivera, A. Meneses., *Inor. Chim. Act*, **401**, 2013, 30–37.
35. S. M. Domingo, C. H. Jorge, H. Höpfl, F. H. A. Irán, S. Mario., *Cryst. Growth Des.* **13**, 2013, 6, 2441–2454.
36. N. Luisier, K. Bally, R. Scopelliti, F. T. Fadaei, K. Schenk, P. Pattison, E. Solari, K. Severin., *Cryst. Growth Des.* 2016, **16**, 11, 6600–6604.
37. H. Höpfl, *J. Organomet. Chem.* **581**, 1999, 129-149.
38. J.D. Odom, J.A. Barnes, B.A. Hudgens, J.R. Daring, *J. Phys. Chem. C.*, **78**, 1974, 1503-1509.41,42,43.
39. Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A.

- Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
40. C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler and J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.*, 39, 453-457, 2006. Mercury: visualization and analysis of crystal structures.
41. M. A. Nielsen, I. C. Reviewed, L.K. Grover, *American Journal of Physics*, 70, 558, 2002.
42. J. B. Foresman and Æ Frisch, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. Gaussian Inc. 3rd ed., Wallingford, CT, 1993.
43. M. I Nicolás, E. Marin, , F. M Castro, R. Miranda, *Algunos aspectos básicos de la IN química computacional*. UNAM México, D.F., 2006.
44. Fernández-Alonso, M. C. J. L. Asensio, F. J. Cañada, J. Jiménez-Barbero y G. Cuevas, *Chem. Phys. Chem.* 4, 2003 ,748-753.
45. J. Haijun, P. Ragué Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 7429-7430.
46. P.W Atkins, *Quanta, a Handbook of Concepts*. Second Edition. Oxford University Press (1991).
47. Parr, R. G. & Yang, W., *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*. New York, Oxford University Press., 1989.
48. Anna T., *Gaussian 09 Tutorial*, 2019

12. ANEXO 1

QUÍMICA CUÁNTICA

Desde la aparición de computadoras electrónicas en el siglo pasado, la computación ha jugado un papel fundamental en el desarrollo de la química, esto gracias a diversos métodos numéricos para calcular la estática y las propiedades dinámicas de los productos químicos. Con la reciente aparición de la cuántica informática, existe la posibilidad de un progreso igualmente disruptivo en diferentes ramas de la química. Los avances en los algoritmos para la química cuántica requieren de la colaboración de información teórica y de las técnicas de la química cuántica clásica. Los cálculos cuánticos pueden mejorar la precisión y manejabilidad de las predicciones químicas. ⁴¹

QUÍMICA COMPUTACIONAL

La química computacional, también llamada modelado molecular, consiste en un conjunto de técnicas que se utilizan para simular de manera numérica estructuras químicas y reacciones, basada parcial o totalmente en las leyes fundamentales de la física. ⁴²

La química computacional tiene aplicaciones en múltiples ramas de la ciencia: química orgánica e inorgánica, espectroscopia, bioquímica, física, ciencia de materiales, cinética química, biología, medicina, farmacia y catálisis, así como ingeniería ambiental. ⁴³

La química computacional no debe considerarse como un rival de las técnicas experimentales tradicionales, sino como una herramienta complementaria que permite obtener resultados que son imposibles de obtener experimentalmente. Algunas veces un experimento puede ser considerado muy peligroso, o incluso imposible de ser desarrollado en el laboratorio, o puede ser muy caro, o requerir

mucho tiempo. Los compuestos pueden ser demasiado reactivos para ser aislados, y por tanto no pueden ser estudiados por los métodos de laboratorio comunes.⁴⁴

Los métodos de la química computacional se clasifican en dos categorías según el principio físico en que se basan: la mecánica molecular o bien métodos de estructura electrónica:

La mecánica molecular (MM): utiliza las leyes de la física clásica para predecir estructuras y propiedades moleculares, basándose en un modelo mecano clásico simple, donde una molécula es tratada como un conjunto de bolas (átomos) que se mantienen unidas por resortes (enlaces).

Los métodos de estructura electrónica: se basan en las leyes de la mecánica cuántica, la cual establece que la energía y otras propiedades de una molécula se determinan resolviendo la ecuación de Schrödinger.^{45,46}

MÉTODOS DE ESTRUCTURA ELECTRÓNICA:

Los distintos métodos de estructura electrónica se caracterizan por sus distintos niveles de aproximación a la solución exacta de la ecuación de Schrödinger, algunos de ellos son Métodos ab-initio el cual es uno de los métodos más antiguos semiempíricos propuesto por Hückel.

Métodos semiempíricos, estos métodos utilizan parámetros derivados de resultados experimentales para simplificar los cálculos, algunos de ellos se denotan con las siglas MNDO, MINDO, AM1, PM3, etc.

Métodos DFT (Teoría de Funcionales de la Densidad): Se basan en que la energía de una molécula puede determinarse a partir de la densidad electrónica en lugar de usar la función de onda.⁴⁷

DFT (TEORÍA DE FUNCIONALES DE LA DENSIDAD):

Dentro del método de teoría de funcionales de la densidad existen funcionales híbridos. Los métodos DFT son cada vez más populares porque los resultados

obtenidos son comparables a los obtenidos usando métodos ab-initio, sin embargo, el tiempo de recurso Computacional es drásticamente reducido. DFT se diferencia de los métodos basados en cálculos de Hartree-Fock en la forma que es la densidad de electrones la que se usa para calcular la energía en lugar de una función de onda.

Algunos ejemplos de los funcionales DFT son:

B3LYP: (Becke Three Parameter Hybrid Functional) Este es el modelo DFT más popular. Este método está llamado a ser un híbrido, porque utiliza correcciones para las correlaciones de gradiente y de intercambio.⁴⁸

PW91: Gradient-corrected method.

VWN: Based on Local density Approximation.

BASES PARA CÁLCULOS COMPUTACIONALES.

Un conjunto de bases es un conjunto de funciones de onda que describe la forma de los orbitales atómicos (OA). Los orbitales moleculares (OM) se calculan utilizando los valores teóricos seleccionados.

No todos los modelos teóricos requieren que el usuario elija un conjunto de bases con el que trabajar. Por ejemplo, modelos PM_n (n = 3, ..., 6) utilizan un conjunto de bases internas, mientras que ab-initio o la teoría funcional de densidad requieren una base establecer especificación. El nivel de aproximación de su cálculo está directamente relacionado al conjunto de bases utilizado. La elección para tomar es un compromiso entre la precisión de los resultados y el tiempo de recurso computacional.

Thom Dunning creó un conjunto de bases optimizadas utilizando funciones de onda correlacionadas (CISD). Se indican como cc-pVXZ, donde:

- cc = indica que es una base coherente con la correlación
- pV = indica que es una base de valencia polarizada

- XZ = indica el número zeta (X = D para doble, T para triple, Q para cuádruple, 5,6,7).

El prefijo aug- se puede usar para agregar funciones difusas.

EJ.: **cc-pVDZ** o **aug-cc-pVTZ**

OPTIMIZACIÓN DE GEOMETRÍA MOLECULAR.

La forma en que varía la energía con pequeños cambios en la estructura molecular está dada por la superficie de energía potencial, por tanto, la superficie de energía potencial es la relación matemática entre la estructura molecular y la energía resultante.

La optimización de la geometría es un nombre para el procedimiento que intenta encontrar la configuración de energía mínima de la molécula, el procedimiento calcula la función de onda y la energía en una geometría y luego procede a buscar una nueva geometría de una energía más baja. Esto se repite hasta que se encuentra la geometría de energía más baja, encontrando la estructura de equilibrio de un sistema molecular, entonces, lo que se busca es el punto donde el gradiente de energía es cero. ⁴⁵

GAUSSIAN 09

Gaussian es un conjunto de programas (o paquetes) que está diseñado para el cálculo de funciones de onda moleculares en diversos niveles de aproximación y su ulterior utilización en la determinación de propiedades de moléculas y reacciones químicas (movimientos nucleares sobre hipersuperficies de potencial). De esta manera pueden determinarse:

- Energías y estructuras moleculares (conformaciones geométricas) en estados fundamentales y excitados
- Energías y estructuras de estados de transición (punto de máxima energía durante una reacción)
- Matrices densidades reducidas de 1-partícula

- Distribución electrónica: densidades, cargas atómicas, órdenes de enlace, valencias, ionicidades, etc.
- Orbitales moleculares y naturales canónicos y localizados
- Momentos multipolares
- Potenciales electrostáticos
- Frecuencias espectroscópicas rotacionales y vibracionales
- Polarizabilidades entre otras.