

Capítulo 4: Desarrollo Experimental

Síntesis de ejes

Los reactivos fueron utilizados de la compañía Aldrich y utilizados como el proveedor los envía. Los ejes fueron preparados como sales de hexafluorofosfato para aumentar su solubilidad en solventes orgánicos y debilitar la asociación de iones

Eje Aze-H

El primer paso es la formación de isonicotinato de 3,5-dimetilfenilo; se realizó a partir del reflujo durante 24 horas de 3,5-dimetilfenol (4.5 mmol, 0.8 eq), junto con cloruro de isonicotinoilo hidrocloreuro (5.6 mmol, 1 eq) en la presencia de trietilamina (3 mL) adicionada gota a gota; usando diclorometano como disolvente. El producto fue un aceite café, posterior a la evaporación del disolvente en rotavapor. no se realizó purificación adicional, con un rendimiento de 90%.

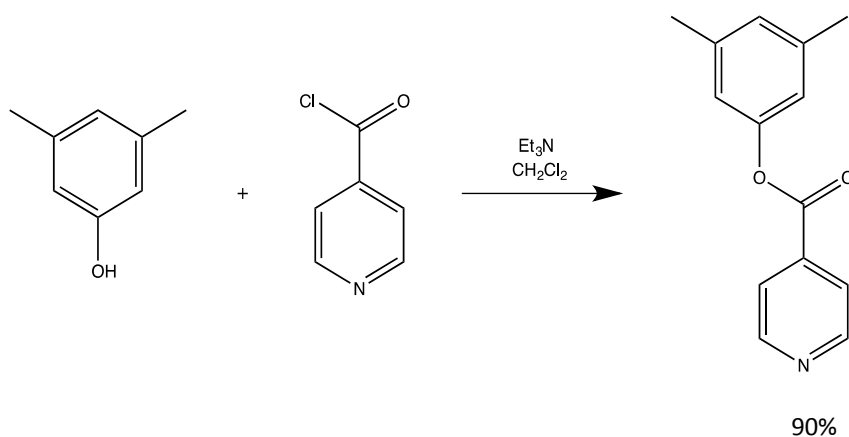


Figura 1 Síntesis de isonicotinato de 3,5-dimetilfenilo (INF)

Posteriormente se sintetizó el 1-(2-bromoetil)azepanio al poner en reflujo azepanio (8.8 mmol) con 2-bromoetanol (20.1 mmol) por 36 horas en acetonitrilo (5 mL), dando lugar a una solución café oscuro. Se realizó la adición de éter etílico para precipitar el producto, el cual fue lavado y filtrado con acetona. A continuación, se colocó 1 gramo de producto (4.6 mmol) en reflujo por 22 horas con ácido bromhídrico (35.7 mmol, 8 eq) para obtener el producto deseado. Se recuperó agua durante el proceso para concentrar al hidroxietilazepanio y acelerar la reacción, con un rendimiento de 60%.

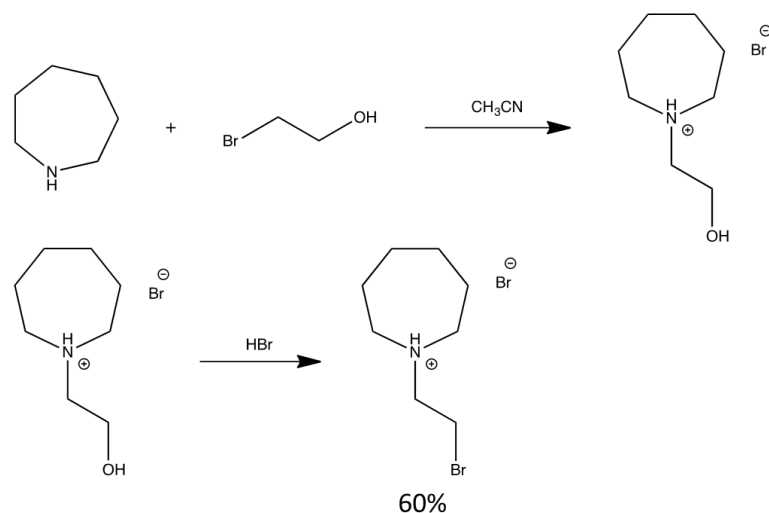


Figura 2 Síntesis de bromuro de 1-(2-bromoetil)azepanio

La formación del eje [Aze] se llevó a cabo al reaccionar bajo reflujo isonicotinato (4.2 mmol, 10 eq) con bromuro de 1-(2-bromoetil)azepanio (0.4 mmol, 1 eq), durante 48 horas en 5mL de acetonitrilo. Se realizó el intercambio iónico con hexafluorofosfato de sodio (0.8 mmol, 4 eq), en presencia de HBr (0.2 mmol, 1 eq) utilizando la cantidad mínima de agua como disolvente, se calentó la reacción para aumentar la solubilidad de la sal de bromuro. Se consiguió un rendimiento de 77%.

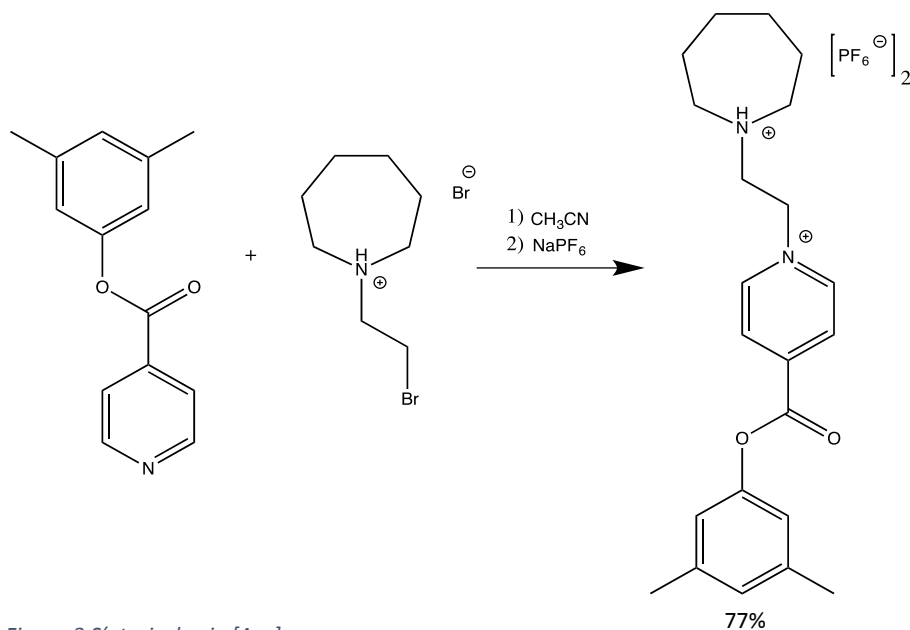


Figura 3 Síntesis de eje [Aze]

El sólido blanco resultante fue caracterizado por resonancia magnética nuclear ^1H y ^{13}C , los cuales se muestran a continuación. Se utilizó un equipo Bruker que opera a 300 MHz para protón.

RMN ^1H (300 MHz, CD_3NO_2): δ = 1.78 (m, 4H), 2.07 (m, 4H), 2.34(s, 6H), 3.5 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 5.31 (t, 2H, J =7.8 Hz), 6.93 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.78 (d, 2H, J =6.3 Hz), 9.12 (d, 2H, J =6.3 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3NO_2): δ = 19.86, 23.47, 25.79, 55.58, 55.99, 56.971, 118.40, 128.43, 128.84, 140.27, 146.15, 146.61, 150.26, 160.79.

El espectro de masas de alta resolución se obtuvo con un espectrómetro G1969A, con la técnica de ionización por electrospray-tiempo de vuelo. Para el eje [Aze-H] muestra un pico en $m/z = 353.2214$, que pertenece a $[\text{Aze-H}]^+$ (m/z calculado 353.2223, error = -2.82 ppm). Asimismo, se muestra el pico en $m/z = 177.11155$, correspondiente a $[\text{Aze-H}]^{2+}$ (m/z calculado 177.1148, error = -3.72 ppm). Los patrones isotópicos calculados concuerdan con los observados experimentalmente.

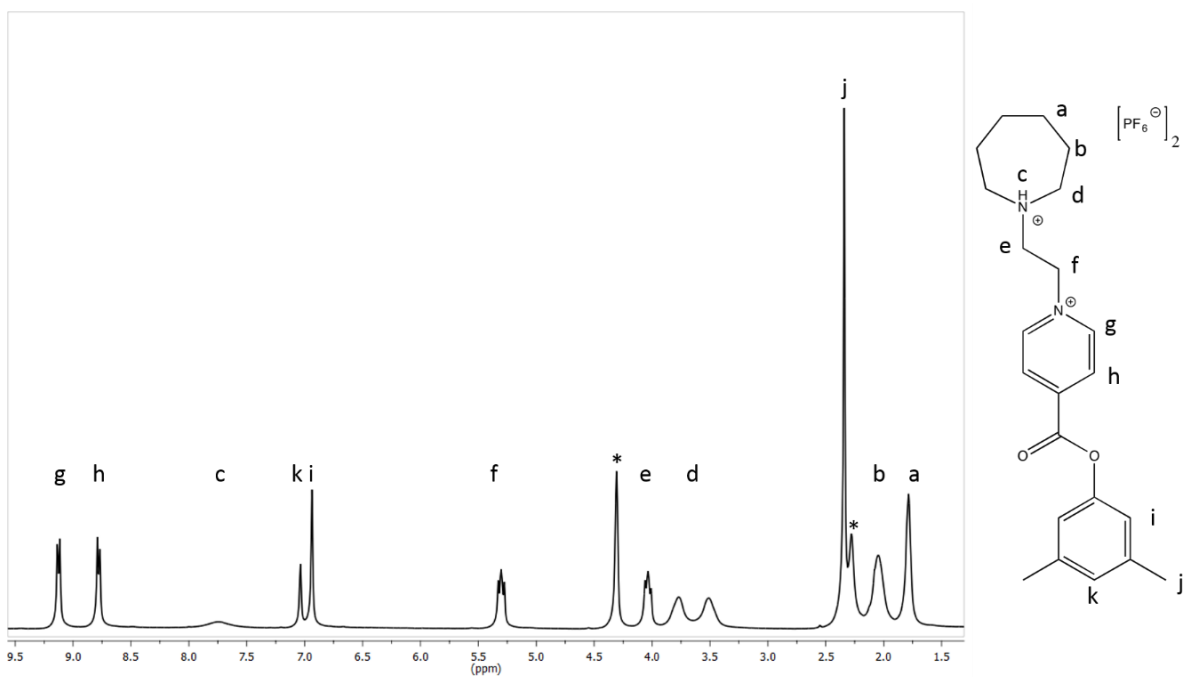


Figura 4 Espectro de RMN de ^1H del eje [Aze] (300MHz, CD_3NO_2 , 20mM, *disolvente residual)

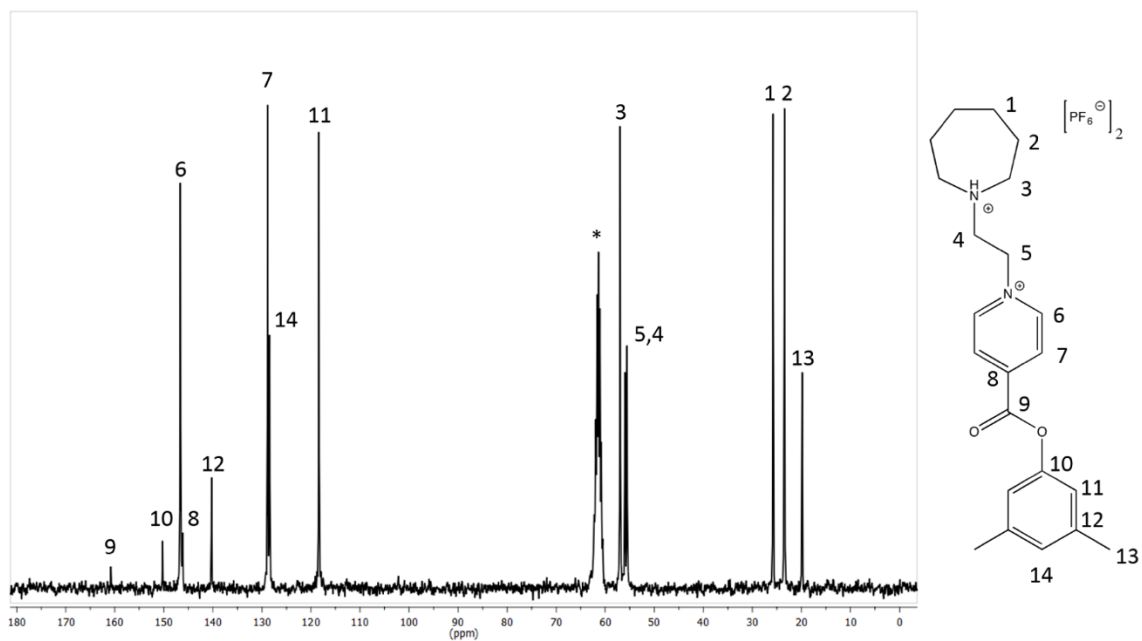


Figura 6 Espectro de RMN de ^{13}C del eje [Aze] (75MHz, CD_3NO_2 , 20mM, *disolvente residual)

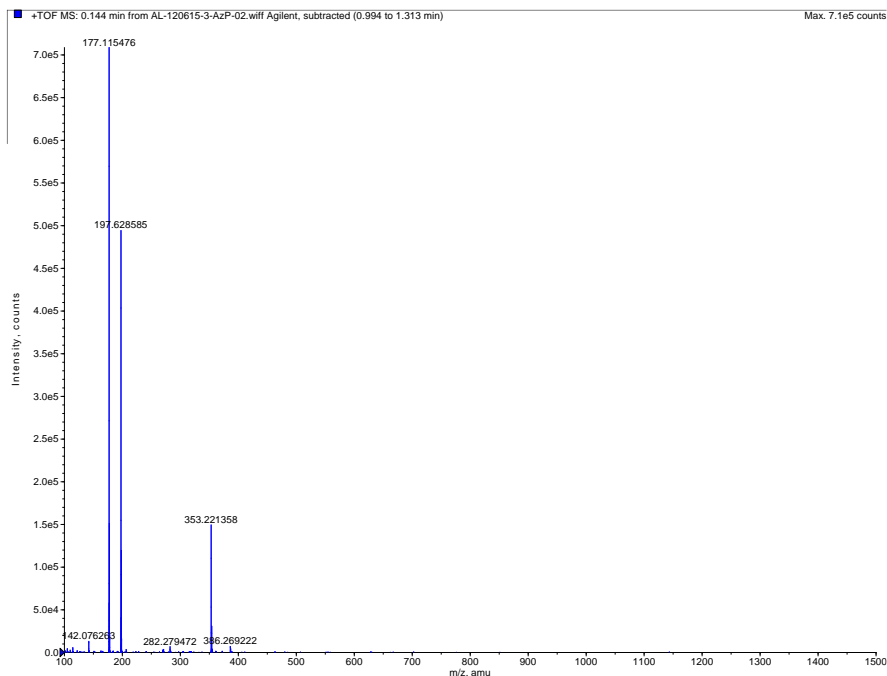


Figura 7 Espectro de masas de alta resolución de la muestra [Aze][PF6]₂

Eje Pi-H

Se se partió de hidroxietilpiperina al colocarla en reflujo (16.6 mmol) con ácido bromhídrico (110.49 mmol, 6.6 eq) para obtener el producto deseado. Se recuperó agua durante el proceso para concentrar al hidroxietilpiperidina y acelerar la reacción. Se llevó un seguimiento de la reacción por espectrometría de masas, la cual duró 5 días. El producto fue cristalizado con acetona y eter etílico, con un rendimiento del 55%.

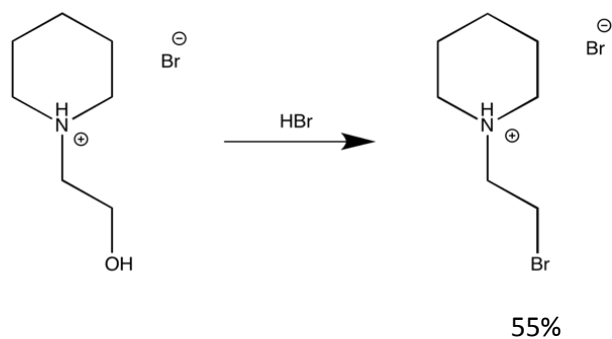


Figura 8 Síntesis de bromuro de 1-(2-bromoetil)piperidina

De manera análoga al eje anteriormente sintetizado, la formación del eje Pi-H se llevó a cabo al reaccionar bajo reflujo isonicotinato (3.74 mmol, 5 eq) con bromuro de 1-(2-bromoetil)piperidina (0.74 mmol, 1 eq), durante 48 horas en 5 mL de acetonitrilo. Se realizó el intercambio iónico con hexafluorofosfato de sodio (0.8 mmol, 4 eq) en presencia de ácido bromhídrico (0.2 mmol, 1 eq), utilizando la cantidad mínima de agua como disolvente. Se calentó la reacción para aumentar la solubilidad de la sal de bromuro, obteniendo un rendimiento de 73%

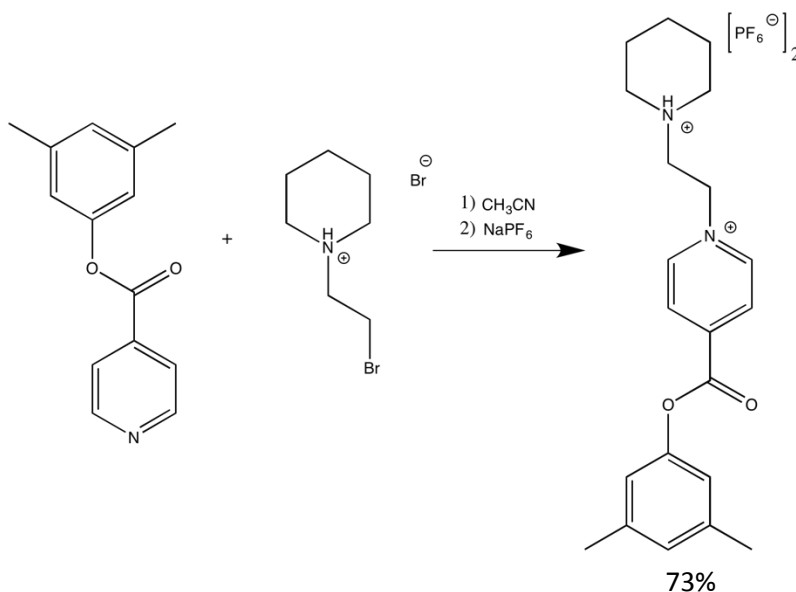


Figura 9 Síntesis del eje [Pi]

El sólido blanco/amarillento resultante fue caracterizado por resonancia magnética nuclear ^1H y ^{13}C . Se utilizó un equipo Jeol que opera a 400 MHz para protón.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3NO_2): δ = 1.60 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.08 (m, 4H), 2.35 (s, 6H), 3.15 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 5.25 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 6.95 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 8.78 (d, 2H, $J=6.3$ Hz), 9.36 (d, 2H, $J=6.3$ Hz), 10.68 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3NO_2): $\delta = 19.96, 21.11, 22.79, 54.09, 55.12, 55.53, 118.52, 128.51, 128.74, 140.36, 145.94, 146.76, 150.39, 161.00$.

HRMS-TOF: $[\text{Pi}]^+$ m/z observado = 339.2066 uma; m/z calculado = 339.2067 uma; error = -0.31 ppm. $[\text{Pi}]^{2+}$ m/z observado = 170.1073 uma; m/z calculado = 170.1069 uma; error = 2.01 ppm.

Los espectros de RMN se encuentran en el anexo de RMN, mientras que las espectrometrías en el anexo de masas.

Eje Azo-H

Continuando con la metodología, se sintetizó el 1-(2-bromoetil)azocanio (18 mmol, 1 eq) colocando en reflujo azocanio con 2-bromoetanol (36 mmol, 2 eq) en 5 mL de acetonitrilo por 36 horas, dando lugar a una solución café oscuro. Se realizó la adición de éter etílico para precipitar el producto, el cual fue lavado y filtrado con acetona. En seguida, se colocó en reflujo por 24 horas con ácido bromhídrico para obtener el producto deseado. Se recuperó agua durante el proceso para concentrar al hidroxietilazocanio y acelerar la reacción, con un rendimiento del 57%.

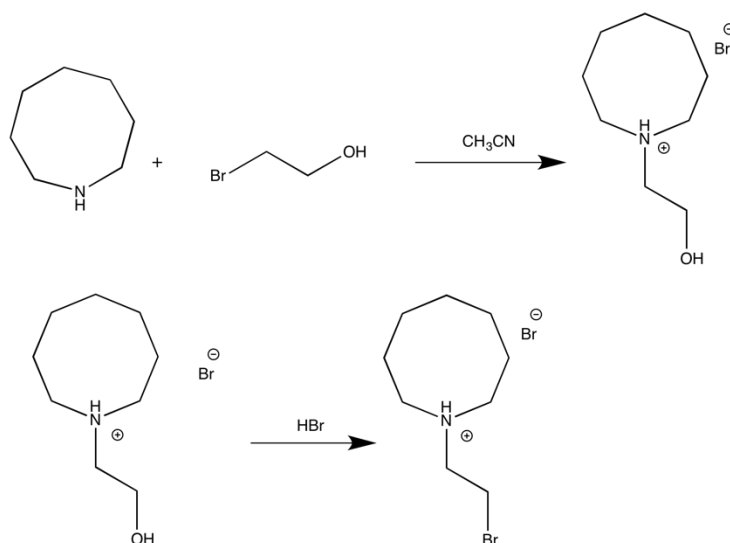


Figura 10 Síntesis de bromuro de 1-(2-bromoetil)azocanio

La formación del eje Azo-H se llevó a cabo al reaccionar bajo reflujo isonicotinato (4.2 mmol, 5 eq) con bromuro de 1-(2-bromoetil)azocanio (0.8 mmol, 1 eq), en 5 mL de acetonitrilo durante 48 horas. Se realizó el intercambio iónico con hexafluorofosfato de sodio (0.8 mmol, 4 eq) y HBr (0.2 mmol, 1 eq), utilizando una cantidad mínima de agua como disolvente y calentando la reacción para favorecer la solubilidad de la sal de bromuro. Se obtuvo un rendimiento del 81%.

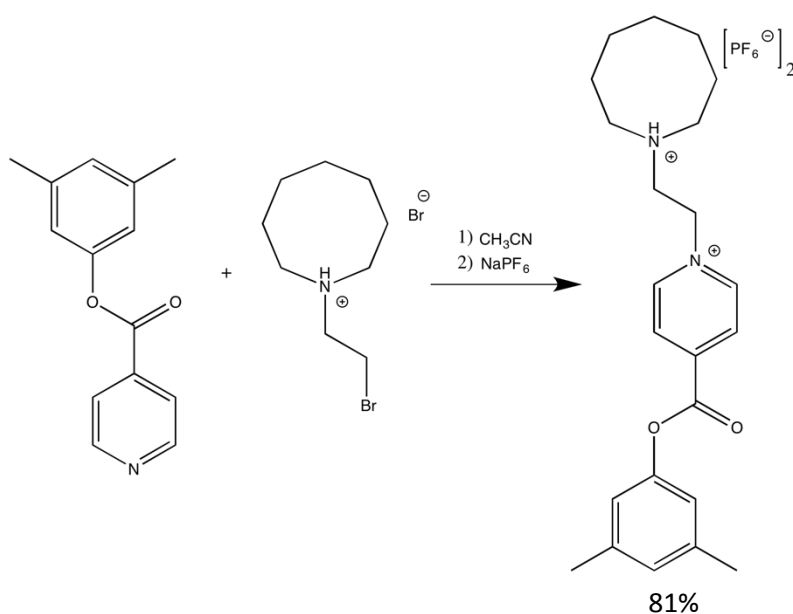


Figura 11 Síntesis del eje [Azo]

RMN ¹H (300 MHz, CD₃NO₂): δ= 1.69 (m, 2H), 1.82 (m, 4H), 2.08 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 3.51 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 5.36 (t, 2H), 6.93 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.77 (d, 2H, *J*=6.3 Hz), 9.18 (d, 2H, *J*=6.3 Hz)

RMN ¹³C (75 MHz, CD₃NO₂): δ= 19.85, 22.56, 24.10, 24.76, 53.80, 54.80, 55.85, 118.39, 128.42, 128.78, 140.26, 146.09, 146.62, 150.25, 160.80.

HRMS-TOF: $[\text{Azo}]^+$ m/z observado = 367.2370 uma; m/z calculado = 367.2380 uma; error = -2.77 ppm $[\text{Azo}]^{2+}$ m/z observado = 184.1230 uma; m/z calculado = 184.1226 uma; error = 2.21 ppm

Los ejes también fueron caracterizados por espectroscopia de resonancia magnética nuclear de dos dimensiones, espectroscopia correlacional (COSY) y correlación heteronuclear (HETCOR), los cuales se encuentran en el anexo de RMN.

Formación de [2]pseudorrotaxanos

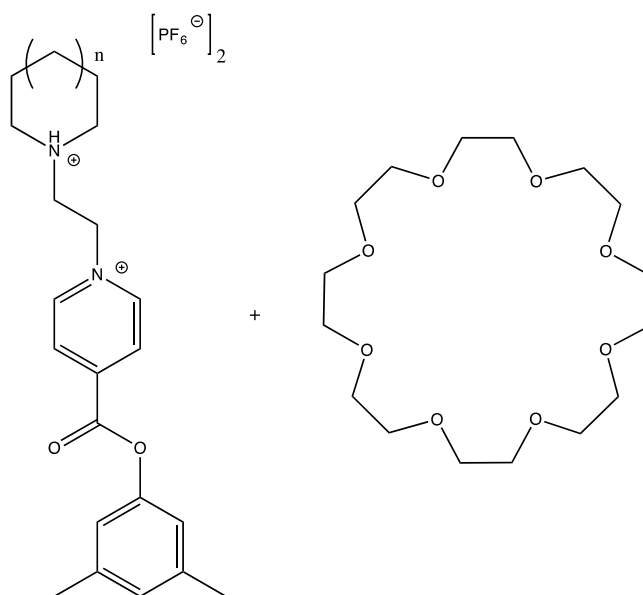


Ilustración 1 Esquema general de los compuestos para la formación por deslizamiento de los complejos de tipo [2]pseudorotaxano

El estudio de la formación de los 2-pseudorrotaxanos fue realizado a una concentración 10mM tanto de la rueda como del eje, utilizando nitrometano-d3 como disolvente. El método de síntesis propuesto es por medio de deslizamiento a través de la amina secundaria alicíclica. Los estudios se llevaron a cabo con un espectrómetro de resonancia magnética nuclear Jeol que opera a 400 MHz.

Se realizó la adición de los componentes (eje y rueda) en un vial y se transfirió a un tubo para resonancia magnética nuclear. En el caso del eje Pi, se ha reportado la formación de un [2]pseudorotaxano utilizando éter corona dibenzo 24-corona-8, por lo que adicionalmente al estudio del tamaño de la barrera estérica; se agregó una cantidad equivalente (10 mM) de éter DB24C8 al pseudorotaxano $[\text{Pi} \subset 24\text{C8}]^{2+}$ y se realizó el seguimiento del proceso en RMN. Del mismo modo, se preparó primero el pseudorotaxano $[\text{Pi} \subset \text{DB}24\text{C8}]^{2+}$ y se añadió un equivalente (10 mM) de éter 24C8.