

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Estudio de la Formación de Azaciclofanos Derivados de *L*- Tirosina y su Interacción con Zinc

Sebastián Camilo Chaves Sánchez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Química
Bogotá, Colombia

2024

Estudio de la Formación de Azaciclofanos Derivados de L- Tirosina y su Interacción con Zinc

Sebastián Camilo Chaves Sánchez

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Doctor en Ciencias Químicas

Director:

Prof. Rodolfo Quevedo (Químico, Dr.Sc)

Línea de Investigación:

Síntesis Orgánica

Grupo de Investigación:

Química Macrocíclica

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Química
Bogotá, Colombia

2024

“La religión es la cultura de la fe; la ciencia es la cultura de la duda”

Richard Feynman

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Sebastián Camilo Chaves Sánchez

Fecha 30/01/2024

Agradecimientos

Terminando esta etapa académica deseo agradecer a todas las personas que estuvieron dándome su apoyo, guía y consejos durante este tiempo e hicieron posible este logro:

A mi esposa, a mis padres y mi familia que me dieron todo su apoyo en este y muchos otros de mis proyectos personales y me brindaron espacios y tiempos de fortaleza y ayuda constante.

A mis amigos, especialmente a Harold Martínez, Christian Becerra por estar durante este proceso brindándome su apoyo, paciencia y sus consejos.

Al profesor Dr. Rodolfo Quevedo, quien brindó su guía durante este proceso, además de sus enseñanzas a nivel académico y personal que me permitieron crecer más como persona.

A mis compañeros de laboratorio Andres Gonzalez y Laura Leal por asesorarme en las dudas, contribuir con cálculos y avances experimentales de este trabajo y por hacer el ambiente de trabajo muy ameno.

A los ex-miembros del grupo de investigación Christian Diaz, Marlon Gonzales y Nelson Nuñez cuyos trabajos de maestría sirvieron de guía y base durante este proyecto.

A los profesores Ana Esperanza Burgos, Cesar Sierra, Mauricio Maldonado y Riacurte Rodriguez por haber actuado como evaluadores de los seminarios presentados durante mi doctorado, a los profesores Alberto Macías por su apoyo en los analisis de DRX y al profesor Jorge Alí por permitir usar sus equipos y software.

A la Universidad Nacional de Colombia por brindarme el acceso a la educación superior y darme todas las herramientas necesarias y becas para realizar mis estudios de doctorado.

Resumen

Estudio de la Formación de Azaciclofanos Derivados de *L*-Tirosina y su Interacción con Zinc

En este trabajo se estudió la síntesis de azaciclofanos derivados de *L*-tirosina empleando la estrategia de síntesis denominada "Síntesis asistida por enlace de hidrógeno". Los resultados permiten establecer que la estrategia de síntesis permite obtener azaciclofanos pentacíclicos simétricos por reacciones de 2 componentes y asimétricos por reacciones de 3 componentes.

Esta estrategia de síntesis permite obtener ciclofanos bencílicos simétricos con sustituyentes sobre el nitrógeno por reacciones de dos componentes y asimétricos por reacción de tres componentes. Cabe mencionar que efectos estéricos e interacciones ácido-base pueden influir en el curso de la reacción para la obtención del producto macrocíclico u oligómeros lineales.

Se determinó que los azaciclofanos derivados de *L*-tirosina interactúan con Zn^{2+} por la periferia del macrociclo por la parte alifática y que su relación estequiométrica es 1:1 entre el azaciclofano y el metal, con la mayoría de ciclofanos estudiados.

Palabras clave: Azaciclofanos, *L* - tirosina, *reacción* tipo Mannich, amina, formaldehído, enlace de hidrógeno.

Abstract

Study of the Formation of Azacyclophanes Derived from *L*-Tyrosine and its Interaction with Zinc

In this work, the synthesis of azacyclophanes derived from *L*-tyrosine was studied using the synthesis strategy called "Hydrogen bond-assisted synthesis". The results allow us to establish that the synthesis strategy allows obtaining symmetrical pentacyclic azacyclophanes by 2-component reactions and asymmetric by 3-component reactions.

This synthesis strategy allows obtaining symmetrical benzylic cyclophanes with substituents on the nitrogen by two-component reactions and asymmetrical ones by three-component reaction. It is worth mentioning that steric effects and acid-base interactions can influence the course of the reaction to obtain the macrocyclic product or linear oligomers.

It was determined that azacyclophanes derived from *L*-tyrosine interact with Zn^{2+} at the periphery of the macrocycle on the aliphatic part and that their stoichiometric relationship is 1:1 between azacyclophane and the metal, with the majority of cyclophanes studied.

Keywords: Azacyclophanes, *L* - tyrosine, Mannich type reaction, amine, formaldehyde, hydrogen bond.

Contenido

	Pág.
Resumen	XI
Lista de figuras.....	XVIII
Lista de tablas	XX
Lista de esquemas.....	XXII
Lista de Anexos.....	XXIII
Lista de Símbolos y abreviaturas.....	XXI
Listado de estructuras.....	XXVIII
Introducción	1
1 Capítulo 1. Síntesis macrocíclica.....	3
1.1 Síntesis de ciclofanos.....	3
1.1.1 Síntesis por bloques de construcción.....	4
1.1.2 Síntesis por principio de dilución.....	4
1.1.3 Síntesis con plantilla	4
1.1.4 Síntesis de Azaciclofanos derivados de L-tirosina	5
1.2 Referencias.....	9
2 Capítulo 2. Síntesis de un azaciclofano pentacíclico asimétrico.....	13
2.1 Materiales y métodos	14
2.1.1 General.....	14
2.1.2 Síntesis del éster etílico de L-tirosina (2)	15
2.1.3 Síntesis de azaciclofano asimétrico	15
2.1.3.1 (2S)-etoxicarbonil-1 ³ ,1 ⁴ ,4 ³ ,4 ⁴ -tetrahidro-1 ² H,4 ² H-1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina)-ciclohexafano (3a)	15
2.1.3.2 Síntesis de azaciclofanos simétricos	16
2.1.3.3 1 ³ ,1 ⁴ ,4 ³ ,4 ⁴ -tetrahidro-1 ² H,4 ² H-1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina)-ciclohexafano (3b)	16
2.1.3.4 (2S,5S)-dietoxicarbonil-1 ³ ,1 ⁴ ,4 ³ ,4 ⁴ -tetrahidro-1 ² H,4 ² H-1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina)-ciclohexafano (3c).....	17
2.2 Análisis de la formación de plantillas de 4-hidroxifeniletilaminas empleando cálculos computacionales	17
2.3 Análisis espectroscópico del producto de reacción entre tiramina (1), éster etílico de L-tirosina (2) y formaldehído	23

2.4	Análisis por espectrometría de masas (LC-MS)	27
2.5	Conclusiones	29
2.6	Referencias.....	29
3	Capítulo 3 – Hidrolisis de azaciclofanos	33
3.1	Introducción	33
3.2	Materiales y métodos.....	35
3.2.1	General	35
3.2.2	Hidrólisis de ciclofanos.....	36
3.2.2.1	(4 <i>S</i>)-etoxicarbonil-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4a). 37	
3.2.2.2	. 1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4b).....	37
3.2.2.3	(4 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-Dietoxicarbonil-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4c).	38
3.3	Análisis computacional.....	39
3.4	Análisis espectroscópico y por espectrometría de masas	40
3.5	Conclusiones	42
3.6	Referencias.....	42
4	Capítulo 4 - Reacción de <i>N</i>-(4-metoxibencil)-feniletilaminas con formaldehído	45
4.1	Introducción	45
4.2	Materiales y métodos.....	46
4.2.1	General	46
4.2.2	Síntesis del éter etílico de <i>L</i> -tirosina (2).....	46
4.2.3	Síntesis de <i>N</i> -(4-metoxibencil)-feniletilaminas	47
4.2.3.1	<i>N</i> -(4-metoxibencil)-tiramina (5a).....	47
4.2.3.2	Éster etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina (5b)	48
4.2.4	Reacción de <i>N</i> -(4-metoxibencil)-feniletilaminas con formaldehído.....	49
4.2.4.1	3,8- <i>bis</i> (4-metoxibencil)-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (6a)	49
4.2.4.2	Oligómeros de éster etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina (6b).....	49
4.2.4.3	(4 <i>S</i>)-etoxicarbonil-3,8- <i>bis</i> (4-metoxibencil)-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (6c)	50
4.2.5	Difracción de rayos X de monocristal	51
4.3	Análisis espectroscópico de productos de reacción de <i>N</i> -(4-metoxibencil)-feniletilaminas con formaldehído	51
4.3.1	Reacción de <i>N</i> -(4-metoxibencil)-tiramina 5a con formaldehído.....	51
4.3.2	Reacción del éster etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina 5b con formaldehído.....	53
4.4	Análisis computacional de la formación de plantillas de <i>N</i> -(4-metoxibencil)-feniletilaminas.....	57
4.5	Análisis en estado sólido de las interacciones del éster etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina	60
4.6	Análisis de la reacción tricomponente entre <i>N</i> -(4-metoxibencil)-tiramina (5a), éster etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina (5b) y formaldehído (6c).....	66
4.7	Conclusiones	73
4.8	Referencias.....	74
5	Capítulo 5 – Estudio de la interacción de azaciclofanos con zinc	77
5.1	Introducción	77

5.1.1	Interacción de Zinc (2+) con fenoles	79
5.1.2	Interacción de Zinc (2+) con feniletilaminas	79
5.1.3	Interacción de Zinc (2+) con derivados de tiramina.....	79
5.1.4	Interacción de Zinc (2+) con tirosina y sus derivados.....	80
5.2	Materiales y métodos	81
5.2.1	General.....	81
5.2.2	Reacción de azaciclofanos pentacíclicos con ZnCl ₂	82
5.2.2.1	Reacción de azaciclofano 3b con ZnCl ₂ (7a).....	82
5.2.2.2	Reacción de azaciclofano 3c con ZnCl ₂ (7b).....	83
5.2.3	Reacción de azaciclofano tricíclico (4a) con ZnCl ₂	83
5.2.3.1	Reacción de 4a con ZnCl ₂ (7c).....	83
5.2.4	Reacción de azaciclofanos <i>N</i> -(4-metoxibencil) con ZnCl ₂	84
5.2.4.1	Reacción de 6a con ZnCl ₂ (7d).....	84
5.2.4.2	Reacción de 6c con ZnCl ₂ (7e).....	85
5.2.5	Cuantificación de Zn ²⁺ por volumetría.....	86
5.3	Análisis espectroscópico y por espectrometría de masas.....	86
5.3.1	Reacción de azaciclofanos pentacíclicos con ZnCl ₂	86
5.3.2	Reacción de azaciclofano tricíclico 4a con ZnCl ₂ (7c).....	90
5.3.3	Reacción de azaciclofanos <i>N</i> -(4-metoxibencil) con ZnCl ₂	92
5.3.4	Cuantificación de Zn ²⁺ por volumetría.....	97
5.4	Conclusiones.....	97
5.5	Referencias	98
5.6	Recomendaciones.....	101
A.	Anexos	103

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1.1 Interacción por puente de hidrógeno entre el grupo amino y el hidroxilo fenólico.	7
Figura 2.1 Estructura, pKb y pKa de tiramina (1) y éster etílico de <i>L</i> -tirosina (2).	19
Figura 2.2 Dímeros de 1-2 (DFT/B3LYP-GD3BJ/6-31+G(d,p)): Dímero cíclico OH...N (A), dímero lineal OH ₂ ...N ₁ (B), dímero lineal OH ₁ ...N ₂ (C) y monómeros de éster etílico de <i>L</i> - <i>L</i> -tirosina (2) y tiramina (1) (D) [15, 16].	21
Figura 2.3 Espectros de RMN ¹ H de azaciclofano. 1A: azaciclofano 3c , 1B: azaciclofano 3b , 1C: azaciclofano asimétrico 3a	25
Figura 2.4 Espectros de RMN ¹³ C de azaciclofano. 1A: azaciclofano 3c , 1B: azaciclofano 3b , 1C: azaciclofano asimétrico 3a	26
Figura 2.5 Datos de RMN ¹ H y ¹³ C para el azaciclofano asimétrico 3a	27
Figura 2.6 Principales iones observados para el azaciclofano 3a (a) [M+H] ⁺ , (b) [2M] ⁺ y (c) [M+Na] ⁺	29
Figura 3.1 Estructura optimizada de a: azaciclofano pentacíclico b: azaciclofano tricíclico.	35
Figura 3.2. Orbitales frontera HOMO de azaciclofanos a: 3b , b: 3a y c: 3c	39
Figura 3.3 Espectros de RMN: a: ¹³ C para 3a b: ¹³ C- para el producto 4a	41
Figura 4.1 Espectros de RMN: a: ¹ H para la <i>N</i> -(4-metoxibencil)-tiramina 5a b: ¹ H- para el producto 6a y c: APT para el producto 6a	53
Figura 4.2 Espectros de RMN: a: ¹ H para el éster etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina 5b b: ¹ H- para el producto 6b	55
Figura 4.3 Espectros de RMN: a: ¹³ C- para el éster etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina 5b b: APT para el producto 6b	56
Figura 4.4 Estructuras optimizadas de <i>N</i> -(4-metoxibencil)-feniletilaminas (DFT/B3LYP-GD3BJ/6-31+G(d,p)): éster etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina (a), <i>N</i> -(4-metoxibencil)-tiramina (b), dímero lineal OH...N de éster etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina (c), dímero lineal OH...N de <i>N</i> -(4-metoxibencil)-tiramina (d), dímero cíclico OH...N de éster etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina (e) y dímero cíclico OH...N de <i>N</i> -(4-metoxibencil)-tiramina (f) [6, 7].	58
Figura 4.5 Enlace de hidrógeno O-H...N intermolecular de cabeza a cola entre moléculas de tiramina y enlace de hidrógeno N-H...O intramolecular entre dos capas de tiramina[22].	60
Figura 4.6 Moléculas de éster metílico de <i>L</i> -tirosina interacción cabeza-cola con enlaces de hidrógeno intermoleculares O-H...N [19].	61

Figura 4.7 Ester etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina 5b : Diagrama ORTEP. Los elipsoides se dibujan con una probabilidad del 50% (A). Proyección de Newman eje C2B-C1B (B), Anillos aromáticos en posición perpendicular (C), Conformación tipo escorpión (D).....	62
Figura 4.8 Interacciones de hidrógeno en las direcciones Interacciones de hidrógeno en las direcciones a) [010], b) [100] y c) [001].	64
Figura 4.9 Interacción cabeza-cola de las moléculas de éster etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina con enlaces de hidrógeno intermoleculares O-H···N.	65
Figura 4.10 Espectros de RMN: a: ¹ H- para el producto 6a y b: ¹ H- para el producto 6c .68	
Figura 4.11 Espectros de RMN: a: ¹³ C- para el producto 6a y b: ¹³ C- para el producto 6c	69
Figura 4.12 Estructuras optimizadas de <i>N</i> -(4-metoxibencil)-feniletilaminas (DFT/B3LYP-GD3BJ/6-31+G(d,p)): (a) dímero cíclico mixto OH···N de éster etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina y <i>N</i> -(4-metoxibencil)-tiramina (b) y dímero lineal mixto OH···N de éster etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina y <i>N</i> -(4-metoxibencil)-tiramina (H) [6], [7]....	70
Figura 5.1 Complejos de Zinc (II) con números de coordinación a) 4 [5], b) 5 [6], y c) 6 [3].	78
Figura 5.2 Estructura del complejo {[Zn(Tyr) ₂ H ₂ O]H ₂ O} _n	80
Figura 5.3 Espectro de RMN ¹ H a: azaciclofano 3b y b: complejo 7a	87
Figura 5.4 Espectro de RMN ¹³ C a: azaciclofano 3b y b: complejo 7a	88
Figura 5.5 Espectro de RMN ¹ H a: azaciclofano 3c y b: complejo 7b	89
Figura 5.6 Espectro de RMN ¹³ C a: azaciclofano 3c y b: complejo 7b	90
Figura 5.7 Espectro de RMN ¹³ C a: azaciclofano 4a y b: complejo 7c	91
Figura 5.8 Espectro de RMN ¹ H a: azaciclofano 6a y b: complejo 7d	93
Figura 5.9 Espectro de RMN ¹³ C a: azaciclofano 6a y b: complejo 7d	94
Figura 5.10 Espectro de RMN ¹ H a: azaciclofano 6b y b: complejo 7e	95
Figura 5.11 Espectro de RMN ¹³ C a: azaciclofano 6b y b: complejo 7e	96

Lista de tablas

Tabla 2.1 Propiedades termodinámicas para arreglos diméricos 1-2 , 1-1 y 2-2	21
Tabla 4.1 Resultados de cálculos computacionales de propiedades termodinámicas para arreglos de las aminas 5a y 5b utilizando el programa Gaussian 16 (DFT/B3LYP-D3BJ/6-31+G(d,p)).	59
Tabla 4.2 Enlaces de hidrógeno relevantes para el éster etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina 5b	62
Tabla 4.3 Resultados de cálculos computacionales de propiedades termodinámicas para arreglos mixtos de azaciclofanos <i>N</i> -(4-metoxibencil)-feniletilaminas.	71
Tabla 4.4 Resultados del cálculo de PA para las aminas 5a y 5b	72
Tabla 5.1 Porcentaje de Zinc obtenidos para los sólidos 7 a-e por volumetría con EDTA.	97

Lista de esquemas

	Pág.
Esquema 1.1 Obtención de azaciclofanos tricíclicos y pentacíclicos con diferente topología.	6
Esquema 1.2 Reacción de N-benciltiraminas con formaldehído	9
Esquema 2.1 Síntesis macrocíclica asistida por enlaces de hidrógeno	13
Esquema 2.2 Posibles productos de la reacción tricomponente entre tiramina (1), éster etílico de L-tirosina (2) y formaldehído.....	18
Esquema 2.3 Macrociclación asistida por puentes de hidrógeno entre tiramina (1), éster etílico de L-tirosina (2) y formaldehído.....	19
Esquema 2.4 Relación entre la constante de interconversión y las constantes de dimerización para el arreglo 1-2	23
Esquema 2.5 Reacción de hidrolisis para el azaciclofano 3a	27
Esquema 3.1 Síntesis de 1,3-benzoxazinas.	33
Esquema 3.2 Hidrolisis de 1,3-benzoxazinas [11].....	34
Esquema 3.3 Hidrolisis de azaciclofanos.....	35
Esquema 3.4 Hidrolisis de azaciclofanos pentacíclicos.	40
Esquema 4.1 Síntesis de azaciclofanos tricíclicos a partir de N-benciltiraminas sustituidas mediante reacción de tipo Mannich.....	45
Esquema 4.2 Producto resultante de la reacción del éster etílico de N-(4-metoxibencil)-L-tirosina 5b con formaldehído.	66
Esquema 4.3 Cálculo de GPB para N-(4-metoxibencil)-tiramina (5a).	72

Lista de anexos

	Pág.
Anexo 1 Espectro RMN ¹ H en CDCl ₃ de éster etílico de <i>L</i> -tirosina (2).....	105
Anexo 2 Espectro RMN ¹ H en CDCl ₃ de (2 <i>S</i>)-etoxicarbonil-1 ³ ,1 ⁴ ,4 ³ ,4 ⁴ -tetrahidro-1 ² H,4 ² H-1,4(3,6)- <i>bis</i> (1,3-benzoxazina) ciclohexafano (3a).....	106
Anexo 3 Espectro RMN ¹³ C en CDCl ₃ de (2 <i>S</i>)-etoxicarbonil-1 ³ ,1 ⁴ ,4 ³ ,4 ⁴ -tetrahidro-1 ² H,4 ² H-1,4(3,6)- <i>bis</i> (1,3-benzoxazina) ciclohexafano (3a).....	107
Anexo 4 Espectro de masas (LC-MS) de (2 <i>S</i>)-etoxicarbonil-1 ³ ,1 ⁴ ,4 ³ ,4 ⁴ -tetrahidro-1 ² H,4 ² H-1,4(3,6)- <i>bis</i> (1,3-benzoxazina) ciclohexafano (3a).....	108
Anexo 5 Espectro de masas (LC-MS) de (2 <i>S</i>)-etoxicarbonil-1 ³ ,1 ⁴ ,4 ³ ,4 ⁴ -tetrahidro-1 ² H,4 ² H-1,4(3,6)- <i>bis</i> (1,3-benzoxazina) ciclohexafano (3a).....	109
Anexo 6 Espectro RMN ¹ H en CDCl ₃ de 1 ³ ,1 ⁴ ,4 ³ ,4 ⁴ -tetrahidro-1 ² H,4 ² H-1,4(3,6)- <i>bis</i> (1,3-benzoxazina) ciclohexafano (3b).....	110
Anexo 7 Espectro RMN ¹³ C en CDCl ₃ de 1 ³ ,1 ⁴ ,4 ³ ,4 ⁴ -tetrahidro-1 ² H,4 ² H-1,4(3,6)- <i>bis</i> (1,3-benzoxazina) ciclohexafano (3b).....	111
Anexo 8 Espectro de masas (LC-MS) de 1 ³ ,1 ⁴ ,4 ³ ,4 ⁴ -tetrahidro-1 ² H,4 ² H-1,4(3,6)- <i>bis</i> (1,3-benzoxazina) ciclohexafano (3b).....	112
Anexo 9 Espectro RMN ¹ H en CDCl ₃ de (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-dietoxicarbonil-1 ³ ,1 ⁴ ,4 ³ ,4 ⁴ -tetrahidro-1 ² H,4 ² H-1,4(3,6)- <i>bis</i> (1,3-benzoxazina)-ciclohexafano (3c).....	113
Anexo 10 Espectro RMN ¹³ C en CDCl ₃ de (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-dietoxicarbonil-1 ³ ,1 ⁴ ,4 ³ ,4 ⁴ -tetrahidro-1 ² H,4 ² H-1,4(3,6)- <i>bis</i> (1,3-benzoxazina) ciclohexafano (3c).....	114
Anexo 11 Espectro de masas (LC-MS) de (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-dietoxicarbonil-1 ³ ,1 ⁴ ,4 ³ ,4 ⁴ -tetrahidro-1 ² H,4 ² H-1,4(3,6)- <i>bis</i> (1,3-benzoxazina)-ciclohexafano (3c).....	115
Anexo 12 Espectro RMN ¹ H en CD ₃ OD de (4 <i>S</i>)-etoxicarbonil-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4a).....	116
Anexo 13 Espectro RMN ¹³ C en CD ₃ OD de (4 <i>S</i>)-etoxicarbonil-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4a).....	117
Anexo 14 Espectro de masas (LC-MS) de (4 <i>S</i>)-etoxicarbonil-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4a).....	118
Anexo 15 Espectro RMN ¹ H en CD ₃ OD de 1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4b).....	119
Anexo 16 Espectro RMN ¹³ C en CD ₃ OD de 1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4b).....	120
Anexo 17 Espectro de masas (LC-MS) de 1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4b).....	121
Anexo 18 Espectro RMN ¹ H en CD ₃ OD de (4 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-Dietoxicarbonil-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4c).....	122
Anexo 19 Espectro RMN ¹³ C en CD ₃ OD de (4 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-Dietoxicarbonil-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4c).....	123

Anexo 20 Espectro de masas (LC-MS) de (4 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-Dietoxicarbonil-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4c).	124
Anexo 21 Espectro RMN ¹ H en CDCl ₃ de <i>N</i> -(4-metoxibencil)-tiramina (5a).	125
Anexo 22 Espectro RMN ¹ H en CDCl ₃ de éster etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina (5b).	126
Anexo 23 Espectro RMN ¹³ C en CDCl ₃ de éster etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina (5b).	127
Anexo 24 Espectro RMN ¹ H en CDCl ₃ de 3,8- <i>bis</i> (4-metoxibencil)-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (6a).	128
Anexo 25 Espectro RMN APT en CDCl ₃ de 3,8- <i>bis</i> (4-metoxibencil)-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (6a).	129
Anexo 26 Espectro de masas (LC-MS) de 3,8- <i>bis</i> (4-metoxibencil)-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (6a).	130
Anexo 27 Espectro RMN ¹ H en CDCl ₃ de oligómeros de éster etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina (6b).	131
Anexo 28 Espectro RMN APT en CDCl ₃ de oligómeros de éster etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina (6b).	132
Anexo 29 Espectro de masas (LC-MS) de oligómeros de éster etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina (dímero) (6b).	133
Anexo 30 Espectro de masas (LC-MS) de oligómeros de éster etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina (trímero) (6b).	134
Anexo 31 Espectro de masas (LC-MS) de oligómeros de éster etílico de <i>N</i> -(4-metoxibencil)- <i>L</i> -tirosina (tetramero) (6b).	135
Anexo 32 Espectro RMN ¹ H en CDCl ₃ de (4 <i>S</i>)-etoxicarbonil-3,8- <i>bis</i> (4-metoxibencil)-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (6c).	136
Anexo 33 Espectro RMN ¹³ C en CDCl ₃ de (4 <i>S</i>)-etoxicarbonil-3,8- <i>bis</i> (4-metoxibencil)-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (6c).	137
Anexo 34 Espectro de masas (LC-MS) de (4 <i>S</i>)-etoxicarbonil-3,8- <i>bis</i> (4-metoxibencil)-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (6c).	138
Anexo 35 Espectro RMN ¹ H en DMSO reacción de 1 ³ ,1 ⁴ ,4 ³ ,4 ⁴ -tetrahidro-1 ² H,4 ² H-1,4(3,6)- <i>bis</i> (1,3-benzoxazina)-ciclohexafano (3b) con ZnCl ₂ (7a).	139
Anexo 36 Espectro RMN ¹³ C en DMSO reacción de 1 ³ ,1 ⁴ ,4 ³ ,4 ⁴ -tetrahidro-1 ² H,4 ² H-1,4(3,6)- <i>bis</i> (1,3-benzoxazina)-ciclohexafano (3b) con ZnCl ₂ (7a).	140
Anexo 37 Espectro de masas (LC-MS) de reacción de 1 ³ ,1 ⁴ ,4 ³ ,4 ⁴ -tetrahidro-1 ² H,4 ² H-1,4(3,6)- <i>bis</i> (1,3-benzoxazina)-ciclohexafano (3b) con ZnCl ₂ (7a).	141
Anexo 38 Espectro de masas (LC-MS) de reacción de 1 ³ ,1 ⁴ ,4 ³ ,4 ⁴ -tetrahidro-1 ² H,4 ² H-1,4(3,6)- <i>bis</i> (1,3-benzoxazina)-ciclohexafano (3b) con ZnCl ₂ (7a).	142
Anexo 39 Espectro RMN ¹ H en CDCl ₃ :CD ₃ OD reacción (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-dietoxicarbonil-1 ³ ,1 ⁴ ,4 ³ ,4 ⁴ -tetrahidro-1 ² H,4 ² H-1,4(3,6)- <i>bis</i> (1,3-benzoxazina) ciclohexafano (3c) con ZnCl ₂ (7b).	143
Anexo 40 Espectro RMN ¹ H en CDCl ₃ :CD ₃ OD reacción (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-dietoxicarbonil-1 ³ ,1 ⁴ ,4 ³ ,4 ⁴ -tetrahidro-1 ² H,4 ² H-1,4(3,6)- <i>bis</i> (1,3-benzoxazina) ciclohexafano (3c) con ZnCl ₂ (7b).	144

Anexo 41 Espectro de masas (LC-MS) de reacción de (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-dietoxicarbonil-1 ³ ,1 ⁴ ,4 ³ ,4 ⁴ -tetrahidro-1 ² <i>H</i> ,4 ² <i>H</i> -1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina) ciclohexafano (3c) con ZnCl ₂ (7b)... 145	145
Anexo 42 Espectro RMN ¹ H en CD ₃ OD reacción (4 <i>S</i>)-etoxicarbonil-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4a) con ZnCl ₂ (7c) 146	146
Anexo 43 Espectro RMN ¹³ C en CD ₃ OD reacción (4 <i>S</i>)-etoxicarbonil-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4a) con ZnCl ₂ (7c). 147	147
Anexo 44 Espectro de masas (LC-MS) de reacción de (4 <i>S</i>)-etoxicarbonil-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4a) con ZnCl ₂ (7c). 148	148
Anexo 45 Espectro de masas (LC-MS) de reacción de (4 <i>S</i>)-etoxicarbonil-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4a) con ZnCl ₂ (7c). 149	149
Anexo 46 Espectro RMN ¹ H en DMSO reacción 3,8-bis(4-metoxibencil)-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (6a) con ZnCl ₂ (7d). 150	150
Anexo 47 Espectro RMN ¹³ C en DMSO reacción 3,8-bis(4-metoxibencil)-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (6a) con ZnCl ₂ (7d). 151	151
Anexo 48 Espectro de masas (LC-MS) de reacción de 3,8-bis(4-metoxibencil)-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (6a) con ZnCl ₂ (7d)..... 152	152
Anexo 49 Espectro de masas (LC-MS) de reacción de 3,8-bis(4-metoxibencil)-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (6a) con ZnCl ₂ (7d)..... 153	153
Anexo 50 Espectro RMN ¹ H en DMSO reacción 4 <i>S</i> -etoxicarbonil-3,8- <i>bis</i> (4-metoxibencil)-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (6b) con ZnCl ₂ (7e)... 154	154
Anexo 51 Espectro RMN ¹³ C en DMSO reacción 4 <i>S</i> -etoxicarbonil-3,8- <i>bis</i> (4-metoxibencil)-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (6b) con ZnCl ₂ (7e)... 155	155
Anexo 52 Espectro de masas (LC-MS) de reacción 4 <i>S</i> -etoxicarbonil-3,8- <i>bis</i> (4-metoxibencil)-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (6b) con ZnCl ₂ (7e)... 156	156
Anexo 53 Espectro de masas (LC-MS) de reacción 4 <i>S</i> -etoxicarbonil-3,8- <i>bis</i> (4-metoxibencil)-1 ⁶ ,6 ⁴ -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (6b) con ZnCl ₂ (7e)... 157	157

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolos con letras latinas

Símbolo	Término	Unidad SI
G	Energía libre de Gibbs	Kcal/mol
H	Entalpía	Kcal/mol
K	Constante de equilibrio	---
R	Constante de los gases	Kcal/mol
T	Temperatura	K

Símbolos con letras griegas

Símbolo	Término	Unidad SI
ΔG	Cambio de energía libre de Gibbs	Kcal/mol
ΔH	Cambio de entalpía	Kcal/mol
δ	Desplazamiento químico	ppm

Subíndices

Subíndice	Término
Dim	Dimerización
Int	Interconversión
rxn	Reacción

Superíndices

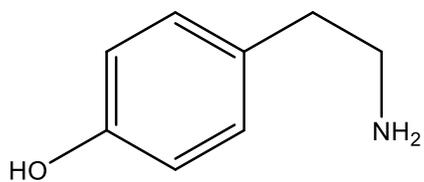
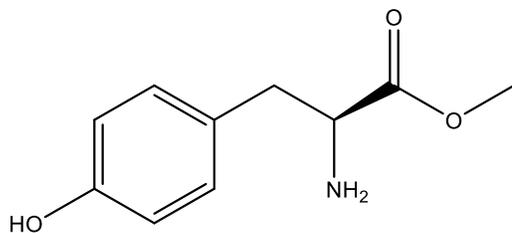
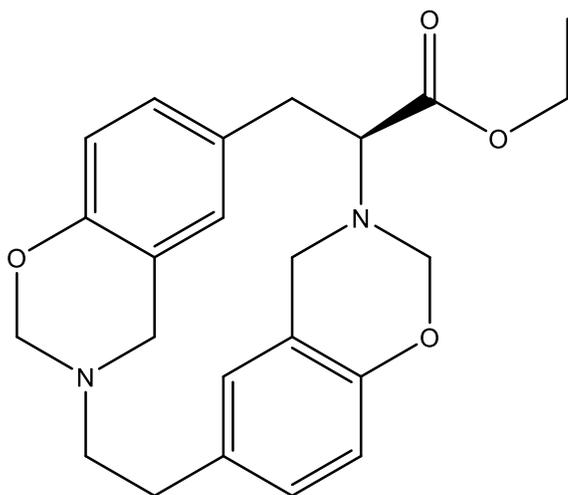
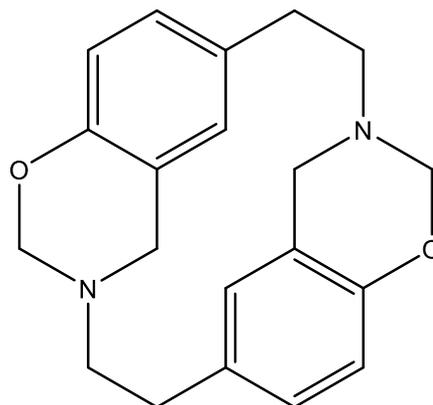
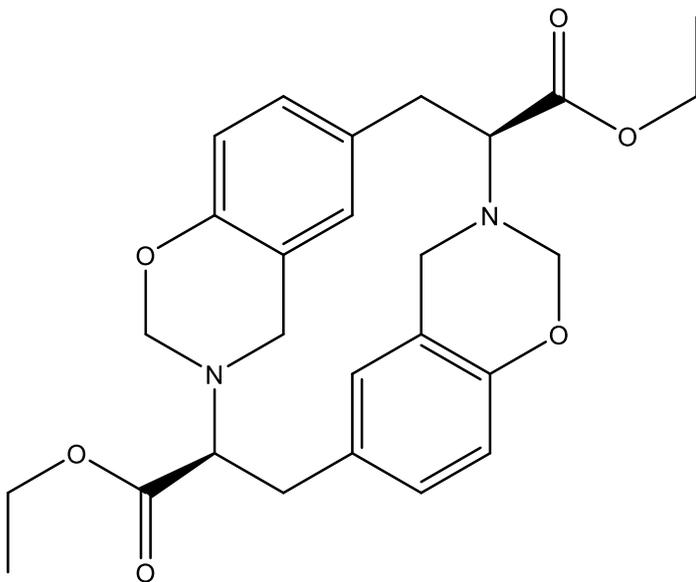
Superíndice	Término
fg	Fase gaseosa
solv	Solvatado o en solución

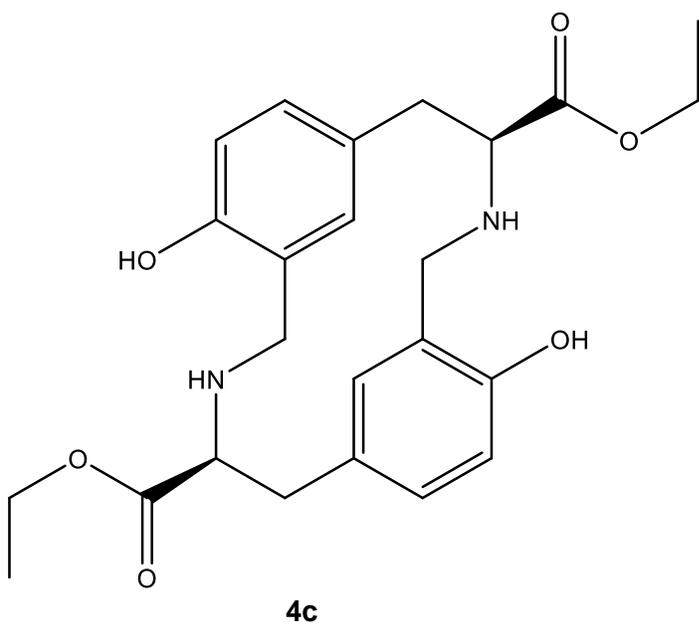
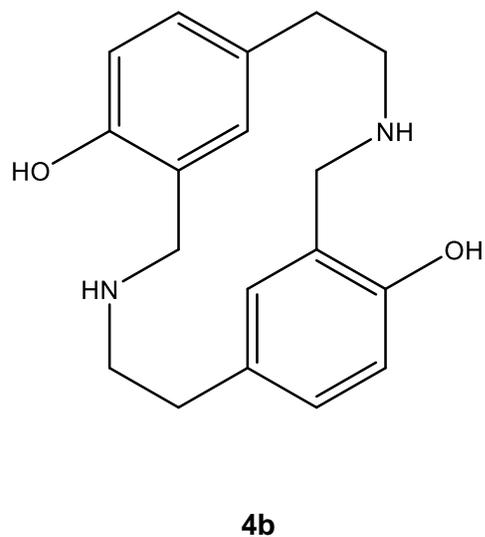
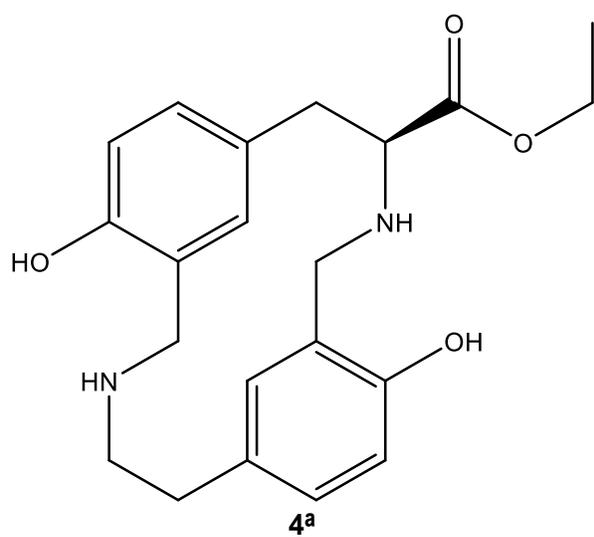
Abreviaturas

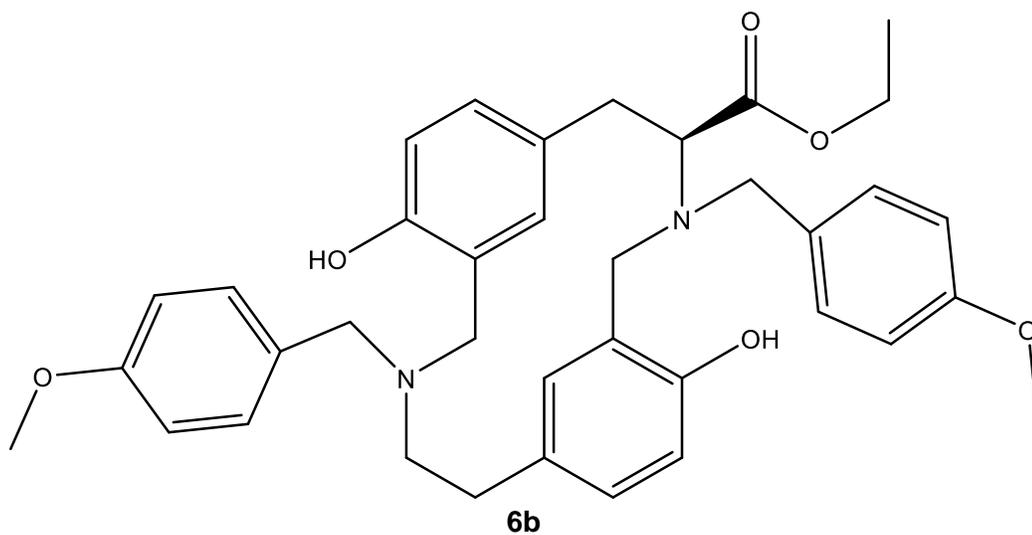
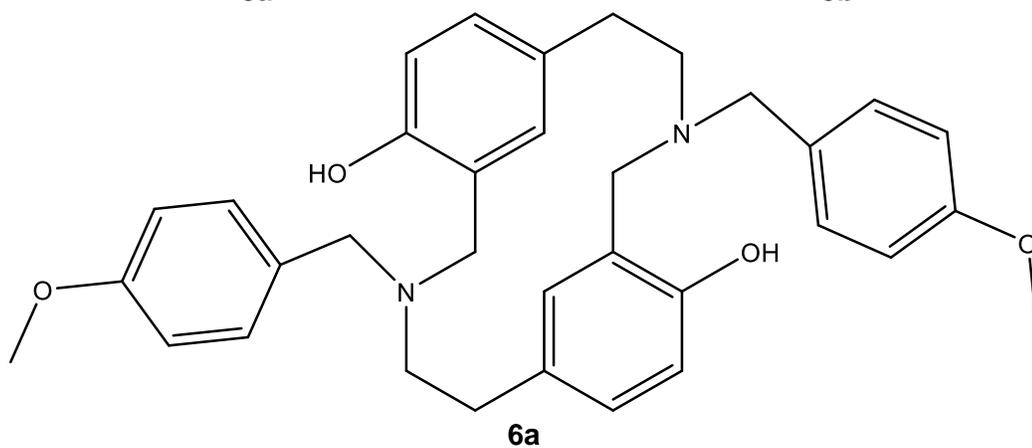
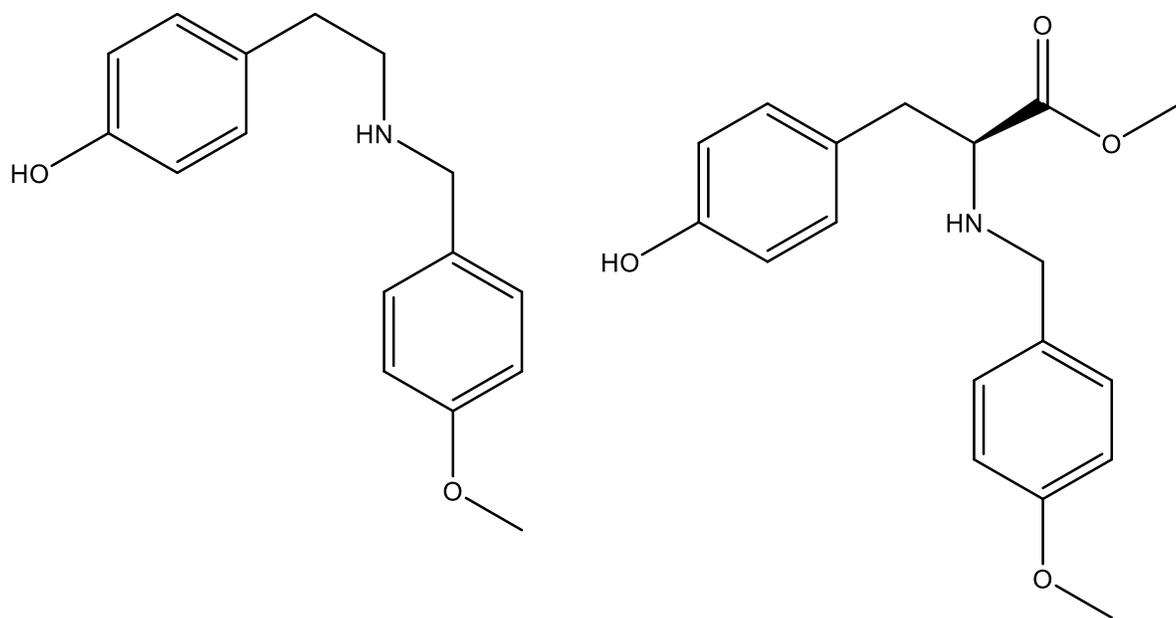
Abreviatura	Término
pK_b	Constante de basicidad
pK_a	Constante de acidez
CCD	Cromatografía en capa delgada
CC	Cromatografía en columna abierta
LC-MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
MS	Espectrometría de masas
UHPLC	Ultrahigh performance liquid chromatography
ESI	Ionización por electrospray
DFT	Density Functional Theory
BSSE	Base Superposition Error
B3LYP	Funcional híbrido de Becke (3 parámetros) y Lee-Pang-Yar
SMD	Solvation Model based on Density

GD3BJ	3ra versión de dispersión de Grimme con parámetros Becke-Jhonson
GPB	Basicidad en fase gaseosa
RMN	Resonancia magnética nuclear
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
DCM	Diclorometano
EtOH	Etanol
MeOH	Metanol
CD ₃ OD	Metanol deuterado
DMSO	Dimetil sulfóxido

Lista de estructuras

**1****2****3a****3b****3c**





Introducción

Los ciclofanos son compuestos macrocíclicos conformados por dos o más anillos aromáticos unidos por espaciadores cortos en sus posiciones *meta*- o *para*-. Las características electrónicas de estos compuestos los hace interesantes para estudios de interacciones tipo anfitrión-huésped.

La síntesis de ciclofanos usualmente se realiza por medio de procesos complejos de macrociclación que involucran varias etapas, soluciones diluidas o la formación de plantillas por medio de la adición de iones metálicos. Sin embargo, la síntesis de los ciclofanos obtenidos en el grupo de investigación "Química macrocíclica" no involucra ninguno de estos aspectos, en contraste, ocurre en un solo paso, se emplean soluciones de alta concentración y no se requiere de la formación de una plantilla con iones metálicos, esta estrategia de síntesis se ha denominado "Síntesis macrocíclica asistida por enlaces de hidrógeno". Este trabajo se orientó a la síntesis de macrociclos tipo ciclofano derivados de *L*-tirosina y formaldehído por medio de una doble reacción tipo Mannich con diferente topología molecular, adicionalmente se estudió la interacción de estos macrociclos con Zinc (2+). Los resultados obtenidos se analizaron empleando métodos computacionales, espectroscópicos y espectrometría de masas.

1 Capítulo 1. Síntesis macrocíclica

Un macrociclo es un ciclo que contiene por lo menos 10 o más átomos en su cavidad, una característica importante es la relación entre estructura y función, algunos macrociclos de origen natural presentan esqueletos de 14, 16 y 18 miembros los cuales se han aislado o sintetizado a lo largo de los años [1-3]. Entre los principales macrociclos se encuentran los éteres corona, macrociclos derivados de péptidos y ciclofanos [1].

Los ciclofanos son compuestos macrocíclicos formados por dos o más anillos aromáticos unidos por espaciadores cortos en sus posiciones *meta* o *para*. El diseño y síntesis de este tipo de moléculas ha llamado la atención debido a su capacidad de retener moléculas y iones por medio de interacciones no covalentes [4-8]. Su topología, tamaño de cavidad y solubilidad pueden ser modulados modificando la longitud de los espaciadores y funcionalizando los anillos aromáticos o los espaciadores [4, 9].

1.1 Síntesis de ciclofanos

Los ciclofanos usualmente se sintetizan por medio de procesos complejos de ciclación que involucran varias etapas [10], el empleo de grupos protectores, soluciones a alta dilución o la formación de plantillas por medio de la adición de iones de metales de transición que presenten interacciones específicas a través de enlaces de coordinación con las subunidades previamente sintetizadas[11]. Cada uno de estos procesos involucra el cierre de anillos a partir de reactivos lineales, lo que genera una competencia entre la formación de macrociclos o reacciones de oligomerización y polimerización. En términos generales, la preparación de ciclofanos se basa en tres principios: principio de bloques de construcción moleculares, principio de dilución y el efecto de plantilla.

1.1.1 Síntesis por bloques de construcción.

Esta estrategia de síntesis permite realizar cierres de anillo específicos, pero requiere de precursores oligoméricos preformados que tengan una longitud de cadena adecuada y una funcionalización en los extremos de la cadena, para generar un acoplamiento intermolecular, seguido de una ciclación intramolecular.

Una de sus principales desventajas es que requiere de grupos protectores en cada uno de los pasos de síntesis, dependiendo del macrociclo a sintetizar puede requerir de varios pasos de síntesis disminuyendo los rendimientos globales de reacción y requiere de condiciones de alta dilución para garantizar los cierres intramoleculares y evitar reacciones de polimerización.

El utilizar condiciones de alta dilución previene parcialmente las reacciones de polimerización, por lo que se requieren grandes cantidades de disolvente.

1.1.2 Síntesis por principio de dilución.

El principio de dilución, suele comenzar con compuestos de cadena abierta que llevan dos o más grupos funcionales y como regla general se desea uno de los oligómeros posibles, para que esto sea posible es necesario mantener una baja concentración de los oligómeros preformados para el cierre del anillo, una característica determinante del proceso de macrociclación es la velocidad con la cual se agregan los reactivos, el hecho de utilizar agitación o no y la concentración estacionaria que presenta el reactivo de partida en el recipiente [12].

Teniendo en cuenta estas características un oligómero preformado al encontrarse en una baja concentración, tiene mayor probabilidad de reaccionar consigo mismo (cierre intramolecular), que con otra molécula del respectivo oligómero (interacción intermolecular) [13].

1.1.3 Síntesis con plantilla.

El uso de una plantilla permite modular el tamaño de la cavidad de un macrociclo dependiendo del ión o molécula orgánica usada para la síntesis. Una característica importante es que la plantilla permite organizar en una geometría forzada los reactivos

para que el producto predominante sea el macrociclo, dicha organización representa un costo entrópico de la reacción, debido a que el producto macrociclo no es el producto más estable termodinámicamente.

Una forma de compensar el costo entrópico de la reacción es utilizar plantillas con cationes metálicos, los cuales al interactuar con los oligómeros preformados tiene una ganancia de entalpía, lo que representa un pago energético por adelantado para que se dé la macrociclación, permitiendo el autoensamblaje del producto. La plantilla debe ser removible del producto de reacción para que esta se distinga de los reactivos.

Las plantillas deben presentar las siguientes características y funciones:

Reconocimiento: una plantilla interactúa con sitios de enlace complementarios de los reactivos los cuales son complementarios entre sí, permitiendo una selectividad y pre-organización en el espacio.

Organización: Una plantilla debe organizar a los reactivos en el espacio, por la complementariedad de sus grupos funcionales o por la formación de enlaces de hidrógeno lo que implica modificaciones en su reactividad.

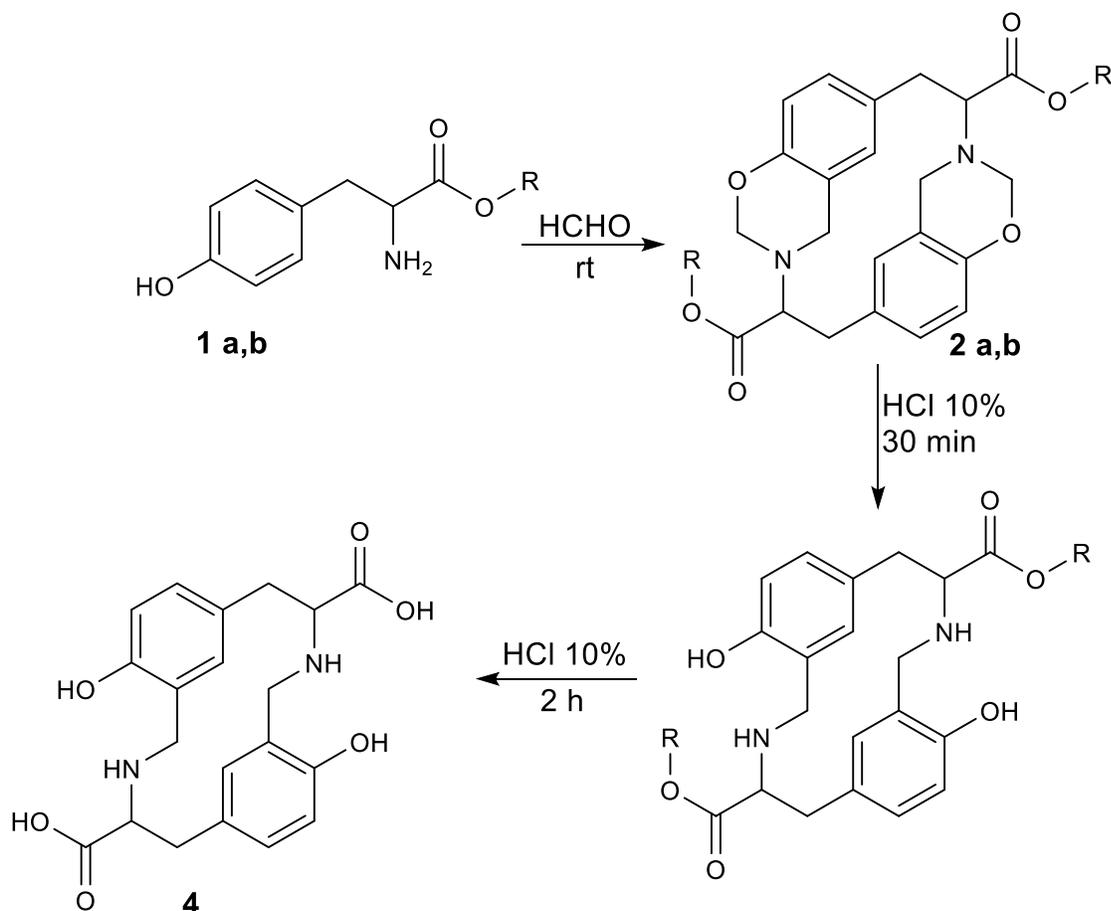
Transferencia de información: la información almacenada en una plantilla, como la disposición espacial y patrón de reconocimiento, se transfiere al producto de reacción, aunque la plantilla se modifique o deje de existir para obtener el producto de interés.

1.1.4 Síntesis de Azaciclofanos derivados de L-tirosina

Los azaciclofanos son ciclofanos que combinan las propiedades electrodonoras y ácido-base de los heterociclos nitrogenados con las propiedades de los ciclofanos. La combinación de estas propiedades y su rigidez conformacional hace que estos compuestos sean de interés para el estudio de procesos anfitrión-huésped [14-16].

En nuestro grupo de investigación se desarrolló una estrategia de síntesis de macrociclos de tipo azaciclofano a partir de derivados de tirosina que no involucra ninguno de los aspectos anteriores, ocurre en un solo paso, se emplean soluciones acuosas a alta concentración y no se requiere de la formación de una plantilla con iones de metales de transición [10]; adicionalmente, la direccionalidad de la reacción no se puede explicar

satisfactoriamente por medio del análisis de factores electrónicos y efectos estéricos como ocurre con la mayoría de reacciones en química orgánica (Esquema 1.1).



a=C₂H₅, b=(CH₃)₂C; 2a (63%), 2b (>95%); 3a (71%), 3b (>95%); 4 (29%)

Esquema 1.1 Obtención de azaciclofanos tricíclicos y pentacíclicos con diferente topología.

Como explicación para el proceso espontáneo de macrociclación se ha propuesto la formación de plantillas por enlaces de hidrógeno entre los hidroxilos fenólicos y los grupos amino de dos unidades de derivado de tirosina, a esta estrategia de macrociclación se le ha denominado síntesis macrocíclica asistida por enlaces de hidrógeno [17]. Cálculos computacionales empleando métodos semiempíricos han mostrado que las plantillas propuestas se estabilizan por la formación de dos enlaces de hidrógeno entre el grupo hidroxilo fenólico de una unidad y el grupo amino de la otra unidad (Figura 1). La plantilla por enlaces de hidrógeno posee una conformación adecuada para asistir geoméricamente

la reacción de macrociclación entre derivados de tirosina y formaldehído [11], [18], [19] (Figura 1.1).

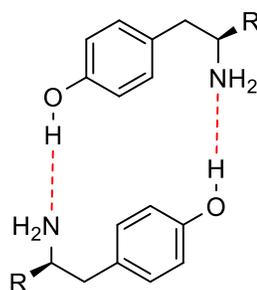


Figura 1.1 Interacción por puente de hidrógeno entre el grupo amino y el hidroxilo fenólico.

La formación de estas plantillas es entrópicamente desfavorable, pero entálpicamente favorable y la energía libre favorece su formación. A pesar del costo entrópico en la orientación de las moléculas de derivados de tirosina hacia la formación de la plantilla, la energía de los enlaces de hidrógeno formados compensa y es responsable de la espontaneidad del proceso.

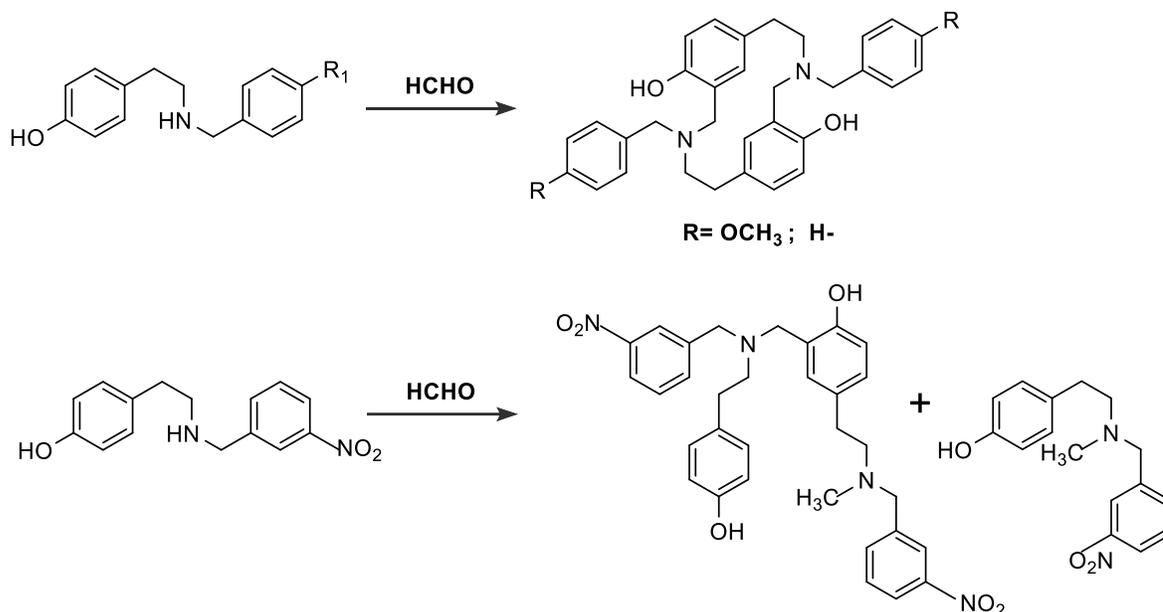
Debido a que la reacción de macrociclación es un proceso de condensación intermolecular y la plantilla dirige la reacción hacia el producto macrocíclico, no se requieren condiciones de alta dilución en la síntesis. La preorganización por enlaces de hidrógeno en este tipo de moléculas es determinante en el curso de la reacción frente a formaldehído. En esta plantilla, las moléculas interactúan por medio de sitios de enlace complementarios (reconocimiento), se organizan en el espacio, modificando así su reactividad (organización); y se transfiere la información de la disposición espacial al producto de reacción (transferencia de información) [11, 18].

En conclusión, la reacción entre derivados de tirosina y formaldehído conduce a la formación de macrociclos de tipo azaciclofano. El curso de la reacción de formación de azaciclofanos está dirigido por enlaces de hidrógeno entre los grupos amino y los hidroxilos fenólicos de dos unidades de derivados de tirosina. Esta herramienta sintética aporta un nuevo tipo de macrociclación de gran simplicidad operacional, estabilidad química, estabilidad conformacional, no requiere procedimientos de purificación, se emplean

reactivos de partida de uso común en los laboratorios, favorece altos rendimientos y no deteriora el medio ambiente [20].

Estudios termogravimétricos y espectroscópicos han mostrado que estos azaciclofanos presentan gran estabilidad térmica y que tienen la capacidad intrínseca de retener moléculas de alcohol por interacción entre los hidroxilos y los espaciadores del azaciclofano; esta interacción no es selectiva pues ocurre con diferentes alcoholes lo que permite concluir que la interacción azaciclofano-alcohol ocurre por la periferia del azaciclofano. Adicionalmente la temperatura a la que se libera el alcohol depende de la estructura del azaciclofano, a menor complejidad estructural del azaciclofano menor temperatura de liberación del alcohol; en todos los casos la temperatura de liberación del alcohol fue superior a la temperatura de ebullición del alcohol y en la mayoría de los casos superior al punto de fusión del azaciclofano. Estudios espectroscópicos también han mostrado que estos azaciclofanos también tienen la capacidad de retener moléculas aromáticas, en este caso la interacción es de tipo apilamiento π , puesto que el tamaño de los sustituyentes sobre el anillo del compuesto aromático no incide en la interacción, se ha propuesto que la interacción ocurre por la periferia. Puesto que los alcoholes y los compuestos aromáticos interactúan con los ciclofanos por sitios diferentes, se ha observado que pueden co-existir y se han obtenido evidencias de azaciclofanos que retienen al mismo tiempo moléculas de alcohol y de compuestos aromáticos [21, 22, 23].

El mismo comportamiento se ha demostrado para las *N*-benciltiraminas, cuando reaccionan con formaldehído, producen azaciclofanos tricíclicos. La reacción sólo produce compuestos lineales cuando el anillo aromático de la bencilamina tiene sustituyentes electro-atractores.



Esquema 1.2 Reacción de N-benclitiraminas con formaldehído

Con el fin de ampliar la utilidad de la estrategia de síntesis macrocíclica asistida por enlaces de hidrógeno, en este trabajo se busca evaluar el efecto de los sustituyentes sobre los espaciadores (carbono α y/o nitrógeno) en la síntesis de azaciclofanos pentacíclicos y tricíclicos derivados de *L*-tirosina y establecer si es posible obtener azaciclofanos asimétricos por condensación cruzada entre dos derivados diferentes de tirosina y formaldehído y analizar su interacción con Zn ²⁺ con el fin de determinar si los azaciclofanos interactúan con metales por la periferia como ocurre con las moléculas orgánicas o si su interacción es por la cavidad y permiten obtener complejos de inclusión.

1.2 Referencias.

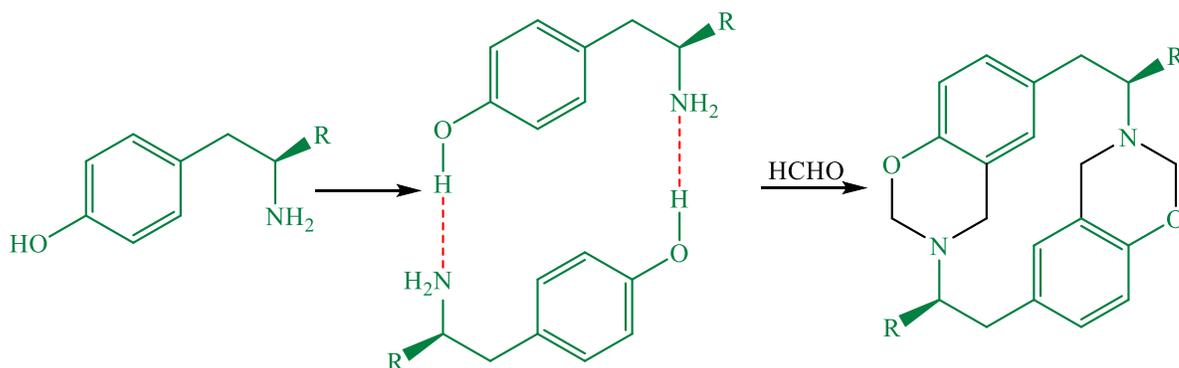
- [1] E. Marsault and M. L. Peterson, "Macrocycles are great cycles: Applications, opportunities, and challenges of synthetic macrocycles in drug discovery," *J Med Chem*, vol. 54, no. 7, pp. 1961–2004, Apr. 2011, doi: 10.1021/jm1012374.
- [2] G. Almaraz, C. Cabedo, R. Calvelo, and F. Gómez, "NUEVOS MACROLIDOS ¿SUPERAN A ERITROMICINA?," *Farm. Hosp*, vol. 19, no. 5, pp. 259–265, 1995.
- [3] A. K. Yudin, "Macrocycles: lesson from the distant past, recent developments, and future directions," *Chem. Sci.*, vol. 6, pp. 30–49, 2015.
- [4] M. J. van Eis *et al.*, "Tricarbonylchromium complexes of [5]- and [6]metacyclophane: an experimental and theoretical study," *Tetrahedron*, vol. 64, no. 51, pp. 11641–11646, Dec. 2008, doi: 10.1016/j.tet.2008.10.016.

-
- [5] A. V Bordunov *et al.*, "A New Approach to the Synthesis of Phenol-Containing Macroheterocycles," *J. Org. Chem*, vol. 60, pp. 4912–4918, 1995, doi: 0022-3267/95/1960-4912\$09.00/0.
- [6] P. Rajakumar and A. M. A. Rasheed, "Synthesis, characterization and ion transportation studies of some novel cyclophane amides," *Tetrahedron*, vol. 61, no. 22, pp. 5351–5362, May 2005, doi: 10.1016/j.tet.2005.03.064.
- [7] L. R. Perez and K. J. Franz, "Minding metals: Tailoring multifunctional chelating agents for neurodegenerative disease," *Dalton Transactions*, vol. 39, no. 9, pp. 2177–2187, 2010. doi: 10.1039/b919237a.
- [8] S. Kotha, "The building block approach to unusual α -amino acid derivatives and peptides," *Acc Chem Res*, vol. 36, no. 5, pp. 342–351, May 2003, doi: 10.1021/ar020147q.
- [9] M. Sato, F. Uehara, K. Sato, M. Yamaguchi, and C. Kabuto, "Convenient synthesis of chiral cyclophanes that can coordinate to metals," *J Am Chem Soc*, vol. 121, no. 36, pp. 8270–8276, Sep. 1999, doi: 10.1021/ja983907u.
- [10] P. Rajakumar and M. Srisailas, "Synthesis of bicyclic cyclophanes with chiral cages by sixfold coupling," *Tetrahedron Lett*, vol. 43, no. 10, pp. 1909–1913, 2002, doi: 10.1016/S0040-4039(02)00137-5.
- [11] N. Nuñez, "Estudio de la reacción entre derivados del ácido (2S)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoico y formaldehído, Tesis de Maestría en Química," Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 2012.
- [12] L. Rossa and F. Vögtle, *Synthesis of Medio-and Macrocyclic Compounds by High Dilution Principle Techniques*. Berlin. doi: https://doi.org/10.1007/3-540-12397-0_1.
- [13] W. Zhang and J. Moore, "Shape-Persistent Macrocycles: Structure and Synthetic Approaches from Arylene and Ethynylene Building Blocks," *Angew. Chem Int Ed*, vol. 45, pp. 4416–4439, 2006.
- [14] V. Rozenberg, E. Sergeeva, and H. Hopf, "Cyclophanes as Templates in Stereoselective Synthesis," in *Modern Cyclophane Chemistry*, R. Gleiter and H. Hopf, Eds., Weinheim: Wiley-VCH, 2004.
- [15] H. S. Chong, H. A. Song, X. Ma, S. Lim, X. Sun, and S. B. Mhaske, "Bile acid-based polyaminocarboxylate conjugates as targeted antitumor agents," *Chemical Communications*, no. 21, pp. 3011–3013, 2009, doi: 10.1039/b823000e.
- [16] M. Formica, V. Fusi, L. Giorgi, M. Micheloni, P. Palma, and R. Pontellini, "A Template Synthesis of Polyamine Macrocycles Containing the 1,1-Bis(2-phenol) Function," *Eur. J. Org. Chem.*, pp. 402–404, 2002.

- [17] R. Quevedo, "Influence of Steric, Electronic, and Molecular Preorganization Effects in the Reactivity of β -Phenylethylamines with Nonenolizable Aldehydes," in *Non-covalent Interactions in the Synthesis and Design of New Compounds*, Abel M. Maharramov, Kamran T. Mahmudov, Maximilian N. Kopylovich, and Armando J. L. Pombeiro, Eds., Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2016, pp. 49–62.
- [18] N. Nuñez-Dallos, A. Reyes, and R. Quevedo, "Hydrogen bond assisted synthesis of azacyclophanes from l-tyrosine derivatives," *Tetrahedron Lett*, vol. 53, no. 5, pp. 530–534, Feb. 2012, doi: 10.1016/j.tetlet.2011.11.086.
- [19] C. Díaz-Oviedo and R. Quevedo, "Role of hydrogen bonding in the selectivity of aromatic Mannich reaction of tyramines: Macrocyclization vs. linear condensation," *J Mol Struct*, vol. 1202, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.molstruc.2019.127283.
- [20] R. Quevedo and B. Moreno-Murillo, "One-step synthesis of a new heterocyclophane family," *Tetrahedron Lett*, vol. 50, no. 8, pp. 936–938, Feb. 2009, doi: 10.1016/j.tetlet.2008.12.023.
- [21] M. Maldonado, A. Martínez-Manjarres, and R. Quevedo, " ^1H -NMR spectroscopic and thermogravimetric research regarding alcohol interaction with tyrosine-derived azacyclophanes," *Res Chem Intermed*, vol. 44, 2018, doi: 10.1007/s11164.
- [22] R. Quevedo, " ^1H - and ^{13}C -NMR spectroscopic study of intermolecular interactions between tyrosine-derived azacyclophanes and aromatic rings," *J Mol Struct*, vol. 1207, May 2020, doi: 10.1016/j.molstruc.2020.127777.
- [23] R. Quevedo, L. Pabón, and Y. Quevedo-Acosta, " ^1H NMR study on the intermolecular interactions of macrocyclic and single α -Amino acids," *J Mol Struct*, vol. 1041, pp. 68–72, 2013, doi: 10.1016/j.molstruc.2013.03.012.

2 Capítulo 2. Síntesis de un azaciclofano pentacíclico asimétrico

La formación de azaciclofanos por medio de la reacción entre 4-hidroxifeniletilaminas y formaldehído esta favorecida por la estructura bifuncional de las 4-hidroxifeniletilaminas, estos compuestos se pueden asociar en solución por medio de enlaces de hidrógeno intermoleculares O–H---N formando “plantillas de macrociclación” (Esquema 2.1) [1-7]. A esta estrategia sintética se le ha denominado síntesis macrocíclica asistida por enlaces de hidrógeno; dicha plantilla presenta reconocimiento ya que existe una complementariedad entre el grupo amino y el hidroxilo fenólico, se organizan los reactivos en solución y existe transferencia de información ya que dicha pre-organización modifica la disposición espacial de los reactivos y su patrón de reconocimiento se transfiere al producto macrocíclico; cuando la formación de estas plantillas no está favorecida, la reacción con formaldehído produce mezclas complejas de oligómeros lineales [1, 8, 9]).



Esquema 2.1 Síntesis macrocíclica asistida por enlaces de hidrógeno

Hasta el momento, la estrategia de síntesis macrocíclica asistida por enlace de hidrógeno se ha realizado con dos componentes, una 4-hidroxifeniletilamina y formaldehído, esta reacción lleva a la obtención de azaciclofanos simétricos [10-14]. El objetivo de este capítulo fue determinar si es posible extender la estrategia de síntesis asistida por enlace de hidrógeno para obtener azaciclofanos asimétricos por una reacción tricompente entre

tiramina (**1**), éster etílico de *L*-tirosina (**2**) y formaldehído. En este capítulo se analiza el curso de la reacción y la estructura del producto obtenido

2.1 Materiales y métodos

2.1.1 General

Tiramina (**1**) y *L*-tirosina (Sigma-Aldrich, USA, grado síntesis) y los disolventes metanol y etanol (Merck Alemania grado analítico) se utilizaron sin purificación adicional.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Mel-Temp Electrothermal 9100, con capilares abiertos y se reportan sin corregir.

Se usaron placas de vidrio con fase estacionaria de sílica gel 60 H (espesor de 0.25 mm; diámetro de partícula 10 μm), obtenidas de la casa Merck. Los eluyentes empleados se especifican en cada caso. Como agente revelador se utilizó luz UV, reveladores de ninhidrina y Dragendorff.

Para el registro de los espectros de masas se empleó un equipo UHPLC-ESI Bruker Impact II utilizando una columna Bruker Intensity Solo 2 C18 (100 x 2,0 d.i.) con gradiente lineal del 5% de A en 60 min (A: Agua-Ácido fórmico 0,1% y B: Acetonitrilo-Ácido fórmico 0,1%), flujo de 0,4 mL/min a 40°C. El detector de masas ESI-QTOF se empleó en modo positivo con un rango de masa entre 50-1300 m/z y temperatura de secado de 220 °C.

Los espectros de RMN se registraron en un equipo Bruker Avance 400 con sonda directa (5 mm BBO BB- $_1\text{H}/_2\text{H}$ a 400 MHz para ^1H y a 100 MHz para ^{13}C), empleando cloroformo o metanol deuterado (Merck, Alemania) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) o la señal residual del disolvente como referencia. Las señales se reportan como desplazamiento químico (δ/ppm). La multiplicidad se reporta de la siguiente manera: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), br (ancho). Las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hz.

Los cálculos computacionales se realizaron con el paquete de química computacional Gaussian16 [15], [16]. Para los cálculos DFT se utilizó el funcional B3LYP usando como base de cálculo la -31+G(d,p). Para las correcciones por interacciones dispersivas se utilizó la GD3BJ

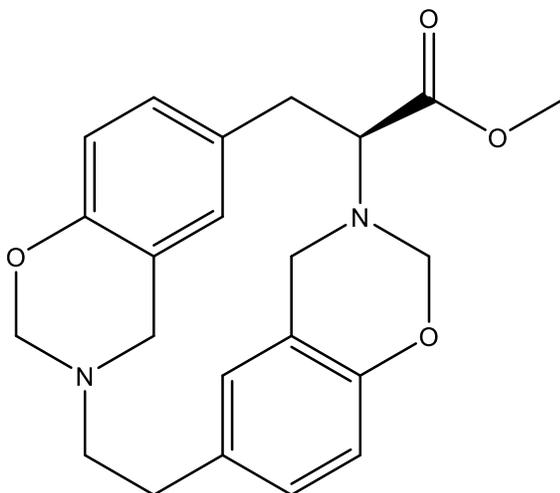
2.1.2 Síntesis del éster etílico de *L*-tirosina (2)

Se añadió lentamente cloruro de tionilo (1,2 mL, 0,165 mol) a una suspensión fría (0-5°C) de *L*-tirosina (2,0 g., 0,011 mol) en 20 mL de etanol. La solución resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente (TA) y se concentró a presión reducida. Al aceite obtenido se le añadió agua destilada (10 mL), amoníaco acuoso (0,5 mL) y éter etílico (50 mL) y se agitó durante 2 horas a TA. El producto se extrajo con cloroformo y se concentró a TA. El producto obtenido se caracterizó por punto de fusión (P.f.) y RMN (¹H) [17]. Éster etílico de *L*-tirosina (C₁₁H₁₅NO₃) (1): 1,49 g de rendimiento, 65,0 % p.f. 99-101, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7,00 (2H, d, J = 8,4 Hz); 6,69 (2H, d, J = 8,4 Hz); 4,20 (2H, q, J = 7,1 Hz); 3,73 (1H, dd, J = 7,7; 5,1 Hz); 3,06 (1H, dd, J = 13,8; 5,1 Hz); 2,84 (1H, dd, J = 13,8; 7,7 Hz); 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz) (**Anexo 1**).

2.1.3 Síntesis de azaciclofano asimétrico

Se adicionó formaldehído (3 mL, 37 %) a una disolución de éster etílico de *L*-tirosina **2** (0,5 g; 3 mmol) y tiramina **1** (0,38 g; 3 mmol) en etanol (10 mL, 96 %). La mezcla se dejó en reposo hasta que se evaporó el disolvente. El sólido así obtenido se suspendió en agua, se filtró y se lavó (primero con una solución diluida de NaOH y luego con etanol): se obtuvieron 607 mg (1,5 mmol). La nomenclatura de los ciclofanos obtenidos se halló en base a los reportes de Hirayama [18].

2.1.3.1 (2*S*)-etoxicarbonil-1³,1⁴,4³,4⁴-tetrahidro-1²H,4²H-1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina)-ciclohexafano (3a)



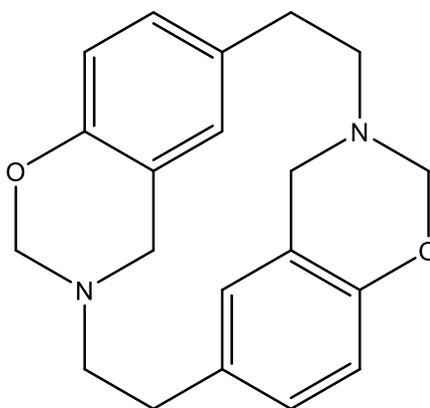
$C_{23}H_{26}N_2O_4$. Rendimiento 55,9%, sólido amarillo, P.f. 109-101 °C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: 7,00 – 6,67 (m); 4,95 – 4,80 (m); 3,95 (m); 2,91 (m); 2,75 (m); 0,98 (m) (**Anexo 2**). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: 172,4; 152,8; 130,3; 129,7; 128,2; 127,9; 127,5; 126,9; 120,9; 119,9; 116,6; 116,3; 115,3; 82,3; 80,9; 66,1; 60,7; 58,4; 53,3; 53,3; 50,4; 47,9; 36,0; 34,0; 13,9 (**Anexo 3**). Rotación específica: $[\alpha]_{D20} = -1.40^\circ$. MS hidrolizado $[M+H]^+ = 371.3692$ (Calculado 371.1971) y $[2M]^+ = 740,5419$ (Calculado=740,3785) (**Anexo 4**); $[M+Na]^+ = 393,2970$ (Calculado=393,1790) (**Anexo 5**).

Para analizar los resultados obtenidos del azaciclofano asimétrico (**3a**) se realizó la síntesis de los respectivos azaciclofanos derivados de tiramina (**3b**) y éster etílico de *L*-tirosina (**3c**) y se compara sus espectros y iones con lo reportado en la literatura [10].

2.1.3.2 Síntesis de azaciclofanos simétricos

A una disolución de 0,50 g de 4-hidroxifeniletilamina (**3b-c**) en 10 mL de etanol se adicionaron 5 mL de formaldehído al 37%. La reacción se mantuvo sin agitación a temperatura ambiente por 24 h, pasado este tiempo, se adicionaron 15 mL de agua destilada y el producto obtenido se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). La fase orgánica se llevó a sequedad y el producto obtenido se caracterizó mediante el punto de fusión y RMN (1H y ^{13}C).

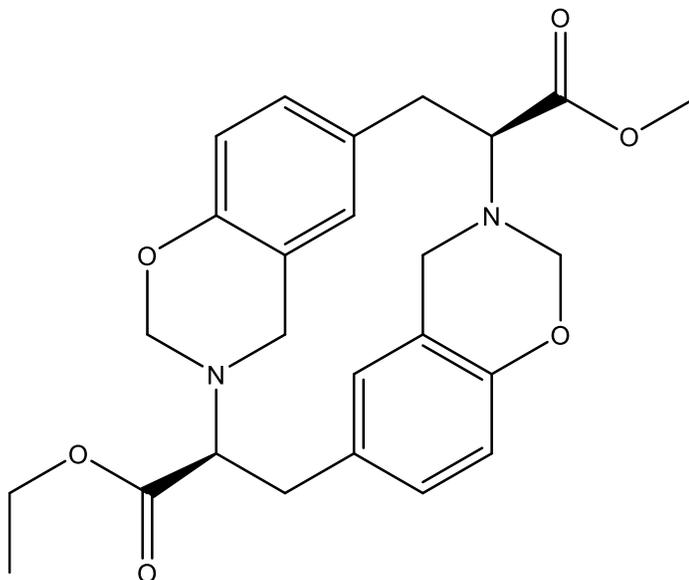
2.1.3.3 $1^3,1^4,4^3,4^4$ -tetrahidro- $1^2H,4^2H$ -1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina)-ciclohexano (**3b**)



$C_{20}H_{22}N_2O_2$. Rendimiento 80%, sólido amarillo, P.f. 204-208 °C con descomposición. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: 6,95 – 6,69 (m); 4,95 – 4,80 (m); 3,99 (m); 3,06 – 2,86 (m);

2,77 (m) (**Anexo 6**). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 152,6; 131,8; 128,0; 127,6; 120,1; 116,4; 82,4; 53,4; 50,6; 34,1 (**Anexo 7**). MS hidrolizado $[\text{M}+\text{H}]^+ = 299,1756$ (Calculado 299,1760) y $[\text{M}+2\text{H}]^{2+} = 150,0915$ (Calculado 150,0919) (**Anexo 8**)

2.1.3.4 (2S,5S)-dietoxicarbonil-1³,1⁴,4³,4⁴-tetrahidro-1²H,4²H-1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina)-ciclohexafano (3c)

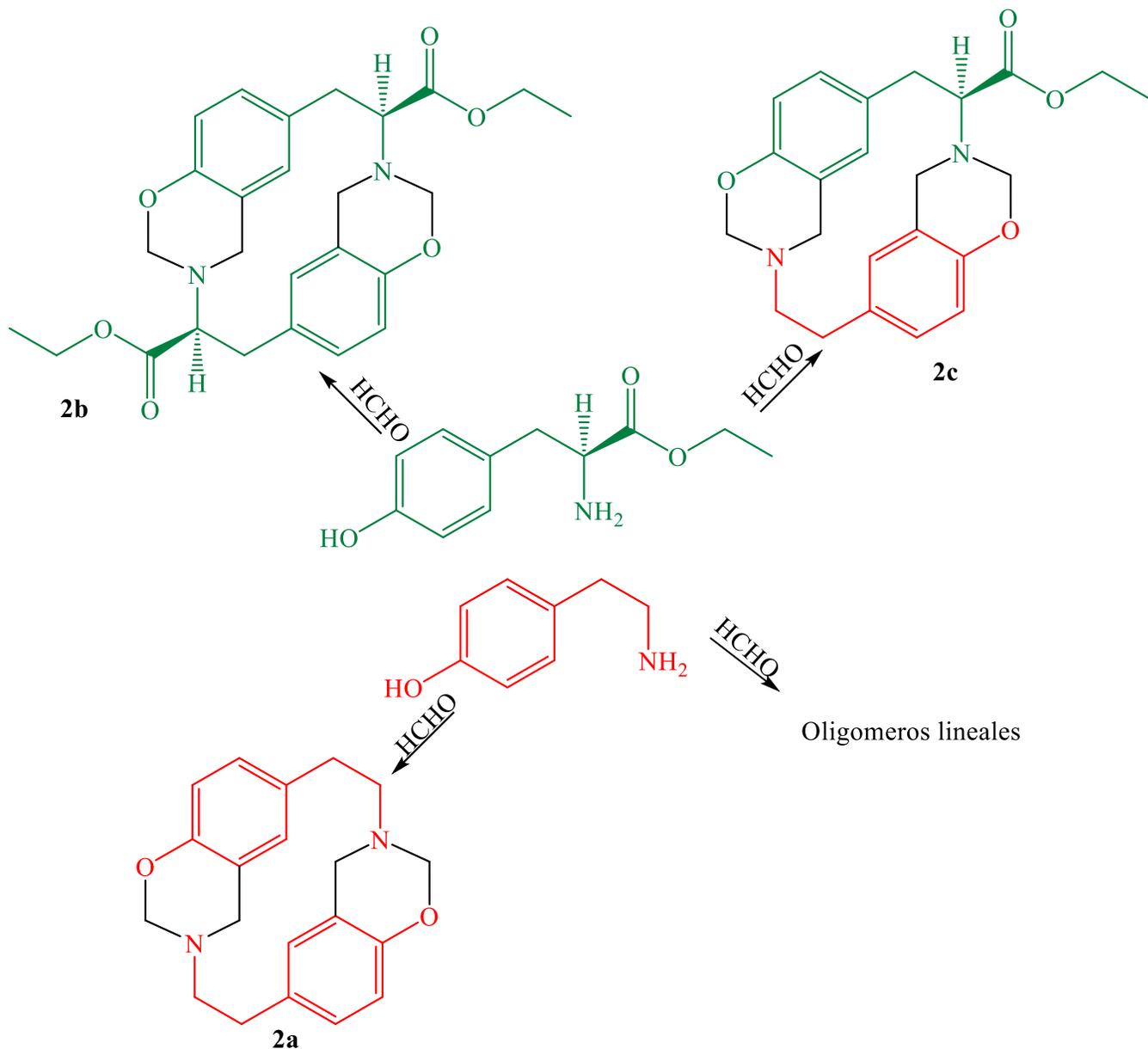


$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$. Rendimiento 63%, sólido amarillo, P.f. 88-90 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 6,91 – 6,63 (m); 4,93 – 4,84 (m); 4,20 – 3,87 (m); 3,85 – 3,69 (m); 2,98 (m), 1,00 - 0,96 (m) (**Anexo 9**). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 172,3; 153,3; 129,5; 128,4; 127,7; 121,0; 116,8; 81,0; 66,3; 60,8; 48,0; 36,2; 14,3; 14,0 (**Anexo 10**). MS hidrolizado $[\text{M}+\text{H}]^+ = 443,1925$ (Calculado 443,2182). (**Anexo 11**).

2.2 Análisis de la formación de plantillas de 4-hidroxifeniletilaminas empleando cálculos computacionales

Como se mencionó anteriormente, para la obtención de azaciclofanos a partir de 4-hidroxifeniletilaminas es necesaria la pre-organización por medio de enlaces de hidrógeno intermoleculares, esta pre-organización induce geoméricamente la doble condensación tipo Mannich necesaria para la macrociclación. El empleo de dos 4-hidroxifeniletilaminas

diferentes (tiramina y éster etílico de *L*-tirosina) puede formar la mezcla de tres posibles azaciclofanos y oligómeros lineales (Esquema 2.2.).



Esquema 2.2 Posibles productos de la reacción tricomponente entre tiramina (1), éster etílico de *L*-tirosina (2) y formaldehído.

Para obtener el azaciclofano asimétrico es necesaria una doble condensación tipo Mannich cruzada en la que participen dos 4-hidroxifeniletilaminas; para que esto ocurra, el paso determinante es la formación de una plantilla mixta por enlaces de hidrógeno. Para la

formación de un enlace de hidrógeno cruzado se seleccionó tiramina (4-hidroxifeniletilamina) **1** porque produce el azaciclofano con buenos rendimientos, además tiene el grupo amino más básico y éster etílico de *L*-tirosina **2**, porque el efecto electroattractor del grupo carboxietil disminuye la basicidad del grupo amino e incrementa la acidez del hidroxilo fenólico (Figura 2.1) [23, 24].

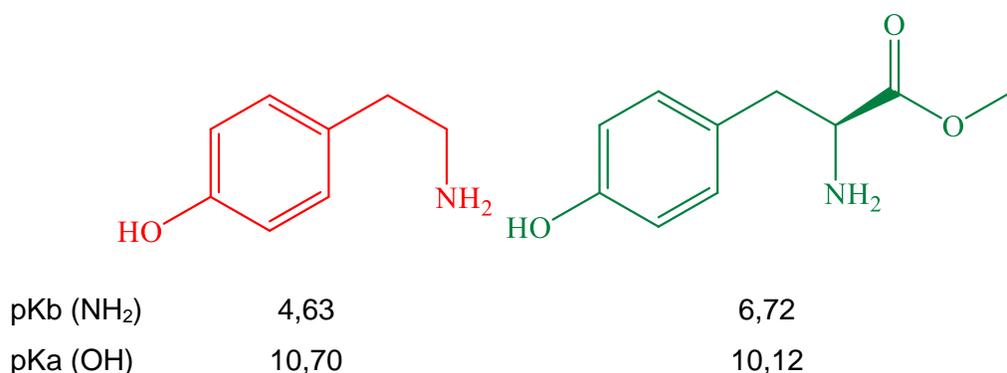
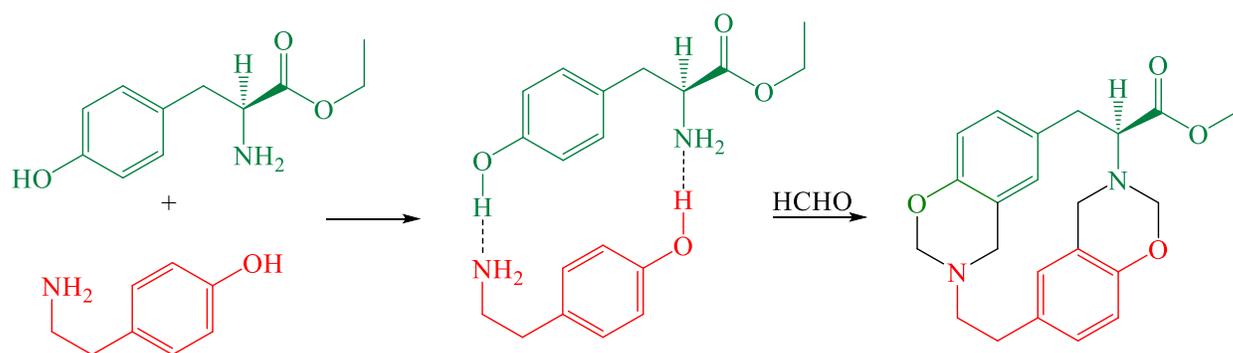


Figura 2.1 Estructura, pKb y pKa de tiramina (**1**) y éster etílico de *L*-tirosina (**2**).

Considerando lo anterior, se espera que cuando las dos 4-hidroxifeniletilaminas estén en solución en cantidades estequiométricas, el hidroxilo fenólico de mayor acidez (-OH de éster etílico de *L*-tirosina) forme el enlace de hidrógeno con el grupo amino más básico (-NH₂ de tiramina), una vez ocurre esta primera interacción por enlaces de hidrógeno, se forma el segundo enlace de hidrógeno que estabiliza la plantilla. Cuando se adiciona formaldehído, la plantilla favorece geoméricamente la formación del azaciclofano respectivo (Esquema 2.3).



Esquema 2.3 Macro ciclación asistida por puentes de hidrógeno entre tiramina (**1**), éster etílico de *L*-tirosina (**2**) y formaldehído.

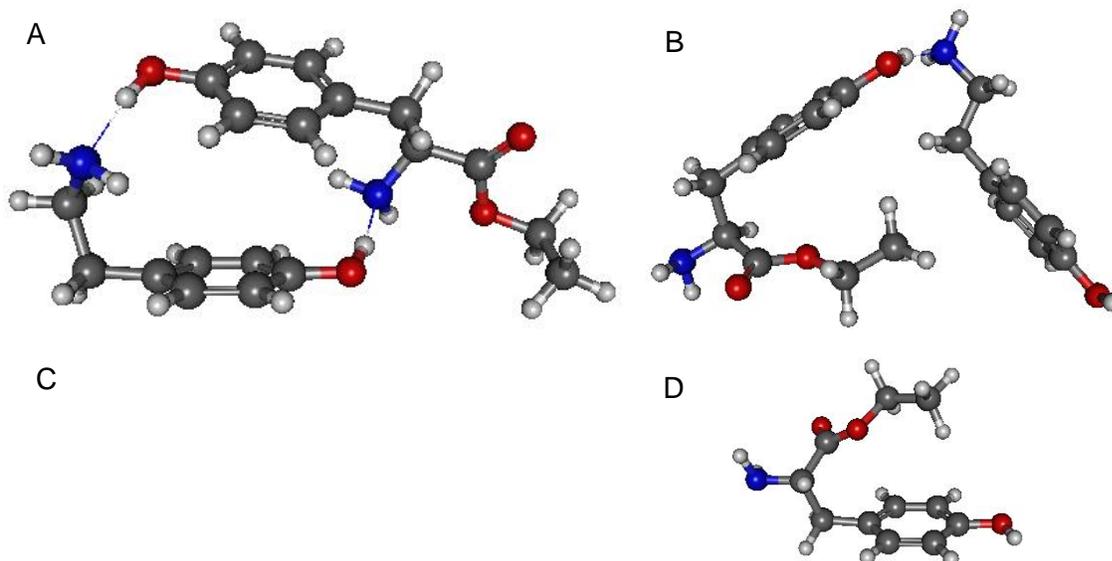
El estudio de la formación de plantillas se llevó a cabo mediante cálculos computacionales utilizando el programa Gaussian 16 [15], se analizó la energía libre (ΔG_{dim}^{fg}) y la entalpia de dimerización (ΔH_{dim}^{fg}) de los posibles arreglos diméricos. El cálculo de estas propiedades se realizó teniendo en cuenta las ecuaciones 2.1 y 2.2.

Para el cálculo de la formación de plantillas, se dibujó la plantilla necesaria para la obtención de cada azaciclofano **3a**, **3b** y **3c**, las plantillas se denotan **1-2**, **1-1** y **2-2** por los azaciclofanos mixto, tiramina y éster etílico de *L*-tirosina respectivamente. Se presenta las ecuaciones usadas para el cálculo del dímero mixto **1-1**.

$$\Delta H_{dim\ 1-2}^{fg} = \Delta H_{dimero}^{fg} - \Delta H_1^{fg} - \Delta H_2^{fg} \quad (2.1)$$

$$\Delta G_{dim\ 1-2}^{fg} = \Delta G_{dimero}^{fg} - \Delta G_1^{fg} - \Delta G_2^{fg} \quad (2.2)$$

Para el cálculo de estas propiedades se tuvieron en cuenta las estructuras optimizadas de cada molécula o arreglo en fase gaseosa. Los arreglos evaluados corresponden a dímeros lineales o cíclicos que interactúan por enlaces de hidrógeno, se tomó como donante de protón al grupo hidroxilo y al grupo amino como aceptor de protón ($\text{OH}\cdots\text{N}$) (Figura 2.2.).



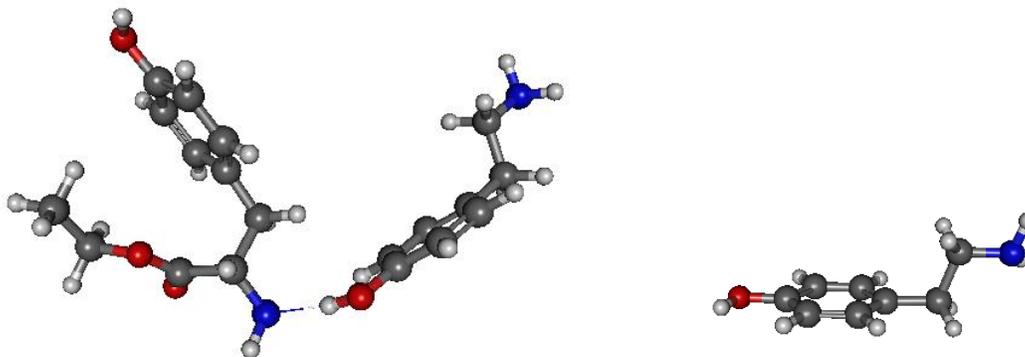


Figura 2.2 Dímeros de **1-2** (DFT/B3LYP-GD3BJ/6-31+G(d,p)): Dímero cíclico OH \cdots N (A), dímero lineal OH $_2\cdots$ N $_1$ (B), dímero lineal OH $_1\cdots$ N $_2$ (C) y monómeros de éster etílico de *L*-*L*-tirosina (**2**) y tiramina (**1**) (D) [15, 16].

Tabla 2.1 Propiedades termodinámicas para arreglos diméricos **1-2**, **1-1** y **2-2**.

Ciclofano	Dímero	Puente de hidrógeno		Centroide		ΔH_{dim}^{fg} (Kcal/mol)	ΔG_{dim}^{fg} (Kcal/mol)	K_{dim}^{fg}
		Longitud de enlace (Å)	Ángulo de enlace (°)	Distancia (Å)	Angulo (°)			
3a	Cíclico $_{(1-2)}$	1,80	170,2	3,29	94,3	-20,0	-5,8	16440,9
	Lineal $_{(1-2)}$							
	OH $_{(1)}\cdots$ N $_{(2)}$	1,80	166,0	3,17	137,3	-11,1	-1,3	8,3
	OH $_{(2)}\cdots$ N $_{(1)}$	1,80	166,0	3,19	139,8	-13,2	-2,1	32,6
3b	Cíclico $_{(1-1)}$	1,79	170,6	3,36	91,6	-23,6	-8,3	1241397,6
	Lineal $_{(1-1)}$	1,82	156,6	2,60	168,2	-13,0	-1,0	5,3
3c	Cíclico $_{(2-2)}$	1,80	169,5	3,36	90,7	-12,0	2,2	0,02
	Lineal $_{(2-2)}$	1,81	167,3	3,14	138,6	-12,9	-2,4	61,6

Los resultados de la tabla 2.1. indican que la formación dímeros es espontánea y que está favorecido la formación de dímeros cíclicos teniendo en cuenta sus valores de ΔG_{dim}^{fg} , cabe aclarar que la base de cálculo usada (GD3BJ) tiene en cuenta interacciones por dispersión y como los arreglos analizados presentan anillos aromáticos enfrentados se presenta apilamiento π e interacciones del tipo CH \cdots π .

Con los cálculos se determinó que los arreglos diméricos **1-2**, **1-1** y **2-2** tienen enlaces de hidrógeno que estabiliza los dímeros cíclicos y lineales según lo reportado por la literatura (Ver tabla 2.1.) [19, 20]. Para el dímero mixto, el valor de ΔG_{dim}^{fg} muestra que el enlace de hidrógeno entre el OH del éster etílico de *L*-tirosina (**2**) es y el amino de la tiramina está favorecido, este comportamiento confirma la importancia de la diferencia de acidez y basicidad entre los reactivos de partida. Para las interacciones π , se evidenció que en el

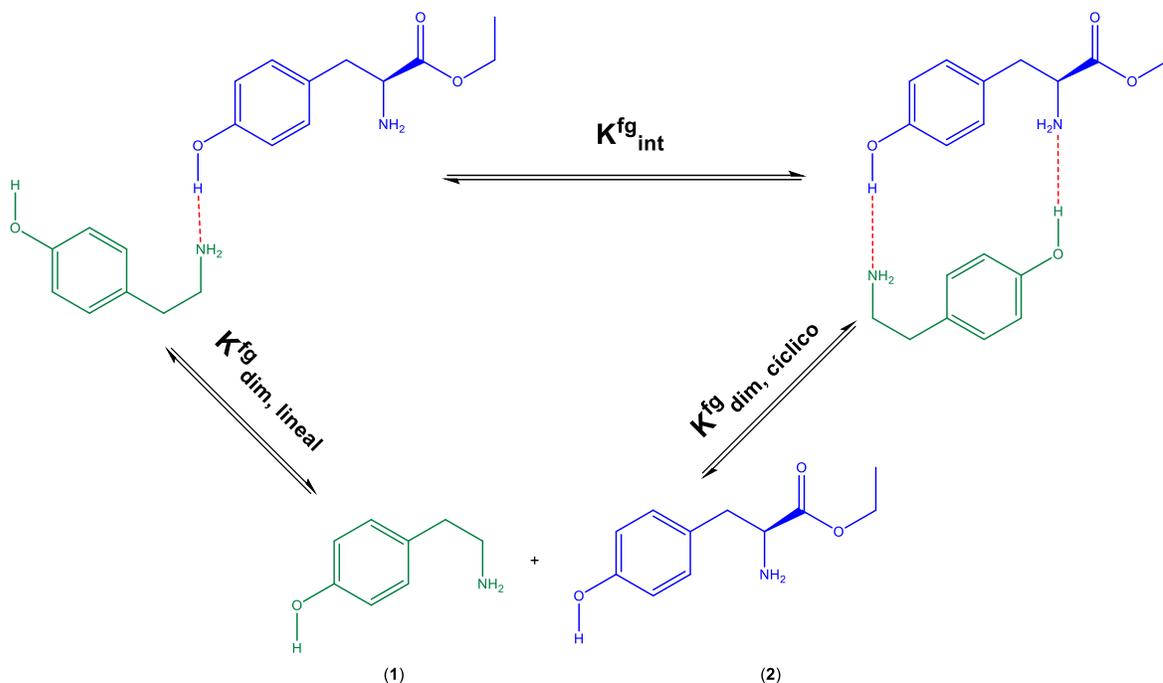
arreglo cíclico presenta apilamiento paralelo descentrado entre los anillos de las respectivas feniletilaminas [21, 22], siendo una interacción $\text{CH}\cdots\pi$, con distancia al centroide de 3,29 Å y ángulo de 94,3°.

Con respecto a los dímeros cíclicos, la tiramina (**1**) presentó una interacción perpendicular borde cara entre los anillos [21], pero el éster etílico de *L*-tirosina (**2**) presentó una interacción $\text{CH}_3\cdots\pi$ entre el anillo de feniletilamina y el metilo del grupo carboxietilo, lo que no favoreció las interacciones intermoleculares por enlace de hidrógeno presentando un valor de formación no espontáneo ($\Delta G_{dim}^{fg} = 2,2$), dicho valor está relacionado con un factor entrópico, la interacción $\text{CH}_3\cdots\pi$, no permite una mayor libertad conformacional del grupo carboxietilo, la distancia al centroide para esta interacción es de 3,36 Å, siendo una interacción débil y en solución esta distancia debería ser mucho mayor lo que favorece la obtención del producto macrocíclico **3c**.

Adicionalmente se determinó la constante de interconversión a partir de la constante de dimerización del dímero cíclico y lineal para los arreglos **1-2**, **1-1** y **2-2**, haciendo uso de las ecuaciones 2.3 y 2.4 a 298.15K. Un ejemplo del ciclo termodinámico empleado se presenta en el esquema 2.4.

$$K_{int}^{fg} = K_{dim,cíclico}^{fg} (K_{dim,lineal}^{fg})^{-1} = \frac{K_{dim,cíclico}^{fg}}{K_{dim,lineal}^{fg}} \quad (2.3)$$

$$K_{dim}^{fg} = e^{\frac{-\Delta G_{dim}^{fg}}{RT}} \quad (2.4)$$



Esquema 2.4 Relación entre la constante de interconversión y las constantes de dimerización para el arreglo **1-2**.

Con respecto a la ecuación 2.3 se determinó que la constante de interconversión tiene un valor de $K_{int}^{fg} = 5,4 \times 10^2$ para el dímero **1-2**, esto indica que por cada 100 moléculas **1** se encuentra como el dímero lineal y 99 como el dímero cíclico **1-2**. Los resultados de los cálculos en la tabla 2.1 muestran que la plantilla de tiramina (**1-1**), esta favorecida con respecto a la plantilla mixta (**1-2**). Entonces en una mezcla de tiramina (**1**) y éster etílico de *L*-tirosina (**2**), se formará la plantilla de tiramina (**1-1**). Para que se dé la formación de la plantilla mixta (**1-2**) se debe generar un enlace de hidrógeno cruzado entre la tiramina (**1**) y el éster etílico de *L*-tirosina (**2**), esta interacción se verá favorecida por diferencias de acidez y basicidad de los grupos hidroxilo fenólico y amino de las aminas **1** y **2** respectivamente. Estas diferencias de acidez y basicidad favorecerán que se forme más rápido la plantilla mixta **1-2** aunque no sea tan estable como la plantilla simétrica **1-1**.

2.3 Análisis espectroscópico del producto de reacción entre tiramina (**1**), éster etílico de *L*-tirosina (**2**) y formaldehído

La reacción de la mezcla equimolar de tiramina y éster etílico de *L*-tirosina con formaldehído (37%) en exceso produjo un sólido amarillo claro cuya estructura se

estableció por medio del análisis de los espectros de RMN. En general, los azaciclofanos derivados de 4-hidroxifeniletilaminas presentan espectros de RMN ^1H con señales anchas debido a la presencia de confórmers, en estos espectros no es posible determinar la multiplicidad ni la integral de las señales. En la figura 2.3 se observan los espectros de RMN ^1H de los azaciclofanos obtenidos a partir de éster etílico de *L*-tirosina (azaciclofano **3c**) y de tiramina (azaciclofano **3b**). El azaciclofano **3c**, es un compuesto simétrico y con baja flexibilidad conformacional por la presencia de dos grupos carboxietil. En su espectro de RMN ^1H se observan 5 zonas con señales bien definidas, la primera alrededor de 1 ppm muestra los metilos tanto del éster como del etanol retenido [25], en la zona 2 alrededor de 3 ppm se observa la señal correspondiente al metileno bencílico adyacente al metino, la zona 3 muestra alrededor de 4 ppm los metilenos de los grupos aminobencil ($\text{Ph-CH}_2\text{-N}$), la zona 4 a 5 ppm es característica de los metilenos oxazínicos y la zona 5 corresponde a los protones aromáticos de los dos anillos trisustituídos entre 6,5 y 7 ppm (Figura 2.3A). Para el azaciclofano **3b** se observa un comportamiento similar, alrededor de 3 ppm se observan las señales correspondientes a los etilenos, hacia 4 ppm los metilenos aminobencílicos, a 5 ppm los metilenos oxazínicos y entre 6,5 y 7 ppm los protones aromáticos (Figura 2.3B). El espectro del azaciclofano **3b** presenta señales más anchas que las observadas en el espectro del azaciclofano **3c** debido a su mayor flexibilidad conformacional. En el espectro del azaciclofano mixto **3a** (Figura 2.3C) se observan señales muy anchas debido a su mayor flexibilidad conformacional y a la asimetría de la molécula; sin embargo, se distinguen las 5 zonas esperadas. La zona 1 entre 1 y 1,25 ppm muestra las señales de los metilos tanto del azaciclofano como del etanol retenido, La zona 2 entre 2,5 y 3 ppm muestra los metilenos, la zona 3 entre 3,5 y 4,2 ppm muestra los metilenos aminobencílicos ($\text{Ph-CH}_2\text{-N}$), el metino quiral y los metilenos de los grupos etoxi del azaciclofano y del etanol retenido. La zona 4 entre 4,8 y 5 muestra los metilenos oxazínicos y la zona 5 entre 6,5 y 7 ppm muestra los metinos aromáticos. Debido a la complejidad del espectro no fue posible obtener integrales confiables ni observar multiplicidad.

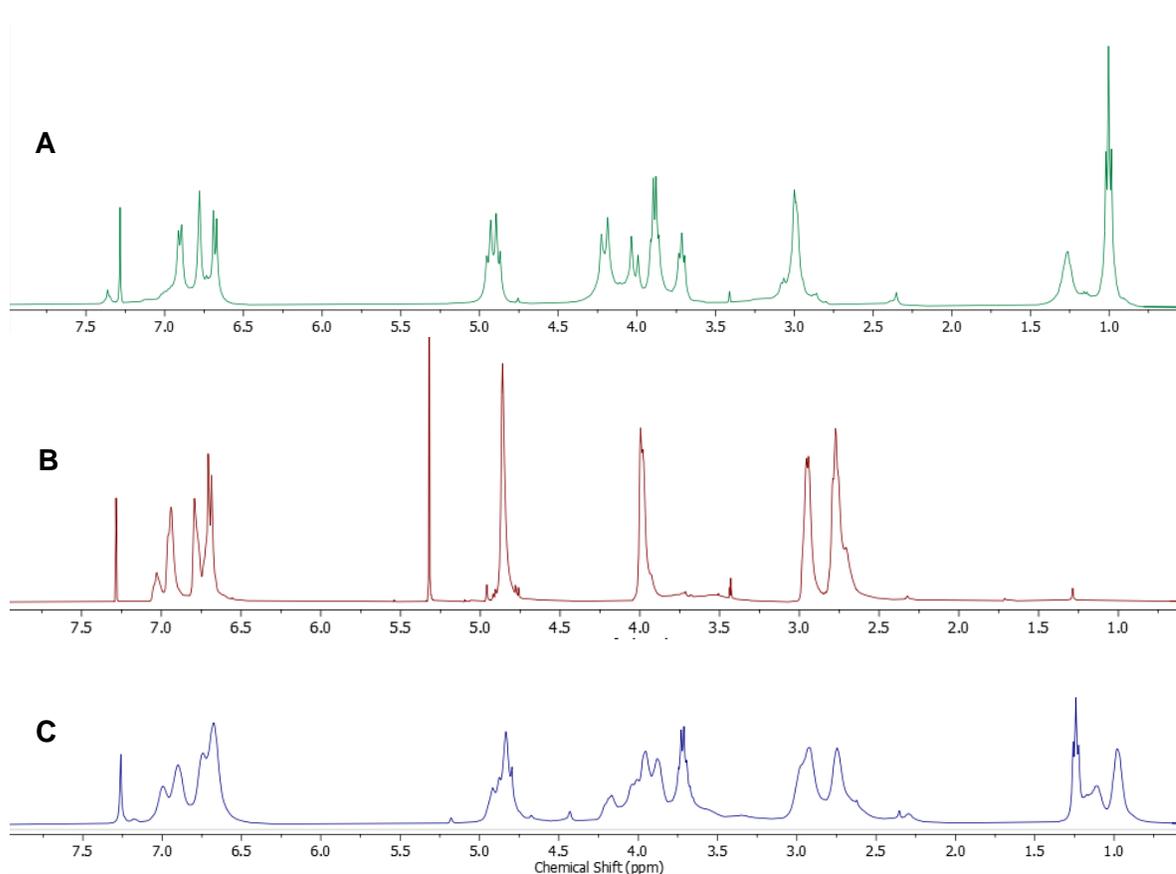


Figura 2.3 Espectros de RMN ^1H de azaciclofano. 1A: azaciclofano **3c**, 1B: azaciclofano **3b**, 1C: azaciclofano asimétrico **3a**.

Los espectros de RMN de ^{13}C fueron más útiles para la elucidación estructural de este tipo de compuestos ya que los conformeros no generan señales diferentes y no se presenta solapamiento. En estos espectros también es posible definir algunas señales características: Para el azaciclofano **3c**: el metileno bencílico ($\text{Ph-CH}_2\text{-N}$) a 47,9 ppm, el metileno oxazínico a 80,9 ppm, el $\text{C}_{\text{Ar-O}}$ a 153,2 ppm y el carbonilo a 172,2 ppm (Figura 2.4A). Para el azaciclofano **3b**: el metileno bencílico ($\text{Ph-CH}_2\text{-N}$) a 50,5 ppm, el metileno oxazínico a 82,3 ppm y el $\text{C}_{\text{Ar-O}}$ a 152,5 ppm (Figura 2.4B). En el espectro de RMN ^{13}C del azaciclofano **3a** se observan las siguientes señales: dos metilenos bencílicos ($\text{Ph-CH}_2\text{-N}$) a 48,1 y a 50,3 ppm, dos metilenos oxazínicos a 80,7 y a 82,3 ppm, dos carbonos aromáticos unidos a oxígeno ($\text{C}_{\text{Ar-O}}$) a 152,8 y 153,1 ppm y el carbono carbonílico a 172,4 ppm. (Figura 2.4C).

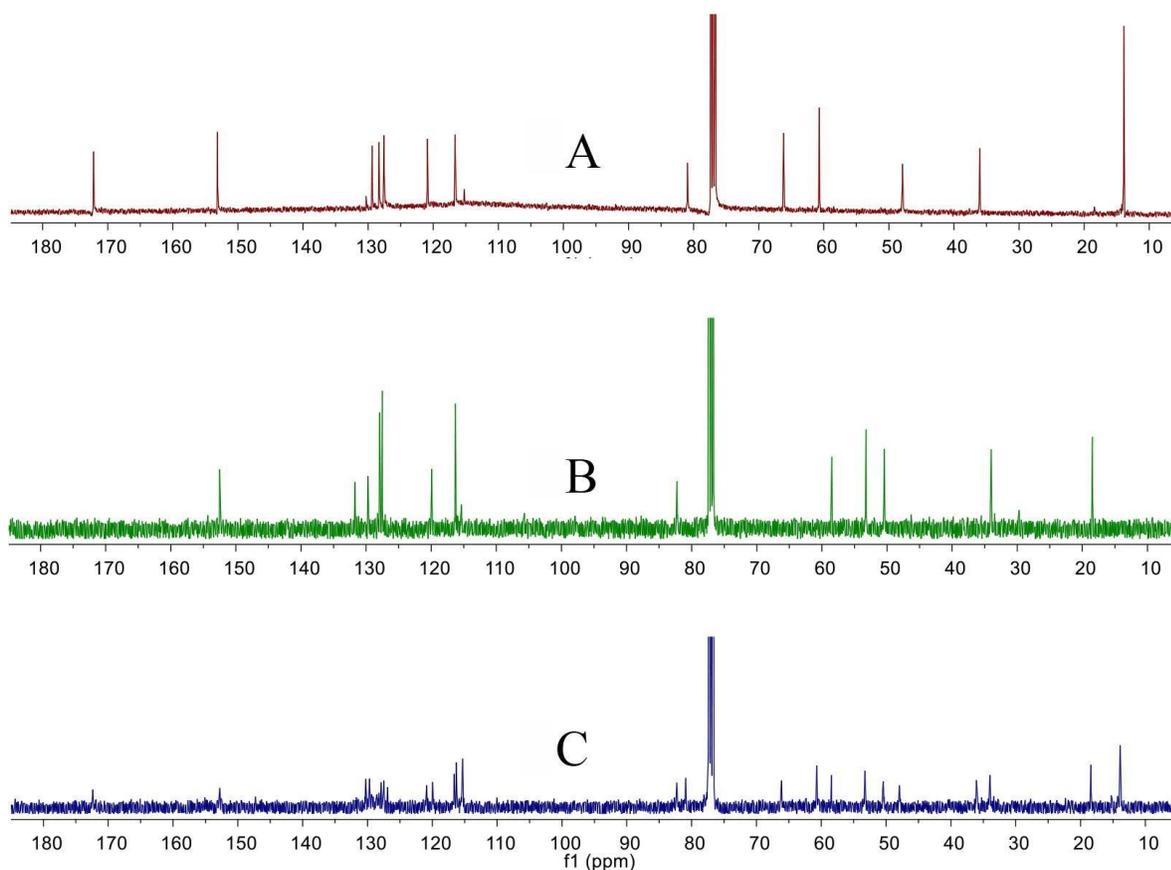


Figura 2.4 Espectros de RMN ^{13}C de azaciclofano. 1A: azaciclofano **3c**, 1B: azaciclofano **3b**, 1C: azaciclofano asimétrico **3a**.

La asignación completa de los espectros de RMN ^1H y ^{13}C permitió confirmar la obtención de un azaciclofano pentacíclico asimétrico por medio de una macrociclación cruzada entre éster etílico de *L*-tirosina, tiramina y formaldehído (Figura 2.5).

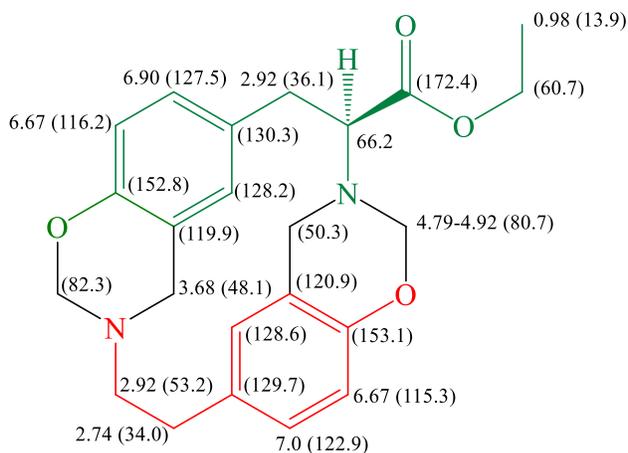
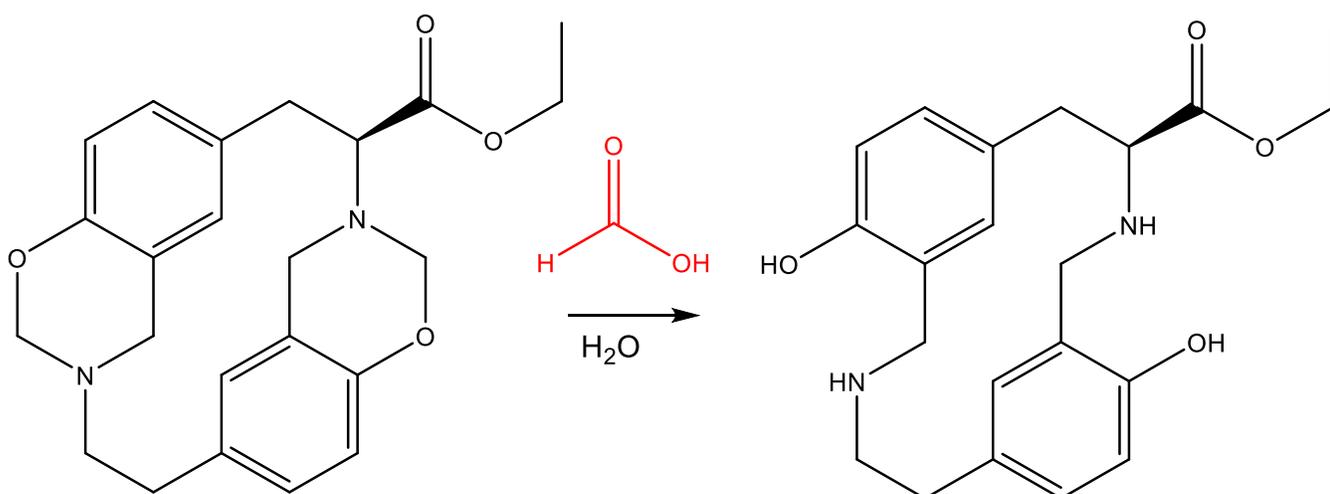


Figura 2.5 Datos de RMN ^1H y ^{13}C para el azaciclofano asimétrico **3a**.

2.4 Análisis por espectrometría de masas (LC-MS)

Para la inyección de cada una de las muestras se adicionaron 60 μL de ácido fórmico (1.6 mmol) a 0.5 mg del respectivo azaciclofano **3 a-c** (1.3 a 1.1 mmol), las muestras se filtraron y se realizó la respectiva inyección.

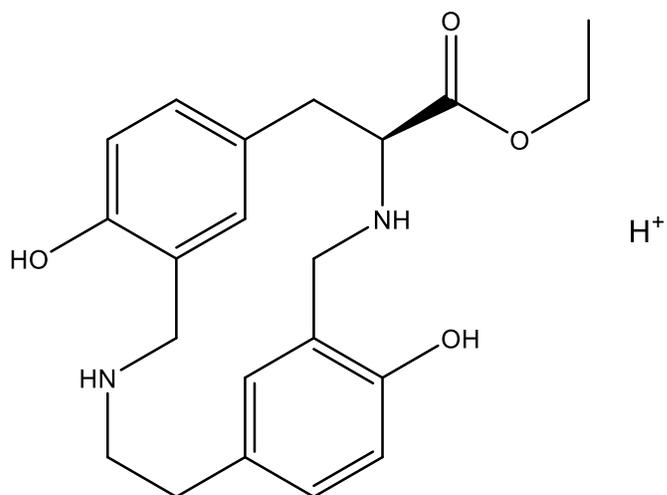
El azaciclofano **3a** presenta anillos oxazínicos que pueden hidrolizarse en presencia de ácidos, el ácido fórmico usado en el análisis promovió dicha hidrólisis y no fue posible detectar el ion molecular del azaciclofano sino el ion correspondiente a su hidrolizado (ver esquema 2.5).



Esquema 2.5 Reacción de hidrolisis para el azaciclofano **3a**.

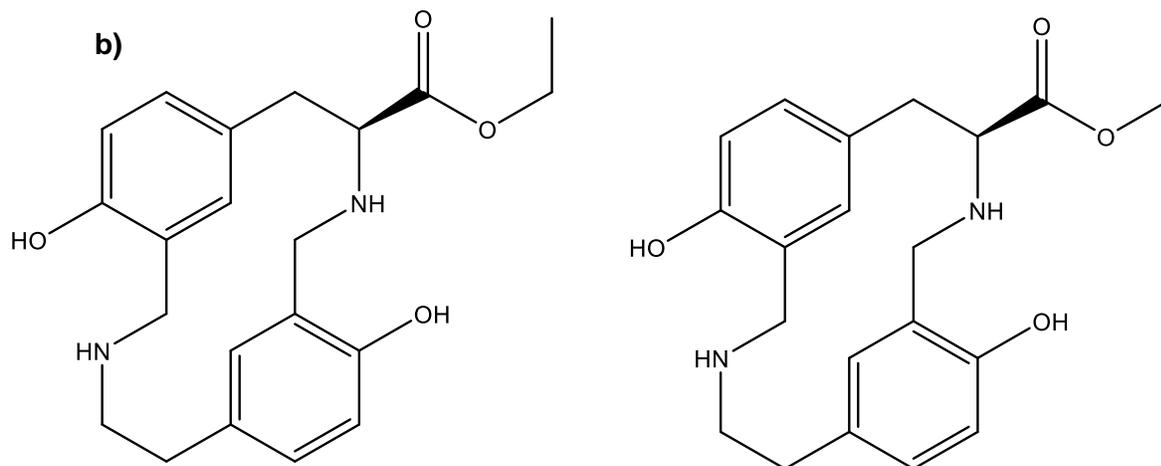
Para el azaciclofano **3a** se observó un ion $m/z = 371,3695$ (Esperado para al azaciclofano **3a** hidrolizado $[\text{M}+\text{H}]^+ = 371,1961$), 740,5419 (Esperado para dos moléculas del azaciclofano **3a** hidrolizado $[2\text{M}]^+ = 740,3785$) y 393,2970 (esperado para el azaciclofano **3a** hidrolizado más sodio. $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 393,1790$) (Figura 2.6).

a)



Calculado= 371,1965

b)



Calculado = 740,3785

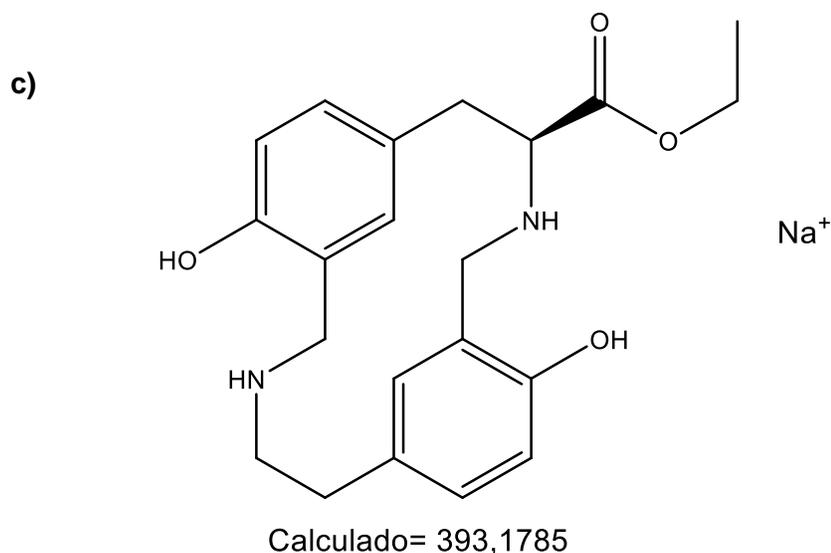


Figura 2.6 Principales iones observados para el azaciclofano **3a** (a) $[M+H]^+$, (b) $[2M]^+$ y (c) $[M+Na]^+$

2.5 Conclusiones

En conclusión, la estrategia de síntesis macrocíclica asistida por enlaces de hidrógeno es útil para la obtención de azaciclofanos asimétricos por medio de una doble condensación tipo Mannich empleando 3 componentes, dos 4-hidroxifeniletilaminas y formaldehído. La estrategia sintética empleada es de gran simplicidad operacional, buen rendimiento y no requiere de procedimientos de purificación.

Las diferencias de acidez y basicidad entre la tiramina (**1**) y el éster etílico de *L*-tirosina (**2**) permiten que se forme más rápido un enlace de hidrógeno cruzado entre el hidroxilo fenólico del éster etílico de *L*-tirosina y el amino de la tiramina para obtener una plantilla mixta que favorece la formación del azaciclofano **3a**.

2.6 Referencias

- [1] N. Nuñez-Dallos, C. Díaz-Oviedo, and R. Quevedo, "Hydroxy- and aminomethylation reactions in the formation of oligomers from *L*-tyrosine and formaldehyde in basic medium," *Tetrahedron Lett*, vol. 55, no. 30, pp. 4216–4221, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.tetlet.2014.05.048.

-
- [2] N. Nuñez-Dallos, A. Reyes, and R. Quevedo, "Hydrogen bond assisted synthesis of azacyclophanes from l-tyrosine derivatives," *Tetrahedron Lett*, vol. 53, no. 5, pp. 530–534, 2012, doi: 10.1016/j.tetlet.2011.11.086.
- [3] J. H. Burckhalter, J. N. Wells, and W. J. Mayer, "MECHANISM OF THE MANNICH REACTION INVOLVING 2,4-DIMETHYLPHENOL AND MORPHOLINE," *Tetrahedron Lett*, no. 21, pp. 1353–1359, 1964.
- [4] B. Blackburn Thompson, "The Mannich Reaction Mechanistic and Technological Considerations," 1968.
- [5] L. Cruickshank, A. R. Kennedy, and N. Shankland, "Tautomeric and ionisation forms of dopamine and tyramine in the solid state," *J Mol Struct*, vol. 1051, pp. 132–136, 2013, doi: 10.1016/j.molstruc.2013.08.002.
- [6] N. Nuñez-Dallos, A. Reyes, and R. Quevedo, "Hydrogen bond assisted synthesis of azacyclophanes from l-tyrosine derivatives," *Tetrahedron Lett*, vol. 53, no. 5, pp. 530–534, Feb. 2012, doi: 10.1016/j.tetlet.2011.11.086.
- [7] M. S. Refat, H. A. Saad, A. M. A. Adam, and H. H. Eldaroti, "A Structural study of the intermolecular interactions of tyramine with some π -acceptors: Quantification of biogenic amines based on charge-transfer complexation," *Russ J Gen Chem*, vol. 85, no. 1, pp. 185–191, 2015, doi: 10.1134/S1070363215010326.
- [8] C. Díaz-Oviedo and R. Quevedo, "Transamidación y transamidación-reducción de N-benciltiramina con DMF," *Rev. Colomb. Quim.*, vol. 47, no. 1, pp. 5–9, 2018, doi: <http://dx.doi.org/10.15446/rev.colomb.quim.v47n1.63976>.
- [9] C. Díaz-Oviedo and R. Quevedo, "Role of hydrogen bonding in the selectivity of aromatic Mannich reaction of tyramines: Macrocyclization vs. linear condensation," *J Mol Struct*, vol. 1202, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.molstruc.2019.127283.
- [10] R. Quevedo and B. Moreno-Murillo, "One-step synthesis of a new heterocyclophane family," *Tetrahedron Lett*, vol. 50, no. 8, pp. 936–938, Feb. 2009, doi: 10.1016/j.tetlet.2008.12.023.
- [11] R. Quevedo, I. Ortiz, and A. Reyes, "Synthesis and conformational analysis of azacyclophanes from l-tyrosine," *Tetrahedron Lett*, vol. 51, no. 8, pp. 1216–1219, 2010, doi: 10.1016/j.tetlet.2009.12.116.
- [12] R. Quevedo, M. González, and C. Díaz-Oviedo, "Synthesis of macrocyclic α -amino esters through the chemoselective hydrolysis of benzoxazinephanes," *Tetrahedron Lett*, vol. 53, no. 13, pp. 1595–1597, Mar. 2012, doi: 10.1016/j.tetlet.2012.01.064.
- [13] M. Guillermo Gonzalez Alvarado, "SÍNTESIS DE NUEVOS AZACICLOFANOS DERIVADOS DE L-TIROSINA," 2012.

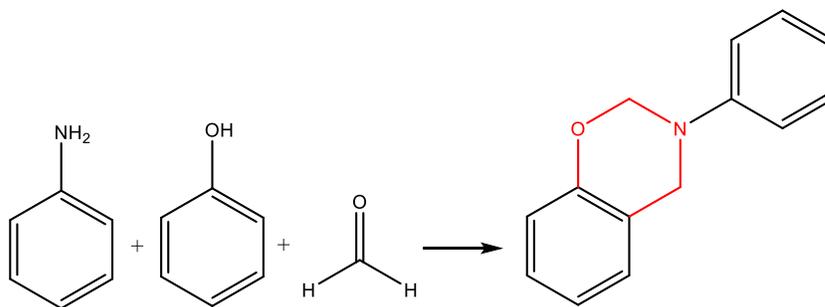
- [14] C. D. Díaz-Oviedo, "Estudio de la reacción entre β -(4-hidroxifenil)etilaminas y aldehídos no enolizables Competencia entre las reacciones de Betti y de Pictet-Spengler," Universidad Nacional de Colombia, Bogota, 2014.
- [15] Gaussian 16, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. 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. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. 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.
- [16] A. R. Allouche, "Gabedit - A graphical user interface for computational chemistry softwares," *J Comput Chem*, vol. 32, no. 1, pp. 174–182, Jan. 2011, doi: 10.1002/jcc.21600.
- [17] Rahman Md. Moshikur, Chowdhury Md Raihan, Rie Wakabayashi, Yoshiro Tahara, Muhammad Moniruzzaman, and Masahiro Goto, "Characterization and cytotoxicity evaluation of biocompatible amino acid esters used to convert salicylic acid into ionic liquids," *Int J Pharm*, vol. 546, no. 1–2, pp. 31–38, 2018, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.05.021>.
- [18] K. Hirayama, "NOMENCLATURE OF CYCLOPHANES," *Tetrahedron Lett*, vol. 8, no. 21, p. 18, 1972.
- [19] I. Alkorta, I. Rozas, and J. Elguero, "Non-conventional hydrogen bonds," *Chem Soc Rev*, vol. 27, no. 2, pp. 163–170, 1998, doi: 10.1039/a827163z.
- [20] M. J. Minch, "An Introduction to Hydrogen Bonding," *J Chem Educ*, vol. 76, no. 6, p. 759, 1999.
- [21] C. R. Martinez and B. L. Iverson, "Rethinking the term 'pi-stacking,'" *Chem Sci*, vol. 3, no. 7, pp. 2191–2201, 2012, doi: 10.1039/c2sc20045g.
- [22] T. F. Headen, C. A. Howard, N. T. Skipper, M. A. Wilkinson, D. T. Bowron, and A. K. Soper, "Structure of π - π Interactions in aromatic liquids," *J Am Chem Soc*, vol. 132, no. 16, pp. 5735–5742, Apr. 2010, doi: 10.1021/ja909084e.
- [23] S. Riegelman, L. A. Strait, and E. Z. Fischer, "Acid Dissociation Constants of Phenylalkanolamines," *J Pharm Sci*, vol. 51, no. 2, pp. 129–133, 1962, doi: <https://doi.org/10.1002/jps.2600510210>.

- [24] F. Yamazaki, K. Fujiki, and Y. Murata, "The Ionization Constants of Organic Compounds. I. The Microscopic Ionization Constants of Tyrosine and Related Compounds*," *Bull Chem Soc Jpn*, vol. 38, no. 1, pp. 8–12, 1965, doi: <https://doi.org/10.1246/bcsj.38.8>.
- [25] M. Maldonado, A. Martinez-Manjarres, and R. Quevedo, "1H-NMR spectroscopic and thermogravimetric research regarding alcohol interaction with tyrosine-derived azacyclophanes," *Res Chem Intermed*, vol. 44, 2018, doi: 10.1007/s11164.

3 Capítulo 3. Hidrolisis de azaciclofanos

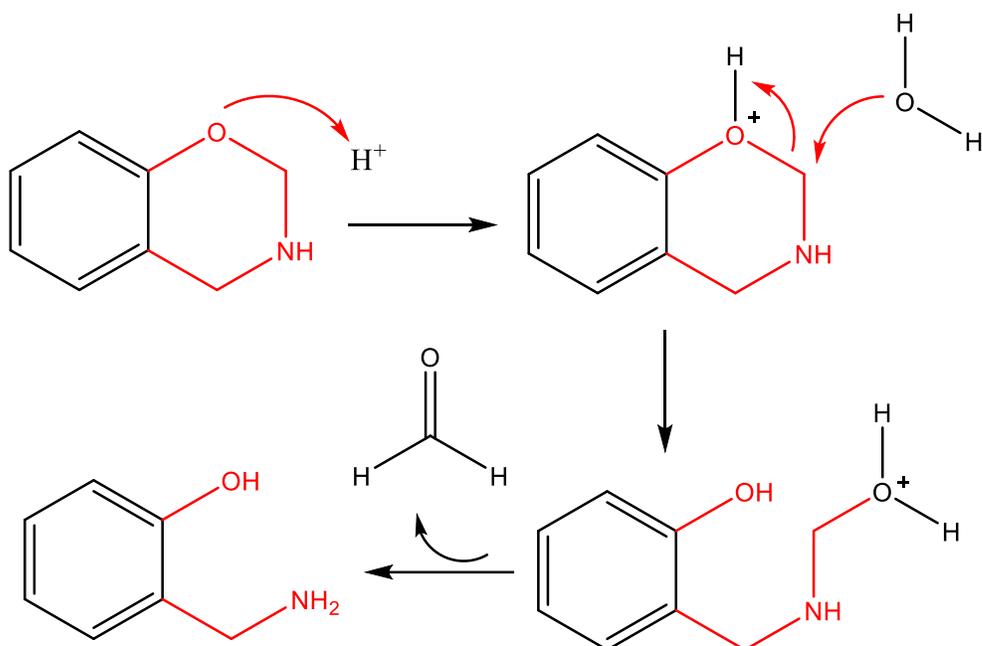
3.1 Introducción

Las 1,3-benzoxazinas son compuestos heterocíclicos benzofusionados que poseen un metileno electrofilico [1, 2]. Estos compuestos heterocíclicos se sintetizan por reacción de un fenol con una amina primaria y formaldehído en proporción molar 1/1/2 [3-8] (Esquema 3.1).



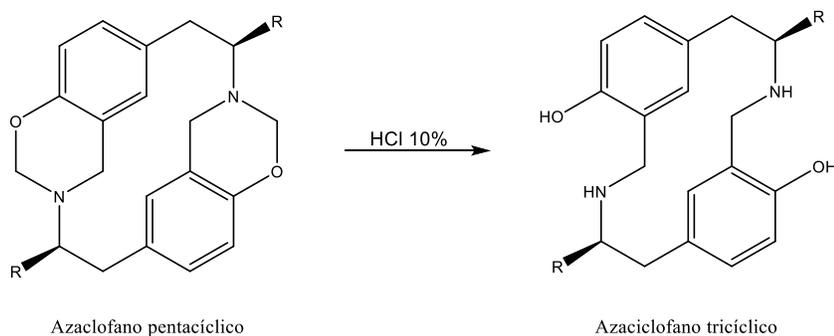
Esquema 3.1 Síntesis de 1,3-benzoxazinas.

Las 1,3-benzoxazinas se hidrolizan en presencia de ácidos, a mayor fuerza del ácido mayor velocidad de reacción [9]. En los anillos oxazínicos, la protonación del oxígeno, cuya basicidad es mayor que la del nitrógeno, incrementa la electrofilia del metileno adyacente y permite el ataque nucleofílico por parte del agua (Esquema 3.2) [9, 10].



Esquema 3.2 Hidrolisis de 1,3-benzoxazinas [11].

La hidrolisis de 1,3-benzoxazinas es interesante con azaciclofanos pentacíclicos, porque permite cambiar los grupos funcionales lo que conlleva a cambios en su topología molecular y en su solubilidad (Esquema 3.3) [12]. La estructura optimizada del azaciclofano pentacíclico derivado del éster etílico de *L*-tirosina (**3c**) muestra que el anillo oxazínico adopta una conformación de semi-silla con los nitrógenos ubicados fuera del plano del anillo aromático hacia la cavidad del ciclofano y los metilenos oxazínicos están ubicados fuera del plano del anillo aromático hacia afuera de la cavidad (Figura 3.1 a), mientras que en el azaciclofano hidrolizado se observan los hidrógenos sobre el carbono quiral en posiciones pseudo-ecuatorial orientados hacia la cavidad del macrociclo y los grupos carboxilo en posición pseudo-axial dando a la molécula una conformación *syn* (Figura 3.1 a y b) [13].



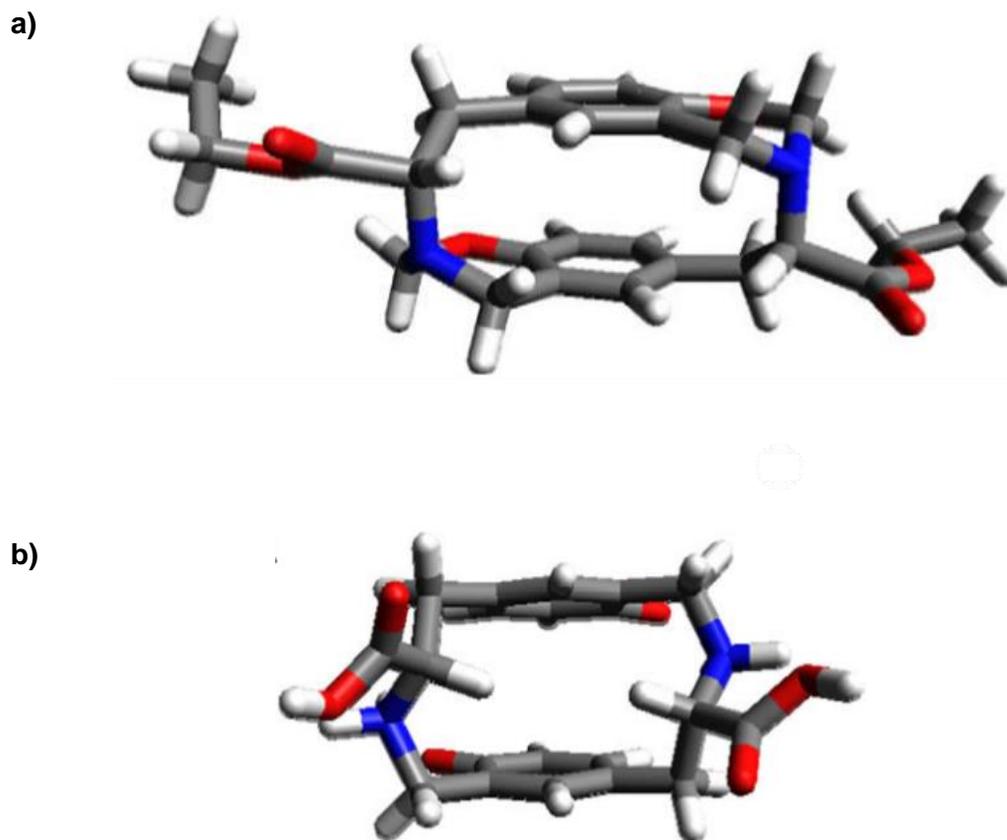
Esquema 3.3 Hidrolisis de azaciclofanos

Figura 3.1 Estructura optimizada de a: azaciclofano pentacíclico b: azaciclofano tricíclico.

Teniendo en cuenta la reactividad de las 1,3-benzoxazinas, en este capítulo se realizó la reacción de hidrolisis de los azaciclofanos pentacíclicos con ácido clorhídrico.

3.2 Materiales y métodos

3.2.1 General

Tiramina (**1**) y L-tirosina (Sigma-Aldrich, USA, grado síntesis) y los disolventes metanol y etanol (Merck Alemania grado analítico) se utilizaron sin purificación adicional.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Mel-Temp Electrothermal 9100, con capilares abiertos y se reportan sin corregir.

Se usaron placas de vidrio con fase estacionaria de sílica gel 60 H (espesor de 0.25 mm; diámetro de partícula 10 μm), obtenidas de la casa Merck. Los eluyentes empleados se

especifican en cada caso. Como agente revelador se utilizó luz UV, reveladores de ninhidrina y Dragendorff.

El análisis elemental se realizó en un microanalizador elemental Thermo Scientific Flash 2000, con detector de conductividad térmica, usando helio (He) como gas de arrastre y oxígeno (O₂) como gas de reacción. Los estándares usados fueron: metionina y 2,5-bis-(5- *terc*-butil-benzoxazol-2-il)-tiofeno.

Para el registro de los espectros de masas se empleó un equipo UHPLC-ESI Brucker Impact II utilizando una columna Brucker Intensity Solo 2 C18 (100 x 2,0 d.i.) con gradiente lineal del 5% de A en 60 min (A: Agua-Ácido fórmico 0,1% y B: Acetonitrilo-Ácido fórmico 0,1%), flujo de 0,4 mL/min a 40°C. El detector de masas ESI-QTOF se empleó en modo positivo con un rango de masa entre 50-1300 m/z y temperatura de secado de 220 °C.

Los espectros de RMN se registraron en un equipo Bruker Avance 400 con sonda directa (5 mm BBO BB-₁H/₂H a 400 MHz para ¹H y a 100 MHz para ¹³C), empleando cloroformo o metanol deuterado (Merck, Alemania) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) o la señal residual del disolvente como referencia. Las señales se reportan como desplazamiento químico (δ/ppm). La multiplicidad se reporta de la siguiente manera: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), br (ancho). Las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hz.

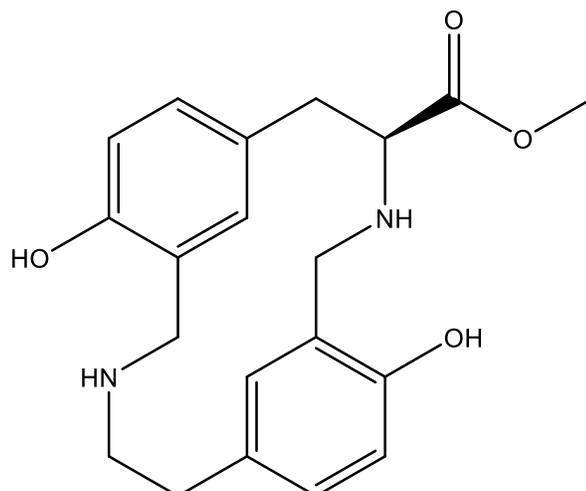
Los cálculos computacionales se realizaron con el paquete de química computacional Gaussian16 [15], [16]. Para los cálculos DFT se utilizó el funcional B3LYP usando como base de cálculo la -31+G(d,p). Para las correcciones por interacciones dispersivas se utilizó la GD3BJ

3.2.2 Hidrólisis de ciclofanos

Se añadió 1 g de los ciclofanos **3 a-c** a HCl al 10% (10 mL) hasta disolución completa y se agitó durante dos horas, la solución resultante se neutralizó con amoníaco acuoso (25%, 20 mL), el sólido obtenido se filtró y lavó. Los productos obtenidos se caracterizaron por punto de fusión y RMN (¹H y ¹³C). La nomenclatura de los ciclofanos obtenidos se halló con base a los reportes de Hirayama [14].

3.2.2.1 (4S)-etoxicarbonil-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4a).

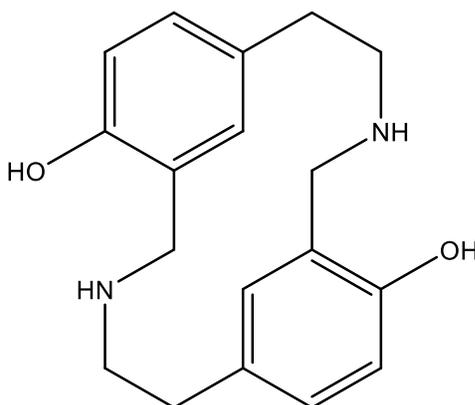
C₂₁H₂₆N₂O₄. Rendimiento 72,3%, sólido amarillo, P.f. 181 °C.



RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ/ppm: 7,21; 7,14; 6,92; 6,77; 4,29; 4,25; 4,13; 3,36; 3,31; 3,16; 3,02; 2,88; 1,25; 1,15 (**Anexo 12**). RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ/ppm: 169,3; 157,4; 157,1; 156,8; 156,5; 131,6; 129,2; 126,5; 119,1; 116,9; 116,7; 63,6; 36,0; 32,0; 14,3. (**Anexo 13**). MS [M+H]⁺ = 371,2039 (Calculado 371,1971) y [M+Na]⁺ = 393,2970 (Calculado 393,1790) (**Anexo 14**).

3.2.2.2. 1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4b).

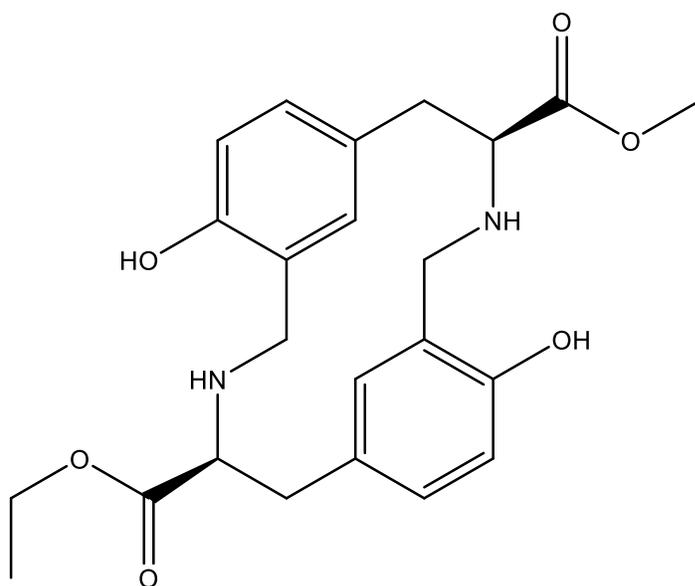
C₁₈H₂₂N₂O₂. Rendimiento 90,5%, sólido amarillo, P.f. 223 °C.



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ/ppm : 7,35; 7,19; 6,93; 6,91; 6,77; 6,75; 4,23; 3,24; 3,01. (**Anexo 15**). RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ/ppm : 156,5; 133,2; 132,6; 130,8; 129,2; 119,1; 116,87; 54,9; 47,7; 32,0. (**Anexo 16**). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 299,1740$ (Calculado 299,1759) y $[\text{M}+2\text{H}]^{2+} = 150,0907$ (Calculado 150,0919) (**Anexo 17**).

3.2.2.3(4*S*,9*S*)-Dietoxicarbonil-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4c).

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$. Rendimiento 68,6%, sólido amarillo, P.f. 155°C.



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ/ppm : 6,96; 6,89; 6,81; 6,69; 4,08; 3,83; 3,65; 3,48; 3,31; 2,87; 0,94. (**Anexo 18**). RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ/ppm : 174,8; 157,4; 157,2; 156,9; 131,4; 131,27; 130,6; 128,6; 127,4; 125,0; 124,6; 116,5; 116,3; 116,1; 63,2; 62,9; 62,7; 62,0; 62,0; 61,7; 58,3; 56,2; 39,2; 14,5. (**Anexo 19**). MS hidrolizado $[\text{M}+\text{H}]^+ = 443,1925$ (Calculado 443,2182). (**Anexo 20**).

3.3 Análisis computacional.

Para comprender la hidrolisis de 3,4-dihidro-2*H*-1,3-benzoxazinas presentes en los ciclofanos **3a**, **3b** y **3c** con ácido clorhídrico, se analizaron sus orbitales frontera empleado cálculos computacionales (Gaussian16 [15] método DFT/B3LYP/6-31G+(d,p)). El orbital HOMO indica el sitio de reacción de una molécula con un electrófilo. Según los resultados en cada uno de los azaciclofanos **3a**, **3b** y **3c** el orbital HOMO se encuentra localizado sobre el oxígeno del anillo oxazínico (Figura 2.2), lo que favorece la O-protonación sobre la N-protonación [10].

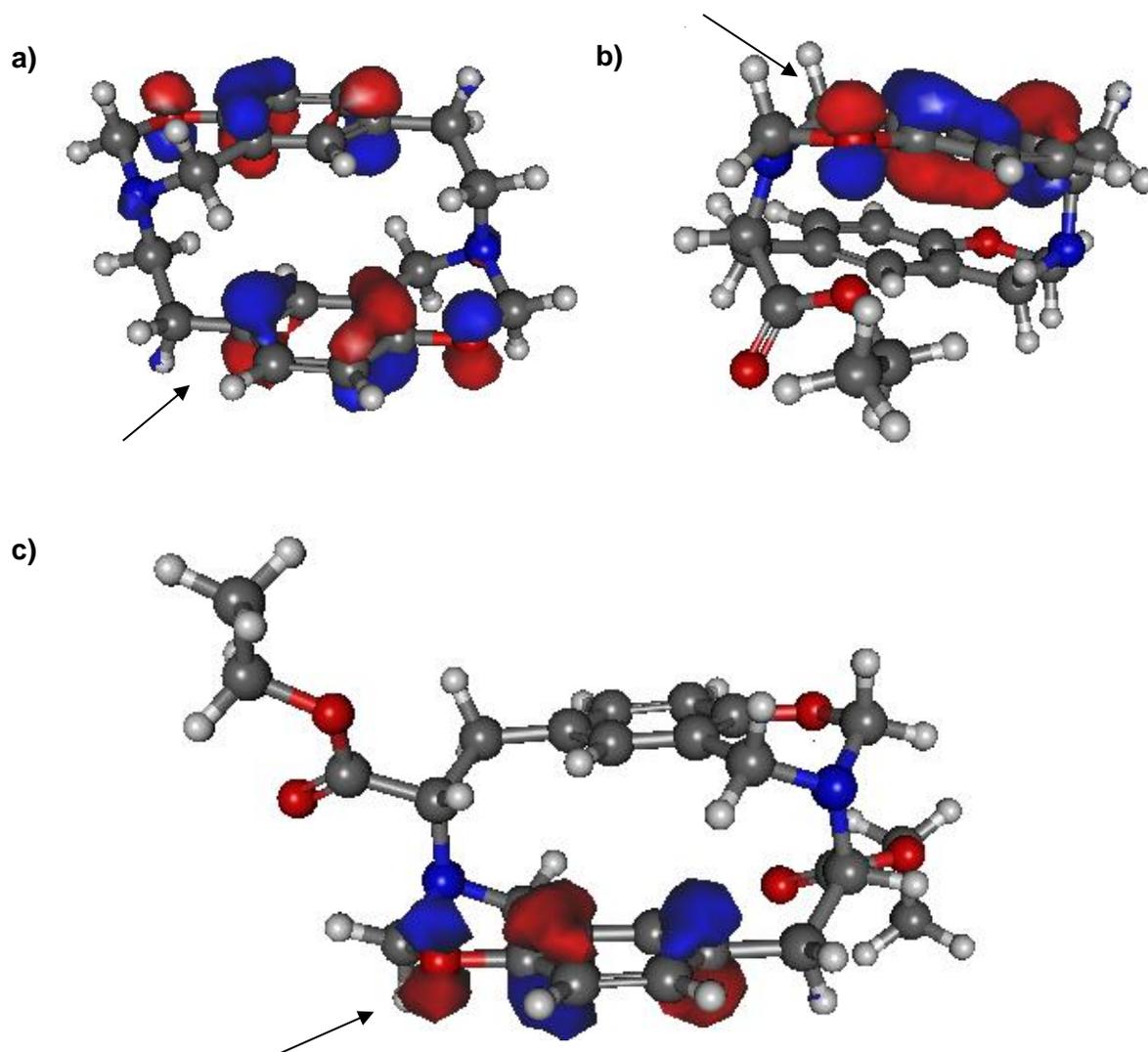
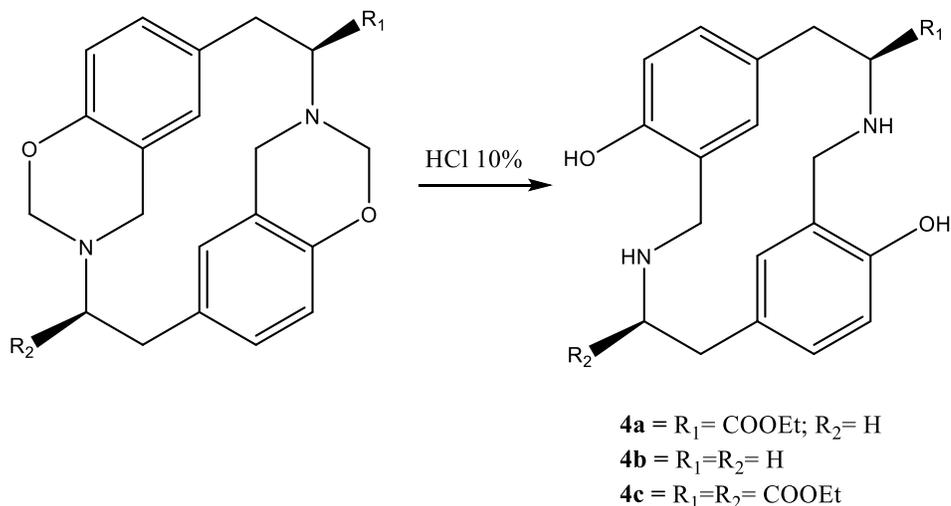


Figura 3.2. Orbitales frontera HOMO de azaciclofanos a: **3b**, b: **3a** y c: **3c**.

Los resultados muestran que la O-protonación se encuentra favorecida, lo cual promueve la apertura del anillo oxazínico por un ataque nucleofílico de una molécula de agua, para

posteriormente eliminar una molécula de formaldehído y obtener el producto de la respectiva hidrólisis (Esquema 3.4).

Una característica por resaltar es que el orbital HOMO del azaciclofano **3a** no se encuentra ubicado sobre los dos oxígenos oxazínicos de la molécula, dicho orbital se encuentra sobre el oxígeno de la tiramina, por lo tanto, este anillo oxazínico se hidroliza primero.



Esquema 3.4 Hidrólisis de azaciclofanos pentacíclicos.

3.4 Análisis espectroscópico y por espectrometría de masas

Los productos de reacción de **3a**, **3b** y **3c** con ácido clorhídrico fueron solubles en agua y metanol e insolubles en cloroformo. En los espectros de RMN ^1H , se observaron señales anchas con solapamiento, adicionalmente aparecieron señales de los disolventes utilizados en la síntesis [16].

Teniendo en cuenta que los azaciclofanos tricíclicos **4b** y **4c** ya estaban reportados en la literatura se compararon los espectros de ^1H y ^{13}C para verificar el producto obtenido. En los espectros de RMN de ^1H se espera la desaparición de la señal alrededor de 4,8 ppm relacionada con la hidrólisis de los metilenos oxazínicos y para los espectros de ^{13}C se espera la desaparición de la señal alrededor de 82 ppm correspondiente al carbono del metileno oxazínico [12,13, 17]. Los espectros de RMN ^1H no fueron útiles porque la señal residual del disolvente y la señal del metileno oxazínico se solapan.

Los espectros de RMN ^{13}C , fueron de mayor utilidad para la elucidación del compuesto **4a** (Figura 3.3 b) al comparar el espectro con el reactivo de partida **3a** (Figura 3.3 a), se observó la pérdida de la señal del metileno oxazínico, un aumento en el número de señales de $\text{C}_{\text{AR}}-\text{O}$ con igual intensidad alrededor de 155 a 160 ppm.

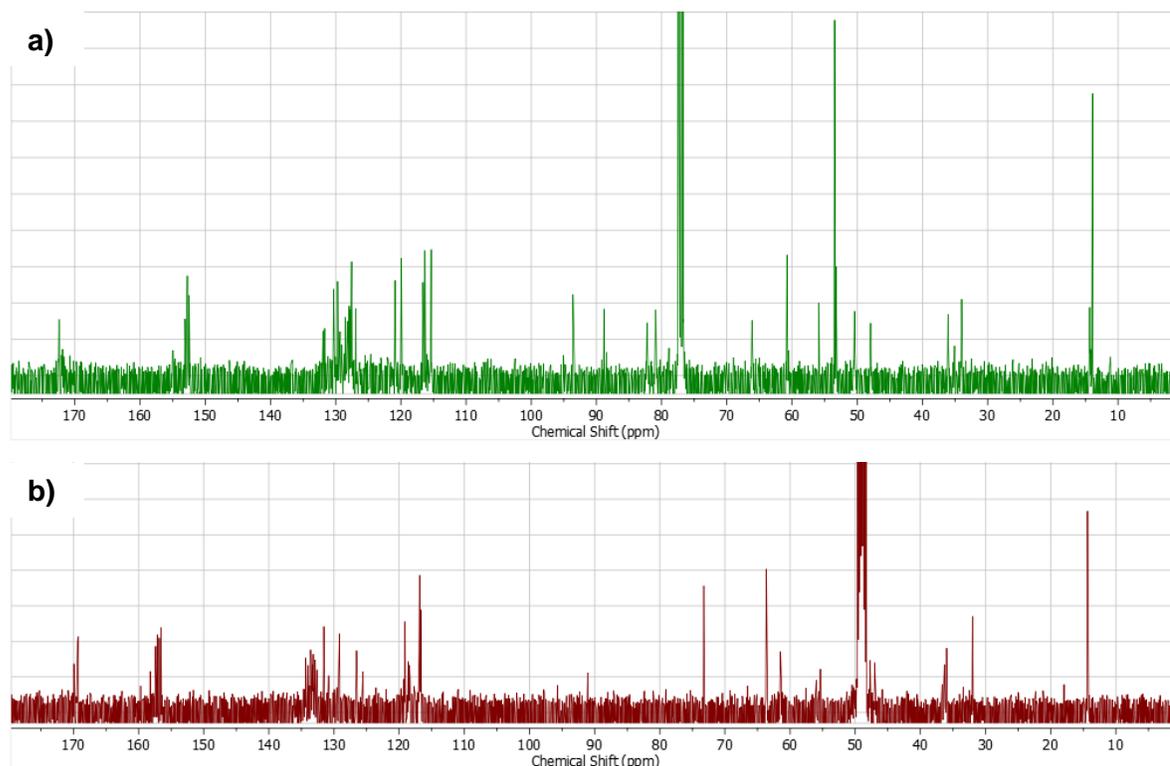


Figura 3.3 Espectros de RMN: a: ^{13}C para **3a** b: ^{13}C - para el producto **4a**.

Como conclusión la asignación completa de los espectros de RMN ^{13}C permitió confirmar la obtención de azaciclofanos tricíclicos, producto de la reacción de hidrolisis de los metilenos oxazínicos de los azaciclofanos **3a**, **3b** y **3c**.

Los azaciclofanos **4a**, **4b** y **4c** presentaron cambios en su solubilidad permitiendo obtener azaciclofanos simétricos y asimétricos solubles en agua y metanol, la estructura de estos azaciclofanos se confirmó por espectrometría de masas.

Para el azaciclofano **4a** se observó un ión $m/z = 371,2039$ (azaciclofano **4a** $[\text{M}+\text{H}]^+$:371,1971) y el ión $[\text{M}+\text{Na}]^+$:393,2970 (azaciclofano **4a** $[\text{M}+\text{H}]^+$:393,1790).

El sólido **4b** presentó en el espectro de masas del ión $m/z = 299,1740$ (azaciclofano **4b** $[\text{M}+\text{H}]^+$: 299,1759) y el ión $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$:150,0907 (azaciclofano **4b** $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$:150,0918).

3.5 Conclusiones

La metodología para hidrólisis ácida quimioselectiva de 1,3-benzoxazinas permitió obtener azaciclofanos tricíclicos derivados de los azaciclofanos **3 a-c**.

Los azaciclofanos tricíclicos obtenidos son solubles en agua y metanol y fueron insolubles en diclorometano y cloroformo.

3.6 Referencias

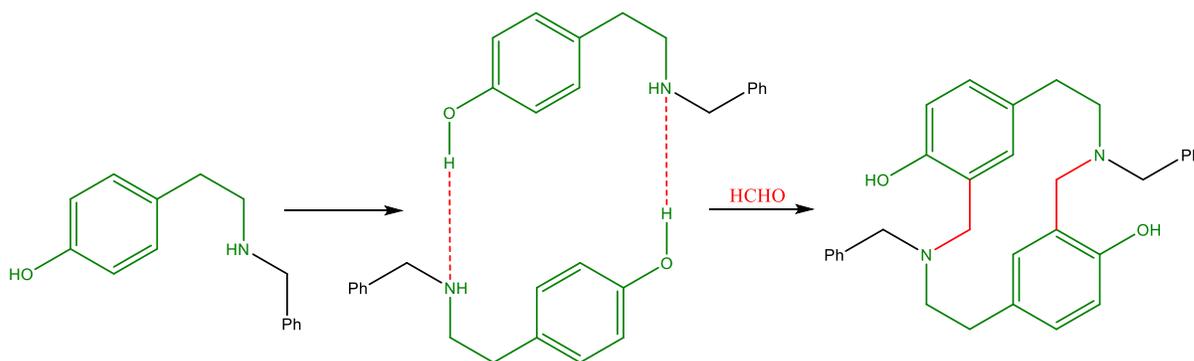
- [1] S. Alhassan, D. Schiraldi, S. Qutubuddin, T. Agag, and H. Ishida, "Various approaches for main-chain type benzoxazine polymers," in *Handbook of Benzoxazine Resins*, Elsevier, 2011, pp. 309–318. doi: 10.1016/B978-0-444-53790-4.00060-6.
- [2] J. Sun, W. Wei, Y. Xu, J. Qu, X. Liu, and T. Endo, "A curing system of benzoxazine with amine: Reactivity, reaction mechanism and material properties," *RSC Adv*, vol. 5, no. 25, pp. 19048–19057, 2015, doi: 10.1039/c4ra16582a.
- [3] D. Trybuła, A. Marszałek-Harych, M. Gazińska, S. Berski, D. Jędrzkiewicz, and J. Ejfler, "N-Activated 1,3-Benzoxazine Monomer as a Key Agent in Polybenzoxazine Synthesis," *Macromolecules*, vol. 53, no. 19, pp. 8202–8215, Oct. 2020, doi: 10.1021/acs.macromol.0c02036.
- [4] F. F. Blicke, "1938-32387600-The-Mannich-Reaction-Org-Rxn-Vol-01-Chap-10-Ff-Blicke-Pg-303-3415934," in *Organic Reactions*, vol. 1, R. Adams, Ed., 1991, pp. 303–341. Accessed: Nov. 06, 2022. [Online]. Available: <https://www.thevespiary.org/rhodium/Rhodium/Vespiary/talk/files/1938-32387600-The-Mannich-Reaction-Org-Rxn-Vol-01-Chap-10-Ff-Blicke-Pg-303-3415934.pdf>
- [5] A. Sharifi, M. Mirzaei, and M. R. Naimi-Jamal, "Solvent-free aminoalkylation of phenols and indoles assisted by microwave irradiation," *Monatsh Chem*, vol. 132, no. 7, pp. 875–880, 2001, doi: 10.1007/s007060170077.
- [6] J. H. Eurckhalter, J. N. Wells', and W. J. Mayer, "MECHANISM OF THE MANNICH FWXITON INVOLVING 2,4-D-OLANDMORPHOLENE," Pergamon Press Ltd, 1964.
- [7] W. Lewis Nobles and N. D. Potti, "Studies on the Mechanism of the Mannich Reaction," *J Pharm Sci*, vol. 57, no. 7, pp. 1097–1103, 1968.
- [8] Y. Omura, Y. Taruno, Y. Irisa, M. Morimoto, H. Saimoto, and Y. Shigemasa, "Regioselective Mannich reaction of phenolic compounds and its application to the synthesis of new chitosan derivatives," *Tetrahedron Lett*, vol. 42, no. 41, pp. 7273–7275, 2001.

- [9] T. Furuncuoğlu Özaltın, S. Catak, B. Kiskan, Y. Yagci, and V. Aviyente, "Rationalizing the regioselectivity of cationic ring-opening polymerization of benzoxazines," *Eur Polym J*, vol. 105, pp. 61–67, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.eurpolymj.2018.05.024.
- [10] P. Chutayothin and H. Ishida, "Cationic ring-opening polymerization of 1,3-benzoxazines: Mechanistic study using model compounds," *Macromolecules*, vol. 43, no. 10, pp. 4562–4572, May 2010, doi: 10.1021/ma901743h.
- [11] W. J. Burke, "3,4-Dihydro-1,3,2H-Benzoxazines. Reaction of p-Substituted Phenols with N,N-Dimethylolamines," *J. Am. Química. Soc.*, vol. 71, no. 2, pp. 609–612, 1949.
- [12] R. Quevedo, M. González, and C. Díaz-Oviedo, "Synthesis of macrocyclic α -amino esters through the chemoselective hydrolysis of benzoxazinephanes," *Tetrahedron Lett*, vol. 53, no. 13, pp. 1595–1597, Mar. 2012, doi: 10.1016/j.tetlet.2012.01.064.
- [13] R. Quevedo, I. Ortiz, and A. Reyes, "Synthesis and conformational analysis of azacyclophanes from L-tyrosine," *Tetrahedron Lett*, vol. 51, no. 8, pp. 1216–1219, 2010, doi: 10.1016/j.tetlet.2009.12.116.
- [14] Gaussian 16, Revision C.01, 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. V. 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. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. 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.
- [15] A. R. Allouche, "Gabedit - A graphical user interface for computational chemistry softwares," *J Comput Chem*, vol. 32, no. 1, pp. 174–182, Jan. 2011, doi: 10.1002/jcc.21600.
- [16] K. Hirayama, "NOMENCLATURE OF CYCLOPHANES," *Tetrahedron Lett*, vol. 8, no. 21, p. 18, 1972.
- [17] M. Maldonado, A. Martinez-Manjarres, and R. Quevedo, "1H-NMR spectroscopic and thermogravimetric research regarding alcohol interaction with tyrosine-derived azacyclophanes," *Res Chem Intermed*, vol. 44, 2018, doi: 10.1007/s11164.
- [18] M. Guillermo Gonzalez Alvarado, "SÍNTESIS DE NUEVOS AZACICLOFANOS DERIVADOS DE L-TIROSINA," 2012.

4 Capítulo 4. Reacción de *N*-(4-metoxibencil)-feniletilaminas con formaldehído

4.1 Introducción

Se sabe que la macrociclización de la 4-hidroxifeniletilamina se produce mediante una reacción doble de tipo Mannich entre dos moléculas de 4-hidroxifeniletilamina y cuatro de formaldehído. Dicha reacción es promovida por la formación de plantillas por enlaces de hidrógeno O-H...N entre dos moléculas de 4-hidroxifeniletilamina [1, 2, 3]. El mismo comportamiento se ha observado para las *N*-benciltiraminas, cuando reaccionan con formaldehído, producen azaciclofanos tricíclicos (Esquema 4.1.). La reacción sólo produce compuestos lineales cuando el anillo aromático de la bencilamina tiene sustituyentes electro-atractores [4, 5].



Esquema 4.1 Síntesis de azaciclofanos tricíclicos a partir de *N*-benciltiraminas sustituidas mediante reacción de tipo Mannich.

En este capítulo se analizó, la síntesis de *N*-(4-metoxibencil)-tiramina y éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (**5a** y **5b**) y su reacción con formaldehído, para determinar la influencia del sustituyente sobre el nitrógeno en el curso de la reacción.

Los resultados mostraron que las moléculas de **5b** se asocian a través de enlaces de hidrógeno intermoleculares O-H...N formando cadenas en zig-zag y que su reacción con

formaldehído produce oligómeros lineales. También se determinó que la reacción tricomponente entre *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (**5b**) y *N*-(4-metoxibencil)-tiramina (**5a**) con formaldehído lleva a la formación del azaciclofano respectivo.

4.2 Materiales y métodos

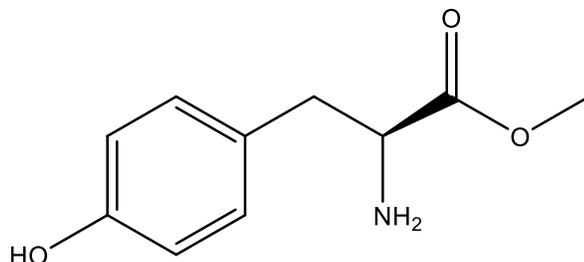
4.2.1 General

Se utilizaron disolventes y reactivos comerciales (Alfa Aesar, Panreac). Se utilizó cromatografía en capa fina (TLC) para monitorear las reacciones en placas de vidrio recubiertas de gel de sílice (Merck Kieselgel 60) hasta su finalización; las placas de TLC se visualizaron mediante tinción con vapor de yodo. Los espectros de RMN se registraron en un Bruker Avance. Se especifican los disolventes para cada compuesto. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm, a partir del pico del disolvente residual) y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Para el análisis de espectrometría de masas se utilizó una columna Chromolith RP-18e (Merck, Kenilworth, NJ, 50 mm), empleando un cromatógrafo de líquidos Agilent 1200 (Agilent, Omaha, NE) para **6c** y para los demás compuestos se utilizó una columna Bruker Intensity Solo 2 C18 (100 x 2,0 d.i.) utilizando un gradiente lineal del 5-% de A en 60 min (A: Agua-Ácido fórmico 0,1% y B: Acetonitrilo-Ácido fórmico 0,1%) un flujo de 0,4 mL/min a una temperatura de 40°C. Todos los productos se analizaron en un Bruker Impact II LC Q-TOF MS equipado con ionización por electrospray (ESI) en modo positivo. Los cálculos computacionales se realizaron con el paquete de química computacional Gaussian16 [6, 7]. Para los cálculos DFT se utilizó el funcional B3LYP usando como base de cálculo la 6-31+G(d,p). Para las correcciones por interacciones dispersivas se utilizó la GD3BJ

4.2.2 Síntesis del éter etílico de *L*-tirosina (**2**).

Se añadió lentamente cloruro de tionilo (1,2 mL, 0,165 mol) a una suspensión fría (0-5°C) de *L*-tirosina (2 g., 0,011 mol) en 20 mL de etanol. La solución resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente (TA) y se concentró a presión reducida. Al aceite obtenido se le añadió agua destilada (10 mL), amoniaco acuoso (0,5 mL) y éter etílico (50 mL) y se agitó durante 2 horas a TA. El producto se extrajo con cloroformo y se secó a

temperatura ambiente. El precipitado obtenido se caracterizó por punto de fusión (P.f.) y RMN (^1H) [8]. Ester etílico de *L*-tirosina (**1**): 1,49 g de rendimiento, 65,0 % p.f. 99-101.



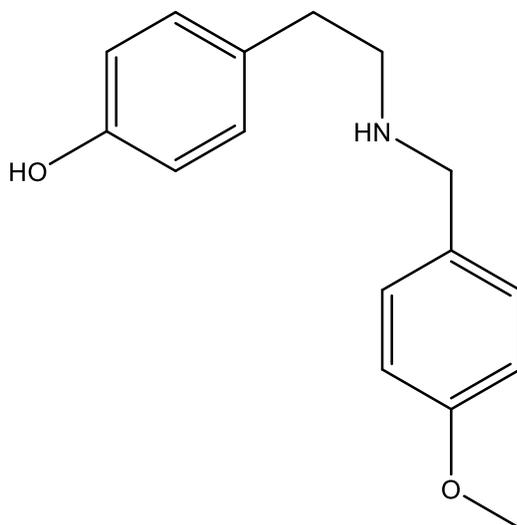
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7,00 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 6,69 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 4,20 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 3,73 (1H, dd, $J = 7,7$; 5,1 Hz); 3,06 (1H, dd, $J = 13,8$; 5,1 Hz); 2,84 (1H, dd, $J = 13,8$; 7,7 Hz); 1,28 (3H, t, $J = 7,2$ Hz) (**Anexo 1**).

4.2.3 Síntesis de *N*-(4-metoxibencil)-feniletilaminas

Se añadió 4-metoxibenzaldehído (0,3 mL, 2,39 mmol) a 0,5g. (2,39 mmol) de la respectiva feniletilamina disuelta en etanol (20mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas; después se añadió NaBH_4 (0,11 g, 2,90 mmol) a la mezcla y se agitó durante 24 horas. Se añadió agua a la solución resultante; el precipitado se filtró y se secó a temperatura ambiente.

4.2.3.1 *N*-(4-metoxibencil)-tiramina (**5a**)

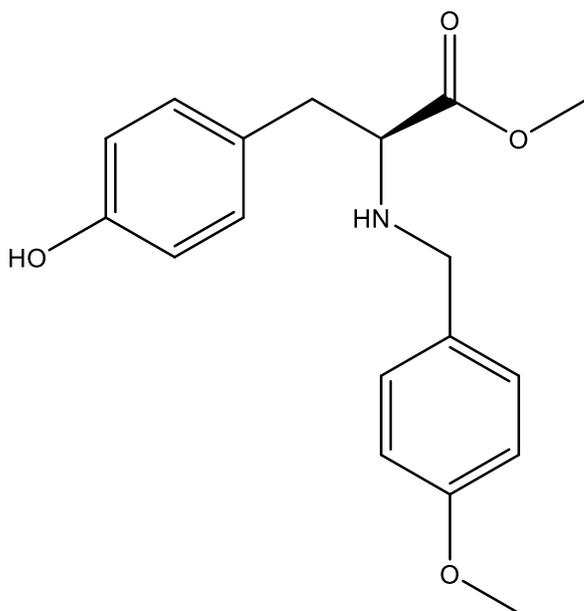
$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Rendimiento 88,8%, sólido blanco, P.f. 100°C.



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7,20 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,01 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,69 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 3,80 (3H, s), 3,77 (2H, s), 2,95 – 2,85 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 2,77 (2H, t, $J = 6,9$ Hz). (**Anexo 21**).

4.2.3.2 Éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (**5b**)

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$. Rendimiento 96 %, sólido amarillo, P.f. 81-82 °C.



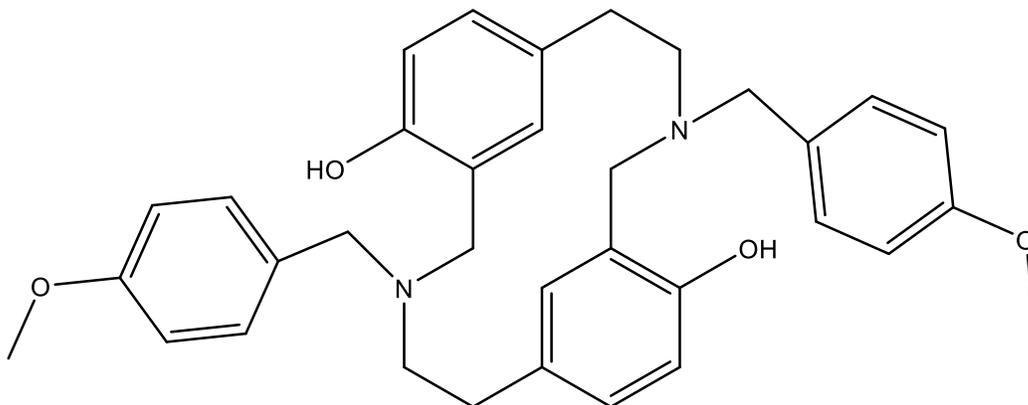
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7,18 (2H, d, $J = 8,6$ Hz); 7,00 (2H, d, $J = 8,5$ Hz); 6,84 (2H, d, $J = 8,6$ Hz); 6,68 (2H, d, $J = 8,5$ Hz); 4,14 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 3,80 (3H, s); 3,76 (1H, dd, $J = 13,4$; 6,1 Hz); 3,62 (1H, dd, $J = 13,5$; 6,2 Hz); 3,52 (1H, t, $J = 6,8$ Hz); 2,92 (2H, dd, $J = 6,8$; 2,8 Hz); 1,22 (3H, t, $J = 7,1$ Hz) (**Anexo 22**). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (ppm): 174,7; 158,8; 154,8; 131,4; 130,4; 129,6; 128,6; 115,4; 113,8; 62,0; 60,8; 55,3; 51,4; 38,7; 14,2 (**Anexo 23**).

4.2.4 Reacción de *N*-(4-metoxibencil)-feniletilaminas con formaldehído

Se añadió formaldehído al 37% (5 mL) a una disolución de *N*-(4-metoxibencil)-feniletilamina (**5a-b**) (1,0 g, 3 mmol) en etanol (10 mL). La reacción se mantuvo sin agitación a temperatura ambiente por 24 h, pasado este tiempo, se adicionaron 15 mL de agua destilada y el producto obtenido se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). La fase orgánica se llevó a sequedad y el producto obtenido se caracterizó mediante el punto de fusión y RMN (¹H y ¹³C). La nomenclatura de los ciclofanos obtenidos se halló en base a los reportes de Hirayama [9]

4.2.4.1 3,8-*bis*(4-metoxibencil)-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**6a**)

C₃₄H₃₈N₂O₄. Rendimiento 80,6 %, sólido amarillo, P.f. 80-82 °C.



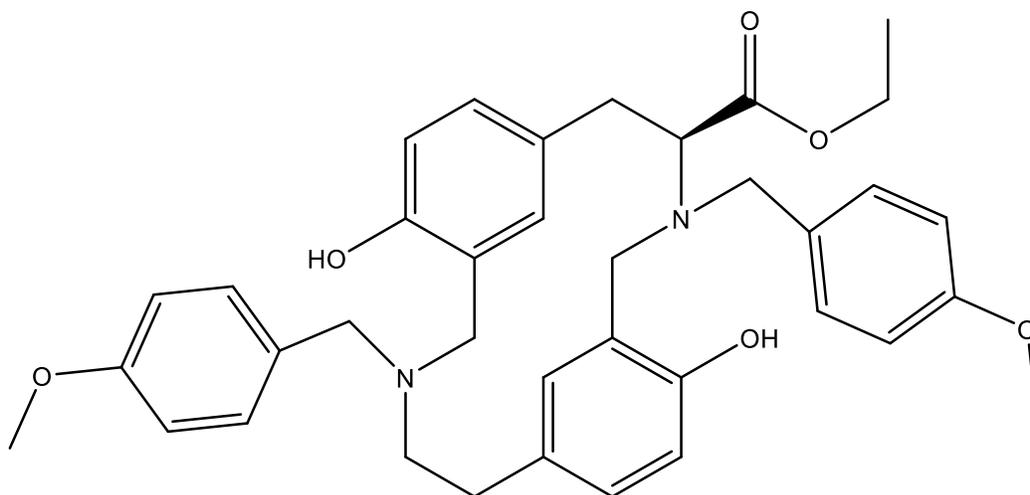
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7,12 (4H, d, J = 8,6 Hz); 6,81 (6H, m); 6,66 (4H, m); 3,75 (6H, s); 3,69 (4H, s); 3,53 (4H, s); 2,69 (8H, m) (**Anexo 24**). RMN ¹³C (CDCl₃), δ/ppm: 159,0; 156,1; 130,7; 129,6; 128,9; 128,8; 128,7; 121,9; 116,1; 113,9; 57,4; 57,3; 55,2; 54,6; 31,9 (**Anexo 25**). MS: [M+H]⁺ = 539,2951 (Calculado= 539,2910) y [M+H-120]⁺: 419,2378 (Calculado= 419,2335) (**Anexo 26**).

4.2.4.2 Oligómeros de éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (**6b**)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ /ppm 6,5-7,5 (protones aromáticos); 4,0-4,4; 3,6-3,9; 2,8-3,2 y 1,1-1,4 (protones alifáticos) (**Anexo 27**). RMN ^{13}C (CDCl_3), δ /ppm: 174,5; 171,8; 159,2; 158,8; 155,9; 155,0; 154,9; 130,8; 130,4; 129,8; 129,1; 129,0; 121,7; 121,5; 116,3; 116,2; 115,6; 115,5; 115,4; 114,0; 113,8; 62,6; 62,0; 61,0; 60,9; 60,8; 55,3; 54,3; 53,7; 51,4; 38,6; 14,4; 14,2 (**Anexo 28**). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 671,3299$ (Calculado= 671,3332) dímero (**Anexo 29**), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1012,4907$ (Calculado= 1012,4959) trímero (**Anexo 30**), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1353,6532$ (Calculado= 1353,6586) tetrámero (**Anexo 31**).

4.2.4.3 (4*S*)-etoxicarbonil-3,8-*bis*(4-metoxibencil)-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (6c)

$\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$. Rendimiento 70.4 %, sólido amarillo, P.f. 108 °C.



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7,20; 7,13; 6,83; 6,68; 4,14; 3,78; 3,58; 3,10; 3,01; 2,85; 2,73; 1,25 (**Anexo 32**). RMN ^{13}C (CDCl_3), δ /ppm: 171,5; 159,1; 155,5; 130,8; 130,7; 130,3; 129,6; 129,0; 128,8; 122,0; 121,7; 116,13; 115,5; 114,0; 113,8; 60,9; 57,3; 55,2; 54,6; 54,3; 53,7; 53,5; 31,9; 14,4 (**Anexo 33**). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 611,2942$ (Calculado= 611,3121) y $[\text{M}+\text{H}-120]^+$: 491,2400 (Calculado= 491,2546) (**Anexo 34**).

4.2.5 Difracción de rayos X de monocristal

Los datos de difracción de rayos X se midieron a temperatura ambiente [298 (2) K] en un difractómetro de cuatro círculos Agilent SuperNova, Dual, Cu at Zero, Atlas, utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54187 \text{ \AA}$) equipado con un detector de placa CCD. Las estructuras cristalinas se resolvieron utilizando un algoritmo iterativo [10], y posteriormente se completaron mediante un mapa de diferencia de Fourier y se refinaron utilizando el programa SHELXL2014 [11], y los gráficos moleculares y supramoleculares se realizaron utilizando el software Mercury 4.0 [12].

4.3 Análisis espectroscópico de productos de reacción de *N*-(4-metoxibencil)-feniletilaminas con formaldehído

4.3.1 Reacción de *N*-(4-metoxibencil)-tiramina **5a** con formaldehído

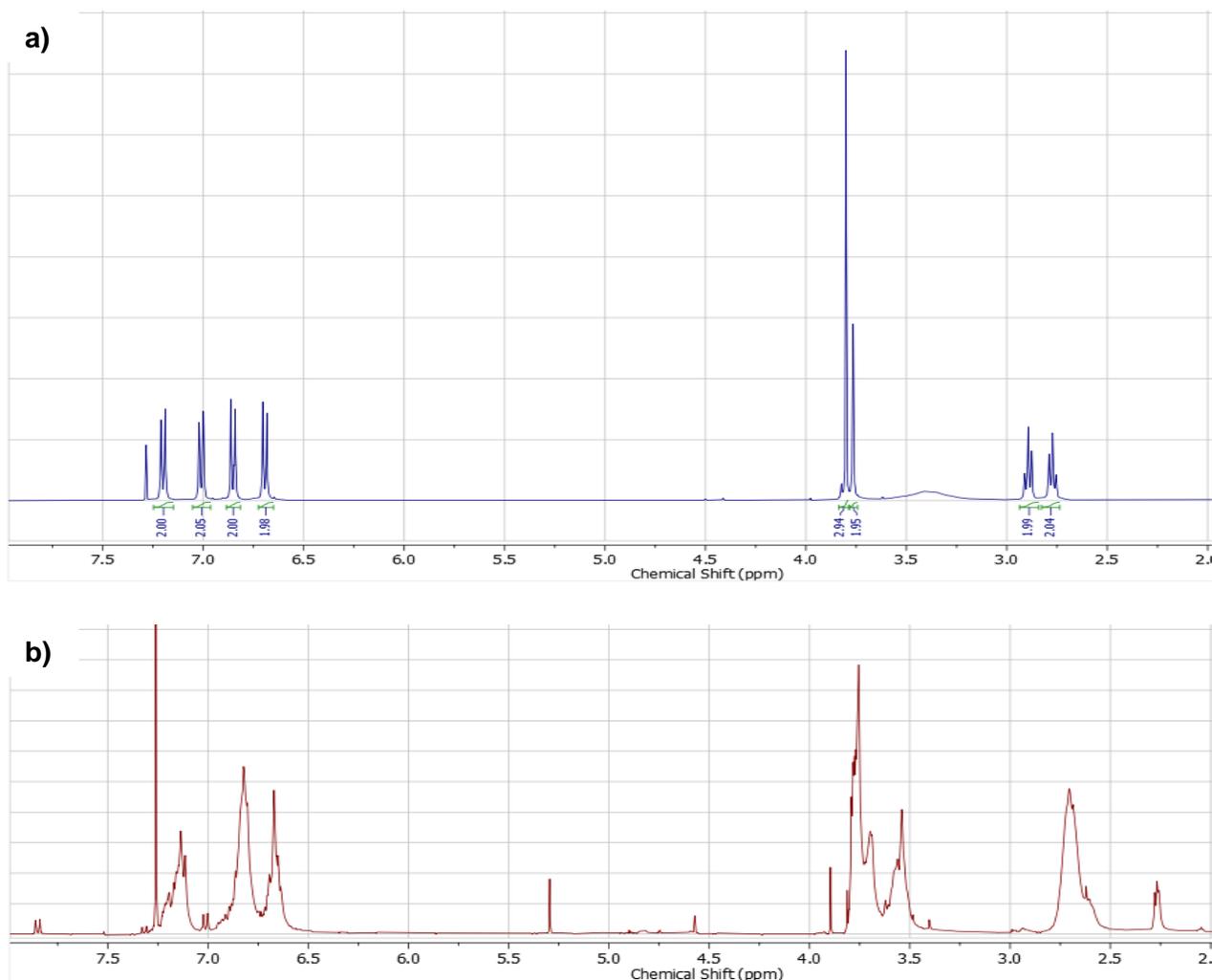
La reacción de *N*-(4-metoxibencil)-tiramina **5a** con formaldehído produjo el sólido **6a**. El análisis por TLC solo mostró una mancha cuando se desarrolló con UV y reactivo de Dragendorff, no observándose el reactivo de partida **5a**.

Los espectros RMN ^1H para **6a** presentan el mismo patrón de señales que el observado en los espectros RMN ^1H de la *N*-(4-metoxibencil)-tiramina **5a** y coinciden con lo reportado previamente [4], [13]. Como es de esperar, este espectro tiene señales amplias y la multiplicidad no está definida (Figura 4.1). Alrededor de 2,7 ppm se encuentran las señales de los etilenos a 3,54 ppm aparece una nueva señal que fue asignada a los metilenos bencílicos formados por *orto*-aminometilación del anillo, aproximadamente a 3,70 ppm aparece la señal de los metilenos bencílicos de los grupos 4-metoxibencilo y alrededor de 3,75 ppm la señal de los metoxilos. Se observan los protones aromáticos entre 6,5 y 7,5 ppm; las señales de anillos *p*-disustituidos y trisustituidos se solaparon (Figura 4.1b).

Los espectros de RMN APT tiene un bajo número de señales de carbono en la parte alifática aparecen las señales de los metilenos bencílicos y la única señal a 55,2 ppm del

carbono del metoxilo. En la región aromática aparece la señal de carbono aromático unido a metileno del anillo del grupo 4-metoxibencilo y del anillo de tiramina respectivamente, se evidencia una única señal de carbono aromático unido a O-CH₃ a 156,2 ppm y una única señal de carbono aromático unido a oxígeno (C_{AR}-OH) a 159,13 (figura 3.1c). Estas señales son características de los azaciclofanos, cuando se obtiene oligómeros lineales se observan un mayor número de señales en esta zona.

La asignación completa de los espectros de RMN ¹H y APT permitió confirmar la obtención de un azaciclofano tricíclico producto de la reacción de *N*-(4-metoxibencil)-tiramina **5a** con formaldehído.



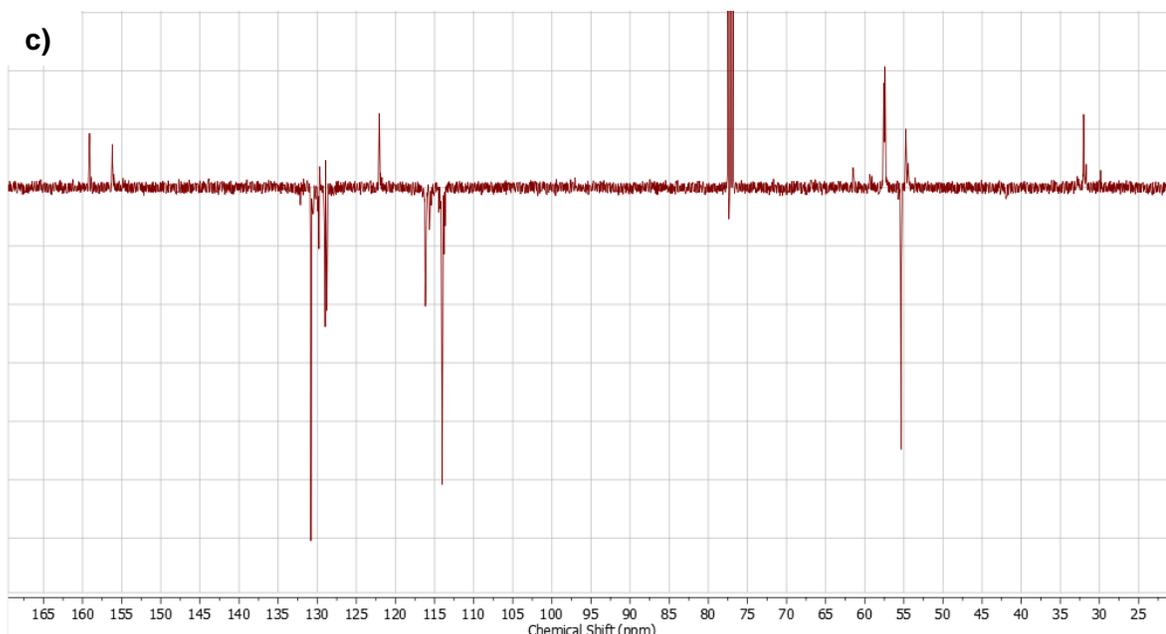


Figura 4.1 Espectros de RMN: a: ^1H para la *N*-(4-metoxibencil)-tiramina **5a** b: ^1H - para el producto **6a** y c: APT para el producto **6a**.

El sólido **6a** en un tiempo de retención de 13,87 min, presentó en el espectro de masas el ión $m/z = 539,2951$ (esperado para el azaciclofano **6a** $[\text{M}+\text{H}]^+$: 539,2910) y 419,2378 (esperado $[\text{M}+\text{H}-120]^+$: 419,2335), es decir, el azaciclofano **6a** menos un radical 4-metoxibencílico, una ruptura promovida por la labilidad del enlace N-C.

En conclusión, la reacción de *N*-(4-metoxibencil)-tiramina (**5a**) con formaldehído produce el respectivo azaciclofano tricíclico. Adicionalmente, por medio del análisis HPLC-masas se detectó como subproducto el respectivo dímero lineal.

4.3.2 Reacción del éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina **5b** con formaldehído

La reacción del éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina **5b** con formaldehído produjo un sólido **6b**. El análisis por TLC sólo mostró una mancha alargada cuando se desarrolló con UV y reactivo de Dragendorff, no observándose el reactivo de partida **5b**

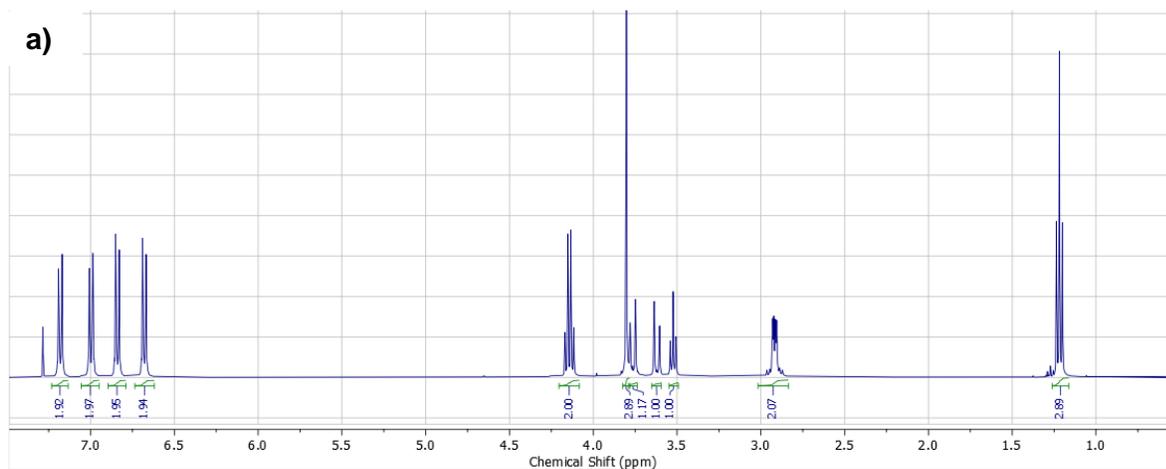
En el espectro RMN ^1H para (Figura 4.2). Se observan los metilos entre 1 y 1,5 ppm, el metileno proveniente de tirosina entre 2,5 y 3 ppm, los metilenos bencílicos y el metino entre 3,5 y 4,2 ppm y la señal del metileno del grupo etoxicarbonilo a 4,2 ppm. Se

observaron protones aromáticos entre 6,5 y 7,5 ppm; las señales de anillos *p*-disustituídos y trisustituídos se solaparon.

El espectro de RMN-APT muestra más señales en las regiones alifática y aromática en comparación con los espectros de RMN ^{13}C de la amina de partida **5b**. Se observaron dos señales nuevas en la región alifática a 53,7 y 54,3 ppm para los metilenos bencílicos formados por *orto*-aminometilación del anillo, dos carbonilos a 171,8 y 174,5 ppm y dos carbonos quirales a 62,0 y 62,6 ppm. Además, se observaron tres señales para los carbonos de metileno adyacentes al carbono quiral (60,8; 60,9 y 61,0 ppm) y tres carbonos aromáticos unidos a $-\text{O}-\text{CH}_3$ (154,9; 155,0 y 155,9 ppm) (Figuras 4.2 y 4.3). Tanto en el espectro de RMN ^1H con el APT muestran algunas señales que no son características de los azaciclofanos sintetizados previamente por nuestro grupo de investigación.

La señal de metilo que suele observarse en torno a 0,95 ppm en los espectros de RMN- ^1H de azaciclofanos derivados del éster etílico de *L*-tirosina se observó a 1,25 ppm en los espectros de **6b**, con un desplazamiento similar al del éster de partida.

Curiosamente, las señales duplicadas a 53,7 y 54,3; 62,0 y 62,6 y 171,8 y 174,5 ppm tienen diferente intensidad en el espectro APT, estas señales suelen tener una intensidad similar cuando se duplican en los espectros RMN- ^{13}C del azaciclofano. Lo anterior, junto con la mayor cantidad de señales observadas para los carbonos metilénicos adyacentes al carbono quiral y para los carbonos aromáticos unidos a $-\text{O}-\text{CH}_3$, permite proponer que **6b** es un oligómero lineal.



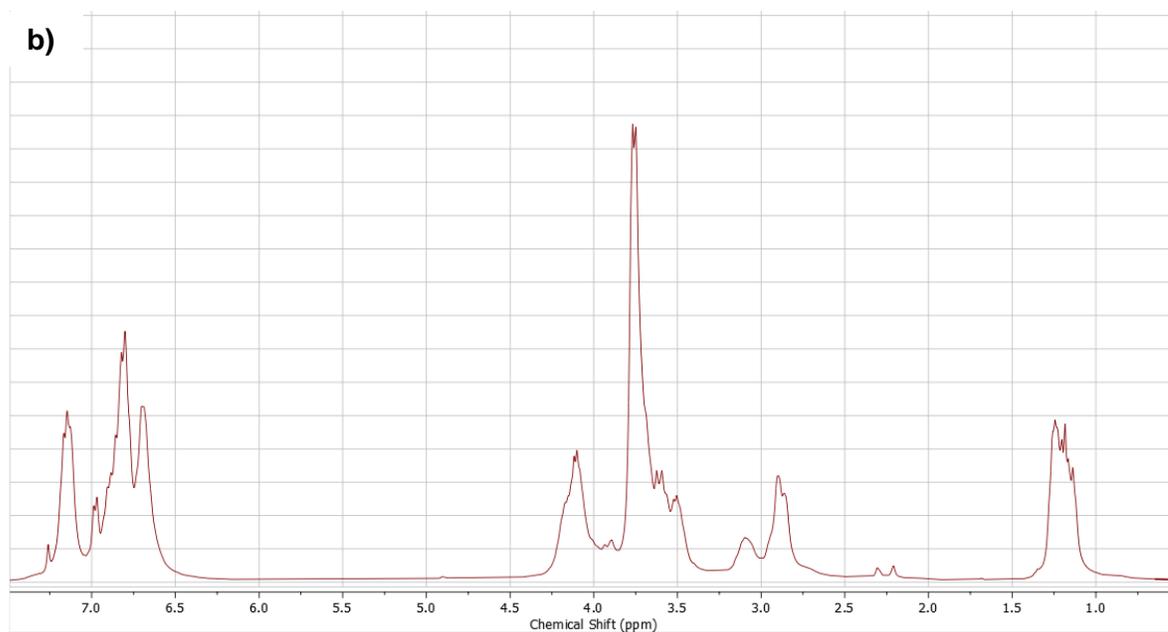
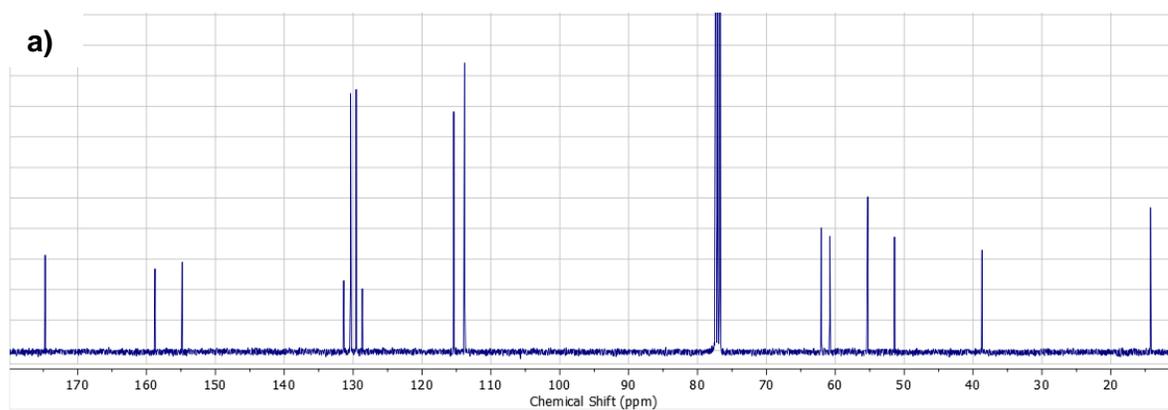


Figura 4.2 Espectros de RMN: a: ^1H para el éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina **5b** b: ^1H - para el producto **6b**.



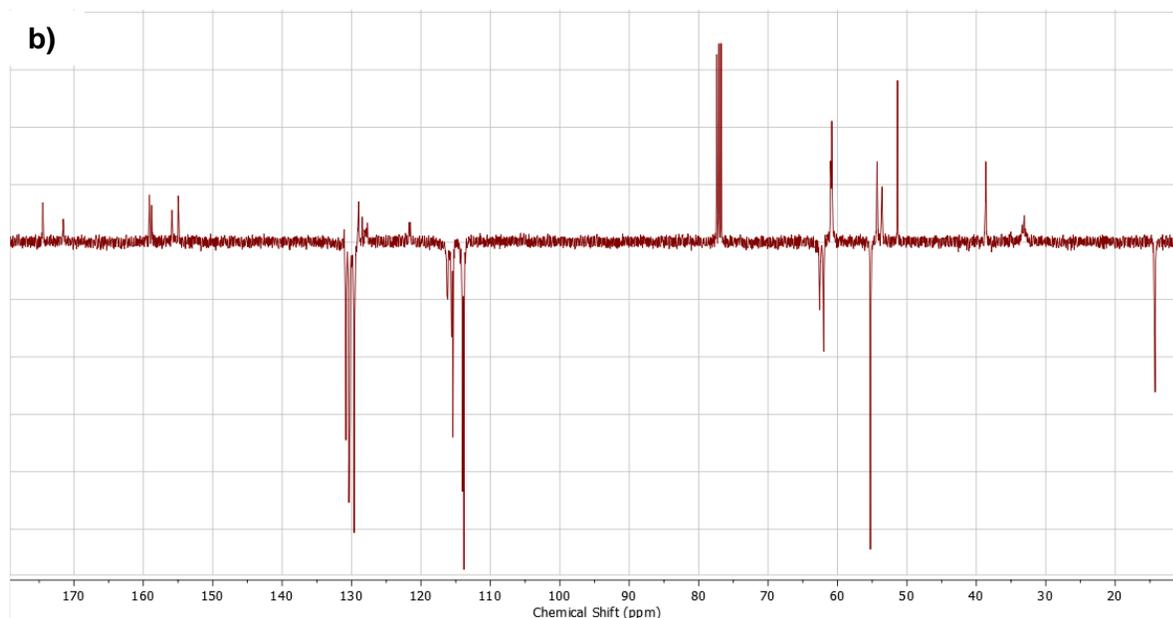


Figura 4.3 Espectros de RMN: a: ^{13}C - para el éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina **5b** b: APT para el producto **6b**.

Se determinó la composición del producto **6b** para obtener más información sobre su posible estructura. C: 69,0442; H: 6,6952; N: 4,1419; O:20,1187; dicha composición confirmó que el producto principal es lineal con fórmula molecular calculada $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_8$, (fórmula molecular esperada para el dímero lineal $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8$, fórmula molecular esperada para el azaciclofano esperado $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8$).

El sólido **6b** se analizó por HPLC-HRMS para determinar la cantidad de unidades del éster **5b**; el cromatograma mostró dos picos de igual intensidad, tiempos de retención de 8,66 y 10,34 min, y un pico de baja intensidad a los 12,06 min. El espectro de masas del compuesto, a los 8,66 min. de tiempo de retención, dio un ion con $m/z = 671,32996$ (esperado para el dímero lineal $[\text{M}+\text{H}]^+$: 671,3327) y 551,27325 (esperado $[\text{M}+\text{H}-120]^+$: 551,2752), es decir, el dímero lineal menos un radical 4-metoxibencílico, una ruptura promovida por la labilidad del enlace N-C. El espectro de masas del compuesto, a los 10,34 min de tiempo de retención, dio un ión con $m/z = 1012,49078$ (esperado para el trímero lineal $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1012,4954). También se observaron los siguientes iones $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1034,47290, $[\text{M}+\text{H}-120]^+$: 892,43384 y $[\text{M}+\text{H}-240]^+$: 772,37720, los dos últimos debidos a la pérdida de uno y dos radicales 4-metoxibencilo.

El pico de baja intensidad observado a los 12,06 min tiene un ión a $m/z = 1353,65320$ (esperado para el tetrámero lineal $[M+H]^+$: 1353,6581). También se observaron los siguientes iones $[M+Na]^+$: 1375,63499, $[M+H-120]^+$: 1233,59619, $[M+H-240]^+$: 1113,53857 y $[M+H-360]^+$: 993,4815. Tales resultados permitieron establecer que la reacción del éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina **5b** con formaldehído no produjo el azaciclofano esperado y sólo condujo a la formación de mezclas de oligómeros lineales, siendo el dímero y el trímero los componentes mayoritarios.

4.4 Análisis computacional de la formación de plantillas de *N*-(4-metoxibencil)-feniletilaminas

En la búsqueda de una posible explicación al comportamiento de **5a** y **5b** frente al formaldehído se estudio la formación de plantillas siguiendo las mismas condiciones computacionales descritas anteriormente para el estudio de la formación de plantillas del azaciclofano pentacíclico asimétrico. Se analizaron los ΔG_{dim}^{fg} para comparar los efectos del grupo carboxietilo. Se partió de la geometría optimizada de cada estructura dimérica y de las aminas **5a** y **5b** (Figura 4.4), luego se utilizó la ecuación 2.2 para hallar ΔG_{dim}^{fg} .

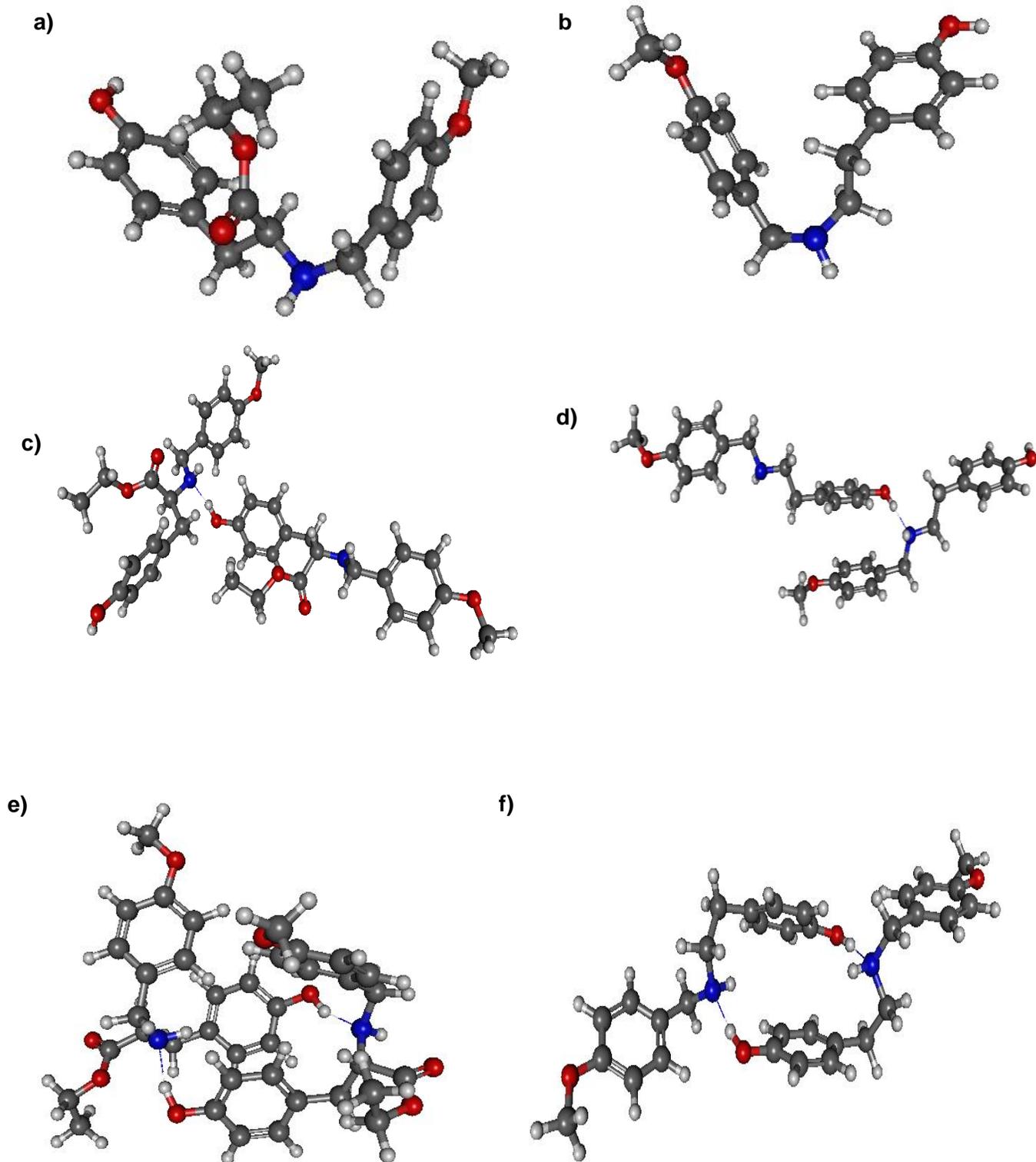


Figura 4.4 Estructuras optimizadas de *N*-(4-metoxibencil)-feniletilaminas (DFT/B3LYP-GD3BJ/6-31+G(d,p)): éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (a), *N*-(4-metoxibencil)-

tiramina (b), dímero lineal OH...N de éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (c), dímero lineal OH...N de *N*-(4-metoxibencil)-tiramina (d), dímero cíclico OH...N de éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (e) y dímero cíclico OH...N de *N*-(4-metoxibencil)-tiramina (f) [6, 7].

Tabla 4.1 Resultados de cálculos computacionales de propiedades termodinámicas para arreglos de las aminas **5a** y **5b** utilizando el programa Gaussian 16 (DFT/B3LYP-D3BJ/6-31+G(d,p)).

Tipo de amina	Dímero	Puente de hidrógeno		Centroide		ΔH_{dim}^{fg} (Kcal/mol)	ΔG_{dim}^{fg} (Kcal/mol)	K_{dim}^{fg}
		Longitud de enlace (Å)	Ángulo de enlace (°)	Distancia (Å)	Angulo (°)			
5a	Cíclico	1,74	169,8	3,47	89,7	-26,7	-11,9	496434906,4
	Lineal	1,76	172,9	3,33	96,0	-15,9	-5,5	11665,4
5b	Cíclico	1,77	162,5	3,14	93,2	-15,6	2,1	0,03
	Lineal	1,74	170,0	3,10	141,1	-15,0	-3,8	663,4

Como se muestra en a la tabla 4.1, el dímero cíclico de **5a** se encuentra favorecido con respecto al dímero lineal ya que presenta un ΔG_{dim}^{fg} menor, por otro lado, el arreglo cíclico **5b** presentó un valor positivo indica que el proceso de dimerización no es espontáneo. El dímero cíclico de **5a** tiene la K_{dim}^{fg} más alta y al formar el respectivo arreglo presenta una interacción CH... π lo que genera un apilamiento no centrado favoreciendo geométricamente la formación del azaciclofano.

En cambio, para **5b** la formación de los dos puentes de hidrógeno intermoleculares implica la formación de una interacción intramolecular de apilamiento π perpendicular del tipo CH... π borde cara entre los dos anillos aromáticos [15], algo que no es común en derivados tipo éster de *L*-tirosina, en donde se favorece una interacción CH₃... π , la cual beneficia una conformación *anti* entre el grupo amino y el anillo 4-hidroxifeniletíl [16-20].

Con respecto a los cálculos computacionales, se puede concluir que las plantillas por puente de hidrógeno para los arreglos dimericos favorecen la formación del azaciclofano producto de la reacción entre dos unidades de *N*-(4-metoxibencil)-tiramina (**5a**) y formaldehído, en cambio no se encuentra favorecida la formación del azaciclofano

producto de la reacción entre dos unidades de éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (**5b**) y formaldehído.

Para comprender la influencia de los grupos carboxietilo presentes en **5b** sobre la no formación del macrociclo, se analizó su estructura en estado sólido para determinar la disposición que toma dicho grupo y las interacciones intra e intermoleculares que presenta la molécula de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (**5b**).

4.5 Análisis en estado sólido de las interacciones del éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina

La tiramina (4-hidroxifeniletilamina) (**1**) presenta una conformación *anti* entre el anillo aromático y el grupo amino; sus moléculas se asocian mediante enlaces de hidrógeno cabeza-cola (O-H...N), formando cadenas infinitas empaquetadas en capas tridimensionales estabilizadas por enlaces de hidrógeno N-H...O entre cadenas vecinas (Figura 4.5.) [21, 22]. El amino protonado promueve enlaces de hidrógeno O-H...N y N-H...N cuando la tiramina está monohidratada, fomentando así un mayor grado de entrecruzamiento de las unidades [23].

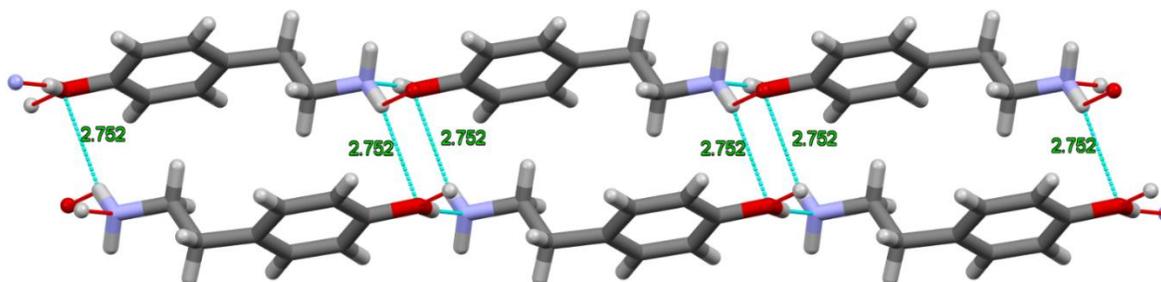


Figura 4.5 Enlace de hidrógeno O-H...N intermolecular de cabeza a cola entre moléculas de tiramina y enlace de hidrógeno N-H...O intramolecular entre dos capas de tiramina[22].

Los ésteres de *L*-tirosina también presentan una conformación *anti* entre el anillo aromático y el grupo amino; el grupo alcoxycarbonilo se orienta hacia el anillo aromático, asumiendo una conformación plegada en forma de escorpión. Sus moléculas también se asocian mediante enlaces de hidrógeno cabeza-cola (O-H...N) entre el hidroxilo fenólico y el amino, formando cadenas infinitas. Los grupos carboxietilo se sitúan alternadamente apuntando

hacia el exterior de la cadena; las moléculas se conectan en una disposición tridimensional estabilizada por enlaces de hidrógeno N-H...O intermoleculares (Figura 4.6.) [16-20].

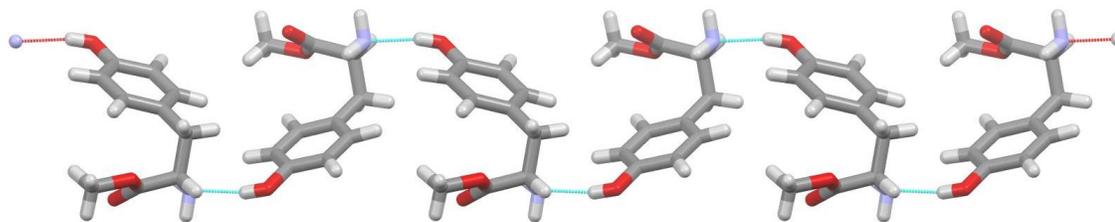
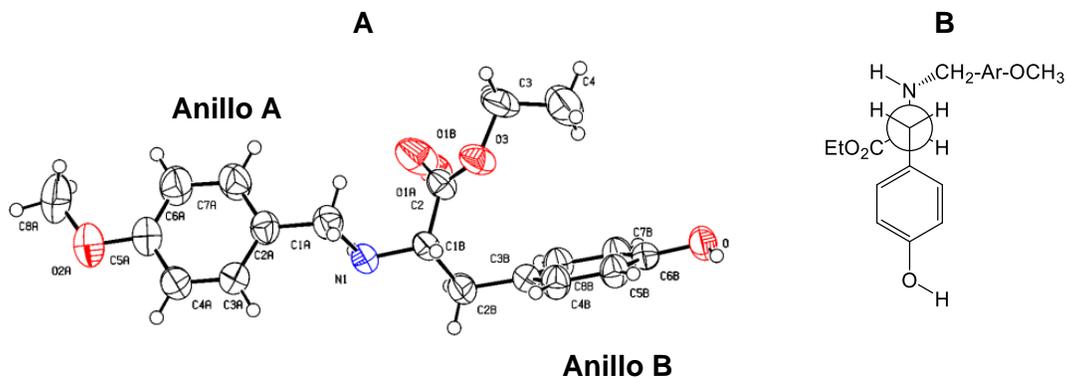


Figura 4.6 Moléculas de éster metílico de *L*-tirosina interacción cabeza-cola con enlaces de hidrógeno intermoleculares O-H...N [19].

El análisis estructural por DRX de monocristal del éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina **5b** mostró que el grupo amino y el anillo fenólico encuentran en posición *anti*, con un ángulo de 177,7° (C3B-C2B-C1B-N1), y que la cadena etiloamina está en posición perpendicular con respecto al anillo aromático **A** (ángulo de 109,1°); esto es habitual en la conformación de energía más baja de la 4-hidroxifeniletilamina (Figura 4.7) [21]. Los anillos aromáticos **A** y **B** tienen una conformación *anti* (ángulo de 167.6°) y están en posición perpendicular (ángulo de 84,9°); el grupo etoxicarbonilo y el anillo aromático **B** tenían una conformación tipo escorpión (ángulo de 54,8° - C3B-C2B-C1B-C2) (Figura 4.7) [18], debido a una interacción C4-HD4--- π , dicha conformación genera una distancia al centroide del anillo **B** de 3,103 Å, al compararla con otros derivados tipo éster de tirosina, se evidenció que la distancia del grupo alcoxicarbonilo y el ángulo de la conformación tipo escorpión son similares (éster *n*-butílico de tirosina 3,184 Å, 55,6° y éster isopropílico de tirosina 3,113Å, 58,2° respectivamente) [19, 20].



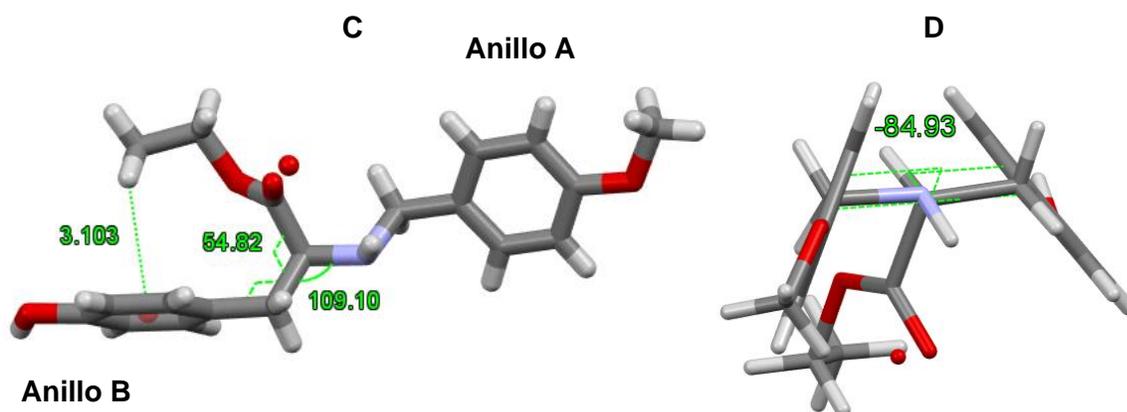


Figura 4.7 Ester etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina **5b**: Diagrama ORTEP. Los elipsoides se dibujan con una probabilidad del 50% (A). Proyección de Newman eje C2B-C1B (B), Anillos aromáticos en posición perpendicular (C), Conformación tipo escorpión (D).

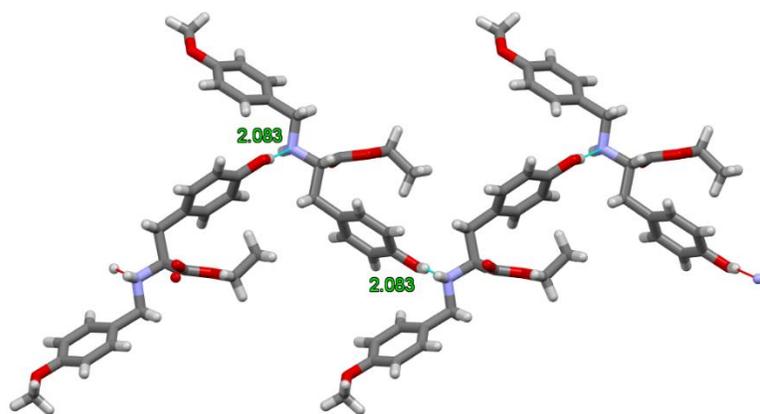
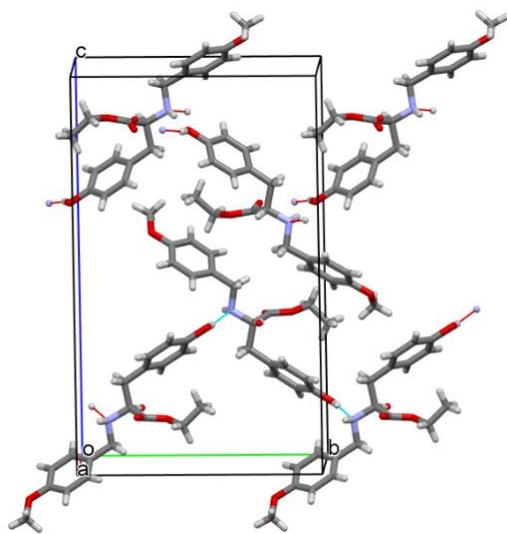
Tabla 4.2 Enlaces de hidrógeno relevantes para el éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina **5b**.

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)	Código de simetría
N1-H1...O2B	0.91 (3)	2.44 (3)	3.348 (2)	176 (3)	-x, -1/2+y, 1/2-z
O2B-H2B...N1	0.79 (4)	2.08 (4)	2.862 (2)	170 (3)	1-x, 1/2+y, 1/2-z
C1B-H1B...O1B	0.98	2.41	3.308 (14)	152	1+x, y, z
C3A-H3A...O2B	0.93	2.53	3.346 (3)	147	1-x, -1/2+y, 1/2-z
C3...H3C-O1B	0.97	2.27	2.670 (10)	104	Intra
C8A-H8AA...Cg2	0.96	2.81	3.619 (4)	142	1/2+x, 1-y, 1/2+z
C3-H3B...Cg1	0.97	2.62	3.457 (3)	145	-1/2+x, 3/2-y, 1-z

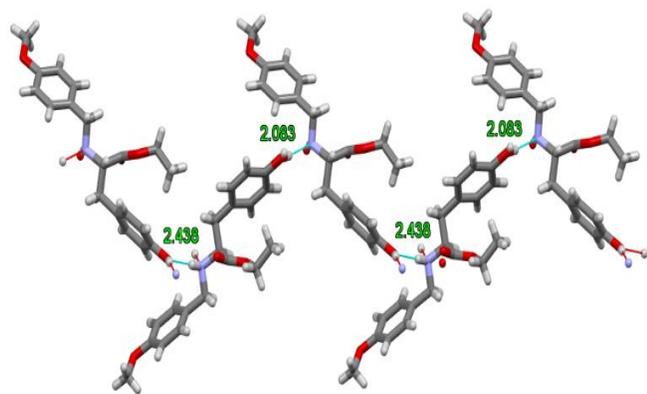
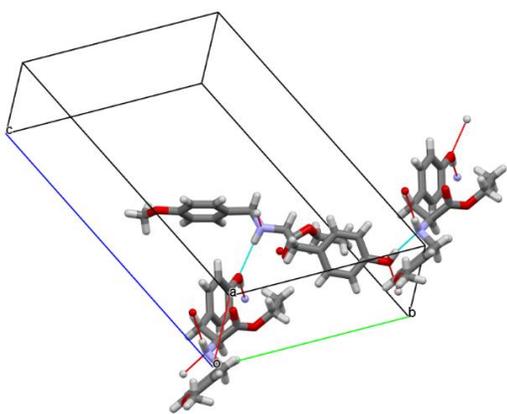
Cg2: centroide del anillo C3B-C4B-C5B-C6B-C7B-C8B.

Cg1: centroide del anillo C2A-C3A-C4A-C5A-C6A-C7A.

Los enlaces O2B-H2B...N1 son las interacciones cristalinas más cortas que conectan las moléculas periódicamente a lo largo de la dirección [010] (Tabla 4.2 y Figura 4.8a), implicando al hidroxilo del anillo B y al grupo amino. Otras interacciones se producen en la dirección [100] con enlaces N1H1...O2B, que contribuyen a la estructura supramolecular; dicha interacción contribuye a un mayor grado de entrecruzamiento de las unidades de éster etílico de *N*-(4-metoxicarbonil)-*L*-tirosina (Tabla 4.2 y Figura 4.8b). Las interacciones CH₃...π débiles ($\geq 2,6$ Å) también están presentes en la dirección [001] donde el grupo metoxilo interactúa intermolecularmente con el anillo **B**, además se aprecia una interacción CH₃...π intramolecular entre el CH₃ del grupo etoxicarbonilo con el anillo **B** (Tabla 4.2 y Figura 4.8c).



a



b

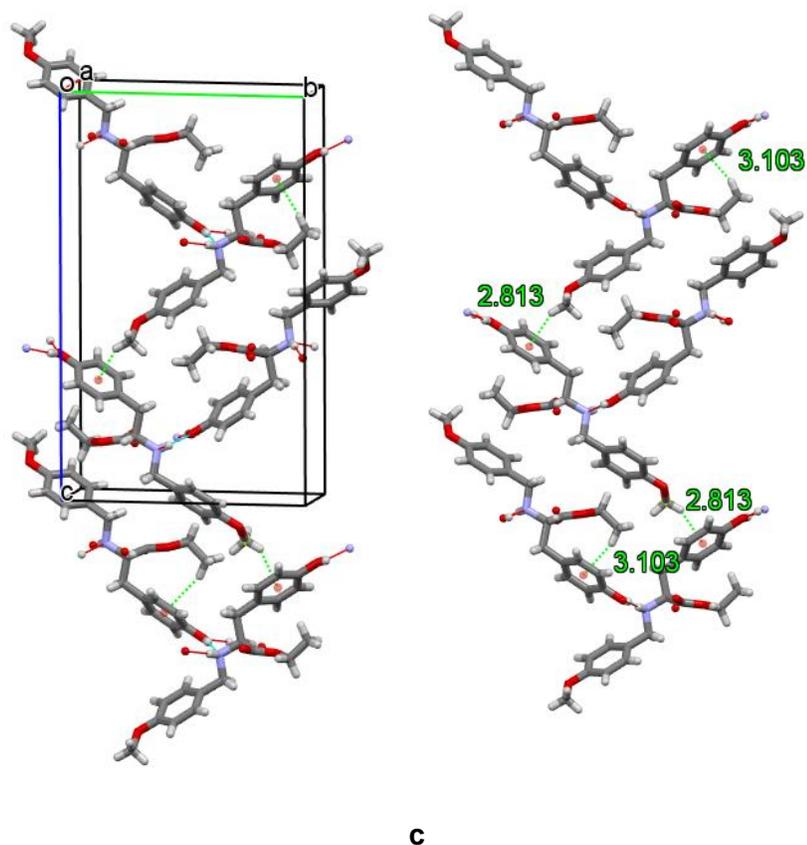


Figura 4.8 Interacciones de hidrógeno en las direcciones Interacciones de hidrógeno en las direcciones a) [010], b) [100] y c) [001].

Se observaron enlaces de hidrógeno O-H...N cabeza-cola entre moléculas de **5b** (2,083 Å de longitud, con un ángulo de 169,65°), formando cadenas infinitas en zig-zag. Los grupos metoxibencilo y etoxicarbonilo se encuentran alternadamente en el exterior de la cadena (Figura 4.9). Aunque no se observaron diferencias estructurales significativas entre el éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina **5b** y los ésteres alquílicos de tirosina sin sustituyentes sobre los átomos de nitrógeno [16, 20], el grupo 4-metoxibencil disminuyó las interacciones N-H...O y Van der Waals entre cadenas.

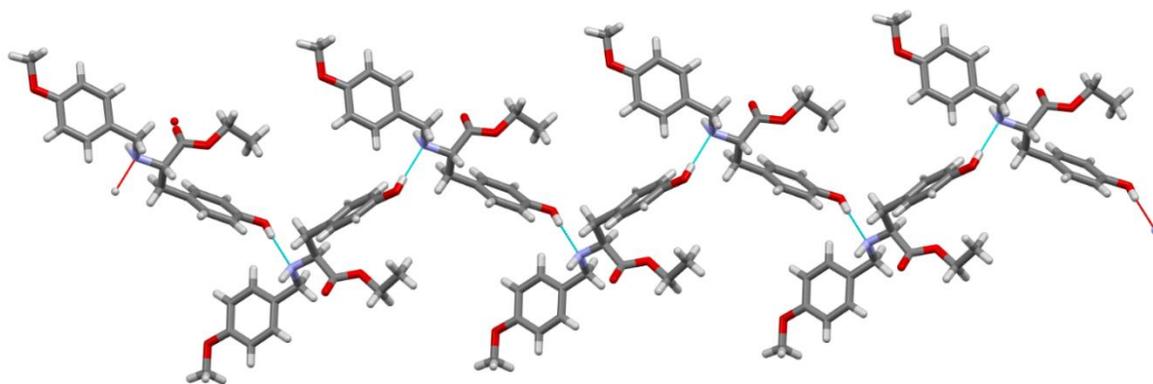
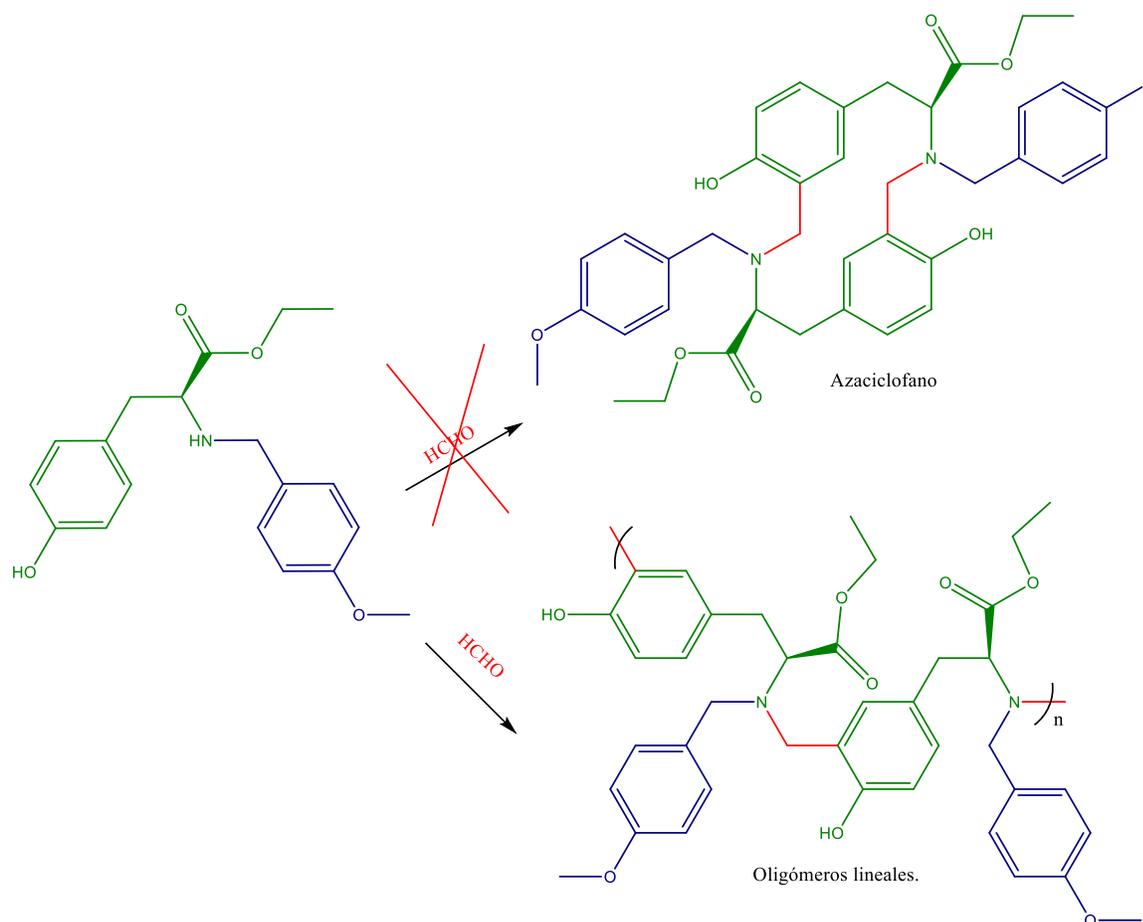


Figura 4.9 Interacción cabeza-cola de las moléculas de éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina con enlaces de hidrógeno intermoleculares O-H...N.

Como ya se ha mencionado, el éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina **5b** al reaccionar con formaldehído produjo una mezcla de oligómeros lineales de dímeros trímeros y tetrámeros (**6b**); se observó en estado sólido que las interacciones CH₃... π favorecen un mayor grado de entrecruzamiento entre unidades de **5b** lo cual indica que las disposiciones lineales observadas en estado sólido pueden permanecer en solución, lo que dificulta la formación del macrociclo, este comportamiento se relaciona con lo predicho en los cálculos computacionales, en donde los arreglos cíclicos para **5b** no se encuentran favorecidos (Esquema 4.2).



Esquema 4.2 Producto resultante de la reacción del éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina **5b** con formaldehído.

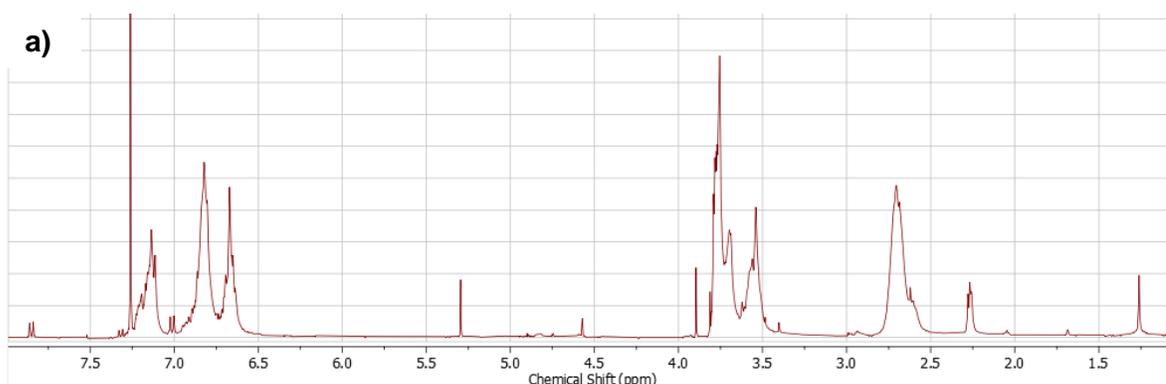
4.6 Análisis de la reacción tricomponte entre *N*-(4-metoxibencil)-tiramina (**5a**), éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (**5b**) y formaldehído (**6c**)

Teniendo en cuenta la reactividad que presentaron las aminas **5a** y **5b** con formaldehído en donde *N*-(4-metoxibencil)-tiramina (**5a**) forma productos macrocíclicos mientras que, el éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (**5b**) forma oligómeros lineales, se buscó saber si la reacción tricomponte entre **5a**, **5b** y formaldehído puede conducir a la

formación del azaciclofano o si la influencia del grupo etoxicarbonilo lleva el curso de la reacción hacia la formación del producto lineal.

La reacción tricomponente entre *N*-(4-metoxibencil)-tiramina (**5a**), éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (**5b**) y formaldehído produjo el sólido **6c**. El análisis por TLC sólo mostró una mancha alargada cuando se desarrolló con UV y reactivo de Dragendorff, no observándose el reactivo de partida **5a** y **5b**.

En el espectro de RMN-¹H del azaciclofano mixto **6c** (Figura 4.10) se distinguen las 5 zonas características de los azaciclofanos. La zona 1 entre 1 y 1,25 ppm muestra las señales de los metilos del azaciclofano. La zona 2 entre 2,5 y 3,2 ppm muestra los metilenos derivados de tirosina y tiramina, la zona 3 entre 3,2 y 4,0 ppm muestra los metilenos aminobencílicos (Ph-CH₂-N) y el metino quiral. En la zona 4 entre 4,0 y 4,2, la señal para el metileno derivado del grupo etoxicarbonilo y la zona 5 entre 6,5 y 7,5 ppm muestra las señales de anillos *p*-disustituídos y trisustituídos que se solaparon.



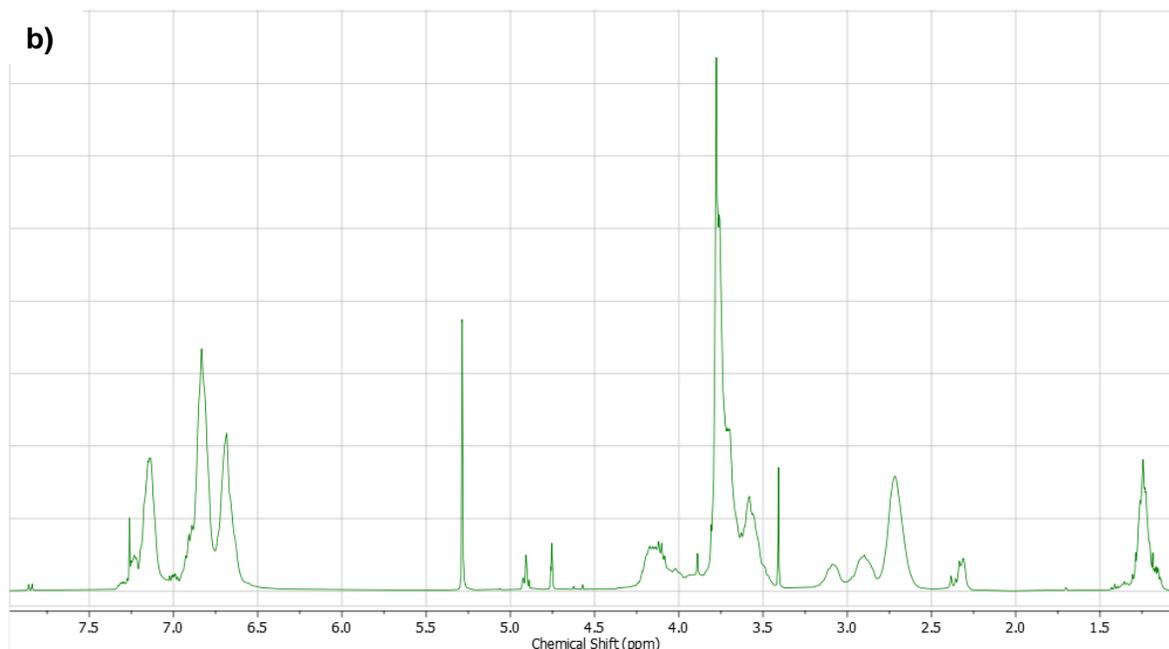


Figura 4.10 Espectros de RMN: a: ^1H - para el producto **6a** y b: ^1H - para el producto **6c**.

En el espectro de RMN- ^{13}C en la parte alifática se observaron las señales de los metilenos bencílicos y la señal a 55,2 ppm del carbono del metoxilo. En la región aromática se dos señales con igual intensidad a 122,0 y 121,7 ppm asignados a carbono aromático unido a los metilenos bencílicos producto de la *orto*-aminometilación del anillo; adicionalmente, se observa una señal de carbono aromático unido a O-CH_3 a 155,5 ppm, dos señales de carbono aromático unido a oxígeno ($\text{C}_{\text{AR-OH}}$) a 159,0 y 159,1 (figura 4.11) y una única señal de carbonilo a 171,5 ppm.

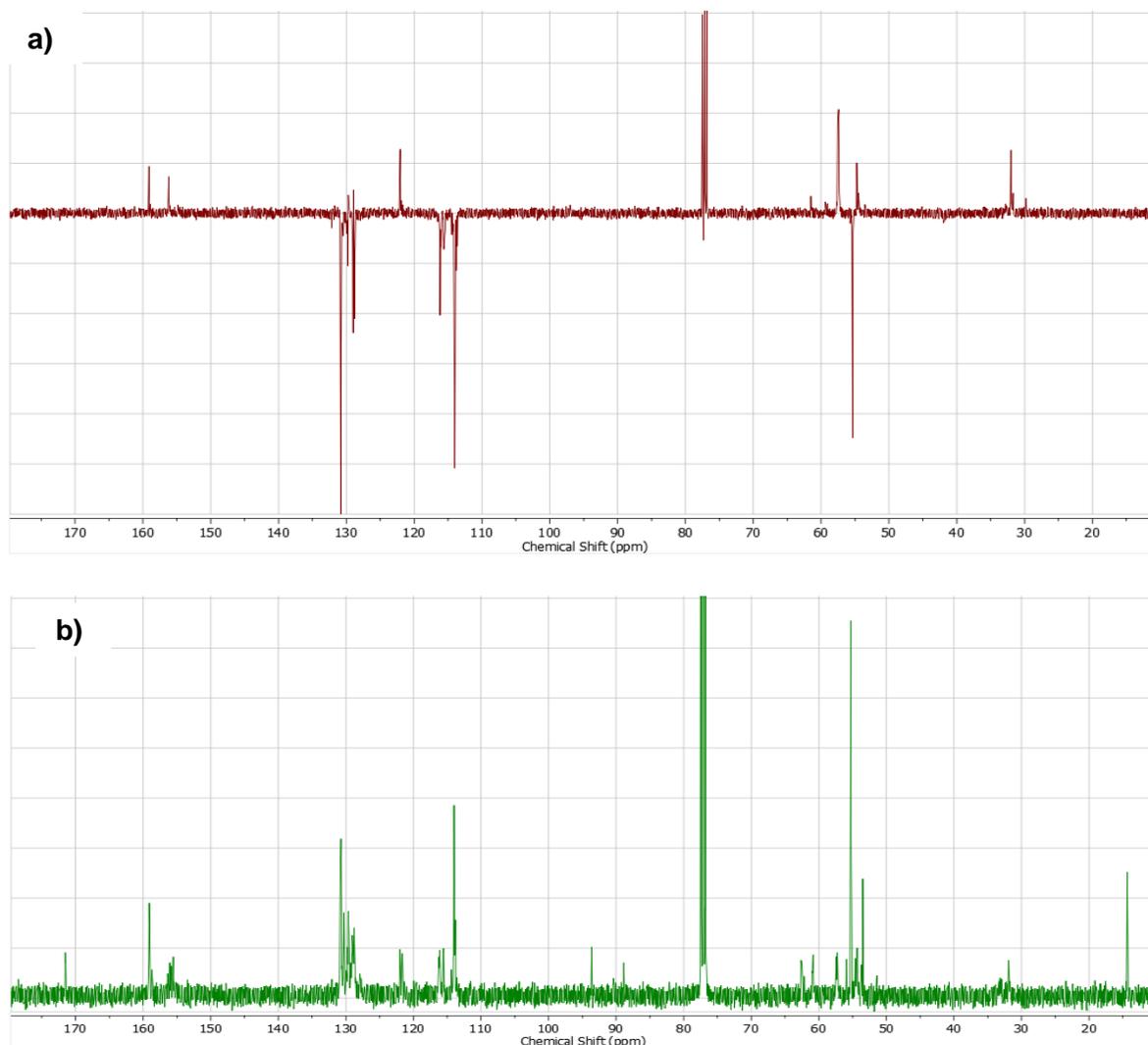


Figura 4.11 Espectros de RMN: a: ^{13}C - para el producto **6a** y b: ^{13}C - para el producto **6c**.

La asignación completa de los espectros de RMN ^1H y ^{13}C permitió confirmar la obtención de un azacilofano tricíclico asimétrico por medio de una macrociclación cruzada entre éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (**5b**), *N*-(4-metoxibencil)-tiramina (**5a**) y formaldehído (figura 4.10 y 11).

El sólido **6c** en un tiempo de retención de 26,04 min, mostró en el espectro de masas el ión $m/z = 611,2942$ (esperado para el azacilofano **6c** $[\text{M}+\text{H}]^+$: 611,3121) y 491,2396 (esperado $[\text{M}+\text{H}-120]^+$: 491,2546), es decir, el azacilofano **6c** menos un radical 4-metoxibencílico, En un tiempo de retención de 15,86 min, el sólido **6c**, presentó las masas del ión $m/z = 599,2979$ (esperado para el dímero lineal **6a** $[\text{M}+\text{H}]^+$: 599,3121) y 479,2433

(esperado $[M+H-120]^+$: 479,2546), lo que correspondió al dígito lineal menos un radical 4-metoxibencílico.

No fue posible estimar la proporción de estos productos dado que la muestra se solubilizo parcialmente, por lo que solo se observó el dímero lineal soluble y parte del azaciclofano tricíclico (**6c**) soluble. No se obtuvieron evidencias de la formación del azaciclofano **6a** ni de los oligómeros lineales **6b**, mostrando que solo ocurre la condensación cruzada entre **5a** y **5b**.

Para determinar porque fue posible obtener el azaciclofano asimétrico de la reacción tricomponente entre las aminas **5a** y **5b** con formaldehído se realizaron cálculos computacionales sobre la formación de plantillas de los arreglos cíclicos y lineales de las aminas **5a** y **5b**.

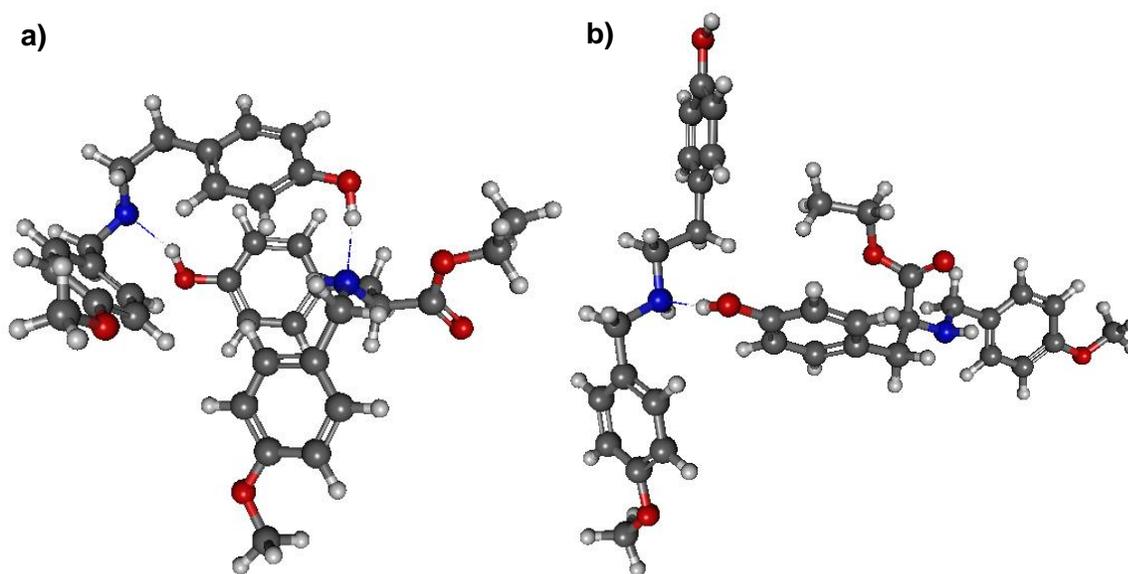


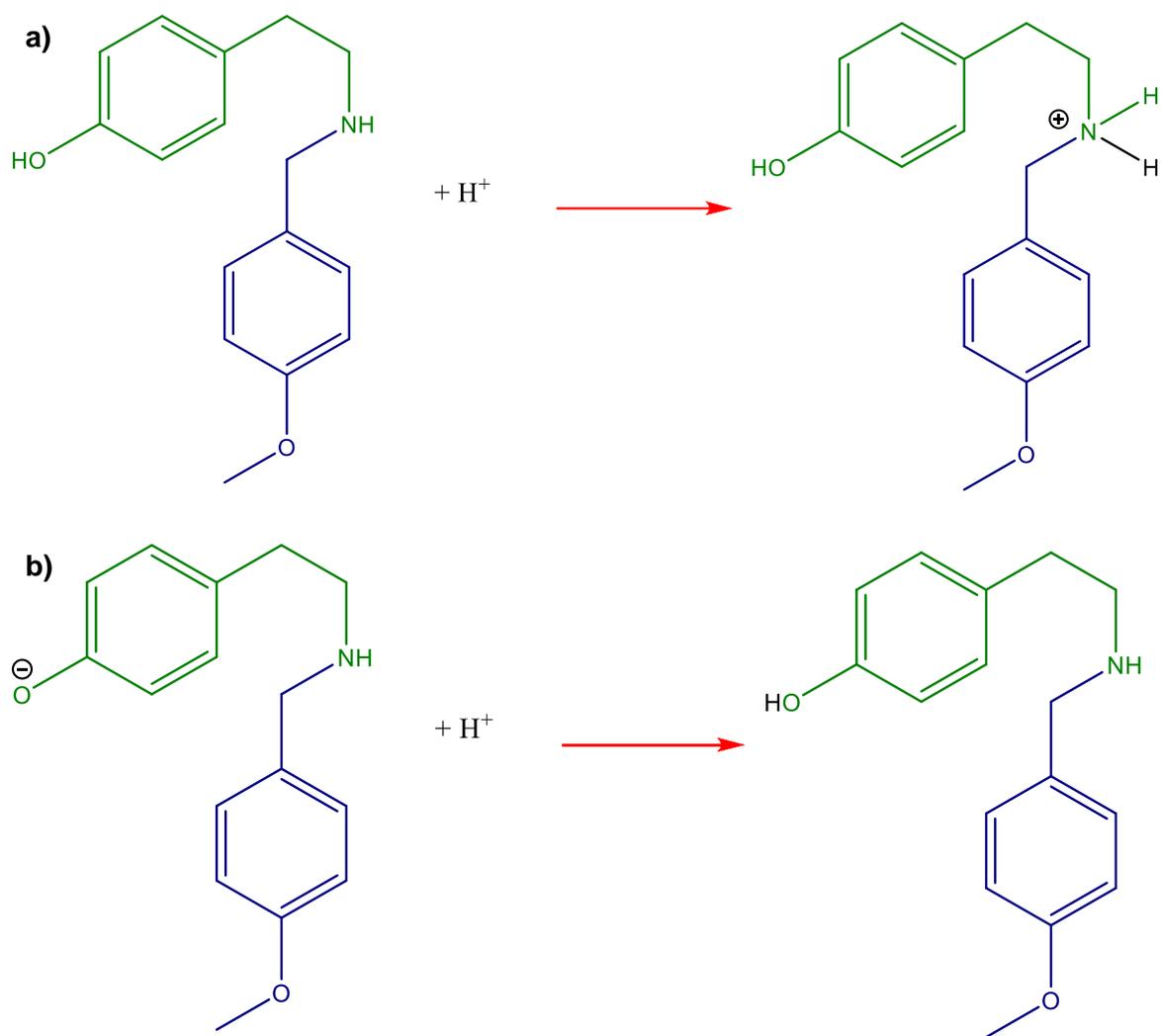
Figura 4.12 Estructuras optimizadas de *N*-(4-metoxibencil)-feniletilaminas (DFT/B3LYP-GD3BJ/6-31+G(d,p)): (a) dímero cíclico mixto OH...N de éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina y *N*-(4-metoxibencil)-tiramina (b) y dímero lineal mixto OH...N de éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina y *N*-(4-metoxibencil)-tiramina (H) [6], [7].

Tabla 4.3 Resultados de cálculos computacionales de propiedades termodinámicas para arreglos mixtos de azaciclofanos *N*-(4-metoxibencil)-feniletilaminas.

Tipo de amina	Dímero	Puente de hidrógeno		Centroide		ΔH_{dim}^{fg} (Kcal/mol)	ΔG_{dim}^{fg} (Kcal/mol)	K_{dim}^{fg}
		Longitud de enlace (Å)	Ángulo de enlace (°)	Distancia (Å)	Angulo (°)			
Mixto	Cíclico	1,78	163,7	2,89	102,8	-23,1	-6,7	79157,9
	Lineal OH _{5a} ···N _{5b}	1,77	172,7	3,19	137,3	-15,4	-3,9	677,6
	Lineal OH _{5b} ···N _{5a}	1,73	168,0	3,14	140,5	-15,7	-4,7	2825,0

Comparando los resultados de la tabla 4.2 con los de la tabla 4.1 se observa que la plantilla cíclica de la amina **5a** está favorecida con respecto la plantilla mixta de las aminas **5a** y **5b**, es así como en una mezcla entre **5a** y **5b** se debería formar en primer lugar la plantilla entre dos unidades de **5a**. La formación de productos mixtos probablemente es consecuencia de la diferencia de acidez y basicidad que presentan los grupos amino e hidroxilo fenólico de las aminas **5a** y **5b**.

Para verificar este comportamiento se calculó la afinidad protónica (PA) la cual corresponde al negativo de la entalpia de reacción de protonación del grupo amino (Esquema 4.3 a) y al cálculo de la basicidad en fase gaseosa (GPB), que se define como el negativo de la energía libre de Gibbs para la reacción de protonación del anión fenóxido (Esquema 4.3 b).



$$PA = -\Delta H_{rxn}^{fg} \quad (4.1)$$

$$GPB = -\Delta G_{rxn}^{fg} \quad (4.2)$$

Esquema 4.3 Cálculo de GPB para *N*-(4-metoxibencil)-tiramina (**5a**).

Tabla 4.4 Resultados del cálculo de PA para las aminas **5a** y **5b**.

Amina de partida	PA (kcal/mol)	GPB (kcal/mol)
5a	235,7	339,9
5b	236,5	336,8

Como se puede observar en la tabla 4.4 la amina **5b** presenta el mayor valor para PA lo cual implica que entre mayor sea la afinidad protónica mayor afinidad tendrá la especie N-H [24], con ello es menos básico el nitrógeno de la amina **5b** y al tener un valor menor de GPB su hidroxilo fenólico es más ácido que el hidroxilo de **5a**, debido a un efecto de campo por el efecto electroatractor del grupo etoxicarbonilo.

Estas diferencias de acidez y basicidad entre **5a** y **5b**, favorecen la formación de un puente de hidrógeno cruzado, donde el hidroxilo más ácido (éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (**5b**) donará su protón al amino más básico (*N*-(4-metoxibencil)-tiramina (**5a**)) para formar la respectiva plantilla mixta lo que condujo la reacción a la formación del producto macrocíclico **6c**,

La plantilla mixta entre las aminas **5a** y **5b**, aunque es menos estable en comparación a la plantilla simétrica de **5a** (Tabla 4.1 y 4.4), se formara mucho mas rápido que la plantilla de **5a** debido a diferencias de acidez.

4.7 Conclusiones

La *N*-(4-metoxibencil)-tiramina (**5a**) y el éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (**5b**) se sintetizaron mediante aminación reductiva directa de tiramina (**1**) y del éster etílico de *L*-tirosina (**2**) con 4-metoxibenzaldehído, utilizando borohidruro de sodio como agente reductor. El análisis estructural en estado sólido demostró que el éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (**5b**) tiene una conformación tipo escorpión y que las moléculas se asocian mediante enlaces de hidrógeno intermoleculares N-H...O formando cadenas en zig-zag.

La presencia del grupo 4-metoxibencilo desfavoreció las interacciones N-H...O entre las cadenas; este entrecruzamiento puede inducir la formación de plantillas mediante enlaces de hidrógeno en disolución. Se estableció que la *N*-(4-metoxibencil)-tiramina (**5a**) reacciona con formaldehído para producir el respectivo azaciclofano como producto mayoritario y su respectivo dímero lineal, en cambio el éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (**5b**) reacciona con formaldehído para producir una mezcla de oligómeros lineales formados por unidades de (**5b**) unidas por puentes de metileno. No se observó formación de azaciclofano.

La reacción tricomponente entre La *N*-(4-metoxibencil)-tiramina (**5a**) y el éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (**5b**) con formaldehído condujo a la formación del azaciclofano tricíclico asimétrico por medio de una macrociclación cruzada.

La formación de dímeros cíclicos esta más favorecida para el dimero de **5a** que para el dimero mixto entre **5a** y **5b** pero su diferencia de reactividad permite que se forme más rápido el dímero mixto.

4.8 Referencias

- [1] R. Quevedo and B. Moreno-Murillo, "One-step synthesis of a new heterocyclophane family," *Tetrahedron Lett*, vol. 50, no. 8, pp. 936–938, 2009, doi: 10.1016/j.tetlet.2008.12.023.
- [2] C. Díaz-Oviedo and R. Quevedo, "Role of hydrogen bonding in the selectivity of aromatic Mannich reaction of tyramines: Macrocyclization vs. linear condensation," *J Mol Struct*, vol. 1202, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.molstruc.2019.127283.
- [3] R. Quevedo, C. Díaz-Oviedo, and Y. Quevedo-Acosta, "Role of hydroxyl groups on the aromatic ring in the reactivity and selectivity of the reaction of β -phenylethylamines with non-enolizable aldehydes," *Research on Chemical Intermediates*, vol. 41, no. 12, pp. 9835–9843, Dec. 2015, doi: 10.1007/s11164-015-1987-4.
- [4] C. Díaz-Oviedo and R. Quevedo, "N-Benzylazacyclophane synthesis via aromatic Mannich reaction," *Tetrahedron Lett*, vol. 55, no. 48, pp. 6571–6574, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.tetlet.2014.10.023.
- [5] C. Díaz-Oviedo and R. Quevedo, "Transamidación y transamidación-reducción de N-benciltiramina con DMF," *Rev. Colomb. Quim.*, vol. 47, no. 1, pp. 5–9, 2018, doi: <http://dx.doi.org/10.15446/rev.colomb.quim.v47n1.63976>.
- [6] Gaussian 16, Revision C.01, 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. V. 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. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. 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.

- [7] A. R. Allouche, "Gabedit - A graphical user interface for computational chemistry softwares," *J Comput Chem*, vol. 32, no. 1, pp. 174–182, Jan. 2011, doi: 10.1002/jcc.21600.
- [8] Rahman Md. Moshikur, Chowdhury Md Raihan, Rie Wakabayashi, Yoshiro Tahara, Muhammad Moniruzzaman, and Masahiro Goto, "Characterization and cytotoxicity evaluation of biocompatible amino acid esters used to convert salicylic acid into ionic liquids," *Int J Pharm*, vol. 546, no. 1–2, pp. 31–38, 2018, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.05.021>.
- [9] K. Hirayama, "NOMENCLATURE OF CYCLOPHANES," *Tetrahedron Lett*, vol. 8, no. 21, p. 18, 1972.
- [10] L. Palatinus and G. Chapuis, "SUPERFLIP - A computer program for the solution of crystal structures by charge flipping in arbitrary dimensions," *J Appl Crystallogr*, vol. 40, no. 4, pp. 786–790, Jul. 2007, doi: 10.1107/S0021889807029238.
- [11] G. M. Sheldrick, "Crystal structure refinement with SHELXL," *Acta Crystallogr C Struct Chem*, vol. 71, pp. 3–8, Jan. 2015, doi: 10.1107/S2053229614024218.
- [12] C. F. MacRae *et al.*, "Mercury 4.0: From visualization to analysis, design and prediction," *J Appl Crystallogr*, vol. 53, pp. 226–235, Feb. 2020, doi: 10.1107/S1600576719014092.
- [13] C. D. Díaz-Oviedo, "Estudio de la reacción entre β -(4-hidroxifenil)etilaminas y aldehídos no enolizables Competencia entre las reacciones de Betti y de Pictet-Spengler," Universidad Nacional de Colombia, Bogota, 2014.
- [14] M. Maldonado, A. Martínez-Manjarres, and R. Quevedo, "¹H-NMR spectroscopic and thermogravimetric research regarding alcohol interaction with tyrosine-derived azacyclophanes," *Res Chem Intermed*, vol. 44, 2018, doi: 10.1007/s11164.
- [15] C. R. Martínez and B. L. Iverson, "Rethinking the term 'pi-stacking,'" *Chem Sci*, vol. 3, no. 7, pp. 2191–2201, 2012, doi: 10.1039/c2sc20045g.
- [16] A. Mostand and C. Romming, "acta_vol_27_p0401-0410," *Acta Chem Scand*, vol. 27, no. 2, pp. 401–410, 1973, Accessed: Oct. 30, 2022. [Online]. Available: http://actachemscand.org/pdf/acta_vol_27_p0401-0410.pdf
- [17] B. Nicolaiö, N. Mahé, R. Céolin, I. B. Rietveld, M. Barrio, and J. L. Tamarit, "Tyrosine alkyl esters as prodrug: The structure and intermolecular interactions of L-tyrosine methyl ester compared to L-tyrosine and its ethyl and n-butyl esters," *Struct Chem*, vol. 22, no. 3, pp. 649–659, Jun. 2011, doi: 10.1007/s11224-010-9723-6.
- [18] P. A. F. Pieret, F. Durant, M. Griffi~, G. Germain, and T. Debaerdemaeker, "Structure Cristalline de FEster Etylique de la Tyrosine," 1970.

- [19] S. S. Qian, H. L. Zhu, and E. R. T. Tiekink, "L-Tyrosine n-butyl ester," *Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online*, vol. 62, no. 3, Mar. 2006, doi: 10.1107/S1600536806003606.
- [20] N. Nuñez-Dallos, K. Wurst, and R. Quevedo, "L-Tyrosine isopropyl ester," *Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online*, vol. 68, no. 11, Nov. 2012, doi: 10.1107/S1600536812042377.
- [21] S. Melandri and A. Maris, "Intramolecular hydrogen bonds and conformational properties of biogenic amines: A free-jet microwave study of tyramine," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 6, no. 10, pp. 2863–2866, May 2004, doi: 10.1039/b404153d.
- [22] R. Quevedo, N. Nuñez-Dallos, K. Wurst, and Á. Duarte-Ruiz, "A structural study of the intermolecular interactions of tyramine in the solid state and in solution," *J Mol Struct*, vol. 1029, pp. 175–179, Dec. 2012, doi: 10.1016/j.molstruc.2012.07.013.
- [23] L. Cruickshank, A. R. Kennedy, and N. Shankland, "Tautomeric and ionisation forms of dopamine and tyramine in the solid state," *J Mol Struct*, vol. 1051, pp. 132–136, 2013, doi: 10.1016/j.molstruc.2013.08.002.
- [24] A. Rivera, D. Moyano, M. Maldonado, J. Ríos-Motta, and A. Reyes, "FT-IR and DFT studies of the proton affinity of small aminated cages," *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, vol. 74, no. 2, pp. 588–590, Oct. 2009, doi: 10.1016/j.saa.2009.07.009.

5 Capítulo 5. Estudio de la interacción de azaciclofanos con zinc

5.1 Introducción

El zinc es un metal del grupo 12, su configuración electrónica es $[\text{Ar}] 4s^2 3d^{10}$, por lo que su rango de estados de oxidación es restringido en comparación con otros metales del bloque *d*, su química se limita al Zinc (2+) [1]. El ión $[\text{Zn}]^{2+}$ tiene una configuración d^{10} sus compuestos son incoloros y diamagnéticos. Sus derivados halogenados (excepto ZnF_2) presentan bajos puntos de fusión, lo que se relaciona con un mayor carácter covalente de enlace, además son solubles en solventes orgánicos y agua.

El $[\text{Zn}]^{2+}$ coordina de forma variada, puede tener una coordinación tipo rutilo donde el ion central tiene número de coordinación 6 (octaédrico) y el contraión un número de coordinación 3 (trigonal plana) para compuestos ZnX_2 [2], en solución forma hexahidratos $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ [3] (Figura 5.1 c), al igual que con amoníaco, también existen especies que presentan estructuras tetraédricas [4, 5] y piramidal base cuadrada [6] (Figura 5.1 a y 5.1b). En conclusión, los complejos de Zinc (II) presentan por lo general números de coordinación de 6 y 4 [7] (Figura 5.1), algunos complejos de Zinc (2+) también puede estabilizar aniones de gran tamaño como el tetrafenil borano $[\text{B}(\text{Ph})_4]^-$ [6] (Figura 5.1 b).

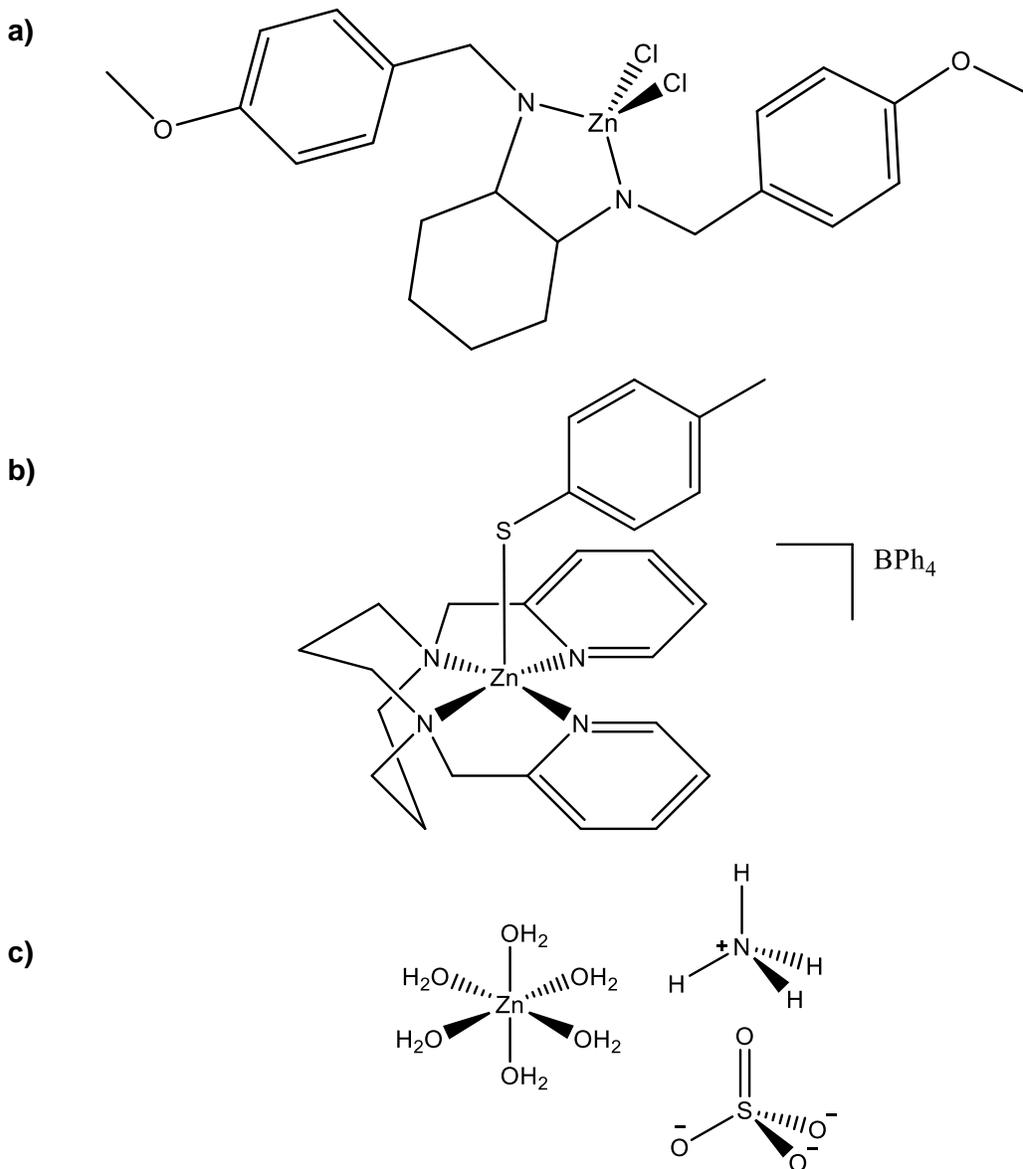


Figura 5.1 Complejos de Zinc (II) con números de coordinación **a)** 4 [5], **b)** 5 [6], y **c)** 6 [3].

Por otro lado, teniendo en cuenta la clasificación de ácidos y bases duras y blandas de Pearson HSAB (por sus siglas en inglés *hard soft acid based*), una alta densidad de carga del ion y electronegatividad permite que un ión sea menos polarizable, estas características se correlacionan para ácidos y bases duros, por ejemplo, se comparan el oxígeno (O) y azufre (S), el O es más electronegativo, presenta menor tamaño (mayor densidad electrónica) lo que hace que sea menos polarizable, por ello es una base dura y el azufre

al ser menos electronegativo y más grande (menor densidad electrónica) es una base blanda de Pearson.

La estabilidad de un complejo es mayor si existe interacción entre un ácido duro y una base dura o un ácido y una base blandos. En Zinc (2+) es un ácido duro/blando, puede tener preferencia tanto por bases duras como O y N [8] o bases blandas como el S [9].

5.1.1 Interacción de Zinc (2+) con fenoles

El Zinc (2+) puede interactuar con una gran variedad de bases, entre ellas las del grupo 16 de la tabla periódica o grupo de los calcógenos (O, S, Se, Te y Po), las bases pueden reaccionar como el respectivo hidruro (H_2E , donde $E = S, Se$ y Te), formando complejos de la forma $(Zn-EH)$ [10], pero también pueden reaccionar como su respectivo calcogenolato ($[ER]^-$ donde $E = O, S, Se$ y Te). Los complejos Zn-Calcogenolato ($Zn-EPh$) son de interes ya que el ión calcogenolato $[EPh]^-$ se estabiliza por resonancia y puede favorecer reacciones de sustitución [11].

La interacción entre el Zinc (2+) y los calcógenos se evidencia en la capacidad de formar complejos del tipo $Zn(EPh)_2$ [12], en los que pueden estabilizar dos unidades de calcogenolato ($E = O, S, Se, Te$) [7].

5.1.2 Interacción de Zinc (2+) con feniletilaminas

El zinc (2+) es un catión que puede interactuar electrostáticamente con el grupo amino de las feniletilaminas, los complejos que se han reportado hasta el momento se presentan en solución.

En estos complejos en solución, el zinc(2+) y la feniletilamina coordinan en relación 1:1, dicha coordinación ocurre por una interacción electrostática entre el grupo amino y el zinc (2+); esta interacción se evidencia por desplazamiento hacia al rojo en UV-Vis tanto en solución acuosa como en CH_2Cl_2 [13]. En los espectros de RMN de 1H también se presenta desplazamiento a campo alto de los hidrógenos de los metilenos de la feniletilamina, los cuales se desplazan 1,3 ppm.

5.1.3 Interacción de Zinc (2+) con derivados de tiramina

La tiramina al ser una feniletilamina con un grupo hidroxilo en la posición *para*, es un ligante que puede coordinar por los residuos de etanolamina o por su hidroxilo fenólico, la coordinación por su cadena lateral ocurre a *pH* bajos ($pH < 5$) [14] y derivados de la tiramina como la dopamina a *pH* alto puede coordinar los hidroxilos ($pH > 9$) [15]. La estequiometría de dichos complejos es 1:1 y 1:2 [16], y depende del *pH* de síntesis, puede coordinar una única unidad del derivado de tiramina entre el extremo fenólico y la amina o coordinar dos unidades del derivado de tiramina en una estructura cuadrado planar por los hidroxilos fenólicos [15, 16].

5.1.4 Interacción de Zinc (2+) con tirosina y sus derivados

Debido a que la tirosina es un aminoácido, puede presentar diferentes formas de coordinación y generar un complejo en el cual el carboxilo, el amino y el hidroxilo fenólico coordinan al metal [17], en estos complejos su coordinación es de la forma (N,O) pero se ha demostrado que se pueden generar interconversiones al cambiar el *pH* y que su coordinación sea por los grupos hidroxilo fenólico de la forma (O, O) en una proporción 1:2 entre el metal y el aminoácido [18, 19].

En estado sólido se han reportado complejos de Zinc (2+) con *L*-tirosina de la forma $\{[Zn(Tyr)_2H_2O]H_2O\}_n$ en donde el grupo carboxilo y el grupo amino forman un anillo de 5 miembros con un átomo de Zinc, el ligante de tirosina actúa como un ligante puente exobidentado [20] (Figura 5.3), también se evidencia que el Zinc (2+) presenta un número de coordinación de 6 en donde tiene una forma *pseudo*-octaédrica.

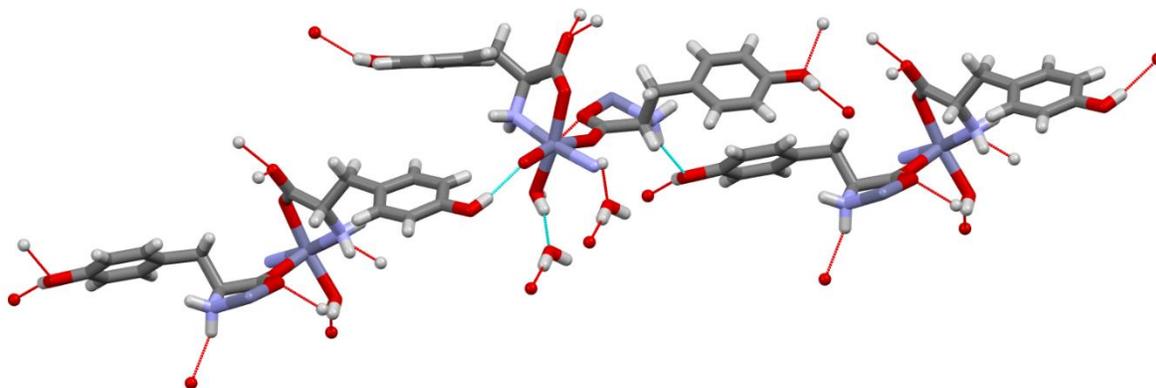


Figura 5.2 Estructura del complejo $\{[Zn(Tyr)_2H_2O]H_2O\}_n$

Para evaluar las interacciones de azaciclofanos derivados de *L*-tirosina con Zinc (II), se trabajó con $ZnCl_2$ porque es soluble en solventes orgánicos como metanol y cloroformo y en agua; también se aprovechó que el catión de zinc (II) es un ácido duro/blando de Pearson y puede interactuar con el grupo amino, carboxilo y el anillo oxazínico de azaciclofano.

En estudios anteriores se determinó que los azaciclofanos tienen la capacidad de retener moléculas de alcohol, esta interacción no involucra la cavidad del azaciclofano y ocurre en la periferia. El alcohol forma enlaces de hidrógeno con los heteroátomos del macrociclo como un donador de protón, también se determinó que sustituyentes sobre el nitrógeno dificultan la retención de alcohol [21]. Los compuestos fenólicos son retenidos e interactúan con los azaciclofanos mediante apilamientos π , la interacción azaciclofano-fenol era independiente y coexistía con la interacción azaciclofano-alcohol, dicha interacción se determinó mediante espectros de RMN de 1H y ^{13}C por cambios en las señales de los anillos aromáticos y bencilmetileno del azaciclofano. Caber aclarar que la proporción entre el azaciclofano y el fenol era de 1:1 [22].

5.2 Materiales y métodos

5.2.1 General

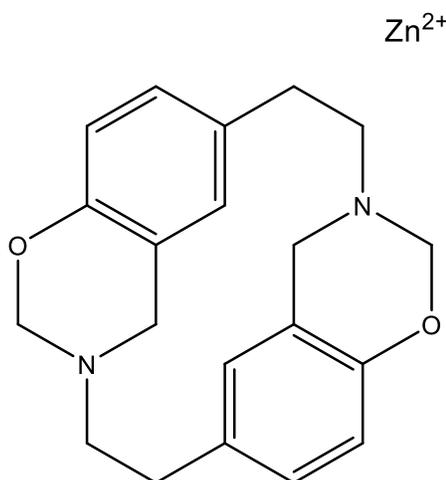
Se utilizaron disolventes y reactivos comerciales (Alfa Aesar, Panreac). Se utilizó cromatografía en capa fina (TLC) para controlar las reacciones en placas de vidrio recubiertas de gel de sílice (Merck Kieselgel 60) hasta su finalización; las placas de TLC se visualizaron mediante tinción con vapor de yodo. Los espectros de RMN se registraron en un Bruker Avance. Se especifican los disolventes para cada compuesto. Los desplazamientos químicos (δ) se indicaron en partes por millón (ppm, empleando como referencia la señal residual del disolvente). Para el análisis de espectrometría de masas se utilizó una columna Chromolith RP-18e (Merck, Kenilworth, NJ, 50 mm), empleando un cromatógrafo de líquidos Agilent 1200 (Agilent, Omaha, NE) para **7a** y para los demás compuestos se utilizó una columna Brucker Intensity Solo 2 C18 (100 x 2,0 d.i.) utilizando un gradiente lineal del 5-% de A en 60 min (A: Agua-Ácido fórmico 0,1% y B: Acetonitrilo-Ácido fórmico 0,1%) un flujo de 0,4 mL/min a una temperatura de 40°C. Todos los productos se analizaron en un Bruker Impact II LC Q-TOF MS equipado con ionización por

electrospray (ESI) en modo positivo. Para la cuantificación de zinc por volumetría de zinc, se utilizaron 100 mL de una solución de EDTA 0,0159 mol L⁻¹ estandarizada con 50 mL de una solución patrón de Zn²⁺ 0.00248 molL⁻¹ y 0,25 mL de naranja de xilenol al 0,5% (m/v) como indicador y 2,00 mL de solución reguladora de pH=5,5 de ácido acético – acetato de sodio.

5.2.2 Reacción de azaciclofanos pentacíclicos con ZnCl₂.

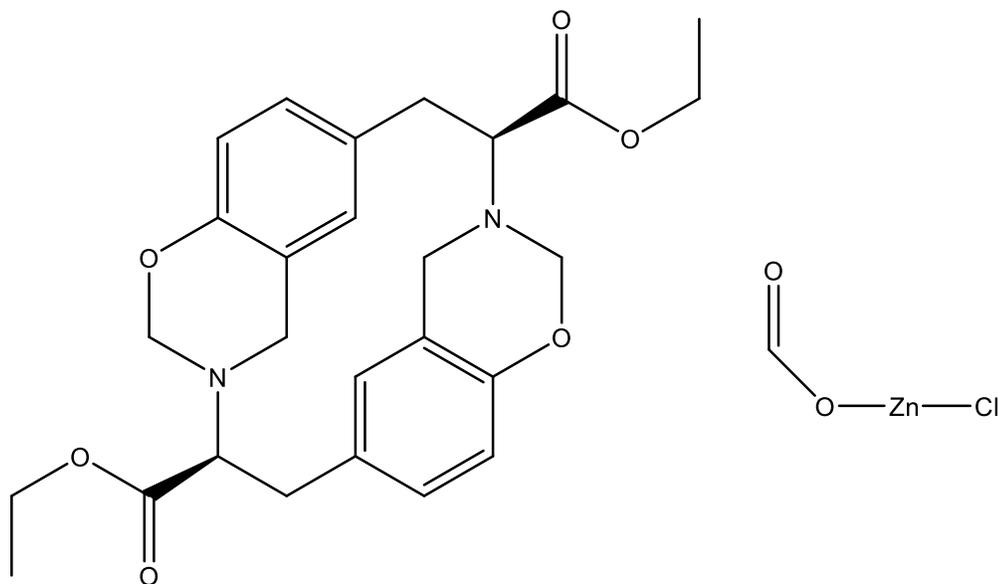
A una disolución de 0,50 g de respectivo azaciclofano en 10 mL de cloroformo se adicionaron 5 mL gota a gota de una solución de ZnCl₂ (0,20 g) en metanol. La reacción se mantuvo sin agitación a temperatura ambiente por 72 h, pasado este tiempo, se adicionaron 15 mL de agua destilada y el producto obtenido se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). La fase orgánica se llevó a sequedad y el producto obtenido se caracterizó mediante el punto de fusión y RMN (¹H y ¹³C).

5.2.2.1 Reacción de azaciclofano 3b con ZnCl₂ (7a).



C₂₁H₂₃Cl₂N₂O₄Zn. Rendimiento 48,2%, sólido amarillo, P.f. 212 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ/ppm: 6,96; 6,85; 6,79; 6,59; 4,72; 3,87; 3,65, 2,92; 2,74; 2,62; 2,50. (**Anexo 35**) RMN ¹³C (DMSO) 152,2; 129,7; 129,6; 127,7; 116,1; 115,5; 82,1; 55,0; 52,7; 49,5; 33,2 (**Anexo 36**). MS: [M+HCOOZnCl₂]⁺=501,2217 (Calculado=501,0326) (**Anexo 37**) y [M+CH₃OZnCl₂]⁺=487,2060 (Calculado=487,0534) (**Anexo 38**).

5.2.2.2 Reacción de azaciclofano 3c con ZnCl₂ (7b).

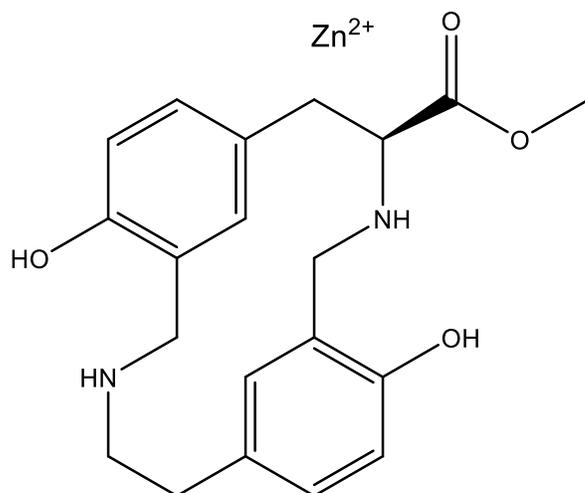


C₂₇H₃₁ClN₂O₈Zn. Rendimiento 64,5%, sólido amarillo, P.f. 163 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃:CD₃OD) δ/ppm: 6,89; 6,79; 6,68; 6,66; 4,89; 4,34; 4,17; 4,05; 3,86; 3,72; 2,99; 1,27; 0,99 (**Anexo 39**). RMN ¹³C (CDCl₃:CD₃OD) 172,9; 153,4; 129,7; 128,7; 127,9; 121,2; 116,9; 81,1; 66,5; 61,2; 40,4; 36,3; 29,9; 14,4; 14,0 (**Anexo 40**). MS: [M,HCOOZnCl]⁺=610,1796 (Calculado=610,1060) (**Anexo 41**).

5.2.3 Reacción de azaciclofano tricíclico (4a) con ZnCl₂.

A una disolución de 0,50 g de respectivo azaciclofano en 10 mL de metanol se adicionaron 5 mL gota a gota de una solución de ZnCl₂ (0,20 g) en metanol. La reacción se mantuvo sin agitación a temperatura ambiente hasta sequedad, el producto obtenido se caracterizó mediante el punto de fusión y RMN (¹H y ¹³C).

5.2.3.1 Reacción de 4a con ZnCl₂ (7c).

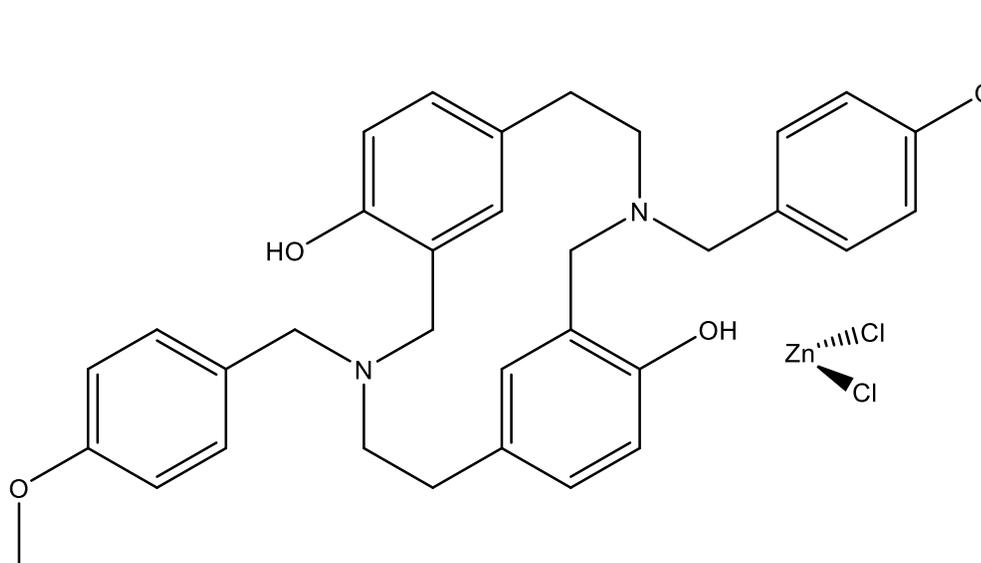


$C_{43}H_{55}ClN_4O_9$. Rendimiento 68,7%, sólido amarillo, P.f. 184 °C. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ/ppm : 7,44; 7,20; 7,09; 6,85; 6,74; 4,31; 4,12; 3,36; 3,35; 3,31; 3,02; 1,15; 0,94. (**Anexo 42**). RMN ^{13}C (CD_3OD) 169,3; 156,1; 133,5; 132,7; 130,9; 129,2; 128,5; 126,0; 118,4; 116,0; 68,4; 63,0; 61,2; 55,43; 39,4; 35,7; 31,4; 30,9; 29,4; 24,2; 23,3; 17,7; 13,8. (**Anexo 43**). MS: Azaciclofano 2:1 Zn $[M+H, CH_3OZnCl]^+=871,4343$ (Calculado=871,3027) (**Anexo 44**), azaciclofano hidrolizado 2:1 Zn $[M, CH_3OZnCl]^+=813,2670$ (Calculado=813,2245) (**Anexo 45**).

5.2.4 Reacción de azaciclofanos *N*-(4-metoxibencil) con $ZnCl_2$.

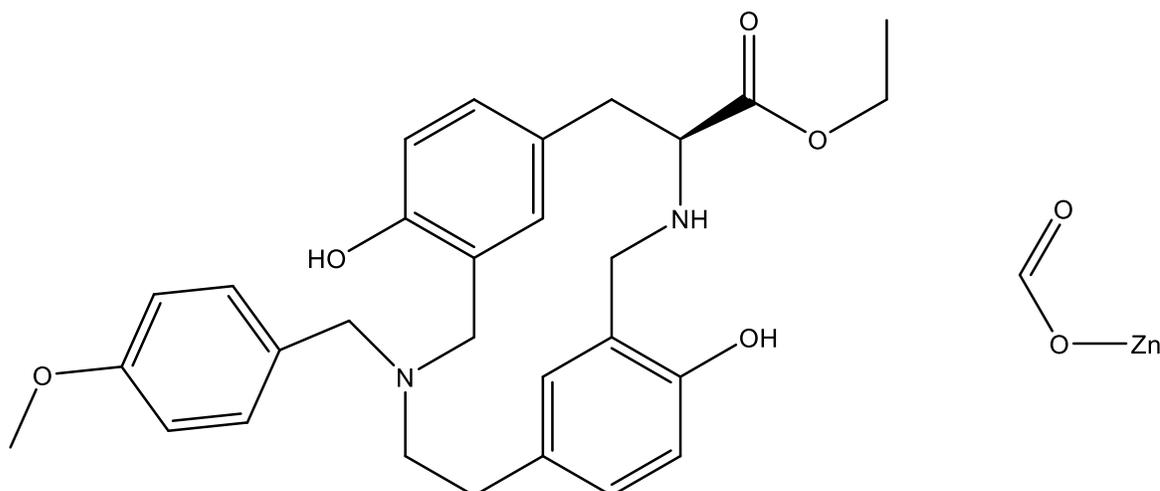
Se añadió 5 mL gota a gota de una solución de $ZnCl_2$ (0,20 g) en metanol a una disolución del azaciclofano tricíclico *N*-(4-metoxibencil) (0,50 g, 3 mmol) en cloroformo (50 mL). La reacción se mantuvo sin agitación a temperatura ambiente por 72 h, pasado este tiempo, se adicionaron 15 mL de agua destilada y el producto obtenido se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). La fase orgánica se llevó a sequedad y el producto obtenido se caracterizó mediante el punto de fusión y RMN (1H y ^{13}C).

5.2.4.1 Reacción de 6a con $ZnCl_2$ (7d).



$C_{34}H_{38}ClN_4O_4Zn$. Rendimiento 71,5%, sólido naranja, P.f. 110 °C. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ /ppm: 7,34; 7,16; 6,86; 6,61; 3,95; 3,72; 3,69, 2,85; 2,74; 2,64. (**Anexo 46**). RMN ^{13}C (DMSO) 191,3; 167,0; 159,1; 158,4; 158,2; 158,2; 155,5; 155,1; 131,8; 131,7; 131,6; 130,8; 130,3; 130,0; 129,9; 129,7; 129,5; 129,4; 129,3; 129,0; 128,7; 128,1; 122,7; 115,3; 115,1; 115,1; 115,0; 114,5; 113,9; 113,9; 113,7; 113,5; 113,5; 67,4; 60,6; 58,6; 56,3; 55,7; 55,3; 55,1; 55,1; 55,0; 55,0; 54,9; 54,2; 50,6; 48,7; 41,5; 38,1; 32,1; 32,0; 31,0, 29,8; 28,4; 23,3; 22,4; 13,9; 10,81. (**Anexo 47**). Ciclofano $[M, CH_3OZnCl_2]^+ = 703,5120$ (Calculado =703,1684) (**Anexo 48**) y $[M, ZnCl]^+ = 637,4739$ (Calculado=637,1812) (**Anexo 49**).

5.2.4.2 Reacción de 6c con $ZnCl_2$ (7e).



$C_{31}H_{39}N_2O_7Zn$. Rendimiento 64,4%, sólido naranja, P.f. 97 °C. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ /ppm: 7,39; 7,14; 7,01; 6,94; 6,84; 6,66; 3,75; 3,70; 3,67; 3,54; 3,27; 2,98; 2,76; 1,07 (**Anexo 50**). RMN ^{13}C (DMSO) 174,0; 159,7; 158,7; 158,2; 156,2; 155,9; 132,0; 131,4; 130,2; 130,1; 129,7; 129,6; 129,4; 129,2; 127,7; 115,5; 115,2; 115,1; 115,0; 114,1; 113,7; 113,6; 62,0; 59,9; 55,3; 55,1; 51,3; 50,4; 48,1; 31,4; 14,2 (**Anexo 51**). MS: Ciclofano hidrolizado $[M, HCOOZn]^+ = 571,2801$ (Calculado=571,1423) (**Anexo 52**), $[M, HCOOZn]^+ = 599,3106$ (Calculado=599,1736) (**Anexo 53**).

5.2.5 Cuantificación de Zn^{2+} por volumetría.

Se pesó 12 mg de cada uno de los sólidos **7 a-e** y transfirió a un Erlenmeyer donde se adicionó ácido nítrico concentrado hasta disolución completa del sólido, se ajustó el pH a 5,3 con solución reguladora de acetatos y la disolución resultante se transfirió a un matraz aforado de 10 mL donde se adicionó 0,1 mL de la solución de naranja de xilenol completando el volumen con agua desionizada. Este procedimiento se realizó por triplicado para cada una de las muestras.

5.3 Análisis espectroscópico y por espectrometría de masas

5.3.1 Reacción de azaciclofanos pentacíclicos con $ZnCl_2$

La reacción de **3b** con $ZnCl_2$ produjo el sólido **7a**. Los espectros de RMN de compuestos libres y complejos, proporcionan información sobre el tipo y el sitio de interacción de acuerdo con los desplazamientos químicos [21, 22].

En la figura 5.4 se presentan los espectros de RMN 1H del azaciclofano **3b** y del complejo **7a** (Figura 5.3), debido a la solubilidad del complejo **7a** no fue posible registrar los espectros en el mismo disolvente que al azaciclofano **3b** (Figura 5.3 a). En el espectro de RMN 1H de **7a** se observó un ensanchamiento y cambio en la señal de los etilenos derivados de tiramina y los metilenos de los grupos aminobencil, no se evidenciaron cambios en la señal de los metilenos oxazínicos ni en los protones aromáticos (Figura 5.3 b). Gracias a los espectros de RMN 1H se logró determinar que el Zn con el azaciclofano pentacíclico **3b** interactúa por su periferia por la parte alifática del azaciclofano.

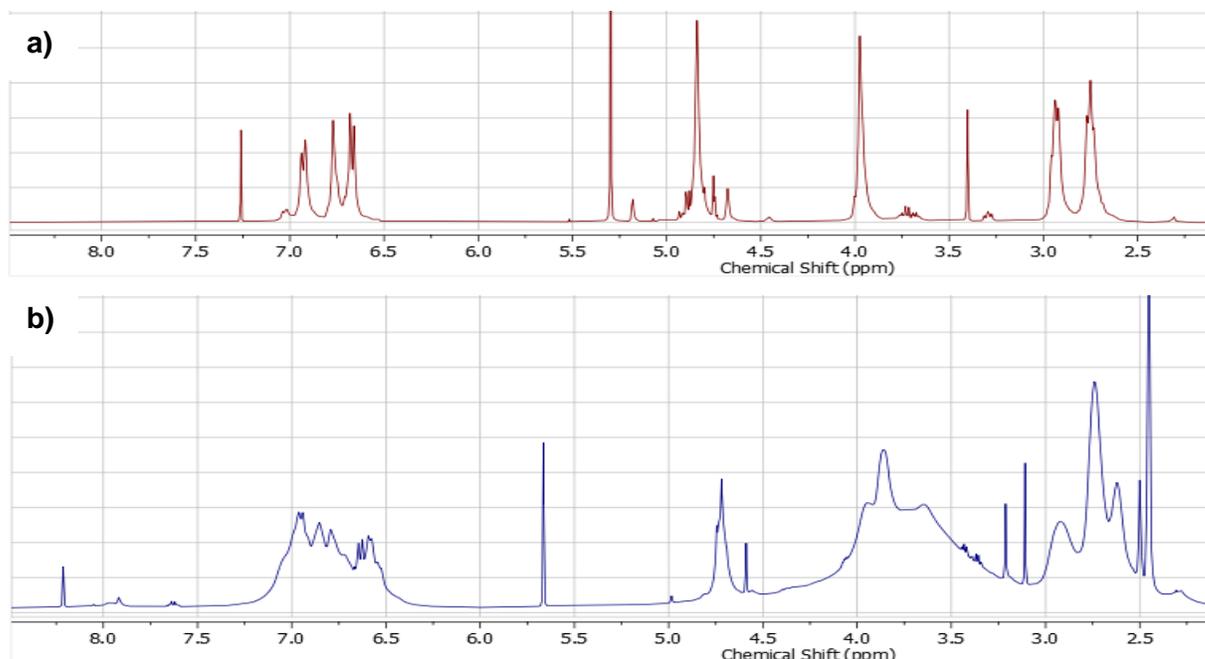
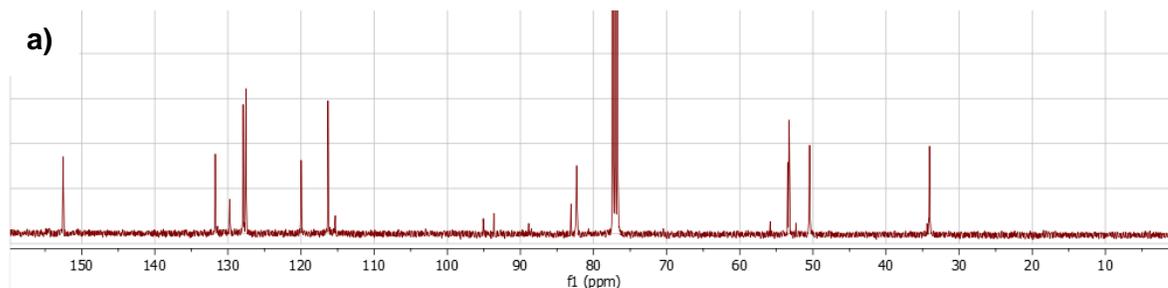


Figura 5.3 Espectro de RMN ^1H a: azaciclofano **3b** y b: complejo **7a**.

Los espectros de RMN ^{13}C (Figura 5.4), permitieron proponer el sitio de interacción entre el azaciclofano **3b** y el Zn, debido a que en la región alifática se observa un mayor número de señales de carbono 49,5; 52,7 y 55,0 ppm para los metilenos bencílicos en comparación con el reactivo de partida (Figura 5.4 b). Teniendo en cuenta estas observaciones se pudo concluir que el azaciclofano **3b** interactúa por la periferia de la cavidad por la parte alifática.



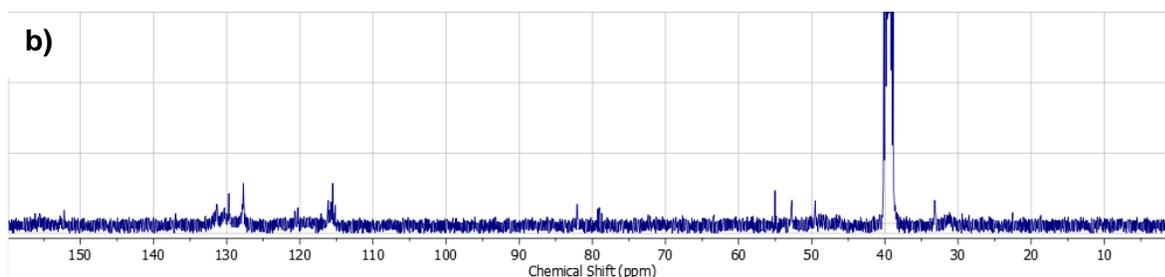


Figura 5.4 Espectro de RMN ^{13}C a: azaciclofano **3b** y b: complejo **7a**.

El cromatograma para la reacción del azaciclofano **7a** presentó varios picos con igual intensidad. El espectro de masas del compuesto, con tiempo de retención de 6,94 min. mostró un ión de $m/z = 501,2217$, el cual corresponde a una relación 1:1 entre el azaciclofano **3b** y ZnCl_2 , debido a las condiciones del análisis, se evidenció la interacción entre el ácido fórmico y el Zinc formando el ión $[\text{M}+\text{HCOOZnCl}_2]^+$ (esperado $[\text{M}+\text{HCOOZnCl}_2]^+ = 501,0326$), también se observó el ión $m/z = 457,2320$ el cual correspondió a la pérdida de CO_2 [23], ruptura característica de las interacciones de ácido fórmico con Zinc (esperado $[\text{M}+\text{H}-44]^+ = 457,0428$) y también se observó el ión $m/z = 473,2269$ que correspondió a la pérdida del grupo formilo (esperado $[\text{M}+\text{H}-28]^+ = 473,0377$). El espectro de masas del compuesto a 6,44 min. de tiempo de retención, mostró un ión con $m/z = 487,2060$ (esperado para la interacción del azaciclofano **3b** con ZnCl_2 y una molécula de metanol $[\text{M}+\text{CH}_3\text{OZnCl}_2]^+ = 487,0534$) y el ión 473,2268 (esperado $[\text{M}+\text{H}-15]^+ = 473,0377$) por la pérdida del metilo del metanol [23].

Con respecto al producto de reacción del azaciclofano **3c** y ZnCl_2 , el sólido **7b** en los espectros de RMN ^1H presenta ensanchamiento y mayor intensidad de la señal del metilo del alcohol retenido alrededor de 1,25 ppm, también se presenta ensanchamiento de la señal del metileno vecinal al metino alrededor de 3,00 ppm en comparación con el azaciclofano **3c**, cambia la señal entre 4 y 4,5 ppm que corresponde al metileno bencílico ($\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{N}$), no se aprecia cambio en la señal de los metilenos oxazínico o en las señales de los protones aromáticos (Figura 5.5 a-b).

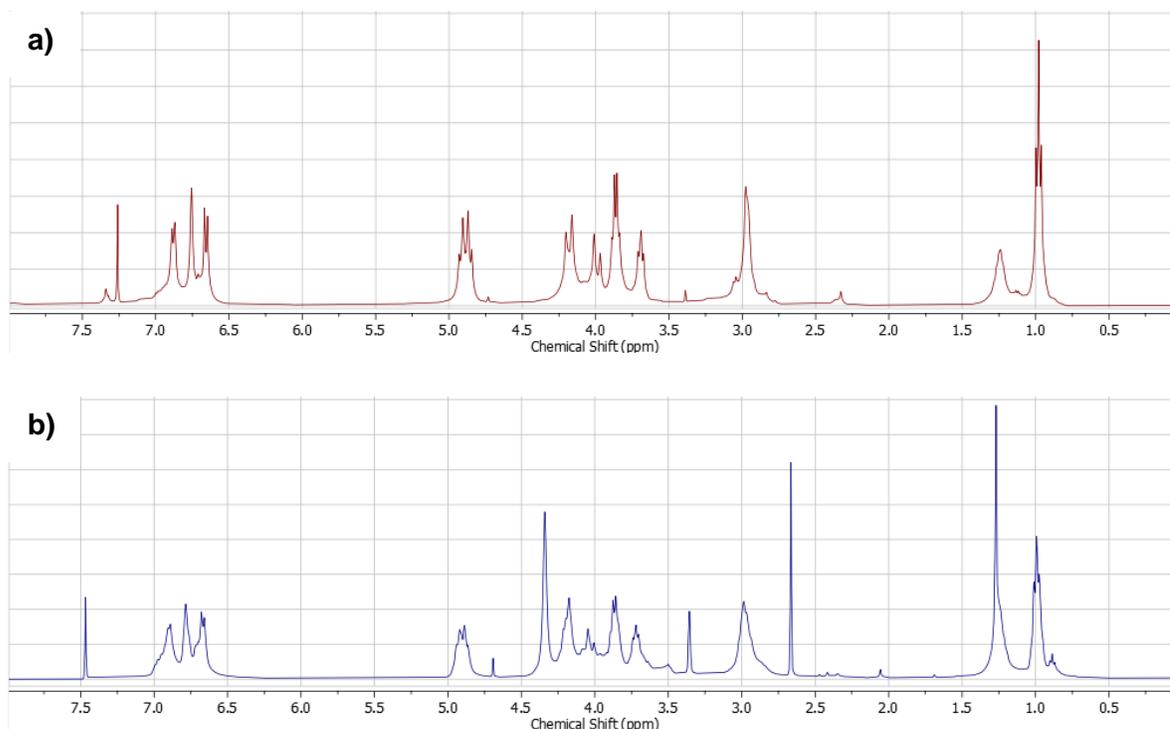
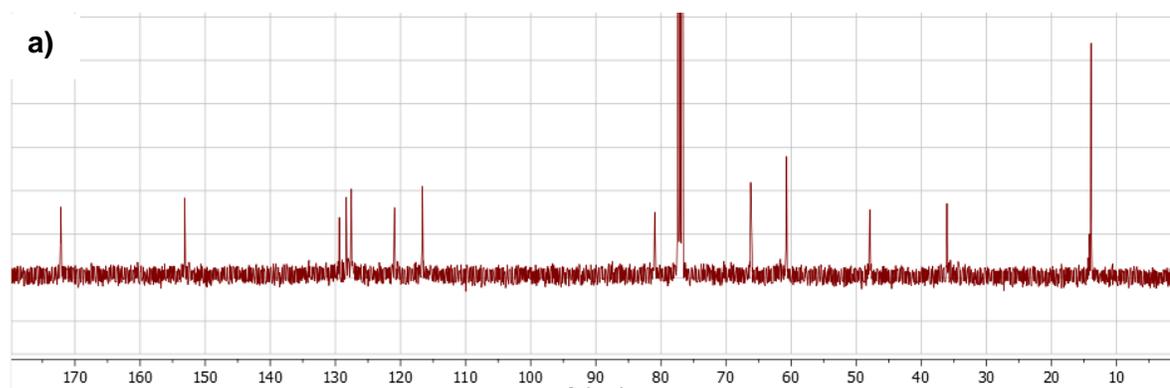


Figura 5.5 Espectro de RMN ^1H a: azaciclofano **3c** y b: complejo **7b**.

Con respecto a los espectros de RMN ^{13}C se aprecian diferencias en las señales alifáticas, aparece una nueva señal de carbono alrededor de 29,9 ppm que corresponde a la señal de uno de los metilenos bencílicos vecinal a metino desplazada a campo alto, también se encuentra desplazada la señal del metileno ($\text{Ph-CH}_2\text{-N}$) la cual se encuentra en 40,4 ppm (Figura 5.6 a-b), no se aprecia ningún cambio en las señales de carbonos aromáticos. Teniendo en cuenta los cambios a nivel espectroscópico para el sólido **7b** se concluye que la interacción del azaciclofano **3c** con ZnCl_2 ocurre en la periferia del macrociclo, alrededor de la región alifática.



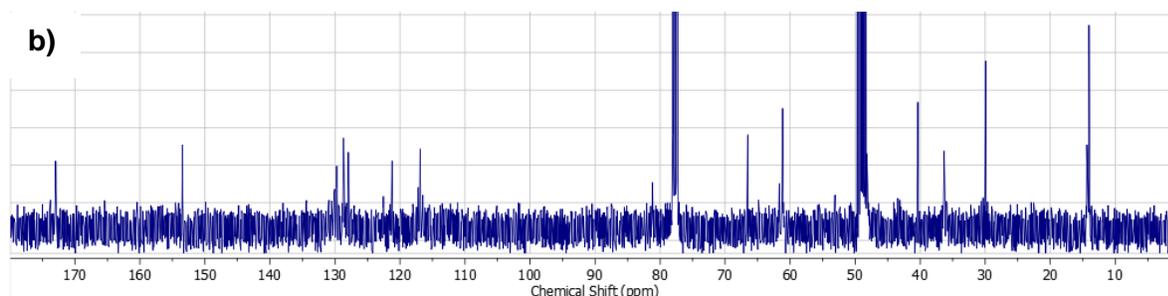


Figura 5.6 Espectro de RMN ^{13}C a: azaciclofano **3c** y b: complejo **7b**.

Para el complejo **7b**, el cromatograma mostró un conjunto de picos con igual masa con tiempo de retención de 61,85min., este pico mostró un ión a $m/z= 610,1796$ (Esperado para el ión $[\text{M}+\text{HCOOZnCl}]^+=610,1060$, este pico es de una baja intensidad, pero el pico de mayor intensidad en el cromatograma en un tiempo de retención 62,35 min. correspondió al ión $m/z= 739,5346$ (Esperado para el ión $[\text{M}+\text{H},\text{HCOOZnCl},(\text{CH}_3\text{OH})_4]^+=739,2187$) el cual presentó la interacción del ión con 4 moléculas de metanol, debido a las condiciones de la reacción y que complejos de zinc por lo general presentan $(\text{CH}_3\text{OH})_n$ moléculas de alcohol [23].

Estos resultados permitieron establecer que la reacción de **3b** con ZnCl_2 produjo un sólido (**7b**) el cual presentó una relación 1:1 entre el azaciclofano y el Zn.

5.3.2 Reacción de azaciclofano tricíclico **4a** con ZnCl_2 (**7c**).

Para la reacción de **4a** con ZnCl_2 se obtuvo un sólido amarillo (**7c**), insoluble en cloroformo y diclorometano, pero soluble en metanol y agua. Los espectros de RMN ^1H no fueron de gran ayuda para caracterizar el compuesto debido a que las señales no presentaron cambios significativos que pudieran indicar el sitio de interacción con el Zn^{2+} . Por otro lado, los espectros de RMN ^{13}C fueron de mayor utilidad debido a que se observó un aumento en el número de señales alifáticas, además que se evidencia la presencia de dos señales de carbono en 23,9 y 24,9 ppm con igual intensidad que corresponde a metilenos en posición alfa a nitrógeno unido a Zn [24], también se evidencian señales alrededor de 30 ppm de los metilenos bencílicos vecinos a metino (Figura 5.7 a-b), y un aumento en la intensidad de la señal del carbono aromático unido al grupo $(-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_{\text{AR}})$ producto de la interacción del nitrógeno con el metal [13]. Teniendo en cuenta las señales anteriormente

descritas es posible concluir que las interacciones del azaciclofano **4a** con Zn^{2+} ocurre por sus nitrógenos.

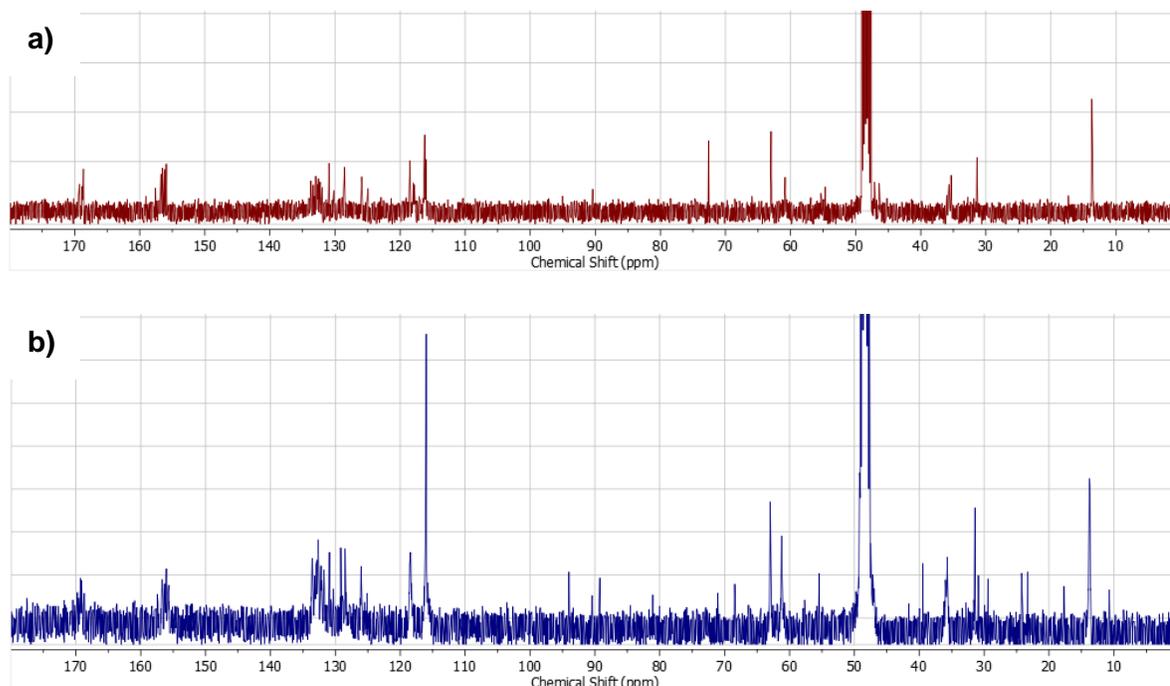


Figura 5.7 Espectro de RMN ^{13}C a: azaciclofano **4a** y b: complejo **7c**.

La reacción entre **4a** con $ZnCl_2$ produjo un sólido amarillo el cual era soluble en agua y metanol. El cromatograma presentó varios picos con diferentes intensidades. Además, teniendo en cuenta las condiciones del análisis se observaron los iones de la respectiva hidrólisis del grupo etoxicarbonilo.

Con un tiempo de retención de 25,65 min. se observó un pico cuyo espectro de masas muestra un ión a $m/z = 871,4643$ (esperado para la relación entre dos unidades del azaciclofano **4a** y CH_3OZnCl $[M+H, CH_3OZnCl]^+ = 871,3027$), 893,4456 (esperado para el aducto más sodio $[M+Na, CH_3OZnCl]^+ = 893,2847$) y 436,2358 (esperado para el ión $[M+2H, CH_3OZnCl]^{2+} = 436,1547$).

Para el segundo pico de mayor intensidad en un tiempo de 20,00 min. se identificaron los iones $m/z = 817,2960$ (esperado para dos moléculas del azaciclofano **4a** y $ZnCl_2$ $[M-H, ZnCl_2]^+ = 817,1738$), 409,1517 (esperado para $[M, ZnCl_2]^{2+} = 409,0908$), 238,0626 (esperado para la pérdida de una de las moléculas del azaciclofano **4a** $[M-$

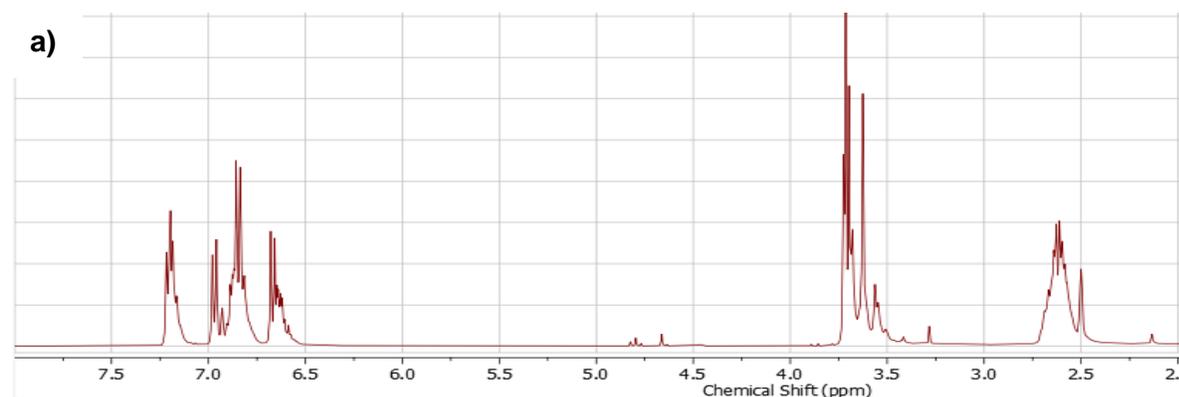
342, ZnCl_2] $^{2+}$ =238,0119) y 839,2777 (esperado para el aducto más sodio $[\text{M}+\text{Na}, \text{ZnCl}_2]^+$ =839,1567).

Para el tercer pico de mayor intensidad en un tiempo de retención de 17,38 min. se identificaron los siguientes iones 813,2670 (esperado para la hidrólisis de **4a** y CH_3OZnCl $[\text{M}, \text{CH}_3\text{OZnCl}]^+$ =813,2245), 407,1355 (esperado para $[\text{M}+\text{H}, \text{CH}_3\text{OZnCl}]^{2+}$ =407,1156) y 204,0715 (esperado para la pérdida de uno de los azaciclofanos hidrolizados de **4a** $[\text{M}+2\text{H}-405, \text{Zn}]^{2+}$ =204,0508). Teniendo en cuenta los iones observados es posible concluir que el producto **7c** forma aductos con una relación 2:1 entre el azaciclofano hidrolizado y Zn^{2+} , lo cual tiene concordancia ya que dicho azaciclofano **4a** presenta grupos fenólicos y amino los cuales pueden interactuar con dicha estequiometría [12].

5.3.3 Reacción de azaciclofanos *N*-(4-metoxibencil) con ZnCl_2 .

La reacción entre el azaciclofano **6a** y ZnCl_2 produjo un sólido naranja (**7d**) el cual fue insoluble en cloroformo y agua, pero fue soluble en metanol y dimetilsulfóxido. Para realizar el análisis del sólido **7d** se comparó con los espectros de RMN ^1H y ^{13}C del azaciclofano **6a** disuelto en dimetilsulfóxido.

Al comparar los espectros de RMN ^1H del producto **7d** con el azaciclofano **6a** se puede apreciar que las señales del etileno derivado de tiramina se ensanchan entre 2,5 y 3 ppm, la señal de los metilenos bencilicos producto de la *orto*-aminometilación del hidroxilo fenólico se encuentran más anchos y desplazados a campo alto, no se aprecian cambios en la señal del metoxilo y en la región aromática se observa una señal adicional a 7,34 ppm (Figura 5.8 a-b).



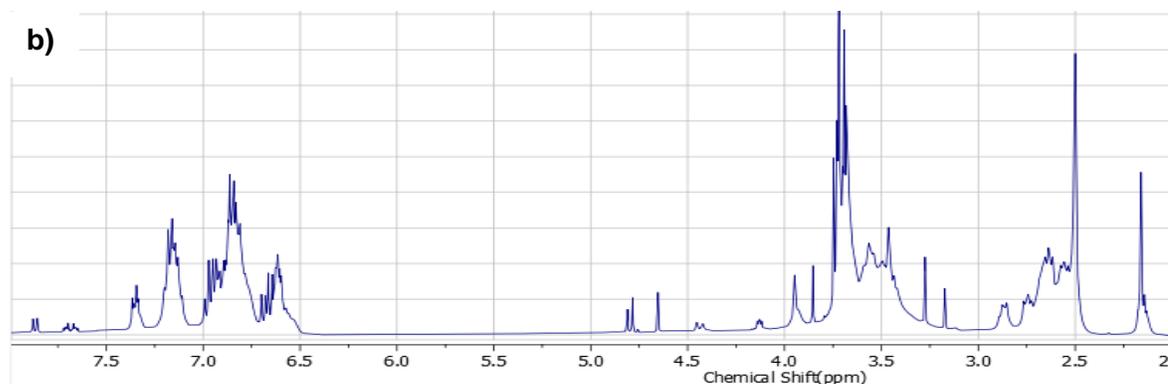
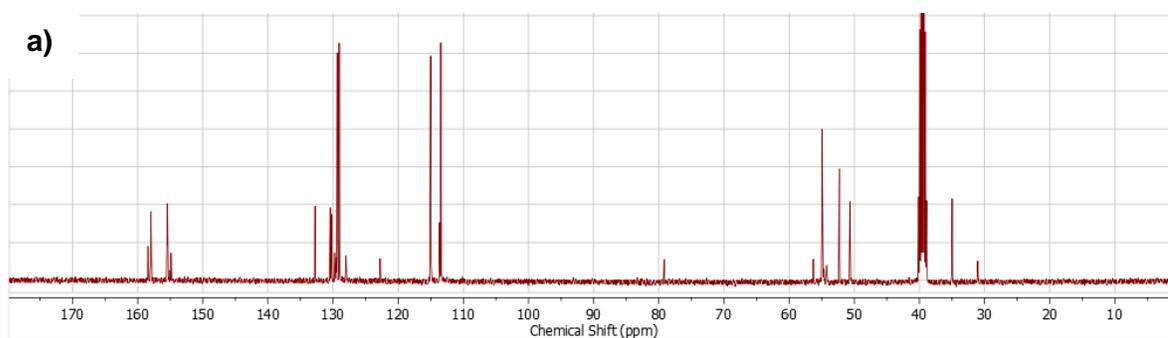


Figura 5.8 Espectro de RMN ¹H a: azaciclofano **6a** y b: complejo **7d**.

Con respecto a los espectros de RMN ¹³C (Figura 5.10), se presentan varias señales duplicadas con igual intensidad entre 10 y 15 ppm, 25 y 30 ppm, 30 y 35 ppm lo cual indica que las señales de los carbonos alifáticos se están diferenciando por la interacción con Zn²⁺ y se encuentran desplazadas a campo alto. No se evidencia cambio en la señal del metilo del grupo 4-metoxibencilo lo cual indica que este no participa en dicha interacción(Figura 5.9 a-b). Podemos concluir que la interacción del Zn²⁺ con el azaciclofano **6a** ocurre por la parte alifática y periferia del azaciclofano **6a**.



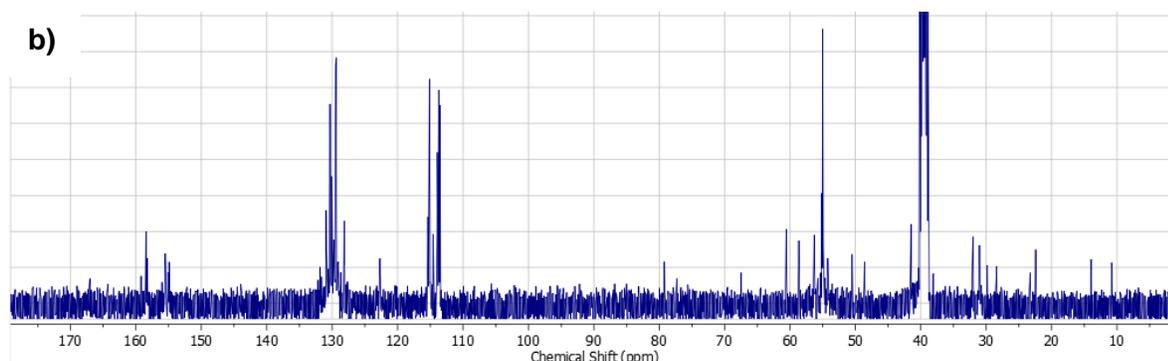


Figura 5.9 Espectro de RMN ^{13}C a: azaciclofano **6a** y b: complejo **7d**.

Para la reacción de **6a** con ZnCl_2 el cromatograma presentó dos picos de alta intensidad. En un tiempo de 55,26 min. se observó el ión $m/z= 703,5120$ (esperado para el azaciclofano **6a** con una molécula de metanol y ZnCl_2 $[\text{M}, \text{CH}_3\text{OZnCl}_2]^+=703,1684$) y 393,3004 (esperado para el azaciclofano **6a** y una CH_3OZn $[\text{M}-310, \text{CH}_3\text{OZn}]^+= 393,1157$) que correspondió a la pérdida de los dos grupos 4-metoxibencilo. En un tiempo de retención de 55,65 min. se identificaron los iones $m/z= 681,4997$ (esperado para **6a** y HCOOZnCl $[\text{M}, \text{HCOOZnCl}]^+=681,1710$), 659,4862 (esperado para el aducto de **6a** más sodio y ZnCl $[\text{M}+\text{Na}, \text{ZnCl}]^+=659,1631$), 637,4739 (esperado para **6a** y ZnCl^+ $[\text{M}, \text{ZnCl}]^+=637,1812$).

Con respecto a la reacción de **6b** con ZnCl_2 para el sólido **7e** los espectros de RMN ^1H indicaron que se presenta un ensanchamiento en las señales alifáticas para el metileno y metino vecinal (Figura 5.10 a-b). Se observó aumento en el número de señales los protones aromáticos.

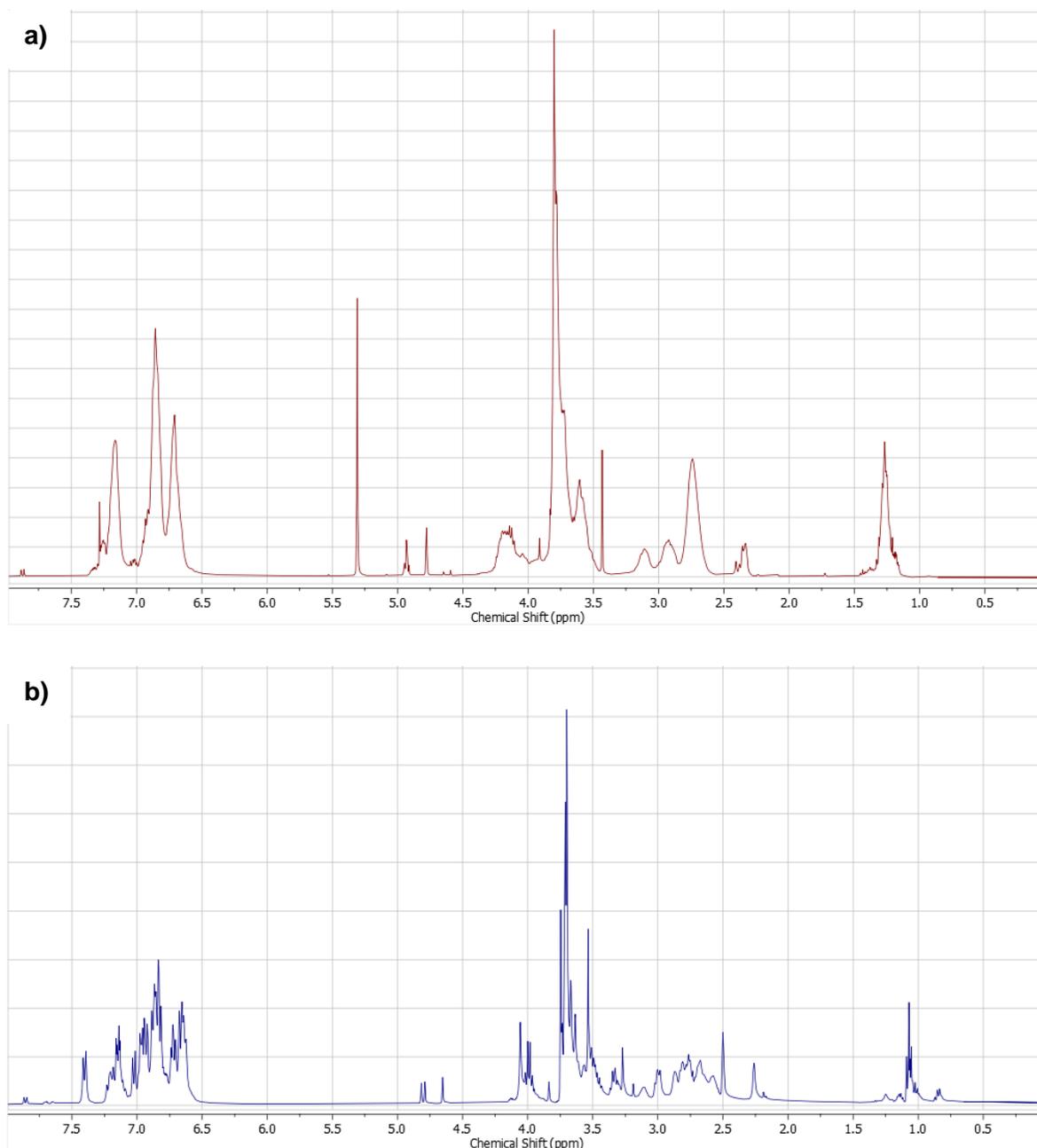


Figura 5.10 Espectro de RMN ^1H a: azaciclofano **6b** y b: complejo **7e**.

Para el espectro de RMN ^{13}C (Figura 5.11), se presentan dos señales de carbono alrededor de 60 ppm, 4 señales de carbono aromático alrededor de 130 ppm *orto* a los metilenos bencilicos $\text{C}_{\text{AR}}\text{-O}$ y 2 señales que se diferencian con igual intensidad del carbono aromático unido a oxígeno. Teniendo en cuenta lo descrito anteriormente se confirma que la

interacción del azaciclofano **6b** con Zn^{2+} ocurrió por la periferia del azaciclofano interactuando con parte alifática (Figura 5.11 a-b).

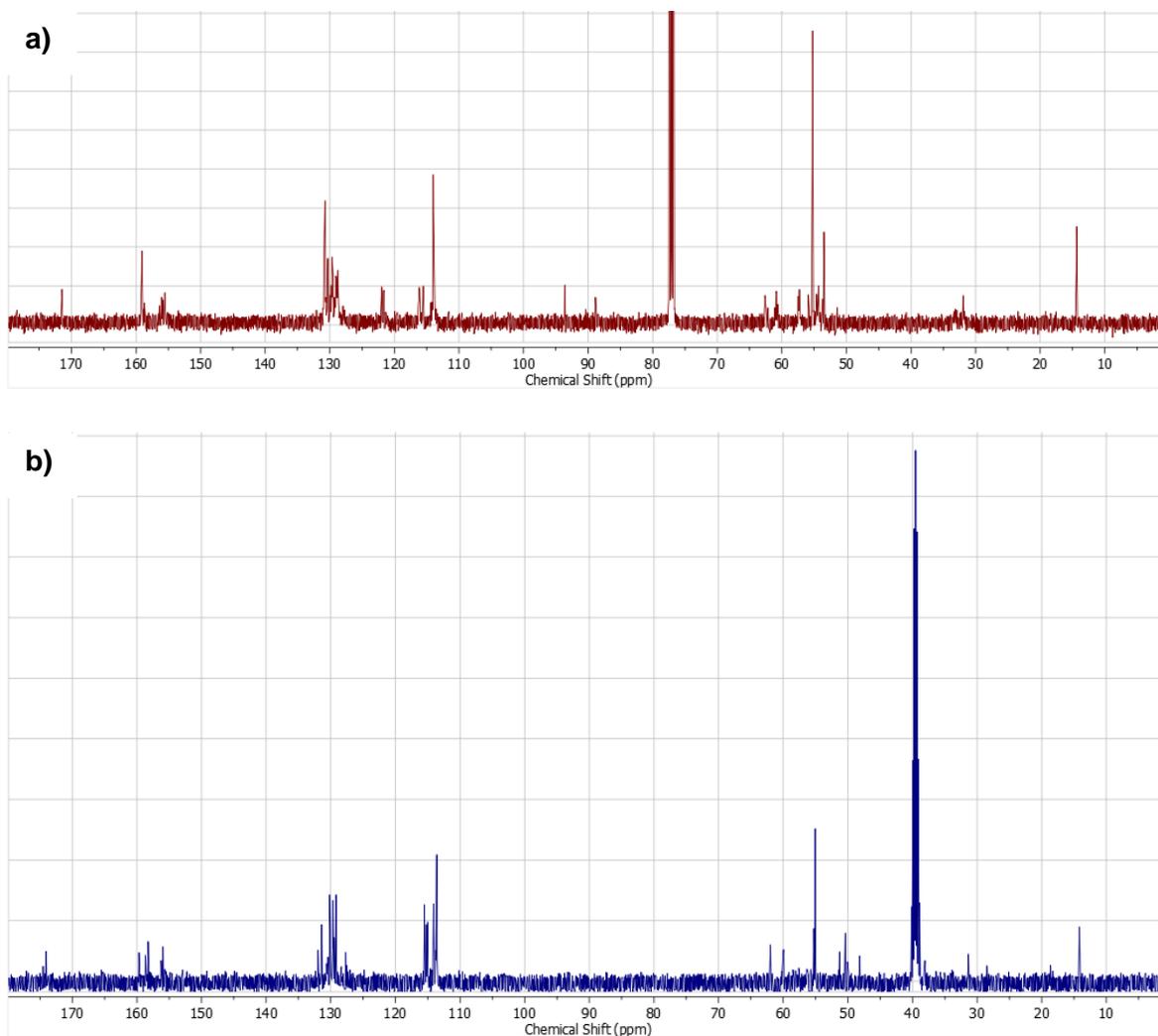


Figura 5.11 Espectro de RMN ^{13}C a: azaciclofano **6b** y b: complejo **7e**.

Para la reacción de **6b** con $ZnCl_2$ se observó en un tiempo de retención de 14,67 min. los iones $m/z=571,2801$ (esperado para la hidrólisis del grupo etoxicarbonilo y la pérdida de un grupo 4-metoxibencilo de **6b** y $HCOOZn$ $[M,HCOOZn]^+=571,1423$) y $451,2225$ (esperado para la pérdida del segundo grupo 4-metoxibencilo $[M-120,HCOOZn]^+=451,0848$), no fue posible identificar el ión molecular para el azaciclofano **6b**, únicamente los aductos menos uno y dos radicales 4-metoxibencilo, además que en el espectro el pico de mayor intensidad correspondió al ión $m/z=121,0648$ del radical 4-metoxibencilo (esperado $[M+H-450]^+=121,0653$). En un tiempo de retención de 15,45 min.

mostro un ión $m/z= 599,3106$ (esperado para la pérdida de un grupo 4-metoxibencilo más $\text{HCOOZn} [\text{M},\text{HCOOZn}]^+= 599,1736$) y $479,2537$ (esperado para la pérdida del segundo grupo 4-metoxibencilo $[\text{M}-120,\text{HCOOZn}]^+=479,1161$), no fue posible identificar el ión molecular para el azaciclofano **6b**, únicamente los aductos menos uno y dos radicales 4-metoxibencilo lo que se relaciona con la labilidad del enlace N-C.

5.3.4 Cuantificación de Zn^{2+} por volumetría.

En la tabla 5.1 se presenta la proporción azaciclofano:metal para cada una de las muestras **7 a-e**, los porcentajes calculados de Zn^{2+} corresponden a los iones determinados según los análisis de masas.

Tabla 5.1 Porcentaje de Zinc obtenidos para los sólidos **7 a-e** por volumetría con EDTA.

Código de la muestra	Peso de la muestra (mg)	Volumen de EDTA (mL)	% de Zn	Relación azaciclofano:metal
7a	17,8	2,06	12,03	1:1
7b	15,5	1,70	11,40	1:1
7c	14,6	1,85	13,17	2:1
7d	16,6	1,80	10,96	1:1
7e	16,1	1,40	9,04	1:1

Con respecto a la tabla 5.1 se determinó que la estequiometría entre los azaciclofanos **7 a-e** corresponde a una proporción 1:1 entre el azaciclofano y el Zn^{2+} , la única muestra que presenta una relación diferente fue **7c**, relación 2:1 ciclofano metal y al realizar un análisis cruzado es la muestra que presenta el menor error al comparar el ión identificado por masas y la titulación con EDTA.

5.4 Conclusiones.

Con la metodología planteada es posible proponer el sitio de interacción entre los azaciclofanos y el Zn^{2+} , el nitrógeno interactúa con el metal lo cual se manifiesta por un cambio en las señales de los metilenos, el azaciclofano **7c** al presentar grupos N-H y OH fenólicos genero una interacción 2:1 entre el macrociclo y el metal.

Las interacciones entre los azaciclofanos y el metal ocurren por la periferia del macrociclo debido a que no se observaron cambio en las señales de hidrógeno y carbono de los anillos aromáticos presentes en la cavidad.

La solubilidad de los azaciclofano cambio drásticamente al presentar la interacción con el Zn^{2+} ya que pasaron de ser solubles en cloroformo y diclorometano a ser solubles en metanol y agua lo que se relaciona con presencia del metal en la periferia del macrociclo cambiando su solubilidad.

Los azaciclofanos pentacíclicos (**3b**, **3c**) y *N*-4metoxibencilo (**6a**, **6b**) presentaron una estequiometría 1:1 con el Zn^{2+} , pero el grupo etoxicarbonilo no participo en dicha interacción al encontrarse distante del nitrógeno.

5.5 Referencias

- [1] C. E. Housecroft and A. G. Sharpe, "d-Block metal chemistry: the first row metals," in *Inorganic Chemistry*, Second edition., Edunburgh Gate: Pearson Education Limited, 2005, pp. 639–641. [Online]. Available: www.pearsoned.co.uk/housecroft
- [2] C. E. Housercroft and A. G. Sharpe, "Structures and energetics of metallic and ionic solids," in *Inorganic Chemistry*, Second., Edinburgh Gate: Pearson Education Limited, 2005, pp. 146–152. [Online]. Available: www.pearsoned.co.uk/housecroft
- [3] E. N. Maslen, K. J. Watson, and S. C. Ridout, "Electron Density in Diammonium Hexaaquazinc(II) Sulfate – an X-ray and Neutron Study," *Acta Cryst.*, vol. C44, pp. 1510–1514, 1988.
- [4] S. G. Roh, J. U. Yoon, and J. H. Jeong, "Synthesis and characterization of a chiral Zn(II) complex based on a trans-1,2-diaminocyclohexane derivative and catalytic reduction of acetophenone," *Polyhedron*, vol. 23, no. 12, pp. 2063–2067, Jul. 2004, doi: 10.1016/j.poly.2004.04.033.
- [5] S. Staderini *et al.*, "Zinc Coordination Polymers Containing the m-(2-thiazolyl)benzoic Acid Spacer: Synthesis, Characterization and Luminescent Properties in Aqueous Solutions," *ChemistrySelect*, vol. 1, no. 6, pp. 1123–1131, May 2016, doi: 10.1002/slct.201600331.
- [6] D. C. Fox, A. T. Fiedler, H. L. Halfen, T. C. Brunold, and J. A. Halfen, "Electronic structure control of the nucleophilicity of transition metal-thiolate complexes: An experimental and theoretical study," *J Am Chem Soc*, vol. 126, no. 24, pp. 7627–7638, Jun. 2004, doi: 10.1021/ja039419q.

- [7] L. Rulisek and Z. Havlas, "Theoretical studies of metal ion selectivity. 1. DFT calculations of interaction energies of amino acid side chains with selected transition metal ions (Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , and Hg^{2+})," *J Am Chem Soc*, vol. 122, no. 42, pp. 10428–10439, Oct. 2000, doi: 10.1021/ja001265g.
- [8] S. Saeednia, P. Iranmanesh, M. H. Ardakani, M. Mohammadi, and G. Norouzi, "Phenoxo bridged dinuclear Zn(II) Schiff base complex as new precursor for preparation zinc oxide nanoparticles: Synthesis, characterization, crystal structures and photoluminescence studies," *Mater Res Bull*, vol. 78, pp. 1–10, Jun. 2016, doi: 10.1016/j.materresbull.2016.02.010.
- [9] C. Kimblin, B. M. Bridgewater, D. G. Churchill, T. Hascall, and G. Parkin, "Bis(mercaptoimidazolyl)(pyrazolyl)hydroborato complexes of zinc, cadmium, and cobalt: Structural evidence for the enhanced tendency of zinc in biological systems to adopt tetrahedral $\text{M}[\text{S}_4]$ coordination," *Inorg Chem*, vol. 39, no. 19, pp. 4240–4243, Sep. 2000, doi: 10.1021/ic000093l.
- [10] J. G. Melnick, A. Docrat, and G. Parkin, "Methyl, hydrochalcogenido, and phenylchalcogenolate complexes of zinc in a sulfur rich coordination environment: Syntheses and structural characterization of the tris(2-mercapto-1-tert-butylimidazolyl)-hydroboratozinc complexes $[\text{TmBut}]_3\text{ZnMe}$, $[\text{TmBut}]_3\text{ZnEH}$ ($\text{E} = \text{S}, \text{Se}$) and $[\text{TmBut}]_3\text{ZnEPh}$ ($\text{E} = \text{O}, \text{S}, \text{Se}, \text{Te}$)," *Chemical Communications*, no. 24, pp. 2870–2871, Dec. 2004, doi: 10.1039/b412218f.
- [11] F. A. Carey and R. J. Sundberg, "Structural Effects on Stability and Reactivity," in *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*, Fifth., Charlottesville: Springer, 2007, pp. 362–367.
- [12] J. J. Ellison and P. P. Power, "Synthesis and Characterization of New Thiolato Derivatives of Lithium, Magnesium, and Zinc: Examples of Two-Coordinate Lithium and Zinc Species Ligated by Sulfur," *Inorg. Chem*, vol. 33, pp. 423–424, 1994.
- [13] T. Mizutani, K. Wada, and S. Kitagawa, "Molecular recognition of amines and amino esters by zinc porphyrin receptors: Binding mechanisms and solvent effects," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 65, no. 19, pp. 6097–6106, Sep. 2000, doi: 10.1021/jo000557x.

- [14] A. Gergely and T. Kiss, "Complexes of 3,4-Dihydroxyphenyl Derivatives. I. Copper(II) Complexes of DL-3,4-dihydroxyphenylalanine," *Inorganica Chim. Acta*, vol. 16, pp. 51–59, 1976.
- [15] A. Gergely, T. Kiss, and G. Deak, "Complexes of 3,4-Dihydroxyphenyl Derivatives. II.* Complex Formation Processes in the Nickel(II)-GDOPA and Zinc(II)-L-DOPA Systems," *Inorganica Chim. Acta*, vol. 36, pp. 113–120, 1979.
- [16] T. Kiss and A. Gergely, "Complexes of 3,4-Dihydroxyphenyl Derivatives, III.* Equilibrium Study of Parent and some Mixed Ligand Complexes of Dopamine, Alanine and Pyrocatechol with Nickel(II), Copper(II) and Zinc(II) Ions," *Inorganica Chim. Acta*, vol. 36, pp. 31–36, 1979.
- [17] T. Kiss, G. Deak, and A. Gergely, "Complexes of 3,4_Dihydroxyphenyl Derivatives. VII*. Mixed Ligand Complexes of Gdopa and Related Compounds," *Inorganica Chim. Acta*, vol. 91, pp. 269–277, 1984.
- [18] T. Kiss and A. Gergely, "Complexes of 3,4-Dihydroxyphenyl Derivatives. VI*. Microprocesses of Formation of Proton and Metal Complexes of L-Dopa," *Inorganica Chim. Acta*, vol. 78, pp. 247–254, 1983.
- [19] T. Kiss and A. Gergely, "Copper(II) and Nickel(II) Ternary Complexes of L-Dopa and Related Compounds," *J. Inorg. Biochem.*, vol. 25, pp. 247–259, 1985.
- [20] A. Wojciechowska, M. Daszkiewicz, and A. Bieńko, "Polymeric Zn(II) and Cu(II) complexes with exobidentate bridging L-tyrosine: Synthesis, structural and spectroscopic properties," *Polyhedron*, vol. 28, no. 8, pp. 1481–1489, Jun. 2009, doi: 10.1016/j.poly.2009.02.031.
- [21] M. Maldonado, A. Martinez-Manjarres, and R. Quevedo, "¹H-NMR spectroscopic and thermogravimetric research regarding alcohol interaction with tyrosine-derived azacyclophanes," *Res Chem Intermed*, vol. 44, 2018, doi: 10.1007/s11164.
- [22] R. Quevedo, "¹H- and ¹³C-NMR spectroscopic study of intermolecular interactions between tyrosine-derived azacyclophanes and aromatic rings," *J Mol Struct*, vol. 1207, May 2020, doi: 10.1016/j.molstruc.2020.127777.

- [23] F. Rogalewicz, G. Louazel, Y. Hoppilliard, and G. Ohanessian, "Structures and fragmentations of electrosprayed Zn(II) complexes of carboxylic acids in the gas phase: Isomerisation versus desolvation during the last desolvation step," *Int J Mass Spectrom*, vol. 228, no. 2–3, pp. 779–795, Aug. 2003, doi: 10.1016/S1387-3806(03)00244-6.
- [24] C. A. Grapperhaus, T. Tuntulani, J. H. Reibenspies, and M. Y. Darensbourg, "Methylation of Tethered Thiolates in [(bme-daco)Zn] 2 and [(bme-daco)Cd] 2 as a Model of Zinc Sulfur-Methylation Proteins," *Inorg. Chem*, vol. 37, pp. 4052–4058, 1998.

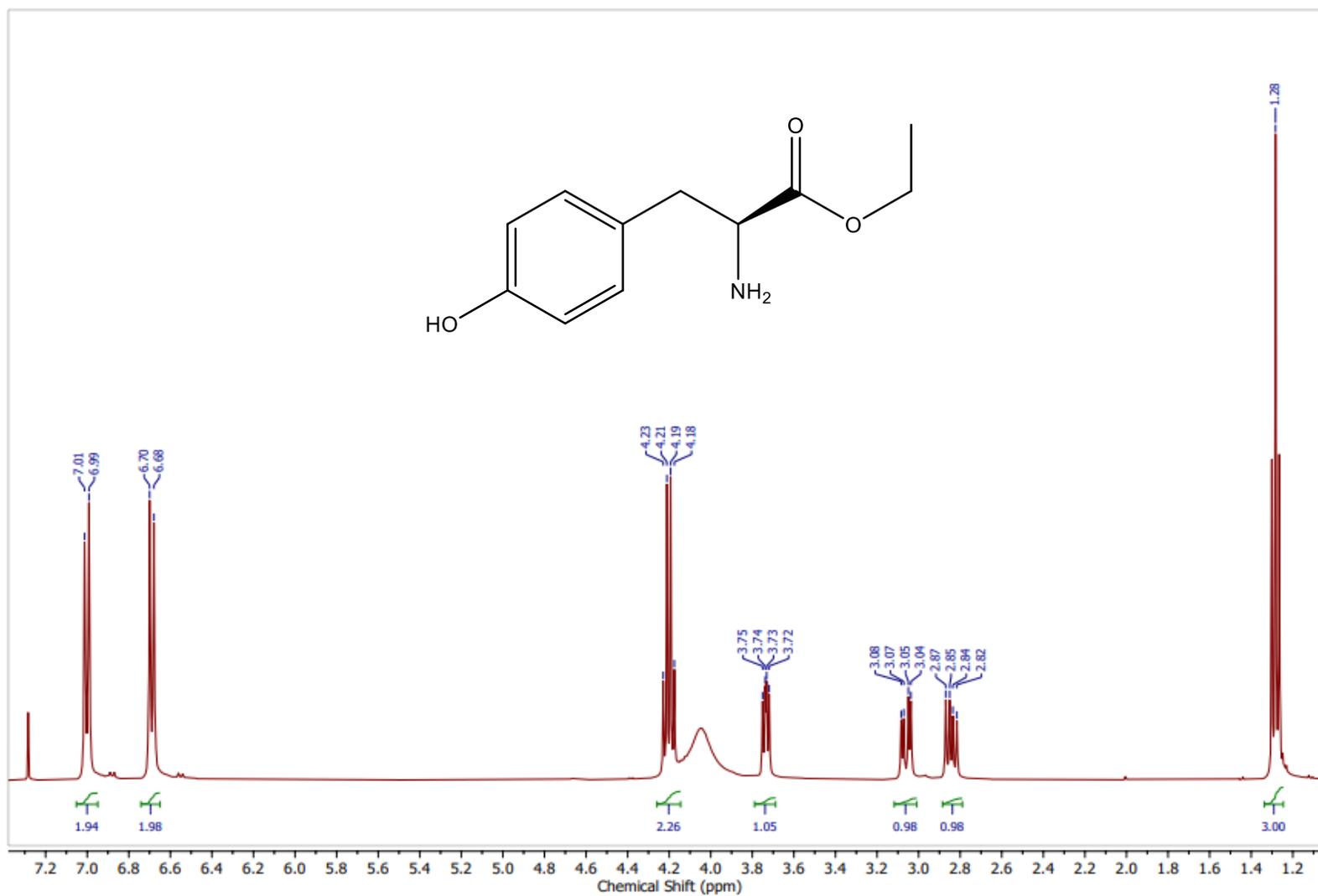
5.6 Recomendaciones

- Estudiar la influencia de sustituyentes sobre el nitrógeno para determinar su influencia en la interacción con Zinc.
- Estudiar la interacción de azaciclofanos pentacíclicos y tricíclicos con metales de diferente tamaño y carga.
- Estudiar la reacción tricomponente entre aminas *N*-bencil y ésteres de *L*-tirosina con formaldehído.

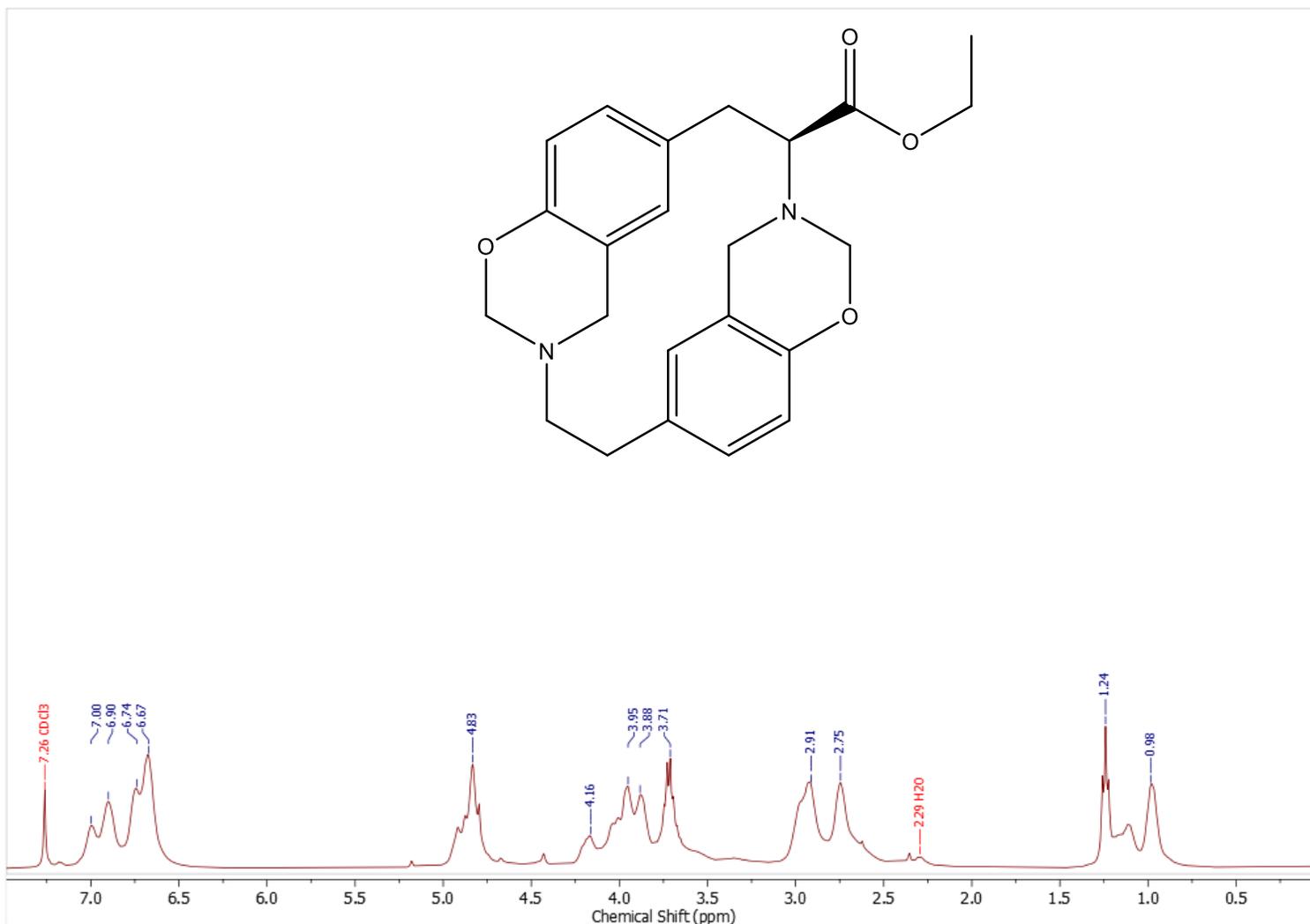
A. Anexos

El trabajo anteriormente presentado generara la siguiente producción científica:

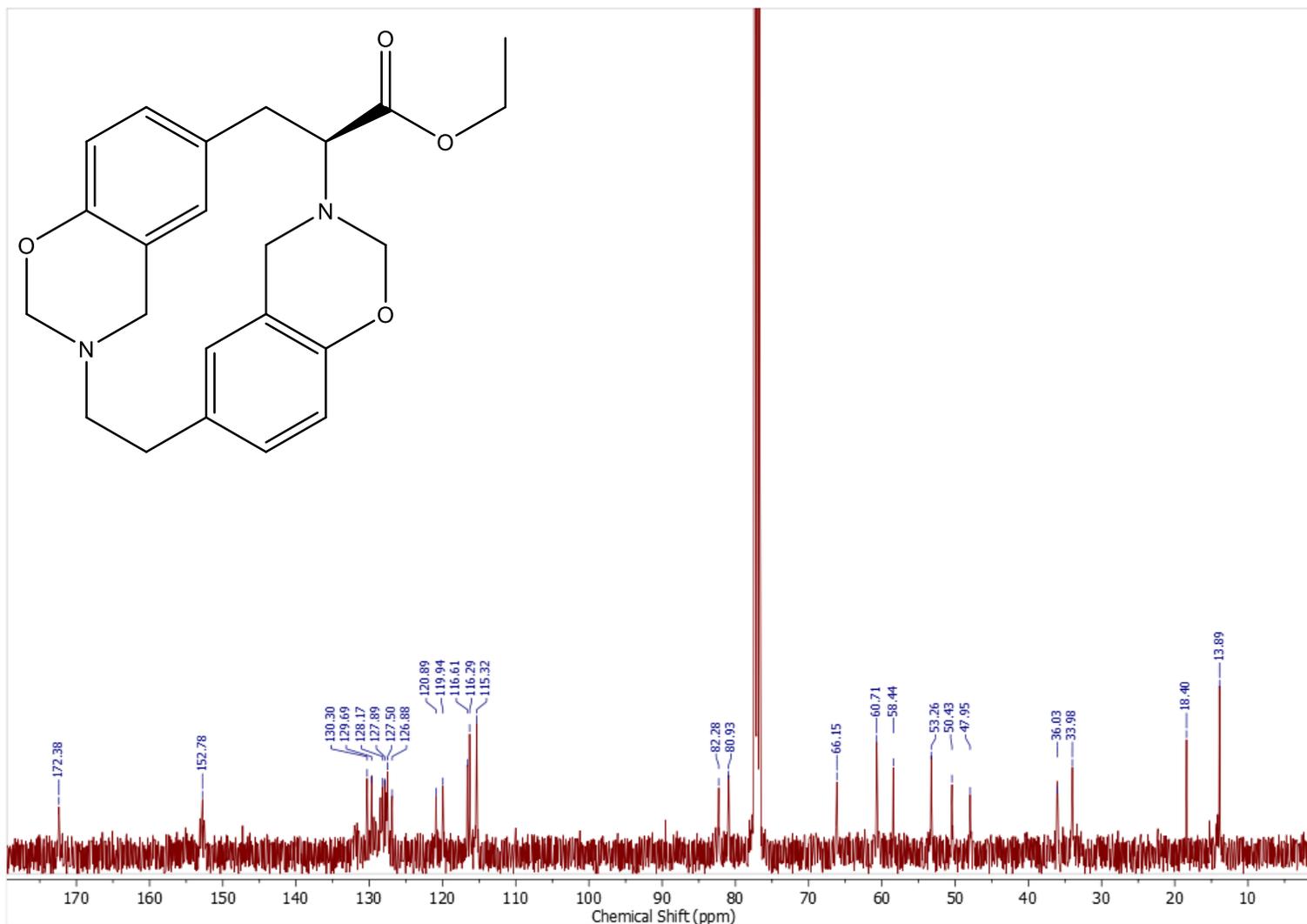
- Dos artículos publicados.
- Un artículo en producción que será publicada este año.



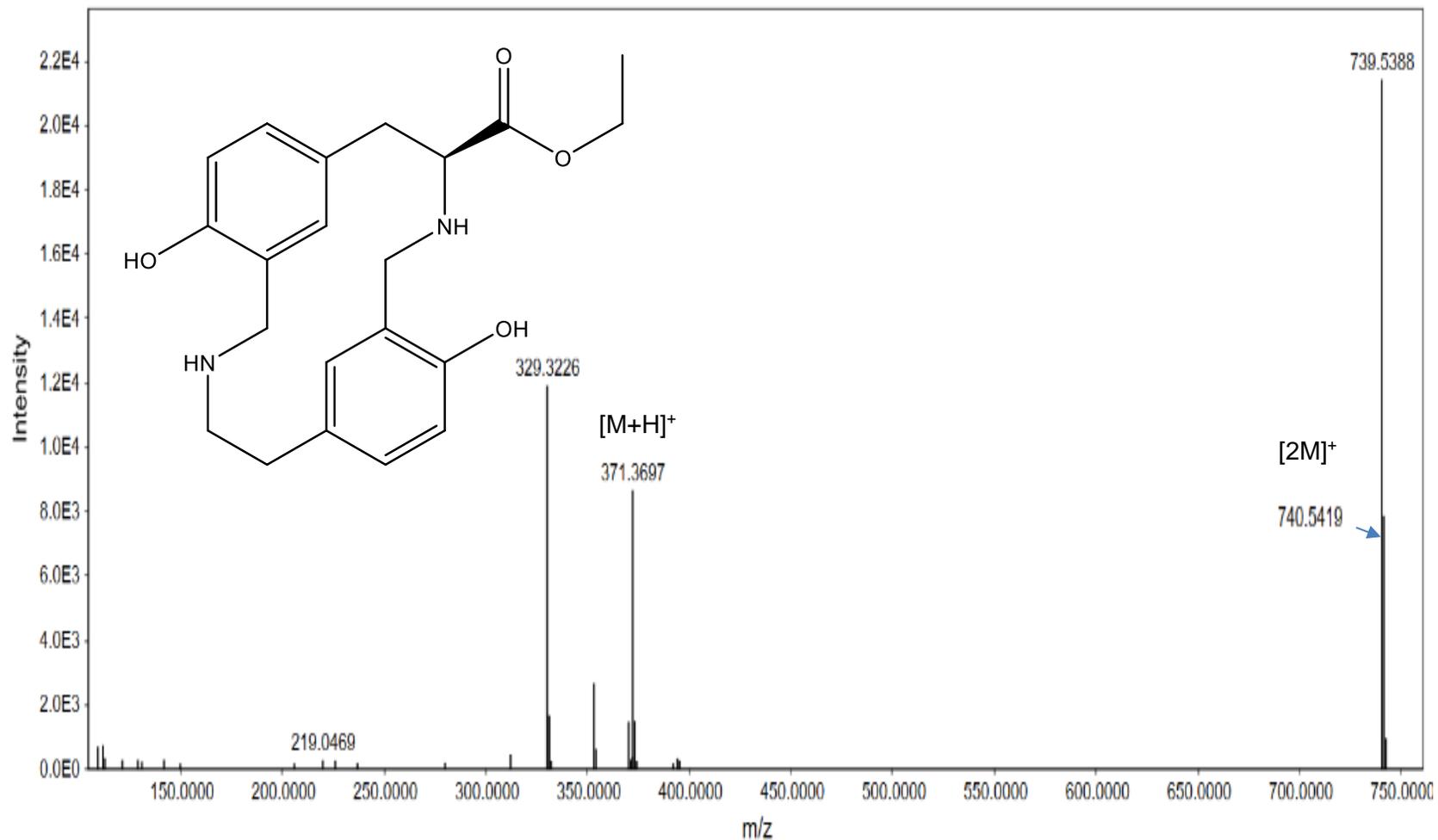
Anexo 1 Espectro RMN ^1H en CDCl_3 de éster etílico de *L*-tirosina (2).



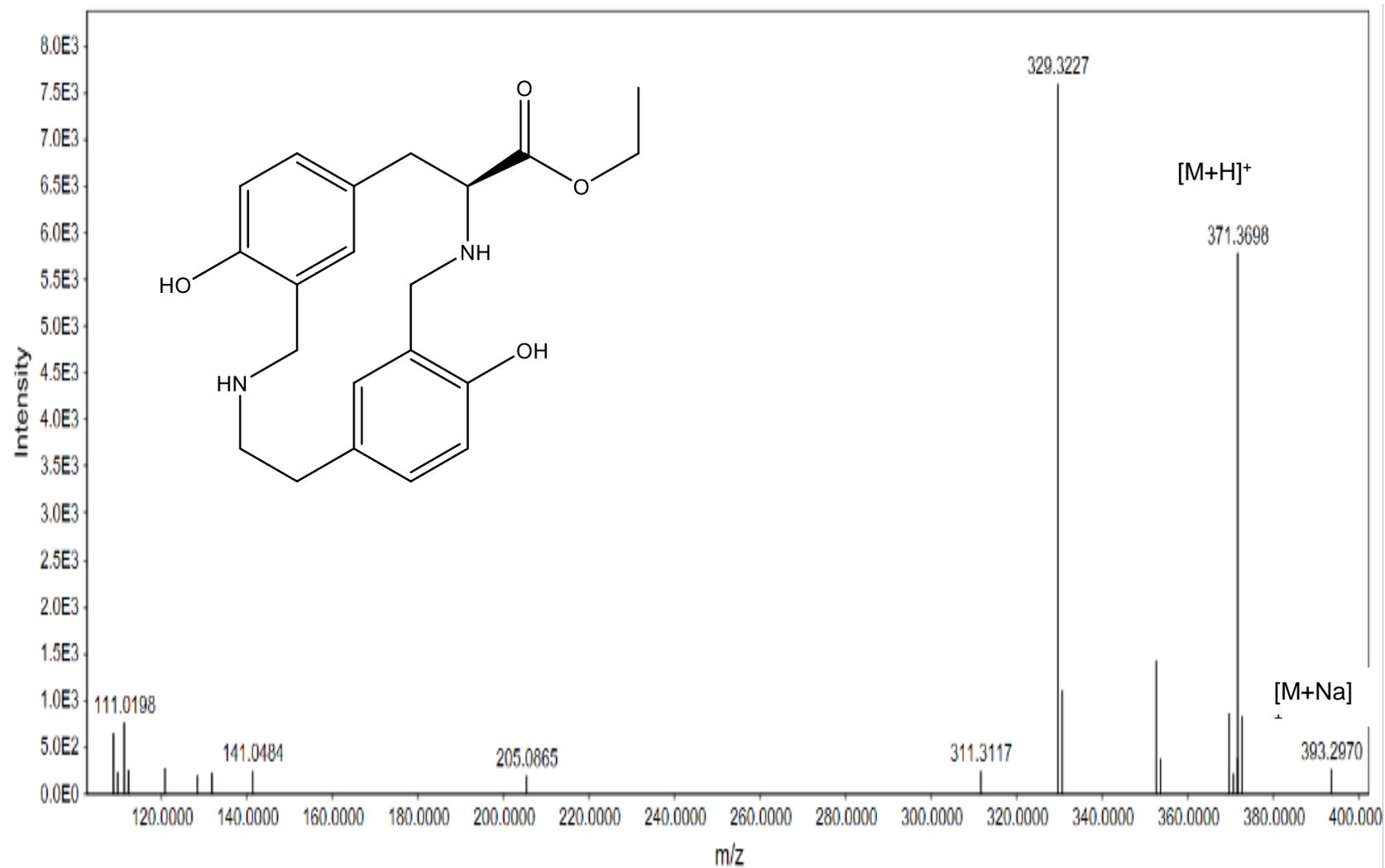
Anexo 2 Espectro RMN ¹H en CDCl₃ de (2*S*)-etoxicarbonil-1³,1⁴,4³,4⁴-tetrahydro-1²*H*,4²*H*-1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina) ciclohexano (**3a**).



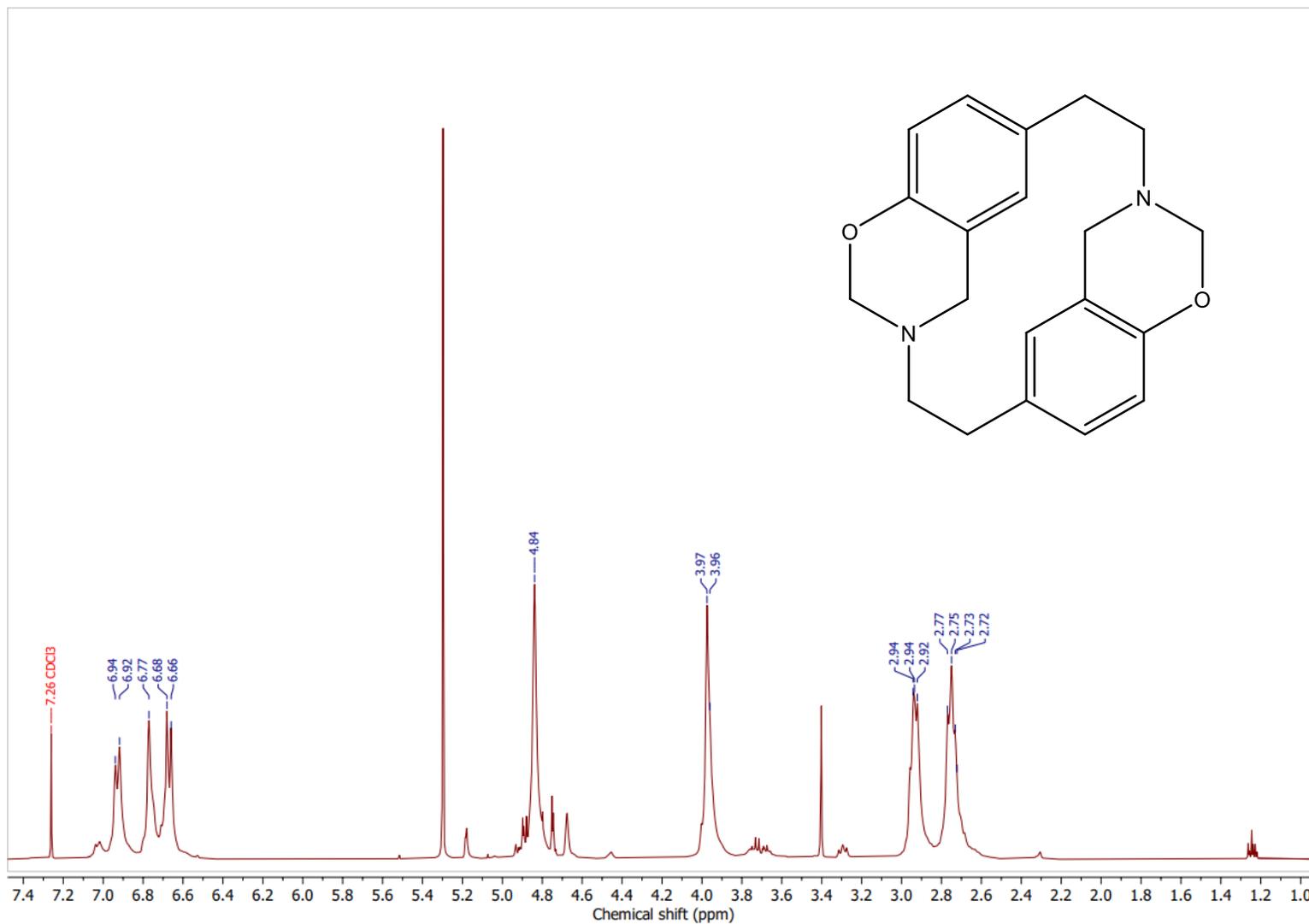
Anexo 3 Espectro RMN ¹³C en CDCl₃ de (2S)-etoxicarbonil-1³,1⁴,4³,4⁴-tetrahidro-1²H,4²H-1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina) ciclohexafano (**3a**).



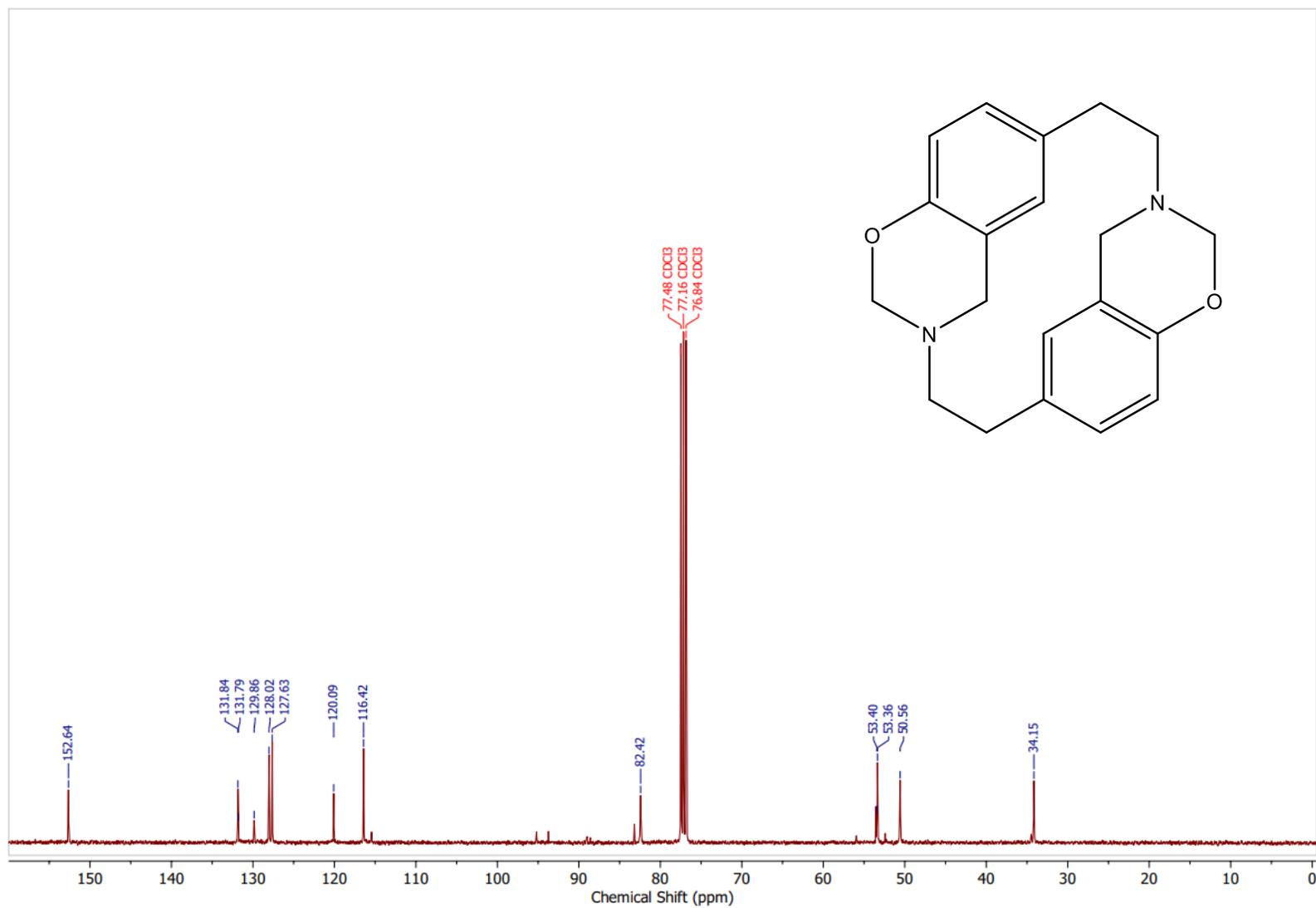
Anexo 4 Espectro de masas (LC-MS) de (2*S*)-etoxicarbonil-1³,1⁴,4³,4⁴-tetrahidro-1²*H*,4²*H*-1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina) ciclohexafano (**3a**).



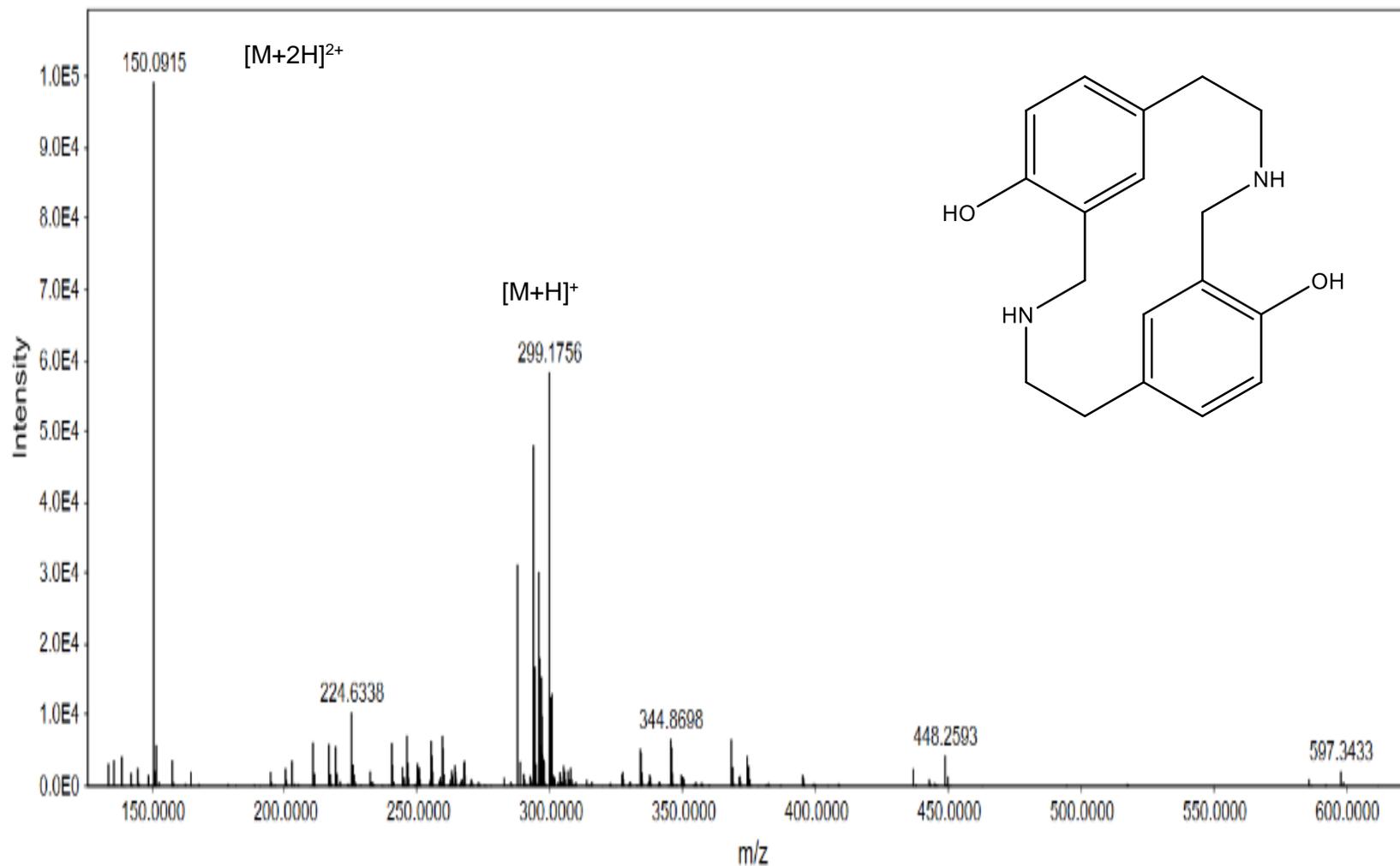
Anexo 5 Espectro de masas (LC-MS) de (2S)-etoxicarbonil-1³,1⁴,4³,4⁴-tetrahidro-1²H,4²H-1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina) ciclohexafano (**3a**).



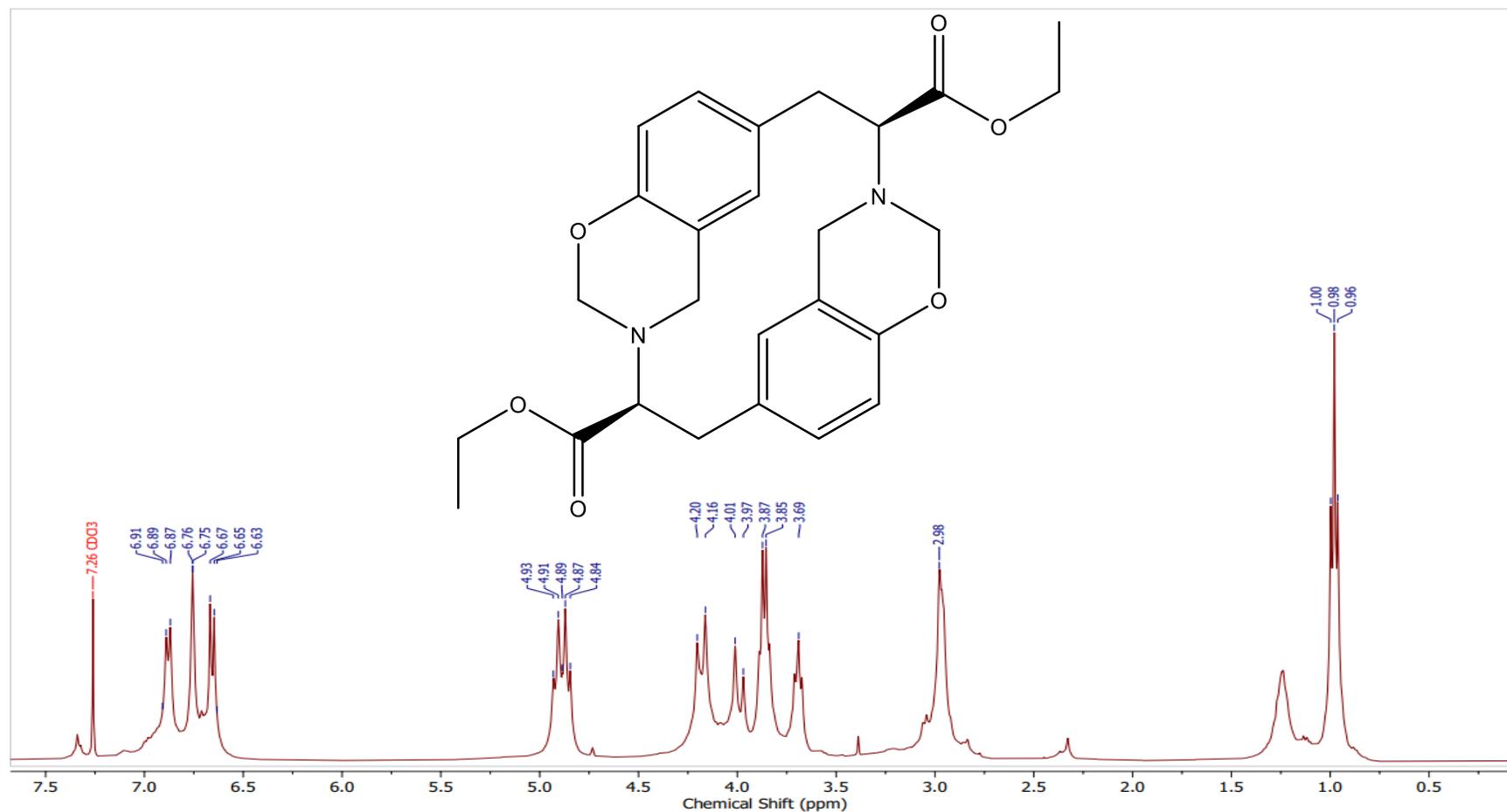
Anexo 6 Espectro RMN ^1H en CDCl_3 de 1 3 ,1 4 ,4 3 ,4 4 -tetrahydro-1 2 H,4 2 H-1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina) ciclohexafano (**3b**).



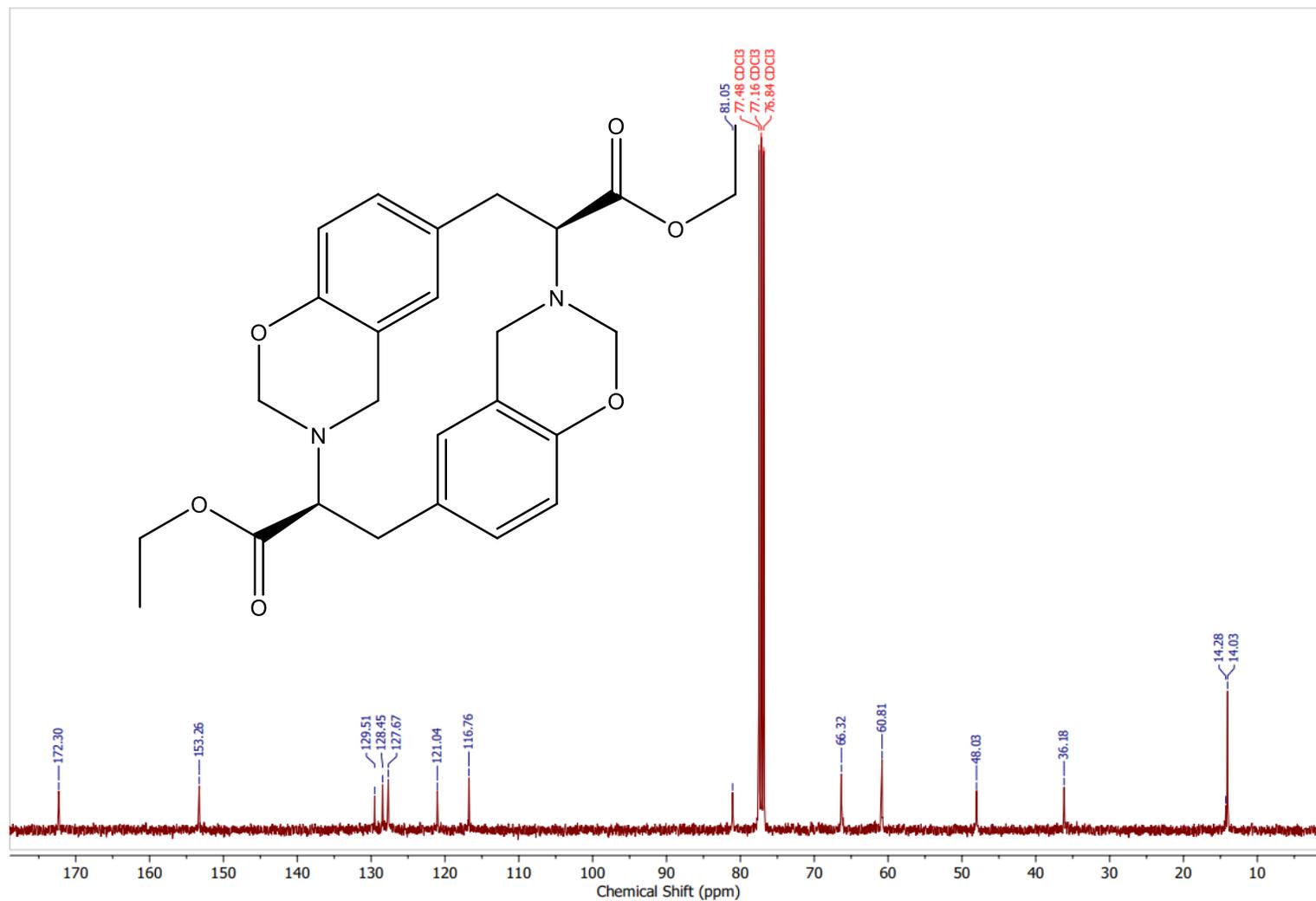
Anexo 7 Espectro RMN ¹³C en CDCl₃ de 1³,1⁴,4³,4⁴-tetrahydro-1²H,4²H-1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina) ciclohexafano (**3b**).



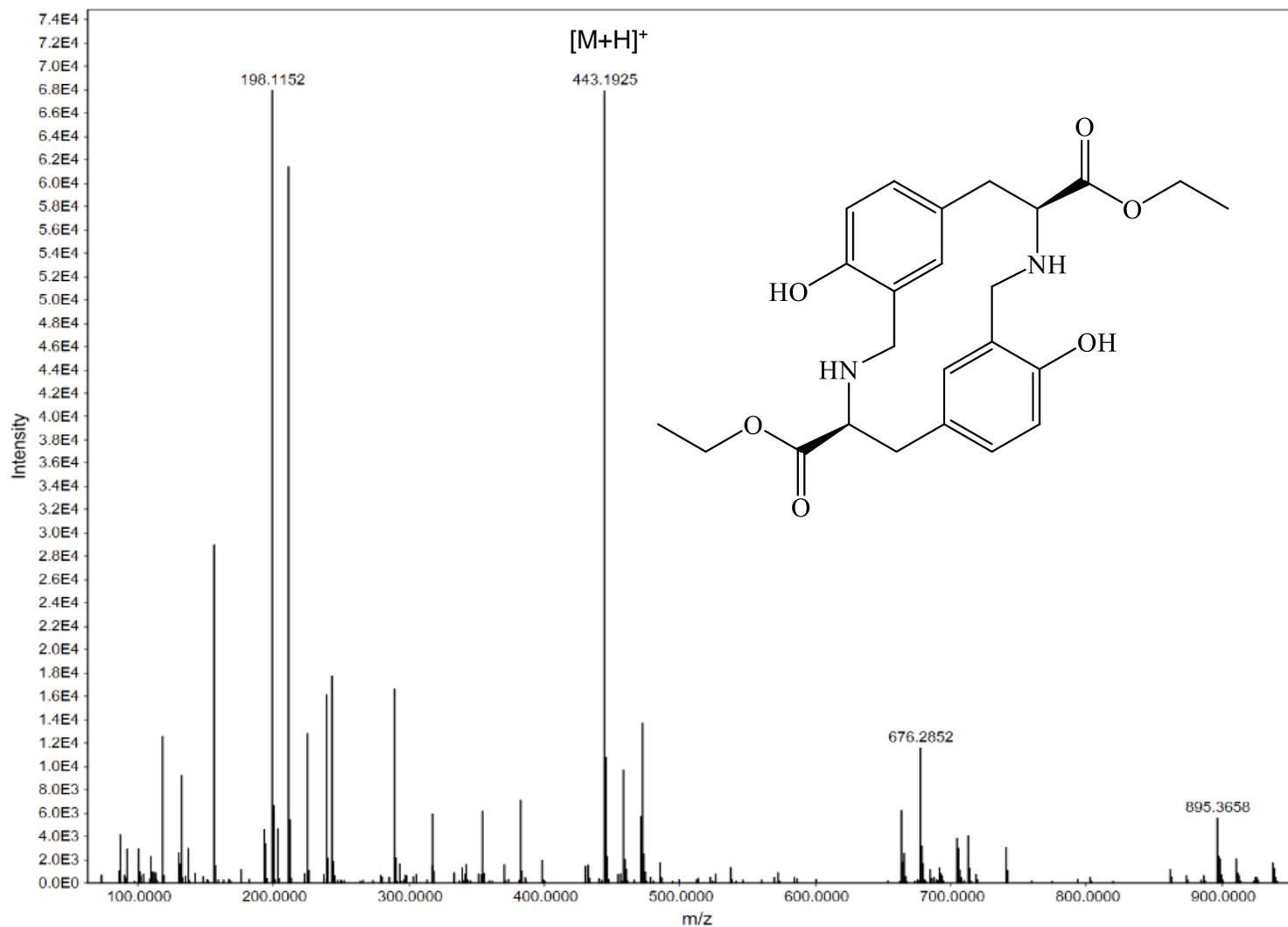
Anexo 8 Espectro de masas (LC-MS) de $1^3,1^4,4^3,4^4$ -tetrahidro- $1^2H,4^2H$ -1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina) ciclohexafano (**3b**).



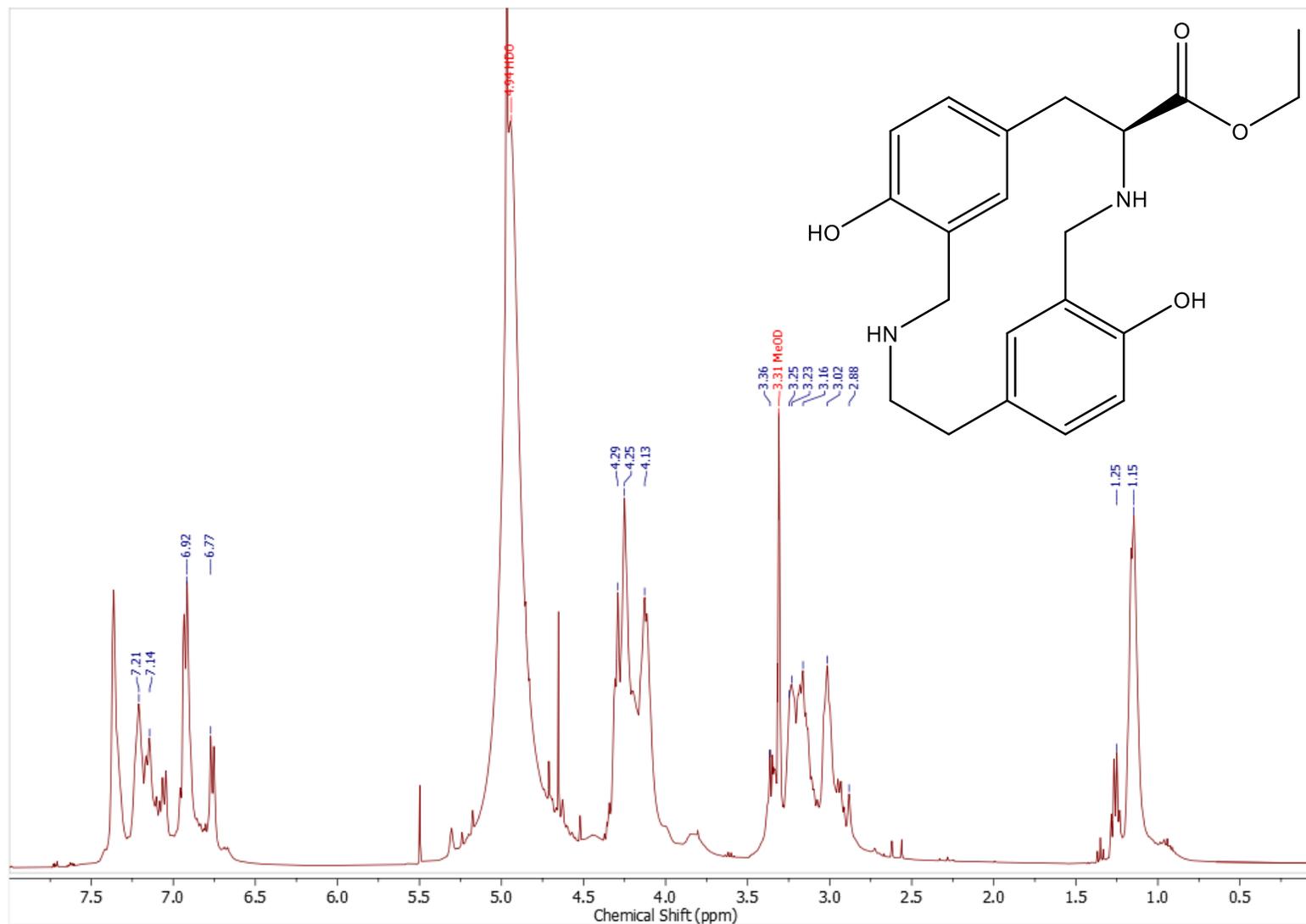
Anexo 9 Espectro RMN ¹H en CDCl₃ de (2*S*,5*S*)-dietoxicarbonil-1³,1⁴,4³,4⁴-tetrahydro-1²*H*,4²*H*-1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina)-ciclohexafano (**3c**).



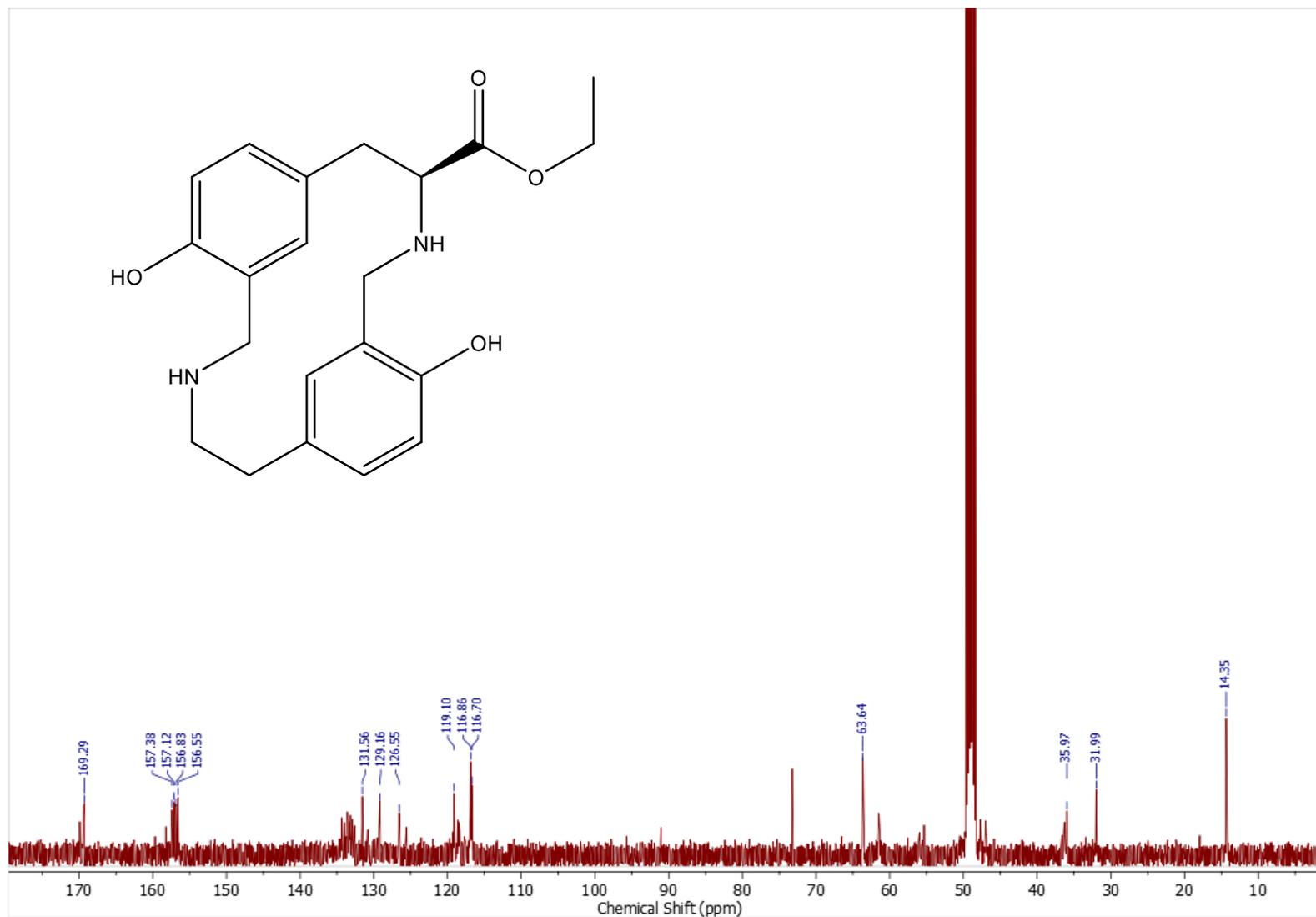
Anexo 10 Espectro RMN ¹³C en CDCl₃ de (2*S*,5*S*)-diethoxycarbonyl-1³,1⁴,4³,4⁴-tetrahydro-1²*H*,4²*H*-1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina)ciclohexano (**3c**).



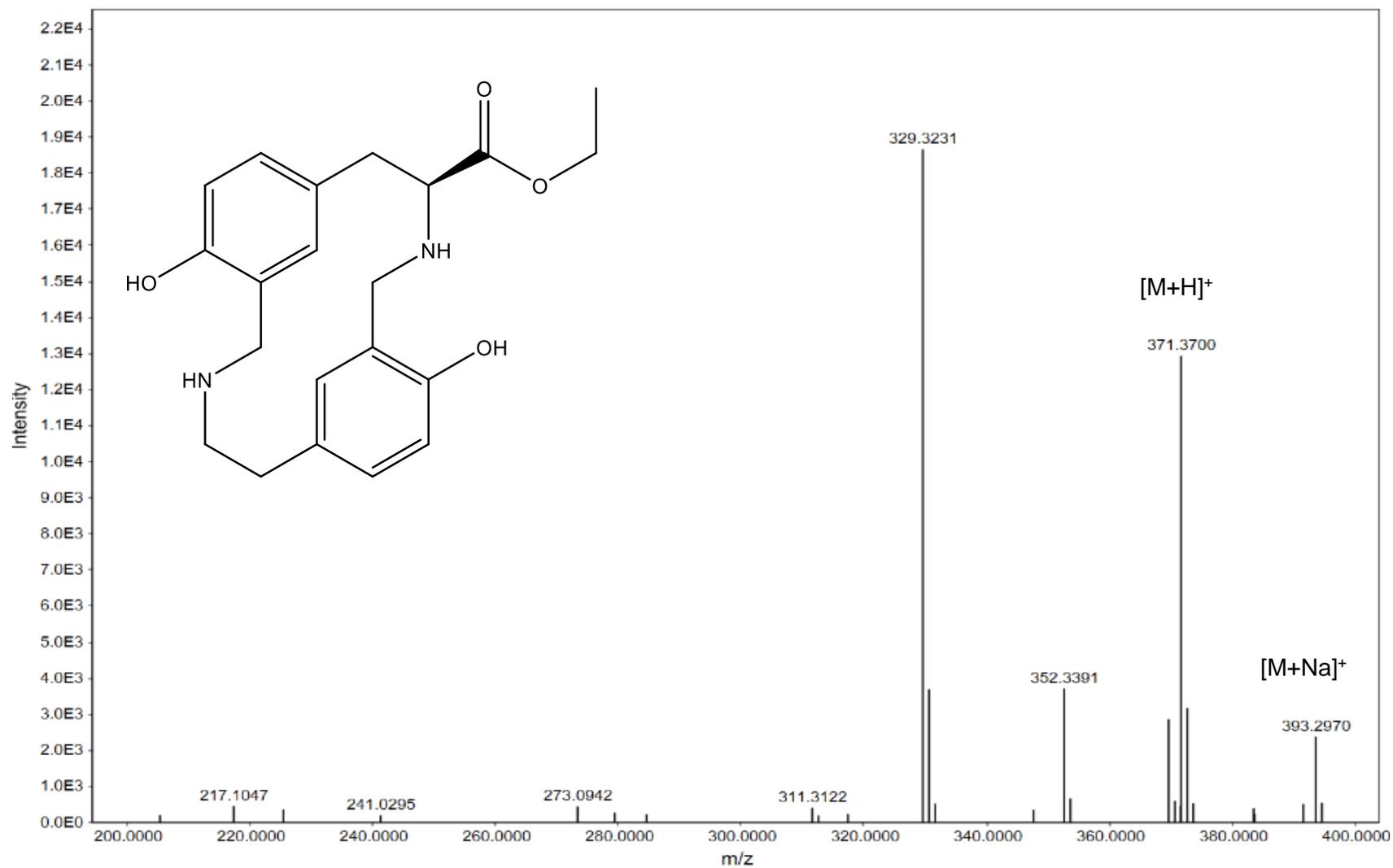
Anexo 11 Espectro de masas (LC-MS) de (2*S*,5*S*)-dietoxicarbonil-1³,1⁴,4³,4⁴-tetrahidro-1²*H*,4²*H*-1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina)-ciclohexafano (**3c**).



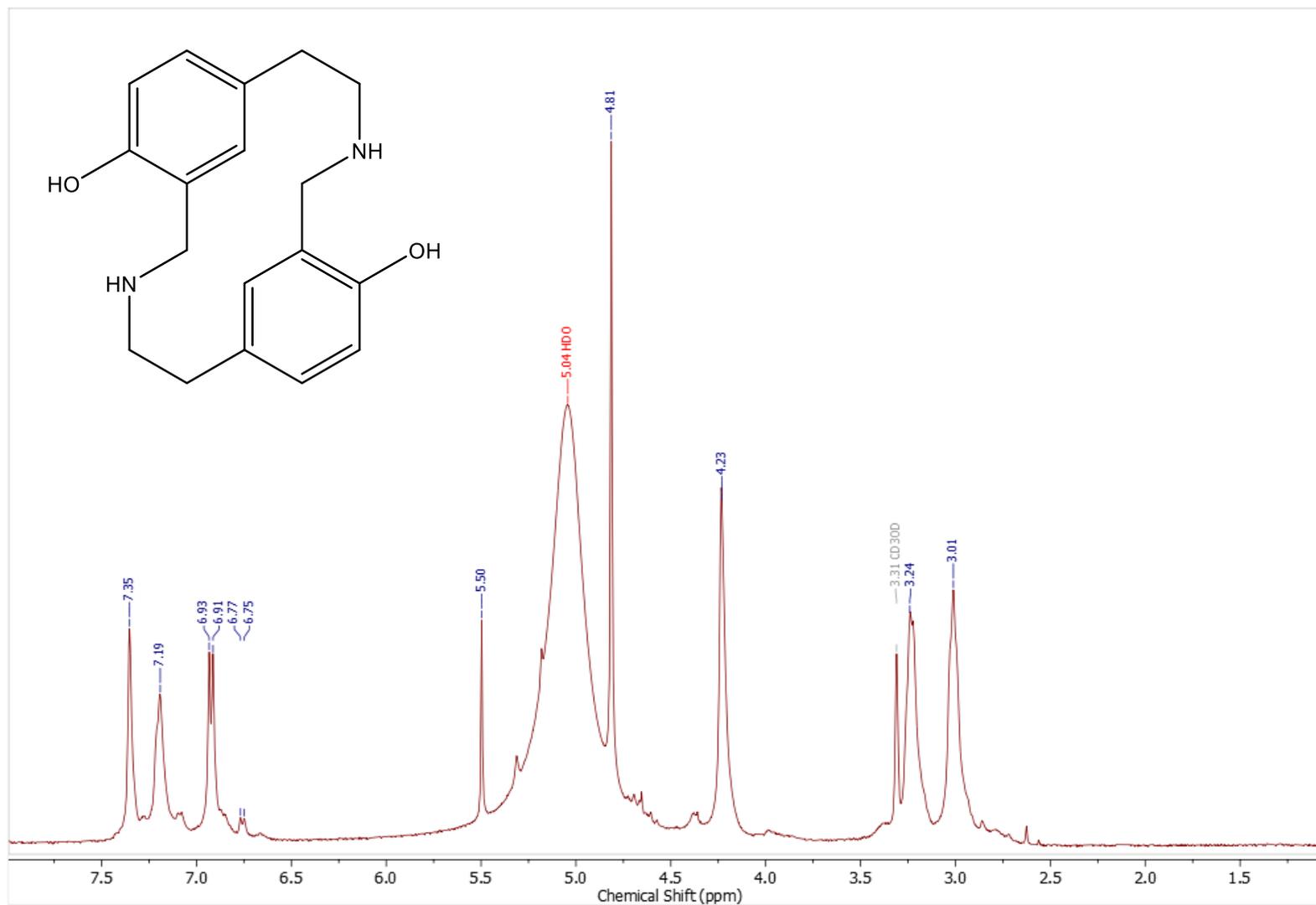
Anexo 12 Espectro RMN ^1H en CD_3OD de (4*S*)-etoxicarbonil-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**4a**).



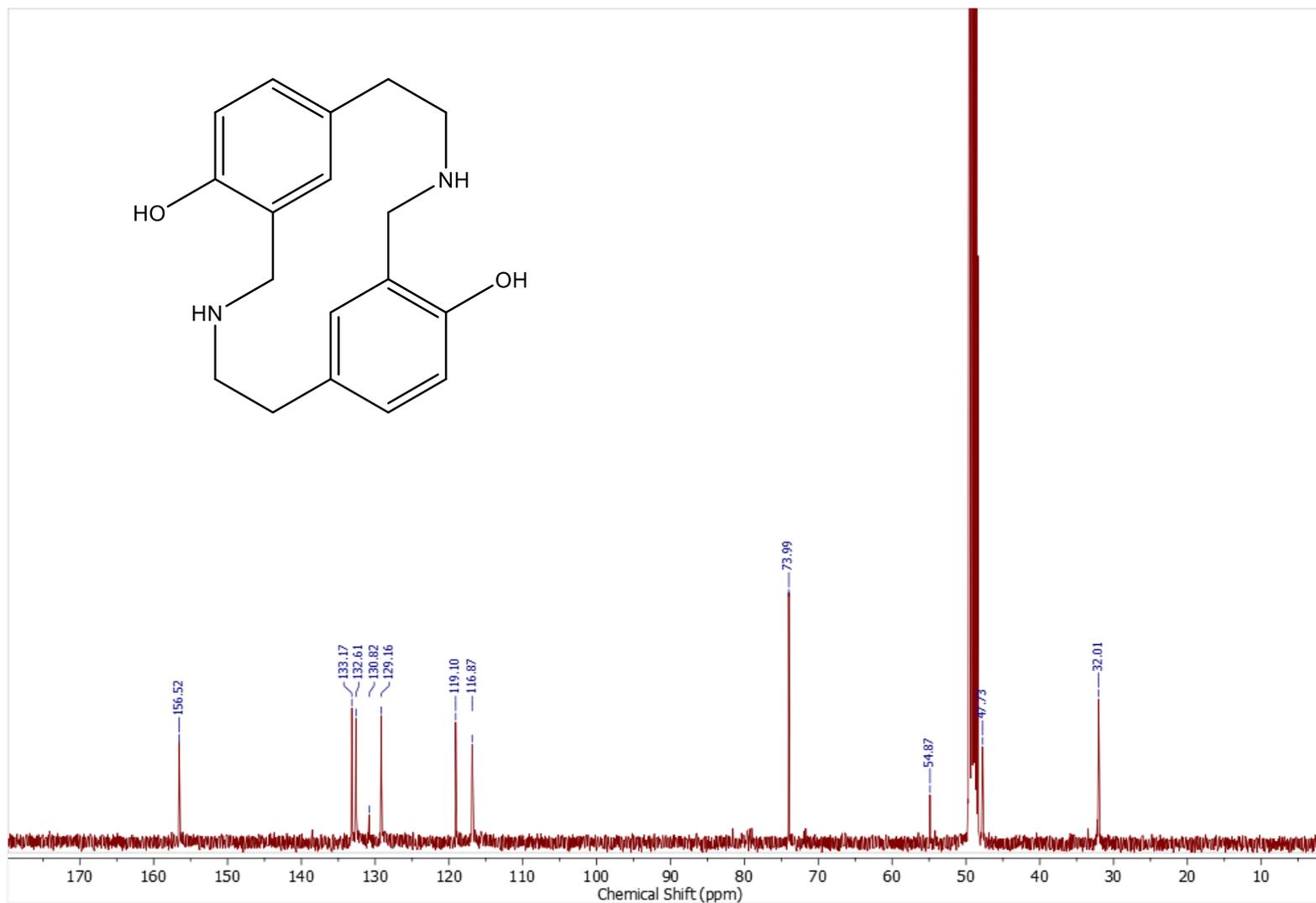
Anexo 13 Espectro RMN ^{13}C en CD_3OD de (4S)-etoxicarbonil-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4a).



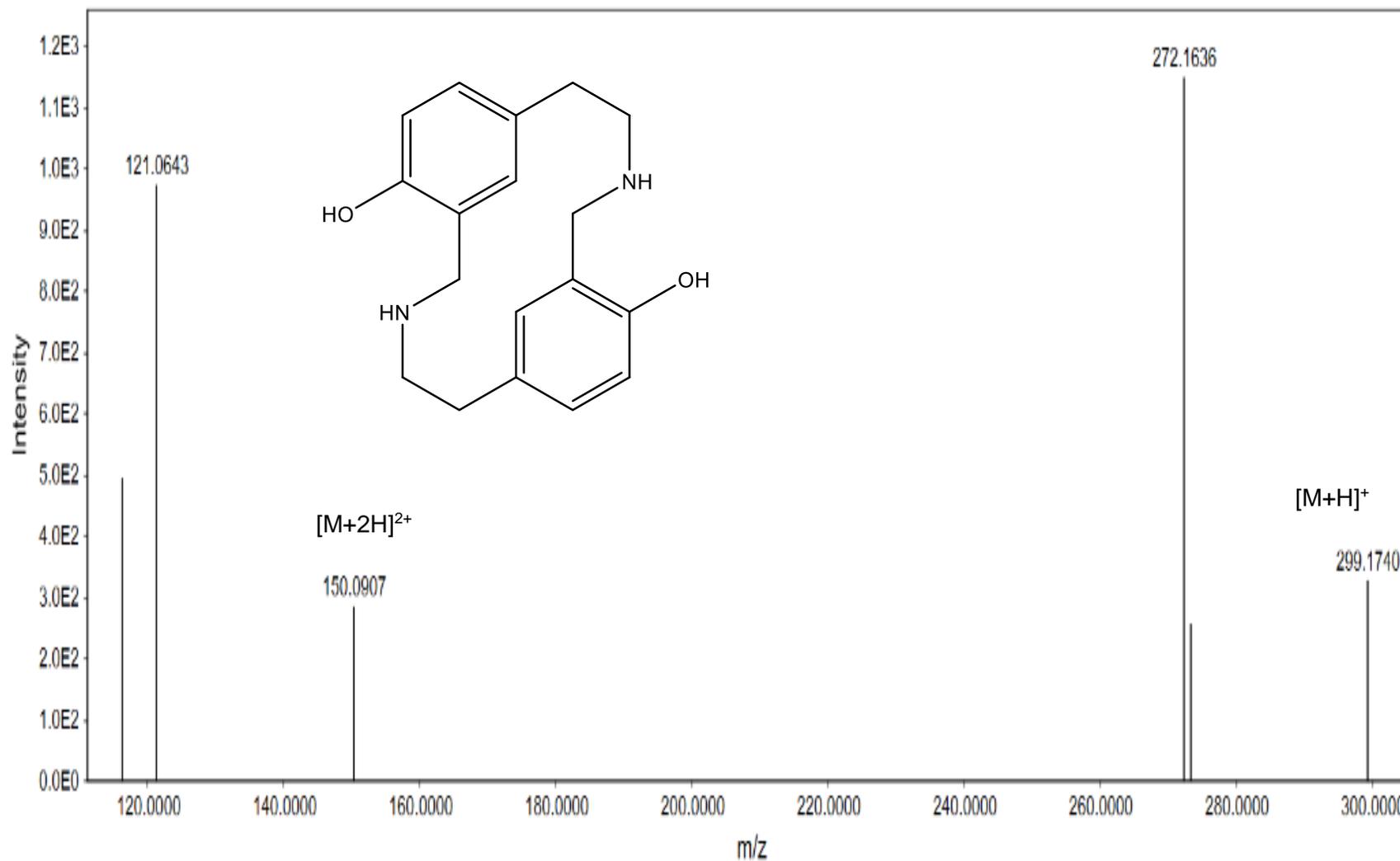
Anexo 14 Espectro de masas (LC-MS) de (4*S*)-etoxicarbonil-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**4a**).



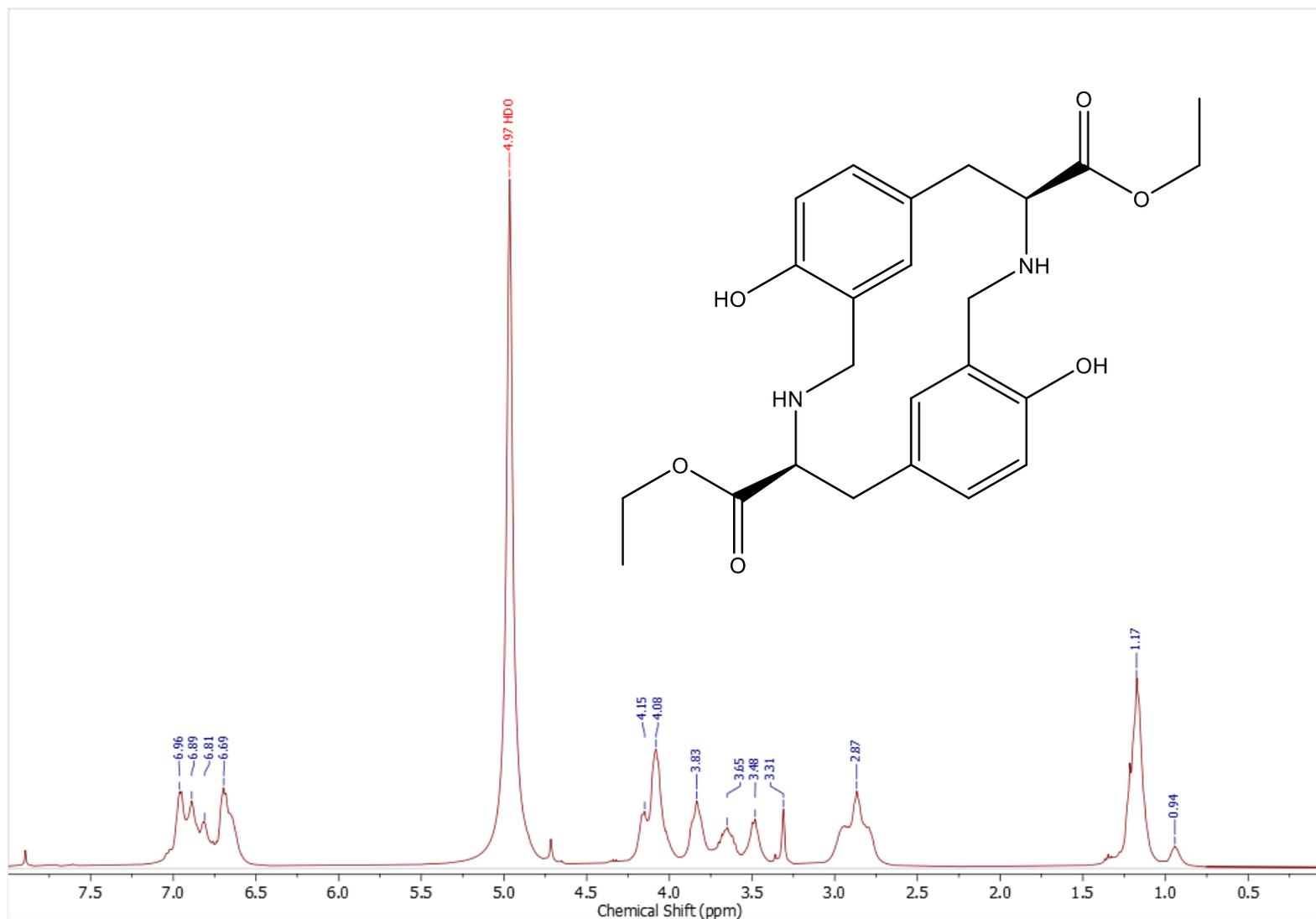
Anexo 15 Espectro RMN ¹H en CD₃OD de 1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4b).



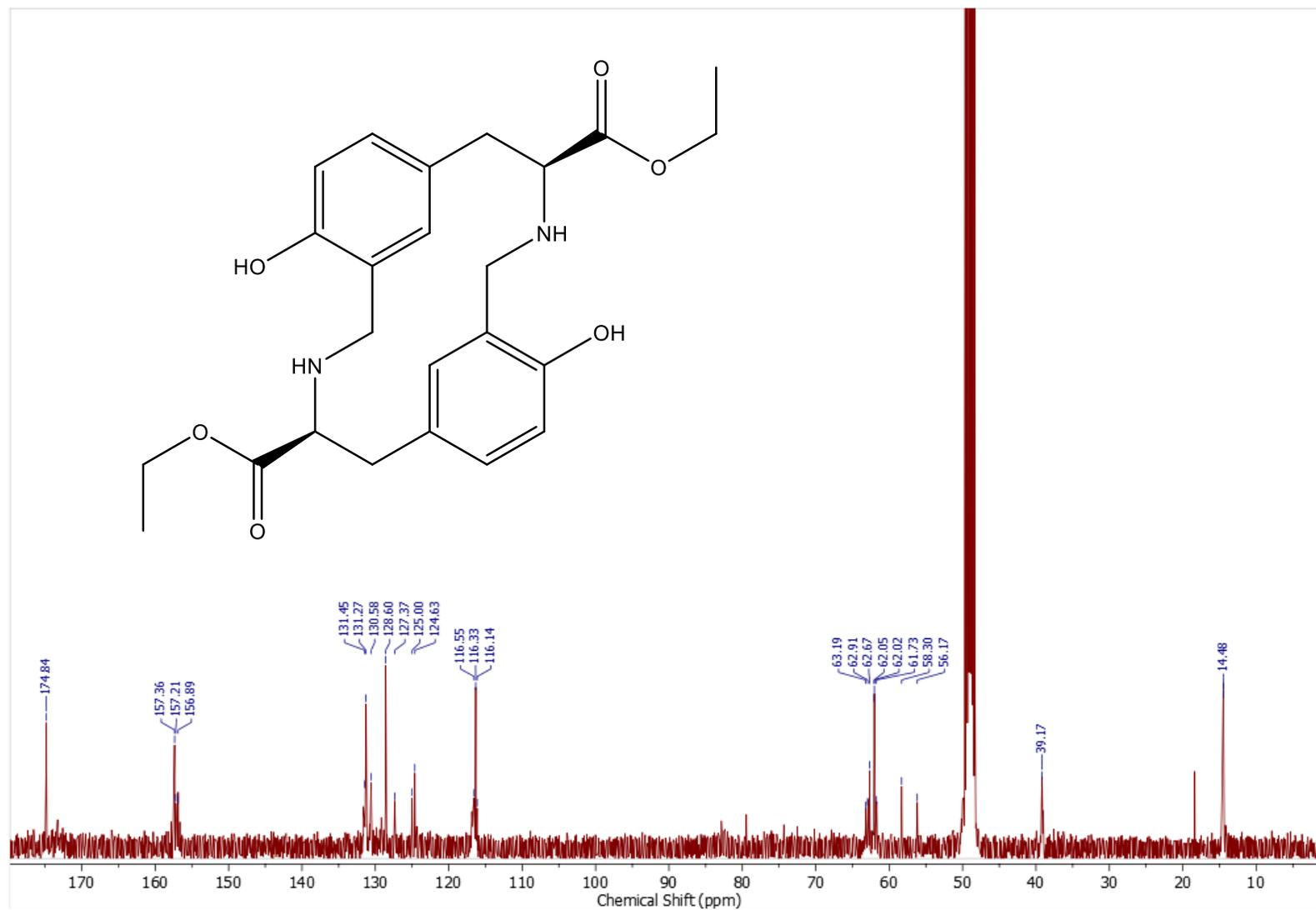
Anexo 16 Espectro RMN ^{13}C en CD_3OD de 1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (4b).



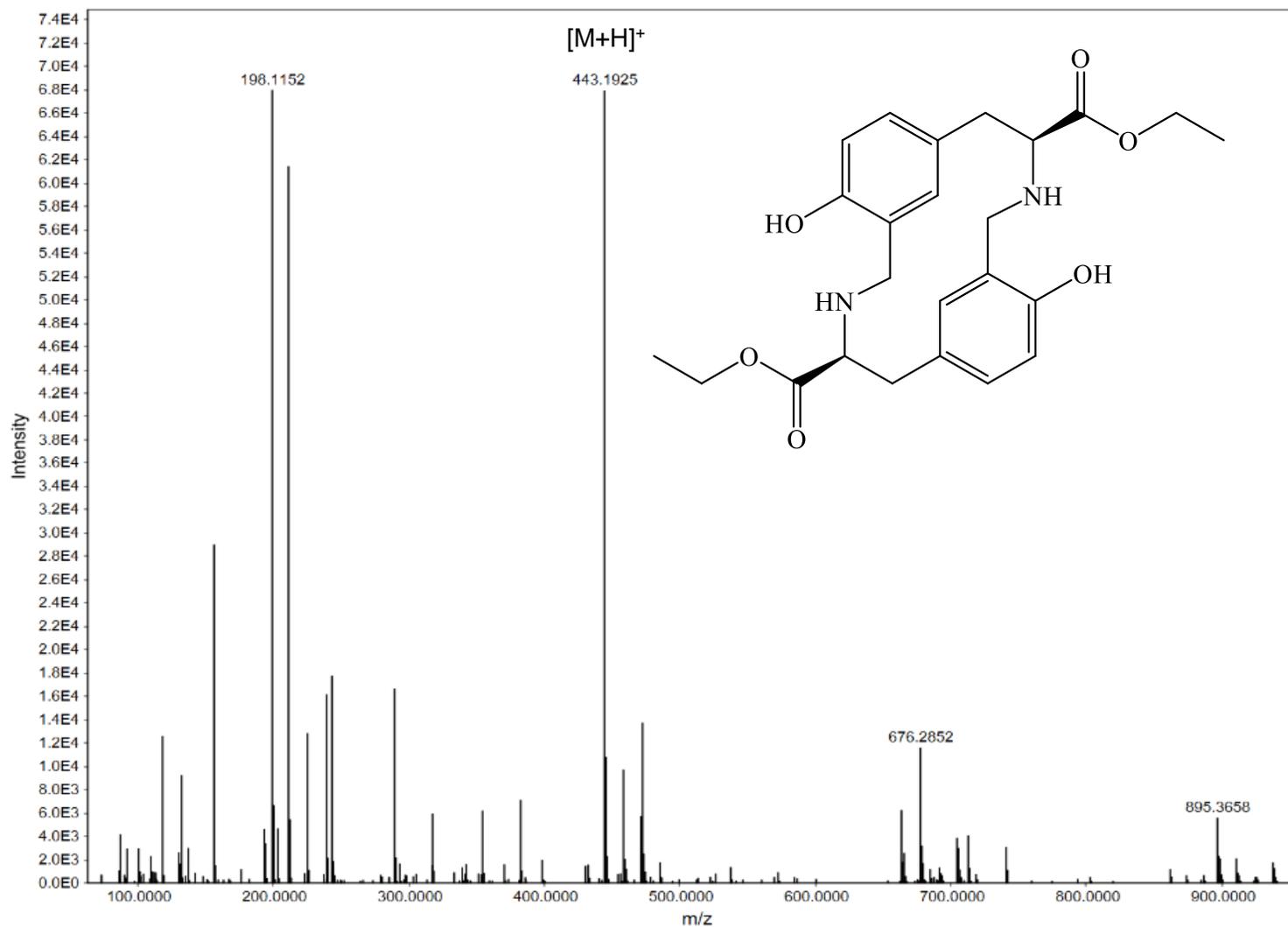
Anexo 17 Espectro de masas (LC-MS) de 1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**4b**).



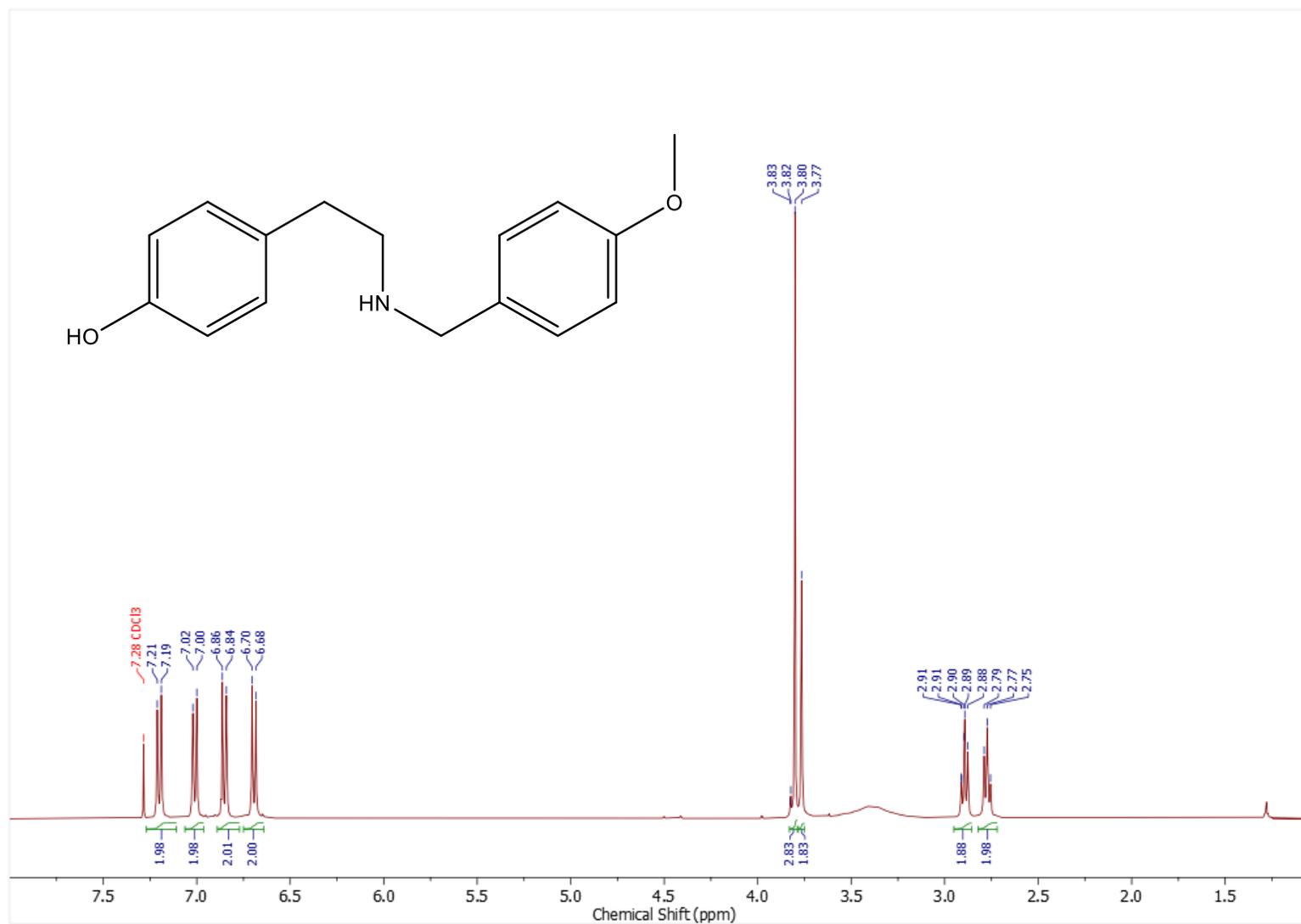
Anexo 18 Espectro RMN ^1H en CD_3OD de (4*S*,9*S*)-Dietoxicarbonil-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**4c**).



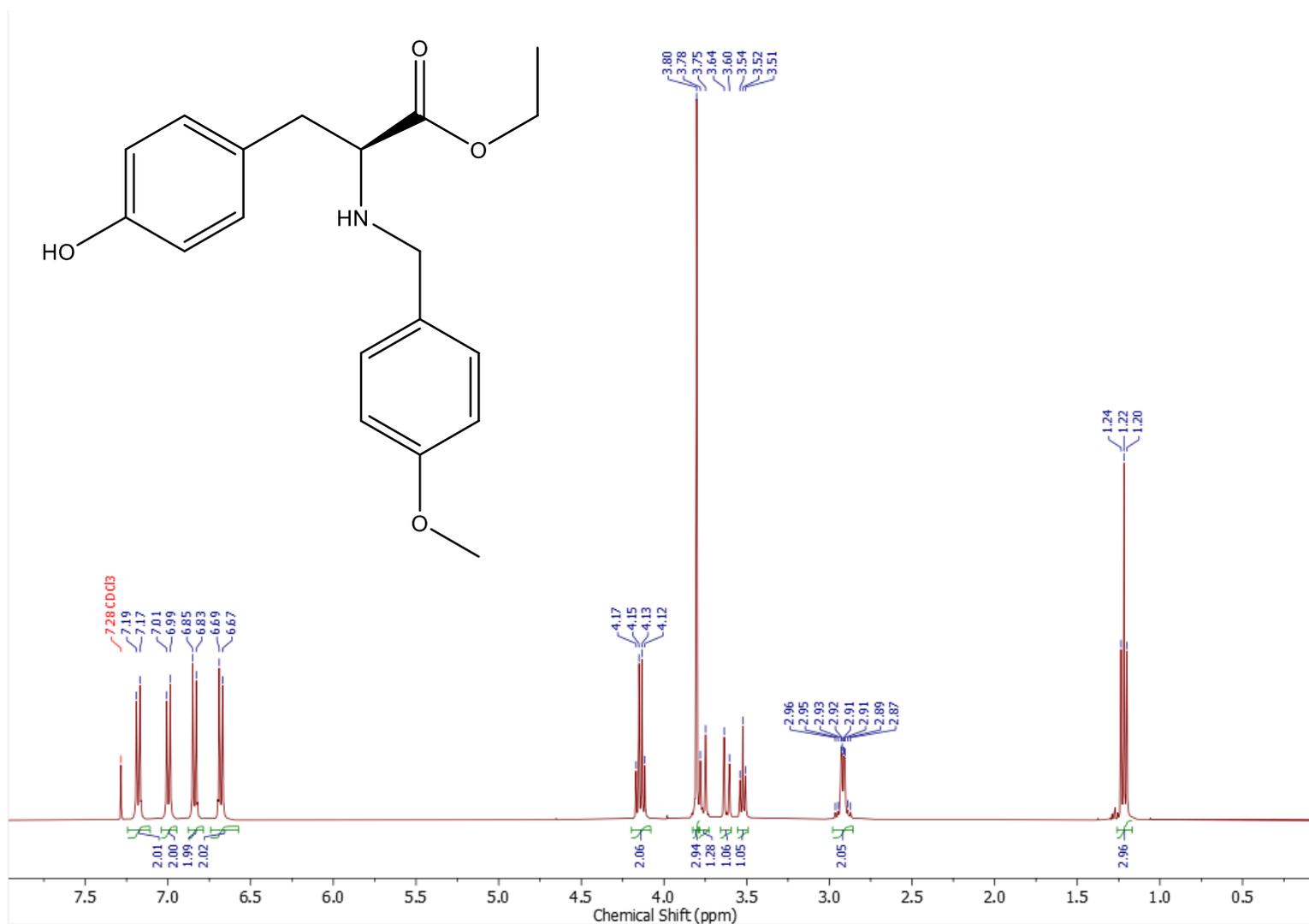
Anexo 19 Espectro RMN ^{13}C en CD₃OD de (4S,9S)-Dietoxicarbonil-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**4c**).



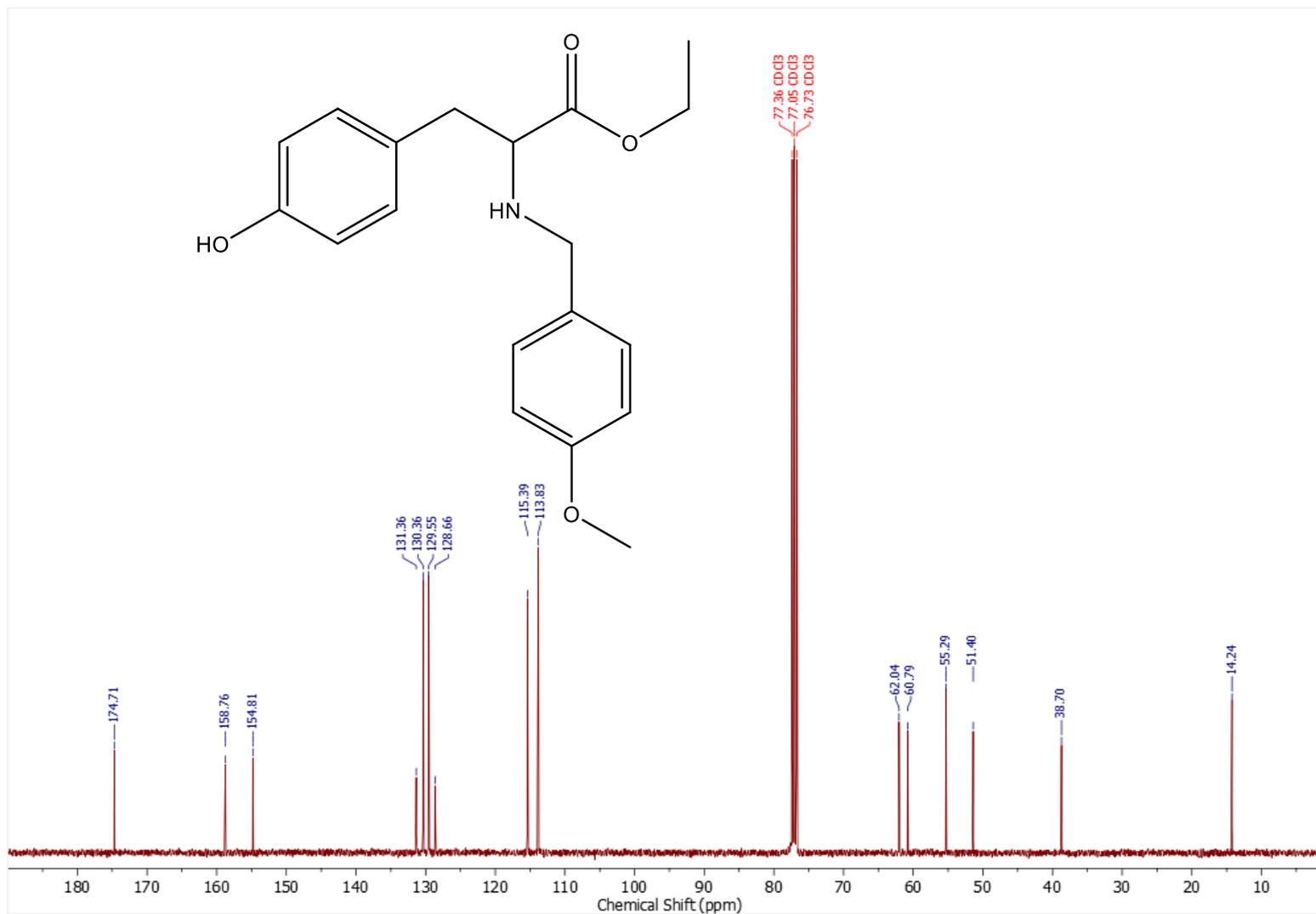
Anexo 20 Espectro de masas (LC-MS) de (4*S*,9*S*)-Dietoxicarbonil-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**4c**).



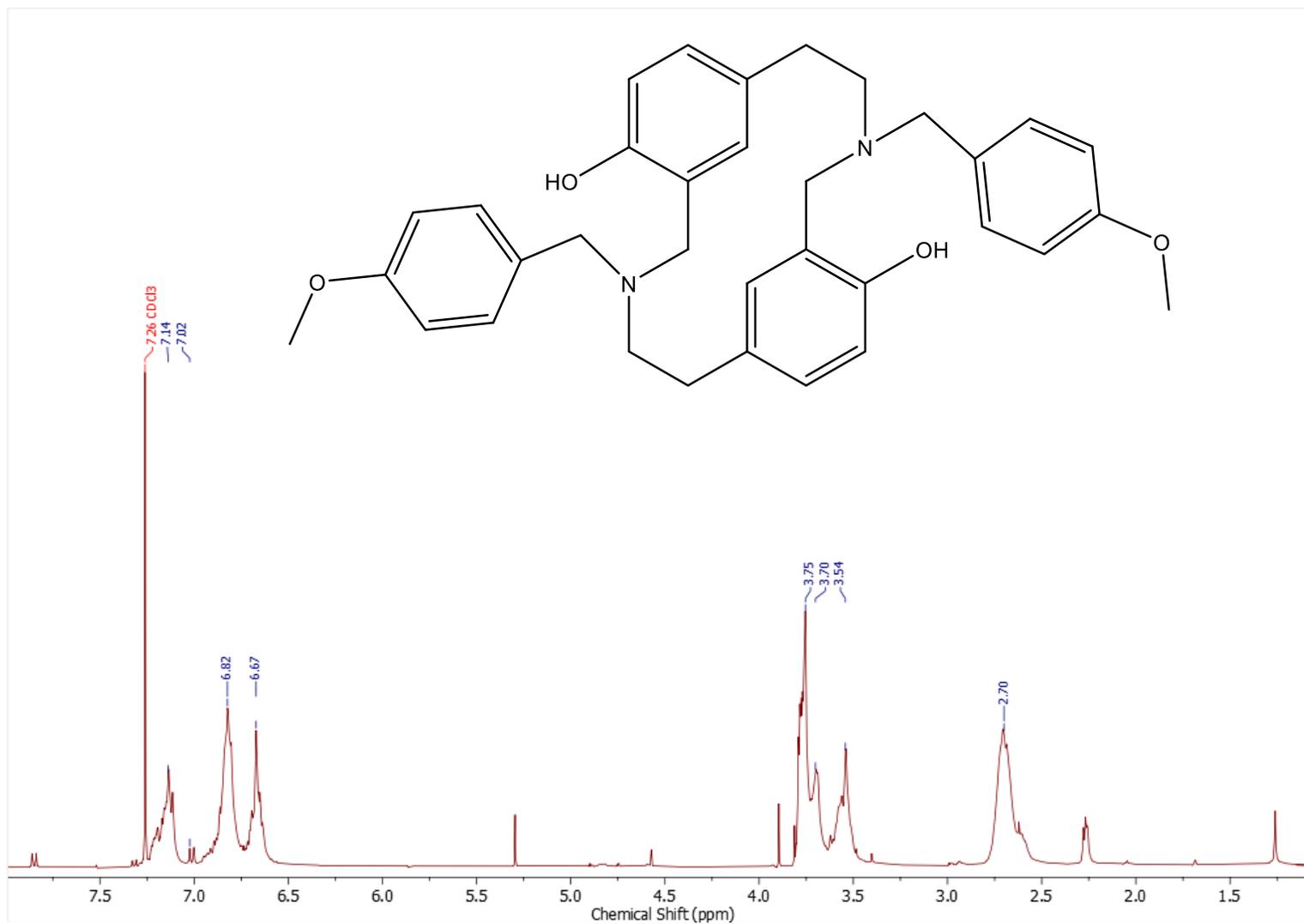
Anexo 21 Espectro RMN ¹H en CDCl₃ de *N*-(4-metoxibencil)-tiramina (5a).



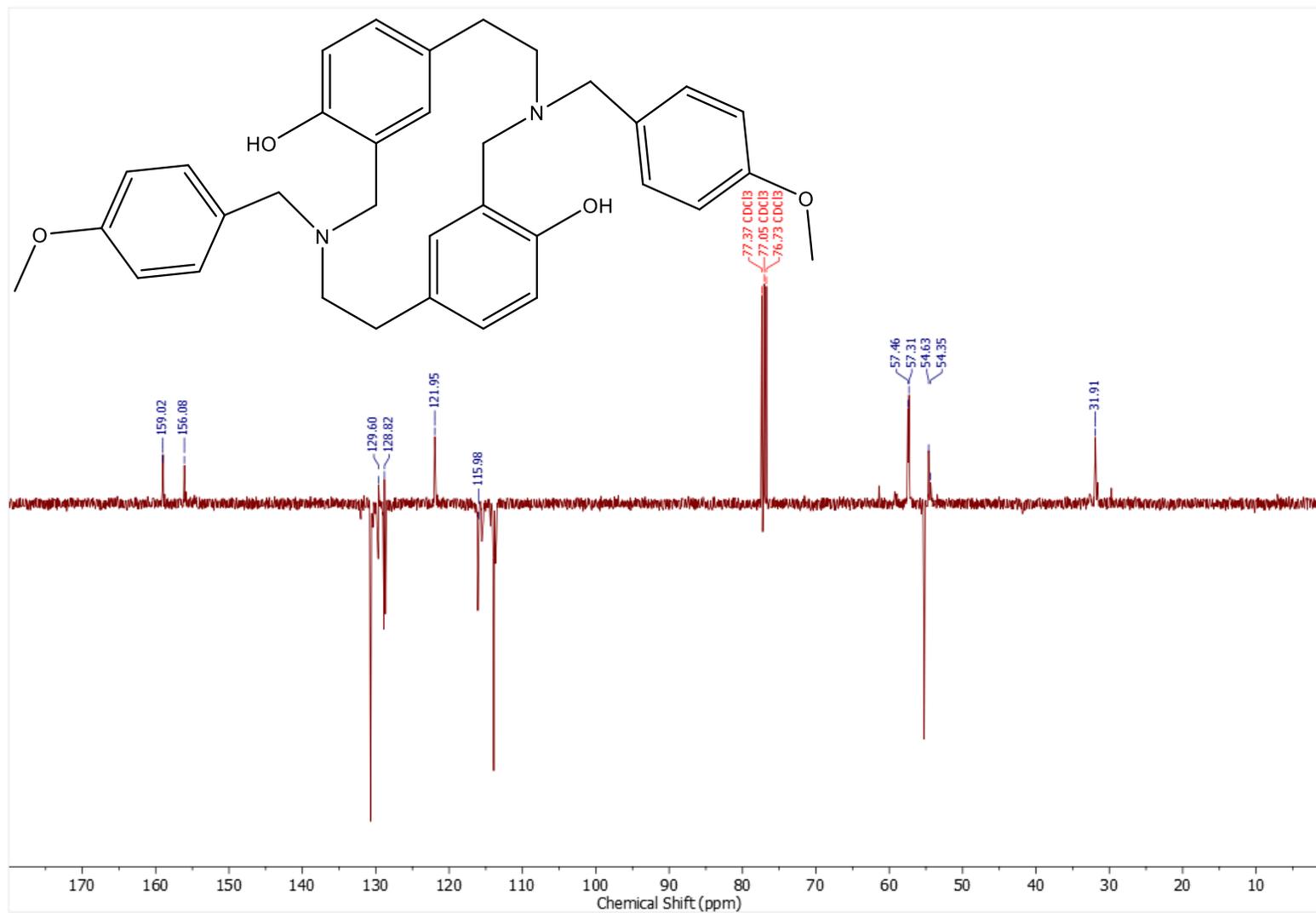
Anexo 22 Espectro RMN ¹H en CDCl₃ de éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (5b).



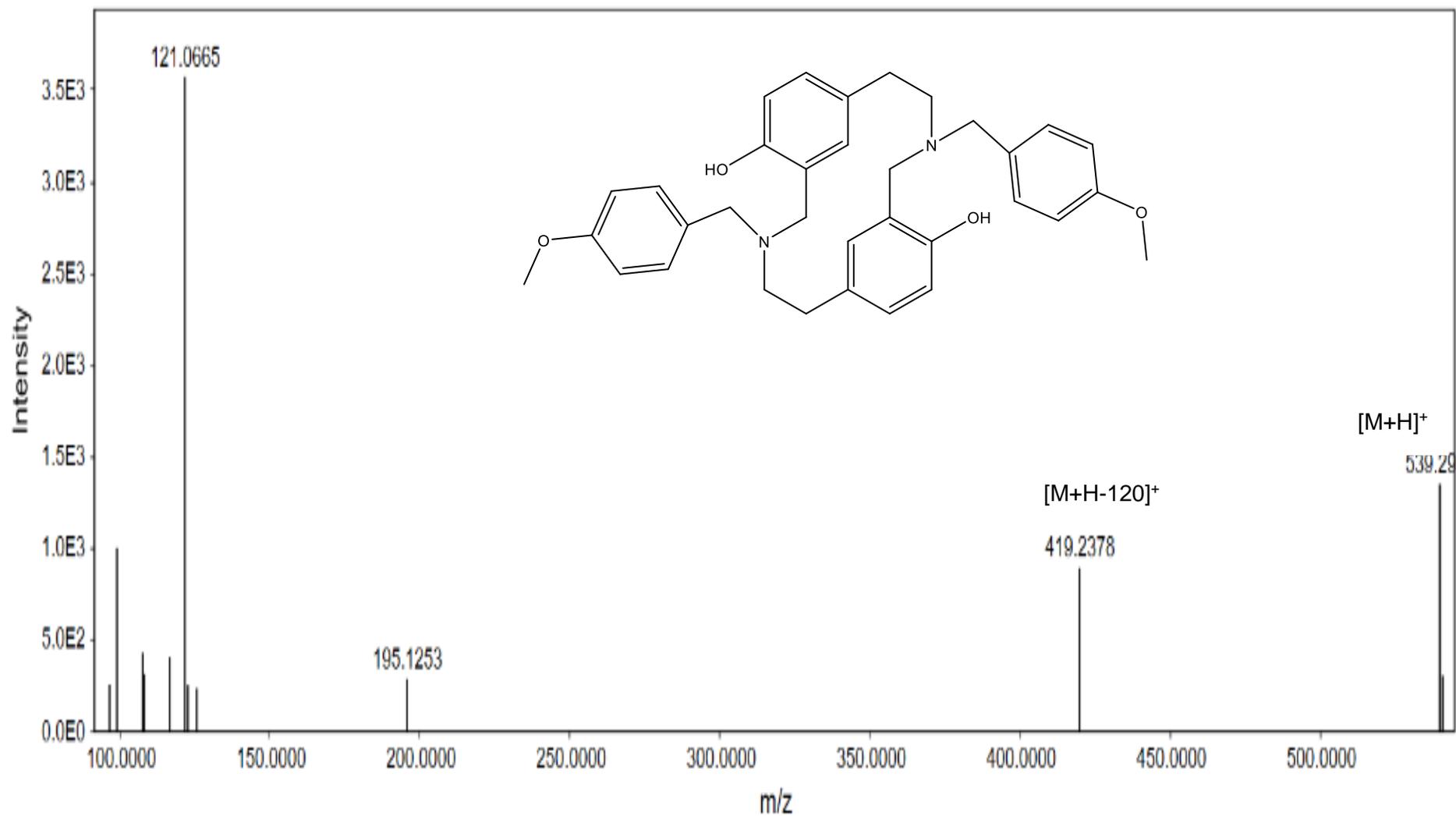
Anexo 23 Espectro RMN ^{13}C en CDCl_3 de éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (**5b**).



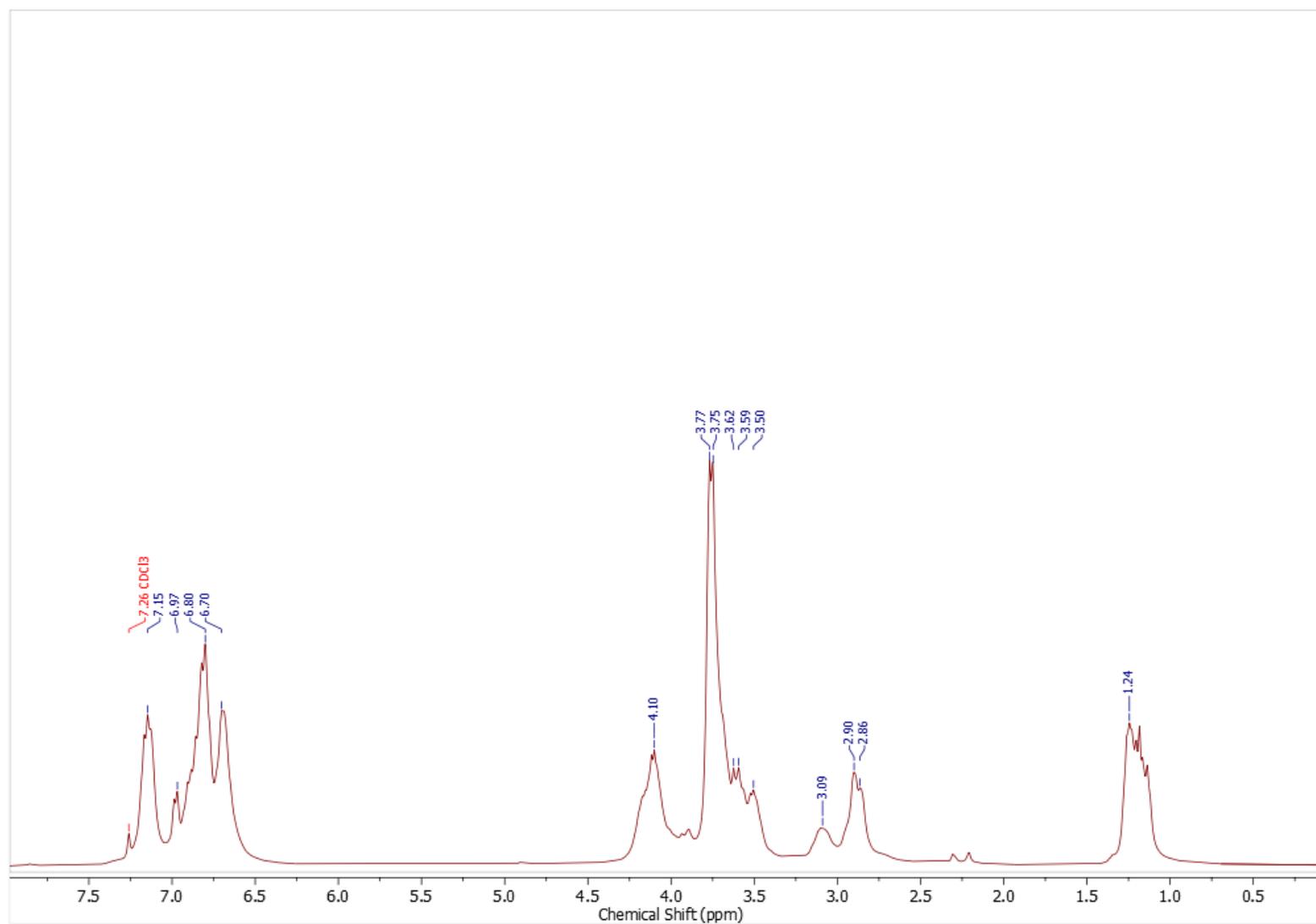
Anexo 24 Espectro RMN ¹H en CDCl₃ de 3,8-*bis*(4-metoxibencil)-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**6a**).



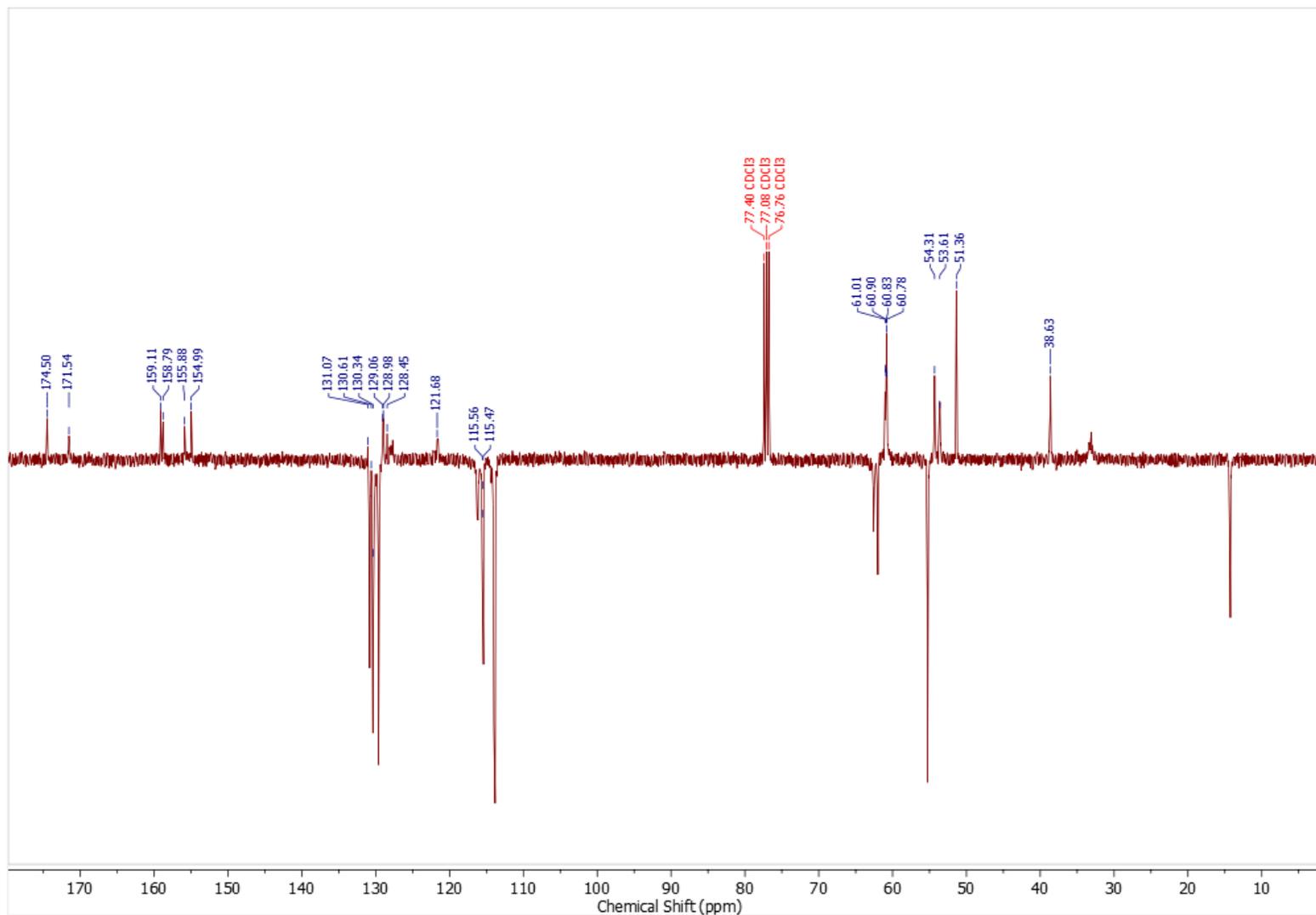
Anexo 25 Espectro RMN APT en CDCl₃ de 3,8-bis(4-metoxibencil)-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (6a).



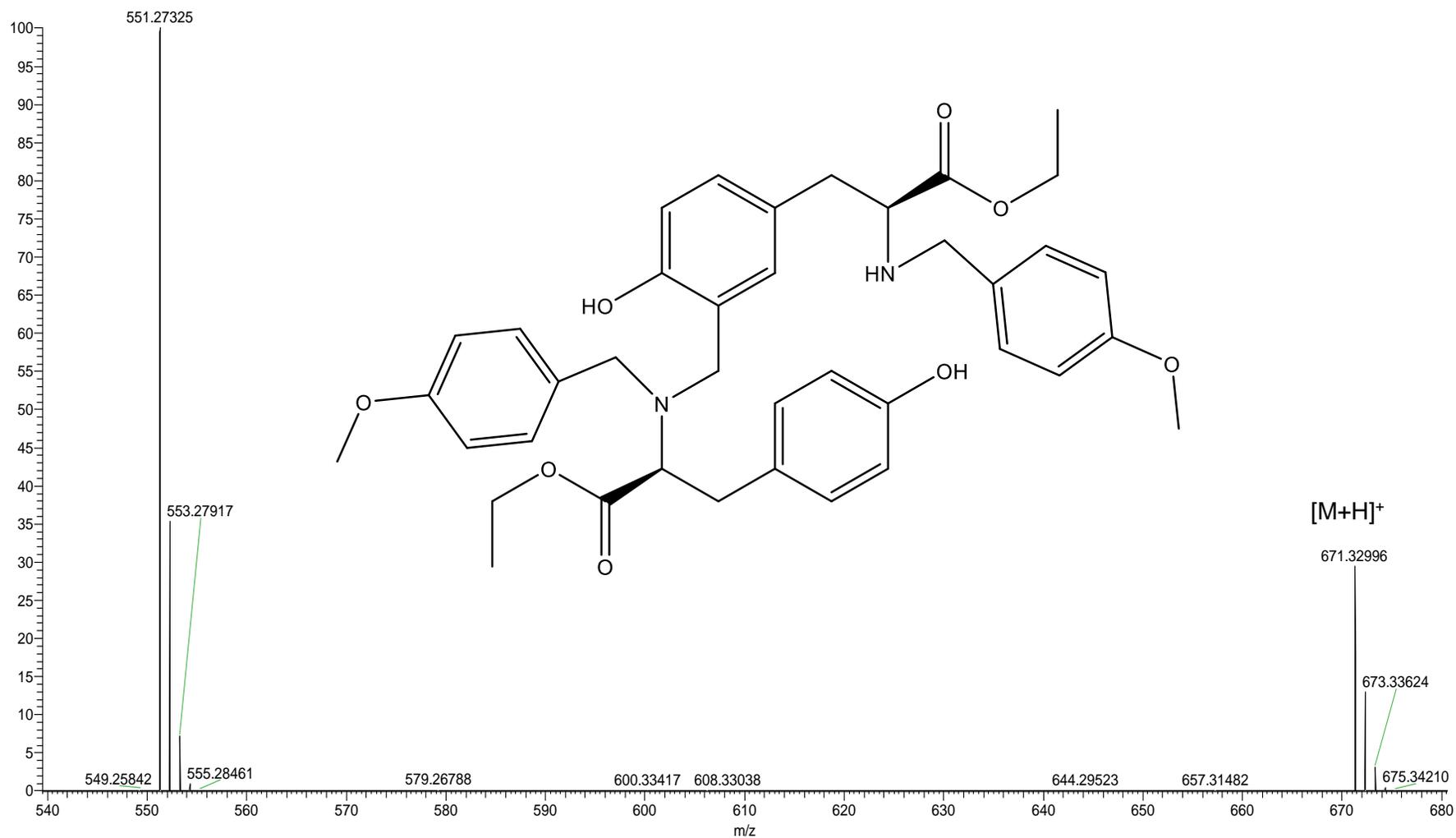
Anexo 26 Espectro de masas (LC-MS) de 3,8-*bis*(4-metoxibencil)-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**6a**).



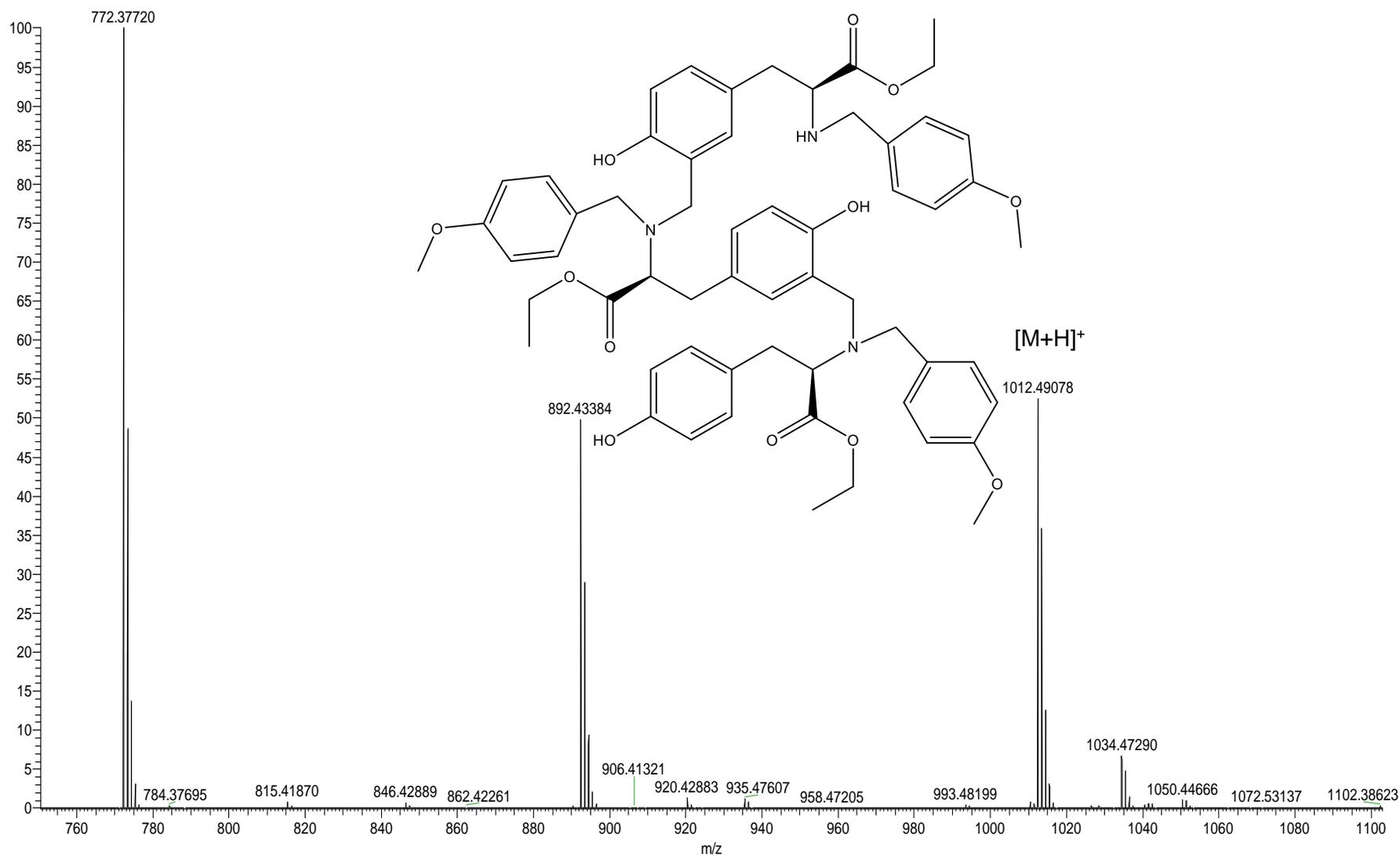
Anexo 27 Espectro RMN ¹H en CDCl₃ de oligómeros de éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (**6b**).



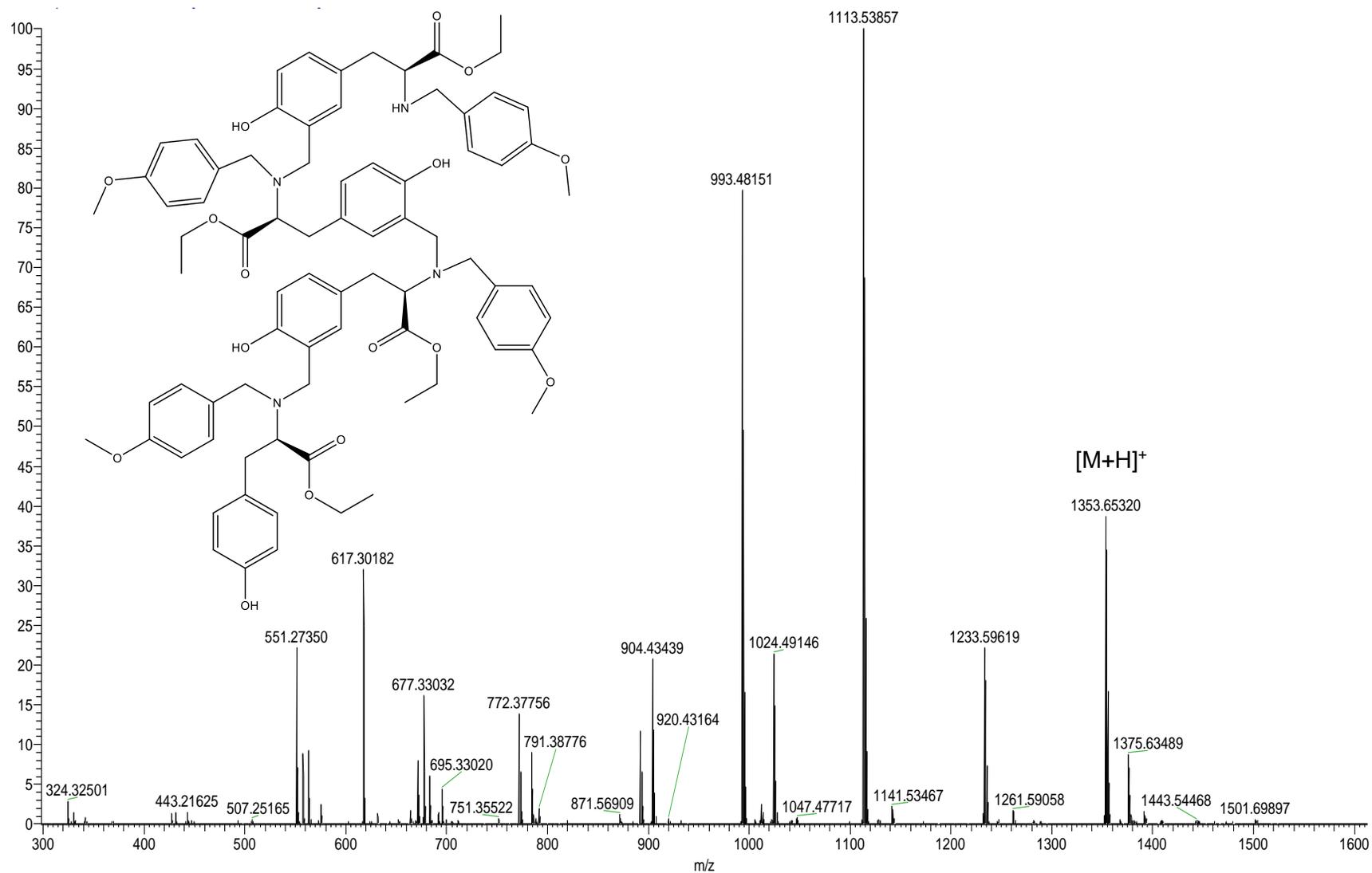
Anexo 28 Espectro RMN APT en CDCl₃ de oligómeros de éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (**6b**).



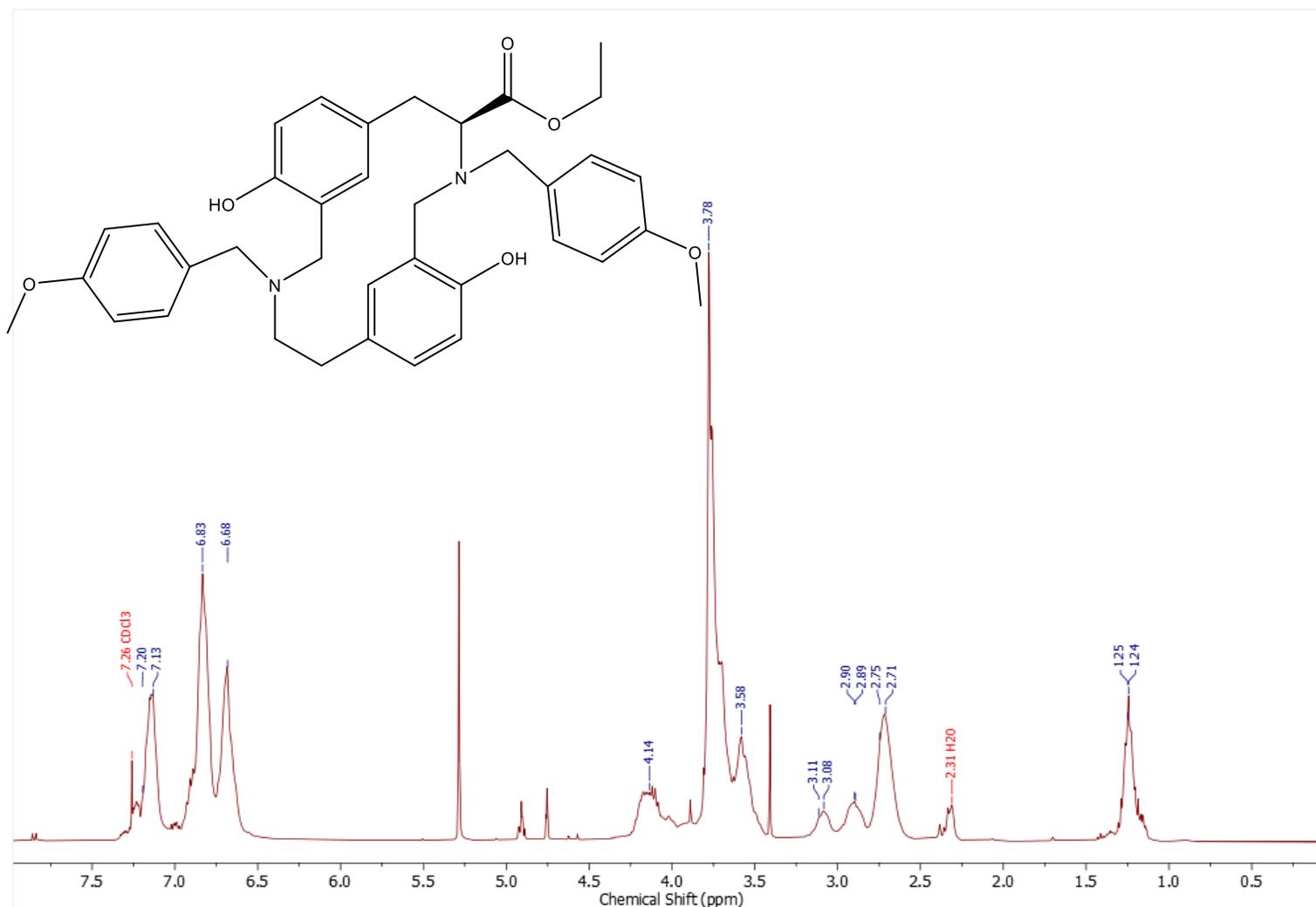
Anexo 29 Espectro de masas (LC-MS) de oligómeros de éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (dímero) (6b).



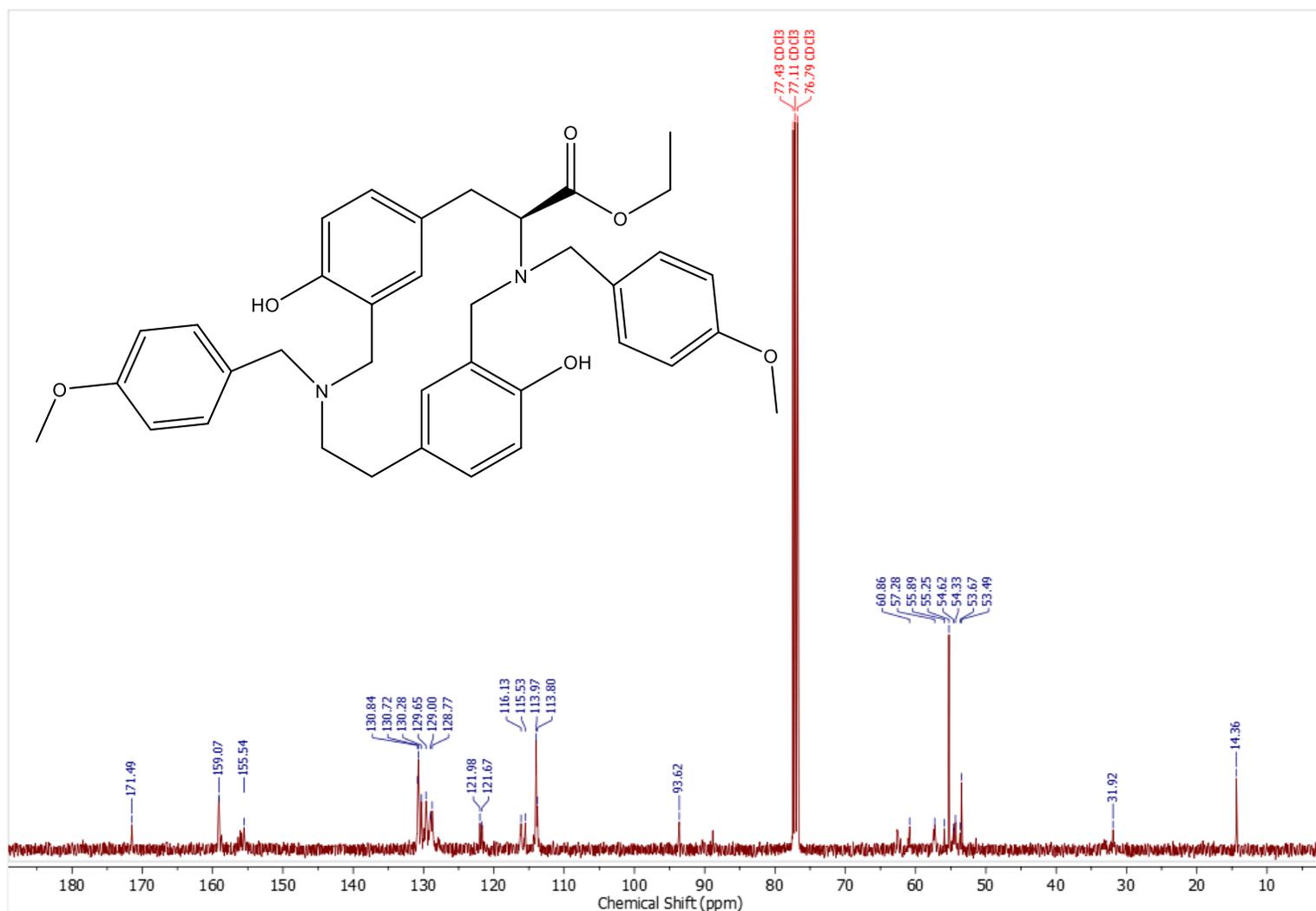
Anexo 30 Espectro de masas (LC-MS) de oligómeros de éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (trímero) (6b).



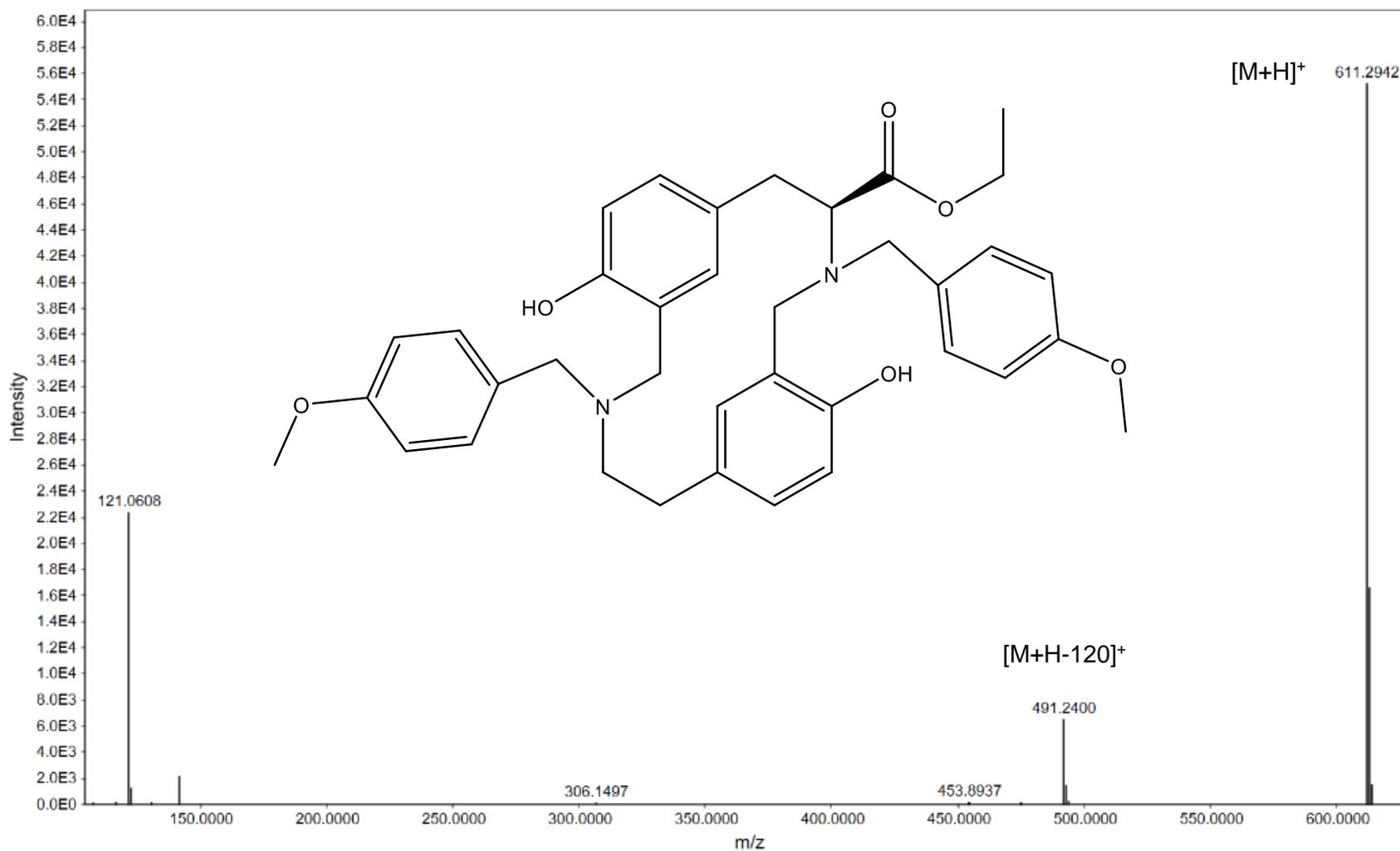
Anexo 31 Espectro de masas (LC-MS) de oligómeros de éster etílico de *N*-(4-metoxibencil)-*L*-tirosina (tetramero) (6b).



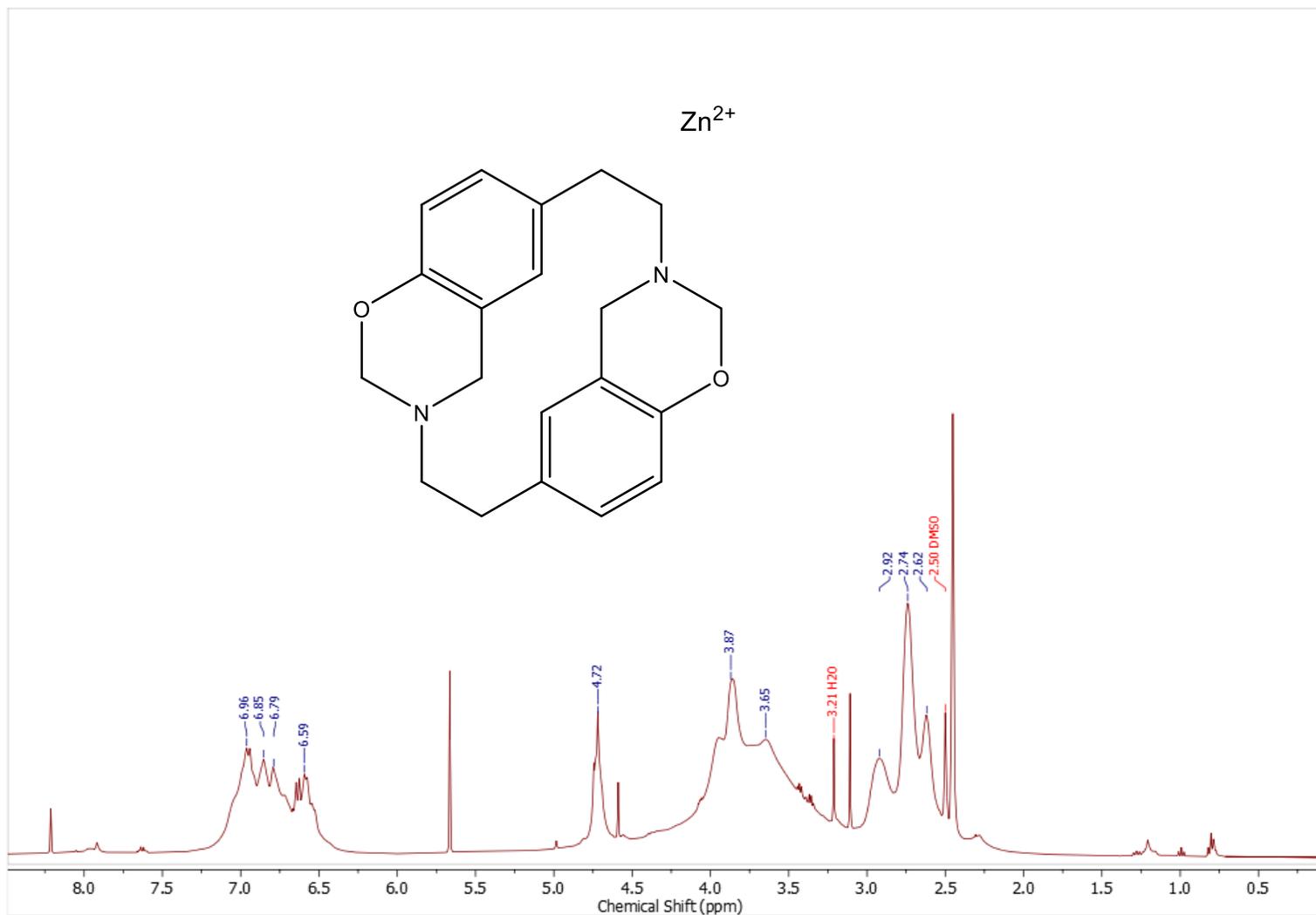
Anexo 32 Espectro RMN ^1H en CDCl_3 de (4S)-etoxicarbonil-3,8-bis(4-metoxibencil)-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclododecanafano (**6c**).



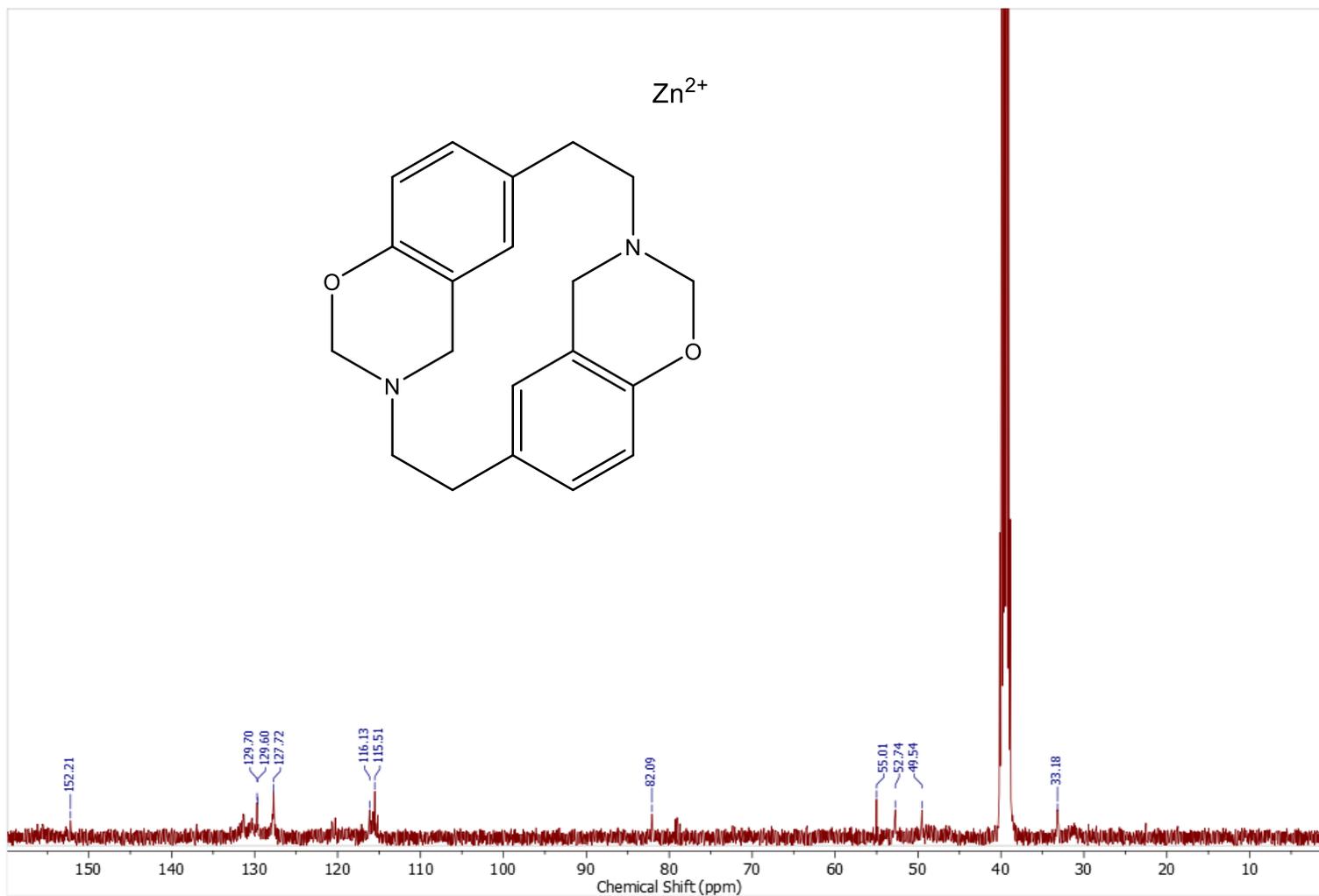
Anexo 33 Espectro RMN ¹³C en CDCl₃ de (4S)-etoxicarbonil-3,8-bis(4-metoxibencil)-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**6c**).



Anexo 34 Espectro de masas (LC-MS) de (4S)-etoxicarbonil-3,8-*bis*(4-metoxibencil)-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**6c**).

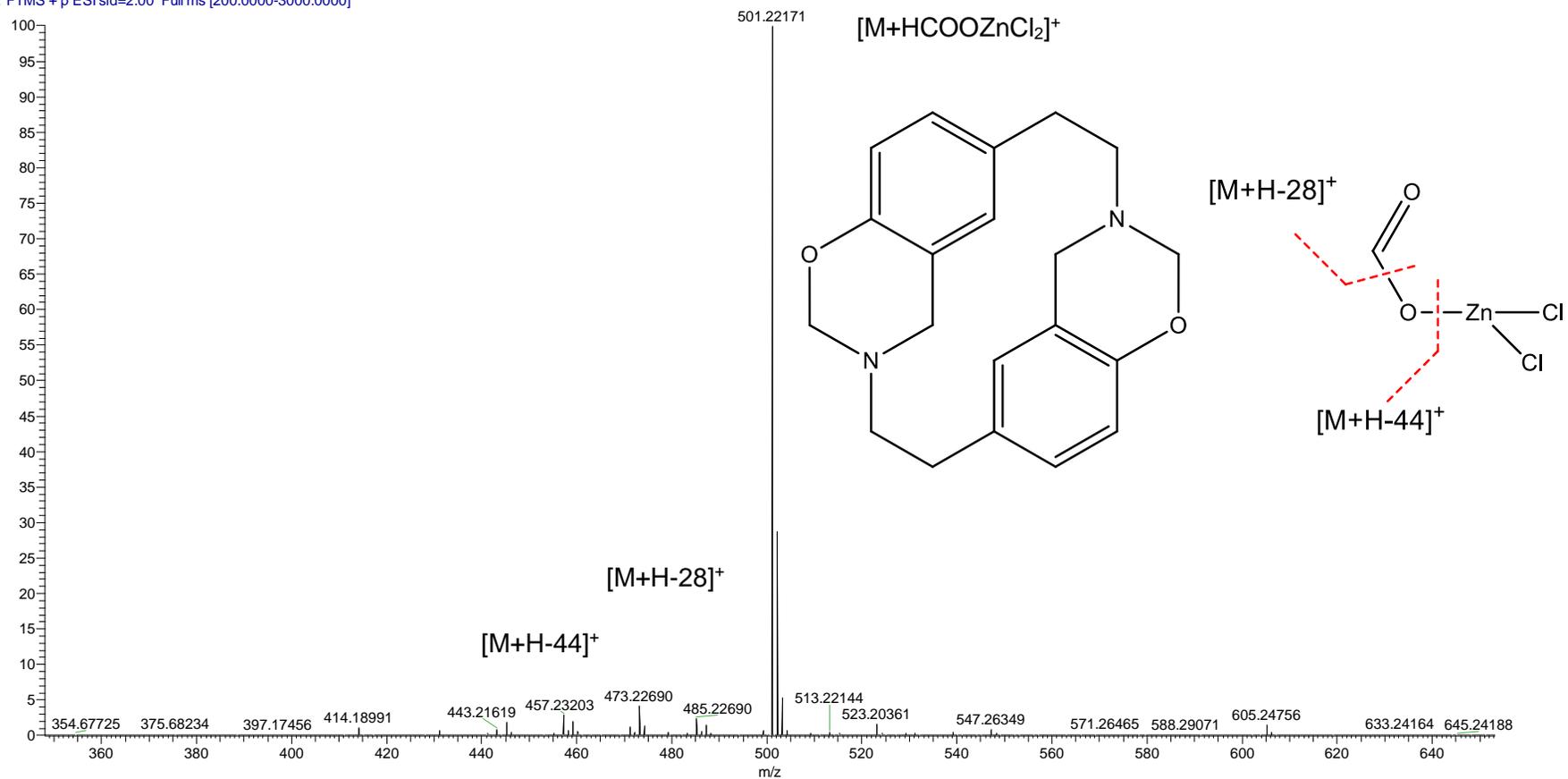


Anexo 35 Espectro RMN 1H en DMSO reacción de $1^3,1^4,4^3,4^4$ -tetrahidro- $1^2H,4^2H$ -1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina)-ciclohexano (**3b**) con $ZnCl_2$ (**7a**).



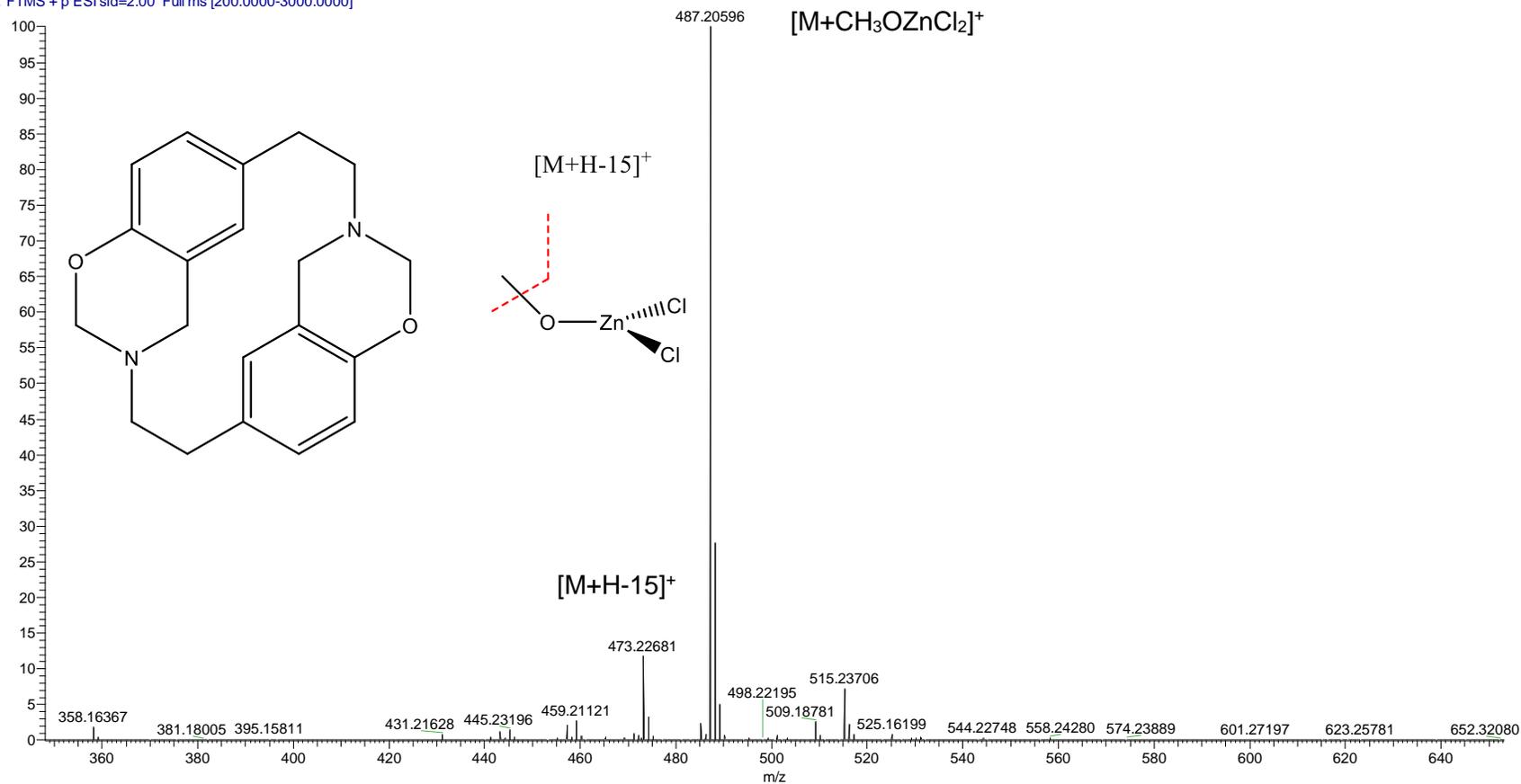
Anexo 36 Espectro RMN ^{13}C en DMSO reacción de $1^3,1^4,4^3,4^4$ -tetrahidro- $1^2\text{H},4^2\text{H}$ -1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina)-ciclohexano (**3b**) con ZnCl_2 (**7a**).

Pi+Zn #1559 RT: 6.95 AV: 1 SM: 7G NL: 5.36E7
T: FTMS + p ESI sid=2.00 Full ms [200.0000-3000.0000]

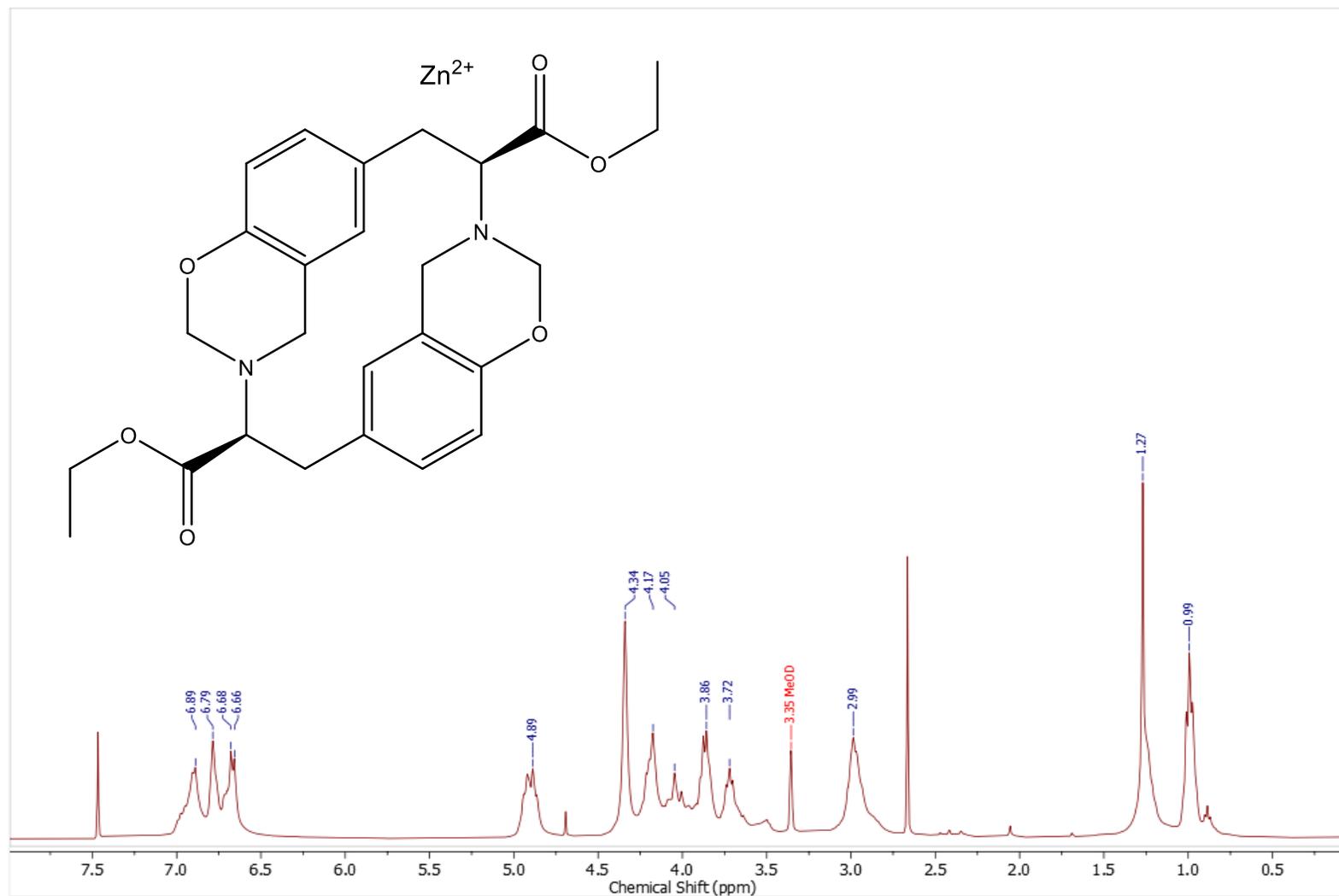


Anexo 37 Espectro de masas (LC-MS) de reacción de 1³,1⁴,4³,4⁴-tetrahidro-1²H,4²H-1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina)-ciclohexafano (**3b**) con ZnCl₂ (**7a**).

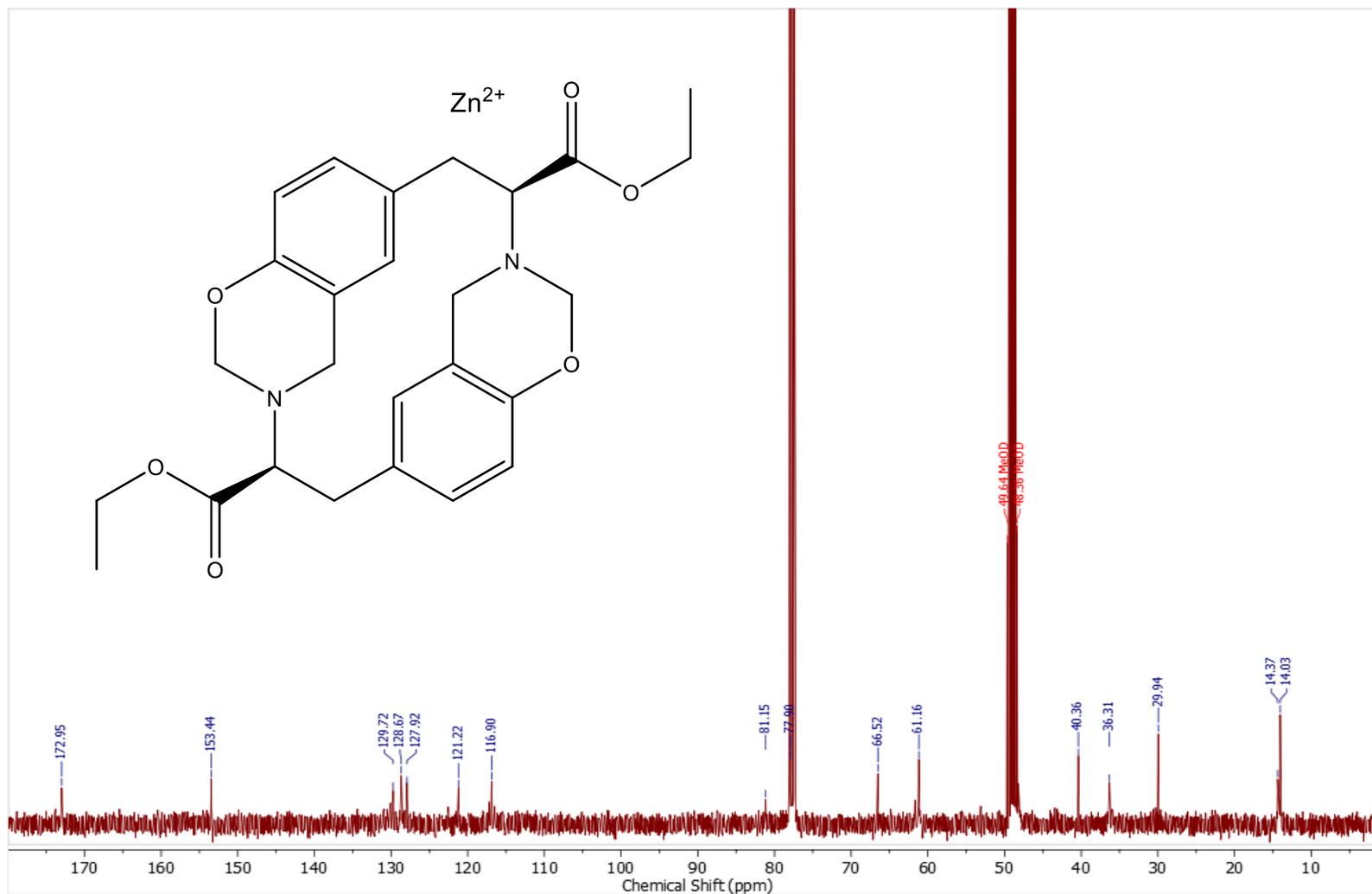
Pi+Zn#1441 RT: 6.44 AV: 1 SM: 7G NL: 4.22E7
 T: FTMS + p ESI sid=2.00 Full ms [200.0000-3000.0000]



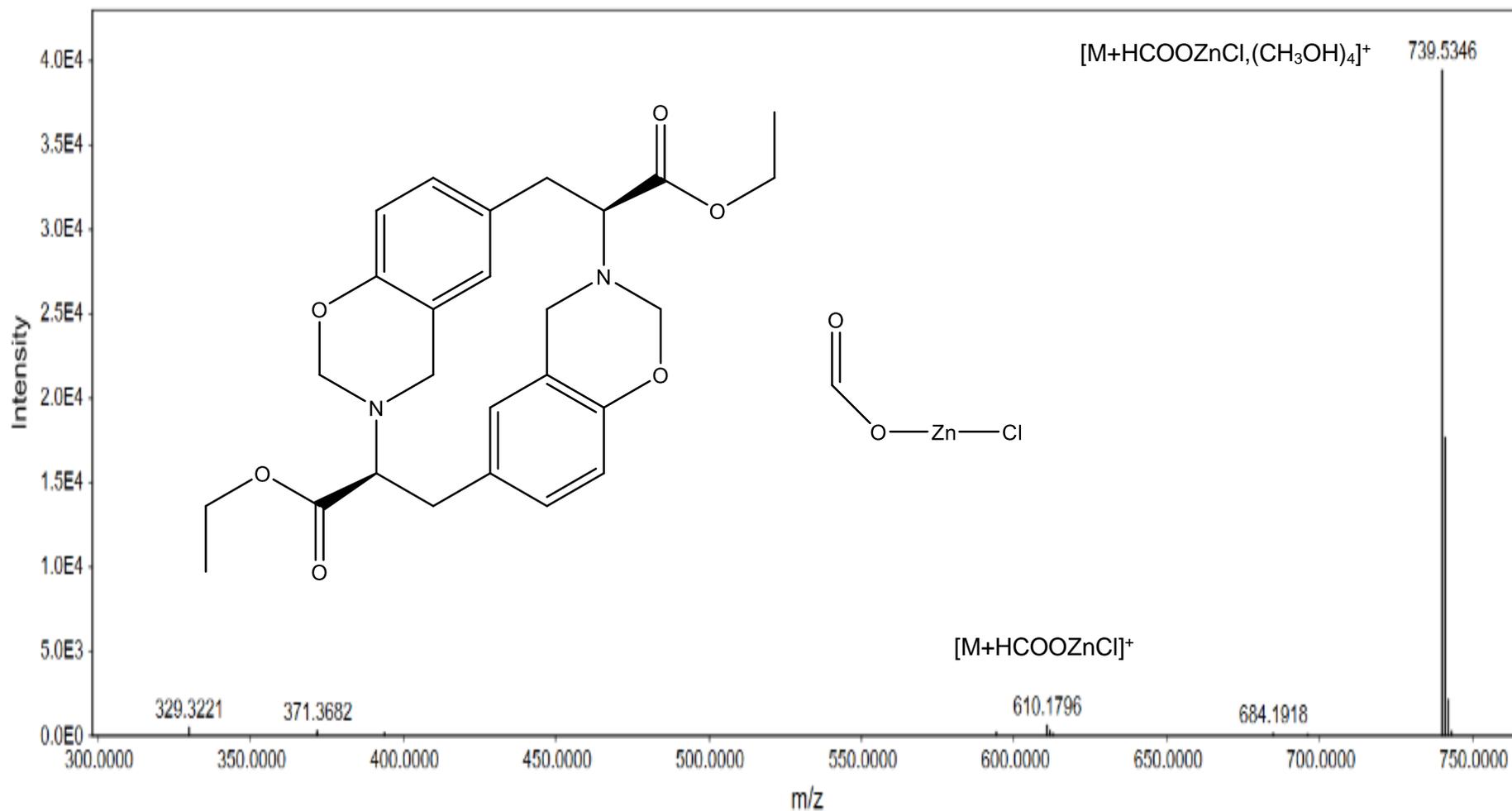
Anexo 38 Espectro de masas (LC-MS) de reacción de 1³,1⁴,4³,4⁴-tetrahydro-1²H,4²H-1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina)-ciclohexafano (**3b**) con ZnCl₂ (**7a**).



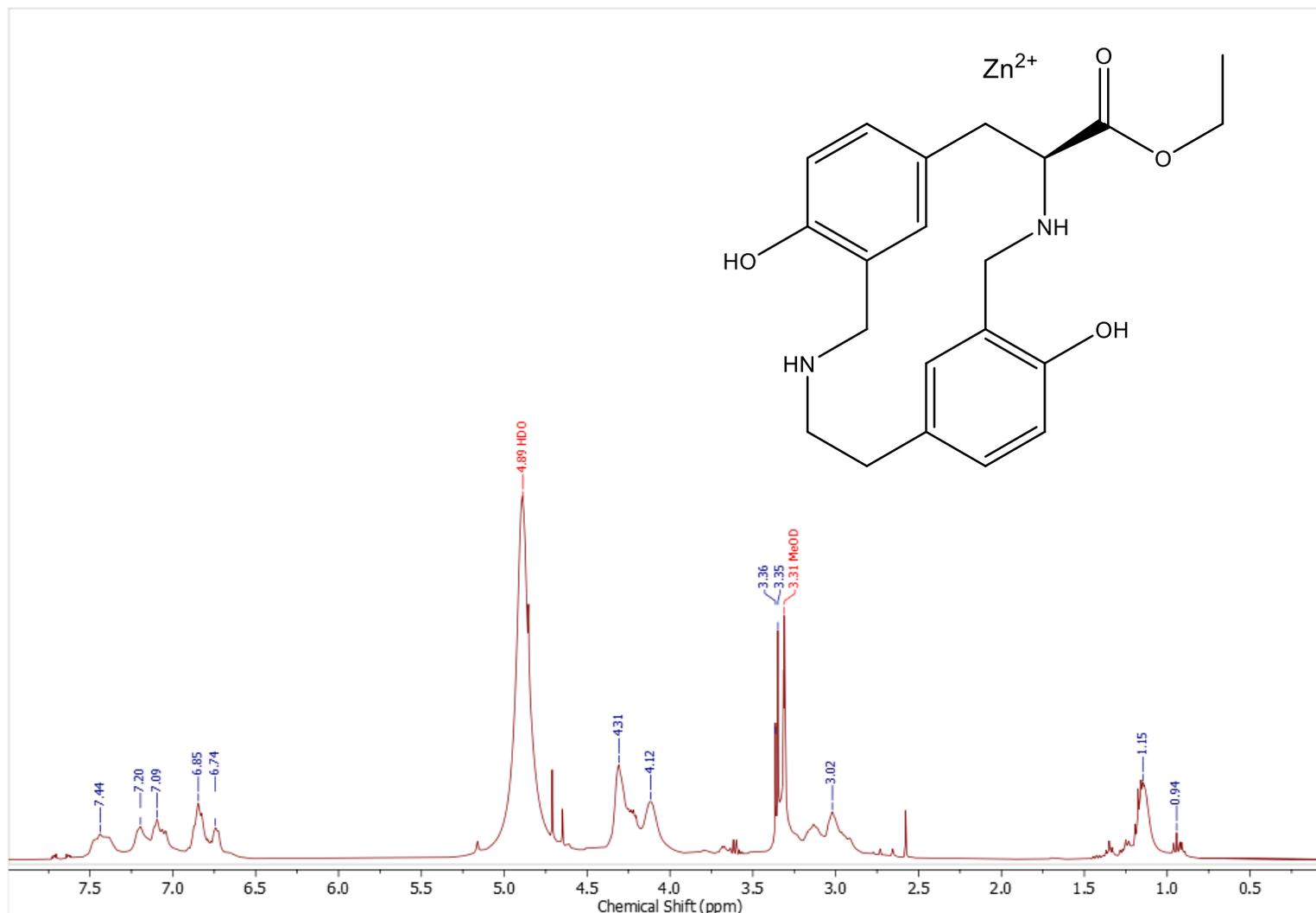
Anexo 39 Espectro RMN ¹H en CDCl₃:CD₃OD reacción (2*S*,5*S*)-dietoxicarbonil-1³,1⁴,4³,4⁴-tetrahidro-1²*H*,4²*H*-1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina) ciclohexafano (**3c**) con ZnCl₂ (**7b**).



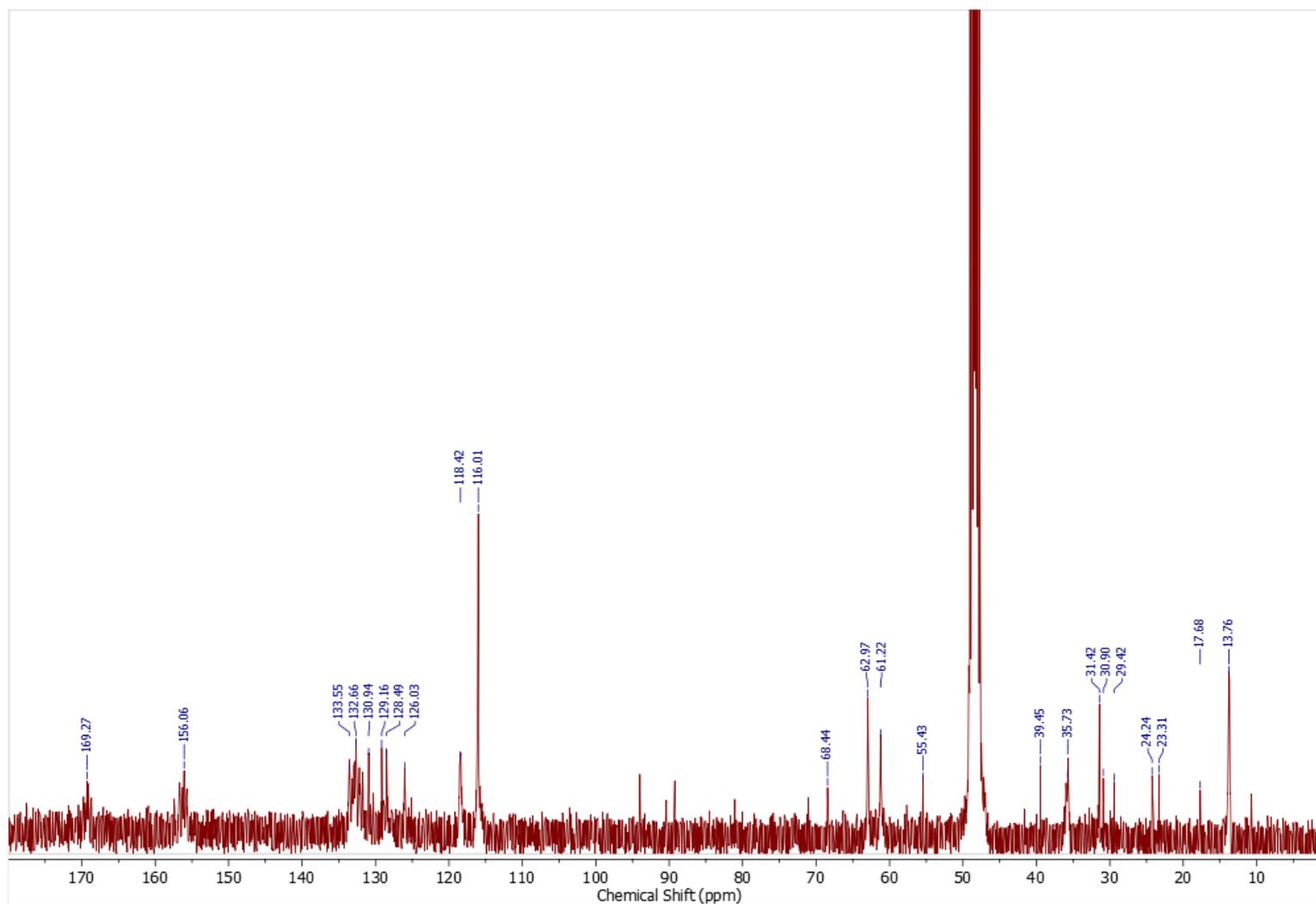
Anexo 40 Espectro RMN ¹H en CDCl₃:CD₃OD reacción (2*S*,5*S*)-dietoxicarbonil-1³,1⁴,4³,4⁴-tetrahydro-1²*H*,4²*H*-1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina) ciclohexafano (**3c**) con ZnCl₂ (**7b**).



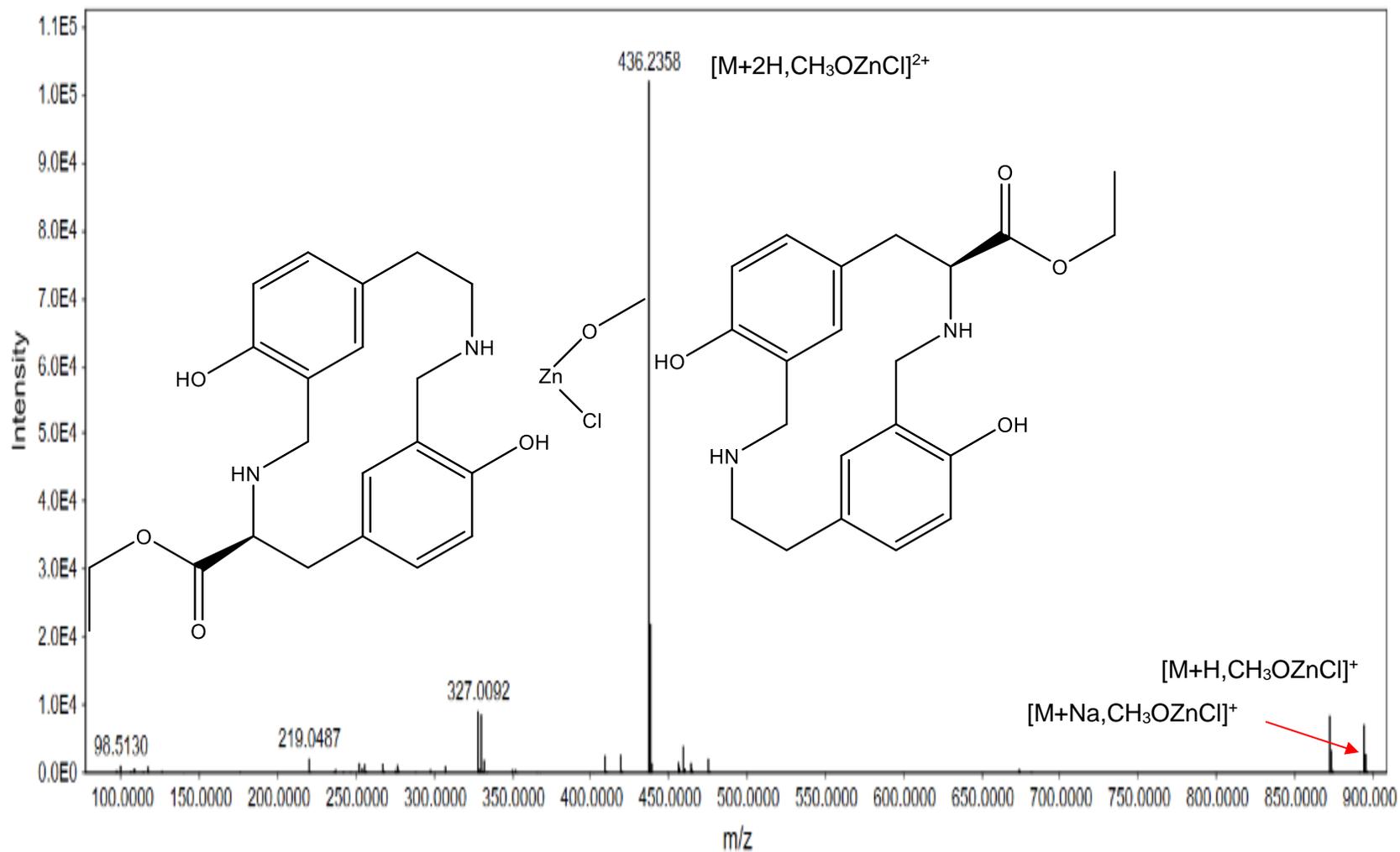
Anexo 41 Espectro de masas (LC-MS) de reacción de (2S,5S)-dietoxicarbonil-1³,1⁴,4³,4⁴-tetrahydro-1²H,4²H-1,4(3,6)-bis(1,3-benzoxazina) ciclohexafano (**3c**) con ZnCl₂ (**7b**).



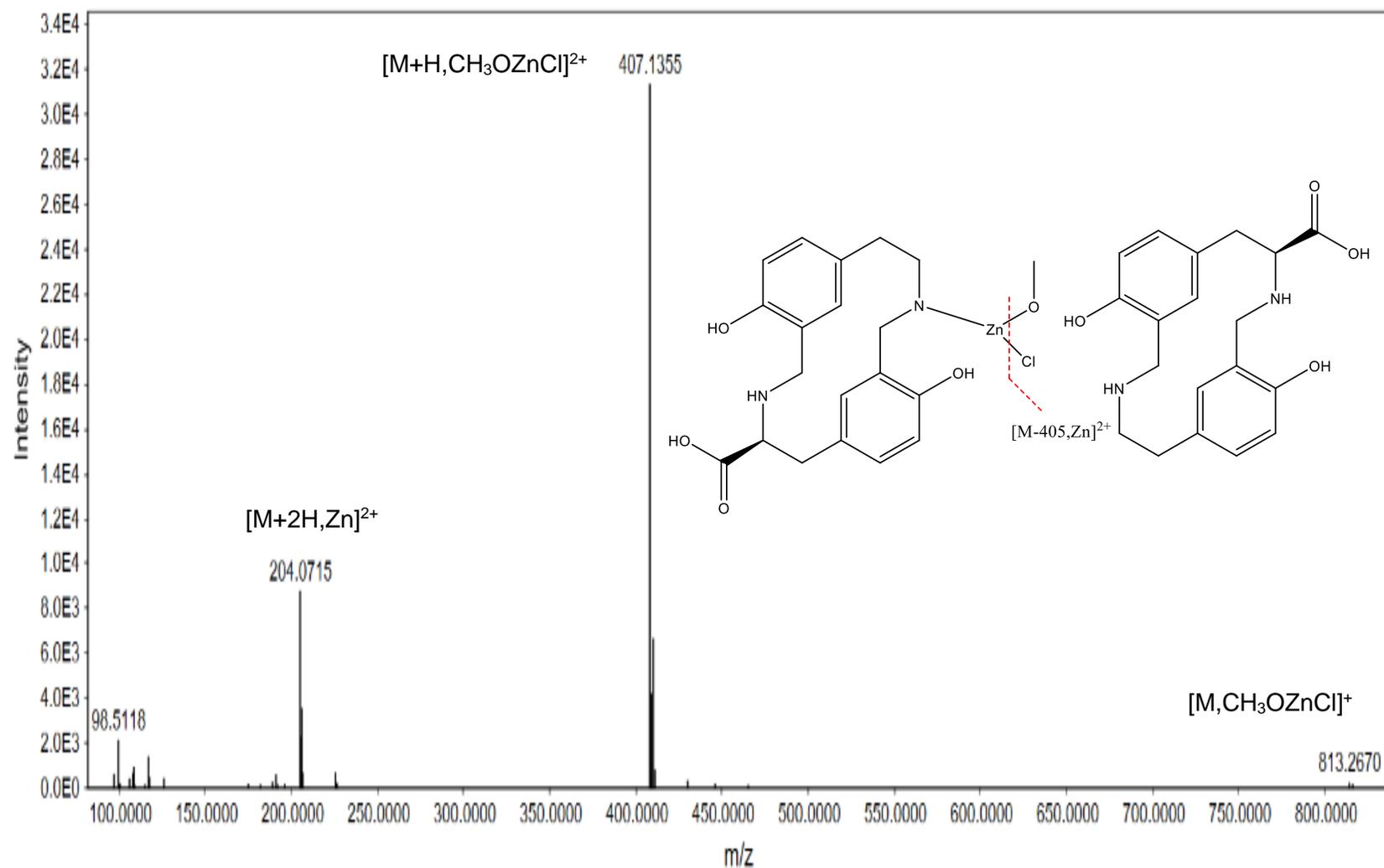
Anexo 42 Espectro RMN ¹H en CD₃OD reacción (4*S*)-etoxicarbonil-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**4a**) con ZnCl₂ (**7c**)



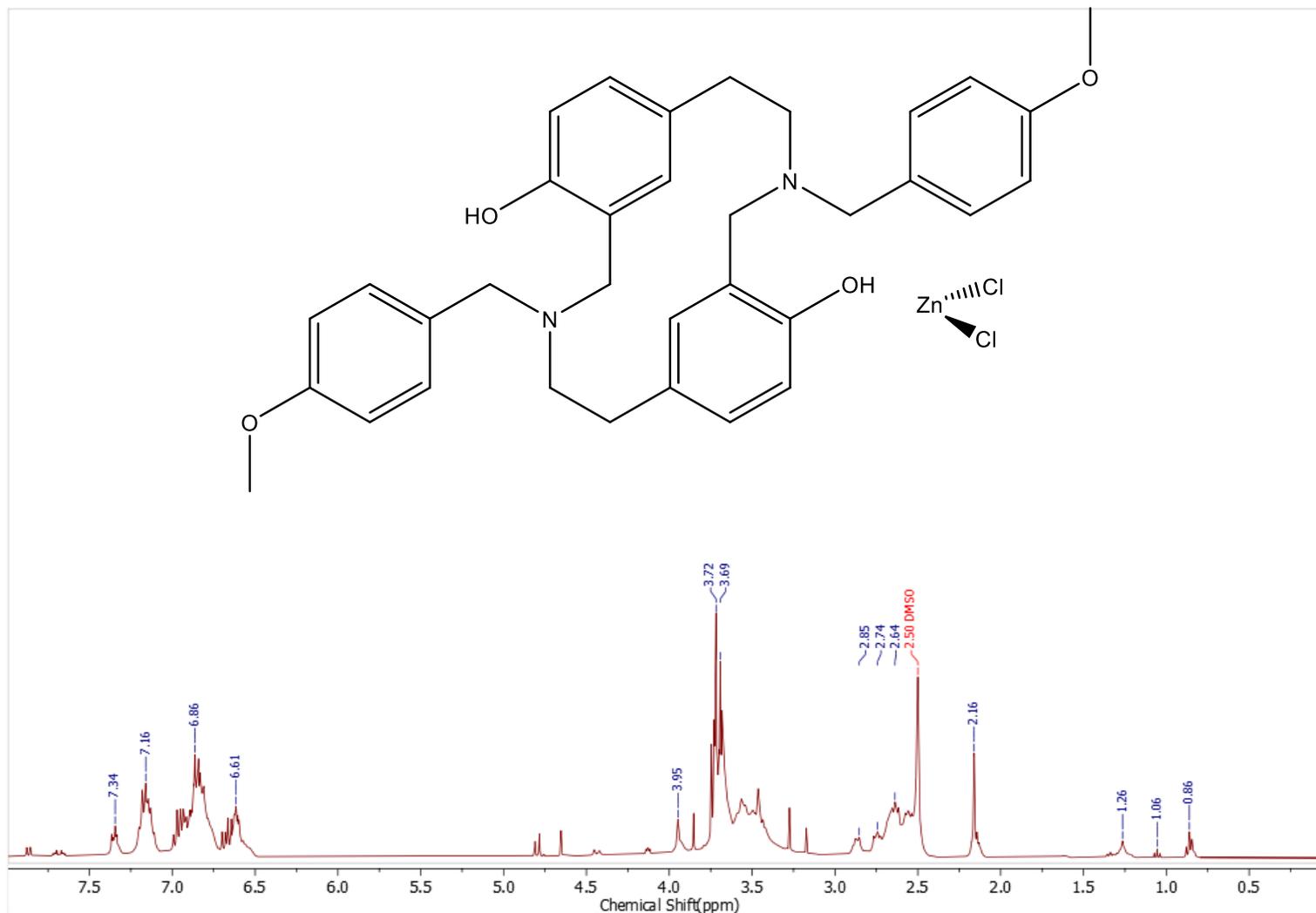
Anexo 43 Espectro RMN ^{13}C en CD_3OD reacción (4S)-etoxicarbonil-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**4a**) con ZnCl_2 (**7c**).



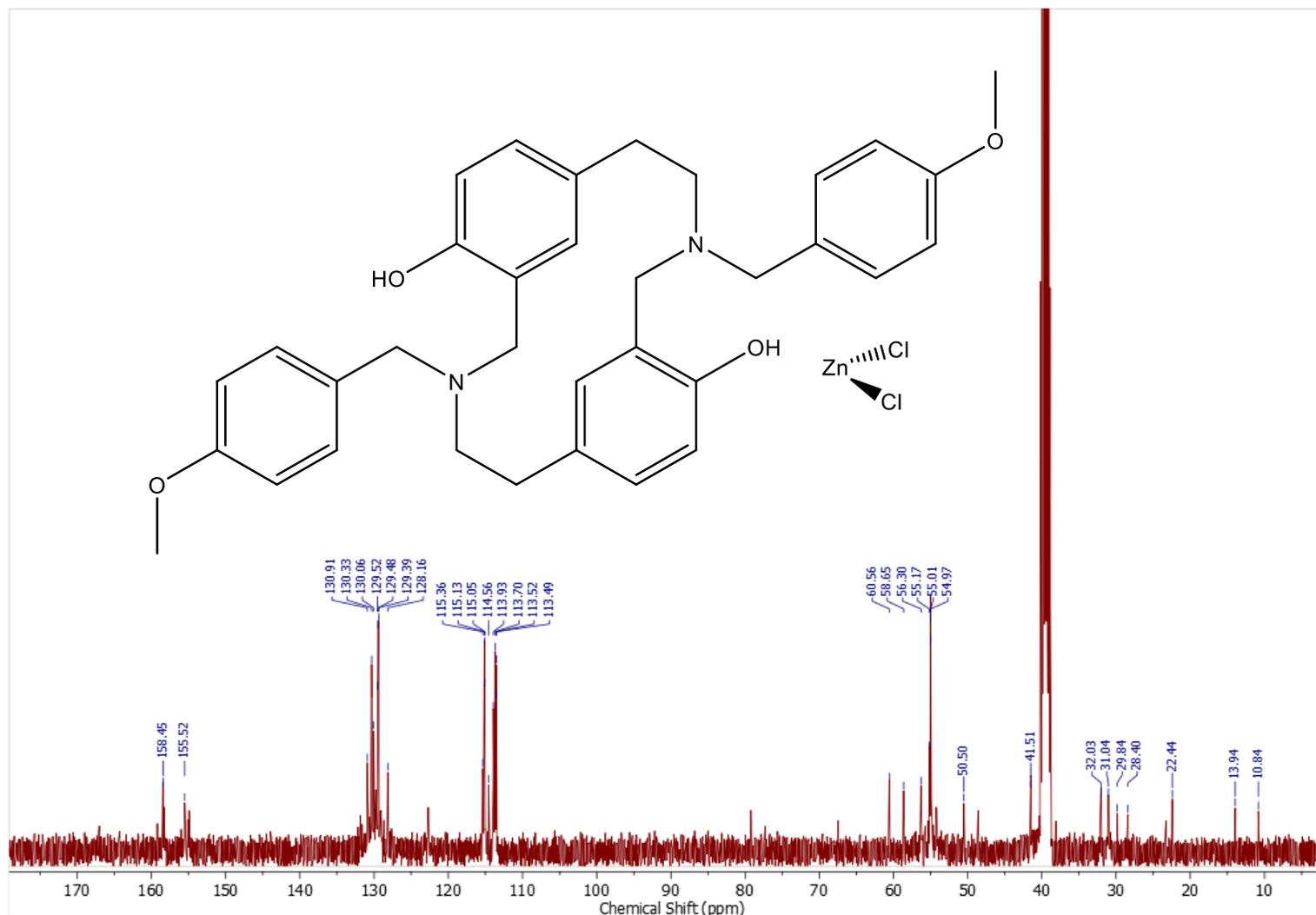
Anexo 44 Espectro de masas (LC-MS) de reacción de (4S)-etoxicarbonil-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**4a**) con ZnCl₂ (**7c**).



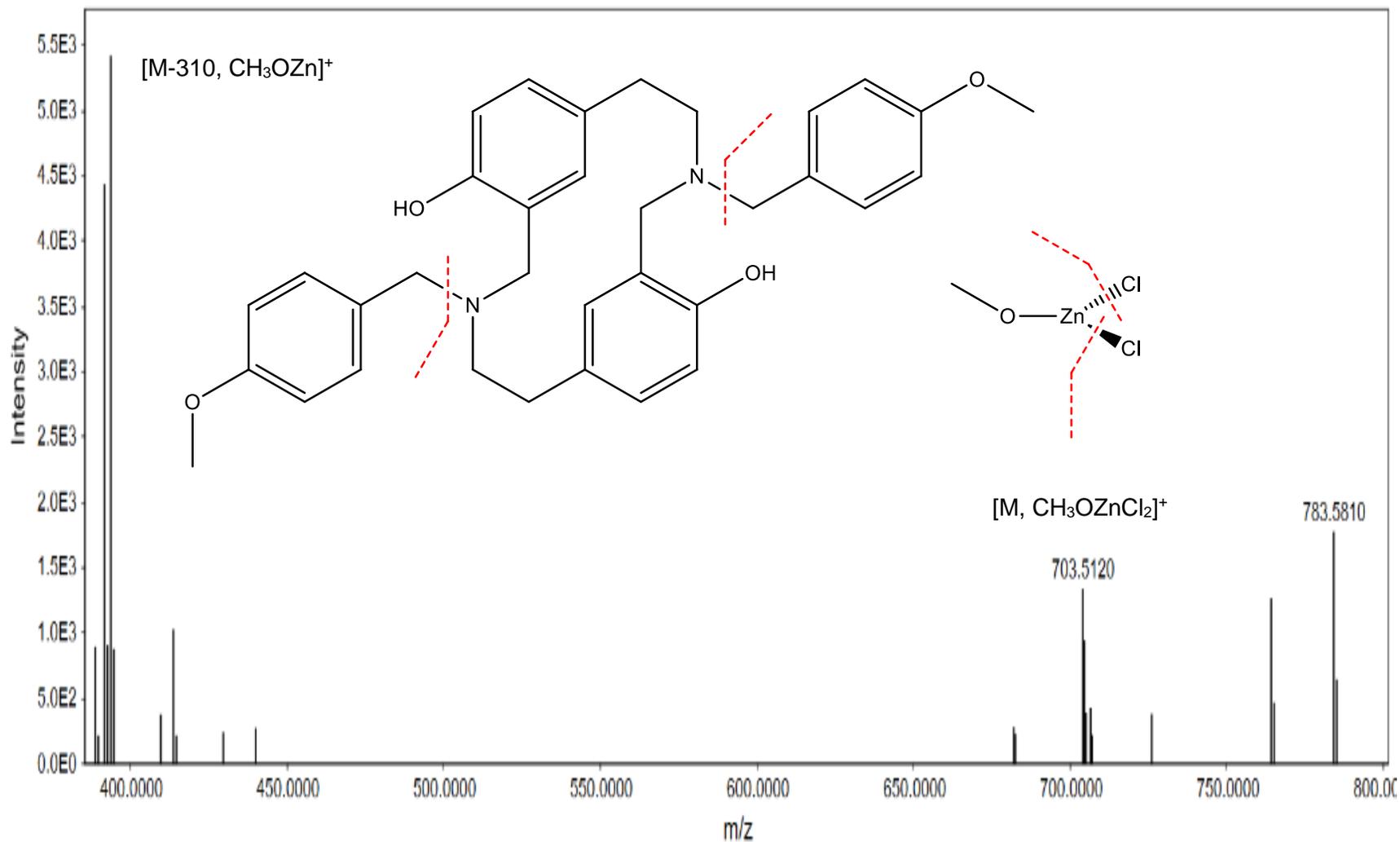
Anexo 45 Espectro de masas (LC-MS) de reacción de (4S)-etoxicarbonil-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**4a**) con ZnCl₂ (**7c**).



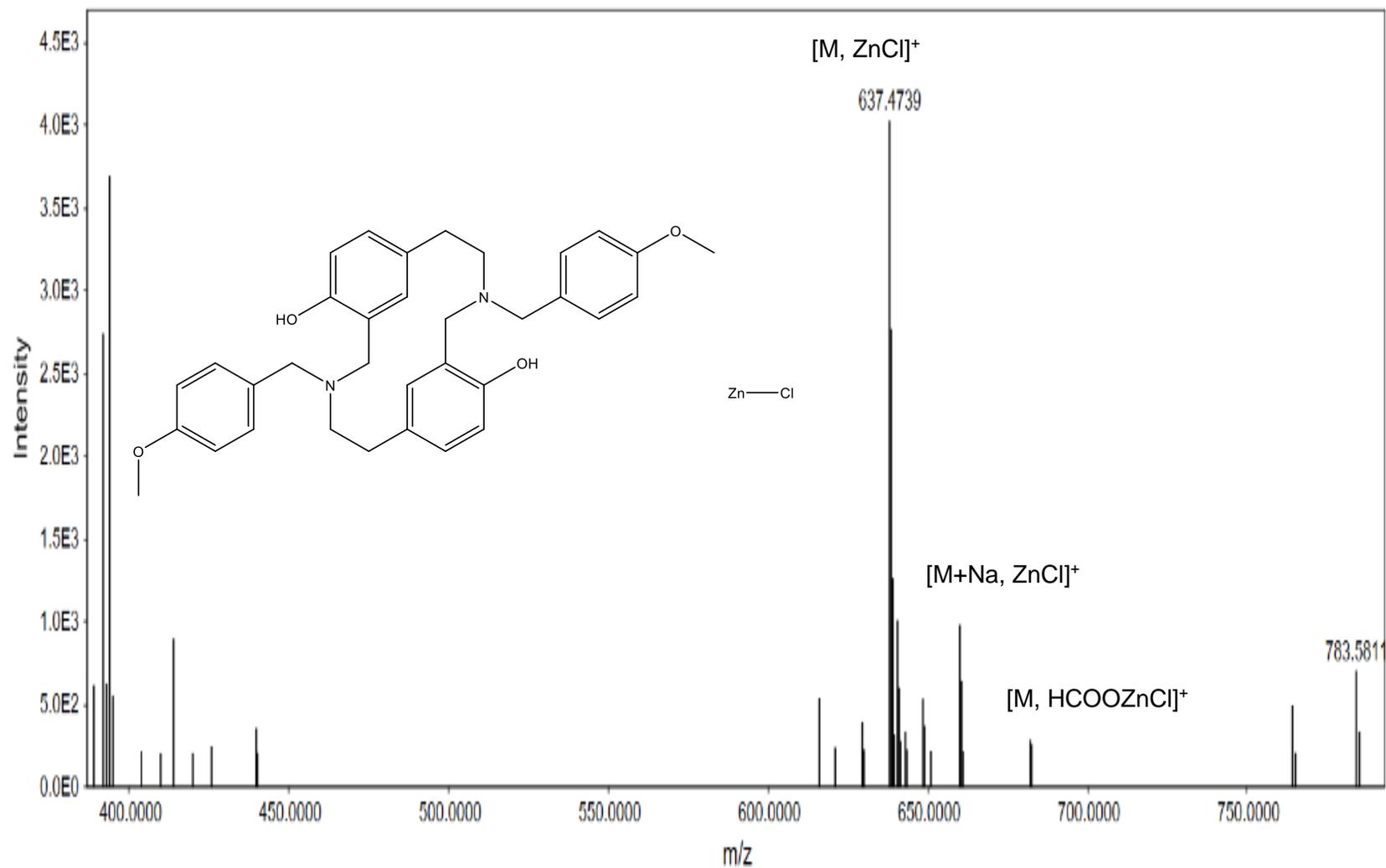
Anexo 46 Espectro RMN ¹H en DMSO reacción 3,8-bis(4-metoxibencil)-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**6a**) con ZnCl₂ (**7d**).



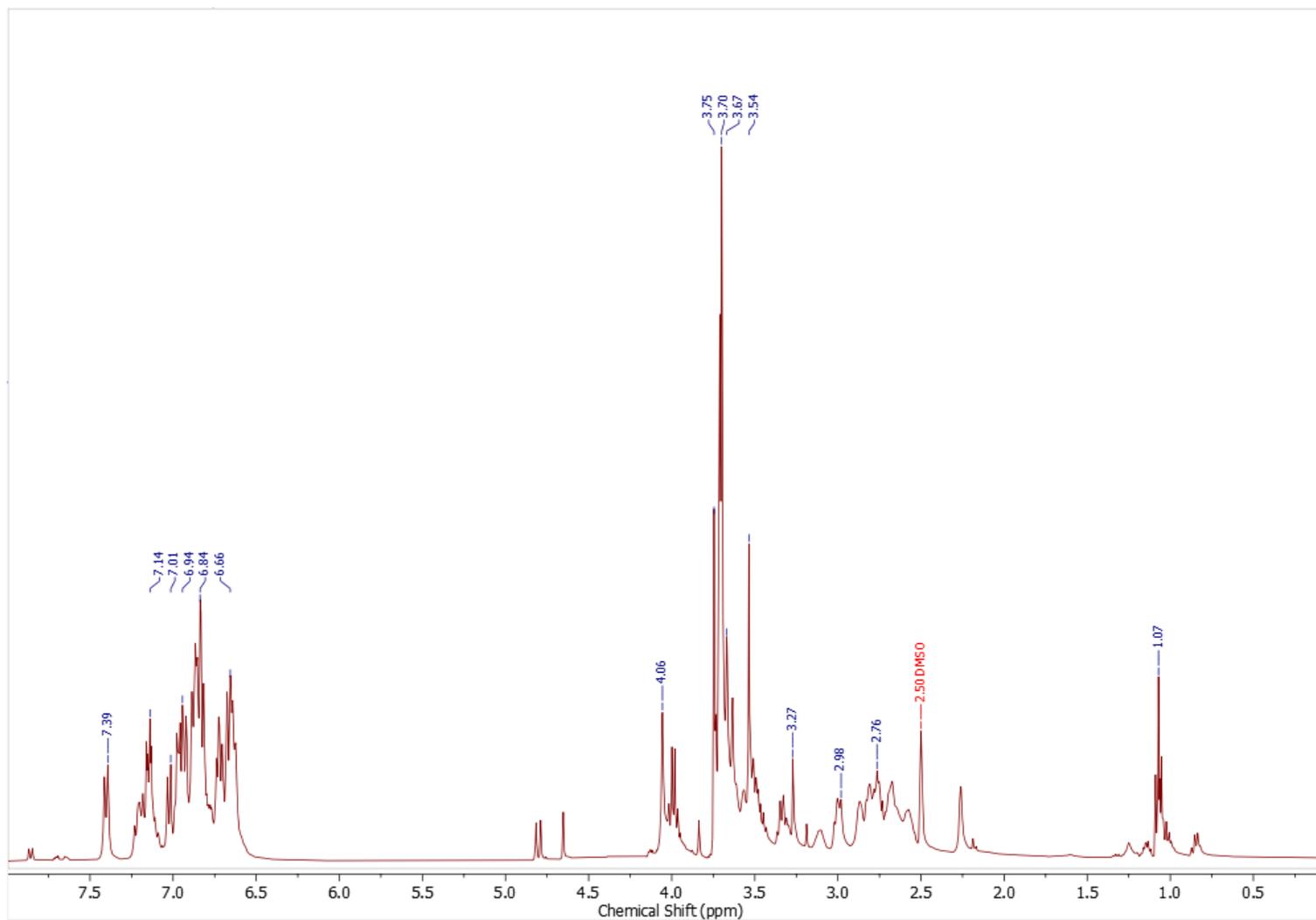
Anexo 47 Espectro RMN ^{13}C en DMSO reacción 3,8-bis(4-metoxibencil)-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**6a**) con ZnCl_2 (**7d**).



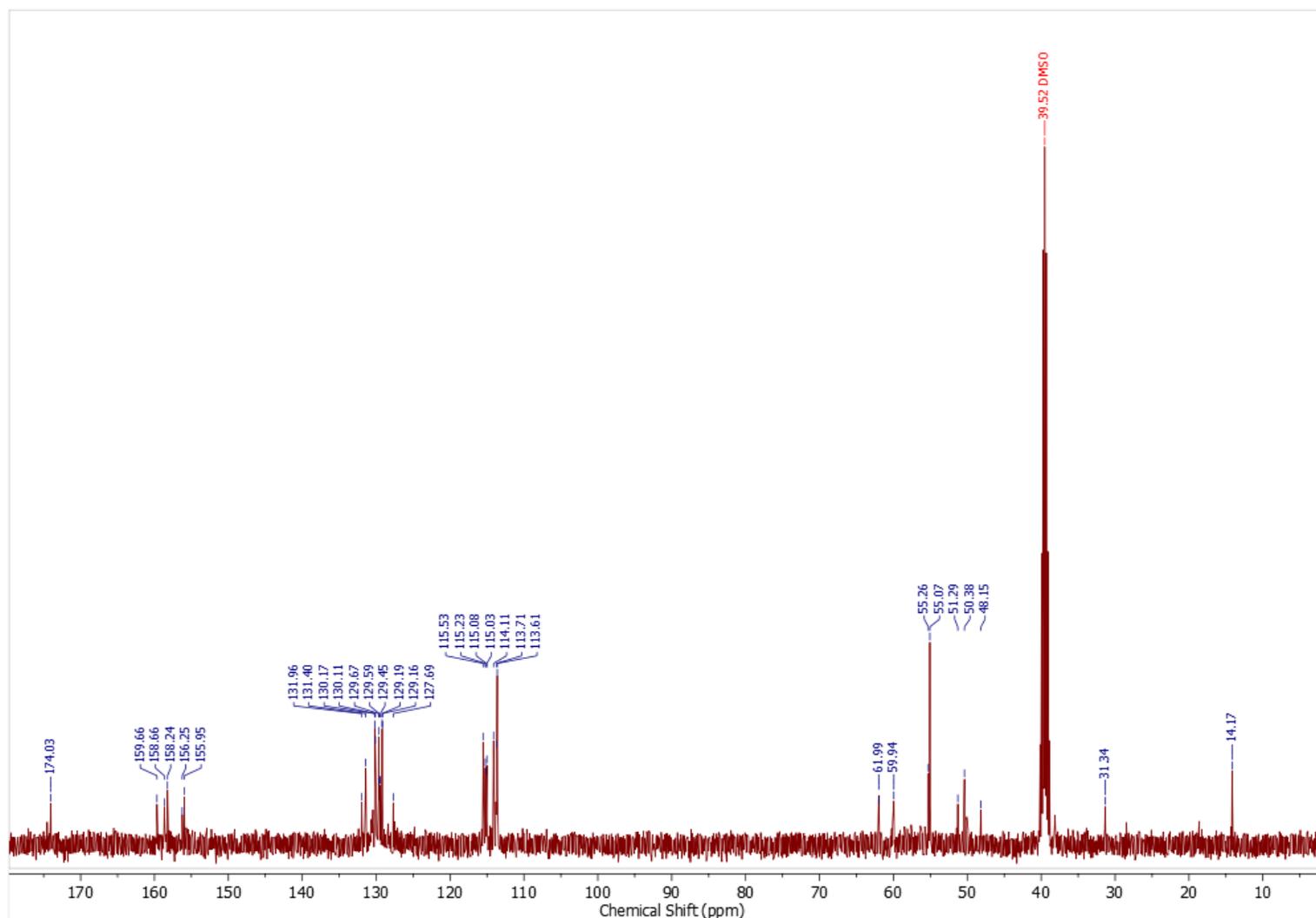
Anexo 48 Espectro de masas (LC-MS) de reacción de 3,8-bis(4-metoxibencil)-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**6a**) con ZnCl₂ (**7d**).



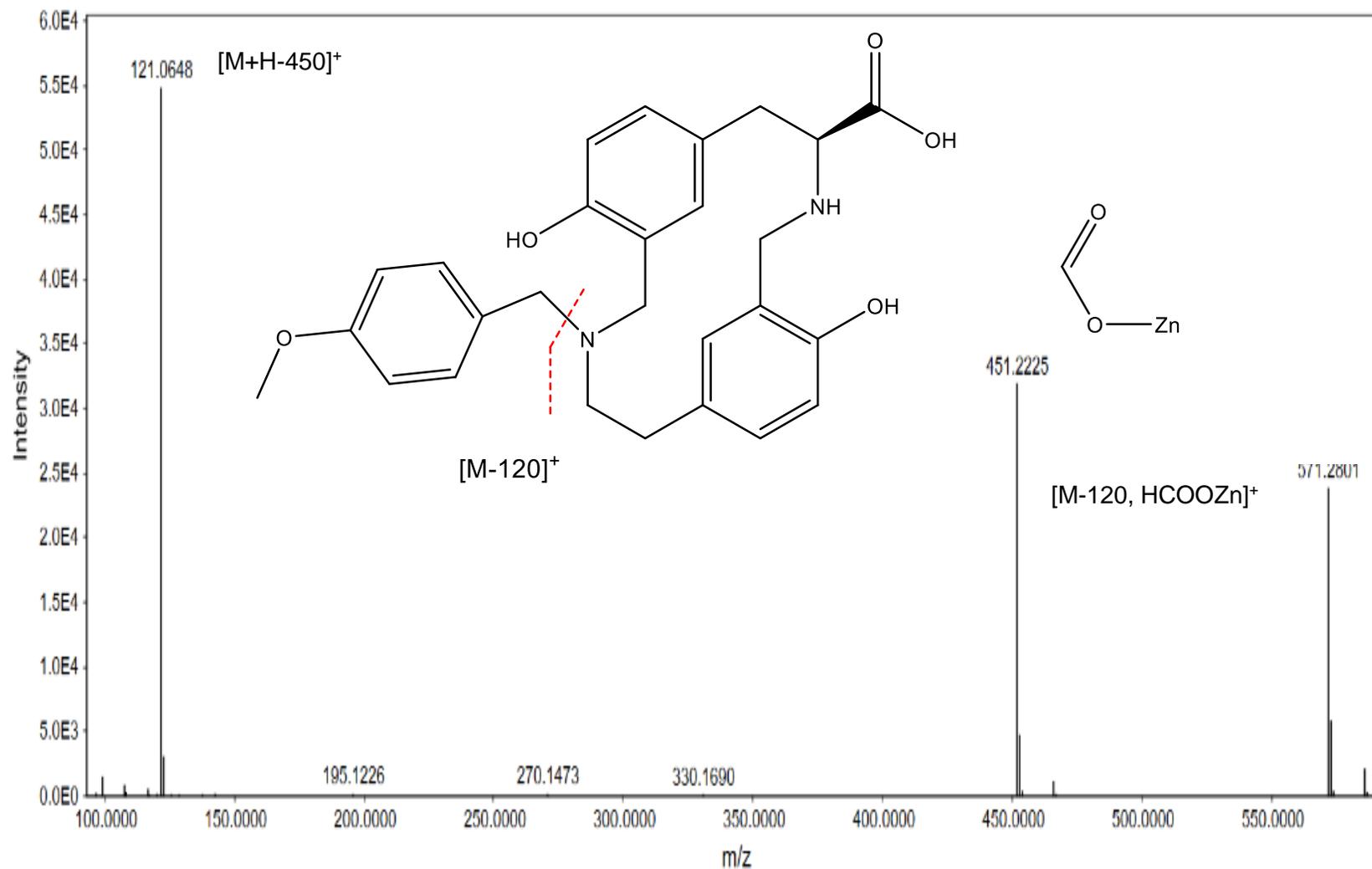
Anexo 49 Espectro de masas (LC-MS) de reacción de 3,8-bis(4-metoxibencil)-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**6a**) con $ZnCl_2$ (**7d**).



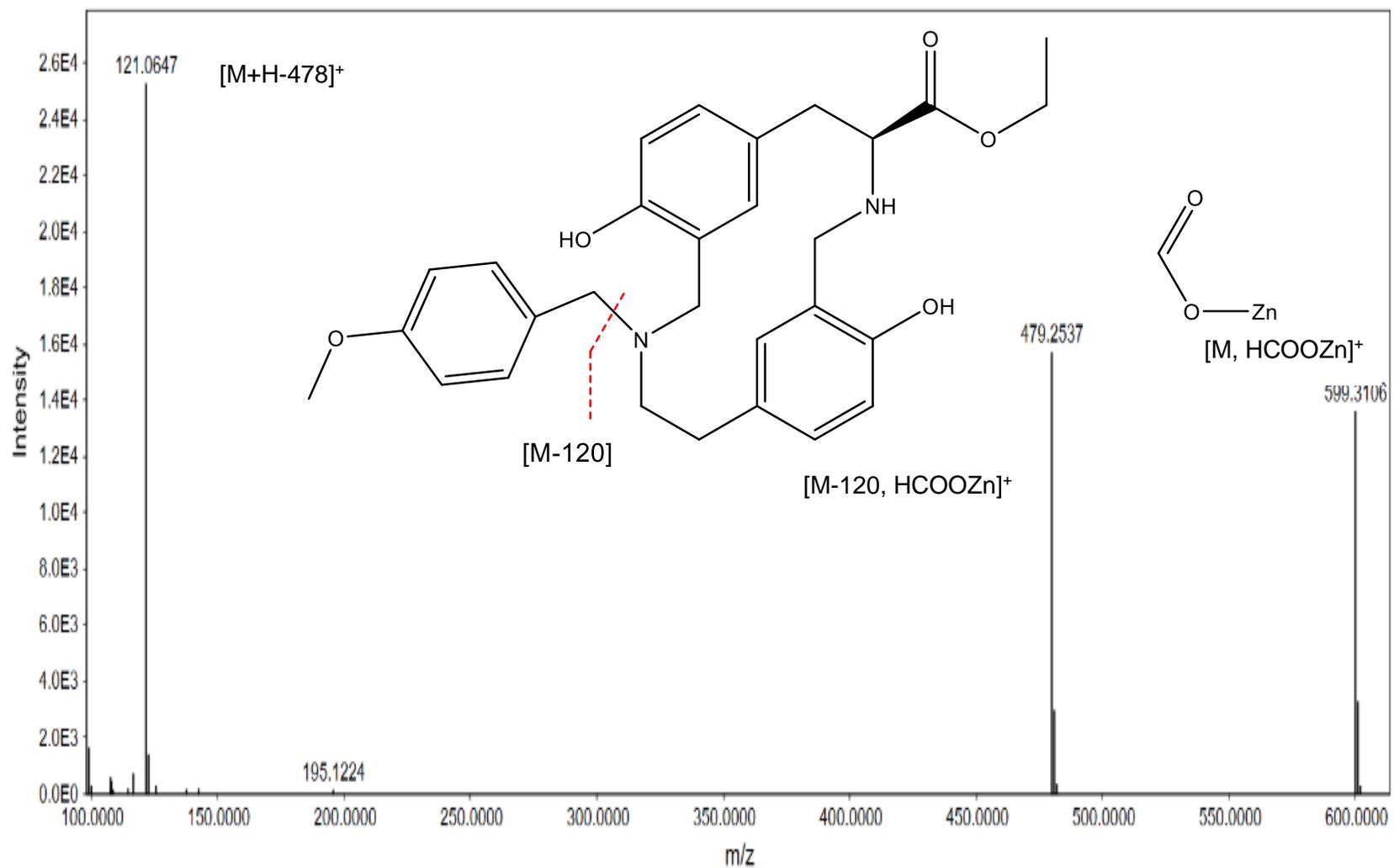
Anexo 50 Espectro RMN ^1H en DMSO reacción 4*S*-etoxicarbonil-3,8-*bis*(4-metoxibencil)-1 6 ,6 4 -dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**6b**) con ZnCl_2 (**7e**).



Anexo 51 Espectro RMN ^{13}C en DMSO reacción 4*S*-etoxicarbonil-3,8-*bis*(4-metoxibencil)-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**6b**) con ZnCl_2 (**7e**).



Anexo 52 Espectro de masas (LC-MS) de reacción 4*S*)-etoxicarbonil-3,8-*bis*(4-metoxibencil)-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**6b**) con ZnCl₂ (**7e**).



Anexo 53 Espectro de masas (LC-MS) de reacción 4S)-etoxicarbonil-3,8-bis(4-metoxibencil)-1⁶,6⁴-dihidroxi-3,8-diaza-1,6(1,3)-ciclodecanafano (**6b**) con ZnCl₂ (**7e**).