



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DEL ESTADO DE HIDALGO**

**INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA**

**ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE  
LIGANTES TRIPODALES DE TIPO BASE  
DE SCHIFF CON SIMETRÍA  $C_3$**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LICENCIADO EN QUÍMICA**

**PRESENTA**

**CÉSAR EDUARDO GUTIÉRREZ QUEVEDO**

**ASESOR: DR. HERACLIO LÓPEZ RUIZ**

**Mineral de la Reforma, Hidalgo 2012.**



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO**  
 Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería  
 Área Académica de Química

**M. en A. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO,**  
**DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR**  
**DE LA U.A.E.H.,**  
**Presente:**

Por este conducto le comunico que el Jurado asignado al pasante de Licenciatura en Química **César Eduardo Gutiérrez Quevedo**, quien presenta el trabajo de titulación "**Síntesis y caracterización de ligantes tripodales de tipo base de Schiff con simetría  $C_3$** " después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación firman de conformidad los integrantes del Jurado:

PRESIDENTE:	<b>Dra. Noemí Andrade López</b>	
PRIMER VOCAL:	<b>Dr. Heraclio López Ruiz</b>	
SEGUNDO VOCAL:	<b>Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia</b>	
TERCER VOCAL:	<b>Dra. Susana Rojas Lima</b>	
SECRETARIO:	<b>Dr. José Guadalupe Alvarado Rodríguez</b>	
PRIMER SUPLENTE:	<b>Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo</b>	
SEGUNDO SUPLENTE:	<b>Dra. Elena María Otazo Sánchez</b>	

Sin otro particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta consideración.

ATENTAMENTE  
 "Amor, Orden y Progreso"  
 Mineral de la Reforma, Hidalgo a 18 de enero de 2012.

Dra. Claudia Coronel Olivares.  
 Coordinadora Adjunta de la Lic. en Química.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
 DE HIDALGO



CENTRO DE INVESTIGACIONES  
 QUÍMICAS

Ciudad Universitaria Carretera Pachuca – Tulancingo  
 Km. 4.5. s/n Col. Carboneras C.P. 42184  
 Mineral de la Reforma, Hidalgo. México.  
 Tel: (771)7172000 ext. 2218 Fax. 6502  
 E mail: ccoronel@uaeh.edu.mx



El presente trabajo se realizó en el laboratorio 7, perteneciente al Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, bajo la dirección del Dr. Heraclio López Ruiz (Profesor Investigador Titular "C", UAEH) con recursos otorgados por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) a través del proyecto "Diseño y síntesis de 2-arilbenzoxazoles con potencial actividad como agentes antioxidantes y antibacteriales". Ref.: CB-2009-01/135172.

# Agradecimientos

El presente trabajo forma parte de un gran esfuerzo y dedicación por parte del estudiante y su asesor, por lo que nunca hubiera sido posible sin la ayuda y detalles conferidos de cada una de las personas que a continuación se refieren.

A Dios doy gracias por permitirme vivir para intentar hacer realidad cada uno de mis sueños y por haber puesto en mi camino a todas aquellas personas que han sido tan buenas conmigo.

A mi familia, que siempre se ha preocupado por mí y por el enorme apoyo que me ha brindado.

Agradezco infinitamente a mi asesor de tesis el Dr. Heraclio López Ruiz, por su enorme paciencia, por aceptarme para realizar esta tesis, por su apoyo y su capacidad para guiarme, no solamente en el desarrollo de esta tesis sino también en mi formación durante la licenciatura.

Quiero extender mis agradecimientos a la Dra. Susana Rojas Lima por su paciencia y generosidad para compartir su experiencia y amplio conocimiento y sobre todo por haberme canalizado con el Dr. Heraclio. Sin su apoyo, esta tesis nunca hubiera sido posible! Muchas gracias por compartir tanto talento y permitirme el lujo de disfrutar esta etapa de mi vida en una forma indescriptible! Mejores asesores no pude haber encontrado!

Quiero expresar también mi más sincero agradecimiento a la Dra. Noemí Andrade López por haber estado presente desde el inicio de mis estudios de licenciatura (gracias por ser mi tutora!), por brindarme su apoyo y consejos que siempre tengo presentes, “no demeritar mi trabajo” y el “Instinto químico”.

Aprovecho para agradecer también al Dr. José Guadalupe Alvarado Rodríguez por sus respuestas, por haberme enseñado con tanto entusiasmo “simetría molecular” y por sus sabios consejos “La carreta vacía hace más ruido al andar” gracias!

---

Un agradecimiento especial al Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo por sus siempre atinados comentarios y por todo el “¡Ánimo!”. Le agradezco también al Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia por sus comentarios y respuestas. Para los dos, mis más sinceros agradecimientos!

Debo agradecer también a la Dra. Elena María Otazo Sánchez, por su amabilidad, disponibilidad y alegría que contagia!

A mis compañeros de laboratorio, los químicos José Emilio de la Cerda y Horacio Briseño, por todos los momentos!. A la M. en C. Lizbeth Juárez Guerra, por todos los sabios consejos y por compartir sus experiencias. Aunque he tenido una excelente relación con todos, debo destacar el caso de la M. en C. Mayra Cortés Hernández y la M. en C. Imelda Pérez Pérez quienes me brindaron su amistad y montones de sabios consejos desde el primer día que llegué, gracias por compartir conmigo momentos buenos, malos, por escucharme, por ayudarme y por sacar mis espectros de RMN! Gracias por haber estado siempre ahí!

A mis compañeros de licenciatura, Ana, Delia, Esme, Ixchel, Laura Adriana (Tesoro), Laura M. (Wawa), Lore, Manuel Quezada, Mel de la Cruz, Nery, Rosa Raquel, los hermanos gemelos Félix y Salomón Assad y Tania (Doña Tania).

Gracias a todas y a cada una de las personas que han vivido conmigo la realización de esta tesis que hoy puedo presumir! A ti que estás leyendo esto, muchas gracias por revivir una experiencia tan importante para mí!

## G R A C I A S

*Ich sagte zu mir: du wirst es sehen!*

*Yo me he dicho: tú verás!*

*I've told myself: you'll see!*

*Kendimi anlattım: sen göreceksin!*

*Mi son detto: tu vedrai!*

*Je m'ai dit: tu vas voir!*

---

## ÍNDICE

1.	ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.....	1
2.	ÍNDICE DE COMPUESTOS SINTETIZADOS.....	3
3.	INTRODUCCIÓN .....	5
3.1.	Generalidades de los ligantes tripodales.....	5
3.2.	Aplicaciones de los ligantes tripodales con simetría $C_3$ .....	7
3.2.1.	Catálisis asimétrica .....	7
3.2.2.	Sensores químicos.....	8
3.2.3.	Modelos biomiméticos.....	10
3.3.	Generalidades de las Bases de Schiff.....	10
3.4.	Aplicaciones y actividad biológica de las Bases de Schiff.....	11
3.4.1.	Importancia y actividad biológica .....	11
3.4.2.	Catálisis.....	14
4.	ANTECEDENTES .....	16
4.1.	Síntesis de la plataforma molecular .....	16
4.2.	Síntesis del ligante tripodal de tipo amina .....	18
4.3.	Síntesis del ligante tripodal de tipo base de Schiff .....	21
5.	OBJETIVOS .....	22
6.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	24
6.1.	Síntesis de la plataforma molecular ( <b>29a</b> ).....	24
6.2.	Síntesis del ligante tripodal de tipo amina ( <b>31</b> ).....	30
6.3.	Síntesis del ligante tripodal de tipo base de Schiff ( <b>46a-e</b> ).....	36
7.	CONCLUSIONES.....	59
8.	PARTE EXPERIMENTAL.....	60

---

8.1.	Generalidades .....	60
8.2.	Obtención y datos espectroscópicos de los compuestos sintetizados .....	61
9.	BIBLIOGRAFÍA .....	70
10.	APÉNDICE .....	74
10.1.	Espectros de RMN .....	74
10.2.	Espectros de IR.....	90
10.3.	Datos de cristalografía de rayos-X de <b>46a</b> .....	95

---

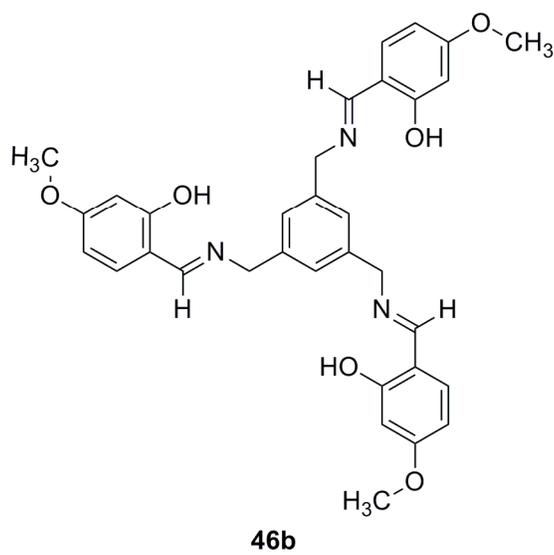
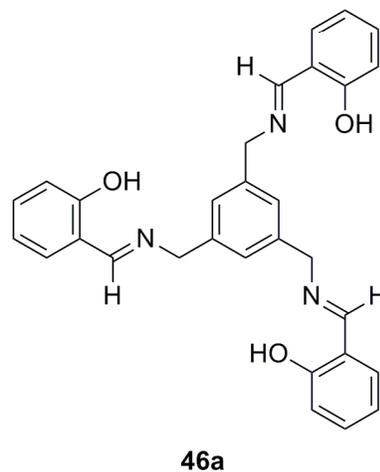
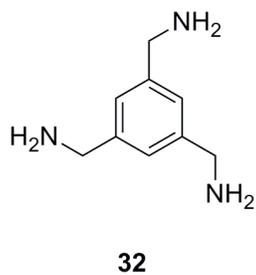
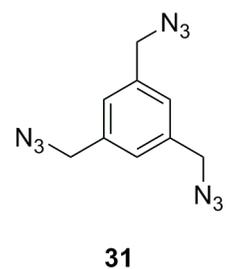
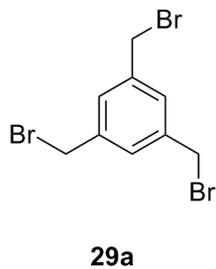
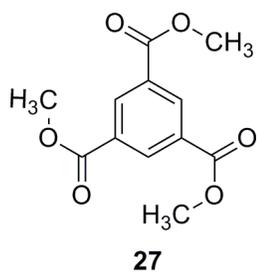
## 1. ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

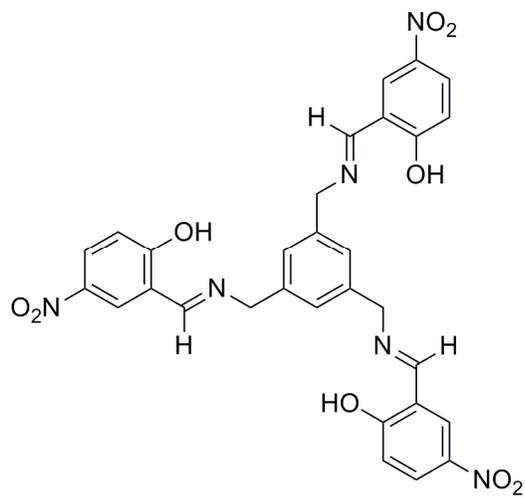
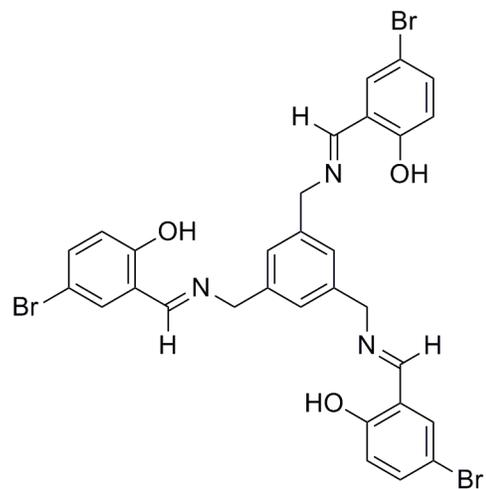
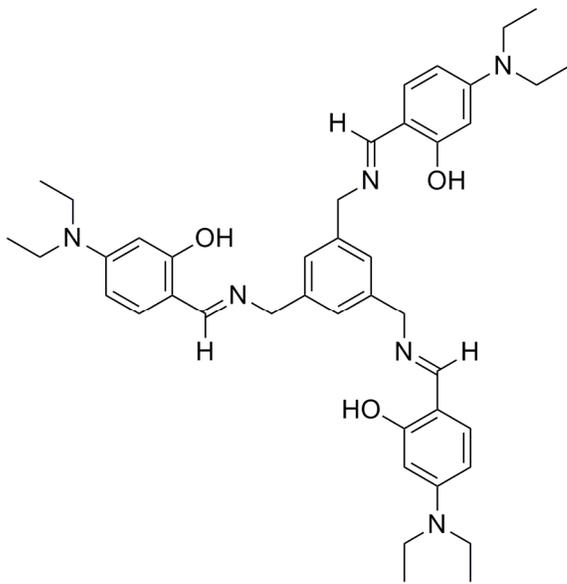
Ac	Acetilo
AIBN	Azobisisobutironitrilo
Å	Angstrom
Ar	Aromático
c	Señal cuádruple
°C	Grados Celsius
cm	Centímetro
gCOSY	Gradient Correlation Spectroscopy
$\delta$	Desplazamiento químico
$\delta$	Vibración de deformación
d	Señal doble
dd	Señal doble de doble
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- $d_6$	Dimetilsulfóxido hexadeuterado
Et	Etilo
g	Gramo
h	Hora
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K	Grados Kelvin
Max	Máximo
Me	Metilo
min	Mínimo
mg	Miligramo
mm	Milímetro

---

Mz	Mega Hertz
mL	Mililitro
mmol	Milimol
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
$\nu$	Vibración de tensión
$\nu_{\max}$	Frecuencia máxima
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
P.M.	Peso Molecular
ppm	Partes por millón
psi	Libra/pulgada cuadrada
RMN $^1\text{H}$	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN $^{13}\text{C}$	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
s	Señal simple
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
t	Señal triple
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta
VHR	Virus de Hepatitis del Ratón
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
Vis	Visible
W	Watts (Vatios)

## 2. ÍNDICE DE COMPUESTOS SINTETIZADOS





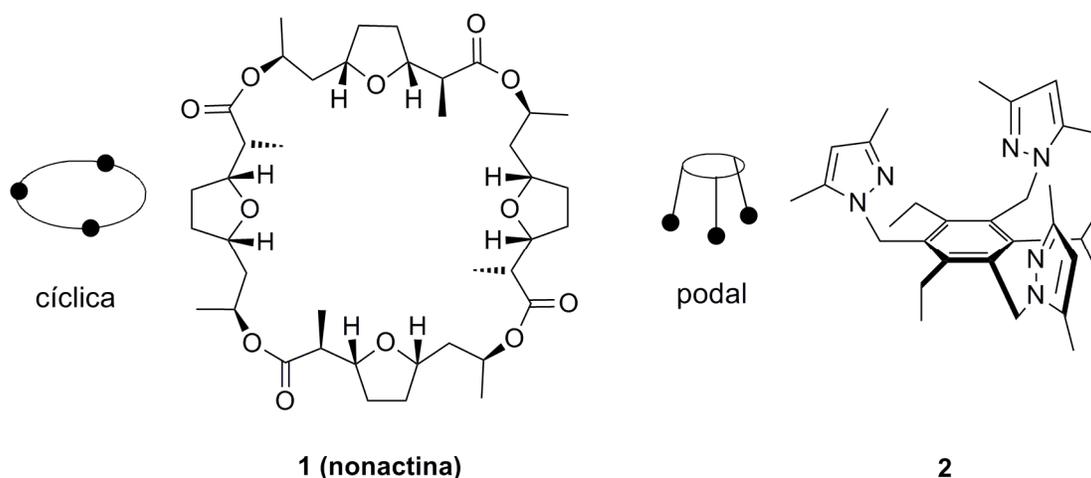
### 3. INTRODUCCIÓN

#### 3.1. Generalidades de los ligantes tripodales

La química supramolecular es una rama de la química cuyo objetivo es el estudio de sistemas moleculares que se mantienen unidos mediante interacciones no covalentes. Es considerada como la ciencia de la información química ya que se enfoca en el almacenaje de información molecular (arquitectura del receptor) y lectura o procesamiento supramolecular (formación y disociación de supermoléculas) a través de ciertas características estructurales.<sup>1</sup>

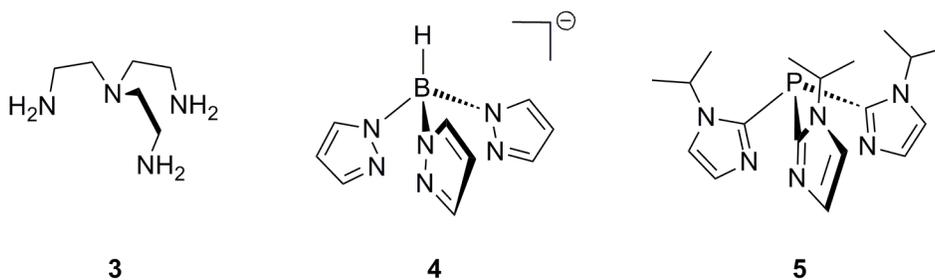
Dentro de la química supramolecular al fenómeno que se basa en interacciones selectivas por un sustrato (huésped) y en la forma en que estas sustancias se unen a receptores (anfitriones) se conoce como reconocimiento molecular; este fenómeno ocurre en diversos procesos biológicos como reacciones de tipo enzimático, formación de complejos proteínicos, reacciones anticuerpo-antígeno, etc., por lo que su estudio es importante para un mejor entendimiento de procesos bioquímicos, como también por sus posibles aplicaciones en procesos de separación, catálisis y detección.<sup>1,2</sup>

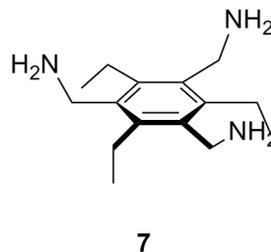
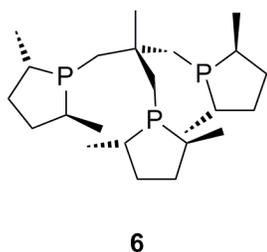
Las propuestas más comunes de ligantes para el reconocimiento molecular son las que consideran a moléculas de topología cíclica como los calixarenos o los éteres corona **1** y de topología podal como los tripodales **2**, ambas propuestas implican características como la complementariedad física y química entre el anfitrión y el huésped; esto es la existencia de cavidades convexas y cóncavas de longitud, forma y tamaño complementarias y sitios de interacción suficientes entre las especies para permitir la selectividad.<sup>1</sup> Sin embargo, los sistemas cíclicos no han probado ser tan útiles como son los podales, que son menos rígidos y más selectivos al incluir propiedades como la flexibilidad, que les permite adaptarse a distintos sustratos por medio de las ramificaciones.<sup>3</sup>



El número de ramificaciones en receptores podales es muy importante, pues de ellas depende la selectividad y la estabilidad de los complejos a formar, por lo que moléculas con pocas ramificaciones (monopodales y dipodales) o con un número excesivo (tetrapodales y multipodales) generan complejos poco estables como consecuencia de la falta de sitios donadores (efecto quelato) o del impedimento estérico entre las cadenas.<sup>3</sup>

De esta manera, los ligantes con tres brazos unidos a un grupo de anclaje o punto de ramificación, que pueden ser átomos de nitrógeno **3**, boro **4**, fósforo **5**, carbono **6** o unidades aromáticas **7** (siendo las últimas principalmente empleadas como pequeñas plataformas rígidas en el reconocimiento), resultan ideales para el reconocimiento molecular.<sup>3,4</sup>





Los ligantes tripodales sobre plataformas bencénicas han sido muy estudiados recientemente, en especial aquellos que presentan simetría  $C_3$ , este fenómeno es importante porque facilita la unión de los ligantes a moléculas con ejes de rotación de igual simetría y en reacciones donde participan metales, lo que permite incrementar la selectividad al reducir el número de conformaciones e intermediarios, por lo que pueden tener aplicaciones potenciales en catálisis, reconocimiento molecular y otras.<sup>5,6</sup>

### 3.2. Aplicaciones de los ligantes tripodales con simetría $C_3$

#### 3.2.1. Catálisis asimétrica

Los ligantes tripodales con simetría  $C_3$  pueden fungir como catalizadores en reacciones de adición asimétrica debido a que se coordinan en tres sitios a metales con ambiente tetraédrico u octaédrico y dejan lugares homotópicos (idénticos) desocupados (Figura 1), en consecuencia reducen el número de conformaciones e intermediarios e incrementan la selectividad.<sup>5</sup>

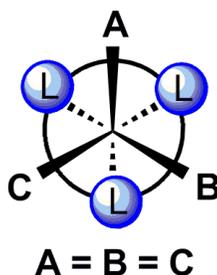
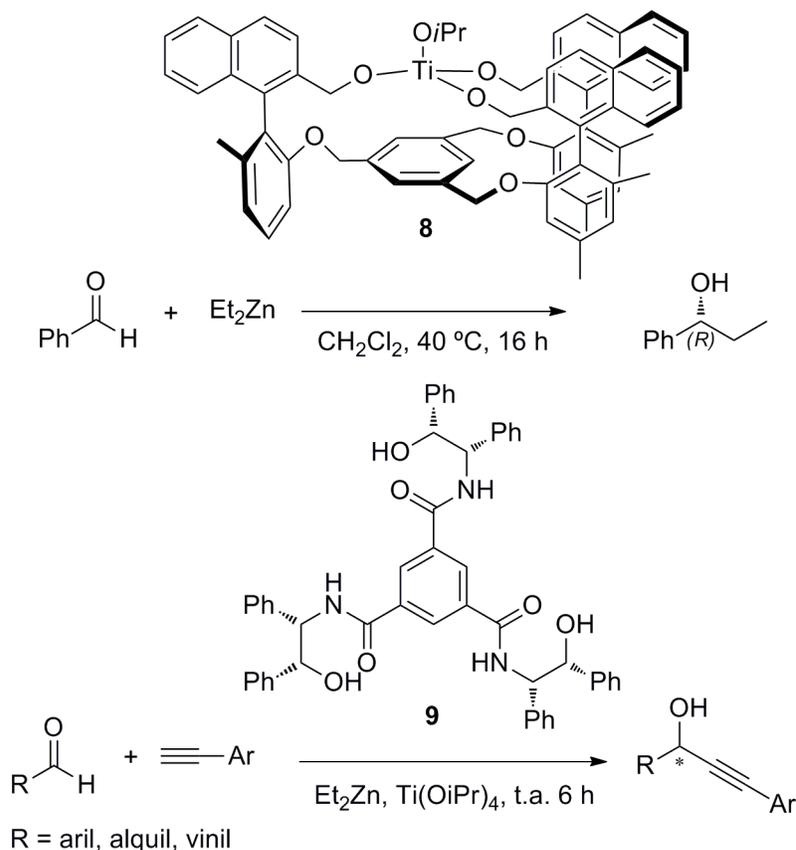


Figura 1. Relación metal con geometría octaédrica-ligante con simetría  $C_3$ ; A, B y C son sitios restantes y L son sitios donadores.

Algunos ejemplos de catalizadores son los derivados de los biarildioles **8** y los tris( $\beta$ -hidroxiamida) **9**, ambos utilizados en la obtención de alcoholes secundarios ópticamente activos a través de la alquilación de aldehídos.<sup>7,8</sup>

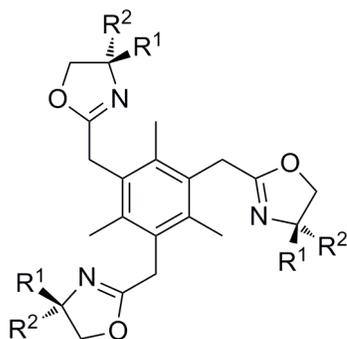


**Esquema1. Adición alquímica a aldehídos, catalizada por ligantes tripodales.**

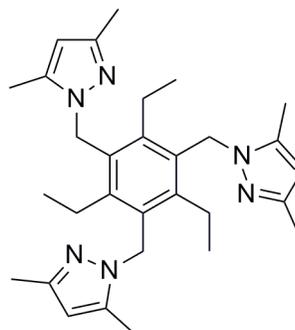
### 3.2.2. Sensores químicos

En el reconocimiento molecular, los ligantes tripodales son atractivos por poseer cualidades para disminuir los modos de coordinación y aumentar la probabilidad de discriminación de moléculas. Un ejemplo representativo son los tris(oxazoles) **10a-d** y los tris(pirazoles) **11** que son selectivos por el ion amonio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) sobre iones potasio (K<sup>+</sup>).<sup>9</sup> Estos ligantes sirven como sensores para determinar la concentración de amonio, urea y creatina en muestras biológicas, agua y aire y han probado ser buenos receptores para la acetilcolina, por lo que

podrían ayudar al descubrimiento de medicamentos contra enfermedades como la miastenia gravis, glaucoma y Alzheimer.<sup>10</sup>

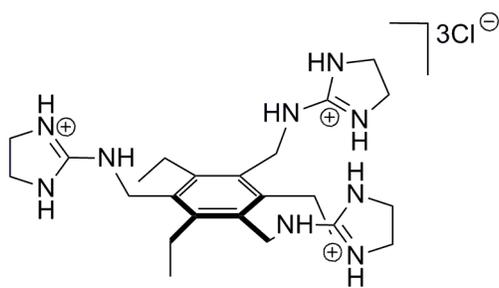


**10a**  $R^1 = R^2 = H$       **10c**  $R^1 = H, R^2 = i\text{-Pr}$   
**10b**  $R^1 = \text{Me}, R^2 = H$       **10d**  $R^1 = R^2 = \text{Me}$

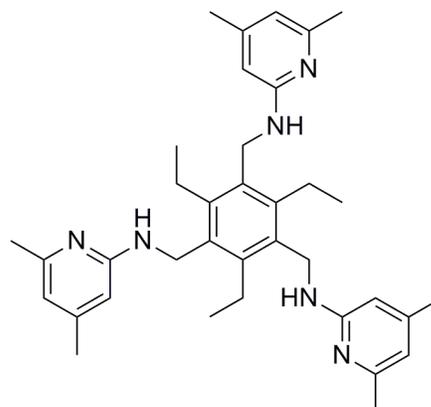


**11**

Otro ejemplo de sensor tripodal, es el tris(imidazol) **12** empleado para la determinación de citratos en bebidas y para el reconocimiento de aniones inorgánicos como fosfatos, sulfatos, cloruros y bromuros. Las habilidades de este ligante pueden ser modificadas para reconocer carbohidratos, tal como el derivado de la piridina **13** que además de mostrar selectividad por ciertos anómeros, ha demostrado ser útil en separación ya que tiene la habilidad para extraer carbohidratos de agua a soluciones orgánicas no polares.<sup>11,12,13</sup>



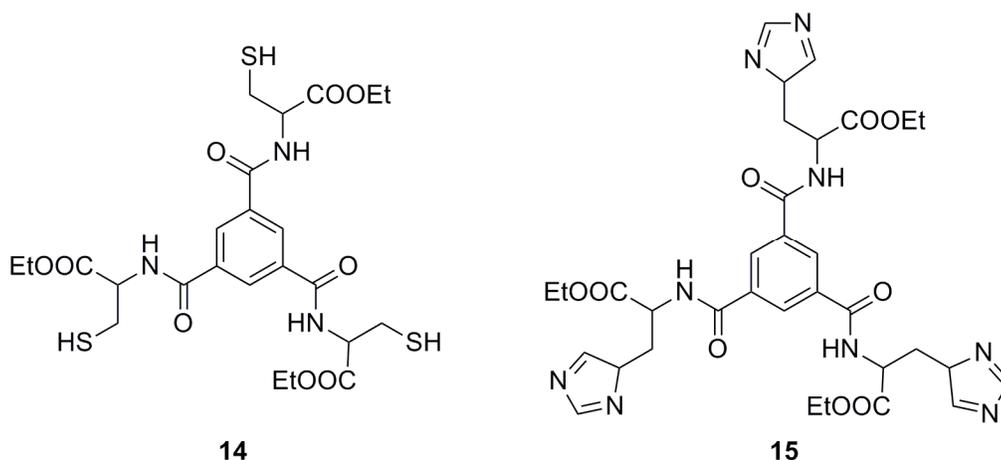
**12**



**13**

### 3.2.3. Modelos biomiméticos

Un gran número de procesos bioquímicos recaen sobre el reconocimiento molecular, así pues, en estudios para la comprensión de la estructura y reactividad de sistemas bioinorgánicos se han empleado los receptores tripodales **14** y **15** como modelos.<sup>14</sup>

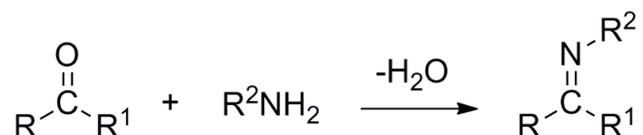


Los modelos tripodales, particularmente los que incluyen pirazoles en su estructura como **15**, han dado buenos resultados para emular la unión de metales como el hierro y cobalto con las nitrilo hidratasa o el zinc con enzimas hidrolíticas como la anhidrasa carbónica, esto es consecuencia de sustituyentes donadores de gran tamaño que impiden la formación de *bis*-complejos. Esta idea deja la posibilidad de incluir ésteres, glicoles, azúcares, aminoácidos o bases de Schiff en la estructura de los ligantes para producir compuestos capaces de unirse a un amplio intervalo de sustratos desde metales alcalinos y lantánidos hasta proteínas.<sup>15</sup>

### 3.3. Generalidades de las Bases de Schiff

Las iminas son compuestos orgánicos que cuentan con un enlace doble entre un carbono y un nitrógeno (grupo azometino). Son producidas usualmente

por reacciones de condensación entre aldehídos o cetonas con aminas primarias (Esquema 2). Cuando existe por lo menos un grupo arilo unido al nitrógeno o al carbono del grupo azometino, son denominadas bases de Schiff en honor al químico alemán Hugo Schiff quien reportó su síntesis por primera vez en 1864.<sup>16,17</sup>



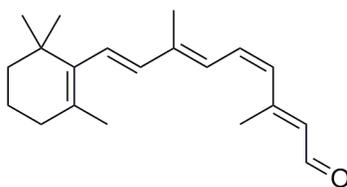
**Esquema 2. Reacción general para la formación de iminas; R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> pueden ser grupos orgánicos o hidrógenos.**

Las bases de Schiff que son producto de aldehídos aromáticos tienen una mayor conjugación y estabilidad que aquellas producidas con aldehídos alifáticos, no obstante, las reacciones de formación de iminas son reversibles, por lo que precisan la eliminación de agua por destilación para evitar la hidrólisis y descomposición de los productos a reactivos.<sup>18</sup>

### 3.4. Aplicaciones y actividad biológica de las Bases de Schiff

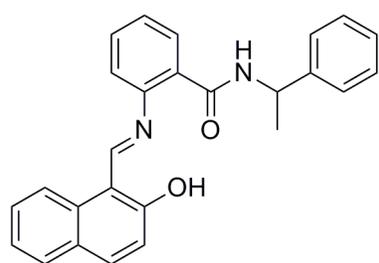
#### 3.4.1. Importancia y actividad biológica

Desde un punto de vista biológico, las iminas participan como intermediarios en procesos metabólicos catalizados por enzimas, tal es el caso de los complejos metal-piridoxina (vitamina B6) en reacciones de transaminación, descarboxilación, racemización, eliminaciones  $\alpha$  y  $\beta$ , etc. de aminoácidos.<sup>19</sup> Otras bases de Schiff participan en la visión, siendo los pigmentos (rodopsinas) producidos a partir de la condensación de los aldehídos derivados de la vitamina A (11-*cis*-retinal) (**16**) con proteínas (opsinas).<sup>20</sup>



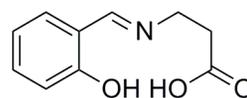
16

Por su participación e importancia en diversos procesos biológicos, han sido empleadas como modelos no-enzimáticos para conocer el modo de actuar de las enzimas y poder desarrollar o mejorar fármacos como el Sirtinol (**17**) o complejos de bases de Schiff derivadas de aminoácidos **18**, que tienen actividad contra células cancerosas, enfermedades del envejecimiento o padecimientos relacionados con el estrés oxidativo.<sup>21,22</sup>



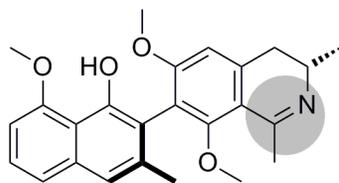
17

Base de Schiff derivada  
de la  $\beta$ -alanina

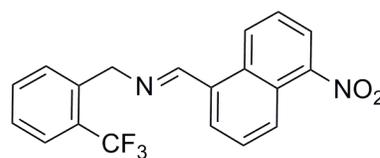


18

Como agentes biocidas, los alcaloides como la ancistrocladinina (**19**) poseen un grupo azometino en su estructura y las bases de Schiff que poseen 5-nitroisoquinolinas **20** encuentran su uso contra las especies responsables de la Malaria (*Plasmodium*).<sup>23</sup>

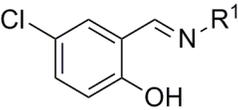
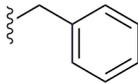
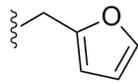
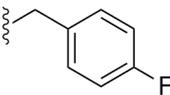
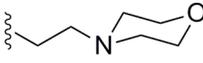
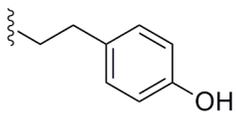
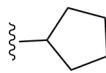
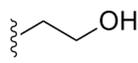


19



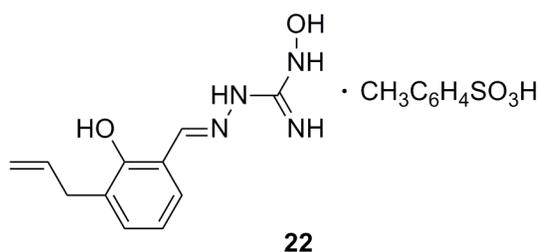
20

Otras bases de Schiff, como las producidas con derivados de salicilaldehído y aminas primarias, actúan como agentes antibacterianos, algunos ejemplos son los derivados del 5-clorosalicilaldehído **21a-g** que son eficientes contra *Pseudomonas*, y *Staphylococcus*.<sup>24</sup>

Derivados del 5-clorosalicilaldehído			
Producto	R <sup>1</sup>	Producto	R <sup>1</sup>
		<b>21a</b>	
		<b>21b</b>	
		<b>21c</b>	
		<b>21g</b>	

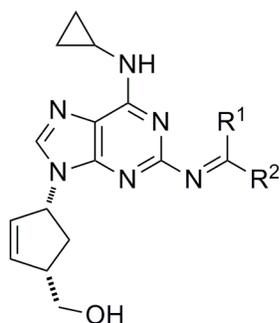
En general las bases de Schiff exhiben actividad biocida, la cual se incrementa cuando forman complejos con iones metálicos. Así, complejos de cobalto (II), níquel (II), zinc (II), manganeso (III), platino (II), etc. con iminas provenientes de la condensación de salicilaldehído con pirazinas, anilinas o diaminas aromáticas, etc. presentan más actividad contra especies patógenas como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de hongos como *Aspergillus fluves* y *Aspergillus niger*.<sup>25,26</sup>

Además algunas bases de Schiff han mostrado actividad como agentes antivirales, así por ejemplo, los derivados del 1-amino-3-hidroxi-guanidín tosilato **22** inhiben hasta en un 50% al VHR, mientras que los derivados de nucleósidos como el Abacavir **23a-h** inhiben a la mitad la transcriptasa inversa; responsable de la replicación de los virus, por lo que su uso es notable para el tratamiento del VIH y SIDA.<sup>23,27</sup>



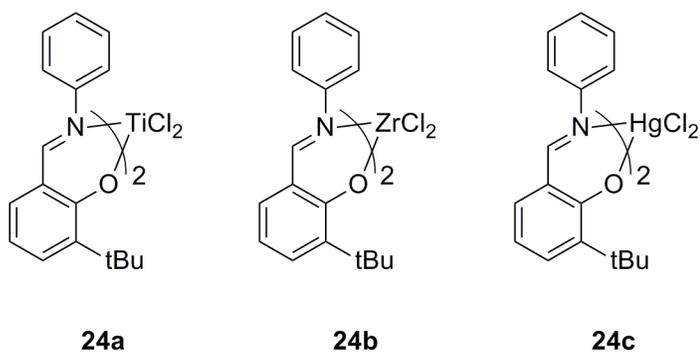
**Abacavir y sus derivados**

- 23a**  $R^1 = H$  y  $R^2 = 2\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$
- 23b**  $R^1 = H$  y  $R^2 = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$
- 23c**  $R^1 = H$  y  $R^2 = 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$
- 23d**  $R^1 = H$  y  $R^2 = 4\text{OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$
- 23e**  $R^1 = H$  y  $R^2 = 4\text{-(CH}_3)_2\text{N-C}_6\text{H}_4$
- 23f**  $R^1 = H$  y  $R^2 = 4\text{-OCH}_3\text{-2-OH-C}_6\text{H}_4$
- 23g**  $R^1 = \text{CH}_3$  y  $R^2 = 4\text{-OH-C}_6\text{H}_4$
- 23h**  $R^1 = \text{C}_6\text{H}_6$  y  $R^2 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$



### 3.4.2. Catálisis

Además de sus propiedades biocidas, las iminas son empleadas en el área de catálisis, ya que sus complejos poseen actividad aún a altas temperaturas (mayores a 100 °C) y en condiciones de humedad.<sup>28</sup> Algunos ejemplos son las metaloporfirinas conocidas por catalizar la oxidación de naftoles, los complejos derivados del salicilaldehído con titanio (II), mercurio (II) y principalmente de zirconio (II) (**24a-c**) utilizados para catalizar la polimerización del etileno, los complejos de manganeso (III) para la epoxidación aeróbica del ciclohexeno y olefinas, los complejos de cobalto (II), cromo (III) y manganeso (II) para la apertura de epóxidos, los complejos de hierro (II) por mostrar actividad en la electro-reducción de oxígeno, etc.<sup>27,29,30</sup>

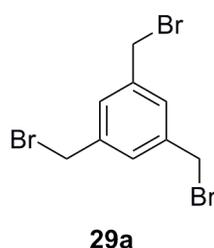


A pesar de que los ligantes tripodales de tipo base de Schiff con simetría  $C_3$  han sido poco investigados, los alcances que pudieran tener en áreas como catálisis o como agentes biocidas, son muy prometedores. La presente tesis se centra en la síntesis y caracterización de ligantes tripodales sobre bases bencénicas y ramificaciones que incluyen bases de Schiff derivadas del salicilaldehído, mediante una ruta de síntesis que permite la preservación de la probable simetría  $C_3$  en solución.

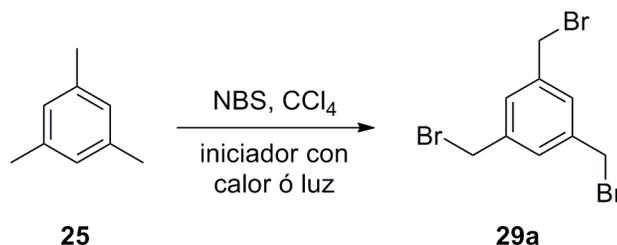
## 4. ANTECEDENTES

### 4.1. Síntesis de la plataforma molecular

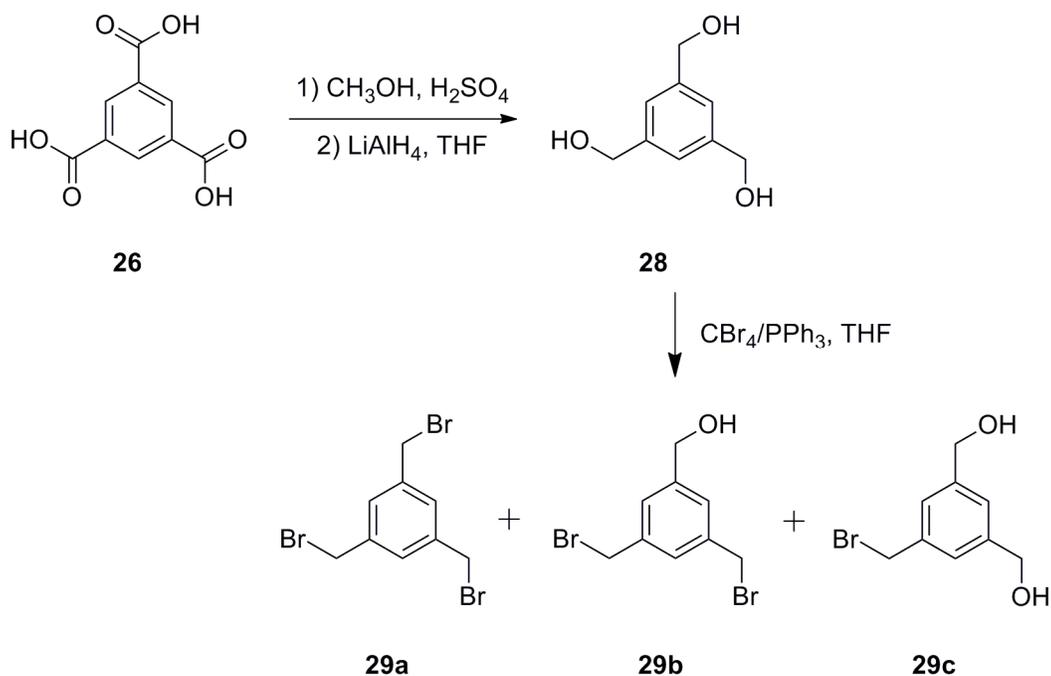
Los compuestos aromáticos 1,3,5-halometilados como el 1,3,5-tris(bromometil)benceno (**29a**) son materiales de partida importantes en la síntesis de ligantes tripodales, porque pueden ser transformados fácilmente en otros grupos funcionales y porque son el grupo de anclaje que mantiene unidas a las ramificaciones.<sup>31</sup>



Un método para la obtención de la plataforma bencénica tribromada es a través de la bromación del mesitileno (**25**) con la *N*-Bromosuccinimida (NBS). Black y colaboradores llevaron a cabo esta reacción de tipo radicalaria bajo una lámpara de luz de 250 W y peróxido de benzoílo como iniciador, obteniendo el compuesto **29a** puro en un 43% de rendimiento, luego de varias recristalizaciones.<sup>32</sup> La misma reacción la llevaron a cabo Li y colaboradores bajo reflujo a 76 °C y con el AIBN como iniciador, obteniendo un rendimiento del 40%.<sup>33</sup>

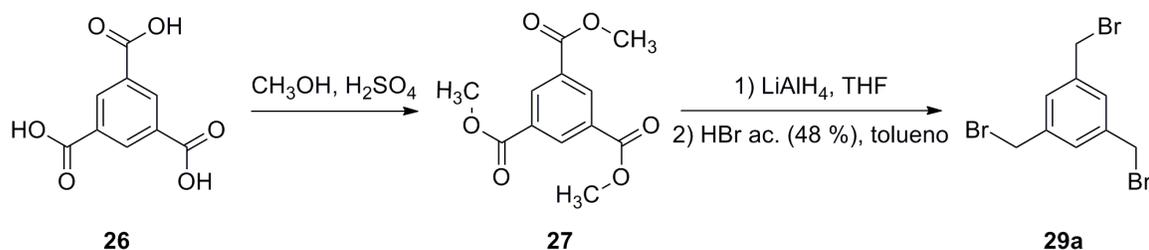


Recientemente Kathiresan y colaboradores han aprovechado una ruta poco eficiente para la síntesis de dendrímeros; donde se requieren compuestos monobromados y dibromados. En dicho protocolo partieron del ácido 1,3,5-bencentricarboxílico (ácido trimésico) **26** seguido de una esterificación con metanol y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> seguido de una reducción con LiAlH<sub>4</sub> en THF y como paso final efectuaron la bromación de **28** con el reactivo de Appel (CBr<sub>4</sub> y trifenilfosfina) en THF, resultando en una mezcla de tres productos bromados: tribromado, dibromado y monobromado con rendimientos del 52, 12 y 36% correspondientemente.<sup>34</sup>



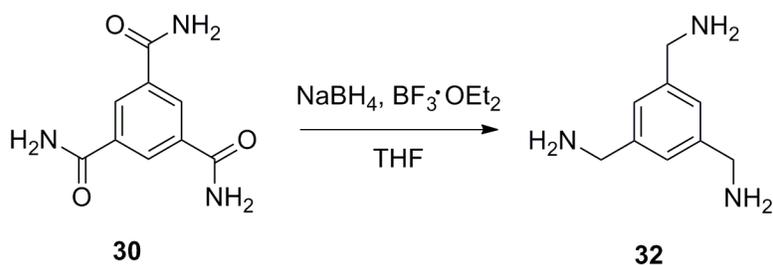
Los rendimientos obtenidos con el reactivo de Appel, resultan pobres en comparación a los de la metodología usada por Fourmigué y colaboradores, quienes de igual manera usaron el trimetiléster derivado de **26** para obtener el trialcohol con LiAlH<sub>4</sub> y luego convertirlo en **29a** al someterlo a ebullición con HBr concentrado por 30 minutos, de esta manera obtuvieron un rendimiento del 83%.<sup>35</sup>

Por otra parte, Iliodis y colaboradores lograron aumentar el rendimiento de la ruta empleada por Fourmigué y su grupo de trabajo hasta en un 90%, al aumentar el tiempo de reflujo y utilizar HBr al 48% junto con tolueno; sin embargo, no pudieron evitar la separación por cromatografía en columna.<sup>36</sup>



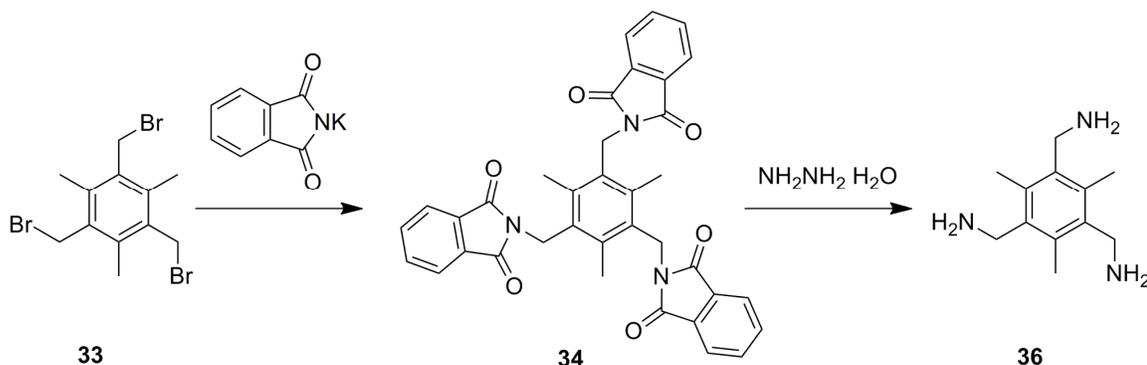
#### 4.2. Síntesis del ligante tripodal de tipo amina

La síntesis de ligantes tripodales de tipo base de Schiff sobre bases bencénicas se realiza por condensación del 1,3,5-tris(aminometil)benceno (**32**) con aldehídos. El compuesto **32** puede ser producido de distintas maneras, una de ellas es a través de la reducción de la triamida del ácido trimésico **30** con  $\text{NaBH}_4$ , sin embargo, este método propuesto por Kiggen y colaboradores resulta poco efectivo al obtener 34% del compuesto en más de 4 días.<sup>37</sup>

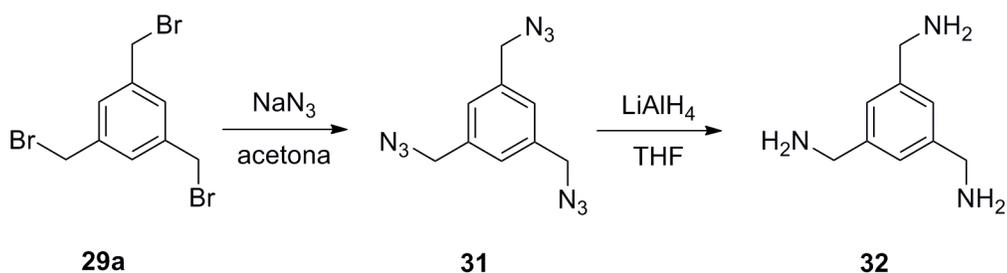


En 1887 Sigmund Gabriel descubrió una ruta sintética para la formación de aminas primarias que evita la polialquilación que se obtiene comúnmente cuando se utilizan amoníaco y halogenuros de alquilo. La metodología conocida actualmente como “síntesis de Gabriel” hace uso de la ftalamida de potasio y de la hidracina para formar la amina, esta ruta fue seguida por Hao y colaboradores

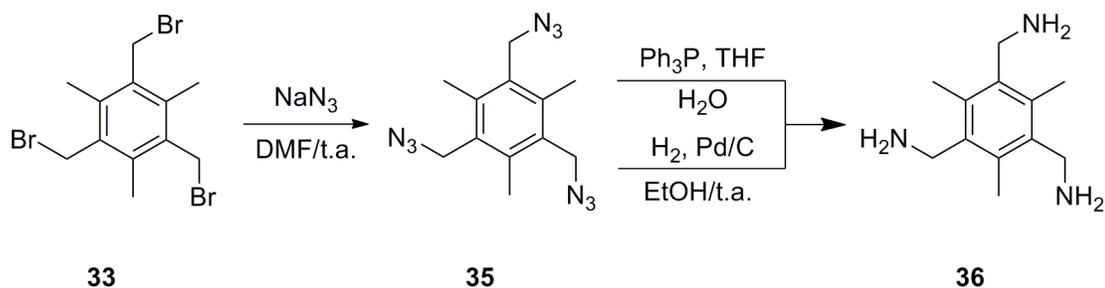
para obtener al 1,3,5-tris(aminometil)-2,4,6-trimetilbenceno (**36**) con rendimiento del 70%, a partir del 1,3,5-tris(bromometil)-2,4,6-trimetilbenceno (**33**).<sup>38</sup>



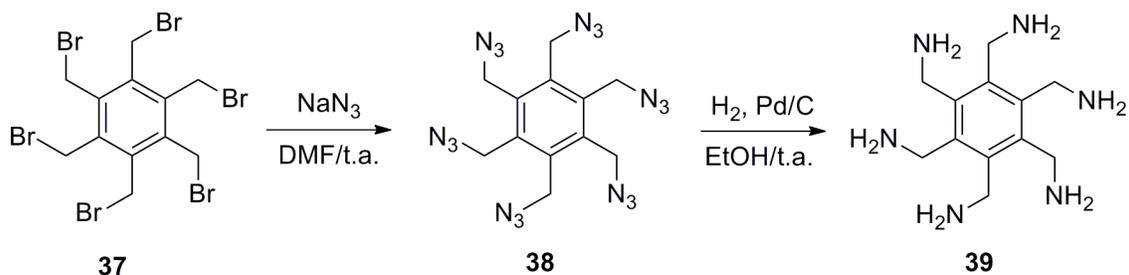
De la misma manera que en la síntesis de Gabriel se utiliza el anión ftalimidato para obtener una amina primaria, también se han utilizado otros nucleófilos como la azida. Garret y colaboradores utilizaron este ion procedente de la azida de sodio en la síntesis de macrociclos para obtener **31** y convertirlo a **32** por reducción con LiAlH<sub>4</sub>, con rendimiento del 88%.<sup>39</sup>



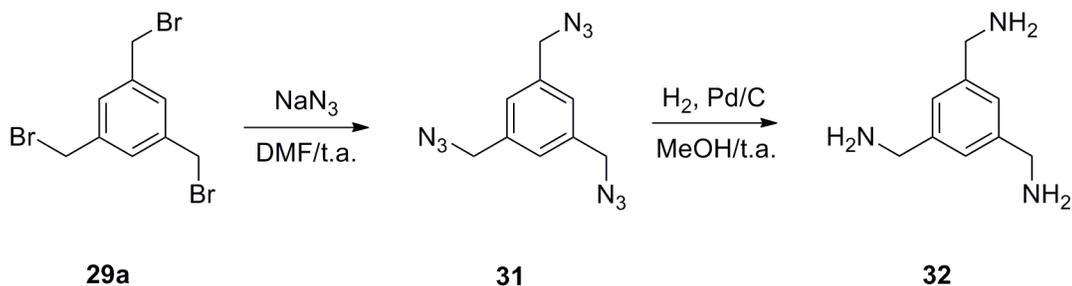
De manera similar, Wallace y colaboradores realizaron la sustitución nucleofílica con azida de sodio en DMF a **33** y posteriormente al producto obtenido **35** lo redujeron con trifenilfosfina en THF y agua, la reducción de tipo Staudinger resultó en la obtención de **36** con rendimiento entre 60-70%. El mismo grupo de investigadores exploró una alternativa para la conversión azida-amina a través de una hidrogenación catalítica que proporcionó el producto **36** hasta en un 90%.<sup>40</sup>



Gavette y colaboradores también utilizaron la azida de sodio para generar el precursor **38** de la amina hexasustituida **39**, obtenida por hidrogenación catalítica en un 95% de rendimiento.<sup>41</sup>

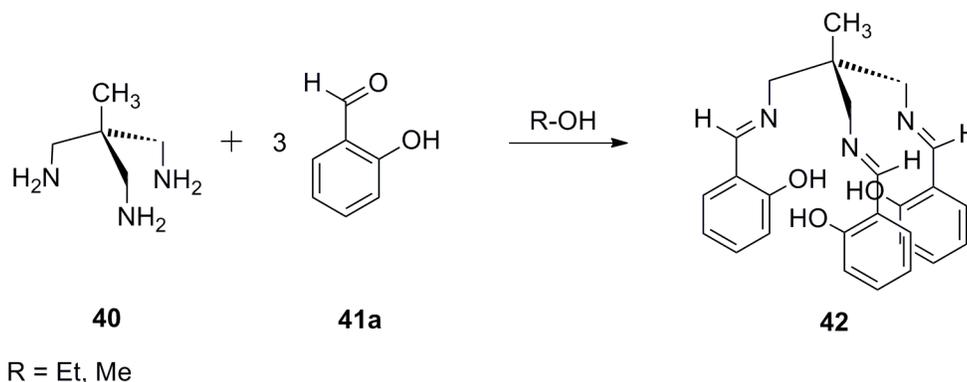


Recientemente López-Ruiz y colaboradores llevaron a cabo un estudio de ligantes tripodales en el que usaron azida de sodio para obtener a **31** y convertirlo a **32** mediante una hidrogenación catalítica, obteniéndolo en poco más del 90%.<sup>42</sup>

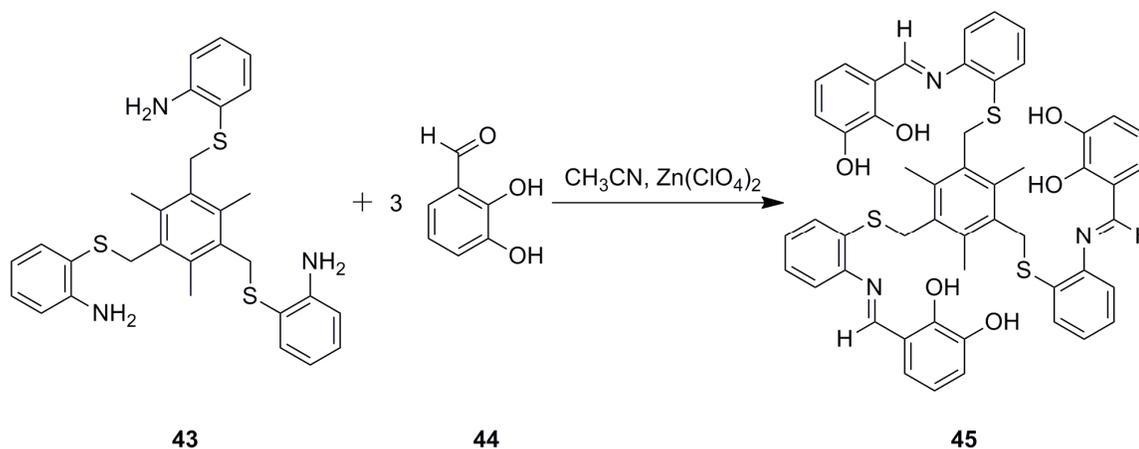


### 4.3. Síntesis del ligante tripodal de tipo base de Schiff

Las bases de Schiff como se mencionó en la introducción, son producto de la condensación de aldehídos aromáticos con aminas primarias. Entre las metodologías reportadas para obtener ligantes tripodales de tipo base de Schiff **42**, se encuentran aquellas que emplean a la triamina **40** y salicilaldehído **41a** en metanol o etanol como disolvente.<sup>43,44</sup>



Pocos ejemplos de iminas tripodales sobre plataformas bencénicas han sido reportados, entre ellos destaca el ligante **45** obtenido por Bhardjwaj y colaboradores a partir de la condensación de la amina **43** con el derivado del salicilaldehído **44** en presencia de perclorato de zinc y acetonitrilo como disolvente.<sup>45</sup>



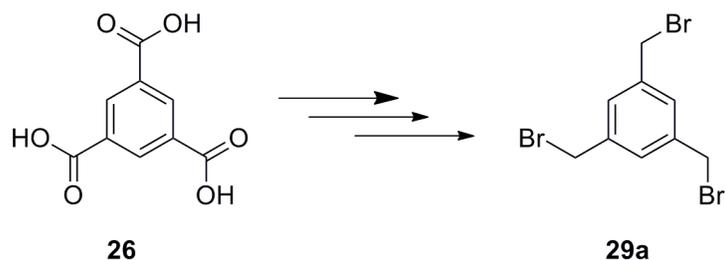
## 5. OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL:

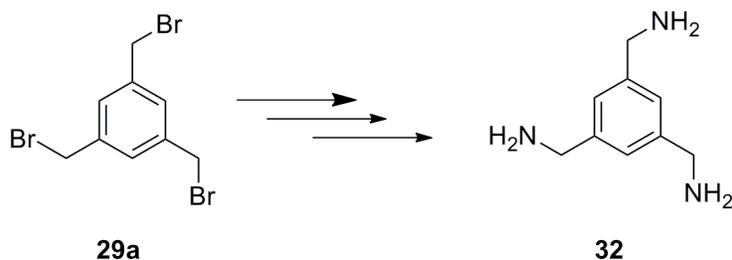
Desarrollar y sistematizar una ruta de síntesis de receptores artificiales de tipo base de Schiff sobre plataformas bencénicas con simetría  $C_3$  mediante reacciones de sustitución nucleofílica, para ser probados en reconocimiento molecular.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Sintetizar y caracterizar el 1,3,5-tris(bromometil)benceno a partir del ácido trimésico.



- Llevar a cabo la síntesis y caracterización del 1,3,5-tris(aminometil)benceno a partir del 1,3,5-tris(bromometil)benceno.



- Sintetizar y caracterizar las bases de Schiff derivadas del 1,3,5-tris(aminometil)benceno con derivados del salicilaldehído.

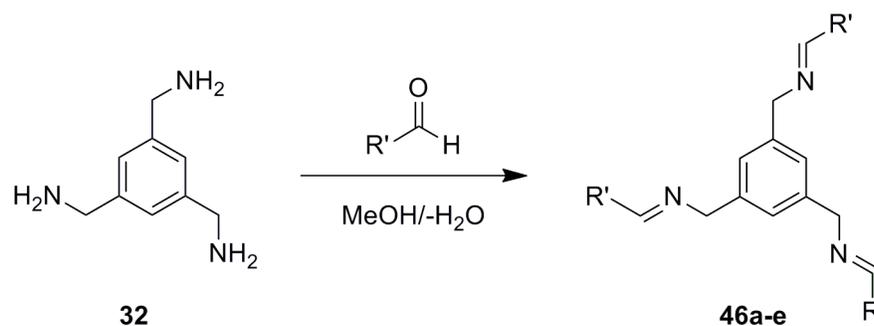


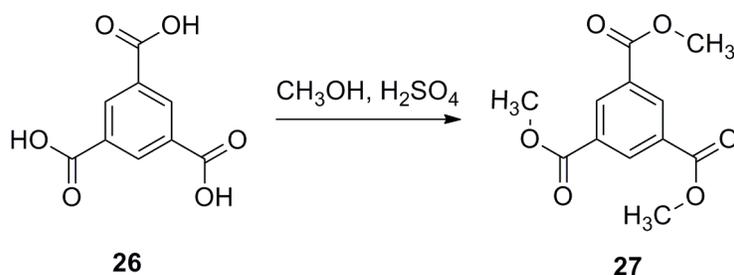
Tabla 1. Derivados del salicilaldehído.

R'	Producto
	46a
	46b
	46c
	46d
	46e

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1. Síntesis de la plataforma molecular (29a)

La síntesis de las bases de Schiff **46a-e** involucra a la triamina **32** cuya preparación es más fácil a partir de compuestos halogenados como el 1,3,5-tris(bromometil)benceno (**29a**); sin embargo, el costo de este reactivo es elevado, por lo que su obtención en el laboratorio es más conveniente.\* Con estos antecedentes se analizaron diversas metodologías, siendo el trabajo de Ilioudis y colaboradores el más adecuado por el costo de la materia prima y los rendimientos buenos que proporciona, además de que esta metodología ha sido previamente empleada con éxito dentro del grupo de trabajo.<sup>42</sup> De esta manera, la preparación de la plataforma bencénica **29a** se llevó a cabo a partir del ácido trimésico (**26**), el cual se esterificó con ácido sulfúrico y metanol, obteniéndose el compuesto **27** en forma de polvo blanco con rendimiento del 76%.



La presencia de **27** se comprobó mediante el espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 2), que mostró dos señales simples a 3.91 y 8.79 ppm que integran para 9 y 3 H y que corresponden a los protones metílicos (CH<sub>3</sub>) y a los protones aromáticos (CH) cada una. El espectro de <sup>13</sup>C (Figura 3) mostró a 52.6 ppm una señal correspondiente a los carbonos CH<sub>3</sub>, a 131.2 ppm la señal que corresponde a los carbonos aromáticos unidos a un protón (CH), a 134.6 ppm la señal que corresponde al otro tipo de carbonos aromáticos (C<sub>i</sub>) y a 165.4 ppm la señal de los carbonos carbonílicos (C=O).

\*10 g. del compuesto **29a** cuestan \$2751.00 MXN, mientras que 100 g. de **26** cuestan 1040.00 MXN de acuerdo a Sigma-Aldrich en 2011 (<http://www.sigmaaldrich.com>)

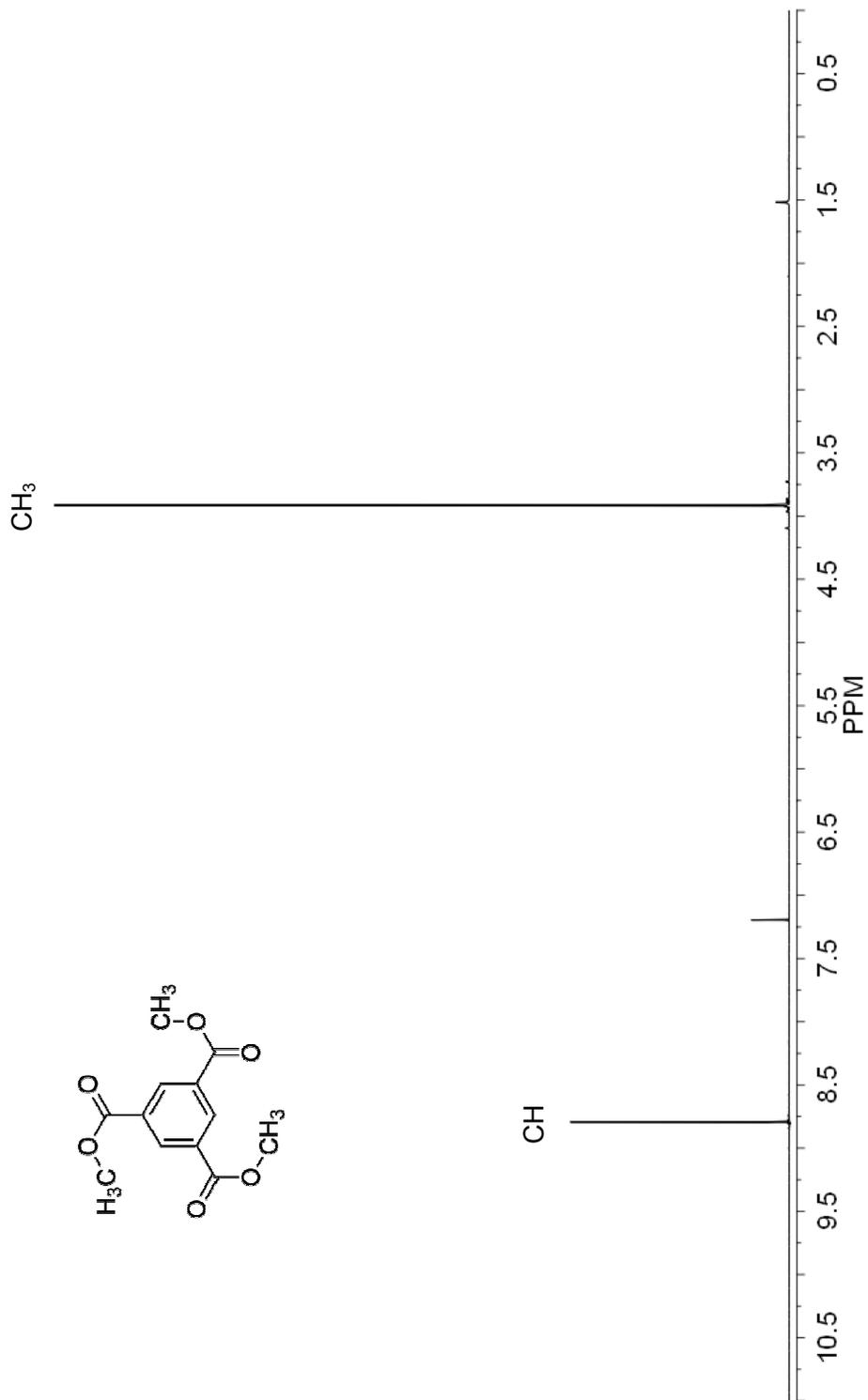


Figura 2. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 27 en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

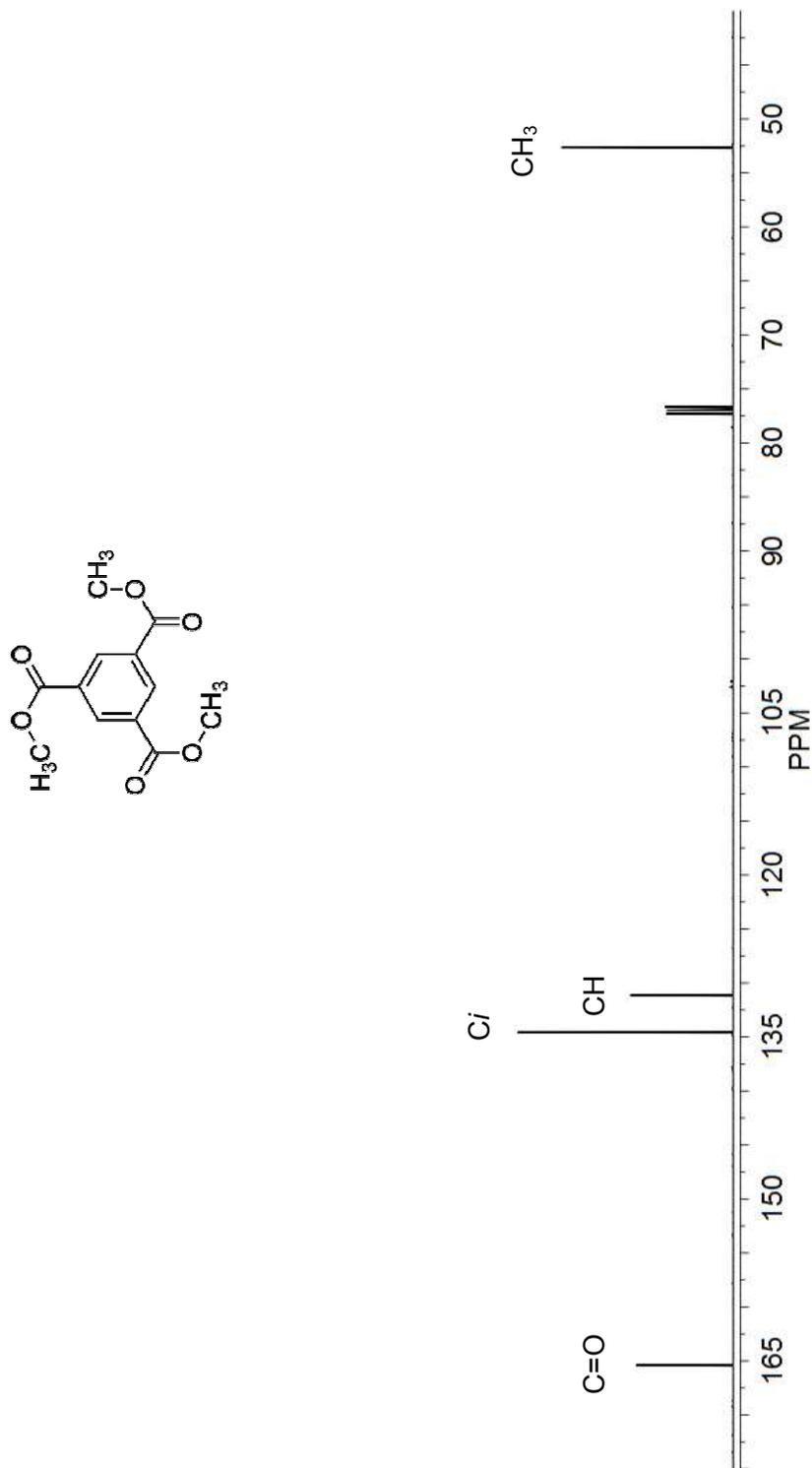
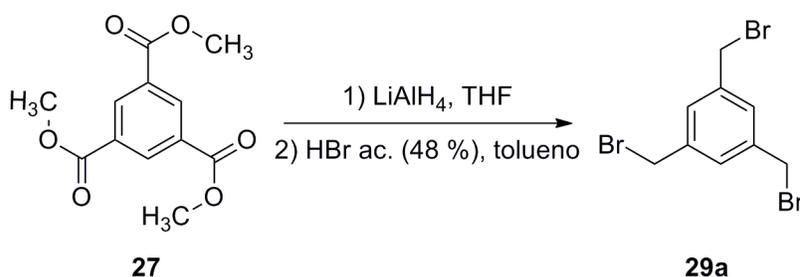


Figura 3. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 27 en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

Posteriormente **27** se sometió a reducción con hidruro de litio y aluminio y una vez terminada la reacción se colocó ácido bromhídrico al 48% en tolueno para realizar la bromación, en este paso de síntesis se obtuvo el compuesto **29a** con rendimiento del 85%. Cabe mencionar que el producto **29a** no se obtuvo de manera pura, este se purificó por cromatografía en gel de sílice usando una fase móvil de hexano/AcOEt (8:2) cuando el crudo de reacción presentaba más de una impureza y por recrystalizaciones en hexano y AcOEt tal como lo hicieron Black y colaboradores cuando presentaba sólo una.<sup>32</sup>



De igual manera que **27**, en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **29a** (Figura 4) se observaron dos señales simples; la primera a 4.43 ppm que integra para 6 H corresponde a los tres metilenos ( $\text{CH}_2$ ) y la segunda a 7.32 ppm que integra para 3 H corresponde a los protones de los CH. En el espectro de  $^{13}\text{C}$  (Figura 5) se observaron tres señales, la señal a 32.2 ppm que pertenece a los carbonos de los  $\text{CH}_2$ , la señal a 129.6 ppm correspondiente a los carbonos aromáticos CH y la señal a 139.0 ppm que pertenece a los carbonos aromáticos cuaternarios unidos a los metilenos (Ci). Todas las señales asignadas tanto en  $^1\text{H}$  como en  $^{13}\text{C}$  concuerdan con lo reportado en la literatura.<sup>46</sup>

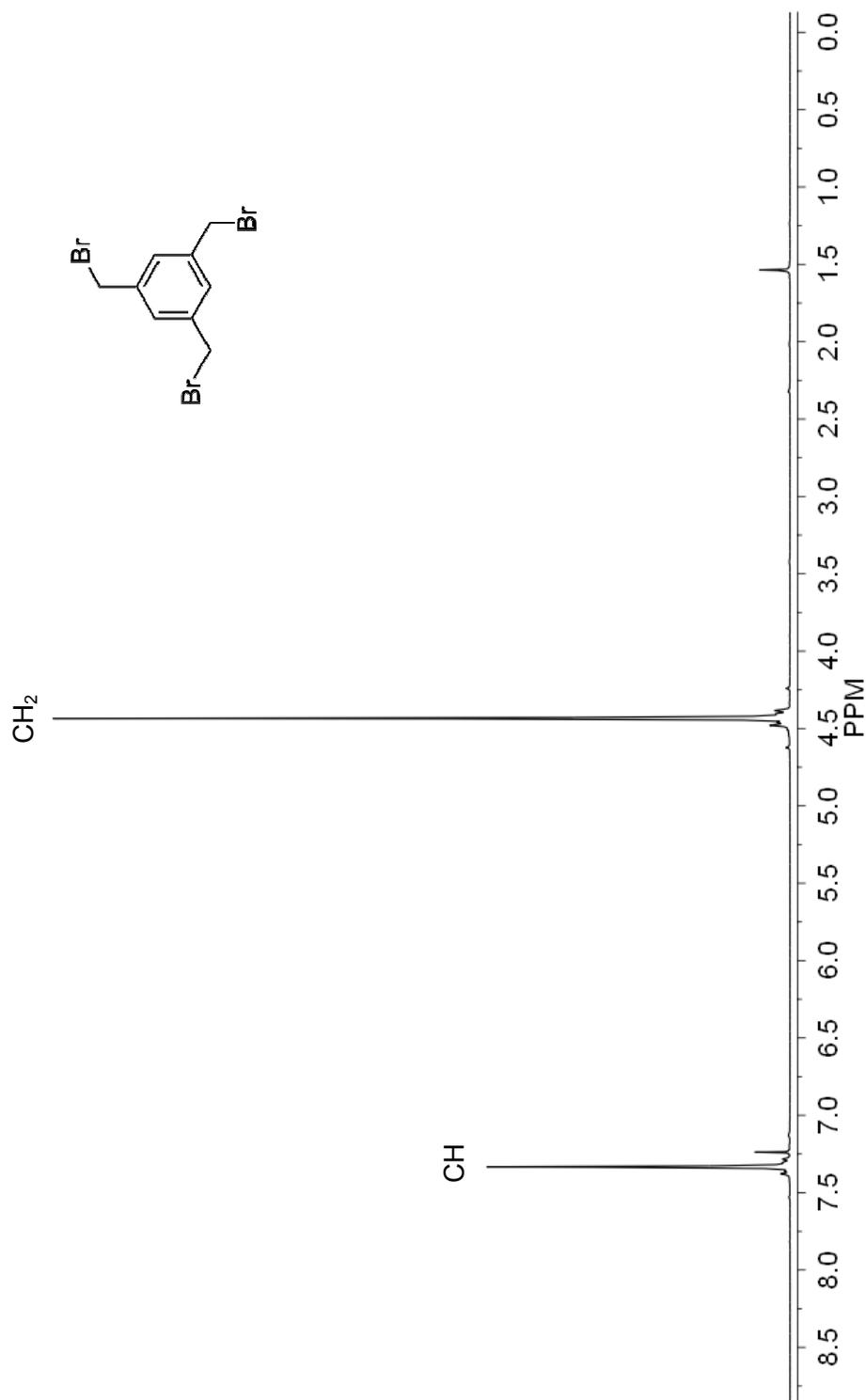


Figura 4. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 29a en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

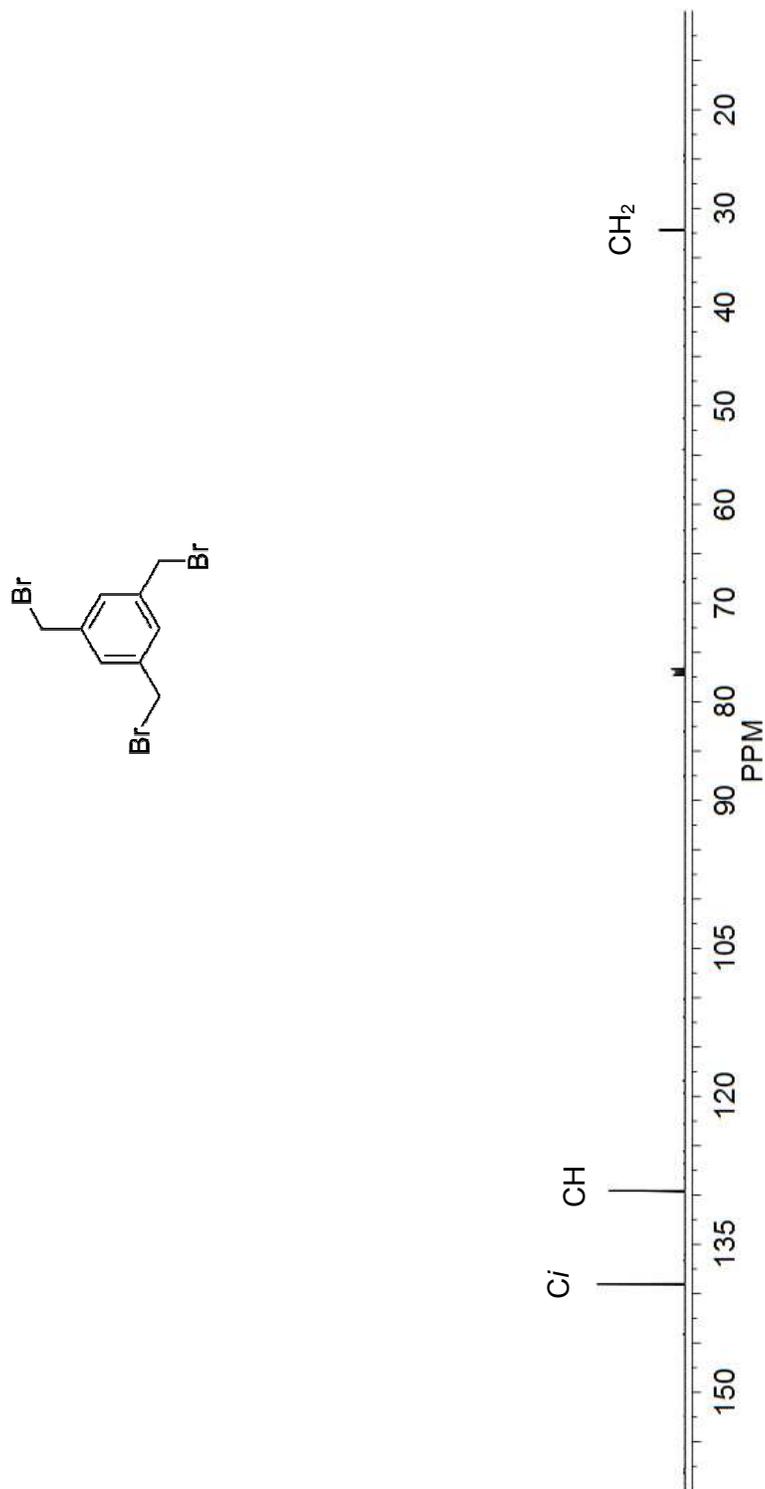
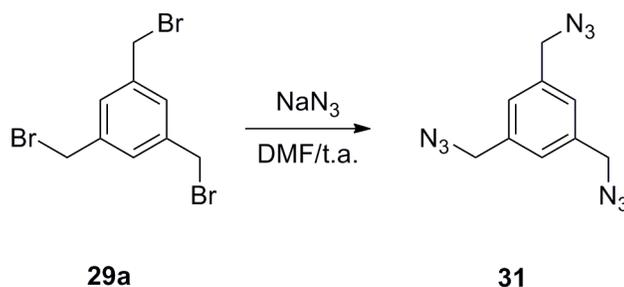


Figura 5. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 29a en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

## 6.2. Síntesis del ligante tripodal de tipo amina (31)

La obtención de la triamina **32** se llevó a cabo a través del compuesto precursor **31**, para la obtención de este último se llevó a cabo la sustitución nucleofílica del compuesto tribromado **29a** con azida de sodio en DMF. Posteriormente, el disolvente de la mezcla de reacción se retiró por extracción con agua destilada y AcOEt y al producto situado en la fase orgánica se le realizaron lavados con solución saturada de cloruro de sodio, para finalmente evaporar el disolvente y obtener el compuesto en forma de aceite amarillo con rendimiento del 85%.



La caracterización de **31** se realizó por medio del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 6) que mostró dos señales simples a 4.38 y 7.24 ppm; la primer señal que integra para 6 H corresponde a los protones de los metilenos ( $\text{CH}_2$ ) mientras que la segunda señal que integra para 3 H se pertenece a los protones aromáticos ( $\text{CH}$ ). El espectro de  $^{13}\text{C}$  (Figura 7) mostró tres señales a 54.2, 137.0 y 127.4 ppm correspondientes a los carbonos  $\text{CH}_2$ , carbonos aromáticos  $\text{CH}$  y a los carbonos aromáticos  $\text{C}_i$  unidos al metileno.<sup>42</sup>

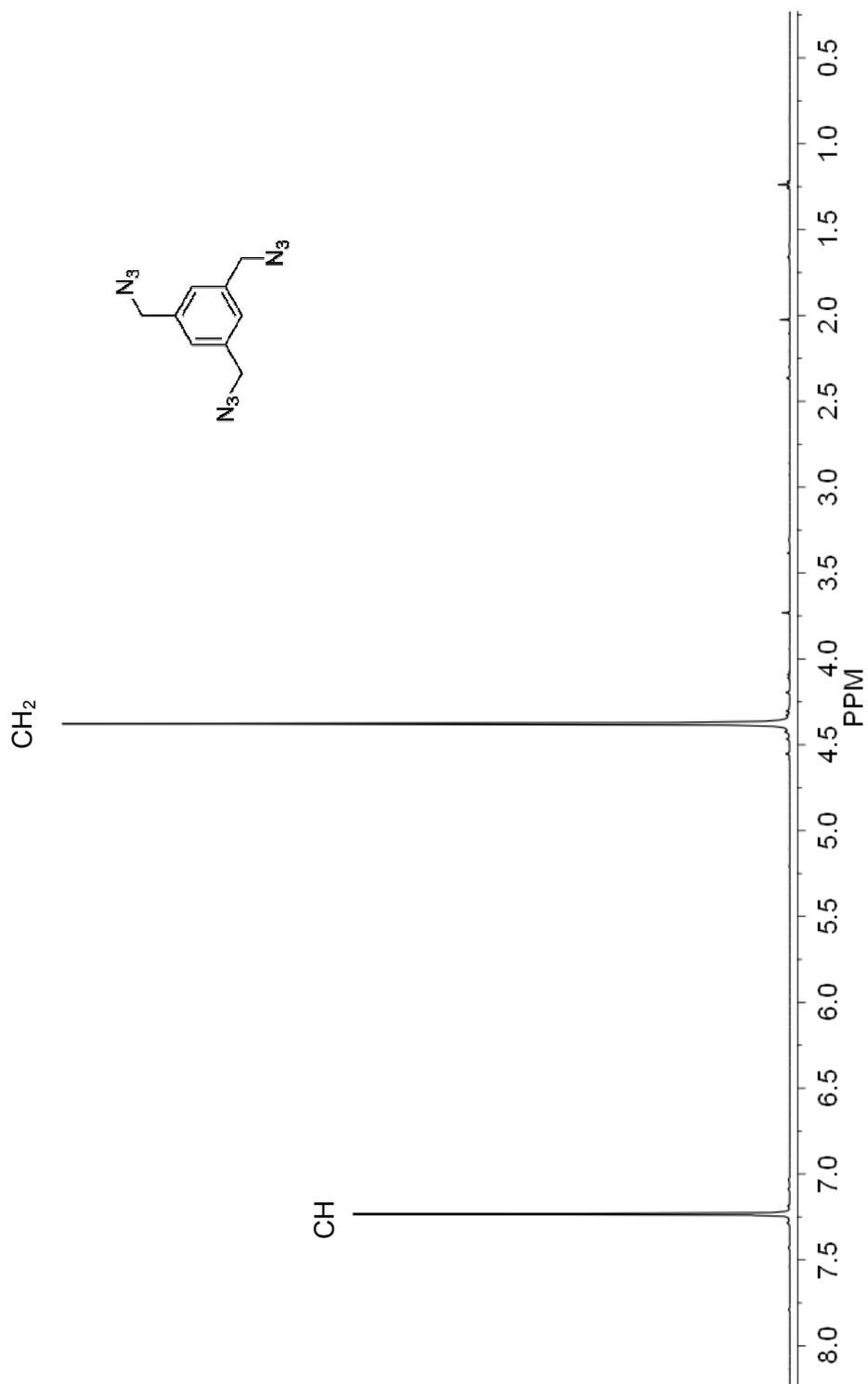


Figura 6. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 31 en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

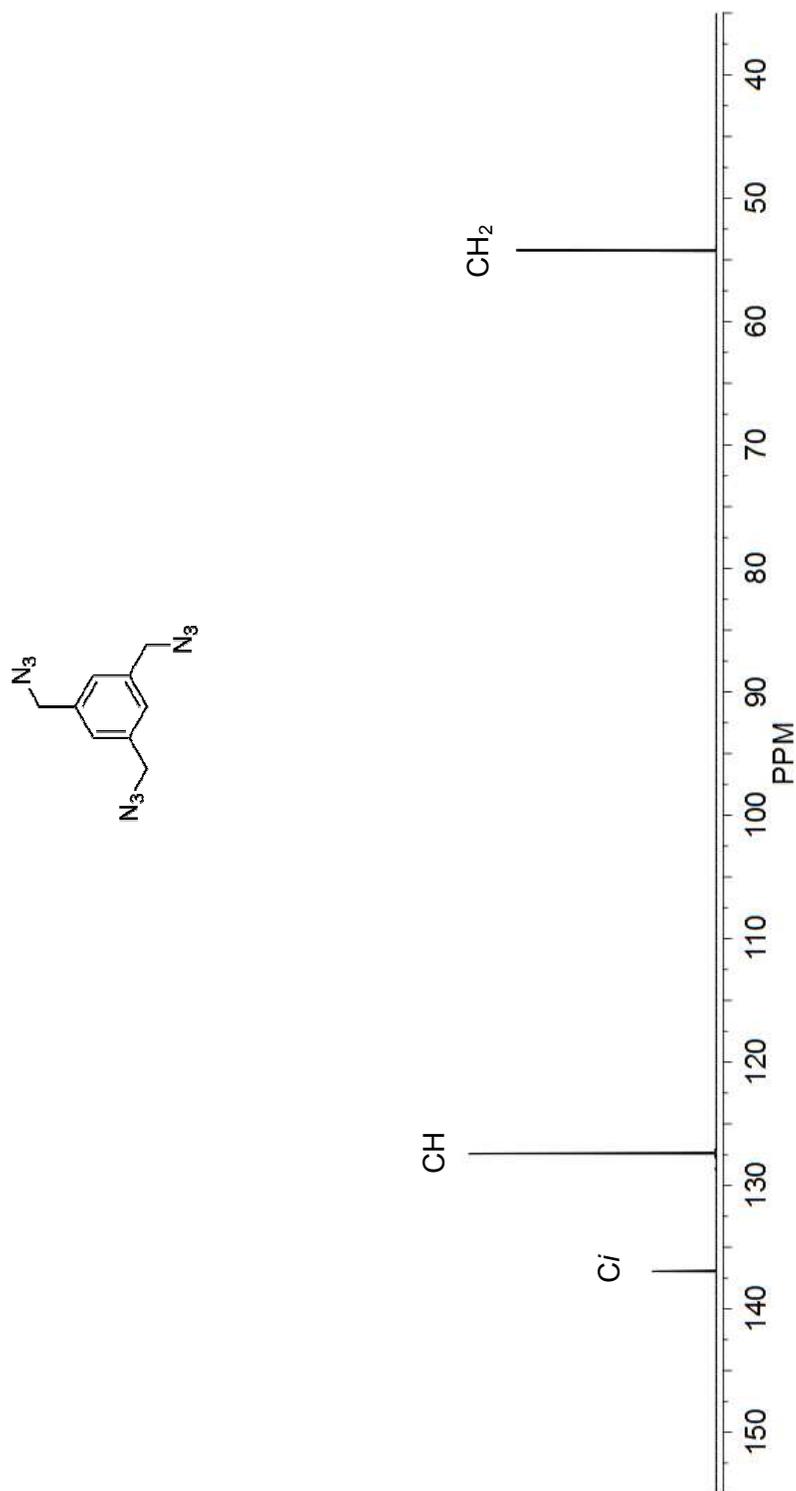
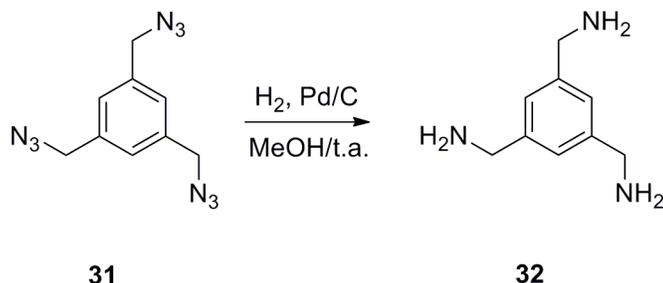


Figura 7. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 31 en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

Una vez realizada la conversión de **29a** al compuesto triazida **31** se le sometió a hidrogenación catalítica a una presión entre 60 y 70 psi usando Pd/C al 10% en metanol como disolvente. El compuesto **32** se obtuvo en forma de aceite café con un rendimiento del 78%, luego de separar el catalizador y evaporar la mezcla de reacción.



El análisis por RMN de  $^1\text{H}$  de **32** (Figura 8) mostró tres señales simples a 3.54, 4.72 y 7.06 ppm; la primer señal que integra para 6 H corresponde a los protones de los grupo amino ( $\text{NH}_2$ ), la segunda señal que integra para 6 H corresponde a los protones de los  $\text{CH}_2$  y la última señal que integra para 3 H corresponde a los protones de los CH. Al igual que en los espectros de  $^{13}\text{C}$  de **29a** y **31**, en el espectro de **32** (Figura 9) se observaron tres señales que corresponden a los carbonos de los  $\text{CH}_2$ , a los carbonos aromáticos CH y a los carbonos aromáticos  $\text{C}_i$ , estas señales aparecen a 44.4, 124.6 y 142.7 ppm respectivamente.<sup>42</sup>

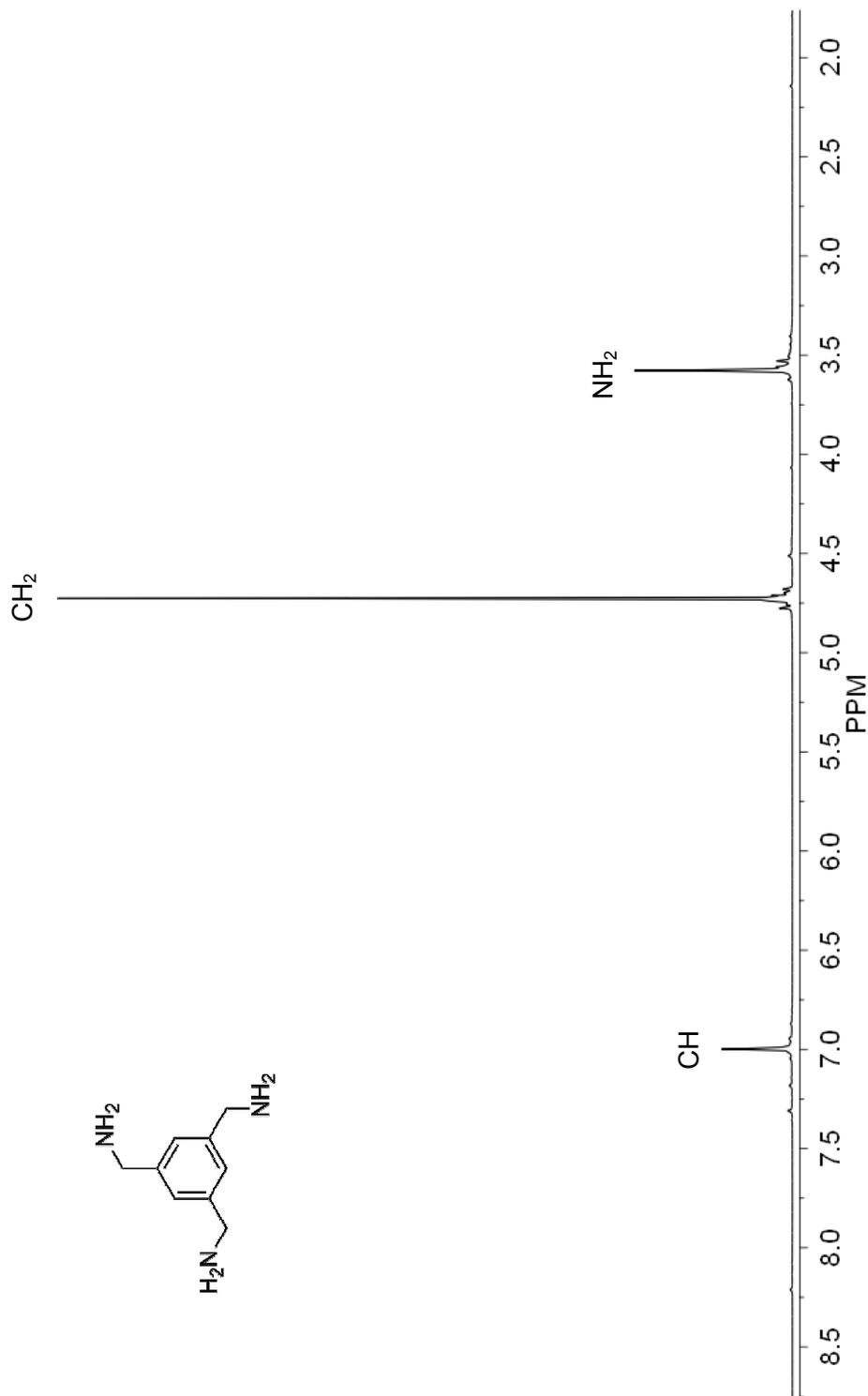


Figura 8. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 32 en  $\text{D}_2\text{O}$  a 400 MHz

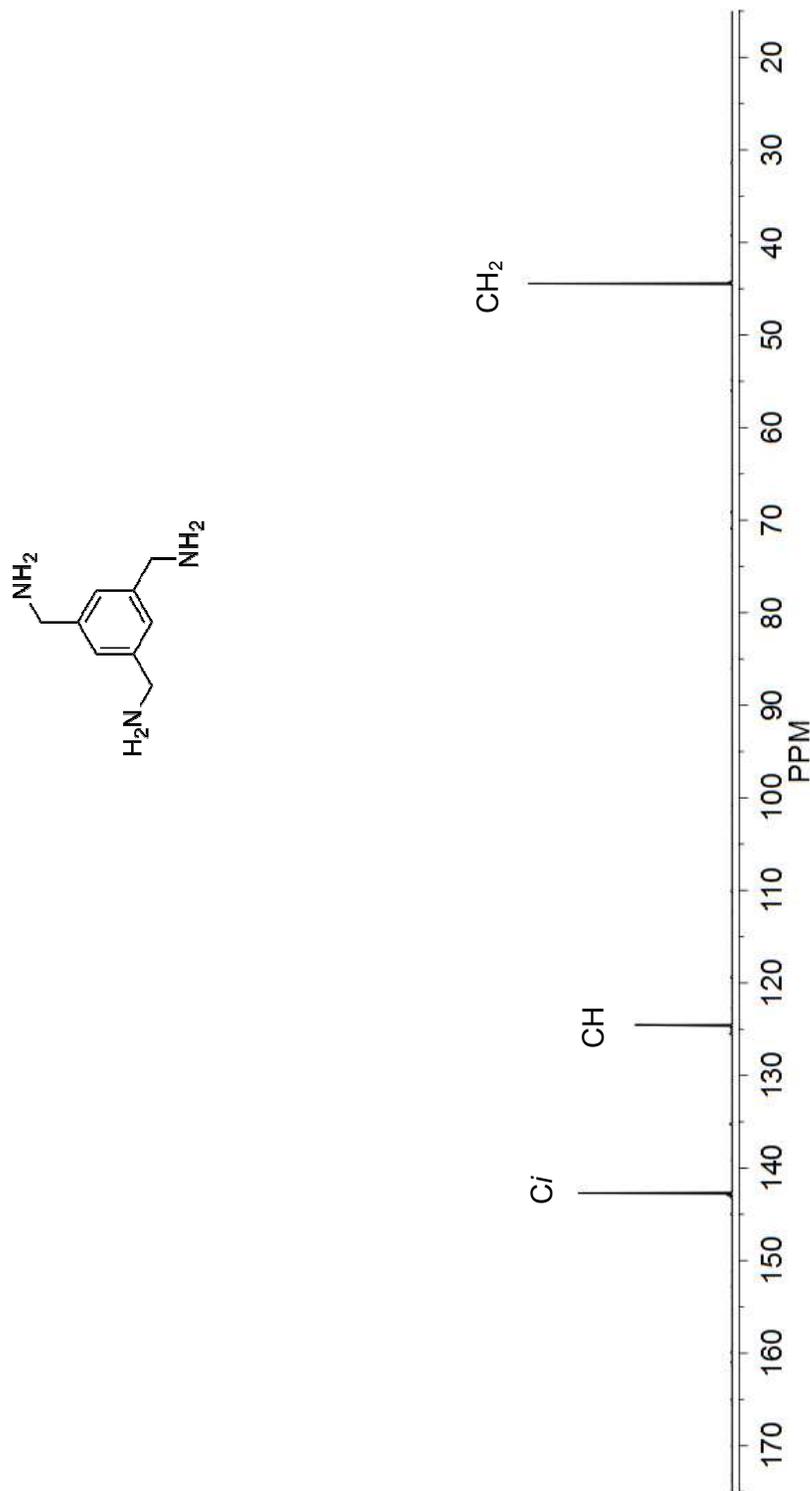
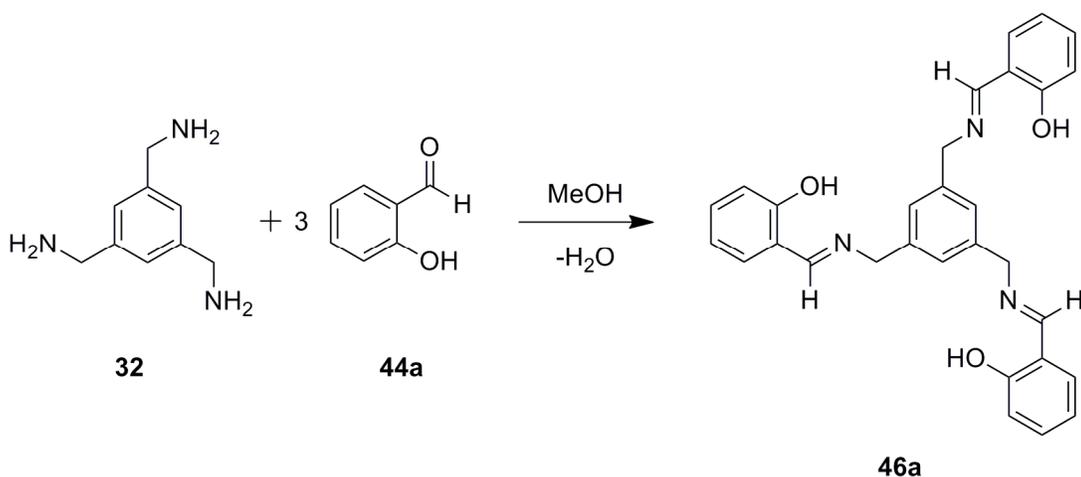


Figura 9. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 32 en  $\text{D}_2\text{O}$  a 100 MHz

### 6.3. Síntesis del ligante tripodal de tipo base de Schiff (46a-e)

Una vez obtenida la base bencénica con grupos amino (**32**), se realizaron las condensaciones con los distintos derivados del salicilaldehído, usando metanol como disolvente y una trampa Dean-Stark con llave para la remoción del metanol y del agua generada por la reacción, con la finalidad de favorecer la formación de la imina. De esta manera, a partir del salicilaldehído **44a** y **32**, se obtuvo el compuesto **46a** en forma de cristales amarillos que presentan fluorescencia sobre luz UV de onda corta, con un rendimiento del 44%, luego de que la mezcla de reacción fuera evaporada hasta saturación y sometida a enfriamiento.



El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **46a** (Figura 10) mostró una señal simple a 4.78 ppm que integra para 6 H y se asignó a los protones de los metilenos H7, una señal simple a 8.44 ppm que integra para 3 H y corresponde a los protones H8 del azometino, a 13.30 ppm se observó una señal ensanchada que integra para 3 H y se asignó al protón de tipo fenólico (OH); este se encuentra a frecuencias altas debido a que se encuentra formando un enlace intramolecular entre el nitrógeno del azometino y el oxígeno al que está unido. A 7.16 ppm se observó una señal simple que integra para 3 H y corresponde a los protones H(2, 6, 4) de la plataforma bencénica. En base a la multiplicidad y a las constantes de

acoplamiento, se asignaron el resto de los protones aromáticos, así pues, la señal triple de doble centrada a 6.87 ppm ( $J = 7.4, 1.1$  Hz) que integra para 3 H se asignó a los protones H13, la señal doble de doble a 6.94 ppm ( $J = 8.2, 1.0$  Hz) que integra para 3 H se asignó a los protones H11, la señal triple de doble a 7.28 ppm ( $J = 7.8, 1.3$  Hz) que integra para 3 H se asignó a los protones H12 y la señal doble de doble a 7.31 ppm ( $J = 7.2, 1.6$  Hz) que se encuentra traslapada con la señal de H12 e integra para 3 H se asignó a los protones H14. La asignación de las señales se confirmó mediante un experimento COSY (Figura 24 en el apéndice), en el cual se pudo observar que la señal asignada a H7 presenta acoplamiento con las señales a 7.16 ppm (H(2, 4, 6)) y a 8.44 ppm (H8), del mismo modo se pudo observar el acoplamiento entre la señal asignada a H11 con la señal asignada a H14 y entre la señal asignada a H13 con la señal a 7.28 ppm (H12).

Las señales del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 11) se asignaron usando un experimento HSQC (Figura 25 en el apéndice) y las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios se asignaron usando el diagrama de correlación HMBC (Figura 26 en el apéndice) siguiendo la lógica anteriormente mencionada, se encontró que las señales a 117.0, 118.7, 131.5 y 132.4 ppm corresponden cada una a los carbonos aromáticos protonados C11, C13, C12 y C14, la señal a 126.2 ppm corresponde a los carbonos aromáticos protonados C(2, 4, 6). La señal a 63.0 ppm se asignó a los carbonos C7 de los metilenos, ya que presenta acoplamiento a tres enlaces con los protones H(2, 4, 6) y H8, la señal a 165.9 ppm se asignó a C8 ya que correlaciona para el protón H7 a tres enlaces, la señal a 139.2 ppm se asignó a C(1, 3, 5) ya que presenta correlación con el protón H7, la señal a 161.0 ppm se asignó al carbono C10 ya que correlaciona a tres enlaces con los protones H8 y H12 y finalmente la señal a 118.6 ppm se asignó al carbono C9 porque correlaciona con el protón H13 a tres enlaces.

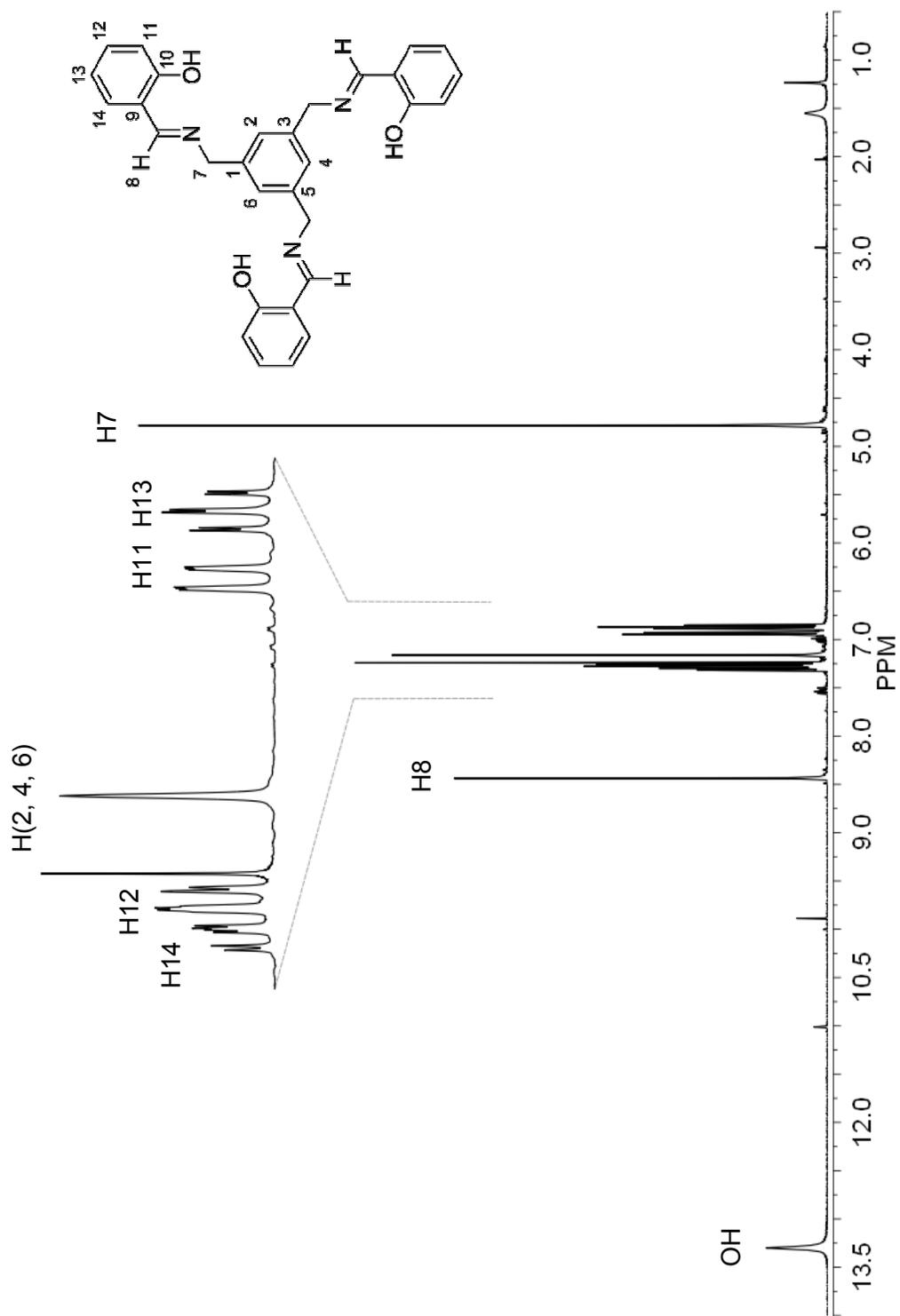


Figura 10. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 46a en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

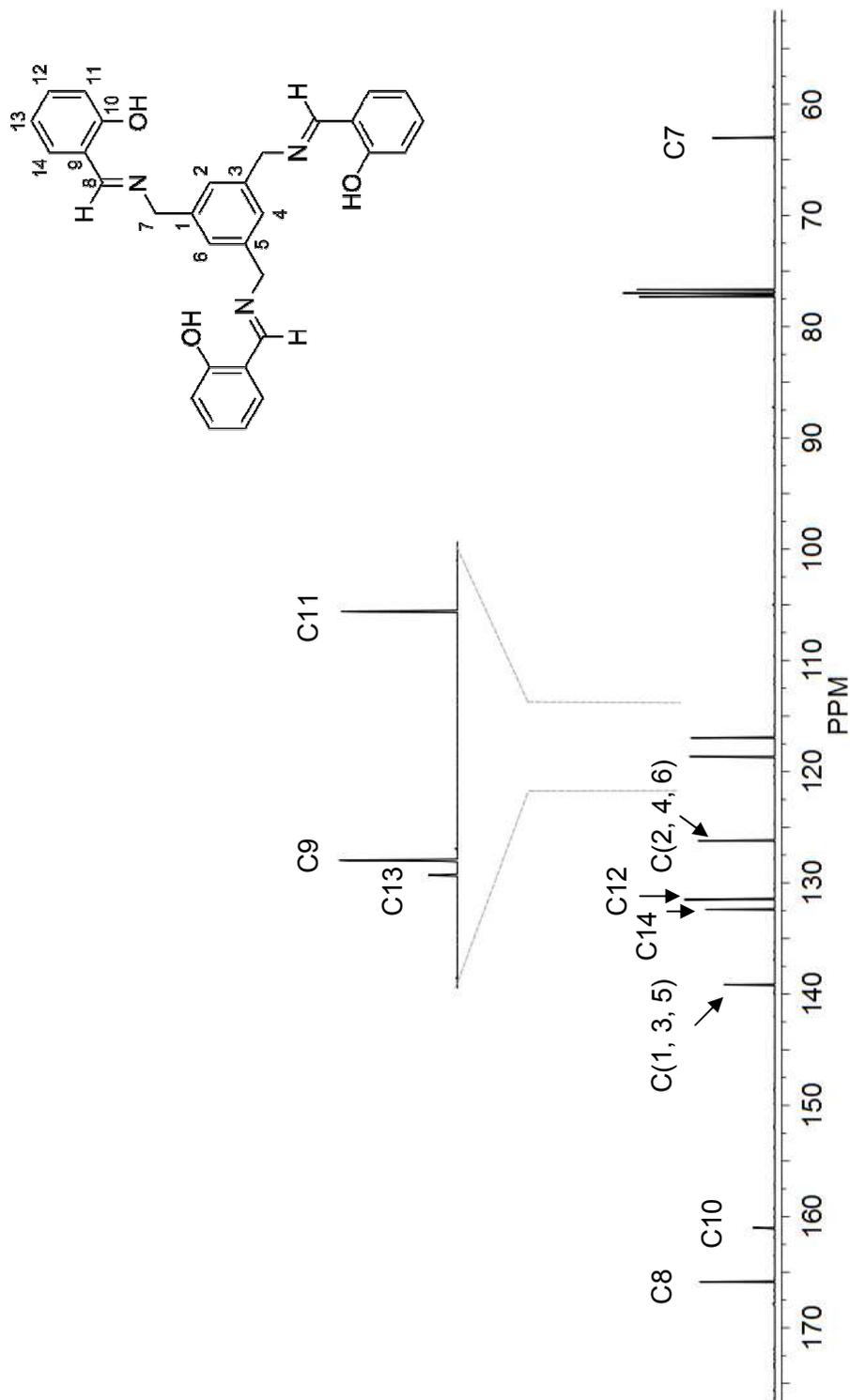
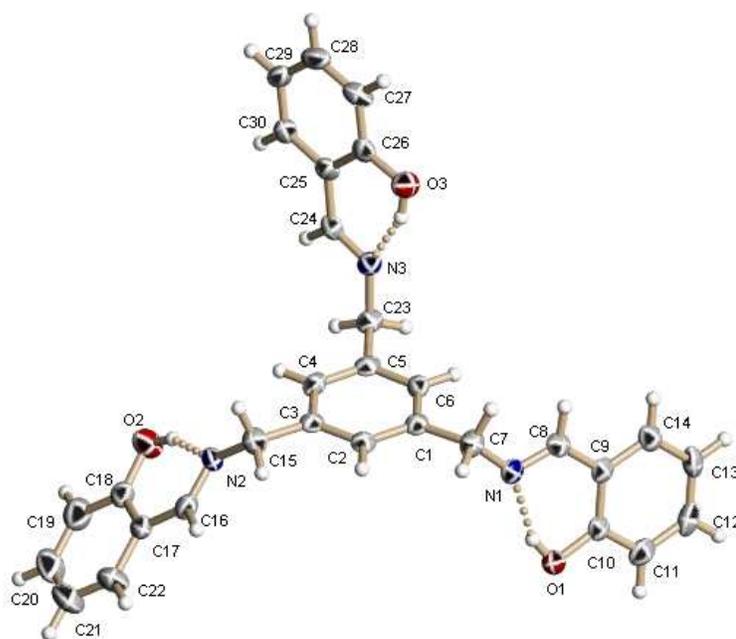


Figura 11. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 46a en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

El análisis por difracción de rayos-X de monocristal para **46a** (Apartado 10.4. del apéndice) confirmó la estructura molecular de este compuesto (Figura 12) y la posición espacial de los sustituyentes en estado sólido.



**Figura 12. Estructura cristalina de 46a**

Se pudo observar que dos de los sustituyentes se encuentran del mismo lado con respecto al plano del anillo aromático y el tercero permanece en el lado opuesto (Figura 13). Además se observó que el eje de simetría  $C_3$  posiblemente presente en solución, en estado sólido se pierde.

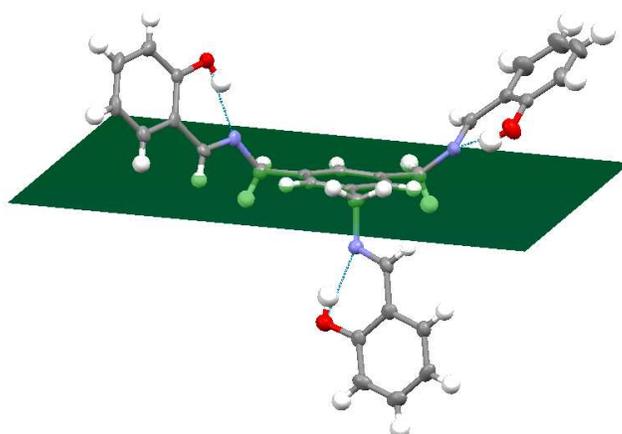


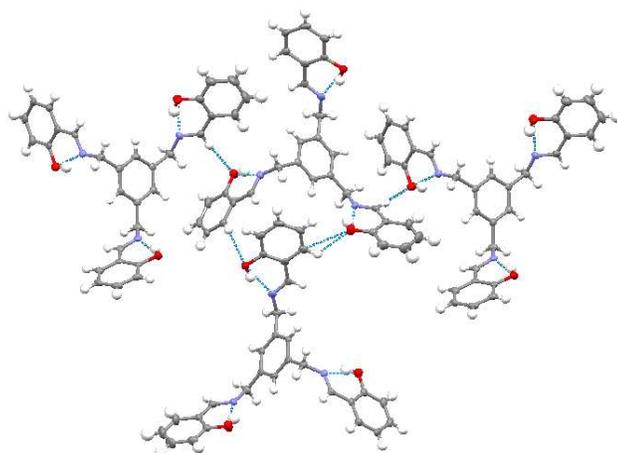
Figura 13. Estructura de 46a con un plano sobre el anillo aromático.

Por otro lado a través de la estructura obtenida mediante difracción de rayos-X se observaron interacciones intramoleculares por puente de hidrógeno entre los átomos de nitrógeno del grupo azometino y los hidrógenos del grupo hidroxilo del sistema aromático. Las distancias y ángulos de enlace se muestran en la tabla 2.

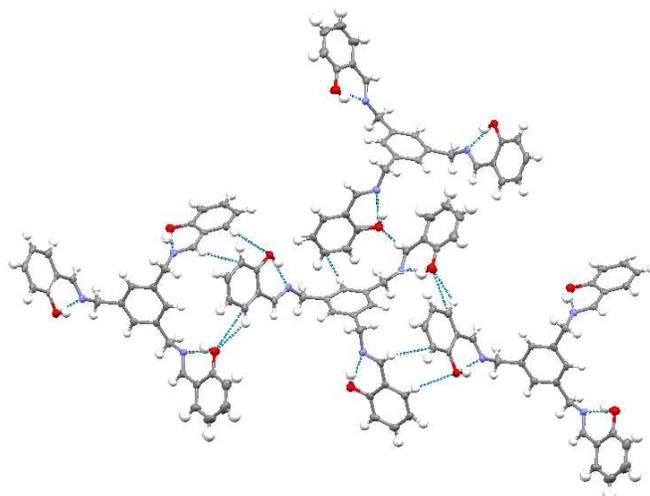
Tabla 2. Distancia (Å) y ángulos (°) de enlace selectos para 46a

Enlace (D-H)	Átomos (A)	Distancia (D-H)	Distancia (H..A)	Distancia (D..A)	Ángulo (DHA)
O(1)-H(1')	N(1)	0.84(4)	1.82(4)	2.614(4)	156(4)
O(2)-H(2')	N(2)	0.84(4)	1.81(4)	2.597(5)	154(4)
O(3)-H(3')	N(3)	0.84(4)	1.86(4)	2.623(4)	151(4)
C(16)-H(16)	O(3)	0.949(4)	2.683(3)	3.631(5)	176.5(3)
C(14)-H(14)	O(2)	0.951(4)	2.538(3)	3.213(5)	128.1(3)

Adicionalmente se observaron interacciones intermoleculares no clásicas entre átomos de O de una molécula con los H-aromáticos de otra molécula (Figura 14), así como entre los H del grupo azometino y el OH de otra molécula vecina (Figura 15).



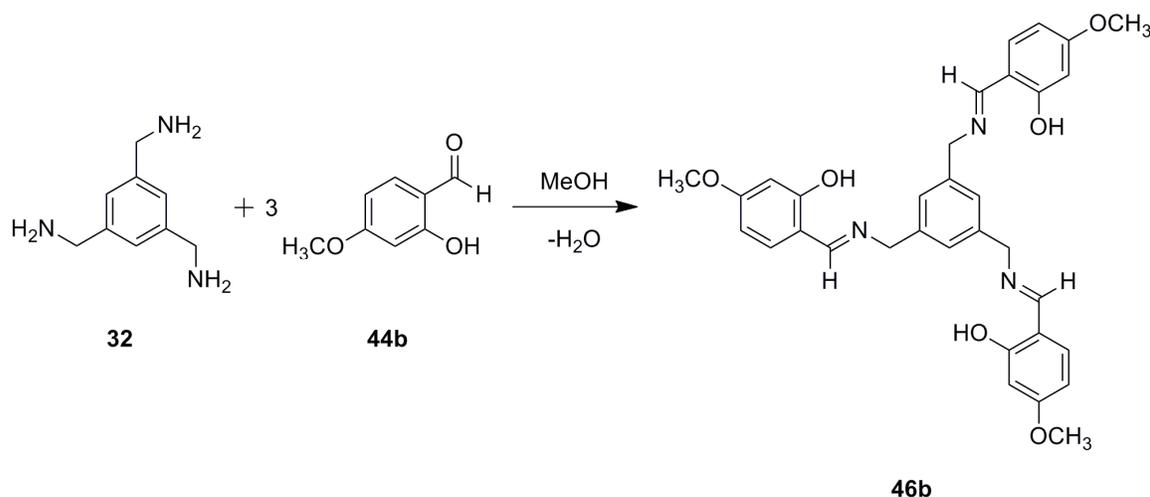
**Figura 14. Interacciones intermoleculares entre átomos de O e H aromáticos de otra molécula en 46a.**



**Figura 15. Interacciones intermoleculares entre el H del grupo azometino y OH de otra molécula en 46a.**

En el espectro de IR (Figura 43 en el apéndice) se observaron las frecuencias de tensión típicas del enlace doble entre el nitrógeno y carbono en el azometino y el enlace oxígeno-hidrógeno en los hidroxilos de tipo fenólico, a  $1631$  y  $3453\text{ cm}^{-1}$  respectivamente, lo que corroboró la formación de la base de Schiff.

El proceso para la obtención de la base de Schiff **46b** se realizó de la misma manera que **46a**, a partir de la reacción del 4-metoxisalicilaldehído con la triamina **32** usando metanol como disolvente y una trampa Dean-Stark con llave para la remoción del metanol y del agua generada por la reacción. De esta manera se obtuvo el compuesto **46b** en forma de polvo de coloración marrón y con un rendimiento del 91%.



El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **46b** (Figura 16) mostró dos señales simples típicas de protones metílicos a 3.46 y 3.80 ppm, sin embargo la primera resulta muy ancha y no integra para los 9 H de los metilos, por lo que se dedujo que pertenece a trazas de agua en el disolvente y la segunda se asignó a los protones de los metoxilos. La señal a 4.80 ppm que integra para 6 H se asignó a los protones de los metilenos H7 y teniendo en cuenta los análisis hechos para el compuesto **46a**, se asignaron las señales a 8.61 y 13.69 ppm a los protones de los azometinos (H8) e hidroxilos (OH), respectivamente. Las señales de los protones aromáticos se asignaron basándose en la multiplicidad observada y a las constantes de acoplamiento medidas, así; la señal doble centrada a 6.38 ppm ( $J = 2.4$  Hz) que integra para 3 H se asignó a los protones H11, la señal doble de doble a 6.46 ppm ( $J = 8.4, 2.4$  Hz) que integra para 3 H se asignó a H13, la señal doble a 7.36 ppm que integra para 3 H ( $J = 2.4$  Hz) a H14 y la señal simple a 7.28 ppm a los protones aromáticos H(2, 4, 6) de la base

bencénica. La asignación de las señales en el espectro de  $^1\text{H}$  se confirmó mediante un experimento COSY (Figura 27 en el apéndice), donde se observó la correlación entre la señal a 6.46 ppm (H13) y a 7.36 ppm (H14) y entre las señales de H8 a 8.61 ppm y la señal a 6.46 ppm (H11).

Las señales del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 17) se asignaron usando un experimento HSQC para los carbonos protonados (Figura 28 en el apéndice), de esta manera se encontró que la señal a 55.7 ppm pertenece a los carbonos  $\text{CH}_3$  de los metoxilos, la señal a 60.8 ppm corresponde a los carbonos C7 de los metilenos, la señal a 101.4 ppm corresponde a los carbonos aromáticos C11, la señal a 106.4 ppm corresponde a los carbonos C13, la señal a 126.6 ppm corresponde a los carbonos de la base bencénica C(2, 4, 6), la señal a 133.7 ppm corresponde a los carbonos C14 y la señal a 166.0 ppm a los carbonos C8 del azometino.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figura 29 en el apéndice). La señal a 112.5 ppm se asignó a los carbonos aromáticos (C9) unidos a los azometinos, ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales de los protones H11 y H13 y a dos enlaces con los protones H8. La señal a 163.4 ppm se asignó a C12 ya que muestra correlación a tres enlaces con los protones H14 y con los protones metílicos ( $\text{CH}_3$ ), siendo la última correlación la que permitió su identificación definitiva, la señal a 165.4 ppm se asignó a los carbonos C10 ya que muestra correlación a tres enlaces con los protones H14 y H8 y a dos enlaces con los protones H11 y finalmente, la señal a 139.9 ppm se asignó a C(1, 3, 5) por presentar una correlación con los protones H7.

En el espectro de IR (Figura 44 en el apéndice) se observaron las frecuencias de tensión del grupo azometino e hidroxilo de tipo fenólico a 1627 y  $3454\text{ cm}^{-1}$  respectivamente.

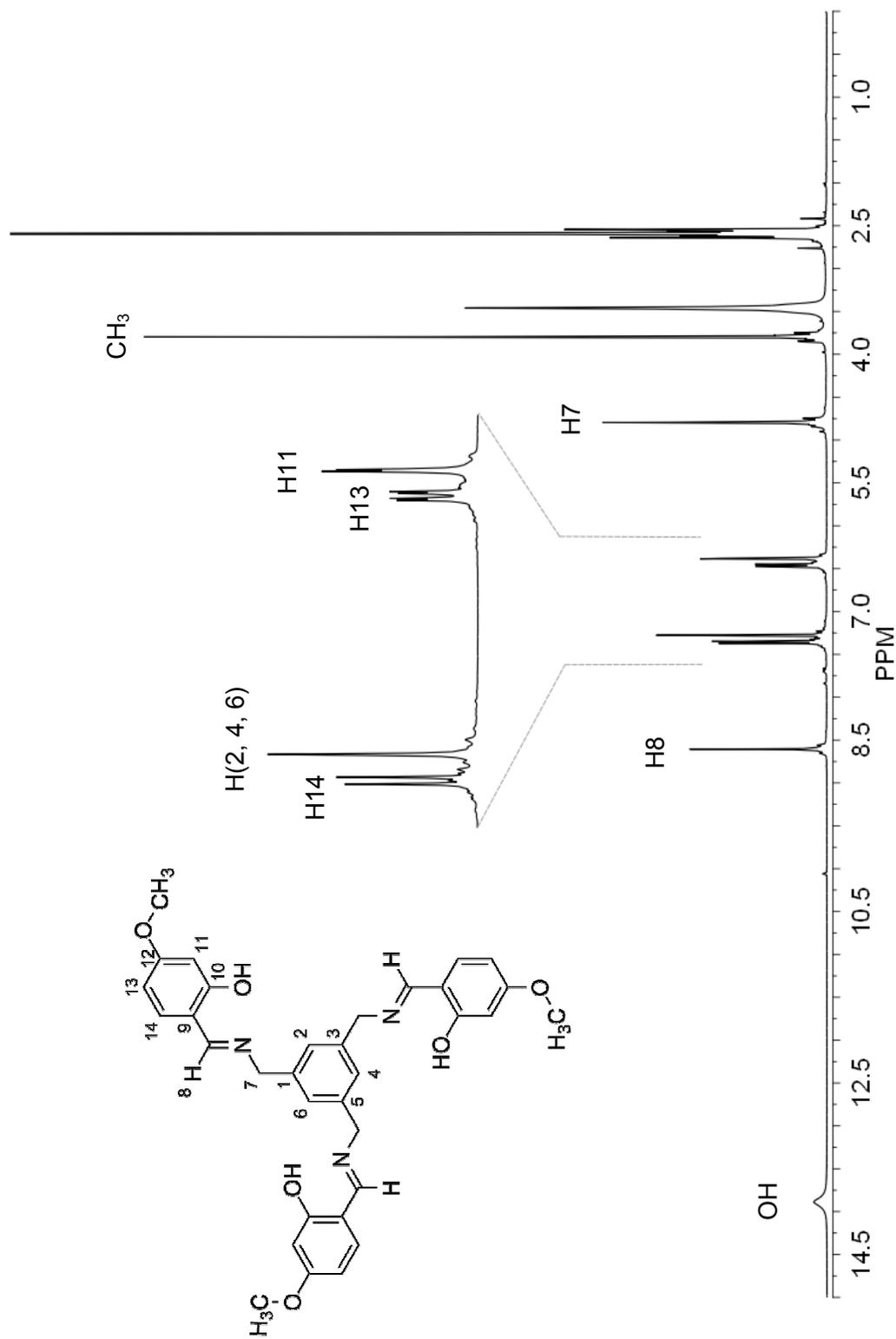


Figura 16. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 46b en  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz

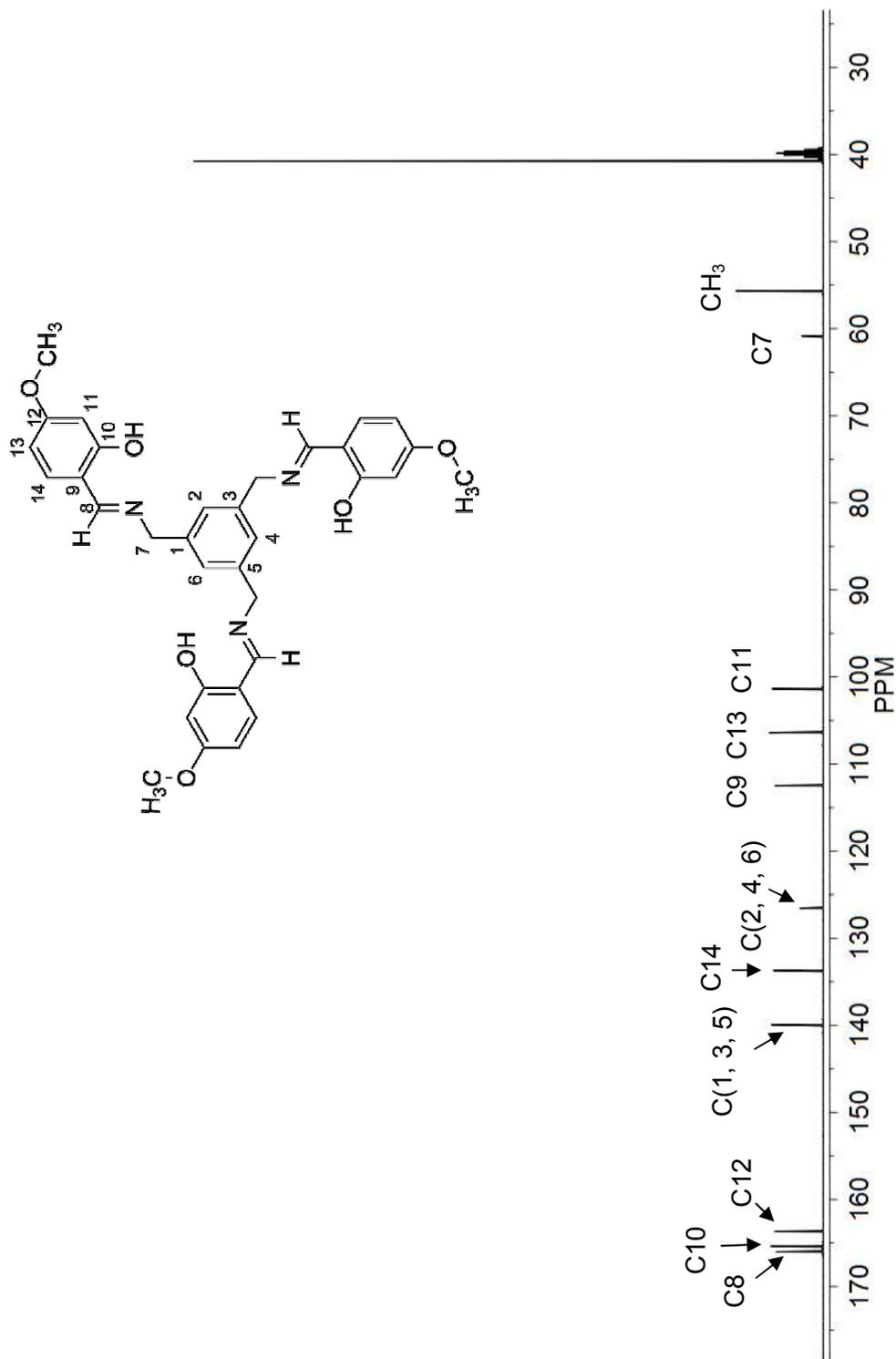
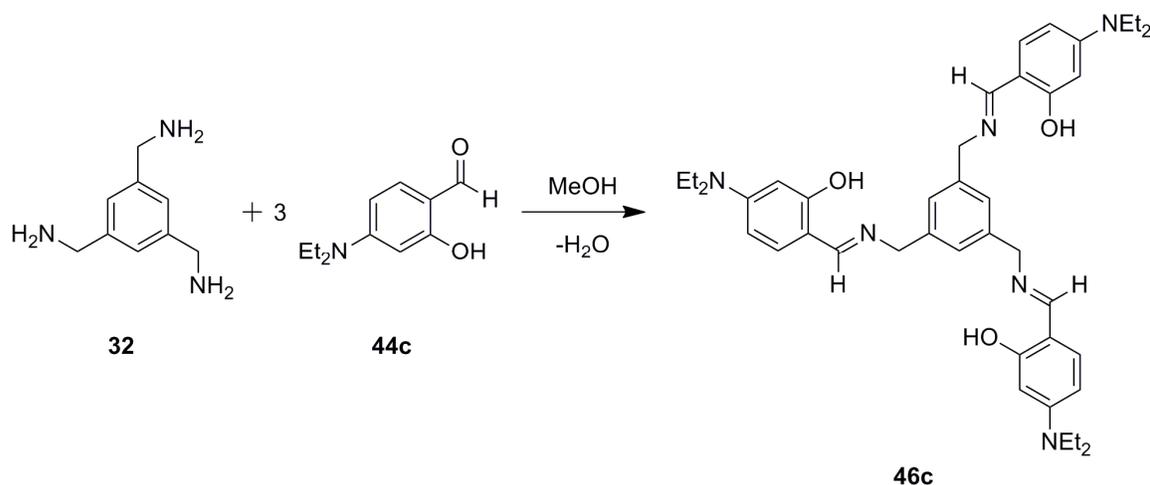


Figura 17. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 46ben DMSO- $d_6$  a 100 MHz

De igual manera, la preparación de **46c** se llevó a cabo mediante la condensación del 4-dietilaminosalicilaldehído con la triamina **32** en metanol como disolvente y usando una trampa Dean-Stark con llave para la remoción del disolvente y agua generada por la reacción. El compuesto **46c** se obtuvo en forma de polvo de coloración marrón y con un rendimiento del 69%. Cabe mencionar que **46c** presenta oscurecimiento al ser expuesto a la luz solar y en solución cambia fácilmente de coloración, lo que podría ser atribuido al sustituyente.



El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 18) mostró dos señales simples que integran para 6 H y 3 H a 4.58 y 8.04 ppm respectivamente, por lo que se asignaron a los protones de los metilenos (H7) y a los protones de los azometinos (H8). Las señales con multiplicidad cuádruple y triple que aparecen a 3.29 ppm ( $J = 7.0$  Hz) y 1.10 ppm ( $J = 7.0$  Hz) e integran para 12 y 18 H, se asignaron a los protones de los  $\text{CH}_2$  y  $\text{CH}_3$  de los grupos etilo, respectivamente. Las señales de los protones aromáticos se asignaron con base a la multiplicidad y a las constantes de acoplamiento, así, la señal doble centrada a 6.04 ppm ( $J = 2$  Hz) que integra para 3 H se asignó a H11, la señal doble de doble a 6.09 ppm ( $J = 8.8, 2.4$  Hz) que integra para 3 H se asignó a H13, la señal doble a 6.95 ppm ( $J = 8.8$  Hz) que integra para 3 H a H14 y la señal simple a 7.04 ppm que integra para 3 H a los protones aromáticos H(2, 4, 6). La asignación de los protones se

corroboró mediante un experimento COSY (Figura 30 en el apéndice) que mostró correlación de las señales asignadas a H7 con H8 y H(2, 4, 6), la señal H8 con H11 y la señal de H13 con H14.

Las señales de los carbonos protonados en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 19) se asignaron usando el diagrama HSQC (Figura 31 en el apéndice) en donde se observó que las señales a 12.7, 44.5, 60.9, 98.1, 103.1, 125.7, 133.0 y 165.9 ppm pertenecen a los carbonos protonados  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ , C7, C13, C11, C(2, 4, 6), C14 y C8, respectivamente.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con el diagrama HMBC (Figura 32 en el apéndice). La señal a 108.4 ppm se asignó a C9 ya que presenta correlación con los protones H13 y H8 a tres y dos enlaces cada uno, la señal a 139.6 ppm se asignó a C(1, 3, 5) por presentar una correlación con los protones H7, la señal a 151.5 ppm se asignó a los carbonos C12 ya que muestra dos correlaciones a tres enlaces con los protones H14 y de  $\text{CH}_2$ , finalmente la señal a 163.9 ppm se asignó a C10 ya que muestra dos correlaciones con los protones H7 y H14 a cuatro y tres enlaces cada una.

En el espectro de IR (Figura 45 en el apéndice) se observaron las frecuencias de tensión de los azometinos e hidroxilos de tipo fenólico a 1618 y  $3453\text{ cm}^{-1}$  respectivamente, lo que corroboró la formación de la base de Schiff.

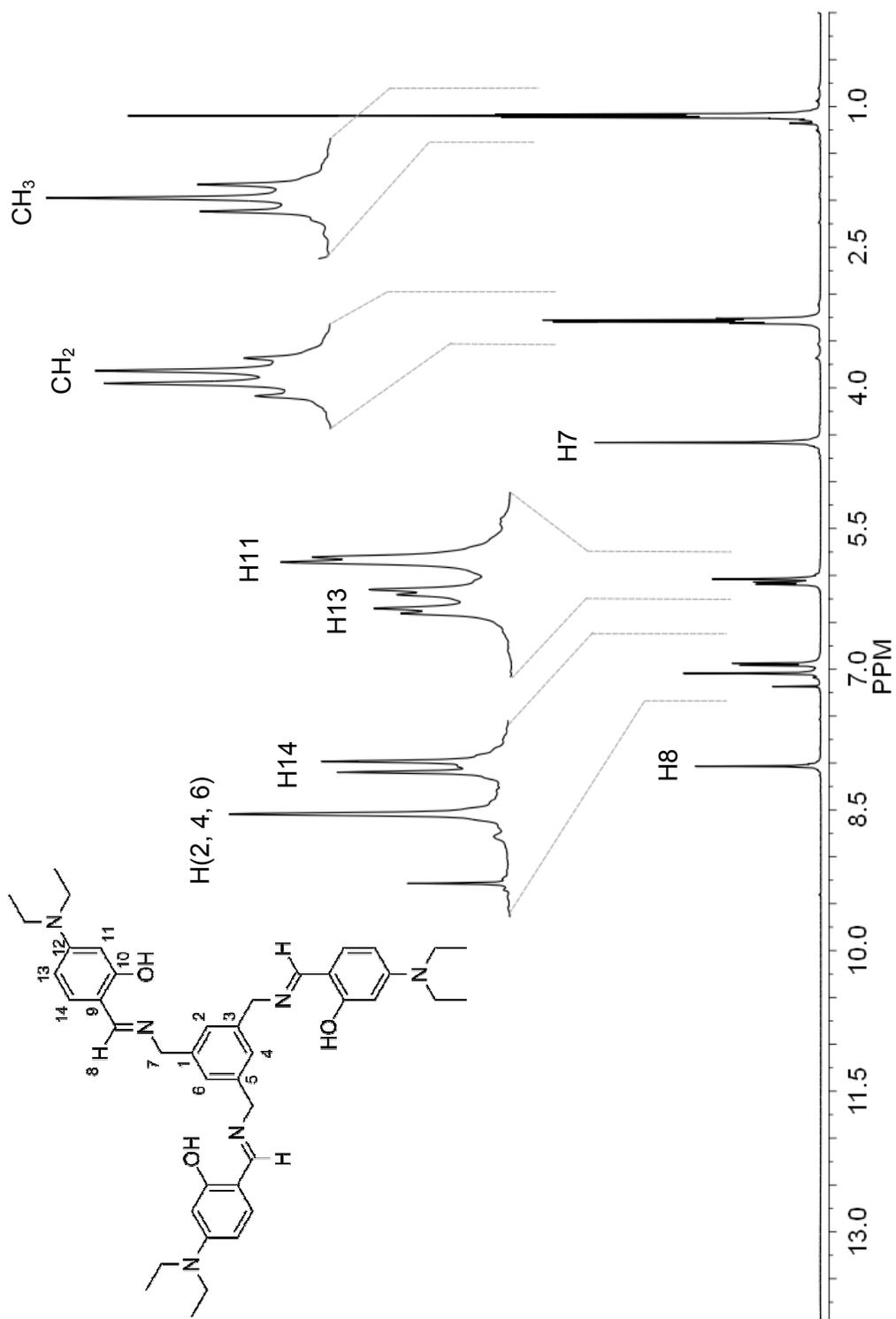


Figura 18. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 46c en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

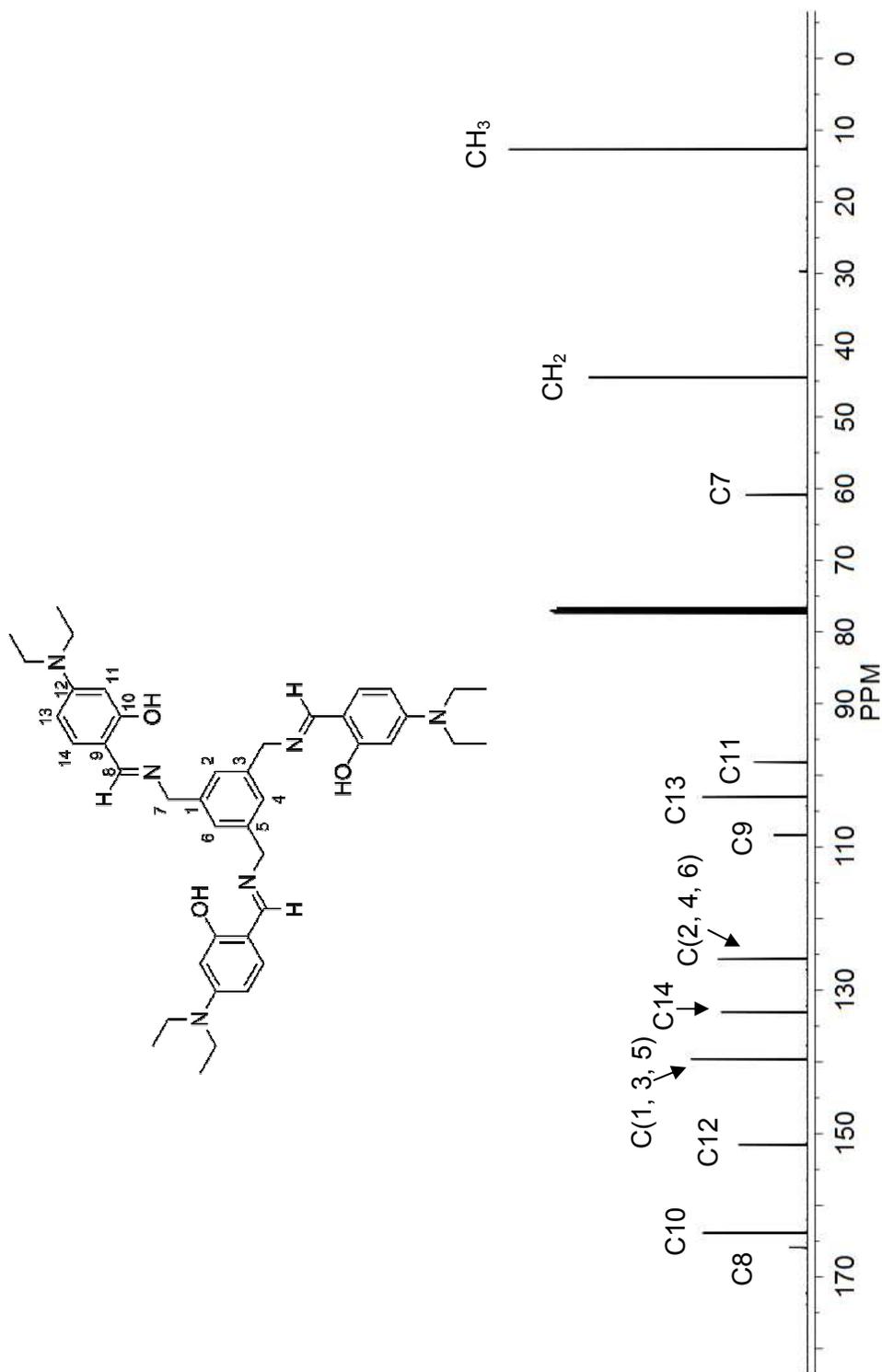
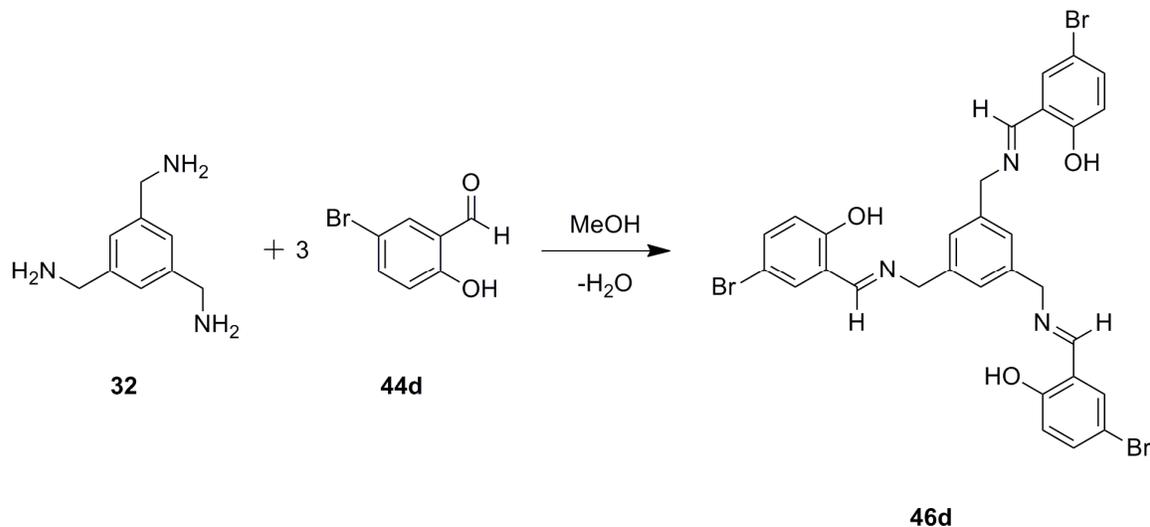


Figura 19. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de 46c en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

La base de Schiff **46d** se obtuvo a partir de la condensación del 5-bromosalicilaldehído con el ligante **32**, usando metanol como disolvente y una trampa Dean-Stark con llave para la remoción del disolvente y agua generada. El compuesto **46d** se obtuvo en forma de polvo amarillo, con un rendimiento del 93%. Este compuesto presenta fluorescencia sobre luz UV de onda corta.



El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **46d** (Figura 20) mostró una señal simple a 4.77 ppm que integra para 6 H y corresponde a los protones de los metilenos (H7), las señales a 8.32 y 13.30 ppm que integran para 3 H cada una, se asignaron a los protones de los azometinos (H8) y a los protones de los hidroxilos unidos a los anillos aromáticos, respectivamente. Las señales para protones aromáticos se asignaron con base a su multiplicidad y constantes de acoplamiento, de este modo, se asignó la señal simple que aparece a 7.12 ppm e integra para 3 H a H(2, 4, 6), la señal doble centrada a 6.73 ppm que integra para 3 H a los protones H11 ( $J = 9.2$  Hz); esta señal aparece a campo más alto debido a que el sustituyente inmediato es muy electronegativo y se comporta como una especie electroattractora. La señal doble de doble a 7.53 ppm que integra a 3 H se asignó a H12 ( $J = 6.8, 2.4$  Hz) y la señal doble traslapada con la señal de H12 a 7.54 ppm se asignó al protón H14 ( $J = 0.4$  Hz). La asignación de las señales se confirmó mediante un experimento COSY (Figura 33 en el apéndice), en el cual

se observó que la señal asignada a H7 presenta acoplamiento con las señales de H(2, 4, 6) y H8 y la señal asignada a H11 presenta un acoplamiento con la señal asignada a H12.

La asignación de señales en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 21) se llevó a cabo usando un experimento HSQC (Figura 34 en el apéndice) y las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios se asignaron usando el diagrama de correlación HMBC (Figura 35 en el apéndice). De esta manera se encontró en el diagrama de correlación HSQC que las señales a 62.8, 119.6, 126.4, 139.7, 140.8 y 164.6 ppm corresponden a los carbonos protonados C7, C11, C(2, 4, 6), C12, C14 y C8 respectivamente y en el diagrama HMBC se corroboró que la señal a 79.3 ppm pertenece a los carbonos C13 ya que presenta acoplamiento a dos enlaces con los protones H12. También en el experimento HMBC se asignó la señal a 120.9 ppm a los carbonos C9 ya que presenta acoplamiento a dos enlaces con H8 y a cuatro enlaces con H7 y H12. La señal a 138.9 ppm se asignó a C(1, 3, 5) ya que muestra un sólo acoplamiento con los protones H7 y la señal a 160.8 ppm se asignó a los carbonos C10 ya que muestra acoplamiento a dos enlaces con H8 y H12.

En el espectro de IR (Figura 46 en el apéndice) se observaron las frecuencias de tensión del grupo azometino e hidroxilo de tipo fenólico a 1650 y  $3454\text{ cm}^{-1}$  respectivamente, lo que corroboró la formación de la base de Schiff.

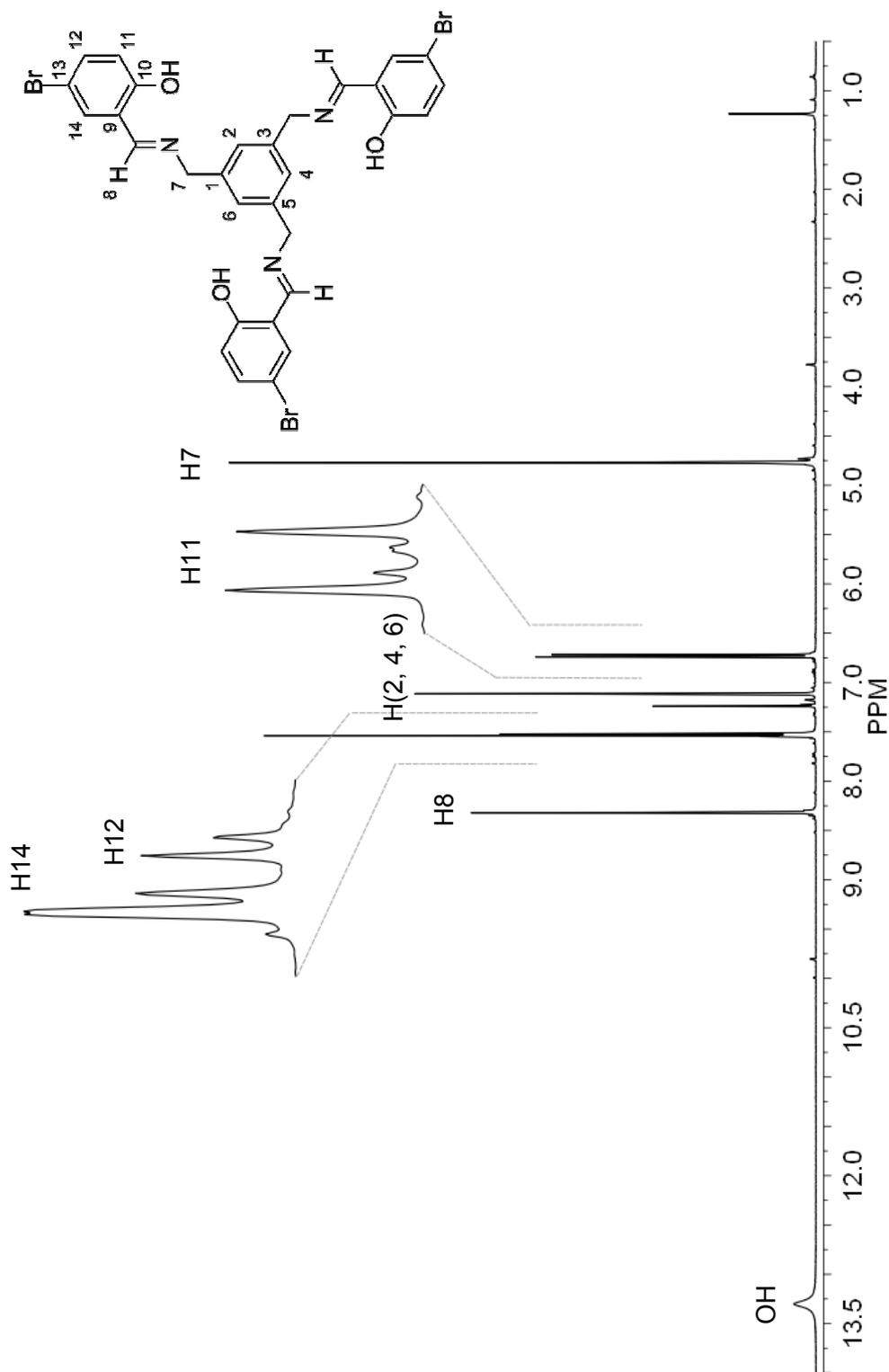


Figura 20. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 46d en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

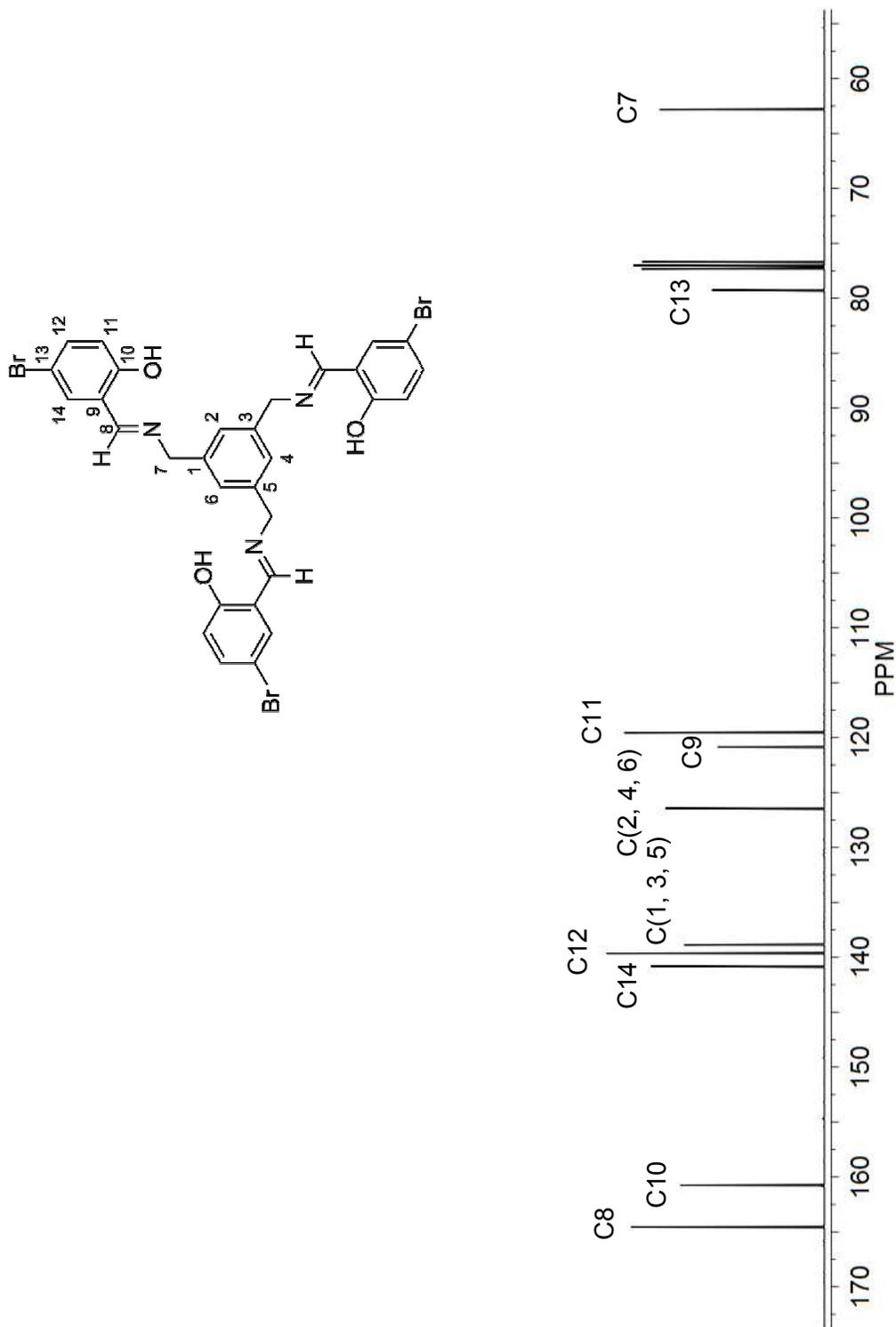
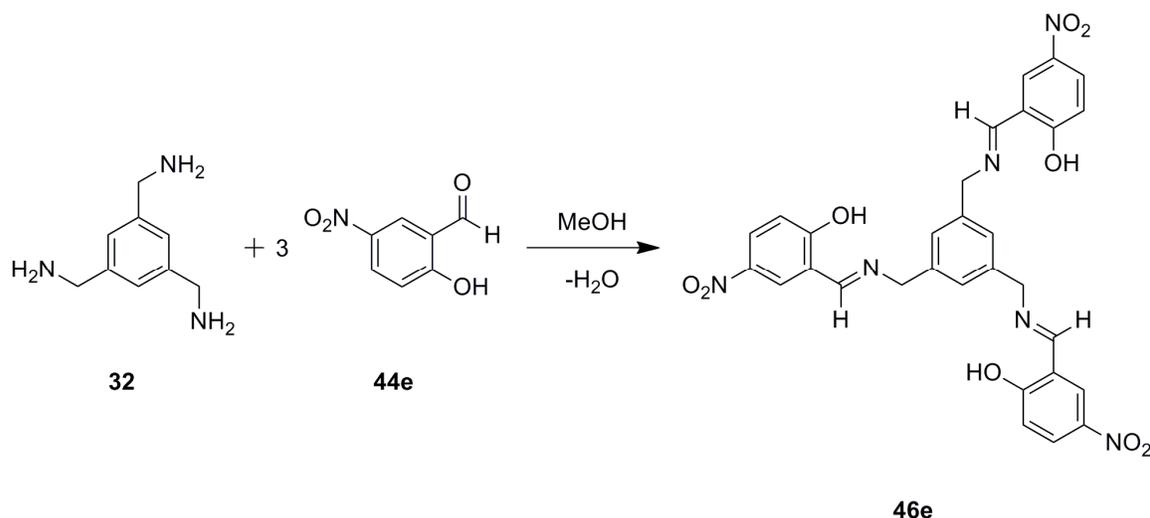


Figura 21. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 46d en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

La base de Schiff **46e** se obtuvo de la condensación del 5-nitrosalicilaldehído con **32**, usando metanol como disolvente y una trampa Dean-Stark con llave para la remoción de disolvente y agua generada. El compuesto **46e** se obtuvo en forma de polvo naranja, con un rendimiento casi cuantitativo (99%), este compuesto además presenta fluorescencia sobre luz UV de onda corta, lo que podría ser consecuencia de la posición del sustituyente en el aldehído.



El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **46e** (Figura 22) mostró una señal simple a 4.92 ppm que integra a 6 H y corresponde a los protones del metileno (H7) y una señal simple a 8.89 ppm que se asignó a los protones del azometino (H8), tal como se ha manejado con las otras bases de Schiff. Los protones aromáticos se asignaron en base a la multiplicidad y a las constantes de acoplamiento; así, la señal doble a 6.70 ppm ( $J = 9.6$  Hz) que integra para 3 H se asignó a H11, la señal doble de doble a 8.07 ppm ( $J = 9.4, 3$  Hz) que integra para 3 H se asignó a los protones H12, la señal doble a 8.44 ppm ( $J = 3.2$  Hz) que integra para 3 H se asignó a los protones H14 y la señal simple que aparece a 7.41 ppm e integra a 3 H se asignó al protón aromático de la base bencénica H(2, 4, 6). La asignación del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se corroboró con un experimento de correlación COSY (Figura 36 en el apéndice) que muestra acoplamientos entre los protones

H7 y los protones H(2,4, 6) y H8 y los protones H12 con los protones asignados como H14 y H11.

La asignación del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 23) se realizó usando un experimento HSQC (Figura 37 en el apéndice) y las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios se asignaron usando el diagrama de correlación HMBC (Figura 38 en el apéndice), de esta forma se encontró que la señal a 56.6 ppm pertenece a los carbonos de los metilenos (C7) y se comprobó su asignación con las correlaciones que mantiene con H(2, 4, 6) y H8. La señal a 114.7 ppm se asignó a los carbonos C10, pues muestra correlación a tres enlaces con los protones H8 y a un enlace con H11, la señal a 121.3 ppm se asignó a los carbonos protonados C11, la señal a 127.1 ppm se asignó a los carbonos protonados C(2, 4, 6) de la plataforma bencénica, la señal a 128.9 ppm se asignó a los carbonos protonados C12, la señal a 131.2 ppm se asignó a los carbonos C14, la señal a 135.2 ppm se asignó a los carbono C8, la señal a 137.7 ppm se asignó a C(1, 3, 5) ya que muestra correlación con los protones H7, la señal a 166.9 ppm se asignó a los carbonos C9 ya que muestra correlación a tres enlaces con los protones H7 y H14 y la señal a 174.5 ppm se asignó al carbono C13 que muestra correlación a dos enlaces con los protones H12 y H14.

En el espectro de IR (Figura 47 en el apéndice) se observaron las frecuencias de tensión del azometino e hidroxilos de tipo fenólico a 1631 y 3454  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente, lo que corroboró la formación de la base de Schiff.

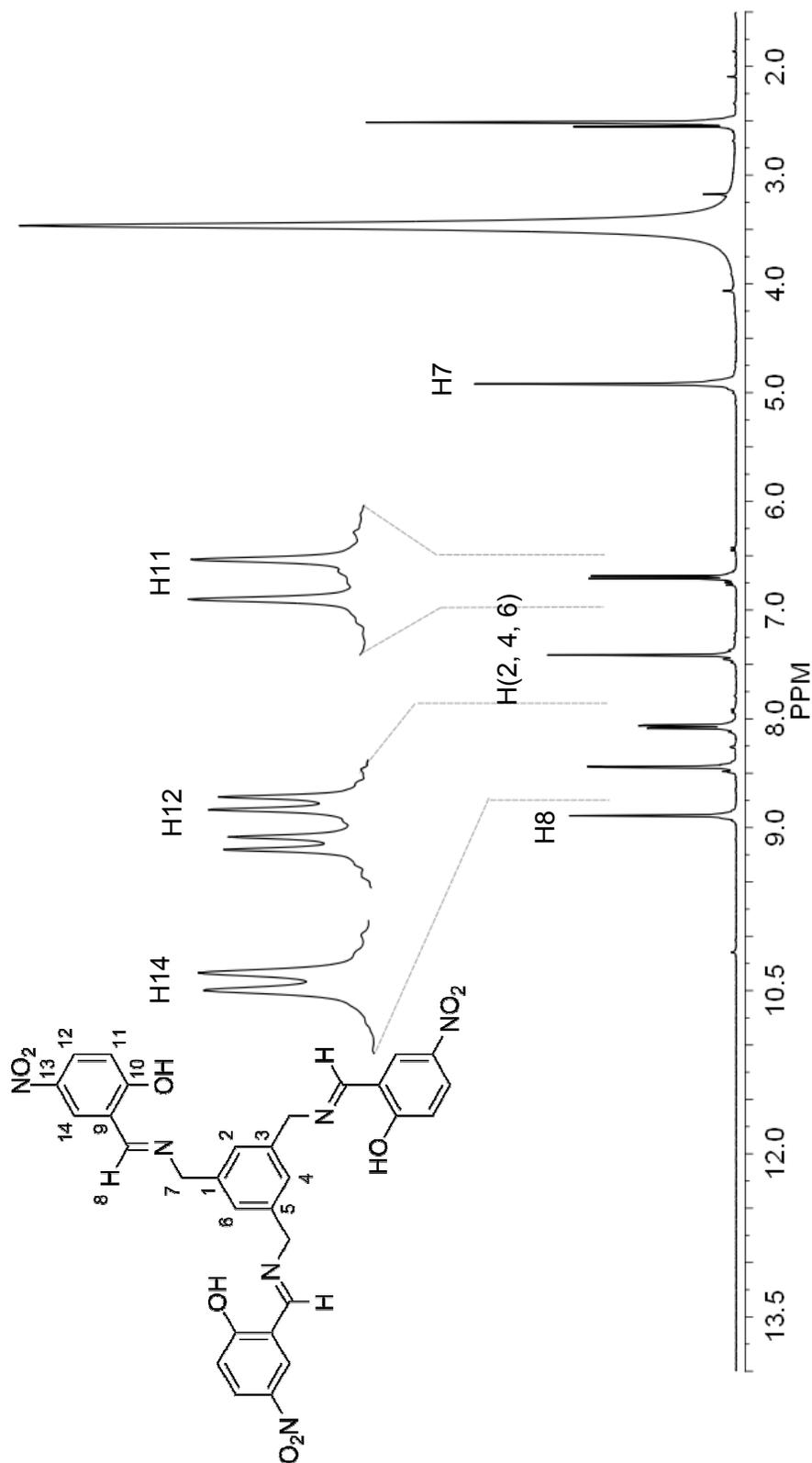


Figura 22. Espectro de  $^1\text{H}$  de 46een  $\text{DMSO-}d_6$  400 MHz

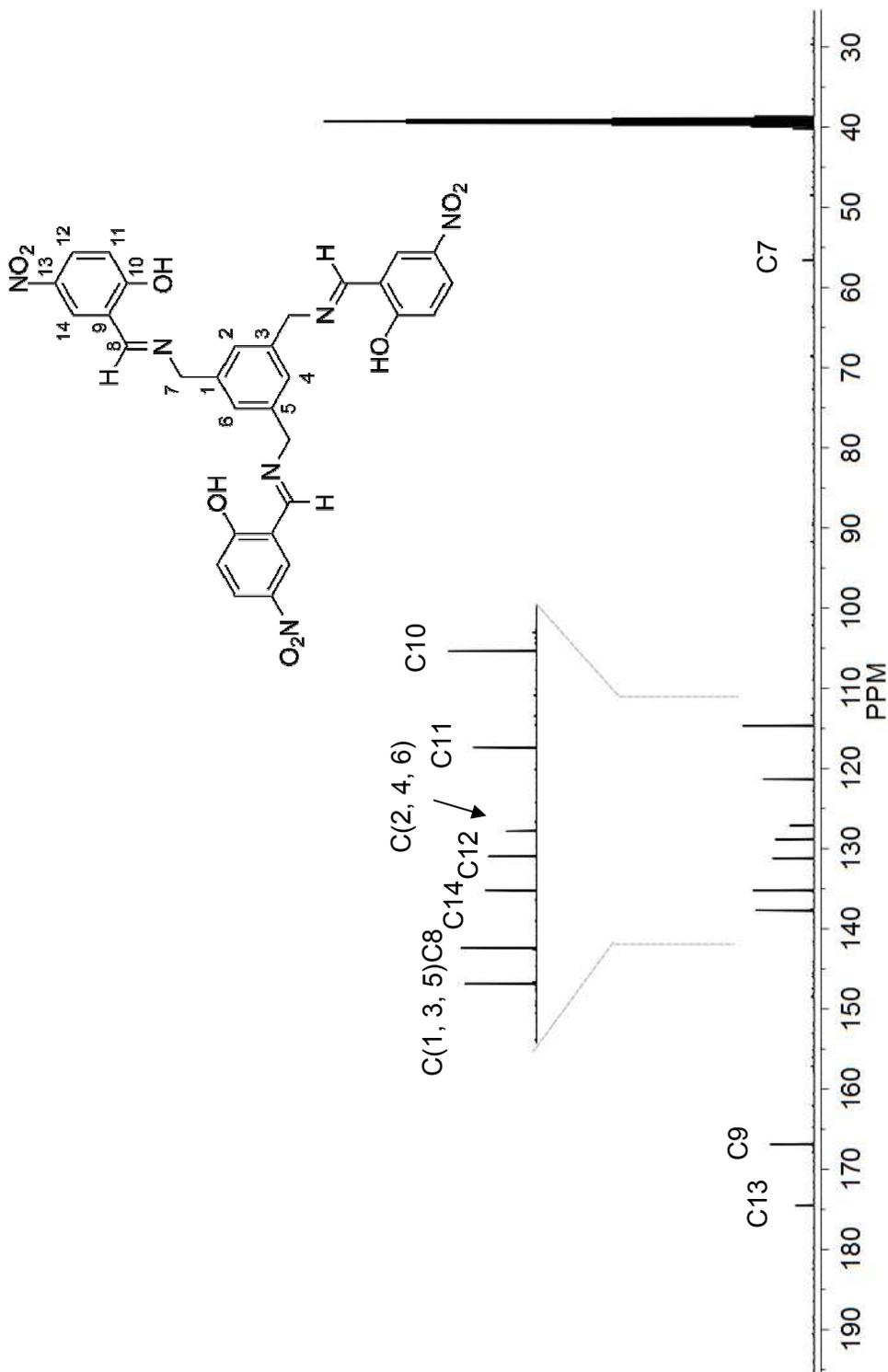


Figura 23. Espectro de  $^{13}\text{C}$  de 46 en  $\text{DMSO-}d_6$  a 100 MHz

### 7. CONCLUSIONES

- Con los resultados obtenidos, se demuestra que es posible la preparación de la plataforma bencénica 1,3,5-tris(bromometil)benceno (**29a**), de una manera fácil, económica y eficiente, a partir de reactivos comercialmente disponibles.
- Se llevó a cabo de manera exitosa, la síntesis y caracterización del 1,3,5-tris(aminometil)benceno (**32**), a partir del 1,3,5-tris(bromometil)benceno (**29a**).
- Se obtuvieron las bases de Schiff (**46a-e**) resultantes del 1,3,5-tris(aminometil)benceno con diferentes derivados del salicilaldehído, mediante reacciones de condensación.
- Pese a que los resultados no demuestran la existencia de la simetría  $C_3$  en estado sólido, los espectros de RMN muestran equivalencia en cada una de las señales, por lo que se propone que al haber un equilibrio conformacional entre las ramificaciones, la simetría  $C_3$  puede existir en solución.
- Al comparar los productos obtenidos **46a-e**, se observa que sustituyentes electroattractores en los derivados del salicilaldehído, generan bases de Schiff con mejores rendimientos.

## 8. PARTE EXPERIMENTAL

### 8.1. Generalidades

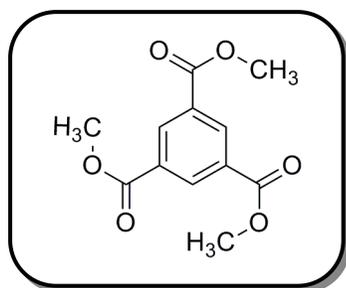
- Todo el material de cristalería empleado para las reacciones fue previamente lavado y secado en una estufa a 100 °C.
- Todos los reactivos utilizados fueron adquiridos con la compañía Sigma-Aldrich y los disolventes empleados en las reacciones se usaron sin purificar.
- La cromatografía en capa fina se desarrolló con cromatoplasmas comerciales de gel sílice 60 F<sub>254</sub>, con espesor de capa de 0.2 mm, usando una lámpara de luz UV o yodo como agentes reveladores.
- La purificación de los productos se llevó a cabo por cromatografía rápida, utilizando columnas empacadas con gel sílice 60 de Merck de malla 230-400.<sup>47</sup>
- Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi B-540 digital utilizando tubos capilares abiertos.
- Los compuestos obtenidos fueron caracterizados por diferentes técnicas espectroscópicas como: resonancia magnética nuclear, infrarrojo y difracción de rayos-X de monocristal.
- Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer TF-IR System 2000, en pastillas de KBr, en valores expresados en cm<sup>-1</sup>.
- Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se obtuvieron en un espectrómetro NMR Varian a 400 y 100 MHz respectivamente, empleando CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>, y D<sub>2</sub>O como disolventes y TMS como referencia interna. Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ ) se presentan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (*J*) se describen en Hertz (Hz).
- La difracción de rayos-X de monocristal se realizó en un difractor BRUKER-APEX con un detector de área CCD ( $\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$ , monocromador de grafito). Las intensidades medidas fueron refinadas por el método de mínimos cuadrados de matriz completa en F<sup>2</sup>. El

refinamiento estructural y los datos obtenidos fueron tratados utilizando el software SHELXTL NT. Los átomos diferentes a hidrógeno fueron tratados anisotrópicamente y los átomos de hidrógeno fueron refinados isotrópicamente.

## 8.2. Obtención y datos espectroscópicos de los compuestos sintetizados

- **Obtención del trimetil-1,3,5-bencentricarboxilato (triéster del ácido trimésico) (27).**

En un matraz balón de 500 mL provisto de un refrigerante y una barra de agitación magnética, se mezclaron 10 g (47.5 mmol) de ácido trimésico (**26**), 200 mL de metanol y 2.5 mL de ácido sulfúrico concentrado, posteriormente la mezcla se reflujo durante 24 h. El disolvente se evaporó por presión reducida y el residuo se disolvió en 200 mL de CHCl<sub>3</sub>, luego se lavó con 250 mL de una solución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Finalmente el disolvente fue removido por presión reducida y se obtuvieron 10.9 g (76%) del producto **27** como polvo blanco.



**Fórmula empírica:** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>

**P.M.:** 252.22 g/mol

**Aspecto:** polvo blanco

**Rendimiento:** 76%

**p.f.:** 143.7 °C

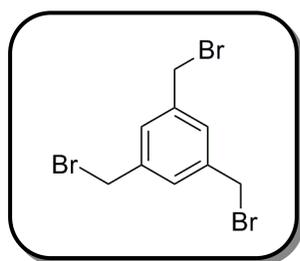
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 Mz) δ: 3.91 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 8.79 (s, 3H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 Mz) δ: 52.6 (CH<sub>3</sub>), 131.2 (CH), 134.6 (C<sub>i</sub>), 165.4 (C=O).

**IR** (KBr) ν<sub>max</sub>: 721 δ (Ar (C-H)), 1000, 1140, 1247 ν (C-O), 1433, 1454 ν (Ar (C-C)), 1730 ν (C=O), 2957 ν (C-H).

• **Obtención del 1,3,5-tris(bromometil)benceno (29a).**

En un matraz balón de 500 mL provisto de una barra de agitación magnética y atmósfera inerte de N<sub>2</sub> se disolvieron 3 g (11.9 mmol) de trimetil-1,3,5-bencentricarboxilato (**27**) en 200 mL de THF seco, posteriormente se le adicionó por goteo 2.26 g (59.5 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> en 150 mL de THF seco, posteriormente la mezcla de reacción fue puesta a refluir por 24 horas. Concluido el tiempo de reacción se procedió a destruir el exceso de agente reductor mediante la adición lenta de agua, y se evaporó el disolvente por presión reducida. Después 90 mL de HBr al 48% y 150 mL de tolueno se adicionaron y fueron puestos a refluir por 24 h. La fase orgánica fue separada de la acuosa y esta última se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, las fases orgánicas fueron combinadas y se evaporó nuevamente el disolvente por presión reducida para luego purificar el crudo resultante por cromatografía en columna; eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt o por recristalización en una mezcla de hexano/AcOEt. Finalmente se obtuvieron 3.61 g (85%) del producto como cristales blancos.



**Fórmula empírica:** C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>3</sub>

**P.M.:** 356.88 g/mol

**Aspecto:** cristales blancos

**Rendimiento:** 85%

**p.f.:** 98-100 °C

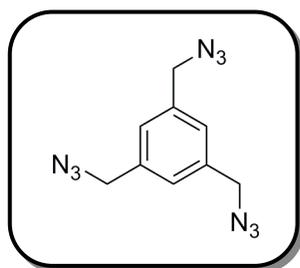
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 Mz) δ: 4.43 (s, 6H, CH<sub>2</sub>), 7.32 (s, 3H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 Mz) δ: 32.2 (CH<sub>2</sub>), 129.6 (CH), 139.0 (C<sub>i</sub>).

**IR** (KBr) ν<sub>max</sub>: 530, 552, 581, 633 ν (C-Br), 704, 857 δ (Ar (C-H)) 1167, 1210, 1295, 2851, 3024 δ (C-H) 1435, 1635 ν (Ar (C-C)).

- **Obtención del 1,3,5-tris(azidometil)benceno (31).**

En un matraz balón de 100 mL provisto de una barra de agitación magnética se disolvieron 1 g (2.8 mmol) del 1,3,5-tris(bromometil)benceno (**29a**) en 20 mL DMF y se adicionó en pequeñas porciones 1.09 g (16.8 mmol, 6 equivalentes) de azida de sodio durante 3 horas. Posteriormente se procedió a retirar el DMF mediante la adición de agua destilada con AcOEt. Se separó la fase acuosa de la orgánica y esta última se lavó 2 veces con una solución saturada de cloruro de sodio para finalmente evaporar el disolvente por presión reducida y obtener 0.58g (85%) de **31** en forma de aceite.



**Fórmula empírica:** C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>9</sub>

**P.M.:** 243.23 g/mol

**Aspecto:** aceite amarillo

**Rendimiento:** 85%

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 Mz) δ: 4.38 (s, 6H, CH<sub>2</sub>), 7.24 (s, 3H, CH).

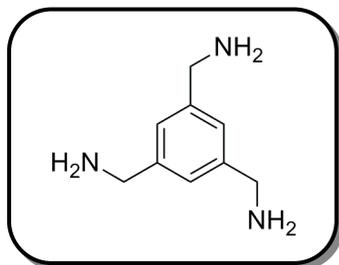
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 Mz) δ: 54.2 (CH<sub>2</sub>), 137.0 (CH), 127.4 (C<sub>i</sub>).

**IR** (KBr) ν<sub>max</sub>: 726, 847 δ (Ar (C-H)), 1441 ν (Ar (C-C)), 2098 (-N=N en N<sub>3</sub>), 3026 ν (Ar (C-H)).

- **Obtención del 1,3,5-tris(aminometil)benceno (32).**

En un matraz de hidrogenación se colocaron 500 mg (2.1 mmol) del 1,3,5-tris(azidometil)benceno (**31**) y 30 mL de etanol o metanol con una cantidad catalítica de catalizador Pd/C al 10% y se procedió a hidrogenar y agitar la mezcla de reacción durante 4 horas a una presión entre 60 y 70 psi. Tras el tiempo de reacción, se procedió a filtrar el catalizador Pd/C a través de una columna con tierra diatomácea o a través de dos papeles filtro de poro fino,

posteriormente se evaporó el disolvente por presión reducida. El compuesto **32** se obtuvo en una cantidad de 261 mg (78%) como aceite café.



**Fórmula empírica:** C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>

**P.M.:** 165.24 g/mol

**Aspecto:** aceite beige

**Rendimiento:** 78%

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 Mz) δ: 3.54 (s, 6H, N-H), 4.72 (s, 6H, CH<sub>2</sub>), 7.06 (s, 3H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 Mz) δ: 44.4 (CH<sub>2</sub>), 124.6 (CH), 142.7 (C<sub>i</sub>).

**IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 771, 823, 1606  $\delta$  (N-H), 861  $\delta$  (Ar (C-H)), 1325, 1375  $\nu$  (C-N), 1485  $\nu$  (Ar (C-C)), 3361  $\nu$  (N-H).

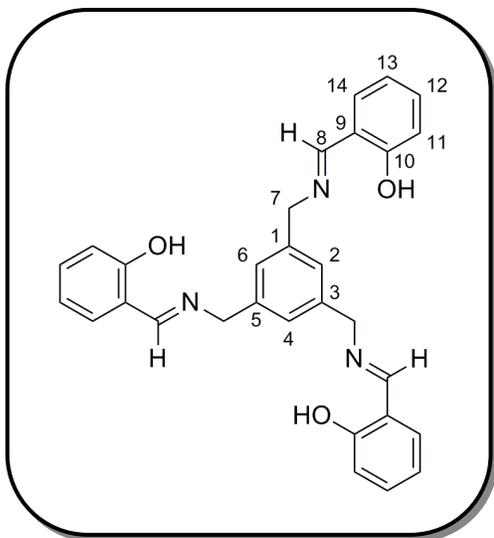
- **Procedimiento general para la obtención de las bases de Schiff 46a-e.**

En un matraz balón de 100 mL provisto de una barra de agitación magnética se disolvieron 50 mg (0.3 mmol) del 1,3,5-tris(aminometil)benzeno (**32**) en 30 mL de metanol y se adicionó en pequeñas porciones una disolución en 20 mL de metanol de 3 equivalentes (0.91 mmol) del derivado de salicilaldehído. Posteriormente se adaptó una trampa Dean-Stark y se calentó a reflujo durante aproximadamente 4 horas (tiempo en el que se remueve el 30% del volumen de disolvente). Los compuestos que resultan se separaron de la mezcla de reacción al precipitar y se lavaron con hexano.

- **Obtención del 1,3,5-tris(*N*-(2-hidroxibencil)iminometil)benzeno (46a).**

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de bases de Schiff, se hicieron reaccionar 50 mg (0.3 mmol) del 1,3,5-tris(aminometil)benzeno (**32**) y 111 mg (0.91 mmol, 3 equivalentes) del 2-hidroxibenzaldehído. El

compuesto **46a** fue aislado por cristalización en frío, obteniéndose en forma de cristales amarillos y en una cantidad de 104 mg (44%).



**Fórmula empírica:** C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

**P.M.:** 477.55 g/mol

**Aspecto:** cristales amarillos

**Rendimiento:** 44%

**p.f.:** 119.3-120.8 °C

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 Mz) δ: 4.78 (s, 6H, H7), 6.87 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 3H, H13), 6.94 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 3H, H11), 7.16 (s, 3H, H(2, 4, 6)), 7.28 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 3H, H12), 7.31 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 3H, H14), 8.44 (s, 3H, H8), 13.30 (s, 3H, OH).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 Mz) δ: 63.0 (C7), 117.0 (C11), 118.6 (C9), 118.7 (C13), 126.2 (C(2, 4, 6)), 131.5 (C12), 139.2 (C(1,3,5)), 161.0 (C10) 165.9 (C8).

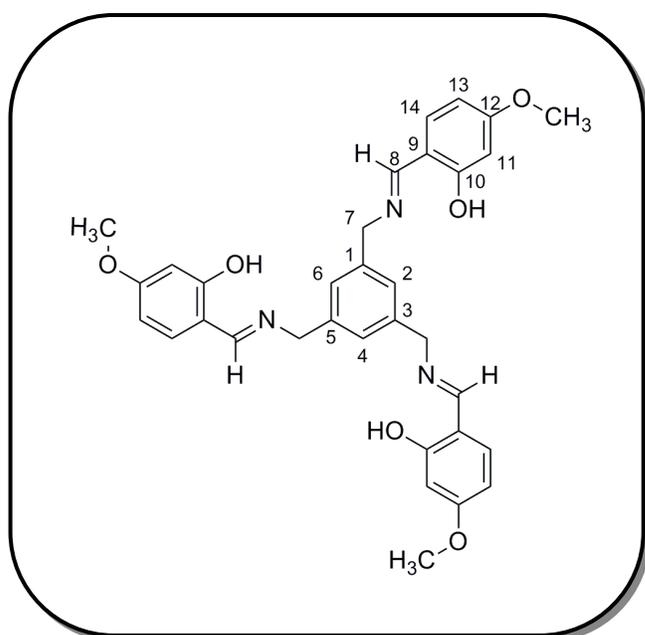
**IR** (KBr) *v*<sub>max</sub>: 710, 821, 858 δ (Ar (C-H)), 1041, 1116, 1151, 1198, 1217 *v* (C-N), 1413, 1439, 1460, 1494 *v* (Ar (C-C)), 1631 *v* (C=N), 2848, 2921 *v* (C-H), 3453 *v* (O-H).

**Análisis elemental %**      **Calculado:** C, 75.45; H, 5.70

**Encontrado:** C, 75.09; H, 5.68

• **Obtención del 1,3,5-tris(*N*-(2-hidroxi-4-metoxibencil)iminometil)benceno (46b).**

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de bases de Schiff, se hicieron reaccionar 50 mg (0.3 mmol) del 1,3,5-tris(aminometil)benceno (**32**) y 138 mg (0.91 mmol, 3 equivalentes) del 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído. El precipitado formado (**46b**) se separó de la mezcla de reacción y se obtuvo en una cantidad de 156 mg (91%) en forma de polvo beige.



**Fórmula empírica:** C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

**P.M.:** 567.63 g/mol

**Aspecto:** polvo beige

**Rendimiento:** 91%

**p.f.:** 139.5-142.1 °C

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 Mz) δ: 3.80 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 4.80 (s, 6H, H7), 6.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H, H11), 6.46 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 3H, H13), 7.28 (s, 3H, H(2, 4, 6)), 7.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H, H14), 8.61(s, 3H, H8), 13.69 (s, 3H, OH).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 Mz) δ: 55.7 (CH<sub>3</sub>), 60.8 (C7), 101.4 (C11), 106.4 (C13), 112.5 (C9), 126.6 (C(2, 4, 6)), 133.7 (C14), 139.9 (C(1, 3, 5)), 163.4 (C12), 165.4 (C10) 166.0 (C7).

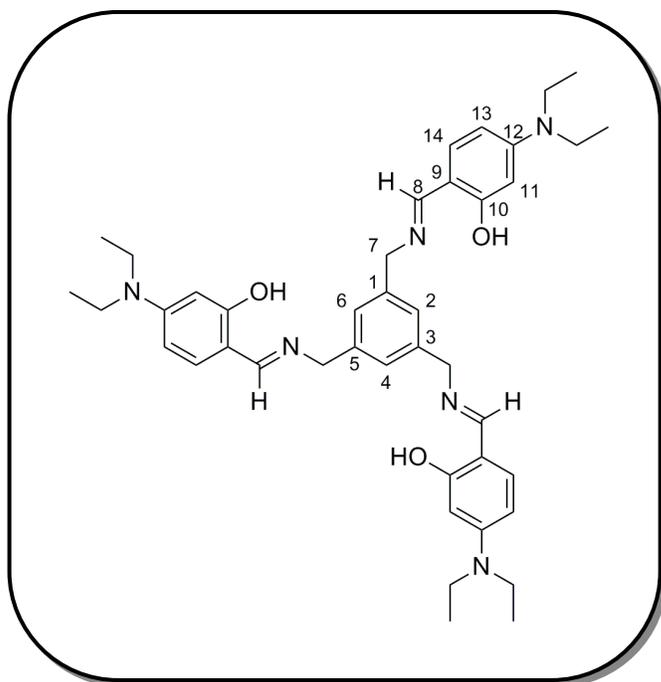
**IR** (KBr) *v*<sub>max</sub>: 717, 736, 788, 830, 849, 865 δ (Ar (C-H)), 1115, 1135 ν (C-O en O-CH<sub>3</sub>), 1205 ν (Ar C-O), 1401, 1441 ν (Ar (C-C)), 1627 ν (C=N), 3454 ν (O-H)

**Análisis elemental %**      **Calculado:** C, 69.83; H, 5.86; N, 7.40

**Encontrado:** C, 69.10; H, 5.83; N, 7.44

• **Obtención del 1,3,5-tris(*N*-(4-(dietilamino)-2-hidroxibencil)iminometil)benceno (46c).**

Seguendo el procedimiento general para la preparación de bases de Schiff, se hicieron reaccionar 50 mg (0.3 mmol) del 1,3,5-tris(aminometil)benceno (**32**) y 175 mg (0.91 mmol, 3 equivalentes) del 4-(dietilamino)-2-hidroxibenzaldehído. El precipitado formado (**46c**) se separó de la mezcla de reacción y se obtuvo en una cantidad de 144 mg (69%) en forma de polvo beige.



**Fórmula empírica:** C<sub>42</sub>H<sub>54</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

**P.M.:** 690.92 g/mol

**Aspecto:** polvo beige

**Rendimiento:** 69%

**p.f.:** 89.3-92.1°C

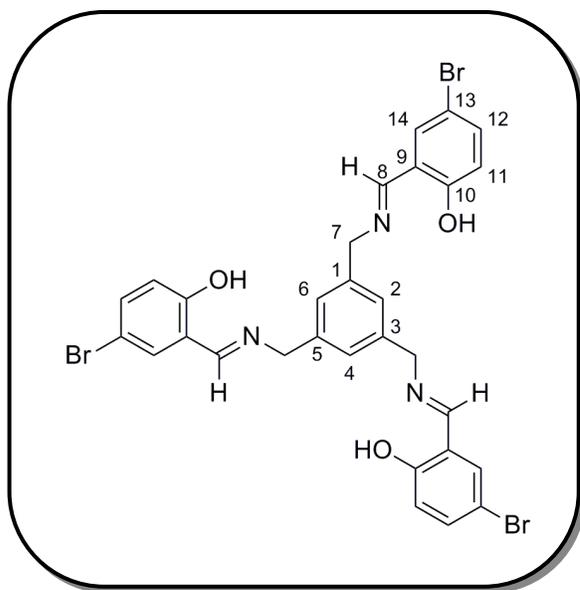
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 Mz) δ: 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 9H, CH<sub>3</sub>), 3.29 (c, *J* = 7.0 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>), 4.58 (s, 6H, H7), 6.04 (d, *J* = 2 Hz, 3H, H11) 6.09 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 3H, H13) 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H, H14) 7.04 (s, 3H, H(2, 4, 6)), 8.04 (s, 3H, H8).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 Mz) δ: 12.7 (CH<sub>3</sub>), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 60.9 (C7), 98.1 (C13), 103.1 (C11), 108.4 (C9), 125.7 (C(2, 4, 6)), 133.0 (C14), 139.6 (C(1, 3, 5)), 151.5 (C12), 163.9 (C10), 165.9 (C8).

**IR** (KBr) *v*<sub>max</sub>: 696, 824 δ (Ar (C-H)), 1444, 1482 *v* (Ar (C-C)), 1618 *v* (C=N), 2869 *v* (-CH<sub>3</sub>), 2898 *v* (C-H en -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3453 *v* (O-H)

• **Obtención del 1,3,5-tris(*N*-(5-bromo-2-hidroxibencil)iminometil)benzeno (46d).**

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de bases de Schiff, se hicieron reaccionar 50 mg (0.3 mmol) del 1,3,5-tris(aminometil)benzeno (**32**) y 183 mg (0.91 mmol, 3 equivalentes) del 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído. El precipitado formado (**46d**) se separó de la mezcla de reacción y se obtuvo en una cantidad de 201 mg (93%) en forma de polvo amarillo.



**Fórmula empírica:** C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>Br<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

**P.M.:** 714.24 g/mol

**Aspecto:** polvo amarillo

**Rendimiento:** 93%

**p.f.:** 107.2-109 °C

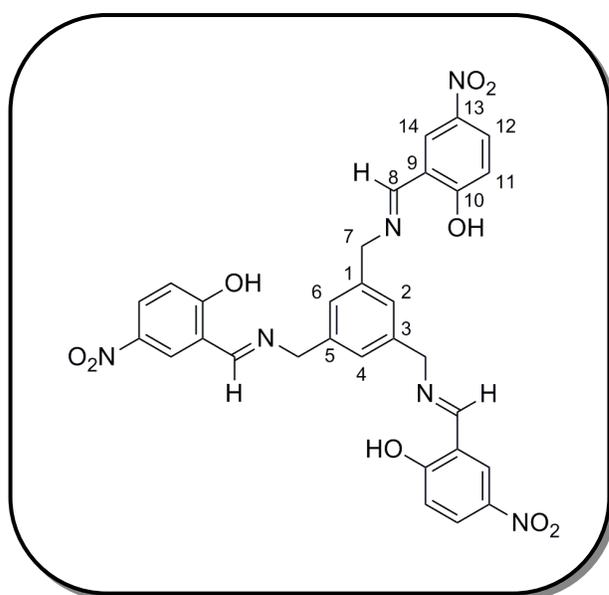
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 Mz) δ: 4.77 (s, 6H, H7), 6.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H, H11), 7.12 (s, 3H, H(2, 4, 6)), 7.53 (dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 3H, H12) y 7.54 (d, *J* = 0.4 Hz, 3H, H14), 8.32 (s, 3H, H8), 13.30 (s, 3H, OH).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 Mz) δ: 62.8 (C7), 79.3 (C13), 119.6 (C11), 120.9 (C9), 126.4 (C(2, 4, 6)), 138.9 (C(1, 3, 5)), 139.7 (C12), 140.8 (C14), 160.8 (C10), 164.6 (C8).

**IR** (KBr) *v*<sub>max</sub>: 535, 615 *v* (C-Br), 690, 817δ (Ar (C-H)), 1439, 1473 *v* (Ar (C-C)), 1650 *v* (C=N), 2850 *v* (C-H), 3454 (O-H)

- **Obtención del 1,3,5-tris(*N*-(2-hidroxi-5-nitrobenzil)iminometil)benceno (46e).**

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de bases de Schiff, se hicieron reaccionar 50 mg (0.3 mmol) del 1,3,5-tris(aminometil)benceno (**32**) y 152 mg (0.91 mmol, 3 equivalentes) del 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído. El precipitado formado (**46e**) se separó de la mezcla de reacción y se obtuvo en una cantidad de 176 mg (95%) en forma de polvo naranja.



**Fórmula empírica:** C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>

**P.M.:** 612.55 g/mol

**Aspecto:** polvo naranja

**Rendimiento:** 99%

**p.f.:** 225.9-227.6 °C

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 Mz) δ: 4.92 (s, 6H, H7), 6.70 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H, H11), 7.41 (s, 3H, H(2, 4, 6)), 8.07 ppm (dd, *J* = 9.4, 3 Hz, 3H, H12), 8.44 ppm (d, *J* = 3.2 Hz, 3H, H14), 8.89 (s, 3H, H8).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 Mz) δ: 6.6 (C7), 114.7 (C10), 121.3 (C11), 127.1 (C(2, 4, 6)), 128.9 (C12), 131.2 (C14), 135.2 (C8), 137.7 (C(1, 3, 5)), 166.9 (C9), 174.5 (C13).

**IR** (KBr) *v*<sub>max</sub>: 690, 817 δ (Ar (C-H)), 1274 *v* (N-O), 1439, 1473 *v* (Ar (C-C)), 1631 *v* (C=N), 2850 *v* (C-H), 3454 (O-H)

**Análisis elemental %**      **Calculado:** C, 58.82; H, 3.95

**Encontrado:** C, 58.52; H, 3.92

---

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Lehn, J.-M. (1995). *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*. Weinheim, Alemania.: VCH.
2. Steed, J. W., Turner, D. R. & Wallace, K. J. (2007). *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*. Chichester, Reino Unido.: John Wiley & Sons Ltd.
3. Atwood, J. L. & Steed, J. W. (2004). *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry* (Vol. 2). Taylor & Francis Group.
4. Hennrich, G. & Anslyn, E. V. (2002). *Chem. Eur. J.*, 8, 2218-2224
5. Moberg, C. (1998). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37, 248-268.
6. Gibson, S. E. & Castaldi, M. P. (2006). *Chem. Commun.*, 3045-3062.
7. Bringmann, G., Pfeiter, R.-M., Rummey, C., Hartner, K. & Breuning, M. (2003). *J. Org. Chem.*, 68, 6859-6863.
8. Fang, T., Du, D.-M., Lu, S.-F. & Xu, J. (2005). *Org. Lett.*, 7, 2081-2084.
9. Chin, J., Walsdorff, C., Stranix, B., Oh, J., Chung, H. J., Park, S.-M. & Kim, K. (1999). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 38, 2756-2759.
10. Yun, S., Kim, Y.-O., Kim, D., Kim, H. G., Ihm, H., Kim, J. K., Lee, C.-W., Lee, W. J., Yoon, J., Oh, K. O., Yoon, J., Park, S.-M. & Kim, K. S. (2003). *Org. Lett.*, 5, 471-474.
11. Metzger, A., Lynch, V. M. & Anslyn, E. V. (1997). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 36, 862-865.
12. Fahlbusch, T., Frank, M., Schatz, J. & Schmaderer, H. (2006) *Eur. J. Org. Chem.*, 1899-1903.
13. Mazik, M., Radunz, W. & Sicking, W. (2002). *Org. Lett.*, 4, 4579-4582.
14. Gelinsky, M., Vogler, R. & Vanhrekamp, H. (2002). *Inorg. Chem.*, 41, 2560-2564.
15. Kläui, W., Piefer, C., Rheinwald, G. & Lang, H. (2000). *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1549-1555.

16. Smith, M. B. & March, J. (2007). *March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure* (6<sup>o</sup> Ed.). Hoboken, E.U.A.: John Wiley & Sons.
17. Daintith, J. (2004). *The Facts On File. Dictionary of Organic Chemistry*. New York, E.U.A.: Facts On File.
18. Fenton, D. E. (1994). *Schiff bases macrocycles and metallo-biosite modeling*. En Fabbrizzi, L. & Poggi, A. (Ed.). *Transition metals in supramolecular chemistry* (pp. 153-170). Dordrecht, Holanda.: Kluwer Academic Publishers.
19. Boghaei, D. M. & Gharagozlou, M. (2007). *Spectrochimica Acta Part A*, 67, 944-949.
20. Patai, S. (1970). *The Chemistry of the Carbon-nitrogen Double Bond*. Reino Unido.: John Wiley & Sons Ltd.
21. Vancô, J., Marek, J., Trávníček, Z., Račanská, E., Muselík, J. & Švajlenová, O. (2008). *J. Inorg. Biochem.*, 102, 595-605.
22. Blum, C. A., Ellis, J. L., Loh, C., Ng, P. Y., Perni, R. B. & Stein R. L. (2011). *J. Med. Chem.*, 54, 417-432.
23. da Silva, C. M., da Silva, D. L., Modolo, L. V., Alves, R. V., de Resende, M. A., Martins, C. V. B. & de Fátima, Â. (2011). *J. Adv. Res.*, 2, 1-8.
24. Shi, L., Ge, H.-M., Tan, S.-H., Li, H.-Q., Song, Y.-C., Zhu, H.-L. & Tan, R.-X. (2007). *Eur. J. Med. Chem.*, 42, 558-64.
25. Chohan, Z. H. & Mushtaq, S. (2000). *Pak. J. Pharm. Sci.*, 13, 21-27.
26. Gaballa, A. S., Asker, M. S., Barakat, A. S. & Teleb, S. M. (2007). *Spectrochimica Acta Part A*, 67, 114-121.
27. Kumar, S., Dhar, D. N. & Saxena, P. N. (2009). *J. Sci. Ind. Res.*, 68, 181-187.
28. Ispir, E. (2009). *Dyes and Pigments*, 82, 13-19.
29. Zhao, J., Han, J. & Zhang, Y. (2005). *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 231, 129-135.

30. Gupta, K. C. & Sutar, A. K. (2008). *Coord. Chem. Rev.*, 252, 1420-1450.
31. Langer, P. & Anders, J. T. (2002). *Eur. J. Org. Chem.*, 686-691.
32. Black, D. S. C., Kumar, N. & McConnell, D. B. (2001). *Tetrahedron*, 57, 2203-2211.
33. Li, S.-H., Huang, H.-P., Yu, S.-Y. & Li, X.-P. (2006). *Chin. J. Chem.*, 24, 1225-1229.
34. Kathiresan, M., Wilder, L., Ye, F. & Reuter, H. (2010). *Tetrahedron Letters*, 51, 2188-2192.
35. Fourmigué, M., Johannsen, I., Boubekeur, K., Nelson, C. & Batail, P. (1993). *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 3752-3759.
36. Iliodis, C. A., Tocher, D. A. & Steed, J. W. (2004). *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 12395-12402.
37. Kiggen, W., Vögtle, F., Franken, S. & Puff, H. (1986). *Tetrahedron*, 42, 1859-1872.
38. Hao, J., Hiratani, K. & Kameta, N. (2009). *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 65, 257-262.
39. Garret, T. M., McMurry, T. J., Hosseini, M. W., Reyes, Z. E., Hahn, F. E. & Raymond, K. N. (1991). *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 2965-2977.
40. Wallace, K. J., Hanes, R., Anslyn, E., Morey, J., Kilway, K. V. & Siegel, J. (2005). *Synthesis*, 12, 2080-2083.
41. Gavette, J. V., Sargent, A. L. & Allen, W. E. (2008). *J. Org. Chem.*, 73, 3582-3584.
42. (a) López-Ruiz, H., Cortes-Hernández, M., Rojas-Lima, S. & Höpfl, H. (2011). *J. Mex. Chem. Soc.*, 55 (3), 168-173.; (b) Cortés, M. (2009). *Síntesis y Caracterización de Ligantes Tripodales con Simetría C<sub>3</sub> conteniendo la Plataforma Bencénica*. Tesis de Maestría, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Mineral de la Reforma, México.
43. Liu, S., Wong, E., Karunaratne, V., Rettig, S. J. & Orvig, C. (1993). *Inorg. Chem.*, 32, 1756-1765.

44. Mustapha, A., Busch, K., Patykiewicz, M., Apedaile, A., Reglinski, J., Kennedy, A. R. & Prior, T. J. (2008). *Polyhedron*, 27, 868-878.
45. Bhardjwaj, V. K., Hundal, M. S. & Hundal, G. (2009). *Tetrahedron*, 8556-8562.
46. Fernandes, J. A., Vilela, S. M. F., Ribeiro-Claro, P. J. A. & Almeida Paz, F. A. (2011). *Acta Cryst.*, C67, o198-o200.
47. Still, W. C., Kahn, M. & Mitra, A. (1978). *J. Org. Chem.*, 43, 2923-2925.

---

## 10. APÉNDICE

Esta sección se divide en tres partes:

- 10.1. Espectros de RMN
- 10.2. Espectros de IR
- 10.3. Datos de cristalografía de rayos-X de **46a**

### 10.1. Espectros de RMN

A continuación se muestran los espectros HSQC, gCOSY y gHMBC de la serie de compuestos **46a-e**

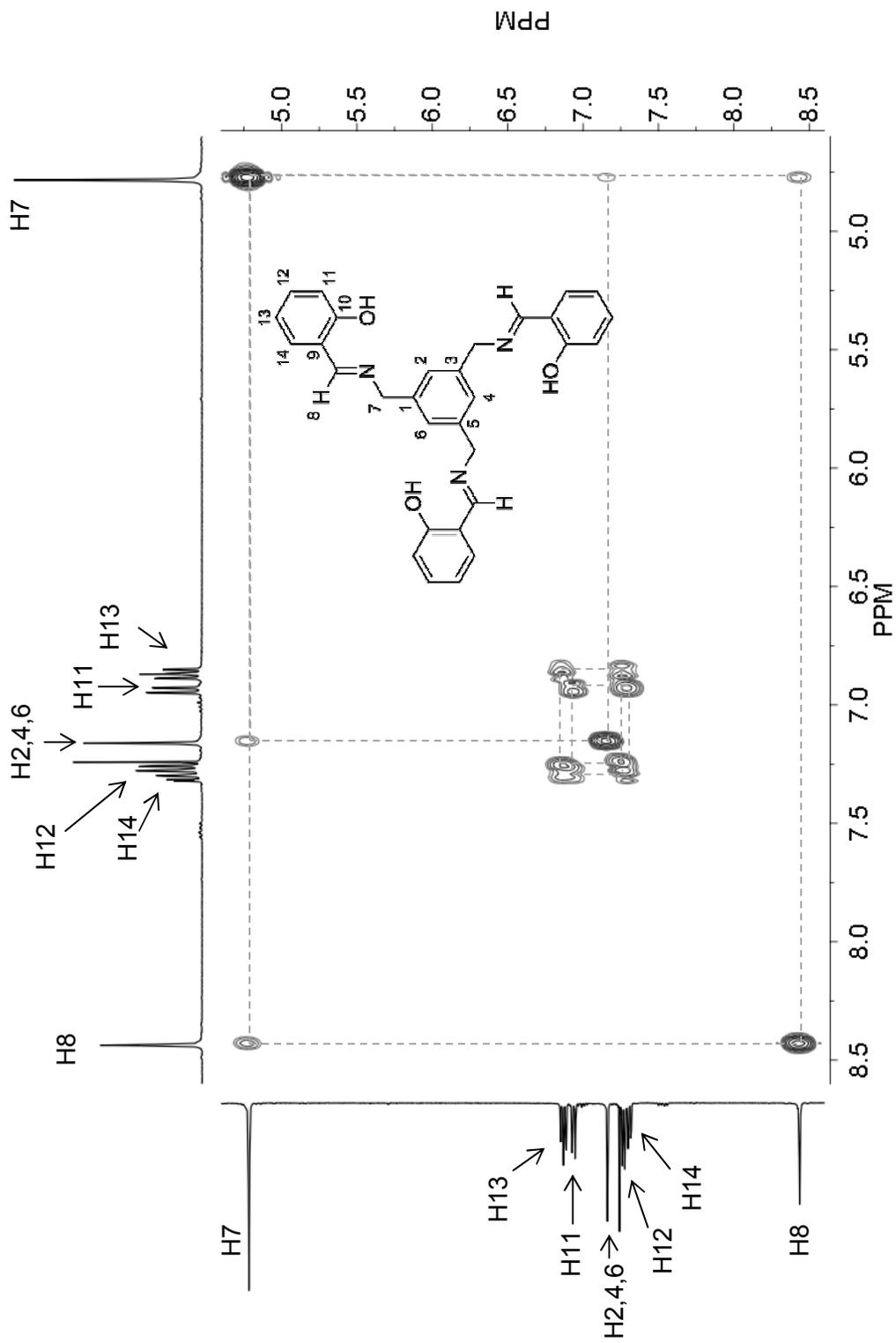


Figura 24. Diagrama de correlación COSY de 46a en CDCl<sub>3</sub>

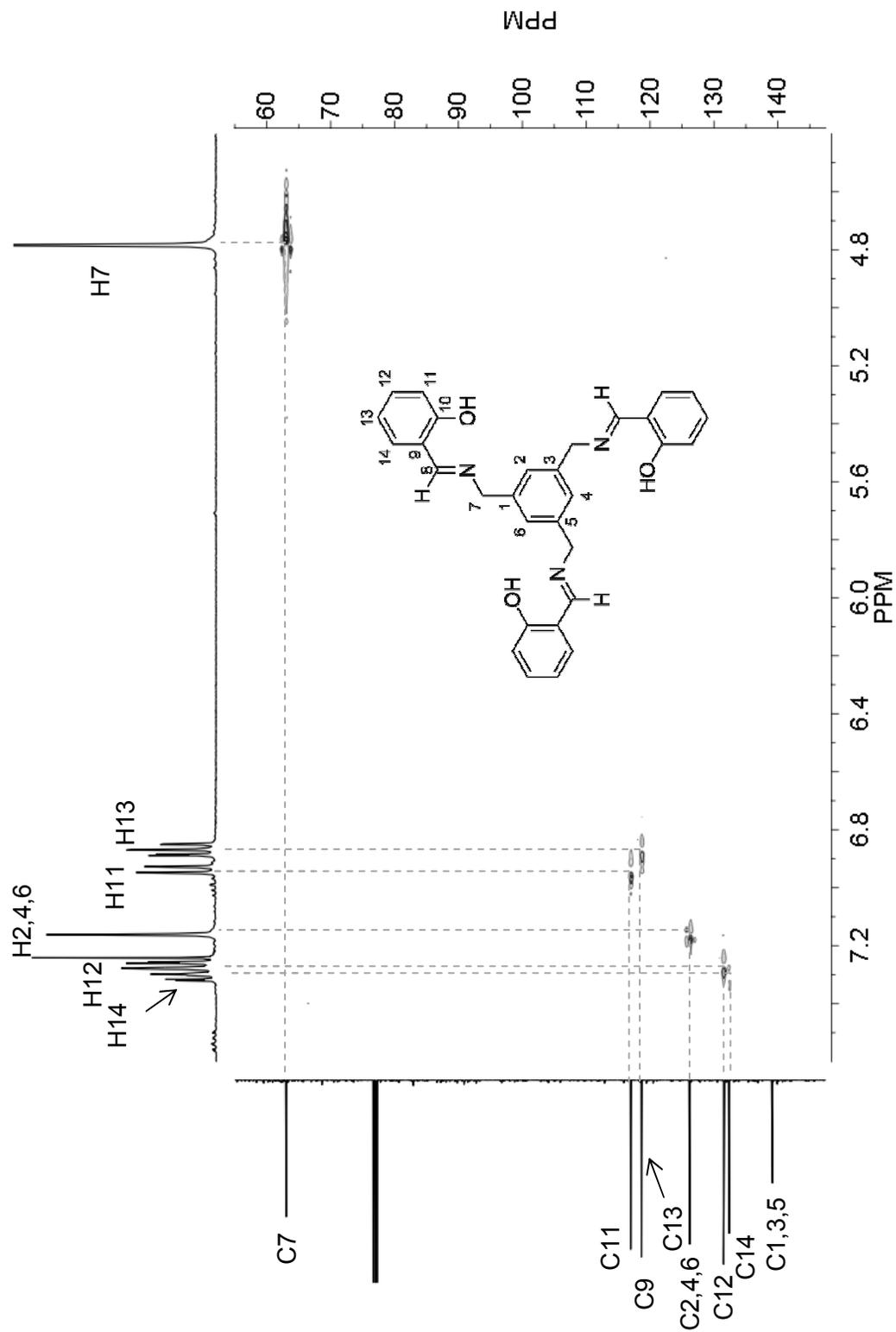


Figura 25. Diagrama de correlación HSQC de 46a en CDCl<sub>3</sub>

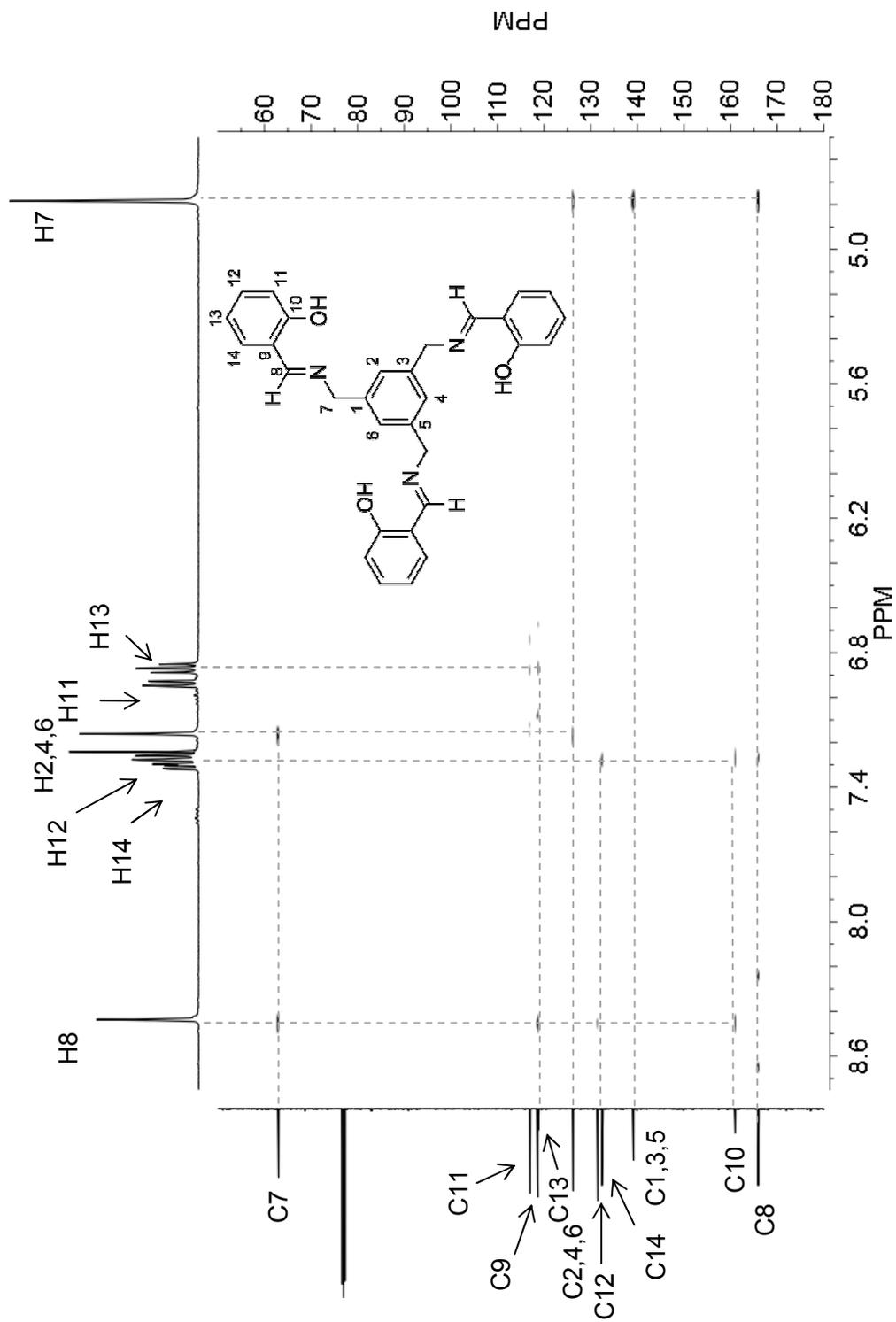


Figura 26. Diagrama de correlación HMBC de 46a en CDCl<sub>3</sub>

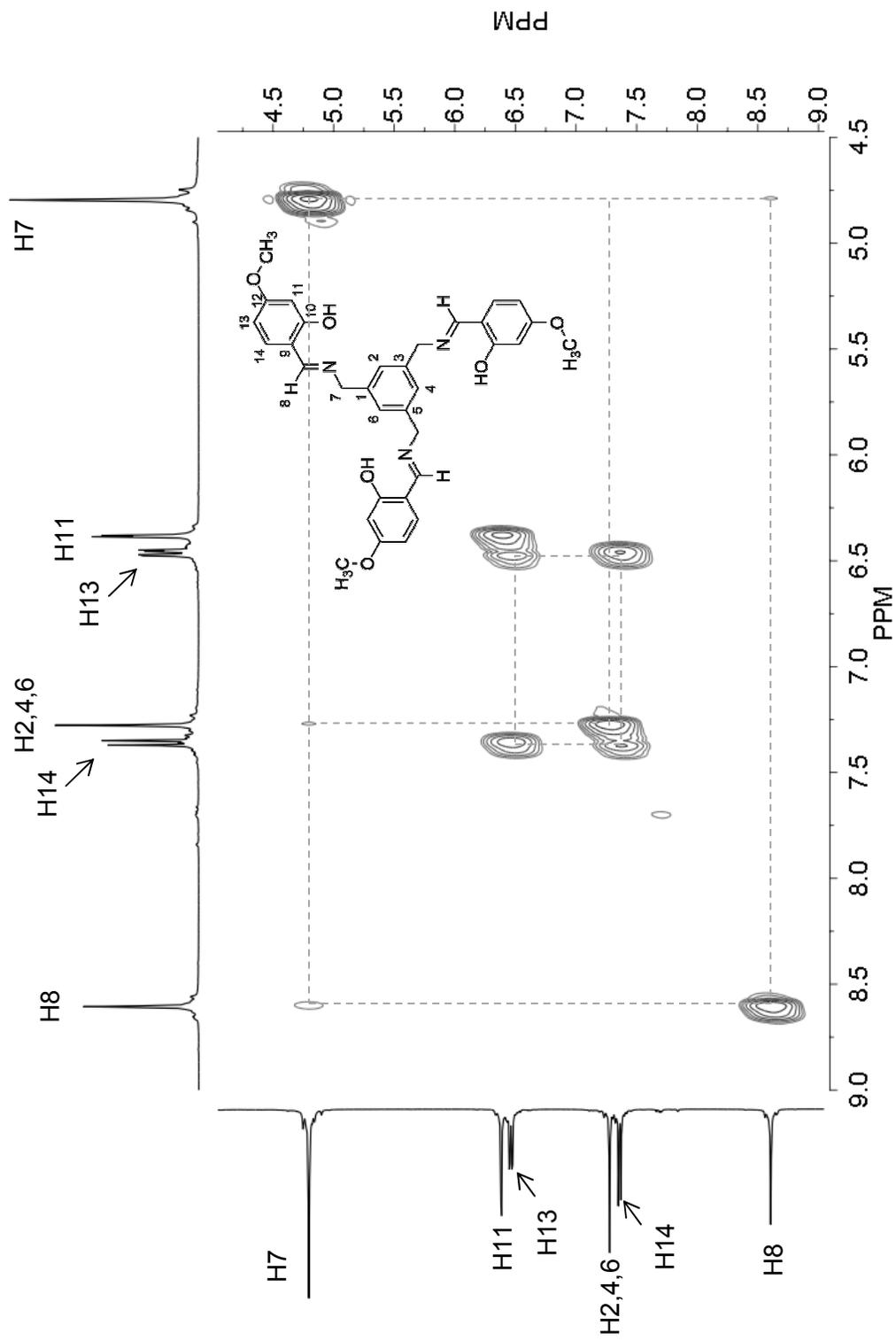


Figura 27. Diagrama de correlación COSY de 46b en DMSO- $d_6$

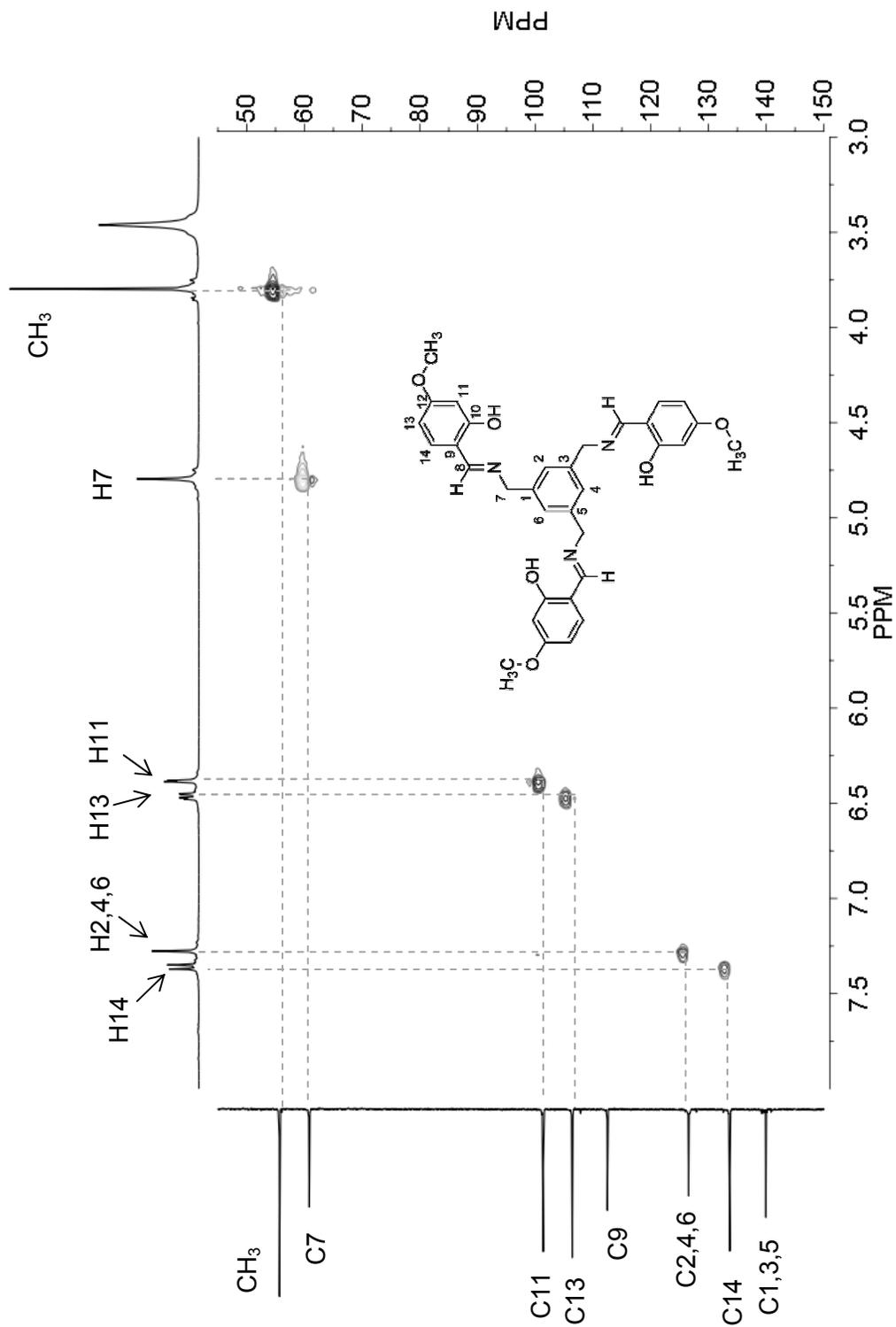


Figura 28. Diagrama de correlación HSQC de 46b en DMSO- $d_6$

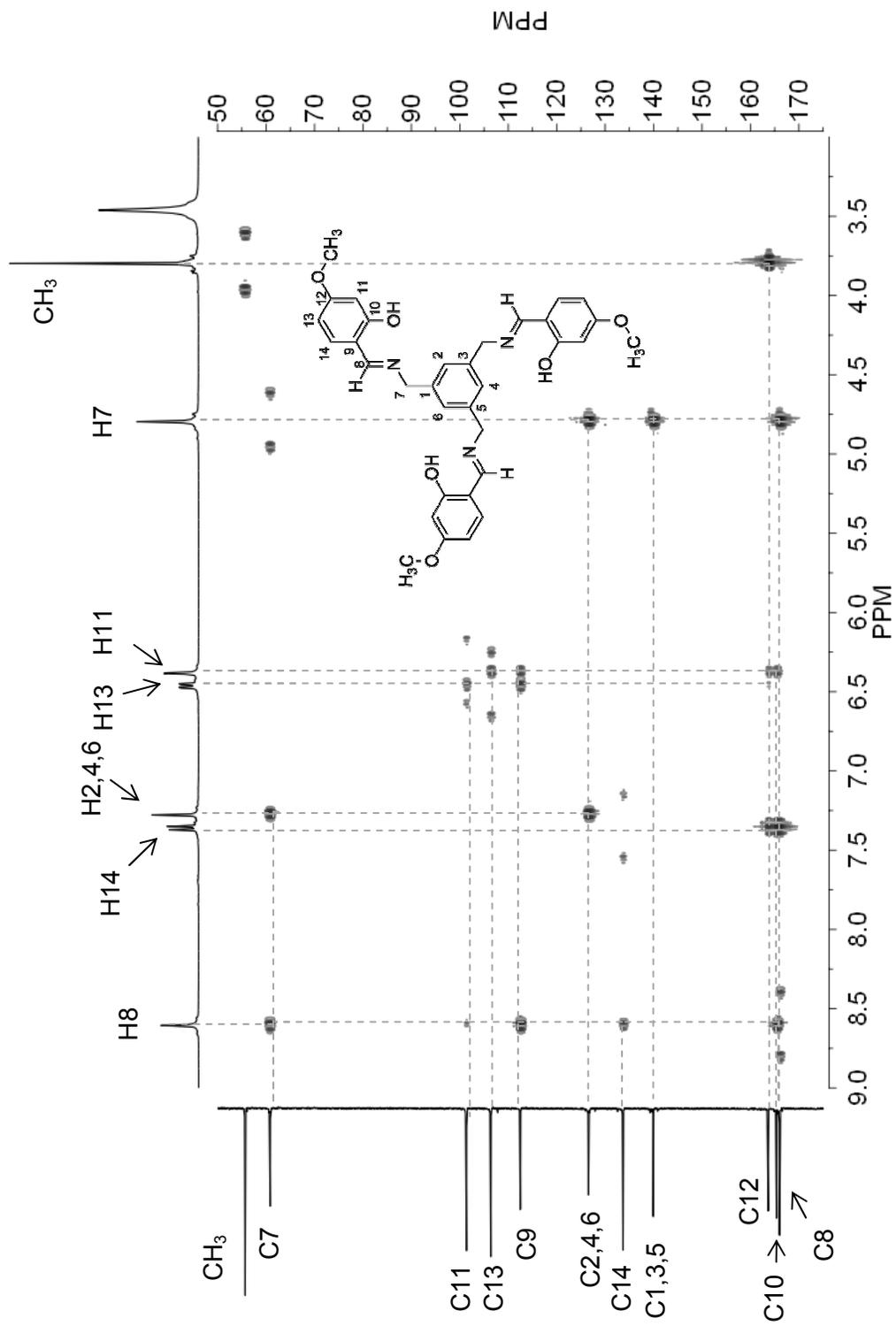
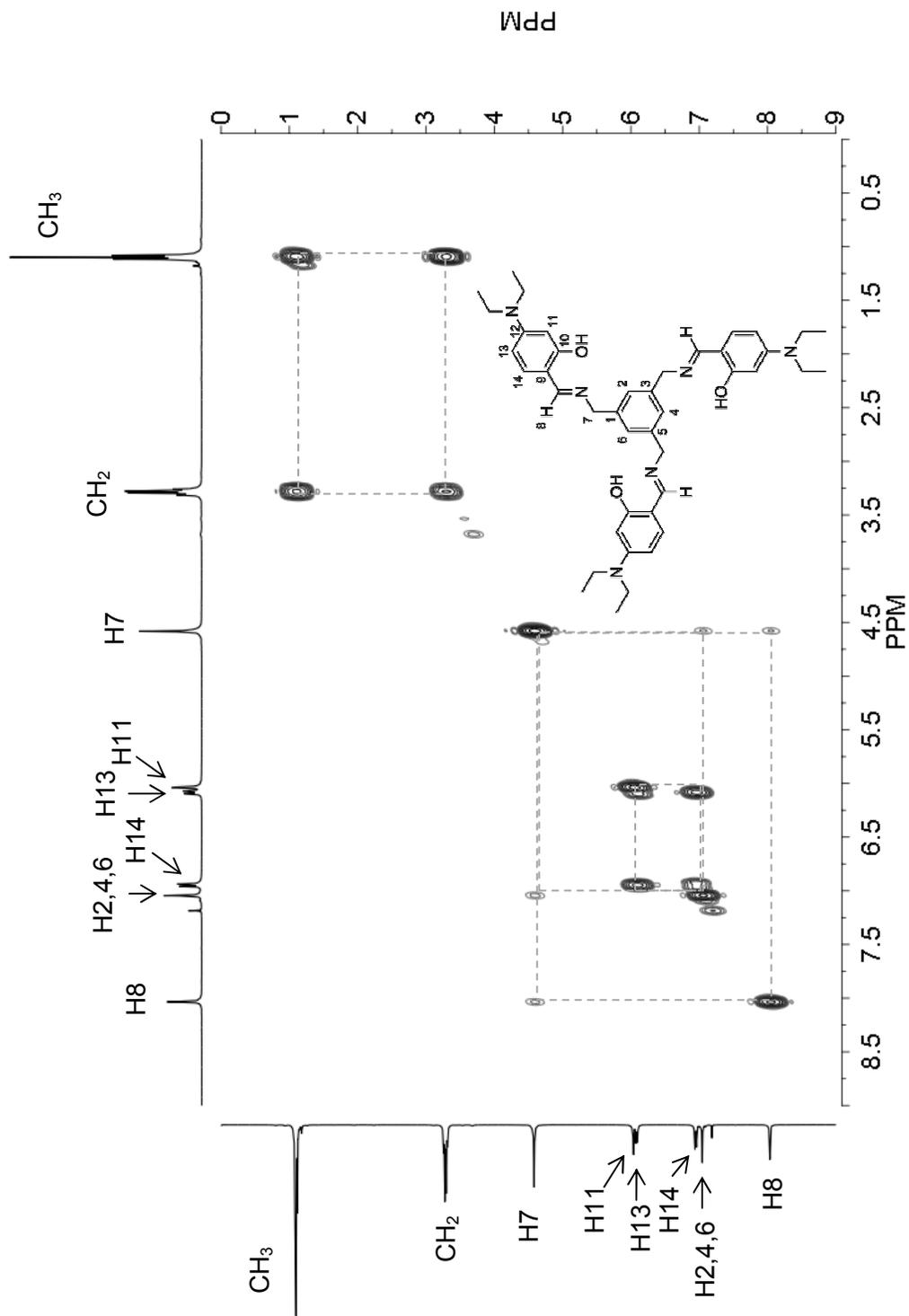


Figura 29. Diagrama de correlación HMBC de 46b en DMSO-d<sub>6</sub>



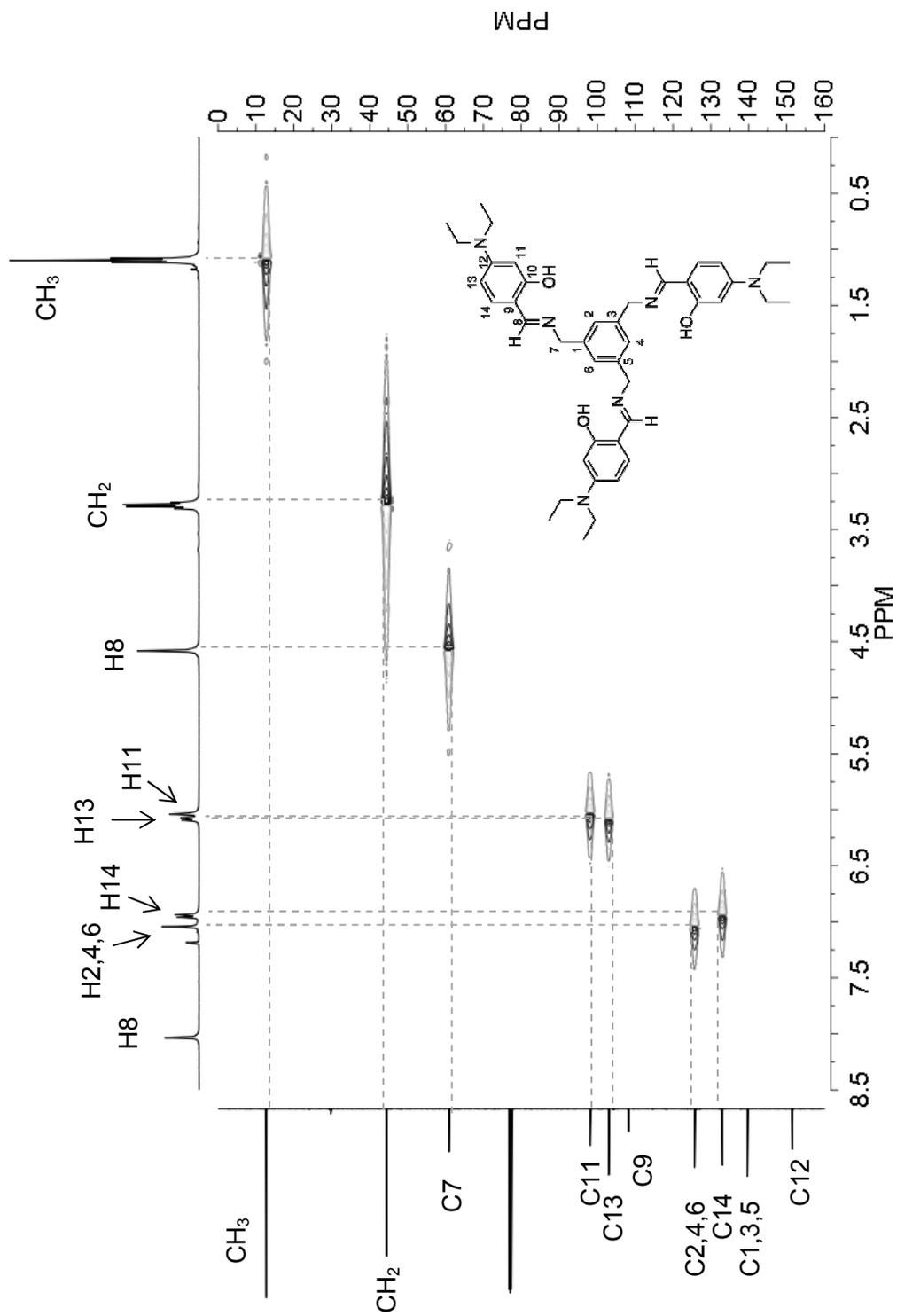


Figura 31. Diagrama de correlación HSQC de 46c en CDCl<sub>3</sub>

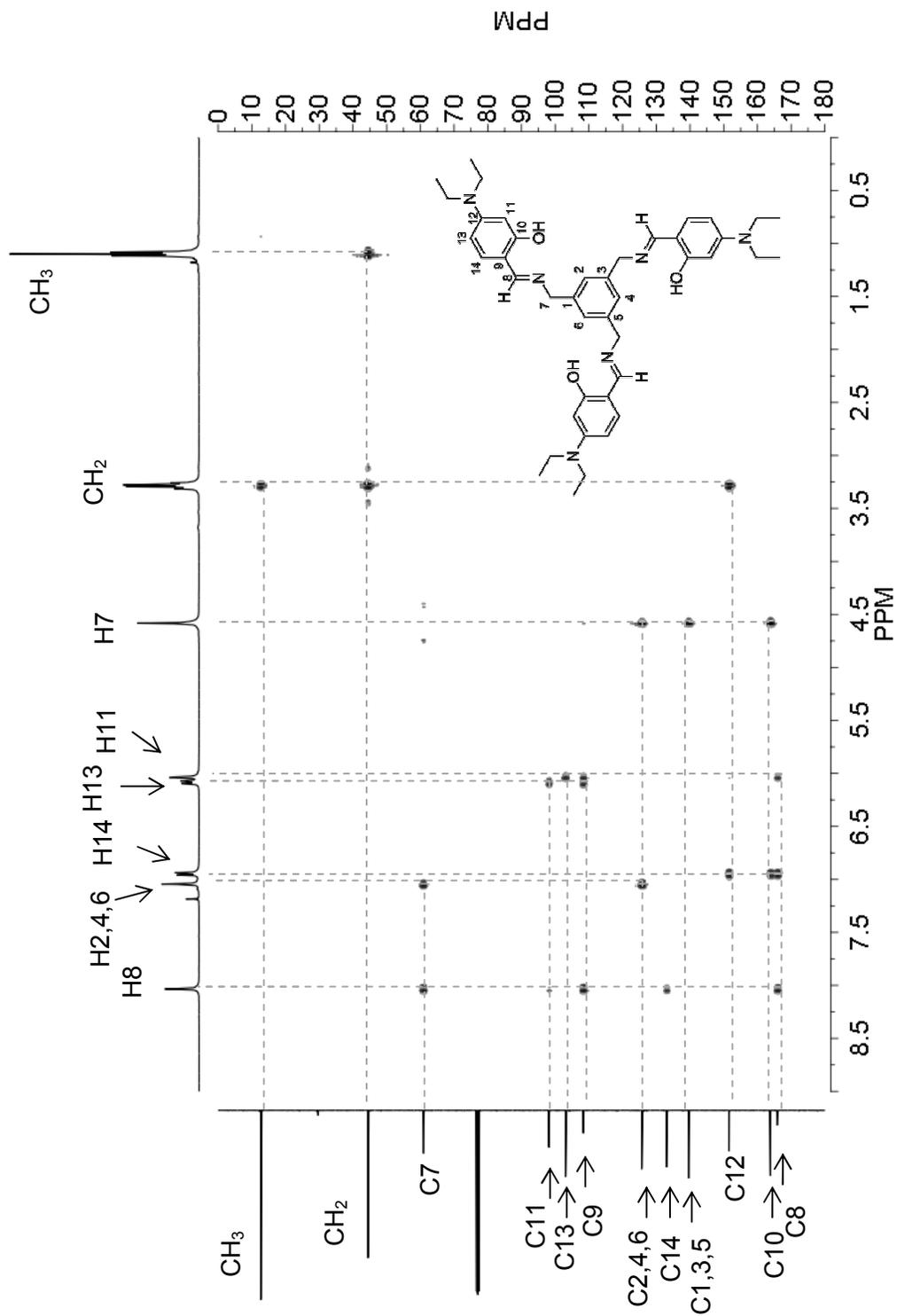


Figura 32. Diagrama de correlación HMBC de 46c en CDCl<sub>3</sub>

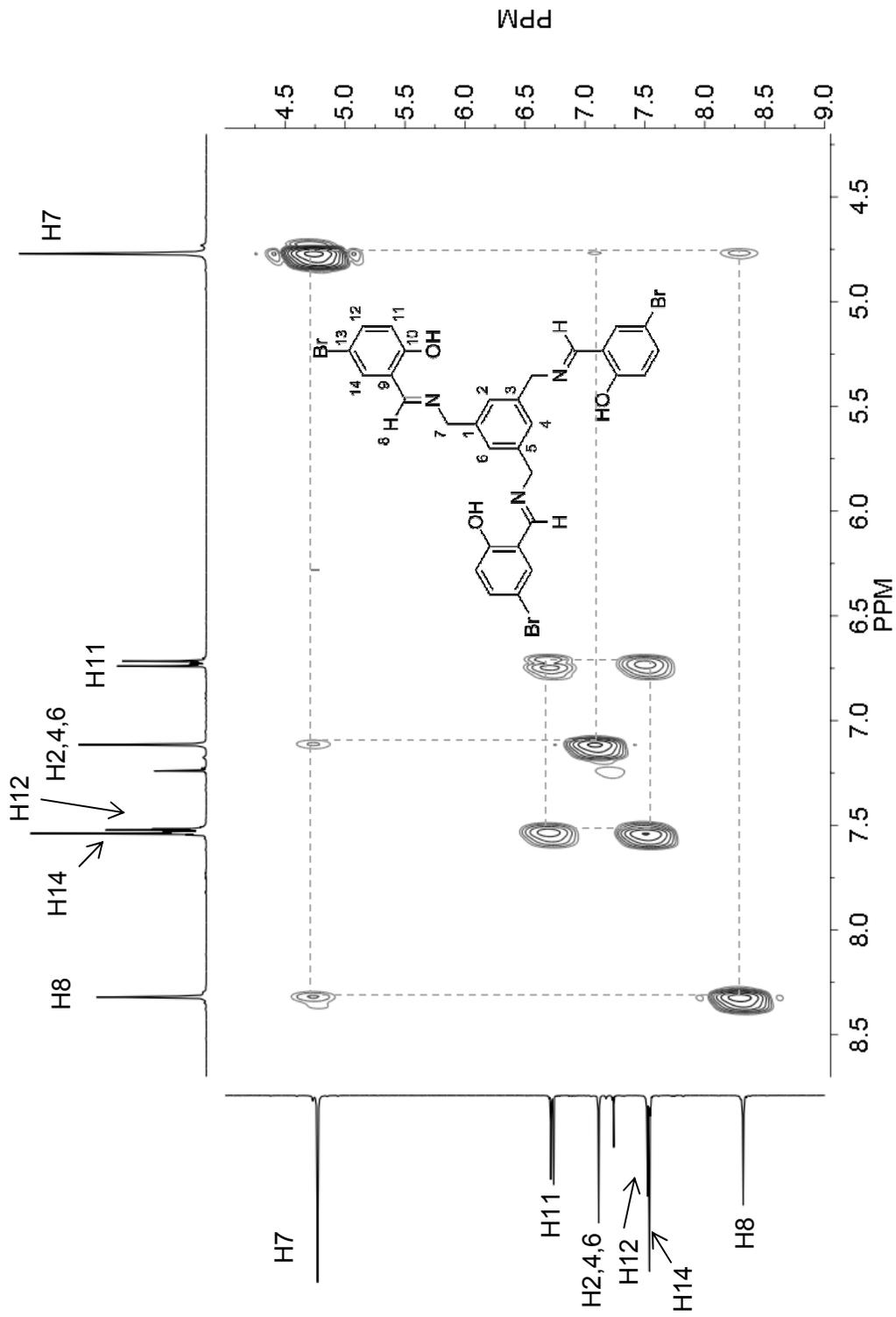


Figura 33. Diagrama de correlación COSY de 46d en CDCl<sub>3</sub>

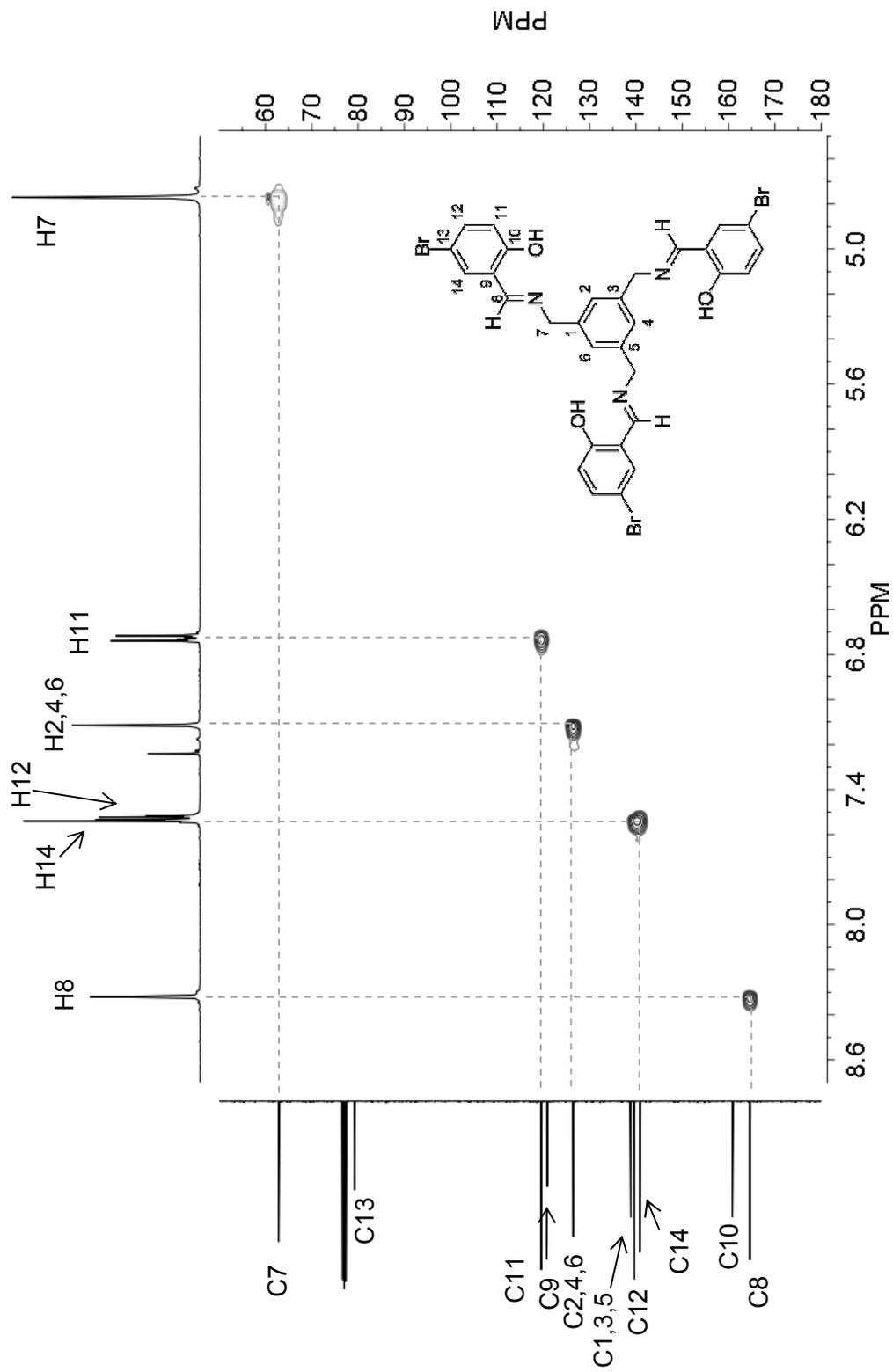


Figura 34. Diagrama de correlación HSQC de 46d en CDCl<sub>3</sub>

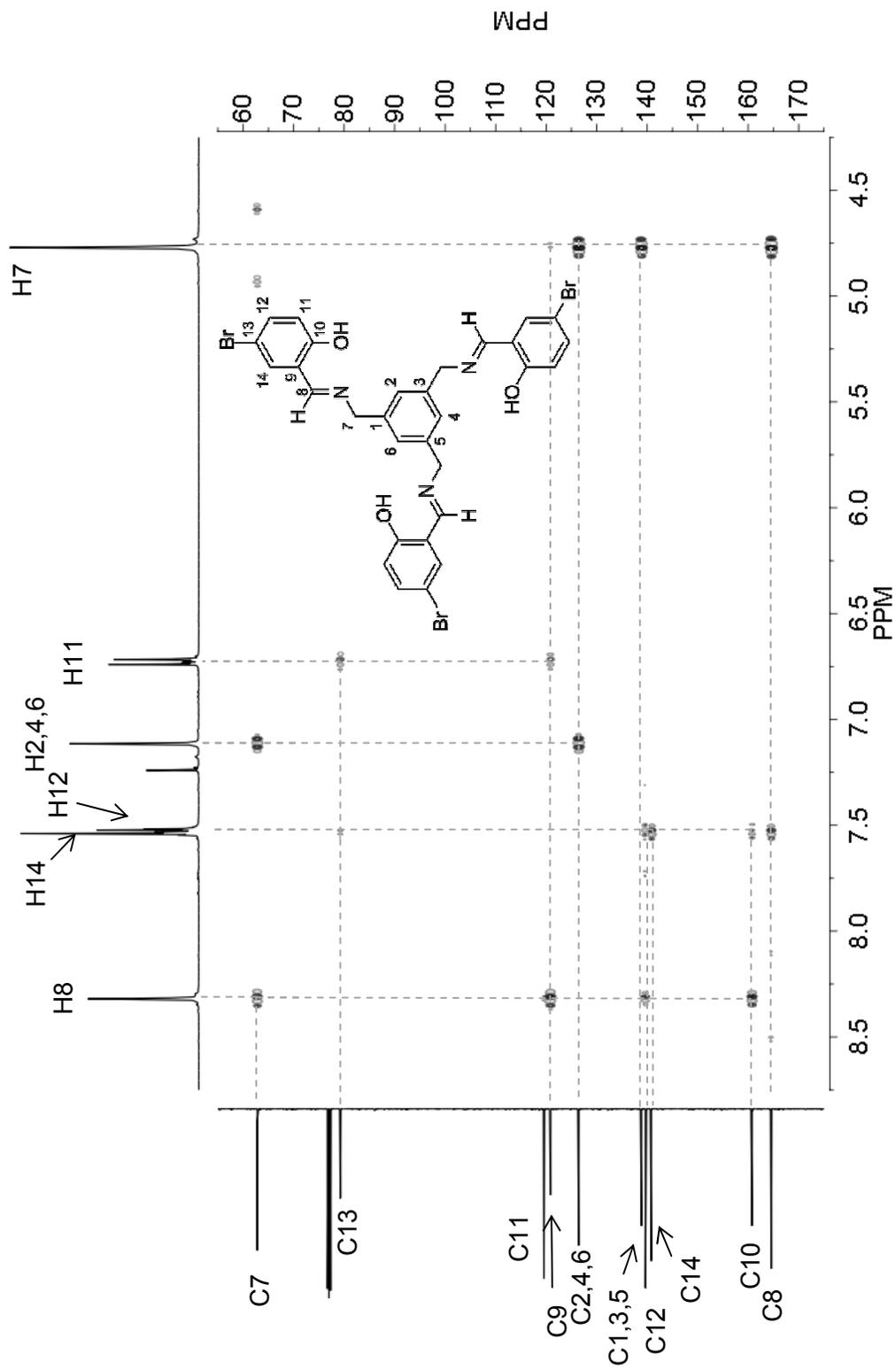


Figura 35. Diagrama de correlación HMBC de 46d en  $\text{CDCl}_3$

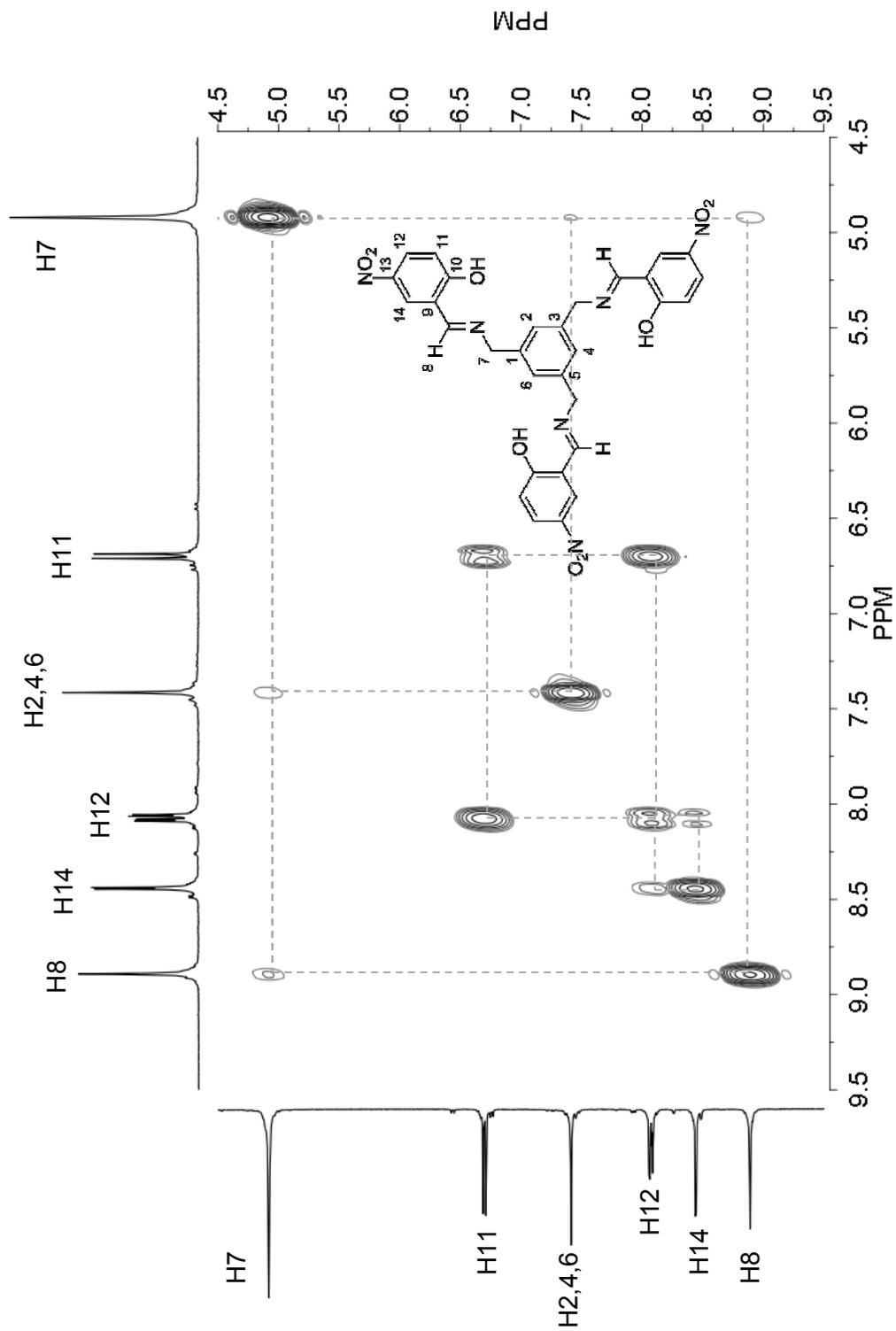


Figura 36. Diagrama de correlación COSY de 46e en DMSO- $d_6$

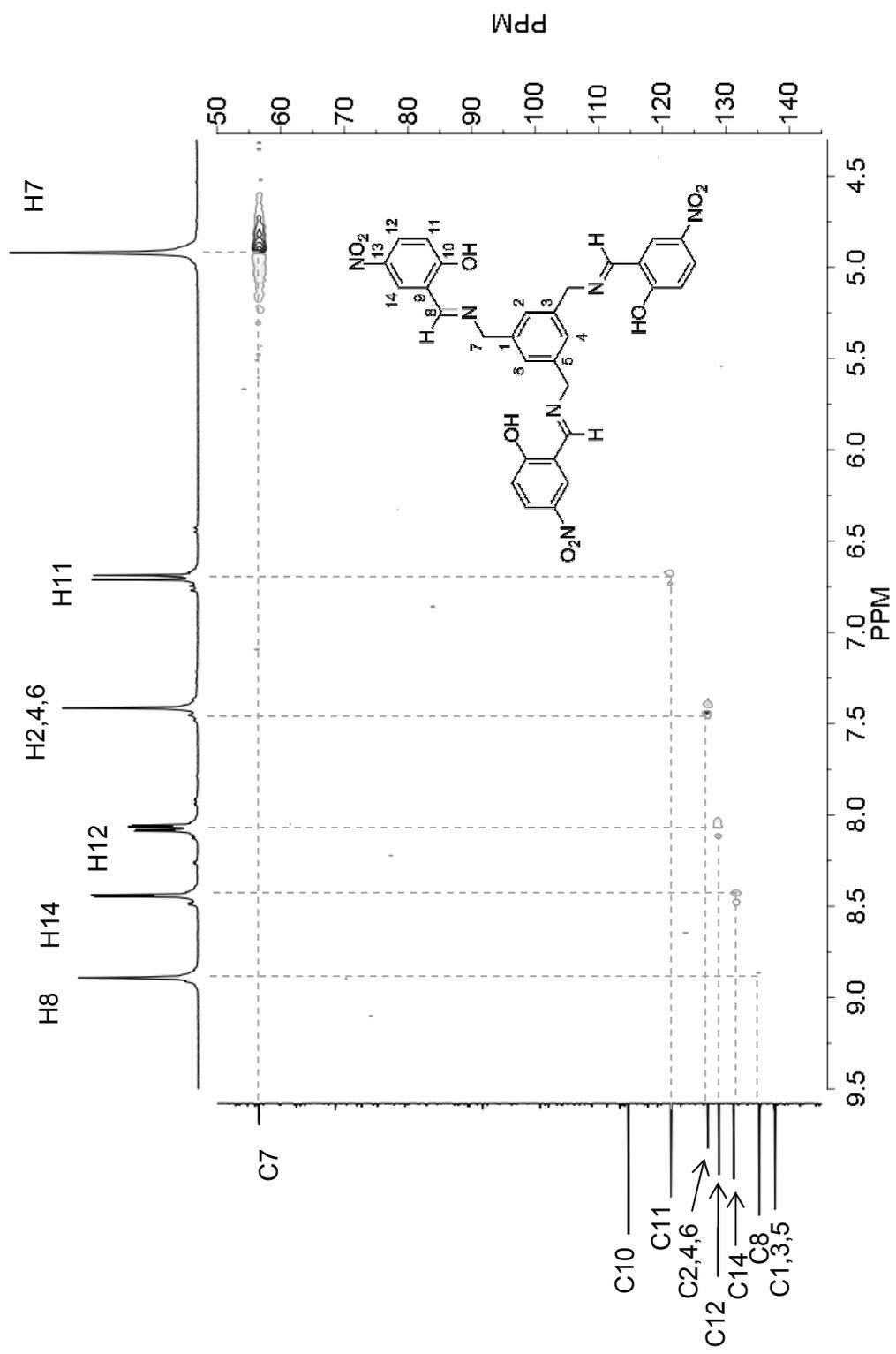


Figura 37. Diagrama de correlación HSQC de 46e en DMSO-d<sub>6</sub>

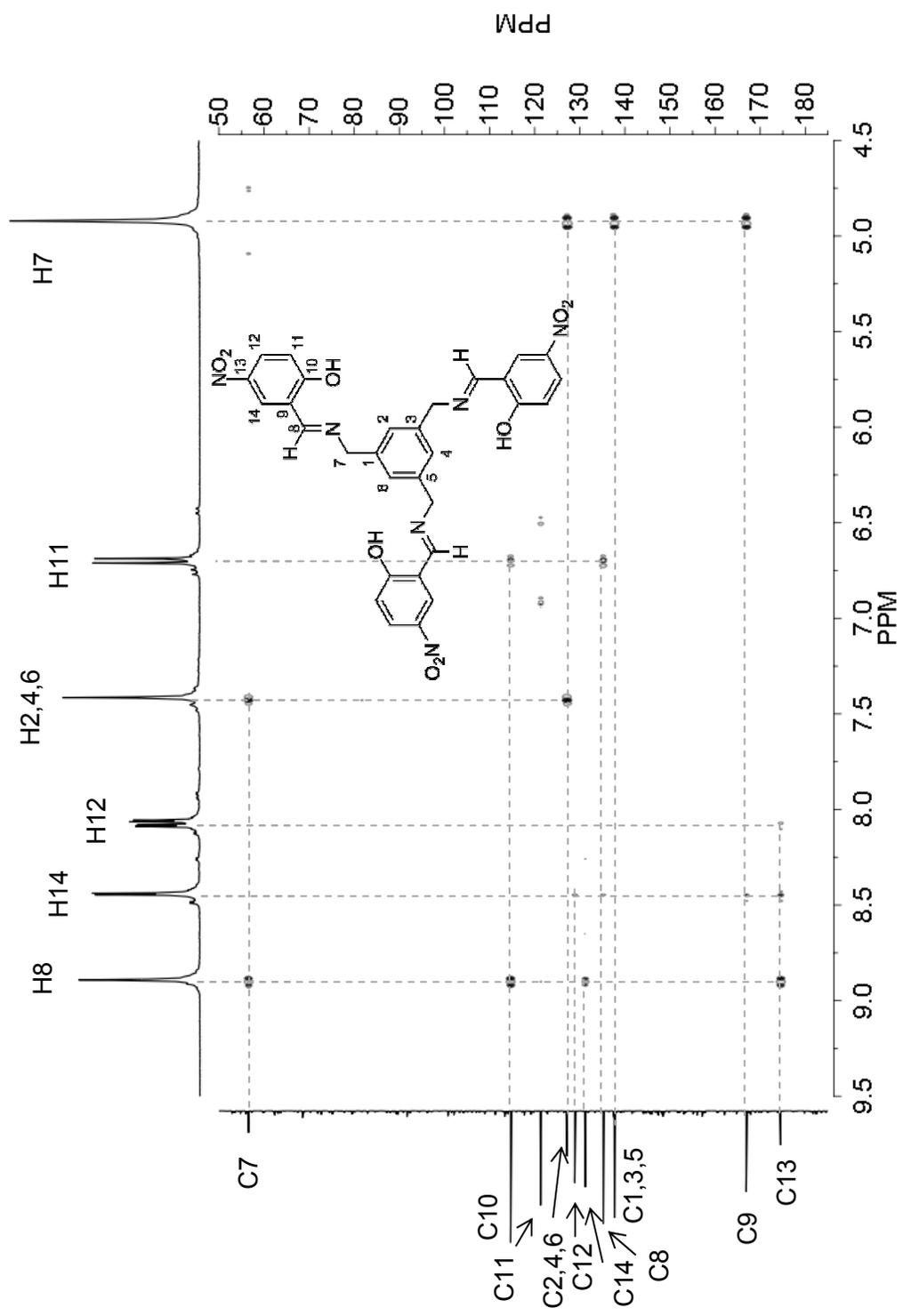


Figura 38. Diagrama de correlación HMBC de 46e en DMSO-d<sub>6</sub>

## 10.2. Espectros de IR

A continuación se muestran los espectros de IR de todos los compuestos obtenidos.

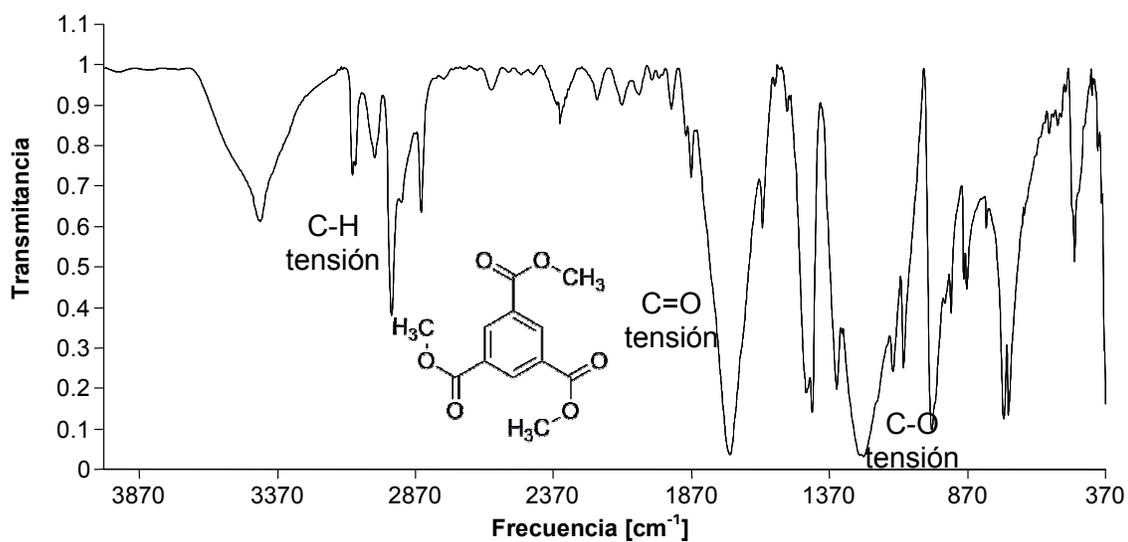


Figura 39. Espectro de IR de 27

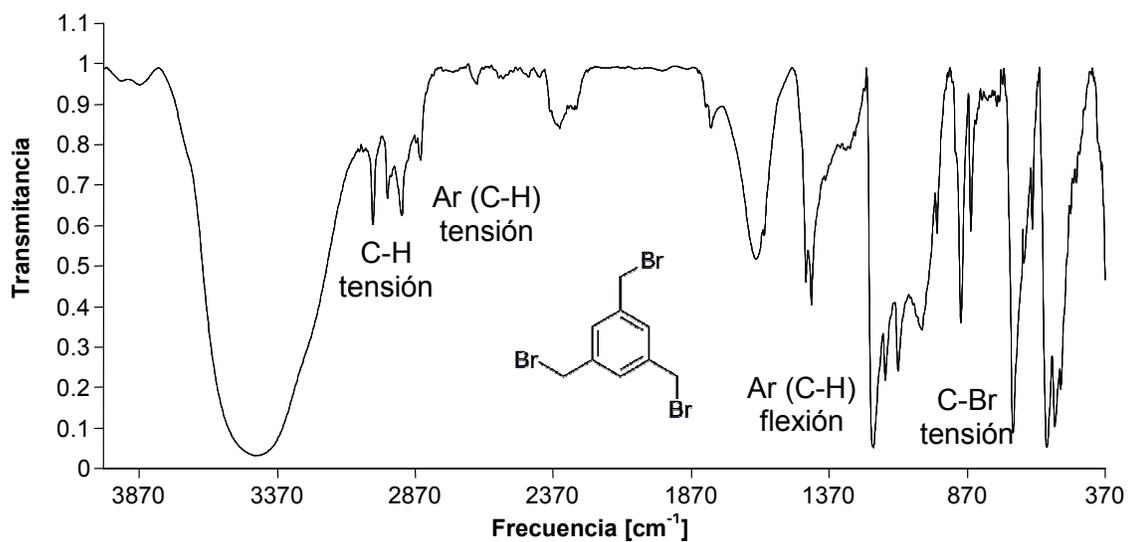


Figura 40. Espectro de IR de 29a

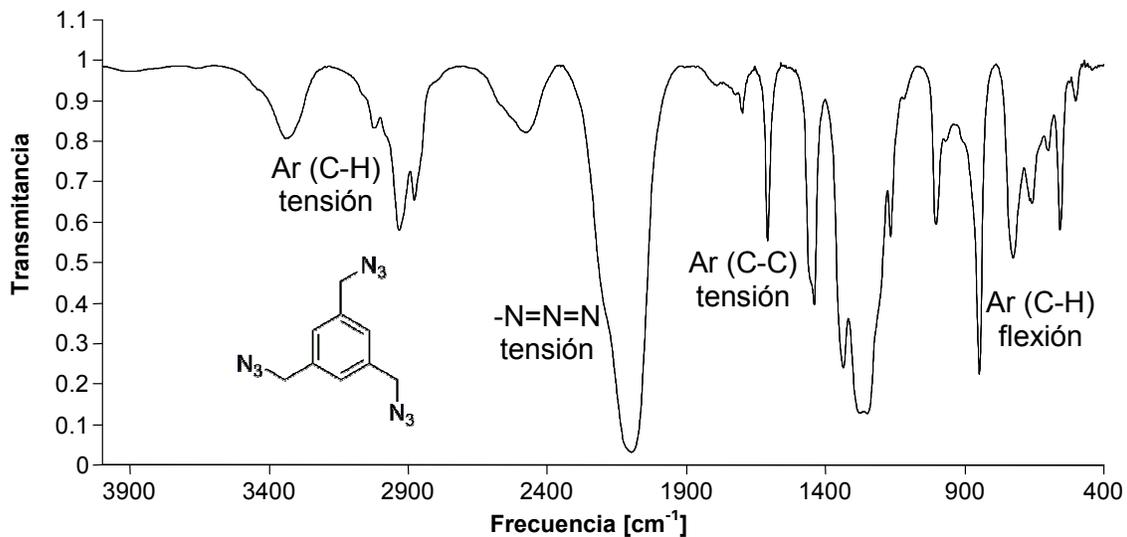


Figura 41. Espectro de IR de 31

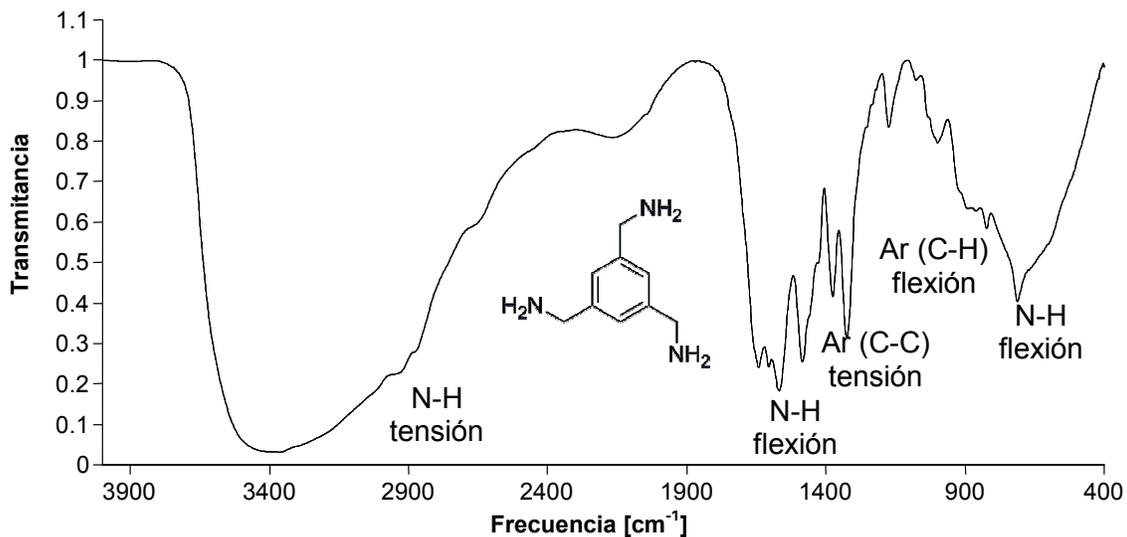


Figura 42. Espectro de IR de 32

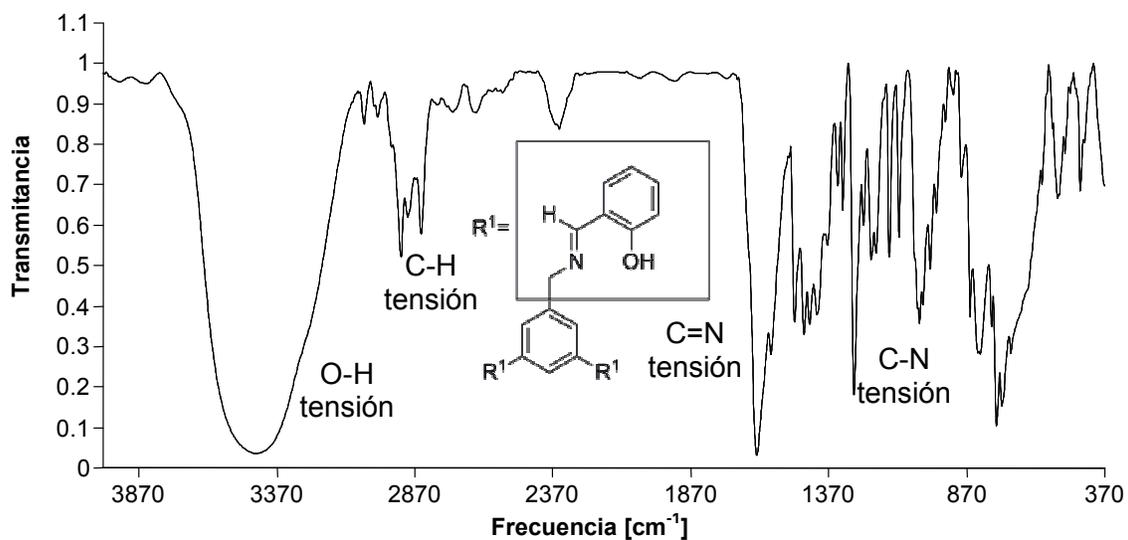


Figura 43. Espectro de IR de 46a

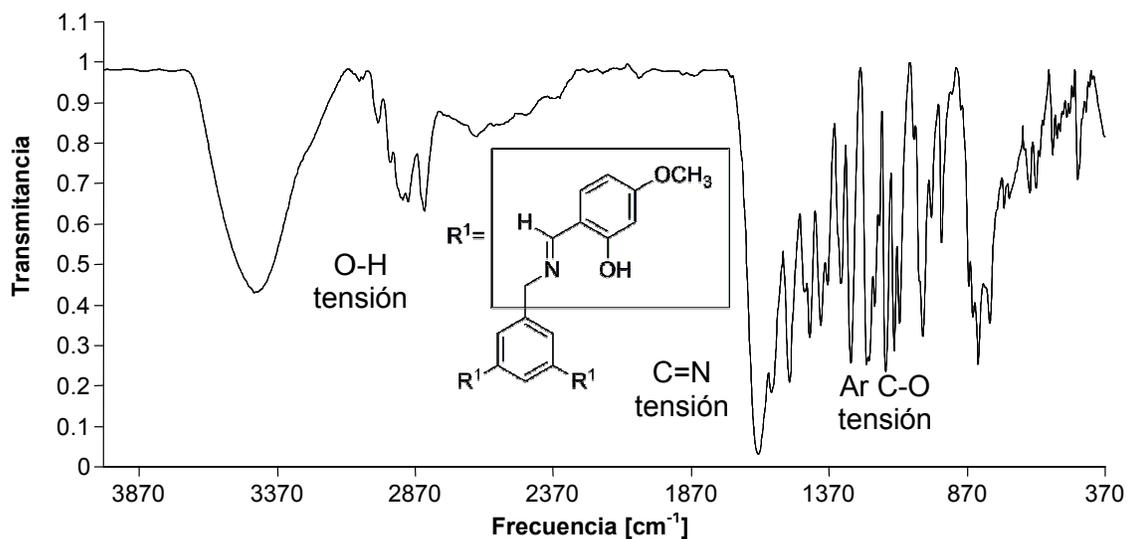


Figura 44. Espectro de IR de 46b

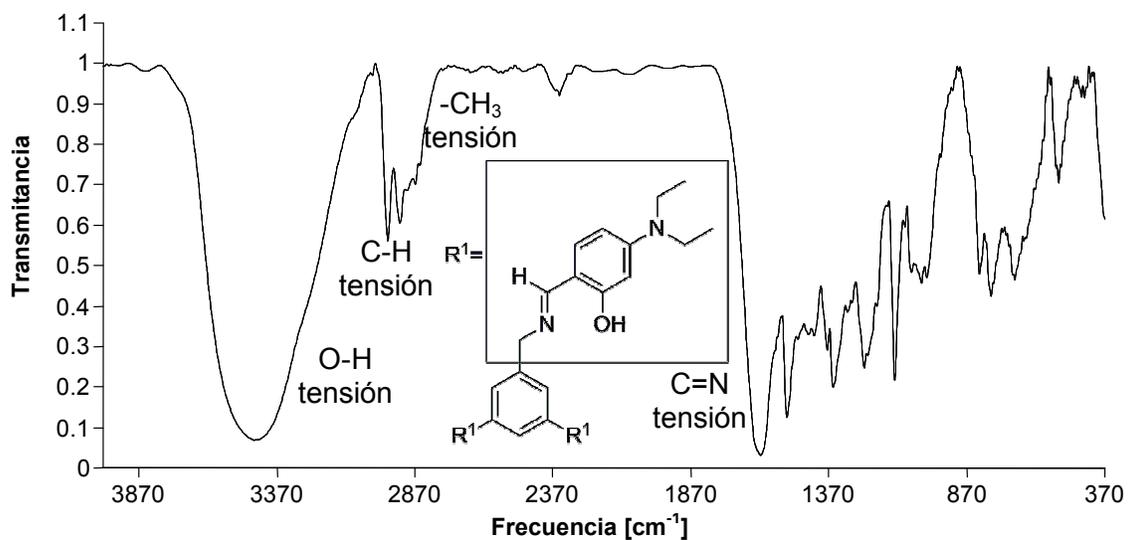


Figura 45. Espectro de IR de 46c

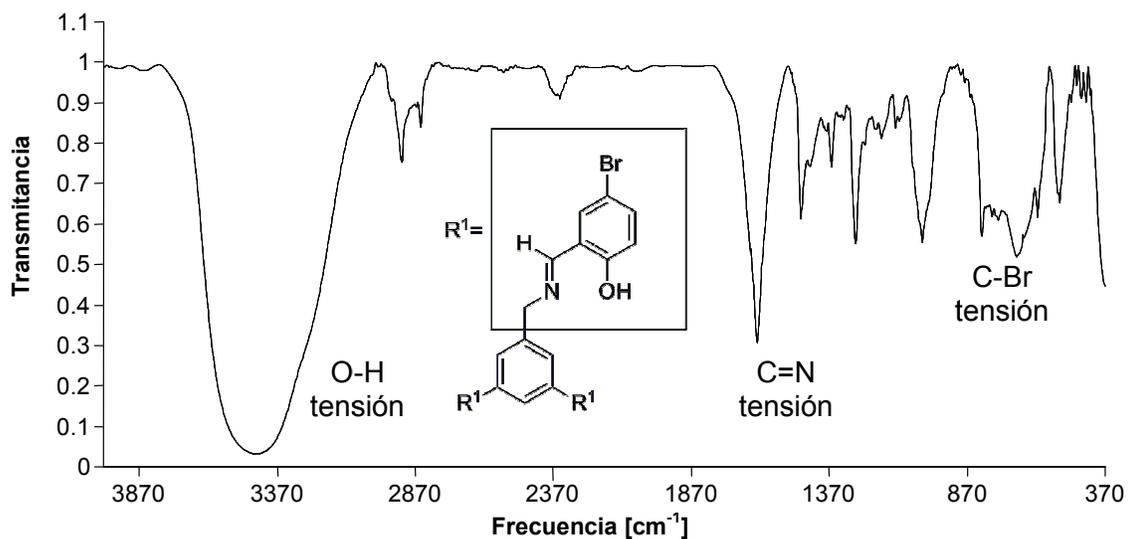


Figura 46. Espectro de IR de 46d

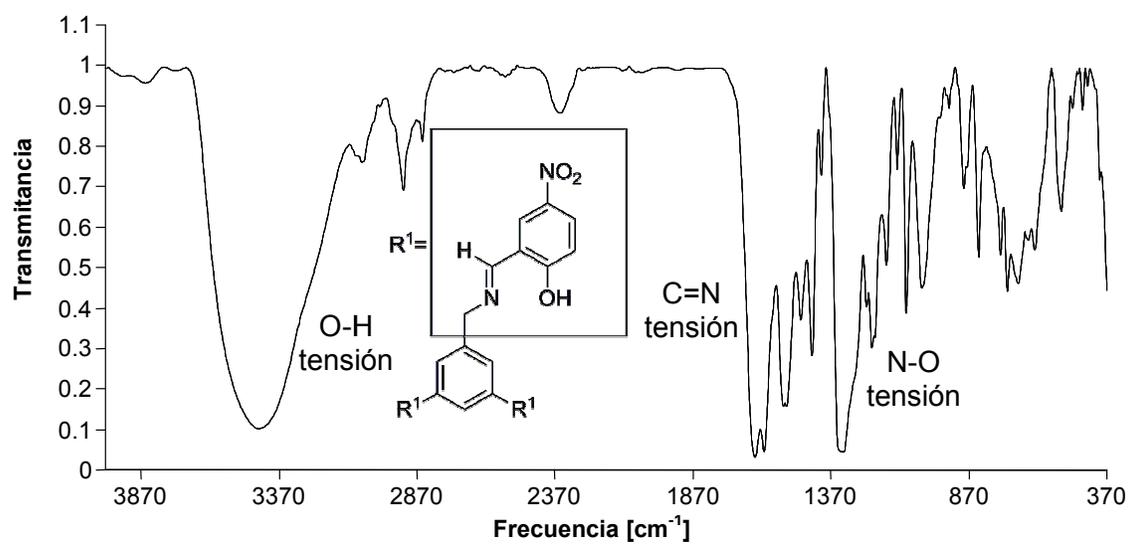
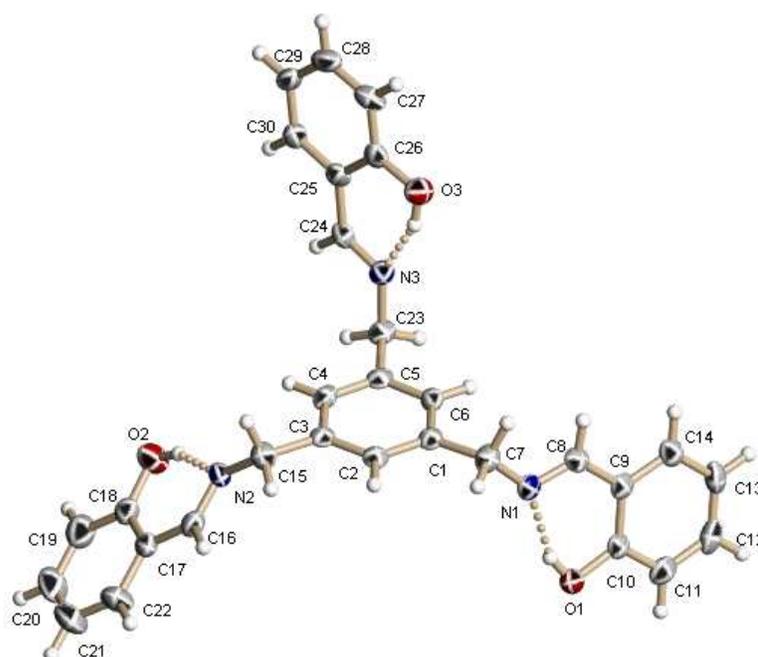


Figura 47. Espectro de IR de 46e

---

### 10.3. Datos de cristalografía de rayos-X de 46a

A continuación se muestra la estructura cristalina de **46a** y los datos cristalográficos resultantes del análisis estructural y refinamiento utilizando la técnica de difracción de rayos-X a bajas temperaturas. Asimismo se muestran las coordenadas atómicas, los desplazamientos isotrópicos equivalentes y los parámetros de desplazamientos anisotrópicos obtenidos.



**Figura 48. Estructura cristalina de 46a**

**Tabla 4. Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura 46a.**

Formula empírica	$C_{30} H_{27} N_3 O_3$
Peso molecular	477.55
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo Espacial	Pna2(1)
Dimensión de celda unitaria	$a = 24.452(3) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 21.111(2) \text{ \AA}$ $\beta = 90^\circ$ $c = 4.7201(5) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$2436.5(4) \text{ \AA}^3$
Z	4
Densidad (calculada)	$1.302 \text{ Mg/m}^3$
Coefficiente de absorción	$0.085 \text{ mm}^{-1}$
F(000)	1008
Tamaño de cristal	0.45 mm x 0.32 mm x 0.27 mm
Rango de teta para la recolección de datos	1.27 a 25.00°
Rango de índices	$-29 \leq h \leq 29, -25 \leq k \leq 25, -5 \leq l \leq 5$
Colección de reflexiones	22970
Reflexiones independientes	2442 [R(int) = 0.0571]
Compleitud de teta = al 25.00°	100.0%
Corrección de absorción	Ninguna
Transmisión Max. y min.	0.9774 y 0.9627
Método de refinamiento	Matriz completa de mínimos-cuadrados sobre $F^2$
Datos / restricciones / parámetros	2442 / 4 / 334
Bondad del ajuste (GOF) sobre $F^2$	1.225
Índices R finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0563, wR2 = 0.1380
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0602, wR2 = 0.1403
Mayor diferencia entre máximos y mínimos	0.288 y -0.215 e.Å <sup>-3</sup>

**Tabla 5. Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópicos ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para 46a.**

Átomo	x	y	z	U(eq)
N(1)	584(1)	6899(1)	566(8)	24(1)
N(2)	3257(1)	5849(1)	-1026(8)	24(1)
N(3)	2644(1)	8531(1)	2215(7)	23(1)
O(1)	13(1)	6188(1)	3999(7)	30(1)
O(2)	4026(1)	5836(1)	2766(7)	39(1)
O(3)	2464(1)	9406(1)	-1620(7)	33(1)
C(1)	1555(1)	6992(2)	-875(9)	21(1)
C(2)	1926(1)	6578(2)	-2090(9)	22(1)
C(3)	2480(1)	6599(2)	-1416(9)	22(1)
C(4)	2655(1)	7042(2)	567(9)	23(1)
C(5)	2292(2)	7459(2)	1842(9)	22(1)
C(6)	1742(1)	7428(2)	1114(9)	22(1)
C(7)	960(1)	6988(2)	-1789(9)	27(1)
C(8)	288(1)	7368(2)	1349(9)	23(1)
C(9)	-116(1)	7318(2)	3604(9)	23(1)
C(10)	-242(1)	6726(2)	4816(9)	22(1)
C(11)	-641(1)	6689(2)	6916(10)	30(1)
C(12)	-913(2)	7228(2)	7769(10)	35(1)
C(13)	-791(2)	7809(2)	6612(11)	32(1)
C(14)	-398(2)	7853(2)	4508(10)	28(1)
C(15)	2874(2)	6162(2)	-2948(10)	29(1)
C(16)	3318(1)	5251(2)	-1281(11)	29(1)
C(17)	3709(2)	4902(2)	412(11)	30(1)
C(18)	4057(2)	5204(2)	2329(10)	29(1)
C(19)	4442(2)	4860(2)	3839(13)	45(1)
C(20)	4490(2)	4214(2)	3375(15)	56(2)
C(21)	4152(2)	3909(2)	1479(16)	59(2)
C(22)	3766(2)	4243(2)	44(14)	48(1)
C(23)	2497(2)	7967(2)	3847(10)	26(1)

C(24)	3118(1)	8771(2)	2570(9)	23(1)
C(25)	3308(2)	9322(2)	975(9)	26(1)
C(26)	2975(2)	9616(2)	-1074(10)	25(1)
C(27)	3170(2)	10139(2)	-2544(11)	34(1)
C(28)	3691(2)	10362(2)	-2039(11)	36(1)
C(29)	4022(2)	10077(2)	-17(11)	32(1)
C(30)	3833(2)	9565(2)	1465(11)	29(1)

**Tabla 6. Distancia de enlace (Å) y ángulos (°)(sin incluir los átomos de H) para 46a.**

Enlace	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
N(1)-C(8)	1.279(5)	C(8)-N(1)-C(7)	118.6(3)
N(1)-C(7)	1.454(5)	C(16)-N(2)-C(15)	117.6(4)
N(2)-C(16)	1.276(5)	C(24)-N(3)-C(23)	118.5(3)
N(2)-C(15)	1.462(5)	C(2)-C(1)-C(6)	118.8(3)
N(3)-C(24)	1.275(5)	C(2)-C(1)-C(7)	120.4(4)
N(3)-C(23)	1.464(5)	C(6)-C(1)-C(7)	120.8(3)
O(1)-C(10)	1.352(5)	C(1)-C(2)-C(3)	121.5(4)
O(2)-C(18)	1.352(5)	C(4)-C(3)-C(2)	118.3(3)
O(3)-C(26)	1.351(5)	C(4)-C(3)-C(15)	122.3(3)
C(1)-C(2)	1.385(5)	C(2)-C(3)-C(15)	119.3(4)
C(1)-C(6)	1.391(5)	C(5)-C(4)-C(3)	121.5(3)
C(1)-C(7)	1.517(5)	C(4)-C(5)-C(6)	118.8(3)
C(2)-C(3)	1.393(5)	C(4)-C(5)-C(23)	120.5(3)
C(3)-C(4)	1.391(6)	C(6)-C(5)-C(23)	120.5(3)
C(3)-C(15)	1.517(5)	C(5)-C(6)-C(1)	121.1(3)
C(4)-C(5)	1.387(5)	N(1)-C(7)-C(1)	112.9(3)
C(5)-C(6)	1.390(5)	N(1)-C(8)-C(9)	122.7(4)
C(5)-C(23)	1.515(6)	C(14)-C(9)-C(10)	119.2(4)
C(8)-C(9)	1.457(6)	C(14)-C(9)-C(8)	120.1(3)
C(9)-C(14)	1.390(5)	C(10)-C(9)-C(8)	120.6(3)
N(1)-C(8)	1.279(5)	O(1)-C(10)-C(11)	118.7(3)

---

N(1)-C(7)	1.454(5)	O(1)-C(10)-C(9)	121.9(3)
N(2)-C(16)	1.276(5)	C(11)-C(10)-C(9)	119.4(3)
N(2)-C(15)	1.462(5)	C(12)-C(11)-C(10)	119.9(4)
N(3)-C(24)	1.275(5)	C(13)-C(12)-C(11)	121.1(4)
N(3)-C(23)	1.464(5)	C(12)-C(13)-C(14)	119.6(4)
O(1)-C(10)	1.352(5)	C(13)-C(14)-C(9)	120.6(4)
O(2)-C(18)	1.352(5)	N(2)-C(15)-C(3)	112.7(4)
O(3)-C(26)	1.351(5)	N(2)-C(16)-C(17)	121.8(4)
C(1)-C(2)	1.385(5)	C(18)-C(17)-C(22)	118.1(4)
C(1)-C(6)	1.391(5)	C(18)-C(17)-C(16)	121.9(3)
C(1)-C(7)	1.517(5)	C(22)-C(17)-C(16)	120.0(4)
C(2)-C(3)	1.393(5)	O(2)-C(18)-C(19)	118.4(4)
C(3)-C(4)	1.391(6)	O(2)-C(18)-C(17)	121.0(3)
C(3)-C(15)	1.517(5)	C(19)-C(18)-C(17)	120.5(4)
C(4)-C(5)	1.387(5)	C(20)-C(19)-C(18)	119.4(5)
C(5)-C(6)	1.390(5)	C(21)-C(20)-C(19)	120.9(5)
C(5)-C(23)	1.515(6)	C(22)-C(21)-C(20)	119.8(4)
C(8)-C(9)	1.457(6)	C(21)-C(22)-C(17)	121.3(5)
C(9)-C(14)	1.390(5)	N(3)-C(23)-C(5)	109.2(4)
		N(3)-C(24)-C(25)	122.5(4)
		C(30)-C(25)-C(26)	118.8(4)
		C(30)-C(25)-C(24)	119.8(4)
		C(26)-C(25)-C(24)	121.4(3)
		O(3)-C(26)-C(27)	118.9(4)
		O(3)-C(26)-C(25)	121.4(4)
		C(27)-C(26)-C(25)	119.7(3)
		C(28)-C(27)-C(26)	120.2(4)
		C(27)-C(28)-C(29)	120.7(4)
		C(30)-C(29)-C(28)	119.7(4)
		C(29)-C(30)-C(25)	121.0(4)

---

**Tabla 7. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para 46a. El factor exponencial de desplazamiento anisotrópico toma la forma:**

$$-2\pi^2 [ h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
N(1)	16(1)	28(2)	29(2)	-1(2)	-8(1)	-2(1)
N(2)	21(2)	21(2)	29(2)	3(2)	3(2)	5(1)
N(3)	23(2)	24(2)	22(2)	-1(2)	0(1)	-2(1)
O(1)	24(1)	26(1)	42(2)	4(2)	1(1)	1(1)
O(2)	41(2)	32(2)	43(2)	-4(2)	-16(2)	4(1)
O(3)	32(1)	32(2)	36(2)	4(2)	-7(1)	-2(1)
C(1)	22(2)	22(2)	17(2)	7(2)	2(2)	-2(1)
C(2)	27(2)	20(2)	19(2)	7(2)	-2(2)	-1(2)
C(3)	24(2)	19(2)	22(2)	11(2)	0(2)	-1(1)
C(4)	16(2)	30(2)	22(2)	11(2)	-4(2)	-4(2)
C(5)	26(2)	21(2)	19(2)	11(2)	-2(2)	-6(2)
C(6)	21(2)	22(2)	22(2)	4(2)	6(2)	2(1)
C(7)	23(2)	37(2)	22(2)	1(2)	-1(2)	0(2)
C(8)	22(2)	24(2)	22(2)	4(2)	-9(2)	2(2)
C(9)	13(2)	31(2)	24(2)	0(2)	-9(2)	-2(1)
C(10)	15(2)	26(2)	25(2)	-1(2)	-7(2)	0(1)
C(11)	21(2)	40(2)	30(2)	6(2)	-5(2)	-7(2)
C(12)	17(2)	60(3)	28(2)	-7(2)	0(2)	2(2)
C(13)	21(2)	37(2)	36(3)	-14(2)	-4(2)	9(2)
C(14)	22(2)	31(2)	31(2)	0(2)	-7(2)	4(2)
C(15)	29(2)	31(2)	28(2)	0(2)	0(2)	3(2)
C(16)	20(2)	30(2)	36(2)	-3(2)	2(2)	-4(2)
C(17)	22(2)	25(2)	42(3)	4(2)	10(2)	2(2)
C(18)	24(2)	31(2)	32(3)	5(2)	4(2)	1(2)
C(19)	33(2)	52(3)	50(3)	12(3)	-3(2)	3(2)
C(20)	45(3)	51(3)	70(4)	26(3)	-3(3)	19(2)
C(21)	61(3)	30(2)	84(5)	11(3)	4(4)	14(2)
C(22)	51(3)	22(2)	72(4)	-3(2)	1(3)	0(2)

C(23)	26(2)	30(2)	24(2)	3(2)	-1(2)	-6(2)
C(24)	24(2)	23(2)	22(2)	-3(2)	-4(2)	6(2)
C(25)	29(2)	17(2)	31(2)	-7(2)	2(2)	1(2)
C(26)	26(2)	19(2)	30(2)	-10(2)	1(2)	2(2)
C(27)	49(3)	20(2)	33(3)	0(2)	-2(2)	4(2)
C(28)	44(2)	20(2)	43(3)	-4(2)	13(2)	-4(2)
C(29)	26(2)	21(2)	50(3)	-9(2)	8(2)	-6(2)
C(30)	24(2)	24(2)	38(2)	-2(2)	-1(2)	1(2)

**Tabla 8. Coordenadas de los hidrógenos ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para 46a.**

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	16(1)	28(2)	29(2)	-1(2)	-8(1)	-2(1)
N(2)	21(2)	21(2)	29(2)	3(2)	3(2)	5(1)
N(3)	23(2)	24(2)	22(2)	-1(2)	0(1)	-2(1)
O(1)	24(1)	26(1)	42(2)	4(2)	1(1)	1(1)
O(2)	41(2)	32(2)	43(2)	-4(2)	-16(2)	4(1)
O(3)	32(1)	32(2)	36(2)	4(2)	-7(1)	-2(1)
C(1)	22(2)	22(2)	17(2)	7(2)	2(2)	-2(1)
C(2)	27(2)	20(2)	19(2)	7(2)	-2(2)	-1(2)
C(3)	24(2)	19(2)	22(2)	11(2)	0(2)	-1(1)
C(4)	16(2)	30(2)	22(2)	11(2)	-4(2)	-4(2)
C(5)	26(2)	21(2)	19(2)	11(2)	-2(2)	-6(2)
C(6)	21(2)	22(2)	22(2)	4(2)	6(2)	2(1)
C(7)	23(2)	37(2)	22(2)	1(2)	-1(2)	0(2)
C(8)	22(2)	24(2)	22(2)	4(2)	-9(2)	2(2)
C(9)	13(2)	31(2)	24(2)	0(2)	-9(2)	-2(1)
C(10)	15(2)	26(2)	25(2)	-1(2)	-7(2)	0(1)
C(11)	21(2)	40(2)	30(2)	6(2)	-5(2)	-7(2)
C(12)	17(2)	60(3)	28(2)	-7(2)	0(2)	2(2)
C(13)	21(2)	37(2)	36(3)	-14(2)	-4(2)	9(2)

C(14)	22(2)	31(2)	31(2)	0(2)	-7(2)	4(2)
C(15)	29(2)	31(2)	28(2)	0(2)	0(2)	3(2)
C(16)	20(2)	30(2)	36(2)	-3(2)	2(2)	-4(2)
C(17)	22(2)	25(2)	42(3)	4(2)	10(2)	2(2)
C(18)	24(2)	31(2)	32(3)	5(2)	4(2)	1(2)
C(19)	33(2)	52(3)	50(3)	12(3)	-3(2)	3(2)
C(20)	45(3)	51(3)	70(4)	26(3)	-3(3)	19(2)
C(21)	61(3)	30(2)	84(5)	11(3)	4(4)	14(2)
C(22)	51(3)	22(2)	72(4)	-3(2)	1(3)	0(2)
C(23)	26(2)	30(2)	24(2)	3(2)	-1(2)	-6(2)
C(24)	24(2)	23(2)	22(2)	-3(2)	-4(2)	6(2)
C(25)	29(2)	17(2)	31(2)	-7(2)	2(2)	1(2)
C(26)	26(2)	19(2)	30(2)	-10(2)	1(2)	2(2)
C(27)	49(3)	20(2)	33(3)	0(2)	-2(2)	4(2)
C(28)	44(2)	20(2)	43(3)	-4(2)	13(2)	-4(2)
C(29)	26(2)	21(2)	50(3)	-9(2)	8(2)	-6(2)
C(30)	24(2)	24(2)	38(2)	-2(2)	-1(2)	1(2)

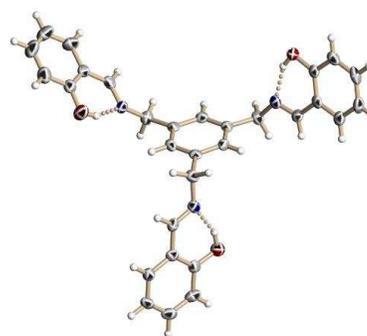
**Tabla 9. Ángulos de torsión (°) para 46a.**

Átomos	Ángulo (°)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-1.6(5)
C(7)-C(1)-C(2)-C(3)	176.0(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	1.2(5)
C(1)-C(2)-C(3)-C(15)	-176.1(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.5(5)
C(15)-C(3)-C(4)-C(5)	176.8(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.2(5)
C(3)-C(4)-C(5)-C(23)	-175.9(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-0.6(5)
C(23)-C(5)-C(6)-C(1)	175.5(3)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	1.3(5)

---

C(7)-C(1)-C(6)-C(5)	-176.3(3)
C(8)-N(1)-C(7)-C(1)	109.4(4)
C(2)-C(1)-C(7)-N(1)	124.7(4)
C(6)-C(1)-C(7)-N(1)	-57.8(5)
C(7)-N(1)-C(8)-C(9)	177.3(3)
N(1)-C(8)-C(9)-C(14)	175.3(4)
N(1)-C(8)-C(9)-C(10)	-7.2(5)
C(14)-C(9)-C(10)-O(1)	179.2(3)
C(8)-C(9)-C(10)-O(1)	1.6(5)
C(14)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.7(5)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-178.3(3)
O(1)-C(10)-C(11)-C(12)	-179.3(4)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	0.7(6)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-1.0(6)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	1.4(6)
C(12)-C(13)-C(14)-C(9)	-1.5(6)
C(10)-C(9)-C(14)-C(13)	1.1(6)
C(8)-C(9)-C(14)-C(13)	178.7(4)
C(16)-N(2)-C(15)-C(3)	131.5(4)
C(4)-C(3)-C(15)-N(2)	48.5(5)
C(2)-C(3)-C(15)-N(2)	-134.2(4)
C(15)-N(2)-C(16)-C(17)	176.4(4)
N(2)-C(16)-C(17)-C(18)	-2.7(7)
N(2)-C(16)-C(17)-C(22)	-179.5(4)
C(22)-C(17)-C(18)-O(2)	179.5(4)
C(16)-C(17)-C(18)-O(2)	2.7(6)
C(22)-C(17)-C(18)-C(19)	-0.6(6)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-177.5(4)
O(2)-C(18)-C(19)-C(20)	-178.4(5)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	1.7(7)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-1.3(8)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	-0.2(9)
C(20)-C(21)-C(22)-C(17)	1.3(9)

---



---

C(18)-C(17)-C(22)-C(21)	-0.9(8)
C(16)-C(17)-C(22)-C(21)	176.0(5)
C(24)-N(3)-C(23)-C(5)	-127.6(4)
C(4)-C(5)-C(23)-N(3)	87.5(4)
C(6)-C(5)-C(23)-N(3)	-88.5(4)
C(23)-N(3)-C(24)-C(25)	178.0(3)
N(3)-C(24)-C(25)-C(30)	179.8(4)
N(3)-C(24)-C(25)-C(26)	-0.5(6)
C(30)-C(25)-C(26)-O(3)	-179.4(4)
C(24)-C(25)-C(26)-O(3)	1.0(6)
C(30)-C(25)-C(26)-C(27)	-0.5(6)
C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	179.9(4)
O(3)-C(26)-C(27)-C(28)	-179.8(4)
C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	1.3(6)
C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	-1.5(6)
C(27)-C(28)-C(29)-C(30)	0.8(6)
C(28)-C(29)-C(30)-C(25)	0.0(6)
C(26)-C(25)-C(30)-C(29)	-0.2(6)
C(24)-C(25)-C(30)-C(29)	179.5(4)

---

