



**UNIVERSIDAD DE CHILE**

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas.

Departamento de Química Orgánica y Físicoquímica.

**SÍNTESIS DE CALIX[4]ARENOS MODIFICADOS EN EL  
UPPER Y LOWER RIM. ESTUDIOS DE COMPLEJACION  
DE IONES.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO**

**HORACIO EXEQUIEL GÓMEZ MACHUCA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

Dr. Claudio Saitz Barria

**PROFESOR PATROCINANTE:**

Dr. Claudio Saitz Barria

**Santiago, Chile 2014**

## AGRADECIMIENTOS

---

A mis compañeros del laboratorio de Mecanismo de Reacción: Paul, Christian (Gran Jefe), Eduardo, Christopher, Nelson, Juan, Oney, Claudia, por su constante apoyo, ayuda durante mi trabajo en el laboratorio, y esos momentos agradables durante el trabajo y los míticos asados.

A mis compañeros del grupo de trabajo: Silvana, Rubén, Miguel Ángel, Carlos, con los cuales el trabajo fue más cercano y muchas veces complementario para avanzar en este proceso.

Para llegar a esta instancia fue fundamental el apoyo de mis compañeros de carrera con los cuales estudiábamos, distraíamos y pasábamos la mayor parte del tiempo juntos: Felipe, quien es mi gran amigo, Patricio, el mejor de la carrera y un buen amigo, y especialmente a Cinthia quien es mi compañera incondicional durante estos años entregándome su apoyo, amor y confianza.

Una parte fundamental de este trabajo se la debo a mis profesores, los cuales con sus consejos y enseñanzas, me permitieron llegar a esta instancia: Prof. Julio, Prof. Hernán, Prof. Ramiro, en especial a los Prof. Claudio y Carolina, quienes han sido un pilar fundamental en el ámbito académico y personal, gracias por permitir que trabajará con ustedes.

Finalmente agradezco a mi familia quienes han sido fundamentales en toda mi vida, en especial a mis padres por todo el esfuerzo dedicado para que llegue a este momento, mis hermanos por guiarme durante toda mi carrera, y en especial al seba, que siempre lograbas ser mi vía de escape cuando estaba en casa.

Este trabajo fue posible gracias al financiamiento otorgado por los proyectos FONDECYT 1100906 y 1050795.

Sinceramente les agradezco a todos.

ÍNDICE

<i>Agradecimientos</i> .....	2
<i>Índice</i> .....	3
<i>Índice de Tablas</i> .....	5
<i>Índice de Figuras</i> .....	6
<i>Resumen</i> .....	10
<i>Summary</i> .....	12
<b>1.0</b> <i>Introducción</i> .....	13
<b>1.1</b> Calixarenos.....	14
<b>1.2</b> Conformaciones de calix[4]arenos.....	15
<b>1.3</b> Calix[4]areno como receptores iónicos.....	16
<b>1.4</b> Fluorescencia.....	21
<b>2.0</b> <i>Hipótesis y Objetivos</i> .....	23
<b>2.1</b> Hipótesis.....	24
<b>2.2</b> Objetivos.....	25
<b>3.0</b> <i>Metodología</i> .....	26
<b>3.1</b> Reactivos y Materiales.....	27
<b>3.2</b> Síntesis.....	30
<b>3.2.1</b> Síntesis de p-tert-Butilcalix[4]areno (1).....	30
<b>3.2.2</b> Síntesis de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(propoxi)-26,28 dihidroxicalix[4]areno (2).....	31
<b>3.2.3</b> Síntesis de 5,17-diformil-11,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(propoxi)-26,28-dihidroxicalix[4]areno (3).....	32
<b>3.2.4</b> Síntesis de 5,17-bis(2,2-dicianovinil)-11,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(propoxi)-26,28-dihidroxicalix[4]areno (4).....	33
<b>3.2.5</b> Síntesis de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(cianometoxi)-26,28-dihidroxicalix[4]areno(5).....	34
<b>3.2.6</b> Síntesis de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(aminoetoxi)-26,28-dihidroxicalix[4]areno (6).....	35
<b>3.2.7</b> Síntesis de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis{[(clorometil)carbonilamino]etoxi}-26,28-dihidroxicalix[4]areno(7)	36
<b>3.2.8</b> Síntesis de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzimidazol-2-ilsulfanil) acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalix[4]areno (8).....	37
<b>3.2.9</b> Síntesis de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzotiazol-2-ilsulfanil) acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalix[4]areno (9).....	38
<b>3.2.10</b> Síntesis de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzoxazol-2-ilsulfanil) acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalix[4]areno (10).....	39
<b>3.3</b> Estudios Espectroscópicos.....	40

3.3.1	Preparación de soluciones “stock”.....	40
3.3.2	Determinación de las constantes asociación .....	41
4.0	<b>Resultados y Discusiones</b> .....	42
4.1	Síntesis de Calix[4]arenos.....	43
4.1.1	Modificación del borde ancho (upper rim).....	43
4.1.2	Modificación del borde angosto (lower rim).....	44
4.2	Estudios espectroscópicos de Fluorescencia.....	47
4.2.1	Estudios de Fluorescencia de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzoimidazol-2-ilsulfanil) acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (8).....	47
4.2.2	Estudios de Fluorescencia de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzotiazol-2-ilsulfanil) acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (9).....	53
4.2.3	Estudios de Fluorescencia de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzoxazol-2-ilsulfanil) acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (10).....	58
5.0	<b>Conclusión</b> .....	64
6.0	<b>Bibliografía</b> .....	67
7.0	<b>Anexo</b> .....	71
7.1	p-tert-Butilcalix[4]areno (1)	
7.2	5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(propoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (2)	
7.3	5,17-diformil-11,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(propoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (3)	
7.4	5,17-bis(2,2-dicianovinil)-11,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(propoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (4)	
7.5	5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(cianometoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (5)	
7.6	5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(aminoetoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (6)	
7.7	5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis{[(clorometil)carbonilamino]etoxi}-26,28-dihidroxicalex[4]areno (7)	
7.8	5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzoimidazol-2-ilsulfanil) acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (8)	
7.9	5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzotiazol-2-ilsulfanil) acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (9)	
7.10	5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzoxazol-2-ilsulfanil) acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (10)	

**ÍNDICE DE TABLAS**

---

- Tabla 1.** Señales de los protones metilénicos para las distintas conformaciones de los Calixarenos
- Tabla 2.** Constantes de asociación de los complejos de inclusión por método lineal y no lineal para el derivado 8.
- Tabla 3.** Constantes de asociación de los complejos de inclusión por método lineal y no lineal para el derivado 9.
- Tabla 4.** Constantes de asociación de los complejos de inclusión por método lineal y no lineal para el derivado 10

### ÍNDICE DE FIGURAS

---

- Figura 1.** Representación de la estructura del p-tertbutilcalix[4]areno, representación de la conformación *cono*.
- Figura 2.** Conformaciones de calix[4]areno: *cono*, *cono parcial*, *1,2-alternado* y *1,3-alternado*
- Figura 3.** Ejemplo de receptores catiónicos con unidades de amida en el lower rim.
- Figura 4.** Ejemplo de receptores catiónicos con unidades de amida en un tiacalix[4]areno.
- Figura 5.** Ejemplo de receptores catiónicos con unidades de urea unidas a pireno.
- Figura 6.** Ejemplo de receptores aniónicos con unidades de urea y tiourea en el lower rim.
- Figura 7.** Ejemplo de receptores aniónicos con unidades de urea y tioureas en el upper rim.
- Figura 8.** Ejemplo de receptores aniónicos con dos o cuatro amidas con distintos sustituyentes.
- Figura 9.** 5,11,17,23-Tetra-*terc*-butil-25,26-27,28-tetrahidroxicalix[4]areno
- Figura 10.** 5,11,17,23-Tetra-*terc*-butil-25,27-di(propoxi)-26,28-dihidroxi calix[4]areno
- Figura 11.** 5,17-diformil-11,23-Tetra-*terc*-butil-25,27-di(propoxi)-26,28-dihidroxi calix[4]areno
- Figura 12.** 5,17-bis(2,2-dicianovinil)-11,23-Tetra-*terc*-butil-25,27-di(propoxi)-26,28-dihidroxicalix[4]areno
- Figura 13.** 5,11,17,23-Tetra-*terc*-butil-25,27-di(cianometoxi)-26,28-dihidroxi calix[4]areno
- Figura 14.** 5,11,17,23-Tetra-*terc*-butil-25,27-di(aminoetoxi)-26,28-dihidroxi calix[4]areno
- Figura 15.** 5,11,17,23-Tetra-*terc*-butil-25,27-bis{[(clorometil)carbonilamino]etoxi}-26,28-dihidroxicalix[4]areno
- Figura 16.** 5,11,17,23-Tetra-*terc*-butil-25,27-bis-(2-[2-benzoimidazol-2-ilsulfanil)acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalix[4]areno
- Figura 17.** 5,11,17,23-Tetra-*terc*-butil-25,27-bis-(2-[2-benzotiazol-2-ilsulfanil)acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalix[4]areno

- Figura 18.** 5,11,17,23-Tetra-terc-butil-25,27-bis-(2-[2-benzoxazol-2-ilsulfanil]acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno
- Figura 19.** Esquema sintético propuesto para la obtención del producto (4)
- Figura 20.** Esquema sintético propuesto para la obtención de los productos (8)-(10)
- Figura 21.** Cambio en espectro de fluorescencia del derivado 8 con la adición de 30 equivalentes del anión.
- Figura 22.** Cambio en espectro de fluorescencia del derivado 8 con la adición de 30 equivalentes del catión.
- Figura 23.** Titulación del derivado 8 con la adición de 0-60 equivalente del ion dicromato, longitud de onda de excitación  $\lambda_{ex}=225$  nm.
- Figura 24.** Análisis por medio del método lineal y método no lineal de la titulación del derivado 8 con ion dicromato.
- Figura 25.** Titulación del derivado 8 con la adición de 0-60 equivalente del ion yoduro, longitud de onda de excitación  $\lambda_{ex}=225$  nm.
- Figura 26.** Análisis por medio del método lineal y método no lineal de la titulación del derivado 8 con ion yoduro.
- Figura 27.** Titulación del derivado 8 con la adición de 0-60 equivalente del ion plomo, longitud de onda de excitación  $\lambda_{ex}=225$  nm.
- Figura 28.** Análisis por medio del método lineal y método no lineal de la titulación del derivado 8 con ion plomo.
- Figura 29.** Cambio en espectro de fluorescencia del derivado 9 con la adición de 30 equivalentes del anión.
- Figura 30.** Cambio en espectro de fluorescencia del derivado 9 con la adición de 30 equivalentes del catión.
- Figura 31.** Titulación del derivado 9 con la adición de 0-60 equivalente del ion dicromato, longitud de onda de excitación  $\lambda_{ex}=225$  nm.
- Figura 32.** Análisis por medio del método lineal y método no lineal de la titulación del derivado 9 con ion dicromato.
- Figura 33.** Titulación del derivado 9 con la adición de 0-60 equivalente del ion yoduro, longitud de onda de excitación  $\lambda_{ex}=225$  nm.
- Figura 34.** Análisis por medio del método lineal y método no lineal de la titulación del derivado 9 con ion yoduro.
- Figura 35.** Titulación del derivado 9 con la adición de 0-60 equivalente del ion plomo, longitud de onda de excitación  $\lambda_{ex}=225$  nm.

- Figura 36.** Análisis por medio del método lineal y método no lineal de la titulación del derivado 9 con ion plomo.
- Figura 37.** Cambio en espectro de fluorescencia del derivado 10 con la adición de 30 equivalentes del anión.
- Figura 38.** Cambio en espectro de fluorescencia del derivado 10 con la adición de 30 equivalentes del catión.
- Figura 39.** Titulación del derivado 10 con la adición de 0-60 equivalente del ion dicromato, longitud de onda de excitación  $\lambda_{ex}=225$  nm.
- Figura 40.** Análisis por medio del método lineal y método no lineal de la titulación del derivado 10 con ion dicromato.
- Figura 41.** Titulación del derivado 10 con la adición de 0-60 equivalente del ion yoduro, longitud de onda de excitación  $\lambda_{ex}=225$  nm.
- Figura 42.** Análisis por medio del método lineal y método no lineal de la titulación del derivado 10 con ion yoduro.
- Figura 43.** Titulación del derivado 10 con la adición de 0-60 equivalente del ion plomo, longitud de onda de excitación  $\lambda_{ex}=225$  nm.
- Figura 44.** Análisis por medio del método lineal y método no lineal de la titulación del derivado 10 con ion plomo.

## RESUMEN

Los calixarenos son moléculas macrocíclicas compuestas de unidades fenólicas, conectadas por puentes de metileno, que forman una cavidad hidrofóbica capaz de generar complejos de inclusión con una gran variedad de iones o moléculas. Los calixarenos son particularmente atractivos para el desarrollo de receptores, a través de la incorporación de numerosos grupos funcionales y ligandos en la estructura del macrociclo.

En esta tesis, se obtuvieron calixarenos modificados en el extremo superior (upper rim) e inferior (lower rim): dipropil calix[4]areno (**2**), diformil calix[4]areno (**3**), 5,17-bis(2,2-dicianovinil)-11,23-Tetra-*tert*-butil-25,27-di(propoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (**4**). Por medio de la modificación sólo de la parte inferior (lower rim), introduciendo heterociclos de benzoimidazol, benzotiazol y benzoxazol a través de un grupo tioacetamido, se obtuvieron los siguientes calix[4]arenos: 5,11,17,23-tetra-*tert*-butil-25,27-bis-(2-[2-benzoimidazol-2-ilsulfanil]acetamido)etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (**8**); 5,11,17,23-Tetra-*tert*-butil-25,27-bis-(2-[2-benzotiazol-2-ilsulfanil]acetamido)etoxi)-26,28-dihidroxi calix[4]areno (**9**); 5,11,17,23-Tetra-*tert*-butil-25,27-bis-(2-[2-benzoxazol-2-ilsulfanil] acetamido)etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (**10**).

Los derivados de calixarenos (**8**)-(10) fueron utilizados para un estudio de complejación de iones a través de mediciones de espectroscopia de fluorescencia en metanol. Los cationes estudiados son todos divalentes, se encuentran como sales de perclorato:  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ . Los aniones estudiados presentan diferentes geometrías moleculares y se utilizaron las sales de tetrabutilamonio:  $\text{HSO}_4^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{N}_3^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{SCN}^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ . Los resultados de estos estudios para aniones muestran altos valores de constantes de asociación:  $13677 \text{ M}^{-1}$ - $9211 \text{ M}^{-1}$  para el calix[4]areno (**8**),  $9256 \text{ M}^{-1}$ - $9968 \text{ M}^{-1}$  para el derivado de calix[4]areno (**9**) y  $10432 \text{ M}^{-1}$ - $8336 \text{ M}^{-1}$  para el derivado de calix[4]areno (**10**) con dicromato e ioduro, respectivamente. Estos complejos de inclusión presentan estequiometría 1:1. Con respecto a los cationes la mayor interacción para los derivados (**8**), (**9**) y (**10**) se refleja en los complejos de inclusión formados con plomo, uno de los metales más tóxicos. La estequiometría es 1:1 al igual que para los aniones, y sus constantes de asociación corresponden a  $10717 \text{ M}^{-1}$ ,  $7933 \text{ M}^{-1}$  y  $13700 \text{ M}^{-1}$ , respectivamente. Las constantes de asociación fueron obtenidas por el método no lineal descrito y corroboradas por el método lineal de Benesi-Hildebrand.

## SUMMARY

## Synthesis of Calix[4]arenes Modified in the Upper and Lower Rim. Ion Complexation Studies.

Calixarenes are macrocyclic compounds composed of phenolic units, connected by methylene bridges, to form a hydrophobic cavity that is capable of generating inclusion complexes with a variety of molecules and ions. Calixarenes are particularly attractive scaffolds for receptor development, through the incorporation of numerous functional groups and ligands.

In this thesis was obtained several calixarenes modified in the upper rim and lower rim: dipropoxy calix[4]arene (**2**), diformyl calix[4]arene (**3**), 5,17-bis(2,2-dicyanovinyl)-11,23-Tetra-tert-butyl-25,27-di(propoxy)-26,28-dihydroxycalix[4]arene (**4**). Through the modification only of the lower rim introducing heterocycles benzoimidazolyl, benzothiazolyl and benzoxazolyl through a group thioacetoamide were obtained: 5,11,17,23-Tetra-tert-butyl-25,27-bis-(2-[2-benzimidazole-2-ylsulfanyl] acetoamido] ethoxy)-26,28-dihydroxy calix[4]arene (**8**); 5,11,17,23-Tetra-tert-butyl-25,27-bis-(2-[2-benzothiazol-2-ylsulfanyl] aceto amido]ethoxy)-26,28-dihydroxycalix[4]arene (**9**); 5,11,17,23-Tetra-tert-butyl-25,27-bis-(2-[2-benzoxazol-2-ylsulfanyl]acetoamido]ethoxy)-26,28-dihydroxycalix[4]arene (**10**).

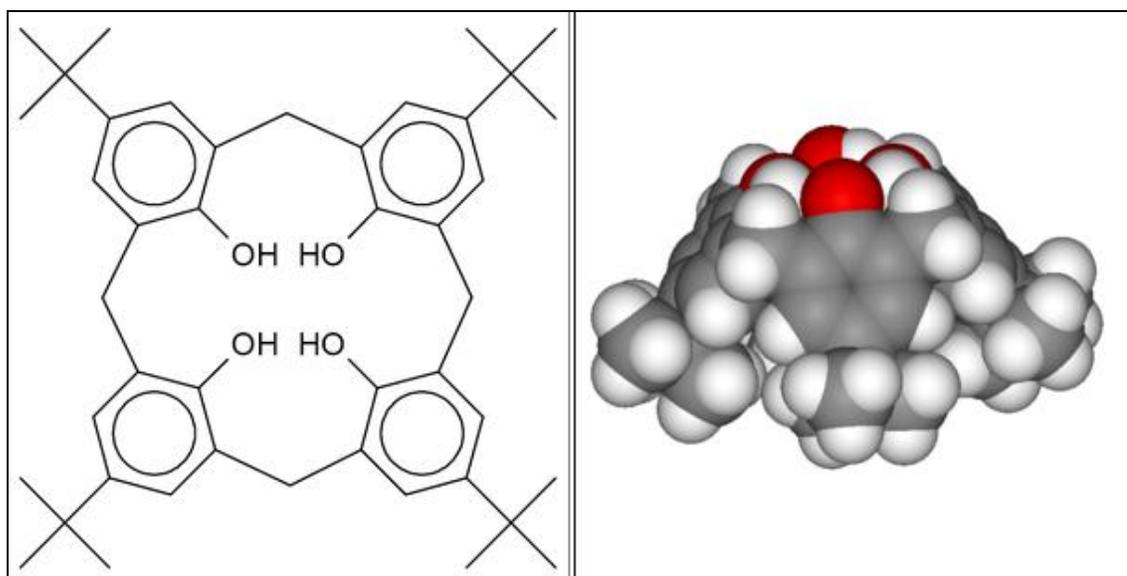
Subsequently performed studying ion complexation by fluorescence spectroscopy with the derivatives (**8**)-(10) in methanol, these derivatives calixarenes bearing benzoimidazolyl, benzothiazolyl and benzoxazolyl by an thioacetoamide group. The ions used are divalent cations perchlorate salts such as  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  and anions of different molecular geometries tetrabutylammonium salts, such  $\text{F}^-$ ,  $\text{HSO}_4^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{N}_3^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{SCN}^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$   $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ . These calixarenes as host molecules are of interest because they exhibit good association constants, the values are  $13677 \text{ M}^{-1}$  to  $9211 \text{ M}^{-1}$  to calix[4]arene (**8**),  $9256 \text{ M}^{-1}$  to  $9968 \text{ M}^{-1}$  to calix[4]arene (**9**) and  $10432 \text{ M}^{-1}$  to  $8336 \text{ M}^{-1}$  to calix[4]arene (**10**) with dichromate and iodide, respectively and all inclusion complexes with these anions show stoichiometry 1:1. The situation of the derivatives with cations show that most interaction is with lead, and its inclusion complex with stoichiometry 1:1 and constant association correspond to  $10717 \text{ M}^{-1}$ ,  $7933 \text{ M}^{-1}$  and  $13700 \text{ M}^{-1}$ .

The values of the association constants were obtained by the nonlinear method described and corroborated by the linear method of Benesi-Hildebrand.

# INTRODUCCIÓN

## 1.1 CALIXARENOS

El término calixareno fue introducido por Gutsche en 1978<sup>1</sup>. Estos poseen como subunidad estructural recurrente, anillos fenólicos unidos por puentes metilénicos, con una conformación en la que varios grupos hidroxilo están ordenados periféricamente alrededor de una cavidad central. (Figura 1). Los calix[n]arenos se pueden obtener en numerosos tamaños, así, el número que separa las palabras calix y areno indica el número de unidades fenólicas presentes en la molécula (Figura 1). Estas moléculas presentan ciertas características únicas y atractivas, tales como ser preparados fácilmente (en una etapa catalizada por base) a un costo razonable y a gran escala<sup>2</sup>. Son macrociclos de mucho interés en la química supramolecular y actualmente constituyen la tercera generación de moléculas con cavidades útiles para la química “anfitrión-huésped” (host-guest), después de los éteres corona y las ciclodextrinas<sup>3</sup>.



Representación de la estructura del p-tertbutilcalix[4]areno, representación de la conformación cono.

Figura 1

Estructuralmente los calixarenos poseen una cavidad y dos regiones diferentes en su arquitectura molecular: una hidrofóbica (denominada upper rim) con grupos ter-butilo y otra hidrofílica (denominada lower rim) con grupos hidroxilos, esta característica otorga a los calixarenos la particularidad de poder formar complejos de inclusión con una variedad de átomos, moléculas o compuestos.<sup>4</sup>

La funcionalización en la parte angosta puede ser llevada a cabo por eterificación o esterificación de los grupos hidroxilos fenólicos. La funcionalización de la parte ancha puede ser obtenida directamente por sustitución electrofílica, por medio de una eliminación de los grupos ter-butilos (deterbutilación), formando el precursor calix[4]areno, el cual puede ser funcionalizado por medio de formilación, halogenación, nitración, etc<sup>5</sup>

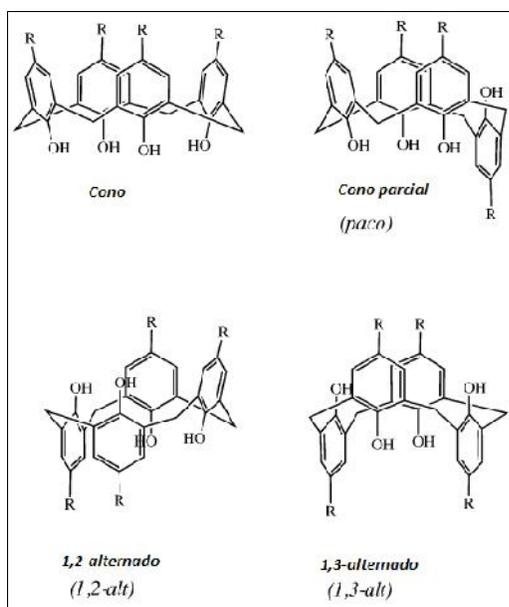
Las aplicaciones potenciales de estos compuestos son múltiples: agentes complejantes para la discriminación enantiomérica<sup>5</sup>, en descontaminación de aguas y suelo por extracción y

recuperación de metales<sup>6</sup>, en el desarrollo de sensores moleculares, tales como electrodos<sup>7</sup>, en materiales piezoeléctricos<sup>8</sup>, cristales líquidos<sup>9</sup>, como catalizadores imitando la acción de enzimas<sup>10</sup>, aplicaciones bio-farmacéuticas<sup>11</sup>, entre otras.

## 1.2 CONFORMACIONES DE CALIX[4]ARENOS

Como consecuencia de la libre rotación del enlace de los grupos Ar-CH<sub>2</sub>-Ar, los calix[4]arenos pueden existir en cuatro conformaciones distintas denominadas *cono*, *cono parcial*, *1,2 alternada* y *1,3 alternada*. (Figura 2)

La interconversión conformacional entre las estructuras puede ser bloqueada al funcionalizar el oxígeno fenólico con grupos sustituyentes iguales o mayores al grupo etilo, pudiendo así, aislar los cuatro estereoisómeros.<sup>12</sup>



Conformaciones de Calix[4]areno: *cono*, *cono parcial*, *1,2-alternado* y *1,3-alternado*

Figura 2

Cada tipo de confórmero presenta, en el espectro RMN de protones, un patrón diferente para los protones metilénicos que los unen. Estos patrones se muestran en la tabla N° 1, en las que se observa que la razón de dichas señales permite conocer su conformación. Además, otros parámetros como la diferencia de desplazamiento químico también permite asignar la conformación, en las cuales una diferencia de  $0,9 \pm 0,2$  ppm de los dobletes mencionados en la tabla, indica que está en conformación *cono*. Si la diferencia es menor y se encuentra entre  $0,5 \pm 0,1$  ppm, la conformación sería *cono aplanado*, y finalmente en la conformación *alternada* no se observa la diferencia, ya que solo está presente una señal singulete. La constante de acoplamiento de los hidrógenos gemíales varía entre 13-14 Hz.<sup>1</sup>

Tipo de conformación	Patrón de $^1\text{H-RMN}$
<i>Cono</i>	Un par de dobletes (razón 1:1)
<i>Cono Parcial</i>	2 Pares de dobletes (razón 1:1) o un par de dobletes y un singulete (razón 1:1)
<i>1,2 Alternada</i>	Un singulete y 2 dobletes (razón 1:1)
<i>1,3 Alternada</i>	Un singulete

Tabla N° 1. Señales de los protones metilénicos para las distintas conformaciones de los calixarenos

### 1.3 CALIX[4]ARENOS COMO RECEPTORES IONICOS

La química supramolecular puede considerarse de forma general, como la química de las moléculas con cavidades bi o tridimensionales. Los receptores moleculares son estructuras capaces de formar complejos de inclusión selectivamente con sustratos iónicos o moleculares, a través de interacciones intermoleculares, con la formación de una estructura supramolecular<sup>13</sup>.

Una gran variedad de receptores moleculares han sido sintetizados e investigados, especialmente los de tipo macrocíclicos, siendo los más importantes: ciclodextrinas, éteres corona y calixarenos, los cuales son receptores capaces de complejar selectivamente iones de distintos tamaños en función del tamaño del macrociclo.

#### Calix[4]arenos como receptores catiónicos.

Los cationes juegan un papel fundamental en una diversidad de procesos químicos y biológicos. Su empleo en procesos industriales y el consiguiente riesgo potencial para la salud, exige en muchos casos disponer de nuevos y cada vez mejores sistemas de detección de estas especies para controlar su presencia por debajo de los límites que la regulación imponga, especialmente en el agua residual y de consumo. En este sentido, en las últimas décadas ha tenido un auge importante el diseño de nuevas moléculas para la detección de especies catiónicas<sup>12</sup>.

Para la detección de cationes se utilizan los denominados sensores. La respuesta de un sistema de detección se basa en la modificación de sus propiedades químicas, fotoquímicas

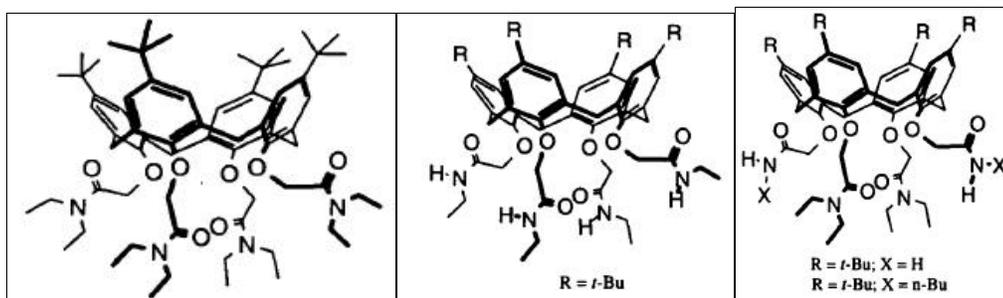
y/o electroquímicas cuando se produce la interacción con el analito. De esta forma es posible hablar de sensores fluorogénicos<sup>15</sup>, cromogénicos<sup>15</sup>, etc.

El diseño y desarrollo de moléculas que puedan actuar como sensores químicos para cationes requiere, en general, la participación de dos componentes: una unidad o centro de coordinación y una unidad generadora de señal o indicadora. En el primero reside la función de coordinación a un cierto catión, por su parte las unidades indicadoras son las encargadas de transformar la información química que se genera a nivel molecular en una señal que sea fácil de medir, cambiando alguna de sus propiedades espectroscópicas (color, fluorescencia, cambios espectroscópicos en general) cuando tiene lugar la coordinación del catión.

Las ureas, tio-ureas, y amidas como grupos funcionales poseen una interesante habilidad para desarrollar interacción con iones, debido a que tienen un alto carácter de base de Lewis, que permitiría la formación de complejos de inclusión<sup>1</sup>.

Una de las características más importantes de estas arquitecturas supramoleculares es el funcionamiento simultáneo de varias fuerzas no covalentes, trabajando entre el receptor y el sustrato, tales como puente de hidrógeno, interacción hidrofóbica, interacciones  $\pi-\pi$ , interacciones CH- $\pi$  y las interacciones metal-ligando.

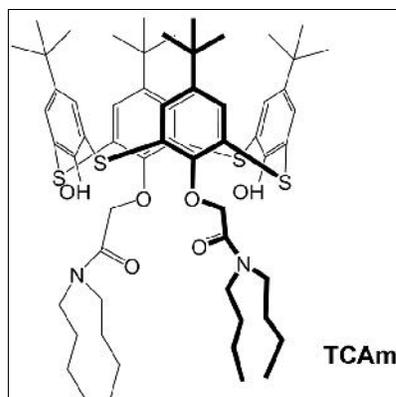
Shinkai y colaboradores<sup>16</sup> describen la obtención de calix[4]arenos modificados con amidas en el borde inferior (lower rim), que poseen la cualidad de formar complejos de inclusión con metales divalentes, como Calcio y Estroncio. (Figura 3).



Ejemplo de receptores catiónicos con unidades de amida en el lower rim.

Figura 3

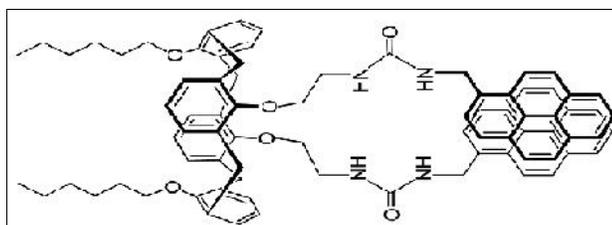
Un ejemplo interesante de derivados de calix[4]arenos como receptores de cationes, es la molécula sintetizada por Kim y colaboradores<sup>18</sup>, con dos puentes amidas por el lower rim de un ticalix[4]areno (calix[4]areno con puentes de azufre), la cual es selectiva para estroncio. (Figura 4) La capacidad del receptor fue estudiada por voltametría en general, una técnica electroquímica ampliamente utilizada en todas sus variantes.



Ejemplo de receptores catiónicos con unidades de amida en un tiacalix[4]areno.

Figura 4

Nam y colaboradores<sup>19</sup>, han informado de la obtención de un calix[4]areno con puente de urea y pireno como ligando (una conocida estructura fluorescente). (Figura 5) Este receptor es selectivo a plomo, sobre otros cationes metálicos como estroncio, zinc, bario, calcio, magnesio y litio.



Ejemplo de receptores catiónicos con unidades de urea unidas a pireno.

Figura 5

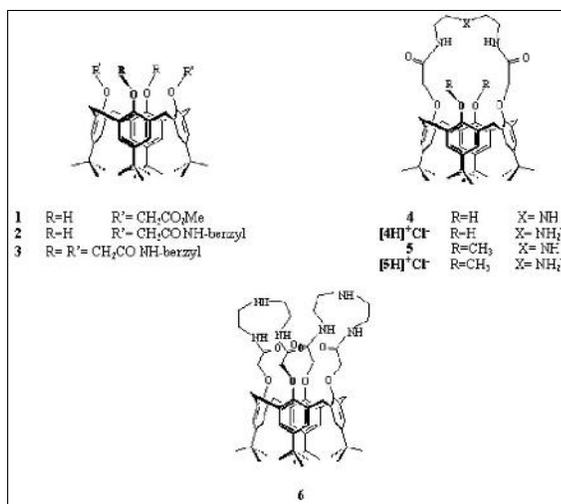
### Calix[4]arenos como receptores aniónicos.

Al igual que los cationes, los aniones juegan roles fundamentales en los procesos químicos/biológicos y el desarrollo de receptores sintéticos selectivos de aniones es un área de alta importancia. El uso de aniones como nucleófilos, bases, agentes redox y catalizadores de transferencia de fase, ha conducido a un gran interés por receptores que puedan posibilitar la separación y estabilización de aniones a través de la coordinación. Como ejemplo de uno de los problemas a resolver, a través de receptores aniónicos adecuados, tenemos el creciente aumento de contaminantes aniónicos medioambientales, tales como nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ) y fosfato ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) que provienen de los pesticidas y que conducen a la eutrofización en ríos o lagos.<sup>20,21</sup>

El desarrollo de receptores de aniones sintéticos, ha sido lento en comparación a los receptores de cationes. Esto es debido al número de propiedades únicas de los aniones que son necesarias para establecer el diseño de sus receptores. Estas incluyen, la carga negativa, la que a menudo es deslocalizada sobre un número de átomos, el tamaño y la forma de los aniones.<sup>22,23</sup>



Mahouachi y colaboradores<sup>27</sup> sintetizaron derivados de calix[4]arenos con puentes amida cíclicos, que fueron estudiados con distintos aniones, de diferentes geometrías tales como: esféricos (halógenos), trigonal plana (nitrato) y tetraédrica (bisulfato), utilizando espectroscopía de resonancia magnética nuclear. (Figura 8)



Ejemplo de receptores aniónicos con dos o cuatro amidas con distintos sustituyentes.

Figura 8

#### 1.4 ESPECTROSCOPIA DE FLUORESCENCIA

---

Las espectroscopias de luminiscencia molecular, en sus vertientes de fluorimetría y fosforimetría, son técnicas de gran utilidad en el estudio de los complejos de inclusión, fundamentalmente debido a su extrema sensibilidad. Esta característica, las hace apropiadas para estudiar los cambios conformacional que se producen en las moléculas al pasar del estado fundamental al excitado, así como para profundizar en la geometría de los complejos de inclusión<sup>28</sup>.

La detección del complejo puede establecerse en función de los cambios espectrales observados, tanto en el espectro de excitación como en el de emisión, en la mejora o incremento de la intensidad de la luminiscencia, el rendimiento cuántico, las variaciones en los tiempos de vida de los estados excitados, la imposibilidad o mejora en los procesos de formación de excímeros, así como por las modificaciones cuantitativas acaecidas en los procesos de amortiguación de fluorescencia y transferencia de energía<sup>29</sup>.

La espectrofluorimetría se utiliza con mayor frecuencia en la detección de complejos de inclusión debido a su sensibilidad y mayor versatilidad. Esta técnica posee tres órdenes de magnitud mayor que las de la espectroscopía de absorción en lo que respecta la sensibilidad.<sup>28</sup>

Los cambios observables en este tipo de técnica, comúnmente son, el aumento de la fluorescencia o la disminución de esta, los que se deben a las posibles interacciones que existen entre la molécula anfitriona y la molécula huésped. Se pueden obtener parámetros como la constante de asociación, la estequiometría de los complejos y parámetros analíticos.<sup>30,31</sup>

En base a los antecedentes descritos, podemos apreciar que la síntesis de calix[4]arenos, modificados en el upper rim y/o lower rim, permite introducir grupos funcionales apropiados para las interacciones con los iones, como amida, urea, tio-urea, entre otras. El grupo funcional amida permite interacciones de puentes de hidrógenos con aniones, e interacción  $\pi$ -metal. Por medio de técnicas apropiadas, se puede estudiar la formación de los complejos de inclusión tales como: voltametría, resonancia magnética nuclear, espectroscopia de fluorescencia.

Considerando lo anterior, se propone en este trabajo, la síntesis de derivados calixarenos con puentes de amida en el lower rim, introduciendo ligandos heterocíclicos como: benzotiazol, benzoxazol y benzimidazol, como receptores fluorescentes de iones, ya que la técnica espectroscopia de fluorescencia posee una mayor sensibilidad y versatilidad. Además, se propone la modificación del upper rim de calix[4]areno por la introducción de grupos cianos, para obtener potenciales receptores con urea, tiourea y amida en la parte superior.

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## 2.1 HIPÓTESIS

---

Los calixarenos son macrociclos interesantes para el desarrollo de receptores, por la variedad de tamaños en que se encuentran disponibles y la fácil y selectiva funcionalización para la introducción de ligandos adecuados. Calix[4]arenos funcionalizados con grupos amida, han sido poco empleados como ligandos en reconocimiento de cationes y aniones.

Basándonos en que los átomos donores de electrones (S y N) presentes en la estructura del calix[4]areno promueven la capacidad de interactuar con cationes de metales pesados o aniones en general y la introducción de una molécula que pueda actuar como cromóforo o fluoróforo (un heterociclo aromático) nos permite realizar los estudios de reconocimiento por espectroscopia de fluorescencia, a partir de una estrategia común de síntesis, la reacción de un grupo cloroacetamido con un grupo tiol, es posible elaborar una serie de calixarenos unidos a heterociclos por un puente de tio-acetamido, en la parte angosta del calix[4]areno. Los cuáles deberían actuar como receptores selectivos de aniones y/o cationes. Además, se pretende la obtención de calix[4]areno con grupo ciano en el upper rim, el cual puede ser un interesante precursor para la síntesis de nuevos receptores.

## 2.2 OBJETIVOS

---

### Objetivos generales

- Sintetizar una serie de calix[4]arenos con puentes de tio-acetamida en el lower rim
- Sintetizar un nuevo derivado de calix[4]areno en el upper rim funcionalizado con grupos cianos. Caracterizarlos por métodos físicos y químicos ( $^1\text{H}$ -RMN).
- Evaluar el potencial de los calix[4]arenos obtenidos en el reconocimiento de iones por fluorescencia.

### Objetivos específicos

- Síntesis y caracterización de calix[4]arenos funcionalizados con tio-acetamida en el lower rim del calixareno unidos a benzotiazol, benzoimidazol y benzoxazol.
- Síntesis y caracterización de nuevo calix[4]areno con grupos cianos en el upper rim del calix[4]areno.
- Determinación de la constante de asociación y estequiometría de los complejos de inclusión.

# METODOLOGÍA

### 3.1 REACTIVOS Y MATERIALES

---

#### Reactivos

Reactivos de Síntesis:

- Bromoacetonitrilo 97%. CAS: 590-17-0. MERCK.
- 1-Bromopropano 99%. CAS: 106-94-5. MERCK
- Hidróxido de Sodio. CAS: 1310-73-2. MERCK.
- Carbonato de Potasio. CAS: 584-08 SUDELAB.
- p-tert-Butilfenol 99%. CAS: 98-54-4. Sigma-Aldrich.
- Formaldehido 37% p.a. CAS: 50-00-0. Sigma-Aldrich.
- 2-Mercaptobenzotiazol 97%. CAS: 149-30-3. Sigma-Aldrich.
- 2-Mercaptobenzimidazol 98%. CAS: 583-39-1. Sigma-Aldrich.
- 2-Mercaptobenzoxazol 95%. CAS: 2382-96-9. Sigma-Aldrich.
- Hidruro de Litio y Aluminio 95%. CAS: 16853-85-3. Sigma-Aldrich.
- Hexametilentetramina 99%. CAS: 100-97-0. Sigma-Aldrich.
- Malononitrilo 97%. CAS: 109-77-3. Sigma-Aldrich.
- Anhídrido Cloroacetico 97%. CAS: 79-11-8. Sigma-Aldrich.

Sales de Cationes:

- Perclorato de Cadmio Hidratado 99%. CAS: 79490-00-9. Sigma-Aldrich.
- Perclorato de Calcio Tetrahidratado 99%. CAS: 15627-86-8. Sigma-Aldrich.
- Perclorato de Cobre (II) Hexahidratado 98%. CAS: 10294-46-9. Sigma-Aldrich.
- Perclorato de Cobalto (II) Hexahidratado 97%. CAS: 13478-33-6. Sigma-Aldrich.
- Perclorato de Hierro (II) Hidratado 98%. CAS: 335159-18-7. Sigma-Aldrich.
- Perclorato de Magnesio Hexahidratado 99%. CAS:13446-19-0. Sigma-Aldrich.
- Perclorato de Manganeso (II) Hidratado 99%. CAS: 698999-57-4. Sigma-Aldrich.
- Perclorato de Mercurio (II) Hidratado 97%. CAS: 304656-34-6. Sigma-Aldrich.
- Perclorato de Nickel (II) Hexahidratado 97%. CAS: 13520-61-1. Sigma-Aldrich.
- Perclorato de Plomo (II) Trihidratado 98%. CAS: 13453-62-8. Sigma-Aldrich.
- Perclorato de Zinc Hexahidratado 97%. CAS: 10025-64-6. Sigma-Aldrich.

Sales de Aniones:

- Acetato de Tetrabutilamonio 97%. CAS: 10534-59-5. Sigma-Aldrich.
- Azida de Tetrabutilamonio 97%. CAS: 993-22-6. Sigma-Aldrich.
- Bisulfato de Tetrabutilamonio 97%. CAS: 32503-27-8. Sigma-Aldrich.
- Bromuro de Tetrabutilamonio 98%. CAS: 1643-19-2. Sigma-Aldrich.
- Cianuro de Tetrabutilamonio 95%. CAS: 10442-39-4. Sigma-Aldrich.
- Cloruro de Tetrabutilamonio 97%. CAS: 1112-67-0. Sigma-Aldrich.
- Dicromato de Bis-(Tetrabutilamonio) 99%. CAS: 56660-19-6. Sigma-Aldrich.
- Fluoruro de Tetrabutilamonio Hidratado 98%. CAS: 22206-57-1. Sigma-Aldrich.
- Nitrito de Tetrabutilamonio 97%. CAS: 26501-54-2. Sigma-Aldrich.
- Nitrato de Tetrabutilamonio 97%. CAS: 1941-27-1. Sigma-Aldrich.
- Perclorato de Tetrabutilamonio 98%. CAS: 1923-70-2. Sigma-Aldrich.
- Tiocianato de Tetrabutilamonio 98%. CAS: 3674-54-2. Sigma-Aldrich.
- Trifluorometano Sulfonato de Tetrabutilamonio 99%. CAS: 35895-70-6. Sigma-Aldrich.
- Yoduro de Tetrabutilamonio 99%. CAS: 311-28-4. Sigma-Aldrich.

Materiales

Material:

- Sílica gel Merck 60 de tamaño de partícula 0.0603 – 0.200 mm.
- Cromatofolios de aluminio de 20 x 20 cm de sílica gel 60 F<sub>254</sub> Merck.
- Cubetas de cuarzo, paso óptico de 10 mm.
- Micropipeta 2-20 µL LABOPETTE, Hirschmann Laborgerate, Germany.
- Micropipeta 20-200 µL LABOPETTE, Hirschmann Laborgerate, Germany.
- Micropipeta 100 – 1000 µL LABOPETTE, Hirschmann Laborgerate, Germany.

## Equipos

- Balanza analítica Precisa 40SM-200A
- Balanza Granataria Precisa 160 M
- Rotavapor R-200 Büchi.
- Agitadores Magnéticos MR Heidolph.
- Espectrofotómetro de Absorción Molecular, Agilent 8453.
- Baño termorregulado con vibración, Model DKZ-2.
- Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear BRUKER modelo AVANCE DRX-300.
- Equipo KOFFLER para determinar punto de fusión.
- Espectrofluorímetro Perkin Elmer LS55.
- Estufa de Vacío, Heraeus Instruments.

## 3.2 SINTESIS

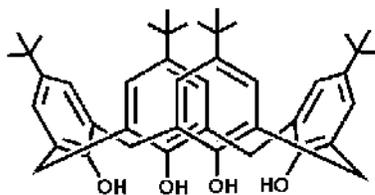
### 3.2.1 Síntesis de p-tert-Butilcalix[4]areno (1)<sup>2</sup>

En un matraz de 2 L, provisto de agitación magnética se colocan 100 g (0,665 moles) de p-tert-butil-fenol, se agregan 61 mL (0,744 moles) de formaldehído al 37% y 1,2 g (0,03 moles) de NaOH disueltos en agua (2mL). La mezcla se agita por 15 minutos a temperatura ambiente. Luego se aumenta la temperatura de la solución en un rango de 100-120 °C por un tiempo de 2 horas, lo que provoca un cambio de color en la solución, tornándose amarilla (debido a la evaporación del agua en un tiempo de 30 minutos aproximadamente. Se origina una mezcla viscosa, dificultando la agitación magnética). Finalmente se forma un sólido de color amarillo a las 2 horas. Tras completado este tiempo, el sólido formado se trasvasija a un balón de 2 bocas de 2L, usando como disolvente 1 L de difeniléter.

En la siguiente etapa, se utiliza un sistema de burbujeo de nitrógeno para mantener un ambiente libre de agua y oxígeno. La reacción se calienta a reflujo, con agitación constante por un periodo de 3 horas a una temperatura de 200°C, en el cual se produce la pirolisis del precursor, la solución cambia de color a café oscuro. Luego la mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se agrega 1L de acetato de etilo.

El sólido se filtra al vacío y se lava con 200 mL de ácido acético, 2 veces 200 mL de agua y 2 veces 100 mL de acetona. El sólido obtenido se seca en una estufa de vacío por un periodo de 24 horas a una presión menor a 100 mbar.

La pureza del sólido se determina por cromatografía en capa fina, usando una mezcla hexano/acetona 1:1 v/v como fase móvil, y se compara con un patrón de calix[4]areno Aldrich. Se obtienen 66 g. (67%)



5,11,17,23-Tetra-tert-butyl-25,26-27,28-tetrahydroxicalix[4]areno (1)  
Figura 9

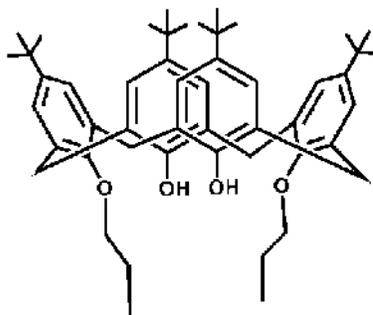
Punto de fusión: 340-342 °C (con descomposición). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, 25°C)  
10,34 (s, 4H, ArOH), 7,05 (s, 8H, ArH), 4,26 (d, 4H, *J* = 14.2 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,49 (d, 4H, *J* = 14,2 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 1,21 (s, 36H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**3.2.2 Síntesis de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(propoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (2)**<sup>13</sup>

En un balón de 500 mL se colocan 10 g (0,015 moles) de p-tert-Butilcalix[4]areno (**1**), 4,3 g (0,03 moles) de carbonato de potasio y 5,6mL (0,006 moles) de bromopropano, se agregan 250 mL de dimetilformamida (DMF).

La mezcla se agita y calienta a una temperatura constante de 70°C por un tiempo de 24 horas. Transcurrido el tiempo se agrega a la solución 300 mL de H<sub>2</sub>O y se extrae con cloroformo (3 veces 200 mL). La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> y luego se filtra, el filtrado se concentra al vacío. El producto se recrystaliza desde metanol.

El sólido blanco obtenido se filtra al vacío y se seca, obteniéndose 8,5 g. (79%)



**5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(propoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (2)**

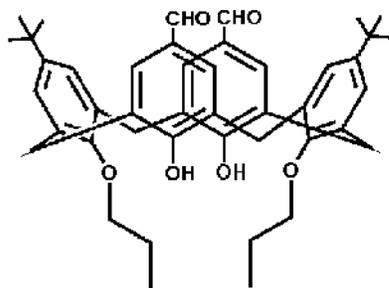
**Figura 10**

Punto de fusión: 247-249 °C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C), δ 7.75 (s, 2H, ArOH), 7.04 (s, 4H, ArH), 6.75 (s, 4H, ArH), 4.25 (d, 4H, J = 13.4 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3.93 (t, 4H, OCH<sub>2</sub>), 3.29 (d, 4H, J = 13.4 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 1.96 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26 (t, 4H, CH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.94 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**3.2.3 Síntesis de 5,17-diformil-11,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(propoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (3)**<sup>25</sup>

En un balón de 250 mL se colocan 5g (7,5mmol) de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(propoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno(2) y 43 g (30,8 mmol) hexametilentetramina (HMTA) y se disuelven en 200 mL de ácido trifluoroacético (TFA).

La mezcla se agita y calienta a reflujo por 72 horas. Posteriormente a la solución se le agregan 200 mL de una mezcla H<sub>2</sub>O/Hielo y se extrae con cloroformo (3 veces 150 mL). La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra al vacío, obteniéndose un producto crudo que se purifica por columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 4: 1) originando un sólido blanco. Se obtienen 3,2 g (66%).



**5,17-diformil-11,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(propoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (3)**

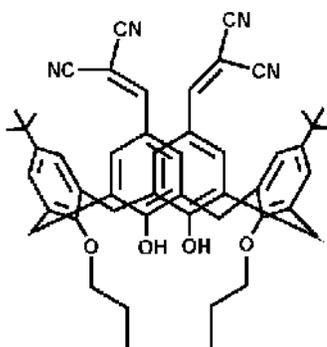
**Figura 11**

Punto de fusión: 250-252°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C), δ 9.72 (s, 2H, CHO), 9.07 (s, 2H, ArOH), 7.04 (s, 4H, ArH), 6.75 (s, 4H, ArH), 4.25 (d, 4H, *J* = 13.4 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3.93 (t, 4H, OCH<sub>2</sub>), 3.29 (d, 4H, *J* = 13.4 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 1.96 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26 (t, 4H, CH<sub>3</sub>), 0.95 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

### **3.2.4 Síntesis de 5,17-bis(2,2-dicianovinil)-11,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(propoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (4)**

En un balón de 100 mL se colocan 0,1 g (0,21 mmol) de 5,17-diformil-11,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(propoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (**3**), 0,029 g (0,44 mmol) de malononitrilo y se agregan 50 mL de acetato de etilo como solvente. Además, se agregan 0,1  $\mu$ L de ácido acético glacial y 0,1  $\mu$ L de piperidina en concentraciones catalíticas.

La mezcla se agita y calienta a una temperatura constante de 65°C por un tiempo de 24 horas. Transcurrido el tiempo la solución se concentra al vacío, obteniéndose un producto crudo que se purifica por placa cromatográfica preparativa (Hexano:AcOEt 2: 1) originando un sólido rojo. Obteniéndose 0,01 g (12%).



**5,17-bis(2,2-dicianovinil)-11,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(propoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (4)**

**Figura 12**

Punto de fusión: 235-237 °C;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C),  $\delta$  7.71 (s, 2H,  $\text{CHC}(\text{CN})_2$ ), 7.54 (s, 2H, ArOH), 7.21 (s, 4H, ArH), 6.97 (s, 4H, ArH), 4.28 (d, 4H,  $J = 13.4$  Hz,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 3.47 (t, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.02 (d, 4H,  $J = 13.4$  Hz,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 1.96 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.30 (t, 4H,  $\text{CH}_3$ ), 0.95 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )

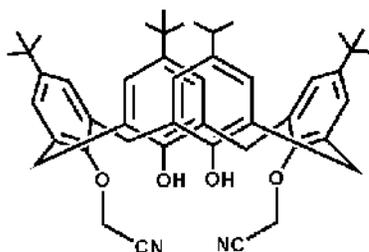
### 3.2.5 Síntesis de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(cianometoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (5)<sup>13</sup>

En un balón de 500 mL se colocan 15 g (0,023 moles) de p-tert-Butilcalix[4]areno (1) y 9 g (0,065 moles) de carbonato de potasio en 180 mL de acetonitrilo anhidro, se adiciona 6,7 mL (12 g, 0,01 moles) de bromoacetonitrilo.

La mezcla se agita y calienta a reflujo por un tiempo de 7-8 horas. En el transcurso de esta etapa, la mezcla cambia de color pardo a violeta. Tras completarse el tiempo, se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtra al vacío sobre celita (tierra de diatomeas). El filtrado se lava con abundante acetonitrilo, se trasvasija a un balón de 500 mL y se concentra al vacío.

El crudo de reacción se tritura con metanol caliente obteniendo un sólido. El cual se filtra al vacío y se lava con metanol.

El sólido se disuelve en cloroformo y se filtra en caliente. A la solución obtenida se le agrega metanol para precipitar el compuesto de interés. El sólido blanco obtenido se filtra al vacío y se seca, obteniéndose 12,6 g (83%).



**5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(cianometoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (5)**

**Figura 13**

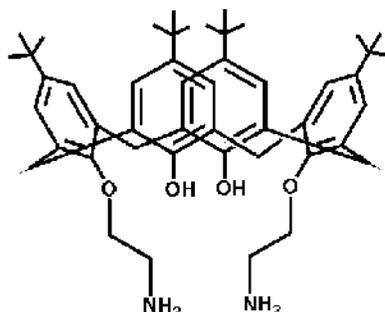
Punto de fusión: 265-267 °C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C), δ 7.14 (s, 4H, ArH), 6.73 (s, 4H, ArH), 5.55 (s, 2H, ArOH), 4.81 (s, 4H, OCH<sub>2</sub>CN), 4.22 (d, 4H, J = 13.4 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3.44 (d, 4H, J = 13.4 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 1.33 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.88 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

### 3.2.6 Síntesis 5,11,17,23-Tetra-*t*-butil-25,27-di(aminoetoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (6)<sup>13</sup>

En un balón de dos bocas de 500 mL, equipado con agitación magnética y un embudo de adición a presión constante, se agrega un exceso de hidruro de litio y aluminio ( $\text{LiAlH}_4$ ) 1,5 g en 30 mL de tetrahidrofurano (THF) anhidro.

En un balón de 250 mL se agrega 7,5 g (1,3 mmol) de 5,11,17,23-Tetra-*t*-butil-25,27-di(cianometoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (**2**) en 100 mL de THF anhidro. Esta solución se traspa por medio de una jeringa de vidrio al embudo de adición a presión constante, unido al balón de dos bocas. Todo el sistema se encuentra en ambiente inerte. La adición de la solución de (**2**) sobre el  $\text{LiAlH}_4$  se hace lentamente, gota a gota y a baja temperatura (baño de hielo), bajo agitación constante, durante aproximadamente 4 horas. Para detener la reacción se debe adicionar por goteo, 3,4 mL de una solución de NaOH al 20%, seguidamente, se agregan 10 mL de agua destilada gota a gota manteniendo el sistema a baja temperatura.

La mezcla obtenida se filtra sobre celita al vacío, y se lava abundantemente con THF. El filtrado se traspa a un balón de 250 mL y se concentra al vacío. El crudo de reacción se recristaliza en Metanol. El sólido blanco se filtra en un embudo al vacío y se seca, obteniéndose 3,4 g (52%).



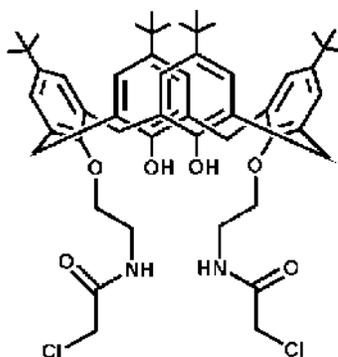
5,11,17,23-Tetra-*t*-butil-25,27-di(aminoetoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (**6**)

Figura 14

Punto de fusión: 127-130 °C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C),  $\delta$  7.04 (s, 4H, ArH), 6.97 (s, 4H, ArH), 4.33 (d, 4H,  $J = 12.9$  Hz,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 4.07 (t, 4H,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.36 (d, 4H,  $J = 12.9$  Hz,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 3.30 (t, 4H,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.25 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.10 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**3.2.7 Síntesis de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis' l(clorometil)carbonilaminonetoxi"-26,28-dihidroxicalex[4]areno(7)<sup>14</sup>**

En un balón de 100 mL se agregan 1 g (1,3 mmol) de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(aminoetoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (**3**), se disuelven en 15 mL de acetato de etilo, luego se adiciona 0,512 g (2,99 mmol) de anhídrido cloroacético. La mezcla se agita a temperatura ambiente y se monitorea por cromatografía en capa fina (AcOEt) hasta la completa desaparición del compuesto de partida (aproximadamente luego de 1h). La mezcla de reacción se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 veces 10 mL). La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra al vacío, obteniéndose un producto crudo que se purifica por columna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt 3: 1) originando un sólido blanco. Obteniéndose 0,9 g (89%).



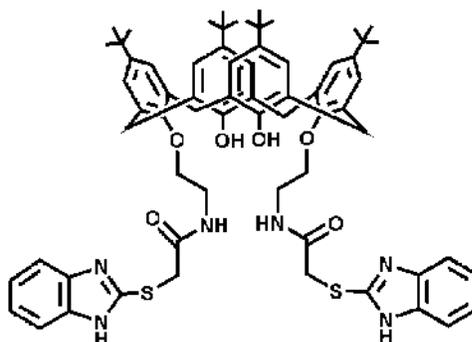
**5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis' l(clorometil)carbonilaminonetoxi"-26,28-dihidroxicalex[4]areno (7)**

**Figura 15**

Punto de Fusión. 252-256 °C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C), δ 8.37 (t, 2H, *J* = Hz, NH), 8.09 (s, 2H, ArOH), 7.05 (s, 4H, ArH), 6.95 (s, 4H, ArH), 4.20 (d, 4H, *J* = 13.0 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.12 (t, 4H, *J* = 4.7 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.11 (s, 4H, CH<sub>2</sub>Cl), 3.97 (c, 4H, *J* = 4.7 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 3.39 (d, 4H, *J* = 13.0 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 1.26 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.06 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**3.2.8 Síntesis de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzoimidazol-2-ilsulfanil] acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalix[4]areno (8)<sup>14</sup>**

En un balón de 50 mL se agregan 0,10 g (0,122 mmol) de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis{[(clorometil)carbonilamino]etoxi}-26,28-dihidroxicalix[4]areno (**4**), 0,038 g (0,268 mmol) de 2-mercaptobenzimidazol y 0,05 g de bicarbonato de sodio se disuelven en 5 mL de acetonitrilo. La mezcla de reacción se refluja por 6 horas. Luego se filtra y concentra al vacío dando un producto crudo que se tritura en acetato de etilo:hexano 1:1 originando un sólido blanco. Obteniéndose 72 mg (78%).



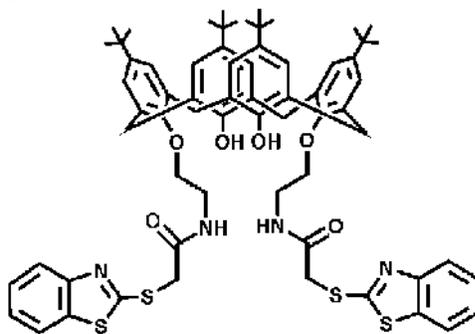
**5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzoimidazol-2-ilsulfanil] acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalix[4]areno(8)**

**Figura 16**

Punto de Fusión. 216-218 °C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C), δ 9.02 (t, 2H, NH), 8.05 (s, 2H, ArOH), 7.53 (m, 4H, J=8.0 Hz ArHBz), 7.22 (m, 4H, J=8.0 Hz ArHBz), 7.04 (s, 4H, ArH), 6.91 (s, 4H, ArH), 4.15 (d, 4H, J = 13.0 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.10 (t, 4H, J = 4.7 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.92 (c, 4H, J = 4.7 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 3.89 (s, 4H, CH<sub>2</sub>Cl), 3.35 (d, 4H, J = 13.0 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 1.26 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.05 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**3.2.9 Síntesis de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzotiazol-2-ilsulfanil] acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalix[4]areno (9)<sup>14</sup>**

En un balón de 50 mL se agregan 0,10 g (0,122 mmol) de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis{[(clorometil)carbonilamino]etoxi}-26,28-dihidroxicalix[4]areno(4), 0,043 g (0,268 mmol) de 2-mercaptobenzotiazol y 0,05 g de bicarbonato de sodio se disuelven en 5 mL de acetonitrilo. La mezcla de reacción se refluja por 6 horas. Luego se filtra y concentra al vacío dando un producto crudo que se tritura en acetato de etilo:hexano 1:1 originando un sólido blanco. Obteniéndose 81 mg (85%).



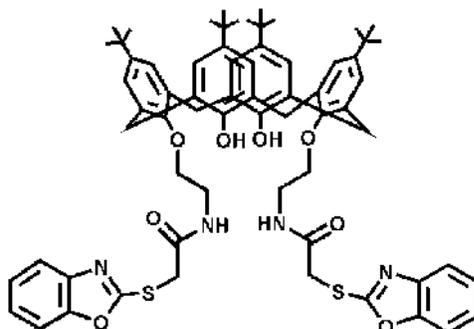
**5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzotiazol-2-ilsulfanil] acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalix[4]areno(9)**

**Figura 17**

Punto de Fusión. 227-229 °C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C), δ 8.64 (t, 2H, NH), 8.20 (s, 2H, ArOH), 7,78 (d, 2H, J=7.8 Hz ArHBz), 7,67 (d, 2H, J=7.8 Hz ArHBz), 7.38 (t, 2H, J=7.8 Hz ArHBz), 7.28 (t, 2H, J=7.8 Hz ArHBz), 6.91 (s, 4H, ArH), 6.89 (s, 4H, ArH), 4.20 (s, 4H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.05 (d, 4H, J = 13.0 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3.97 (t, 4H, J = 4.7 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.92 (c, 4H, J = 4.7 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 3.20 (d, 4H, J = 13.0 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 1.23 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.06 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**3.2.10 Síntesis de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzoxazol-2-ilsulfanil] acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (10)<sup>14</sup>**

En un balón de 50 mL se agregan 0,10 g (0,122 mmol) de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis{[(clorometil)carbonilamino]etoxi}-26,28-dihidroxicalex[4]areno(4), 0,038 g (0,268 mmol) de 2-mercaptobenzoxazol y 0,05 g de bicarbonato de sodio se disuelven en 5 mL de acetonitrilo. La mezcla de reacción se refluja por 6 horas. Luego se filtra y concentra al vacío dando un producto crudo que se tritura en acetato de etilo:hexano 1:1 originando un sólido blanco. Obteniéndose 75 mg (80%).



**5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzoxazol-2-ilsulfanil] acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno(10)**

**Figura 18**

Punto de Fusión. 220-222 °C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C), δ 8.65 (t, 2H, NH), 8.26 (s, 2H, ArOH), 7.52 (d, 2H, J=7.8 Hz ArHBz), 7.33 (d, 2H, J=7.8 Hz ArHBz), 7.21 (m, 4H, ArHBz), 6.94 (s, 4H, ArH), 6.92 (s, 4H, ArH), 4.15 (s, 4H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.12 (d, 4H, J = 13.0 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.03 (t, 4H, J = 4.7 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.92 (d, 4H, J = 4.7 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 3.25 (d, 4H, J = 13.0 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 1.23 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.07 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### 3.3 ESTUDIOS ESPECTROSCOPICOS

#### 3.3.1 Preparación de Soluciones “Stock”.

**Soluciones de los Calix[4]arenos (8)-(10):** Las soluciones son preparadas en cloroformo con una concentración de 1,5 mM en un matraz aforado de 5 mL.

**Soluciones de los Aniones:** Las soluciones son preparadas con sales de tetrabutilamonio de los siguientes aniones: F<sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, N<sub>3</sub><sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, SCN<sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>2-</sup>, CN<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup> con una concentración de 15 mM en matraces aforados de 10 mL.

**Soluciones de los Cationes:** Las soluciones son preparadas con sales de perclorato de los siguientes cationes: Ca<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> con una concentración de 15mM en matraces aforados de 10 mL.

#### 3.3.2 Determinación de las constantes de asociación (K<sub>a</sub>).

Las mediciones de fluorescencia fueron realizadas utilizando un espectrofluorímetro Perkin Elmer LS55. Se lleva a cabo con un estudio preliminar donde las soluciones de estudio se prepararon tomando una alícuota de 15 µL de (8)-(10) en una cubeta y agregando 30 equivalentes de la solución stock de cada ion, luego se diluye con metanol hasta un volumen final de 2,6 mL.

Las titulaciones se realizaron con los iones correspondientes que provocan cambios en la intensidad de fluorescencia de los derivados de calix[4]arenos (8)-(10) en los estudios preliminares. Las titulaciones consiste en la adición de alícuota de 15 µL de (8)-(10) en una cubeta, luego se agrega desde 0 a 60 equivalentes del Ion, diluyendo con metanol a un volumen final de 2,6 mL. Las condiciones de trabajo en el espectrofluorímetro fueron medidas con una longitud de onda de excitación a 225 nm con ancho de banda de excitación y emisión de 9 nm y 20 nm, respectivamente.

#### Constante de Asociación por el método no lineal.

Asumiendo que la disminución en la intensidad de fluorescencia de los Calix[4]arenos (C) observada, en presencia de concentraciones crecientes de los iones (I), es debido a la formación de los complejos de inclusión, se describe el equilibrio mediante la siguiente ecuación:



La intensidad de fluorescencia (F) a una longitud de onda fija puede ser relacionada con la concentración de los iones mediante la ecuación (1).

$$F = F_o + \frac{(F_\infty - F_o)K_a [I]_t}{1 + K_a [I]_t} \quad \text{Ecuación (1)}$$

Donde F representa la intensidad de fluorescencia cuando el ion ha sido completamente incluido en el Calix[4]areno,  $F_o$  representa la intensidad de fluorescencia del Calix[4]areno en ausencia del ion,  $[I]_t$  es la concentración del ion. La constante de asociación ( $K_a$ ) es calculada con la ecuación (1) realizando una regresión no lineal, conocido como **método no lineal**.

#### Constante de Asociación por el método lineal.

Considerando el mismo equilibrio de la formación del complejo de inclusión, y que la estequiometría del complejo es 1:1. La ecuación (1) puede ser expresada como la ecuación de Benesi-Hildebrand<sup>41</sup> (ecuación (2)).

$$\frac{1}{(F - F_o)} = \frac{1}{K_a (F_\infty - F_o) [I]_t} + \frac{1}{(F_\infty - F_o)} \quad \text{Ecuación (2)}$$

Donde F representa la intensidad de fluorescencia cuando el ion ha sido completamente incluido en el Calix[4]areno,  $F_o$  representa la intensidad de fluorescencia del Calix[4]areno en ausencia del ion,  $[I]_t$  es la concentración del ion. La constante de asociación es determinada por la ecuación (2) por medio de una regresión lineal, este método es conocido como **método lineal**.

Este método también permite conocer la estequiometría del complejo de inclusión, debido a que la ecuación es expresada para complejos de inclusión en relación 1:1 molécula anfitrión: molécula huésped.

Se determinará la constante de asociación a partir de ambos métodos buscando la curva donde el ajuste sea mejor para los datos experimentales.

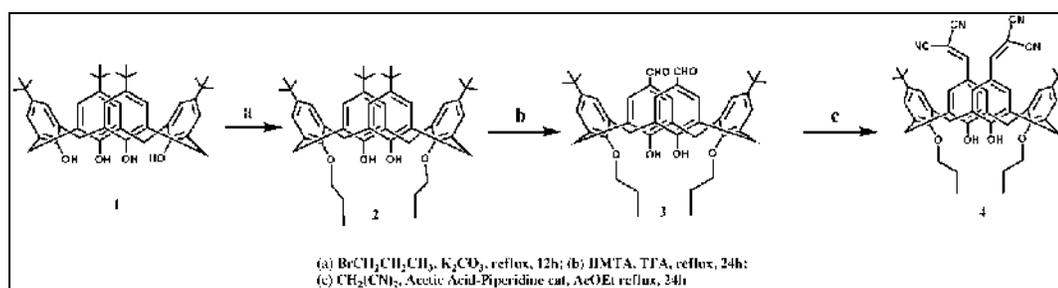
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 4.1 SINTESIS DE CALIX[4]ARENOS

##### 4.1.1 Modificación del borde ancho (upper rim)

Uno de los métodos más útiles para la funcionalización del calix[4]areno en el upper rim, que permite la síntesis de una gran cantidad de moléculas, es la formilación selectiva del calix[4]areno. La reacción es usualmente llevada a cabo utilizando hexametilentetraamina (HMTA) en ácido trifluoroacético (TFA) o a través de la formilación de Gross (TiCl<sub>4</sub> o SnCl<sub>4</sub>/Cl<sub>2</sub>CHOCH<sub>3</sub>).<sup>32</sup> La condensación de Knoevenagel de un bis-formilcalix[4]areno con malononitrilo permitiría obtener un bis-cianovinil derivado de calix[4]areno.<sup>33</sup>

En el esquema siguiente (Figura 19) se puede observar las etapas de esta síntesis: la modificación de *p*-tert-butilcalix[4]areno (**1**) por la alquilación con *n*-bromopropano de dos hidróxilos fenólicos para obtener el calix[4]areno dialquilado en el lower rim (**2**), seguido por la formilación selectiva (*1,3 distal*) del calix[4]areno nos permite obtener el derivado bisformil (**3**), el cual a través de la condensación con malononitrilo conduciría al derivado bis-cianovinil calix[4]areno (**4**).



Esquema sintético propuesto para la obtención del producto (4)

Figura 19

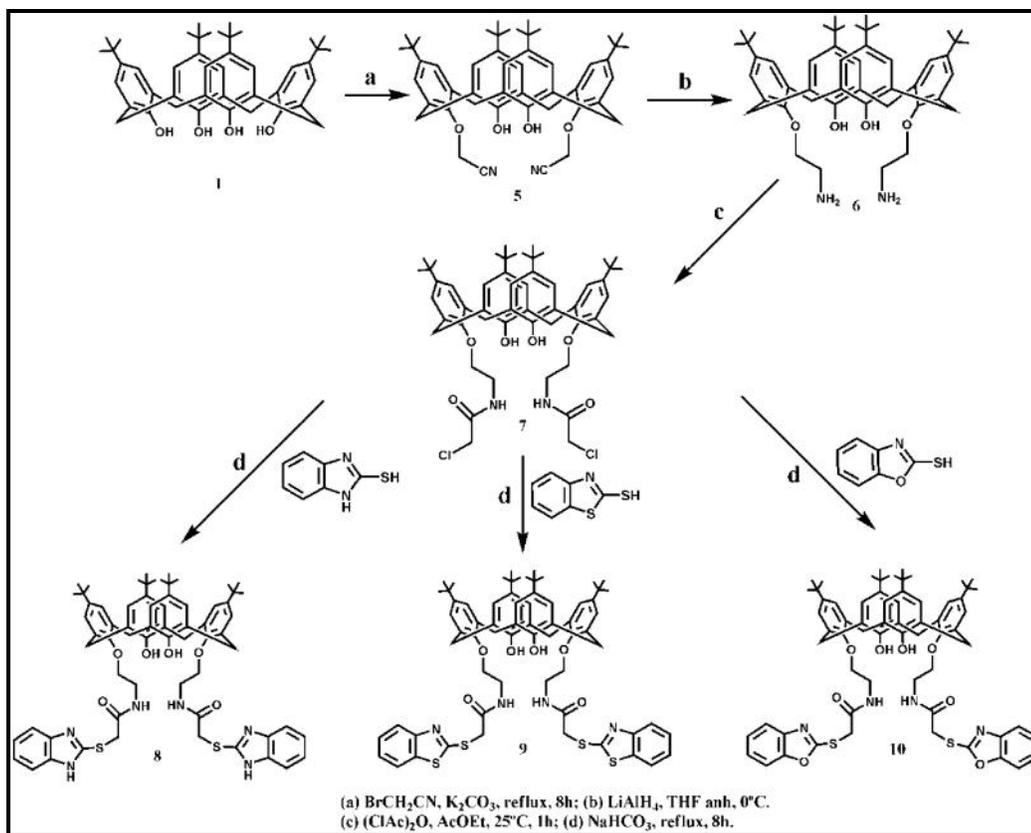
En esta ruta sintética los calix[4]arenos pueden ser selectivamente alquilados, ya sea en posiciones *1,2-proximal* o *1,3-distal*, utilizando bases de diferentes fuerzas, tomando en cuenta la acidez de los protones de los grupos OH del *p*-tertbutilcalix[4]areno(**1**). Existe una diferencia de 8 unidades de pKa entre la primera y la segunda deprotonación<sup>5</sup> ( $pK_{a1}$ = 3,34 y  $pK_{a2}$ = 11,5, para calix[4]arenos solubles en agua). La adición de una base débil, como carbonato de potasio (2 equivalentes de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), facilita la alquilación en las posiciones 1,3 (*distal*) de los grupos OH. La observada selectividad para la di-alquilación *distal* en calix[4]arenos con una base débil, puede ser explicada considerando las estabilidades de los diferentes monoaniones, los que pueden ser originados de monoalcoxicalix[4]areno. El grupo OH en posición *distal* al fenol alquilado es más ácido que en la posición *proximal*, ya que da lugar a un anión que se estabiliza por dos enlaces de hidrógeno, mientras el anión proximal es estabilizado sólo por un enlace de hidrógeno. Por este método, la reacción del calix[4]areno (**1**) con bromopropano y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en acetonitrilo a reflujo origina el derivado de calixareno (**2**) con un buen rendimiento 79%. Empleando la reacción de Duff, se obtiene el derivado diformilcalix[4]areno (**3**) con un rendimiento de 66%. Esta reacción transcurre a través de la formación un grupo iminio terminal: hexametilentetraamina en medio ácido (acidotrifluoroacético), el cual provoca una sustitución electrofílica aromática, en posición

para al grupo hidroxilo del calix[4]areno, formándose el catión benzoiminio como intermediario, el cual es hidrolizado en la etapa final, originando el aldehído y eliminando el grupo tert-butilo.<sup>33</sup> La etapa final corresponde a una condensación de Knoevenagel, la cual se produce por la adición nucleofílica de malononitrilo al aldehído, catalizada por acetato de piperidinio.<sup>34</sup> formando un intermediario tetraédrico, el cual se deshidrata, permitiendo obtener el derivado dicianovinilcalix[4]areno (**4**). Este último producto será considerado para otro trabajo, ya que pueden ser reducidos los grupos ciano, obteniéndose un calix[4]areno tetraamino, que puede ser un interesante receptor o permita la síntesis de nuevos receptores.

#### **4.1.2 Modificación del borde angosto (lower rim)**

La derivatización del lower rim de los calix[4]arenos, ha sido mucho más estudiada, obteniéndose con facilidad y buen rendimiento el derivado diaminocalix[4]areno (**6**). Este derivado nos permite obtener el calix[4]areno (**7**), el que presenta un grupo amida, un grupo funcional que se ha utilizado para el reconocimiento de iones. Se propone obtener los compuestos que presentan estos grupos unidos a heterociclos, para ser estudiados como moléculas receptores de iones por espectroscopia de fluorescencia.

En la figura 20 se presenta el esquema de la síntesis de los calix[4]arenos (**8**)-(10), esta síntesis se lleva a cabo a partir de *p-t*-Butilcalix[4]areno (**1**), el cual reacciona con bromoacetnitrilo para obtener (**5**). La posterior reducción de los grupos ciano con LiAlH<sub>4</sub> nos permite obtener el derivado diaminocalix[4]areno (**6**). Este diaminocalix[4]areno al ser tratado con anhídrido cloroacético, origina el derivado dicloroacetamido calix[4]areno (**7**). En la última etapa, el derivado (**7**) reacciona con el correspondiente 2-mercaptoheterociclo, obteniéndose en forma satisfactoria, los calix[4]arenos (**8**)-(10), que presentan en su estructura la unión a un heterociclo a través de un grupo tio-acetamido.



Esquema sintético propuesto para la obtención de los productos (8)-(10)  
**Figura 20**

Al igual que en la ruta sintética descrita anteriormente, se realiza la dialquilación 1,3-*distal* del calix[4]areno (**1**), obteniéndose el derivado de calix[4]areno (**5**), el cual presenta dos grupos ciano terminales, con un 83% de rendimiento. Los grupos ciano se reducen con hidruro de litio y aluminio, en exceso en un sistema inerte, para la formación de diaminocalix[4]areno (**6**) con un 52% de rendimiento. La tercera etapa consiste en la reacción del calix[4]areno (**6**) con anhídrido cloroacético, la que ocurre por un ataque nucleofílico al carbonilo activado del anhídrido cloroacético. El intermediario tetraédrico elimina una molécula de ácido cloroacético, obteniéndose así un 89% del calix[4]areno (**7**). La etapa final corresponde a una sustitución nucleofílica bimolecular del 2-mercaptoheterociclo, activado con bicarbonato de sodio, al derivado (**7**), produciéndose el ataque al carbono que posee un cloro, eliminándolo como grupo saliente. Esta reacción nos permite obtener los tres calixarenos (**8**)-(10) con rendimientos satisfactorios de 78-85%.

En modo de resumen, conviene puntualizar lo siguiente:

- Se sintetizó el calix[4]areno propuesto:5,17-bis(2,2-dicianovinil)-11,23-tetra-*tert*-butil-25,27-di(propoxi)-26,28-dihidroxicalix[4]areno (**4**), con un rendimiento de 12% y un punto de fusión de  $235\text{-}237^\circ\text{C}$ . Este calix[4]areno se encuentra en solución en conformación *cono*, observable por los dobletes presentes en 4.29 ppm y 3.02 ppm, respectivamente, del grupo metileno (protones geminales no equivalentes) que es el

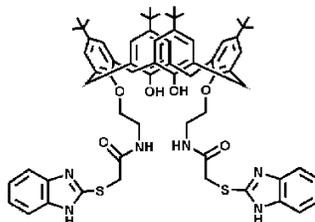
puede haber un puente entre unidades del anillo aromático de la estructura principal del calix[4]areno. El interés de esta molécula consiste en la reducción de los cianos presentes a grupos aminos y la búsqueda de nuevos receptores.

- En la ruta sintética que modifica el lower rim del calix[4]areno, se obtuvieron tres derivados a partir de un precursor común, dicloroacetamido calix[4]areno (**7**), el cual por reacción con 2-mercaptoheterociclo, permitió obtener:
  - 1) 5,11,17,23-Tetra-terc-butil-25,27-bis-(2-[2-benzoimidazol-2-ilsulfanil) acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (**8**) con un rendimiento del 78%.
  - 2) 5,11,17,23-Tetra-terc-butil-25,27-bis-(2-[2-benzotiazol-2-ilsulfanil) acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (**9**) con un rendimiento del 85%.
  - 3) 5,11,17,23-Tetra-terc-butil-25,27-bis-(2-[2-benzoxazol-2-ilsulfanil) acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno(**10**) con un rendimiento del 80%.

Los calix[4]renos (**8**)-(10) se encuentran conformación *cono* en solución de metanol y cloroformo, deducido por la aparición de dos dobletes correspondientes de los hidrógenos metilénicos (ArCH<sub>2</sub>Ar), en un desplazamiento químico de 4.15 y 3.35 ppm (J= 13.0 Hz correspondiente a hidrógenos geminales). El interés principal de estos compuestos es determinar su capacidad como moléculas para el reconocimiento de iones, en metanol por medio de espectroscopia de fluorescencia.

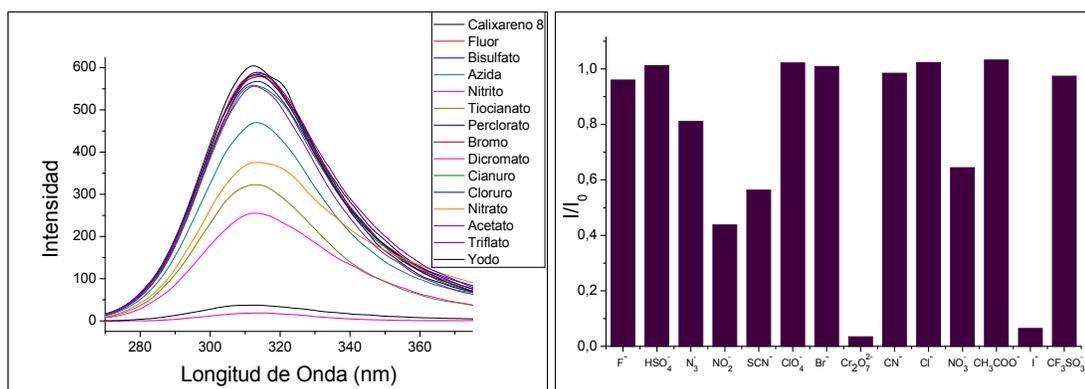
## 4.2.- ESTUDIOS ESPECTROSCÓPICOS DE FLUORESCENCIA

### 4.2.1 Estudios de Fluorescencia de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzoimidazol-2-ilsulfanil)acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (8)



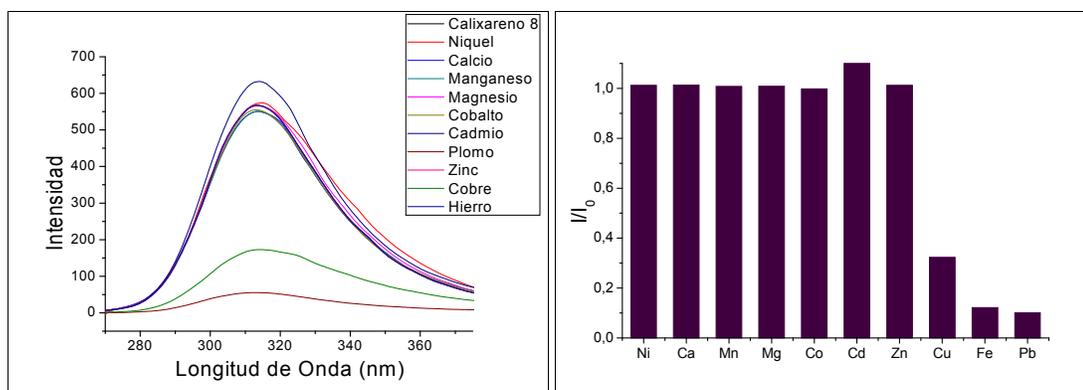
Los estudios de espectroscopia de fluorescencia del derivado de calix[4]areno (**8**), nos muestra las interacciones con distintos cationes y aniones, estos resultados se dividen en tres partes generales: Estudios de reconocimiento, Titulación y Tabla Resumen.

Los estudios de reconocimiento son los estudios preliminares debido a los cambios en la intensidad de fluorescencia por efecto del ion donde se observa los posibles complejos de inclusión formados entre calix[4]areno-ion. Se observa que el derivado de calix[4]areno (**8**) presenta interacciones con cationes y aniones (Figura 21-22), por lo cual es catalogado como complejante ditópico.<sup>35,36</sup> Entre los iones que se observa interacción son dicromato, nitrato, tiocianato, nitrito, ioduro, cobre, hierro, plomo. De entre los cuales se aprecia una disminución de la intensidad de fluorescencia del espectro sobre 90% para ioduro, dicromato y plomo, con los cuales se deduce que tendrían una mayor interacción en el complejo de inclusión.



Cambio en espectro de fluorescencia del derivado 8 con la adición de 30 equivalentes del anión.

Figura 21



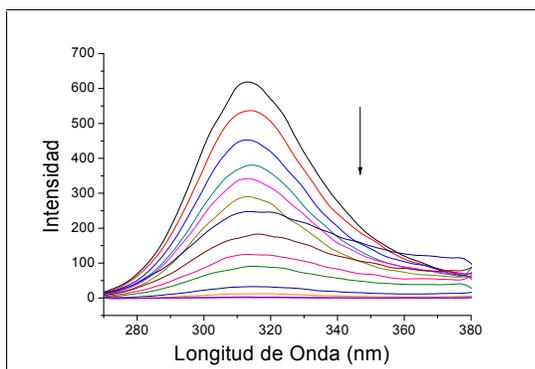
Cambio en espectro de fluorescencia del derivado 8 con la adición de 30 equivalentes del catión.

Figura 22

A partir de los resultados preliminares, se realizaron titulaciones con los iones en los cuales se observa interacción. Los datos obtenidos de la titulación se analizaron por medio de dos métodos: método lineal y método no lineal. Se determinaron las constantes de asociación obtenidas a partir de cada método.

#### Interacción del derivado de calix[4]areno (8) con aniones.

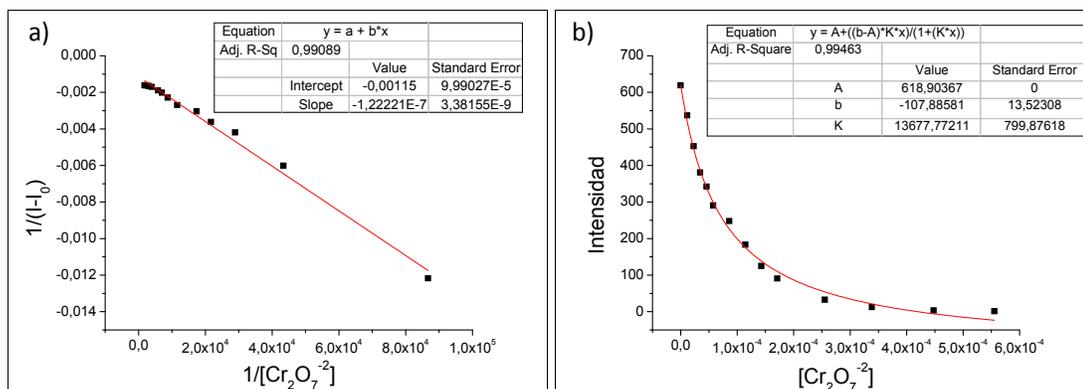
De acuerdo a la figura 21 los aniones que presentan mayores cambios son ioduro y dicromato. Se realizó el estudio de la determinación de la constante de asociación por adición de los aniones. La titulación del derivado de calix[4]areno (8) con dicromato nos permite observar la disminución progresiva y pronunciada por la adición del anión en un relación de 0 a 60 equivalentes. (Figura 23)



Titulación del derivado 8 con la adición de 0-60 equivalente del ion dicromato, longitud de onda de excitación  $\lambda_{ex}=225$  nm.

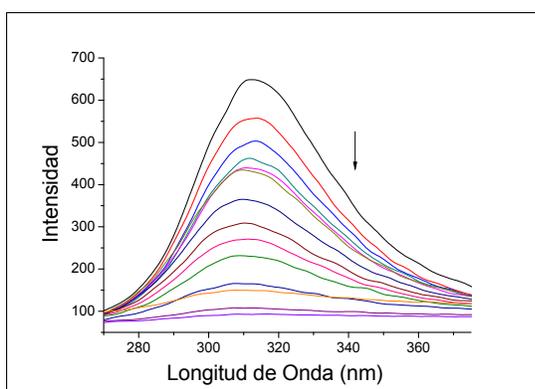
Figura 23

De los datos de la titulación se observa que por el método lineal corresponde a una línea recta con un ajuste adecuado y con un coeficiente de correlación sobre 0,99, lo que nos indicaría un complejo de inclusión con estequiometría 1:1 (figura 24a). La figura 24b nos muestra un buen ajuste de la ecuación (1) con un coeficiente de correlación de 0,994, dándonos una constante de asociación de  $13677 \text{ M}^{-1}$ .



**Análisis por medio del método lineal y método no lineal de la Titulación del derivado 8 con ion dicromato.**  
**Figura 24**

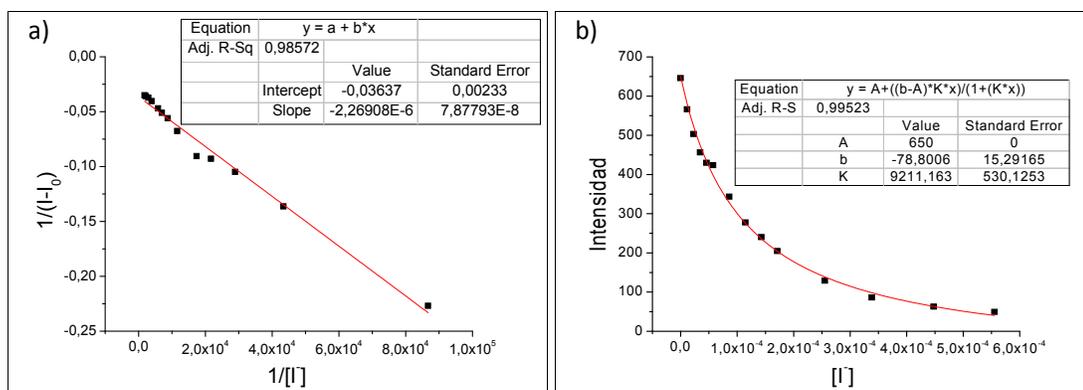
En la titulación del derivado de calix[4]areno (**8**) con yoduro (Figura 25) vemos como disminuye la intensidad de fluorescencia con la adición de yoduro (de 0 a 60 equivalentes).



**Titulación del derivado 8 con la ión de 0-60 equivalente del ion yoduro, longitud de onda de excitación  $\lambda_{ex}=225 \text{ nm}$ .**  
**Figura 25**

De acuerdo al ajuste lineal (Figura 26a) se observa una línea recta con un coeficiente de correlación 0,98, lo que nos indica una estequiometría 1:1 del complejo de inclusión.

En la figura 26b el decaimiento se ajusta a la curva con un coeficiente de correlación de 0,995, desde la ecuación (1) se obtiene una constante de asociación de  $9211 \text{ M}^{-1}$ .



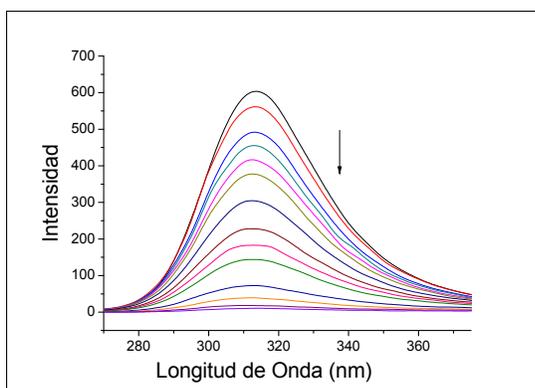
**Análisis por medio del método lineal y método no lineal de la titulación del derivado 8 con ion yoduro.**

**Figura 26**

Estos mismos análisis fueron realizados para nitrito, nitrato y tiocianato los cuales se encuentran resumidos en la tabla N°2.

Interacción del derivado de calix[4]areno (8) con cationes.

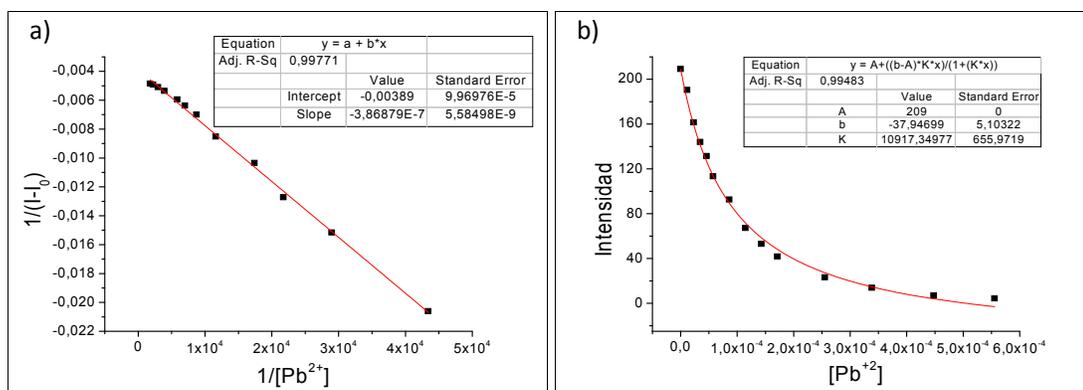
De acuerdo a la Figura 22 los cationes que tienen mayor efecto sobre el calix[4]areno son plomo, hierro y cobre para los cuales se calcularan las constantes de asociación. La titulación del derivado (8) con plomo es la que presenta la mayor interacción, lo que se deduce de la disminución de la intensidad de fluorescencia por la adición del catión.



**Titulación del derivado 8 con la adición de 0-60 equivalente del ion plomo, longitud de onda de excitación  $\lambda_{ex}=225$  nm.**

**Figura 27**

Al adicionar cantidades crecientes de plomo al derivado (8) se observa una notable disminución de la intensidad de fluorescencia. En la figura 28a se observa una recta con un coeficiente de correlación 0,99 indicando la estequiometría del derivado (8) con plomo 1:1. El decaimiento de la intensidad de fluorescencia se ajusta a la ecuación del método no lineal con un coeficiente de correlación de 0,99, determinando la constante de asociación del complejo de inclusión con un valor de  $10717 \text{ M}^{-1}$  (Figura 28b)



**Análisis por medio del método lineal y método no lineal de la titulación del derivado 8 con ion plomo.**

**Figura 28**

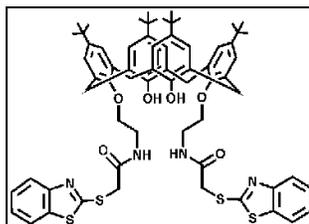
En la siguiente tabla resumen se presentan los datos obtenidos para la determinación de la constante de asociación para aquellos aniones y cationes que presentan mayor efecto al ser adicionados al derivado de calix[4]areno (8). En general se observa un mejor ajuste por medio del método no lineal, con coeficientes de correlación cercanos a 0,995. La tendencia de las constantes de asociación para los aniones presenta el siguiente orden:  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-} > \text{I}^- > \text{NO}_2^- > \text{NO}_3^- > \text{SCN}^-$ , mientras para los cationes la tendencia de las constantes de asociación es:  $\text{Pb}^{2+} > \text{Fe}^{2+} > \text{Cu}^{2+}$ .

	Método Lineal		Método no Lineal	
Ion	Coefficiente de Correlación	Constante de Asociación ( $\times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L}$ )	Coefficiente de Correlación	Constante de Asociación ( $\times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L}$ )
Dicromato	0,991	11426	0,994	13677
Yoduro	0,985	10859	0,995	9211
Nitrito	0,990	2373	0,993	1764
Tiocianato	0,991	981	0,997	657
Nitrato	0,986	1012	0,996	627
<b>Plomo</b>	<b>0,997</b>	<b>9750</b>	<b>0,995</b>	<b>10717</b>
<b>Hierro</b>	<b>0,991</b>	<b>2844</b>	<b>0,996</b>	<b>3240</b>
<b>Cobre</b>	<b>0,983</b>	<b>1566</b>	<b>0,961</b>	<b>1242</b>

**Tabla N° 2. Constantes de asociación de los complejos de inclusión por método lineal y no lineal para el derivado 8.**

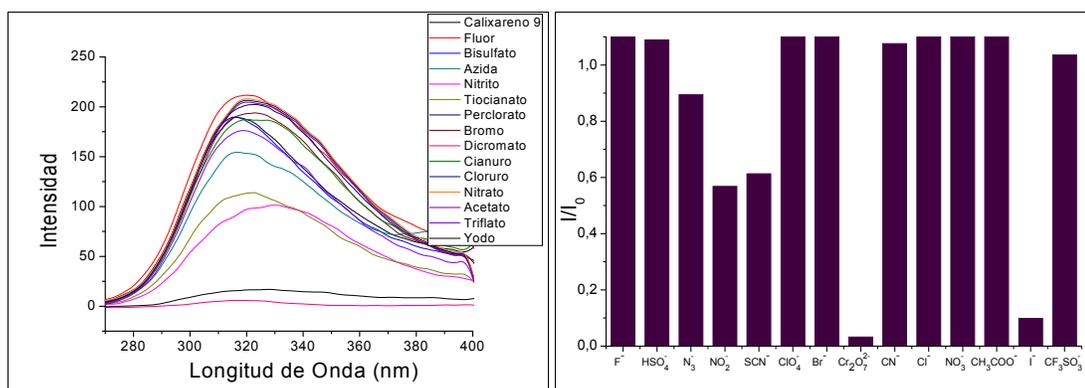
La variación de las constantes de asociación entre ambos métodos es de un 5-20% en el valor de esta constante, pero se observa que el coeficiente de correlación del método no lineal es mayor con respecto al método lineal. Por lo cual se considera el método lineal para indicar la estequiometría del complejo, mientras que la constante de asociación se obtiene por el método no lineal. En general, los complejos de inclusión presentan estequiometría 1:1, se observa que las mayores interacciones observadas corresponden a dicromato, yoduro y plomo de todos los iones estudiados. Además, se presenta en la tabla N°2, los valores obtenidos por las titulaciones con nitrito, tiocianato, nitrato, hierro y cobre. El comportamiento de los espectros de fluorescencia corresponde a una pequeña disminución de la intensidad de fluorescencia, lo que explica los valores de las constantes de asociación obtenidas por el método no lineal, que se encuentran entre  $2000-600 \text{ M}^{-1}$ , excepto con hierro el cual presenta una constante de  $3240 \text{ M}^{-1}$ .

**4.2.2 Estudios de Fluorescencia de 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzotiazol-2-ilsulfanil)acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (9)**



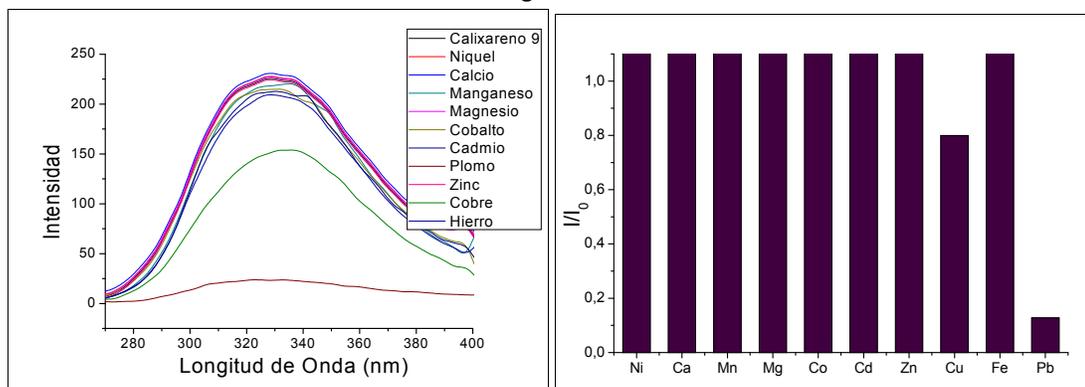
Los estudios de espectroscopia de fluorescencia del derivado de calix[4]areno (9), nos muestra las interacciones con distintos cationes y aniones, estos resultados se dividen en tres partes generales: Estudios de reconocimiento, Titulación y Tabla Resumen.

Los estudios de reconocimiento son los estudios preliminares debido a los cambios en la intensidad de fluorescencia por efecto del ion donde se observa los posibles complejos de inclusión formados entre calix[4]areno-ion. Se observa que el derivado de calix[4]areno (9) presenta interacciones con cationes y aniones (Figura 29-30). Entre los iones que se observa interacción son dicromato, ioduro, plomo. Estos presentan una disminución de la intensidad de fluorescencia del espectro sobre 90%.



**Cambio en espectro de fluorescencia del derivado 9 con la adición de 30 equivalentes del anión.**

**Figura 29**



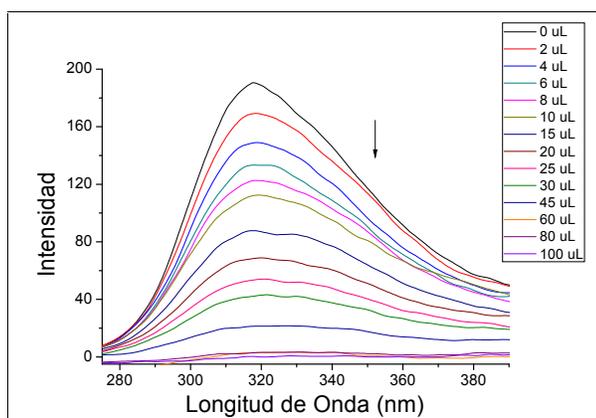
**Cambio en espectro de fluorescencia del derivado 9 con la adición de 30 equivalentes del catión.**

**Figura 30**

A partir de los resultados preliminares, se realizaron titulaciones con los iones en los cuales se observa interacción. Los datos obtenidos de la titulación se analizaron por medio de dos métodos: método lineal y método no lineal. Se determinaron las constantes de asociación obtenidas a partir de cada método.

Interacción del derivado de calix[4]areno (9) con aniones.

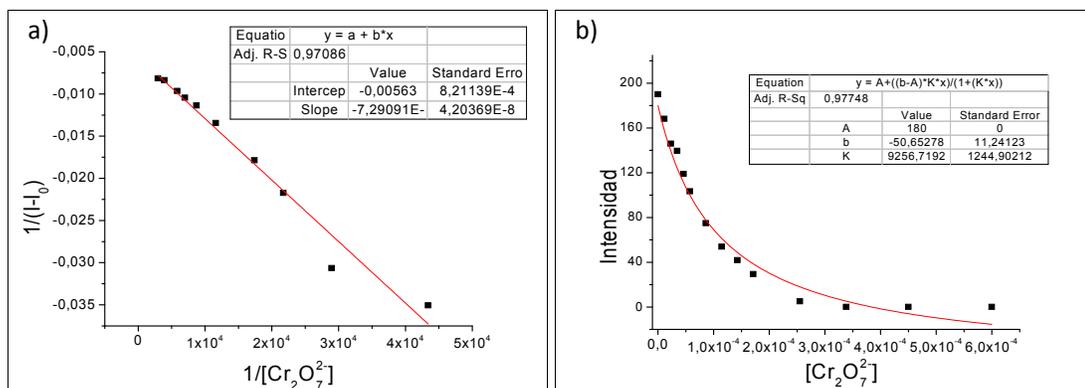
De acuerdo a la figura 31 los aniones que presentan cambio son dicromato e ioduro. Se realizó el estudio de la determinación de la constante de asociación por adición de los aniones. La titulación del derivado de calix[4]areno (9) con dicromato nos permite observar la disminución de la intensidad de fluorescencia por la adición del anión en un relación de 0 a 60 equivalentes. (Figura 31)



Titulación del derivado 9 con la adición de 0-60 equivalente del ion dicromato, longitud de onda de excitación  $\lambda_{ex}$ =225 nm.

Figura 31

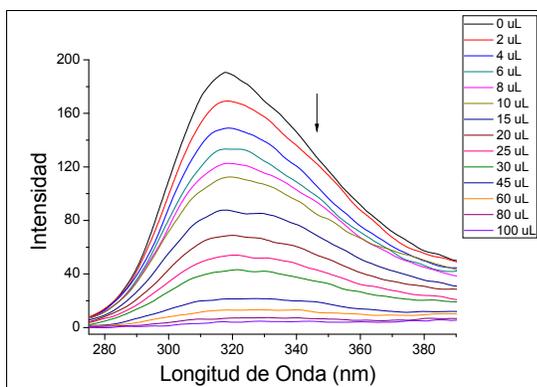
De los datos de la titulación se observa que por el método lineal se reproduce una línea recta con un ajuste y con un coeficiente de correlación sobre 0,97, que nos indica un complejo de inclusión con estequiometría 1:1 (figura 32a). La figura 32b nos muestra un buen ajuste de la ecuación (1) con un coeficiente de correlación de 0,98, y una constante de asociación de  $9256 \text{ M}^{-1}$ .



Análisis por medio del método lineal y método no lineal de la titulación del derivado 9 con ion dicromato.

Figura 32

En la titulación del derivado de calix[4]areno (**9**) con yoduro (Figura 33) vemos como disminuye la intensidad de fluorescencia con la adición de yoduro (de 0 a 60 equivalentes).

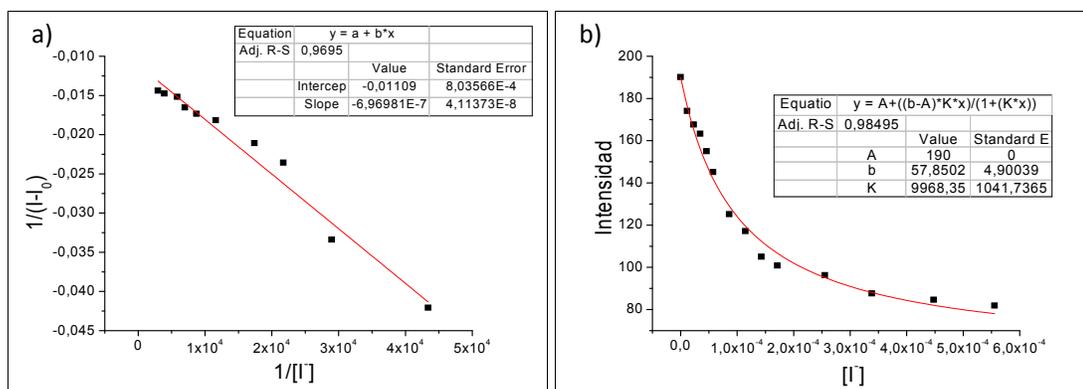


Titulación del derivado **9** con la adición de 0-60 equivalentes del ion yoduro, longitud de onda de excitación  $\lambda_{ex}=225$  nm.

Figura 33

De acuerdo al ajuste lineal (Figura 34a) se observa una línea recta con un coeficiente de correlación 0,97, lo que nos indica una estequiometría 1:1 del complejo de inclusión.

En la figura 34b el decaimiento se ajusta a la curva con un coeficiente de correlación de 0,98, desde la ecuación (1) se obtiene una constante de asociación de  $9968 \text{ M}^{-1}$ .

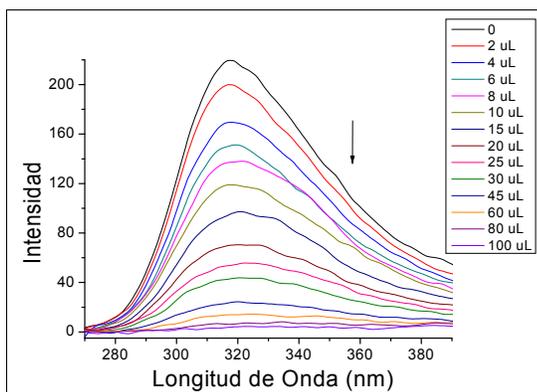


Análisis por medio del método lineal y método no lineal de la titulación del derivado **9** con ion yoduro.

Figura 34

Interacción del derivado de calix[4]areno (9) con cationes.

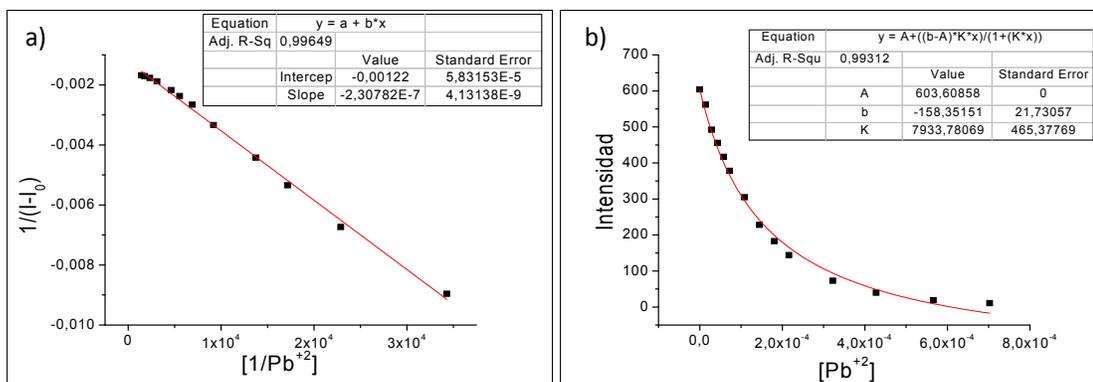
De acuerdo a la Figura 35 el catión que tiene mayor efecto sobre el calix[4]areno es plomo del cual se calcula la constante de asociación. En la titulación del derivado (9) con plomo presenta una disminución de la intensidad de fluorescencia por la adición del catión.



Titulación del derivado 9 con la adición de 0-60 equivalente del ion plomo, longitud de onda de excitación  $\lambda_{ex}=225$  nm.

Figura 35

Al adicionar cantidades crecientes de plomo al derivado (9) se observa una notable disminución de la intensidad de fluorescencia. En la figura 36a se observa una recta con un coeficiente de correlación 0,99 indicando la estequiometría del derivado (9) con plomo 1:1. El decaimiento de la intensidad de fluorescencia se ajusta a la ecuación del método no lineal con un coeficiente de correlación de 0,99, determinando la constante de asociación del complejo de inclusión con un valor de  $7933 \text{ M}^{-1}$  (Figura 36b)



Análisis por medio del método lineal y método no lineal de la titulación del derivado 9 con ion plomo.

Figura 36

En la siguiente tabla resumen se presentan los datos obtenidos para la determinación de la constante de asociación para aquellos aniones y cationes que presentan mayor efecto al ser adicionados al derivado de calix[4]areno (9). En general se observa un mejor ajuste por medio del método no lineal, con coeficientes de correlación cercanos a 0,99. La tendencia de

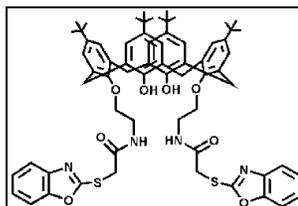
las constantes de asociación para los aniones tiene el siguiente orden:  $I^- > Cr_2O_7^{2-}$ , mientras la constante de asociación en los cationes fue determinado solo para  $Pb^{2+}$ .

	Método Lineal		Método no Lineal	
Ion	Coefficiente de Correlación	Constante de Asociación (mol <sup>-1</sup> L)	Coefficiente de Correlación	Constante de Asociación (mol <sup>-1</sup> L)
<b>Yoduro</b>	0,969	10843	0,985	9968
<b>Dicromato</b>	0,971	9671	0,992	9256
<b>Plomo</b>	0,996	6304	0,993	7933

**Tabla N° 3. Constantes de asociación de los complejos de inclusión por método lineal y no lineal para el derivado 9.**

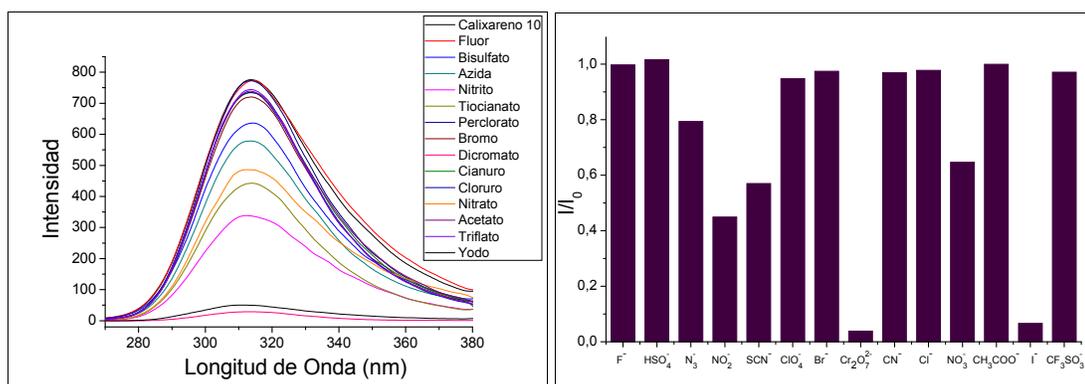
Las diferencias más apreciables son que el ajuste no lineal presenta un coeficiente de correlación cercano a 0,99, el cual es mayor al del método lineal. Además las constantes de asociación de ambos métodos son valores comparables con una diferencia de 5-10%. Considerando lo expresado anteriormente se considera el valor de la constante de asociación por el método no lineal para describir el complejo de inclusión. En general los complejos de inclusión presentan estequiometría 1:1 para tres iones: dicromato, yoduro y plomo.

**4.2.3 Estudios de Fluorescencia de 5,11,17,23-Tetra-terc-butil-25,27-bis-(2-[2-benzoxazol-2-ilsulfanil)acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (10)**



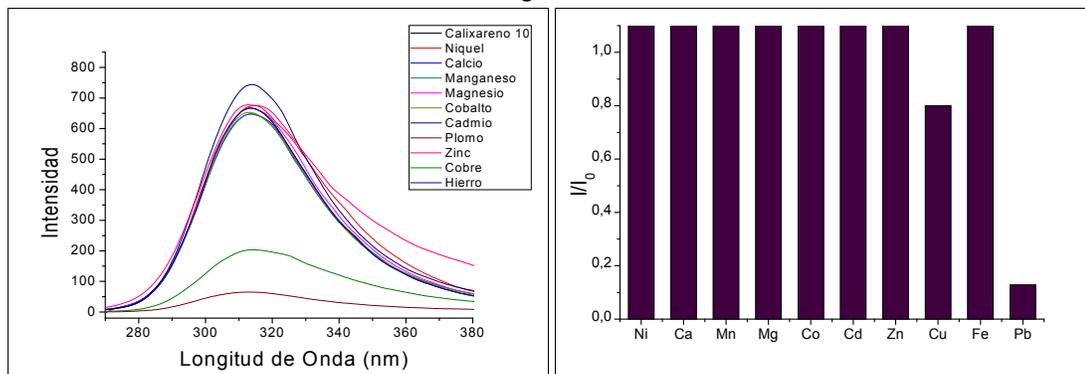
Los estudios de espectroscopia de fluorescencia del derivado de calix[4]areno (10), nos muestra las interacciones con distintos cationes y aniones, estos resultados se dividen en tres partes generales: Estudios de reconocimiento, Titulación y Tabla Resumen.

Los estudios de reconocimiento son los estudios preliminares debido a los cambios en la intensidad de fluorescencia por efecto del ion donde se observa los posibles complejos de inclusión formados entre calix[4]areno-ion. Se observa que el derivado de calix[4]areno (10) presenta interacciones con cationes y aniones (Figura 37-38). Entre los iones que se observa interacción son dicromato, nitrato, tiocianato, nitrito, ioduro, cobre, hierro, plomo. De entre los cuales se aprecia una disminución de la intensidad de fluorescencia del espectro sobre 90% para ioduro, dicromato y plomo.



**Cambio en espectro de fluorescencia del derivado 10 con la adición de 30 equivalentes del anión.**

**Figura 37**



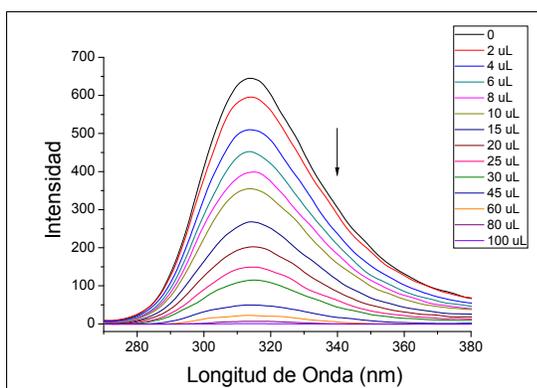
**Cambio en espectro de fluorescencia del derivado 10 con la adición de 30 equivalentes del catión.**

**Figura 38**

A partir de los resultados preliminares obtenidos se realizaron titulaciones con los iones con los cuales se observó interacción, los datos obtenidos de la titulación se analizaron por medio de dos métodos: método lineal y método no lineal. De los cuales se determinan las constantes de asociación obtenidas a partir de cada método.

Interacción del derivado de calix[4]areno (10) con aniones.

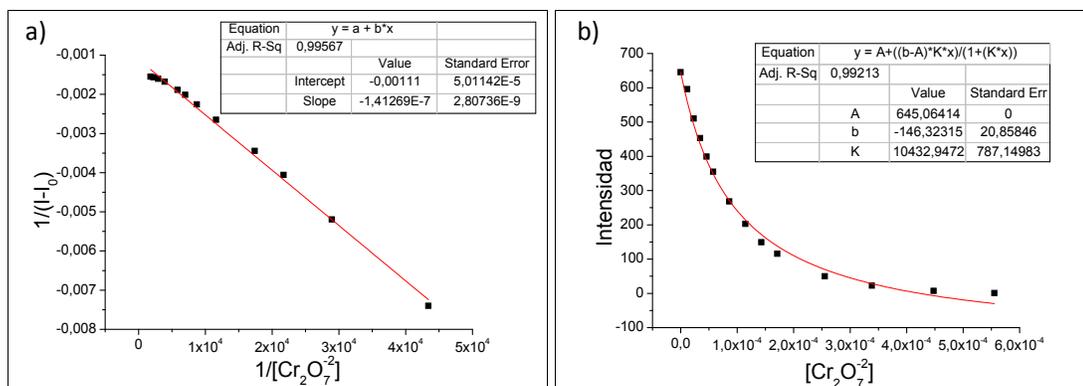
De acuerdo a la figura 37 los aniones que presentan mayor cambio son dicromato e ioduro. Se realizó el estudio de la determinación de la constante de asociación por adición de los aniones. La titulación del derivado de calix[4]areno (10) con dicromato permite observar la disminución progresiva y pronunciada por la adición del anión en un relación de 0 a 60 equivalentes. (Figura 39)



Titulación del derivado 10 con la adición de 0-60 equivalente del ion dicromato, longitud de onda de excitación  $\lambda_{ex}=225$  nm.

Figura 39

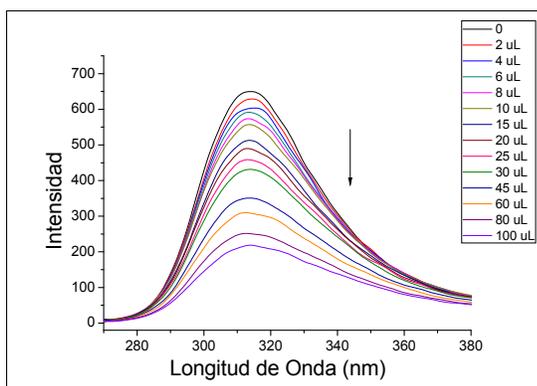
De los datos de la titulación se observa que por el método lineal corresponde a una línea recta con un ajuste adecuado y con un coeficiente de correlación sobre 0,99, que nos indica un complejo de inclusión con estequiometría 1:1 (figura 40a). La figura 40b nos muestra un buen ajuste de la ecuación (1) con un coeficiente de correlación de 0,994, y una constante de asociación de  $10432 \text{ M}^{-1}$ .



Análisis por medio del método lineal y método no lineal de la titulación del derivado 10 con ion dicromato.

Figura 40

En la titulación del derivado de calix[4]areno (**10**) con yoduro (Figura 41) vemos como disminuye la intensidad de fluorescencia con la adición de yoduro (de 0 a 60 equivalentes).

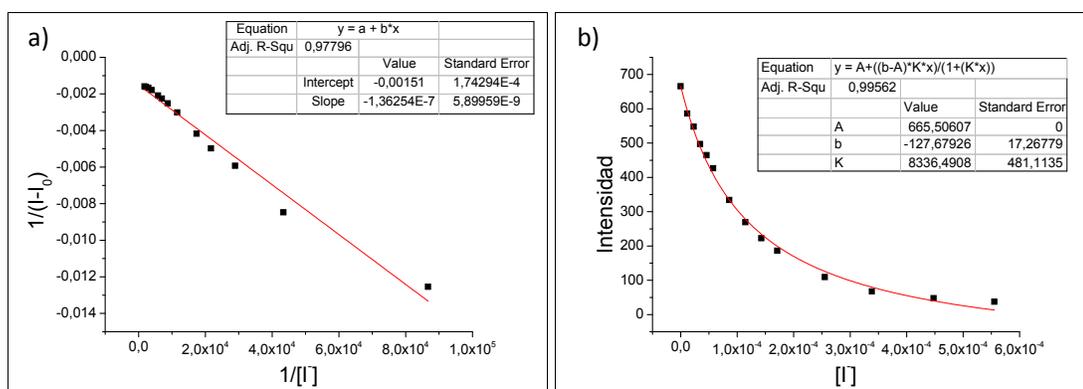


Titulación del derivado **10** con la adición de 0-60 equivalente del ion yoduro, longitud de onda de excitación  $\lambda_{exc}=225$  nm.

Figura 41

De acuerdo al ajuste lineal (Figura 42a) se observa una línea recta con un coeficiente de correlación 0,98, lo que indica una estequiometría 1:1 del complejo de inclusión.

En la figura 42b el decaimiento se ajusta a la curva con un coeficiente de correlación de 0,99, desde la ecuación (1) se obtiene una constante de asociación de  $8336 \text{ M}^{-1}$ .

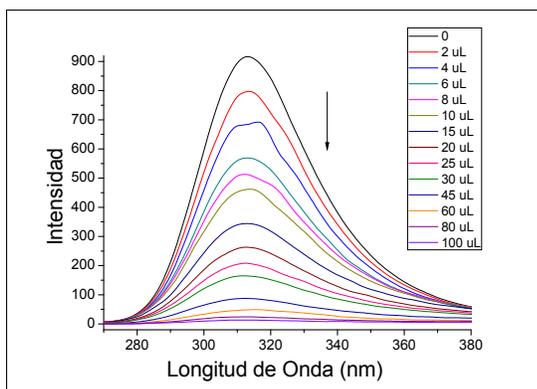


Análisis por medio del método lineal y método no lineal de la titulación del derivado **10** con ion yoduro.

Figura 42

Interacción del derivado de calix[4]areno (10) con cationes.

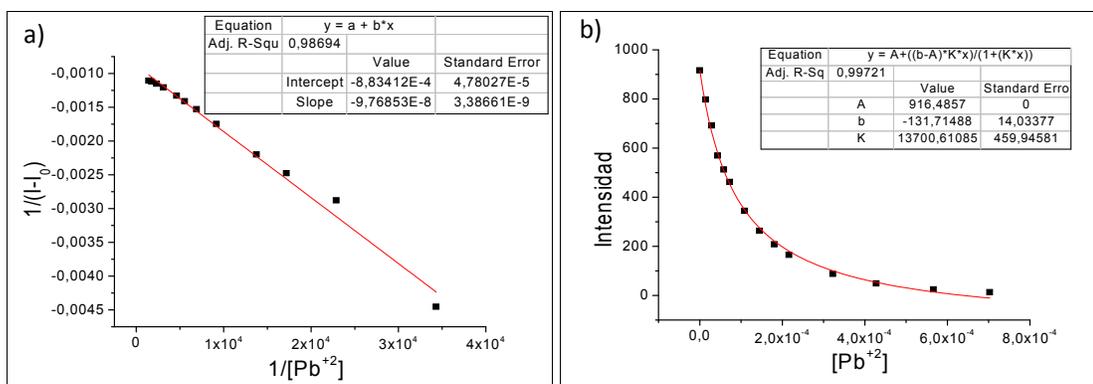
De acuerdo a la Figura 43 los cationes que tienen mayor efecto sobre el calix[4]areno son plomo y cobre para los cuales se calcularán las constantes de asociación. La titulación del derivado (10) con plomo es la que presenta la mayor interacción, lo que se deduce de la disminución de la intensidad de fluorescencia por la adición del catión.



**Titulación del derivado 10 con la adición de 0-60 equivalente del ion plomo, longitud de onda de excitación  $\lambda_{ex}=225$  nm.**

**Figura 43**

Al adicionar cantidades crecientes de plomo al derivado (10) se observa una notable disminución de la intensidad de fluorescencia. En la figura 44a se observa una recta con un coeficiente de correlación 0,98 indicando la estequiometría del derivado (10) con plomo 1:1. El decaimiento de la intensidad de fluorescencia se ajusta a la ecuación del método no lineal con un coeficiente de correlación de 0,99, determinando la constante de asociación del complejo de inclusión con un valor de  $13700 \text{ M}^{-1}$  (Figura 44b)



**Análisis por medio del método lineal y método no lineal de la Titulación del derivado 10 con ion plomo.**

**Figura 44**

En la siguiente tabla resumen se presentan los datos obtenidos para la determinación de la constante de asociación para aquellos aniones y cationes que presentan mayor efecto al ser adicionados al derivado de calix[4]areno (**10**). En general se observa un mejor ajuste por medio del método no lineal, con coeficientes de correlación cercanos a 0,99. La tendencia de las constantes de asociación para los aniones tiene el siguiente orden:  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-} > \text{I}^- > \text{NO}_2^- > \text{NO}_3^- > \text{SCN}^-$ , mientras para los cationes la tendencia de las constantes de asociación es la siguiente:  $\text{Pb}^{2+} > \text{Cu}^{2+}$ .

	Método Lineal		Método no Lineal	
Ion	Coefficiente de Correlación	Constante de Asociación ( $\text{mol}^{-1} \text{L}$ )	Coefficiente de Correlación	Constante de Asociación ( $\text{mol}^{-1} \text{L}$ )
Dicromato	0,996	9857	0,992	10432
Yoduro	0,978	9103	0,996	8336
Nitrito	0,995	2547	0,999	1817
Tiocianato	0,989	1881	0,998	1537
Nitrato	0,960	650	0,995	1017
Plomo	0,987	11278	0,997	13700
Cobre	0,885	2531	0,982	2200

Tabla N° 4. Constantes de asociación de los complejos de inclusión por método lineal y no lineal para el derivado 10.

Este derivado de calix[4]areno presenta las mismas características observadas de los anteriores, la estequiometría de los complejos de inclusión es 1:1, los iones dicromato, yoduro y plomo presentan la mayor constante de asociación. En cambio, los otros complejos de inclusión presentan constantes de asociación entre  $2000\text{-}1000 \text{ M}^{-1}$ , las titulaciones de estos espectros presentan una disminución de la intensidad de fluorescencia, pero esta disminuye poco en comparación a los iones dicromato, yoduro y plomo. Como se muestra en la tabla N°4 el ajuste lineal de los iones nitrito, nitrato, tiocianato y cobre presentan coeficientes de correlación bajo 0,99, comparados al método no lineal, por lo tanto se consideran las constantes de asociación por este segundo método.

En general los derivados de calix[4]arenos (**8**), (**9**) y (**10**) presentan un máximo de intensidad de fluorescencia de 220, 600 y 700 nm en un rango de longitud de onda 260 a 380 nm, todos tienen las mismas condiciones de estudio, en lo que destaca la longitud de onda de excitación de 225 nm. Además, los derivados de calix[4]arenos presentan una estequiometría del complejo de inclusión 1:1. Los valores de las constantes de asociación mayores corresponden a yoduro, dicromato y plomo para los tres compuestos, los valores se encuentran entre 7900-14000 M<sup>-1</sup>, presentando el calix[4]areno derivado (**10**) la mayor constante de asociación para plomo de 13700 M<sup>-1</sup>. En cambio, para dicromato la mayor constante de asociación de 13677 M<sup>-1</sup> es para el calix[4]areno derivado (**8**). Con yoduro los tres complejos presentan valores de constante de asociación cercanos a 9000 M<sup>-1</sup>. Las interacciones en la formación del complejo de inclusión son principalmente de electrones con el metal, del grupo tio-acetoamido y de los heterociclos con el catión plomo, al igual que con cobre y hierro. Un resultado interesante es que el calix[4]areno derivado (**8**) reconoce hierro, en comparación a los otros derivados. Esto podría deberse a que el heterociclo presenta una amina, la cual estaría interactuando con el catión hierro. El calix[4]areno derivado (**10**) posee la mayor constante de asociación con cobre de un valor de 2200 M<sup>-1</sup>.

Con respecto a los aniones en los que se observó interacción, estos presentan distintas geometrías donde el ion yoduro es esférico y el ion dicromato con geometría de dos unidades tetraédricas unidas por un puente de oxígeno. La principal interacción se debe a los puentes de hidrógeno de los grupos tio-acetoamido y alcoholes presentes en la molécula. Esta situación es equivalente a todos los aniones estudiados tales como: nitrito, nitrato, tiocianato, que presentan geometría lineal, y trigonal plana en el caso de nitrato. Estos aniones presentan constante de asociación pequeñas en comparación con yoduro y dicromato, cabe destacar que la mayor constante de asociación con nitrito, nitrato y tiocianato es con el calix[4]areno derivado (**10**).

## CONCLUSIÓN

- La ruta sintética propuesta permite obtener el derivado 5,17-bis(2,2-dicianovinil)-11,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(propoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (**4**) por la modificación del upper rim, el cual fue obtenido en un bajo rendimiento (12%), utilizando la condensación de Knoevenagel.
- Por modificación del lower rim, se obtuvieron 3 compuestos: 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzoimidazol-2-ilsulfanil)acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (**8**) con un rendimiento del 78%, 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzotiazol-2-ilsulfanil)acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (**9**) con un rendimiento del 85%, 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzoxazol-2-ilsulfanil)acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (**10**) con un rendimiento del 80%.
- Para la caracterización de los calix[4]arenos(**4**), (**8**)-(10) se utilizó espectroscopia magnética nuclear de protones, observándose que se encuentran en conformación *cono*, confirmado por dos dobletes en la zona 4,3 ppm a 3,0 ppm, donde la diferencia de esos dobletes es de  $0,9 \pm 0,2$  ppm con constante de acoplamiento de 13 Hz correspondientes a los hidrógenos geminales del puente entre los anillos aromáticos de la estructura principal del calix[4]areno.
- Los calix[4]arenos (**8**)-(10) se estudiaron como moléculas ditópicas por medio de espectroscopia de fluorescencia, donde los resultados muestran que los derivados de calix[4]arenos presentan características parecidas entre sí frente a los iones.
- Los aniones nitrito, nitrato, tiocianato, ioduro y dicromato presentaron interacciones con los derivados de calix[4]arenos (**8**)-(10), con los tres primeros las interacciones son media-débiles, debido a que sus constantes de asociación rondan entre  $500-3000 \text{ M}^{-1}$ , en cambio con dicromato e ioduro las constantes de asociación son considerables, ya que se encuentran en un rango entre  $8000-14000 \text{ M}^{-1}$ .
- Entre los aniones las menores constantes de asociación corresponden al ion nitrato, mientras las mayores corresponden a dicromato e ioduro donde los derivados (**8**), (**9**), (**10**) tienen constantes de asociación de  $13677 \text{ M}^{-1}$ - $9211 \text{ M}^{-1}$ ,  $9256 \text{ M}^{-1}$ - $9968 \text{ M}^{-1}$  y  $10432 \text{ M}^{-1}$ - $8336 \text{ M}^{-1}$ , respectivamente. Todos los complejos de inclusión se encuentran en estequiometría 1:1.
- Con los cationes existe una mayor diferencia entre los derivados de calix[4]arenos, donde se observa que el derivado de calix[4]areno (**8**) tiene interacción con tres cationes divalentes que son plomo, cobre y hierro, de los cuales las constantes de asociación son  $10717 \text{ M}^{-1}$ ,  $1242 \text{ M}^{-1}$  y  $3240 \text{ M}^{-1}$ . Este calix[4]areno fue el que presenta la mayor cantidad de cationes con los cuales forma complejos de inclusión, al igual que en los aniones estos presentan estequiometría 1:1.

- El derivado de calix[4]areno (**9**) tiene interacción principalmente con plomo, con el cual la estequiometría del complejo de inclusión es 1:1, y la constante de asociación es  $7933 \text{ M}^{-1}$ , este derivado con respecto a plomo es el que presenta la menor constante de asociación comparado con los otros dos derivados.
- Finalmente el derivado de calix[4]areno (**10**), presenta interacciones débiles y fuertes con cobre y plomo, respectivamente, las constantes de asociación son  $2200 \text{ M}^{-1}$  y  $13700 \text{ M}^{-1}$ , las cuales reflejan dichas interacciones. La estequiometría del complejo de inclusión es 1:1.
- Como conclusión final los derivados calix[4]arenos (8)-(10) presentan altas constantes de asociación con dicromato, ioduro y plomo, los cuales pueden ser utilizados como sensores para estos iones.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- C. David Gutsche, "Calixarenes Revisited"(Ed. J.F. Stoddart), Royal Society of Chemistry, Cambridge, England, 1998.
- 2.- C. D. Gutsche, M. Iqbal, Org. Synth., Coll., 1993, Vol VIII, 75.
- 3.- W. Sliwa, C. Kozlowski, "Calixarenes and Resorcinarenes. Synthesis, Properties and Applications", Wiley-VCH, Weinheim Federal Republic Germany, 2009.
- 4.-A. Casnati; Gazz.Chim.Ital.,1997, 127, 637.
- 5.-M. Mourer, N. Psychogios, G. Laumond, A-M.Aubertin, J-B.Regnouf de Vains, Bioorganic Med. Chem. 2010, 18, 36-45.
- 6.-H. Massimba Dibana, I. Clarot, S. Fontanay, A. Ben Salem, M. Mourer, C. Finance, R. E. Duval, J-B. Regnoulf-de-Vains, Bioorganic Med. Chem Letters.2009, 19, 2679-2682
- 7.-D.E. Gómez, L. Fabrizzi, L. Licchelli y E. Monzani, Org. Biomol. Chem. 2005, 3, 1495-1500.
- 8.-O.A. Okunola, J. Seganish, K. J. Salimian, P. Y. Zavalij, J. T. Davis, Tetrahedron. 2007, 63, 10743-10750
- 9.-E.A. Shokova, V.V. Kovalev, Russian J. Org. Chem..2009, 45, 1275-1314.
- 10.-Khayzuran S. J. Iqbal, Peter J. Cragg, Dalton Trans. 2007, 26-32.
- 11.-Ai-Fang Li, Jin-He Wang, F. Wang, Yun-Bao Jiang, Chem. Soc. Rev. 2010, 39, 3729-3745.
- 12.-Arduini A.; Fabbi M.; Balzani and L. De Cola (eds.), Supramolecular Chemistry, 1992, 31-50.
- 13.-W.C. Zhang, Z.T. Huang, Synthesis.1997, 1073.
- 14.-F. Santoyo-González, A.T. Pinedo, C. Saitz Barria, Eur. J. Org. Chem. 2000, 3587-3593.
- 15.-L. Fielding, Tetrahedron, 2000, 56, 6151.
- 16.- Shinkai S., Ohseto F., J. Chem. Soc, Perkin Trans. 2 (1995), 1103-1109
- 17.-B. Schazmann, D. Diamond, New J. Chem., 2007, 31, 587-592.
- 18.-Tae Hyun Kim, Hasuck Kim, JoungHae Lee. Bull. Korean Chem. Soc. 2008, 29, 620-622.
- 19.- Kye Chun Nam, Nam Joong Jeon, Byung Ju Ryu,. Bull. Korean Chem. Soc. 2012, 33, 3129-3132.
- 20.-J. N. Babu, V. Bhalla, M. Kumar, R. K. Mahajan, R. K. Puri, Tetrahedron Lett., 2008,49,2772-2775.
- 21.-J. N. Babu, V. Bhalla, M. Kumar, H. Singh, Lett. Org. Chem., 2006, 3, 787-793.

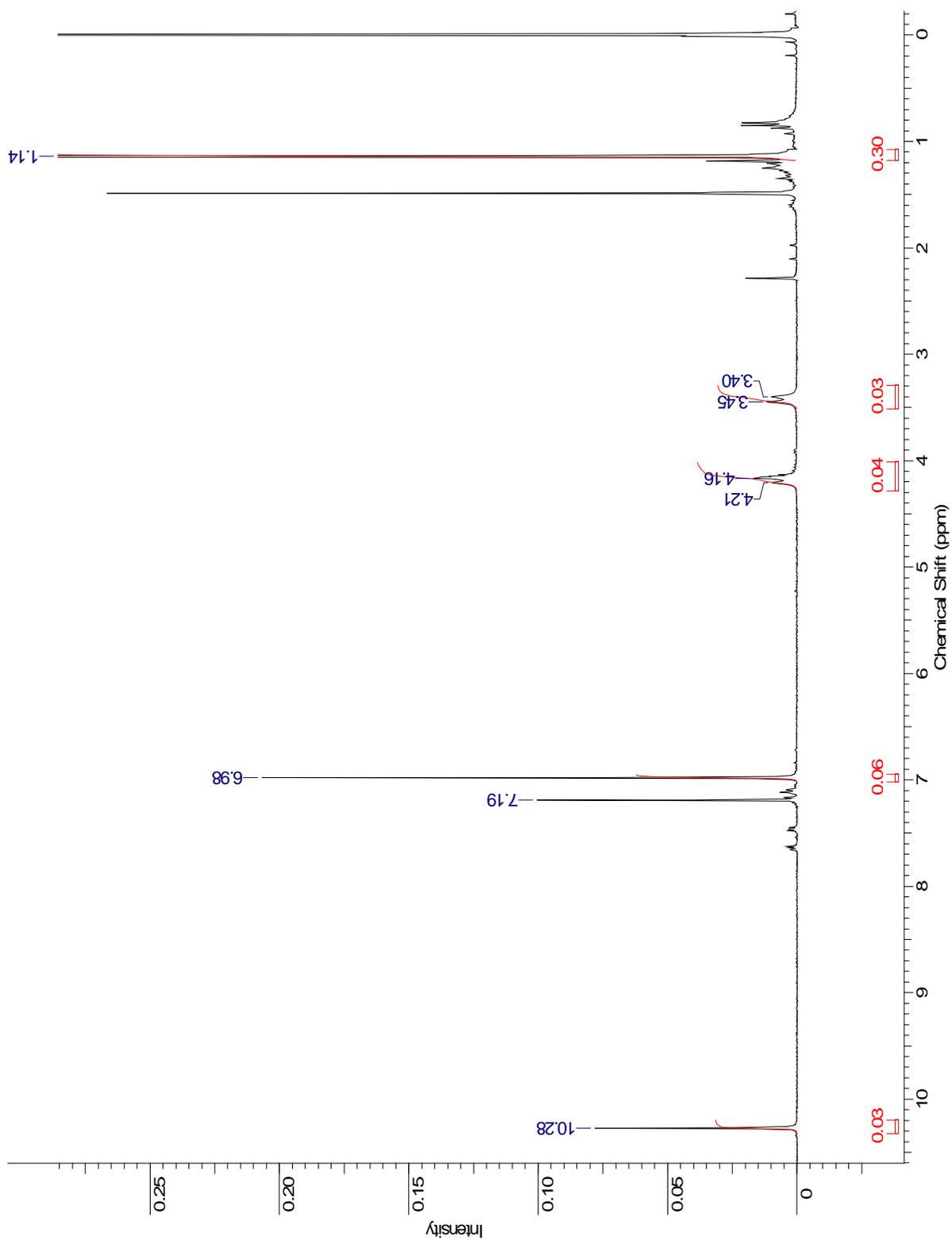
- 22.-J. N. Babu, V. Bhalla, M. Kumar, R. K. Puri, R. K. Mahajan, *New J. Chem.*, 2009, 33, 675-681.
- 23.-V. I. Boyko, A. V. Yakovenko, I. F. Tsymbal, V. I. Kalchenko, *Mendeleev Commun.*, 2006, 16, 24-2636.
- 24.-J. Scheerder, J. F. L. Engbersen, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 7815-7820.
- 25.-A. Casnati, M. Fochi, P. Minari, A. Pochini, M. Reggiani, R. Ungaro, D. N. Reinhoudt, *Gazz. Chim. Ital.*, 1996, 126, 99-106.
- 26.-H. Munch, J. S. Hansen, M. Pittelkow, J. B. Christensen, U. Boas, *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, 3117-3119.
- 27.-M. Mahouachi, R. Abidi, J. Vicens, *J. Nano. Bio Tech.*, 2005, 2, 47-50.
- 28.-E. Pretsch, J. Seibl, W. Simon, T. Clerc, "Tablas para la determinación estructural por métodos espectroscópicos" (Ed. Española, Springer-Verlag Ibérica) Barcelona 1998. Pág. 224.
- 29.-X. H. Sun, W. Ly, P. F. Xia, H.-B. Luo, Y. Wei, M. S. Wong, Y.-K. Cheng, S. Shuang, *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 2419-2426.
- 30.-E. Quinlan, S. E. Matthews, T. Gunnlaugsson, *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47, 9333-9338.
- 31.-Bang-Tun Zhao, Y. Liu, Heng-Yi Zhang, *Journal of Molecular Structure.* 2004, 691, 25-31.
- 32.-Jerry March (2007). *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms And Structure* 6th Edition. New Jersey, US: Wiley. ISBN 978-0-471-72091-1.
- 33.-E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1898, 31(3), 2596-2619
- 34.-Z. Xu, S. Kim, H. N. Kim, S. J. Hang, C. Lee, J. S. Kim, X. Qian, J. Yoon, *Tetrahedron Lett.*, 2007, 48, 9151-9154.
- 35.-N. Pelizzi, A. Casnati, A. Friggeri, R. Ungaro, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.2*, 1998, 1307-1311.
- 36.-Volker Vöhmer; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, 34, 713 – 745.
- 37.-A. de Fátima, S. A. Fernandes and A. Aparecido Sabino, *Current Drug Discovery Technologies*, 2009, 6, 151 -170
- 38.-Wieslawa Misiuk, Magdalena Zalewska, *Carbohydrate Polymers.* 2009, 77, 482-488.
- 39.-C. David Gutsche, "Calixarenes" (Ed. J.F. Stoddart), Royal Society of Chemistry, Cambridge, England, 1988, pág. 110-111.

**40.-**Kye Chun Nam, Sung Ok Kang, Seung Whan Ko, Bull. Korean Chem. Soc. 1999, 20, 953-956

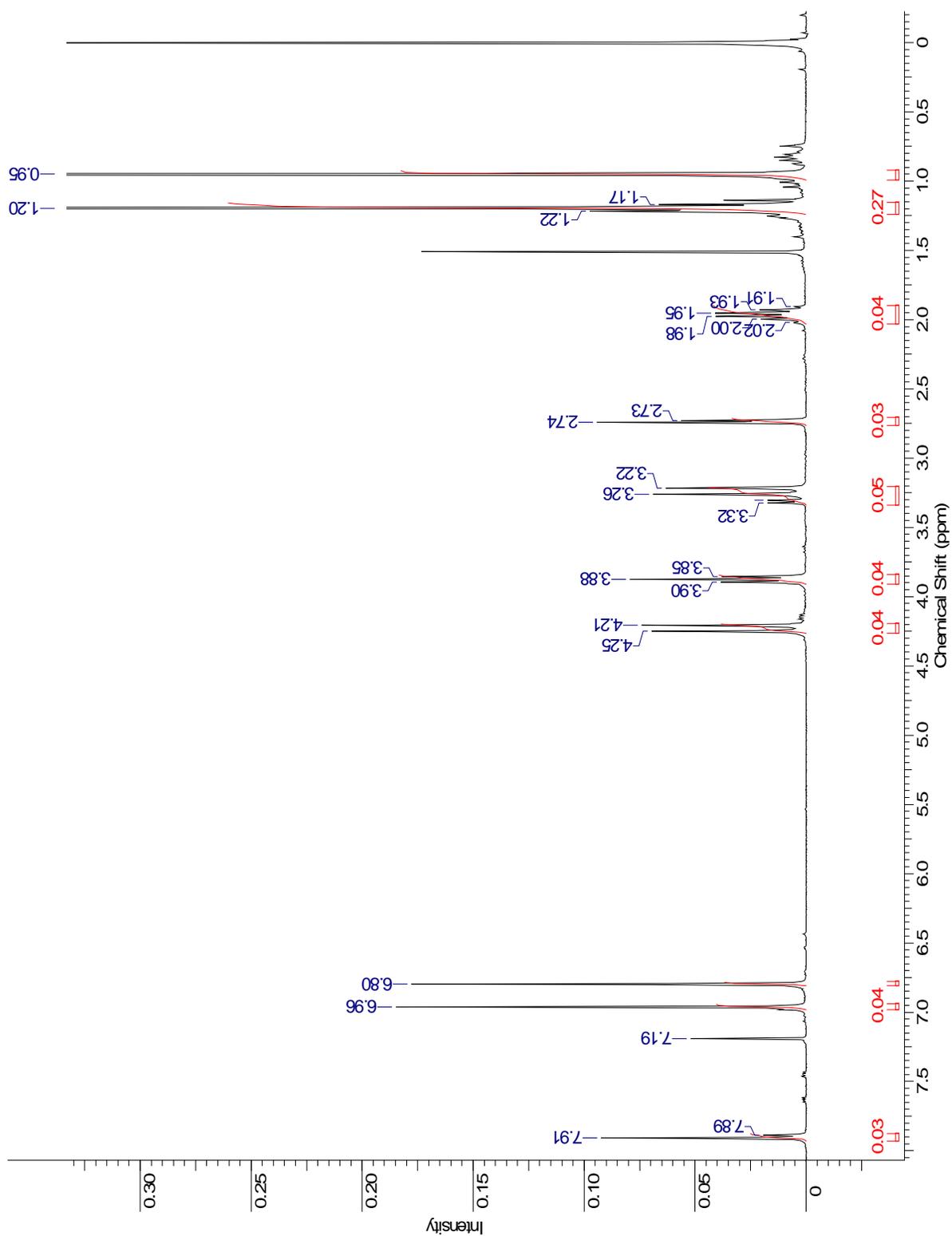
**41.-** Benesi H, Hildebrand J (1949). *J. Am. Chem. Soc.* 71(8): 2703–07

## ANEXOS

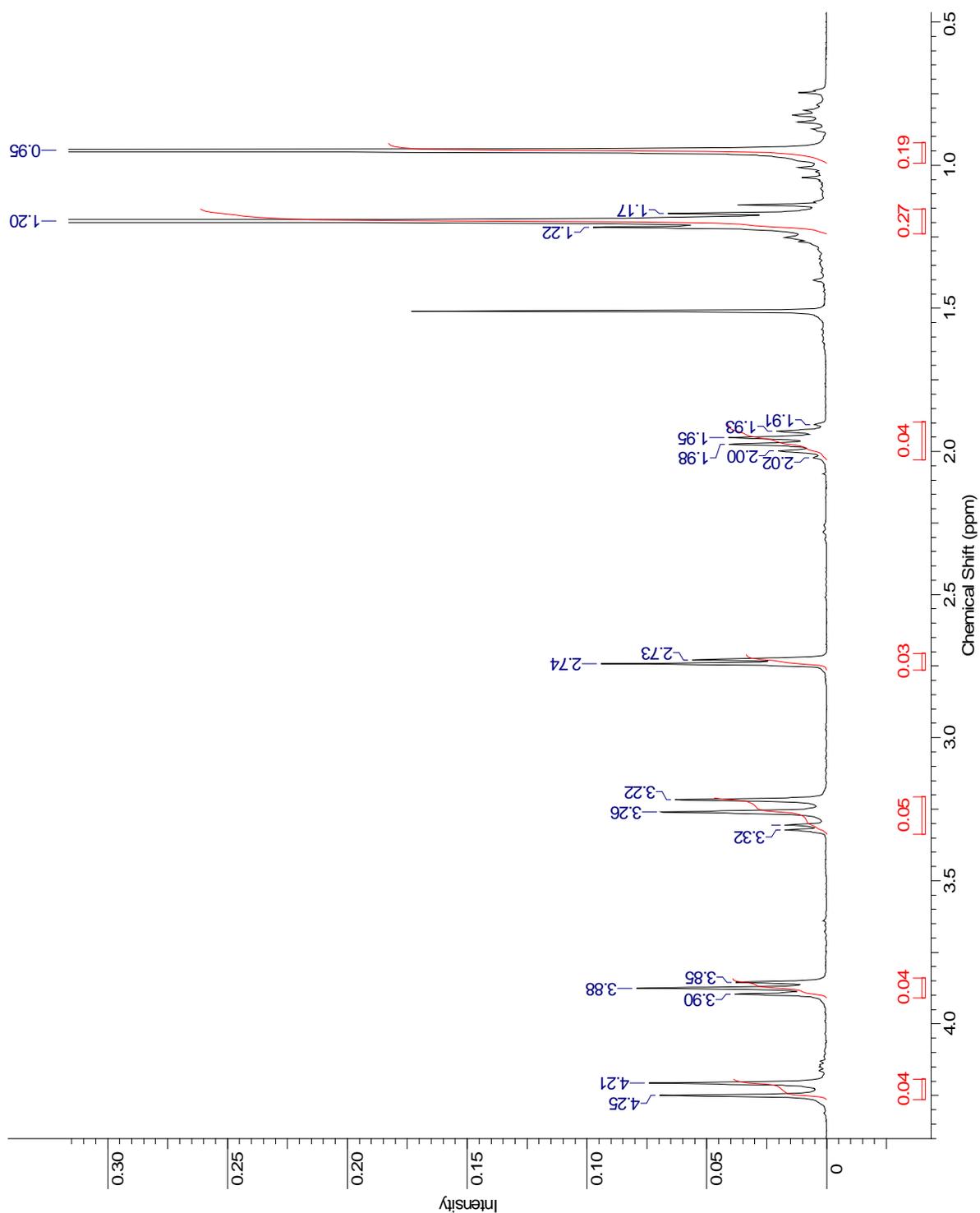
**7.1 p-tert-Butilcalix[4]areno (1)**



**7.2 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(propoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (2)**

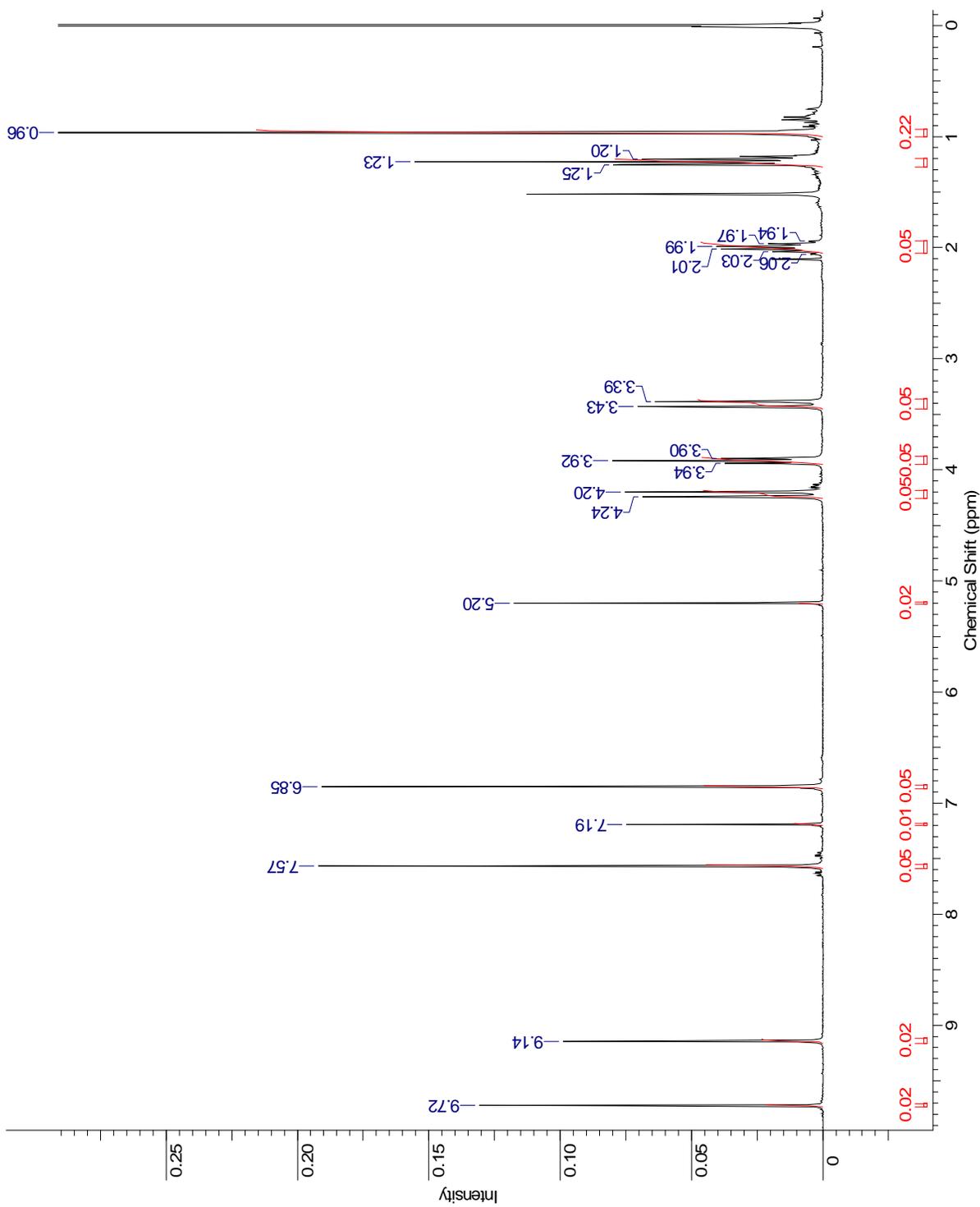


### Ampliaciones

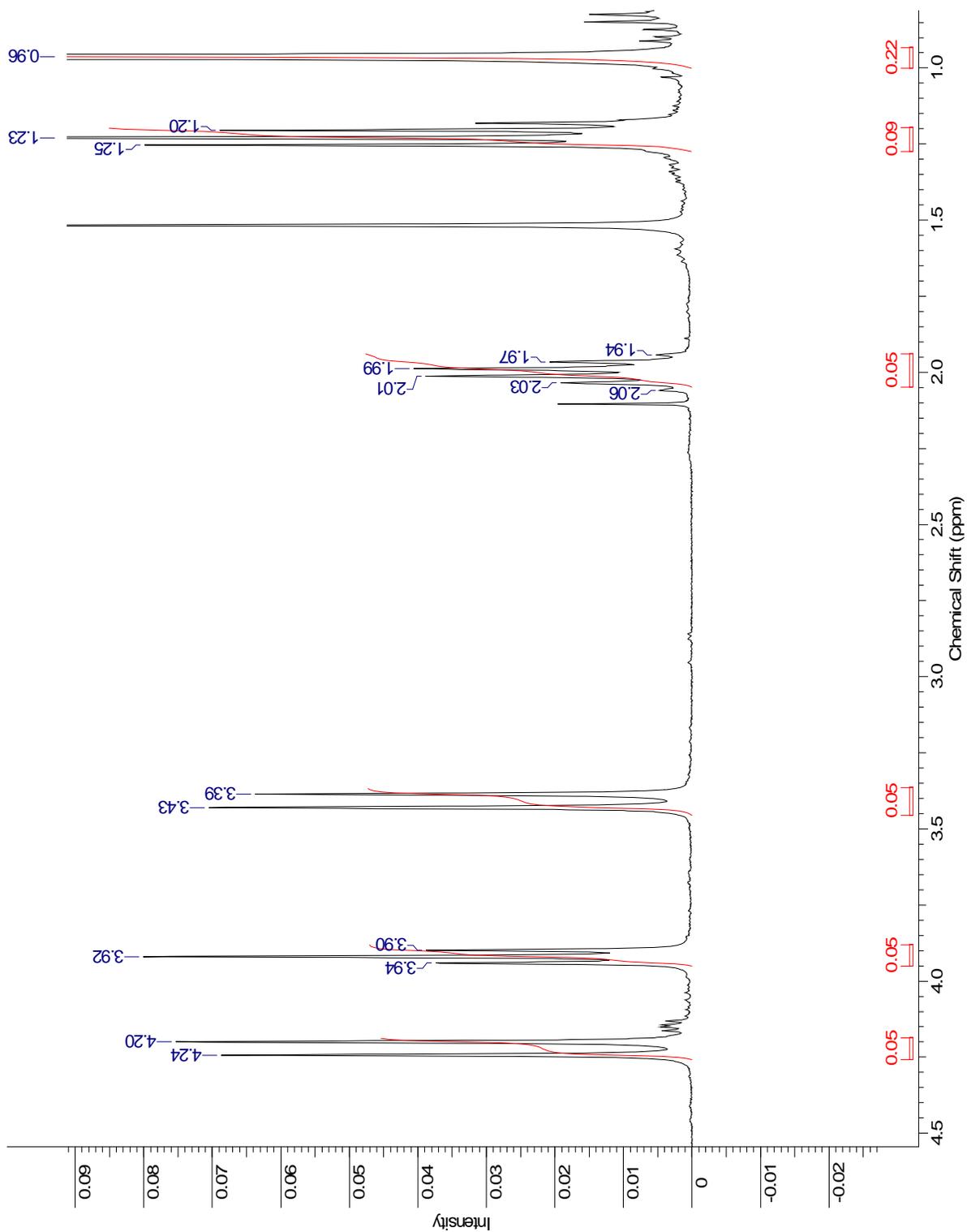


**7.3 5,17-diformil-11,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(propoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno**

(3)

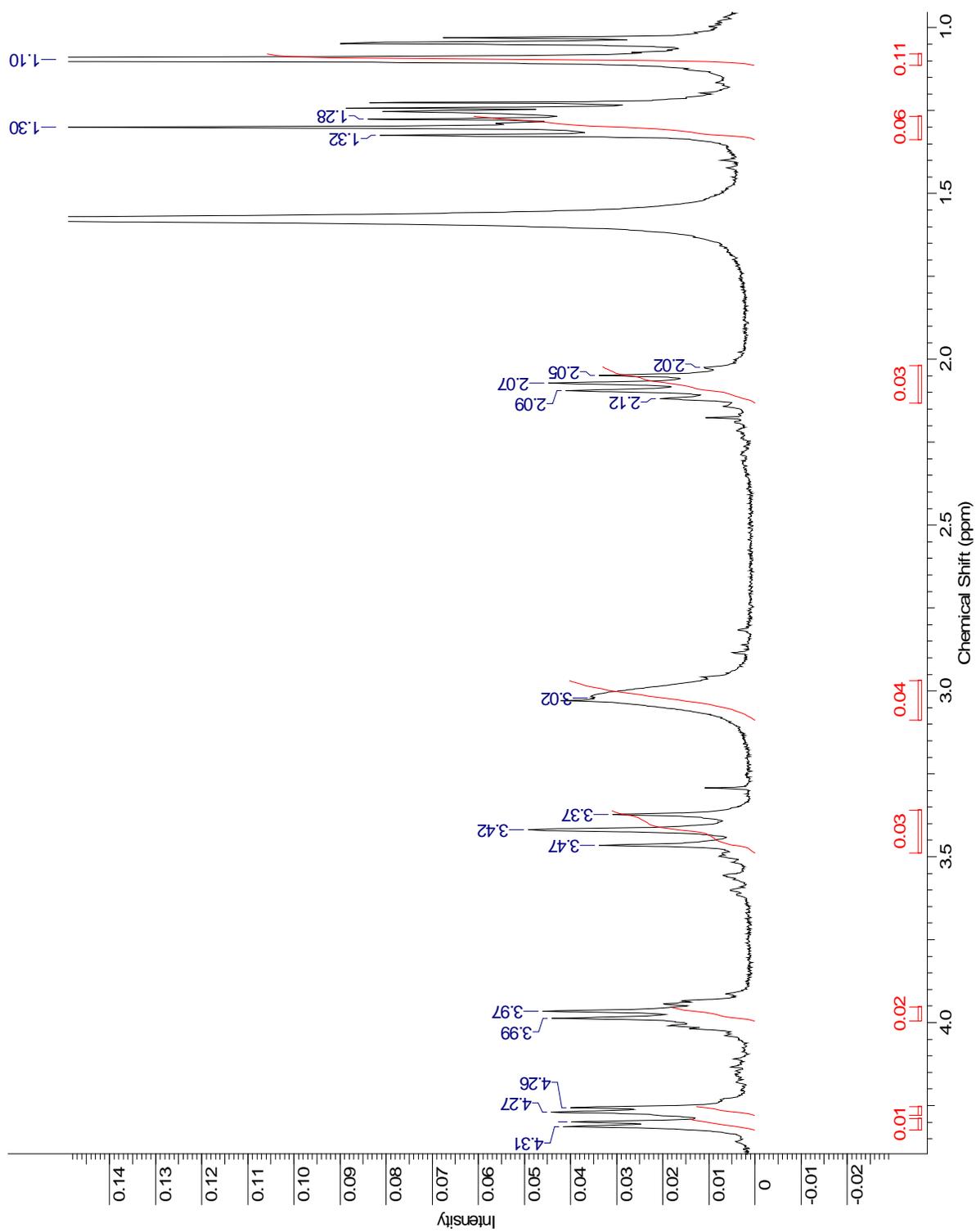


Ampliaciones

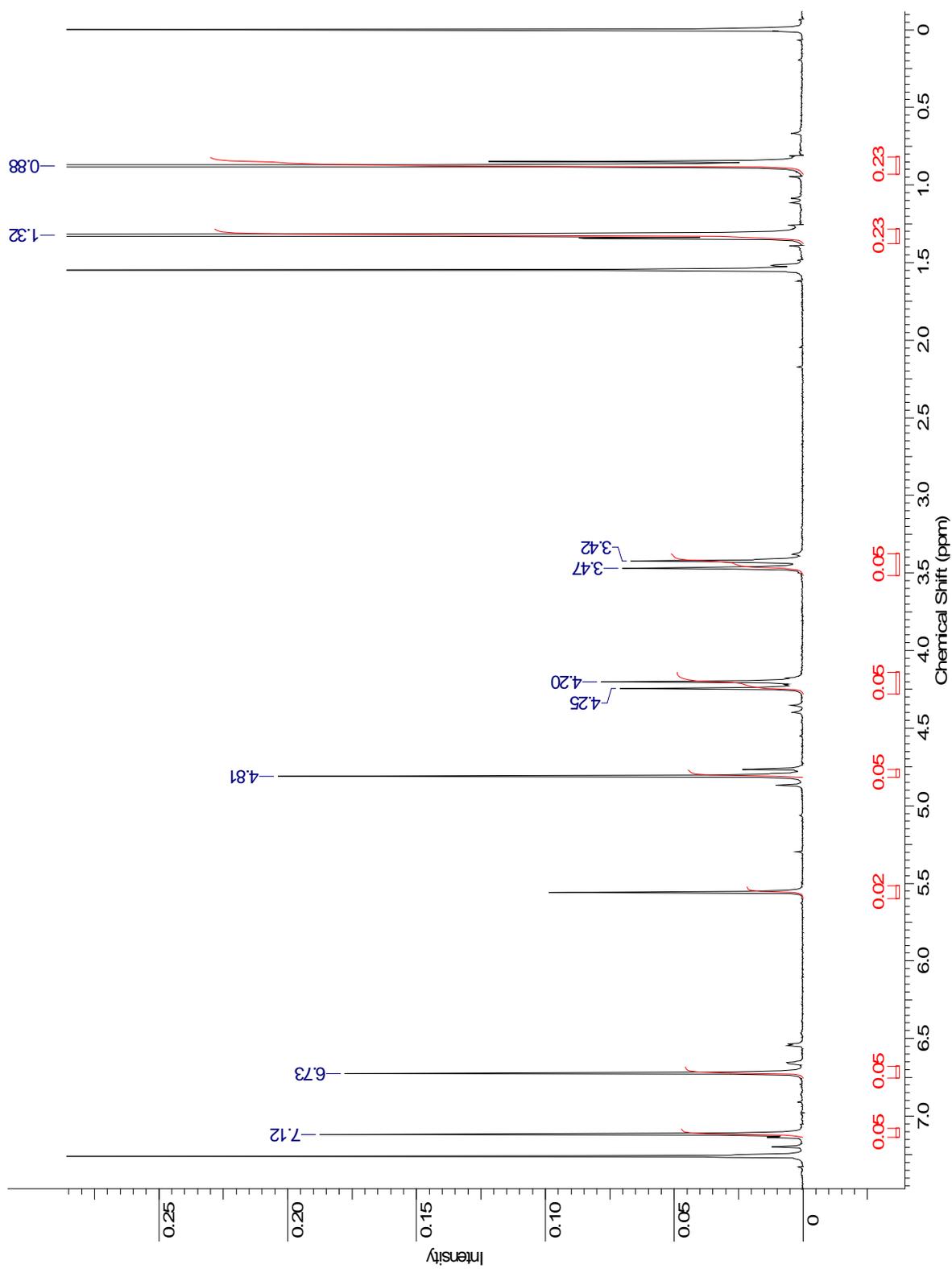




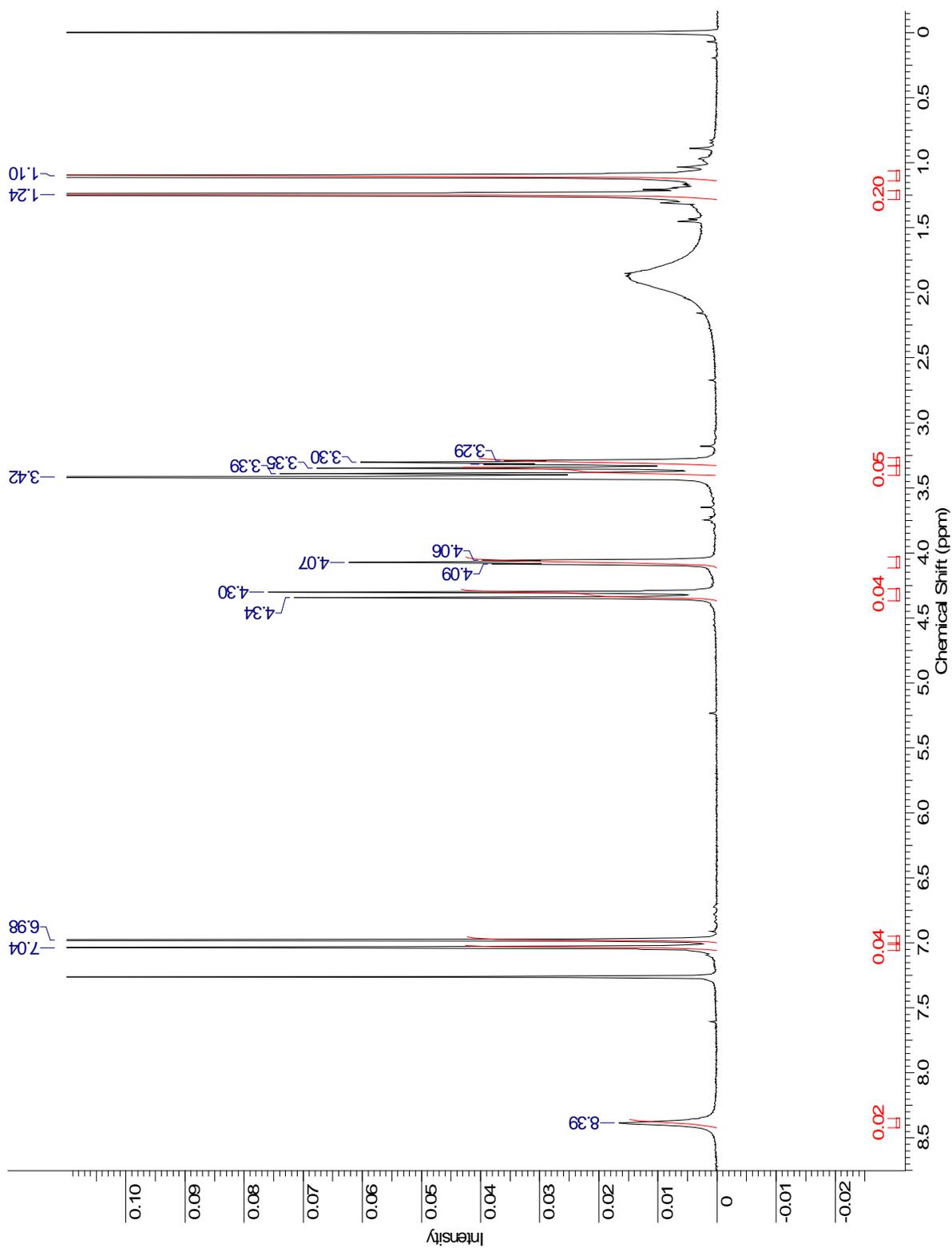
### Ampliaciones



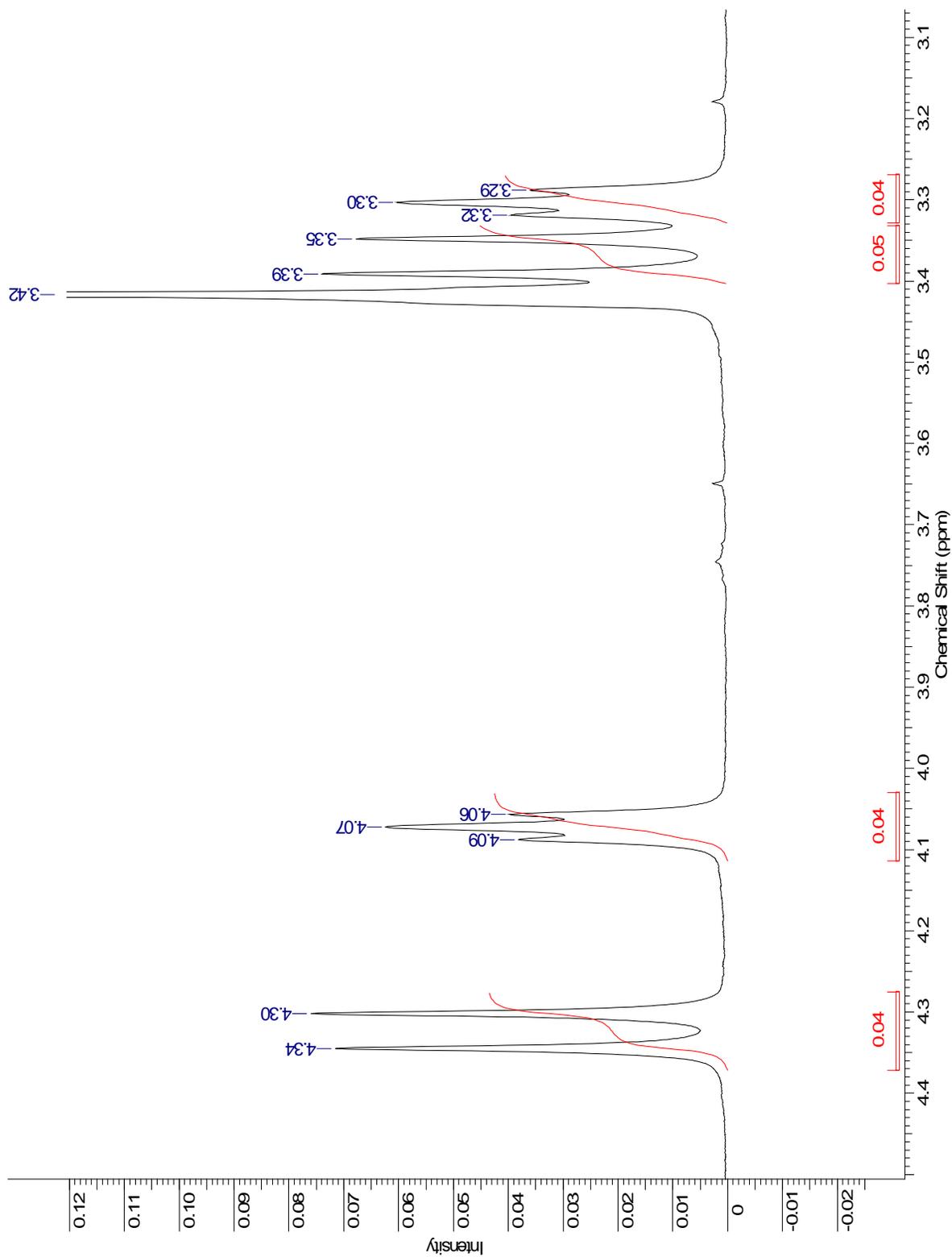
**7.5 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(cianometoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (5)**



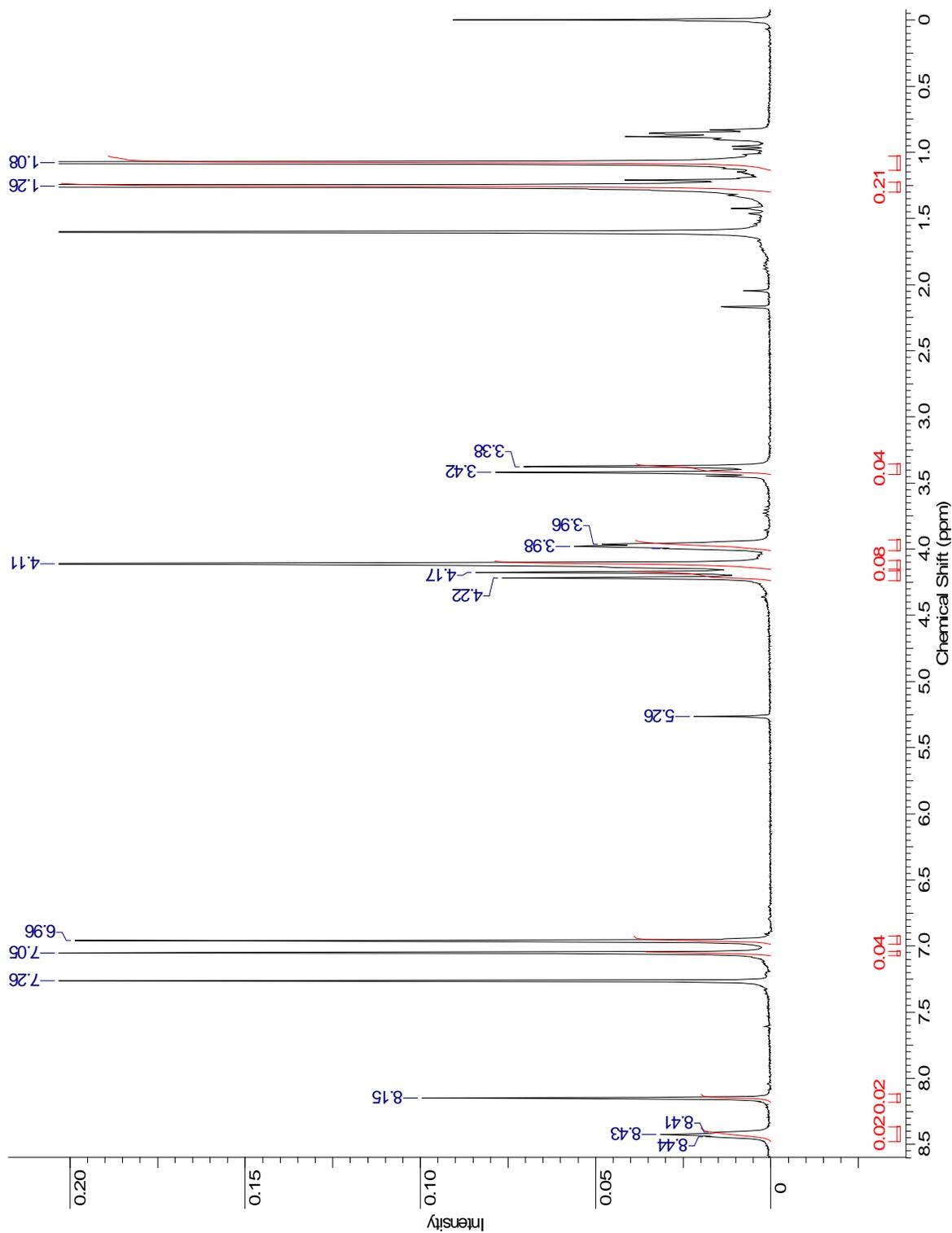
**7.6 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-di(aminoetoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (6)**



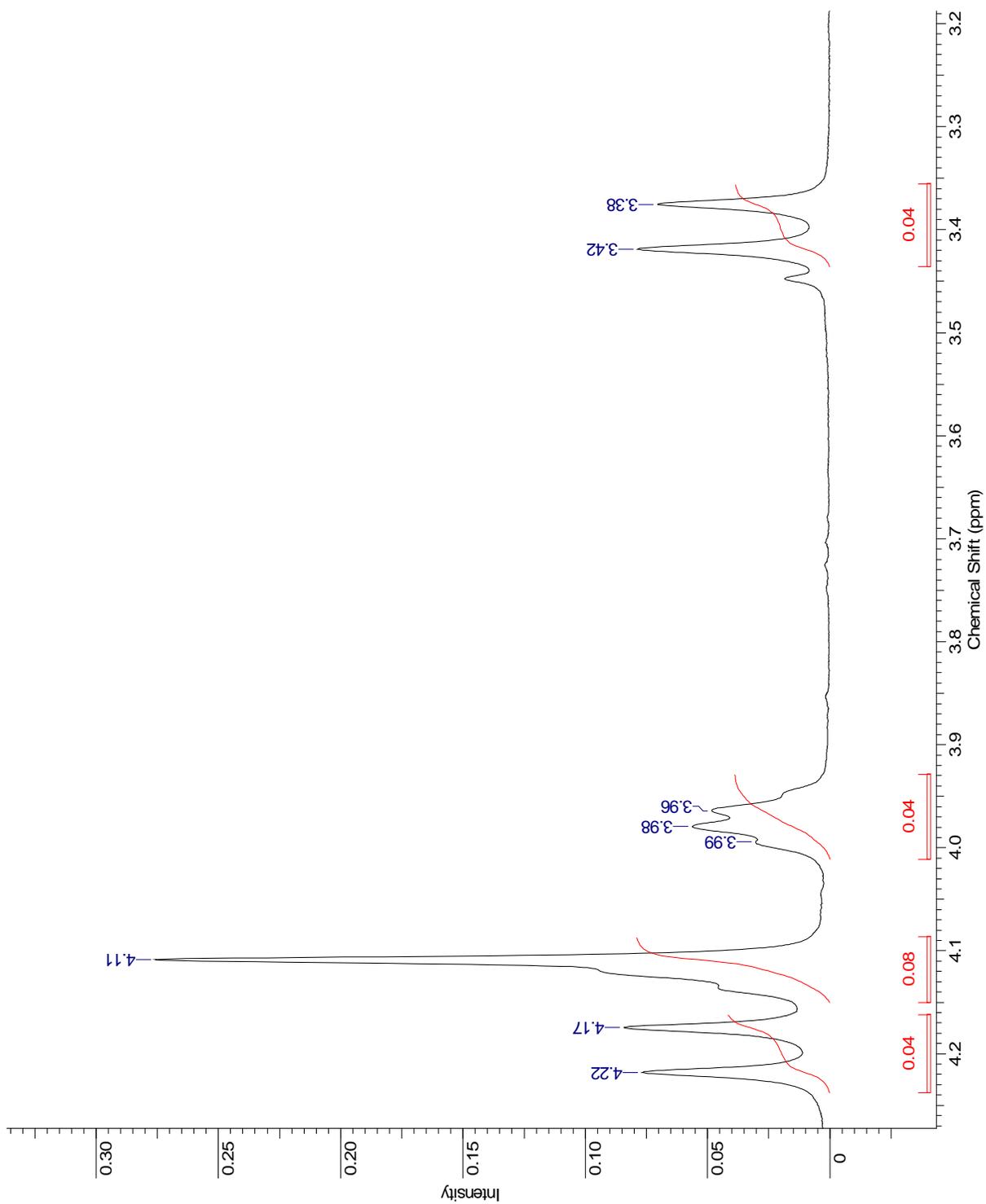
### Ampliaciones



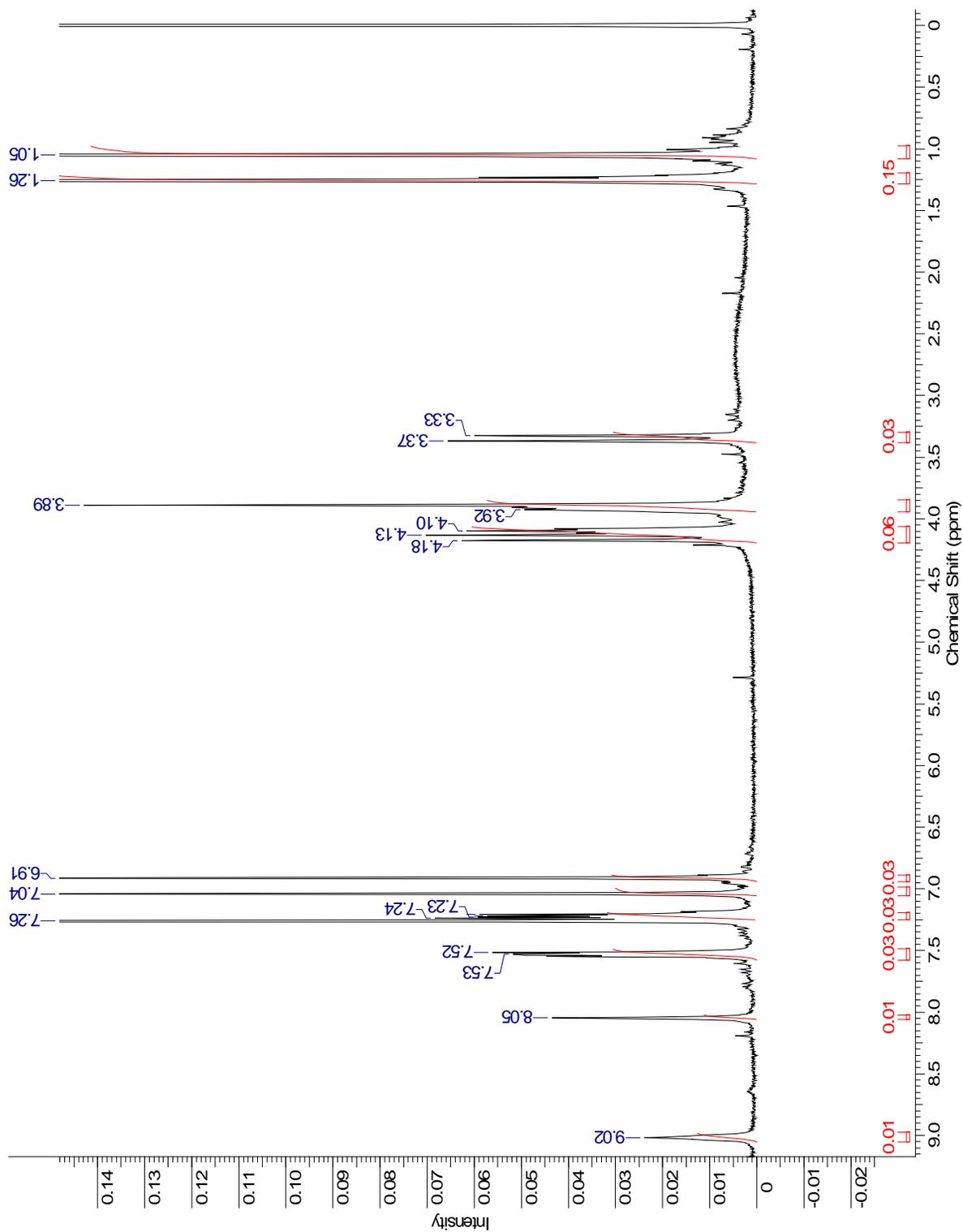
**7.7 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis' |(clorometil)carbonilaminonetoxi"-26,28-dihidroxicalex[4]areno (7)**



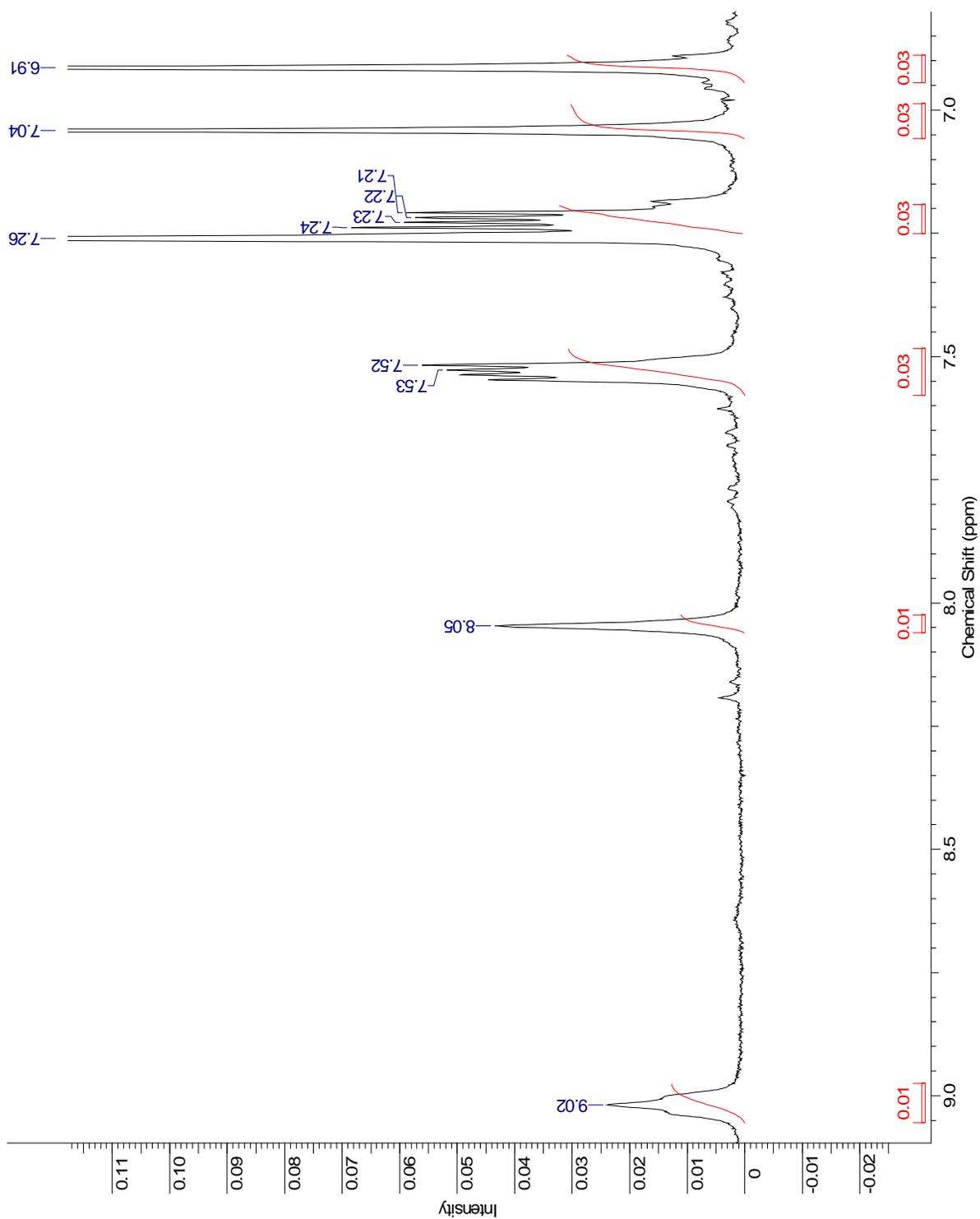
## Ampliaciones

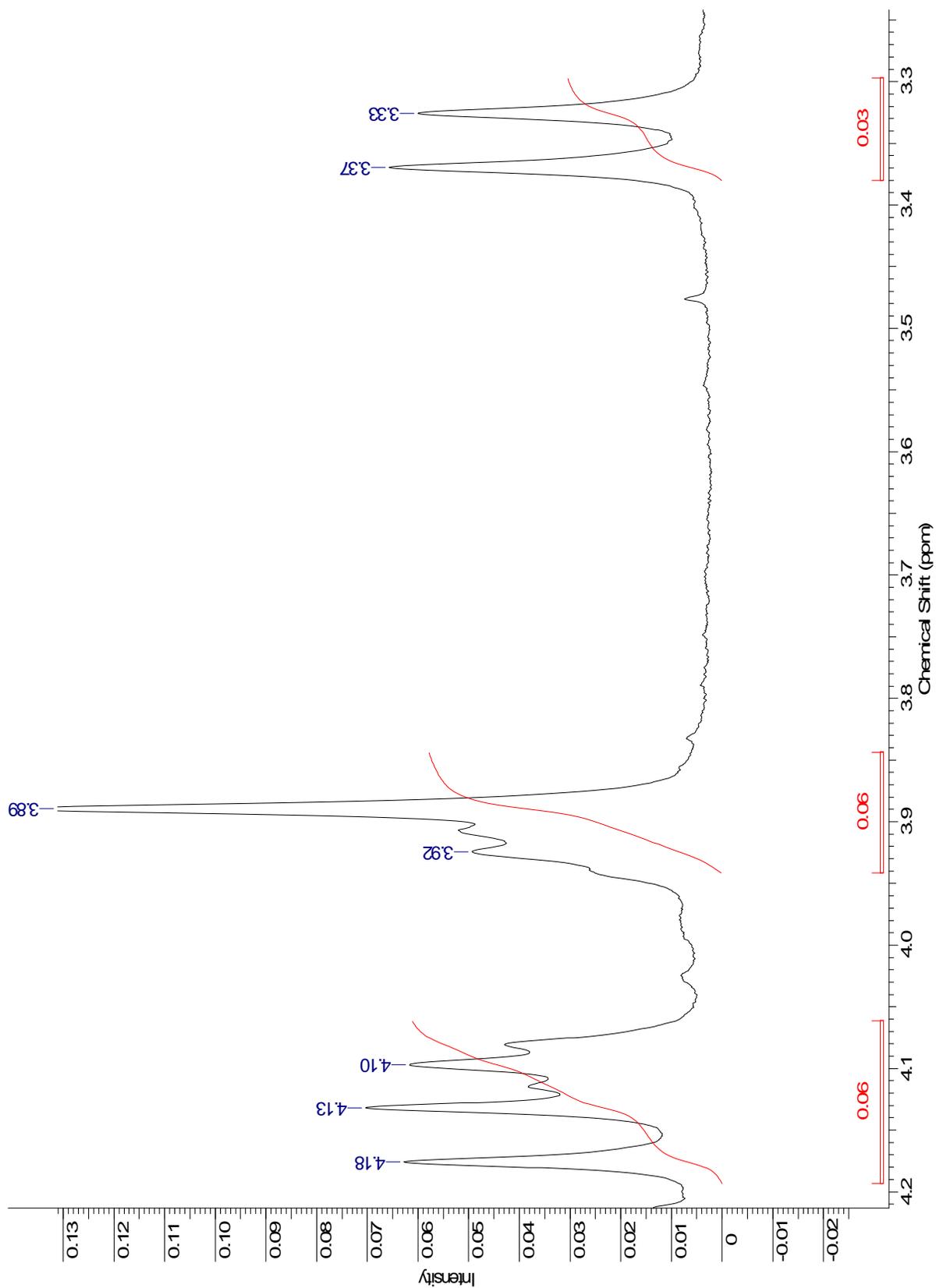


**7.8 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzoimidazol-2-ilsulfanil) acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (8)**

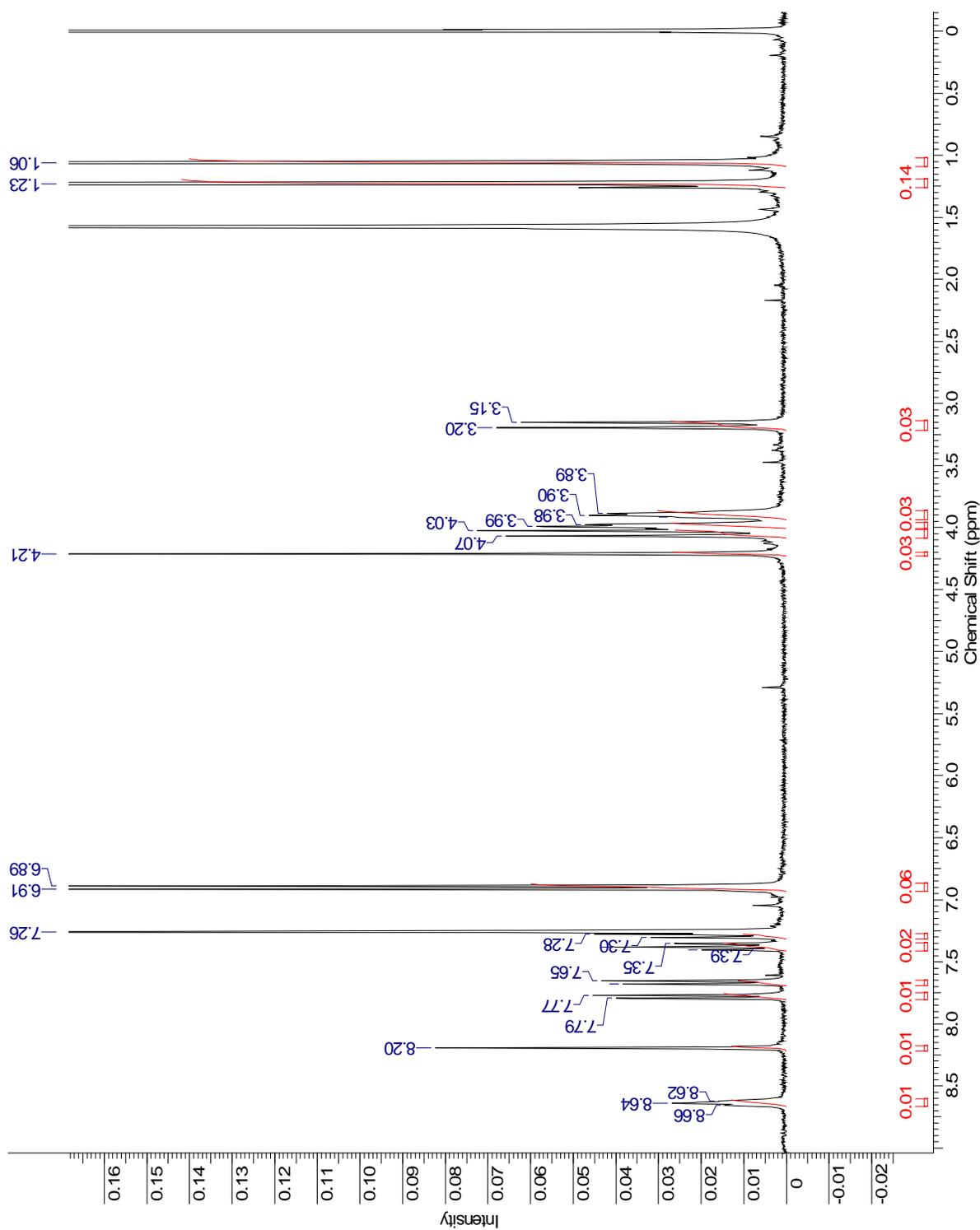


**Ampliaciones**

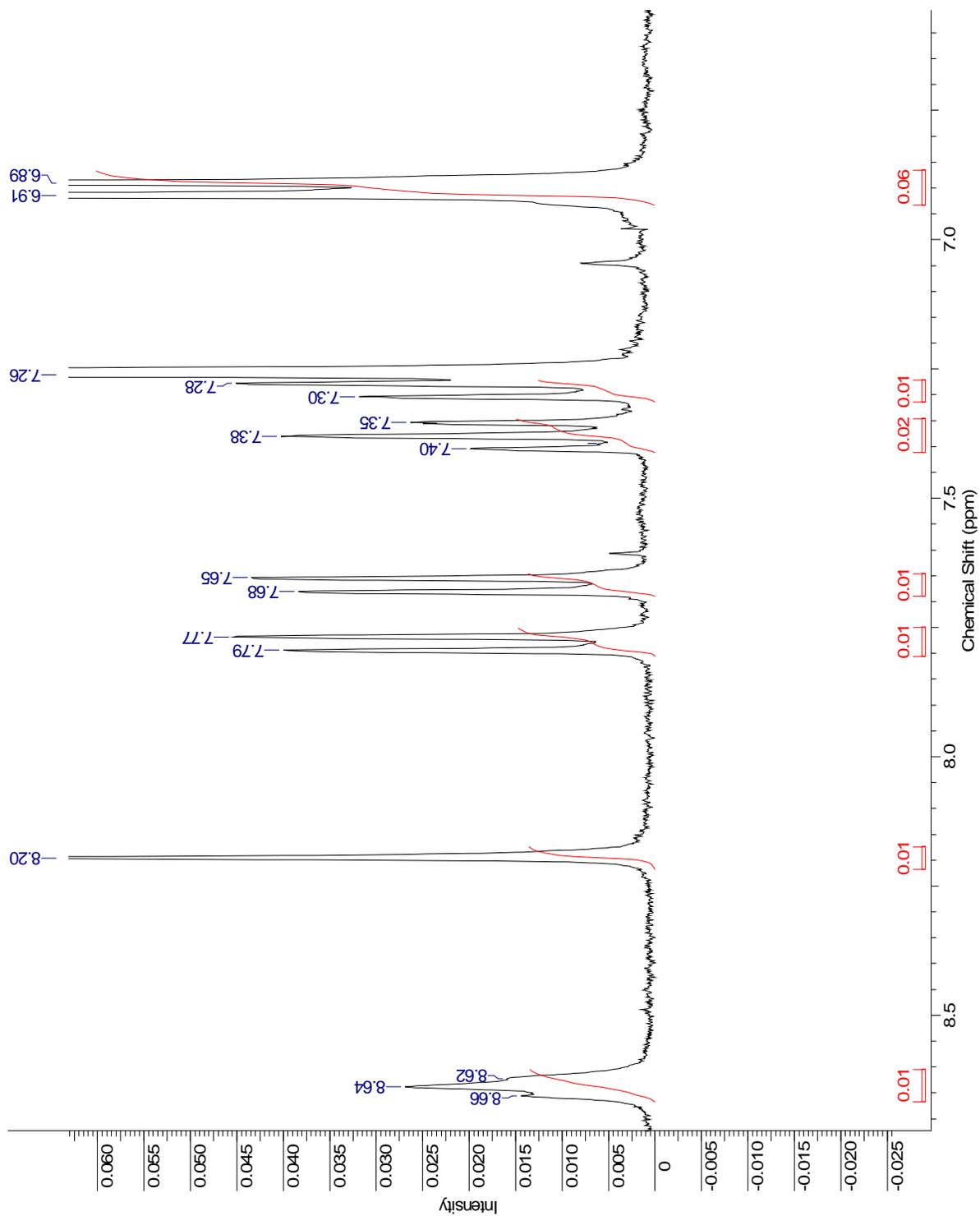


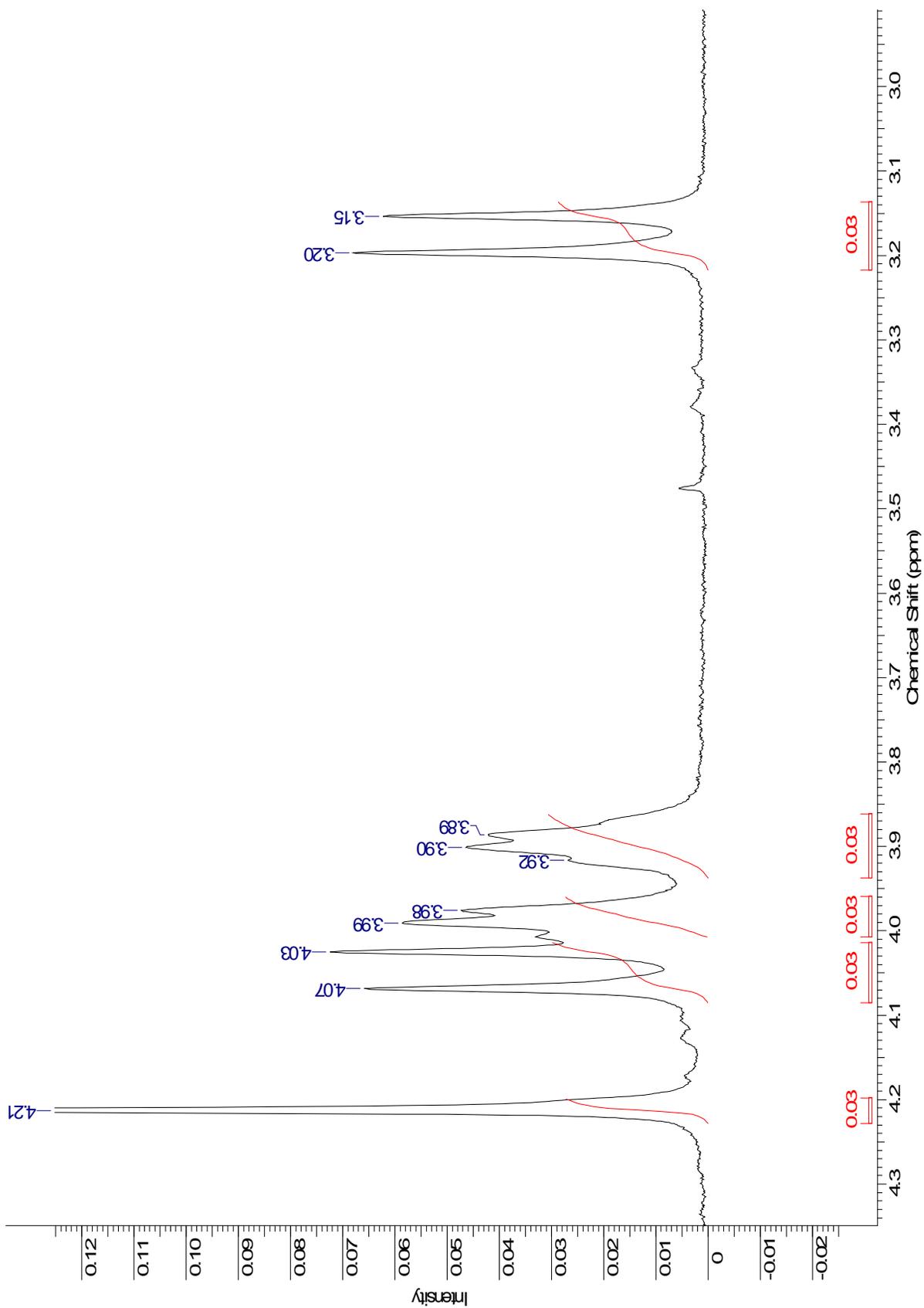


**7.9 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzotiazol-2-ilsulfanil]acetoamido)etoxi-26,28-dihidroxicalex[4]areno (9)**

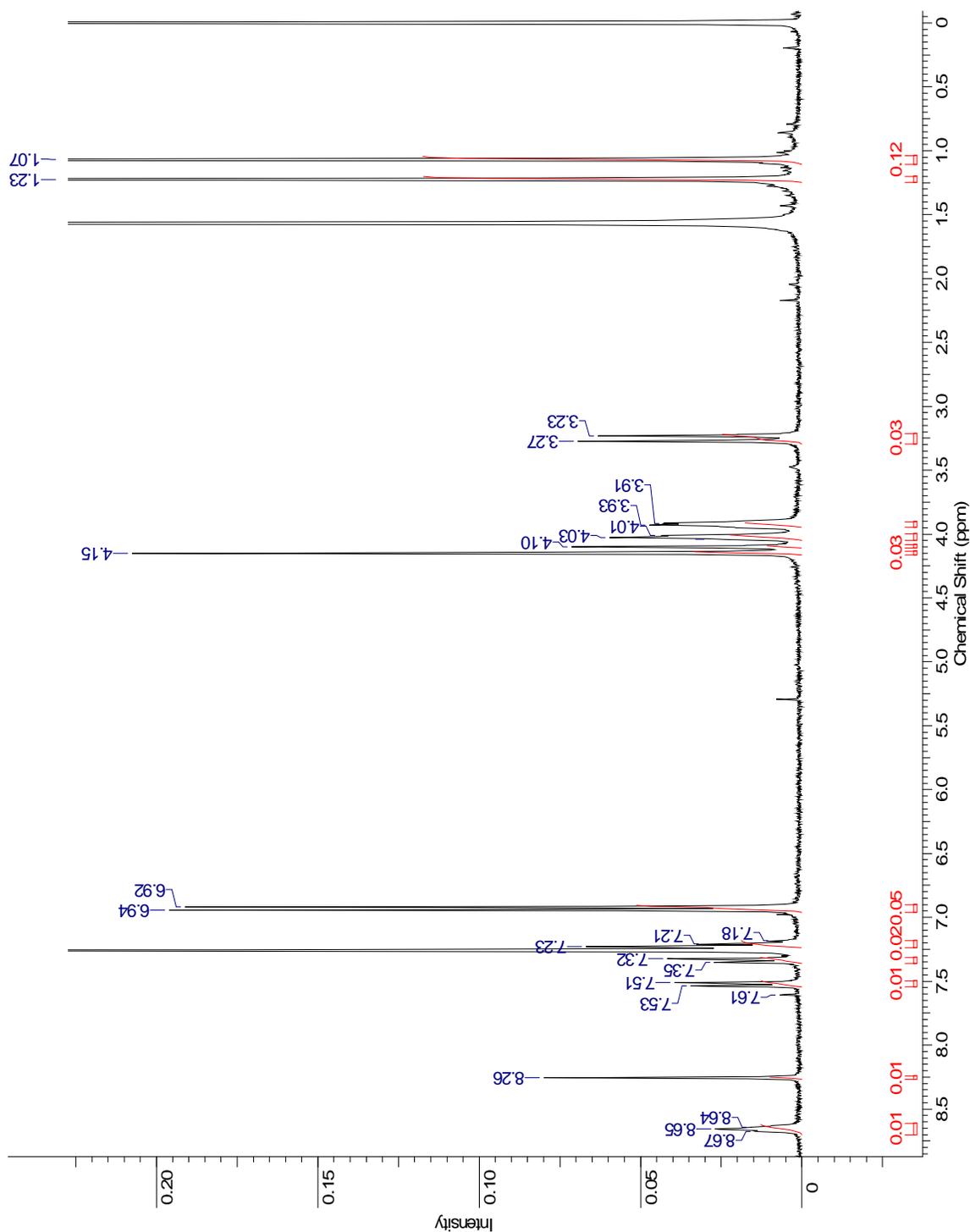


### Ampliaciones





**7.10 5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis-(2-[2-benzoxazol-2-ilsulfanil) acetoamido]etoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (10)**



### Ampliaciones

