

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS



***SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE RECEPTORES BASADOS EN
CALIX[4]ARENO MODIFICADOS EN EL BORDE SUPERIOR A
TRAVÉS DE PUENTES CON GRUPOS PIRIDINA Y
TIOSEMICARBAZONA. ESTUDIO EN EL RECONOCIMIENTO DE
IONES.***

Tesis presentada a la Universidad de Chile para optar al grado de Magíster en Química,
área de Especialización en Química Medicinal y Memoria para optar al Título de Químico
por:

***BELÉN ALEJANDRA
HERNÁNDEZ ARANCIBIA***

Director de Tesis: Dr. Claudio Antonio Saitz Barria

Santiago-CHILE

Agosto 2019

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS

INFORME DE APROBACIÓN DE TESIS DE MAGÍSTER

Se informa a la Dirección de la Escuela de Graduados de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas que la Tesis de Magíster y Memoria de Título presentada por la candidata

BELÉN ALEJANDRA HERNÁNDEZ ARANCIBIA

Ha sido aprobada por la Comisión de Evaluadora de Tesis como requisito para optar al grado de Magíster en Química, Área de Especialización: Química Medicinal y Título de Química, en el examen público rendido el día

Director de Tesis:

Dr. Claudio Antonio Saitz Barria _____

Comisión Evaluadora de Tesis:

Dr. German Ricardo Gunther Sapunar _____

Dr. Vicente Emanuel Castro Castillo _____

Dr. Paul Sebastian Jara Vergara _____

Agradecimientos

Parte del aprendizaje es entender que todos los procesos conllevan tiempo y apreciar el camino es tan relevante como llegar a la meta. Este recorrido ha estado colmado de experiencias valiosas para el resto de mi vida, sobre todo por la gente que ha contribuido a este crecimiento tanto académico como personal y en estas páginas he querido plasmar el agradecimiento que siento a cada uno de ellos.

Para comenzar, agradecer a los profesores por su formación académica y apoyo, a la comisión conformada por los profesores German Gunther, Vicente Castro y Paul Jara, a mi director de tesis profesor Claudio Saitz, a las profesoras Carolina Jullian y Jacqueline Pezoa y un agradecimiento especial al profesor Fernando Castañeda por todas sus enseñanzas y consejos. A mis compañeros de laboratorio, en especial a Horacio y Cinthia por ser los guías en esta tesis y un apoyo fundamental en mi formación en postgrado, gracias de verdad por su ayuda desinteresada, son una inspiración. También a Andrés por su apoyo y compañía y al tío Claudio por su ayuda y acogida en los laboratorios.

A todos los amigos que conocí en la Universidad: mi padrino, Sebastián, Iván, Ahirton, Gonzalo y Eryck, anécdotas no nos faltan. A mi querida ahijada, Soffi, es un orgullo tenerte como amiga y sin duda fuiste un pilar estos años de Universidad, eres una persona maravillosa, gracias por todo tu cariño y entrega.

Hay un agradecimiento especial para José, mi compañero en todas. Nuestros caminos en la química se cruzaron y compartimos muchas anécdotas y aprendizajes, esta aventura no hubiera sido lo mismo sin ti, crecimos mucho en este tiempo y aprendimos desde síntesis orgánica hasta de paciencia y perseverancia. Eres el mejor compañero y amigo que uno puede tener, gracias por soportarme y apañar a todas.

Agradecer a mis primeros formadores, los profesores del Colegio Francisco Arriarán, que sembraron la semilla de la perseverancia y entusiasmo por aprender, en especial a las profesoras Ana María Saavedra y Karen López y a mi profesor de química Francisco Pezet. Y también a mis compañeras y hasta hoy amigas Mónica, Constanza, Michelle, Geraldine y Valentina.

Una instancia que también ha contribuido a mi crecimiento es ser parte de la Compañía Folclórica de Santiago. Este grupo maravilloso de gente ha estado presente en cada hito académico y personal de mi vida estos últimos cuatro años. A pesar de dedicar tanto tiempo al baile, las enseñanzas trascienden lo artístico y hoy me considero una persona más íntegra y completa. Gracias Marcelo por lo que me has entregado como director y como amigo, eres una persona inspiradora y siempre agradeceré la oportunidad de haber sido parte de tu gran proyecto. Gracias Alejandro y Bárbara, por ser amigos y confidentes, por sacar siempre lo mejor de mí.

A mi familia, las personas más importantes que siempre me impulsan a seguir adelante. Mi papá, mi hermano André, mi hermana Tamara que nos entendemos y apoyamos incondicionalmente, mi madre, la mujer modelo en mi vida, que me impulsa a crecer y luchar siempre por lo que quiero. Un agradecimiento especial a mi abuela, mi mami, quien me crio y sentó las bases de la persona responsable y apasionada por aprender que hoy soy, este logro está dedicado a ella. A cada uno de ustedes los amo y espero estén presentes en cada logro de mi vida.

Y finalmente, a mi compañero de vida, al que ha estado desde mis inicios en la Universidad y que ha recorrido este camino de la mano conmigo. Somos el mejor equipo, me encanta que siempre impulsamos al otro a ser mejor cada día. Gracias por estar en todas, por ayudar a levantarme y motivarme con esta vida que compartimos. Te amo Claudio y quisiera seguir caminando contigo a mi lado, construyendo nuevas aventuras juntos.

Gracias a cada uno de ustedes por ser parte de mi vida y aportar a ser la persona que hoy soy.

Exposición de resultados

10th WCCMS (Workshop of Computational Chemistry and Molecular Spectroscopy). "Synthesis of New Calixarenes Linked Heterocycles through thiourea or amide bridge" Claudio Saitz Barría, Carolina Jullian, Belén Hernández Arancibia, José Herrera Muñoz, Horacio Gomez-Machuca, Cinthia Quiroga-Campano. Punta de Tralca, Chile. Octubre de 2016.

14th CLAFQO (Latin American Conference on Physical Organic Chemistry). "Syntheses and characterization of bifunctional fluorescence receptors based on calix[4]arene with the presence of thiourea and amide groups linked to pyridine in the bridge. Study on ion recognition using spectroscopic methods". Claudio Saitz Barría, Carolina Jullian, Belén Hernández Arancibia, José Herrera Muñoz, Horacio Gomez-Machuca, Cinthia Quiroga-Campano. Concón, Chile. Mayo 2017.

33th JChQ (Jornadas Chilenas de Químicas). "Síntesis y caracterización de receptores fluorescentes basados en calix[4]areno con puentes 2,6-dicarboxiamido piridina". Belén Hernández, José Herrera, Gabriel Zamora, Carolina Jullian, Claudio Saitz. Puerto Varas, Chile. Enero 2018.

17th BMOS (Brazilian Meeting on Organic Synthesis). "Synthesis and characterization of fluorescent receptors based on calix[4]arene with aminopyridine bridges. Ions recognition study". Belén Hernández, José Herrera, Cinthia Quiroga-Campano, Horacio Gómez-Machuca, Carolina Jullian, Claudio Saitz. Salvador de Bahia, Brasil. Octubre 2018.

Financiamiento

El presente trabajo de tesis fue financiado por el Proyecto FONDECYT 1151310

Este trabajo fue realizado en los Laboratorios de Mecanismos de Reacción y Físicoquímica de Soluciones de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile.

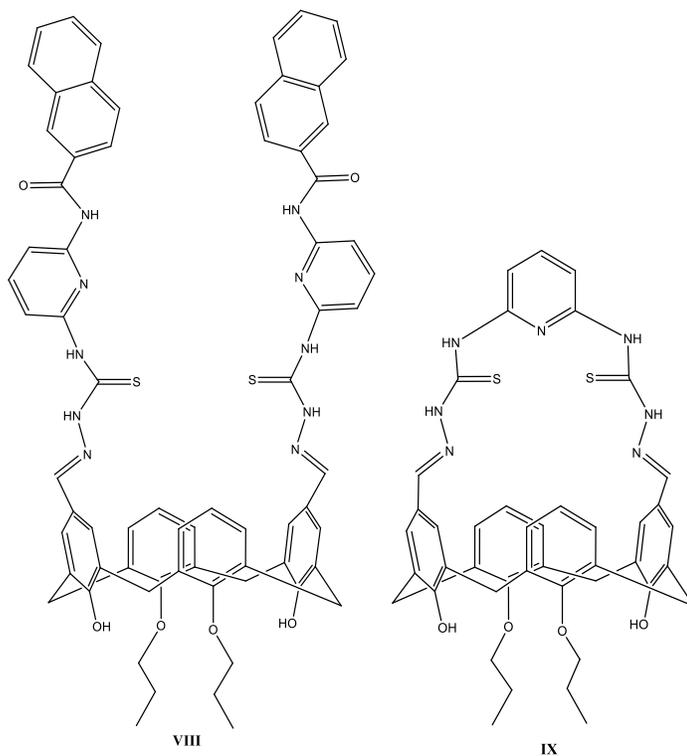
Resumen

Los calixarenos son macrociclos compuestos por unidades fenólicas conectadas por puentes de metileno, formando una cavidad hidrofóbica que permite la generación de complejos de inclusión con una variedad de moléculas. Sus principales características son su movilidad conformacional y su sencilla funcionalización en ambos bordes de la cavidad, a través de diversas reacciones como son sustituciones electrofílicas aromáticas, principalmente en el borde superior, o reacciones de eterificación y esterificación en el borde inferior. A partir de estas modificaciones se pueden generar moléculas con estructuras definidas y con diferentes polaridades en su cavidad.

Sus aplicaciones están presentes en distintas áreas, como son las ciencias biológicas, médicas y ambientales, ya que funcionan como receptores (o sensores) selectivos a distintos iones. Estos receptores pueden ser estudiados por técnicas como espectrofotometría UV-visible, a través de la adición de grupos cromóforos, que otorgan grandes ventajas al estudiarlas debido a la sensibilidad y selectividad que alcanzan, además de la respuesta a tiempo real y los bajos costos.

En la presente memoria de tesis se han diseñado, sintetizado y caracterizado dos nuevos calix[4]arenos (**VIII** y **IX**) modificados en el borde superior unidos a piridina y naftaleno por

puentes de amida y tiosemicarbazona (figura 1). A través de las técnicas de espectrofotometría de UV-visible, resonancia magnética nuclear y espectroscopía infrarroja se evaluaron sus propiedades en la formación de complejos con distintos iones. Se observó que son capaces de reconocer los iones cobre (Cu^{2+}), plata (Ag^+), níquel (Ni^{2+}), cadmio (Cd^{2+}), zinc (Zn^{2+}), fluoruro (F^-) y cianuro (CN^-) con constantes de asociación del orden de 10^5 M^{-1} . Además, el calixareno **VIII** funciona como receptor colorimétrico para la detección del ion cobre (Cu^{2+}).



Receptores de iones basados en calix[4]areno modificados en el borde superior con grupos piridina y tiosemicarbazona.

Tabla de contenidos

Introducción	1
1.1 INTRODUCCIÓN	2
Hipótesis y objetivos	20
2.1 HIPÓTESIS	21
2.2 OBJETIVO GENERAL	22
2.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
Desarrollo Experimental	23
3.1 CONSIDERACIONES GENERALES	24
3.2 EQUIPOS	25
3.3 SÍNTESIS	26
3.3.1 Síntesis de <i>N</i> -(6-amino-2-piridinil)-2-Naftalencarboxamida (I)	26
3.3.2 Síntesis de 2,6-diisotiocianatopridina (II)	27
3.3.3 Síntesis de <i>N</i> -(6-isotiocianatopiridin-2-il)-2-naftamida (III)	28
3.3.4 Síntesis de 25,26,27,28-tetrahidroxicalix[4]areno (IV)	29
3.3.5 Síntesis de 26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (V)	30
3.3.6 Síntesis 5,17-diformil-26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VI)	31
3.3.7 Síntesis de 26,28-dihidroxi-5,17-bis(metilenhidrazina)-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VII)	32
3.3.8 Síntesis de 26,28-dihidroxi-5,17-bis[<i>N</i> -(piridin-2-il)-2-naftamida-tiosemicarbazona]-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VIII)	34
3.3.9 Síntesis de strapped calixarene: 5,17-(2,6-piridinaditiosemicarbazona)-26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (IX)	35
3.4 PROCEDIMIENTOS GENERALES PARA EL ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO DE LOS CALIXARENOS CON LOS DIFERENTES IONES	37
3.4.1. Determinación del coeficiente de absortividad molar	37
3.4.2 Análisis exploratorio de los receptores con iones por espectrofotometría de UV-visible	38
3.4.3 Determinación de la estequiometría del complejo por método Job Plot	38
3.4.4 Determinación de las constantes de asociación por espectrofotometría de UV-visible	39
3.4.5 Selectividad de los receptores con iones por espectrofotometría de UV-visible	40

Resultados y discusión	41
4.1 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN	42
4.2 ESTUDIOS DE CALIXARENOS CON ANIONES Y CATIONES POR ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VISIBLE	52
4.2.1 Determinación del solvente utilizado para el estudio a través de espectroscopía UV-visible	52
4.2.2 Determinación de coeficiente de absortividad molar	53
4.2.3 Análisis exploratorio con iones	55
4.2.4 Determinación de las estequiometrías y constantes de asociación de complejos receptor-catión	59
4.2.4.1 Complejos con el receptor VIII	59
4.2.4.2 Complejos con el receptor IX	63
4.2.5 Determinación de las estequiometrías y constantes de asociación de complejos receptor-anión	66
4.2.5.1 Complejos con el receptor VIII	66
4.2.5.2 Complejos con el receptor IX	70
4.2.6 Estudio de los calix[4]arenos como sensores a simple vista	74
4.2.7 Selectividad de los receptores	76
Conclusiones	79
5.1 CONCLUSIONES	80
Bibliografía	82
Anexo 1_Espectros de ¹H-RMN y FT-IR	91
A.1.1 ESPECTROS ¹ H-RMN	92
A.1.1.1 Espectro de N-(6-amino-2-piridinil)-2-Naftalencarboxamida (I)	92
A.1.1.2 Espectro de 2,6-diisotiocinatopridina (II)	93
A.1.1.3 Espectro de N-(6-isotiocianatopiridin-2-il)-2-naftamida (III)	94
A.1.1.4 Espectro de 25,26,27,28-tetrahidroxicalix[4]areno (IV)	95
A.1.1.5 Espectro de 26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (V)	96
A.1.1.6 Espectro 5,17-diformil-26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VI)	97
A.1.1.7 Espectro de 26,28-dihidroxi-5,17-bis(metilenhidrazina)-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VII)	98
A.1.1.8 Espectro de 26,28-dihidroxi-5,17-bis[N-(piridin-2-il)-2-naftamida-tiosemicarbazona]-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VIII)	99
A.1.1.9 Espectro de strapped calixarene: 5,17-(2,6-piridinaditiosemicarbazona)-26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (IX)	100

A.1.2 ESPECTROS FT-IR	101
A.1.2.1 Espectro de 2,6-diisotiocinatopiridina (II)	101
A.1.2.2 Espectro de N-(6-isotiocianatopiridin-2-il)-2-naftamida (III)	101
A.1.2.3 Espectro de 26,28-dihidroxi-5,17-bis(metilenhidrazina)-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VII)	102
A.1.2.4 Espectro de 26,28-dihidroxi-5,17-bis[N-(piridin-2-il)-2-naftamida-tiosemicarbazona]-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VIII)	102
A.1.2.5 Espectro de strapped calixarene: 5,17-(2,6-piridinaditiosemicarbazona)-26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (IX)	103

Anexo 2 Estudios espectroscópicos UV-visible de los calixarenos con cationes y aniones **104**

A.2.1 DETERMINACIÓN DE COEFICIENTE DE ABSORTIVIDAD MOLAR DE LOS RECEPTORES	105
A.2.2 ANÁLISIS EXPLORATORIO DE LOS RECEPTORES CON IONES	106
A.2.3 DETERMINACIÓN DE LAS ESTEQUIOMETRÍAS DE LA INTERACCIÓN RECEPTOR-ION	108
A.2.3.1 Complejos con el receptor VIII	108
A.2.3.2 Complejos con el receptor IX	110
A.2.4 DETERMINACIÓN DE LAS CONSTANTES DE ASOCIACIÓN DE LA INTERACCIÓN RECEPTOR-ION	112
A.2.3.1 Complejos con el receptor VIII	112
A.2.3.2 Complejos con el receptor IX	115
A.2.5 SELECTIVIDAD DE LOS RECEPTORES CON IONES	118

Índice de figuras

Figura 1.- Cavitandos supramoleculares. De izquierda a derecha: ciclodextrina, éter corona, calixareno y curcubiturilo.	2
Figura 2.- Síntesis general de un calix[n]areno, donde n nos indica el número de unidades fenólicas que lo constituyen.....	3
Figura 3.- Familia de calix[n]arenos, siendo n = 4, 6 y 8.	4
Figura 4.- Conformaciones del calix[4]areno.	5
Figura 5.- Señales características de los hidrógenos y carbonos del puente de metileno entre los anillos aromáticos (Ar-CH ₂ -Ar) en los espectros de ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN de los cuatro isómeros conformacionales de calix[4]areno.	6
Figura 6.- Formilación del borde superior. Dependiendo de las condiciones de reacción es posible obtener: mono, proximal, distal, tri y tetra derivados	7
Figura 7.- Representación de la estructura de receptor molecular, donde P representa a la plataforma molecular, E es la unidad de reconocimiento, C es el fragmento que produce la señal y A representa a un analito.	12
Figura 8.- Receptores macrocíclicos que contienen fragmentos de 2,6-dicarboxiamido piridina.....	13
Figura 9.- Calixareno derivado con puentes amino piridina.....	13
Figura 10.- a) Receptor de aminoácidos basado en calix[4]areno con fragmento 2,6-diamidopiridina. b) D-aminoácidos Alanina y Fenilalanina detectados por el receptor. .	14
Figura 11.- Receptores basados en calix[4]arenos funcionalizados en el borde inferior con grupos funcionales que contienen piridina.	15
Figura 12.- Receptores tweezers basado en tiosemicarbazonas como sensor de CH ₃ COO ⁻ y H ₂ PO ₄ ⁻	16
Figura 13.- Receptores basados en calix[4]arenos funcionalizados en el borde inferior con grupo tiosemicarbazona que detectan HSO ₄ ⁻	16
Figura 14.- <i>Strapped calixarene</i> en posición distal por fragmentos de poliéteres.....	17
Figura 15.- Receptores de bromo, cloro y fluor basado en calix[4]pirrol.....	18
Figura 16.- Receptores fluorescentes de cesio(I) basados en calix[4]arenos cerrados.	18
Figura 17.- Síntesis de <i>N</i> -(6-amino-2-piridinil)-2-Naftalencarboxamida (I).	26
Figura 18.- Síntesis de 2,6-diisotiocinatopiridina (II).....	27
Figura 19.- Síntesis de <i>N</i> -(6-isotiocianatopiridin-2-il)-2-naftamida (III).	28
Figura 20.- Síntesis de 25,26,27,28-tetrahidroxicalix[4]areno (IV).....	30
Figura 21.- Síntesis de 26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (V).	31
Figura 22.- Síntesis 5,17-diformil-26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VI).	32

Figura 23.- Síntesis de 26,28-dihidroxi-5,17-bis(metilenhidrazina)-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VII).	33
Figura 24.- Síntesis de 26,28-dihidroxi-5,17-bis[N-(piridin-2-il)-2-naftamida-tiosemicarbazona]-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VIII).	34
Figura 25.- Síntesis de <i>strapped calixarene</i> : 5,17-(2,6-piridinaditiosemicarbazona)-26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (IX).	36
Figura 26.- Ruta sintética para la obtención de VIII y IX.	42
Figura 27.- Mecanismo de reacción de Duff para la σ -formilación para fenol.	44
Figura 28.- Espectro de ^1H -RMN entre 4,6-3,2 ppm de 25,27-dipropoxicalix[4]areno (V), donde H1 corresponde al hidrógeno en posición ecuatorial y H2 corresponde al hidrógeno en posición axial del puente metileno del calix[4]areno.(CDCl_3 fue usado como solvente).	45
Figura 29.- Esquema de síntesis de las moléculas II y III.	46
Figura 30. Esquema de síntesis de las moléculas VIII y IX.	48
Figura 31.- Conformación pinched cone para las moléculas VIII y IX.	50
Figura 32.- Comparación de espectros de FT-IR para las moléculas III, VII y VIII.	51
Figura 33.- Espectro de absorción de los receptores a una concentración de 15,76 μM para VIII y 31,52 μM para IX en acetonitrilo.	54
Figura 34.- Porcentaje de disminución del máximo de absorbancia del receptor VIII a una concentración de 7,88 μM en presencia de a) 5 equivalentes de los cationes (Ag^+ , Cd^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Na^+ , K^+ y Li^+) y b) 5 equivalentes de los aniones (F^- , HSO_4^- , I^- , N_3^- , NO_3^- , NO_2^- , SCN^- , ClO_4^- , Br^- , CN^- , Cl^- , CH_3COO^- y CF_3SO_3^-) en acetonitrilo a 300 nm.	56
Figura 35.- Porcentaje de disminución del máximo de absorbancia del receptor IX a una concentración de 15,76 μM en presencia de a) 5 equivalentes de los cationes (Ag^+ , Cd^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Na^+ , K^+ y Li^+) y b) 5 equivalentes de los aniones (F^- , HSO_4^- , I^- , N_3^- , NO_3^- , NO_2^- , SCN^- , ClO_4^- , Br^- , CN^- , Cl^- , CH_3COO^- y CF_3SO_3^-) en acetonitrilo a 335 nm.	58
Figura 36.- Comparación de porcentaje de disminución de absorbancia de los receptores VIII y IX en presencia de a) cationes y b) aniones.	59
Figura 37.- a) Titulación del receptor VIII (7,88 μM) con 0 – 5 equivalentes de Cu^{2+} en acetonitrilo. b) Ajuste lineal de acuerdo con la ecuación de Benesi-Hildebrand a 300 nm para el complejo VIII – $\text{Cu}(\text{II})$.	61
Figura 38.- Método de variación continua (Job Plot) con concentraciones equimolares de 6,83 μM del receptor VIII con el ion Cu^{2+} en acetonitrilo.	62
Figura 39.- a) Titulación del receptor IX (15,76 μM) con 0 – 2 equivalentes de Ag^+ en acetonitrilo. b) Ajuste lineal de acuerdo con la ecuación de Benesi-Hildebrand a 335 nm para el complejo IX – $\text{Ag}(\text{I})$.	64

Figura 40.- Método de variación continua (Job Plot) con concentraciones equimolares de 3,41 μM del receptor IX con el ion Ag^+ en acetonitrilo.	65
Figura 41.- a) Titulación del receptor VIII (7,88 μM) con 0-5 equivalentes de F^- en acetonitrilo. b) Ajuste lineal de acuerdo con la ecuación de Benesi-Hildebrand a 330 nm para el complejo VIII – F^-	68
Figura 42.- Método de variación continua (Job Plot) con concentraciones equimolares de 6,83 μM del receptor VIII con el ion F^- en acetonitrilo.....	69
Figura 43.- a) Titulación del receptor IX (15,76 μM) con 0 – 5 equivalentes de CN^- en acetonitrilo. b) Ajuste lineal de acuerdo con la ecuación de Benesi-Hildebrand a 335 nm para el complejo IX – CN^-	71
Figura 44.- Método de variación continua (Job Plot) con concentraciones equimolares de 3,41 μM del receptor IX con el ion CN^- en acetonitrilo.....	72
Figura 45.- Colorimetría del receptor VIII (7,88 μM) en acetonitrilo con 0, 2, 4, 6, 8, 10, 15 y 20 equivalentes de catión Cu (II).	75
Figura 46.- Estudios de selectividad de los iones (F^- , CN^- , Cu^{2+} , Ag^+ , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Cd^{2+} y Co^{2+}) con los receptores VIII y IX en a) la matriz de 3 equivalentes de los cationes (Pb^{2+} , Ca^{2+} , Co^{2+} , Na^+ , K^+ , Li^+ , Mg^{2+} , Mn^{2+} y Fe^{2+}) y en b) la matriz de 3 equivalentes de los aniones (HSO_4^- , I^- , N_3^- , NO_3^- , NO_2^- , SCN^- , ClO_4^- , Br^- , Cl^- , CH_3COO^- y CF_3SO_3^-) en acetonitrilo. (Receptor VIII a 300 nm y receptor IX a 335 nm).....	77
Figura 47.- a) Espectros de absorción a diferentes concentraciones desde 0,98 hasta 15,75 μM en acetonitrilo del receptor VIII. b) Ajuste lineal para la determinación del coeficiente de absorptividad molar en acetonitrilo a 300 nm.	105
Figura 48.- a) Espectros de absorción a diferentes concentraciones desde 0,97 hasta 27,08 μM en acetonitrilo del receptor IX. b) Ajuste lineal para la determinación del coeficiente de absorptividad molar en acetonitrilo a 335 nm.	105
Figura 49.- Espectros de absorción del receptor VIII (7,88 μM) en acetonitrilo. a) Cambios espectrales en presencia de 5 equivalentes de los diferentes cationes (Ag^+ , Cd^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Na^+ , K^+ y Li^+) como sales de perclorato. b) Cambios espectrales en presencia de 5 equivalentes de los diferentes aniones (F^- , HSO_4^- , I^- , N_3^- , NO_3^- , NO_2^- , SCN^- , ClO_4^- , Br^- , CN^- , Cl^- , CH_3COO^- y CF_3SO_3^-) como sales de tetrabutilamonio.	106
Figura 50.- Espectros de absorción del receptor IX (15,76 μM) en acetonitrilo. a) Cambios espectrales en presencia de 5 equivalentes de los diferentes cationes (Ag^+ , Cd^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Na^+ , K^+ y Li^+) como sales de perclorato. b) Cambios espectrales en presencia de 5 equivalentes de los diferentes aniones (F^- , HSO_4^- , I^- , N_3^- , NO_3^- , NO_2^- , SCN^- , ClO_4^- , Br^- , CN^- , Cl^- , CH_3COO^- y CF_3SO_3^-) como sales de tetrabutilamonio.	107

Figura 51.- Método de variación continua (Job Plot) con concentraciones equimolares de 35 μM del receptor VIII con los cationes a) Cu^{2+} , b) Ag^+ , c) Ni^{2+} , d) Cd^{2+} y e) Zn^{2+} en acetonitrilo.	108
Figura 52.- Método de variación continua (Job Plot) con concentraciones equimolares de 35 μM del receptor VIII con los aniones a) F^- y b) CN^- en acetonitrilo.....	109
Figura 53. Método de variación continua (Job Plot) con concentraciones equimolares de 35 μM del receptor IX con los cationes a) Cu^{2+} , b) Ag^+ , c) Ni^{2+} d) Cd^{2+} y e) Zn^{2+} en acetonitrilo.	110
Figura 54.- Método de variación continua (Job Plot) con concentraciones equimolares de 35 μM del receptor IX con los aniones a) F^- y b) CN^- en acetonitrilo.....	111
Figura 55.- Titulación del receptor VIII (7,88 μM) con 0-5 equivalentes de a) Cu^{2+} , b) Ag^+ , c) Ni^{2+} , d) Cd^{2+} y e) Zn^{2+} en acetonitrilo. Inset: Ajuste lineal de acuerdo con la ecuación de Benesi-Hildebrand a 300 nm.	112
Figura 56.- Titulación del receptor VIII (7,88 μM) con 0-5 equivalentes de a) F^- y b) CN^- en acetonitrilo. Inset: Ajuste lineal de acuerdo con la ecuación de Benesi-Hildebrand a 300 nm.....	114
Figura 57.- Titulación del receptor IX (15,76 μM) con 0-5 equivalentes de a) Cu^{2+} , b) Ag^+ , c) Ni^{2+} , d) Cd^{2+} y e) Zn^{2+} en acetonitrilo. Inset: Ajuste lineal de acuerdo con la ecuación de Benesi-Hildebrand a 335 nm.	115
Figura 58.- Titulación del receptor IX (15,76 μM) con 0-5 equivalentes de a) F^- y b) CN^- en acetonitrilo. Inset: Ajuste lineal de acuerdo con la ecuación de Benesi-Hildebrand a 335 nm.....	117
Figura 59.- a) Estudio de selectividad del receptor VIII (7,88 μM) con 5 equivalentes de los iones Ag^+ , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} y Zn^{2+} en presencia de la matriz de 3 equivalentes de los cationes Ca^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Na^+ , K^+ y Li^+ en acetonitrilo. b) Estudio de selectividad del receptor VIII (7,88 μM) con 5 equivalentes de los iones F^- y CN^- en presencia de la matriz de 3 equivalentes de los aniones HSO_4^- , I^- , N_3^- , NO_3^- , NO_2^- , SCN^- , ClO_4^- , Br^- , CN^- , Cl^- , CH_3COO^- y CF_3SO_3^- en acetonitrilo.	118
Figura 60.- a) Estudio de selectividad del receptor IX (15,48 μM) con 5 equivalentes de los iones Ag^+ , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} y Zn^{2+} en presencia de la matriz de 3 equivalentes de los cationes Ca^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Na^+ , K^+ y Li^+ en acetonitrilo. b) Estudio de selectividad del receptor IX (15,48 μM) con 5 equivalentes de los iones F^- y CN^- en presencia de la matriz de 3 equivalentes de los aniones HSO_4^- , I^- , N_3^- , NO_3^- , NO_2^- , SCN^- , ClO_4^- , Br^- , CN^- , Cl^- , CH_3COO^- y CF_3SO_3^- en acetonitrilo.	119

Índice de tablas

Tabla 1. Patrones espectrales de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN para confórmers de <i>p</i> -terc-butilcalix[4]areno y derivados.	5
Tabla 2. Diferencia de desplazamiento (ppm) del par de dobletes para puentes metilénicos a lo largo de la ruta sintética.	49
Tabla 3. Comparación de bandas en FT-IR para las moléculas III, VII y VIII.	51
Tabla 4. Comparación de los coeficientes de absorción molar de los compuestos VIII y IX.	54
Tabla 5. Comparación constante de asociación (K_A) de los complejos de la molécula VIII con los cuatro cationes metálicos.	63
Tabla 6. Comparación constante de asociación (K_A) de los complejos de la molécula IX con los cuatro cationes metálicos.	66
Tabla 7. Comparación constante de asociación (K_A) de los complejos de la molécula VIII con los cuatro cationes metálicos.	69
Tabla 8. Comparación constante de asociación (K_A) de los complejos de la molécula IX con aniones.	72
Tabla 9. Comparación de constante de asociación (K_A) para todos los complejos estudiados con los receptores VIII y IX.	73

Glosario de términos y abreviaciones

δ = Desplazamiento químico.

ϵ = Coeficiente de absorptividad molar.

λ = Longitud de onda.

^{13}C -RMN = Resonancia magnética nuclear de carbono.

^1H -RMN = Resonancia magnética nuclear de protones.

AcOH = Ácido acético.

AcOEt = Acetato de etilo.

Ar = Aromático.

CDCl_3 = Cloroformo deuterado.

$\text{DMSO-}d_6$ = Dimetilsulfóxido deuterado.

EtOH = Etanol.

FT-IR = Fourier transform infrared spectroscopy (Espectrometría Infrarroja con Transformada de Fourier).

HMTA = Hexametilentetramina.

K_A = Constante de asociación aparente

Lower rim = Borde inferior.

MHz (Hz) = Mega Hertz (Hertz).

Naked-eye = Reconocimiento a simple vista.

PhOH = Fenol.

Pinched cone = Conformación en *cono* “apretado” del calix[4]areno.

Strapped calixarene = Tipo de sustitución distal “atada” del calix[4]areno.

t.a = Temperatura ambiente.

TEA = Trietilamina

TFA = Ácido trifluoroacético.

THF = Tetrahidrofurano.

TMS = Tetrametilsilano.

Upper rim = Borde superior.

UV-vis = Ultravioleta-visible.

Introducción

1.1 Introducción

La química supramolecular, conocida como la química más allá de la molécula, es el área de la ciencia que se encarga del estudio de las interacciones intermoleculares y los ensamblajes supramoleculares. El concepto de química supramolecular fue definido por primera vez en 1978 por Jean-Marie Lehn, que la define como “la química de los enlaces intermoleculares” [1]. El reconocimiento molecular es uno de los temas estudiados por esta rama de la química, que describe la unión específica de una molécula dada a un receptor molecular. A las moléculas que pueden reconocer a otras en formas eficientes y selectivas se les denomina moléculas anfitrión y aquellas que son reconocidas son nombradas moléculas huésped [2]. Entre los cavitandos supramoleculares anfitrión-huésped que se han desarrollado encontramos las ciclodextrinas (oligosacáridos cíclicos) [3], éteres corona (poli-éteres cíclicos) [4], cucurbiturilos (basados en glicolurilo) [5] y calixarenos (figura 1).

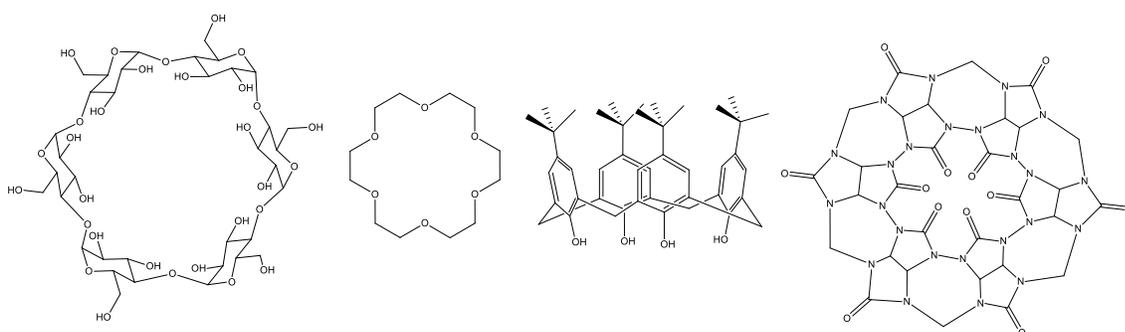


Figura 1.- Cavitandos supramoleculares. De izquierda a derecha: ciclodextrina, éter corona, calixareno y curcubiturilo.

Los calixarenos son macrociclos obtenidos a partir de una condensación entre *p*-terc-butilfenol y formaldehído en medio básico, sintetizados por primera vez en 1941 por el químico austríaco Alois Zinke [6] (figura 2), aunque la historia de estas macromoléculas se remonta a 1872 cuando Adolf von Baeyer fue el primero en estudiar el material residual que se obtiene en las reacciones de fenol y formaldehído [7]. Posteriormente, tras la investigación de Gutsche y colaboradores se propusieron tres posibles compuestos obtenidos en estas reacciones: tetrámero cíclico, hexámero cíclico y octámero cíclico [6]. Las metodologías descritas por Gutsche permitieron la obtención de estas tres moléculas, generando una nueva nomenclatura para ellas, donde el número entre corchetes da cuenta de las unidades aromáticas de la estructura, unidas entre sí por puentes de metilenos: *p*-terc-butilcalix[4]areno, *p*-terc-butilcalix[6]areno y *p*-terc-butilcalix[8]areno [8].

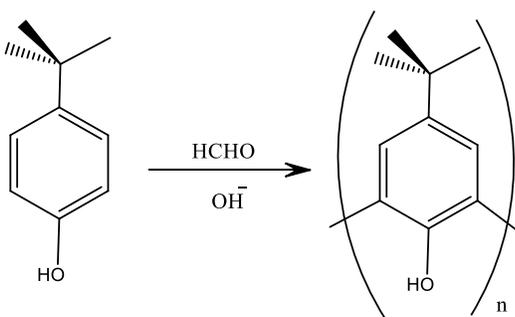


Figura 2.- Síntesis general de un calix[n]areno, donde *n* nos indica el número de unidades fenólicas que lo constituyen.

Este estudio indica que la síntesis de calixarenos se puede dividir en dos procesos: la obtención del oligómero lineal o precursor y la pirólisis de este compuesto. Este último se

lleva a cabo a altas temperaturas y por tiempos prolongados de reacción, y es donde se forman los *p*-terc-butilcalix[n]arenos. La obtención del *p*-terc-butilcalix[8]areno corresponde al producto obtenido del control cinético de la reacción, en cambio, en la obtención de *p*-terc-butilcalix[6]areno, la reacción está controlada por un efecto plantilla (*template*) dado por el exceso de base en la formación del ciclo. Cuando la reacción está bajo control termodinámico, el principal producto obtenido corresponde a *p*-terc-butilcalix[4]areno (figura 3).

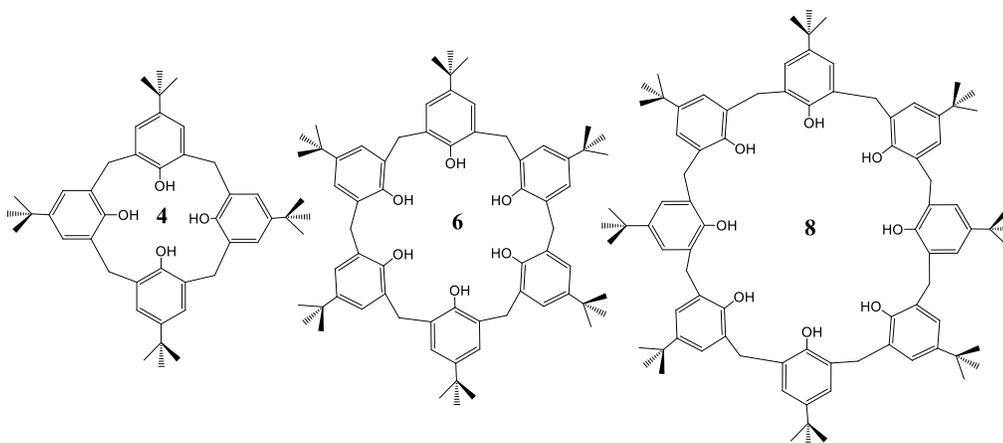


Figura 3.- Familia de calix[n]arenos, siendo n=4, 6 y 8.

El calix[4]areno presenta una movilidad conformacional generada por la rotación de las unidades fenólicas a través de los grupos metilenos que las unen, generando de esta forma cuatro conformaciones principales: *cono*, *cono parcial*, *1,2 alternada* y *1,3 alternada* (figura 4). En la conformación *cono*, los grupos hidroxilos pueden interaccionar formando puente de hidrógeno entre sí, estabilizando esta conformación [9].

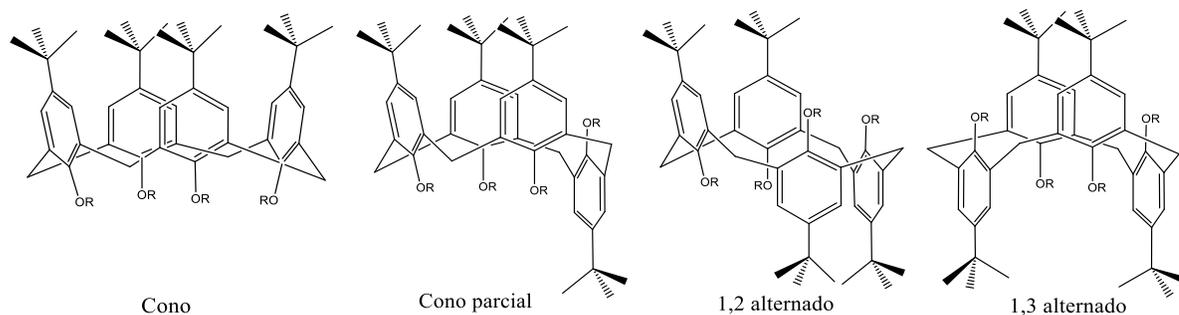


Figura 4.- Conformaciones del calix[4]areno.

Dichas conformaciones pueden ser corroboradas por medio de estudios espectroscópicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN, ya que cada conformero presenta distintos patrones para las señales dadas por los protones y carbonos tanto aromáticos como de los grupos metilenos que unen las unidades aromáticas (tabla 1). [10]

Tabla 1. Patrones espectrales de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN para conformeros de *p*-terc-butilcalix[4]areno y derivados.

Conformación	^1H -RMN		^{13}C -RMN	
	ArH	CH ₂	N° señales Ar	N° señales CH ₂
<i>Cono</i>	Un singulete	Par de dobletes	4	1
<i>Cono Parcial</i>	Dos singuletes y dos dobletes	Dos pares de dobletes	12	2
<i>1,2-Alternado</i>	Dos singuletes	Un singulete y dos dobletes	4	2
<i>1,3-Alternado</i>	Un singulete	Un singulete	4	1

Como se observa en la figura 5 [9], se puede diferenciar fácilmente la conformación *cono* de la *1,3-alternada* por los patrones de los puentes metilenos. Mientras que por ^1H -RMN observamos para la conformación *cono* un par de dobletes separados a 1 ppm, que corresponden a los hidrógenos axial y ecuatorial del puente de metileno, en conformación *1,3-alternada* solo se aprecia una señal alrededor de 3,5 ppm que no distingue ambos protones. Esto se debe a que la distribución espacial de las unidades aromáticas produce un entorno electrónico distinto para estos protones [11]. La conformación *1,2-alternada* muestra un patrón similar a la conformación *cono parcial*, las cuales se diferencian principalmente en la zona aromática del espectro de ^1H -RMN. Además, en los espectros de ^{13}C -RMN se observa a 31 ppm la señal del carbono del puente metileno para la conformación *cono*, en cambio cuando el calix[4]areno se encuentra en conformación *1,3-alternada* la señal se desplaza a 37 ppm.

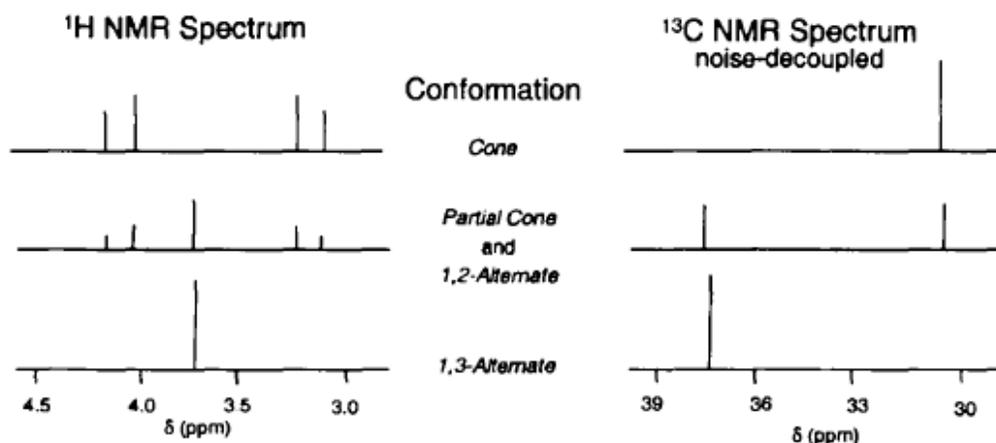


Figura 5.- Señales características de los hidrógenos y carbonos del puente de metileno entre los anillos aromáticos ($\text{Ar-CH}_2\text{-Ar}$) en los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los cuatro isómeros conformacionales de calix[4]areno.

Una ventaja que presentan los calixarenos sobre las demás supramoléculas radica en su fácil y diversa funcionalización química mediante la modificación de ambos bordes de la estructura. Estos se caracterizan por ser de carácter polar en el borde inferior (*lower rim*), debido a los grupos hidroxilos, y de carácter apolar en el borde superior (*upper rim*) por los grupos terc-butilos [12]. Por ejemplo, podemos modificar el borde superior a través de una reacción de retro Friedel-Crafts, desalquilando los anillos y posteriormente realizando sustituciones electrofílicas aromáticas con distintos grupos como halógenos, aldehídos entre otros [13]. También podemos modificar el borde inferior a través de reacciones de esterificación o eterificación [14]. Dependiendo de las condiciones de reacción se pueden obtener sustituciones parciales o completas en ambos bordes del calix[4]areno [15] (figura 6).

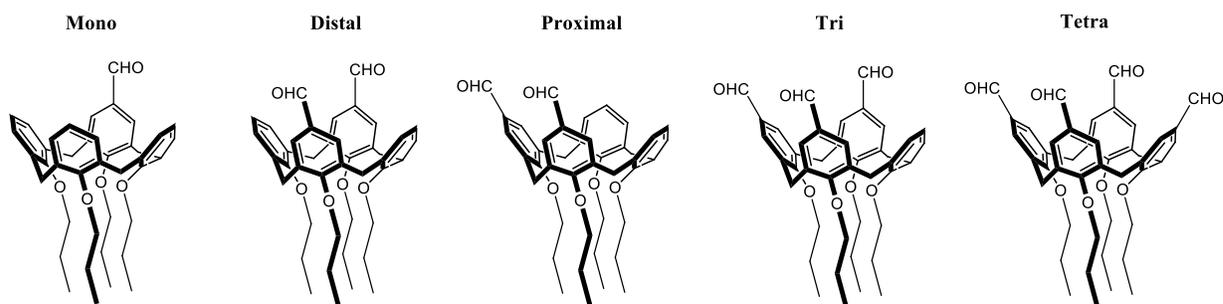


Figura 6.- Formilación del borde superior. Dependiendo de las condiciones de reacción es posible obtener: mono, proximal, distal, tri y tetra derivados

Por lo tanto, las atractivas características del calixareno tales como como su diversidad de tamaños y formas de las cavidades, su flexibilidad conformacional, la gran reactividad y fácil

modificación química permiten su aplicación en distintos campos de la ciencia y tecnología. Los calixarenos han sido utilizados a nivel industrial [16] como electrodos selectivos a iones o en fases de extracción (fase estacionaria, extracción de fase sólida, separación de moléculas neutras en general) [17], como catalizadores heterogéneos [18] o en bionanotecnología (en el diseño de biomateriales y dispositivos supramoleculares para análisis clínicos) [19], entre otros. También a nivel biológico como transportador de membrana o en reconocimiento de biomoléculas como aminoácidos [20], en el campo farmacéutico (detección de moléculas y/o transportadores de drogas) [21] e incluso en actividad anti-tumoral [22]. Finalmente, también se emplean en el diseño de receptores moleculares electroquímicos, ópticos, quirales y/o iónicos [23].

La detección de moléculas tanto neutras como cargadas juega un papel fundamental en áreas ambientales y biológicas. Existe una variedad de cationes y aniones que sobre ciertos niveles de concentración generan problemas, tanto en el medio ambiente como en la salud de las personas [24].

Por ejemplo, el Cu^{2+} , que ocupa el puesto vigesimoquinto en el orden de abundancia en la naturaleza [25], es un elemento esencial para la vida en cantidades traza, pero tóxico en mayores cantidades, especialmente para las bacterias, algas y hongos. De hecho, muchos pesticidas están compuestos por acetato, carbonato, cloruro, hidróxido o sulfato de Cu (II) [26]. Es el tercer metal de transición más abundante en el cuerpo humano, actuando como cofactor catalítico para una variedad de metalo-enzimas, incluyendo la dismutasa superóxida y oxidasa citocroma. Sin embargo, un exceso del catión causa un desequilibrio en procesos

celulares y consecuentemente genera enfermedades neurodegenerativas como las enfermedades de Menkes y Wilson, Alzheimer y Parkinson [27].

El níquel ocupa la posición vigesimocuarta en abundancia en la corteza terrestre y se encuentra principalmente como sulfuro, óxido, silicato y arseniuro, aunque también puede formar compuestos binarios con P, Sb, Se, Te, C y B [25]. Es considerado un componente necesario para el crecimiento de algunas bacterias anaeróbicas. Además, está presente en cuatro tipos de enzimas distintas, con estados de oxidación y entornos de coordinación diferentes, como son la ureasa, hidrogenasas y metil CoM reductasa [28].

La plata es un metal que se encuentra distribuido en minerales sulfurados, donde la argentita (Ag_2S) es la especie más importante. En estado de oxidación I, forma complejos estables con muchos ligandos orgánicos que presentan propiedades emisivas [29]. Los complejos de plata con criptandos y ligandos macrocíclicos, que contienen O, N y S como átomos dadores, son de gran interés para la utilización de ^{111}Ag (emisor de radiación β) en radioterapia interna selectiva de tumores [30].

El ion Zn^{2+} está presente en muchas enzimas como anhidrasa carbónica, carboxipeptidasa A y alcohol deshidrogenasa, interviniendo en el metabolismo de proteínas y ácidos nucleicos y colaborando en el buen funcionamiento del sistema inmunológico [31]. Un ejemplo son las proteínas capaces de reconocer secuencias de bases del ADN que presentan dominios típicos, constituidos por aminoácidos coordinados a iones Zn (II) [32].

En el caso del cadmio, metal pesado que se encuentra en la corteza terrestre, es uno de los metales más tóxicos, en el medio ambiente y organismos vivos [33]. La principal fuente de contaminación de cadmio en el ser humano es la ingesta de vegetales contaminados con este metal [34].

Los aniones, por otro lado, también juegan un papel fundamental a nivel bioquímico y ambiental. El fluoruro en concentraciones altas es tóxico. Esto se debe a la precipitación del calcio en forma del fluoruro de calcio y a la formación de complejos con los centros metálicos de algunas enzimas. Alrededor de un 10 por ciento de la población mundial se abastecen de agua de reservorios subterráneos contaminados con arsénico y fluoruro, que llegan a estos reservorios por mecanismos de alteración y/o desorción de los minerales contenidos tanto en rocas como en sedimentos [35].

Para el caso del cianuro, un anión potencialmente letal, éste actúa como tóxico a través de la inhibición del complejo citocromo c oxidasa, y por ende bloqueando la cadena transportadora de electrones, sistema central del proceso de respiración celular. Por consecuencia, causa una baja en la producción de ATP intracelular, impidiendo la homeostasis de las células [36].

El desafío de la síntesis de sensores de iones consiste en incluir grupos funcionales capaces de interactuar con el analito para formar complejos estables que presenten una respuesta fisicoquímica cuantificable. El uso de espectroscopia UV-visible para la determinación cuantitativa de compuestos que absorben radiación UV-visible, es muy útil para estos casos. La cuantificación del analito viene dada por la Ley de Lambert-Beer [37] la cual describe la

relación empírica entre la absorbancia de la luz y las propiedades del material atravesado por dicha luz con la concentración del analito contenido. Por esta metodología se puede determinar transiciones electrónicas presentes en el receptor, las cuales aparecen a distintas energías y que son afectadas por la interacción posterior con los iones. En los diseños de sensores de iones que presentan interacciones detectables por UV-visible, se busca incluir grupos funcionales como alquenos, carbonilos, anillos aromáticos (que presentan transiciones $\sigma \rightarrow \pi^*$ o $\pi \rightarrow \pi^*$) y compuestos nitrogenados, azufrados, fosforados, entre otros (que presentan transiciones $n \rightarrow \sigma^*$) [38].

Para el reconocimiento y detección de moléculas, se emplean calixarenos modificados capaces de generar interacciones como π -catión, de tipo electrostáticas, puentes de hidrógeno [39], entre otras y formar complejos con propiedades fisicoquímicas medibles. Es decir, los calixarenos modificados actúan como sensores moleculares que se basan en principios como el reconocimiento molecular, los efectos quelatos y el autoensamblaje molecular, presentando cambios a nivel óptico, electroquímico, térmico u otro [40]. Este tipo de sensores se componen de las siguientes estructuras (figura 7) [41]:

- Una estructura supramolecular base, que actúa como receptor, en este caso será un calixareno (P).
- Un fragmento que absorbe energía a diferentes longitudes de onda, llamado cromóforo (C).
- Un puente o espaciador que une ambas partes del sensor, y que pueda interactuar con los analitos a detectar (E).

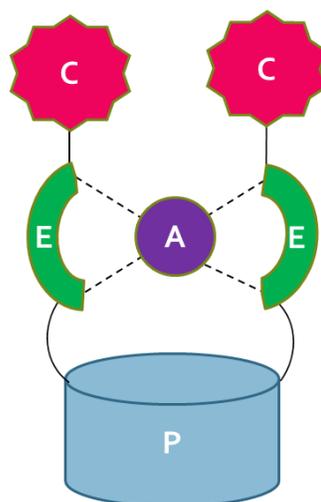


Figura 7.- Representación de la estructura de receptor molecular, donde P representa a la plataforma molecular, E es la unidad de reconocimiento, C es el fragmento que produce la señal y A representa a un analito.

Se ha investigado que, al incluir grupos con piridina en el espaciador, se generan interacciones con diferentes iones. Por ejemplo, Hargrove y colaboradores [42] describieron una serie de receptores artificiales para detectar moléculas. Dicha lista ofrece novedosos puentes que no han sido aplicados en ensamblaje de cromóforos a calixarenos. En 1992, Hamilton y su grupo de investigadores examinaron la interacción de fosfatos (PO_4^{3-}) con receptores macrocíclicos que contienen fragmentos de 2,6-dicarboxiamido-piridina (figura 8), donde obtuvieron una constante de asociación de $1,0 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ en cloroformo para una estequiometría de 1:1 del complejo [43].

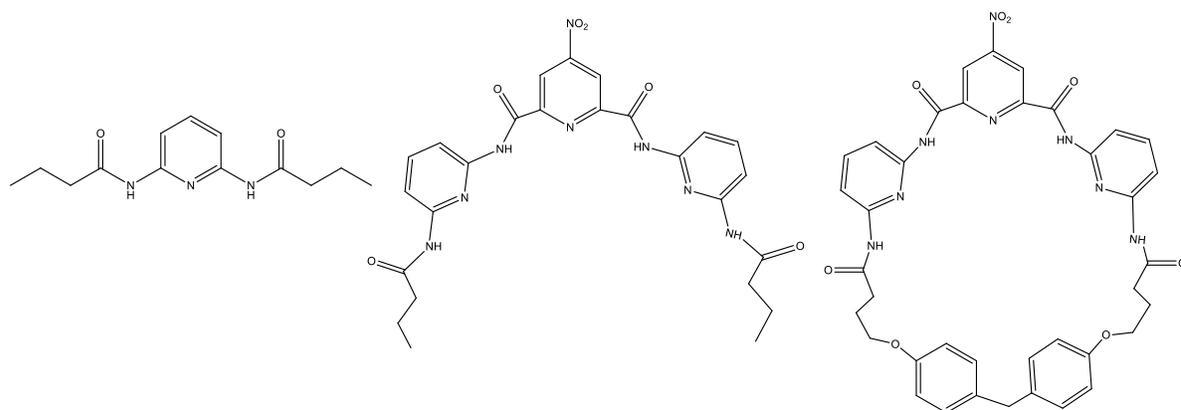


Figura 8.- Receptores macrocíclicos que contienen fragmentos de 2,6-dicarboxiamido piridina.

Lothak y Shinkai [44] sintetizaron un calixareno con puente 2,6-diamidopiridina (figura 9), el cual interacciona con cationes Na⁺. Dichos grupos ofrecen grandes ventajas, ya que pueden generar puentes de hidrógeno desde los grupos N-H con distintos aniones y además los pares electrónicos de los oxígenos interaccionan con cationes.

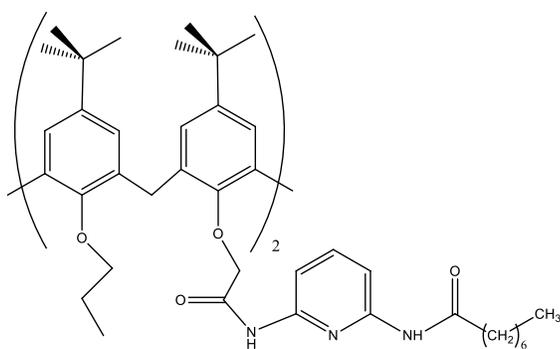


Figura 9.- Calixareno derivado con puentes amino piridina.

Francesco Sansone [45] y su grupo de investigadores diseñaron un calix[4]areno modificado en el borde superior con un puente 2,6-diamidopiridina (figura 10), el cuál detectó los aminoácidos N-Ac-D-PheCO₂ ($K_A = 10,500 \text{ M}^{-1}$) y N-Ac-D-AlaCO₂ ($K_A = 5700 \text{ M}^{-1}$) sobre sus correspondientes enantiómeros ($K_A = 7,900$ and $4,900 \text{ M}^{-1}$ respectivamente). También detectó benzoato ($K_A = 40100 \text{ M}^{-1}$), 4-metoxibenzoato ($K_A = 33300 \text{ M}^{-1}$), acetato ($K_A = 10500 \text{ M}^{-1}$), N-Ac-GlyCO₂ ($K_A = 6200 \text{ M}^{-1}$) y en menor medida Cl⁻ ($K_A = 2,800 \text{ M}^{-1}$) y NO₃⁻ ($K_A = 200 \text{ M}^{-1}$).

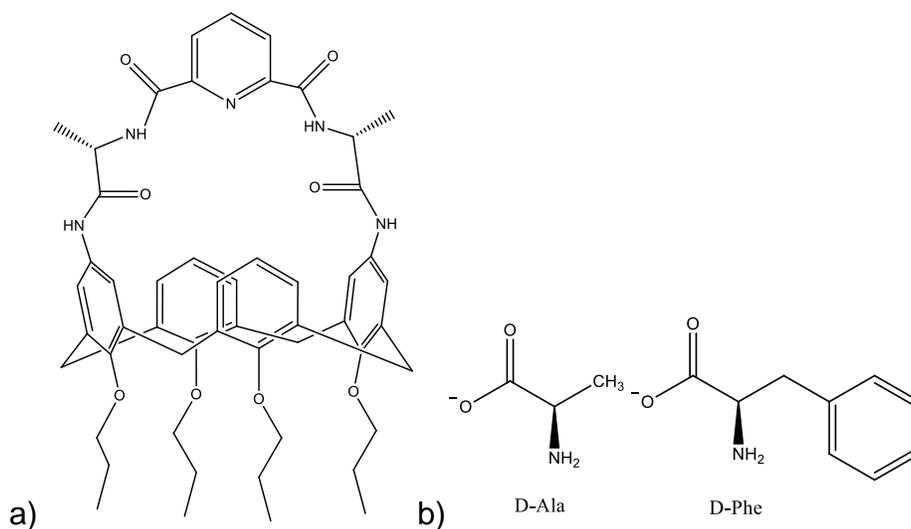


Figura 10.- a) Receptor de aminoácidos basado en calix[4]areno con fragmento 2,6-diamidopiridina. b) D-aminoácidos Alanina y Fenilalanina detectados por el receptor.

Beer, Drew y Gradwell [46] sintetizaron una serie de calix[4]arenos modificados por el borde inferior con grupos funcionales que contienen piridina (figura 11). Éstos reconocen aniones

como Cl^- , Br^- y H_2PO_4^- con una estequiometría 1:2 receptor/anión y una constante de asociación que son del orden de 10^3 a 10^5 M^{-1} .

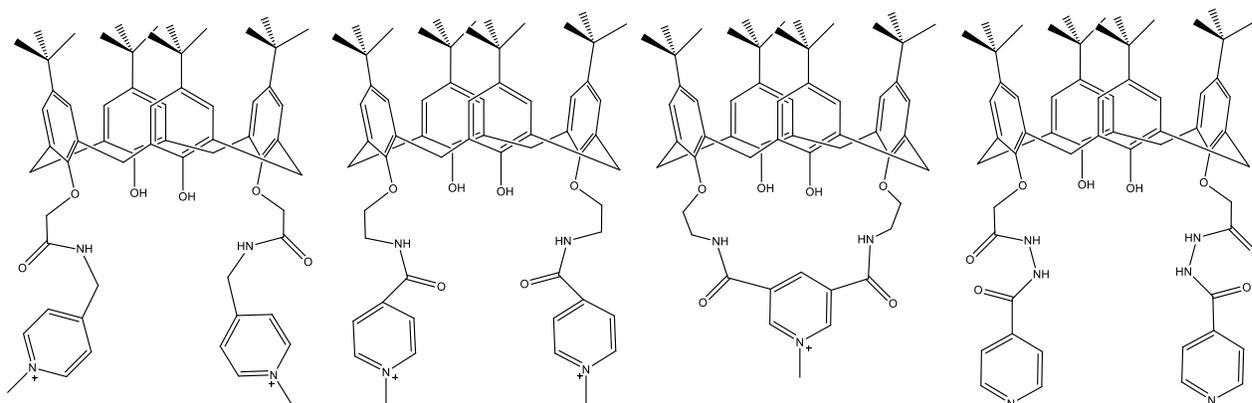


Figura 11.- Receptores basados en calix[4]arenos funcionalizados en el borde inferior con grupos funcionales que contienen piridina.

Por otra parte, receptores funcionalizados con grupos tiosemicarbazonas también han sido estudiados formando complejos con iones, especialmente aniones. El grupo de investigación de You-Ming Zhang [47] sintetizó receptores *tweezers* basados en tiosemicarbazonas que sensaban CH_3COO^- ($K_A = 2920 \text{ M}^{-1}$) y H_2PO_4^- ($K_A = 2560 \text{ M}^{-1}$) como muestra la figura 12. La estequiometría de los complejos resultó ser 1:1.

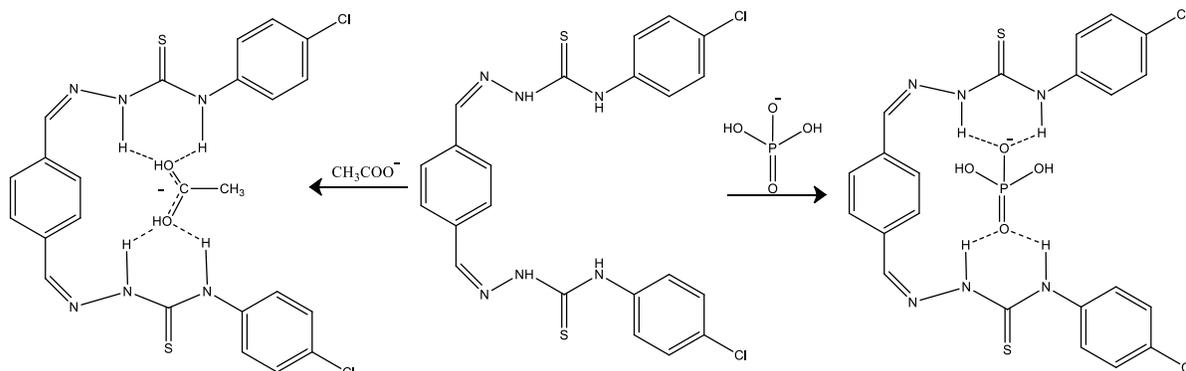


Figura 12.- Receptores tweezers basado en tiosemicarbazonas como sensor de CH₃COO⁻ y H₂PO₄⁻.

Shokova y Kovalev sintetizaron calix[4]arenos funcionalizados en el borde inferior con grupo tiosemicarbazona (figura 13) que es capaz de detectar HSO₄⁻ (K_A = 4500 M⁻¹) en una estequiometría 1:1 [48].

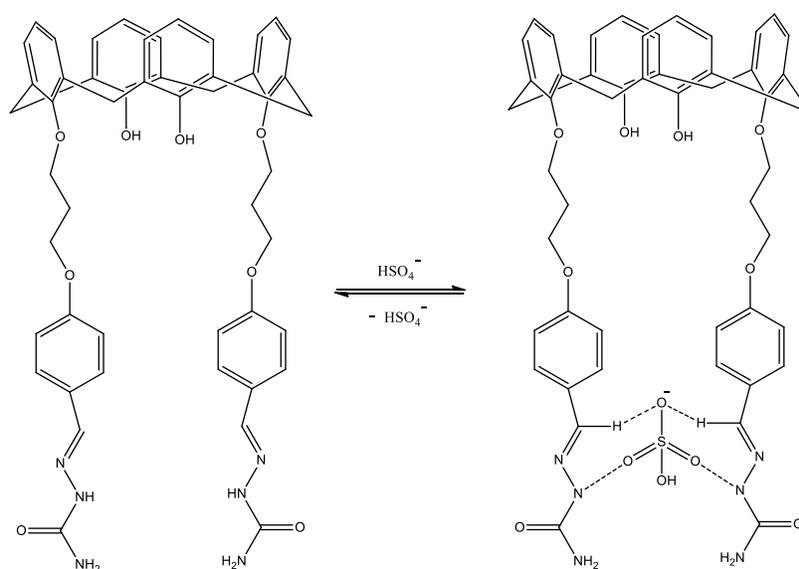


Figura 13.- Receptores basados en calix[4]arenos funcionalizados en el borde inferior con grupo tiosemicarbazona que detectan HSO₄⁻.

Por otra parte. Existen receptores a base de calixareno que pueden presentar otro tipo de conformación. Tenemos el caso de calix[4]arenos “atados” (*strapped calixarene*) donde la sustituciones en posición distal están unidas entre sí, ya sea en conformación *cono* o *1,3 alternada*, como se aprecia en la figura 14 [49].

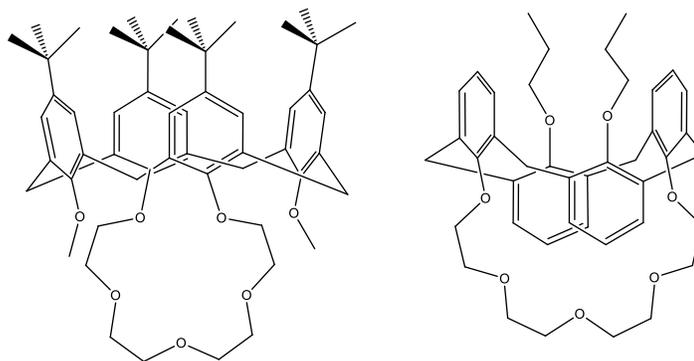


Figura 14.- *Strapped calixarene* en posición distal por fragmentos de poliéteres.

La ventaja que presenta este tipo de estructuras radica en mantener un tamaño de cavidad determinado que regula la proximidad de los grupos funcionales a los analitos [50]. En la figura 15 se muestran calix[4]pirroles que interaccionan con aniones de bromo, cloro y flúor, detectado a través de cambios en resonancia magnética nuclear de protones [51], y en la figura 16 se muestran ejemplos de calix[4]arenos empleados como sensores ópticos de cesio (Cs^+) con constantes de asociación del orden de 10^6 M^{-1} [52].

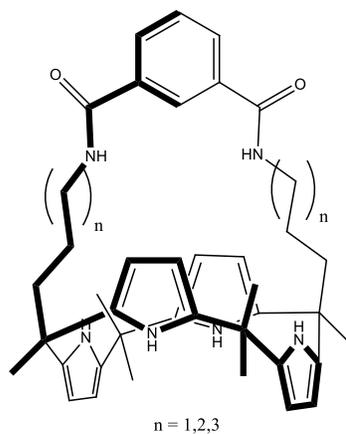


Figura 15.- Receptores de bromo, cloro y flúor basado en calix[4]pirrol.

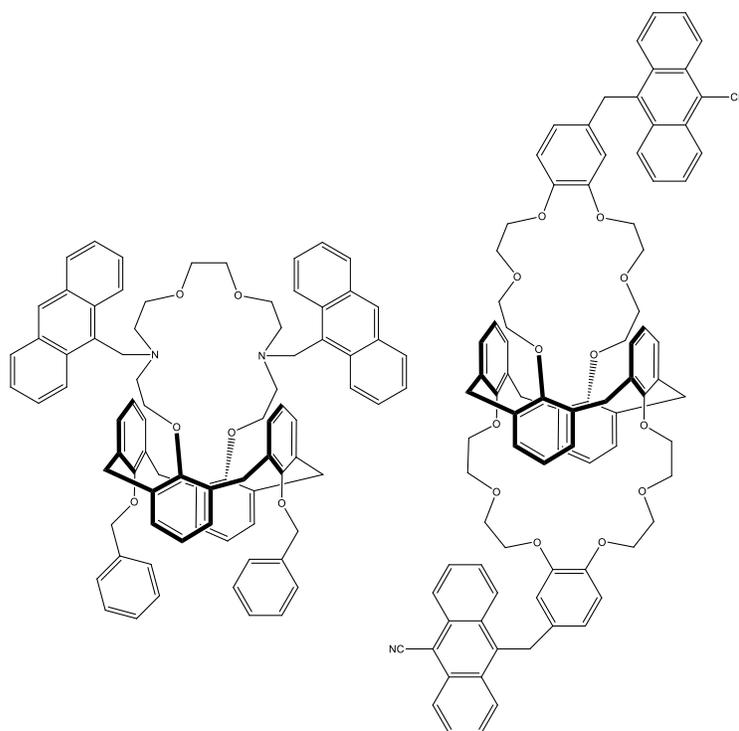


Figura 16.- Receptores fluorescentes de cesio(I) basados en calix[4]arenos cerrados.

De acuerdo con estos antecedentes, se demuestra la importancia del continuo desarrollo en el diseño y síntesis de receptores selectivos para iones, donde los calix[4]arenos se presentan como plataformas útiles y versátiles debido a la preorganización que conceden a la estructura del receptor. Además, entre los grupos funcionales que participan en el reconocimiento de iones, se destacan las unidades de tiosemicarbazona y piridina, las cuales exhiben atractivas propiedades en la interacción con aniones y cationes.

Hipótesis y objetivos

2.1 Hipótesis

Receptores basados en calix[4]areno funcionalizados con grupos piridina y tiosemicarbazona en el espaciador han sido poco explorados en el reconocimiento de iones. Se plantea que los cationes en estudio puedan interactuar con estos grupos a través de pares electrónicos de los átomos de azufre del grupo tiosemicarbazona o con los anillos piridina, en particular aquellos caracterizados como ácidos de borde (*borderline*) quienes tendrían mayor afinidad con dichos grupos (Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} y Pb^{2+}). Se espera que también puedan interactuar con aniones a través de puentes de hidrógeno de los grupos -NH de la tiosemicarbazona que estarían más disponibles en comparación a los hidrógenos imínicos.

Por otra parte, la obtención de un *strapped calixarene*, en comparación a un calixareno de cadena abierta, evidenciaría diferencias en el análisis exploratorio con iones, pudiendo interactuar con especies solo de menor tamaño, debido a la formación de un sitio de unión más delimitado y pequeño, basándose en sus características cíclicas y rígidas.

Finalmente se espera que al añadir un grupo naftaleno, éste compuesto actúe como sensor óptico para la detección selectiva de iones, mediante propiedades fluorescentes o colorimétricas que aporte el cromóforo a la estructura.

2.2 Objetivo general

Síntesis de nuevos receptores basados en calix[4]areno funcionalizados con grupos piridina y tiosemicarbazona, y su caracterización por espectroscopía ^1H -RMN y espectroscopía IR.

Evaluación de capacidad de reconocimiento de los receptores con diferentes iones por medio de espectrofotometría UV-visible.

2.3 Objetivos específicos

1. Síntesis de nuevos receptores basados en calix[4]arenos funcionalizados con grupos piridina y tiosemicarbazona y su caracterización espectroscópica ^1H -RMN e IR.
2. Análisis exploratorio de los receptores con los iones por espectrofotometría de UV-visible.
3. Determinación de la estequiometría de los complejos receptor-ion por espectrofotometría UV-visible.
4. Determinación de la constante de asociación (K_A) de los complejos receptor-ion por espectrofotometría UV-visible.
5. Estudio de la selectividad de los receptores en presencia de otros iones.

Desarrollo Experimental

3.1 Consideraciones generales

En el desarrollo del trabajo experimental, tanto en la síntesis como en los estudios espectroscópicos, fueron utilizados reactivos comerciales tales como: *p*-terc-butilfenol, formaldehído al 37%, hidróxido de potasio, tricloruro de aluminio anhidro, fenol, carbonato de bario, carbonato de potasio, *n*-bromopropano, ácido trifluoroacético, hexametilentetramina, hidrato de hidracina al 80%, tiosfogeno, 2,6-diaminopiridina, cloruro de 2-naftoilo y trietilamina adquiridos en Sigma Aldrich Química Ltd. y Merck Chile S.A. Los solventes de grado HPLC: cloroformo, diclorometano, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, acetonitrilo y etanol fueron utilizados sin purificaciones adicionales, al igual que los solventes deuterados tales como cloroformo-*d*₁ (CDCl₃) y dimetilsulfóxido-*d*₆ (DMSO-*d*₆). Solventes de grado técnico, tales como acetato de etilo (AcOEt), diclorometano (CH₂Cl₂) y hexano, fueron purificados a través de destilación simple. Las purificaciones de algunos precursores fueron realizadas a través de columnas cromatográficas utilizando sílica gel 60, 0,2-0,5 mm, adquirida de Merck Chile S.A.

3.2 Equipos

Los espectros de ^1H -RMN fueron adquiridos a temperatura ambiente en espectrómetros de resonancia magnética nuclear Bruker AVANCE III HD (300 y 400 MHz) utilizando tetrametilsilano como estándar interno.

Los espectros de infrarrojo fueron registrados en estado sólido con un espectrofotómetro infrarrojo Thermo iS50 con un accesorio de reflectancia total atenuada (ATR) a temperatura ambiente.

El punto de fusión de cada compuesto fue obtenido en un equipo de punto de fusión digital, Thermo Scientific modelo IA9100.

Los espectros de UV-visible fueron adquiridos en un espectrofotómetro UV-visible Agilent 8453 usando cubetas de cuarzo de 1,00 cm a 25°C.

3.3 Síntesis

3.3.1 Síntesis de N-(6-amino-2-piridinil)-2-Naftalencarboxamida (I)

Se prepara una solución de 2,6-diaminopiridina (1,51 g, 14 mmol) en Et₃N (1,6 mL, 11.6 mmol) y THF (40 mL) y se deja agitando en un baño de agua-hielo. Por otra parte, se disuelve cloruro de 2-naftoilo (2,22 g, 11.6 mmol) en THF (20 mL) y se agrega a un embudo de adición a presión constante. La solución de cloruro de 2-naftoilo se agrega gota a gota a la solución de 2,6-diamino piridina a 0°C. Terminada la adición, la mezcla se deja reaccionar por 20 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo, se evapora al vacío y el residuo se recristaliza en dos veces en CHCl₃, obteniéndose un sólido amarillo que corresponde a N-(6-amino-2-piridinil)-2-naftalencarboxamida (I).

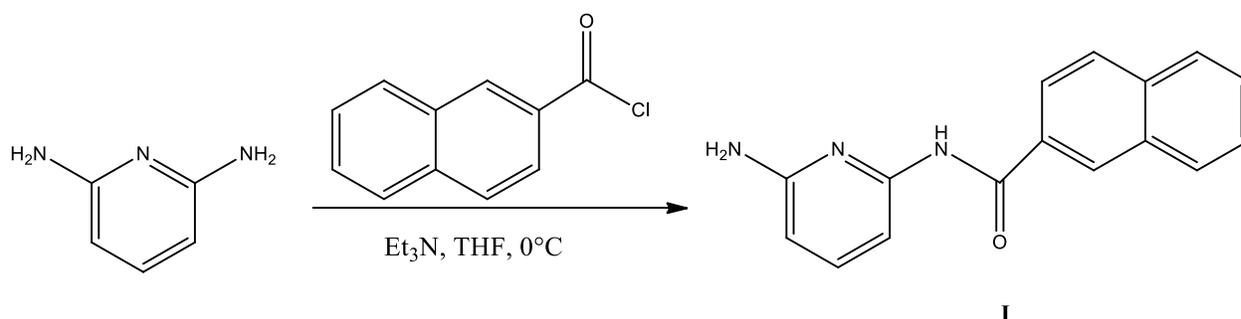


Figura 17.- Síntesis de N-(6-amino-2-piridinil)-2-Naftalencarboxamida (I).

Rendimiento: 52% (1,91 g). Punto de fusión: 160-163°C. R_f = 0,71 (Hexano: Acetato de etilo 1:1). ¹H-RMN: (300 MHz; DMSO-*d*₆, TMS, 25°C) δ 8,42 (s, 2H, Ar-NH-CO y Ar-H naftaleno),

7,93 (m, 4H, Ar-H naftaleno), 7,77 (d, J= 8 Hz, 1H, Ar-H piridina), 7,58 (m, 2H, Ar-H naftaleno), 7,54 (t, J= 8 Hz, 1H, Ar-H piridina), 6,32 (d, J= 8 Hz, 1H, Ar-H piridina), 4,35 (s, 2H, -NH₂). FT-IR (cm⁻¹) δ 3428 (N-H amida), 3356 (N-H amina primaria) 3185 (N-H amina primaria), 3060 (C-H aromático), 1673 (C=O amida), 1614 (N-H amida), 1574 (N-H amina primaria), 1535 (C=N aromático), 1450 (C=C aromático), 1299 (C-N), 1128 (C-N), 772 (C-H aromático) 720 (C-H aromático).

3.3.2 Síntesis de 2,6-diisotiocianatopiridina (II)

Se forma una solución de 2,6-diaminopiridina (500 mg, 1,9 mmol) y BaCO₃ (750 mg, 3,8 mmol) en una mezcla 2:1 de CH₂Cl₂: H₂O y se agrega tiosfosgeno (CSCl₂) (0,3 mL, 3,8 mmol) y se deja agitando por 24 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo, la mezcla se filtra sobre celita®, se arrastra con CH₂Cl₂ y se lava con agua (1 x 10 mL). Se separa la fase orgánica y se evapora al vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica (CH₂Cl₂), obteniéndose un sólido blanco que corresponde al producto 2,6-diisotiocianatopiridina (II).

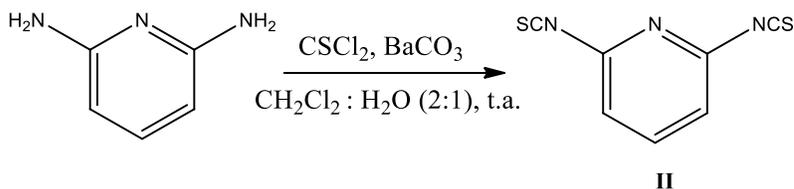


Figura 18.- Síntesis de 2,6-diisotiocianatopiridina (II).

Rendimiento: 27% (240 mg). Punto de fusión: 168-170°C. $R_f = 0,87$ (CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$: (300 MHz; CDCl_3 , TMS, 25°C). δ 7,73 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, Ar-H), 7,0 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, Ar-H). FT-IR (cm^{-1}): 3079 (C-H aromático), 2010 (N=C=S isotiocianato), 1588 (C=N aromático), 1433 (C=C aromático), 1299 (C-N aromático), 1278 (C-N aromático), 733 (C-H aromático).

3.3.3 Síntesis de *N*-(6-isotiocianatopiridin-2-il)-2-naftamida (III)

Se prepara una solución de *N*-(6-amino-2-piridinil)-2-Naftalencarboxamida (**I**) (500 mg, 1,9 mmol) y BaCO_3 (750 mg, 3,8 mmol) en una mezcla 2:1 de CH_2Cl_2 : H_2O y se agrega CSCl_2 (0,3 mL, 3,8 mmol) y se deja agitando por 24 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo, la mezcla se filtra sobre celita®, se arrastra con CH_2Cl_2 y se lava con agua (2 x 10 mL). La fase orgánica es separada y evaporada al vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica (CH_2Cl_2), obteniéndose un sólido blanco que corresponde al producto *N*-(6-isotiocianatopiridin-2-il)-2-naftamida. (**III**)

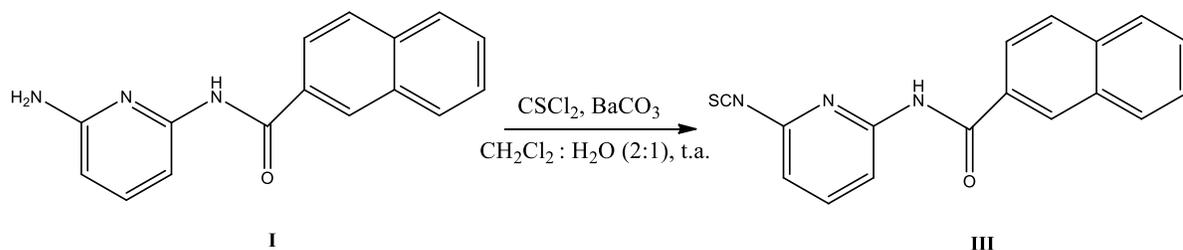


Figura 19.- Síntesis de *N*-(6-isotiocianatopiridin-2-il)-2-naftamida (III).

Rendimiento: 32% (187,5 mg). Punto de fusión: 114-116°C. $R_f = 0,71$ (CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$: (300 MHz; CDCl_3 , TMS, 25°C). δ : 8,67 (s, 1H, Ar-NH-CO), 8,44 (s, 1H, Ar-H naftaleno), 8,38 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar-H piridina), 7,95 (m, 4H, Ar-H naftaleno), 7,54 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Ar-H piridina), 7,61 (m, 2H, Ar-H naftaleno), 6,32 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar-H piridina). FT-IR (cm^{-1}): 3324 (N-H amida), 3061 (C-H aromático), 2129 (N=C=S isotiocianato), 1653 (C=O amida), 1644 (N-H amida), 1532 (C=N aromático), 1444 (C=C aromático), 1391 (C-N), 794 (C-H aromático) 750 (C-H aromático).

3.3.4 Síntesis de 25,26,27,28-tetrahidroxicalix[4]areno (IV)

Se prepara una solución de *p*-tercbutilcalix[4]areno (150 g, 0,23 mol) en tolueno (1,5 L) con fenol (124 g, 1,32 mol). Se deja agitando a 10°C en baño de agua-hielo y se agrega AlCl_3 (170 g, 1,27 mol) lentamente a la solución. La mezcla se deja agitando por 18 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo se añade HCl (36,5%, 1 L) con hielo y se agita por 15 minutos. Se extrae la fase orgánica y se lava con agua (2 x 400 mL), se evapora al vacío y el crudo se recristaliza en CH_3OH obteniendo un sólido blanco que corresponde a 25,26,27,28-tetrahidroxicalix[4]areno (IV).

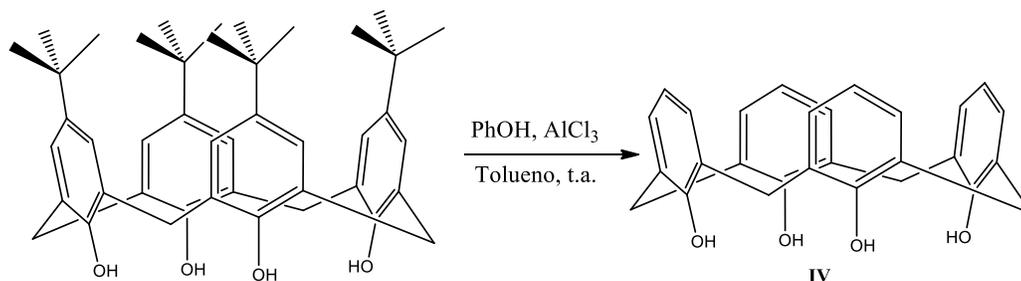


Figura 20.- Síntesis de 25,26,27,28-tetrahydroxicalix[4]areno (IV).

Rendimiento: 81% (82 g). Punto de fusión: 313 - 314 °C. Rf= 0,69 (CH₂Cl₂: hexano 1:1). ¹H-RMN: (300 MHz; CDCl₃, TMS, 25°C) δ 10,20 (s, 4H, Ar-OH), 7,06 (d, J=7,5 Hz, 8H, Ar-H), 6,75 (t, J=7,5 Hz, 4H, Ar-H), 4,25 (d, J= 12 Hz, 4H, ArCH₂Ar), 3,55 (d, J=12 Hz, 4H, ArCH₂Ar).

3.3.5 Síntesis de 26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (V)

Se agrega n-bromopropano (3,5 mL 37,7 mmol) a una mezcla de 25,26,27,28-tetrahydroxicalix[4]areno (**IV**) (2,01 g, 4,72 mmol) y K₂CO₃ (715 mg, 5,17 mmol) en CH₃CN (95 mL). La reacción se deja agitando a reflujo por 24 horas. Transcurrido el tiempo, la mezcla se evapora al vacío y el crudo se disuelve en CH₂Cl₂ (70 mL). La fase orgánica se lava con una solución HCl 10% (3 x 30 mL) y se evapora al vacío, obteniéndose un crudo que se recristaliza en CH₃OH:CHCl₃ (1:1). El producto es un sólido blanco que corresponde a 26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (**V**).

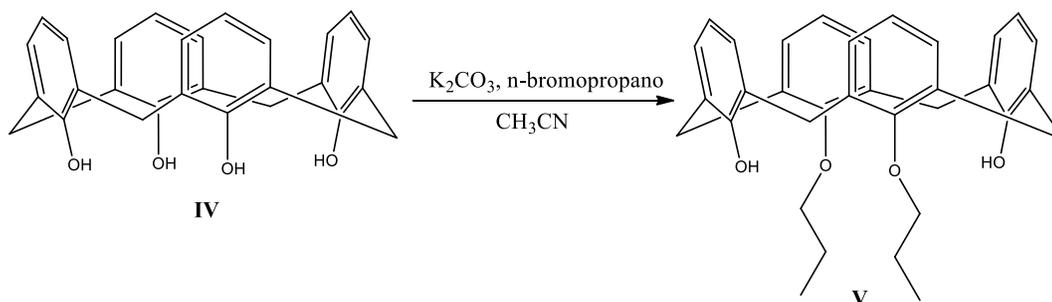


Figura 21.- Síntesis de 26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (V).

Rendimiento: 95% (2,25 g) Punto de fusión: 275 - 276 °C. R_f = 0,91 (Hexano: Acetato de etilo 1:1). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS, 25°C) δ 10,20 (s, 4H, ArOH), 7,24 (d, 4H, J=7,34 Hz, Ar-H), 7,11 (d, 4H, J=7,34 Hz, Ar-H), 6,93 (t, 2H, J=7,46 Hz, Ar-H), 6,83 (t, 2H, J=7,34, Ar-H), 4,51 (d, 4H, J=12,96 Hz, ArCH₂Ar), 4,17 (t, 4H, J=6,11 Hz, -OCH₂), 3,56 (d, 4H, J=12,96 Hz, ArCH₂Ar), 2,29-2,24 (m, 4H, -CH₂CH₃), 1,50 (t, J=7,21 Hz, 6H, -CH₃).

3.3.6 Síntesis 5,17-diformil-26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VI)

Se añade hexametilentetramina (HMTA) (14,5 g, 103,35 mmol) a una solución de 26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (V) (1 g, 1,97 mmol) y ácido trifluoroacético (15 mL) en ácido acético glacial (15 mL) y se pone bajo agitación y a reflujo por 96 horas. Se agrega agua (15 mL) y continúa el reflujo por 4 horas más. Se agrega agua por última vez (150 mL) y se deja agitando sin reflujo por 2 horas. El precipitado obtenido se filtra y se recristaliza en CH₂Cl₂:CH₃OH (1:1), obteniéndose un sólido blanco que corresponde a 5,17-diformil-26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VI).

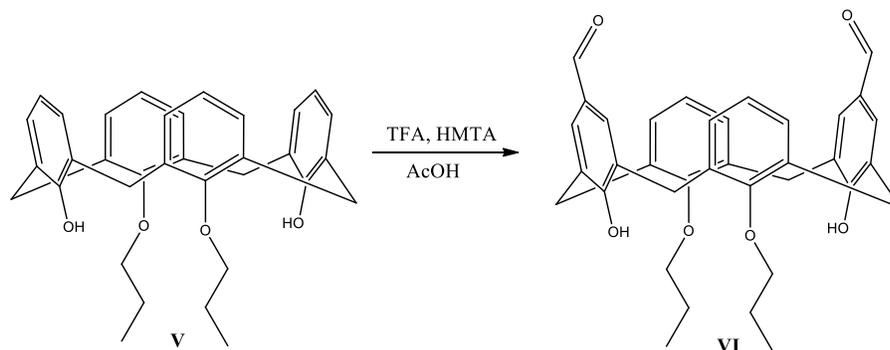


Figura 22.- Síntesis 5,17-diformil-26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VI).

Rendimiento: 56% (0,68 g). Punto de fusión: 184 - 188 °C. R_f = 0,72 (Hexano: Acetato de etilo 1:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS, 25°C) δ 9,79 (s, 2H, -CHO), 9,25 (s, 2H, -OH), 7,64 (s, 4H, Ar-H), 6,97 (d, J=7,5 Hz, 4H, Ar-H), 6,80 (t, J=7,5 Hz, 2H, Ar-H), 4,31 (d, J=13,13 Hz, 4H, Ar-CH₂-Ar), 4,02 (t, J=6,2 Hz 4H, -OCH₂), 3,51 (d, 4H, J=13,13 Hz, Ar-CH₂-Ar), 2,05-2,12 (m, 4H, -CH₂CH₃), 1,33 (t, J=7,34 Hz, 6H, -CH₃).

3.3.7 Síntesis de 26,28-dihidroxi-5,17-bis(metilenhidrazina)-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VII)

Se agrega hidrazina hidratada (NH₂NH₂·H₂O) (30 mL) a una suspensión de 5,17-diformil-26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VI) (200 mg, 0,35 mmol) en etanol (30 mL) y se mantiene a reflujo por 48 horas. La mezcla se evapora al vacío, y el crudo se disuelve en CHCl₃. La fase orgánica se lava con una solución de NH₃ (pH=9) (2 x 15 mL) y se evapora

al vacío, obteniéndose un sólido blanco que corresponde a 26,28-dihidroxi-5,17-bis(metilenhidrazina)-25,27-dipropoxicalix[4]areno (**VII**).

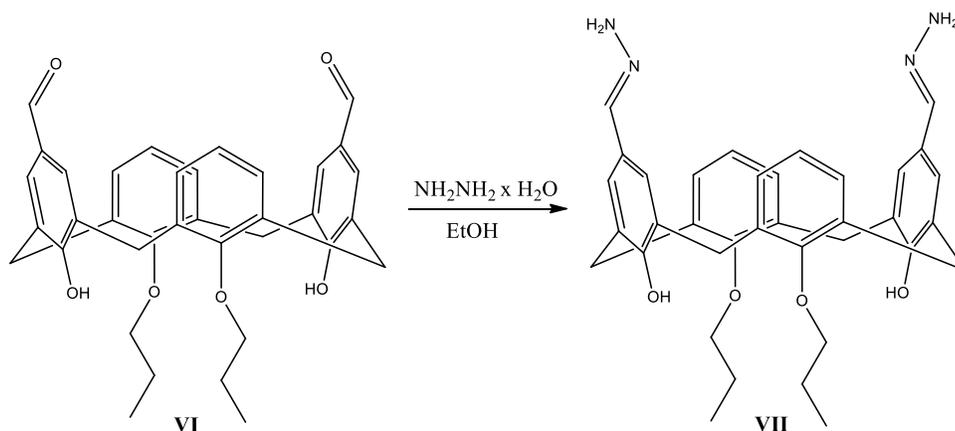


Figura 23.- Síntesis de 26,28-dihidroxi-5,17-bis(metilenhidrazina)-25,27-dipropoxicalix[4]areno (**VII**).

Rendimiento: 99% (202 mg). Punto de fusión: 320 – 324°C (con descomposición). $^1\text{H-RMN}$: (300 MHz, CDCl_3 , TMS, 25°C) δ 8,62 (s, 2H, $\text{N}=\text{CH}$), 7,56 (s, 4H, -OH), 7,04 (d, $J=7,58$ Hz, 4H, Ar-H), 6,79 (t, $J=7,58$ Hz, 2H, Ar-H), 6,36 (s, 4H, Ar-H), 4,16 (d, $J=12,71$ Hz, 4H, Ar- CH_2 -Ar), 3,94 (t, $J=5,87$ Hz, 4H, $-\text{OCH}_2$), 3,48 (d, 4H, $J=12,71$ Hz, Ar- CH_2 -Ar), 2,06-2,12 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,30 (t, $J=7,34$ Hz, 6H, $-\text{CH}_3$). FT-IR (cm^{-1}): 3389 (O-H), 3339 (N-H), 3280 (N-H), 3030 (C-H aromático), 2929 (C-H alifático), 2868 (C-H alifático), 1649 (N-H), 1603 (C=N imina), 1481 (C-H alifático), 1388 (O-H fenol), 1061 (C-N amina), 761 (C-H aromático).

3.3.8 Síntesis de 26,28-dihidroxi-5,17-bis[*N*-(piridin-2-il)-2-naftamida-tiosemicarbazona]-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VIII)

A una solución de 26,28-dihidroxi-5,17-bis(metilenhidrazina)-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VII) (76 mg, 0,131 mmol) en CHCl_3 (8 mL) se agrega *N*-(6-isotiocianatopiridin-2-il)-2-naftamida (III) (100 mg, 0,328 mmol), cuatro gotas de trietilamina (TEA) y se deja agitando por una hora a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo aparece un precipitado, el cual es filtrado y lavado con CHCl_3 (3 x 5 mL), obteniéndose el producto 26,28-dihidroxi-5,17-bis[*N*-(piridin-2-il)-2-naftamida-tiosemicarbazona]-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VIII).

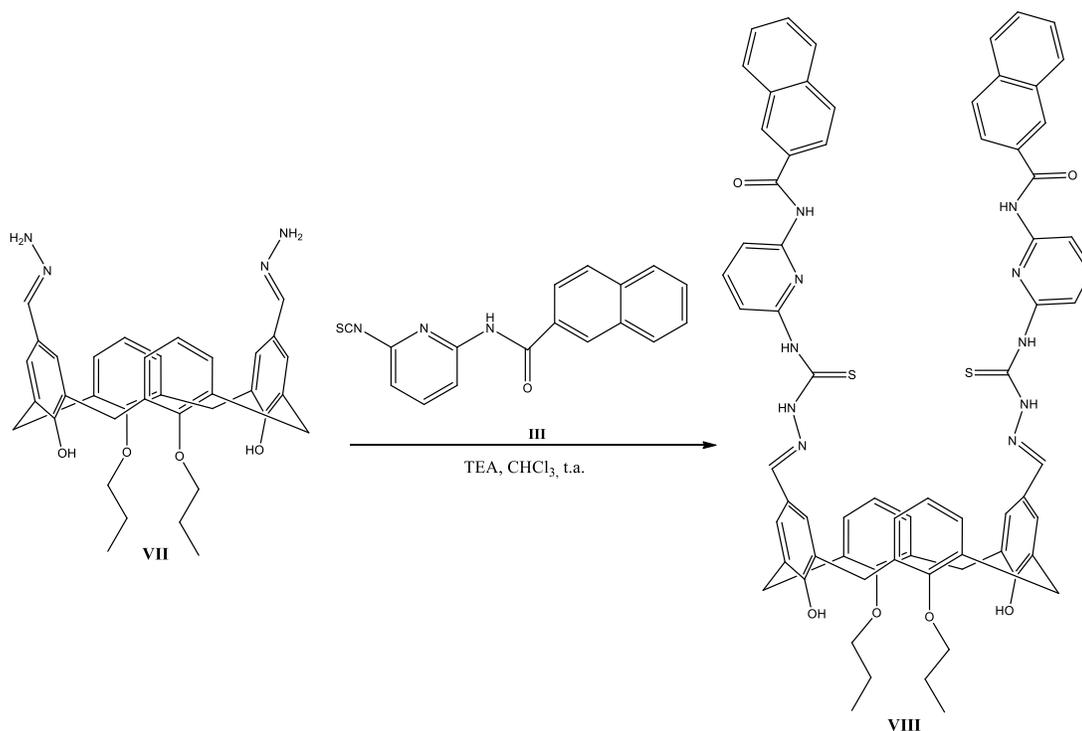


Figura 24.- Síntesis de 26,28-dihidroxi-5,17-bis[*N*-(piridin-2-il)-2-naftamida-tiosemicarbazona]-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VIII).

Rendimiento: 58% (90 mg). Punto de fusión: 244 - 247°C. Rf = 0,43 (Hexano: Acetato de etilo 1:1). ¹H-RMN: (300 MHz; DMSO-d₆, TMS, 25°C) δ 11,16 (s, 2H, C=N-NH-C=S), 11,02 (s, 2H, Ar-NH-C=O), 10,84 (s, 2H, Ar-NH-C=S), 10,07 (s, 2H, Ar-OH), 9,06 (s, 2H, -HC=N), 8,74 (s, 2H, Ar-H naftaleno), 8,11 - 6,75 (m, 28H, Ar-H), 4,19 (d, 4H, J=12 Hz, Ar-CH₂-Ar), 3,98 (t, 4H, O-CH₂-CH₂-), 3,58 (d, 4H, J=12 Hz, Ar-CH₂-Ar), 2,00 (m, 4H, CH₂CH₂CH₃), 1,32 (t, 6H, -CH₂-CH₃). FT-IR (cm⁻¹): 3412 (O-H), 3315 (N-H amida), 3053 (C-H aromático), 2929 (C-H alifático), 2868 (C-H alifático), 1665 (C=O amida), 1659 (N-H amida), 1605 (C=N imina), 1481 (C-H alifático), 1441 (C-H aromático), 1388 (O-H fenol), 1220 (C=S tiourea), 792 (C-H aromático), 776 (C-H aromático).

3.3.9 Síntesis de *strapped calixarene*: 5,17-(2,6-piridinaditiosemicarbazona)-26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (IX)

A una solución de 26,28-dihidroxi-5,17-bis(metilenhidrazina)-25,27-dipropoxicalix[4]areno (**VII**) (50 mg, 0,086 mmol) en CHCl₃ (6 mL) se agrega 2,6-diisotiocianatopiridina (**II**) (33,35 mg, 0,173 mmol), cuatro gotas de trietilamina y se deja agitando por una hora a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo aparece un precipitado amarillo, el cual es filtrado y lavado con CHCl₃ (3 x 5 mL), obteniéndose el producto *strapped calixarene*: 5,17-(2,6-piridinaditiosemicarbazona)-26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (**IX**).

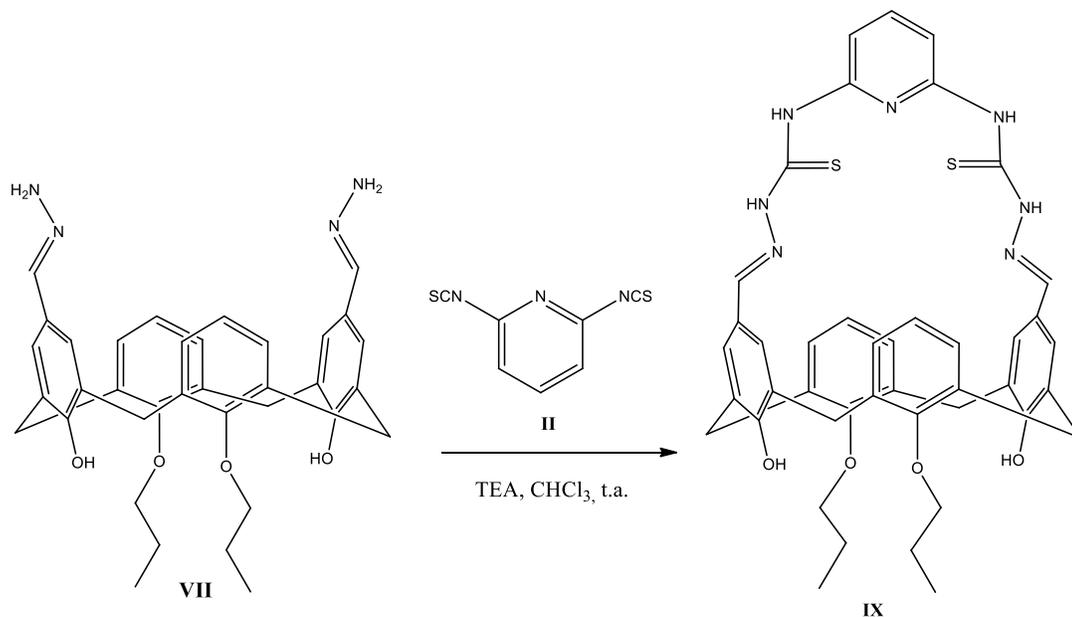


Figura 25.- Síntesis de *strapped calixarene*: 5,17-(2,6-piridinaditiosemicarbazona)-26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (IX).

Rendimiento: 48% (32 mg). Punto de fusión: 299 -303°C. ¹H-RMN: (300 MHz; DMSO-d₆, TMS, 25°C). δ 12,13 (s, 2H, S=C-NH-Pir), 10,15 (s, 2H, SC-NH-NC), 9,06 (s, 2H, Ar-OH), 8,06 (s, 2H, HC=N), 7,97 (t, J=7,77, 2H, Ar-H), 7,73 (s, 4H, Ar-H), 7,26 (d, J=7,84, 2H, Ar-H piridina), 7,16 (d, J=7,76, 4H, Ar-H), 6,85 (t, J=7,84, 1H, Ar-H piridina), 4,20 (d, J= 12,78Hz, 4H, Ar-CH₂-Ar), 3,99 (t, J=6,25, 4H, -CH₂-OH), 3,58 (d, J=12,78 Hz, 4H, Ar-CH₂-Ar), 2,00 (m, 4H, -CH₂-CH₂-O-Ar), 1,32 (t, J=6,22, 6H, -CH₂-CH₃). FT-IR (cm⁻¹): 3288 (O-H), 3082 (C-H aromático), 2980 (C-H alifático), 2928 (C-H alifático), 1601 (C=N imina) 1440 (C=C aromático), 1220 (C=S tiourea), 1079 (C-N amina).

3.4 Procedimientos generales para el estudio espectroscópico de los calixarenos con los diferentes iones

Para el estudio como receptores de iones de las moléculas sintetizadas, se prepararon soluciones de los dos nuevos calixarenos obtenidos (**VIII** y **IX**) a una concentración de 0,5 mM en dimetilsulfóxido (DMSO). Las soluciones de los iones se prepararon a concentraciones de 4 mM en acetonitrilo (CH₃CN). En el caso de los aniones se utilizaron sales de tetrabutilamonio de: F⁻, HSO₄⁻, I⁻, N₃⁻, NO₃⁻, NO₂⁻, SCN⁻, ClO₄⁻, Br⁻, CN⁻, Cl⁻, CH₃COO⁻ y CF₃SO₃⁻ y en los cationes se usaron sales de perclorato de: Ag⁺, Cd²⁺, Ca²⁺, Cu²⁺, Co²⁺, Fe²⁺, Mg²⁺, Mn²⁺, Ni²⁺, Pb²⁺, Zn²⁺, Na⁺, K⁺ y Li⁺.

3.4.1. Determinación del coeficiente de absortividad molar

Para determinar los coeficientes de absortividad molar (ϵ) se registraron los espectros de absorción de los receptores **VIII** y **IX** en un rango de absorbancia entre 0,09 -1,01. Los coeficientes de absortividad molar se obtuvieron por medio de la ecuación de Lambert Beer [53] (Ecuación 1).

$$A = \epsilon \cdot l \cdot \text{receptor} \quad (1)$$

Donde A representa la absorbancia del receptor, l es la longitud de la cubeta (1,00 cm), $[receptor]$ es la concentración del receptor (**VIII**, **IX**) y ϵ representa el coeficiente de absorptividad molar.

3.4.2 Análisis exploratorio de los receptores con iones por espectrofotometría de UV-visible.

Para evaluar la afinidad de los receptores con los iones, se obtuvieron espectros de absorción de los receptores a una concentración de 7,88 μM para **VIII** y 15,76 μM para **IX** en la presencia de 5 equivalentes de cada ion. Las soluciones para el estudio del análisis exploratorio se prepararon agregando 40 μL de la solución de los receptores en una celda de cuarzo, una alícuota adecuada entre 20 y 40 μL de la solución de los iones para obtener una concentración final de 5 equivalentes del ion y luego se diluyeron con acetonitrilo a un volumen total de 2600 μL [54].

3.4.3 Determinación de la estequiometría del complejo por método Job Plot

El método de variación continua Job Plot consiste en la preparación de una serie de soluciones que contienen al ligando y el ion en un rango de razones molares de 0 a 1, donde la concentración molar total del complejo se mantiene constante. Se midió la absorbancia del

ligando como parámetro de comparación, que es sensible a la formación del complejo. Los datos se graficaron en la forma $(A-A_0)$ versus Fracción Molar, donde se obtuvo la estequiometría utilizando la siguiente ecuación [55] (Ecuación 2):

$$n = \frac{(1-x)}{x} \quad (2)$$

Donde n representa la estequiometría del complejo y x la fracción molar donde la curva alcanza el máximo.

3.4.4 Determinación de las constantes de asociación por espectrofotometría de UV-visible

Para determinar la constante de asociación (K_A) se realizaron las titulaciones de los receptores con concentración de 7,88 μM para **VIII** y 15,76 μM para **IX** utilizando un rango de 0-5 equivalentes de los iones. Las soluciones para la titulación fueron preparadas agregando 40 μL de los receptores en una cubeta de cuarzo y se diluyeron con acetonitrilo a un volumen total de 2600 μL . Luego se agregaron alícuotas apropiadas de los iones a estudiar en un rango de 0-5 equivalentes. De los datos obtenidos de las titulaciones con los iones se obtuvieron las constantes de asociación (K_A) por medio de la ecuación de Benesi-Hildebrand [56] (Ecuación 3).

$$\frac{1}{(A-A_0)} = \frac{1}{K_A(A-A_0)[I]_0} + \frac{1}{(A_\infty-A_0)} \quad (3)$$

Donde A representa la absorbancia cuando el ion ha sido completamente incluido en el receptor, A_0 corresponde absorbancia del receptor en ausencia del ion, $[I]_0$ es la concentración del ion y K_A es constante de asociación para un sistema receptor-ion 1:1.

3.4.5 Selectividad de los receptores con los iones por espectrofotometría de UV-visible

Para evaluar la selectividad de los receptores con los iones, se registraron los espectros de absorción de los receptores a una concentración de 7,88 μM para **VIII** y 15,76 μM para **IX** en presencia de una matriz de 3 equivalentes de todos los aniones o cationes con los cuales no se observó interacción. Luego se agregaron 5 equivalentes de cada ion en los cuales se observó interacción. Las soluciones para el estudio de selectividad se prepararon agregando 40 μL de la solución de los receptores en una celda de cuarzo, y se diluyeron con la matriz a un volumen total de 2600 μL . Luego se agregó una alícuota apropiada de 20 μL de los iones estudiados [57].

Resultados y discusión

4.1 Síntesis y caracterización

La figura 26 muestra la ruta sintética propuesta para la obtención de los nuevos calix[4]arenos (**VIII** y **IX**), utilizando *p*-tercbutilcalix[4]areno como precursor de la reacción.

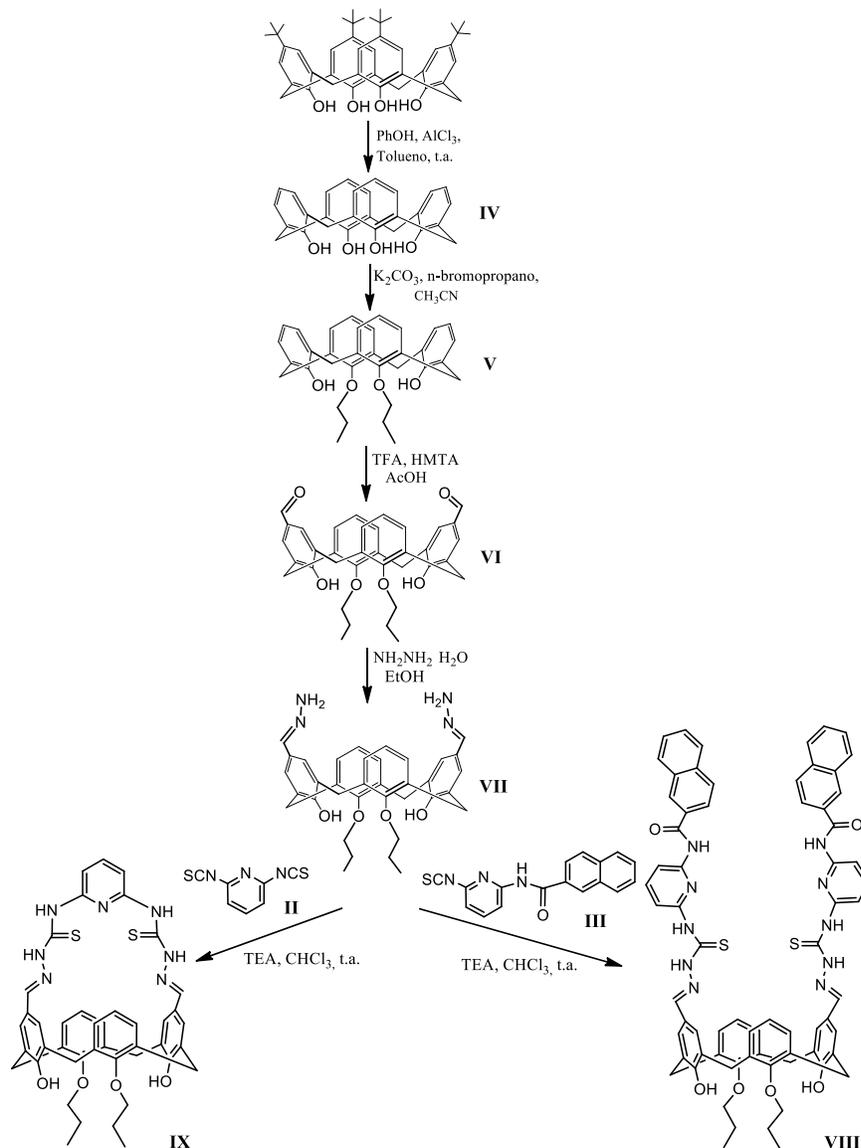


Figura 26.- Ruta sintética para la obtención de VIII y IX.

Para la síntesis de las nuevas moléculas **VIII** y **IX** con puente amidopiridina y tiosemicarbazona en el borde superior basados en calix[4]areno se propuso una síntesis convergente, ésta consiste en preparar como precursor el derivado bis(metilenhidrazina) calix[4]areno (**VII**) y los compuestos diisotiocianato piridina (**II**) e isotiocianatopiridinnaftamida (**III**). Luego por medio de una reacción de acoplamiento, basado en el ataque nucleofílico del grupo amino a los grupos isotiocianato en cloroformo con TEA, se obtuvieron los derivados calix[4]arenos con grupos tiosemicarbazona (**VIII** y **IX**) [58].

Para obtener el precursor el derivado bis(metilenhidrazina)calix[4]areno **VII**, se realizó primero una reacción de retro Friedel-Crafts al calix[4]areno empleado como compuesto de partida, el *p*-terc-butilcalix[4]areno, para lo cual se removieron los sustituyentes terc-butilos utilizando un ácido de Lewis como cloruro de aluminio anhidro (AlCl_3) que actúa como catalizador y fenol que actúa como aceptor de grupos tercbutilos [59], obteniéndose el calix[4]areno **IV** con un rendimiento de 81%. La transformación de dos de los hidroxilos de calix[4]areno a éter se llevó a cabo a través de una di-alquilación en el borde inferior con bromuro de propilo y carbonato de potasio (K_2CO_3) [60]. En la química de calixareno, cuando se desprotona el hidroxilo del borde inferior se forma un oxoanión el cual se estabiliza por la formación de puente de hidrógeno con los otros grupos hidroxilos presente en la estructura, siendo más difícil la desprotonación de éstos [61]. Al emplear una base débil como el K_2CO_3 se facilita una dialquilación 1,3 distal, utilizando *n*-bromopropano, como agente alquilante, obteniendo el calix[4]areno dialquilado **V** con un rendimiento de 95%.

En el borde superior del calix[4]areno **V** se realizó una reacción de Duff [62] que consistió en una di-formilación en los anillos activados con grupos hidroxilos, utilizando hexametilentetramina (HMTA) como fuente de grupos formilo en un medio fuertemente ácido (TFA/CH₃COOH). El mecanismo comienza con la donación de un carbono del grupo formiliminio del HMTA al fenol por sustitución electrofílica aromática, formando así la ciclohexanodienona como intermediario [63]. La sustitución se favorece en posición *orto* al alcohol como muestra la figura 27, sin embargo, esta posición está ocupada en el calix[4]areno por los puentes metilénicos, por lo tanto la sustitución se realizó en posición *para* al grupo alcohol. De esta forma se obtuvo el calix[4]areno **VI** di-formilado en posición distal (1,3), con un rendimiento de 56 %. Posteriormente, los grupos aldehídos de la molécula **VI** fueron atacados nucleofílicamente por un exceso de hidrazina monohidratada (NH₂NH₂•H₂O) en etanol por 48 horas a reflujo, obteniéndose las bases de Schiff del derivado bis(metilenhidrazina)calix[4]areno **VII** con un rendimiento de 99%.

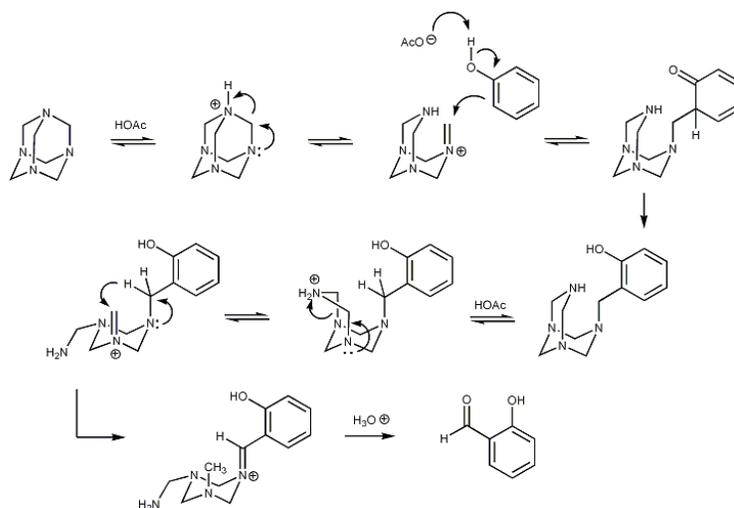


Figura 27.- Mecanismo de reacción de Duff para la o -formilación para fenol.

La conformación *cono* del calix[4]areno se corroboró por ^1H -RMN, la cual se mantiene estable a lo largo de toda la ruta sintética. Esto se debe a que la alquilación de los oxígenos fenólicos del calix[4]areno, con cadenas alifáticas lineales mayores a 2 átomos de carbono, no permiten la interconversión de las diversas conformaciones como en el caso del 26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno [6]. En la figura 28 se presenta una ampliación del espectro de ^1H -RMN del calix[4]areno **V**. Se observa que entre 4,33 y 3,49 ppm hay dos dobletes, el primero a 4,31 correspondiente al hidrógeno ecuatorial (H_1) y el segundo a 3,51 ppm correspondiente al hidrógeno axial (H_2) del puente de metileno con una constante de acoplamiento de 14 Hz, característico del acoplamiento geminal (a dos enlaces) de la conformación *cono* [64].

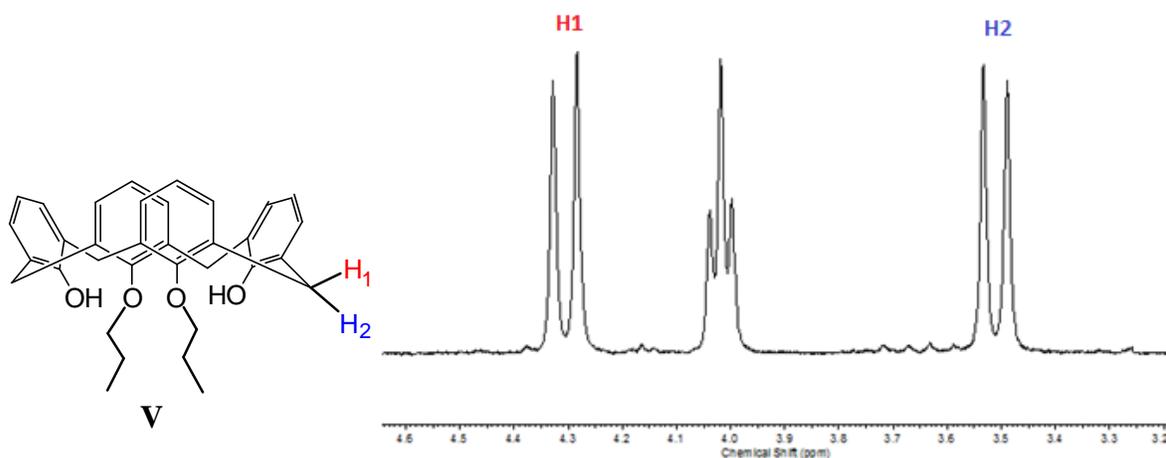


Figura 28.- Espectro de ^1H -RMN entre 4,6-3,2 ppm de 25,27-dipropoxicalix[4]areno (**V**), donde H_1 corresponde al hidrógeno en posición ecuatorial y H_2 corresponde al hidrógeno en posición axial del puente metileno del calix[4]areno. (CDCl_3 fue usado como solvente).

Para el último paso de la síntesis convergente de los nuevos receptores se prepararon previamente las moléculas **II** y **III** (figura 29). En el caso del compuesto **I**, a pesar de utilizar un reactivo simétrico (2,6-diaminopiridina), se ha descrito una ruta sintética controlada donde solo reacciona uno de los grupos amino con un equivalente de cloruro de 2-naftoilo, en tetrahidrofurano a 0°C. La reacción se realizó con un exceso de 2,6-diaminopiridina (2 equivalentes) al que se agregó gota a gota el cloruro de ácido [65]. De esta forma se obtiene un control cinético de la reacción [66], impidiendo la síntesis del producto secundario disustituido, así se obtuvo con un rendimiento de 53%. Posteriormente se llevó a cabo la formación del grupo isotiocianato por la reacción de la amina primaria aromática y tiofosgeno (CSCl_2) [67] en una relación molar 1:1, obteniendo la molécula **III** con un rendimiento de 32%. En cambio, para la obtención de la molécula **II**, no se necesitó un control estequiométrico ya que se atacó a ambos grupos aminos de la 2,6-diaminopiridina con tiofosgeno, obteniendo un diisotiocianato que es fácilmente purificable por columna de sílica en CH_2Cl_2 , y se obtuvo la molécula 2,6-diisotiocianato piridina **II** con un rendimiento de 27%.

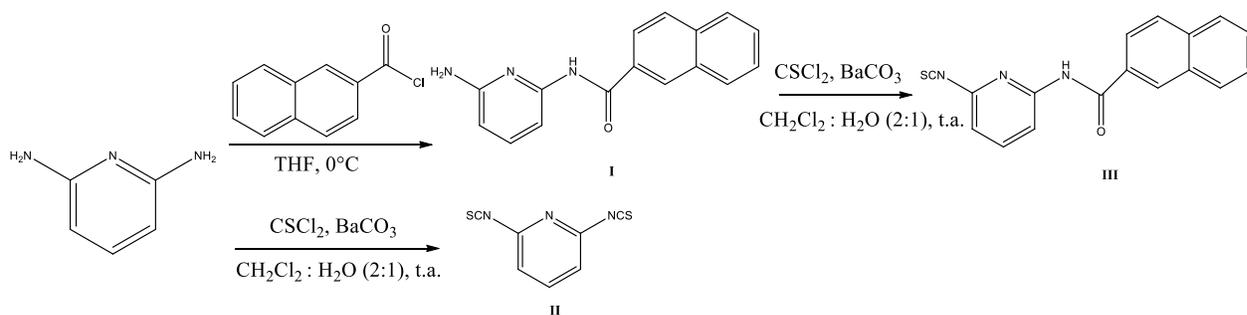


Figura 29.- Esquema de síntesis de las moléculas **II** y **III**.

Para la obtención del calix[4]areno **VIII** (figura 30), tanto el derivado bis(metilenhidrazina) calix[4]areno **VII** como **III** son solubles en cloroformo (CHCl_3). Los grupos aminos del derivado calix[4]areno **VII** actúan como nucleófilos frente al grupo isotiocianato de la molécula **III**, llevando a cabo una reacción catalizada con trietilamina [68] y formando los grupos tiosemicarbazona de la molécula **VIII**, la cual es insoluble en cloroformo, por lo tanto precipita. El sólido fue lavado, secado y se obtuvo el producto con un rendimiento de 58%.

En el caso del calix[4]areno **IX** (figura 30), se utilizó la molécula **II** que también es soluble en el solvente empleado (CHCl_3). Al existir dos grupos isotiocianato en una misma molécula, se asume que el calix[4]areno **VII** se acerca de manera tal que los grupos aminos se orientan para realizar el ataque nucleofílico a la molécula **II**, formando una molécula cíclica con dos grupos tiosemicarbazona, que también es insoluble en CHCl_3 , por lo tanto, se lavó con dicho solvente y se obtuvo la molécula **IX** con un rendimiento de 48%.

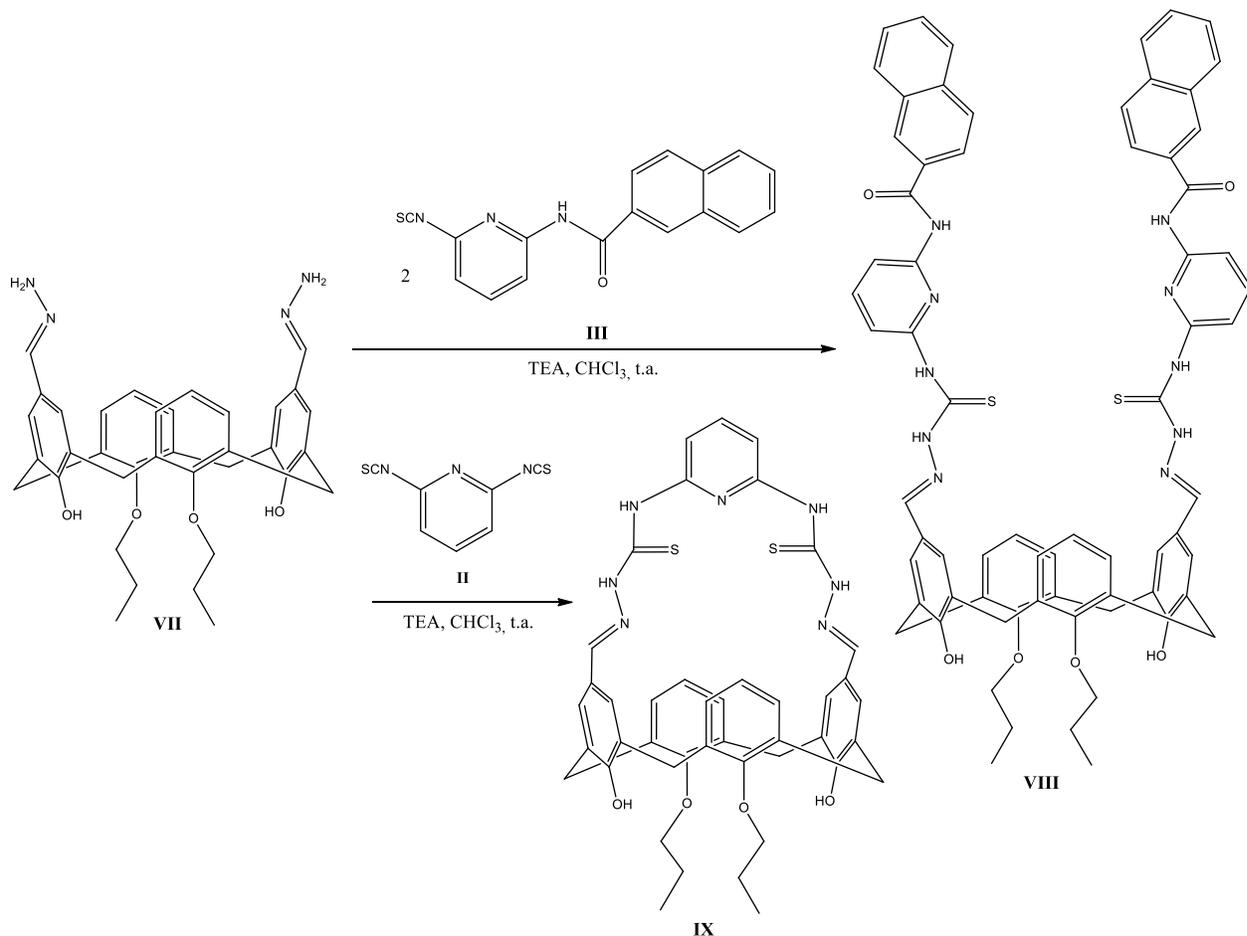


Figura 30. Esquema de síntesis de las moléculas VIII y IX.

Al analizar los espectros ¹H-RMN, se aprecia un cambio en los patrones para los protones de los metilenos desde la molécula **V** hasta la **IX** (Anexo 1, figuras desde A.1.1.5 hasta A.1.1.9), donde el par de dobletes, que debería encontrarse a una diferencia de 1 ppm por la conformación *cono*, se visualizan a una menor diferencia que va decreciendo gradualmente (tabla 2). Esta diferencia cada vez más pequeña da cuenta de una nueva conformación conocida como *pinched cone* (*cono* apretado) [69]. Cuando el calix[4]areno en conformación *cono* se modifica en posición distal, dependiendo de la naturaleza de estos

grupos, puede mostrar un cambio en la conformación, ya sea que los grupos aromáticos distales se alejen por la tensión generada por los sustituyentes [64] o que se acerquen por las interacciones entre los grupos, como puentes de hidrógeno [70].

Tabla 2. Diferencia de desplazamiento (ppm) del par de dobletes para puentes metilénicos a lo largo de la ruta sintética.

Molécula	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Diferencia dobletes puentes metilénicos (ppm)	1,00	0,90	0,80	0,70	0,61	0,62

En este caso, la interacción del tipo puente de hidrógeno entre los grupos tiourea de los espaciadores genera un acercamiento de estos fragmentos, y por consecuencia, una torsión de las unidades aromáticas del calix[4]areno que no están sustituidas hacia afuera como muestra la figura 31.

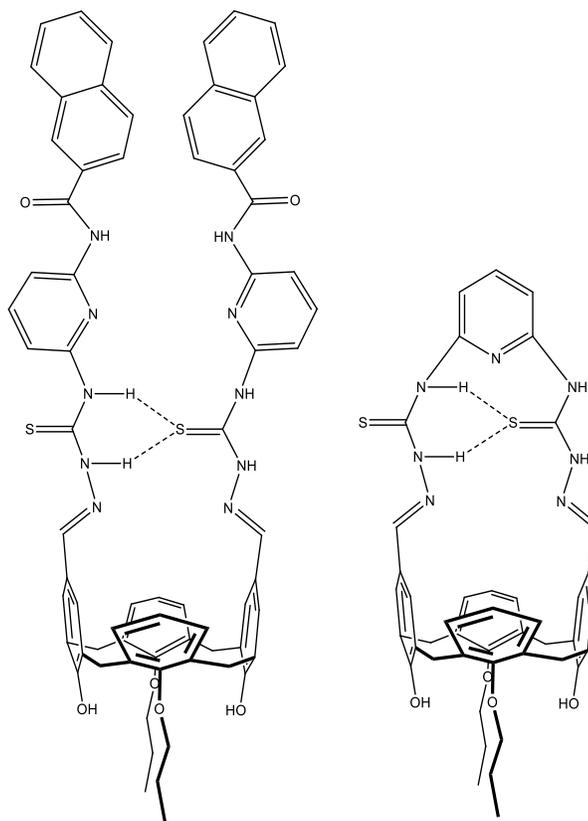


Figura 31.- Conformación *pinched cone* para las moléculas VIII y IX.

Por otra parte, la información entregada por espectroscopía IR permite esclarecer los cambios generados en la secuencia de reacciones hasta llegar a la molécula final. En la figura 32 se comparan los espectros IR del precursor isotiocianato **III** y el calix[4]areno **VII** que en una reacción concertada generan la molécula **VIII**. En este proceso, el grupo amino del calix[4]areno **VII** reacciona con el grupo isotiocianato de **III**, obteniéndose un nuevo enlace C-N y se genera además un enlace tiocarbonilo (C=S), ambos fragmentos son parte del grupo tiosemicarbazona [71] de la molécula **VIII**.

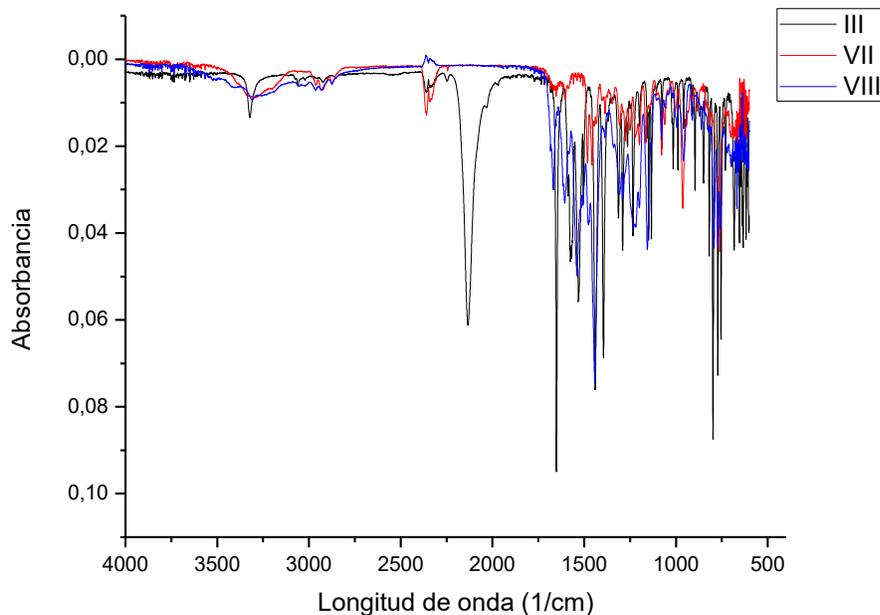


Figura 32.- Comparación de espectros de FTIR para las moléculas III, VII y VIII.

Por lo tanto, como se resume en la tabla 3, tanto las bandas asociadas al grupo amino del calix[4]areno **VII** (enlaces C-N, N-H) y las bandas del grupo isotiocianato (enlace N=C=S) de la molécula **III** desaparecen en el espectro de la molécula **6**, y se suman las bandas asociadas a los otros enlaces que permanecen tras la reacción.

Tabla 3. Comparación de bandas en FT-IR para las moléculas III, VII y VIII.

	Bandas de II (cm-1)	Bandas de VII (cm-1)	Bandas de VIII (cm-1)
Desaparecen	2129 (N=C=S)	3339 y 3280 (N-H) 1649 (δ N-H) 1061 (C-N)	
Aparecen			1220 (C=S)

4.2 Estudios de calixarenos con aniones y cationes por espectrofotometría UV-visible

4.2.1 Determinación del solvente utilizado para el estudio a través de espectroscopía UV-visible

Para la realización del estudio de interacción entre las moléculas sintetizadas y los iones, fue necesario determinar que disolvente se va a utilizar. Se probó la solubilidad de los derivados de calix[4]areno **VIII** y **IX** en disolventes apolares, polares próticos y polares apróticos, obteniendo como resultado insolubilidad en los primeros dos mencionados y una solubilidad parcialmente adecuada para la realización de los experimentos en DMSO.

Por otro lado, se ha podido comprobar que los iones son prácticamente insolubles en disolventes de características apolares. Las sales generalmente solubilizan en la mayoría de los disolventes polares, evidenciando algunas diferencias en la manera en que los cationes y aniones interactúan con éstos. Con solventes polares próticos pueden generar enlaces puentes de hidrógeno, dando paso a procesos de solvatación que pueden dificultar o desplazar las interacciones esperadas entre anfitrión-huésped. Por el contrario, resulta favorable el uso de solventes polares apróticos que no generan procesos de solvatación y facilitan las interacciones estudiadas en esta tesis. Por estas razones, se realizó la solubilización de los calixarenos en DMSO, y la disolución de las sales de tetrabutilamonio y perclorato en acetonitrilo.

4.2.2 Determinación de coeficiente de absortividad molar

Los calix[4]arenos **VIII** y **IX** fueron estudiados por espectrofotometría UV-visible en acetonitrilo (figura 33). Los espectros de ambas moléculas presentaron una fuerte banda de absorción entre 200-230 nm, esta banda posiblemente corresponde a transiciones de los electrones π de los anillos aromáticos del calix[4]areno (transición $\pi \rightarrow \pi^*$) [72].

Además, en los espectros de absorción se observan ciertas diferencias en las bandas a mayores longitudes de onda, mientras que el calix[4]areno **IX** presenta una banda centrada a 335 nm, el calix[4]areno **VIII** muestra un espectro de absorción con dos bandas fuertes de absorción en 300 nm y 330 nm. Las bandas de absorción que presentan son una sumatoria de la absorción del puente tiosemicarbazona con las bandas de absorción características de la piridina con grupos amida [73, 74], además la molécula **VIII** presenta una banda extra por el aporte del naftaleno [75]. Debido a que estas bandas se encuentran entre 300-480 nm estas pueden ser asignadas a transiciones del tipo $n \rightarrow \pi^*$, asociadas a los grupos imina y tiourea del puente tiosemicarbazona de la molécula [76] y a los grupos amidopiridina [77], además a la excitación de los electrones π del sistema naftalénico, correspondiendo principalmente a transiciones del tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ [75].

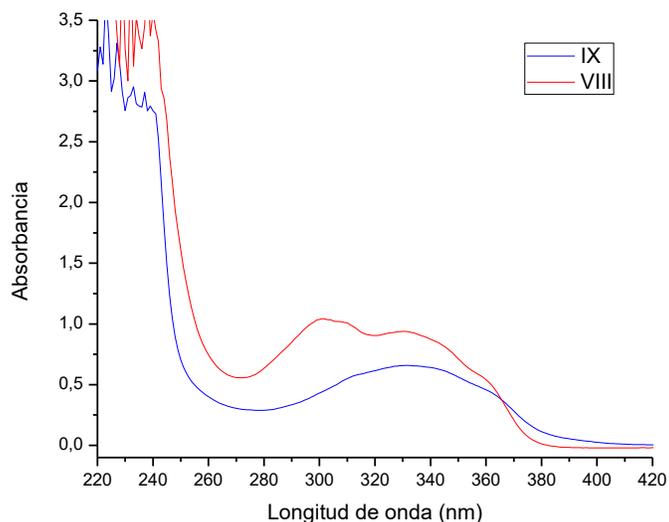


Figura 33.- Espectro de absorción de los receptores a una concentración de 15,76 μM para VIII y 31,52 μM para IX en acetonitrilo.

Durante la caracterización por espectrofotometría de UV-visible, se determinaron los coeficientes de absorptividad molar de los calix[4]arenos en el máximo de la banda a mayor energía. El estudio consistió en una titulación de los compuestos aumentando progresivamente la concentración de estos entre un rango de absorbancia de 0,09 -1,01 para la banda de 300 y 335 nm de los calix[4]arenos **VIII** y **IX** respectivamente. (Anexo 2, figuras 47 y 48). En la tabla 4 se presentan tabulados los coeficientes de absorptividad molar de ambos compuestos, determinados en acetonitrilo.

Tabla 4. Comparación de los coeficientes de absorptividad molar de los compuestos VIII y IX.

Calix[4]areno	λ_{max} (nm)	ϵ_{max} ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	R
VIII	300	69979	0,99908
IX	335	38684	0,99839

4.2.3 Análisis exploratorio con iones

Para evaluar la afinidad de los calix[4]arenos sintetizados como posibles receptores, se estudiaron en la presencia de distintos iones, para los cuales se utilizaron sales de tetrabutilamonio de los siguientes aniones: F^- , HSO_4^- , I^- , N_3^- , NO_3^- , NO_2^- , SCN^- , ClO_4^- , Br^- , CN^- , Cl^- , CH_3COO^- y $CF_3SO_3^-$ y para los cationes se usaron sales de perclorato de: Ag^+ , Cd^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Na^+ , K^+ y Li^+ . La posible interacción receptor-ion fue investigada por espectrofotometría UV-visible en acetonitrilo. En primera instancia se adquirieron los espectros de absorción de los receptores en acetonitrilo en presencia de 5 equivalentes de cada anión y catión mencionados anteriormente (Anexo 2, figuras 49 y 50).

En la figura 34, se muestra el porcentaje de disminución del máximo de absorbancia del calixareno **VIII** (7,88 μ M) debido a la presencia de los diferentes cationes. En esta figura, se observan diferentes cationes que producen cambios en los espectros de absorción de los compuestos estudiados, sobre todo para $Ag(I)$ que produce una disminución de 33,0%, indicando la existencia de una posible interacción de este ion con los compuestos. Además, en el caso de $Cu(II)$, que disminuye la señal 15,1%, también cambia la forma del espectro, ya que desaparece la banda a los 330 nm y aparece una nueva banda entre 370 y 420 nm. Para los demás cationes vemos un cambio con Zn^{2+} (19,7%), Ni^{2+} (18,2 %), Cd^{2+} (19,0%) y Co^{2+} (19,1%).

Un estudio similar se realizó con los aniones. Los resultados obtenidos del análisis exploratorio se presentan en la figura 34, donde se observa notoriamente que la mayoría de los aniones no ejercen un cambio en el espectro de absorción del calixareno, excepto para los iones fluoruro y cianuro. Estos presentan disminuciones de sus máximos de absorbancia de 7,2% a 11,3%, la mayor disminución del máximo de absorbancia corresponde a CN^- . Con este estudio cualitativo, se procedió a estudiar el tipo de interacción y/o formación de complejo entre el calix[4]areno **VIII** con los iones F^- , CN^- , Cu^{2+} , Ag^+ , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Cd^{2+} y Co^{2+} .

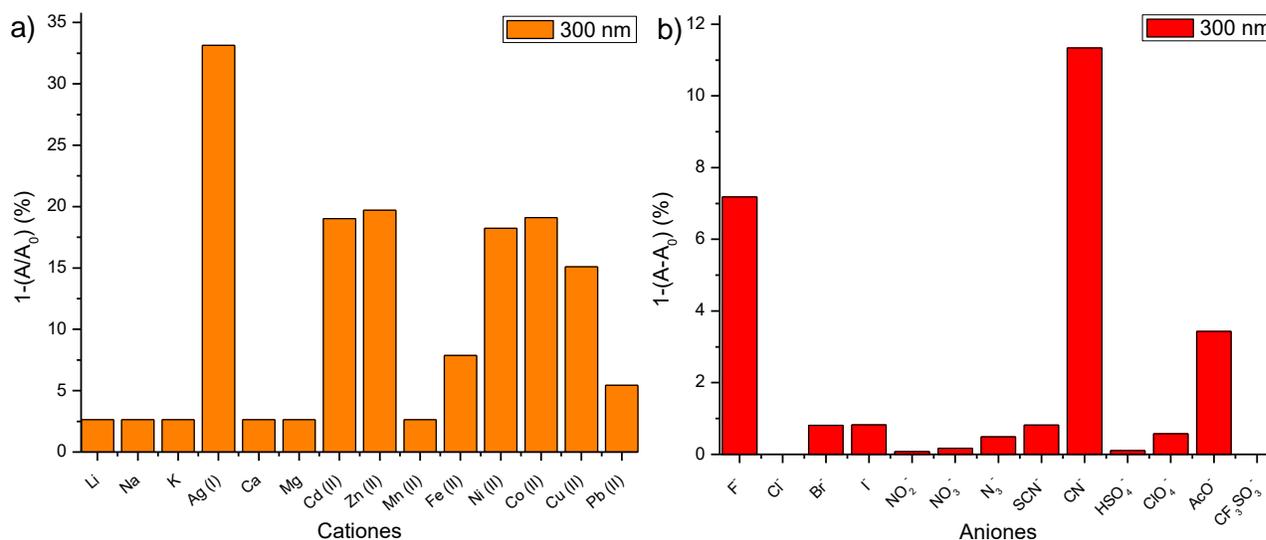


Figura 34.- Porcentaje de disminución del máximo de absorbancia del receptor **VIII** a una concentración de 7,88 μM en presencia de a) 5 equivalentes de los cationes (Ag^+ , Cd^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Na^+ , K^+ y Li^+) y b) 5 equivalentes de los aniones (F^- , HSO_4^- , I^- , N_3^- , NO_3^- , NO_2^- , SCN^- , ClO_4^- , Br^- , CN^- , Cl^- , CH_3COO^- y CF_3SO_3^-) en acetonitrilo a 300 nm.

En la figura 35, se muestra el porcentaje de disminución del máximo de absorbancia del calixareno **IX** (15,76 μM) debido a la presencia de los diferentes cationes y aniones. Se observan diferentes cationes que producen cambios en los espectros de absorción del calix[4]areno **IX**, sobre todo para Ag (I) que produce una disminución de 29%, indicando la existencia de una posible interacción de este ion con el calix[4]areno **IX**. Además, en el caso de Cu (II), que disminuye la señal 7,7%, también cambia la forma del espectro, ya que se ensancha la banda desde 300 a 340 nm. Para los demás cationes vemos un cambio con Zn^{2+} (10,7%), Ni^{2+} (6,0 %), Cd^{2+} (8,1%) y Co^{2+} (9,0%).

En el caso de análisis con aniones, se observa que la mayoría de los aniones no ejercen un cambio en los espectros de absorción del receptor, excepto para los iones cianuro y fluoruro que presentan disminuciones de sus máximos de absorbancia en 4,7% y 5,5% respectivamente. Con este estudio cualitativo, se procedió a estudiar el tipo de interacción y/o formación de complejo entre el receptor **IX** con los iones F^- , CN^- , Cu^{2+} , Ag^+ , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Cd^{2+} y Co^{2+} .

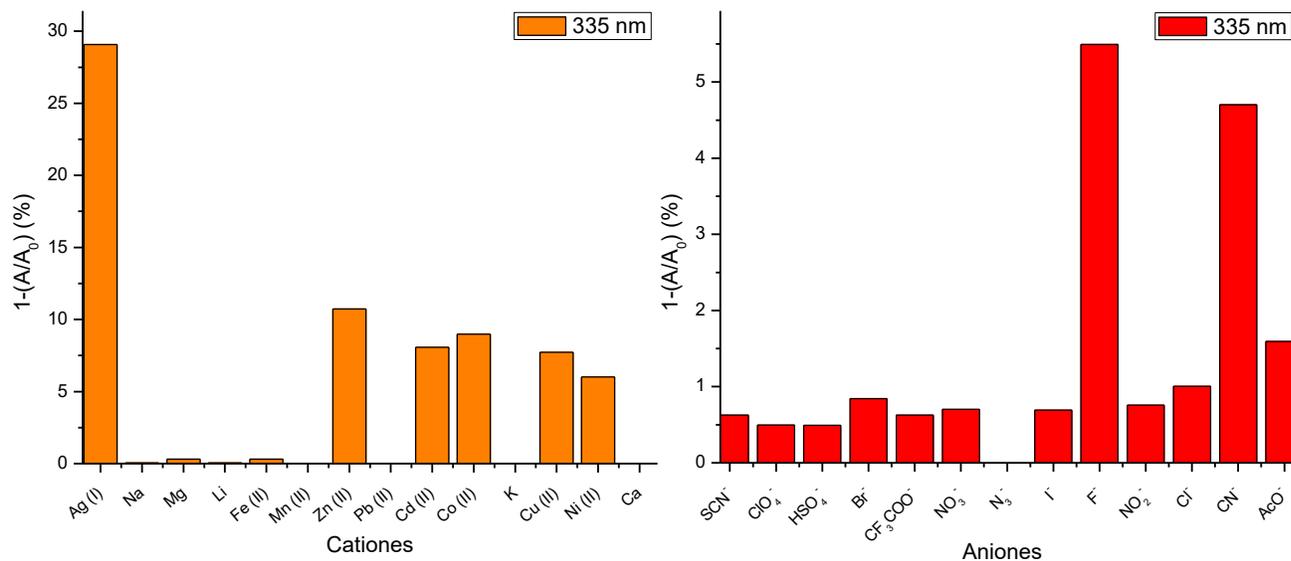


Figura 35.- Porcentaje de disminución del máximo de absorbancia del receptor **IX** a una concentración de 15,76 μ M en presencia de a) 5 equivalentes de los cationes (Ag^+ , Cd^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Na^+ , K^+ y Li^+) y b) 5 equivalentes de los aniones (F^- , HSO_4^- , I^- , N_3^- , NO_3^- , NO_2^- , SCN^- , ClO_4^- , Br^- , CN^- , Cl^- , CH_3COO^- y CF_3SO_3^-) en acetonitrilo a 335 nm.

Es interesante notar que ambos calix[4]arenos responden a los mismos iones, pero en distinto porcentaje de absorbancia, siendo las interacciones con el receptor **VIII** las de mayores porcentajes de disminución. Esto concuerda con la hipótesis de que, al poseer grupos funcionales similares en ambos receptores, las interacciones debiesen darse con los mismos iones. En la figura 35 se comparan los porcentajes de disminución de absorbancia para ambos calix[4]arenos en presencia de los mismos cationes y aniones.

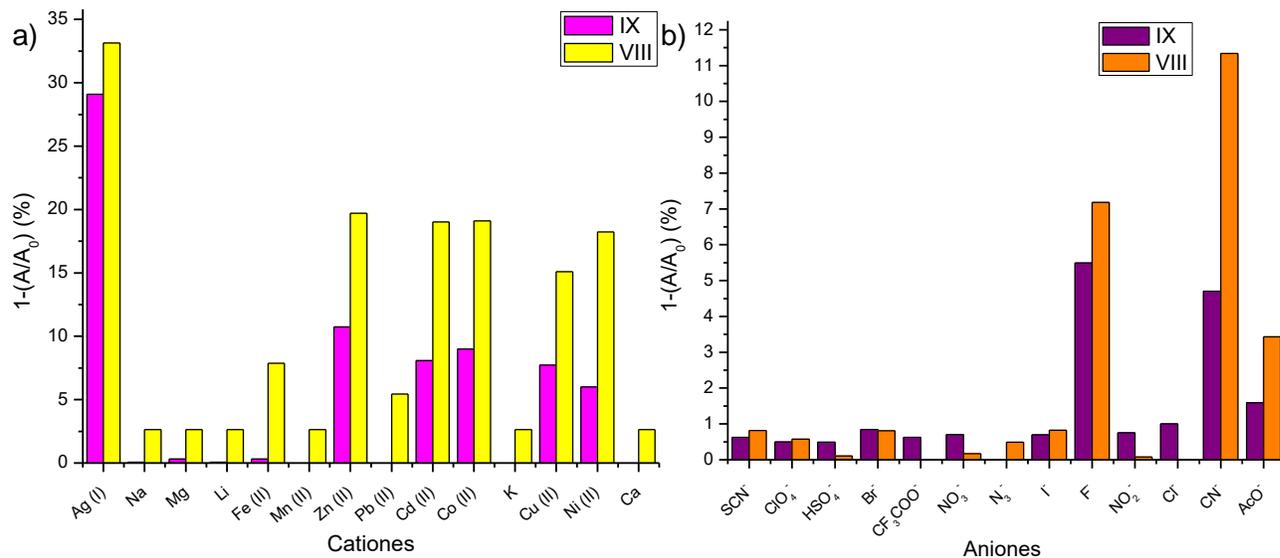


Figura 36.- Comparación de porcentaje de disminución de absorbancia de los receptores VIII y IX en presencia de a) cationes y b) aniones.

4.2.4 Determinación de las estequiometrías y constantes de asociación de complejos receptor-catión

4.2.4.1 Complejos con el receptor VIII

En el análisis exploratorio, se observó que los iones metálicos: cobre (II), plata (I), cadmio (II), níquel (II), zinc (II) y cobalto (II) provocaron los mayores cambios en los espectros de absorción para el calix[4]areno, por lo cual se realizaron las titulaciones con estos cationes. El experimento consistió en incrementar la concentración de cada ion gradualmente en un rango de 0-5 equivalentes manteniendo la concentración del receptor **VIII** constante en acetonitrilo.

En todos los casos se observa que el máximo de absorbancia del compuesto disminuye a medida que se aumenta la concentración del ion metálico en la solución, y a su vez se observa la aparición de una banda a menor energía, lo que demuestra la interacción producida entre el catión y el receptor durante la formación del complejo (Anexo 2, figura 55), a excepción de las titulaciones con el catión Co (II), que no mostró cambios en su espectro de absorción conforme se modificaba su concentración en el calixareno, por lo que se descartó este catión para estudios posteriores de caracterización de complejos receptor-ion por espectrofotometría UV-visible.

A modo de ejemplo, en la figura 37 se presenta la titulación del calix[4]areno **VIII** con el ion cobre (II). Al aumentar la concentración del catión desde 0 hasta 5 equivalentes se observa la disminución del máximo a 300 nm y la aparición de un punto isobéptico a 360 nm. La aparición de un punto isobéptico en las titulaciones indica un equilibrio entre el receptor libre y el complejo formado [78], en este caso, permite confirmar la formación del complejo entre el ion Cu^{2+} y calix[4]areno **VIII**. Por otra parte, como se señaló anteriormente, también se observa una banda a menor energía con máximo a 380 nm, lo cual podría corresponder a un proceso de transferencia de carga intramolecular desde el receptor al catión (σS o $\sigma\text{N}\rightarrow\text{Cu}^{2+}$), lo que indica la participación de los átomos de nitrógeno y azufre presentes en la estructura del calix[4]areno [79]. Esta interacción podría explicarse basándose en la teoría de ácido-base duro-blando de Pearson (HSAB) [80], que señala una mayor afinidad del ion cobre (II) con el átomo de azufre, produciendo un complejo más estable entre el ion y receptor. Esto explicaría las interacciones que se dan entre los átomos de azufre y nitrógeno

del fragmento tiosemicarbazona con los cationes metálicos, como cobre (II), níquel (II) y zinc (II) que se repiten en distintos estudios de receptores para iones [75, 81]. Además, en el caso específico del cobre, la banda a 300 nm se ve ensanchada, acoplándose con la banda en 310 nm en una sola gran banda como lo muestra la figura 37.

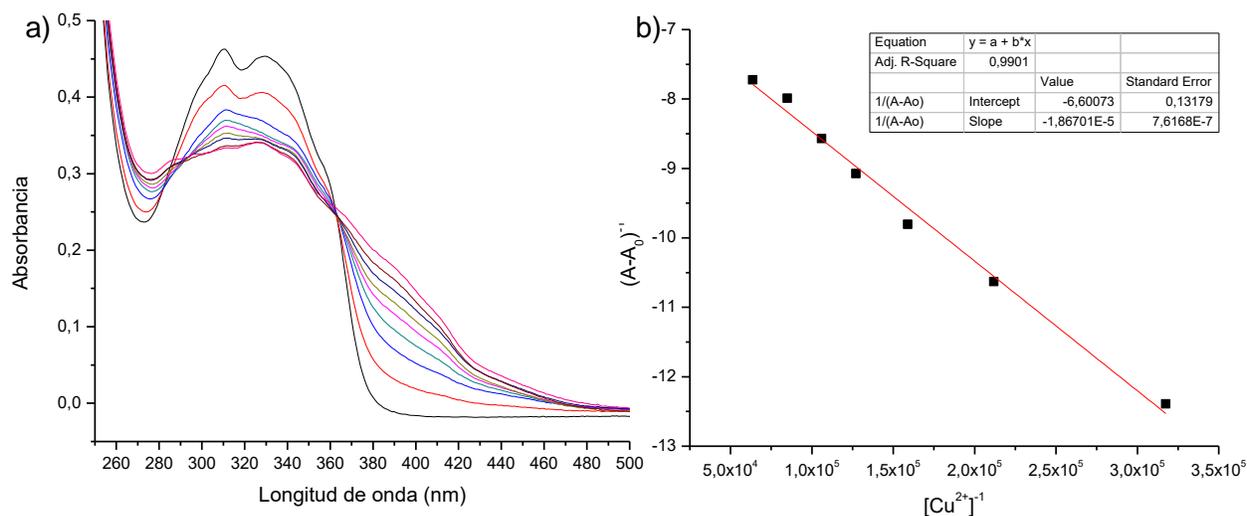


Figura 37.- a) Titulación del receptor VIII (7,88 μM) con 0 – 5 equivalentes de Cu^{2+} en acetonitrilo. b) Ajuste lineal de acuerdo con la ecuación de Benesi-Hildebrand a 300 nm para el complejo VIII – Cu (II).

Por medio del método de variación continua, se determinó la estequiometría de los complejos (figura 38). Aquí se observa que el máximo aparece a una fracción molar de 0,5 indicando una estequiometría 1:1 entre calix[4]areno **VIII** con el ion cobre (II). Cabe notar que todos los complejos formados entre este calix[4]areno y los cationes estudiados presentaron una estequiometría 1:1 determinados por medio del método de variación continua (Anexo 2, figura 51).

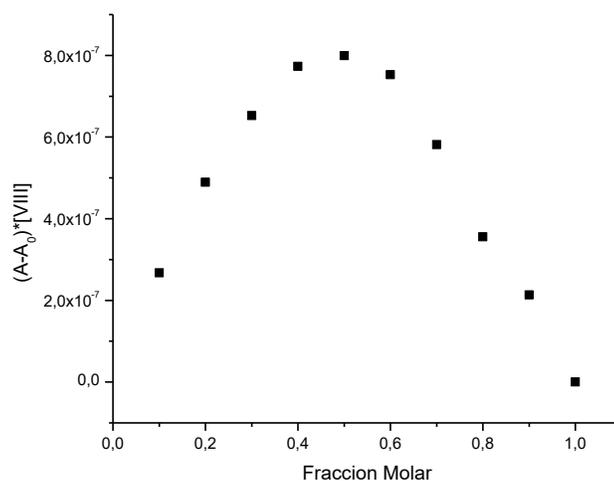


Figura 38.- Método de variación continua (Job Plot) con concentraciones equimolares de 6,83 μM del receptor VIII con el ion Cu^{2+} en acetonitrilo.

Este comportamiento fue similar para la interacción con otros cationes. Todos presentaron una disminución del máximo a 300 nm, un aumento en la banda de alrededor de 380 nm y la aparición de un punto isobéptico a 360 nm. Para los experimentos realizados con Ag (I) se consideró un rango lineal hasta 2 equivalentes para la obtención de constante de asociación, mostrando un espectro de absorción donde con cada equivalente agregado de plata (I) desaparecía la banda a 300 nm y se mantenía pronunciada la de 330 nm. En la tabla 5 se presentan los resultados de los cálculos de la constante de asociación de los complejos de la molécula **VIII** con los cinco cationes metálicos, observándose un ajuste lineal de los datos obtenidos con valores de correlación (R) en un rango de 0,98-0,99. Se observa la mejor constante de asociación para el complejo con Cd (II).

Tabla 5. Comparación constante de asociación (K_A) de los complejos de la molécula VIII con los cuatro cationes metálicos.

	VIII – Cu ²⁺	VIII – Ag ⁺	VIII – Ni ²⁺	VIII – Cd ²⁺	VIII – Zn ²⁺
$K_A (10^5 M^{-1})$	3,54	1,04	2,69	9,02	1,08

4.2.4.2 Complejos con el receptor IX

De manera análoga, en el análisis exploratorio se observó que los iones metálicos: cobre (II), plata (I), cadmio (II), níquel (II) y cobalto (II) provocaron los mayores cambios en los espectros de absorción del calixareno IX, por lo cual se realizaron las titulaciones con estos iones. Las condiciones del experimento son análogas al de la molécula VIII: se incrementa la concentración del ion en un rango de 0-5 equivalentes manteniendo la concentración del calix[4]areno IX constante en acetonitrilo. De manera similar que las titulaciones con el calixareno VIII, el receptor IX tampoco mostró variación en el espectro de absorción con distintas alícuotas de Co (II), por lo que también se descartó este catión en estudios de complejos.

Se pueden comparar los espectros obtenidos tanto en la molécula VIII como IX para los mismos cationes. En todos los casos se observa que el máximo de absorbancia del compuesto disminuye a medida que se aumenta la concentración del ion metálico en la solución, y a su vez se observa la aparición de una banda a menor energía, lo cual es indicativo de la interacción producida entre el ion y el receptor durante la formación del complejo (Anexo 1, figura 57).

A modo de ejemplo, en la figura 39 se presenta la titulación del compuesto **IX** con el ion plata (I). Al aumentar la concentración del catión desde 0 hasta 5 equivalentes se observa la disminución del máximo a 335 nm y la aparición de un punto isobéptico a 365 nm. También se observa una banda a menor energía alrededor de los 390 nm. Este comportamiento se condice con la literatura, donde los estudios espectroscópicos de receptores con presencia de grupos tanto tiosemicarbazona y piridina revelan una disminución de absorbancia en las bandas de mayores energías y la aparición de nuevas bandas a mayores longitudes de onda [73, 82]. Las interacciones con metales blandos como con plata (I) se explicarían debido al gran número de insaturaciones presentes en el espaciador, permitiendo al calixareno actuar como un receptor π -coordinante [83].

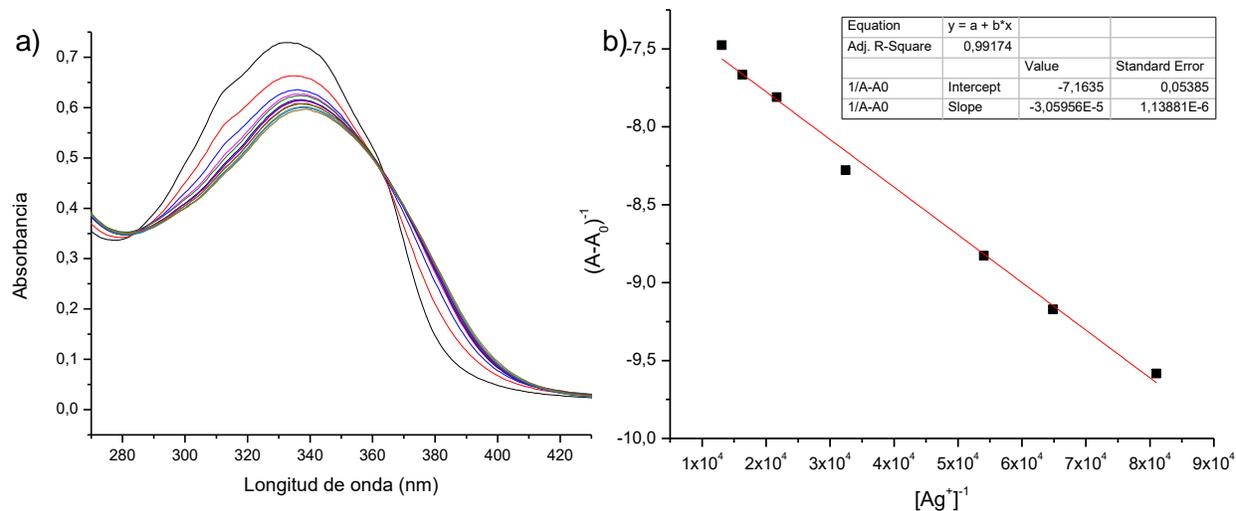


Figura 39.- a) Titulación del receptor IX (15,76 μM) con 0 – 2 equivalentes de Ag^+ en acetonitrilo. b) Ajuste lineal de acuerdo con la ecuación de Benesi-Hildebrand a 335 nm para el complejo IX – Ag(I) .

Si se compara los fragmentos de puente que constituyen a ambos calix[4]arenos, es evidente que la presencia de los mismos grupos funcionales produce espectros de absorción muy parecidos, y se repiten las interacciones con los cationes metálicos. La diferencia radica en la ausencia de cromóforo (naftaleno) en la molécula **IX**, que repercute en la obtención de menores absorbancias en su espectro, casi del 50% en los máximos de bandas estudiados a la misma concentración.

Además, esta comparación estructural permite deducir que los resultados de la estequiometría de los complejos del calix[4]areno **IX** con todos los cationes, por medio del método de variación continua, también presentan una relación 1:1 (Anexo 2, figura 53). A modo de ejemplo, se presenta en la figura 40 la determinación de la estequiometría de los complejos IX – Ag(I) por método de variación continua Job Plot.

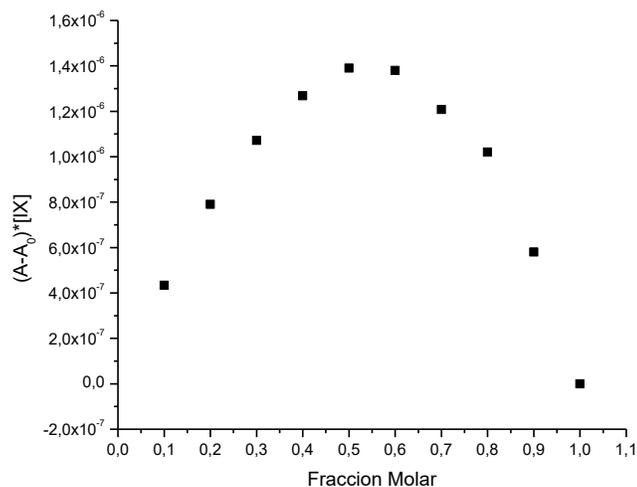


Figura 40.- Método de variación continua (Job Plot) con concentraciones equimolares de 3,41 μM del receptor IX con el ion Ag^+ en acetonitrilo.

En la tabla 6 se presentan los resultados de los cálculos de la constante de asociación de los complejos de la molécula **IX** con los cinco cationes metálicos, observándose un ajuste lineal de los datos obtenidos con valores de correlación (R) en un rango de 0,98-0,99. Se observan que las mejores constantes de asociación corresponden a los complejos con Cu^{2+} . Esto puede explicarse por la presencia de azufre en el fragmento espaciador, que presenta mayor afinidad por el ion cobre (II) que los otros heteroátomos [80].

Tabla 6. Comparación constante de asociación (K_A) de los complejos de la molécula IX con los cuatro cationes metálicos.

	IX – Cu^{2+}	IX – Ag^+	IX – Ni^{2+}	IX – Cd^{2+}	IX – Zn^{2+}
$K_A (10^5 \text{ M}^{-1})$	5,85	2,34	1,03	2,34	1,26

4.2.5 Determinación de las estequiometrías y constantes de asociación de complejos receptor-anión

4.2.5.1 Complejos con el receptor VIII

En el análisis exploratorio con los aniones, se observó que en presencia de los iones cianuro y fluoruro están los mayores cambios en los espectros de absorción de los calix[4]arenos, por lo cual se realizó la titulación con estos iones en acetonitrilo. Se realizaron las titulaciones de los aniones, incrementando la concentración de los iones gradualmente en un rango de 0-5 equivalentes y manteniendo la concentración de los calix[4]arenos constante.

Para ambos casos se observa que el máximo de absorbancia de los compuestos disminuye a medida que se aumenta la concentración de los aniones. Además, se observó la aparición de una banda a menor energía en presencia de estos iones (Anexo 2, figuras 56).

A modo de ejemplo, se presenta el estudio del receptor **VIII** con el ion F^- , donde al aumentar la concentración del ion fluoruro, la banda alrededor a 300 nm disminuye gradualmente y a su vez aparece una banda a menor energía a 390 nm, con un punto isobéptico a 355 nm (figura 41). Este comportamiento puede explicarse debido a que estos iones posiblemente producen una fuerte interacción con los N-H de los grupos tiosemicarbazona, produciendo su desprotonación debido al carácter básico de ambos iones en acetonitrilo [84, 85, 86]. Así se generan puentes de hidrógeno entre las moléculas y los aniones, donde la presencia de los grupos tionilos permite un mejor acercamiento entre el grupo tiosemicarbazona con los iones fluoruro y cianuro, favoreciendo la interacción en la formación del complejo.

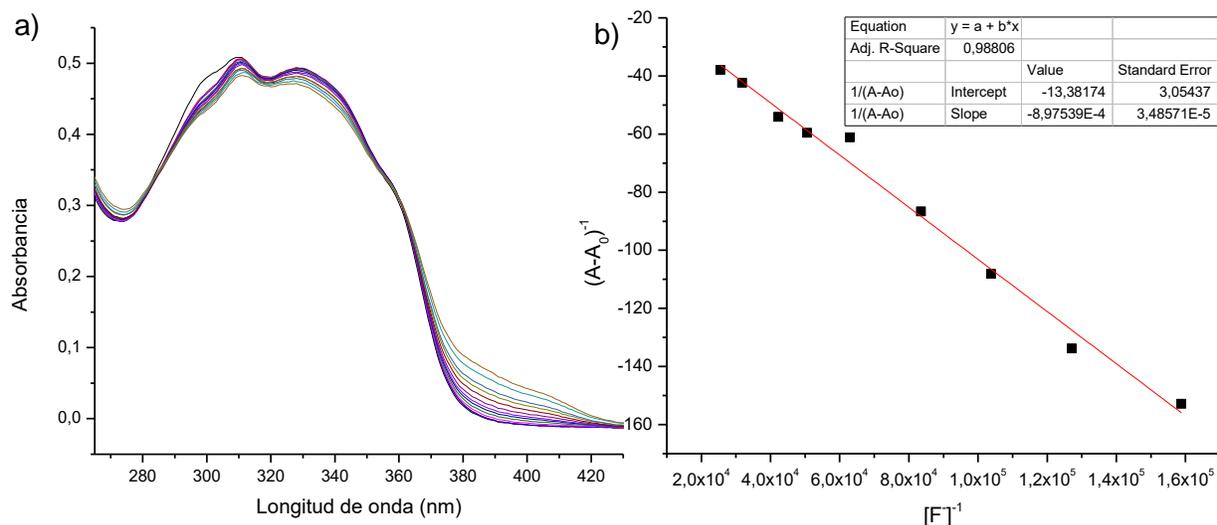


Figura 41.- a) Titulación del receptor VIII (7,88 μM) con 0-5 equivalentes de F^- en acetonitrilo. b) Ajuste lineal de acuerdo con la ecuación de Benesi-Hildebrand a 300 nm para el complejo VIII – F^- .

En la determinación de la estequiometría, se utilizó el método de variación continua, donde se observó para ambas moléculas que el máximo se encuentra a una fracción molar de 0,5 (Anexo 2, figura 52). Esto indica una estequiometría 1:1 para ambos complejos formados. En la figura 42 se muestra el gráfico de determinación de estequiometría para complejos **VIII** – F^- .

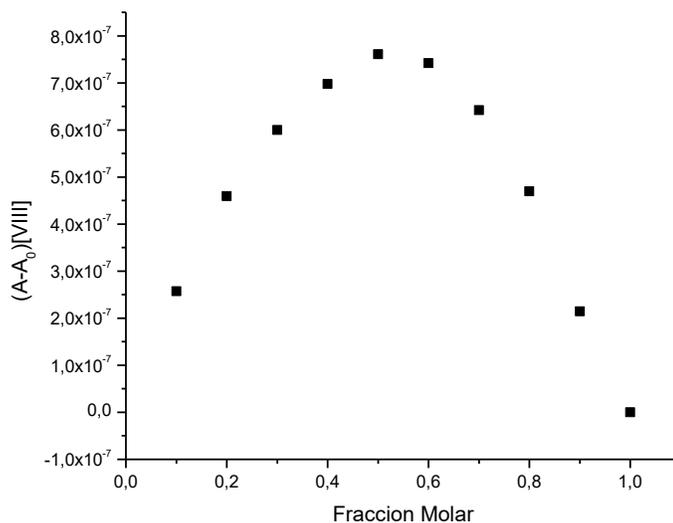


Figura 42.- Método de variación continua (Job Plot) con concentraciones equimolares de 6,83 μM del receptor VIII con el ion F^- en acetonitrilo.

En la tabla 7, se presentan los valores de las constantes de asociación obtenidos de las titulaciones del calix[4]areno **VIII** con los iones cianuro y fluoruro, observándose un buen ajuste lineal de los datos obtenidos con valores de correlación (R) alrededor de 0,99 y con valores de constante de asociación que para ambos complejos son muy similares. Estos valores se explicarían debido a la formación de puentes de hidrógenos entre el receptor y los iones.

Tabla 7. Comparación constante de asociación (K_A) de los complejos de la molécula VIII con los cuatro cationes metálicos.

	VIII – CN^-	VIII – F^-
K_A (10^4 M^{-1})	2,97	1,49

4.2.5.2 Complejos con el receptor IX

De manera análoga, en el análisis exploratorio se observó que los aniones cianuro y fluoruro provocaron los mayores cambios en los espectros de absorción para el calixareno **IX**, por lo cual se realizaron las titulaciones con estos iones. Las condiciones del experimento son análogas al de la calix[4]areno **VIII**: se incrementa la concentración del ion en un rango de 0-5 equivalentes manteniendo la concentración del receptor **IX** constante en acetonitrilo.

Podemos comparar los espectros obtenidos tanto en la molécula **VIII** como **IX** para los mismos aniones. En todos los casos se observa que el máximo de absorbancia del calix[4]areno disminuye a medida que se aumenta la concentración del ion metálico en la solución, y a su vez se observa la aparición de una banda a menor energía, lo cual es indicativo de la interacción producida entre el ion y el receptor durante la formación del complejo (Anexo 2, figuras 58).

A modo de ejemplo, en la figura 43 se presenta la titulación del compuesto **IX** con el ion cianuro. Al aumentar la concentración del catión desde 0 hasta 5 equivalentes se observa la disminución del máximo a 335 nm y la aparición de un punto isobéptico a 365 nm. También se observa una banda a menor energía alrededor de los 390 nm. Análogo a los experimentos con cationes, la presencia de los mismos grupos funcionales en los calix[4]areno **VIII** y **IX** produce espectros de absorción muy parecidos, y se repiten las interacciones con los aniones.

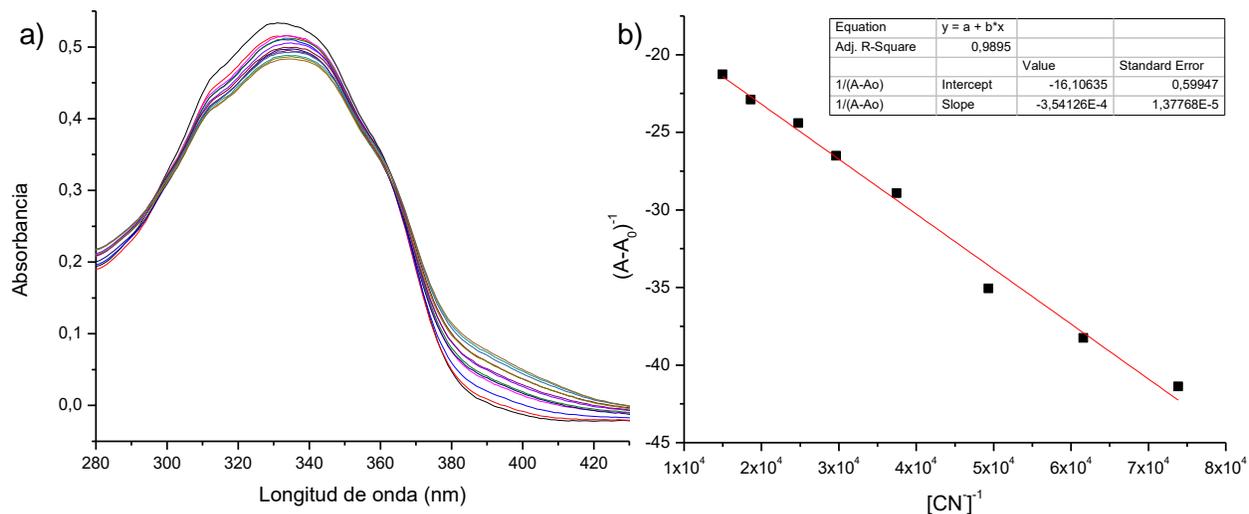


Figura 43.- a) Titulación del receptor **IX** (15,76 μM) con 0 – 5 equivalentes de CN^- en acetonitrilo. b) Ajuste lineal de acuerdo con la ecuación de Benesi-Hildebrand a 335 nm para el complejo **IX** – CN^- .

Además, esta comparación estructural permite deducir que los resultados de la estequiometría de los complejos de la molécula **IX** con ambos aniones, por medio del método de variación continua, también presentan una relación 1:1 (Anexo 2, figura 54). La figura 44 se exhibe el gráfico para determinación de estequiometría del complejo **IX**- CN^- .

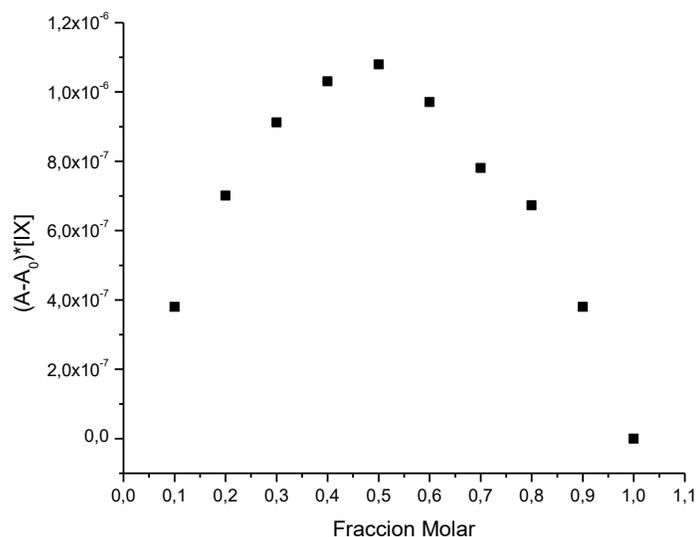


Figura 44.- Método de variación continua (Job Plot) con concentraciones equimolares de 3,41 μM del receptor IX con el ion CN^- en acetonitrilo.

En la tabla 8 se presentan los resultados de los cálculos de la constante de asociación de los complejos de la molécula **IX** con los aniones cianuro y fluoruro, observándose un buen ajuste lineal de los datos obtenidos con valores de correlación (R) de 0,98 y 0,99 respectivamente. En el caso de los complejos del receptor **IX** con ambos aniones, los valores de constante de asociación son muy similares, siendo el del complejo con cianuro el de mayor valor.

Tabla 8. Comparación constante de asociación (K_A) de los complejos de la molécula IX con aniones.

	IX – CN⁻	IX – F⁻
K_A (10^4 M^{-1})	4,55	1,44

Como se muestra los resultados en la tabla 9, al comparar las constantes de asociación para ambos receptores, se observa que las mejores interacciones se dieron en complejos con cationes para ambos receptores, donde los valores de todas las constantes son del orden de 10^5 M^{-1} y siendo la mayor de todas la del complejo de cadmio (II) con el receptor **VIII**. Los complejos formados por aniones presentaron valores del orden de 10^4 M^{-1} en ambos receptores.

La fuerte interacción de ambos receptores (**VIII** y **IX**) con plata (I) y cadmio (II) se puede explicar por la presencia de grupos piridina, iminas y tionilos en el espaciador. Metales iónicos suaves como Ag^+ , tienen alta afinidad con grupos π -coordinantes como alilos o fenilos [87]. La abundancia de estos grupos explicaría su gran afinidad.

Tabla 9. Comparación de constante de asociación (K_A) para todos los complejos estudiados con los receptores VIII y IX.

	$K_A (10^5 \text{ M}^{-1})$ complejos con cationes					$K_A (10^4 \text{ M}^{-1})$ complejos con aniones	
	Cu^{2+}	Ag^+	Ni^{2+}	Cd^{2+}	Zn^{2+}	F^-	CN^-
VIII	3,54	1,04	2,69	9,02	1,08	1,49	2,97
IX	5,85	2,34	1,03	2,34	1,26	1,44	4,55

Los resultados indican que ambos calix[4]arenos actúan como receptores bifuncionales debido a los grupos funcionales que comparten en su espaciador. Se puede comparar estos resultados con el receptor sintetizado por Udhayakumari y su equipo que corresponde a un sensor colorimétrico basado en 2-piridin-*N*-feniltiosemicarbazona que reconoce cobre (II) y fluoruro con valores de constantes de asociación del mismo orden que los complejos con **VIII** y **IX** ($K_A = 4,5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ y $K_A = 2,4 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ respectivamente) [86]. Los cambios en su

espectro de absorción también son muy similares a los que presentan **VIII** y **IX**, ya que éste exhibe un máximo en 340 nm, donde al agregar hasta 2 equivalentes de fluoruro o cobre (II), disminuye progresivamente dicha banda y presenta una nueva a 405 nm y 390 nm respectivamente.

Este mismo comportamiento se presenta en *strapped calix[4]arenos*, como el sintetizado por H. M. Chawla y colaboradores que posee grupos oxalilamida. El complejo del sensor con cobre (II) presenta un cambio en el espectro UV-vis similar a los complejos de cobre (II) con **IX**, donde la banda a 330 nm características del *strapped calix[4]areno* decrece, y aparece una nueva en 380 nm con punto isosbético en 350 nm [88].

Por lo tanto, tanto el calix[4]areno **VIII** como el **IX** actúan como receptores bifuncionales (reconocen tanto aniones como cationes en el mismo sitio de interacción) para múltiples analitos, debido a las diversas interacciones que pueden producirse entre el espaciador y los iones.

4.2.6 Estudio de los calix[4]arenos como sensores a simple vista

Durante las titulaciones se observó un cambio de color en las soluciones del receptor **VIII** en presencia de cobre (II), asociado a los cambios en los espectros de absorción de los compuestos basados en calix[4]areno. Como se muestra en la figura 45, la solución del receptor **VIII** con una concentración de 7,88 μM en acetonitrilo es incolora. Al agregar alícuotas de solución de cobre (II) 0,4 mM, la solución se torna de color amarillo cada vez

más intenso. Estos resultados indican la obtención de un sensor colorimétrico que, en presencia de aniones y cationes, cambia de color al formar los complejos [85, 89].

Para los espectros de absorción de los complejos con la molécula **VIII** con cobre (II), se observó la aparición de una nueva banda a menor energía (alrededor de 400 nm) muy pronunciada en comparación a otros cationes, que se puede asociar al cambio de color presenciado en las cubetas.

Basado en lo anterior, se concluye que este compuesto podría utilizarse como un sensor a simple vista (*Naked-eye*) para detectar los cationes cobre (II).



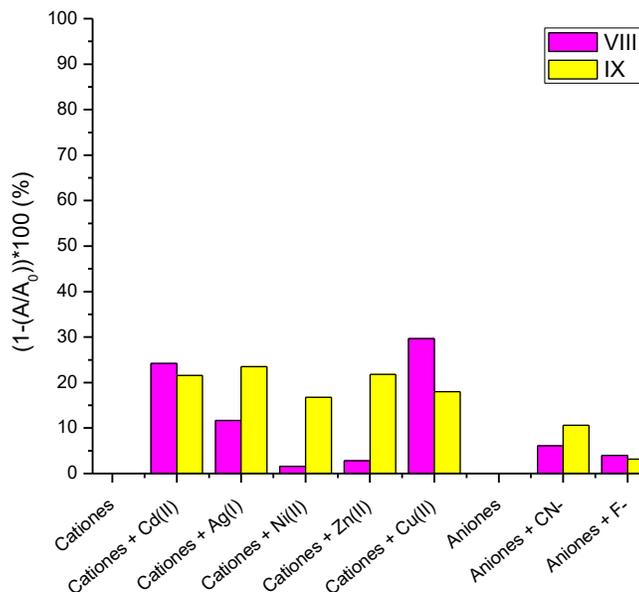
Figura 45.- Colorimetría del receptor VIII (7,88 μM) en acetonitrilo con 0, 2, 4, 6, 8, 10, 15 y 20 equivalentes de catión Cu (II).

4.2.7 Selectividad de los receptores

Para estudiar la influencia de otros iones en la interacción de los calix[4]arenos **VIII** y **IX** con los iones F^- , CN^- , Cu^{2+} , Ag^+ , Zn^{2+} , Ni^{2+} y Cd^{2+} se realizaron experimentos de selectividad. Para lo cual se estudió el comportamiento de los receptores en presencia de una matriz de aniones y cationes que contiene 3 equivalentes de cada ion estudiado en el análisis exploratorio de iones, excepto F^- , CN^- , Cu^{2+} , Ag^+ , Zn^{2+} , Ni^{2+} y Cd^{2+} .

En el estudio de los receptores en presencia de 5 equivalentes de los iones, se observa que todas las moléculas son capaces de reconocer los iones con los que interaccionan en la presencia de esta matriz, exhibiendo cambios espectrales similares a los que ocurren en ausencia de ellos. Es decir, la matriz no presenta una interferencia significativa en la formación del complejo receptor-ion (Anexo 2, figuras 59 y 60).

En la figura 46, se observa el cambio en los máximos de absorbancia de los receptores cuando se adiciona 5 equivalentes de los iones fluoruro, cianuro, cobre (II), plata (I), zinc (II), níquel (II) y cadmio (II) en la presencia de la matriz de aniones y cationes, respectivamente.



*Figura 46.- Estudios de selectividad de los iones (F^- , CN^- , Cu^{2+} , Ag^+ , Zn^{2+} , Ni^{2+} y Cd^{2+}) con los receptores VIII y IX en **a)** la matriz de 3 equivalentes de los cationes (Pb^{2+} , Ca^{2+} , Co^{2+} , Na^+ , K^+ , Li^+ , Mg^{2+} , Mn^{2+} y Fe^{2+}) y en **b)** la matriz de 3 equivalentes de los aniones (HSO_4^- , I^- , N_3^- , NO_3^- , NO_2^- , SCN^- , ClO_4^- , Br^- , Cl^- , CH_3COO^- y $CF_3SO_3^-$) en acetonitrilo. (Receptor VIII a 300 nm y receptor IX a 330 nm).*

Cuando los receptores se encuentran en la presencia de la matriz de aniones, se observa que la disminución de estos máximos de absorbancia se encuentra entre un 3,2 y 10,6%, siendo el mayor cambio observado para la interacción de ambos receptores con cianuro en presencia de iones interferentes.

En el caso de los receptores en una matriz de cationes, la disminución de los máximos de absorbancia para los calix[4]arenos **VIII** y **IX** se halla entre un 1,6 y 29,7%. El calix[4]areno **VIII** presenta una mayor variedad de cambios en la absorbancia para los cationes en

presencia de interferentes, siendo su mayor porcentaje de disminución de absorbancia con el ion cobre (II) y que además, al agregar 5 equivalentes de dicho catión, presenta coloración amarilla, manteniendo sus propiedades de receptor colorimétrico.

Con los resultados obtenidos de los estudios de los calix[4]arenos **VIII** y **IX**, se puede concluir que estos calix[4]arenos son receptores bifuncionales siendo capaces de reconocer aniones y cationes en el mismo sitio de unión. Además, se determina que los receptores son capaces de reconocer los iones fluoruro, cianuro, cobre (II), plata (I), zinc (II), níquel (II) y cadmio (II) en presencia de iones interferentes en acetonitrilo, y puede detectar cobre como receptor colorimétrico.

Conclusiones

5.1 Conclusiones

1. La estrategia sintética propuesta fue efectiva para la obtención de dos nuevos derivados de calix[4]arenos: 26,28-dihidroxi-5,17-bis(metilenhidrazina)-25,27-dipropoxicalix[4]areno (**VIII**) y *strapped calixarene*: 5,17-(2,6-piridinaditiosemicarbazona)-26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (**IX**), ambos modificados por el borde superior en posición distal (1,3). El compuesto **VIII** fue funcionalizado con grupos amidopiridina y tiosemicarbazona unido a naftaleno con rendimientos aceptables. El compuesto **IX** fue funcionalizado con puentes tiosemicarbazona unido a piridina formando un *strapped calixarene* con rendimientos aceptables. Estas estructuras fueron corroboradas por las técnicas de $^1\text{H-RMN}$ y FT-IR, y se determinó para ambos una conformación *pinched cone* mediante $^1\text{H-RMN}$.
2. La caracterización por espectrofotometría UV-visible de ambos calixarenos **VIII** y **IX** indica coeficientes de absortividad molar bastantes altos (orden de $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) evidenciado un ϵ del doble de valor para la molécula **VIII**, debido a la presencia del cromóforo naftaleno.
3. Los calixarenos **VIII** y **IX** corresponden a receptores bifuncionales que reconocen tanto aniones como cationes en el mismo sitio de unión. Ambos calixarenos formaron complejos con los mismos cationes (cobre (II), plata (I), cadmio (II), níquel (II) y zinc (II)) y aniones (cianuro y fluoruro) en acetonitrilo, los cuales fueron estudiados por espectrofotometría UV-visible. Esto se explica en la similitud de los grupos funcionales que integran el espaciador (tiosemicarbazona unido a piridina), mientras que los aniones pueden formar puentes de hidrógeno con los N-H del grupo tiosemicarbazona, los cationes podrían interaccionar con azufres de los fragmentos C=S o con el anillo piridina.

4. La presencia de un único sitio de unión posible para la interacción con iones explica la estequiometría 1:1 de todos los complejos formados entre los calixarenos **VIII** y **IX** con aniones y cationes.
5. De acuerdo con las constantes de asociación calculadas para los complejos formados por los calixarenos **VIII** y **IX**, las mejores interacciones se generaron con los cationes (cobre (II), plata (I), cadmio (II), níquel (II) y zinc (II)), donde todos los valores fueron del orden de 10^5 M⁻¹. Mientras que los metales con características *borderline* interaccionarían con nitrógenos y azufres presentes en los grupos piridina y tiosemicarbazona, los metales suaves podrían interaccionar con grupos π -coordinantes del espaciador.
6. Los calixarenos **VIII** y **IX** corresponden a receptores selectivos para los iones cobre (II), plata (I), cadmio (II), níquel (II), zinc (II), cianuro y fluoruro en presencia de matrices con los aniones o cationes interferentes en acetonitrilo.
7. El calixareno **VIII** permitió identificar Cu (II) en solución de acetonitrilo a simple vista, ya que la solución cambia de color debido a la formación del complejo (de incoloro a amarillo), por lo tanto, el calixareno **VIII** resulta ser un potencial sensor *Naked-eye* específico para Cu (II).

Bibliografía

- [1] J.-M. Lehn, «Toward complex matter: Supramolecular chemistry,» *PNAS*, vol. 99, pp. 4763-4768, 2002.
- [2] K. Ariga y T. Kunitake, *Supramolecular chemistry, fundamentals and applications*, Tokyo: Springer, 2009.
- [3] M. Yalpani, «A survey of recent advances in selective chemical and enzymic polysaccharide modifications,» *Tetrahedron*, vol. 41, nº 15, pp. 2957-3020, 1985.
- [4] C. J. Pedersen, «Cyclic polyethers and their complexes with metal salts,» *Journal of the American Chemical Society*, vol. 89, nº 26, p. 7017–7036, 1967.
- [5] J. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H. Kim y K. Kim, «Cucurbituril Homologues and Derivatives: New Opportunities in Supramolecular Chemistry,» *Accounts of chemical research*, vol. 36, nº 8, p. 621–630, 2003.
- [6] C. D. Gutsche, *Calixarenes Revisited*, Cambridge, United Kingdom: The Royal Society of Chemistry, 1998, pp. 2-7.
- [7] C. Talotta, C. Gaeta, D. Rosa, S. A. Margherita y P. Neri, «Calixarenes,» *Comprehensive Supramolecular Chemistry II*, vol. 3, pp. 49-73, 2017.
- [8] C. D. Gutsche y M. Iqbal, «p-tert-BUTYLCALIX[4]ARENE,» *Organic Syntheses*, vol. 68, pp. 234-243, 1990.
- [9] L. Mandoli, *Calixarenes in action*, London: Imperial College Press, 2000.
- [10] C. J. Javier de Mendoza, P. Prados, P. Nieto y C. Sánchez, «¹³C-NMR Chemical Shifts. A Single Rule To Determine the Conformation of Calix[4]arenes,» *Journal of Organic Chemistry*, vol. 56, pp. 3372-3376, 1991.
- [11] A. Arduini, A. Pochini, S. Reverberi y R. Ungaro, «p-t-Butyl-calix[4]arene Tetracarboxylic Acid. A Water Soluble Calixarene in a Cone Structure,» *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, vol. 0, nº 15, pp. 981-982, 1984.

- [12] G. Ferguson, A. Notti, S. Pappalardo, M. F. Parisi y A. L. Spek, «Influence of the size of upper and lower rim substituents on the fluxional and complexation behaviour of calix[5]arenes,» *Tetrahedron Letters*, vol. 39, nº 14, pp. 1965-1968, 1998.
- [13] Y. Matvieiev, A. Kulinich, A. Ryabitskii, S. Shishkina, O. Shishkin, V. Pivovarenko y V. Kalchenko, «The Upper Rim Functionalized Calixarene Ketocyanines: Synthesis, Structure and Fluorescence Properties,» *Macroheterocycles*, vol. 9, nº 3, pp. 288-293, 2016.
- [14] J. Vicens y V. Böhmer, *Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds*, Dordrecht, Netherlands: Springer, 1991.
- [15] H. Gómez, Tesis Doctoral: Síntesis y caracterización de receptores bifuncionales basados en calix[4]areno. Estudio en el reconocimiento de iones, Santiago: Universidad de Chile, 2018.
- [16] R. Perrin, R. Lamartine y M. Perrin, «The potential industrial applications of calixarenes,» *Pure and Applied Chemistry*, vol. 65, nº 7, pp. 1549-1559, 1993.
- [17] G. McMahon, S. O'Malley, K. Nolan y D. Diamond, «Important calixarene derivatives – their synthesis and applications,» *Arkivoc*, vol. 7, pp. 23-31, 2003.
- [18] Z.-Y. Li, J.-W. Chen, Y. Liu, W. Xia y L. Wang, «The use of calixarenes in asymmetric catalysis,» *Current Organic Chemistry*, vol. 15, pp. 39-6, 2011.
- [19] L. Baldini, A. Casnati, F. Sansone y R. Ungaro, «Calixarene-based multivalent ligands,» *Chemical Society Reviews*, vol. 36, nº 2, pp. 254-266, 2007.
- [20] S. B. Nimse y T. Kim, «Biological applications of functionalized calixarenes,» *Chemical Society Reviews*, vol. 42, pp. 366-386, 2013.
- [21] E. Da Silva, A. Lazar y A. Coleman, «Biopharmaceutical applications of calixarenes,» *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 14, nº 1, pp. 3-20, 2004.
- [22] L. An, L.-L. Han, Y.-G. Zheng, X.-N. Peng, Y.-C. Xue, X.-K. Gu, J. Sun y C.-G. Yan, «Synthesis, X-ray crystal structure and anti-tumor activity of calix[n]arene polyhydroxyamine derivatives,» *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 123, pp. 21-30, 2016.

- [23] W. Sliwa y T. Girek, «Calixarene complexes with metal ions,» *Journal of Inclusion Phenomena*, vol. 66, nº 1, pp. 15-41, 2008.
- [24] I. Leray y B. Valeur, «Calixarene-Based Fluorescent Molecular Sensors for Toxic Metals,» *European Journal of Inorganic Chemistry*, vol. 24, pp. 3525-3535, 2009.
- [25] J. Hedrick, «Rare earths: U.S. Geological Survey Minerals Year-book,» *Metals and Minerals 1999*, vol. 1, p. 61.1–61.12, 2001.
- [26] A. f. T. S. a. D. Registry, «Public Health Statement for Copper,» de *Toxicological Profile for Copper*, 2004.
- [27] D. Strausak, J. F. Mercer, H. H. Dieter, W. Stremmel y G. Multhaup, «Copper in disorders with neurological symptoms: Alzheimers, Menkes, and Wilson diseases,» *Brain Research Bulletin*, vol. 55, pp. 175-185, 2001.
- [28] C. Zirngibl, W. Van Dongen, B. Shwörer, R. von Büнау, M. Ritcher, A. Klein y R. K. Thauer, «H₂-forming methylenetetrahydromethanopterin dehydrogenase, a novel type of hydrogenase without iron-sulfur clusters in methanogenic archaea,» *Eur. J. Biochem.*, vol. 208, nº 2, p. 511, 1992.
- [29] A. Vogler y H. Kunkely, «Can silver exert a heavy-atom effect in organic ligands? Intraligand phosphorescence of Ag(binap)NO₃ with binap = 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl under ambient conditions,» *Inorganic Chemistry Communications*, vol. 9, nº 8, p. 866, 2006.
- [30] P. Schubiger, R. Alberto, P. Bläuenstein, I. Novak-Hofer y A. Smith, «An improved method for the separation of ¹¹¹Ag from irradiated natural palladium,» *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes*, vol. 43, nº 7, p. 869, 1992.
- [31] M. Ali Akl, «The use of phenanthraquinone monophenyl thiosemicarbazone for preconcentration, ion flotation and spectrometric determination of zinc(II) in human biofluids and pharmaceutical samples,» *Bulletin of the Korean Chemical Society*, vol. 27, pp. 725-732, 2006.
- [32] B. A. Krizek, Berg y J. M., «Complexes of zinc finger peptides with nickel(2+) and iron(2+),» *Inorganic Chemistry*, vol. 31, nº 13, p. 2984–2986, 1992.

- [33] M. Rodríguez-Serrana, N. Martínez de la Casa, M. Romero-Puertas, L. del Río y L. Sandalio, «Toxicidad del Cadmio en Plantas,» *Ecosistemas*, vol. 17, pp. 139-146, 2008.
- [34] J. J. Hart, R. M. Welch, W. A. Norvell, J. M. Clarke y L. V. Kochian, «Zinc effects on cadmium accumulation and partitioning in near-isogenic lines of durum wheat that differ in grain cadmium concentration,» *New Phytologist*, vol. 167, p. 391–401, 2005.
- [35] M. Amini, K. Mueller, K. C. Abbaspour, T. Rosenberg, M. Afyuni, K. N. Møller, M. Sarr y C. A. Johnson, «Statistical modeling of global geogenic fluoride contamination in groundwaters,» *Environmental Science and Technology*, vol. 42, nº 10, pp. 3662-3668, 2008.
- [36] D. Donato, O. Nichols, H. Possingham, M. Moore, P. Ricci y B. Noller, «A critical review of the effects of gold cyanide-bearing tailings solutions on wildlife,» *Environment International*, vol. 33, nº 7, p. 974–984, 2007.
- [37] D. F. Swinehart, «The Beer-Lambert Law,» *Journal of chemical education*, vol. 39, nº 7, pp. 333-335, 1962.
- [38] B. S. Tsukerblat, *Group Theory in Chemistry and Spectroscopy*, Londres: Academic Press, 1994.
- [39] R. Joseph y C. Rao, «Ion and Molecular Recognition by Lower Rim 1,3-di-conjugates of Calix[4]arene as Receptors,» *Chemical Review*, vol. 111, nº 8, pp. 4658-4702, 2011.
- [40] E. V. Anslyn, «Supramolecular Analytical Chemistry,» *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 72, nº 3, pp. 687-699, 2007.
- [41] J. Du, M. Hu, J. Fan y X. Peng, «Fluorescent chemodosimeters using “mild” chemical events for the detection of small anions and cations in biological and environmental media,» *Chemical Society Review*, vol. 41, pp. 511-535, 2012.
- [42] A. Hargrove, S. Nieto, T. Zhang, J. Sessler y E. Anslyn, «Artificial Receptors for the Recognition of Phosphorylated Molecules,» *American Chemical Society*, vol. 111, pp. 6603-6782, 2011.
- [43] S. Hirst, P. Tecilla, S. Geib, E. Fan y A. Hamilton, «Molecular Recognition of Phosphate Esters: A Balance of Hydrogen Bonding and Proton Transfer Interactions,» *Israel Journal of Chemistry*, vol. 32, pp. 105-111, 1992.

- [44] P. y. S. S. Lhotak, «Metal-controlled aggregation-deaggregation in calix[4]arene-based self-assemblies,» *Tetrahedron Letters*, vol. 36, nº 27, p. 4829, 1995.
- [45] F. Sansone, L. Baldini, A. Casnati, M. Lazzarotto, F. Ugozzoli y R. Ungaro, «Biomimetic macrocyclic receptors for carboxylate anion recognition based on C-linked peptidocalix[4]arenes,» *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 99, nº 8, pp. 4842-4847, 2002.
- [46] P. D. Beer, M. G. B. Drew y K. Gradwell, «Synthesis and anion coordination chemistry of new calix[4]arene,» *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, vol. 0, nº 3, pp. 511-519, 2000.
- [47] Y.-M. Zhang, D.-D. Wang, Q. Lin y T.-B. Wei, «Synthesis and Anion Recognition Properties of Thiosemicarbazone Based Molecular Tweezers,» *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, vol. 183, nº 44, pp. 44-55, 2008.
- [48] E. A. Shokova y V. V. Kovalev, «Calixarene-Based Anionic Receptors,» *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 45, nº 9, p. 1275–1314, 2009.
- [49] E. J. R. Sudhölter, P. D. van der Wal, M. Skowronska-Ptasinska, A. van den Berg, D. N. Reinhoudt y P. Bergveld, «Transduction of host-guest complexation into electronic signals: Favoured complexation of potassium ions by synthetic macrocyclic polyethers using membrane-modified, ion-sensitive field-effect transistors (ISFETs),» *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, vol. 109, nº 3, pp. 222-225, 1990.
- [50] R. Ludwig y N. T. K. Dzung, «Calixarene-Based Molecules for Cation Recognition,» *Sensors*, vol. 2, pp. 397 - 416, 2002.
- [51] C.-H. Lee, H.-K. Na, D.-W. Yoon, D.-H. Won, W.-S. Cho, V. M. Lynch, S. V. Shevchuk y J. L. Sessler, «Single Side Strapping: A New Approach to Fine Tuning the Anion Recognition Properties of Calix[4]pyrroles,» *Journal of American Chemical Society*, vol. 125, nº 24, pp. 7301-7306, 2003.
- [52] H.-F. Ji, G. M. Brown y R. Dabestani, «Calix[4]arene-based Cs⁺ selective optical sensor,» *Chemical Communications*, vol. 7, pp. 609-610, 1999.
- [53] B. Valeur y M. N. Berberan-Santos, *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*, vol. 2, Weinheim: Wiley-VCH, 2012.
- [54] H. Gómez-Machuca, C. Quiroga-Campano, C. Jullian, J. De la Fuente, H. Pessoa Mahana, C. A. Escobar, J. A. Dobado y C. Saitz, «Study by fluorescence of

- calix[4]arenes bearing heterocycles with anions: highly selective detection of iodide,» *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, vol. 80, nº 3, pp. 369-375, 2014.
- [55] C. Huang, «Determination of Binding Stoichiometry by the Continuous Variation Method: The Job Plot,» *Methods in Enzymology*, vol. 87, pp. 509-525, 1982.
- [56] H. Benesi y J. Hildrebrand, «A Spectrophotometric Investigation of the Interaction of Iodine with Aromatic Hydrocarbons,» *Journal of American Society*, vol. 71, nº 8, pp. 2703-2707, 1949.
- [57] X. Shang, Z. Yang, J. Fu, P. Zhao y X. Xu, «The Synthesis and Anion Recognition Property of Symmetrical Chemosensors Involving Thiourea Groups: Theory and Experiments,» *Sensors*, vol. 15, nº 11, p. 28166, 2015.
- [58] L. E. Santos-Figueroa, M. E. Moragues, M. M. Raposo, R. M. F. Batista, S. P. G. Costa, R. C. M. Ferreira, F. Sancenón, R. Martínez-Máñez, J. V. Ros-Lisa y J. Soto, «Synthesis and evaluation of thiosemicarbazones functionalized with furyl moieties as new chemosensors for anion recognition,» *Organic & Biomolecular Chemistry*, vol. 10, nº 36, pp. 7418-7428, 2012.
- [59] C. D. Gutsche, J. A. Levine y P. K. Sujeeth, «Calixarenes. 17. Functionalized calixarenes: the Claisen rearrangement route,» *Journal of Organic Chemistry*, vol. 50, p. 5802, 1985.
- [60] J. Princy, Shobana y Menon, «Lower-Rim Substituted Calixarenes and Their Applications,» *Bioinorganic Chemistry and Applications*, vol. 2007, p. 65815, 2007.
- [61] K. Iwamoto, K. Araki y S. Shinkai, «Syntheses of all possible conformational isomers of O-alkyl-p-t-butylcalix[4]arenes,» *Tetrahedron*, vol. 47, nº 25, pp. 4325-4342, 1991.
- [62] M. Mocerino, M. I. Ogden, J. K. Pettersen, B. W. Skelton y A. H. White, «One-pot Selective Formylation and Claisen Rearrangement on Calix[4]arenes,» *Supramolecular Chemistry*, vol. 18, nº 2, p. 91–95, 2006.
- [63] Y. Ogata, A. Kawasaki y F. Sugiura, «Kinetics and mechanism of the Duff reaction,» *Tetrahedron*, vol. 24, nº 14, pp. 5001-5010, 1968.
- [64] A. Arduini, M. Fabbi, M. Mantovani, L. Mirone, A. Pochini, A. Secchi y R. Ungaro, «Calix[4]arenes Blocked in a Rigid Cone Conformation by Selective

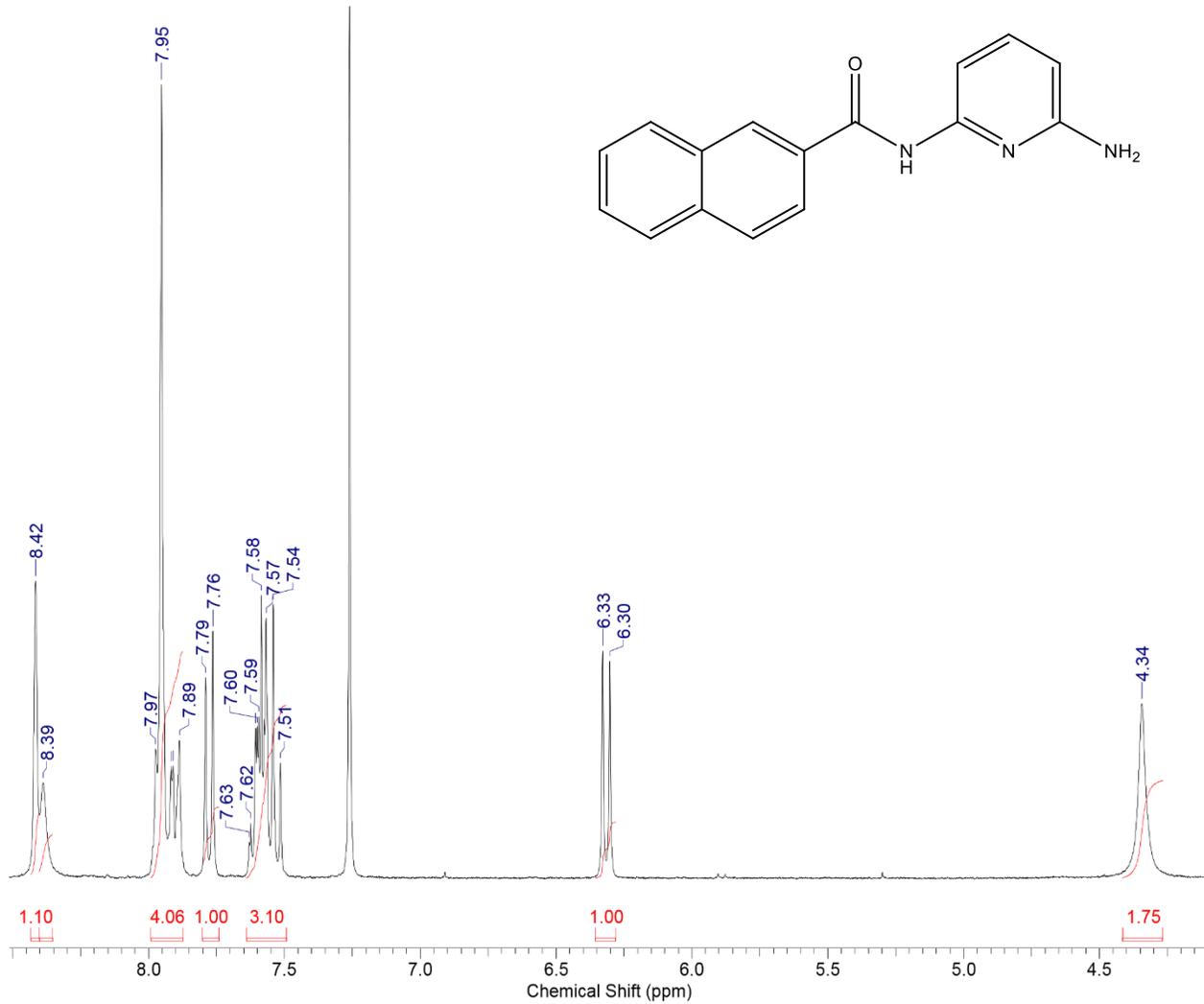
- Functionalization at the Lower Rim,» *Journal of Organic Chemistry*, vol. 60, pp. 1454-1457, 1995.
- [65] J. M. McGrath y M. D. Pluth, «Understanding the Effects of Preorganization, Rigidity, and Steric Interactions in Synthetic Barbiturate Receptors,» *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 79, nº 2, pp. 711-719, 2014.
- [66] P. Sykes, *A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry*, vol. 6, Prentice-Hall: Pearson Education Limited, 1986.
- [67] F. Santoyo González, A. Torres Pinedo y C. Saitz Barría, «An efficient synthesis of bis(calix[4]arenes) bis(crown ether)-substituted calix[4]arenes, aza-crown calix[4]arenes, and thiaza-crown calix[4]arenes,» *European Journal of Organic Chemistry*, vol. 21, pp. 3587-3593, 2000.
- [68] B. R. Linton, A. J. Carr, B. P. Orner y A. D. Hamilton, «A Versatile One-Pot Synthesis of 1,3-Substituted Guanidines from Carbamoyl Isothiocyanates,» *Journal of Organic Chemistry*, vol. 65, nº 5, pp. 1566-1568, 2000.
- [69] M. Conner, V. Janout y S. L. Regen, «Pinched-Cone Conformers of Calix[4]arenes,» *Journal of American Chemical Society*, vol. 113, pp. 9670-9671, 1991.
- [70] J. Scheerder, R. H. Vreekamp, J. F. J. Engbersen, W. Verboom, J. P. M. van Duynhoven y D. N. Reinhoudt, «The Pinched Cone Conformation of Calix[4]arenes: Noncovalent Rigidification of the Calix[4]arene Skeleton,» *Journal of Organic Chemistry*, vol. 61, pp. 3476-3481, 1996.
- [71] D. M. Wiles, B. A. Gingras y T. Suprunchuk, «The C=S stretching vibration in the infrared spectra of some thiosemicarbazones,» *Canadian Journal of Chemistry*, vol. 45, pp. 469-473, 1967.
- [72] M. A. Qazi, Ü. Ocak, M. Ocak, S. Memon y I. B. Solangi, «Bifunctional Calix[4]arene Sensor for Pb(II) and Cr₂O₇²⁻ Ions,» *Journal of Fluorescence*, vol. 23, nº 3, p. 575-590, 2013.
- [73] K. Ghosh y G. Masanta, «Anthracene-appended Pyridine Amide: A Simple Sensor for Monocarboxylic Acids,» *Supramolecular Chemistry*, vol. 17, nº 4, p. 331-334, 2005.
- [74] H. M. Chawla y S. P. Singh, «Calix[4]arene based neutral receptor for dihydrogen phosphate anion,» *Tetrahedron*, vol. 64, pp. 741-748, 2008.

- [75] S. Samanta, U. Manna, T. Ray y G. Das, «Aggregation-Induced Emission (AIE) active probe for multiple targets: Fluorescent sensor for Zn^{2+} and Al^{3+} & colorimetric sensor for Cu^{2+} and F^{-} ,» *Dalton Transactions*, vol. 44, nº 43, pp. 18902-18910, 2015.
- [76] M. Orojloo y S. Amani, «A Highly Selective Chemosensor for Naked-Eye Detection of Fluoride and Aluminium(III) Ions Based on a New Schiff Base Derivative,» *Australian Journal of Chemistry*, vol. 69, nº 8, pp. 911-918, 2016.
- [77] N. Maurya, S. Bhardwaj y A. K. Singh, «Selective and Sensitive Colorimetric Sensor for CN^{-} in Absence and Presence of Metal Ions (Cu^{2+}/Ni^{2+}): Mimicking Logic Gate Behaviour,» *RSC Advances*, vol. 6, nº 75, p. 71543–71549, 2016.
- [78] E. Zor, A. O. Saf y H. Bingo, «Spectrophotometric and voltammetric characterization of a novel selective electroactive chemosensor for Mg^{2+} ,» *Central European Journal of Chemistry*, vol. 11, nº 4, pp. 554-560, 2013.
- [79] B. Bensenane, Z. Asfari, C. Platas-Iglesias, D. Esteban-Gómez, F. Djafri, M. Elhabiri y L. J. Charbonnière, «Charbonniere, Sulphur-rich functionalized calix[4]arenes for selective complexation of Hg^{2+} over Cu^{2+} , Zn^{2+} and Cd^{2+} ,» *Dalton Transactions*, vol. 45, nº 38, pp. 15211-15224, 2016.
- [80] R. G. Pearson, «Hard and Soft Acids and Bases,» *Journal of the American Chemical Society*, vol. 85, nº 22, pp. 3533-3539, 1963.
- [81] A. Sîrbu, O. Palamarciuc, M. V. Babak, J. M. Lim, K. Ohui, E. A. Enyedy, S. Shova, D. Darvasiová, P. Rapta, W. H. Ang y V. B. Arion, «Copper(II) thiosemicarbazone complexes induce marked ROS accumulation and promote nrf2-mediated antioxidant response in highly resistant breast cancer cells,» *Dalton Transactions*, vol. 46, p. 3833–3847, 2017.
- [82] Z.-Y. Zeng, Y.-B. He, L.-H. Wei, J.-L. Wu, Y.-Y. Huang y L.-Z. Meng, «The synthesis of two novel neutral receptors and their anion binding properties,» *Canadian Journal of Chemistry*, vol. 8, pp. 454-60, 2004.
- [83] K. Kimura, S. Yajima, K. Tatsumi, M. Yokoyama y M. Oue, «Silver Ion-Selective Electrodes Using π -Coordinate Calix[4]arene Derivatives as Soft Neutral Carriers,» *Analytical Chemistry*, vol. 72, nº 21, pp. 5290-5294, 2000.

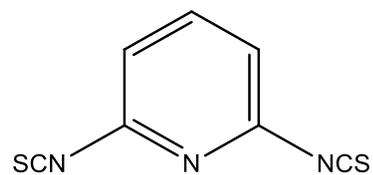
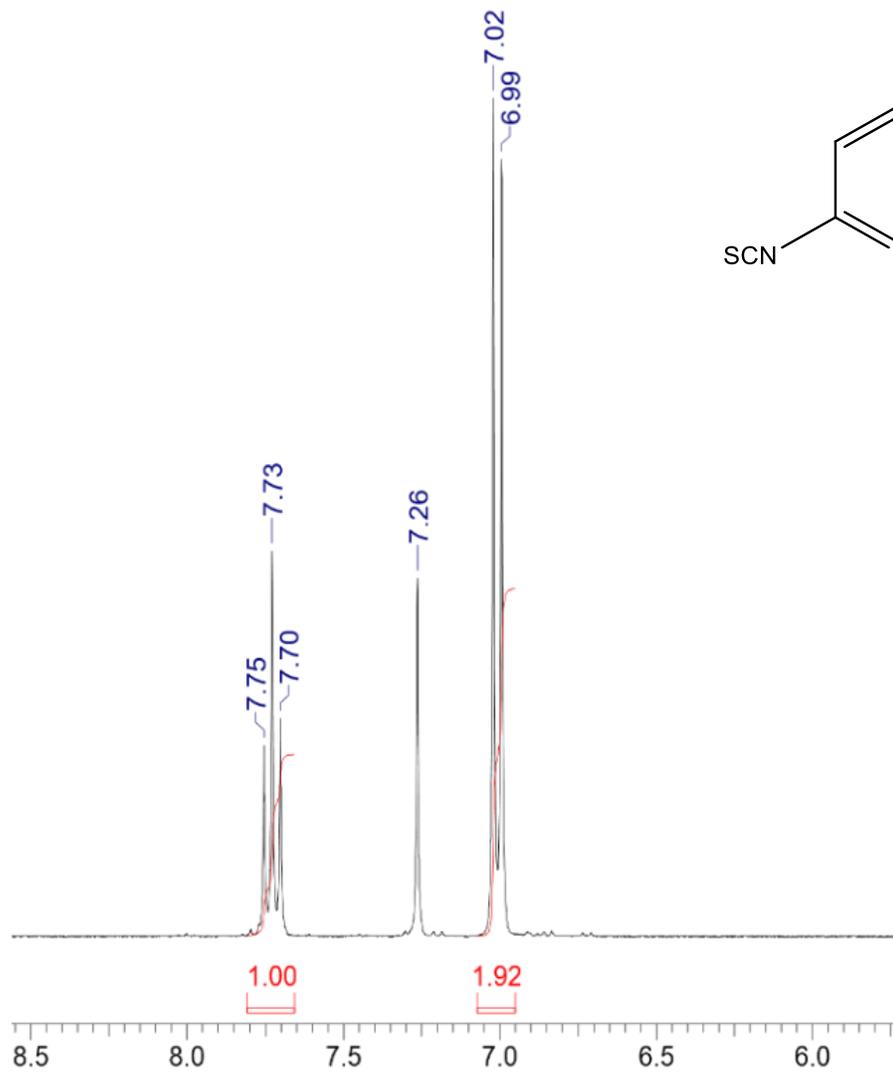
- [84] A. Sarkar, S. Bhattacharyya y A. Mukherjee, «Colorimetric detection of fluoride ions by anthraimidazolidone based sensors in the presence of Cu(II) ions,» *Dalton Transactions*, vol. 45, nº 3, pp. 1166-1175, 2016.
- [85] H.-C. Hung, Y.-Y. Chang, L. Luo, C.-H. Hung, E. W.-G. Diao y W.-S. Chung, «Different sensing modes of fluoride and acetate based on a calix[4]arene with 25,27-bistriazolylmethylpyrenylacetamides,» *Photochemical & Photobiological Sciences*, vol. 13, p. 370–379, 2014.
- [86] D. Udhayakumari, S. Nahaa y S. Velmathi, «Colorimetric and fluorescent chemosensors for Cu²⁺. A comprehensive review from the years 2013–15,» *Analytical Methods*, vol. 9, nº 4, pp. 552-578, 2017.
- [87] W. Sliwa, «Calixarene Complexes with Transition Metal, Lanthanide and Actinide Ions,» *Croatica Chemica Acta*, vol. 75, nº 1, pp. 131-153, 2002.
- [88] H. M. Chawla, P. Goel y R. Shukla, «New calix[4]arene based oxalylamido receptors for recognition of copper(II),» *Tetrahedron Letters*, vol. 54, nº 22, pp. 2766-2769, 2013.
- [89] R. M. Duke, E. B. Veale, F. M. Pfeffer, P. E. Kruger y T. Gunnlaugsson, «Colorimetric and fluorescent anion sensors: an overview of recent developments in the use of 1,8-naphthalimide-based chemosensors,» *Chemical Society Reviews*, vol. 39, pp. 3936-3953, 2010.

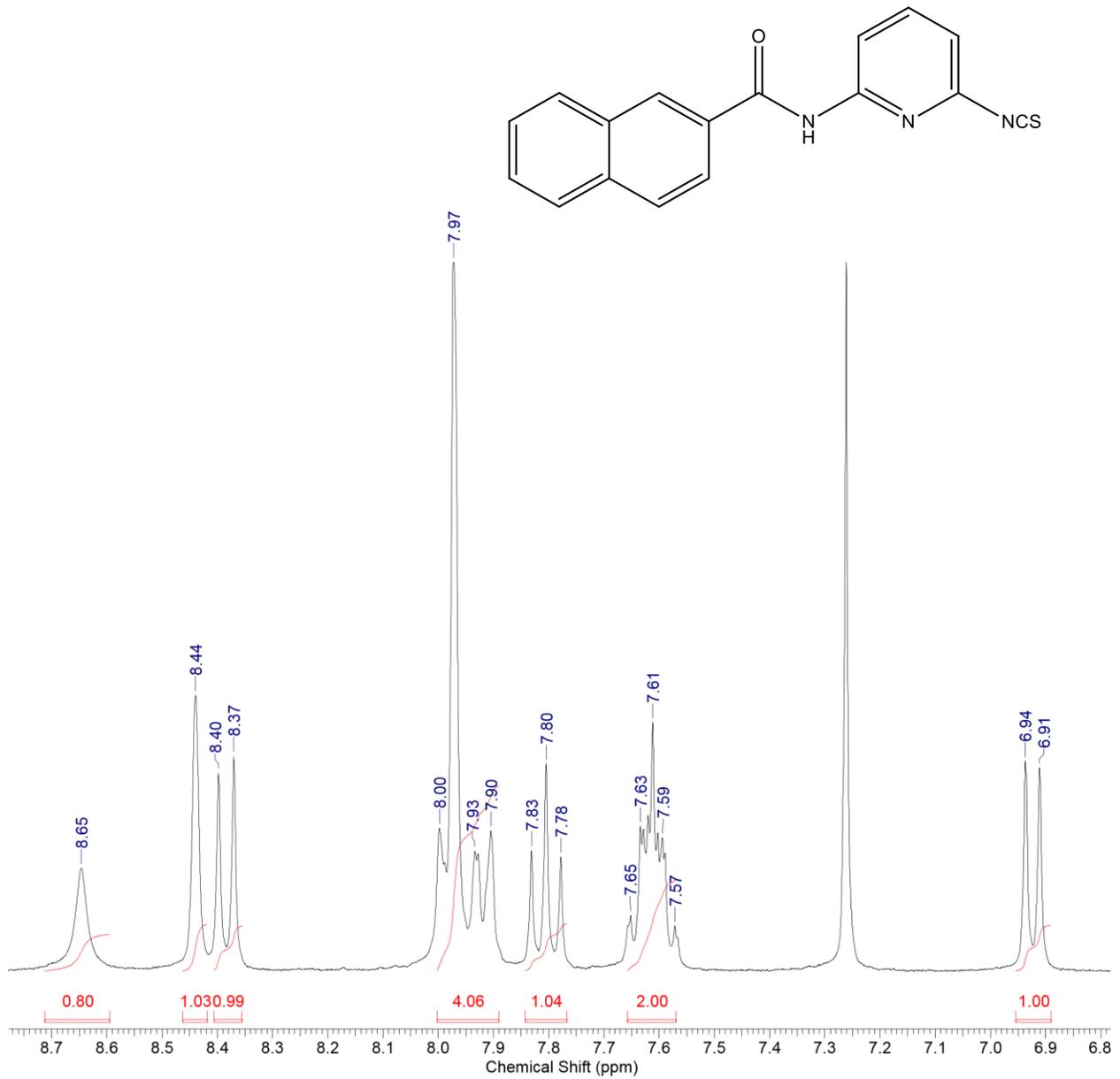
Anexo 1

Espectros de ^1H -RMN y FT-IR

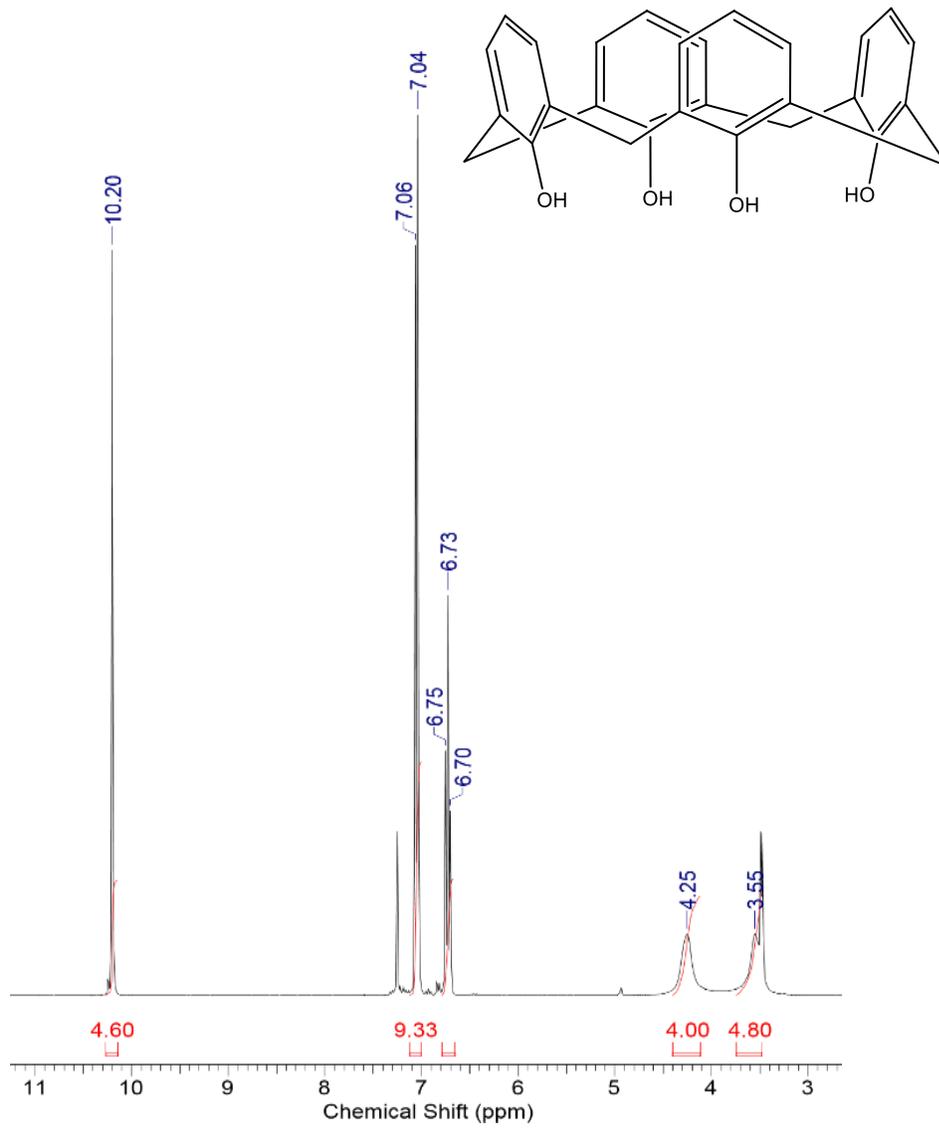
A.1.1 Espectros ^1H -RMNA.1.1.1 Espectro de *N*-(6-amino-2-piridinil)-2-Naftalencarboxamida (I)

A.1.1.2 Espectro de 2,6-diisotiocinatopridina (II)

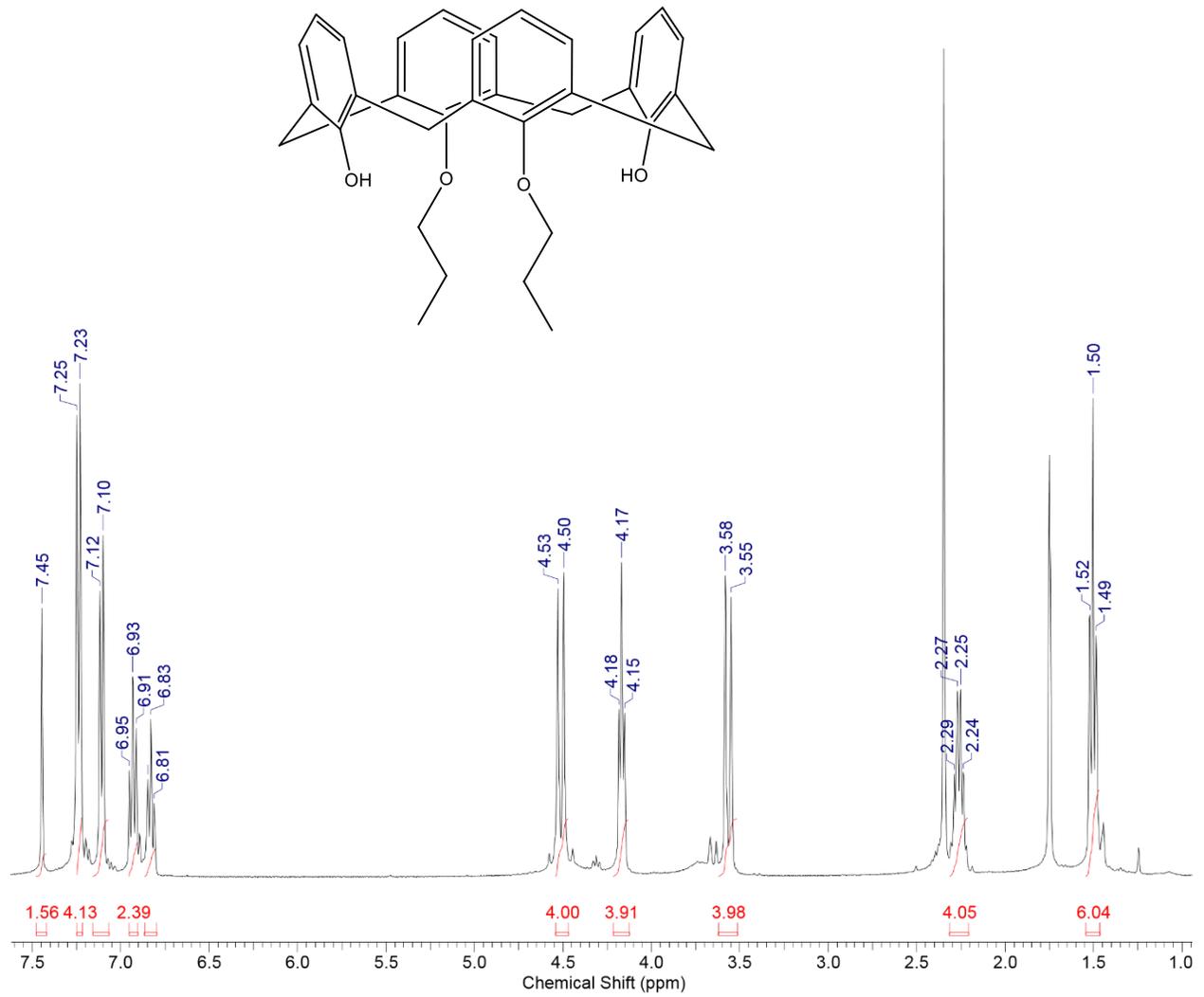


A.1.1.3 Espectro de *N*-(6-isotiocianatopiridin-2-il)-2-naftamida (III)

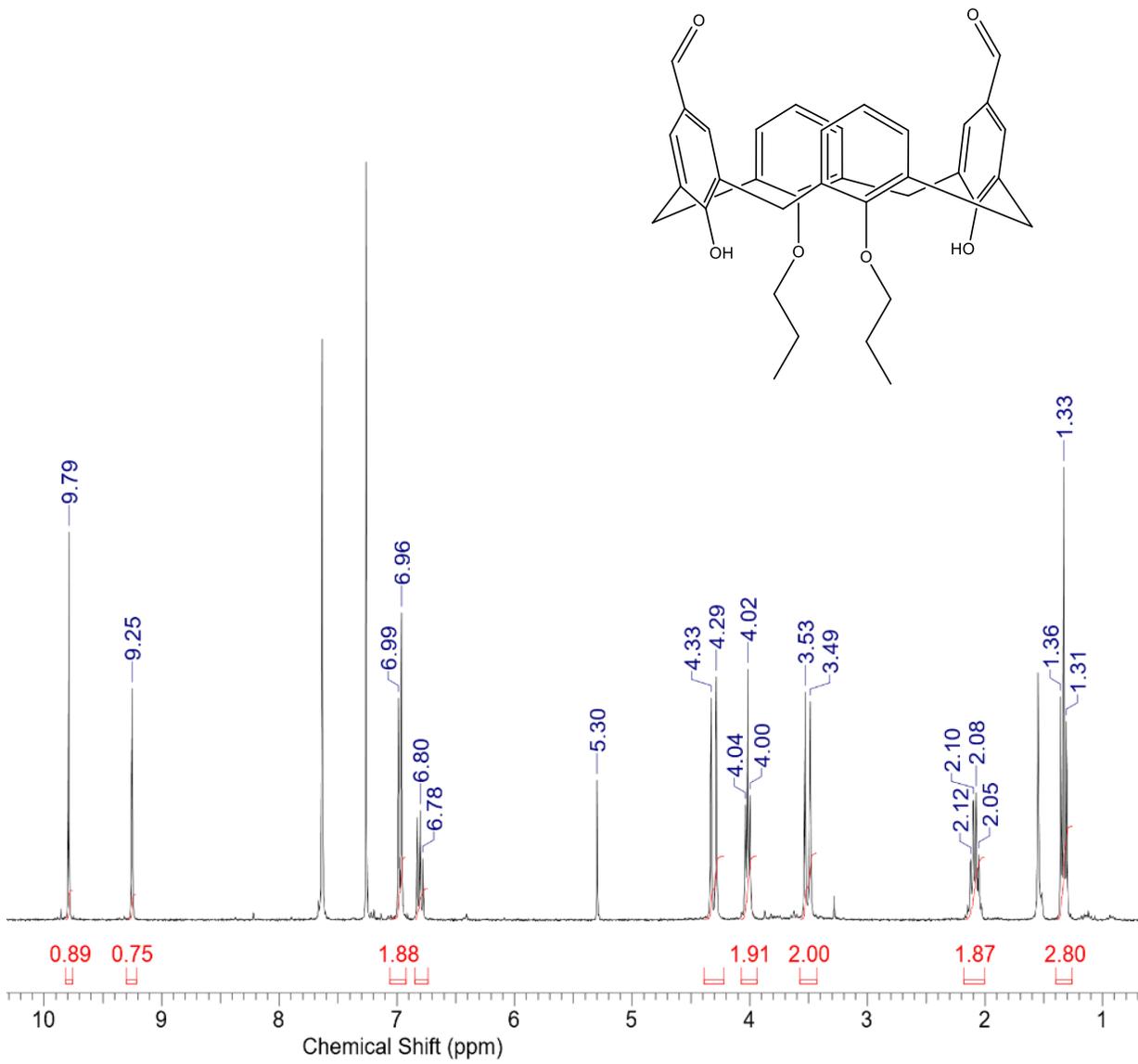
A.1.1.4 Espectro de 25,26,27,28-tetrahidroxicalix[4]areno (IV)



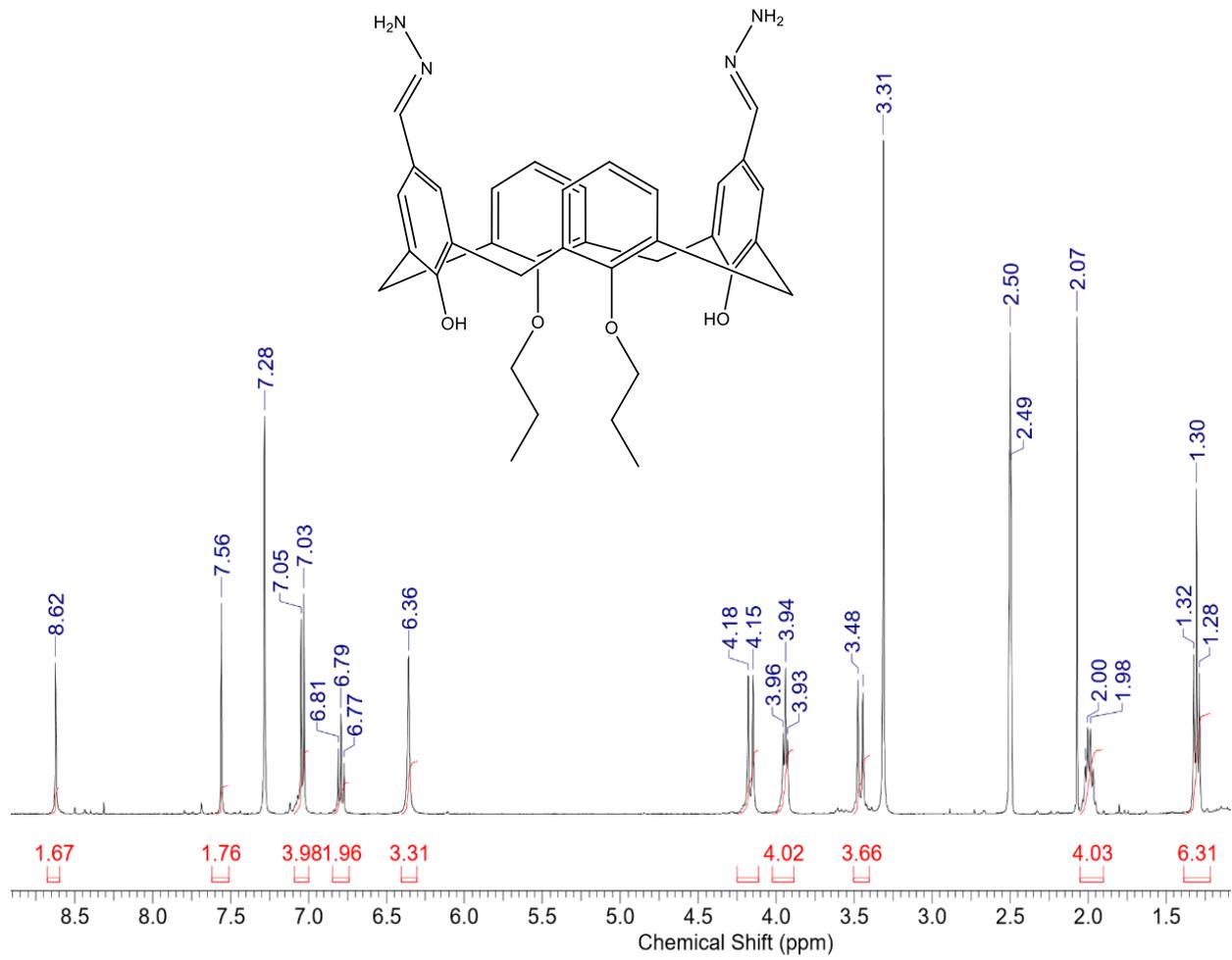
A.1.1.5 Espectro de 26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (V)



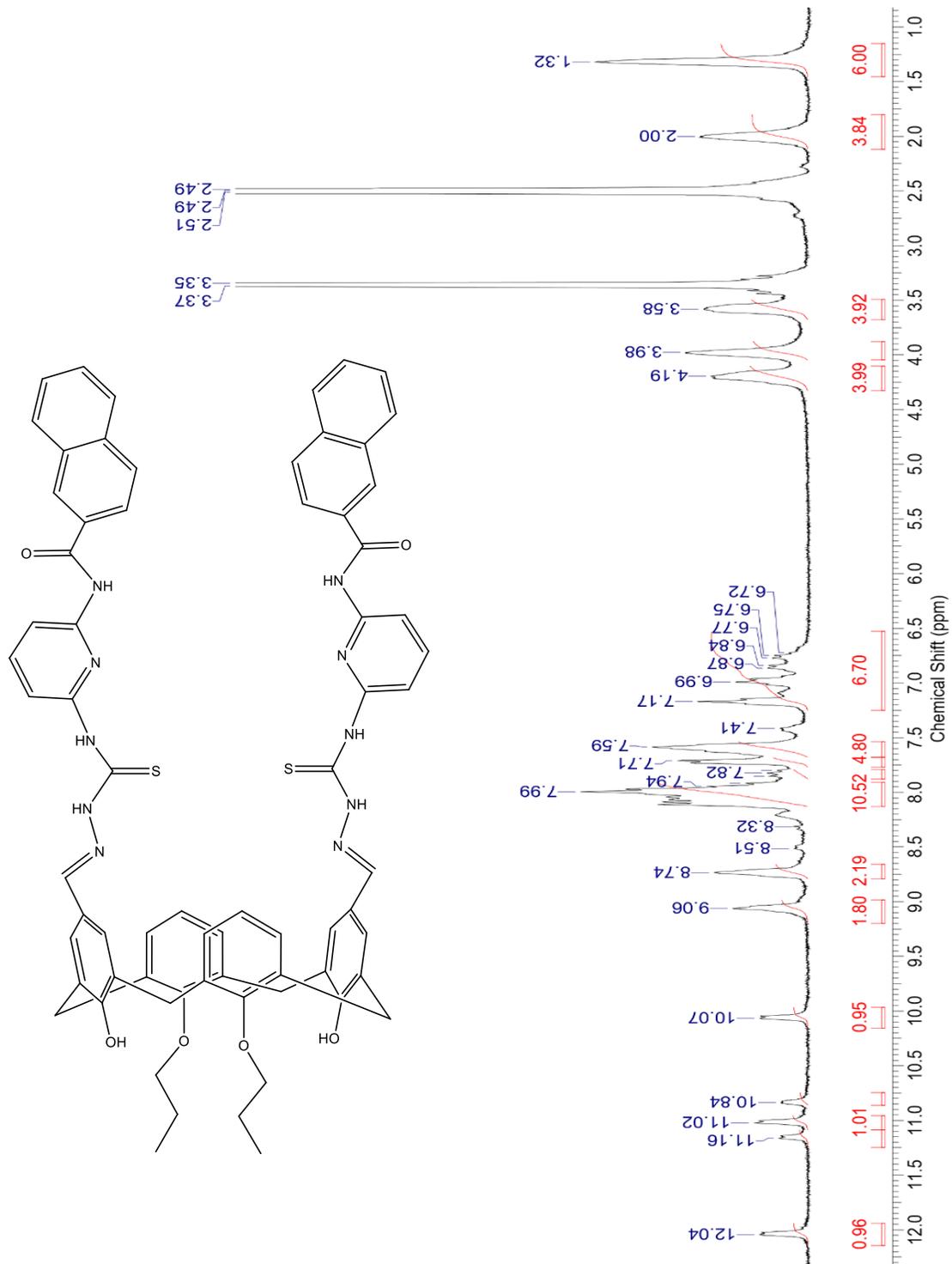
A.1.1.6 Espectro 5,17-diformil-26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VI)



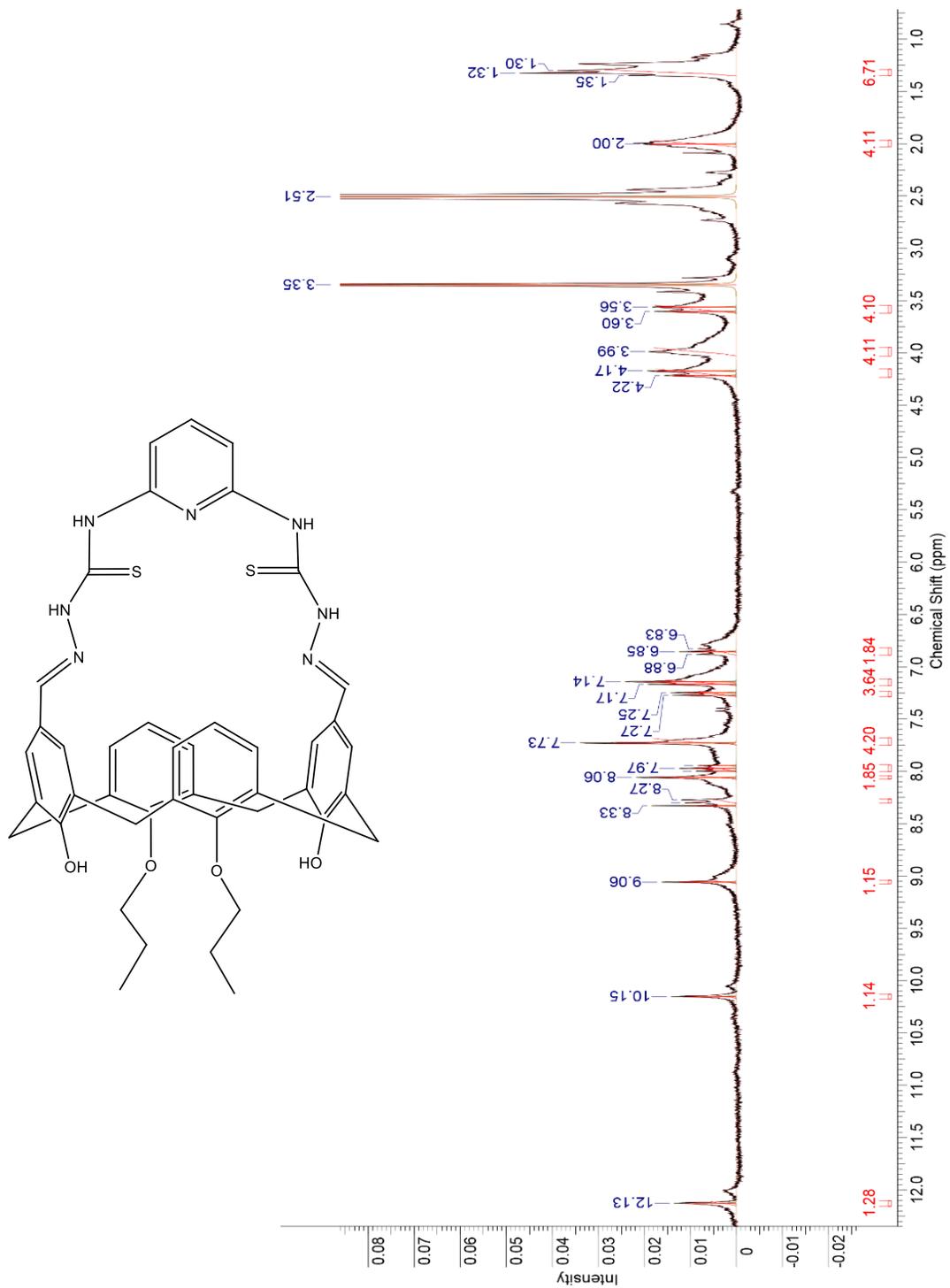
A.1.1.7 Espectro de 26,28-dihidroxi-5,17-bis(metilenhidrazina)-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VII)



A.1.1.8 Espectro de 26,28-dihidroxi-5,17-bis[N-(piridin-2-il)-2-naftamida-tiosemicarbazona]-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VIII)

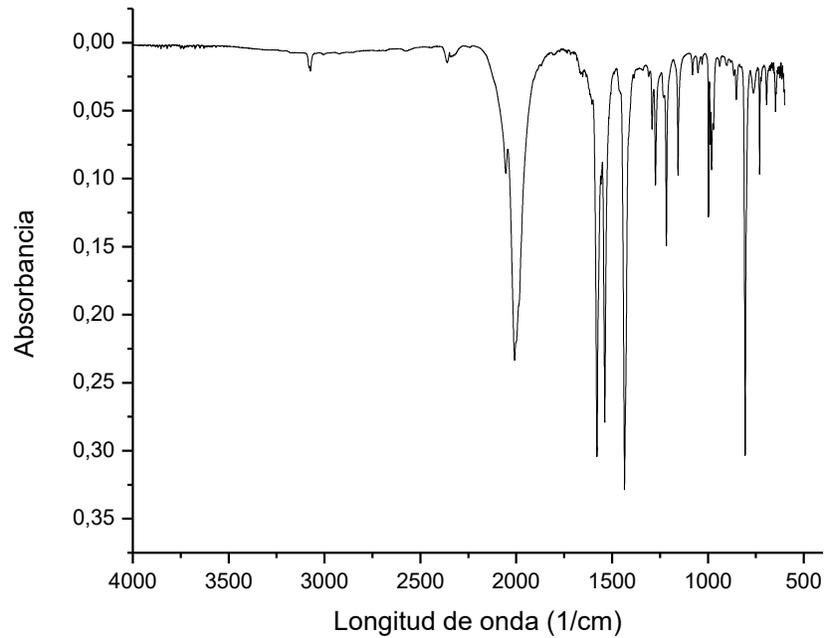
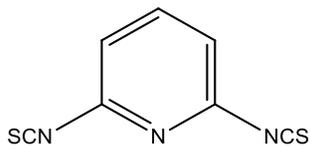


A.1.1.9 Espectro de *strapped calixarene*: 5,17-(2,6-piridinaditiosemicarbazona)-26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (IX)

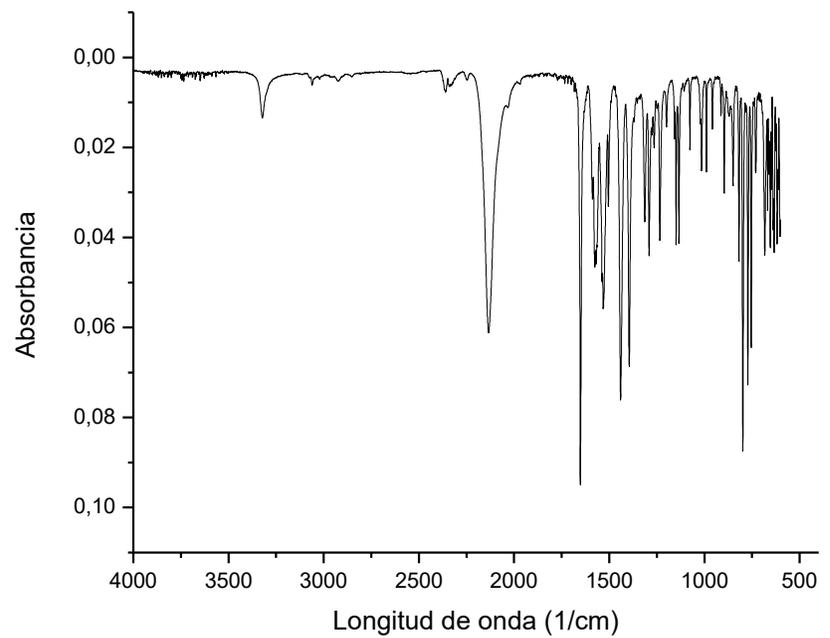
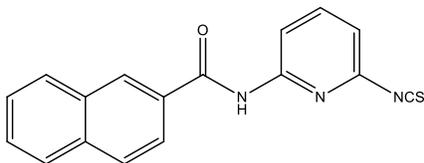


A.1.2 Espectros FT-IR

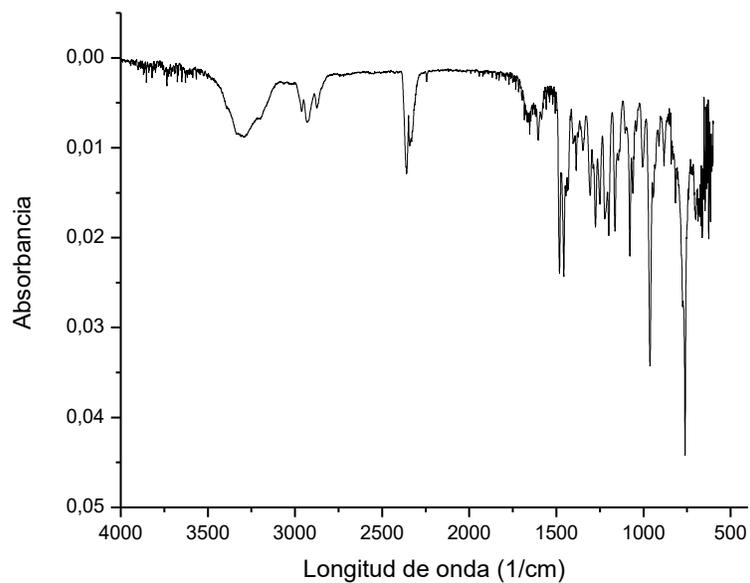
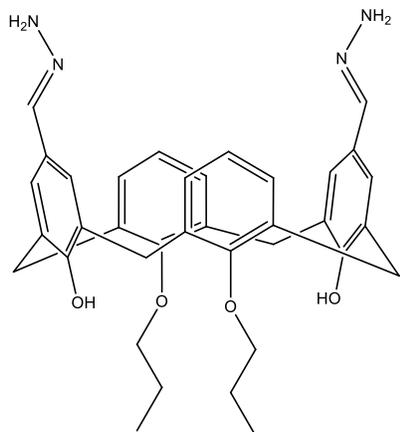
A.1.2.1 Espectro de 2,6-diisotiocinatopiridina (II)



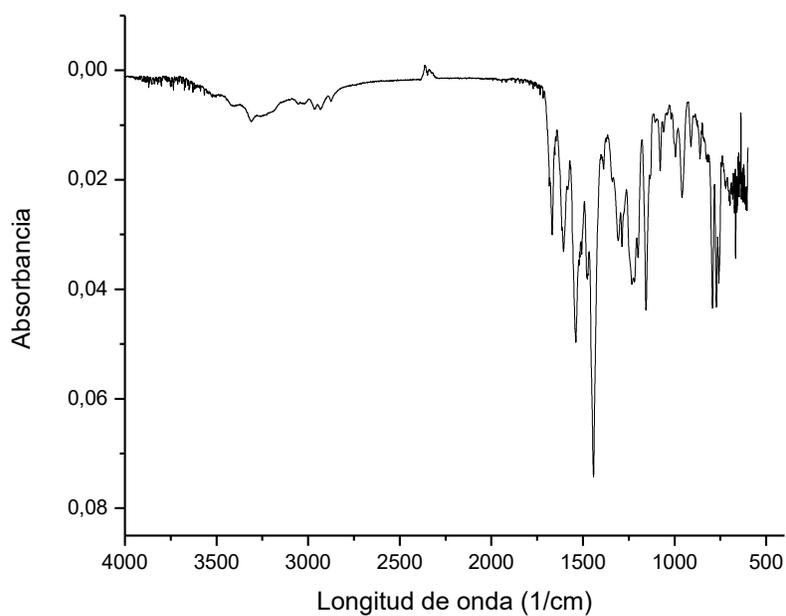
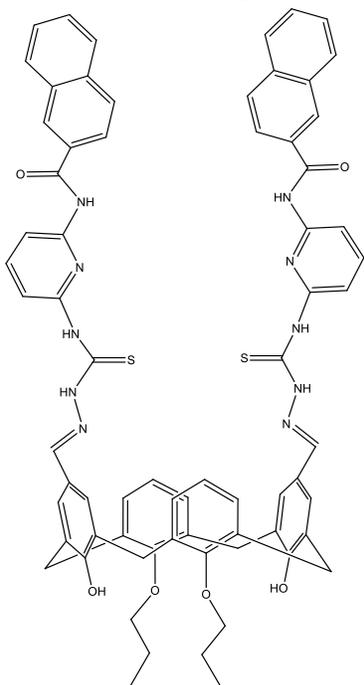
A.1.2.2 Espectro de *N*-(6-isotiocianatopiridin-2-il)-2-naftamida (III)



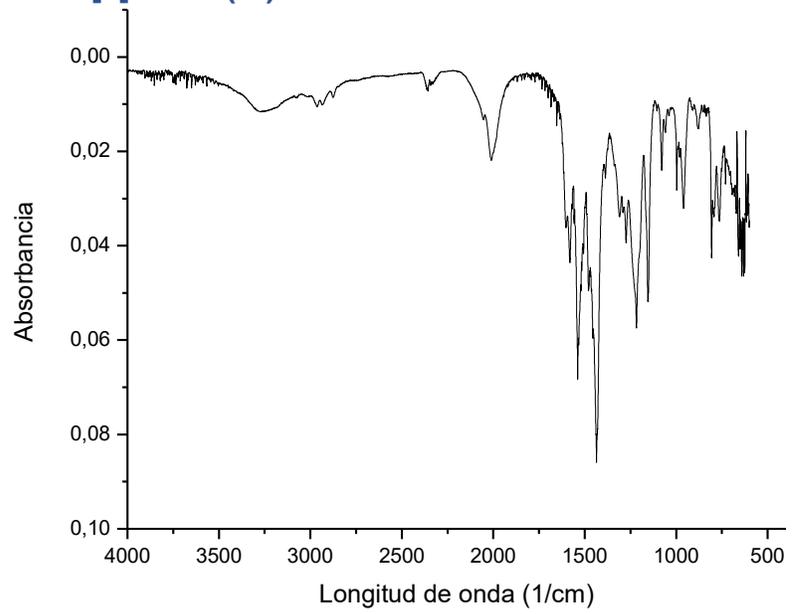
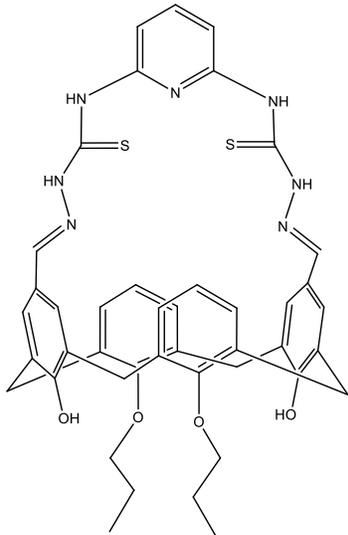
A.1.2.3 Espectro de 26,28-dihidroxi-5,17-bis(metilenhidrazina)-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VII)



A.1.2.4 Espectro de 26,28-dihidroxi-5,17-bis[N-(piridin-2-il)-2-naftamida-tiosemicarbazona]-25,27-dipropoxicalix[4]areno (VIII)



A.1.2.5 Espectro de *strapped calixarene*: 5,17-(2,6-piridinaditiosemicarbazona)-26,28-dihidroxi-25,27-dipropoxicalix[4]areno (IX)



Anexo 2

Estudios espectroscópicos UV-visible de los calixarenos con cationes y aniones

A.2.1 Determinación de coeficiente de absortividad molar de los receptores

Figura 47.- a) Espectros de absorción a diferentes concentraciones desde 0,98 hasta 15,75 μM en acetonitrilo del receptor **VIII**. b) Ajuste lineal para la determinación del coeficiente de absortividad molar en acetonitrilo a 300 nm.

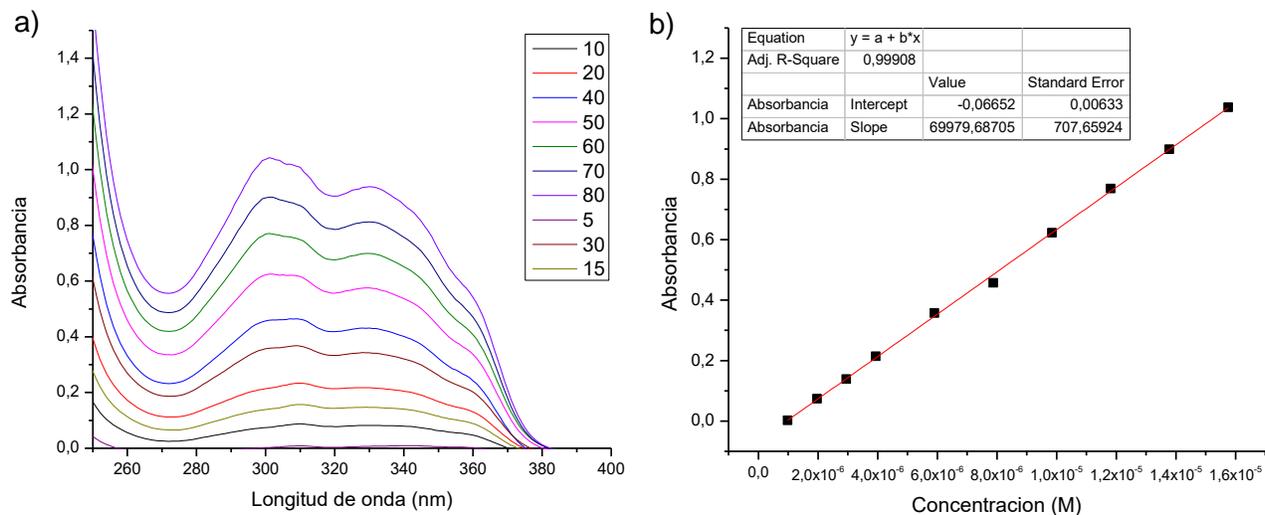
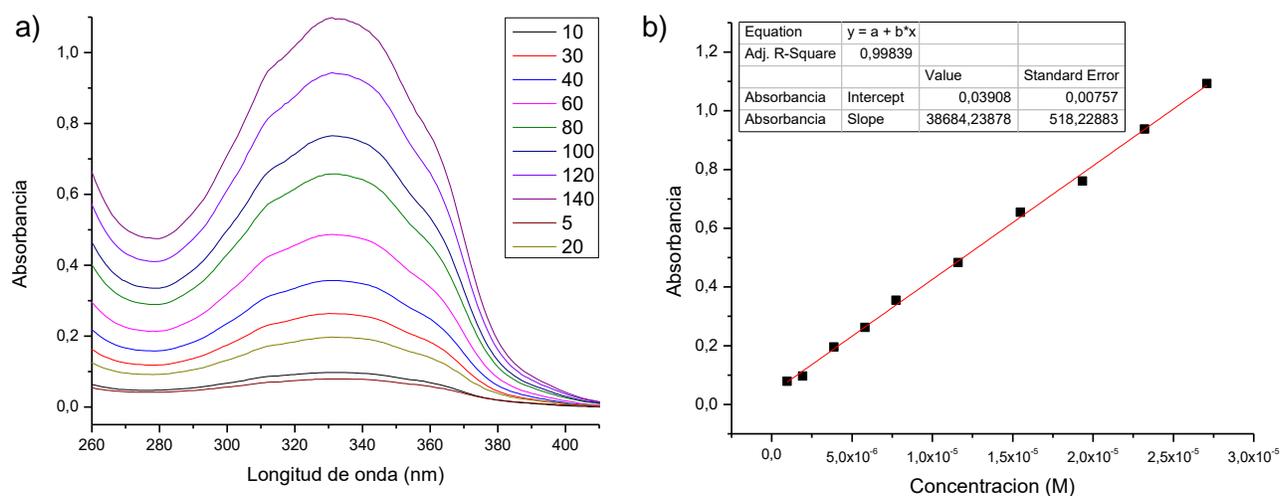


Figura 48.- a) Espectros de absorción a diferentes concentraciones desde 0,97 hasta 27,08 μM en acetonitrilo del receptor **IX**. b) Ajuste lineal para la determinación del coeficiente de absortividad molar en acetonitrilo a 335 nm.



A.2.2 Análisis exploratorio de los receptores con los iones

Figura 49.- Espectros de absorción del receptor **VIII** (7,88 μM) en acetonitrilo. a) Cambios espectrales en presencia de 5 equivalentes de los diferentes cationes (Ag^+ , Cd^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Na^+ , K^+ y Li^+) como sales de perclorato. b) Cambios espectrales en presencia de 5 equivalentes de los diferentes aniones (F^- , HSO_4^- , I^- , N_3^- , NO_3^- , NO_2^- , SCN^- , ClO_4^- , Br^- , CN^- , Cl^- y CH_3COO^-) como sales de tetrabutilamonio.

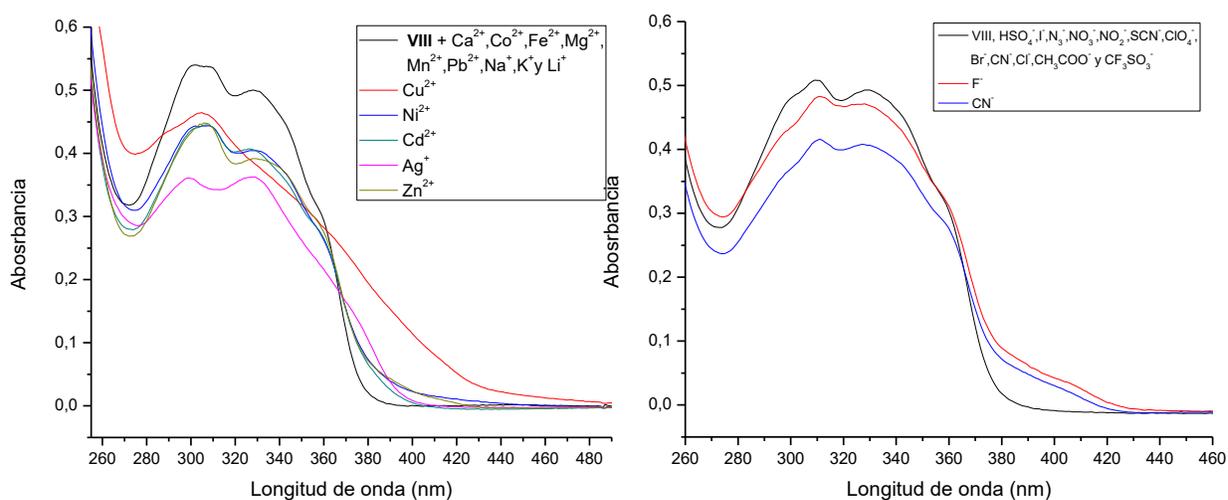
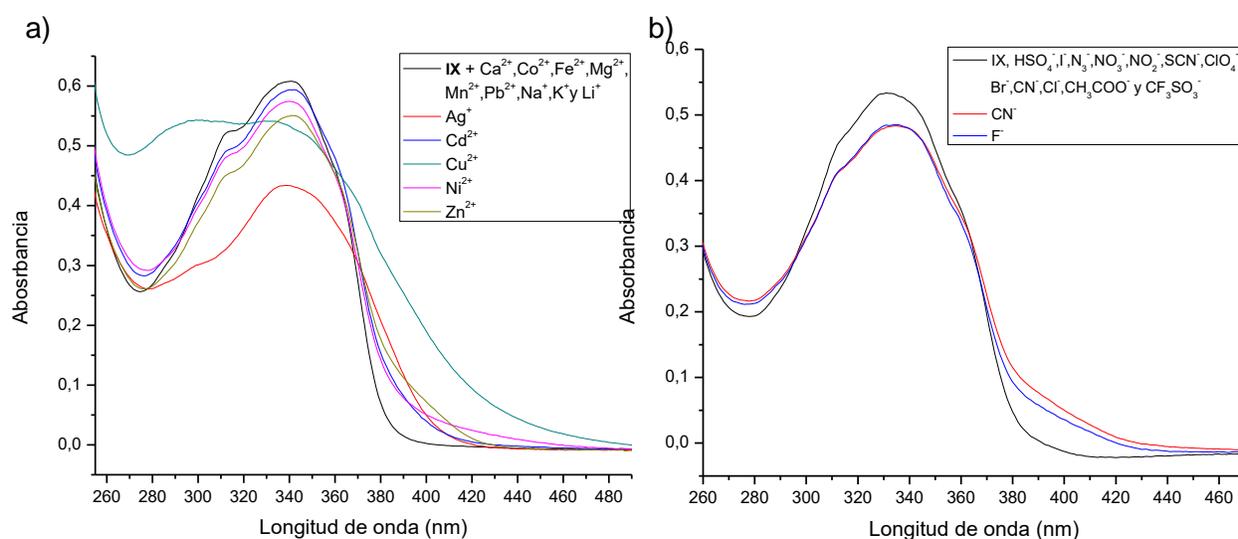


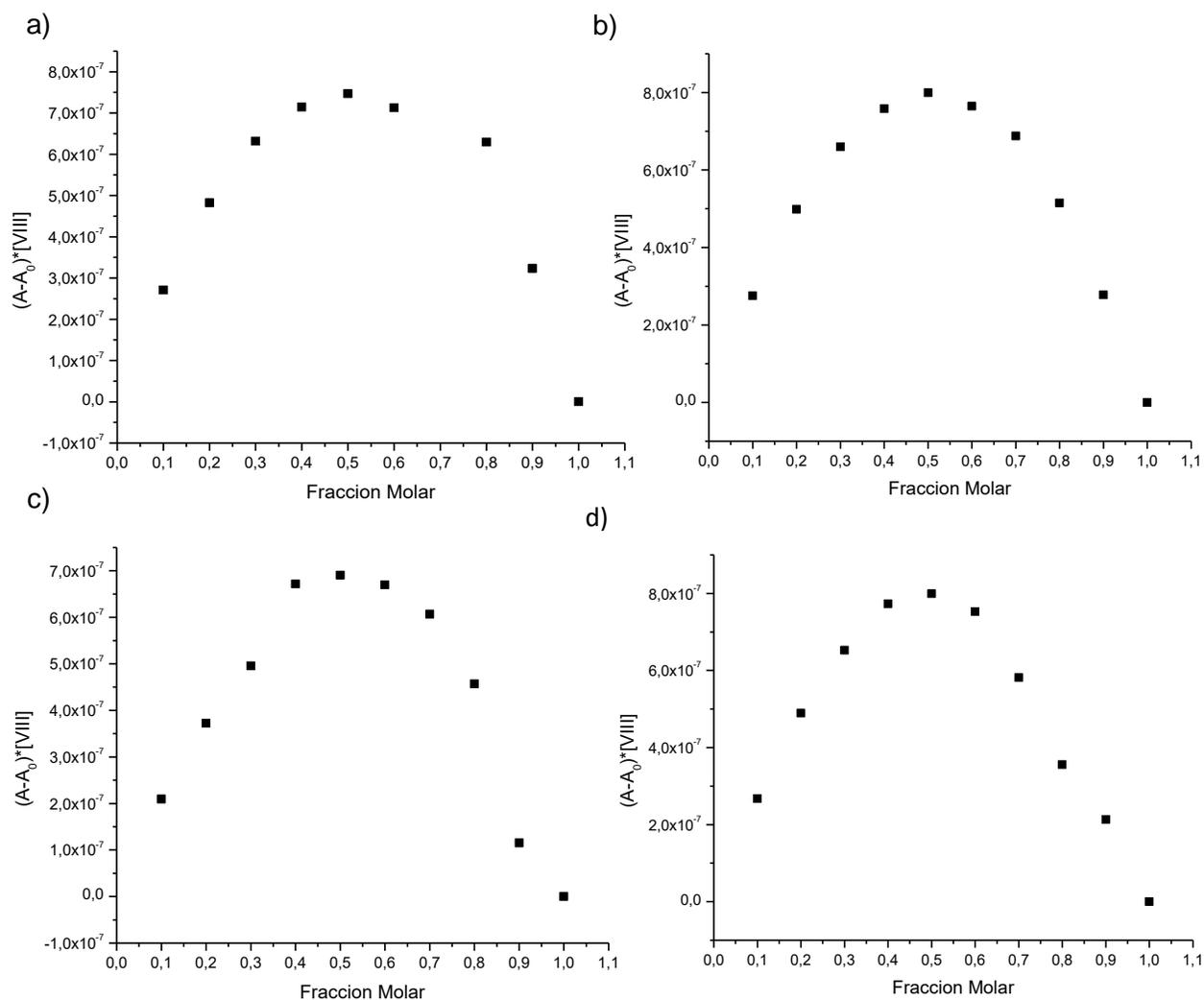
Figura 50.- Espectros de absorción del receptor **IX** (15,76 μM) en acetonitrilo. a) Cambios espectrales en presencia de 5 equivalentes de los diferentes cationes (Ag^+ , Cd^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Na^+ , K^+ y Li^+) como sales de perclorato. b) Cambios espectrales en presencia de 5 equivalentes de los diferentes aniones (F^- , HSO_4^- , I^- , N_3^- , NO_3^- , NO_2^- , SCN^- , ClO_4^- , Br^- , CN^- , Cl^- , CH_3COO^- y CF_3SO_3^-) como sales de tetrabutilamonio.



A.2.3 Determinación de las estequiometrías de la interacción receptor-ion

A.2.3.1 Complejos con el receptor VIII

Figura 51.- Método de variación continua (Job Plot) con concentraciones equimolares de 35 μM del receptor VIII con los cationes **a) Cu²⁺**, **b) Ag⁺**, **c) Ni²⁺**, **d) Cd²⁺** y **e) Zn²⁺** en acetonitrilo.



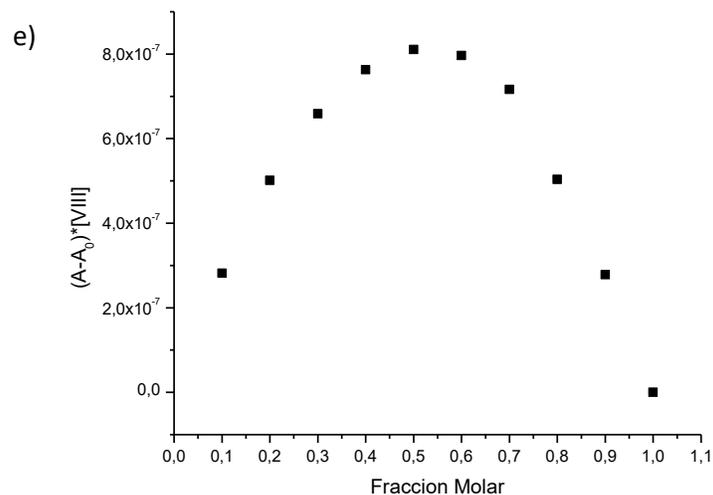
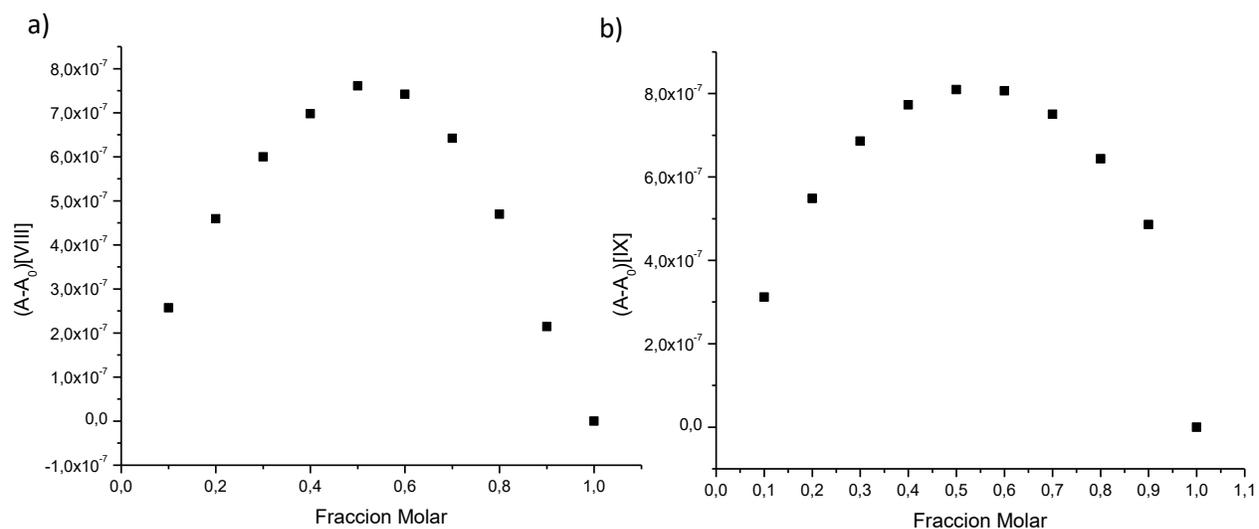
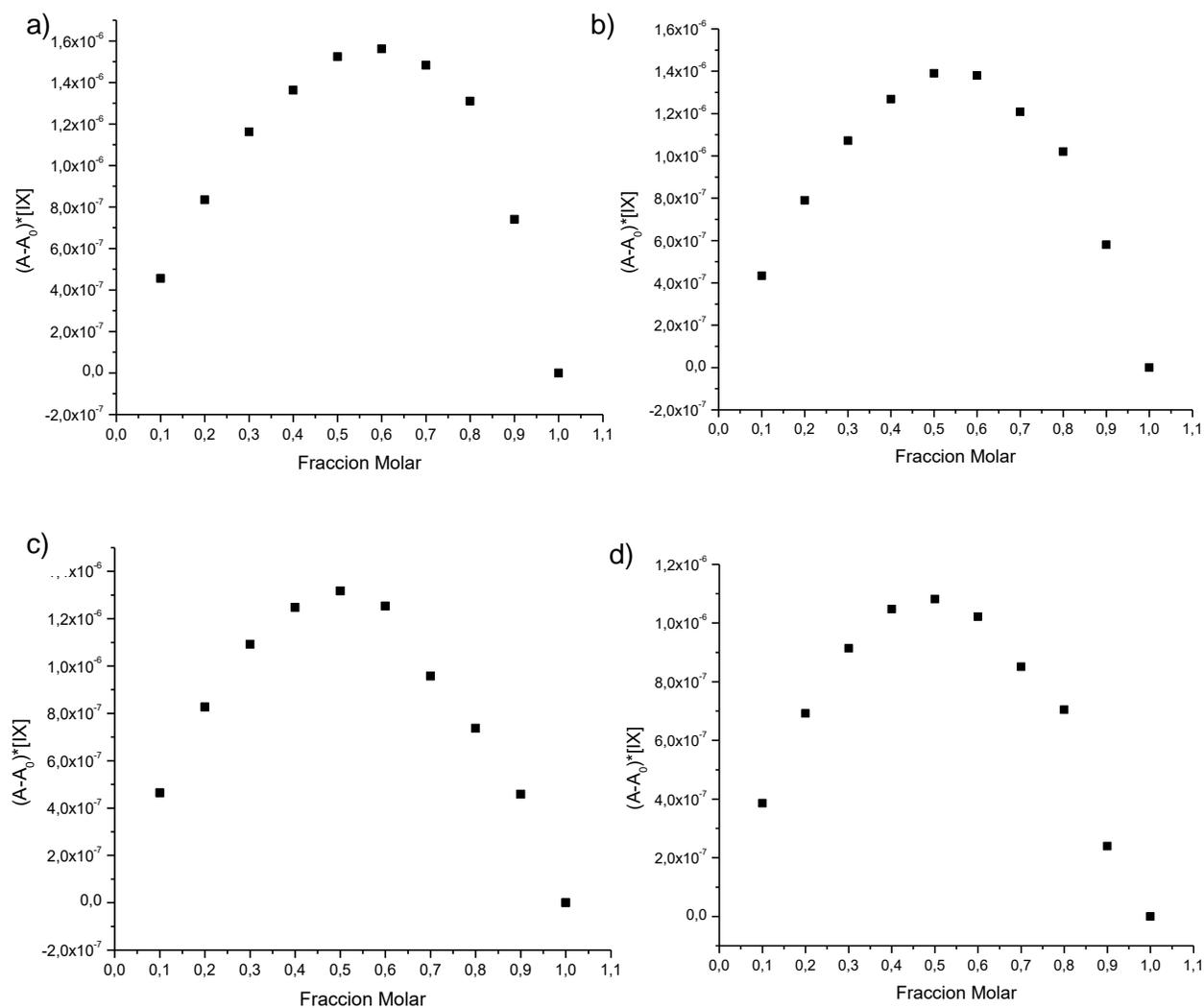


Figura 52.- Método de variación continua (Job Plot) con concentraciones equimolares de $35 \mu\text{M}$ del receptor **VIII** con los aniones **a)** F^- y **b)** CN^- en acetonitrilo.



A.2.3.2 Complejos con el receptor IX

Figura 53. Método de variación continua (Job Plot) con concentraciones equimolares de 35 μM del receptor IX con los cationes **a) Cu²⁺**, **b) Ag⁺**, **c) Ni²⁺** **d) Cd²⁺** y **e) Zn²⁺** en acetonitrilo.



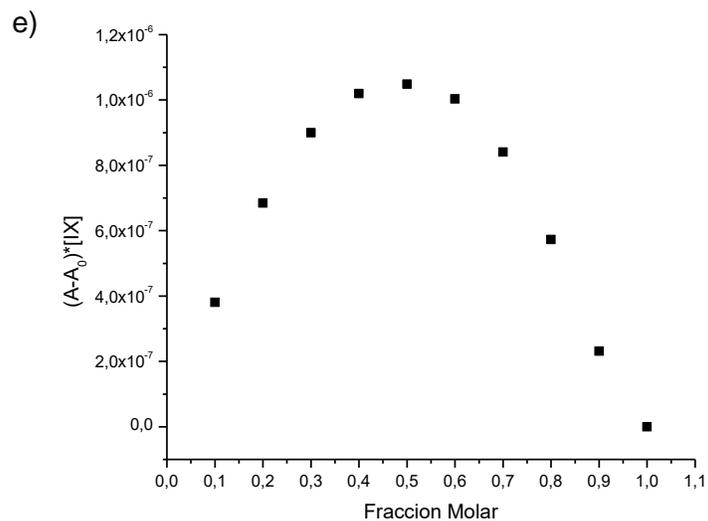
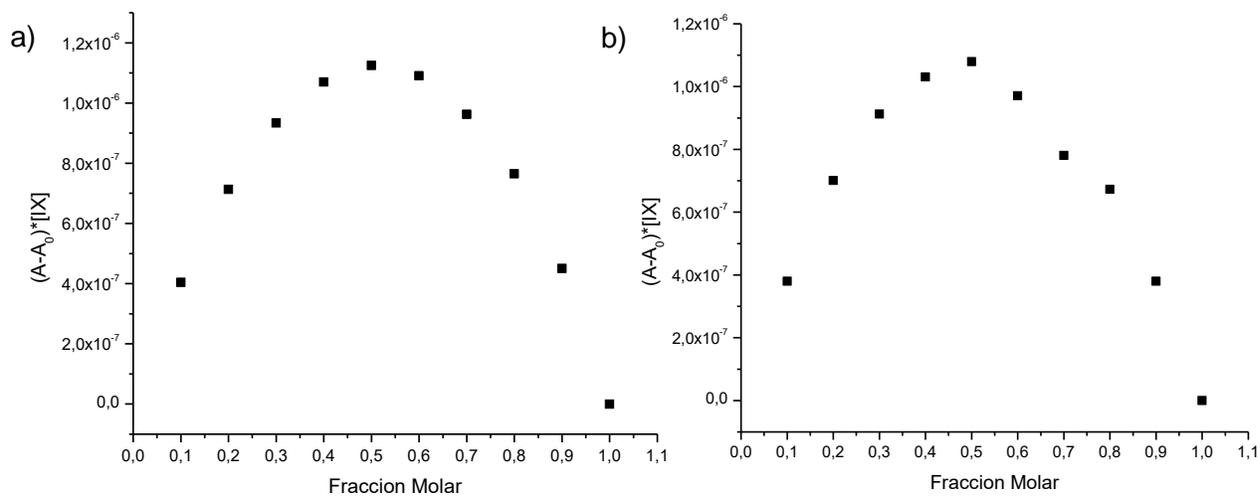


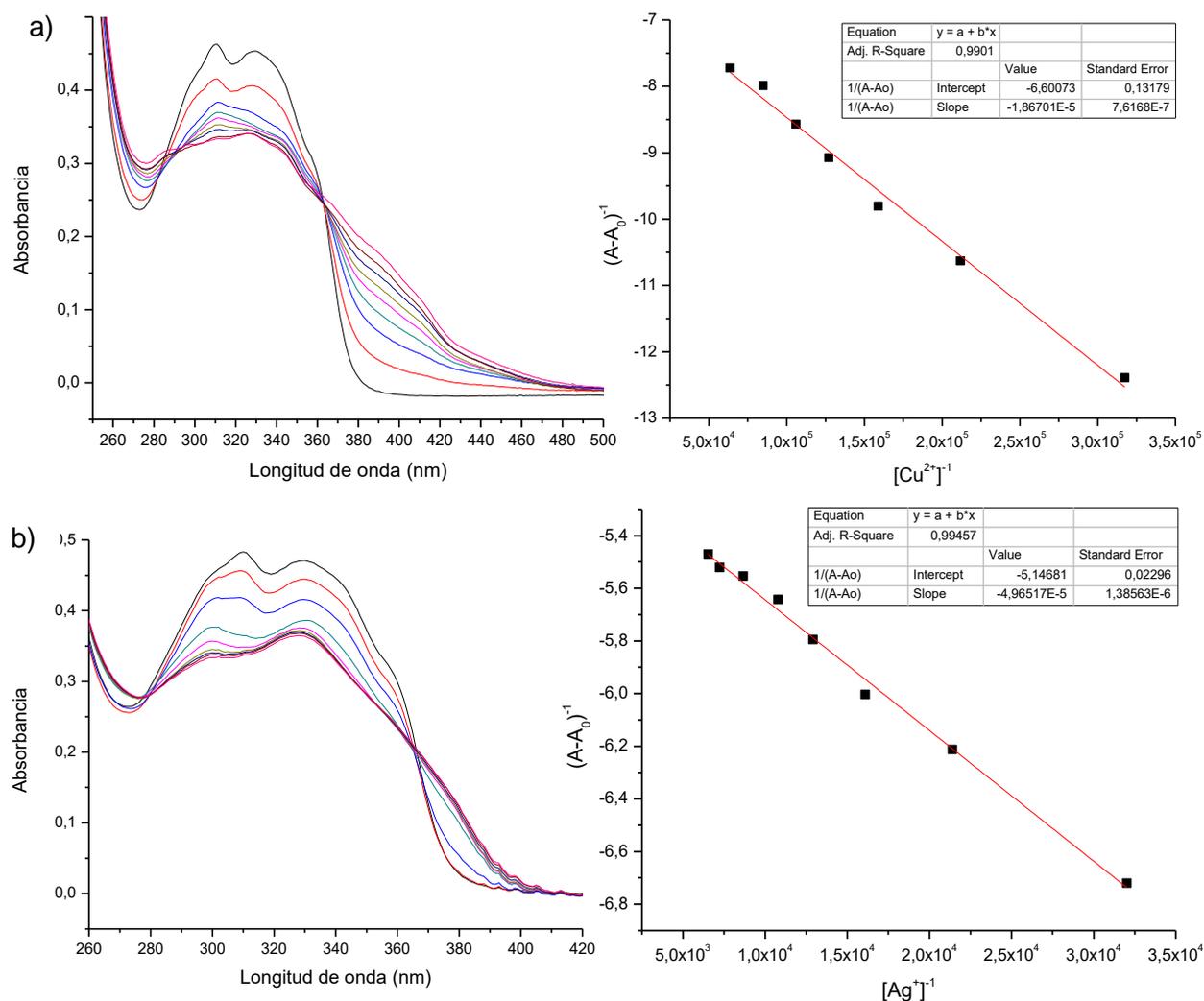
Figura 54.- Método de variación continua (Job Plot) con concentraciones equimolares de 35 μ M del receptor IX con los aniones a) F^- y b) CN^- en acetonitrilo.



A.2.4 Determinación de las constantes de asociación de la interacción receptor-ion

A.2.3.1 Complejos con el receptor VIII

Figura 55.- Titulación del receptor **VIII** (7,88 μM) con 0-5 equivalentes de **a)** Cu^{2+} , **b)** Ag^+ , **c)** Ni^{2+} , **d)** Cd^{2+} y **e)** Zn^{2+} en acetonitrilo. Inset: Ajuste lineal de acuerdo con la ecuación de Benesi-Hildebrand a 300 nm.



Estudios espectroscópicos UV-visible de los calixarenos con cationes y aniones

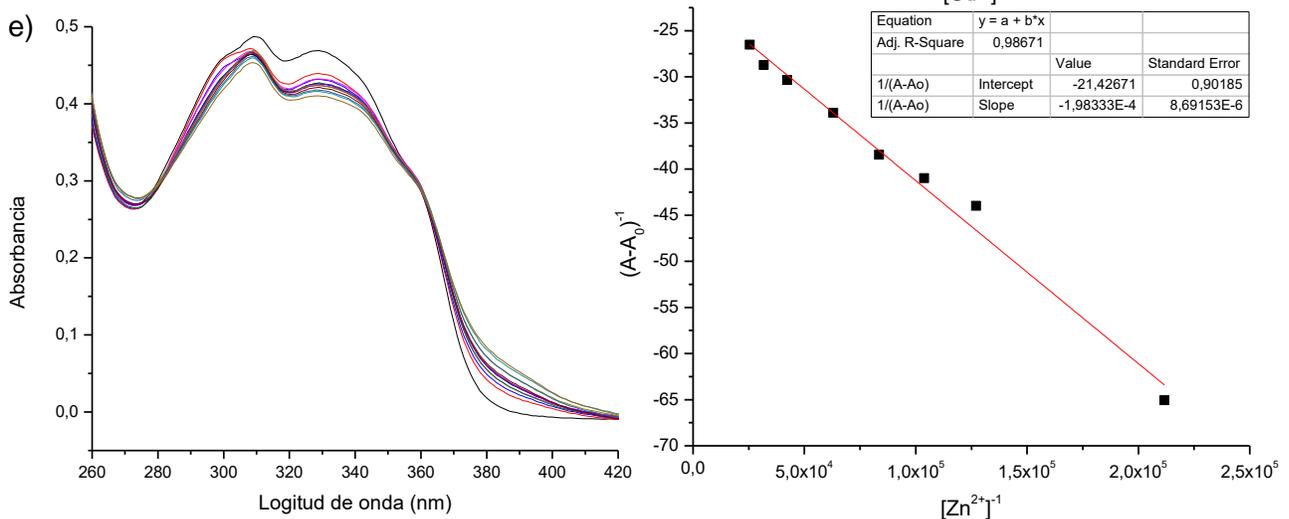
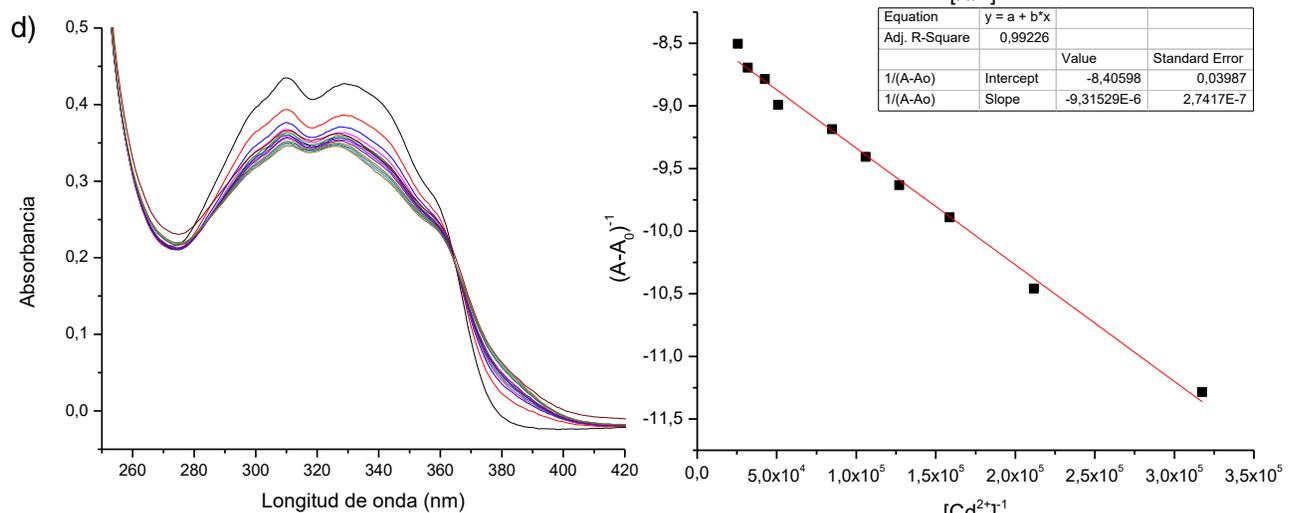
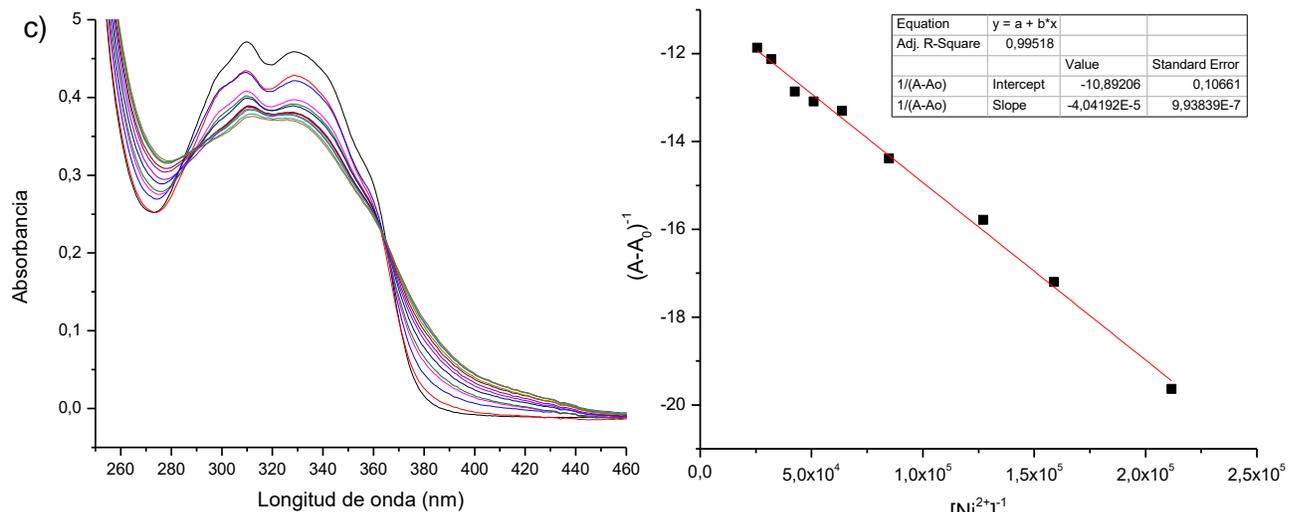
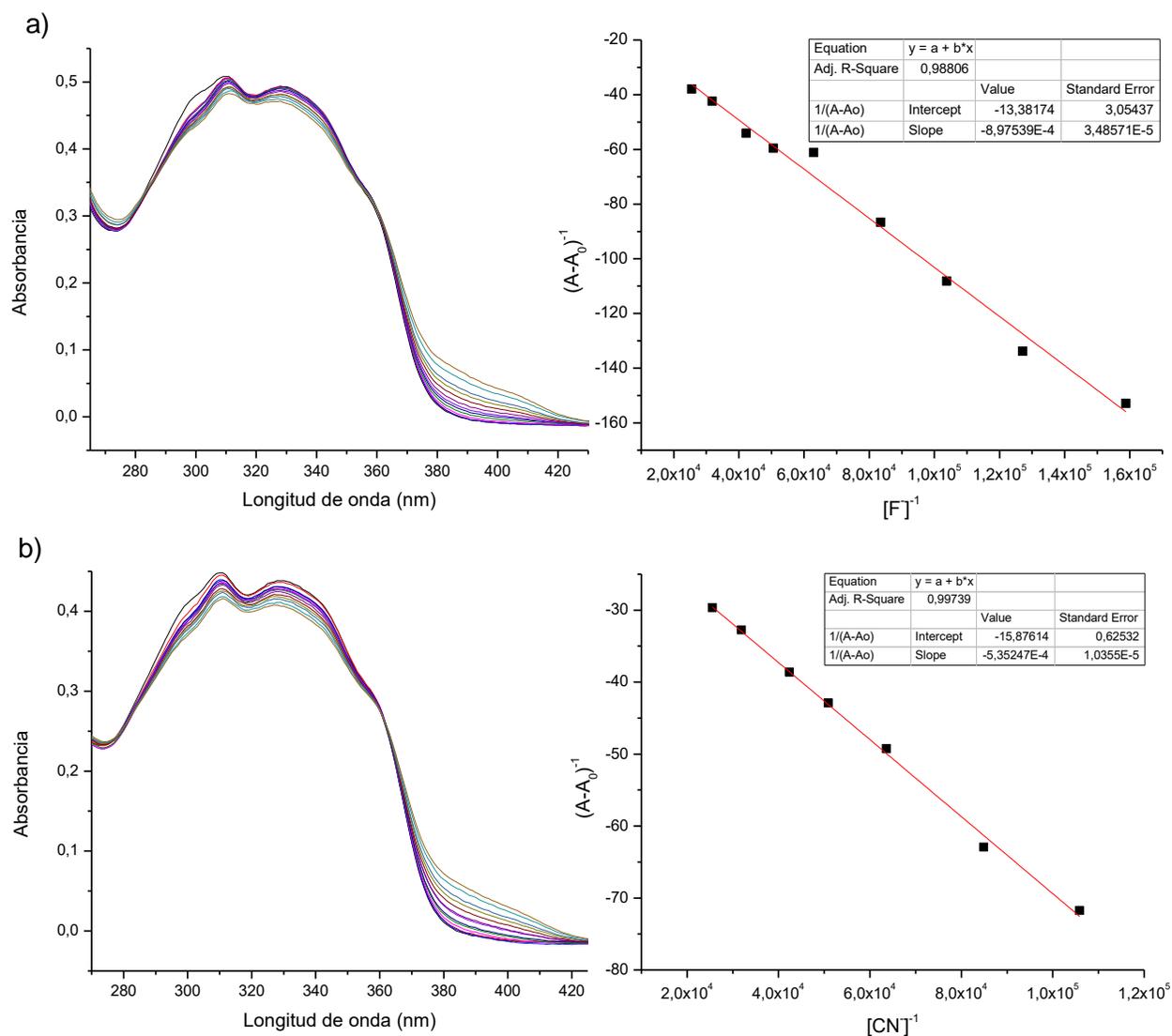
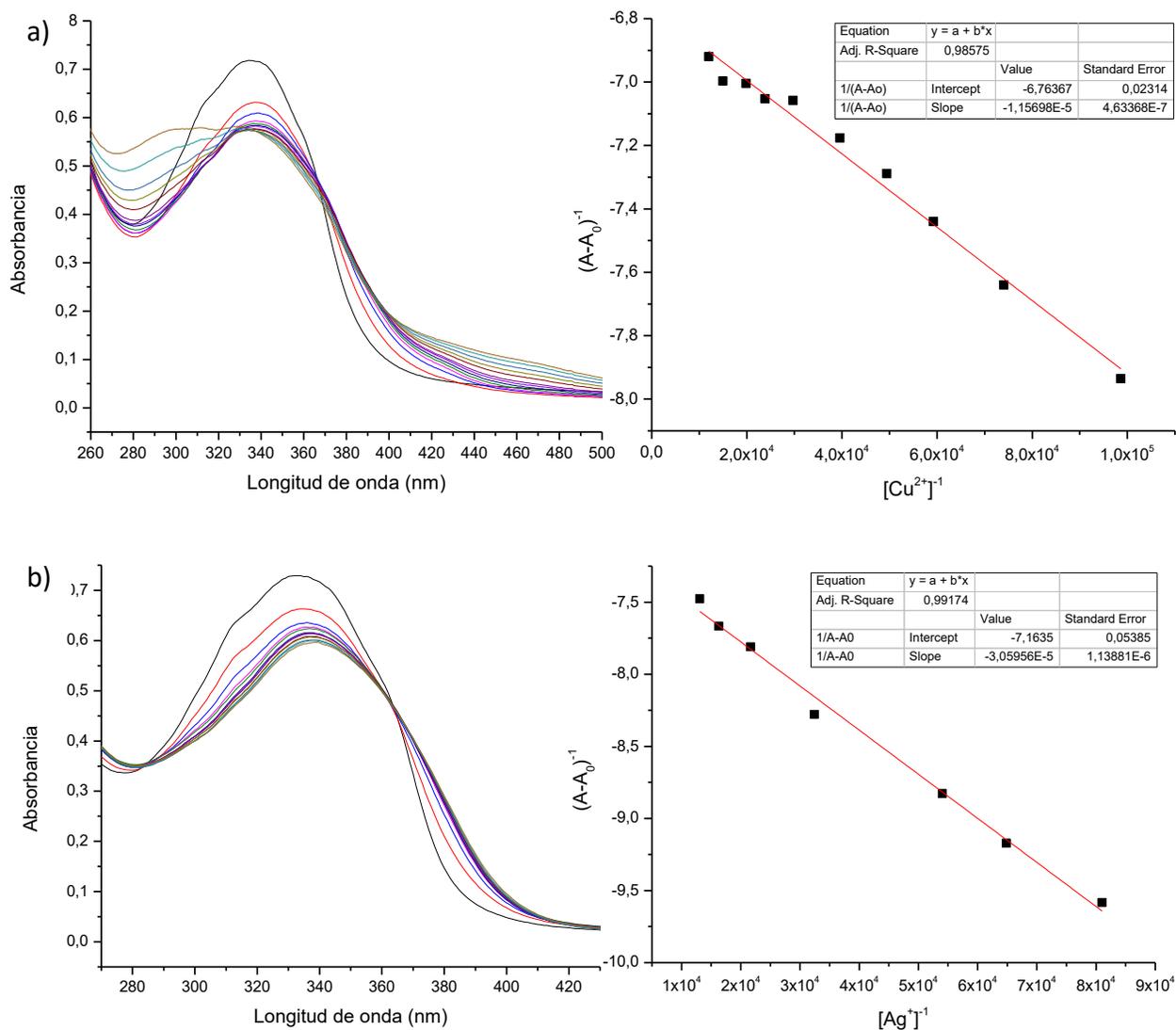


Figura 56.- Titulación del receptor VIII (7,88 μM) con 0-5 equivalentes de a) F^- y b) CN^- en acetonitrilo. Inset: Ajuste lineal de acuerdo con la ecuación de Benesi-Hildebrand a 310 nm.



A.2.3.2 Complejos con el receptor IX

Figura 57.- Titulación del receptor IX (15,76 μM) con 0-5 equivalentes de **a)** Cu^{2+} , **b)** Ag^+ , **c)** Ni^{2+} , **d)** Cd^{2+} y **e)** Zn^{2+} en acetonitrilo. Inset: Ajuste lineal de acuerdo con la ecuación de Benesi-Hildebrand a 335 nm.



Estudios espectroscópicos UV-visible de los calixarenos con cationes y aniones

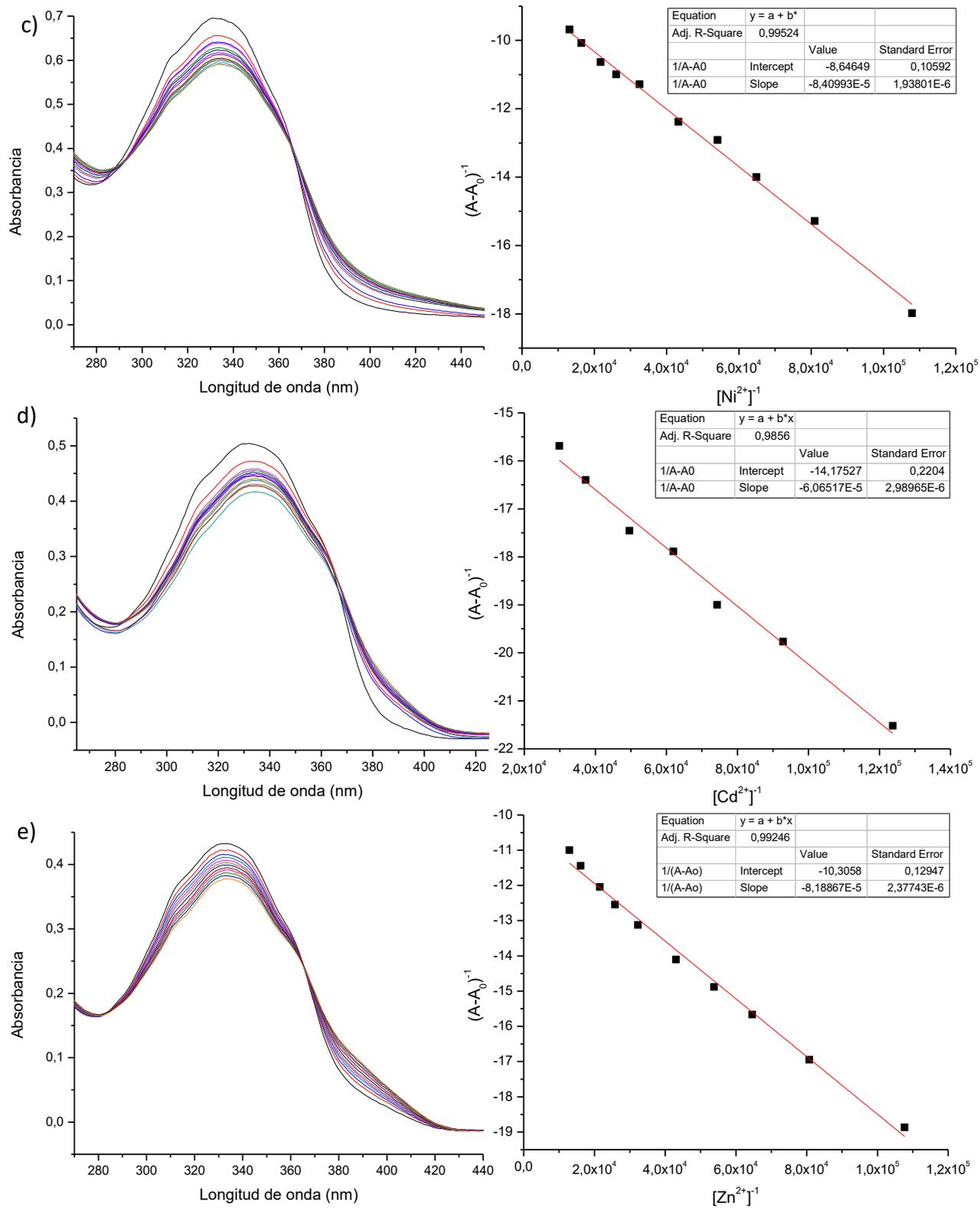
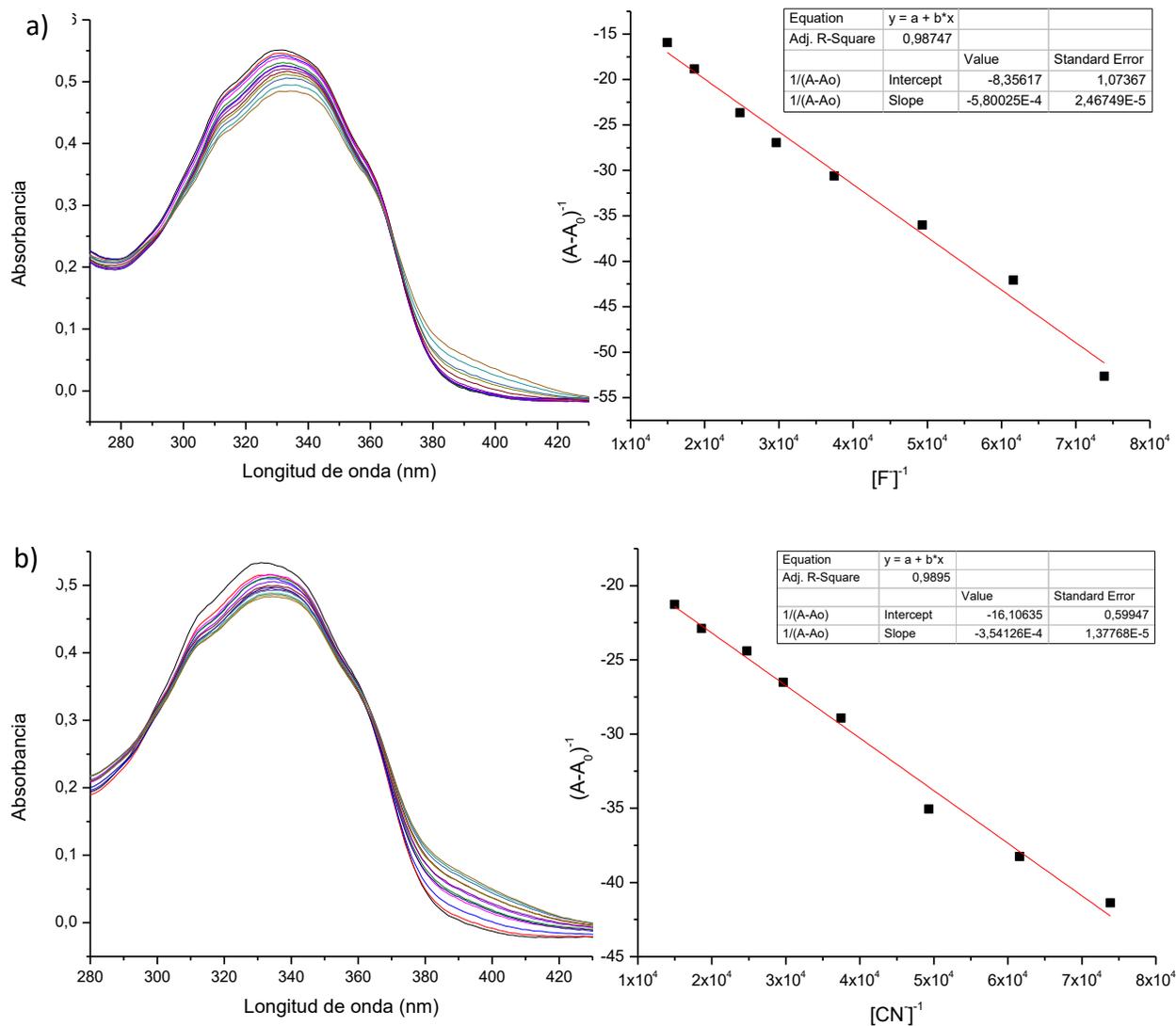


Figura 58.- Titulación del receptor IX (15,76 μM) con 0-5 equivalentes de a) F^- y b) CN^- en acetonitrilo. Inset: Ajuste lineal de acuerdo con la ecuación de Benesi-Hildebrand a 335 nm.



A.2.5 Selectividad de los receptores con los iones

Figura 59.- a) Estudio de selectividad del receptor **VIII** (7,88 μM) con 5 equivalentes de los iones Ag^+ , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} y Zn^{2+} en presencia de la matriz de 3 equivalentes de los cationes Ca^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Na^+ , K^+ y Li^+ en acetonitrilo. b) Estudio de selectividad del receptor **VIII** (7,88 μM) con 5 equivalentes de los iones F^- y CN^- en presencia de la matriz de 3 equivalentes de los aniones HSO_4^- , I^- , N_3^- , NO_3^- , NO_2^- , SCN^- , ClO_4^- , Br^- , CN^- , Cl^- , CH_3COO^- y CF_3SO_3^- en acetonitrilo.

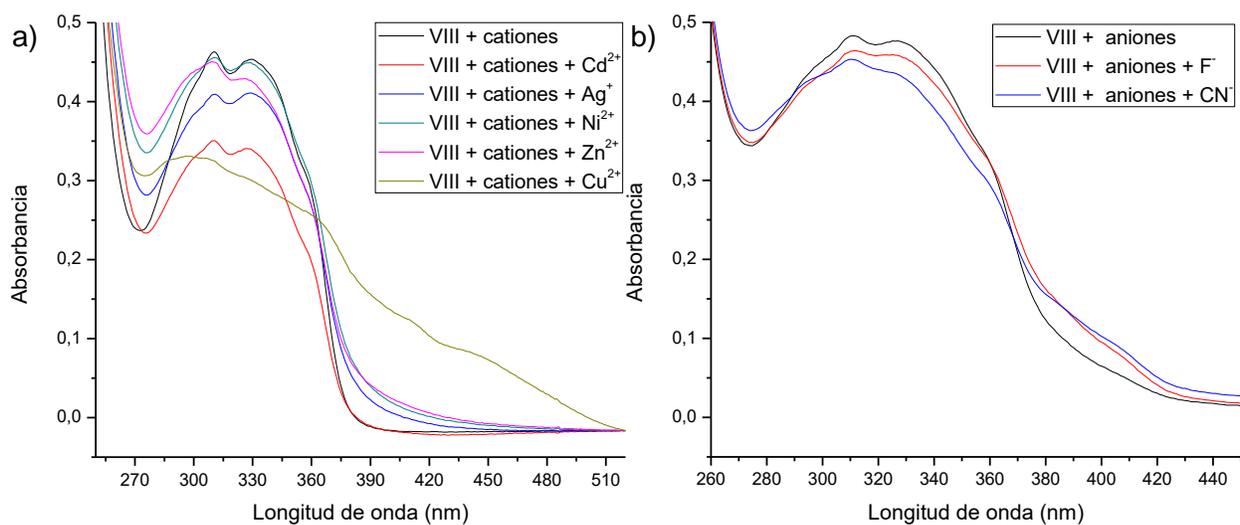


Figura 60.- a) Estudio de selectividad del receptor **IX** (15,48 μM) con 5 equivalentes de los iones Ag^+ , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} y Zn^{2+} en presencia de la matriz de 3 equivalentes de los cationes Ca^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Na^+ , K^+ y Li^+ en acetonitrilo. b) Estudio de selectividad del receptor **IX** (15,48 μM) con 5 equivalentes de los iones F^- y CN^- en presencia de la matriz de 3 equivalentes de los aniones HSO_4^- , I^- , N_3^- , NO_3^- , NO_2^- , SCN^- , ClO_4^- , Br^- , CN^- , Cl^- , CH_3COO^- y CF_3SO_3^- en acetonitrilo.

