

UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS



***SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE CALIX[4]ARENOS
ENLAZADOS A TRAVÉS DE PIRIDINA A GRUPOS TIUREA
Y/O AMIDAS. ESTUDIO DE RECONOCIMIENTO DE IONES
MEDIANTE MÉTODOS ESPECTROSCÓPICOS.***

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:

JOSÉ IGNACIO HERRERA MUÑOZ

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 el candidato

JOSÉ IGNACIO HERRERA MUÑOZ

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 Químico, en el examen público rendido el día _____

Director de Tesis:

Dr. Claudio Saitz Barria _____

Comisión Evaluadora de Tesis:

Dr. Hernán Pessoa Mahana _____

Dr. Antonio Zanocco Loyola _____

Dr. Fernando Godoy González _____

Para mis padres Cecilia y José Luis, y en memoria de Ruth Orellana

Agradecimientos

La tesis es una experiencia enriquecedora mental y emocionalmente, un desafío nada fácil de llevar, pero del que agradezco los conocimientos adquiridos para emplear en el diario vivir.

A mis padres Cecilia y José Luis, les doy infinitas gracias por la paciencia, el apoyo y motivación que día a día me entregaron desde pequeño para que me dedicara al mejor regalo que siempre me dijeron que iban a dar que es la educación, gracias por darme las bases de quién soy el día de hoy.

A la comisión evaluadora conformada por los profesores Hernán Pessoa, Antonio Zanocco y Fernando Godoy por las correcciones realizadas a mi trabajo de tesis. A mi director de tesis profesor Claudio Saitz por el constante apoyo al desarrollo de nuestro trabajo. A la profesora Carolina Jullian por la tremenda ayuda entregada para poder desarrollar y culminar esta etapa. Al profesor Fernando Castañeda por el conocimiento y los consejos entregados. A Horacio y Cinthia en especial por siempre apoyarme en todo el proceso de tesis, gracias por ser pilares fundamentales de este trabajo, son un ejemplo por seguir. A los compañeros de laboratorio, es especial a Andrés, Cristian y Julio por el apoyo, compañía y buenos momentos. Al tío Claudio y don Manuel por siempre acogernos y ayudarnos en cada laboratorio.

A Belén Hernández Arancibia, quien más allá de una compañera de estudio y trabajo se convirtió a lo largo de los años en una gran amiga, sin dudas en una de las personas más importante que he conocido en todo mi paso por la universidad. Gracias por la amistad que hemos forjado compartiendo el día a día, nuestras alegrías, penas, frustraciones y tantas cosas que nos ha tocado enfrentar a lo largo de los años. Gracias por tanto.

A todas las personas que me han acompañado en este proceso de educación superior, Parra, Gonzalo, Iván, y Uzumakis, quienes apañaron en tantas horas de estudio y esparcimiento. Al todos los integrantes del Ricoffeteam, en especial a los tíos, quienes me entregaron consejos y apoyo en diversos momentos. A Cynthia, por toda la experiencia de vivir en el extranjero y la amistad formada. A Kurüche Rugby, mi equipo por siempre, a cada uno de los amigos que formé compartiendo cancha disfrutando de estar con la ovalada o en los terceros tiempos, Casata, Memo, Gabo, Mauro, Hans, Kappes, Pizarro, Omar, Samu, Mori, Zile, Arlé, Gaby, Cata y en especial a Dario por creer en este proyecto, levantarlo, hacerlo que creciera y entregar su conocimiento a la gente de negro.

A mis amigos de la vida, mi piño, mis hermanos, Shizu, Huaso, Buvi, gracias por tantos momentos experiencias de vida, por estar conmigo y con mi familia en los buenos y malos momentos que durante tantos años de amistad nos ha tocado enfrentar. A mi Christopher por ser un integrante más de mi familia, de nuestro hogar, gracias por todos los buenos momentos.

A mi abuela Ruth Orellana, mami, simplemente gracias por cada uno de esos momentos que me diste, por cada una de las enseñanzas que me entregaste, y aunque sé que nunca podrás leer esto, también sé que siempre estarás conmigo en cada momento importante de mi vida.

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 calix[4]arenos en conformación 1,3-alternada, unidos a Fluoróforos a través de una piridina. estudio de reconocimiento de iones”. **J. Herrera**, B. Hernández, C. Carrasco, C. Jullian, C. Saitz. Puerto Varas, Chile. Enero 2018.
- 17th BMOS (Brazilian Meeting on Organic Synthesis). “Synthesis and characterization of calix[4]arene bearing of thiourea and amide groups linked to pyridine. Study on ion recognition using spectroscopic methods”. **José Herrera**, Belén Hernández, Cinthia Quiroga-Campano, Horacio Gómez-Machuca, Carolina Jullian, Claudio Saitz. Salvador de Bahía, 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

Síntesis y caracterización de calix[4]arenos enlazados a través de piridina a grupos tiourea y/o amidas. Estudio de reconocimiento de iones mediante métodos espectroscópicos.

En este trabajo de tesis se describe la síntesis y caracterización de 25,26,27,28-tetra[3-(3-(6-(2-naftamido)piridin-2-il)tioureido)propiloxi]calix[4]areno *1,3-alternado* (**12**), 25,27-bis[3-(3-(6-(2-naftamido)piridin-2-tioureido)propiloxi]-26,28-dihidroxicalex[4]areno (**13**) y 25,26,27,28-bis[3-(2,6-piridinaditioureido)propiloxi]calix[4]areno *1,3-alternado* (**14**). y la evaluación de estas estructuras en el reconocimiento de iones mediante espectroscopía UV-Visible.

Los calix[4]arenos, fueron modificados en su borde inferior en posiciones 1,3 distales, introduciendo en cada una de estas estructuras un anillo de piridina que actúa como un intermediario entre grupos tiourea y/o amidas. Estos se incorporaron en la estructura como fragmentos potencialmente capaces de interactuar con diversos iones a estudiar. La caracterización de las estructuras en conformación *1,3-alternada*, fue realizada a través de espectroscopía ^1H -RMN, que muestra la formación de una señal singulete para los protones metilénicos que difiere de los dobletes característicos de la conformación *cono*. La caracterización de las estructuras finales fue realizada a través de espectroscopía ^1H -RMN, COSY, ^{13}C -RMN, FT-IR y espectrometría de masas.

El estudio de reconocimiento con diferentes iones se realizó a través de espectroscopía de UV-Visible, y permitió determinar que las tres moléculas obtenidas (**12**, **13** y **14**) son capaces de interactuar con Pb^{2+} y Cu^{2+} . Se desarrollaron estudios para determinar la

estequiometría de los complejos formados a través del método de variación continua de Job, resultando ser de 1:1 para todas las interacciones con los cationes mencionados. Las constantes de asociación fueron determinados a través del método de análisis de regresión no lineal de mínimos cuadrados, resultando ser de similar orden para todas las interacciones con Cu^{2+} (10^4) y Pb^{2+} (10^2). Al realizar la prueba de selectividad, todas las moléculas fueron capaces de reconocer en la matriz con diversos cationes interferentes la presencia de Cu^{2+} y Pb^{2+} .

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Capítulo 1: Introducción, Hipótesis y Objetivos.....	1
1.- Introducción.	2
1.1.- Química de Calixarenos.	2
1.2.- Utilización de calixareno como receptores de reconocimiento molecular... 10	
1.3.- Uso de calix[4]arenos como receptores de iones	13
2.- Hipótesis.....	17
3.- Objetivos.	18
3.1.- Objetivos generales.	18
3.2.- Objetivos específicos.....	18
Capítulo 2: Desarrollo Experimental.....	19
1.- Consideraciones generales.....	20
2.- Equipos.....	21
3.- Síntesis y caracterización de moléculas.....	22
3.1.- Síntesis de 25,26,27,28-tetrahidroxicalix[4]areno (2) [54].	22
3.2.- Síntesis de 25,27-bis[(3-ftalimidopropoxi)-26,28-dihidroxicalix[4]areno (3) [55].	23
3.3.- Síntesis de 25,26,27,28-tetra[(3-ftalimidopropil)oxi]calix[4]areno <i>1,3-alternado</i> (4) [56].	25
3.4.- Síntesis de 25,26,27,28-tetra[(3-aminopropil)oxi]calix[4]areno <i>1,3-alternado</i> (5) [56].	27
3.5.- Síntesis de 25,26,27,28-tetra[(3-isotiocianatopropil)oxi]calix[4]areno <i>1,3-alternado</i> (5A).	28
3.6.- Síntesis de 25,27-bis[(3-aminopropil)oxi]-26,28-dihidroxicalix[4]areno (6) [56].	30
3.7.- Síntesis de <i>N</i> -(6-aminopiridin-2-il)-2-naftamida (9) [57].	31
3.8.- Síntesis de <i>N</i> -(6-isotiocianatopiridin-2-il)-2-naftamida (10).	32
3.9.- Síntesis de 2,6-diisotiocianatopiridina (11).....	34

3.10.- Síntesis de 25,26,27,28-tetra[3-(3-(6-(2-naftamido)piridin-2-il)tioureido)propiloxi]calix[4]areno <i>1,3-alternado</i> (12).....	35
3.11.- Síntesis de 25,27-bis[3-(3-(6-(2-naftamido)piridin-2-tioureido)propiloxi)-26,28-dihidroxicalix[4]areno (13).....	37
3.12.- Síntesis de 25,26,27,28-bis[3-(2,6-piridinaditioureido)propiloxi]calix[4]areno <i>1,3-alternado</i> (14).....	39
4.- Procedimiento general para el estudio espectroscópico de reconocimiento de iones por parte de los calix[4]arenos sintetizados.	40
4.1.- Determinación del coeficiente de absortividad molar.....	41
4.2.- Análisis exploratorio de los calix[4]arenos como receptores de iones a través de espectrofotometría UV-Visible.....	41
4.3.- Determinación de estequiometría de la interacción receptor-ion a través de espectrofotometría UV-Visible.	42
4.4.- Determinación de las constantes de asociación a través de espectrofotometría UV-Visible.	42
4.5.- Selectividad de los receptores con los iones a través de espectrofotometría UV-Visible.	43
 Capítulo 3: Resultados y discusión	45
1.- Síntesis y caracterización de los calix[4]areno 12, 13 y 14.	46
1.1.- Modificaciones en la estructura del calix[4]areno.	46
1.2.- Síntesis del fragmento cromóforo.	53
1.3.- Síntesis de estructuras finales (calixarenos 12 , 13 y 14).....	57
2.- Estudio de interacción con iones.....	65
2.1.- Determinación del solvente utilizado para el estudio a través de espectroscopía UV-visible.....	65
2.2.- Determinación de coeficientes de absortividad molar de los calixarenos 12, 13 y 14	66
2.3.- Análisis exploratorio de interacción entre iones y moléculas sintetizadas ..	68
2.4.- Estequiometría y constante de asociación de los complejos formados entre los iones y los calixarenos 12, 13 y 14	73

2.5.-	Selectividad hacia iones en presencia de interferentes.....	75
Capítulo 4: Conclusiones		77
1.-	Conclusiones	78
Capítulo 5: Bibliografía		80
1.-	Bibliografía	81
Anexo 1: Espectros ¹H-RMN, ¹³C-RMN, COSY, HSQC, FT-IR.		91
1.-	25,26,27,28-tetrahidroxicalix[4]areno (2).....	92
2.-	25,27-bis[(3-ftalimidopropoxi)-26,28 dihidroxicalix[4]areno (3)	93
3.-	25,26,27,28-tetra[(3-ftalimidopropil)oxi]calix[4]areno <i>1,3-alternado</i> (4)	95
4.-	25, 26,27,28-tetra[(3-aminopropil)oxi]calix[4]areno <i>1,3-alternado</i> (5)	97
5.-	25,26,27,28-tetra[(3-isocianatopropil)oxi]calix[4]areno <i>1,3-alternado</i> (5A).....	99
6.-	25,27 bis[(3-aminopropil)oxi]-26,28-dihidroxicalix[4]areno (6)	100
7.-	<i>N</i>-(6-aminopyridin-2-il)-2-naftamida (9)	102
8.-	<i>N</i>-(6-isotiocianatopiridin-2-il)-2-naftamida (10)	104
9.-	2,6-diisotiocianatopiridina (11)	106
10.-	25,26,27,28-tetra[3-(3-(6-(2-naftamido)piridin-2-il)tioureido)propiloxi] calix[4]areno <i>1,3-alternado</i> (12).....	108
11.-	25,27- bis[3-(3-(6-(2-naftamido)piridin-2-il)tioureido)propiloxi]-26,28-dihidroxi calix[4]areno (13).....	113
12.-	25,26,27,28-bis[3-(2,6-piridinaditioureido)propiloxi]calix[4]areno <i>1,3-alternado</i> (14).....	119

Anexo 2: Estudios de interacción con iones.	124
1.- Estudios realizados a través de espectroscopía UV-visible.	125
1.1.- Determinación de coeficiente de absorptividad molar.	125
1.2.- Estudio de interacción de los receptores con cationes.	128
1.2.1.- Evaluación de los receptores en el reconocimiento de cationes.	128
1.2.2.- Determinación de la estequiometría de asociación	129
1.2.3.- Titulación de los compuestos 12 , 13 y 14 con cationes y determinación de constante de asociación.	131
1.2.4.- Estudio de la capacidad de detección de los receptores en presencia de iones interferentes.	134
1.3.- Estudio de interacción de los receptores con aniones.	136
1.3.1.- Evaluación de los receptores en el reconocimiento de aniones.	136

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Señales características de conformaciones del <i>p</i> - <i>terc</i> -butilcalix[4]areno en ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN.	8
Tabla 2: Coeficientes de absortividad molar de las moléculas a diferentes longitudes de onda de 12 , 13 y 14	68
Tabla 3: Porcentaje de variación de absorbancia de los calixarenos 12 , 13 , y 14 , al interactuar con Cu ²⁺ y Pb ²⁺	71
Tabla 4: Constante de asociación calculada a través del análisis de regresión de mínimos cuadrados no lineales de las moléculas 12 , 13 y 14 al interactuar con Cu ²⁺ y Pb ²⁺	74

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

FIGURA 1.1: ESTRUCTURA DE CALIX[N]ARENOS: A) SIMBOLIZACIÓN DE NÚMERO DE UNIDADES FENÓLICAS, B) BORDES DE <i>P</i> -TERC-BUTILCALIX[4]ARENO.....	4
FIGURA 1.2: DE IZQUIERDA A DERECHA, LAS ESTRUCTURAS DEL ρ -TERC-BUTILCALIX[4]ARENO, ρ -TERC-BUTILCALIX[6]ARENO Y ρ -TERC-BUTILCALIX[8]ARENO.	5
FIGURA 1.3: MECANISMO DE REACCIÓN DE LA FORMACIÓN DEL OLIGÓMERO LINEAL PRECURSOR DE LOS ρ -ALQUILCALIX[N]ARENOS CATALIZADO POR LA ADICIÓN DE BASE.	6
FIGURA 1.4: CONFORMACIONES DEL ρ -TERC-BUTILCALIX[4]ARENO.	7
FIGURA 1.5: REACCIONES DE MODIFICACIÓN DEL BORDE SUPERIOR DE LOS CALIXARENOS.....	9
FIGURA 1.6: TIPOS DE SUSTITUCIONES GENERADAS POR LA ALQUILACIÓN DEL BORDE INFERIOR DEL ρ -TERC-BUTILCALIX[4]ARENO CON 1-BROMOPROPANO.....	10
FIGURA 1.7: ESTRUCTURA DE UN RECEPTOR BASADO EN CALIXARENOS QUE PRESENTA UN SOPORTE, UN SITIO DE UNIÓN Y UNA UNIDAD DE SEÑALIZACIÓN, QUE EN SU CONJUNTO SON CAPACES DE RECONOCER UN HUÉSPED.....	11
FIGURA 1.8: POSIBILIDADES DE MODIFICACIÓN DEL CALIX[4]ARENO EN CONFORMACIÓN <i>1,3-ALTERNADA</i> : (A) CAVIDADES ABIERTAS CON MODIFICACIÓN EN POSICIÓN PARA, (B) CAVIDADES ABIERTAS NO IDÉNTICAS, (C) CAVIDADES ABIERTAS Y ENLAZADAS, (D) CAVIDADES DOBLEMENTE ENLAZADA, (E) CAVIDADES DOBLEMENTE ENLAZADAS CON MODIFICACIONES EN PARA POSICIÓN Y (F) CALIX[4]ARENOS MULTI- <i>1,3-ALTERNADOS</i>	15

CAPÍTULO 2: DESARROLLO EXPERIMENTAL

FIGURA 3.1: ESQUEMA DE SÍNTESIS DE 25,26,27,28-TETRAHIDROXICALIX[4]ARENO (2).....	22
FIGURA 3.2: ESQUEMA DE SÍNTESIS DE 25,27-BIS[(3-FTALIMIDOPROPOXI)-26,28-DIHIDROXICALIX[4]ARENO (3).....	23
FIGURA 3.3: ESQUEMA DE SÍNTESIS DE 25,26,27,28-TETRA[(3-FTALIMIDOPROPIL)OXI]CALIX[4]ARENO <i>1,3-ALTERNADO</i> (4).	25
FIGURA 3.4: ESQUEMA DE SÍNTESIS DE 25,26,27,28-TETRA[(3-AMINOPROPIL)OXI]CALIX[4]ARENO <i>1,3-ALTERNADO</i> (5).....	27
FIGURA 3.5: ESQUEMA DE SÍNTESIS DE 25,26,27,28-TETRA[(3-ISOTIOCIANATOPROPIL)OXI]CALIX[4]ARENO <i>1,3-ALTERNADO</i> (5).....	28
FIGURA 3.6: ESQUEMA DE SÍNTESIS DE 25,27-BIS[(3-AMINOPROPIL)OXI],26,28-DIHIDROXICALIX[4]ARENO (6).....	30
FIGURA 3.7: ESQUEMA DE SÍNTESIS DE <i>N</i> -(6-AMINOPIRIDIN-2-IL)-2-NAFTAMIDA (9).....	31
FIGURA 3.8: ESQUEMA DE SÍNTESIS DE <i>N</i> -(6-ISOTIOCIANATOPIRIDIN-2-IL)-2-NAFTAMIDA (10).	32

FIGURA 3.9: ESQUEMA DE SÍNTESIS DE 2,6-DIISOTIOCIANATOPIRIDINA (11).....	34
FIGURA 3.10: ESQUEMA DE SÍNTESIS DE 25,26,27,28-TETRA[3-(3-(6-(2-NAFTAMIDO)PIRIDIN-2-IL)TIOUREIDO)PROPILOXI]CALIX[4]ARENO <i>1,3-ALTERNADO</i> (12).....	35
FIGURA 3.11: ESQUEMA DE SÍNTESIS DE 25,27-BIS[3-(3-(6-(2-NAFTAMIDO)PIRIDIN-2-IL)TIOUREIDO)PROPILOXI]-26,28-DIHIDROXICALIX[4]ARENO (13).	37
FIGURA 3.12: ESQUEMA DE SÍNTESIS DE 25,26,27,28-BIS[3-(2,6-PIRIDINADITIOUREIDO)PROPILOXI]CALIX[4]ARENO <i>1,3-ALTERNADO</i> (14).....	39

CAPÍTULO 3: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

FIGURA 1.1: ESQUEMA DE SÍNTESIS DE MODIFICACIÓN DE CALIX[4]ARENO. I: FENOL, AlCl ₃ , TOLUENO, 24 H. II: <i>N</i> -(3-BROMOPROPIL)FTALIMIDA, K ₂ CO ₃ , KI, CH ₃ CN, REFLUJO, 60 H. III: <i>N</i> -(3-BROMOPROPIL)FTALIMIDA, Cs ₂ CO ₃ , CH ₃ CN, REFLUJO, 72 H. IV: NH ₂ NH ₂ ·H ₂ O, ETANOL, REFLUJO, 16 H. V: NH ₂ NH ₂ ·H ₂ O, ETANOL, REFLUJO, 16 H.	47
FIGURA 1.2: MECANISMO DE INVERSIÓN DE ANILLOS AROMÁTICOS DEL CALIXARENO.	48
FIGURA 1.3: ESPECTRO FT-IR COMPARATIVO ENTRE LAS MOLÉCULAS 3 Y 4 , DONDE SE OBSERVA LA DESAPARICIÓN DE LA BANDA CARACTERÍSTICA DE LOS GRUPOS HIDROXILOS.	50
FIGURA 1.4: ESPECTRO FT-IR COMPARATIVO ENTRE LAS MOLÉCULAS 3 Y 6 , DONDE SE PUEDE OBSERVAR LA DESAPARICIÓN DE LA BANDA CARACTERÍSTICA DE LOS GRUPOS CARBONILOS Y FORMACIÓN DE BANDA DE DEFORMACIÓN N-H.	52
FIGURA 1.5: ESPECTRO FT-IR COMPARATIVO ENTRE LAS MOLÉCULAS 4 Y 5 , DONDE SE PUEDE OBSERVAR LA DESAPARICIÓN DE LA BANDA CARACTERÍSTICA DE LOS GRUPOS CARBONILOS Y FORMACIÓN DE BANDAS CARACTERÍSTICAS DE AMINAS PRIMARIAS.	53
FIGURA 1.6: ESQUEMA DE SÍNTESIS DE CROMÓFOROS. VI: 8 , TRIETILAMINA, THF, 0°C, 24 H. VII: CCl ₄ , BaCO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , TEMPERATURA AMBIENTE, 24 H. VIII: CCl ₄ , BaCO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , TEMPERATURA AMBIENTE, 24 H.	54
FIGURA 1.7: ESQUEMA DE SÍNTESIS DE CROMÓFOROS, MEDIANTE EL ATAQUE DE GRUPO AMINO DISPONIBLE EN DERIVADO DE PIRIDINA SOBRE EL GRUPO ISOTIOCIANATO FORMADO EN LA ESTRUCTURA DEL DERIVADO DE CALIX[4]ARENO 5A	55
FIGURA 1.8: ESPECTRO FT-IR COMPARATIVO ENTRE LAS MOLÉCULAS 9 Y 10 , DONDE SE OBSERVA LA DESAPARICIÓN DE LA BANDA CARACTERÍSTICA DE LAS SEÑALES DE AMINAS PRIMARIAS DEL ESPECTRO DE 9 Y LA FORMACIÓN DE UNA BANDA CARACTERÍSTICA DE LA PRESENCIA DEL GRUPO ISOTIOCIANATO.	56
FIGURA 1.9: ESQUEMA DE SÍNTESIS DE MOLÉCULAS FINALES. IX: 9 , TRIETILAMINA, CHCl ₃ , TEMPERATURA AMBIENTE, 24 H. X: 9 , TRIETILAMINA, CHCl ₃ , REFLUJO, 24 H. XI: 11 , TRIETILAMINA, CHCl ₃ , TEMPERATURA AMBIENTE, 24 H.	58

FIGURA 1.10: ESPECTRO FT-IR COMPARATIVO DE LAS MOLÉCULAS 5 , 10 Y 12 EN DONDE SE OBSERVAN LAS DIFERENCIAS ENTRE LOS PRECURSORES Y LA MOLÉCULA FINAL.....	60
FIGURA 1.11 AMPLIACIÓN DE ESPECTRO COSY DEL CALIXARENO 13 , EN EL CUAL SE APRECIA LA CORRELACIÓN ENTRE EL PROTÓN DEL FRAGMENTO TIUREA VECINO A LA CADENA ALIFÁTICA Y LOS PROTONES METILÉNICOS DE ESTA CADENA.....	61
FIGURA 1.12: ESPECTROS FT-IR DE LAS MOLÉCULAS 12 Y 13 , DONDE SE APRECIA EN LA ZONA DE 3300 – 3500 CM ⁻¹ LA BANDA CARACTERÍSTICA DE GRUPO HIDROXILO QUE EXISTE EN LA ESTRUCTURA 13 Y ESTÁ AUSENTE EN LA MOLÉCULA 12	63
FIGURA 1.13: ESPECTRO FT-IR COMPARATIVO DE LAS MOLÉCULAS 5 , 11 Y 14 EN DONDE SE APRECIAN LAS DIFERENCIAS ENTRE LOS PRECURSORES Y LA MOLÉCULA FINAL.....	64
FIGURA 2.1: ESPECTROS DE ABSORCIÓN DE MOLÉCULA 12 REALIZADOS PARA MEDICIÓN DE COEFICIENTE DE ABSORTIVIDAD MOLAR (CONCENTRACIÓN 0,96-11,5 µM).....	67
FIGURA 2.2: RESUMEN DEL ANÁLISIS EXPLORATORIO DE INTERACCIÓN ENTRE CATIONES Y CALIXARENOS 12 , 13 Y 14 , UTILIZANDO SALES DE PERCLORATO.....	69
FIGURA 2.3: RESUMEN DEL ANÁLISIS EXPLORATORIO DE INTERACCIÓN ENTRE ANIONES Y CALIXARENOS 12 , 13 Y 14 , UTILIZANDO SALES DE TETRABUTILAMONIO.....	70
FIGURA 2.4 INTERACCIÓN INTRAMOLECULAR DE LA ESTRUCTURA, QUE IMPIDE LA INTERACCIÓN CON ANIONES POR PARTE DE LOS CALIX[4]ARENOS SINTETIZADOS.....	72

CAPÍTULO 4: CONCLUSIONES

FIGURA 1.1 NUEVOS DERIVADOS DE CALIX[4]ARENOS, ESTUDIADOS COMO RECEPTORES DE IONES.....	78
--	----

GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIACIONES

^1H -RMN	: Resonancia magnética nuclear de protones.
^{13}C -RMN	: Resonancia magnética nuclear de carbono.
COSY	: Correlation spectroscopy
HSQC	: Heteronuclear Single Quantum Correlation
HSAB:	: Hard and Soft Acids and Bases
Ar	: Aromático.
CH_2	: Metileno.
d	: doblete.
dd	: doble doblete.
dt	: doblete de triplete
t	: triplete.
c	: cuarteto.
q	: quintuplete.
m	: multiplete.
UV-Vis	: Ultravioleta-visible.
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography (cromatografía líquida de alto desempeño).
CHCl_3	: Cloroformo.
CDCl_3	: Cloroformo deuterado.
DMSO	: Dimetilsulfóxido.
DMSO- d_6	: Dimetilsulfóxido deuterado.
AcOEt	: Acetato de etilo
CH_2Cl_2	: Diclorometano
TMS	: Tetrametilsilano.
MHz (Hz)	: Mega Hertz (Hertz).

δ	: Desplazamiento químico.
ϵ	: Coeficiente de absortividad molar.
ATR	: Attenuated total reflection (Reflexión total atenuada).
FT-IR	: Fourier transform infrared spectroscopy (Espectrometría Infrarroja con Transformada de Fourier).
TEA	: Trietilamina.
THF	: Tetrahidrofurano.

Capítulo 1: Introducción, Hipótesis y Objetivos

1.- Introducción.

1.1.- Química de Calixarenos.

La química supramolecular estudia las interacciones entre especies químicas que no generan un enlace covalente entre ellas, si no que interactúan debido a las características de cada molécula, determinadas por los átomos que la forman y las uniones que se establecen en ellas. Entre este tipo de interacciones se encuentran las fuerzas de Van der Waals, las cuales corresponden a fuerzas atractivas o repulsivas que se generan entre moléculas, átomos y/o iones tales como puentes de hidrógeno, dipolo-dipolo y fuerzas de dispersión de London, que se producen por interacciones electrostáticas [1].

Dentro de la química supramolecular se define el concepto de complejos de inclusión, en el cual un componente (anfitrión) posee una cavidad donde un segundo componente (huésped) es alojado debido a la acción de fuerzas de Van der Waals u otras [2]. En el desarrollo de los complejos de inclusión se han sintetizado diferentes tipos de macrociclos, estos corresponden a unidades monoméricas que conforman una unidad mayor denominada macromolécula que posee características cíclicas en su totalidad o en una porción de ella [1]. Estas unidades han despertado el interés de diversos investigadores, ya que actúan como anfitriones de diversas especies químicas con las que poseen afinidad para realizar transporte, extracción o como sensores en diversas matrices.

Existen distintas generaciones de macromoléculas utilizadas para la formación de complejos, la primera la constituyen los éteres corona y los criptandos, los cuales corresponden a poliéteres cíclicos donde existe una separación entre oxígenos de dos o más carbonos [3]. El trabajo con este tipo de macrociclos permitió a los investigadores ser galardonados con el premio Nobel de química (1987), debido al desarrollo de moléculas con interacciones específicas con cationes alcalinos, a través de diferencias electrostáticas del tipo ion-dipolo y a la presencia de una cavidad de tamaño adecuado para alojar al receptor [4]. La segunda generación de macrociclos son las ciclodextrinas, que corresponden a un número definido de moléculas de D-glucosa, unidas por enlaces glicosídicos formando un oligosacárido cíclico, existiendo de 6, 7 y 8 unidades, conocidas como α , β y γ -ciclodextrinas respectivamente [5]. Estas estructuras en su interior poseen propiedades hidrofóbicas, por lo tanto, son capaces de albergar en esta cavidad diversas moléculas de esta característica, y poder ser transportadas a través de este complejo de inclusión. Su borde exterior posee propiedades hidrofílicas, entonces permite su solubilización en medios acuosos, esto corresponde a una gran ventaja para la formación de complejo de inclusión. En la actualidad son utilizadas para la realización de diversos trabajos en áreas tales como la alimentación, cosmética y aseo personal, aunque la mayor cantidad de estudios se ha enfocado en sus potenciales aplicaciones farmacéuticas debido a que la mayoría de las drogas son poco solubles en agua [6].

Los calixarenos se han establecido como la tercera generación de supramoléculas utilizadas en la formación de complejos de inclusión [7], son macromoléculas que se originan de la reacción de condensación entre formaldehído y fenoles *para*-sustituídos.

Su nombre deriva de la palabra griega “calix” que significa copa o vaso y la palabra “areno” que indica la presencia de anillos aromáticos dentro de su estructura. La cantidad de anillos aromáticos está señalada con un número entre paréntesis de corchetes, ubicado entre las palabras calix y areno. Como se observa en la **figura 1.1** esta cavidad en forma de copa posee características hidrofóbicas en su borde superior, y características hidrofílicas en su borde inferior, las cuales pueden ser modificadas de manera estratégica para el diseño de interacciones específicas con diversas moléculas, potenciándolas para ser utilizadas en diversas áreas.

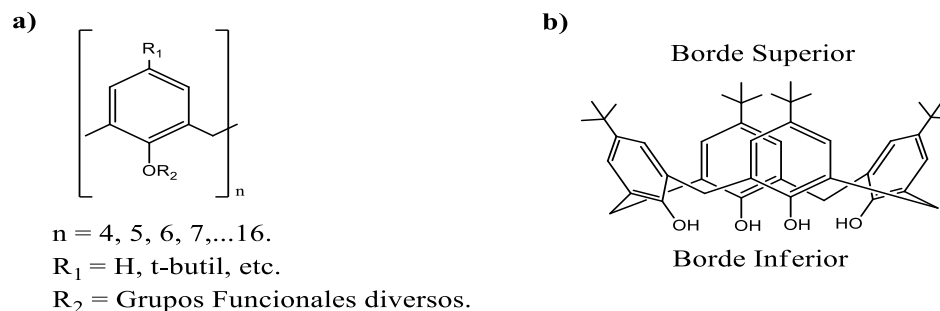


Figura 1.1: Estructura de calix[n]arenos: a) simbolización de número de unidades fenólicas, b) bordes de *p*-terc-butilcalix[4]areno.

El origen de los calixarenos comienza con los estudios realizados por Adolf von Baeyer en 1872 [8], quien fue el primero en estudiar la reacción de condensación entre fenoles y formaldehído en medio ácido, obteniendo como producto un material resinoso el cual no pudo ser caracterizado. A inicios del siglo XX, Leo Baekeland [9] desarrolló el proceso de síntesis de la baquelita, hecho que facilitó la comercialización de los primeros

plásticos sintéticos y además corresponde a los primeros estudios sobre condensación en medio básico de fenol y formaldehído. Un estudio más acabado sobre la reacción de condensación entre formaldehído y ρ -alquilfenoles en medio básico, fue desarrollado a partir de la década del 50 por el grupo de Zinke, en el cual postulan que el producto obtenido es un tetrámero cíclico [10]. A mediados de los años 70, Gutsche y colaboradores, lograron establecer que el compuesto obtenido por Zinke se trataba de una mezcla de tetrámeros, hexámeros y octámeros cíclicos, además de pentámeros y heptámeros los que se encontraban en cantidades menores. A inicios de los años 90, el grupo de Gutsche logró establecer procedimientos para la obtención de estos macrociclos con cuatro, seis y ocho unidades fenólicas (**figura 1.2**) con buenos rendimientos [11] [12] [13].

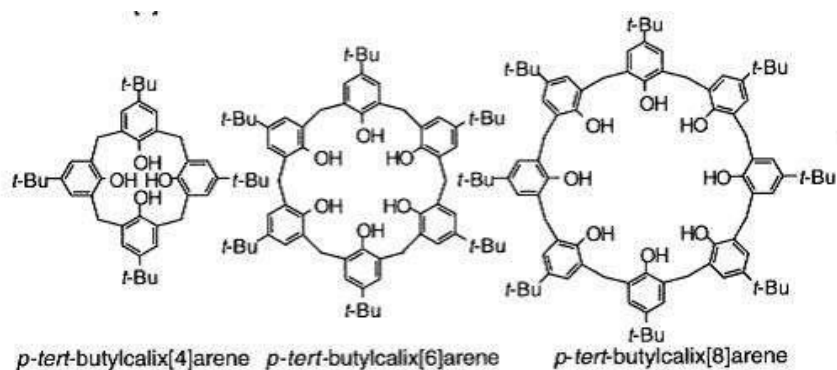


Figura 1.2: De izquierda a derecha, las estructuras del ρ -tert-butylcalix[4]areno, ρ -tert-butylcalix[6]areno y ρ -tert-butylcalix[8]areno.

El proceso de síntesis de calixarenos se divide en dos etapas principales: durante la primera, se genera un oligómero lineal, el cual posteriormente es sometido a pirólisis. El primer proceso corresponde a una serie de sustituciones electrofílicas aromáticas, en

donde el *p*-alquilfenol mejora su capacidad nucleofílica debido a la presencia de una base que actúa como catalizador de la reacción (**figura 1.3**). El oligómero lineal obtenido, es producto de sustituciones electrofílicas aromáticas y deshidrataciones sucesivas. Por otro lado, el catión seleccionado para acompañar a la base, posee un efecto significativo en la obtención del oligómero, siendo el NaOH quien entrega los mayores rendimientos para la obtención del octámero cíclico, del cual deriva la obtención del tetrámero cíclico, mientras que KOH, RbOH y CsOH poseen la tendencia de aumentar los rendimientos para la obtención del hexámero cíclico durante el proceso de pirólisis del oligómero lineal para la formación de ciclos [14].

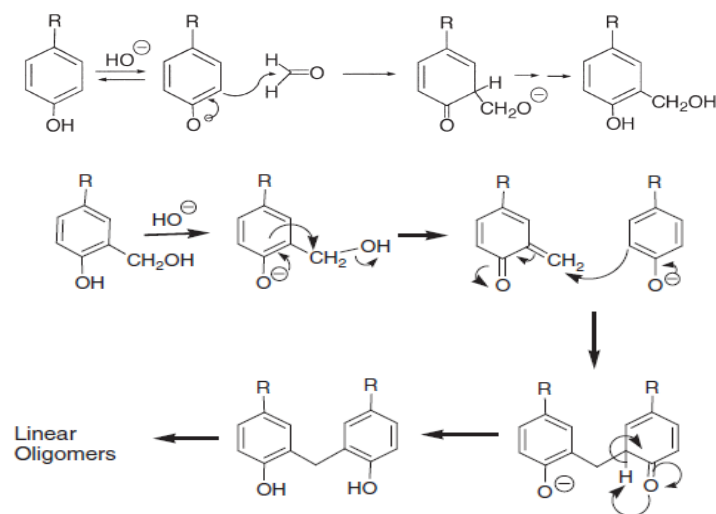


Figura 1.3: Mecanismo de reacción de la formación del oligómero lineal precursor de los *p*-alquilcalix[n]arenos catalizado por la adición de base.

Los calix[4]arenos están conformados por anillos aromáticos unidos por puentes de metilenos, donde la libre rotación de las unidades aromáticas genera diferentes

conformaciones, las que se distinguen por sus diversas estructuras y propiedades tales como polaridad, reactividad y/o selectividad. Para su obtención, se requiere un control sintético sobre los parámetros empleados, tales como el impedimento estérico, los solventes seleccionados y otras variables, que producen estabilización de la conformación. En la **figura 1.4**, se observan las conformaciones más comunes para el *p-terc*-butilcalix[4]areno corresponden a *cono*, *cono parcial* (*paco*), *1,2-alternada* (*1,2-alt*) y *1,3-alternada* (*1,3-alt*).

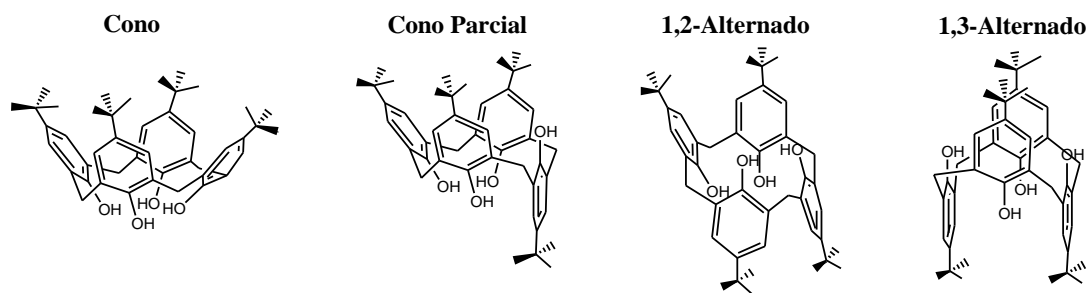


Figura 1.4: Conformaciones del *p-terc*-butilcalix[4]areno.

Estas diferentes conformaciones pueden identificarse mediante resonancia magnética nuclear de protones ($^1\text{H-RMN}$) y de carbono-13 ($^{13}\text{C-RMN}$), debido a algunas señales características que los diferencian. A modo de resumen, se presenta en la **tabla 1** las señales para las diferentes conformaciones del *p-terc*-butilcalix[4]areno [15]. La mayor información es entregada por la señal correspondiente a los grupos metilenos en el espectro de $^1\text{H-RMN}$. La conformación *cono* presenta un par de dobletes separados entre 0,9 – 1,2 ppm, y a medida que esta conformación se modifica, tienden a aumentar o disminuir su distancia, pudiendo transformarse en una única señal correspondiente a un

singlete indicativo de la conformación *1,3-alternada* cuando las modificaciones de la estructura son idénticas. En el espectro de ^{13}C -RMN también existen diferencias en los desplazamientos químicos de las señales de los metilenos, los cuales son indicativos de la conformación, por ejemplo, para la conformación *cono* y *1,3-alternada*, en ambos espectros aparecen solo una señal, pero el desplazamiento químico para la primera es de 31 ppm, mientras que para la segunda la señal aparece a 39 ppm [16].

Tabla 1: Señales características de conformaciones del ρ -*terc*-butilcalix[4]areno en ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

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

La estructura del ρ -*terc*-butilcalix[4]areno, se puede modificar en el borde superior y en el borde inferior. Los grupos *terc*-butilo de la molécula pueden ser eliminados a través de una reacción de retro Friedel-Crafts [17], dejando disponible la posición *para* del fenol, y así poder realizar modificaciones a la estructura. Como se muestra en la **figura 1.5**, utilizando diversas reacciones de sustitución electrofílica aromática, tales como nitración, sulfonación, halogenación, alquilación, acilación, además de rutas que implican reordenamientos como el de Claisen, en los cuales se involucra el borde inferior y superior en el reordenamiento. Se logra modificar las características

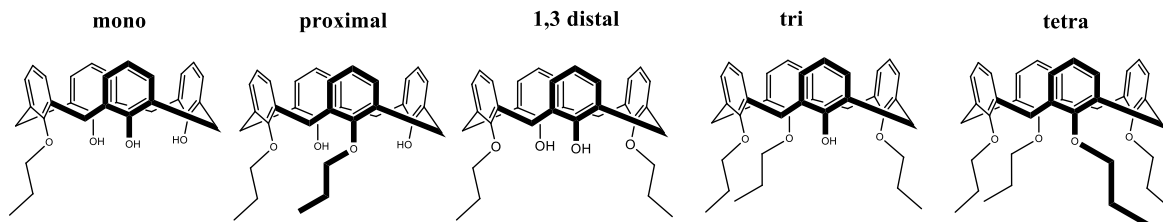


Figura 1.6: Tipos de sustituciones generadas por la alquilación del borde inferior del *p*-*tert*-butilcalix[4]areno con 1-bromopropano.

Desde el comienzo de los estudios con calixarenos, han sido aplicados en diversas áreas. Por ejemplo, aplicaciones en diferentes tipos de estudios biológicos [18], utilizados en la formación de nanoestructuras híbridas orgánicas/inorgánicas [19], formación de complejos y materiales luminiscentes con compuestos lantanoides [20], reconocimiento de aminoácidos [21], detección de gases [22], reconocimiento de iones a través de técnicas fluorescentes [23], extracción de metales pesados desde medios acuosos [24] o como catalizadores [25] entre otros.

1.2.- Utilización de calixareno como receptores de reconocimiento molecular

El diseño de receptores tiene como objetivo general que, al existir el reconocimiento entre el anfitrión y el huésped, se produzca una modificación significativa de la señal a través de la cual se está midiendo la interacción para poder ser cuantificada. Una variación significativa de la señal, al interactuar una pequeña cantidad del huésped con

el anfitrión se interpreta como una alta sensibilidad para medir la presencia del primero. Un receptor basado en calixarenos como se observa en la **figura 1.7** incluye un soporte, un puente o enlazador que corresponde al sitio de unión con la molécula objetivo y una unidad de señalización que entregue una señal capaz de ser detectada a través de alguna técnica espectroscópica.

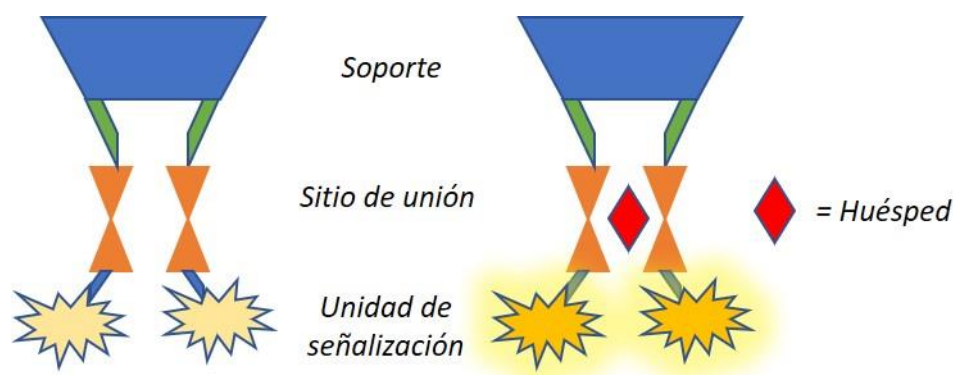


Figura 1.7: Estructura de un receptor basado en calixarenos que presenta un soporte, un sitio de unión y una unidad de señalización, que en su conjunto son capaces de reconocer un huésped.

En el diseño del receptor, el soporte de la estructura puede corresponder a un calixareno en sus diferentes conformaciones. Este es usado comúnmente para dar a la estructura una plataforma preestablecida que ayuda a generar sitios de interacción [26]. El sitio de unión es el principal lugar donde se introducen modificaciones, estas consisten en colocar en este lugar grupos funcionales, que generan interacciones con los analitos de interés. Grupos amina [27], ácidos carboxílicos [28], tiourea [29], amida [30], óxidos de

fosfinas [31], semicarbazonas y tiosemicarbazonas [32], entre otros, se conectan con la unidad que proporciona la señal analítica que permite la realización de mediciones.

Esta señal puede ser de distintas características, tales como electroquímicas, variaciones en el desplazamiento químico de un espectro RMN, aumento, disminución o modificaciones de un espectro de absorción o fluorescencia. Las ventajas que entregan las últimas técnicas mencionadas para el análisis de este tipo de interacciones es la mayor sensibilidad que proporcionan, versatilidad, bajos costos y rapidez en la resolución [33].

Las técnicas de espectrofotometría de absorción y de espectrofluorometría, requieren de la presencia en la estructura de grupos capaces de absorber luz debido a transiciones electrónicas. Por este motivo, en los derivados de calixarenos, se introducen fragmentos cromóforos que permiten realizar los estudios de interacción con analitos a través de estas técnicas. Los cambios en la absorbancia y/o emisión de luz observados al comparar el espectro de la molécula, con respecto al de la misma molécula con los analitos de interés, son atribuidos a la interacción entre éstas y las modificaciones producidas en los espectros de absorción y/o emisión, son atribuidos a la modificación del entorno electrónico de las estructuras [34].

Factores importantes de considerar para el desarrollo de nuevos receptores, son los efectos estéricos, tamaño de cavidad, selectividad de los grupos presentes en la molécula, la unidad que entrega la señal, solubilidad del anfitrión y huésped en diferentes solventes, ya que todos estos elementos determinan las interacciones y el

método de análisis a través del cual podremos evaluarlo. Haciendo énfasis en este último punto, se ha optado en el último tiempo por la introducción de fragmentos que absorban energía de fotones en el rango UV-Visible, debido a las ventajas que presentan las técnicas espectroscópicas mencionadas.

1.3.- Uso de calix[4]arenos como receptores de iones

Los iones juegan un rol fundamental para una serie de procesos que ocurren en el medio ambiente y en procesos biológicos. La variación en la concentración en que se encuentran en diferentes medios y organismos, pueden ser detonantes de diversas enfermedades y/o contaminaciones. Por ejemplo, el catión Cu^{2+} forma parte del proceso de fotosíntesis, de elaboración de glóbulos rojos y de algunas otras funciones dentro del sistema nervioso y sanguíneo [35], mientras que el Fe^{2+} presente en el organismo se puede encontrar principalmente en la hemoglobina, por lo que cuando existe una carencia de este catión se traduce en anemia [36]. Sin embargo, también existen cationes como el Pb^{2+} , que solo produce efectos nocivos tales como degeneración en algunas funciones neurológicas, reproductivas, hematológicas, entre otras [37]. Por otra parte el yoduro, es un anión traza esencial en el funcionamiento de nuestro organismo, se encuentra en un 75% en las glándulas tiroideas, formando parte de las hormonas triiodotironina (T_3) y tetraiodotironina (T_4), por lo que alteraciones en sus niveles, se traduce en enfermedades como bocio, hipertiroidismo o hipotiroidismo [38].

Reconociendo la importancia del reconocimiento de iones en diversos medios, se han desarrollado diferentes estructuras derivadas de calix[4]areno para el reconocimiento de cationes. Göde et al. [39], muy recientemente sintetizaron derivados de calixareno con grupos amida, y fueron utilizados como sensores electroquímicos para la determinación simultánea de Fe^{3+} , Cd^{2+} y Pb^{2+} . Ullmann y colaboradores [40] desarrollaron un calix[4]areno derivado de base de Schiff, el cual posee características fluorescentes al interactuar con Zn^{2+} , Lofti y colaboradores [41], desarrollaron un sensor fluorescente para detectar iones de plata en medios acuosos, basados en calix[4]areno sustituidos con 1,3,4-tiadiazolos.

Para el reconocimiento de aniones también se han desarrollado diferentes calixarenos. Li y colaboradores [29], sintetizaron recientemente un calixareno derivado de tiourea, capaz de reconocer a través de fluorescencia y de manera colorimétrica el ion fluoruro. Miao et al. [42], desarrollaron un derivado calixareno diamido capaz de reconocer el anión acetato a través de fluorescencia. Chawla y Munjal [43] sintetizaron un calix[4]areno que contiene base de Schiff en la estructura, sensible para CN^- y F^- .

En el desarrollo de receptores, distintos grupos de investigación han logrado generar receptores bifuncionales derivados de calixarenos, los cuales son capaces de interactuar con cationes y aniones. Sutariya y colaboradores [44] desarrollaron una estructura fluorescente sensible a la presencia de Mn^{2+} , Cr^{3+} y F^- , Bhatti et al. [45], desarrollaron una molécula de calixareno que contiene naftaleno como fragmento fluorescente, capaz de sensar Cu^{2+} y I^- . Nuestro grupo de investigación también ha desarrollado

recientemente un sensor bifuncional que contiene un grupo tiourea y que es sensible a la presencia de Cd^{2+} y F^- [46].

Dentro de las diferentes conformaciones del calix[4]areno, no solo se ha trabajado con la conformación *cono*, sino que también se ha investigado las otras conformaciones. El estudio de la conformación *1,3-alternada*, posibilita sintetizar moléculas simétricas con dos potenciales sitios de interacción, que pueden actuar como sensores al introducir en su borde superior o inferior modificaciones idénticas. Además, esta conformación posee una menor polaridad en comparación con las restantes conformaciones [47]. Para la conformación *1,3-alternada*, existe una clasificación de 6 tipos de estructuras como se aprecia en la **figura 1.8**, las cuales permiten obtener distintas posibilidades de diseño de receptores basados en esta conformación.

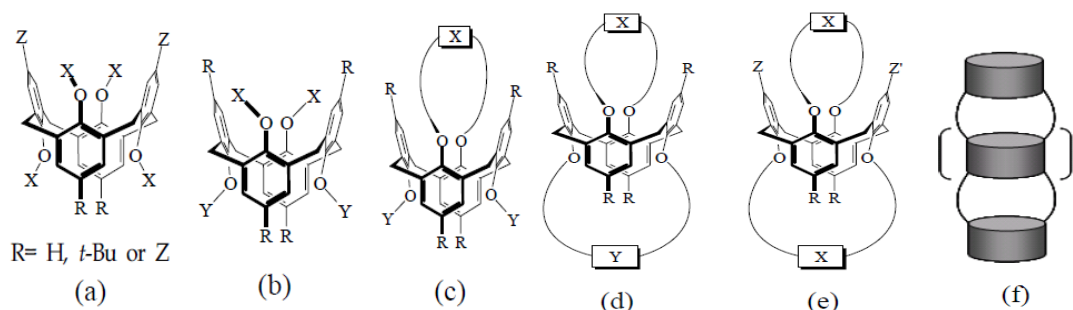


Figura 1.8: Posibilidades de modificación del calix[4]areno en conformación *1,3-alternada*: (a) cavidades abiertas con modificación en posición para, (b) cavidades abiertas no idénticas, (c) cavidades abiertas y enlazadas, (d) cavidades doblemente enlazada, (e) cavidades doblemente enlazadas con modificaciones en para posición y (f) calix[4]arenos multi-*1,3-alternados*.

Grupos de investigación han desarrollado nuevos sensores de iones basados calix[4]arenos en conformación *1,3-alternada*. Noamane y colaboradores [48], desarrollaron un calix[4]areno tetrasustituido por catecoles en su borde inferior, capaz de formar complejos con Cu^{2+} . Yi et al. [49] introdujeron un éter corona en la estructura de calix[4]areno, logrando el reconocimiento de ion Cs^+ a través de espectrofotometría UV-Vis y espectroscopía ^1H -RMN. Nsengiyuma y colaboradores [50] desarrollaron un calix[4]areno modificado con ácidos carboxílicos, que es capaz de reconocer de manera colorimétrica el ion Cu^{2+} .

La inclusión de piridina para el estudio de sensores ha sido materializada por algunos autores con promisorios resultados. Feng et al. [51] desarrollaron un quimiosensor fluorescente para detección de cationes Zn^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} y Pb^{2+} . Tayade y colaboradores [52] sintetizaron una molécula con bases de Schiff enlazadas a piridina capaz de reconocer de manera selectiva y fluorescente Pb^{2+} . Gong et al. [53] sintetizaron una estructura con presencia de piridina, que reconoce de manera selectiva Zn^{2+} a través de técnicas de fluorescencia.

En base a los antecedentes recopilados, se observa que el diseño de receptores bifuncionales selectivos para iones es un área de investigación continua dentro de la química supramolecular. La utilización de calix[4]arenos como plataforma de diseño de receptores es atractiva para una preorganización del receptor y la introducción en ellas de grupos tiourea y amidas para el reconocimiento de iones.

2.- Hipótesis.

La introducción de piridina, grupos tiourea y amida en la estructura de calix[4]areno, permitiría a través de técnicas espectroscópicas analizar la interacción de estos con ácidos de borde tales como Cu^{2+} , Pb^{2+} , Fe^{2+} , Ni^{2+} y/o Co^{2+} y con bases fuertes como fluoruro, cloruro, acetato, nitrato, y/o perclorato, lo que posibilitaría la obtención de receptores bifuncionales para iones.

3.- Objetivos.

3.1.- Objetivos generales.

Síntesis de nuevos receptores basados en calix[4]arenos en conformación *cono* y *1,3-alternada*, caracterizados a través de espectroscopía RMN.

Evaluar la capacidad de las moléculas sintetizadas para reconocer iones a través de técnicas espectroscópicas.

3.2.- Objetivos específicos.

- Síntesis de receptores derivados de calix[4]arenos en conformación *cono* y *1,3-alternada* con presencia de grupos tiourea y/o amida, enlazados a través de piridina, con presencia de un fragmento cromóforo.
- Caracterización a través de técnicas espectroscópicas de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y/o FT-IR de moléculas intermediarias del proceso y moléculas finales.
- Evaluación en el reconocimiento de iones por medio de técnicas espectroscópicas (UV-Visible), observando cambios espectrales de los receptores.
- Establecer la estequiometría anfitrión-huésped mediante el método de variación continua de Job y la constante de asociación de los complejos a través de análisis de regresión no lineal de mínimos cuadrados

Capítulo 2 Desarrollo experimental

1.- Consideraciones generales.

En el desarrollo del trabajo experimental, tanto de síntesis como de estudios espectroscópicos, fueron utilizados los siguientes reactivos comerciales: tricloruro de aluminio anhidro, fenol, *N*-(3-bromopropil)ftalimida, carbonato de bario, carbonato de cesio, carbonato de potasio, hidrato de hidracina al 80%, tiofosgeno, 2,6-diaminopiridina, cloruro de 2-naftoilo, trietilamina, yoduro de potasio, cloruro de amonio, amoniaco, pentóxido de fosforo, sales de tetrabutilamonio, sales de perclorato, adquiridos en Sigma Aldrich Química Ltd. y Merck Chile S.A. Los solventes de grado HPLC: cloroformo, diclorometano, dimetilsulfóxido y etanol fueron utilizados sin purificaciones adicionales, al igual que los solventes deuterados tales como cloroformo- d_1 ($CDCl_3$) y dimetilsulfóxido- d_6 ($DMSO-d_6$). Solventes de grado técnico, como acetato de etilo (AcOEt), diclorometano (CH_2Cl_2) y hexano, fueron purificados a través de destilación simple. Las purificaciones de algunos productos de síntesis, fue realizada a través de columnas cromatográficas utilizando sílica gel 60, 0,2-0,5 mm, adquirida de Merck Chile S.A.

2.- Equipos.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo de punto de fusión digital, Thermo Scientific modelo IA9100 en tubos abiertos.

Los espectros de una dimensión de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, y de dos dimensiones COSY y HSQC fueron realizados a temperatura ambiente en espectrómetros de resonancia magnética nuclear Bruker AVANCE III HD (300 MHz y 400MHz). Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, δ) referidos al estándar interno (TMS).

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

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.

Los espectros de masa fueron obtenidos en un VG Autospec Trio 1000 (Fisons) en la Universidad de Valencia, España y Bruker Esquire 6000 en la Universidad de Sevilla, España.

3.- Síntesis y caracterización de moléculas.

3.1.- Síntesis de 25,26,27,28-tetrahidroxicalix[4]areno (2) [54].

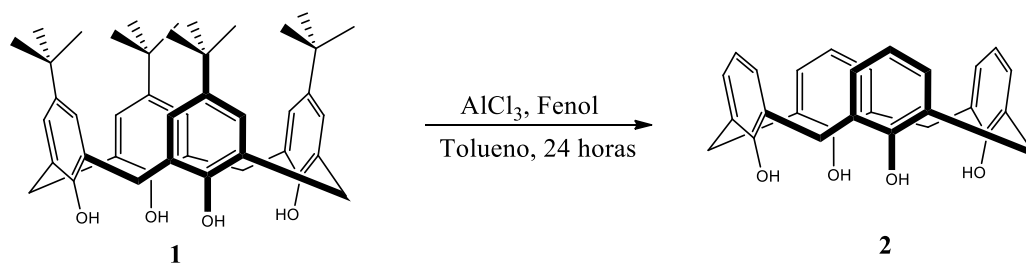


Figura 3.1: Esquema de síntesis de 25,26,27,28-tetrahidroxicalix[4]areno (2).

En un balón de 2 L, se agregó 120 g (0,185 mol) de *p*-*tert*-butilcalix[4]areno (1), 100 g (1,06 mol) de fenol y 1200 ml de tolueno. Luego bajo campana, se incorporó en pequeñas porciones 34 g (1,03 mol) de cloruro de aluminio (AlCl₃), manteniendo durante todo el proceso el balón con agitación magnética y sobre un baño de agua hielo para controlar la temperatura de la reacción (10 °C). Una vez culminada la adición, se mantuvo a temperatura ambiente y la agitación por un periodo de 24 horas, luego de esto, se trató la reacción traspasándola de manera equitativa a tres matraces diferentes de 2 L, en donde se distribuyó de la misma manera 1 L de ácido clorhídrico (HCl) 1 N, manteniendo en agitación por un periodo de 15 minutos. Posterior a este proceso, se traspasaron cada una de ellas a un embudo de decantación en donde, luego de la separación de las fases, se lavó 3 veces la fase orgánica con 200 ml con agua (H₂O). Se juntaron las fases orgánicas obtenidas y se secó con sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄). Se filtró y evaporó a presión reducida la mayor cantidad de solvente posible. Se agregó a

la suspensión obtenida 100 ml de metanol (CH₃OH) para digerir el producto obtenido, el cual se filtró al vacío, obteniendo un sólido blanco (58,11 g, 74% rendimiento), p.f. 313 – 314 °C. ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,20 (s, 4H, Ph-OH), 7,05 (d, *J* = 8 Hz, 8H, Ar-H), 6,73 (t, *J* = 8 Hz, 4H, Ar-H), 4,25 (d, *J* = 12 Hz, 4H, Ar-CH₂-Ar), 3,55 (d, *J* = 12 Hz, 4H, Ar-CH₂-Ar).

3.2.- Síntesis de 25,27-bis[(3-ftalimidopropoxi]-26,28-dihidroxicalex[4]areno (**3**) [55].

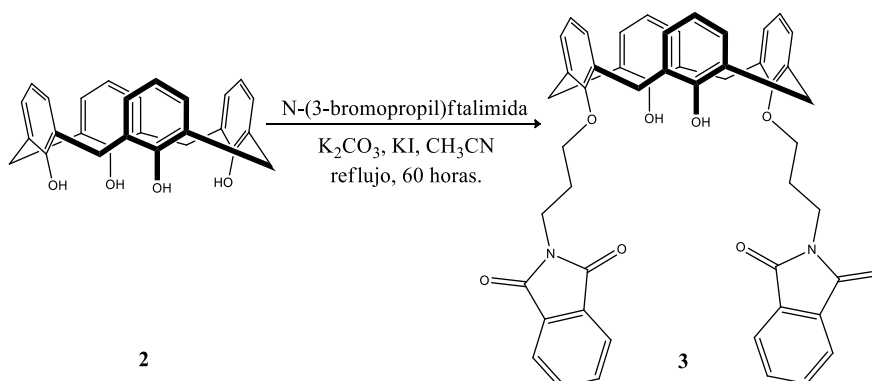


Figura 3.2: Esquema de síntesis de 25,27-bis[(3-ftalimidopropoxi)-26,28-dihidroxicalex[4]areno (**3**).

Se colocó 1,00 g (2,35 mmol) de 25,26,27,28-tetrahidroxicalix[4]areno (**2**), 1,32 g (4,94 mmol) de *N*-(3-bromopropil)ftalimida, 0,39 g (2,82 mmol) de carbonato de potasio (K₂CO₃), una punta de espátula de yoduro de potasio (KI), y 30 ml de acetonitrilo (CH₃CN) en un balón de 100 ml, el cual se dejó a reflujo por un periodo de 60 horas con agitación magnética constante. Culinado este período, se evaporó el solvente mediante

un evaporador rotatorio, se disolvió el residuo, y se arrastró el contenido del balón a un embudo de decantación con 70 ml de diclorometano (CH_2Cl_2), en donde se lavó 2 veces la fase orgánica con 50 ml de una solución de cloruro de amonio (NH_4Cl) 1 M, seguidos de dos lavados más con H_2O (50 ml en cada lavado). Se separó la fase orgánica y se secó con sulfato de magnesio (MgSO_4). Se filtró y evaporó el solvente mediante un evaporador rotatorio. El sólido de color amarillo pálido se purificó a través de recristalización en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, consiguiendo como resultado un precipitado de color blanco (1,50 g, 80 % rendimiento), p.f. 302 - 304 °C. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,90 (s, 2H, OH), 7,76 (dd, $J_1=3$ Hz, $J_2=5$ Hz, 4H, Ph-H ftalimida), 7,63 (dd, $J_1=3$ Hz, $J_2=5$ Hz, 4H, Ph-H ftalimida), 7,05 (d, $J=7,42$ Hz, 4H, Ph-H calixareno), 6,89 (d, $J=7,56$ Hz, 4H, Ph-H calixareno), 6,72 (t, $J=7,42$ Hz, 2H, Ph-H calixareno), 6,65 (t, $J=7,56$ Hz, 2H, Ph-H calixareno), 4,34 (d, $J=13$ Hz, 4H, Ar-CH-Ar), 4,14 (t, $J=6,39$ Hz, 8H, N- CH_2 - CH_2 -O-), 3,40 (d, $J=13$ Hz, 4H, Ar-CH-Ar), 2,49 (q, $J=6,35$ Hz, 4H, N- CH_2 - CH_2 -O-). FT-IR (cm^{-1}): 3321 (v O-H fenol), 3031 (v C-H aromático), 2929 (v C-H alifático), 1766 (v C=O imida asimétrico), 1710 (v C=O imida simétrico), 1457 (δ C-H alcano), 1399 (v C-O éter), 715 (δ C-H aromático).

3.3.- Síntesis de 25,26,27,28-tetra[(3-ftalimidopropil)oxi]calix[4]areno 1,3-alternado (4) [56].

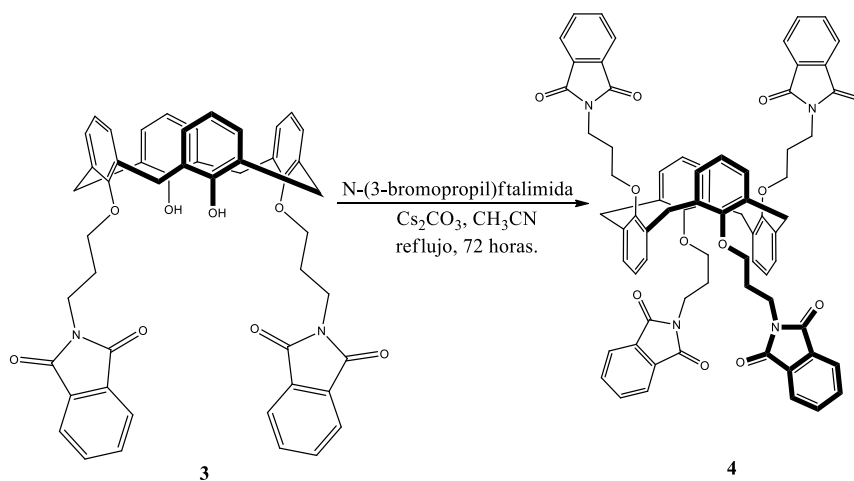


Figura 3.3: Esquema de Síntesis de 25,26,27,28-tetra[(3-ftalimidopropil)oxi]calix[4]areno 1,3-alternado (4).

En un balón de 250 ml se mezcló 1,00 g (1,25 mmol) de 25,27-bis[(3-ftalimidopropil)oxi]-26,28-dihidroxicálix[4]areno (**3**), 2,00 g (7,46 mmol) de *N*-(3-bromopropil)ftalimida, 1,6 g (4,91 mmol) de Cs₂CO₃, en 80 ml de CH₃CN seco, y se dejó a reflujo por un periodo de 72 horas con agitación constante en atmósfera de N₂. Iniciado el reflujo, la solución de color amarillo pálido, se tornó a un color morado, el cual, transcurrido un periodo de dos horas, volvió a cambiar a un amarillo más oscuro que el inicialmente mostrado. Acabado el periodo de reacción, se evaporó el solvente en un evaporador rotatorio, luego se procedió a disolver y arrastrar el contenido del balón a un embudo de decantación con 100 ml de CH₂Cl₂, donde se realizaron tres lavados, cada uno con 50 ml de solución de NH₄Cl 1 M, seguido de dos lavados con H₂O. Se separó la

fase orgánica y se secó con MgSO_4 . Posteriormente se filtró y evaporó el solvente mediante un evaporador rotatorio. Se obtuvo una suspensión de color anaranjado, la cual fue purificada a través de recristalización en una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, consiguiendo como resultado un sólido de color blanco (0,58 g, 39,1 % rendimiento), p.f. 255 – 257 °C, y Rf de 0,4 en mezcla 1:1 de hexano/AcOEt. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,79 (dd, $J_1= 3$ Hz, $J_2= 5$ Hz, 8H, Ph-**H** ftalimida), 7,67 (dd, $J_1= 3$ Hz, $J_2= 5$ Hz, 8H, Ph-**H** ftalimida), 6,99 (d, $J= 7,42$ Hz 8H, Ph-**H** calixareno), 6,83 (t, $J= 7,42$ Hz, 4H, Ph-**H** calixareno), 3,72 (s, 8H, Ar-**CH**₂-Ar), 3,52 (t, $J= 7$ Hz, 8H, O-**CH**₂-R), 3,46 (t, $J= 7$ Hz 8H, N-**CH**₂-R), 1,60 (q, $J= 7$ Hz, 8H, N-**CH**₂-**CH**₂-**CH**₂-O-). FT-IR (cm^{-1}): 3031 (v C-H aromático), 2929 (v C-H alifático), 1766 (v C=O imida asimétrico), 1710 (v C=O imida simétrico), 1457 (δ C-H alcano), 1399 (v C-O éter), 715 (δ C-H aromático).

3.4.- Síntesis de 25,26,27,28-tetra[(3-aminopropil)oxi]calix[4]areno 1,3-alternado (5) [56].

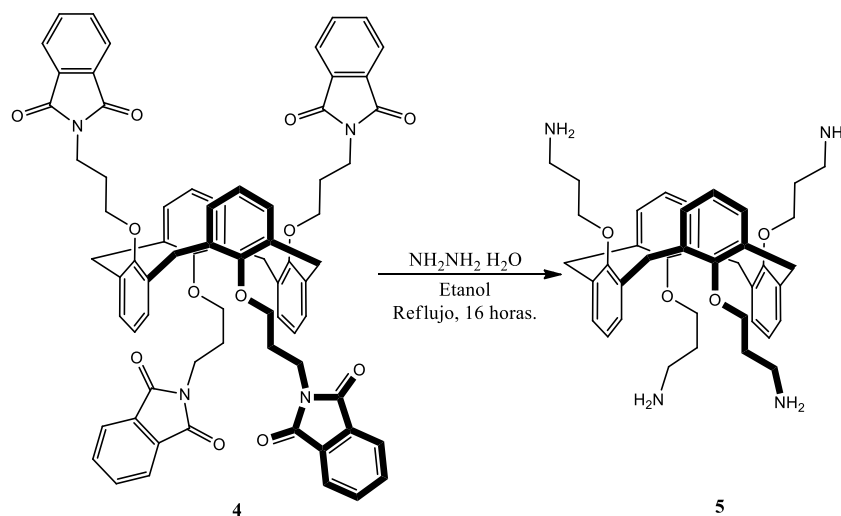


Figura 3.4: Esquema de Síntesis de 25,26,27,28-tetra[(3-aminopropil)oxi]calix[4]areno 1,3-alternado (5)

Una suspensión de 0,63 g (0,54 mmol) de 25,26,27,28-tetra[(3-ftalimidopropil)oxi]calix[4]areno 1,3-alternado (4), en 30 ml de etanol se calentó hasta reflujo donde se agregó 15 ml de hidrato de hidracina ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$). Transcurrido 10 minutos de la adición, se formó una solución que se mantuvo a reflujo por un periodo de 16 horas. Culminado este periodo, se evaporó la mayor cantidad de solvente posible mediante un evaporador rotatorio, y la suspensión obtenida, se traspasó a un embudo de decantación con 100 ml de CH_2Cl_2 . Se realizaron 3 lavados, cada uno con 50 ml de solución de NH_4OH , de pH 9 – 10. Se separó la fase orgánica y se secó agregando MgSO_4 , para luego filtrar y evaporar el solvente mediante un evaporador rotatorio obteniendo un sólido blanco (0,22 g, 62,5% rendimiento), p.f. 179 – 181 °C. $^1\text{H-RMN}$

(CDCl₃) δ : 7,07 (d, J = 7,42 Hz, 8H, Ph-**H** calixareno), 6,83 (t, J = 7,42 Hz, 4H, Ph-**H** calixareno), 3,75 (s, 8H, Ar-**CH**₂-Ar), 3,63 (t, J = 6,72 Hz, 8H, O-**CH**₂-R), 2,65 (t, J = 6,72 Hz, 8H, N-**CH**₂-R), 1,62 (q, J = 6,72 Hz, 8H, N-CH₂-**CH**₂-CH₂-O), 1,49 (s, 8H, **NH**₂). FT-IR (cm⁻¹): 3366 (ν N-H amina primaria), 3271 (ν N-H amina primaria), 3066 (ν C-H aromático), 2931 (ν C-H alifático), 1594 (δ N-H amina), 1476 (ν C=C aromático), 1200 (ν C-O fenol), 1011 (ν C-O alifático), 764 (C-H aromático).

3.5.- Síntesis de 25,26,27,28-tetra[(3-isotiocianatopropil)oxi]calix[4]areno 1,3-alternado (5A).

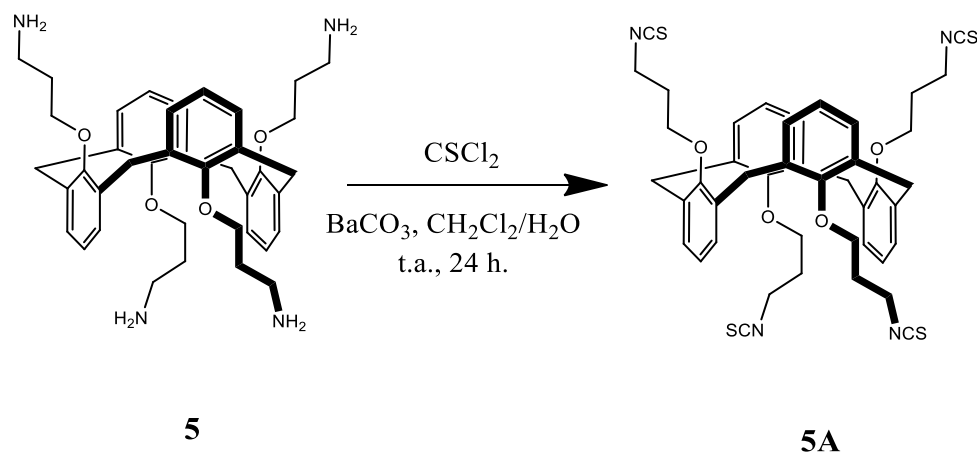


Figura 3.5: Esquema de Síntesis de 25,26,27,28-tetra[(3-isotiocianatopropil)oxi]calix[4]areno 1,3-alternado (**5**)

En un balón de 50 ml se mezcló 220 mg (0,34 mmol) de 25,26,27,28-tetra[(3-aminopropil)oxi]calix[4]areno *1,3-alternado* (**5**), 0,585 g (2,96 mmol) de carbonato de bario (BaCO₃), 8 ml de diclorometano (CH₂Cl₂) y 4 ml de agua (H₂O). Con una jeringa, se incorporaron 0,3 ml (3,91 mmol, densidad 1,50 g/L) de tiofosgeno (CSCl₂), dejando en agitación por un periodo de 24 horas a temperatura ambiente. Una vez culminado el periodo de reacción, el contenido del balón fue filtrado sobre celita, siendo lavada con abundante CH₂Cl₂, posteriormente el líquido se traspasó a un embudo de decantación en donde fue lavado con 40 ml de H₂O. La fase orgánica fue secada con sulfato de magnesio (MgSO₄), para luego eliminar el solvente con un evaporador rotatorio. El sólido resultante fue purificado a través de columna cromatográfica, utilizando como fase móvil CH₂Cl₂. Se obtuvieron 132 mg de un sólido de color amarillo (55,94 % rendimiento), p.f. 183 – 185 °C, ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,10 (d, *J*= 7,4 Hz, 8H, Ar-**H**), 6,95 (t, *J*= 7,4 Hz, 4H, Ar-**H**), 3,86 (s, 8H, Ar-**CH**₂-Ar), 3,62 (t, *J*= 6,5 Hz, 8H, O-**CH**₂-C), 3,09 (t, *J*= 6,8 Hz, 8H, N-**CH**₂-C), 1,62 (q, *J*= 6,8 Hz, 8H, C-**CH**₂-C).

3.6.- Síntesis de 25,27-bis[(3-aminopropil)oxi]-26,28-dihidroxicalex[4]areno (6)
[56].

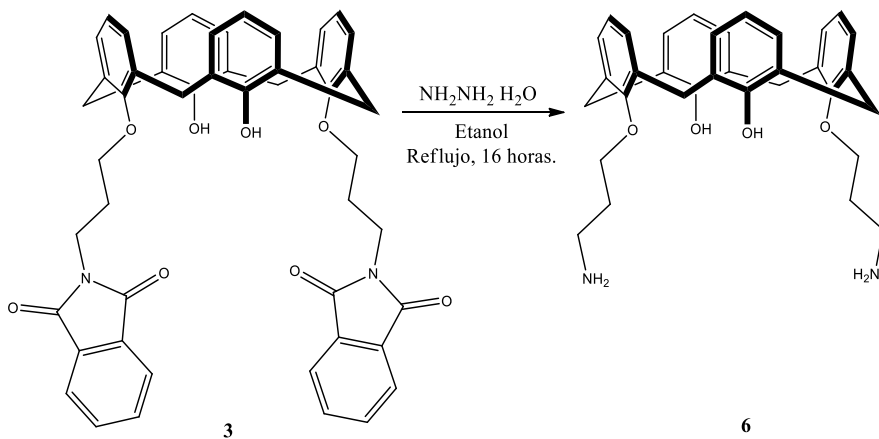


Figura 3.6: Esquema de síntesis de 25,27-bis[(3-aminopropil)oxi],26,28-dihidroxicalex[4]areno (6).

Una suspensión de 1,50 g (1,88 mmol) de 25,27-bis[(3-ftalimidopropil)oxi]calix[4]areno (**3**) en 45 ml de etanol se calentó hasta reflujo. Se agregó 20 ml de hidrato de hidracina. Pasado un periodo de 2 horas se observó la disolución del sólido. La reacción se mantuvo a reflujo luego por un periodo de 16 horas. Culminado este tiempo, se evaporó la mayor cantidad de solvente mediante un evaporador rotatorio, y la suspensión obtenida, se traspasó a un embudo de decantación con 100 ml de CH_2Cl_2 , en donde se realizaron 3 extracciones con 50 ml de solución de NH_4OH pH 9 – 10. Se separó la fase orgánica y fue secada agregando MgSO_4 , para luego filtrar y evaporar el solvente a través de un evaporador rotatorio, donde se obtuvo un sólido de color blanco (0,95 g, 58,2 % rendimiento), p.f. 175 – 176 °C (fundió con descomposición). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,02 (s, 2H, OH), 7,07 (d, $J = 7,42$ Hz, 4H, Ph-H

calixareno), 6,91 (d, $J = 7,35$ Hz, 4H, Ph-**H** calixareno), 6,77 (t, 2H, $J = 7,35$ Hz Ph-**H** calixareno), 6,67 (t, $J = 7,42$ Hz 2H, Ph-**H** calixareno), 4,25 (d, $J = 13$ Hz, 4H, Ar-**CH₂**-Ar), 4,08 (t, $J = 6$ Hz, 4H, O-**CH₂**-R), 3,41 (d, $J = 13$ Hz, 4H, Ar-**CH₂**-Ar), 3,26 (t, $J = 6$ Hz, 4H, N-**CH₂**-R), 2,18 (q, $J = 6$ Hz, 4H, N-**CH₂**-**CH₂**-**CH₂**-O). FT-IR (cm^{-1}): 3278 (ν N-H amina primaria y O-H alcohol), 3271 (ν N-H amina primaria), 3066 (ν C-H aromático), 2931 (ν C-H alifático), 1594 (δ N-H amina), 1476 (ν C=C aromático), 1200 (ν C-O fenol), 1011 (ν C-O alifático), 763 (δ C-H aromático).

3.7.- Síntesis de *N*-(6-aminopiridin-2-il)-2-naftamida (**9**) [57].

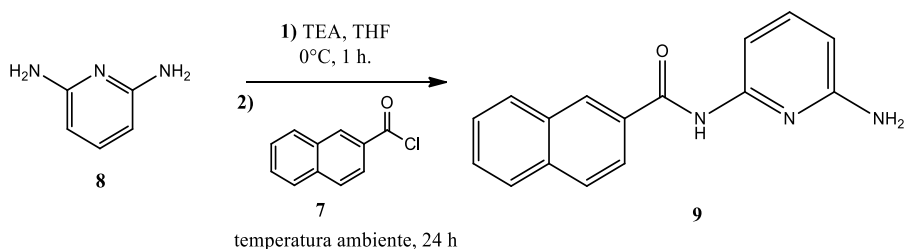


Figura 3.7: Esquema de síntesis de *N*-(6-aminopiridin-2-il)-2-naftamida (**9**)

En un balón de 250 ml se agregó, 1,51 g (13,58 mmol) de 2,6-diaminopiridina (**8**), 1,6 ml de trietilamina (TEA) y 40 ml de THF, y se mantuvo en agitación en un baño de agua/hielo por un periodo de una hora. Desde un embudo de adición a presión constante, se agregó gota a gota una solución preparada con 2,22 g (11,66 mmol) de cloruro de 2-naftoilo (**7**) disueltos en 20 ml de THF. Una vez culminada la adición gota a gota, se dejó reaccionar por un periodo de 24 horas a temperatura ambiente. Culminado el periodo de reacción, se formó un sólido amarillo suspendido en una solución de color

amarillo oscuro. Se eliminó el solvente a través de un evaporador rotatorio, y se recristalizó en CHCl_3 dos veces y se obtuvo un sólido amarillo (1,51 g, 51,9 % rendimiento) que correspondió a la naftamida **9**. P.f. 160 – 163 °C Rf: 0,71 en mezcla 1:1 de hexano/AcOEt. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,42 (s, 2H, Ar-NH-CO y Ar-H naftaleno), 7,95 (m, 4H, Ar-H naftaleno), 7,78 (d, $J= 8$ Hz, 1H, Py-H), 7,58 (m, 2H, Ar-H naftaleno), 7,54 (t, $J= 8$ Hz, 1H, Py-H), 6,32 (d, $J= 8$ Hz, 1H, Py-H), 4,35 (s, 2H, NH_2). FT-IR (cm^{-1}): 3426 (v N-H amida), 3355 (v N-H amina primaria) 3176 (v N-H amina primaria), 3051 (v C-H aromático), 1674 (v C=O amida), 1627 (δ N-H amida), 1579 (δ N-H amina primaria), 1535 (v C=N aromático), 1439 (v C=C aromático), 1300 (v C-N), 1117 (v C-N), 764 (δ C-H aromático) 720 (δ C-H aromático).

3.8.- Síntesis de *N*-(6-isotiocianatopiridin-2-il)-2-naftamida (**10**).

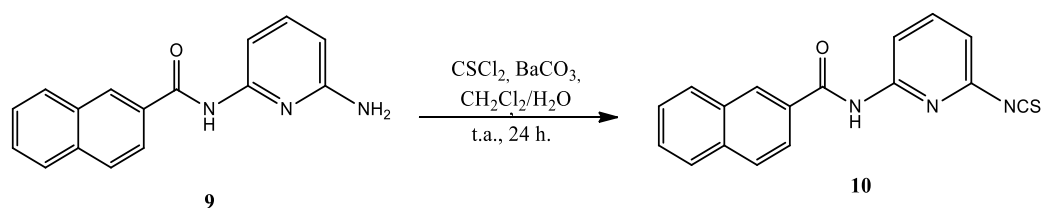


Figura 3.8: Esquema de síntesis de *N*-(6-isotiocianatopiridin-2-il)-2-naftamida (**10**).

Se adicionó en un balón de 25 ml, 500 mg (1,9 mmol) de *N*-(6-aminopiridin-2-il)-2-naftamida (**9**), 750 mg (3,8 mmol) de carbonato de bario (BaCO_3), 10 ml de CH_2Cl_2 y 5 ml de H_2O . Luego con una jeringa, se agregó 0,3 ml (3,8 mmol, densidad: 1,50 g/ml) de tiofosgeno (CSCl_2), y se dejó en agitación por un periodo de 24 horas a temperatura

ambiente. Una vez culminado el periodo de reacción, el contenido del balón fue filtrado sobre celita, la cual fue lavada con abundante CH_2Cl_2 , posteriormente se llevó el líquido a un embudo de decantación en donde fue lavado con 20 ml de H_2O . La fase orgánica fue separada y se secó con sulfato de magnesio (MgSO_4), para luego eliminar el solvente con un evaporador rotatorio. El sólido fue purificado a través de columna cromatográfica, utilizando como fase móvil CH_2Cl_2 . Se obtuvieron 180 mg de un sólido de color amarillo (31,05 % rendimiento), p.f. 114 – 116 °C, Rf: 0,62 en CH_2Cl_2 . ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,67 (s, 1H, Ar-NH-CO), 8,44 (s, 1H, Ar-**H** naftaleno), 8,38 (d, $J= 8$ Hz, 1H, Py-**H**), 7,95 (m, 4H, Ar-**H** naftaleno), 7,54 (t, $J= 8$ Hz, 1H, Py-**H**), 7,61 (m, 2H, Ar-**H** naftaleno), 6,32 (d, $J= 8$ Hz, 1H, Py-**H**). FT-IR (cm^{-1}): 3311 (v N-H amida), 3053 (v C-H aromático), 2128 (v N=C=S isotiocianato), 1651 (v C=O amida), 1642 (δ N-H amida), 1535 (v C=N aromático), 1440 (v C=C aromático), 1312 (v C-N), 791 (δ C-H aromático) 777 (δ C-H aromático).

3.9.- Síntesis de 2,6-diisotiocianatopiridina (**11**).

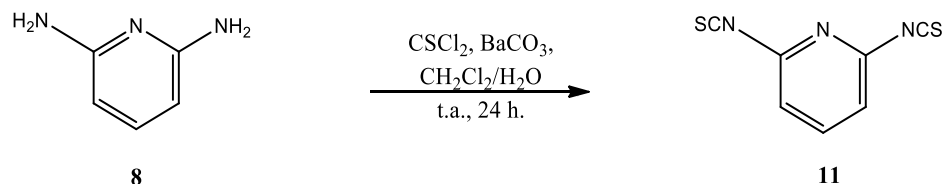


Figura 3.9: Esquema de síntesis de 2,6-diisotiocianatopiridina (**11**).

En un balón de 100 ml se agregó, 2,18 g (20 mmol) de 2,6-diaminopiridina (**8**), 15,78 g (80 mmol) de carbonato de bario (BaCO₃), 30 ml de diclorometano (CH₂Cl₂) y 15 ml de agua (H₂O). Con una jeringa, se incorporaron 6,1 ml (80 mmol, densidad 1,50 g/L) de tiofosgeno (CSCl₂), dejando en agitación por un periodo de 24 horas a temperatura ambiente. Culminado el periodo de reacción, el contenido del balón es filtrado sobre celita, la cual es lavada con abundante CH₂Cl₂, posteriormente, el líquido se colocó en un embudo de decantación en donde fue lavado con 40 ml de H₂O. La fase orgánica fue separada y secada con sulfato de magnesio (MgSO₄), para luego eliminar el solvente utilizando un evaporador rotatorio. El sólido resultante fue purificado a través de columna cromatográfica, utilizando como fase móvil CH₂Cl₂. Se obtuvieron 1,02 g de un sólido de color amarillo (25,87 % rendimiento), p.f. 168 – 170 °C, Rf: 0,90 en CH₂Cl₂. ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,73 (t, J= 7,8 Hz 1H, Py-**H**), 7,01 (d, J= 7,8 Hz, 2H, Py-**H**). FT-IR (cm⁻¹): 3071 (C-H aromático), 2009 (ν N=C=S isotiocianato), 1580 (ν C=N aromático), 1434 (ν C=C aromático), 1297 (ν C-N aromático), 1273 (ν C-N aromático).

3.10.- Síntesis de 25,26,27,28-tetra[3-(3-(6-(2-naftamido)piridin-2-il)tioureido)propiloxi]calix[4]areno 1,3-alternado (12).

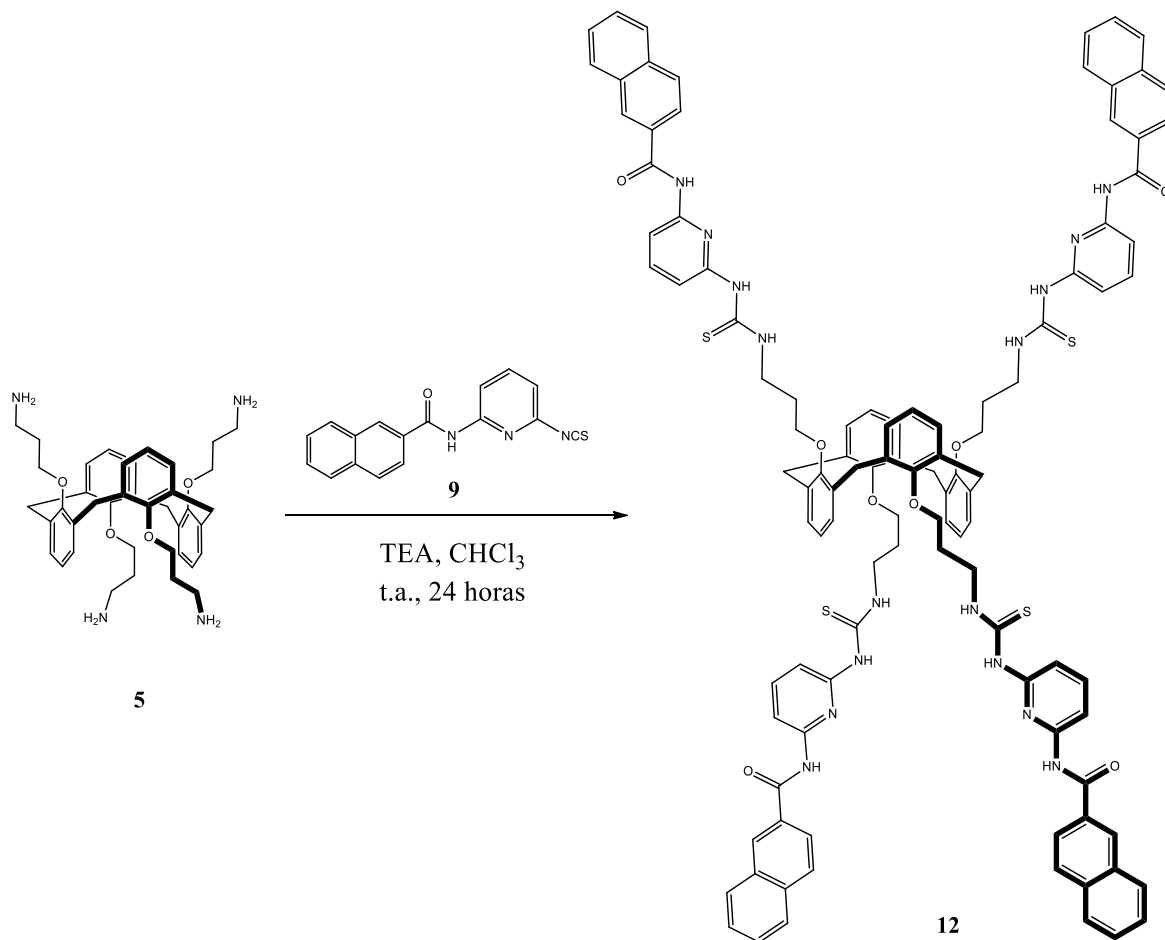


Figura 3.10: Esquema de síntesis de 25,26,27,28-tetra[3-(3-(6-(2-naftamido)piridin-2-il)tioureido)propiloxi]calix[4]areno 1,3-alternado (**12**).

En un balón de 50 ml se agregó, 64,11 mg (0,098 mmol) 25,26,27,28-tetra[(3-aminopropil)oxi]calix[4]areno 1,3-alternado (**5**), 180 mg (0,59 mmol) de N-(6-isotiocianatopiridin-2-il)-2-naftamida (**10**), disolviéndose ambos sólidos en 30 ml de cloroformo (CHCl₃). Se agregaron 4 gotas de trietilamina a la reacción y se agitó por un

periodo de 24 horas a temperatura ambiente, donde se observó la formación de un precipitado de coloración amarilla. Culminado el periodo de reacción, se filtró y lavó el sólido con abundante cloroformo caliente. Se obtuvieron 120 mg del producto **12** (rendimiento: 65,33 %), con un punto de fusión de 199 – 201 °C (fundió con descomposición). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,56 (t, *J*= 5,57 Hz, 4H, CH₂-NH-CS-), 10,92 (s, 4H, CS-NH-Py), 10,52 (s, 2H, -NH-CO), 8,39 (s, 4H, Ar-H), 7,87 (m, 16 H, Ar-H), 7,75 (t, *J*= 8 Hz, 4H, Py-H), 7,56 (m, 8H, Ar-H), 7,47 (d, *J*= 8 Hz, 4H, Py-H), 6,88 (d, 8 Hz, 4H, Py-H), 6,76 (d, *J*= 7,3 Hz, 8H, Ar-H), 6,45 (t, *J*= 7,3 Hz, 4H, Ar-H), 3,70 (s, 8H, Ar-CH₂-Ar), 3,44 (t, 8H, O-CH₂-), 3,34 (t, 8H, NH-CH₂-), 1,82 (q, 8H, -CH₂-CH₂-CH₂-). ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ: 179 (C=S), 166 (C=O), 156 (=C-O-C), 152 (HN-C=N), 149 (HN-C=N), 140 (O=C-C=), 134-107 (C aromáticos), 69 (O-CH₂), 42 (N-CH₂), 36 (Ar-CH₂-Ar), 29 (C-CH₂-C). FT-IR (cm⁻¹): 3397 (ν N-H amida), 3192 (ν N-H tiourea), 3052 (ν C-H aromático), 2938 (ν C-H alifático), 1680 (ν C=O amida), 1659 (δ N-H tiourea y amida), 1613 (ν C=N aromático), 1543 (ν C=S tiocarbonilo), 1523 (ν C=C aromático), 1501 (ν C=C aromático), 1443 (ν C=C aromático), 1232 (ν C-O aromático), 1158 (ν C-N alifático) 1152 (ν C-O alifático), 791 (δ C-H aromático). ESI-TOF: m/z calculado: 1872,65 medido: 1872,6433.

3.11.- Síntesis de 25,27-bis[3-(3-(6-(2-naftamido)piridin-2-tioureido)propiloxi]-26,28-dihidroxicalex[4]areno (13).

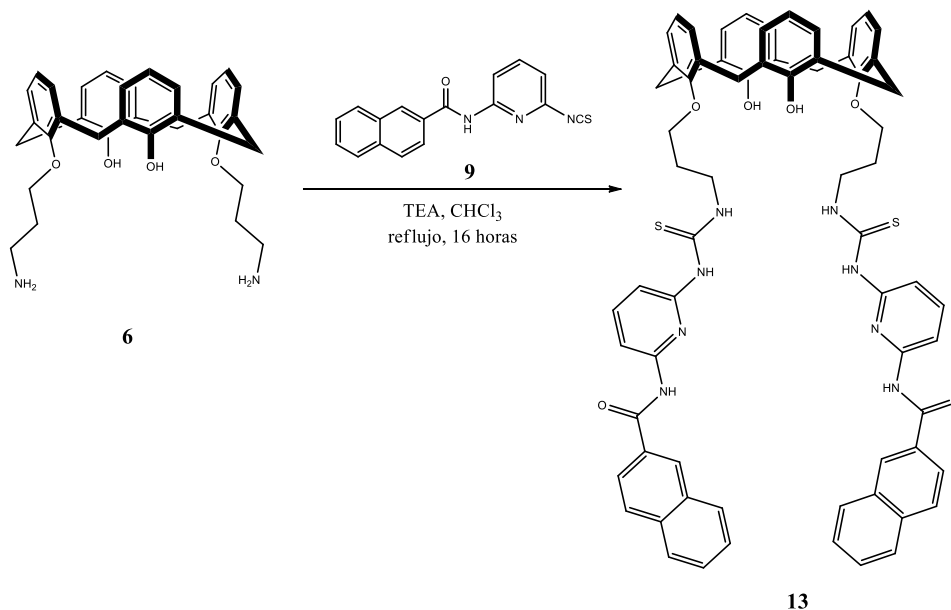


Figura 3.11: Esquema de síntesis de 25,27-bis[3-(3-(6-(2-naftamido)piridin-2-il)tioureido)propiloxi]-26,28-dihidroxicalex[4]areno (**13**).

En un balón 50 mL se agregó, 80 mg (0,15 mmol) 25,27-bis[(3-aminopropil)oxi]calix[4]areno (**6**), 180 mg (0,59 mmol) de *N*-(6-isotiocianatopiridin-2-il)-2-naftamida (**10**), y 30 ml de cloroformo (CHCl₃), 4 gotas de trietilamina y se agitó por un periodo de 16 horas a reflujo, donde se observó la formación de un precipitado blanco. Culminado el periodo de reacción, se filtró y lavó el sólido con abundante cloroformo caliente. Se obtuvieron 109 mg del producto **13** (rendimiento de la reacción 63,2 %), con un punto de fusión de 179 – 181 °C. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 11,73 (t, *J*=5,22 Hz, 2H, -CH₂-NH-CS-), 10,85 (s, 2H, Py-NH-CS), 10,49 (s, 2H, Py-NH-CO), 8,44 (s, 2H, Ar-H), 8,26 (s, 2H, Ar-OH), 7,90 (m, 8H, Ar-H), 7,76 (t, *J*= 8 Hz, 2H, Py-

H), 7,59 (m, 4H, Ar-**H**), 7,45 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Py-**H**), 6,92 (d, $J = 7,6$ Hz, 4H, Ar-**H**), 6,86 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Py-**H**), 6,84 (d, $J = 7,6$ Hz, 4H, Ar-**H**), 6,61 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, Ar-**H**), 6,45 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, Ar-**H**) 4,04 (m, 12H, Ar-**CH**₂-Ar; O-**CH**₂-; NH-**CH**₂-), 3,15 (d, 4H, $J = 13$ Hz, Ar-**CH**₂-Ar), 2,54 (m, 4H, **CH**₂-**CH**₂-**CH**₂). ¹³C-RMN: 179 (C=S), 166 (C=O), 152,98 (HN-C=N), 152,23 y 152,17 (C_{Ar}-O-), 149 (HN-C=N), 140 (O=C-C=), 134-107 (C aromáticos), 75 (O-CH₂), 42 (N-CH₂), 31 (Ar-CH₂-Ar), 29 (C-CH₂-C). FT-IR (cm⁻¹): 3400 (v O-H alcohol), 3397 (v N-H amida), 3192 (v N-H tiourea), 3052 (v C-H aromático), 2938 (v C-H alifático), 1680 (v C=O amida), 1659 (δ N-H tiourea y amida), 1613 (v C=N aromático), 1543 (v C=S tiocarbonilo), 1523 (v C=C aromático), 1501 (v C=C aromático), 1443 (v C=C tiocarbonilo), 1232 (v C-O aromático), 1158 (v C-N alifático) 1152 (v C-O alifático), 791 (δ C-H aromático). TOF-MS: calculada: 1148,41, medido: 1148,4066.

3.12.- Síntesis de 25,26,27,28-bis[3-(2,6-piridinaditioureido)propiloxi]calix[4]areno 1,3-alternado (14).

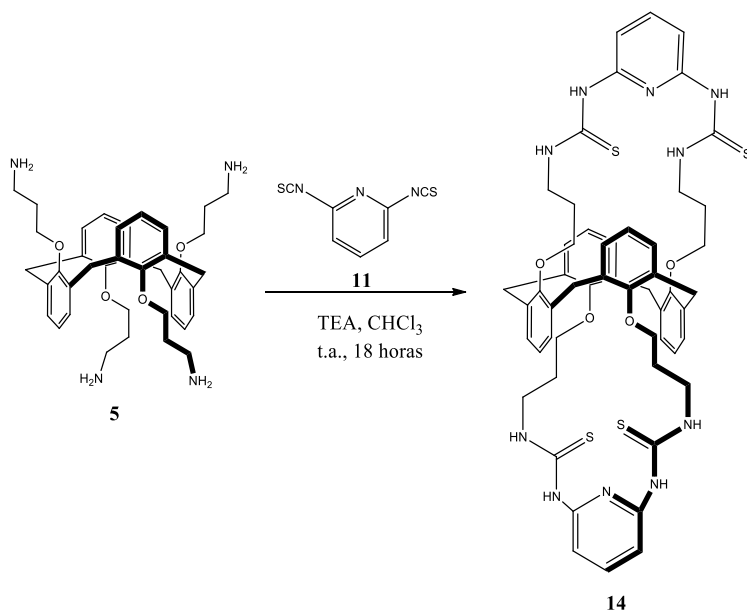


Figura 3.12: Esquema de síntesis de 25,26,27,28-bis[3-(2,6-piridinaditioureido)propiloxi]calix[4]areno 1,3-alternado (**14**).

En un balón de 250 mL se agregó, 100 mg (0,52 mmol) de 2,6-diisotiocianatopiridina (**11**), 4 gotas de trietilamina ((CH₃CH₂)₃N), los cuales fueron disueltos en 50 ml de cloroformo (CHCl₃). Desde un embudo de adición a presión constante, se agregó gota a gota una disolución de 160 mg (0,26 mmol) de 25,26,27,28-tetra[(3-aminopropil)oxi]calix[4]areno 1,3-alternado (**5**) en 80 mL de CHCl₃. Culminada la adición, la reacción se dejó a temperatura ambiente por un periodo de 18 horas, donde se observó la formación de un precipitado de coloración amarilla, el cual fue filtrado y lavado con abundante CHCl₃. Se obtuvieron 106 mg del producto **14** (rendimiento de la

reacción 39,1 %), con un punto de fusión de 234 – 238 °C. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 10,44 (s, 4H, Py-NH-CS), 9,43 (s, 4H, CH₂-NH-CS), 7,71 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, Py-H) 7,16 (d, $J=7,5$ Hz, 6H, Py-H) 6,78 (d, $J=8,0$ Hz, 4H, Ar-H), 6,73 (d, $J=8,0$ Hz), 3,83 (s, 8H, Ar-CH₂-Ar), 3,45 (d, 8H, -CH₂-O), 1,45 (s, 8H, -CH₂-CH₂-CH₂-). ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 179 (C=S), 158 (=C-O-), 150 (HN-C=N), 134 – 107 (C aromáticos), 68 (O-CH₂-), 42 (CH₂-NH), 38 (Ar-CH₂-Ar), 29 (C-CH₂-C). FT-IR (cm⁻¹): 3224 (v N-H tiourea) 3042 (v C-H aromático), 2942 (v C-H alifático), 1613 (δ N-H tiourea), 1596 (v C=N aromático), 1532 (v C=S tiocarbonilo), 1443 (v C=C aromático), 1213 (v C-O aromático), 1148 (v C-N alifático), 1093 (v C-O alifático) 745 (δ C-H aromático). ESI-TOF: m/z calculado: 1038,37 medido: 1038,3520.

4.- Procedimiento general para el estudio espectroscópico de reconocimiento de iones por parte de los calix[4]arenos sintetizados.

Para el estudio de reconocimiento de iones por los calix[4]arenos sintetizados, fueron preparadas soluciones de concentración 0,5 mM para **12** y de 0,75 mM para **13** y **14** utilizando como solvente dimetilsulfóxido (DMSO). Las soluciones de los iones fueron preparadas a una concentración de 1,5 mM en acetonitrilo (CH₃CN). Para las disoluciones de aniones, se utilizaron sales de tetrabutilamonio de: F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, NO₂⁻, NO₃⁻, N₃⁻, SCN⁻, CN⁻, HSO₄⁻, ClO₄⁻, CH₃COO⁻, CF₃SO₃⁻. Para las disoluciones de cationes se utilizaron percloratos de: Li⁺, Na⁺, K⁺, Ag⁺, Mg²⁺, Mn²⁺, Fe²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺, Pb²⁺, Zn²⁺.

4.1.- Determinación del coeficiente de absorptividad molar.

Para la determinación de los coeficientes de absorptividad molar (ϵ) se registraron los espectros de absorción de las moléculas **12**, **13** y **14** en un rango de absorciones entre 0,1 – 1,0. Los coeficientes de absorptividad molar se obtuvieron a través de la ecuación de Lambert-Beer [58] (**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 (**12**, **13** y **14**) y ϵ representa el coeficiente de absorptividad molar.

4.2.- Análisis exploratorio de los calix[4]arenos como receptores de iones a través de espectrofotometría UV-Visible.

La evaluación de la capacidad de reconocer iones a través de espectrofotometría UV-visible, fue realizada tomando espectros de absorción de los receptores a una concentración de 7,7 μM para el calix[4]areno **12** y de 11,5 μM para los calixarenos **13** y **14** en presencia de 10 equivalentes de cada ion. Las soluciones para el estudio de análisis exploratorio fueron preparadas agregando 40 μL de la solución de los receptores, entre 130 – 200 μL de las soluciones de los iones para nuevamente medir el espectro de absorción y completando con acetonitrilo hasta llegar a un volumen de 2600 μL [59] [60].

4.3.- Determinación de estequiometría de la interacción receptor-ion a través de espectrofotometría UV-Visible.

La estequiometría del complejo formado entre los receptores y iones se determinó a través del método de variación continua de Job [61]. Se realizaron soluciones equimolares de los receptores y iones con concentración de $7,70 \cdot 10^{-6}$ M. Las cubetas fueron preparadas incorporando 300-3000 μ L de los receptores y 2700-0 μ L de los iones que interactúan con los calix[4]arenos sintetizados manteniendo constante el volumen al interior del recipiente en 3000 μ L y el número de moles al interior de ella.

La estequiometría de la interacción huésped anfitrión, fue obtenida a partir de la gráfica $(A - A_0) \cdot [\text{receptor}]$ en función de la fracción molar del receptor mediante la ecuación de Job (**ecuación 2**).

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

Donde r representa el valor máximo del gráfico de variación continua y n corresponde al valor estequiométrico de la interacción receptor-ion.

4.4.- Determinación de las constantes de asociación a través de espectrofotometría UV-Visible.

Para la determinación de la constante de asociación (K_a) entre los calixarenos **12**, **13** y **14**, y los iones con los cuales interaccionaron, se realizaron valoraciones a una

concentración de 7,7 μM para la estructura **12** y de 11,5 μM para las moléculas **13** y **14**, con un rango de concentración de cationes y/o aniones entre 0 y 40 equivalentes. Se midió el espectro de absorción de los calixarenos antes mencionados, para luego adicionar alícuotas de equivalentes de iones en el rango antes mencionado, y medir los espectros de absorción de las muestras.

Con los datos obtenidos, se obtuvieron las constantes de asociación (K_a) a través del análisis de regresión no lineal de mínimos cuadrados [60].

$$A = A_0 + \frac{(A_\infty - A_0)K_a[M^\pm]}{1 + K_a[M^\pm]}$$

Donde A_0 corresponde a la absorbancia del receptor en ausencia del ion, A_∞ representa la absorbancia cuando el ion ha sido completamente incluido en el receptor, $[M^\pm]$ es la concentración del ion y K_a la constante de asociación para un sistema receptor-ion 1:1.

4.5.- Selectividad de los receptores con los iones a través de espectrofotometría UV-Visible.

Para evaluar la selectividad de los receptores de los calix[4]arenos **12**, **13** y **14**, se registraron los espectros de absorbancia a una concentración de 7,7 μM para el calix[4]areno **12** y de 11,5 μM para los calixarenos **13** y **14**, en la presencia de una matriz de 5 equivalentes de todos los aniones o cationes con los cuales no se observó interacción, luego se agregaron 5 equivalentes de cada ion con 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 $2600 \mu\text{L}$. Luego se agregó una alícuota apropiada de $130 \mu\text{L}$ de los iones estudiados [62].

Capítulo 3: Resultados y Discusión

1.- Síntesis y caracterización de los calix[4]areno **12**, **13** y **14**.

Para la síntesis de las moléculas diseñadas para el estudio de selectividad con iones (calixarenos **12**, **13** y **14**), se ideó una estrategia de síntesis convergente. El trabajo se dividió para realizar, por una parte, modificaciones en el borde inferior y superior del calix[4]areno, y a través de una ruta paralela generar modificaciones en el fragmento cromóforo. Finalmente se llevó a cabo la síntesis de las moléculas finales al realizar la convergencia entre ambas rutas.

1.1.- Modificaciones en la estructura del calix[4]areno.

En la **figura 1.1** se muestra el esquema de síntesis utilizado en la modificación del *p*-*tert*-butilcalix[4]areno (**1**). La ruta de síntesis comenzó eliminando los grupos *tert*-butilo desde el *p*-*tert*-butilcalix[4]areno a través de un reacción de retro Friedel-Crafts (des-*tert*-butilación). Esta reacción descrita por Gutsche [63] utiliza tricloruro de aluminio como catalizador, obteniéndose el producto (**2**) con altos rendimientos [54]. El propósito por el cual se eliminó este grupo desde la estructura del calix[4]areno **1**, es entregar una mayor flexibilidad conformacional a la molécula en la posterior obtención de moléculas en conformación *1,3-alternada*, ya que esto disminuye el impedimento estérico generado por la presencia de los grupos *tert*-butilo.

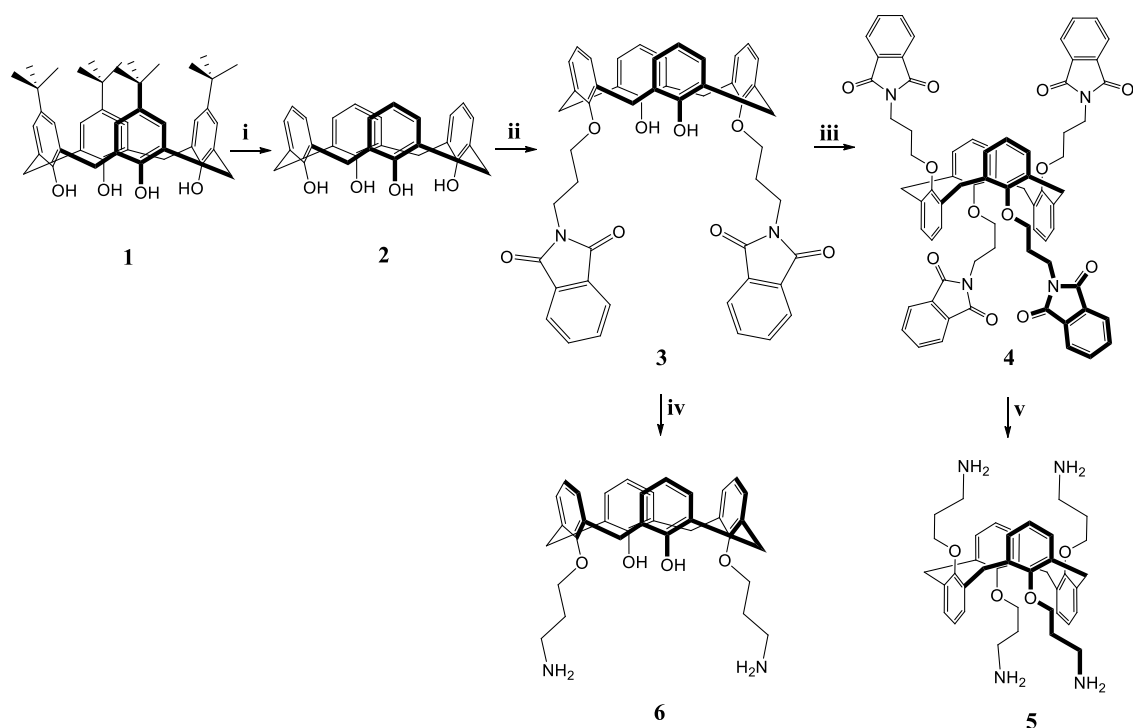


Figura 1.1: Esquema de síntesis de modificación de calix[4]areno. **i:** Fenol, AlCl_3 , tolueno, 24 h. **ii:** *N*-(3-bromopropil)ftalimida, K_2CO_3 , KI, CH_3CN , reflujo, 60 h. **iii:** *N*-(3-bromopropil)ftalimida, Cs_2CO_3 , CH_3CN , reflujo, 72 h. **iv:** $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, etanol, reflujo, 16 h. **v:** $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, etanol, reflujo, 16 h.

El plan sintético continuó siguiendo el proceso descrito por Chrisstoffels et al. [55] que permite la dialquilación en posiciones 1,3 distales con *N*-(3-bromopropil)ftalimida, utilizando carbonato de potasio, que abstrae solo los protones de los fenoles opuestos. La reacción fue catalizada con una pequeña cantidad de yoduro de potasio, debido a que se ha comprobado que mejora de manera considerable los rendimientos de las reacciones de sustitución, donde están presentes halógenos, tales como bromo o cloro en la

estructura, basado en el principio de la reacción de Finkelstein [64]. La purificación del calixareno **3** se hizo en una mezcla de diclorometano con metanol, en la cual el primer precipitado formado corresponde a la molécula objetivo.

La síntesis continuó con el proceso descrito por Erdemir et al. [56], a través del cual se sintetizó el calix[4]areno **4** en conformación *1,3-alternada*. Ha sido descrito por diversos autores que la obtención de esta conformación del calix[4]areno es posible debido a la utilización de Cs^+ , ya que la estructura reconoce la presencia de este catión en el medio de reacción. La inversión de los anillos se puede producir de manera *exo* o *endo*, como se muestra en la **figura 1.2**, siendo este proceso que se encuentra favorecido al eliminar los grupos *terc*-butilo en la posición *para* [14].

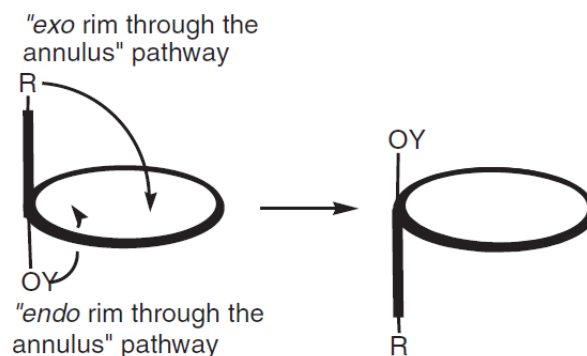


Figura 1.2: Mecanismo de inversión de anillos aromáticos del calixareno.

La obtención de la estructura **4** en conformación *1,3-alternada* fue confirmada a través de espectroscopía de ^1H -RMN, donde existe un acercamiento de los dobletes metilénicos ubicados en 3,40 y 4,34 ppm en el espectro de la molécula **3** (anexo 1, sección 2). Estas

señales presentan una constante de acoplamiento geminal de aproximadamente 12 Hz, e integran cada una de ellas para 4 protones, estando distanciadas en 0,94 ppm, siendo características propias de una estructura derivada de calix[4]areno en conformación *cono*. A medida que la estructura se modifica, se pueden observar modificaciones en el desplazamiento químico de las señales de doblete del metileno que une las unidades aromáticas del calixareno, debido a la libre rotación de estos. Dependiendo de las modificaciones que se introduzcan en la estructura del calix[4]areno en conformación *1,3-alternada*, los dobletes se pueden aproximar lo suficiente para colapsar en una señal singulete, debido a la simetría existente en la estructura. En el caso del espectro ^1H -RMN calix[4]areno **4**, se aprecia una señal singulete en 3,72 ppm, que integra para 8 protones, correspondientes a los hidrógenos de los grupos metilenos [15]. Además, a través de espectroscopia FT-IR es posible apreciar la desaparición de la banda de estiramiento del grupo hidroxilo, que aparece a los 3321 cm^{-1} en el espectro de la molécula **3**, que no es observada en el espectro del calixareno **4** como se muestra en la **figura 1.3**.

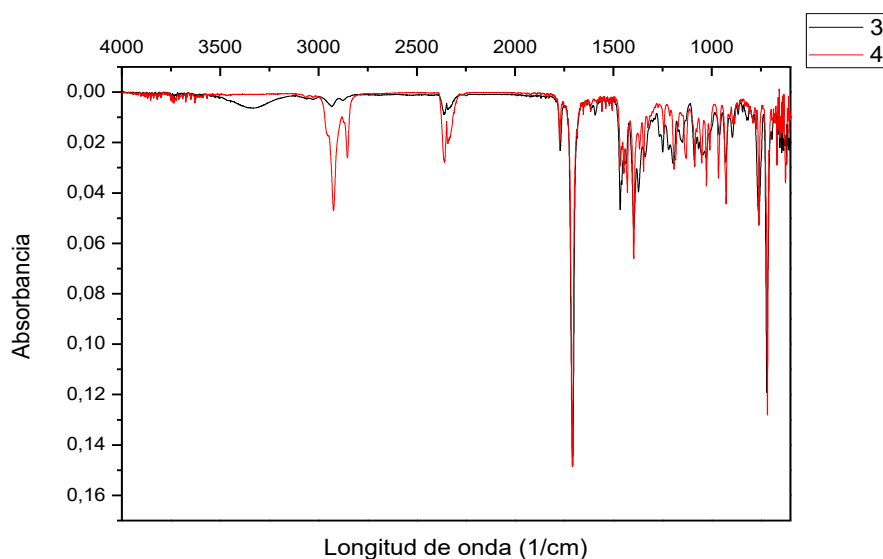


Figura 1.3: Espectro FT-IR comparativo entre las moléculas **3** y **4**, donde se observa la desaparición de la banda característica de los grupos hidroxilos.

El proceso descrito por Erdemir fue modificado en la etapa de purificación, ya que se obtuvo un precipitado de aspecto resinoso de color anaranjado, que no formaba cristales blancos al agregar CH₃OH. El precipitado resinoso, fue purificado disolviendo este en la mínima cantidad de CH₂Cl₂, y luego se agregó metanol hasta observar turbiedad en la solución tras lo cual se dejó enfriar, obteniendo un precipitado blanco con un buen porcentaje de pureza como se observa en el espectro ¹H-RMN de la molécula **4** (anexo 1, sección 3). Se intentó trabajar con el crudo de la reacción para la obtención de las moléculas finales, sin embargo, no se logró separar la conformación *1,3-alternada* de los otros productos existentes en las siguientes etapas de purificación.

La desprotección de los grupos ftalimida para la formación de las aminas primarias presentes en los calixarenos **5** y **6** está basada en la reacción de Gabriel [65]. En el procedimiento descrito por el grupo de Erdemir [56], la obtención de la molécula **5** se realiza utilizando como solvente etanol. En este solvente el precursor **4** es insoluble, cuando se incorpora hidrato de hidracina al medio de reacción, se observa un aumento en la solubilidad del precipitado, debido a la reacción de hidrazinólisis que sufren los grupos imidos, la que corresponde a una sustitución nucleofílica sobre ambos grupos carbonilos para la formación de una amida, proceso descrito por Ing-Maske [66]. Por esta razón, la solubilización del precipitado se puede asociar a una señal macroscópica de que la reacción ocurre. Para obtener las aminas primarias del compuesto **6** a partir de la molécula **3**, se realizó un procedimiento análogo al descrito para la formación de **5**.

En el espectro de ^1H -RMN de las moléculas **5** y **6** (anexo 1, secciones 4 y 6 respectivamente), se puede observar la desaparición de las señales aromáticas correspondientes a los grupos ftalimido, las que se observan como doblete de doblete en 7,8 y 7,6 ppm.

En la zona alifática del espectro de la molécula **6**, se puede apreciar un cambio con respecto al espectro de su precursor, el cual corresponde a una disminución en la integración del triplete ubicado en 4,14 ppm en el espectro **3** a la mitad del valor anterior. Esta señal corresponde a los protones alifáticos vecinos al oxígeno del calix[4]areno, y los del carbono enlazado al nitrógeno del grupo imida. El cambio observado para el espectro de la molécula **6**, corresponde la formación de una señal

triplete que integra para cuatro hidrógenos a 3,26 ppm. Esto debido a la modificación del entorno químico del fragmento metileno enlazado directamente al nitrógeno, por el cambio de grupo funcional generado en la reacción. Al comparar los espectros de FT-IR obtenidos (**figura 1.4**) para ambas moléculas, se corrobora la formación del producto. Se destaca la desaparición de las señales de estiramiento presentes en el espectro de **3** de los fragmentos carbonilo del grupo imida ubicadas en 1766 y 1710 cm^{-1} y la formación de una banda de estiramiento en 3271 cm^{-1} , y una banda de deformación en 1594 cm^{-1} ambas correspondientes al fragmento N-H.

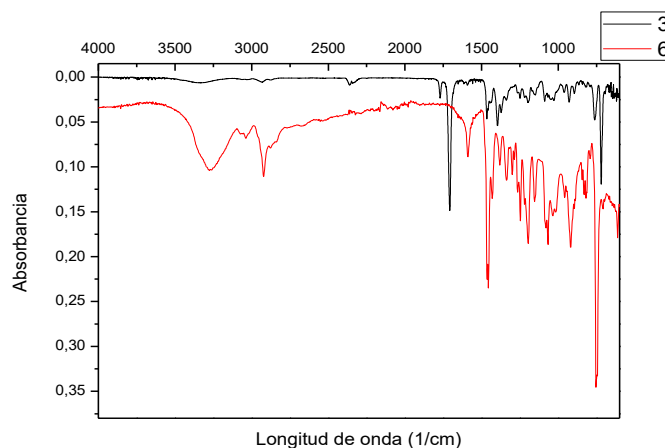


Figura 1.4: Espectro FT-IR comparativo entre las moléculas **3** y **6**, donde se puede observar la desaparición de la banda característica de los grupos carbonilos y formación de banda de deformación N-H.

En el análisis comparativo de los espectros ^1H -RMN de las moléculas **4** y **5**, en la zona alifática se observa un desplazamiento hacia la derecha del triplete correspondiente al metileno enlazado al nitrógeno desde 3,52 ppm hasta los 2,65 ppm debido a la

modificación del entorno químico, como fue explicado. En la **figura 1.5**, se muestra la comparación de los espectros FT-IR del precursor y el producto. Se ve que en el espectro de **4**, se encuentran dos bandas características pertenecientes a los carbonilos del grupo imida a 1766 y 1710 cm^{-1} , bandas que no se observan en el espectro del producto, debido a la pérdida de este grupo tras la reacción, y se observan bandas características de la presencia de una amina primaria en 3366 y 3271 cm^{-1} para el estiramiento del enlace N-H, y una banda a 1594 cm^{-1} , correspondiente a la deformación del mismo fragmento.

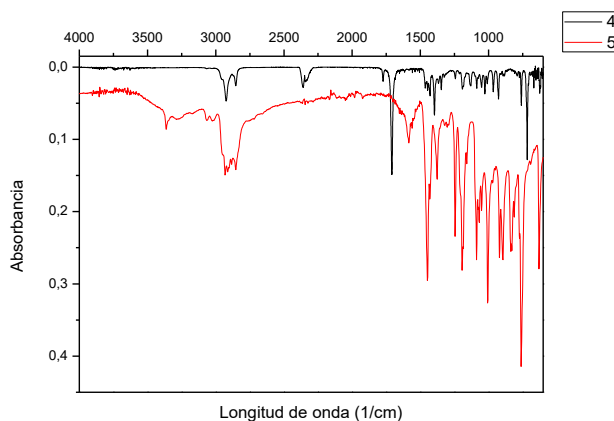


Figura 1.5: Espectro FT-IR comparativo entre las moléculas **4** y **5**, donde se puede observar la desaparición de la banda característica de los grupos carbonilos y formación de bandas características de aminas primarias.

1.2.- Síntesis del fragmento cromóforo.

El plan sintético continuó con la síntesis de los cromóforos **10** y **11** (**figura 1.6**), en la que se utiliza como precursor común para la síntesis de ambos fragmentos la 2,6-

diaminopiridina (**8**). La síntesis de la *N*-(6-aminopiridin-2-il)-2-naftamida (**9**), se realizó a través de un control cinético, tal como lo describe el procedimiento descrito por McGrath y Pluth [57], por la adición gota a gota del cloruro de 2-naftoilo (**7**), solubilizado en THF, sobre la 2,6-diaminopiridina disuelta en el mismo solvente, para favorecer la formación de la monoamida e impedir la formación de la diamida, debido al exceso de derivado diaminopiridínico disponible para reaccionar con la pequeña cantidad de halogenuro de acilo incorporado al medio de reacción. La adición de trietilamina en una cantidad equimolar a la del cloruro de 2-naftoilo, cumple la función de neutralizar la formación de ácido clorhídrico y consecuentemente, la protonación de la estructura **8**.

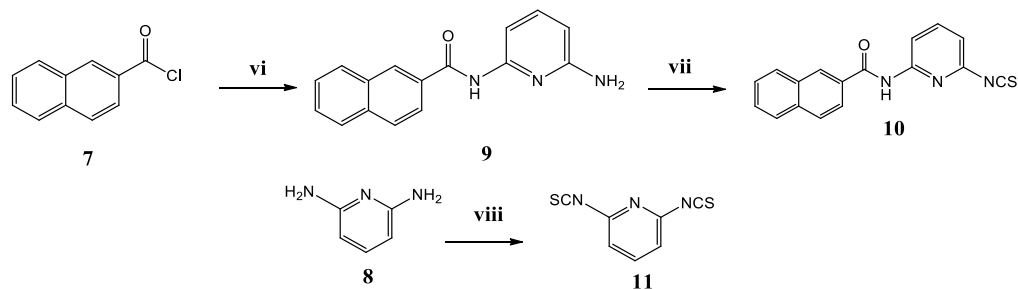


Figura 1.6: Esquema de síntesis de cromóforos. **vi:** **8**, trietilamina, THF, 0°C, 24 h. **vii:** CSCl₂, BaCO₃, CH₂Cl₂, temperatura ambiente, 24 h. **viii:** CSCl₂, BaCO₃, CH₂Cl₂, temperatura ambiente, 24 h.

El desarrollo de la estrategia sintética de los fragmentos cromóforos se basó en procedimientos anteriores realizados por nuestro grupo de trabajo [46], y en la reactividad del grupo tiocarbonilo frente a diferentes nucleófilos [67]. Debido a la disponibilidad de grupos aminos en la estructura modificada del calixareno y en los

fragmentos cromóforos para la formación de un grupo isotiocianato, a través del cual en la reacción final se obtiene el fragmento tiourea, se desarrolló la síntesis del fragmento isotiocianato modificando la estructura del calix[4]areno **5**, para la obtención de la molécula **5A** (figura 1.7). Se realizó la reacción sin la formación de producto, lo que se explicaría debido a que el grupo amino que forma parte del fragmento cromóforo, presenta un efecto mesomérico que deslocaliza el par de electrones del nitrógeno en el anillo aromático al cual está enlazado, además de un efecto estérico mayor que el que posee la amina primaria original, lo cual influiría fuertemente en la capacidad de sustitución nucleofílica [68].

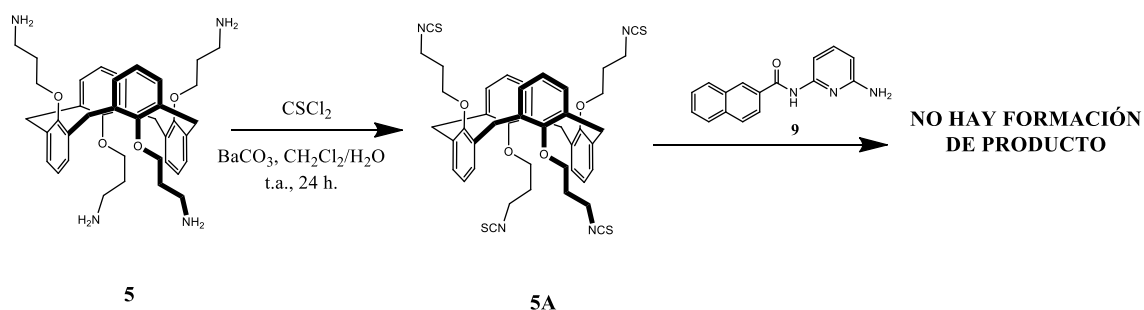


Figura 1.7: Esquema de síntesis de cromóforos, mediante el ataque de grupo amino disponible en derivado de piridina sobre el grupo isotiocianato formado en la estructura del derivado de calix[4]areno **5A**.

La obtención del cromóforo **10** en el cual se introdujo un fragmento isotiocianato, se corroboró a través de $^1\text{H-RMN}$ y FT-IR (anexo 1, sección 8). En el espectro de protones, al compararlo con el de su precursor (**9**), se observa la desaparición de la señal a 4,35 ppm que integra para dos protones y corresponde al grupo amino de la estructura, donde el nitrógeno pasó a conformar un grupo isotiocianato. En el espectro FT-IR desaparecen

las bandas características de aminas primarias del precursor, y se forma una nueva banda en 2128 cm^{-1} , correspondiente al estiramiento del grupo isotiocianato [69], como se observa en la **figura 1.8**.

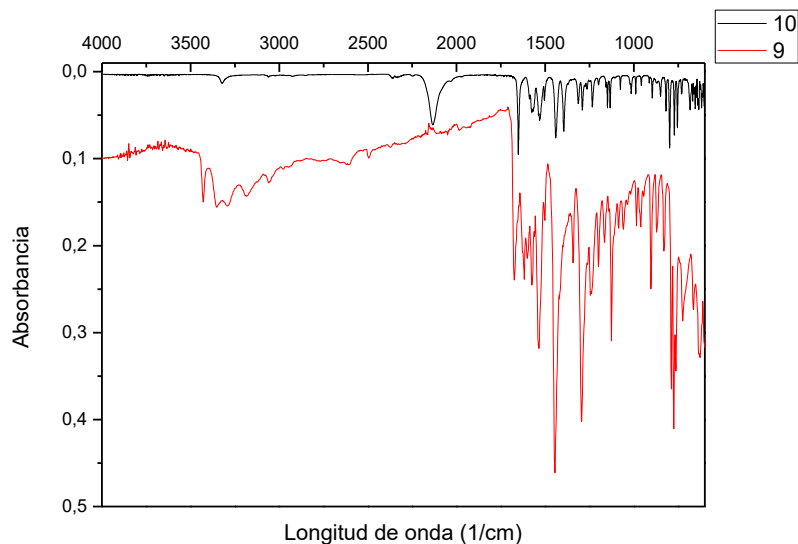


Figura 1.8: Espectro FT-IR comparativo entre las moléculas **9** y **10**, donde se observa la desaparición de la banda característica de las señales de aminas primarias del espectro de **9** y la formación de una banda característica de la presencia del grupo isotiocianato.

Por otro lado, la obtención del producto 2,6-diisotiocianatopiridina (**11**) se corroboró comprobando que, en el espectro $^1\text{H-RMN}$ de esta molécula, solo se aprecian las señales correspondientes a los hidrógenos enlazados a la estructura de piridina (anexo 1, sección 9). En el espectro $^1\text{H-RMN}$ de su precursor [70], se apreciaba a $5,90\text{ ppm}$ una señal singlete que es característica de la presencia de los hidrógenos enlazados a los

nitrógenos de las aminas. Esta señal desaparece en el espectro ^1H -RMN de **11**, solo apareciendo un doblete en 7,01 ppm, que integra para dos hidrógenos y un triplete en 7,73 ppm, que integra solo para uno. En el espectro FT-IR destaca la presencia a 2009 cm^{-1} de una banda intensa correspondiente a la señal de estiramiento del grupo isotiocianato [69].

1.3.- Síntesis de estructuras finales (calixarenos **12**, **13** y **14**).

La síntesis de estructuras finales siguió procesos similares a los desarrollados anteriormente por nuestro grupo de trabajo para la formación de grupos tiourea [46]. El ataque por parte de la amina sobre el grupo isotiocianato, ha sido utilizado también por otros autores [71] [72], corroborando que el método es eficaz para la formación de este grupo.

Se utilizó como precursor a los derivados amino de calix[4]areno correspondientes a las moléculas **5** y **6**, y los fragmentos cromóforos **10** y **11** (**figura 1.9**). Se realizó una prueba de solubilidad en cloroformo de estas moléculas, resultando ser todas solubles. El reemplazo en la reacción del CH_2Cl_2 fue por su menor punto de ebullición (40 °C) en comparación con el CHCl_3 (61 °C). Esto posibilitó que se realizaran las reacciones a una temperatura más elevada y el compuesto que presenta una menor solubilidad en este solvente, fuera totalmente solubilizado (**6**).

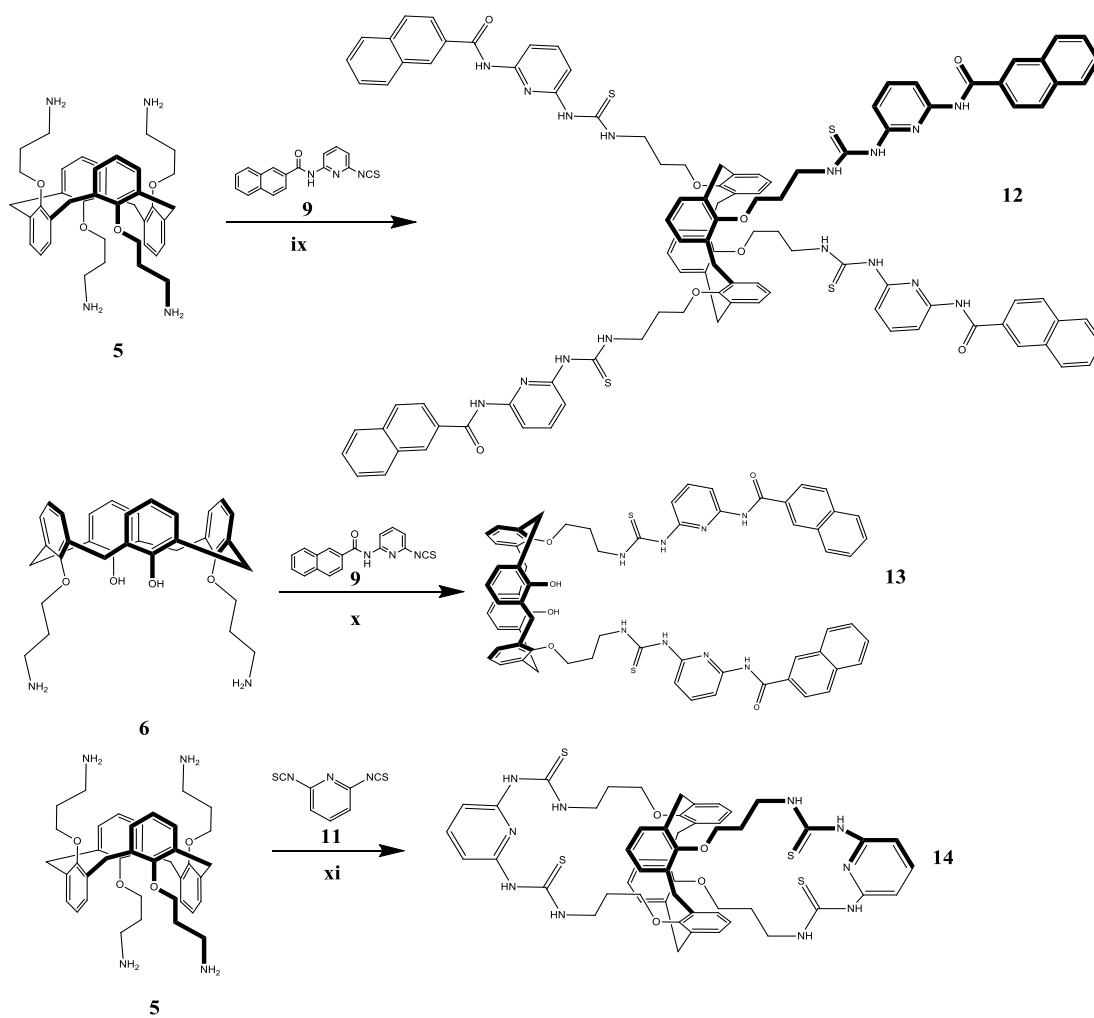


Figura 1.9: Esquema de síntesis de moléculas finales. **ix:** **9**, trietilamina, CHCl_3 , temperatura ambiente, 24 h. **x:** **9**, trietilamina, CHCl_3 , reflujo, 24 h. **xi:** **11**, trietilamina, CHCl_3 , temperatura ambiente, 24 h.

Los productos finales se caracterizaron a través de espectroscopia ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, uni y bi-dimensional, FT-IR y espectrometría de masa (anexo 1, secciones 10, 11 y 12).

Para el calixareno **12**, se observan señales en su espectro de ^1H -RMN a 11,56, 10,92 y 10,52 ppm que corresponden a los hidrógenos enlazados a los nitrógenos del fragmento tiourea y amida, lo que concuerda con espectros de estructuras similares [73]. En 3,72 ppm se aprecia una señal que integra para 8 hidrógenos que corresponde a un singlete, característico de la conformación *1,3-alternada* con modificaciones simétricas a su estructura. A través del espectro COSY se corroboraron los acoplamientos y asignación de las señales de la zona aromática, ya que permite obtener una mejor correlación de los acoplamientos protón-protón existente en ella.

En el espectro de ^{13}C -RMN se aprecia a 36 ppm una señal correspondiente a los grupos metilenos que enlazan las estructuras fenólicas. El desplazamiento químico de esta señal es muy similar al descrito para la conformación *1,3-alternada* del *p*-*terc*-butilcalix[4]areno [16]. La diferencia al descrito, se le puede atribuir a que las modificaciones introducidas en la estructura debido a un efecto estérico generan que los anillos aromáticos de la estructura no se encuentren absolutamente paralelos entre ellos, si no que poseen una leve inclinación de los anillos aromáticos [74]. En la zona de bajo campo de este espectro, se observa la formación de señales a 179 y 166 ppm correspondientes a grupos tiourea y amida respectivamente, que concuerdan con datos de estructuras similares descritas en la literatura [75] [76].

En la comparación del espectro FT-IR con respecto al de sus precursores, que se muestra en la **figura 1.10** se observa la desaparición de las señales correspondiente a amina primaria que presentaba el precursor **5**, y la del fragmento isotiocianato que tenía el

compuesto **11** y se observa la aparición de una señal a 1543 cm^{-1} , correspondiente al grupo tiocarbonilo formado en la nueva molécula perteneciente al grupo tiourea de la estructura macrocíclica, de frecuencia similar a la reportada por otros autores para el grupo en estructuras de similares características [75]. Por otro lado, en el análisis realizado al compuesto a través de espectrometría de masas, se encontró el ion molecular de la especie (1872,6433), lo cual confirmó la obtención de esta estructura.

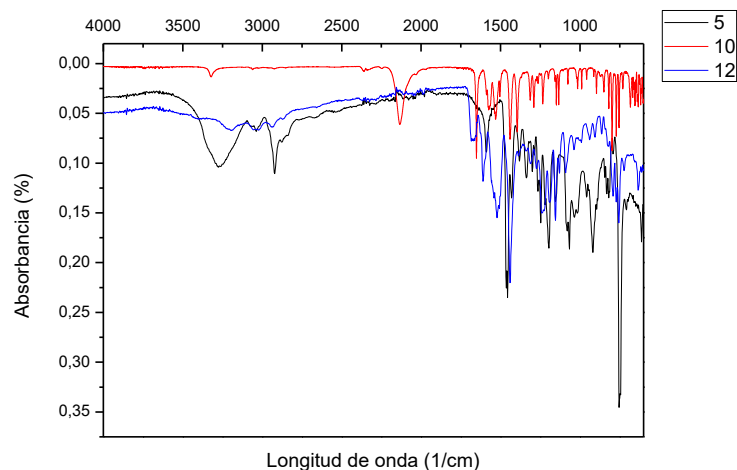


Figura 1.10: Espectro FT-IR comparativo de las moléculas **5**, **10** y **12** en donde se observan las diferencias entre los precursores y la molécula final.

Para la molécula **13**, se observa al comparar su espectro ^1H -RMN con el de sus precursores, la aparición de señales en 11,73 y 10,85 ppm correspondiente al fragmento tiourea de la molécula, sumado al desplazamiento de la señal de los hidrógenos de la amida hasta 10,49 ppm en comparación con los de su precursor (**9**), los que concuerda

con otras descripciones existentes en la literatura para estructuras similares [73]. Se pudo concluir a través del espectro COSY que la señal ubicada a menor campo corresponde al hidrógeno enlazado al nitrógeno del fragmento tiourea hacia la zona alifática. Esta señal ubicada en 11,73 ppm se observa un triplete con una constante de acoplamiento de 5,57 Hz que no se logra correlacionar con ninguna otra señal, pero a través de la técnica de COSY fue posible apreciar la correlación (**figura 1.11**), la cual debido a falta de amplitud en este mismo tipo de espectro de la molécula **12**, no se observó.

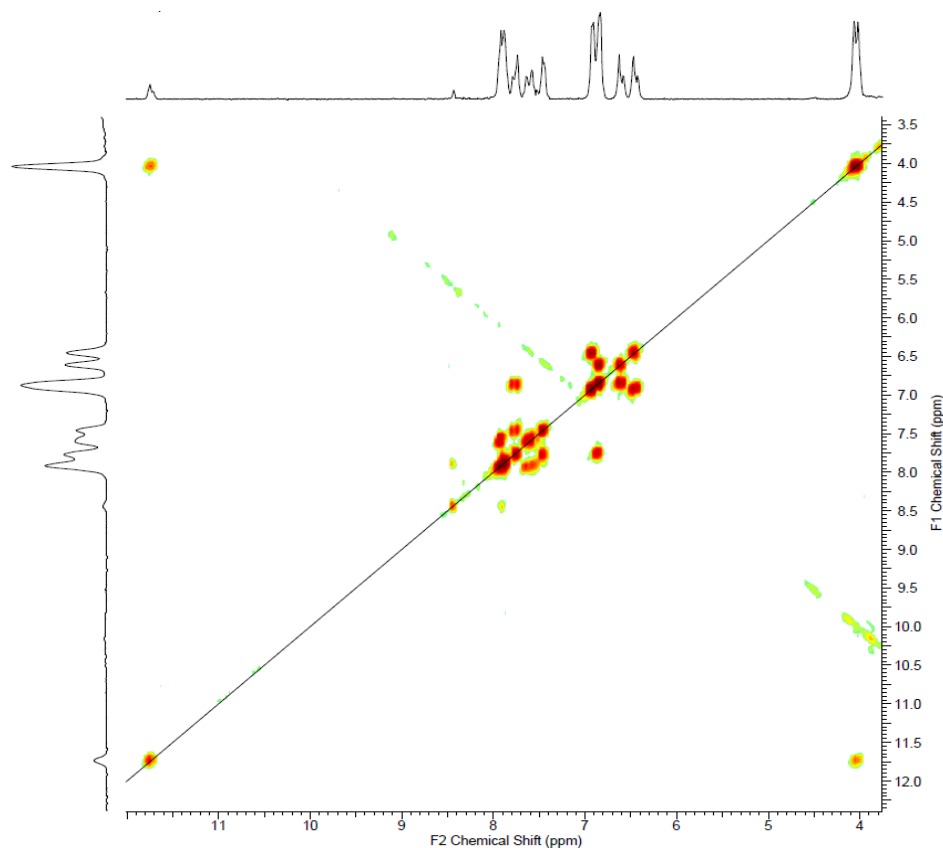


Figura 1.11 Ampliación de espectro COSY del calixareno **13**, en el cual se aprecia la correlación entre el protón del fragmento tiourea vecino a la cadena alifática y los protones metilénicos de esta cadena.

En 8,26 ppm, se aprecia una señal singulete que integra para dos protones correspondiente a los hidrógenos de los hidroxilos de la estructura del calix[4]areno. Esta señal fue asignada a través del espectro HSQC que permitió observar que esta señal, no correlacionaba con ninguno de los carbonos de la estructura. En la zona alifática se destacan las señales presentes a 4,07 y 3,18 ppm de los grupos metilenos de la estructura del calix[4]areno (**11**), corresponden a dobletes con una constante de acoplamiento de 13 Hz, característica de hidrógenos en posición geminal. Esto sumado a la diferencia en el desplazamiento de la señal en aproximadamente 0,9 ppm, confirmó la presencia de la estructura en conformación *cono*, además, en el espectro HSQC se aprecia que ambas señales de hidrógeno correlacionan con solo una señal del espectro de ^{13}C -RMN que se aprecia a 31 ppm, que es el desplazamiento típico del carbono metilénico en esta conformación [16].

En el espectro FT-IR de la molécula **13**, se destacan las mismas diferencias discutidas para en los espectros de la molécula **12** con respecto a sus precursores. Al comparar los espectros FT-IR de las estructuras **12** y **13**, como se observa en la **figura 1.12**, las bandas que se observan son las mismas, excepto en la zona entre 3300 a los 3500 cm^{-1} , donde aparece la señal característica de la presencia de un grupo hidroxilo. A través del espectro de masas, se determinó la presencia del ion molecular de la estructura (1148,4066) y confirmó la obtención de ésta.

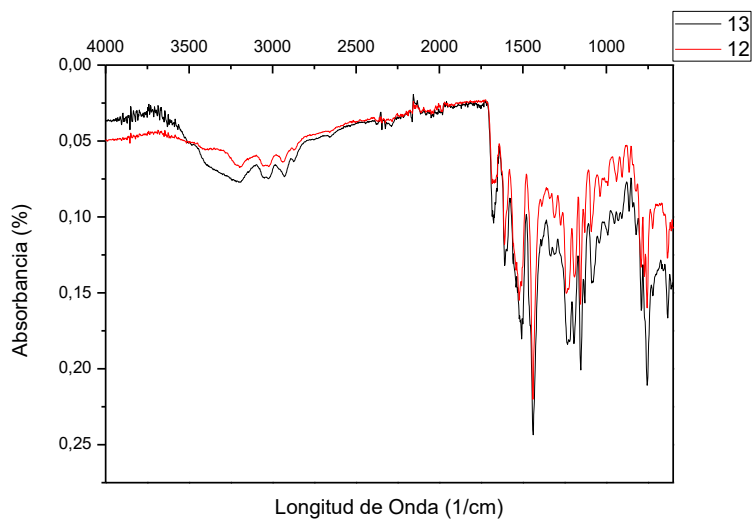


Figura 1.12: Espectros FT-IR de las moléculas **12** y **13**, donde se aprecia en la zona de $3300 - 3500 \text{ cm}^{-1}$ la banda característica de grupo hidroxilo que existe en la estructura **13** y está ausente en la molécula **12**.

El análisis comparativo de los espectros ^1H -RMN de la molécula **14** con respecto a sus precursores, se puede apreciar la formación de dos señales a 10,44 ppm un singulete, y a 9,43 ppm un triplete con una constante de acoplamiento de 4,67 Hz que pertenecen a los grupos hidrógenos enlazados a los nitrógenos de la tiourea de la estructura. La señal que aparece a mayor campo se pudo apreciar a través del espectro COSY un acoplamiento con la señal que aparece a 3,27 ppm, en donde esta señal no se pudo apreciar el acoplamiento de doblete de triplete esperado, debido a que a 3,33 ppm aparece la señal de H_2O en DMSO deuterado que corresponde al solvente en el cual se realizó el espectro. También en la zona alifática en 3,83 ppm se observó un singulete que

corresponde a los metilenos de la estructura del calix[4]areno en conformación *1,3-alternada*, la presencia de esta conformación, se corroboró con la señal a 38 ppm del espectro ^{13}C -RMN. Por otro lado, en este último experimento se observó la formación de una señal a 179 ppm, del fragmento tiocarbonilo del fragmento tiourea.

Cuando se compararon los espectros FT-IR de los precursores con la molécula final (**figura 1.13**), se apreció la desaparición de las bandas de monosustitución de amina, la cual se modificó por las características de disustitución del nitrógeno. Se apreció la desaparición de la banda característica del grupo isotiocianato y la aparición de una banda a 1443 cm^{-1} característica del grupo tiocarbonilo de la tiourea. A través del espectro de masa, se determinó la presencia del ion molecular de la estructura (1038,3520) y confirmó la obtención de esta.

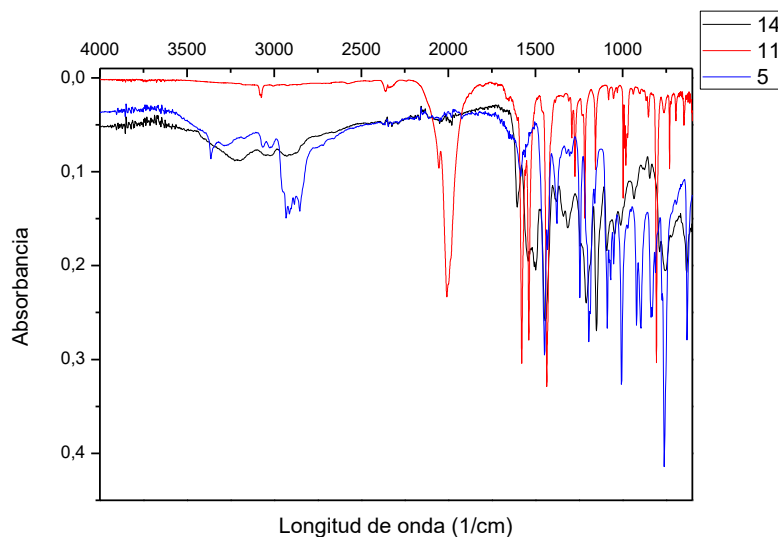


Figura 1.13: Espectro FT-IR comparativo de las moléculas **5**, **11** y **14** en donde se aprecian las diferencias entre los precursores y la molécula final.

2.- Estudio de interacción con iones.

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 utilizar. Se probó la solubilidad de los derivados de calix[4]areno **12**, **13** y **14** en disolventes apolares, polares próticos y polares apróticos, obteniendo como resultado insolubilidad en los primeros dos mencionados. En disolventes polares apróticos, se apreció una ligera solubilidad en acetonitrilo, y una solubilidad adecuada de las moléculas en DMSO.

Para la determinación del solvente a utilizar en el estudio espectroscópico, se descartó el uso de disolventes apolares, debido a que no permiten la solubilización de iones. En tanto, los solventes polares permiten la solubilidad de sales, a través de un proceso de solvatación, sin embargo, los solventes polares próticos, forman puentes de hidrógenos con aniones, a diferencia de lo que ocurre con solventes polares apróticos que interaccionan solo a través del dipolo permanente presente en su estructura. Por esta razón la solvatación de los iones es mucho menor con este último tipo de solventes, permitiendo que la interacción anfitrión-huésped, se vea facilitada, al no tener que desplazar la fuerte interacción entre el solvente y los iones.

Por estas razones, se realizó la solubilización de las moléculas en DMSO, y la disolución de las sales de tetrabutilamonio y perclorato en acetonitrilo.

2.2.- Determinación de coeficientes de absortividad molar de los calixarenos **12**, **13** y **14**

El coeficiente de absortividad molar corresponde a una medida de la cantidad de luz absorbida por una disolución, ésta es específica para cada molécula, y varía según el solvente en el que es cuantificado. Para la caracterización de las moléculas, se realizó la medición de este parámetro, el cual es expresado en unidades de absorbancia por concentración molar y unidad de longitud de la trayectoria de la luz. A modo de ejemplo en la **figura 2.1** se muestra los espectros realizados para la molécula **12** en acetonitrilo, en los cuales se pueden apreciar dos zonas importantes de bandas de absorbancia. La primera se ubica entre los 200 y 250 nm aproximadamente. En ésta se aprecia la mayor intensidad de absorbancia por parte de la molécula, las que se pueden atribuir a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de los electrones π de los anillos aromáticos de la estructura [77]. La segunda zona donde se observan bandas de absorción está comprendida entre los 250 y los 350 nm. En esta zona se aprecian transiciones del tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ que corresponden al paso de electrones de enlace o no enlazantes de grupos carbonilos y tiocarbonilos a niveles electrónicos superiores [45] [78].

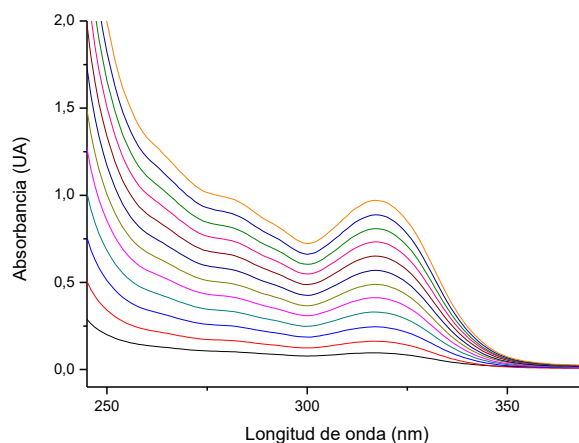


Figura 2.1: Espectros de absorción de molécula **12** realizados para medición de coeficiente de absortividad molar (concentración 0,96-11,5 μM).

En la **tabla 2** se muestra un resumen con las bandas de absorbancia y el coeficiente de absortividad molar cuantificado para las estructuras utilizando acetonitrilo como solvente. En esta se observa que, al comparar los resultados obtenidos, el calixareno **12**, presenta una banda de absorción menos que **13**, sin embargo, al comparar la banda de absorción de 317 nm podemos ver que su coeficiente de absortividad molar es prácticamente del doble para la primera molécula, lo cual es correlativo a la estructura de estas, ya que la primera posee el doble de modificaciones en la estructura. Misma situación ocurre al comparar las moléculas **12** y **14**. Entre las moléculas **13** y **14** los valores de coeficiente de absortividad molar son bastante similares, al igual que las bandas de absorbancia. A pesar de la ausencia del grupo amida y naftaleno que se

encuentra en las moléculas **12** y **13**, no presenta diferencias espectrales mayores. Cabe destacar que estas diferencias en los valores no superan un orden de magnitud.

Tabla 2: Coeficientes de absorptividad molar de las moléculas a diferentes longitudes de onda de **12**, **13** y **14**.

Molécula	12	13		14	
Banda de absorción [nm]	317	280	317	270	322
Coef. de absorptividad molar (ϵ) [$\cdot 10^4$ UA \cdot M $^{-1}$ \cdot cm $^{-1}$]	8,38	4,62	3,86	5,46	3,10

2.3.- Análisis exploratorio de interacción entre iones y moléculas sintetizadas

La realización de los estudios de interacción con iones es debido a la presencia en las estructuras de grupos tiourea, amida y piridinas, con los cuales se ha mostrado por diversos autores, que son afines con este tipo de moléculas. Estas interacciones han sido cuantificadas por diferentes técnicas espectroscópicas, siendo utilizada en este estudio la espectroscopía de absorción molecular, en la cual se aprecian modificaciones en los espectros de absorción de las calixareno al generarse la interacción del tipo anfitrión-huésped con los analitos.

Para el análisis exploratorio de cationes, se utilizaron sales de perclorato de: Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Mn²⁺, Fe²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺, Ag⁺, Pb²⁺ y Zn²⁺. Por otro lado, para el análisis exploratorio de aniones se utilizaron sales de tetrabutilamonio de: F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, N₃⁻, NO₂⁻, NO₃⁻, HSO₄⁻, SCN⁻, CF₃SO₃⁻, CH₃COO⁻, CN⁻ y ClO₄⁻.

Se analizó los cambios producidos en los espectros de absorción en los máximos de absorbancia de cada una de las moléculas y las modificaciones que se generaron en el espectro de absorción en otras zonas de este. A través de la relación $\left(1 - \frac{A_0}{A}\right) \cdot 100$ se determinó el porcentaje de variación con respecto al espectro del derivado de calixareno libre obtenido, en el máximo de absorbancia o alguna zona donde se observó una variación. En las **figuras 2.2** y **2.3**, se muestra a modo de resumen los resultados obtenidos para el estudio de interacción con cationes y aniones respectivamente de los calixarenos **12**, **13** y **14**.

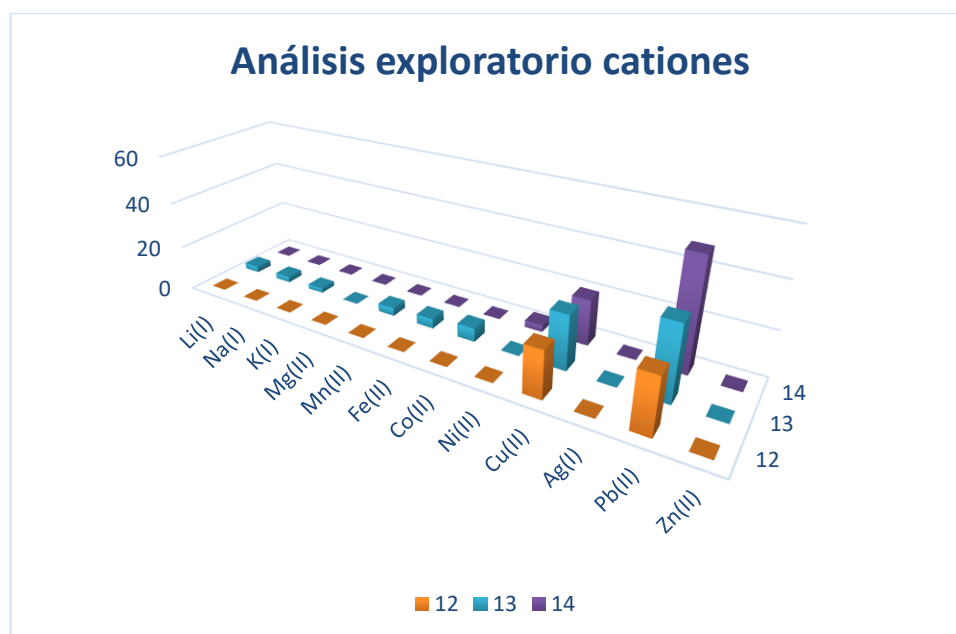


Figura 2.2: Resumen del análisis exploratorio de interacción entre cationes y calixarenos **12**, **13** y **14**, utilizando sales de perclorato.

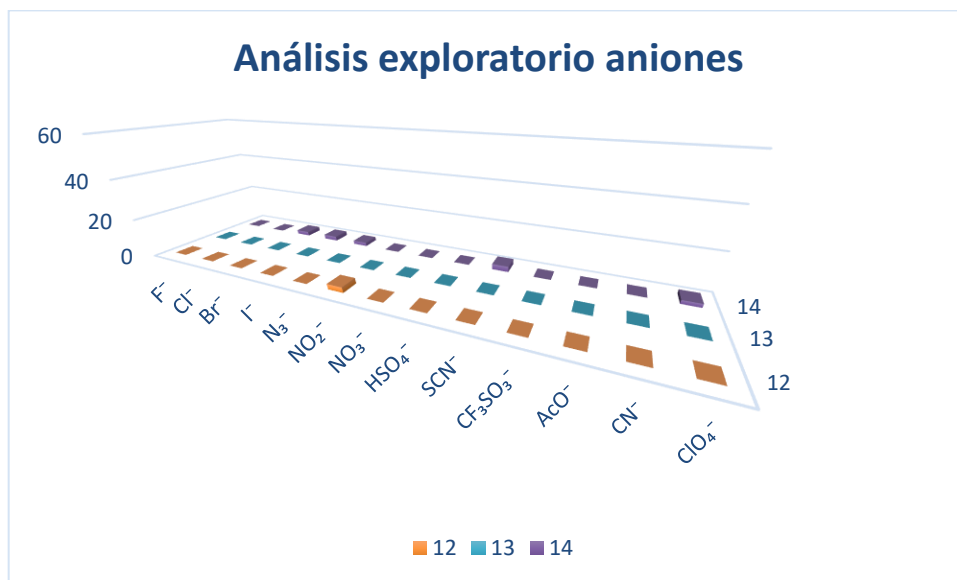


Figura 2.3: Resumen del análisis exploratorio de interacción entre aniones y calixarenos **12**, **13** y **14**, utilizando sales de tetrabutilamonio.

Como se observa en la **figura 2.2** todas las moléculas estudiadas como potenciales receptores, presentan interacción con Cu^{2+} y Pb^{2+} , lo cual se estableció debido a las variaciones observadas en los espectros de absorción. Se ha reportado por otros grupos que la inclusión de grupos funcionales como los presentes en los calixarenos **12**, **13** y **14**, han permitido la formación de complejos con sales de perclorato de cobre(II) y plomo(II), debido a una interacción con átomos de azufre y oxígeno que existen en la estructura [79] [80]. Los espectros de absorción de los calixarenos sintetizados en presencia de cobre(II), presentan la formación de una nueva banda de absorción a 390 nm, que podría atribuirse a interacciones entre átomos de azufre o nitrógeno con el catión debido a un proceso de transferencia de carga [81], lo que concuerda con la teoría de ácido base duro-blando de Pearson (HSAB) [82], donde existe afinidad por parte del

átomo de azufre o el átomo de nitrógeno de la piridina por ion cobre(II). La geometría más estable que formarían estos complejos para los calixarenos **12** y **13**, sería una estructura octaédrica distorsionada por efectos estéricos de la molécula, pudiendo estar interaccionando con los átomos de nitrógeno de los anillos de piridina, los cuales se ubicarían en posición *trans*, dos moléculas de solvente (acetonitrilo) y dos moléculas del contraión de la sal utilizada (perclorato) [83]. Para la interacción de los derivados de calixarenos con plomo(II), se observa una variación en la absorbancia en la zona de 260 nm, lo cual se puede asociar a interacción entre la piridina con el catión, según lo descrito teoría HSAB, donde se explica que tanto Pb^{2+} y piridina tienen característica de ácido y base de borde respectivamente [82]. La coordinación de este ion podría tener una posible coordinación tetraédrica distorsionada al interactuar con átomos de nitrógeno o azufre, sin embargo, para mayor claridad del sitio de interacción, se podrían desarrollar estudios mediante espectroscopía de ^1H -RMN y observar las variaciones debido a la interacción. A modo de resumen en la **tabla 3**, se muestra el porcentaje de variación de la absorbancia de la muestra al interaccionar con estos cationes y la longitud de onda a la cual fue medida.

Tabla 3: Porcentaje de variación de absorbancia de los calixarenos **12**, **13**, y **14**, al interaccionar con Cu^{2+} y Pb^{2+} .

Catión/Molécula	12	13	14
Cu^{2+} [%]	20,71	23,98	20,07
Pb^{2+} [%]	24,72	32,85	48,66

Al observar en la **figura 2.3** los porcentajes de variación de la absorbancia para las moléculas al interactuar con aniones, se apreció una débil interacción de estos con los potenciales receptores. Al desarrollar el experimento se observaron solo leves cambios en los espectros, los cuales fueron atribuidos a un efecto producido por la dilución generada al incorporar los aniones a las cubetas en las cuales se realizaron los experimentos. Esto fue comprobado al realizar valoraciones con algunos de los aniones que parecían presentar interacciones, sin embargo, no se observaron cambios al incorporar mayor cantidad de estos, lo que fue atribuido a una interacción intramolecular entre el nitrógeno de la piridina y uno de los hidrógenos de los grupos tiourea (**figura 2.4**) [84], que se ve más favorecida que la interacción con los aniones. El desplazamiento a bajo campo de la señal de este hidrógeno en el espectro de ^1H -RMN, de las moléculas sintetizadas, es un indicio de la quelación de este átomo.

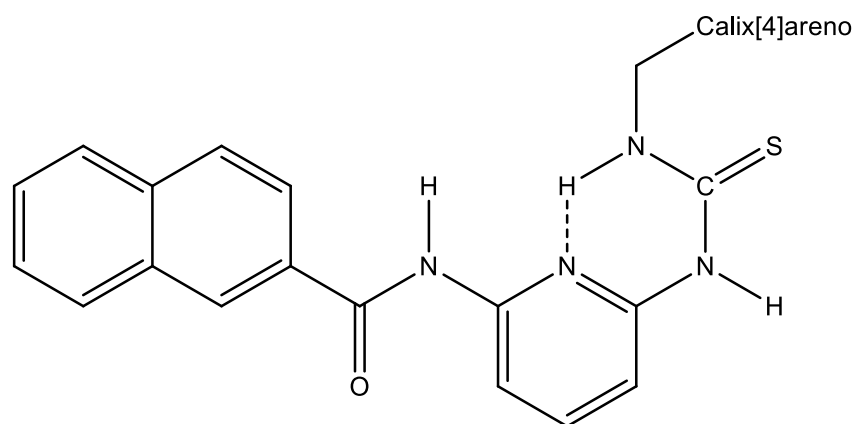


Figura 2.4 Interacción intramolecular de la estructuras, que impide la interacción con aniones por parte de los calix[4]arenos sintetizados.

2.4.- Estequiometría y constante de asociación de los complejos formados entre los iones y los calixarenos 12, 13 y 14

Se determinó la estequiometría de los complejos formados por las moléculas **12**, **13** y **14**, con los cationes Cu^{2+} y Pb^{2+} , a través del método de variación continua de Job [61], el cual permite a través de relaciones establecidas entre la concentración, absorbancia y fracción molar de los calixarenos, generar un análisis de la relación que existe entre anfitrión y huésped.

Se obtuvo como resultado una relación anfitrión-huésped de 1:1 para todas las interacciones entre los cationes y calixarenos mencionados. Esto fue determinado ya que el máximo de la curva se situó en una fracción molar de 0,5 (anexo 2, sección 1.2.3).

Estos resultados obtenidos discrepan de la relación anfitrión-huésped esperada para los calixarenos **12** y **14**, ya que las moléculas presentan dos potenciales sitios activos para poder interactuar con los cationes, por lo cual, el máximo en el gráfico de variación continua de Job se esperaba para una fracción molar de 0,33 lo cual es interpretado como una estequiometría 1:2. Esta diferencia puede ser explicada debido a una repulsión entre los cationes [85].

La constante de asociación (K_a) de los complejos formados fue obtenida a través del análisis de regresión no lineal de mínimos cuadrados (capítulo 2, sección 4.4). En la **tabla 4** se muestran los resultados obtenidos para las constantes de asociación

determinadas para cada uno de los complejos, y la longitud de onda a la cual fue calculada.

Tabla 4: Constante de asociación calculada a través del análisis de regresión no lineal de mínimos cuadrados de las moléculas **12**, **13** y **14** al interactuar con Cu^{2+} y Pb^{2+} .

Molécula	12		13		14	
	Cu^{2+}	Pb^{2+}	Cu^{2+}	Pb^{2+}	Cu^{2+}	Pb^{2+}
Long. de onda [nm]	360	254	360	254	360	254
Constante de Asociación [M^{-1}]	$3,07 \pm 0,35 \cdot 10^4$	$9,62 \pm 2,33 \cdot 10^2$	$2,67 \pm 0,52 \cdot 10^4$	$0,82 \pm 0,50 \cdot 10^2$	$6,94 \pm 0,99 \cdot 10^3$	$4,35 \pm 1,10 \cdot 10^2$
Coef. correlación (r^2)	0,977	0,992	0,943	0,999	0,971	0,997

Los valores obtenidos de constante de asociación entre los calixarenos estudiados y Cu^{2+} son del mismo orden y de valores muy similares para las moléculas **12** y **13**, lo que es correspondiente con los resultados esperados, ya que estas estructuras presentan modificaciones idénticas. El valor de constante para la interacción entre cobre(II) y el calixareno **14**, es de un orden de magnitud menor, sin embargo, son del mismo orden que constantes de asociación de otros complejos estudiados [45] [86].

Los valores obtenidos de constantes de asociación entre los calixarenos sintetizados y Pb^{2+} son del mismo orden de magnitud para todas las estructuras y de similar orden con otros estudios de interacción del catión con otros receptores [87]

2.5.- Selectividad hacia iones en presencia de interferentes

Con el fin de observar el comportamiento de los nuevos receptores sintetizados en matrices donde la presencia de una mayor cantidad de iones puede interferir en el reconocimiento de los iones, se realizó un análisis exploratorio equivalente al anteriormente realizado, para observar la capacidad de cada una de las moléculas para reconocer la presencia de Cu^{2+} y Pb^{2+} .

Para las concentraciones con las cuales se había realizado anteriormente el análisis exploratorio para cada una de las estructuras se incorporaron 5 equivalentes de los cationes con los cuales no presentaba interacción (Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Ag^+ y Zn^{2+}), se realizó el espectro de absorción y luego se incorporó a la cubeta 5 equivalentes de cada uno de los cationes con los cuales interaccionaba, y se volvió a medir el espectro de absorción (Anexo 2, sección 1.2.4).

Se observó que todas las moléculas variaron su absorbancia debido a la formación de los complejos con los cationes que interactuaban anteriormente, a pesar de la presencia de los interferentes (**figura 2.5**), lo cual demostró una selectividad hacia los cationes por sobre los interferentes presentes en el medio. Todas las moléculas fueron capaces de detectar además de la presencia de plomo (II), la presencia de cobre (II) por sobre la de otros metales, esto tiene concordancia con los estudios desarrollados por Irving y Williams [88], en los cuales se demostró que independiente de la naturaleza del ligando o el número de moléculas de ligando involucradas los cationes mantienen el orden de estabilidad $\text{Mn} < \text{Fe} < \text{Co} < \text{Ni} < \text{Cu} > \text{Zn}$. Esto concuerda con los datos que se

obtuvieron en el desarrollo del experimento, ya que, a pesar de la presencia de estos cationes en las matrices, se originó un cambio en los espectros de absorción debido a la presencia de Cu^{2+} .

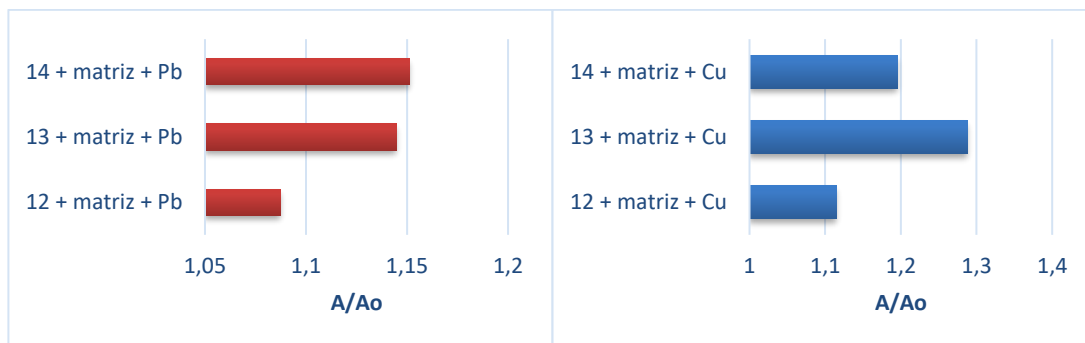


Figura 2.5 Cociente de la absorbancia al adicionar Pb^{2+} y Cu^{2+} sobre la matriz de cationes y los calixarenos estudiados, y la absorbancia mostrada al interactuar solo los calixarenos con la matriz de cationes.

Capítulo 4: Conclusiones.

1.- Conclusiones

- La ruta sintética fue efectiva para la obtención de dos nuevos calix[4]arenos en conformación *1,3-alternada* y un nuevo calix[4]areno en conformación *cono*, siendo caracterizados por diferentes técnicas espectroscópicas (**figura 1.1**).

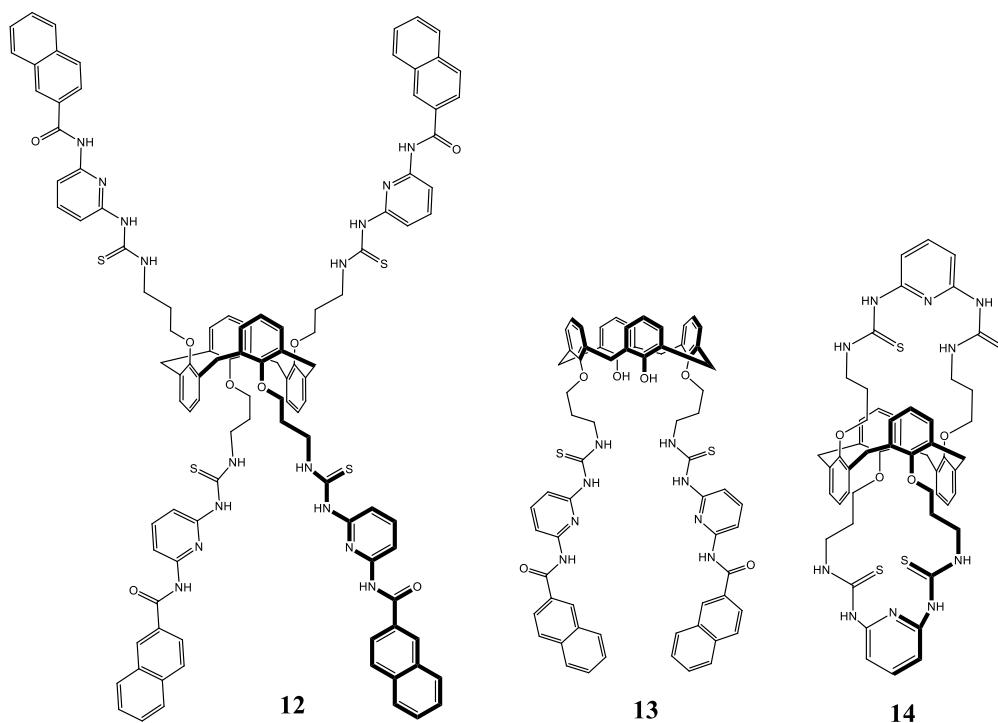


Figura 1.1 Nuevos derivados de calix[4]arenos, estudiados como receptores de iones.

- Se evaluó la capacidad de actuar como receptores de iones por parte de los calixareno **12**, **13** y **14** en acetonitrilo a través de espectrofotometría UV-Visible, observándose interacción con Pb^{2+} y Cu^{2+} debido a la presencia de grupos tiourea y piridina en la estructura.

- La estequiometría de todos los complejos formados fue de 1:1 para las interacciones.
- Se determinaron las constante de asociación para los complejos formados con cobre(II) y plomo(II), obteniendo mayores valores de constante para la todas las interacciones con el primer ion mencionado.
- Los receptores sintetizados son capaces de reconocer solo cationes, y no logran ser receptores bifuncionales.

Capítulo 5: Bibliografía

1.- Bibliografía

- [1] P. D. Beer, P. A. Gale y D. K. Smith, *Supramolecular Chemistry*, Nueva York: Oxford University Press, 1999.
- [2] J. W. Steed y J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Nueva York: John Wiley & Sons, 2009, p. 1344.
- [3] F. Davis y S. Higson, «Crown Ethers, Cryptands and Other Compounds,» de *Macrocycles*, Hoboken, Wiley, 2014, pp. 34-76.
- [4] «NobelPrize.org,» 14 Octubre 1987. [En línea]. Available: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1987/press-release/>. [Último acceso: 20 Septiembre 2018].
- [5] T. Wimmer, «Cyclodextrins,» *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, vol. 11, pp. 23-31, 2003.
- [6] G. Martínez y M. A. Gómez, «Ciclodextrinas: complejos de inclusión con polímeros,» *Revista Iberoamericana de Polimeros*, vol. 8, nº 4, pp. 300-312, 2007.
- [7] X. Ma y Y. Zhao, «Biomedical Applications of Supramolecular Systems Based on Host-Guest Interactions,» *Chemical Reviewa*, vol. 115 (15), p. 7796, 2015.
- [8] C. Talotta, C. Gaeta, M. De Rosa, A. Soriente y P. Neri, «Calixarenes,» de *Comprehensive Supramolecular Chemistry II*, Elsevier, 2017, pp. 49-74.
- [9] L. H. Baekeland, «The Synthesis, Constitution, and Uses of Bakelite.,» *Journal of Industrial & Engineering Chemistry*, vol. 1, nº 3, pp. 149-161, 1909.
- [10] C.D.Gutsche, *Calixarenes Revisited*, J. Stoddart, Ed., Cambridge: Royal Society of Chemistry, 1998, p. 2.
- [11] C. D. Gutsche y M. Iqbal, «p-tert-BUTYLCALIX[4]ARENE,» *Organic Syntheses*, vol. 68, nº 234, 1990.
- [12] C. D. Gutsche, B. Dhawan, M. Leonis y D. Stewart, «p-tert-

- BUTYLCALIX[6]ARENE,» *Organic Syntheses*, vol. 68, p. 238, 1990.
- [13] J. H. Munch y C. D. Gutsche , «p-tert-BUTYLCALIX[8]ARENE,» *Organic Syntheses*, vol. 68, p. 243, 1990.
- [14] C. D. Gutsche, *Calixarenes: An Introduction*, Cambridge: RSC, 2008.
- [15] C. D. Gutsche, B. Dhawan y J. Levine, «Conformational isomers of the ethers and esters of calix[4]arenes,» *Tetrahedron*, vol. 39, n° 3, pp. 409-426, 1982.
- [16] L. Mandolini y R. Ungaro, *Calixarenes in action*, Londres: Imperial College Press, 2000.
- [17] C. D. Gutsche y L.-G. Lin, «The synthesis of functionalized calixarenes,» *Tetrahedron*, vol. 42, n° 6, pp. 1633-1640, 1986.
- [18] S. B. Nimse y T. Kim, «Biological applications of functionalized calixarenes,» *Chemical Society Reviews*, vol. 42, n° 1, pp. 366-386, 2016.
- [19] L.-L. Tan y Y.-W. Yang, «Calixarenes and Pillarenes on Surfaces,» de *Calixarenes and Beyond*, P. Neri, J. L. Sessler y M. Wang, Edits., Cham, Springer, 2016, pp. 965-985.
- [20] M. Massi y M. I. Ogden, «Luminescent Lanthanoid Calixarene Complexes and Materials,» *Materials*, vol. 10, n° 12, p. 1369, 2017.
- [21] L. Mutihac, J. H. Lee, J. S. Kim y J. Vicens, «Recognition of amino acids by functionalized calixarenes,» *Chemical Society Reviews*, vol. 40, n° 5, pp. 2777-2796, 2011.
- [22] S. Kumar, S. Chawla y M. C. Zou, «Calixarenes based materials for gas sensing applications: a review,» *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, vol. 3, n° 4, pp. 129-158, 2017.
- [23] B. Valeur y I. Leray, «Ion-responsive supramolecular fluorescent systems based on multichromophoric calixarenes: A review,» *Inorganica Chimica Acta*, vol. 360, n° 3, pp. 765-774, 2007.
- [24] J. Konczyk, A. Nowik-Zajac y C. A. Kozlowski, «Calixarene-based extractants for heavy metal ions removal from aqueous solutions,» *Separation Science and*

- Technology*, vol. 51, n° 14, pp. 2394-2410, 2016.
- [25] D. M. Homden y C. Redshaw, «The Use of Calixarenes in Metal-Based Catalysis,» *Chemical Review*, vol. 108, n° 12, pp. 5086-5130, 2008.
- [26] G. M. L. Consoli, E. Galante, C. Daquino, G. Granata, F. Cunsolo y C. Geraci, «Hydroxycinnamic acid clustered by a calixarene platform: radical scavenging and antioxidant activity,» *Tetrahedron Letters*, vol. 47, pp. 6611-6614, 2006.
- [27] S. Shirakawa, A. Moriyama y S. Shiumizu, «Design of a novel inherently chiral calix[4]arene for chiral molecular recognition,» *Organic Letters*, vol. 9, n° 16, pp. 3117-3119, 2007.
- [28] T. Oshima , M. Goto y S. Furusaki, «Extraction behavior of amino acids by calix[6]arene carboxylic acid derivatives,» *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, vol. 43, pp. 77-86, 2002.
- [29] L. Zheng-Yi, S. Hong-Kui, T. Hong-Xiao, Y. Yue, X. Tangxin, S. Xiao-Qiang, J. Jiang y W. Leyong, «Calix[4]arene containing thiourea and coumarin functionality as highly selective fluorescent and colorimetric chemosensor for fluoride ion,» *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular*, vol. 200, pp. 307-312, 2018.
- [30] S. K. Yehezkiel, R. S. Ramachandra , I. Wataru, M. Shintaro, K. Hidetaka , O. Keisuke, M. Masaya y Jumina, «Microfluidic reactor for Pb(II) ion extraction and removal with an amide derivative of calix[4]arene supported by spectroscopic studies,» *Microchemical Journal*, vol. 142, pp. 377-384, 2018.
- [31] B. Lambert, V. Jacques y J. F. Desreux, «Lanthanide calix[4]arene complexes investigated by NMR,» *ACS Symposium Series*, vol. 757, n° 13, pp. 165-178, 2000.
- [32] Z. Liu, D. Liu, J. Wang, J. Sun y C. Yan, «Synthesis and Crystal Structure of p-tert-Butylcalix[4]arene 1,3-Distal and Monosubstituted Semicarbazones and Thiosemicarbazones,» *Chemical Research in Chinese Universities*, vol. 30, n° 3, pp. 415-419, 2014.
- [33] C. Bargossi, M. Fiorini, M. Montalti, L. Prodi y N. Zaccheroni, «Recent developments in transition metal ion detection by luminescent chemosensors,» *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 208, n° 1, pp. 17-32, 2000.

- [34] H.-H. Perkampus, «Analytical Applications of UV-VIS Spectroscopy,» de *UV-VIS Spectroscopy and Its Applications*, Springer, Berlin, Heidelberg, Springer Lab Manuals, 1992, pp. 26-80.
- [35] M. C. Linder y M. Hazegh-Azam, «Copper biochemistry and molecular biology,» *Am J Clin Nutr*, vol. 63, nº 5, pp. 797S-811S, 1996.
- [36] Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentación, «Necesidades de vitamina A, hierro, folato y vitamina B12,» FAO, Roma, 1991.
- [37] Agency for Toxic Substances and Disease Registry, «ATSDR,» Octubre 2007. [En línea]. Available: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxguides/toxguide-13.pdf>. [Último acceso: 19 Diciembre 2018].
- [38] F. Perez Llamas y S. Zamora Navarro, Nutrición y alimentación humana, Murcia: Universidad de Murcia, 2002, pp. 82-83.
- [39] C. Göde , M. Lüfti Yola, A. Yilmaz, N. Atar y S. Wang, «A novel electrochemical sensor based on calixarene funcionalized reduced graphene oxide: Application to simultaneous determination of Fe(III), Cd(II) and Pb(II),» *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 508, pp. 525-531, 2017.
- [40] S. Ullmann, R. Schnorr, M. Handke, C. Laube, A. Bernd, J. Matysik, M. Findeisen, R. Rüger, T. Heine y B. Kersting, «Zn²⁺-Ion Sensing by Fluorescent Schiff Base Calix[4]arene Macrocycles,» *Chemistry - A European Journal*, vol. 23, nº 16, pp. 3824-3827, 2017.
- [41] B. Lofti, T. Aliakbar, P. Akbari-Moghaddam, M. Mirza-Aghayan, A. Ahmadi Peygham, J. Muzart y R. Zadmand, «Multivalent calix[4]arene-based fluorescent sensor for detecting silver ions in aqueous media and physiological environment,» *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 90, pp. 290-297, 2017.
- [42] R. Miao, Q.-Y. Zheng, C.-F. Chen y Z.-T. Huang, «A novel calix[4]arene fluorescent receptor for selective recognition of acetate anion,» *Tetrahedron Letters*, vol. 46, pp. 2155-2158, 2005.
- [43] H. Chawla y P. Munjal, «Evaluation of calix[4]arene tethered Schiff bases for anion recognition,» *Journal of Luminescence*, vol. 179, pp. 114-121, 2016.
- [44] P. G. Sutariya, H. Soni, S. A. Gandhi y A. Pandya , «Novel luminescent paper based calix[4]arene chelation enhanced fluorescence- photoinduced electron

- transfer probe for Mn²⁺, Cr³⁺ and F⁻,» *Journal of Luminescence*, vol. 208, pp. 6-17, 2019.
- [45] A. A. Bhatti, M. Oguz, S. Memon y M. Yilmaz, «Dual Fluorescence Response of Newly Synthesized Naphthalene Appended Calix[4]arene Derivative towards Cu²⁺ and I⁻,» *J Fluoresc*, vol. 27, pp. 263-270, 2017.
- [46] C. Quiroga-Campano, H. Gómez-Machuca, S. Moris, P. Jara, J. De la Fuente, H. Pessoa-Mahana, C. Jullian y C. Saitz, «Synthesis of bifunctional receptor for fluoride and cadmium based on calix[4]arene with thiourea moieties,» *Journal of Molecular Structure*, vol. 1141, pp. 133-141, 2017.
- [47] B. Pulpoka y J. Vicens, «Unsymmetrical 1,3-Alternate calix[4]arenes. A REVIEW,» *Journal of nanobiotechnology*, vol. 1, n° 2, pp. 55-72, 2004.
- [48] M. H. Noamane, S. Ferlay, R. Abidi, N. Kyritsakas y M. W. Hosseini, «Formation of binuclear neutral Copper(II) complexes based on p-tert-butyl-calix[4]arene and thiacalix[4]arene in 1,3-A conformation bearing four catechols at their lower rim,» *Inorganica Chimica Acta*, vol. 468, pp. 260-269, 2017.
- [49] R. Yi, C. Xu, S. Taoxiang, Y. Wang, G. Ye, S. Wang y J. Chen, «Improvement of the extraction ability of bis(2propyloxy)calix[4]arene-crown-6 toward cesium cation by introducing an intramolecular triple cooperative effect,» *Separation and Purification Technology*, vol. 199, pp. 97-104, 2018.
- [50] G. Nsengiyuma, R. Hu, J. Li y D. Tian, «Self-assembly of 1,3-alternate calix[4]arene carboxyl acids-modified silver nanoparticles for colorimetric Cu²⁺ sensing,» *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 236, pp. 675-681, 2016.
- [51] X. J. Feng, P. Z. Tian, Z. Xu, S. F. Chen y M. S. Wong, «Fluorescence-Enhanced Chemosensor for Metal Cation Detection Based on Pyridine and Carbazole,» *Journal of Organic Chemistry*, vol. 78, pp. 11318-11325, 2013.
- [52] K. C. Tayade, A. S. Kuwar, U. A. Fegade, H. Sharma, N. Singh, U. D. Patil y S. B. Attarde, «Design and Synthesis of a Pyridine Based Chemosensor: Highly Selective Fluorescent Probe for Pb²⁺,» *Journal of Fluorescence*, vol. 24, pp. 19-26, 2014.
- [53] H.-Y. Gong, Q.-Y. Zheng, X.-H. Zhang, D.-X. Wang y M.-X. Wang, «Methylazacalix[4]pyridine: En route to Zn²⁺-Specific Fluorescence Sensors,» *Organic Letters*, vol. 8, n° 21, pp. 4895-4898, 2006.

- [54] C. D. Gutsche, J. A. Levine y P. K. Sujeeth, «Calixarenes. 17.. Functionalized Calixarenes: The Claisen Rearrangement Route,» *J. Org. Chem.*, vol. 50, pp. 5802-5806, 1985.
- [55] L. A. J. Chrisstoffels, F. de Jong, D. N. Reinhoudt, S. Sivelli, L. Gazzola, A. Casnati y R. Ungaro, «Facilitated Transport of Hydrophilic Salts by Mixtures of Anion and Cation Carriers and by Dytopic Carriers,» *Journal of American Chemical Society*, vol. 121, pp. 10142-10151, 1999.
- [56] S. Erdemir y M. Yilmaz, «Novel tirphenylamine appended 1,3-alternate-calix[4]arenes: synthesis and characterization,» *Synthetic Communications*, vol. 43, pp. 1668-1675, 2013.
- [57] J. M. McGrath y M. D. Pluth, «Understanding the Effects of Preorganization, Rigidity, and Steric Interactions in Synthetic Barbiturate Receptors,» *Journal of Organic Chemistry*, vol. 79, pp. 711-719, 2014.
- [58] B. Valeur, *Molecular Fluorescence Principles and Applications*, Weinheim: Wiley-VCH, 2001.
- [59] H. Gomez-Machuca, C. Quiroga-Campano, C. Jullian, J. De la Fuente, H. Pessoa-Mahana, C. Escobar, J. 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, n° 3, pp. 369-375, 2014.
- [60] C. Quiroga-Campano, H. Gómez-Machuca, C. Jullian, J. De la Fuente, H. Pessoa-Mahana y C. Saitz, «Study by fluorescence of calix[4]arenes bearing heterocycles with divalent metals: highly selective detection of Pb²⁺,» *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, vol. 79, n° 1, pp. 161-169, 2014.
- [61] P. Plot, «Formation and Stability of Inorganic Complexes in Solution,» *Annali di Chimica Applicata*, vol. 9, p. 22, 1928.
- [62] X. Shang, J. F. Yang, P. Zhao y X. Xu, «The Synthesis and Anion Recognition Property of Symmetrical Chemosensors Involving Thiourea Groups: Theory and Experiments,» *Sensors*, vol. 15, n° 11, p. 28166, 2015.
- [63] C. D. Gutsche y J. A. Levine, «Calixarenes. 6. Synthesis of a Functionalizable Calix[4]arene in a Conformationally Rigid Cone Conformation,» *Journal of the American Chemical Society*, vol. 104, pp. 2652-2653, 1982.

- [64] A. Mastitski, A. Abramov, A. Kruve y J. Järv, «Potassium iodide catalysis in the alkylation of protected hydrazines,» *Proceedings of the Estonian Academy of Sciences*, vol. 66, pp. 10-17, 2017.
- [65] M. S. Gibson y R. W. Bradshaw, «The Gabriel Synthesis of Primary Amines,» *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol. 7, n° 12, pp. 919-930, 1968.
- [66] H. R. Ing y H. F. Manske, «A Modification of the Gabriel Synthesis of amines,» *Journal of American Society*, vol. 129, pp. 2348 - 2351, 1926.
- [67] S. Sharma, «Thiophosgene in organic Synthesis,» *Synthesis*, pp. 803-820, 1978.
- [68] W. A. Henderson, Jr. y C. J. Schultz, «The Nucleophilicity of Amines,» *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 27, pp. 4643-4646, 1962.
- [69] C. Engelter y D. A. Thornton, «The far-infrared spectra of pyridine complexes of transition metal(II) isothiocyanates,» *Journal of Molecular Structure*, vol. 42, pp. 51-58, 1977.
- [70] National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, AIST, «Spectral Database for Organic Compounds SDBS,» 31 03 1999. [En línea]. Available: <https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/landingpage?sdbno=4163>. [Último acceso: 06 01 2019].
- [71] 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, pp. 1566-1568, 2000.
- [72] V. Strukil, M. D. Igrc, M. Eckert-Maksic y T. Friscic, «Click Mechanochemistry: Quantitative Synthesis of “Ready to Use” Chiral Organocatalysts by Efficient Two-Fold Thiourea Coupling to Vicinal Diamines,» *Chemistry - A European Journal*, vol. 18, n° 27, pp. 8464-8473, 2012.
- [73] K. Ghosh, S. Panja y T. Sankar, «Rhodamine-linked pyridyl thiourea as receptor for selective recognition of F⁻, Al³⁺ and Ag⁺ under different conditions,» *Supramolecular Chemistry*, vol. 27, n° 7-8, pp. 490-500, 2015.
- [74] K. Iwamoto y S. Shinkai, «Syntheses and Ion Selectivity of all conformational isomers of tetrakis((ethoxycarbonyl)methoxy)calix[4]arene,» *J. Org. Chem.*, vol.

57, pp. 7066-7073, 1992.

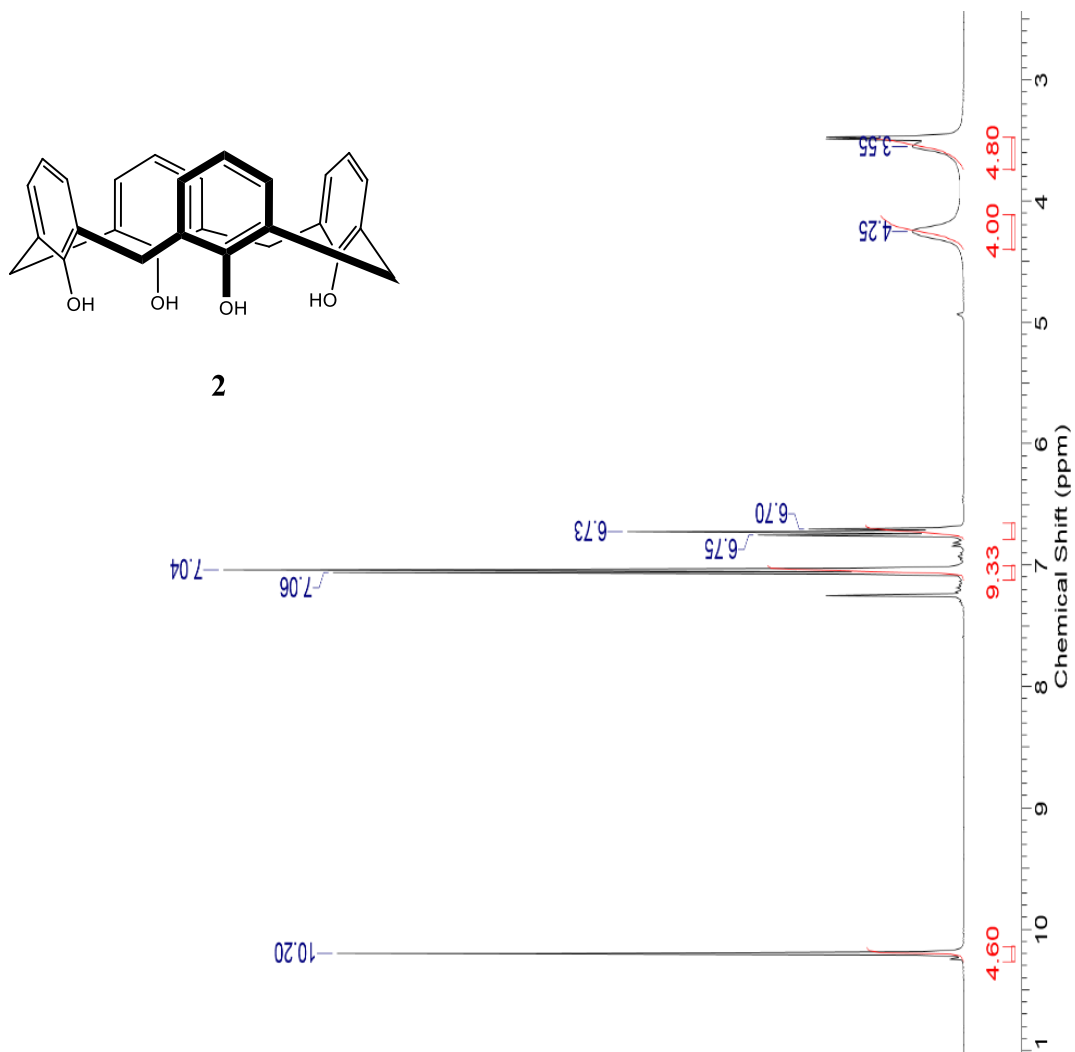
- [75] J. Nagendra Babu, V. Bhalla, M. Kumar y R. Kurmar Puri, «Chloride ion recognition using thiourea/urea based receptors incorporated into 1,3-disubstituted calix[4]arenes,» *New Journal of Chemistry*, vol. 33, pp. 675-681, 2009.
- [76] F. Xu, Y. Wang, X. Xun, Y. Huang, Z. Jin, B. Song y J. Wu, «Diverse Oxidative C(sp²)–N Bond Cleavages of Aromatic Fused Imidazoles for Synthesis of α -Ketoamides and N-(pyridin-2-yl)arylamides,» *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 84, n° 13, pp. 8411-8422, 2019.
- [77] H. Vinusha, P. K. Shiva, S. Chandan y M. Begum, «Imino-4-Methoxyphenol Thiazole Derived Schiff Base Ligands: Synthesis, Spectral Characterization and Antimicrobial Activity,» *Chemical Sciences Journal*, vol. 6, n° 3, 2015.
- [78] G. El-Bahy, B. El-Sayed y A. Shabana, «Vibrational and electronic studies on some metal thiourea complexes,» *Vibrational Spectroscopy*, vol. 31, n° 1, pp. 101-107, 2003.
- [79] F. Arnaud-Neu, G. Barrett, D. Corry, S. Cremin, G. Ferguson, J. F. Gallager, S. J. Harris, M. A. McKervey y M. Schwing-Weill, «Cation complexation by chemically modified calixarenes. Part 10. Thioamide derivatives of p-tert-butylcalix[4]-, [5]- and [6]-arenes with selectivity for copper, silver, cadmium and lead. X-Ray molecular structures of calix[4]arene thioamide–lead(II) and,» *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, vol. 3, pp. 575-580, 1997.
- [80] J. Yeon Lee, S. Kuk Kim, J. Hwa Jung y J. Seung Kim, «Bifunctional Fluorescent calix[4]arene Chemosensor for Both a Cation and an Anion,» *Journal of Organic Chemistry*, vol. 70, pp. 1463-1466, 2005.
- [81] B. Bensenane, Z. Asfari, C. Platas-Iglesias, D. Esteban-Gómez, F. Djafri, M. Elhabiri y L. J. Charbonnière, «Sulphur-rich functionalized calix[4]arenes for selective complexation of Hg²⁺ over Cu²⁺, Zn²⁺ and Cd²⁺,» *Dalton Transactions*, vol. 45, n° 38, pp. 15211-15224, 2016.
- [82] R. G. Pearson, «Hard and soft acids and bases, HSAB, part 1: Fundamental principles,» *Journal of Chemical Education*, vol. 45, n° 9, pp. 581-587, 1968.
- [83] K. N. Lazarou, V. Psycharis, S. P. Perlepes y C. P. Raptopoulou, «Complexes derived from the copper(II) perchlorate/maleamic acid/2,2'-bipyridine and copper(II) perchlorate/maleic acid/2,2'-bipyridine reaction systems: Synthetic,

- reactivity, structural and spectroscopic studies,» *Polyhedron*, vol. 28, n° 6, pp. 1085-1096, 2009.
- [84] W. Kaminsky, K. I. Goldberg y D. X. West, «Synthesis and structures of two N,N'-bis(2-pyridinyl)thioureas and N-(2-pyridinyl)-N'-(benzoyl)thiourea,» *Journal of Molecular Structure*, vol. 605, n° 1, pp. 9-15, 2002.
- [85] S. H. Kim, J. K. Choi, S. K. Kim, W. Sim y J. S. Kim, «On/off fluorescence switch of a calix[4]arene by metal ion exchange,» *Tetrahedron Letters*, vol. 47, pp. 3737-3741, 2006.
- [86] S. Elçin, H. Deligöz, A. A. Bhatti, M. Oguz, S. Karakurt y M. Yilmaz, «Synthesis and evaluation of fluorescence properties of Cu²⁺ selective azocalix[4]arenes and their application in living cell imaging,» *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 234, pp. 345-352, 2016.
- [87] I. Qureshi, S. Memon y M. Yilmaz, «Extraction and Binding Efficiency of Calix[8]arene Derivative Toward Selected Transition Metals,» *Pak.J.Anal.EnvIRON.Chem.*, vol. 9, n° 2, pp. 96-100, 2008.
- [88] H. Irving y R. Williams, «637. The stability of transition-metal complexes,» *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, pp. 3192-3210, 1953.
- [89] J. Scheerder, J. F. L. Engbersen y D. N. Reinhoudt, «Urea-Derivatized p-tert-Butylcalix[4]arenes: Neutral Ligands for Selective Anion Complexation,» *Journal of Organic Chemistry*, vol. 59 (25), pp. 7815-7820, 1994.
- [90] Z.-Y. Li, H.-K. Su, H.-X. Tong, Y. Yin, T. Xiao, X.-Q. Sun, J. Jiang y L. Wang, «Calix[4]arene containing thiourea and coumarin functionality as highly selective fluorescent and colorimetric chemosensor for fluoride ion,» *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 200, pp. 307-312, 2018.
- [91] A. Hamdi, R. Abidi, M. Trabelsi Ayadi, P. Thuéry, M. Nierlich, Z. Asfari y J. Vicens, «Synthesis and cation complexation studies of new tetra(2-pyridylmethyl)amide calix[4]arene,» *Tetrahedron Letters*, vol. 42, pp. 3595-3598, 2001.
- [92] J. Budka, P. Lhoták, V. Michlová y I. Stibor, «Urea derivatives of calix[4]arene 1,3-alternate: an anion receptor with profound negative allosteric effect,» *Tetrahedron Letters*, vol. 42, pp. 1583-1586, 2001.

- [93] M. A. Qazi, Ü. Ocak, M. Ocak, S. Memon y I. B. Solangi, «Bifunctional Calix[4]arene sensor of Pb(II) and Cr₂O₇²⁻ Ions,» *Journal of Fluorescence*, vol. 23, n° 3, pp. 575-590, 2013.
- [94] M. Shahid, H. M. Chawla y P. Bhatia, «A calix[4]arene based turn off/turn on molecular receptor for Cu²⁺ and CN⁻ ions in aqueous medium,» *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 237, pp. 470-478, 2016.
- [95] H. Chawla y P. Munjal, «Evaluation of calix[4]arene tethered Schiff bases for anion recognition,» *Journal of Luminescence*, vol. 179, pp. 114-121, 2016.
- [96] H. A. Benesi y J. H. Hildebrand, «A spectrophotometric investigation of the interaction of iodine with aromatic hydrocarbons,» *Journal of the American Society*, vol. 71, pp. 2703-2707, 1949.
- [97] K. Modi, U. Panchal, S. Dey, C. Patel, A. Kongor, H. Pandya y V. Jain, «Thiacalix[4]arene-tetra-(quinoline-8-sulfonate): a Sensitive and Selective Fluorescent Sensor for Co (II),» *Journal of Fluorescence*, vol. 26 (5), pp. 1729-1736, 2016.
- [98] X. Jiang, Y. Ikejiri, C. Jin, C. Wu, J. Zhao, X. Ni, X. Zeng, C. Redshaw y T. Yamato, «Synthesis and evaluation of a novel fluorescent sensor based on hexahomotrioxacalix[3]arene for Zn²⁺ and Cd²⁺,» *Tetrahedron*, vol. 72, n° 32, pp. 4854 - 4858, 2016.
- [99] C. Quiroga-Campano, H. Gómez-Machuca, C. Jullian, J. De la Fuente, H. Pessoa-Mahana y C. Saitz, «Study by fluorescence of calix[4]arenes bearing heterocycles with divalent metals: highly selective detection of Pb²⁺,» *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, vol. 79, n° 1-2, pp. 161-169, 2013.

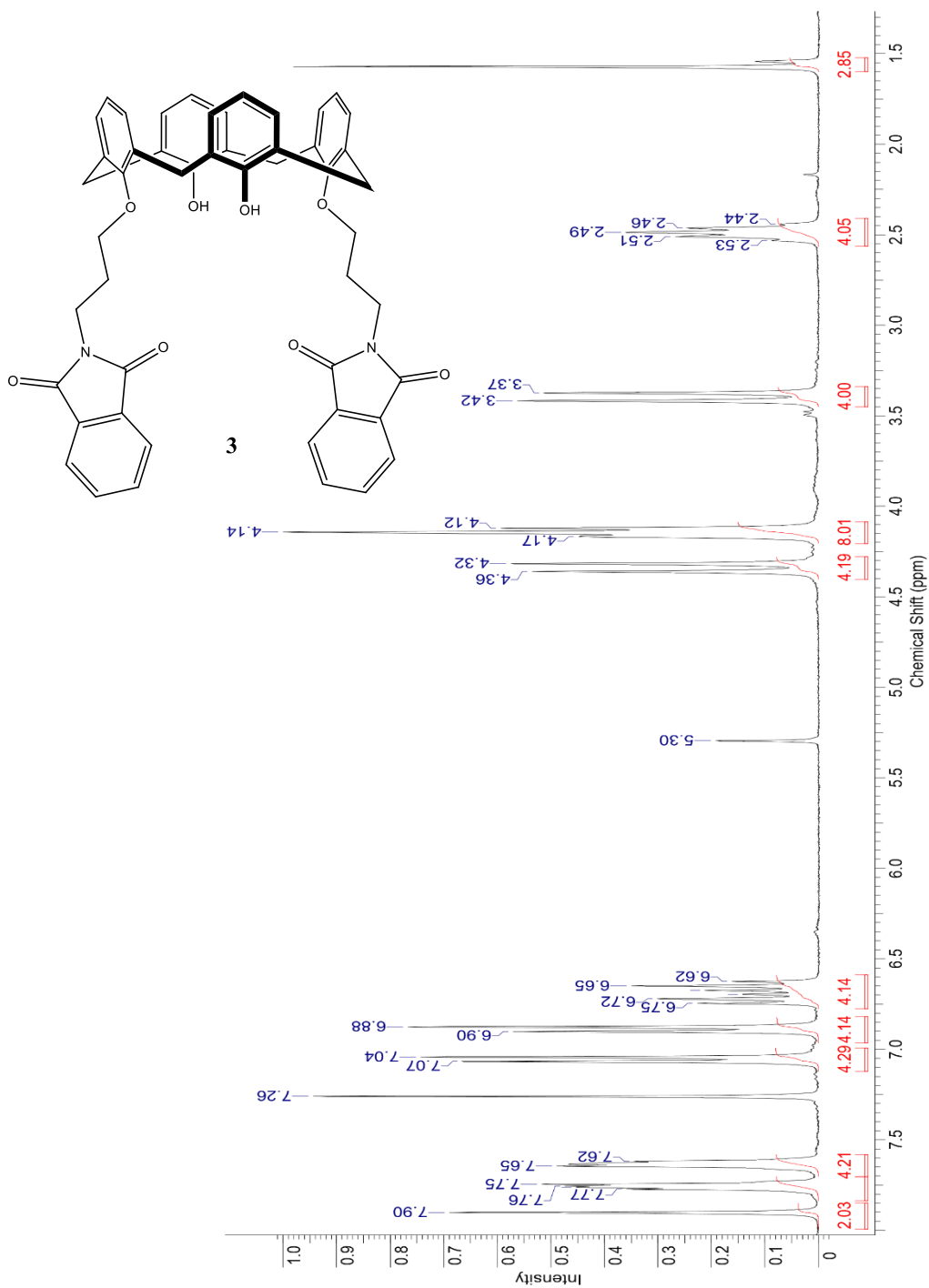
Anexo 1: Espectros ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, COSY, HSQC, FT-IR.

1.- 25,26,27,28-tetrahidroxicalix[4]areno (2)

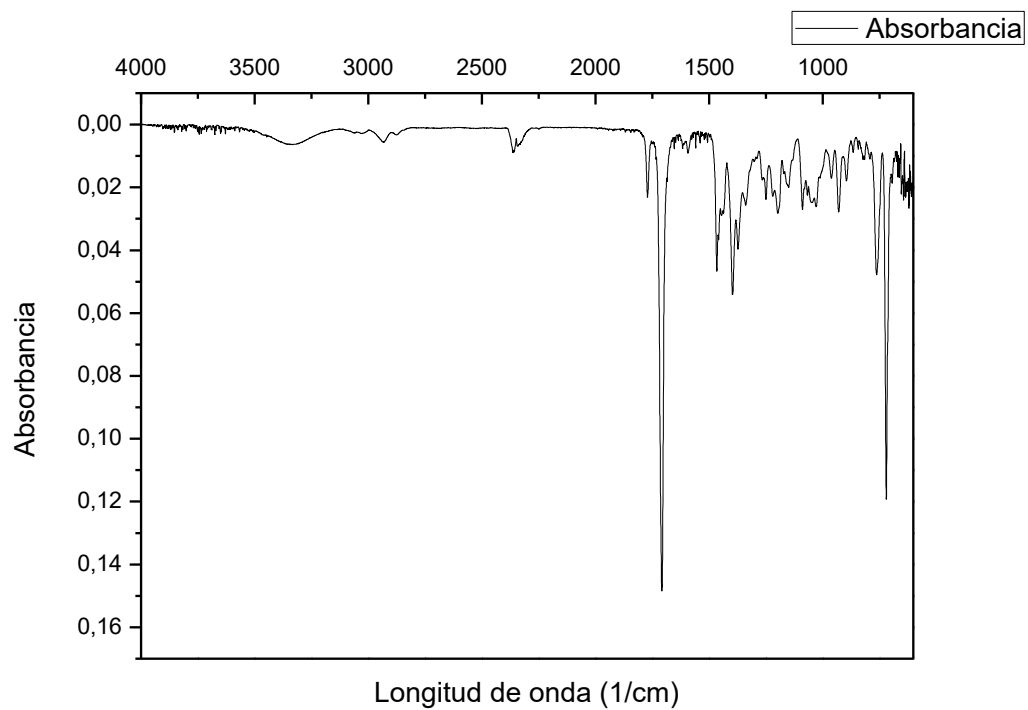


2.- 25,27-bis[(3-ftalimidopropoxi)-26,28 dihidroxicalix[4]areno (3)

a) Espectro ^1H -RMN

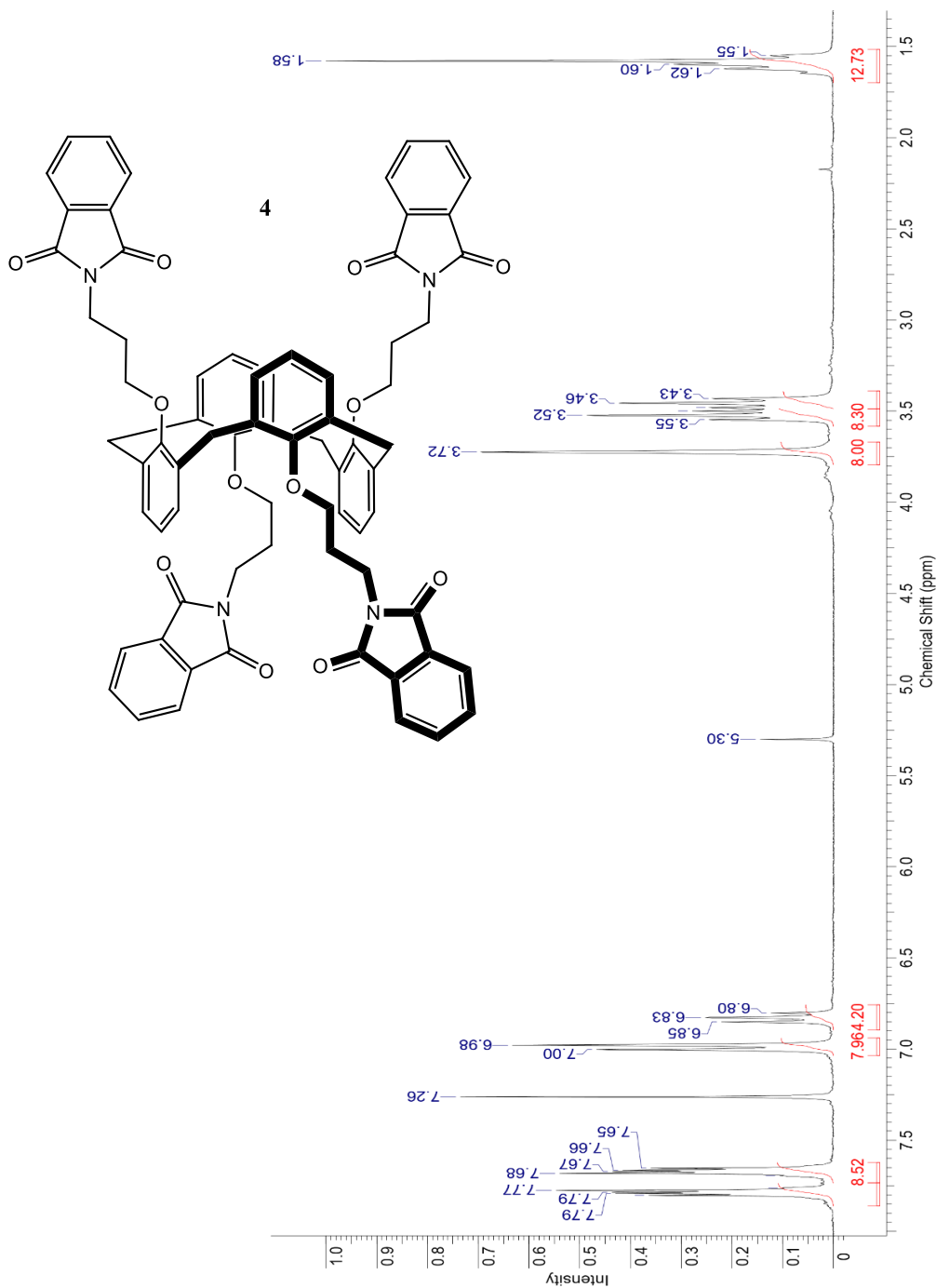


b) Espectro FT-IR

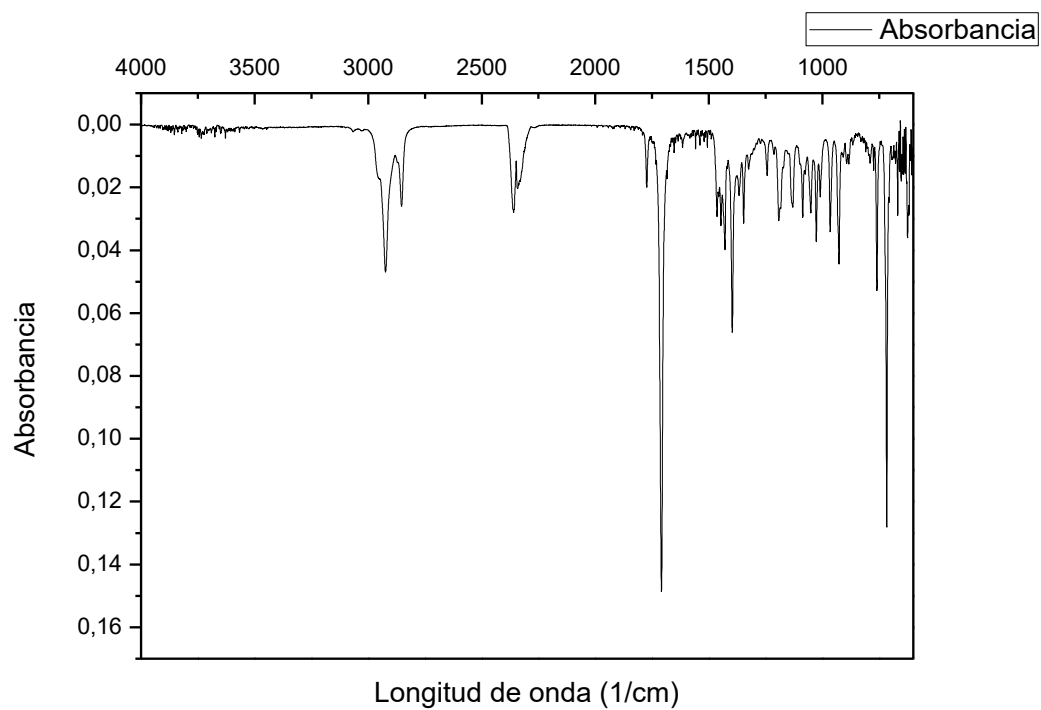


3.- 25,26,27,28-tetra[(3-ftalimidopropil)oxi]calix[4]areno 1,3-alternado (4)

a) Espectro ^1H -RMN

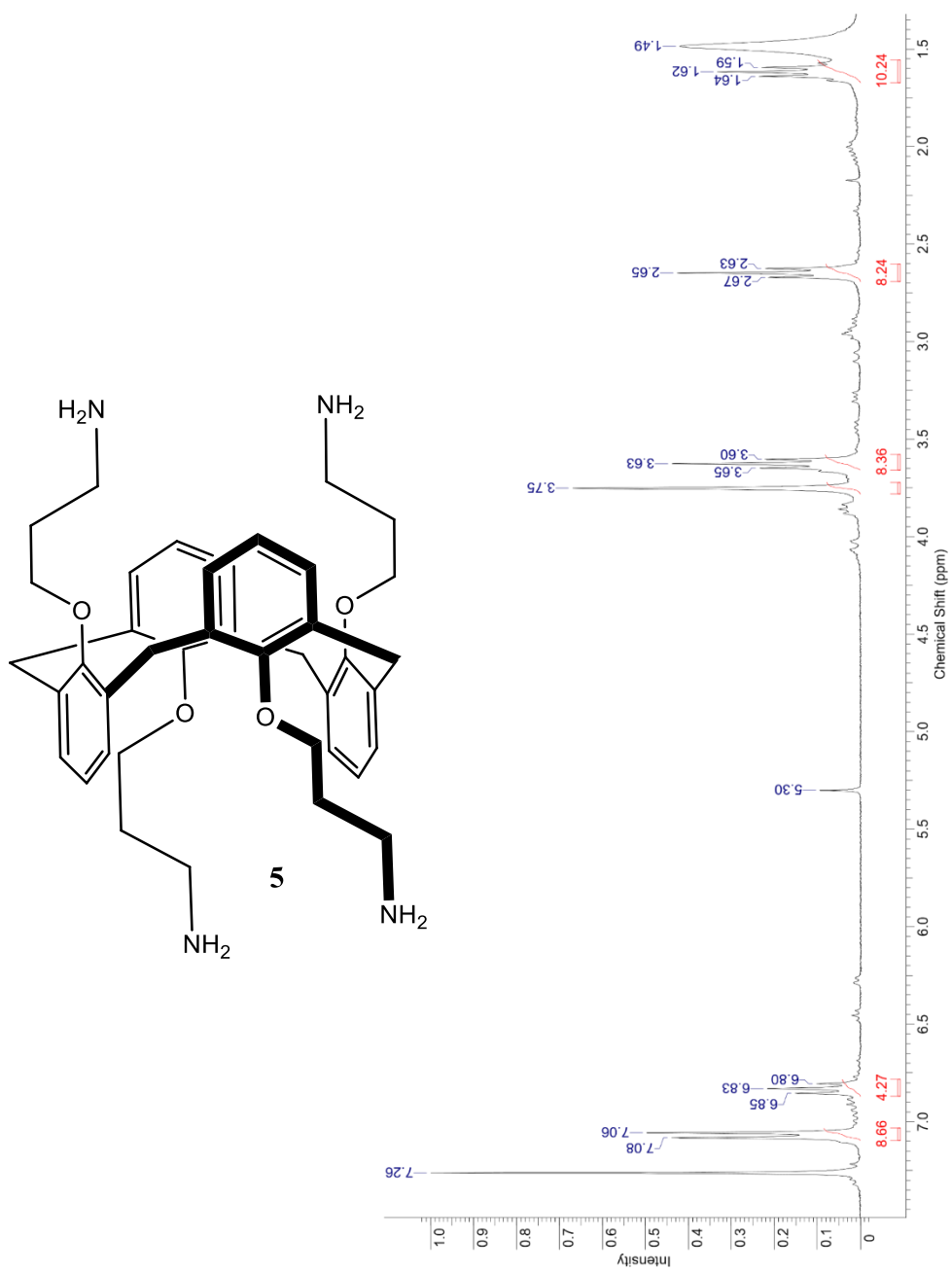


b) Espectro FT-IR

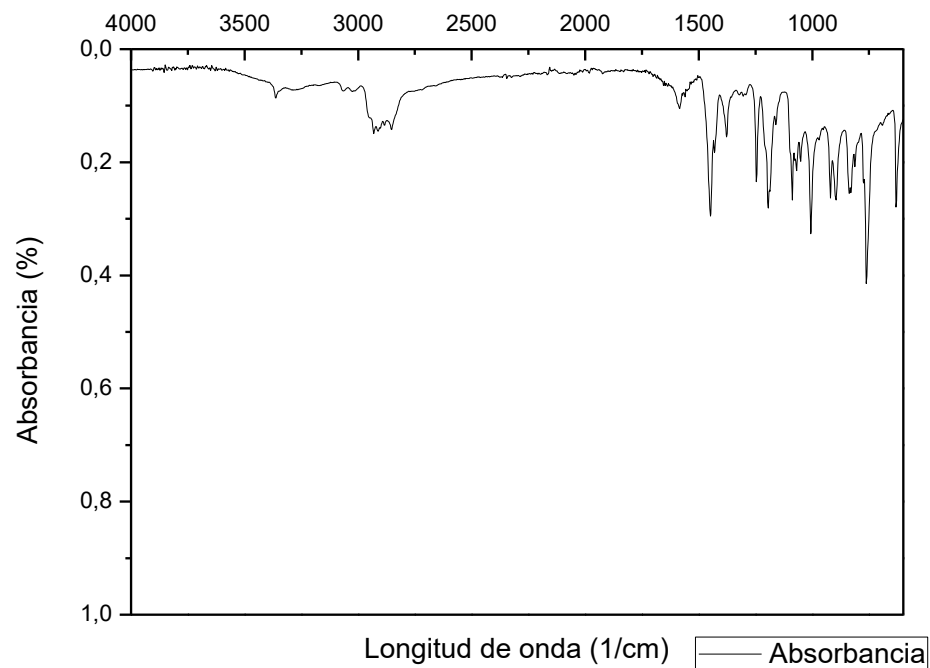


4.- 25, 26, 27, 28-tetra[(3-aminopropil)oxi]calix[4]areno 1,3-alternado (5)

a) Espectro ^1H -RMN

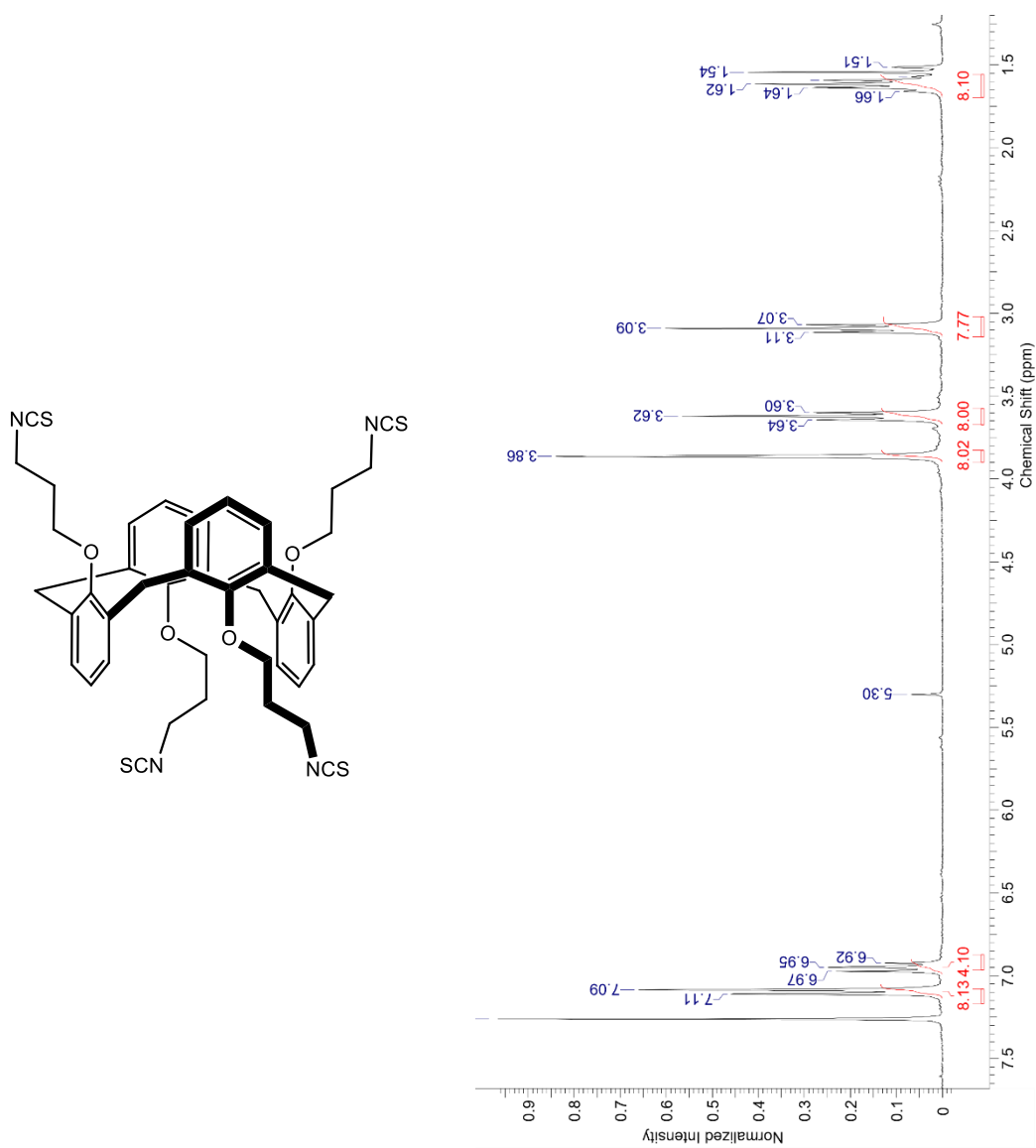


b) Espectro FT-IR



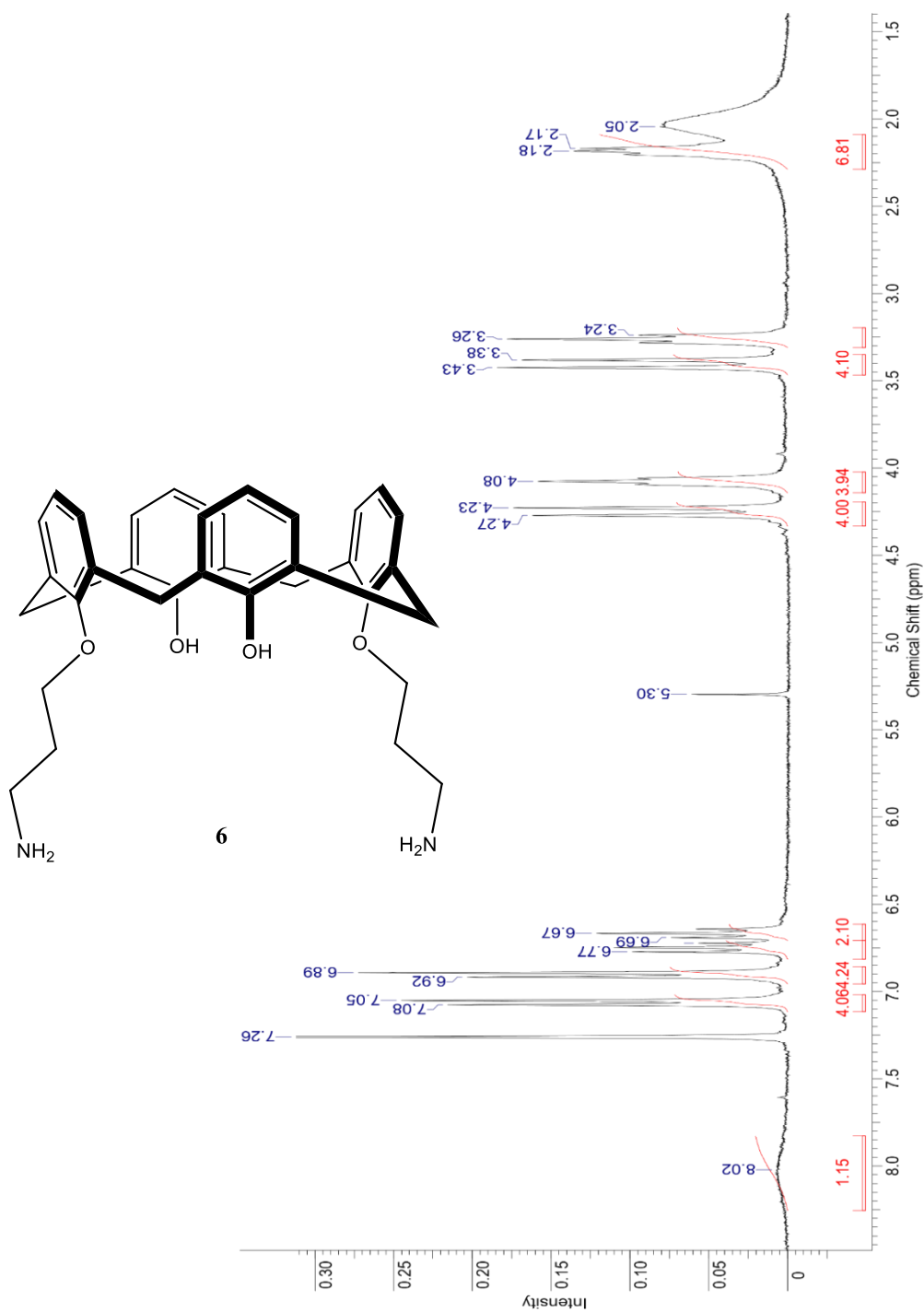
5.- 25,26,27,28-tetra[(3-isocianatopropil)oxi]calix[4]areno 1,3-alternado (5A).

a) Espectro ^1H -RMN

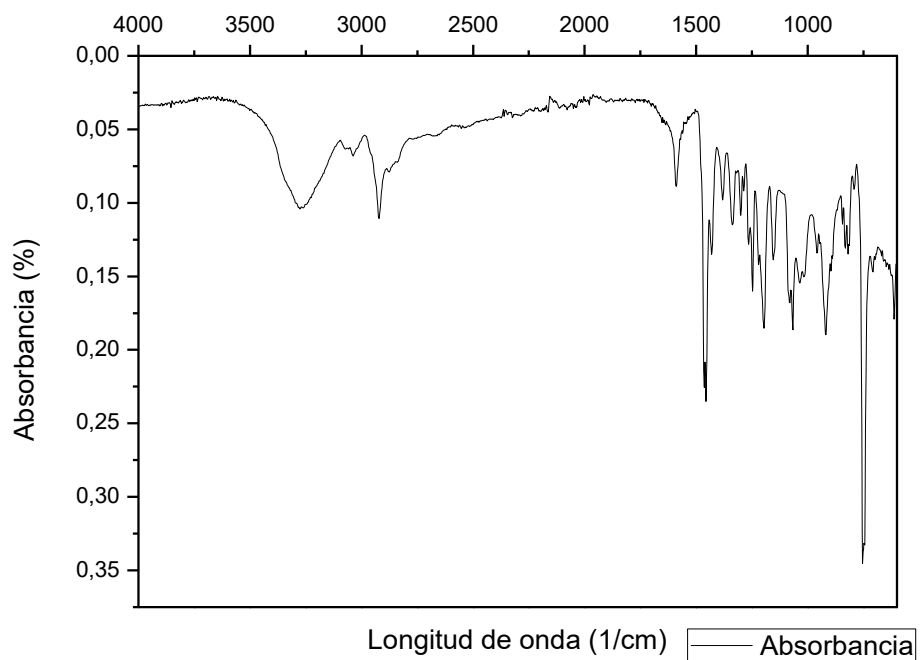


6.- 25,27 bis[(3-aminopropil)oxi]-26,28-dihidroxicalex[4]areno (6)

a) Espectro ^1H -RMN

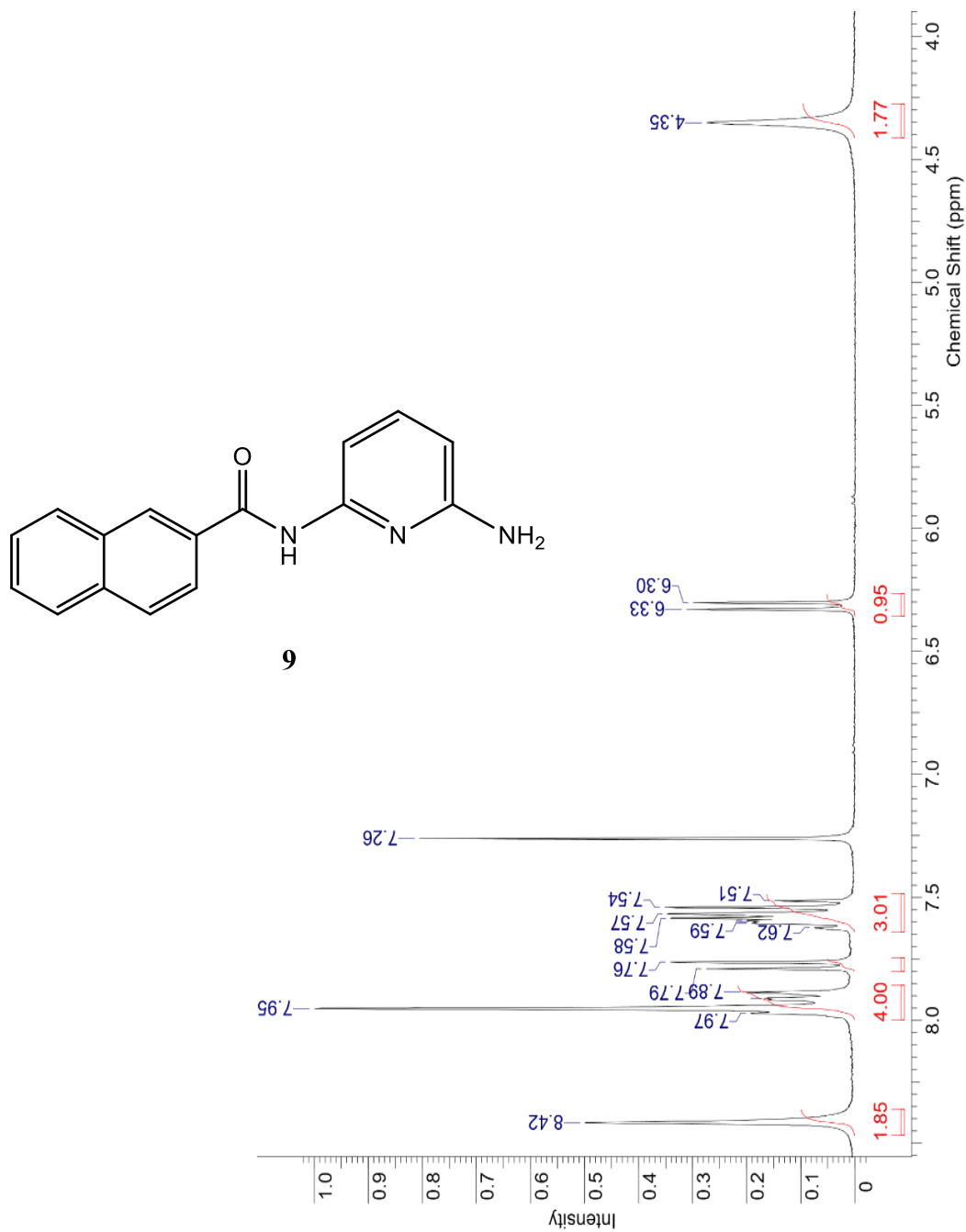


b) Espectro FT-IR.

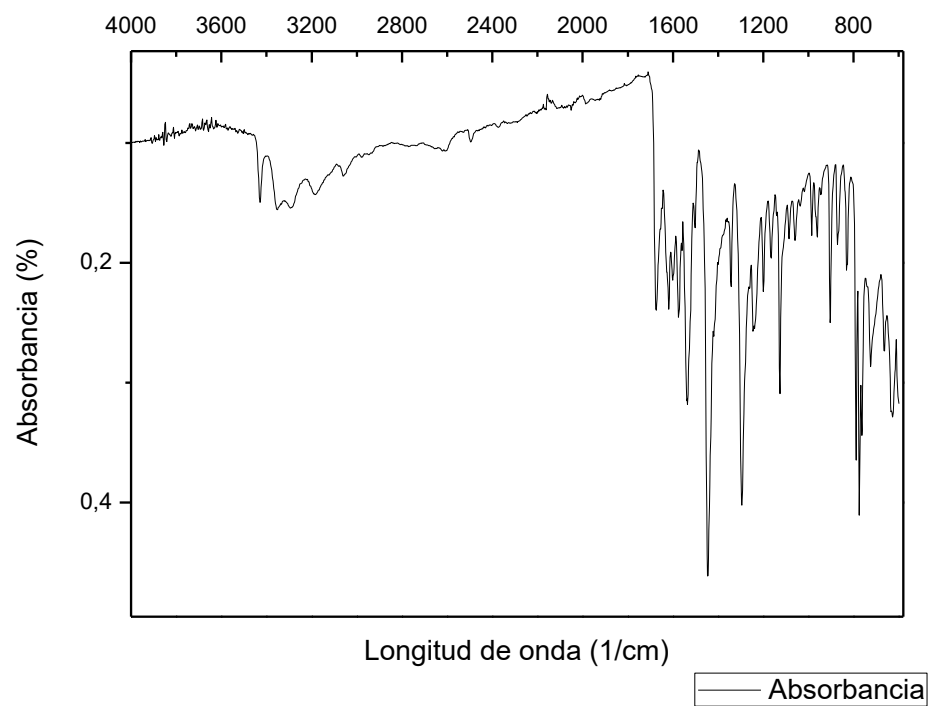


7.- *N*-(6-aminopyridin-2-il)-2-naftamida (9)

a) Espectro ^1H -RMN

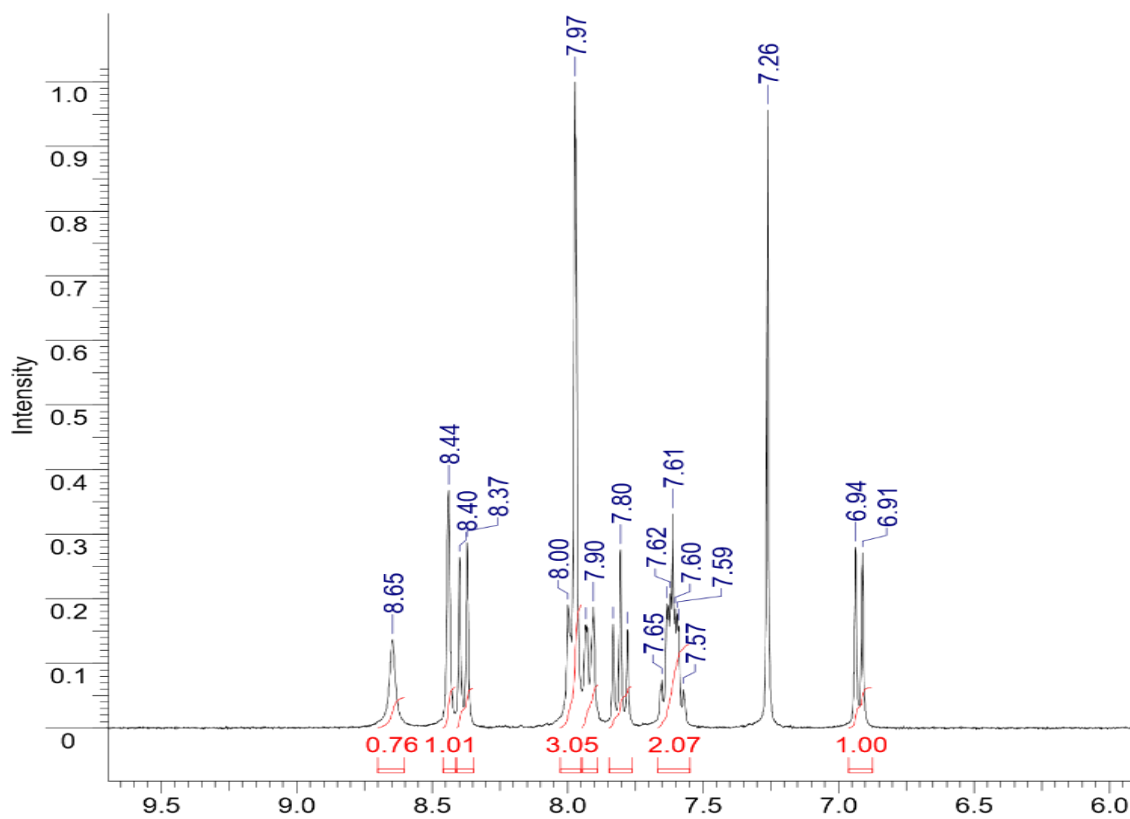
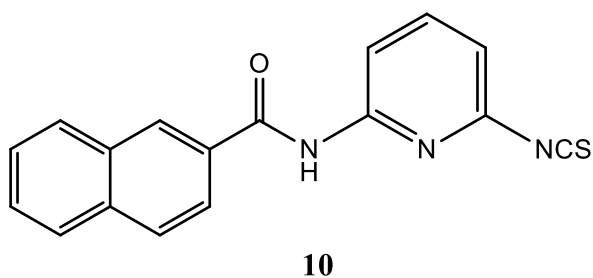


b) Espectro FT-IR.

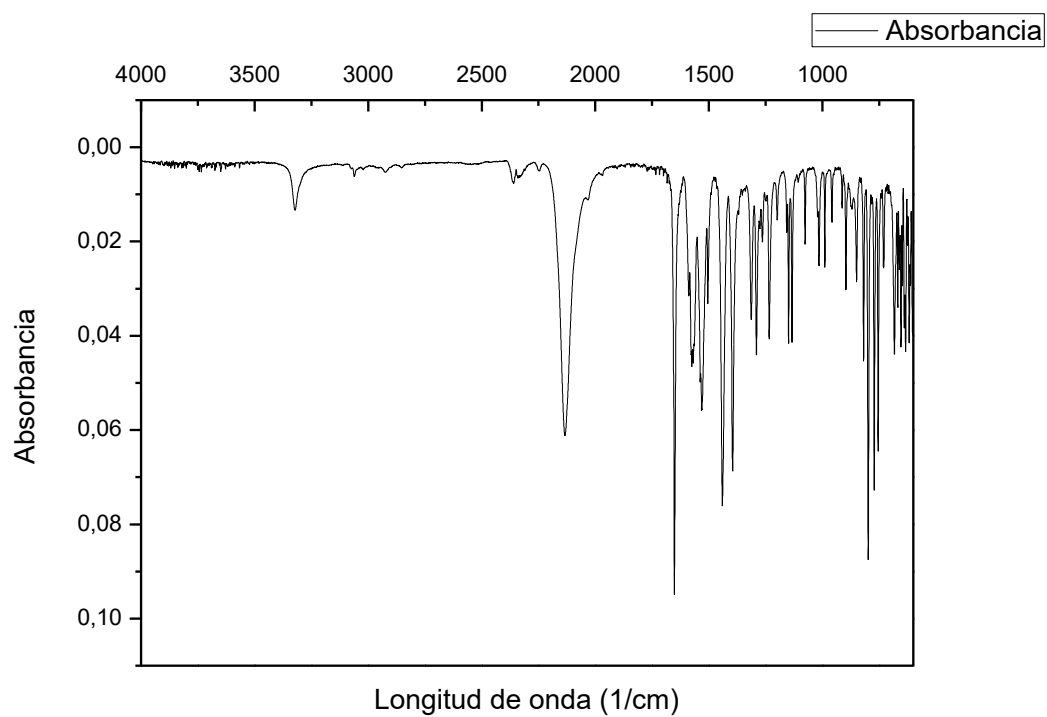


8.- *N*-(6-isotiocianatopiridin-2-il)-2-naftamida (**10**)

a) Espectro ^1H -RMN

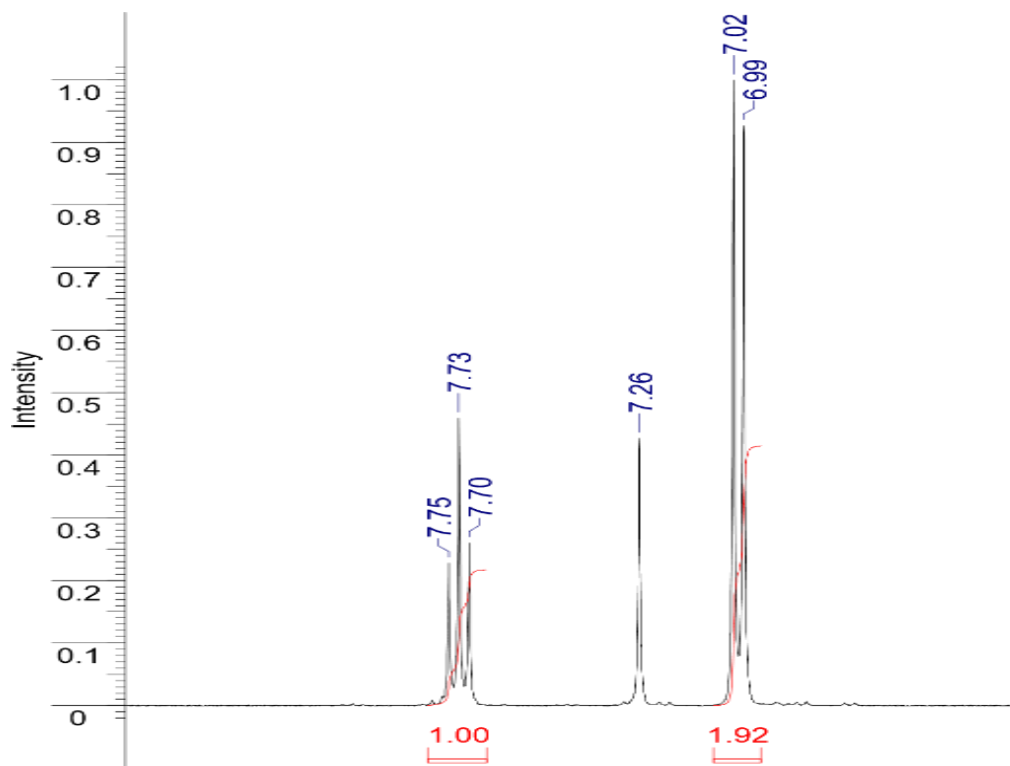
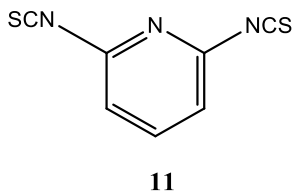


b) Espectro FT-IR.

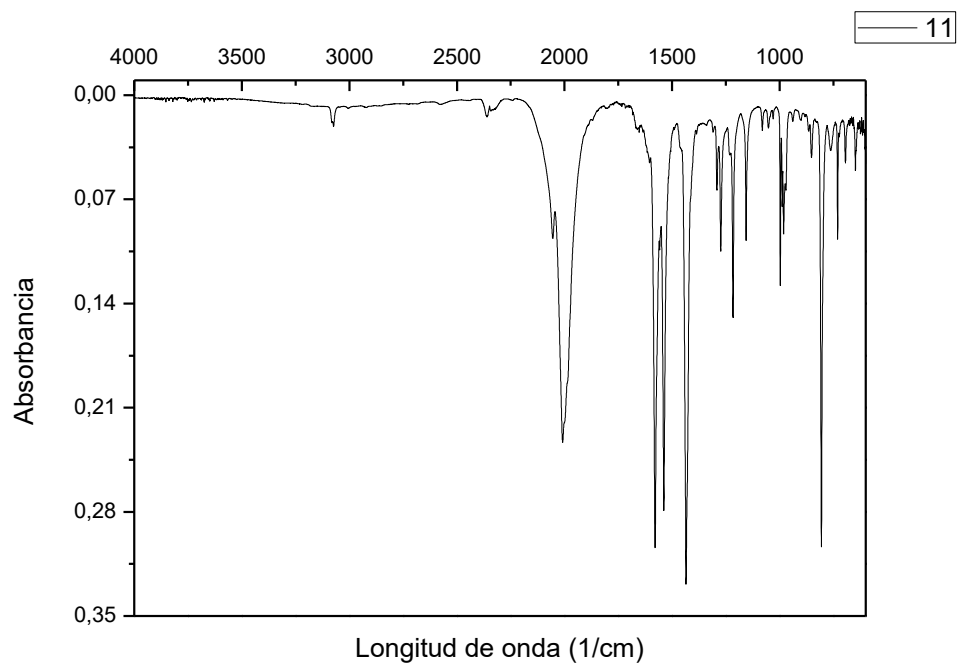


9.- 2,6-diisotiocianatopiridina (11)

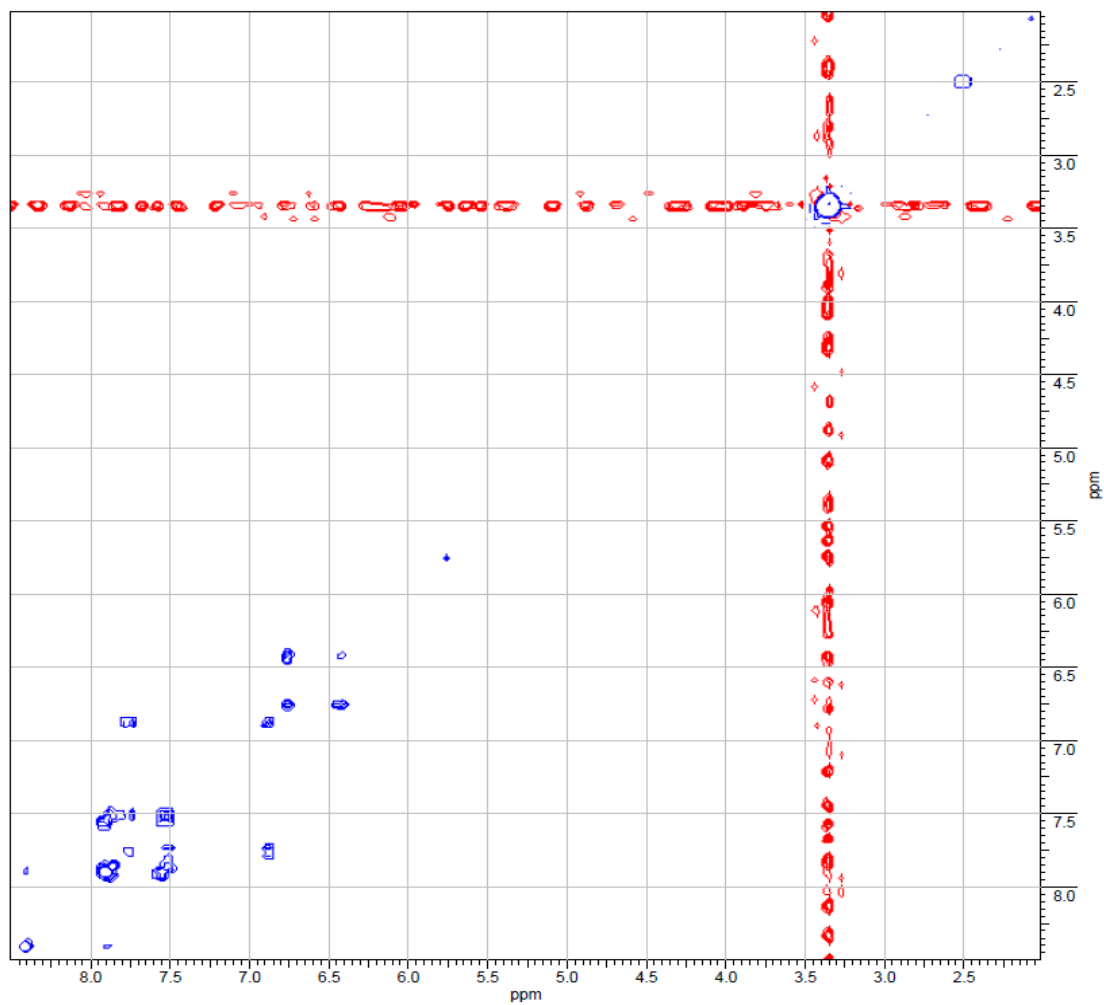
a) Espectro ^1H -RMN



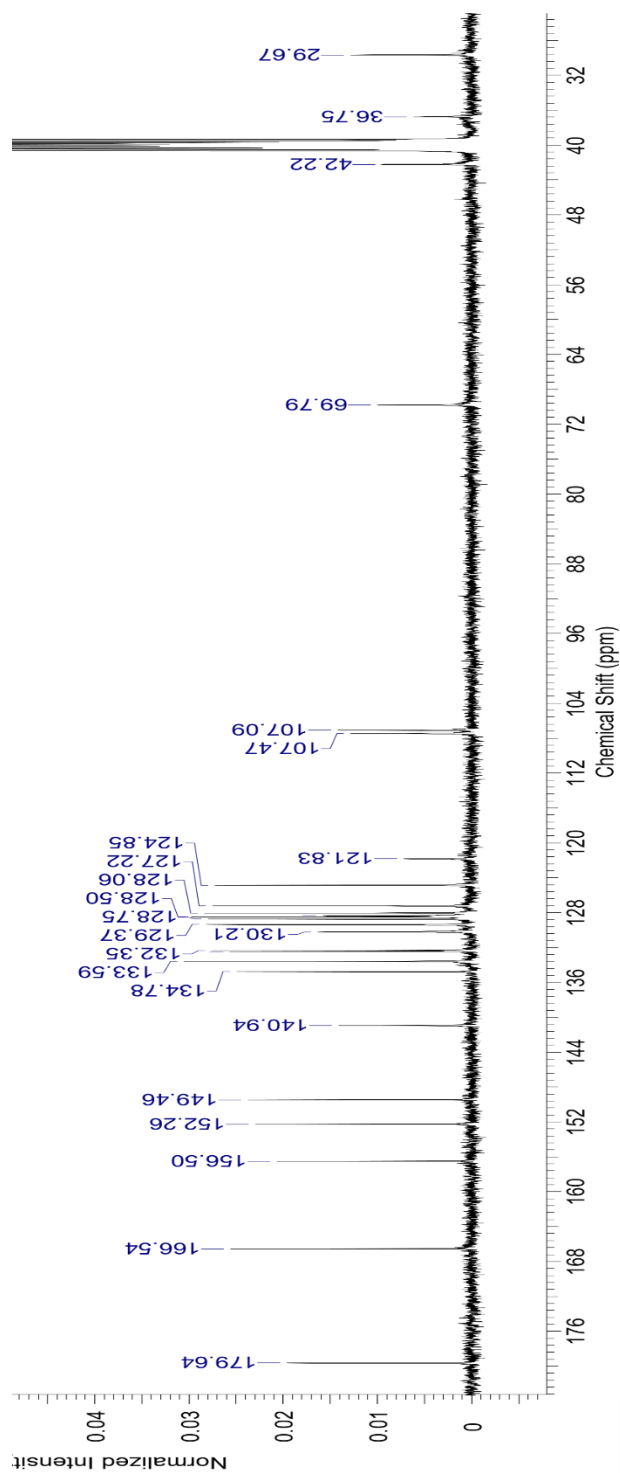
b) Espectro FT-IR.



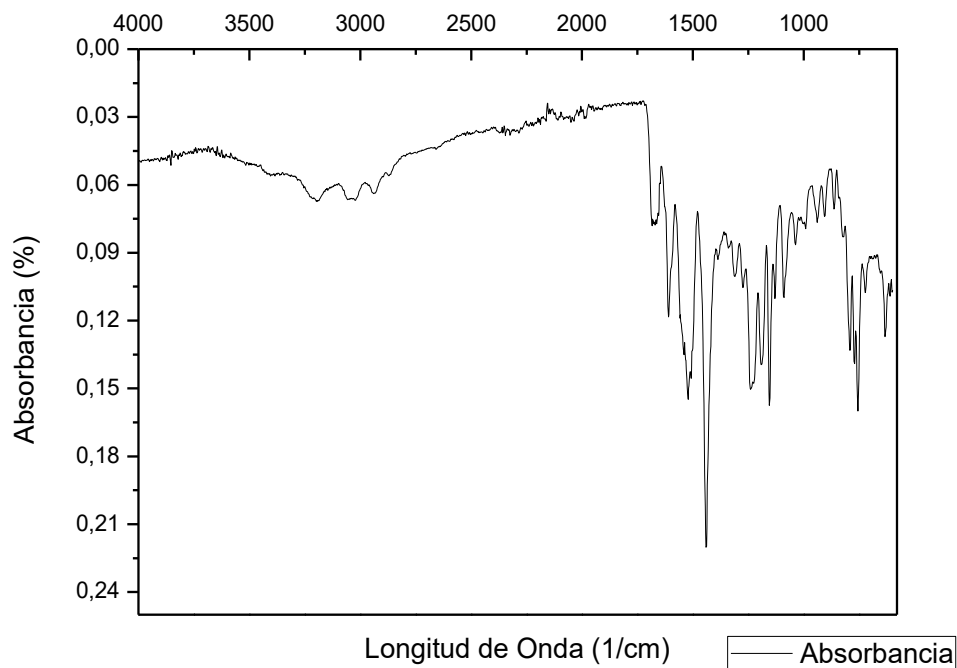
b) Espectro COSY.



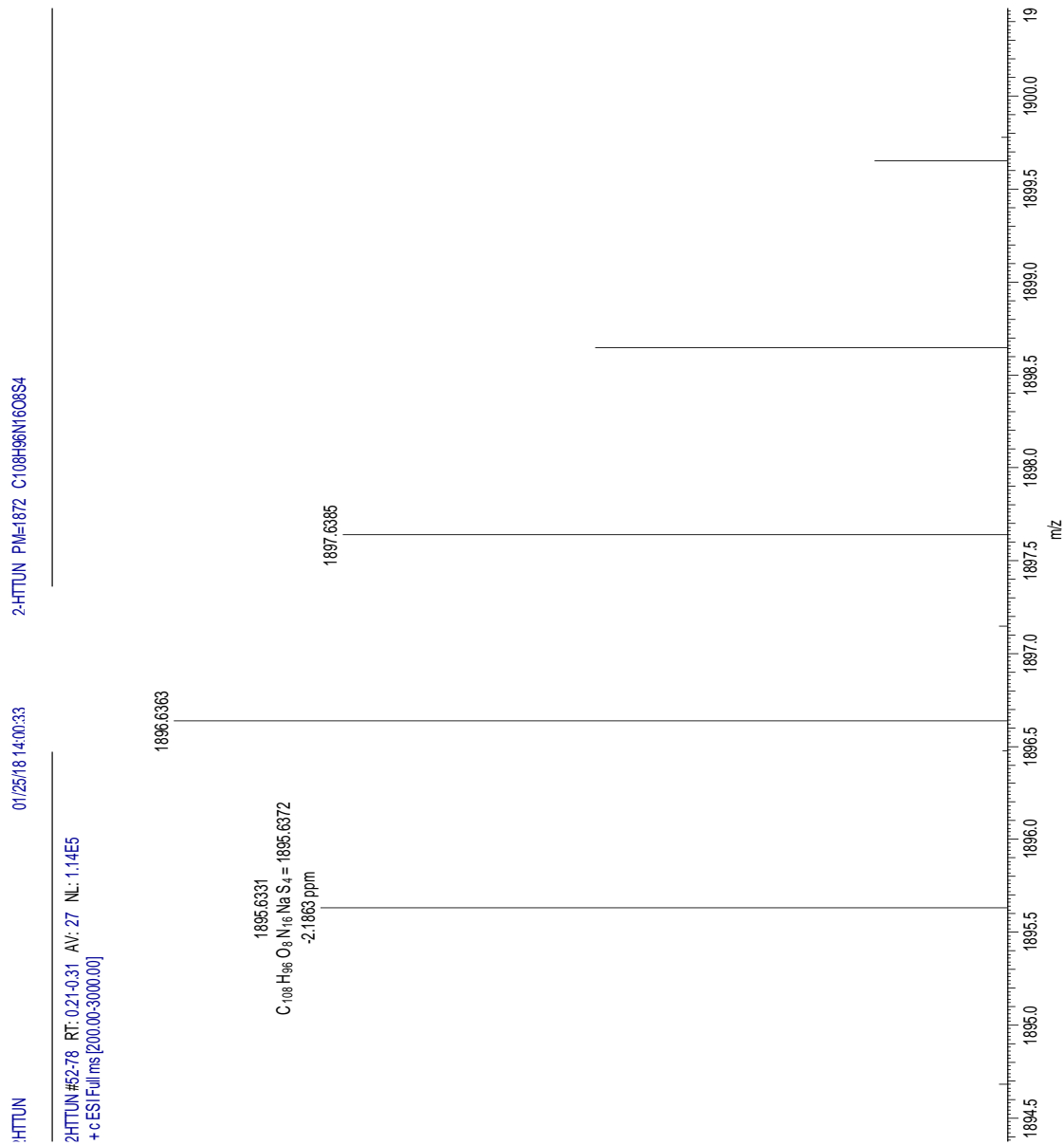
c) Espectro ^{13}C -RMN



d) Espectro FT-IR.

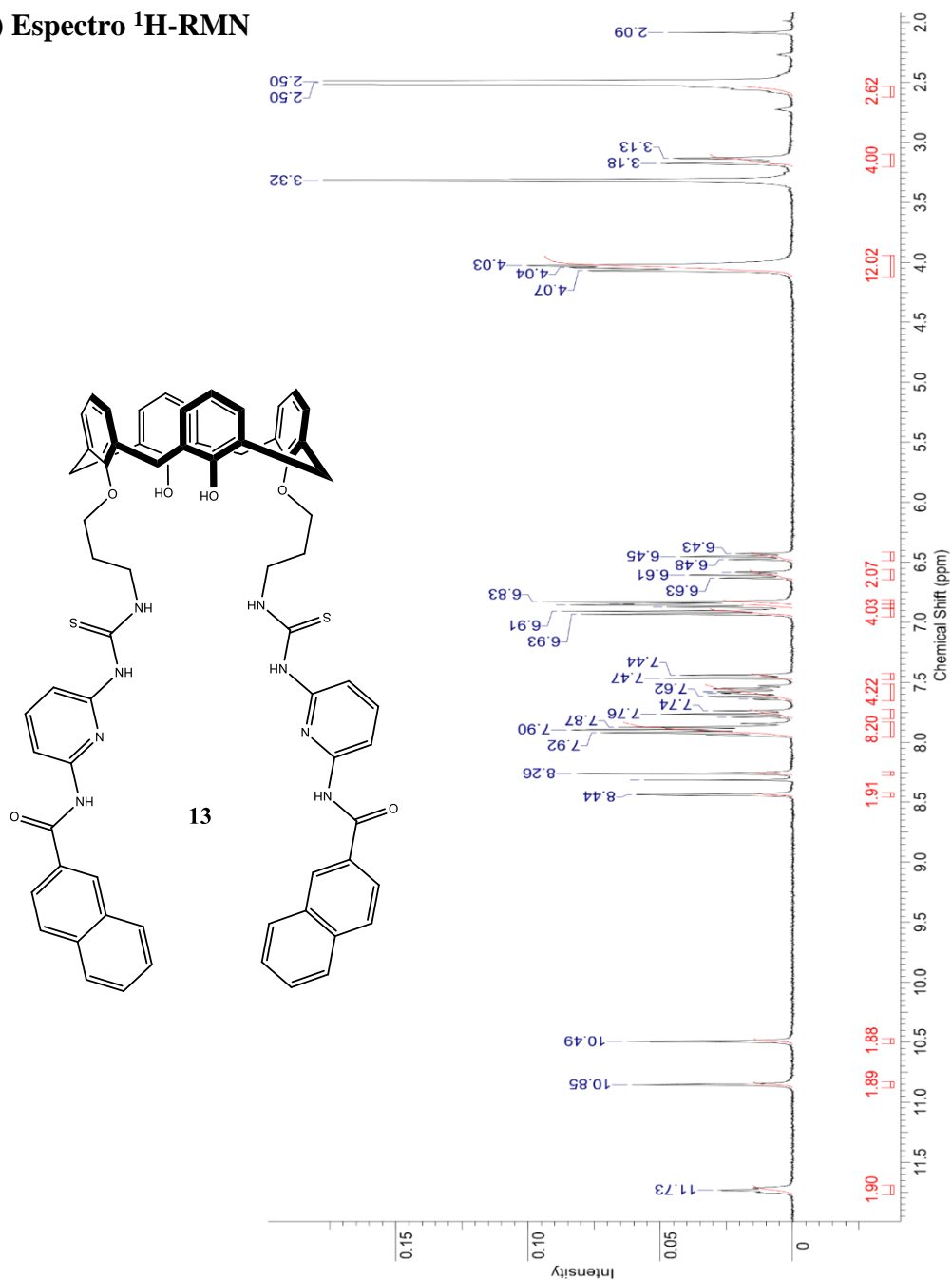


e) Espectro MS.

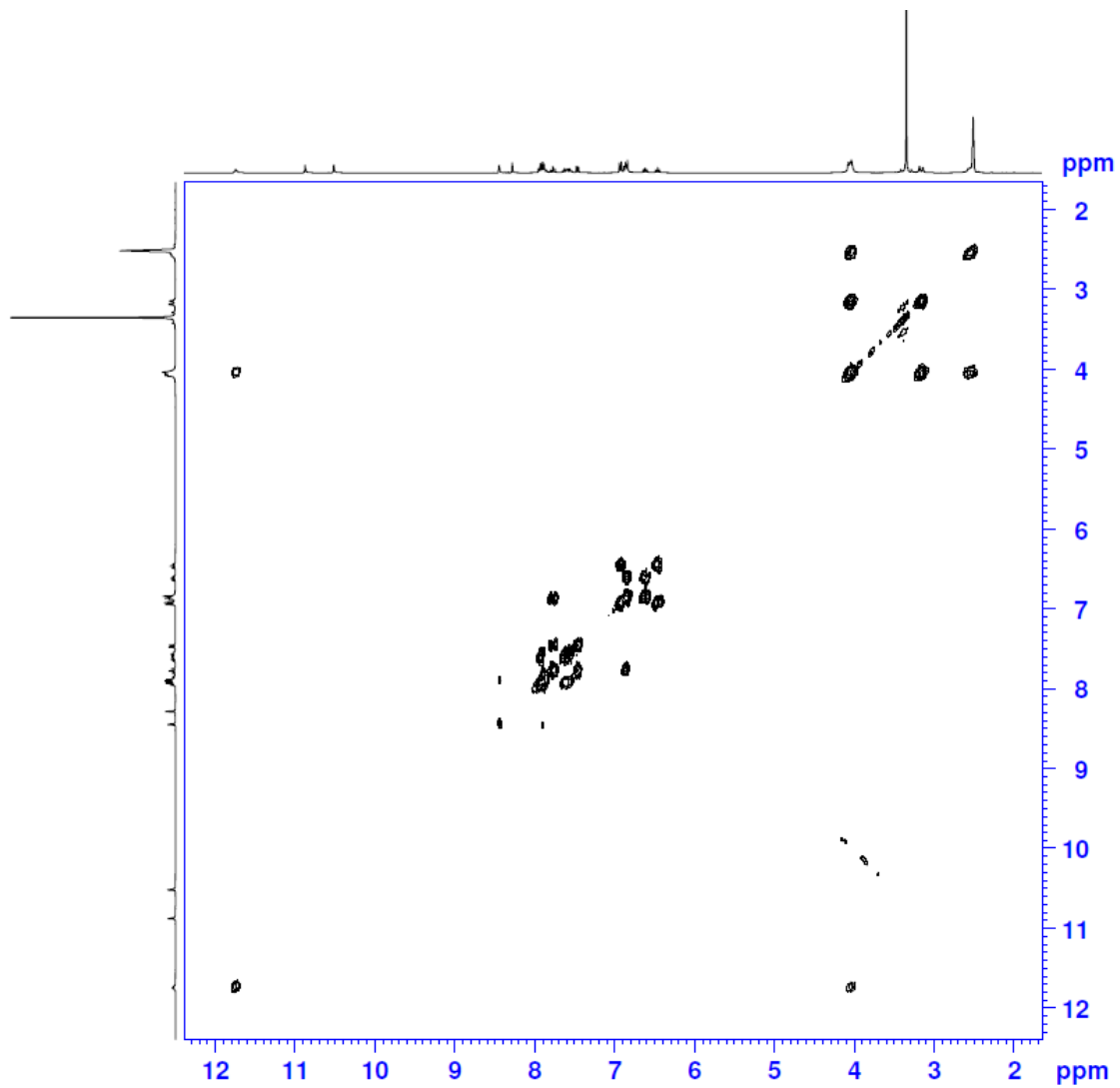


11.- 25,27- bis[3-(3-(6-(2-naftamido)piridin-2-il)tioureido)propiloxi]-26,28-dihidroxi calix[4]areno (13)

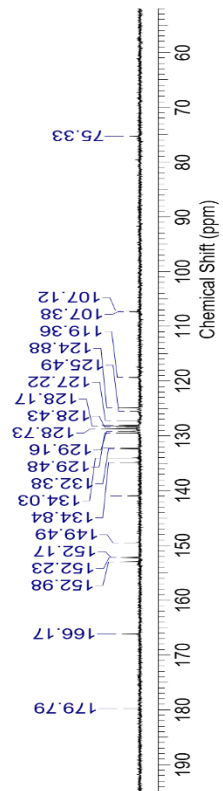
a) Espectro ¹H-RMN



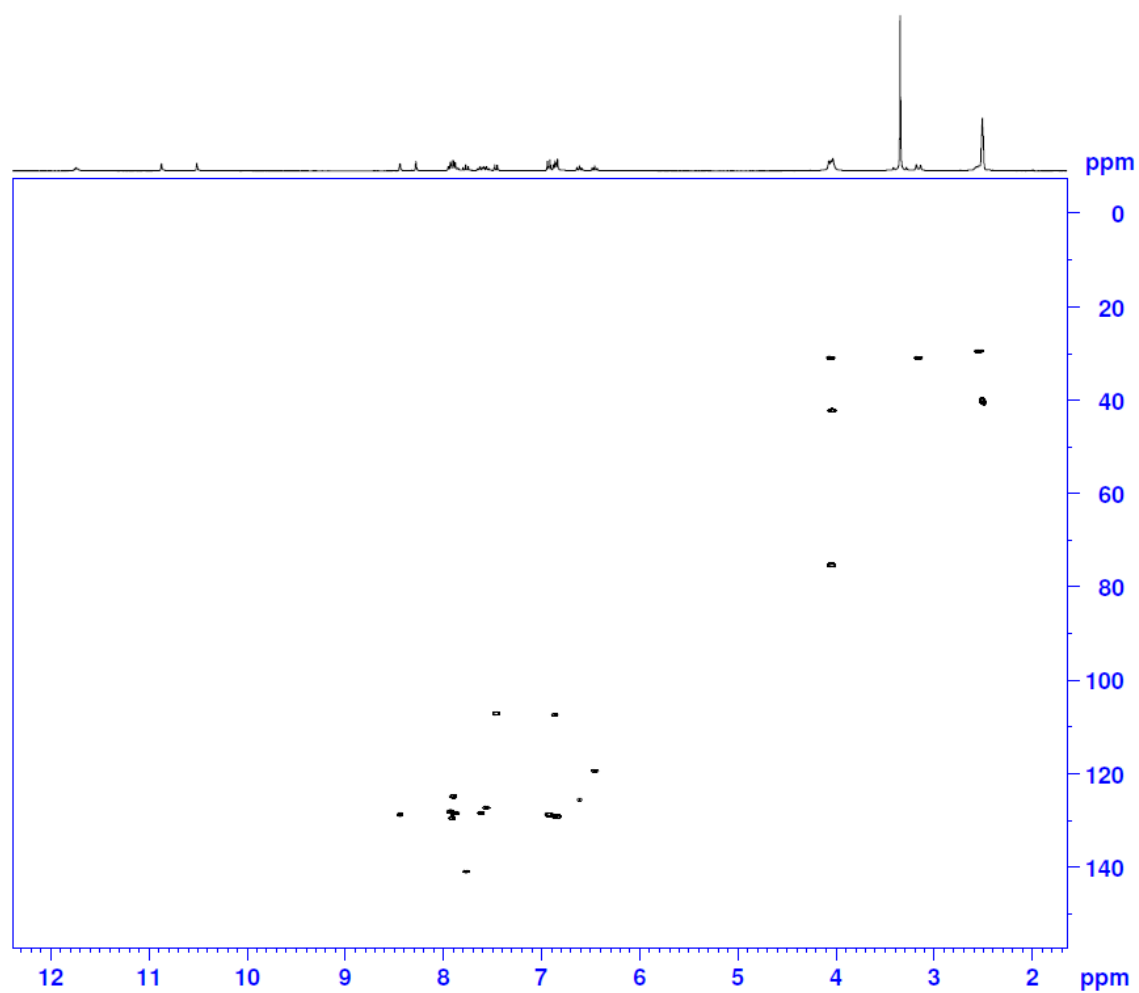
b) Espectro COSY.



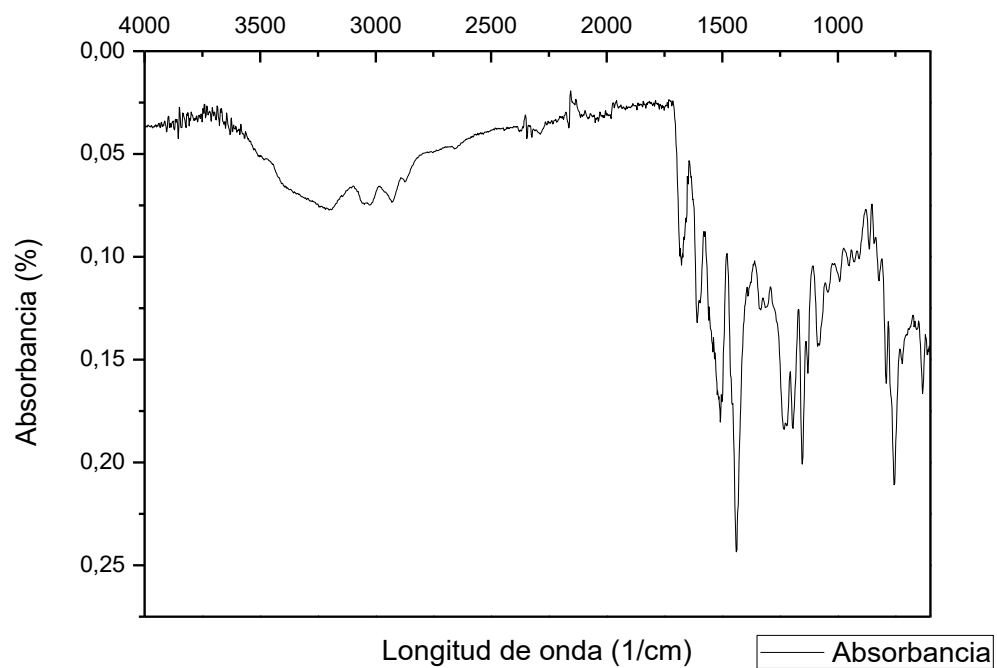
c) Espectro ^{13}C -RMN.



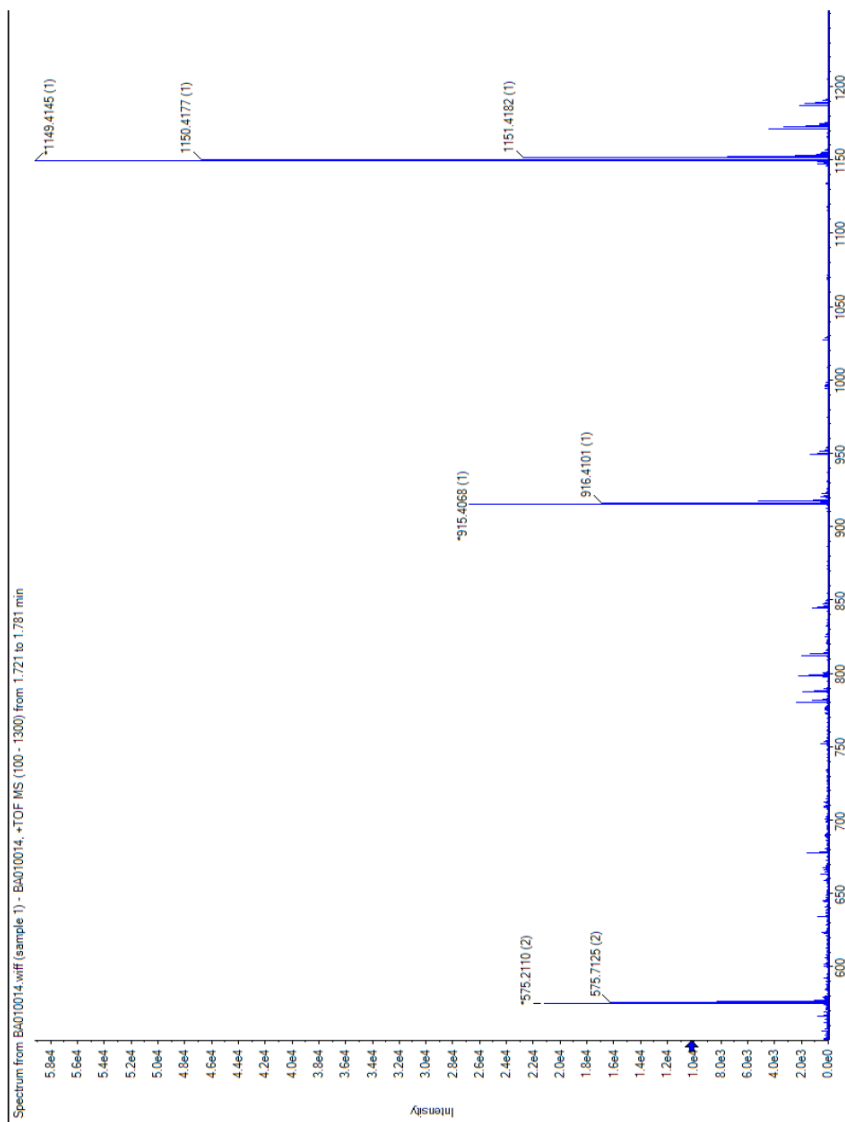
d) Espectro HSQC.



e) Espectro FT-IR.



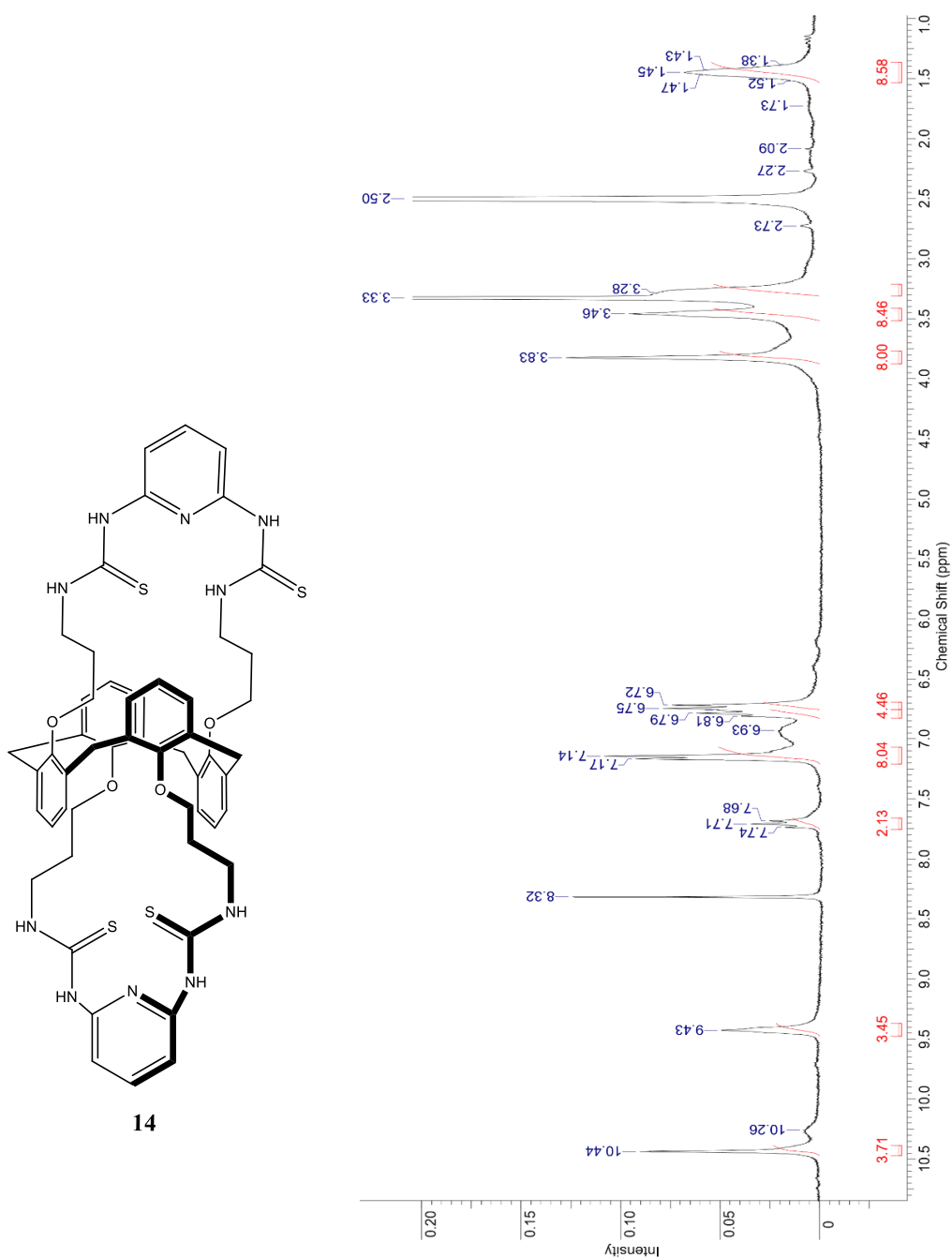
f) Espectro MS.



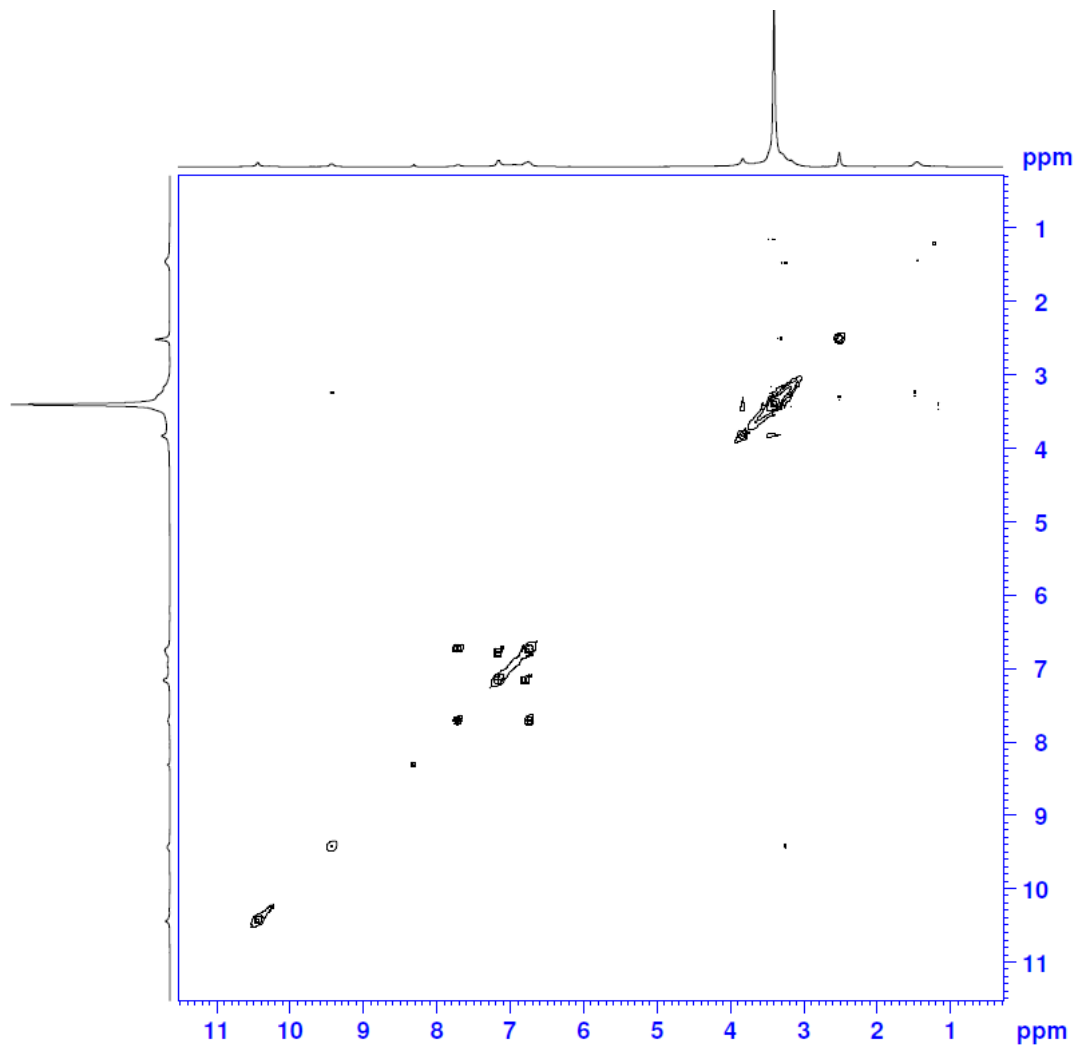
12.- 25,26,27,28-bis[3-(2,6-piridinaditioureido)propiloxi]calix[4]areno 1,3-alternado

(14)

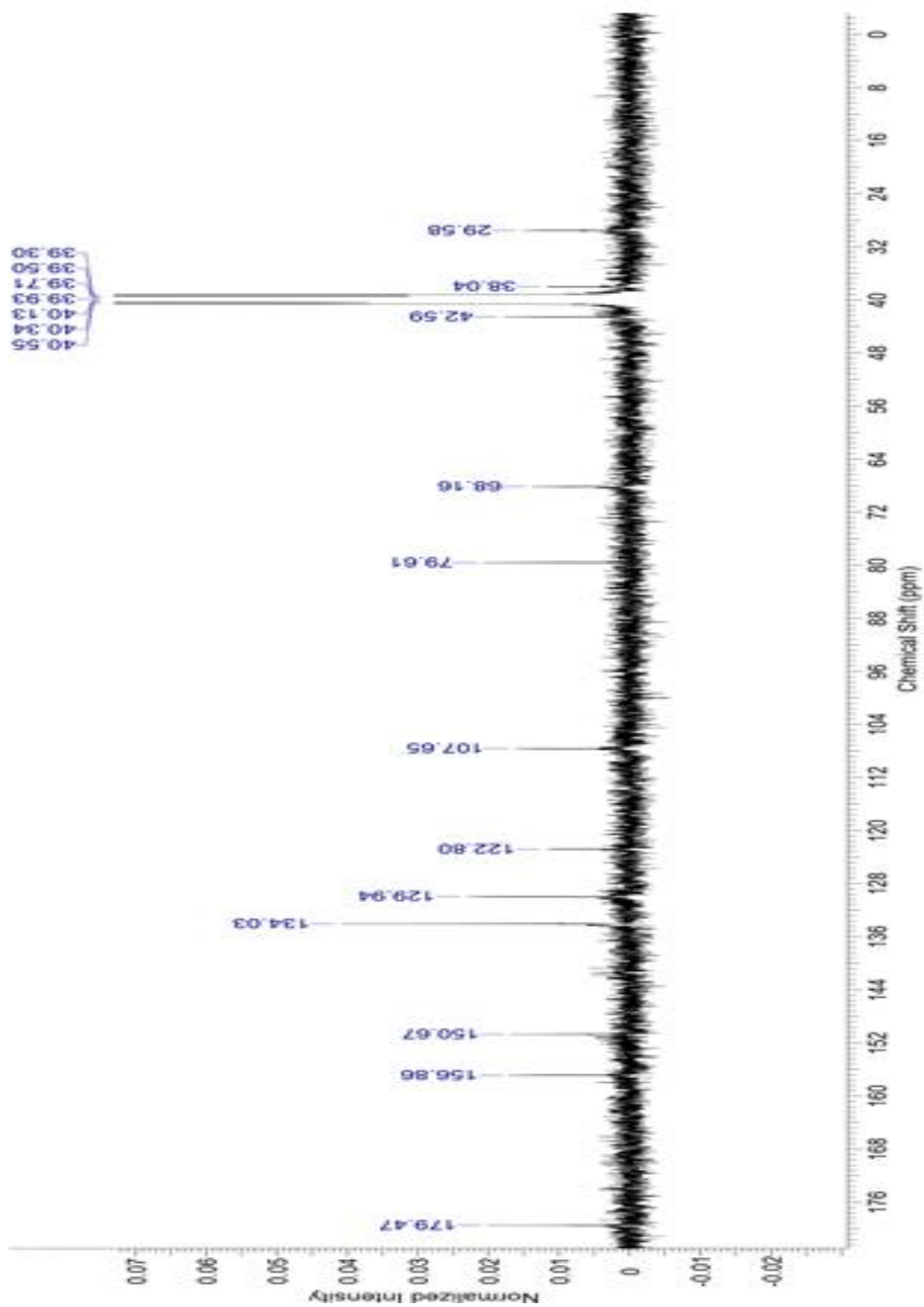
a) Espectro ^1H -RMN



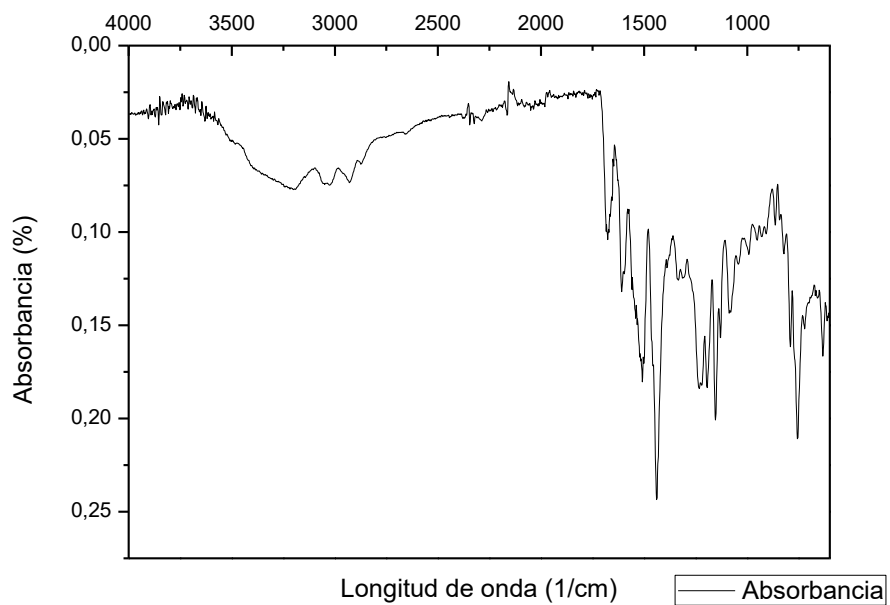
b) Espectro COSY.



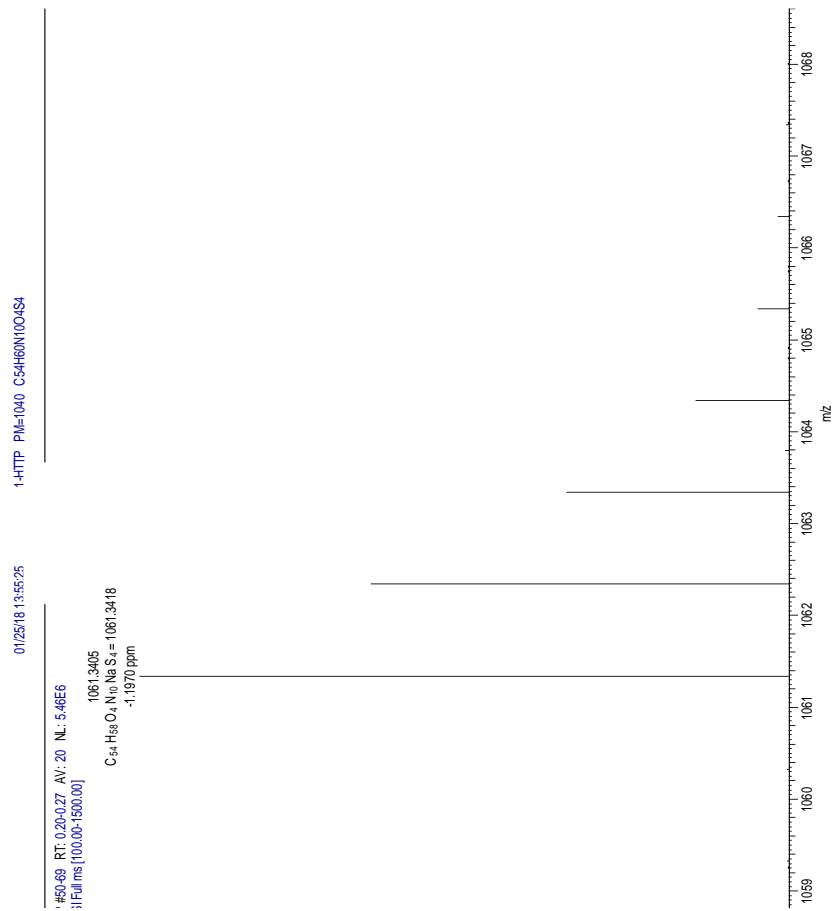
c) Espectro ^{13}C -RMN.



d) Espectro FT-IR.



d) Espectro MS.

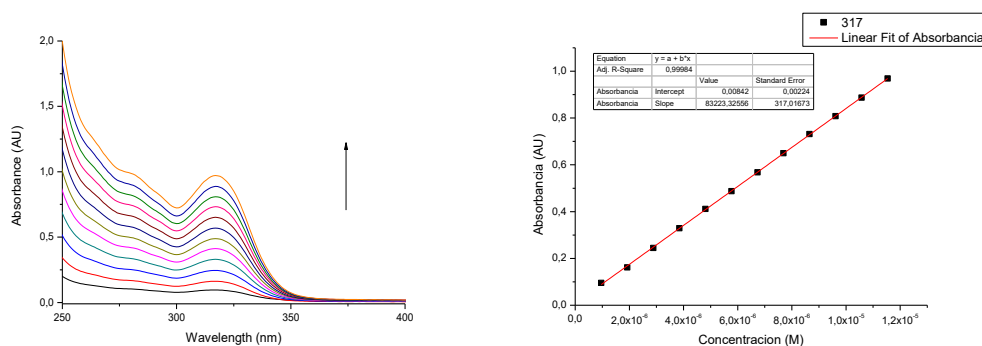


Anexo 2: Estudios de interacción con iones.

1.- Estudios realizados a través de espectroscopía UV-visible.

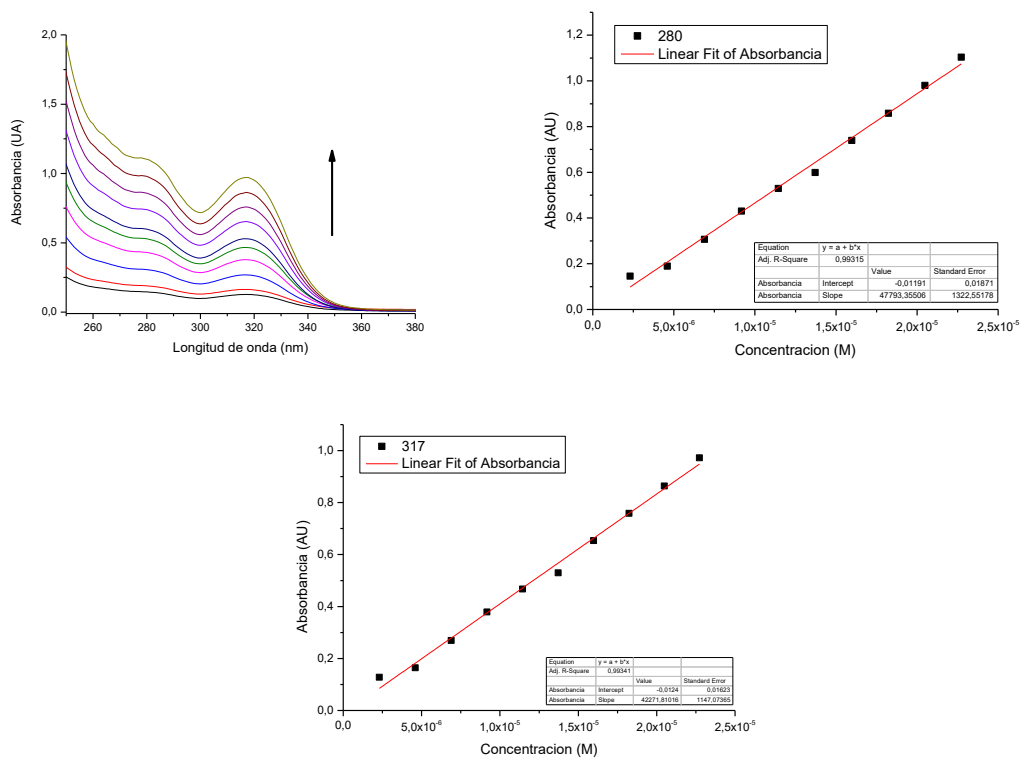
1.1.- Determinación de coeficiente de absortividad molar.

a) 25,26,27,28-tetra[3-(3-(6-(2-naftamido)piridin-2-il)tioureido)propiloxi]calix[4]areno
1,3-alternado (**12**)



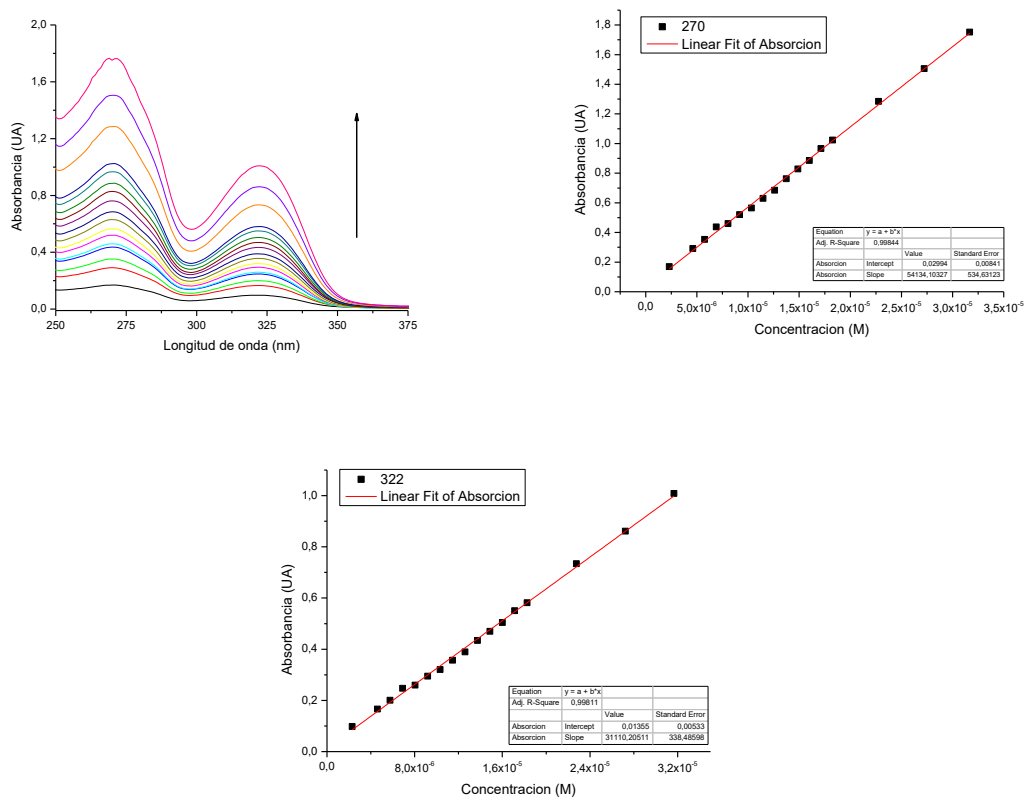
Espectro de absorbancia del derivado calix[4]areno **12** para concentraciones desde 0,96 – 11,5 μ M. y ajuste lineal de gráfico de absorbancia versus concentración a 317 nm, para el cálculo del coeficiente de absortividad molar.

b) 25,27-bis[3-(3-(6-(2-naftamido)piridin-2-il)tioureido)propiloxi]-26,28-dihidroxi calix[4]areno (**13**)



Espectro de absorbancia del derivado calix[4]areno **13** para concentraciones desde 2,30 – 22,7 μ M. y ajuste lineal de gráfico de absorbancia versus concentración a 280 nm. y 317 nm, para el cálculo de coeficiente de absorptividad molar.

c) 25,26,27,28-bis[3-(2,6-piridinaditioureido)propiloxi]calix[4]areno *1,3-alternado* (**14**).

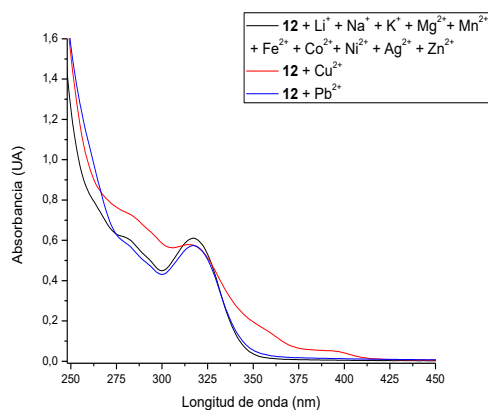


Espectro de absorbancia del derivado calix[4]areno **14** para concentraciones desde 2,30 – 31,67 μM . y ajuste lineal de gráfico de absorbancia versus concentración a 270 nm y 322 nm, para el cálculo de coeficiente de absortividad molar.

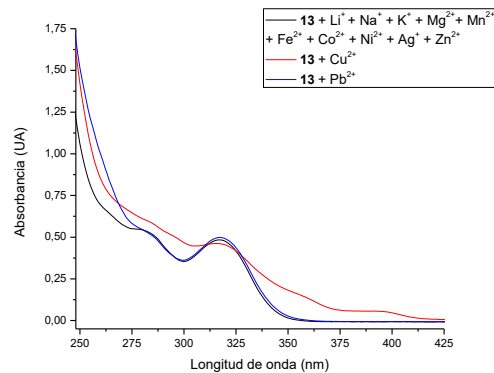
1.2.- Estudio de interacción de los receptores con cationes.

1.2.1.- Evaluación de los receptores en el reconocimiento de cationes.

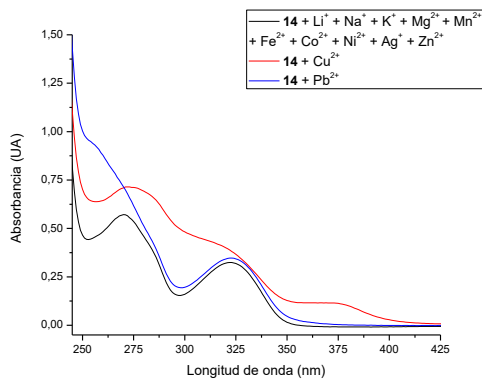
a)



b)



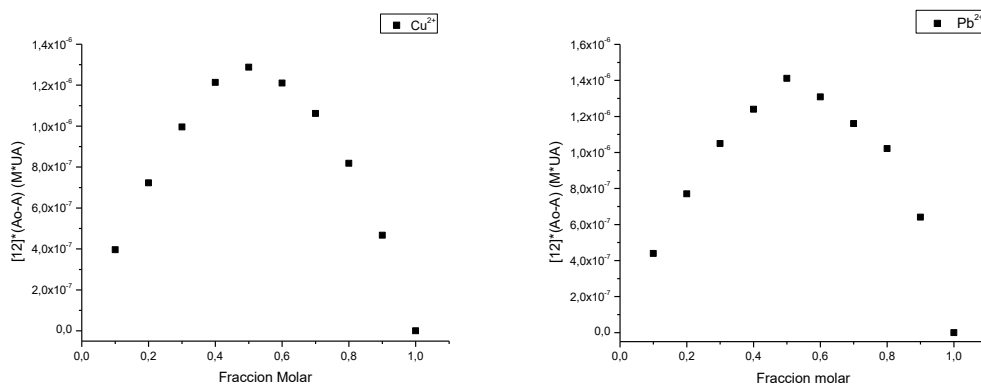
c)



Espectro de absorbancia de los derivados calix[4]areno después de la adición de 10 equivalentes del catión de sales de perclorato
a) 12 (7,7 μM) **b) 13** (11,5 μM) **c) 14** (11,5 μM)

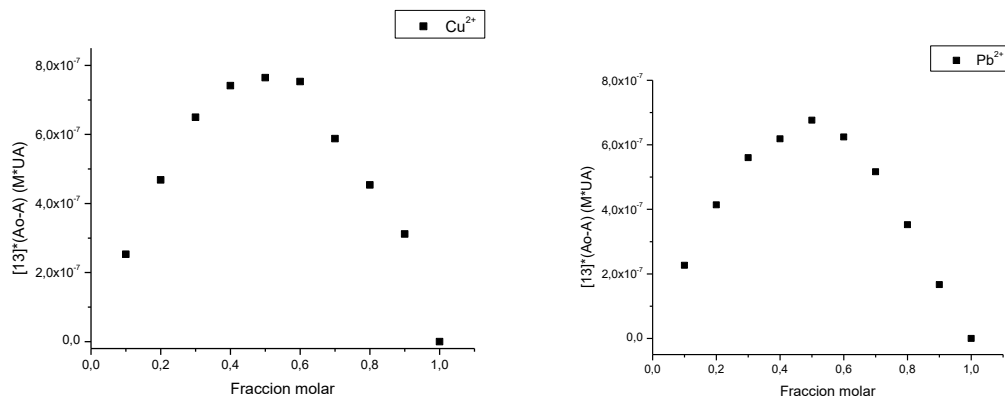
1.2.2.- Determinación de la estequiometría de asociación

a) 25,26,27,28-tetra[3-(3-(6-(2-naftamido)piridin-2-il)tioureido)propiloxi]calix[4]areno
1,3-alternado (**12**).



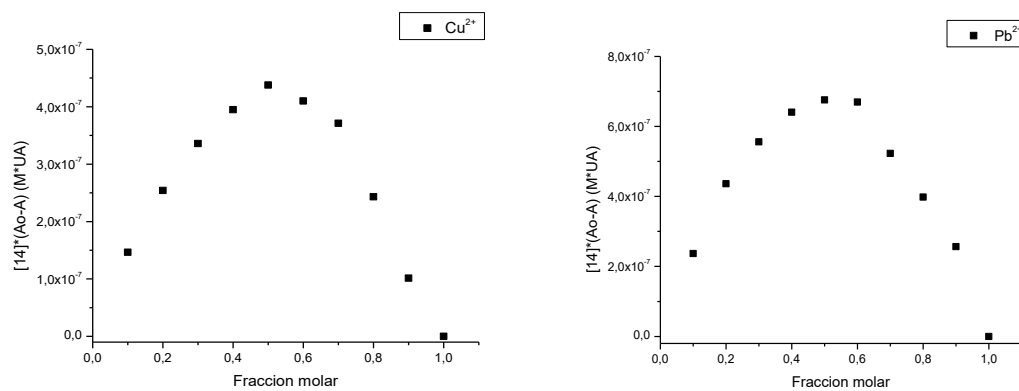
Job Plot del receptor **12**, en su interacción con cationes a) Cu^{2+} y b) Pb^{2+} .

b) 25,27-bis[3-(3-(6-(2-naftamido)piridin-2-il)tioureido)propiloxi]-26,28-dihidroxicalex[4]areno (**13**)



Job Plot del receptor **13**, en su interacción con cationes a) Cu^{2+} y b) Pb^{2+} .

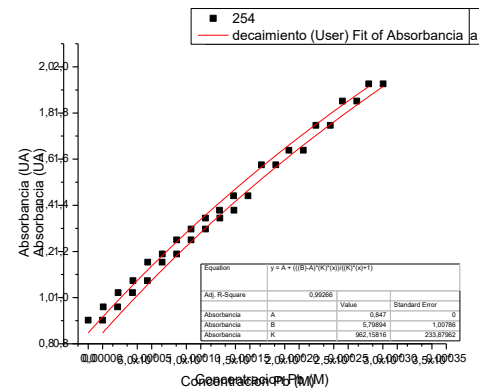
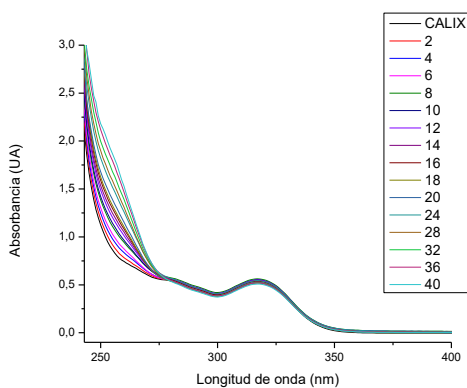
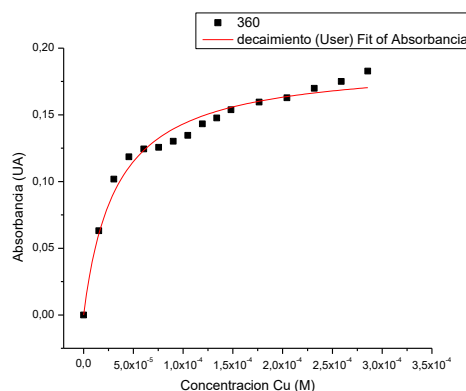
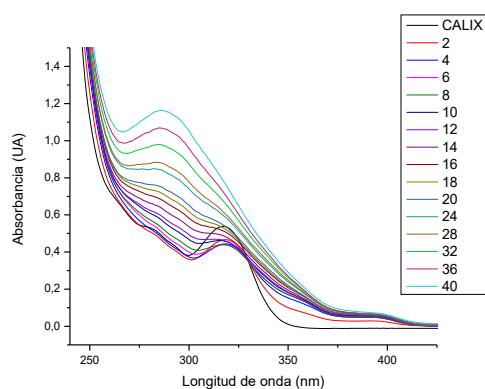
c) 25,26,27,28-bis[3-(2,6-piridinaditioureido)propiloxi]calix[4]areno *1,3-alternado* (**14**).



Job Plot del receptor **14**, en su interacción con cationes a) Cu^{2+} y b) Pb^{2+} .

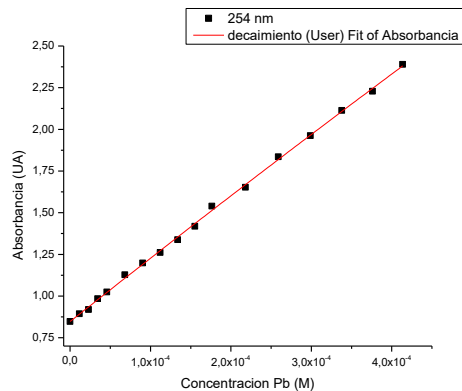
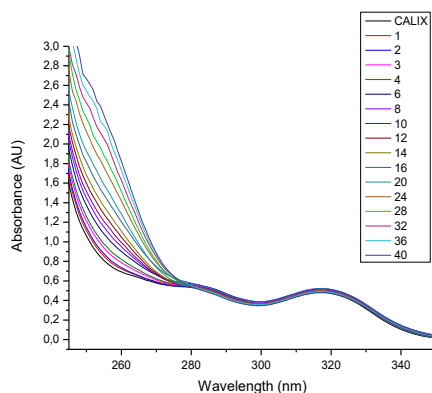
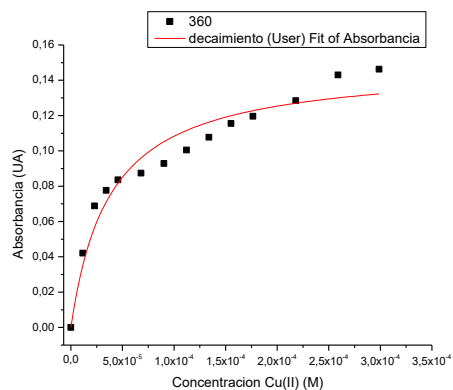
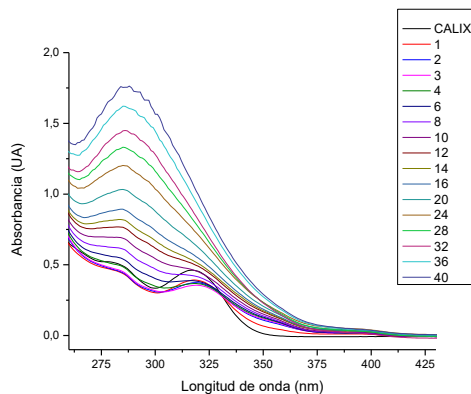
1.2.3.- Titulación de los compuestos **12**, **13** y **14** con cationes y determinación de constante de asociación.

a) 25,26,27,28-tetra[3-(3-(6-(2-naftamido)piridin-2-il)tioureido)propiloxi]calix[4]areno 1,3-alternado (**12**).



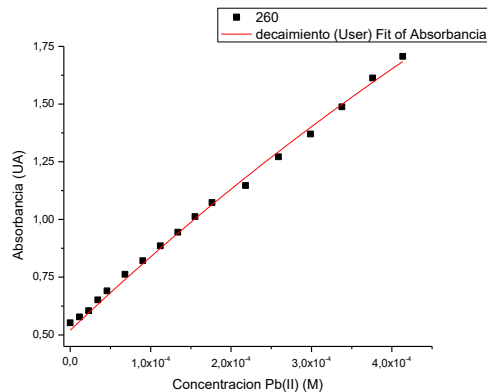
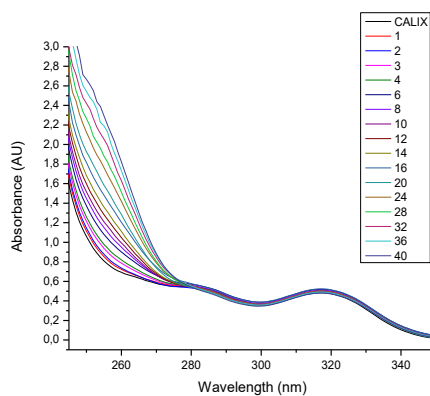
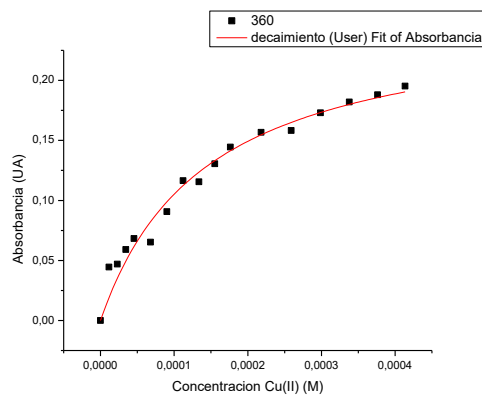
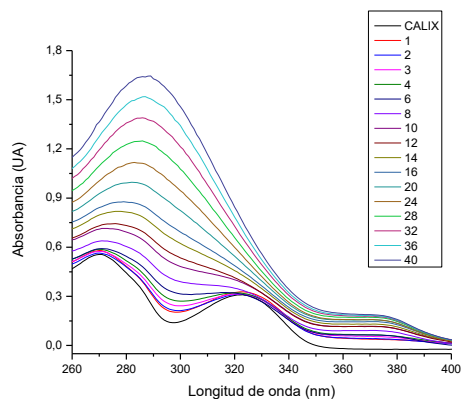
Espectro de absorbancia de **12** ($7,7 \mu\text{M}$) tras la adición continua desde 0 – 40 equivalentes de Cu^{2+} y Pb^{2+} (superior e inferior respectivamente) y ajuste de lineal mediante análisis de regresión no lineal de mínimos cuadrados a 360 nm para la interacción con Cu^{2+} y a 254 nm para la interacción con Pb^{2+} .

b) 25,27-bis[3-(3-(6-(2-naftamido)piridin-2-il)tioureido)propiloxi]-26,28-dihidroxicalex[4]areno (**13**)



Espectro de absorbancia de **13** ($11,5 \mu\text{M}$) tras la adición continua desde 0 – 40 equivalentes de Cu^{2+} y Pb^{2+} (superior e inferior respectivamente) y ajuste de lineal mediante análisis de regresión no lineal de mínimos cuadrados a 360 nm para la interacción con Cu^{2+} y a 254 nm para la interacción con Pb^{2+} .

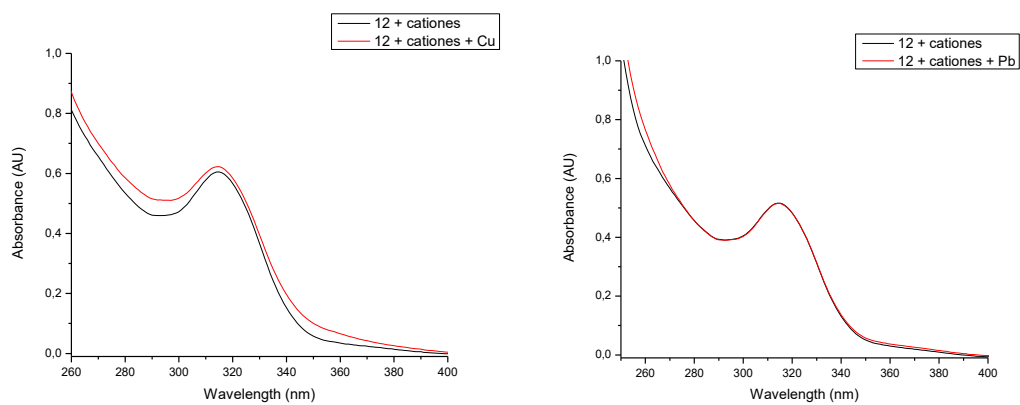
c) 25,26,27,28-bis[3-(2,6-piridinaditioureido)propiloxi]calix[4]areno *1,3-alternado* (**14**).



Espectro de absorbancia de **14** ($11,5 \mu\text{M}$) tras la adición continua desde 0 – 40 equivalentes de Cu^{2+} y Pb^{2+} (superior e inferior respectivamente) y ajuste de lineal mediante análisis de regresión no lineal de mínimos cuadrados a 360 nm para la interacción con Cu^{2+} y a 260 nm para la interacción con Pb^{2+} .

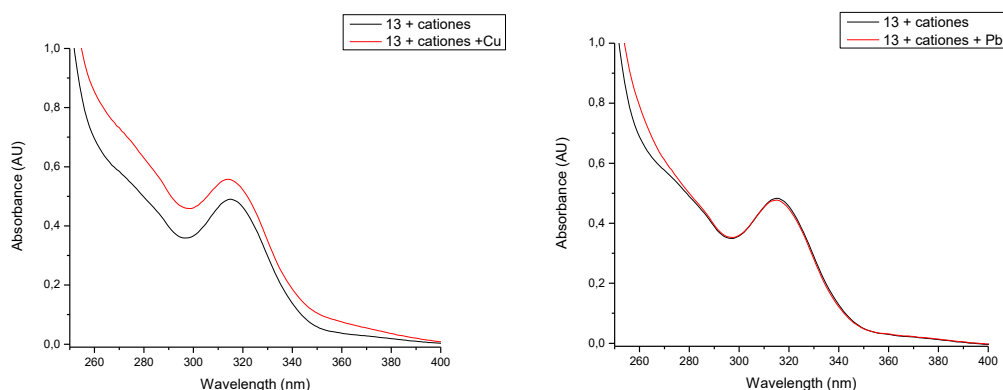
1.2.4.- Estudio de la capacidad de detección de los receptores en presencia de iones interferentes.

a) 25,26,27,28-tetra[3-(3-(6-(2-naftamido)piridin-2-il)tioureido)propiloxi] calix[4]areno 1,3-alternado (**12**)



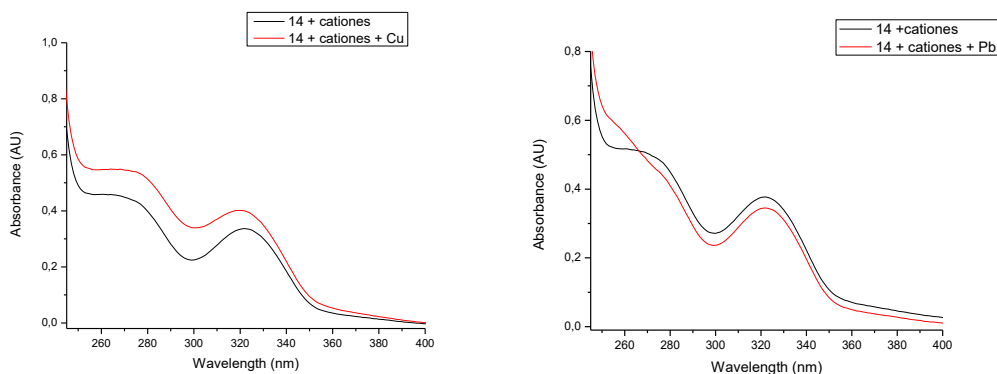
Espectro de absorbancia del calix[4]areno **12** (7,7 μM) después de la adición de 5 equivalentes de cationes con los que no interactúa el receptor, y la interferencia que generan para el reconocimiento de a) Cu^{2+} y b) Pb^{2+} .

b) 25,27-bis[3-(3-(6-(2-naftamido)piridin-2-il)tioureido)propiloxi]-26,28-dihidroxicalex[4]areno (**13**)



Espectro de absorbancia del calix[4]areno **13** (11,5 μ M) después de la adición de 5 equivalentes de cationes con los que no interactúa el receptor, y la interferencia que generan para el reconocimiento de a) Cu^{2+} y b) Pb^{2+} .

c) 25,26,27,28-bis[3-(2,6-piridinaditioureido)propiloxi]calix[4]areno *1,3-alternado* (**14**).

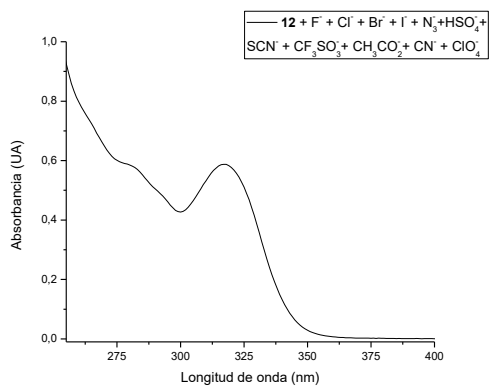


Espectro de absorbancia del calix[4]areno **14** (11,5 μ M) después de la adición de 5 equivalentes de cationes con los que no interactúa el receptor, y la interferencia que generan para el reconocimiento de a) Cu^{2+} y b) Pb^{2+} .

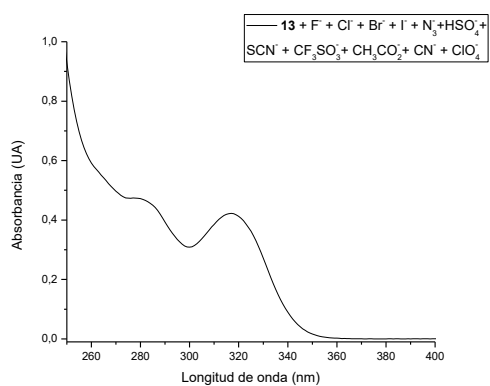
1.3.- Estudio de interacción de los receptores con aniones.

1.3.1.- Evaluación de los receptores en el reconocimiento de aniones.

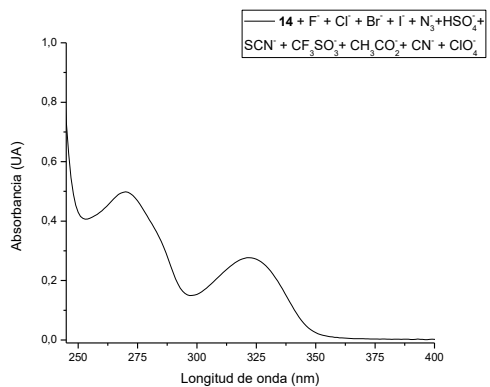
a)



b)



c)



Espectro de absorbancia de los derivados calix[4]areno después de la adición de 10 equivalentes del anión (sales de tetrabutilamonio) a) **12** (7,7 μ M) b) **13** (11,5 μ M) c) **14** (11,5 μ M)