



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**COMPLEJOS DE Cu CON DERIVADOS NITROGENADOS DEL
CALIX[8]ARENO: CAVITANDOS CON POTENCIALES
APLICACIONES CATALÍTICAS.**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. DAVID JOSÉ HERNÁNDEZ SANDOVAL

Dr. IVAN CASTILLO PÉREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA

MÉXICO, FEBRERO 2016



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**COMPLEJOS DE Cu CON DERIVADOS NITROGENADOS DEL CALIX[8]ARENO:
CAVITANDOS CON POTENCIALES APLICACIONES CATALÍTICAS.**

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. DAVID JOSÉ HERNÁNDEZ SANDOVAL

Dr. IVAN CASTILLO PÉREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA



México, D. F. 2016

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Posgrado de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas por permitirme ser alumno de esta gran institución.

Al CONACyT por otorgarme la beca No 239715 para realizar los estudios de Doctorado en Ciencias Químicas.

Al proyecto DGAPA-PAPIIT IN210214 por el apoyo económico otorgado.

Al Dr. Ivan Castillo por permitirme formar parte de su grupo de trabajo, así como por su amistad, ayuda, confianza y oportunidad para llevar a cabo éste proyecto.

A Edmundo Guzmán Percástegui, Alexander Mondragón y Brenda Sánchez por contar siempre con ellos como compañeros de laboratorio y amigos.

Al personal del Instituto de Química. Especialmente a la M. en C. Virginia Gómez Vidales por las medidas de RPE. A los técnicos de RMN, Dra. Beatriz Quiroz, Q. Ma. De los Angeles Peña, M. en C. Elizabeth Huerta y a la Dra. Isabel Chávez. Al Dr. Rubén A. Toscano por su ayuda en la resolución de las estructuras cristalinas obtenidas por rayos X. Al Ing. Q. Luis Velasco Ibarra y el Dr. Francisco Javier Pérez Flores por las espectrometros de masas I.E⁺ y FAB⁺. A la M. en C. Lucía del Carmen Márquez y la Q. Eréndira García Rios por los espectros de masas ESI⁺ y análisis elemental realizadas en éste proyecto.

Al Dr. Diego Martínez Otero del CIQS UAEM – UNAM por su ayuda en la resolución de las estructuras cristalinas obtenidas por rayos X.

Al Dr. Anatoli Iatsimirski y al Dr. Norberto Farfán quienes hicieron parte del comité tutorial de éste trabajo.

A mi esposa Gilma y nuestra hija Carolina, porque todos los momentos de mi vida son perfectos por ellas y siempre me motivan a seguir adelante.

A Rafael y Rosa por ser unos excelentes padres. A mis hermanos Gustavo, José, Angela y Eduardo porque siempre hemos sido muy unidos. Especialmente a Eduardo por ser muy valiente y enseñándonos a apreciar cada momento de la vida.

LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 4 edificio C, Instituto de Química, UNAM

DIVULGACIÓN Y DIFUSIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA

Participación en congresos:

- Hernández, D. J.; Martínez, J. L.; Castillo, I. Calixarenos con donadores nitrogenados: diversidad estructural en complejos de cobre. Simposio Mexicano de química supramolecular (2010, Yautepec, México).
- Hernández, D. J.; Castillo, I. Complejos de cobre con derivados nitrogenados del calix[8]areno. EQI (2011, UDG, Guadalajara, México).
- Hernández, D. J.; Castillo, I. Derivados nitrogenados de calix[8]areno: cavitando con potenciales aplicaciones catalíticas. QuimiUNAM (2012, UNAM, Ciudad de México, México).
- Hernández, D. J.; Castillo, I. Síntesis de derivados nitrogenados de calix[8]areno como potenciales catalizadores. QuimiUNAM (2013, UNAM, Ciudad de México, México).
- Hernández, D. J.; Castillo, I. Síntesis y propiedades biomiméticas de complejos de Cu con un nuevo cavitando de calix(8)areno funcionalizado con el grupo 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantroilo. ICBIC (2013, ALPEXPO, Grenoble, Francia).
- Hernández, D. J.; Castillo, I. Derivados nitrogenados del calix[8]areno: cavitando con potenciales aplicaciones catalíticas. Simposio impacto de la química de coordinación en 100 años (2013, UNAM, Ciudad de México, México).

Participación en asesoría:

- Hernández, D. J.; Castillo, I. Participación como asesor de las estancias cortas de investigación para estudiantes de preparatoria, del Instituto de Química de la UNAM (2013, Ciudad de México, México).

Artículos:

- Rojas-Aguirre, Y.; Castillo, I.; Hernández, D. J.; Noguera-Torres, B.; Márquez-Navarro, A.; Villalobos, J. C.; Sánchez-Bartéz, F.; Sánchez-Torres, L.; Gracia-Mora, I.; Castillo, R.; Hernández-Luis F. *Carbohydr. Polym.* **2012**, *87*, 471.
- Rojas-Aguirre, Y.; Hernández-Luis, F.; Mendoza-Martínez, C.; Patricio Sotomayor, C.; Aguilar L. F.; Villena, F.; Castillo, I.; Hernández D. J.; Suwalsky, M. *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* **2012**, *1818*, 738.
- Hernández, D. J.; Vázquez-Lima, H.; Guadarrama, P.; Martínez-Otero, D.; Castillo, I. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4930.
- Guzmán-Percástegui, E.; Hernández, D. J.; Castillo, I.; *Chem. Commun.* Accepted manuscript 17 Dec 2015. DOI: 10.1039/C5CC09232A.

Capítulo de libro:

- Hernández, D. J.; Castillo, I. Calix[8]arenes Solid-State Structures: Derivatization and Crystallization Strategies. *In Current Trends in X-Ray Crystallography*. Chandrasekaran, A., InTech: Rijeka, Croatia, 2011; pp 45-62.

ABREVIATURAS

Ar	Grupo aromático
δ	Desplazamiento químico
CH₂Cl₂	Diclorometano
d	Doblete
DMF	N,N-dimetilformamida
IR	Espectroscopía infrarroja
°C	Grado Celsius
m	Multiplete
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
N₂	Bajo atmósfera de nitrógeno
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singulete
THF	Tetrahidrofurano
Fen	Fenantrolina
Py	Piridina
NBS	N-bromosuccinimida
<i>t</i>-Bu	Terbutilo

RESUMEN

Este trabajo consta de la síntesis de cavitandos de gran tamaño a partir del calix[8]areno convenientes para la formación de complejos de Cu. Se sintetizaron con alta regioselectividad el compuesto 1,5-disustituido del *p-ter*-butilcalix[8]areno con el grupo 2,6-dimetilpiridilo (C8Py), el compuesto 1,5:3,7 tetrasustituido del *p-ter*-butilcalix[8]areno con grupos 2,6-dimetilpiridilo (C8Py₂) y por último el compuesto 1,5-disustituido del *p-ter*-butilcalix[8]areno con el grupo 2,9-dimetil-1,10-fenantroilo (C8Fen). Este último se utilizó como ligante para sintetizar un complejo de Cu⁺, que posteriormente se utilizó como catalizador en la reacción de acoplamiento C-S como una prueba de concepto. De esta forma se pudo constatar que la cavidad del macrociclo permite una formación más eficiente del producto (mayor rendimiento, menor temperatura, menor tiempo de reacción y menor carga de catalizador), porque se evita la formación de dímeros de cobre comúnmente observados en este tipo de sistemas y permite la adecuada interacción de los sustratos dentro de la cavidad.

SUMMARY

This work is about the synthesis of large cavitands from calix[8]arene which are convenient to make Cu complexes. In this work we synthesized with high regioselectivity the 1,5-disubstituted *p-tert*-butylcalix[8]arene compound with the 2,6-dimethyl pyridyl group (C8Py), the 1,5:3:7-tetrasubstituted *p-tert*-butylcalix[8]arene compound with two 2,6-dimethyl pyridyl groups (C8Py₂), and the 1,5-disubstituted *p-tert*-butylcalix[8]arene derivative with the 2,9-dimethyl - 1,10-phenanthroyl group (C8Fen). The last compound was used as a ligand to synthesize a Cu⁺ complex that was subsequently used as a catalyst in the C-S coupling reaction. Through this experiment it was possible to determine that the cavity of the cavitand plays an important role in the chemical transformation (high yield, lower temperature, shorter reaction time, and lower catalyst loading) with respect to similar molecules without cavity, because the cavity prevents complex dimerization, while also favoring the interactions of the substrates within the cavity.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES	3
1.1. Química supramolecular.....	3
1.2. Complejos supramoleculares: receptor–sustrato	4
1.3. Cooperatividad.....	5
1.4. Preorganización y complementariedad.....	5
1.5. Cavitandos	7
1.6. Calixarenos.....	11
1.6.1. Historia de la síntesis de los calixarenos.....	11
1.6.2. Síntesis de los <i>p-ter</i> -butilcalix[4,6,8]arenos en un sólo paso	13
1.6.3. Nomenclatura y representación de los calixarenos	14
1.6.4. Importancia de los calixarenos	14
1.6.5. Calix[8]areno	15
1.6.6. Derivados del <i>p-ter</i> -butilcalix[8]areno.....	16
1.6.7. Derivados 1,5 disustuidos del <i>p-ter</i> -butilcalix[8]areno	17
1.7. Reacciones de acoplamiento C-S	20
OBJETIVOS	24
1.8. Objetivo general.....	24
1.9. Objetivos específicos	24
HIPÓTESIS.....	25
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	26
1.10. Síntesis y caracterización de 1,5-(2,6-dimetilpiridil)- <i>p-ter</i> - butilcalix[8]areno [C8Py(6H)].'	26

1.11. Síntesis y caracterización de 1,5-3,7-bis(2,6-dimetilpiridil)- <i>p-ter</i> -butilcalix[8]areno: [C8Py2(4H)].	41
1.12. Síntesis de 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina. ⁴⁹	49
1.13. Síntesis y caracterización de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)- <i>p-ter</i> -butilcalix[8]areno [C8Fen(6H)]. ⁴⁷	51
1.14. Síntesis y caracterización de [C8Fen(5H) ⁻ ·CuSPh·Na ⁺ ·THF]	59
1.15. Síntesis y caracterización de los productos de acoplamiento C-S.	64
1.16. Reactividad de los complejos de cobre con O ₂	67
1.16.1. Reactividad de [C8Fen(6H)·Cu(CH ₃ CN)]ClO ₄ con O ₂	67
1.16.2. Estudio de la reactividad [C8Fen(6H)·Cu(CH ₃ CN)]ClO ₄ con O ₂ en CH ₂ Cl ₂ por Resonancia Paramagnética Electrónica.	71
1.16.3. Estudio de la reactividad de [C8Fen(6H)·Cu(CH ₃ CN)](ClO ₄) ₂ con O ₂ en CH ₂ Cl ₂ por RPE.	74
CONCLUSIONES	77
PARTE EXPERIMENTAL	78
1.17. Síntesis de 1,5-(2,6-dimetilpiridil)- <i>p-ter</i> -butilcalix[8]areno [C8Py(6H)].	78
1.18. Síntesis de 1,5:3,7-bis(2,6-dimetilpiridil)- <i>p-ter</i> -butilcalix[8]areno: [C8Py2(4H)].	78
1.19. Síntesis de 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina.	79
1.20. Síntesis y caracterización de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)- <i>p-ter</i> -butilcalix[8]areno [C8Fen(6H)].	80
1.21. Síntesis de [C8Fen(5H) ⁻ ·CuSPh·Na ⁺ ·THF]:	80
ANEXOS	81
REFERENCIAS	100

INTRODUCCIÓN

Las enzimas realizan diversas transformaciones químicas importantes, las cuales se dan con alta eficiencia: tiempos cortos de reacción, alta selectividad, reacciones a presión atmosférica y temperatura ambiente, todo esto con excelentes rendimientos. Estas transformaciones químicas se dan en el sitio activo de las enzimas, el cual consta de una cavidad donde se favorecen las interacciones – intermoleculares, inicialmente entre el mismo sitio activo y los sustratos; en el caso específico de las metaloenzimas, la actividad catalítica está mediada por un metal presente en el sitio activo. La química que estudia las interacciones no covalentes es la química supramolecular y es una de las áreas con mayor relevancia en química por la relación que tiene con muchos procesos biológicos.

La relación entre la química supramolecular y los procesos biológicos se encuentra principalmente en los procesos de interacción receptor–sustrato o enzima–sustrato. Se considera generalmente que la molécula receptora es la especie de mayor tamaño y el sustrato es la especie a transformar. La afinidad del receptor por el sustrato se da por un adecuado efecto cooperativo, una adecuada complementariedad y la preorganización del receptor. En un esfuerzo por comprender los fenómenos de reconocimiento, así como para tratar de emularlos en sistemas sintéticos, se han desarrollado moléculas llamadas cavitandos, en las cuales se favorecen las interacciones con una molécula denominada huésped dentro de una cavidad. Los cavitandos son receptores idóneos ya que son moléculas con superficie cóncava o tienen forma de cesta, de manera análoga al sitio activo de una enzima. Los macrociclos de mayor popularidad con esta forma son las ciclodextrinas, los resorcarenos y los

calixarenos. Debido a la necesidad de desarrollar derivados de cavitandos de tamaño considerable que permitan la entrada de sustratos relativamente grandes, el calix[8]areno es ideal por el tamaño de la cavidad formada por sólo ocho grupos fenólicos con los correspondientes grupos hidroxilos disponibles para su funcionalización, además es accesible sintéticamente con buen rendimiento.

Por otro lado, el cobre es un metal muy importante en numerosas transformaciones enzimáticas, además de tener baja toxicidad y bajo costo con respecto a otros metales de uso común en catálisis. Por ello, existe interés en desarrollar sistemas catalíticos sintéticos que incorporen a dicho metal. En el contexto de la química supramolecular, la introducción de éste metal a la cavidad de un calix[8]areno requeriría de átomos donadores como el caso del nitrógeno; esto se logró mediante el uso de agentes alquilantes puente que restringen el número de posibles sustituciones en las posiciones fenólicas del calixareno, en combinación con sales de cesio que por efecto plantilla permiten la síntesis regioselectiva de cavitandos nitrogenados.

En este trabajo se sintetizaron los cavitandos de mayor tamaño con el macrociclo más accesible para ello, los cuales son ideales para formar catalizadores de Cu que permiten la interacción de sustratos relativamente grandes con la cavidad. Para ello se desarrolló la síntesis regioselectiva de nuevos derivados del calix[8]areno con heterociclos nitrogenados como grupos puente, los cuales son ideales para formar complejos que evitan la dimerización y permiten la interacción de sustratos relativamente grandes con el metal dentro de la cavidad. Uno de estos cavitandos se utilizó para formar complejos de Cu y posteriormente como un novedoso catalizador en las reacciones de acoplamiento C-S, cuya importancia radica en la gran variedad de moléculas de interés biológico y farmacológico que tienen presente el grupo sulfuro en su estructura.

ANTECEDENTES

1.1. Química supramolecular

La introducción del término 'química supramolecular' se atribuye ganador del premio Nobel del año 1987 Jean-Marie Lehn, quien la definió como 'química de ensamblajes moleculares y del enlace intermolecular'.¹ Estas interacciones son no covalentes, por lo cual son generalmente débiles y se dan por la adecuada complementariedad entre dos o más especies (Tabla 1).²

Interacción	Fuerza (kJ mol ⁻¹)	Ejemplo
Ión-ión	200-300	Cloruro de tetrabutilamonio
Ión-dipolo	50-200	Sodio-[15]corona-5
Dipolo-dipolo	5-50	Acetona
Enlace de hidrógeno	4-120	Complejo de HF, H ₅ O ₂ ⁺ , ácidos, alcoholes, ADN-ARN, C-H...Aceptor, Donador-H...π
Catión-π	5-80	K ⁺ en benceno
π-π	0-50	Benceno y grafito
van der Waals	< 5 kJ mol ⁻¹ pero variable dependiendo del área superficial	Argón; empaquetamiento en cristales moleculares
Hidrofóbica	Relacionada con la interacción disolvente-disolvente	Complejos de inclusión de las ciclodextrinas

Tabla 1. Resumen de las interacciones no covalentes

1.2. Complejos supramoleculares: receptor–sustrato

La química supramolecular inspirada en los procesos biológicos se basa en la relación entre receptor y sustrato, donde la molécula receptora es la de mayor tamaño o un agregado molecular, tal como el caso de una enzima; su contraparte sintética corresponde a compuestos que poseen una cavidad y sitios de interacción favorables para enlazarse con un sustrato de forma reversible. Entre los sustratos biológicos se encuentran los inhibidores, cofactores, fármacos o antígenos. Dichos componentes participan en varios tipos de interacciones supramoleculares tales como el reconocimiento, el auto-ensamble, la auto-organización, la auto-replicación, así como la complementariedad.^{1,2} El caso específico de la interacción enzima-sustrato está determinada por numerosas interacciones supramoleculares, dentro de la que se destacan entre otras los efectos hidrofóbicos (Figura 1).²

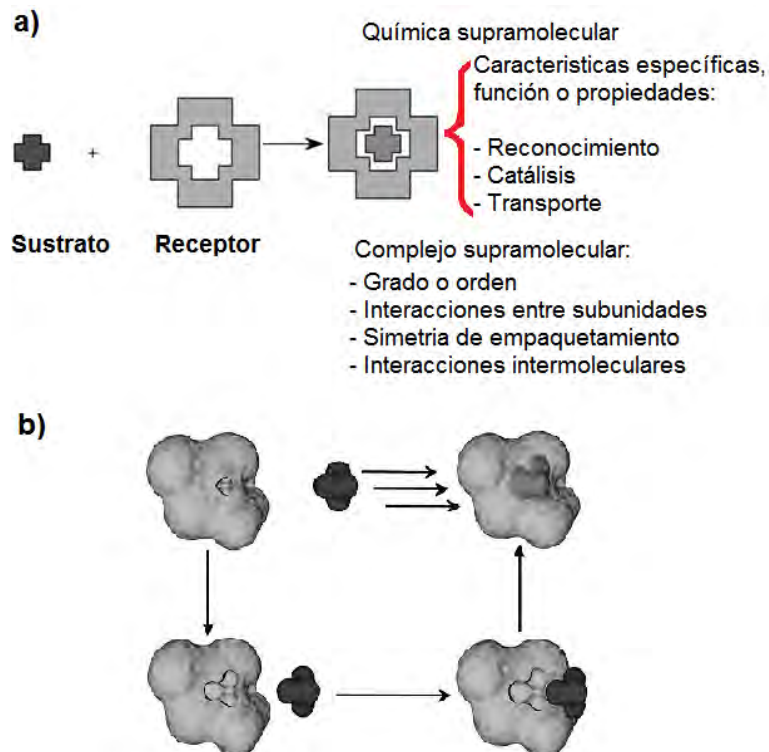


Figura 1. Alcances de la química supramolecular de acuerdo a Lehn¹ y b) representación del proceso de interacción enzima-sustrato, donde el sitio de enlace de la enzima se adapta a la forma del sustrato.²

1.3. Cooperatividad

Cuando dos o más sitios de interacción actúan de forma concertada y producen una interacción combinada más fuerte que si los sitios de enlaces actuaran independientemente uno del otro se da el fenómeno de cooperatividad.

1.4. Preorganización y complementariedad

La preorganización se refiere a la forma del receptor, donde las moléculas con un arreglo acorde a la forma del sustrato forman complejos con mayor estabilidad, porque el cambio de conformación es muy pequeño al enlazarse, caso contrario a las moléculas que carecen de dicha forma. En términos entrópicos, una molécula tipo podando como en la Figura 2a es bastante flexible y presenta un alto grado de solvatación, por lo cual para la formación del complejo tiene que perder movimiento para enlazarse al sustrato, lo que lleva a una disminución de la entropía del sistema; esto hace que el cambio de entropía sea negativo y por lo tanto el proceso sea desfavorable. En un macrociclo o cavitando mostrado esquemáticamente en la Figura 2b, no hay cambios conformacionales importantes entre el receptor libre y una vez enlazado al sustrato, por lo cual el proceso es entrópicamente favorable. Con respecto a la entalpía, en un podando la energía es minimizada cuando la distancia de los grupos repulsivos donadores es mayor, pero al entrar el sustrato éstos sitios se acercan, por lo tanto se da un considerable gasto energético en la interacción entálpica en la unión. En un macrociclo, los sitios de interacción están fijos y tienen una mayor proximidad, por tal motivo la entalpía de unión con el sustrato es más favorable.³

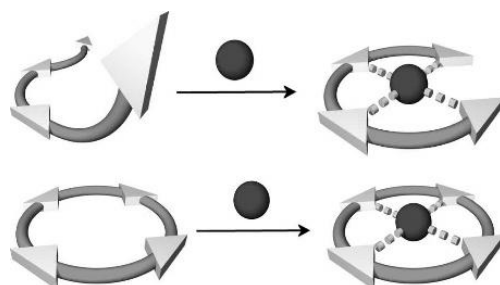


Figura 2. a) Formación de un complejo con un podando y b) con un macrocilo.²

La desolvatación tiene consecuencias muy importantes en la contribución entálpica por la interacción del disolvente con los pares libres de electrones de los receptores. Los podandos están rodeados por un mayor número de moléculas de disolvente dado que los donadores se encuentran alejados, por lo tanto para que entre el sustrato se requiere de un mayor gasto energético por desolvatación, caso contrario al de los macrociclos, donde los átomos donadores se encuentran dentro de la cavidad y el grado de solvatación es mínimo (Figura 3).⁴

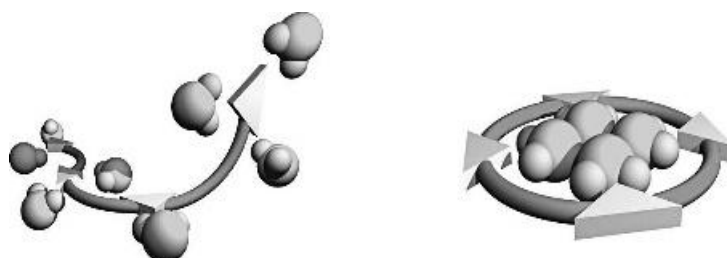


Figura 3. a) Podando solvatado y b) macrociclo solvatado.²

Además de la preorganización, otro factor que afecta la afinidad de receptor por el sustrato es la complementariedad. Un receptor debe tener los sitios de enlace con adecuado carácter electrónico (polaridad, enlace de hidrógeno donador/aceptor, ácido de Lewis duro o blando, etcétera) como complemento al sustrato. Los donadores de hidrógeno deben de coincidir con aceptores, mientras que los ácidos de Lewis deben coincidir con bases de Lewis

y así sucesivamente. Además el espacio entre los sitios de interacción tiene que ser adecuado para la interacción con el sustrato.¹

1.5. Cavitandos

Los cavitandos son un tipo de moléculas receptoras con una superficie cóncava, lo cual les confiere una cavidad o forma de cesta. Estos compuestos tienen los atributos de los receptores de las proteínas, de los anticuerpos y enzimas, ya que tienen sitios de interacción favorables con el sustrato, lo cual tiene beneficio con una mejor actividad catalítica (mayor actividad y selectividad). La presencia de un metal con actividad catalítica favorece dicho proceso, porque el sustrato puede interactuar tanto con el metal como con la cavidad, lo cual es semejante a lo que ocurre con las metaloenzimas.⁵ Para introducir un metal dentro de la cavidad es necesaria la presencia de los donadores adecuados para la formación de un complejo estable. En los catalizadores con el centro metálico desprotegido se observa la formación de dímeros, lo cual inhibe la actividad catalítica y además conlleva a la formación de múltiples especies (Figura 4a). En contraste con esto, cuando se utiliza una especie similar pero unida al calix[6]areno, se evita la dimerización del complejo metálico, dando como resultado un proceso catalítico más eficiente (Figura 4b).⁶

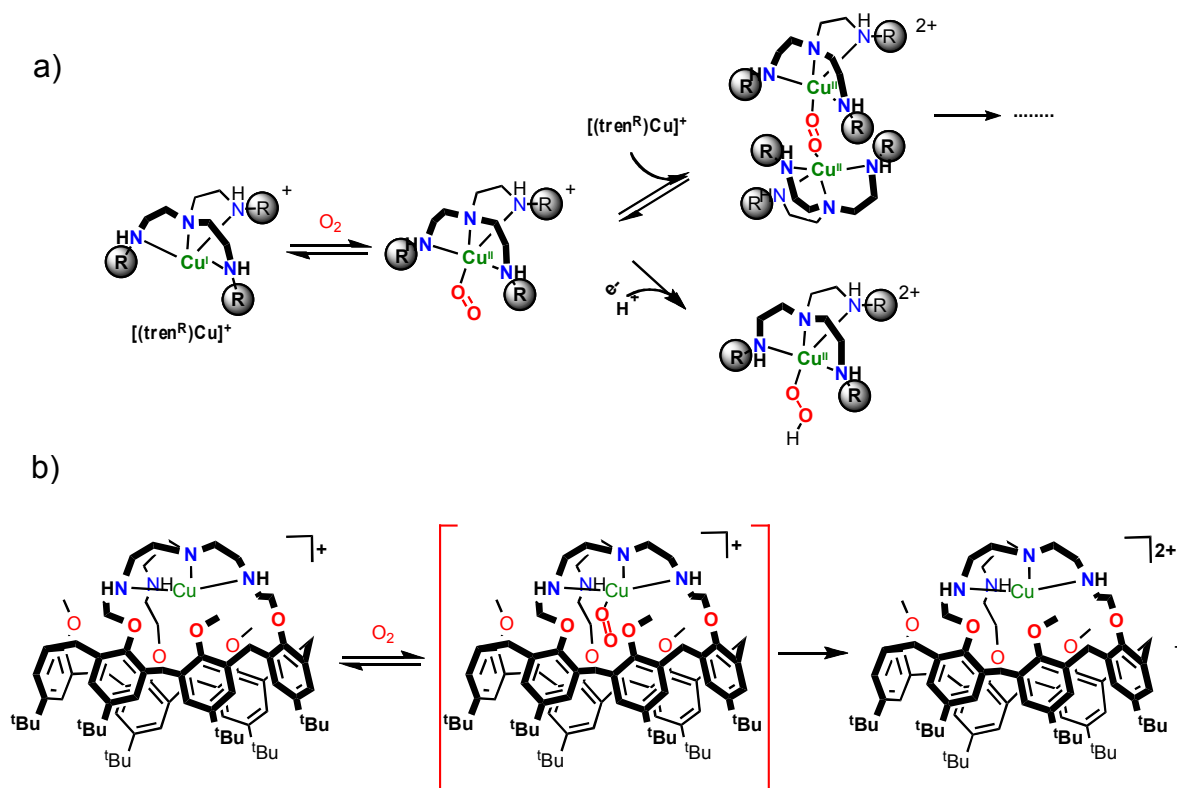


Figura 4. a) Catálisis por el complejo $[(tren^R)Cu]^+$ en la que se observa dimerización y b) cavitando $[(calix[6]tren)Cu]^+$ que evita la dimerización y resulta en reactividad más eficiente.⁶

Los cavitandos más utilizados hoy en día son macrociclos tales como las ciclodextrinas, los resorcinarenos y los calixarenos (Figura 5). Los receptores de mayor tamaño son la γ -ciclodextrina y el calix[8]areno, pero para que sean adecuados para formar complejos con metales de transición, es necesaria la presencia de átomos donadores dentro de la cavidad. Con respecto a ello el *p-ter*-butilcalix[8]areno tiene un menor número de grupos hidroxilo para funcionalizar, ya que dicho macrociclo consta de ocho grupos *p-ter*-butilfenol unidos por puentes metileno; además tiene la ventaja que se puede obtener fácilmente por medio de síntesis química, caso contrario al de las ciclodextrinas.

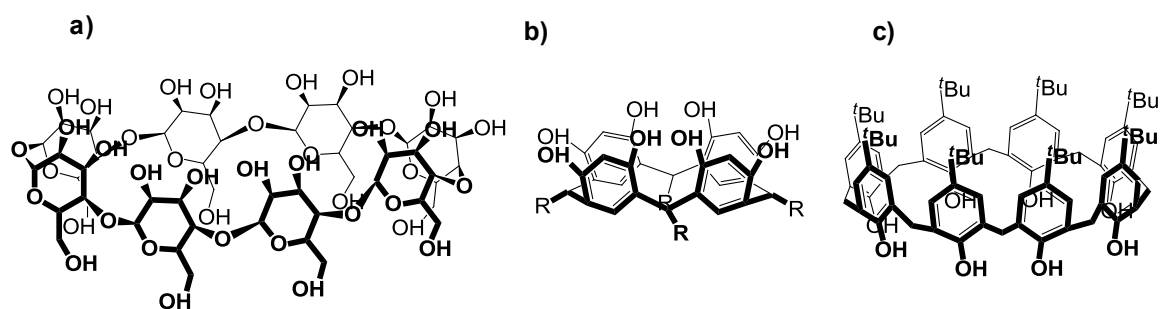


Figura 5. Cavitandos con mayor popularidad en química, a) γ -ciclodextrina, b) resorcinareno y c) *p-ter-butylcalix[8]areno*.

Entre los resorcinarenos sólo existe el macrociclo formado por cuatro grupos resorcinol unidos por puentes metileno, por lo tanto tiene ocho grupos hidroxilo para ser funcionalizados y un tamaño de cavidad comparable con el *p-ter-butylcalix[4]areno*, por lo cual la cavidad es muy pequeña. La síntesis regioselectiva de una ciclodextrina es bastante complicada como podemos ver en el caso de la α -ciclodextrina, la cual consta de seis moléculas de glucosa, pero tiene 18 grupos hidroxilo para ser funcionalizados, por lo cual es más difícil derivatizar la molécula regioselectivamente y la metodología es compleja, como en el caso ilustrado para la α -ciclodextrina (Figura 6).⁷

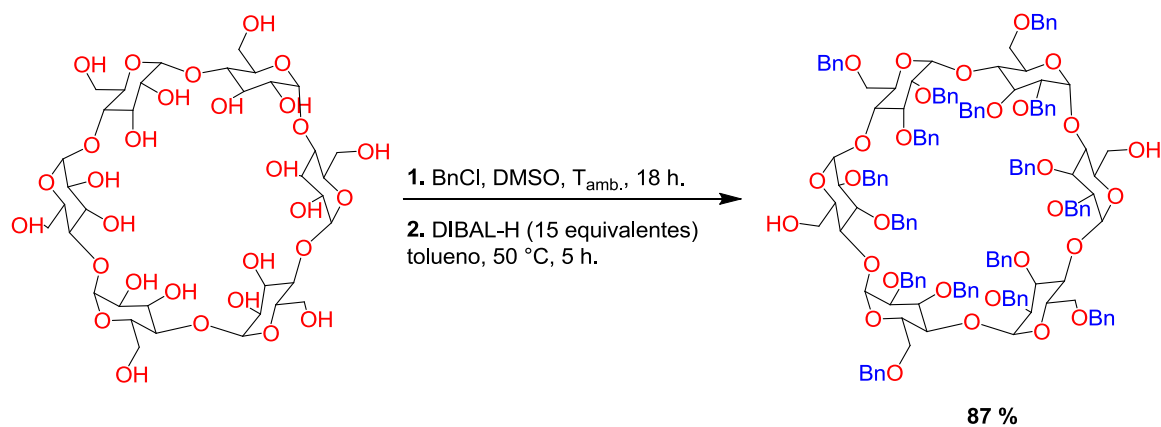


Figura 6. Síntesis regioselectiva de derivados de la α -ciclodextrina.⁷

Los calixarenos han sido empleados en diversos sistemas catalíticos con buenos resultados: algunos derivados solubles en agua catalizan sustituciones

nucleofílicas de alquil y arilalquilhaluros, utilizando nucleófilos simples como el cianuro de sodio. La reacción se llevó a cabo por medio de catálisis de transferencia de fase inversa, ya que estos macrociclos aumentan la solubilidad del sustrato orgánico en el medio acuoso. Los resultados fueron mejores al utilizar los macrociclos como catalizadores con respecto al derivado no cíclico *p*-(metoxibencil)trimetilamonio (A en la Figura 7), con el cual no se obtuvo producto. La transformación del sustrato fue más eficiente al utilizar calixarenos en lugar de la β -CD. Por último, el derivado de calix[8]areno (TAC_8M), tuvo una mayor eficiencia en la sustitución del sustrato voluminoso 2-(bromometil)naftaleno, por lo cual se concluyó que presenta una mayor habilidad para formar complejos de inclusión con esta molécula (Figura 7).⁸

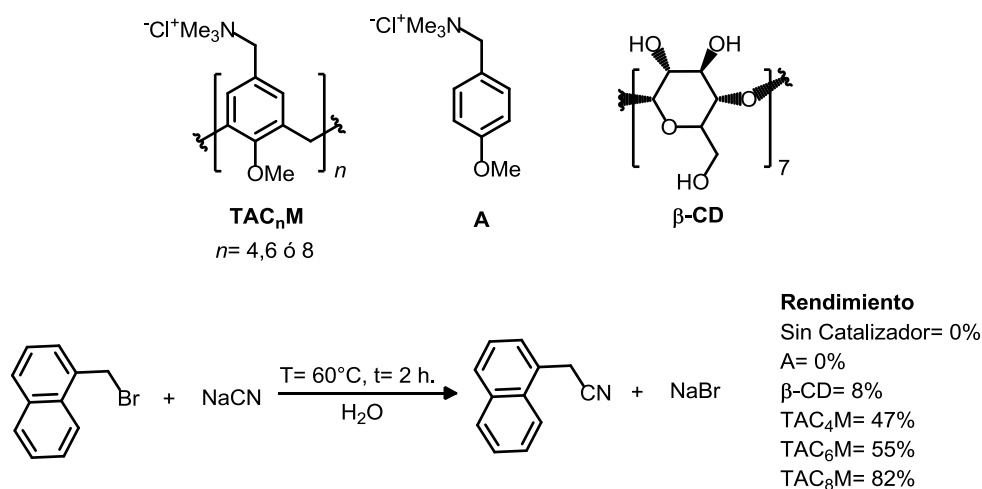


Figura 7. Reacción de sustitución nucleofílica de 2-(bromometil)naftaleno con NaCN.

La presencia de donadores en macrociclos como los calixarenos es importante para la coordinación de diferentes metales en la cavidad. La presencia del metal con la mayor aproximación posible a la cavidad tiene relevancia ya que implica interacciones más favorables con el sustrato, debido a que así se maximiza también la posibilidad de interacciones de éste con la segunda esfera de coordinación del metal (Figura 8).

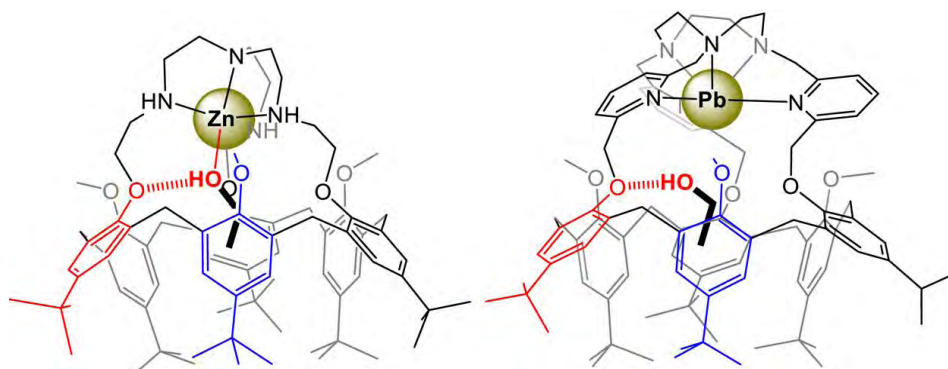


Figura 8. Representación esquemática de las estructuras de rayos-X del Calix[6]tren-Zn^{II} y Calix[6]PY-TACN-Pb^{II} formando complejos de inclusión con etanol.⁹

En las estructuras en estado sólido que se han obtenido por medio de difracción de rayos-X para complejos con derivados del calix[6]areno, se pueden apreciar resultados interesantes en cuanto a la formación del complejo de inclusión con etanol. En el caso de calix[6]tren-Zn^{II} en la figura 8 el espaciador entre los oxígenos fenólicos y los donadores nitrógenados es relativamente corto, mientras que en el calix[6]PY-TACN-Pb^{II} el grupo 1,3,5-triazaciclono-nano (TACN) se encuentra más alejado de los grupos fenólicos. En ambos casos se forman complejos de inclusión con etanol, el sustrato también interactúa con el macrociclo por medio de un enlace de hidrógeno, el cual está dado por la segunda esfera de coordinación con el fenol del macrociclo. Por último en el calix[6]PY-TACN-Pb^{II}, el macrociclo se deforma dejando expuesto el centro metálico, lo cual implica que el etanol no interactúe adecuadamente con la cavidad hidrofóbica, ya el grupo puente con que está funcionalizado el calix[6]areno es muy flexible.⁹

1.6. Calixarenos

1.6.1. Historia de la síntesis de los calixarenos

En 1872 Adolph von Baeyer publicó la síntesis del formaldehído, y posteriormente fue también pionero en los estudios de reacciones de fenol con formaldehído; el producto constaba de una resina, la cual debido a las limitadas

técnicas de esa época, no se pudo caracterizar.^{10, 11, 12} Lederer y Manasse estudiaron independientemente ésta reacción y encontraron que bajo condiciones controladas, obtenían los productos cristalinos de condensación de fenol-formaldehído, en las posiciones *orto* y *para* en dicha molécula.^{13,14} En 1902 Leo Hendrik Baekeland se interesó en el estudio de las resinas de Baeyer, para lo cual utilizó condiciones más controladas y obtuvo diferentes clases de materiales con estructura bien definida, los cuales sirvieron para formar los primeros plásticos sintéticos y fueron bautizados como Bakelite.¹⁵ Con el fin de controlar los procesos de polimerización, en 1952 Zinke utilizó fenoles *p*-sustituídos, el producto de reacción que propuso fue el tetrámero cíclico calix[4]areno.¹⁶ Posteriormente Hayes y Hunter publicaron la síntesis confiable en 10 pasos del *p*- metilcalix[4]areno aunque con muy bajo rendimiento, aun así ésta síntesis racional confirmó la presencia del tetrámero cíclico propuesto por Zinke.¹⁷ En 1953 Cornforth modificó el procedimiento de Zinke y descubrió que la reacción constaba de una mezcla de productos, pero aisló unos cristales, de los cuales no pudo resolver la estructura por medio de difracción de rayos-X, aunque con los resultados preliminares propuso la presencia de diferentes conformeros para el calix[4]areno, planteando por primera vez que la molécula no es plana (Figura 9).¹⁸ La Corporación Petrolite a través de Munch, Mange, Buriks y Fauke comenzó el estudio de la reacción de *p-ter*-butilfenol y formaldehído en 1976-1977 con el fin de crear demulsificadores para el petróleo. Al no estar enterados de los productos de las reacciones de Zinke probaron condiciones diferentes, pero el producto también fue asignado al *p-ter*-butilcalix[4]areno, por lo que a partir de estos trabajos se publicaron varias patentes para formar los oligomeros cíclicos de fenol-formaldehído.^{19,20}

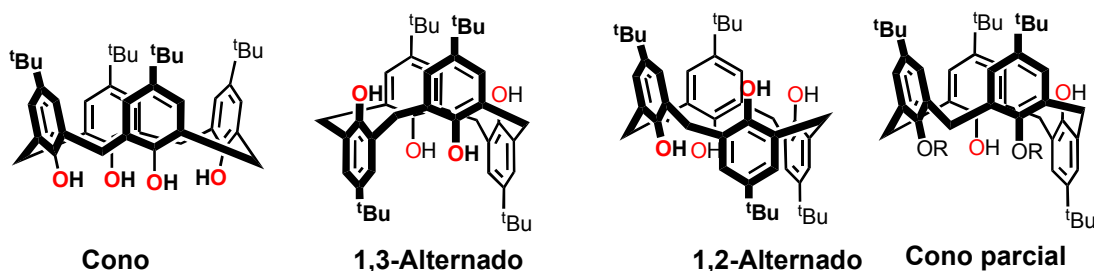


Figura 9. Conformeros del *p-ter*-butilcalix[4]areno.

Nuevos derivados del calix[4]areno fueron desarrollados por Gutsche a partir de 1970 debido a su interés en la formación de moléculas con forma de cesta para propósitos biomiméticos. Dado que la literatura estaba plagada de irregularidades en esos años, principalmente con respecto a la caracterización de los productos de reacción reportados en años anteriores,^{18,19,21} Gutsche se dio a la tarea de optimizar y sistematizar la obtención de *p-ter*-butilcalix[4]areno,¹⁹ el cual pretendió caracterizar por difracción de rayos-X obteniendo para su sorpresa el *p-ter*-butilcalix[8]areno. Obtener dicha estructura no fue nada fácil, ya que los cristales pierden moléculas de disolvente rápidamente y por ende su forma hasta convertirse en polvo, por lo cual fue necesario coleccionar los datos de difracción manteniendo los cristales en la disolución saturada del disolvente de cristalización (piridina).²² Con estos resultados Gutsche estableció que en el artículo original de Zinke, el producto de reacción era el *p-ter*-butilcalix[8]areno y no el *p-ter*-butilcalix[4]areno.²¹ Los cristales aislados por Cornforth correspondían al mismo compuesto de ocho miembros pero los datos cristalográficos no permitieron resolver la estructura.¹⁸ Por último, el producto en la reacción de la Corporación Petrolite correspondía también al *p-ter*-butilcalix[8]areno. Las anomalías en la caracterización se atribuyeron principalmente a la formación de mezclas de productos en las reacciones reportadas.²³

1.6.2. Síntesis de los *p-ter*-butilcalix[4,6,8]arenos en un sólo paso

Además de la adecuada caracterización de los calixarenos, Gutsche modificó los procedimientos reportados para que la reacción fuera fácilmente reproducible y escalable (Figura 10). La síntesis de calix[4]areno es una modificación de los procedimientos de Zinke-Cornforth;²⁴ la del calix[6]areno es una modificación del procedimiento Petrolite,²⁵ y por último la reacción para sintetizar el calix[8]areno es igual al procedimiento de la Corporación Petrolite.²⁶

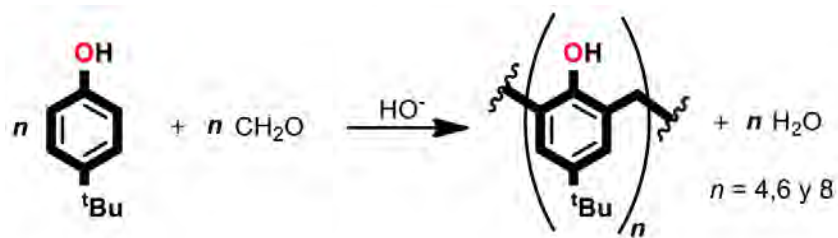


Figura 10. Esquema general de reacción de síntesis de *p-ter*-butilcalix[4,6,8]arenos en un solo paso.

1.6.3. Nomenclatura y representación de los calixarenos

Los calixarenos son oligómeros cíclicos que están formados por fenoles unidos por medio de grupos metileno. El nombre de calix[*n*]areno proviene del latín “*calix*” y fue propuesto Gutsche quién relacionó éste tipo de macrociclos con un cáliz o copa; *n* corresponde al número de fenoles presentes en la molécula (Figura 11). El sustituyente en la posición *para* del fenol se nombra primero, como en el caso del calix[4]areno con sustituyentes *t*Bu, se llama *p-ter*-butilcalix[4]areno.

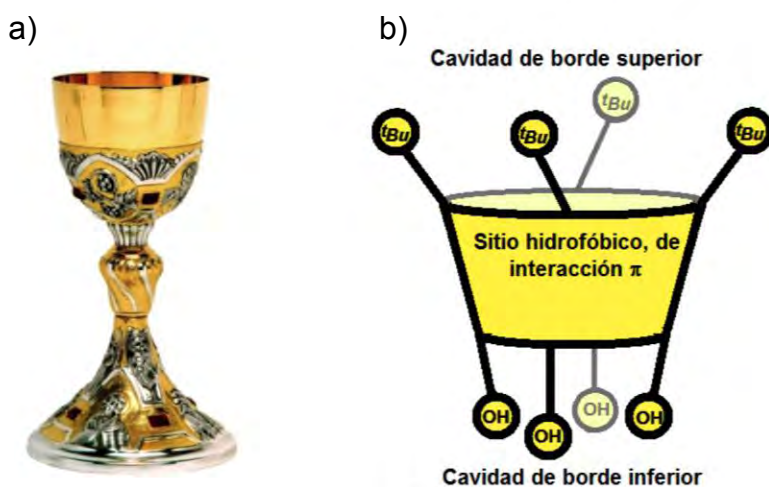


Figura 11. a) Cáliz y b) representación de un calixareno.

1.6.4. Importancia de los calixarenos

Los calixarenos y sus derivados han sido utilizados en diferentes procesos químicos e industriales, por ejemplo como sensores de K^+ en la sangre de mamíferos, por ser un proceso altamente selectivo.²⁷ También como

materiales porosos para atrapar gases como metano o tetrafluoruro de carbono.²⁸ En la industria nuclear para el tratamiento de residuos, utilizando procesos de extracción, separación y como sensores de materiales radiactivos (lantánidos, actínidos, cesio, etcétera).²⁹ Como acarreador del fármaco hidrofílico doxorubicina, el cual se utiliza para el tratamiento del cáncer, teniendo la ventaja de la utilización de una menor dosis de la droga³⁰ y también en evitar la proliferación del virus VIH e influenza, ya que sólo interactúa con las células infectadas inhibiendo su ataque a células infectables.³¹ En procesos catalíticos, como la ciclopropanación de olefinas con un complejo de cobre, teniendo como ligante un derivado del calix[6]areno,³² también como catalizadores en reacciones de polimerización, hidroformilación, epoxidación y en reacciones de acoplamiento C-C.³³

1.6.5. Calix[8]areno

El calixareno de mayor tamaño que se puede obtener por medio de síntesis en un solo paso, es el *p-ter*-butilcalix[8]areno.²⁶ Son pocos los reportes de ésta molécula con respecto a los otros calixarenos, ya que es más difícil de derivatizar regioselectivamente, así como caracterizar en disolución y en estado sólido. La obtención de cristales adecuados para difracción de rayos-X suele ser difícil, así como la colección de datos debido a que pierden con facilidad moléculas de disolvente, lo cual dificulta la caracterización en estado sólido de los diferentes conformeros para éste macrociclo (Tabla 2).³⁴

Compuesto	Número de estructuras
Calix[4]areno	2227
Calix[6]areno	283
Calix[8]areno	89

Tabla 2. Estructuras cristalográficas reportadas de los calixarenos.³⁴

El *p-ter*-butilcalix[8]areno tiene un mayor tamaño de cavidad, lo que hace interesante para ser utilizado como molécula receptora de sustratos de mayor tamaño, con respecto a los análogos de menor tamaño calix[4,6]areno. Su habilidad para formar complejos de inclusión con moléculas grandes como el C₆₀, hizo que esta molécula fuera atractiva como receptor (Figura 12).³⁵

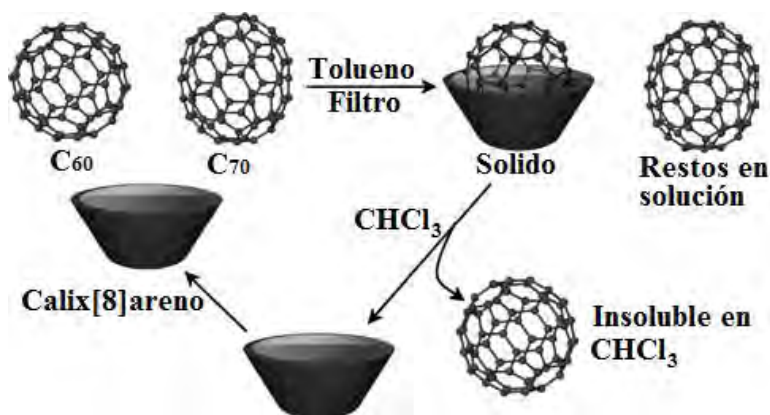


Figura 12. Separación de C₆₀ con el calix[8]areno, en una mezcla de fullerenos.

1.6.6. Derivados del *p-ter*-butilcalix[8]areno

La obtención de derivados del *p-ter*-butilcalix[8]areno, es importante ya que la mayoría de los estudios con respecto a la formación de complejos con metales, corresponde a la utilización de metales oxofílicos. Por ello resulta interesante la posibilidad de introducir átomos donadores de dureza intermedia, como el caso del nitrógeno, el cual es adecuado para la formación de complejos con metales de dureza intermedia como el cobre, del cual existe un solo complejo con éste macrociclo.³⁶

La afinidad de un metal de dureza intermedia y una base de dureza intermedia, está establecida con base en la teoría de ácidos y bases duros y blandos (HSAB), que surgió del desarrollo del concepto de ácidos y bases de Lewis, en donde los ácidos son aceptores de electrones y las bases donadores

de electrones. De esta manera la preferencia son las uniones blando-blando, duro-duro o intermedio-intermedio,³⁷ como se describe a continuación:

- Ácidos duros: son aquellos en los que el átomo aceptor tiene una carga positiva alta, un radio pequeño y los electrones externos no son fácilmente excitables, es decir no polarizables. Ejemplos: H^+ , Na^+ , Ca^{2+} y metales de transición con estados de oxidación altos.
- Ácidos blandos: el átomo aceptor tiene una carga positiva baja, tamaño grande y los electrones externos son fácilmente polarizables. Ejemplos: Pt^{2+} , Rh^+ , Tl^+ , Hg^{2+} y metales de transición con estados de oxidación bajos.
- Bases duras: el átomo donador es de baja polarizabilidad, presenta una electronegatividad alta, es difícil reducir ya que tiene orbitales vacíos de alta energía y por lo tanto inaccesibles. Ejemplo: F^- , ligantes con oxígeno y algunos átomos de nitrógeno.
- Bases blandas: el átomo donador es altamente polarizable, tiene baja electronegatividad, fácilmente oxidable. Ejemplos: I^- , R_3P , R_2S , H^- y nube π de un alqueno.

1.6.7. Derivados 1,5 disustituidos del *p-ter*-butilcalix[8]areno

La síntesis de derivados de calixarenos que se encuentra más desarrollada es la de los *p-ter*-butilcalix[4,6,8]arenos,²⁴⁻²⁶ la forma más sencilla de derivatizar un calixareno es por medio de la funcionalización en la cavidad del llamado “borde inferior” definido por los grupos hidroxilo. Para funcionalizar la cavidad de borde superior, es necesario realizar primero la *de*terbutilación, lo cual hace que el proceso por esta segunda metodología no sea eficiente desde el primer paso, además dichas reacciones tienen una pobre regioselectividad debido al mayor tamaño del llamado borde inferior de los calixarenos. En el caso específico del calix[8]areno la alquilación de los grupos hidroxilo no es trivial debido a la presencia de ocho sitios posibles de reacción. Una estrategia para la

obtención de derivados que tengan el menor número de grupos hidroxilos disponibles consiste de varios pasos de reacción, en una secuencia de protección y desprotección, para dejar libres las posiciones 1 y 5 (Figura 13).³⁸

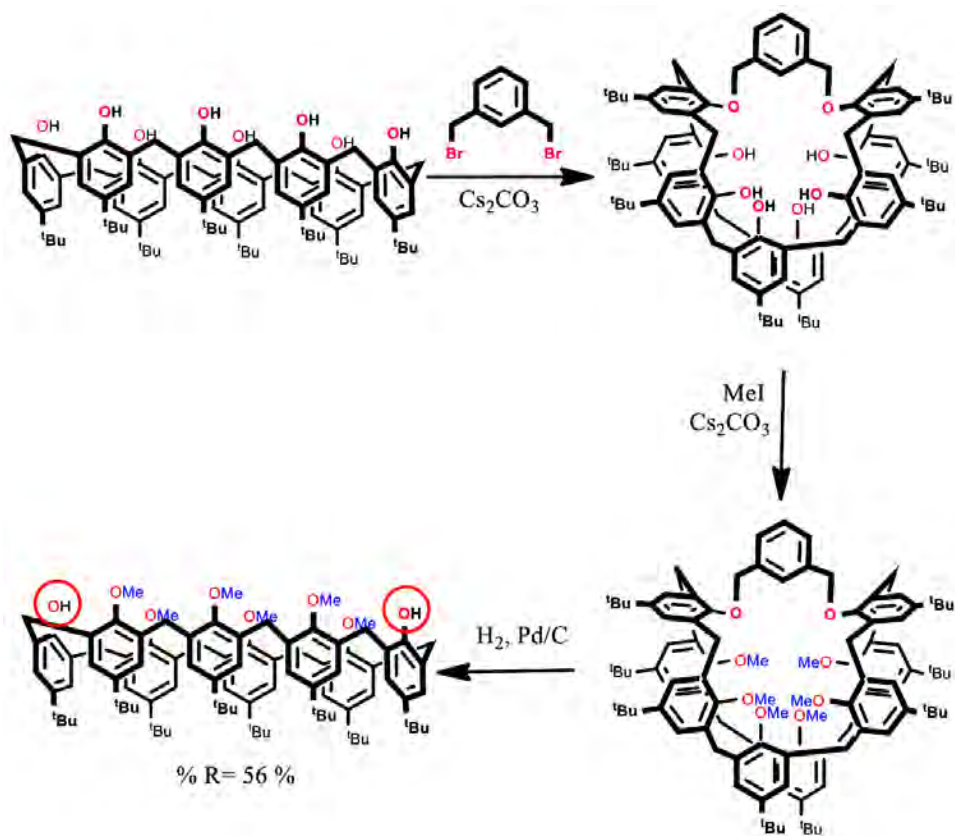


Figura 13. Metodología para obtener dos hidroxilos disponibles para funcionalizar el *p*-*ter*-butilcalix[8]areno.³⁸

La derivatización del *p*-*ter*-butilcalix[8]areno en un solo paso y con buen rendimiento es ideal, ya que de esta manera los derivados pueden tener un mayor rango de aplicación, como el caso de la síntesis de los *p*-*ter*-butilcalix[4,6,8]arenos reportados por Gutsche.²³⁻²⁶ El factor principal para que se realice la sustitución en las posiciones fenólicas 1 y 5 en el calix[8]areno, lo cual resulta en derivados simétricos que facilitan su estudio por técnicas espectroscópicas, es la utilización de una sal de cesio como base, debido al efecto plantilla del cesio en la cavidad de la molécula, que le confiere una mayor rigidez dejando expuestas justamente las posiciones fenólicas 1,5.

Los grupos de investigación de Shinkai y Neri han sintetizado derivados del calix[8]areno di- y tetrasustituidos en las posiciones fenólicas 1,5 y 1,5-3,7 respectivamente, con la finalidad de cerrar la cavidad de borde inferior para obtener macrociclos con cierto grado de preorganización. Para facilitar ésta sustitución, utilizaron agentes alquilantes para introducirlos como puente en el calix[8]areno de forma regioselectiva en un sólo paso y en algunos casos con buenos rendimientos (Figura 14).^{38,39}

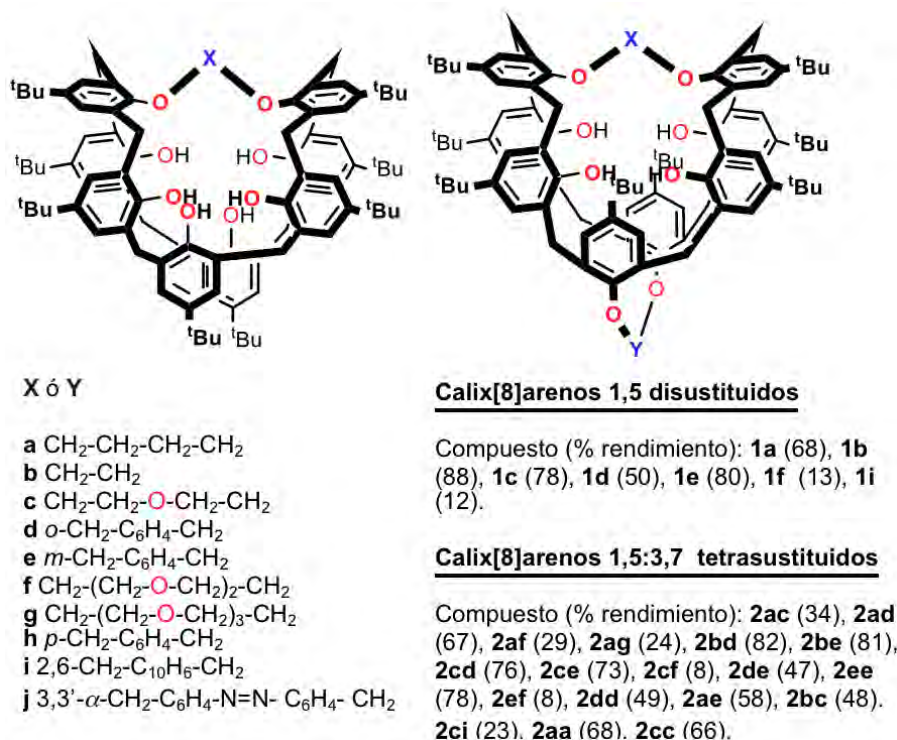


Figura 14. Derivados del calix[8]areno sintetizados por los grupos de Neri y Shinkai.

La introducción de grupos puente en las posiciones 1 y 5 ayuda a reducir la movilidad de la molécula como resultado de obtener el derivado disustituido de mayor simetría posible. Como ya se mencionó anteriormente, esto facilita la caracterización por medio de técnicas espectroscópicas tales como RMN-¹H y ¹³C. El cesio además de facilitar la síntesis regioselectiva por efecto plantilla, también es utilizado como estrategia de caracterización de sus derivados, ya que las señales de los espectros de RMN-¹H se definen mejor en los complejos con éste metal por la rigidez que confieren a los macrociclos (Figura 15).⁴⁰

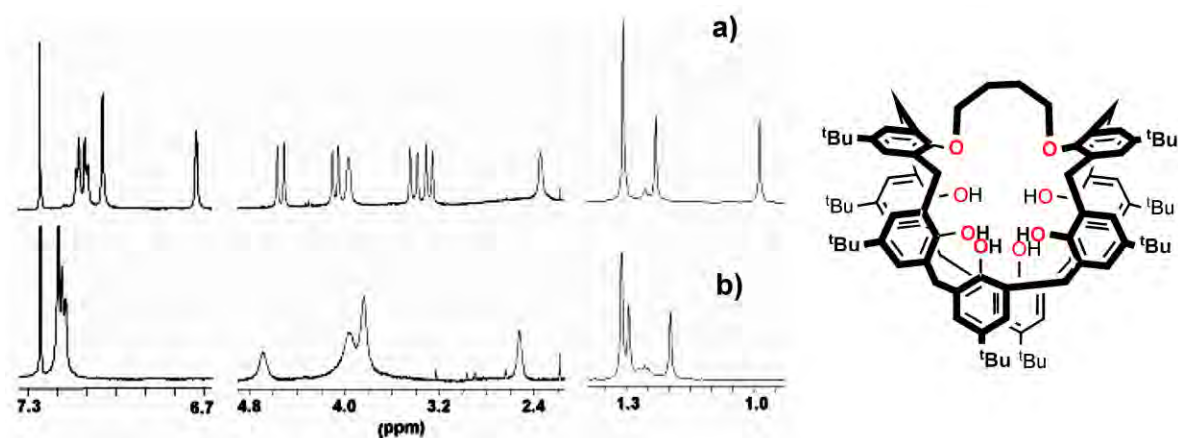


Figura 15. a) Espectro de RMN-¹H del complejo de cesio con el calix[8]areno puenteado 1,5 con el grupo tetrametileno b) ligante libre de cesio.⁴⁰

Otro factor importante que puede facilitar la regioselectividad, además del uso de sales de cesio como bases y agentes plantilla, es la rigidez del agente alquilante como el caso de grupos aromáticos con un sólo metileno como espaciador. Las metodologías de Neri y Shinkai fueron desarrolladas para introducir grupos puentes con átomos de carbono y oxígeno tipo éter, por lo tanto estos derivados no son adecuados para formar complejos con metales blandos y de dureza intermedia. Las metodologías para la síntesis de derivados con átomos donadores como nitrógeno, fósforo o azufre no se han desarrollado, principalmente por la ausencia de agentes alquilantes con estos átomos. El único agente alquilante con átomos donadores diferentes de oxígeno que se puede conseguir de forma comercial, que pueda ser introducido como puente, es la 2,6-bis(halometil)-piridina, en su forma clorada o bromada; otro que se puede utilizar es la 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina, el cual se puede obtener por medio de síntesis.

1.7. Reacciones de acoplamiento C-S

Las reacciones de acoplamiento son importantes porque con ellas se pueden formar una gran variedad de moléculas por la formación de enlaces C-C, C-O, C-N y C-S. La reacción de acoplamiento C-S es la menos común y poco

estudiada, pero es muy importante ya que existen hoy en día diversas moléculas derivadas del grupo tioéter, entre las cuales hay algunas que se utilizan en el tratamiento y prevención de muchas enfermedades, como por ejemplo: moléculas derivadas de la pirimidina tioalquil y alil éter han sido utilizados con éxito en el tratamiento del VIH,⁴¹ el dialil disulfuro sirve para prevenir el cáncer de próstata,⁴² la chuangxinmicina tiene actividad como antibiótico,⁴³ mientras que el pantoprazol (unigastrozol) y el omeprazol (Losec) han sido utilizados para reducir la acidez estomacal (Figura 16).

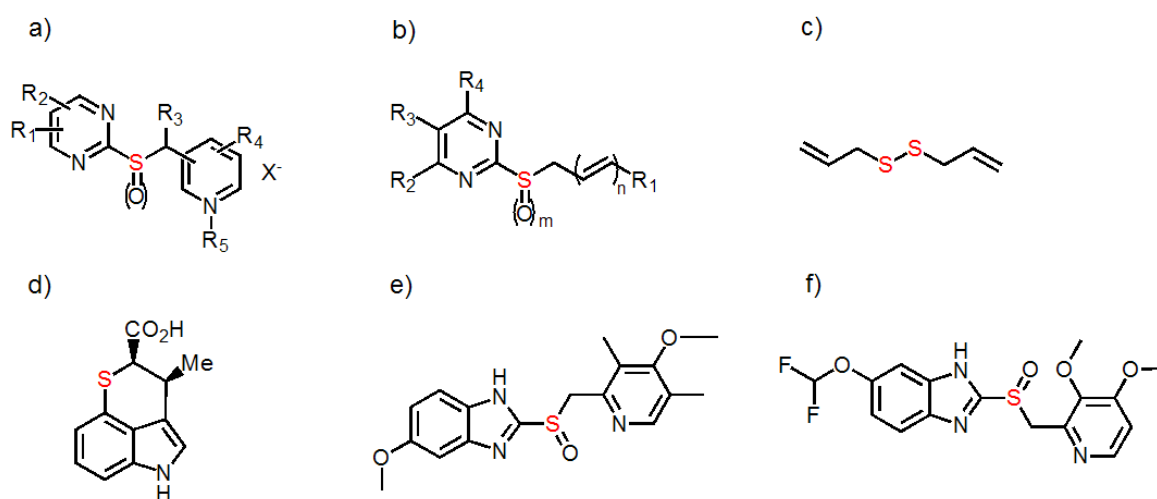


Figura 16. Moléculas con actividad farmacológica con enlaces C-S; a) y b) derivados de la pirimidina, c) dialil disulfuro d) chuangxinmicina e) omeprazol y f) pantoprazol.

Los compuestos con nuevos enlaces C-S generalmente requieren de un catalizador para mediar la formación de dicho enlace; uno de los ejemplos recientemente reportados de un catalizador efectivo consiste en un complejo de cobre (CuX , $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) con ligandos derivados de la 1,10-fenantrolina.^{44,45,46} En una reciente publicación, el grupo de Hartwig logró caracterizar el intermediario de la reacción en el proceso catalítico; este corresponde a un complejo bimetalico de cobre con dos tiofenolatos puente, además de los ligandos auxiliares 1,10-fenantrolina $[(\text{Fen})\text{Cu}(\mu\text{-SPhCH}_3\text{-}p)]_2$, siendo el intermediario diferente a los monómeros análogos aislados en el caso de reacciones de acoplamiento C-N y C-O (Figura 17).^{45,47}

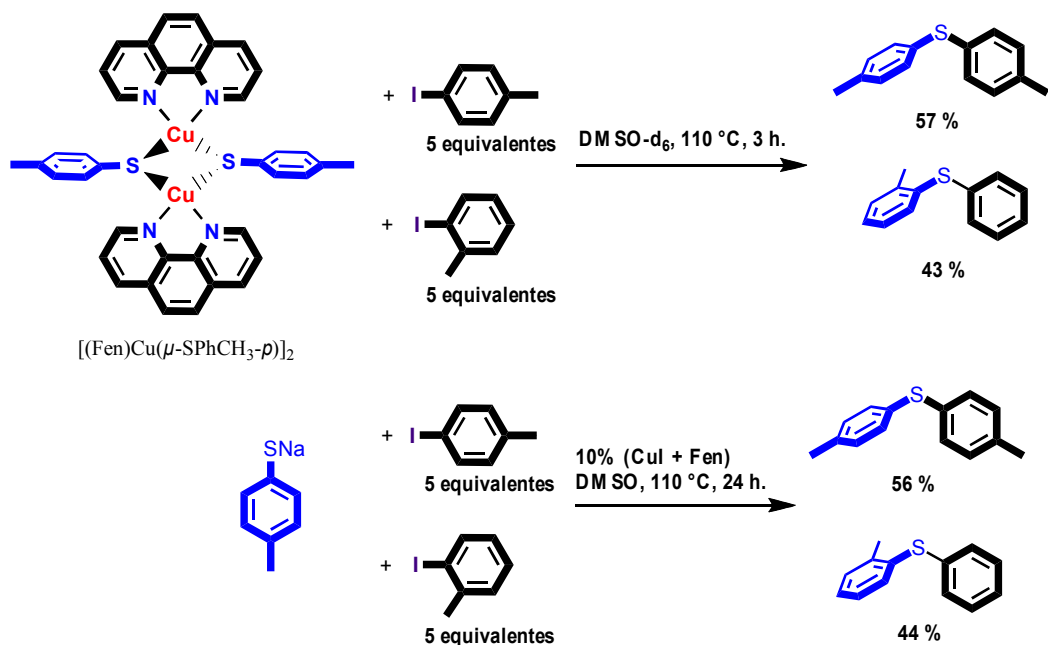


Figura 17. a) Reacción del dímico con *p*-iodotoleno y *o*-iodotolueno y b) reacción con 10% de catalizador. En ambos casos la relación de productos es similar.

La reacción de competencia del dímico $[(\text{Fen})\text{Cu}(\mu\text{-SPhCH}_3\text{-}p)]_2$ con los isómeros *p*- y *o*-iodotolueno es útil para determinar la selectividad de la reacción como se puede observar en la figura 17a. En esta reacción se obtuvo una relación de productos de 57:43 para el bis(*p*-tolil) sulfuro y *o*-tolil(*p*-tolil) sulfuro respectivamente, aunque el efecto es sutil. Al hacer la reacción del tiofenolato de sodio con los mismos iodotoluenos y 10 % de catalizador (CuI + Fen), se obtuvo la misma relación de productos. En la reacción de acoplamiento con 10 % CuI como catalizador y sin ligante, la relación de productos fue de 51:49 con bajo rendimiento. Al realizar la reacción con 10 % de fenantrolina sin CuI se obtuvo una relación de productos de 36:64 con bajo rendimiento. Con estos resultados se pudo establecer que la reacción procede a través del intermediario aislado $[(\text{Fen})\text{Cu}(\mu\text{-SPhCH}_3\text{-}p)]_2$ cuando se utiliza CuI más fenantrolina como precursor catalítico. Sin embargo, el acoplamiento también se puede dar a través de la formación de intermediarios aril radicalarios, lo cual fue descartado mediante la reacción de acoplamiento con *o*-(aliloxi)iodobenceno, con el cual se ha observado la formación del producto de ciclación intramolecular [3-(2,3-dihidrobencofuran)]-metilo por la presencia de radicales. En la reacción de prueba

se formó el producto de acoplamiento C-S y sólo trazas del producto de dehidrohalogenación, lo cual es indicativo de que la reacción no se lleva a cabo por la formación de intermediarios arilradicalarios, debido a la ausencia del producto de ciclación intramolecular del iodoareno (Figura 18).

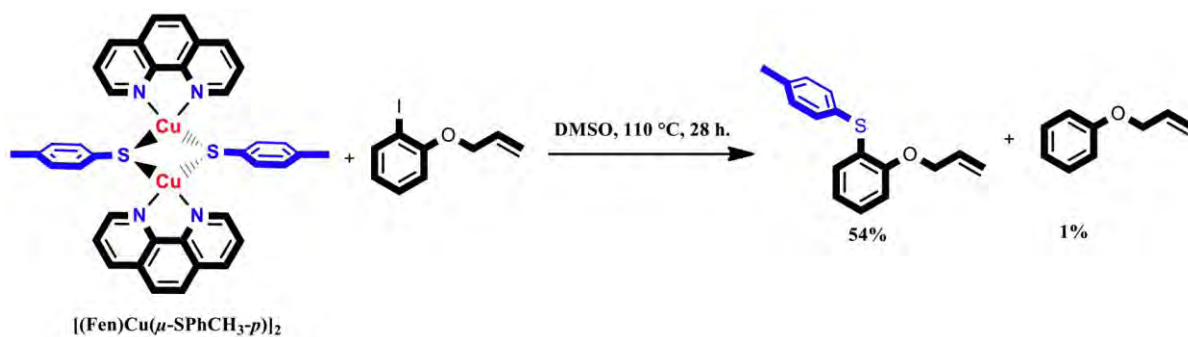


Figura 18. Reacción del dímero $[(\text{Fen})\text{Cu}(\mu\text{-SPhCH}_3\text{-}p)]_2$ con *o*-(aliloxi)iodobenceno.

Cabe destacar que los catalizadores que se han utilizado para las reacciones de acoplamiento C-S, han sido poco eficientes por las grandes cantidades de catalizador que se utilizan, las cuales son en la mayoría de los casos del 10 %. Otro factor es que se requieren altas temperaturas y disolventes de alto punto de ebullición, tales como DMSO o DMF. En la búsqueda de mayor eficiencia, es viable la utilización de catalizadores con suficiente impedimento estérico para evitar la dimerización y que tengan sitios favorables para la coordinación del sustrato, tal como ocurre en los procesos enzimáticos.

OBJETIVOS

1.8. Objetivo general

- Delinear los métodos sintéticos para la introducción regioselectiva de heterociclos nitrogenados a las posiciones fenólicas 1 y 5 del p-terbutilcalix[8]areno, así como las posiciones alternadas 3 y 7, para obtener los cavitandos de mayor tamaño accesibles por métodos sintéticos. Emplear éstos derivados del calix[8]areno como ligantes en la obtención de complejos de cobre(I) y para explorar su actividad catalítica.

1.9. Objetivos específicos

- Sintetizar y caracterizar el compuesto 1,5-disustituido del p-terbutilcalix[8]areno con el grupo 2,6-dimetilpiridilo (C8Py).
- Sintetizar y caracterizar el compuesto 1,5-3,7-tetrasustituido del p-terbutilcalix[8]areno con grupos 2,6-dimetilpiridilo (C8Py₂).
- Sintetizar y caracterizar el compuesto 1,5-disustituido del p-terbutilcalix[8]areno con el grupo 2,9-dimetil-1,10-fenantroílo (C8Fen).
- Sintetizar y caracterizar el complejo de Cu⁺ con el compuesto 1,5-disustituido del p-ter-butilcalix[8]areno con el grupo 2,6-dimetilpiridilo (C8PyCu), como prueba de concepto de la formación del complejo con el metal dentro de la cavidad del macrociclo.
- Sintetizar y caracterizar el complejo de Cu⁺ con el ligante 1,5-disustituido del p-ter-butilcalix[8]areno con el grupo 2,9-dimetil-1,10-fenantroílo (C8Fen), para probar su uso como catalizador en la reacción de acoplamiento C-S.

HIPÓTESIS

La presencia grupos funcionales piridina, y principalmente 1,10-fenantrolina, dentro de la cavidad del macrociclo calix[8]areno permitirá obtener complejos con un metal dentro de una cavidad, formando así nuevos cavitandos metálicos de gran tamaño para que el sustrato pueda interactuar con la cavidad. Debido a la probada eficiencia del cobre en diversos procesos catalíticos, dentro de los cuales se encuentran las reacciones de acoplamiento tipo Ullman para la formación de enlaces C-S, los nuevos cavitandos derivados del calix[8]areno serán ligantes idóneos para el Cu en procesos catalíticos similares, en los cuales se evite la formación de especies bimetálicas que afectan la reactividad.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1.10. Síntesis y caracterización de 1,5-(2,6-dimetilpiridil)-*p-ter*-butilcalix[8]areno [C8Py(6H)].^{48,49}

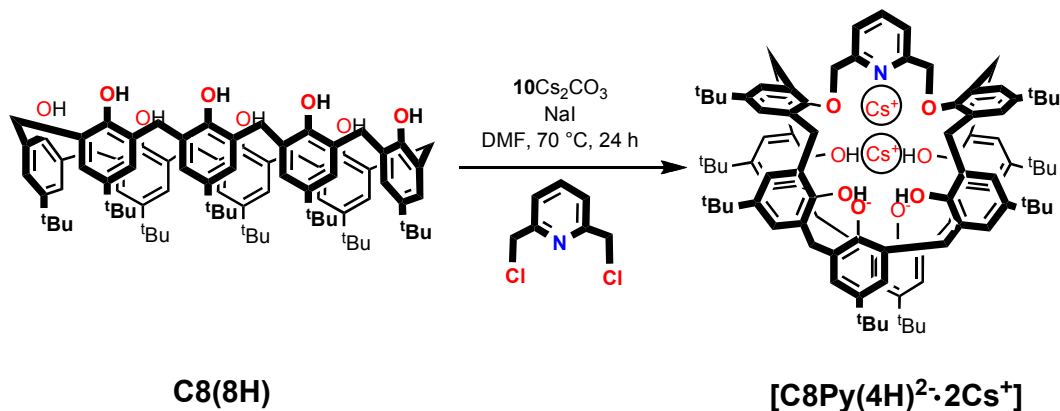


Figura 19. Esquema de reacción de la síntesis de [C8Py(4H)²·2Cs⁺].

La introducción de átomos donadores como el nitrógeno dentro de la cavidad del *p-ter*-butilcalix[8]areno es importante, porque permite la formación de complejos con metales de transición como cobre, los cuales pueden ser potenciales catalizadores con una cavidad hidrofóbica. Otros grupos de trabajo se han limitado a la funcionalización con oxígeno y carbono.³⁸⁻⁴⁰

Para que los átomos donadores estén dentro de la cavidad del macrociclo es necesaria la funcionalización con grupos puentes, por lo cual para que la caracterización de estos derivados por RMN-¹H sea más sencilla, es necesaria la presencia de estos grupos en las posiciones fenólicas 1 y 5, el cual es el derivado de mayor simetría. La presencia del ión cesio también es importante, ya que por su gran tamaño y afinidad por la cavidad es útil tanto para la caracterización, como para que la reacción sea regioselectiva, ya que le confiere mayor rigidez al macrociclo.

En la reacción se utilizó como agente alquilante la 2,6-bis(clorometil)piridina, Cs₂CO₃ como base y NaI en cantidades catalíticas para intercambio de halógeno, la reacción fue optimizada empleando un exceso de

base. El derivado del *p-ter*-butilcalix[8]areno se aisló como el complejo bimetalico de cesio $[C8Py(4H)^{2-} \cdot 2Cs^+]$; en el espectro de RMN- 1H en CD_2Cl_2 se observan la presencia de tres singuletes esperados para los grupos *t-Bu* en δ 0.97, 1.22 y 1.30 ppm en relación 1:1:2, los cuales corresponden a un patrón de sustitución en las posiciones fenolicas 1 y 5. Además están presentes dos tipos de sistemas acoplados AX (δ 3.24 y 3.98 ppm, $J = 12.7$ Hz; 3.42 y 4.68 ppm $J = 13.8$ Hz) que también son consistentes con los grupos puente $ArCH_2Ar$ de un *p-ter*-butilcalix[8]areno 1,5-sustituido. Una señal ancha en δ 3.79 ppm fue asignada al CH_3CN residual del proceso de cristalización, el cual probablemente se intercambia de posición en la esfera de coordinación de los iones cesio (Figura 20). Un mayor detalle de la asignación del espectro se puede ver en la Tabla 3.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Asignación
0.97	Singulete	18	<i>t-Bu</i>
1.22	singulete	18	<i>t-Bu</i>
1.30	Singulete	36	<i>t-Bu</i>
3.24	doblete ($J = 12.7$ Hz)	4	$ArCH_2Ar$
3.42	doblete ($J = 13.8$ Hz)	4	$ArCH_2Ar$
3.98	doblete ($J = 12.7$ Hz)	4	$ArCH_2Ar$
4.68	doblete ($J = 13.8$ Hz)	4	$ArCH_2Ar$
5.08	Singulete	4	O-CH ₂ -
6.72	Singulete	4	ArH de fenol
7.02	Singulete	8	ArH de fenol
7.14	Singulete	6	ArH de fenol + Py
7.77	Singulete	1	ArH de Py

Tabla 3. Asignación de señales del espectro de RMN- 1H (300 MHz) de $[C8Py(4H)^{2-} \cdot 2Cs^+]$ en CD_2Cl_2 a 25 °C.

Por medio del espectro de RMN-¹³C de la Figura 21, también se pueden observar señales características de una sustitución 1,5: la presencia de tres tipos de grupos metilo correspondientes a los *t-Bu* en δ 31.26, 31.72, 31.80 ppm, en δ 30.87 y 33.85 ppm los ArCH₂Ar y por último en δ 34.10, 34.48 y 35.76 ppm los carbonos cuaternarios de los *t-Bu*.

Por medio del espectrometría de masas (FAB), se puede observar la masa correspondiente al *p-ter*-butilcalix[8]arino funcionalizado con el grupo 2,6-dimetilpiridilo. El pico en m/z 1400 corresponde a [C8Py(6H) + H⁺], el de m/z 1533 al complejo con cesio [C8Py(6H) + Cs⁺] y en m/z 1665 al complejo bimetálico de cesio [C8Py(5H) + 2Cs⁺], como se puede observar en la Figura 22.

En el espectro de IR de [C8Py(4H)²⁻·2Cs⁺] en pastilla de KBr de la Figura 23, se observan las bandas en 3386 (ν_{O-H}) 3044 (ν_{C-H} aromático), 2958, 2907, 2868 (ν_{C-H} alifático), 1753, 1664, 1596 ($\nu_{C=C}$, $\nu_{N=C}$) y 1480 (ν_{C-H} alifático, $\nu_{C=C}$, $\nu_{N=C}$). El punto de fusión sin corregir fue de 325-326°C con descomposición.

El análisis elemental es congruente con los resultados anteriores, ya que el calculado es congruente con la fórmula química C₉₅H₁₁₆Cs₂NO₈·H₂O del complejo de dicesio monohidratado [C8Py(6H)·2Cs⁺·O] (Tabla 4).

Elemento	% Teórico	% Exp.
C	67.81	67.46
H	7.01	7.03
N	0.83	1.16

Tabla 4. Análisis elemental de [C8Py(6H)·2Cs⁺·O].

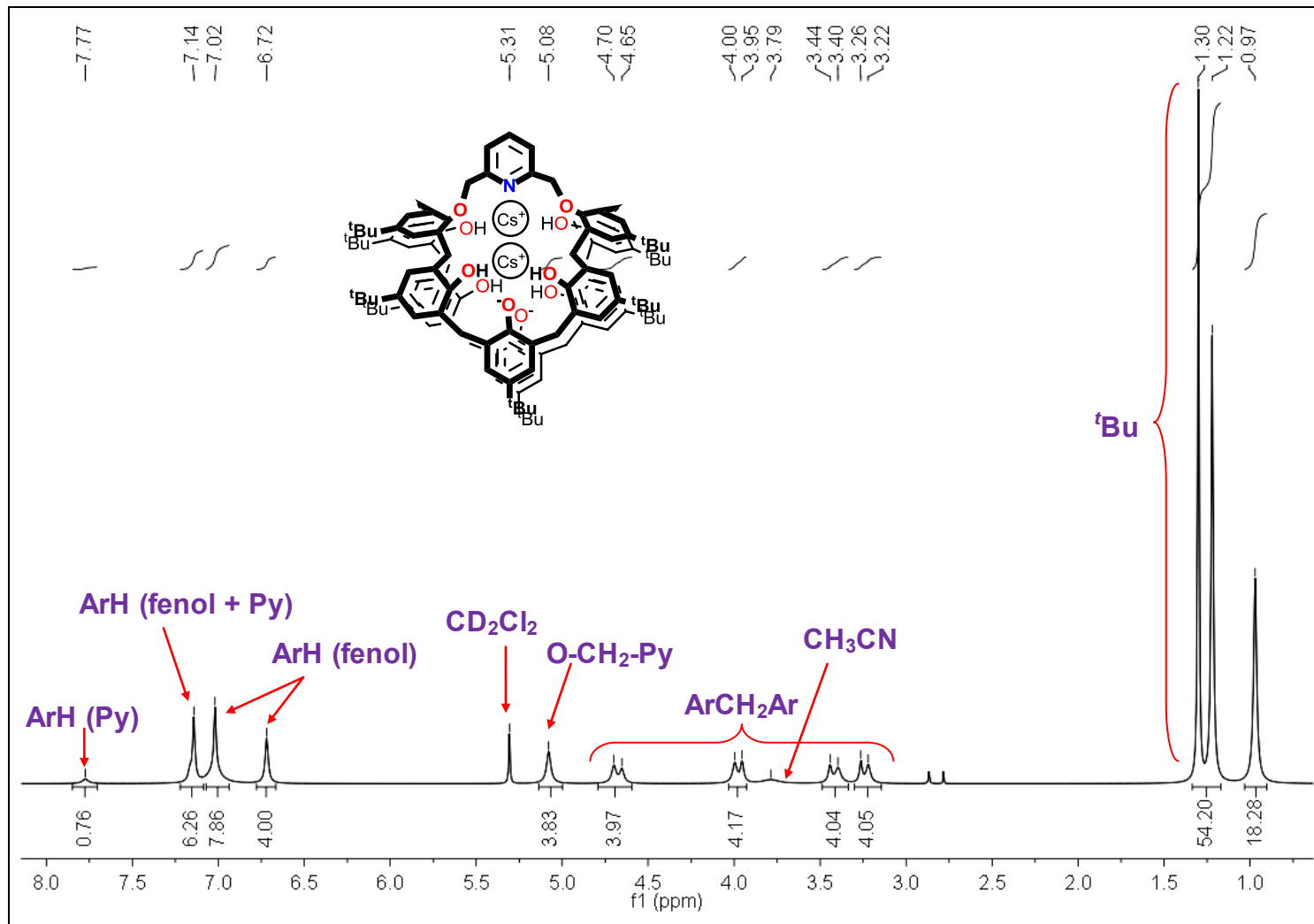


Figura 20. Espectro de RMN-¹H de [C8Py(4H)²⁺·2Cs⁺] en CD₂Cl₂.

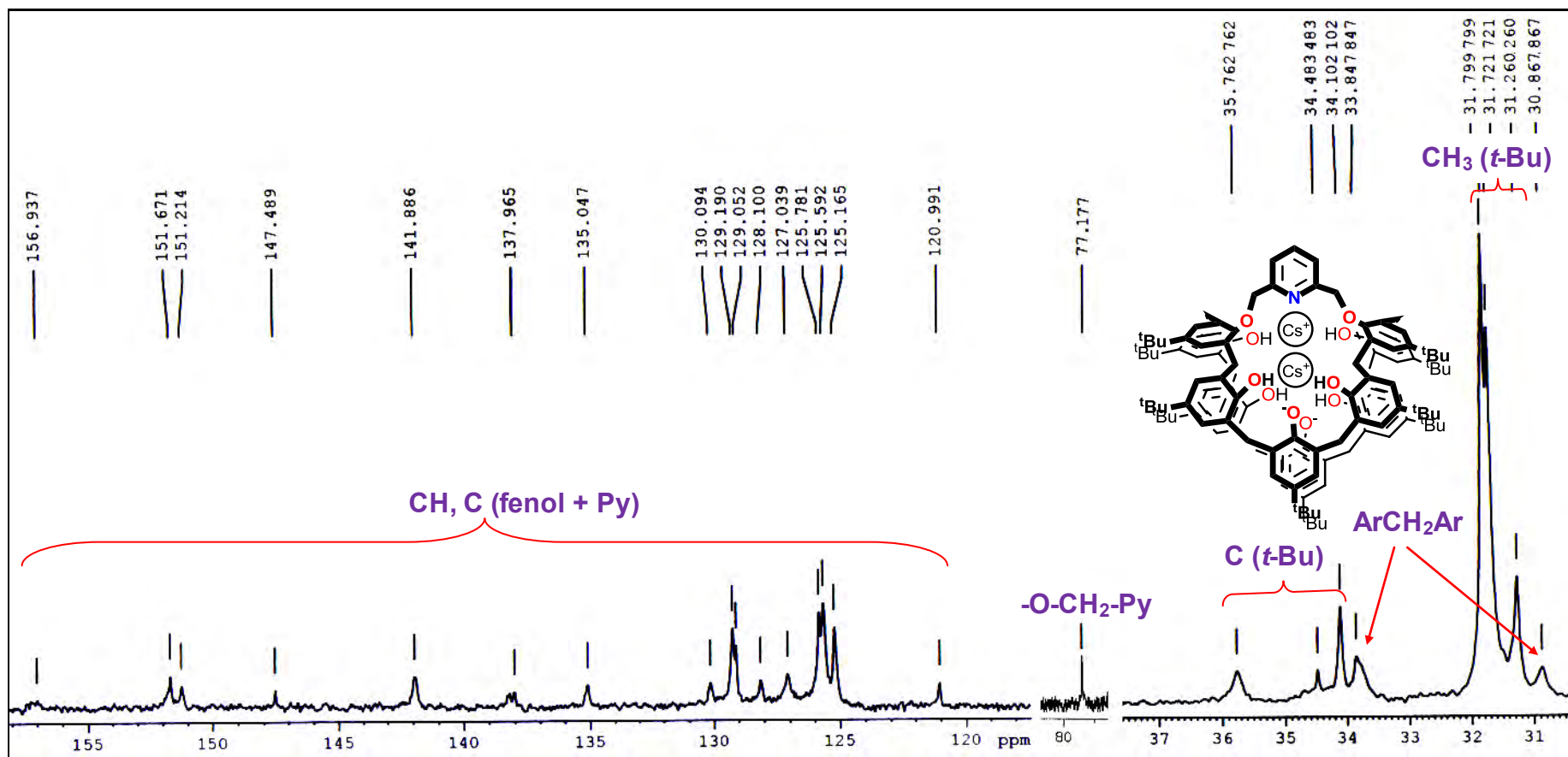


Figura 21. Ampliaciones del espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) de $[C8Py(4H)_2 \cdot 2Cs^+]$ en CD_2Cl_2 a 25 °C.

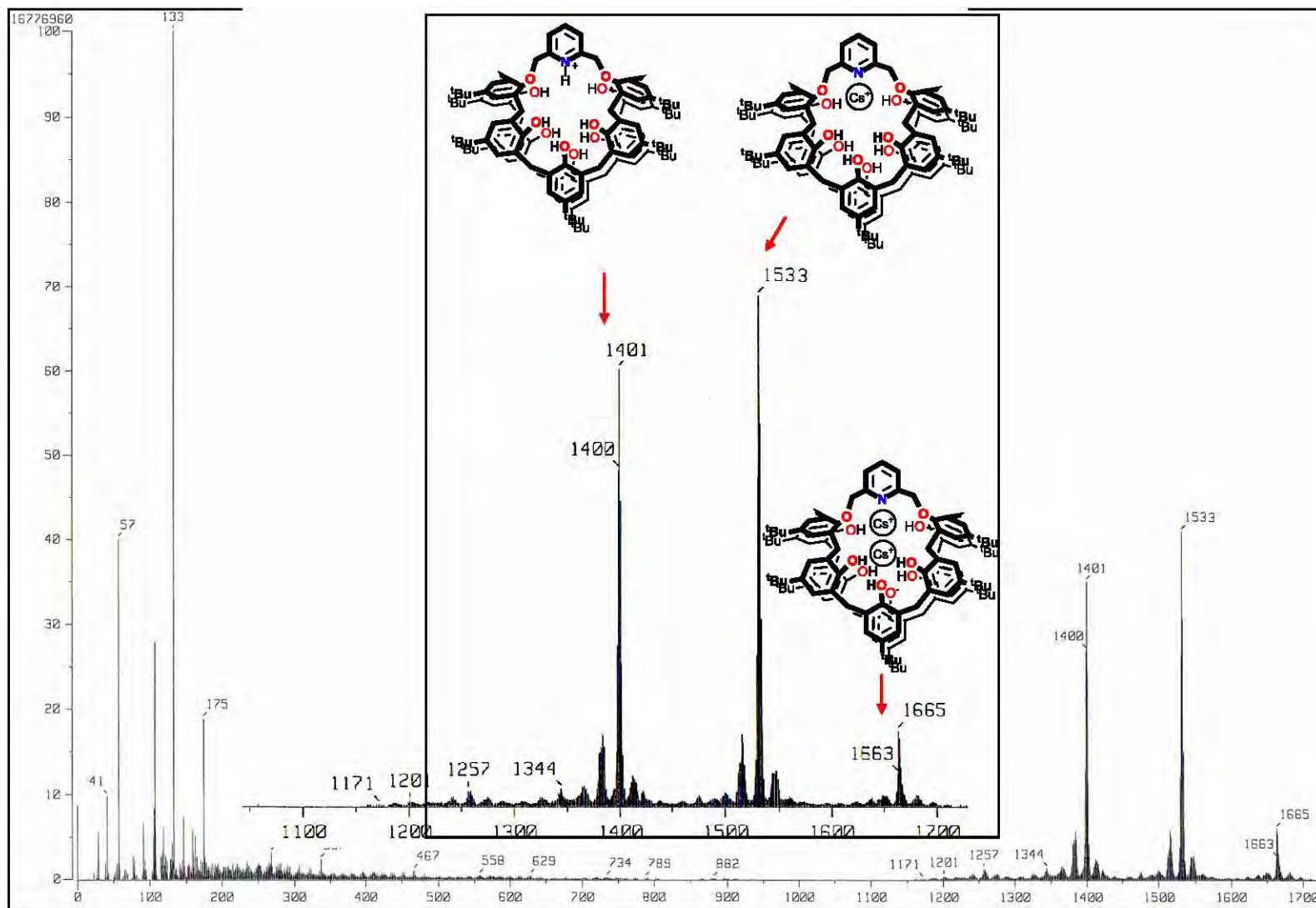


Figura 22. Espectro de masas (FAB⁺) de $[C8Py(4H)_2]^+ \cdot 2Cs^+$.

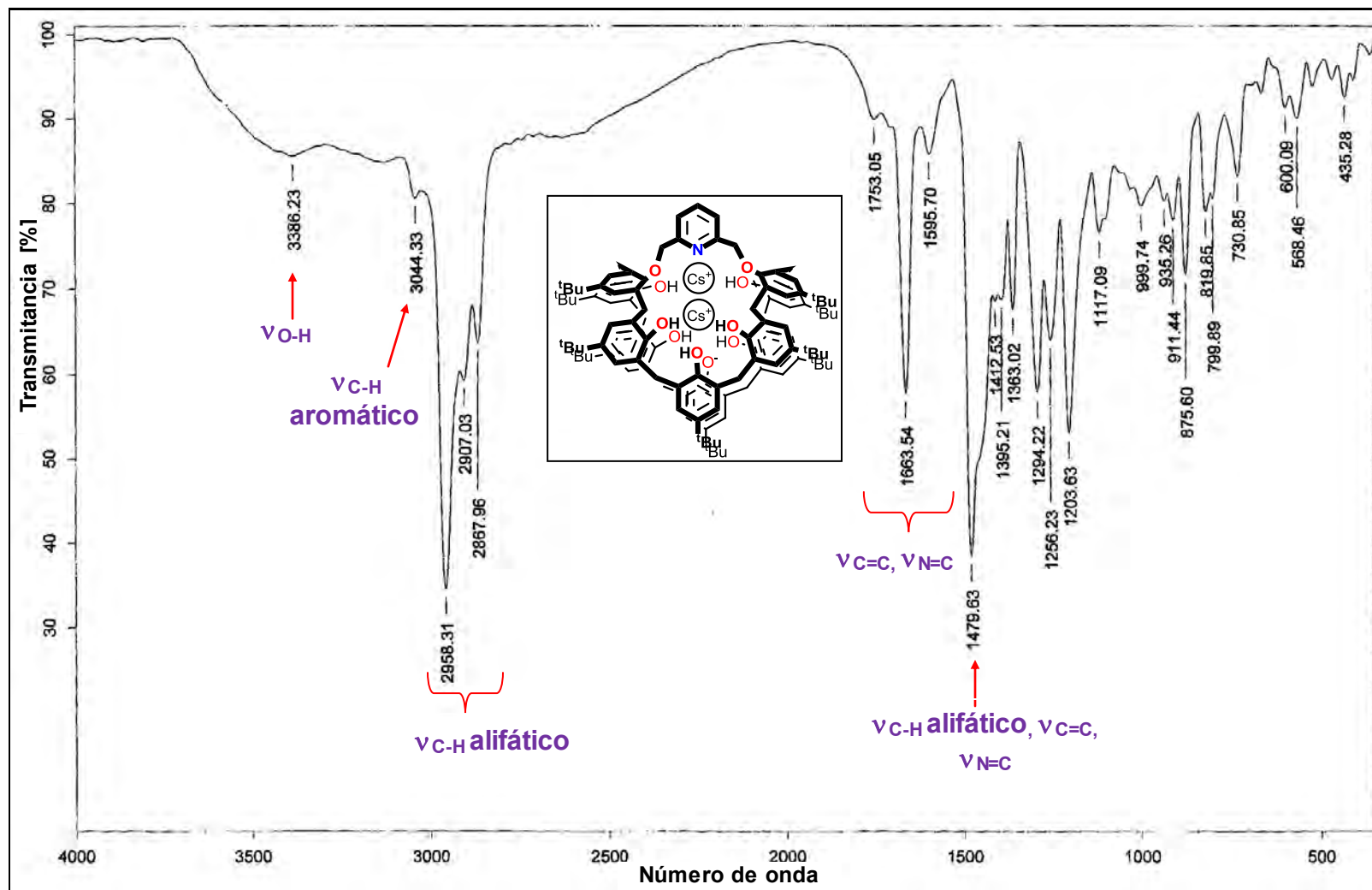


Figura 23. Espectro de IR en KBr de $[C_8Py(4H)_2]^{2-} \cdot 2Cs^+$.

Se obtuvieron cristales adecuados para difracción de rayos-X de una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{CN}$ (10:1), dicha estructura en estado sólido fue reportada anteriormente por nuestro grupo de trabajo,⁴⁸ sin embargo el rendimiento de la reacción fue optimizado por la presencia de un exceso de Cs_2CO_3 .⁴⁹ La estructura en estado sólido de $[\text{C8Py}(4\text{H})]^{2-}\cdot 2\text{Cs}^+\cdot\text{H}_2\text{O}$ consiste de la presencia del grupo 2,6-dimetilpiridilo puenteando el *p-ter*-butilcalix[8]areno en las posiciones fenólicas 1 y 5 (posiciones O2 y O6 en la Figura 24) y dos iones cesio que actúan como huéspedes dentro de la cavidad. Las distancias Cs1-O se encuentran en el rango de 2.991(3) a 3.373(4) Å con un promedio de 3.171 Å, las cuales son congruentes con las distancias de enlace Cs-O reportadas.⁵⁰ O9 corresponde a una molécula de agua que puentea a los dos iones cesio, el Cs2 se encuentra en la periferia de la cavidad y está unido también con O1 y O3 de fenol y el N2 de una molécula residual de CH_3CN que se encuentra por fuera de la cavidad (Tabla 5).

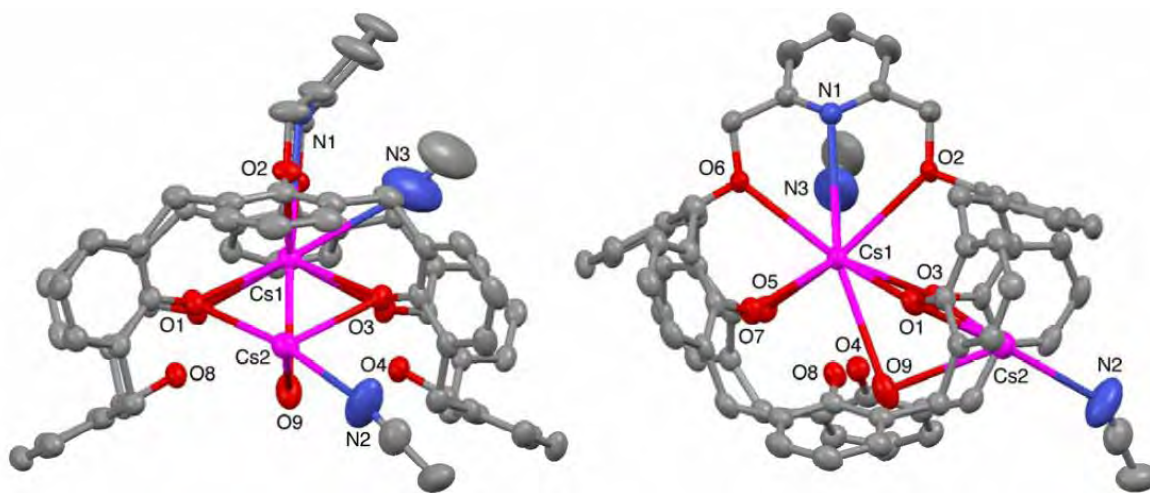


Figura 24. Diagrama elipsoides térmicos de $[\text{C8Py}(4\text{H})]^{2-}\cdot 2\text{Cs}^+\cdot(\text{H}_2\text{O})_2$, dos perspectivas. Se omitieron moléculas de disolvente, átomos de hidrógeno y grupos *t-Bu* para una mayor claridad.

La presencia del cesio en el macrociclo es importante para fines de caracterización, tanto en estado sólido como en disolución. El derivado disustituido del *p-ter*-butilcalix[8]areno libre de cesio $\text{C8Py}(6\text{H})$, se obtuvo al tratar $[\text{C8Py}(4\text{H})]^{2-}\cdot 2\text{Cs}^+$ con un exceso de solución acuosa de $\text{HCl}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ y una posterior neutralización con NaHCO_3 . Las señales de este compuesto sólo se

definen al adquirir el espectro de RMN-¹H (300 MHz) en CD₂Cl₂ a 30°C como se muestra en la Figura 25, donde son evidentes las señales características de C8Py(6H); principalmente se puede observar la presencia de los tres singuletes de los *t-Bu* (δ 1.23, 1.25, y 1.28 ppm en relación 1:1:2), los grupos ArCH₂Ar aparecen como singuletes en δ 3.83 y 4.03 ppm debido a la rápida interconversión de los *p-ter*-butilfenoles que hacen que los grupos CH₂ sean equivalentes⁵¹. El singulete en δ 5.15 ppm fue asignado a los protones metileno -OCH₂- del grupo 2,6-dimetilpiridilo. Por medio de un espectro COSY se logró asignar las señales en δ 6.80 (2H) y 7.10 (1H) ppm para los protones del grupo piridilo en las posiciones *meta* y *para* respectivamente. Finalmente, las cuatro señales superpuestas en δ 7.10-7.24 ppm, y las señales anchas en δ 8.64 ppm fueron asignadas a los protones aromáticos y los OH fenólicos, respectivamente.

El comportamiento fluxional de C8Py(6H) se estudió por espectroscopia de RMN-¹H en un amplio rango de temperaturas: en disolución de C₂D₂Cl₄ a 120°C las señales asignadas a los grupos *t-Bu* y metilenos puente son congruentes con la alta movilidad de la molécula; el singulete observado para los grupos metileno ArCH₂Ar indica la rotación libre del grupo aromático a través de la cavidad del macrociclo. Las señales de *t-Bu* adicionales corresponde a una pequeña fracción de un regioisómero con diferente simetría (Figura 25). Al bajar la temperatura en CD₂Cl₂ las señales de los *t-Bu* coalescen (0°C, $\Delta G^\ddagger = 14.26$ kcal mol⁻¹), y al bajar de 30°C a -40°C en CD₂Cl₂ se observa la división de las señales de los grupos ArCH₂Ar, lo cual es consistente con la reducción de la movilidad de los *p-ter*-butilfenoles para pasar a través de la cavidad del macrociclo, emergiendo así nuevos conformeros. La protección de las señales de los grupos *t-Bu* a campo alto con el enfriamiento tanto en CD₂Cl₂ como en C₂D₂Cl₄ indica que los grupos *t-Bu* se acercan a los electrones π de los anillos fenólicos.⁵² Otro factor importante es la presencia de enlaces de hidrógeno fuertes en C₂D₂Cl₄ de 40°C a 120°C, ya que la señal de OH tiene un desplazamiento mayor a δ 9.50 ppm, que es indicativa de un arreglo cíclico de enlaces de hidrógeno intramoleculares.⁵³

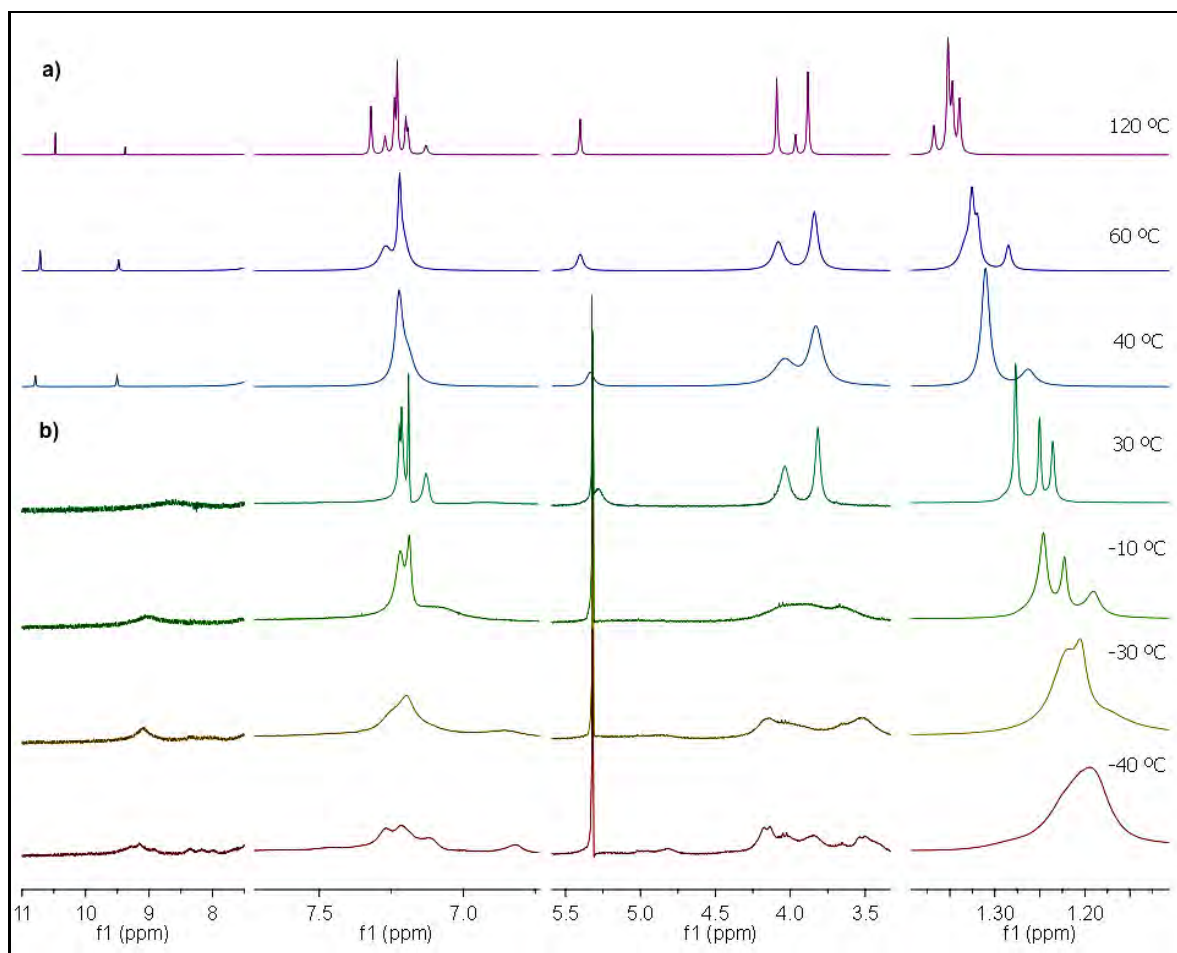


Figura 25. Espectros de RMN-¹H (300 MHz) a varias temperaturas de C8Py(6H) en a) C₂D₂Cl₄ de 40°C a 120°C y b) CD₂Cl₂ de -40°C a 30°C

En el espectro de RMN-¹³C (125 MHz) de C8Py(6H) a 25 °C también se observan las señales características de la disustitución. En δ 30.88 y 32.39 ppm los metilenos de los ArCH₂Ar, en δ 31.48, 31.61 y 31.71 ppm los carbonos primarios de los *t*-Bu y por último en δ 34.28, 34.33, 34.67 ppm los carbonos cuaternarios de los *t*-Bu (Figura 26).

Por medio de espectrometría de masas FAB⁺, sólo se observa en *m/z* 1401 un pico correspondiente a la masa de [C8Py(6H) + H⁺], como característica principal es notable la ausencia de los picos en *m/z* 1533 y 1665, que corresponden al ligante libre de iones cesio (Figura 27).

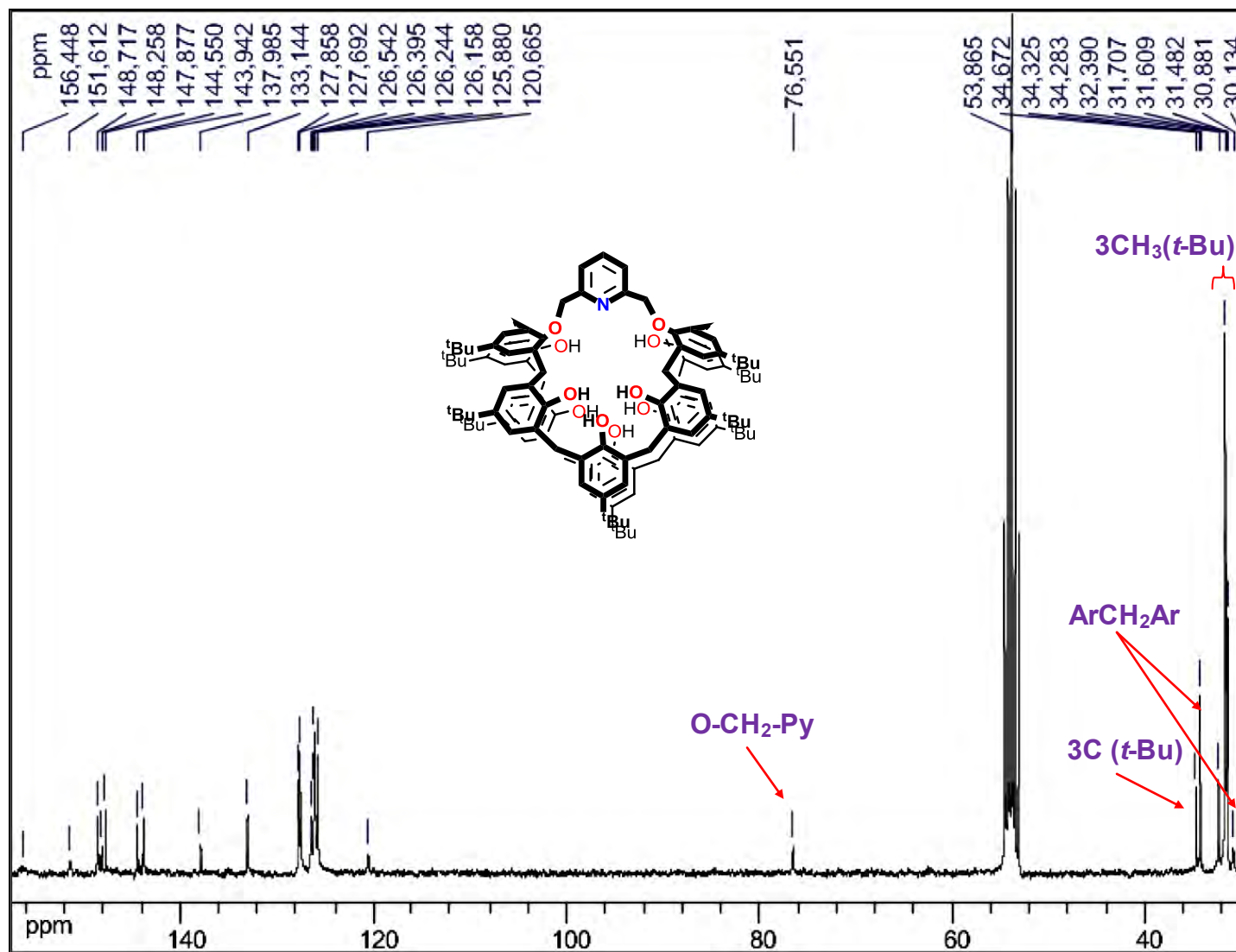


Figura 26. Espectro de RMN-¹³C de C8Py(6H) en CD₂Cl₂ a 25 °C.

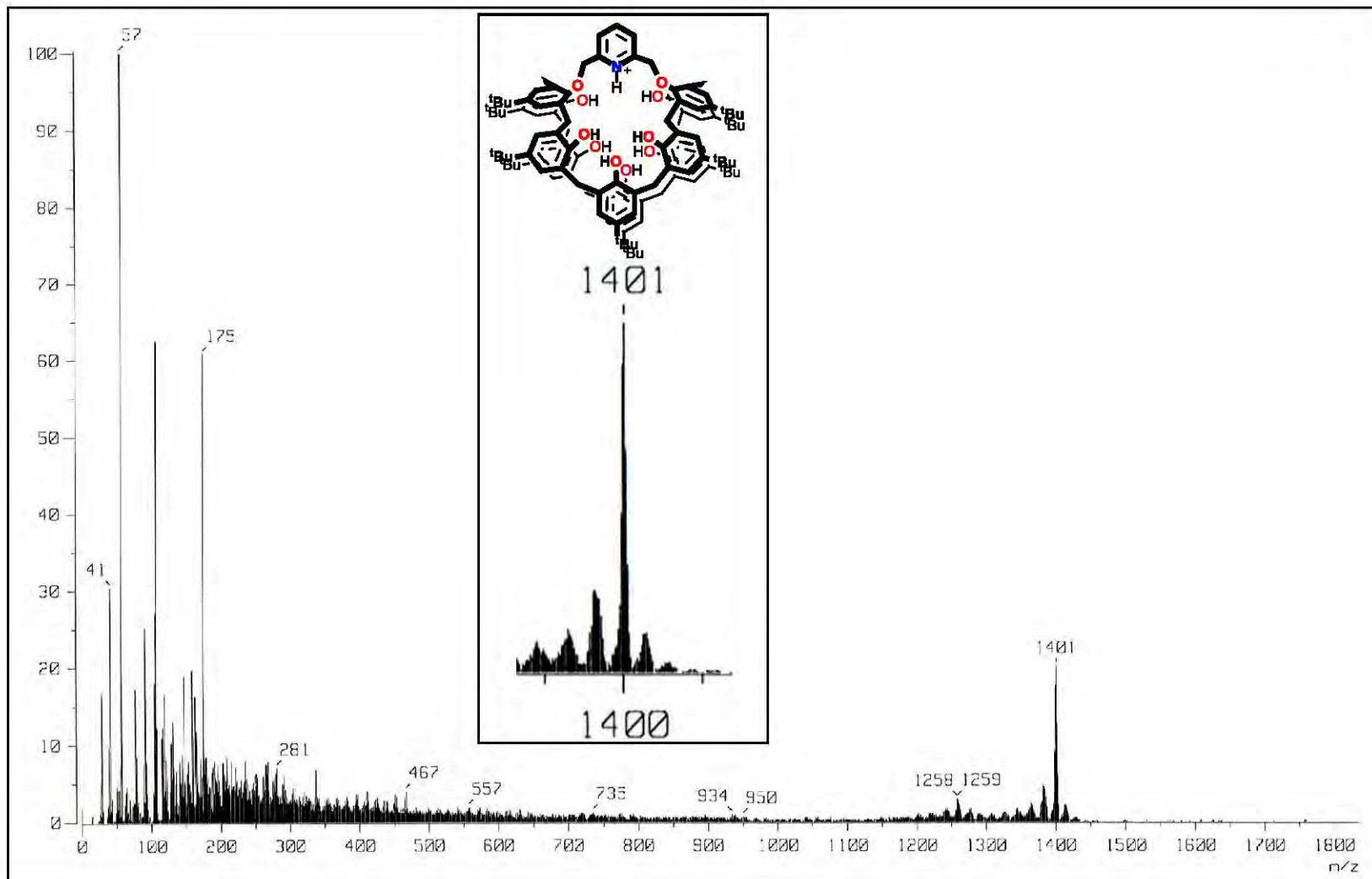


Figura 27. Espectro de masas FAB⁺ de C8Py(6H).

En el espectro de IR en pastilla de KBr de la Figura 28, se observan las bandas en 3232 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3053 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2959, 2906, 2871 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático), 1604 ($\nu_{\text{C=C}}$, $\nu_{\text{N=C}}$) y 1486 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático, $\nu_{\text{C=C}}$, $\nu_{\text{N=C}}$). El punto de fusión sin corregir fue de 230-231°C con descomposición.

El análisis elemental de C8Py(6H) es congruente con la fórmula química $\text{C}_{95}\text{H}_{117.5}\text{NO}_{8.25}$ [C8Py(6H)·(H₂O)_{0.25}], es decir con una molécula de agua por cuatro macrociclos como se muestra en la Tabla 5.

Elemento	% Teórico	% Exp.
C	81.37	81.19
H	8.35	8.43
N	1.00	1.10

Tabla 5. Análisis elemental de [C8Py(6H)·(H₂O)_{0.25}].

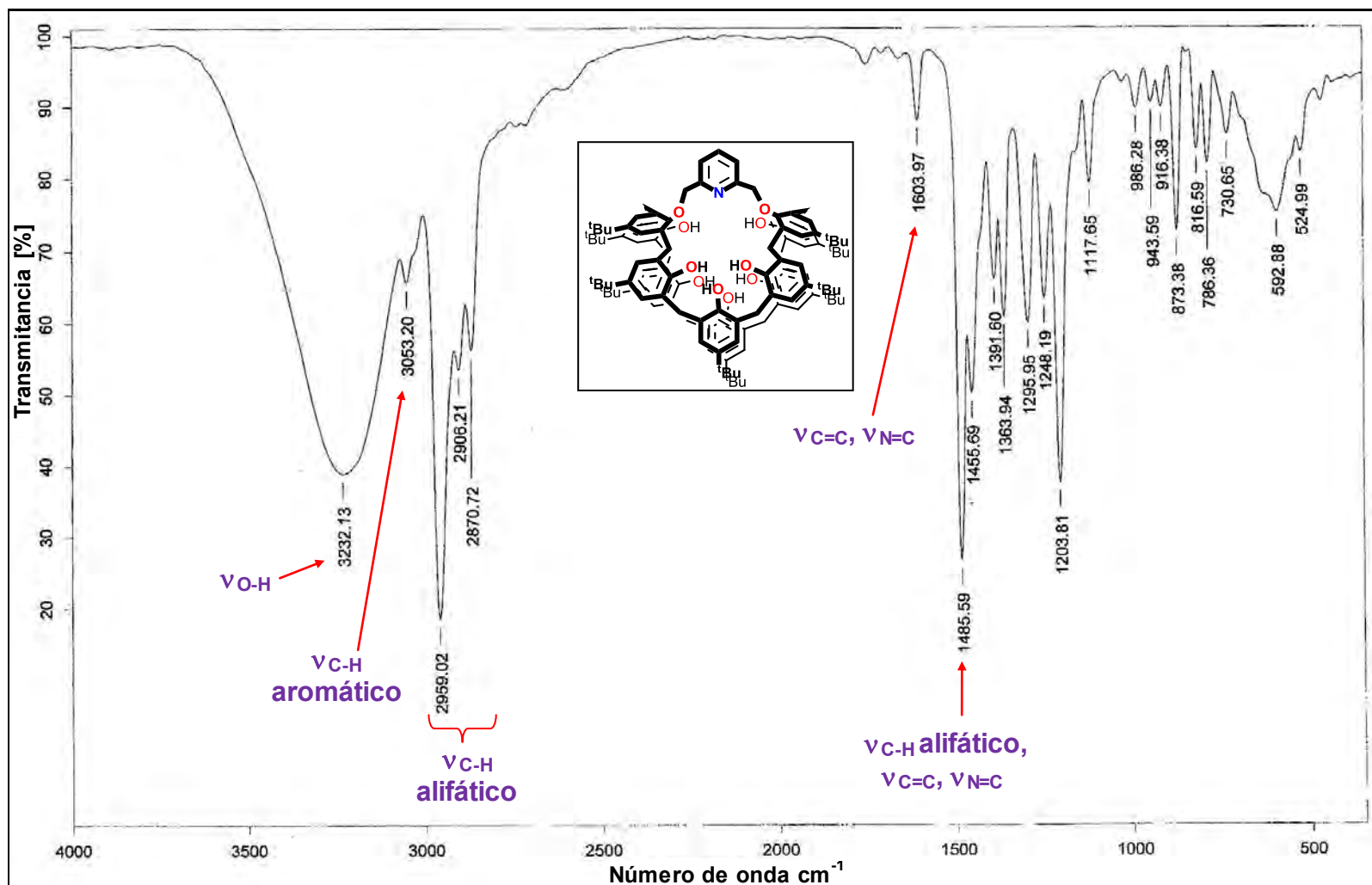


Figura 28. Espectro de IR en KBr de C8Py(6H).

Se obtuvieron cristales adecuados para difracción de rayos-X de C8Py(6H) de la mezcla CH₂Cl₂:CH₃OH por evaporación lenta, ver Figura 29. La estructura en estado sólido difiere considerablemente del complejo de cesio análogo [C8Py(4H)²⁻·2Cs⁺·(H₂O)₂], ya que se observa la autoinclusión del grupo 2,6-dimetilpiridilo dentro de la cavidad del *p-ter*-butilxalix[8]areno. El macrociclo adopta un doble conformación de $\frac{3}{4}$ de cono definida por las unidades fenólicas adyacentes: incluyen O2, O3 y O4 por una parte y O6, O7 y O8 por otra. Están presentes enlaces de hidrógeno entre los grupos hidroxilos vecinales, con distancias O··O en el rango de 2.669 a 2.998 Å, y con un ángulo promedio de 169.38(3) Å. Existen también enlaces de hidrógeno débiles que se forman entre los fenoles de moléculas adyacentes, la distancia promedio es 2.940 Å y el ángulo promedio de 91.52(2) Å, los cuales se presentan entre los O3–H3–O3* y O7–H7–O7*.

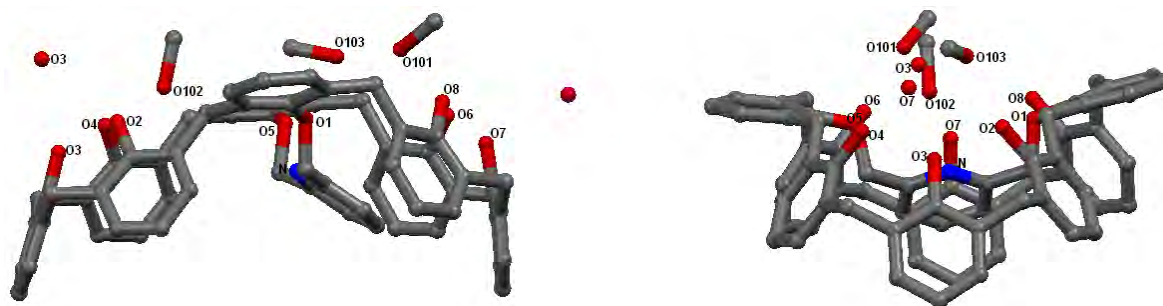


Figura 29. Dos perspectivas del diagrama elipsoides termicos de [C8Py(6H)·(CH₃OH)₃]. Se omitieron moléculas de disolvente, átomos de hidrógeno y grupos *t-Bu* para una mayor claridad.

1.11. Síntesis y caracterización de 1,5-3,7-bis(2,6-dimetilpiridil)-*p-ter*-butilcalix[8]areno: [C8Py2(4H)].

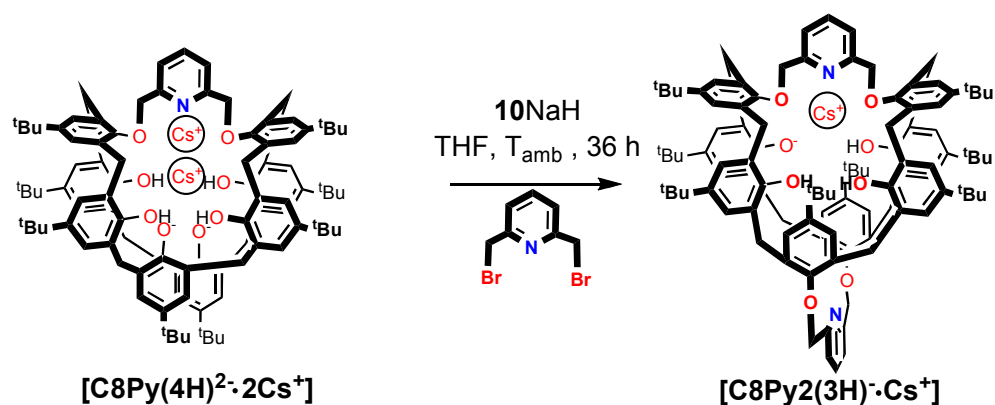


Figura 30. Esquema de reacción de la síntesis de $[C8Py2(3H) \cdot Cs^+]$.

Para la obtención del derivado del *p-ter*-butilcalix[8]areno con dos grupos 2,6-dimetilpiridilo $[C8Py2(3H) \cdot Cs^+]$ se utilizó el agente alquilante 2,6-bis(bromometil)piridina y NaH como base; no fue necesaria la utilización de una sal de cesio como base dado que se encuentra presente como plantilla en la materia prima $[C8Py(4H)2 \cdot 2Cs^+]$. La presencia de dos nitrógenos dentro de la cavidad del macrocilo es importante, ya que es potencialmente útil para la formación de complejos con metales de transición con especies de cobre más blandas como Cu^+ con respecto a su análogo C8Py(6H), o incluso para la formación de complejos bimetalicos.

El espectro de RMN- 1H de $[C8Py2(3H) \cdot Cs^+]$ en $CDCl_3$ (300 MHz) se muestra en la Figura 31 se observan varias señales que corresponden a la presencia de dos conformeros con las sustituciones en las posiciones distales 1,5-3,7. Con respecto a los grupos *t-Bu* se puede observar una relación de conformeros de 3:1, la de mayor proporción se encuentra en δ 1.10 (36H) y 1.34 (36 H) ppm y la segunda en δ 1.18 (13 H) y 1.26 (13 H). Para los grupos $ArCH_2Ar$ se observan cuatro dobletes (δ 3.26, 8H, $J = 14.4$ Hz; 3.49, 2.6 H, $J = 15.2$ Hz; 4.13, 8H, $J = 14.4$ Hz y en 4.25, 2.6 H, $J = 15.2$ Hz), que también hacen parte de las dos especies. Por último se observan los dos $-OCH_2-$ en δ 4.86 y 5.31 ppm, cuya integración es congruente con la misma relación de productos.

En el espectro de RMN-¹H (300 MHz) en tolueno-d₈ a 25 °C los resultados fueron mejores que con respecto a CDCl₃, ya que sólo se observa la presencia de una especie como se puede apreciar en la Figura 32, donde se pueden ver las señales típicas de la tetrasustitución en las posiciones fenólicas 1,5-3,7. Están presentes dos señales de los grupos *t-Bu* en δ 1.10 y 1.26 ppm, dos sistemas AX para los metilenos ArCH₂Ar (δ 3.52 ppm, 8H, *J* = 15.2 Hz y 4.45 ppm, 8H, *J* = 15.2 Hz) y por último en δ 7.15-7.22 ppm (22H) los ArH del grupo piridilo y de los grupos fenólicos. Un mejor detalle de la asignación se describe en la Tabla 6.

También se obtuvo el espectro de RMN-¹³C (75 MHz) en tolueno-d₈ a 25 °C, en el cual se observan las señales correspondientes a una tetrasustitución 1,5-3,7 con el grupo 2,6-dimetilpiridilo (Figura 33). En δ 33.43 y 33.97 ppm las señales de dos CH₃ de los grupos *t-Bu*, en δ 35.72 ppm un metileno de ArCH₂Ar, en δ 35.82 y 36.18 ppm los carbonos cuaternarios de *t-Bu* y en δ 76.35 ppm el grupo metileno de -OCH₂-Py.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Asignación
1.10	Singulete	36 H	<i>t-Bu</i>
1.26	Singulete	36 H	<i>t-Bu</i>
3.52	Doblete, <i>J</i> = 15.2 Hz	8 H	ArCH ₂ Ar
4.45	Doblete, <i>J</i> = 15.2 Hz	8 H	ArCH ₂ Ar
5.08	Singulete	8 H	-CH ₂ O-
7.15-7.22	Varios singuletes	22 H	ArH

Tabla 6. Asignación de las señales del espectro de RMN-¹H de [C8Py₂(3H)⁻·Cs⁺] en tolueno-d₈ a 25 °C.

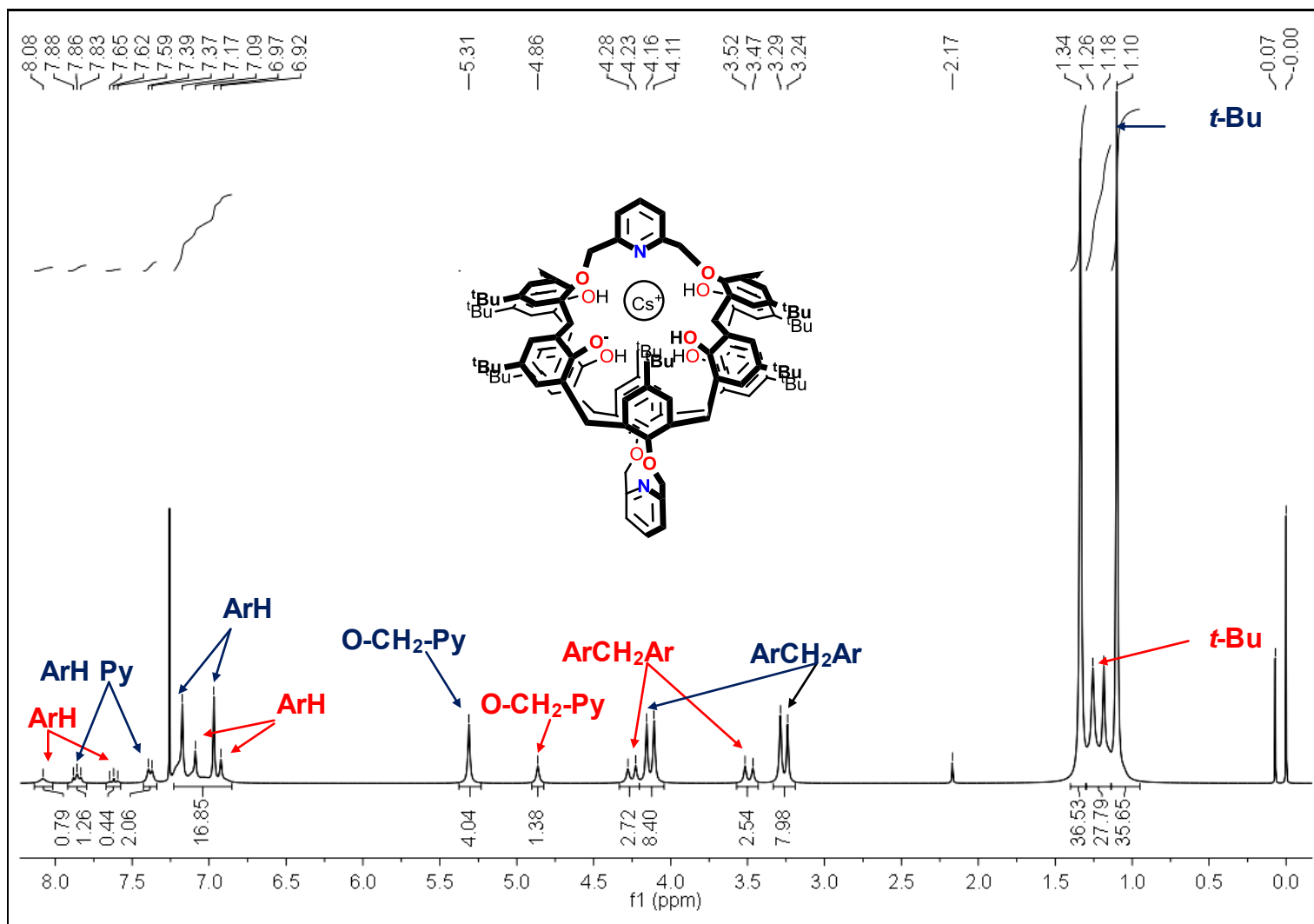


Figura 31. Espectro de RMN- ^1H de $[\text{C8Py2(3H)}] \cdot \text{Cs}^+$ en CDCl_3 a 25°C . Las asignaciones en azul corresponden al conformero que se encuentra en mayor proporción y las rojas al de menor.

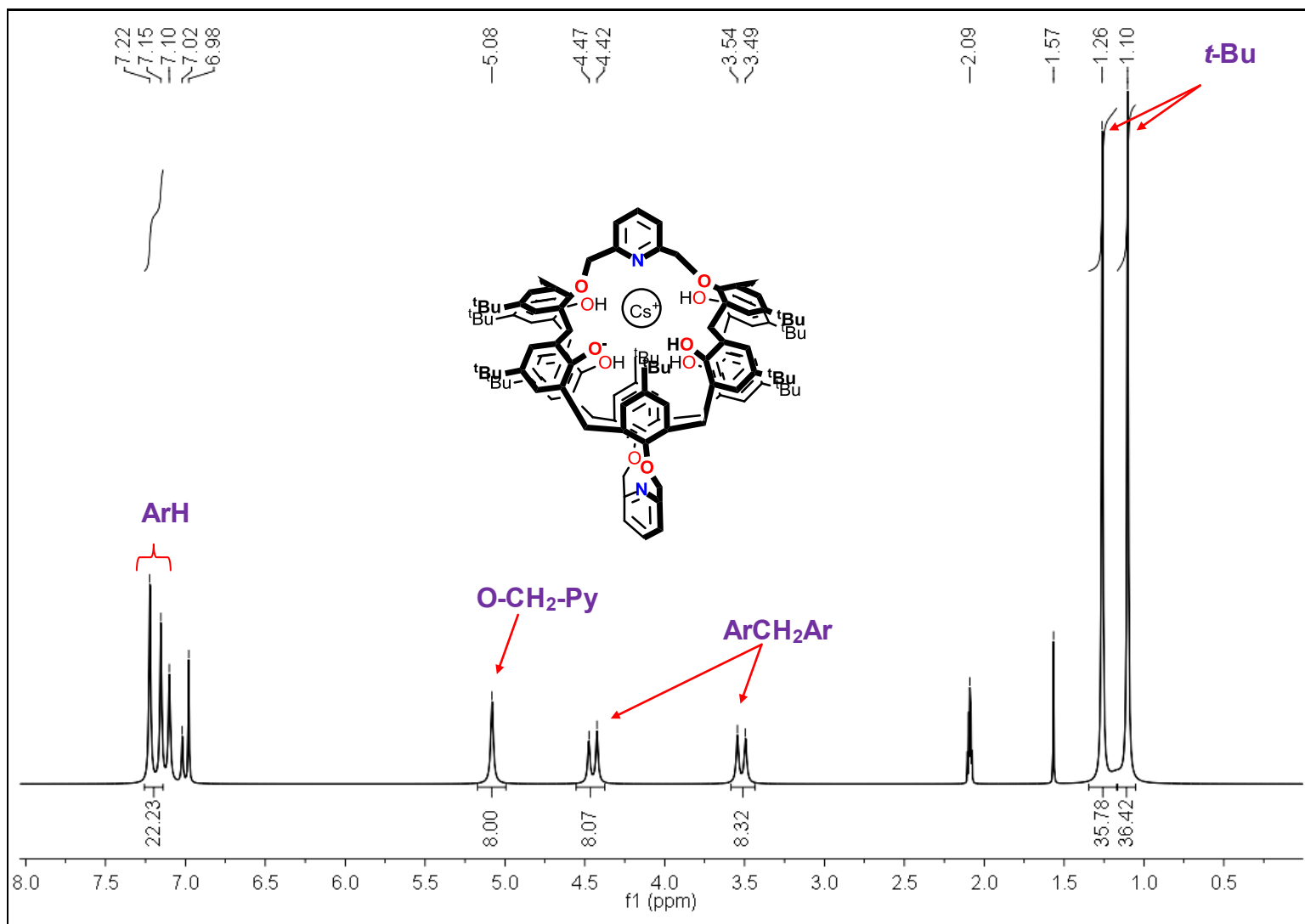


Figura 32. Espectro de RMN- ^1H de $[\text{C8Py2(3H)}] \cdot \text{Cs}^+$ en tolueno- d_8 a $25\text{ }^\circ\text{C}$.

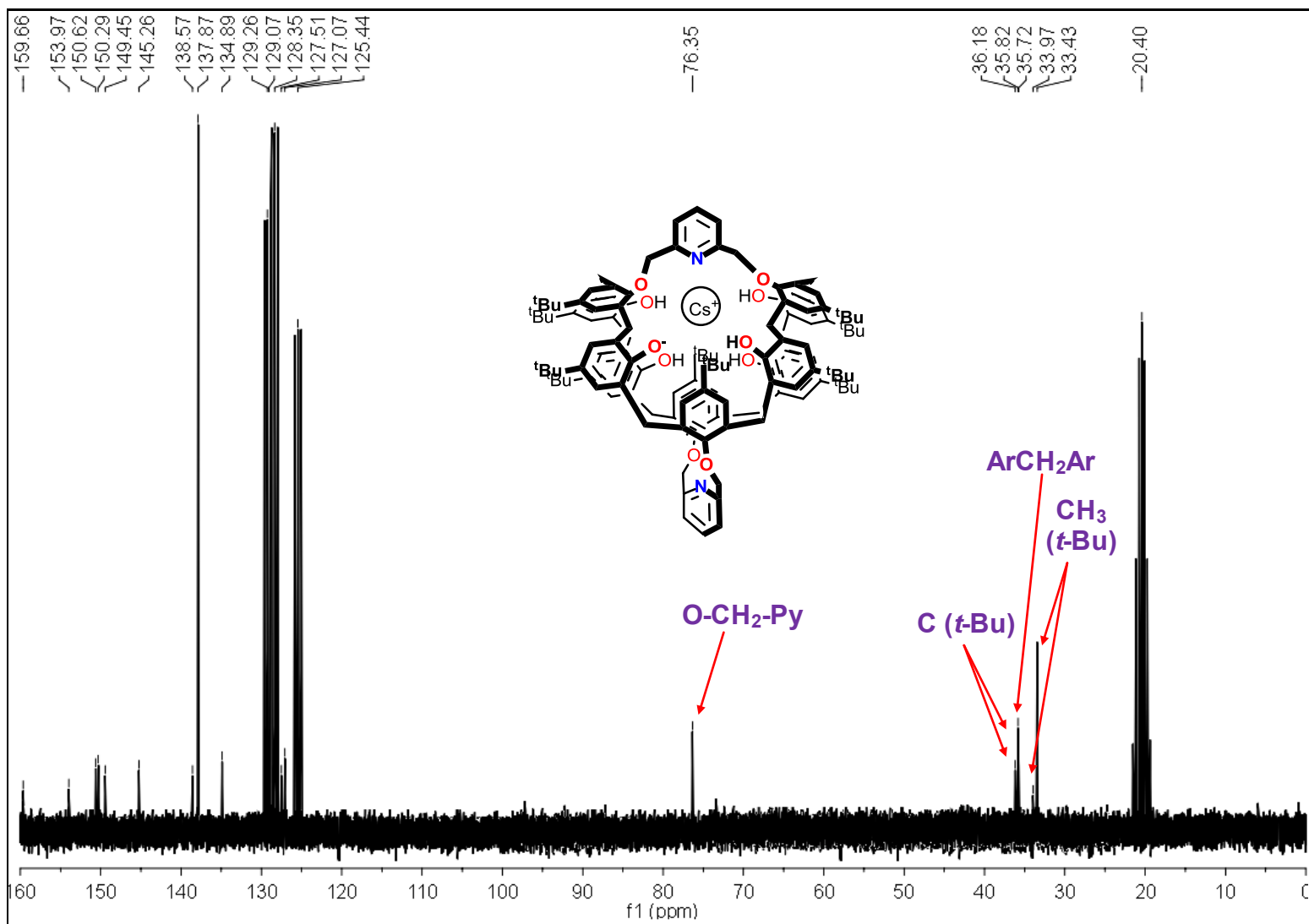


Figura 33. Espectro de RMN- ^{13}C de $[\text{C8Py2(3H)}]^{-}\text{Cs}^{+}$ en tolueno- d_8 a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Por medio del espectro de masas ESI⁺ de la Figura 34, se pueden observar los picos correspondientes a la masa del *p-ter*-butilcalix[8]areno tetrasustituido [C8Py2(3H)⁻·Cs⁺], el pico en *m/z* 1504 corresponde a [C8Py2(4H) + H⁺], en *m/z* 1526 a [C8Py2(4H) + Na⁺], en *m/z* 1542 [C8Py2(4H) + K⁺] y en *m/z* 1636 [C8Py2(4H) + Cs⁺].

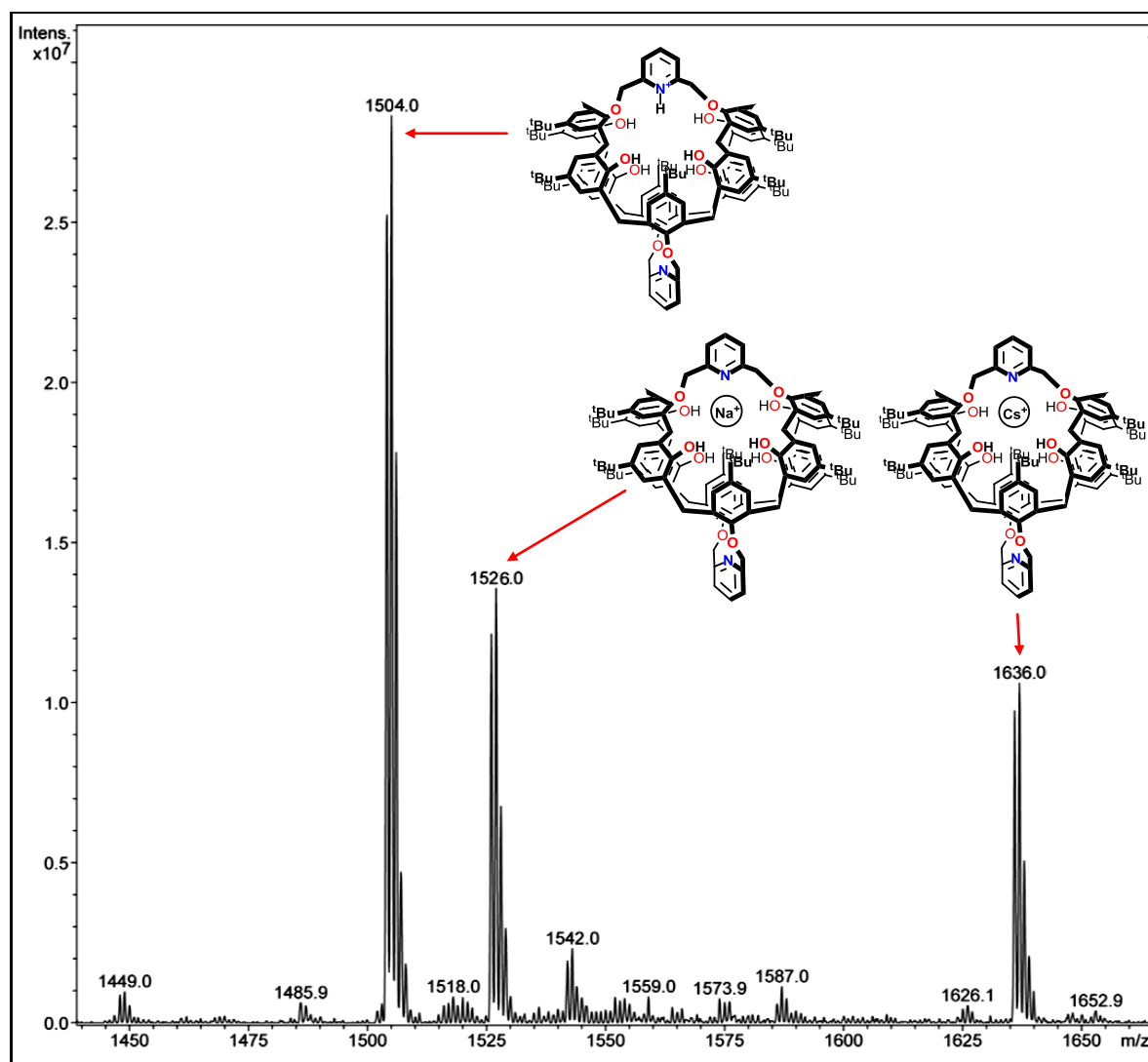


Figura 34. Espectro de masas ESI⁺ de [C8Py2(3H)⁻·Cs⁺].

El ligante libre de cesio se obtuvo mediante el lavado del sólido varias veces con CH₂Cl₂ y una solución HCl 1 N, se desechó la fracción acuosa y la orgánica se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃, se secó a presión

reducida y se obtuvo un sólido blanco correspondiente a [C8Py2(4H)], el cual se caracterizó inicialmente por espectroscopia IR en pastilla de KBr (Figura 35). Se observan las bandas en 3350 ($\nu_{\text{O-H}}$ aromático); 3052 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático); 2959, 2906, 2869 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático); 1755, 1715, 1594 ($\nu_{\text{C=C}}$, $\nu_{\text{C=N}}$) y 1480 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$, $\nu_{\text{C=N}}$, $\nu_{\text{C-H}}$ alifático). Como característica principal en el compuesto tetrasustituido, observamos que por la presencia de un mayor número de grupos piridilo, las bandas correspondiente a éste grupo son más intensas (1755-1594 de $\nu_{\text{C=C}}$, $\nu_{\text{C=N}}$) que las del compuesto disustituido C8Py(6H).

El análisis elemental para la muestra libre de cesio fue congruente con la fórmula química $\text{C}_{102}\text{H}_{122}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$ de [C8Py2(4H)·H₂O]. En el caso del complejo de cesio, el análisis elemental fue el esperado para la fórmula mínima $\text{C}_{102}\text{H}_{122}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{Cs} \cdot \text{H}_2\text{O}$ de [C8Py2(3H)·Cs·H₂O], ver tabla 7.

[C8Py2(4H)·H ₂ O]			[C8Py2(3H)·Cs·H ₂ O]		
Elemento	% Teórico	% Exp.	Elemento	% Teórico	% Exp.
C	80.49	80.62	C	74.07	74.19
H	8.09	8.15	H	7.50	7.65
N	1.86	1.95	N	1.69	1.75

Tabla 7. Análisis elemental de [C8Py2(4H)·H₂O] ($\text{C}_{102}\text{H}_{122}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$) y [C8Py2(3H)·Cs·H₂O] ($\text{C}_{102}\text{H}_{122}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{Cs} \cdot \text{H}_2\text{O}$).

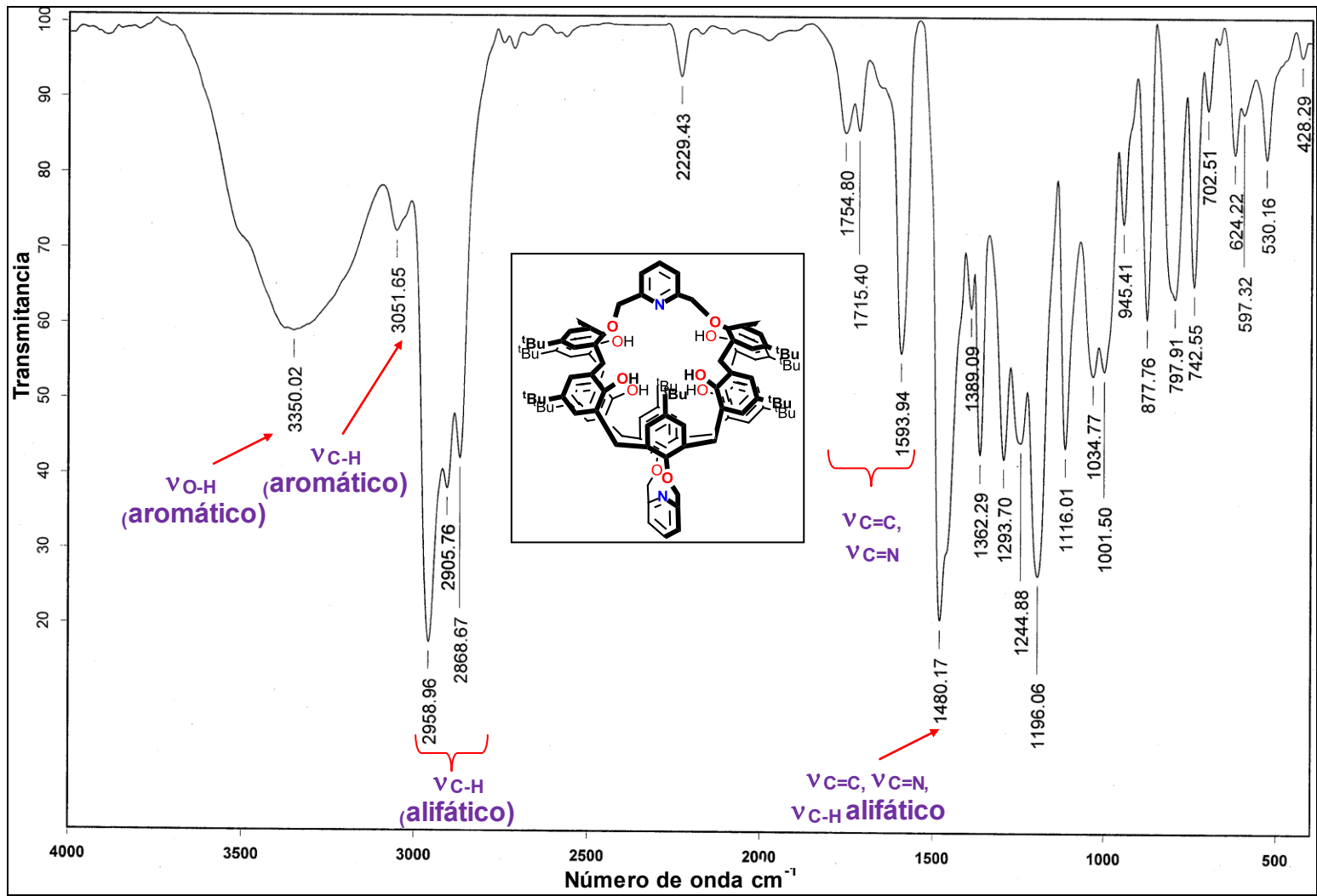


Figura 35. Espectro de IR en pastilla de KBr de [C8Py2(4H)].

1.12. Síntesis de 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina.⁴⁹

La presencia de átomos donadores como el nitrógeno dentro de la cavidad del *p-ter*-butilcalix[8]areno en las posiciones fenólicas 1 y 5, es novedosa en éste trabajo, ya que permite la formación de nuevos catalizadores supramoleculares con metales de transición, pero es más interesante si el ligante es potencialmente quelatante. En la síntesis de C8Py(6H) y C8Py2(4H) se utilizaron los reactivos 2,6-bis(halometil)piridina (Br o Cl), los cuales se encuentran disponibles comercialmente. Con el fin de crear una mayor diversidad de los nuevos derivados del *p-ter*-butilcalix[8]areno, era necesaria la presencia de ligantes bidentados como el grupo 2,9-dimetil-1,10-fenantroilo. El inconveniente de ésta reacción consistía en que el agente alquilante 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina no está disponible comercialmente; otro factor es que las síntesis reportadas⁵⁴ no fueron reproducibles por nuestro grupo de trabajo, por lo cual tuvimos que desarrollar una nueva metodología para esta reacción, como se puede observar en la Figura 36. La reacción consta de la bromación de la 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina con un exceso de N-bromosuccinimida (NBS), en la primera etapa se forman diversos productos bromados con igual R_f en placa cromatográfica que no se pueden separar, por lo tanto luego de eliminar la succinimida residual se realiza una debromación con HPO(OC₂H₅)₂:*i*-Pr₂NEt, para así poder obtener el producto final.

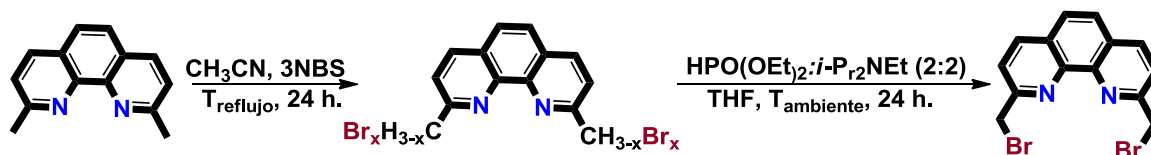


Figura 36. Esquema de reacción de la síntesis de la 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina

El producto presenta las mismas características espectroscópicas del reportado, como se puede observar en las señales características de la molécula en el espectro de RMN-¹H (Tabla 8).⁵⁴ Como característica principal la molécula presenta cuatro señales, debido a la presencia de dos singuletes de BrCH₂Ar y dos dobletes de ArH, correspondientes a la simetría de la molécula (Figura 37).

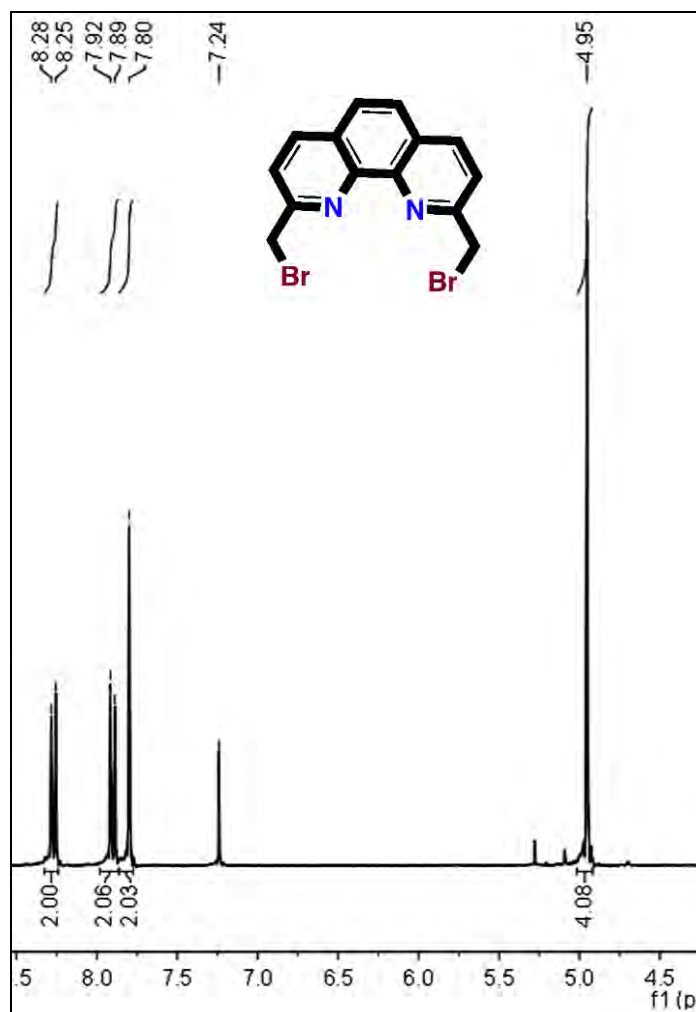


Figura 37. Espectro de RMN-1H de 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Asignación
4.95	singulete	4	ArCH ₂ Br
7.75	singulete	2	ArH
7.85	doblete (J = 8.2 Hz)	2	ArH
8.40	doblete(J = 8.2 Hz)	2	ArH

Tabla 8. Asignación de señales de RMN ¹H de 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina.

1.13. Síntesis y caracterización de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroilo)-*p-ter*-butilcalix[8]areno [C8Fen(6H)].⁴⁷

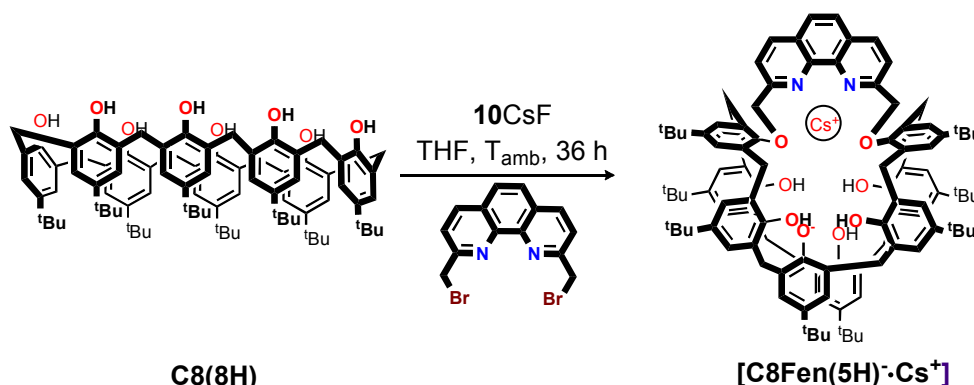


Figura 38. Esquema de reacción de la síntesis de C8Fen(6H).

El derivado de *p-tert*-butilcalix[8]areno con el grupo 2,9-dimetil-1,10-fenantroilo en las posiciones fenólicas 1 y 5 C8Fen(6H) es interesante por la presencia del grupo 1-10-fenantroilo, el cual es un ligante bidentado presente en una gran variedad de catalizadores, como el caso de sus complejos de cobre utilizados en los procesos catalíticos de activación de oxígeno y el acoplamiento C-S.^{45,55}

La molécula C8Fen(6H) presenta las características espectroscópicas correspondientes a la disustitución en las posiciones fenólicas 1 y 5, debido a la presencia de tres singuletes correspondientes a los grupos *t-Bu* (1.26 ppm con integración para 36H; 1.27 ppm para 18H y 1.35 ppm 18H, respectivamente), en relación 2:1:1 como se muestra en el espectro de RMN-¹H en C₂D₂Cl₄ a alta temperatura (Figura 39). Otro aspecto característico de esta disustitución corresponde a la presencia de cuatro dobletes de un sistema AB, observado para los grupos metileno puentes ArCH₂Ar (δ 3.44 y 3.70 $J = 13.5$ Hz; δ 4.19 y 4.49 $J = 15.1$ Hz) y el singulete del metileno puente correspondiente al -CH₂O- en 5.34 ppm. En la Tabla 9 podemos ver con mayor detalle la asignación de los protones correspondientes a C8Fen(6H).

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Asignación
1.26	singulete	36 H	<i>t-Bu</i>
1.27	Singulete	18 H	<i>t-Bu</i>
1.35	Singulete	18 H	<i>t-Bu</i>
3.44	doblete ($J = 13.5$ Hz)	4 H	ArCH ₂ Ar
3.70	doblete ($J = 13.5$ Hz)	4 H	ArCH ₂ Ar
4.19	doblete ($J = 15.1$ Hz)	4 H	ArCH ₂ Ar
4.49	doblete ($J = 15.1$ Hz)	4 H	ArCH ₂ Ar
5.34	singulete	4 H	O-CH ₂ -
7.03	doblete ($J = 2.1$ Hz)	4 H	ArH de Fenol
7.04	doblete ($J = 2.1$ Hz)	4 H	ArH de Fenol
7.07	Singulete	4 H	ArH de Fenol
7.29	Singulete	4 H	ArH de Fenol
7.81	doblete ($J = 8.2$ Hz)	2 H	ArH de Fen
7.92	Singulete	2 H	ArH de Fen
8.33	doblete ($J = 8.2$ Hz)	2 H	ArH de Fen

Tabla 9. Asignación de señales de RMN-¹H de C8Fen(6H).

Por medio del espectro de RMN-¹³C, se pueden observar las señales características correspondientes a la disustitución en las posiciones fenólicas 1 y 5, las cuales al igual que el espectro de RMN-¹H se definieron bien a alta temperatura (Figura 40). Como características principal observamos la presencia de tres señales correspondientes a los grupos metilo de los *t-Bu* (δ 31.22, 31.23 y 31.25 ppm); por otro lado en δ 31.44 y 31.77 ppm se observan dos ArCH₂Ar y en δ 33.51, 33.62 y 33.98 ppm tres carbonos cuaternarios de los grupos *t-Bu*. Por último la presencia de un solo -CH₂O- en δ 74.04 es característico de la simetría C₂ de C8Fen(6H).

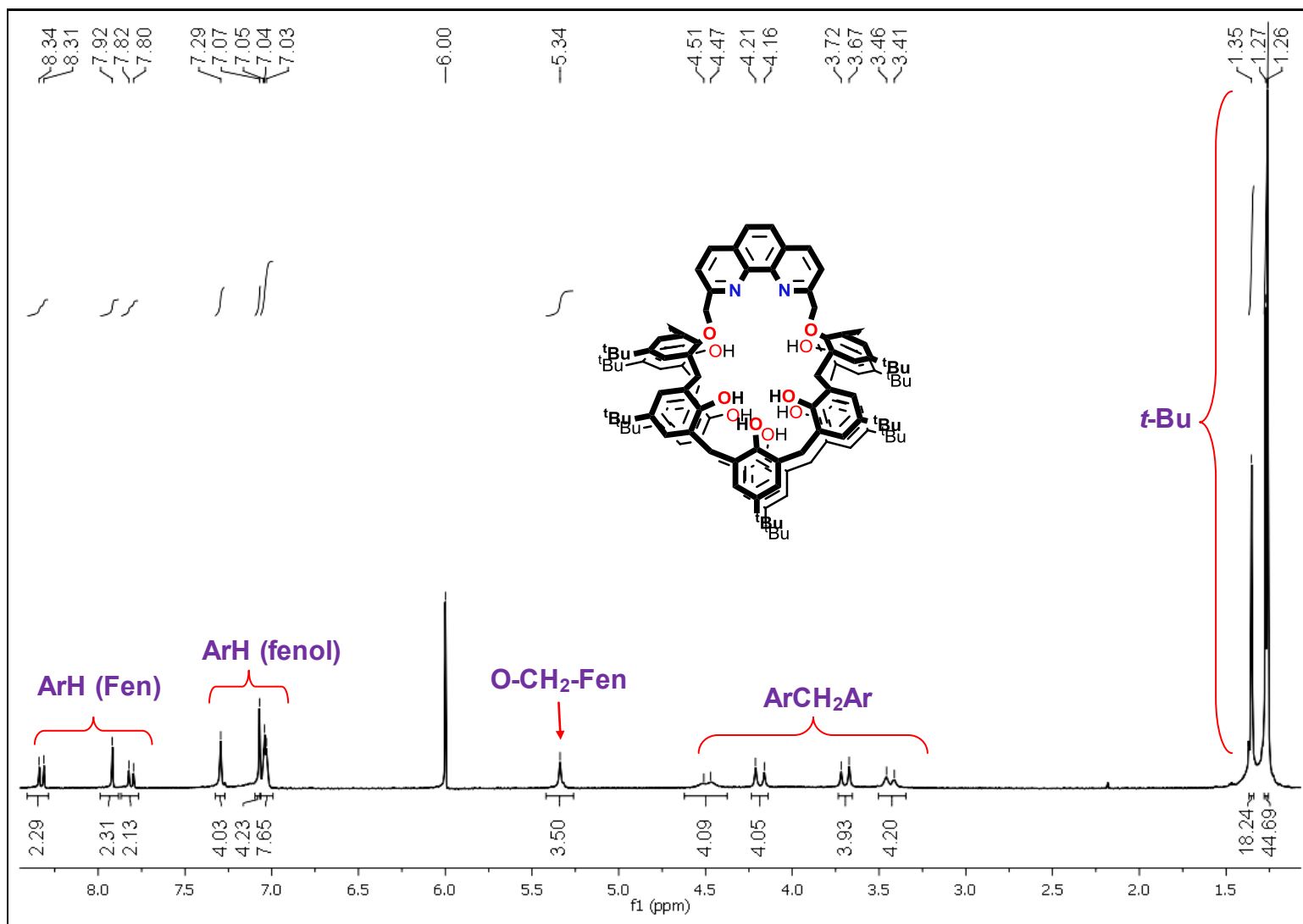


Figura 39. Espectro de RMN- ^1H de $\text{C}_8\text{Fen}(6\text{H})$ en $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ a $120\text{ }^\circ\text{C}$.

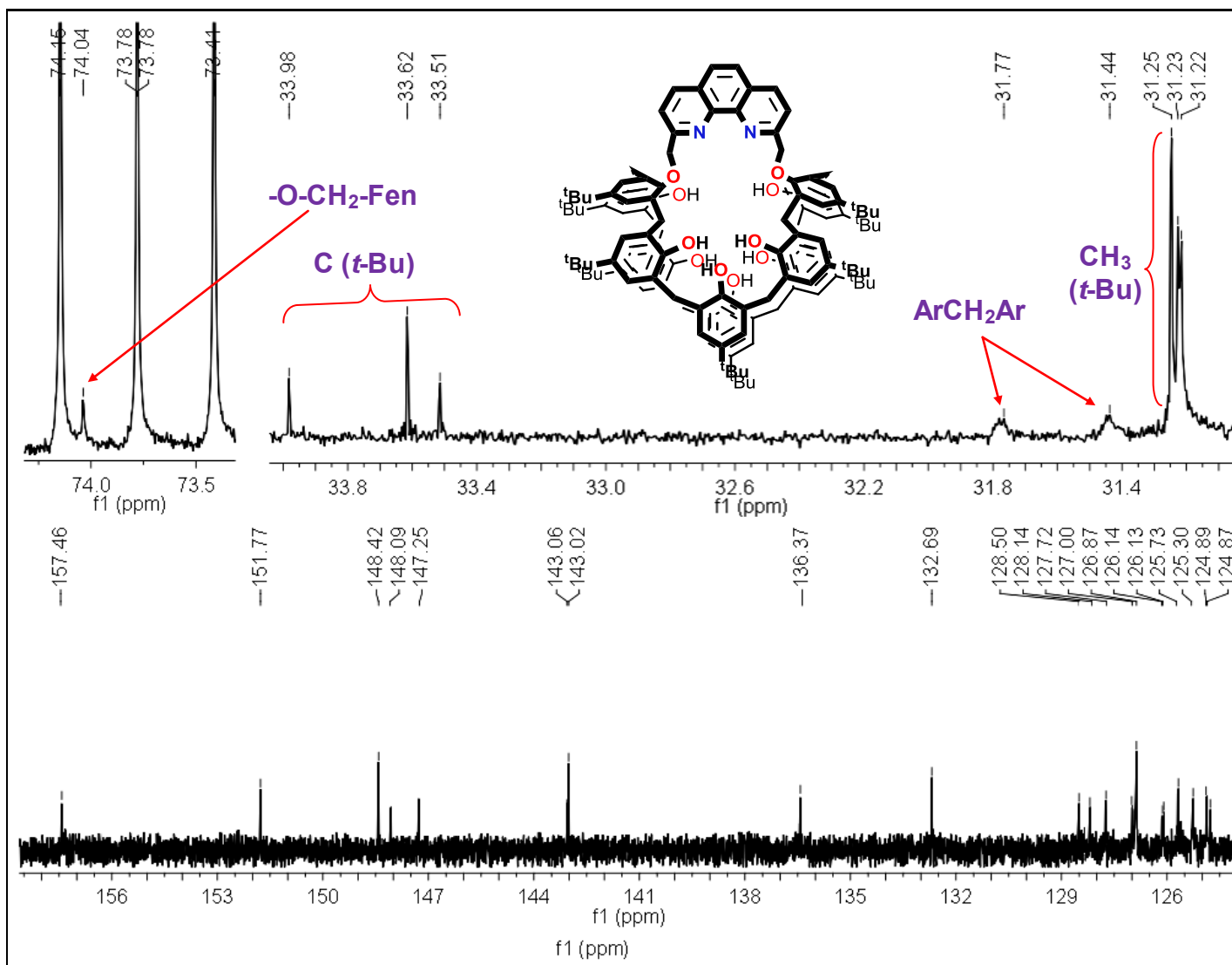


Figura 40. Ampliaciones del espectro de RMN- ^{13}C de $\text{C}_8\text{Fen}(6\text{H})$ en $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ a 120°

Por medio de espectrometría de masas FAB⁺, en m/z 1502 podemos observar el ión molecular correspondiente a $[\text{C}_8\text{Fen}(6\text{H}) + \text{H}]^+$, como se muestra en la Figura 41.

También se obtuvo el espectro de IR en pastilla de KBr observándose las bandas en 3423 ($\nu_{\text{O-H}}$ aromático), 3047 ($\nu_{\text{C-H}}$, aromático), 2958, 2868 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático), 1625, 1598, 1566 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$, $\nu_{\text{C=N}}$), 1480 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático, $\nu_{\text{C=C}}$, $\nu_{\text{C=N}}$), como se puede observar en la Figura 42.

El análisis elemental de $\text{C}_8\text{Fen}(6\text{H})$ es congruente con la presencia de una molécula de agua $[\text{C}_8\text{Fen}(6\text{H})\cdot\text{H}_2\text{O}]$ y presenta una fórmula química $\text{C}_{102}\text{H}_{120}\text{N}_2\text{O}_8\cdot\text{H}_2\text{O}$ como se puede observar en la Tabla 10. Se obtuvo el punto de fusión sin corregir, el cual fue de 240-241°C con descomposición.

Elemento	% Teórico	% Exp.
C	80.75	80.59
H	8.10	8.09
N	1.80	1.84

Tabla 10. Resultados del análisis elemental de $[\text{C}_8\text{Fen}(6\text{H})\cdot\text{H}_2\text{O}]$ ($\text{C}_{102}\text{H}_{122}\text{N}_2\text{O}_9$).

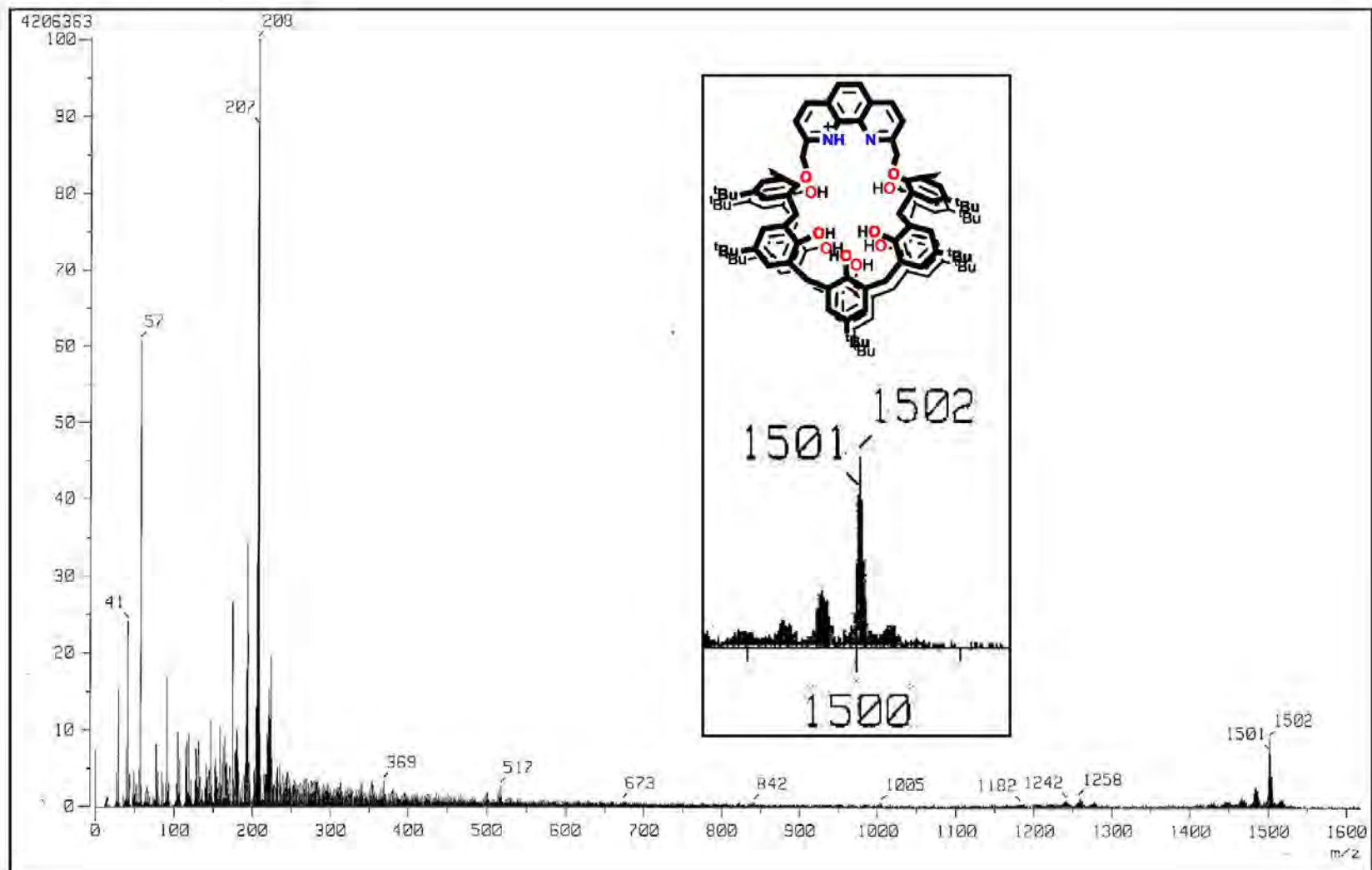


Figura 41. Espectro de masas FAB⁺ de C8Fen(6H).

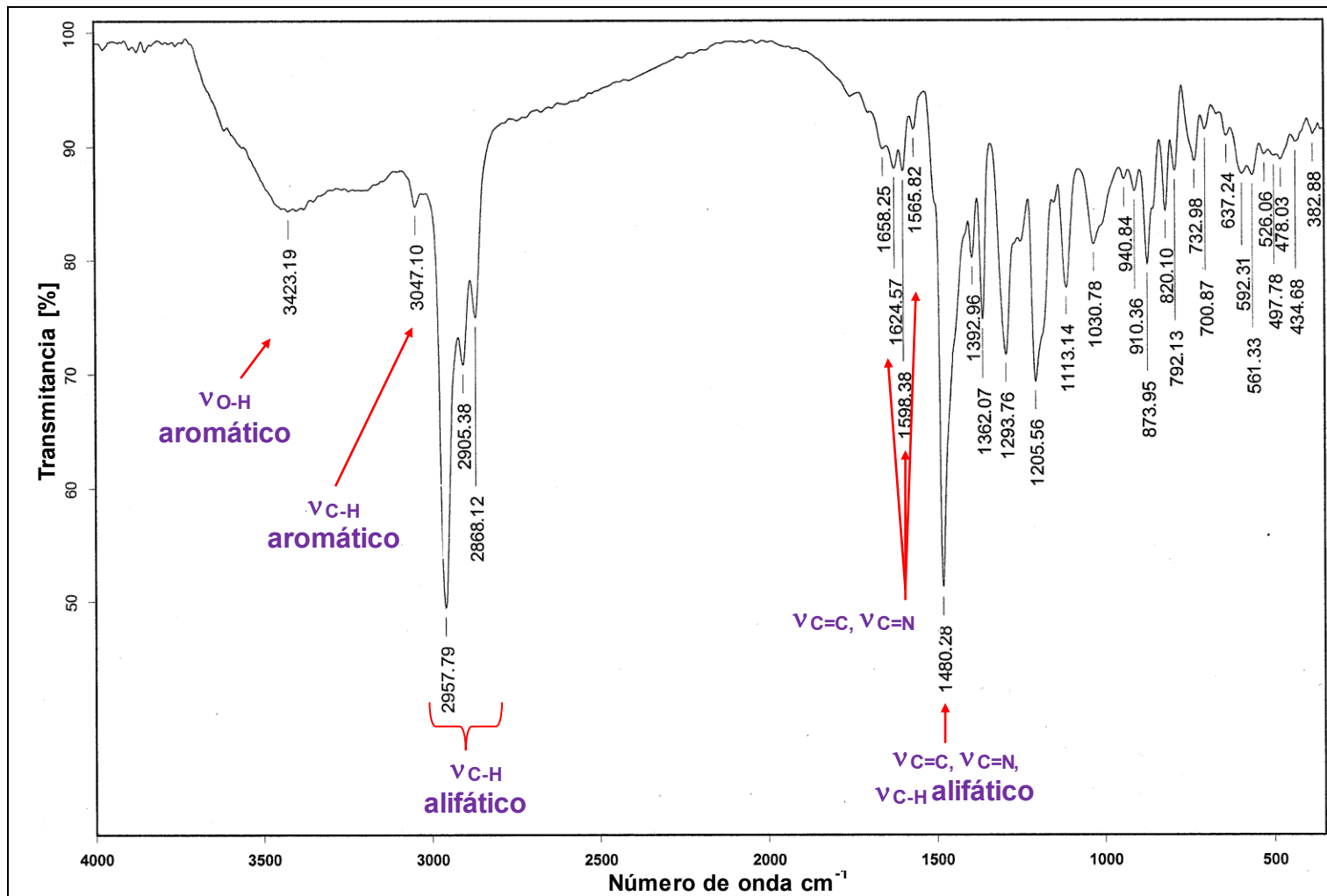


Figura 42. Espectro de IR en pastiilla de KBr de C8Fen(6H).

Por último se obtuvieron cristales adecuados para difracción de rayos-X de Tolueno:CHCl₃ (2:1) a 0 °C del complejo de cesio [C₈Fen(5H)⁻·Cs⁺], el cesio proviene de la base CsF que se utiliza para la disustitución. En estado sólido el macrociclo adopta una doble conformación de ¾ de cono, la primera está definida por O1-O3, y la segunda una disposición *in* y *anti* relativo a los primeros ¾ de cono definida por O5-O7. El catión cesio está situado dentro de la cavidad e interactúa con cinco OH de grupos fenólicos (O4-O7 y O8); las distancias Cs-O se encuentran en un rango de 2.975 hasta 3.953(1) Å. Se observa la presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares entre los grupos hidroxilos vecinales, con un promedio de distancia O-O de 2.675 Å, como se puede observar en la Figura 43 y Tabla 11.

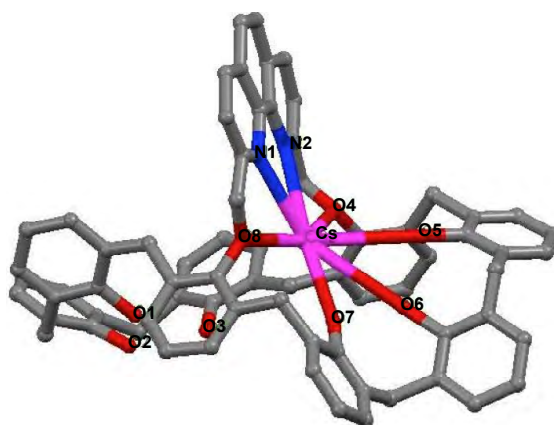


Figura 43. Diagrama elipsoides térmicos de [C₈Fen(5H)⁻·Cs⁺] (los átomos de H, grupos *t-Bu* y moléculas de disolvente, han sido omitidas para mayor claridad).

Algunas distancias [Å] y ángulos de enlace [°] seleccionados			
Cs-O4	3.001	O1-O2	2.675
Cs-O8	2.975	O2-O3	2.438
Cs-O7	3.126	O6-O7	2.314
Cs-O5	3.493	Cs-N1	3.141
Cs-O6	3.593	Cs...N2	3.171

Tabla 11. Datos relevantes de la estructura en estado sólido de [C₈Fen(5H)⁻·Cs⁺].

1.14. Síntesis y caracterización de $[\text{C8Fen}(5\text{H})]^- \cdot \text{CuSPh} \cdot \text{Na}^+ \cdot \text{THF}$

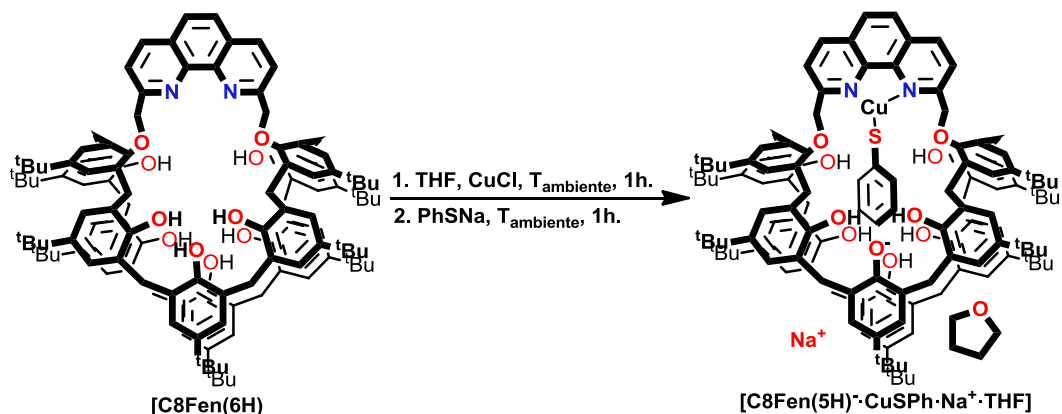


Figura 44. Esquema de reacción de la síntesis de $[\text{C8Fen}(5\text{H})]^- \cdot \text{CuSPh} \cdot \text{Na}^+ \cdot \text{THF}$.

Con la finalidad de explorar la reactividad de los quelatos de $\text{C8Fen}(6\text{H})$ con cobre en reacciones catalíticas, se planteó la síntesis de complejos tipo $[\text{C8Fen}(6\text{H}) \cdot \text{CuX}]$. Para ello se disolvió $\text{C8Fen}(6\text{H})$ en THF anhidro, posteriormente se agregó CuCl para formar *in situ* el complejo $[\text{C8Fen}(6\text{H}) \cdot \text{CuCl}]$, y por último tiofenolato de sodio. En el espectro de RMN- ^1H en CDCl_3 del producto obtenido $[\text{C8Fen}(5\text{H})]^- \cdot \text{CuSPh} \cdot \text{Na}^+ \cdot \text{THF}$ en la Figura 45, se observan diferencias con respecto al ligante $\text{C8Fen}(6\text{H})$, ya que las señales de los protones del grupo fenantroilo se desplazan a campo alto, en el ligante aparecen en 8.30 y 7.82 ppm y en el complejo de cobre en 8.20 y 7.80 ppm. En δ 1.12, 1.15 y 1.18 ppm se observan los singuletes de los grupos metilo de *t-Bu*; en δ 3.31, 3.40 4.06 y 4.31 ppm se observan bandas anchas de los grupos metileno de ArCH_2Ar y en δ 5.23 ppm un singulete ancho correspondiente al grupo metileno $-\text{OCH}_2-$ (La asignación se puede observar con más detalle en la Tabla 12). También se observa la presencia de una molécula de THF residual de la síntesis, la cual se encuentra incluida dentro del macrociclo, ya que no fue posible eliminarla al lavar el sólido con éter y secando a 80 °C por 8 horas a presión reducida.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Asignación
1.11, 1.18, 1.24	Triplete ancho	72 H	<i>t-Bu</i>
3.31-3.40	Señal ancha	8 H	ArCH ₂ Ar
4.06	Señal ancha	4 H	ArCH ₂ Ar
4.31	Señal ancha	4 H	ArCH ₂ Ar
5.23	Singulete	4 H	-OCH ₂ -
6.57-7.19	Varias señales	21 H	ArH
7.73, 7.78	Varias señales	4 H	ArH
8.20	Varias señales	2 H	ArH

Tabla 12. Asignación de las señales del espectro de RMN-¹H en CDCl₃ a 25 °C de [C₈Fen(5H)⁻·CuSPh·Na⁺·THF].

Por medio del espectro de infrarrojo en pastilla de KBr se observan cambios interesantes con respecto al ligante. En 3239, 3191 ($\nu_{\text{O-H}}$ aromático); 2954, 2903, 2865 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático), 1593 ($\nu_{\text{C=C}}$, $\nu_{\text{C=N}}$) y en 1479 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$, $\nu_{\text{C=N}}$, $\nu_{\text{C-H}}$). Como característica particular [C₈Fen(5H)⁻·CuSPh·Na⁺·THF] presenta enlaces de hidrógeno intramoleculares más fuertes, debido a que tiene una menor frecuencia de vibración del estiramiento O-H (3239, 3191 cm^{-1} vs 3423 cm^{-1}) que C₈Fen(6H) (Figura 47).⁵⁶

El análisis elemental corresponde a la fórmula molecular [C₁₀₂H₁₁₉N₂O₈⁻·CuSPh·THF·Na⁺], por lo que es congruente con los resultados anteriores.

Elemento	% Teórico	% Exp.
C	76.45	76.01
H	7.37	7.70
N	1.65	1.73

Tabla 13. Resultados del análisis elemental de [C₈Fen(5H)⁻·CuSPh·Na⁺·THF].

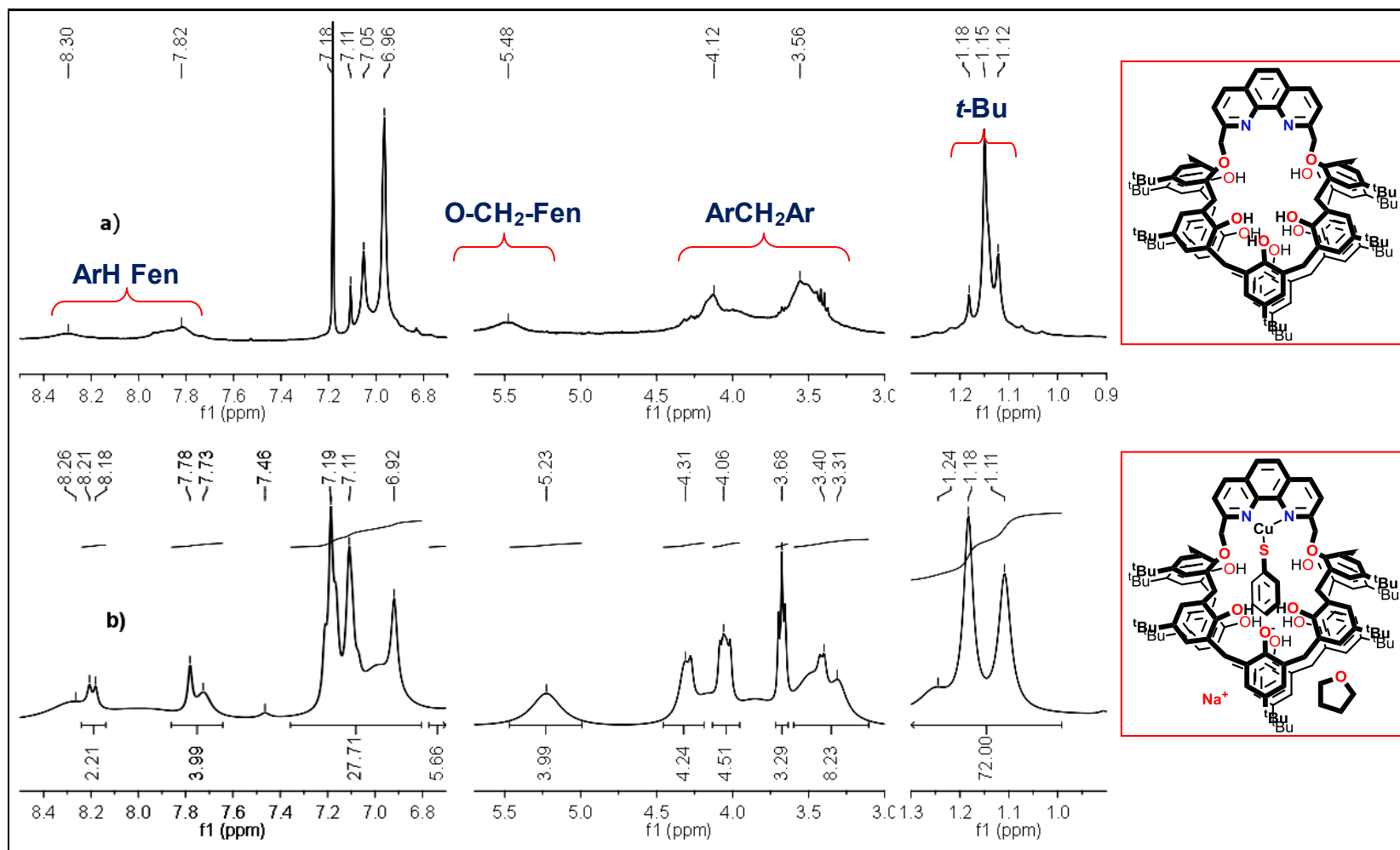


Figura 45. Comparación de los espectros de RMN-¹H en CDCl₃ a 25 °C, de C8Fen(6H) y del complejo [C8Fen(5H)]·CuSPh·Na⁺·THF. a) C8Fen(6H) y b) [C8Fen(5H)]·CuSPh·Na⁺·THF.

En el espectro de masas FAB⁺ se observan los picos en m/z 1564 de [C8Fen(6H) + Cu⁺] y 1768 de [C8Fen(5H)⁻ + CuSPh + Na⁺ + THF + H⁺].

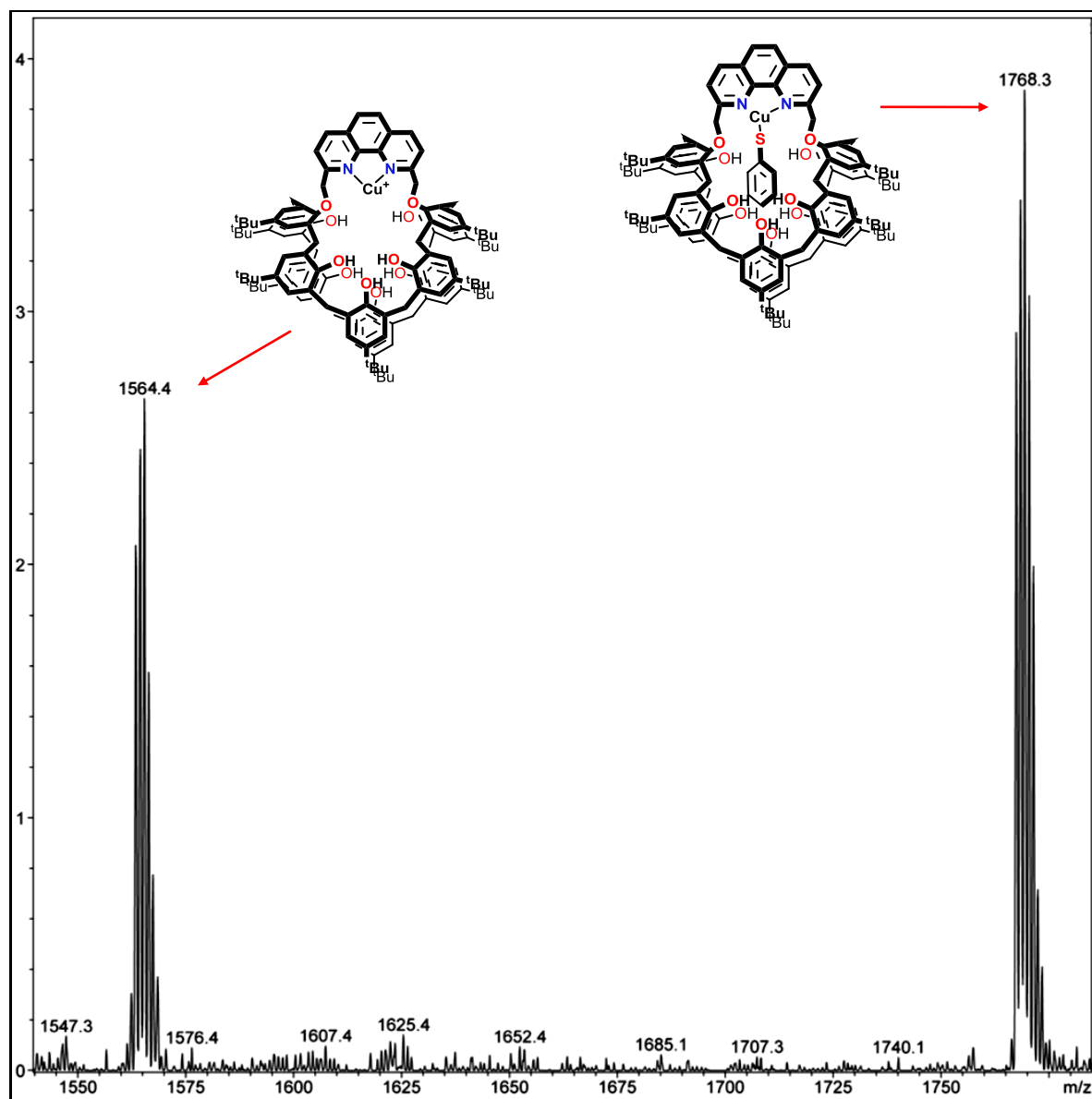


Figura 46. Espectro de masas FAB⁺ de [C8Fen(5H)⁻·CuSPh·Na⁺·THF].

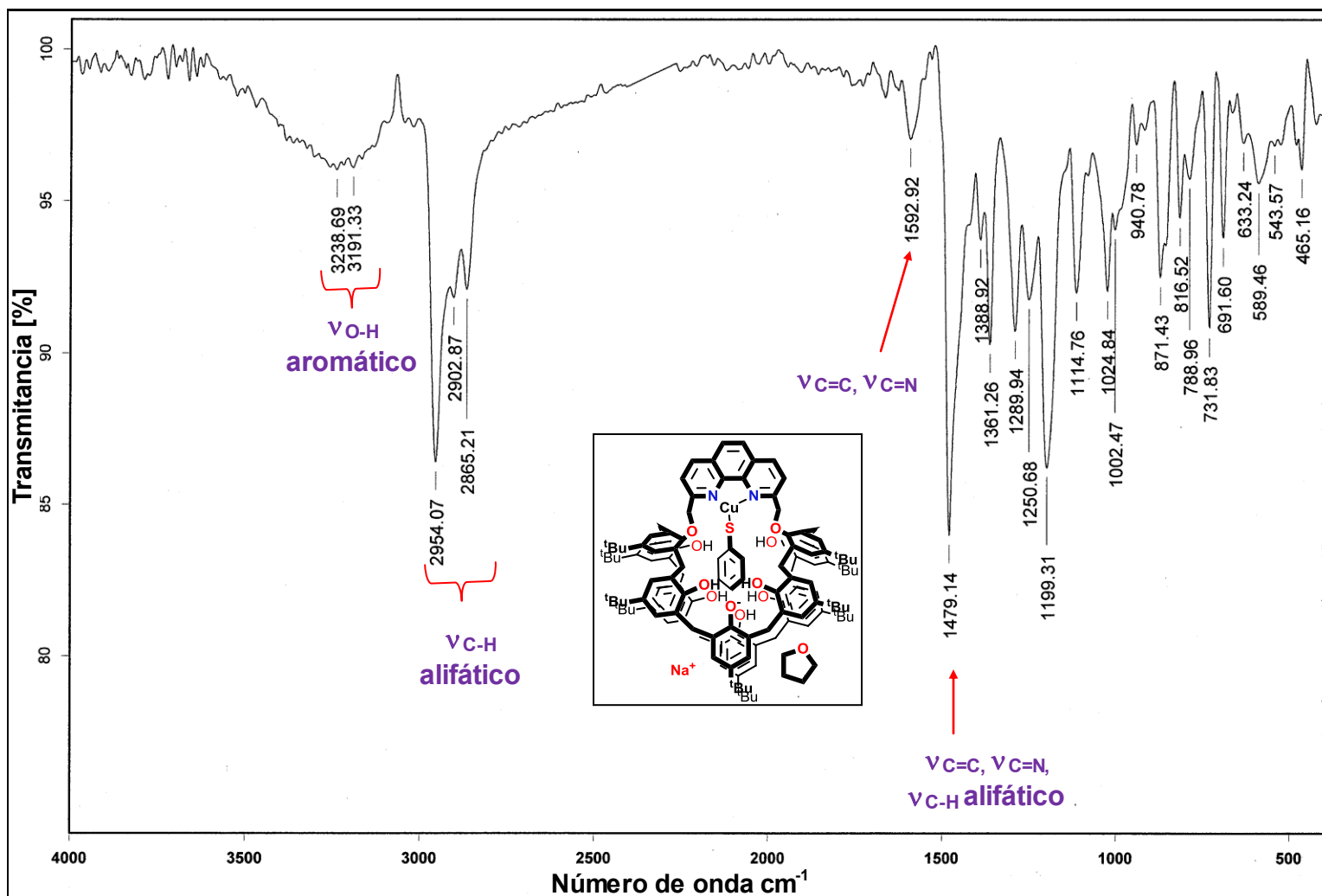


Figura 47. Espectro de IR en pastilla de KBr de $[\text{C8Fen}(5\text{H})\text{-CuSPH}\cdot\text{Na}^+\cdot\text{THF}]$.

1.15. Síntesis y caracterización de los productos de acoplamiento C-S.

El esquema general de la reacción de acoplamiento de halogenuros de arilo con tiofenolato de sodio se muestra en la Figura 48. La reacción se llevó a cabo en tolueno a reflujo con cantidades catalíticas de C8Fen(6H) 2.5 mol% y CuCl 2.5 mol%. Un resumen de estas reacciones se puede ver en la Tabla 14.

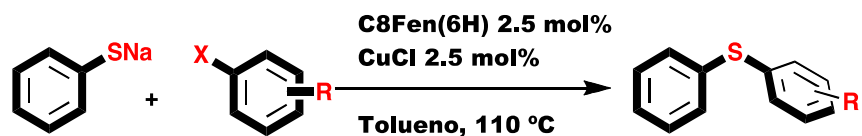


Figura 48. Esquema general de la reacción de acoplamiento C-S.

Entrada	Halogenuro de arilo	Tiempo (horas)	Producto	% R
1		15		82
2		15		95
3		15		95
4		12		93
5		12		95
6		12		89
7		11		95

Tabla 14.1. Resumen de las reacciones de acoplamiento C-S.

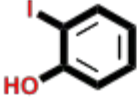
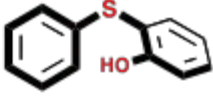
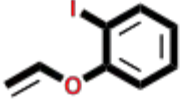
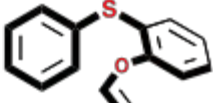
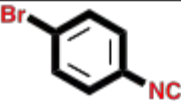
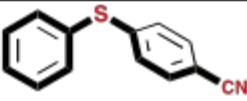
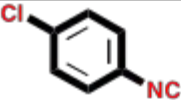
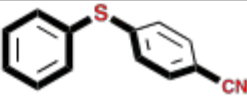
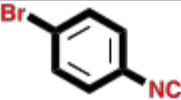
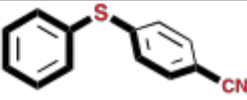
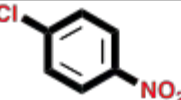
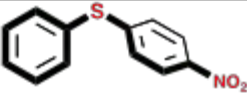
Entrada	Halogenuro de arilo	Tiempo (horas)	Producto	% R
8		16		70
9		16		80
10		12		96
11		20		92
12		10		95
13		14		94

Tabla 14.2. Resumen de las reacciones de acoplamiento C-S (continuación).

La reacción de acoplamiento C-S con cantidades catalíticas de $[C8Fen(6H)^- \cdot CuSPh \cdot Na^+ \cdot THF]$ formado *in situ* demuestra la eficiencia del catalizador con respecto reportes recientes donde utilizan 10% de catalizador (1,10-Fenantrolina + CuI) y dmsO como disolvente a 110 °C, y también menores tiempos de reacción.^{44,45} La principal ventaja del catalizador en el ligante C8Fen(6H) y CuCl, es posiblemente el impedimento estérico que evita la dimerización del catalizador, lo cual ocurre al utilizar la 1,10-Fenantrolina y CuI. Otro factor importante son las múltiples interacciones supramoleculares que se pueden establecer dentro de la cavidad del calix[8]areno, que en principio favorecen la asociación de los sustratos principalmente mediante interacciones hidrofóbicas, enlaces de hidrógeno, CH- π y π - π .

Con la finalidad de establecer si la reacción procede a través del posible intermediario $[C8Fen(5H)^- \cdot CuSPh \cdot Na^+ \cdot THF]$, se hizo reaccionar dicho compuesto con un equivalente de 4-yodotolueno y se observó que la reacción se completó

en 3 h, obteniendo un rendimiento del 95% para el producto de acoplamiento 4-tolilfenil sulfuro (Figura 49).

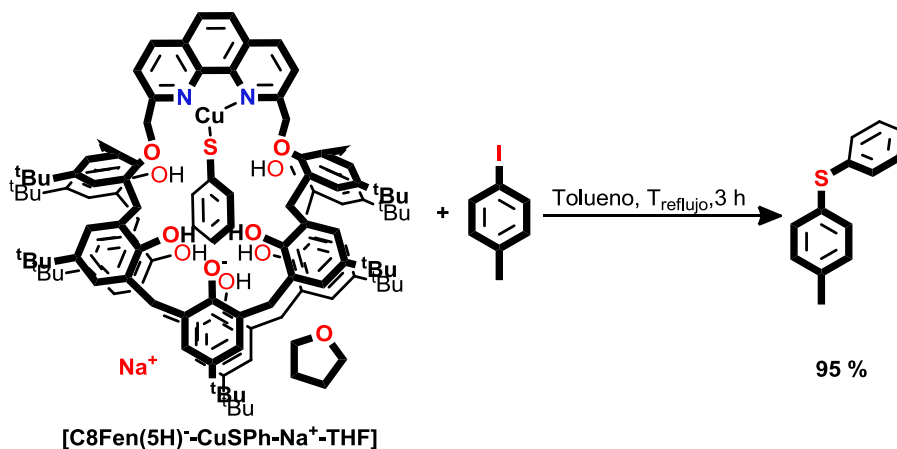


Figura 49. Esquema de la reacción de acoplamiento C-S, con el intermediario [C8Fen(5H)⁻·CuSPh·Na⁺·THF] y 4-iodotolueno.

La reacción da buen rendimiento y es muy similar a la realizada con cantidades catalíticas de [C8Fen(6H) + CuI, 2.5 mol%], ver en la Tabla 14, entrada 4. También es destacable que la reacción se lleva a cabo en menor tiempo por la presencia de un equivalente de [C8Fen(5H)⁻·CuSPh·Na⁺·THF].

Por otro lado, con el fin de evaluar si la reacción procede a través de la formación de intermediarios radicalarios, se probó 2-(aliloxi)iodobenceno con tiofenolato de sodio, ver Figura 50 y Tabla 14, entrada 9. Este halogenuro de arilo es propenso a la formación del producto de ciclación intramolecular por la presencia de radicales.

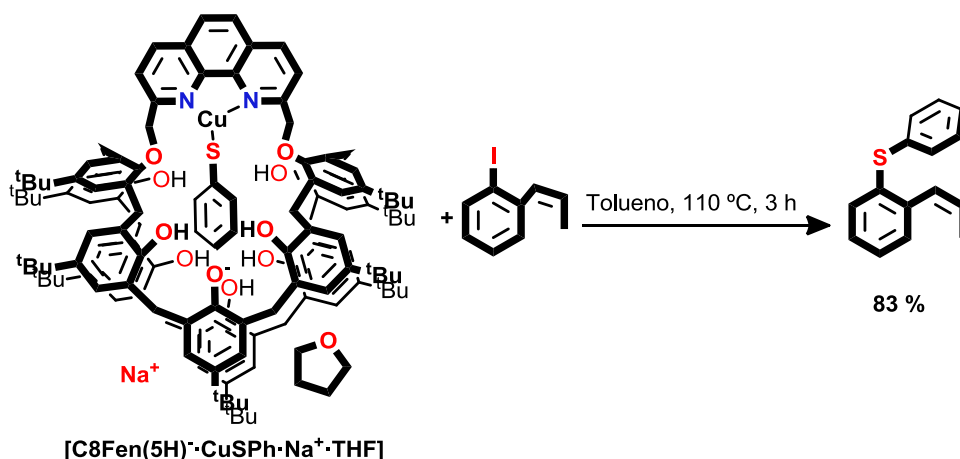


Figura 50. Esquema de reacción de [C8Fen(5H)]⁻·CuSPh·Na⁺·THF con 2-(aliloxi)iodobenceno.

Sin embargo, en la reacción de acoplamiento con 2-(aliloxi)iodobenceno, no se formó el producto de ciclación intramolecular, por lo tanto esta reacción no procede a través de la formación de intermediarios radicalarios. Los resultados en cuanto a rendimiento son similares con respecto a la reacción en la que se utilizaron cantidades catalíticas de C8Fen(6H) y CuCl, ver Tabla 14, entrada 9. Los resultados de las reacciones de la Figura 49 y Figura 50, indican que la reacción de acoplamiento procede a través del intermediario [C8Fen(5H)]⁻·CuSPh·Na⁺·THF], el cual probablemente se forma antes de llevarse a cabo el acoplamiento C-S.

1.16. Reactividad de los complejos de cobre con O₂

1.16.1. Reactividad de [C8Fen(6H)·Cu(CH₃CN)]ClO₄ con O₂.

Se utilizó el ligante quelatante C8Fen(6H) para sintetizar un complejo de cobre(I) con la sal [Cu(CH₃CN)₄]ClO₄, que provee al anión probablemente coordinante ClO₄⁻; después de aislar el producto se hicieron pruebas de reactividad con oxígeno.

La reacción se estudió inicialmente por espectrometría de masas ESI⁺, como se muestra en la Figura 51, donde se observa la presencia de un pico en *m/z* 1564.4 el cual corresponde a [C8Fen(6H) + Cu⁺], en *m/z* 1580.4 a

[C8Fen(6H) + (CuO)⁺], en *m/z* 1593.4 a [C8Fen(5H + 2O - 2H)⁻ + Cu²⁺], en *m/z* 1610.4 a [C8Fen(6H - 2H + 2O) + (CuO)⁺] y por último en *m/z* 1625.3 a [C8Fen(6H - 2H + 2O) + (CuO₂)⁺]. Estos resultados son congruentes con la incorporación de oxígeno, lo cual indica que el complejo cuproso se oxida rápidamente.

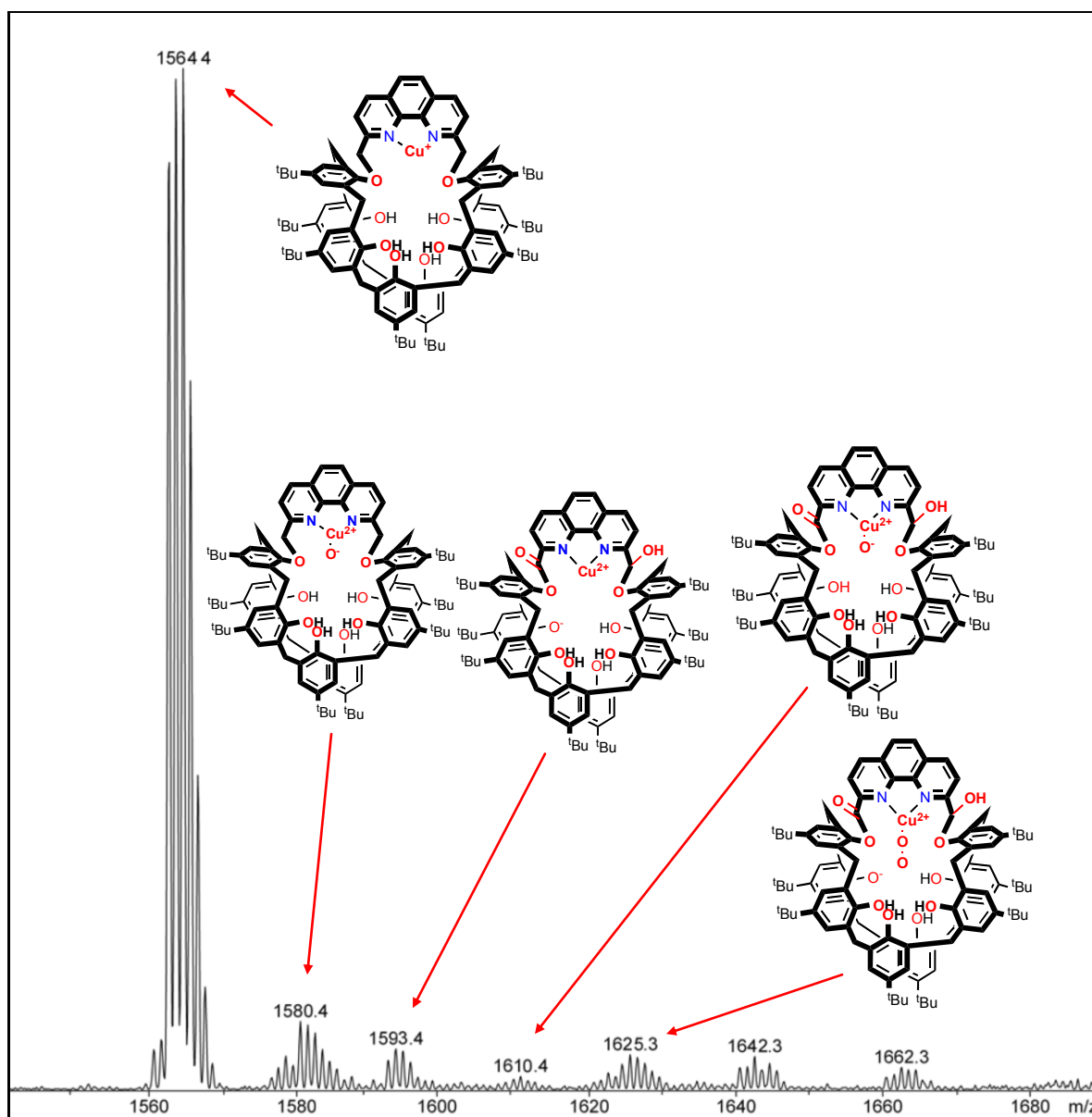


Figura 51. Espectro de masas ESI⁺ de [C8Fen(6H)·Cu(CH₃CN)]ClO₄ en CH₃CN:CH₃OH.

Para corroborar la transferencia del oxígeno al ligante, se disolvió $[\text{C8Fen}(6\text{H})\cdot\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})]\text{ClO}_4$ en CH_2Cl_2 , se dejó con burbujeo de aire toda la noche y luego se realizó una demetalación con una disolución acuosa y disolvente orgánico para extraer el ligante, mediante la mezcla $\text{NH}_4\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$. El complejo fue resistente a estas condiciones, por lo que fue necesario realizar la demetalación con una disolución acuosa de KCN y extracción con CH_2Cl_2 . En el espectro de masas FAB^+ de la Figura 52, se observan los picos en m/z 1502 de $[\text{C8Fen}(6\text{H}) + \text{H}^+]$, en m/z 1538 de $[\text{C8Fen}(6\text{H}) + 2\text{H}_2\text{O} + \text{H}^+]$, en m/z 1554 de $[\text{C8Fen}(6\text{H}) + \text{O} + 2\text{H}_2\text{O} + \text{H}^+]$ y en m/z 1566 de $[\text{C8Fen}(6\text{H}) + 2\text{O} - 4\text{H} + 2\text{H}_2\text{O} + \text{H}^+]$. También está presente un pico en m/z 271 el cual corresponde a $[\text{Fen}\cdot\text{COOH}\cdot\text{CH}(\text{OH})_2 + \text{H}^+]$, cuya presencia probablemente se debe a la fragmentación del diéster presente en m/z 1566.

Por medio del espectro de infrarrojo de la Figura 53, se pueden observar cambios con respecto a las frecuencias de vibración de $\text{C8Fen}(6\text{H})$ y de la muestra de $[\text{C8Fen}(6\text{H})\cdot\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})]\text{ClO}_4$ expuesta a oxígeno y posteriormente tratada con KCN: en 3231 ($\nu_{\text{O-H}}$ aromático); 3048 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2956, 2925, 2862 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático), 1729 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1596, 1559 ($\nu_{\text{C=C}}$, $\nu_{\text{C=N}}$) y en 1479 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$, $\nu_{\text{C=N}}$, $\nu_{\text{C-H}}$ alifático). Como característica notoria después de la demetalación, se observa la presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares más fuertes, debido a que tiene una menor frecuencia de vibración del estiramiento O-H (3231 vs 3423 cm^{-1}) con relación a $\text{C8Fen}(6\text{H})$.⁵⁷ También se observa una fuerte banda de absorción en 1729 ($\nu_{\text{C=O}}$) y una débil en 1259 cm^{-1} ($\nu_{(\text{C=O})-\text{O}}$) las cuales son características de la presencia del grupo funcional éster, lo cual es congruente con los resultados de reactividad de complejos de cobre con derivados del calix[6]areno y O_2 .⁶

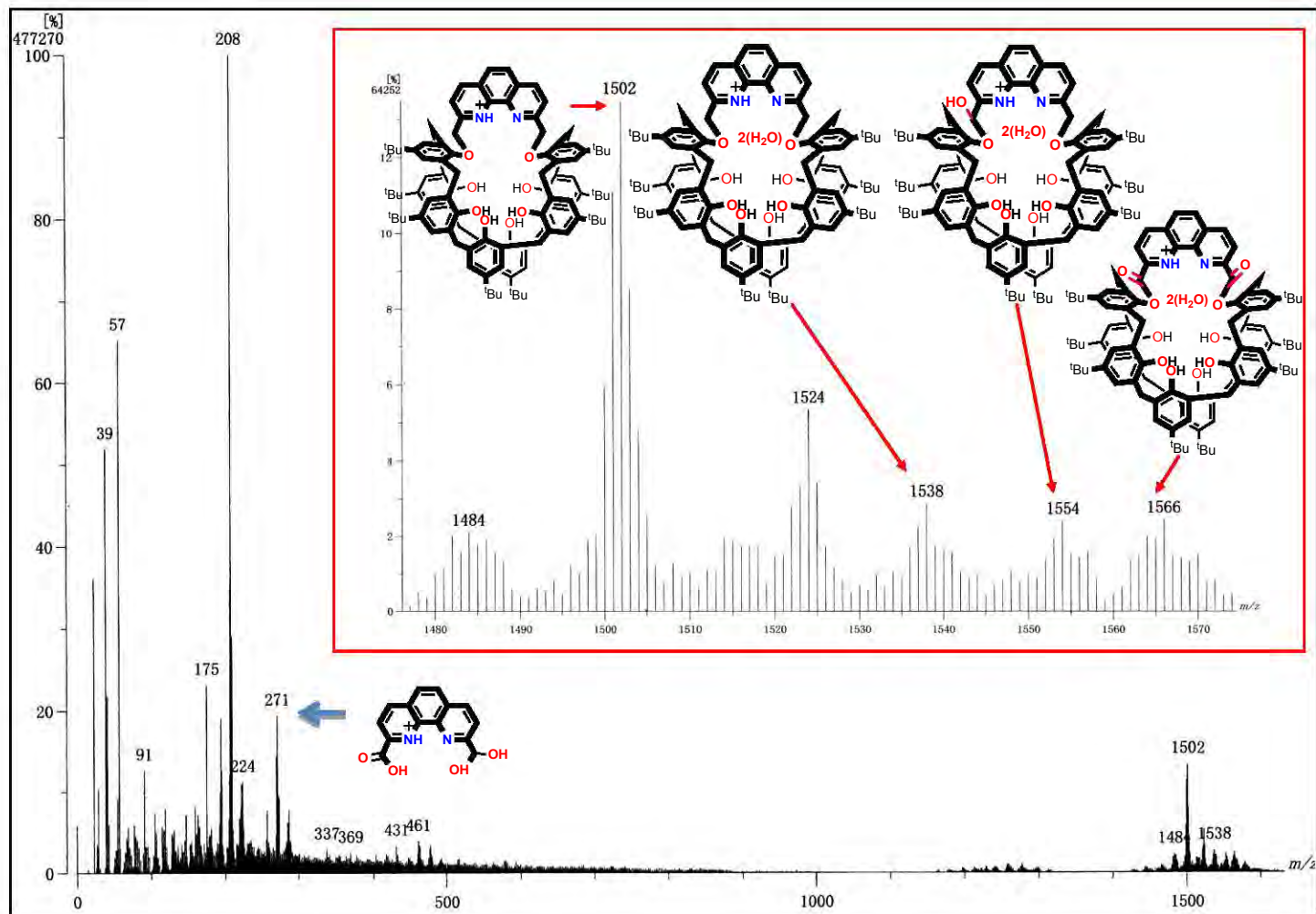


Figura 52. Espectro de masas FAB⁺ $[C_8Fe(6H)-Cu(CH_3CN)]ClO_4$ expuesto a O_2 y posteriormente tratado con KCN.

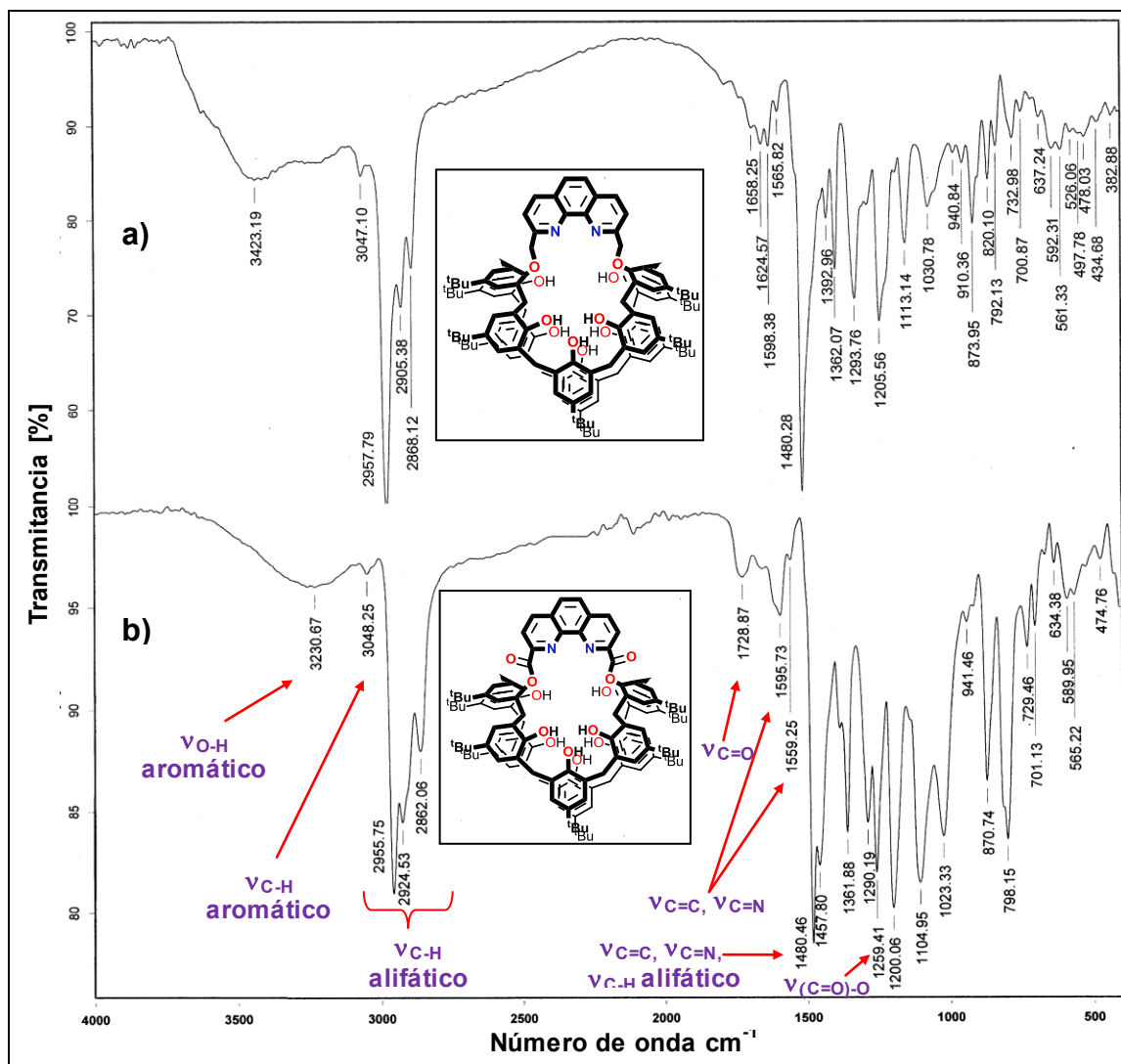


Figura 53. Espectros de IR en pastilla de KBr. a) $C_8Fen(6H)$ y b) $[C_8Fen(6H) \cdot Cu(CH_3CN)]ClO_4$ expuesto a O_2 y posteriormente tratado con KCN.

1.16.2. Estudio de la reactividad $[C_8Fen(6H) \cdot Cu(CH_3CN)]ClO_4$ con O_2 en CH_2Cl_2 por Resonancia Paramagnética Electrónica.

Para obtener mayor información sobre la interacción de Cu^+ con O_2 en el complejo $[C_8Fen(6H) \cdot Cu(CH_3CN)]ClO_4$ se realizó un estudio para detectar especies radicalarias por Resonancia Paramagnética Electrónica (RPE). Inicialmente se preparó la muestra en un tubo de RPE en la caja de atmosfera inerte y se determinó el espectro para una disolución de

[C8Fen(6H)-Cu(CH₃CN)]ClO₄ y la trampa de radicales DMPO en CH₂Cl₂; como era de esperar no se observó señal debido a la especie diamagnética de Cu⁺, pero si cataliza la reacción del disolvente con la trampa de espín DMPO, para formar el aducto DMPO-CHCl₂ por medio de la abstracción de hidrógeno del CH₂Cl₂, como se puede observar en el espectro simulado y experimental de la Figura 54 ($a_N = 13.66$ G y $a_H = 19.76$ G).⁵⁸

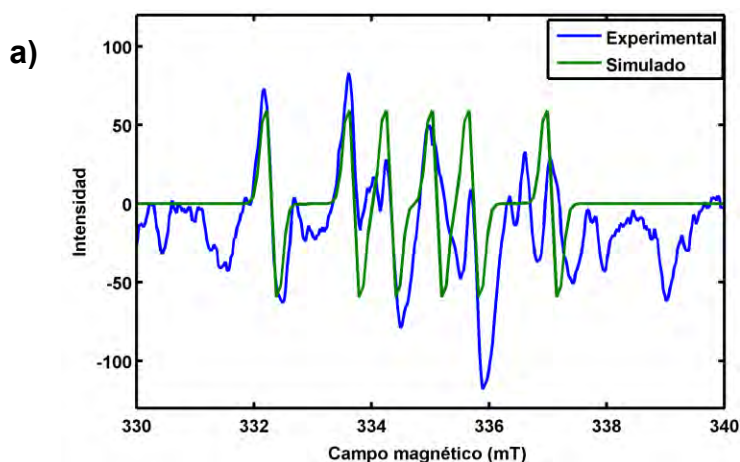


Figura 54. Espectro de RPE de [C8Fen(6H)-Cu(CH₃CN)]ClO₄ + DMPO en CH₂Cl₂ en atmósfera de N₂.

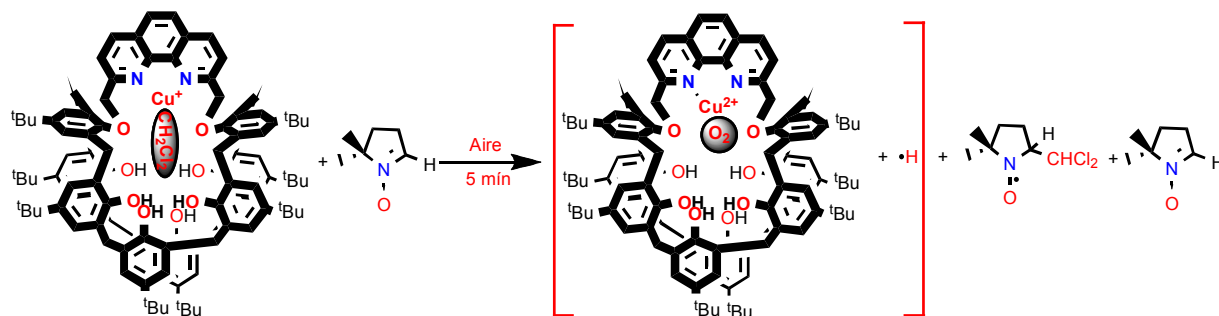


Figura 55. Esquema de reacción al exponer la disolución de [C8Fen(6H)-Cu(CH₃CN)]ClO₄ + DMPO en CH₂Cl₂ al aire por 5 min.

Al dejar la disolución expuesta al aire por 5 min se observan señales correspondientes a Cu²⁺, así como la especie DMPO-CHCl₂ en la región de 331.5 a 338 mT, como se puede observar en la Figura 56a. Después de 10 min el espectro de RPE cambia, ya que no se observan señales del aducto DMPO-CHCl₂, sólo la presencia de DMPO-OH ($a_N = a_H = 14.9$ G), lo cual indica que el

complejo inicialmente cataliza la reacción de DMPO con CH_2Cl_2 , pero luego al oxidarse el complejo sólo interactúa con el O_2 para formar el radical $\cdot\text{OH}$, que por estar presente en gran proporción apaga la señal de DMPO- CHCl_2 , como se puede apreciar en la Figura 56b. En el esquema de la Figura 57 se presenta esquemáticamente la reacción con $\text{O}_2 + \text{DMPO}$.

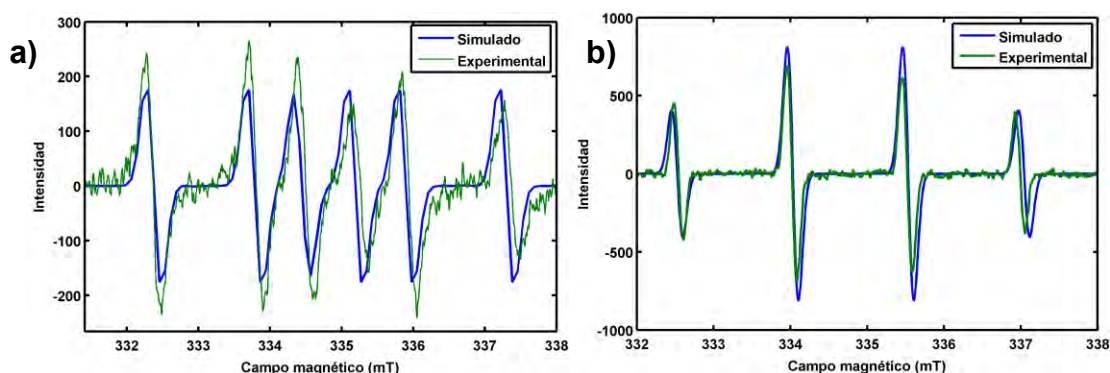


Figura 56. Evolución del espectro de RPE al exponer al aire una disolución de $[\text{C8Fen}(6\text{H})\text{-Cu}(\text{CH}_3\text{CN})]\text{ClO}_4 + \text{DMPO}$ en CH_2Cl_2 . a) a los 5 min se observa la especie DMPO- CHCl_2 y b) a los 10 min se formó la especie DMPO-OH, que por estar en gran proporción apaga la señal de DMPO- CHCl_2 .

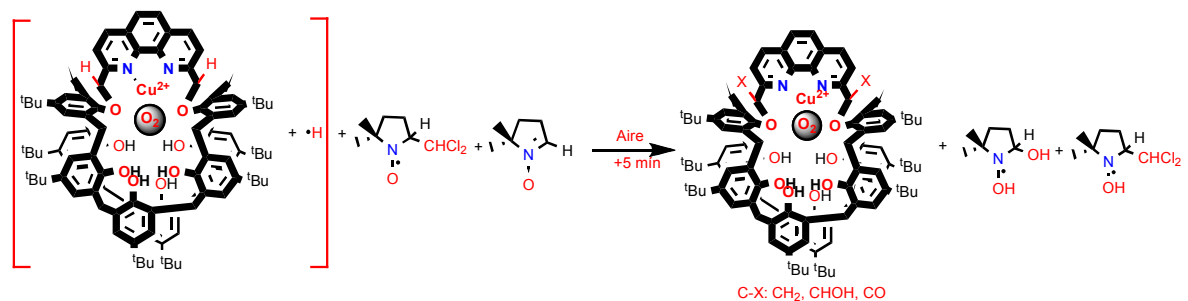


Figura 57. Esquema de reacción después de exponer la disolución de $[\text{C8Fen}(6\text{H})\text{-Cu}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{ClO}_4)] + \text{DMPO}$ en CH_2Cl_2 al aire por 10 min.

Al utilizar CH_3CN como disolvente, en el espectro de RPE no se observa la formación de especies radicalarias, incluso al dejar la disolución expuesta al aire durante toda la noche.

1.16.3. Estudio de la reactividad de $[\text{C8Fen(6H)·Cu(CH}_3\text{CN)}](\text{ClO}_4)_2$ con O_2 en CH_2Cl_2 por RPE.

La reacción del complejo $[\text{C8Fen(6H)·Cu(CH}_3\text{CN)}](\text{ClO}_4)_2$ con dioxígeno se estudió detalladamente en tiempos cortos de reacción por RPE. El espectro en la Figura 58 corresponde a la exposición de una disolución de $[\text{C8Fen(6H)·Cu(CH}_3\text{CN)}](\text{ClO}_4)_2$ con DMPO en CH_2Cl_2 por 2 min al aire, en el cual se observan las señales características del radical hidroxilo atrapado con DMPO y del correspondiente complejo de Cu^{2+} .

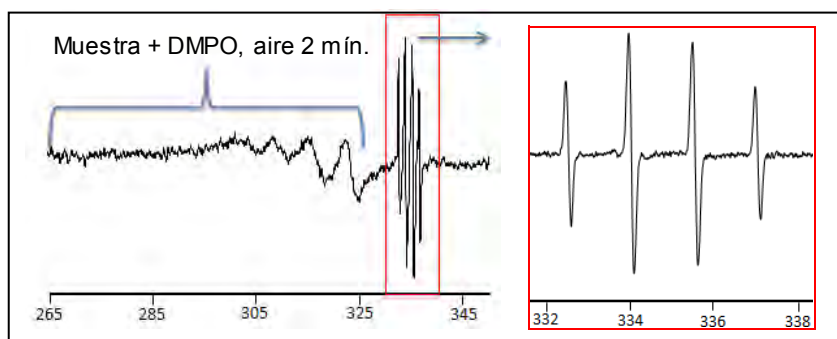


Figura 58. Espectro de RPE de $[\text{C8Fen(6H)·Cu(CH}_3\text{CN)}](\text{ClO}_4)_2$ a los 2 minutos de burbujeo con aire, en CH_2Cl_2 como disolvente.

En el recuadro en rojo de la Figura 58 se observa la presencia del radical hidroxilo, el cual se atrapó con la trampa de espín DMPO. En la Figura 59 se observa la evolución de la activación de oxígeno, que finalmente llega a la formación del radical hidroxilo.

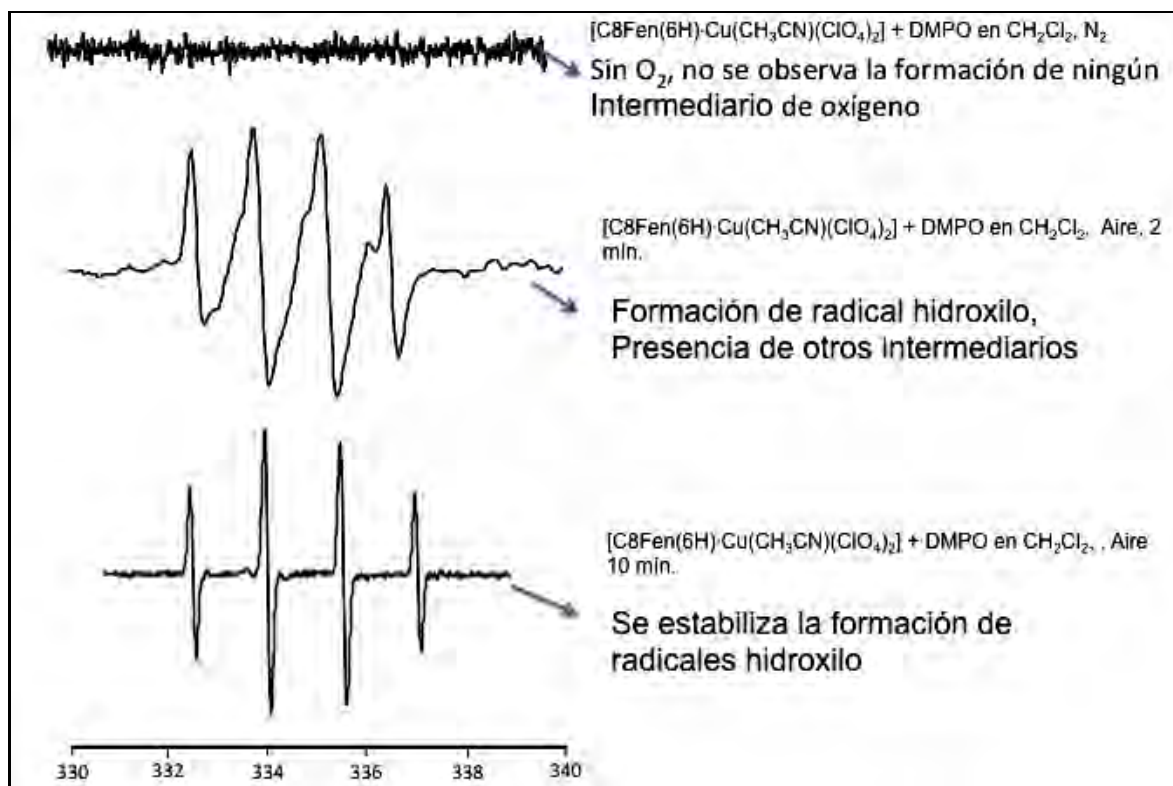


Figura 59. Evolución del espectro de RPE por la reacción de [C8Fen(6H)·Cu(CH₃CN)](ClO₄)₂ con O₂ en CH₂Cl₂.

Con los resultados obtenidos por los técnicas mencionadas anteriormente, se estableció que, en atmosfera inerte [C8Fen(6H)·Cu(CH₃CN)]ClO₄ reacciona con el disolvente (CH₂Cl₂) por medio de la abstracción de hidrógeno, para formar el aducto DMPO-CHCl₂ sin observarse la oxidación de cobre (ver Figura 54). Después de 5 min de exposición al aire se observa la mezcla del complejo oxidado y DMPO-CHCl₂, mientras que a los 10 min predomina la presencia del complejo oxidado y DMPO-OH, lo cual indica la activación del oxígeno para formar el radical hidroxilo, que luego se inserta en el enlace C-H de ArCH₂O- del ligante y esto es seguido por la dehidrogenación del grupo hidroxilo resultante (hemiacetal) para formar el éster observado como producto final.

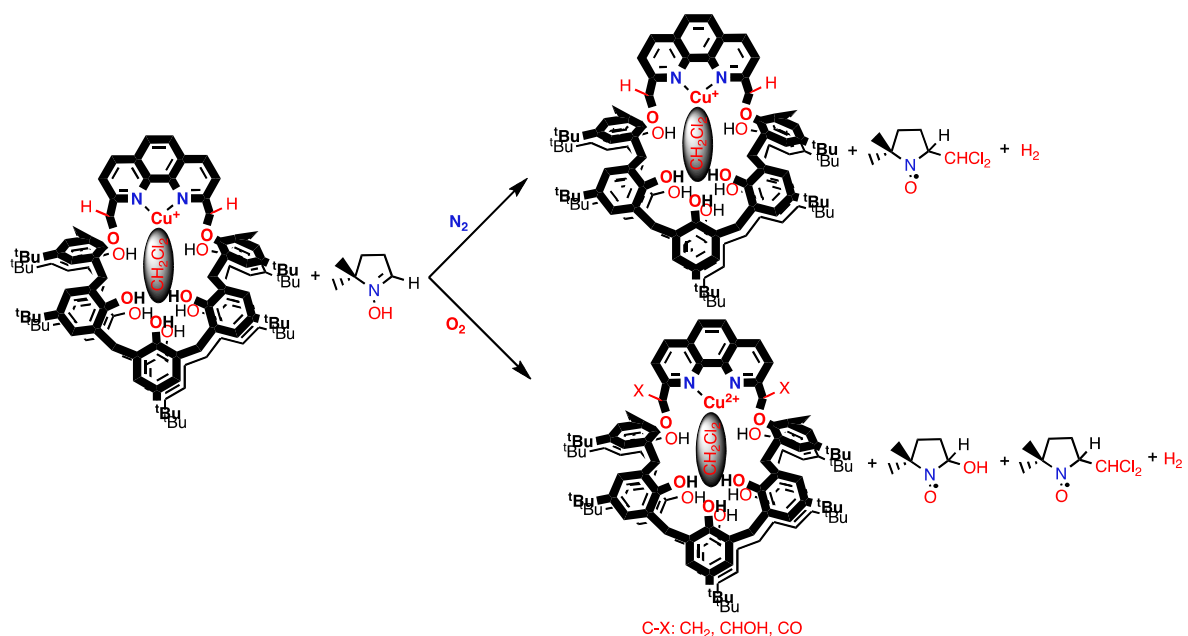


Figura 60. Esquema general de la reacción de la disolución de [C8Fen(6H)·Cu(CH₃CN)(ClO₄)] en CH₂Cl₂ en ausencia y en presencia de oxígeno.

En la reacción se utilizó aire como fuente de oxígeno, aunque la mayor parte del ligante no se oxidó, lo cual se pudo corroborar al realizar la demetalación con KCN y el posterior análisis por espectrometría de masas FAB⁺ mostrado en la Figura 52.

En el espectro de RPE de [C8Fen(6H)·Cu(CH₃CN)](ClO₄)₂ en CH₃CN no se observan señales correspondientes a Cu²⁺, ni de especies radicalarias orgánicas al determinar el espectro de RPE en atmósfera de N₂, ni al dejar expuesta una disolución por 5 min al aire, lo cual indica que se reduce rápidamente a Cu⁺. Esto se corroboró al preparar una disolución de [C8Fen(6H)·Cu(CH₃CN)]ClO₄ + DMPO en CH₃CN, la cual se expuso al aire durante toda la noche, sin que se observaran cambios en el espectro de RPE.

CONCLUSIONES

- Obtuvimos nuevos derivados nitrogenados del 1,5 disustituidos del *p-ter*-butilcalix[8]areno, que además se obtuvieron con alta regioselectividad.
- Estos cavitandos forman complejos con Cs^+ y Cu^{2+} dentro de la cavidad.
- El complejo de C8Fen(6H)CuCl mostro una alta actividad en la reacción de acoplamiento C-S, en comparación con los trabajos reportados anteriormente. La cavidad evita la dimerización y además maximiza las interacciones entre los sustratos.
- Los complejos de $[\text{C8Fen(6H)Cu}(\text{CH}_3\text{CN})]\text{ClO}_4$ y $[\text{C8Fen(6H)Cu}(\text{CH}_3\text{CN})](\text{ClO}_4)_2$ activan O_2 para formar principalmente el radical hidroxilo.

PARTE EXPERIMENTAL

1.17. Síntesis de 1,5-(2,6-dimetilpiridil)-*p-ter*-butilcalix[8]areno [C8Py(6H)].^{48,49}

Se suspendió el *p-ter*-butilcalix[8]areno (1.00 g, 0.77 mmol) en 40 mL de DMF anhidro, luego el Cs₂CO₃ (2.5 g, 7.7 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y se dejó en agitación. Cuando se observó disolución de la mezcla se añadió la 2,6-bis(clorometil)piridina (0.14 g, 0.77 mmol), y NaI (15 mg, 0.1 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C por 18 h. Después se evaporó la DMF a esa temperatura y el sólido se extrajo con 3 x 30 mL de una mezcla 10:1 de CH₂Cl₂:CH₃CN, y la solución se filtró con una pequeña capa de celita. Se obtuvieron 1.2 g de microcristales de las aguas madres por evaporación lenta, los cuales corresponden al complejo [C8Py(4H)²⁻·2Cs⁺] (95 %); pf (desc.) 325-326 °C.

El ligante libre de cesio C8Py(6H), se obtuvo al lavar [C8Py(4H)·2Cs⁺] con una solución de HCl (50 mL; 0.1 N) y CH₂Cl₂, se separaron la fase orgánica y posteriormente se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y CH₂Cl₂ (300 mL), por último se secó con NaSO₄ anhidro y se evaporó el disolvente, resultando en la especie libre de cesio C8Py(6H) (90%) como un sólido café pálido.

1.18. Síntesis de 1,5:3,7-bis(2,6-dimetilpiridil)-*p-ter*-butilcalix[8]areno: [C8Py2(4H)].

Para ello se disolvió [C8Py(4H)²⁻·2Cs⁺] (400 mg, 0.24 mmol) en THF (500 mL) anhidro y luego se agregó NaH (40 mg, 1.67 mmol) y se dejó en agitación toda la noche. En otro matraz se disolvió la 2,6-bis(bromometil)piridina (65 mg,

0.23 mmol) en THF (100 mL) y se agregó gota a gota. Se observó desaparición de las materias primas y la formación de un solo producto a las 48 horas de reacción, luego se evaporó el THF a presión reducida y se obtuvo 275 mg (70 %) de un sólido blanco que se lavó varias veces con CH₃OH, el cual tiene un punto de fusión de 185 °C (desc.).

El ligante libre de cesio se obtuvo mediante el lavado del sólido varias veces con CH₂Cl₂ y una disolución HCl 1 N, se desechó la fracción acuosa y la fase orgánica se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO₃, se secó a presión reducida y se obtuvo un sólido blanco correspondiente a [C8Py₂(4H)].

1.19. Síntesis de 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina.⁴⁹

Se agregó NBS (2.57 g, 14.42 mmol) a una disolución de 1,10-dimetilfenantrolina (1.00 g, 4.81 mmol) en CH₃CN (100 mL) y se dejó a reflujo por 24 horas en atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción cambió de color amarillo pálido a negro. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a presión reducida, la mezcla se disolvió en dietiléter se filtró sobre sílica gel para remover la succinimida, después se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃, la fracción orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se obtuvo un sólido color anaranjado. El residuo se disolvió en THF anhidro y HPO(OEt)₂ (1.20 mL, 9.62 mmol) y *i*-Pr₂Net (1.60 mL, 9.62 mmol), estos fueron añadidos a 0°C, la mezcla se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se dejó en agitación por 24 horas, los residuos volátiles se evaporaron a presión reducida. El producto puro fue obtenido por medio de una columna cromatográfica en sílice con CH₂Cl₂ como eluyente, el disolvente se evaporó y el sólido finalmente se lavó con hexano, resultando en un rendimiento global del 50 % de 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina.

1.20. Síntesis y caracterización de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-*p-ter*-butilcalix[8]areno [C8Fen(6H)].⁴⁹

Se suspendió el *p-ter*-butilcalix[8]areno (1.00 g, 0.77 mmol) y CsF (1.17 g, 7.72 mmol) en un matraz en atmósfera de nitrógeno, luego se secó a presión reducida por una hora a 110°C y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Posteriormente se agregó el THF anhidro (300 mL) y se observó una suspensión color blanca, se colocó en agitación toda la noche a 50°C, la mezcla de reacción cambió a color amarillo. Después que se enfrió la mezcla se agregó la 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina (0.34 g, 0.92 mmol), a las 36 horas de agitación a temperatura ambiente se observó desaparición del agente alquilante por cromatopla. Se lavó el crudo con metanol y se obtuvo un sólido color amarillo pálido correspondiente al complejo de cesio [C8Fen(5H)⁻·Cs⁺] el cual cristaliza de tolueno:CHCl₃. Con el fin de liberar el cesio de la cavidad del macrociclo, se lavó el complejo de cesio con una disolución de HCl 0.1 N (50 mL), seguido por CH₂Cl₂ (30 mL); se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO₃ (50 mL), se separó la fracción orgánica que posteriormente se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente para obtener un sólido café pálido, el cual corresponde al ligante libre de cesio [C8Fen(6H)] con un 80 % de rendimiento.

1.21. Síntesis de [C8Fen(5H)⁻·CuSPh·Na⁺·THF]:

Se disolvió C8Fen(6H) (500 mg, 0.33 mmol) en THF anhidro (50 mL) en un matraz en atmósfera de nitrógeno, luego se agregó CuCl (33 mg, 0.33 mmol) y se dejó en agitación por 1 h, la mezcla de reacción cambió de color rojo a naranja. Luego se añadió el tiofenolato de sodio (44 mg, 0.33 mmol) y se dejó reaccionando por 1 h, la mezcla de reacción se tornó roja. Esta se filtró y se evaporó el disolvente, luego se lavó el producto con hexano y metanol, para obtener 537 mg de un sólido color rojo correspondiente a [C8Fen(5H)⁻·CuSPh·Na⁺·THF], con un rendimiento del 95 %.

ANEXOS

Anexo 1. Espectro COSY de C8Py(6H).

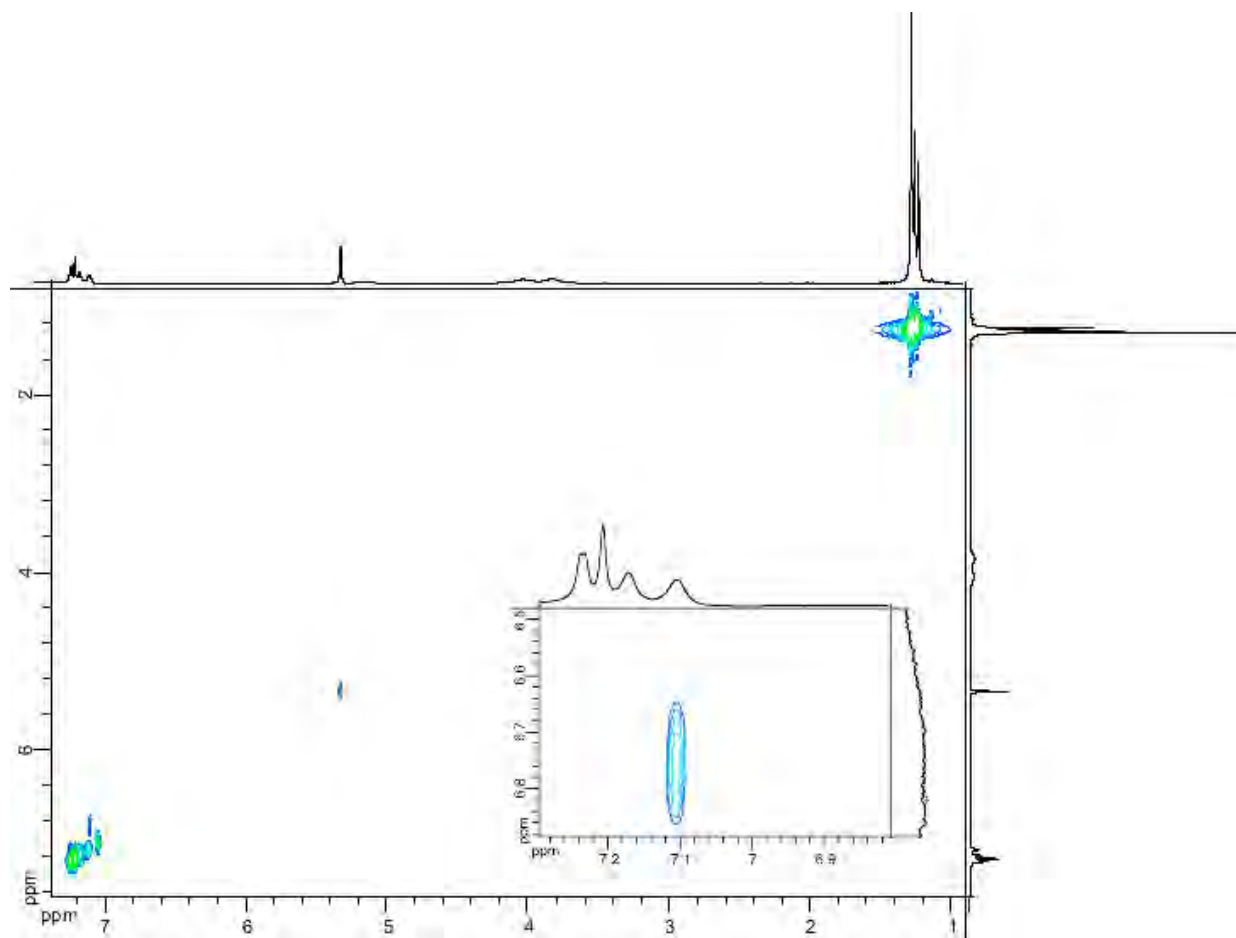


Figura 61. Espectro COSY de C8Py(6H) en CD_2Cl_2 a 25 °C. El pico cruzado entre δ 6.80 (2H) y 7.10 (1H) ppm asignado a los protones piridílicos de las posiciones *meta* y *orto* respectivamente.

Anexo 2. Síntesis de 2-(aliloxi)yodobenceno.⁵⁹

Se agregó 2-iodofenol (490 mg, 2.23 mmol) en un matraz, luego DMF (15 mL), Na₂CO₃ (700 mg, 6.6 mmol) y por último bromuro de alilo (0.23 mL, 2.67 mmol) se adicionó lentamente. La mezcla se dejó en agitación a 80°C por 18 h y la mezcla de reacción cambió de color amarillo a rojo, el producto formado se extrajo con éter-H₂O para eliminar la DMF, se separó la fase orgánica y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener 550 mg de un aceite amarillo pálido con un 88% de rendimiento. Las señales espectroscópicas corresponden a las del producto reportado, como se puede observar en la Figura 62.

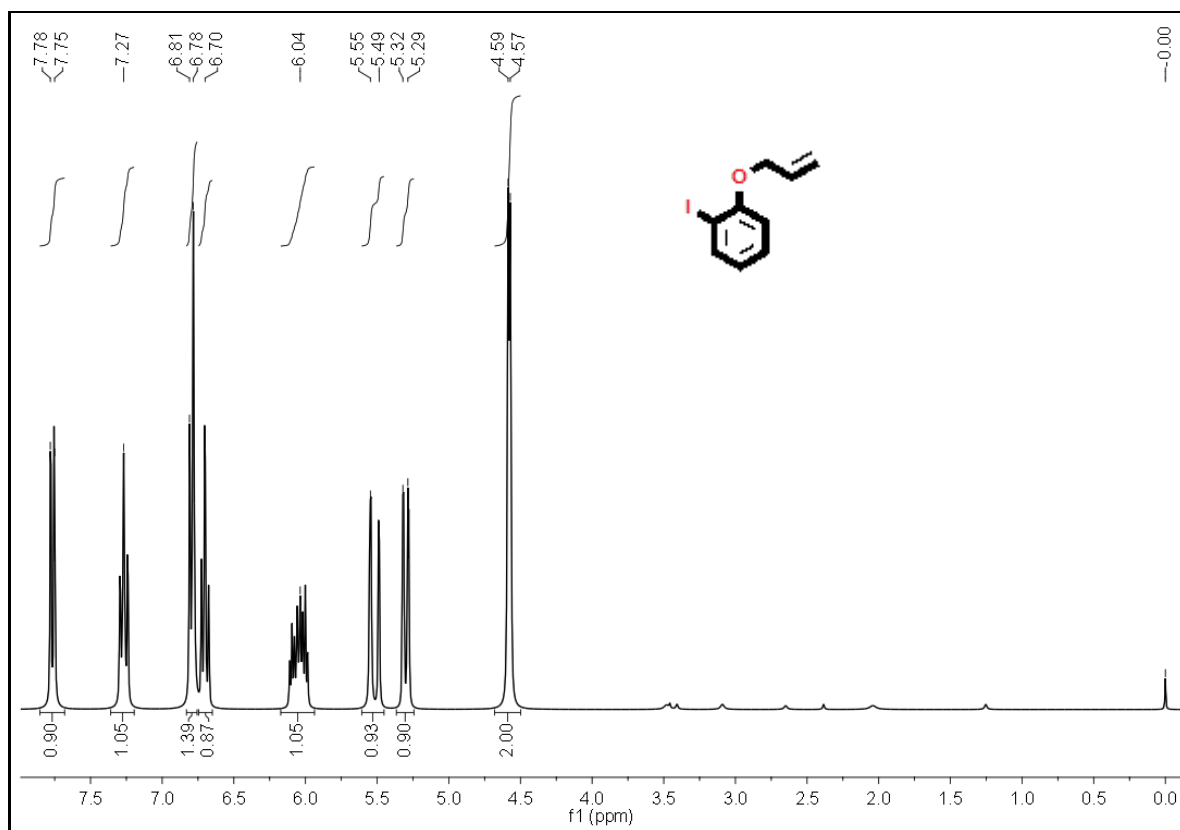


Figura 62. Espectro de RMN-¹H (300 MHz) de 2-(aliloxi)yodobenceno en CDCl₃.

Anexo 3. Catálisis de la reacción de acoplamiento de tiofenoles con halogenuros de arilo con C8Fen(6H) + CuCl.

Procedimiento general de acoplamiento C-S: todas las reacciones se hicieron en atmosfera de nitrógeno, con el matraz previamente evacuado. Se agregó C8Fen(6H) (2.5 mol%), CuCl (2.5 mol%), luego tiofenolato de sodio (100 mg, 0.76 mmol), el halogenuro de arilo (0.76 mmol) y tolueno (5 mL). Se dejó en agitación a 110 °C hasta observar la desaparición de alguna de las materias primas, al hacer monitoreo por cromatoplaaca. Cuando se enfrió la mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío, el residuo se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (70:230) para obtener así el producto puro. Un resumen de los resultados se pueden observar en la Tabla 14.

Difenil sulfuro (entrada 1 y 2, Tabla 14): Se utilizó el procedimiento general para de la reacción de acoplamiento C-S. Se hizo columna cromatográfica utilizando hexano como eluyente y se obtuvo de como un aceite amarillo claro. Se obtuvo 134 mg, 95 % a partir de bromobenceno y 116 mg, 82 % a partir de yodobenceno.

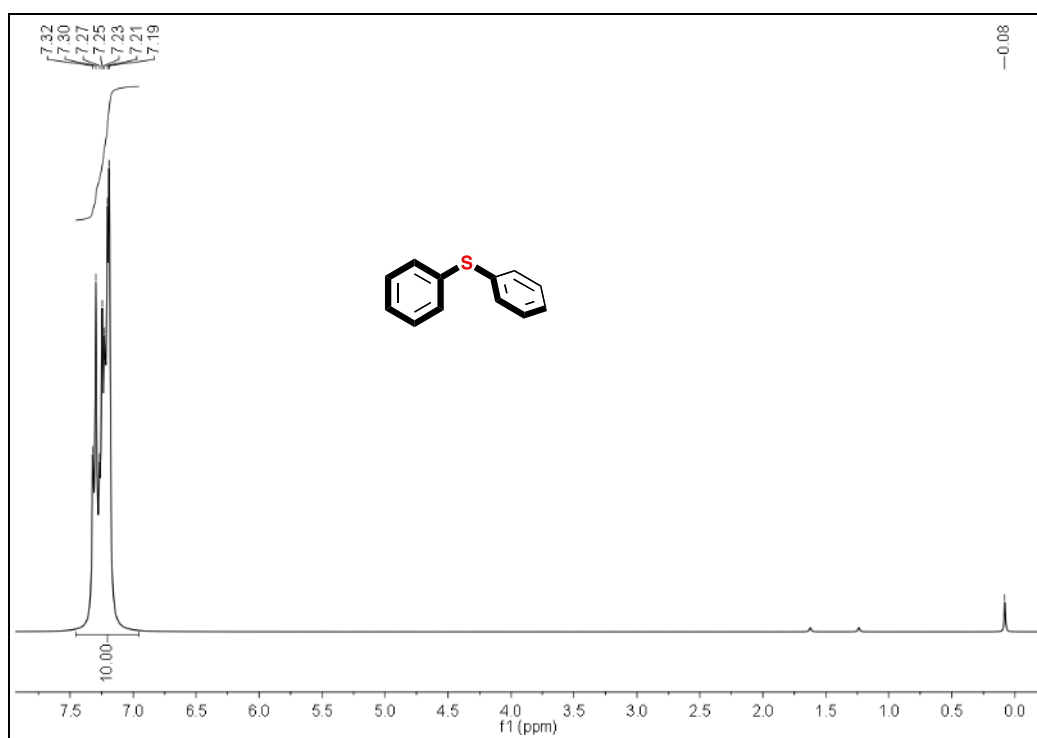


Figura 63. Espectro de RMN-¹H de difenil sulfuro en CDCl₃ a 25 °C.

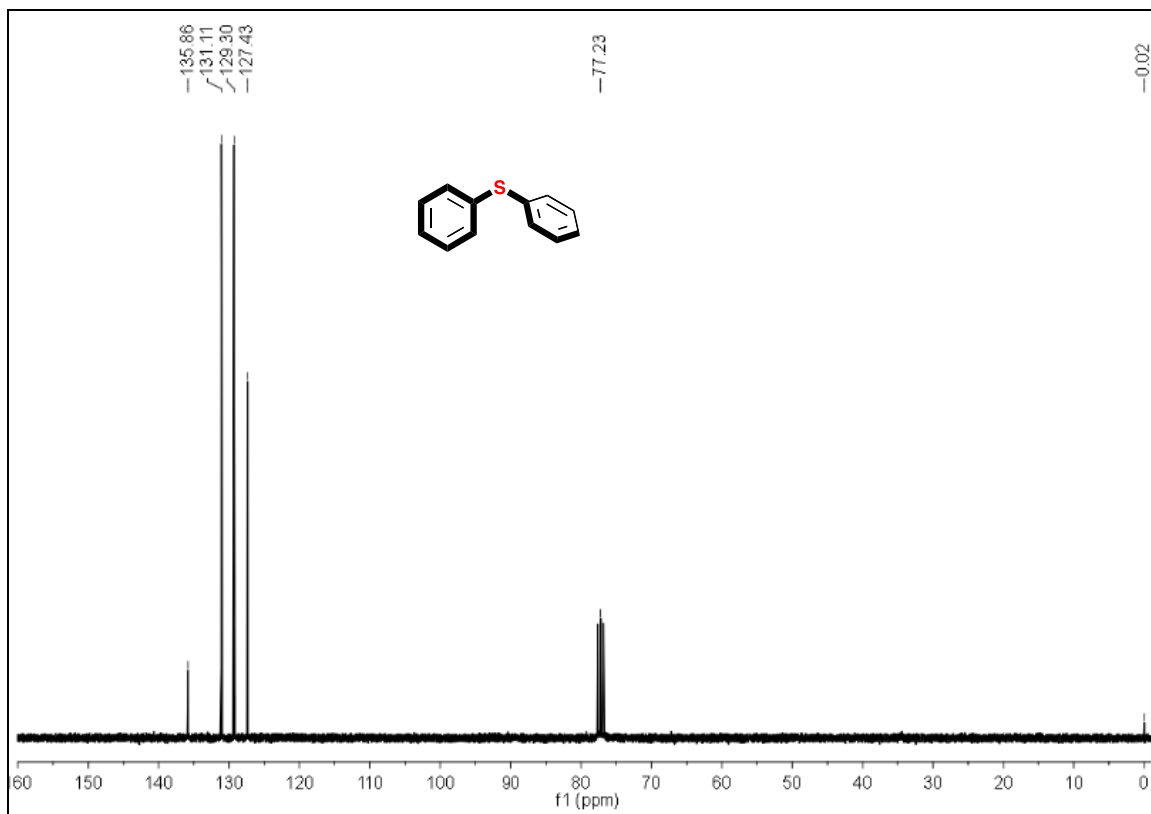


Figura 64. Espectro de RMN- ^{13}C de difenil sulfuro en CDCl_3 a 25 °C.

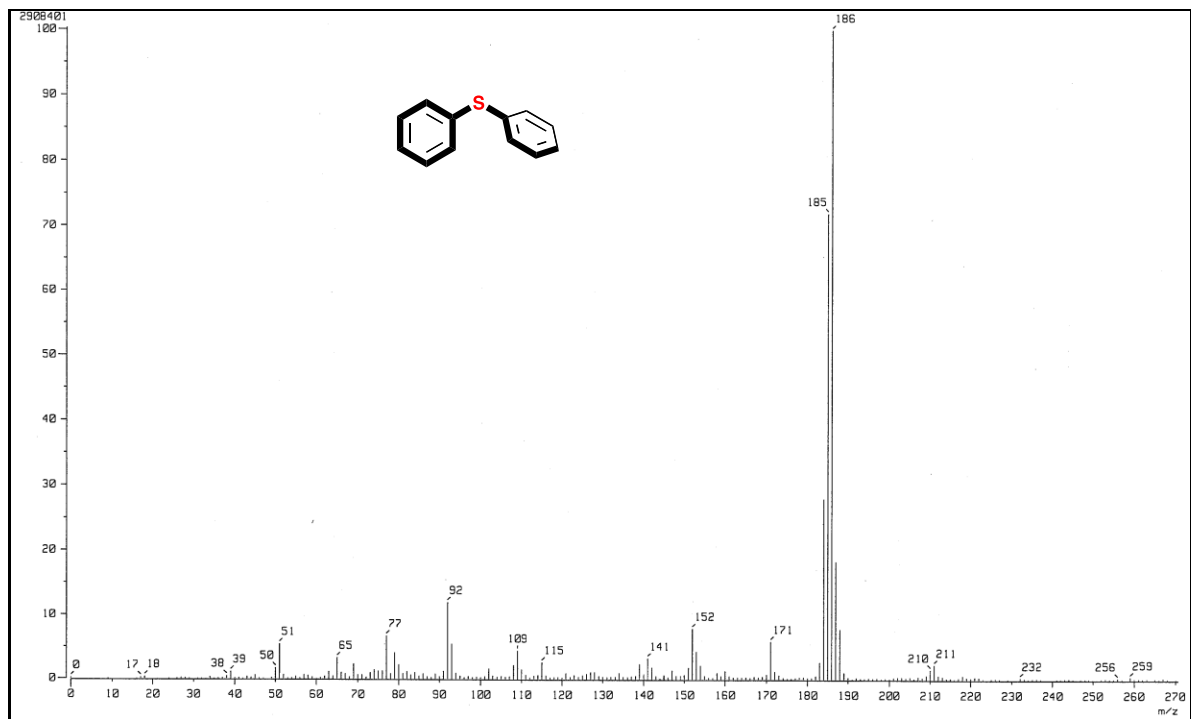


Figura 65. Espectro de masas (IE^+) de difenil sulfuro.

2-Tolil fenil sulfuro (entrada 3, Tabla 14): Se utilizó el procedimiento general para de la reacción de acoplamiento C-S. Se hizo columna cromatográfica utilizando hexano como eluyente y se obtuvo el producto (144 mg, 95 %) como un aceite amarillo claro.

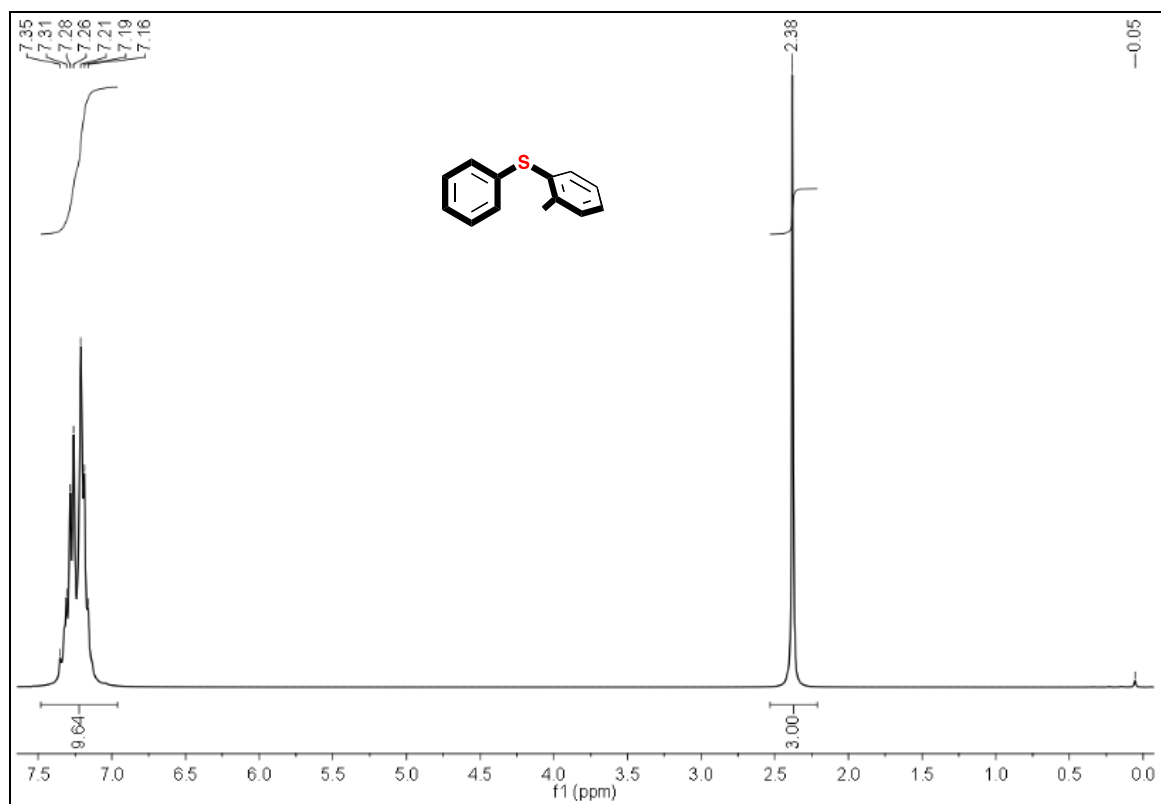


Figura 66. Espectro de RMN- ^1H de 2-tolil fenil sulfuro en CDCl_3 a 25 °C.

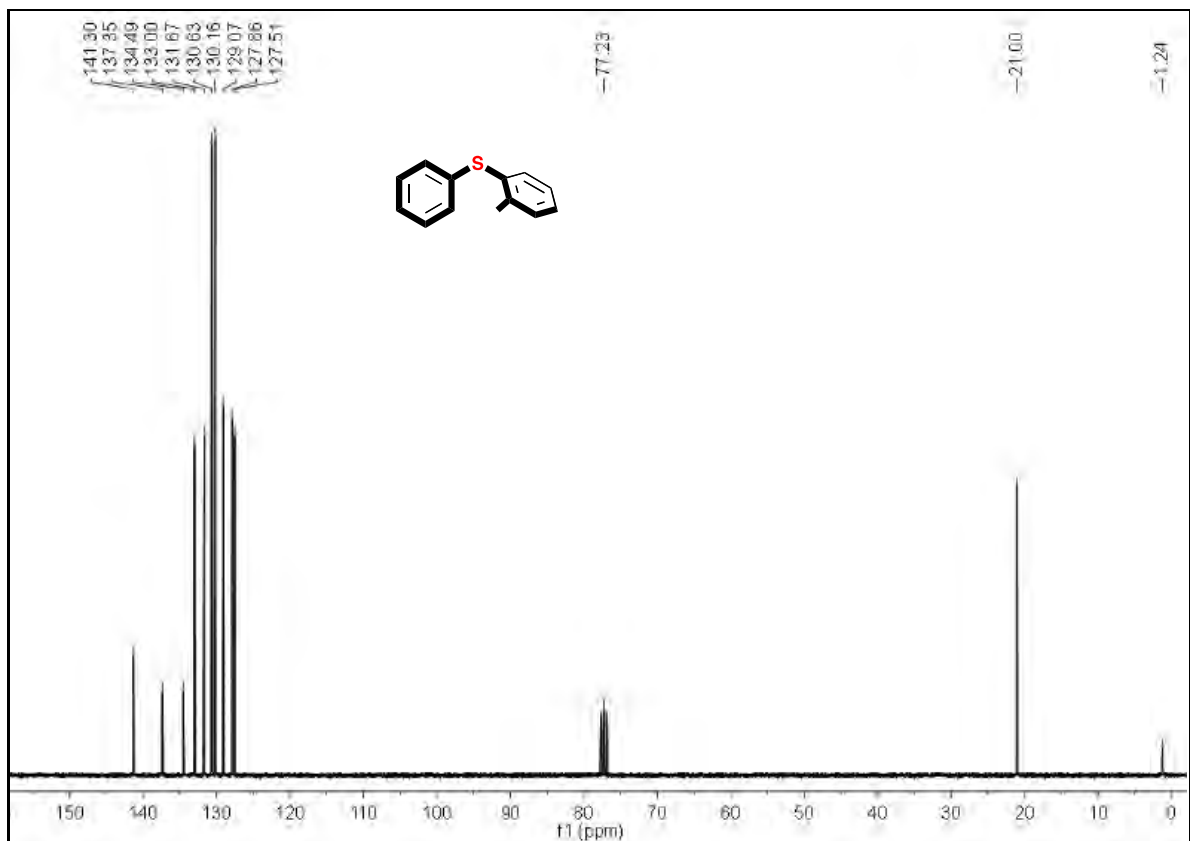


Figura 67. Espectro de RMN- ^{13}C de 2-tolil fenil sulfuro en CDCl_3 a 25 °C.

4-Tolil fenil sulfuro: (entrada 4 y 5, Tabla 14): Se utilizó el procedimiento general para de la reacción de acoplamiento C-S. Se hizo columna cromatográfica utilizando hexano como eluyente como un aceite amarillo claro. A partir de *p*-yodotolueno se obtuvieron 141 mg, 93 % y con *p*-bromobenceno 144 mg, 95 %.

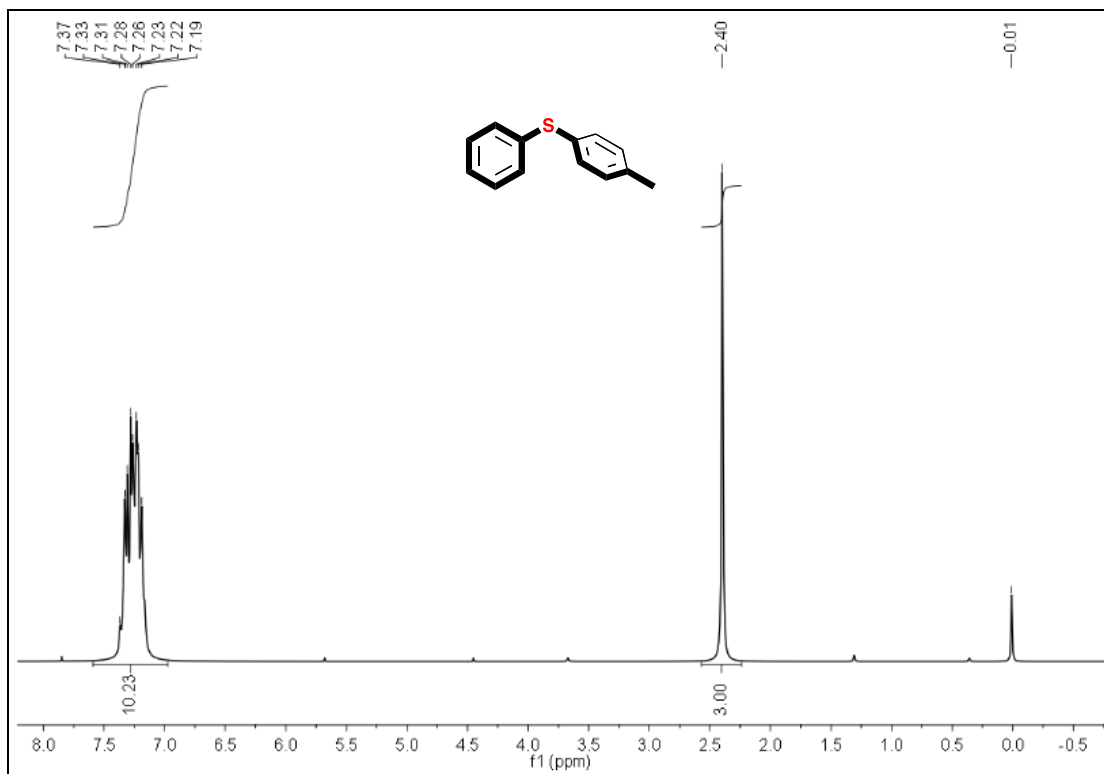


Figura 68. Espectro de RMN-¹H de 4-tolil fenil sulfuro en CDCl₃ a 25 °C.

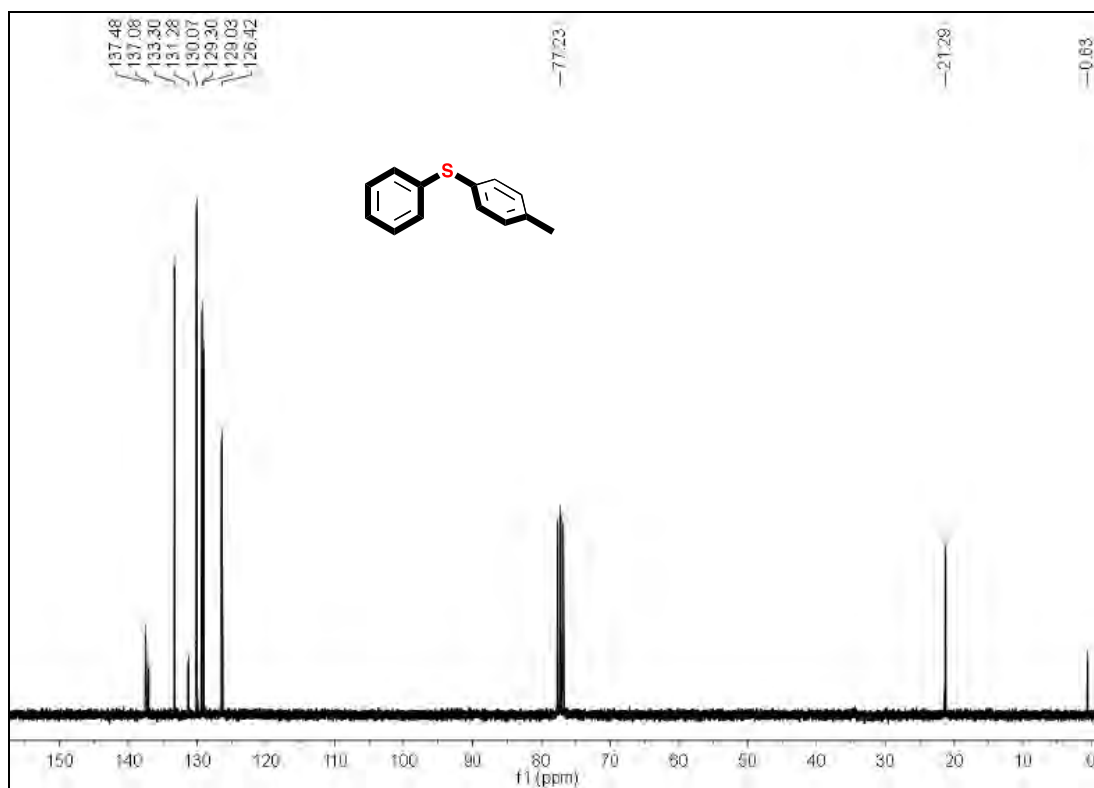


Figura 69. Espectro de RMN-¹³C de 4-tolil fenil sulfuro en CDCl₃ a 25 °C.

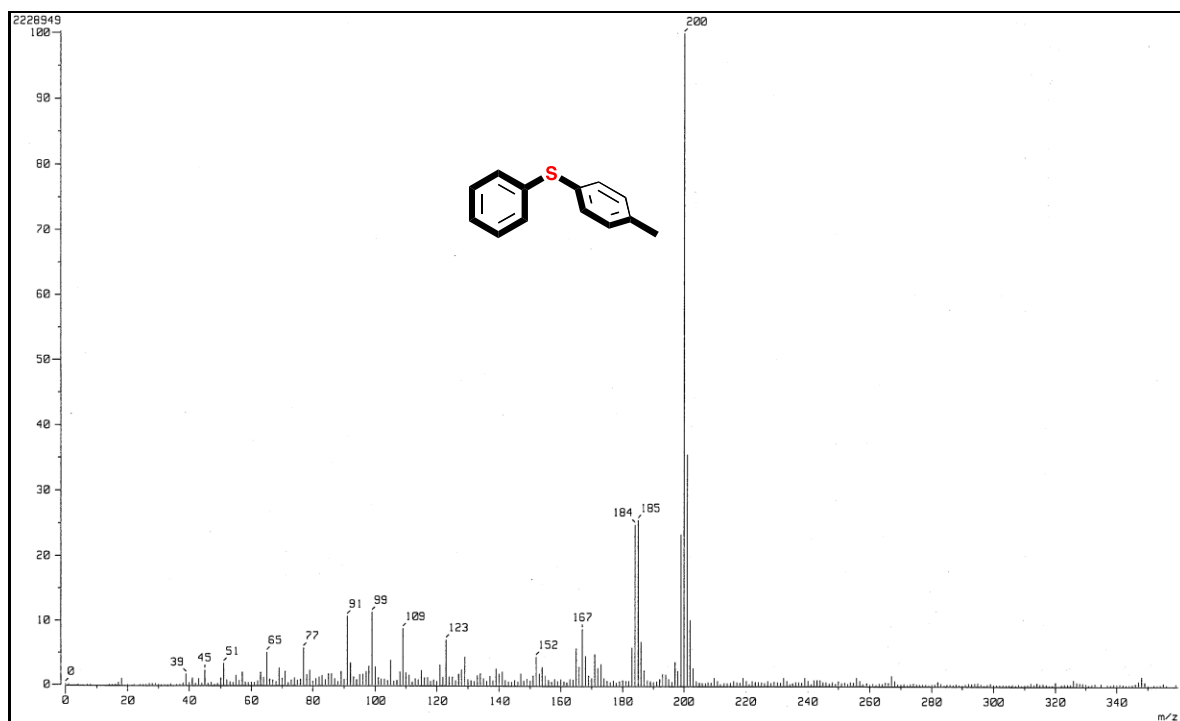


Figura 70. Espectro de masas (IE^+) de 4-tolil fenil sulfuro.

4-Metoxifenil fenil sulfuro (entrada 6 y 7, Tabla 14): Se utilizó el procedimiento general para de la reacción de acoplamiento C-S. Se hizo columna cromatográfica utilizando hexano:AcOEt 20:1 como eluyente, se obtuvo un aceite color beis. A partir de *p*-iodoanisol se obtuvieron 146 mg, 89 % y con *p*-bromoanisol 156 mg, 95 %.

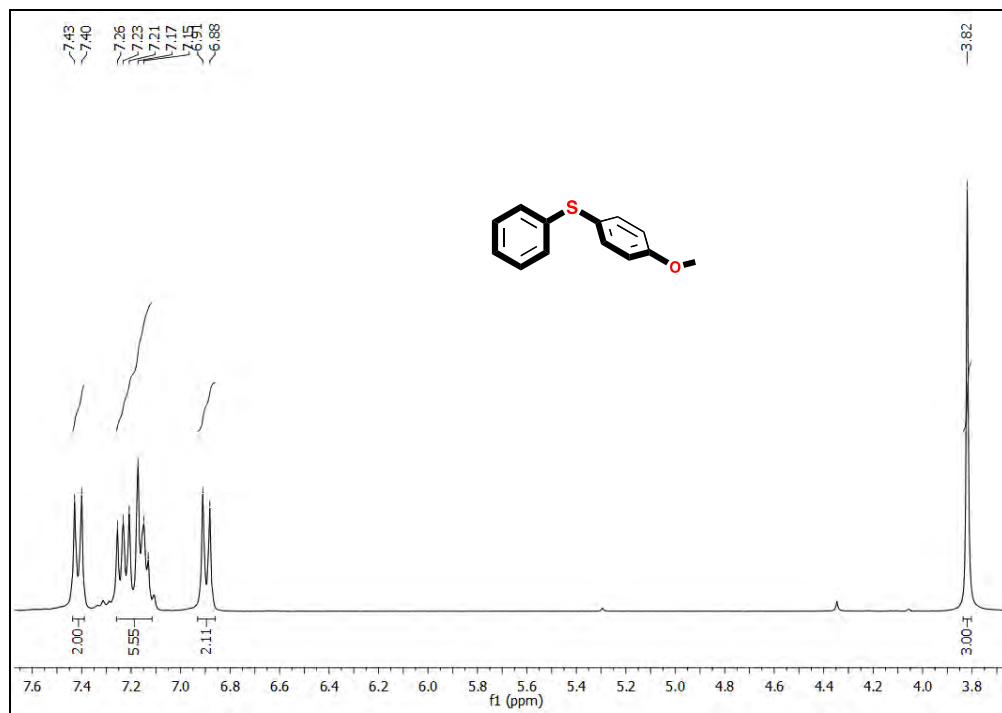


Figura 71. Espectro de RMN-¹H de 4-metoxifenil fenil sulfuro en CDCl₃ a 25 °C.

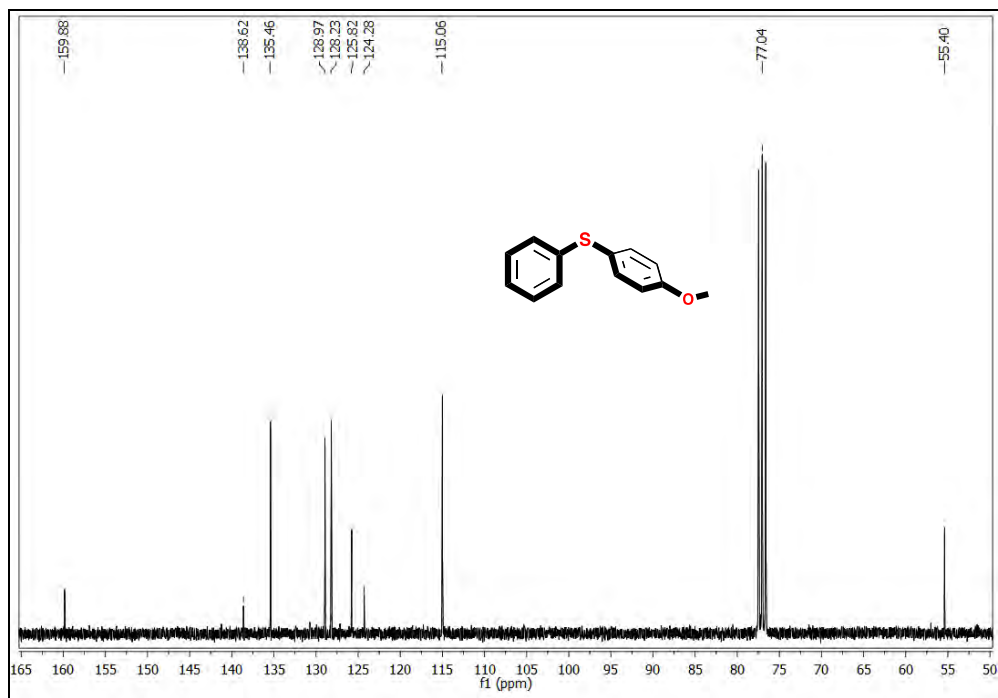


Figura 72. Espectro de RMN-¹³C de 4-metoxifenil fenil sulfuro en CDCl₃ a 25 °C.

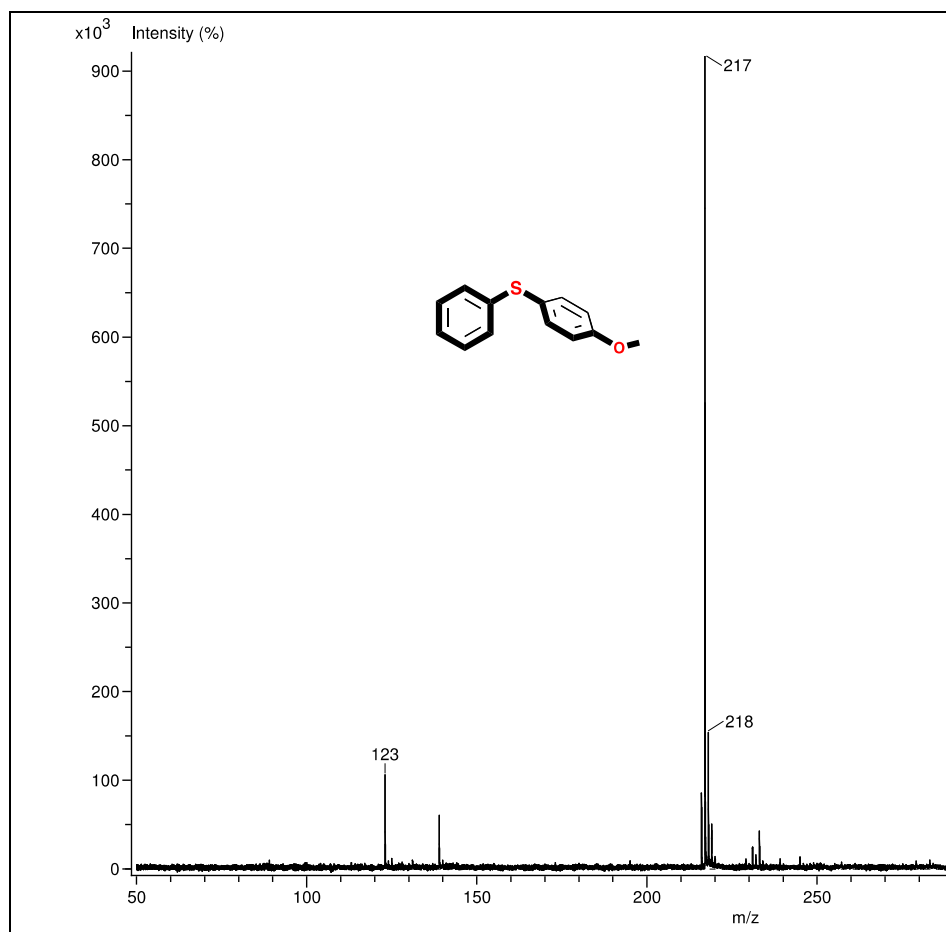


Figura 73. Espectro de masas (IE^+) de 4-metoxifenil fenil sulfuro.

2-Hidroxifenil fenil sulfuro (entrada 8, Tabla 14): Se utilizó el procedimiento general para de la reacción de acoplamiento C-S. Se hizo columna cromatográfica utilizando hexano:AcOEt 20:1 como eluyente, se obtuvo un aceite color amarillo pálido (107 mg, 70%).

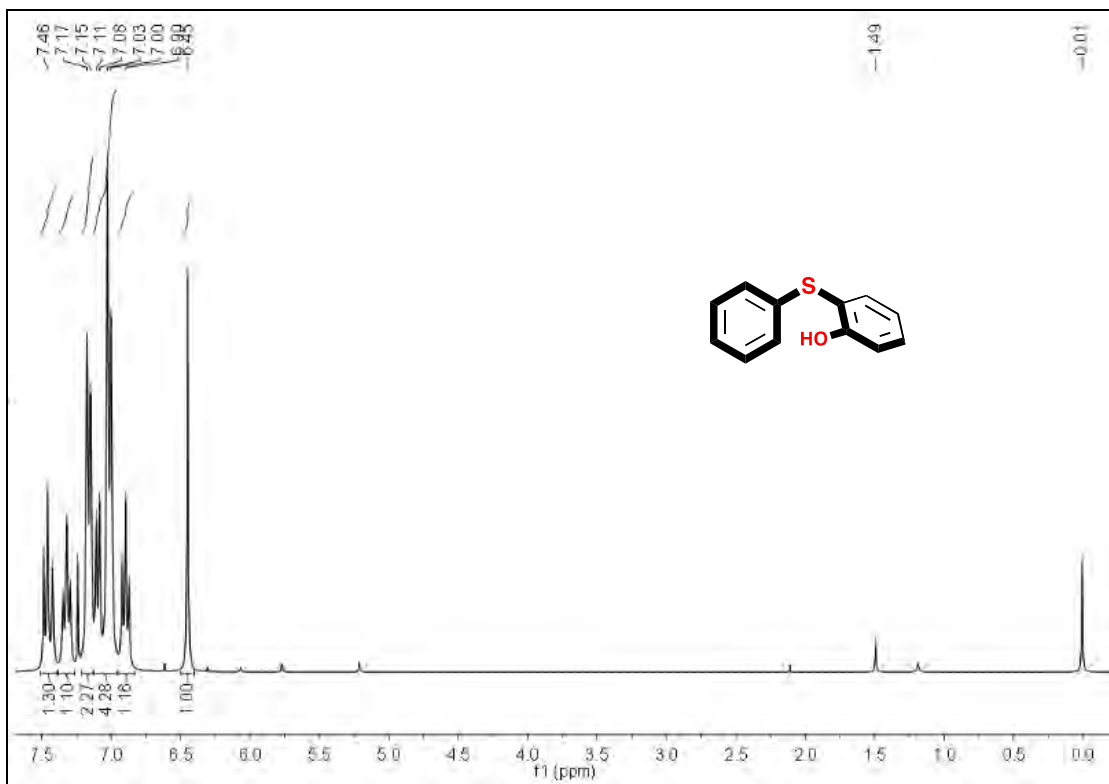


Figura 74. Espectro de RMN-¹H de 2-hidroxifenil fenil sulfuro en CDCl₃ a 25 °C.

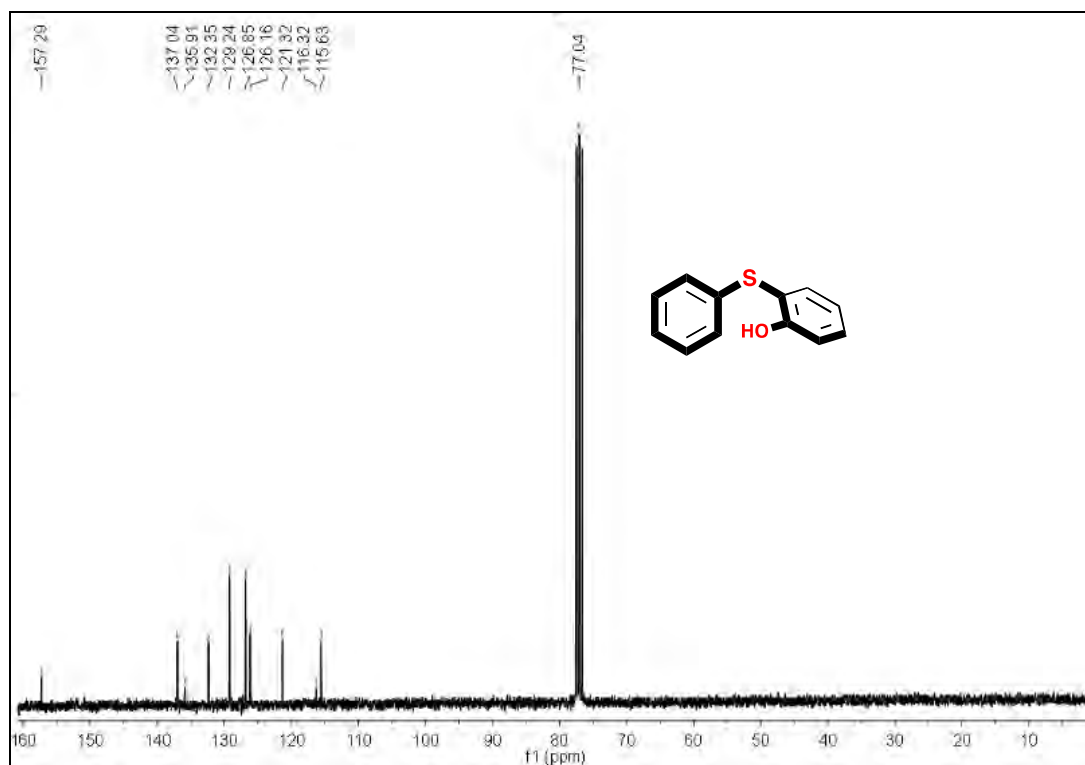


Figura 75. Espectro de RMN-¹³C de 2-hidroxifenil fenil sulfuro en CDCl₃ a 25 °C.

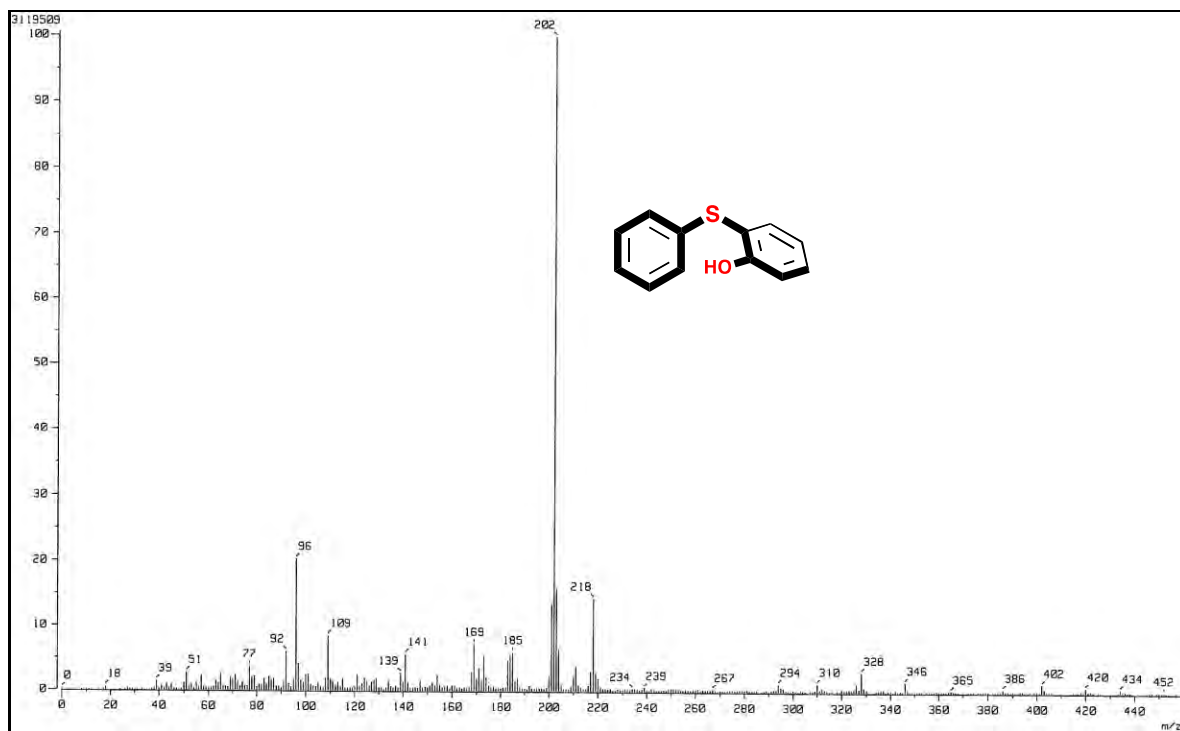


Figura 76. Espectro de masas (IE⁺) de 2-hidroxifenil fenil sulfuro.

2-Aliloxifenil fenil sulfuro (entrada 9, Tabla 14): Se utilizó el procedimiento general para de la reacción de acoplamiento C-S. Se hizo columna cromatográfica utilizando hexano:AcOEt 20:1 como eluyente y se obtuvo el producto (147 mg, 80%) como un sólido amarillo claro.

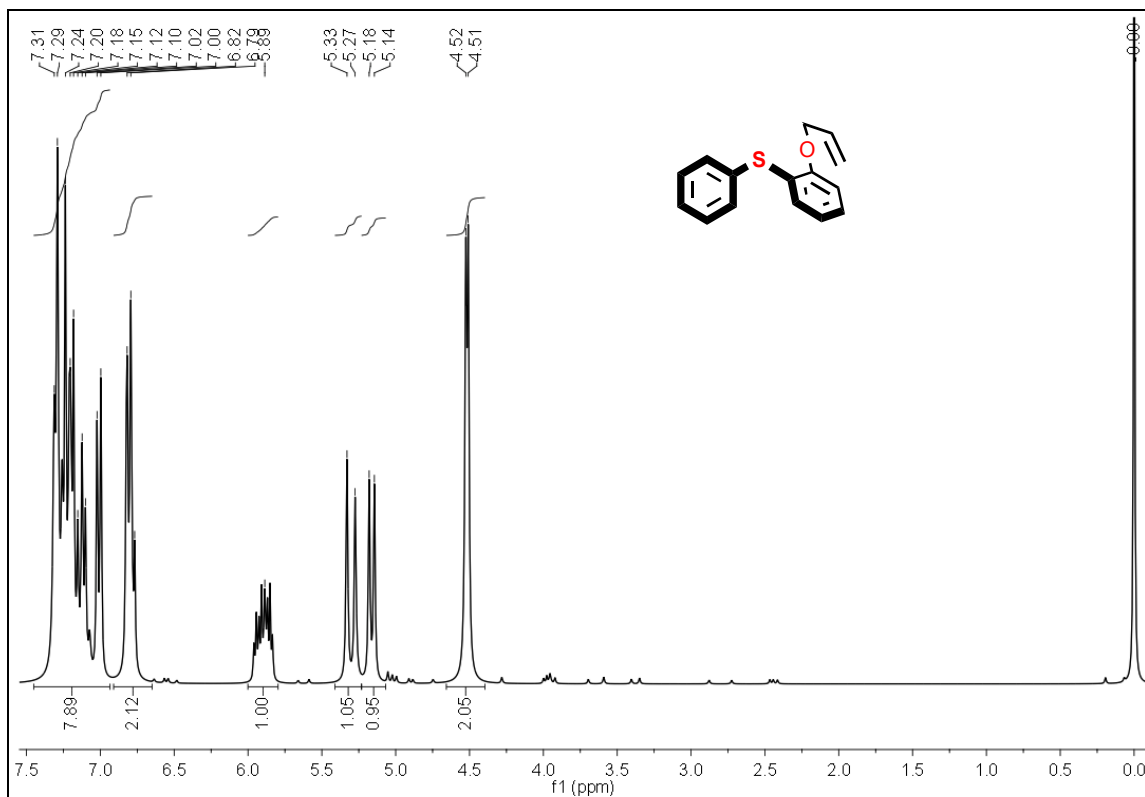


Figura 77. Espectro de RMN-¹H de 2-aliloxifenil fenil sulfuro en CDCl₃ a 25 °C.

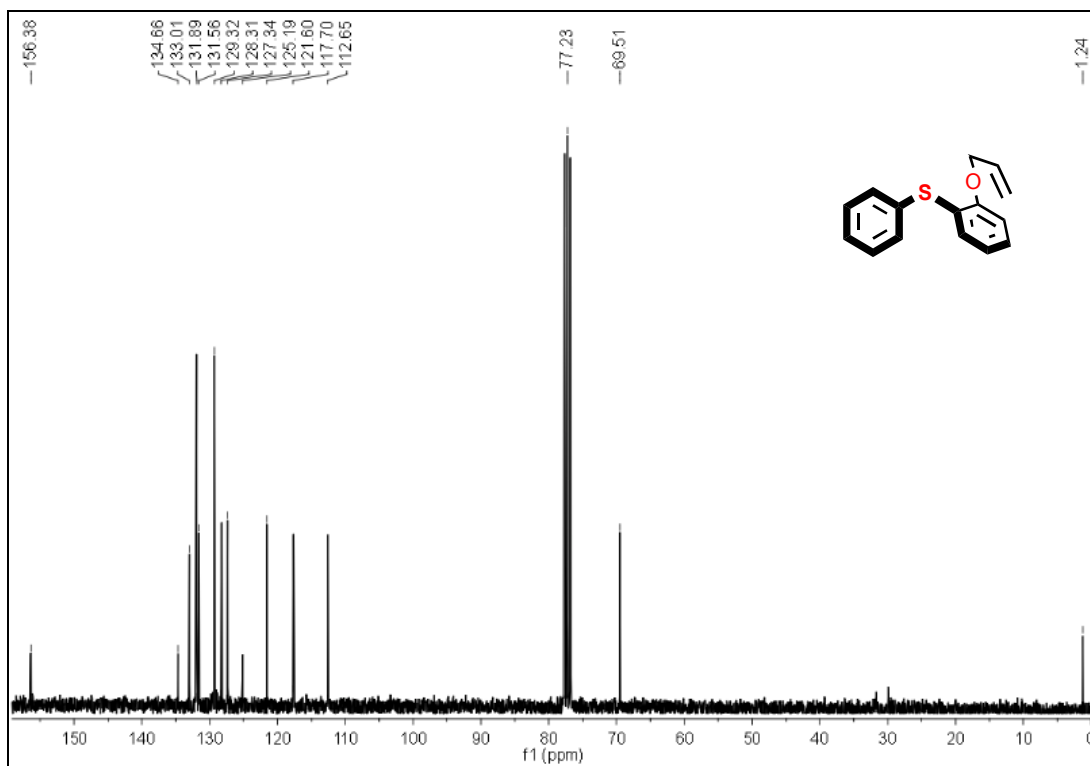


Figura 78. Espectro de RMN-¹³C de 2-aliloxifenil fenil sulfuro en CDCl₃ a 25 °C.

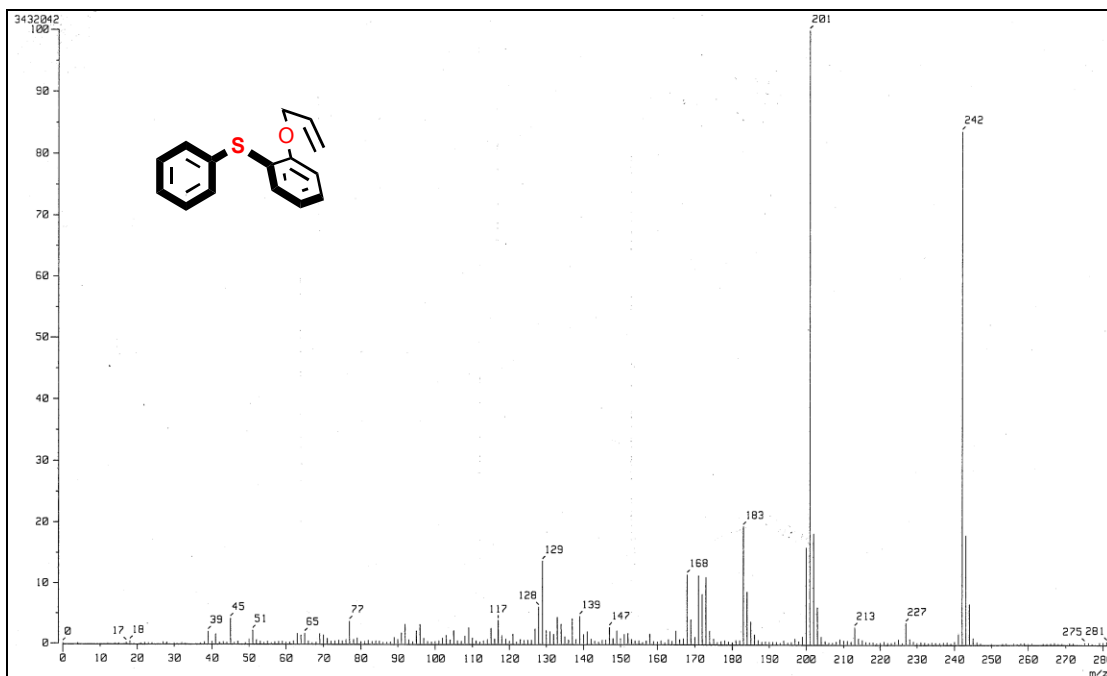


Figura 79. Espectro de masa (IE^+) de 2-aliloxifenil fenil sulfuro.

4-Cianofenil fenil sulfuro (entrada 10 y 11, Tabla 14): Se utilizó el procedimiento general para de la reacción de acoplamiento C-S. Se hizo columna cromatográfica utilizando hexano:AcOEt 20:1 como eluyente y se obtuvo el producto como un aceite amarillo claro. A partir de *p*-clorobenzonitrilo se obtuvieron 147 mg, 92 % y con *p*-bromobenzonitrilo 154 mg, 96 %.

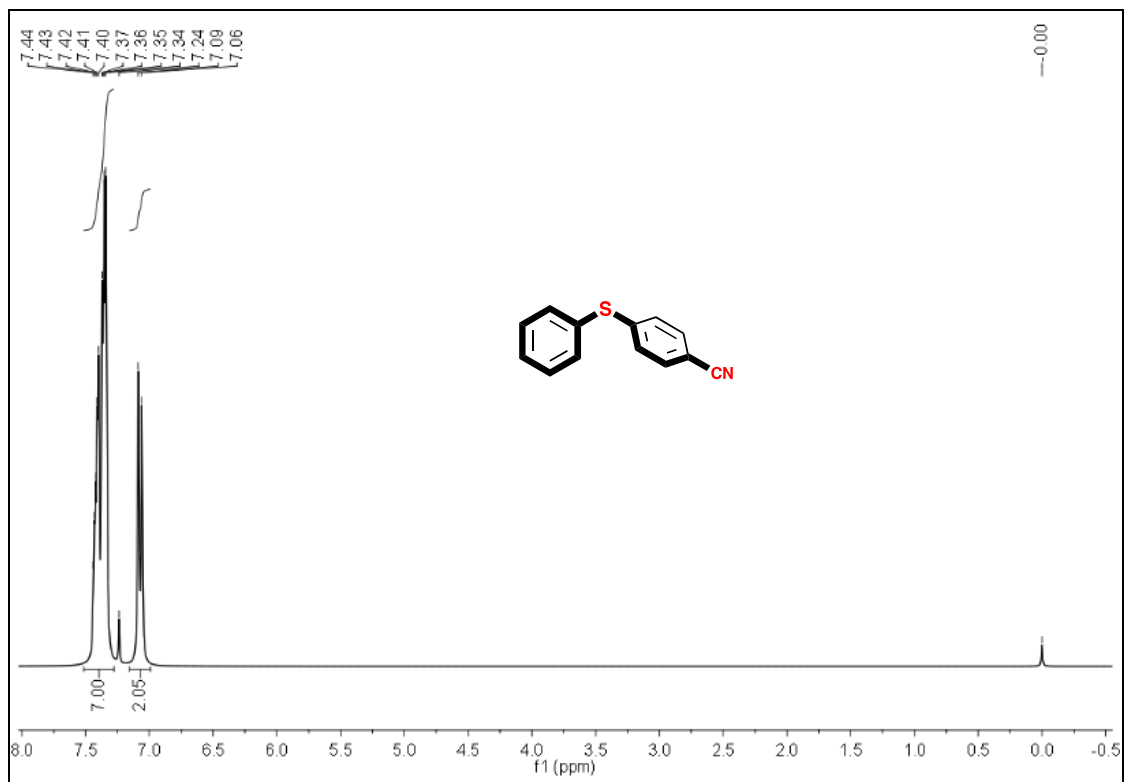


Figura 80. Espectro de RMN-¹H de 4-cianofenil fenil sulfuro en CDCl₃ a 25 °C.

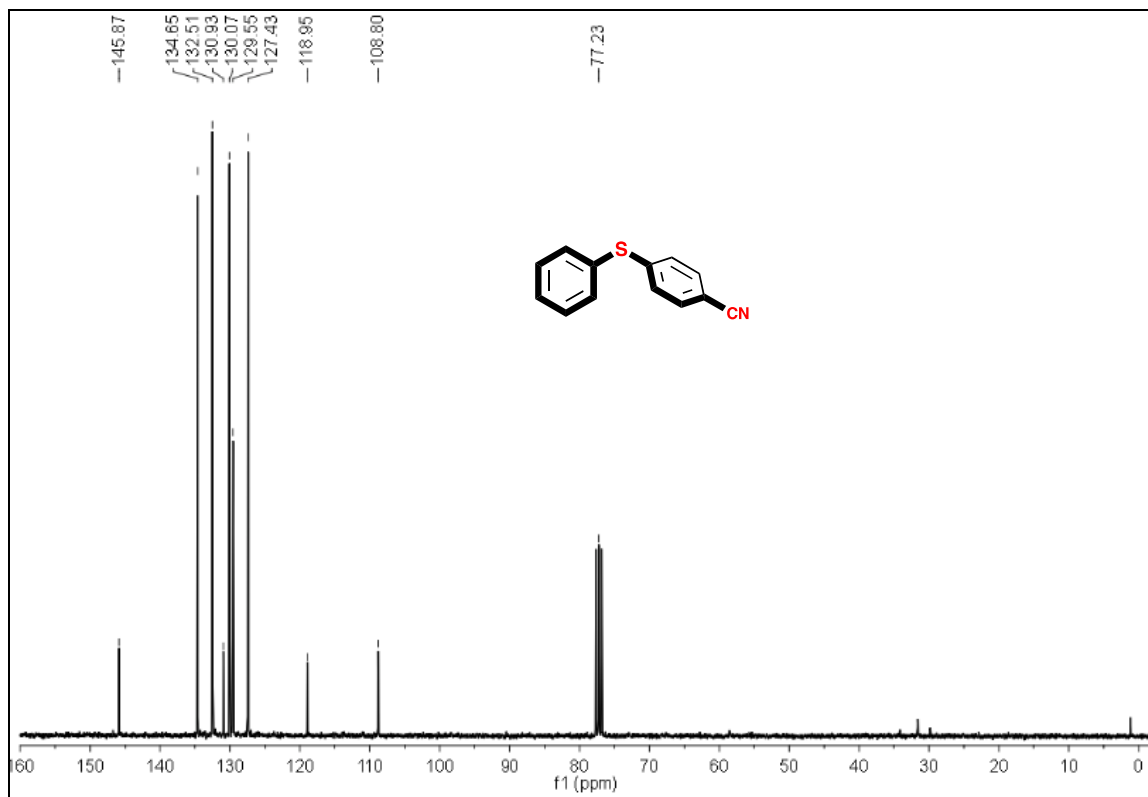


Figura 81. Espectro de RMN-¹³C de 4-cianofenil fenil sulfuro en CDCl₃ a 25 °C.

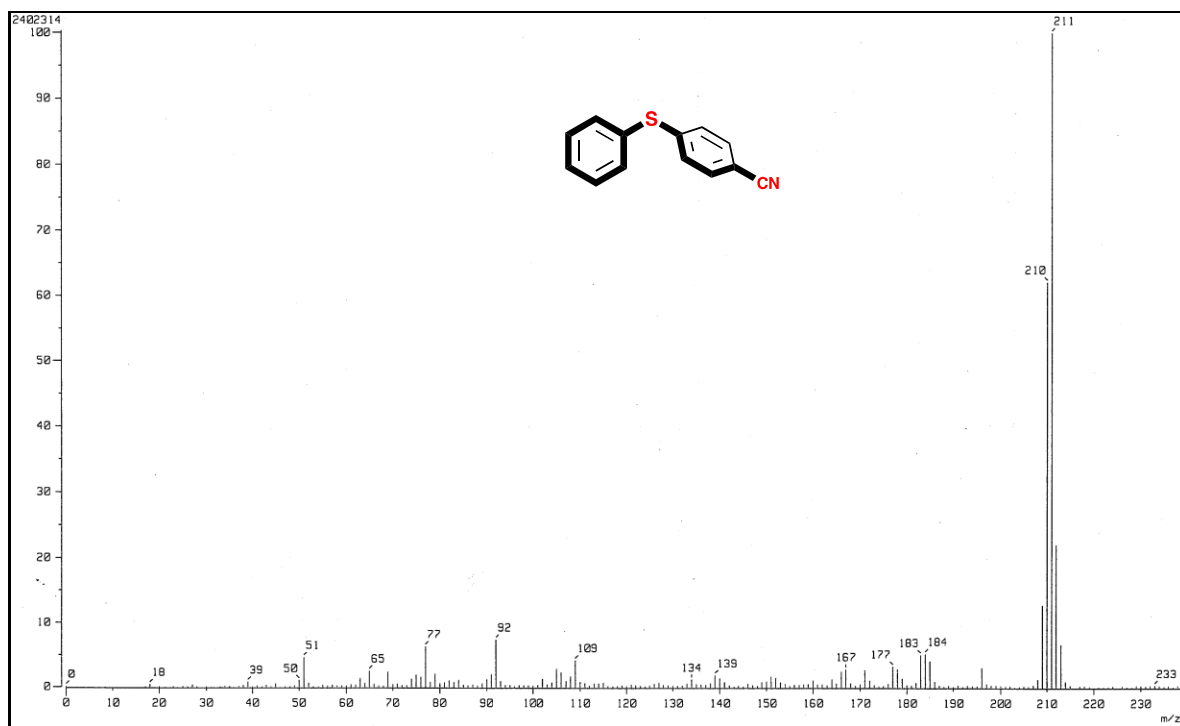


Figura 82. Espectro de masas (IE^+) de 4-cianofenil fenil sulfuro.

4-Nitrofenil fenil sulfuro (entrada 12 y 13, Tabla 14): Se utilizó el procedimiento general para de la reacción de acoplamiento C-S. Se hizo columna cromatográfica utilizando hexano:AcOEt 20:1 como eluyente y se obtuvo el producto como un aceite amarillo claro. A partir de *p*-cloronitrobencono se obtuvieron 165 mg, 94 % y con *p*-bromonitrobencono 166 mg, 95%.

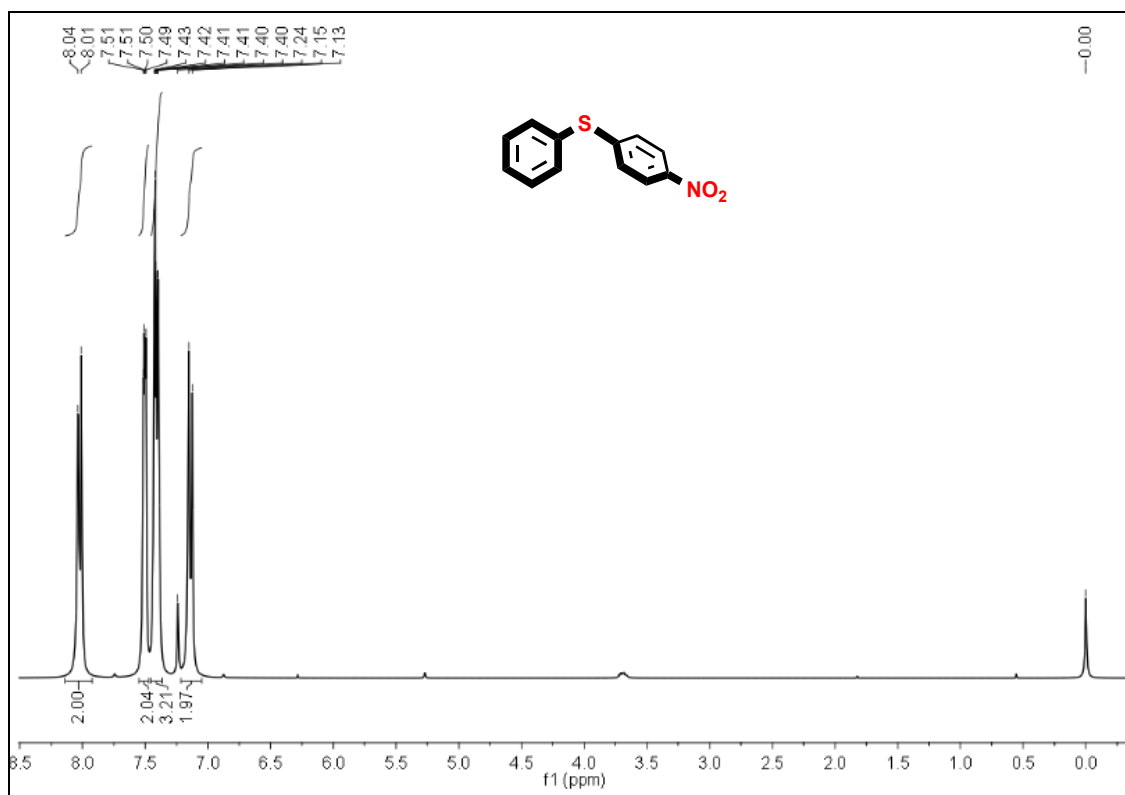


Figura 83. Espectro de RMN-¹H de 4-nitrofenil fenil sulfuro en CDCl₃ a 25 °C.

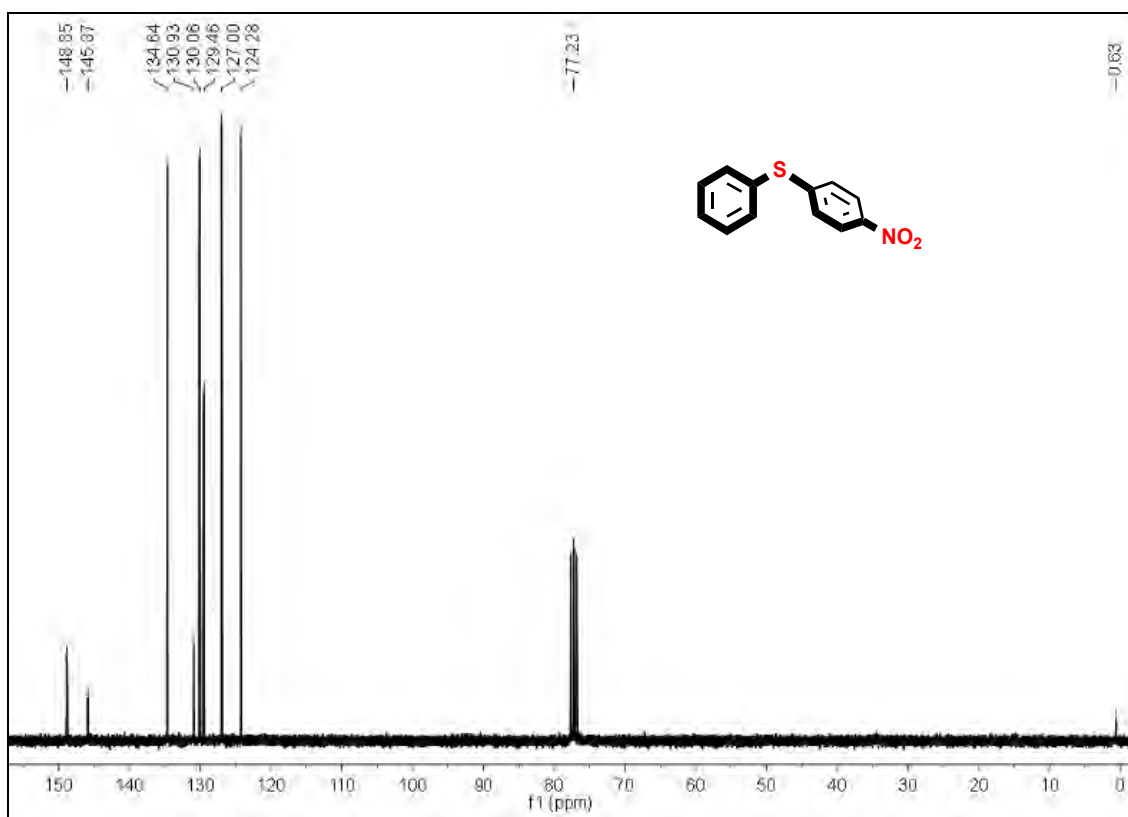


Figura 84. Espectro de RMN-¹³C de 4-nitrofenil fenil sulfuro en CDCl₃ a 25 °C.

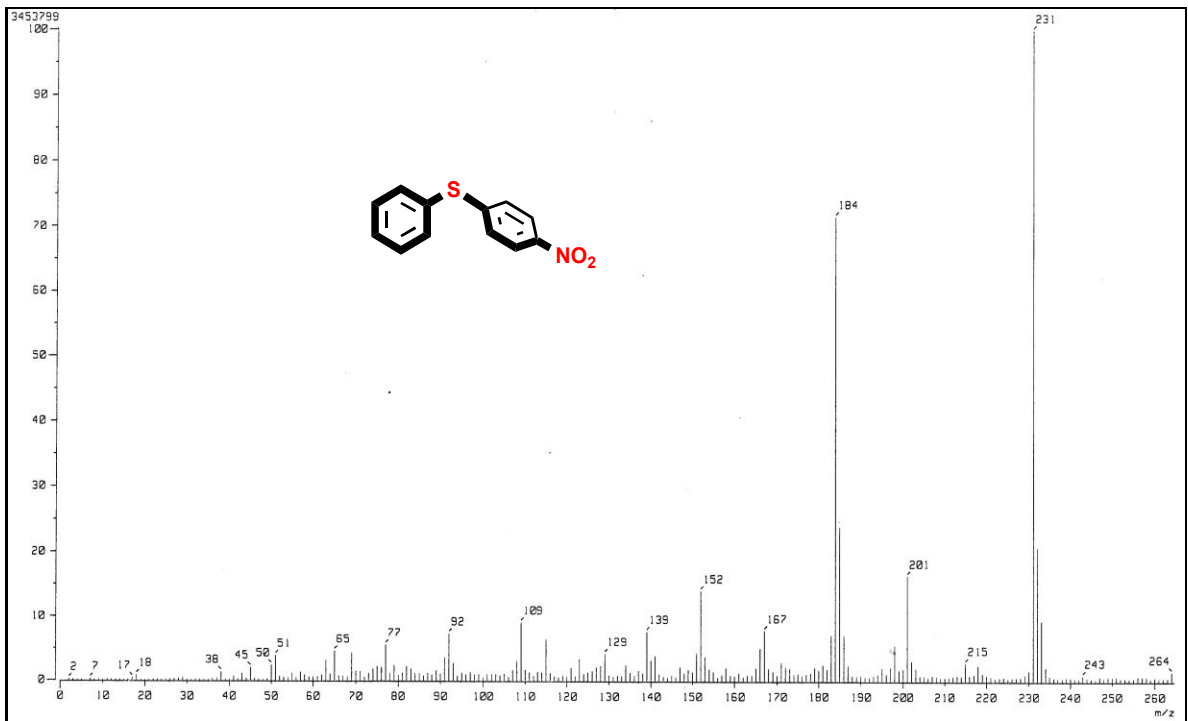


Figura 85. Espectro de masas (IE^+) de 4-nitrofenil fenil sulfuro.

REFERENCIAS

- 1 Steed, J. W.; J. L. Atwood. *Supramolecular Chemistry* 2nd. Wiley: Chichester, U.K., 2009; pp 2-8.
- 2 Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. J. *Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry*; Wiley: Chichester, U.K., 2007; pp 1-13.
- 3 Cram, D. J. *Angew Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 1039.
- 4 Cram, D. J. *Angew Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 1039.
- 5 Gramage-Doria; R., Armspach, D.; Matt, D. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, 257, 776.
- 6 Izzet, G.; Zeitouny, J.; Akdas-Killig, H.; Frapart, Y.; Ménage, S. P.; Douziech, B. N. D.; Jabin, I.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9514.
- 7 Lecourt, T.; Herault, A.; Pearce, A. J.; Sollogoub, M.; Sinaÿ, P. *Chem. - Eur. J.* **2004**, 10, 2960.
- 8 Shimizu, S.; Kito, K.; Sasaki, Y.; Hirai, C. *Chem. Commun.* **1997**, 1629.
- 9 Over, D.; Zeng, X.; Bornholdt, C.; Marrot, J.; Reinaud, O. *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 14089.
- 10 Baeyer, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, 5, 25.
- 11 Baeyer, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, 5, 280.
- 12 Baeyer, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, 5, 1094.
- 13 Lederer, L.; Prakt, J. *Chemie* **1894**, 50, 223.
- 14 Manasse, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2409.
- 15 Baekeland, L. H. First Synthetic Plastic. U.S. Patent 42,699, December 7, 1909.
- 16 Zinke, A.; Kretz, R.; Leggewie, E.; Hössinger, K.; Hoffmann, G.; Weber V.; Ostwalden, P.; Wiesenberger, E.; Sobotka, M. *Monatshefte für Chemie* **1952**, 83, 1213.
- 17 Hayes, B. T.; Hunter, R. F. *J. Appl. Chem.* **1958**, 8, 743.

-
- 18 Cornforth, J. W.; Hart, P. D. A.; Nicholls, G. A.; Rees, R. J. W.; Stock, J. A. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1955**, *10*, 73.
- 19 Buriks, R. S.; Fauke, A. R.; Munch, J. H. Cyclic phenol-aldehyde resins. U.S. Patent 4,259,464, March 31, 1981.
- 20 (a) Buriks, R. S.; Fauke, A. R.; Mange, F. E. Process of demulsification employing oxyalkylated cyclic phenol-aldehyde resins. U.S. Patent 4,098,717, July 4, 1978.
- 21 Zinke, A.; Ziegler, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A. B.* **1941**, *74*, 1729.
- 22 Gutsche, C. D.; Gutsche, A. E.; Karaulov, A. I. *J. Inclusion Phenom.* **1985**, *3*, 447.
- 23 Gutsche, C. D. *Calixarenes: An Introduction*; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, U.K. 2008; pp 1-78
- 24 Gutsche, C. D.; Iqba, M. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 234.
- 25 Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; Leonis, M. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 238.
- 26 Munch, J. H.; Gutsche, C. D. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 243.
- 27 Moore, C. P.; Sutherland, K. A.; Sutherland, I. O.; Sutherland, T. C.; Sutherland, I.; Novel ion-sensitive azo dye cpds., derived from calixarene cpds. - suitable for use in optical ion sensors for selective determination of cations in solution. U.S. Patent 5,641,684, Jun 24, 1997.
- 28 Zurer, P. S. *Chem. Eng. News* **2002**, *80*, 27.
- 29 Mokhtari, B.; Pourabdollah, K.; Dallali, N. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2011**, *287*, 921.
- 30 Liu, Y.; Wang, K.; Zhao, M.; Guo, D.; Trypsin-regulating nano supramolecular vesicles having building unit of sulfonated calix[4]arene as host and protamine as guest used in carrying hydrophilic anticancer drug doxorubicin molecule, constructed by host-guest complex interaction. C.N. Patent 102,973,945-A, Mar 20, 2013.
- 31 Hwang, K. M.; Qi, Y. M.; Liu, S.; Choy, W.; Chen, J.; Oi, Y. M.; Macrocyclic cpds. for specific inhibition of enveloped viruses - bind to virus envelope, used

-
- against HIV, and influenza viruses etc., and do not bind to normal cells. U.S. Patent 5,441,983-A, Aug 15, 1995.
- 32 Bühl, M.; Terstegen, F.; Löffler, F.; Meynhardt, B.; Kierse, S.; Müller, M.; Näther, C.; Lüning, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2151.
- 33 Homden, D. M.; Redshaw, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5086.
- 34 Hernández, D. J.; Castillo, I. Calix[8]arenes Solid-State Structures: Derivatization and Crystallization Strategies. *In Current Trends in X-Ray Crystallography*. Chandrasekaran, A., InTech: Rijeka, Croatia, 2011; pp 45-62.
- 35 Atwood, J. L.; Koutsantonis, G. A.; Raston, C. L. *Nature* **1994**, *368*, 229.
- 36 Yan, C.-G.; Han, J.; Li, L.; Liu, D.-M. *J. Coord. Chem.* **2009**, *62*, 825.
- 37 Huheey, J. E.; Keiter, E. A.; Keiter, R. L. *Inorganic Chemistry: Principles of structure and reactivity*. 4th ed.; Harper Collins Collage: New York, 1993; pp.
- 38 Gaeta, C.; Gregoli, L.; Martino, M.; Neri, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8875.
- 39 (a) Geraci, C.; Piattelli, M.; Neri, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3899. (b) Ikeda, A.; Akao, K.; Harada, T.; Shinkai, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1621. (c) Geraci, C.; Chessari, G.; Piattelli, M.; Neri, P. *Chem. Commun.* **1997**, 921. (d) Geraci, C.; Bottino, A.; Piattelli, M.; Gavuzzo, E.; Neri, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 185. (e) Geraci, C.; Piattelli, M.; Chessari, G.; Neri, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5143. (f) Consoli, G. M. L.; Geraci, C.; Neri, P.; Bergamini, G.; Balzani, V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7809.
- 40 Consoli, G. M. L.; Cunsolo, F.; Geraci, C.; Neri, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1605.
- 41 Nugent, R. A.; Schlachter, S. T.; Murphy, M. J.; Morris, J.; Thomas, R. C.; Wishka, D. G.; Reusser, F.; Cleek, G. J.; Althaus, I. Pyrimidine-thioalkyl and alkylether compounds. U.S. Patent 5,981,537, November 9, 1999.
- 42 Arunkumar, A.; Vijayababu, M. R.; Venkataraman, P.; Senthilkumar, K.; Arunakaran, J. *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, *29*, 375.
- 43 Xu, X.-B.; Liu, J.; Zhang, J.-J.; Wang, Y.-W.; Peng, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 550.
- 44 Cheng, S.-W.; Tseng, M.-C.; Lii, K.-H.; Lee, C.-R.; Shyu, S.-G. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5599.
- 45 Chen, C.; Weng, Z.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **2012**, *31*, 8031.

-
- 46 Ni, Z.; Wang, S.; Mao, H.; Pan, Y. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3907.
- 47 (a) Giri, R.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15860. (b) Tye, J. W.; Weng, Z.; Giri, R.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2185.
- 48 Hernández, D. J.; Castillo, I. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2458.
- 49 Hernández, D. J.; Vázquez-Lima, H.; Guadarrama, P.; Martínez-Otero, D.; Castillo, I. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4930.
- 50 Buschmann, H. J.; Wenz, G.; Cleve, E.; Schollmeyer, E. *Acta Chim. Slov.* **2000**, *47*, 55.
- 51 Neri, P.; Foti, M.; Ferguson, G.; Gallagher, J. F.; Kaitner, B.; Pons, M.; Molins, M. A.; Giunta, L.; Pappalardo, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7814.
- 52 Watanabe, D.; Ito, T.; Ito, K.; Ohba, Y. *Heterocycl. Commun.* **2002**, *8*, 13.
- 53 Tsue, H.; Ohmori, M.; Hirao, K. I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4866.
- 54 (a) W. Eggert, J. P.; Harrowfield, J.; Lüning, U.; Skelton, B. W.; White, A. H.; Löffler, F.; Konrad, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1348. (b) Chandler, C. J.; Deady, L. W.; Reiss, J. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 599.
- 55 Goldstein, S.; Czapski, G.; Van Eldik, R.; Cohen, H.; Meyerstein, D. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 282.
- 56 Furer, V. L.; Borisoglebskaya, E. I.; Zverev, V. V.; Kovalenko, V. I. *Spectrochim. Acta, Part A* **2005**, *62*, 483.
- 57 Furer, V. L.; Borisoglebskaya, E. I.; Zverev, V. V.; Kovalenko, V. I. *Spectrochim. Acta, Part A* **2005**, *62*, 483.
- 58 Ionita, P.; Conte, M.; Gilbert, B. C.; Chechik, V. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3504.
- 59 Sword, R.; O'Sullivan, S.; Murphy, J. *Aust. J. Chem.* **2013**, *66*, 314.