



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS**

**SÍNTESIS DE CARCERANDOS**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. EDDY IVANHOE JIMÉNEZ GUTIÉRREZ



TUTOR: Dr. Marcos Martínez García

AÑO: 2011

---

# **Síntesis de Carcerandos**

---

## ***JURADO ASIGNADO***

Presidente	Dra. Rosa Luisa Santillán Baca	CINVESTAV, IPN
Vocal	Dr. José Federico del Río Portilla	Instituto de Química, UNAM
Vocal	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
Secretario	Dr. Alejandro Cordero Vargas	Instituto de Química, UNAM

---

Tutor: Dr. Marcos Martínez García

---

Alumno: Q. Eddy Ivanhoe Jiménez Gutiérrez

ESTE TRABAJO SE DESARROLLÓ EN EL LABORATORIO 6 DEL EDIFICIO C DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM.

**DEDICATORIA**

*A mis padres Rosa Natalia y Luis Miguel  
y hermanos Paolo y Christian*

## **AGRADECIMIENTOS**

- A la *Universidad Nacional Autónoma de México* por el apoyo a través del programa de apoyo a proyectos de investigación e innovación tecnológica (PAPIIT), proyecto IN202010-3.
- Al *Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología* por la beca otorgada (Becario No. 240069).
- Al *Dr. Marcos Martínez García* por su apoyo y supervisión a lo largo del proyecto. Gracias por su confianza y amistad.
- Al personal del Instituto de Química: Q. Ma. De los Ángeles Peña González, M. en C. Héctor Ríos Olivarez, Dr. Rubén Gaviño Ramírez, I. Q. Luís Velasco Ibarra, Q. F. B. Ma. Del Rocío Patiño Maya y Q. Eréndida García Ríos por su asistencia técnica.
- Al jurado de tesis: Dra. Rosa Luisa Santillán Baca, Dr. Federico del Río Portilla, M. en C. José Manuel Méndez Stivalet, Dr. José Alfredo Vázquez Martínez y Dr. Alejandro Cordero Vargas.
- A mis compañeras Karla Erika Sánchez Montes y Sandra Cortes Maya por brindarme su amistad y todos los consejos que me compartieron.

## **RESUMEN**

Los resorcinarenos son moléculas muy conocidas, encontrándose cada año un gran número de reportes acerca de este tema. Los cavitandos son sintetizados de resorcinarenos formando puentes entre los grupos hidroxilo. Los puentes sirven para impartir rigidez conformacional al esqueleto y ayudan a dar la forma cóncava del cavitando. Los resorcinarenos y cavitandos han tenido gran impacto en los campos de reconocimiento molecular, química supramolecular y materiales. Algunas aplicaciones de estos compuestos incluyen: propiedades ópticas, catálisis, polímeros, transporte de fármacos, extractores de metales, no metales y huéspedes neutros; incluso como fases estacionarias de HPLC. Los carcerandos son superficies cerradas, moléculas en forma globular con interiores huecos lo suficientemente grandes como para encarcelar compuestos orgánicos simples, iones inorgánicos, o ambos. En el presente trabajo se reporta la metodología de síntesis divergente de dos carcerandos a partir del cierre de dos cavitandos idénticos con grupos etilfenil y undecil que los convirtieron en carcerandos solubles en disolventes orgánicos. No obstante, se demostró que la solubilidad no es el elemento más importante en el cierre del carcerando. Durante toda la síntesis los compuestos se caracterizaron por alguna de las técnicas espectroscópicas (UV-Vis, IR, RMN) o espectrométricas (MS-FAB<sup>+</sup>, MALDI-TOF).

## ABREVIATURAS

°C	Grados centígrados
<sup>13</sup> C	Experimento de Carbono 13
<sup>1</sup> H	Experimento de Hidrógeno 1
<i>a</i>	Señal ancha
Ar	Aromático
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
CH <sub>2</sub> Br <sub>2</sub>	Dibromometano
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
CH <sub>3</sub> OD	Metanol deuterado
CH <sub>3</sub> OH	Metanol
<i>d</i>	Doblete
DMF	N, N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
FAB	del inglés Fast Atom Bombardment - Bombardeo Rápido de Átomos
<i>g</i>	Gramos
<i>h</i>	Hora
HPLC	del inglés High Performance Liquid Chromatography
Hz	Herz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de potasio
MALDI	del inglés Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization - Desorción/Ionización Láser Asistida por Matriz
<i>m</i>	Multiplete

mg	Miligramos
MHz	Megahertz
mmol	Milimol
MS	del inglés Mass Spectrometry - Espectrometría de Masas
NBS	N-Bromosuccinimida
nBuLi	n-Butil litio
nm	Nanómetros
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singlete
t	Triplete
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TOF	del inglés Time-Of-Flight - Tiempo-de-Vuelo
UV-Vis	Ultravioleta-Visible
$\delta$	Desplazamiento químico



# TABLA DE CONTENIDO

<i>Jurado Asignado</i> .....	<i>i</i>
<i>Dedicatoria</i> .....	<i>ii</i>
<i>Agradecimientos</i> .....	<i>iii</i>
<i>Resumen</i> .....	<i>iv</i>
<i>Abreviaturas</i> .....	<i>v</i>
1. Introducción .....	1
2. Antecedentes.....	3
2.1 Macrociclos.....	3
2.2 Calixarenos .....	4
2.3 Resorcinarenos .....	6
2.3.1 Síntesis .....	7
2.3.2 Mecanismo de reacción .....	8
2.3.3 Estereoquímica.....	10
2.3.4 Aplicaciones .....	12
2.4 Cavitandos .....	13
2.4.1 Síntesis .....	13
2.4.2 Aplicaciones .....	14
2.5 Carcerandos.....	15
2.5.1 Síntesis .....	16
2.5.2 Aplicaciones .....	17
3. Objetivos .....	19
3.2 Objetivo General.....	19
3.3 Objetivos Particulares .....	19
4. Parte Experimental .....	21
4.1 Material y Equipo.....	21
4.2 Esquema General de Síntesis.....	23
4.3 Metodología .....	24
4.3.1 Síntesis de resorcinarenos .....	24
4.3.2 Síntesis de tetrabromo resorcinarenos .....	25

4.3.3 Síntesis de cavitandos bromados .....	27
4.3.4 Síntesis de cavitandos tetraéster .....	28
4.3.5 Síntesis de cavitandos tetraol .....	30
4.3.6 Síntesis de cavitandos tetraclorados .....	31
4.3.7 Síntesis de carcerandos.....	32
5. Discusión de Resultados.....	35
5.1 Síntesis de Resorcinarenos .....	35
5.2 Síntesis de Tetrabromo Resorcinarenos.....	38
5.3 Síntesis de Cavitandos Bromados .....	41
5.4 Síntesis de Cavitandos Tetraéster .....	44
5.5 Síntesis de Cavitandos Tetraol .....	47
5.6 Síntesis de Cavitandos Tetraclorados.....	50
5.7 Síntesis de Carcerandos.....	53
6. Conclusiones.....	59
7. Apéndices .....	61
7.1 Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN <sup>1</sup> H) .....	61
7.2 Resonancia Magnética Nuclear de Carbono (RMN <sup>13</sup> C) .....	68
7.3 Espectroscopía de Infrarrojo (IR) .....	73
7.4 Espectroscopía de Ultravioleta-Visible (UV-Vis) .....	79
7.5 Espectrometría de Masas (MS-FAB <sup>+</sup> , MALDI-TOF).....	81

# 1. INTRODUCCIÓN

Propiedades ópticas, transportadores de fármacos, extractores de metales, huéspedes neutros, catalizadores, inhibidores de radicales y agentes antioxidantes son algunas aplicaciones de los llamados carcerandos, contenedores moleculares.

Muchas de las propiedades de los primeros compuestos cíclicos descubiertos y aislados se determinaron mucho antes de conocer su estructura. No fue hasta la introducción del concepto de valencia y enlace químico que las estructuras de los primeros alcanos se dedujeron como cíclicas. Desde entonces se han sintetizado un gran número de estos compuestos, los cuales incluyen desde estructuras pequeñas como el ciclopropano, hasta estructuras gigantescas de miles de átomos de carbono. Son estas últimas a las que se refieren con el término de “*Macrociclos*” para manifestar sus grandes dimensiones. Los compuestos macrocíclicos están adquiriendo mayor utilidad con el paso del tiempo, encontrando aplicación en diversos campos del conocimiento.

Los resorcinarenos son moléculas macrocíclicas bien conocidas que resultan de la condensación entre el resorcinol y derivados con aldehídos. Puenteando los grupos hidroxilo, la molécula adquiere rigidez conformacional originándose una molécula cóncava a quien Donald J. Cram<sup>1</sup> denominó cavitando. El mismo Cram años después sintetizó por primera vez a través de la unión de dos cavitandos una nueva familia de compuestos que llamaría carcerandos.<sup>2</sup> Los carcerandos son superficies cerradas, moléculas en forma globular con interiores huecos lo suficientemente grandes como para encarcelar compuestos orgánicos simples, iones inorgánicos, o ambos.

En la presente tesis se reporta la metodología de síntesis de dos carcerandos a partir de dos cavitandos idénticos, con grupos etilfenil y undecil como sustituyentes, mediante una síntesis divergente. El sustituyente undecilo provee de mayor solubilidad al sistema; sin embargo, se ha observado que si bien las reacciones previas poseen mejor rendimiento que las que tienen el sustituyente etilfenil, no es esta la propiedad trascendental para lograr un ensamblado con éxito.

---

<sup>1</sup> Moran, J. R., Karbach, S. & Cram, D. J. Cavitands: Synthetic Molecular Vessels. *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 5826 (1982).

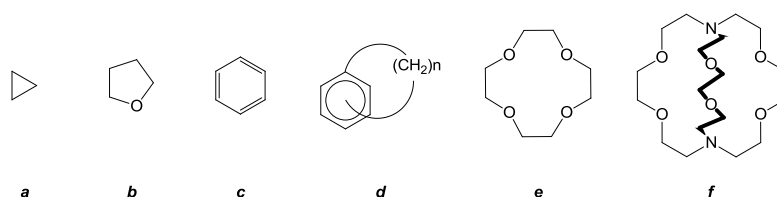
<sup>2</sup> Cram, D. J. & Cram, J. M. *Container Molecules and Their Guest*. (ed. Fraser, S. J.) 131-132 (The Royal Society of Chemistry, 1997).

Sin duda, el futuro de la química de los carcerandos está determinado por el grado de control que los químicos logren del ensamblado y de las reglas para la encapsulación. El uso de pinzas (moléculas que interconectan a los cavitandos para la formación de carcerandos) más específicas o diseño de cavitandos preorganizados podrían ser el objetivo próximo de los investigadores a nivel internacional.

## 2. ANTECEDENTES

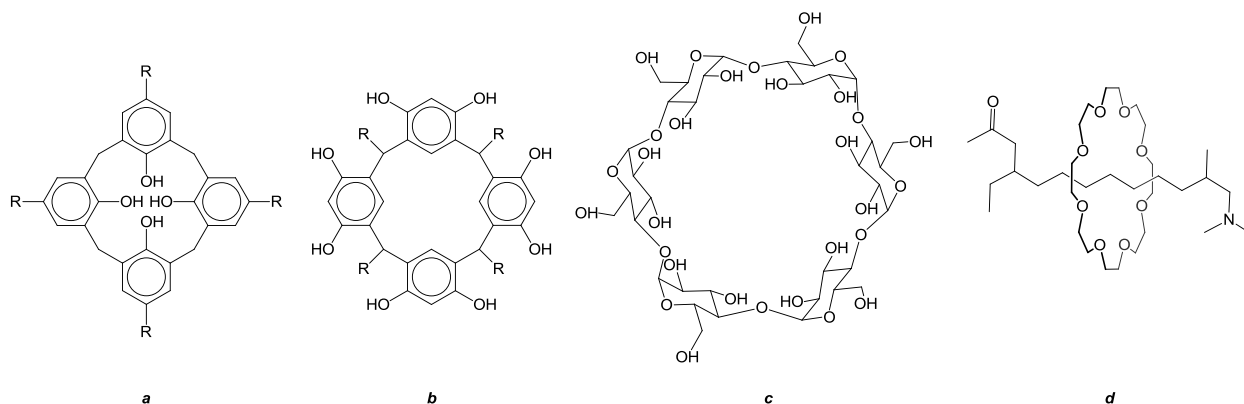
### 2.1 MACROCICLOS

Actualmente, existen un gran número de familias de compuestos cíclicos, desde moléculas muy pequeñas y simples (*Figura 2.1*) como cicloalcanos (**a**), anulenos (**c**) o ciclofanos (**d**); hasta enormes estructuras (*Figura 2.2*) como los calixarenos (**a**), resorcinarenos (**b**), ciclodextrinas (**c**) o rotaxanos (**d**) por mencionar algunos.



**Figura 2.1** Ejemplos de estructuras cíclicas: **a**. Cicloalcano (ciclopropano), **b**. Heterociclo (tetrahidrofurano), **c**. Anuleno (benceno), **d**. Ciclofano (*m*- o *p*-ciclofano), **e**. Éter corona (12-corona-4), **f**. Criptando ([2,2,2]criptando)

Entonces, ¿cuándo a un ciclo podemos denominarlo macrociclo? Según la definición<sup>3</sup> de la IUPAC un macrociclo es una macromolécula cíclica o una porción cíclica de una macromolécula, en donde una macromolécula es una molécula de masa molecular relativamente alta, cuya estructura esencialmente se compone de la repetición múltiple de unidades derivadas, real o conceptual, de moléculas de masa molecular relativamente baja.



**Figura 2.2** Ejemplos de estructuras macrocíclicas: **a**. Calixareno (*p*-alquilcalix[4]areno), **b**. Resorcinareno (*C*-alquilcalix[4]resorcinareno), **c**. Ciclodextrina ( $\alpha$ -ciclodextrina), **d**. Rotaxano ([2]rotaxano)

<sup>3</sup> Jenkins, A. D., Kratochvíl, P., Stepto, R. F. T. & Suter, U. W. Glossary of Basic Terms in Polymer Science (IUPAC Recommendations 1996). *Pure & Appl. Chem.* **68**, 2287 (1996).

## 2.2 CALIXARENOS

En 1872, Baeyer<sup>4</sup> reportó por primera vez reacciones entre el fenol y aldehídos. Años después, Michael<sup>5</sup> reportó que estos productos se formaban por combinación de cantidades iguales de moléculas del fenol y el aldehído.

Allá por 1900, la química fenol-aldehído avanzó considerablemente gracias al trabajo de Leo Baekeland, siendo uno de sus proyectos el estudio de la reacción entre el fenol y el formaldehído catalizado con pequeñas cantidades de álcali. Esto lo llevó a la producción de un material resinoso que patentó con el nombre de “Bakelita” (Figura 2.3). El hecho de que el fenol tiene tres sitios reactivos, dos *orto* y un *para*, es lo que lleva a la formación de esta red polimérica.

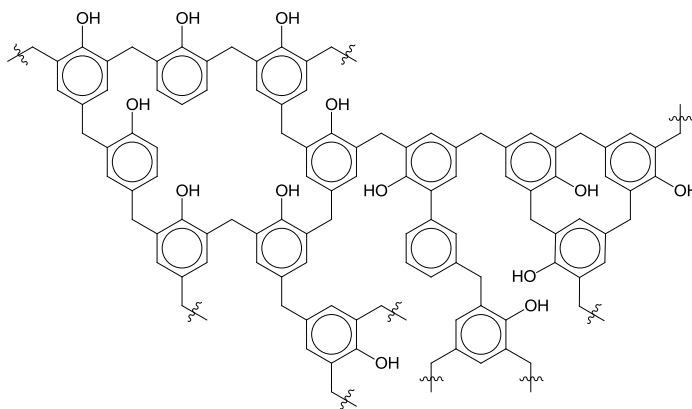


Figura 2.3 Estructura parcial propuesta de la Bakelita

En 1952, Alois Zinke<sup>6</sup> utilizó *p-tert*-butilfenol pensando obtener un polímero lineal; sin embargo, le resultó en un sólido cristalino, que a la postre, con estudios de pesos moleculares lo llevaron a proponer una estructura tetramérica que ahora conocemos como calixareno.

Debido a su forma, David Gutsche<sup>7</sup> acuñó el nombre de “Calixareno” en 1978, para los oligómeros cíclicos formados por la reacción entre *p*-alquilfenoles y formaldehído. El nombre deriva del griego *calix* “cáliz” y *areno* que señala la presencia de grupos arilo en el macrociclo

<sup>4</sup> Baeyer, A. Über die Verbindung der Aldehyde mit den Phenolen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **5**, 25 (1872).

<sup>5</sup> Michael, A. On the Action of Aldehydes on Phenols. *Am. Chem. J.* **5**, 338 (1883).

<sup>6</sup> Zinke, A., Kretz, R., Leggewie, E. & Hossinger, K. Zur Kenntnis des Härtingsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen. *Monatsch. Chem.* **83**, 1213 (1952).

<sup>7</sup> Gutsche, C. D. & Muthukrishnan. Calixarenes. 1. Analysis of the Product Mixtures Produced by the Base-Catalyzed Condensation of Formaldehyde with Para-Substituted Phenols. *J. Org. Chem.* **43**, 4905 (1978).

(Figura 2.4). El nombre incluye entre corchetes, el número de unidades monoméricas del oligómero, por lo tanto, un calix[ $n$ ]areno contiene  $n$  unidades; los más comunes son los que tienen cuatro, seis y ocho anillos fenólicos. Por mucho, el calixareno más estudiado fue el que sintetizó primero (Figura 2.4a)

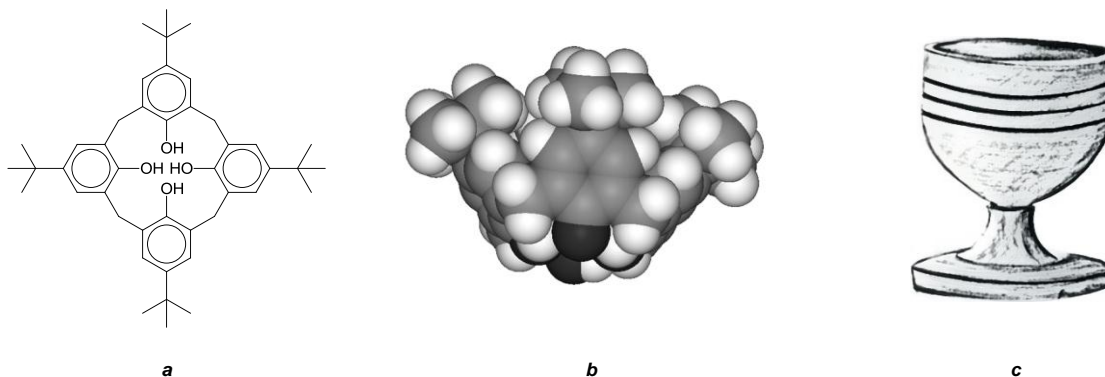


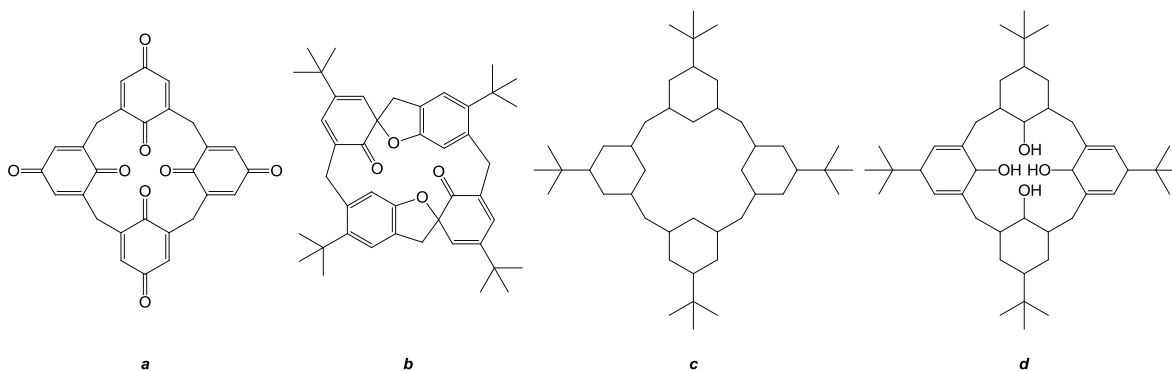
Figura 2.4 Analogía del *p-ter-Butylcalix[4]areno* **a** y **b** con una copa **c**

Los grupos hidroxilo son los que generalmente sufren alguna transformación para su derivatización. De esta manera, además de la reactividad, es posible lograr mejores cristalizaciones, separaciones por cromatografía, separación de conformeros, etc.<sup>8</sup>

El borde superior del anillo (Grupos R) comúnmente está ocupado, dado que inicialmente no tener un sustituyente *para* en la formación del calixareno provocaría la formación de materiales tipo bakelita. Es por ello que primero es necesario lograr una desalquilación con  $\text{AlCl}_3$ ; para que, posteriormente este lugar sea blanco de transformaciones.

Los anillos aromáticos, pueden ser tanto reducidos como oxidados (Figura 2.5). Dióxido de cloro y trifluoroacetato de talio son ejemplos de agentes oxidantes utilizados que llevan a la formación de calixquinonas (**a**); condiciones suaves conducen a la formación de compuestos como espirodienonas (**b**). La reducción se logra mediante hidrogenación catalizada sobre Pd/C, Ni Raney o rodio (**c**), mientras que bajas temperaturas llevan a la formación de compuestos parcialmente reducidos (**d**).

<sup>8</sup> Davis, F. & Higson, S. *Macrocycles Construction, Chemistry and Nanotechnology Applications*. Ch. 4 (John Wiley & Sons, Ltd, 2011).

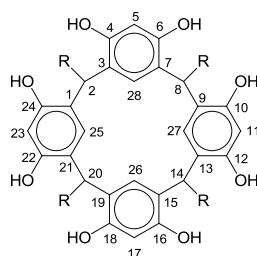


**Figura 2.5** Estructuras de **a.** Calixquinona, **b.** Espirodienona, **c** y **d.** Derivados de calixarenos reducidos

Los metilenos puente, logran sufrir modificaciones como formación de grupos carbonilos por oxidación; la posterior reducción de estos produce grupos hidroxilo que tras reaccionarlos con *n*BuLi y haluros de alquilo resultan en la tetraalquilación del calixareno. Esta posición es también factible de ser bromada con NBS.<sup>9</sup>

### 2.3 RESORCINARENOS

Después de los trabajos de Baeyer<sup>10</sup> y Michael;<sup>11</sup> Niederl y Vogel<sup>12</sup> mostraron en 1940 por estudios de peso molecular, que los productos formados a partir de un aldehído y el resorcinol eran en relación de 4:4, por lo que propusieron una estructura cíclica para los productos obtenidos (*Figura 2.6*), la cual se comprobó en 1968 por difracción de rayos X.<sup>13,14</sup>



**Figura 2.6** Estructura propuesta de la molécula general del resorcinareno

<sup>9</sup> Davis, F. & Higson, S. *Macrocycles Construction, Chemistry and Nanotechnology Applications*. Ch. 4 (John Wiley & Sons, Ltd, 2011).

<sup>10</sup> Baeyer, A. Über die Verbindung der Aldehyde mit den Phenolen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **5**, 25 (1872).

<sup>11</sup> Michael, A. On the Action of Aldehydes on Phenols. *Am. Chem. J.* **5**, 338 (1883).

<sup>12</sup> Niederl, J. B. & Vogel, H. J. Aldehyde-Resorcinol Condensations. *J. Am. Chem. Soc.* **62**, 2512 (1940).

<sup>13</sup> Erdtman, H., Högberg, S., Abrahamsson, S. & Nilsson, B. Cyclooligomeric Phenol-Aldehyde Condensation Products I. *Tetrahedron Lett.* **9**, 1679 (1968).

<sup>14</sup> Nilson, B. The Crystal and Molecular Structure of the Synthetic Tetramer C<sub>84</sub>H<sub>84</sub>Br<sub>4</sub>O<sub>16</sub>. *Acta Chem. Scand.* **22**, 732 (1968).

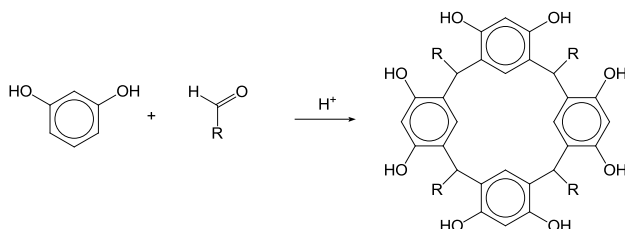


Los resorcinarenos son miembros de los macrociclos llamados calixarenos<sup>15</sup> y se forman de la reacción del resorcinol (1,3-dihidroxibenceno) o sus derivados con aldehídos aromáticos o alifáticos.

El nombre oficial del resorcinareno, según la IUPAC es: 2, 8, 14, 20-tetraalquilpentaciclo [19.3.1.1<sup>3,7</sup>.1<sup>9,13</sup>.1<sup>15,19</sup>]octacos-1(25), 3, 5, 7(28), 9, 11, 13(27), 15, 17, 19(26), 21, 23-dodecaeno-4, 6, 10, 12, 16, 18, 22, 24-octol. Se pueden encontrar otros nombres en la literatura como resorcin[4]areno, calix[4]resorcinareno o C-alkilcalix[4]resorcinareno. El número entre corchete marca el tamaño del oligómero, siendo los más comunes los tetrámeros, aunque hay algunos reportes de hexámeros ([6])<sup>16,17</sup>, octámeros ([8])<sup>18</sup> o incluso superiores.<sup>19</sup>

### 2.3.1 Síntesis

Los resorcinarenos se obtienen en un solo paso por condensación del resorcinol con aldehídos generalmente usando como disolvente etanol en medio ácido (*Esquema 2.1*). No obstante, el medio básico<sup>20</sup> también es opción. El ciclotetrámero habitualmente cristaliza de la mezcla de reacción con alto rendimiento;<sup>21</sup> sin embargo, para diferentes aldehídos existen diferentes condiciones óptimas de reacción.<sup>22</sup>



*Esquema 2.1 Síntesis general de resorcinarenos*

<sup>15</sup> Gutsche, C. D. *Calixarenes An Introduction* (ed. Stoddard, J. F.) 24 (The Royal Society of Chemistry, 2008).

<sup>16</sup> Moerkerke, S., Ménand, M. & Jabin, I. Calix[6]arene-Based Cascade Complexes of Organic Ion Triplets Stable in a Protonic Solvent. *Chem. Eur. J.* **16**, 11712 (2010).

<sup>17</sup> Iyo, M., Tsutsui, K., Kameyama, A. & Nishikubo, T. Synthesis and Photochemical Reaction of Novel *p*-Alkylcalix[6]arene Derivatives Containing Acryloyl or Methacryloyl Groups. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **37**, 3071 (1999).

<sup>18</sup> Mecca, T. & Cunsolo, F. Polycationic Calix[8]arene Receptors Grafted Onto Polymeric Matrix: Smart Material for Heparin Neutralization. *Polym. Adv. Technol.* **21**, 752 (2010).

<sup>19</sup> Stewart, D. R. & Gutsche, D. Isolation, Characterization, and Conformational Characteristics of *p*-*tert*-Butylcalix[9-20]arenes. *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 4136 (1999).

<sup>20</sup> Bourgeois, J. M. & Stoeckli-Evans, H. Synthesis of New Resorcinarenes Under Alkaline Conditions. *Helv. Chim. Acta.* **88**, 2722 (2005).

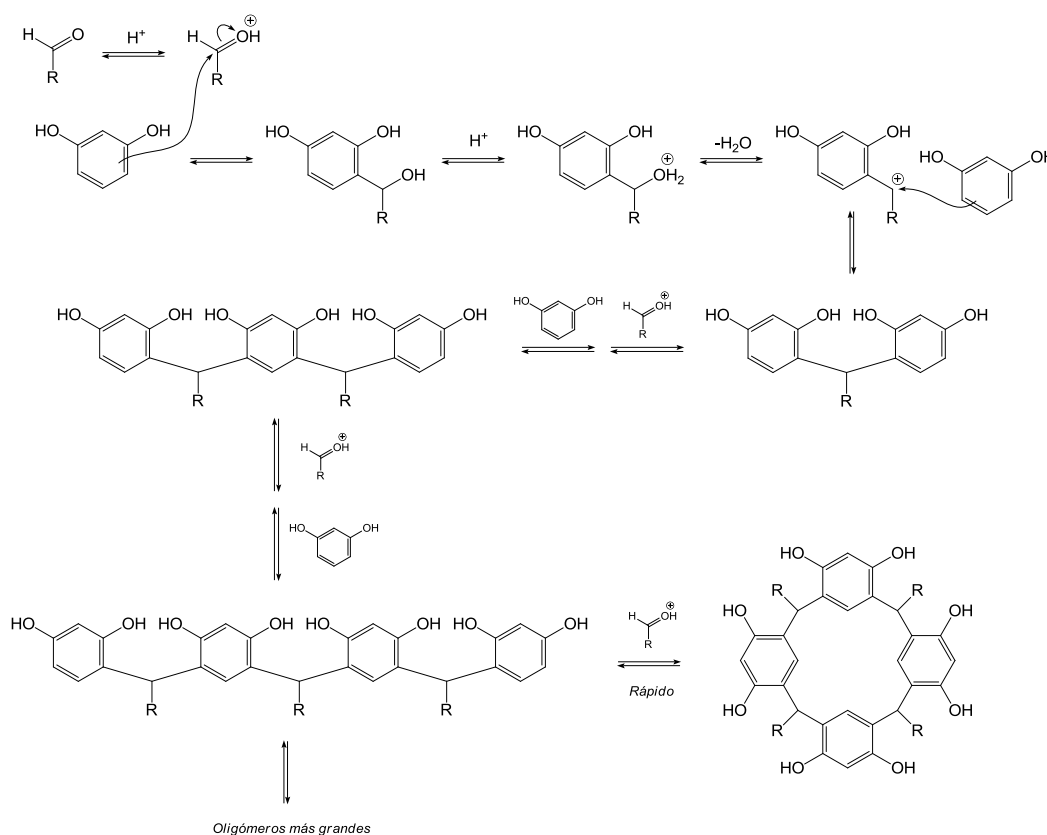
<sup>21</sup> Timmerman, P., Verboom, W. & Reinhoudt, N. Resorcinarenes. *Tetrahedron.* **52**, 2663 (1996).

<sup>22</sup> Tunstad, L. M., Tucker, J. A., Dalcalane, E., Weiser, J., Bryant, J. A., Scherman, J. C., Helgeson, R. C., Knobler, C. B. & Cram, D. J. Host-Guest Complexation. 48. Octol Building Blocks for Cavitands and Carcerands. *J. Org. Chem.* **54**, 1305 (1989).

Otros métodos de síntesis incluyen la simple mezcla equimolar del aldehído, resorcinol y cantidades catalíticas de ácido *p*-toluensulfónico sin uso de disolvente, que tras la molienda en un mortero por unos minutos y lavado con agua resulta en el resorcinareno deseado en alto rendimiento.<sup>23</sup> También el uso de ácidos de Lewis como trifluorometanosulfonato de scandio<sup>24</sup> o  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ <sup>25</sup> son métodos alternos.

### 2.3.2 Mecanismo de reacción

El mecanismo catalizado en medio ácido (*Esquema 2.2*) ha sido estudiado exhaustivamente por Weinelt y Schneider<sup>26</sup>.



*Esquema 2.2 Mecanismo de reacción en medio ácido*

<sup>23</sup> Roberts, B. A., Cave, G. W. V., Raston, C. L. & Scott, J. L. Solvent-free Synthesis of Calix[4]resorcinarenos. *Green Chem.* **3**, 280 (2001).

<sup>24</sup> Konishi, H., Sakakibara, H., Kobayashi, K. & Morikawa, O. Synthesis of the Parent Resorcin[4]arene. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1**, 2583 (1999).

<sup>25</sup> Botta, B., Di Giovanni, M. C., Monache, G. D., De Rosa, M. C., Gacs-Baitz, E., Botta, M., Corelli, F., Tafi, A. & Santini, A. A Novel Route to Calix[4]arenes. 2. Solution- and Solid-state Structural Analyses and Molecular Modeling Studies. *J. Org. Chem.* **59**, 1532 (1994).

<sup>26</sup> Weinelt, F. & Schneider, H. J. Mechanisms of Macrocycle Genesis. The Condensation of Resorcinol with Aldehydes. *J. Org. Chem.* **56**, 5527 (1991).

Se propone primero que el aldehído se protona y se añade al resorcinol, el alcohol formado se protona y pierde una molécula de agua formándose un carbocatión bencilo intermediario, el cual sufre una adición electrofílica con otra molécula de resorcinareno para formar el dímero. Consecutivamente, se forman trímeros, tetrámeros y oligómeros más grandes que se encuentran en etapas intermedias de la reacción, pero dado que la condensación es reversible, estos se consumen al final de la reacción. El tetrámero lineal cicliza tan rápido que no permite su separación, este proceso es favorecido debido a la carencia de tensión conformacional y por la formación de puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo.

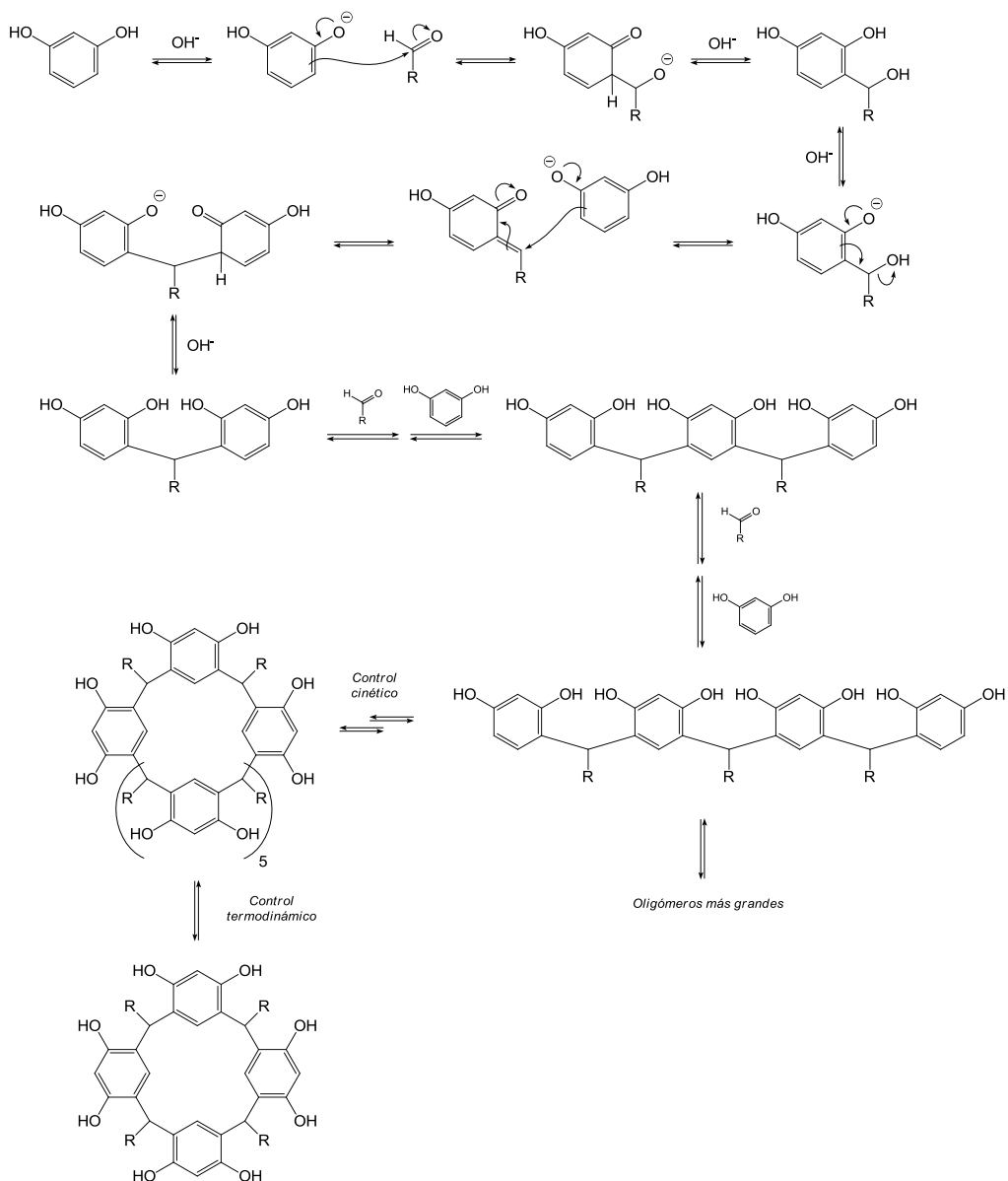
En el mecanismo en medio básico<sup>27</sup> (*Esquema 2.3*), el proceso se inicia por la formación de un fenóxido que propicia el ataque de un carbón nucleofílico hacia el aldehído; en condiciones suaves es posible detener la reacción en esta etapa, separar y caracterizar el producto. Bajo condiciones más enérgicas; sin embargo, la reacción procede con la formación de compuestos diarilmetilos, presumiblemente involucra intermediarios que reaccionan con el fenóxido en un proceso parecido a la reacción de Michael.

Se ha postulado<sup>28</sup> que los calix[4]arenos no provienen de una ciclación directa del tetrámero lineal, si no de la reversión del calix[8]areno, a través de un proceso que Gutsche llamó “mitosis molecular”. El ciclooctámero es visto como el producto de control cinético y el ciclotetrámero como el producto de control termodinámico.

---

<sup>27</sup> Gutsche, C. D. *Calixarenes An Introduction* (ed. Stoddard, J. F.) 53-59 (Royal Society of Chemistry, 2008).

<sup>28</sup> Gutsche, C. D., Johnson, D. E., Jr. & Stewart, D. R. Pathways for the Reversion of *p-tert*-Butylcalix[8]arene to *p-tert*-Butylcalix[4]arene. *J. Org. Chem.* **64**, 3717 (1999).



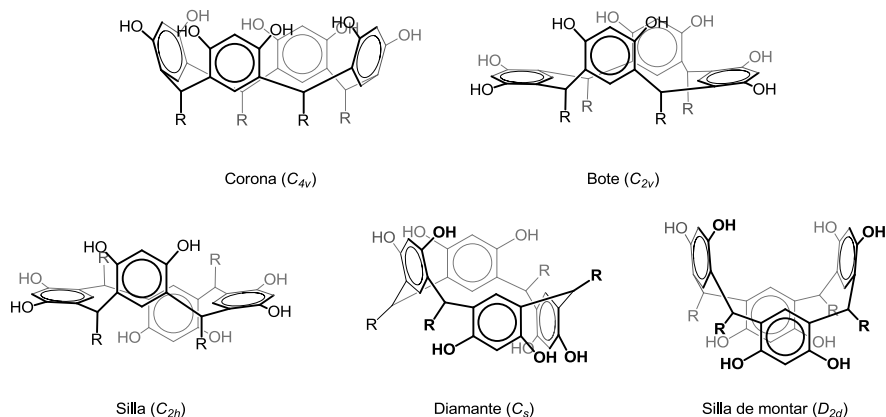
*Esquema 2.3 Mecanismo de reacción en medio básico*

### 2.3.3 Estereoquímica

Los resorcinarenos no son planares y pueden existir en una variedad de conformaciones.<sup>29</sup> Existen tres criterios a tomar en cuenta que definen su estereoquímica.

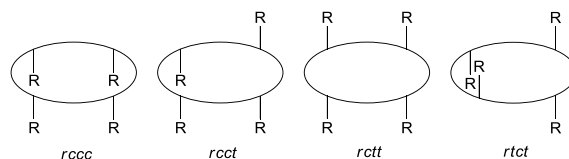
<sup>29</sup> Iwanek, W. & Wzorek, A. Introduction to the Chirality of Resorcinarenes. *Mini-Rev. Org. Chem.* **6**, 398 (2009).

1. *Conformación de los anillos en el macrociclo (Figura 2.7).* El resorcinareno puede adoptar una de las siguientes cinco conformaciones altamente simétricas: Corona ( $C_{4v}$ ), Bote ( $C_{2v}$ ), Silla ( $C_{2h}$ ), Diamante ( $C_s$ ) o Silla de montar ( $D_{2d}$ ).



**Figura 2.7** Conformación de anillos en el macrociclo

2. *Conformación relativa de los sustituyentes (Figura 2.8).* Los resorcinarenos poseen cuatro centros proquirales en los átomos del carbono puente y por consiguiente existen en cuatro formas diastereoméricas. Para propósito de análisis, podemos considerar, al macrociclo como plano, y a los sustituyentes R apuntando ya sea hacia arriba o abajo. Teniendo un grupo referencia ( $r$ ) y observando el resto de los sustituyentes alrededor del ciclo en sentido de las manecillas del reloj podemos referirnos a estos como *cis* ( $c$ ) o *trans* ( $t$ ). El grupo de referencia ( $r$ ) se escoge de tal manera que se maximice el número de designaciones *cis* ( $c$ ).

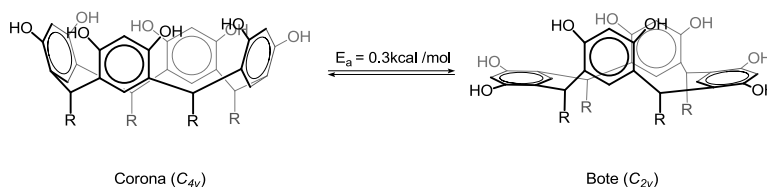


**Figura 2.8** Conformación relativa de los sustituyentes

En práctica, el isómero *rccc* se ha encontrado en conformación “corona” con simetría  $C_4$  o con simetría  $C_{2v}$  de la conformación “bote”. Por medio de cálculos mecánicos moleculares<sup>30</sup> (MM3), se ha podido establecer que la energía más baja calculada es para el

<sup>30</sup> Thondorf, I., Brenn, J. & Böhmer, V. Conformational Properties of Methylene Bridged Resorcarenes. *Tetrahedron*. **54**, 12823 (1998).

confórmero de *bote*, molécula estabilizada por puentes de hidrógeno intramoleculares; mientras que la transición *corona-bote* es de tan solo 0.3kcal/mol (*Esquema 2.4*).



**Esquema 2.4** Intercambio de conformación corona-bote

3. *La configuración individual de los sustituyentes del puente metileno.* La configuración puede ser axial o ecuatorial en macrociclos con simetría *C*.

La combinación de estos criterios resulta en un gran número de estereoisómeros posibles. Sin embargo, solo algunos de ellos han sido reportados experimentalmente.

Resorcinarenos más grandes son por supuesto más complejos, teniendo el calix[6]resorcinareno ocho conformaciones diferentes considerando solo la posición relativa de los anillos y dieciséis para los calix[8]resorcinarenos.

### 2.3.4 Aplicaciones

Los resorcinarenos han tomado gran impacto en los campos de reconocimiento molecular, química supramolecular<sup>31</sup> y materiales.<sup>32,33</sup> Un gran número de aplicaciones de estas moléculas se han estudiado, incluyendo: propiedades ópticas, catálisis, polímeros,<sup>34,35</sup> almacenamiento de energía, transporte de fármacos, extractores de metales,<sup>36</sup> huéspedes neutros, inhibidores de

<sup>31</sup> Huisman, B-H., van Veggel, F. C. J. M. & Reinhoudt, D. N. Supramolecular Chemistry at Interfaces. *Pure & Appl. Chem.* **70**, 1985 (1998).

<sup>32</sup> Özbek, Z., Capan, R., Göktas, H., Sen, S., İnce, F. G., Özel, M. E. & Davis, F. Optical Parameters of calix[4]arene films and their response to volatile organic vapors. *Sens. Actuators B: Chem.* **158**, 235 (2011).

<sup>33</sup> Weis, M., Janíček, R., Cirák, J. & Hianik, T. Study of the Calix[4]resorcinareno-Dopamine Interactions in Monolayers by Measurement of Pressure-Area Isotherms and Maxwell Displacement Currents. *J. Phys. Chem. B.* **111**, 10626 (2007).

<sup>34</sup> Zhu, W., Gou, P. & Shen, Z. Applications of Calixarenes in Polymer Synthesis. *Macromol. Symp.* **261**, 74 (2008).

<sup>35</sup> Lugovskov, E. V., Gritsenko, P. G., Koshel, T. A., Koliesnik, I. O., Cherenok, S. O., Kalchenko, O. I., Kalchenko, V. I. & Komisarenko S. V. Calix[4]arene Methylenebisphosphonic Acids as Inhibitors of Fibrin Polymerization. *FEBS J.* **278**, 1244 (2011).

<sup>36</sup> Shafida, A. H., Amirah, A. A. T., Abdussalam, S. M. A. & Bahrudin, S. Application of a Newly Synthesized Calixarene in Metal Ion Extraction. *Clean.* **36**, 498 (2008).

radicales y agentes antioxidantes, nanopartículas,<sup>37</sup> pueden presentarse como cristales líquidos<sup>38</sup> y entre las aplicaciones más recientes los encontramos como fases estacionarias de HPLC.<sup>39,40</sup> Se encontró,<sup>41</sup> por ejemplo, que sílica gel modificada covalentemente con calix[4]resorcinarenos separaba bien ciertos isómeros *cis* y *trans*. También se han diseñado canales de iones artificiales,<sup>42</sup> los que representan un componente necesario para la construcción de biosensores.

## 2.4 CAVITANDOS

El nombre *Cavitando* fue propuesto por Cram<sup>43</sup> en 1982 para referirse a un grupo de compuestos orgánicos sintéticos que tienen cavidades lo suficientemente grandes para acomodar moléculas simples o iones.

### 2.4.1 Síntesis

Usualmente, los cavitandos son sintetizados formando puentes entre los grupos hidroxilos vecinos de los resorcinarenos. Son atractivos, ya que se pueden modificar principalmente los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> (Figura 2.9) para modificar su solubilidad en disolventes orgánicos, aumentar tamaño de la cavidad o introducir grupos cooperadores.

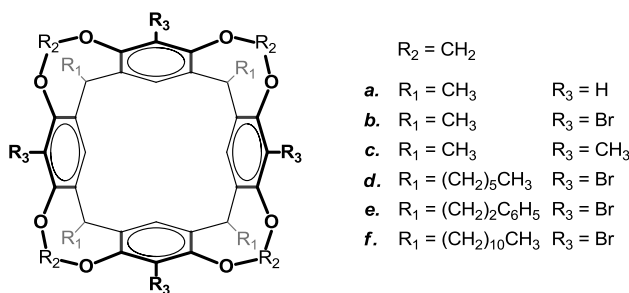


Figura 2.9 Estructura general de cavitando basado de resorcinareno

<sup>37</sup> Organo, V. G., Sgarlata, V., Firouzbakht, F. & Rudkevich, D. M. Long Synthetic Nanotubes from Calix[4]arenes. *Chem. Eur. J.* **13**, 4014 (2007).

<sup>38</sup> Bonsignore, S., Cometti, G., Dalcanale, E. & Du Vosel, A. New Columnar Liquid Crystals. Correlation Between Molecular Structure and Mesomorphic Behaviour. *Liq. Cryst.* **8**, 639 (1990).

<sup>39</sup> Schneider, C. Menyes, U. & Jira, T. Characterization of Calixarene-Bonded Stationary Phases. *J. Sep. Sci.* **33**, 2930 (2010).

<sup>40</sup> Schneider, S. & Jira, T. Selectivity of Calixarene-Bonded Silica Phases in HPLC: Description of Special Characteristics with a Multiple Term Linear Equation at Different Methanol Concentrations. *J. Sep. Sci.* **33**, 2943 (2010).

<sup>41</sup> Sokoließ, T., Menyes, U., Roth, U. & Jira, T. Separation of *cis*- and *trans*-Isomers of Thioxanthene and Dibenz[*b,e*]oxepin Derivatives on Calixarene- and Resorcinarene-Bonded High-Performance Liquid Chromatography Stationary Phases. *J. Chromatogr. A* **948**, 309 (2002).

<sup>42</sup> Husaru, L., Schulze, R., Steiner, G., Wolff, T., Habicher, W. D. & Salzer, R. Potential Analytical Applications of Gated Artificial Ion Channels. *Anal. Bioanal. Chem.* **382**, 1882 (2005).

<sup>43</sup> Moran, J. R., Karbach, S. & Cram, D. J. Cavitands: Synthetic Molecular Vessels. *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 5826 (1982).

Como se mencionó, el primer cavitando fue reportado por Cram en los 80's y resultó del tratamiento del isómero *rccc* del *C*-metilcalix[4]resorcinareno (Figura 2.9a) con exceso de  $\text{CH}_2\text{BrCl}$  y una base en DMSO-DMF dando 23% de rendimiento. No obstante, el uso de resorcinarenos bromados o metilados en las posiciones 5, 11, 17 y 23 (Figura 2.6) produce mejores rendimientos (55% en **b**, 63% en **c**), probablemente por la estabilidad de los aniones fenóxido bajo las condiciones de reacción. Dueno y Bisht<sup>44</sup> han reportado rendimientos inclusive más altos (94% para **b** y 89% para **d**), rendimientos similares a los obtenidos en este trabajo (91% para **e** y 94% para **f**).

### 2.4.2 Aplicaciones

Los cavitandos tienen aplicaciones similares a los resorcinarenos: catálisis, transporte de fármacos, extractores de metales, etc.

Dutasta *et ál.*,<sup>45</sup> mostraron que el cavitando tiofosfonato (Figura 2.10) posee excelentes propiedades como extractor de metales blandos, con afinidad a la  $\text{Ag}^+$  (91%),  $\text{Tl}^+$  (38%) y  $\text{Hg}^{2+}$  (16%).

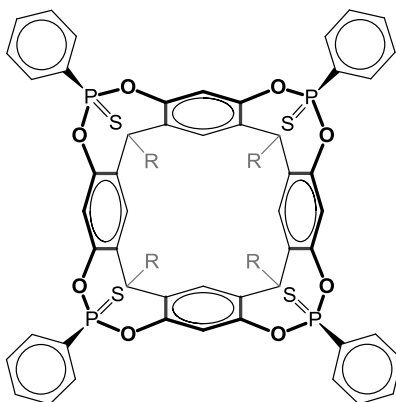


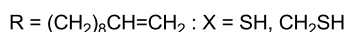
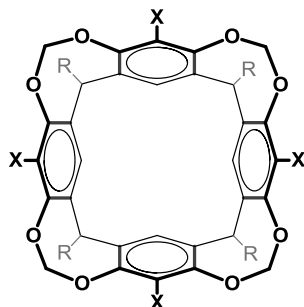
Figura 2.10 Tetratiofosfonatocalix[4]resorcinareno

<sup>44</sup> Dueno, E. E. & Bisht, K. S. Synthesis of Polyhydroxy Cavitands and Intramolecular Inclusion of Their Octaester Derivatives. *Tetrahedron*. **60**, 10859 (2004).

<sup>45</sup> Bibal, B., Declercq, J. P., Dutasta, J. P., Tinant, B. & Valade A. G. Thiophosphorylated Cavitand: Structure and Affinity Towards Soft Metal Ions. *Tetrahedron*. **59**, 5849 (2003).



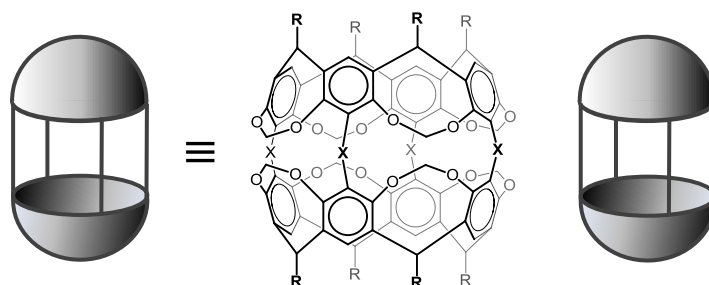
En el área de la nanoquímica, se han estudiado cavitandos tiolados (*Figura 2.11*); que pueden extraer nanopartículas de oro coloidales de soluciones acuosas y estabilizar la dispersión de las nanopartículas en disolventes orgánicos.<sup>46</sup>



*Figura 2.11* Cavitandos tetratiolados

## 2.5 CARCERANDOS

En las palabras de Cram<sup>47</sup>, los carcerandos (*Figura 2.12*) “son superficies cerradas, moléculas en forma globular con interiores huecos lo suficientemente grandes como para encarcelar compuestos orgánicos simples, iones inorgánicos, o ambos (huéspedes)”. Los hemicarcerandos son similares a los carcerandos, diferenciándose por la presencia de portales que son lo suficientemente grandes para permitir el intercambio del huésped.



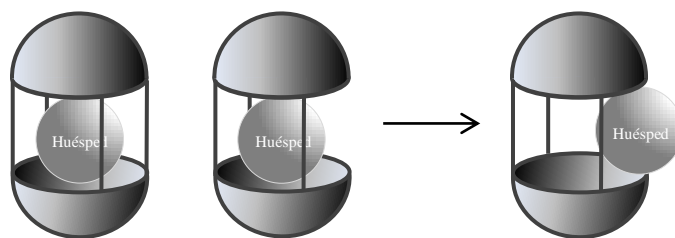
*Figura 2.12* Representación de carcerando (izq) y hemicarcerando (der)

Los carceplexos son carcerandos cuyos interiores han sido ocupados por moléculas o iones prisioneros que no pueden escapar de sus celdas moleculares sin romper un enlace covalente entre los átomos que bloquean su escape. Hemicarcerandos con huéspedes dentro son llamados

<sup>46</sup> Jain, V. K. & Kanaiya, P. H. Chemistry of Calix[4]resorcinarenos. *Russ. Chem. Rev.* **80**, 75 (2011).

<sup>47</sup> Cram, D. J. & Cram, J. M. *Container Molecules and Their Guest*. (ed. Fraser, S. J.) 131-132 (The Royal Society of Chemistry, 1997).

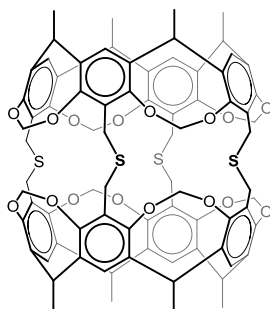
hemicarceplexos. Normalmente, en solución son cinéticamente estables a temperatura ambiente sin la pérdida del huésped; por lo tanto, se pueden separar y caracterizar.



**Figura 2.13** Representación de carceplexo (izq) y hemicarceplexo liberando a su huésped (der)

### 2.5.1 Síntesis

Como puede apreciarse, los cavitandos son los sintones inmediatos de los carcerandos. El primer carcerando que reportó Cram por los 80's (*Figura 2.14*) se obtuvo tras una síntesis de cinco pasos donde el rendimiento total fue de 4.7%.<sup>48</sup> Los análisis mostraron que el carcerando contenía disolvente (DMF), agua, iones de Cesio e incluso una pequeña cantidad de argón, usado como atmósfera inerte.<sup>49</sup>



**Figura 2.14** Carcerando de Donald J. Cram

Los carcerandos son generalmente insolubles en los disolventes conocidos y las moléculas atrapadas experimentan una protección magnética, lo que provoca que sus señales de RMN se desplacen a campos altos.

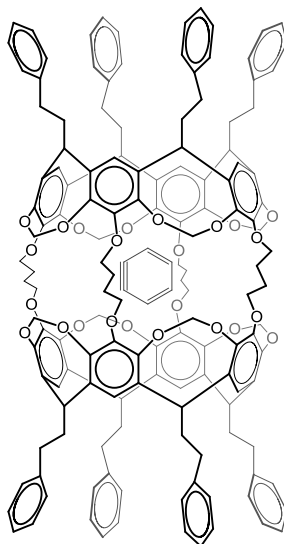
<sup>48</sup> Dodziuk, H. *Introduction to Supramolecular Chemistry*. 196-199 (Kluwer Academic Publishers, 2002).

<sup>49</sup> Davis, F. & Higson, S. *Macrocycles Construction, Chemistry and Nanotechnology Applications*. 113 (John Wiley & Sons, Ltd, 2011).

El progreso futuro de la química de los carcerandos estará determinado por el grado de control que los químicos puedan lograr del ensamblado y del entendimiento de los principios que rigen la encapsulación.

### 2.5.2 Aplicaciones

Uno de los aspectos más interesantes de la química de los carcerandos es que son capaces de encarcelar intermediarios reactivos. Se ha reportado<sup>50</sup>, por ejemplo, es posible atrapar y estabilizar al bencino a bajas temperaturas (*Figura 2.15*).



*Figura 2.15 Bencino atrapado en hemicarceplexo*

Como se mencionó anteriormente, los resorcinarenos, cavitandos y carcerandos han sido empleados para la formación de complejos supramoleculares, para realizar estudios de reactividad en el interior de la cavidad o bien han servido como bloques de construcción para la síntesis de moléculas de gran tamaño. Es por esta razón que en el presente trabajo de investigación se propuso sintetizar dos nuevos carcerandos.

<sup>50</sup> Warmuth, R. *o*-Benzyne: Strained Alkyne or Cumulene? – NMR Characterization in a Molecular Container. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **36**, 1347 (1997).



## 3. OBJETIVOS

### 3.2 OBJETIVO GENERAL

Realizar la síntesis de carcerandos obtenidos a partir de dos moléculas idénticas de cavitandos que poseen grupos etilfenil y undecil como sustituyentes determinando la influencia de la solubilidad de estos cavitandos en la reacción de ensamblado.

### 3.3 OBJETIVOS PARTICULARES

- Sintetizar los resorcinarenos con los grupos etilfenil y undecil como sustituyentes.
- Bromar los resorcinarenos para su posterior funcionalización.
- Unir los grupos hidroxilo para la formación de los cavitandos.
- Realizar la reacción de acoplamiento para esterificar el resorcinareno.
- Reducir el grupo éster y clorar los alcoholes formados.
- Realizar el ensamble de dos cavitandos a través de las pinzas 3,5-Dihidroxibencilalcohol.
- Caracterizar los compuestos con las técnicas espectroscópicas UV-Vis, IR, RMN y espectrometría de masas.



## 4. PARTE EXPERIMENTAL

En nuestro grupo de trabajo, se labora principalmente con dendrímeros cuyo centro consta de resorcinarenos con grupos etilfenilo y dodecilo que facilitan la solubilidad en disolventes orgánicos, es por esto y por la gran cantidad de aplicaciones que tienen los carcerandos que en el presente trabajo de investigación se propuso sintetizar dos nuevos carcerandos. Posteriormente se espera utilizar estos carcerandos como centro en un nuevo tipo de dendrímeros que se piensa tengan propiedades electrónicas.

### 4.1 MATERIAL Y EQUIPO

Los reactivos utilizados se obtuvieron como grado reactivo de Aldrich Chemical Co. y se utilizaron sin ninguna otra purificación. La *N*-Bromosuccinimida (NBS) se recristalizó de agua hirviendo, 3 g en 100 ml. La *N,N*-Dimetilformamida (DMF) se adquirió comercialmente anhidra. El diclorometano y la butanona se secaron a destilación sobre cloruro de calcio mientras que el tetrahidrofurano se secó de acuerdo a la literatura.<sup>51</sup>

#### Resonancia Magnética Nuclear

Jeol, Eclipse

300 MHz en <sup>1</sup>H, 75 MHz en <sup>13</sup>C

Referencias:

<sup>1</sup>H TMS (s, 0.0 ppm), <sup>13</sup>C CDCl<sub>3</sub> (t, 77.16 ppm), <sup>1</sup>H CD<sub>3</sub>OD (s, 4.87 ppm), <sup>13</sup>C CD<sub>3</sub>OD (m (7), 49 ppm), <sup>1</sup>H DMSO-*d*<sub>6</sub> (m (5), 2.5 ppm), <sup>13</sup>C DMSO-*d*<sub>6</sub> (m (7), 39.52 ppm)

Disolventes:

Cloroformo (CDCl<sub>3</sub>), metanol (CD<sub>3</sub>OD), dimetilsulfóxido (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

#### Espectroscopía de UV-Vis

Espectrógrafo UV-Visible Shimadzu, U160.

Disolventes:

Diclorometano, metanol y cloroformo grado espectroscópico

<sup>51</sup> Williams, D. B. G. & Lawton, M. Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants. *J. Org. Chem.* **75**, 8351 (2010).

Espectroscopía de Infrarrojo

Espectrofotómetro Brucker Tensor 27

Preparación:

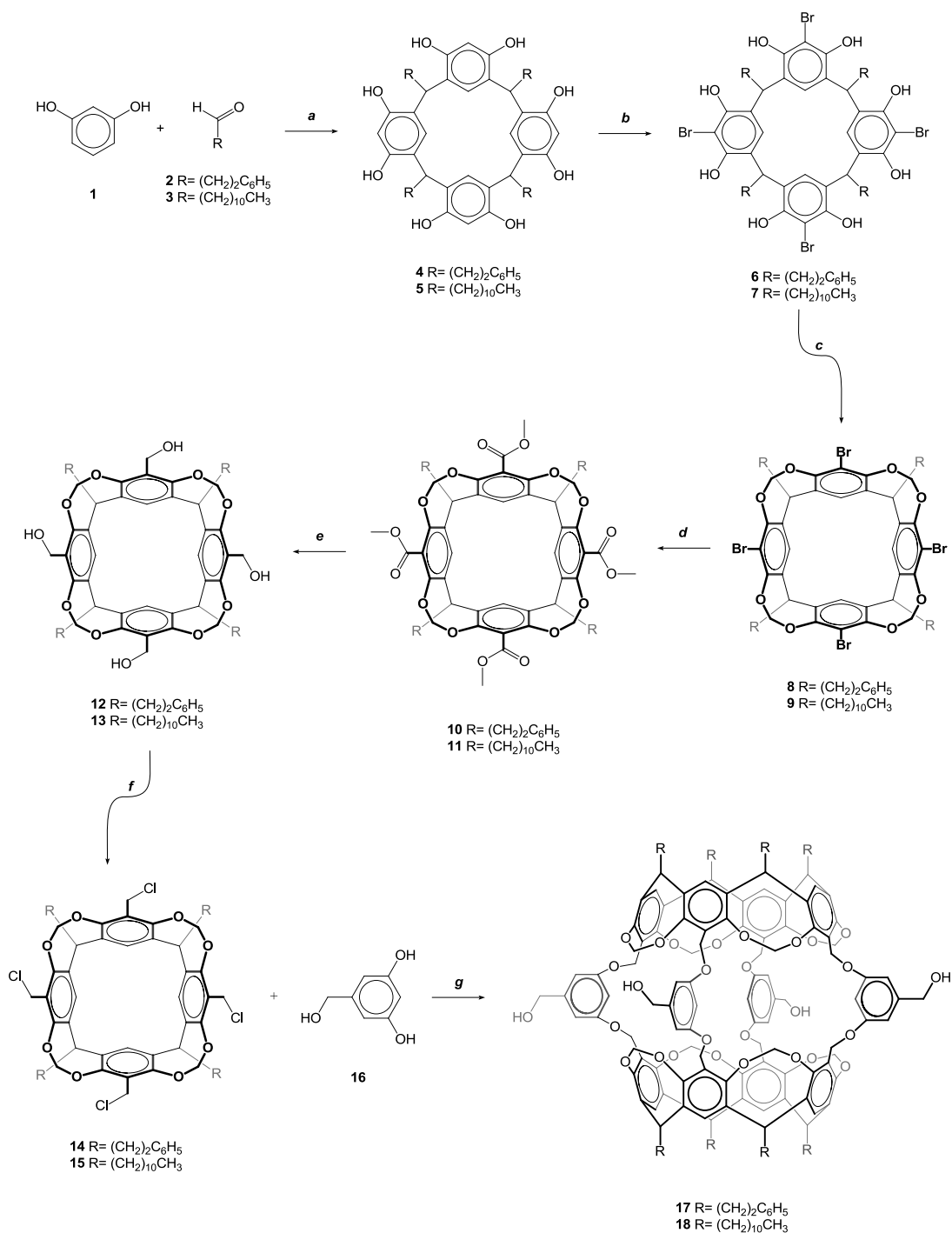
Pastilla de KBr

Espectrometría de Masas

Jeol, SX 102A



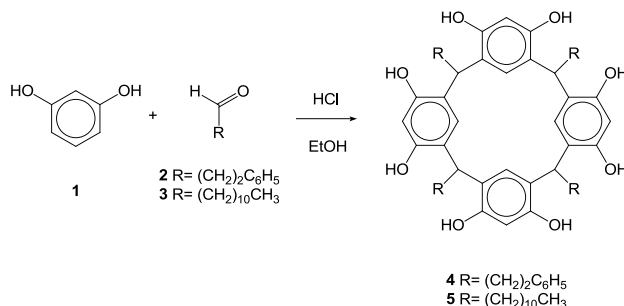
## 4.2 ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS



**Esquema 4.1** Síntesis de carcerandos **17** y **18**. Reactivos y condiciones: (a) EtOH, HCl, **4**=92%, **5**=95%. (b) Butanona, N-Bromosuccinimida, t. a., **6**=39%, **7**=51%. (c) DMF,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Br}_2$ , 80°C, **8**=91%, **9**=94%. (d) THF, nBuLi,  $\text{ClCOOCH}_3$ , -78°C, **10**=69%, **11**=86%. (e) THF,  $\text{LiAlH}_4$ , t. a., **12**=83%, **13**=76%. (f)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}$ ,  $\text{SOCl}_2$ , t. a., **14**=92%, **15**=94%. (g) DMF,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 60°C, **17**=8%, **18**=13%.

### 4.3 METODOLOGÍA

#### 4.3.1 Síntesis de resorcinarenos



Esquema 4.2 Síntesis de resorcinarenos 4 y 5

**C-Etilfenilcalix[4]resorcinareno (4).** En un matraz de bola se disolvieron 5 g (45.4 mmol) de resorcinol en 55 ml de etanol y se elevó la temperatura a 80 °C. Enseguida se adicionaron 6.7 ml (45.6 mmol) de hidrocinaldehído y 5.5 ml de HCl gota a gota. Se permite reaccionar por 15 h y consecuentemente se añadió agua en exceso (~200 ml). Se obtuvo un sólido amarillo, el cual se filtró a vacío y permitió secar. El sólido amarillo se disolvió en el mínimo de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se reprecipitó con exceso de hexano y se filtró, proceso que se repitió en dos ocasiones más. Finalmente se deja secar al alto vacío en el rotavapor a 95 °C por varias horas cambiando el color de amarillo a un polvo fino beige. La reacción rindió 9.4 g (92%) de **4**.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.54 (a m, 16H,  $(\text{CH}_2)_2$ ), 4.35 (t,  $J = 7.3$  Hz, 4H, metino), 6.27 (s, 4H, Ar *orto* a los OH), 7.12 (a m, 25H, Ar del etilfenil), 7.32 (s, 4H, Ar *meta* a los OH).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 34.4 (metino), 35.5 ( $\text{CH}_2$   $\alpha$  al metino), 37.6 ( $\text{CH}_2$ ), 104.2 (C *orto* a los OH), 124.7 (Ar), 125.3 (Ar), 126.7 (Ar), 129.4 (Ar del etilfenil), 129.5 (Ar del etilfenil), 143.6 (Ar del etilfenil), 153.2 (COH).

IR (KBr): 3329, 3026, 2936, 2862, 1611, 1498, 1446, 1292, 1163, 1089, 843, 747, 699, 503  $\text{cm}^{-1}$ .

UV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 215, 287 nm.

MS-FAB $^+$  ( $\text{C}_{60}\text{H}_{56}\text{O}_8$ ): 904 m/z  $[\text{M}]^+$ .

Anal. Elem. Calc.: C, 79.62%; H, 6.24%; O, 14.14%.

**C-Undecilcalix[4]resorcinareno (5).** En un matraz de bola, 5g (45.4 mmol) de resorcinol se disolvieron en 65 ml de etanol y se elevó la temperatura a 100°C. Enseguida se adicionaron 11 ml (45.5 mmol) de dodecanal y 5.5ml de HCl gota a gota. La mezcla se mantuvo con buena agitación durante 3 h; posteriormente se vertió agua en exceso (~200 ml) y el producto precipitó como un sólido amarillo. El sólido se filtró y se lavó con abundante agua. El producto finalmente se deja secar a fuerte vacío en el rotavapor a 95°C por varias horas. La reacción rindió 11.9g de **5** (95%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (t,  $J= 6.6$  Hz, 12H,  $\text{CH}_3$ ), 1.27 (a m, 72H,  $(\text{CH}_2)_9$ ), 2.20 (a m, 8H,  $\text{CH}_2$   $\alpha$  al metino), 4.30 (t, 4H,  $J= 7.2$  Hz, metino), 6.12 (s, 4H, Ar *orto* a los OH), 7.20 (s, 4H, Ar *meta* a los OH).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $(\text{CH}_2)_6$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 33.4 (metino), 102.9 (C *orto* a los OH), 124.0 (Ar), 125.0 (Ar), 150.6 (COH).

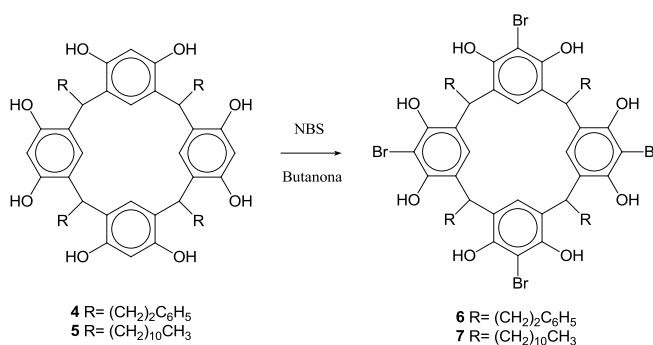
IR (KBr): 3287, 29.24, 2853, 1616, 1502, 1459, 1295, 1166, 837, 721, 610, 522  $\text{cm}^{-1}$ .

UV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 233, 285 nm.

MS-FAB $^+$  ( $\text{C}_{72}\text{H}_{112}\text{O}_8$ ): 1104 m/z  $[\text{M}]^+$ .

Anal. Elem. Calc.: C, 78.21%; H, 10.21%; O, 11.58%.

### 4.3.2 Síntesis de tetrabromo resorcinarenos



Esquema 4.3 Síntesis de tetrabromo resorcinarenos **6** y **7**

**Tetrabromo resorcinarenos (6, 7).** En un matraz de bola cubierto con papel aluminio, en baño de hielo y en atmósfera de nitrógeno; se colocaron 5.5 mmol (5 g) del resorcinareno **4** y 24.8 mmol (4.4 g) de *N*-bromosuccinimida. Posteriormente con una jeringa se adicionaron 13 ml de butanona anhidra. Después de agitar por 18 h a temperatura ambiente, se agregaron 11.0 mmol

(1.9 g) de NBS adicionales y se permitió reaccionar por 6 h más. Consecuentemente se filtró el sólido y se lavó en 50 ml de metanol. Las aguas madres se concentraron en el rotavapor y se vertieron ~100 ml de metanol y se dejó reposar por la noche recuperándose más producto. Finalmente el sólido se filtró y secó a fuerte vacío por varias horas. Obteniéndose el compuesto **6** como un polvo blanco, 2.6 g (39%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.46 (*a m*, 16H,  $(\text{CH}_2)_2$ ), 4.39 (t,  $J= 6.3$  Hz, 4H, metino), 7.13 (m, 20H, Ar del etilfenil), 7.48 (s, 4H, Ar *meta* a los OH), 9.22 (*a s*, 8H, OH).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 34.2 (metino), 35.6 ( $\text{CH}_2$   $\alpha$  al metino), 35.6 ( $\text{CH}_2$ ), 101.2 (CBr), 123.6 (Ar), 125.6 (Ar), 125.8 (Ar), 128.3 (Ar del etilfenil), 128.4 (Ar del etilfenil), 141.8 (Ar del etilfenil), 148.7 (COH).

IR (KBr): 3401, 3015, 2934, 2861, 1707, 1612, 1472, 1305, 1156, 1099, 778, 698, 486  $\text{cm}^{-1}$ .

UV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 287 nm.

MS-FAB $^+$  ( $\text{C}_{60}\text{H}_{52}\text{Br}_4\text{O}_8$ ): 1217  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Anal. Elem. Calc.: C, 59.04%; H, 4.29%; Br, 26.18%; O, 10.49%.

El compuesto **7** se preparó análogamente utilizando el resorcinareno **5**. El rendimiento para **7** fue del 51% como un polvo blanco.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.97 (t,  $J= 6.5$  Hz, 12H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (*a m*, 72H,  $(\text{CH}_2)_9$ ), 2.24 (m, 8H,  $\text{CH}_2$   $\alpha$  al metino), 4.51 (t,  $J= 7.6$  Hz, 4H, metino), 7.38 (s, 4H, Ar *meta* a los OH), 8.99 (*a s*, 8H, OH).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $(\text{CH}_2)_3$ ), 28.9 ( $(\text{CH}_2)_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 33.6 ( $\text{CH}_2$ ), 35.2 (metino), 101.1 (CBr), 123.2 (Ar), 125.1 (Ar), 148.51 (COH).

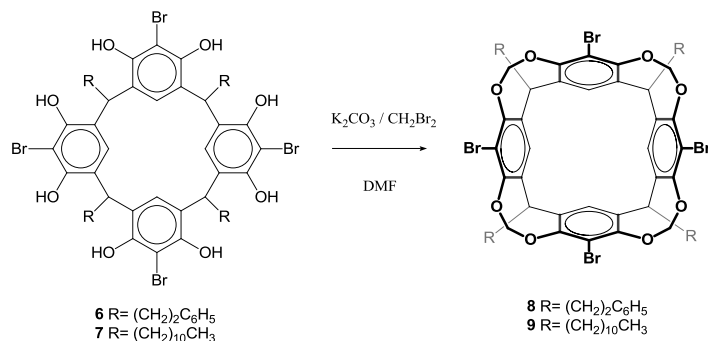
IR (KBr) 3392, 2923, 2852, 1615, 1470, 1434, 1312, 1154, 1090, 773, 578  $\text{cm}^{-1}$ .

UV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 285 nm.

MS-FAB $^+$  ( $\text{C}_{72}\text{H}_{108}\text{Br}_4\text{O}_8$ ): 1417  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Anal. Elem. Calc.: C, 60.85%; H, 7.66%; Br, 22.49%; O, 9.01%.

### 4.3.3 Síntesis de cavitandos bromados



Esquema 4.4 Síntesis de cavitandos tetrabromados **8** y **9**

**Cavitando tetrabromado (8).** En un matraz de dos bocas bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 5 g (4.0 mmol) de **6**, 9.0 g (65.5 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se añadieron 55 ml de DMF y se elevó la temperatura hasta los 80 °C. Entonces se adicionaron 3.5 ml (49.1 mmol) de CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>. Tras el reflujo con agitación por 24 h, se agregaron 2.3 ml (32.7 mmol) más de CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>. Pasadas otras 24 h de reacción, se vertieron 150 ml de una solución de HCl al 3%. Se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x150 ml), la fase orgánica se concentró y se vertió un exceso de metanol (~200 ml) formándose un precipitado que se filtró y secó a vacío obteniéndose 4.7 g (91%) de **8** como un polvo fino color beige.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.54 (m, 8H, CH<sub>2</sub> α al metino), 2.70 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 4.45 (d, *J*= 7.3 Hz, 4H, OCH<sub>2</sub>O internos), 4.99 (t, 7.8 Hz, 4H, metino), 6.01 (d, *J*= 7.4 Hz, OCH<sub>2</sub>O externos), 6.98–7.39 (m, 24H, Ar).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 32.4 (metino), 34.3 (CH<sub>2</sub> α al metino), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 98.6 (OCH<sub>2</sub>O), 114.0 (CBr), 119.0 (Ar del etilfenil), 126.4 (Ar), 128.5 (Ar del etilfenil), 128.8 (Ar del etilfenil), 139.2 (Ar), 141.3 (Ar), 152.4 (ArO).

IR (KBr): 3431, 3023, 2937, 1663, 1601, 1453, 1414, 1298, 1091, 963, 746, 699, 588 cm<sup>-1</sup>.

UV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 280, 234 nm.

MS-FAB<sup>+</sup> (C<sub>64</sub>H<sub>52</sub>Br<sub>4</sub>O<sub>8</sub>): 1268 [M]<sup>+</sup>.

Anal. Elem. Calc.: C, 60.59%; H, 4.13%; Br, 25.19%; O, 10.09%.

**Cavitando tetrabromado (9).** En un matraz de dos bocas bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvieron en 45 ml de DMF 3 g (2.1 mmol) de **7** y 4.8 g (33.7 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se elevó la

temperatura hasta los 80 °C. Entonces se añadió 1.8 ml (25.3 mmol) de CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>. Se dejó reaccionar a reflujo y agitación por 24h, consecuentemente 1.2ml más (16.8 mmol) de CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> se adicionaron. Después de 24h más de reacción, se vertieron 100 ml de una solución de HCl al 3%. A la postre, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x150 ml) y la fase orgánica se evaporó en rotavapor a fuerte vacío por varias horas. Obteniéndose el compuesto **9** como un semisólido café oscuro, 2.9 g (94%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88 (t, *J*= 6.7 Hz, 12H, CH<sub>3</sub>), 1.27 (a m, 72H, (CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>), 2.19 (m, 8H, CH<sub>2</sub> α al metino), 4.39 (d, *J*= 7.4 Hz, 4H, OCH<sub>2</sub>O internos), 4.85 (t, *J*= 8.1 Hz, 4H, metino), 5.95 (d, *J*= 7.4 Hz, 4H, OCH<sub>2</sub>O externos), 7.03 (s, 4H, Ar).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 14.2 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.8 ((CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (metino), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 98.6 (OCH<sub>2</sub>O), 113.6 (CBr), 119.2 (Ar), 139.4 (Ar), 152.2 (ArO).

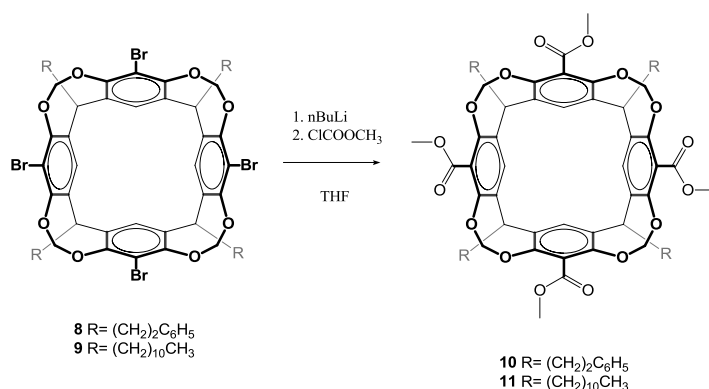
IR (KBr): 2925, 2853, 1723, 1673, 1461, 1414, 1298, 1089, 967, 790, 725, 658, 586 cm<sup>-1</sup>.

UV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 280, 236 nm.

MS-FAB<sup>+</sup> (C<sub>76</sub>H<sub>108</sub>Br<sub>4</sub>O<sub>8</sub>): 1470 [M+1]<sup>+</sup>.

Anal. Elem. Calc.: C, 62.13%; H, 7.41%; Br, 21.75%; O, 8.71%.

#### 4.3.4 Síntesis de cavitandos tetraéster



Esquema 4.5 Síntesis de cavitandos tetraéster **10** y **11**

**Cavitandos tetraéster (10, 11).** 2.3 mmol (3 g) del cavitando tetrabromado **8** se disolvieron en 45 ml de THF anhidro. La solución se enfrió hasta los -78 °C y en ese momento se adicionaron lentamente 23.6 mmol (9.4 ml) de nBuLi 2.5M en hexano. Después de 2 h de agitación, se añadió

23.6 mmol (1.8 ml) de cloroformato de metilo. La mezcla de reacción se permitió calentar a temperatura ambiente y en agitación constante por 18 h. Posteriormente se realizaron extracciones con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x100 ml) y el producto crudo se reprecipitó con acetato de etilo/etanol. Se obtuvo un polvo blanco tras el procedimiento de la columna cromatográfica obteniéndose 1.9 g (69%) de **10**.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.52 (m, 8H,  $\text{CH}_2$   $\alpha$  al metino), 2.65 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 3.88 (s, 12H), 4.60 (d,  $J= 7.3$  Hz, 4H,  $\text{OCH}_2\text{O}$  internos), 4.86 (t,  $J= 7.3$  Hz, 4H), 5.67 (d,  $J= 7.4$  Hz, 4H,  $\text{OCH}_2\text{O}$  externos), 7.36 – 7.02 (m, 24H, Ar).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 32.4 (metino), 34.4 ( $\text{CH}_2$ ), 36.5 ( $\text{CH}_2$ ), 52.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 99.4 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 99.8 ( $\text{CCOO}$ ), 121.4 (Ar del etilfenil), 126.3 (Ar), 128.5 (Ar del etilfenil), 128.8 (Ar del etilfenil), 138.3 (Ar), 141.3 (Ar del etilfenil), 155.2 (ArO), 166.0 ( $\text{COO}$ ).

IR (KBr): 3051, 2984, 2943, 1709, 1593, 1494, 1451, 1352, 1283, 1149, 1080, 976, 777, 698, 662,  $560\text{ cm}^{-1}$ .

UV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 231, 280 nm.

MS-FAB $^+$  ( $\text{C}_{72}\text{H}_{64}\text{O}_{16}$ ): 1185  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Anal. Elem. Calc.: C, 72.96%; H, 5.44%; O, 21.60%.

El tetraéster **11**, se obtuvo por un proceso análogo. Obteniéndose un polvo blanco con 86% de rendimiento.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (t,  $J= 6.7$  Hz, 12H,  $\text{CH}_3$ ), 1.27 (a m, 72H,  $(\text{CH}_2)_9$ ), 2.19 (m, 8H,  $\text{CH}_2$   $\alpha$  al metino), 3.84 (s, 12H,  $\text{COOCH}_3$ ), 4.56 (d,  $J= 7.4$  Hz, 4H,  $\text{OCH}_2\text{O}$  internos), 4.75 (t,  $J= 8.1$  Hz, 4H, metino), 5.64 (d,  $J= 7.4$  Hz, 4H,  $\text{OCH}_2\text{O}$  externos), 7.15 (s, 4H, Ar).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $(\text{CH}_2)_6$ ), 32.0 (metino), 36.3 ( $\text{CH}_2$ ), 52.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 99.8 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 121.7 ( $\text{CCOO}$ ), 123.6 (Ar), 138.4 (Ar), 151.5 (ArO), 165.7 ( $\text{COO}$ ).

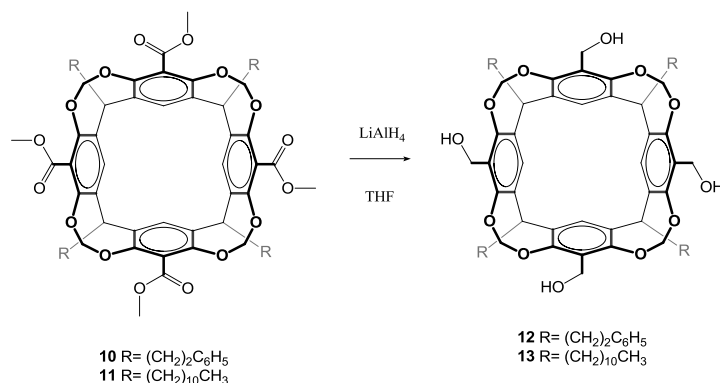
IR (KBr): 2984, 2919, 2852, 1724, 1591, 1453, 1351, 1274, 1146, 1080, 973, 776, 721, 662, 579,  $561, 538\text{ cm}^{-1}$ .

UV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 234, 280 nm.

MS-FAB $^+$  ( $\text{C}_{84}\text{H}_{120}\text{O}_{16}$ ): 1355  $[\text{M}-29]^+$ .

Anal. Elem. Calc.: C, 72.80%; H, 8.73%; O, 18.47%.

### 4.3.5 Síntesis de cavitandos tetraol



**Esquema 4.6** Síntesis de cavitandos tetraol **12** y **13**

**Cavitandos tetraol (12, 13).** 0.84 mmol (1.0 g) del compuesto **10** se disolvió en 5 ml de THF en atmósfera inerte. Se adicionó, por medio de una jeringa, 7 ml de una solución con 84.37 mmol (0.32 g) de LiAlH<sub>4</sub>. Se dejó reaccionar por 4 h a temperatura ambiente y en seguida se adicionaron 5 ml de agua. El precipitado se filtró y de las aguas madres se hicieron extracciones con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x70 ml). La solución se evaporó en rotavapor a vacío. Obteniéndose el compuesto **12** como un polvo blanco, 0.75 g (83%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.55 (m, 8H, CH<sub>2</sub> α al metino), 2.69 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 4.46 (d, J = 7.4 Hz, 4H, OCH<sub>2</sub>O internos), 4.58 (s, 8H, CH<sub>2</sub>OH), 4.91 (t, J = 7.9 Hz, 4H, metino), 5.83 (d, J = 7.4 Hz, 4H, OCH<sub>2</sub>O externos), 7.06-7.35 (m, 24H, Ar).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 32.4 (metino), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 67.3 (CH<sub>2</sub>OH), 99.9 (OCH<sub>2</sub>O), 99.8 (Ar), 121.4 (Ar del etilfenil), 126.7 (Ar), 128.9 (Ar del etilfenil), 128.8 (Ar del etilfenil), 139.2 (Ar), 141.1 (Ar del etilfenil), 155.3 (Ar).

IR (KBr): 3467, 3024, 2948, 2867, 1450, 1263, 960, 698, 535 cm<sup>-1</sup>.

UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 235, 280 nm.

MS-FAB<sup>+</sup> (C<sub>68</sub>H<sub>64</sub>O<sub>12</sub>): 1071 m/z [M-H]<sup>+</sup>.

Anal. Elem. Calc.: C, 76.10%; H, 6.01%; O, 17.89%.

El tetraol **13**, se obtuvo de manera análoga. Obteniéndose un 76% de rendimiento como un polvo blanco.



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (t,  $J = 6.6$  Hz, 12H), 1.27 (a m, 72H), 2.21 (m, 8H,  $\text{CH}_2$   $\alpha$  al metino), 4.42 (d,  $J = 7.1$  Hz, 4H,  $\text{OCH}_2\text{O}$  internos), 4.54 (s, 8H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.79 (t,  $J = 8.0$  Hz, 4H, metino), 5.90 (d,  $J = 7.1$  Hz, 4H,  $\text{OCH}_2\text{O}$  externos), 7.11 (s, 4H, Ar).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $(\text{CH}_2)_3$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 (metino), 36.9 ( $\text{CH}_2$ ), 38.9 ( $\text{CH}_2$ ), 68.3 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 99.8 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 120.3 (Ar), 128.9 (Ar), 131.0 (Ar), 153.6 (ArO).

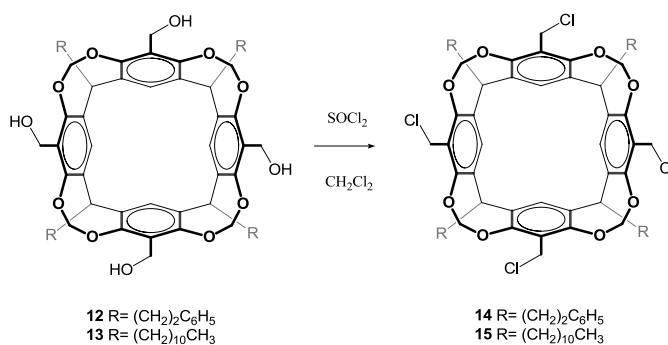
IR (KBr): 3402, 2925, 2853, 1702, 1589, 1466, 1237, 1149, 1083, 1021, 964, 721, 588, 485  $\text{cm}^{-1}$ .

UV-Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 232, 279 nm.

MS-FAB $^+$  ( $\text{C}_{80}\text{H}_{120}\text{O}_{12}$ ): 1257  $[\text{M}-15]^+$ .

Anal. Elem. Calc.: C, 75.43%; H, 9.50%; O, 15.07%.

#### 4.3.6 Síntesis de cavitandos tetraclorados



Esquema 4.7 Síntesis de cavitandos tetraclorados **14** y **15**

**Cavitandos tetraclorados (14, 15).** 0.78 mmol (1.0 g) del tetraol **13** se disolvieron en 7 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro y se adicionó 1 ml de piridina. Con ayuda de una jeringa se añadieron 9.42 mmol (0.7 ml) de  $\text{SOCl}_2$ . Tras 14 h de reacción a temperatura ambiente, se adicionó hexano formándose un precipitado que se filtró y secó al alto vacío. La reacción rindió 0.98 g (94%) de **15** como un sólido amarillo.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (t,  $J = 6.6$  Hz, 12H,  $\text{CH}_3$ ), 1.27 (a m, 72H,  $(\text{CH}_2)_9$ ), 2.29 (m, 8H,  $\text{CH}_2$   $\alpha$  al metino), 4.48 (d,  $J = 7.4$  Hz, 4H,  $\text{OCH}_2\text{O}$  internos), 4.52 (s, 8H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 4.94 (t,  $J = 6.6$  Hz, 4H, metino), 6.04 (d,  $J = 7.4$  Hz, 4H,  $\text{OCH}_2\text{O}$  externos), 7.12 (s, 4H, Ar).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $(\text{CH}_2)_3$ ), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 (metino), 35.7 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 37.0 ( $\text{CH}_2$ ), 39.7 ( $\text{CH}_2$ ), 99.8 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 120.3 (Ar), 128.3 (Ar), 132.9 (Ar), 153.8 (ArO).

IR (KBr): 2921, 2852, 1746, 1460, 1266, 956, 750, 580  $\text{cm}^{-1}$ .

UV ( $\text{CHCl}_3$ ) 246 nm.

MS-FAB $^+$  ( $\text{C}_{80}\text{H}_{116}\text{Cl}_4\text{O}_8$ ): 1343  $[\text{M}-\text{H}]^+$ .

Anal. Elem. Calc.: C, 71.30%; H, 8.68%; Cl, 10.52%; O, 9.50%.

El cavitando tetraclorado **14** se preparó por un proceso semejante rindiendo 92% de un sólido color beige.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.58 (m, 8H,  $\text{CH}_2$   $\alpha$  al metino), 2.70 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 4.48 (d,  $J=7.3$  Hz, 4H,  $\text{OCH}_2\text{O}$  internos), 4.52 (s, 8H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 4.87 (t,  $J=7.9$  Hz, 4H, metino), 6.04 (d,  $J=7.3$  Hz, 4H,  $\text{OCH}_2\text{O}$  externos), 7.09-7.42 (m, 24H, Ar).

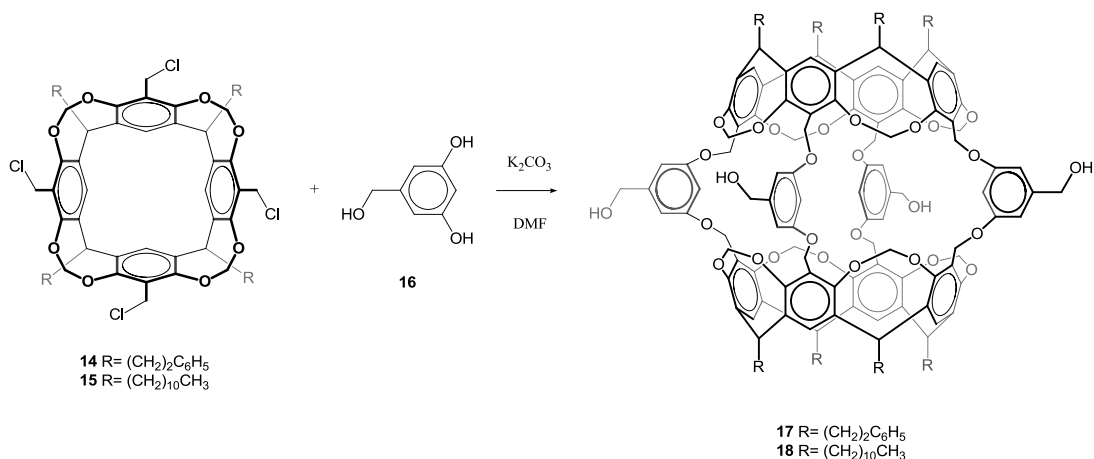
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 32.4 (metino), 34.4 ( $\text{CH}_2$ ), 35.9 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 36.5 ( $\text{CH}_2$ ), 99.4 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 118.3 ( $\text{CCH}_2\text{Cl}$ ), 121.4 (Ar del etilfenil), 126.3 (Ar), 128.7 (Ar del etilfenil), 129.0 (Ar del etilfenil), 138.3 (Ar), 141.3 (Ar del etilfenil), 155.1 (ArO).

IR (KBr): 3021, 2897, 1568, 943, 741, 540  $\text{cm}^{-1}$ .

MS-FAB $^+$  ( $\text{C}_{80}\text{H}_{116}\text{Cl}_4\text{O}_8$ ): 1141  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Anal. Elem. Calc.: C, 71.20%; H, 5.27%; Cl, 12.36%; O, 11.16%.

#### 4.3.7 Síntesis de carcerandos



Esquema 4.8 Síntesis de carcerandos **17** y **18**

**Carcerandos (17, 18).** En un matraz se colocaron 0.22 mmol (0.3 g) del compuesto **15**, 0.55 mmol (0.078 g) de 3,5-dihidroxibencilalcohol **16**, 2.22 mmol (0.30 g) de  $K_2CO_3$  y se disolvieron en 300 ml de DMF. La temperatura se elevó a los 60 °C por 48 h, tras los cuales 0.27 mmol (0.039 g) de 3,5-dihidroxibencilalcohol y 0.89 mmol (0.12 g) de  $K_2CO_3$  se añadieron nuevamente. Pasadas 60 h más de reacción, se concentró el disolvente, se adicionó 40 ml de agua y se hicieron extracciones con  $CH_2Cl_2$  (3x70 ml). Finalmente, se evaporó en su totalidad al disolvente y tras la columna cromatográfica la reacción rindió 0.043 g (13%) de **18** como un sólido color negro.

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.88 (m, 24H,  $CH_3$ ), 1.27 (*a* m, 144H,  $(CH_2)_9$ ), 2.19 (m, 16H,  $CH_2$   $\alpha$  al metino), 3.64 (*a* s, 8H,  $CH_2OH$ ), 4.38 (m, 8H, metino), 4.74 (m, 16H,  $ArCH_2O$ ), 5.85 (m, 16H,  $OCH_2O$ ), 6.46 (m, 4H, *Ar para* al  $CH_2OH$ ), 7.10 (m, 16H, *Ar orto* al  $CH_2OH$  y *Ar* del macrociclo).

MALDI-TOF ( $C_{188}H_{256}O_{28}$ ): 2961  $[M]^+$ .

Anal. Elem. Calc.: C, 76.18%; H, 8.71%; O, 15.11%.

Con un proceso similar se sintetizó el carcerando **17** como un sólido café oscuro con un rendimiento de 8%.

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ , 80°C)  $\delta$ : 2.65 (m, 32H,  $CH_2CH_2$ ), 3.77 (*a* s, 8H,  $CH_2OH$ ), 4.42 (m, 8H, metino), 4.69 (m, 16H,  $ArCH_2O$ ), 5.67 (m, 16H,  $OCH_2O$ ), 6.51 (m, 4H, *Ar para* al  $CH_2OH$ ), 7.21 (m, 40H, *Ar* del etilfenil), 7.63 (m, 8H, *Ar* del macrociclo), 7.73 (m, 8H, *Ar orto* al  $CH_2OH$ ).

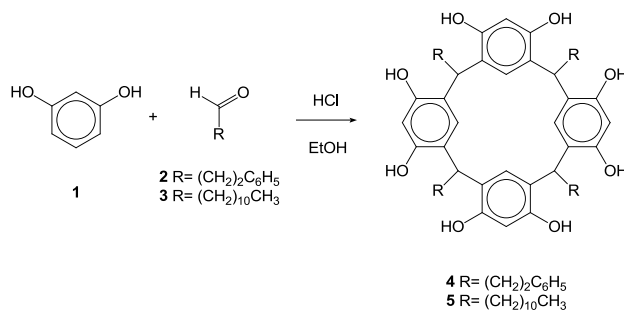
MALDI-TOF ( $C_{164}H_{144}O_{28}$ ): 2560  $[M]^+$ .

Anal. Elem. Calc.: C, 76.86%; H, 5.66%; O, 17.48%.



## 5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 5.1 SÍNTESIS DE RESORCINARENOS



La condensación del resorcinol con el hidrocinaldehído en medio ácido tuvo un rendimiento de 92% (véase pág. 24).

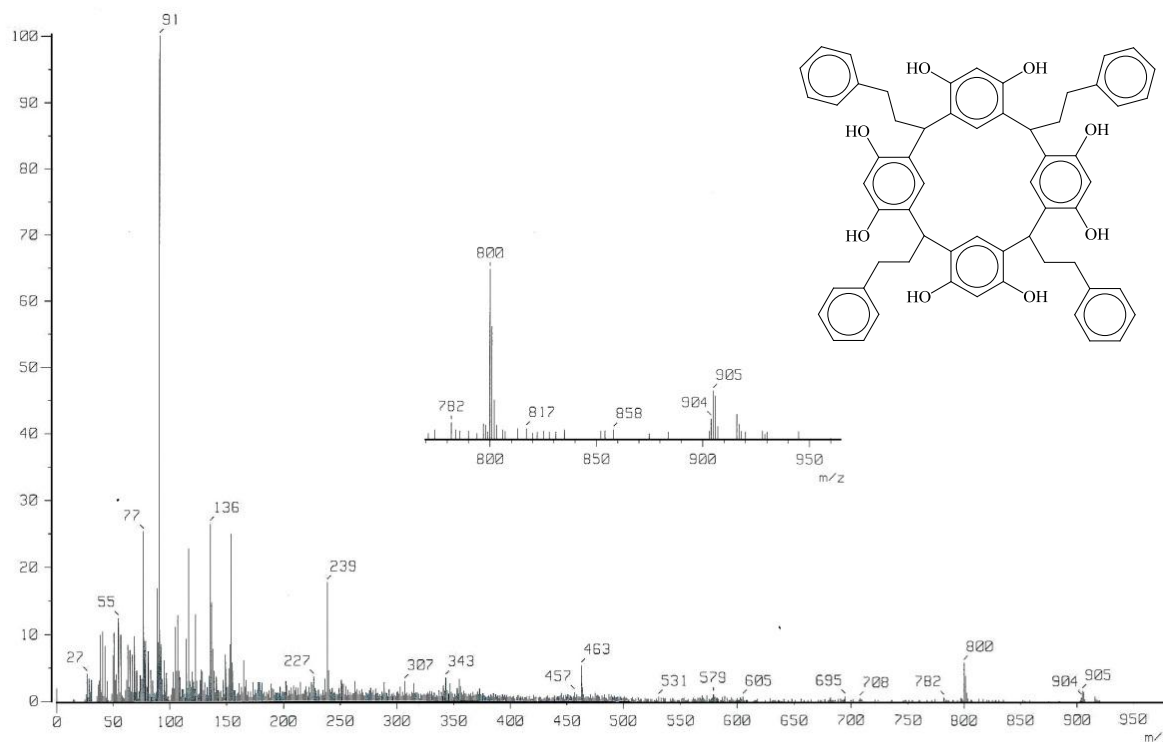
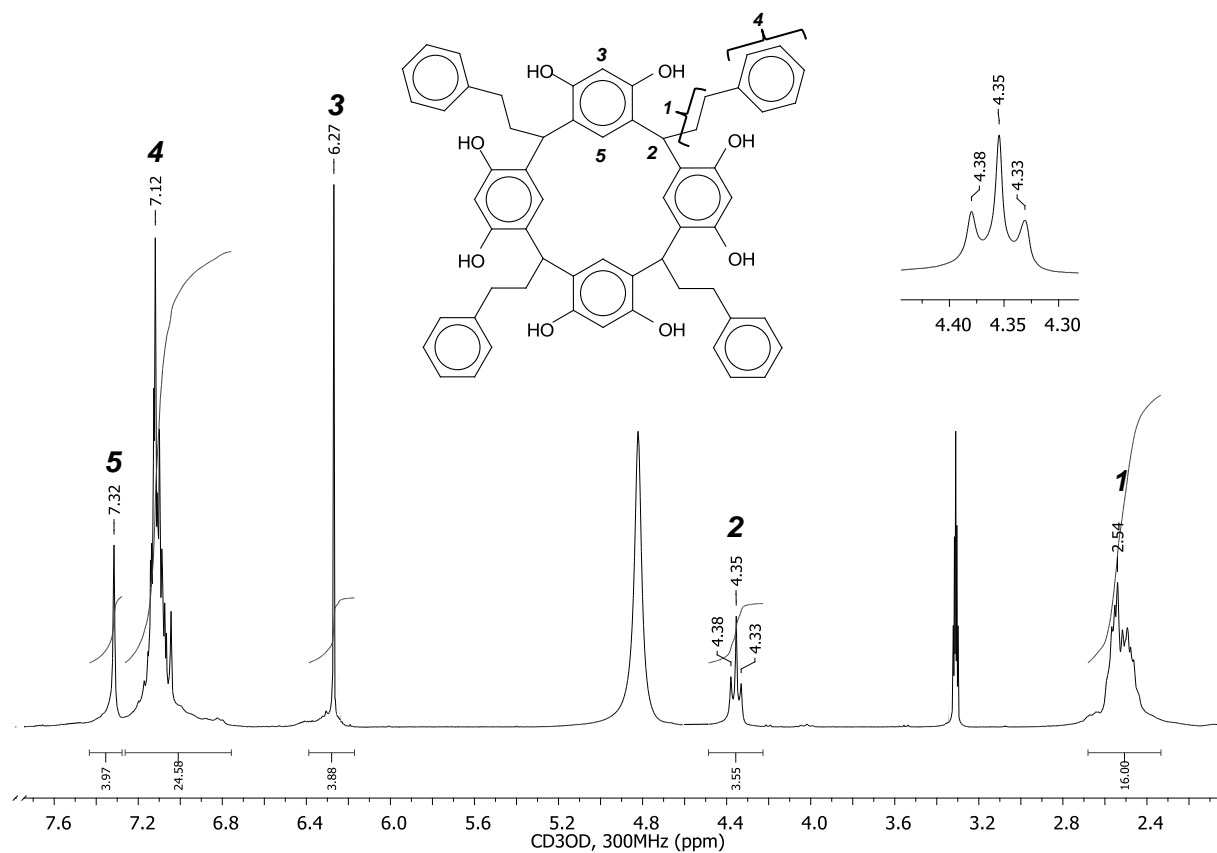


Figura 5.1 Espectro de MS-FAB<sup>+</sup> del C-Etilfenilcalix[4]resorcinareno 4

Inicialmente el resorcinareno **4** fue caracterizado por espectrometría de masas (*Figura 5.1*). En el espectro se puede observar el ion molecular de 904 m/z  $[M]^+$  que coincide con el peso molecular del compuesto. Se ha propuesto que el pico a 800 m/z es el peso del fragmento resultante de la pérdida de un etilfenilo, mientras que la pérdida de dos de estos fragmentos se manifiesta con el pico a 695 m/z. De igual manera se pueden observar otros picos a 91 m/z cuyo fragmento pertenece al ion bencilo y en 77 m/z correspondiente al ion fenilo.

En el espectro de RMN  $^1H$  del resorcinareno **4** (*Figura 5.2*) se observa: un multiplete a 2.54 ppm correspondiente a los grupos  $CH_2$ ; a 4.35 ppm un triplete asignado al metino en la molécula; a los 6.27 ppm aparece la señal perteneciente a los hidrógenos aromáticos adyacentes a los hidroxilos. El multiplete que aparece a 7.12 ppm es el conjunto de señales de los anillos aromáticos de la parte inferior del macrociclo. Finalmente la señal que integra 4 hidrógenos en 7.32 ppm correspondiente a los hidrógenos *meta* a los hidroxilos.



**Figura 5.2** Espectro de RMN  $^1H$  del C-Etilfenilcalix[4]resorcinareno **4**

En el espectro del RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 7.15). La señal más importante se observó a 34.5 ppm correspondiente del metino. Por otro lado, en el espectro de IR (Figura 7.24) se observó una señal ancha intensa en  $3329\text{ cm}^{-1}$  propia de las vibraciones de los grupos hidroxilo.

Para el C-undecilcalix[4]resorcinareno **5**, la reacción tuvo un rendimiento de 95% y la condensación tomó solo 3 h comparadas con las 17 h del resorcinareno anterior; probablemente por una mayor facilidad de formación del carbocatión.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 5.3) se pueden observar una serie de señales entre 14-34 ppm, asignadas a los carbonos alifáticos. La señal **1** a 14.2 ppm corresponde al metilo y presumiblemente la señal a 33.4 ppm al metino. La señal **3** a 102.9 ppm se asignó al carbono adyacente a los grupos hidroxilo. Las señales **4** y **5** en 124.0 y 125.0 ppm son carbonos aromáticos del macrociclo. Finalmente, la señal **6** a 150.6 ppm se asignó para el carbono que soporta al grupo hidroxilo.

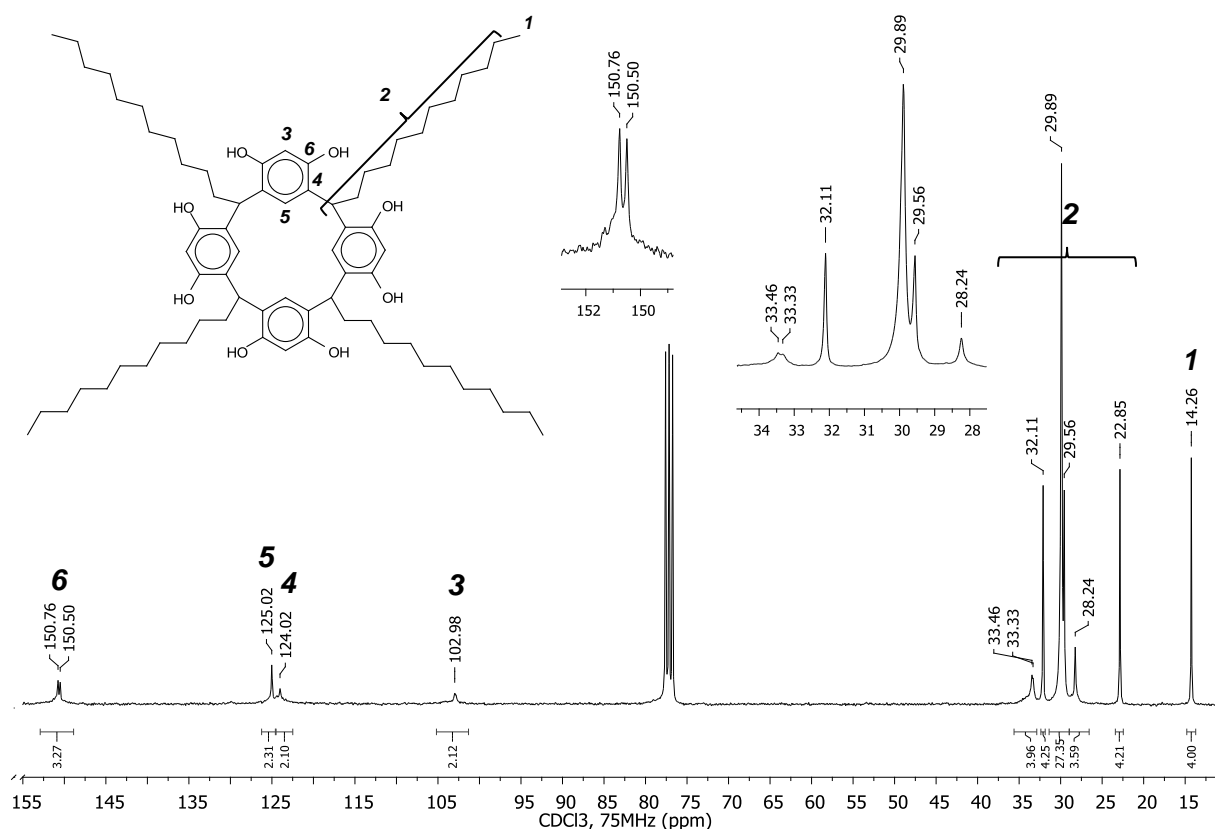


Figura 5.3 Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  del C-Undecilcalix[4]resorcinareno **5**

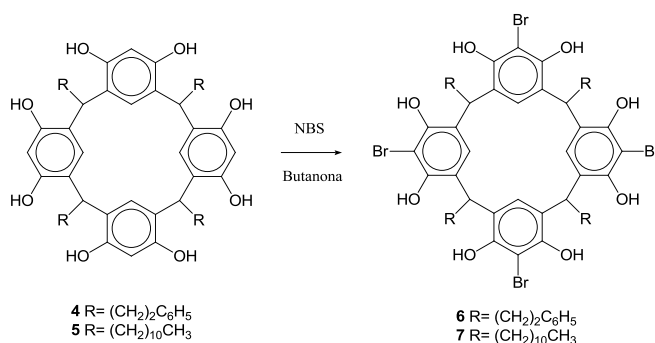
En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 7.2), la señal importante es la del metino cuyo triplete aparece en 4.30 ppm. En la espectrometría de masas (Figura 7.47) se observó un ion molecular a 1104 m/z  $[\text{M}]^+$  coincidiendo con el peso molecular del compuesto. Igualmente, en el espectro de IR (Figura 7.25) se observó la banda en  $3287\text{ cm}^{-1}$  característica de los grupos hidroxilo.

Con base en los resultados de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los resorcinarenos en donde se observa un solo triplete para el metino y una señal a 34.5 ppm respectivamente, podemos concluir que se obtuvo únicamente el estereoisómero de corona *rccc*.

El mecanismo de reacción de formación de los resorcinarenos se discutió anteriormente (véase pág. 8).

Es importante señalar que en ambos casos la cantidad de disolvente es un factor importante, ya que de no tener suficiente disolvente se observó que al momento de añadir el agua para hacer precipitar el resorcinareno, en lugar de un sólido se obtenía un sólido de consistencia grumosa; además de que el compuesto sale con algunos contaminantes.

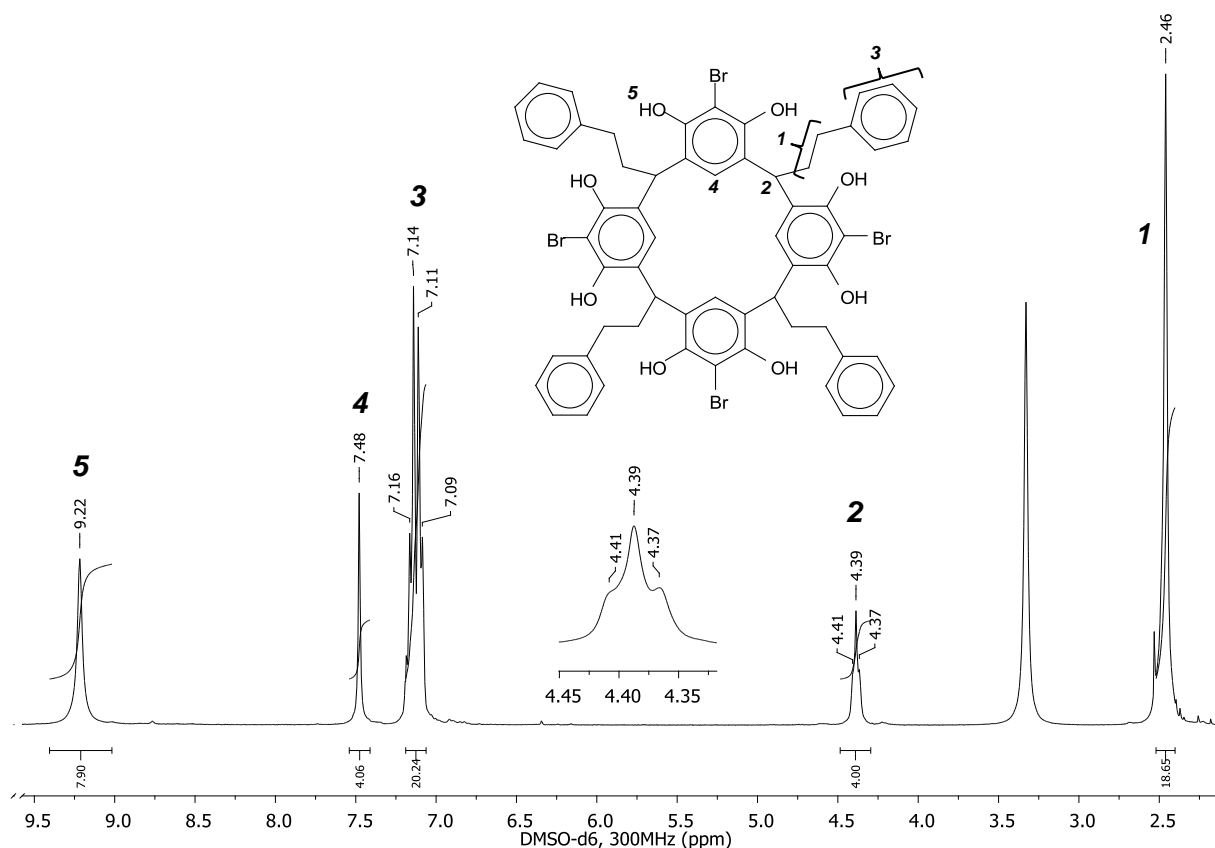
## 5.2 SÍNTESIS DE TETRABROMO RESORCINARENOS



Los resorcinarenos **4** y **5** se sometieron a una reacción de bromación y tras la reacción los rendimientos de los tetrabromo resorcinarenos fueron de 39% y 51% respectivamente (véase pág. 25).



El espectro de RMN de hidrógeno (*Figura 5.4*) del tetrabromo resorcinareno **6** se pueden observar cinco señales. La señal **1**, un multiplete a 2.46 ppm se asignó a los únicos hidrógenos del tipo alifático, esto es, los ocho CH<sub>2</sub>. La señal **2**, el triplete a 4.39 ppm correspondiente al metino en la molécula, integrando esta señal para 4 hidrógenos. El multiplete a 7.13 ppm integra para los 20 hidrógenos de los cuatro grupos etilfenil, mientras que el singulete **4** a 7.48 ppm se ha asignado al hidrógeno aromático de la fracción del resorcinol. En último lugar, el singulete **5** a 9.22 ppm asignado a los hidrógenos del grupo OH.



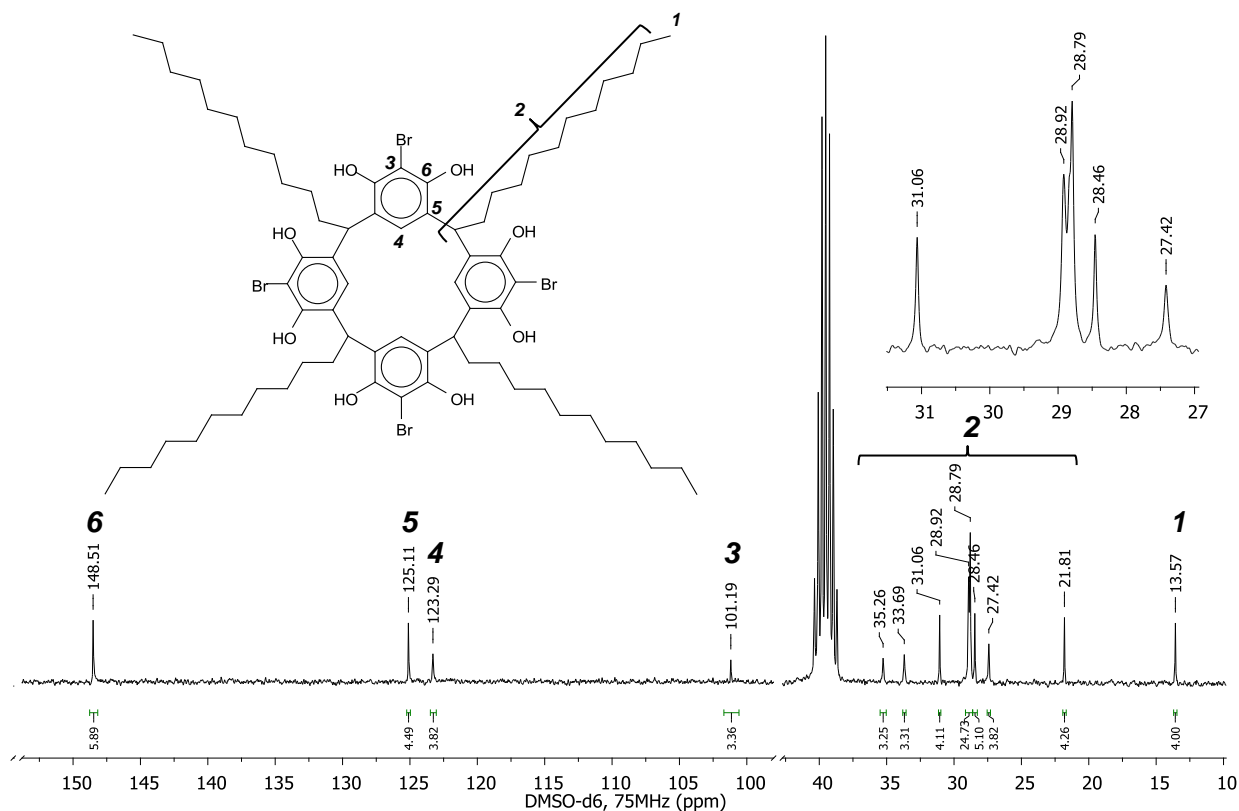
**Figura 5.4** Espectro RMN <sup>1</sup>H del tetrabromo resorcinareno **6**

En el espectro de RMN <sup>13</sup>C (*Figura 7.17*) se observaron las 11 señales de los diferentes tipos de carbonos. Tres señales alrededor de los 35 ppm asignados a los tres carbonos alifáticos de la molécula, dos CH<sub>2</sub> y un metino. Entre 101.2 - 148.7 ppm se observaron las señales para los aromáticos siendo las de 125.6, 128.3, 128.4 y 141.8 ppm las pertenecientes a la porción del etilfenil y el resto las de la fracción del resorcinol.

Por espectrometría de masas (*Figura 7.48*) se observó un pico a 1217 m/z  $[M+H]^+$  correspondiente al peso molecular del compuesto.

Para el tetrabromo resorcinareno **7** en el espectro de RMN  $^{13}C$  (*Figura 5.5*) se pueden observar las señales de los carbonos alifáticos entre 13.5 - 35.2 ppm, a 101.1, 123.2 y 125.1 ppm los carbonos de los anillos aromáticos **3**, **4** y **5** respectivamente, finalmente a 148.5 ppm se observa la señal del carbono que soporta al bromo.

Si comparamos el espectro de carbono (*Figura 7.16*) con su análogo no bromado; en este último, notamos que algunas señales aparecen dobleteadas para un mismo carbono y que se atribuye a la movilidad de la molécula en solución; sin embargo, una vez que se inserta el bromo en la molécula por efectos estereoelectrónicos el resorcinareno adquiere cierta rigidez conformacional, lo que permite la obtención de un espectro más definido.

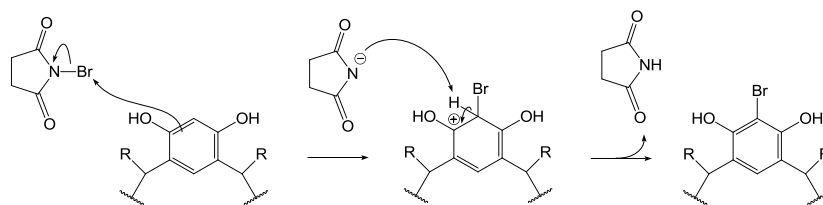


*Figura 5.5* Espectro RMN  $^{13}C$  del tetrabromo resorcinareno **7**

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 7.4) del tetrabromo resorcinareno **7** ya no se observa el singlete en 6.12 ppm lo que confirma la sustitución del Br en esta posición.

La espectrometría de masas (Figura 7.49) muestra un pico en 1417 m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  el cual coincide con el peso molecular del compuesto.

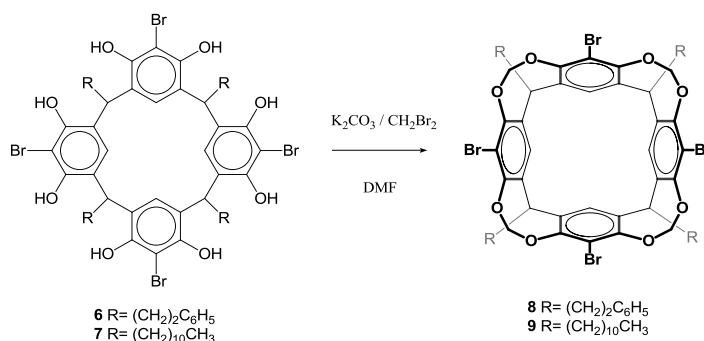
El mecanismo de reacción propuesto (Esquema 5.1), se plantea inicialmente el ataque del anillo al  $\text{Br}^+$  de la NBS y posteriormente el carbanión del agente bromante abstrae el hidrógeno para que el sistema recupere la aromaticidad y obteniéndose succinimida como subproducto.



Esquema 5.1 Mecanismo de reacción de bromación de resorcinarenos

En ambos casos, debe cuidarse en la mejor manera posible el ambiente anhidro ya que la reacción de bromación es demasiado susceptible a la humedad, tanto la atmósfera de nitrógeno como el secado de la materia prima, disolvente y reactivos a utilizar; de lo contrario llevaría a rendimientos muy bajos o nulos.

### 5.3 SÍNTESIS DE CAVITANDOS BROMADOS



La reacción para la formación de los cavitandos **8** y **9** (véase pág. 27) se obtuvo con rendimientos de 91% y 94% respectivamente.

En el espectro de masas para **8** (Figura 7.50) se observó un pico a 1268 m/z  $[M]^+$  igual al peso molecular del compuesto.

Por otro lado, en el espectro de IR (Figura 7.28) ya no se observó la banda intensa en  $3401\text{ cm}^{-1}$  resultado de la desaparición del grupo hidroxilo y confirmando la formación del cavitando.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 5.6) se observan 6 señales. Las señal **1** y **2** correspondientes a los metilenos. El triplete a 4.99 ppm asignado al metino de la molécula. Los dos dobletes con una constante de acoplamiento de 7.3 y 7.4 Hz respectivamente asignados a los  $\text{OCH}_2\text{O}$  internos y externos respectivamente. La señal **6**, el multiplete es el conjunto de señales para los hidrógenos aromáticos tanto de la porción del etilfenil como de resorcinol.

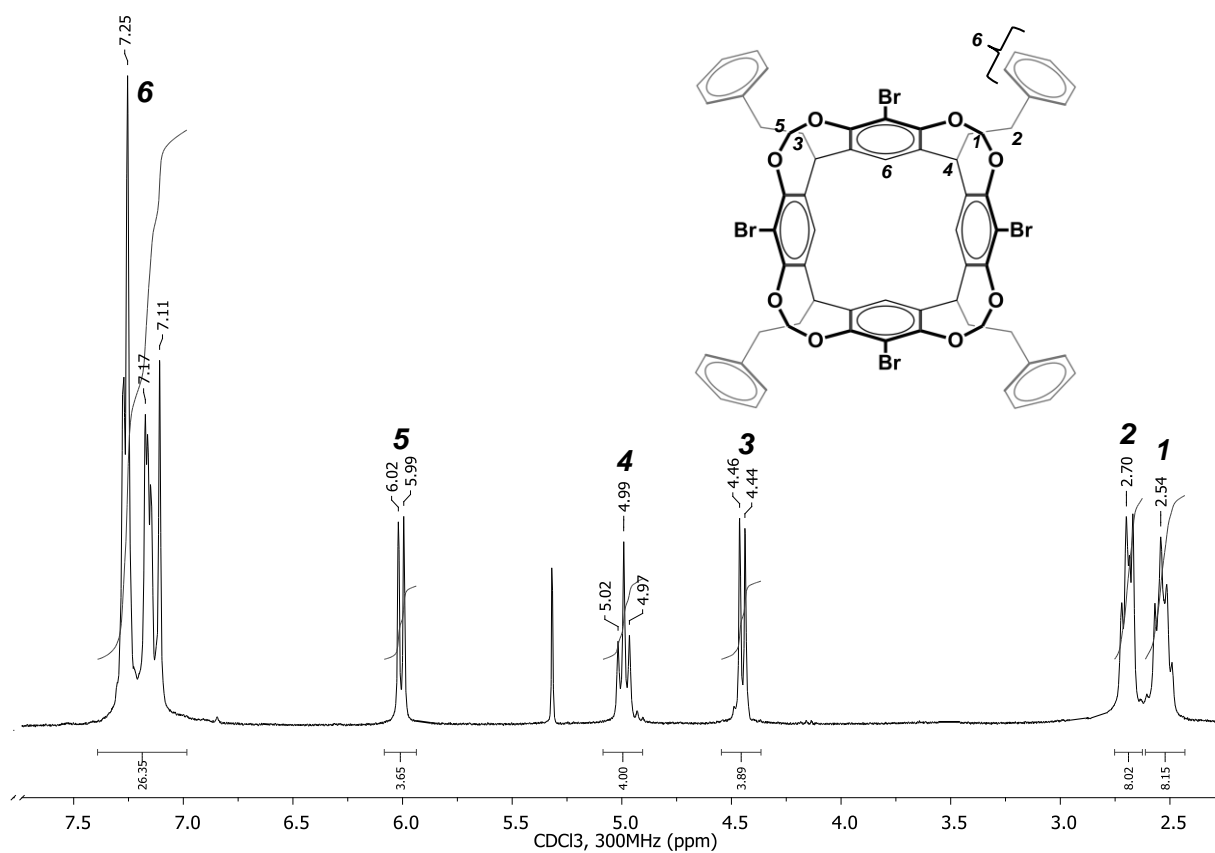


Figura 5.6 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del cavitando tetrabromado **8**

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 7.19) se observaron 12 señales diferentes. A 32.4, 34.3 y 37.9 ppm las señales de los carbonos alifáticos metino y metilenos. La señal importante es la que

aparece a 98.6 ppm y correspondiente a los metileno puente OCH<sub>2</sub>O. El resto de las señales pertenecen a los carbonos aromáticos del compuesto.

El cavitando **9** presenta un espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 5.7) también muy interesante. Como ya se describió en espectros anteriores las señales **1**, **2**, **3** y **5** pertenecen a la parte alifática de la molécula; metilo, metilenos, CH<sub>2</sub> α al metino y el metino respectivamente. Las señales **4** y **6** son dos dobletes que tienen una constante de acoplamiento idéntica, *J* = 7.4 Hz, lo que nos indica que están directamente relacionadas; ambas señales integran para 4 hidrógenos lo que nos revela que se trata de los hidrógenos OCH<sub>2</sub>O. La razón por la que se ven dos señales y no una, como se esperaría teóricamente, es porque los hidrógenos apuntando al interior de la cavidad experimentan un ambiente magnético diferente, una protección debida a la densidad electrónica generada por los fenilos y por lo tanto se desplaza a campos más altos comparados con la señal **6** cuyos hidrógenos son más accesibles al embate del campo magnético. La última señal a 7.03 ppm no es más que el único protón aromático en la molécula situado en posición *para* al bromo.

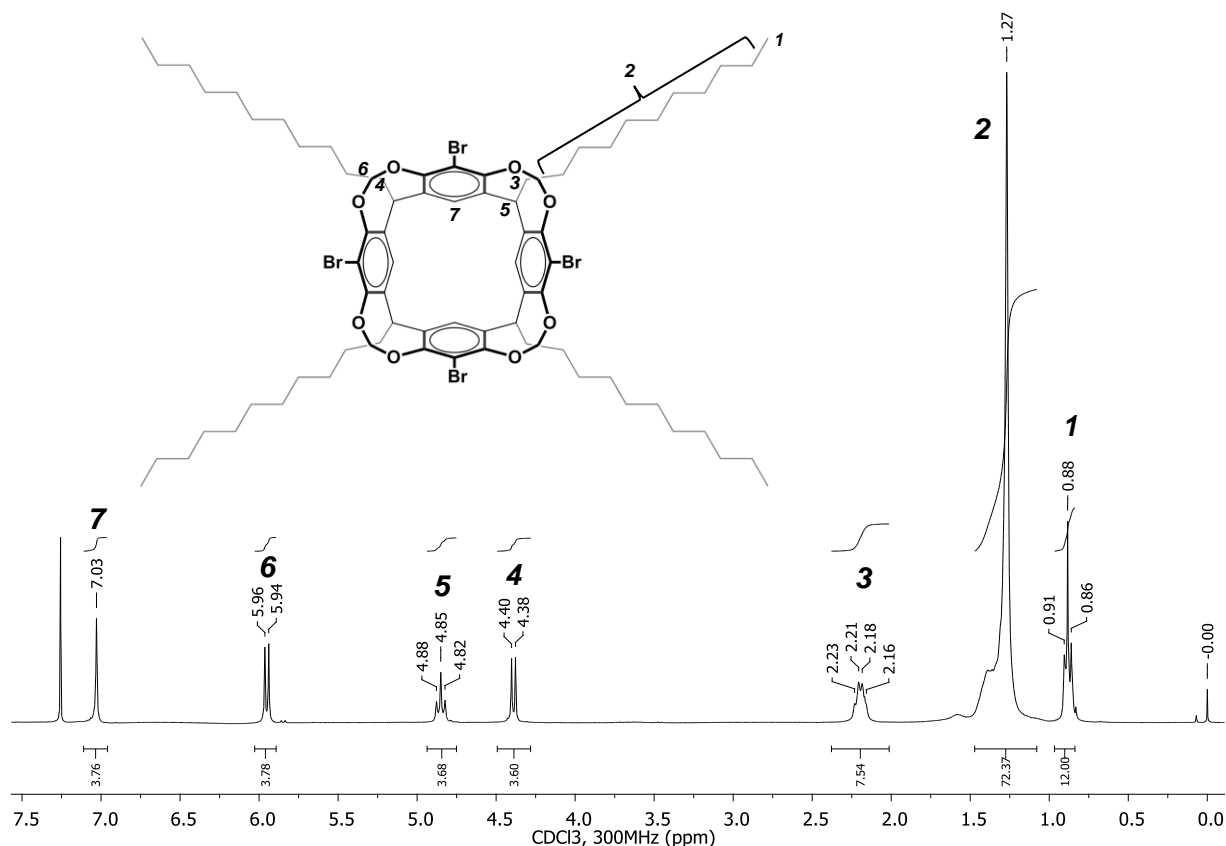


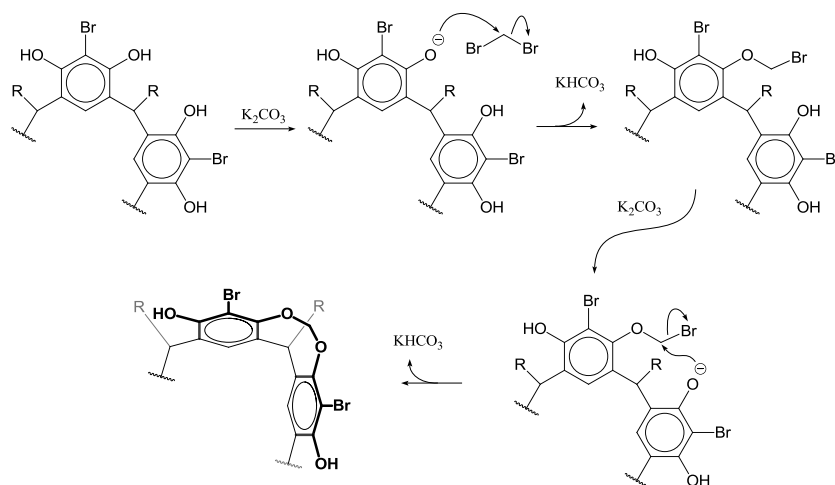
Figura 5.7 Espectro de RMN <sup>1</sup>H del cavitando tetrabromado **9**

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 7.20) se observó la señal más importante en 98.6 ppm que se ha asignado a los metilenos en  $\text{OCH}_2\text{O}$ .

La espectrometría de masas (Figura 7.29) confirma la estructura del compuesto pues se observa un ion molecular a 1470  $m/z$   $[\text{M}]^+$ , siendo el peso molecular del compuesto.

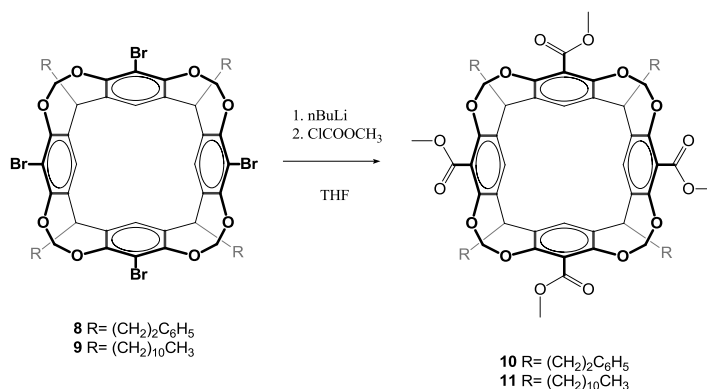
En el espectro de IR (Figura 7.29) se observó la desaparición de la banda intensa característica del hidroxilo en  $3392\text{ cm}^{-1}$ .

La síntesis de los cavitandos se realizó por medio de una *O*-alquilación tipo Williamson, donde el ion fenóxido reacciona mediante un mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$  con el haluro de alquilo.

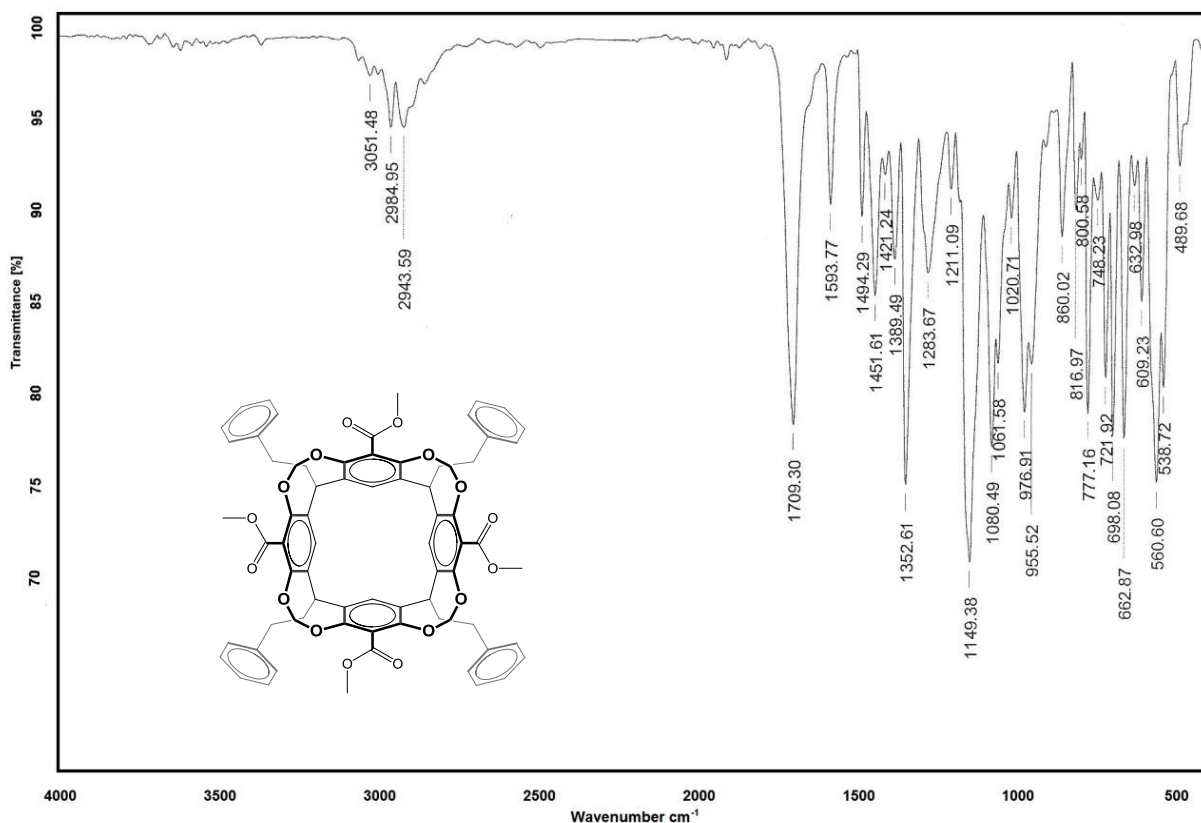


Esquema 5.2 Mecanismo de reacción de formación de cavitandos

#### 5.4 SÍNTESIS DE CAVITANDOS TETRAÉSTER



El tetraéster **10** se caracterizó inicialmente por espectroscopía de IR (*Figura 5.8*) en donde se puede observar una banda a  $1709\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo carbonilo. Otras bandas significativas son las que se encuentran a  $2943$ ,  $2985$  y  $3051\text{ cm}^{-1}$  que indican la presencia de enlaces  $\text{Csp}^3\text{-H}$ .



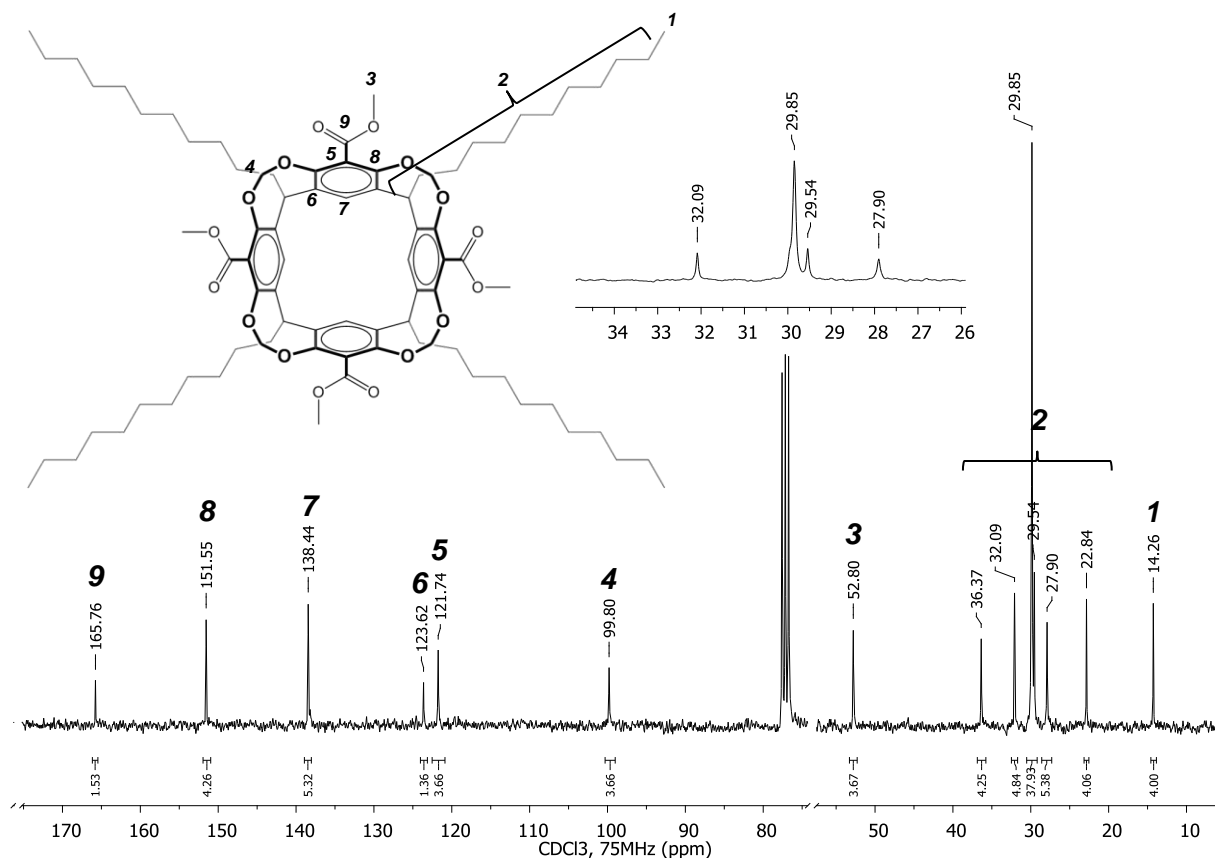
*Figura 5.8* Espectro de IR del cavitando tetraéster **10**

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (*Figura 7.7*) se observó a 2.52 y 2.65 ppm los multipletes de los grupos metileno. En 3.88 ppm aparece un singlete perteneciente a los grupos metilo del éster. En 4.60 y 5.67 ppm aparecen los dos dobletes de los hidrógenos  $\text{OCH}_2\text{O}$ . El triplete en 4.86 ppm del metino y el conjunto de señales entre 7.1 - 7.3 ppm asignados a todos los hidrógenos aromáticos.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (*Figura 7.21*) se observaron dos señales importantes, a 52.9 ppm para el metilo del éster y la otra en 166.0 ppm asignada para el carbono de carbonilo.

La espectrometría de masas (*Figura 7.52*) se observó un pico a 1185 m/z  $[M+H]^+$  correspondiente con el peso molecular del compuesto.

El cavitando tetraéster **11** se obtuvo con un mejor rendimiento 86% comparado con el de 69% del tetraéster **10** (*véase pág. 28*) quizá por la mejor solubilidad del compuesto. Analizando su espectro de RMN  $^{13}C$  (*Figura 5.9*) observamos la señal **1** a 14.26 ppm de los grupos metilos alifáticos. El conjunto de señales entre 22.8 - 36.3 ppm se asignaron a los metilenos y metinos del resto de la cadena. La señal **3** a 52.8 ppm asignada a los metilos base oxígeno del éster. La señal **4** con un desplazamiento de 99.8 ppm se atribuye al carbono OCH<sub>2</sub>O. La señal **9** en 165.7 ppm da cuenta del grupo carbonilo del éster. El resto de señales pertenecen a la porción aromática del macrociclo.



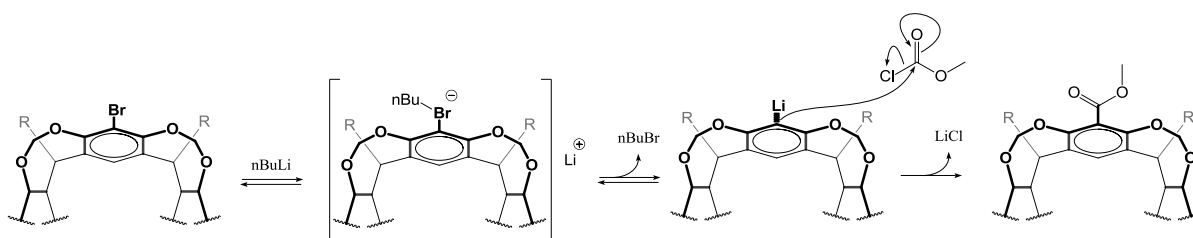
*Figura 5.9* Espectro de RMN  $^{13}C$  del cavitando tetraéster **11**

En el espectro de RMN  $^1H$  (*Figura 7.8*) por otro lado, se observó la señal más relevante a 3.84 ppm que se asignó a los metilos base oxígeno.



Por espectrometría de masas (*Figura 7.53*) se observó un pico a 1355 m/z  $[M-29]^+$  correspondiente a la pérdida de un grupo etilo en la molécula.

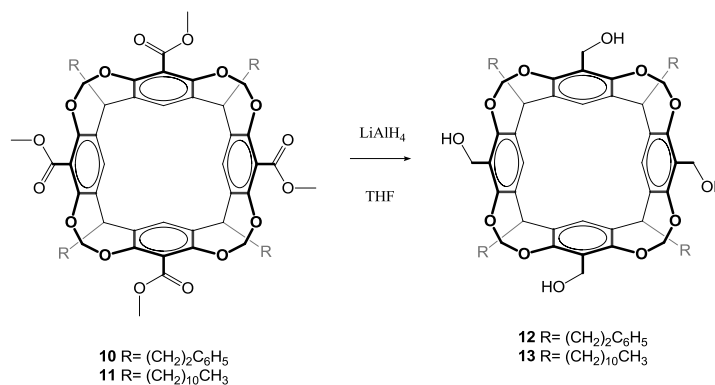
El mecanismo de reacción propone que se inicia con el intercambio metal-halógeno a través de un proceso reversible y que lleva a la formación del organolitiado, donde posteriormente ocurre el acoplamiento con el cloroformato de metilo, siendo el organometálico el que actúa como nucleófilo.



*Esquema 5.3 Mecanismo de reacción de cavitandos tetraésteres*

El paso crítico de la síntesis es la formación del organolitiado, para ello hay que asegurarse de cuidar la atmósfera inerte y mantener la temperatura estable a los  $-78^\circ\text{C}$ . El producto crudo, suele estar sumamente sucio, tanto de la materia prima como de productos esterificados intermedios; no obstante, es suficiente utilizar el par de disolventes acetato de etilo/etanol para eliminar la mayoría o todos estos contaminantes. Solo de ser necesario se recomienda utilizar la columna cromatográfica.

## 5.5 SÍNTESIS DE CAVITANDOS TETRAOL



Una vez sintetizados y caracterizados los tetraésteres, se procedió a la síntesis de los cavitandos tetraol mediante una reducción con  $\text{LiAlH}_4$  obteniéndose rendimientos de 83% y 76% (véase pág. 30).

Primeramente el compuesto se caracterizó por espectrometría de masas (Figura 5.10). En el espectro se observa un pico a 1074  $m/z$   $[\text{M}+2\text{H}]^+$  correspondiente al peso del compuesto. El pico a 1039  $m/z$  se forma tras la pérdida de dos grupos OH, mientras que la pérdida de cuatro hidroxilos genera el pico a 1007  $m/z$ . Otros picos habituales de esta especie se encuentran a 77 y 91  $m/z$  que pertenecen al ion fenilo y bencilo respectivamente.

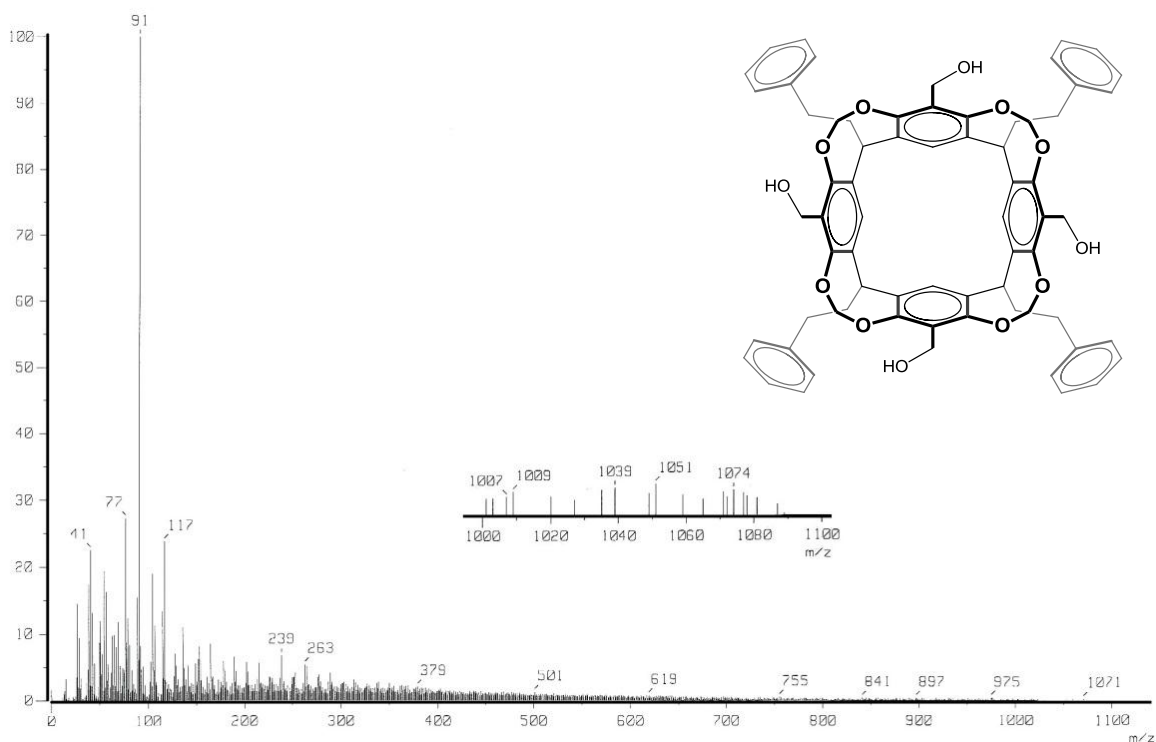


Figura 5.10 Espectro de MS-FAB<sup>+</sup> del cavitando tetraol 12

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 7.9) se observaron dos multipletes en 2.55 y 2.69 ppm pertenecientes a los dos grupos metileno. A 4.46 y 5.81 ppm dos dobletes con una constante de acoplamiento  $J= 7.4$  Hz asignados a los hidrógenos  $\text{OCH}_2\text{O}$  internos y externos. El singulete a 4.58 ppm de los metilenos unidos al grupo OH. A 4.91 ppm un triplete del metino y entre 7.06 - 7.35 ppm las señales asignadas a los hidrógenos aromáticos.

Para el compuesto **13** se observaron 8 señales en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 5.11). La señal **1** se atribuye a los grupos metilo. El grupo de señales entre 22.8 - 38.9 ppm se asignaron al resto de la cadena alifática, metino y metilenos. La señal **3** a 68.3 ppm se asignó al carbono  $\text{CH}_2\text{OH}$ . La señal **4** con un desplazamiento de 99.8 ppm revela a los metilenos en  $\text{OCH}_2\text{O}$ . El resto de las señales indican los 4 tipos de carbonos aromáticos.

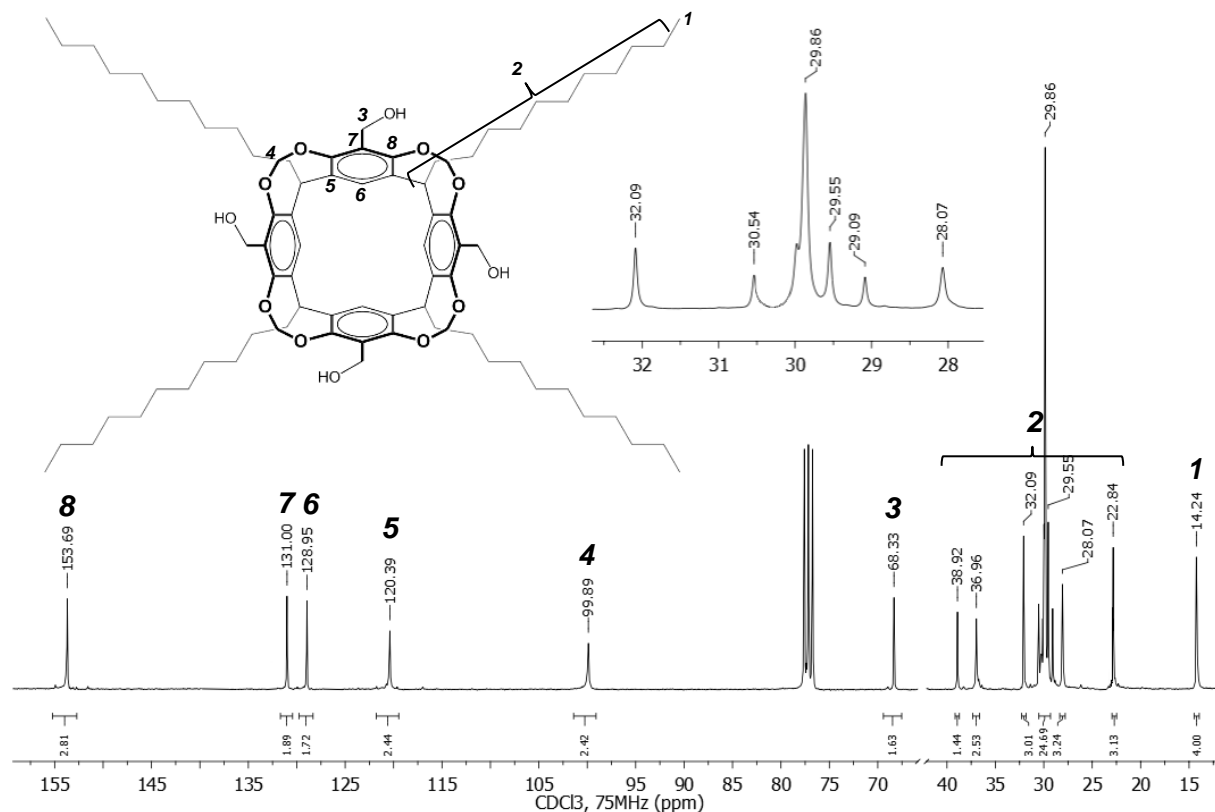


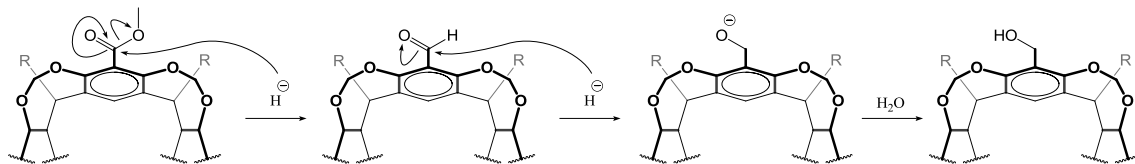
Figura 5.11 Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del cavitando tetraol **13**

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 7.10) la señal más importante es el singulete que se observó a 4.54 ppm y se asignó a los hidrógenos del  $\text{CH}_2\text{OH}$ .

En el espectro de masas (Figura 7.55) se observó un pico a 1257  $m/z$   $[\text{M}-15]^+$  cuyas 15 unidades de menos se atribuyen a la pérdida de un grupo metilo.

En el espectro de IR (Figura 7.33) se observó una banda ancha en  $3402\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a las vibraciones de los grupos hidroxilo.

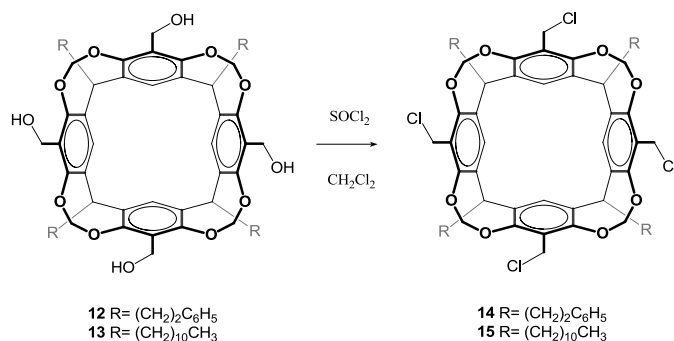
El mecanismo de reducción involucra la adición nucleofílica del hidruro, formando primero como intermediario al aldehído y una segunda adición del hidruro lleva al alcóxido que finalmente se protona en el medio acuoso.



Esquema 5.4 Mecanismo de reacción de reducción de ésteres

El único problema experimental es la adición del  $\text{LiAlH}_4$  a la solución que contiene el compuesto, ya que suele tapar la aguja de la jeringa y en un descuido, si se añade mucho hidruro muy rápido puede generarse mucha presión en el sistema o incluso quemar la muestra.

## 5.6 SÍNTESIS DE CAVITANDOS TETRACLORADOS



Tras la cloración con  $\text{SOCl}_2$  (véase pág. 31), el cavitando tetraclorado **14** mostró el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 5.12).

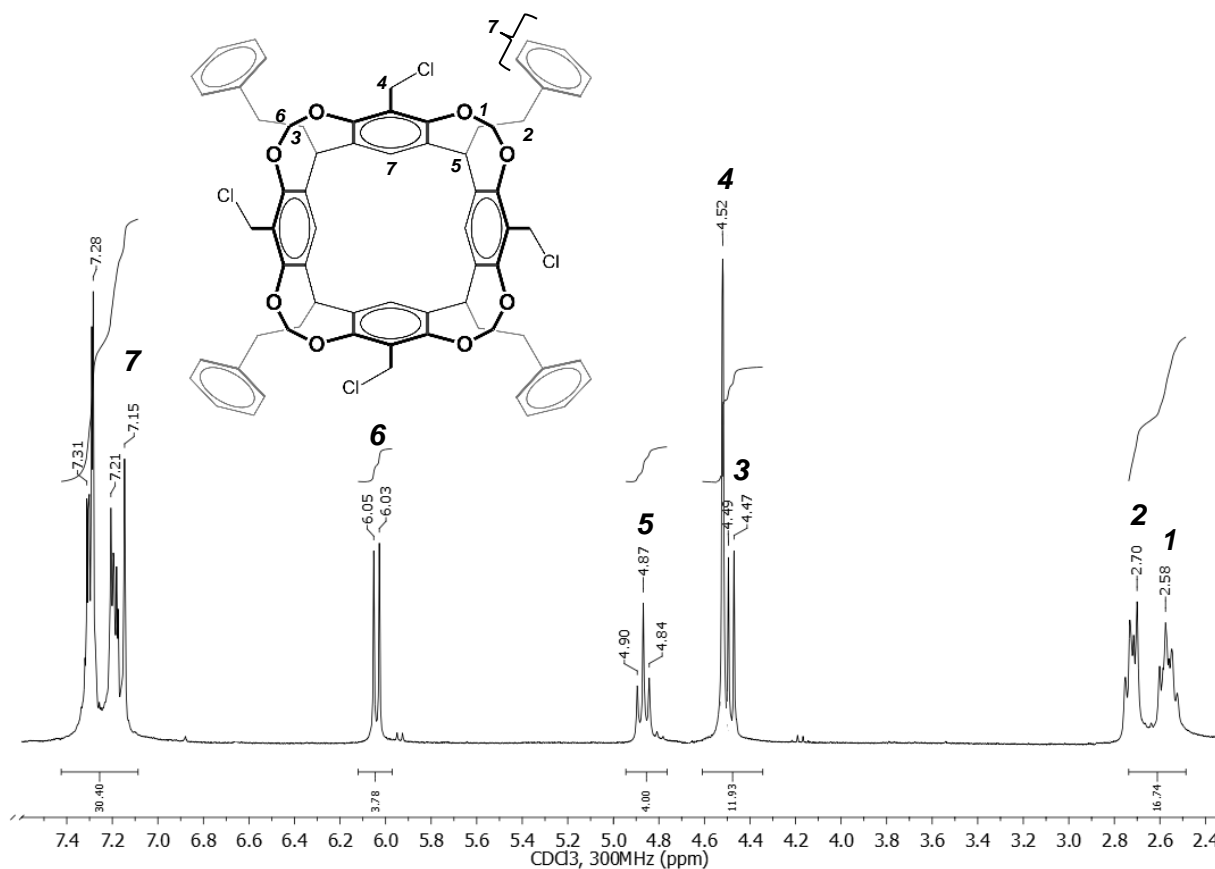


Figura 5.12 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del cavitando tetracolorado **14**

Con un desplazamiento de 2.58 y 2.70 ppm los multipletes que aparecen en campos altos se asignan a los grupos metileno de la molécula. Los dobletes **3** y **6** con una  $J = 7.3$  Hz corresponden a los hidrógenos interiores y exteriores de los metileno puente  $\text{OCH}_2\text{O}$ . El singulete a 4.52 ppm se asignó al  $\text{CH}_2\text{Cl}$ . El triplete **5** corresponde al grupo metino y finalmente el multiplete entre 7.09 - 7.42 ppm corresponden a todos los hidrógenos aromáticos de la molécula.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , la señal más relevante aparece en 35.9 ppm que se asignó al metileno en el grupo  $\text{CH}_2\text{Cl}$ .

En el espectro de masas del compuesto **14** se observó un pico a 1141  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  igual al peso molecular del compuesto.

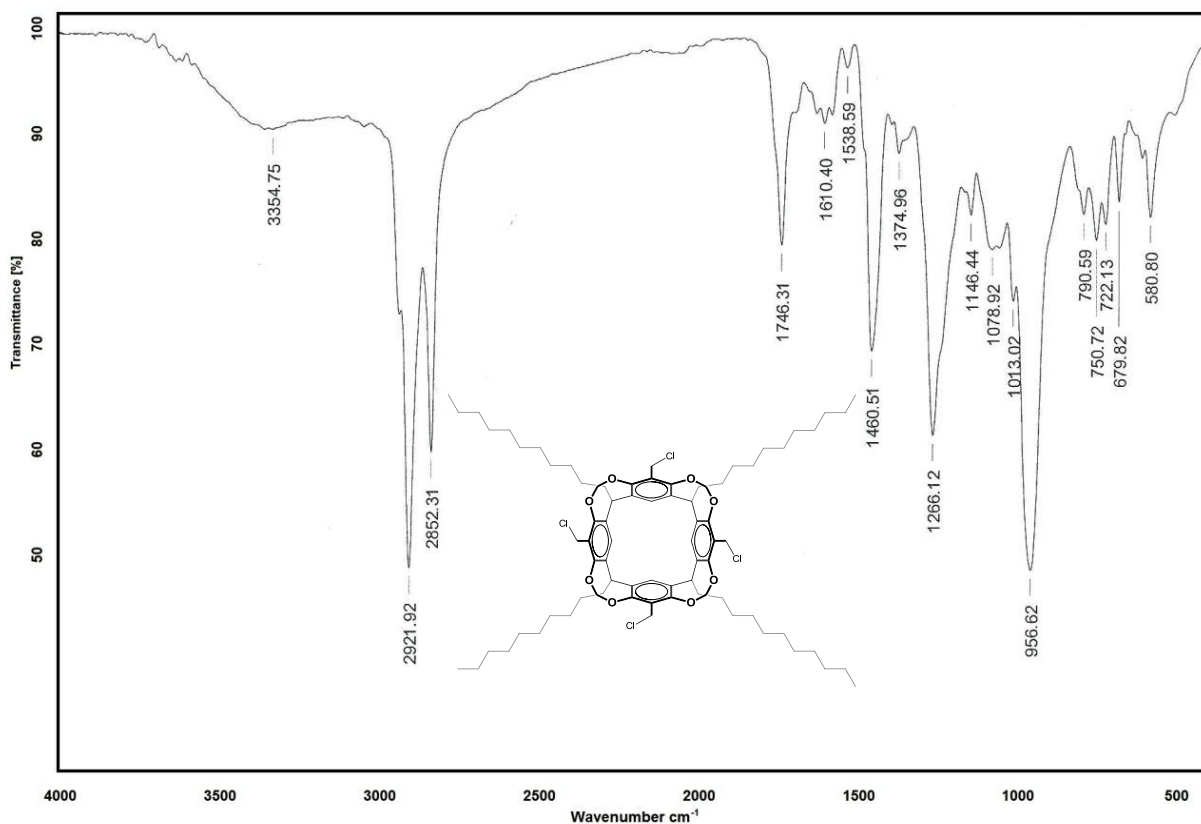


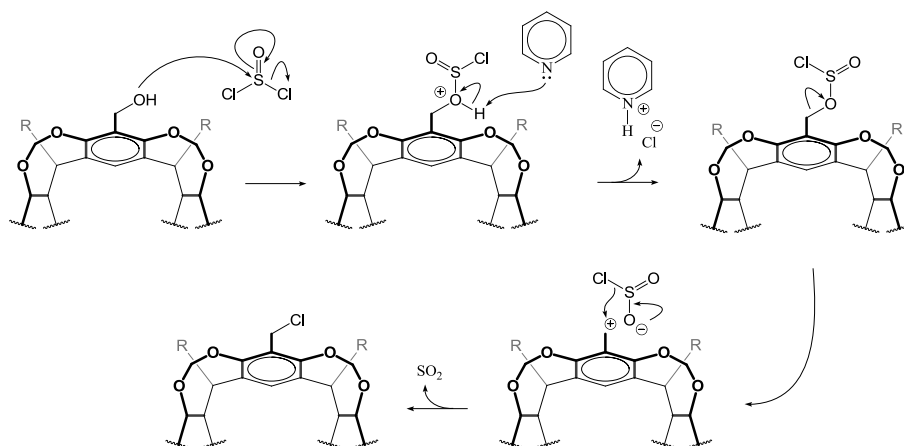
Figura 5.13 Espectro de IR del cavitando tetracolorado **15**

En el espectro de IR del cavitando tetracolorado **15** (Figura 5.13) se observó la desaparición de la banda intensa entre  $3000 - 3500\text{cm}^{-1}$  del grupo OH. Otras bandas de importancia son las que se encuentran a  $2921$  y  $2852\text{cm}^{-1}$  correspondientes a los carbonos alifáticos. Finalmente, las bandas entre  $600-800\text{cm}^{-1}$  se asignaron a los enlaces C-Cl en la estructura.

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 7.12) se observó la señal más relevante a  $4.52\text{ppm}$  asignado a los  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ; mientras que para RMN de  $^{13}\text{C}$  la señal importante se observó a  $35.7\text{ppm}$ .

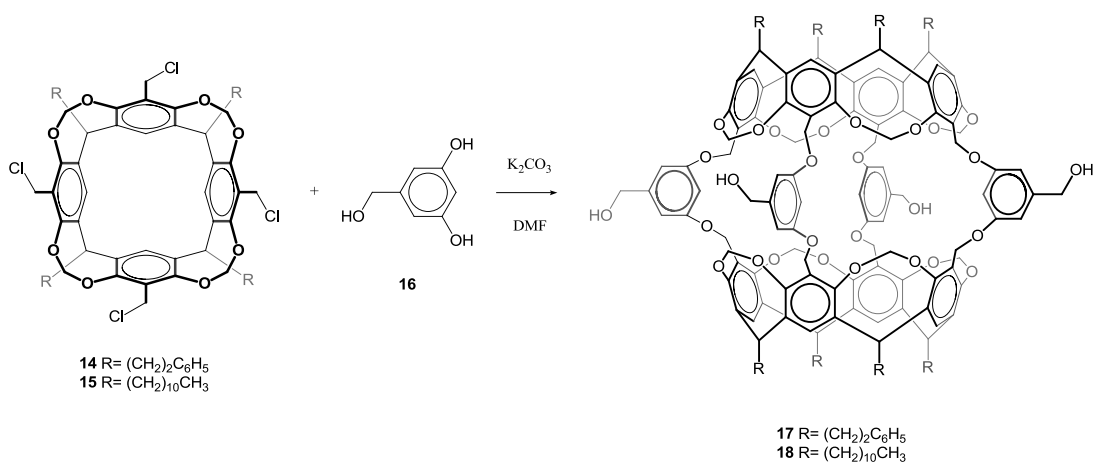
Por espectrometría de masas se observó un pico a  $1343\text{m/z}$   $[\text{M}-\text{H}]^+$  comprobando el peso molecular del compuesto.

El mecanismo de reacción propone el ataque del alcohol al cloruro de tionilo liberando a un ion cloruro como grupo saliente. Posteriormente, la piridina extrae el hidrógeno formándose un éster clorosulfito que seguidamente ioniza y donde rápidamente el azufre libera el cloruro al carbocatión formándose así el cloruro de alquilo.



Esquema 5.5 Mecanismo de reacción de cloración de alcoholes

## 5.7 SÍNTESIS DE CARCERANDOS



El proceso de ensamblado de los cavitandos (véase *pág. 32*) resultó ser la reacción más complicada, no solo por la reacción misma que involucraba la formación de ocho nuevos enlaces, sino por la poca cantidad de materia prima que se disponía y el largo tiempo de reacción que implicaba.

En ambos casos, la RMN resulta muy complicada de deducir. El espectro de RMN <sup>1</sup>H del carcerando **17** (*Figura 5.14*) se llevó a 80°C y resultó en señales ancha. Se asignaron las señales como sigue: La señal **I** a 2.65 ppm se estableció para los metilenos alifáticos de la porción del etilfenil. A 3.77, 4.69 y 5.67 ppm se encuentran las señales base de oxígeno de la molécula,

pertenecientes a  $CH_2OH$ ,  $ArCH_2O$  y  $OCH_2O$  respectivamente. La señal en 4.42 ppm se asignó el metino. La señal **6** se ha asignado al hidrógeno aromático *para* al  $CH_2OH$ . La señal **7** a 7.21 ppm se estimó sean los carbonos aromáticos de la porción del etilfenilo. Las últimas dos señales a 7.63 y 7.73 ppm se han asignado al único aromático de la fracción del macrociclo y a los hidrógenos aromáticos en posición *orto* al  $CH_2OH$  respectivamente.

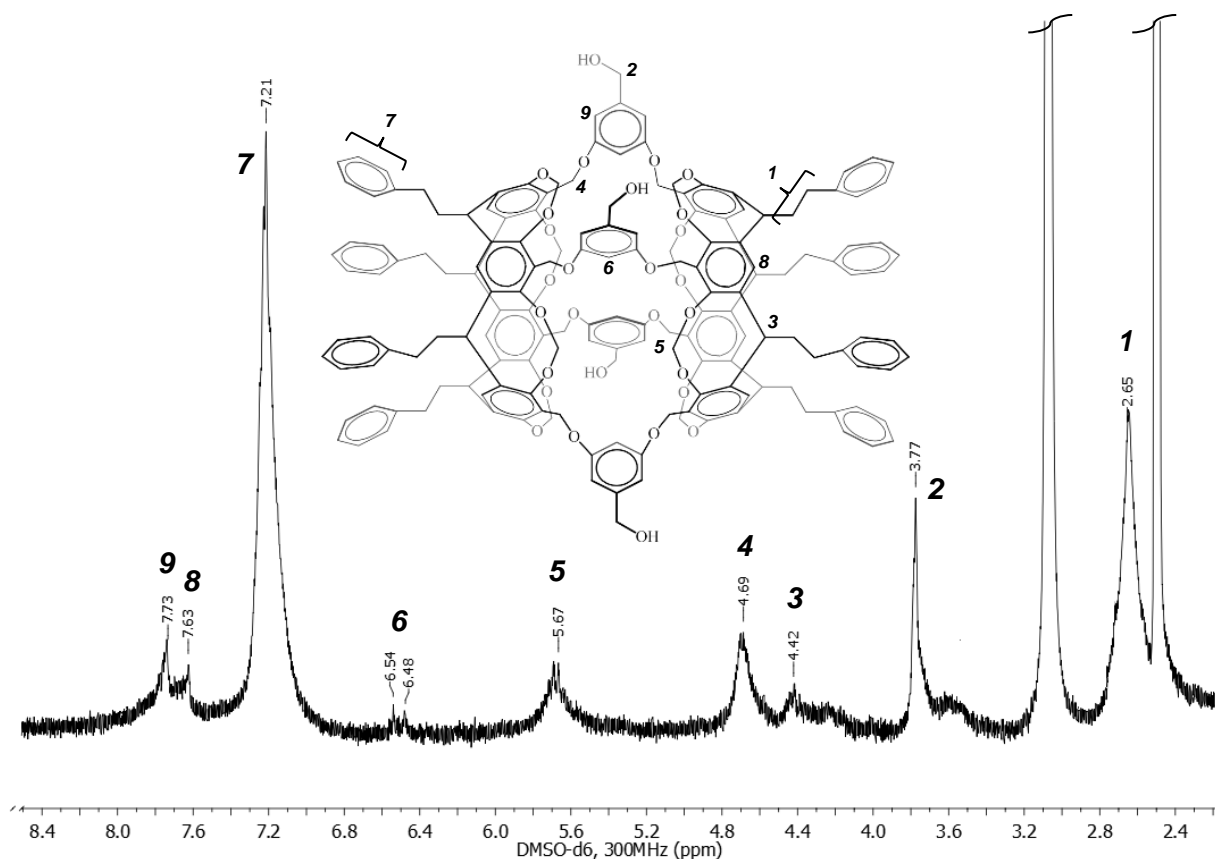


Figura 5.14 Espectro de RMN  $^1H$  del carcerando **17**

En el espectro del carcerando **18** (Figura 5.15) se observa la señal **1** a 0.88 ppm que se asignó a los grupos metilo. A 1.27 ppm se encuentra la señal para los  $CH_2$  de la cadena alifática con excepción de los que se encuentran en posición  $\alpha$  al metino que aparecen en 2.19 ppm. La señal **4** a 3.64 ppm se ha asignado a metileno en  $CH_2OH$ . La señal **5** se asignó el metino. A 4.74 ppm se asignó a los metilenos en  $ArCH_2O$  y en 5.85 ppm a los metilenos en  $OCH_2O$ . Se especula la señal en 6.46 ppm se asignó al hidrógeno aromático en posición *para* al grupo  $CH_2OH$ . Finalmente la señal ancha en 7.10 ppm se ha asignado tanto a los hidrógenos aromáticos en posición *orto* al grupo  $CH_2OH$  como a los únicos que presenta la fracción del macrociclo.



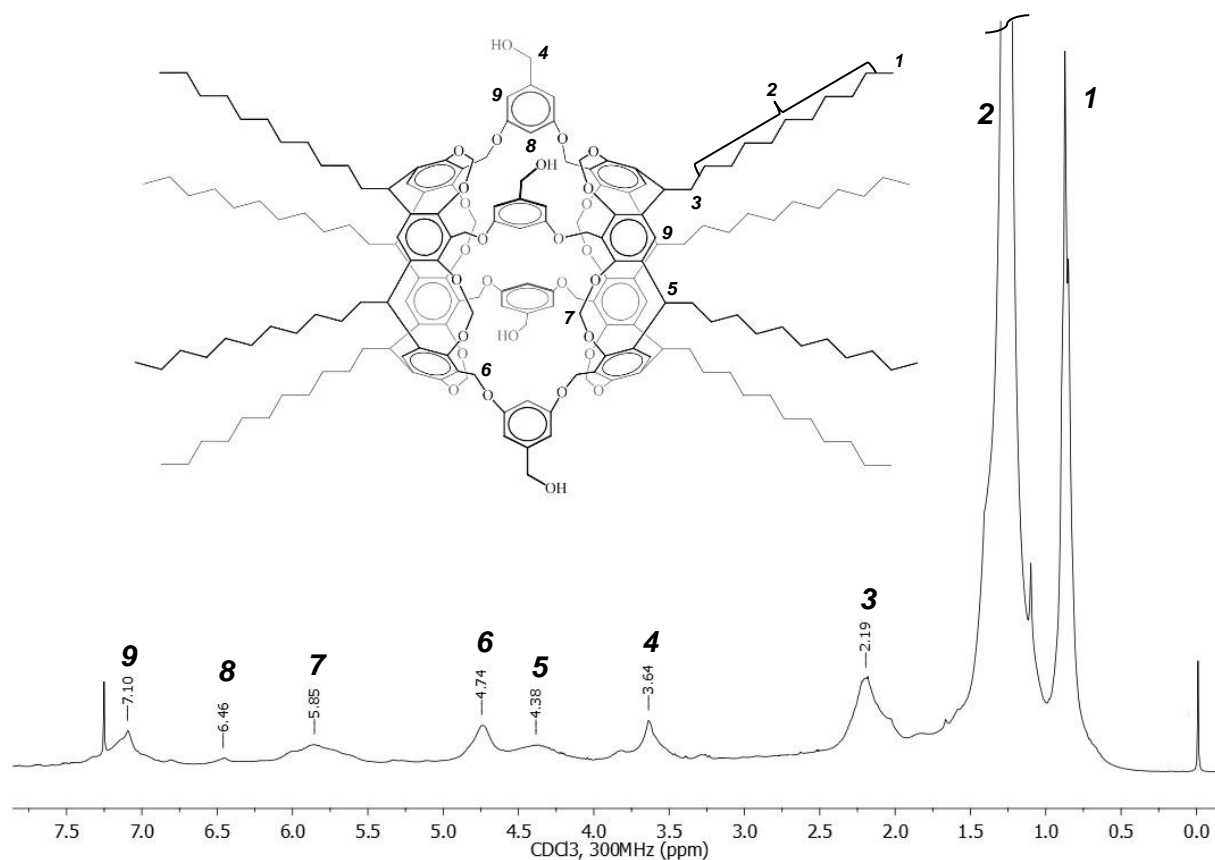


Figura 5.15 Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  del carcerando 18

Tras estos resultados, no es posible verificar con claridad la síntesis de los carcerandos. La técnica con la que se identificaron puntualmente fue a través de la espectrometría de masas MALDI-TOF.

En ambos espectros (Figura 5.16 y Figura 5.17) se puede observar el ion molecular que corresponde al peso molecular de cada compuesto.

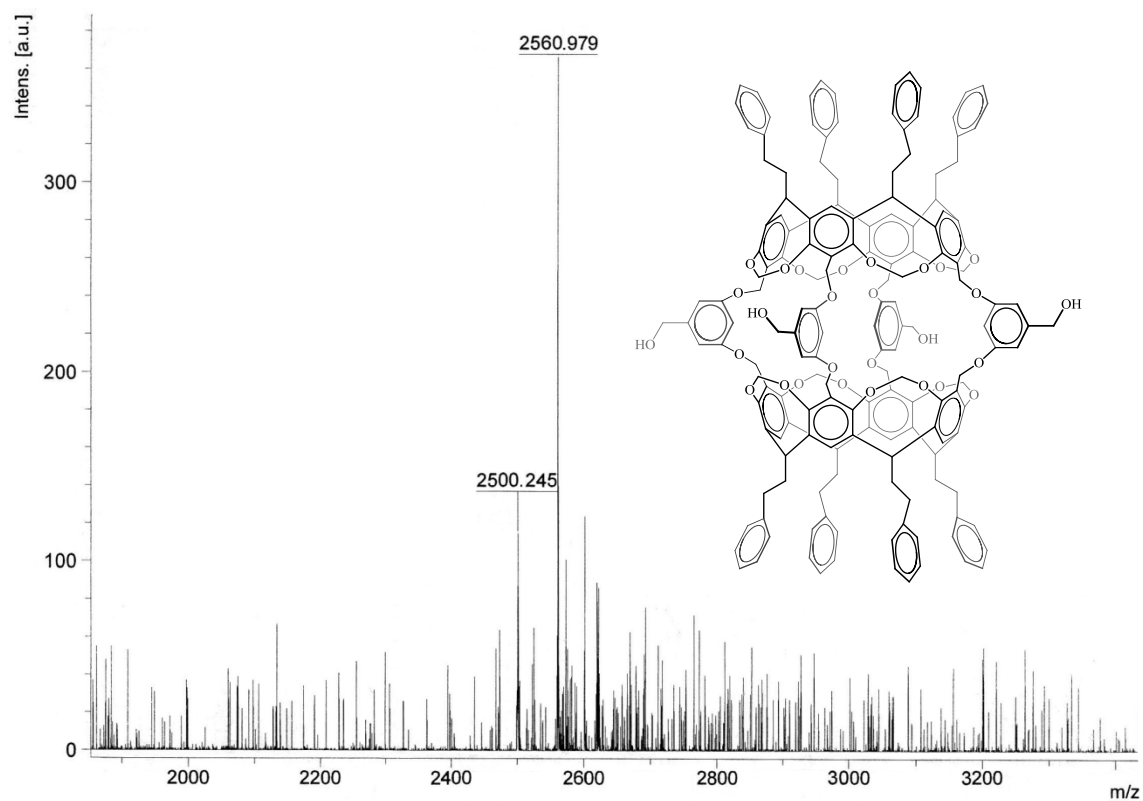


Figura 5.16 Espectro de MALDI-TOF del carcerando 17

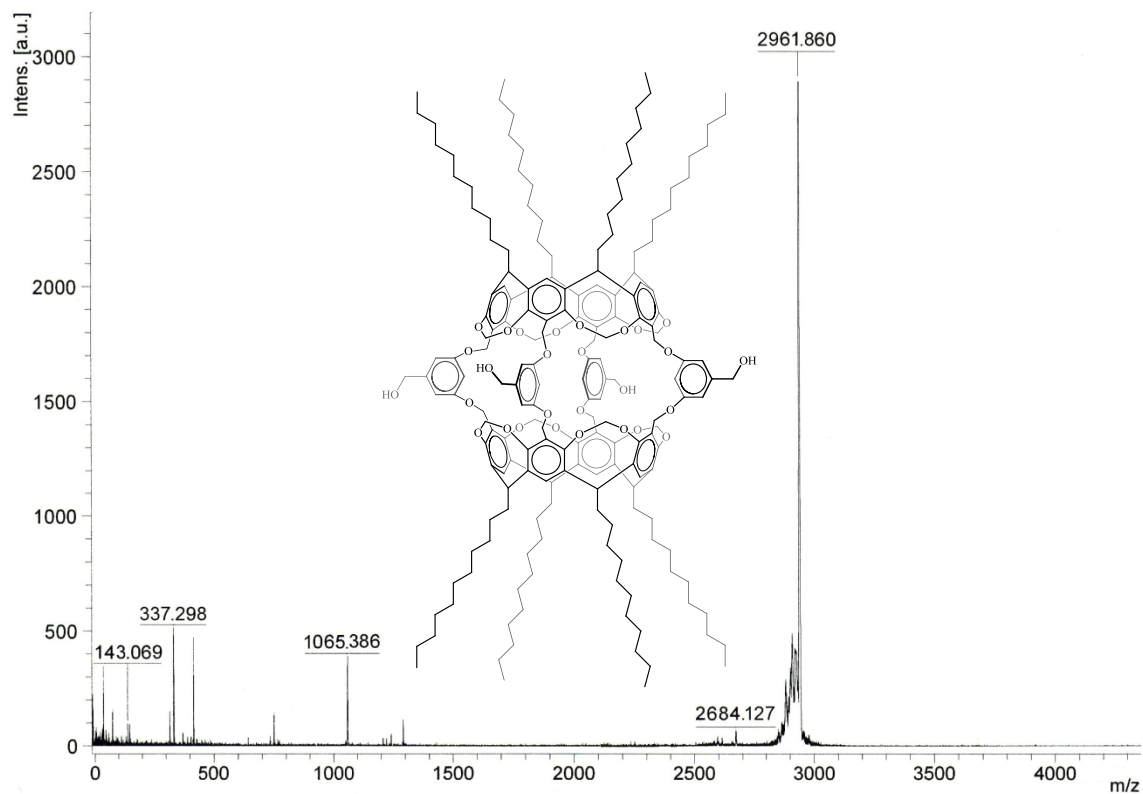


Figura 5.17 Espectro de MALDI-TOF del carcerando 18

Lo que podemos interpretar de los resultados obtenidos es que aunque notamos que la mayoría de las reacciones que involucran al undecilo como sustituyente tienen un mayor rendimiento, la solubilidad no es el factor más importante para lograr el ensamblado del carcerando. Aunque se sabe que los rendimientos de estas especies son bajos (~30%) los obtenidos en este trabajo están muy por debajo de estas expectativas. Se piensa que un factor a seguir, es el lograr antes un pre-ensamblado; es decir, conseguir mediante fuerzas débiles un reconocimiento de las caras superiores de los cavitados y en ese momento realizar la unión a través de las pinzas. Otro elemento en consideración, debería ser el método ya que aún no existe algún reporte de una síntesis convergente de estos compuestos. En definitiva, el futuro de la química de los carcerandos está fuertemente relacionado con la capacidad de lograr un apropiado ensamblado para lograr así mejores rendimientos.



## 6. CONCLUSIONES

- Se sintetizaron los resorcinarenos *C*-etilfenilcalix[4]resorcinareno y *C*-undecilcalix[4]resorcinareno mediante una reacción de condensación en medio ácido. Con base en los resultados obtenidos a partir de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  en donde se pueden observar solo un triplete bien definido y una sola señal para el grupo metino respectivamente, se puede concluir que los resorcinarenos presentan la conformación *rccc*.
- Se realizó la tetrabromación de los alquilcalix[4]resorcinarenos. Mediante la técnica de RMN se confirmó la pérdida del hidrógeno aromático en la posición donde se efectuó la sustitución.
- Se realizó la síntesis de los cavitandos formando puentes entre los grupos hidroxilo en altos rendimientos (> 90%), respecto a los reportados previamente. En el espectro de hidrógeno se observó los dos dobletes característicos de estos compuestos con una constante de acoplamiento de 7.4 Hz. Confirmándose la obtención por la desaparición de la banda a  $3400\text{ cm}^{-1}$  característica de los grupos hidroxilo en el espectro de IR.
- Se obtuvieron los cavitandos tetraéster mediante una reacción de acoplamiento. En los espectros de IR se observó la banda característica del grupo carbonilo alrededor de los  $1700\text{ cm}^{-1}$ .
- Como reacciones posteriores al grupo éster, se realizó la reducción y cloración de ambos cavitandos. Las técnicas espectroscópicas ratificaron los resultados.
- Se sintetizaron dos carcerandos con grupos etilfenil y undecil como sustituyentes, concluyéndose, que lo más importante para realizar el ensamblaje no es la solubilidad, sino probablemente sea necesario un reconocimiento supramolecular inicial.

- Todos los compuestos se caracterizaron por las espectroscópicas (UV-Vis, IR, RMN) y espectrométricas (MS-FAB<sup>+</sup>, MALDI-TOF).

Se estima que el progreso de la química de los carcerandos se determinará por el grado de control que se pueda lograr en el ensamblado así como de las reglas para la encapsulación. El uso de pinzas más específicas o diseño de cavitandos preorganizados podrían ser el objetivo próximo de investigaciones en esta área.

## 7. APÉNDICES

### 7.1 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE HIDRÓGENO (RMN $^1H$ )

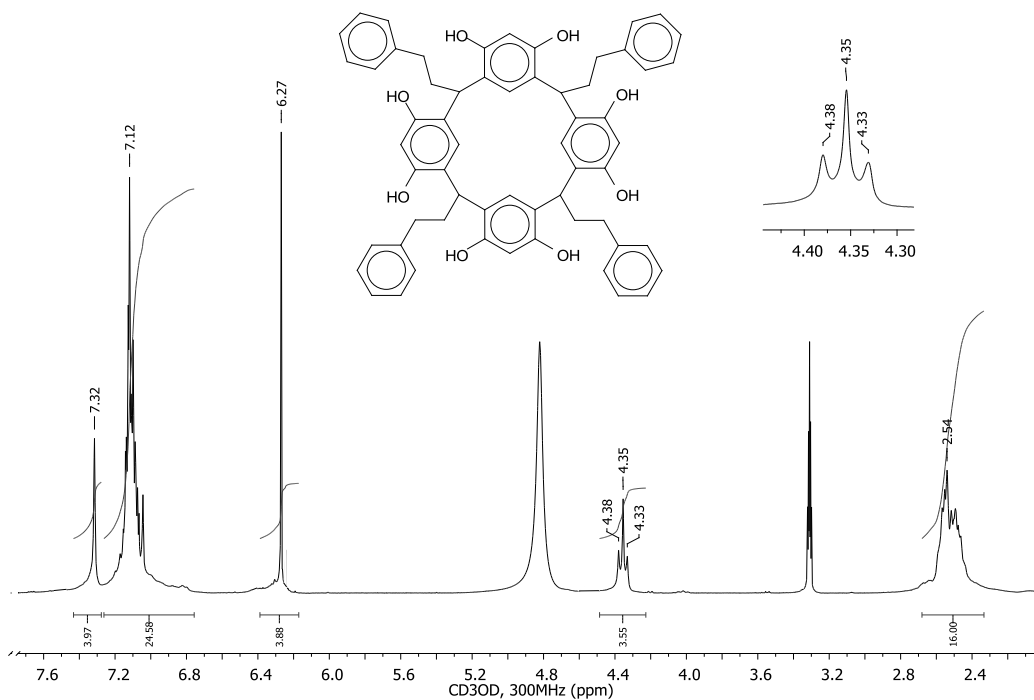


Figura 7.1 Espectro de RMN  $^1H$  del C-Etilfenilcalix[4]resorcinareno 4

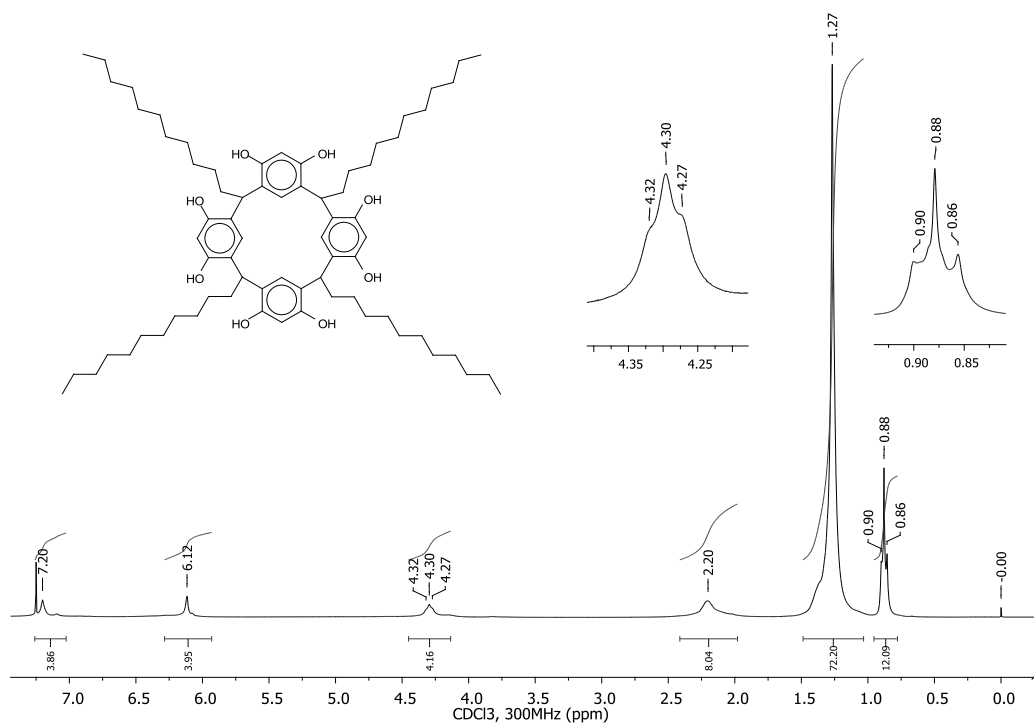


Figura 7.2 Espectro de RMN  $^1H$  del C-Undecilcalix[4]resorcinareno 5

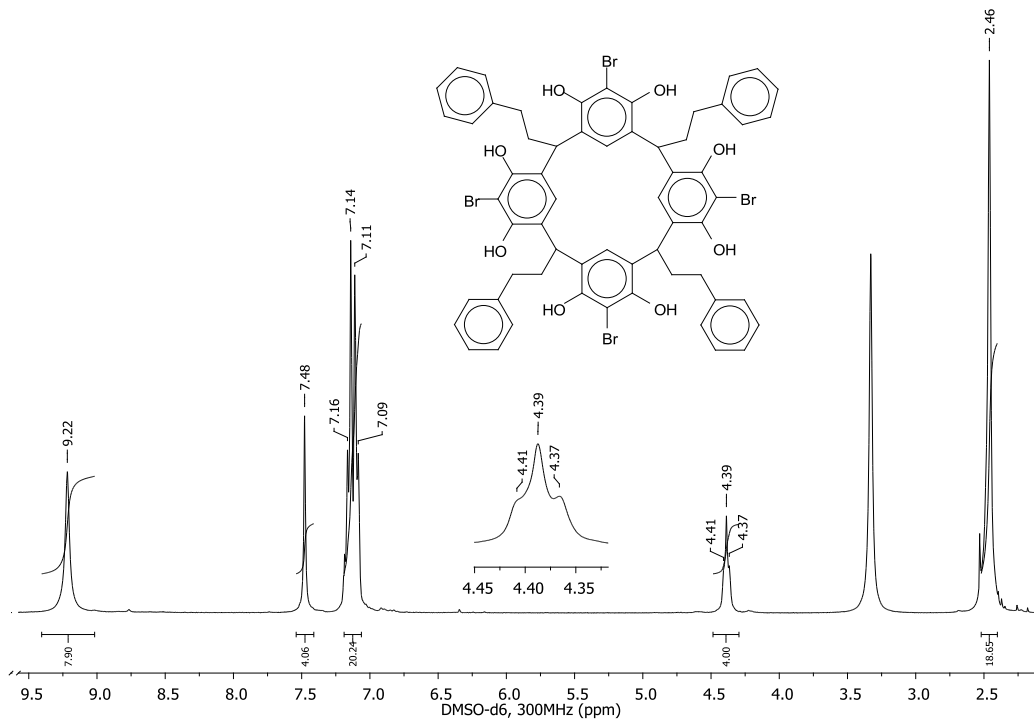


Figura 7.3 Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  del tetrabromo resorcinareno **6**

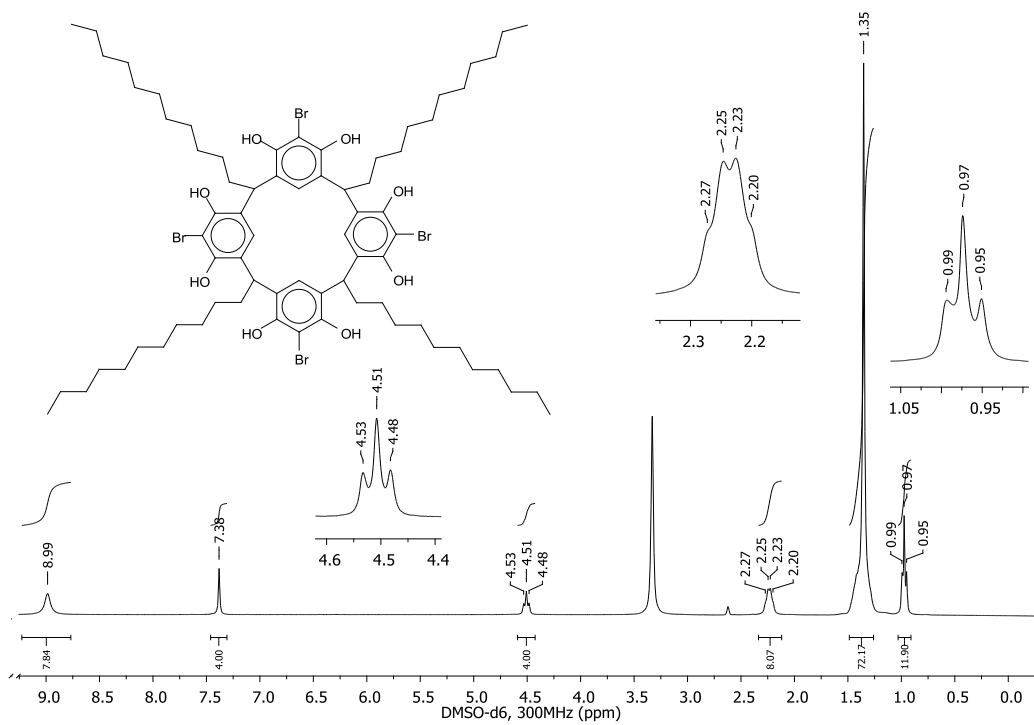


Figura 7.4 Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  del tetrabromo resorcinareno **7**



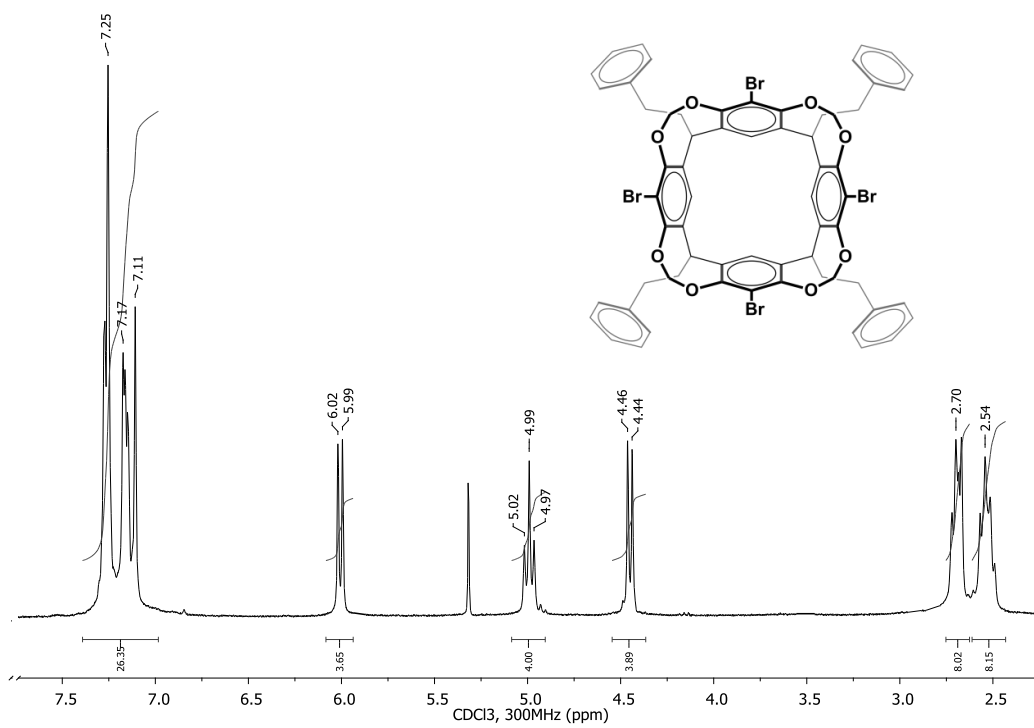


Figura 7.5 Espectro de RMN <sup>1</sup>H del cavitando tetrabromado 8

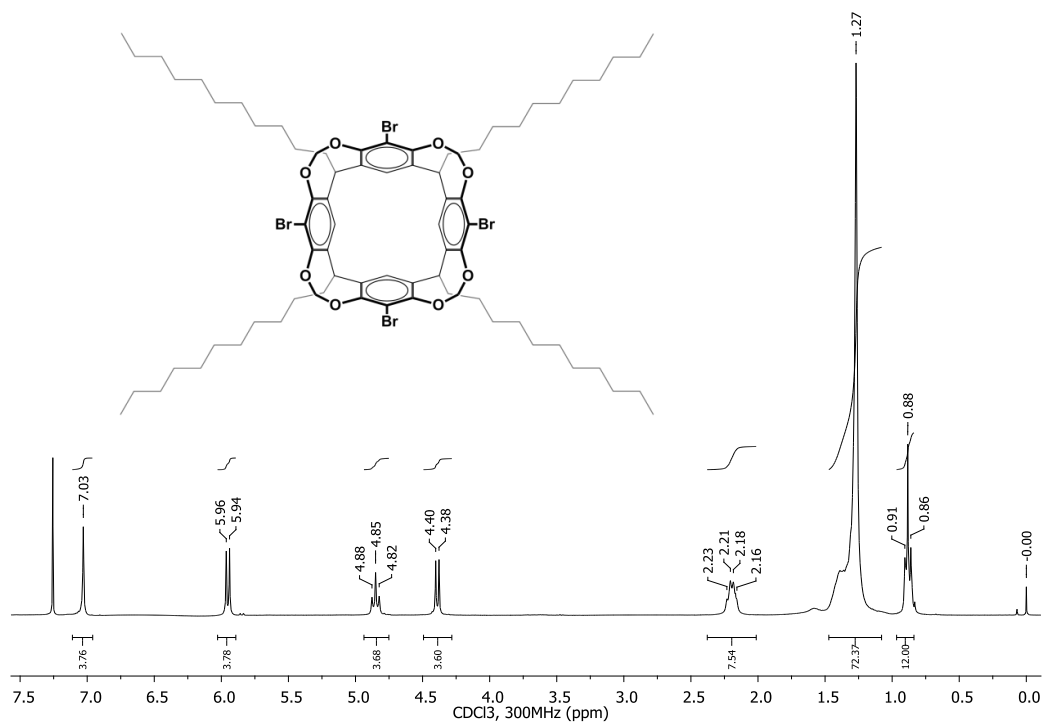


Figura 7.6 Espectro de RMN <sup>1</sup>H del cavitando tetrabromado 9

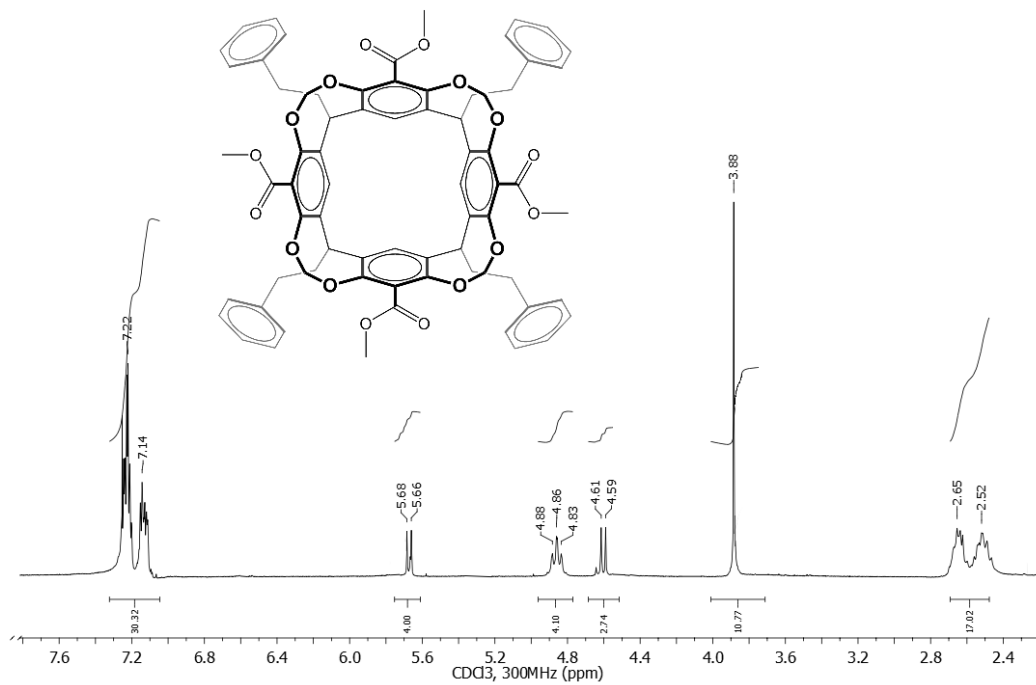


Figura 7.7 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del cavitando tetraéster **10**

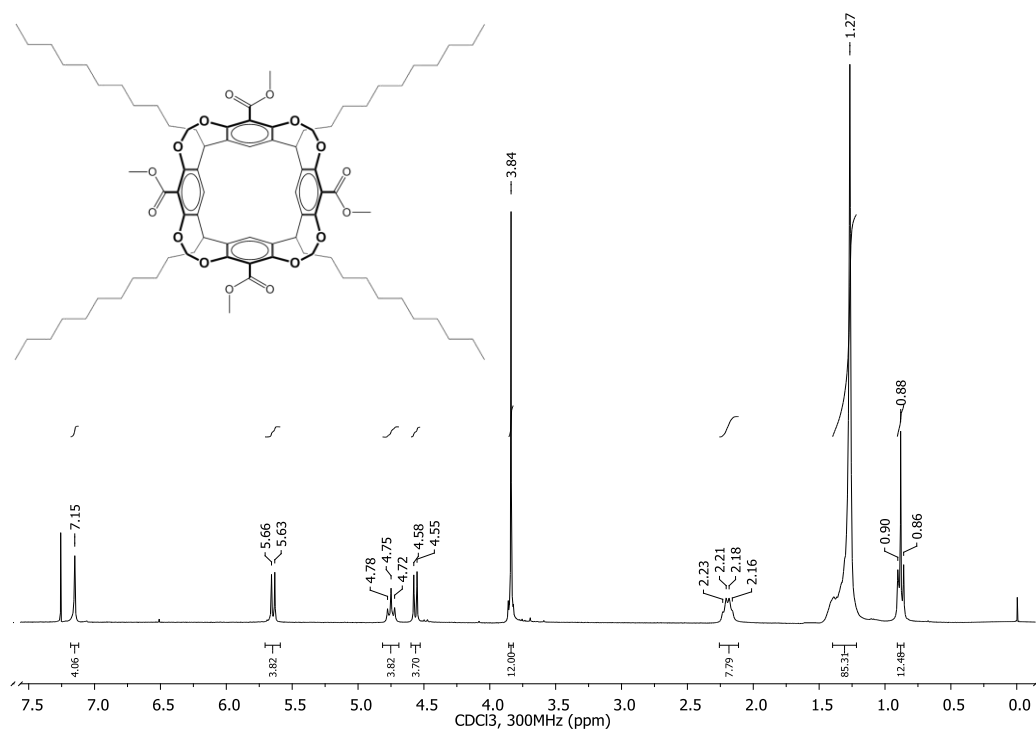


Figura 7.8 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del cavitando tetraéster **11**

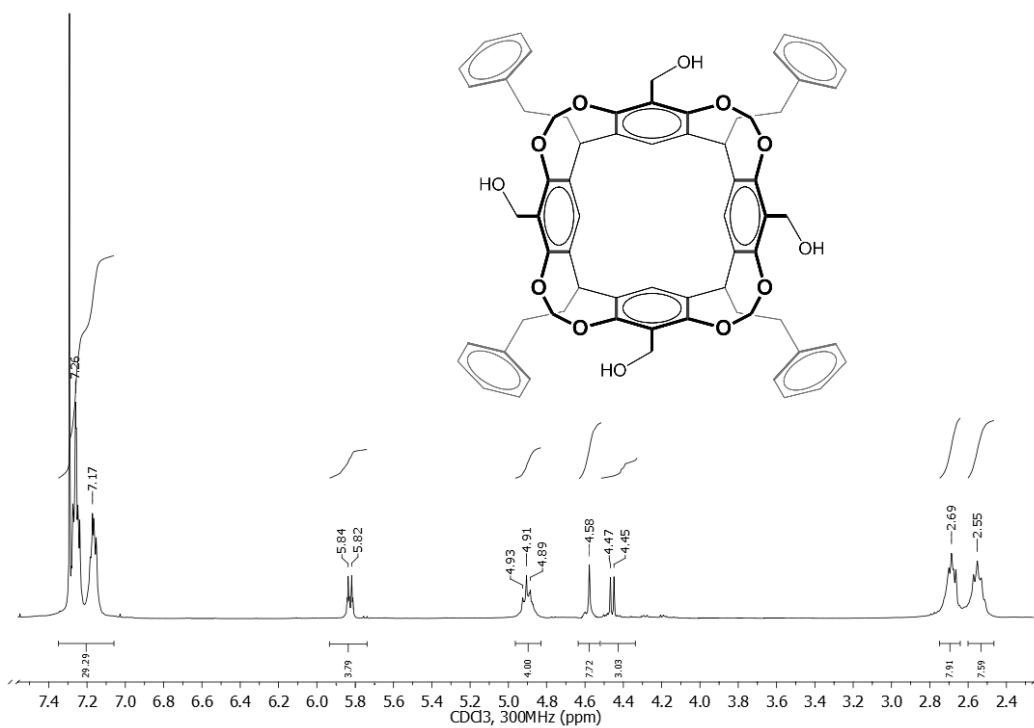


Figura 7.9 Espectro de RMN <sup>1</sup>H del cavitando tetraol 12

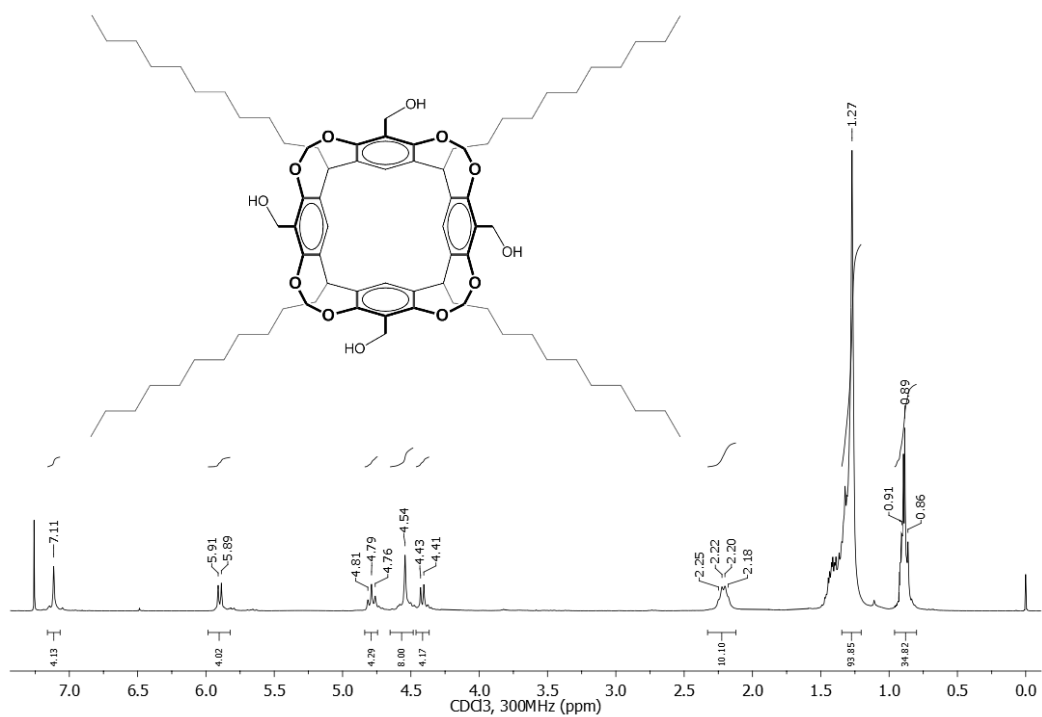


Figura 7.10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H del cavitando tetraol 13

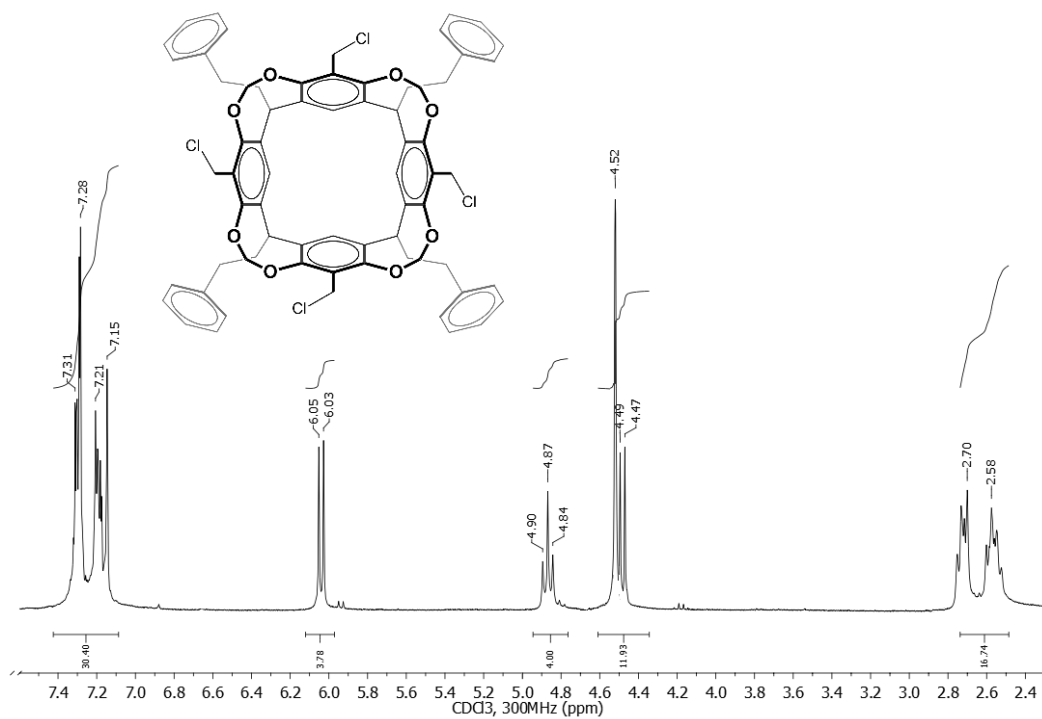


Figura 7.11 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del cavitando tetracolorado **14**

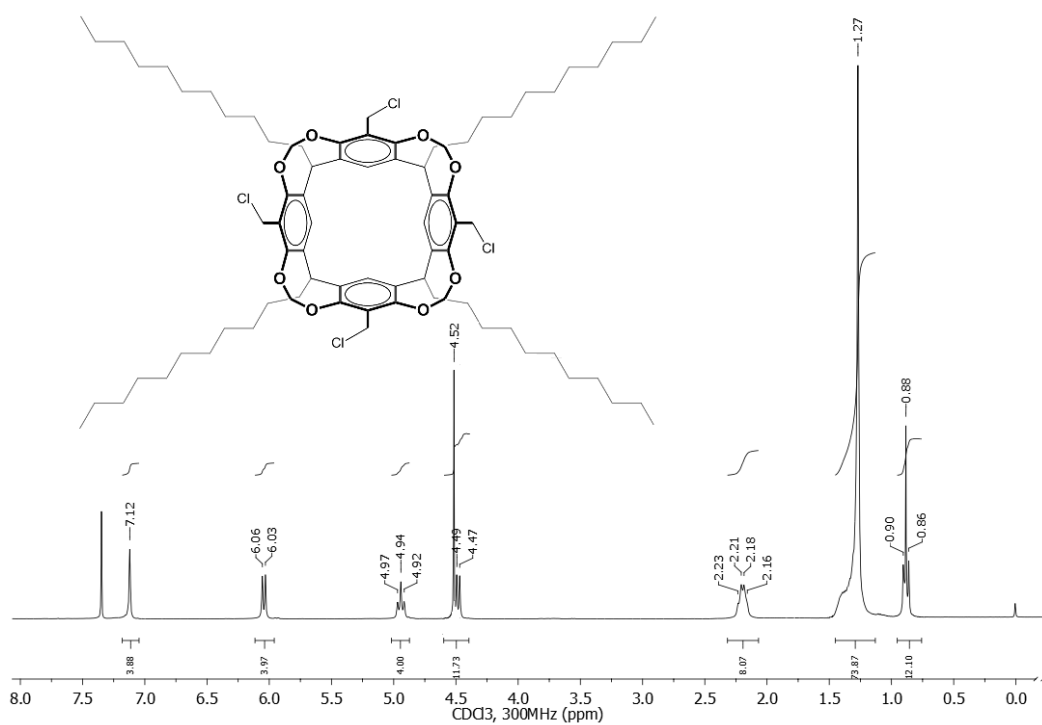


Figura 7.12 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del cavitando tetracolorado **15**

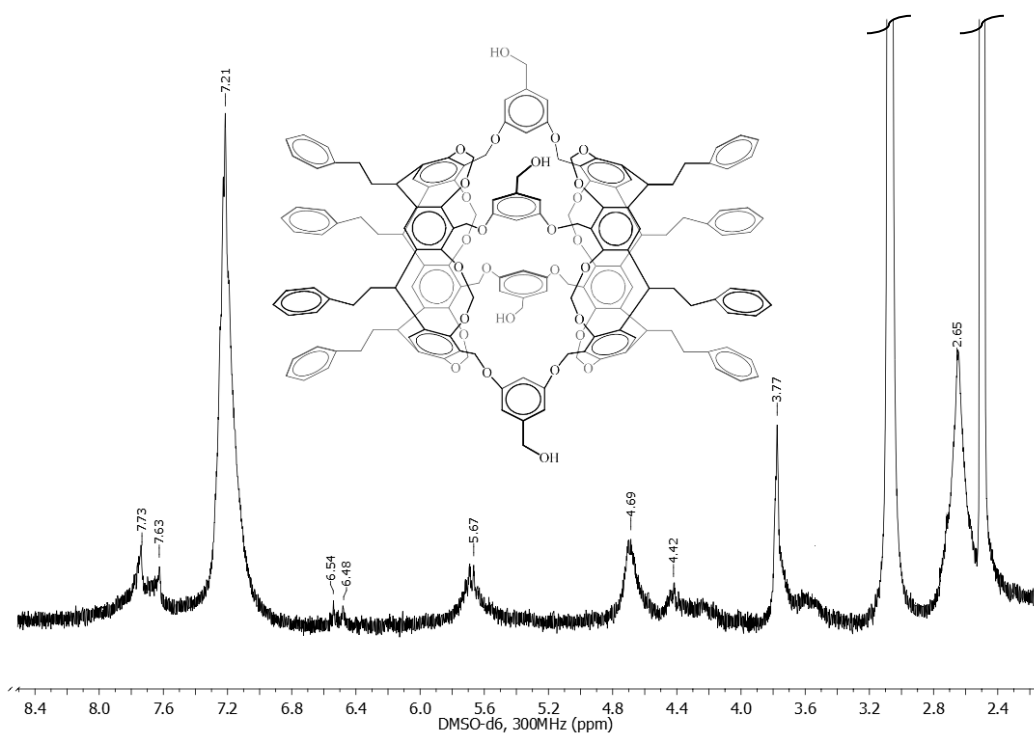


Figura 7.13 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del carcerando 17

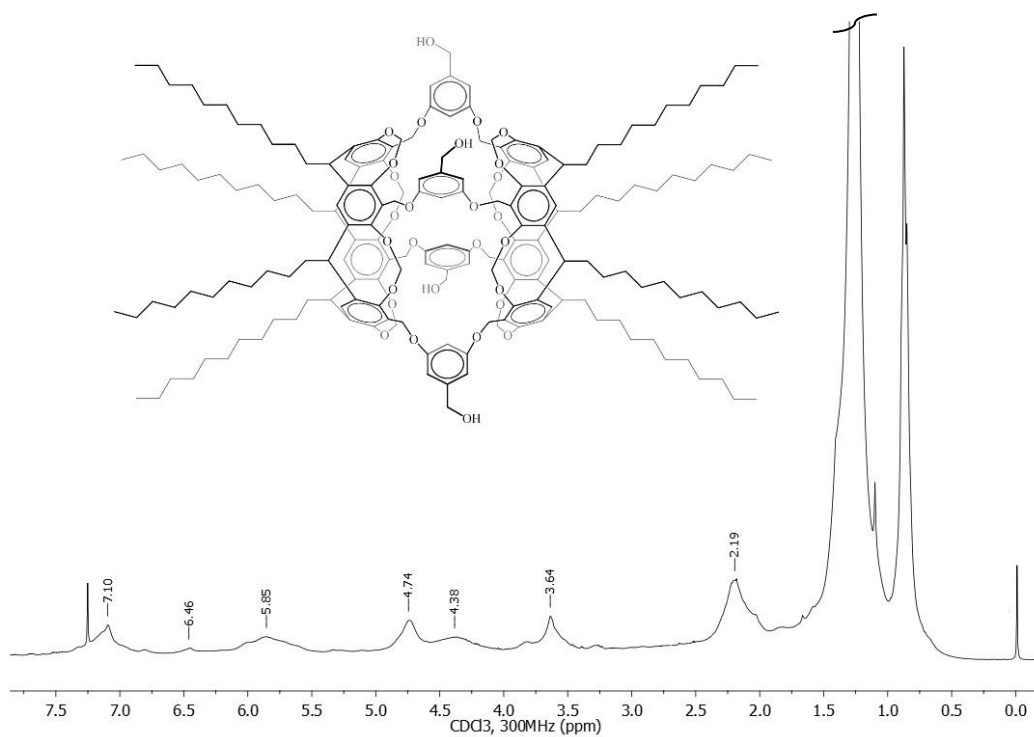


Figura 7.14 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del carcerando 18

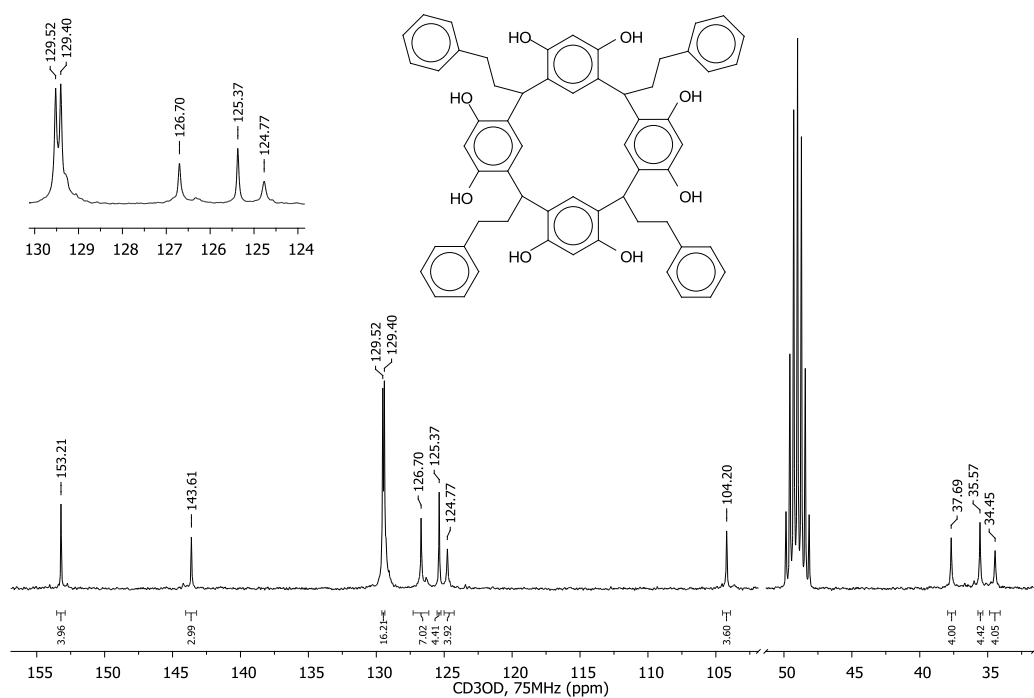
7.2 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO (RMN  $^{13}\text{C}$ )

Figura 7.15 Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del C-Etilfenilcalix[4]resorcinareno 4

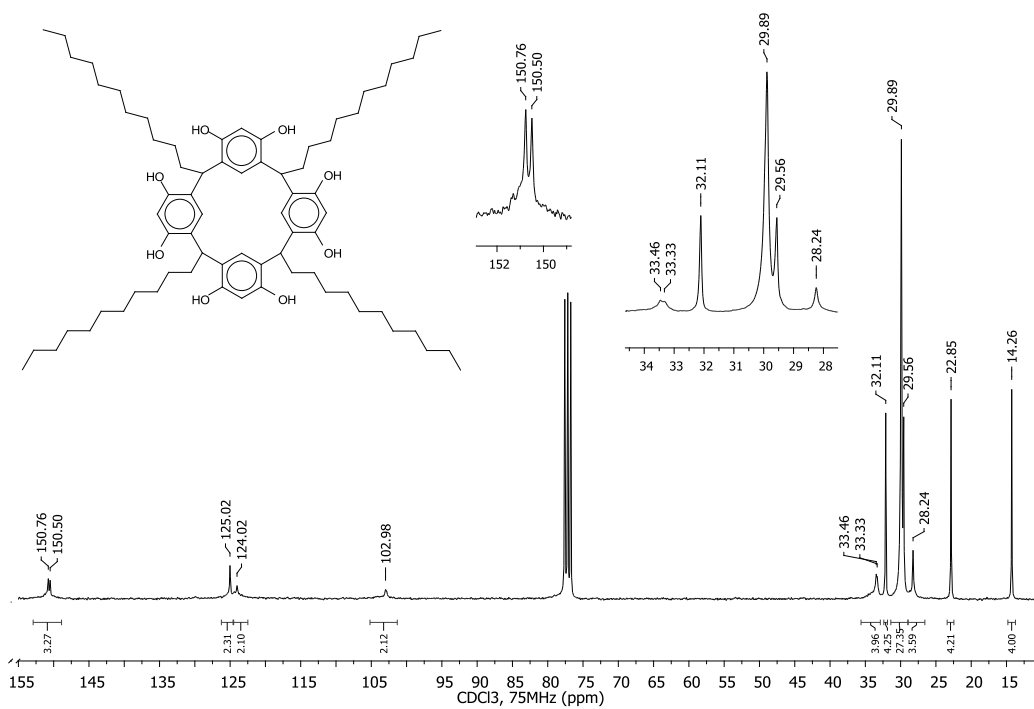


Figura 7.16 Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del C-Undecilcalix[4]resorcinareno 5

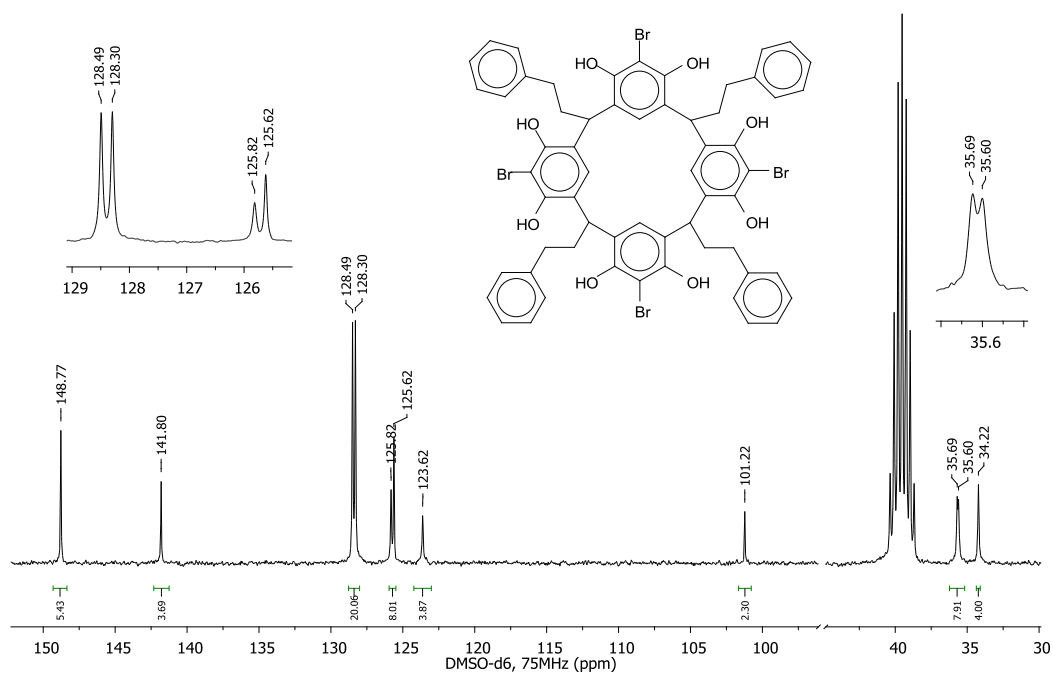


Figura 7.17 Espectro de RMN<sup>13</sup>C del tetrabromo resorcinareno 6

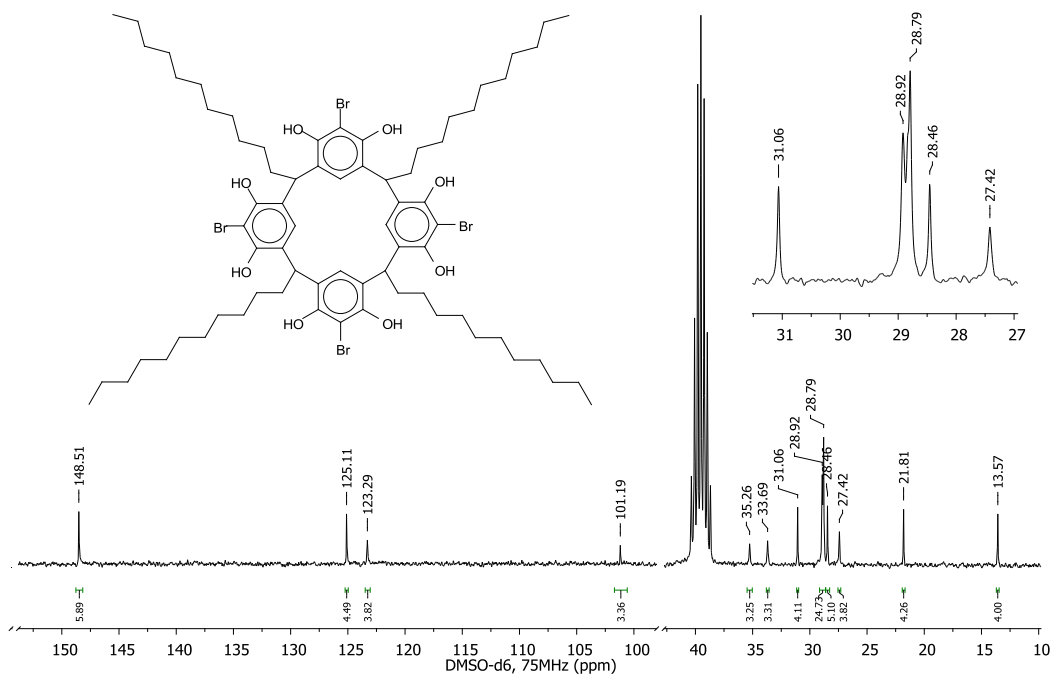


Figura 7.18 Espectro de RMN<sup>13</sup>C del tetrabromo resorcinareno 7

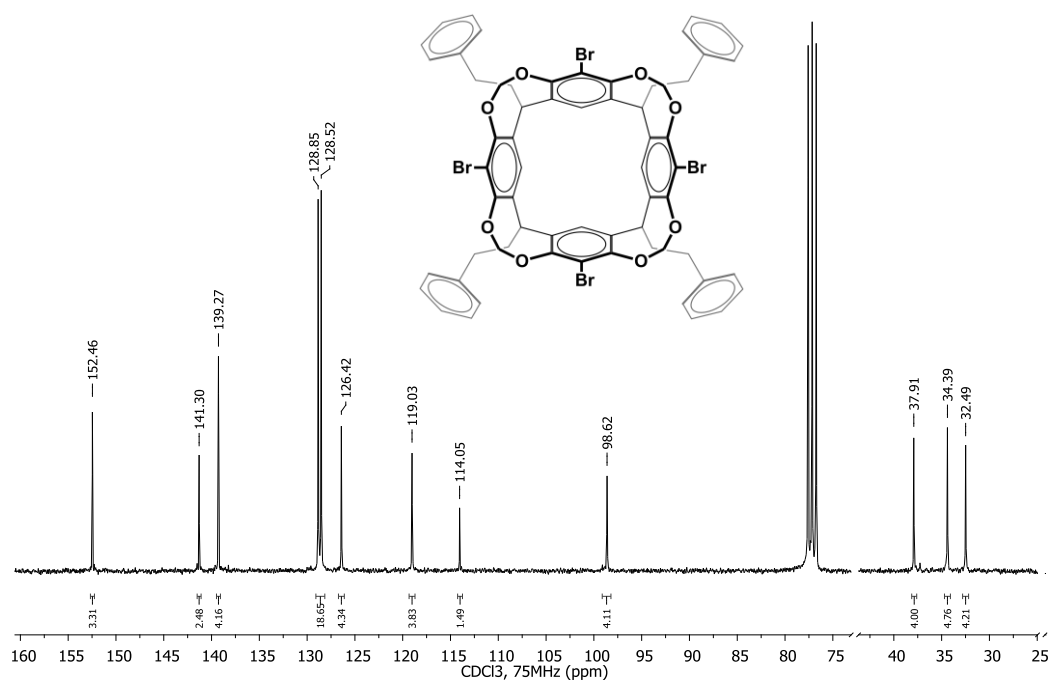


Figura 7.19 Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del cavitando tetrabromado **8**

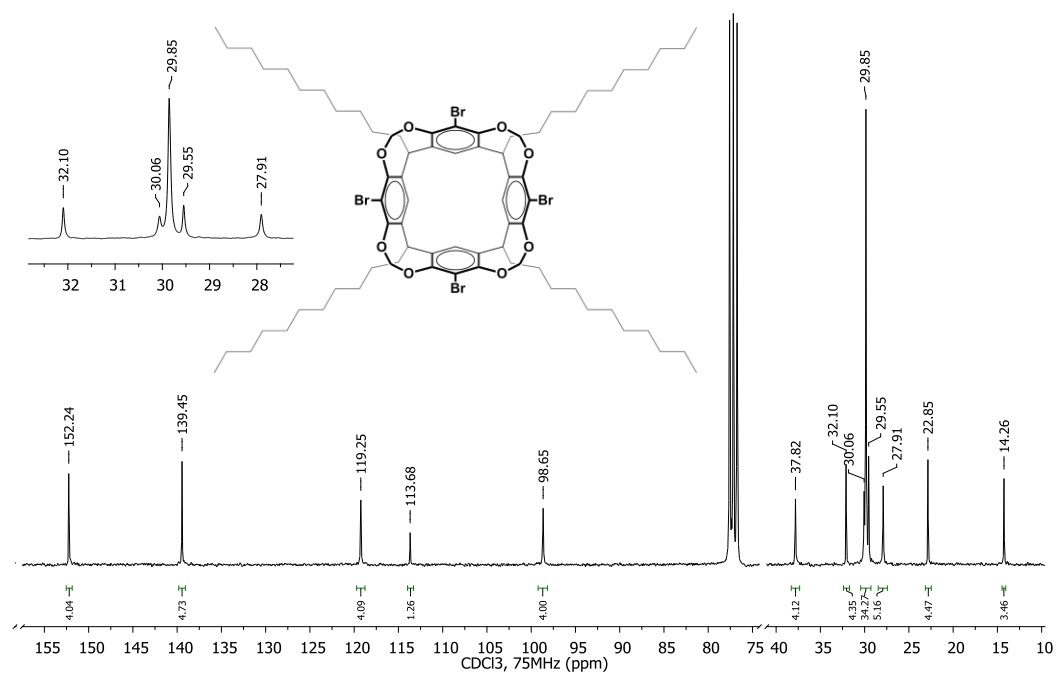


Figura 7.20 Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del cavitando tetrabromado **9**



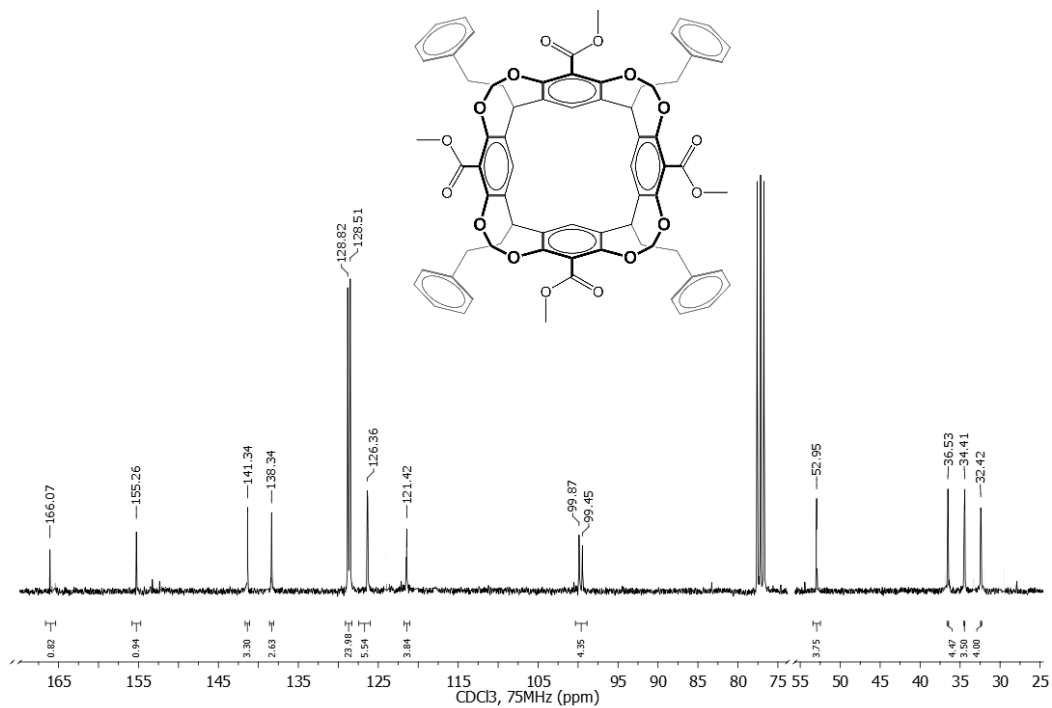


Figura 7.21 Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del cavitando tetraéster 10

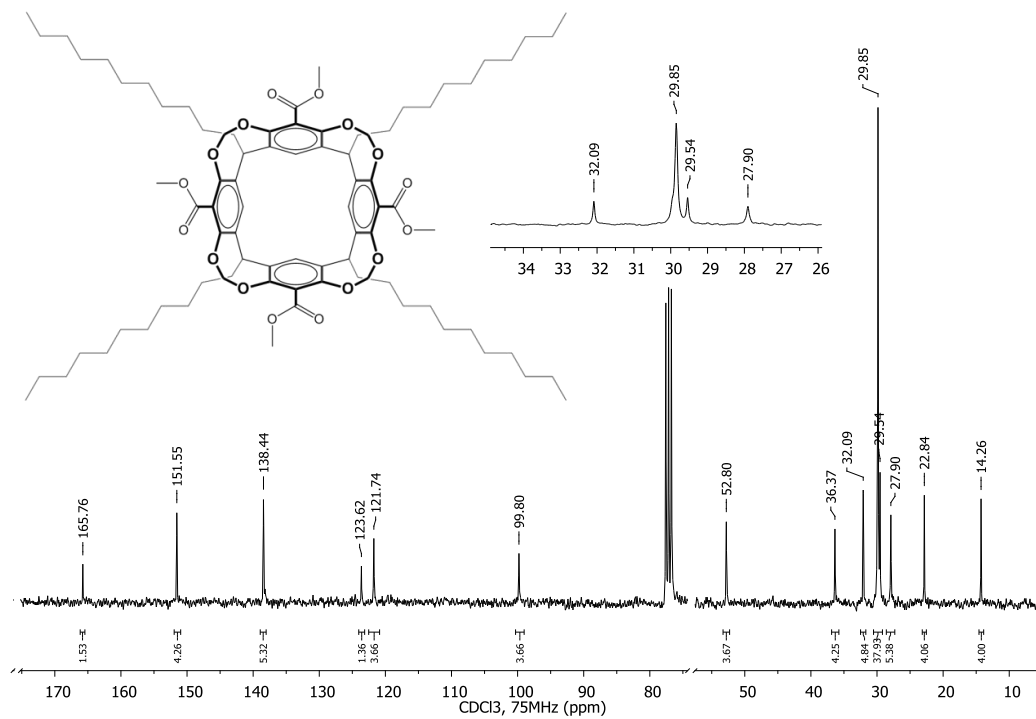


Figura 7.22 Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del cavitando tetraéster 11

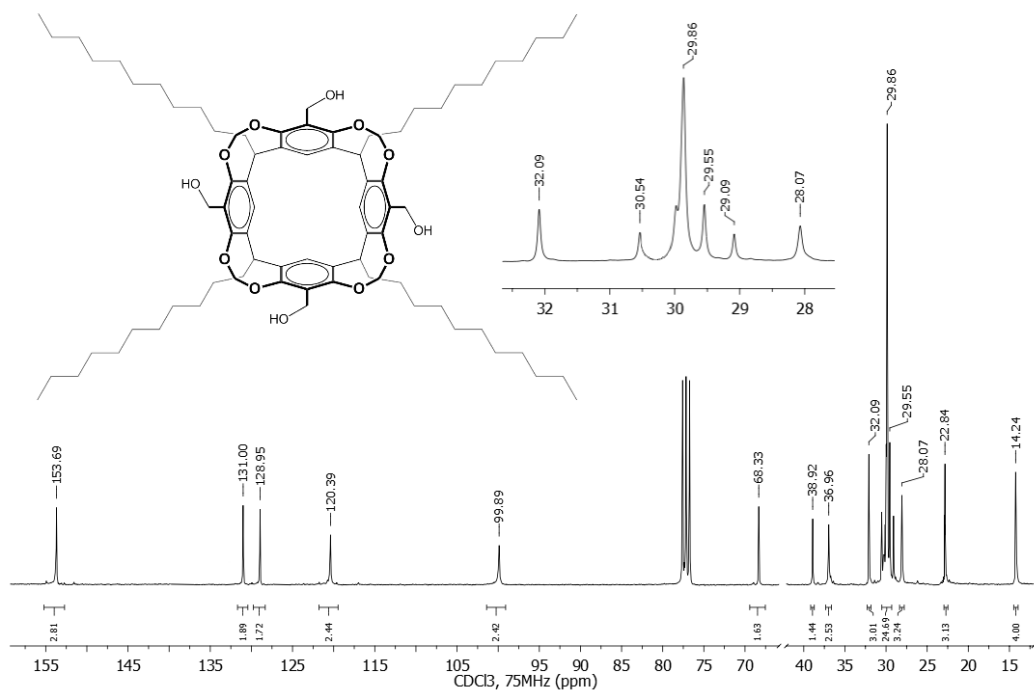


Figura 7.23 Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del cavitando tetraol **13**

### 7.3 ESPECTROSCOPÍA DE INFRARROJO (IR)

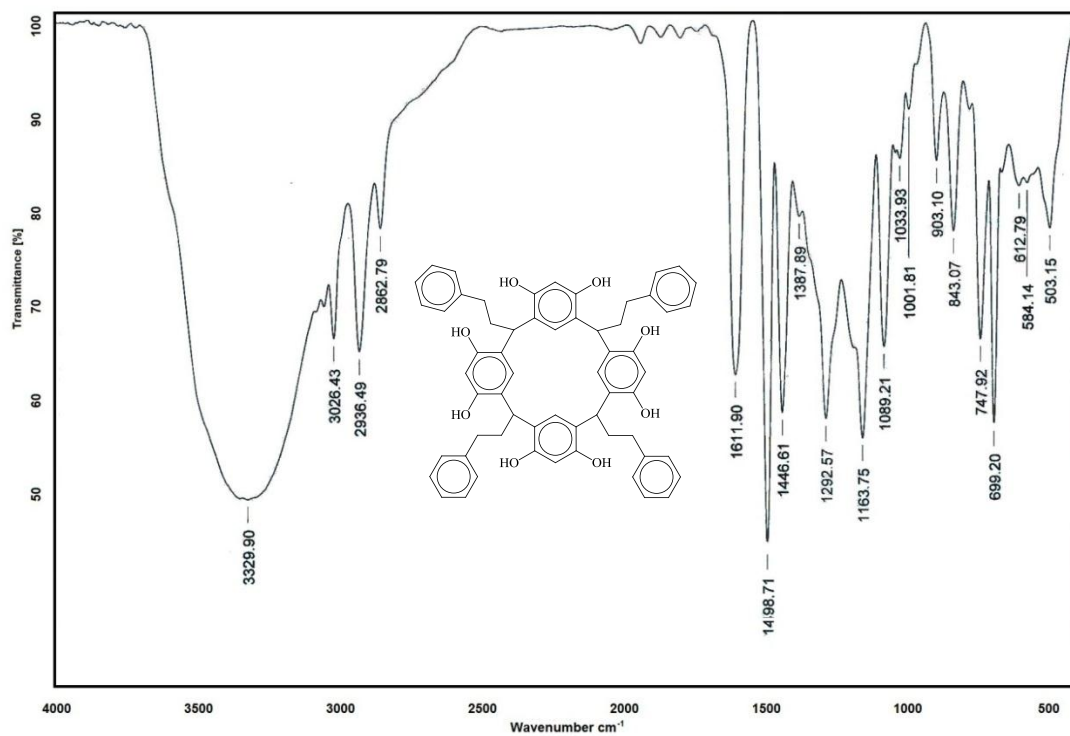


Figura 7.24 Espectro de IR del C-Etilfenilcalix[4]resorcinareno 4

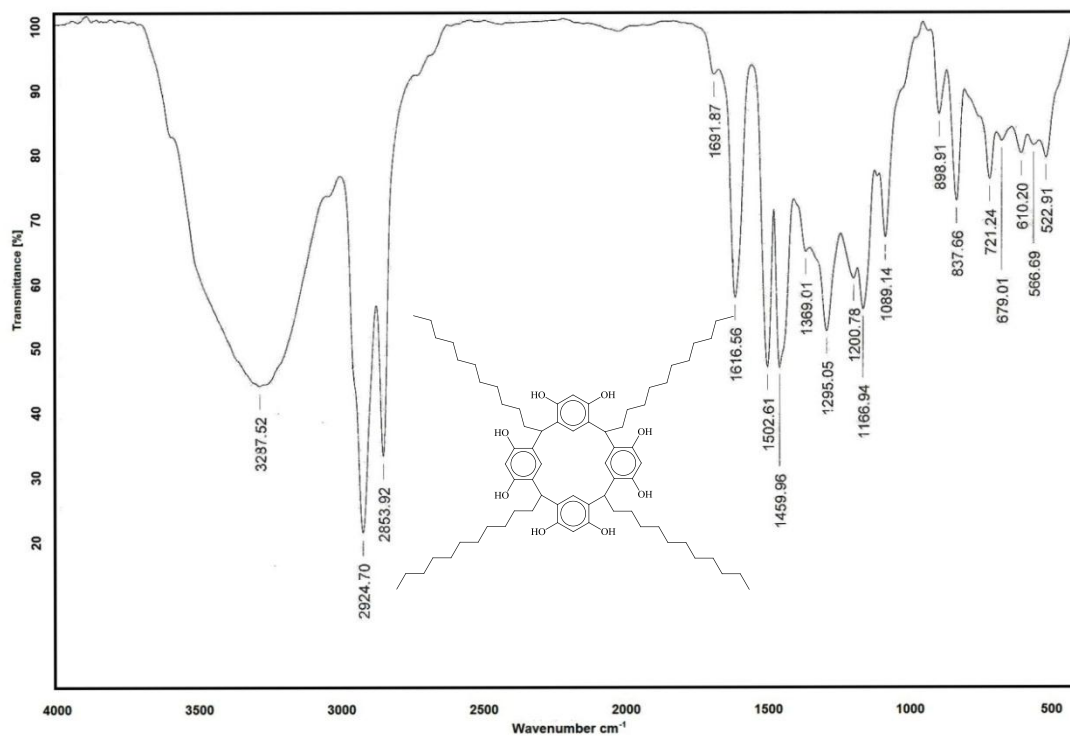


Figura 7.25 Espectro de IR del C-Undecilcalix[4]resorcinareno 5

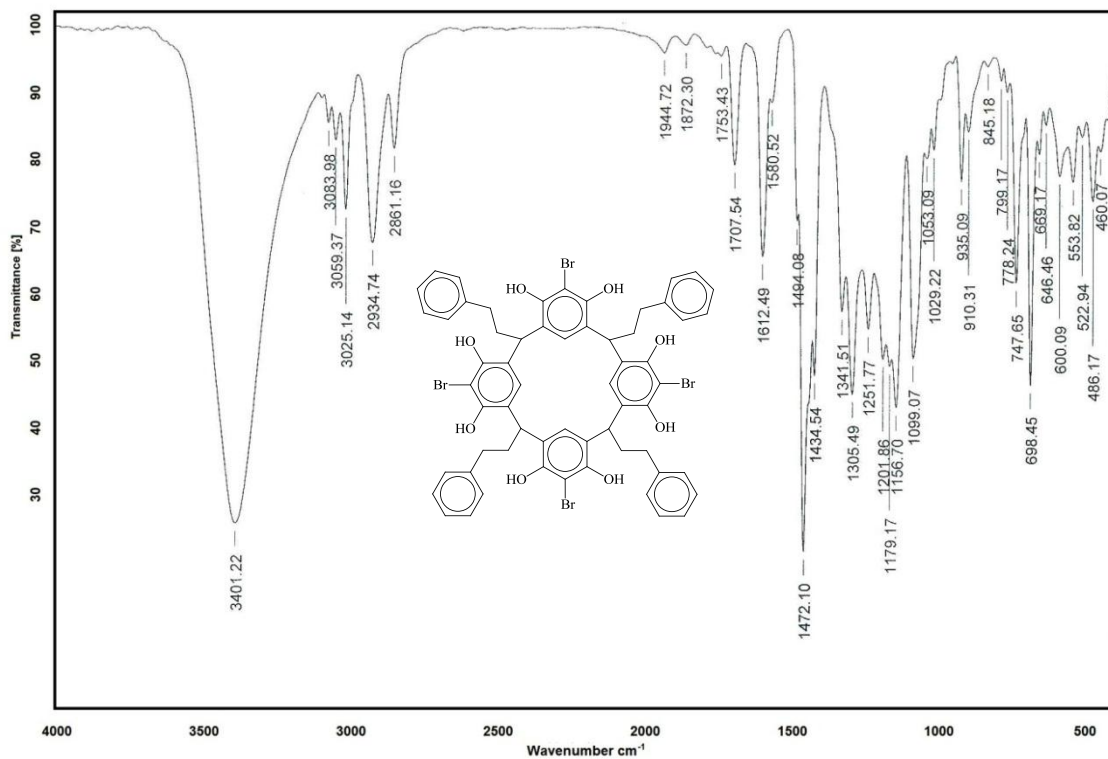


Figura 7.26 Espectro de IR del tetrabromo resorcinareno 6

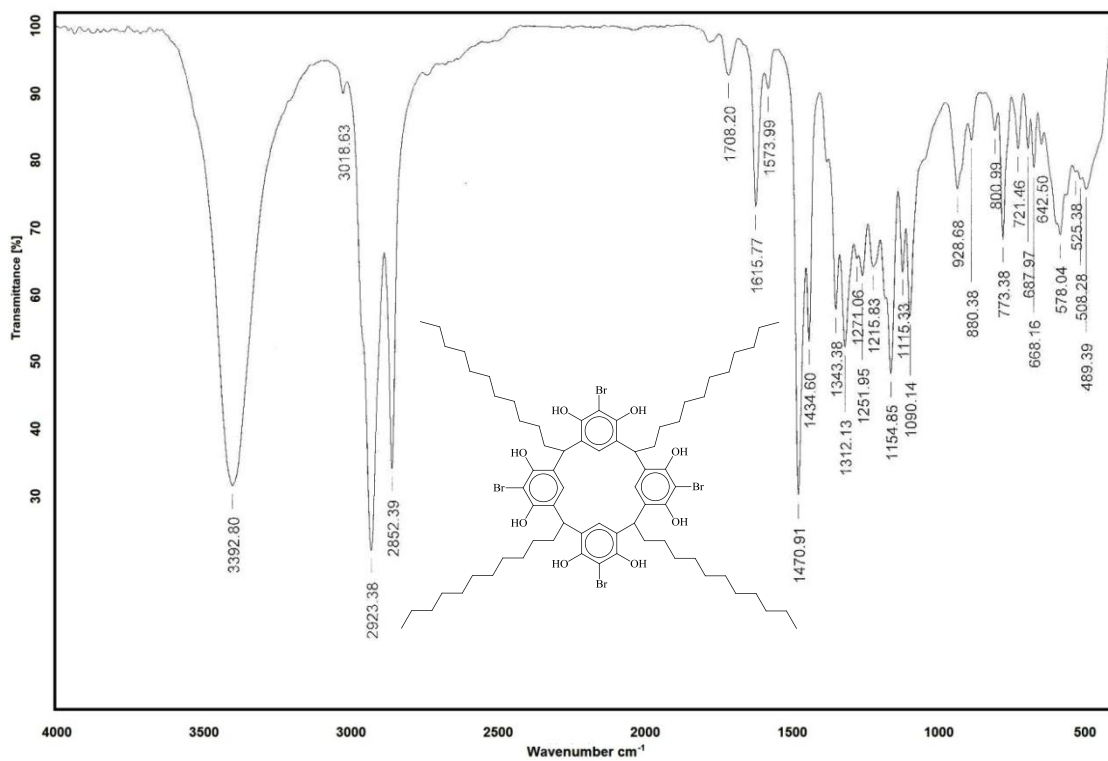


Figura 7.27 Espectro de IR del tetrabromo resorcinareno 7

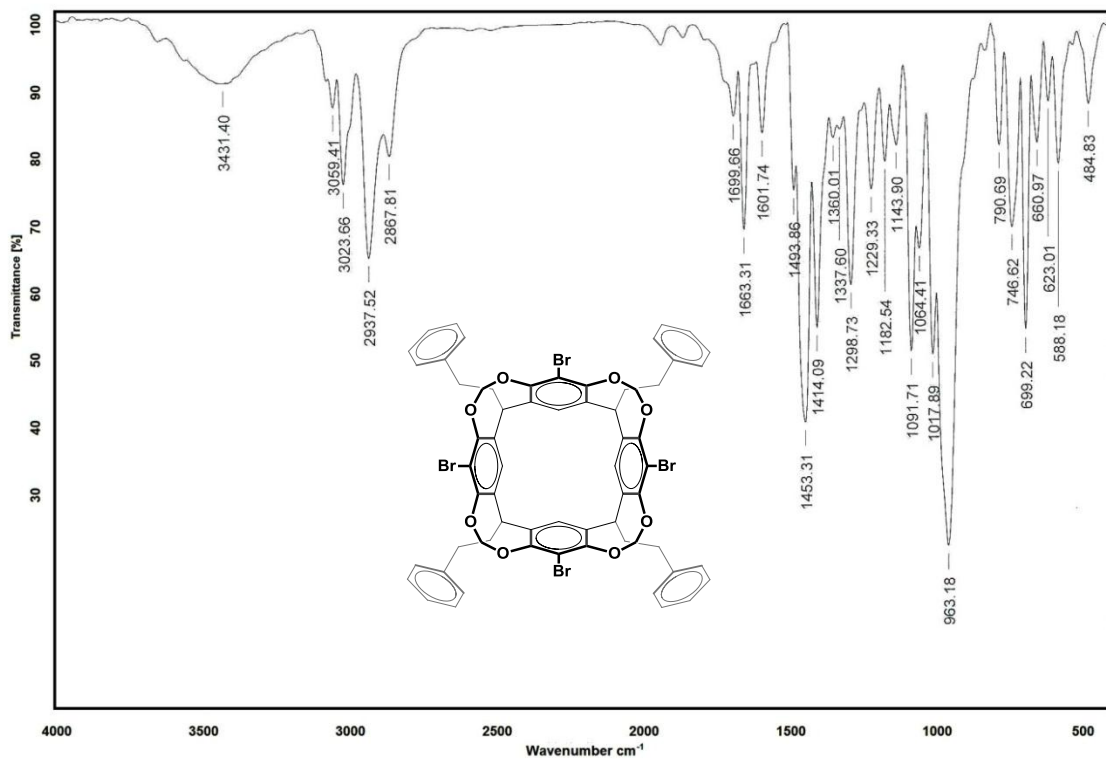


Figura 7.28 Espectro de IR del cavitando tetrabromado 8

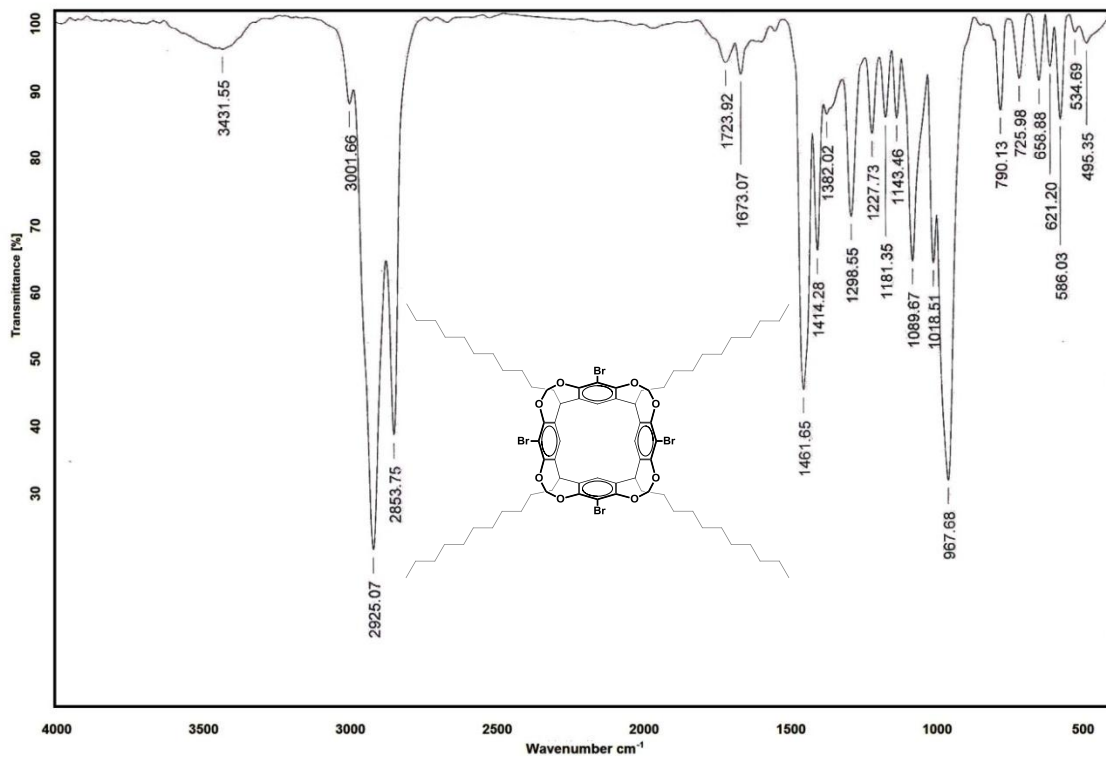


Figura 7.29 Espectro de IR del cavitando tetrabromado 9



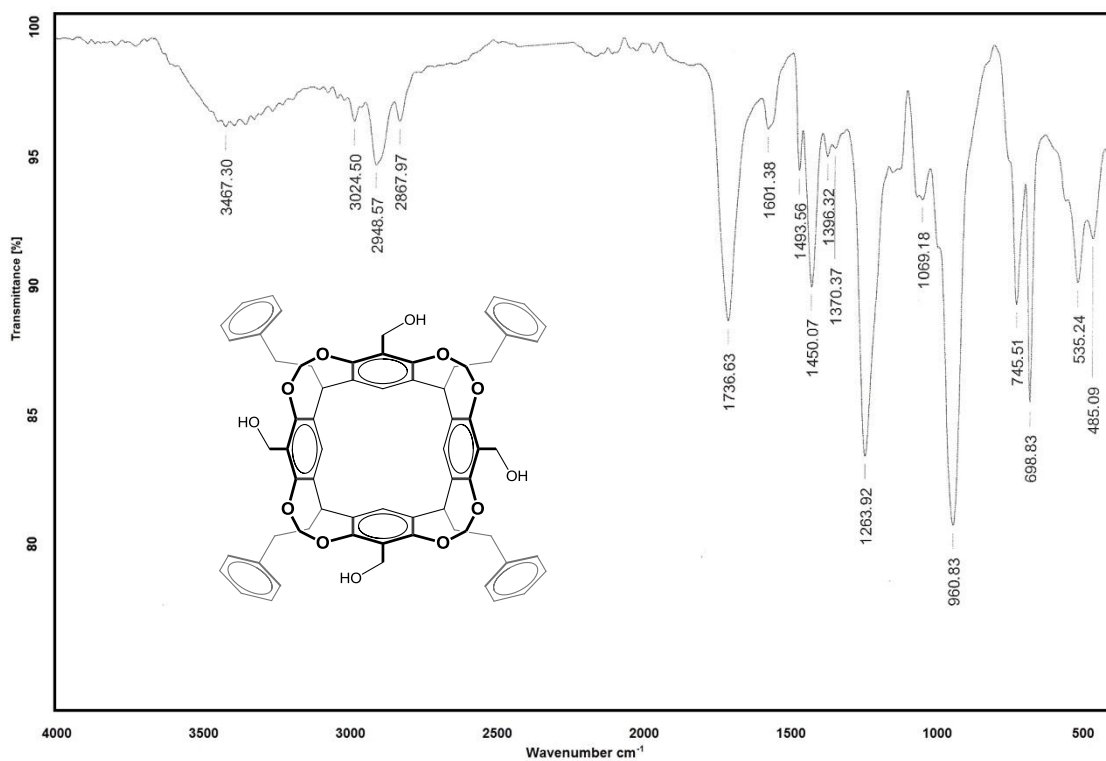


Figura 7.32 Espectro de IR del cavitando tetraol 12

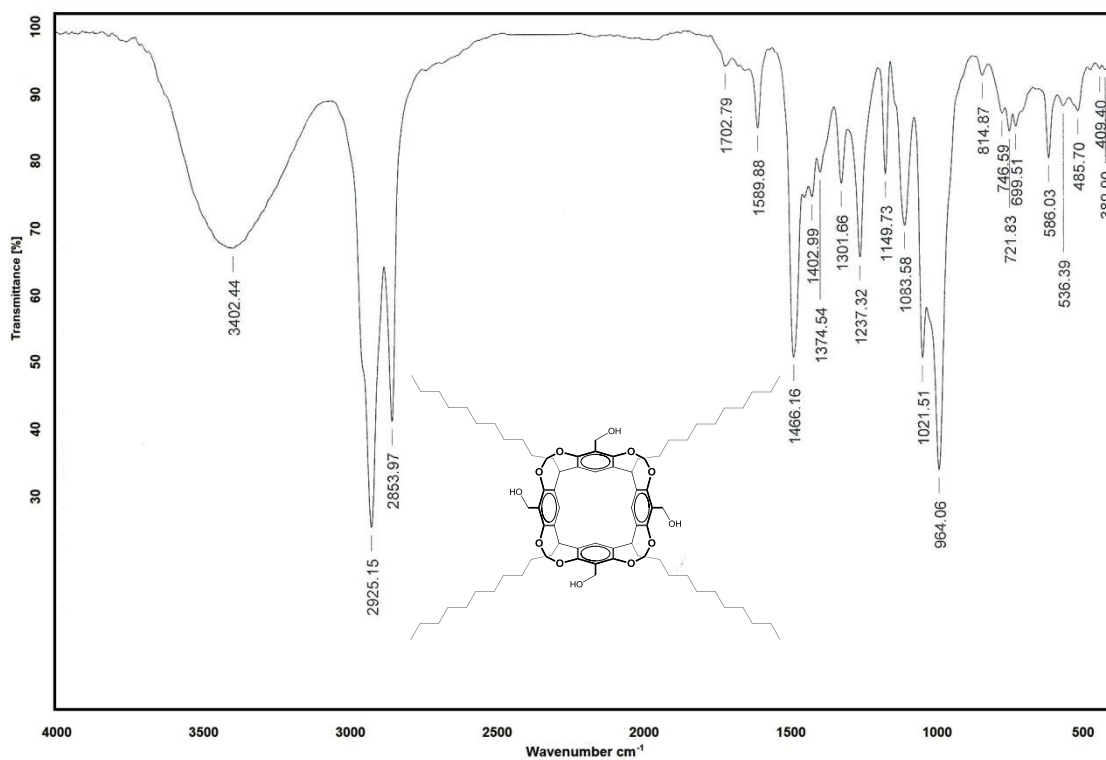


Figura 7.33 Espectro de IR del cavitando tetraol 13

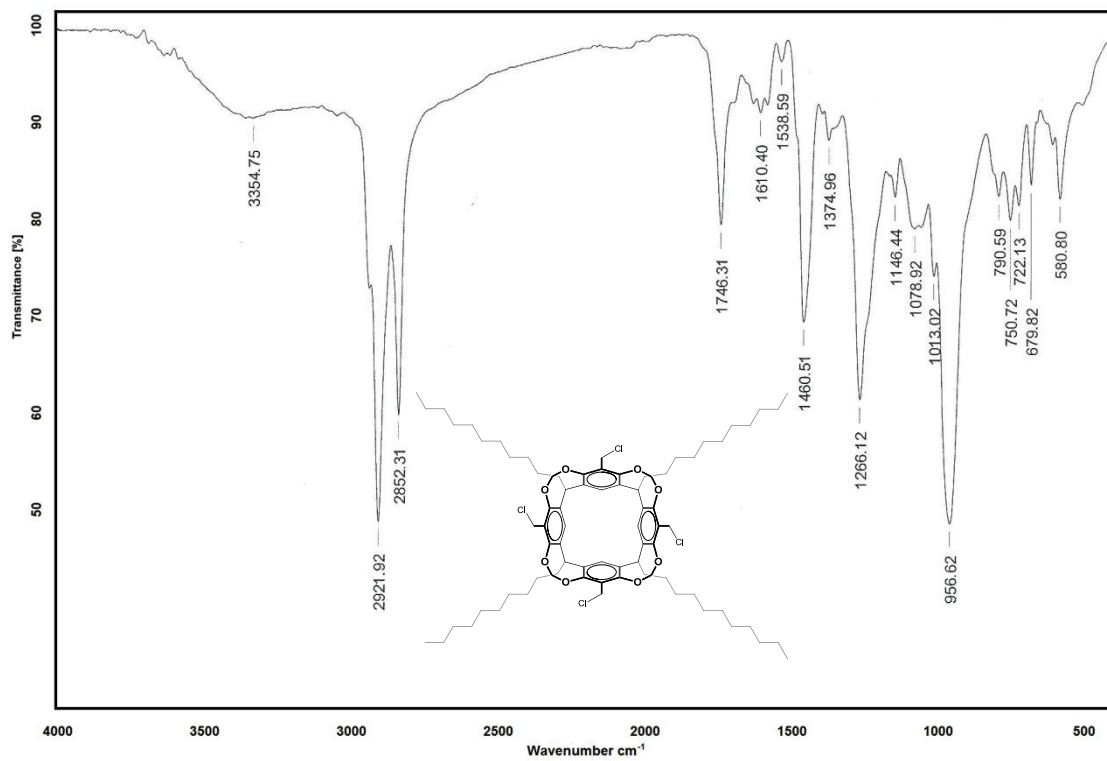
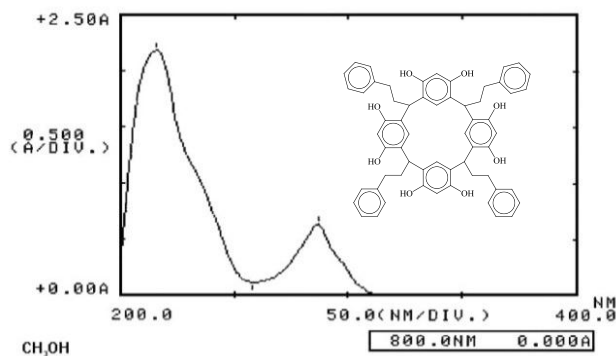


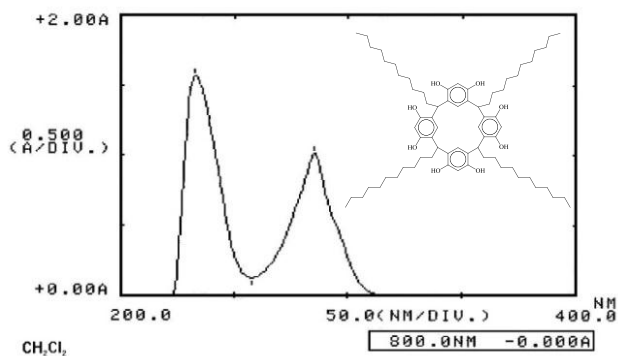
Figura 7.34 Espectro de IR del cavitando tetracolorado 15



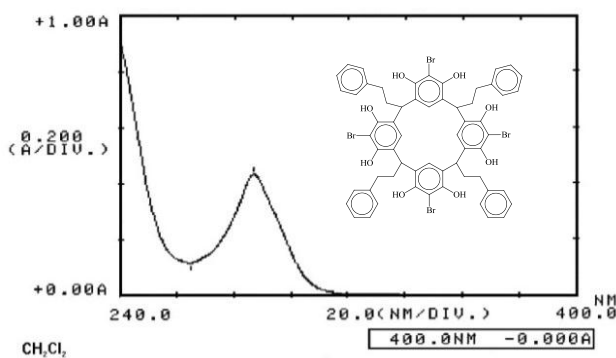
## 7.4 ESPECTROSCOPÍA DE ULTRAVIOLETA-VISIBLE (UV-Vis)



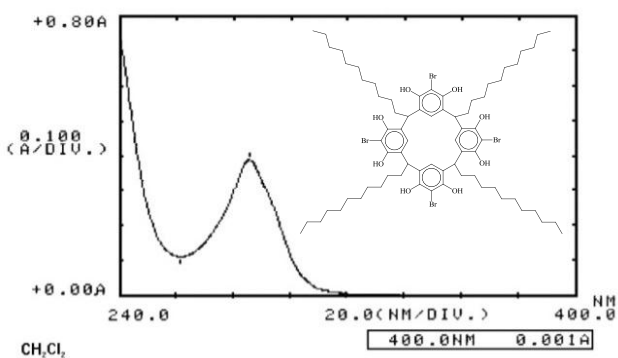
**Figura 7.35** Espectro UV-Vis del C-Etilfenilcalix[4]resorcinareno 4



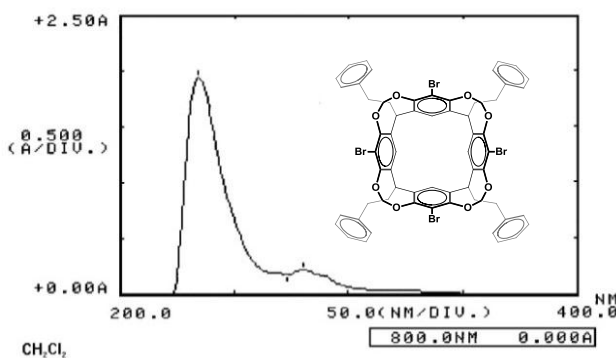
**Figura 7.36** Espectro UV-Vis del C-Undecilcalix[4]resorcinareno 5



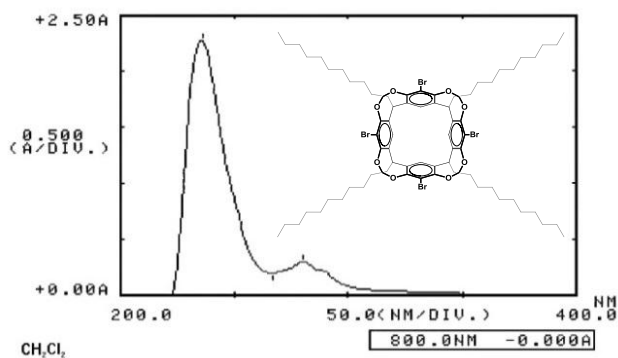
**Figura 7.37** Espectro UV-Vis del tetrabromo resorcinareno 6



**Figura 7.38** Espectro UV-Vis del tetrabromo resorcinareno 7



**Figura 7.39** Espectro UV-Vis del cavitando tetrabromado 8



**Figura 7.40** Espectro UV-Vis del cavitando tetrabromado 9

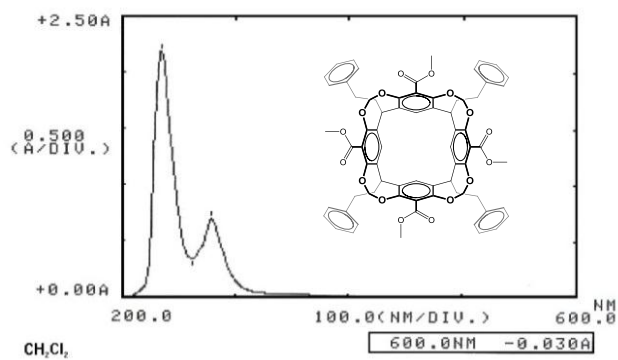


Figura 7.41 Espectro UV-Vis del cavitando tetraéster 10

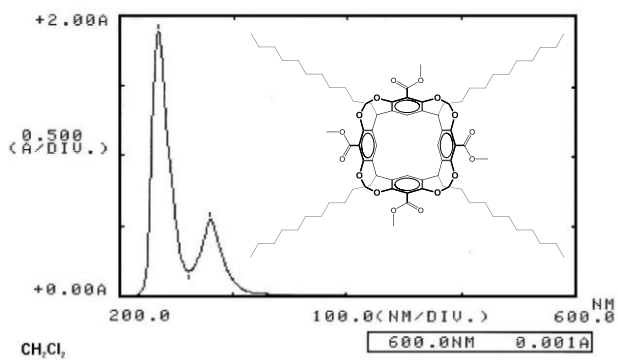


Figura 7.42 Espectro UV-Vis del cavitando tetraéster 11

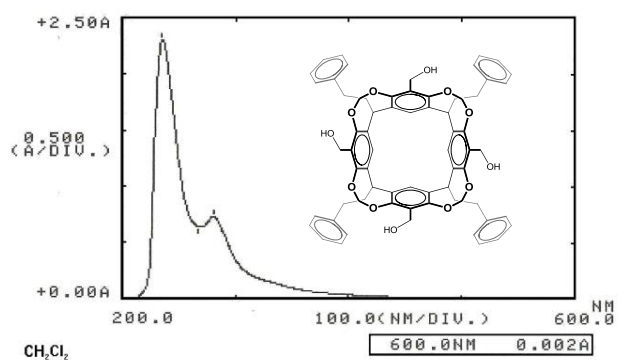


Figura 7.43 Espectro UV-Vis del cavitando tetraol 12

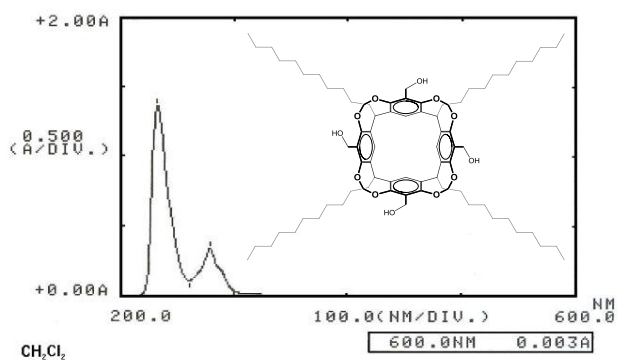


Figura 7.44 Espectro UV-Vis del cavitando tetraol 13

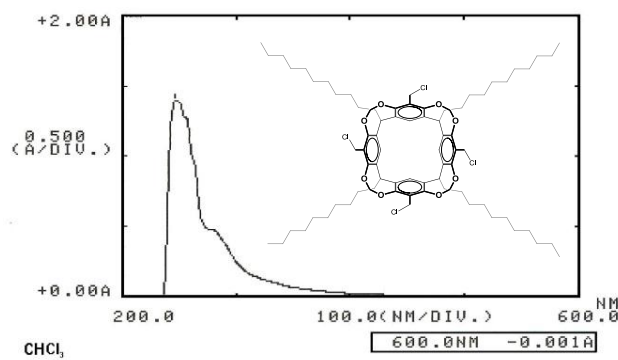


Figura 7.45 Espectro UV-Vis del cavitando tetrachlorado 15

## 7.5 ESPECTROMETRÍA DE MASAS (MS-FAB<sup>+</sup>, MALDI-TOF)

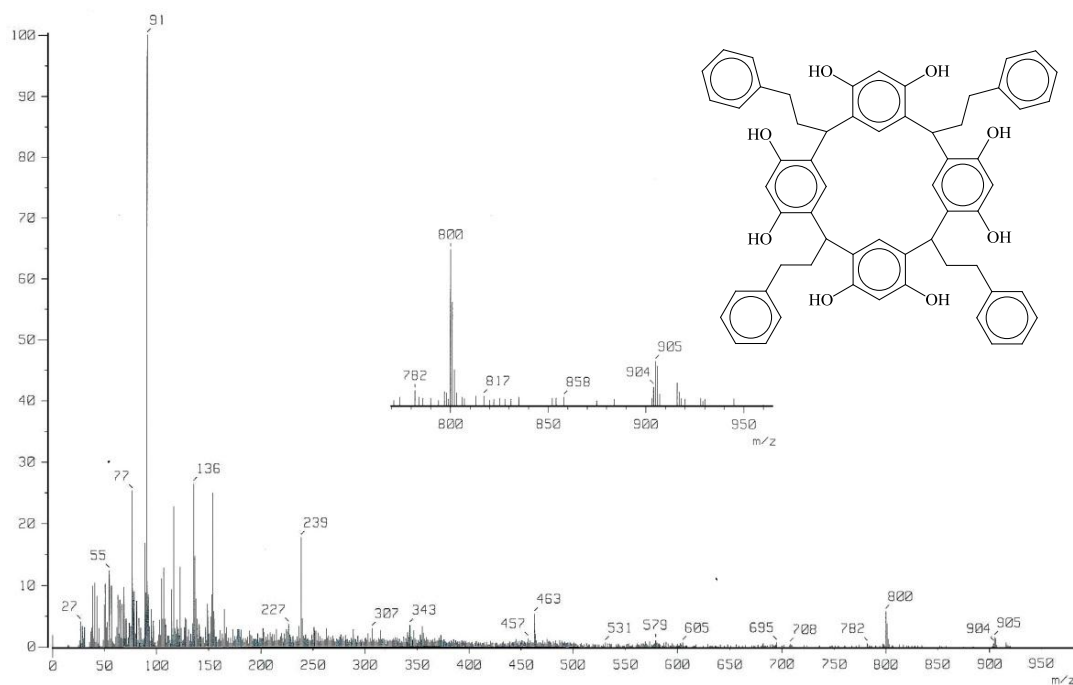


Figura 7.46 Espectro de MS-FAB<sup>+</sup> del C-Etilfenilcalix[4]resorcinareno 4

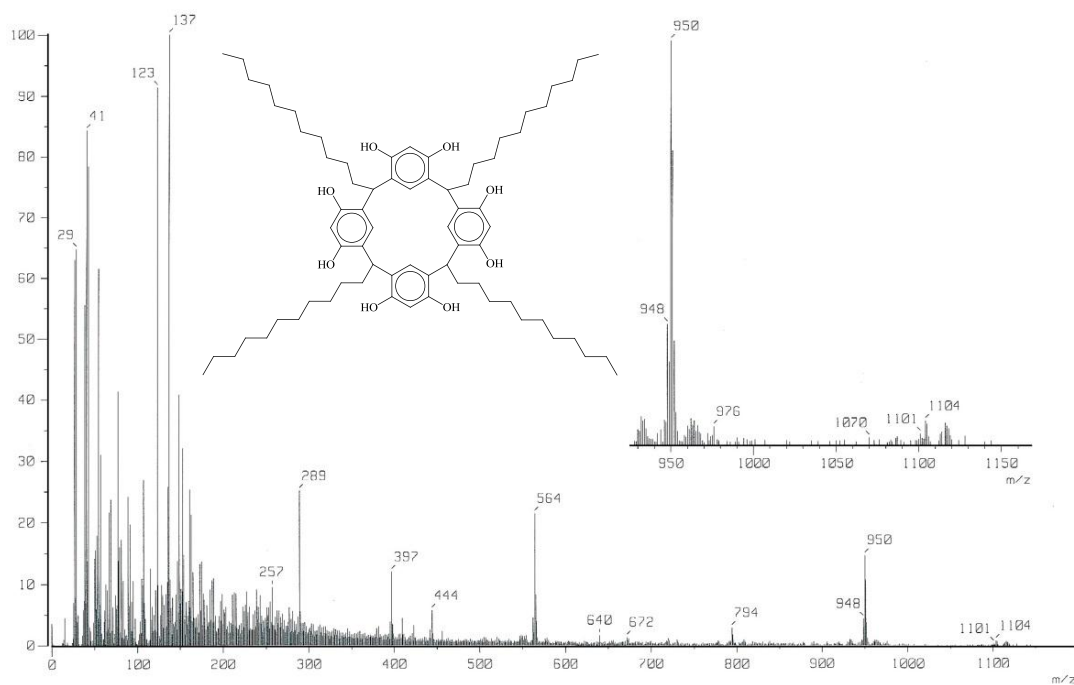
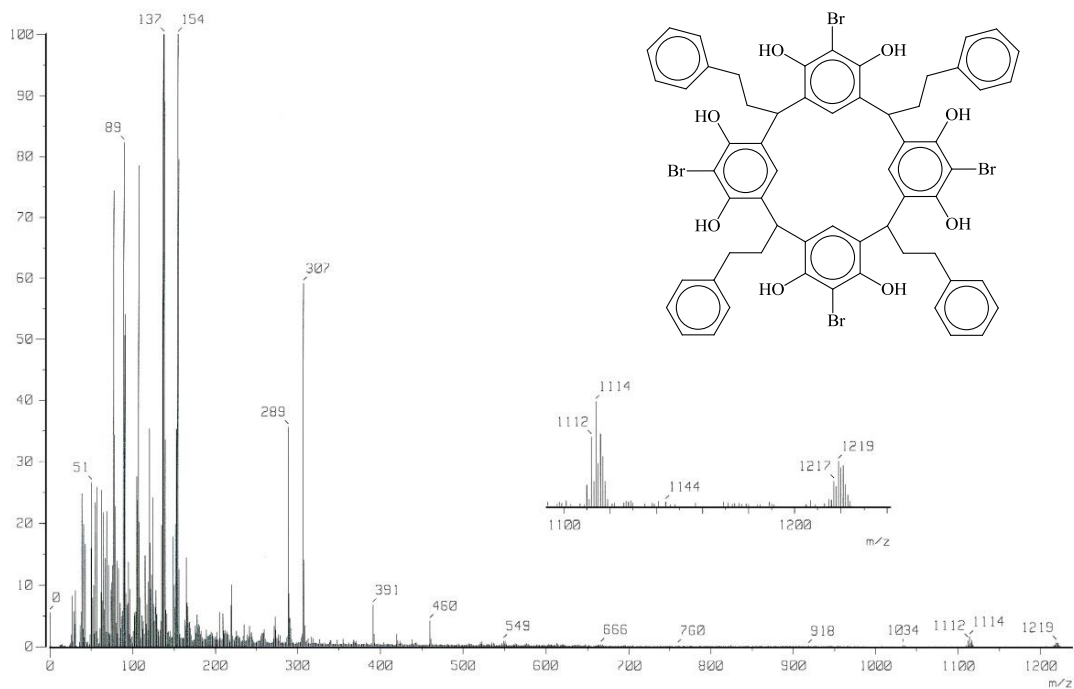
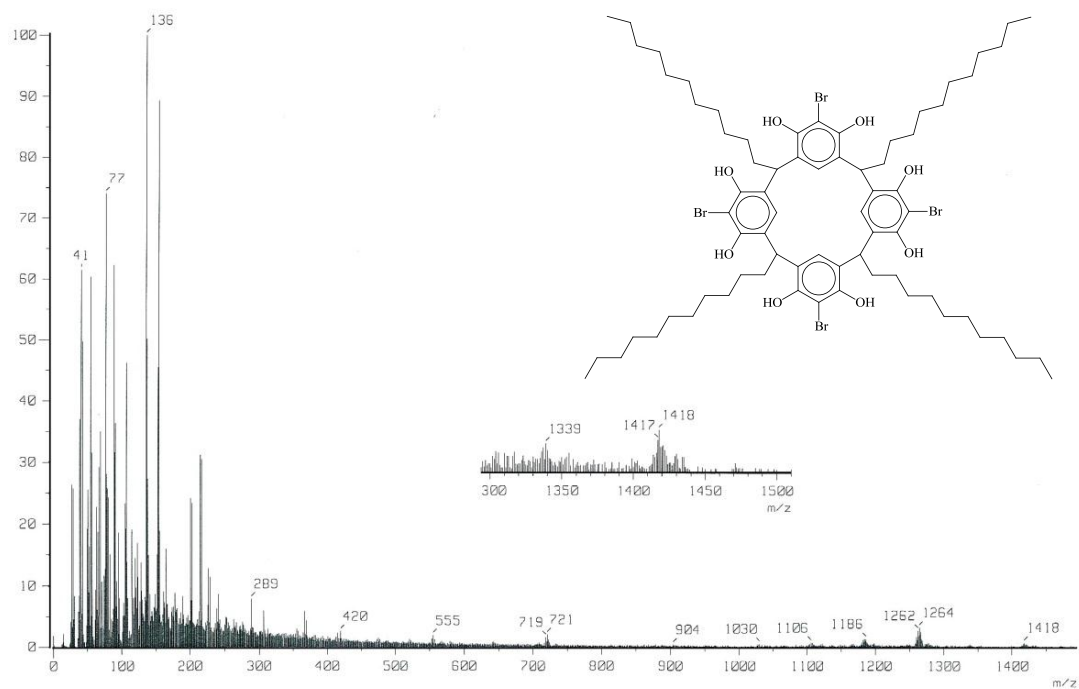


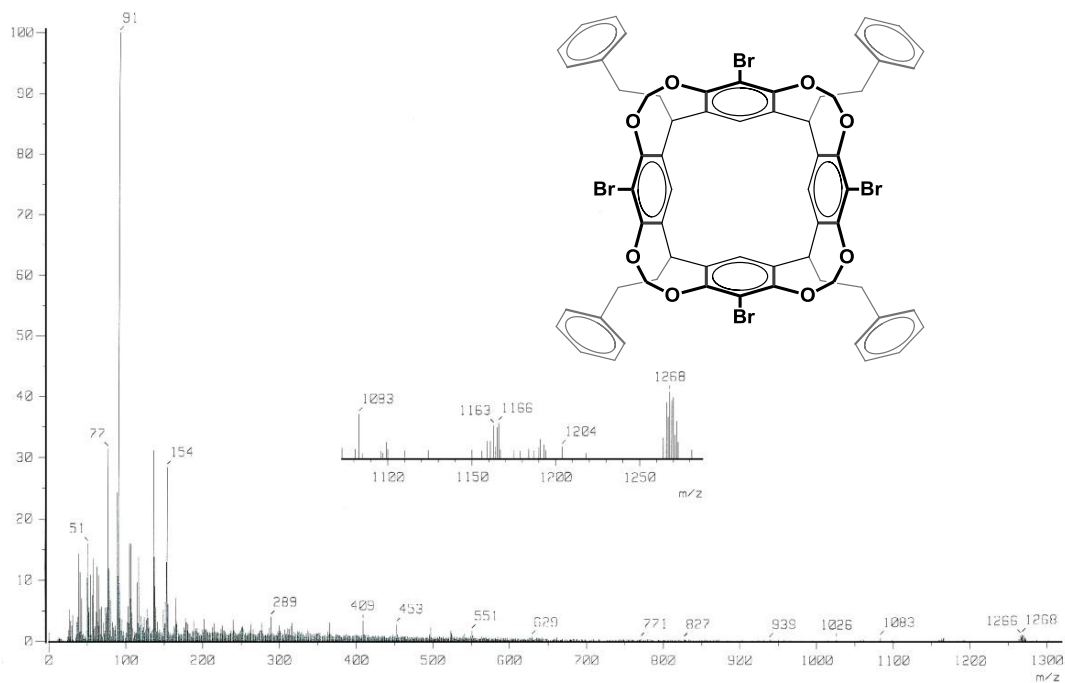
Figura 7.47 Espectro de MS-FAB<sup>+</sup> del C-Undecilcalix[4]resorcinareno 5



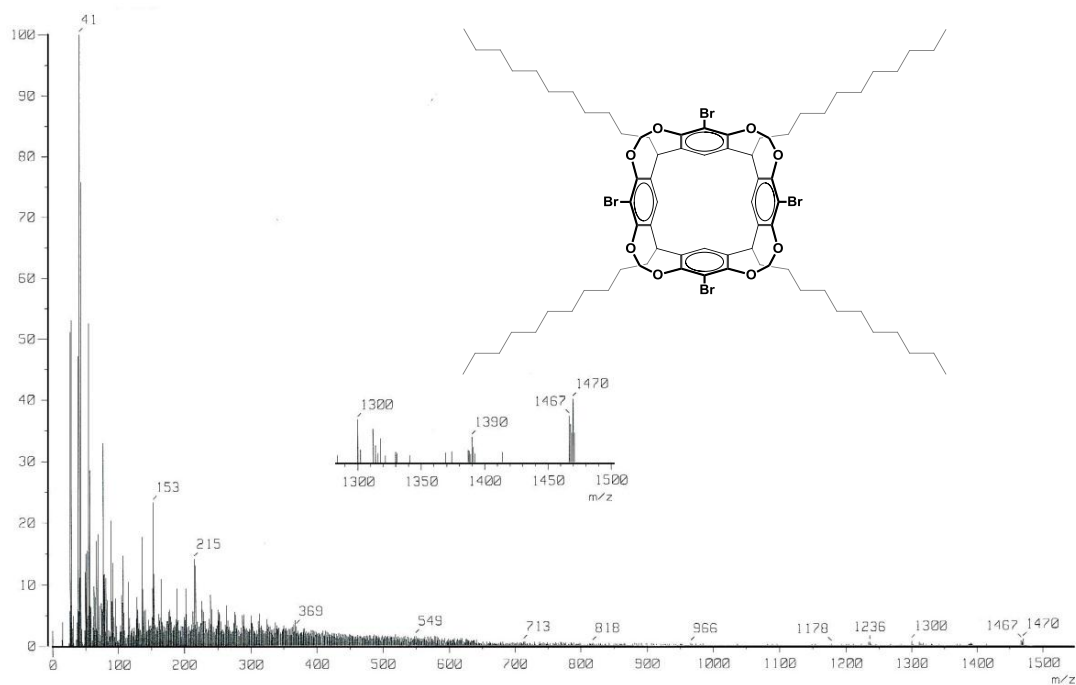
**Figura 7.48** Espectro de MS-FAB<sup>+</sup> del tetrabromo resorcinareno 6



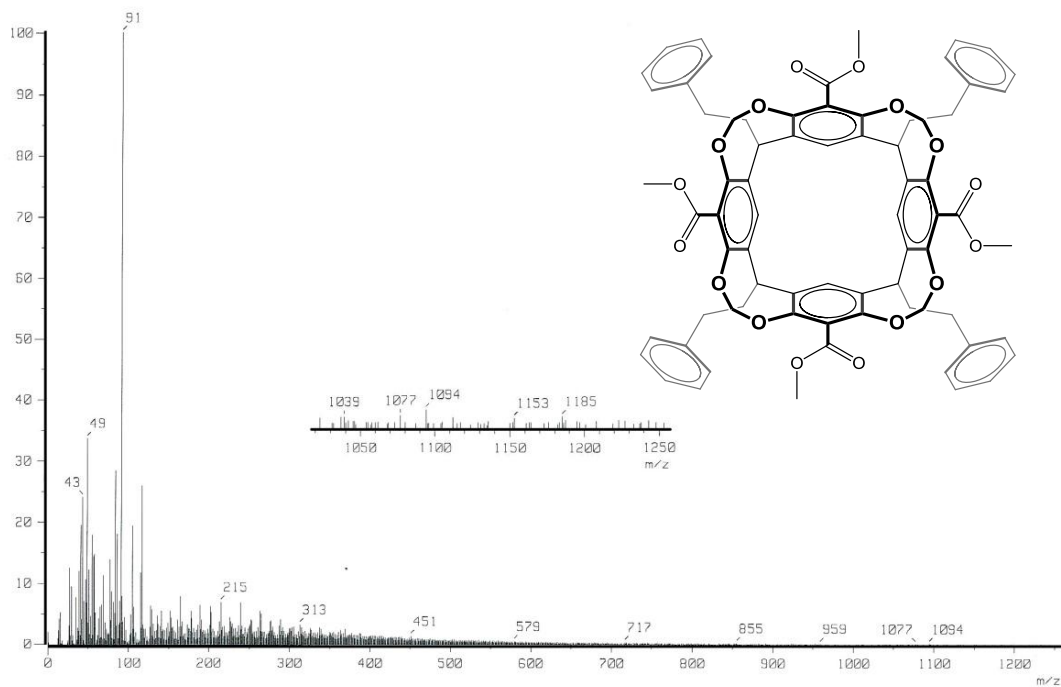
**Figura 7.49** Espectro de MS-FAB<sup>+</sup> del tetrabromo resorcinareno 7



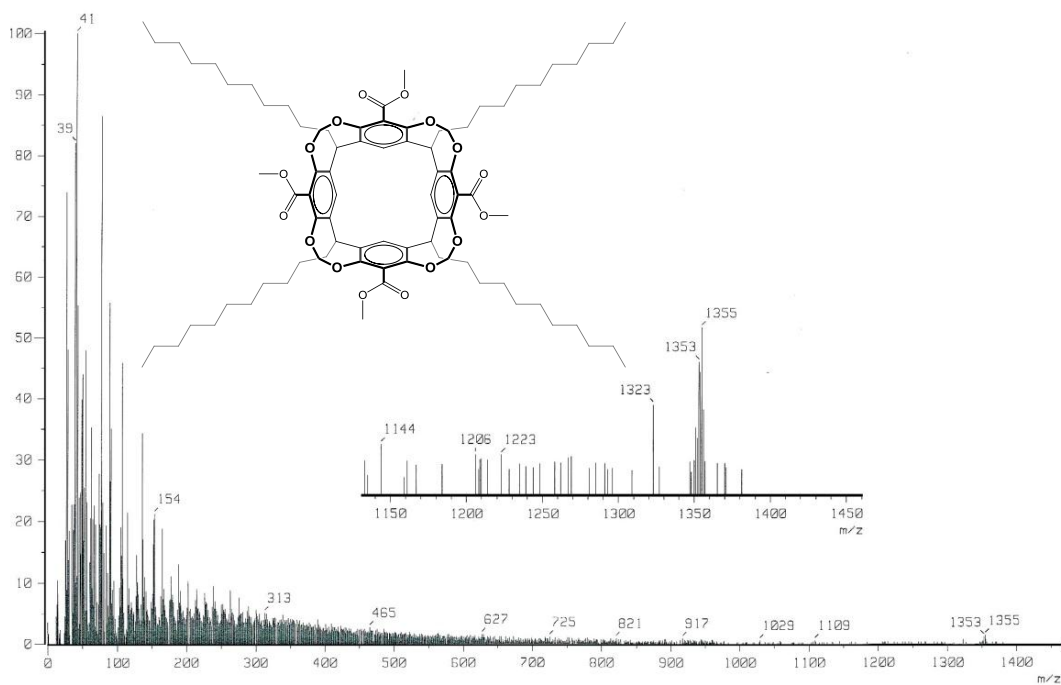
**Figura 7.50** Espectro de MS-FAB<sup>+</sup> del cavitando tetrabromado 8



**Figura 7.51** Espectro de MS-FAB<sup>+</sup> del cavitando tetrabromado 9



**Figura 7.52** Espectro de MS-FAB<sup>+</sup> del cavitando tetraéster **10**



**Figura 7.53** Espectro de MS-FAB<sup>+</sup> del cavitando tetraéster **11**

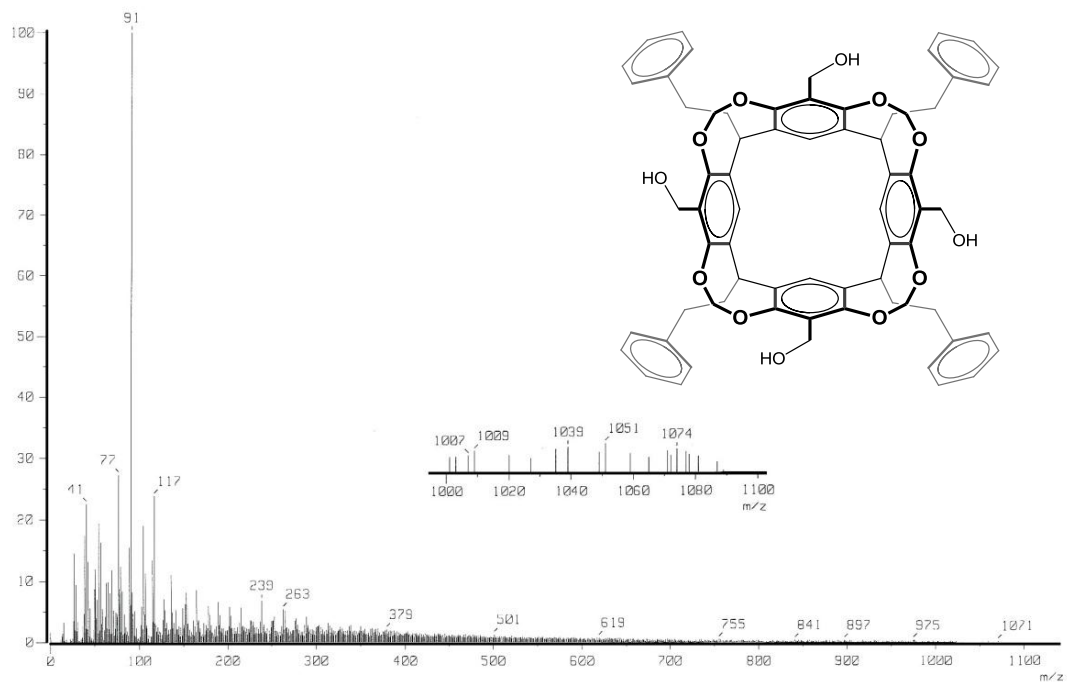


Figura 7.54 Espectro de MS-FAB<sup>+</sup> del cavitando tetraol 12

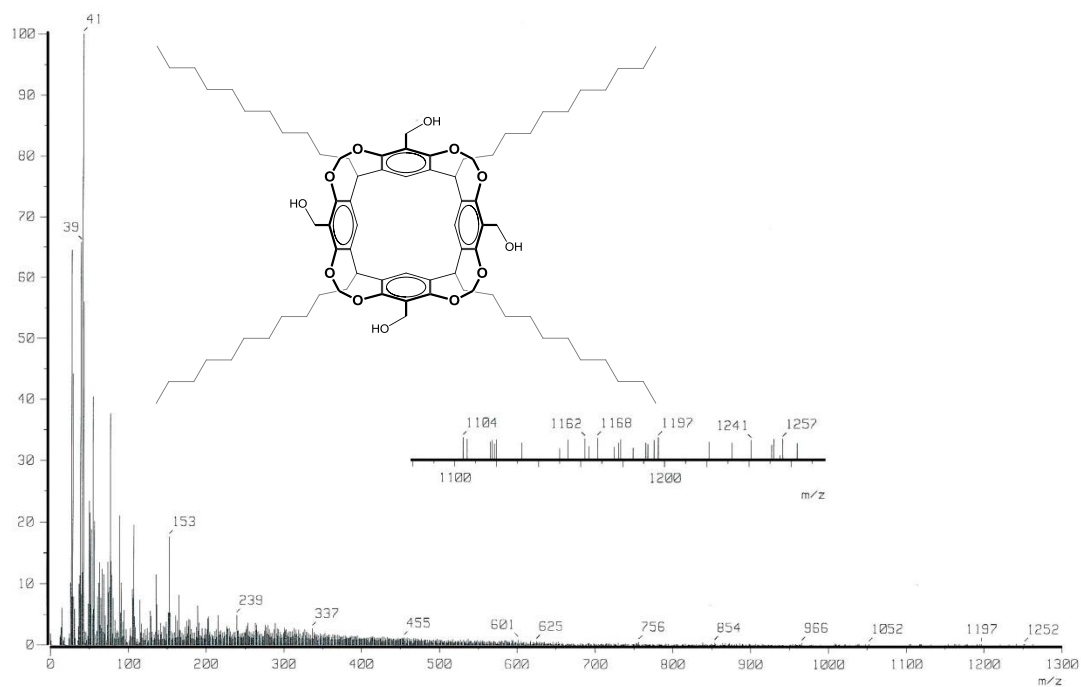


Figura 7.55 Espectro de MS-FAB<sup>+</sup> del cavitando tetraol 13

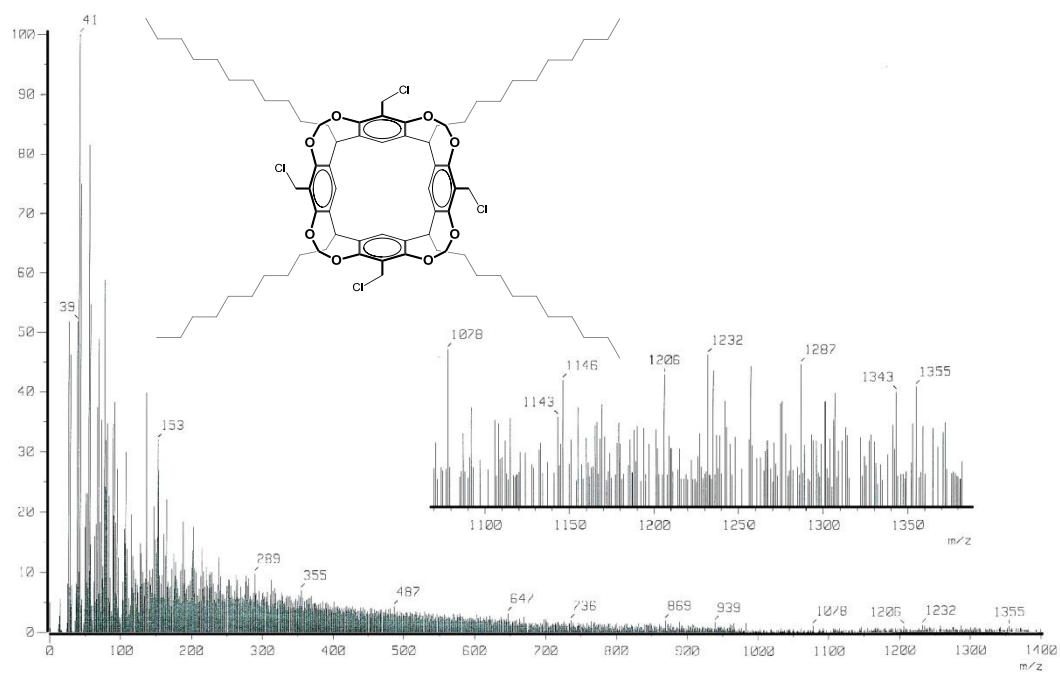


Figura 7.56 Espectro de MS-FAB<sup>+</sup> del cavitando tetraclorado 15

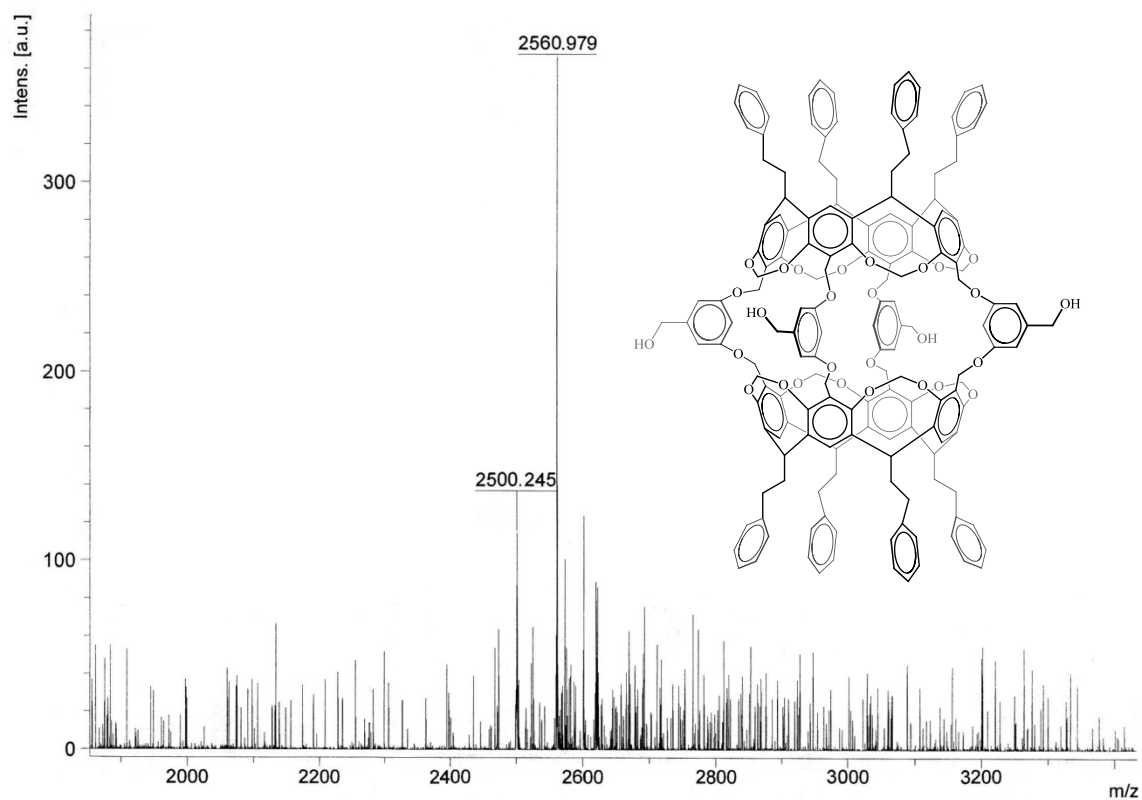


Figura 7.57 Espectro de MALDI-TOF del carcerando 17



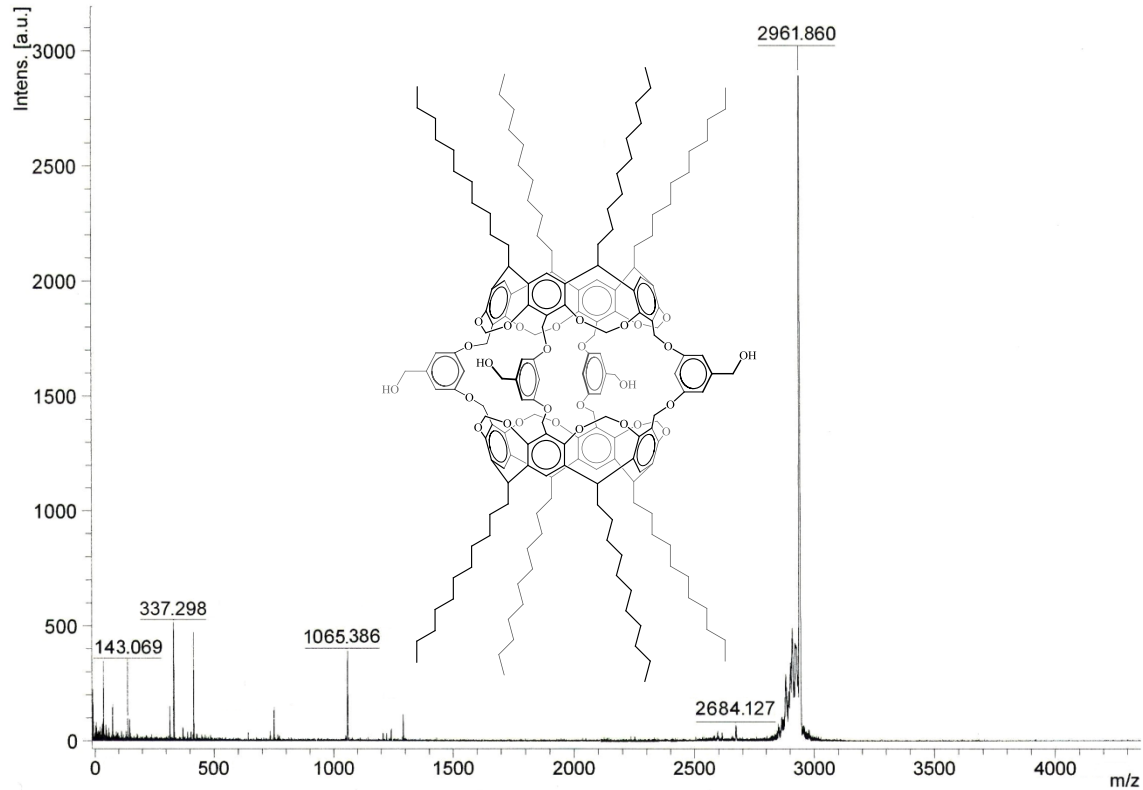


Figura 7.58 Espectro de MALDI-TOF del carcerando 18