

00523  
21



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS DE DERIVADOS DE  
RESORCINARENOS VÍA REACCIÓN DE  
MANNICH**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**  
**Q U Í M I C O**  
**P R E S E N T A :**  
**ALFONSO            RAMÓN            GARCÍA**  
**MÁRQUEZ**



**EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUÍMICA**

**MÉXICO, D. F.**

**2003**

A



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Jurado Asignado:**

**Presidente**

**Prof. Dra Rocio Pozas Horcasitas.**

**Vocal**

**Prof. M. en C. Blas Flores Pérez.**

**Secretario**

**Prof. Dr. Marcos Martínez García.**

**1<sup>er</sup> Suplente**

**Prof. M. en C. Martha Menes Arzate.**

**2<sup>o</sup> Suplente**

**M. en C. Daniel Méndez Iturbide.**

**Sitio donde se desarrolló el tema:**

**U.N.A.M. Instituto de Química; lab. 6: Unidad de Investigación en Plantas Medicinales.**



**Asesor: Dr. Marcos Martínez García.**



**Sustentante: Alfonso Ramón García Márquez.**

**B**

**Agradecimientos:**

- Al CONACyT por el apoyo brindado al trabajo de investigación, con clave de proyecto N° 35447-E.
- A la planta de técnicos académicos del Instituto de Química por su apoyo técnico: Simón Hernández Ortega, Alejandrina Huerta, M<sup>a</sup> de las Nieves Zavala Segovia, M<sup>a</sup> del Rocio Patiño Maya, Luis Velasco Ibarra y Héctor Ríos Olivares.
- A la gente del laboratorio 6, por su apoyo durante la realización de este trabajo.
- Al Doctor Marcos Martínez García, por ser parte vital de mi formación, tanto química como humana.

Quidam fuerit nihil perit creatur que facta est possibilis, perit, confertur velle crescit, amplexatur et conecit naturam Mutationem, que die a die unum emittit per et alia que hinc in laqueis

# Indice

|   |           |
|---|-----------|
| Lista de abreviaturas                                   | 2         |
| Introducción  | 4         |
| <b>1 Antecedentes</b>                                   | <b>5</b>  |
| 1.1 Ciclofanos  | 6         |
| 1.2 Calixarenos   | 8         |
| 1.2.1 Calixarenos de tipo I                             | 9         |
| 1.2.2 Calixarenos de tipo II                            | 9         |
| 1.2.3 Calixarenos de tipo III                           | 10        |
| 1.3 Resorcinarenos                                      | 10        |
| 1.3.1 Síntesis  | 10        |
| 1.3.2 Propiedades físicas                               | 12        |
| 1.3.3 Propiedades conformacionales                      | 12        |
| 1.3.4 Complejación con cationes                         | 14        |
| 1.3.5 Complejación con moléculas orgánicas polares      | 15        |
| 1.4 Reacciones con los resorcinarenos                   | 15        |
| 1.5 Reacción de Mannich                                 | 16        |
| 1.6 Aplicaciones  | 18        |
| <b>2 Sección experimental</b>                           | <b>19</b> |
| 2.1 Equipos   | 19        |
| 2.2 Reactivos y material                                | 19        |
| 2.3 Desarrollo experimental                             | 21        |
| 2.3.1 Síntesis de resorcinarenos                        | 21        |
| 2.3.2 Síntesis de los derivados vía reacción de Mannich | 27        |
| <b>3 Discusión de resultados</b>                        | <b>53</b> |
| 3.1 Resorcinarenos                                      | 53        |
| 3.2 Tetrabenzoxazinas                                   | 61        |
| 3.2.1 Tetrabenzoxazinas no quirales                     | 63        |
| 3.2.2 Tetrabenzoxazinas quirales                        | 72        |
| <b>4 Conclusiones</b>                                   | <b>94</b> |
| Referencias   | 95        |
| Apéndices   | 97        |

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> | Acetona deuterada   |
| AcOEt                          | Acetato de etilo  |
| Ar                             | Arilo   |
| °C                             | Grados Celsius  |
| CCl <sub>4</sub>               | Tetracloruro de carbono   |
| CDCl <sub>3</sub>              | Cloroformo deuterado  |
| CHCl <sub>3</sub>              | Cloroformo  |
| d                              | Doblete   |
| Dec                            | Decilo  |
| DMSO- <i>d</i>                 | Dimetilsulfóxido deuterado  |
| EM FAB <sup>+</sup>            | Espectrometría de masas por bombardeo rápido de átomos (fast atom bombardment), detección de iones positivos. |
| Et                             | Etilo   |
| HCl                            | Ácido clorhídrico   |
| Hept                           | Heptilo   |
| Hz                             | Hertz   |
| IR                             | Infrarrojo  |
| <i>J</i>                       | Constante de acoplamiento   |
| K                              | Kelvin  |
| KBr                            | Bromuro de potasio  |
| m                              | Multiplete  |
| IM                             | Ion molecular   |
| IM + 1                         | Ion molecular + 1 uma   |
| MeOH                           | Metanol   |
| MHz                            | MegaHertz   |
| mL                             | Mililitro   |
| mmol                           | Milimol   |
| m/z                            | Masa por unidad de carga  |
| NaOCH <sub>3</sub>             | Metóxido de sodio   |
| NaOH                           | Hidróxido de sodio  |
| nm                             | Nanómetro   |

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>Oct</b>                | <b>Octilo</b>                                     |
| <b>OH</b>                 | <b>Hidroxilo</b>                                  |
| <b>Ph</b>                 | <b>Fenilo</b>                                     |
| <b><sup>13</sup>C-RMN</b> | <b>Resonancia magnética nuclear de carbono 13</b> |
| <b><sup>1</sup>H-RMN</b>  | <b>Resonancia magnética nuclear de protones</b>   |
| <b>Pent</b>               | <b>Pentilo</b>                                    |
| <b>ppm</b>                | <b>Partes por millón</b>                          |
| <b>s</b>                  | <b>Singulete</b>                                  |
| <b>t</b>                  | <b>Triplete</b>                                   |
| <b>TMS</b>                | <b>Tetrametilsilano</b>                           |
| <b>Und</b>                | <b>Undecilo</b>                                   |
| <b>UV-Vis</b>             | <b>Ultravioleta visible</b>                       |
| <b>δ</b>                  | <b>Desplazamiento químico en ppm</b>              |



## **Introducción.**

Gran parte de las funciones vitales de los seres vivos dependen de moléculas de gran tamaño ya sea como alimento, realizar una actividad o un proceso, o bien para formar estructuras. Dentro de las macromoléculas más conocidas están los polisacáridos, cuyas unidades monoméricas como la D-glucosa, forman parte de los procesos metabólicos de los seres vivos y es uno de los productos de la fotosíntesis.

Dentro de este grupo de macromoléculas de gran peso molecular, existe una división particular que comprende aquellas macromoléculas cíclicas que poseen una cavidad en su estructura. De ellas, uno de los ejemplos más conocidos son las porfirinas, las cuales se pueden acomplejar con magnesio. Este complejo actúa como molécula clave en la fotosíntesis. Otro de los complejos que forma el anillo porfirínico es con hierro. El cual es fundamental en los procesos de respiración de los mamíferos y otros organismos heterótrofos.<sup>(1)</sup> Estos macrociclos, así como otros productos sintéticos que no tienen análogos en la naturaleza, los cuales se han sintetizado durante las últimas décadas han despertado gran interés dentro de la comunidad química.

Es por esta razón que en el presente trabajo de investigación se realizó la síntesis de macromoléculas cíclicas denominadas resorcinarenos, al mismo tiempo se realizaron reacciones de funcionalización a estos macrociclos ampliando la cavidad vía reacciones de Mannich.

En el primer capítulo se describen las principales macromoléculas cíclicas, su nomenclatura, conformaciones así como su derivatización.

En el segundo capítulo se describe la metodología de síntesis tanto de los macrociclos como de los derivados de éstos, obtenidos tanto con aminas quirales como con no quirales.

En el tercer capítulo se realiza la discusión de la conformación de los macrociclos de igual manera se describe la conformación de los derivados y se confirma ésta de uno de los epímeros con la ayuda de rayos X.

Finalmente en el cuarto capítulo se presentan las conclusiones del presente trabajo.

## 1 Antecedentes:

Las macromoléculas cíclicas deben de obedecer las siguientes condiciones para considerarse macrociclos: debe ser una molécula que contenga al menos 9 átomos en su estructura en donde por lo menos cuatro de sus átomos sean electrodonadores,<sup>(1)</sup> lo cual conduce a que éste sea capaz de acomplejarse con un catión metálico, esperando un número de coordinación de 1 a 4 en caso de que sólo haya 4 átomos electrodonadores.

La síntesis e investigación de las propiedades de los macrociclos dio origen a una nueva rama de la química: la Química Supramolecular. Su mayor exponente, Jean-Marie Lehn la definió como la *química* más allá de la molécula, la cual comprende interacciones de Van der Waals, interacciones electrostáticas, puentes de hidrógeno, interacciones CH- $\pi$ ,  $\pi$ - $\pi$ , n- $\pi$ , etc.

Cabe destacar que para que estas interacciones se produzcan, deben obedecer a la combinación de todos los recursos de la química molecular, el diseño o "arquitectura" de la molécula y las interacciones no covalentes para formar una supramolécula con características propias.<sup>(2,3)</sup>

Las interacciones moleculares son la base de procesos de reconocimiento molecular, reactividad, transporte e inhibición de procesos, todos altamente específicos; como ejemplos tenemos las reacciones enzimáticas, formación de complejos proteína proteína, sistemas operones, procesos de traducción, transcripción y replicación de ácidos nucleicos y neurotransmisión.

Sin embargo, en la síntesis de estos complejos supramoleculares, los rendimientos son muy bajos y los procesos de purificación suelen ser ineficientes para separar la gran cantidad de productos que se generan. Estas limitantes no han permitido un gran desarrollo en esta área de la química supramolecular.

Por otra parte diseño de moléculas anfitrionas requiere de la adecuada manipulación de parámetros energéticos y estereoquímicos e interacciones no covalentes intermoleculares, lo cual es denominado "la arquitectura de la molécula", esto permite crear nuevas especies y diseñar nuevos procesos.<sup>(2, 3, 4)</sup>

Bajo estos requisitos se han sintetizado diferentes macromoléculas cíclicas tales como éteres corona,<sup>(2)</sup> calixarenos,<sup>(5)</sup> cicloveratrilenos<sup>(5,6)</sup> y resorcinarenos.<sup>(4)</sup> Sin embargo

una gran familia de compuestos es denominada ciclofanos, la cual comprende a macrociclos con una gran variedad de sustituyentes. Las principales familias se describen a continuación.

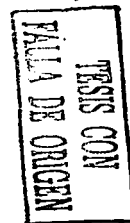
## 1.1 Ciclofanos.

En 1951, Cram y Steinberg,<sup>(4)</sup> reportaron la síntesis del [2.2] paraciclofano (figura 1.1), una molécula compuesta de 2 anillos aromáticos que están orientados cara a cara mantenidos así por dos puentes metileno. El singular nombre dio origen al desarrollo de una nomenclatura para esta nueva familia de compuestos cuya característica es la presencia de anillos aromáticos unidos por cadenas alifáticas puente.<sup>(4)</sup>

De acuerdo con la sistematización resultante, todos los receptores moleculares con al menos un anillo aromático unido por lo menos con una cadena alifática puente de  $n$  átomos de carbono ( $n \geq 0$ ) pueden denominarse ciclofanos.<sup>(4)</sup>



Figura 1.1: [2.2] paraciclofano.



Previo a la síntesis del compuesto [2.2] paraciclofano ya se conocían varios ciclofanos que en ese entonces tenían diferentes nombres. Tal es el ejemplo del compuesto de uno de los pioneros de la química de macrociclos: Albert Lüttringhaus, quien descubrió varios compuestos similares al anterior (ver figura 1.1) los cuales denominó como compuestos ansa, que significa asa en griego, haciendo analogía del asa de una canasta con cadena alifática puente de los compuestos (figura 1.2).

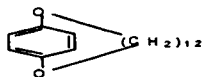


Figura 1.2: Analogía de un compuesto ansa con una canasta.

Uno de los parámetros más importantes para el diseño de ciclofanos es el espacio ocupado por los átomos tanto de la estructura principal como la de los grupos funcionales y a la generación de deformaciones causadas por la violación de los radios de Van der Waals. Ahora, gracias a los modelos generados por computadora, se puede diseñar al receptor molecular de manera exitosa y a menor costo que con métodos meramente experimentales.<sup>(4)</sup>

Numerosos compuestos con estas características se han sintetizado y dentro de esta familia hay un grupo de compuestos en el que los anillos aromáticos no están constituidos en su totalidad por homoelementos (carbono e hidrógeno) por lo que el anillo también puede tener uno o más heteroátomos como nitrógeno, oxígeno o azufre, dentro de los que se pueden mencionar tiofenofanos (a partir de tiofeno), purinofanos (a partir de purinas), flavinofanos (a partir de flavinas), y porfirinofanos (a partir de porfirinas),<sup>(4)</sup> etc.

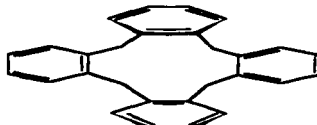
De acuerdo la ubicación de las cadenas puente con respecto al anillo aromático,<sup>(4)</sup> los ciclofanos se pueden clasificar en ortociclofanos (posiciones 1 y 2), metaciclofanos (1 y 3) y paraciclofanos (1 y 4) (figura 1.3).



(a)



(b)



(c)

Figura 1.3: Ciclofanos. (a) para; (b) meta; (c) orto.

TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

Dentro de esta vasta familia, el interés de nuestro trabajo se centra en un tipo particular de ciclofanos: el grupo de los 1<sub>n</sub>-metaciclofanos, también conocidos como calixarenos.

## 1.2 Calixarenos.

C. David Gutsche,<sup>(5)</sup> denominó calixarenos (del griego kalix=vaso o copa) a todos los oligómeros obtenidos con la reacción de condensación de formaldehído con p-alquilfenoles, haciendo énfasis en el tetrámero, cuya conformación asemeja a la de una copa. Esta conformación, permite alojar moléculas dentro del espacio interior del oligómero.



Figura 1.4: Analogía del tetrámero calix[4]areno con una copa griega

El nombre incluye entre corchetes, el número de unidades monoméricas del oligómero, por lo tanto un cálix[n]areno contiene  $n$  unidades.<sup>(5)</sup>

Debido a las diversas propiedades y diferencias entre este grupo de compuestos, se dividieron a los calixarenos en los tres grupos siguientes:

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 1.2.1 Calixarenos de tipo I:

Este tipo de calixarenos se caracteriza por la generalización del término a los  $1_n$ -metaciclofanos que no tienen grupos hidroxilo. (figura 1.5).



figura 1.5: calixareno de tipo I.

### 1.2.2 Calixarenos de tipo II:

Estos son los derivados del fenol (calixarenos originales), los cuales son unos de los compuestos más estudiados gracias al trabajo extensivo de Gutsche y colaboradores,<sup>(5)</sup> quienes han determinado entre otras cosas, las condiciones óptimas para su obtención en un solo paso. En esta condensación en medio alcalino no solo se obtiene un tetrámero, también se ha reportado la obtención de oligómeros mas grandes (5, 6, 7, y 8 unidades). También se ha reportado que se puede obtener selectivamente el tetrámero, pentámero, hexámero y octámero cambiando la base.

La conformación de los grupos hidroxilo de las unidades fenólicas, se encuentra en posición *endo* (hacia adentro de la molécula) como se aprecia en la figura 1.6.

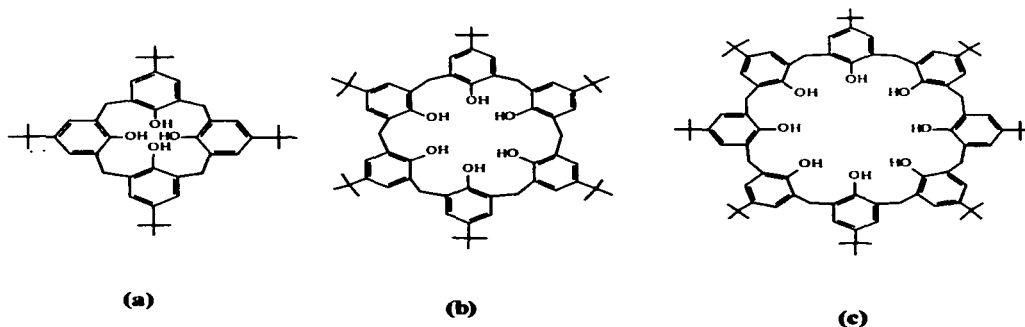


Figura 1.6: Calixarenos de tipo II. tetrámero (a), hexámero (b) y octámero (c).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **1.2.3 Calixarenos de tipo III:**

Este tipo comprende a los tetrámeros derivados del resorcinol, los cuales reciben el nombre de resorcinarenos. A pesar de que el resorcinol es un derivado del fenol, los tetrámeros podrían no considerarse propiamente como calixareno, ya que existen diferencias entre este subgrupo y los calixarenos de tipo dos, pero gracias a la generalización del término, explicado anteriormente, se consideran calixarenos por su esqueleto base([1.1.1.1] metaciclofanos) por lo que su nombre correcto puede ser cálix[4]resorcinarenos o resorcin[4]arenos. Las diferencias de este grupo, se explican detalladamente en la siguiente sección.

### **1.3 Resorcinarenos.**

Los primeros estudios de este tipo de productos datan de 1872 cuando El renombrado científico Adolf Von Baeyer <sup>(22)</sup> (Premio Nobel de Química 1905) reportó que al adicionar ácido sulfúrico a una mezcla de resorcinol y benzaldehído se obtenía un producto rojizo. La estructura del producto fue determinada hasta 1968 por Erdman y colaboradores, mediante difracción de rayos X de monocristales.<sup>(5)</sup>

#### **1.3.1 Síntesis.**

La reacción por la cual se obtienen los resorcinarenos es conocida como hidroxialquilación doble, la cual procede de la siguiente manera<sup>(6)</sup> (figura 1.7):

La síntesis de un oligómero cíclico a partir del mismo número de equivalentes de resorcinol y aldehído, conlleva a la condensación de los reactivos y a la pérdida del oxígeno del grupo aldehído en forma de agua.

Pasando al caso específico de los resorcinarenos, la reacción de condensación del resorcinol y el aldehído se lleva a cabo por calentamiento de la mezcla de ambos, disuelta en metanol y en presencia de ácido clorhídrico concentrado.

El mecanismo de reacción de la condensación del resorcinol con acetaldehído en metanol fue estudiado por Weinelt y Schneider<sup>(7)</sup> (figura 1.7), quienes descubrieron

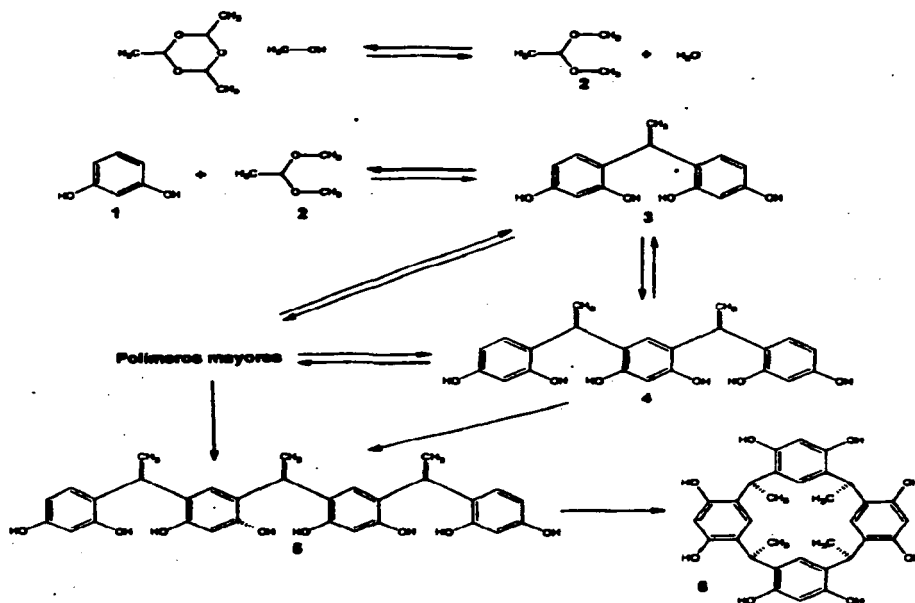


Figura 1.7: Pasos e intermediarios de la condensación del resorcinol con acetaldehído.

que, bajo estas condiciones, el electrófilo proviene del acetal del aldehído con el metanol, y no del aldehído, como podría inferirse. Monitoreando todo el tiempo y de manera cuantitativa, los oligómeros y productos cíclicos formados mediante RMN de protón, se estableció que la formación del ciclotetrámero 6 procede vía secuencial con 2 unidades de resorcinol para formar los intermediarios 3-5 u oligómeros mayores con más de cuatro monómeros. Estos oligómeros con más de cuatro unidades, se encuentran en concentraciones mayores al 45% en tiempos de reacción intermedios, pero desaparecen rápidamente hacia el término de la reacción hasta que la reacción de condensación es



reversible bajo las condiciones fijadas. Todos los intermediarios observados mostraron resorcinol y no mostraron metoxietilo, en las posiciones terminales, hecho que concuerda con la labilidad de tales especies en condiciones ácidas. Se ha podido aislar a los dímeros y trímeros lineales, pero los tetrámeros ciclizan tan rápido que no se acumulan en cantidades detectables. Una explicación razonable de lo anterior es la estructura del tetrámero se dobla para formar puentes de hidrógeno más fuertes con los hidroxilos de las unidades de resorcinol adyacentes.<sup>(7)</sup>

### 1.3.2 Propiedades físicas.

Los resorcinarenos generalmente tienen puntos de fusión mayores a 300°C y en algunos casos su punto de fusión llega a ser mayor a 400°C. Su solubilidad en disolventes comunes es baja, pero ambas propiedades pueden ser modificadas cambiando los grupos sustituyentes.

### 1.3.3 Propiedades conformacionales:

Los resorcin[4]arenos pueden tener, de acuerdo a sus carbonos puente, cuatro diastereoisómeros posibles. Los cuales se clasifican de la siguiente manera:

Tomando un carbono de referencia, se observa la posición de los sustituyentes en los carbonos puente restantes, si están en la misma posición se consideran como *cis* y si están del lado opuesto son *trans*. Ahora, considerando que tenemos 3 sustituyentes con 2 posiciones posibles, hay 4 isómeros posibles cuya nomenclatura está dada por la abreviatura de la posición de cada sustituyente. Los isómeros son: el ccc (cis,cis,cis) el cct, el ctt y el tct<sup>(8)</sup> (ver figura 1.8).

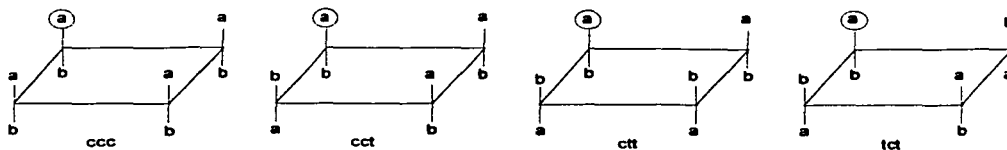


Figura 1.8: Conformeros posibles de los tetrámeros.

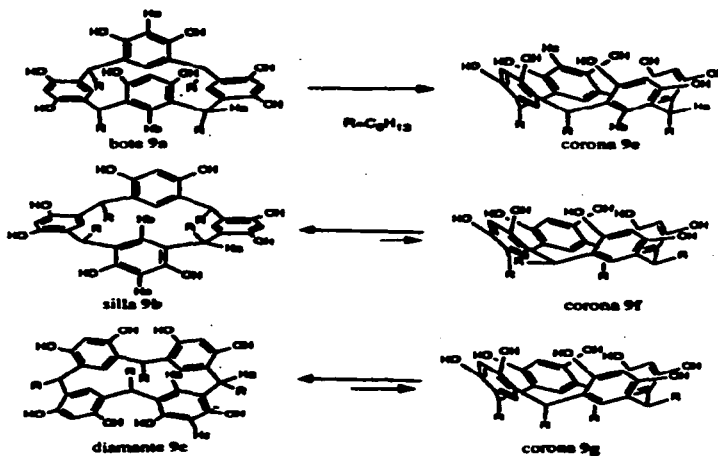
TESIS CON  
 FALTA DE ORIGEN

La gran flexibilidad de la molécula, también permite tener diferentes isómeros conformacionales. Se hizo un estudio de cambio de conformación de resorcinarenos **9a-c** utilizando  $^1\text{H-RMN}$  en disolución en acetona- $d_6$  y DMSO- $d_6$  <sup>(9)</sup> (figura 1.9). En ambos disolventes, la conformación bote **9a** (ccc) está presente sólo en la conformación de corona, pues no se observa interconversión a otras conformaciones aún a  $-60^\circ\text{C}$ . De esto se concluyó que la energía de interconversión  $9a \rightleftharpoons 9e$  es baja y que el conformero más estable es el de corona.

En acetona- $d_6$ , el conformero de silla **9b** (ctt) está en equilibrio con el conformero **9f** el conformero de diamante **9c** (cct) está en equilibrio con el conformero **9g**. Pero predominan las conformaciones de silla **9b** y de diamante **9c**.<sup>(9)</sup> Ver figura 1.9.

Estos resultados muestran que la preferencia para una cierta conformación en los resorcinarenos se rige principalmente por dos efectos.

1. Las conformaciones con el máximo número de puentes de hidrógeno intermoleculares están favorecidas (aunque no todos los posibles se forman debido a interacciones con el disolvente).<sup>(10)</sup>



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 1.9: Estudio de los isómeros del resorcinareno.

2. Las orientaciones axiales de los sustituyentes están fuertemente favorecidas sobre las posiciones ecuatoriales. En disolventes polares particularmente, los grupos sustituyentes axiales interactúan favorablemente unos con otros y la alineación de los cuatro sustituyentes rompe de manera mínima la estructura del disolvente altamente ordenada, pues se reducen al mínimo las interacciones entre los grupos hidrofílicos e hidrofóbicos.<sup>(11)</sup> Además, los sustituyentes ecuatoriales interactúan estéricamente con el par adyacente de los grupos hidroxilo.<sup>(7)</sup>

En el isómero **9a**, ambos efectos contribuyen a estabilizar esta conformación. En el isómero **9b** y **9c**, los efectos se oponen, permitiendo la mezcla de conformaciones en la que el isómero corona tiene el máximo número de puentes de hidrógeno a expensas de que uno o dos de los sustituyentes estén en posición ecuatorial.

### 1.3.4 Complejación con cationes.

Los resorcinarenos son altamente solubles en disoluciones acuosas alcalinas debido a la desprotonación de sus grupos hidroxilo. Utilizando titulaciones potenciométricas se ha demostrado que el valor de pKa para la primera desprotonación es menor en dos unidades con respecto al resorcinol, mientras que el último de los protones sólo puede ser removido por bases fuertes como etóxido de sodio. La estabilidad del catión tetrafenolato es el resultado de la disposición geométrica ideal del arreglo O-H-O y la posibilidad de deslocalización de las cargas negativas, lo que la permite formar complejos muy estables con cationes de tetraalquilamonio<sup>(6)</sup> (figura 1.10).



Figura 1.10: El tetraanión y su complejo con una sal de tetraalquilamonio.

TESTS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 1.3.5 Complejación con moléculas orgánicas polares.

La presencia de ocho grupos hidroxilo en una cara de los resorcinarenos hace que estas moléculas sean capaces de complejar moléculas orgánicas que contengan sustituyentes polares. Los resorcinarenos con largas cadenas alquílicas como undecilos ( $n\text{-C}_{11}\text{H}_{23}$ ) sobre el carbono puente son solubles en disolventes orgánicos no polares ( $\text{CCl}_4$  y  $\text{CHCl}_3$ ). Aquellas moléculas insolubles en  $\text{CCl}_4$  (como D-ribosa) pueden ser extraídas de disoluciones acuosas concentradas (5.5 M) por una disolución del resorcinol en  $\text{CCl}_4$ .<sup>(6)</sup> (figura 1.11)

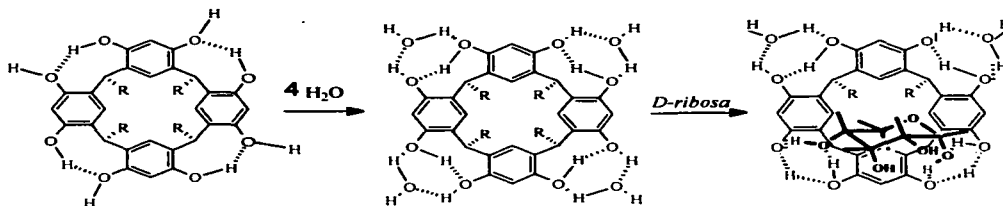


Figura 1.11: Reacción de acomplejación con D-ribosa.

TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

### 1.4 Reacciones con los resorcinarenos.

Dependiendo del aldehído que se utilice para la síntesis del resorcinareno, se puede obtener uno de los isómeros. Además, podemos inducir una conformación de corona haciendo reaccionar los grupos hidroxilo de la molécula con el  $\alpha,\omega$ -dihalogenuro de alquilo en presencia de una base fuerte (carbonato de potasio) para formar la orilla superior del cavitando<sup>(6)</sup>(figura 1.12)

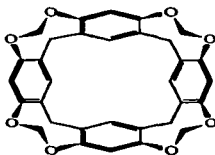


Figura 1.12: Cavitando.

Otra reacción interesante es la de la bromación del carbono  $\alpha$  a los grupos hidroxilo utilizando N-bromosuccinimida, la cual, por medio de un mecanismo vía radicales libres, se obtiene el derivado bromado correspondiente.<sup>(6)</sup> (figura 1.13)

Este derivado sirve como materia prima para otras funcionalizaciones y las siguientes reacciones toman lugar exclusivamente en las cuatro posiciones *orto* a los grupos hidroxilo sin afectar otras posiciones en la molécula.<sup>(11)</sup>

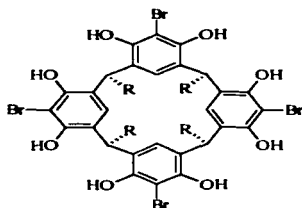
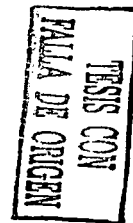


Figura 1.13: Derivado bromado.



## 1.5 Reacción de Mannich.

La reacción de Mannich consiste en la condensación de un compuesto carbonílico no enolizable y amoníaco o aminas primarias o secundarias para dar productos aminometilados, denominados bases de Mannich. La primera referencia data de 1912.<sup>(12)</sup> La reacción se ilustra en la figura 1.14.

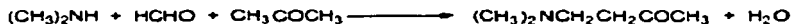


Figura 1.14: Reacción de Mannich.

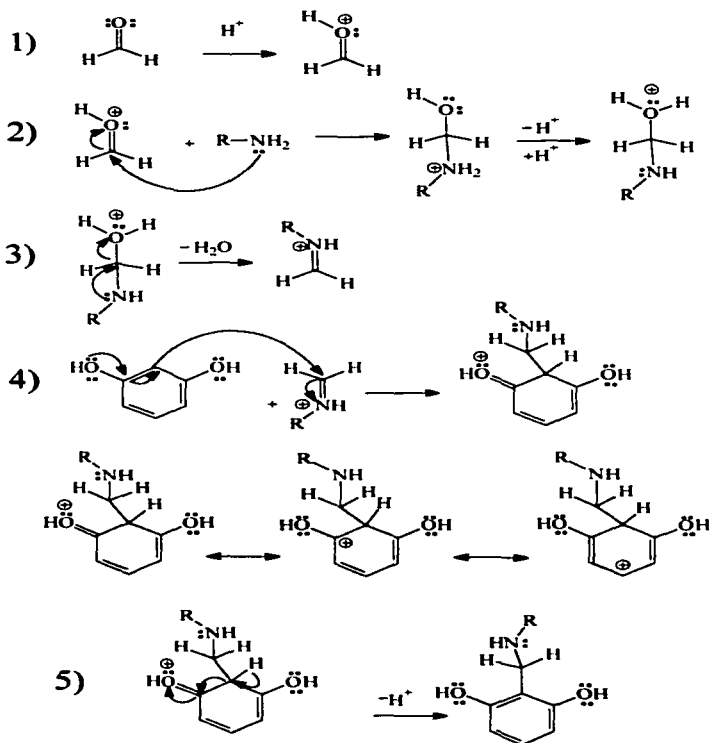
La reacción también es muy útil para carbonos que puedan formar carbaniones o los carbonos alfa al hidroxilo de los fenoles.

El procedimiento de reacción consiste en agregar cantidades equivalentes del carbonilo, formaldehído y la amina, utilizando ácido acético en concentraciones

catalíticas.<sup>(13)</sup> Aunque también se han reportado reacciones en las que se utilizan bases como catalizadores.<sup>(14)</sup>

El mecanismo de reacción para una reacción catalizada por ácido se ilustra en la figura 1.15.

Esta reacción permite obtener derivados con actividad óptica, si se trabaja con aminas quirales. Los derivados correspondientes conservarán el carbono quiral obteniendo un solo enantiómero.<sup>(13)</sup>



TESIS CON  
 FALTA DE ORIGEN

Figura 1.15: Mecanismo de la reacción de Mannich.

## 1.6 Aplicaciones.

Los calixarenos en general, han sido objeto de numerosas aplicaciones como “encapsuladores” de cationes de metálicos,<sup>(15)</sup> compuestos clave en la síntesis de fases estacionarias para cromatografía,<sup>(16, 17, 18)</sup> facilitadores de transporte de alditoles y reconocimiento molecular de carbohidratos,<sup>(19)</sup> unidades base para la formación de nanoestructuras,<sup>(20)</sup> y aditivos para electroforesis capilar.<sup>(21)</sup>

Con base en lo mencionado anteriormente, los resorcinarenos son compuestos que presentan gran interés, no sólo desde el punto de vista sintético sino también por las posibles aplicaciones. Es por esta razón que los objetivos de nuestro trabajo de investigación son:

1. Realizar la síntesis de resorcinarenos con una conformación de corona.
2. Realizar la síntesis de tetrabenzoxazinas con aminas aromáticas primarias.
3. Realizar la síntesis de tetrabenzoxazinas con aminas quirales primarias.
4. Confirmar la formación de los resorcinarenos, así como la de sus derivados por técnicas espectroscópicas tradicionales en la Química Orgánica.

## 2 Experimental

### 2.1 Equipos:

#### Equipos de RMN

Bruker Advance 300 MHz  $^1\text{H}$ , 75 MHz  $^{13}\text{C}$

Varian Unity 300 MHz  $^1\text{H}$ , 75 MHz  $^{13}\text{C}$

Referencias: TMS  $^1\text{H}$  (0.00 ppm)

$\text{CDCl}_3$   $^{13}\text{C}$  (77 ppm)

#### Equipo de rotación óptica.

Polarímetro JAS.Co. DIP-60.

#### Espectrómetro de IR de transformada de Fourier

Magna-IR Spectrometer 750

#### Equipo de espectrometría de masas.

Jeol JMS-5 X 102 A

### 2.2 Reactivos y material.

|                                |         |
|--------------------------------|---------|
| 1-adamantamina                 | Aldrich |
| Ácido acético glacial          |         |
| Ácido clorhídrico              |         |
| Benzaldehído                   | Baker   |
| 4-n-butilanilina               | Aldrich |
| $\alpha$ ,4-dimetilbencilamina | Aldrich |
| dodecil aldehído               | Aldrich |
| ( <i>R</i> )-1-feniletilamina  | Aldrich |
| ( <i>S</i> )-1-feniletilamina  | Aldrich |
| Formaldehído(37 %)             | Aldrich |

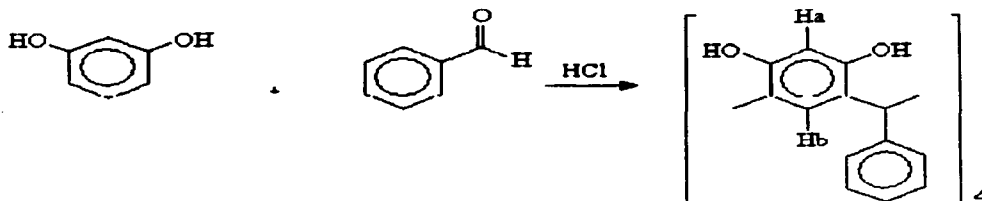


|                            |                |
|----------------------------|----------------|
| <b>Hexil aldehído</b>      | <b>Aldrich</b> |
| <b>Hidrocinnamaldehído</b> | <b>Aldrich</b> |
| <b>Octil aldehído</b>      | <b>Aldrich</b> |
| <b>Resorcinol</b>          | <b>Aldrich</b> |
| <b>Undecil aldehído</b>    | <b>Aldrich</b> |
| <b>Acetato de etilo</b>    |                |
| <b>Benceno</b>             |                |
| <b>Diclorometano</b>       |                |
| <b>DMSO</b>                |                |
| <b>Cloroformo</b>          |                |
| <b>Etanol</b>              |                |
| <b>Hexano</b>              |                |
| <b>Metanol</b>             |                |

## 2.3 Desarrollo Experimental.

### 2.3.1 Síntesis de resorcinarenos.

#### Síntesis del resorcinareno 1



TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

#### Metodología:

En un matraz de bola de 125 mL con agitación magnética se disolvieron 4.00 g de resorcinol en 60 mL de etanol. Posteriormente se agregaron 3.42 g (0.032 mol) de benzaldehído y 5 mL de ácido clorhídrico gota a gota. La mezcla se calentó a 70°C durante 7 hrs. Al término de este período se agregaron 50 mL de agua, observándose la formación de un precipitado, que se filtró al vacío y se lavó sucesivamente con 1000 mL de agua (4 x 250 mL), 500 mL de hexano, 500 mL de acetato de etilo, 500 mL de diclorometano y 500 mL de etanol. Se obtuvieron 4.75 g de un sólido rosa (75 % de rendimiento).

#### Datos espectroscópicos.

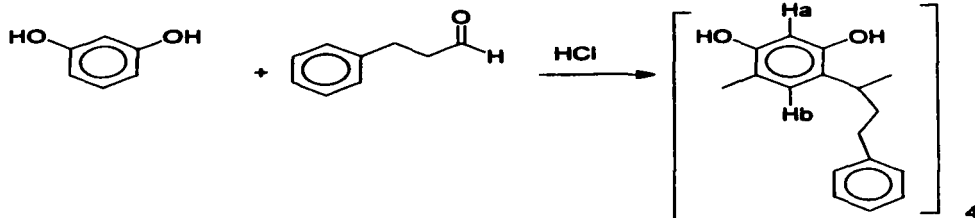
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3369, 3026, 1610, 1510, 1426, 1281, 1201, 1074, 1024, 926, 839, 748, 697, 553.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 5.53, 5.56 (s, 4H, Ph-CH-Ar<sub>2</sub>), 5.64, 6.14 (s, 8H, H<sub>a</sub>), 6.34, 6.35 (s, 4H, Ar), 6.59-6.63, (m, Ar), 6.72-6.76 (m, Ar), 6.84 (s, H<sub>b</sub>), 6.87 (m, H<sub>b</sub>), 6.96 (s, H<sub>b</sub>), 6.98 (s, H<sub>b</sub>), 8.48 (s, 2H, OH), 8.59 (s, 6H, OH).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 41.42, 42.14 (Ph-CH-Ar<sub>2</sub>), 101.63, 102.04, 120.43, 120.62, 121.03, 124.41, 124.55, 126.96, 127.17, 128.60, 128.95, 131.80 (Ar), 144.28, 145.76 (Ar *ipso*), 152.55, 152.76 (C-OH).

EM. (FAB<sup>+</sup>) = 792.

## Síntesis del resorcinareno 2



TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

### Metodología.

En un Matraz bola de 150 mL se disolvieron 5 g (0.044 moles) de resorcinol en 65 mL de etanol con agitación constante. Posteriormente se adicionaron 6.5 mL (0.044 moles) de hidrocinnamaldehído gota a gota. Finalmente se adicionaron 5 mL de ácido clorhídrico concentrado gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 8 hrs. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se agregaron 150 mL de agua para “detener” la reacción, observándose la formación de un precipitado, se filtró al vacío y se lavó con 1000 mL de agua (4 x 250 mL), obteniéndose un polvo amarillo, 9.5 g (94.78 % de rendimiento).

### Datos espectroscópicos:

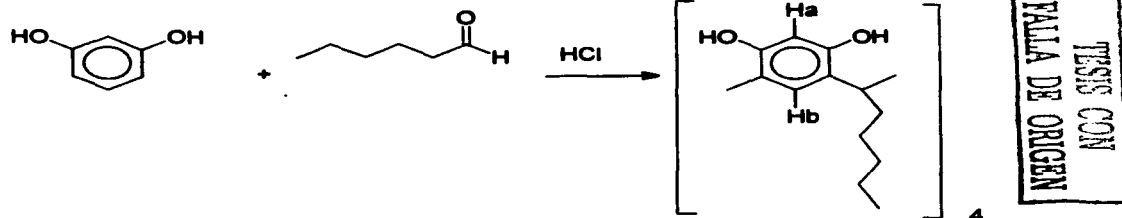
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 3025, 2936, 2864, 1615, 1500, 1448, 1293, 1166, 1089, 905, 844, 750, 699.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 2.8-3.0, 2.5-2.6 ( m, 16H, 8 $\text{CH}_2$ ), 4.36 (t, 4H, Ph-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ - $\underline{\text{C}}\text{H}$ -Ar $_2$ ,  $J = 7.2$  Hz), 6.27 (s, 4H, H $_a$ ), 7.1-7.2 (m, 20H, Ar), 7.71 (s, 4H, H $_b$ ), 8.55 (s, 8H, OH).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 34.64 (( $\text{CH}_2$ ) $_2$ ), 35.5 ( Ph( $\text{CH}_2$ ) $_2$ - $\underline{\text{C}}\text{H}$ -Ar $_2$ ), 102.98 (Ar-H $_a$ ), 123.71 (Ar *ipso* -CH), 124.67 (Ar-H $_b$ ), 126.01 128.48, 128.56, (Ar), 141.64 (Ar $_{ipso}$ ), 150.62 (Ar-OH).

EM(FAB $^+$ ) = 904.

### Síntesis del resorcinareno 3



#### Metodología.

En un Matraz bola de 150 mL que contenía 62.5 mL de etanol con agitación magnética, se disolvieron 5 g (0.044 mol) de resorcinol. Posteriormente se agregaron 5.7 mL (0.044 mol) de *n*-hexilaldehído gota a gota. Finalmente se adicionaron 5 mL de ácido clorhídrico concentrado gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 48 hrs. Pasado este tiempo, se enfrió la mezcla de reacción, se agregaron 150 mL de agua y se obtuvo un precipitado amarillo. Enseguida se filtró al vacío, se lavó con 1000 mL de agua (4 x 250 mL) y se obtuvo un polvo amarillo, 12.0 g (90 % de rendimiento).

#### Datos espectroscópicos:

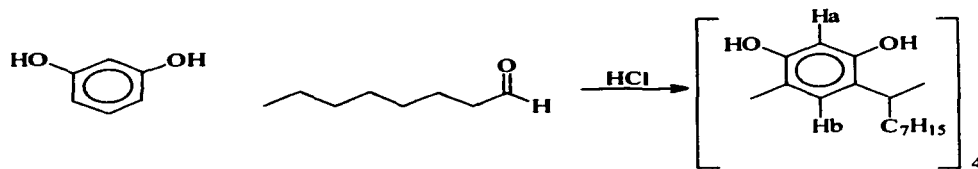
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3252, 2929, 2861, 1619, 1499, 1449, 1292, 1168.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 0.99 (s, 12H,  $\text{CH}_3$ ), 3.46 (m, 48H,  $\text{CH}_2$ ), 4.31 (t, 4H, *n*-pent-CH-Ar<sub>2</sub>,  $J = 7.8$  Hz), 6.25 (s, 4H, H<sub>a</sub>), 7.56 (s, 4H, H<sub>b</sub>), 8.58 (s, 8H, OH).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 13.96 ( $\text{CH}_3$ ), 22.52-31.78 ( $\text{CH}_2$ ), 33.19 ( $\text{C}_5\text{H}_{11}$ -CH-Ar<sub>2</sub>), 103.31 (Ar-H<sub>a</sub>), 123.04 (Ar-H<sub>b</sub>), 124.17 (Ar-*ipso*), 151.47 (Ar-OH).

EM (FAB<sup>+</sup>) = 768.

## Síntesis del resorcinareno 4



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### Metodología:

En un Matraz bola de 150 mL con agitación magnética se disolvieron 5 g (0.044 mol) de resorcinol en 65 mL de etanol. Posteriormente se agregaron 7.1 mL (0.044 mol) de octil aldehído gota a gota. Después se agregaron 5 mL de ácido clorhídrico concentrado gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 24 hrs. Al término de este tiempo se dejó enfriar y se agregaron 150 mL de agua, observándose la formación de un precipitado. Enseguida, se filtró al vacío, y se lavó con 1000 mL de agua (4 x 250 mL) obteniéndose un polvo, 7.8 g (79.58 % de rendimiento).

### Datos espectroscópicos:

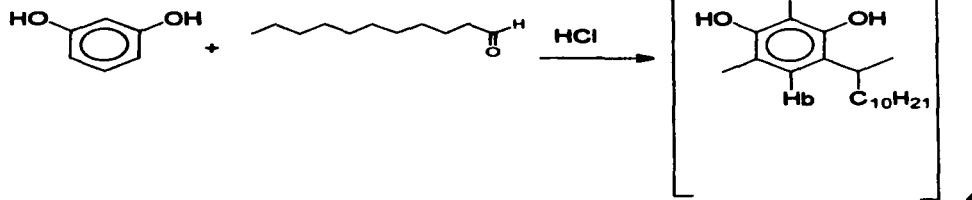
IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3256, 2929, 2856, 1606, 1502, 1454, 1294.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>) δ: 0.99 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 1.30 (m, 48H, CH<sub>2</sub>), 4.30 (t, 4H, n-hept-CH-Ar<sub>2</sub>, *J* = 7.8 Hz), 6.25 (s, 4H, H<sub>a</sub>), 7.53 (s, 4H, H<sub>b</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (300 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>) δ: 14.37 (CH<sub>3</sub>), 23.34, 32.66 (CH<sub>2</sub>), 34.28 (CH-Ar), 103.67 (Ar-H<sub>a</sub>), 125.15 (Ar-*ipso*-CH), 125.29 (Ar-H<sub>b</sub>), 150.62 (Ar-OH).

EM (FAB<sup>+</sup>) = 872.

## Síntesis del resorcinareno 5



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### Metodología

En un matraz bola de 125 mL se disolvieron 1.05 g (0.0094 mol) de resorcinol en 20 mL de etanol. Posteriormente, se adicionaron 2 mL (0.0094 mol) de *n*-undecaldehído. Finalmente se agregaron 2 mL de ácido clorhídrico concentrado gota a gota. La mezcla de reacción se agitó magnéticamente y se calentó a reflujo por 49 hrs. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se enfrió, se le agregaron 50 mL de agua, observándose la formación de un precipitado que se filtró al vacío y se dejó secar obteniéndose un polvo amarillo. 1.0 g (40.6 % de rendimiento).

### Datos espectroscópicos.

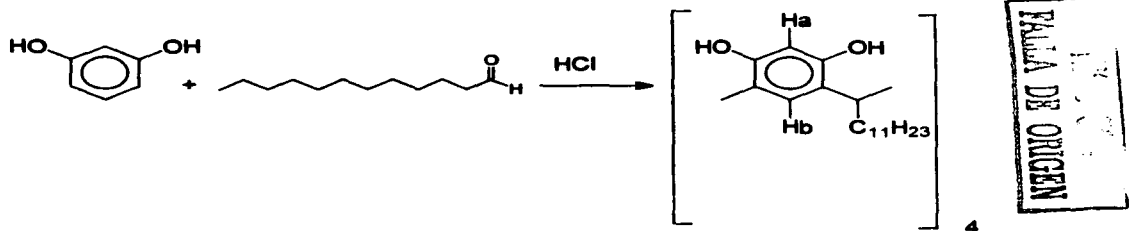
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3263, 2925, 2854, 1619, 1503, 1463, 1295, 1172.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 0.89 (t, 12H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.9$  Hz), 1.2-1.5, 2.1-2.3, 3.1-3.2 (m, 72H,  $\text{CH}_2$ ), 4.31 (t, 4H,  $\text{CH-Ar}_2$ ,  $J = 7.8$  Hz), 6.25 (s, 4H,  $\text{H}_a$ ), 7.56 (s, 4H,  $\text{H}_b$ ), 8.58 (s, 8H, OH).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 14.37 ( $\text{CH}_3$ ), 23.34-32.66 ( $\text{CH}_2$ ), 34.28 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{-CH-Ar}_2$ ), 103.67 ( $\text{Ar-H}_a$ ), 125.15 ( $\text{Ar-H}_b$ ), 125.29 ( $\text{Ar}_{\text{ipso}}\text{-CH}$ ), 152.66 ( $\text{Ar-OH}$ ).

EM (FAB $^+$ ) = 1068.

## Síntesis del resorcinareno 6



### Metodología.

En un Matraz bola de 150 mL con agitación magnética se disolvieron 5 g (0.044 mol) de resorcinol en 65 mL de etanol. Posteriormente se adicionaron 9.6 mL (0.044 mol) de *n*-dodecilaldehído gota a gota. Finalmente se adicionaron 5 mL de ácido clorhídrico concentrado gota a gota. La mezcla de reacción se calentó por 21 hrs. Al término de este lapso se dejó enfriar y se le agregaron 150 mL de agua observándose la formación de un precipitado amarillo. Enseguida se filtró al vacío y se lavó con 2000 mL de agua (8 x 250 mL), obteniéndose un polvo amarillo 11.7 g (95.26 % de rendimiento).

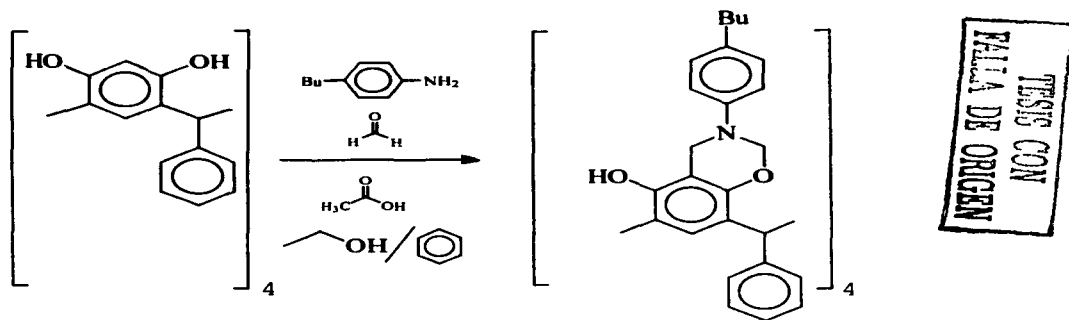
### Datos espectroscópicos:

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 0.89 (s, 12H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.9$  Hz), 1.30 (m, 48H,  $\text{CH}_2$ ), 4.28 (t, 4H,  $\text{CH-Ph}_2$ ,  $J = 7.8$  Hz), 6.24 (s, 4H,  $\text{H}_a$ ), 7.49 (s, 4H,  $\text{H}_b$ ), 8.79 (s, 8H, OH).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 14.10 ( $\text{CH}_3$ ), 22.68-33.69 ( $\text{CH}_2$ ) $_2$ , 33.28 ( $\text{CH-Ar}_2$ ), 102.64 (Ar- $\text{H}_a$ ), 123.83 (Ar- $\text{H}_b$ ), 124.82 (Ar- $\text{pso-CH}$ ), 128.48, 128.56 (Ar), 150.34 (C-OH).  
EM (FAB $^+$ ) = 1104.

### 2.3.2 Síntesis de los derivados vía reacción de Mannich.

#### Síntesis del derivado 1a



TESIS CON  
FOLIA DE ORIGEN

#### Metodología:

En un matraz bola de 100 mL se agregaron: 1.06 gramos (0.0016 mol) del resorcinareno **1** y se agregaron 20 mL de una mezcla etanol-benceno 1:1, 3.0 mL de formaldehído al 37 %, 0.245 g (0.0064mol) de 4-*n*-butilanilina y 3 gotas de ácido acético glacial (98 %). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó con parrilla de agitación magnética por 8 hrs. Al término de este lapso se agregaron 50 mL de agua que se separaron de la fase orgánica en un embudo de extracción. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. El sólido se redisolvió en 10 mL de diclorometano y posteriormente se adicionaron 50 mL de metanol para precipitar. Polvo rosa. 1.84 g (83 % de rendimiento).

#### Datos espectroscópicos.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3511, 2954, 2927, 2856, 1610, 1514, 1472, 1375, 1251, 1218, 1070, 944, 699, 569.

UV-Vis: 263, 289 nm.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO-*d*)  $\delta$ : 0.80 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.42$  Hz), 0.87 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.37$  Hz), 1.05 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.20 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.28 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.37 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.48 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.36 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 4.23 (s, 1H, Ar- $\text{CH}_2$ -N,  $J = 17.06$  Hz), 4.38 (s, 1H, Ar- $\text{CH}_2$ -N,  $J = 17.06$  Hz), 4.80 (d, 1H, O- $\text{CH}_2$ -N,  $J = 17.06$  Hz), 4.96 (s, 1H, O- $\text{CH}_2$ -N,  $J = 17.06$  Hz), 5.09 (d, 1H, O- $\text{CH}_2$ -N,  $J = 17.06$  Hz), 5.11 (d, 1H, O- $\text{CH}_2$ -N,  $J = 17.06$  Hz), 5.40 (s, 1H, Ar), 5.46 (s, 1H, Ar), 5.67 (s, 1H, Ar-CH-Ar), 6.17 (s, 1H, Ar-CH-Ar), 6.76

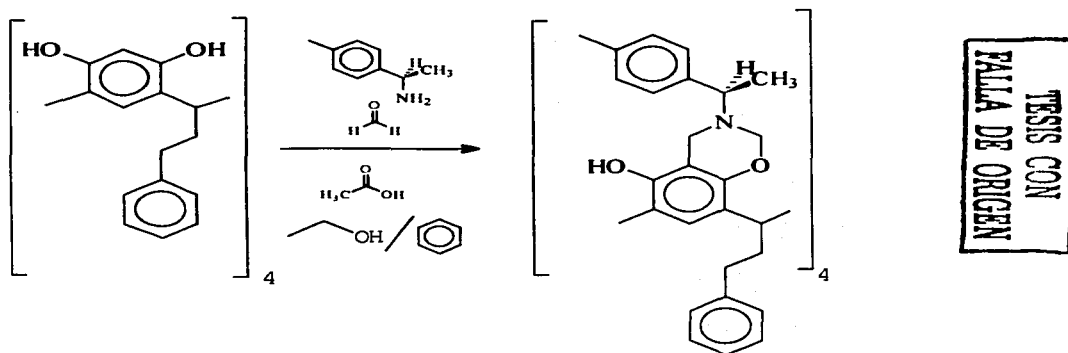


7.05 (m, 20H, Ar), 6.77 (d, 4H, Ar,  $J = 6.17$  Hz), 6.87 (d, 4H, Ar,  $J = 8.16$  Hz), 6.88 (d, 4H, Ar,  $J = 8.16$  Hz), 7.04 (d, 4H, Ar,  $J = 8.16$  Hz), 8.02 (s, 1H, OH), 8.15 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO-*d*)  $\delta$ : 14.18, 14.28 (2CH<sub>3</sub>), 22.20 (CH<sub>2</sub>), 33.73 (CH), 41.51 (Ar-CH<sub>2</sub>-N), 94.64 (O-CH<sub>2</sub>-N), 117.32, 118.23, 123.21, 127.36, 129.45, 144.32, 146.65 (Ar), 148.97 (Ar-OH), 150.76 (Ar-O).

EM (FAB<sup>+</sup>) = 1484.

## Síntesis del derivado 2a



### Metodología.

En un matraz bola de 100 mL se adicionaron: un gramo del resorcinareno **2**. 20 mL de una mezcla etanol-benceno 1:1. 3.0 mL de formaldehído al 37 %, 0.6 mL de (*R*)- $\alpha$ -4-dimetilbencilamina y 3 gotas de ácido acético glacial (98 %). La mezcla se calentó y se agitó con parrilla de agitación magnética por 24 hrs. Al término de este lapso se agregaron 50 mL de agua que se separaron de la fase orgánica en un embudo de extracción. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. El sólido se redisolvió en 10 mL de diclorometano y posteriormente se adicionaron 50 mL de metanol, observándose la formación de un precipitado. Este se filtró al vacío y posteriormente se le agregaron 30 mL de acetona. De las aguas madres se recuperó más producto. La combinación de estos nos condujo a un polvo rosa, 0.89 g (52.8 % de rendimiento).

### Datos espectroscópicos.

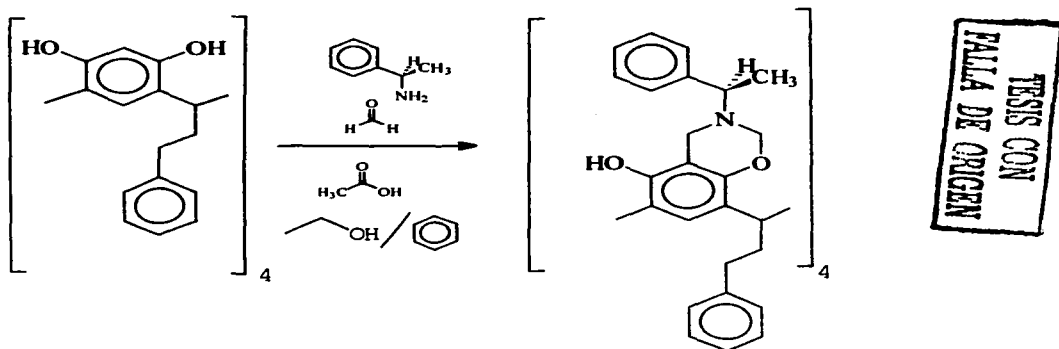
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (d, 12H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.3$  Hz), 2.30-2.75 (m, 16H,  $\text{CH}_2$ ), 3.75 (d, 4H,  $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$ ,  $J = 18.0$  Hz), 3.80 (c, 4H,  $\text{R-CH-Ar}_2$ ,  $J = 6.3$  Hz), 3.98 (d, 4H,  $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$ ,  $J = 17.4$  Hz), 4.29 (t, 4H,  $\text{Ph-(CH}_2)_2\text{-CH-Ar}_2$ ,  $J = 7.5$  Hz), 4.87 (d, 4H,  $\text{O-CH}_2\text{-N}$ ,  $J = 10.2$  Hz), 5.07 (d, 4H,  $\text{O-CH}_2\text{-N}$ ,  $J = 9.9$  Hz), 7.03-7.23 (m, 36H, Ar), 7.66 (s, 4H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.00, 21.39 (2 $\text{CH}_3$ ), 32.62 ( $\text{R-CH-Ar}_2$ ), 34.63, 36.10 ( $\text{CH}_2$ ), 44.69 ( $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$ ), 57.46 (CH), 80.67 ( $\text{O-CH}_2\text{-N}$ ), 109.29, 120.82, 123.26, 124.07.

125.85, 127.04, 128.43, 128.57, 129.07, 136.58, 141.54, 141.91 (Ar), 148.85 (Ar-OH),  
149.85 (Ar-O).

EM (FAB<sup>+</sup>) = 1328.

## Síntesis del derivado 2b



### Metodología.

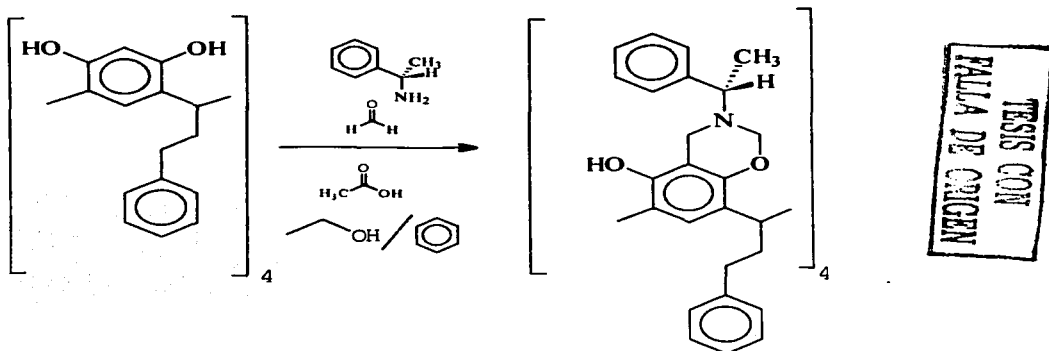
En un matraz bola de 100 mL se adicionaron: un gramo del resorcinareno 2, 20 mL de una mezcla etanol-benceno 1:1, 3.0 mL de formaldehído al 37 %, 0.6 mL de (*R*)- $\alpha$ -metilbencilamina y 3 gotas de ácido acético glacial (98 %). La mezcla se calentó a 40°C y se agitó con parrilla de agitación magnética por 8 hrs. Al término de este lapso se adicionaron 50 mL de agua y se separó de la fase orgánica en un embudo de extracción. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. El sólido se redisolvió en 10 mL de diclorometano al que se adicionaron 50 mL de metanol, observándose la formación de un precipitado que se filtró al vacío y se volvió a lavar con 30 mL de acetona. De las aguas madres se recuperó más producto, la combinación de estos condujo a un polvo rosa, 1.2040 g (73.8 % de rendimiento).

### Datos espectroscópicos.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (d, 12H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.3$  Hz), 2.30-2.65 (m, 16H,  $\text{CH}_2$ ), 3.75 (d, 4H,  $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$ ,  $J = 17.4$  Hz), 3.80 (c, 4H,  $\text{R-CH-Ar}_2$ ), 3.98 (d, 4H,  $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$ ,  $J = 17.7$  Hz), 4.28 (t, 4H,  $\text{Ph-(CH}_2)_2\text{-CH-Ar}_2$ ,  $J = 7.5$  Hz), 4.93 (d, 4H,  $\text{O-CH}_2\text{-N}$ ,  $J = 10.2$  Hz), 5.13 (d, 4H,  $\text{O-CH}_2\text{-N}$ ,  $J = 9.9$  Hz), 6.95 (d, 4H,  $\text{Ar}$ ,  $J = 7.2$  Hz), 7.05 (t, 4H,  $\text{Ar}$ ,  $J = 7.5$  Hz), 7.10-7.19 (m, 32H,  $\text{Ar}$ ), 7.66 (s, 4H,  $\text{OH}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.48 ( $\text{CH}_3$ ), 32.61 ( $\text{R-CH-Ar}_2$ ), 34.63, 36.11 ( $\text{CH}_2$ ), 44.53 ( $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$ ), 58.19 ( $\text{CH}$ ), 81.02 ( $\text{O-CH}_2\text{-N}$ ), 109.27, 120.93, 123.24, 124.04, 125.87, 127.06, 128.23, 128.45, 128.57, 141.91, 144.43 ( $\text{Ar}$ ), 148.97 ( $\text{Ar-OH}$ ), 149.84 ( $\text{Ar-O}$ ).  
**EM (FAB $^+$ ) = 1456.****

## Síntesis del derivado 2c



### Metodología:

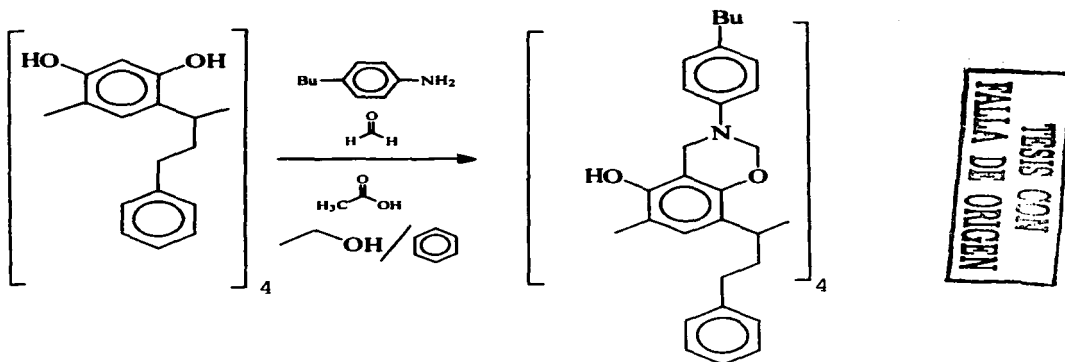
En un matraz bola de 100 mL se adicionaron: un gramo del resorcinareno 2, 20 mL de una mezcla etanol-benceno 1:1, 3.0 mL de formaldehído al 37 %, 0.6 mL de (S)- $\alpha$ -metilbencilamina y 3 gotas de ácido acético glacial (98 %). La mezcla se calentó a 40°C y se agitó con parrilla de agitación magnética por 6 hrs. Al término de este lapso, se enfrió la mezcla de reacción y se adicionaron 50 mL de agua observándose la formación de un precipitado que se filtró, obteniéndose un sólido. De las aguas madres se recuperó producto que se redisolvió en 10 mL de diclorometano y se precipitó vertiendo 50 mL de metanol. Ambos sólidos fueron lavados con acetona para obtener un isómero puro. Polvo rosa. 1.42 g (87 % de rendimiento).

### Datos espectroscópicos.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 (d, 12H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.3$  Hz), 2.30-2.75 (m, 16H,  $\text{CH}_2$ ), 3.93 (c, 4H, R-CH-Ar<sub>2</sub>), 3.99 (d, 4H, Ar-CH<sub>2</sub>-N,  $J = 17.4$  Hz), 4.15 (d, 4H, Ar-CH<sub>2</sub>-N,  $J = 17.7$  Hz), 4.25 (t, 4H, Ph-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH-Ar<sub>2</sub>,  $J = 7.5$  Hz), 4.75 (d, 4H, O-CH<sub>2</sub>-N,  $J = 9.9$  Hz), 5.04 (d, 4H, O-CH<sub>2</sub>-N,  $J = 9.9$  Hz), 7.11-7.37 (m, 32H, Ar), 7.63 (s, 4H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.63 ( $\text{CH}_3$ ), 32.52 ( $\text{R-CH-Ar}_2$ ), 34.52, 36.03 ( $\text{CH}_2$ ), 44.05 ( $\text{CH}$ ), 57.81 ( $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$ ), 81.22 ( $\text{O-CH}_2\text{-N}$ ), 108.87, 121.03, 123.21, 125.87, 127.33, 128.23, 128.43, 141.85, 144.12 ( $\text{Ar}$ ), 148.91 ( $\text{Ar-OH}$ ), 149.73 ( $\text{Ar-O}$ ).  
 $\text{EM (FAB}^+) = 1456$ .

## Síntesis del derivado 2d



### Metodología.

En un matraz bola de 100 mL se adicionaron: 1.06 gramos (0.0012 mol) del resorcinareno **2**, 20 mL de una mezcla etanol-benceno 1:1, 3.0 mL de formaldehído al 37 %, 0.174 g (0.048 mol) de 4-*n*-butilanilina y 3 gotas de ácido acético glacial (98 %). La mezcla se calentó a 40° C y se agitó con parrilla de agitación magnética por 8 hrs. Para detener la reacción se agregaron 50 mL de agua que se separaron de la fase orgánica en un embudo de extracción. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. El sólido se redisolvió en 10 mL de diclorometano y posteriormente se adicionaron 50 mL de metanol obteniéndose un precipitado color rosa 1.59 g (85 % de rendimiento). p.f.: 128-130 °C

### Datos espectroscópicos:

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ , 3388, 3025, 2928, 2857, 1609, 1515, 1472, 1374, 1255, 1216, 1057, 906, 698.

UV-Vis: 259, 285 nm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91-0.87 (m, 124H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.32$  Hz), 1.29 (2, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 1.54-1.84 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 2.12-2.17 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 2.4-2.51 (m, 24H,  $\text{CH}_2$ ), 4.25 (m, 4H, R- $\text{CH-Ar}_2$ ), 4.36 (d, 4H, Ar- $\text{CH}_2\text{-N}$ ,  $J = 17.10$  Hz), 4.52 (d, 4H, Ar- $\text{CH}_2\text{-N}$ ,  $J = 17.13$  Hz), 5.30 (d, 4H, O- $\text{CH}_2\text{-N}$ ,  $J = 10.18$  Hz), 5.35 (d, 4H, O- $\text{CH}_2\text{-N}$ ,  $J = 10.18$  Hz), 6.97 (d,

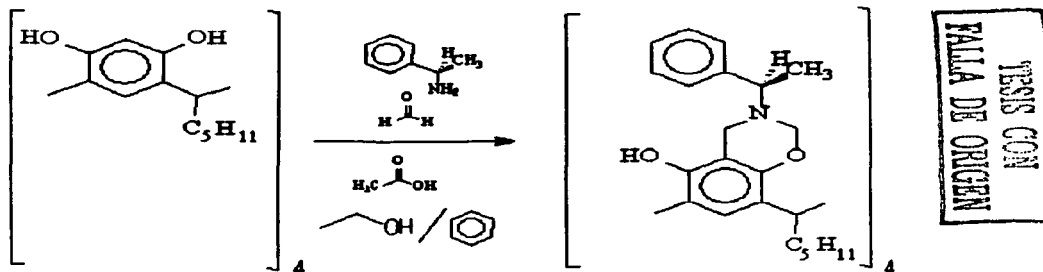


4H, Ar,  $J = 8.51$  Hz), 7.01 (s, 4H, Ar), 7.03 (d, 4H, Ar,  $J = 8.64$  Hz), 7.06-7.19 (m, 20H, Ar), 7.68 (s, 4H, OH).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.96, 14.13 ( $2\text{CH}_3$ ), 22.37 ( $\text{CH}_2$ ), 22.71, 28.05, 29.44, 29.75, 31.97, 32.66, 33.76 ( $\text{CH}_2$ ), 34.80 ( $\text{CH}$ ), 41.21(Ar- $\text{CH}_2$ -N), 88.11 (O- $\text{CH}_2$ -N), 109.48, 118.31, 121.21, 148.52, 123.81, 124.31, 129.05, 135.99 (Ar), 146.14 (Ar-OH), 148.43(Ar-O).

EM (FAB $^+$ ) = 1596.

## Síntesis del derivado 3a



### Metodología:

En un matraz bola de 100 mL se agregaron: un gramo del resorcinareno **3**, 20 mL de una mezcla etanol-benceno 1:1, 3.0 mL de formaldehído al 37 %, 0.6 mL de (*R*)- $\alpha$ -metilbencilamina y 3 gotas de ácido acético glacial (98 %). La mezcla se calentó a 40° C y se agitó con parrilla de agitación magnética por 24 hrs. Al término de este tiempo se agregaron 50 mL de agua que se separaron de la fase orgánica en un embudo de extracción. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. El sólido se redisolvió en 10 mL de diclorometano y posteriormente se adicionaron 50 mL de metanol, precipitando un sólido rosa. Este sólido (mezcla epimérica), fue lavado con 20 mL de hexano y la solución se concentró con rotavapor. El concentrado se volvió a precipitar con 50 mL de metanol y el precipitado se cristalizó con una mezcla diclorometano-acetona 1:1. Se obtuvieron 1.23 g (83 % de rendimiento).

### Datos espectroscópicos

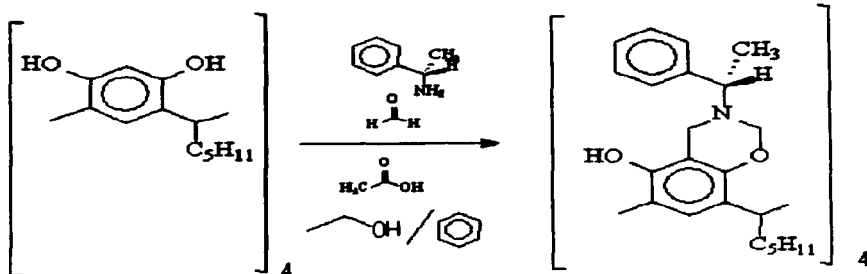
R.O.  $[\alpha]_D(\text{CHCl}_3, 1 \text{ mg/mL})$ : +117°.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (t, 12H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7.05$  Hz), 1.32 (m, 24H,  $\text{CH}_2$ ), 2.17 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 3.73 (d, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ,  $J=17.58$  Hz), 3.82 (c, 4H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ar}$ ,  $J=6.6$  Hz), 3.97 (d, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ,  $J=17.61$  Hz), 4.20 (t, 4H,  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{CHAr}_2$ ,  $J=7.92$  Hz), 4.93 (d, 4H,  $\text{O-CH}_2\text{-N}$ ,  $J=9.9$  Hz), 5.13 (d, 4H,  $\text{O-CH}_2\text{-N}$ ,  $J=9.9$  Hz), 6.95 (t, 4H,  $\text{ArH}_a$ ,  $J=7.2$ Hz), 6.95 (t, 8H,  $\text{ArH}_b$ ,  $J=7.6$  Hz), 7.11 (s, 4H,  $\text{ArH}_c$ ), 7.18 (d, 8H,  $\text{ArH}_d$ ,  $J=7.2$  Hz), 7.66 (s, 4H,  $\text{ArOH}$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.17 ( $\text{CH}_3$ ), 21.41 ( $\text{Ph-CH-CH}_3$ ), 22.69, 27.81, 31.97 ( $\text{CH}_2$ ), 32.75 ( $n\text{-pent-CH-Ar}_2$ ), 33.69 ( $\text{CH}_2$ ), 44.54 ( $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$ ), 58.04 ( $\text{CH}$ ), 80.92 ( $\text{N-CH}_2\text{-O}$ ), 108.92 ( $\text{C}_{ipso}\text{-CH}_2\text{-N}$ ), 121.07, 123.48, 124.32, 127.02, 128.21 ( $\text{Ar}$ ), 144.50 ( $\text{C}_{ipso}\text{-N}$ ), 148.72 ( $\text{Ar-OH}$ ), 149.57 ( $\text{Ar-OCH}_2\text{-N}$ ).

EM (FAB $^+$ ) = 1348.

## Síntesis del derivado 3b



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### Metodología:

En un matraz bola de 100 mL se añadieron: un gramo del resorcinareno 3, 20 mL de una mezcla etanol-benceno 1:1, 3.0 mL de formaldehído al 37 %, 0.6 mL de (*S*)- $\alpha$ -metilbencilamina y 3 gotas de ácido acético glacial (98 %). La mezcla se calentó a 40° C y se agitó con parrilla de agitación magnética por 24 hrs. Al término de este lapso se agregaron 50 mL de agua que se separaron la fase orgánica en un embudo de extracción. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. El sólido se redisolvió en 10 mL de diclorometano y posteriormente se adicionaron 50 mL de metanol, precipitando un sólido rosa. Este sólido (mezcla epimérica), fue lavado con 20 mL de hexano y la solución se concentró con rotavapor. El concentrado se volvió a precipitar con 50 mL de metanol y se cristalizó con una mezcla diclorometano-acetona 1:1. 1.30 g (74.2 % de rendimiento).

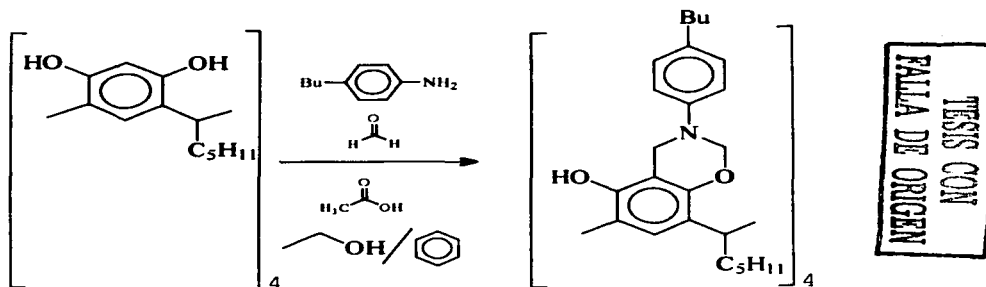
### Datos espectroscópicos.

R.O.  $[\alpha]_D$  (CHCl<sub>3</sub>, 2 mg/mL): -137°.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.91 (t, 12H, CH<sub>3</sub>,  $J$  = 7.05 Hz), 1.32 (m, 24H, CH<sub>2</sub>), 2.17 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (d, 2H, ArCH<sub>2</sub>N,  $J$  = 17.7 Hz), 3.85 (c, 4H, CH(CH<sub>3</sub>)Ar,  $J$  = 6.3 Hz), 3.97 (d, 4H, ArCH<sub>2</sub>N,  $J$  = 17.4 Hz), 4.19 (t, 4H, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>CHAr<sub>2</sub>,  $J$  = 7.8 Hz), 4.93 (d, 4H, OCH<sub>2</sub>N,  $J$  = 10.2 Hz), 5.14 (d, 2H, OCH<sub>2</sub>N,  $J$  = 9.9 Hz), 6.95 (t, 4H, ArH<sub>a</sub>,  $J$  = 7.2 Hz), 7.05 (t, 8H, ArH<sub>b</sub>,  $J$  = 7.6 Hz), 7.11 (s, 4H, ArH<sub>c</sub>), 7.18 (d, 8H, ArH<sub>d</sub>,  $J$  = 7.2 Hz), 7.67 (s, 4H, ArOH).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.17 ( $\text{CH}_3$ ), 21.41 ( $\text{Ph-CH-CH}_3$ ), 22.69, 27.81, 31.97 ( $\text{CH}_2$ ), 32.76 ( $n\text{-pent-CH-Ar}_2$ ), 33.69 ( $\text{CH}_2$ ), 44.54 ( $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$ ), 58.04 ( $\text{CH}$ ), 80.92 ( $\text{N-CH}_2\text{-O}$ ), 108.92 ( $\text{C}_{\text{ipso-CH}_2\text{-N}}$ ), 121.07, 123.48, 124.32, 127.02, 128.21 ( $\text{Ar}$ ), 144.50 ( $\text{C}_{\text{ipso-N}}$ ), 148.72 ( $\text{Ar-OH}$ ), 149.57 ( $\text{Ar-OCH}_2\text{-N}$ ).  
EM ( $\text{FAB}^+$ ) = 1348.

### Síntesis del derivado 3c



TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

### Metodología:

En un matraz bola de 100 mL se adicionaron: 1.06 gramos (0.0012 mol) del resorcinareno **3**, 20 mL de una mezcla etanol-benceno 1:1, 3.0 mL de formaldehído al 37 %, 0.204 g (0.048 mol) de 4-*n*-butilanilina y 3 gotas de ácido acético glacial (98 %). La mezcla se calentó a 40° C y se agitó con parrilla de agitación magnética por 8 hrs. Al término de este lapso se agregaron 50 mL de agua que se separaron de la fase orgánica en un embudo de extracción. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. El sólido se redisolvió en 10 mL de diclorometano y posteriormente se adicionaron 50 mL de metanol, obteniéndose un sólido color rosa, 1.59 g (90 % de rendimiento).

### Datos espectroscópicos

IR cm<sup>-1</sup>: 3388, 3025, 2928, 2857, 1609, 1515, 1472, 1374, 1255, 1216, 1057, 906, 698.

UV-Vis: 277, 363 nm.

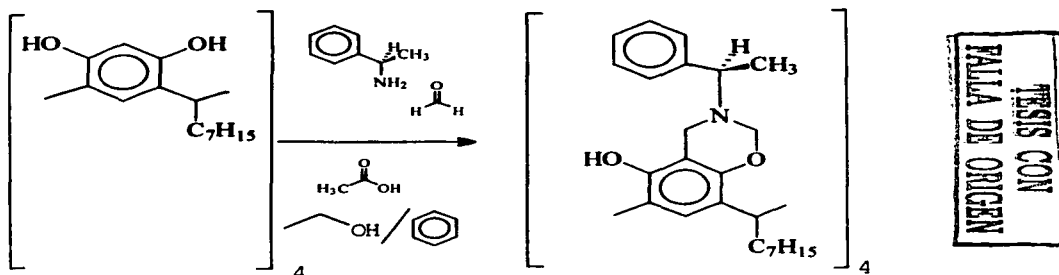
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.80 (t, 24H, CH<sub>3</sub>, *J* = 6.61 Hz) 1.30 (sa, 20H, CH<sub>2</sub>), 1.52 (sa, 14, CH<sub>2</sub>), 1.55 (sa, 8H, CH<sub>2</sub>), 2.46-2.50 (sa, 14H, CH<sub>2</sub>), 4.18 (m, 4H, R-CH-Ar<sub>2</sub>), 4.36 (d, 4H, Ar-CH<sub>2</sub>-N, *J* = 17.11 Hz), 4.51 (d, 4H, Ar-CH<sub>2</sub>-N, *J* = 17.13 Hz), 5.30 (d, 4H, O-CH<sub>2</sub>-N, *J* = 10.18 Hz), 5.35 (d, 4H, O-CH<sub>2</sub>-N, *J* = 10.14 Hz), 6.95 (d, 8H, Ar, *J* = 9.04 Hz), 6.96 (d, 8H, Ar, *J* = 8.70 Hz), 7.01 (s, 4H, Ar), 7.66 (s, 4H, OH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 13.95, 14.15 (2CH<sub>3</sub>), 22.33 (CH<sub>2</sub>), 22.35, 22.68, 25.76, 27.73, 31.92, 32.62, 33.74 (CH<sub>2</sub>), 34.78 (CH), 42.38 (Ar-CH<sub>2</sub>-N), 88.11 (O-CH<sub>2</sub>-N).

110.88, 118.30, 123.16, 124.10, 125.88, 129.05, 141.91 (Ar), 148.27 (Ar.OH), 149.92 (Ar-O).

EM (FAB<sup>+</sup>) = 1460.

## Síntesis del derivado 4a



TESIS CON  
 FALTA DE ORIGEN

### Metodología:

En un matraz bola de 100 mL se añadieron: un gramo del resorcinareno 4, 20 mL de una mezcla etanol-benceno 1:1, 3.0 mL de formaldehído al 37 %, 0.6 mL de (*R*)- $\alpha$ -metilbencilamina y 3 gotas de ácido acético glacial (98 %). La mezcla se calentó a 40° C y se agitó con parrilla de agitación magnética por 24 hrs. Al término de este lapso se agregaron 50 mL de agua que se separaron de la fase orgánica en un embudo de extracción. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor y se redisolvió en 10 mL de diclorometano al que se adicionaron 50 mL de metanol, precipitando un sólido rosa. Este sólido (mezcla epimérica), fue lavado con 20 mL de hexano y la solución se concentró en un rotavapor. El concentrado se volvió a precipitar con 50 mL de metanol y se recrystalizó con una mezcla diclorometano-acetona 1:1. Polvo rosa. 1.25 g (71.6 % de rendimiento).

R.O.  $[\alpha]_D$  (CHCl<sub>3</sub>, 2 mg/mL): +72.5°.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.89 (t, 12H, CH<sub>3</sub>,  $J = 6.6$  Hz), 1.30 (m, 40H, CH<sub>2</sub>), 2.17 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (d, 2H, ArCH<sub>2</sub>N,  $J = 17.61$  Hz), 3.82 (c, 4H, CH(CH<sub>3</sub>)Ar,  $J = 6.51$  Hz), 3.93 (d, 2H, ArCH<sub>2</sub>N,  $J = 17.82$  Hz), 4.20 (t, 4H, C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>CHAr<sub>2</sub>,  $J = 7.59$  Hz), 4.92 (d, 2H, OCH<sub>2</sub>N,  $J = 10.2$  Hz), 5.14 (d, 2H, OCH<sub>2</sub>N,  $J = 9.87$  Hz), 6.94 (t, 4H, ArH<sub>a</sub>,  $J = 7.2$  Hz), 7.04 (t, 8H, ArH<sub>b</sub>,  $J = 7.6$  Hz), 7.11 (s, 4H, ArH<sub>c</sub>), 7.17 (d, 8H, ArH<sub>d</sub>,  $J = 7.2$  Hz), 7.66 (s, 4H, ArOH).

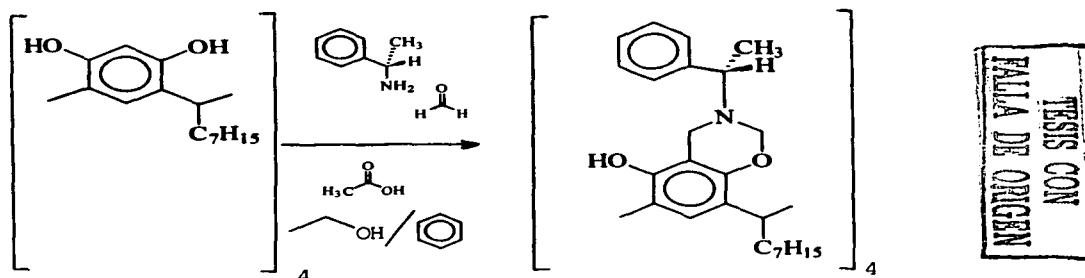
<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 14.11 (CH<sub>3</sub>), 21.41 (Ph-CH-CH<sub>3</sub>), 22.65, 28.12, 29.41, 29.74, 31.71 (CH<sub>2</sub>), 32.68 (n-und-CH-Ar<sub>2</sub>), 33.71 (CH<sub>2</sub>), 44.55 (Ar-CH<sub>2</sub>-N), 58.03 (N-CH-



CH<sub>3</sub>), 80.92 (N-CH<sub>2</sub>-O), 108.92 (C<sub>ipso</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 121.10, 123.44, 124.29, 127.02, 128.21 (Ar), 144.51 (C<sub>ipso</sub>-N), 148.71 (Ar-OH), 149.57 (Ar-OCH<sub>2</sub>-N).

EM (FAB<sup>+</sup>) = 1460.

## Síntesis del derivado 4b



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### Metodología.

En un matraz bola de 100 mL se añadieron: un gramo del resorcinareno 4, 20 mL de una mezcla etanol-benceno 1:1, 3.0 mL de formaldehído al 37 %, 0.6 mL de (*S*)- $\alpha$ -metilbencilamina y 3 gotas de ácido acético glacial (98 %). La mezcla se calentó a 40° C y se agitó con parrilla de agitación magnética por 24 hrs. Al término de este lapso se añadieron 50 mL de agua y se separó de la fase orgánica en un embudo de extracción. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. El concentrado se redisolvió en 10 mL de diclorometano y posteriormente se adicionaron 50 mL de metanol, precipitando un sólido rosa. Este sólido (mezcla epimérica), fue lavado con 20 mL de hexano y la solución se concentró en un rotavapor. El concentrado se volvió a precipitar con 50 mL de metanol y se recrystalizó con una mezcla diclorometano-acetona 1:1. 1.09 g (62.2 % de rendimiento).

### Datos espectroscópicos.

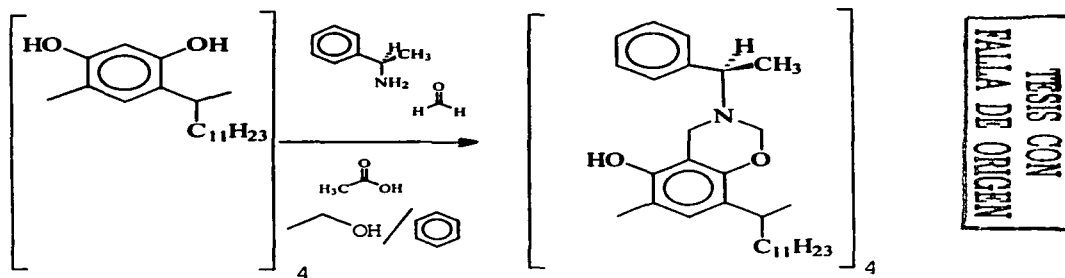
R.O.  $[\alpha]_{D}^{25}$  (CHCl<sub>3</sub>, 2 mg/mL): -116°.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.88 (t, 12H, CH<sub>3</sub>,  $J = 6.6$  Hz), 1.33 (m, 40H, CH<sub>2</sub>), 2.17 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (d, 2H, ArCH<sub>2</sub>N,  $J = 17.61$  Hz), 3.82 (c, 4H, CH(CH<sub>3</sub>)Ar,  $J = 6.54$  Hz), 3.97 (d, 2H, ArCH<sub>2</sub>N,  $J = 17.52$  Hz), 4.19 (t, 4H, C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>CHAr<sub>2</sub>,  $J = 7.59$  Hz), 4.92 (d, 2H, OCH<sub>2</sub>N,  $J = 10.2$  Hz), 5.13 (d, 2H, OCH<sub>2</sub>N,  $J = 9.9$  Hz), 6.94 (t, 4H, ArH<sub>a</sub>,  $J = 7.2$  Hz), 7.03 (t, 8H, ArH<sub>b</sub>,  $J = 7.6$  Hz), 7.10 (s, 4H, ArH<sub>c</sub>), 7.17(d, 8H, ArH<sub>d</sub>,  $J = 7.2$  Hz), 7.65 (s, 4H, ArOH).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 14.11 (CH<sub>3</sub>), 21.42 (Ph-CH-CH<sub>3</sub>), 22.65, 28.08, 29.35, 29.64, 31.92 (CH<sub>2</sub>), 32.67 (n-und-CH-Ar<sub>2</sub>), 33.71 (CH<sub>2</sub>), 44.54 (Ar-CH<sub>2</sub>-N), 58.02 (N-

Me-CH-Ph); 80.91 (N-CH<sub>2</sub>-O); 108.91 (C<sub>ipso</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 121.09, 123.44, 124.21, 127.01, 128.20(Ar), 144.51 (C<sub>ipso</sub>-N), 148.71 (Ar-OH), 149.56 (Ar-OCH<sub>2</sub>-N).  
EM (FAB<sup>+</sup>) = 1460.

## Síntesis del derivado 6a



### Metodología:

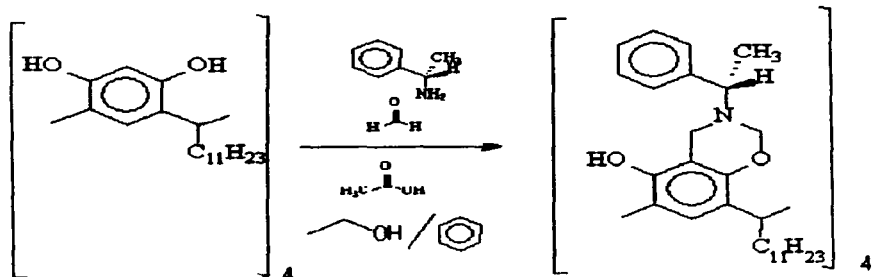
En un matraz bola de 100 mL se adicionaron: un gramo del resorcinareno 6, 20 mL de una mezcla etanol-benceno 1:1, 3.0 mL de formaldehído al 37 %, 0.6 mL de (*R*)- $\alpha$ -metilbencilamina y 3 gotas de ácido acético glacial (98 %). La mezcla se calentó a 40° C y se agitó con parrilla de agitación magnética por 24 hrs. Al término de este lapso se adicionaron 50 mL de agua que se separaron de la fase orgánica en un embudo de extracción. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. El sólido se redisolvió en 10 mL de diclorometano y posteriormente se adicionaron 50 mL de metanol, precipitando un sólido rosa. Este sólido (mezcla epimérica), fue lavado con 20 mL de hexano y la solución se concentró con rotavapor. El concentrado se volvió a precipitar con 50 mL de metanol y se cristalizó con una mezcla diclorometano-acetona 1:1. 0.90 g (58.7 % de rendimiento).

### Datos espectroscópicos.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (t, 12H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.6$  Hz), 1.27 (m, 72H,  $\text{CH}_2$ ). 2.17 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 3.73 (d, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ,  $J = 18.0$  Hz), 3.79 (c, 4H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ar}$ ,  $J = 6.3$  Hz), 3.97 (d, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ,  $J = 17.7$  Hz), 4.19 (t, 4H,  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{CHAr}_2$ ,  $J = 7.8$  Hz), 4.92 (d, 2H,  $\text{OCH}_2\text{N}$ ,  $J = 10.2$  Hz), 5.14 (d, 2H,  $\text{OCH}_2\text{N}$ ,  $J = 9.9$  Hz), 6.95 (t, 4H,  $\text{ArH}_a$ ,  $J = 7.2$  Hz), 7.05 (t, 8H,  $\text{ArH}_b$ ,  $J = 7.6$  Hz) 7.11 (s, 4H,  $\text{ArH}_c$ ) 7.17 (d, 8H,  $\text{ArH}_d$ ,  $J = 7.2$  Hz); 7.66 (s, 4H,  $\text{ArOH}$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 14.11 ( $\text{CH}_3$ ), 21.41 ( $\text{Ph-CH-CH}_3$ ), 22.69, 28.12, 29.74, 31.95 ( $\text{CH}_2$ ), 32.76 ( $n\text{-und-CH-Ar}_2$ ), 33.71 ( $\text{CH}_2$ ), 44.54 ( $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$ ), 58.04 ( $\text{N-Me-CH-Ph}$ ), 80.92 ( $\text{N-CH}_2\text{-O}$ ), 108.87 ( $\text{C}_{\text{ipso}}\text{-CH}_2\text{-N}$ ), 121.11, 123.44, 124.32, 127.36, 128.23 ( $\text{Ar}$ ), 144.47 ( $\text{C}_{\text{ipso}}\text{-N}$ ), 148.69 ( $\text{Ar-OH}$ ), 149.58 ( $\text{Ar-OCH}_2\text{-N}$ ).  
EM ( $\text{FAB}^+$ ) = 1685.

## Síntesis del derivado 6b



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### Metodología:

En un matraz bola de 100 mL se vertieron: un gramo del resorcinareno **6**, 20 mL de una mezcla etanol-benceno 1:1, 3.0 mL de formaldehído al 37 %, 0.6 mL de (S)- $\alpha$ -metilbencilamina y 3 gotas de ácido acético glacial (98 %). La mezcla se calentó a 40° C y se agitó con parrilla de agitación magnética por 24 hrs. Al término de este lapso se adicionaron 50 mL de agua que se separaron de la fase orgánica en un embudo de extracción. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. El sólido se redisolvió en 10 mL de diclorometano y posteriormente se adicionaron 50 mL de metanol para precipitar el producto, obteniéndose un polvo rosa, 1.02 g (66.6 % de rendimiento).

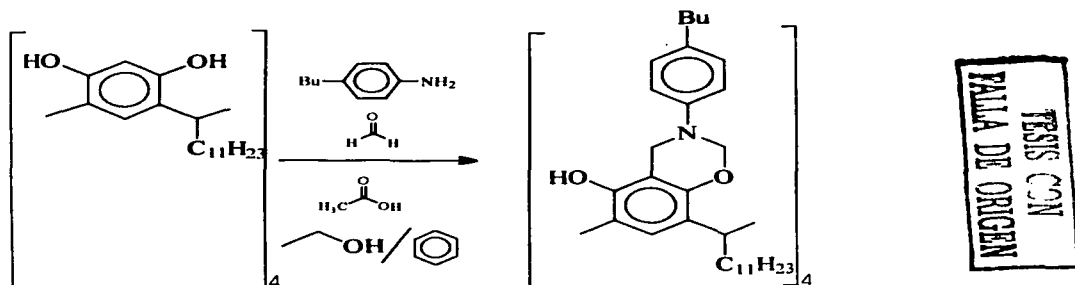
### Datos espectroscópicos.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.87 (t, 12H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.6\text{Hz}$ ); 1.30 (m, 72H,  $\text{CH}_2$ ), 2.05-2.25 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 3.72 (d, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ,  $J = 17.52\text{ Hz}$ ) 3.81 (c, 4H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ar}$ ,  $J = 8.94\text{ Hz}$ ), 3.94 (d, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ,  $J = 17.52\text{ Hz}$ ), 4.19 (t, 4H,  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{CHAr}_2$ ,  $J = 7.74\text{ Hz}$ ), 4.91 (d, 2H,  $\text{OCH}_2\text{N}$ ,  $J = 10.23\text{ Hz}$ ), 5.12 (d, 2H,  $\text{OCH}_2\text{N}$ ,  $J = 10.2\text{ Hz}$ ), 6.93 (t, 4H,  $\text{ArH}_a$ ,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 7.00 (t, 8H,  $\text{ArH}_b$ ,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 7.09 (s, 4H,  $\text{ArH}_c$ ), 7.16 (d, 8H,  $\text{ArH}_d$ ,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 7.64 (s, 4H,  $\text{ArOH}$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.11 ( $\text{CH}_3$ ), 21.42 ( $\text{Ph-CH-CH}_3$ ), 22.69, 28.12, 29.41, 29.74, 31.95 ( $\text{CH}_2$ ), 32.68 ( $\text{n-und-CH-Ar}_2$ ), 33.72 ( $\text{CH}_2$ ), 44.55 ( $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$ ), 58.03 (N-

MeCH-Ph), 80.92 (N-CH<sub>2</sub>-O), 108.91 (C<sub>ipso</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 121.10, 123.44, 124.30, 127.02, 128.21 (Ar), 144.51 (C<sub>ipso</sub>-N), 148.71 (Ar-OH), 149.57 (Ar-OCH<sub>2</sub>-N).  
EM (FAB<sup>+</sup>) = 1552.

## Síntesis del derivado 6c



### Metodología:

En un matraz bola de 100 mL se adicionaron: 1.06 gramos (0.012 mol) del resorcinareno **6**, 20 mL de una mezcla etanol-benceno 1:1, 3.0 mL de formaldehído al 37 %, 0.143 g (0.048 mol) de 4-*n*-butilnilina y 3 gotas de ácido acético glacial (98 %). La mezcla se calentó y se agitó con parrilla de agitación magnética por 8 hrs. Al término de este lapso se adicionaron 50 mL de agua que se separaron de la fase orgánica por decantación. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. El concentrado se redisolvió en 10 mL de diclorometano y posteriormente se adicionaron 50 mL de metanol, obteniéndose un precipitando de color rosa, 1.43 g (83 % de rendimiento). p.f.: 114-116 °C.

### Datos espectroscópicos.

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3388, 3025, 2928, 2857, 1609, 1515, 1472, 1374, 1255, 1216, 1057, 906, 698.

UV-Vis: 277, 363 nm.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.91-0.87 (m, 24H, CH<sub>3</sub>), 1.26 (m, 62H, CH<sub>2</sub>), 1.54-1.48 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 2.12-2.17 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 2.51-2.47 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 4.18 (m, 4H, R-CH-Ar<sub>2</sub>), 4.36 (d, 4H, Ar-CH<sub>2</sub>-N, *J* = 17.10 Hz), 4.52 (d, 4H, Ar-CH<sub>2</sub>-N, *J* = 17.13 Hz), 5.30 (d, 4H, O-CH<sub>2</sub>-N, *J* = 10.14 Hz), 5.35 (d, 4H, O-CH<sub>2</sub>-N, *J* = 10.16 Hz), 6.97 (d, 8H, Ar, *J* = 8.51 Hz), 7.03 (d, 8H, Ar, *J* = 8.64 Hz), 7.06 (s, 4H, Ar), 7.69 (s, 4H, OH).



$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.96, 14.14 (2 $\text{CH}_3$ ), 22.37, 22.71, 28.05, 29.44, 29.75, 31.97, 32.66 ( $\text{CH}_2$ ), 33.76 ( $\text{CH}$ ), 46.44 ( $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$ ), 88.15 ( $\text{O-CH}_2\text{-N}$ ), 109.48, 118.31, 121.21, 123.81, 124.31, 129.05, 135.99, 146.14 ( $\text{Ar}$ ), 148.43 ( $\text{Ar-OH}$ ), 148.82 ( $\text{Ar-O}$ ).  
EM (FAB $^+$ ) = 1796.

### 3 Discusión de resultados.

#### 3.1 Resorcinarenos.

En la síntesis de macrociclos a partir del resorcinol con aldehidos alifáticos y aromáticos existe la posibilidad de obtener diferentes conforméromos. La conformación de los macrociclos en la síntesis de los resorcinarenos depende del tamaño o volumen del aldehído y de las condiciones de reacción como son la temperatura, disolvente empleado, etc.

La síntesis del resorcinareno **1** consistió en disolver 4 g de resorcinol en 60 mL de etanol al que se adicionaron 6.2 mL de benzaldehído. La reacción fue catalizada con ácido clorhídrico concentrado y se calentó a 70°C con agitación magnética, monitoreando el avance de reacción por medio de cromatografía en capa fina (TLC).

Una vez concluida la reacción, se adicionó agua para precipitar el producto, el cual se lavó con agua para remover los residuos del ácido y posteriormente se lavó sucesivamente con hexano, acetato de etilo, diclorometano y metanol.

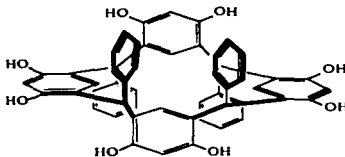
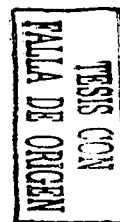


Figura 3.1: Resorcinareno 1.



La formación del resorcinareno **1** se comprobó mediante espectrometría de masas, técnica FAB<sup>+</sup> observándose la señal del ión molecular a 792 m/z (Apéndice 2).

El espectro de resonancia magnética nuclear (<sup>1</sup>H-RMN) del resorcinareno **1** (apéndice 3) se observan: dos singuletes a 5.53 y 6.14 ppm, asignados a los protones del metino puente; un par de señales a 5.53 y 5.64 ppm, asignadas a los protones en posición *orto* y *meta* a los grupos hidroxilo; dos multipletes uno a 6.59-6.63 y otro de 6.72-6.76 ppm, correspondientes a los protones de los grupos fenilo; multipletes de 6.84-6.87

ppm, correspondientes a los protones de los fenilos y un par de singuletes a 8.48 y 8.59 ppm asignados a los protones de los grupos OH.

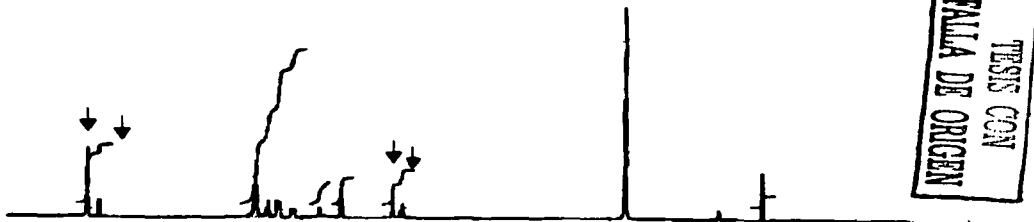


Figura 3.2: Señales del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **1a**.

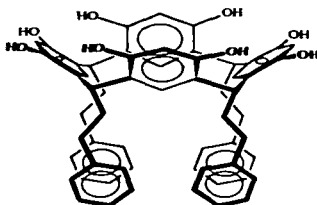
En el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN) (Apéndice 3), se observan las señales siguientes: a 41.42 y 42.14 ppm, asignadas a los metinos puente; una señal a 101.63 ppm, asignada al carbono *orto*; señales a 102.04, 120.43, 120.62, 121.03, 124.41, 124.55, 126.96, 127.17, 128.60 y 128.95 ppm, asignadas a los carbonos aromáticos; a 131.80 ppm, asignada al carbono *meta* a los hidroxilos; a 144.28 y 145.76 ppm, asignadas a los carbonos *ipso* de los fenilos y por último, dos señales a 152.55 y 152.76 ppm, correspondiente a los carbonos aromáticos base de oxígeno.

De acuerdo con la resonancia magnética nuclear de protón en donde, la multiplicidad de las señales para los protones del fenol y la multiplicidad de las señales de los metinos se puede concluir que la conformación del macrociclo es de sofá como se puede observar en la figura 3.1. La conformación del resorcinareno fue confirmada por difracción de rayos X por nuestro grupo de investigación.

Para poder modificar la conformación de los resorcinarenos se decidió emplear aldehidos con un mayor peso molecular. Para lo cual, se empleó el resorcinareno **2**.

La síntesis del resorcinareno **2** consistió en disolver 5 g de resorcinol en 65 mL de etanol, posteriormente se adicionaron 7.2 mL de hidrocinaldehido. La reacción fue catalizada con ácido clorhídrico concentrado y la mezcla fue calentada a reflujo con agitación magnética, monitoreando el avance de reacción por medio de cromatografía en capa fina (TLC).

Una vez concluida la reacción, se adicionó agua para precipitar el producto, que se lavó con agua para remover los residuos del ácido.



TESIS CON  
PALA DE ORIGEN

figura 3.3: Resorcinareno 2.

La formación del resorcinareno 2 se comprobó mediante espectrometría de masas, técnica FAB<sup>+</sup> observándose la señal del ión molecular a 904 m/z (Apéndice 5).

El espectro de resonancia magnética nuclear (<sup>1</sup>H-RMN) del resorcinareno 2 (Apéndice 6) se observan: dos multipletes en los intervalos 2.5-2.6 y 2.8-3.0 ppm, asignados a los protones de los metilenos de las cadenas del metino puente; un triplete a 4.36 ppm ( $J = 7.2$  Hz), correspondiente a los protones del metino puente; un singulete a 6.27 ppm, asignado a los protones en posición *orto* a los grupos hidroxilo; un multiplete entre 7.1 y 7.2 ppm, correspondiente a los protones de los grupos fenilo; un singulete a 7.71 ppm, correspondientes a los protones en posición *meta* a los grupos hidroxilo y por último, un singulete a 8.55 ppm asignado a los protones de los grupos OH.

En el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (<sup>13</sup>C-RMN) (Apéndice 7), se observan las señales siguientes: a 33.52 y 34.64 ppm correspondientes a los metilenos; a 35.54 ppm, asignada a los metinos puente; a 102.98 ppm, asignada a los carbonos CH del sistema aromático, *orto* a los grupos hidroxilo; a 123.71 ppm asignada a los carbonos aromáticos, *meta* a los hidroxilos, una señal a 124.67 ppm asignada a los carbonos aromáticos unidos a metinos puente; a 126.01, 128.48 y 128.56 ppm, asignadas a los carbonos aromáticos; a 141.64 ppm asignada a los carbonos *ipso* de los fenilos y por último, una señal a 150.62 ppm correspondiente a los carbonos aromáticos base de oxígeno.

De acuerdo a los datos de  $^1\text{H}$ -RMN, donde se observa un singulete para los 4 metilenos de unión y un singulete para los 8 protones de los grupos hidroxilos se concluyó que la conformación del resorcinareno es la de corona.

En la síntesis del resorcinareno **3** se empleó la misma metodología del resorcinareno anterior.

La formación del resorcinareno **3** se comprobó mediante espectrometría de masas, técnica FAB<sup>+</sup> observando la señal del ión molecular a 768 m/z (Apéndice 8).

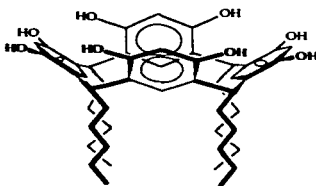
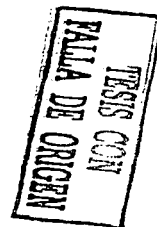


Figura 3.4: Resorcinareno 3.



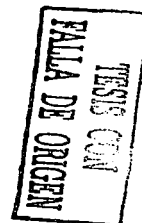
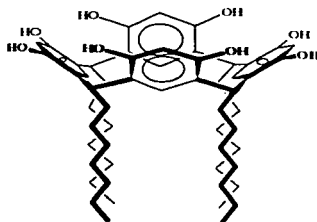
En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del resorcinareno **3** (Apéndice 9) se observan: un multiplete a 0.89 ppm, correspondiente a los protones de los grupos metilo; un multiplete en 3.46 ppm, asignado a los protones de los metilenos de las cadenas del metino puente, un triplete a 4.31 ppm ( $J = 7.2$  Hz), correspondiente a los protones del metino puente; un singulete a 6.25 ppm, asignado a los protones en posición *orto* a los grupos hidroxilo; un singulete a 7.56 ppm, correspondiente a los protones en posición *meta* a los grupos hidroxilo y por último, un singulete a 8.58 ppm asignado a los protones de los grupos OH.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Apéndice 10), se observan las señales siguientes: a 13.96 ppm, correspondiente a los metilos; señales de 22.52 a 31.78 ppm, correspondientes a los metilenos; 33.19 ppm, señal asignada a los metinos puente; a 103.31 ppm, asignada a los CH's *orto* a los grupos hidroxilo; a 123.04 ppm, asignada a los carbonos *meta* a los hidroxilos; a 124.17 ppm, asignada a los carbonos aromáticos unidos a metinos puente y una señal a 151.47 ppm correspondiente a los carbonos aromáticos base de oxígeno.

De acuerdo a los datos de  $^1\text{H}$ -RMN, donde se observa un singulete para los 4 metilenos de unión y un singulete para los 8 protones de los grupos hidroxilos se concluyó que la conformación del resorcinareno es la de corona.

En la síntesis del resorcinareno **4** se empleó la misma metodología de los resorcinarenos anteriores.

La formación del resorcinareno **4** se comprobó mediante espectrometría de masas. técnica FAB<sup>+</sup> observando la señal del ión molecular a 880 m/z (Apéndice 11).



**Figura 3.5:** Resorcinareno **4**.

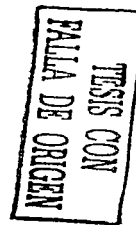
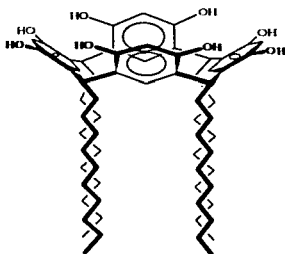
En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del resorcinareno **4** (Apéndice 12) se observan: Un triplete a 0.87 ppm ( $J = 5.7$  Hz) correspondiente a los protones de los grupos metilo; multipletes en 1.2-1.5 ppm, 2.1-2.3 ppm, y 3.4-3.5 ppm, asignados a los protones de los metilenos de las cadenas alifáticas; un triplete a 4.29 ppm ( $J = 7.8$  Hz), correspondiente a los protones del metino puente; un singulete a 6.23 ppm, asignado a los protones en posición *orto* a los grupos hidroxilo; un singulete a 7.51 ppm, correspondiente a los protones en posición *meta* a los grupos hidroxilo y por último, un singulete a 8.60 ppm asignado a los protones de los grupos OH.

En el espectro de <sup>13</sup>C-RMN (Apéndice 13), se observan las señales siguientes: a 14.37 ppm correspondiente a los metilos; de 23.34 a 32.72 ppm, correspondientes a los metilenos; a 34.32 ppm, asignada a los metinos puente; a 103.72 ppm, asignada a los CH<sup>+</sup>*orto* a los grupos hidroxilo; a 125.19 ppm, asignada a los carbonos aromáticos unidos a metinos puente; a 125.29 ppm, asignada a los carbonos *meta* a los hidroxilos y a 152.70 ppm, correspondiente a los carbonos aromáticos base de oxígeno.

De acuerdo a los datos de  $^1\text{H}$ -RMN, donde se observa un singulete para los 4 metilenos de unión y un singulete para los 8 protones de los grupos hidroxilos se concluyó que la conformación del resorcinareno es la de corona.

En la síntesis del resorcinareno **5** se empleó la misma metodología de los resorcinarenos anteriores.

La formación del resorcinareno **5** se comprobó mediante espectrometría de masas, técnica FAB $^+$  observando la señal del ión molecular a 1049 m/z (Apéndice 14).



**Figura 3.6:** Resorcinareno **5**.

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del resorcinareno **5** (Apéndice 15) se observan: un triplete a 0.89 ppm ( $J = 6.9$  Hz), correspondiente a los protones de los grupos metilo: multipletes en 1.2-1.5 ppm, 2.1-2.3 ppm y 3.0-3.2 ppm, asignados a los protones de los metilenos de las cadenas alifáticas; un triplete a 4.30 ppm ( $J = 7.8$  Hz), correspondiente a los protones del metino puente; un singulete a 6.24 ppm, asignado a los protones en posición *orto* a los grupos hidroxilo; un singulete a 7.52 ppm, correspondiente a los protones en posición *meta* a los grupos hidroxilo y por último, un singulete a 8.48 ppm asignado a los protones de los grupos OH.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Apéndice 16), se observan las señales siguientes: a 14.37 ppm correspondiente a los metilos; de 23.34 a 32.66 ppm, correspondientes a los metilenos; a 34.28 ppm, asignada a los metinos puente; una señal a 103.67 ppm, asignada a los CH's *orto* a los grupos hidroxilo; a 125.15 ppm asignada a los carbonos aromáticos unidos a metinos puente; una señal a 125.29 ppm, asignada a los carbonos *meta* a los

hidroxilos y una señal a 152.66 ppm, correspondiente a los carbonos aromáticos base de oxígeno.

De acuerdo a los datos de  $^1\text{H}$ -RMN, donde se observa un singulete para los 4 metilenos de unión y un singulete para los 8 protones de los grupos hidroxilos se concluyó que la conformación del resorcinareno es la de corona.

En la síntesis del resorcinareno **6** se empleó la misma metodología de los resorcinarenos anteriores.

La formación del resorcinareno **6** se comprobó mediante espectrometría de masas, técnica FAB' observando la señal del ión molecular a 1104 m/z (Apéndice 17).

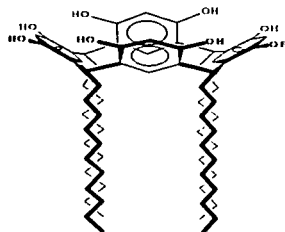
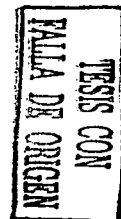


Figura 3.7: Resorcinareno **6**.



El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del resorcinareno **6** (Apéndice 18) se observan: un triplete a 0.80 ppm ( $J = 6.8$  Hz), correspondiente a los protones de los grupos metilo; multiplete en 1.2-1.5



Figura 3.8: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del resorcinareno **6**.

ppm. 2.1-2.3 ppm y 3.6-3.8 ppm asignados a los protones de los metilenos de las cadenas alifáticas; un triplete a 4.30 ppm ( $J = 7.2$  Hz), correspondiente a los protones del metino puente; un singulete a 6.12 ppm, asignado a los protones en posición *orto* a los grupos



hidroxilo; un singlete a 7.21 ppm, correspondiente a los protones en posición *meta* a los grupos hidroxilo y por último, un singlete a 9.64 ppm asignado a los protones de los grupos OH.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Apéndice 19), se observan las señales siguientes: a 14.10 ppm, correspondiente a los metilos; de 22.68 a 33.09 ppm, correspondientes a los metilenos; a 33.28 ppm, asignada a los metinos puente; a 102.64 ppm, asignada a los CH's *orto* a los grupos hidroxilo; a 123.83 ppm, asignada a los carbonos *meta* a los hidroxilos; a 124.82 ppm, asignada a los carbonos aromáticos unidos a metinos puente y una señal a 150.34 ppm correspondiente a los carbonos aromáticos base de oxígeno.

En base a los resultados obtenidos de los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y de carbono 13, en donde se observó una señal para los 4 metinos, una señal para los 8 protones de los fenoles así como una señal para los hidroxilos se puede concluir que la conformación de los resorcinarenos 2-6 es la de corona. Dicha conformación está favorecida por la presencia de los puentes de hidrógeno intramoleculares de los grupos OH...OH y por la longitud de la cadena del metino puente, proveniente de los aldehidos empleados en su síntesis.

Una vez obtenidos y caracterizados los macrociclos, se procedió a la síntesis de los derivados de los resorcinarenos vía reacción de Mannich.

### 3.2 Tetrabenzoxazinas:

Con el objetivo de aumentar la cavidad de los resorcinarenos se han realizado diferentes reacciones de funcionalización de los resorcinarenos unas en la parte superior y otras en la parte inferior del macrociclo.

Una de las reacciones de funcionalización de los calixarenos más importantes es la reacción de Mannich,<sup>(10,14)</sup> esta consiste en la sustitución de un protón ácido en posición *orto* a los dos grupos hidroxilo. Al agregar un exceso de formaldehído, se puede formar una 5,6-benzo-1,3-oxazina, debido a que el carbonilo del formaldehído sufre un ataque nucleofílico por parte de uno de los oxígenos de los grupos hidroxilo.<sup>(10,13,14)</sup> El esquema de reacción se muestra en la figura 3.9.

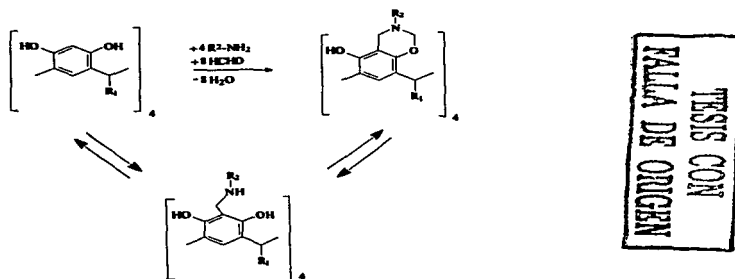
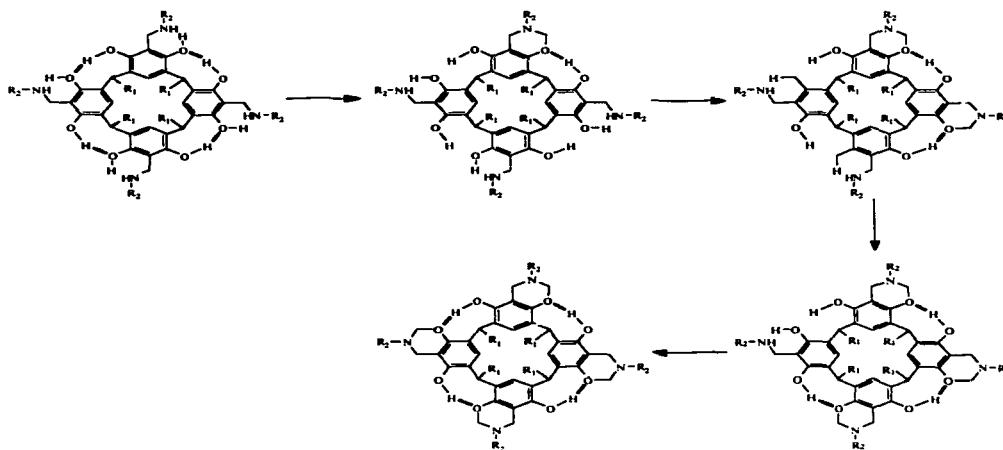


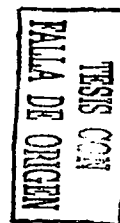
Figura 3.9: La formación de tetrabenzoxazinas incluye dos pasos: la aminometilación tipo Mannich y el cierre del anillo por condensación de otra moléculas de formaldehído.

Al parecer la formación del primer anillo promueve la formación de puentes de hidrógeno con el hidroxilo vecino, lo que orienta que la formación del segundo anillo sea hacia el siguiente grupo OH y así sucesivamente, generando un macrociclo con anillos oxazínicos orientados en la misma dirección (figura 3.10).



**Figura 3.10:** Formación de tetrabenzoxazinas. La formación del primer anillo benzoxazínico promueve la orientación de los otros en una sola dirección gracias a la formación de puentes de hidrógeno.

Las reacciones se realizaron con la *para-n*-butilanilina, en el caso de los derivados no quirales; y con la (*R*)- $\alpha$ , 4-dimetilbencilamina y con cada uno de los enantiómeros de la 1-feniletilamina en el caso de los derivados quirales. El análisis de resultados se expone a continuación.



### 3.2.1 Aminas no quirales.

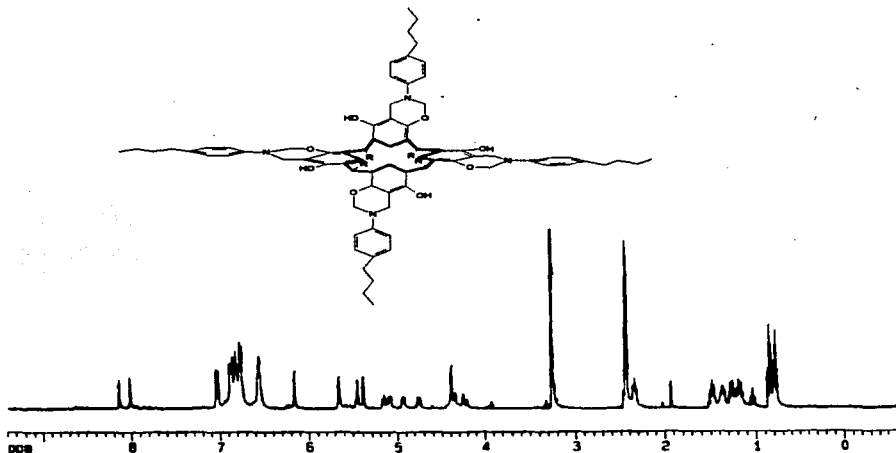
La preparación del derivado **1a** consistió en agregar: 1.06 gramos (0.0016 mol) del resorcinareno **1**, 3.0 mL de formaldehído al 37 %, 0.245 g (0.0064 mol) de 4-*n*-butilánilina y 3 gotas de ácido acético glacial (98 %) en 20 mL de una mezcla etanol-benceno 1:1. La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó con parrilla de agitación magnética por 8 hrs. A la mezcla de reacción se le agregaron 50 mL de agua y se separó de la fase orgánica en un embudo de extracción. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. Al residuo se le agregaron 10 mL de diclorometano y posteriormente 50 mL de metanol. Se obtuvieron 1.84 g un precipitado color rosa (83 % de rendimiento). p.f.: 182-184 °C.

La formación del derivado **1a** se comprobó mediante espectrometría de masas técnica FAB<sup>+</sup>, obteniendo un ion molecular a 1484 m/z (Apéndice 20).

En el espectro de <sup>1</sup>H NMR del derivado **1a** (figura 3.11) se observaron dos tripletes, uno a 0.80 ppm ( $J = 7.42$  Hz) y otro a 0.87 ppm ( $J = 7.37$  Hz), correspondientes a los metilos; una serie de señales a 1.05, 1.20, 1.28, 1.37, 1.48 y 2.36 ppm, correspondientes a los metilenos; una señal ancha de 1.48 a 1.54 ppm, asignada a los metilenos; un multiplete de 2.12 a 2.17 ppm, correspondiente a los metilenos; otro multiplete de 2.47 a 2.51 ppm, correspondiente a los metilenos; un doblete a 4.23 ppm ( $J = 17.06$  Hz), correspondiente al metileno puente entre el anillo aromático y nitrógeno; un doblete a 4.38 ppm ( $J = 17.06$  Hz), correspondiente al metileno puente entre el anillo aromático y nitrógeno; un doblete a 5.09 ppm ( $J = 17.07$  Hz), correspondiente al metileno entre oxígeno y nitrógeno del anillo benzoxazínico; un doblete a 5.11 ppm ( $J = 17.06$  Hz), correspondiente a los protones del metileno entre oxígeno y nitrógeno del anillo benzoxazínico; un par de singuletes a 5.40 y 5.46 ppm, asignados a dos protones aromáticos; un par de singuletes a 5.67 y 6.17 ppm correspondientes a los metinos puente; señales de 6.76 a 7.05 ppm, correspondientes a los protones aromáticos y un par de singuletes a 8.02 y 8.15 ppm, correspondientes a los protones de los grupos hidroxilo.

En el espectro de <sup>13</sup>C-NMR del derivado **1a** (Apéndice 21) se observaron: dos señales a 14.18 y 14.28 ppm correspondientes a los metilos de la molécula; una señal a 22.20 ppm, correspondiente a los metilenos; una señal a 33.73 ppm, correspondiente al metino puente; una señal a 41.51 ppm, correspondiente al metileno que une al anillo aromático y al nitrógeno de la amina; una señal a 94.64 ppm, asignada al metileno entre

nitrógeno y oxígeno del anillo benzoxazínico; señales a 117.32, 118.23, 123.21, 127.36, 129.45, 144.32 y 146.65 ppm, correspondientes a los carbonos aromáticos; una señal a 148.97 ppm, asignada al carbono unido a hidroxilo y una señal a 150.76 ppm correspondiente al carbono aromático unido a oxígeno.

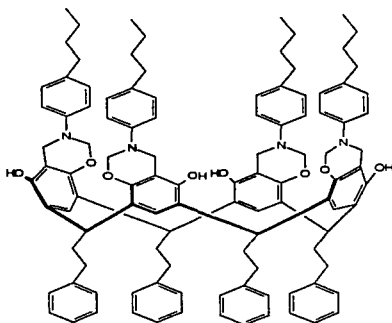


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 3.11 espectro de <sup>1</sup>H-RMN y estructura del derivado 1a.

Con el número de señales que se obtuvieron para los metinos y para los grupos hidroxilo (2 para cada uno), sugiere que la conformación que se obtuvo fue la de sofá.

La preparación del derivado **2d** consistió en agregar 1.06 gramos (0.0012 mol) del resorcinareno **2**, 3.0 mL de formaldehído al 37 %, 0.174 g (0.0048 mol) de 4-*n*-butilanilina y 3 gotas de ácido acético glacial (98 %) en 20 mL de una mezcla etanol-benceno 1:1. La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó con parrilla de agitación magnética por 8 hrs. A la mezcla de reacción se le agregaron 50 mL de agua que se separó de la fase orgánica en un embudo de extracción. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. Al concentrado se le agregaron 10 mL de diclorometano y posteriormente 50 mL de metanol para precipitar el producto, que resultó ser un sólido rosa 1.59 g (85 % de rendimiento). p.f.: 128-130 °C.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 3.12: Derivado 2d.

La formación del derivado **2d** se comprobó mediante espectrometría de masas técnica FAB<sup>+</sup>, obteniendo un ion molecular a 1596 m/z (Apéndice 22).

En el espectro de <sup>1</sup>H-NMR del derivado **2d** (Apéndice 23) se observó un multiplete de 0.87 a 0.91 ppm ( $J = 7.32$  Hz), correspondiente a los metilos; una señal a 1.29 ppm, correspondiente a los metilenos; un multiplete de 1.48 a 1.54 ppm, correspondiente a los metilenos; una señal de 2.12 a 2.17 ppm, correspondiente a los metilenos; otro multiplete de 2.4 a 2.51 ppm, correspondiente a los metilenos; una señal a 4.25 ppm, correspondiente a los metinos puente; un doblete a 4.36 ppm ( $J = 17.10$  Hz), correspondiente a uno de los protones del metileno que une al anillo aromático y al nitrógeno; un doblete a 4.52 ppm ( $J = 17.13$  Hz), correspondiente a otro de los protones del metileno que une al anillo

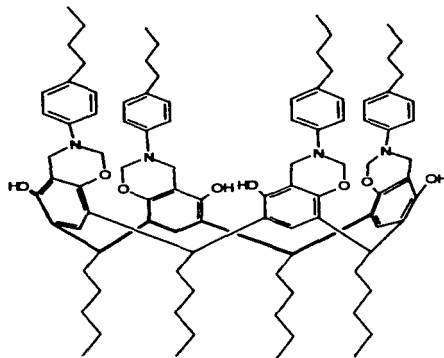
aromático y al nitrógeno; un doblete a 5.30 ppm ( $J = 10.18$  Hz), asignado a uno de los protones del metileno entre oxígeno y nitrógeno del anillo benzoxazínico; un doblete a 5.35 ppm ( $J = 10.18$  Hz), asignado a otro de los protones del metileno entre oxígeno y nitrógeno del anillo benzoxazínico; señales de 6.97 a 7.19 ppm, correspondientes a los protones aromáticos y un singulete a 7.68 ppm, correspondiente a los protones de los grupos hidroxilo.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -NMR del derivado **2d** (Apéndice 24) se observan: dos señales a 13.96 y 14.13 ppm, correspondientes a los metilos de la molécula; señales a 22.37, 22.71, 28.05, 29.44, 29.75, 31.97, 32.66, 33.76 ppm, correspondientes a los metilenos; 34.80 ppm correspondiente al metino puente; una señal a 41.21 ppm, correspondiente al metileno que une al anillo aromático y al nitrógeno de la amina; Una señal a 88.11 ppm asignada al metileno entre el nitrógeno y el oxígeno del anillo benzoxazínico; señales a 109.48, 118.31, 121.21, 148.52, 123.81, 124.31, 129.05 y 135.99 ppm, correspondientes a los carbonos aromáticos; una señal a 146.14 ppm, asignada al carbono unido a hidroxilo y una señal a 148.43 ppm, correspondiente al carbono aromático unido a oxígeno.

De acuerdo con el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, sólo se aprecia un singulete para los grupos OH (7.72 ppm) y un triplete para el metino, se puede concluir que se conserva la conformación de corona del macrociclo.

La preparación del derivado **3c** consistió en agregar 1.06 gramos (0.0012 mol) del resorcinareno **3**, 3.0 mL de formaldehído al 37 %, 0.174 g (0.0048 mol) de 4-*n*-butilanilina y 3 gotas de ácido acético glacial (98 %) en 20 mL de una mezcla etanol-benceno 1:1. La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó con parrilla de agitación magnética por 8 hrs. A la mezcla de reacción se le agregaron 50 mL de agua y se separó de la fase orgánica en un embudo de extracción. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. Al concentrado se le agregaron 10 mL de diclorometano y posteriormente 50 mL de metanol para precipitar el producto. Sólido rosa 1.59 g (85 % de rendimiento). p.f.: 128-130 °C.

La formación del derivado **3c** se comprobó mediante espectrometría de masas técnica FAB<sup>+</sup>, obteniendo un ion molecular a 1460 m/z (Apéndice 25).



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 3.13: Derivado **3c**.

En el espectro de <sup>1</sup>H NMR del derivado **3c** (Apéndice 26) se observó un triplete a 0.80 ppm ( $J = 7.32$  Hz), correspondiente a los metilos; una señal a 1.30 ppm, correspondiente a los metilenos; una señal ancha a 1.50 ppm, correspondiente a los metilenos; un multiplete a 1.52 ppm, correspondiente a los metilenos; otro multiplete de 2.46 a 2.50 ppm, correspondiente a los metilenos; una señal a 4.18 ppm, correspondiente a los metinos puente; un doblete a 4.36 ppm ( $J = 17.11$  Hz), correspondiente a uno de los protones del metileno que une al anillo aromático y al nitrógeno; un doblete a 4.51 ppm ( $J = 17.13$  Hz), correspondiente a otro de los protones del metileno que une al anillo aromático y al nitrógeno; un doblete a 5.30 ppm ( $J = 10.18$  Hz), correspondiente a uno de



los protones del metileno entre oxígeno y nitrógeno del anillo benzoxazínico; un doblete a 5.35 ppm ( $J = 10.14$  Hz), correspondiente a otro de los protones del metileno entre oxígeno y nitrógeno del anillo benzoxazínico; señales de 6.95 a 7.01 ppm, correspondientes a los protones aromáticos y un singulete a 7.66 ppm, correspondiente a los protones de los grupos hidroxilo.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -NMR del derivado **3c** (Apéndice 27) se observan: dos señales a 13.95 y 14.15 ppm, correspondientes a los metilos de la molécula; señales a 22.3, 22.35, 22.68, 25.76, 27.73, 31.92, 32.62 y 33.74 ppm, correspondientes a los metilenos; una señal a 34.78 ppm, correspondiente al metino puente; una señal a 42.38 ppm, correspondiente al metileno que une al anillo aromático y al nitrógeno de la amina; una señal a 88.11 ppm, asignada al metileno entre nitrógeno y oxígeno del anillo benzoxazínico; señales a 110.88, 118.30, 123.16, 124.10, 125.88, 129.05 y 141.91 ppm, correspondientes a los carbonos aromáticos; una señal a 148.27 ppm, asignada al carbono unido a hidroxilo y una señal a 149.92 ppm correspondiente al carbono aromático unido a oxígeno.

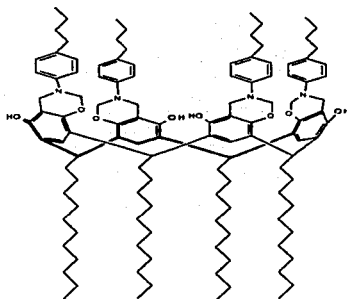
De acuerdo con el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, sólo se aprecia un singulete para los grupos OH (7.66 ppm) y un triplete para el metino, se puede concluir que se conserva la conformación de corona del macrociclo.

La preparación del derivado **6c** consistió en agregar 1.06 gramos (0.0012 mol) del resorcinareno **6**, 3.0 mL de formaldehído al 37 %, 0.143 g (0.0048 mol) de 4-*n*-butilanilina y 3 gotas de ácido acético glacial (98 %) en 20 mL de una mezcla etanol-benceno 1:1. La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó con parrilla de agitación magnética por 8 hrs. A la mezcla de reacción se le agregaron 50 mL de agua y se separó de la fase orgánica en un embudo de extracción. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. Al concentrado se le agregaron 10 mL de diclorometano y posteriormente 50 mL de metanol para precipitar el producto. Sólido rosa 1.43 g (83 % de rendimiento). p.f.: 114-116 °C.

La formación del derivado **6c** se comprobó mediante espectrometría de masas técnica FAB<sup>+</sup>, obteniendo un ion molecular a 1798 m/z (Apéndice 28).

En el espectro de <sup>1</sup>H-NMR del derivado **6c** (Apéndice 29) se observó un multiplete de 0.87-0.91 ppm, correspondiente a los metilos; una señal a 1.26 ppm, correspondiente a los metilenos; una señal ancha de 1.48 a 1.54 ppm, asignada a los metilenos; un multiplete de 2.12 a 2.17 ppm, correspondiente a los metilenos; otro multiplete de 2.47 a 2.51 ppm, correspondiente a los metilenos; una señal a 4.18 ppm, correspondiente a los metinos puente; un doblete a 4.36 ppm ( $J = 17.10$  Hz), correspondiente a uno de los protones del metileno que une al anillo aromático y al nitrógeno; un doblete a 4.52 ppm ( $J = 17.13$  Hz), correspondiente a otro de los protones del metileno que une al anillo aromático y al nitrógeno; un doblete a 5.30 ppm ( $J = 10.14$  Hz), correspondiente a uno de los protones del metileno entre oxígeno y nitrógeno del anillo benzoxazínico; un doblete a 5.35 ppm ( $J = 10.16$  Hz), correspondiente a uno de los protones del metileno entre oxígeno y nitrógeno del anillo benzoxazínico; señales de 6.97 a 7.06 ppm, correspondiente a los protones aromáticos y un singulete a 7.69 ppm, correspondiente a los protones de los grupos hidroxilo.

En el espectro de <sup>13</sup>C-NMR del derivado **6c** (Apéndice 30) se observan: dos señales a 13.96 y 14.14 ppm, correspondientes a los metilos de la molécula; señales a 22.37, 22.71, 28.05, 29.44, 29.75, 31.97 y 32.66 ppm, correspondientes a los metilenos; una señal a 33.76 ppm, correspondiente al metino puente; otra señal a 46.44 ppm correspondiente al metileno que une al anillo aromático y al nitrógeno de la amina; una señal a 88.15 ppm, asignada al metileno entre nitrógeno y oxígeno del anillo benzoxazínico; señales a 109.48, 118.31,

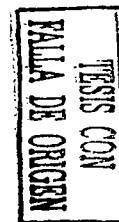


**Figura 3.14:** Derivado 6c.

121.21, 123.81, 124.31, 129.05, 135.99 y 146.14 ppm, correspondientes a los carbonos aromáticos; una señal a 148.43 ppm, asignada al carbono unido a hidroxilo y una señal a 148.82 ppm, correspondiente al carbono aromático unido a oxígeno.

De acuerdo con el espectro de  $^1\text{H-RMN}$ , sólo se aprecia un singlete para los grupos OH (7.69 ppm) y un triplete para el metino, se puede concluir que se conserva la conformación de corona del macrociclo.

Para los derivados de la *para-n*-butilanilina, se puede concluir a partir de los datos de  $^1\text{H-RMN}$  que los resorcinarenos conservan su conformación inicial, además se confirma que la formación del primer anillo oxazinico induce la orientación para la conformación de un solo estereoisómero, que posee la conformación  $\text{C}_4$  (figura 3.17).



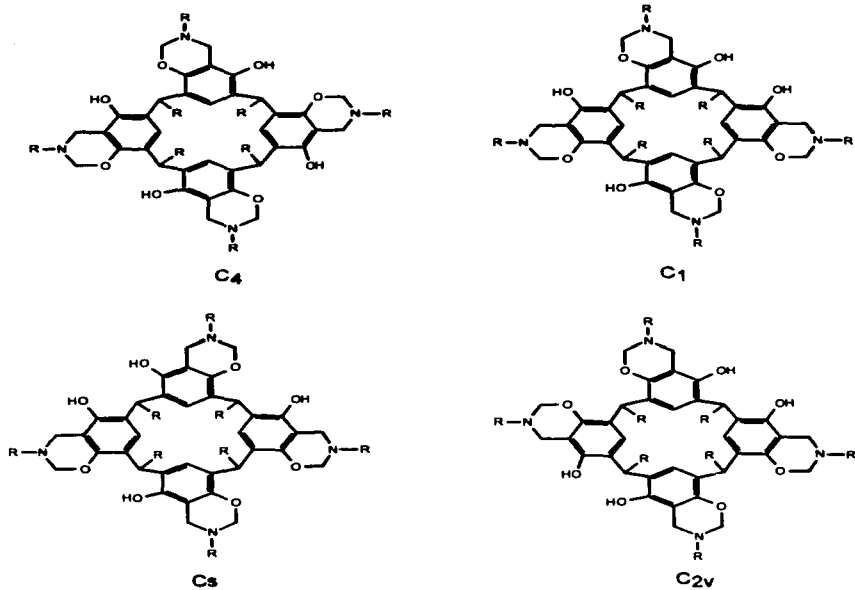


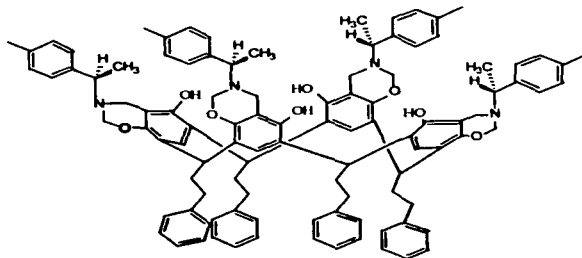
Figura 3.15: Posibles conformaciones de la tetrabenzoxazina.

INSTITUTO  
 DE INVESTIGACIONES  
 QUÍMICAS  
 FALTA DE ORIGEN

### 3.2.2 Aminas quirales.

Con el motivo de estudiar tanto la regioquímica como la diastereoselectividad de las reacciones Mannich con resorcinarenos, se emplearon aminas primarias con un centro quiral. Las aminas utilizadas fueron la (*R*)- $\alpha$ ,4-dimetilbencilamina y los dos enantiómeros de la 1-feniletilamina.

La síntesis del derivado **2a** consistió en agregar 1 g (0.0011 mol) del resorcinareno **2**, 3 mL de formaldehído, 0.6 mL de (*R*)- $\alpha$ ,4-dimetilbencilamina y 3 gotas de ácido acético en 20 mL de una mezcla benceno-etanol 1:1. La mezcla se agitó y se calentó a 40°C por 3 hrs. Al término de este tiempo, se agregaron 70 mL de agua y se separaron las fases. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. El residuo se redisolvió en 10 mL de diclorometano y posteriormente se le agregaron 50 mL de metanol. El precipitado formado se filtró al vacío y se envió a RMN. Al observarse una mezcla epimérica en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN (ver figura 3.16), se lavó con acetona para separar ambos isómeros. El sólido que quedó, se filtró al vacío y se reenvió a RMN.



TESIS CON  
F... A DP ORGEN

Figura 3.16: Derivado **2a**.

El espectro de masas no dio datos relevantes en cuanto a la masa molecular del compuesto ya que no se apreció el ión molecular que se calculó a 1540 m/z (Apéndice 31).

En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del derivado **2a**, (Apéndice 32) se observa un doblete a 1.29 ppm ( $J = 6.3$  Hz), correspondiente a los protones del metilo unido al carbono quiral;

un singlete a 2.14 ppm, correspondiente al protón del anillo aromático de la amina; un multiplete de 2.3-2.75 ppm, correspondiente a los metilenos; un doblete a 3.75 ppm ( $J = 18.0$  Hz), correspondiente a uno de los protones del metileno unido a oxígeno y nitrógeno del anillo de la oxazina; un cuadruplete a 3.80 ppm ( $J = 6.3$  Hz), correspondiente al protón quiral de la amina; un doblete a 3.98 ppm ( $J = 17.4$  Hz), correspondiente a otro de los protones del metileno unido a oxígeno y nitrógeno del anillo de la oxazina; un triplete a 4.29 ppm ( $J = 7.5$  Hz), asignado al metino puente de los anillos aromáticos; un doblete a 4.87 ppm ( $J = 10.20$  Hz), correspondiente a uno de los protones del metileno puente del anillo aromático y el nitrógeno puente del anillo oxazínico; un doblete a 5.07 ppm ( $J = 9.9$  Hz), correspondiente a otro de los protones del metileno puente del anillo aromático y el nitrógeno puente del anillo oxazínico; un conjunto de señales de 7.03 a 7.23 ppm correspondientes a los protones aromáticos y un singlete a 7.66 ppm correspondiente a los protones de los grupos hidroxilo.

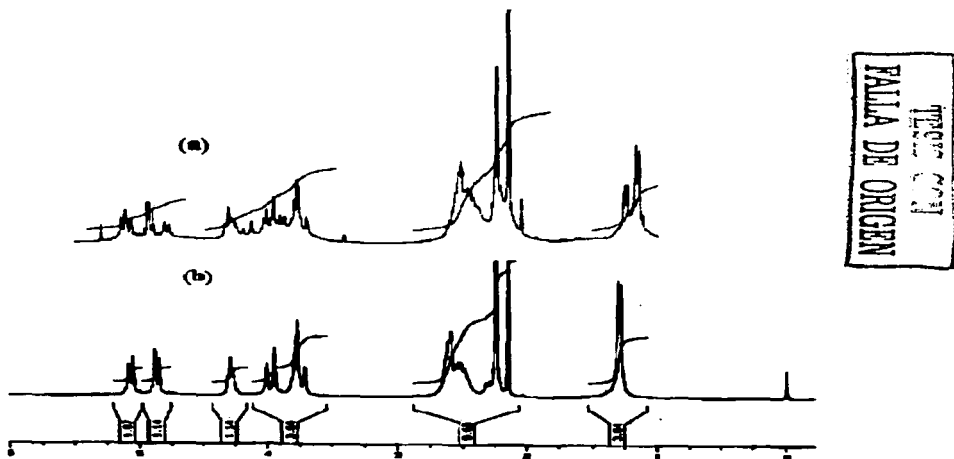


Fig 3.17: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del derivado 2a. Como mezcla epimérica (a) y uno de los epímeros (b).

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Apéndice 33) se aprecian las señales siguientes: a 21.00 y 21.39 ppm, correspondientes a los metilos; a 32.62 ppm correspondiente a los metinos puente; a 34.63 y 36.10 ppm asignadas a los metilenos; otra a 44.69 ppm correspondiente al metileno puente de anillo aromático y nitrógeno del anillo de la oxazina; una señal a 57.46 ppm, correspondiente a los metinos quirales; a 80.67 ppm, correspondiente a los metilenos unidos a oxígeno y nitrógeno; a 109.29 ppm correspondiente a los carbonos en posición alfa a los dos oxígenos; a 120.82 ppm, correspondiente a los carbonos aromáticos en posición *meta* a los dos oxígenos; a 123.26, 124.07, 125.85, 127.04, 128.43, 128.57, 129.07, 136.58 y 136.58 ppm, asignadas a los protones aromáticos; una señal a 141.54 ppm, asignada al carbono *ipso* de la amina quiral; una señal a 141.91 ppm, asignada al carbono *ipso* del puente; una señal a 148.85 ppm asignada a los carbonos aromáticos unidos a hidroxilos y una señal a 149.84 ppm asignada a los carbonos unidos a oxígeno de la oxazina.

De acuerdo con el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, sólo se aprecia un singulete para los grupos OH (7.66 ppm) y un triplete para el metino, se puede concluir que se conserva la conformación de corona del macrociclo.

La síntesis del derivado **2b** consistió en agregar 1 g (0.0011 mol) del resorcinareno **2**, 3 mL de formaldehído, 0.6 mL de (*R*)- $\alpha$ -feniletilamina y 3 gotas de ácido acético en 20 mL de una mezcla benceno-etanol 1:1. La mezcla se agitó y se calentó a 40°C por 3 hrs. Al término de este tiempo, se agregaron 70 mL de agua y se separaron las fases. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. El residuo se redisolvió en 10 mL de diclorometano y posteriormente se le agregaron 50 mL de metanol. El precipitado formado se filtró al vacío y se envió a RMN. Al observarse una mezcla epimérica en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN, se lavó con acetona para separar ambos isómeros. El sólido que quedó, se filtró al vacío y se envió a RMN para obtener el espectro del epímero puro.

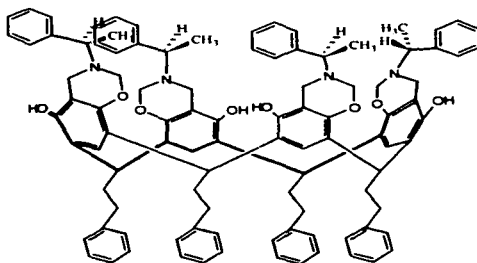
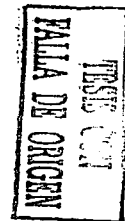


Figura 3.18: Derivado **2b**.



La formación del derivado **2b** se comprobó por medio de espectrometría de masas, obteniendo una señal a 1485 m/z (IM+1, ión molecular calculado: 1484 m/z) (Apéndice 34).

En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del derivado **2b** (Apéndice 35) se observa un doblete a 1.29 ppm ( $J = 6.6$  Hz), correspondiente a los protones del metilo; un multiplete de 2.3-2.8 ppm, correspondiente a los metilenos; un doblete a 3.75 ppm ( $J = 17.4$  Hz), correspondiente a los protones del metileno unido a oxígeno y nitrógeno del anillo de la oxazina; un cuadruplete a 3.81 ppm ( $J = 6.3$  Hz), correspondiente al protón quiral de la amina; un doblete a 3.98 ppm ( $J = 17.7$  Hz), correspondiente a los protones del metileno unido a oxígeno y nitrógeno del anillo de la oxazina; un triplete a 4.28 ppm ( $J = 7.5$  Hz), asignado al metino puente de los anillos aromáticos; un doblete a 4.93 ppm ( $J = 10.2$  Hz),

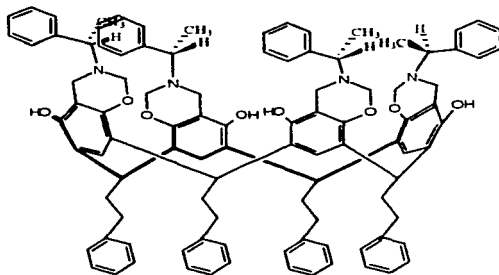


correspondiente a uno de los protones del metileno puente del anillo aromático y el nitrógeno puente del anillo oxazínico; un doblete a 5.13 ppm ( $J = 9.9$  Hz), correspondiente a otro de los protones del metileno puente del anillo aromático y el nitrógeno puente del anillo oxazínico; un triplete a 6.92 ppm ( $J = 7.2$  Hz), correspondiente a los protones *para* al carbono *ipso*; un triplete a 7.05 ppm ( $J = 7.2$  Hz), correspondiente a los protones en posición *meta* a los carbonos *ipso*; un singulete a 7.16 ppm, correspondiente al protón en posición *meta* a los dos oxígenos y un singulete a 7.66 ppm, correspondiente a los protones de los grupos hidroxilo.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Apéndice 36) se aprecian las señales siguientes: a 21.48 ppm, correspondiente a los metilos unidos a carbono quirál; a 32.61 ppm, correspondiente a los metinos puente; a 34.63 ppm, correspondiente al metileno unido al anillo aromático; a 36.11 ppm, correspondiente al metileno unido al metino puente; otra a 44.53 ppm, correspondiente al metileno puente de anillo aromático y nitrógeno del anillo de la oxazina; a 58.19 ppm, correspondiente a los metinos quirales; a 81.02 ppm, correspondiente a los metilenos unidos a oxígeno y nitrógeno; a 109.27 ppm correspondiente a los carbonos en posición alfa a los dos oxígenos; a 120.93 ppm, correspondiente a los carbonos aromáticos en posición *meta* a los dos oxígenos; a 123.24, 124.04, 125.87, 127.06, 128.23, 128.45 y 128.57 ppm, asignadas a los protones aromáticos; a 141.91 ppm, asignada al carbono *ipso* de la amina quirál; a 144.43 ppm asignada al carbono *ipso* del puente; a 148.97 ppm, asignada a los carbonos aromáticos unidos a hidroxilos y una señal a 149.84 ppm asignada a los carbonos unidos a oxígeno de la oxazina.

De acuerdo con el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, sólo se aprecia un singulete para los grupos OH (7.66 ppm) y un triplete para el metino, se puede concluir que se conserva la conformación de corona del macrociclo.

La síntesis del derivado **2c** consistió en agregar 1 g (0.0011 mol) del resorcinareno **2**, 3 mL de formaldehído, 0.6 mL de (*S*)- $\alpha$ -feniletilamina y 3 gotas de ácido acético en 20 mL de una mezcla benceno-etanol 1:1. La mezcla se agitó y se calentó a 40°C por 3 hrs. Al término de este tiempo, se agregaron 70 mL de agua y se separaron las fases. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. El residuo se redisolvió en 10 mL de diclorometano y posteriormente se le agregaron 50 mL de metanol. El precipitado formado se filtró al vacío y se envió a RMN. Al observarse una mezcla epimérica en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, se lavó con acetona para separar ambos isómeros. El sólido que quedó, se filtró al vacío y se envió a nuevamente a RMN.



TEXIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 3.19: Derivado **2c**.

El espectro de masas no dio datos relevantes en cuanto a la masa molecular del compuesto ya que no se apreció el ión molecular calculado a 1484 m/z (Apéndices 37 y 38).

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del derivado **2c** (Apéndice 39) se observa un doblete a 1.29 ppm ( $J = 6.6$  Hz), correspondiente a los protones del metilo; un multiplete de 2.3-2.8 ppm, correspondiente a los metilenos; un cuadruplete a 3.81 ppm ( $J = 6.3$  Hz), correspondiente al protón quiral de la amina; un doblete a 3.99 ppm ( $J = 17.4$  Hz), correspondiente a uno de los protones del metileno unido a oxígeno y nitrógeno del anillo de la oxazina; un doblete a 4.15 ppm ( $J = 17.7$  Hz), correspondiente a otro de los protones del metileno unido a oxígeno y nitrógeno del anillo de la oxazina; un triplete a 4.28 ppm ( $J = 7.5$  Hz), asignado al metino puente de los anillos aromáticos; un doblete a 4.75 ppm ( $J = 9.9$  Hz), correspondiente a uno de los protones del metileno puente del anillo aromático y el

nitrógeno puente del anillo oxazínico; un doblete a 5.04 ppm ( $J = 9.9$  Hz), correspondiente a otro de los protones del metileno puente del anillo aromático y el nitrógeno puente del anillo oxazínico; un triplete a 6.92 ppm ( $J = 7.2$  Hz), correspondiente a los protones *para* al carbono *ipso*; un triplete a 7.05 ppm ( $J = 7.2$  Hz), correspondiente a los protones en posición *meta* a los carbonos *ipso*; un singulete a 7.16 ppm, correspondiente al protón en posición *meta* a los dos oxígenos y un singulete a 7.66 ppm, correspondiente a los protones de los grupos hidroxilo.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Apéndices 40 y 41) se aprecian las señales siguientes: a 21.63 ppm, correspondiente a los metilos unidos al metino quirál; a 32.52 ppm, correspondiente a los metinos puente; a 34.52 ppm, correspondiente al metileno unido al anillo aromático; a 36.03 ppm, correspondiente al metileno unido al metino puente; otra a 44.05 ppm, correspondiente al metileno puente de anillo aromático y nitrógeno del anillo de la oxazina; a 57.81 ppm, correspondiente a los metinos quirales; a 81.22 ppm, correspondiente a los metilenos unidos a oxígeno y nitrógeno; a 108.87 ppm, correspondiente a los carbonos en posición alfa a los dos oxígenos; a 121.03 ppm, correspondiente a los carbonos aromáticos en posición *meta* a los dos oxígenos; a 123.21, 123.98, 125.87, 127.33, 128.23 y 128.43 ppm, asignadas a los protones aromáticos; a 141.85 ppm, asignada al carbono *ipso* de la amina quirál; a 144.12 ppm, asignada al carbono *ipso* del puente; a 148.91 ppm, asignada a los carbonos aromáticos unidos a hidroxilos y una señal a 149.73 ppm, asignada a los carbonos unidos a oxígeno de la oxazina.

De acuerdo con el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, sólo se aprecia un singulete para los grupos OH (7.66 ppm) y un triplete para el metino, se puede concluir que se conserva la conformación de corona del macrociclo.

La síntesis del derivado **3a** consistió en agregar 1 g (0.0016 mol) del resorcinareno **3**, 3 mL de formaldehído, 0.6 mL de (*R*)- $\alpha$ -feniletilamina y 3 gotas de ácido acético en 20 mL de una mezcla benceno-etanol 1:1. La mezcla se agitó y se calentó a 40°C por 3 hrs. Al término de este tiempo, se agregaron 70 mL de agua y se separaron las fases. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. El residuo se redisolvió en 10 mL de diclorometano y posteriormente se le agregaron 50 mL de metanol. El precipitado formado se filtró al vacío. El sólido se lavó con hexano y se filtró al vacío.

La formación del derivado **3a** se comprobó por medio de espectrometría de masas, obteniendo un ión molecular a 1348 m/z (Apéndice 42).

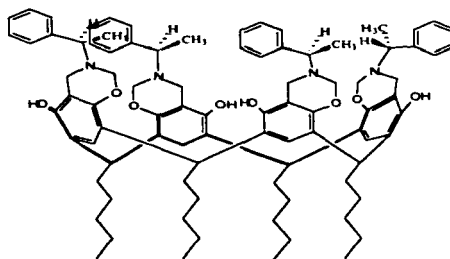


Figura 3.20: Derivado **3a**.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La conservación del centro quiral se demostró con la rotación óptica, que es + 117°.

En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del derivado **3a** (Apéndice 43), se observa un triplete a 0.91 ppm ( $J = 7.05$  Hz), correspondiente a los protones del metilo; un multiplete a 1.32 ppm, correspondiente a los metilenos; otro multiplete de 2.3-2.8 ppm, correspondiente a los metilenos; un doblete a 3.73 ppm ( $J = 17.58$  Hz), correspondiente a uno de los protones del metileno unido a oxígeno y nitrógeno del anillo de la oxazina; un cuadruplete a 3.82 ppm ( $J = 6.6$  Hz), correspondiente al protón quiral de la amina; Un doblete a 3.97 ppm ( $J = 17.61$  Hz), correspondiente a otro de los protones del metileno unido a oxígeno y nitrógeno del anillo de la oxazina; un triplete a 4.20 ppm ( $J = 7.92$  Hz), asignado al metino puente de los anillos aromáticos; un doblete a 4.93 ppm ( $J = 9.9$  Hz), correspondiente a uno de los protones del metileno puente del anillo aromático y el nitrógeno puente del anillo oxazínico; un doblete a 5.13 ppm ( $J = 9.9$  Hz), correspondiente a otro de los protones del

metileno puente del anillo aromático y el nitrógeno puente del anillo oxazínico; un triplete a 6.92 ppm ( $J = 7.2$  Hz), correspondiente a protones aromáticos; un triplete a 7.11 ppm ( $J = 7.2$  Hz), correspondiente a los protones en posición *meta* a los carbonos *ipso*; un singulete a 7.18 ppm, correspondiente al protón en posición *meta* a los dos oxígenos y un singulete a 7.66 ppm, correspondiente a los protones de los grupos hidroxilo.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Apéndice 44) se aprecian las señales siguientes: a 14.17 y 21.41 ppm, correspondientes a los metilos; a 22.69, 27.81 y 31.97 ppm, asignadas a los metilenos; a 32.75 ppm, correspondiente a los metinos puente; a 33.70 ppm, correspondiente al metileno unido al metino puente; otra a 44.54 ppm, correspondiente al metileno puente de anillo aromático y nitrógeno del anillo de la oxazina; a 58.07 ppm, correspondiente a los metinos quirales; a 80.88 ppm, correspondiente a los metilenos unidos a oxígeno y nitrógeno; a 108.86 ppm, correspondiente a los carbonos en posición alfa a los dos oxígenos; a 121.11, 123.48, 124.33, 127.04, 127.39, 128.23 y 128.48 ppm asignadas a los protones aromáticos; a 144.42 ppm asignada al carbono *ipso* del puente; a 148.69 ppm, asignada a los carbonos aromáticos unidos a hidroxilos y una señal a 149.58 ppm, asignada a los carbonos unidos a oxígeno de la oxazina.

De acuerdo con el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, sólo se aprecia un singulete para los grupos OH (7.66 ppm) y un triplete para el metino, se puede concluir que se conserva la conformación de corona del macrociclo.

La síntesis del derivado **3b** consistió en agregar 1 g (0.0016 mol) del resorcinareno **3**, 3 mL de formaldehído, 0.6 mL de (*S*)- $\alpha$ -feniletilamina y 3 gotas de ácido acético en 20 mL de una mezcla benceno-etanol 1:1. La mezcla se agitó y se calentó a 40°C por 3 hrs. Al término de este tiempo, se agregaron 70 mL de agua y se separaron las fases. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. El residuo se redisolvió en 10 mL de diclorometano y posteriormente se le agregaron 50 mL de metanol. El precipitado formado se filtró al vacío. Al obtenerse una mezcla epimérica, se lavó con hexano para separar ambos isómeros. El sólido se filtró al vacío y se reenvió a RMN. (ver apéndices 46 y 47).

La formación del derivado **3b** se comprobó por medio de espectrometría de masas, obteniendo un ión molecular a 1348 m/z (Apéndice 45).

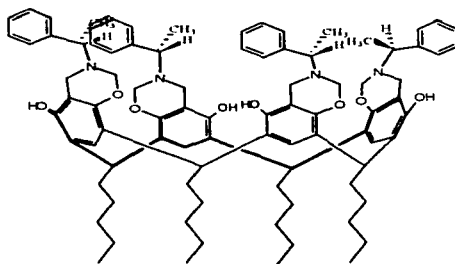
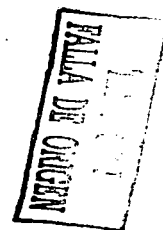


Figura 3.21: Derivado **3b**.



La conservación del centro quiral se demostró con la rotación óptica, que es  $-137^\circ$ .

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del derivado **3b** (Apéndices 47 y 48), se observa un triplete a 0.91 ppm ( $J = 7.05$  Hz), correspondiente a los protones del metilo; un multiplete a 1.32 ppm, correspondiente a los metilenos; otro multiplete de 2.3-2.8 ppm, correspondiente a los metilenos; un doblete a 3.73 ppm ( $J = 17.7$  Hz), correspondiente a los protones del metileno unido a oxígeno y nitrógeno del anillo de la oxazina; un cuadruplete a 3.85 ppm ( $J = 6.3$  Hz), correspondiente al protón quiral de la amina; un doblete a 3.97 ppm ( $J = 17.4$  Hz), correspondiente a los protones del metileno unido a oxígeno y nitrógeno del anillo de la oxazina; un triplete a 4.19 ppm ( $J = 7.8$  Hz), asignado al metino puente de los anillos aromáticos; Un doblete a 4.93 ppm ( $J = 9.9$  Hz), correspondiente a uno de los protones del metileno puente del anillo aromático y el nitrógeno puente del anillo oxazinico; un doblete

a 5.14 ppm ( $J = 9.9$  Hz), correspondiente a otro de los protones del metileno puente del anillo aromático y el nitrógeno puente del anillo oxazínico; un triplete a 6.95 ppm ( $J = 7.2$  Hz), correspondiente a protones aromáticos; un triplete a 7.05 ppm ( $J = 7.6$  Hz) correspondiente a los protones en posición *meta* a los carbonos *ipso*; un singulete a 7.11 ppm, correspondiente al protón en posición *meta* a los dos oxígenos y un singulete a 7.67 ppm, correspondiente a los protones de los grupos hidroxilo.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Apéndice 49 y 50), se aprecian las señales siguientes: a 14.18 y 21.69 ppm, correspondientes a los metilos; señales a 22.69, 27.82 y 31.97 ppm, asignadas a los metilenos; a 32.75 ppm, correspondiente a los metinos puente; a 33.70 ppm, correspondiente al metileno unido al metino puente; a 44.54 ppm, correspondiente al metileno puente de anillo aromático y nitrógeno del anillo de la oxazina; a 58.07 ppm, correspondiente a los metinos quirales; a 80.92 ppm, correspondiente a los metilenos unidos a oxígeno y nitrógeno del anillo benzoxazínico; a 108.87 ppm, correspondiente a los carbonos en posición alfa a los dos oxígenos; a 121.09, 123.48, 124.33, 127.04, 128.23 ppm, asignadas a los protones aromáticos; una señal a 144.45 ppm, asignada al carbono *ipso* de la amina quiral; a 148.69 ppm, asignada a los carbonos aromáticos unidos a hidroxilos y una señal a 149.58 ppm, asignada a los carbonos unidos a oxígeno de la oxazina.

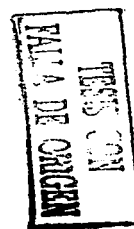
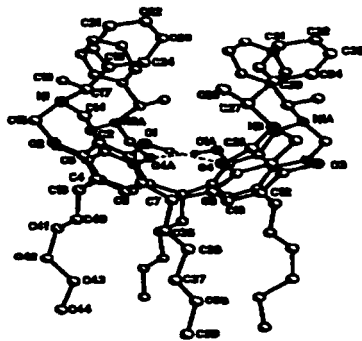
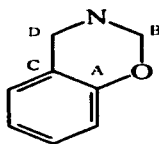


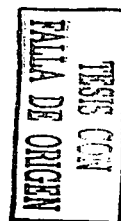
Figura 3.22: Difracción de rayos X del derivado 3b.

En la figura 3.22, se aprecia la estructura de rayos X del derivado **3b**, en el cual el valor de la celda unitaria es de  $a = 15.9982 \text{ \AA}$ ,  $b = 16.1979 \text{ \AA}$  y  $c = 17.6177 \text{ \AA}$ , así como los ángulos  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$  y  $\gamma = 90^\circ$ , dando como resultado un sistema ortorrómbico y el grupo espacial al que pertenece es el  $P 2_12_12_1$ .

En la tabla siguiente se presentan las distancias interatómicas así como los ángulos de enlace del anillo benzoxazínico.



| Distancia (Å): | Ángulo(°)    |
|----------------|--------------|
| A-O:1.380      | A-O-B: 114.3 |
| O-B:1.473      | O-B-N:113.8  |
| B-N:1.408      | B-N-D:107.4  |
| N-D:1.496      | N-D-C:111.1  |
| D-C:1.519      | D-C-A:121.0  |
| C-A:1.390      | C-A-O: 120.6 |



**Tabla 3.1:** Distancias interatómicas y ángulos de enlace del anillo benzoxazínico.

Cabe mencionar que la forma que toma nuestro derivado es la de espiral, la cual se aprecia en el diagrama de celda cristalina.<sup>(13)</sup> Además los grupos fenilo de la amina disminuyen el diámetro interno de la cavidad impidiendo así la formación de un complejo supramolecular con moléculas grandes como el fullereno  $C_{60}$  (Ver figura 3.23).



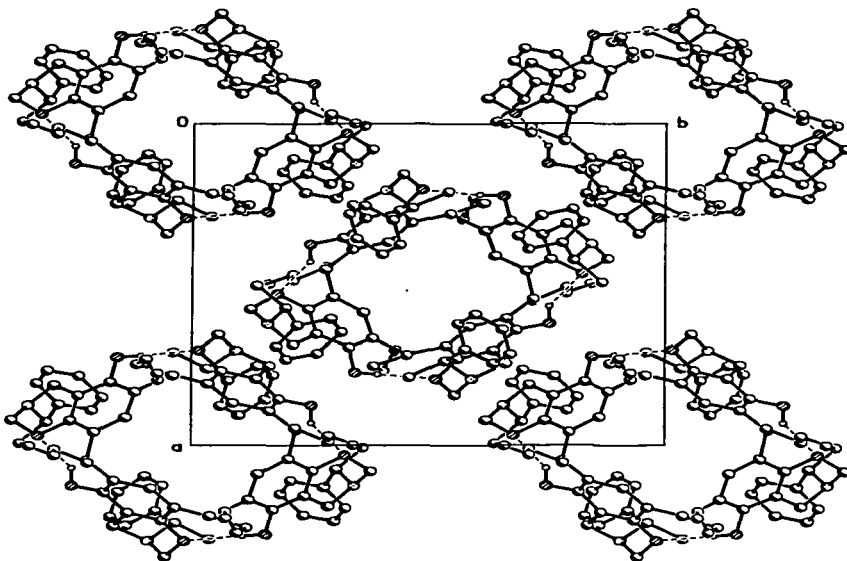


Figura 3.23: Celda cristalina del derivado 3b.

TESIS CON  
FOLIA DE ORIGAMI

**Tabla 3.2. Datos cristalográficos y el refinamiento estructural del derivado 3b.**

|  |   |                     |
|--|---|---------------------|
| Formula Empírica                       | $C_{88} H_{108} N_4 O_8$ con $CH_2Cl_2$     |                     |
| Peso Molecular                         | 1434.71                                     |                     |
| Temperatura                            | 291(2) K                                    |                     |
| Longitud de onda                       | 0.71073 Å                                   |                     |
| Sistema del cristal                    | Ortorrómbico                                |                     |
| Grupo espacial                         | $P2_12_12$                                  |                     |
| Dimensiones de la celda unitaria       | $a = 15.9982(10)$ Å                         | $\alpha = 90^\circ$ |
|  | $b = 16.1979(10)$ Å                         | $\beta = 90^\circ$  |
|  | $c = 17.6177(11)$ Å                         | $\gamma = 90^\circ$ |
| Volumen                                | 4565.4(5) Å <sup>3</sup>                    |                     |
| Z                                      | 2   |                     |
| Densidad (calculada)                   | 1.044 g/cm <sup>3</sup>                     |                     |
| Coefficiente de absorción              | 0.122 mm <sup>-1</sup>                      |                     |
| F(000)                                 | 1540  |                     |
| Dimensión del cristal/ forma / color   | 0.32 x 0.22 x 0.20 mm / Prisma/ Colorless   |                     |
| Datos de colección de alcance de theta | 1.72 a 25.00°                               |                     |
| Alcance de índice                      | -19 ≤ h ≤ 19, -19 ≤ k ≤ 19, -20 ≤ l ≤ 20    |                     |
| Reflexión                              | 37583                                       |                     |
| Reflexión independiente                | 8029 [R(int) = 0.0775]                      |                     |
| Complementos de theta = 25.00°         | 99.7 %                                      |                     |
| Método de refinamiento                 | Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup> |                     |
| Dato/ resistencia/ parámetros          | 8029 / 4 / 450                              |                     |
| Índice final R [ $I > 2\sigma(I)$ ]    | R1 = 0.0730, wR2 = 0.1819                   |                     |
| Índices de R (all data)                | R1 = 0.1404, wR2 = 0.1985                   |                     |
| Diferencia de Pico y hueco             | 0.581 y -0.227 e.Å <sup>-3</sup>            |                     |

La síntesis del derivado **4a** consistió en agregar 1 g (0.0012 mol) del resorcinareno **4**, 3 mL de formaldehído, 0.6 mL de (*R*)- $\alpha$ -feniletilamina y 3 gotas de ácido acético en 20 mL de una mezcla benceno-etanol 1:1. La mezcla se agitó y se calentó a 40°C por 3 hrs. Al término de este tiempo, se agregaron 70 mL de agua y se separaron las fases. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. El residuo se redisolvió en 10 mL de diclorometano y posteriormente se le agregaron 50 mL de metanol. El precipitado formado se filtró al vacío.

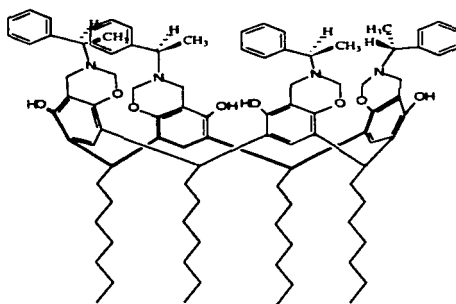
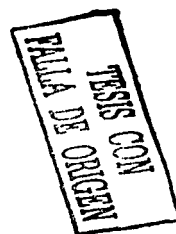


Figura 3.24: Derivado **4a**.



La formación del derivado **4a** se comprobó por medio de espectrometría de masas, obteniendo un ión molecular a 1460 m/z (Apéndice 51).

La conservación del centro quiral se demostró con la rotación óptica, que es + 72.5°

En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del derivado **4a** (Apéndices 52 y 53), se observa un triplete a 0.89 ppm ( $J = 6.6$  Hz), correspondiente a los protones del metilo; un multiplete a 1.30 ppm, correspondiente a los metilenos; otro multiplete de 2.05-2.25 ppm, correspondiente a los metilenos; un doblete a 3.73 ppm ( $J = 17.61$  Hz), correspondiente a uno de los protones del metileno unido a oxígeno y nitrógeno del anillo de la oxazina; un cuadruplete a 3.82 ppm ( $J = 6.5$  Hz), correspondiente al protón quiral de la amina; un doblete a 3.93 ppm ( $J = 17.82$  Hz), correspondiente a otro de los protones del metileno unido a oxígeno y nitrógeno del anillo de la oxazina; un triplete a 4.20 ppm ( $J = 7.59$  Hz), asignado al metino puente de los anillos aromáticos; un doblete a 4.92 ppm ( $J = 10.2$  Hz), correspondiente a uno de los protones del metileno puente del anillo aromático y el

nitrógeno puente del anillo oxazínico; un doblete a 5.14 ppm ( $J = 9.87$  Hz), correspondiente a otro de los protones del metileno puente del anillo aromático y el nitrógeno puente del anillo oxazínico; un triplete a 6.94 ppm ( $J = 7.2$  Hz), correspondiente a protones aromáticos; un triplete a 7.04 ppm ( $J = 7.6$  Hz), correspondiente a los protones en posición *meta* a los carbonos *ipso*; un singulete a 7.11 ppm, correspondiente al protón en posición *meta* a los dos oxígenos y un singulete a 7.66 ppm, correspondiente a los protones de los grupos hidroxilo.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Apéndice 54) se aprecian las señales siguientes: dos a 14.11 y 21.66 ppm, correspondientes a los metilos; a 22.65, 28.09, 29.36, 29.64 y 31.92 ppm asignadas a los metilenos; a 32.68 ppm, correspondiente a los metinos puente; a 33.71 ppm, correspondiente al metileno unido al metino puente; otra a 44.55 ppm, correspondiente al metileno puente de anillo aromático y nitrógeno del anillo de la oxazina; a 58.03 ppm, correspondiente a los metinos quirales; a 80.92 ppm, correspondiente a los metilenos unidos a oxígeno y nitrógeno; a 108.92 ppm, correspondiente a los carbonos en posición alfa a los dos oxígenos; a 121.10, 123.44, 124.29, 127.02 y 128.21 ppm, asignadas a los protones aromáticos; a 144.51 ppm, asignada al carbono *ipso* del puente; a 148.71 ppm, asignada a los carbonos aromáticos unidos a hidroxilos y a 149.57 ppm, asignada a los carbonos unidos a oxígeno de la oxazina.

De acuerdo con el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, sólo se aprecia un singulete para los grupos OH (7.66 ppm) y un triplete para el metino, se puede concluir que se conserva la conformación de corona del macrociclo.

La síntesis del derivado **4b** consistió en agregar 1 g (0.0012 mol) del resorcinareno **4**, 3 mL de formaldehído, 0.6 mL de (*S*)- $\alpha$ -feniletilamina y 3 gotas de ácido acético en 20 mL de una mezcla benceno-etanol 1:1. La mezcla se agitó y se calentó a 40°C por 3 hrs. Al término de este tiempo, se agregaron 70 mL de agua y se separaron las fases. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. El residuo se redisolvió en 10 mL de diclorometano y posteriormente se le agregaron 50 mL de metanol. El precipitado formado se filtró al vacío.

La formación del derivado **4b** se comprobó por medio de espectrometría de masas, obteniendo un ión molecular a 1460 m/z (Apéndice 55).

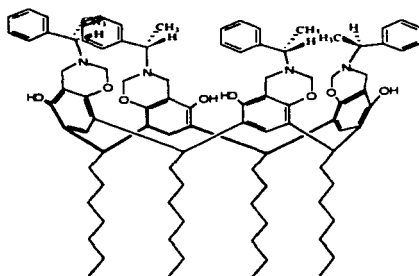


Figura 3.25: Derivado **4b**.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La conservación del centro quiral se demostró con la rotación óptica, que es  $-116^\circ$ .

En el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  del derivado **4b** (Apéndices 56 y 57), se observa un triplete a 0.88 ppm ( $J = 6.6$  Hz), correspondiente a los protones del metilo; un multiplete a 1.33 ppm, correspondiente a los metilenos; otro multiplete de 2.05-2.25 ppm, correspondiente a los metilenos; un doblete a 3.73 ppm ( $J = 17.61$  Hz), correspondiente a uno de los protones del metileno unido a oxígeno y nitrógeno del anillo de la oxazina; un cuadruplete a 3.82 ppm ( $J = 6.54$  Hz), correspondiente al protón quiral de la amina; un doblete a 3.96 ppm ( $J = 17.52$  Hz), correspondiente a uno de los protones del metileno unido a oxígeno y nitrógeno del anillo de la oxazina; un triplete a 4.19 ppm ( $J = 7.59$  Hz), asignado al metino puente de los anillos aromáticos; un doblete a 4.92 ppm ( $J = 10.23$  Hz), correspondiente a uno de los protones del metileno puente del anillo aromático y el

nitrógeno puente del anillo oxazínico; un doblete a 5.13 ppm ( $J = 9.9$  Hz), correspondiente a otro de los protones del metileno puente del anillo aromático y el nitrógeno puente del anillo oxazínico; un triplete a 6.94 ppm ( $J = 7.2$  Hz), asignado a protones aromáticos; un triplete a 7.03 ppm ( $J = 7.6$  Hz), correspondiente a los protones en posición *meta* a los carbonos *ipso*; un singulete a 7.10 ppm, correspondiente al protón en posición *meta* a los dos oxígenos y un singulete a 7.65 ppm, correspondiente a los protones de los grupos hidroxilo.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Apéndice 58) se aprecian las siguientes señales: un par a 14.11 y 21.41 ppm, correspondientes a los metilos; a 22.64, 28.08, 29.35, 29.64 y 31.92 ppm, asignadas a los metilenos; a 32.67 ppm, correspondiente a los metinos puente; a 33.71 ppm, correspondiente al metileno unido al metino puente; otra a 44.54 ppm, correspondiente al metileno puente de anillo aromático y nitrógeno del anillo de la oxazina; a 58.02 ppm, correspondiente a los metinos quirales; a 80.91 ppm, correspondiente a los metilenos unidos a oxígeno y nitrógeno; a 108.91 ppm, correspondiente a los carbonos en posición alfa a los dos oxígenos; a 121.09, 123.44, 124.29, 127.37 y 128.20 ppm, asignadas a los protones aromáticos; a 144.51 ppm, asignada al carbono *ipso* del puente; a 148.71 ppm, asignada a los carbonos aromáticos unidos a hidroxilos y una señal a 149.56 ppm, asignada a los carbonos unidos a oxígeno de la oxazina.

De acuerdo con el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, sólo se aprecia un singulete para los grupos OH (7.65 ppm) y un triplete para el metino, se puede concluir que se conserva la conformación de corona del macrociclo.

La síntesis del derivado **6a** consistió en agregar 1 g (0.00091 mol) del resorcinareno **6**, 3 mL de formaldehído, 0.6 mL de (*R*)- $\alpha$ -feniletilamina y 3 gotas de ácido acético en 20 mL de una mezcla benceno-etanol 1:1. La mezcla se agitó y se calentó a 40°C por 3 hrs. Al término de este tiempo, se agregaron 70 mL de agua y se separaron las fases. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. El residuo se redisolvió en 10 mL de diclorometano y posteriormente se le agregaron 50 mL de metanol. El precipitado formado se filtró al vacío. Al obtenerse una mezcla epimérica, se lavó con hexano para separar ambos isómeros.

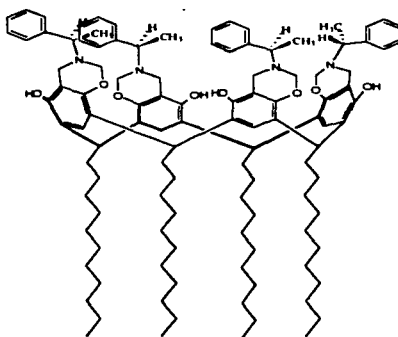
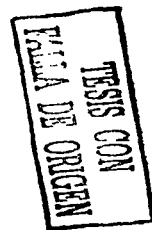


Figura 3.26: Derivado **6a**.



La formación del derivado **6a** se comprobó por medio de espectrometría de masas, obteniendo un ión molecular a 1685  $m/z$  (IM + 1, calc: 1684) (Apéndice 59).

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del derivado **6a** (Apéndice 60), se observa un triplete a 0.88 ppm ( $J = 6.6$  Hz), correspondiente a los protones del metilo; un multiplete a 1.27 ppm, correspondiente a los metilenos; otro multiplete de 2.3-2.8 ppm, correspondiente a los metilenos; un doblete a 3.73 ppm ( $J = 18.0$  Hz), correspondiente a uno de los protones del metileno unido a oxígeno y nitrógeno del anillo de la oxazina; un cuadruplete a 3.79 ppm ( $J = 6.3$  Hz), correspondiente al protón quiral de la amina; un doblete a 3.97 ppm ( $J = 17.7$  Hz), correspondiente a otro de los protones del metileno unido a oxígeno y nitrógeno del anillo de la oxazina; un triplete a 4.19 ppm ( $J = 7.8$  Hz), asignado al metino puente de los

anillos aromáticos; un doblete a 4.92 ppm ( $J = 10.2$  Hz), correspondiente a uno de los protones del metileno puente del anillo aromático y el nitrógeno puente del anillo oxazínico; un doblete a 5.13 ppm ( $J = 9.9$  Hz), correspondiente a otro de los protones del metileno puente del anillo aromático y el nitrógeno puente del anillo oxazínico; un triplete a 6.95 ppm ( $J = 7.2$  Hz), asignado a protones aromáticos; un triplete a 7.05 ppm ( $J = 7.6$  Hz), correspondiente a los protones en posición *meta* a los carbonos *ipso*; un singulete a 7.11 ppm, correspondiente al protón en posición *meta* a los dos oxígenos y un singulete a 7.66 ppm, correspondiente a los protones de los grupos hidroxilo.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Apéndices 61 y 62), se aprecian las señales siguientes: dos a 14.17 y 21.41 ppm, correspondiente a los metilos; a 22.69, 28.12, 29.74 y 31.95 ppm, asignadas a los metilenos; a 32.76 ppm, correspondiente a los metinos puente; a 33.71 ppm, correspondiente al metileno unido al metino puente; otra a 44.54 ppm, correspondiente al metileno puente de anillo aromático y nitrógeno del anillo de la oxazina; a 58.04 ppm, correspondiente a los metinos quirales; a 80.88 ppm, correspondiente a los metilenos unidos a oxígeno y nitrógeno; a 108.87 ppm, correspondiente a los carbonos en posición alfa a los dos oxígenos; a 121.11, 123.44, 124.32, 127.04 y 128.23 ppm, asignadas a los protones aromáticos; a 144.47 ppm, asignada al carbono *ipso* del puente; una señal a 148.69 ppm, asignada a los carbonos aromáticos unidos a hidroxilos y una señal a 149.58 ppm, asignada a los carbonos unidos a oxígeno de la oxazina.

De acuerdo con el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, sólo se aprecia un singulete para los grupos OH (7.66 ppm) y un triplete para el metino, se puede concluir que se conserva la conformación de corona del macrociclo.



La síntesis del derivado **6b** consistió en agregar 1 g (0.0009 mol) del resorcinareno **6**, 3 mL de formaldehído, 0.6 mL de (*S*)- $\alpha$ -feniletilamina y 3 gotas de ácido acético en 20 mL de una mezcla benceno-etanol 1:1. La mezcla se agitó y se calentó a 40°C por 3 hrs. Al término de este tiempo, se agregaron 70 mL de agua y se separaron las fases. La fase orgánica se llevó a sequedad en un rotavapor. El residuo se redisolvió en 10 mL de diclorometano y posteriormente se le agregaron 50 mL de metanol. El precipitado formado se filtró al vacío. Al obtenerse una mezcla epimérica, se lavó con hexano para separar ambos isómeros. El sólido se filtró al vacío.

El ión molecular calculado (1684 m/z) no se apreció en el espectro de masas del derivado **6b** (Apéndice 63).

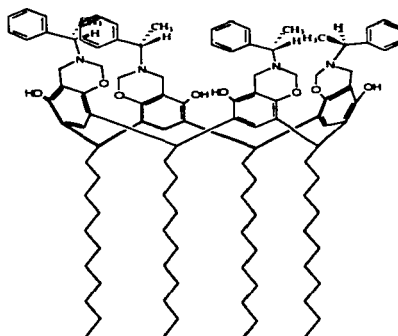


Figura 3.27: Derivado **6b**.

En el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  del derivado **6b** (Apéndice 64), se observa un triplete a 0.87 ppm ( $J = 6.6$  Hz), correspondiente a los protones del metilo; un multiplete a 1.35 ppm, correspondiente a los metilenos; otro multiplete de 2.05-2.25 ppm, correspondiente a los metilenos; un doblete a 3.72 ppm ( $J = 17.52$  Hz), correspondiente a uno de los protones del metileno unido a oxígeno y nitrógeno del anillo de la oxazina; un cuadruplete a 3.81 ppm ( $J = 8.94$  Hz), correspondiente al protón quiral de la amina; un doblete a 3.94 ppm ( $J = 17.52$  Hz), correspondiente a otro de los protones del metileno unido a oxígeno y nitrógeno del anillo de la oxazina; un triplete a 4.19 ppm ( $J = 7.74$  Hz), asignado al metino puente de los anillos aromáticos; un doblete a 4.91 ppm ( $J = 10.23$  Hz), correspondiente a uno de los

TESIS CON  
VALIA DE ORIGEN

protones del metileno puente del anillo aromático y el nitrógeno puente del anillo oxazínico; un doblete a 5.12 ppm ( $J = 10.2$  Hz), correspondiente a otro de los protones del metileno puente del anillo aromático y el nitrógeno puente del anillo oxazínico; un triplete a 6.93 ppm ( $J = 7.2$  Hz), correspondiente a protones aromáticos; Un triplete a 7.00 ppm ( $J = 7.6$  Hz), correspondiente a los protones en posición *meta* a los carbonos *ipso*; un singulete a 7.09 ppm, correspondiente al protón en posición *meta* a los dos oxígenos y un singulete a 7.64 ppm, correspondiente a los protones de los grupos hidroxilo.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Apéndice 65), se aprecian las señales siguientes: dos a 14.11 y 21.42 ppm, correspondientes a los metilos; a 22.69, 28.12, 29.41, 29.74 y 31.95 ppm, asignadas a los metilenos; a 32.68 ppm, correspondiente a los metinos puente; a 33.72 ppm, correspondiente al metileno unido al metino puente; otra a 44.55 ppm, correspondiente al metileno puente de anillo aromático y nitrógeno del anillo de la oxazina; a 58.03 ppm, correspondiente a los metinos quirales; a 80.92 ppm, correspondiente a los metilenos unidos a oxígeno y nitrógeno; a 108.91 ppm, correspondiente a los carbonos en posición alfa a los dos oxígenos; a 121.10, 123.44, 124.30, 127.02, 128.21 ppm, asignadas a los protones aromáticos; a 144.51 ppm, asignada al carbono *ipso* del puente; a 148.71 ppm, asignado a los carbonos aromáticos unidos a hidroxilos y una señal a 149.57 ppm, asignada a los carbonos unidos a oxígeno de la oxazina.

De acuerdo con el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, sólo se aprecia un singulete para los grupos OH (7.66 ppm) y un triplete para el metino, se puede concluir que se conserva la conformación de corona del macrociclo.

La presencia de un par de dobletes dobleteados para los protones de Ar-CH<sub>2</sub>-N y N-CH<sub>2</sub>-O en los derivados **3a** y **6b** y la presencia de un triplete para los metinos puente son una fuerte evidencia de la formación de un epímero puro en el caso de las aminas quirales, teniendo al carbono estereogénico unido directamente al nitrógeno. Los productos obtenidos con la (R)- y la (S)-1-feniletilamina muestran dos dobletes dobleteados con un cuadruplete encimado para los protones N-CH<sub>2</sub>-O, un par de tripletes sobrepuestos para los metinos del esqueleto del resorcinareno, y dos dobletes correspondientes a los protones del metilo quiral.

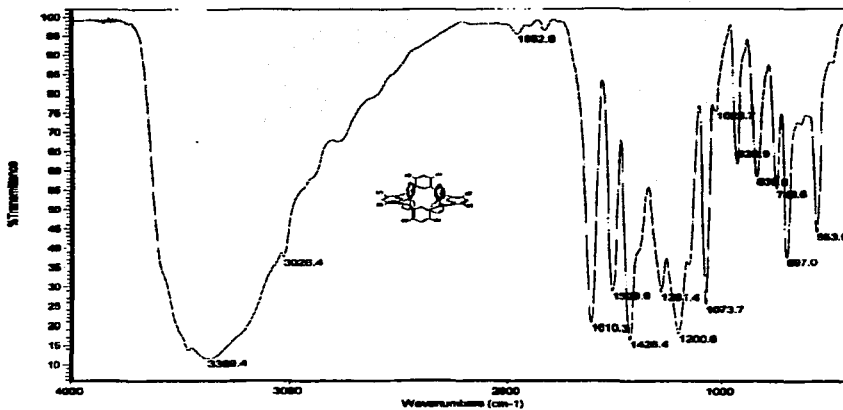
## **4 Conclusiones.**

1. Se realizó la síntesis de 6 resorcinarenos a partir de resorcinol y aldehídos aromáticos y alifáticos, cuyos datos espectroscópicos corresponden con los reportados.
2. Se sintetizaron cinco diferentes tetrabenzoxazinas con carbonos no quirales mediante reacciones de Mannich entre los resorcinarenos y aminas primarias aromáticas.
3. Se sintetizaron nueve diferentes tetrabenzoxazinas a partir de ambos enantiómeros de la  $\alpha$ -feniletilamina mediante reacciones de Mannich con los resorcinarenos comprobando en algunos casos su  $[\alpha]_D$  mediante espectroscopia de rotación óptica.
4. Se lograron separar 6 mezclas epiméricas, ésto se comprobó con los espectros de resonancia magnética nuclear de protón. De igual manera, se confirmó la estructura de uno de los epimeros con ayuda de difracción de rayos X.

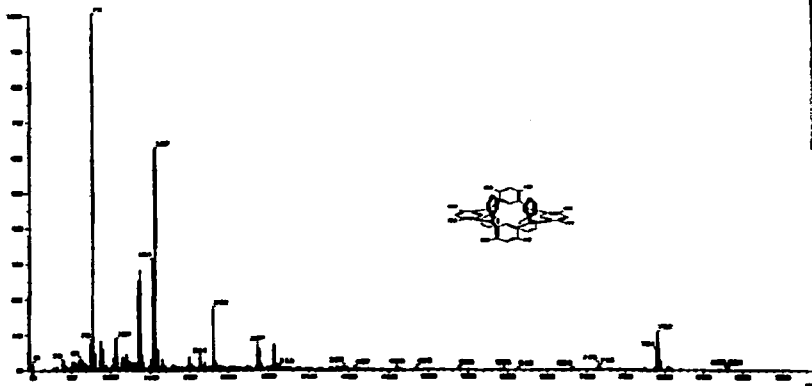
## Referencias.

1. Lindoy, L.F. "The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes" Cambridge University press. **1989**. 1-12.
2. Lehn, Jean Marie. "Supramolecular Chemistry-Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules and Molecular Devices". *Angew. Chem. Int. Eng.* **1988**. *27*. 89-112.
3. Cram, Donald J. "The Design of Molecular Host, Guests, and their Complexes." *Angew. Chem. Int. Eng.* **1988**. 1009-1112.
4. Diederich, François. "Cyclophanes". *Monographs in Supramolecular Chemistry*. Royal Society of Chemistry. **1991**.
5. Gutsche, David S. "Calixarenes". *Monographs in Supramolecular Chemistry*. Royal Society of Chemistry. **1991**.
6. Timmerman, P., Verboom, W., Reinhoudt, D. N.. "Resorcinarenes". *Tetrahedron* **1996**, *52*. 2663-2704.
7. Weinelt, Frank, Schneider, Hans-Jörg. "Mechanisms of Macrocyclic Genesis. The Condensation of Resorcinol with Aldehydes". *J. Org. Chem.* **1991**. *56*. 5527-5535.
8. Tunstad, Linda M. "Host-Guest Complexation. Octol Building Blocks for Cavitands and Carcerands". *J. Org. Chem.* **1989**. *54*. 1305-1312.
9. Abis, L., Dalcanale, E., Du vosel, A., Spera, S. "Nuclear Magnetic Resonance Elucidation of Ring-Inversion Processes in Macrocyclic Octaols". *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**. 2075-2080.
10. Böhmer, Volker. "Calixarenes, Macrocycles with (almost) Unlimited Possibilities". *Angew. Chem. Int. Engl.* **1995**. *34*. 713-745.
11. Cram, D. J., Karbach, S., Kim, H., Knobler, C. B., Maverick, E. F., Ericson, J.L., Helgeson R.C. "Host-Guest Complexation. Cavitands as Open Molecular Vessels Form Solvates". *J. Am. Chem. Soc.* **1988**. *110*. 2229-2237.
12. C.Mannich, W. Krosche, *Arch. Pharm.* **1912**. 250. 647.
13. Moharem, T. El Ghiani, Harry Heaney, and Alexandra M. Z. Slawin. *Tetrahedron Letters*. **1995**. *27*. 4905-4908.

14. Karri Airola, Volker Böhmer, Erich Paulus, Kari Rissanen, Christian Schmidt, Iris Thorondorf, Walter Vogt. *Tetrahedron*. **1997**. 53. 10709-10724.
15. Cooper, J.B., Drew, M.G.B. and Beer, P.D. Alkali metal cation co-operative anion recognition by heteroditopic bis(calix[4]arene)rhenium(I)bipyridyl and ferrocene receptor molecules. *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, **2000**. 2721-2728.
16. Sokoließ, T., Menyes, U., Roth, U., Jira, Th., *J. Chromatogr.* **2002**. A948. 309-319
17. Sokoließ, T., Opolka, A., Menyes, U., Roth, U., Jira, Th. *Pharmazie*, **2002**. 57. 589-590.
18. Hanbang Zhang, Yun Ling, Rongji Dai, Yuxiu Wen, Ruonong Fu, and Junling Gu. *Chemistry letters*. **1997**. 3. 225-226.
19. . N. Tbeur, T. Rhlalou, M. Hlaibi, D. Langevin, M. Metayer, J.F. Verchere. *Carbohydrate Research*. **2000**. 29. 409-422.
20. Wei, Alexander, Kim, Beomseok, Pusztay, Stephen V., Tripp, Steven L. and Balasubramanian, R. *J. of inclusion. Penomena and Macrocyclic Chemistry*. **2001**. 41. 83-86.
21. Philip Britz-Mckibbin and David D. Y. Chen. *Anal. Chem.* **1998**. 70. 907-912.
22. <http://www.nobel.se/chemistry/laureates/1905/baeyer-bio.html>.

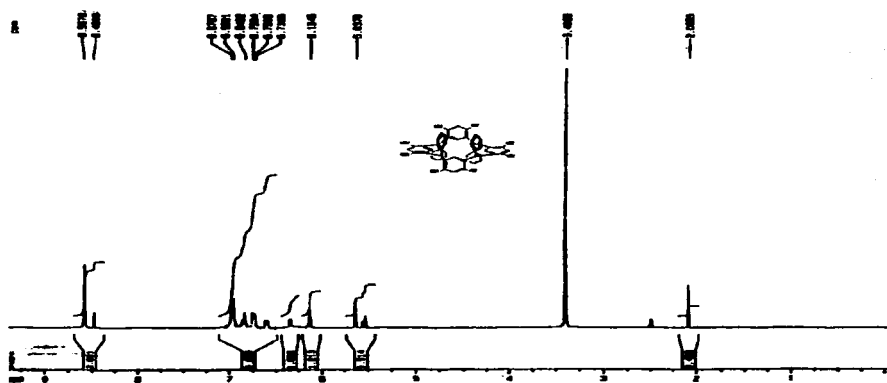


Apéndice 1: Espectro de masas del resorcinareno 1.



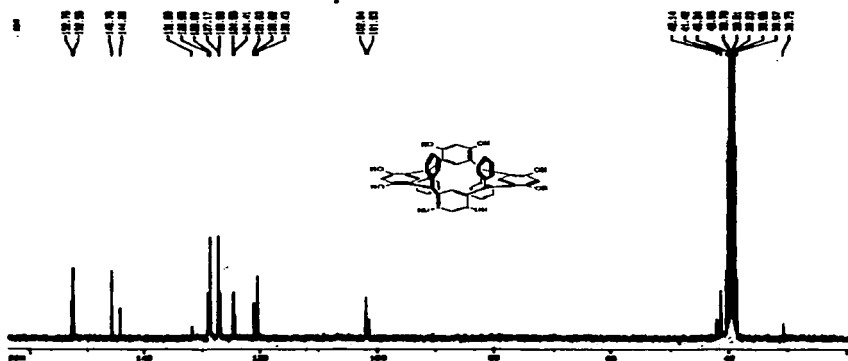
TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

Apéndice 2: Espectro de masas del resorcinareno 1.

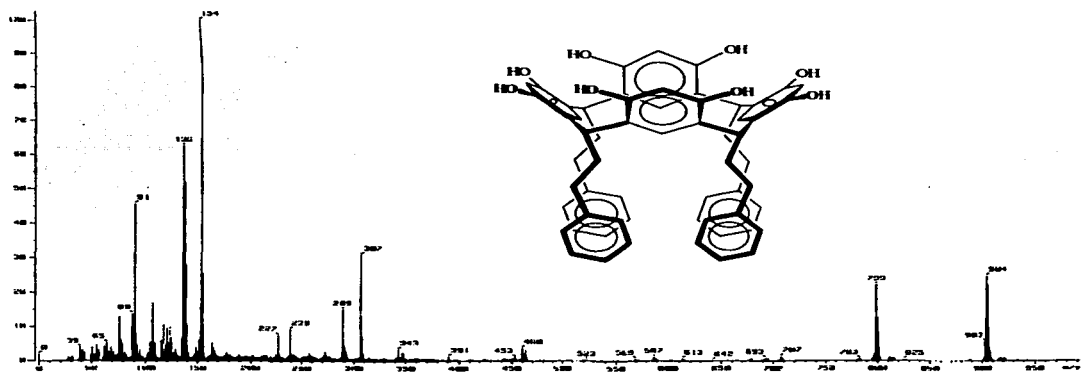


Apéndice 3: Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  del resorcinareno 1.

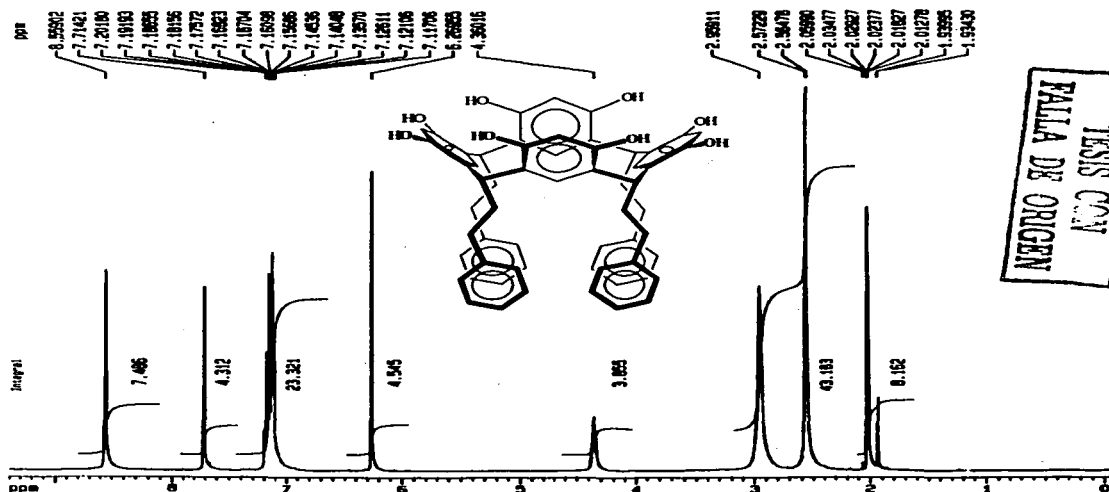
TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN



Apéndice 4: Espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  del resorcinareno 1.

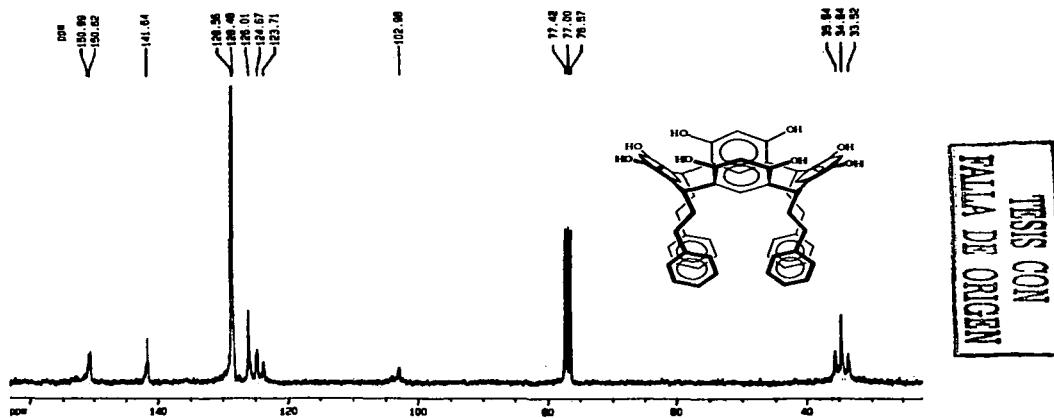


Apéndice 5: Espectro de masas del resorcinareno 2.

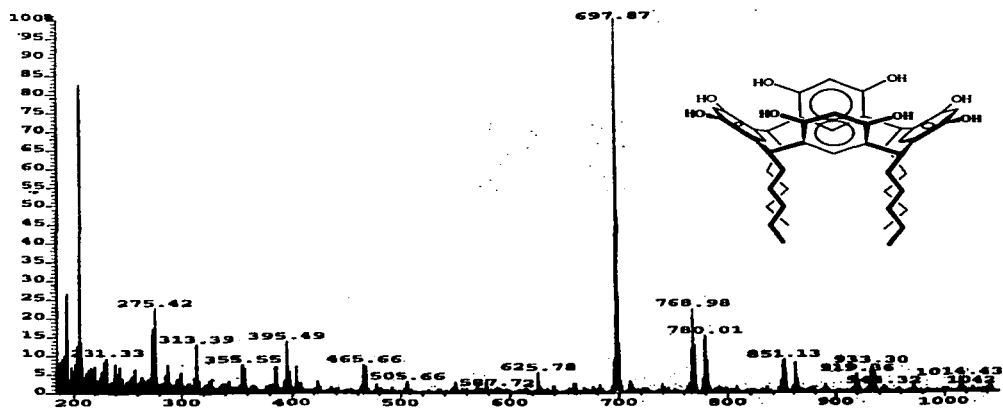


Apéndice 6: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del resorcinareno 2.

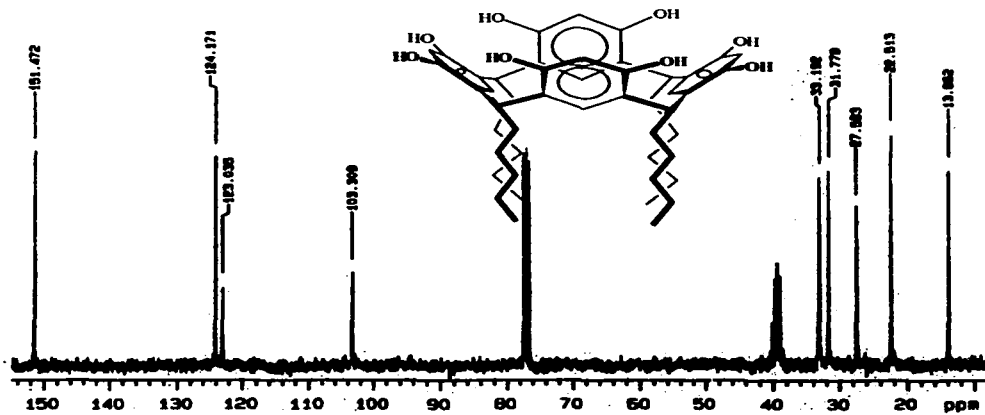
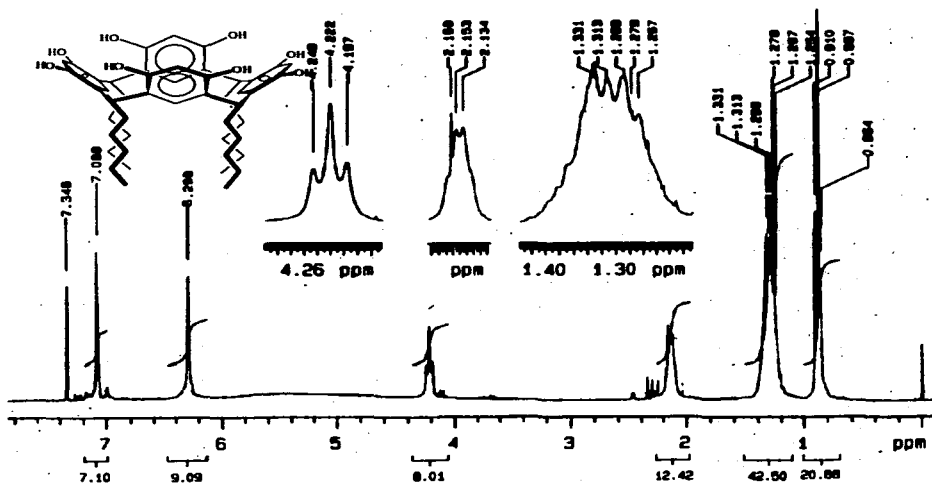




Apéndice 7: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del resorcinareno 2.

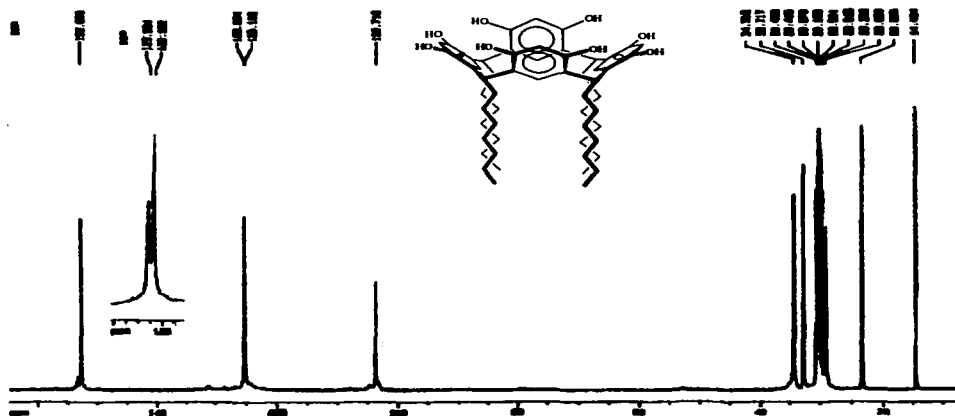


Apéndice 8: Espectro de masas del resorcinareno 3.

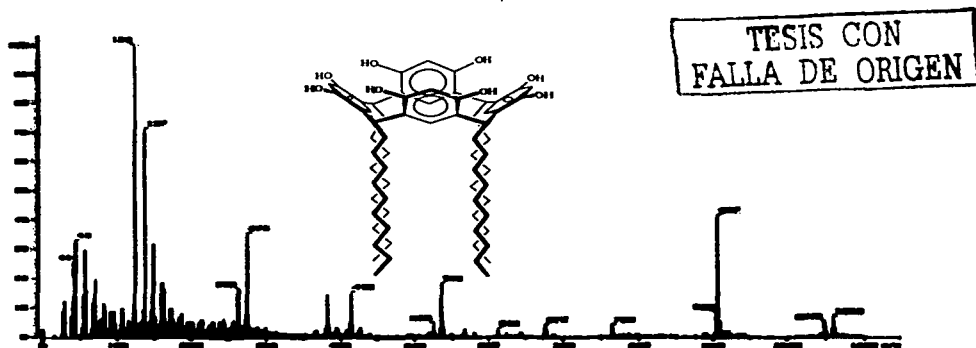


FALTA DE ORIGEN  
 PESIS COI

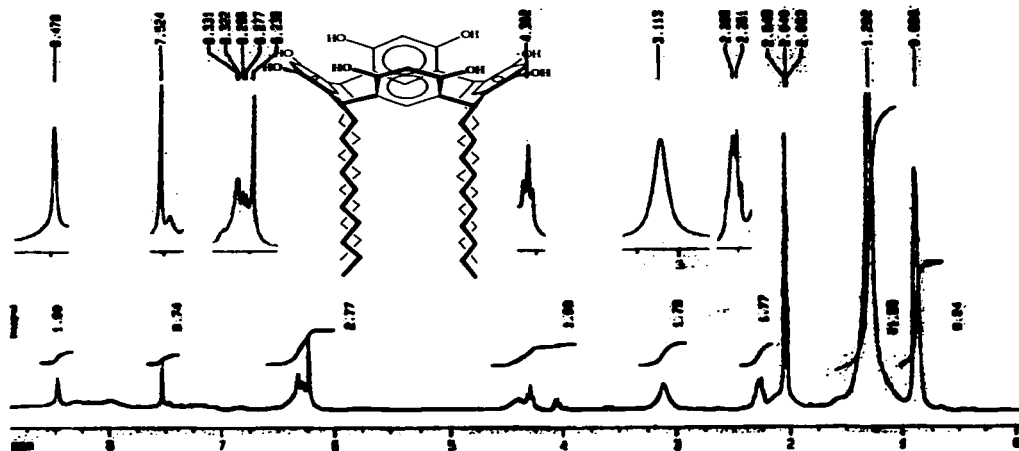




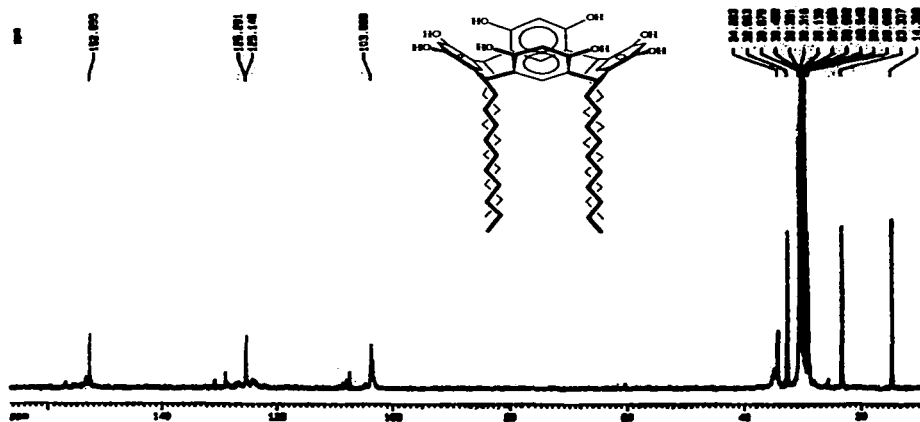
Apéndice 13: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del resorcinareno 4.



Apéndice 14: Espectro de masas del resorcinareno 5.

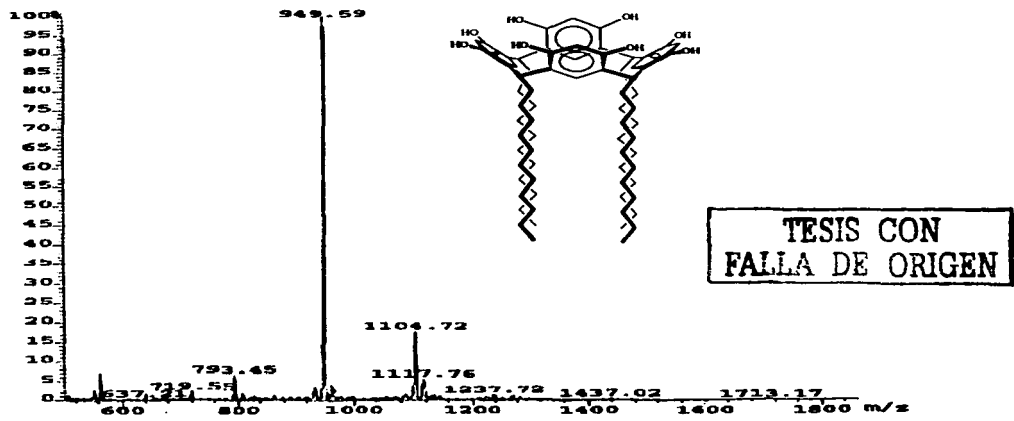


Apéndice 15: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del resorcinareno 5.

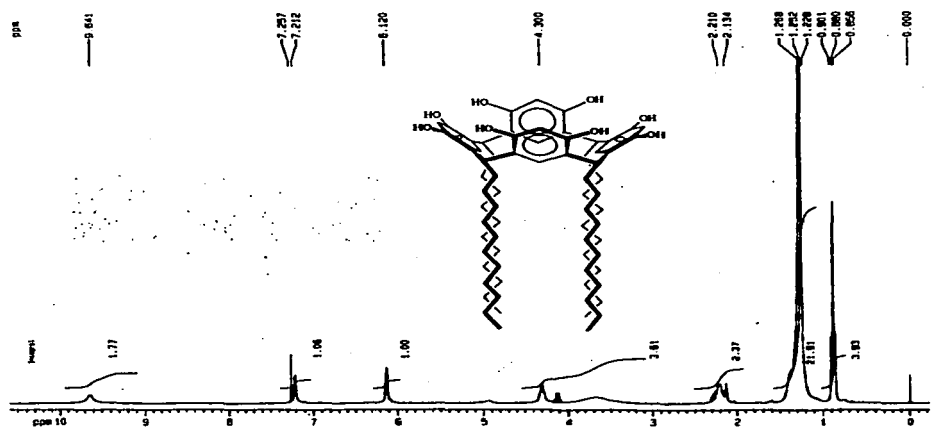


TEST C-11  
PALTA DE ORIGEN

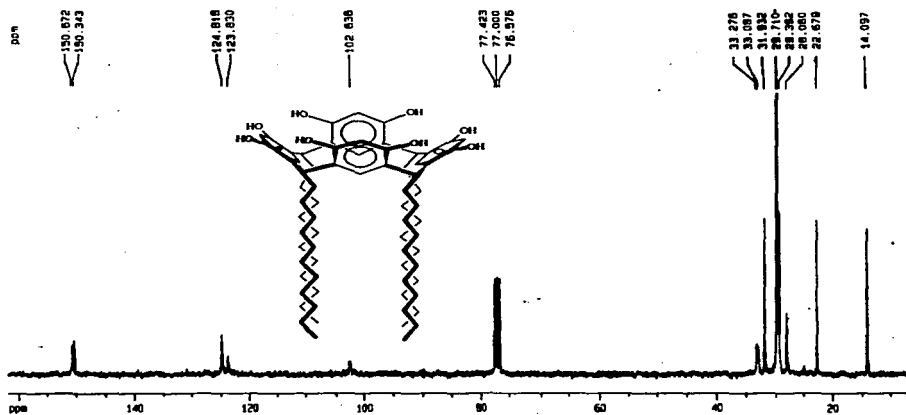
Apéndice 16: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del resorcinareno 5.



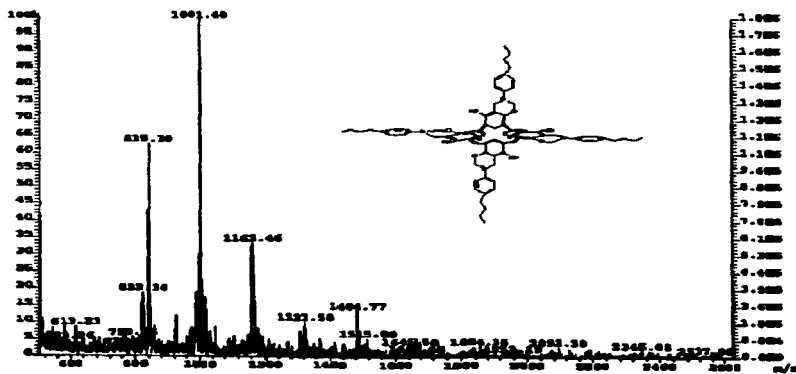
Apéndice 17: Espectro de masas del resorcinareno 6.



Apéndice 18: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del resorcinareno 6.

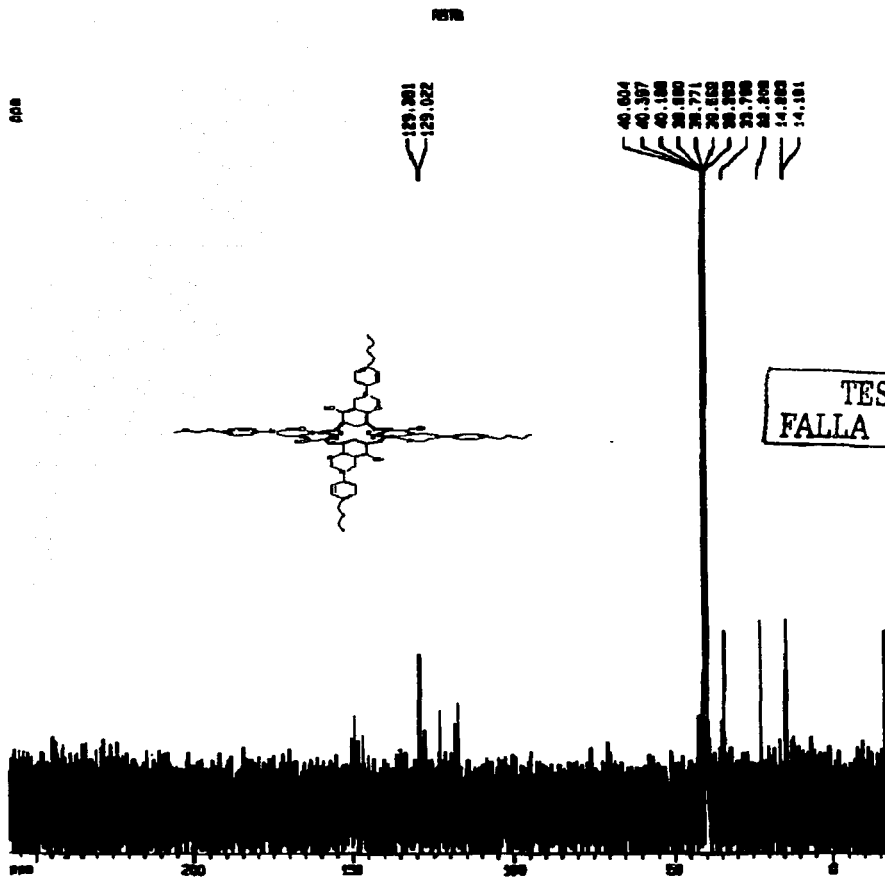


Apéndice 19: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del resorcinareno 6.



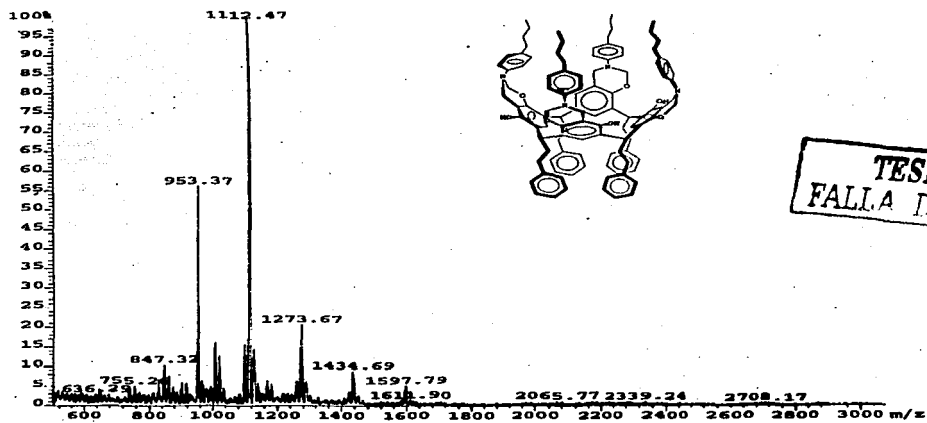
Apéndice 20: Espectro de masas del derivado 1a.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



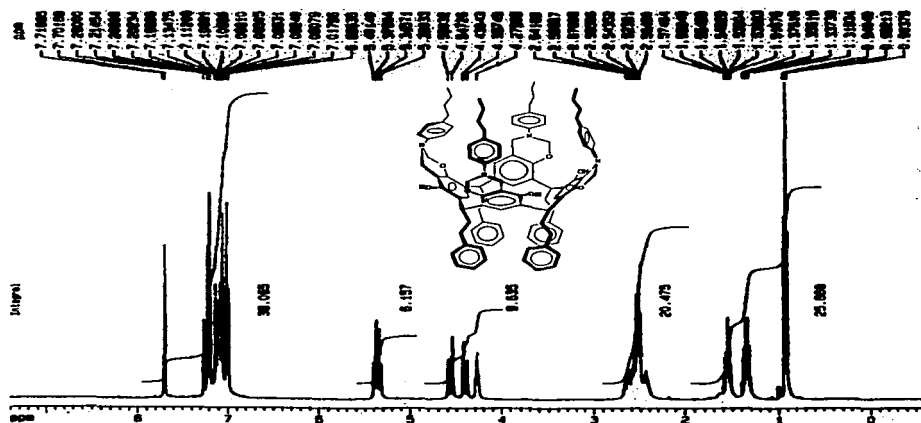
Apéndice 21: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -NMR derivado 1a.



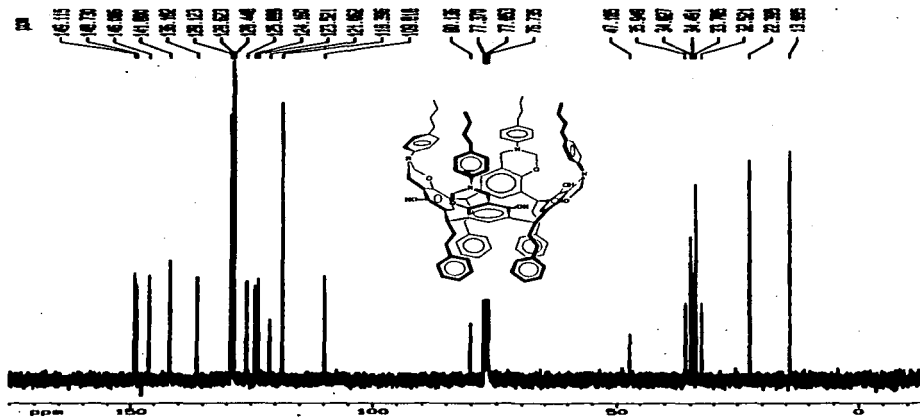


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Apéndice 22: Espectro de masas del derivado 2d.

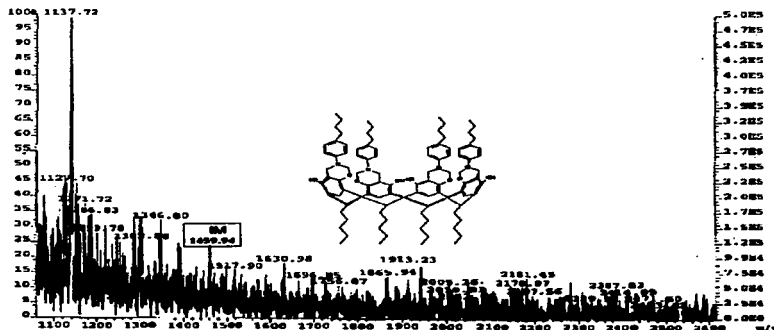


Apéndice 23: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del derivado 2d.



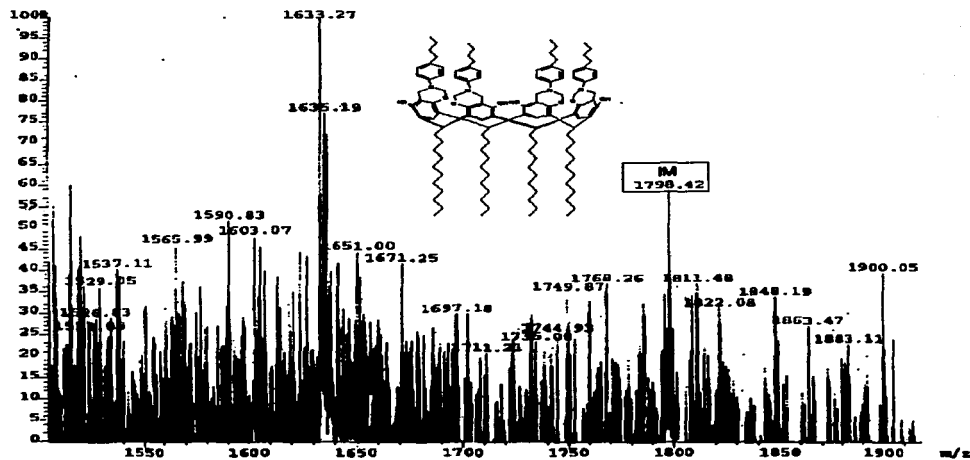
Apéndice 24: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del derivado 2d.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

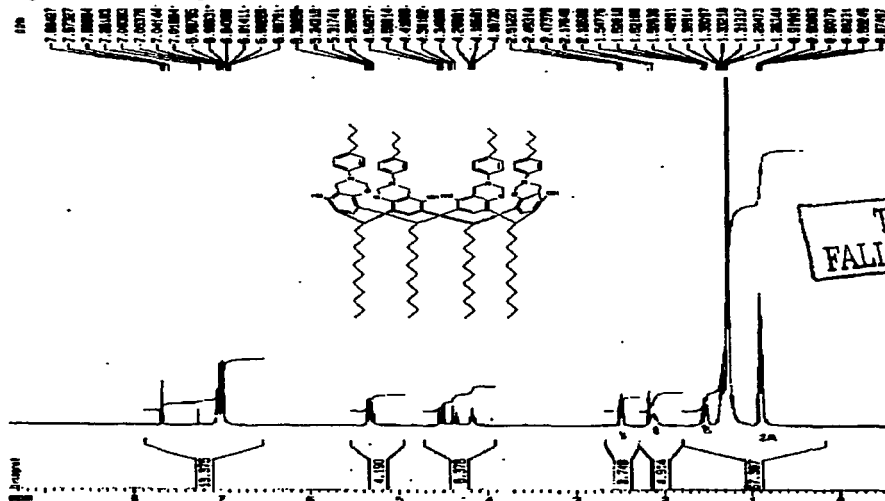


Apéndice 25: Espectro de masas del derivado 3c.

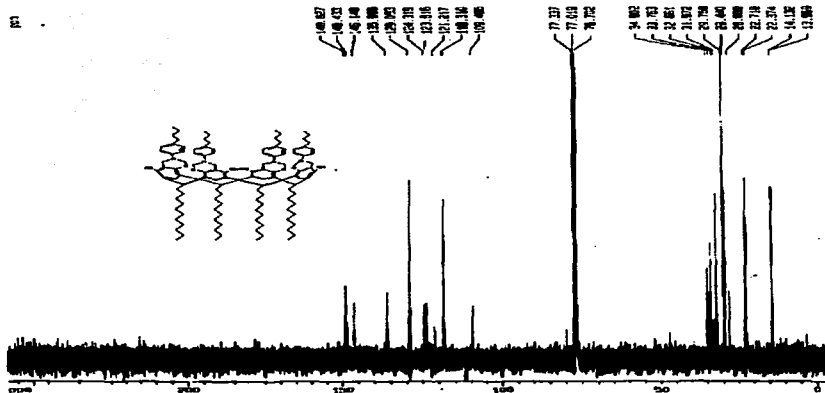




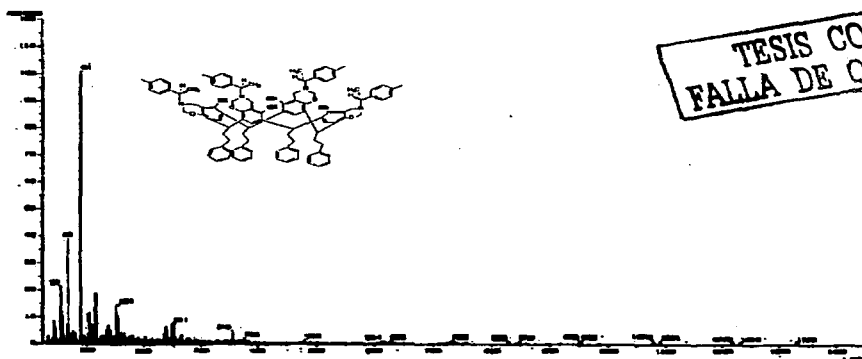
Apéndice 28: Espectro de masas del derivado 6c.



Apéndice 29: Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del derivado 6c.



Apéndice 30: Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del derivado 6c.

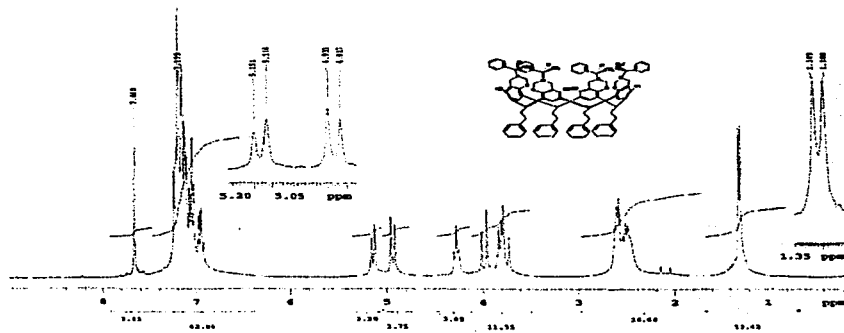


Apéndice 31: Espectro de masas del derivado 2a.

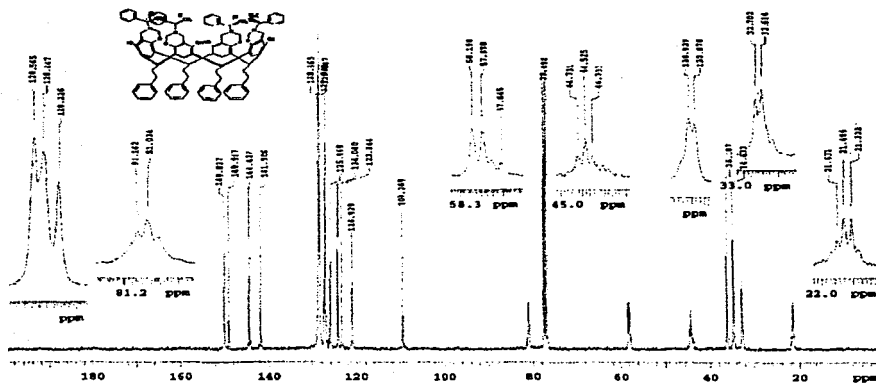




Apéndice 34: Espectro de masas del derivado 2b.

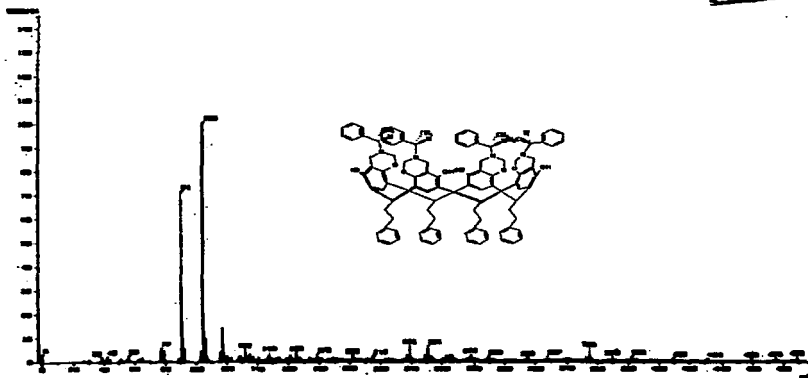


Apéndice 35: espectro de <sup>1</sup>H-RMN del derivado 2b.



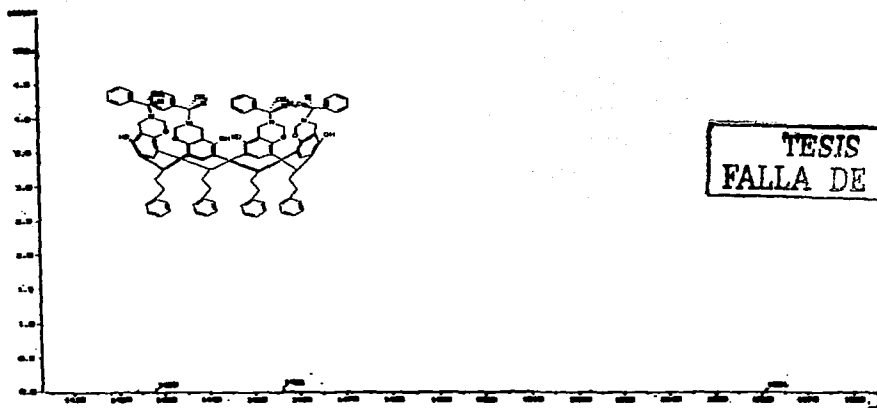
Apéndice 36: espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del derivado 2b.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Apéndice 37: Espectro de masas del derivado 2c (0-490).





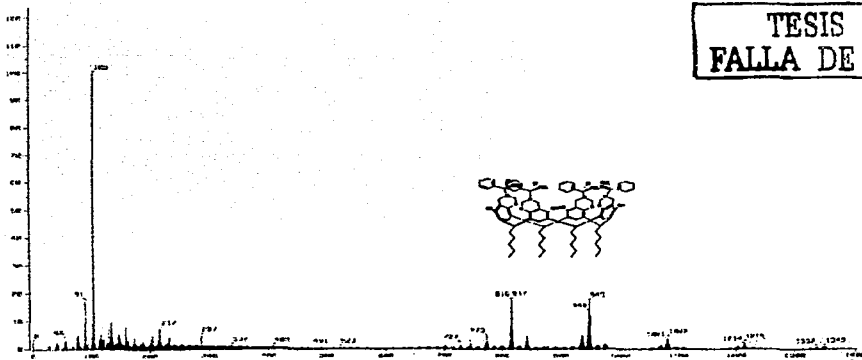
Apéndice 38: Espectro de masas del derivado 2c (de 1400 a 1600).



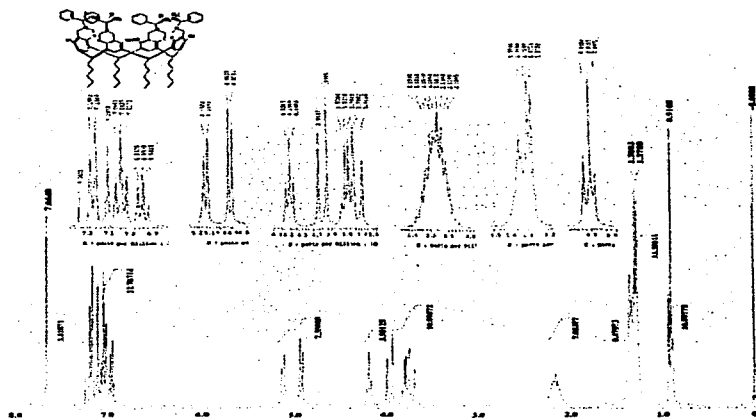
Apéndice 39: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del derivado 2c.



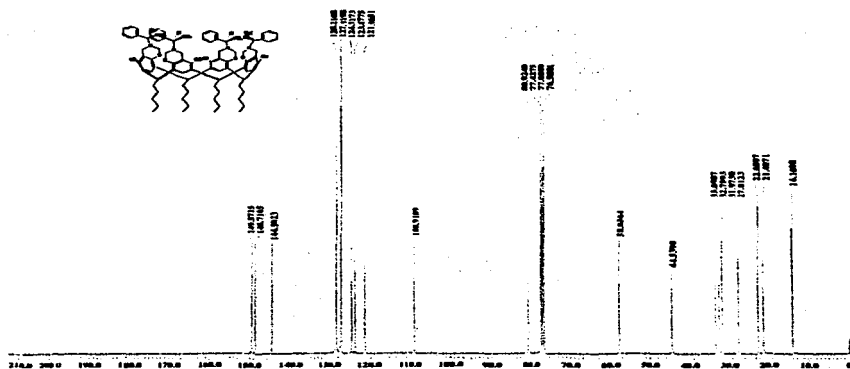
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



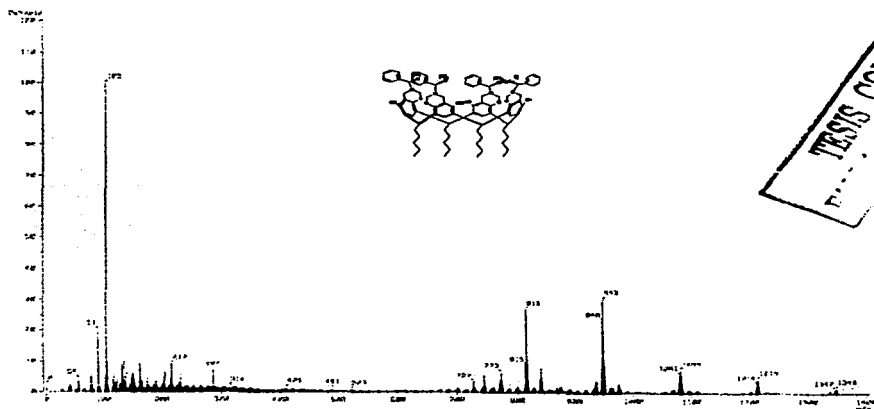
Apéndice 42: Espectro de masas del derivado 3a.



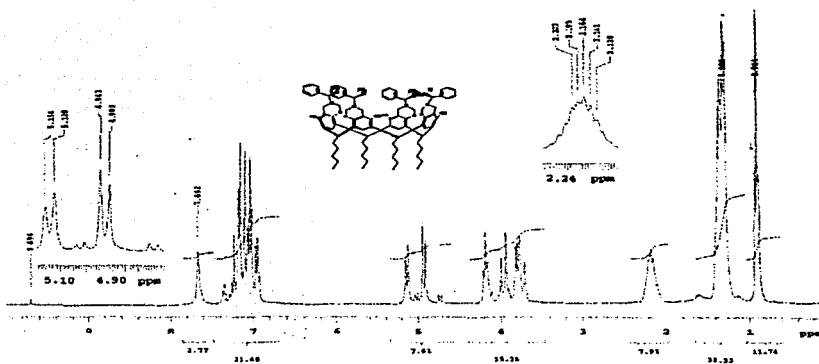
Apéndice 43: Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  del derivado 3a.



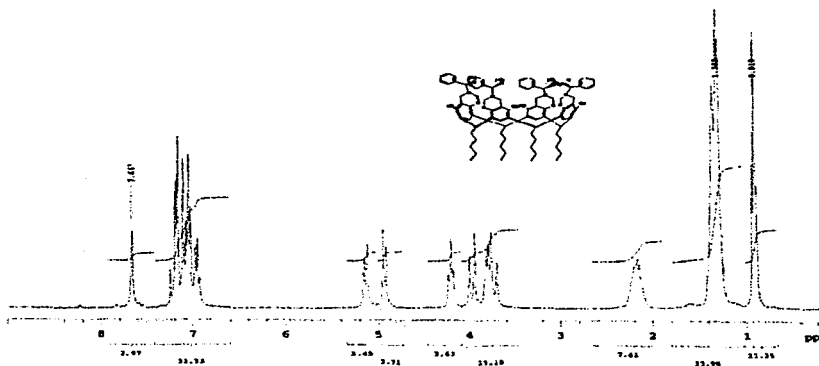
Apéndice 44: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del derivado 3a.



Apéndice 45: Espectro de masas del derivado 3b.



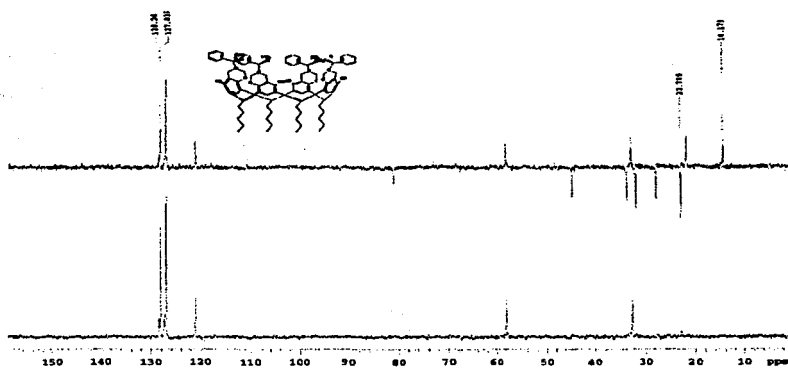
Apéndice 46: Espectro de  $^1\text{H-NMR}$  del derivado 3b antes de la purificación.



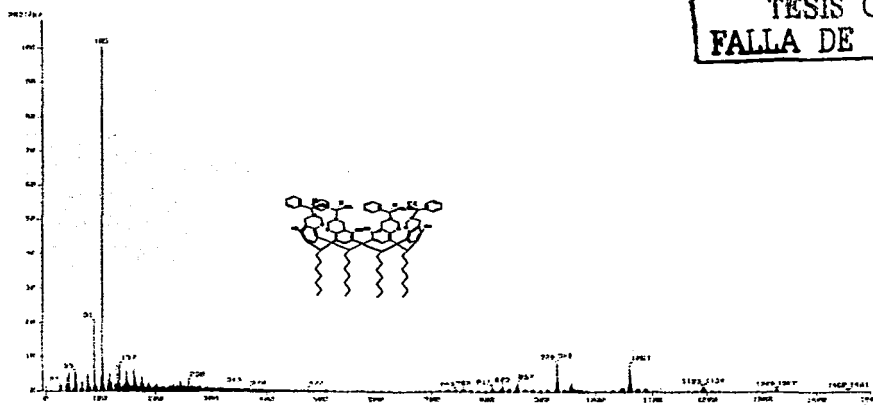
Apéndice 47: Espectro de  $^1\text{H-NMR}$  del derivado 3b después de la purificación.

TESIS CON  
 REGISTRO EN  
 COPIA



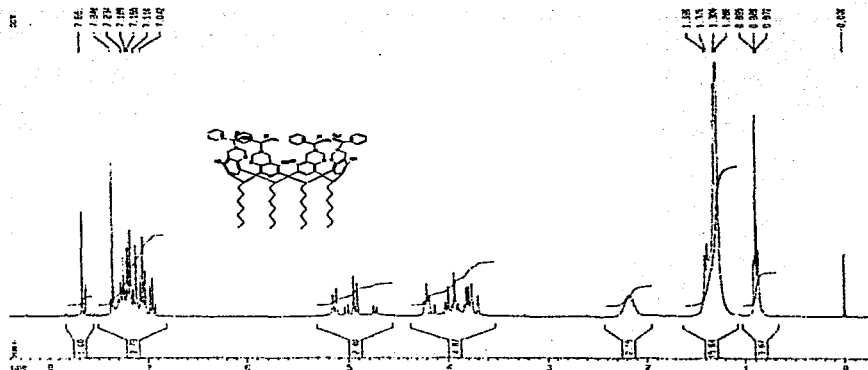


Apéndice 50: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT del derivado 3b.



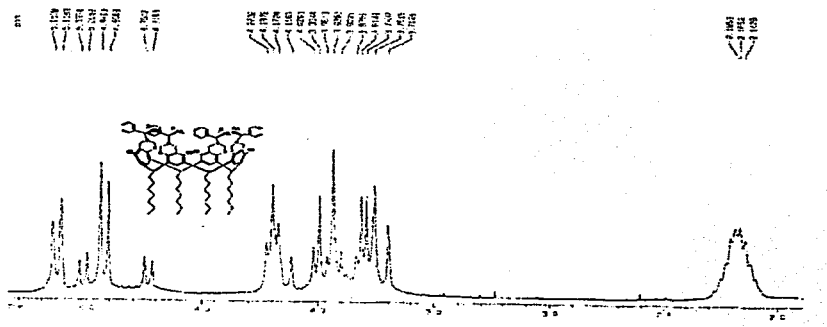
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Apéndice 51: espectro de masas del derivado 4a.



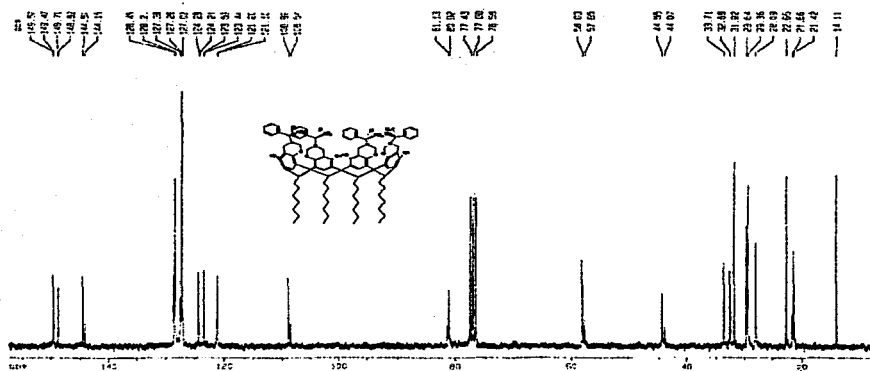
Apéndice 52: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del derivado 4a.

TESIC  
FALLA DE ORIGEN



Apéndice 53: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del derivado 4a.



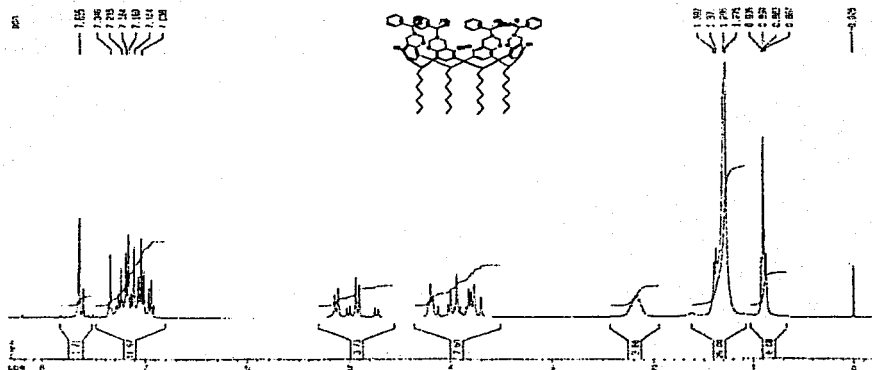


Apéndice 54: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del derivado 4a.



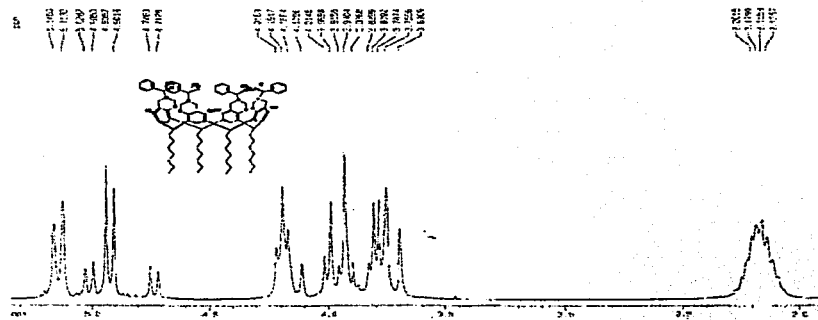
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Apéndice 55: Espectro de masas del derivado 4b.

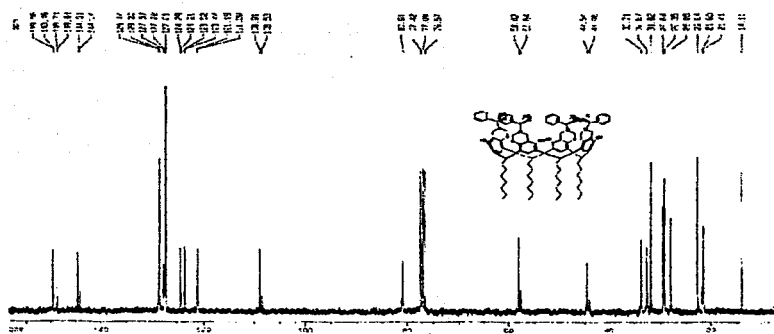


Apéndice 56: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del derivado 4b.

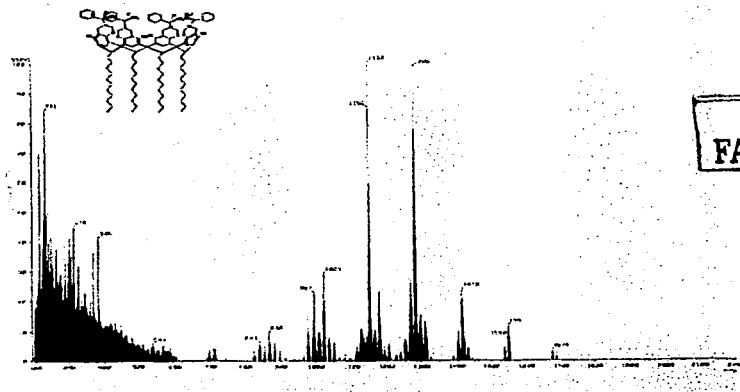
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Apéndice 57: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del derivado 4b.

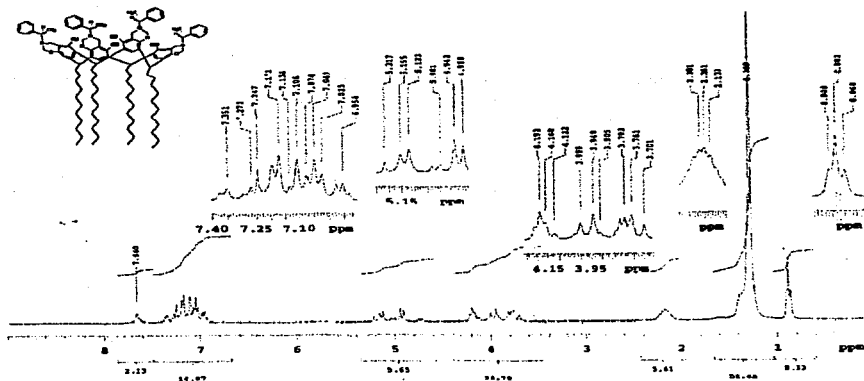


Apéndice 58: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del derivado 4b.



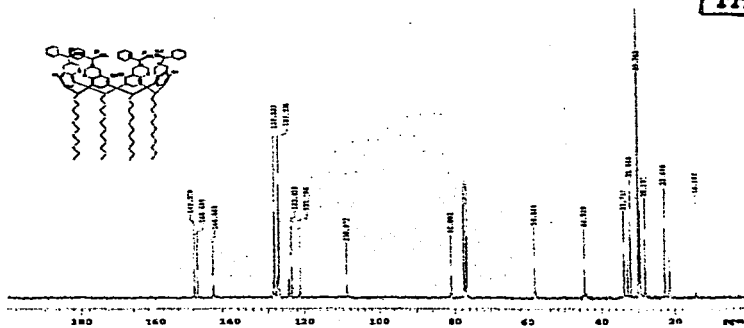
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Apéndice 59: Espectro de masas del derivado 6a.

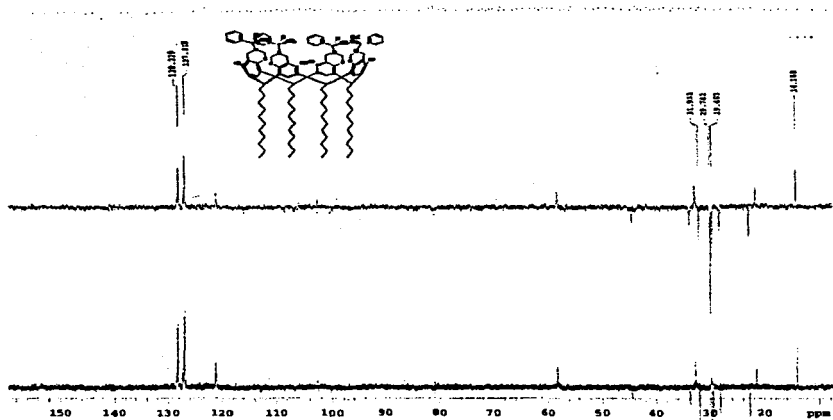


Apéndice 60: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del derivado 6a.

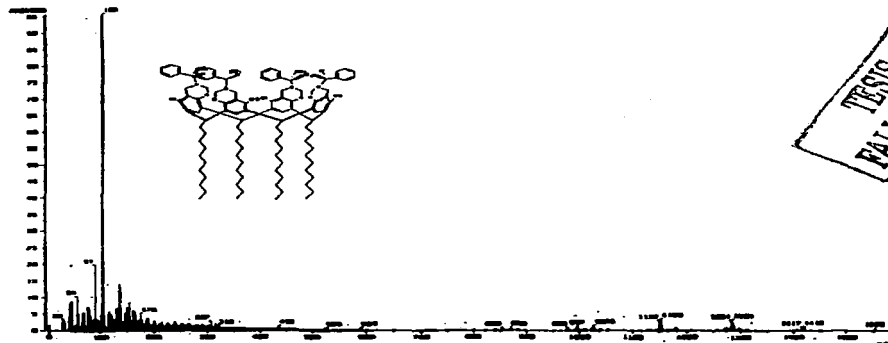
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Apéndice 61: Espectro de <sup>13</sup>C-RMN del derivado 6a.

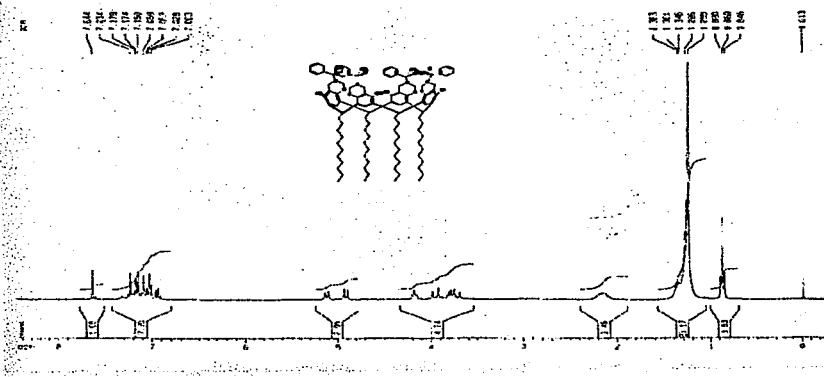


Apéndice 62: espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT del derivado 6a.



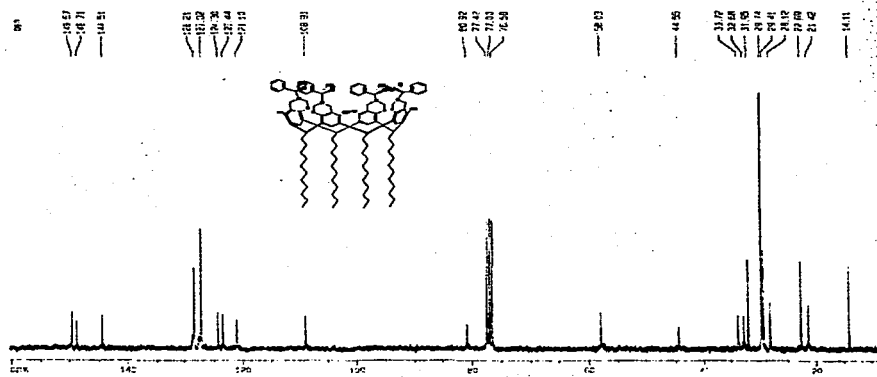
Apéndice 63: Espectro de masas del derivado 6b.

TESIS CMU  
FALLA DE ORIGEN



NEW  
 TESTIS NOV  
 1971

**Apéndice 64: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del derivado 6b.**



**Apéndice 65: Espectro de <sup>13</sup>C-RMN del derivado 6b.**