



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

NUEVOS DERIVADOS DE DI-ÁCIDO AMINOACÉTICO Y DI-
ÁCIDO IMINODIACÉTICO BASADOS EN
TIOCALIX[4]ARENOS.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

LUIS BARBOSA AVENDAÑO



MÉXICO D.F.

2009



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: Profesor: CONSUELO GARCÍA MANRIQUE

VOCAL: Profesor: ANA ADELA SÁNCHEZ MENDOZA

SECRETARIO: Profesor: ANATOLI IATSIMIRSKI

1er. SUPLENTE: Profesor: BERNARDO ANTONIO FRONTANA URIBE

2° SUPLENTE: Profesor: DANIEL MÉNDEZ ITURBIDE

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: _____

LABORATORIO 213 INORGÁNICA. PG. EDIFICIO B, FACULTAD DE QUÍMICA.

ASESOR DEL TEMA: DR. ANATOLI IATSIMIRSKI

SUPERVISOR TÉCNICO: DRA. CAROL PÉREZ CASAS

SUSTENTANTE: LUIS BARBOSA AVENDAÑO

AGRADECIMIENTOS.

Al Dr. Anatoli K. Iastrimirski por todo el apoyo incondicional brindado y por permitirme formar parte de su grupo de trabajo.

A la Dra. Carol Pérez Casas por haberme permitido aprender una pequeña parte de su invaluable conocimiento y por todo su apoyo.

A la Dra. Paola Gómez-Tagle por toda la ayuda brindada, por los consejos incondicionales y por todas las horas de plática que atesoro infinitamente.

A la Q. Irma Sánchez, al M. en C. David Corona y al M. en C. Alejandro Dorazco por toda la asesoría académica y por su gran amistad.

A la M. en C. Rosa Isela Del Villar por su valiosa ayuda en la resonancia magnética nuclear.

A la M. en C. Nayeli López B. y al Q.F.B. Víctor Lemus N. por su ayuda en análisis elemental.

A la Q. Marisela Gutierrez F. por su grandiosa ayuda en espectroscopia de IR.

Quiero dedicar este trabajo a todas aquellas personas que han formado parte importante de esta jornada y por consiguiente, de mi vida.

Agradezco a mamá y papá por todos estos años en los que han tenido que sacrificar tantas y tantas cosas para hacer posible el que yo esté aquí, a todos los desplantes juveniles y mis arranques adultos que han soportado y que sé seguirán soportando, son un increíble regalo de la vida. Soy yo quien hoy se siente plenamente orgulloso de ustedes, son todo lo que un hijo puede desear. Como muestra de mi agradecimiento quiero dedicar cada letra de este trabajo a ustedes.

Papá, gracias por tus abrazos, consejos y regaños, tus mimos y regalos, tu presencia siempre constante y tu entrega total. Gracias por demostrarme que debajo de tu apariencia fuerte y segura existe un ser inmensamente grande de corazón y mente del cual me siento orgulloso de llamar padre y amigo. Gracias por recordarme cada día todo lo bonito que tiene la vida y lo afortunado que soy por el hecho de que tú me la hayas regalado. Mi escudo, mi espada y mi fuerza de voluntad.

Mamá, nada podría describir lo que significa para mi tenerte a mi lado, eres tú quien me ha puesto en la cabeza y corazón todo lo que necesito para sobrevivir, es fascinante como al verte, uno sabe todo lo que le falta por aprender para poderse convertir en una gran persona, gracias por alojarme entre tus brazos desde mi primer segundo de vida. Gracias a ti, todas las flores de este planeta llevan tu nombre, tú aroma y tu esencia, eres el mero significado de la frase: un cielo lleno de estrellas.

A mi hermana Fer por hacerme sonreír cada minuto de mi vida, por darme amor y cariño como nadie nunca podrá. A mi melliza, que tan solo nació 6 años antes que yo y quien me conoce más que nadie. Eres, por mucho, la persona más especial de mi vida, eres quien la mantiene junta. Eres la fuente de inspiración más grande que tengo, si el día que yo deje de existir puedo decir que pude llegar a ser una cuarta parte de lo que tú eres, estaré completamente satisfecho. Gracias por los tres más maravillosos regalos que pudiste haberme dado: Juan Manuel, Diego y Luis Fernando. Gracias por estar siempre ahí, siempre presente.

A mi hermano Chris por ser el claro ejemplo de que la familia no se escoge, te toca. Gracias mani por todos los momentos que he podido compartir junto a ti, por ser el hermano menor que cuida de mi, que me procura y que hacer que toda la gente me tenga envidia. Una mirada tuya siempre ha sido y será la respuesta a cualquier pregunta que yo tenga que hacerle al viento, ojalá y todo el mundo

podiera sentirse tan bendecido como yo por tener un hermano como tú. Ahora sé que los Dioses griegos también tienen sus fugas de personal.

A mi primo Ale por haberme permitido crecer con él y crecer gracias a él. Espero algún día poder tener un hijo que pueda llevar tu nombre con orgullo sabiendo en honor de quien lo lleva. Gracias por inspirarme con tu fortaleza y tu calidez.

A mi tío José, un ángel entre nosotros, gracias por ser parte tan importante de mi vida y mi formación y por ser el pilar de todos nosotros. Es casi imposible creer que en el mundo existe gente como tú. Dedico a ti todos los dieces de mi carrera, que aunque no son muchos, son aquellos que me costaron más trabajo y esfuerzo y de los cuales me siento más orgulloso.

A mi abue Rosi, la más importante de mis mentores, por tus abrazos, consejos y platicas, gracias por creer en mí, gracias por todos tus besos y regaños, gracias por todo el legado de educación que has dejado en mí. Nunca podré conocer a alguien más radiante y bella que tú. Gracias por verme crecer mientras llenas de amor cada pensamiento y minuto que pasa en mi vida.

A mi tía Gaby, Tía Marce y Tío Mario por estar siempre al pendiente de mí y hacer de esta familia algo sin igual, algo hermoso y valioso. Mis amados mosqueteros.

A mis primos Marce, Oscar, Gus y Momo agradezco haberme regalado la mejor de mis infancias y la mejor de las familias, cada uno de ustedes forma un individuo excepcionalmente inteligente e increíble, pero juntos, son simplemente la mejor familia que pude tener.

A mi prima Nanis, sus papas y hermana por regalarme su presencia y amor y aceptación. Son una parte importante de mi vida. Nanis, gracias por darme tu amistad incondicional por encima de la sangre que nos une. Te deseo lo mejor de lo mejor en cualquier aspecto de tu vida.

A Fanny, Liley, Moni, Daria, Claudio y Harry, mis BFFs. Son lo máximo. Gracias por ser mi otra familia, por quererme, consolarme, protegerme, cargarme y taparme, pero sobre todo por hacer mi vida tan ligera y a la vez tan importante. Con cada uno de ustedes he tenido mi historia y han sido las mejores, son el mejor de mis recuerdos, pero sobre todo, son parte importante de mi mente cuando sueño en el futuro, son todo lo que un BFF debe ser (y aunque no lo fueran, son los únicos que me aguantan), les deseo increíble fortuna y una vida larga que podamos seguir compartiendo como hasta ahora. Gracias por llenar un gran espacio en mi corazón.

A Víctor Valencia agradezco por todo lo logrado, por lo que falta por lograr y por significar una persona tan importante en mi vida y la de mi familia. Tu llegada a

esta familia marcó una de las etapas más padres de mi crecimiento, gracias por estar siempre presente.

Un especial agradecimiento a David y Bola por haberme brindado tan hermosa amistad y tantos consejos útiles que fueron de gran ayuda en mi vida académica y personal. Gracias por hacer de mi estadía en el laboratorio un lugar tan ameno, cómico y cómodo. Gracias a ustedes pude llamarlo segunda casa.

Aurora y Mario, gracias por todo lo que he compartido con ustedes desde hace tantos años hasta ahora, significan mucho para mí y mi familia. Auro, Gracias por presentarme el mundo y ayudarme a descubrir todo las cosas dentro de mí que nunca creí tener.

Ale, Xime, Sandy, Ren, Foco y Gris, gracias por regalarme una de las etapas más preciosas que he vivido hasta ahora y por seguir presentes. Ale, gracias por todas esas primeras cosas que viví contigo, gracias por ser tan especial, sin haberte conocido no tendría sentido recapitular mi vida.

Valeria,Jonás, Nadima, Estela, José Antonio, Ana Cristina, Mamá Moni, Sofia, Iván, Ana Gaby, Adri, Jacky Adri, Luz Brissa, Vikky, Anabel, Ángel, Fer, Yanis, Nelly, Alejandra, Armie, Esther, Ana Lilia, Janis, Lissania, Olaf, Mauricio, David H., Regina, Erick, Lucía, Ivette, Alejandro D., Raúl V., Memo G., Carlos, Bruno y todos mis amigos que durante esta carrera he tenido el privilegio de conocer y reencontrar, muchas gracias por aquellos momentos que me han brindado, y por todos los demás que nos quedan por delante. Gracias por haber puesto un granito de arena en hacerme feliz. Rodolfo, gracias por todo, por ayudar a convertirme en la persona que soy el día de hoy, por un pasado tan bello que recordar y por enseñarme a rescatar tantas cosas acerca de una vida que creía perdida.

A todas las personas que ahora solo existen en mi memoria y mi corazón. A mi Abue Lolita, quien con solo escribir su nombre hace mi cuerpo temblar, gracias por haberme enseñado que lo importante no es lo que uno se lleva, sino lo que se deja, gracias por darme techo, amor y sustento, pero sobre todo gracias por haberme permitido conocerte en vida, y crecer a tu lado, tu partida dejó un hueco en mi vida, pero tu presencia me dejó gran parte de todo lo que tengo en mi corazón. A mi tía Emma y mi tío Moy, mis otros dos mentores, quienes con ayuda de mi Abue rosi han sacado adelante a generaciones de gente valiosa y amorosa, mi triada perfecta, gracias por haberme dejado tanta enseñanza y haberme dado tanto amor, pero sobre todo, gracias por habernos dejado la fuerza para seguir adelante.

A ti, mi gran amor, a ti dedico cada paso que dé a partir de este momento, agradeciendo infinitamente a la vida que te haya puesto en mi camino. Gracias por

soportar cada desvarío de esta mente turbulenta y cada arranque de emociones desatados por esta larga jornada que acaba de terminar. Gracias por este amor reciproco e interminable, gracias por los desvelos y desmañanadas, por incluirme en todos y cada uno de los aspectos de tu vida y dejarte incluir en los míos. Gracias a tu familia por todo el apoyo y cariño brindado. Tú eres parte esencial de este trabajo, tú lo viste crecer. Eres tú quien aparece en mí mente cada mañana y cada noche. Prometo a partir de hoy hacer todo lo posible por hacerte tan feliz como lo has hecho conmigo, quiero que seas la parte final de esta dedicatoria como símbolo del comienzo de una nueva vida en la cual eres el principal protagonista. Gracias Vecó.

ABREVIATURAS.

<i>p</i>	Sustitución <i>para</i>
Ar	Grupo aromático
<i>t</i> Bu	Grupo <i>ter</i> butilo
Å	Armstrong
IR	Espectroscopía de infrarrojo
RMN	Resonancia magnética nuclear
DMF	Dimetil formamida
<i>eq</i>	equivalente
Et ₃ N	Trietil amina
δ	Desplazamiento químico
<i>t</i>	triplete
<i>m</i>	multiplete
<i>s</i>	singulete
THF	Tetrahidro furano
T.A.	Temperatura ambiente
Bz	Grupo bencilo
MHz	Megahertz

ÍNDICE.

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
2.	OBJETIVOS.....	3
	2.1 Objetivo principal.....	3
	2.2 Objetivos particulares.....	3
3.	ANTECEDENTES.....	5
	3.1 Química supramolecular.....	5
	3.1.1 Fuerzas intermoleculares.....	6
	3.1.1.1 Interacciones electrostáticas.....	7
	3.1.1.2 Interacción de puentes de hidrógeno.....	7
	3.1.1.3 Interacción de Van der Waals.....	8
	3.1.1.4 Interacciones π - π	9
	3.1.2 Reconocimiento molecular.....	10
	3.2 Calixarenos.....	11
	3.2.1 Propiedades de inclusión de calixarenos.....	15
	3.3 Tioalixarenos.....	16
	3.3.1 Nomenclatura de los tioalix[4]arenos.....	19
	3.3.2 Propiedades de los tioalix[4]arenos.....	20
4.	INTERÉS DEL PROYECTO.....	22
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	27
	5.1 Síntesis y caracterización del 2-(2-metoxietilamino) acetato de etilo ó [etoxicarbonil metil-(2-metoxietil)-amino]- etiléster de ácido acético.....	27

5.2 Síntesis y caracterización del [etoxicarbonil metil-(2-metoxietil)-amino]-etiléster de ácido acético.....	31
5.3 Síntesis y caracterización del 2-(bis (2-metoxietil) amino) acetato de etilo.....	35
5.4 Síntesis y caracterización del ácido 2-(2-metoxietilamino) acético.....	39
5.5 Síntesis y caracterización del ácido 2-(2-metoxietilamino) acético.....	43
5.6 Síntesis y caracterización del ácido 2-(2-metoxietilamino) acético.....	46
5.7 Síntesis y caracterización de 5,11,17,23-Tetra- <i>ter</i> -butil-2,8,14,20-tetratocalix[4]areno-25,26,27,28-tetraol.....	50
5.8 Síntesis y caracterización de 5,11,17,23-tetra- <i>ter</i> -butil-2,8,14,20-tetratocalix[4]areno-25,27-dibenciloxi-26,28-diol.....	52
5.9 Síntesis y caracterización de 5,11,17,23-tetra- <i>ter</i> -butil-25,27-dibenciloxi-26,28-bis(carbamoilmetaoxi)-2,8,14,20-tetratocalix[4]areno.....	58
5.10 Síntesis y caracterización de 5,11,17,23-tetra- <i>ter</i> -butil-25,27-dibenciloxi-26,28-bis(2-aminoetiloxi)-2,8,14,20-tetratocalix[4]areno.....	63
5.11 síntesis y caracterización de 5,11,17,23-tetra- <i>ter</i> -butil-25,27-dibenciloxi-26,28-(-bis(2-etoxietilamino)[etoxicarbonilmetil]-etilester)-2,8,14,20-tetratocalix[4]areno en presencia de Cs ₂ CO ₃	67
5.12 síntesis y caracterización de 5.12 Síntesis y caracterización de 5,11,17,23-tetra- <i>ter</i> -butil-25,27-dibenciloxi-26,28-(-bis(2-etoxietilamino)[etoxicarbonilmetil]-etilester)-2,8,14,20-tetratocalix[4]areno en presencia de K ₂ CO ₃	72

5.13	Síntesis y caracterización de 5,11,17,23-tetra-ter-butil-25,27-dibenciloxi-26,28-(-bis(2-etoxietilamino)-[2-(2-metoxietilamino)]-etilester)-2,8,14,20-tetratiocalix[4]areno	75
5.14	Síntesis y caracterización de 5.14 Síntesis y caracterización de 5,11,17,23-tetra-ter-butil-25,27-dibenciloxi-26,28-(-bis(2-etoxietil) ácido aminoacético)-2,8,14,20-tetratiocalix[4]areno	77
5.15	Síntesis y caracterización de 5.15 Síntesis y caracterización de 5,11,17,23-tetra-ter-butil-25,27-dibenciloxi-26,28-(-bis(2-etoxietil) ácido iminodiacético)-2,8,14,20-tetratiocalix[4]areno	83
6.	ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	87
6.1	Monómeros.....	87
6.2	Tiocalix[4]arenos.....	89
7.	CONCLUSIONES.....	95
8.	PARTE EXPERIMENTAL.....	96
8.1	Equipos y reactivos.....	96
8.1.1	Reactivos.....	96
8.1.2	Equipos.....	97
8.2	Síntesis.....	98
8.2.1	Síntesis de 1	98
8.2.2	Síntesis de 2	98
8.2.3	Síntesis de 3	99
8.2.4	Síntesis de MAAA	99
8.2.5	Síntesis de MIDA	99
8.2.6	Síntesis de MBAAA	100

8.2.7 Sintesis de C4	100
8.2.8 Sintesis de C4P	101
8.2.9 Sintesis de C4ADA	101
8.2.10 Sintesis de C4ANA	102
8.2.11 Sintesis de C4AA	102
8.2.12 Sintesis de C4IDAA	103
8.2.13 Sintesis de C4AAA	103
8.2.14 Sintesis de C4IDA	104
9. REFERENCIAS	105

1. INTRODUCCIÓN.

La química inorgánica ha experimentado avances significativos en sus diferentes ramas, afianzando así el carácter multidisciplinario que esta presenta. Como ejemplo, puede mencionarse el avance que se ha podido observar en la química bioinorgánica con la síntesis de enzimas artificiales o modelos enzimáticos con la justificación de crear compuestos con las mismas funciones catalíticas que las enzimas naturales pero que sean estructuralmente más sencillos y estables que éstas.¹ La química supramolecular como área importante de la química de materiales también presenta un notable crecimiento.

La química supramolecular es un campo interdisciplinario que involucra aspectos químicos, físicos y biológicos. Las diferentes familias de receptores empleados en la química supramolecular se basan no solo en interacciones no-covalentes, sino también en una previa organización para alcanzar alta eficiencia y marcada selectividad, proceso conocido como reconocimiento molecular. Esto ha llevado a considerar a la química supramolecular como una importante frontera intelectual y tecnológica.

Los calix[4]arenos se establecen como un sistema idóneo que permite crear tanto sistemas modelo útiles en el estudio del comportamiento de metaloproteínas así como bloques constructores para sistemas supramoleculares.² Asimismo, aunque estas moléculas per se funcionan potencialmente en reconocimiento molecular, presentan viabilidad a diferentes modificaciones químicas que ayuden al mejor funcionamiento de la molécula para un uso específico. Así, un compuesto anfitrión

no solo debería ser fácilmente sintetizado en grandes cantidades, pero también fácilmente modificado para maximizar el poder de reconocimiento molecular hacia moléculas relevantes. Debido a estos atractivos rasgos que presentan como compuestos anfitriones, los calixarenos han sido estudiados activamente y utilizados como la tercera generación de compuestos anfitriones además de éteres corona y ciclodextrinas.³

Debido al arreglo conformacional que presentan los calix[4]arenos al funcionalizarse, se pueden tener de uno a cuatro sitios de interacción con metales. Con un solo sitio se observa una interacción simple de metal-ligante; cuando existe una disustitución, se pueden formar estructuras unidimensionales lineales; en caso de presentarse una tri o tetrasustitución, es favorecida la creación de redes tridimensionales.²

Mediante el estudio exhaustivo de los calix[4]arenos se pudo llegar a una variante en esta especie de moléculas, donde las uniones entre anillos aromáticos mediante grupos metilenos son sustituidas por puentes sulfuro obteniendo así un tiocalix[4]areno, el cual presenta mayor grado de funcionalización, mayor flexibilidad molecular y otras importantes características electrónicas y estructurales.

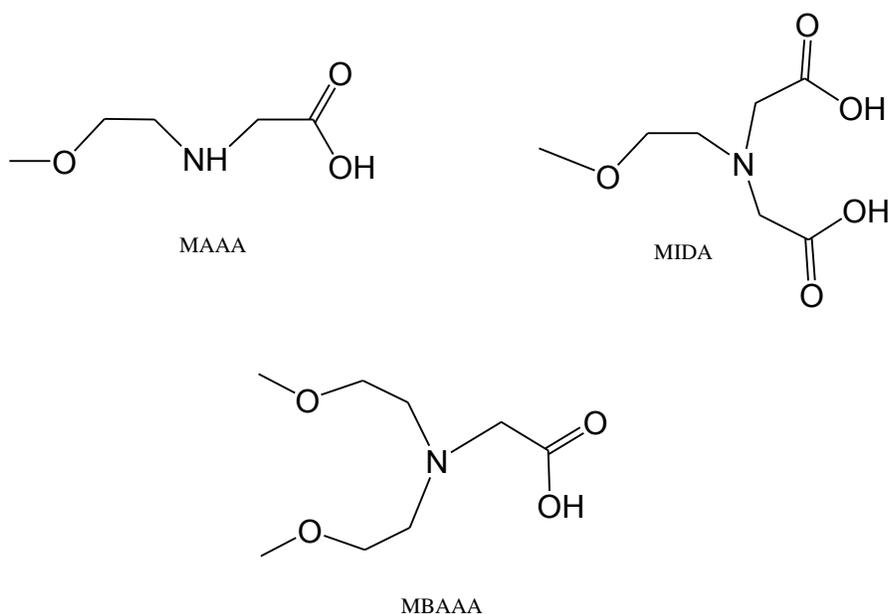
2. OBJETIVOS.

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL.

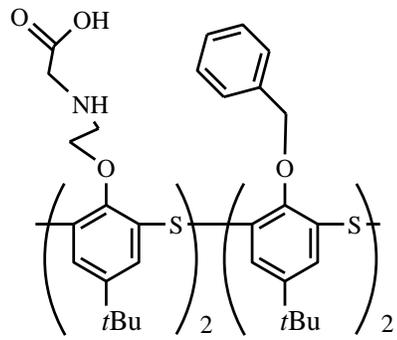
Preparar nuevos derivados de ticalix[4]arenos con grupos quelantes para complejación selectiva de iones metálicos.

2.2 OBJETIVOS PARTICULARES.

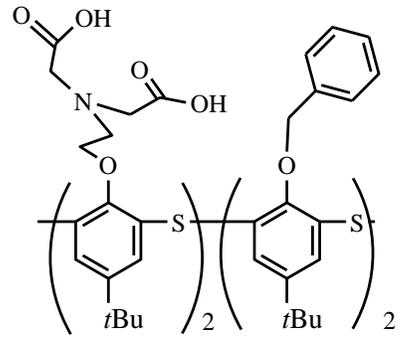
- Sintetizar monómeros derivados de ácido aminoacético e iminodiacético.



- Sintetizar ligantes basados en ticalix[4]arenos con conformación 1,3-*alternada* y funcionalizados selectivamente en el anillo bajo con ácido aminoacético e iminodiacético.



C4AAA



C4IDA

- Caracterizar los derivados sintetizados por diferentes técnicas espectroscópicas (IR, ^1H RMN, ^{13}C RMN) y análisis elemental.

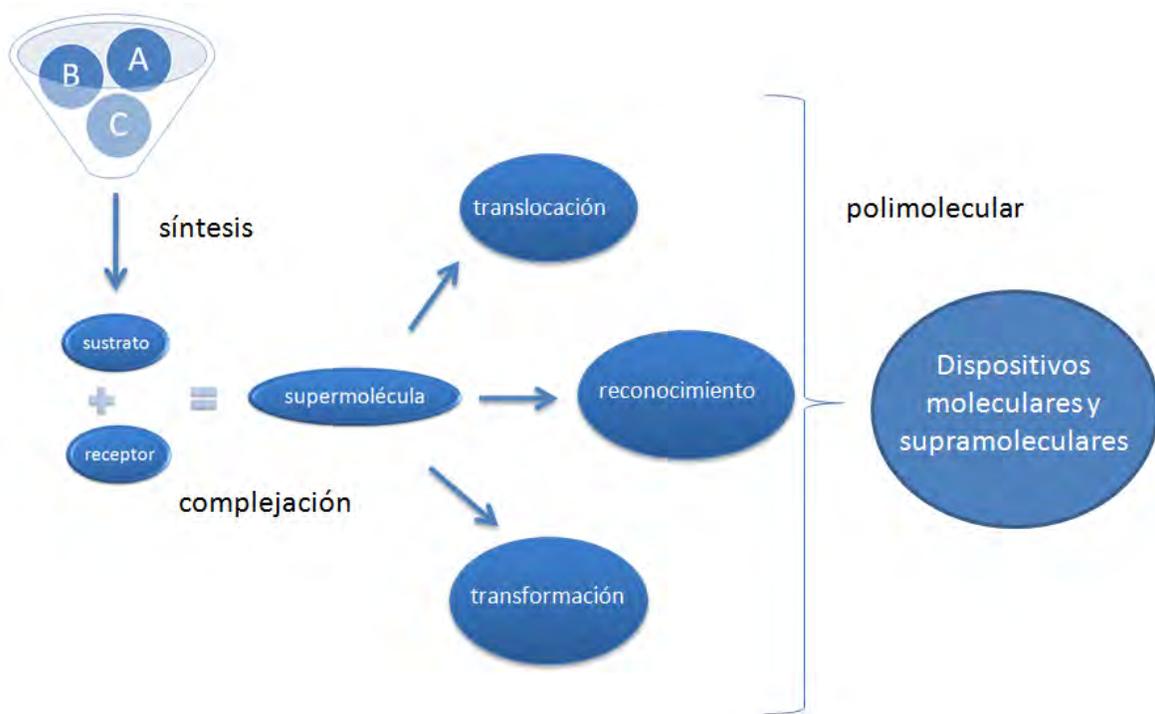
3. ANTECEDENTES.

3.1 QUÍMICA SUPRAMOLECULAR.

La química supramolecular se enfoca en las entidades de gran complejidad que resultan de la asociación de dos o más especies químicas que se mantienen unidas por fuerzas intermoleculares.⁴ La química supramolecular ha sido bien definida por Jean-Marie Lehn, quien obtuvo el premio Nobel en 1987 por su trabajo en química de ensamblajes moleculares y de enlaces intermoleculares o de otra manera dicho “química mas allá de la molécula”, “química del enlace no covalente” o “química no molecular”.⁵

Los componentes que conforman la entidad supramolecular son el receptor molecular y un sustrato. El proceso mediante el cual se une el sustrato al receptor se llama reconocimiento molecular.

El diseño de receptores artificiales requiere de la correcta manipulación de las características energéticas y estereoquímicas de las fuerzas intermoleculares no covalentes (interacciones electrostáticas, puente de hidrógeno, fuerzas van der Waals, etc.) dentro de una arquitectura molecular definida. Los procesos de reconocimiento molecular, transformación y translocación representan las funciones básicas de las especies supramoleculares. En el esquema 1 es representado el cambio entre química molecular y supramolecular.⁴



Esquema 1. De química molecular a química supramolecular.

3.1.1 FUERZAS INTERMOLECULARES.

En un sistema supramolecular, los componentes están unidos reversiblemente por fuerzas intermoleculares, pero no por enlaces covalentes.⁶

Se puede clasificar a las fuerzas moleculares en dos grandes grupos que definen a los sistemas moleculares y supramoleculares:

- Largo alcance, son aquellas de tipo coulombico y son el resultado de un traslape molecular y representan las interacciones más fuertes presentes en un sistema molecular.
- Corto alcance, la magnitud de la fuerza de este tipo de interacciones es proporcional a una potencia de la distancia interatómica, e incluyen a las

fuerzas de van der Waals, electrostáticas e interacciones π - π . Estas fuerzas son el pilar de la formación de complejos supramoleculares.⁷

3.1.1.1 INTERACCIONES ELECTROSTÁTICAS.

Las interacciones electrostáticas son interacciones generalmente muy fuertes que dependen tanto de la direccionalidad de la interacción como de la magnitud de cargas estáticas y por eso suelen ser de suma importancia en el reconocimiento molecular.

3.1.1.2 INTERACCIÓN DE PUENTES DE HIDRÓGENO.

Existen varias propuestas que intentan describir de mejor manera el enlace de hidrógeno, ya sea diciendo que existe un enlace de hidrógeno cuando un átomo de hidrógeno está enlazado a otros dos o más átomos⁸, o bien que el enlace de hidrógeno constituye una interacción atractiva entre un donador de protón y un aceptor de protón⁹. Los enlaces de hidrógeno formados por átomos aceptores más electronegativos que carbono suelen ser las fuerzas intermoleculares más fuertes encontradas en sistemas supramoleculares. La interacción de puente de hidrógeno puede ocurrir de diversas formas dependiendo el entorno químico al que el átomo de hidrógeno se encuentre expuesto (*Figura 1*).

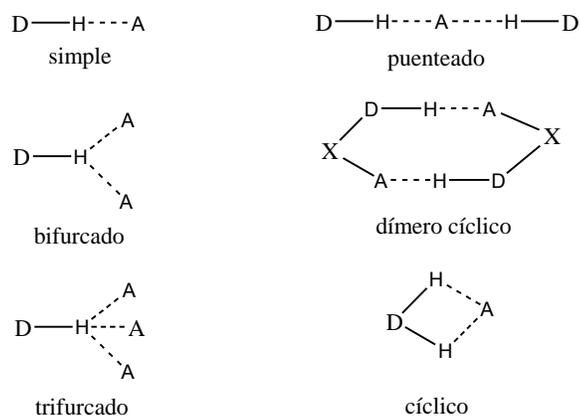


Figura 1. Arreglos más comunes de puentes de hidrógeno.

3.1.1.3 INTERACCIONES VAN DER WAALS.

Las interacciones de van der Waals surgen de la polarización de una nube electrónica por la proximidad de un núcleo adyacente, dando como resultado una atracción electrostática débil.⁵

Las fuerzas de van der Waals son las fuerzas de atracción o repulsión entre especies químicas ya sea intermolecularmente o intramolecularmente con excepción de las que se deben a la formación de enlaces o a la interacción electrostática entre iones, o de iones con moléculas neutras.¹⁰ En la química supramolecular, estas interacciones son las más importantes en la formación de compuestos de inclusión, en la que pequeñas moléculas orgánicas son incorporadas flojamente en las redes cristalinas o cavidades moleculares, por ejemplo la inclusión de tolueno en la cavidad molecular del *p*-terbutil-calix[4]areno.⁵

3.1.1.4 INTERACCIONES π - π .

Esta débil interacción ocurre entre anillos aromáticos, a menudo en situaciones donde uno es relativamente rico en electrones y el otro es pobre en electrones. Existen dos tipos generales de apilamiento π : cara-cara y borde-cara, aunque existe una gran variedad de intermediarios geométricos conocidos.

Hunter y Sanders (1990), debido a las limitaciones de los modelos anteriores, propusieron un nuevo modelo de la distribución de carga para explicar los requerimientos geométricos para las interacciones aromáticas. Las geometrías propuestas como más probables por este modelo, por ende la más favorables, son el borde-cara o en forma de T (los anillos aromáticos se encuentran en planos perpendiculares) y el paralelo desplazado (arreglo en paralelo de los anillos aromáticos ligeramente desplazado). Por otro lado el arreglo cara-cara (arreglo en paralelo de los anillos aromáticos), resulta desfavorable. Una gran ventaja de este modelo es su simplicidad computacional y el hecho de que puede ser aplicada a muchos sistemas.¹⁰

Basados en sus cálculos, Hunter y Sanders desarrollaron reglas simples que se aplican a sistemas aromáticos π apilados.

- Las repulsiones π - π dominan en las geometrías cara-cara en apilamientos π . (*Figura 2A*)
- Las interacciones atractivas π - σ dominan en las geometrías tipo T. (*Figura 2B*)

- Las interacciones atractivas π - σ dominan en las geometrías de apilamiento π desplazado. (Figura 2C)

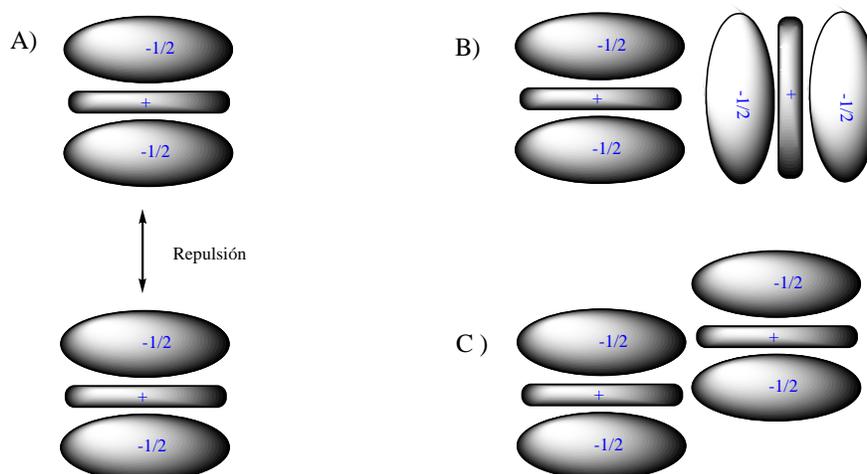


Figura 2. Modos de interacción entre grupos π idealizados. A) repulsión π - π . B) interacción π - σ en forma de T. C) interacción π - σ en la geometría de apilamiento desplazado.

3.1.2 RECONOCIMIENTO MOLECULAR.

El reconocimiento molecular ha sido definido como un proceso que envuelve tanto la unión como la selección de un sustrato por una molécula receptora en particular de manera tal que parezca su única función. La química de receptores puede ser considerada como química de coordinación generalizada, no limitada a iones de metales de transición sino extendida a todo tipo de sustratos: catiónicos, aniónicos, o especies neutras de naturaleza orgánica, inorgánica o biológica. El proceso de reconocimiento molecular puede ser manipulado mediante funcionalizaciones de la molécula receptora que alteren la flexibilidad, movilidad y selectividad de ésta.⁴

La unión receptor-sustrato por sí misma no constituye un fenómeno de reconocimiento molecular, ya que éste implica adicionalmente la existencia de una

finalidad específica.² Entre las áreas más relevantes para el reconocimiento molecular están el área biológica, medicinal, inmunología, farmacología y genética, así como su aplicación en sensores y procesos analíticos, de separación y catálisis.²

3.2 CALIXARENOS.

El término calixareno fue introducido por Gutsche¹¹ y refiere a los oligómeros cíclicos resultantes de la condensación de *p*-alquilfenoles y metanal en medio alcalino. El nombre calix[*n*]areno es el empleado por definición, donde el primer término *calix* (cáliz del latín y el griego. *Figura 3*) fue sugerido particularmente en función a la forma de cáliz o tazón que generalmente adopta el tetrámero (cuando $n = 4$). [*n*] es un término que se emplea para nombrar la estructura de manera genérica, y es sustituido por el número de unidades fenólicas que constituyen la molécula. Por último el término areno es referido a los alquilbencenos, los cuales son la estructura de los calix[*n*]arenos.



Figura 3. El *p*-terbutil-calix[4]areno asemeja la forma de la parte superior de un cáliz.

Aunque los calix[4]arenos son macrociclos como los éteres corona y las ciclodextrinas, éstos poseen un elevado grado de versatilidad isomérica debido a

las dos conformaciones que pueden adoptar las unidades fenólicas que los conforman, *Figura 4*: una donde el oxígeno fenólico gira a través del anillo bajo y otra donde el sustituyente en la posición *para* gira a través del anillo bajo.

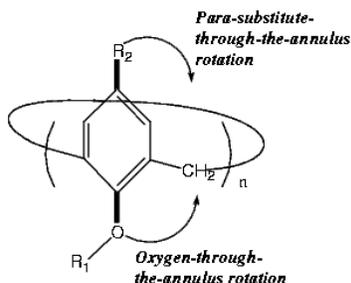


Figura 4. Dos tipos de inversión de la unidad fenólica.

Gutsche nombra dos importantes regiones en los calix[n]arenos en función de los sustituyentes de los anillos aromáticos que conforman su estructura. El anillo compuesto por los grupos OH fenólicos corresponde al anillo bajo, el anillo formado por los sustituyentes en la posición *para* a dichos grupos OH corresponde al anillo alto. (*Figura 5*). Aunque los calix[4]arenos pueden ser fácilmente funcionalizados en el anillo bajo, la funcionalización en el anillo alto parece ser más apropiada desde la perspectiva de la preorganización y requerimientos estéricos de los sustratos.¹² El anillo bajo puede ser funcionalizado mediante la formación de éteres o ésteres y el anillo alto es susceptible a reacciones de sustitución electrofílica aromática.²

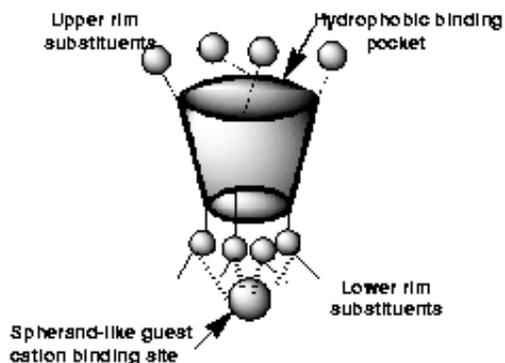


Figura 5. Anatomía del calix[4]areno en su conformación de *cono*.

Para el calix[4]areno las posiciones adyacentes (dos núcleos fenólicos juntos) son llamadas *proximales* o (1,2), mientras que las posiciones opuestas se denominan *distales* o (1,3).

Uno de los aspectos más fascinantes de los calixarenos reside en la variedad de conformaciones que pueden asumir; esto es resultado de la (más o menos) libre rotación de los enlaces σ de los grupos Ar-C-Ar. En el caso del calix[4]areno, la orientación relativa de las unidades fenólicas (*Figura 6*) pueden ser, en principio, asumidas.

Para su estudio, Gustche introdujo los términos “*cono*”, “*cono parcial*”, “*1,2-alternada*” y “*1,3-alternada*”. Estos términos son bien aceptados a la fecha para estas conformaciones básicas. Se diferencian con respecto a la posición de los grupos OH fenólicos (y las posiciones *para*) conforme al plano molecular que corresponden a los átomos de carbono de los metilenos puente. Este tipo de plano referencial está claramente definido en el caso de los calixarenos con 4 ó 5 unidades fenólicas, pero no para oligómeros más grandes ya que su conformación

ha sido descrita de manera arbitraria en la literatura. Aunque cada unidad fenólica puede rotar relativamente fácil, todas las estructuras cristalinas con grupos OH libres reportadas muestran que el calixareno adopta favorablemente la conformación de *cono* debido a la estabilización originada por los puentes de hidrógeno intramoleculares formados entre los grupos OH.¹³ por lo tanto, el *p*-terbutil-calix[4]areno adopta la simetría C_{4v} y tiene una cavidad π -básica en el anillo alto. La conformación en la que el calix[4]areno se presenta depende de la temperatura, el disolvente, la base, los *p*-sustituyentes del calixareno y de las propiedades del grupo funcional que se emplea en la *O*-alquilación.¹⁴ Como en muchas reacciones de macrociclización, la síntesis de los calix[4]arenos se encuentra promovida por el efecto de templado.

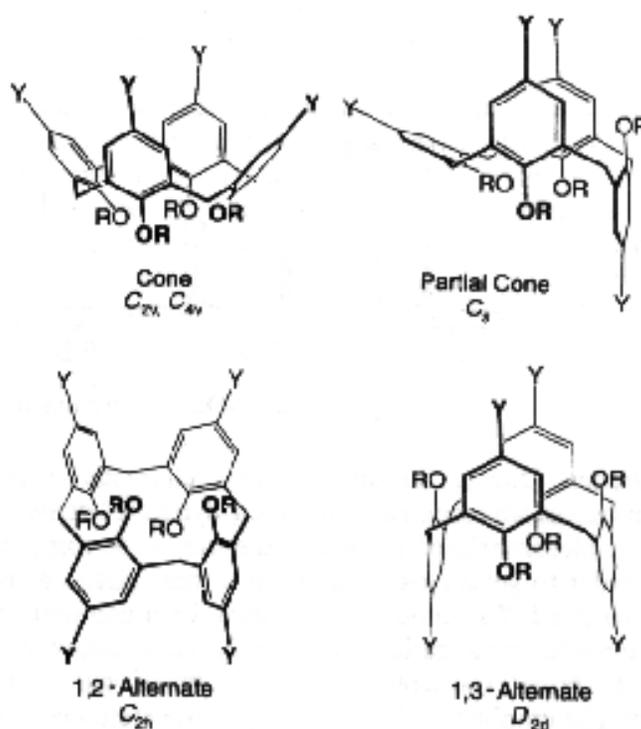


Figura 6. Cuatro conformaciones estables del calix[4]areno.

Los calixarenos generalmente presentan puntos de fusión muy elevados (sobrepasando los 300°C e incluso los 400°C) y baja solubilidad en disolventes estándar. Asimismo los puntos de fusión así como la solubilidad en disolventes orgánicos pueden ser modificados mediante derivados específicos, donde incluso es posible alcanzar la solubilidad en agua.¹³

3.2.1 PROPIEDADES DE INCLUSIÓN DE CALIXARENOS.

Estos compuestos representan un gran activo para los procesos de reconocimiento, ya que presentan una extrema versatilidad como moléculas anfitrión y, dependiendo del grado de funcionalización que presentan, pueden ser útiles como anfitriones para cationes, aniones y moléculas neutras, *Figura 7*. La selectividad hacia cationes y la actividad ionófora de los receptores y acarreadores basados en calixarenos depende de varios factores, incluidos el tamaño de la cavidad del esqueleto del calixareno, su conformación y la movilidad de ésta, liposolubilidad, su naturaleza química (habilidad donadora), espaciamiento entre las uniones funcionalizadas y el grado de preorganización del receptor.

Una de las propiedades más importantes de los calixarenos es la habilidad para incluir pequeñas moléculas y iones, reversiblemente¹⁴.

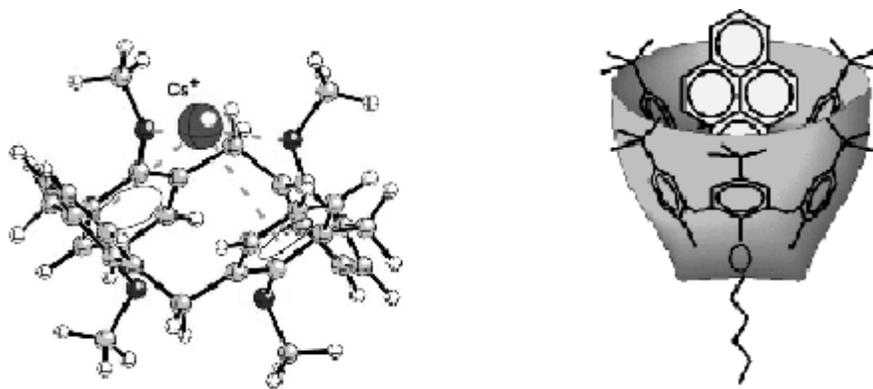


Figura 7. Ejemplo de complejos calixareno-huesped.

La modificación química de los calixarenos no solo permite la síntesis de nuevas moléculas anfitrión mediante la introducción de grupos funcionales adicionales, sino que también permite controlar la conformación de los calixarenos y obstruye la inversión de conformación. En este aspecto, los calixarenos son sumamente superiores a otros macrociclos tales como éteres corona y ciclodextrinas.¹³

El intercambio del metileno por un heteroátomo como S, O, NR origina variaciones en el tamaño de la cavidad del calixareno así como sitios de unión adicionales.¹⁵

3.3 TIOCALIX[4]ARENOS.

En los últimos años, se han desarrollado y publicado estudios sobre una nueva clase de miembros de la familia de los calixarenos, los tioalix[4]arenos (*Figura 8*), donde los puentes formados por grupos metileno entre los fragmentos aromáticos son reemplazados por átomos de azufre. La presencia de dichos átomos impone nuevas características en las moléculas de tioalix[4]areno en comparación con la química clásica de los calixarenos. El tioéter ofrece importantes alternativas al

diseño original de esta clase de moléculas llevando a cambios dramáticos en su dinámica y sus propiedades de complejación.

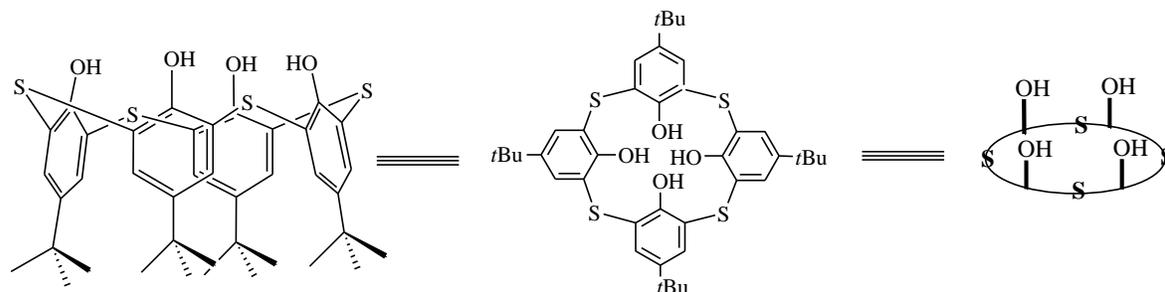


Figura 8. *p*-terbutil-tetratiocalix[4]areno.

El ticalix[4]areno fue reportado por primera vez en 1993 por Sone *et al.* el procedimiento reportado corresponde a una síntesis gradual que comprende una ciclización ácida, en dicloruro de azufre, de tetrámeros acíclicos previamente sintetizados.¹⁵ El procedimiento reportado es complicado y por tanto el rendimiento de reacción se ve mermado de tal manera que se dificulta su empleo como una molécula anfitrión.¹⁴

Por lo anteriormente mencionado, Miyano presenta en 1997 una ruta sencilla y conveniente para sintetizar, en un solo paso, el *p*-terbutil-ticalix[4]areno. La síntesis consiste en calentar *p*-terbutil-fenol gradualmente hasta alcanzar 230°C en presencia de S₈ en condiciones alcalinas en trietilenglicol-dimetil-eter con un rendimiento notablemente mayor que el obtenido por Sone.

Se han hecho pruebas con diferentes bases para la sulfuración de *p*-terbutil fenol tales como LiOH, NaOH, KOH y CsOH. Empleando NaOH se obtiene mayor

cantidad de tiocalix[4]areno lo que puede deberse a la acción del Na^+ como plataforma para la formación del mismo.

La distancia de enlace C – S (1.77Å) es mayor que la distancia de enlace C – C (1.54Å), debido a esta diferencia, la cavidad del calixareno se elonga, los puentes sulfuro no son solo centros adicionales de coordinación, sino que también fungen como sitios para una futura funcionalización. Sin duda, estas características afectan fuertemente las propiedades que como receptor presentan los tiocalixarenos.¹⁵ Un claro ejemplo del cambio de tamaño en la cavidad de la molécula se puede ver tomando en cuenta la distancia entre oxígenos adyacentes en el anillo bajo de la molécula, el calix[4]areno presenta una distancia de 2.7Å entre oxígenos adyacentes mientras que el tiocalix[4]areno presenta una distancia de 2.85Å entre los mismos oxígenos (*Figura 9*), de igual manera, la inclusión de algún huésped voluminoso en la cavidad originará un aumento considerable en el tamaño de ésta.¹⁶

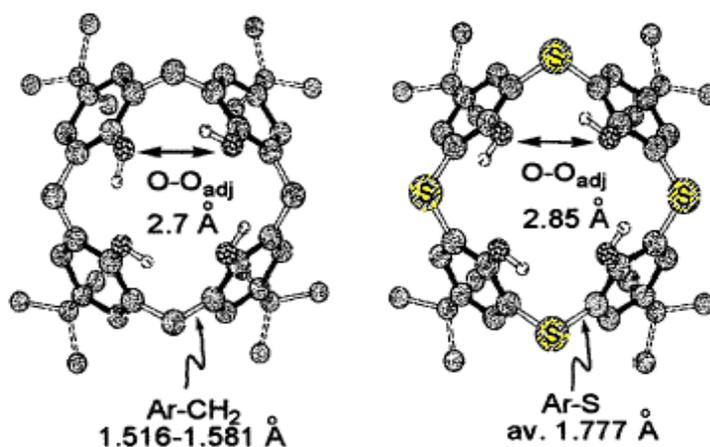


Figura 9. Esquema comparativo de distancias de enlace entre calix[4]areno y tiocalix[4]areno.

3.3.1 NOMENCLATURA DE LOS TIOCALIX[4]ARENOS.

La nomenclatura oficial empleada en *Chemical Abstracts* es claramente inadecuada para la escritura estándar y la discusión de estos compuestos. Por ejemplo, el tiocalix[4]areno base (*Figura 10*) tiene de alguna manera el incómodo nombre de 2,8,14,20-tetratiopentaciclo[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]-octacos-

1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecaeno-25,26,27,28-tetraol.

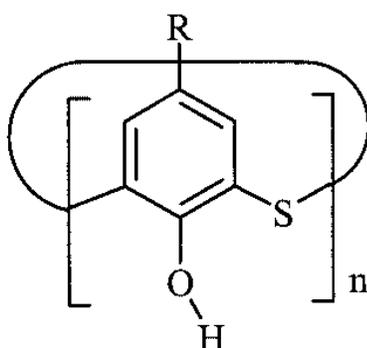


Figura 10. Tiocalix[4]areno base, donde $n = 4$ y $R = H$.

Por lo tanto, la bien establecida nomenclatura, numeración y reglas para los calixarenos “clásicos” han sido aceptadas también para la familia del tiocalixareno. Por ejemplo, el tiocalixareno más común (con cuatro anillos fenólicos) es considerado aquel calixareno sustituido en las posiciones 2, 8, 14, y 20 por átomos de azufre, es decir, 2,8,14,20-tetratiocalix[4]areno-25, 26, 27, 28-tetraol, o de manera más simple tiocalix[4]areno. (*Figura 11*).

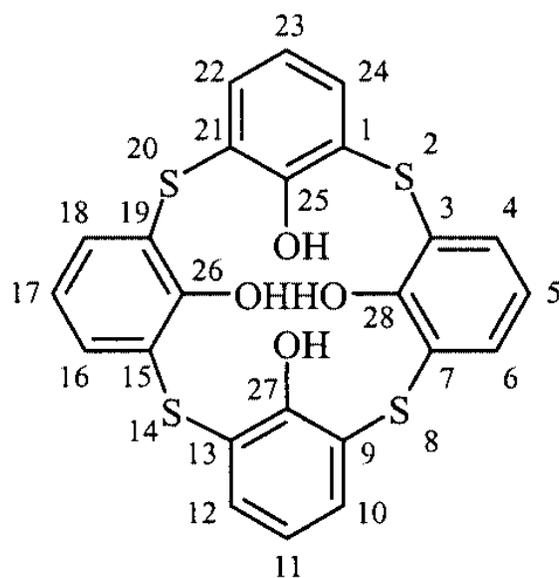


Figura 11. Numeración del tiocalix[4]areno.

La representación de los isómeros conformacionales del tiocalix[4]areno se mantiene exactamente igual que la manejada para los calix[4]arenos, sean estas *cono*, *cono parcial*, *1,3-alternada* y *1,2-alternada*.¹⁷

3.3.2 PROPIEDADES DE LOS TIOCALIX[4]ARENOS.

El tiocalix[4]areno presenta menor interacción de puente de hidrógeno que el calix[4]areno del cual proviene, esto puede atribuirse a que la presencia de un átomo de azufre como puente en lugar de un átomo de carbono elongue la cavidad de la molécula disminuyendo la formación de puentes de hidrógeno.¹⁸

La presencia de átomos de azufre en lugar del puente de grupos metilenos impone nuevos rasgos en la molécula tales como excelentes habilidades de coordinación hacia iones de metales de transición, modificación química (oxidación) de los puentes, diferentes tamaños de cavidad y conformaciones preferentes.

Los tiocalixarenos sirven como plataformas moleculares para inclusión de diferentes moléculas huésped, reconocimiento de iones metálicos, reconocimiento quiral, receptores de aniones, receptores moleculares de dendrímeros acorazados, entre otros.

Se ha comprobado que el conjunto de grupos *terbutilo* del anillo alto del tiocalix[4]areno no juega un papel importante en la complejación de metales; por el contrario, se observa una fuerte interacción entre el átomo de azufre y los grupos *fenol* de los tiocalix[4]arenos en su anillo bajo.

Mediante un estudio computacional *HFDT (hybrid density functional theory)* se observó que la energía de estabilización de los 4 conformeros del tiocalix[4]areno está en función de su capacidad para formar puentes de hidrógeno, por lo que el ordenamiento en función de estabilidad es: *1,2-alternada* < *1,3-alternada* < *cono parcial* < *cono* siendo esta última la conformación más estable energéticamente.

La posición *cono* presenta 4 interacciones O-H \cdots O, las conformaciones *cono parcial* y *1,2-alternada* presentan dos de estas interacciones, mientras que la conformación *1,3-alternada* no presenta ninguna interacción de este tipo.

La pequeña diferencia de energías entre las conformaciones *1,2-alternada* y *1,3-alternada* da pie a la suposición de una interacción intramolecular del tipo O-H \cdots S, la cual jugaría un papel importante en la superior estabilidad del conformero *1,3-alternada* sobre la del otro conformero.

En caso de tener desprotonados dos grupos OH del anillo bajo, se observa que el tiocalixareno con desprotonaciones adyacentes presenta una menor estabilidad

que aquella que tiene desprotonaciones opuestas debido a que en esta última, las repulsiones entre grupos negativos fenolato son menores que en el otro caso.

Mediante *HFDT* se determinó que la conformación *cono* presenta una simetría C4 mientras que mediante un análisis experimental con rayos X se observa una simetría C2. En un estudio de espectroscopía infrarroja (transformada de Fourier) se observa que el ticalixareno en esta conformación adopta una simetría C4 en solución de CCl₄.¹⁹

Otro ejemplo claro del cambio en las características del ticalixareno con respecto al calixareno es nuevamente efecto de la presencia del átomo de azufre, ya que los ticalixarenos muestran mayor movilidad a temperatura ambiente que los calixarenos, incluso cuando los ticalixarenos se encuentran eterificados presentan los cuatro conformeros a esta temperatura, lo que en los calixarenos solo se observa a temperaturas más elevadas.

Los ticalix[4]arenos presentan las mismas modificaciones químicas que presentan los calix[4]arenos en el anillo bajo y el anillo alto, la diferencia entre especies reside en la posibilidad de oxidar el puente sulfuro del ticalix[4]areno para convertirlos en sulfinilcalix[4]arenos y sulfonil[4]arenos. (*figura 12*).

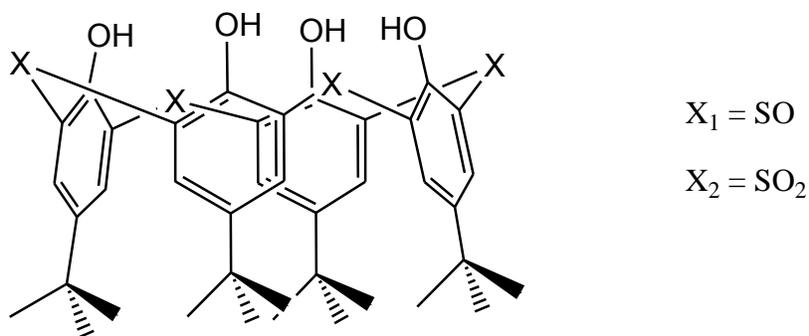


Figura 12. Estructura de sulfonilcalix[4]arenos y sulfonilcalix[4]arenos.

En experimentos de extracción por disolvente, los ticalix[4]arenos y sulfonil[4]calixarenos extraen selectivamente metales ligeros y pesados respectivamente, y los sulfonilcalix[4]arenos extraen ambos tipos de metales dependiendo el grado de funcionalización que presenten los oxígenos fenólicos adyacentes. El calixareno con puentes metileno casi no presenta capacidad de extracción con respecto a iones metálicos.²⁰

Cuando el ticalixareno se encuentra tetrasustituído como O-Me u O-Et presenta la libertad de adoptar cualquier conformación a temperatura ambiente debido a que la cavidad es lo suficientemente grande y los grupos etoxi y metoxi lo suficientemente pequeños como para permitir el proceso de inversión (rotación hacia el interior de la cavidad) de cada unidad fenólica unida por los puentes de azufre. Asimismo, cuando se presenta una O-alquilación parcial, se reduce la movilidad en comparación a los compuestos tetraalquilados, ya que los ticalixarenos parcialmente alquilados tienen hidrógenos fenólicos libres, lo que permite la formación de puentes de hidrógeno fijando así la conformación, es

decir, mientras más hidrógenos fenólicos libres tiene el anillo bajo del tiocalix[4]areno menor será movilidad que presenten su unidades fenólicas.²¹

La conformación de los tiocalixarenos puede ser controlada por la oxidación de sus puentes sulfuro. La unión S=O disminuye la movilidad del enlace puente, lo que produce mayor rigidez en estos mismos enlaces fijando la conformación que el tiocalixareno adopte.

La modificación del anillo alto presenta una reacción de suma importancia para la química de inclusión. Los tetrasulfonato-tiocalix[4]arenos (*Figura 13*) resultan de la sulfonación de las posiciones *para* de las unidades fenólicas que componen el esqueleto del tiocalix[4]areno mediante una reacción de sustitución electrofílica aromática y una posterior eliminación en caso de existir un sustituyente previo como el caso del *p*-terbutil-tiocalix[4]areno.

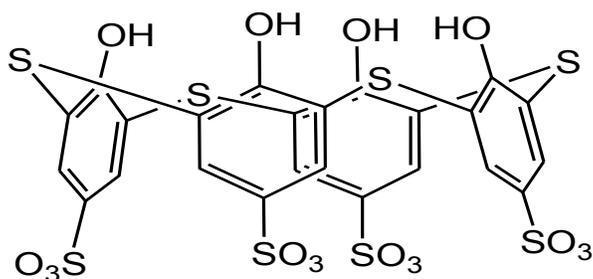


Figura 13. Estructura del tetrasulfonato-tiocalix[4]areno.

4. INTERÉS DEL PROYECTO.

El uso de derivados de ticalixarenos en la preparación de conjugados metálicos es de gran interés en la química bioinorgánica, sin embargo su uso es escaso. En este trabajo se busca la funcionalización específica del anillo bajo en las cuatro posiciones del ticalix[4]areno con una conformación 1,3-*alternada*. Los grupos funcionales quelantes escogidos para este estudio son fragmentos de aminoácidos, glicina e iminodiacetato, complejos de los cuales con Zn(II), Cu(II) o Ni(II) se usan ampliamente para reconocimiento molecular de péptidos con grupos laterales básicos, principalmente histidina²². Han sido reportados algunos receptores di- y tritopicos con estos grupos, por ejemplo A y B, sin embargo nunca fue emplado como soporte un calixareno o ticalixareno.

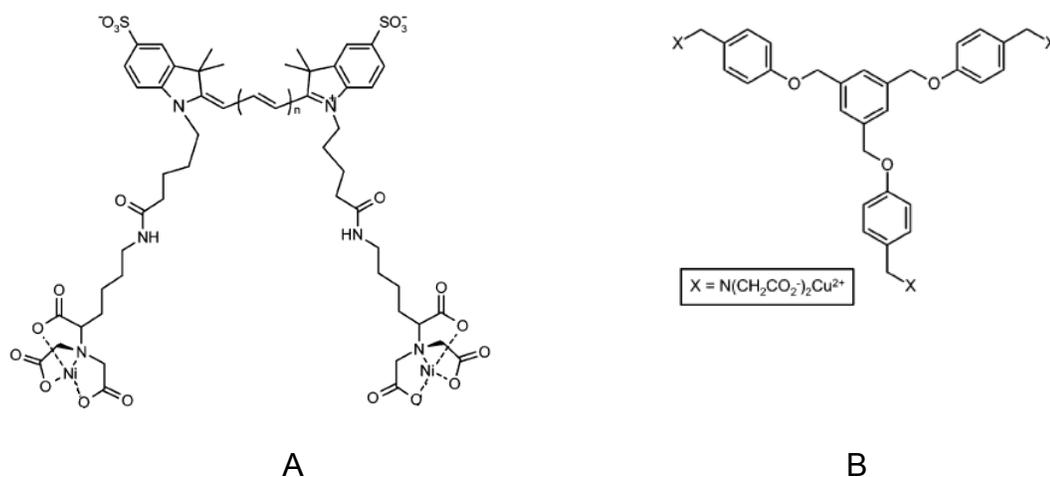


Figura 1. A) Ejemplo de receptor ditópico, B) Ejemplo de receptor tritópico.

En las posiciones 1,3 distal hará la protección de los oxígenos fenólicos mediante la adición de grupos fenilo. Asimismo, en las posiciones 2,4 distal se realizará una

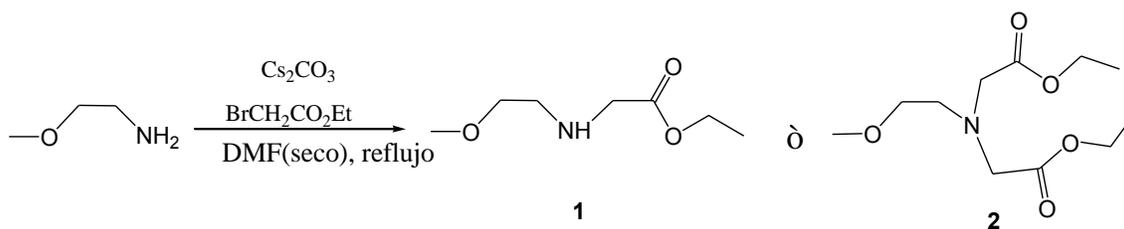
síntesis multipasos para formar los derivados de ácido aminoacético (C4AAA) y ácido iminodiacético (C4IDA) que servirán de plataforma molecular para formar compuestos metálicos.

Para establecer la influencia del calix en la formación de dichos compuestos se hará la síntesis y caracterización de compuestos de referencia los cuales son monómeros de ácido aminoacético (MAAA y MBAAA) y ácido iminodiacético (MIDA).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5.1 Síntesis y caracterización del 2-(2-metoxietilamino) acetato de etilo (2) ó [etoxicarbonil metil-(2-metoxietil)-amino]- etiléster de ácido acético (1).

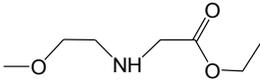
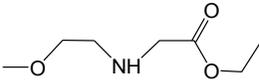
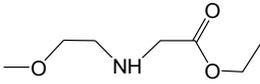
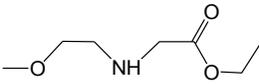
A una solución de 2-metoxietil amina en DMF o CHCl_3 bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona Cs_2CO_3 o K_2CO_3 , posteriormente se adiciona bromoacetato de etilo. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación constante por 24 horas. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla resultante se evapora a presión reducida. El aceite de color ámbar/café se extrae en CH_2Cl_2 y se lava con solución salina tres veces, se adiciona HCl 2N, se lava una vez más con solución salina y se adiciona Na_2SO_4 para eliminar las trazas de humedad del compuesto. Se evapora una vez más a presión reducida y el producto crudo es tratado con metanol para obtener el compuesto puro **1** ó **2**.



Se realizó la reacción de *N*-alquilación de 2-metoxietil amina en presencia de Cs_2CO_3 ó K_2CO_3 y DMF o CHCl_3 , donde debido a las condiciones de reacción se produjo únicamente el monómero mono-*N*- alquilado **1**, correspondiente al monómero derivado del ácido aminoacético. Se prueban ambas bases y ambos disolventes con el fin de saber si existe alguna influencia de la estructura de los compuestos sobre el proceso de *N*-alquilación, es decir, si existe algún

impedimento estérico en la molécula que impida la alquilación, simple o doble sobre el nitrógeno presente en la molécula. En la tabla 1 se muestra un cuadro comparativo con ambas bases y ambos disolventes.

Tabla 1. Cuadro comparativo de bases y disolventes.

Compuesto	Disolvente	Base	% Rendimiento
	DMF	Cs_2CO_3 1.5eq.	20.62
	DMF	K_2CO_3 1.5eq.	71.91
	CHCl_3	Cs_2CO_3 1.5eq.	17.35
	CHCl_3	K_2CO_3 1.5eq.	45.67

El cuadro comparativo muestra que el mejor rendimiento de reacción es obtenido con K_2CO_3 empleando DMF como disolvente de la reacción, lo que sugiere una mejor interacción del K^+ con el intermediario de reacción en condiciones polares.

Se obtuvo el espectro de ^1H RMN en CDCl_3 , donde, mediante los valores de integración de las señales correspondientes al acetato de etilo, sabemos que la *N*-alquilación no fue exhaustiva, sino que solamente tenemos un acetato sustituido sobre el nitrógeno de nuestra materia prima.

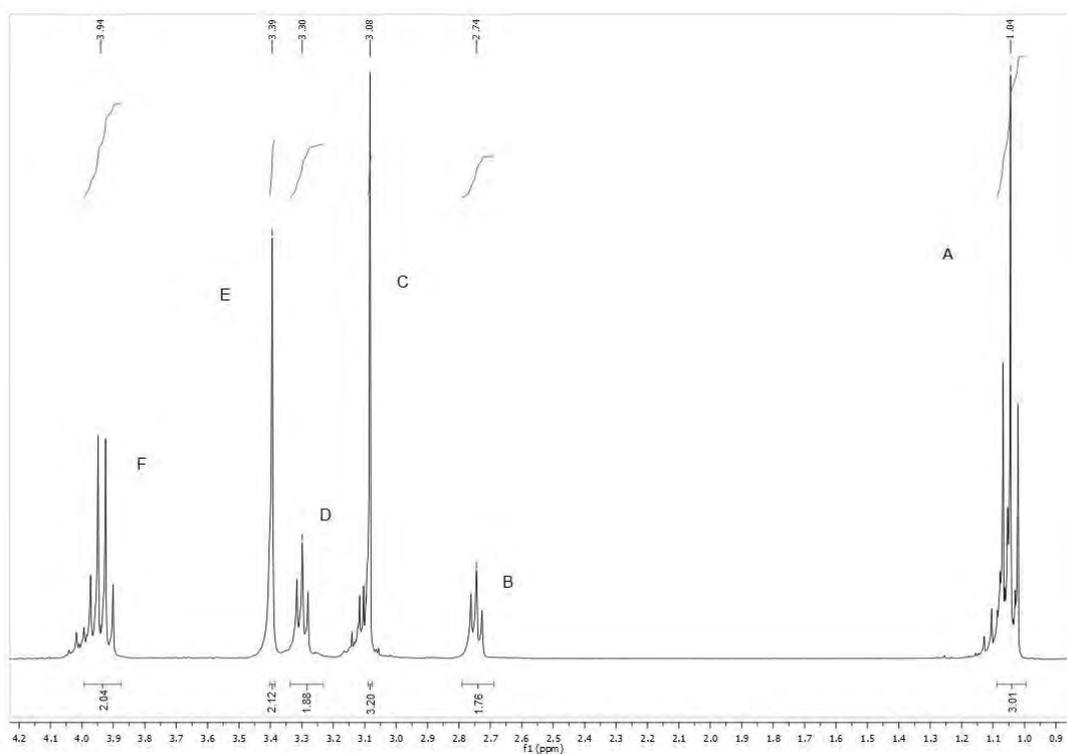


Figura 1. Espectro ^1H RMN de 1.

Tabla 2. Desplazamientos químicos de ^1H RMN de 1.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Código en espectro.
1.27	Triplete	3 H	A
2.97	Triplete	2 H	B
3.31	Singulete	2 H	C
3.52	Triplete	2 H	D
3.63	Singulete	3 H	E
4.17	Cuadruplete	2 H	F

También se obtuvo el espectro de IR en película, donde se observan las bandas características (cm^{-1}): 3350-(R-NH-R), 2933, 2982 y 2899-(CH_2 , CH_3), 1743-(R-CO-O-R), 1192-(C-O-R).

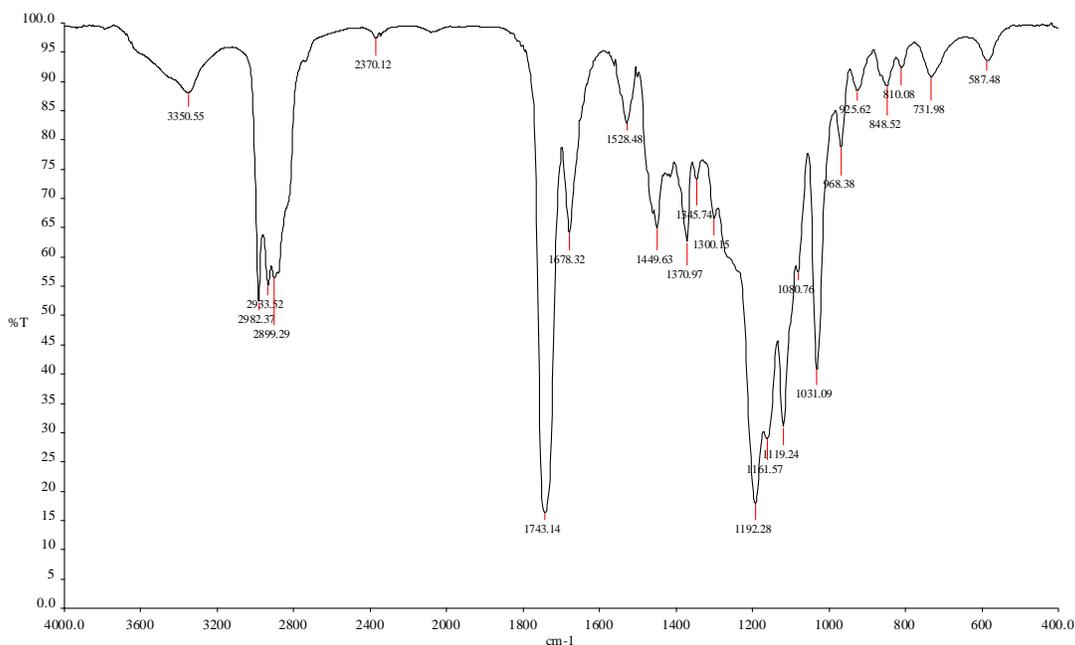


Figura 2. Espectro de IR de 1.

En la Tabla 3 se muestra el resultado del análisis elemental realizado a la molécula sintetizada.

Tabla 3. Análisis elemental de 1.

Elemento	% Teórico	% Experimental
nitrógeno	8.69	8.58
carbono	52.16	52.85
hidrogeno	9.38	9.16

A continuación se muestra el espectro de ^{13}C RMN donde se observan las señales correspondientes (ppm): 14.22 (CH_2CH_3), 60.38 (CH_2CH_3), 55.78, (NHCH_2), 171.21 (C=O).

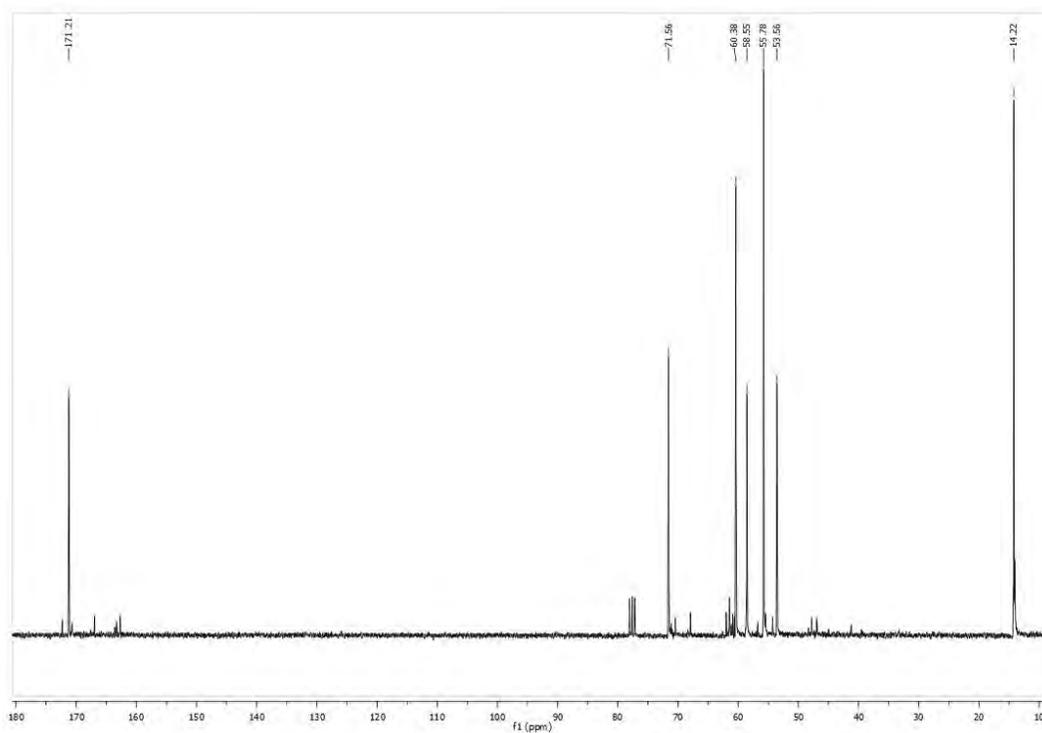
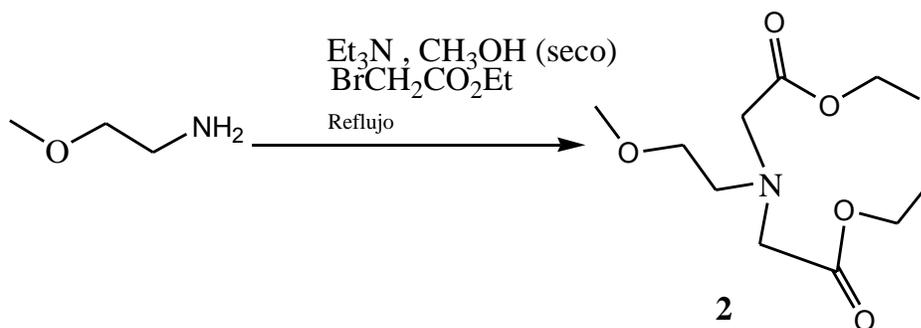


Figura 3. Espectro ^{13}C RMN de 1.

5.2 Síntesis y caracterización del [etoxicarbonil metil-(2-metoxietil)-amino]- etiléster de ácido acético.

A una solución de 2-metoxietil amina en CH_3OH seco bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona trietilamina, posteriormente se adiciona bromoacetato de etilo. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación constante por 24 horas. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla resultante se evapora a presión reducida. El sólido resultante se extrae en CH_2Cl_2 y se lava con solución salina tres veces, se adiciona HCl 2N, se lava una vez más con solución salina y se adiciona Na_2SO_4 para eliminar las trazas de humedad del compuesto. Se evapora una vez más a

presión reducida para obtener un aceite color ámbar **2**, cuya caracterización indica que el compuesto se encuentra puro sin necesidad de purificación.



Se obtuvo el espectro de ^1H RMN en CDCl_3 , donde, mediante los valores de integración de las señales correspondientes al acetato de etilo (δ ppm: 1.14 (t, 6H, CH_2CH_3), 4.03 (m, 4H, CH_2CH_3) y 3.18 (s, 4H, $-\text{CH}_2\text{COO}$) se sabe que al tomar esta ruta de síntesis se obtiene la di- *N*-sustitución sobre la materia prima.

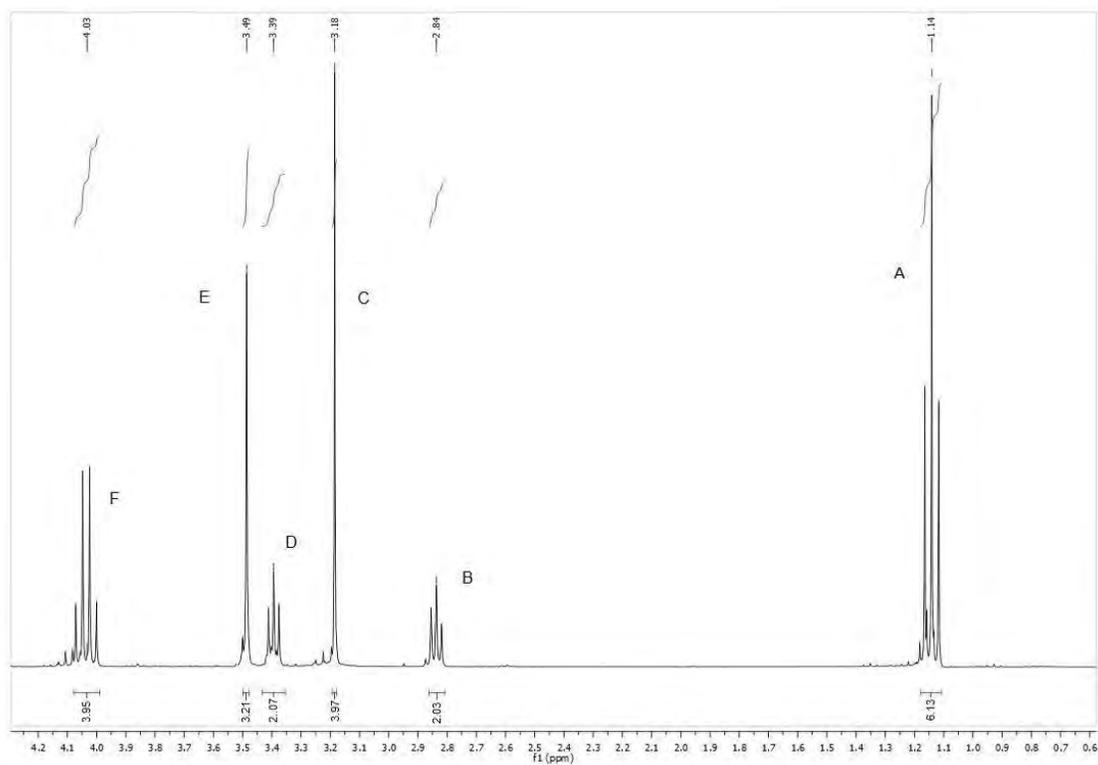


Figura 4. Espectro ^1H RMN de 2.

Tabla 4. Desplazamientos químicos de ^1H RMN de 2.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Código en espectro.
1.14	Triplete	6 H	A
2.84	Triplete	2 H	B
3.18	Singulete	4 H	C
3.39	Triplete	2 H	D
3.49	Singulete	3 H	E
4.03	Multiplete	4 H	F

También se obtuvo el espectro de IR en película, donde se observan las bandas características (cm^{-1}): 3463-(R-N⁺H-R) de mínima intensidad, 2982 y 2933-(CH₂,CH₃), 2903-(CH₃-O), 1743-(R-CO-O-R), 1191-(C-O-R).

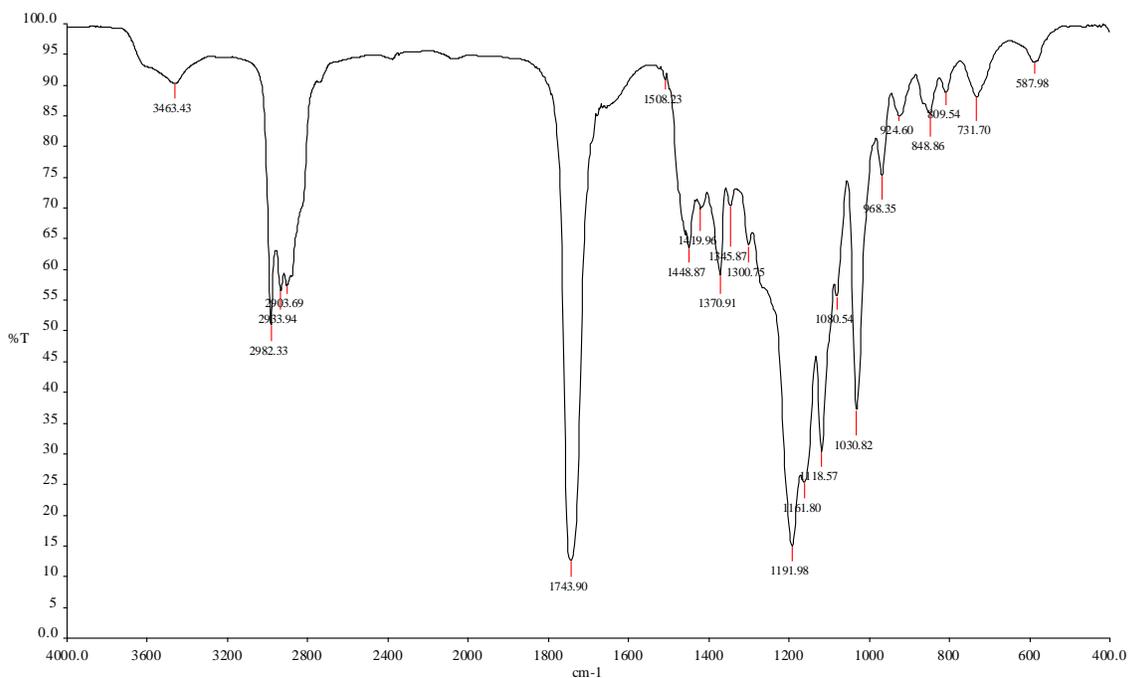


Figura 5. Espectro de IR de 2.

En la Tabla 5 se muestra el resultado del análisis elemental realizado a la molécula sintetizada.

Tabla 5. Análisis elemental de 2.

Elemento	% Teórico	% Experimental
nitrógeno	5.66	6.53
carbono	53.43	52.85
hidrogeno	8.56	8.51

A continuación se muestra el espectro de ^{13}C RMN donde se observan las señales correspondientes (ppm): 14.36 (CH_2CH_3), 60.59 (CH_2CH_3), 55.91, (NHCH_2), 171.34 ($\text{C}=\text{O}$).

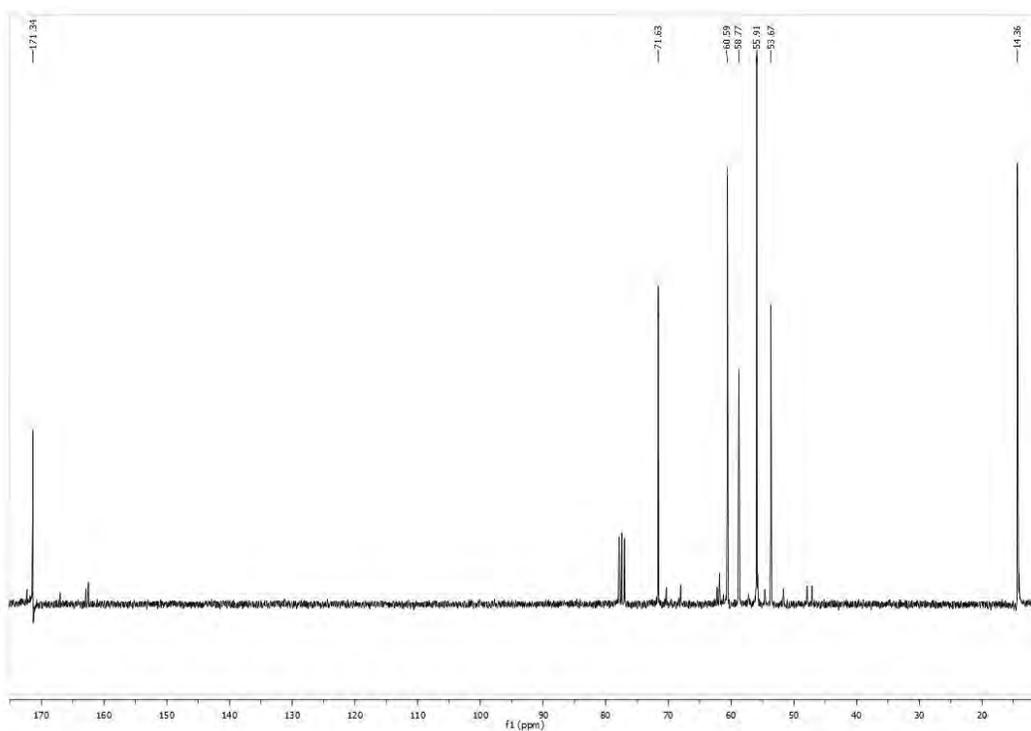
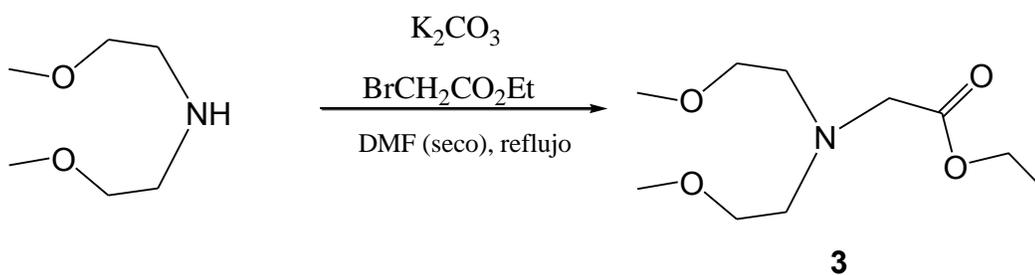


Figura 6. Espectro ^{13}C RMN de 2.

5.3 Síntesis y caracterización del 2-(bis (2-metoxietil) amino) acetato de etilo (3).

A una solución de bis (2-metoxietil) amina en DMF seca bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona K_2CO_3 , posteriormente se adiciona bromoacetato de etilo. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación constante por 24 horas. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla resultante se evapora a presión reducida. El aceite de color ámbar se extrae en CH_2Cl_2 y se lava con solución salina tres veces, se adiciona HCl 2N, se lava una vez más con solución salina y se adiciona Na_2SO_4 para eliminar las trazas de humedad del compuesto. Se evapora una vez más a presión reducida y el producto crudo **3** es tratado con metanol para obtener el producto puro **3**.



Se obtuvo el espectro de ^1H RMN en CDCl_3 , donde se observan las bandas correspondientes al acetato de etilo (δ ppm: 1.17 (t, 3H, CH_2CH_3), 4.07 (m, 2H, CH_2CH_3) y 3.53 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{COO}$) que se encuentra sustituido en la molécula inicial.

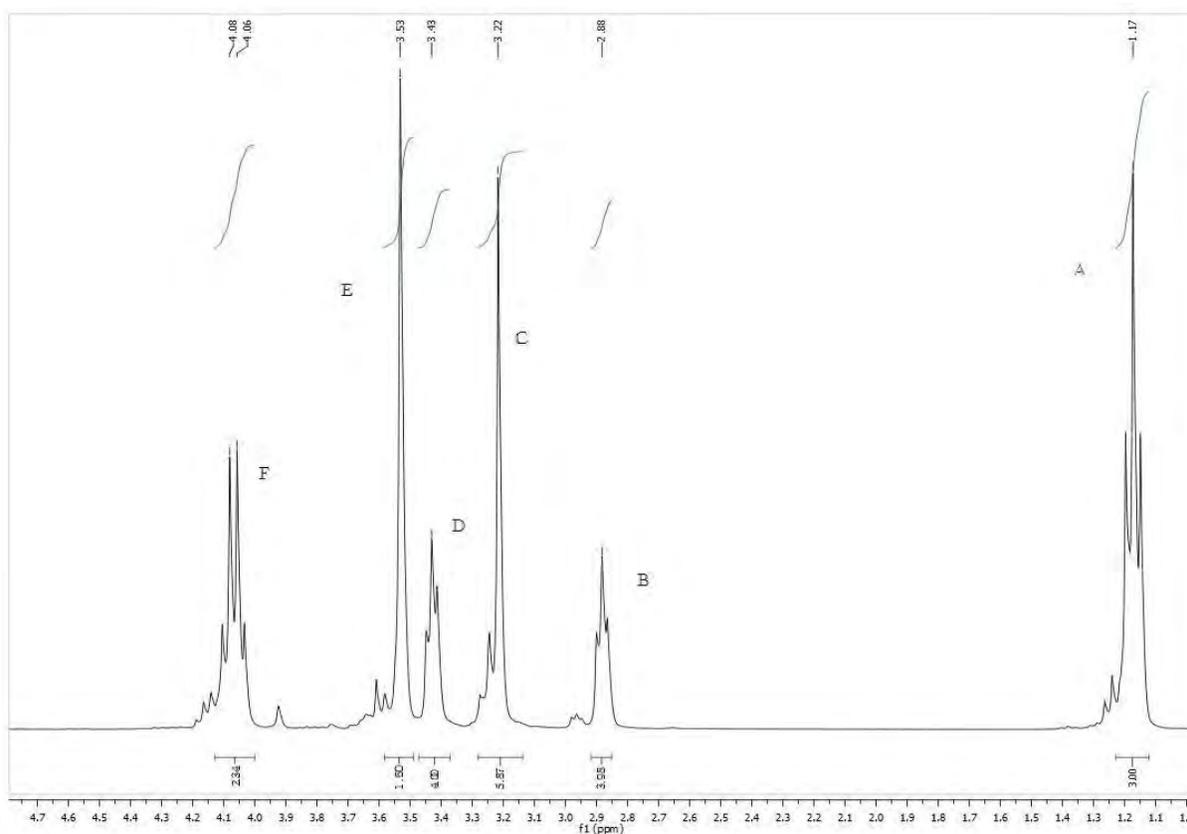


Figura 7. Espectro ^1H RMN de 3.

Tabla 6. Desplazamientos químicos de ^1H RMN de 3.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Código en espectro.
1.17	Triplete	3 H	A
2.88	Triplete	4 H	B
3.22	Singulete	6 H	C
3.43	Triplete	4 H	D
3.53	Singulete	2 H	E
4.07	Multiplete	2 H	F

También se obtuvo el espectro de IR en película, donde se observan las bandas características (cm^{-1}): 3468-(R-N⁺H-R) de mínima intensidad, 2980 y 2928-(CH₂,CH₃), 2876-(CH₃-O), 1740-(R-CO-O-R), 1188, 1119-(C-O-R).

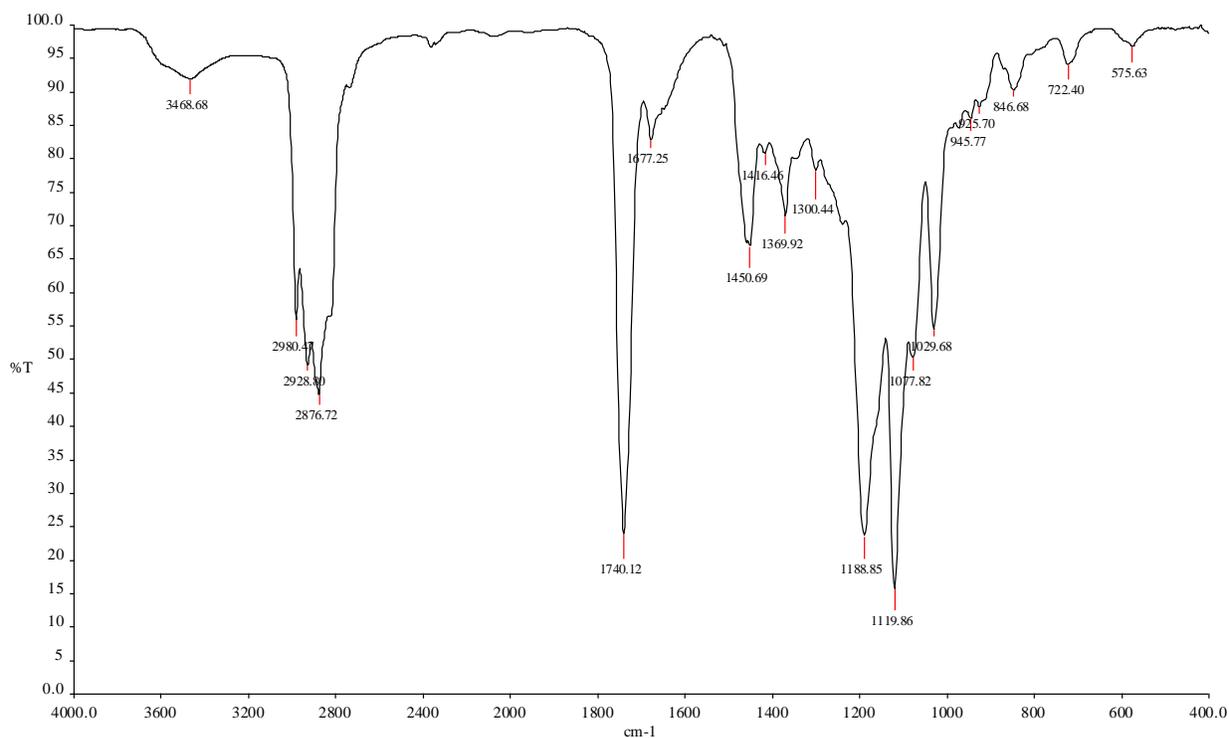


Figura 8. Espectro de IR de 3.

En la Tabla 7 se muestra el resultado del análisis elemental realizado a la molécula sintetizada.

Tabla 7. Análisis elemental de 3.

Elemento	% teórico	% experimental
nitrógeno	6.39	6.58
carbono	54.77	53.96
hidrogeno	9.65	9.62

A continuación se muestra el espectro de ^{13}C RMN donde se observan las señales correspondientes (ppm): 13.46 (CH_2CH_3), 59.70 (CH_2CH_3), 55.01, (NHCH_2), 170.44 ($\text{C}=\text{O}$).

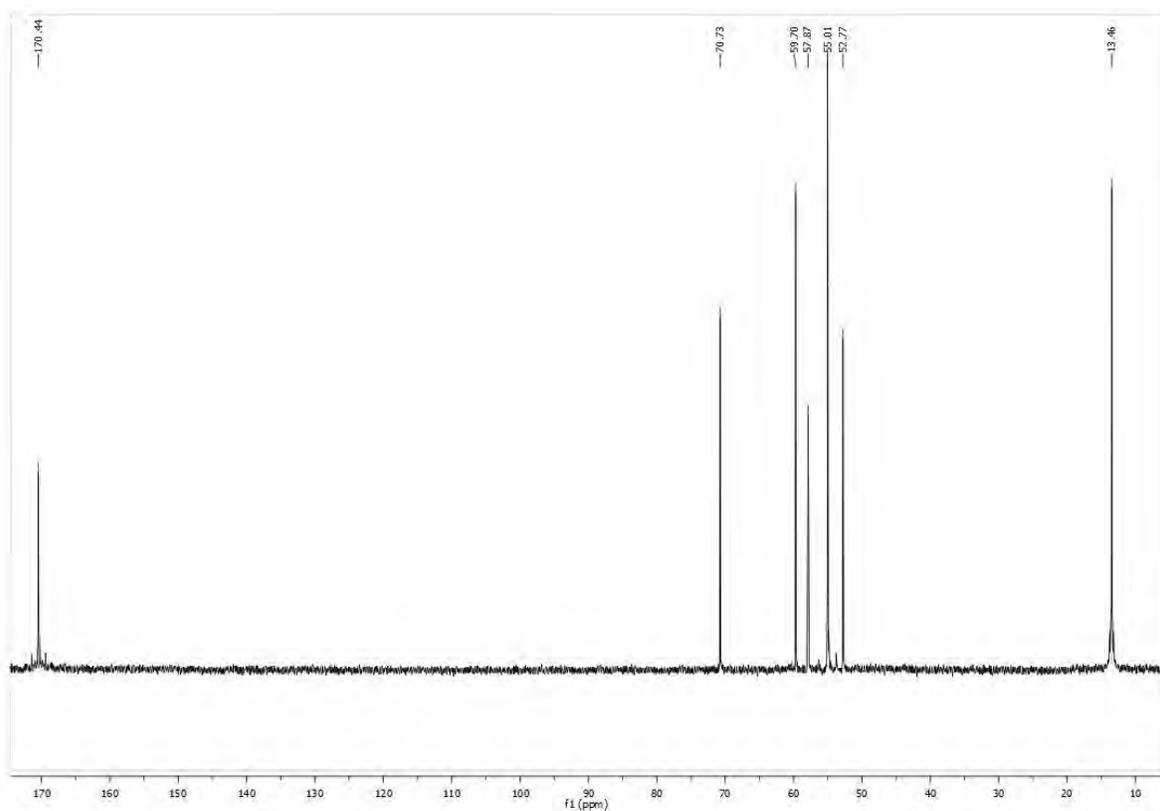
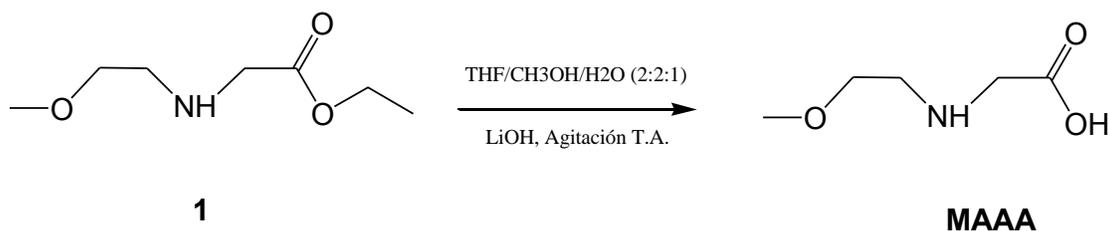


Figura 9. Espectro ^{13}C RMN de 3.

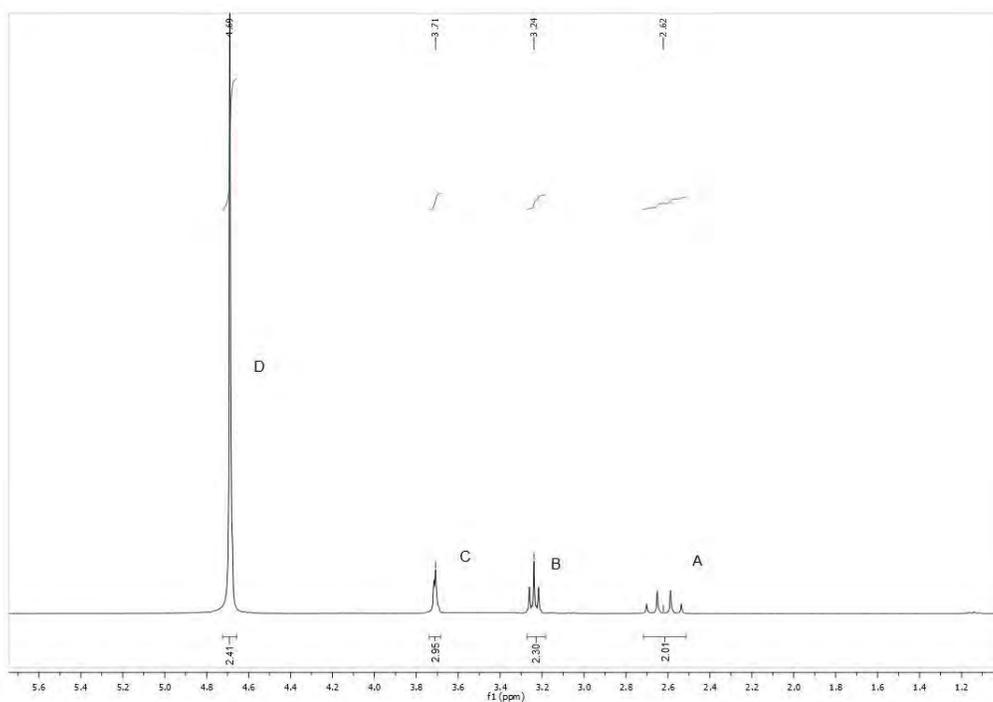
5.4 Síntesis y caracterización del ácido 2-(2-metoxietilamino) acético (MAAA).

A una solución de **1** en una mezcla de THF/ CH_3OH / H_2O (2:2:1) se adiciona LiOH. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente y agitación constante y vigorosa por 24 horas. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla resultante se evapora a presión reducida. El sólido resultante fue disuelto en H_2O y lavado con CH_2Cl_2 . La fase acuosa se acidifica con ácido cítrico hasta $\text{pH}=3$, se vuelve a lavar

con CH_2Cl_2 y se evapora la fase acuosa a presión reducida para obtener un sólido cristalino **MAAA**.



Se obtuvo el espectro de ^1H RMN en D_2O desaparecen las señales correspondientes a $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (δ ppm: 1.04 (t, 3H, CH_2CH_3) y 3.94 (m, 2H, CH_2CH_3)) pero se mantienen presentes todas las demás señales del compuesto anterior.



Tabla

Figura 10. Espectro ^1H RMN de MAAA.

8. Desplazamientos químicos de ^1H RMN de MAAA.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Código en espectro.
2.62	Triplete	2 H	A
3.24	Triplete	2 H	B
3.71	Singulete	3 H	C
4.69	Singulete	2 H	D

También se obtuvo el espectro de IR en pastilla de KBr, donde se observan las bandas características (cm^{-1}): 3402-(R-OH), 2997 y 2924-(CH_2 , CH_3), 1736-(R-CO-O-H), 1256, 1015-(C-O-R).

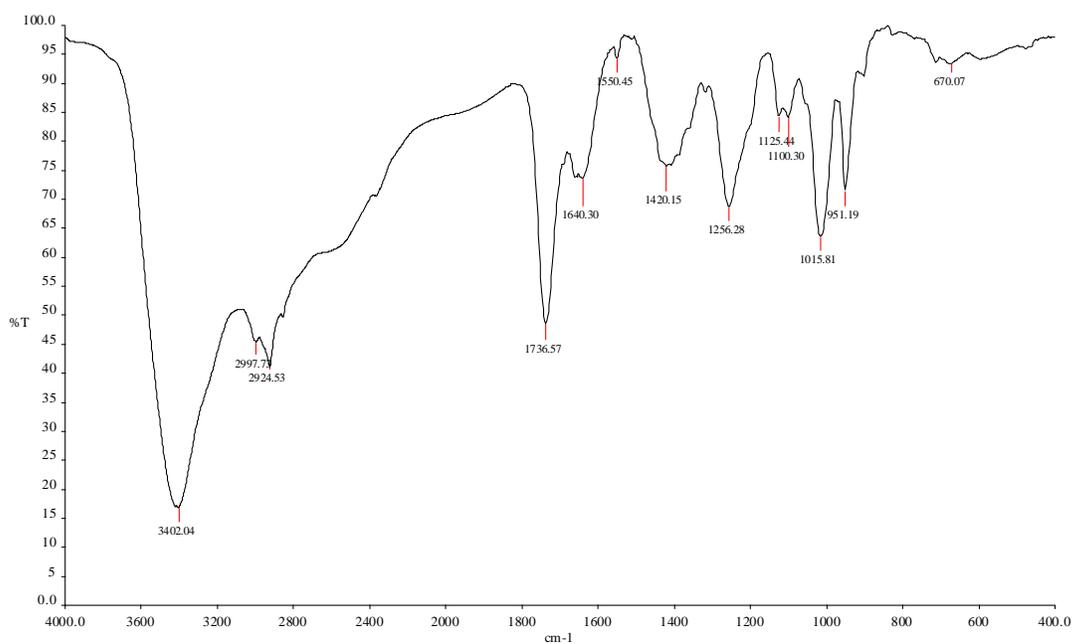


Figura 11. Espectro de IR de MAAA.

En la Tabla 9 se muestra el resultado del análisis elemental realizado a la molécula sintetizada.

Tabla 9. Análisis elemental de MAAA.

Elemento	% Teórico	% Experimental
nitrógeno	10.52	10.70
carbono	45.10	44.98
hidrogeno	8.33	8.36

A continuación se muestra el espectro de ^{13}C RMN donde se observan las señales correspondientes (ppm): 44.36 (NHCH_2), 173.60 (C=O), y la desaparición de las bandas 14.22 (CH_2CH_3), 60.38 (CH_2CH_3).

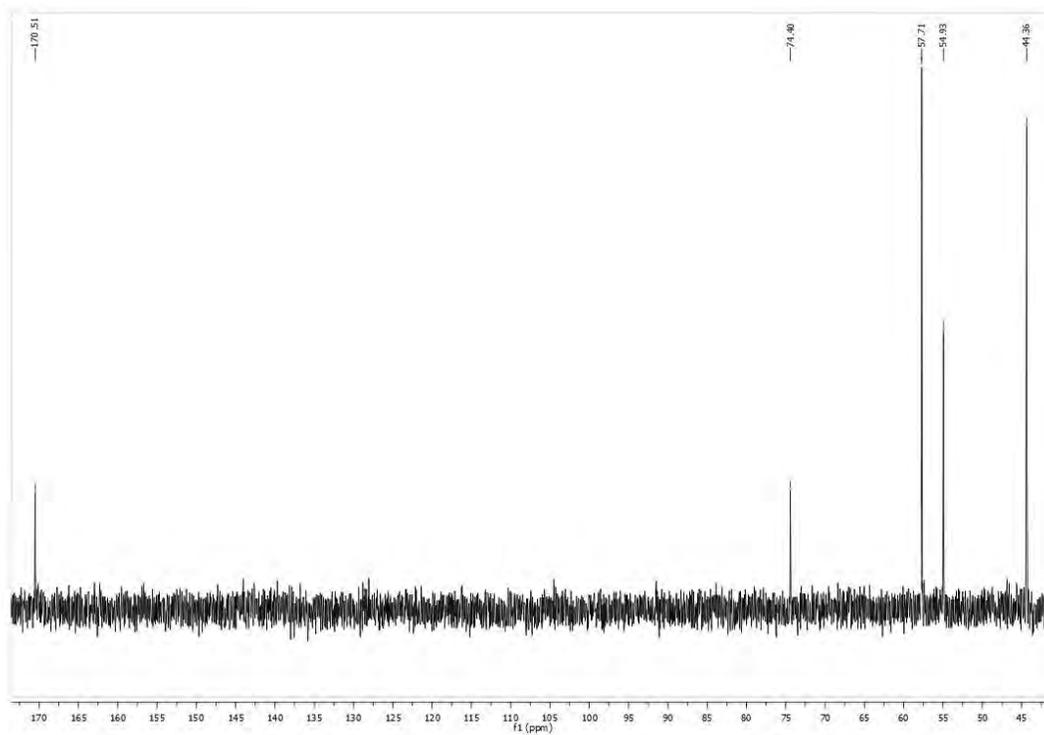
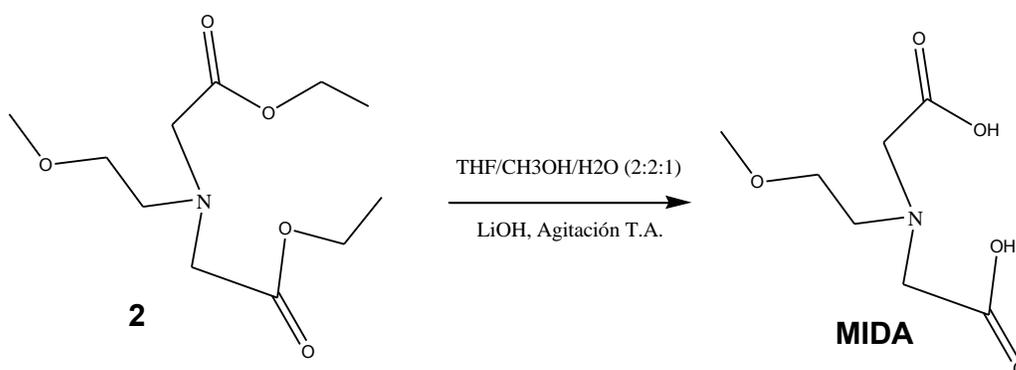


Figura 12. Espectro ^{13}C RMN de MAAA.

5.5 Síntesis y caracterización del ácido 2-(2-metoxietilamino) acético (MIDA).

A una solución de **2** en una mezcla de THF/CH₃OH/H₂O (2:2:1) se adiciona LiOH. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente y agitación constante y vigorosa por 24 horas. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla resultante se evapora a presión reducida. El sólido resultante fue disuelto en H₂O y lavado con CH₂Cl₂. La fase acuosa se acidifica con ácido cítrico hasta pH=3, se vuelve a lavar con CH₂Cl₂ y se evapora la fase acuosa a presión reducida para obtener un sólido cristalino **MIDA**.



Se obtuvo el espectro de ¹HRMN en D₂O desaparecen las señales correspondientes a los dos grupos –CH₂CH₃ (δppm: 1.14 (t, 6H, CH₂CH₃) y 4.03 (m, 4H, CH₂CH₃)) pero se mantienen presentes todas las demás señales del compuesto anterior.

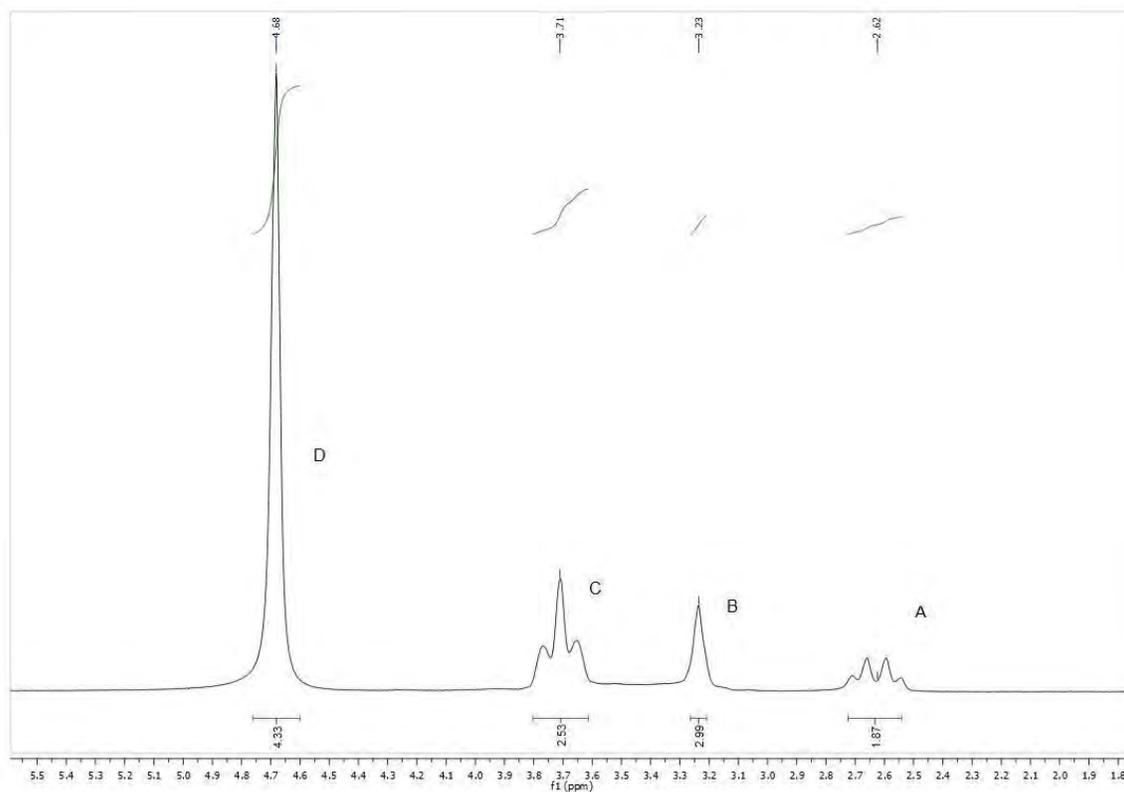


Figura 13. Espectro ^1H RMN de MIDA.

Tabla 10. Desplazamientos químicos de ^1H RMN de MIDA.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Código en espectro.
2.62	Triplete	2 H	A
3.24	Triplete	2 H	B
3.71	Singulete	3 H	C
4.69	Singulete	2 H	D

También se obtuvo el espectro de IR en pastilla de KBr, donde se observan las bandas características (cm^{-1}): 3390-(R-OH), 3008-(CH=CH), 1738-(R-CO-O-H), 1253, 1127-(C-O-R).

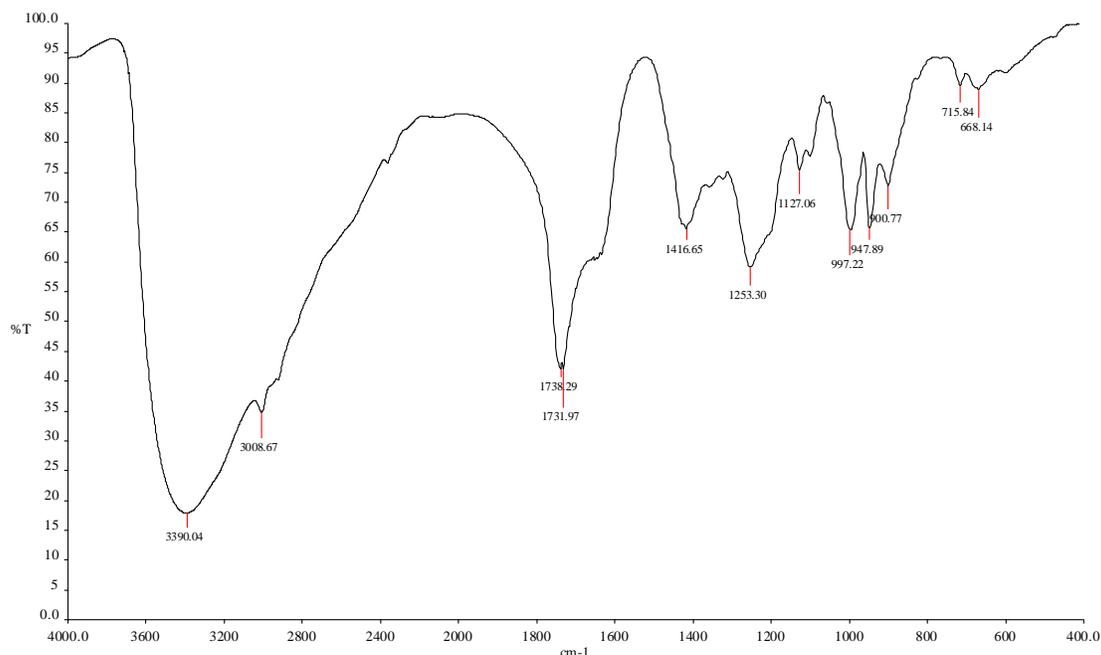


Figura 14. Espectro de IR de MIDA.

En la Tabla 11 se muestra el resultado del análisis elemental realizado a la molécula sintetizada.

Tabla 11. Análisis elemental de MIDA

Elemento	% Teórico	% Experimental
nitrógeno	7.33	7.62
carbono	43.98	43.98
hidrogeno	6.85	6.74

A continuación se muestra el espectro de ^{13}C RMN donde se observan las señales correspondientes (ppm): 54.95 (NHCH_2), 181.10 (C=O), y la desaparición de las bandas 14.36 (CH_2CH_3), 60.59 (CH_2CH_3).

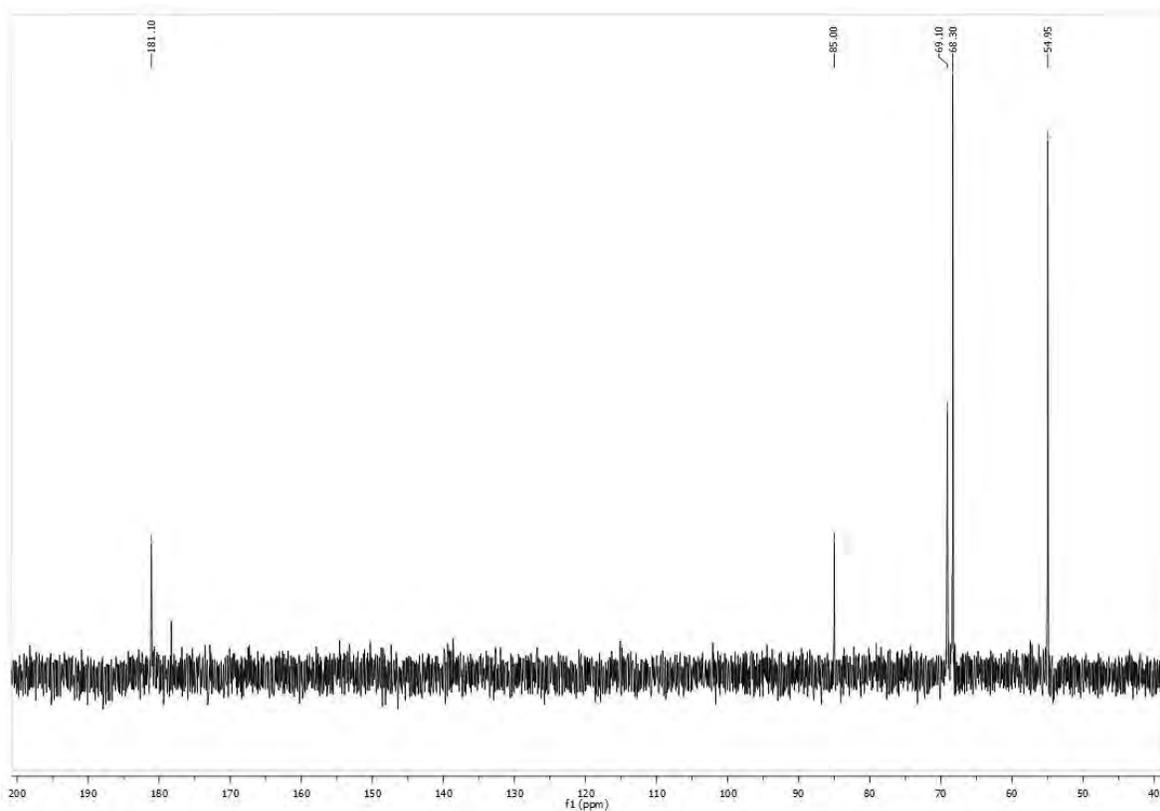
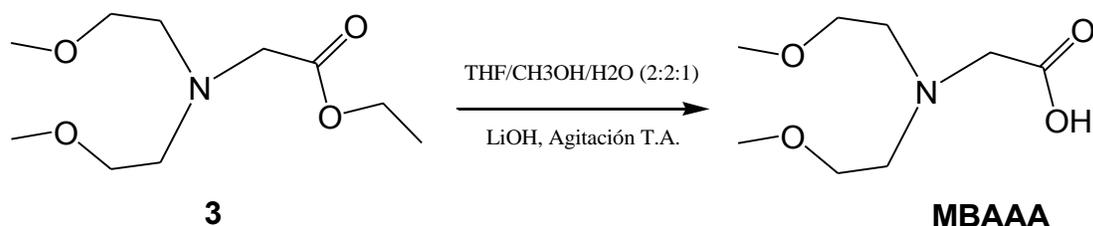


Figura 15. Espectro ^{13}C RMN de MIDA.

5.6 Síntesis y caracterización del ácido 2-(2-metoxietilamino) acético (MBAAA).

A una solución de **3** en una mezcla de THF/ CH_3OH / H_2O (2:2:1) se adiciona LiOH. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente y agitación constante y vigorosa por 24 horas. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla resultante se evapora a presión reducida. El sólido resultante fue disuelto en H_2O y lavado con

CH₂Cl₂. La fase acuosa se acidifica con ácido cítrico hasta pH=3, se vuelve a lavar con CH₂Cl₂ y se evapora la fase acuosa a presión reducida para obtener un sólido cristalino **MBAAA**.



Se obtuvo el espectro de ¹H RMN en D₂O desaparecen las señales correspondientes al grupo -CH₂CH₃ (δ ppm: 1.17 (t, 3H, CH₂CH₃) y 4.07 (m, 2H, CH₂CH₃)) pero se mantienen presentes todas las demás señales del compuesto anterior.

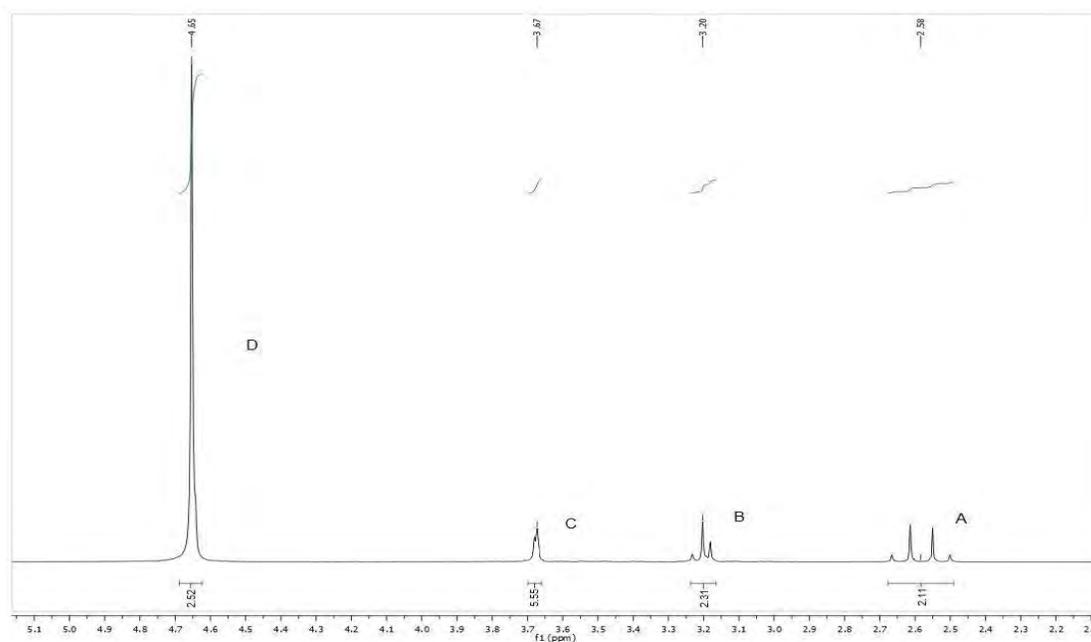


Figura 16. Espectro ¹H RMN de MBAAA.

Tabla 12. Desplazamientos químicos de ^1H RMN de MBAAA.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Código en espectro.
2.58	Triplete	2 H	A
3.20	Triplete	2 H	B
3.67	Singulete	3 H	C
4.65	Singulete	2 H	D

También se obtuvo el espectro de IR en pastilla de KBr, donde se observan las bandas características (cm^{-1}): 3398-(R-OH), 2961, 2871-(CH_2 , CH_3), 1739-(R-CO-O-H), 1266, 1087-(C-O-R).

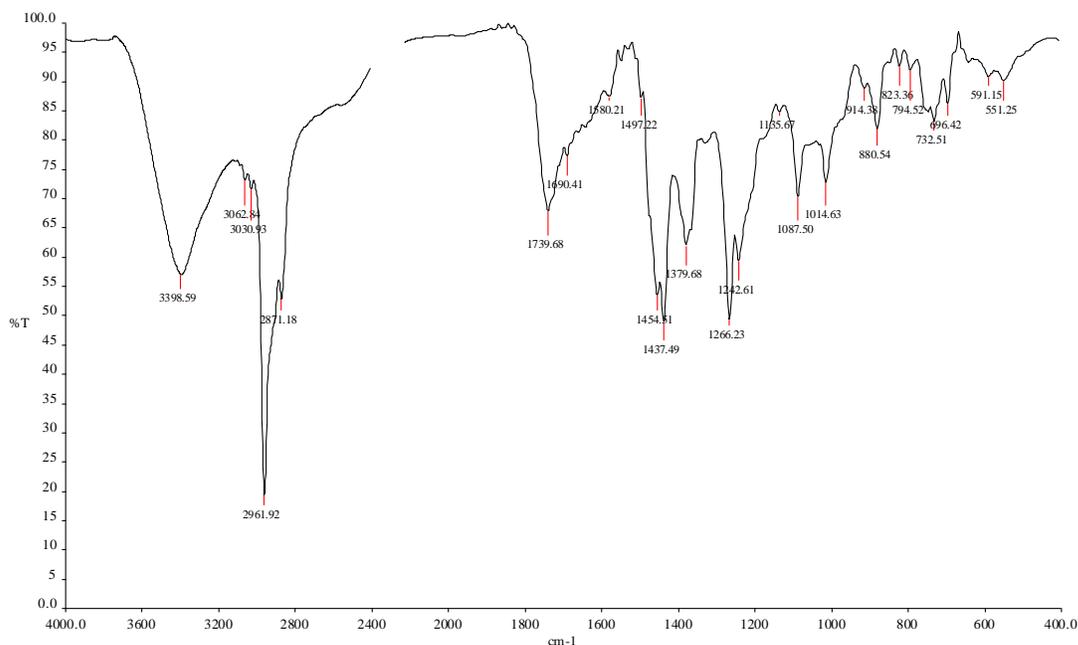


Figura 17. Espectro de IR de MBAAA.

En la Tabla 13 se muestra el resultado del análisis elemental realizado a la molécula sintetizada.

Tabla 13. Análisis elemental de MBAAA

Elemento	% Teórico	% Experimental
nitrógeno	7.32	7.42
carbono	50.25	50.01
hidrogeno	8.96	9.02

A continuación se muestra el espectro de ^{13}C RMN donde se observan las señales correspondientes (ppm): 54.09 (NHCH_2), 169.52 (C=O), y la desaparición de las bandas 13.46 (CH_2CH_3), 59.70 (CH_2CH_3).

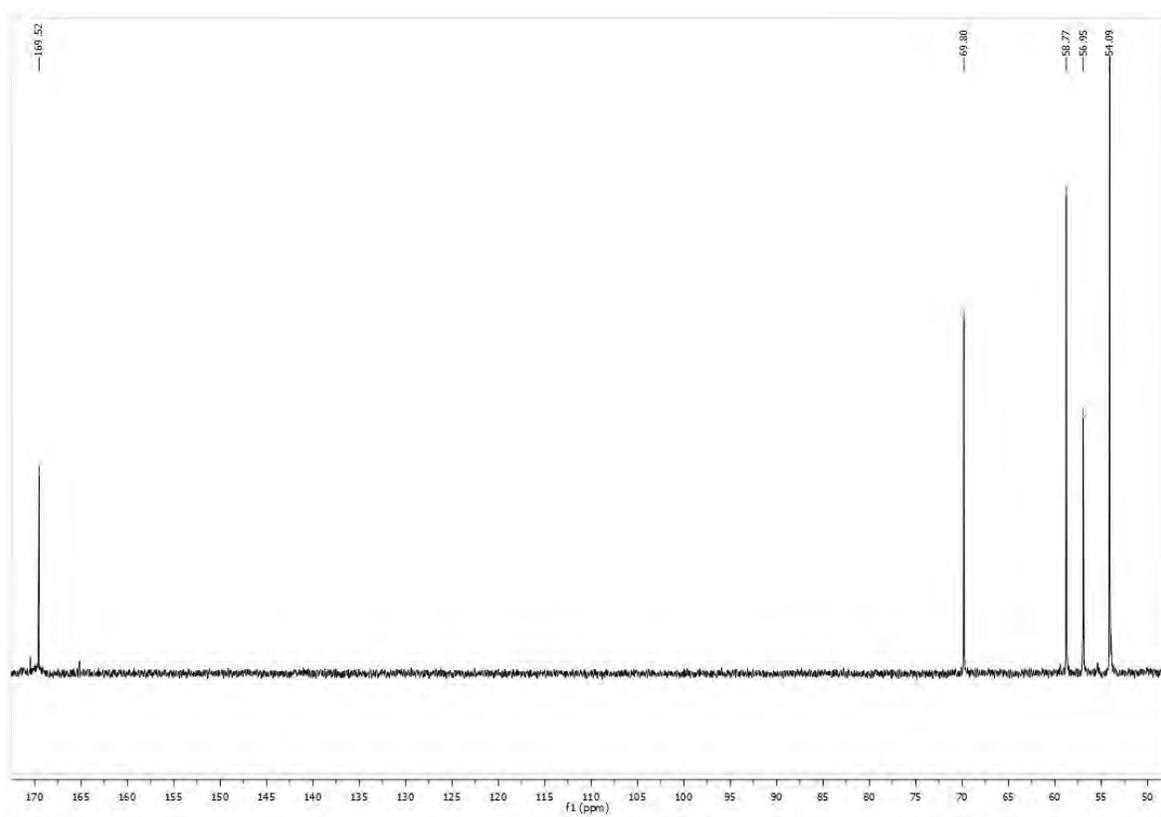
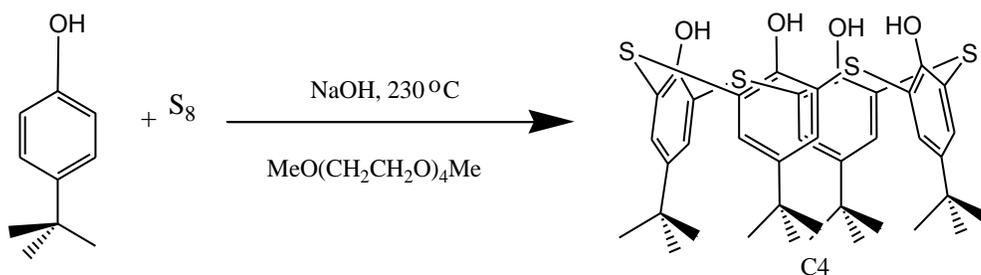


Figura 18. Espectro ^{13}C RMN de MBAAA

5.7 Síntesis y caracterización de 5,11,17,23-tetra-*ter*-butil-2,8,14,20-tetratiocalix[4]areno-25,26,27,28-tetraol (C4).

A una mezcla de *p*-terbutilfenol, S₈ y NaOH se adiciona CH₃O(CH₂CH₂O)₄CH₃. La mezcla de reacción se agita vigorosamente y se eleva la temperatura gradualmente cada hora hasta llegar a 230°C y se mantiene así por seis horas más. Durante la reacción se genera H₂S, por lo que es necesario llevarla a cabo bajo flujo de nitrógeno. Al terminar el tiempo de reacción el sólido es removido con éter. Posteriormente se adiciona H₂SO₄ 0.5M y se separan las fases. La fase acuosa contiene el azufre que no reaccionó y la fase orgánica contiene el producto. La fase orgánica es lavada tres veces con solución salina. Se adiciona Na₂SO₄ y se deja reposar por una hora para eliminar el agua presente. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida hasta obtener un aceite color café, al cual se le adiciona hexano y se deja reposar durante 48 horas. La mezcla se filtra y se obtiene un polvo blanco correspondiente a **C4**.



Se obtuvo el espectro de ¹HRMN en CDCl₃, donde se observa una señal correspondiente a los protones alifáticos del anillo alto (δppm: 1.23 (s, 36H, *t*Bu)), una señal correspondiente a los protones aromáticos de los anillos bencénicos

(δ ppm: 7.65 (s, 8H, *Ar*)) y una señal para los protones fenólicos del anillo bajo (δ ppm: 9.61 (s, 4H, *OH*)). La interpretación del espectro de resonancia nos indica que la conformación que adopta el tiocalix[4]areno es de *cono*, lo cual se debe a las interacciones intramoleculares de puente de hidrógeno entre los grupos –OH del anillo bajo.

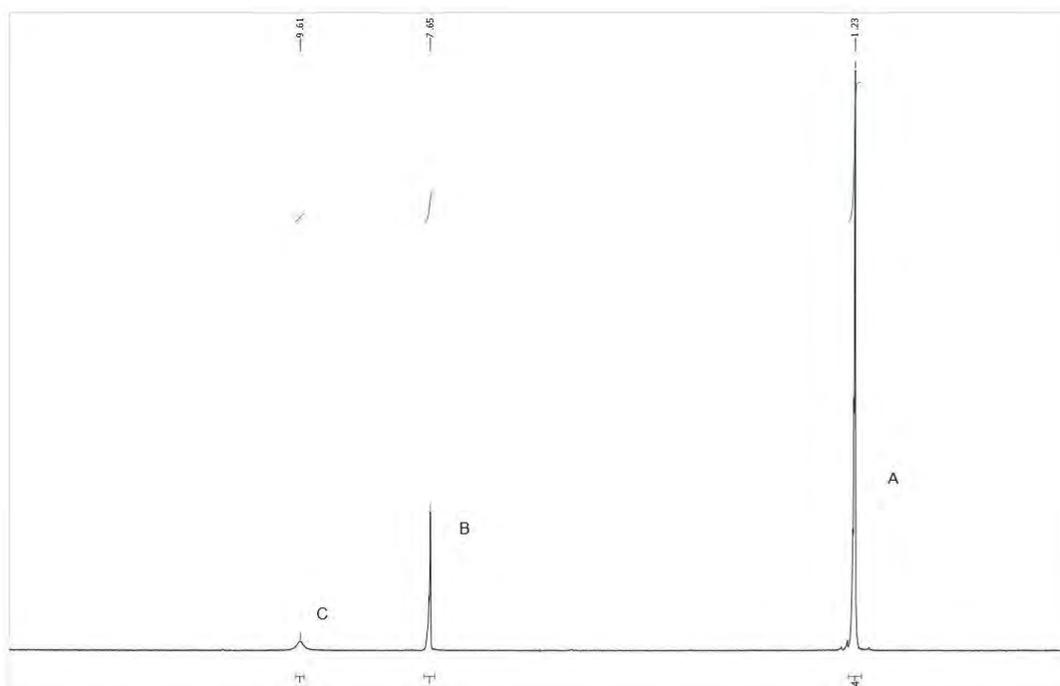


Figura 19. Espectro ^1H RMN de C4.

Tabla 14. Desplazamientos químicos de ^1H RMN de C4.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Código en espectro.
1.23	Singulete	36 H	A
7.65	Singulete	8 H	B
9.61	Singulete	4 H	C

También se obtuvo el espectro de IR en pastilla de KBr, donde se observan las bandas características (cm^{-1}): 3252(-OH), 2963, 2868, 2905 (-CH₃), 1790-(sobretonos aromáticos), 1457-(=C-S-C=), 889-(anillo aromático tetrasustituído).

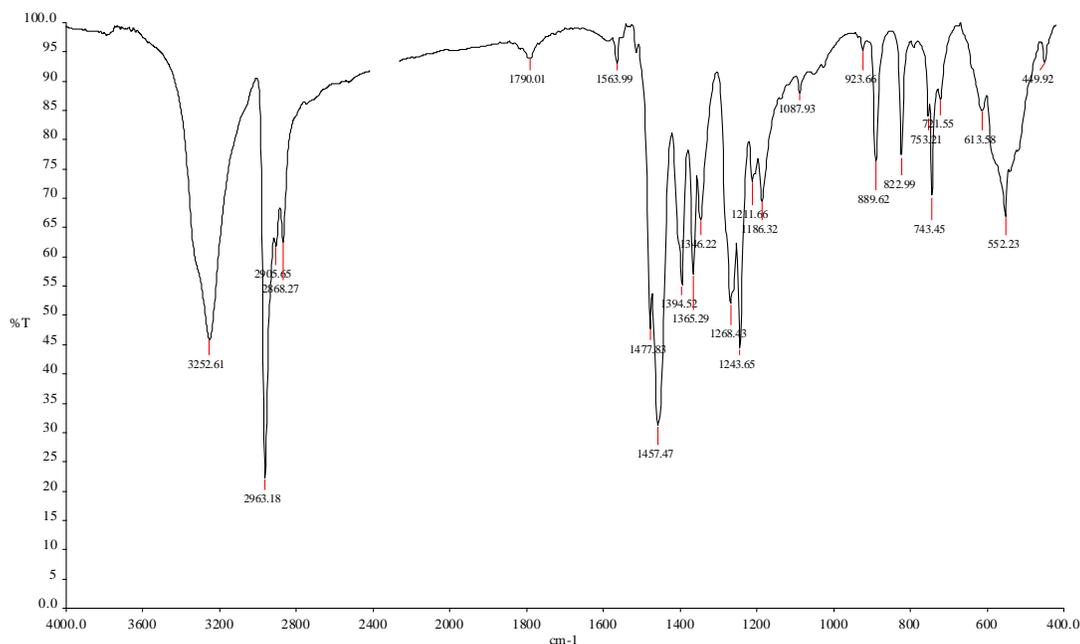


Figura 20. Espectro de IR de C4.

En la Tabla 15 se muestra el resultado del análisis elemental realizado a la molécula sintetizada.

Tabla 15. Análisis elemental de C4.

Elemento	% Teórico	% Experimental
azufre	17.74	17.08
carbono	66.44	67.43
hidrogeno	6.97	6.19

A continuación se muestra el espectro de ^{13}C RMN donde se observan las señales correspondientes (ppm): 31.44 (CH_3), 34.45 ($\underline{\text{C}}\text{-tBu}$), 120.77 (C-S), 136.63 ($\text{C}=\underline{\text{CH}}$), 144.92 ($\underline{\text{C}}\text{-CtBu}$) 155.85 ($\underline{\text{C}}\text{-OH}$).

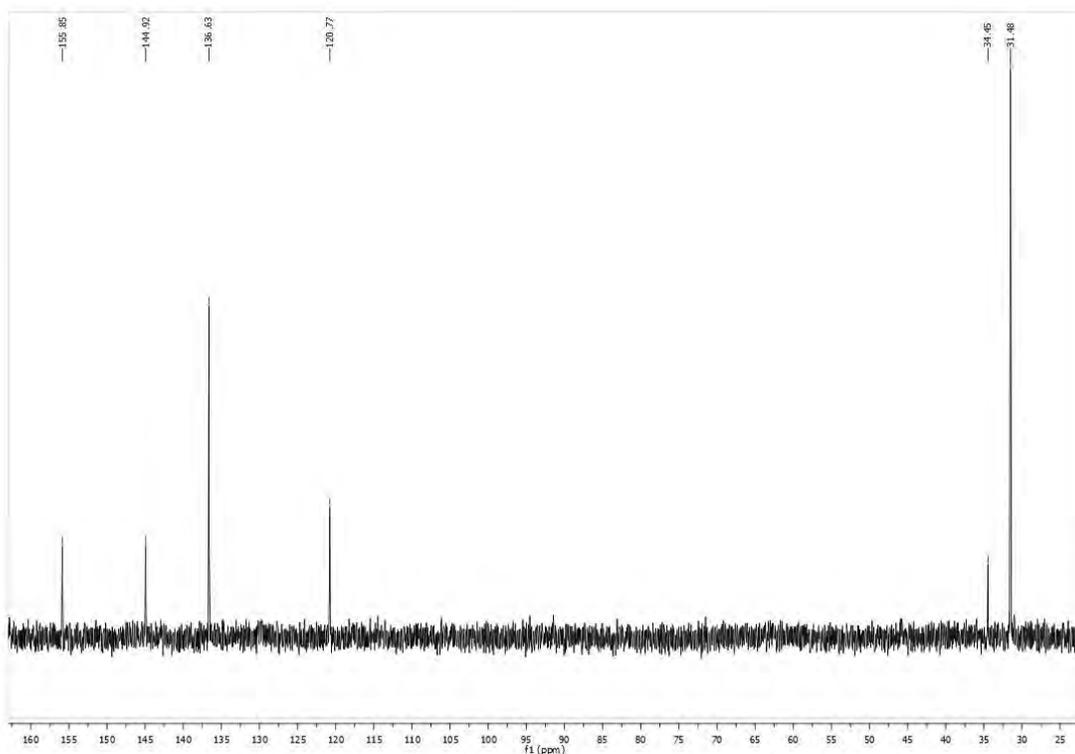


Figura 21. Espectro ^{13}C RMN de **C4**.

Una vez sintetizado el ticalix[4]areno base **C4**, se realiza la funcionalización del anillo bajo mediante una síntesis multipasos (*Figura 14*).

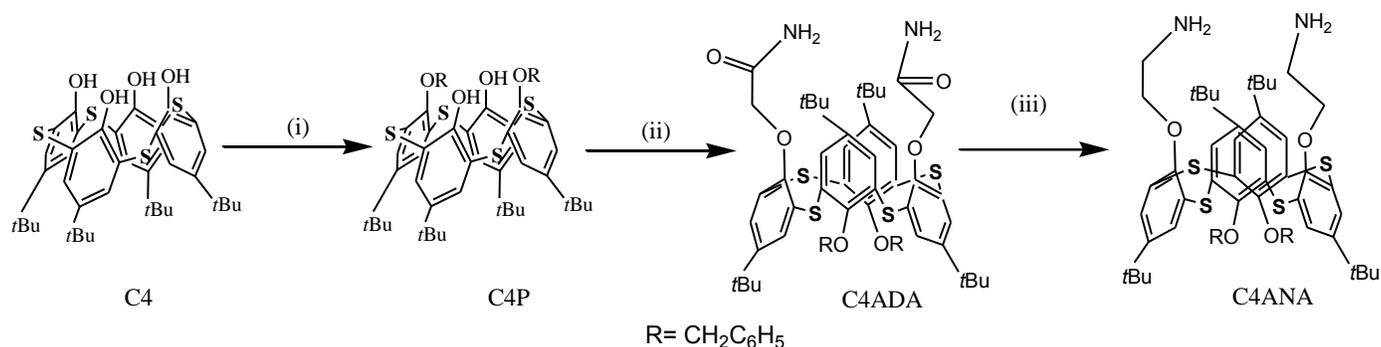
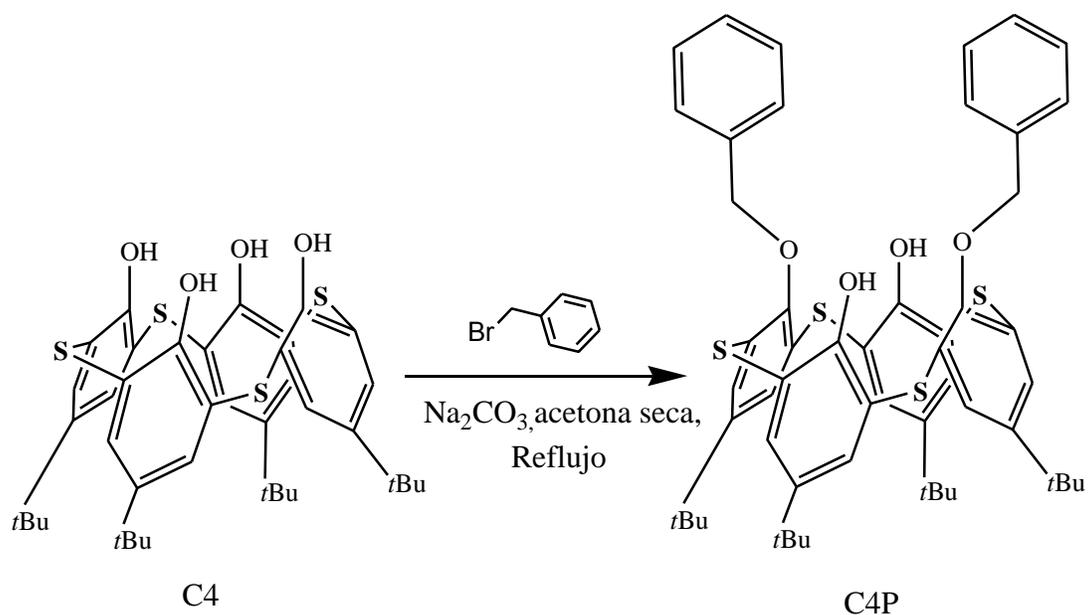


Figura 22. (i) Bromuro de bencilo, Na₂CO₃, acetona/ reflujo; (ii) BrCH₂CONH₂, Cs₂CO₃, Acetona/reflujo; (iii) BH₃/THF, reflujo.

5.8 Síntesis y caracterización de 5,11,17,23-tetra-*ter*-butil-2,8,14,20-tetratiocalix[4]areno-25,27-dibenciloxi-26,28-diol (C4P).

A una solución de **C4** en acetona bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona Na₂CO₃, posteriormente se adiciona bromuro de bencilo. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación constante por 20 horas. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla resultante se filtra y se evapora a presión reducida. El sólido resultante se extrae en CH₂Cl₂ y se lava con solución salina tres veces. Se evapora una vez más a presión reducida y se adiciona Na₂SO₄ para eliminar el agua restante. Se filtra y se evapora nuevamente a presión reducida. El sólido obtenido se lava con hexano para obtener **C4P** como un sólido blanco puro.



Se obtuvo el espectro de ^1H RMN en CDCl_3 , en el cual se observan las señales correspondientes a los protones de los grupos metileno del bencilo (δ ppm: 5.53 (s, 4H, O-CH₂) y por ende las señales de los anillos aromáticos de este mismo grupo (δ ppm: 7.61-7.71 (m, 10H, Bz)). En el caso de los protones aromáticos correspondientes al cuerpo del ticalix[4]areno se observa un multiplete (δ ppm: 7.29-736 (m, 8H, Ar)), debido a que ahora existen ambientes diferentes que rodean a los anillos aromáticos, es posible que el equipo de 300MHz obtenga un promedio de las señales debidas al movimiento de la molécula y por eso obtenemos un multiplete en lugar de un singulete. En lo referente a las señales de los grupos *ter*-butilo, se observan dos debido al cambio de ambiente que estos también experimentan. Con base en lo anterior, sabemos que dos de los cuatro oxígenos fenólicos fueron sustituidos con los grupos protectores, por definición, en las posiciones 1,3-distal. La relación de oxígenos fenólicos sustituidos y la posición 1,3-distal en lugar de 1,2-proximal que estos adoptan se atribuye al efecto de

templado que se tiene por efecto del ion Na^+ . Es importante remarcar que debido a que aún existen dos hidrógenos fenólicos presentes en la molécula, la conformación *cono* se mantiene.

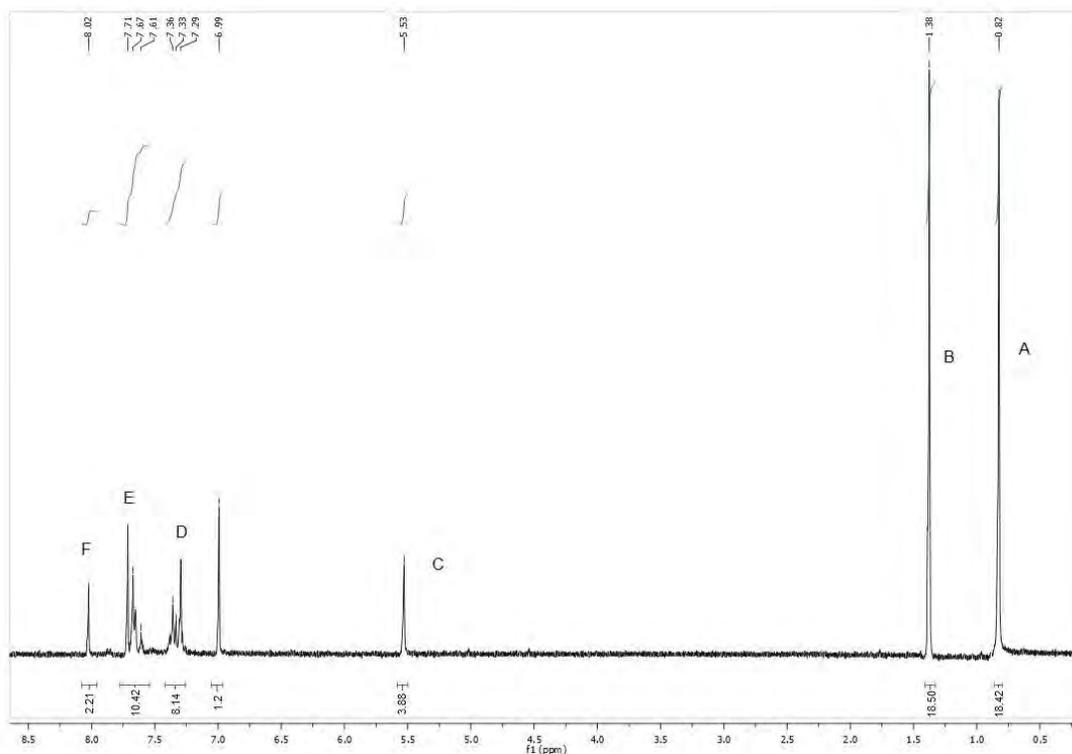


Figura 23. Espectro ^1H RMN de C4P.

Tabla 16. Desplazamientos químicos de ^1H RMN de C4P.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Código en espectro.
0.824	Singulete	18 H	A
1.38	Singulete	18 H	B
5.53	Singulete	4 H	C
7.29	Multiplete	8 H	D
7.33			
7.36			
7.61			
7.67	Multiplete	10 H	E
7.71			
8.02	Singulete	2 H	F

También se obtuvo el espectro de IR en pastilla de KBr, donde se observan las bandas características (cm^{-1}): 3385(-OH), 2962, 2868 $\text{-(CH}_2, \text{CH}_3\text{)}$, 1616- (sobretonos aromáticos), 1455-(=C-S-C=), 888-(anillo aromático tetrasustituído).

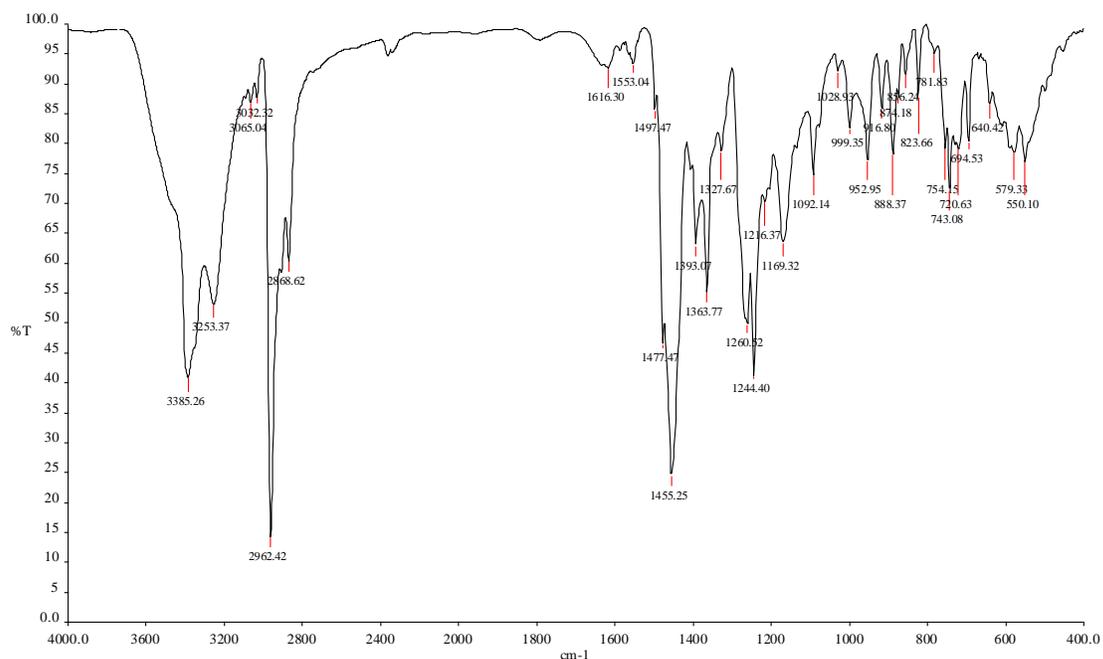


Figura 24. Espectro de IR de C4P.

En la Tabla 17 se muestra el resultado del análisis elemental realizado a la molécula sintetizada.

Tabla 17. Análisis elemental de C4P.

Elemento	% Teórico	% Experimental
azufre	17.74	17.08
carbono	66.44	67.43
hidrogeno	6.97	6.19

A continuación se muestra el espectro de ^{13}C RMN donde se observan las señales correspondientes (ppm): 31.02 (CH_3), 34.46 ($\underline{\text{C}}\text{-tBu}$), 76.85 ($\underline{\text{CH}}_2\text{-Bz}$), 122.51-129.60 (Bz), 132.98-136.65 (C-S), 136.97, 142.91 ($\underline{\text{C}}\text{-CtBu}$) 144.95 ($\underline{\text{C}}\text{-OH}$), 148.34 ($\underline{\text{C}}\text{OR}$).

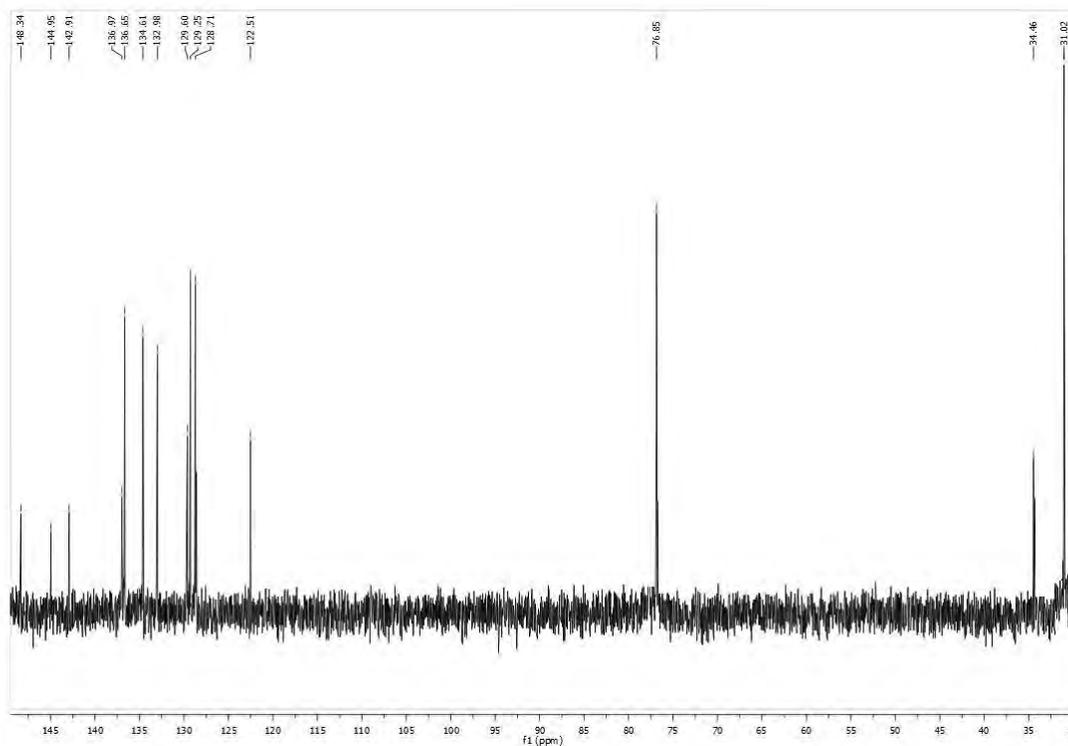
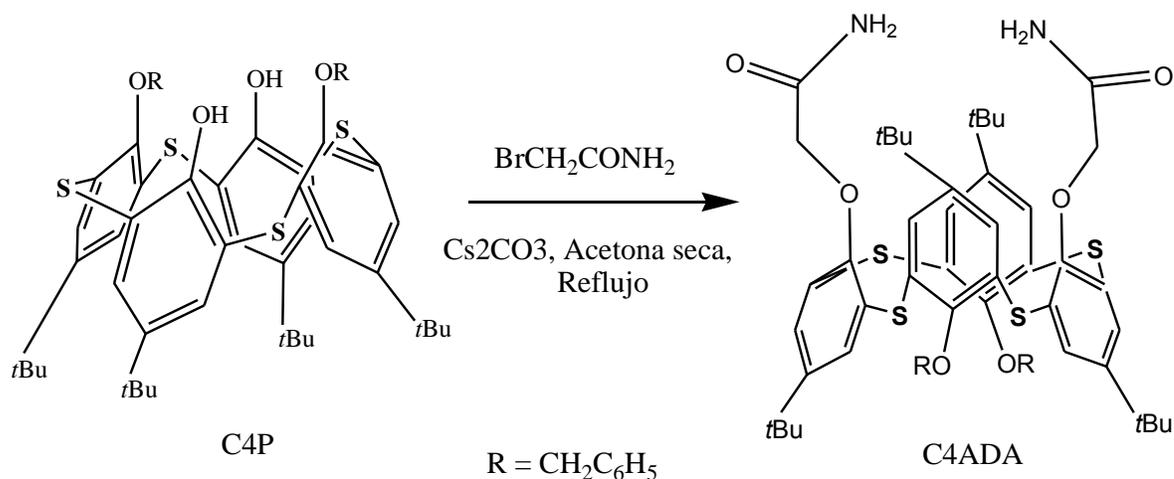


Figura 25. Espectro ^{13}C RMN de C4P.

5.9 Síntesis y caracterización de 5,11,17,23-tetra-*ter*-butil-25,27-dibenciloxi-26,28-bis(carbamoilmetaoxi)-2,8,14,20-tetraticalix[4]areno. (C4ADA).

A una solución de **C4P** en acetona bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona Cs_2CO_3 , posteriormente se adiciona bromoacetamida. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación constante por 40 horas. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla resultante se evapora a presión reducida. El sólido resultante

se extrae en CH_2Cl_2 y se adiciona HCl 2N y se lava con solución salina tres veces. Se evapora una vez más a presión reducida y se adiciona Na_2SO_4 para eliminar el agua restante. Se filtra y se evapora nuevamente a presión reducida. El sólido obtenido se lava con metanol y se filtra para obtener **C4ADA** como un sólido blanco puro.



Se obtuvo el espectro de ^1H RMN en CDCl_3 , en el cual se observan las señales correspondientes a los protones de los grupos metileno (δ ppm: 4.54 (s, 4H, NH_2 - CH_2) de la acetamida resultante de la reacción de *O*-alquilación en la posición 2,4-distal restante. Además se observan las señales de los protones de los grupos metileno del bencilo (δ ppm: 5.18 (s, 4H, O-CH_2) y los anillos aromáticos de este mismo grupo (δ ppm: 7.52 (s, 10 H, *Bz*). En el caso de los protones aromáticos correspondientes al cuerpo del ticalix[4]areno se observan dos señales (δ ppm: 7.23 (s, 4H, *Ar*) y 7.39 (s, 4H, *Ar*)), debido a los dos ambientes diferentes que rodean a los anillos aromáticos, de igual manera se observan también las señales correspondientes a los protones alifáticos del anillo alto (δ ppm: 0.98 (s, 18H, *tBu*) y

1.42 (s, 18H, tBu). Debido al impedimento estérico y a la ausencia de protones fenólicos, la conformación cambia de *cono* a *1,3-alternada*.

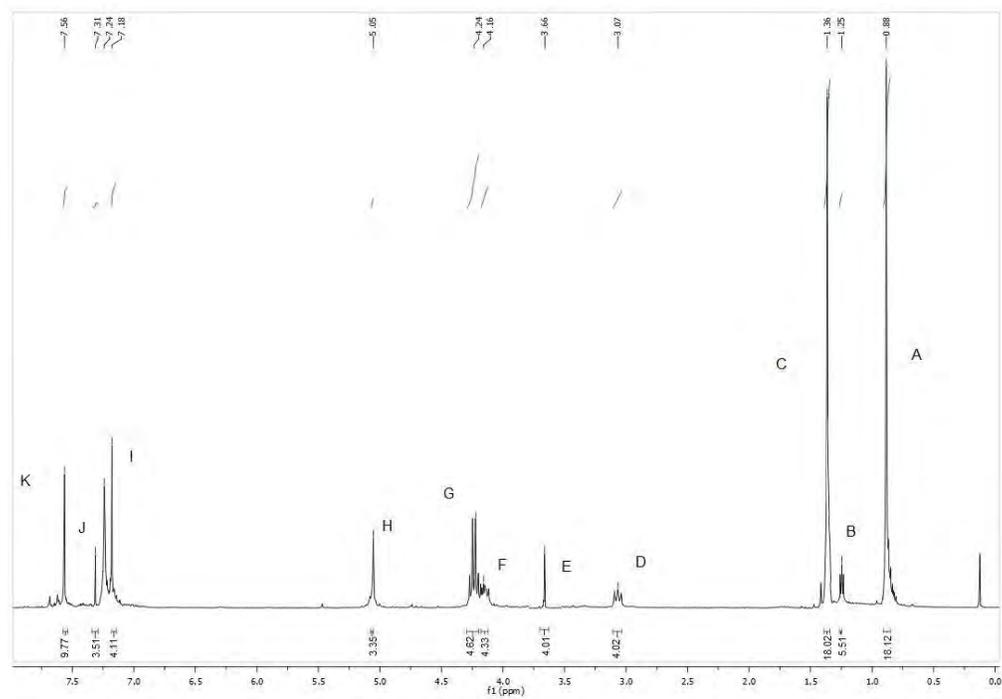


Figura 26. Espectro ^1H RMN de C4ADA.

Tabla 18. Desplazamientos químicos de ^1H RMN de C4ADA.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Código en espectro.
0.98	Singulete	18 H	A
1.42	Singulete	18 H	B
4.54	Singulete	4 H	C
5.18	Singulete	4 H	D
7.23	Multiplete	4 H	E
7.39	Singulete	4 H	F
7.52	Singulete	10 H	G

También se obtuvo el espectro de IR en pastilla de KBr, donde se observan las bandas características (cm^{-1}): 3374-(C-NH₂), 2963, 2906 y 2869-(CH₂, CH₃), 1688-(R-CO-NH), 1455-(=C-S-C=), 1394 y 1364-(vibraciones aromáticas), 1188, 1262 y 1244-(C-O-R).

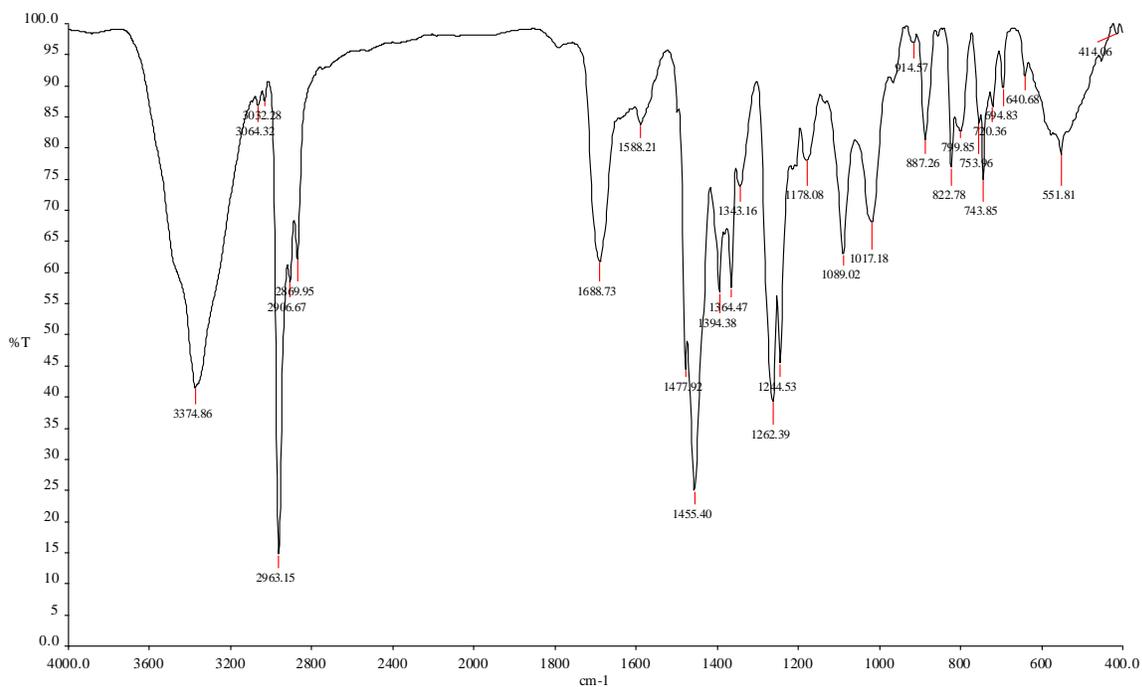


Figura 27. Espectro de IR de C4ADA.

En la Tabla 19 se muestra el resultado del análisis elemental realizado a la molécula sintetizada.

Tabla 19. Análisis elemental de C4ADA.

Elemento	% Teórico	% Experimental
azufre	12.63	12.54
carbono	68.60	68.83
hidrogeno	6.55	6.28
nitrógeno	2.76	2.91

A continuación se muestra el espectro de ^{13}C RMN donde se observan las señales correspondientes (ppm): 32.64 (CH_3), 36.09 ($\underline{\text{C}}\text{-tBu}$), 68.75 ($\text{OCH}_2\text{C=O}$) 78.47 ($\underline{\text{CH}}_2\text{-Bz}$), 124.131-130.88 (Bz), 138.98-144.53 (C-S), 146.57 ($\underline{\text{C}}\text{-CtBu}$) 149.97 ($\underline{\text{C}}\text{-OR}$), 167.50 ($\underline{\text{CO}}\text{-NH}_2$).

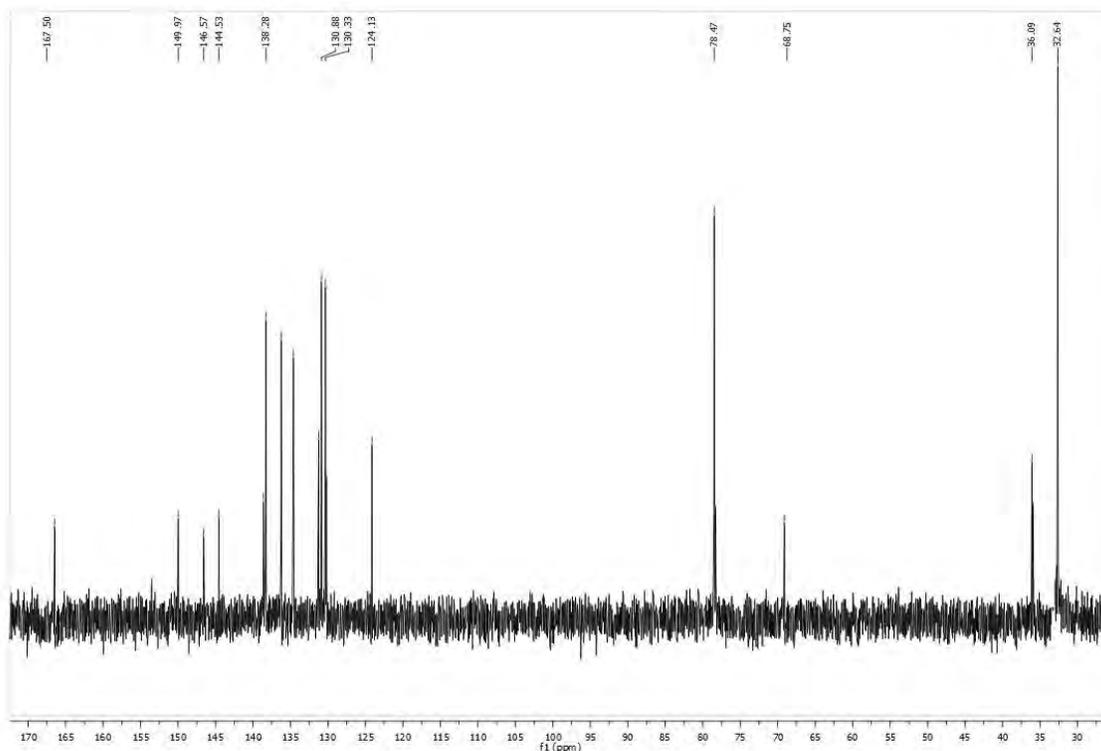
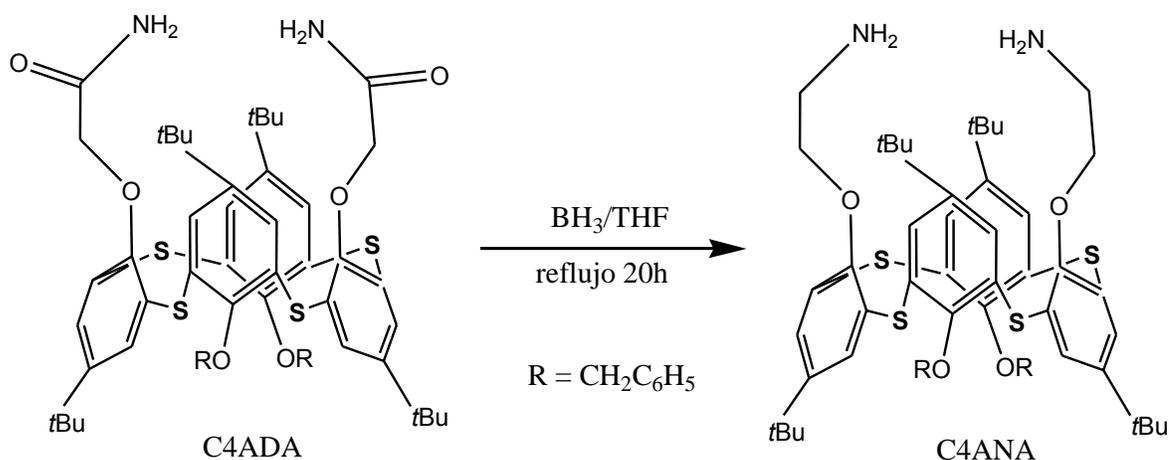


Figura 28. Espectro ^{13}C RMN de C4ADA.

5.10 Síntesis y caracterización de 5,11,17,23-tetra-*ter*-butil-25,27-dibenciloxi-26,28-bis(2-aminoetiloxi)-2,8,14,20-tetratiocalix[4]areno.

(C4ANA).

Se adiciona una solución del complejo BH_3 en THF al **C4ADA**. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 20 horas. Terminado el tiempo de reacción se evapora todo el disolvente a presión reducida. Al sólido resultante se adiciona HCl 2N y se le coloca a reflujo durante una hora. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se basifica con KOH 10% hasta alcanzar un pH neutro. La mezcla se extrae con CH_2Cl_2 y se lava con solución salina tres veces. Se adiciona Na_2SO_4 para eliminar el agua del producto y se adiciona metanol. La mezcla se evapora a presión reducida obteniendo un precipitado blanco el cual se filtra y seca. El producto se recrystaliza de metanol/cloroformo, se lava con hexano y se evapora para obtener **C4ANA**.



Se obtuvo el espectro de 1H RMN en $CDCl_3$, en este caso se observa la aparición de las señales que corresponden a los metilenos próximos al grupo

amino de la molécula (δ ppm: 3.70 (t, 4H, NH_2 - $\underline{CH_2}$) además de las señales correspondientes los protones de los grupos metileno próximos a los oxígenos fenólicos (δ ppm: 4.07 (t, 4H, O- $\underline{CH_2}$). Además se observan las señales de los protones de los grupos metileno del bencilo (δ ppm: 5.10 (s, 4H, O- $\underline{CH_2}$) y los anillos aromáticos de este mismo grupo (δ ppm: 7.14 (m, 2H, *Bz*) y 7.43 (s, 8H, *Bz*)). En el caso de los protones aromáticos correspondientes al cuerpo del ticalix[4]areno se observan dos señales (δ ppm: 6.90 (d, 4H, *Ar*) y 7.31 (s, 4H, *Ar*)), debido a los dos ambientes diferentes que rodean a los anillos aromáticos, de igual manera se observan también las señales correspondientes a los protones alifáticos del anillo alto (δ ppm: 0.90 (s, 18H, *tBu*) y 1.34 (s, 18H, *tBu*)). Para esta molécula se mantiene la conformación *1,3-alternada*. El compuesto **C4ANA** es la materia prima necesaria para convertir al ticalix[4]areno en un derivado de ácido aminoacético y ácido iminodiacético.

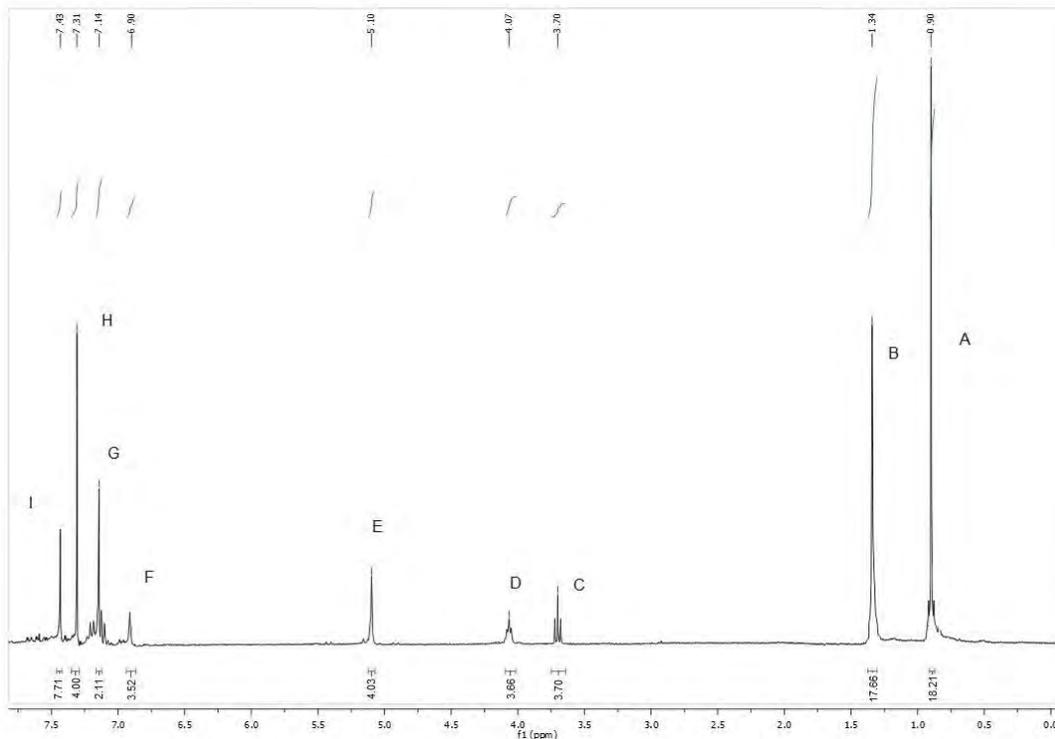


Figura 29. Espectro ^1H RMN de C4ANA.

Tabla 20. Desplazamientos químicos de ^1H RMN de C4ANA.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Código en espectro.
0.90	Singulete	18 H	A
1.34	Singulete	18 H	B
3.70	Triplete	4 H	C
4.07	Triplete	4 H	D
5.10	Singulete	4 H	E
6.90	Doblete	4 H	F
7.14	Multiplete	2 H	G
7.31	Singulete	4 H	H
7.43	Singulete	8 H	I

También se obtuvo el espectro de IR en pastilla de KBr, donde se observan las bandas características (cm^{-1}): 3366-(C-NH₂), 2961 y 2868-(CH₂, CH₃), 1437-(=C-S-C=) y 1377, 1372-(vibraciones aromáticas), 1265 y 1087-(C-O-R).

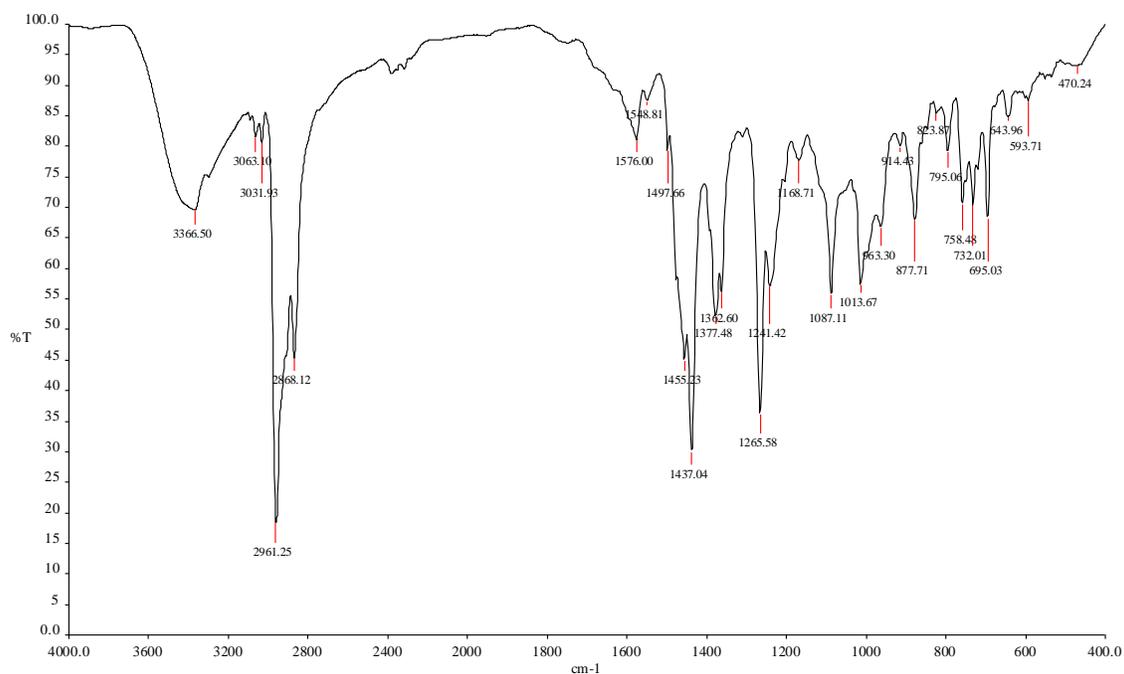


Figura 30. Espectro de IR de C4ANA.

En la Tabla 21 se muestra el resultado del análisis elemental realizado a la molécula sintetizada.

Tabla 21. Análisis elemental de C4ANA.

Elemento	% Teórico	% Experimental
azufre	12.99	13.07
carbono	70.55	70.54
hidrogeno	7.15	7.17
nitrógeno	2.84	2.92

A continuación se muestra el espectro de ^{13}C RMN donde se observan las señales correspondientes (ppm): 28.85 (CH_3), 32.30 ($\text{C-}t\text{Bu}$), 40.65 (CH_2NH_2) 71.51

($\underline{CH_2CH_2}$), 74.68 ($\underline{CH_2-Bz}$), 120.34-127.09 (Bz), 132.08-134.48 ($C-S$), 140.74 ($\underline{C-CtBu}$) 142.78 ($\underline{C-OR}$), 146.18 ($\underline{C-OBz}$).

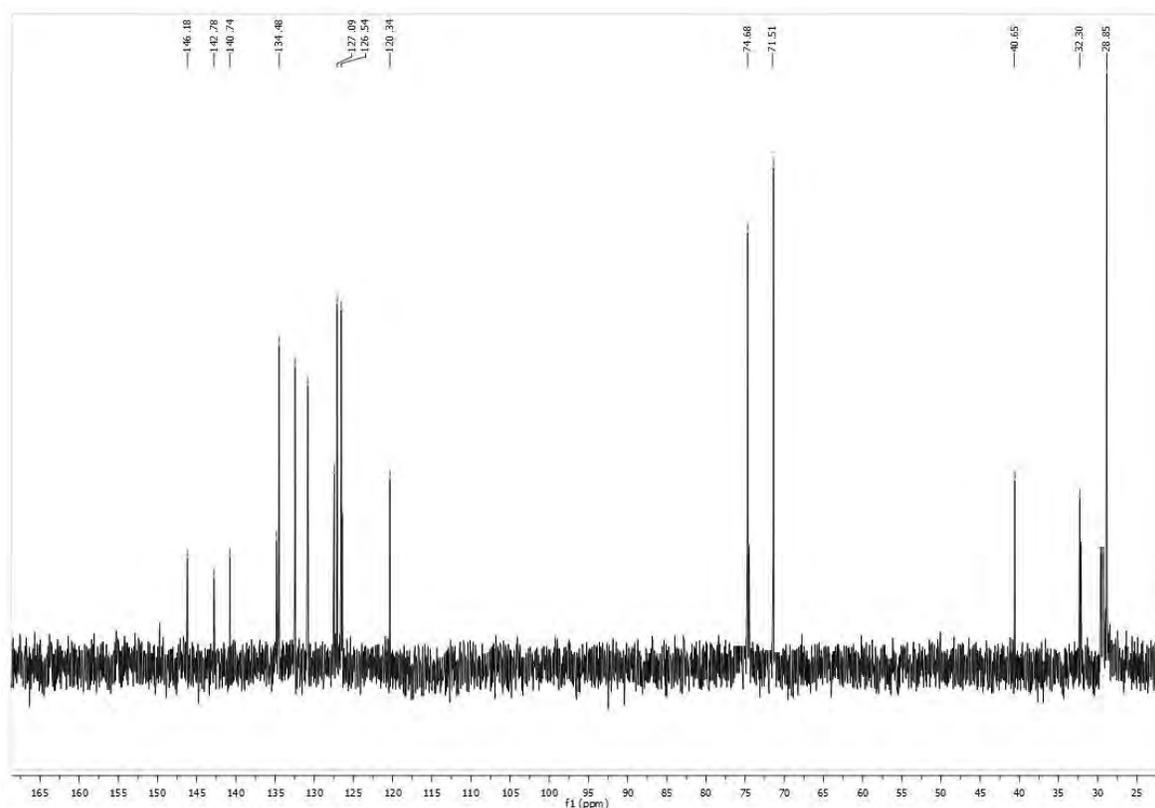


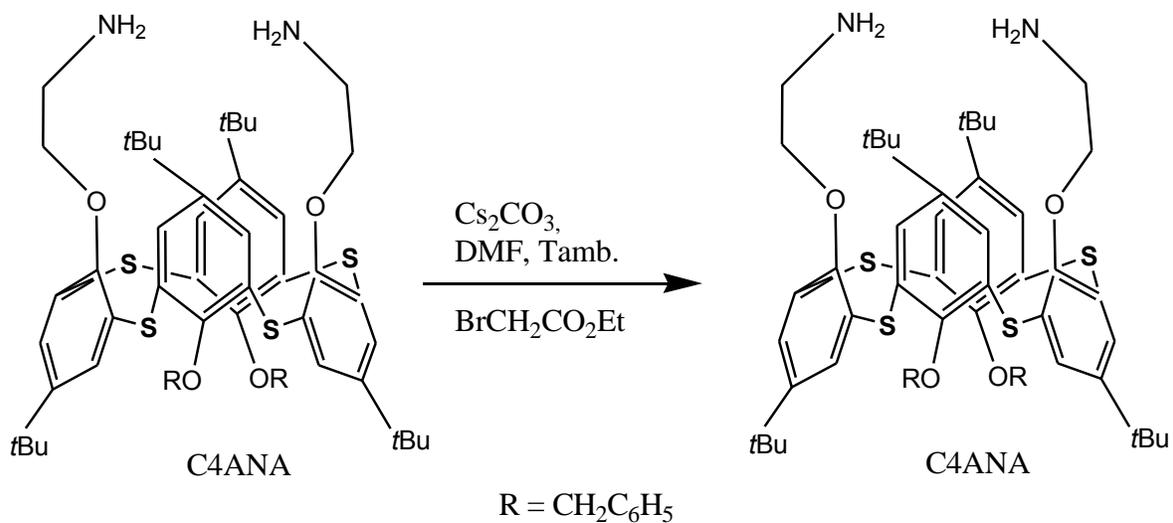
Figura 31. Espectro ¹³C RMN de C4ANA.

5.11 Síntesis y caracterización de 5,11,17,23-tetra-*ter*-butil-25,27-dibenciloxi-26,28-(bis(2-etoxietilamino)[etoxicarbonilmetil]-etilester)-2,8,14,20-tetratiocalix[4]areno (C4AA) en presencia de Cs₂CO₃.

A una solución de **C4ANA** en DMF bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona Cs₂CO₃, posteriormente se adiciona bromoacetato de etilo. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente y agitación constante por 24 horas. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla resultante se filtra y posteriormente se evapora a presión reducida. El sólido resultante se extrae en CH₂Cl₂ y se lava tres veces con

solución salina. Se adiciona HCl 2N y se lava con solución salina. Se evapora una vez más a presión reducida. El sólido obtenido se lava con metanol y se filtra.

Con base en el espectro de ^1H RMN en CDCl_3 , se determina que mediante esta metodología se obtiene el compuesto inicial **C4ANA**.



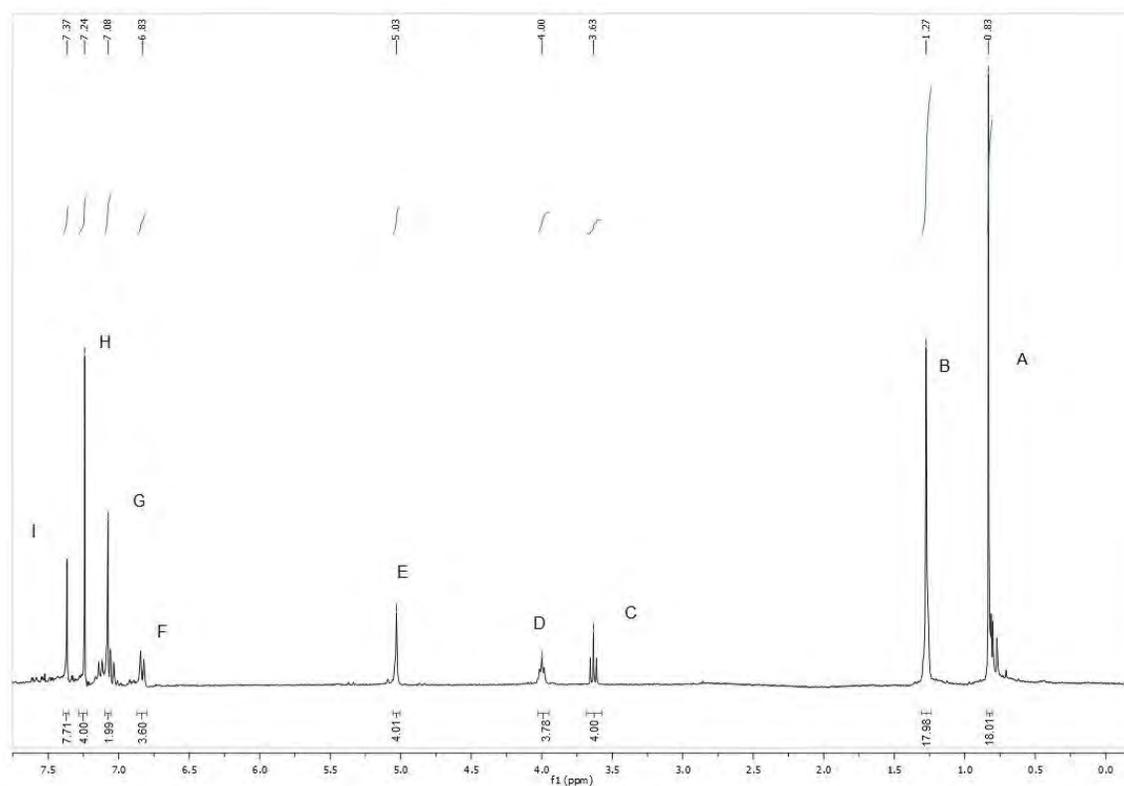


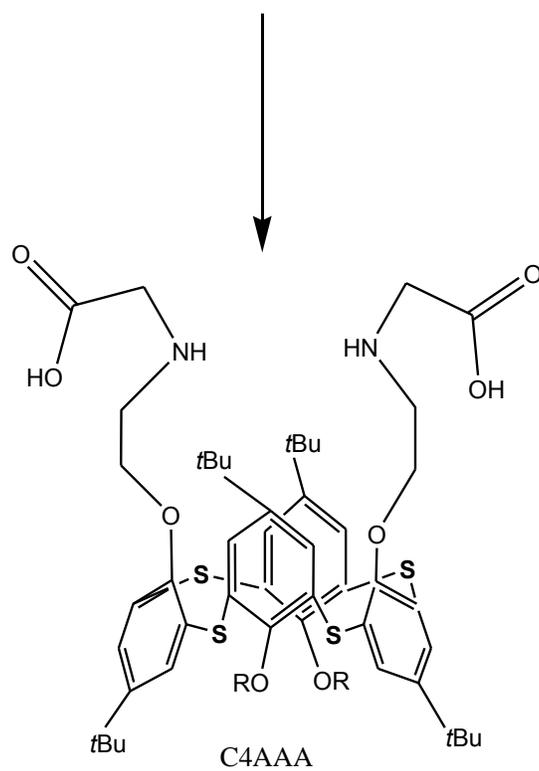
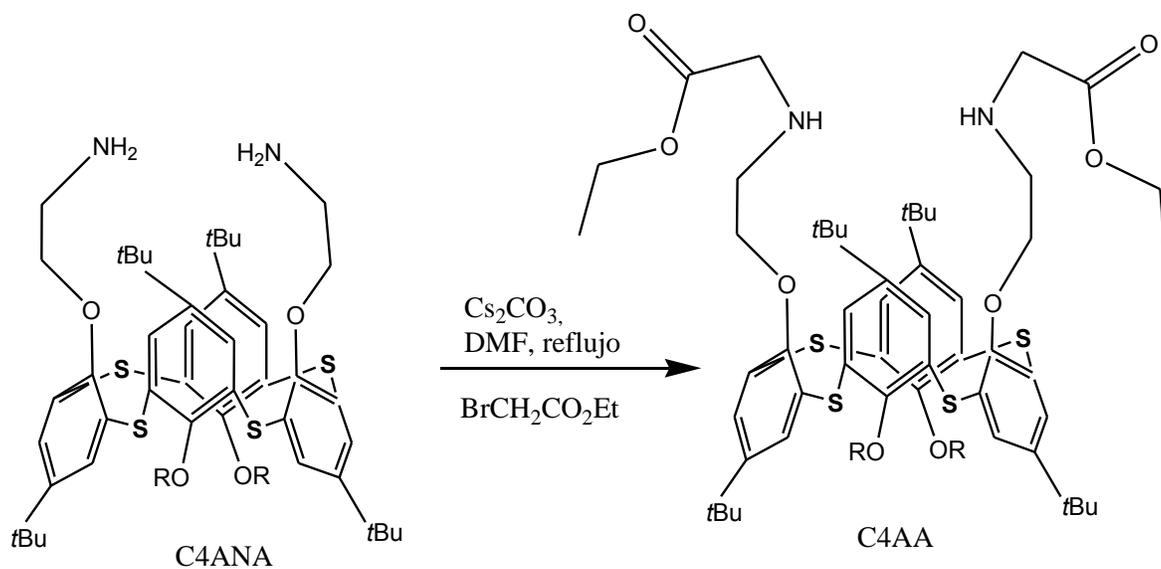
Figura 32. Espectro ^1H RMN de C4ANA (2).

Tabla 22. Desplazamientos químicos de ^1H RMN de C4ANA.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Código en espectro.
0.83	Singulete	18 H	A
1.27	Singulete	18 H	B
3.63	Triplete	4 H	C
4.00	Triplete	4 H	D
5.03	Singulete	4 H	E
6.83	Doblete	4 H	F
7.08	Multiplete	1 H	G
7.24	Singulete	4 H	H
7.37	Singulete	4 H	I

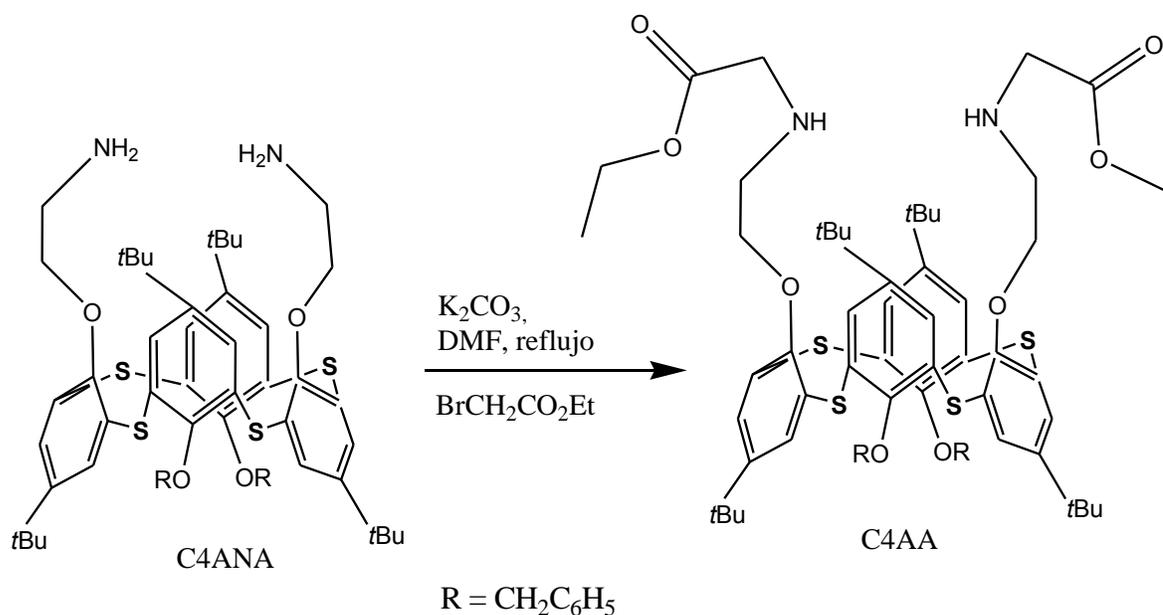
Se procede a llevar a cabo el mismo procedimiento anterior empleando la misma base pero manteniendo la mezcla de reacción a reflujo. De esta reacción también

se obtuvo el espectro de ^1H RMN en CDCl_3 , donde se observan las señales correspondientes a los metilenos del amino acetato pero no se observan las señales que corresponden a los metilenos y metilos del éster, lo que sugiere que en este caso no solo se realizó la *N*-alquilación, sino que al realizar la reacción a reflujo, las condiciones se vuelven drásticamente básicas lo que promueve no solo la alquilación de **C4ANA** sino que también se promueve la hidrólisis del mismo éster obteniendo el compuesto **C4AAA**.



5.12 Síntesis y caracterización de 5,11,17,23-tetra-*ter*-butil-25,27-dibenciloxi-26,28-(bis(2-etoxietilamino)[etoxicarbonilmetil]-etilester)-2,8,14,20-tetratiocalix[4]areno (C4AA) en presencia de K₂CO₃.

A una solución de **C4ANA** en DMF bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona K₂CO₃, posteriormente se adiciona bromoacetato de etilo. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación constante por 24 horas. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla resultante se filtra y posteriormente se evapora a presión reducida. El sólido resultante se extrae en CH₂Cl₂ y se lava tres veces con solución salina. Se adiciona HCl 2N y se lava una vez mas con solución salina. Se evapora una vez más a presión reducida. El sólido obtenido se lava con metanol y se filtra para obtener **C4AA** como un sólido blanco puro.



Se obtuvo el espectro de ¹H RMN en CDCl₃, en el mismo se comprueba la *mono*-*N*-alquilación sobre los nitrógenos de la amina mediante la observación de los hidrógenos de los metilenos próximos a la amina (δ ppm: 3.66 (s, 4H, *NH-CH*₂)) así

como también los protones de los metilenos y metilos del éster presente en la molécula (δ ppm: 1.25 (t, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) y 4.24 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$). Asimismo se observan todas las demás señales correspondientes al tionalix[4]areno que se usa como materia prima de esta reacción.

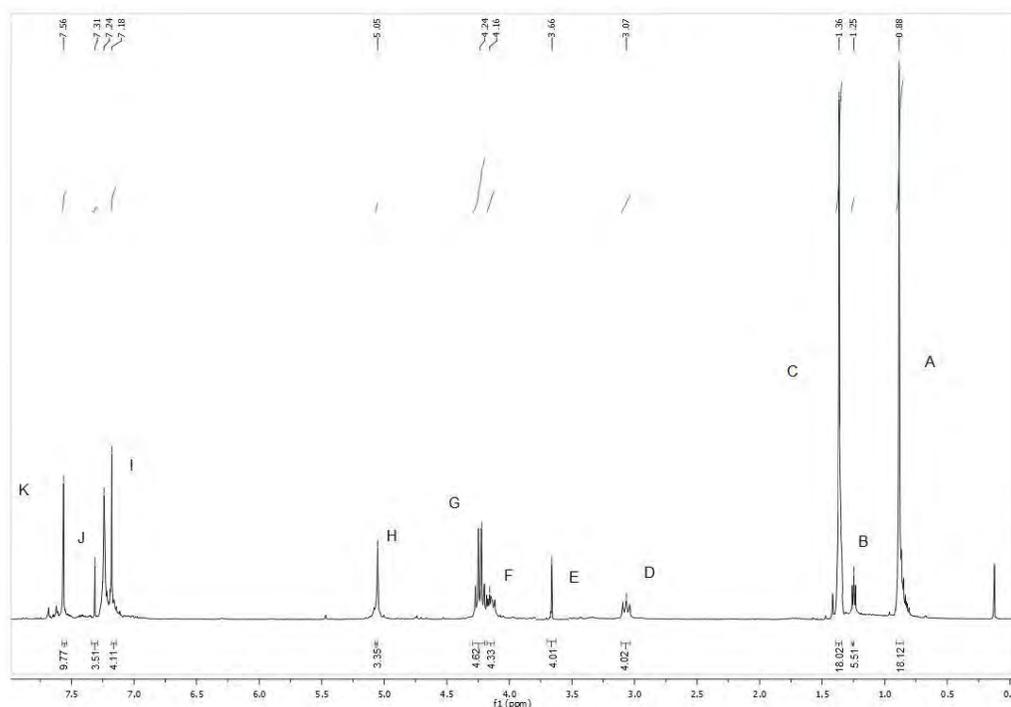


Figura 33. Espectro ^1H RMN de C4AA.

Tabla 23. Desplazamientos químicos de ^1H RMN de C4AA.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Código en espectro.
0.88	Singulete	18 H	A
1.25	Triplete	6 H	B
1.36	Singulete	18 H	C
3.06	Triplete	4 H	D
3.66	Singulete	4 H	E
4.16	Triplete	4 H	F
4.24	Multiplete	4 H	G
5.05	Singulete	4 H	H
7.18	Singulete	4 H	I
7.31	Singulete	4 H	J
7.56	Singulete	10 H	K

También se obtuvo el espectro de IR en pastilla de KBr, donde se observan las bandas características (cm^{-1}): 3340-(C-NH₂), 2961 y 2870-(CH₂, CH₃), 1744-(R-CO-NH), 1437-(-(=C-S-C=), 1377-(vibraciones aromáticas), 1266 y 1086-(C-O-R).

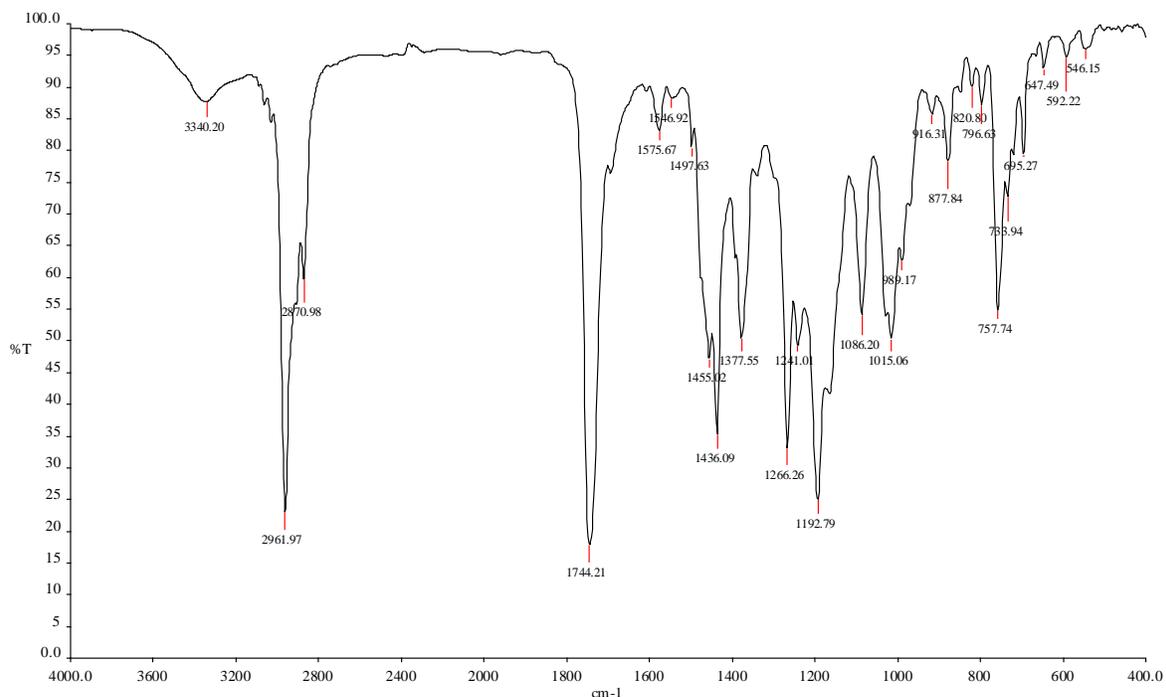


Figura 34. Espectro de IR de C4AA.

En la Tabla 24 se muestra el resultado del análisis elemental realizado a la molécula sintetizada.

Tabla 24. Análisis elemental de C4AA.

Elemento	% Teórico	% Experimental
azufre	11.06	11.20
carbono	68.36	69.01
hidrogeno	7.13	7.16

nitrógeno	2.42	2.52
-----------	------	------

A continuación se muestra el espectro de ^{13}C RMN donde se observan las señales correspondientes al acetato de etilo (ppm): 14.56 (CH_3), 55.64 (CH_2NH_2) 68.56 (CH_2CH_3), 72.98 ($\text{CH}_2\text{-O}$), todos los demás desplazamientos se mantienen como en la materia prima.

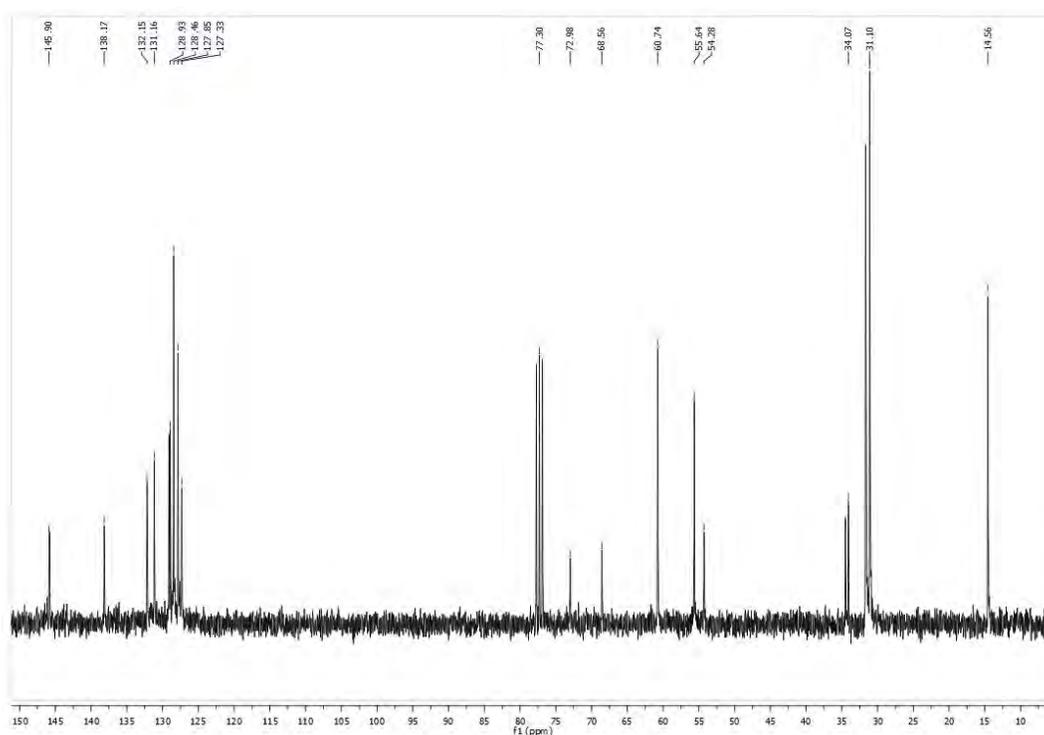
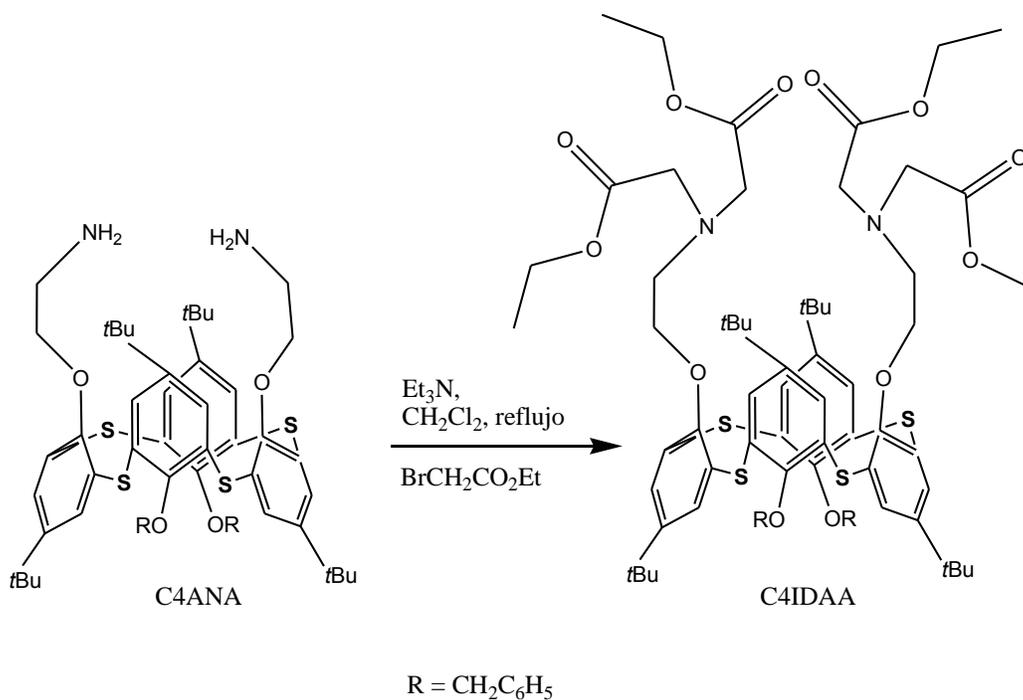


Figura 35. Espectro ^{13}C RMN de C4AA.

5.13 Síntesis y caracterización de 5,11,17,23-tetra-*ter*-butil-25,27-dibenciloxi-26,28-(bis(2-etoxietilamino)-[2-(2-metoxietilamino)]-etilester)-2,8,14,20-tetratiocalix[4]areno (C4IDAA).

A una solución de **C4ANA** en CH_2Cl_2 bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona Et_3N , posteriormente se adiciona bromoacetato de etilo. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación constante por 24 horas. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla resultante se evapora a presión reducida. El sólido resultante se extrae en CH_2Cl_2 y se lava tres veces con solución salina. Se adiciona HCl 2N y se lava con solución salina. Se evapora una vez más a presión reducida. El sólido obtenido se lava con metanol y se filtra para obtener **C4IDAA** como un sólido beige puro.



Se obtuvo el espectro de $^1\text{HRMN}$ en CDCl_3 , en el mismo se comprueba la *di-N*-alquilación sobre los nitrógenos de la amina mediante la observación de los hidrógenos de los metilenos próximos a la amina (δ_{ppm} : 3.43 (s, 8H, $\underline{\text{CH}_2\text{-N-CH}_2}$))

así como también los protones de los metilenos y metilos del éster (δ ppm: 1.28 (t, 12H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) y 4.24 (m, 8H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)). Presente en la molécula con los valores respectivos de integración. Asimismo se observan todas las demás señales correspondientes al ticalix[4]areno que se usa como materia prima de esta reacción.

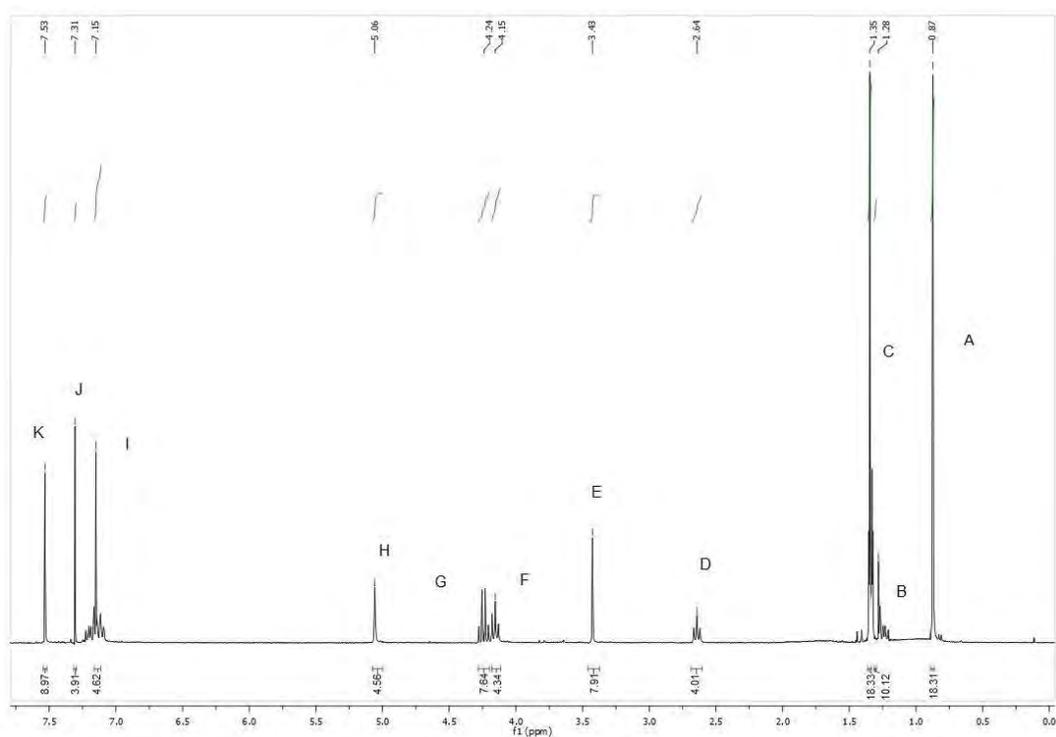


Figura 36. Espectro ^1H RMN de C4IDAA.

Tabla 25. Desplazamientos químicos de ^1H RMN de C4IDAA.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Código en espectro.
0.87	Singulete	18 H	A
1.28	Triplete	12 H	B
1.35	Singulete	18 H	C
2.64	Triplete	4 H	D
3.43	Singulete	8 H	E
4.15	Triplete	4 H	F
4.24	Multiplete	8 H	G
5.06	Singulete	4 H	H

7.15	Singulete	4 H	I
7.31	Singulete	4 H	J
7.53	Singulete	10 H	K

También se obtuvo el espectro de IR en pastilla de KBr, donde se observan las bandas características (cm^{-1}): 3446-(C-NH₂), 2961, 2905 y 2869-(CH₂, CH₃), 1742-(R-CO-NH), 1438-(=C-S-C=), 1377-(vibraciones aromáticas), 1266 y 1086-(C-O-R).

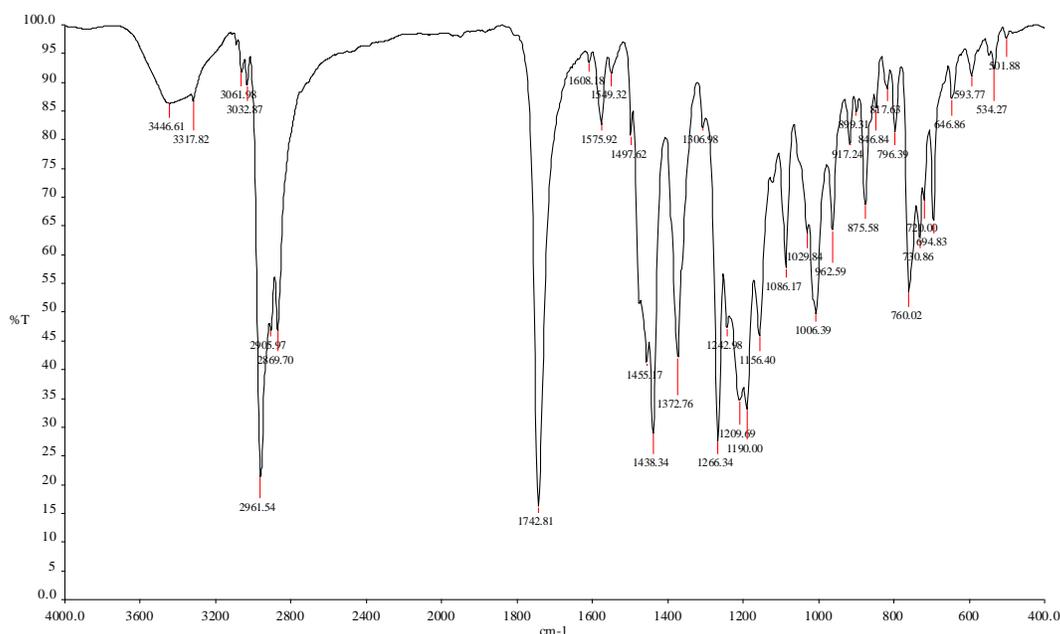


Figura 37. Espectro de IR de C4IDAA.

En la Tabla 26 se muestra el resultado del análisis elemental realizado a la molécula sintetizada.

Tabla 26. Análisis elemental de C4IDAA.

Elemento	% Teórico	% Experimental
azufre	9.63	9.13
carbono	66.74	6.80

hidrogeno	7.11	7.11
nitrógeno	2.10	2.03

A continuación se muestra el espectro de ^{13}C RMN donde se observan las señales correspondientes al acetato de etilo (ppm): 11.53 (CH_3), 51.25, 52.61 (CH_2NH_2) 65.54, (CH_2CH_3), 69.95 ($\text{CH}_2\text{-O}$), todos los demás desplazamientos se mantienen como en la materia prima.

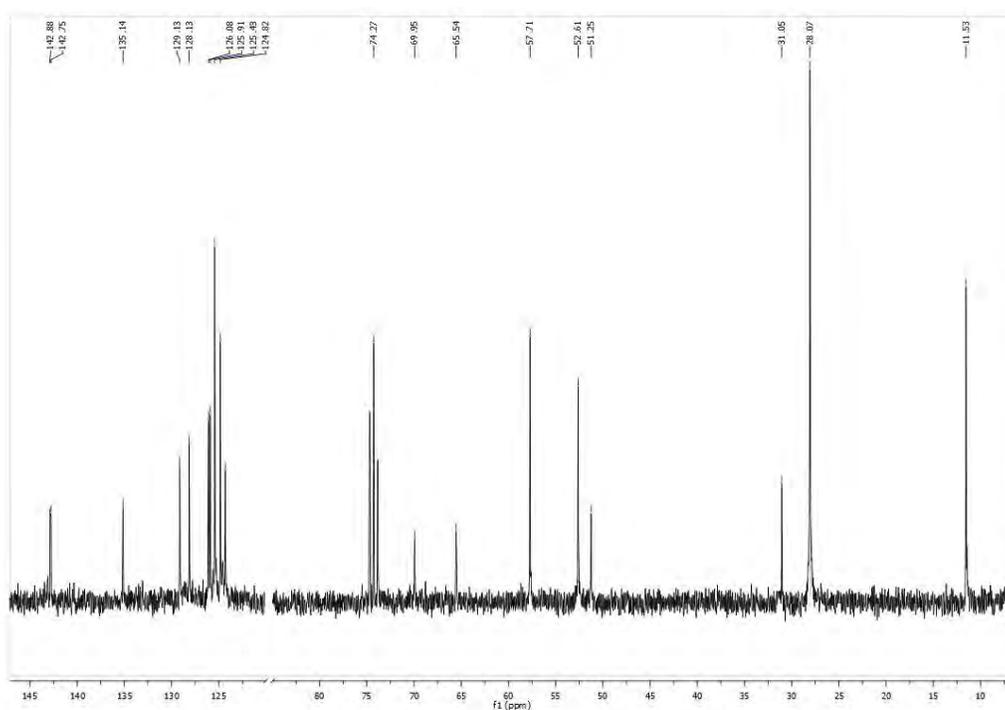
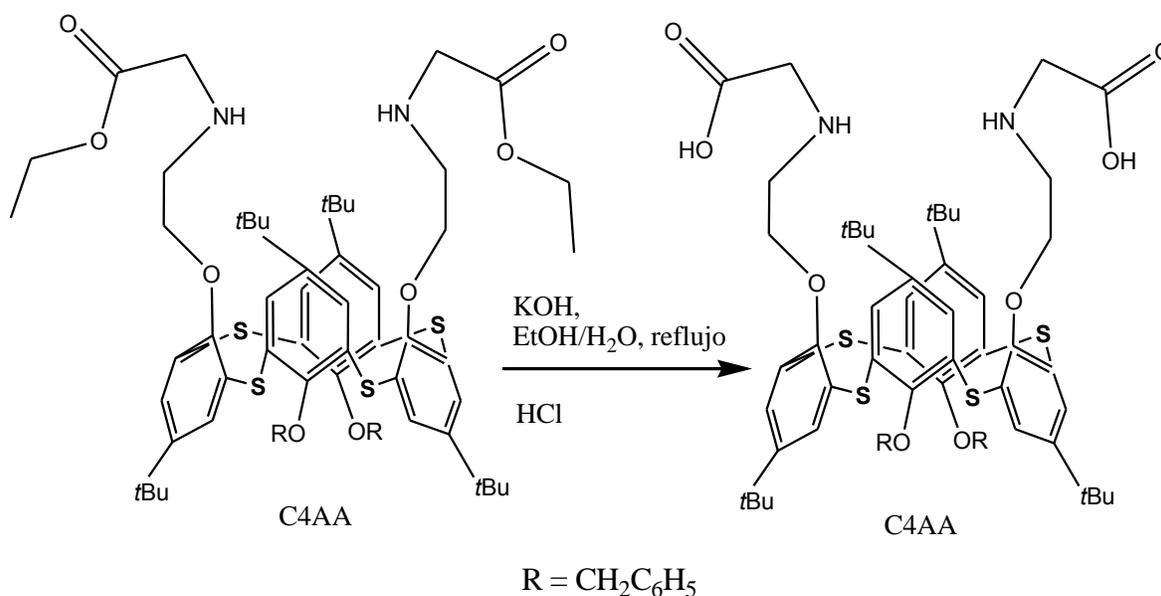


Figura 38. Espectro ^{13}C RMN de C4IDAA.

5.14 Síntesis y caracterización de 5,11,17,23-tetra-*ter*-butil-25,27-dibenciloxi-26,28-(bis(2-etoxietil) ácido aminoacético)-2,8,14,20-tetratiocalix[4]areno (C4AAA).

A una solución de **C4AA** en una mezcla de $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1) bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona KOH. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación vigorosa por 3 horas. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente. Se adiciona HCl 2N a la mezcla sobre un baño de hielo. Se filtra el sólido obtenido y se lava con H_2O . El sólido se recristaliza de acetona/ H_2O para obtener el sólido cristalino **C4AAA**.



Se obtuvo el espectro de ^1H RMN en CDCl_3 , en el mismo se comprueba la hidrólisis de los dos grupos éster que contenía la molécula de la cual se partió en esta reacción ya que las bandas referentes a los etilos desaparecen (δ ppm: 1.25 (t, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) y 4.24 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)), así mismo aparece una banda para los OH (δ ppm: 9.62 (s, 2H, $-\text{OH}$)). Todas las demás bandas características de la molécula (O- CH_2 -, tBu-, Bencilo-, etc.) se mantienen presentes en el espectro.

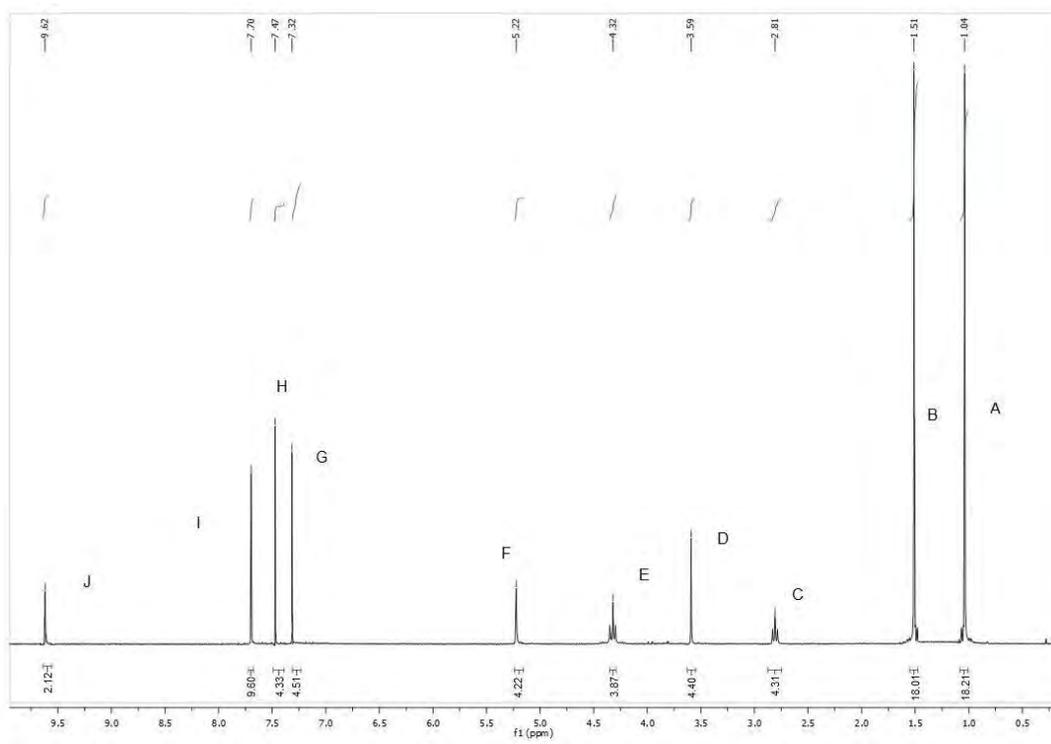


Figura 39. Espectro ¹H RMN de C4AAA.

Tabla 27. Desplazamientos químicos de ¹H RMN de C4AAA.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Código en espectro.
1.04	Singulete	18 H	A
1.51	Singulete	18 H	B
2.81	Triplete	18 H	C
3.59	Singulete	4 H	D
4.32	Triplete	4 H	E
5.22	Singulete	4 H	F
7.32	Singulete	4 H	G
7.47	Singulete	4 H	H
7.70	Singulete	2 H	I
9.62	Singulete	10 H	J

También se obtuvo el espectro de IR en pastilla de KBr, donde se observan las bandas características (cm^{-1}): 3421-(R-OH), 3007-(CH=CH), 2918-(CH₂, CH₃), 1654-(R-CO-O-H), 1020, 952-(C-O-R).

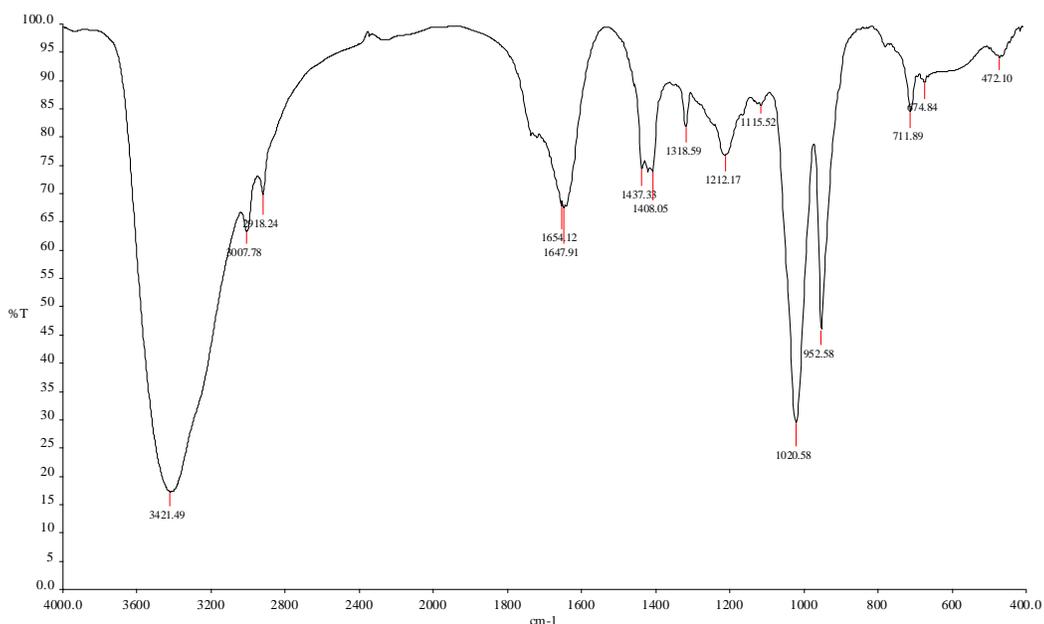


Figura 40. Espectro de IR de C4AAA.

En la Tabla 28 se muestra el resultado del análisis elemental realizado a la molécula sintetizada.

Tabla 28. Análisis elemental de C4AAA.

Elemento	% Teórico	% Experimental
azufre	11.62	11.54
carbono	67.48	67.53
hidrogeno	6.76	6.80
nitrógeno	2.54	2.22

A continuación se muestra el espectro de ^{13}C RMN donde se observa la desaparición de los desplazamientos del etilo (ppm): 14.56 (CH_3), 68.56 (CH_2CH_3).

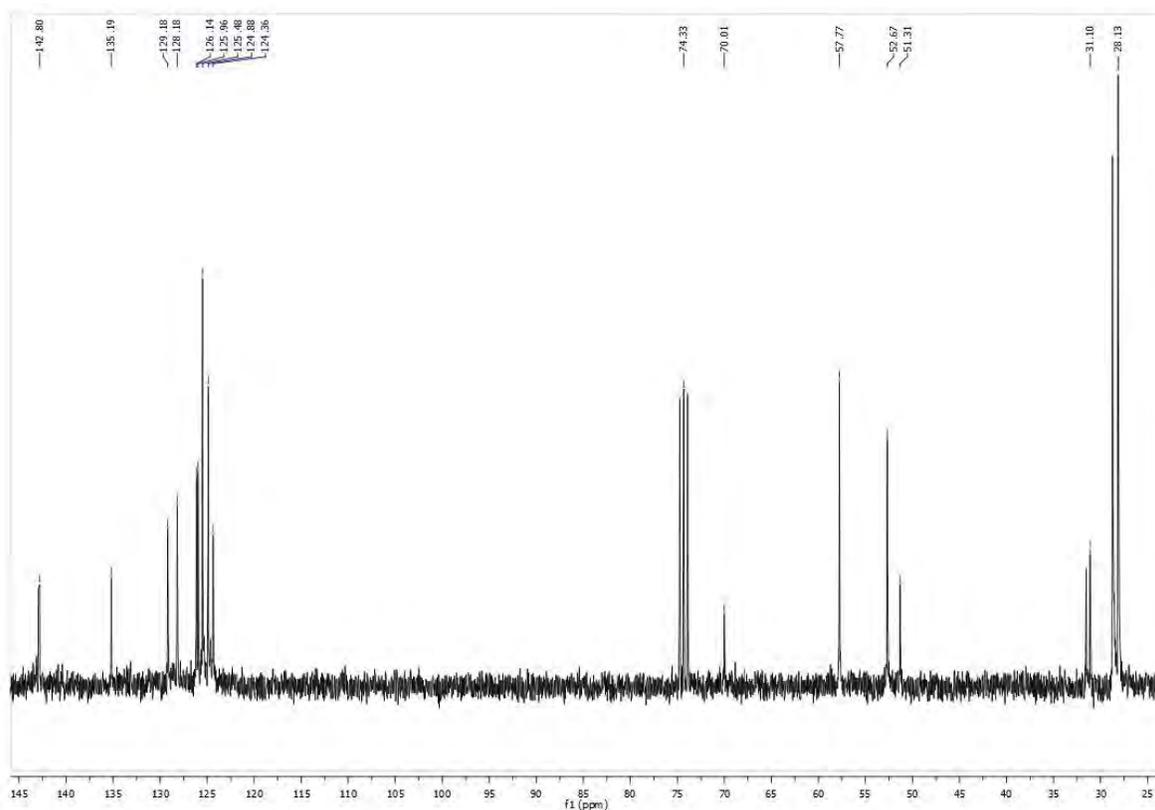
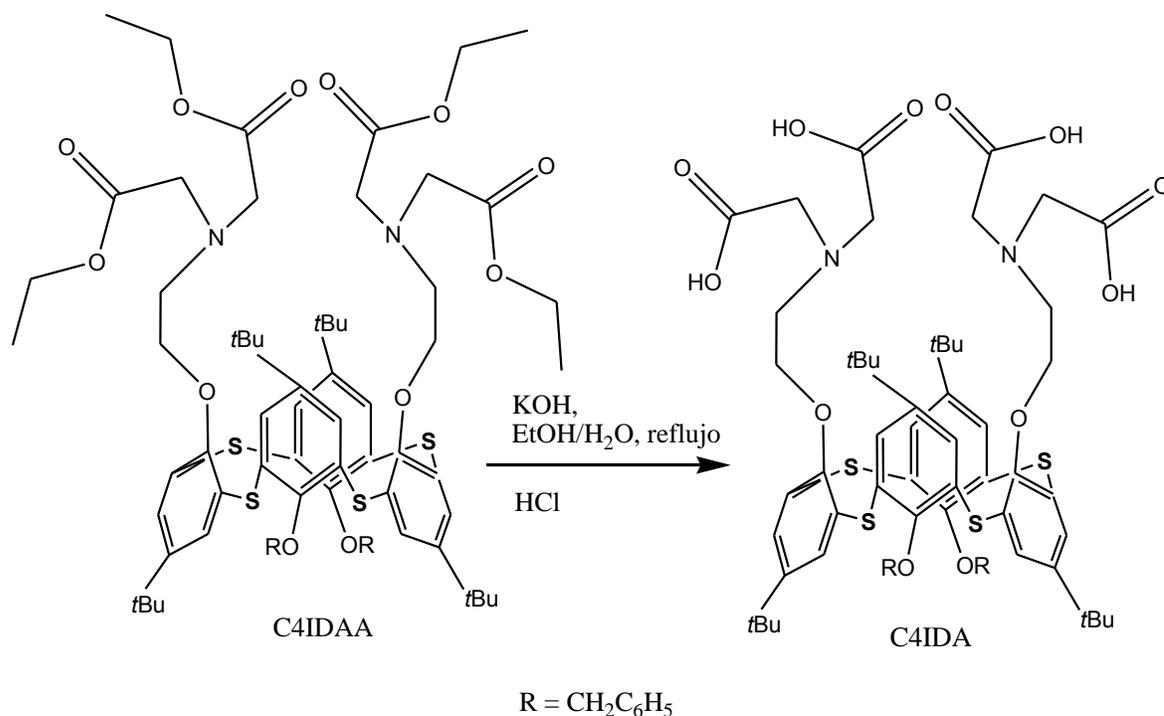


Figura 41. Espectro ^{13}C RMN de C4AAA.

5.15 Síntesis y caracterización de 5,11,17,23-tetra-*ter*-butil-25,27-dibenciloxi-26,28-(-bis(2-etoxietil) ácido iminodiacético)-2,8,14,20-tetraticolix[4]areno (C4IDA).

A una solución de **C4IDAA** en una mezcla de $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1) bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona KOH. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación vigorosa por 3 horas. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente. Se adiciona HCl 2N a la mezcla

sobre un baño de hielo. Se filtra el sólido obtenido y se lava con H₂O. El sólido se recristaliza de acetona/H₂O para obtener el sólido cristalino **C4IDA**.



Se obtuvo el espectro de ¹H RMN en CDCl₃, en el mismo se comprueba la hidrólisis de los cuatro grupos éster que contenía la molécula de la cual se partió en esta reacción (δ ppm: 1.28 (t, 6H, -CH₂CH₃) y 4.24 (m, 4H, -CH₂CH₃)), así mismo aparece una banda para los OH (δ ppm: 9.58 (s, 4H, -OH). Todas las demás bandas características de la molécula (O-CH₂-, tBu-, Bencilo-, etc.) se mantienen presentes en el espectro.

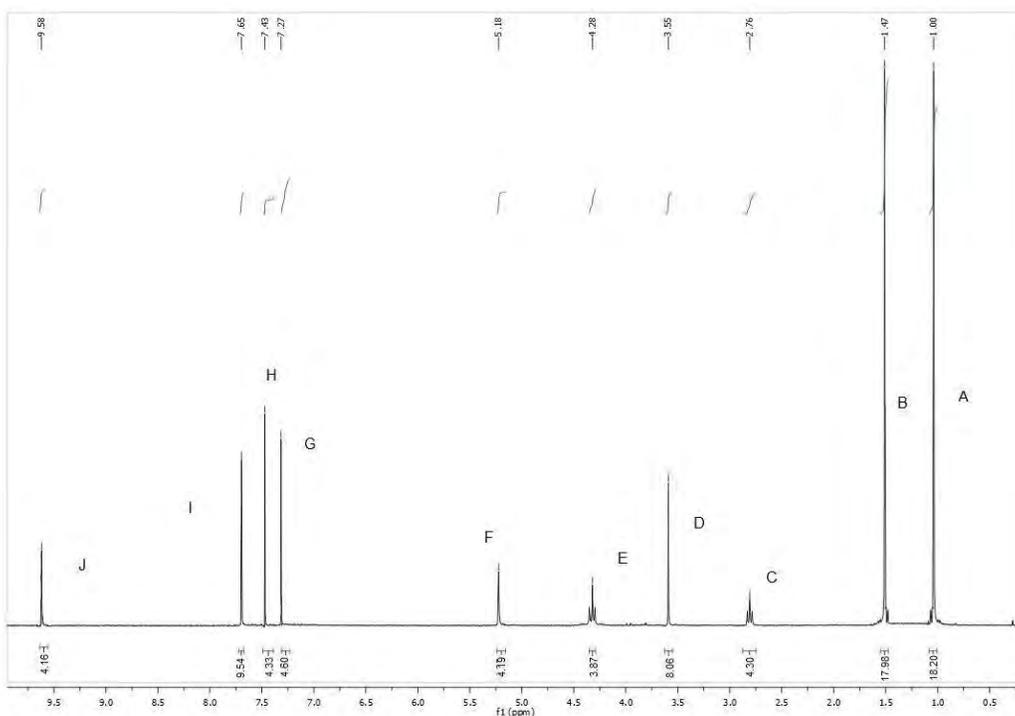


Figura 42. Espectro ¹H RMN de C4IDA.

Tabla 29. Desplazamientos químicos de 1H RMN de C4IDA.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Código en espectro.
1.00	Singulete	18 H	A
1.47	Singulete	18 H	B
2.76	Triplete	18 H	C
3.55	Singulete	4 H	D
4.28	Triplete	4 H	E
5.18	Singulete	4 H	F
7.27	Singulete	4 H	G
7.43	Singulete	4 H	H
7.65	Singulete	2 H	I
9.58	Singulete	10 H	J

También se obtuvo el espectro de IR en pastilla de KBr, donde se observan las bandas características (cm^{-1}): 3366-(C-NH₂), 2961 y 2868-(CH₂, CH₃), 1437 y 1377-(vibraciones aromáticas), 1265 y 1087-(C-O-R).

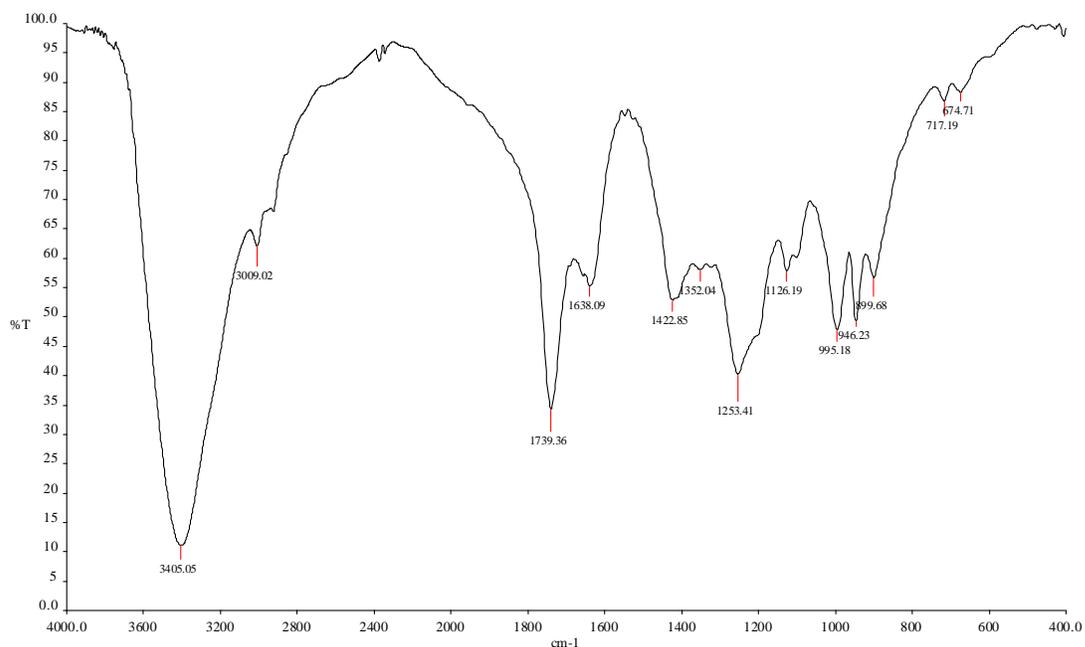


Figura 43. Espectro de IR de C4IDA.

En la Tabla 30 se muestra el resultado del análisis elemental realizado a la molécula sintetizada.

Tabla 30. Análisis elemental de C4IDA.

Elemento	% Teórico	% Experimental
azufre	10.52	10.61
carbono	65.00	64.99
hidrogeno	6.45	6.65
nitrogeno	2.30	2.31

A continuación se muestra el espectro de ^{13}C RMN donde se observa la desaparición de los desplazamientos del etilo (ppm): 11.53 (CH_3), 65.54, (CH_2CH_3).

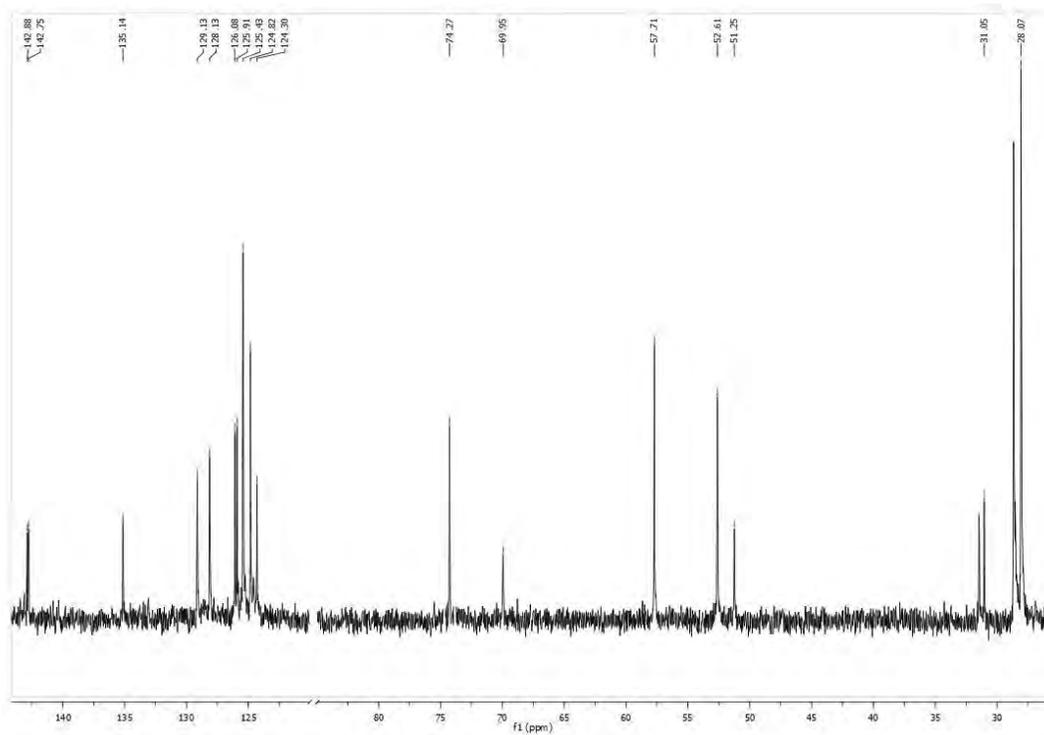


Figura 44. Espectro ^{13}C RMN de C4IDA.

6. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

6.1 Monómeros.

Se realizó un estudio de síntesis empleando Cs_2CO_3 y K_2CO_3 como bases y DMF y CHCl_3 como disolventes esperando obtener **1** y/o **2**. Realizando la caracterización de los productos obtenidos en cada una de las posibles combinaciones *base/disolvente* (tabla 1) se observa que la alquilación sobre el nitrógeno de la materia prima no es exhaustiva (a pesar de un exceso de base) en ninguno de los casos, lo que refiere que aunque el ion carbonato sustrae el primer protón de la 2-metoxietil amina de manera exitosa en condiciones polares o no polares, no es un nucleófilo lo suficientemente fuerte como para sustraer el segundo protón de la molécula, evitando así la di-alquilación sobre el nitrógeno de la materia prima. El mayor rendimiento se observa en la reacción con K_2CO_3 en DMF (tabla 1) debido a que las condiciones polares que origina la DMF aumentan considerablemente el carácter nucleofílico del carbonato; asimismo se intuye que la formación de la sal KBr se encuentre mas promovida en este disolvente que la CsBr aumentando de esta manera el rendimiento de la reacción.

El monómero **2** se obtuvo a partir una síntesis alterna empleando trietilamina como base y metanol como disolvente. El metanol aumenta el comportamiento nucleofílico de la trietilamina, por lo que después de que ésta sustrae el primer protón de la 2-metoxietil amina y se sustituye con acetato de etilo, ésta es capaz de sustraer el segundo protón de la molécula, a diferencia de lo observado con

K_2CO_3 , originando que el proceso de alquilación sea de manera exhaustiva obteniendo así la di-alquilación de la materia prima.

Con base en los resultados obtenidos en la síntesis de **1**, se emplea nuevamente K_2CO_3 y DMF para una *N*-alquilación sobre la bis (2-metoxietil) amina para obtener el compuesto **3**. En esta reacción solo es necesaria la extracción de un protón por lo que se decidió usar esta combinación de *base/disolvente* en lugar de emplear la mezcla utilizada para sintetizar **2**.

Se utilizó el mismo método de hidrólisis para formar los ácidos correspondientes de los ésteres **1**, **2** y **3** empleando como referencia la síntesis empleada por Fridkin²³. La reacción comprende una hidrólisis básica empleando LiOH como base fuerte en una mezcla de disolventes (THF/CH₃OH/H₂O) que aumentan las características básicas del LiOH. La razón por la que se emplea LiOH en lugar de NaOH o KOH es debido a que el primero es una base ligeramente más fuerte que los otros dos. Aunque el comportamiento de los hidróxidos mencionados es extremadamente similar en agua, la mezcla de disolventes empleada para esta síntesis promueve una hidrólisis controlada para obtener **MAAA**, **MIDA** y **MBAAA**.

6.2 Tiocalix[4]arenos.

C4 fue sintetizado a partir del procedimiento reportado por Miyano¹⁸. El proceso de esta reacción es relativamente simple. El efecto templado juega el papel principal en la formación de este macrociclo. Miyano reporta que empleando NaOH en lugar de otros hidróxidos de metales alcalinos se obtiene un mayor rendimiento en la reacción. Esto se debe a que el ion Na^+ funge como plantilla en la formación de la

molécula. **C4** es insoluble en agua y parcialmente soluble en disolventes polares. Esto se debe al cuerpo aromático que presenta la molécula, ya que aunque la cavidad puede almacenar moléculas de agua por su tamaño, las interacciones hidrofóbicas presentes en estas imposibilitan a la molécula a solvotarse. El espectro de resonancia magnética protónica muestra que la conformación adoptada por el tiocalix[4]areno es *cono*. Esta conformación se mantiene en solución y en estado sólido debido a la fuerte interacción de puentes de hidrógeno que existe entre los cuatro OH del anillo bajo de la molécula.

La síntesis de **C4P** es una de las síntesis más interesantes e importantes de todo este trabajo, ya que es el primer paso de la caracterización del anillo bajo del tiocalix[4]areno. Se busca funcionalizar las posiciones 1,3-distal con derivados de ácido aminoacético y ácido iminodiacético, para esto es necesario proteger los otros dos oxígenos fenólicos restantes. Mediante una O-alkilación se sustituyen grupos bencilo sobre dos de los OH del tiocalix[4]areno. Esta reacción no depende de la cantidad de un reactivo o de otro, puesto que no está determinada por el sustituyente. La sustitución en la posición 1,3-distal está controlada por el ion Na^+ en un efecto de templado, donde el Na^+ interviene en la reacción uniéndose electrostáticamente a la molécula de tal manera que la estructura solo permita el intercambio de dos moléculas de bencilo sin importar que tanto exceso de este exista en el seno de la reacción. El espectro de ^1H RMN de **C4P** muestra que la conformación de *cono* se mantiene, esta estabilidad se debe a que en el anillo bajo de la molécula aún presenta una fuerte interacción de puente de hidrógeno. El impedimento estérico no presenta gran importancia en esta molécula debido a

que se encuentra amortiguado por la cavidad del tiocalix[4]areno. Una diferencia importante entre los espectros de **C4** y **C4P** es que en el primero se observa una sola señal para todo el cuerpo del tiocalix[4]areno, en cambio, para el segundo se observan dos señales referentes al cuerpo de la molécula (δ ppm: 6.96 (s, 4H, Ar) y 7.68 (s, 4H, Ar)) esta diferencia se debe a que en función de la sustitución de dos de los oxígenos fenólicos, los ambientes químicos de la molécula cambian, originando así dos bandas en el espectro en lugar de una. Estos grupos protectores serán eliminados de la molécula en estudios posteriores a este trabajo.

Se realizó síntesis de multipasos para la síntesis de derivados de ácido debido a que todos los intentos de hacerla directa fracasaron.

El primer paso para la formación de los derivados de ácido aminoacético e iminodiacético consiste en una segunda reacción de *O*-alquilación, esta vez sobre los dos oxígenos fenólicos restantes de **C4P** para obtener la amida **C4ADA**. Se utilizó Cs_2CO_3 debido a que con esta base se obtiene exclusivamente la conformación *1,3-alternada*¹⁴. El espectro de ^1H RMN es más complejo que el de la materia prima **C4P**, ya que presenta mayor cantidad de bandas debidos a las modificaciones del ambiente químico de la molécula. En el espectro se observa claramente un cambio de conformación, las bandas (δ ppm: 0.83 (s, 18H, *t*Bu) y 1.27 (s, 18H, *t*Bu)) muestran la inversión de dos unidades aromáticas en la molécula, lo que indica una conformación *1,3-alternada*. Esta conformación se ve inducida por el efecto templado del Cs^+ .

La reducción de la amida **C4ADA** para convertirla en **C4ANA** se llevó a cabo en BH_3/THF debido a que este reductor no es lo suficientemente fuerte como para reducir las moléculas aromáticas presentes en la estructura, por lo que un exceso de este reactivo en la mezcla de reacción no tiene repercusiones negativas sobre la estructura de la molécula. En el espectro de ^1H RMN se observa la aparición de tripletes referentes a $-\text{CH}_2$ (δ ppm: 2.46 (t, 4H, CH_2CH_2) y 3.94 (t, 4H, $\text{O}-\text{CH}_2$)) resultantes de la reducción del carbonilo de la amida que se empleó como materia prima. Es importante mencionar que la conformación *1,3-alternada* no cambia.

Para la síntesis de **C4AA** fue necesaria una serie de pruebas para encontrar las condiciones de reacción que permitieran aislar el compuesto y obtenerlo con un buen rendimiento (*Tabla 31*).

Tabla 1. Cuadro comparativo de condiciones de reacción para la síntesis de C4AA.

Materia prima	Disolvente	Base	Condiciones de reacción.	Compuesto obtenido
C4ANA	DMF	Cs_2CO_3 3eq.	Temperatura ambiente.	C4ANA (70.12%)
C4ANA	DMF	Cs_2CO_3 3eq.	Reflujo.	C4AAA (12.20%)
C4ANA	DMF	K_2CO_3 4eq.	Reflujo.	C4AA (65.73%)

A temperatura ambiente es probable que no se haya podido sustraer el protón, por lo que la *N*-alquilación sobre la amina **C4ANA** no se llevó a cabo. En contraste, si

la reacción se lleva a cabo a reflujo da como resultado una mezcla de productos, ya que no solo se observa la *N*-alquilación, sino también la hidrólisis del éster recién formado, la cual no es exhaustiva. La separación de los productos no fue posible. En el tercer intento para sintetizar el mono-éster, se empleó K_2CO_3 a reflujo en DMF, en este caso se pudo obtener **C4AA** en cantidades considerablemente buenas (65.73%) lo que hace suponer que empleando DMF a reflujo, el K_2CO_3 origina condiciones de reacción básicamente menos drásticas que el Cs_2CO_3 . Una vez más, el uso de K_2CO_3 nos permite realizar una funcionalización más controlada y con mejores resultados que su análogo Cs_2CO_3 , lo que nos habla de una mejor interacción del ion K^+ con los intermediarios de las reacciones de *N*-alquilación realizadas en este trabajo.

Se tomó en cuenta el procedimiento empleado en la formación de **2** para la síntesis de **C4IDAA**. Debido a la baja solubilidad del tiocalix[4]areno en disolventes polares, se emplea CH_2Cl_2 como disolvente de esta reacción. El producto es purificado mediante una columna cromatográfica para obtener el compuesto puro (71.66%).

La hidrólisis de los ésteres **C4IDAA** y **C4AA** se llevó a cabo de la misma manera. En este caso, se emplea como disolvente de reacción una mezcla de etanol/agua (2:1). Aunque los tiocalix[4]arenos son insolubles en agua, son considerablemente solubles en etanol caliente, por lo que la reacción se lleva a cabo a reflujo empleando KOH para la hidrólisis básica. Como se puede ver en la caracterización de estos compuestos, los productos se obtienen bastante limpios y suficientemente buenos (47.32% de **C4AAA** y 57.76% de **C4IDA**).

Es importante remarcar que la conformación *1,3-alternada* es especialmente requerida gracias a sus características estructurales y de comportamiento molecular, ya que no solo se cuenta con una molécula receptora capaz de interaccionar con sustratos de diferentes tipos (catiónicos, aniónicos, moléculas orgánicas e inorgánicas, etc.) sino que mediante esta conformación, también se facilita la formación de redes tridimensionales y tubos moleculares. Asimismo, al funcionalizar el tiocalix[4]areno aumenta su carácter de receptor politópico, con lo que las capacidades que la molécula tiene como catalizador, receptor molecular en reconocimiento de otras especies químicas y extractor de metales se ven novedosamente aumentadas.

La síntesis de los monómeros pretende que en estudios posteriores se analice su comportamiento frente a iones metálicos a fin de tener un modelo comparativo con el comportamiento que los tiocalix[4]arenos funcionalizados presentan frente a las mismas especies.

7. CONCLUSIONES.

Se estableció la ruta de síntesis para obtener los derivados de ácido aminoacético e iminodiacético basados en tiocalix[4]arenos, la cual fue de multipasos, en la que realizaron reacciones de *O*-alquilación, reducción, *N*-alquilación e hidrólisis.

La conformación *1,3-alternada*, la cual se estableció como uno de los objetivos principales en este trabajo, fue fijada de manera selectiva mediante el efecto templado empleando el ion Cs^+ como plantilla de la reacción en la última *O*-alquilación. Esta conformación dará a los ligantes mayor versatilidad en su uso como receptores ya que poseen más sitios de interacción que las otras conformaciones, y así pueden promover la formación de ensamblajes tridimensionales preorganizados del tipo tubo y redes de inclusión.

Los monómeros de referencia fueron sintetizados y caracterizados satisfactoriamente. La síntesis fue directa y comprende reacciones de *N*-alquilación e hidrólisis. Estos podrán ser empleados para determinar la influencia del cálix en la formación de complejos metálicos.

8. PARTE EXPERIMENTAL.

8.1 Equipos y reactivos.

8.1.1 Reactivos.

Reactivo	Marca	Pureza
2-metoxietil amina	Sigma-Aldrich	98%
Cs ₂ CO ₃	Sigma-Aldrich	>99.5%
K ₂ CO ₃	Mallinckrodt	99.8%
DMF	J.T. Baker	99.99%
CHCl ₃	J.T. Baker	99.99%
HCl	J.T. Baker	36.9%
H ₂ SO ₄	J.T. Baker	97.5%
Na ₂ SO ₄	Sigma-Aldrich	>99.0%
Metanol	J.T. Baker	99.8%
Et ₃ N	Sigma-Aldrich	>99.5%
Bromoacetato de etilo	Sigma-Aldrich	98%
Diclorometano	J.T. Baker	>99.8%
Bis (2-metoxietil) amina	Sigma-Aldrich	99%
THF	J.T. Baker	>99.9%
LiOH	Sigma-Aldrich	>98%
Ácido cítrico	Sigma-Aldrich	>99.5%
<i>p</i> -terbutil fenol	Sigma-Aldrich	99%
S ₈	Sigma-Aldrich	99.998%

NaOH	Sigma-Aldrich	99.998%
MeO(CH ₂ CH ₂ O) ₄ Me	Sigma-Aldrich	N/A
Éter	J.T. Baker	99%
Hexano	J.T. Baker	>99%
Acetona	J.T. Baker	>99.5%
2-bromoacetamida	Sigma-Aldrich	98%
BH ₃ /THF	Sigma-Aldrich	97.5%
KOH	Sigma-Aldrich	>85%
Na ₂ CO ₃	Sigma-Aldrich	99.999%
Etanol	J.T. Baker	>99.5%

8.1.2 Equipos.

Los espectros de RMN ¹H y ¹³C fueron adquiridos a 20°C en un espectrómetro Varian Unity Inova de 300MHz (74Tesla) a 300MHz y 75.5MHz respectivamente.

Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Spectrum RXI en intervalo aproximado de 4000cm⁻¹-400cm⁻¹.

Los análisis elementales se obtuvieron en un analizador elemental Fisons EA 1108 en condiciones de vacío.

8.2 Síntesis.

8.2.1 Compuesto 1.

A una solución de 2-metoxietil amina (1g, 13.3 mmol), Cs_2CO_3 (6.5g, 19.95 mmol) o K_2CO_3 (2.75g, 19.95mmol) en DMF anhidra (10mL) o CHCl_3 anhidro (20mL) se adicionó bromoacetato de etilo (3.33g, 19.95 mmol). La mezcla se colocó a reflujo por 24h bajo atmósfera de nitrógeno, enfriada a temperatura ambiente y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en diclorometano, es lavado con solución salina (1x15mL) y HCl 2N. La fase orgánica fue separada, lavada con solución salina (3x15 mL) y secada con Na_2SO_4 anhidro. El disolvente fue removido a presión reducida y el residuo tratado con metanol para obtener **1** (0.4416g, 20.62% en el caso de Cs_2CO_3 en DMF), (1.54g, 71.91% en el caso de K_2CO_3 en DMF), (0.3715g, 17.35% en el caso de Cs_2CO_3 en CHCl_3), (0.9780, 45.67% en el caso de K_2CO_3 en CHCl_3) como aceite de color ámbar.

8.2.2 Compuesto 2.

A una solución de 2-metoxietil amina (1g, 13.3 mmol), Et_3N (2.69g, 26.6 mmol) en CH_3OH anhidro (20mL) se adicionó bromoacetato de etilo (4.44g, 26.6 mmol). La mezcla se colocó a reflujo por 24h bajo atmósfera de nitrógeno, enfriada a temperatura ambiente y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en diclorometano, es lavado con solución salina (1x15mL) y HCl 2N. La fase orgánica fue separada, lavada con solución salina (3x15 mL) y secada con Na_2SO_4 anhidro. El disolvente fue removido a presión reducida para obtener **2** (2.97g, 85.72%) como aceite de color ámbar.

8.2.3 Compuesto 3.

A una solución de bis (2-metoxietil) amina (1g, 7.50 mmol), K_2CO_3 (1.556g, 11.26 mmol) en DMF anhidra (10mL) se adicionó bromoacetato de etilo (1.88g, 11.26 mmol). La mezcla se colocó a reflujo por 24h bajo atmósfera de nitrógeno, enfriada a temperatura ambiente y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en diclorometano, es lavado con solución salina (1x15mL) y HCl 2N. La fase orgánica fue separada, lavada con solución salina (3x15 mL) y secada con Na_2SO_4 anhidro. El disolvente fue removido a presión reducida y el residuo tratado con metanol para obtener **3** (0.7950g, 48.35%) como aceite de color ámbar.

8.2.4 Compuesto MAAA.

A una solución de **1** (0.080g, 0.5 mmol) en una mezcla de THF/ CH_3OH/H_2O (2:2:1) (15mL) se adiciona LiOH (0.024g, 1 mmol). La mezcla se colocó en agitación vigorosa y constante por 24h, se concentra el producto bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en H_2O y lavado con diclorometano (1x7mL). La fase acuosa fue separada y acidificada con una solución de ácido cítrico al 10% hasta pH = 3. Se lava nuevamente con diclorometano (2x7mL). El disolvente fue removido a presión reducida para obtener **3** (0.043g, 65.12%) como un polvo blanco cristalino.

8.2.5 Compuesto MIDA.

A una solución de **2** (0.150g, 0.6 mmol) en una mezcla de THF/ CH_3OH/H_2O (2:2:1) (15mL) se adiciona LiOH (0.028g, 1.2 mmol). La mezcla se colocó en agitación vigorosa y constante por 24h, se concentra el producto bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en H_2O y lavado con diclorometano (1x7mL). La fase acuosa

fue separada y acidificada con una solución de ácido cítrico al 10% hasta pH = 3. Se lava nuevamente con diclorometano (2x7mL). El disolvente fue removido a presión reducida para obtener **3** (0.067g, 58.32%) como un polvo blanco cristalino.

8.2.6 Compuesto MBAAA.

A una solución de **3** (0.986g, 4.5 mmol) en una mezcla de THF/CH₃OH/H₂O (2:2:1) (15mL) se adiciona LiOH (0.21g, 9 mmol). La mezcla se colocó en agitación vigorosa y constante por 24h, se concentra el producto bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en H₂O y lavado con diclorometano (1x7mL). La fase acuosa fue separada y acidificada con una solución de ácido cítrico al 10% hasta pH = 3. Se lava nuevamente con diclorometano (2x7mL). El disolvente fue removido a presión reducida para obtener **3** (0.064g, 75.21%) como un polvo blanco cristalino.

8.2.7 Compuesto C4.

El tiocalixareno **C4** se sintetizó de acuerdo a la síntesis reportada en la literatura¹⁸. Se forma una mezcla de *p*-terbutil fenol (16.12g, 0.1073mol), S₈ (6.875g, 0.2144mol), NaOH (2.215g, 0.055mol) y MeO(CH₂CH₂O)₄Me (4.75mL, 21.6 mmol). La mezcla se colocó a reflujo (100°C por 1h, 130° 1h, 180°C 1h, 230°C 6h) bajo flujo de nitrógeno, enfriada a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtiene un sólido café que se disolvió en éter, posteriormente se adicionó H₂SO₄ 0.5M. La fase orgánica se lavó con H₂O (3x150mL), se seca la muestra con Na₂SO₄ anhidro y se deja reposar. El solvente fue removido a presión reducida

hasta obtener un aceite. Se lavó con hexano (100mL) y se deja reposar 2 días y se filtró para obtener **C4** como cristales blancos. La recrystalización de CHCl_3 permitió tener **C4** como sólido blanco, se elimina el solvente a presión reducida y el sólido **C4** se seca a 100°C (19.80g, 25.6%).

8.2.8 Compuesto **C4P**.

El tiocalixareno protegido **C4P** se sintetizó de acuerdo a la síntesis reportada en la literatura²⁴. A una solución de **C4** (0.6002g, 0.83mmol), Na_2CO_3 (0.8818g, 8.3mmol) en acetona anhidra (80mL) se le adicionó bromuro de bencilo (0.9858mL, 8.3mmol). La mezcla se colocó a reflujo por 20h bajo atmósfera de nitrógeno, enfriada a temperatura ambiente y se evapora a presión reducida. El residuo fue disuelto en diclorometano. La fase orgánica fue separada, lavada con solución salina (3x15 mL) y secada con Na_2SO_4 anhidro. El disolvente fue removido a presión reducida y el residuo triturado con hexano y se deja reposar 1 día. Se obtiene un sólido blanco **C4P** que se filtra y se lava con hexano (0.3858g, 48.2 %).

8.2.9 Compuesto **C4ADA**.

A una solución de **C4P** (0.3858 g, 0.4 mmol), Cs_2CO_3 (0.7820 g, 2.4 mmol) en acetona anhidra (50mL) se adicionó 2-bromoacetamida (0.3311g, 2.4 mmol). La mezcla se colocó a reflujo por 24h bajo atmósfera de nitrógeno, enfriada a temperatura ambiente y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en diclorometano y lavado con HCl 2N. La fase orgánica fue separada, lavada con solución salina (3x15 mL) y secada con Na_2SO_4 anhidro. El disolvente fue

removido a presión reducida y el residuo triturado con metanol para dar **C4ADA** (0.676g, 64 %) como sólido blanco. La recristalización de CHCl_3 -MeOH permitió tener **C4ADA** como sólido blanco.

8.2.10 Compuesto **C4ANA**.

A 15mL de una solución de BH_3/THF se adicionó **C4ADA** (0.2940g, 0.289 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada durante 1h a temperatura ambiente, después se mantuvo a reflujo durante 5h en atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se adicionó una alícuota de la solución de borano (5mL). La mezcla se coloca a reflujo durante 15h mas. El disolvente fue removido bajo presión reducida y el residuo fue tratado con 20mL de HCl 2N y se colocó nuevamente a reflujo durante 1h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se adicionó KOH al 10% hasta que la solución se tornó básica y se extrae con CH_2Cl_2 (2x15mL). El disolvente se removió bajo presión reducida para dar **C4ANA** (0.142g, 50 %) como polvo blanco. Este polvo fue obtenido por recristalización de CHCl_3 -MeOH.

8.2.11 Compuesto **C4AA**.

A una solución de **C4ANA** (0.035g, 0.035mmol), K_2CO_3 (0.0211g, 0.14mmol) en DMF anhidra (10mL) se adicionó bromoacetato de etilo (0.0155mL, 0.14mmol). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 24h bajo atmósfera de nitrógeno, enfriada a temperatura ambiente y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en diclorometano y lavado con HCl 2N. La fase orgánica fue separada, lavada con solución salina (3x15 mL) y secada con Na_2SO_4 anhidro. El disolvente

fue removido a presión reducida y el residuo triturado con metanol para dar **C4AA** (0.027g, 65.73%) como sólido blanco.

8.2.12 Compuesto C4IDAA.

A una solución de **C4ANA** (0.1087g, 0.11 mmol), Et₃N (0.66g, 0.66 mmol) en diclorometano anhidro (10mL) se adicionó bromoacetato de etilo (0.1102g, 0.66 mmol). La mezcla se colocó a reflujo por 24h bajo atmósfera de nitrógeno, enfriada a temperatura ambiente y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en diclorometano, es lavado con solución salina (1x15mL) y HCl 2N. La fase orgánica fue separada, lavada con solución salina (3x15 mL) y secada con NaSO₄ anhidro. El disolvente fue removido a presión reducida para obtener **C4ANA** (0.1038g, 71.66%) como sólido blanco.

8.2.13 Compuesto C4AAA.

A una solución de **C4AA** (0.0386g, 0.033 mmol) en una mezcla de CH₃CH₂OH/H₂O (2:1) (5mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona KOH (0.02g, 0.33 mmol). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación vigorosa por 3 horas. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente. Se adiciona HCl 2N (1.5mL) a la mezcla sobre un baño de hielo. Se filtra el sólido obtenido y se lava con H₂O. El sólido se recristaliza de acetona/H₂O para obtener el sólido cristalino **C4AAA** (0.01824g ,47.32%).

8.2.14 Compuesto C4IDA.

A una solución de **C4IDA** (0.0543g, 0.044 mmol) en una mezcla de $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1) (6mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona KOH (0.024g, 0.44 mmol). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación vigorosa por 3 horas. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente. Se adiciona HCl 2N (2mL) a la mezcla sobre un baño de hielo. Se filtra el sólido obtenido y se lava con H_2O . El sólido se recristaliza de acetona/ H_2O para obtener el sólido cristalino **C4IDA** (0.0313 ,57.76%).

9. REFERENCIAS.

- (1) Molenveld P., Engbersen J.F.J., Reinhoudt D.N., *Chem. Soc. Rev.*, **2000**, **29**, 75 – 86. *Dinuclear metallo-phosphodiesterase models: application of calix[4]arenes as molecular scaffolds.*
- (2) Olgún Talavera J.L., UNAM, México, **2006**. Tesis de maestría. *Complejos de cobre (II) con ligantes mono y bis-picolilcalix[4]areno: propiedades magnéticas y estructurales.*
- (3) Morohashi N., Narumi F., Iki N., Hattori T., Miyano S., *Chem. Rev.*, **2006**, **106**, 5291. *Thiacalixarenes.*
- (4) Lehn J.M., *Ang. Chem.*, **1988**, **27**, 89-112. *Supramolecular Chemistry- Scope and Perspectives molecules, supermolecules, and molecular devices.*
- (5) Steed J. W., Atwood J. L., Wiley. **2000**. *Supramolecular Chemistry*, Enlgand.
- (6) Zhao F., Zhao M., *Recent Res. Devel. Physics.*, **2005**, **6** .*Supramolecules: The chemical building blocks of the future.*
- (7) Huheey J.E., Keiter E. A., Keiter R. L. *Harper Collins College Publishers*, Inc.4th edition, **1993**. *Inorganic Chemistry: Principles of structure and reactivity.*
- (8) Ibers J. A., Benjamin W.A., W.C. Hamilton, NY, **1968**. *Hydrogen Bonding in Solids.*
- (9) Lindoy L. F., Atkinson I. M., *Monographs in supramolecular chemistry.*, **2000**. RSC Cambridge University Press, UK. *Self-assembly in Supramolecular Systems.*

- (10) Corona-Martínez D. O., *Universidad de Sonora. México*, **2006**. Tesis de licenciatura. *Estudio de reconocimiento de aminoácidos con un piridinofano y sus complejos de zinc en solución acuosa.*
- (11) Gutsche C. D., *Roy. Soc. of Chem.*, **1989**. Cambridge, England, *Calixarenes.*
- (12) Molenveld P., Engbersen J.F.J., Reinhoudt D.N., *Chem. Soc. Rev.*, **2000**, **29**, 75–86. *Dinuclear metallo-phosphodiesterase models: application of calix[4]arenes as molecular scaffolds.*
- (13) Böhmer V., *Ang. Chem.*, **1995**, **34**, 713-745. *Calixarenes, macrocycles with (almost) unlimited possibilities.*
- (14) Pérez-Casas C., *SU, Japan*, **2005**. Tesis de doctorado, *Synthesis, structures and inclusion properties of ditopic receptors derived from thiacalix[4]arenes.*
- (15) Shokova E. A., Kovalev V. V., *Russ. J. of Org. Chem.*, **2003**, **39**, 1328. *Thiacalixarenes-A New Class of Synthetic Receptors.*
- (16) Akdasa F., Bringel L., Grafa E., Hosseini M. W., Mislina G., Pansanela J., De Cianb A., Fischerb J., *Tetrahedron. Letters.*, **1998**, **39**, 2311-2314. *Thiacalixarenes: Synthesis and Structural Analysis of Thiacalix[Q]arene and of p-terbButylthiacalix[4]arene.*
- (17) Lhoták, L., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1675-1692. *Chemistry of Thiacalixarenes.*
- (18) Kumagai H., Hasegawa M., Miyanari S., Sugawa Y., Sato Y., Hori T., Ueda S., KamiyamaH.,MiyanoS., *Tetrahedron. Letters.*, **1997**, **38**, 3971-3972. *Facile*

synthesis of p-tert-Butylthiacalix[4]arene by the Reaction of p-tert-butylphenol with Elemental Sulfur in the Presence of a Base.

(19) Suwattanamala A., Magalhes A. L., Gome J. A. N. F., *Phys. Chem. A.*, **2005**, **109**, 10742-10752. *Comparative Density Functional Theory Study on Thiacalix[4]arene Binding Modes for Zn²⁺ and Cu²⁺.*

(20) Katagiri H., Hattori T., Morohashi N., Iki N., Miyano S., *J. Org. Chem.*, **2007**, **72**, 8327-833. *Conformational Behaviors of Tetra-O-methylsulfinylcalix[4]arenes: An Approach to Control the Conformation of Thiacalix[4]arenes by Oxidizing Sulfur Bridges.*

(21) Dvokov H., Lang J., Vlach J., Skora J., Ajan M., Himl M., Pojarov M., Stibor I., Lhotk P., *J. Org. Chem.*, **2007**, **72** 7157-7166. *Partially O-Alkylated Thiacalix[4]arenes: Synthesis, Molecular and Crystal Structures, Conformational Behavior.*

(22) Kruppa M., König B., *Chem. Rev.*, **2006**, **106**, 3520-3560. *Reversible Coordinative Bonds in Molecular Recognition.*

(23) Fridkin G., Lubell W.D., *J. Comb. Chem.*, **2005**, **7**, 977-986.

(24) Pèrez- Casas C., Yamamoto H., Yamato T., *J. of chem. R.*, **2005**, **11**, 694-696.