



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Técnicas Avanzadas en Química

Aproximación a la síntesis de

5,17-dimetiltiol-26,28-dimetoxicalix[4]areno-25,27-corona-5

Autor: Andrés Steward Villarreal Ramírez

Tutor: Alfonso Pérez Encabo

Mis agradecimientos a los que me ayudaron en el camino

Ellos saben quién son

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	3
3. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO	23
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	25
5. PARTE EXPERIMENTAL	35
5.1. Técnicas e instrumentos empleados en el estudio de los compuestos sintetizados..	35
5.1.1. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear	35
5.1.2. Espectrometría de masas	35
5.2. Preparación de compuestos.....	35
5.2.1. Preparación de <i>p</i> -terc-butilcalix[4]areno 2	35
5.2.2. Preparación de calix[4]areno 3	36
5.2.3. Preparación de 26,28-dimetoxicalix[4]areno 4	36
5.2.4. Preparación de 5,17-diacetil-26,28-dimetoxicalix[4]areno 5	37
5.2.5. Preparación del 5,17-diacetil-26,28-dimetoxicalix[4]areno-25,27-corona-5 6 ..	37
5.2.6. Preparación de calix[4]areno-25,27-corona-5 12	38
6. CONCLUSIONES	39
7. ANEXOS	41
<i>p</i> -tercbutilcalix[4]areno 2	41
calix[4]areno 3	43
26, 28-dimetoxicalix[4]areno 4	45
5,7-diacetil-26, 28-dimetoxicalix[4]areno 5	47
5,7-diacetil-26,28-dimetoxicalix[4]areno-25,27-corona-5 6	49
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

1. RESUMEN

En este trabajo se ha hecho una revisión bibliográfica exhaustiva sobre los calix[n]arenos, especialmente en la química del calix[4]areno. Además, se ha propuesto el desarrollo de una ruta sintética partiendo de *p*-tercbutilfenol y mediante reactivos comerciales llegar al *cono* 5,17-dimetil-2,6,28-dimetoxicalix[4]areno-25,27-corona-5, sin embargo, no se pudo terminar la parte experimental por el estado de emergencia.

In this report a calix[n]arenes comprehensive bibliographic review, specially calix[4]arenes chemistry. Furthermore it was proposed a brand new *cone* 5,17-sulfanylmethyl-2,6,28-dimethoxycalix[4]arene-25,27-crown-5 synthesis starting from commercial reagents such as *p*-tercbutylphenol, however the synthetic route could not be finished due to the emergency state.

2. INTRODUCCIÓN

Los calix[n]arenos son un grupo de macrociclos formado por la reacción de hidroxialquilación de fenoles con aldehídos. Tienen unas cavidades hidrofóbicas en su interior y pueden albergar pequeñas moléculas o iones, por lo que han sido ampliamente estudiados como sistemas huésped en química macromolecular.^{1,2,3,4}

En la Figura 1 se muestra la estructura de diferentes calix[n]arenos, así como su nomenclatura.

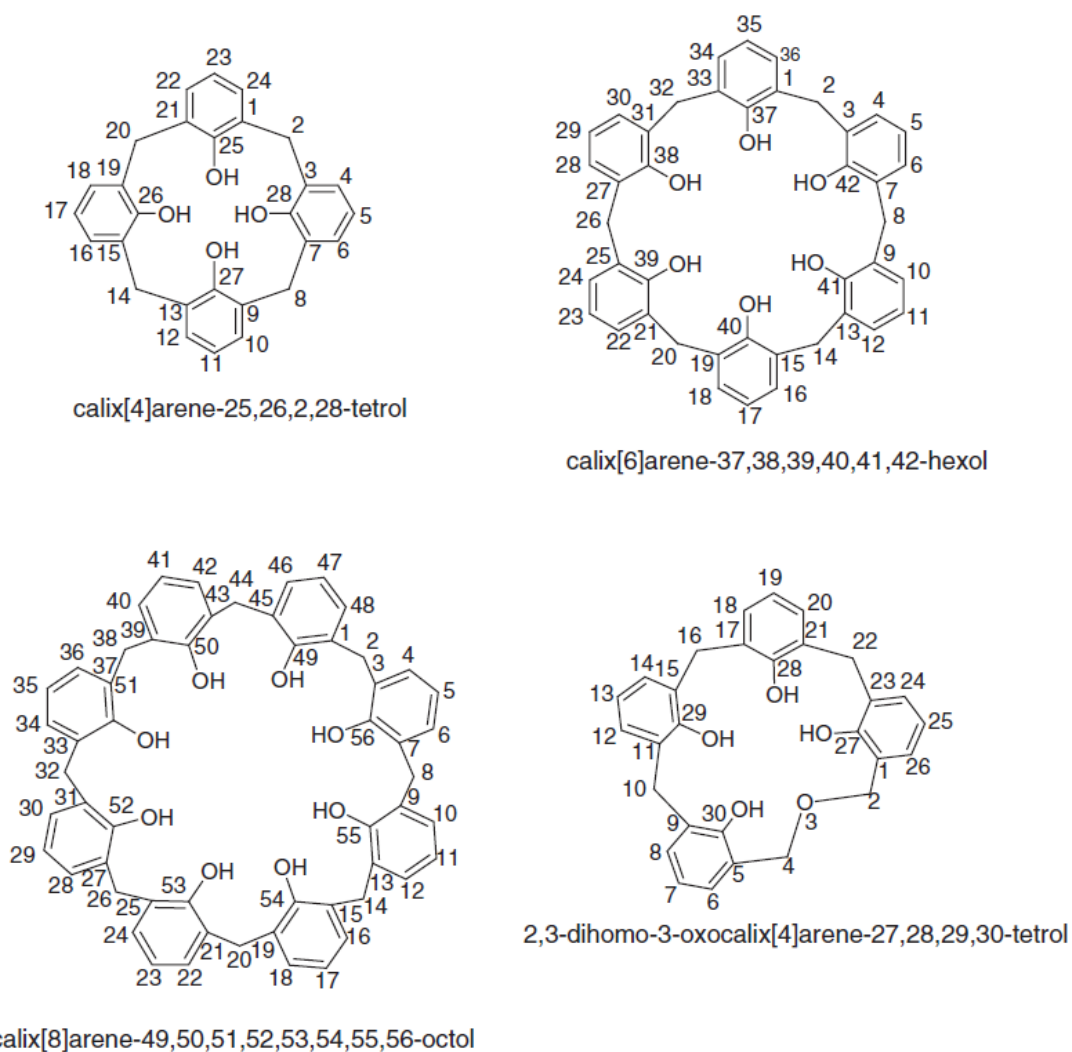


Figura 1 Estructuras y numeraciones de los macrociclos calix[4]areno, calix[6]areno, calix[8]areno y dihomooxacalix[4]areno. En número que separa las palabras calix y areno indica el número de unidades fenólicas presentes en la molécula

Este trabajo se centró en los derivados de calix[4]areno. Estas moléculas son muy interesantes a nivel teórico y práctico, debido a que el macrociclo se compone por 4 subunidades fenólicas condensadas unidas entre sí por unidades metilo en posición relativa 2. Estos sistemas de 4 unidades cuentan con la ventaja de que poseen una estructura más rígida que aquellos calix[n]arenos con más unidades fenólicas.

El término calixareno fue introducido por Gutsche en 1978.⁵ Se les denomina con la terminología *calix* porque su estructura tridimensional tiene forma de cáliz (vaso griego). Los vasos normalmente se encuentran bocarriba, apoyados sobre su base, por esta razón, los grupos hidroxilo (-OH) normalmente apuntan hacia abajo (dirección *endo*), mientras que los *p*-sustituyentes apuntan hacia arriba (dirección *exo*). De acuerdo con esto, la cara *endo* se denomina borde superior (*upper rim*) y la cara *exo* se denomina borde inferior (*lower rim*), como se ve en la figura 2.

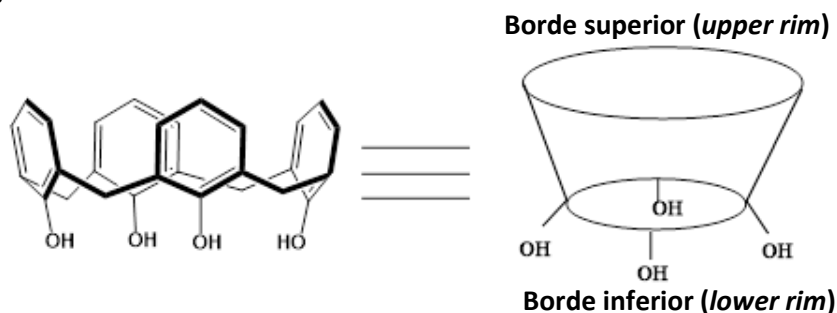


Figura 2

Si se analiza la figura 3, se puede apreciar que estructuralmente, los calixarenos poseen una cavidad y dos regiones diferentes en su arquitectura molecular: una hidrofóbica (*upper rim*) con grupos *terc*-butilo y otra hidrofílica (*lower rim*) con grupos hidroxilo. Esta característica permite la formación de complejos de inclusión con una variedad de átomos, moléculas o compuestos.⁶

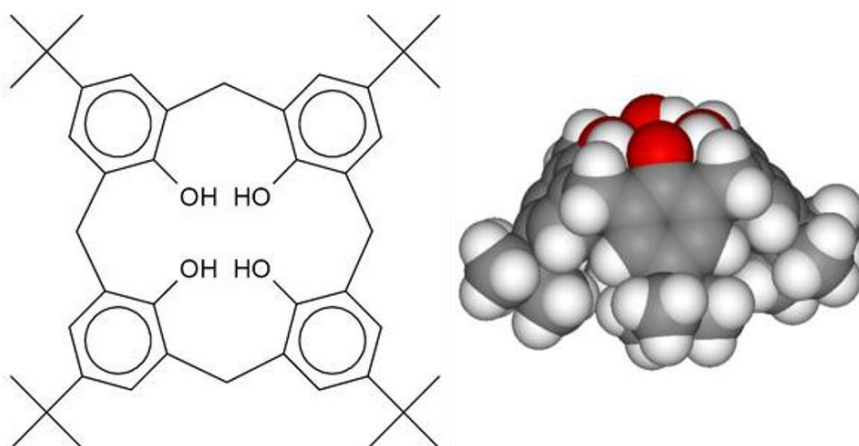


Figura 3 Representación de la estructura del *p*-tercbutilcalix[4]areno (izquierda) y representación tridimensional de la forma cono (derecha).

Los calix[4]arenos presentan altos puntos de fusión, especialmente aquellos que tienen los grupos hidroxilos libres en el *lower rim* en cuyo caso el punto de fusión se suele encontrar por encima de 250 °C. A medida que aumenta el tamaño del ciclo también aumenta el punto de fusión. Por ejemplo, el *p*-tercbutilcalix[4]areno sufre una transición de fase sólida a líquida a 343 °C, mientras que el *p*-tercbutilcalix[6]areno y *p*-tercbutilcalix[8]areno lo hacen a 373 °C y 412°C, respectivamente. Cuando se derivatizan los calixarenos los puntos de fusión pueden modificarse sensiblemente. Por ejemplo, de forma general, cuando se forman derivados por esterificación los puntos de fusión bajan.

Otra característica de los calixarenos es su insolubilidad en agua y su baja solubilidad en disolventes orgánicos. No obstante, la mayoría de los derivados son suficientemente solubles en cloroformo, piridina o dimetilsulfóxido como para permitir estudiarlos por RMN. La conversión

de calixarenos en ésteres o éteres suele aumentar la solubilidad en disolventes orgánicos. No obstante se han conseguido sintetizar derivados de calix[4]areno poco solubles en agua ($5 \cdot 10^{-3}$ M)⁷ e incluso solubles en agua (0,1M)⁸.

Los calixarenos son ácidos más fuertes que las subunidades fenólicas por separado. Medir esto fue difícil, debida a la insolubilidad en agua. Se midieron los pKa de calix[4]arenos con grupos SO₂N(CH₂-CH₂OH)₂ y grupos NO₂ en posición *para* mediante métodos potenciométricos y espectrofotométricos⁹ La comparación de la acidez de los derivados de calix[4]arenos con los correspondientes monómeros y trímero se muestra en la tabla 1.

Tabla 1 Valores de pK_a de diferentes compuestos fenólicos

Compuesto	pK ₁	pK ₂	pK ₃	pK ₄
<i>p</i> -R-calix [4]areno ^a	0.8 ± 0.3	9.7 ± 0.1	12.5	>14
Trímero lineal	4.71 ± 0.05	8.27 ± 0.05	11.61 ± 0.1	
Monómero	8.25 ± 0.03			
<i>p</i> -R-calix[4]areno ^b	2.9 ± 0.3	10.9 ± 0.1	12.3 ± 0.2	>14
Trímero lineal	3.6 ± 0.1	10.6 ± 0.1	12.5	
Monómero	8.67 ± 0.03			

^aR= SO₂N(CH₂-CH₂OH)₂

^bR= NO₂

La primera deprotonación que sufren los calixarenos ocurre con una facilidad inusual. Este efecto se atribuye a la estabilización del monoanión por parte de los demás hidroxilos. Diferentes cálculos semi-empíricos sugieren que el monoanión establece enlaces de hidrógeno con los grupos OH colindantes, como se ilustra en la figura 4. Ocurre una estabilización similar en el trímero. La segunda deprotonación de los calix[4]arenos no ocurre tan fácilmente como la segunda deprotonación del trímero. Según los cálculos todavía existe una estabilización de la especie dianiónica por enlaces de hidrógeno. Sin embargo, el factor predominante es la desestabilización por repulsión electrostática.¹⁰

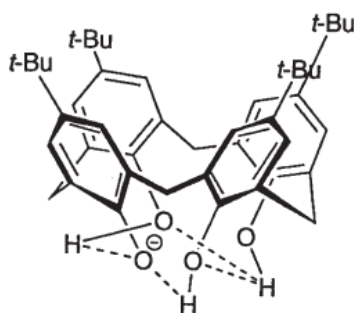


Figura 4 Estabilización del anión *p*-tercbutilcalix[4]areno

Como consecuencia de la libre rotación del enlace tipo σ de los grupos Ar-CH₂-Ar, los derivados de calix[4]arenos pueden adoptar diferentes conformaciones, como se representa en la figura 5, sin embargo, la más estable (y la que existe predominantemente en fase sólida) es la estructura cono.¹¹ Esto ocurre así porque se establecen interacciones de puentes de hidrógeno entre los 4 grupos hidroxilo. Cuantos más puentes de hidrógeno se establezcan mayor será la estabilidad de la molécula. A este efecto se suma que los grupos *p*-sustituyentes se encuentran en la cara *endo*, de modo que cuando estos sustituyentes, R, son voluminosos, se encuentran lo más alejados posible y se reducen mucho los impedimentos estéricos. Esto se ha evidenciado

mediante difracción de rayos X¹² y se predijo con diferentes estudios computacionales empleando distintas bases de cálculo.^{13,14}

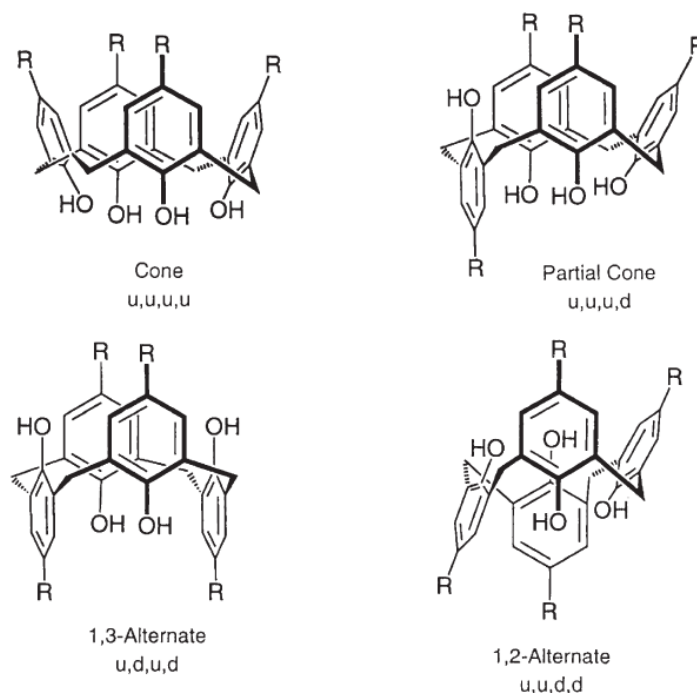


Figura 5 Conformaciones de calix[4]arenos. “u” significa hacia arriba (upward) y “d” hacia abajo (downward). A la hora de denotar la orientación relativa de los sustituyentes se siguen las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.

Sin embargo, en diferentes estudios se encontró que en algunos derivados de calix[4]areno el conformero predominante en fase sólida era el 1,3-alternado y en casos excepcionales el cono parcial.^{15,16,17} El conformero 1,2-alternado es bastante inusual.^{18,19}

Mediante diferentes estudios computacionales se obtuvo que la secuencia de momentos dipolares de los distintos conformeros es cono>cono parcial>1,2-alternada>1,3-alternada.²⁰ Se ha estudiado profundamente el momento dipolar de multitud de derivados de calix[4]arenos en diferentes conformaciones.^{21,22} En la tabla 2 se muestran los momentos dipolares de algunos calix[4]arenos. Los resultados experimentales coinciden con los obtenidos computacionalmente a pesar de que los resultados no se aproximan tanto a la realidad. Por ejemplo, el *p*-tercbutilcalix[4]areno tendría un momento dipolar de tan solo 0.46 D.

Tabla 2 Momentos dipolares de diferentes calix[4]arenos

Lower rim	Upper rim	Conformación	Momento dipolar / D
OH	^t Bu	Cono	4.19
OPr	NO ₂	Cono	13.8
OPr	NO ₂	Cono parcial	6.7
OPr	NO ₂	1,3-alternada	0.0
OAc	^t Bu	Cono parcial	2.57
OAc	^t Bu	1,2-alternada	2.21
OAc	^t Bu	1,3-alternada	1.58

En los albores de la química de los calixarenos las técnicas espectroscópicas eran limitadas, de forma que la espectroscopía de vibración era una herramienta muy importante. Una característica distintiva de los calixarenos es que la tensión del grupo O-H ocurre a una

frecuencia inusualmente baja. Estas bandas de tensión van desde los 3179 cm^{-1} para el calix[4]areno a 3300 cm^{-1} para el calix[4]areno, quedando el resto de calix[n]arenos dentro de este rango. Esto es resultado de una estabilización fuerte por enlaces de hidrógeno intramoleculares.²³ A este fenómeno también se lo denomina “enlaces de hidrógeno circulares”.²⁴ Curiosamente estas frecuencias de resonancia del grupo O-H también se observan en los oligómeros lineales, presumiblemente por la formación de pseudocalixarenos y/o hemicalixarenos. La región de las huellas dactilares de los calixarenos es similar en la región comprendida entre 1500 cm^{-1} y 900 cm^{-1} . Por debajo de los 900 cm^{-1} las líneas suelen variar.

Tanto los calix[n]arenos como los oligómeros lineales, presentan un espectro de absorción UV con máximos de absorción a 280 nm y 288 nm (en cloroformo o dioxano). La intensidad con la que absorben los calixarenos depende del tamaño del macrociclo, de acuerdo con los datos de la tabla 3. En la actualidad el seguimiento de reacciones se hace comúnmente por TCL, HPLC o RMN. En ocasiones se ha empleado la espectroscopía UV. Por ejemplo, la reacción de oxialquilación del calix[4]areno se puede monitorear por UV midiendo la disminución de absorción de la banda característica del fenol y el aumento de intensidad de la absorción a 270-290 nm del éter.²⁵

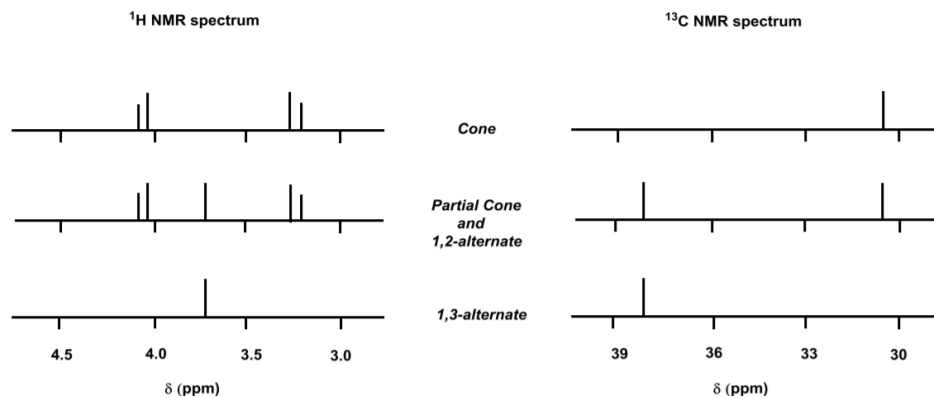
Tabla 3 Absorción en el UV de diferentes calix[n]arenos (n=4-8)

p-R	Tamaño del ciclo	$\epsilon / \text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$		Disolvente	Referencia
		280 nm \pm 1	288 nm \pm 1		
^t Bu	4	9,800	7,700	CHCl ₃	26
CH ₃	4	10,500	8,300	Dioxano	27, 28
CH ₃ y ^t Bu	4	10,700	8,400	Dioxano	29
CH ₃ y ^t Bu	5	14,030	14,380	Dioxano	30
^t Bu	6	15,500	17,330	CHCl ₃	26
CH ₃ y ^t Bu	6	16,450	17,330	Dioxano	31
CH ₃ y ^t Bu	7	19,800	20,900	Dioxano	32
^t Bu	8	23,100	32,000	CHCl ₃	26

La interconversión conformacional entre las distintas estructuras puede ser bloqueada al funcionalizar el oxígeno fenólico con grupos sustituyentes etilo o más voluminosos (por ejemplo, éteres corona), pudiendo de este modo aislar los cuatro estereoisómeros. Esto se puede comprobar mediante diferentes métodos, como, por ejemplo, la difracción de rayos X. Sin embargo, la técnica más atractiva para caracterizar los calixarenos es mediante resonancia magnética nuclear de protón, ya que se puede distinguir entre los diferentes confórmeros. Cada confórmero exhibe unas señales de protón correspondientes a los hidrógenos metilénicos características, no solo en desplazamiento, sino en el patrón que siguen. Dichos patrones se recogen en la tabla 4 y en la figura 6.

Tabla 4 Patrones en ¹H-RMN de los diferentes confórmeros de los calix[4]areno derivados

Confórmero	Patrón de ¹ H-RMN
cono	Un par de dobletes (1:1)
cono parcial	2 pares de dobletes (1:1) o un par de dobletes y un singulete (1:1)
1,2-alternada	Un singulete y un par de dobletes (1:1)
1,3-alternada	Un singulete



Además, otros parámetros como la diferencia de desplazamiento químico permiten asignar la conformación, en las cuales una diferencia $\Delta\delta=0,9\pm 0,2$ ppm de los dobletes mencionados en la tabla 1, indica que está en conformación cono. Si la diferencia es menor y se encuentra entre $\Delta\delta=0,5 \pm 0,1$ ppm, la conformación tendería a ser cono aplanado, y finalmente en la conformación alternada no se observa la diferencia, ya que solo está presente una señal singulete. La constante de acoplamiento de los hidrógenos geminales varía entre 13-14 Hz. Los valores de $\Delta\delta$ dependen también del disolvente. Generalmente la diferencia es mayor en disolventes polares (por ejemplo, piridina o DMSO) y menores en disolventes no polares. Por ejemplo, el *p*-tercbutilcalix[4]areno tiene un $\Delta\delta=0,73$ en CDCl_3 y un $\Delta\delta=1,25$ en piridina- D_5 .

Cuando se obtuvo por primera vez el *p*-tercbutilcalix[4]areno, como producto de la reacción entre *p*-tercbutilfenol y formaldehído en presencia de base, se presentó como un sólido incoloro con un punto de fusión de unos 370 °C. Tras recrystalizarlo se obtuvo un sólido incoloro en forma de agujas muy finas cuyo punto de fusión era de 400 °C y presentaba un espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN muy simple en comparación a los oligómeros lineales con las mismas subunidades (Figura 6). Esta simplificación del espectro se debe a que el tetrámero cíclico tiene una mayor simetría que el tetrámero lineal. En el caso del tetrámero cíclico el espectro de ^{13}C muestra cuatro señales en la región aromática, una señal correspondiente a los carbonos metilénicos y dos señales del resto terc-butilo.

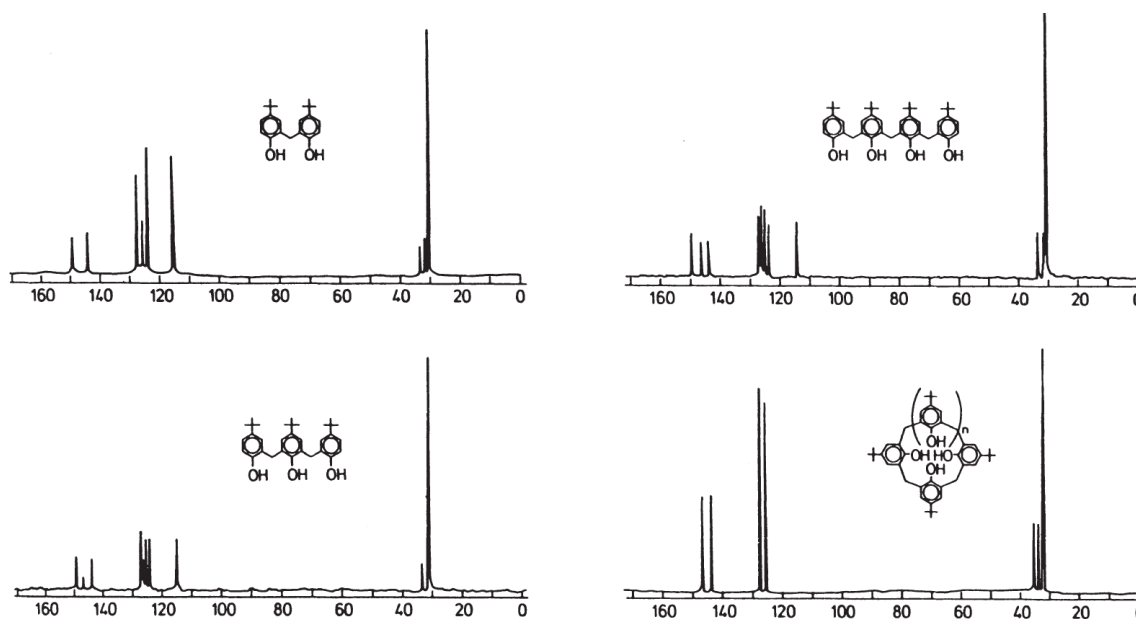


Figura 6 Espectros de ^{13}C -RMN de los dímeros, trímeros y tetrámeros lineales, así como el tetrámero cíclico del *p*-terc-butilfenol

Los espectros de ^1H -RMN de calix[4]arenos sustituidos simétricamente a temperatura ambiente tienen una complejidad similar al que se muestra en la figura 6. Aparecen una serie de señales singlete correspondientes a los protones aromáticos, los protones tercbutílicos y los hidroxílicos. Los protones metilénicos aparecen como un doblete de dobletes a temperatura ambiente correspondientes a la posición axial y ecuatorial.

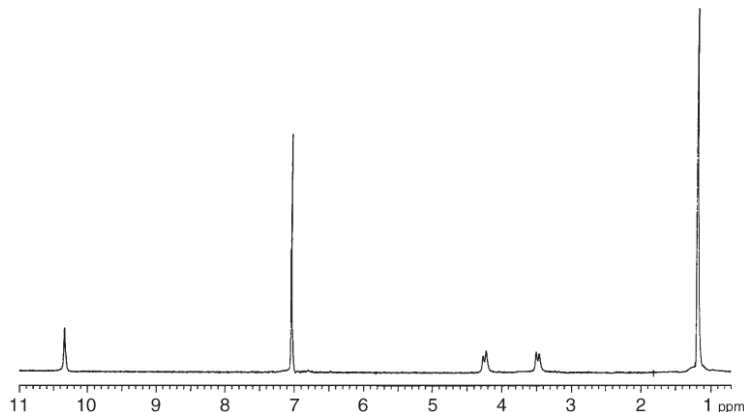


Figura 7 Espectro de ^1H -RMN del *p*-terc-butilcalix[4]areno

Estos últimos protones metilénico son diastereotópicos, lo que quiere decir que no son química ni magnéticamente equivalentes, y por tanto tendrán distintos desplazamientos químicos. Se presentan como un par de dobletes si consideramos esos protones metilénicos como un sistema de primer orden, sin embargo, se trata de un sistema de segundo orden AB (caso extremo de sistema AX).

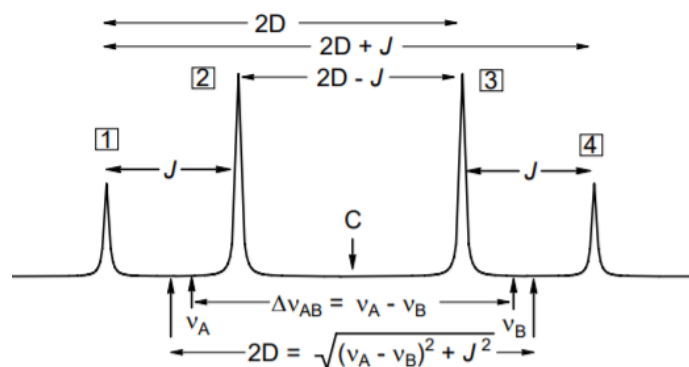


Figura 8 Patrón y parámetros de un sistema de spin de segundo orden AB

Como se puede observar en la figura 7, las frecuencias de resonancia de dichos núcleos no son el centro de cada “doblete” y se pueden calcular matemáticamente:

$$C = \frac{v_2 - v_3}{2} = \frac{v_1 - v_4}{2}$$

$$(v_A - v_B)^2 = 4D^2 - J^2 = (2D)^2 - J^2 = (2D + J)(2D - J) = (v_1 - v_4)(v_2 - v_3)$$

$$\Delta v_{AB} = v_A - v_B = \sqrt{(v_1 - v_4)(v_2 - v_3)}$$

$$v_A = C + \frac{\Delta v_{AB}}{2}$$

$$v_B = C - \frac{\Delta v_{AB}}{2}$$

Los protones metilénicos (Ar-CH₂-Ar), exhiben un comportamiento dinámico fluxional. De forma general, la velocidad de cualquier proceso cinético depende de las concentraciones de las especies implicadas y la constante de velocidad del proceso, que según la ecuación de Arrhenius (1):

$$k = Ae^{-\frac{E_a}{RT}} \quad (1)$$

Existe una relación de proporcionalidad entre la velocidad de un proceso y su energía de activación y la temperatura. Entonces una molécula se presentará como estática o fluxional en resonancia magnética nuclear en función de la relación E_a/T . Para un proceso dado (con E_a fija), la velocidad del mismo aumenta de forma directamente proporcional con la temperatura y las moléculas que aparecen estáticas a una temperatura podrán resultar dinámicas a una temperatura superior. La temperatura a la cual el proceso fluxional se hace suficientemente lento como para producir la máxima depresión en las señales de RMN, se denomina temperatura de coalescencia (cuando el singlete se vuelve más ancho en la Figura 8). La temperatura a la que se produce la coalescencia depende de la E_a y de la separación de las señales afectadas, $\Delta\nu$. Por encima de esta temperatura los átomos implicados en el proceso dinámico se ven equivalentes y por debajo no equivalentes.

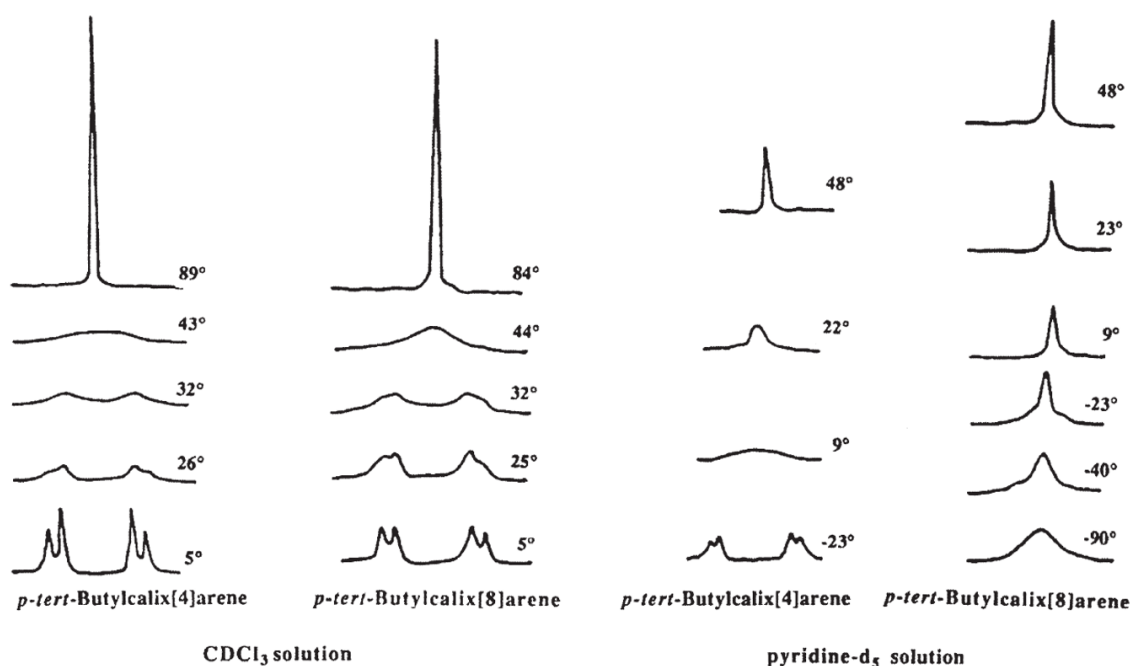


Figura 9 Dependencia de los espectros del *p*-terc-butilcalix[4]areno y *p*-terc-butilcalix[8]areno con la temperatura en CDCl₃ y piridina-D₅.

En la temperatura de coalescencia se puede calcular la constante de interconversión de la conformación como con la ecuación (2) y es de aproximadamente 150 s⁻¹.

$$k_{\text{coalescencia}} = \pi \sqrt{\frac{\Delta\nu^2 + 6J^2}{2}} \quad (2)$$

Siendo $\Delta\nu$ la diferencia de desplazamiento químico entre los centros de los dobletes de los protones metilénicos. A partir $k_{\text{coalescencia}}$ se puede hallar la barrera de energía de este proceso fluxional empleando la ecuación (3).

$$\Delta G^\ddagger = RT \ln \frac{6.62 \cdot 10^{12}}{k_{\text{coalescencia}}} \quad (3)$$

Los valores de ΔG^\ddagger obtenidos con las técnicas más sofisticadas generalmente concuerdan bien con los obtenidos con métodos sencillos. Es posible hacer estimaciones relativamente precisas de ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger .^{33,34,35}

Como se muestra en la tabla 5, los *p*-sustituyentes (H, a grupos alquilo, benzoilo o sulfonilo) de los calix[4]arenos tienen poca influencia en la movilidad conformacional. Sin embargo, los sustituyentes en el *lower rim* sí pueden tener una influencia significativa. Los disolventes polares como la piridina pueden rebajar la barrera de energía del proceso porque establece enlaces de hidrógeno intermoleculares y debilita los enlaces de hidrógeno intramoleculares (entre los propios grupos OH). De acuerdo con este razonamiento, también se puede explicar la disminución de la barrera de activación cuando el número de grupos OH en el *lower rim* es menor.

Tabla 5 Movilidad conformacional de derivados de calix[4]areno dependiendo de los *p*-sustituyentes, los sustituyentes en el "lower rim" y el disolvente.

<i>p</i> -sustituyente	Lower rim	Disolvente	T _c / °C	ΔG [‡] a 25°C / kcal·mol ⁻¹	Referencia
H	4 OH	CDCl ₃	36	14.9	36
^t Bu	4 OH	CDCl ₃	60	15.7	36
^t Bu	4 OH	C ₆ D ₆	35	15.8	36
^t Bu	4 OH	C ₅ ND ₅	15	13.7	36
^t Oc	4 OH	CDCl ₃	30	14.6	36
Ph	4 OH	CDCl ₃	44	15.3	36
Bn	4 OH	CDCl ₃	33	14.9	36
SO ₃ Na	4 OH	D ₂ O	- ^a	14.1	37
Me ₂ NCH ₂	4 OH	CDCl ₃	52	15.7	38
^t Bu	3 OH, 1 H	CDCl ₃	-60	11.6	39
^t Bu	2 OH, 2 H	CDCl ₂ F	-71	9.6	40
^t Bu	1 OH, 3 H	CD ₂ Cl ₂	-63	9.7	35
^t Bu	4 H	CDCl ₃	< -85	<9.5	40

^a Por debajo de 0 °C el agua deuterada se presenta en fase sólida

Böhmer fue el primer investigador en sugerir que los calix[4]arenos con conformación cono experimentaban rápidas interconversiones cuando trabajaba con calix[4]arenos puentes.⁴¹ Observó que la frecuencia de resonancia de ¹H-RMN del grupo OH cuando dos calix[4]areno se encuentran unidos por un puente de 16 metilenos es de δ 10.19 ppm, mientras que cuando se encuentran unidos por un puente de 5 metilenos es de δ 6.93 ppm. Esto era el resultado de un aumento en la distorsión impuesta por el acortamiento del puente (se reduce su fluxionabilidad). Posteriormente se han llevado a cabo muchos estudios que apoyan esta teoría, incluyendo el efecto de la presencia de Ag⁺ en el espectro de ¹H-RMN⁴², así como el efecto de varios sustituyentes en el *upper* y *lower rim*⁴³. Se sospecha que en disolución los calix[4]arenos no solo se encuentran en forma cono con simetría C_{4v}, sino que pueden estar como cono-distorsionado, con simetría C_{2v}, como se ilustra en la figura 10. Medidas de ¹H-RMN dependiendo de la temperatura muestran que hay unas barreras energéticas, ΔG, de 13.4 kcal·mol⁻¹ para el proceso de interconversión cono-cono distorsionado pasando por un estado de transición con simetría C_{4v}.⁴⁴ Cuando estas moléculas actúan como anfitriones de huéspedes como cationes

metálicos. Cuando se compleja el catión Na^+ el sistema se vuelve mucho más rígido, llegando a adoptar una simetría C_4 .

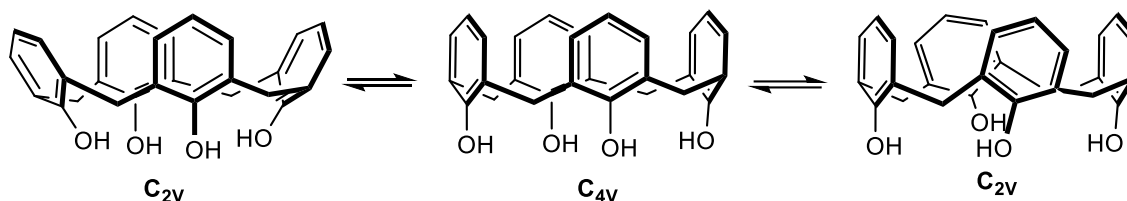


Figura 10 interconversión cono-cono distorsionado del calix[4]areno

Estudios posteriores señalan que el proceso dinámico fluxional se corresponde con una topomerización en la que hay una interconversión cono-cono, pero en el estado de transición lo que ocurre es que los grupos fenólicos pasan a través de la cavidad del macrociclo⁴⁵, como se indica en la figura 11. De acuerdo con los autores del estudio, la inversión transcurre de esta forma porque durante el estado de transición la molécula se estabiliza por enlaces de hidrógeno que se establecen entre los grupos fenólicos. La inversión no se produce con el paso del *upper rim* a través de la cavidad macrocíclica, y que los impedimentos estéricos son mayores y además no el estado de transición no está estabilizado por la formación de enlaces de hidrógeno. Cuando ocurre la inversión de los calix[4]arenos, los hidrógenos metilénicos en posición axial y ecuatorial intercambian sus posiciones.

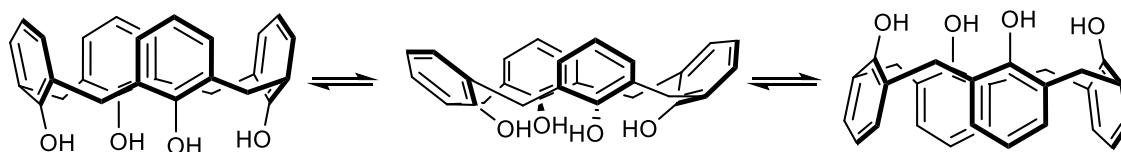


Figura 11 Mecanismo de inversión de calix[4]areno

Los calix[n]arenos son moléculas que se pueden preparar fácilmente (en una etapa catalizada por base) a un costo razonable y a gran escala.⁴⁶ Son macrociclos de gran interés en la química supramolecular y actualmente constituyen la denominada tercera generación de moléculas con cavidades útiles para la química “anfitrión-huésped”, después de los éteres corona y las ciclodextrinas.⁴⁷

Los calix[n]arenos no experimentaron un gran desarrollo hasta que se pudieron preparar fácilmente en laboratorio. La síntesis consiste en hacer reaccionar un fenol con formaldehído en presencia de una pequeña cantidad de base. Al principio los resultados no eran reproducibles porque no se usaban las mismas cantidades de base y, además, en algunos procedimientos había etapas para eliminar la base y en otros procedimientos no. Además, estos en estos procedimientos se usaban distintos métodos de cristalización para purificar el compuesto. Otro factor clave en la síntesis era la temperatura. Se estudió el efecto que tiene sobre el rendimiento pequeñas variaciones de base a diferentes temperaturas.⁴⁸ Los resultados se muestran en la figura 12.

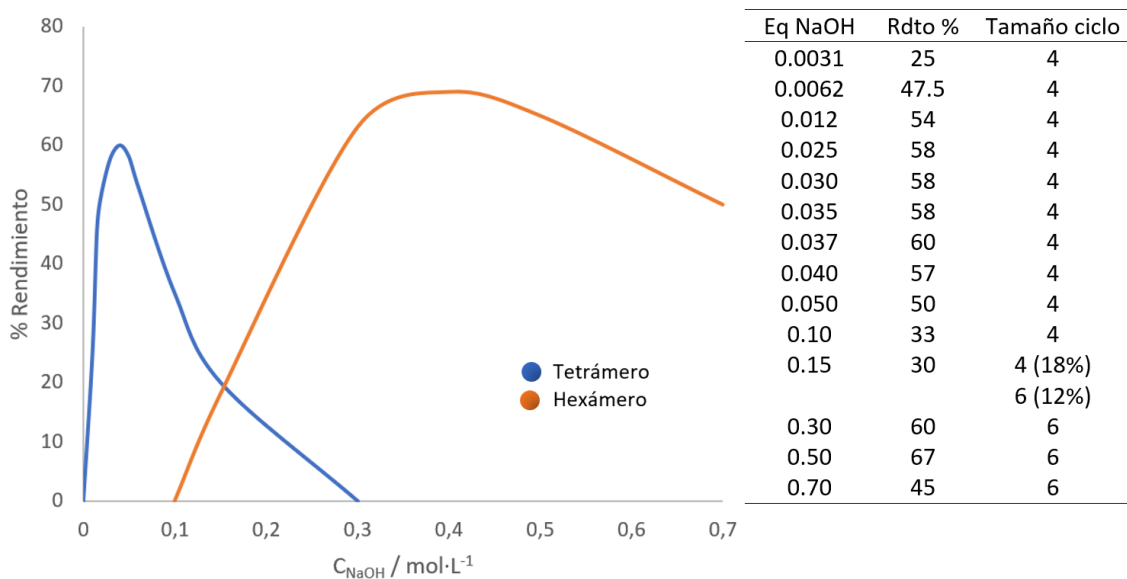


Figura 12 Efecto de la concentración de base en la formación de *p*-tercbutilcalix[*n*]areno *n*=4,6

Se encontró que hay una cantidad de NaOH óptima para producir calix[4]areno (0.03-0.04 equivalente de base). Si se añade menos base el rendimiento tiende a cero. Si se añade más base el rendimiento cae paulatinamente, ya que el producto que comenzará a formarse preferentemente es el calix[6]areno. El hexámero pasa a ser el compuesto mayoritario cuando la cantidad de base añadida ≥ 0.30 equivalentes⁴⁹, que se puede aislar con rendimientos excelentes. El contraión que acompaña al anión básico influye significativamente de la siguiente manera: LiOH es una base que proporciona unos rendimientos bajos; NaOH da unos rendimientos elevados en la formación del calix[8]areno; KOH, RbOH y CsOH tienden dar rendimientos moderados tanto en la formación de calix[4]areno como de calix[8]areno (tabla 6)

Tabla 6 Efecto de la concentración de diferentes bases en la formación de *p*-tercbutilcalix[4]areno

Base	Equivalentes base	Rendimiento tetrámero %
LiOH	0.03	37
	0.04	41
	0.05	34
	0.10	30
	0.15	30
NaOH	0.03	58
	0.035	58
	0.037	60
	0.04	57
	0.05	50
KOH	0.02	24
	0.03	27
	0.04	33
	0.05	48
RbOH	0.03	29
	0.04	36
	0.05	34
CsOH	0.03	11
	0.04	15
	0.05	22

Los calix[n]arenos con $n=4,6$ y 8 son los denominados calixarenos mayoritarios porque se pueden preparar fácilmente en el laboratorio a pequeña y gran escala. Los calix[n]arenos con $n=5$ y 7 se denominan calixarenos minoritarios (Figura 13). Su ruta sintética es más complicada, aislarlos es más difícil y los rendimientos son del 20% en el mejor de los casos.^{50,51,52,53} Posteriormente se logró sintetizar y aislar calix[n]arenos grandes que iban desde el nonámero al eicosámero.^{54,55} Además, se descubrió que la reacción de condensación para calix[n]arenos grandes daban mejores resultados cuando la reacción se catalizaba con ácido que con base. No obstante, recientemente se ha logrado sintetizar calix[n]arenos gigantes con hasta 90 subunidades fenólicas por catálisis básicas y tiempos de reacción largos.⁵⁶

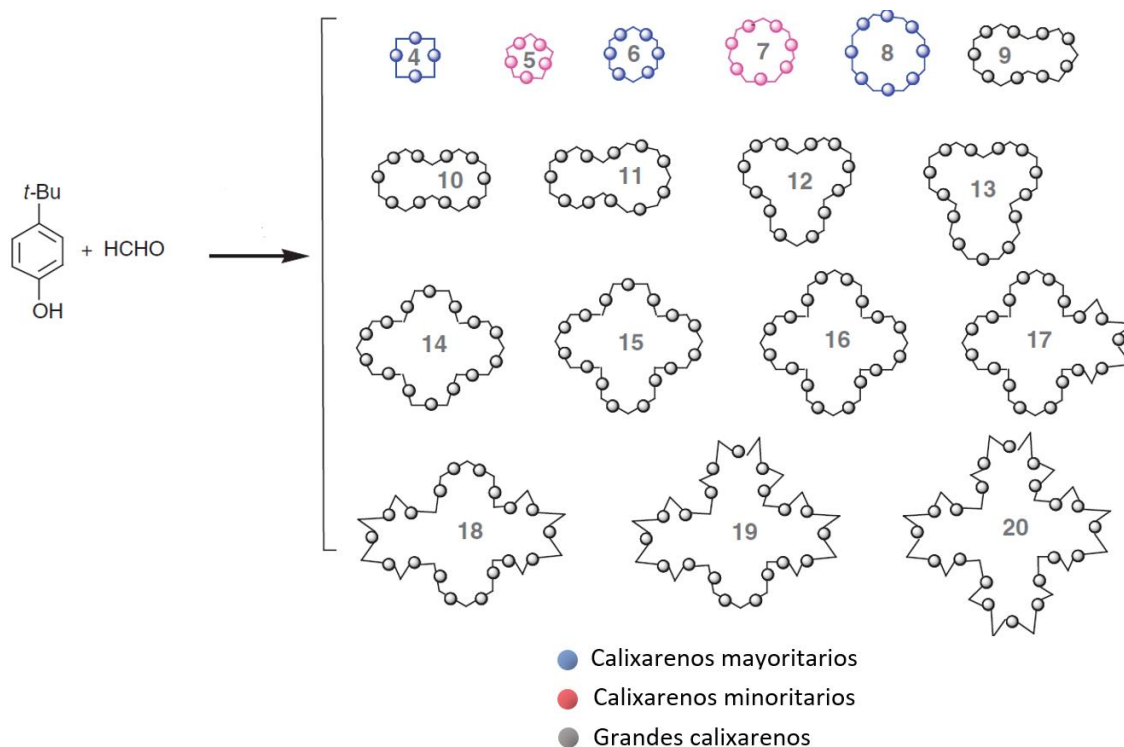
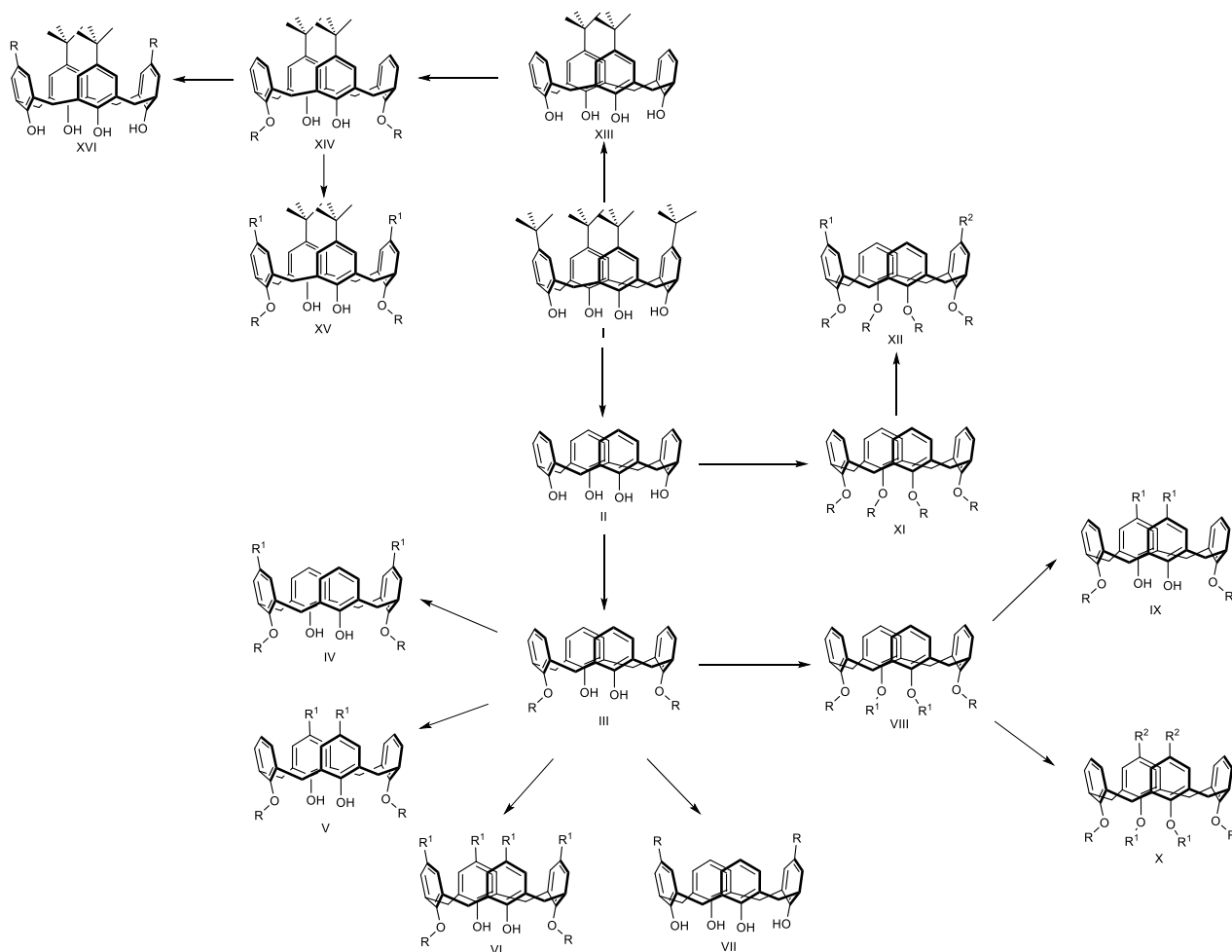


Figura 13 Familia extendida de los calix[n]arenos $n=4-20$

La reactividad de estos compuestos se ha estudiado ampliamente. Hay dos centros de los calix[4]arenos que se pueden modificar fácilmente: los grupos hidroxilo (*lower rim*) y la posición *para* de los anillo fenólicos (*upper rim*). Los grupos hidroxilo son susceptibles de sufrir formación de éteres o ésteres, mientras que la posición *para* es susceptible a una sustitución electrófila.

Cuando se funcionaliza el *lower rim* de los calix[4]arenos por formación de ésteres o éteres hay diferentes situaciones en función de los equivalentes de agente alquilante que se empleen en presencia de base. Cuando se emplea un solo equivalente solamente ocurre una monoalquilación. Cuando se emplean dos equivalentes se obtiene mayoritariamente el producto con alquilación diametralmente opuesta (posición relativa 26, 28) y en menor medida el producto en el que se alquilan hidroxilos adyacentes (posición relativa 26, 27)

Cuando se emplean tres equivalentes de agente alquilante se obtiene con facilidad el producto trialquilado, mientras que, si se emplean 4 equivalentes, la estereoquímica del producto tetraalquilado depende de varios factores (el agente alquilante, los *p*-sustituyentes del anillo y la base entre otros).



Esquema 1 Funcionalización selectiva de calix[4]arenos en el lower y upper rim

Los ejemplos de complejos *host-guest* en los que el huésped se encuentra en la cavidad superior del *upper rim* son pocos. Esto se debe principalmente a que la funcionalización selectiva en el *upper rim* es más difícil que en el *lower rim*. A pesar de que se han intentado llevar a cabo diferentes métodos para introducir grupos funcionales directamente en la posición relativa *para* de los anillos fenólicos, el producto que se obtiene es el tetrasustituido, teniendo el mismo sustituyente en las cuatro posiciones *para*. El primero en elaborar rutas sintéticas para la preparación de calix[4]arenos *para*-sustituidos asimétricos fue Böhmer.⁵⁷ Sin embargo, este método es demasiado tedioso y requiere condiciones fuertemente ácidas. Reinhoudt et al desarrollaron una funcionalización selectiva en la que se tiene que funcionalizar el *lower rim* en primera instancia y posteriormente se puede funcionalizar selectivamente el *upper rim*. El proceso comienza con una metilación selectiva de dos hidroxilos diametralmente opuestos. Esta reacción se puede llevar a cabo con rendimientos cuantitativos. El primer acercamiento a la funcionalización selectiva del *upper rim* consiste en transferir el grupo funcional del *lower al upper rim* mediante una trasposición de Claisen. El segundo acercamiento a la funcionalización selectiva del *upper rim* consiste en hacer reaccionar las posiciones *para* de los anillos fenólicos

de los calix[4]arenos diametralmente alquilados o bien las posiciones *para* de los hidroxilos (aunque el número de ejemplos conocidos es mucho menor).

Los derivados de calix[4]arenos no poseen centros estereogénicos, sin embargo, pueden presentar actividad óptica. Estos derivados poseen una actividad óptica poco convencional ligada a la denominada quiralidad inherente. Este término se asocia con la usencia de plano de simetría o un centro de inversión de toda la molécula, en lugar de estar asociado a uno o varios centros estereogénicos. Los calix[4]arenos quirales se pueden categorizar en dos subtipos, que difieren en el método de preparación: quiralidad por acoplamiento y quiralidad por funcionalización asimétrica.

1. La primera, como su nombre sugiere, consiste en acoplar un grupo funcional quiral al esqueleto macrocíclico. Es el método más sencillo para preparar calix[4]arenos enantioméricamente puros, sin ser necesarias resoluciones (Antes de los 2000's se obtenían racematos y era necesario hacer una resolución óptica típicamente por HPLC con columnas quirales). Además, existen una gran variedad de compuestos quirales comerciales. Cuando se combinan estos restos quirales en diferentes posiciones del macrociclo, existen un gran número de combinaciones diferentes posibles para explorar. Ejemplos de este tipo de quiralidad se muestran en la figura 14.

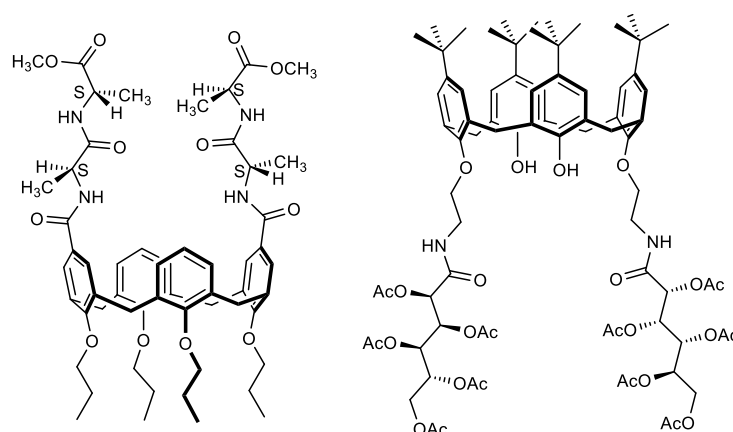


Figura 14 Dos ejemplos de calix[4]arenos quirales por acoplamiento de sustituyentes quirales. A la izquierda un calix[4]areno con un aminoácido en el upper rim.⁵⁸ A la derecha un calix[4]areno un azúcar en el lower rim.⁵⁹

2. Quiralidad por funcionalización asimétrica. En este caso se funcionaliza el esqueleto macrocíclico con restos aquirales. La quiralidad se consigue por el acoplamiento de grupos funcionales en posiciones estratégicas, con la finalidad de destruir la simetría C_{4v} y conseguir compuestos menos simétricos (C_4 , C_2 o C_1). Esta quiralidad se puede lograr de dos maneras:

- A. Macrociclos que se han hecho quirales por la introducción de sustituyentes aquirales en la posición fenólica o en la posición *para* de los anillos fenólicos. Hay que introducir suficientes sustituyentes para hacer la molécula asimétrica. Estas moléculas no tienen planos de simetría, centros de inversión o ejes de simetría mayores de C_1 . Las subunidades aromáticas en el calix[4]areno debe seguir el patrón ABCD (se han introducido 3 sustituyentes: B, C y D) o bien AABC (se han introducido 2 sustituyentes: B y C), in embargo en este último, las sustituyentes "A" se deben encontrar en posiciones vecinales y no distales (diametralmente opuestas). De lo contrario no se conseguiría una simetría C_1 sino C_2 . En la figura 15 se muestra este comportamiento.

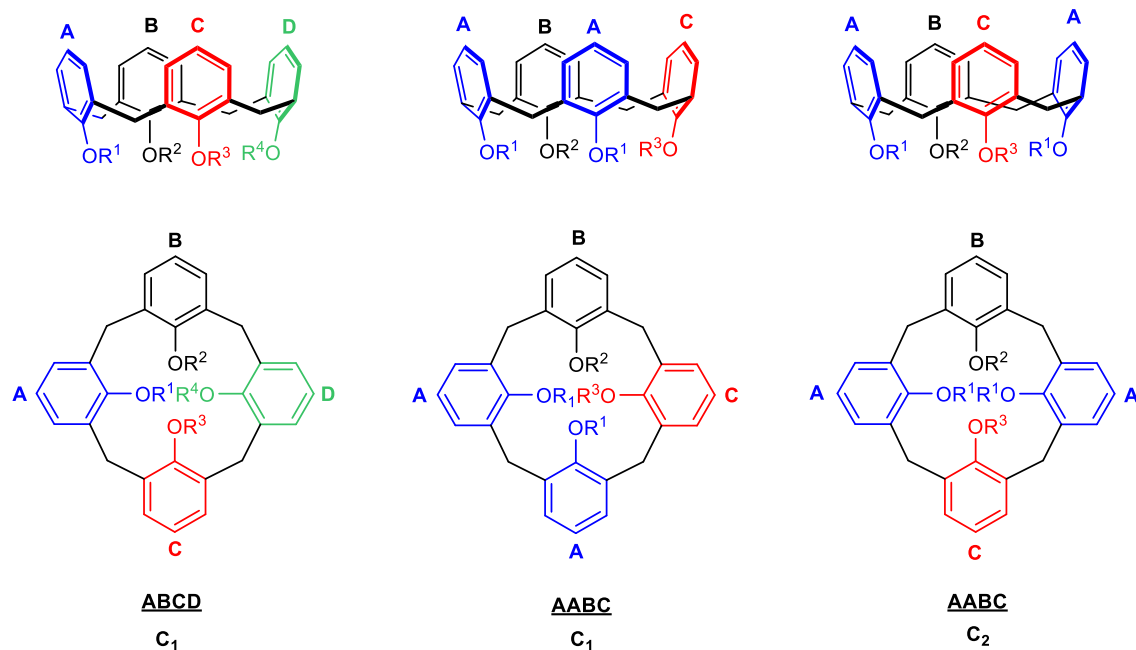


Figura 15 Vista de perfil y de planta de calix[4]arenos quirales con diferentes subunidades aromáticas. A la izquierda con 4 sustituyentes diferentes ABCD; en el medio con 3 sustituyentes diferentes (AABC) y las subunidades "A" en posición vecinal; a la derecha 3 sustituyentes diferentes (AABC), pero con un eje y plano de simetría vertical. Este último es quiral.

- B. Macroциclos que se han hecho quirales por la introducción de sustituyentes aquirales en la posición *meta* de los anillos fenólicos. Esto destruye los planos de simetría verticales de la molécula C_{4v} . Con la introducción de un solo sustituyente en dicha posición se logra la quiralidad inherente, aunque pueden surgir diferentes combinaciones. En la figura 16 se ve un calix[4]areno *meta*-sustituido.

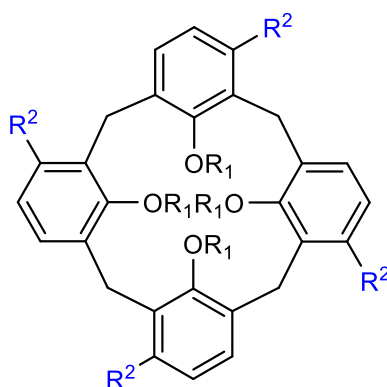


Figura 16 Ejemplo de calix[4]areno quiral por introducción de sustituyentes aquirales en posición *meta* ($R^2 \neq H$)

Los calix[4]arenos quirales han despertado un gran interés especialmente en la química analítica, bioquímica y química de materiales avanzados como mímicos enzimáticos⁶⁰, sensores enantioselectivos,⁶¹ catálisis, como fase estacionaria quiral en cromatografía^{62,63} agentes solvantes quirales en RMN⁶⁴, liberadores de fármacos⁶⁵ y estudios computacionales.

Los calix[4]arenos se encuentran entre las unidades moleculares más investigadas en química supramolecular. Los calix[4]arenos ofrecen multitud de ventajas frente a otras macromoléculas, por ejemplo: ofrecen una cavidad apolar preorganizada, ofrecen una región que puede

captar iones, posee diferentes conformaciones bien definidas y que se pueden modificar racionalmente cambiando los sustituyentes y las huéspedes, también se pueden funcionalizar el *upper* y *lower rim* e incluso hacerlo selectivamente. La cavidad apolar preorganizada tiene un tamaño y forma adecuado para actuar como sistema anfitrión-huésped. La complejación puede ocurrir por efecto hidrofóbico, por interacciones tipo catión- π o mediante la funcionalización del *upper rim* con grupos capaces de formar enlaces de hidrógeno (dadores o aceptores). Por otro lado, captación selectiva de iones se puede lograr incorporando diferentes grupos funcionales en el *lower rim*.

El éxito de los derivados de calix[4]arenos se debe en gran parte al comportamiento fluorescente.⁶⁶ La espectroscopía de fluorescencia es una de las mejores técnicas no invasivas para observar y monitorear eventos a nivel molecular. Los materiales fluorogénicos inteligentes se han empleado por conjugación covalente o no covalente de varios fluoróforos. Cuando estos fluorocromos se enlazan con determinadas especies químicas, emiten una señal óptica mediante la formación de un exciplex, transferencia fotoinducida de electrón (PET), transferencia interna de carga (ICT, *Intramolecular Charge Transfer*), transferencia de protón intermolecular desde una molécula excitada (ESIPT, *Excited State Intramolecular Proton Transfer*), resultando en un aumento de fluorescencia o en quenching. Existen multitud de estrategias para formar calix[4]arenos fluorescentes, destacando: el acoplamiento covalente de fluoróforos al esqueleto macrocíclico, acoplando calix[4]arenos a cadenas poliméricas fluoróforas, desarrollando nanopartículas anfifílicas autoensambladas y mediante nanopartículas metálicas o de sílice recubiertas con calix[4]arenos. El objetivo principal de estas líneas de investigación son desarrollar sistemas eficientes y suficientemente sensibles como para poder monitorear eventos celulares, diagnósticos, liberación de fármacos y materiales ópticos de alto rendimiento entre otros.

Dentro de las aplicaciones de los calix[4]arenos se encuentran diferentes categorías: sistemas anfitrión-huésped, aplicaciones biológicas y ciencia de materiales.

Dentro de los sistemas anfitrión-huésped se pueden diferenciar de diferentes tipos dependiendo de la especie que complejen. De este modo los huéspedes pueden ser cationes, aniones o biomoléculas o incluso bifuncionales (combinación de las anteriores).

Los iones metálicos juegan un papel esencial en una gran cantidad de procesos biológicos (Fe, Na, K, etc.), resultando de este modo muy importantes en medicina. Cuando un ion metálico con efectos nocivos se encuentra en el cuerpo y, además, su concentración es anormalmente elevada, detectarlo es muy importante. Por este motivo se intentan desarrollar sistemas de detección selectivos de iones metálicos en multitud de escenarios. Esto se puede lograr funcionalizando adecuadamente los derivados de calix[4]arenos con heteroátomos básicos (en términos de Lewis) que puedan actuar como donadores de electrones y complejar iones (O, N y S) y con el requisito de que sean fluoróforos. Así se han logrado desarrollar una gran variedad de calix[4]arenos selectivos. En la tabla 7 se muestran datos de diferentes calix[4]arenos capaces de complejar huéspedes de forma selectiva (cationes, aniones, aminoácidos e incluso nucleótidos trifosfatos), estequiometría (ligando:huésped), constante de formación y límite de detección.

Tabla 7 Diferentes receptores fluorescentes, estequiometría de los complejos, constantes de formación y límites de detección de diferentes huéspedes.

Huésped	Estequiometría (L:H)	Constante de formación / log K	Límite de detección	Referencia
Li ⁺	1:1	6.10	- ^a	67
Na ⁺	1:1	8.25	- ^a	67
Na ⁺	1:1	6.94	- ^a	67
Na ⁺	1:1	5.19	- ^a	68
K ⁺	1:1	4.49	- ^a	68
Rb ⁺	1:1	2.94	- ^a	68
Cs ⁺	1:1	6.09	- ^a	68
Ag ⁺	1:1	4.04	450 ppb	69
Ag ⁺	1:1	3.65	- ^a	70
Ag ⁺	1:1	3.85	- ^a	71
Ca ²⁺	1:1	4.09	20 ppb	72
Ca ²⁺	1:1	7.72	2 ppb	73
Sr ²⁺	1:1	6.98	91 ppc	74
Zn ²⁺	1:1	4.69	45 ppb	75
Zn ²⁺	1:1	5.17	36 ppb	76
Zn ²⁺	1:1	4.57	183 ppb	77
Zn ²⁺	1:2	4.79	- ^a	78
Cu ²⁺	1:1	5.38	- ^a	79
Cu ²⁺	1:1	5.69	3 ppb	80
Cu ²⁺	1:1	7.56	1.7 ppb	81
Cu ²⁺	1:1	3.24	0.6 ppb	82
Cu ²⁺	1:1	9.15	0.3 ppb	83
Cu ²⁺	1:1	5.87	1.2 ppb	84
Hg ²⁺	1:1	4.59	- ^a	85
Hg ²⁺	1:1	5.94	20 ppb	86
Hg ²⁺	1:1	4.41	160 ppb	87
Hg ²⁺	1:1	5.34	14 ppb	88
Pb ²⁺	1:1	5.70	2.5 ppb	89
Pb ²⁺	1:1	4.74	42 ppb	90
Pb ²⁺	1:1	4.08	- ^a	91
Cd ²⁺	1: E1	6.98	0.12 ppt	74
Co ²⁺	1:1	5.68	54. 2 ppb	92
Fe ³⁺	1:1	5.34	18 ppb	93
Fe ³⁺	1:1	4.78	16 ppb	94
Fe ³⁺	1:1	8.99	49 ppc	95
Al ³⁺	- ^a	- ^a	48 ppb	96
Al ³⁺	1:1	3.94	- ^a	97
Eu ³⁺	1:1	- ^a	- ^a	67
F ⁻	1:1	4.03	- ^a	98
F ⁻	1:1	5.68	- ^a	99
F ⁻	1:1	4.79	- ^a	99
F ⁻	1:1	7.0	- ^a	100
F ⁻	1:1	3.62	109 ppb	101

^a No se encuentra en la publicación original

Tabla 8 Continuación de la tabla 7

Huésped	Estequiometría (L:H)	Constante de formación / log K	Límite de detección	Referencia
Cl ⁻	1:1	4.38	0.28 ppm	102
I ⁻	1:1	4.17	1.81 ppm	103
I ⁻	1:1	4.25	0.23 ppm	103
I ⁻	1:1	4.30	0.22 ppm	103
HSO ₄ ⁻	-	4.30	- ^a	104
CH ₃ COO ⁻	1:1	5.66	- ^a	105
H ₂ PO ₄ ⁻	1:1	3.16	- ^a	105
H ₂ PO ₄ ⁻	1:4	18.3	- ^a	105
PhCOO ⁻	1:1	4.59	- ^a	105
D-N-Boc-Ala	1:1	1.73	- ^a	106
D-mandelato	1:1	3.02	- ^a	106
L-fenilalaninol	1:1	1.40	- ^a	106
D-fenilalaninol	1:1	2.09	- ^a	106
(R)-fenilglicinol	1:1	1.95	- ^a	107
citrato	1:1	3.62	- ^a	108
Ác. aspártico	1:1	4.81	- ^a	109
Ác. glutámico	1:1	4.59	- ^a	109
triptófano	1:1	- ^a	0.20 ppm	110
ATP	1:1	4.60	1 ppm	111
UTP	1:1	4.34	2 ppm	111
CTP	1:1	4.28	2 ppm	111
TTP	1:1	4.23	3 ppm	111
GTP	1:1	3.97	12 ppm	111

^a No se encuentra en la publicación original

Como se puede apreciar, se han estudiado mucho la complejación de iones y moléculas selectivamente. Modulando racionalmente los grupos funcionales se pueden optimizar los resultados. Los experimentos de complejación de cationes alcalinos dieron buenos resultados. El reconocimiento selectivo de iones tiene una gran variedad de aplicaciones. El Cs⁺ es un catión interesante por su toxicidad. Cuando se encuentra en sangre es capaz de desplazar el K⁺ de las células rojas de la sangre y de los músculos, causando enfermedades cardíacas y cáncer. Algunos cationes metálicos se pueden detectar en cantidades muy bajas, como por ejemplo el Fe³⁺ y el Cd²⁺.¹¹² El Ca²⁺ es un ion metálico muy importante en la salud humana, está ampliamente usado en la electrónica y en la industria metalúrgica. La Ag⁺ es muy útil y tiene grandes aplicaciones en la industria de la biomedicina, farmacia y fotografía. Se ha demostrado que la Ag⁺ actúa como un inhibidor de bacterias e inactiva enzimas al unirse a grupos sulfidrido, de modo que concentraciones elevadas pueden causar daños en el medioambiente. El Al³⁺ es el metal más abundante de la corteza terrestre. Tiene un interminable número de aplicaciones. Sin embargo, se han asociado numerosos problemas con niveles elevados de Al³⁺ en el medioambiente, como neurotoxicidad¹¹³ y el Alzheimer.¹¹⁴ El Cu²⁺ es el tercer metal de transición esencial que se encuentra en el cuerpo humano. Se encuentra involucrado en diferentes procesos fisiológicos controlados por metaloenzimas. A pesar de ello, cantidades elevadas de Cu²⁺ producen concentraciones elevadas de especies oxigenadas reactivas (ROS, *Reactive Oxygen Species*), perjudiciales para otras funciones biológicas.¹¹⁵ Por el otro lado, un déficit de Cu²⁺ produce trastornos neurológicos y hematológicos.¹¹⁶ El Fe³⁺ juega un papel indispensable en los sistemas biológicos. Concentraciones elevadas también producen especies oxigenadas reactivas,

problemas en el metabolismo lipídico y disfunciones celulares. En contrapartida, un nivel bajo de Fe^{3+} causa problemas como la anemia. El Hg^{2+} es uno de los metales más tóxicos que se conocen. Causa severos daños neurológicos y nefrológicos. En consecuencia, su bioacumulación es un problema muy serio. Hay variadas fuentes de Hg^{2+} , como emisiones volcánicas o actividades humanas, como puede ser el proceso cloro-álcali o la industria minera de oro.¹¹⁷ El Pb^{2+} se puede almacenar en tejidos blandos y causa trastornos cardiovasculares, digestivos y en el desarrollo.¹¹⁸ Es ampliamente utilizado en la industria de la automoción. Destaca su presencia en gasolinas (aunque no actualmente) y en baterías. El Zn^{2+} es un importante micronutriente en los seres humanos. Su deficiencia puede causar perjuicios en el metabolismo y desarrollo. Niveles desequilibrados de Zn^{2+} se asocian con algunos trastornos como Alzheimer, hiperalgesia o diabetes.¹¹⁹

Los aniones se encuentran abundantemente en la naturaleza y juegan un papel importante en procesos biológicos necesarios para la vida, ya que participan de forma activa en la producción de energía, comunicación celular y homeostasis. Un desequilibrio en las concentraciones intracelulares de aniones causa múltiples trastornos amiloides o fibrosis cística. Aniones que se encuentran en la naturaleza suponen un problema serio en diferentes partes del mundo. Por ejemplo, la exposición prolongada a AsO_4^{3-} se asocia al aumento de casos de diabetes, enfermedades en la piel, hipertensión y varios tipos de cáncer. Los aniones PO_4^{3-} y SO_4^{2-} causan problemas renales en los seres humanos. El ClO_4^- procedente de la industria de los explosivos tienen un gran impacto sobre el medioambiente. Por otro lado, el anión F^- ha recibido gran atención desde que se demostró que contribuye a la salud dental y en el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, concentraciones excesivas de F^- se manifiestan en forma de fluorosis dental e incluso esquelética y problemas nefrológicos.

Otra aplicación muy interesante de estos derivados son los receptores de compuestos explosivos nitroaromáticos como TNT, TNP, DNT, RDX y PETN (trinitrotolueno, trinitrofenol, dinitrotolueno, ciclotrimetilentrinitramina, tetranitrato de pentaeritritol) entre otros. Por cristalografía de RX se encontró que se establece una interacción anfitrión-donador-huésped-aceptor, es decir se produce una transferencia de carga.

En el campo de la biomedicina, los derivados de calix[4]arenos tienen cada vez más aplicaciones. Pueden actuar como eficientes administradores de fármacos y transporte de neurotransmisores. Es posible transportar serotonina y dopamina en medio ácido y neutro. Estos derivados también son capaces de transportar fármacos como ibuprofenos, acetaminofeno y tamixofeno.¹²⁰ En otro estudio se demostró que se pueden emplear derivados de calix[4]arenos como portadores de curcumina en sistemas oculares in vitro y in vivo. La curcumina es una molécula presente en la naturaleza con múltiples propiedades terapéuticas, pudiendo actuar como antioxidante, antimicrobiológico, antiinflamatorio y antitumoral. Esto es interesante porque si bien la curcumina se encuentra presente en diversos alimentos como raíces de plantas, mostaza, curry e incluso hay extractos comerciales, su solubilidad en agua es baja, su estabilidad química es baja (frente a agentes redox, ácido-base y luz) y la biodisponibilidad también es limitada. Estos factores hacen que la administración de cúrcuma mediante un derivado de calix[4]areno como portador sea muy interesante. En otra investigación se desarrolló un material de naturaleza orgánica e inorgánica que consiste en una superficie mesoporosa modificada con calix[4]arenos. Este material puede actuar como administrador de doxorubicina, un fármaco muy empleado en quimioterapia. Ofrece una liberación prolongada y controlada del fármaco.

Mediante la correcta funcionalización de los derivados de calix[4]areno se pueden detectar aminoácidos y nucleótidos, que no solamente forman parte de proteínas, sino que se encuentran involucrados en la comunicación celular. Por ejemplo, en la fosforilación en cascada de proteínas o en la expresión genética. El ácido aspártico y glutámico son importantes neurotransmisores. Niveles anormales de neurotransmisores derivados del ácido glutámico sugieren tener relación con la aparición del Parkinson. Los NTP (ATP, GTP, CTP, UTP y TTP) juegan papeles fundamentales en todos los sistemas vivos. Cabe mencionar, que, si bien se han podido detectar exitosamente, todavía no es posible diferencias entre los distintos NTP con estos receptores fluorescentes. Se ha descubierto que determinados derivados de calix[4]areno con bases nitrogenadas como la guanina y grupos hidrofóbicos con cadenas largas en el *upper* y *lower rim* eran capaces de interaccionar con cadenas de ADN y transportar algunos genes a través de la membrana celular (transfección).¹²¹ Hay numerosos agentes transfectivos y algunos presentan mejor eficiencia que los métodos convencionales. Además, muchos de ellos presentan una toxicología despreciable a esa concentración.

3. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO

Como se ha explicado en la introducción, la química de los calix[4]arenos funcionalizados en el *upper rim* y *lower rim* ha sido ampliamente estudiada. Estos compuestos pueden tener un gran número de aplicaciones en diferentes ámbitos. De este modo los objetivos iniciales de este trabajo fueron los siguientes:

1. Estudio de diferentes posibilidades sintéticas de grupos que puedan ser utilizados para funcionalizar calix[4]arenos.
2. Funcionalizar de forma racional las posiciones del *upper* y *lower rim* de los calix[4]arenos
3. Funcionalización selectiva de los derivados de calix[4]areno.
4. Desarrollo y puesta a punto de una ruta sintética del *cono* 5,17-dimetiltiol-26,28-dimetoxicalix[4]areno-25,27-corona-5.

En vista de los antecedentes bibliográficos explicados, este compuesto podría tener aplicaciones potenciales muy variadas en un gran número de disciplinas, especialmente en el campo del reconocimiento de secuencias de aminoácidos al fijarse sobre una superficie laminar de oro.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis y caracterización de los compuestos

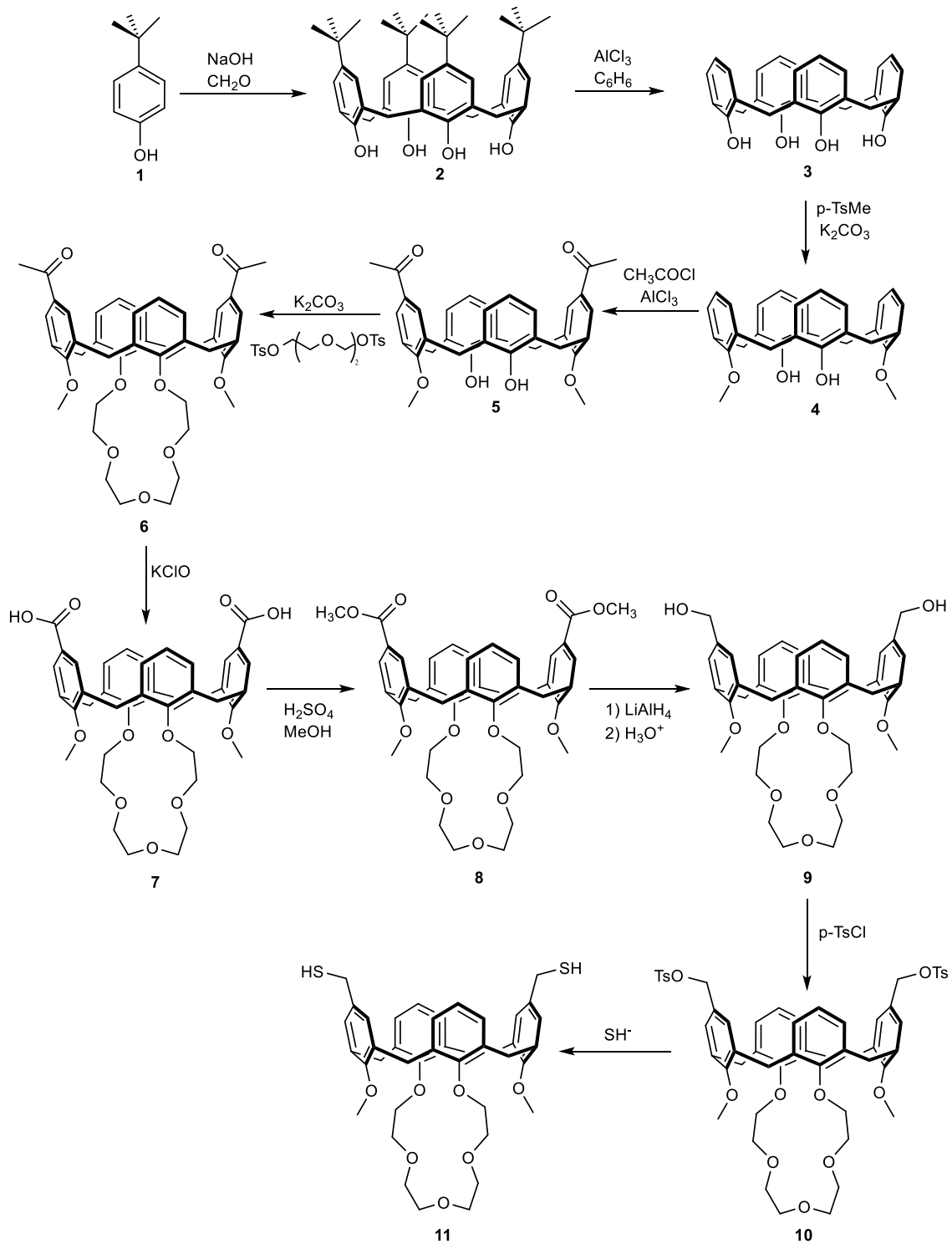
Se barajaron diferentes rutas sintéticas, sin embargo, las más prometedoras son la ruta A y la ruta B (ver esquema 2 y 3, respectivamente), que, a pesar de tener semejanzas al principio de la síntesis, la longitud de las rutas es muy diferente.

De acuerdo con la ruta sintética A propuesta en el esquema 2, la preparación del compuesto **11** se realizaría en 10 pasos: el primero consistiría en la formación del macrociclo de **2** a partir de **1** por catálisis básica como se describe en la bibliografía. En segundo lugar, se eliminaría los restos alquílicos en posición relativa *para*, mediante una reacción de dealquilación en condiciones de Friedel-Crafts para obtener el compuesto **3**. Seguidamente se obtiene el producto de sustitución diametralmente opuesta **4** al tratarlo con un agente alquilante en presencia de base. A continuación, se obtiene **5** por introducción de un grupo acetilo mediante un proceso de acilación Friedel-Crafts. El siguiente paso es la protección de los grupos hidroxilos libres por formación de un éter corona **6** al hacerlo reaccionar con ditosilato de tetraetilenglicol. Posteriormente se formaría el ácido carboxílico **7** por oxidación con hipoclorito sódico. El siguiente paso consiste en una esterificación de Fischer por reacción de **7** con metanol en medio ácido para formar **8**, que por posterior reducción con hidruro de litio y aluminio se obtendría **9**. A continuación, se trataría con tosilato sódico para dar **10**, que finalmente reaccionaría un agente sulfonante para dar **11**. Esta ruta sintética es la que se presenta como más prometedora. Sin embargo, solamente se pudo completar la mitad de las etapas.

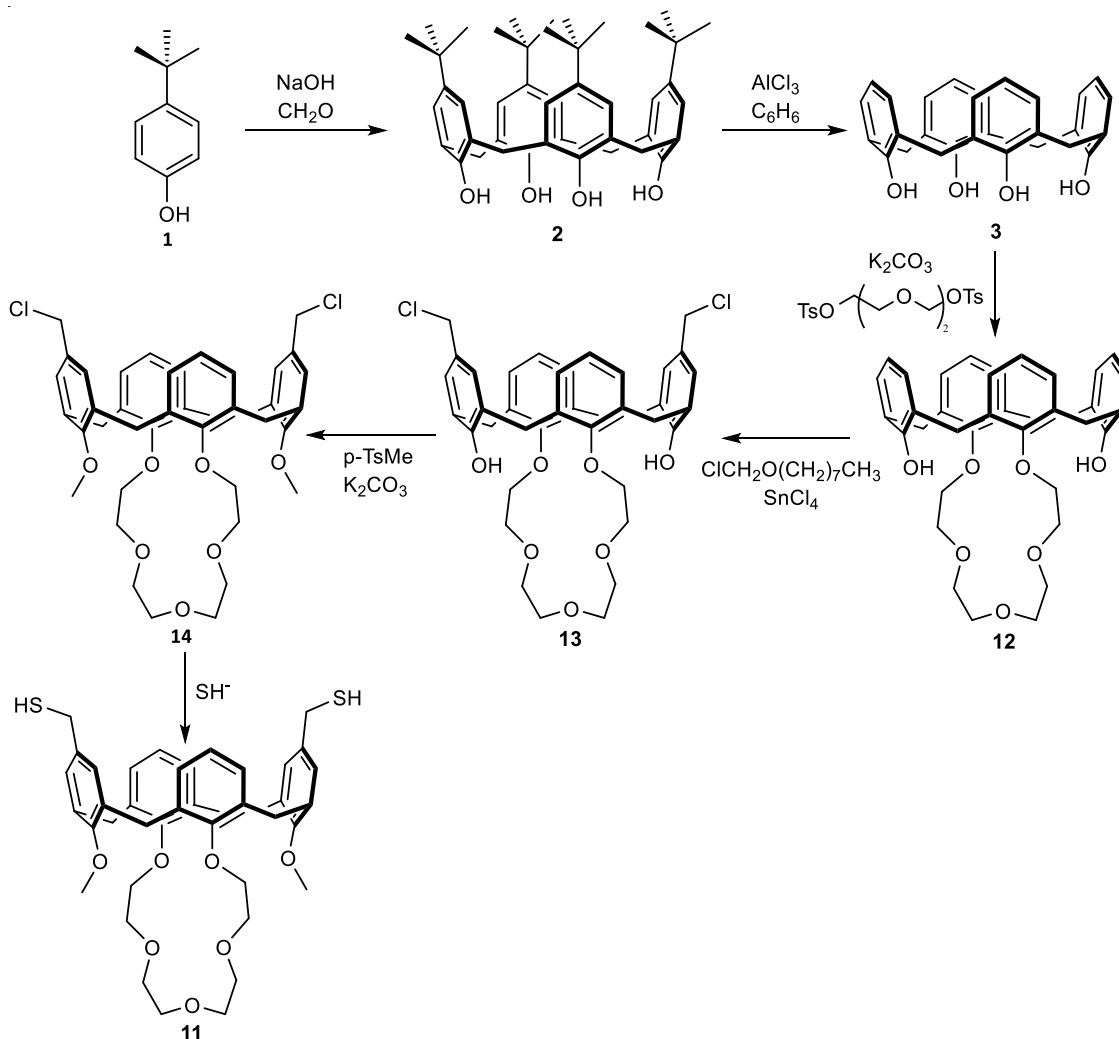
La ruta B consta de 6 pasos. Al igual que en la ruta A, el primer paso consiste en la formación de un macrociclo de cuatro subunidades fenólicas (**2**) a partir de **1** por catálisis básica. El siguiente paso consiste en eliminar los restos alquílicos en posición relativa *para*, por reacción con AlCl_3 en benceno para dar **3**, que se hace reaccionar con ditosilato de tetraetilenglicol en presencia de base para formar el éter corona **12**. A continuación, se hace reaccionar **12** con $\text{ClCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ en presencia de SnCl_4 en la reacción del haloformo para dar **13**. Posteriormente se hace reaccionar **13** con un agente alquilante en presencia de una base para dar el producto **14**, que por tratamiento con agente sulfonante daría el compuesto **11**.

A pesar de que la ruta sintética B cuenta con un menor número de etapas, durante el cuarto paso en el que se trata el éter corona **12** con $\text{ClCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ en presencia de SnCl_4 , la reacción no transcurre del modo esperado. Tras 15 minutos de reacción se forma un sólido en suspensión que colorea la disolución de color fucsia. Mediante RMN de ^1H no se encontraron señales del reactivo y solamente se identifican señales del $\text{ClCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ de partida, tampoco se encontraron señales en la región aromática. Esto sugiere que el reactivo **12** se degrada en esas condiciones de reacción.

A continuación, se discuten las condiciones de reacción de cada etapa de la ruta sintética A, así como la forma en la que transcurren y aspectos importantes de las mismas.

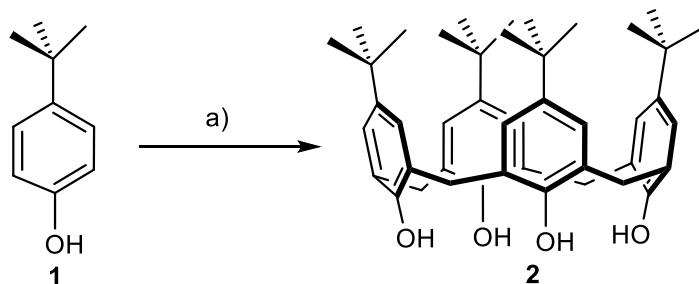


Esquema 2 Propuesta de la ruta sintética A



Esquema 3 Propuesta de la ruta sintética B

En primer lugar, se lleva a cabo la síntesis de **2** por reacción de **1** con formaldehído en disolución acuosa en presencia de base NaOH (Esquema 4).



Esquema 4 Reacción de formación de **2**. a) Condiciones y reactivos: NaOH, formaldehído a reflujo durante 48 h.

Como se vio en la introducción, el producto que se forma depende de diferentes factores, siendo la base y su concentración el factor más relevante (Figura 12 Efecto de la concentración de base en la formación de *p*-tercbutilcalix[*n*]areno *n*=4,6). La cantidad óptima de NaOH es de 0.03-0.04 equivalentes. Los rendimientos en función del tiempo de reacción son los siguientes: 0.5 h (58%), 1 h (59%), 2 h (60%), 10 h (44%). El tiempo de reacción parece ser un factor mucho menos significativo que la cantidad de base empleada. Además, la formación del tetrámero no se favorece al aumentar la relación de formaldehído/*p*-tercbutilfenol desde 1:1 a 5:1.

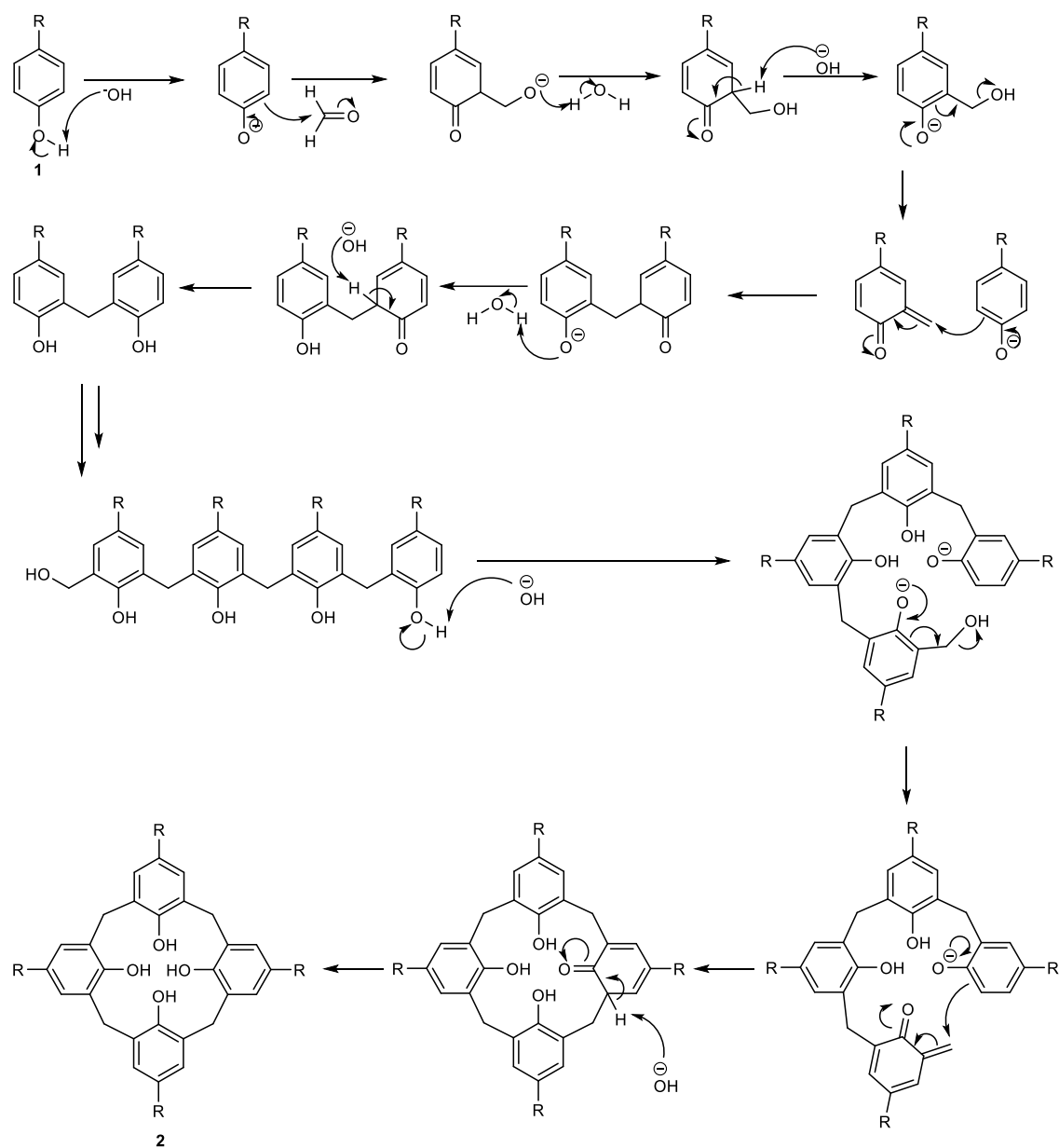
El *p*-tercbutilfenol es el reactivo más ampliamente utilizado para obtener calix[n]arenos. Esto es así porque muestra unos rendimientos elevados y el reactivo es barato y asequible. Sin embargo, no es el único compuesto capaz de formar calix[n]arenos. El *p*-tercpentilfenol¹²² y el *p*-tercoctilfenol¹²³ reaccionan de una forma parecida al *p*-tercbutilfenol, pero los productos de reacción son algo más difíciles de aislar y los rendimientos son ligeramente inferiores. Además, los estos precursores tienen unos costes mayores. Se han llevado a cabo diferentes estudios con otros fenoles *para*-sustituídos, sin embargo, los rendimientos son sensiblemente más pobres. Por ejemplo, se puede emplear 4-nitrofenol, ácido 4-hidroxibenzóico o 4-cianofenol (entre otros), pero los productos de reacción son amorfos y no se pueden extraer.¹²⁴ Los compuestos que dan mejores resultados son fenoles con *para*-sustituyentes activantes, particularmente grupos alquilo. Las cadenas alquílicas largas dan rendimientos bajos, pero dan hexámeros y tetrámeros.¹²⁵ El *p*-cresol puede reaccionar para dar una mezcla de hexámero y heptámero con rendimientos excelentes (74% y 22%, respectivamente).^{126, 127} En la tabla 9 se muestran más ejemplos.

Tabla 9 Productos de ciclación de diferentes fenoles

Reactivo	Producto	Referencia
<i>p</i> -tercbutilfenol	Tetrámero	67
<i>p</i> -tercpentilfenol	Tetrámero	122
<i>p</i> -tercoctilfenol	Tetrámero	123
4-nitrofenol	Amorfo	124
Ácido 4-hidroxibenzóico	Amorfo	124
4-hidroxiacetofenona	Amorfo	124
1,4-dihidroxibenceno	Amorfo	124
4-fenoxifenol	Amorfo	124
Alcohol 4-hidroxibencílico	Amorfo	124
4-cianofenol	Amorfo	124
<i>p</i> -cresol	Hexámero y Heptámero	126, 127
<i>p</i> -isopropilfenol	Octámero	128
<i>p</i> -isopropenilfenol	Hexámero y Octámero	128
<i>p</i> -fenilfenol	Tetrámero, Pentámero, Hexámero y Octámero	129
<i>p</i> -bencilfenol	Pentámero, Hexámero y Octámero	130, 131
<i>p</i> -adamantilfenol	Octámero	132
<i>p</i> -(2-isopropil-5-metilciclohexil)fenol	Octámero	133
<i>p</i> -(1,1-dimetil-1- <i>p</i> '-metoxifenil)-metilfenol	Octámero	134
8-(<i>p</i> -hidroxifenil)-mentone	Pentámero, Hexámero y Octámero	135
<i>p</i> -benciloxifenol	Octámero	136
<i>o</i> -naftol	Tetrámero	137

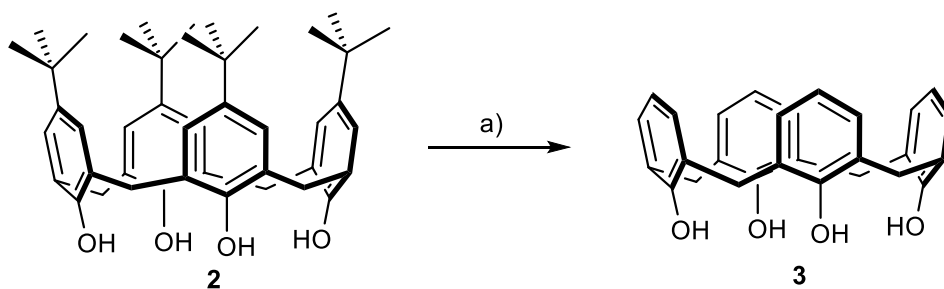
El producto se puede aislar fácilmente por extracción y sucesivos lavados con agua para eliminar las sales remanentes. El compuesto se caracterizó por ¹H-RMN en CDCl₃. El espectro muestra las siguientes señales: un singulete a 10.3 ppm correspondiente a los hidrógenos hidroxílicos, singulete a 7.05 ppm correspondientes a los hidrógenos aromáticos en posición relativa *meta* a los grupos hidroxilo, el sistema AX se corresponde con los hidrógenos metilénicos con doblete a 4.25 ppm y doblete a 3.5 ppm (con una constante de acoplamiento, J, de 13.6 Hz) y los hidrógenos del grupo tercbutilo a 1.21 ppm.

El mecanismo de la reacción de ciclación por catálisis básica se muestra en la figura 5:



Esquema 5 Mecanismo de reacción de la formación del tetrámero *p*-tercbutilcalix[4]areno ($R=\text{tBu}$)

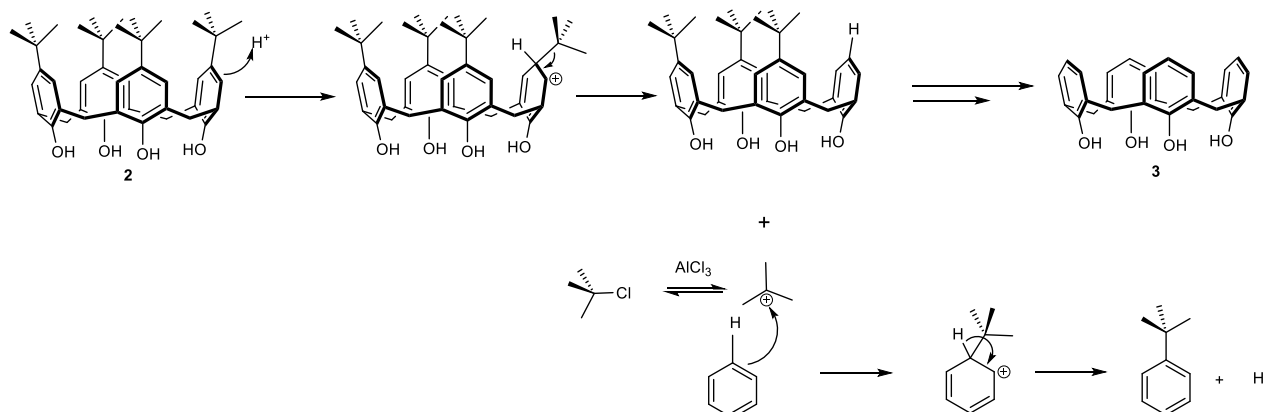
Una vez formado **2** se hace reaccionar con AlCl_3 en benceno seco para dar el producto de retro-Friedel-Crafts **3**, tal y como se indica en el esquema 6.



Esquema 6 Reacción de formación de **3**. a) Condiciones y reactivos: AlCl_3 en benceno a reflujo a 85°C durante 1 h.

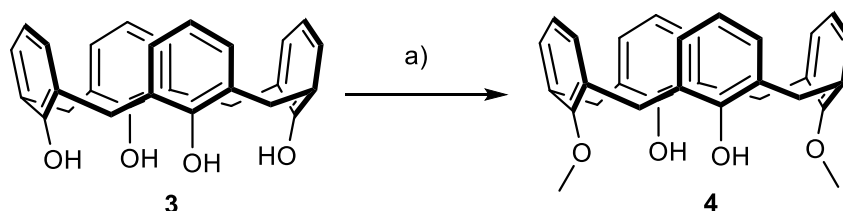
Lo que ocurre en la reacción es una transferencia de resto alquílico desde **2** hacia el fenol (Ver el mecanismo de reacción en el esquema 7). Este proceso no es concertado. Lo que ocurre primero es una reacción de dealquilación "retro"-Friedel-Crafts, que comienza con la reacción de adición de un protón al macrociclo en posición relativa *para*, para dar un carbocatión, que, si bien se estabiliza por resonancia a lo largo del anillo, rápidamente sufre una reacción de eliminación del resto *terc*butilo, en forma de carbocatión estabilizado, ya que la carga positiva recae sobre un carbono *ter*cnario. Este carbocatión se encuentra en equilibrio con el cloruro de *terc*butilo, que se forma al reaccionar con AlCl_3 . Posteriormente lo que ocurre es una alquilación de Friedel-Crafts, que comienza con la adición del catión *terc*butilo sobre una molécula de benceno en posición relativa *para*, para dar un macrociclo catiónico, que posteriormente sufre una reacción de eliminación en la que el grupo saliente es un protón. Finalmente se obtiene **3** y *p*-*terc*butilfenol como productos de reacción.

El producto se puede aislar fácilmente por extracción con acetato de etilo y sucesivos lavados con agua para eliminar las sales de aluminio remanentes. El compuesto se caracterizó por ^1H -RMN en CDCl_3 . El espectro muestra las siguientes señales: un singulete a 10.20 ppm correspondiente a los protones hidroxílicos, un doblete a 7.70 ppm correspondiente a los hidrógenos en posición relativa *meta*, un triplete a 6.70 ppm correspondiente a los hidrógenos en posición relativa *para*, y los hidrógenos metilénicos como singuletes anchos a 4.30 ppm y 3.50 ppm.



Esquema 7 Mecanismo de reacción de dealquilación Retro-Friedel-Crafts

La síntesis de **4** se lleva a cabo por tratamiento de **3** con tosilato de metilo en presencia de una base como K_2CO_3 , de acuerdo con el esquema 8.

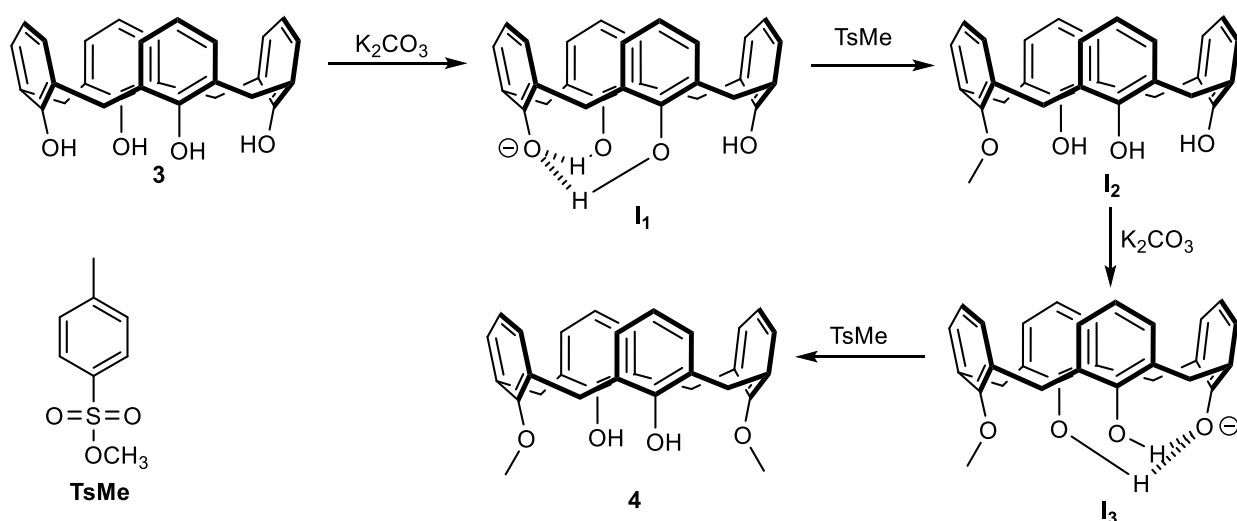


Esquema 8 Reacción de formación de **4**. a) Condiciones y reactivos: *p*-TsOMe, K_2CO_3 en CH_3CN a reflujo a $120\text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 h.

En primer lugar, la base capta el hidrógeno más ácido de **3** (un hidrógeno hidroxílico. Posición relativa 26) y se forma la especie aniónica **11**, que se estabiliza por dos enlaces de hidrogeno de los hidroxilos adyacentes. Posteriormente se produce el ataque nucleófilo sobre el tosilato de metilo para formar el compuesto **12**. A continuación, la base capta el hidrógeno ácido en posición

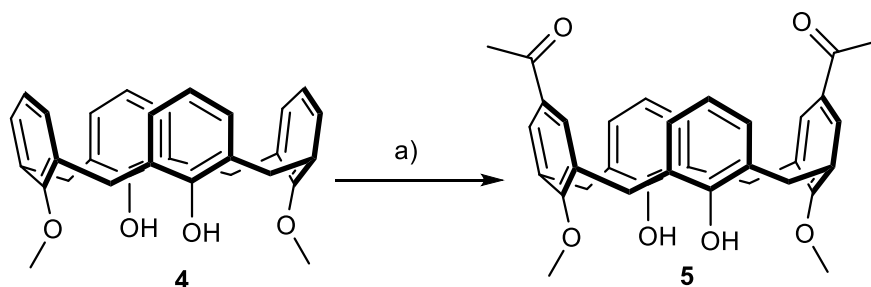
diametralmente opuesta al anterior (posición relativa 28) y se forma la especie aniónica **I3**. Esto ocurre así porque cuando la base capta el hidrógeno hidroxílico en posición relativa 27, solamente se podría formar un enlace de hidrógeno (solo tiene un hidroxilo adyacente), mientras que en la posición 28 se pueden establecer dos enlaces de hidrógeno, lo cual estabiliza mucho más la especie aniónica. Sin embargo, es posible obtener el producto con los grupos alquilados en posición vecinal, sin embargo, la formación está menos favorecida y requiere condiciones más fuertes (bases muy fuertes, como NaH en DMF/THF). Posteriormente se produce otro ataque nucleófilo a una molécula de tosilato de metilo, para dar **4** (Esquema 9).

Durante la reacción ocurre un cambio de color de la disolución de blanco a rosa claro. La reacción transcurre de forma cuantitativa. El producto se puede aislar fácilmente por extracción y sucesivos lavados con agua para eliminar las sales remanentes. El compuesto se caracterizó por $^1\text{H-RMN}$ en CDCl_3 . El espectro muestra las siguientes señales: un singlete a 7.73 ppm correspondiente a los hidrógenos hidroxílicos, doblete a 7.08 ppm correspondientes a los hidrógenos aromáticos en posición relativa *meta* a los grupos hidroxilo, doblete a 6.85 ppm correspondiente a los hidrógenos aromáticos en posición relativa *meta* a los grupos metoxi, los hidrógenos en posición relativa *para* aparecen como triplete a 6.68 ppm, el sistema AX se corresponde con los hidrógenos metilénicos con doblete a 4.30 ppm y doblete a 3.40 ppm y los hidrógenos del grupo metoxi como singlete a 3.96 ppm.



Esquema 9 Mecanismo de reacción de la formación de **4**

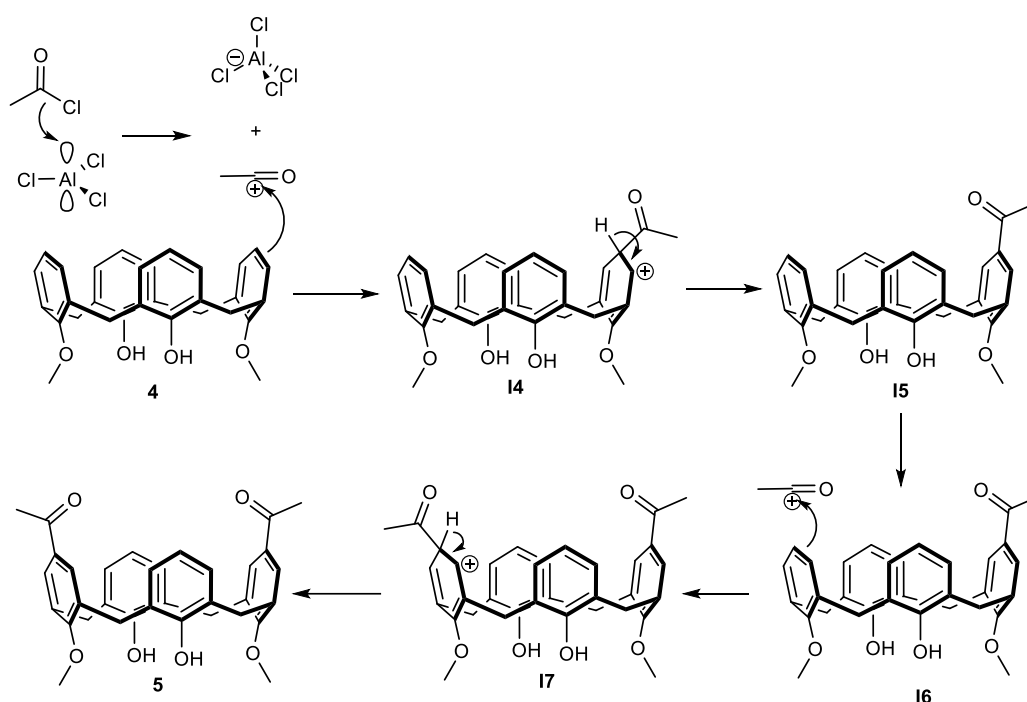
La síntesis de **5** se realiza por reacción de **4** con cloruro de acetilo y AlCl_3 , como se indica en el esquema 10.



Esquema 10 Reacción de formación de **5**. a) Condiciones y reactivos: cloruro de acetilo, AlCl_3 en CH_2Cl_2 anhidro a 0°C durante 24 h.

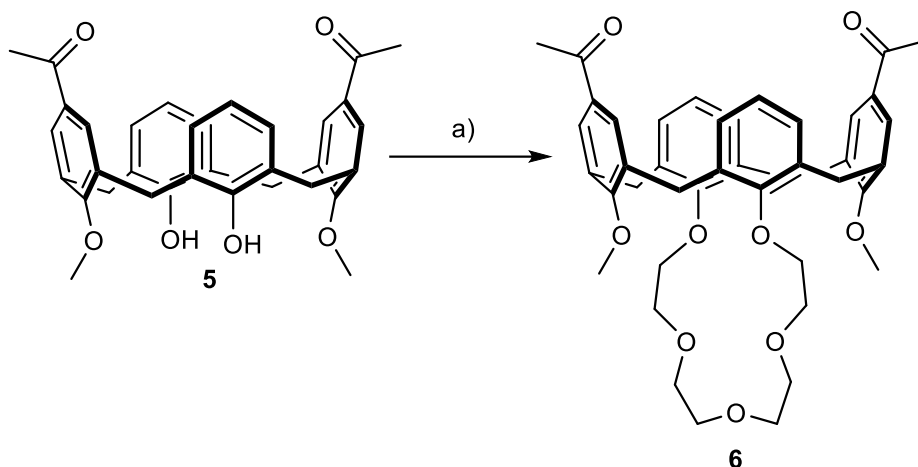
Lo que ocurre en primer lugar es la reacción ácido-base de Lewis entre el cloruro de acetilo y el AlCl_3 . El AlCl_3 es un ácido de Lewis (deficiente en electrones y tiende a dimerizar), ya que posee un orbital p vacío (Ver esquema 11). Ocurre un reordenamiento de electrones, en el que el ácido de Lewis capta los electrones cedidos por el cloruro del cloruro de acetilo. Se forma un compuesto aniónico, AlCl_4^- (el aluminio ha solventado su insuficiencia electrónica) y un catión acilo estabilizado por resonancia (por interacción del orbital vacío en el carbono con los electrones del par no enlazante del oxígeno), CH_3CO^+ . Un par de electrones de **4** (nucleófilo) ataca rápidamente al catión acilo (electrófilo), formando un enlace C-C y produciendo un carbocatión intermedio (ya no es aromático). Por último, se obtiene el producto de sustitución alquilado neutro, que recupera su aromaticidad por pérdida de un protón y formación de un doble enlace. El protón es captado por un cloruro del AlCl_4^- , dando HCl y AlCl_3 , que forma un aducto ácido base con el oxígeno carbonílico rico en densidad electrónica ($\text{C}=\text{O}\cdots\text{AlCl}_3$).

El producto se puede aislar fácilmente por extracción y sucesivos lavados con agua para eliminar las sales remanentes. El compuesto se caracterizó por ^1H -RMN en CDCl_3 . El espectro muestra las siguientes señales: un singlete a 8.45 ppm correspondiente a los hidrógenos hidroxílicos, singlete a 7.74 ppm correspondientes a los hidrógenos aromáticos en posición relativa *meta* a los grupos metoxi, doblete a 6.88 ppm correspondiente a los hidrógenos aromáticos en posición relativa *meta* a los grupos hidroxilo, los hidrógenos en posición relativa *para* a los grupos hidroxilo aparecen como triplete a 6.73 ppm, el sistema AX se corresponde con los hidrógenos metilénicos con doblete a 4.26 ppm y doblete a 3.97 ppm, los hidrógenos del grupo acetilo como singlete a 3.97 ppm y los del grupo metoxi a 2.53 ppm.



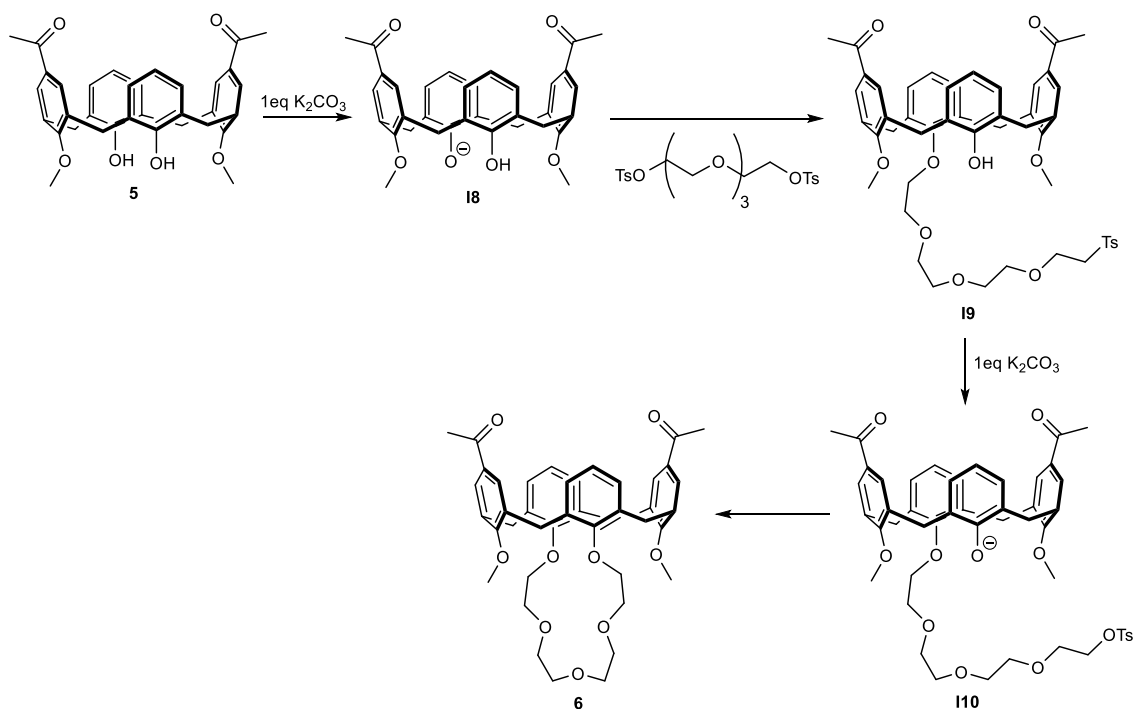
Esquema 11 Mecanismo de reacción de acilación de Friedel-Crafts

La síntesis de **6** se lleva a cabo por reacción de **5** con ditosilato de tetraetilenglicol y base Cs_2CO_3 en CH_3CN , de acuerdo con el esquema 12.



Esquema 12 Reacción de formación de **6**. a) Condiciones y reactivos: ditosilato de tetraetilenglicol, Cs_2CO_3 en CH_3CN a reflujo a 120°C .

En primer lugar, tiene que ocurrir la captación de un hidrógeno ácido (hidroxílico) por parte de la base para formar la especie aniónica **18**. En esta ocasión el compuesto es menos estable, ya que no se puede estabilizar la carga negativa por enlaces de puentes de hidrógeno, por lo que la formación no está tan favorecida. Por este motivo, se debe dejar **5** con la base a reflujo durante un par de horas. Una vez ha ocurrido esto se añade lentamente el ditosilato de tetraetilenglicol, que sufrirá un ataque nucleófilo y formará **19**. La cinética de esta reacción es lenta. Pasadas 24 h se añade otro equivalente de base para deprotonar el otro hidroxilo y formar el compuesto **110**, el cual atacará al centro electrofílico del tosilato de tetraetilenglicol anclado en la posición diametralmente opuesta. Esta reacción también tiene una cinética lenta. Finalmente se obtiene **6** (Esquema 13).



Esquema 13 Mecanismo de formación del éter corona **6**

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Técnicas e instrumentos empleados en el estudio de los compuestos sintetizados

Los compuestos obtenidos han sido caracterizados mediante la utilización de diferentes técnicas, tales como: espectroscopía infrarroja, espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) y espectroscopía de masas.

5.1.1. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Los espectros realizados han sido de ^1H y ^{13}C , empleando cloroformo deuterado (CDCl_3) y dimetil sulfóxido deuterado (DMSO-d_6) como disolventes. Los equipos utilizados fueron un Bruker AV-400 y un Varian 500. Los valores de desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón, tomando como referencia interna el tetrametilsilano. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en todos los casos en hertzios (Hz). También se obtuvieron espectros bidimensionales, HSQC, referidos al acoplamiento que existe entre los átomos de carbono e hidrógeno en la molécula.

5.1.2. Espectrometría de masas

Los espectros de masas se han registrado en un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo (MS-TOF) Bruker Maxis Impact con fuente de ionización de electrospray (ESI).

5.2. Preparación de compuestos

Los reactivos utilizados durante esta síntesis están comprados en ACROS ORGANICS y en Aldrich. Los disolventes anhidros se secaron mediante el uso de tamices moleculares introduciéndolos en el disolvente y generando una atmosfera inerte en el mismo con N_2 .

Los procedimientos representativos se describen detalladamente a continuación.

5.2.1. Preparación de *p*-terc-butilcalix[4]areno 2

Sobre una disolución de 20 mL formada por 20 g (133.3 mmol) de *p*-tercbutilfenol y 0.24 g (6.0 mmol, 0.045 eq) de NaOH, se añaden 20 mL de formaldehído. La disolución se calienta a reflujo con agitación magnética vigorosa durante 46 h a 50 °C. Transcurrido ese tiempo se calienta a durante 2 h a 110 °C. Una vez pasado este tiempo, se forma un sólido amarillento, que posteriormente se filtra y se neutraliza con HCl 10M durante 1 h. Se vuelve a filtrar el sólido,

lavándose con agua y secándose a 110 °C durante 30 minutos. Posteriormente se vierte el sólido sobre un matraz y se añade 140 g de difenil éter. Se calienta el matraz a reflujo durante 2 h a 260 °C. Después se extrae con 200 mL de acetato de etilo. Se obtiene un producto sólido de color grisáceo, que se purifica por recristalización en tolueno. Finalmente se aísla el compuesto como un sólido de color blanco (9.29 g, 14.3 mmol, Rdto=43%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm), 10.3 (s, 4H), 7.05 (s, 8H), 4.25 (d, *J*=13.6 Hz, 4H), 3.5 (d, *J*=13.6 Hz, 4H), 1.21 (s, 36H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 146.75x4, 144.1x8, 127.7x8, 125.9x4, 33.8x4, 32.3x2, 31.2x12

5.2.2. Preparación de calix[4]areno 3

Una disolución de 3.52 g (5.43 mmol) de *p*-tercbutilcalix[4]areno en 80 mL de benceno seco se agita vigorosamente y se calienta a reflujo a 85 °C bajo atmósfera inerte. Posteriormente se añaden lentamente 3.80 g (28.51 mmol) de AlCl₃. Transcurrida 1 h se vierte la disolución sobre un Erlenmeyer con hielo y 250 mL de HCl 0.1M. Posteriormente se extrae con acetato de etilo, que, por posterior eliminación del disolvente al rotavapor y secado al vacío, se aísla el producto como un sólido de color blanco (2.22 g, 4.24 mmol, Rdto=78%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm), 10.20 (s, 4H), 7.70 (d, *J*=7.6 Hz, 8H), 6.70 (t, *J*=7.6Hz, 4H), 4.30 (s, 4H), 3.50 (s, 4H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 148.75x4, 129.1x8, 128.3x8, 122.3x4, 31.2x4

5.2.3. Preparación de 26,28-dimetoxicalix[4]areno 4

Se prepara una disolución de 5.0 g (11.8 mmol) de calix[4]areno en 100 mL de CH₃CN, se agita enérgicamente y se calienta a reflujo. Posteriormente se añaden 1.78 g (12.9 mmol) de K₂CO₃ y 4.38 g (23.5 mmol) de tosilato de metilo. Transcurridas 24 h se elimina el disolvente en el rotavapor y queda un residuo de color rosado. Se extrae con 20 mL (x 3) de CH₂Cl₂ y se lava con 20 mL (x3) de HCl 1N y por último con 20 mL (x3) de disolución saturada de NaCl. Se seca con MgSO₄, se elimina el disolvente en el rotavapor y se seca a vacío. Finalmente se obtiene el producto como un sólido de color blanco (5.2 g, 11.4 mmol, Rdto=97%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm), 7.73 (s, 2H), 7.08 (d, *J*=7.5 Hz, 4H), 6.85 (d, *J*=7.5 Hz, 4H), 6.68 (t, *J*=7.5 Hz, 4H), 4.30 (d, *J*=13.1 Hz, 4H), 3.96 (s, 6H), 3.40 (d, *J*=13.1 Hz, 4H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 153x4, 132x4, 128.9x4, 128.5x4, 128.1x2, 125.3x2, 119x4, 63.8x2, 31.2x4

5.2.4. Preparación de 5,17-diacetil-26,28-dimetoxicalix[4]areno 5

En un matraz con atmósfera de nitrógeno se prepara una disolución con 3.56 g (7.9 mmol) de 26,28-dimetoxicalix[4]areno en 210 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Se agita esta disolución y se somete a un baño de hielo. En otro matraz con atmósfera de nitrógeno se prepara una disolución de 4.18 g (31.4 mmol) AlCl₃ anhidro en 140 mL de CH₂Cl₂ y se añaden 6.16 mL (6.78 g, 86.3 mmol) de cloruro de acetilo. Se agita hasta que se disuelva por completo. Posteriormente se añade esta disolución gota a gota sobre el otro matraz y se deja reaccionar durante 24 h. Pasado este tiempo, se lava con 300 mL (x2) de HCl 6N y con 300 mL (x2) de agua. Se seca con MgSO₄ se elimina el disolvente en el rotavapor. Por último, se seca a vacío y se obtiene un sólido blanco en forma de polvo (3.81 g, 7.1 mmol, Rdto=90%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm), 8.45 (s, 2H), 7.75 (s, 2H), 6.88 (d, *J*=7.6 Hz, 4H), 6.73 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 4.25 (d, *J*=13.3 Hz, 4H), 3.97 (s, 6H), 3.48 (d, *J*=13.3 Hz, 4H), 2.53 (s, 6H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 196.6x2, 157.8x2, 152.9x2, 132.1x2, 129.5x4, 129.3x4, 129x4, 127.7x4, 125.6x2, 63.7x2, 31.2x4, 26.2x2

5.2.5. Preparación del cono 5,17-diacetil-26,28-dimetoxicalix[4]areno-25,27-corona-5 6

Se prepara una disolución con 3.42 g (6.4 mmol) de 5,7-diacetil-26,28-dimetoxicalix[4]areno, 6.26 g (19.2 mmol) de Cs₂CO₃ y en 420 mL de CH₃CN. Se pone a agitar la disolución y a reflujo a 130 °C durante 1 h. Transcurrido ese tiempo se añaden 3.22 g (6.4 mmol) de tosilato de tetraetilenglicol y se mantiene a reflujo durante 24 h. Cuando pasa ese tiempo se añaden otros 6.26 g (19.2 mmol) de Cs₂CO₃ y se deja reaccionar durante otras 24 h. Transcurrido este tiempo se filtra el compuesto y se evapora el disolvente en el rotavapor, obteniéndose un residuo sólido de color marrón. El compuesto se purifica mediante una columna cromatográfica con una disolución de CH₂Cl₂/EtOH 98:2. Se juntas las fracciones correspondientes y se evapora el disolvente, aislándose el compuesto como un sólido de color blanco (1.60 g, 2.3 mmol, Rdto=36%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm), 7.15 (s, 4H), 7.15 (d, *J*=7,1 Hz, 4H), 6.91 (t, *J*=7,1 Hz, 2H), 4.42 (d, *J*=12,7 Hz, 4H), 4.0-3.5 (m, 16H), 3.66 (s, 6H), 3.23 (d, *J*=12,7 Hz, 4H), 2.17 (s,6H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 197.4x2, 159.5x2, 158.6x2, 135.7x2, 134x4, 131.9x4, 128.6x4, 128.5x4, 123.3x2, 73.5-70.4x8, 61.2x2, 31.2x4, 26.1x2

5.2.6. Preparación de calix[4]areno-25,27-corona-5 12

Se prepara una disolución con 3.74 g (8.82 mmol) de calix[4]areno y 11.16 g (105.32 mmol) de Na_2CO_3 en 500 mL de CH_3CN . Se pone a agitar la disolución y reflujo a 130 C durante 1 h. Transcurrido este tiempo se añaden 4.43 g (8.82 mmol) de tosilato de metilo y se deja a reflujo durante 7 días. Pasado este tiempo se filtra y elimina el disolvente, obteniendo un residuo sólido de color marrón. Para purificar el compuesto se hace una columna cromatográfica usando AcOEt/Heptano en proporciones 1:3. Tras recolectar las fracciones correspondientes, eliminar el disolvente en el rotavapor y secar a vacío se obtiene un sólido blanco (2.57 g, 4.40 mmol, Rdto=50%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm), 7.7 (s, 2H), 7.1 (d, $J=7.5$ Hz, 4H), 6.8 (d, $J=7.5$ Hz, 4H), 6.65 (t, $J=7.5$ Hz, 4H), 4.4 (d, $J=13.0$ Hz, 4H), 4.15-3.8 (m, 16H), 3.4 (d, $J=13.0$ Hz, 4H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 153.7x2, 152.1x2, 133.5x4, 128.9x4, 128.4x4, 128.1x2, 125.1x4, 118.4x2, 70.4-69.8x8, 31.2x4

6. CONCLUSIONES

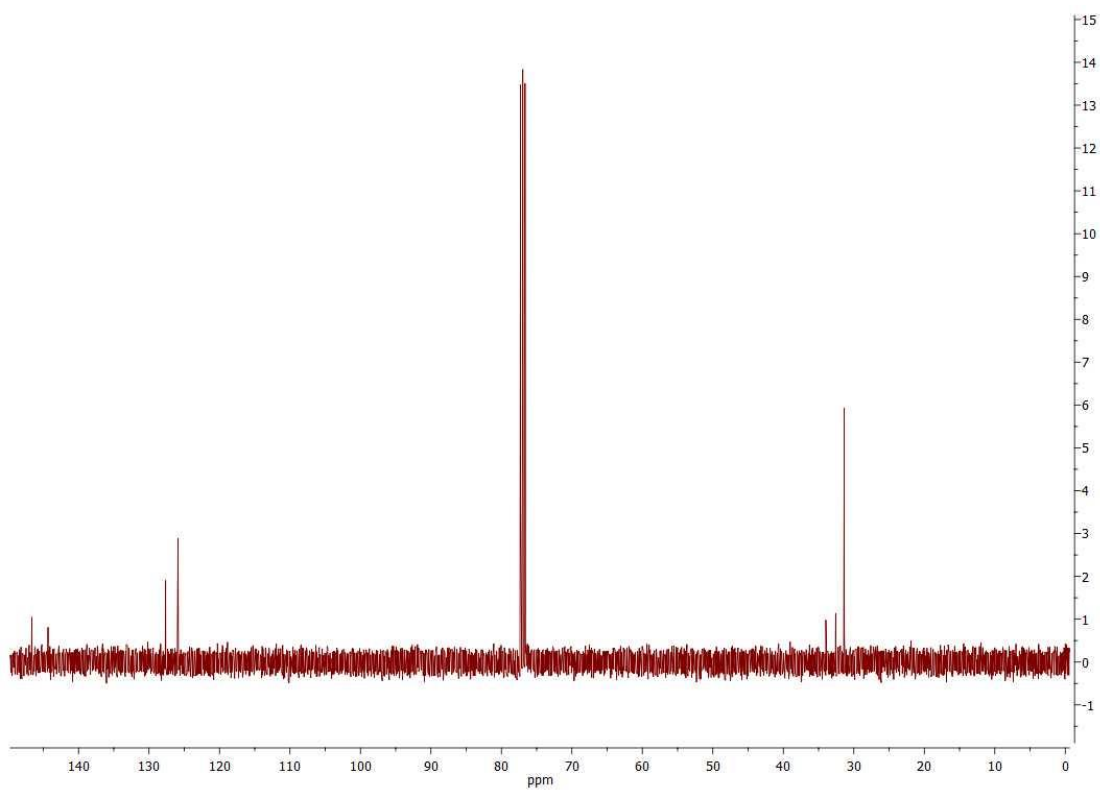
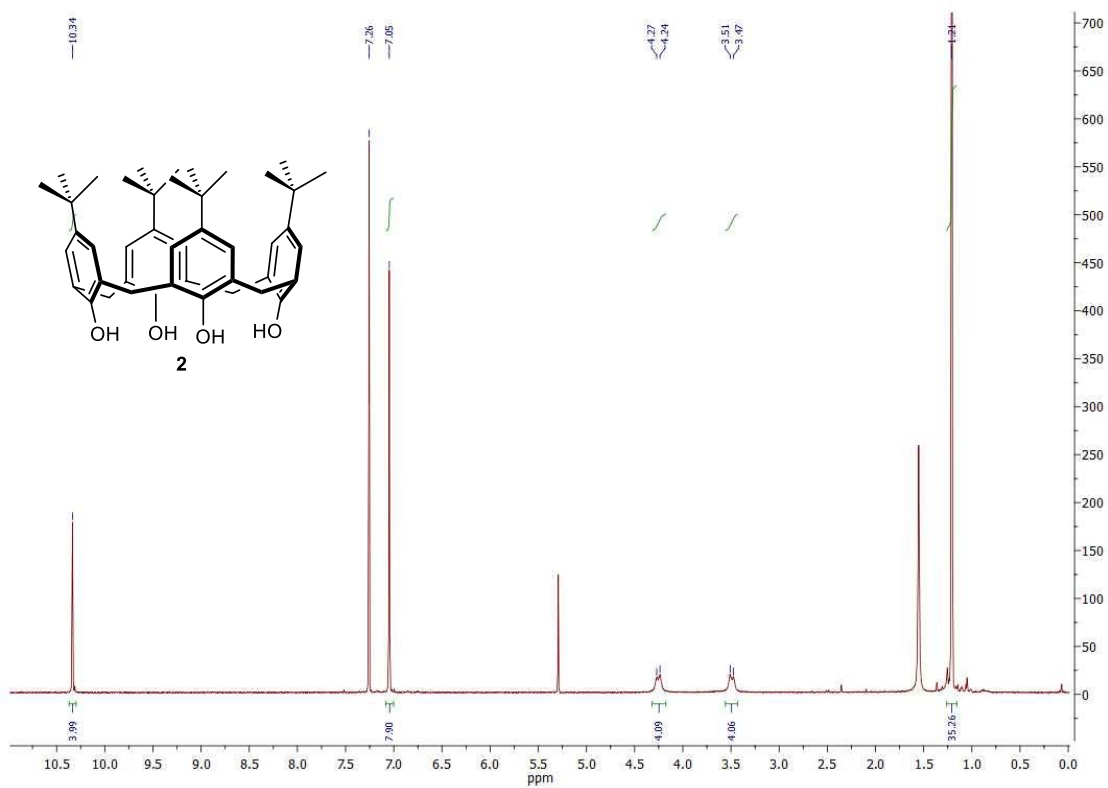
Tras la realización de este trabajo se puede concluir lo siguiente:

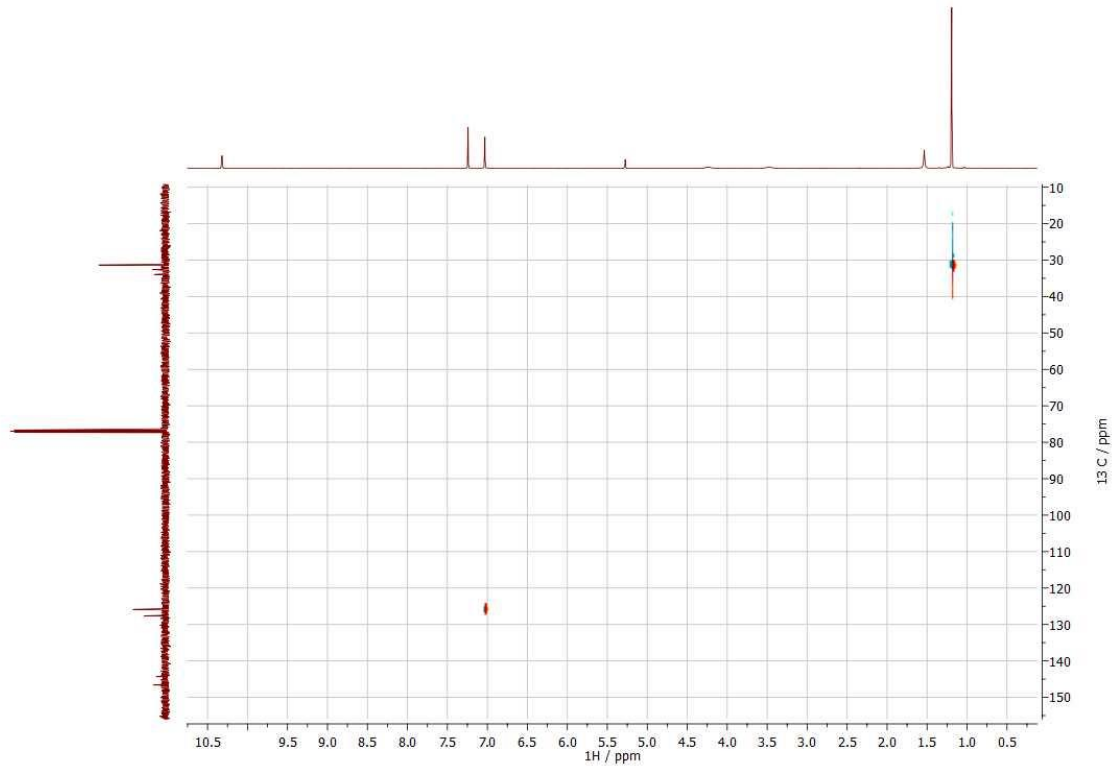
1. Se ha podido preparar el intermedio 5,17-diacetil-26,28-dimetoxicalix[4]areno-25,27-corona-5 **6** como intermedio clave en la síntesis del ,17-dimetiltiol-26,28-dimetoxicalix[4]areno-25,27-corona-5 **11**.
2. Ha sido posible diferenciar correctamente las posiciones *upper* y *lower rim* de los macrociclos introduciendo un grupo acetilo como grupo precursor que permite la obtención del grupo metanotiol del compuesto final.
3. Como se encuentra recogido en la bibliografía, la formación de los éteres metílicos y la introducción de los grupos acetilos en los anillos aromáticos ocurre en las posiciones diametralmente opuestas.
4. Desafortunadamente debido a la imposibilidad de completar el trabajo experimental por la situación de pandemia por covid-19, no ha sido posible completar la ruta y obtener el compuesto **11**, no obstante, nuestro grupo de investigación se propone terminar el trabajo experimental.
5. Los resultados obtenidos son prometedores. Las reacciones transcurren con buenos rendimientos y los compuestos se pueden aislar en procedimientos sencillos. Además, algunas etapas son susceptibles a optimización.
6. A pesar de que la ruta sintética B cuenta con la ventaja de poseer un número de pasos significativamente menor que la ruta A, resultó inviable, pues en el cuarto paso, la reacción de **12** con $\text{ClCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ no transcurre del modo predicho. El reactivo parece degradarse en las condiciones de reacción.

En vista de los resultados obtenidos, los experimentos realizados podrían abrir una vía a una línea de investigación interesante, en el que podría haber un trabajo multidisciplinario que englobaría ramas científicas tales como la química física (cálculos computacionales), química sintética (en la elaboración de rutas sintéticas de los compuestos deseados), química analítica (extracción de iones), ciencia de materiales (química supramolecular, sensores y otros materiales avanzados) y la bioquímica (reconocimiento de secuencias de aminoácidos), entre otras.

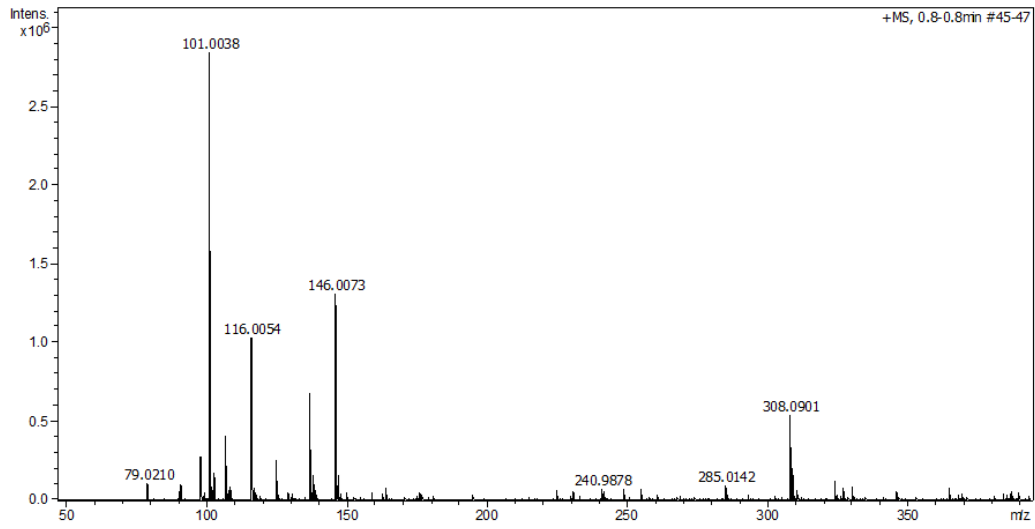
7. ANEXOS

p-tercbutilcalix[4]areno 2

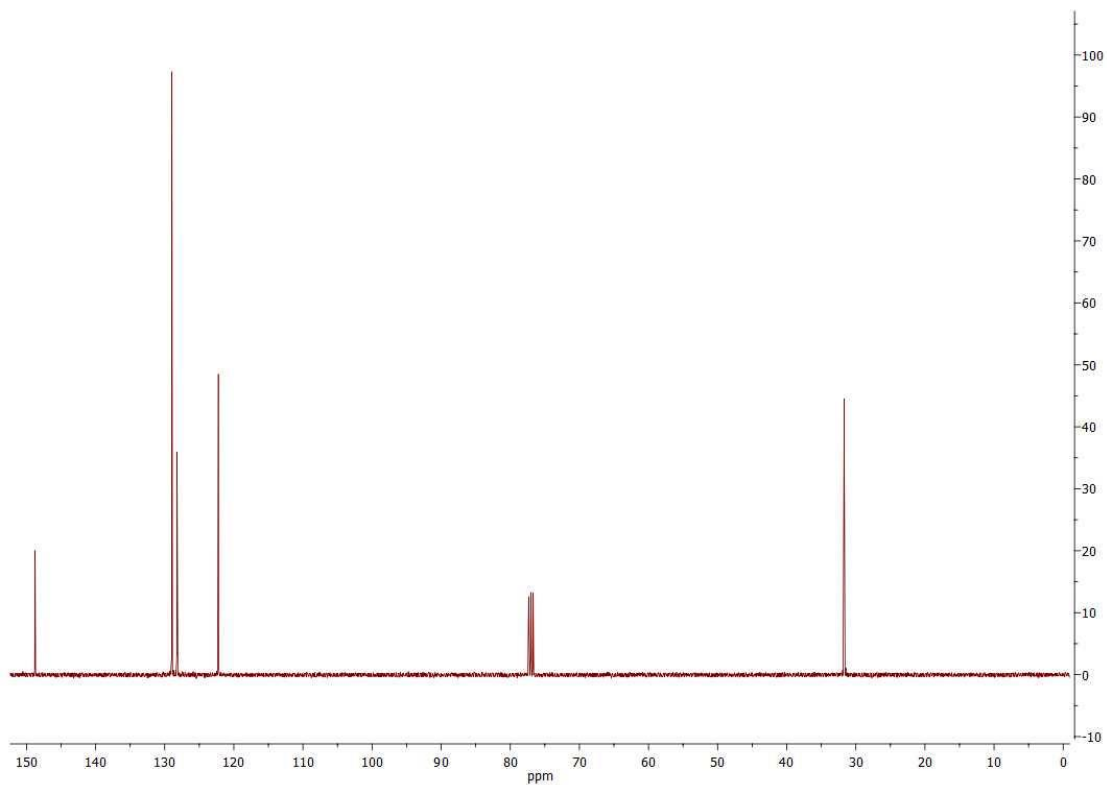
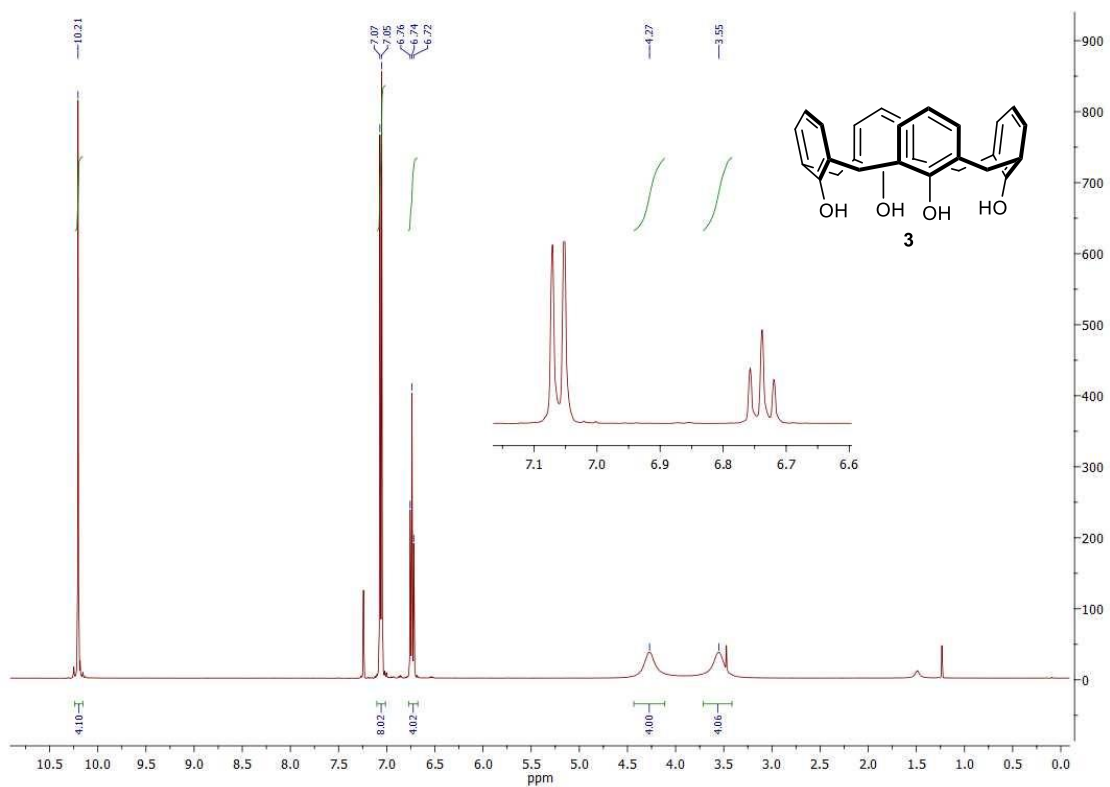


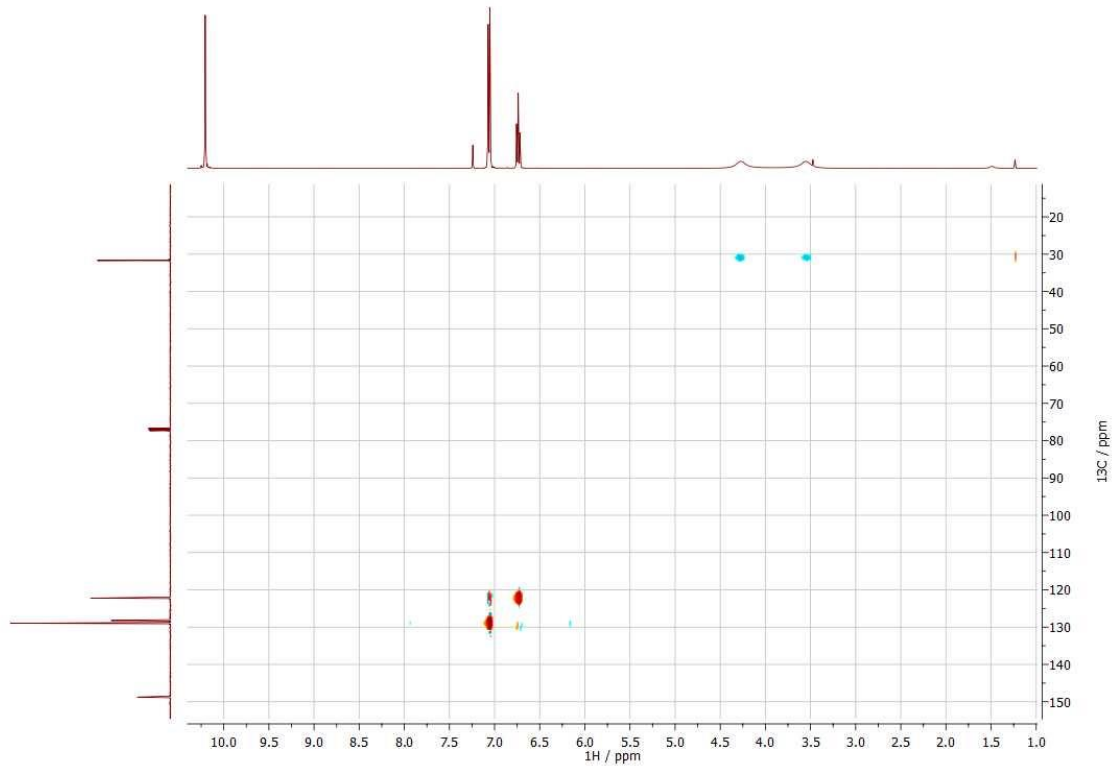


ESI-TOF, ID
Modo Positivo.

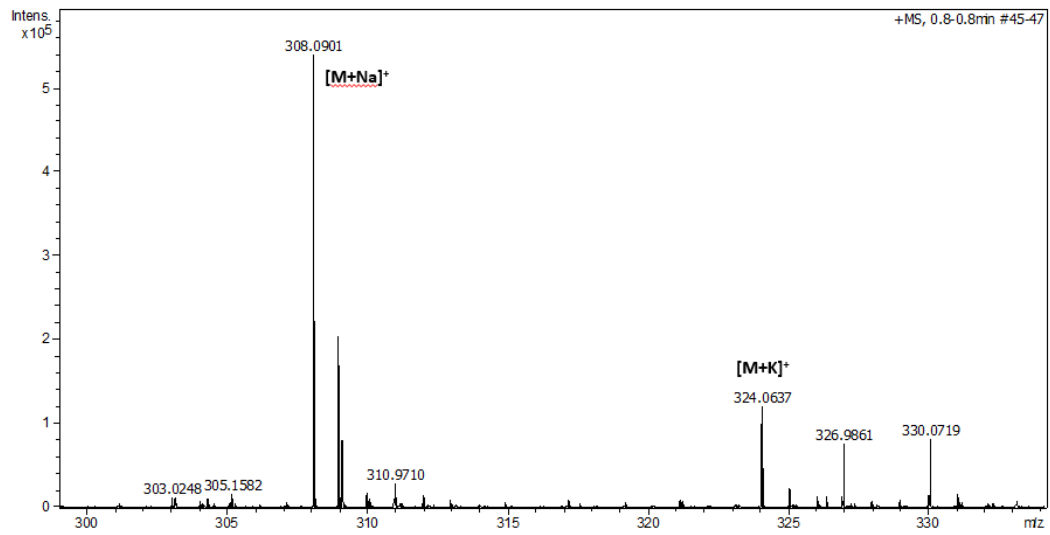


calix[4]areno **3**

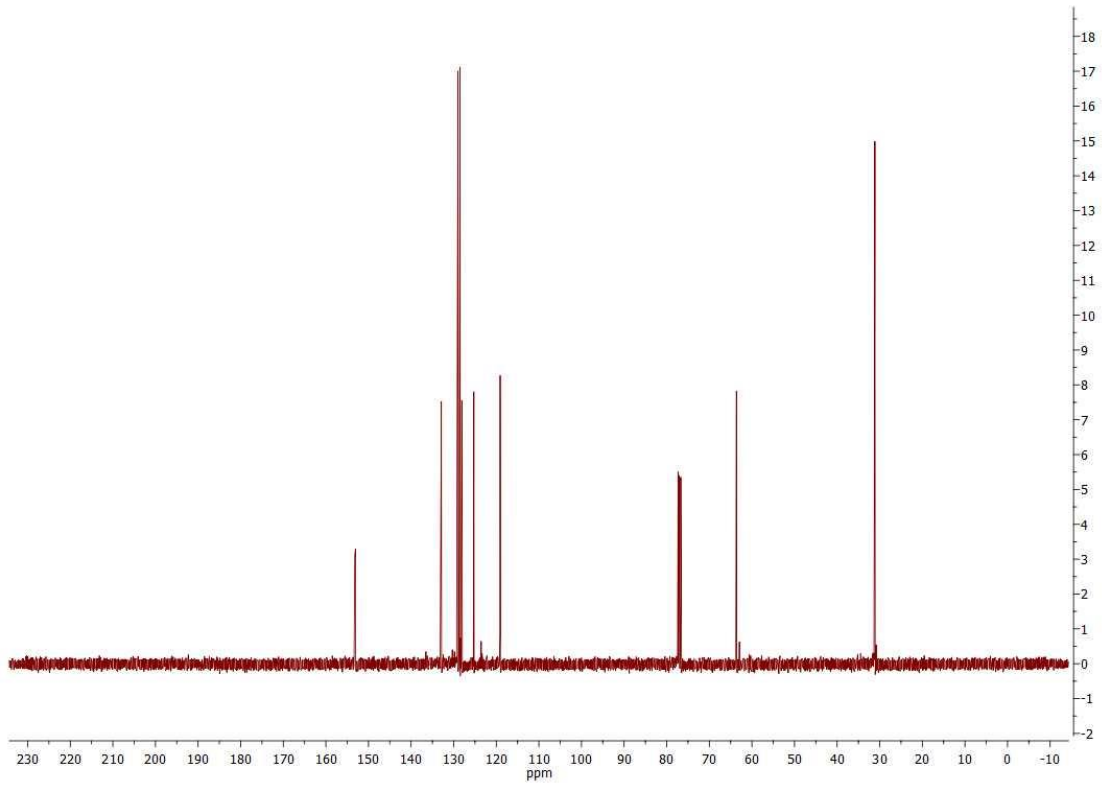
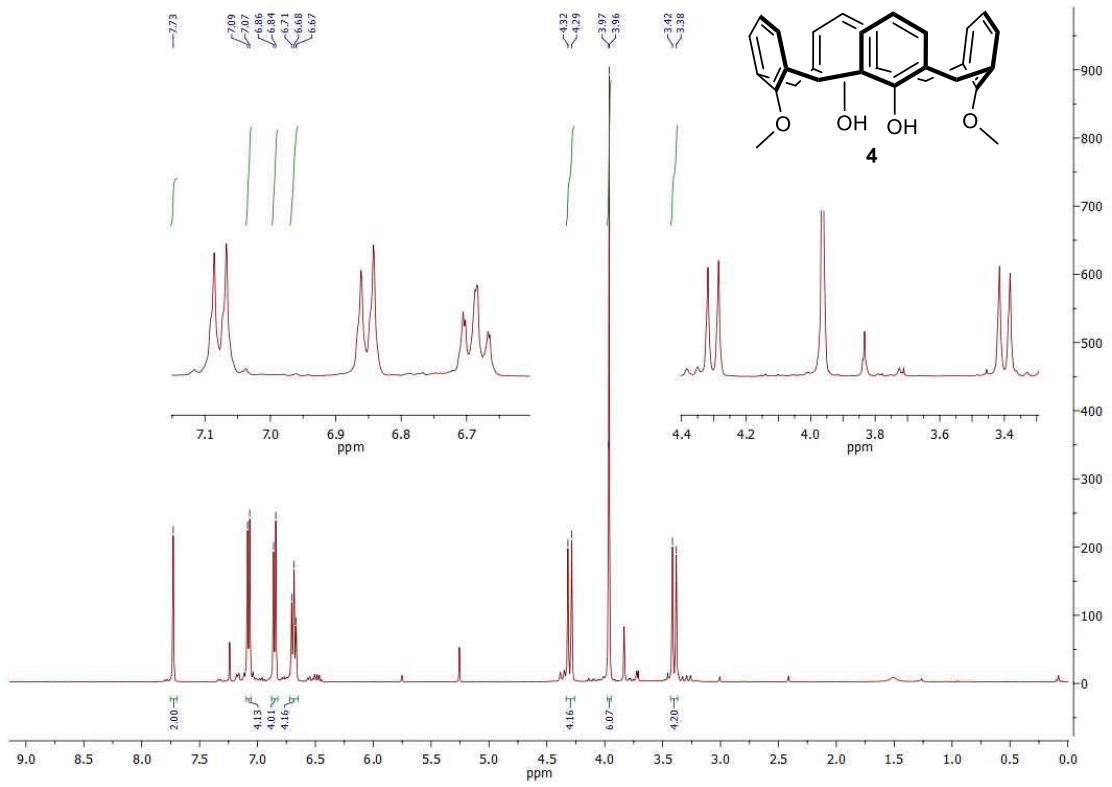


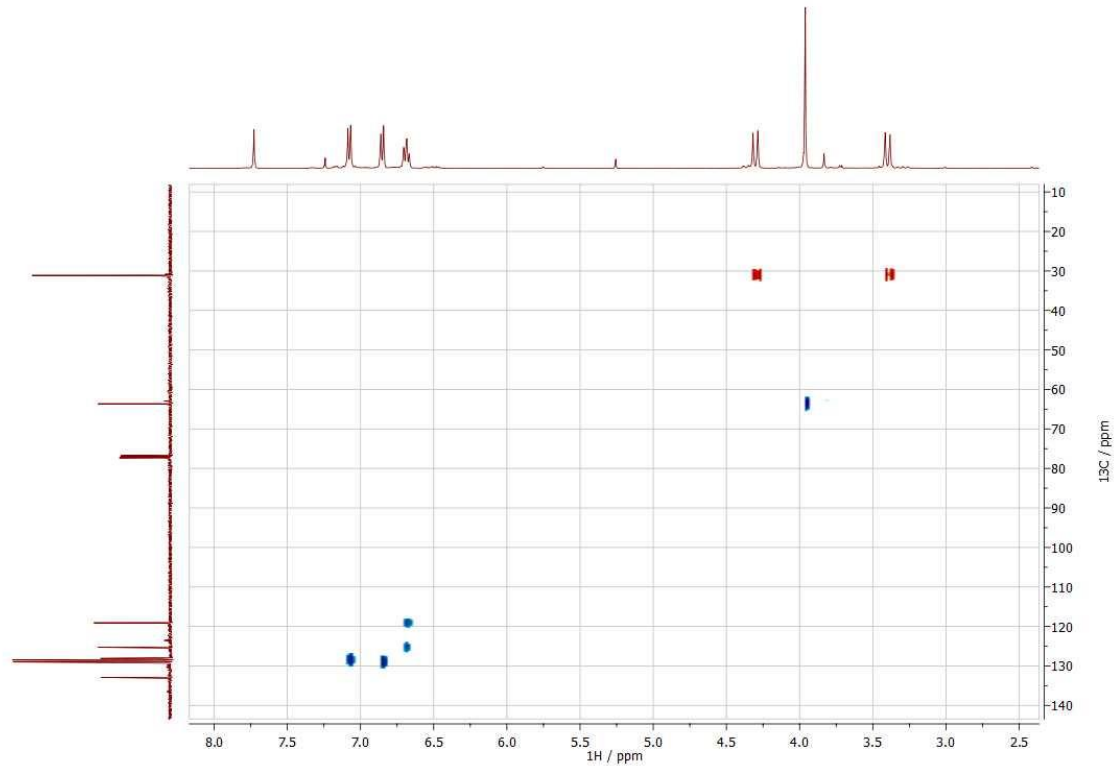


ESI-TOF, ID
Modo Positivo



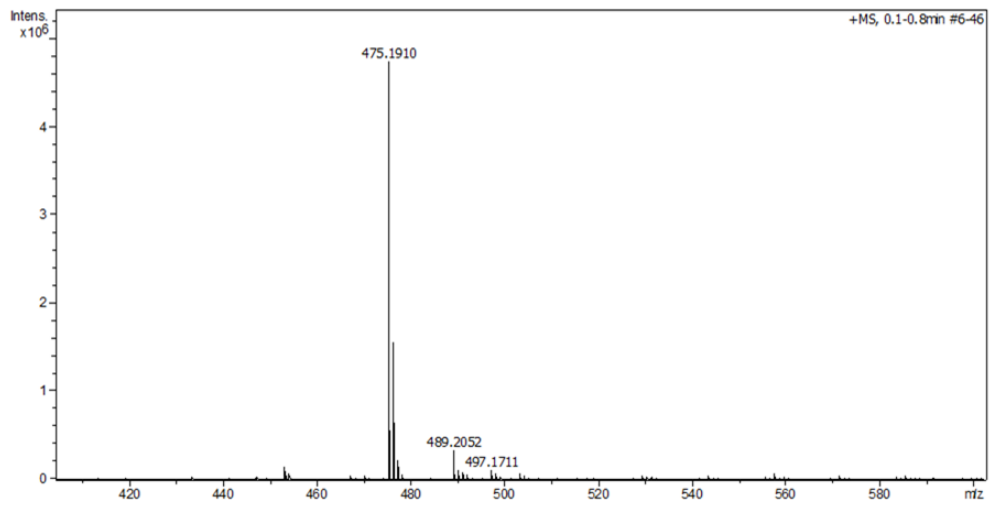
26, 28-dimetoxicalix[4]areno **4**





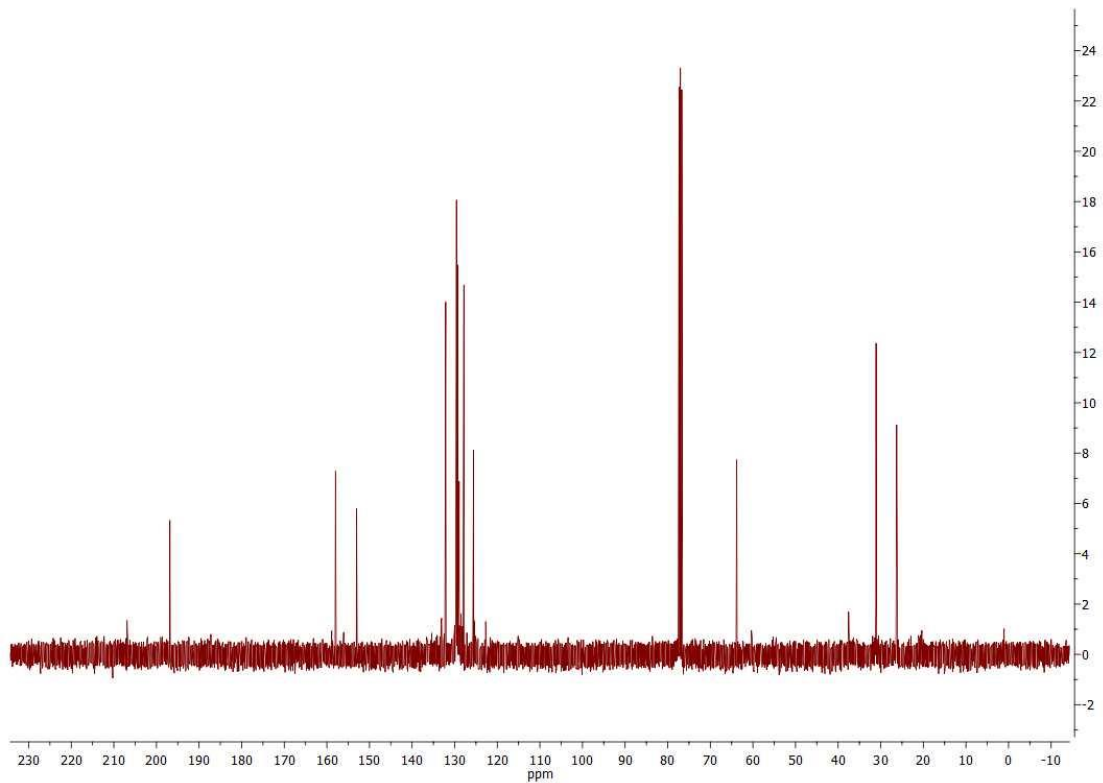
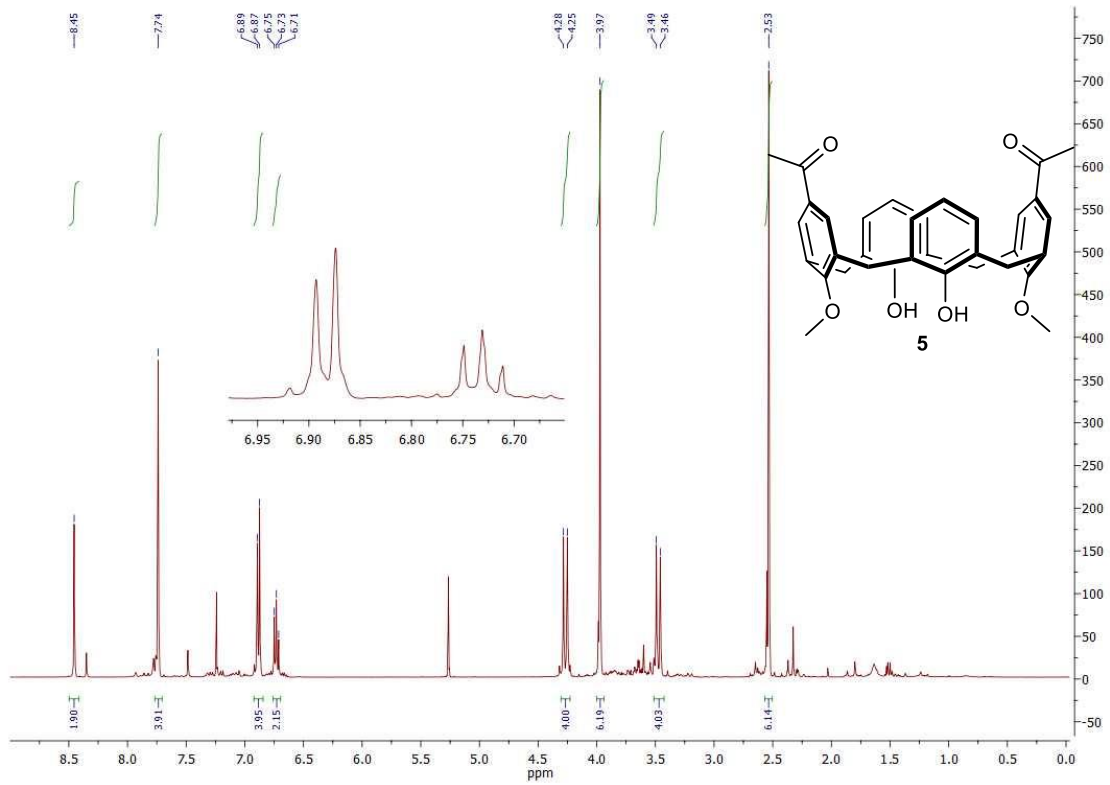
ESI-TOF
Modo Positivo

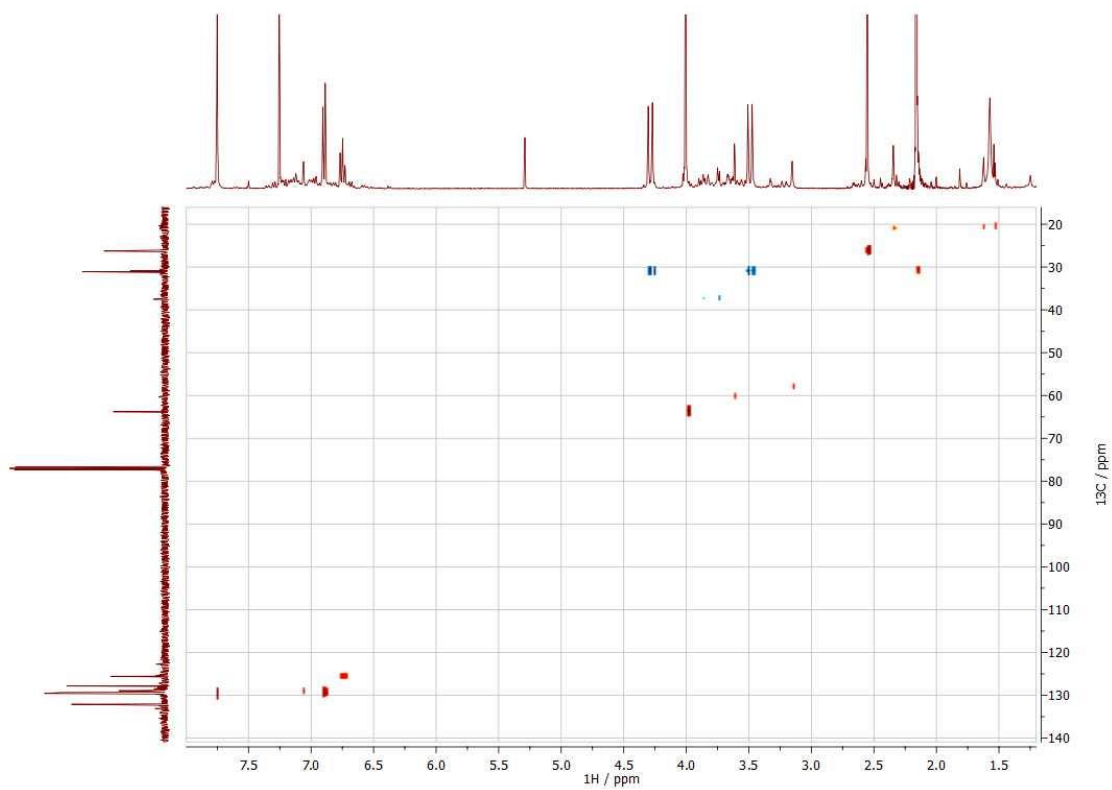
Laboratorio de Técnicas Instrumentales
Área de Análisis Químico
Universidad de Valladolid



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
475,1910	474,1887	15.6	627.8	C26H29NNaO6

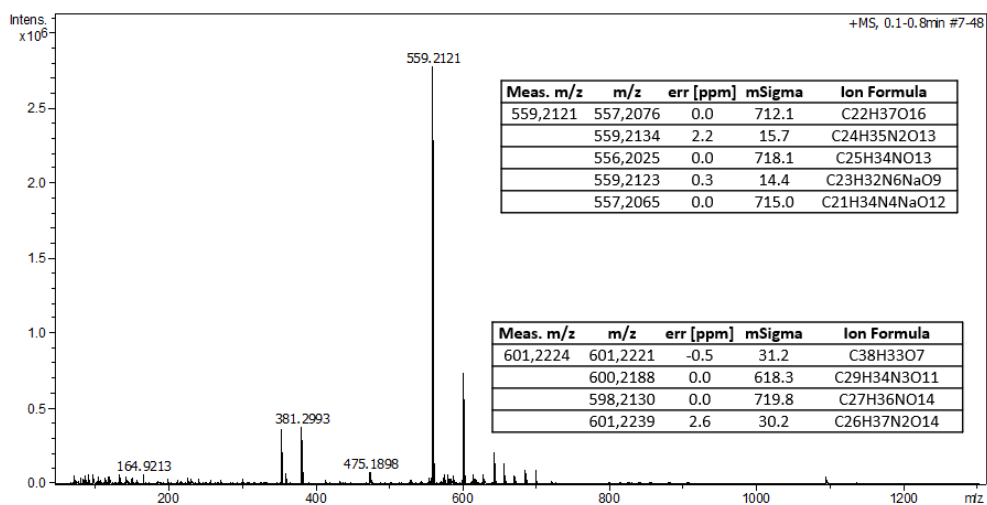
5,7-diacetil-26, 28-dimetoxicalix[4]areno 5



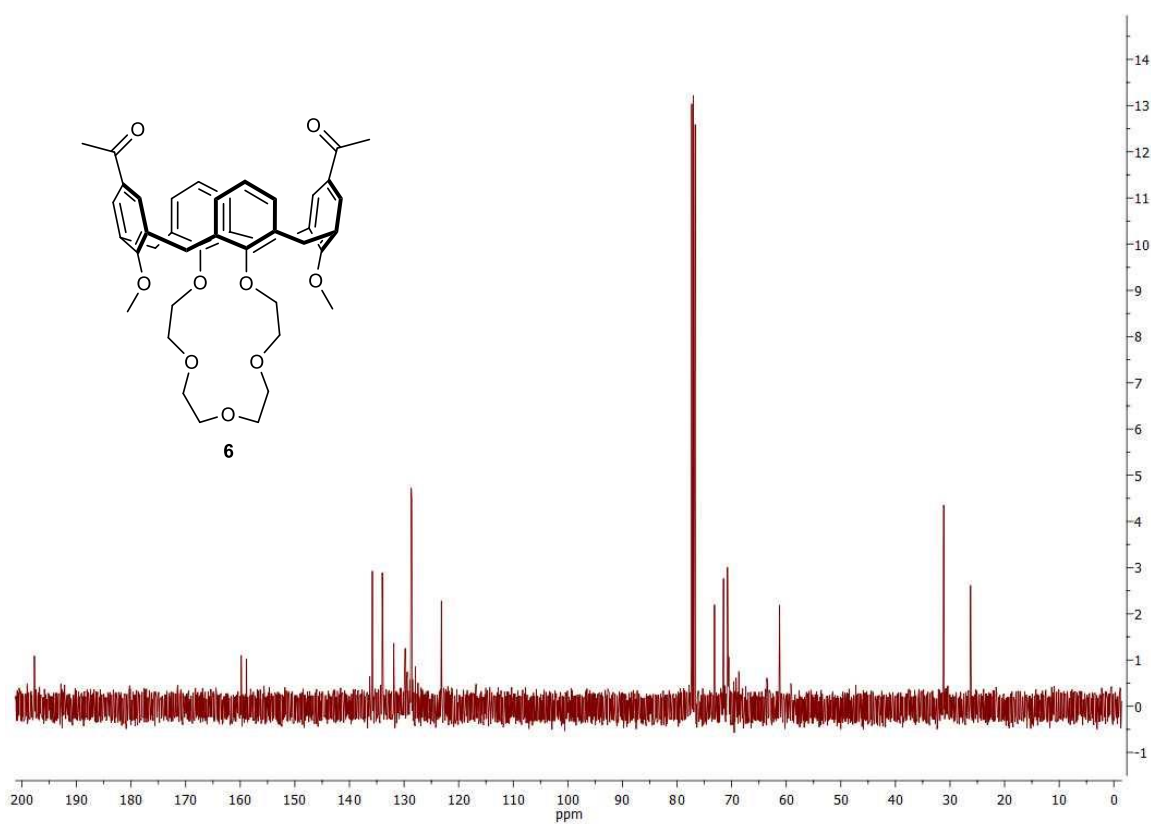
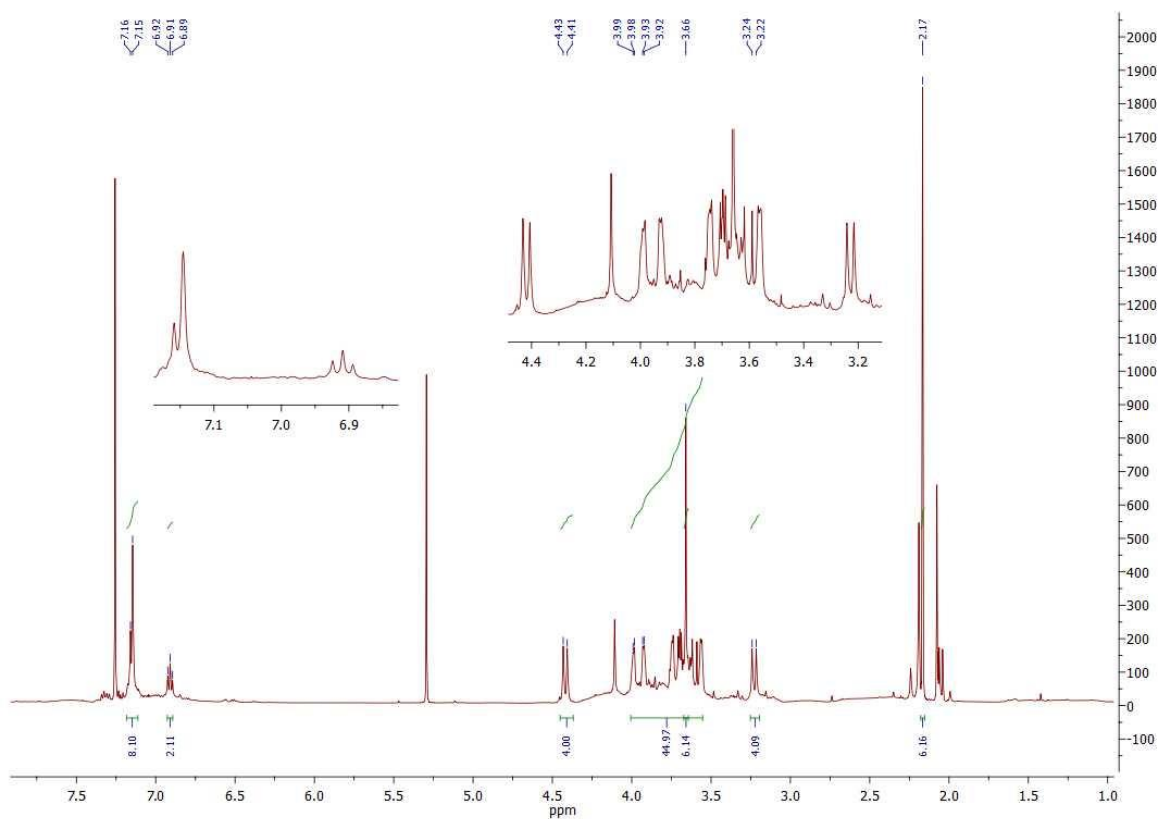


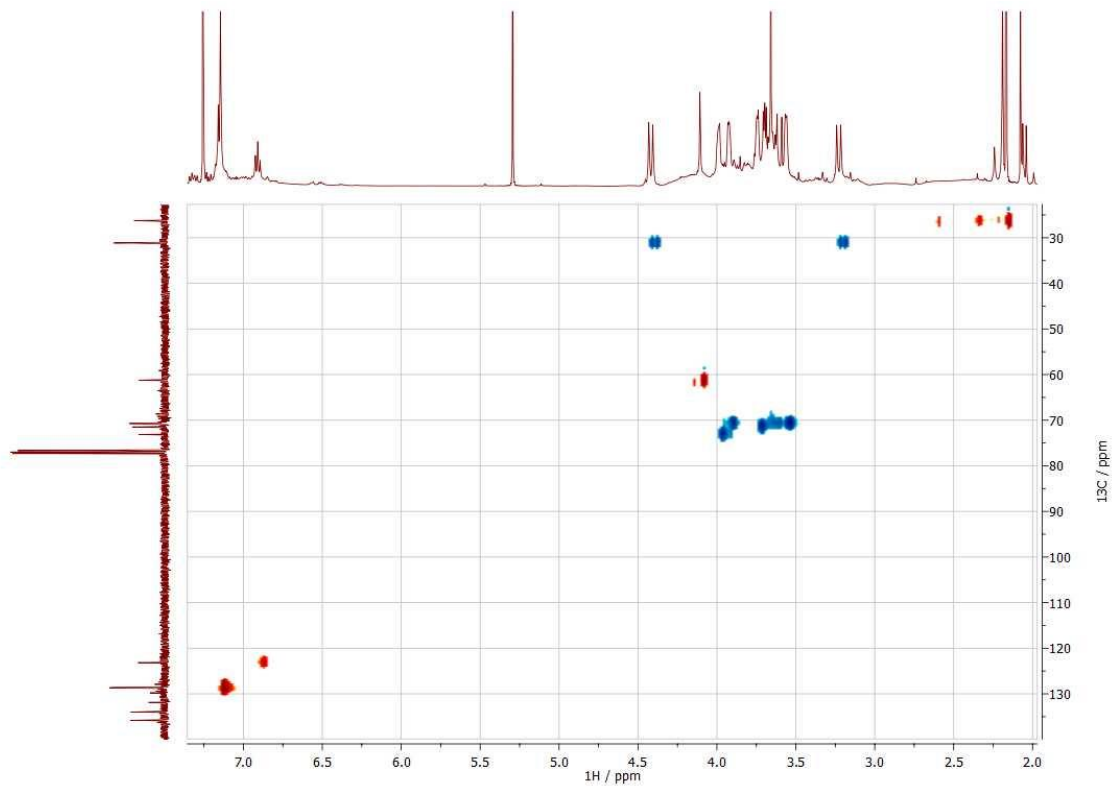
ESI-TOF
Modo Positivo

Laboratorio de Técnicas
Instrumentales
Área de Análisis Químico
Universidad de Valladolid

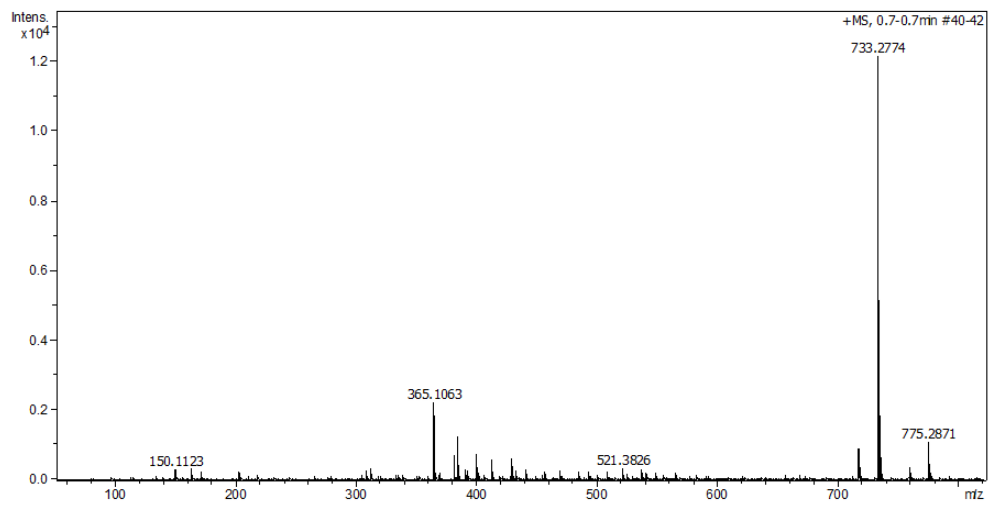


5,7-diacetil-26,28-dimetoxicalix[4]areno-25,27-corona-5 **6**





ESI-TOF, ID
Modo Positivo



8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ G. Tumcharern, T. Tuntulani, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, J. D. Kilburn, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4971-4974.
- ² F. Perret, A. W. Coleman, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7303-7319.
- ³ A. J. Evans, P. D. Beer, *Dalton trans.* **2003**, 4451-4456.
- ⁴ F. A. N. Laurent, G. Celine, L. Antoine, W. C. Anthony, P. Thomas, M. Syrine, B.C. Helene, *New J. Chem.* **2010**, 34, 1812-1815.
- ⁵ C. David Gutsche, "Calixarenes Revisited"(Ed. J.F. Stoddart), *Royal Society of Chemistry*, Cambridge, Engly, **1998**.
- ⁶ A. Casnati, *Gazz. Chim. Ital.*, **1997**, 127, 637.
- ⁷ A. Arduini, A. Pochini, S. Reverberi y R. Ungaro, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 981.
- ⁸ S. Shinkai, K. Araki, T. Tsubaki, T. Arimura y O. Manabe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2297.
- ⁹ S. Shinkai, K. Araki, P. D. J. Grootenhuis y D. N. Reinhoudt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1991**, 1883.
- ¹⁰ P. D. J. Grootenhuis, P. A. Kollman, I. C. Groenen, D. N. Reinhoudt, G. J. van Hummel, F. Ugozzoli y G. D Yreetti, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4165.
- ¹¹ J. W. Cornforth, P. D'Arcy Hart, G.A. Nicholls, R. J. W. Rees y J. A. Stock, *Br. J. Pharmacol.* **1955**, 10, 73.
- ¹² G. D. Yreetti, R. Ungaro y A. Pochini, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 1005.
- ¹³ . D. J. Grootenhuis, P. A. Kollman, I. C. Groenen, D. N. Reinhoudt, G. J. van Hummel, F. Ugozzoli y G. D. Yreetti, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4165.
- ¹⁴ T. Harada y S. Shinkai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 3* **1995**, 2231.
- ¹⁵ (a) A. Vrielink, P. W. Coddling, C. D. Gutsche y L.-G. Lin, *J. Inclusion Phenom.* **1986**, 4, 199; (b) S. G. Bott, A. W. Coleman y J. L. Atwood, *J. Inclusion Phenom.* **1987**, 5, 747.
- ¹⁶ (a) K. Iwamoto, K. Araki y S. Shinkai, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4955; (b) K. Araki, K. Iwamoto, S. Shinkai y T. Matsuda, *Chem. Lett.* **1989**, 1747.
- ¹⁷ G. Ferguson y J. F. Gallagher, *Acta Crystallographica* **1993**, C49, 1537.
- ¹⁸ L. C. Groenen, J.-D. van Loon, W. Verboom, S. Harkema, A. Casnati, R. Ungaro, A. Pochini, F. Ugozzoli y D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2385.
- ¹⁹ C. G. Gibbs, P. K. Sujeeth, J. S. Rogers, G. G. Stanley, M. Krawiec, W. H. Watson y C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8394.
- ²⁰ K. Iwamoto, A. Ikeda, K. Araki, T. Harada y S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 49, 9937.
- ²¹ J. deMendoza, P. Prados, N. Campillo, P. M. Nieto, C. Sánchez, J.-P. Fayet, M. C. Vertut, C. Jaime y J. Elguero, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1993**, 112, 367.
- ²² E. Kelderman, L. Derhaeg, G. J. T. Heesink, W. Verboom, J. F. J. Engbersen, N. F. van Hulst, A. Persoons y D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1075.
- ²³ S. W. Keller, G. M. Schuster y F. L. Tobiason, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **1987**, 57, 906; V. L. Furer, E. I. Borisoglebskaya, V. V. Zverev y V. I. Kovalenko, *Spectrochimica Acta A* **2005**, 62, 483.
- ²⁴ W. Saenger, C. Betzel, B. Hingerty y G. M. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 883.
- ²⁵ J. W. Cornforth, E. D. Morgan, K. T. Potts y R. J. W. Rees, *Tetrahedron* **1973**, 29, 1659.
- ²⁶ D. R. Stewart. Ph.D. Thesis, Washington University, St Louis, **1995**.
- ²⁷ H. Kämmerer, G. Happel y F. Caesar, *Makromol. Chem.* **1972**, 162, 179.
- ²⁸ H. Kämmerer y G. Happel, *Makromol. Chem.* **1978**, 179, 1199.
- ²⁹ H. Kämmerer, G. Happel, V. Böhmer y D. Rathay, *Monatsh. Chem.* **1978**, 109, 767.
- ³⁰ H. Kämmerer, G. Happel y B. Mathiasch, *Monatsh. Chem.* **1981**, 182, 1685;
- ³¹ H. Kämmerer y G. Happel, *Makromol. Chem.* **1981**, 112, 759.
- ³² H. Kämmerer y G. Happel, *Makromol. Chem.* **1980**, 181, 2049.
- ³³ K. Araki, S. Shinki y T. Matsuda, *Chem. Lett.* **1989**, 581

- ³⁴ K. Araki, H. Murakami, F. Ohseto y S. Shinkai, *Chem. Lett.* **1992**, 539;
- ³⁵ T. Harada, F. Ohseto y S. Shinkai, *Tetrahedron* **1994**, 50, 13377.
- ³⁶ C. D. Gutsche y L. J. Bauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6052.
- ³⁷ S. Shinkai, K. Araki, T. Matsuda y O. Manabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 3856.
- ³⁸ C. D. Gutsche y K. C. Nam, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6153.
- ³⁹ F. Grynszpan y S. E. Biali, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5155.
- ⁴⁰ F. GGrynszpan, Z. Goren, S. E. Biali, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 532.
- ⁴¹ I. Zetta, A. Wolff, W. Vogt, K. L. Platt and V. Böhmer, *Tetrahedron* **1991**, 47, 1911.
- ⁴² A. Ikeda, H. Tsuzuki and S. Shinkai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1994**, 2073.
- ⁴³ J. Scheerder, R. H. Vreekamp, J. F. J. Engbersen, W. Verboom, J. P. M. van Duynhoven and D. N. Reinhoudt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1996**, 61, 3476.
- ⁴⁴ G. D. Andreetti, V. Böhmer, J. G. Jordon, M. Tabatabai, F. Ugozzoli, W. Vogt and A. Wolff, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4023.
- ⁴⁵ S. E. Biali, V. Böhmer, J. Brenn, M. Frings, I. Thondorf, W. Vogt and J. Wöhnert, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8350-8360.
- ⁴⁶ C. D. Gutsche, M. Iqbal, *Org. Synth., Coll.*, **1993**, Vol VIII, 75.
- ⁴⁷ W. Sliwa, C. Kozłowski, "Calixarenes y Resorcinarenes. Synthesis, Properties y Applications", Wiley-VCH, Weinheim Federal Republic Germany, **2009**.
- ⁴⁸ C. D. Gutsche, M. Iqbal and D. Stewart, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 742.
- ⁴⁹ C. D. Gutsche, D. Dhawan, K. H. No and R. Muthukrishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1891.
- ⁵⁰ D. R. Stewart and C. D. Gutsche, *Org. Prep. Proc. Int.* **1993**, 25, 137.
- ⁵¹ Y. Nakamoto and S. I. Ishida, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1982**, 25, 137.
- ⁵² F. Vocanson, R. Lamartine, P. Lanteri, R. Longerey and J. V. Gauvrit, *New J. Chem.* **1995**, 19, 825.
- ⁵³ I. Dumazet, J. B. Regnouf-de-Vains and R. Lamartine, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2547.
- ⁵⁴ C. D. Gutsche, J. S. Rogers, D. R. Stewart and K.-A. See, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 485.
- ⁵⁵ D. R. Stewart and C. D. Gutsche, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4136.
- ⁵⁶ V. Guérineau, M. Rollet, S. Viel et al., *Nature Commun.* **2019** 10, 113.
- ⁵⁷ H. Goldmann, W. Vogt, E. Paulus, V. Böhmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6811.
- ⁵⁸ Sansone, F.; Barbosa, S.; Casnati, A.; Fabbi, M.; Pochini, A.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 897-905.
- ⁵⁹ Budka, J.; Tkadlecova, M.; Lhota'k, P.; Stibor, I. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1883-1887.
- ⁶⁰ Le Poul, N., Douziech, B., Zeitouny, J., Thiabaud, G., Colas, H., Conan, F., Cosquer, N., Jabin, I., Lagrost, C., Hapiot, P., Reinaud, O., Le Mest, Y, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 17800-17807.
- ⁶¹ Kubo, Y., Maeda, S., Tokita, S., Kubo, M, *Nature*, **1996**, 382, 522-524.
- ⁶² S. Liu, C. A. Sandoval, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2010**, 325, 65-72.
- ⁶³ K. H. Krawinkler, N.M. Maier, R. Ungaro, F. Sansone, A. Casnati, W. Lindner, *Chirality* **2003**, 15, S17-S29.
- ⁶⁴ Y. S. Zheng, C. Zhang, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1189-1192.
- ⁶⁵ A.B. Salem, J. B. Regnouf-de-Vains, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7033-7036.
- ⁶⁶ J. S. Kim; D. T. Quang, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3780-3799.
- ⁶⁷ N. Galić, N. Burić, R. Tomaš, L. Fraknec, Tomišić, *Supramol. Chem.* **2011**, 23, 389-397.
- ⁶⁸ S. Shinkai, *Adv. Supramol. Chem.* **1993**, 3, 97.
- ⁶⁹ R. Joseph, B. Ramanujam, A. Acharya, C. P. Rao, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8181-8190.
- ⁷⁰ J. Zhan, Fang, F.; Tian, D.; Li, H., *Supramol. Chem.* **2012**, 24, 272-278.
- ⁷¹ N.-J. Wang, C. M. Sun, W. S. Chung, *Sens. Actuators, B* **2012**, 171-172, 984-993.
- ⁷² M. Yamanaka, K. Hara, J. Kudo, *Appl. Environ. Microb.* **2005**, 71, 7589-7593.
- ⁷³ H. J. Kim, J. S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7051-7055.
- ⁷⁴ P. G. Sutariya, A. Pandya, N. R. Modi, S. K. Menon, *Analyst* **2013**, 138, 2244-2248.
- ⁷⁵ R. Joseph, J. P. Chinta, C. P. Rao, *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 7050-7058.
- ⁷⁶ R. K. Pathak, A. G. Dikundwar, T. N. G. Row, C. P. Rao, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4345-4347.

- ⁷⁷ V. V. S. Mummdivarapu, K. Tabbasum, J. P. Chinta, C. P. Rao, *Dalton Trans.* **2012**, 41, 1671–1674.
- ⁷⁸ S. Y. Park, J. H. Yoon, C. S. Hong, R. Souane, J. S. Kim, S. E. Matthews, J. Vicens, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8212–8218.
- ⁷⁹ O. Sahin, M. Yilmaz, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2319–2324.
- ⁸⁰ Q. Yang, X. Zhu, C. Yan, J. Sun, *Anal. Methods* **2014**, 6, 575–580.
- ⁸¹ G. K. Li, Z. X. Xu, C. F. Chen, Z. T. Huang, *Chem. Commun.* **2008**, 1774–1776.
- ⁸² H. M. Chawla, R. Shukla, S. Pandey, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2063–2066.
- ⁸³ P. G. Sutariya, A. Pandya, A. Lodha, S. K. Menon, *Analyst* **2013**, 138, 2531–2535.
- ⁸⁴ F. Miao, J. Zhou, D. Tian, H. Li, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3572–3575.
- ⁸⁵ D. W. Boening, *Chemosphere* **2000**, 40, 1335–1351.
- ⁸⁶ A. Dhir, V. Bhalla, M. Kumar, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4891–4894.
- ⁸⁷ P. Dinake, P. E. Prokhorova, V. S. Talanov, R. J. Butcher, G. G. Talanova, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5016–5019.
- ⁸⁸ M. Kumar, N. Kumar, V. Bhalla, A. Kaur, *Supramol. Chem.* **2013**, 25, 28–33.
- ⁸⁹ N. M. Buie, V. S. Talanov, R. J. Butcher, G. G. Talanova, *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 3549–3558.
- ⁹⁰ D. Faye, J. P. Lefevre, J. A. Delaire, I. Leray, *J. Photochem. Photobiol., A* **2012**, 234, 115–122.
- ⁹¹ O. Sahin, M. Yilmaz, *Tetrahedron* **2011**, 67, 3501–3508.
- ⁹² V. V. S. Mummdivarapu, V. K. Hinge, K. Tabbasum, R. G. Gonnade, C. P. Rao, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 3570–3576.
- ⁹³ R. Pathak, J. Dessingou, V. K. Hinge, A. G. Thawari, S. K. Basu, C. P. Rao, *Anal. Chem.* **2013**, 85, 3707–3714.
- ⁹⁴ H. M. Chawla, T. Gupta, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 793–796.
- ⁹⁵ P. G. Sutariya, A. Pandya, A. Lodha, S. K. Menon, *RSC Adv.* **2014**, 4, 34922–34926
- ⁹⁶ Y. B. Ruan, A. Depauw, I. Leray, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 4335–4341.
- ⁹⁷ A. B. Othman, J. W. Lee, Y. D. Huh, R. Abidi, J. S. Kim, *Tetrahedron* **2007**, 63, 10793–10800.
- ⁹⁸ S. H. Lee, H. J. Kim, Y. O. Lee, J. Vicens, J. S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4373–4376.
- ⁹⁹ E. Quinlan, S. E. Matthews, T. Gunnlaugsson, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7497–7503.
- ¹⁰⁰ H. M. Chawla, R. Shrivastava, S. N. Sahu, *New J. Chem.* **2008**, 32, 1999–2005.
- ¹⁰¹ B. Uttam, R. Kandi, M. A. Hussain, C. P. Rao, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 11850–11859.
- ¹⁰² B. Schazmann, N. Alhashimy, D. Diamond, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8607–8614.
- ¹⁰³ H. Gómez-Machuca, C. Quiroga-Campano, C. Jullian, J. De la Fuente, H. Pessoa-Mahana, C. A. Escobar, J. A. Dobado, C. J. Saitz, *Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2014**, 80, 369–375.
- ¹⁰⁴ N. J. Jeon, B. J. Ryu, G. H. Lee, K. C. Nam, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, 30, 1675–1677.
- ¹⁰⁵ X. H. Sun, W. Li, P. F. Xia, H. B. Luo, Y. Wei, M. S. Wong, Y. T. Cheng, S. Shuang, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2419–2426.
- ¹⁰⁶ G. Y. Qing, Y. He, F. Wang, H. Qin, C. Hu, X. Yang, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1768–1778.
- ¹⁰⁷ G. Y. Qing, F. Wang, Y. B. He, C. G. Hu, X. Yang, *Supramol. Chem.* **2008**, 20, 635–641
- ¹⁰⁸ A. L. Koner, J. Schatz, W. M. Nau, U. Pischel, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3889–3895
- ¹⁰⁹ S. Y. Li, Y. W. Xu, S. Q. Zeng, L. M. Xiao, H. Q. Duan, X. L. Lin, J. M. Liu, C. Y. Su, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2918–2921.
- ¹¹⁰ X. Zhang, J. Li, N. Feng, L. Luo, Z. Dai, L. Yang, D. Tian, H. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 6824–6830.
- ¹¹¹ V. V. Sreenivasu Mummdivarapu, V. Kumar Hinge, K. Samanta, D. S. Yarramala, C. Pulla Rao, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 14378–14386.
- ¹¹² P. Melnikov, L. Z. Zanon, *Biol. Trace Elem. Res.* **2010**, 135, 1–9.
- ¹¹³ P. F. Good, C. W. Olanow, D. P. Perl, *Brain Res.* **1992**, 593, 343–346.
- ¹¹⁴ M. Kawahara, K. Muramoto, K. Kobayashi, H. Mori, Y. Kuroda, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1994**, 198, 531–535.
- ¹¹⁵ J. Y. Uriu-Adams, C. L. Keen, *Mol. Aspects Med.* **2005**, 26, 268–298.
- ¹¹⁶ T. R. Halfdanarson, N. Kumar, C.-Y. Li, R. L. Phyliky, W. Hogan, *J. Eur. J. Haematol.* **2008**, 80, 523–531.

-
- ¹¹⁷ O. Malm, *Environ. Res.* **1998**, *77*, 73–78.
- ¹¹⁸ C. D. Toscano, T. R. Guilarte, *Brain Res. Rev.* **2005**, *49*, 529–554
- ¹¹⁹ A. J. Stewart, C. A. Blindauer, S. Berezenko, D. Sleep, P. J. Sadler, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2003**, *100*, 3701–3706.
- ¹²⁰ B. B. Adhikari, S. Roshandel, A. Fujii, M. P. Schramm, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 2683–2690.
- ¹²¹ F. Sansone, M. Dudic, G. Donofrio, C. Rivetti, L. Baldini, A. Casnati, S. Cellai, R. Ungaro, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14528–14536.
- ¹²² S. R. Izatt, R. T. Hawkins, J. J. Christensen and R. M. Izatt, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 63.
- ¹²³ V. Bocchi, D. Foina, A. Pochini and R. Ungaro, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 373.
- ¹²⁴ M. Yilmaz, U. S. Vural, *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.* **1991**, *21*, 1231.
- ¹²⁵ Z. Asfari and J. Vicens, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2659.
- ¹²⁶ Y. Seki, Y. Morishige, N. Wamme, Y. Ohnishi and S. Kishida, *Appl. Phys. Lett.* **1993**, *62*, 3375.
- ¹²⁷ Z. Asfari and J. Vicens, *Makromol. Chem. Rapid. Commun.* **1989**, *10*, 181.
- ¹²⁸ J. Vicens, H. T. Pilot and D. Gamet, *C. R. Acad. Sci. Paris* **1986**, *302*, 15.
- ¹²⁹ M. Makha and C. L. Raston, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6215.
- ¹³⁰ B. Souley, Z. Asfari and J. Vicens, *Polish J. Chem.* **1992**, *66*, 959.
- ¹³¹ J. A. Atwood, M. J. Hardie, C. L. Raston and C. A. Sandoval, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1523.
- ¹³² E. Lubitov, E. A. Shokova and V. V. Kovalev, *Synlett* **1993**, 647, 32.
- ¹³³ J. Jauch and V. Schurig, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 169.
- ¹³⁴ C. H. Tung and H. F. Ji, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 185.
- ¹³⁵ A. Soj, J. Pfeiffer, J. Jauch and V. Schurig, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 177.
- ¹³⁶ A. Casnati, R. Ferdani, A. Pochini and R. Ungaro, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6236.
- ¹³⁷ S. Chowdhry and P. E. Georghiou, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6808.