

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**REACCIÓN DE SULFOMETILACIÓN
DE RESORCINARENOS
ALQUILADOS EN EL BORDE
INFERIOR Y ESTUDIO DEL EFECTO
DE ESTOS SUSTITUYENTES EN EL
PROCESO DE RECONOCIMIENTO
MOLECULAR DE COLINA**

Roger Amilkar Sarmiento Forero

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Química
Bogotá, Colombia

2018

REACCIÓN DE SULFOMETILACIÓN DE RESORCINARENOS ALQUILADOS EN EL BORDE INFERIOR Y ESTUDIO DEL EFECTO DE ESTOS SUSTITUYENTES EN EL PROCESO DE RECONOCIMIENTO MOLECULAR DE COLINA

Roger Amilkar Sarmiento Forero

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Magister en Química

Director (a):

Dr.Sc Mauricio Maldonado Villamil

Grupo de Investigación:

Aplicaciones Analíticas de Compuestos Orgánicos

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Química

Bogotá, Colombia

2018

Agradecimientos

A mi madre María Eliria Forero. Por su gran apoyo durante toda mi vida, infinitas gracias.
A mis hermanos Mónica Sarmiento, Edison Sarmiento y a mi novia Angelica Vaca, quienes, con sus consejos y paciencia me permitieron sobrellevar tantos momentos difíciles.

Al profesor Doctor Mauricio Maldonado Villamil, que, gracias a su confianza me brindó la oportunidad de ingresar a su grupo de investigación, y gracias a su gran guía y orientación me permitió culminar mis estudios de postgrado.

A mis compañeros de grupo y futuros Doctores Astrid, Alex y José...Muchachos, Sin ustedes esto tampoco hubiese sido posible.

A mis amigos de toda la vida Danilo, Hernán, Luis Carlos, Leonardo, Pedro, Mateo, Andes, quienes me demostraron que ser un amigo no es solo un espacio de buenos momentos, sino también es un espacio en donde se debe crecer y exigir al otro.

Finalmente, agradeciendo a la flaquita, la negra y la gorda, que no duraron ni un instante en llevarme a donde necesitaba.

Resumen

En el presente trabajo se desarrolló la síntesis y posterior funcionalización de tres sistemas resorcinareno con diferente cadena en el borde inferior y su posterior análisis en las interacciones huésped-hospedero con Colina, compuesto de gran interés biológico por sus implicaciones en el sistema nervioso central.

Este trabajo se realizó en tres etapas: En la primera etapa se desarrolló la síntesis para los resorcinarenos de partida por medio de la reacción de ciclocondensación ácida entre el resorcinol y los aldehídos, etanal, hexanal o decanal¹ obteniendo así los productos C-tetra(*metil*)calix[4]resorcinareno, C-tetra(*pentil*)calix[4]resorcinareno y C-tetra(*nonil*)calix[4]resorcinareno, los cuales fueron caracterizados por diferentes técnicas espectroscópicas encontrando como un único conformero al conformero *corona*, estructura de gran importancia por su facilidad de formar sistemas tipo huésped-hospedero y muy usado como quimiosensor.

En la segunda etapa se realizó la modificación para los tres resorcinarenos obtenidos en la primera etapa por medio de la reacción de sulfometilación, obteniendo los resorcinarenos 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20-tetra(*metil*)calix[4]resorcinareno y 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20-tetra(*pentil*)calix[4]resorcinareno, aumentando la solubilidad de este tipo de macromoléculas en disoluciones acuosas, haciendo más fácil su interacción con compuestos polares y mejorando la selectividad en la formación de sistemas huésped-hospedero con compuestos trimetilamonio, estos productos modificados también fueron caracterizados por espectroscopia y confirmando así la existencia del conformero *corona* como producto mayoritario.

En la tercera etapa de este trabajo, se realizó los estudios de acomplejamiento entre los resorcinarenos modificados y sin modificar en el reconocimiento de colina. En este estudio se desarrollaron los ensayos de titulación por RMN-¹H, evidenciando la gran capacidad de

los compuestos tipo resorcinareno en formar sistemas huésped-hospedero gracias a la cavidad existente en este tipo de macromoléculas que permiten formar fuertes interacciones π , además, al modificar al resorcinareno en el borde superior permite la mejora en la selectividad para el reconocimiento de Colina posibilitando a los resorcinarenos funcionar como quimiosensores.

Palabras Clave: Resorcinareno, sistema huésped hospedero (Host-Guest), reacción de sulfometilación, titulación por RMN, Constantes de acoplamiento.

Abstract

In this work we present the synthesis and functionalization of three resorcinarene type systems with different chain in the lower edge to analyses host-guest interactions with choline. A molecule that plays an important role in the central nervous system.

We developed our research project in three different stages. On the first stage we synthesized our initial resorcinarenes through an acid cyclocondensation reaction between resorcinol and the aldehydes ethanal, hexanal and decanal.

With this reaction we obtained *C*-tetra(*methy*)calix[4]resorcinarene, *C*-tetra(*penthyl*)calix[4]resorcinarene and *C*-tetra(*nonil*)calix[4]resorcinarene, molecules that we further characterized with infra-red, nuclear magnetic resonance ^1H and ^{13}C . In this spectroscopic analysis we found one crown conformer which structure is relevant to form host-guest type systems that can be used as chemosensor.

On the second stage, we modified our synthesized resorcinarenes through a sulfomethylation with sodium sulfite and formaldehyde obtaining the resorcinarenes tetrasodium-5,11,17,23-tetrakisulfonatemethylen-2,8,14,20-tetra(*methy*)calix[4]resorcinareno and tetrasodium-5,11,17,23--tetrakisulfonatemethylen-2,8,14,20-tetra(*penti*)calix[4]resorcinareno.

With this modification we improved its solubility in aqueous solutions, we facilitated their interaction with polar compounds improving the selectivity in the formation of host-guest systems with trimethyl ammonium compounds. Our modified products were also characterized, confirming the existence of the crown conformer as the majoritary conformer.

On the third and final stage of this work we performed complexation studies between our initial and modified resorcinarenes in choline's recognition. For the complexation analysis we used proton nuclear magnetic resonance. Thanks for the formed cavity in these macromolecules, the resorcinarenes allow to form strong π -interactions, furthermore, we show that the upper edge modified resorcinarene improves the selectivity in choline's recognition, opening the possibility to resorcinarenes to work as optical chemoreceptors facilitating the fast and effective identification of choline in aqueous media

Keywords: Resorcinarene, Host-Guest System, Sulfometylation, NMR titration, Binding constants

Contenido

Resumen	VII
Abstract	VIII
Lista de Figuras	XIV
Lista de Esquemas	XV
Lista de Tablas	XVI
Lista de Anexos	XVII
Introducción	1
1. Marco de referencia	5
1.1. Resorcinarenos	5
1.1.1.1. Generalidades	5
1.1.2. Síntesis y mecanismo de reacción de los resorcinarenos	7
1.1.3. Funcionalización	11
1.2. Resorcinarenos como quimiosensores.....	19
1.2.1. Generalidades	19
1.2.2. Clasificación de quimiosensores	20
1.2.3. Uso de los resorcinarenos en la detección de cationes.....	22
1.3. Colina.....	26
2. Metodología	29
2.1. Técnicas generales utilizadas.....	29
2.1.1. Cromatografía de capa delgada (CCD).....	29
2.1.2. Cromatografía líquida de alta resolución RP-HPLC	29
2.1.3. Espectroscopia IR-FT	30
2.1.4. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear	30
2.1.5. Análisis elemental NCHS	30
2.2. Síntesis general de resorcinarenos	30

2.2.1. C-tetra(<i>metil</i>)calix[4]resorcinareno (1a):.....	30
2.2.2. C-tetra(<i>pentil</i>)calix[4]resorcinareno (1b):	31
2.2.1. C-tetra(<i>nonil</i>)calix[4]resorcinareno (1c):	31
2.3. Síntesis general, sulfometilación de resorcinarenos.....	31
2.3.1. 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20- tetra(<i>metil</i>)calix[4]resorcinareno (2a).....	31
2.3.2. 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20- tetra(<i>pentil</i>)calix[4]resorcinareno (2b).....	32
2.4. Actividad de acomplejamiento: titulación por RMN- ¹ H.....	32
2.4.1. C-tetra(<i>metil</i>)calix[4]resorcinareno (1a):.....	32
2.4.2. C-tetra(<i>pentil</i>)calix[4]resorcinareno (1b):	33
2.4.3. C-tetra(<i>nonil</i>)calix[4]resorcinareno (1c):	34
2.4.4. 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20- tetra(<i>metil</i>)calix[4]resorcinareno (2a).....	34
2.4.5. 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20- tetra(<i>pentil</i>)calix[4]resorcinareno (2b).....	35
2.5. Evaluación de la actividad químiosensora	35
3. Resultados y discusión	37
3.1. Síntesis de resorcinarenos.....	37
3.1.1. Síntesis de resorcinarenos 1a , 1b y 1c	37
3.1.2. Reacción de resorcinarenos 1a , 1b y 1c con sulfito de sodio en presencia de formaldehído	45
3.2. Interacciones Huésped-Hospedero	51
3.2.1. Reconocimiento molecular de Colina con los resorcinarenos 1a , 1b y 1c	51
3.2.2. Reconocimiento molecular de Colina con los resorcinarenos 2a y 2b	58
3.3. Comparación entre los procesos de interacción Huésped-Hospedero	66
3.3.1. Comparación entre los sistemas resorcinarenos 1a , 1b y 1c en el reconocimiento de Colina.....	66
3.3.2. Comparación ente los sistemas resorcinareno 2a y 2b en el reconocimiento de colina	67
3.4. Evaluación de la actividad químiosensora	70
4. Conclusiones y recomendaciones.	75
4.1. Conclusiones	75
4.2. Recomendaciones	77
4.3. Producciones académicas.	77
5. Bibliografía	78

6. Anexos	83
------------------------	-----------

Lista de Figuras

Figura 1-1. Estructura de C-calix[4]resrocinaeno	5
Figura 1-2. Isómeros conformacionales del resorcinaeno	6
Figura 1-3. Descripción de la estructura de los resorcinaenos	7
Figura 1-4. Partes de un quimiosensor	19
Figura 1-5. Vista optimizada frontal y lateral de resorcinaeno funcionalizado con diaminobenceno acomplejando Pireno	23
Figura 1-6. Resorcinaeno sustituido en borde superior (izq), acomplejamiento en micela con cristal violeta (der).	24
Figura 1-7. Posibles formas de enlace ente los huéspedes trialkilamonio y el resorcinaeno sulfonado en el borde superior como hospedero.	25
Figura 1-8. Colina cloruro	26
Figura 3-1. Zona aromática espectro ^1H para resorcinaeno 1b con mezcla conformacional.....	42
Figura 3-2. Zona aromática espectro ^1H para resorcinaenos 1a , 1b y 1c	44
Figura 3-3. Prueba de Reconocimiento molecular 1a-Colina	52
Figura 3-4. Prueba de Reconocimiento molecular 1b-Colina . Disolvente $\text{DMSO-}d_6$	53
Figura 3-5. Titulación por RMN- ^1H 1c-Colina . Disolvente CDCl_3	54
Figura 3-6. Titulación por RMN- ^1H TPtRA (1b)-DMSO. Disolvente CDCl_3	56
Figura 3-7. Grafica Ortep del resorcinaeno 1b con DMSO	57
Figura 3-8 Titulación RMN- ^1H Colina - Disolvente $\text{DMSO-}d_6$	58
Figura 3-9 Titulación RMN- ^1H TMSRA 2a-Colina . Disolvente D_2O	59
Figura 3-10. Titulación RMN- ^1H TPtSRA 2b-Colina . Disolvente D_2O	61
Figura 3-11. Titulación RMN- ^1H TMSRA 2a-Colina . Disolvente D_2O	62
Figura 3-12. Titulación RMN- ^1H TPtSRA 2b-Colina . Disolvente D_2O	64
Figura 3-13. Modelo para la interacción huésped-hospedero entre Colina y 2a	69
Figura 3-14. Estructura para Rojo de metilo	70
Figura 3-15. Evaluación de la quimiosensora por desplazamiento de rojo de metilo en medio ácido	71
Figura 3-16. Evaluación de la quimiosensora por desplazamiento de rojo de metilo en medio ácido	72
Figura 3-17. Evaluación de la quimiosensora por desplazamiento de rojo de metilo en medio alcalino	73
Figura 3-18. Evaluación de la quimiosensora por desplazamiento de rojo de metilo en medio alcalino	73

Lista de Esquemas

Esquema 1-1. Síntesis general de resorcinarenos.....	8
Esquema 1-2. Mecanismo de reacción. síntesis de resorcinarenos por catálisis ácida y ciclocondensación	8
Esquema 1-3. Mecanismo de reacción de resorcinarenos a partir de trióxano	9
Esquema 1-4. Síntesis de resorcinarenos con Ácido de Lewis	10
Esquema 1-5. Síntesis de resorcinarenos con ácido trifluoroacético	11
Esquema 1-6. Síntesis de resorcinareno con 3-(piren-4-il)propanal.....	11
Esquema 1-7. Síntesis de tetra(4-hidroxifenil)calix[4]resorcinareno	12
Esquema 1-8. Síntesis de octaacetil-tetra(propil)calix[4]resorcinareno	13
Esquema 1-9. Funcionalización en bode superior con sitios sulfonados.....	14
Esquema 1-10. Reacción de aminometilación	15
Esquema 1-11. Reacción de diazotación del tetratpropilresorcín[4]areno	15
Esquema 1-12. Reacción de tiometilación del C-metilresorcín[4]areno.....	16
Esquema 1-13. Reacción de sulfometilación de resorcinarenos	17
Esquema 1-14. Químiosensor con formación de complejos	20
Esquema 1-15. Químiosensor con desplazamiento de la unidad indicadora	21
Esquema 1-16. Ejemplo de un quimiodosímetro con Hg (II)	21
Esquema 1-17. Reacción de sulfometilación (Host), aminoácidos usados (Guest).....	23
Esquema 3-1. Proceso de interacción huésped-hospedero con resorcinarenos conformación <i>corona</i>	37
Esquema 3-2. Síntesis de resorcinarenos 1a , 1b y 1c	38
Esquema 3-3. Posibles conformeros u oligómeros en síntesis de resorcinarenos.....	39
Esquema 3-4. Reacción de sulfometilación de resorcinarenos 2a , 2b y 2c	45
Esquema 3-5. Mecanismo de reacción propuesto para sulfometilación de resorcinarenos	47
Esquema 3-6. Actividad químiosensora por desplazamiento de rojo de metilo como unidad indicadora	71

Lista de Tablas

Tabla 1-1. Cantidad de Colina (mg) en algunos ejemplos de alimentos según USDA	26
Tabla 1-2. (Continuación)	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 2-1 Titulación RMN- ¹ H, desplazamiento de la señal para DMSO. 1a como hospedero y DMSO como huésped usando MeOD como disolvente.	32
Tabla 2-2. Titulación RMN- ¹ H, desplazamiento de la señal de la señal para DMSO. 1a como hospedero y DMSO/Colina como huéspedes usando MeOD como disolvente.	32
Tabla 2-3. Titulación RMN- ¹ H, desplazamiento de la señal para Colina. 1a como hospedero y Colina/DMSO como huéspedes usando MeOD como disolvente.	33
Tabla 2-4. Titulación RMN- ¹ H, desplazamiento de señal para DMSO. 1b como hospedero y DMSO como huésped usando CDCl₃ como disolvente	33
Tabla 2-5. Titulación RMN- ¹ H, desplazamiento de señal para DMSO . 1b como hospedero y Colina/DMSO como huéspedes usando CDCl₃ como disolvente.....	33
Tabla 2-6. Titulación RMN- ¹ H, desplazamiento de señal para Colina . 1b como hospedero y Colina/DMSO como huéspedes usando CDCl₃ como disolvente	33
Tabla 2-7. Titulación RMN- ¹ H, desplazamiento de señal para DMSO . 1c como hospedero y DMSO como huésped usando CDCl₃ como disolvente	34
Tabla 2-8. Titulación RMN- ¹ H, desplazamiento de señal para DMSO . 1c como hospedero y Colina/DMSO como huéspedes usando CDCl₃ como disolvente.....	34
Tabla 2-9. Titulación RMN- ¹ H, desplazamiento de señal para Colina . 1c como hospedero y Colina/DMSO como huéspedes usando CDCl₃ como disolvente.....	34
Tabla 2-10. Titulación RMN- ¹ H, desplazamiento de señal para Colina . 2a como hospedero y Colina como huésped usando D₂O como disolvente.....	34
Tabla 2-11. Titulación RMN- ¹ H, desplazamiento de señal para Colina . 2b como hospedero y Colina como huésped usando D₂O como disolvente.....	35
Tabla 2-12. Evaluación de la actividad químiocensora a pH 4,0 para 2a -colina usando como unidad indicadora Rojo de metilo.....	36
Tabla 3-1. Características generales de resorcinarenos 1a , 1b y 1c	38
Tabla 3-2. Asignación de señales para los espectros RMN del resorcinareno 1a	41
Tabla 3-3. Asignación de señales para los espectros RMN del resorcinareno 1b	43
Tabla 3-4. Asignación de señales para los espectros RMN del resorcinareno 1c	44
Tabla 3-5. Características generales de resorcinarenos 2a , 2b y 2c	46
Tabla 3-6. Asignación de señales para los espectros RMN del resorcinareno 2a	49
Tabla 3-7. Asignación de señales para los espectros RMN del resorcinareno 2b	50
Tabla 3-8. Valor β encontrado para la interacción huésped-hospedero para los diferentes sistemas resorcinareno-huésped.	69

Lista de Anexos

A Anexo: Espectro IR para Tetra(<i>metil</i>)calix[4]resorcinareno (1a)	83
B Anexo: Espectro RMN- ¹ H para Tetra(<i>metil</i>)calix[4]resorcinareno (1a).....	84
C Anexo: Espectro RMN- ¹³ C para Tetra(<i>metil</i>)calix[4]resorcinareno (1a)	85
D Anexo: Espectro IR para Tetra(<i>pentil</i>)calix[4]resorcinareno (1b).....	86
E Anexo: Espectro RMN- ¹ H para Tetra(<i>pentil</i>)calix[4]resorcinareno (1b).....	87
F Anexo: Espectro RMN- ¹³ C para Tetra(<i>pentil</i>)calix[4]resorcinareno (1b).....	88
G Anexo: Espectro IR para Tetra(<i>nonil</i>)calix[4]resorcinareno (1c).....	89
H Anexo: Espectro RMN- ¹ H para Tetra(<i>nonil</i>)calix[4]resorcinareno (1c).....	90
I Anexo: Espectro RMN- ¹³ C para Tetra(<i>nonil</i>)calix[4]resorcinareno (1c).....	91
J Anexo: Espectro IR para 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20-tetra(<i>metil</i>)calix[4]resorcinareno (2a)	92
K Anexo: Espectro RMN- ¹ H para 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20-tetra(<i>metil</i>)calix[4]resorcinareno (2a)	93
L Anexo: Espectro RMN- ¹³ C para 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20-tetra(<i>metil</i>)calix[4]resorcinareno (2a)	94
M Anexo: Espectro IR para 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20-tetra(<i>pentil</i>)calix[4]resorcinareno (2b)	95
N Anexo: Espectro RMN- ¹ H para 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20-tetra(<i>pentil</i>)calix[4]resorcinareno (2b)	96
O Anexo: Espectro RMN- ¹³ C para 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20-tetra(<i>pentil</i>)calix[4]resorcinareno (2b)	97

Introducción

La química analítica es un área transversal a otras áreas como son la biología y la medicina, y desempeña un papel de gran importancia en diferentes campos de la química, como en la química agrícola, la química ambiental, la química forense, la química farmacéutica entre otras, y se ocupa de la caracterización de la materia, respondiendo a dos grandes preguntas: qué es y en qué cantidad se presenta². En la actualidad, los óptimos análisis de sustancias emplean equipos de alta tecnología, como son los equipos de absorción atómica, cromatógrafos y otros, con los cuales se obtienen excelentes resultados en un periodo corto de tiempo; sin embargo, el costo de estos análisis tiende a ser alto y su uso en pruebas de campo puede ser limitado.

Es así como el diseño y síntesis de quimiosensores ha experimentado un rápido crecimiento producto de la necesidad de obtener la detección rápida, eficiente, selectiva y en tiempo real de diferentes tipos de iones o moléculas, además siendo por mucho más económicos que algunos métodos convencionales³, buscando entender la relación entre la presencia de una sustancia y sus posibles implicaciones en diferentes campos de aplicación, por ejemplo el diagnóstico médico, monitoreo ambiental o diferentes análisis toxicológicos⁴.

En este sentido diferentes sistemas macrocíclicos se han usado como quimiosensores para el análisis de iones o moléculas, los éteres corona por ejemplo, que gracias a su estructura y conformación adquirida le permite ocluir diferentes moléculas e interactuar con distintas clases de iones⁵; otro ejemplo de macrociclos usados como quimiosensores son las ciclodextrinas o (CDs), conformadas por oligosacáridos macrociclos que poseen una cavidad de característica hidrofóbica y muy rígida³ permitiéndole la fijación de diferentes sustancias volátiles, permitiendo la protección en la degradación de sustancias por microorganismos y enmascarar el pigmento o color de compuestos⁶. Finalmente, los macrociclos de tercera generación como los calixarenos y en especial los resorcinarenos, que aparecieron después de los éteres corona y ciclodextrinas, han resultado ser muy

versátiles en el campo de los quimiosensores debido a que presentan grandes propiedades receptoras que facilitan la formación de grandes conjuntos de complejos estructurales⁷ facilitando la identificación de gran diversidad de sustancias⁸⁻¹⁰.

En consecuencia, el estudio e interés por compuestos que estructuralmente pueden generar cavidades ha ido en aumento en las últimas décadas, la familia de los calixarenos, que incluye a los pirogalolarenos y a los resorcinarenos¹¹, es un grupo de compuestos muy interesante que en los últimos años han sido usados como moléculas de reconocimiento o moléculas hospedero por la capacidad de ofrecer ambientes químicos únicos^{12,13} permitiendo interacciones con diferentes moléculas huésped¹⁰. Esta capacidad está dada por su estructura particular en forma de cavidad, la cual permite la formación de cavitandos¹⁴ y capsulas¹⁵, que son útiles para aplicaciones en el campo de las separaciones cromatográficas¹⁶, y por supuesto como quimiosensores⁹, sin embargo, la poca solubilidad que tienen los resorcinarenos en matrices acuosas¹ limita sus aplicaciones en identificación de compuestos de interés biológico.

El uso de resorcinarenos modificados como quimiosensores, permite un cambio en el ambiente químico de la cavidad de la macromolécula, mejorando así las posibles interacciones catión- π en el reconocimiento de compuestos de interés biológicos^{17,18} particularmente si en su estructura presenta grupos funcionales tipo trialkilammonio, como los neurotransmisores, de estos la colina, que es un importante precursor metabólico de la acetilcolina; ésta molécula está involucrada en varias funciones cerebrales como el aprendizaje, la memorización, además, el mantenimiento óptimo del sistema nervioso. El cuerpo humano, al no poder sintetizar colina, le es indispensable su absorción por medio de diferentes fuentes¹⁹ y se ha observado en diferentes estudios que la deficiencia de esta puede fomentar distintas enfermedades como el alzheimer²⁰, la demencia senil²¹, la esteatosis hepática²², cáncer de mama, enfermedades del corazón²³ y pérdida de memoria^{24,25}, sin embargo, el principal problema es su detección molecular¹⁷. Por tal razón, se han diseñado diferentes metodologías para la identificación de este importante neurotransmisor^{17,20,21,26} siendo algunas complejas o extensas.

En este sentido, se buscó desarrollar un sistema tipo resorcinareno que funcionará como quimiosensor para la detección, análisis e identificación de colina de una manera rápida y

efectiva facilitando a distintos grupos de personas o empresas sin la necesidad de un lenguaje químico extenso.

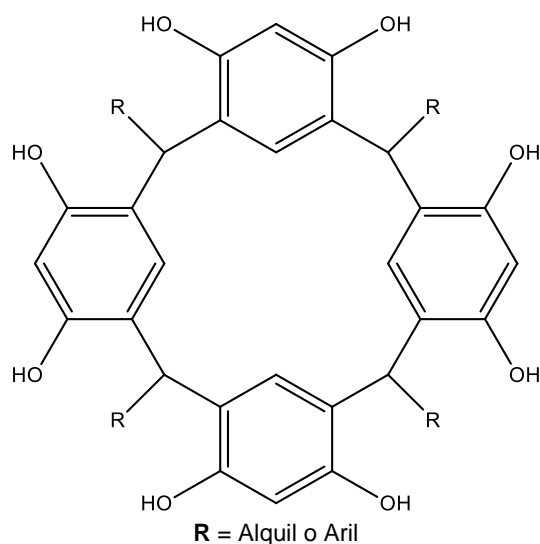
1. Marco de referencia

1.1. Resorcinarenos

1.1.1. Generalidades

Los resorcinarenos son compuestos macrociclos polihidroxilados análogos a los calixarenos⁷, por lo cual son denominados también calix[4]resorcinarenos dados que son derivados del resorcinol¹¹, sin embargo, la nomenclatura sistemática recomendada por la (IUPAC) para los resorcinarenos es: 2,8,14,20-tetraalquilpentaciclo-[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]-octacosia-1(25),3,5,7(28),9,11,13,(27),15,17,19(26),21,23-dodecaen-4,6,10,12,16,18,22,24-octol¹¹, su estructura se compone de cuatro anillos de resorcinol unidos entre sí por un puente metino⁷ en las posiciones 4 y 6 de la unidad de resorcinol¹¹. Este puente puede estar sustituido con un grupo alifático o aromático, (Figura 1-1)²⁷. Su síntesis se realizó por primera vez en 1872 por Baeyer, quien realizó una serie de

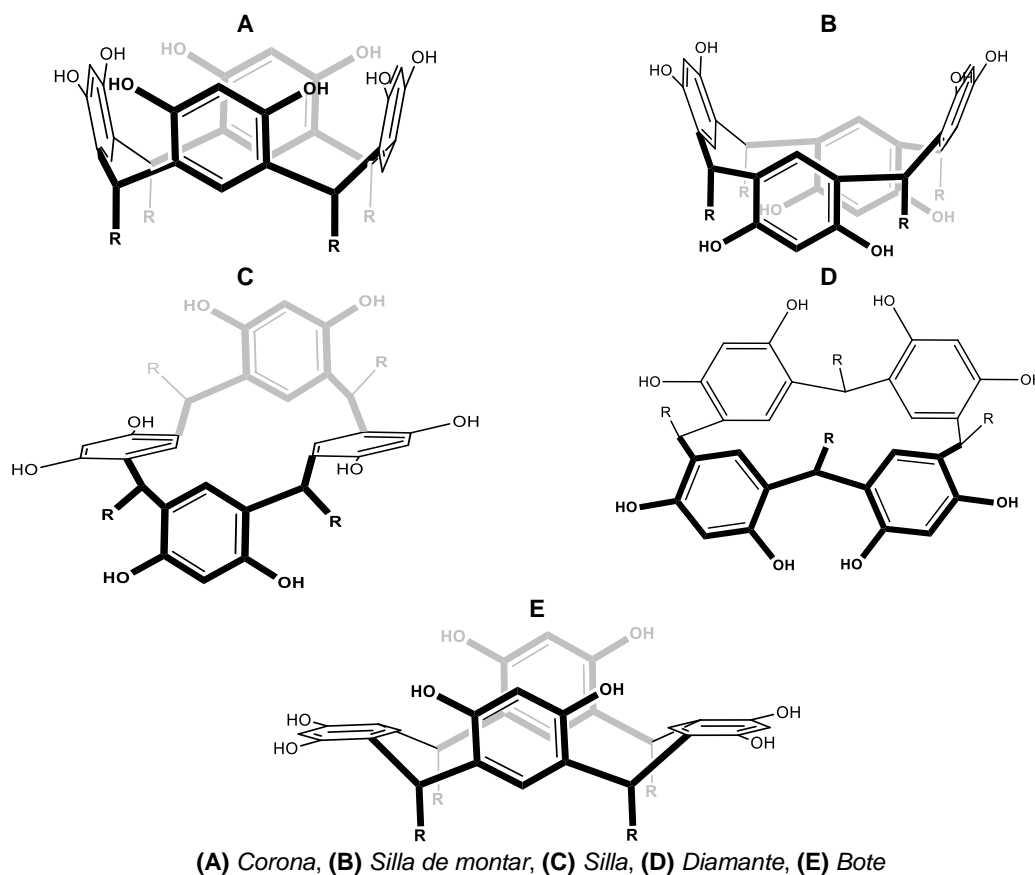
Figura 1-1. estructura de C-calix[4]resorcinareno



reacciones entre fenoles y aldehídos obteniendo una mezcla de compuestos que en su momento no logró caracterizar más allá del análisis elemental²⁸; solo hasta 1940 Niederl y Vogel, gracias a los estudios realizados, propusieron la estructura del resorcinareno como un tetrámero cíclico²⁷ (Figura 1-1) y en 1968 Erdtman junto con Högberg logran caracterizar la estructura del resorcinareno por difracción de monocristal por rayos X²⁹.

Una de las características interesantes de este tipo de compuestos es su estereoisomería, dado que la molécula de resorcinareno no posee una estructura plana y puede adoptar diferentes isómeros conformacionales. Se ha encontrado experimentalmente que los resorcinarenos pueden adoptar cinco posibles conformaciones llamadas: *Corona*, *Bote*, *Silla*, *Silla de montar* y *Diamante*^{7,11,30} (Figura 1-2), las cuales dependen de dos criterios principales: el primero, es la posición de los anillos en el espacio de las unidades de resorcinol y el segundo, son las configuraciones relativas de los sustituyentes en los puentes metino^{7,11}, este criterio tiene en cuenta el uso como referencia uno de los sustituyentes del puente metino y los demás sustituyentes se indican en posición *cis* o posición *trans* con respecto al sustituyente de referencia^{7,11}.

Figura 1-2. Isómeros conformacionales del resorcinareno



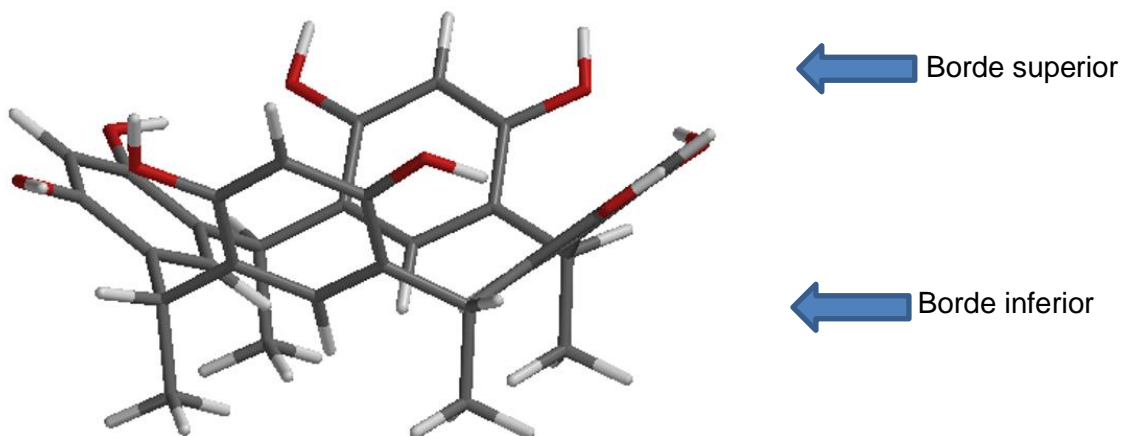
La combinación de estas configuraciones permite un gran número de posibles estereoisómeros, sin embargo de estas posibilidades los conformeros más estables son el tipo *corona* y el tipo *bote* en los casos en que el sustituyente en el puente metino sea alquil¹¹ y la conformación *silla* en el caso en que el sustituyente sea aromático³¹, que, bajo

las condiciones ácidas de la síntesis, la proporción en el producto obtenido es dada por la estabilidad termodinámica¹¹.

Sin embargo, la conformación tipo *corona* es la más estable como se encuentra referenciado en diferentes artículos^{8,9,32} dada la capacidad de tener cavidades profundas y estables gracias a los puentes de hidrógeno que se presentan entre los grupos hidroxilo^{8,33} localizados en el borde superior de la estructura como se observa en la Figura 1-3; esta configuración es la más adecuada en aplicaciones de acomplejación, lo que permite a los resorcinarenos albergar analitos mediante diferentes interacciones como lo son las catión- π ³⁴, además, una de las características más sobresalientes de estos compuestos es su baja solubilidad en agua³⁵, limitando su aplicabilidad en medios acuosos y matrices biológicas.

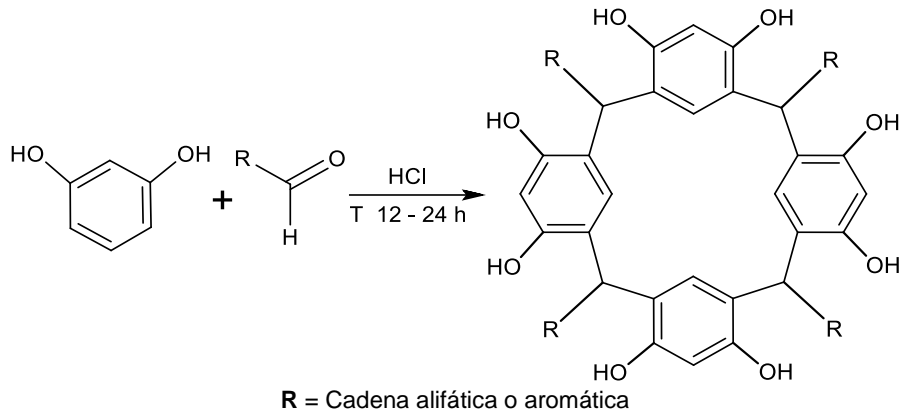
Otra de las características importantes de la estructura de los resorcinarenos es la existencia de sitios activos para posibles funcionalizaciones, estas zonas están conformadas por el borde superior y el borde inferior como se puede ver en la Figura 1-3.

Figura 1-3. Descripción de la estructura de los resorcinarenos

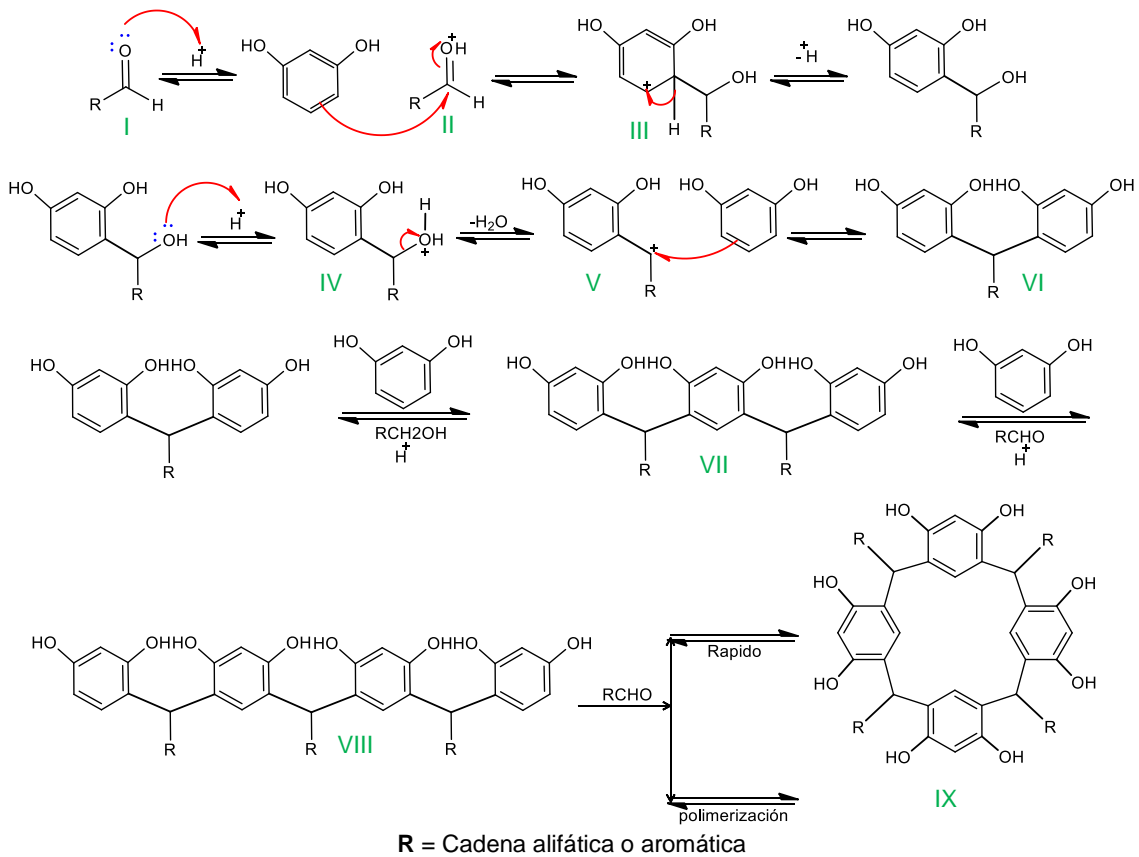


1.1.2. Síntesis y mecanismo de reacción de los resorcinarenos

Los resorcinarenos se obtienen por diferentes rutas de síntesis, sin embargo la más usada es la reacción por catálisis ácida y posterior ciclocondensación del resorcinol con aldehídos alifáticos o aromáticos, esta reacción ocurre bajo calentamiento y reflujo usando etanol o mezcla de etanol agua como disolvente y un ácido como catalizador (Esquema 1-1)^{7,11,36}.

Esquema 1-1. Síntesis general de resorcinarenos

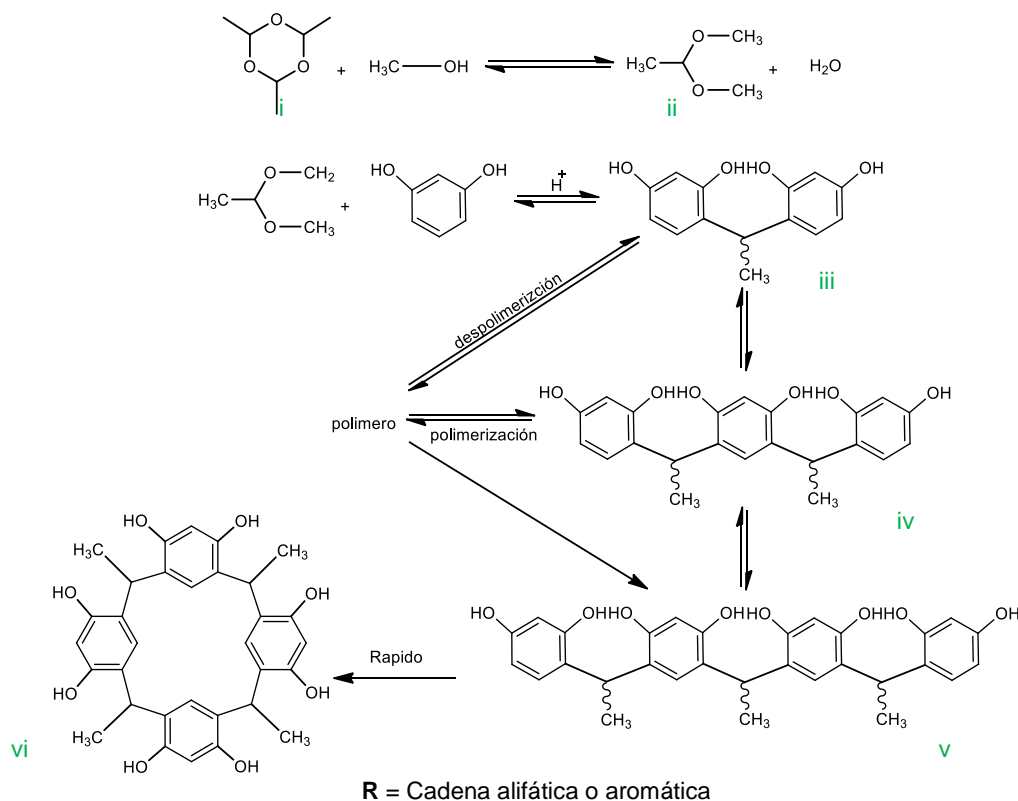
En la literatura se describen dos mecanismos posibles para la formación de resorcinarenos. En el primer mecanismo (ver Esquema 1-2), se observa la reacción de ciclocondensación¹¹, en donde el aldehído (I) es protonado gracias al ácido clorhídrico generando el electrófilo inicial (II).

Esquema 1-2. Mecanismo de reacción. síntesis de resorcinarenos por catálisis ácida y ciclocondensación

Éste electrófilo (II), por sustitución electrofílica aromática se adiciona en la posición *orto* al hidroxilo de la unidad de resorcinol que por restablecimiento de la carga se obtiene al 4-(1-hidroxiálquil)benzen-1,3-diol (III). En un tercer paso, el grupo hidroxilo de la cadena alifática del 4-(1-hidroxiálquil)benzen-1,3-diol (III) es protonado nuevamente, formando al (1-(2,4-dihidroxifenil)álquil)oxonio (IV), en este proceso se elimina una molécula de agua formando un nuevo carbocatión intermediario (V), que por una segunda sustitución electrofílica aromática a la posición *orto* al hidroxilo de una segunda unidad de resorcinol forma el dímero (VI). Este mismo proceso se repite desde el dímero para llegar al trímero (VII) y finalmente al tetrámero (VIII) (ver Esquema 1-2)¹¹. La ciclación del tetrámero se favorece por la rápida degradación de los oligómeros formados dando como producto al resorcinareno (IX)¹¹.

En el segundo mecanismo (ver Esquema 1-3), se inicia con la formación del compuesto trióxano (i). Este mecanismo estudiado por Weinelt y Schneider³⁷ en la reacción de resorcinol con acetaldehído usando metanol y HCl, sugiere que, bajo estas condiciones, la raíz del electrófilo no es directamente a partir del aldehído, pero a partir de este es formado rápidamente el dimetilacetal (ii)³⁷.

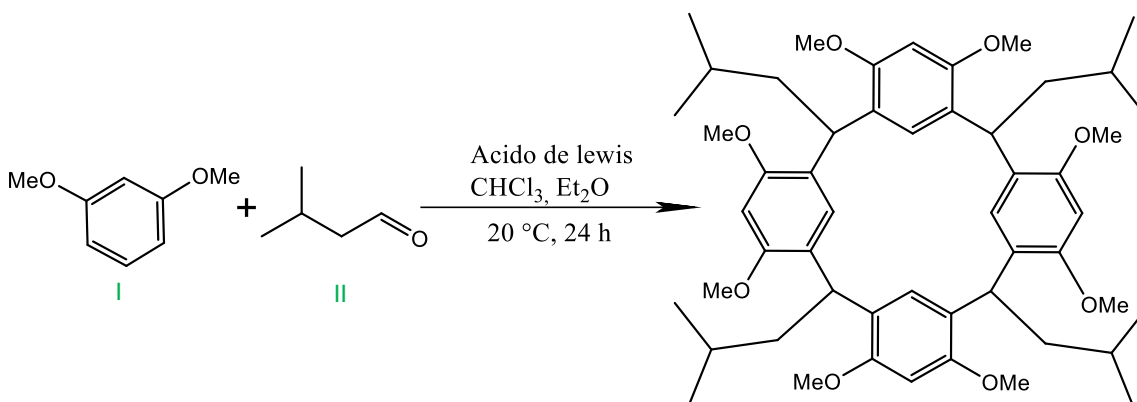
Esquema 1-3. Mecanismo de reacción de resorcinarenos a partir de trióxano



El dimetilacetal, bajo condiciones ácidas, forma el intermediario etano-1,1-diilbis(metiloxonio) que realiza una sustitución electrofílica aromática en la posición *orto* al hidroxilo del anillo de resorcinol, formando el dímero (iii), luego el trímero (iv) y finalmente el tetrámero (v)⁷. La rápida ciclación al tetrámero está dada por los puentes de hidrógeno formados por los hidroxilos adyacentes de las unidades de resorcinol^{11,37} formando finalmente al resorcinareno (vi).

Nuevas rutas de síntesis han sido publicadas en años recientes, muchas incluyen la reacción por ciclocondensación y catálisis ácida ya mencionada (Esquema 1-1), sin embargo, otros métodos de síntesis para los resorcinarenos usan el tratamiento con ácidos de Lewis. Un ejemplo de este tipo de síntesis se puede observar en el Esquema 1-4, en esta reacción el 1,3-dimetoxibenceno (I) reacciona con isovaleraldehído (II) usando como disolvente cloroformo formando así el resorcinareno modificado¹¹.

Esquema 1-4. Síntesis de resorcinarenos con Ácido de Lewis

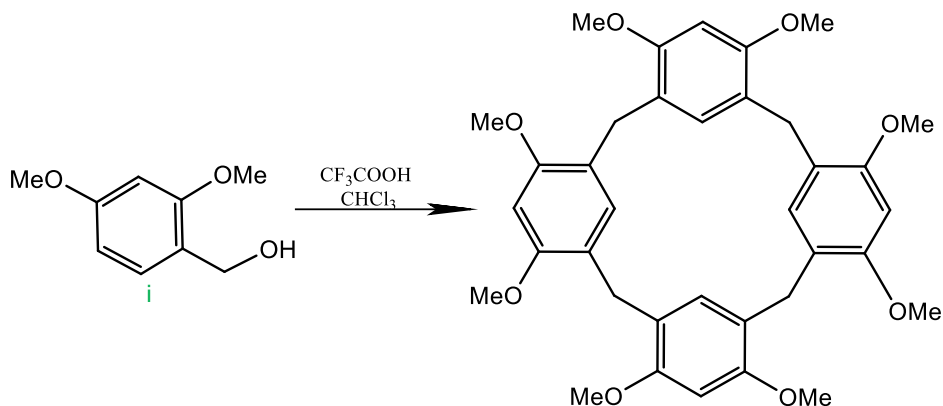


Los ácidos de Lewis catalizan la ciclocondensación del 1,3-dimetoxibenceno con isovaleraldehído para conseguir altos rendimientos, sin embargo, de los diferentes ácidos de Lewis usados como catalizador, como lo son SOCl₂, POCl₃, AlCl₃, SiCl₂Me₂, SiCl₂Me₃ y SnCl₄, se reporta que únicamente el SnCl₄ cataliza la reacción de una forma selectiva hacia el conformero tipo *corona* (*rccc*) en rendimientos de 85%⁷.

Otra síntesis de resorcinarenos con altos rendimientos usa como catalizador al ácido trifluoroacético con cloroformo al 5% como se observa en el Esquema 1-5, en este tipo de síntesis, los rendimientos obtenidos pueden alcanzar hasta un 95%^{7,11,37}. En esta reacción,

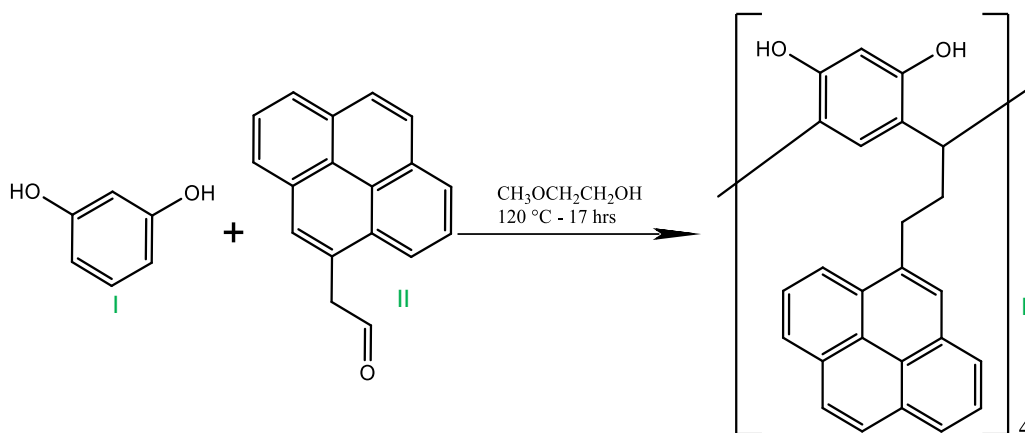
el (2,4-dimetoxifenil)metanol (i) realiza una auto condensación obteniendo el resorcinareno modificado (ii).

Esquema 1-5. Síntesis de resorcinarenos con ácido trifluoroacético



Otro tipo de reacción usa como disolvente el 2-metoxietanol en reflujo constante por un tiempo de 17 horas, en esta síntesis entre resorcinol (I) y 3-(piren-4-il)propanal (II), como se observa en el Esquema 1-6, se obtiene al resorcinareno con características fluorescentes (III), que con el pasar del tiempo muestra un decaimiento en su fluorescencia⁷.

Esquema 1-6. Síntesis de resorcinareno con 3-(piren-4-il)propanal



1.1.3. Funcionalización

Como se mencionó anteriormente, en la estructura de los resorcinarenos con conformación tipo *corona*, se pueden identificar dos sitios activos de gran importancia para realizar

funcionalizaciones, estos sitios están conformados por el borde superior y el borde inferior (Figura 1-3)³⁸, las modificaciones químicas realizadas en cualquiera de los sitios activos permiten tener en la estructura una gran versatilidad y diversificar las interacciones moleculares, modelar la solubilidad e incluir grupos activos.

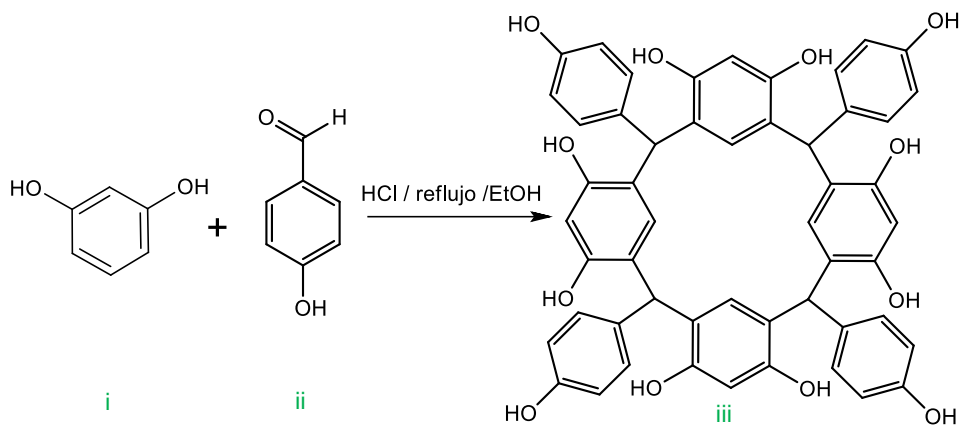
Las funcionalizaciones en el borde superior y en el borde inferior se pueden realizar en diferentes posiciones de la estructura, estas funcionalizaciones pueden darse ya sea sobre los grupos hidroxilo o sobre la posición dos de los anillos aromáticos si es en el borde superior y en los sustituyentes del puente metino^{7,11} si es en el borde inferior.

- **Funcionalización en el borde inferior.**

La síntesis de resorcinarenos modificados en el borde inferior, ya sea con grupos aromáticos, cadenas alquílicas o grupos funcionales específicos se desarrolla usando el método convencional de catálisis ácida y posterior ciclocondensación variando la naturaleza del aldehído, este además puede estar o no sustituido facilitando la modificación del resorcinareno³¹, (Esquema 1-1).

Varios ejemplos han sido encontrados en la literatura, en donde la funcionalizaciones varían dependiendo si son aldehídos alifáticos con diferente tamaño de cadena^{1,30,39} o aldehídos aromáticos que pueden estar o no funcionalizados³¹. Uno de estos ejemplos se puede observar en la reacción entre *p*-hidroxibenzaldehído (ii) y resorcinol (i) para obtener al tetra(4-hidroxifenil)calix[4]resorcinareno (iii) como se observa en el Esquema 1-7.

Esquema 1-7. Síntesis de tetra(4-hidroxifenil)calix[4]resorcinareno

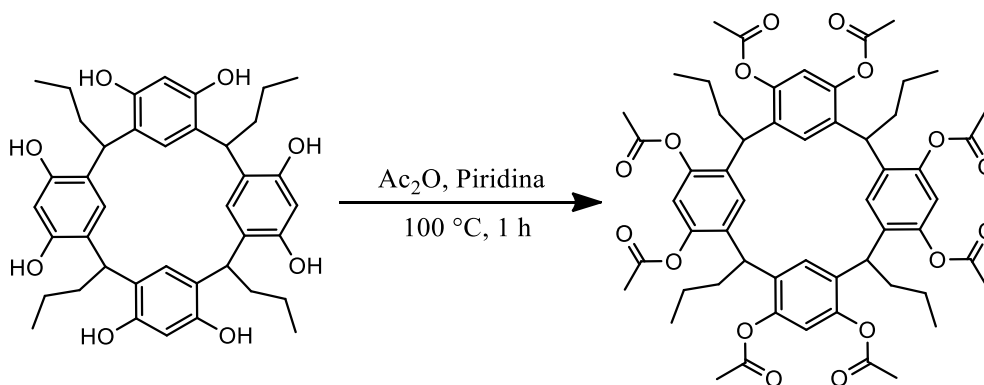


De este ejemplo, en trabajos realizados en la línea de investigación (**AACO**), se observó que esta síntesis da como productos una mezcla conformacional entre la conformación *corona* y la conformación *silla* con un rendimiento de 54% y 46% respectivamente³¹, además, estas estructuras permite nuevas modificaciones posteriores con reactivos como epóxidos, este tipo de reacciones posteriores son regioselectivas y estereoselectivas^{31,40}.

- **Funcionalización en el borde superior**

Por otro lado, la funcionalización en el borde superior se realiza una vez el resorcinareno se ha sintetizado, estas funcionalizaciones pueden suceder en los grupos hidroxilo de la unidad de resorcinol y han sido ampliamente estudiadas, un ejemplo típico es la acilación sobre los hidroxilos con anhídrido acético y piridina^{30,39,41,42}, como se observa en el Esquema 1-8. Este tipo de modificaciones se han desarrollado en el grupo de investigación de aplicaciones analíticas de compuestos orgánicos^{30,40}, en donde se concluye que el producto acetilado forma interacciones tipo puente de hidrógeno, con lo cual permiten la conformación de matrices unidimensionales empaquetadas en capas³⁰, además, estas funcionalizaciones permiten la modificación en el tamaño de la cavidad⁴¹ y en aplicaciones cromatográficas se encontró que este tipo de reacciones puede llegar a ser regioselectivas y estereoselectivas bajo condiciones específicas.

Esquema 1-8. Síntesis de octaacetil-tetra(*propil*)calix[4]resorcinareno³⁰

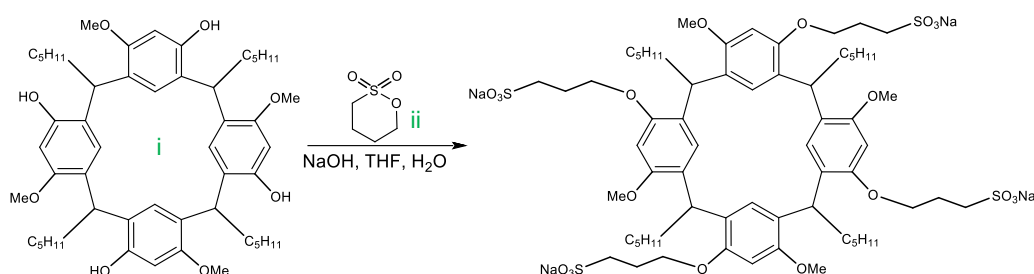


Otro ejemplo fue la funcionalización realizada por Amrhein, P. et.al⁴³, quien a partir de la reacción entre el resorcinareno con 1,2-difluoro-4,5-dinitrobenzoceno forma una serie de compuestos nuevos con cavidad, llamados por el autor como cavitando

octanitro o cavitando octabromoacetamido como ejemplos por nombrar algunos, estos nuevos cavitandos según los autores, permiten la identificación rápida de metales en donde pueden generar hasta 32 enlaces de coordinación, además, forma complejos con cationes amonio en relaciones estequiométricas 1:1 indicando que estos complejos formados pueden ser regulados cuando compiten con iones lantano⁴³, otros trabajos usan funcionalizaciones en estos grupos hidroxilo para identificación de compuestos trialquilamonio¹⁷.

Hong, M.⁴⁴ desarrolló la síntesis del tetrametoxiresorcinareno (i) de partida usado en su trabajo a partir del 3-metoxifenol y caproaldehido encontrando buenos rendimientos; al realizar una posterior reacción con 1,2-oxatio-2,2-dioxano (ii)⁴⁴ (Esquema 1-9) funcionaliza el hidroxilo disponible en la molécula de resorcinareno, en este trabajo se evidencia que el efecto de la temperatura es un factor importante en el rendimiento mayoritario de un producto en la síntesis y fucionalización de los resorcinarenos⁴⁴.

Esquema 1-9. Funcionalización en bode superior con sitios sulfonados

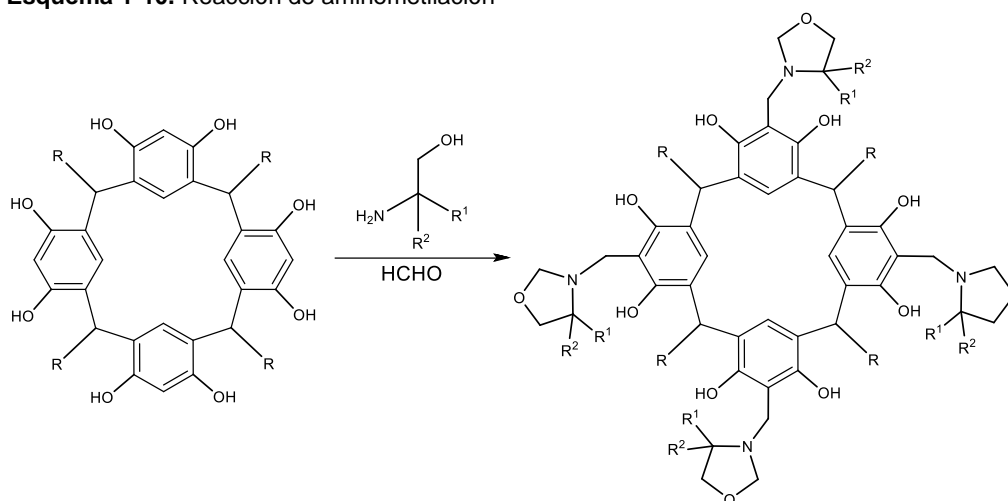


Otra ruta de funcionalización que se puede encontrar en el bode superior es la modificación de la estructura sobre el carbono dos, posición *orto* a los grupos hidroxilo de la unidad de resorcinol. Estos carbonos son propensos a ataques electrofílicos, lo cual le permite al resorcinareno llevar a cabo reacciones de sustitución electrofílica aromática^{39,45}.

En el grupo de reacciones sobre el carbono dos de la unidad de resorcinol se destacan las reacciones tipo Mannich. Un ejemplo de este tipo de funcionalizaciones es la reacción de aminometilación, usando distintos aminoalcoholes en exceso de formaldehido usando como catalizador ácido acético (Ver Esquema 1-10).

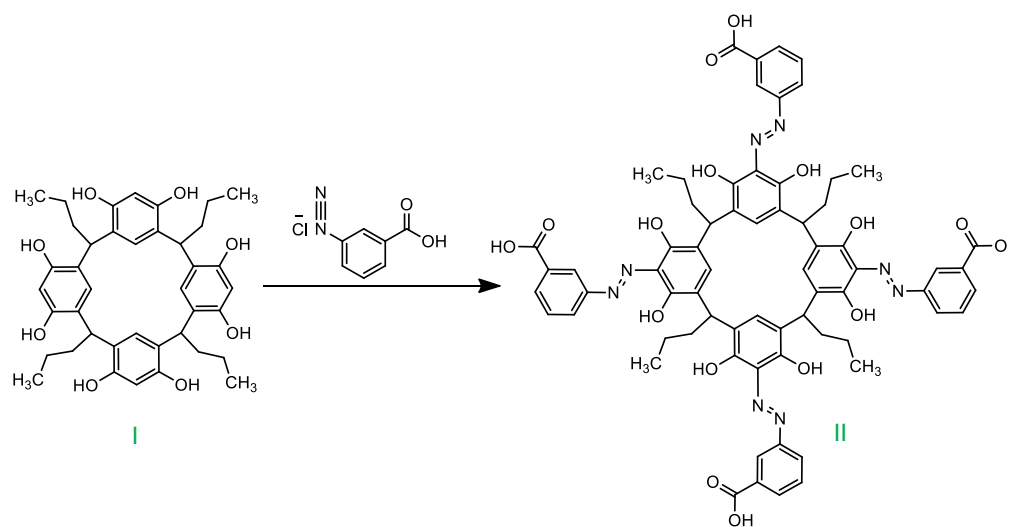
En este ejemplo los autores hablan de la estabilidad energética que puede poseer la estructura y de la cavidad, también, que esta modificación permite un aumento de la solubilidad y en diferentes disolventes polares como el DMSO permite cambiar el equilibrio conformacional de las estructuras⁴⁶.

Esquema 1-10. Reacción de aminometilación⁴⁶



Otra reacción que se ha estudiado en el grupo de investigación es la reacción de diazotación de resorcinareno, en este trabajo se sintetizó un nuevo compuesto, el *p*-(3-carboxifenilazo)propil[4]resorcinareno (II) (APRA) a partir del compuesto tetrapropilresorcín[4]areno (I)⁴⁷ como se observa en el Esquema 1-11.

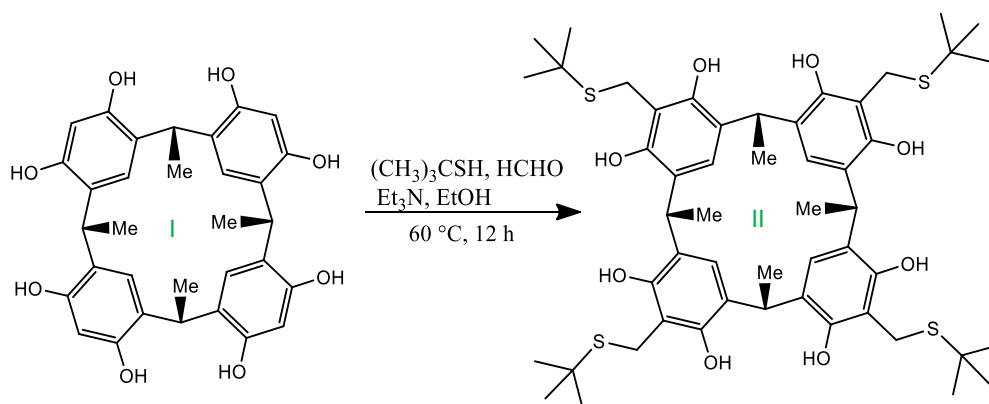
Esquema 1-11. Reacción de diazotación del tetrapropilresorcín[4]areno⁴⁷



Aquí, se puede concluir que ambos compuestos mostraron buenos rendimientos con un único tipo de conformación (conformación tipo *corona*) según los resultados obtenidos por RMN. El estudio de las viscosidad para el producto obtenido muestra las fuertes interacciones soluto-soluto en el disolvente DMSO, dando como característica principal de esta molécula la no formación de solvatos en DMSO⁴⁷.

Las funcionalizaciones en el carbono dos, han demostrado también la mejora en el tamaño de la cavidad, la reacción de tiometilación (Esquema 1-12) usó como reactivos de partida resorcinol y acetaldehído obteniendo el compuesto C-metilresorcin[4]areno (I) y su posterior tiometilación con 2-metil-2-propanotiol y formaldehído dando como resultado al resorcinareno (II) con cuatro sustituyentes (*ter*-butiltio)metano¹².

Esquema 1-12. Reacción de tiometilación del C-metilresorcin[4]areno

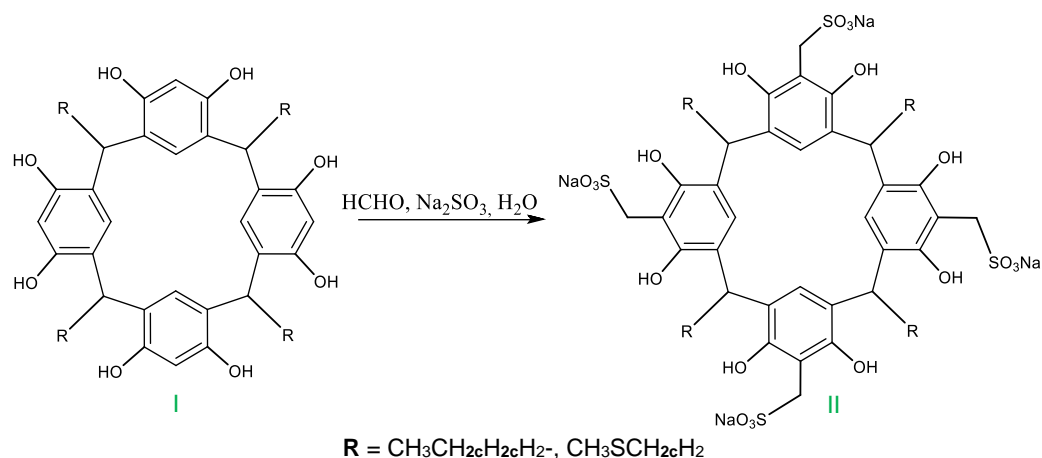


En este trabajo se comparó la cavidad rica en electrones de los dos resorcinarenos con huéspedes específicos como iones amonio y azúcares a través de las interacciones tipo catión- π y CH- π . los dos resorcinarenos estudiados presentan un cambio en el tamaño de la cavidad de 0,4 nm del resorcinareno de partida a un tamaño de 0,8 nm en el producto obtenido¹², lo cual es de gran utilidad al ocluir moléculas de gran tamaño, además, el resorcinareno tiometilado presentó una mejor selectividad ante iones amonio.

Finalmente, una reacción de gran interés es la sulfometilación de los resorcinarenos, esta reacción también trabajada en el grupo de investigación^{39,45} se lleva a cabo usando un resorcinareno de partida (I), sulfito de sodio,

formaldehído y agua^{39,48}. Esta reacción añade un grupo metanosulfonato en la posición dos de la unidad de resorcinol (Esquema 1-13). El resorcinareno modificado obtenido (II) da como resultado una macromolécula de gran interés gracias a su alta solubilidad en medios acuosos³⁹, permitiendo su aplicación en sistemas biológicos, además permite una mayor facilidad de interactuar con diferentes tipos de analitos al aumentar el tamaño de la cavidad^{43,48,49} y mejorando su selectividad por las interacciones tipo huésped-hospedero⁸.

Esquema 1-13. Reacción de sulfometilación de resorcinarenos^{39,45}



Las aplicaciones y los estudios que se han publicado con este tipo de supramoléculas son variadas, Sanabria *et. al.*⁶⁹, presenta la síntesis de dos nuevos resorcinarenos sulfonados, tetrasodio-5,11,17,23,tetrakisulfonatometil-2,8,14,20-tetra(butíl)resorcinareno y tetrasodio-5,11,17,23,tetrakisulfonatometil-2,8,14,20-tetra(2-(metiltio)etil)resorcinareno, obteniendo buenos rendimientos y una alta pureza y según los datos reportados por RMN muestran que este tipo de estructuras prefieren una conformación en solución tipo *corona* y el análisis termogravimétrico indica que el número de moléculas de agua en ambos compuestos es de tres por cada una de resorcinareno en su estado de sólido amorfo³⁸. Además, el comportamiento de estos dos productos puede variar según el disolvente en el cual se encuentre la reacción, logrando cambiar la conformación del resorcinareno sulfonado pasando de una conformación *corona* a la conformación *bote*, esto en los disolventes como el agua y el metanol, sin embargo, en DMSO este intercambio no es evidente⁴⁵.

Otras publicaciones muestran la capacidad quimiosensora de los resorcinarenos sulfonados para el análisis de diferentes aminoácidos por formación de complejos tipo huésped-hospedero⁵⁰, mostrando nuevamente una alta solubilidad en agua para este tipo de macromoléculas; también se observa la capacidad de identificar cationes como Gd^{3+} , Na^+ , NH_4^+ , colina, carnitina entre otros⁵¹, asimismo, mostrando la afinidad existente que tiene la cavidad formada con cationes La^+ en medios acuosos⁴⁹.

Otros ejemplos muestran cómo pueden variar las Interacciones para la formación del complejo huésped-hospedero al modificar la cadena del borde inferior de resorcinarenos sulfometilados, observándose interacciones cabeza-cola entre supramoléculas de resorcinarenos⁵², fuertes interacciones de huéspedes con grupos trialkilamonio^{44,52,53}, y demostrando una vez más la alta solubilidad en medios acuosos¹⁸. El uso de indicadores de color y sus interacciones con los compuestos resorcinarenos sulfometilados han sido también estudiados, observando cambios en las longitudes de absorción máximas o en las intensidades de los complejos formados al desplazarse el indicador que inicialmente está en la cavidad del resorcinareno sulfometilado, por el analito de interés⁴⁸, en este ejemplo se evidencia la competencia entre cationes o analitos y el indicador de color por la cavidad, lo cual fuerza a que exista un cambio en la longitud de onda máxima del complejo⁵².

Estas cualidades permiten que los resorcinarenos sulfometilados sean de gran interés en campos como la medicina, la biología o la farmacia⁵⁴ en donde su uso como quimiosensores permitirían la identificación rápida y sencilla de compuestos de interés biológico.

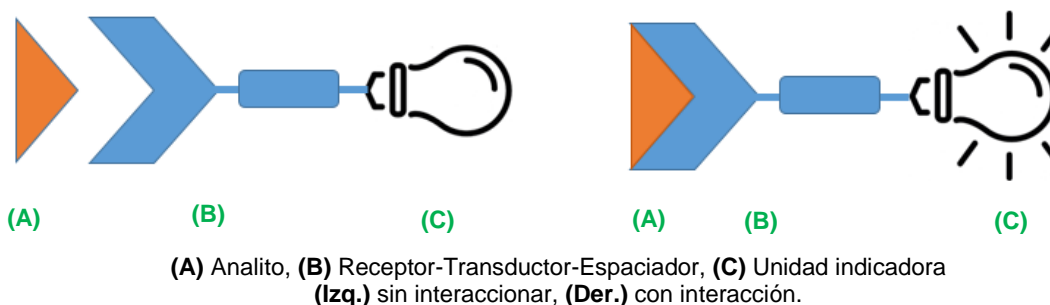
De esta forma, se muestra como las funcionalizaciones en el borde superior dan la posibilidad de mejorar y cambiar la forma de la cavidad del resorcinareno, además, de la eficiencia y selectividad ante diferentes analitos por interacciones intermoleculares como los puentes de hidrógeno⁵⁵, interacciones hidrofóbicas⁵¹, fuerzas de interacción de Van der Waals³, interacciones catión- π y CH- π ⁵⁶, entre otras; permitiendo en varias ocasiones mejorar además la solubilidad del resorcinareno⁵⁷.

1.2. Resorcinarenos como quimiosensores

1.2.1. Generalidades

La IUPAC define a un sensor químico o un quimiosensor, como un dispositivo que transforma la información química que viene a partir de una concentración de un componente específico en una muestra a analizar en una señal útil, esta información química puede originarse a partir de una reacción química o una propiedad física del sistema investigado⁵⁸. Los quimiosensores están compuestos por tres partes específicas: el receptor, la unidad indicadora y el ligando o analito de interés, que al encontrarse dan la señal respectiva (Figura 1-4). Sin embargo, en varios compuestos, la unidad indicadora (también llamada transductor), puede ser el mismo receptor⁴.

Figura 1-4. Partes de un quimiosensor



La actividad quimiosensora está dada principalmente por la afinidad que existe entre el analito de interés y el receptor, pues es a partir de esta afinidad e interacción que se logra obtener una señal; esta *selectividad* permite usar a un quimiosensor en específico para lograr determinar un analito en particular, ya sea que este analito este en una mezcla o en una matriz compleja, logrando así que las posibles interferencias de componentes similares no interfieran en el análisis⁵.

Es por esta razón que el poder sustituir o modificar la estructura del receptor es tan importante para un quimiosensor, porque gracias a estas modificaciones la molécula puede interactuar de diferentes formas y selectividades; Los resorcinarenos por su capacidad de funcionalización tanto el borde superior como en el borde inferior, permite que actúen muy bien como un quimiosensor, cambiando la selectividad y el tamaño de la cavidad del resorcinareno al cambiar los grupos funcionales existentes en la estructura.

1.2.2. Clasificación de quimiosensores

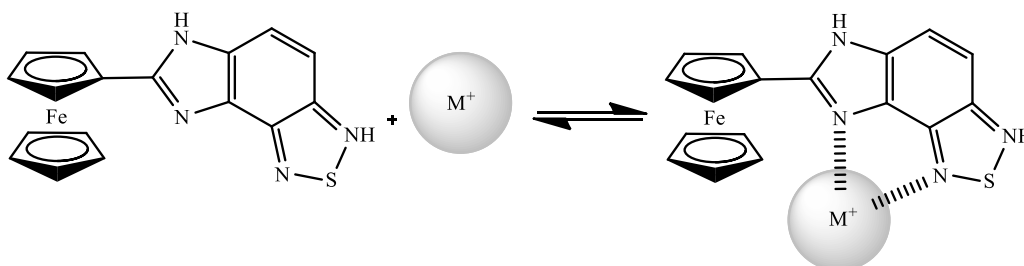
Los quimiosensores se clasifican según el tipo de receptor (transductor), el tipo de unidad indicadora o de la propiedad física o química que se desee medir⁵⁸ siendo esta última la más usada, para esta última clasificación se puede subdividir en dos grandes grupos:

- **Sensores ópticos:** Transforman el resultado de una interacción del analito con la parte del receptor en fenómenos ópticos, estos se pueden subdividir dependiendo del campo de la óptica en el cual sean aplicados ya sea la absorbancia, reflectancia, luminiscencia o fluorescencia.
- **Sensores electroquímicos:** Son dispositivos que usan la transformación electroquímica en una señal útil. Estos efectos son dados por estímulos electrónicos o interacción espontánea, entre ellos se pueden distinguir los voltamétricos, amperométricos, potenciométricos o de transistor.

Ahora, si la clasificación se desarrolla según la de unidad indicadora, esta se clasificaría según cómo se encuentra dispuesto estructuralmente el quimiosensor, en esta clasificación se pueden encontrar tres grupos:

- **Cuando el receptor y la unidad indicadora están unidas entre sí por enlaces covalentes:** En éstos, el analito se coordina de forma reversible al receptor, provocando un cambio en las propiedades físicas o químicas de la unidad indicadora, como se puede apreciar en el Esquema 1-14.

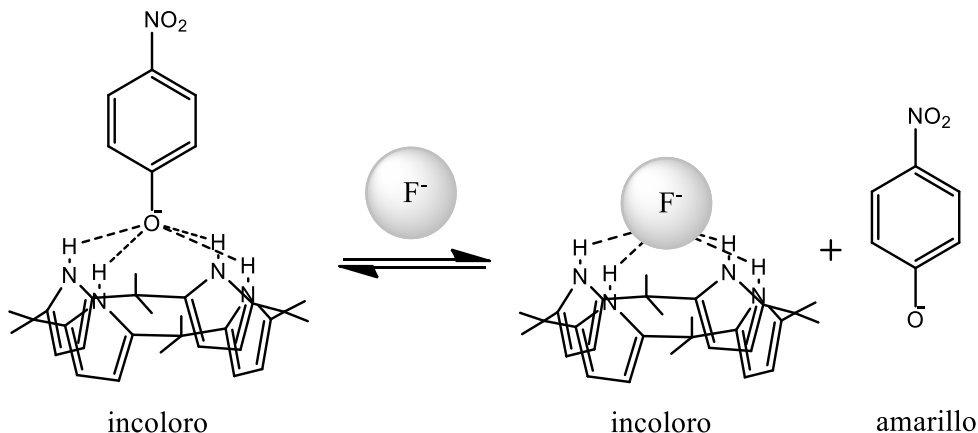
Esquema 1-14. Quimiosensor con formación de complejos⁵⁹



En este ejemplo, se observa que el receptor dispone de dos átomos de nitrógeno en disposición relativa 1,4; que forman enlaces covalentes y así acomplejar iones metálicos⁵⁹.

- **Cuando el receptor y la unidad indicadora no están unidos por un enlace covalente:** En este tipo de quimiosensor, se forma un complejo entre el analito y el receptor, este tipo de interacción genera un desplazamiento de la unidad indicadora, provocando así un cambio perceptible en sus propiedades físicas o químicas. (Esquema 1-15)

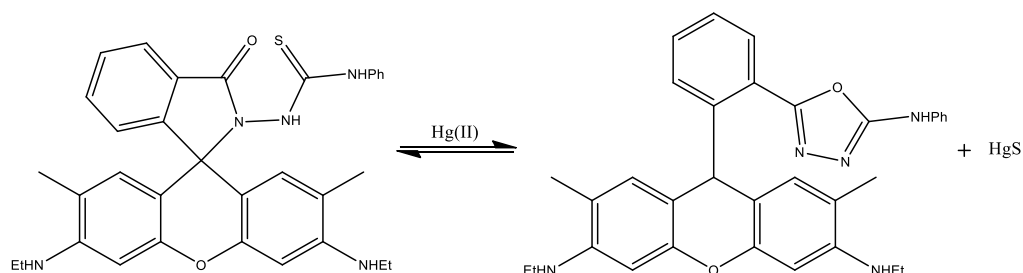
Esquema 1-15. Quimiosensor con desplazamiento de la unidad indicadora



En el Esquema 1-15, se observa como el receptor que tiene como característica principal la falta de coloración; pero al interaccionar con el ion flúor genera un desplazamiento de la molécula de indicador de color observándose un color amarillo intenso⁶⁰.

- **Cuando tras la adición de un analito se produzca una reacción irreversible en el receptor:** sucede cuando se observa un cambio en sus propiedades físicas o químicas, sin embargo, una de las características de un sensor molecular es que “el proceso debe ser completamente reversible”, por tal razón, no sería correcto en este caso hablar de quimiosensor, sino de un quimiodosímetro (Esquema 1-16)⁶¹.

Esquema 1-16. Ejemplo de un quimiodosímetro con Hg (II)



1.2.3. Uso de los resorcinarenos en la detección de cationes.

Los resorcinarenos presentan las características generales que tienen los quimiosensores, como lo son la capacidad que tienen estas macromoléculas a ser funcionalizados, ya sea en el borde superior o en el inferior, permitiéndoles la formación de cavidades que pueden contener a otras sustancias y formar complejos en algunos casos³³. Además, dependiendo de la cavidad, el resorcinareno puede generar sistemas Host-Guest (huésped - hospedero) con otros tipos de moléculas de una forma más fácil³³, haciéndola selectiva y permitiéndole participar activamente en diferentes aplicaciones en la química, la biología y la medicina⁶². Estas propiedades que se ajustan a las de un quimiosensor permite que los resorcinarenos hayan conseguido un lugar de gran interés en el campo de los quimiosensores.

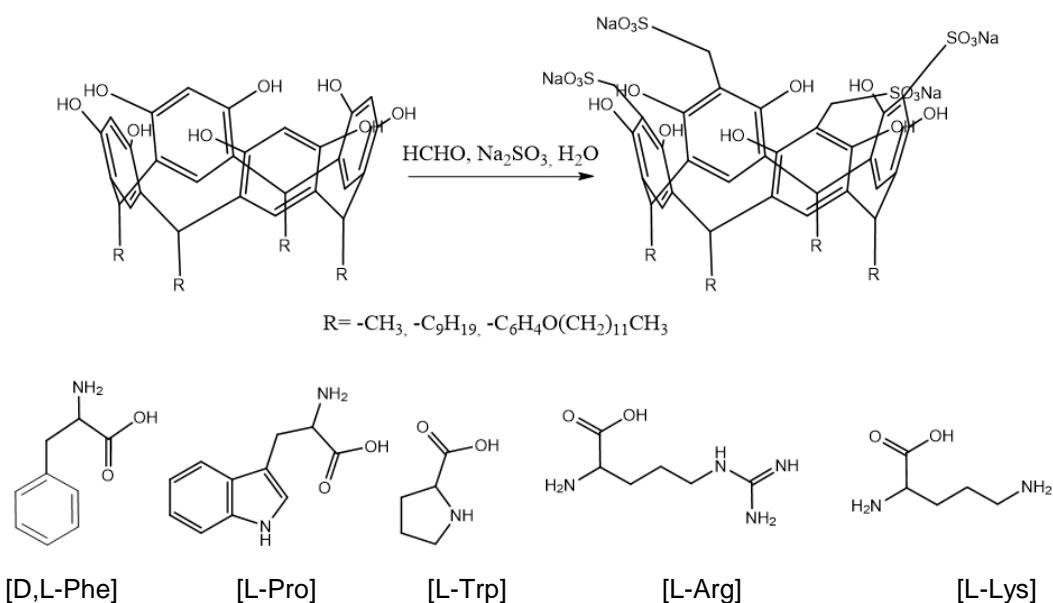
Así mismo, El descubrimiento de nuevas técnicas instrumentales para el reconocimiento de moléculas o iones en soluciones es de gran importancia en el campo de la química supramolecular. Las interacciones existentes entre dos moléculas, como son las interacciones hidrofílicas, fuerzas de interacción de Van der Waals y las fuerzas de interacción dipolo-dipolo son consideradas las mayores fuerzas para el fenómeno de inclusión³, sin embargo uno de los sistemas más interesantes en el reconocimiento molecular son los sistemas tipo Huésped- Hospedero.

- **Sistema huésped-hospedero (Host-Guest):** Un complejo huésped-hospedero es un sistema que está compuesto por dos o más moléculas distintas mantenidas juntas por una relación estructural definida⁶³. Esta relación, se da por diferentes interacciones moleculares ya mencionadas, además, varios sistemas de reconocimiento molecular usan las interacciones π y puentes de hidrógeno como fundamento para la interacción entre un huésped y un hospedero, esto se debe a la cavidad del sistema resorcinareno que es rica en electrones, facilitando las interacciones catión- π y CH- π ¹⁰.

Varios ejemplos de estas interacciones y el uso de los resorcinarenos para el reconocimiento molecular se pueden encontrar en la literatura, usándolos para el reconocimiento de proteínas al formar complejos con diferentes aminoácidos (Esquema 1-17)⁵⁰. Sin embargo, la funcionalización en el borde superior no es la única que puede generar estos reconocimientos moleculares, resorcinarenos funcionalización con boronatos en el borde inferior demostraron presentar cambio

de coloración al interactuar con diferentes azúcares, indicando que los compuestos más sensibles para esta actividad son el tipo *corona* y el tipo *bote*⁶⁴.

Esquema 1-17. Reacción de sulfometilación (Host), aminoácidos usados (Guest)



Ahora, aunque la actividad de reconocimiento de los resorcinarenos ha sido demostrada con diferentes grupos funcionales o estructuras moleculares, las sales de amonio han destacado por su gran afinidad con los resorcinarenos formando así complejos tipo Host-Guest^{17,44}, un ejemplo de ello es la funcionalización en el borde superior con grupos diaminobencenos, permitiendo modificar la forma de la cavidad del resorcinareno y usando un fluoróforo como el pireno (Figura 1-5), en este ejemplo se evidencia una baja competitividad con iones trialquilamonio desplazando el fluoróforo, y demostrando gran selectividad a moléculas trialquilamonio⁶⁵.

Figura 1-5. Vista optimizada frontal y lateral de resorcinareno funcionalizado con diaminobenceno acomplejando Pireno

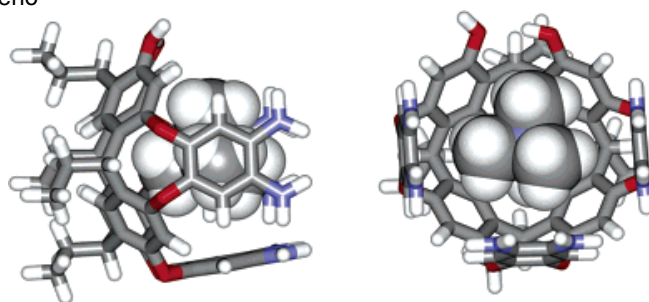
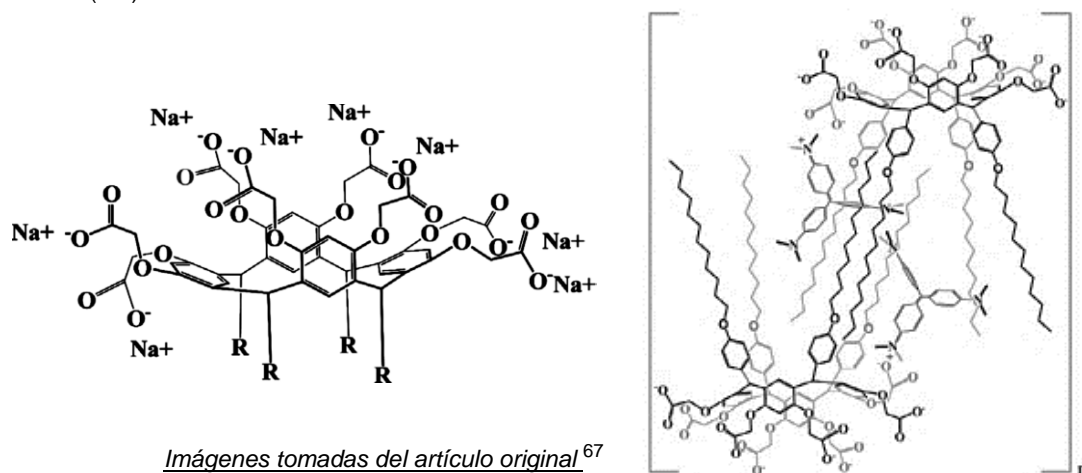


Imagen tomada del artículo original.

Esta selectividad se puede observar también con compuestos ópticamente activos como los aminoácidos quirales, basándose en las propiedades espectroscópicas del producto formado por el resorcinareno modificado en el borde inferior con tetraarilborano (TBRM), evidenciándose la capacidad de interactuar y formar complejos más estables con aminoácidos de configuración L⁶⁶.

Finalmente, la actividad de reconocimiento molecular de los resorcinarenos usando indicadores de color con los cuales las intensidades de color varían, Mironova⁶⁷ muestra las ventajas al modificar un resorcinareno en el borde inferior con cadenas alquílicas de alto peso molecular y en el borde superior con grupos acetato. En este trabajo se evidencia que el resorcinareno modificado por Mironova, es soluble en soluciones acuosas, lo cual permite una fácil interacción con el colorante cristal violeta, los resultados indican que la molécula de resorcinareno tiende a formar micelas por las diferentes interacciones cabeza-cola, al formar micelas encapsula el cristal violeta evitando que éste se descomponga con gran facilidad manteniendo por más tiempo su coloración⁶⁷ (Figura 1-6).

Figura 1-6. Resorcinareno sustituido en borde superior (izq), acomplejamiento en micela con cristal violeta (der)

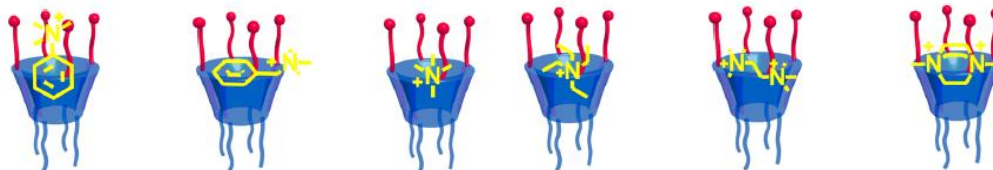


Otros indicadores de color, como el naranja de metilo y amarillo de metilo también han sido estudiados en la formación de complejos con resorcinarenos, con estos indicadores de color se logró observar la capacidad huésped-hospedero existente de un resorcinareno modificado en el borde superior con grupos metanosulfonato

($-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$) con la reacción de sulfometilación y doce diferentes tipos de huéspedes con diferentes grupos funcionales entre ellos grupos trialquilamonio⁵². De los resultados encontrados en la investigación realizada por Mironova⁵², la interacción huésped-hospedero entre el resorcinareno hospedero y los huéspedes con grupos trialquilamonio presenta un desplazamiento del indicador de color, por las interacciones catión- π , además, indica que para estos huéspedes las cargas positivas del grupo trialquilamonio favorece a las interacciones electrostáticas entre los grupos metanosulfonato y el resorcinareno.

Así mismo, otro ejemplo de interacciones de resorcinarenos con compuestos trialquilamonio lo presenta Hong M⁴⁴ con un resorcinareno sulfonado en el borde superior como hospedero y una serie de nueve cationes trialquilamonio como huéspedes. En este trabajo los nueve cationes trialquilamonio poseen diferentes tipos de sustituyentes lo que confiere al huésped diferentes ambientes químicos, como se observa en la Figura 1-7.

Figura 1-7. Posibles formas de enlace ente los huéspedes trialquilamonio y el resorcinareno sulfonado en el borde superior como hospedero.



Imágenes tomadas del artículo original⁴⁴

Como resultado de la investigación realizada⁴⁴, se observó que los huéspedes con una múltiple carga y una mayor conjugación- π en su estructura que beneficia a las atracciones electrostáticas entre la cavidad rica en electrones del resorcinareno y los centros deficientes de electrones de los huéspedes⁴⁴.

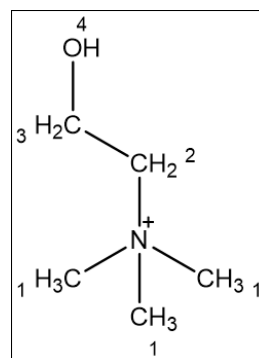
Finalmente, esta clase de compuesto sulfonados presentan gran solubilidad en agua por la característica polar del grupo metanosulfonato. Por otra parte, La competencia por la cavidad entre un indicador de color y un huésped permite que el indicador sea desplazado por el huésped, razón por la cual la intensidad en la absorbancia o la longitud de onda de absorbancia máxima también pueda variar⁴⁸.

Es así, que en varios de los trabajos revisados para esta tesis se observa el uso de diferentes técnicas espectroscópicas para identificar de una forma eficaz y fácil las diferentes interacciones existentes entre el huésped y el hospedero. Estas técnicas pueden variar ente UV-Vis, RMN u otras, observando los cambios en los espectros antes y después de la interacción con el analito. Los cambios observados pueden ser batocrómicos o hipsocrómicos, cambio en la intensidad de las señales o desplazamientos químicos de una señal campo alto o campo bajo del espectro.

1.3. Colina

La colina, fue oficialmente reconocida como un nutriente esencial por el instituto de medicina en 1998, su función principal está dada en la síntesis de neurotransmisores (acetilcolina), señalización de membrana celular (fosfolípidos), transporte de lípidos (lipoproteínas) y metabolismo de grupos metilo (reducción de homocisteína)²³ según la IUPAC, su nombre oficial es el nombre oficial 2-hidroxi-*N,N,N*-trimetiletanoamonio, tiene como formula general $C_5H_{14}NO^+$ y comúnmente se encuentra unida a un contraión (Figura 1-8).

Figura 1-8. Colina cloruro



En el cuerpo humano, la colina es un componente de la lecitina y participa en la síntesis de acetilcolina, la cual es un importante neurotransmisor del sistema nervioso central de los mamíferos. La colina y la acetilcolina juegan un papel fundamental en varios procesos biológicos que pueden afectar la memoria y las emociones, regulan el movimiento del sistema muscular y del corazón⁶⁸, asimismo, su deficiencia puede resultar en un incremento de los depósitos de grasa en el hígado²², pérdida de memoria^{24,25}, y coordinación muscular, es por esta razón que la ingesta diaria de alimentos ricos en colina son indispensables, según el departamento de agricultura de los Estados Unidos de América algunos ejemplos de los alimentos con contenido de colina en mg se muestran en la Tabla 1-1⁶⁹.

Tabla 1-1. Cantidad de Colina (mg) en algunos ejemplos de alimentos según USDA

Producto	Peso (g)	Contenido de colina (mg)
Carne y derivados	85	355
Leche	306	272
Pollo	145	258

Tabla 1-1. (Continuación)

Producto	Peso (g)	Contenido de colina (mg)
Frijoles y tomate	253	99,2
Comidas rápidas	226	91,5
Cereales de caja	30	5,8
Bebidas embriagantes	103	4,4

En la actualidad, diseñar métodos de detección de colina y acetilcolina en sistemas biológicos son un gran reto, por esta razón, se han diseñado diferentes biosensores para la detección de colina usando por ejemplo la voltamperometría⁷⁰, quimioluminiscencia²⁰ que basándose en la detección de peróxido de hidrógeno reduce la colina a betania⁷¹ o en la interacción directa con indicadores de color⁵² entre otros, sin embargo estos métodos de detección muestran problemas de sensibilidad, estabilidad e interferencia.

En la literatura, la colina y la acetilcolina muestran un método general para su identificación a través de la formación de H₂O₂ generada por reacciones enzimáticas^{20,68}, sin embargo varios artículos muestran nuevas macromoléculas que permiten la formación de sistemas huésped-hospedero con compuestos nitrogenados. Entre los ejemplos consultados en la literatura se encuentra el trabajo desarrollado por V.V Glushko⁴¹, quien presenta la síntesis de un nuevo sistema resorcinareno heterofuncionalizado con grupos acetil y fosforil. Este trabajo indica la facilidad de los resorcinarenos en formar sistemas huésped-hospedero con grupos amino, los espectros RMN-¹H muestran como la señal de la amina pura en comparación a la amina acomplejada se desplaza hacia campo bajo, e indican que estos cambios en el espectro estarían dados principalmente por las interacciones tipo puente de hidrógeno entre el grupo fosforil y el grupo amino, y que estos cambios en el espectro pueden variar según la amina a acomplejar⁴¹.

Sallorine⁷², presenta la interacción tipo huésped-hospedero específicamente con grupos trialkilamonio como huéspedes, el resorcinareno trabajado en esta investigación presenta la formación de un puente en el borde superior entre grupos hidroxilos. Los estudios realizados por titulación RMN-¹H se desarrollaron agregando acetilcolina en forma de sal mostrando cambios considerables en las señales del espectro que varían al ir aumentando la cantidad de moléculas huésped de un tamaño pequeño. En las conclusiones para este estudio, se muestra que la formación del sistema huésped-hospedero está dado por interacciones puente de hidrógeno, catión-O y catión-π, principalmente y las señales que

muestran un mayor desplazamiento en el espectro fueron para los protones del anillo aromático y en los protones del puente metino⁷² de la macromolécula de resorcinareno.

Finalmente, la titulación por resonancia magnética nuclear permite observar los posibles desplazamientos químicos que los compuestos puedan presentar al interaccionar entre sí al modificar el ambiente químico existente entre las dos moléculas, además, permite observar los sitios de interacción molecular y calcular las diferentes constantes de enlace para el complejo formado^{73,74}.

En este sentido, y tomando en cuenta la capacidad estructural de los resorcinarenos que le permite tener muy buenas características como moléculas hospederas para diferentes biomoléculas, en especial moléculas con grupos trialquilamonio, en este trabajo se evalúa las posibles interacciones en la formación de complejos tipo huésped-hospedero de una serie de resorcinarenos modificados y sin modificar con colina.

2. Metodología

Para el desarrollo de esta investigación se realizaron tres etapas: La primera etapa fue la síntesis y caracterización de los resorcinarenos **(1a)**, **(1b)** y **(1c)**, en la segunda etapa se efectuó la funcionalización en el borde superior con una reacción de sulfometilación y la posterior caracterización de los resorcinarenos funcionalizados **(2a)** y **(2b)**, por último, en la tercera etapa se realizó los estudios de acomplejamiento entre los resorcinarenos base y modificados con colina mediante técnicas analíticas como la titulación por resonancia magnética nuclear.

2.1. Técnicas generales utilizadas

2.1.1. Cromatografía de capa delgada (CCD)

Se usaron cromatoplasmas de 0,25 mm de espesor y diámetro de partícula de 10 µm de la casa Merck®. Como eluyente se usaron diferentes mezclas de disolventes y como agente revelador se empleó vapor de yodo y cámara de luz UV-Visible.

2.1.2. Cromatografía líquida de alta resolución RP-HPLC

Los cromatogramas obtenidos fueron tomados en un equipo Agilent 1200 Liquid Chromatograph (Agilent, Omaha, NE, USA) y la columna utilizada fue una Chomolith® C18 (Merck, Kenilworth, NJ, USA, 50 mm) con un detector UV-Vis (210 nm). Para los análisis de pureza de los productos se usaron (10 µL, 1 mg / mL). El gradiente aplicado fue desde 5% hasta 70% de disolvente B (0,05%TFA en ACN) en disolvente A (0,05%TFA en H₂O) por un tiempo de 15 min con un flujo de 1 mL / min a temperatura ambiente.

2.1.3. Espectroscopia IR-FT

Los espectros de infrarrojos se tomaron en un equipo Thermo Fisher Scientific Nicolet iS10 FT-IR y absorción en cm^{-1} usando la técnica de pastilla de KBr o ATR.

2.1.4. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

Los espectros de RMN fueron tomados en un espectrómetro Bruker Avance 400 operado a 400,13 MHz para los espectros ^1H y a 100 MHz para los espectros de ^{13}C . Los disolventes deuterados se usaron según la solubilidad de la muestra (DMSO- d_6 99,8%, D_2O 99,9%, CDCl_3 99,8%) y son especificados para cada caso en particular. Como referencia interna del equipo se usó tetrametilsilano (TMS).

2.1.5. Análisis elemental NCHS

El análisis elemental para carbono, hidrógeno y azufre fueron realizados en un equipo para análisis elemental Thermo Flash 2000 Elemental Analyser.

2.2. Síntesis general de resorcinarenos

Se disolvió (0,05 mol) de resorcinol en (0,05 mol) del aldehído respectivo (etanal, hexanal o decanal). Posteriormente se agregó 40 mL de una mezcla EtOH:H₂O (1:1) en un baño frío. Una vez obtenida la mezcla se agregó lentamente HCl al 37% (0,5 mL), esta mezcla fue llevada hasta temperatura de reflujo por un tiempo de 12 A 24 horas^{1,30} dependiendo del aldehído empleado. La precipitación se indujo por la adición de agua. El precipitado fue lavado hasta lograr un pH neutro y fue secado a en pistola de secado. Con esta metodología se obtuvieron los resorcinarenos **1a**, **1b** y **1c**.

2.2.1. C-tetra(metil)calix[4]resorcinareno (1a):

Sólido amarillo claro con un rendimiento de 41,12%; IR (KBr) tomado en ν_{max} (cm^{-1}): 3418 (O-H), 2969 (ArCH), 2932 (CH alifáticos), 1228 (C-O); RMN- ^1H , DMSO- d_6 , δ (ppm): 1,26 (d, 12H, J = 8Hz, CH₃), 4,42 (c, 4H, J = 8 Hz, CH), 6,11 (s, 4H, H *orto* al OH), 6,73 (s, 4H, H *meta* al OH), 8,53 (s, 8H, OH); RMN- ^{13}C , DMSO- d_6 , δ (ppm): 20,3; 29,1; 104,0; 124,8; 126,4; 152,7.

2.2.2. C-tetra(*pentil*)calix[4]resorcinareno (1b):

Sólido amarillo con un rendimiento de 75%; IR (KBr) tomado en ν_{\max} (cm^{-1}): 3413 (O-H), 2968 (ArCH), 2928 (CH alifáticos), 1292 (C-O); RMN- ^1H , $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm): 0,85 (t, 12H, J = 7Hz, CH_3), 1,19 (m, 8H, CH_2), 1,28 (m, 16H, CH_2), 2,03 (d, 8H, CH_2), 4,24 (t, 4H, J = 6,8 Hz, CH), 6,17 (s, 4H, H *orto* al OH), 7,16 (s, 4H, H *meta* al OH), 8,90 (s, 8H, OH). RMN- ^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$ δ (ppm): 14,1; 22,4; 27,6; 31,6; 33,1; 34,1; 102,5; 123,2; 124,9; 151,8.

2.2.1. C-tetra(*nonil*)calix[4]resorcinareno (1c):

Sólido amarillo con rendimiento de 85%; IR (KBr) tomado en ν_{\max} (cm^{-1}): 3434 (O-H), 2953 (ArCH), 2924 (CH alifáticos), 1190 (C-O); RMN- ^1H , CDCl_3 , δ (ppm): 0,88 (t, 12H, J = 6,5Hz, CH_3), 1,27 (m, 48H, CH_2), 2,20 (m, 8H, CH_2), 2,43 (m, 8H, CH_2), 4,29 (t, 4H, J = 6,8 Hz, CH), 6,11 (s, 4H, H *orto* al OH), 7,20 (s, 4H, H *meta* al OH), 9,60 (dd, 8H, OH). RMN- ^{13}C , CDCl_3 , δ (ppm): 14,3; 22,9; 28,2; 29,5; 29,7; 29,8; 29,8; 29,9; 32,1; 33,4; 103,0; 124,0; 125,0; 150,5.

2.3. Síntesis general, sulfometilación de resorcinarenos

El resorcinareno **1a**, **1b** o **1c** (0,1 mol) fue disuelto en una mezcla que contenía formaldehído (37% 0,05 mol), sulfito de sodio (0,5 mol) y agua (30 mL). La reacción se realizó a una temperatura de 92 a 95 °C por un tiempo de 4 h. Esta mezcla se llevó a temperatura ambiente y fue neutralizada con HCl diluido. Se agregó acetona para inducir la precipitación del producto. El precipitado fue lavado y secado a en pistola de secado³⁹.

2.3.1. 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20-tetra(*metil*)calix[4]resorcinareno (2a)

Sólido amarillo-naranja con un rendimiento de 10,6%, UV abs max (nm): 283; IR (KBr) tomado en ν_{\max} (cm^{-1}): 3401 (O-H), 2970 (ArCH), 2932 (CH alifáticos), 1375 (S=O), 1229 (C-O); 780 (S-O); 606 (C-S). RMN- ^1H , D_2O , δ (ppm): 1,40 (d, 12H, J = 8 Hz, CH_3), 4,29 (s, 8H, CH_2), 4,51 (c, 4H, J = 8 Hz, CH), 6,59 (s, 4H, H *meta* OH). RMN- ^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm): 20,2; 28,4; 48,1; 109,1; 122,8; 125,8; 149,7. Análisis elemental calculado para fórmula molecular $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{Na}_4\text{O}_{20}\text{S}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ =: C=36,36, H=4,75; S=10,79. Encontrado: C=35,39, H=4,03; S=11,83.

2.3.2. 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20-tetra(*pentil*)calix[4]resorcinareno (**2b**)

Sólido rosado con un rendimiento de 26,5%, UV abs max (nm) = 285; IR (KBr) tomado en ν_{\max} (cm⁻¹): 3414 (O-H), 2950 (ArCH), 2927 (CH alifáticos), 1046 (S=O), 1191 (C-O), 757 (S-O); 605 (C-S). RMN-¹H, DMSO-*d*₆, δ (ppm): 0,85 (t, 12H, CH₃), 1,23 (m, 24H CH₂), 3,71 (m, 8H, CH₂), 3,95 (s, 8H, J = 4 Hz, CH₂), 4,29 (t, 4H, CH), 7,97 (s, 4H, H *meta* al OH). RMN-¹³C, DMSO-*d*₆, δ (ppm): 14,0; 30,7; 35,8; 52,9; 110,7; 113,6; 153,9; 162,3. Análisis elemental calculado para formula molecular C₃₆H₃₆Na₄O₂₀S₄*7H₂O: C=45,9; H=6,08; S=9,43. Encontrado: C=46,56; H=6,26; S=7,55.

2.4. Actividad de acomplejamiento: titulación por RMN-¹H

Las titulaciones por RMN-¹H se realizaron agregando secuencialmente cantidades conocidas del huésped (DMSO o Colina) en una solución de hospedero⁷⁵ (resorcinareno **1a**, **1b**, **1c**, **2a** o **2b**) y registrando los espectros a 400 MHz a temperatura ambiente bajo pH de los reactivos en un equipo Bruker Avance 400. Los resultados para cada proceso se muestran a continuación con sus especificaciones según la titulación desarrollada.

2.4.1. C-tetra(*metil*)calix[4]resorcinareno (**1a**):

Tabla 2-1 Titulación RMN-¹H, desplazamiento de la señal para DMSO. **1a** como hospedero y **DMSO** como huésped usando **MeOD** como disolvente.

Relación molar TMRA-DMSO	Señal DMSO (ppm)	Δ DMSO (ppm)	TMRA [M]	DMSO [M]
10:00	2,500	0,000	0,079	0,000
10:01	2,376	0,124	0,079	0,008
10:10	2,481	0,019	0,079	0,079

Tabla 2-2. Titulación RMN-¹H, desplazamiento de la señal de la señal para DMSO. **1a** como hospedero y **DMSO/Colina** como huéspedes usando **MeOD** como disolvente.

Relación molar TMRA/DMSO-Colina	Señal TMRA/DMSO (ppm)	Δ DMSO (ppm)	TMRA/DMSO [M]	Colina [M]
10:01	2,608	0,108	0,079	0,008
10:10	2,629	0,129	0,079	0,079

Tabla 2-3. Titulación RMN-¹H, desplazamiento de la señal para Colina. **1a** como hospedero y **Colina/DMSO** como huéspedes usando **MeOD** como disolvente.

Relación molar TMRA/DMSO-Colina	Señal Colina (ppm)	Δ Colina (ppm)	TMRA/DMSO [M]	Colina [M]
10:01	3,122	0,000	0,079	0,008
10:10	2,971	0,331	0,079	0,079

2.4.2. C-tetra(*penti*)calix[4]resorcinareno (**1b**):

Tabla 2-4. Titulación RMN-¹H, desplazamiento de señal para DMSO. **1b** como hospedero y **DMSO** como huésped usando **CDCl₃** como disolvente

Relación molar TPtRA-DMSO	Señal DMSO (ppm)	Δ DMSO (ppm)	TPtRA [M]	DMSO [M]
0,00:10	2,582	0,000	0,000	0,318
1,25:10	2,451	0,131	0,040	0,318
2,50:10	2,285	0,297	0,079	0,318
3,75:10	2,182	0,400	0,119	0,318
5,00:10	2,128	0,454	0,159	0,318
6,25:10	2,061	0,521	0,199	0,318
7,50:10	2,017	0,565	0,238	0,318
8,75:10	1,981	0,601	0,278	0,318
10,00:10	1,918	0,664	0,318	0,318

Tabla 2-5. Titulación RMN-¹H, desplazamiento de señal para **DMSO. 1b** como hospedero y **Colina/DMSO** como huéspedes usando **CDCl₃** como disolvente

Relación molar TPtRA/DMSO- Colina	Señal TPtRA/DMSO (ppm)	Δ DMSO (ppm)	TPtRA/DMSO [M]	Colina [M]
10:01	2,500	0,000	0,056	0,006
10:10	2,500	0,000	0,056	0,056

Tabla 2-6. Titulación RMN-¹H, desplazamiento de señal para **Colina. 1b** como hospedero y **Colina/DMSO** como huéspedes usando **CDCl₃** como disolvente

Relación molar TPtRA/DMSO- Colina	Señal colina (ppm)	Δ Colina (ppm)	TPtRA/DMSO [M]	Colina [M]
10:01	3,122	0,000	0,056	0,006
10:10	3,111	0,011	0,056	0,056

2.4.3. C-tetra(*nonil*)calix[4]resorcinareno (1c):

Tabla 2-7. Titulación RMN-¹H, desplazamiento de señal para **DMSO**. **1c** como hospedero y **DMSO** como huésped usando **CDCl₃** como disolvente

Relación molar TNRA-DMSO	Señal DMSO (ppm)	Δ DMSO (ppm)	TNRA [M]	DMSO [M]
10:01	2,591	0,091	0,079	0,008
10:10	2,583	0,083	0,079	0,079

Tabla 2-8. Titulación RMN-¹H, desplazamiento de señal para **DMSO**. **1c** como hospedero y **Colina/DMSO** como huéspedes usando **CDCl₃** como disolvente

Relación molar TNRA/DMSO- Colina	Señal TNRA/DMSO (ppm)	Δ DMSO (ppm)	TNRA/DMSO [M]	Colina [M]
10:01	2,599	0,099	0,043	0,008
10:10	2,606	0,106	0,043	0,079

Tabla 2-9. Titulación RMN-¹H, desplazamiento de señal para **Colina**. **1c** como hospedero y **Colina/DMSO** como huéspedes usando **CDCl₃** como disolvente

Relación molar TNRA/DMSO- Colina	Señal Colina (ppm)	Δ Colina (ppm)	TNRA/DMSO [M]	Colina [M]
10:01	2,853	0,000	0,043	0,008
10:10	2,867	0,014	0,043	0,079

2.4.4. 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20-tetra(*metil*)calix[4]resorcinareno (2a)

Tabla 2-10. Titulación RMN-¹H, desplazamiento de señal para **Colina**. **2a** como hospedero y **Colina** como huésped usando **D₂O** como disolvente

Relación molar TMSRA- Colina	Señal H Colina ppm			Señal H Colina Δ ppm			TMRA [M]	Colina [M]
	1	2	3	1	2	3		
10:01	2,129	2,735	3,596	0,000	0,000	0,000	0,0425	0,0042
10:02	2,547	3,064	3,793	0,418	0,329	0,197	0,0425	0,0085
10:04	2,642	3,124	3,826	0,513	0,389	0,230	0,0425	0,0170
10:06	2,674	3,156	3,850	0,545	0,421	0,254	0,0425	0,0255
10:08	2,753	3,205	3,883	0,624	0,470	0,287	0,0425	0,0340
10:10	2,807	3,243	3,906	0,678	0,508	0,310	0,0425	0,0425

2.4.5. 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20-tetra(*pentil*)calix[4]resorcinareno (2b)

Tabla 2-11. Titulación RMN-¹H, desplazamiento de señal para **Colina. 2b** como hospedero y **Colina** como huésped usando **D₂O** como disolvente

Relación molar TPtSRA-Colina	Señal H Colina ppm			Señal H Colina Δ ppm			TPtRA [M]	Colina [M]
	1	2	3	1	2	3		
10:01	2,608	2,996	3,696	0,000	0,000	0,000	0,0347	0,0035
10:02	2,683	3,053	3,747	0,075	0,057	0,051	0,0347	0,0069
10:04	2,924	3,267	3,881	0,316	0,271	0,185	0,0347	0,0139
10:06	2,950	3,292	3,900	0,342	0,296	0,204	0,0347	0,0208
10:08	3,016	3,351	3,942	0,408	0,355	0,246	0,0347	0,0278
10:10	3,044	3,374	3,954	0,436	0,378	0,258	0,0347	0,3475

2.5. Evaluación de la actividad químiosensora

Una vez establecida la interacción molecular entre los resorcinarenos sintetizados y la colina por RMN-¹H, se planteó usar como modelo al resorcinareno **2a** para evaluar la actividad químiosensora por desplazamiento de la unidad indicadora (rojo de metilo RM)⁶⁰ con Colina.

Los ensayos se realizaron usando tres condiciones de pH distintas, los espectros en ultravioleta se tomaron en un espectrofotómetro EMCLAB EMC-11-UV con un rango de 200 nm a 800 nm usando celdas en cuarzo de 10 mm. Las soluciones usadas se prepararon con las siguientes concentraciones:

Rojo de metilo-(RM, Unidad indicadora): en un balón aforado de 10 mL se agregaron 10 mg de rojo de metilo y se completó el volumen del recipiente usando EtOH como disolvente.

Resorcinareno (2a): En un balón aforado de 10 mL se agregaron 9 mg del resorcinareno **2a** y se completó el volumen del recipiente usando H₂O como disolvente.

Colina: En un balón aforado de 10 mL se agregaron 12 mg de Colina y se completó el volumen del recipiente usando H₂O como disolvente.

Solución amortiguadora pH = 4,0: En un balón aforado de 100 mL se agregaron 5,7 mL de CH₃COOH glacial, 15 mL de NaOH 1M y se completó el volumen del recipiente usando H₂O como disolvente.

Solución amortiguadora pH = 9,0: En un balón aforado de 100 mL se agregaron 2,6 mL de NH_3 0,35M, 3,48 g de NH_4Cl y se completó el volumen del recipiente usando H_2O como disolvente.

Tabla 2-12. Evaluación de la actividad quimiosensora a pH 4,0 para **2a**-colina usando como unidad indicadora Rojo de metilo

Ensayo	Cantidades usadas (μL)			
	Rojo de Metilo	(2a)	Colina	Disolvente
1	1000	0	0	4000
2	0	250	0	4750
3	1000	250	0	3750
4	1000	250	25	3725
5	1000	250	100	3600
6	1000	250	1000	2750

Los valores registrados en la Tabla 2-12 para la evaluación quimiosensora a pH 4,0, fueron los mismos valores usados para la evaluación quimiosensora a pH 6,7 y a pH 9,0.

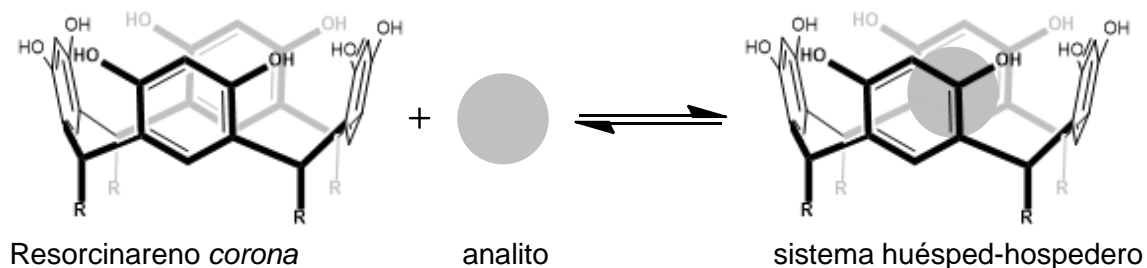
3. Resultados y discusión

3.1. Síntesis de resorcinarenos

3.1.1. Síntesis de resorcinarenos 1a, 1b y 1c

Como se planteó en el marco de referencia, en los procesos de interacción huésped-hospedero con resorcinarenos, es indispensable que la conformación permita un reconocimiento efectivo, esto se logra cuando los resorcinarenos presentan una conformación tipo *corona*, en la cual por interacciones tipo puentes de hidrogeno, interacciones electrostáticas, fuerzas de Wan Der Waals, interacciones catión π , CH- π o π -donor aceptor, permiten la unión entre la cavidad del resorcinareno y diferentes tipos de analitos como son aniones, cationes o moléculas neutras (Esquema 3-1).

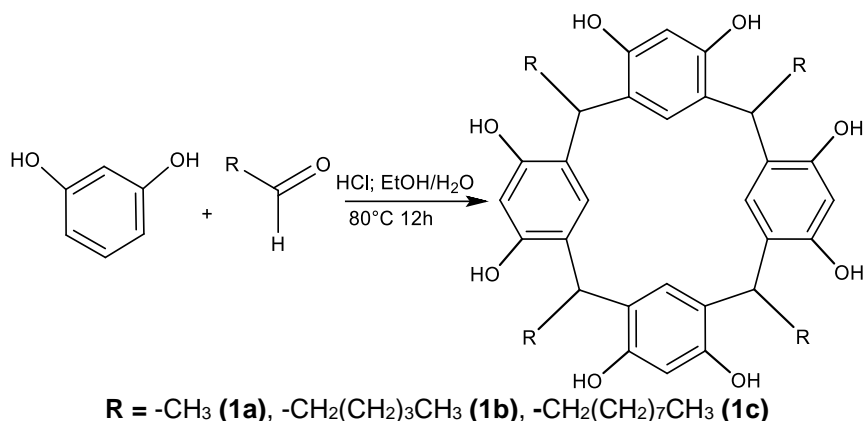
Esquema 3-1. Proceso de interacción huésped-hospedero con resorcinarenos conformación *corona*



Teniendo en cuenta este aspecto estructural de los resorcinarenos, de los diferentes métodos consultados en la literatura para la síntesis de los resorcinarenos **1a**, **1b** y **1c**, los cuales tienen como diferencia principal la longitud de la cadena alquílica (Esquema 3-2). Se adaptaron tres metodologías^{1,7,11} buscando así en lo posible obtener un buen rendimiento para los resorcinarenos en la conformación tipo *corona*. Las principales diferencias entre estos procedimientos radican en el uso del tipo de disolvente, tiempos de

reacción y temperaturas usadas, de estos métodos, el que presentó mejores resultados fue el que se adaptó del trabajo publicado por Franco¹, este método consiste en la ciclocondensación ácida entre el resorcinol y el aldehído respectivo, ya sea etanal para el resorcinareno **1a**, hexanal para el resorcinareno **1b** o decanal para el resorcinareno **1c**. En esta síntesis el disolvente usado fue una mezcla etanol/agua en proporciones 1:1, finalmente la reacción es sometida a agitación constante en reflujo por tiempos variables dependiendo del aldehído.

Esquema 3-2. Síntesis de resorcinarenos **1a**, **1b** y **1c**



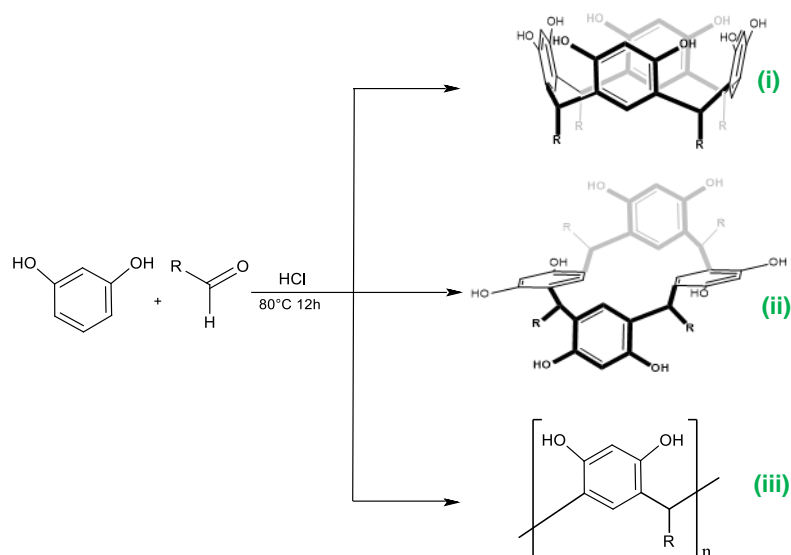
Los resultados obtenidos en cada una de las reacciones realizadas se muestran a continuación en la Tabla 3-1.

Tabla 3-1. Características generales de resorcinarenos **1a**, **1b** y **1c**.

Propiedad	Resorcinareno		
	1a	1b	1c
Color	Amarillo claro	Amarillo	Amarillo
Solubilidad	EtOH, DMSO, CHCl ₃	EtOH, DMSO, CHCl ₃	EtOH, DMSO, CHCl ₃
Rendimiento (%)	41%	75%	85%
Tiempo de reacción	1 h	12 h	24 h
Conformación predominante	<i>Corona</i>	<i>Corona</i>	<i>Corona</i>
Punto de fusión °C	Descompone >250	Descompone >250	Descompone >250

De los factores relevantes en la ciclocondensación de los resorcinarenos es la influencia del disolvente usado en la síntesis, además, de la cantidad de catalizador usado. Sus efectos en el producto obtenido pueden variar en factores como el rendimiento de la reacción, posible obtención de dos o más conformeros (i y ii) en el producto resultante^{62,76} y formación de oligómeros de alto peso molecular¹¹ (iii) (Esquema 3-3).

Esquema 3-3. Posibles conformeros u oligómeros en síntesis de resorcinarenos



Un aumento en la polaridad de disolvente usado permite un aumento en la formación del oligómero cíclico de alto peso molecular (iii), en diferentes publicaciones de síntesis de resorcinarenos, se plantea que, al usar diferentes proporciones de mezcla etanol/agua como disolvente para la síntesis de este tipo de compuestos, se evidencia como un cambio en la proporción afecta directamente la polaridad de la mezcla y por lo mismo el rendimiento de la reacción de uno de los conformeros (i), encontrando valores que pueden variar entre 28,78 a 97,86%⁶² dependiendo del tamaño de cadena. Este resultado, indica el rendimiento más alto esta dado para la proporción 30% etanol/agua, sin embargo, este estudio aplica para la totalidad de los conformeros obtenidos (i y ii)⁶². Al ser de nuestro interés obtener el conformero *corona* en mayor proporción, y según trabajos desarrollados en la línea de investigación, los cuales indican que este tipo de conformero tiende a obtenerse en altas proporciones con una mezcla del 50% etanol/agua como disolvente de la reacción^{1,30,31,39,45,47}. Por otra parte, el efecto del catalizador también permite un aumento o disminución del rendimiento del producto obtenido, la reducción de la cantidad del catalizador ácido (HCl) permite un aumento en la obtención del resorcinareno (i o ii) evitando la formación de oligómeros de alto peso molecular (iii)⁶².

Finalmente, la evaluación de los tiempos de reacción usados para la síntesis de los resorcinarenos presenta una variación en los mismos dependiendo del tamaño del aldehído usado (ver Tabla 3-1), encontrándose que al aumentar el tamaño de la cadena se necesita mayor tiempo de reacción, sin embargo, diferentes procesos indican que

pueden ser entre una³⁹, 12⁷⁶ o hasta 21 horas⁷⁷ para las diferentes reacciones corroborando lo observado en los tiempos de reacción, por esta razón, para confirmar que la reacción se haya completado y que los reactivos se hayan consumido en su totalidad, se realizó un seguimiento de cada una de las reacciones por cromatografía de placa delgada (CCD) y así observar el consumo total de los reactivos de partida y poder dar como finalizada la reacción. Además, el tamaño de la cadena también influye en el porcentaje de rendimiento de cada uno de los resorcinarenos puesto que intervienen directamente en la estabilidad conformacional⁶² como se observa en la Tabla 3-1.

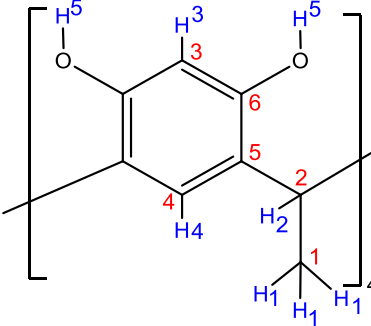
En esta primera fase del trabajo se obtuvieron los tres resorcinarenos propuestos con características similares entre sí. El compuesto **1a**, un sólido de color amarillo, soluble en etanol, cloroformo y dimetilsulfoxido, insoluble en agua, además, con un rendimiento obtenido similar a lo reportado en la literatura^{7,62}. En la caracterización para los compuestos **1a**, **1b** y **1c**, se usaron diferentes técnicas espectroscópicas, es así que en los espectros tanto de IR como de RMN obtenidos se identifican bandas y señales características para este tipo de macromoléculas como es reportado en trabajos ya publicados^{30,62}.

En el espectro IR para el resorcinareno **1a**, se puede observar una banda ancha de intensidad alta en 3418 cm^{-1} del estiramiento hidrógeno-oxígeno para los grupos hidroxilos, esta señal se puede confirmar con la banda en 608 cm^{-1} distintiva de la oscilación para el enlace O-H. También se observa una banda en 2969 cm^{-1} característica para el estiramiento Ar-H de la unidad de resorcinol seguidas de las bandas en 2932 y 2974 cm^{-1} particular de los estiramientos C-H de la cadena alquílica en el borde inferior. Además, se puede evidenciar el estiramiento C-O con una banda en 1228 cm^{-1} (Anexo A).

El espectro de RMN-¹H para el compuesto **1a**, presenta cinco señales para esta macromolécula, como se puede apreciar en la Tabla 3-2. De las señales obtenidas, en la zona alifática se distingue en un desplazamiento de 1,26 ppm una señal con multiplicidad de doblete que es asignada para los hidrógenos de los grupo metilo del resorcinareno, a continuación se observa la señal del protón para el puente metino, esta señal es base para elucidar el espectro puesto que integra para cuatro protones y es característica de este tipo de macromolécula, la señal es asignada en un desplazamiento químico de 4,42 ppm y con multiplicidad de cuarteto, este resultado confirma la ciclación y formación del tetrámero, sin embargo, las señales para los hidrógenos presentes en el anillo aromático

son las que permiten establecer el tipo de conformero obtenido, en este caso se puede identificar que el conformero mayoritario es el conformero tipo *corona*; este análisis se obtiene a partir de las dos señales obtenidas en los desplazamientos químicos 6,11 y 6,73 ppm con una multiplicidad de singlete, evidenciando la equivalencia en el ambiente químico del compuesto **1a** siendo representativas a los protones existentes en la posición *orto* y *meta* a los hidroxilos de la unidad de resorcinol respectivamente.

Tabla 3-2. Asignación de señales para los espectros RMN del resorcinareno **1a**



¹ H	(ppm)	¹³ C	(ppm)
1	1,26	1	20,3
2	4,42	2	29,1
3	6,11	3	104,0
4	6,73	4	124,8
5	8,53	5	126,4
		6	152,7

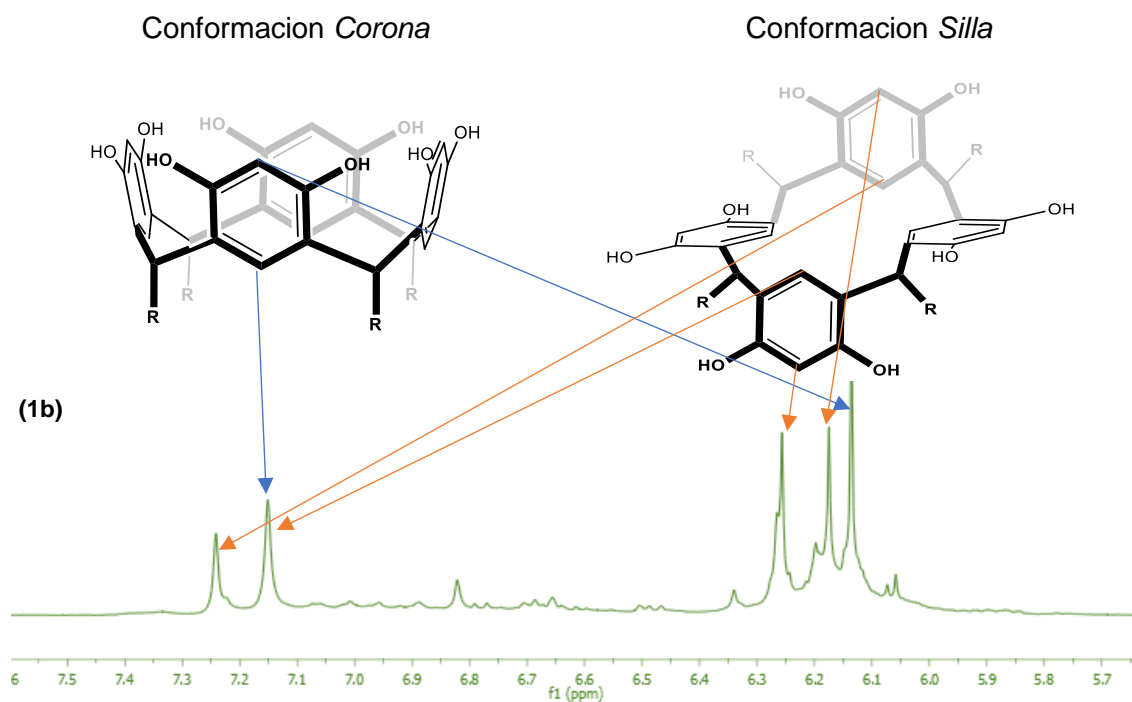
Además, la señal con un desplazamiento químico de 8,53 ppm y con multiplicidad de singlete, es asignada a los protones del grupo hidroxilo que al presentarse como una única señal se puede asumir una simetría en los ocho grupos hidroxilos presentes en la macromolécula (ver anexo B), lo cual indica que el ambiente químico para los protones en estas posiciones es el mismo, característico de la conformación *corona*.^{31,76}

La caracterización del compuesto **1a** se completó con RMN-¹³C, en este espectro se encuentran seis señales para seis tipos de carbono presentes en la estructura, dos hacia campo bajo y cuatro hacia campo alto del espectro (ver Tabla 3-2), en este punto se obtienen solo cuatro señales por la simetría del anillo y de la similitud en el ambiente químico de estos carbonos. Para los carbonos con hibridación sp³ del metilo y del puente metino se asignan las señales correspondientes en 20,3 y 29,1 ppm y para los carbonos con hibridación sp² de los carbonos del anillo aromático se asignaron las señales en 104,0; 124,8; 126,4 y 152,7 ppm, tomando las dos primeras para los carbonos tres y cuatro del

anillo aromático esta asignación se da gracias a la simetría encontrada en estas señales (también puede ver anexo C).

La caracterización del producto **1b** se realizó a partir del sólido formado en las condiciones descritas, así, en el espectro IR, se encontró la presencia de bandas que son características para los alquíl-resorcinarenos, sin embargo, al evaluar el espectro de RMN para **1b** se observan varias señales en la región aromática (ver Figura 3-1) y en general en todo el espectro, lo cual contrasta con lo esperado si el sistema presenta una sola conformación, es decir, se deberían observar máximo dos señales de multiplicidad singlete en la región aromática si este macrociclo presentara la conformación tipo *corona* únicamente. Es así que el espectro inicial mostro la existencia de una mezcla conformacional que pueden ser asignadas a la conformación *Silla*³¹ o *Diamante*⁷⁶ y *Corona*^{1,31,76}, las distintas señales encontradas indican la presencia de protones con un ambiente químico diferente, (ver Figura 3-1).

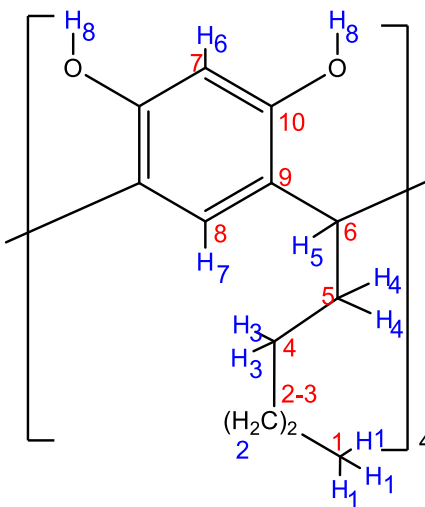
Figura 3-1. Zona aromática espectro ¹H para resorcinareno **1b** con mezcla conformacional.



Fue así que, para solucionar este inconveniente y poder obtener solo el conformero *corona*, a la mezcla conformacional obtenida para **1b** se le realizaron una serie de lavados con una mezcla EtOH:H₂O; al cambiar la polaridad del disolvente se logra disolver los otros

conformeros y enriquecer solo al conformero tipo *corona* como conformero mayoritario, que es de gran importancia ya que según la literatura es ideal para los resorcinarenos y su función como hospederos eficientes ante varios tipos de analitos^{67,72,75}. (Ver Figura 3-2-**(1b)**). Una vez resuelto el problema de la mezcla conformacional se realizó la asignación completa que se resumen en la Tabla 3-3.

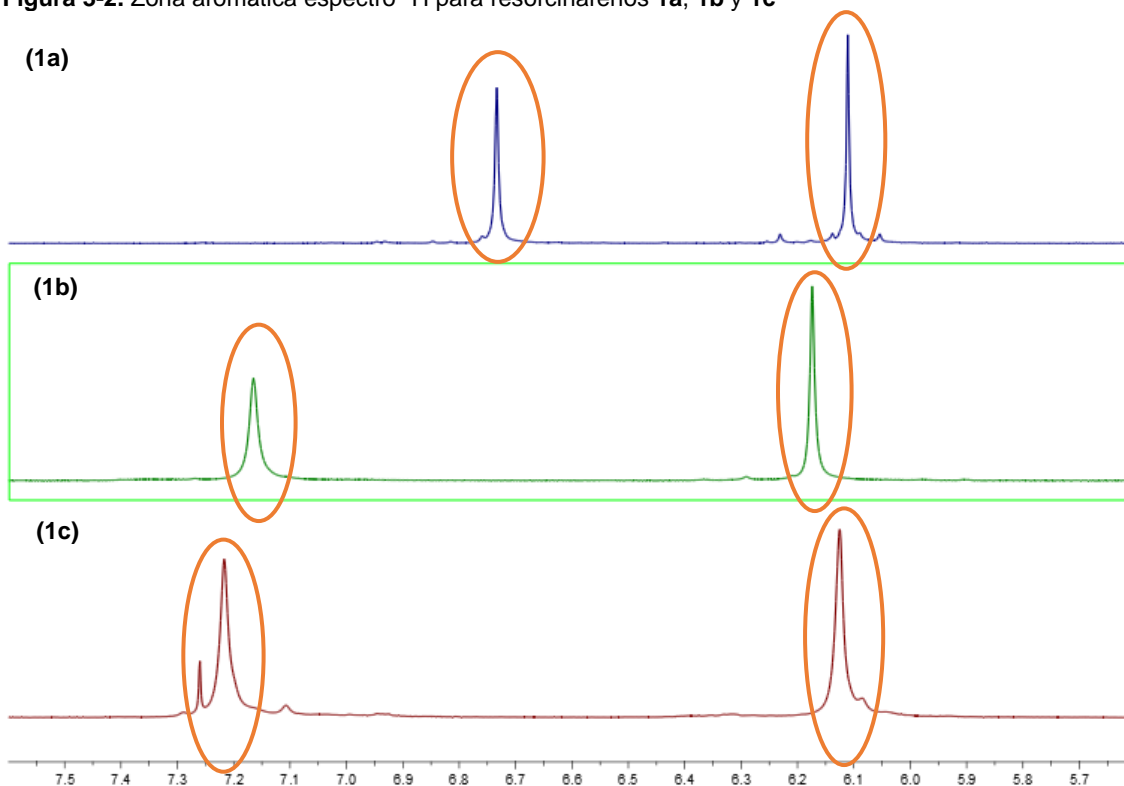
Tabla 3-3. Asignación de señales para los espectros RMN del resorcinareno **1b**



¹ H	(ppm)	¹³ C	(ppm)
1	0,85	1	14,1
2	1,19	2	22,4
3	1,28	3	27,6
4	2,03	4	31,6
5	4,24	5	33,1
6	6,17	6	34,1
7	7,16	7	102,5
8	8,90-	8	123,2
		9	124,9
		10	151,8

Como se observó para el resorcinareno **1a**, los compuestos **1b** y **1c** mostraron un patrón de señales que se ajustan para la conformación *corona*, señales con multiplicidad de singlete obtenidas por la equivalencia magnética de los protones en este tipo de conformación⁷⁶ como se puede ver en la Figura 3-2.

A partir de esta comparación, se pudo asumir que los compuestos **1b** y **1c** tienen las mismas características ya indicadas para el resorcinareno **1a**, esto lo podemos evidenciar al encontrar la simplicidad del espectro en campo alto (Figura 3-2)

Figura 3-2. Zona aromática espectro ^1H para resorcinarenos **1a**, **1b** y **1c**

De la misma manera que **1a**, y **1b** el compuesto **1c** fue caracterizado usando diferentes técnicas espectroscópicas encontrando similitudes en los espectros obtenidos. La caracterización por RMN para el compuesto **1c** se resumen en la Tabla 3-4.

Tabla 3-4. Asignación de señales para los espectros RMN del resorcinareno **1c**

^1H	(ppm)	^{13}C	(ppm)
1	0,88	1	14,3
2	1,27	2	22,9

Continuación **Tabla 3-4.** Asignación de señales para los espectros RMN del resorcinareno **1c**

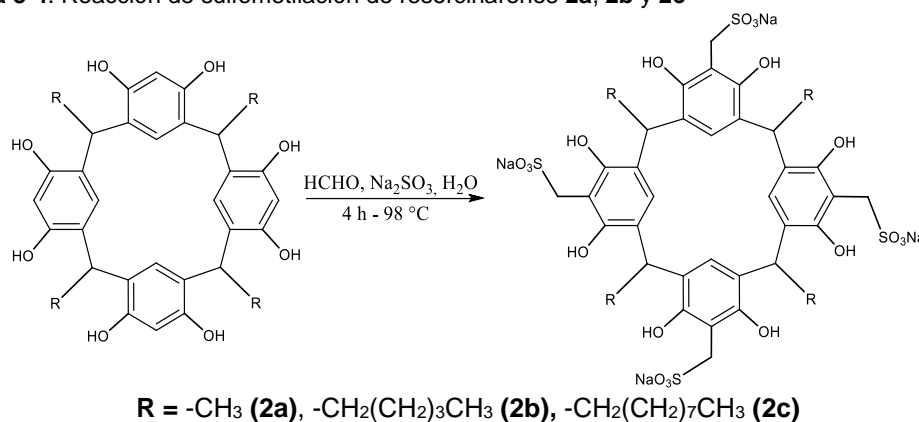
¹ H	(ppm)	¹³ C	(ppm)
3	2,20	3	28,2
4	2,43	4	29,5
5	4,29	5	29,7
6	6,11	6	29,8
7	7,20	7	29,8
8	9,60	8	29,9
		9	32,1
		10	33,4
		11	103,0
		12	124,0
		13	125,0
		14	150,5

3.1.2. Reacción de resorcinarenos **1a**, **1b** y **1c** con sulfito de sodio en presencia de formaldehído

A partir de los resultados mostrados en el numeral 3.1.1. y ante la baja solubilidad mostrada de los resorcinarenos en agua o medios acuosos, se procede a desarrollar una segunda fase en el proceso de síntesis, en la cual se realizó la funcionalización de los resorcinarenos **1a**, **1b** y **1c** en el borde superior con grupos metanosulfonato a través de la reacción de sulfometilación^{39,45}.

Para la reacción de sulfometilación de los resorcinarenos **1a**, **1b** y **1c**, se siguió la metodología descrita en la literatura y desarrollada en trabajos anteriores por el grupo de investigación^{39,45}, en donde a una solución de sulfito de sodio, formaldehído 37% y agua, se le agregó el resorcinareno **1a**, **1b** o **1c** (Esquema 3-4).

Esquema 3-4. Reacción de sulfometilación de resorcinarenos **2a**, **2b** y **2c**



Esta reacción se sometió a reflujo constante por un tiempo de 4 horas. La solución obtenida es neutralizada con ácido clorhídrico diluido y se provoca la precipitación de producto con cetona. En la Tabla 3-5 se muestran los resultados de los tres procesos realizados y las características generales obtenidas para los productos obtenidos.

Tabla 3-5. Características generales de resorcinarenos **2a**, **2b** y **2c**

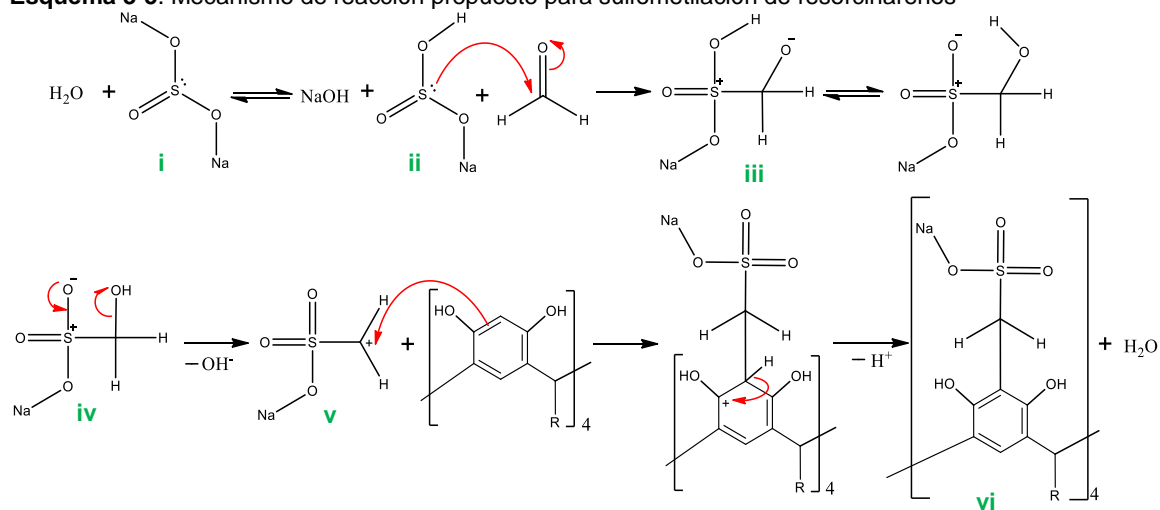
Propiedad	Resorcinareno		
	2a	2b	2c
Color	Rosado oscuro	Café claro	-
Solubilidad	H ₂ O, DMSO	H ₂ O, DMSO	-
Rendimiento (%)	10,6	26,5	-
Tiempo de reacción	4 h	4 h	-
Conformación predominante	<i>Corona</i>	<i>Corona</i>	-
Punto de fusión °C	Descompone >250	Descompone >250	-

Esta reacción consiste en una sustitución electrofílica aromática con un grupo metanosulfonato⁷⁸ como previamente se ha observado en trabajos realizados por el grupo de investigación con el tetra(*butil*)calix[4]resorcinareno^{39,45}; esta reacción se da comúnmente en la posición 2 de la unidad de resorcinol y se usa principalmente para obtener compuestos solubles en agua o en soluciones acuosas⁷⁹, otros trabajos indican que esta reacción es análoga a las reacciones de Mannich y clorometilación⁷⁸.

El mecanismo de reacción para la sulfometilación propuesto estaría dado según lo indicado en el Esquema 3-5. En esta reacción, el primer paso es la formación del grupo hidroximetanosulfato sódico (OHCH₂SO₃Na) (iv), que es un grupo reactivo con fenoles, cetonas y ésteres⁷⁸; para este paso, el sulfito de sodio (i) disuelto en agua permite la formación del bisulfito de sodio (ii), este compuesto forma el intermediario sulfometanolato sódico (iii) por una reacción de adición nucleofílica al grupo carbonilo del formaldehído.

Esta nueva especie (iii), realiza un re arreglo estructural cediendo el protón de su grupo hidroxilo al oxígeno cargado negativamente, reestableciendo la carga al azufre cargado positivamente generando el grupo hidroximetanosulfato sódico (OHCH₂SO₃Na)⁷⁸ (iv).

El grupo hidroximetanosulfato sódico en medio básico permite que el grupo hidroxilo sea un buen grupo saliente⁷⁸, formando el carbocatión (v) para dar así una posterior reacción por sustitución electrofílica aromática en la posición dos de la unidad de resorcinol obteniendo los resorcinarenos funcionalizados en el borde superior (vi).

Esquema 3-5. Mecanismo de reacción propuesto para sulfometilación de resorcinarenos

En esta segunda etapa se obtuvieron dos sólidos con coloración rosado-oscuro y café-claro respectivamente para los resorcinarenos **2a** y **2b**, el seguimiento de la reacción se realizó por cromatografía de placa delgada (CCD) observando el consumo total de los resorcinarenos de partida. Sin embargo, a diferencia de las reacciones para la formación de los resorcinarenos **1a**, **1b** y **1c** en donde las horas de reacción variaron, en este proceso todos mostraron el consumo del resorcinareno de partida al término de las 4 horas aproximadamente.

Los rendimientos obtenidos para los resorcinarenos modificados son bajos con respecto a lo encontrado en la literatura^{39,50}. Pese a esto, los resultados encontrados en la literatura indican un porcentaje total sin discriminar el tipo de conformero, por lo cual los valores pueden variar, sin embargo, este resultado puede explicarse también a la alta solubilidad que poseen los resorcinarenos **2a** y **2b** en disolventes polares como el agua^{39,45} dificultando su precipitación, esta tendencia está muy marcada en el resorcinareno **2a**. Por otra parte se observa que el rendimiento obtenido para **2a** y **2b** está dado bajo las mismas condiciones de reacción y aumenta de una forma proporcional al tamaño de la cadena presente en el borde inferior, este resultado también muestra la importancia de la cadena en el borde inferior en la estabilidad de una única conformación que impiden la interconversión a otros tipos de conformero diferente al *corona*⁸.

De las reacciones desarrolladas en la segunda etapa, el resorcinareno **2c** fue el único que no se logró aislar; en el proceso de síntesis de este producto se obtuvieron precipitados

similares a los resorcinarenos **2a** y **2b**. De los productos **2c** obtenidos, todos presentaron coloración rosada-intensa, con solubilidad en agua y en disolventes polares como el DMSO, pero al momento de realizar la caracterización por RMN-¹H el producto **2c** mostraba una mezcla de productos compleja, la cual presentó dificultades al momento de separar por solubilidades y lograr así aislar al resorcinareno **2c** en la conformación *corona*, razón por la cual en los espectros obtenidos de resonancia magnética protónica y de carbón presentarían poca concentración del resorcinareno **2c** en dicha conformación, dificultando así su análisis y seguimiento futuro de señales.

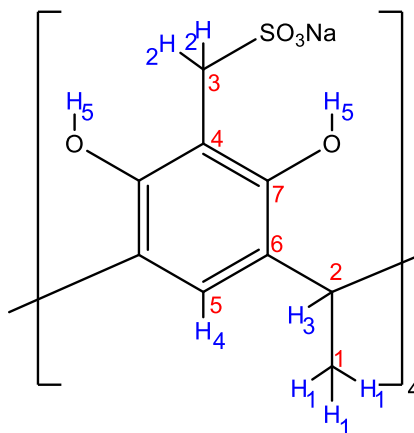
En la caracterización para los compuestos **2a** y **2b**, los espectros tanto de IR como los de RMN obtenidos muestran bandas y señales características para los compuestos resorcinarenos. En el resorcinareno sulfonado **2a**, los resultados del espectro de IR se pueden apreciar una banda ancha de intensidad alta en 3401 cm⁻¹ del estiramiento O-H para los grupos hidroxilos, también se observa una banda en 2970 cm⁻¹ característica para el estiramiento Ar-H de la unidad de resorcinol, seguidas de las bandas en 2932 y 2872 cm⁻¹, bandas que son particulares de los estiramientos C-H de la cadena alquílica en el borde inferior. Además, se puede identificar con la banda en 1229 cm⁻¹ los estiramientos correspondientes al enlace C-O.

Finalmente, a diferencia de los espectros para los resorcinarenos **1a**, **1b** y **1c**, los espectros para los resorcinarenos **2a** y **2b**, se pueden identificar nuevas señales pertenecientes a los nuevos grupos metanosulfonato existentes en el borde superior, una de estas señales se encuentra cercana a los 1000 cm⁻¹ asignada a los estiramientos S=O³⁹ y una señal en 606 cm⁻¹ correspondiente a las vibraciones del enlace C-S⁷⁹. (ver anexo J).

En la Tabla 3-6, se presenta la asignación de señales para los espectros de RMN-¹H y ¹³C para el compuesto **2a**. En las señales obtenidas para esta macromolécula se encuentran tres señales en la zona alifática del espectro, en un desplazamiento químico de 1,40 ppm, se encuentra una señal con multiplicidad de doblete para el grupo metilo de la cadena alquílica del borde inferior, en 4,29 ppm se observa una nueva señal que no existía si se compara con el espectro obtenido para el resorcinareno de partida **1a**, esta nueva señal presenta una multiplicidad de singlete que integra para ocho protones y es asignada para el puente formado entre la unidad de resorcinol en la posición *orto* al hidroxilo y el grupo

metanosulfonato, esta señal confirma la reacción de sulfometilación desarrollada en la segunda fase.

Tabla 3-6. Asignación de señales para los espectros RMN del resorcinareno **2a**



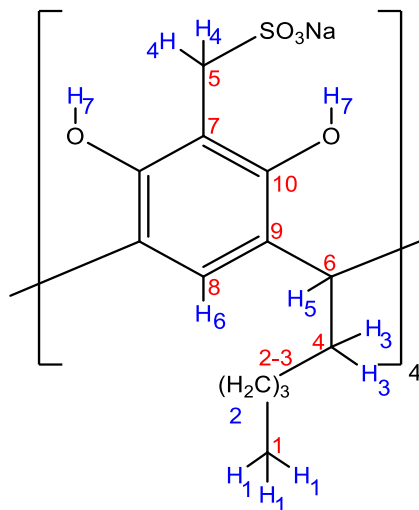
¹ H	(ppm)	¹³ C	(ppm)
1	1,40	1	20,2
2	4,29	2	28,47
3	4,51	3	48,10
4	6,59	4	109,13
5	-	5	122,84
		6	125,81
		7	149,75

Enseguida, la señal en 4,51 ppm que integra para un hidrógeno con multiplicidad de cuarteto y se asigna para el puente metino, que es característico del sistema resorcinareno. Finalmente, se observa una señal con multiplicidad de singlete que integra para cuatro hidrógenos en un desplazamiento químico de 6,59 ppm, que a diferencia de las señales obtenidas en los espectros obtenidos para el resorcinareno de partida **1a**, en donde se observan dos señales en la zona para los hidrógenos del anillo aromático, en este espectro solo se observa esta única señal en 6,59 ppm, asignada para el hidrógeno en la posición *meta* al hidroxilo del anillo aromático; la desaparición de la segunda señal en la región aromática vista en el espectro RMN-¹H del resorcinareno **1a** y la aparición de la señal en 4,29 ppm en el espectro de RMN-¹H para el resorcinareno **2a** es prueba fehaciente de la reacción de sulfometilación del resorcinareno, que mantiene la conformación *corona*^{31,76}.

La caracterización del compuesto **2a** se completó con RMN-¹³C, en este espectro se encuentran siete señales representativas de los siete tipos de carbono presentes en la estructura del resorcinareno funcionalizado **2a**, de estas señales tres están en campo bajo

y cuatro en campo alto del espectro, en campo alto se obtienen solo cuatro señales por la simetría del anillo aromático y de la similitud en el ambiente químico de estos carbonos. Para los carbonos con hibridación sp^3 del metilo y del puente metino de la cadena alquí del borde inferior se asignan las señales correspondientes a 20,2 ppm y 28,5 ppm respectivamente, la señal en 48,1 ppm que es una señal nueva en comparación al espectro de ^{13}C del compuesto **1a**, se asigna al carbono perteneciente al grupo metanosulfonato. Para los carbonos aromáticos se asignan las señales en 109,1; 122,8; 125,8 y 149,7ppm (ver anexo L); este espectro confirma la reacción de sulfometilación. De la misma manera que **2a**, el compuesto **2b** fue analizado por las mismas técnicas espectroscópicas, (anexos M, N y O) encontrando similitudes en los espectros obtenidos para estos compuestos y que se resumen en las Tablas 3-6 y 3-7.

Tabla 3-7. Asignación de señales para los espectros RMN del resorcinareno **2b**



1H	(ppm)	^{13}C	(ppm)
1	0,85	1	14,0
2	1,23	2	30,0
3	3,71	3	30,8
4	3,95	4	31,6
5	4,29	5	35,8
6	7,97	6	52,8
7	-	7	113,6
		8	154,0
		9	162,3
		10	166,2

Según estos resultados obtenidos, se pueden observar las similitudes en los espectros para los resorcinarenos **2a** y **2b**, además, se puede observar de forma clara la formación del puente entre el resorcinareno con el grupo metanosulfonato en la posición 2 de la

unidad de resorcinol, resultado evidenciable al desaparecer la señal en 6,11 ppm en el resorcinarenos de partida **1a** y encontrar una nueva señal en 4,29 ppm que integra para ocho hidrógenos para el resorcinarenos **2a**, este resultado es positivo para la reacción de sulfometilación y se puede confirmar con la nueva señal en campo alto de los espectros RMN-¹³C en 48,1 ppm para el resorcinareno **2a**.

Finalmente, los espectros analizados muestran que los resorcinarenos modificados permanecen con la conformación *corona*⁷⁶, mostrando una sola señal en el campo bajo del espectro ¹H, lo cual es evidencia de la equivalencia magnética de los protones en la macromolécula, dada principalmente por la estabilidad que los sustituyentes en el borde inferior ofrecen, impidiendo una interconversión y consintiendo la existencia de un único conformero (*corona*)⁸ siendo esta la mejor opción para la función como Hospedero^{67,72,75}.

3.2. Interacciones Huésped-Hospedero

Los resorcinarenos son compuestos que poseen una cavidad rica en electrones, la cual les permite formar fuertes interacciones con huéspedes específicos como los compuestos con grupos trialquilamonio, estas interacciones son en su mayoría interacciones catión- π , o CH- π ¹² y tienen como característica principal la presencia de fuertes donadores de electrones como lo son los grupos hidroxilo, permitiendo que la densidad electrónica del anillo de resorcinol aumente¹². Es así que después de caracterizar los resorcinarenos **1a**, **1b**, **1c**, **2a** y **2b** y evidenciando la existencia del conformero tipo *corona* como producto mayoritario, se procedió a realizar las pruebas de reconocimiento molecular con colina por titulaciones de resonancia magnética nuclear protónica.

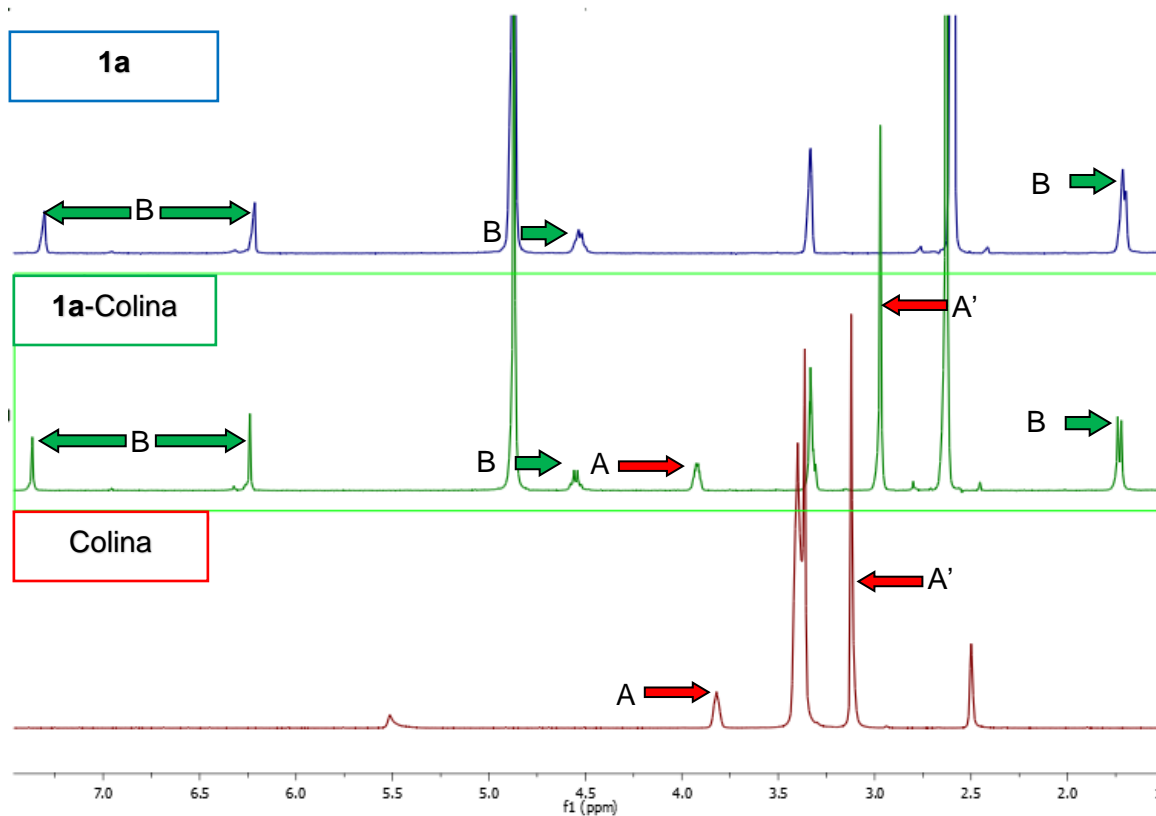
3.2.1. Reconocimiento molecular de Colina con los resorcinarenos 1a, 1b y 1c

Para evaluar las interacciones de los resorcinarenos **1a**, **1b** y **1c** por la técnica de titulación por RMN-¹H, es necesario tener en cuenta que esta técnica se basa en el monitoreo y comparación de una propiedad química específica, en este caso el cambio en el desplazamiento químico ($\Delta\delta$ ppm) de una o varias señales cuando uno de los componentes (huésped) es agregado gradualmente al sistema (hospedero)⁷³. En este sentido se hizo necesario identificar las señales para el huésped colina en DMSO-_{d6}, los resultados obtenidos en esta caracterización para la molécula de colina (Figura 1-8), se

presentan cuatro señales, la primera señal en un desplazamiento químico de 3,12 ppm con una multiplicidad de singlete asignada para los hidrógenos de los metilos del grupo trimetilamonio (**1**), la segunda señal en 3,40 ppm, señal aumentada por la señal residual del agua en el espectro y asignada para los hidrógenos del metileno (**2**). La tercera señal en 3,82 ppm con multiplicidad de triplete asignada a los hidrógenos del metileno (**3**) y finalmente en 5,51 ppm se observa una señal ancha con multiplicidad de singlete que fue asignada para el hidrógeno del grupo hidroxilo (**4**).

En la evaluación de los resorcinarenos **1a**, **1b** y **1c** y su interacción huésped-hospedero con la molécula de colina, en el primer experimento se agregó cantidades de los compuestos **1a** como hospedero y Colina como huésped en proporciones 10:01 y 10:10 respectivamente, permitiendo la interacción directa de colina con la cavidad del resorcinareno. Los resultados para la interacción huésped-hospedero en proporción 10:10 fueron comparados con los espectros de los compuestos **1a** y Colina en su forma libre, que pueden ser observados en la Figura 3-3.

Figura 3-3. Prueba de Reconocimiento molecular **1a**-Colina.

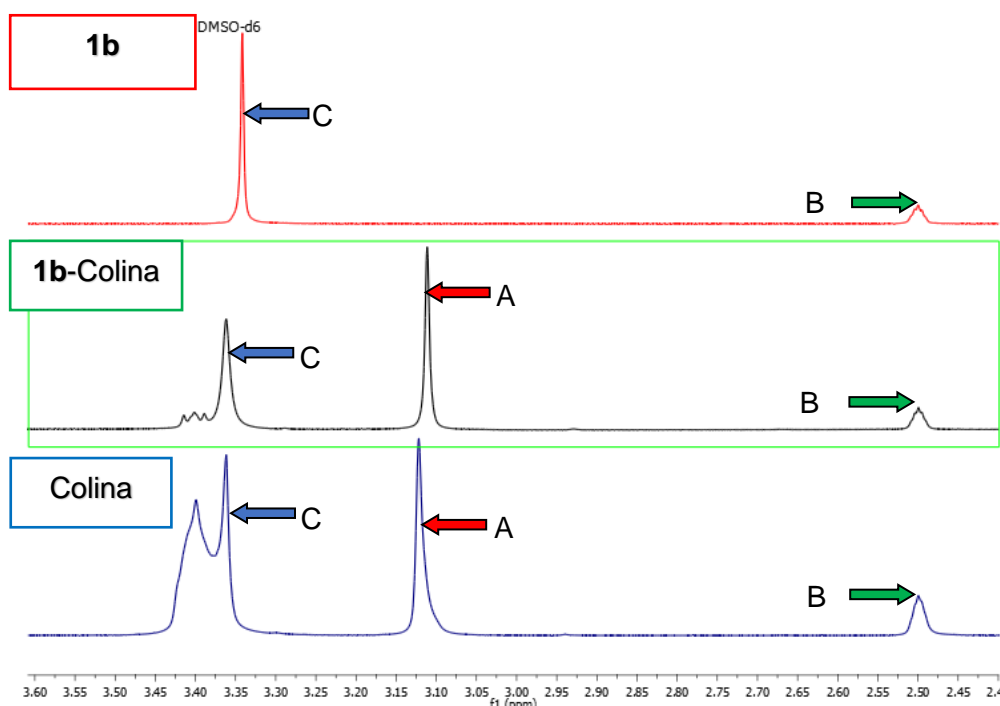


En este espectro se observa como las señales **(A)** y **(A')** para el espectro **1a**-Colina con respecto al espectro de Colina en su forma libre presentan un desplazamiento intenso a campo alto de la señal para los protones del grupo trimetilamonio **(A')**, con un $\Delta\delta$ ppm de 0,331 indicando una protección a este grupo de hidrógenos, mientras que para el resorcinareno no se observan desplazamientos relevantes en sus señales **(B)**.

Según estos resultados, este comportamiento era el esperado, en donde se puede corroborar lo publicado en artículos sobre la afinidad existente de los resorcinarenos con grupos trimetilamonio^{12,72}, este comportamiento estaría dado por la formación del sistema CH- π entre la colina y la cavidad rica en electrones del resorcinareno, la cual enriquece la densidad electrónica de los protones del grupo trimetilamonio, afectando el desplazamiento químico por la redistribución electrónica generada⁸⁰, resultando en con la protección de los protones al ingresar a la cavidad del resorcinareno.

Cuando se desarrolla este ensayo con el resorcinareno **1b**, siguiendo el mismo protocolo usado para el resorcinareno **1a**, se obtienen los espectros en la Figura 3-4. Los resultados presentados muestran cómo las señales para Colina **(A)** presentan un desplazamiento leve a campo bajo, con un cambio en el desplazamiento químico con un valor de $\Delta\delta$ ppm = 0,011.

Figura 3-4. Prueba de Reconocimiento molecular **1b**-Colina. Disolvente DMSO-*d*₆

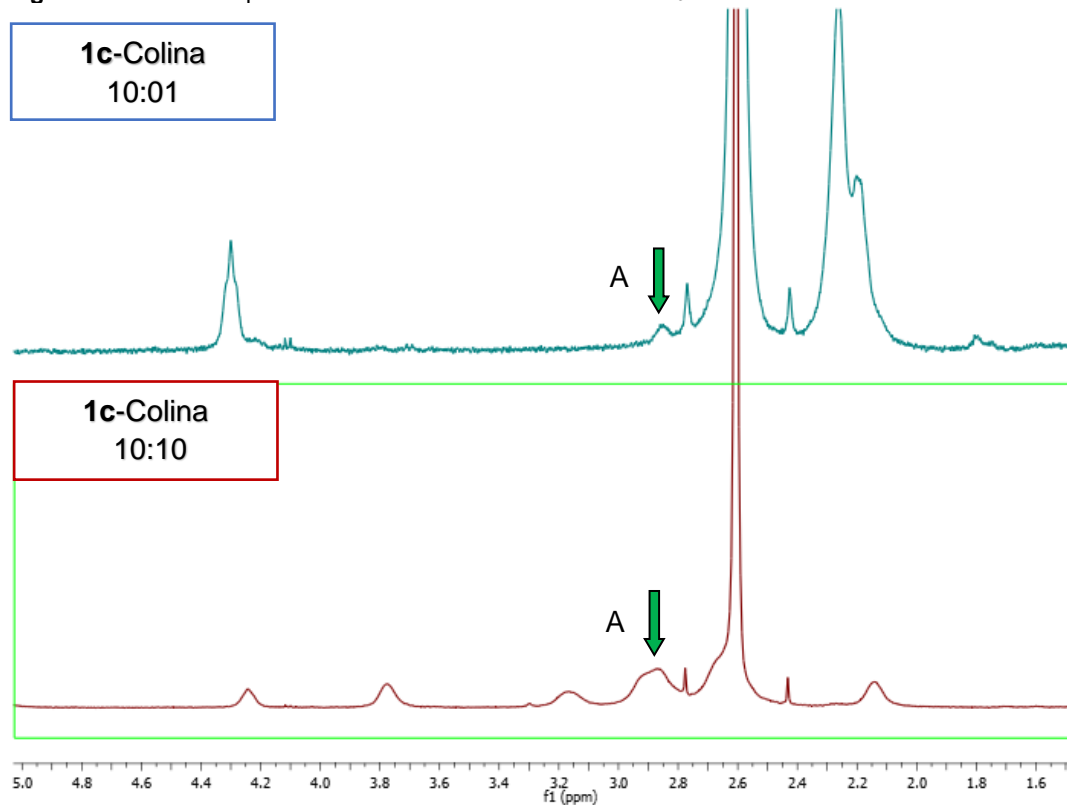


Este resultado sugiere que puede existir una competencia por la cavidad entre el huésped colina y el DMSO usado como disolvente (**B**), además, se puede observar como la señal residual del DMSO (**C**) presenta un pequeño corrimiento, similar a la señal de los hidrógenos pertenecientes al grupo trimetilamonio (**A**).

A partir de lo observado, se plantea la posibilidad que el disolvente usado para la toma del espectro ($\text{DMSO-}d_6$) puede estar ocluido en la cavidad del resorcinareno **1b** compitiendo así con la Colina y bloqueando la actividad de reconocimiento, evidenciando por la afinidad que existe entre el DMSO con el resorcinareno **1b**, que también es evidencia en la literatura⁸, de esta manera no se observan movimientos en las señales o cambios significativos en el ambiente químico de la misma.

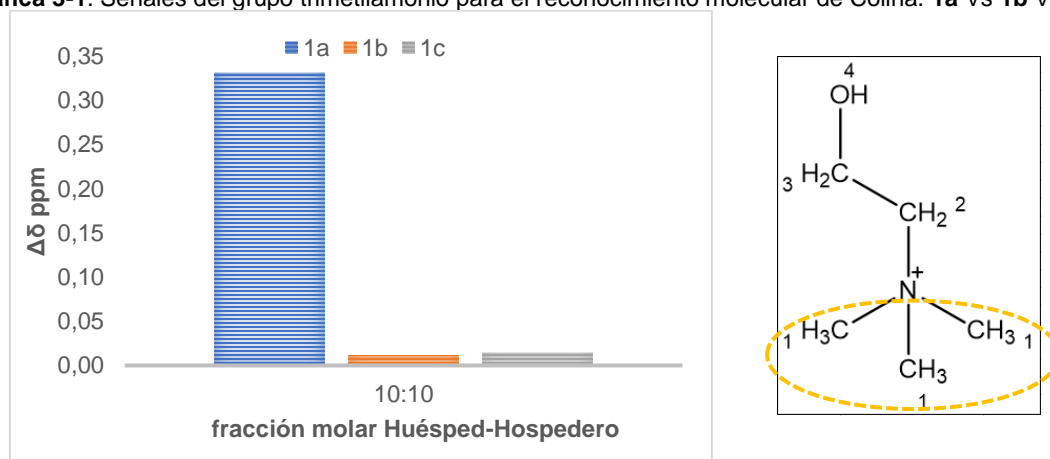
Por último, en la evaluación de la actividad quimiosensora con el resorcinareno **1c** se observa una actividad similar a los resultados obtenidos para **1b**, en donde las señales para colina (**A**) muestran un desplazamiento leve a campo bajo con un $\Delta\delta$ ppm de 0,014 como se observa en la Figura 3-5.

Figura 3-5. Titulación por RMN- ^1H **1c**-Colina. Disolvente CDCl_3



Como se observó en las Figuras 3-3, 3-4 y 3-5, las señales que presentan un mayor desplazamiento químico en las titulaciones para el reconocimiento molecular de colina con los resorcinarenos **1a**, **1b** y **1c**, fueron las señales asignadas para el grupo trimetilamonio de la molécula de Colina. Al comparar los desplazamientos de esta señal entre los tres sistemas resorcinarenos, se puede apreciar como el desplazamiento químico es mucho mayor en el complejo formado con el resorcinareno **1a**, que los desplazamientos observados con los resorcinareno **1b** y **1c** como se puede apreciar en la gráfica 3-1.

Grafica 3-1. Señales del grupo trimetilamonio para el reconocimiento molecular de Colina. **1a** Vs **1b** Vs **1c**.



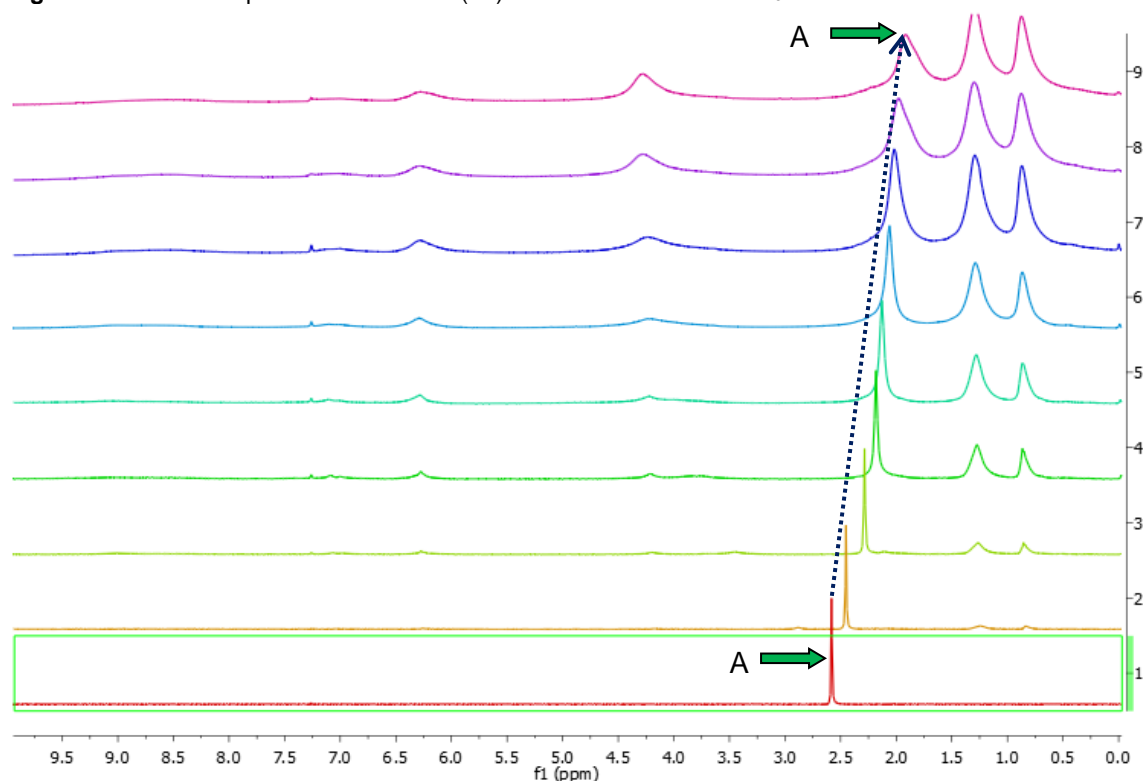
Además, al comparar las señales para el DMSO en los tres sistemas evaluados, únicamente el sistema **1b** no presenta un desplazamiento químico, indicando una afinidad entre el DMSO y este resorcinareno. Este efecto no permite que la molécula de colina pueda ingresar a la cavidad del resorcinareno impidiendo así el reconocimiento molecular de la misma, demostrando que existe una competencia entre el DMSO y la colina por la cavidad del resorcinareno **1b**.

Este resultado además es evidencia de cómo la cadena alquílica en el borde inferior interfiere en el comportamiento en las interacciones hidrofóbicas, permitiendo modular las interacciones del hospedero con un huésped, haciendo al hospedero más o menos afín a un huésped en específico, afectando directamente a la selectividad de la macromolécula.

A partir de lo observado en los resultados anteriores, se planteó realizar un nuevo ensayo con el resorcinareno **1b**. Este nuevo ensayo consistió en la titulación por RMN-¹H en busca de identificar la afinidad existente entre la molécula de DMSO y el resorcinareno **1b**. En este experimento se disolvieron los reactivos de interés en CDCl₃, al comparar los

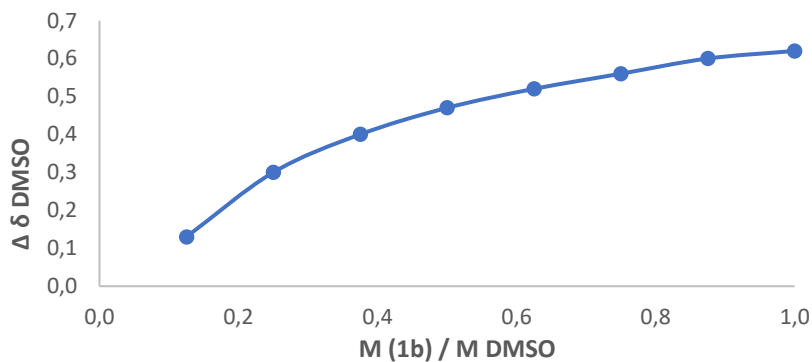
espectros obtenidos de la titulación, se puede observar un desplazamiento en las señales del DMSO hacia campo alto cuando se aumenta la relación molar entre las dos especies. Este comportamiento baja al acercarse la relación molar a 1:1. En la Figura 3-6 puede observarse como la señal para el DMSO varía (**A**), apreciándose la existencia de la afinidad entre el DMSO y el resorcinareno **1b**.

Figura 3-6. Titulación por RMN-¹H TPtRA (**1b**)-DMSO. Disolvente CDCl₃



Al graficar los resultados ente el desplazamiento químico para el DMSO Vs la relación molar del **1b/DMSO**, se obtiene una tendencia como se observa en la gráfica 3-2.

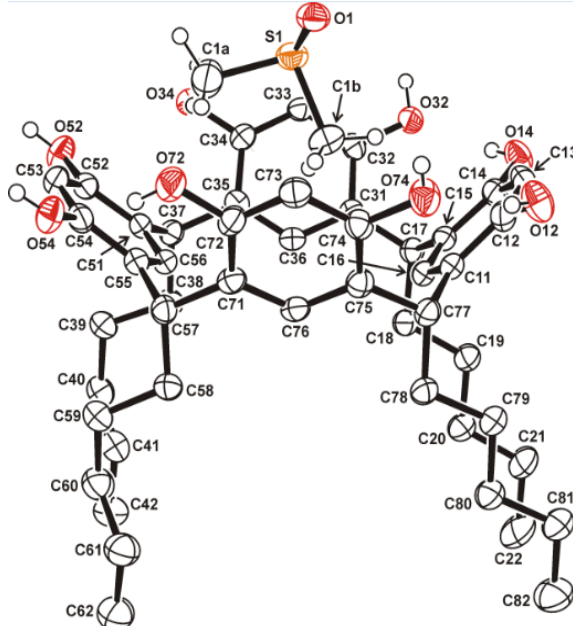
Grafica 3-2. Titulación por RMN-¹H TPtRA (**1b**)-DMSO. Disolvente CDCl₃



Esta tendencia indica la interacción entre la cavidad del resorcinareno **1b** y el DMSO, se puede presumir que el disolvente usado se ocluye en la cavidad del resorcinareno aumentando la densidad electrónica en los núcleos de la molécula de DMSO protegiendo así estos protones, lo cual se evidencia en el desplazamiento de la señal hacia campo alto.

Con los resultados obtenidos, en el grupo de investigación se logró aislar un cristal del resorcinareno **1b** en disolvente DMSO (Figura 3-7), este trabajo de investigación permitió observar la interacción dada entre el DMSO y el resorcinareno **1b** demostrando la interacción presentada en los resultados de la titulación por RMN. Los datos cristalográficos obtenidos para este cristal del resorcinareno **1b**/DMSO se presentan en el artículo sometido por el grupo de investigación⁸¹.

Figura 3-7. Grafica Ortep del resorcinareno **1b** con DMSO⁸¹



Es así como, según lo visto en los experimentos desarrollados, se evidencia la influencia del disolvente en la actividad químiosensora, en este caso particular para en la detección de colina. Este fenómeno puede ser explicado por la influencia de la cadena alquílica en el borde inferior, la cual permite modificar el tamaño de la cavidad del resorcinareno, afectando así la selectividad y capacidad de interacción³⁰ con la colina.

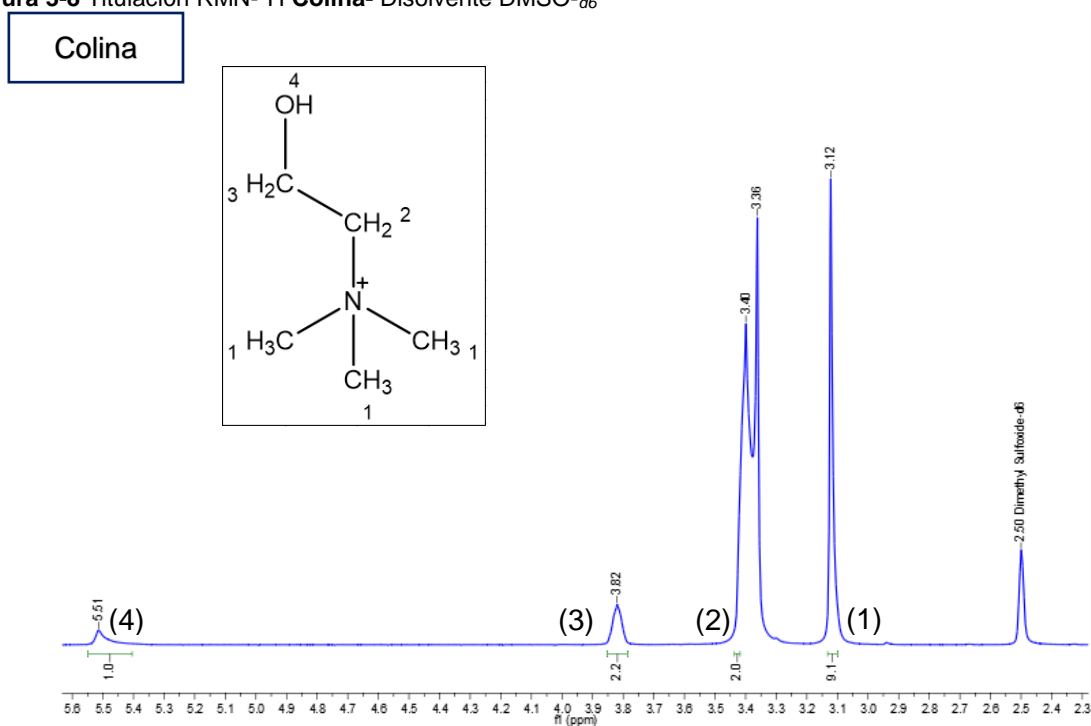
Finalmente, los resultados identifican que el mejor compuesto para el reconocimiento molecular de colina es el resorcinareno **1a**, ya que presenta un desplazamiento mucho

más eficiente del DMSO ocluido en su cavidad por la molécula colina. Este resultado es explicado puesto que el compuesto **1a** tiene la capacidad de formar puentes de hidrógeno con grupos polares con mayor facilidad que los otros resorcinarenos con cadena alquílica de mayor tamaño⁸. Sin embargo la baja solubilidad de estas macroestructuras no permite su uso en medios acuosos^{1,8} como lo son los medios biológicos, razón por la cual se desarrolló la modificación en la estructura en el borde superior.

3.2.2. Reconocimiento molecular de Colina con los resorcinarenos **2a** y **2b**

Al igual como se describió en la sección 3.2.1. La colina se analizó por RMN-¹H encontrando las siguientes señales: En un desplazamiento químico de 3,12 ppm con una multiplicidad de singlete asignada para los hidrógenos de los metilos del grupo trimetilamonio (**1**); en 3,40 ppm, señal aumentada por la señal residual del agua en el espectro y asignada para los hidrógenos del metileno (**2**); en 3,82 ppm con multiplicidad de triplete asignada a los hidrógenos del metileno (**3**) y en 5,51 ppm señal ancha con multiplicidad de singlete asignada para el hidrógeno del grupo hidroxilo (**4**). (ver Figura 3-8)

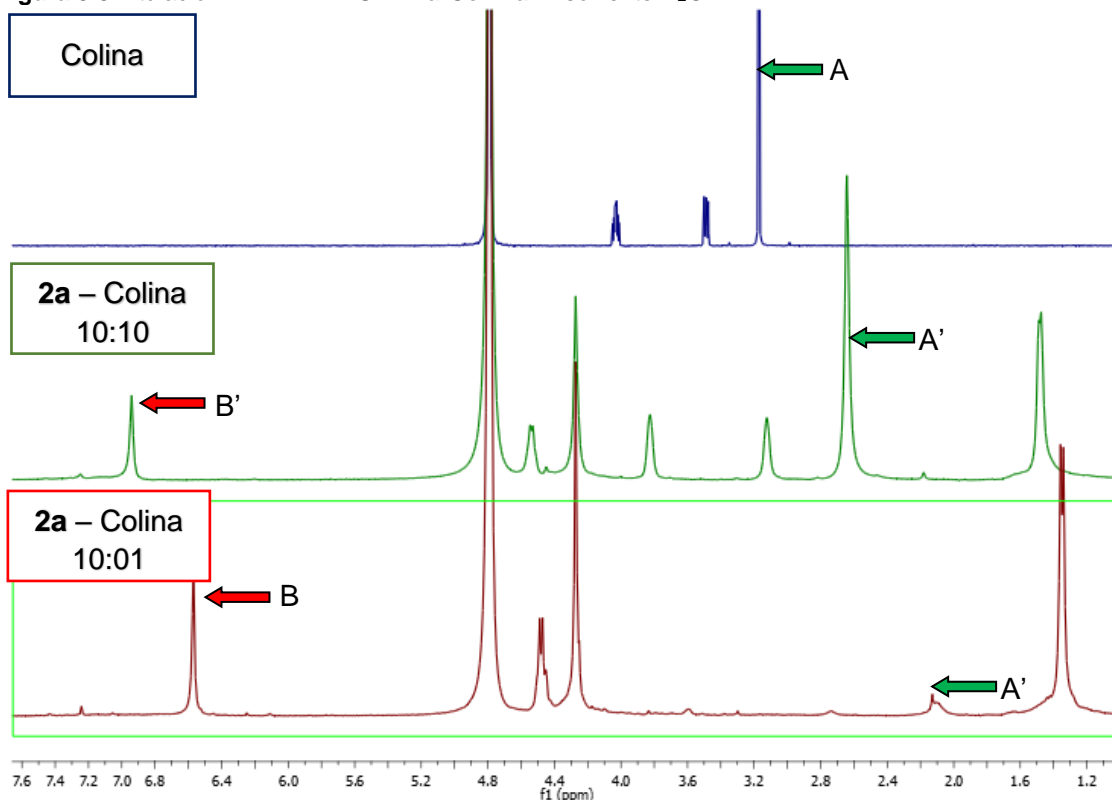
Figura 3-8 Titulación RMN-¹H Colina- Disolvente DMSO-*d*₆



La evaluación de la actividad de reconocimiento de colina con los resorcinarenos **2a** y **2b**, fue desarrollada a través de titulaciones por RMN- ^1H , similares a las pruebas realizadas con los resorcinarenos **1a**, **1b** y **1c**, observando los desplazamientos químicos en la molécula de colina y de los resorcinarenos sulfonados, permitiendo identificar la interacción molecular existente y las constantes de enlace para el complejo formado^{73,74}, todos los experimentos se desarrollaron usando como disolvente D_2O .

En la evaluación de la interacción huésped-hospedero para los resorcinarenos **2a** y **2b** con la molécula de Colina, en el primer experimento se agregaron cantidades secuenciales de colina como huésped, en una solución de resorcinareno **2a** como hospedero en proporciones 01:10 y 10:10 respectivamente, permitiendo así la interacción directa entre la molécula de colina y la cavidad del resorcinareno funcionalizado. En este experimento se observa la existencia de un desplazamiento significativo hacia campo alto del espectro en las señales para el grupo trimetilamonio de la colina (**A**), desde un valor de 3,17 ppm de la señal para los protones del grupo trimetilamonio de la colina libre, hasta 2,12 ppm cuando existe una relación molar 10:01, como se observa en la Figura 3-9.

Figura 3-9 Titulación RMN- ^1H TMSRA **2a**-Colilna. Disolvente D_2O



Este desplazamiento muestra una protección por parte de la cavidad rica en electrones del resorcinareno **2a** al grupo trimetilamonio de la colina deficiente en electrones, otro factor importante es el exceso de hospedero que permite acomplejar fácilmente todas las moléculas de colina existentes en la solución que se encuentran en baja proporción con respecto al hospedero. Al completar la relación molar huésped-hospedero a valores 10:10, se observa un desplazamiento hacia campo bajo del espectro (**A'**), mostrando una desprotección del grupo trimetilamonio y en general de las señales para la colina. Este resultado sugiere que la colina podría quedar libre, sin la protección de la cavidad, indicando que las cavidades del resorcinareno **2a** estarían en su mayoría ocupadas con moléculas de colina ya alojadas en la cavidad, razón por la cual las señales de la colina tienden a reestablecerse a valores cercanos a las señales de partida.

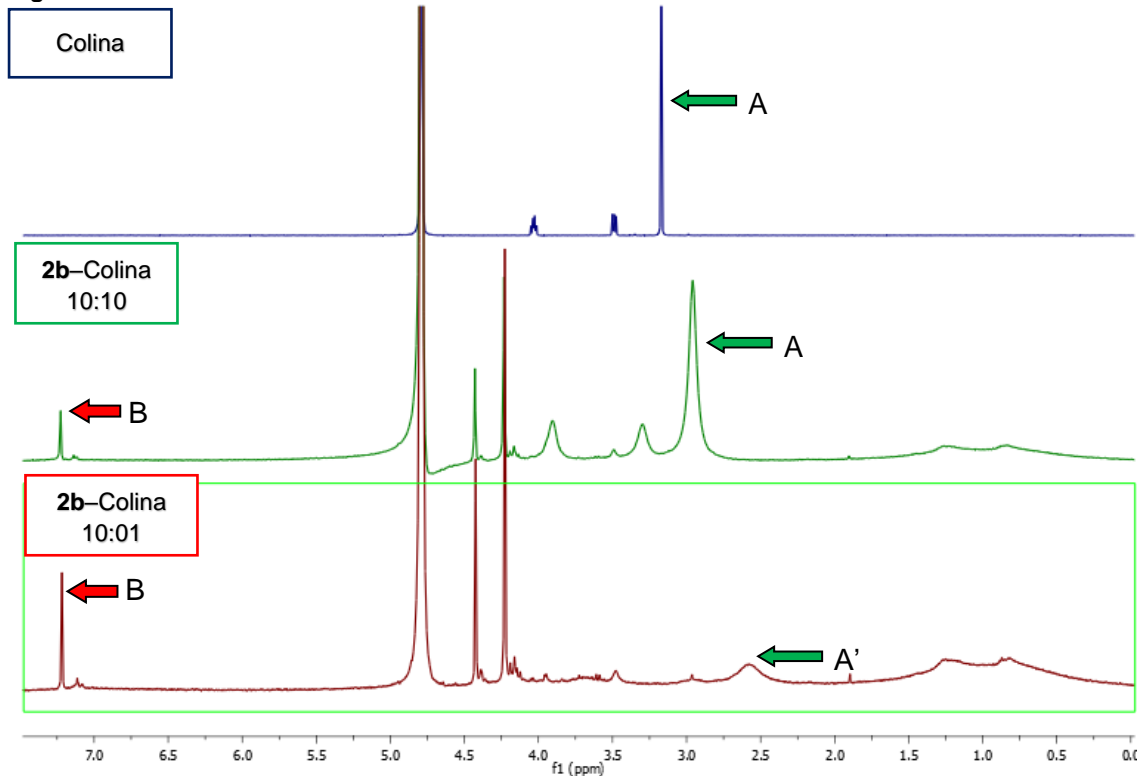
Otro resultado interesante, se pueden observar en las señales para el hidrogeno en la posición *meta* al hidroxilo de la unidad de resorcinol, que presenta un desplazamiento hacia campo bajo (**B**) pasando de 6,57 ppm a un desplazamiento químico de 6,94 ppm, lo cual indica que el ambiente químico para estos hidrógenos de la posición *meta* al hidroxilo se ve afectada, este resultado posiblemente esta dado por las interacciones π generadas entre la cavidad del resorcinareno con colina, este intercambio electrónico entre la cavidad y el ion amonio, desprotege el protón de la posición *meta* (**B'**) como se observa en la Figura 3-9. Estos resultados en conjunto confirmarían la interacción entre el huésped colina y la cavidad del hospedero **2a**.

Al reproducir el ensayo experimental con el resorcinareno **2b**, se evidencia que, al igual que en el ensayo con el resorcinareno **2a**, el desplazamiento de las señales de la colina del grupo trimetilamonio se ve dirigido hacia el campo alto cuando se encuentra una relación molar hospedero-huésped 10:01 desde un desplazamiento químico de 3,17 ppm a un desplazamiento químico de 2,58 ppm respectivamente. Cuando esta relación molar es aumentada a 10:10, el comportamiento en la señal de los protones del grupo trimetilamonio de la colina se ve desplazado también hacia campo bajo (**A'**) pasando de 2,58 ppm a 2,95 ppm como se observa en la Figura 3-10.

Este comportamiento se puede explicar por las mismas causas indicadas en el comportamiento para el resorcinareno **2a**, sin embargo, a diferencia del compuesto **2a**, las señales del hidrógeno en la posición *meta* al hidroxilo en el anillo aromático no presenta

un desplazamiento amplio (**B**), pasando de un desplazamiento químico de 7,21 ppm a un desplazamiento 7,22 ppm, como se puede ver en la Figura 3-10.

Figura 3-10. Titulación RMN-¹H TPtSRA **2b-Colina**. Disolvente D₂O



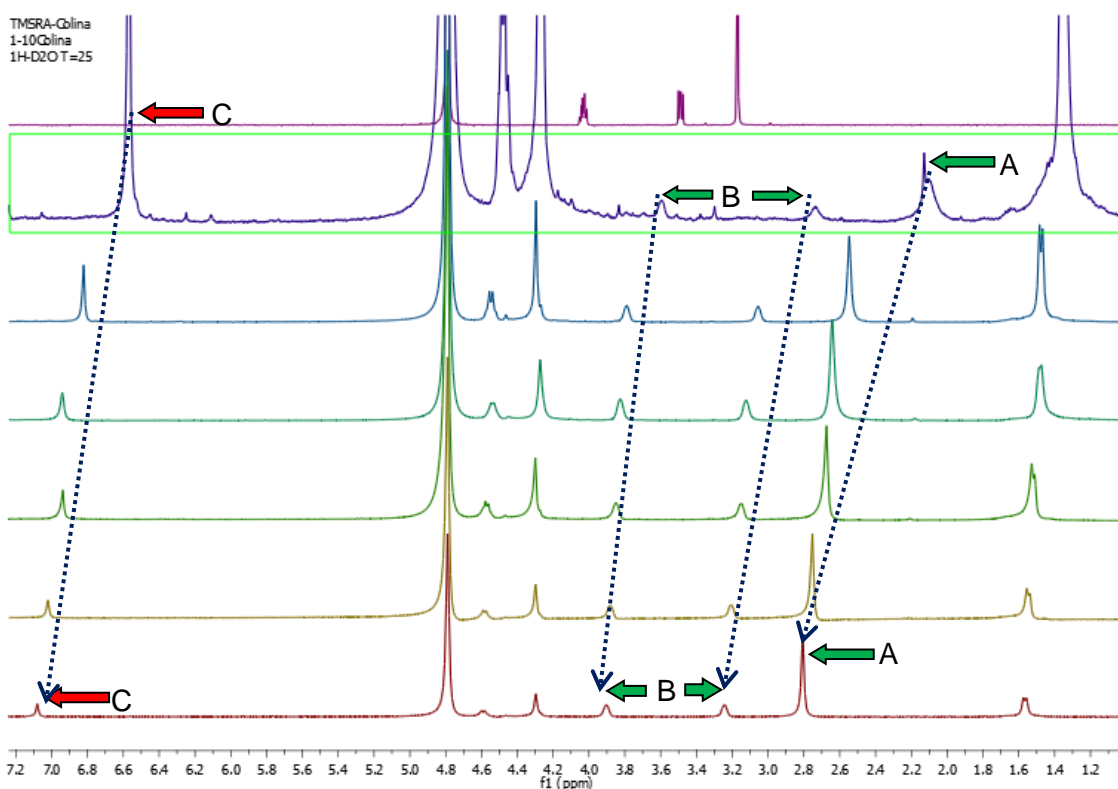
En este sentido, se pueden identificar tres resultados importantes: el primero es que el compuesto **2a**, tiene mayor facilidad de generar un complejo con la colina ya que los desplazamientos observados son mayores que los presentados con el resorcinareno **2b**, este resultado estaría dado a la carga positiva en la colina que tiende a favorecer las interacciones con los grupos metanosulfonato ($-\text{CH}_2\text{SO}_3^-$), permitiendo aumentar las interacciones catión- π^{52} entre el huésped y el hospedero.

El segundo resultado, indica que la interacción sigue dándose entre la cavidad del resorcinareno y el grupo trimetilamonio específicamente, esta interacción es corroborable ya que son las señales de los metilos del grupo trimetilamonio y la señal para el hidrogeno del anillo aromático son las que presentan un mayor desplazamiento químico en el espectro, este efecto estaría dado por las mismas razones que en el primer resultado. Por último, en el tercer resultado, estaría dado para las señales del hidrógeno en el anillo aromático, que se ven afectadas únicamente en el espectro para el resorcinareno **2a**, pero

no en el espectro para el resorcinareno **2b**. Este resultado indica una estabilidad en el ambiente químico de los estos núcleos es favorecido por el aumento en el tamaño de la cadena alquí, esta protección genera una mayor estabilidad en la estructura del resorcinareno evitando una posible interconversión de la molécula a otros tipos de conformeros⁴⁵ manteniendo así estable el ambiente químico de estos protones.

A partir de estos resultados obtenidos y al observar que el resorcinareno **2a** permite mayor facilidad de interacción con la colina en medio acuoso según los desplazamientos observados, se procedió a realizar una titulación RMN-¹H con una cantidad mayor de puntos, obteniendo como resultado los espectros observados en la Figura 3-11.

Figura 3-11. Titulación RMN-¹H TMSRA **2a**-Colina. Disolvente D₂O



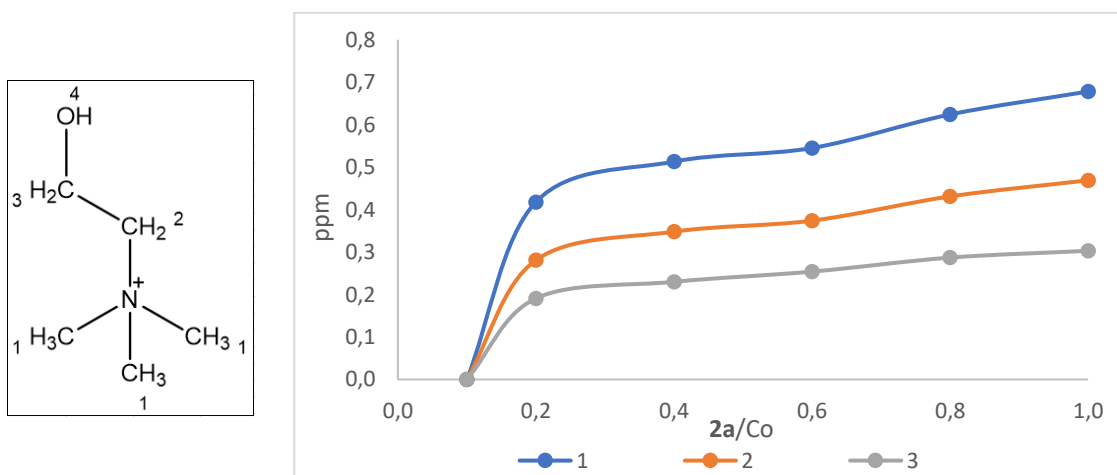
Con el resorcinareno **2a**, se pueden observar en la Figura 3-11 que las señales de la colina se desplazan de campo alto a campo bajo del espectro al aumentar la cantidad de colina como huésped, corroborando lo evidenciado en el experimento indicado en la Figura 3-9. Este cambio en los desplazamientos fue registrado en la Tabla 2-10, en donde las señales que presentan un mayor desplazamiento son las señales asignadas para el grupo trimetilamonio (**A**), que muestran un desplazamiento total de $\Delta\delta = 0,678$ ppm al completar

la relación molar 10:10 huésped-hospedero. Asimismo, el desplazamiento total para las señales de los metilenos (**B**) presentan un desplazamiento total de $\Delta\delta = 0,508$ ppm y $0,310$ ppm cuando se completa la relación molar 10:10, es decir, el desplazamiento de las señales disminuye al ir aumentando la cantidad de huésped al ir llegando a la equivalencia 10:10.

Al mismo tiempo, en el la Figura 3-11 para el resorcinareno **2a**, se puede ver como las señales para el hidrógeno aromático (**C**) también sufren de un desplazamiento químico, con un valor total de $\Delta\delta = 0,469$ ppm hacia campo bajo del espectro; las demás señales, incluyendo las del puente sulfonatometano y las del puente metino no sufren un cambio importante. Este resultado infiere que la interacción huésped-hospedero entre el resorcinareno **2a** y la colina estaría ocurriendo entre el grupo trimetilamonio y la cavidad del resorcinareno.

En la gráfica 3-3, se puede apreciar de una forma mucho más sencilla los desplazamientos obtenidos en las señales para la colina (A), (B) y (C) como huésped registrados en la Tabla 2-11. Aquí, se puede observar como las señales para el grupo trimetilamonio (1) presenta un mayor desplazamiento en comparación a las señales (2) y (3) obtenidas para colina.

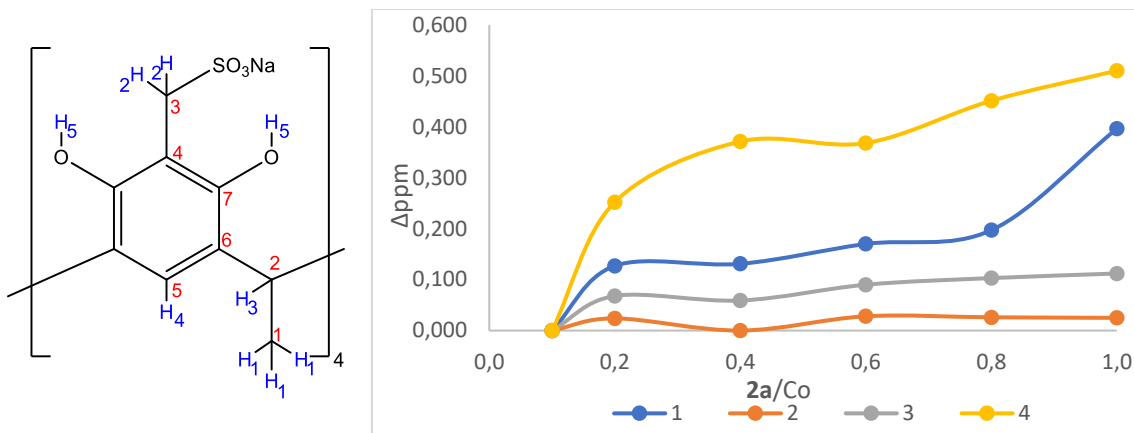
Grafica 3-3 $\Delta\delta$ de desplazamientos en las señales de colina para el resorcinareno **2a**



Al mismo tiempo, al observar los desplazamientos en las señales obtenidas para el resorcinareno **2a**, se puede apreciar que todas las señales presentan un desplazamiento

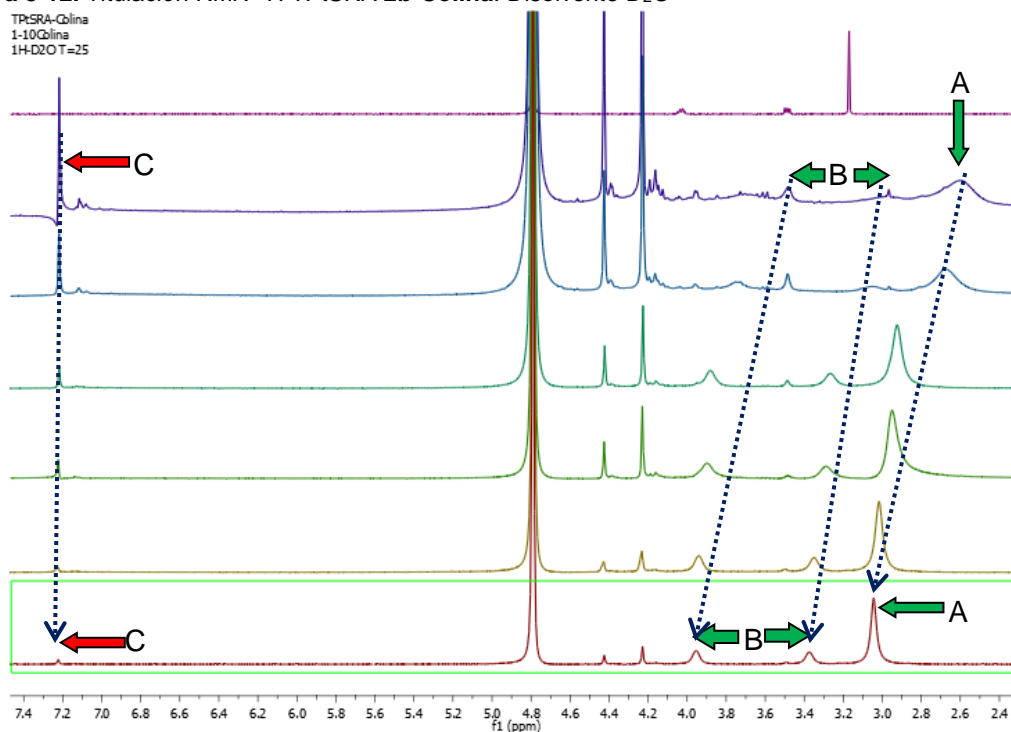
y generan una tendencia. Sin embargo, es la señal para el hidrogeno en la posición *meta* al hidroxilo (**4**) quien muestra mayor desplazamiento. (ver gráfica 3-4)

Grafica 3-4 $\Delta\delta$ de desplazamientos en las señales de protón para el resorcinareno **2a** con colina



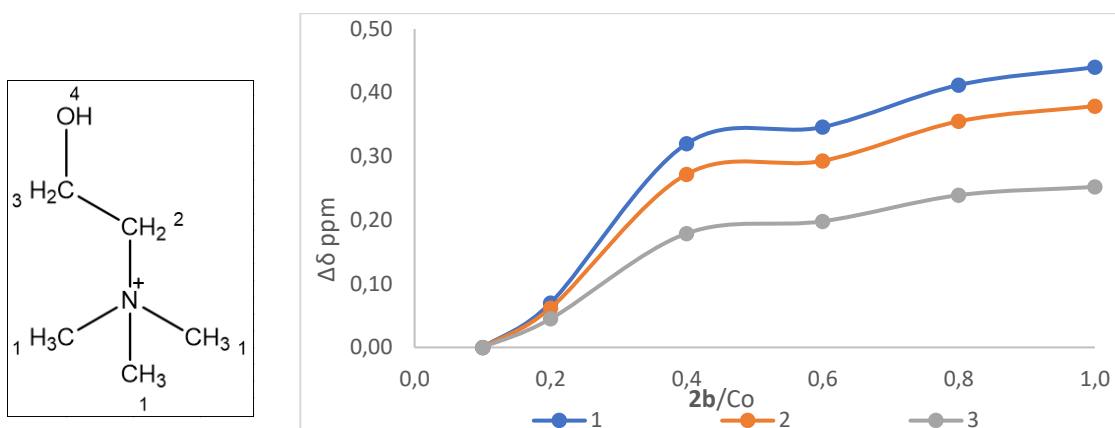
En cuanto al experimento con el resorcinareno **2b** (Figura 3-12), es posible observar la existencia de patrones similares a los desplazamientos obtenidos en el resorcinareno **2a**, en donde las señales asignadas para los hidrógenos de la colina presentan desplazamientos desde un campo alto a un campo bajo del espectro.

Figura 3-12. Titulación RMN- 1H TPtSRA **2b-Colina**. Disolvente D_2O



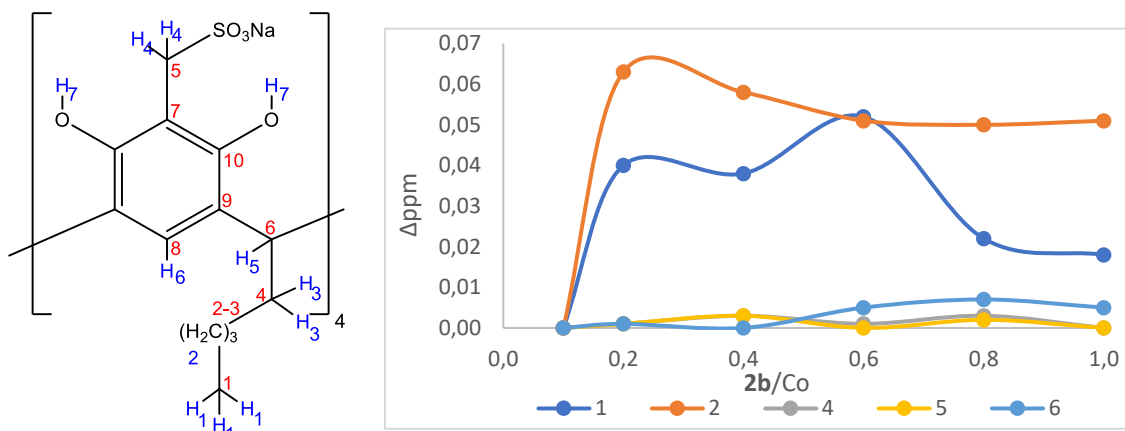
De estas señales se evidencia que la señal con un mayor desplazamiento es la señal para los hidrógenos del grupo trimetilamonio (**A**) con un valor de $\Delta\delta = 0,436$ ppm total al completar la equimolaridad entre el huésped y el hospedero (ver gráfica 3-5). Si se compara este resultado, con el obtenido para los desplazamientos en las señales de los metilenos (**B**) de la colina que dan como valores de $\Delta\delta = 0,378$ y $0,258$ ppm (ver Tabla 2-12), tal y como se puede observar en la gráfica 3-5. Estos comportamientos sugieren que son los hidrógenos del grupo trimetilamonio quienes interactúan en primera instancia con la cavidad de los resorcinarenos **2a** y **2b**.

Grafica 3-5 $\Delta\delta$ de desplazamientos en las señales de colina para el resorcinareno **2b**



Por otra parte, al observar los desplazamientos en las señales obtenidas para los 1H del resorcinareno **2b**, se puede observar que no presentan una tendencia como si se observa en la gráfica 3-4 para **2a**, y al comparar el resultado para el hidrogeno en la posición *meta* al hidroxilo (**6**) se presenta un menor desplazamiento. (ver gráfica 3-4)

Grafica 3-6 $\Delta\delta$ de desplazamientos en las señales de protón para el resorcinareno **2b** con colina



Este resultado evidencia que esta señal no presenta desplazamiento importante, con un valor $\Delta\delta = 0,005$ ppm, y es conferido a la estabilización del ambiente químico por el tamaño de la cadena alifática.

Aún con este comportamiento, se puede observar el evidente cambio existente en los desplazamientos para los hidrógenos del grupo trimetilamonio de la colina en la formación del complejo huésped-hospedero para ambos sistemas, comprobando así que la interacción se da exclusivamente entre este grupo trimetilamonio y la cavidad del resorcinareno, como se puede apreciar en la gráfica 3-3 y 3-5 atribuido a las interacciones catión- π y CH- π del grupo trimetilamonio con la cavidad del resorcinareno⁵³.

3.3. Comparación entre los procesos de interacción Huésped-Hospedero

A partir de los cinco diferentes tipos de sistemas resorcinareno sintetizados en este trabajo de investigación y su posterior evaluación en la actividad de acomplejamiento con Colina, la señal que presenta un mayor desplazamiento químico en la interacción con el hospedero fue la señal asignada a los hidrógenos del grupo trimetilamonio, esto se debe a la facilidad de generar interacciones CH- π y catión- π por parte del grupo trimetilamonio y la cavidad rica en electrones del resorcinareno. Por esta razón, la señal a usar para comparar los diferentes sistemas huésped-hospedero formados será la señal asignada para el grupo trimetilamonio de la colina.

3.3.1. Comparación entre los sistemas resorcinarenos 1a, 1b y 1c en el reconocimiento de Colina

Al evaluar los resultados para la interacción huésped-hospedero entre los resorcinarenos **1a**, **1b** y **1c** con Colina usando como disolvente DMSO, como se puede apreciar en la gráfica 3-1, el desplazamiento para estos protones es mayor cuando se forma el complejo con el resorcinareno **1a**, mostrando un desplazamiento de $\Delta\delta=0,331$ ppm a partir de la señal de colina inicial (Tabla 2-3), en comparación al desplazamiento observado para los sistemas **1b** y **1c**, los cuales presentan desplazamientos bajos, con valores de $\Delta\delta = 0,011$ y $0,014$ ppm con respecto a la señal inicial de colina como se observa en las Tablas 2-6 y 2-9 respectivamente.

Este resultado infiere que el resorcinareno con mayor facilidad en realizar un complejo huésped hospedero con colina es el resorcinareno **1a**. Sin embargo, uno de los grandes problemas presentados en esta identificación de colina fue la baja solubilidad de los resorcinarenos **1a**, **1b** y **1c** en medios acuosos.

Además, al estudiar el posible efecto del sustituyente alquíl en el borde inferior y su influencia en la habilidad de formar complejos con colina, se puede observar como este factor es de gran importancia en la conformación y estabilidad del resorcinareno, pongamos el caso del resorcinareno **1c**, que al ser voluminoso, la probabilidad de formar otros conformeros diferentes a el conformero *corona* baja, que, como se ha indicado anteriormente, es la conformación más deseable para los procesos de reconocimiento molecular. Es así, que en el proceso de reconocimiento molecular de colina, se evidencia que los sistemas resorcinareno poseen la habilidad de interactuar y formar complejos, sin embargo, no se observa una tendencia marcada en los desplazamientos.

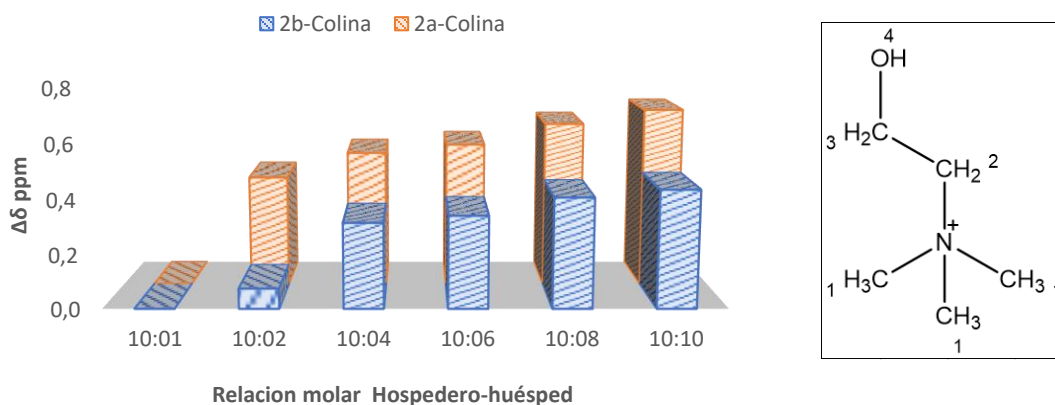
Por esta razón, entre los resultados relevantes observados en las interacciones huésped-hospedero, se destaca la interacción dada entre el DMSO y el resorcinareno **1b**, en donde la señal para DMSO no presentó un desplazamiento apreciable al igual que para las señales de colina, indicando una gran afinidad entre el DMSO y el resorcinareno **1b**, lo cual puede generar una competencia entre el disolvente DMSO y la molécula de Colina por la cavidad del resorcinareno evitando que esta molécula pueda ingresar a la cavidad. (Tabla 2-5). Como se puede apreciar el diagrama *ortep* para el cristal del sistema DMSO-**1b**, (ver Figura 3-7) se puede identificar que el compuesto **1b** interactúa con el DMSO usado como disolvente en una relación 1:5 respectivamente, demostrando que el disolvente al tener una gran afinidad con este tipo de sistemas puede interferir en el reconocimiento molecular, demostrado por el poco desplazamiento observado en las señales de colina con los resorcinarenos **1b** y **1c**.

3.3.2. Comparación ente los sistemas resorcinareno 2a y 2b en el reconocimiento de colina

En los resultados entre los sistemas **2a** y **2b** en la identificación de colina, se evidencia la interacción entre la colina y los sistemas resorcinareno modificados, como se puede observar en los resultados obtenidos en las gráficas 3-3 y 3-5. Al comparar los resultados

entre los desplazamientos para el sistema colina-**2a** y colina-**2b** se identifica que el complejo, Colina-**2a** presenta mayor desplazamiento $\Delta\delta$ en cada uno de los puntos tomados en la titulación, como se observa en la gráfica 3-7.

Grafica 3-7. Comparación para el $\Delta\delta$ de desplazamiento en las señales 1 de colina como huésped y los resorcinarenos **2a** (TMSRA) y **2b** (TPtSRA) como hospederos

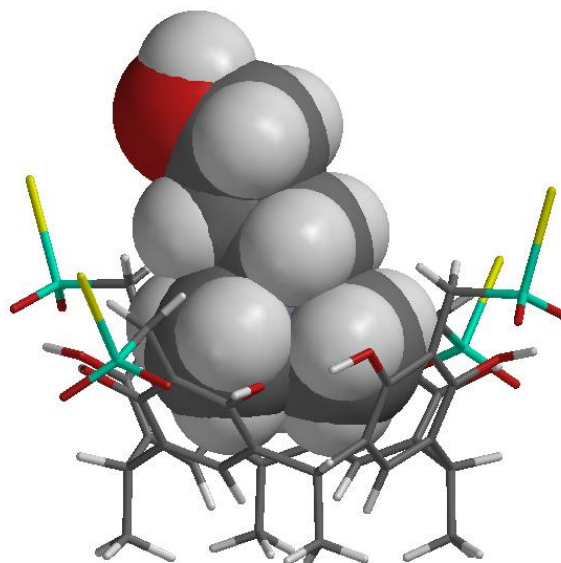


Como resultado se puede apreciar que las señales (**1**) para Colina observadas en la gráfica 3-7, el desplazamiento de la señal para el complejo colina-resorcinareno **2a** es casi el doble en comparación con el desplazamiento en la señal para el complejo colina-**2b** y en general todas las demás señales para los protones en la colina tienden a cumplir con dicha tendencia. Este comportamiento se puede atribuir a la posible formación de complejos en el resorcinareno **2b** tipo cabeza-cola o llamado también auto ensamblaje⁵³, dadas por las interacciones hidrofóbicas que crecen al aumentar la cadena alquílica, impidiendo que la colina ingrese fácilmente a la cavidad del resorcinareno **2b**.

Otra gran diferencia en los resultados obtenidos es el comportamiento en la señal para el hidrogeno en la posición *meta* al hidroxilo de la unidad de resorcinol, ($\Delta\delta H meta$), la gráfica 3-3 permite ver de una forma clara que, con el resorcinareno **2a** se presenta un desplazamiento químico bastante marcado, desplazamiento que no es observado al compararlo con esta misma señal obtenida en el resorcinareno **2b** (gráfica 3-6), la cual es casi nula. Probablemente este comportamiento estaría dado por la protección y estabilidad generada por la cadena alquílica del borde inferior, que forma una asociación estructural cabeza cola estabilizando el ambiente químico para el hidrógeno *meta* del anillo aromático⁵³.

Es por esta razón que el resorcinareno **2a**, que posee solo un metilo en su borde inferior, no logra formar asociaciones cabeza cola de una forma eficiente, permitiendo que haya un intercambio electrónico entre la cavidad de la molécula y el grupo trimetilamonio de la colina, dando como resultado que el hidrógeno *meta* al hidroxilo interactúe más fácilmente con el grupo trimetilamonio de la colina cambiando el ambiente químico, evidenciado con un desplazamiento. El modelo presentado de la inclusión de la molécula de colina en la cavidad del resorcinareno se puede apreciar en la Figura 3-13.

Figura 3-13. Modelo para la interacción huésped-hospedero entre **Colina** y **2a**



Finalmente, todas las evaluaciones por titulaciones fueron sometidas para identificar los valores para las constantes de asociación de cada uno de los sistemas, principalmente el sistema resorcinareno-colina. Estos valores fueron obtenidos a partir del arreglo matemático de ecuaciones no lineales⁸² para los desplazamientos obtenidos $\Delta\delta$. Los resultados se pueden observar en la Tabla 3-8.

Tabla 3-8. Valor β encontrado para la interacción huésped-hospedero para los diferentes sistemas resorcinareno-huésped⁸²

Sistema	Disolvente empleado	Log β
1a -Colina	DMSO- _{d6}	3,60
1a -DMSO	MeOD	X
1b -Colina	DMSO- _{d6}	X
1b -DMSO	CDCl ₃	4,88
1c -Colina	DMSO- _{d6}	X
1c -DMSO	CDCl ₃	X
2a -Colina	H ₂ O	2,96
2b -Colina	H ₂ O	3,06

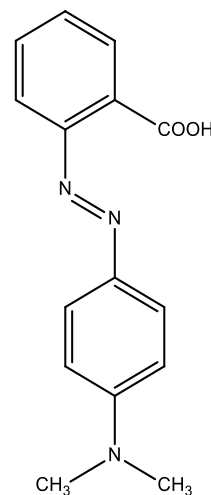
En esta Tabla se puede observar que el sistema que presenta mayor constante de acomplejamiento, representada como Log β , es para el sistema resorcinareno **1b**-DMSO, corroborando lo expuesto en los resultados para este tipo de sistema. Por otra parte, para

los sistemas resorcinarenos modificados **2a** y **2b**, los resultados en los valores para las constantes indican ser muy cercanas entre sí, con lo cual ambos sistemas muestran buenas capacidades como quimiosensores de colina. Si embargo, el sistema que presenta una mejor interacción huésped-hospedero con colina es el resorcinareno **2a**, demostrado por los desplazamientos en las señales, como se pudo apreciar en la gráfica 3-7. Además, los sistemas **2a** y **2b** presentan la gran ventaja de ser solubles en agua, facilitando la identificación de colina en medio acuosos.

3.4. Evaluación de la actividad quimiosensora

Como se planteó en el procedimiento 2.5., la evaluación de la actividad quimiosensora se basó en el modelo de quimiosensor por desplazamiento de una unidad indicadora⁶⁰ tomando los espectros UV-Visible en tres condiciones diferentes de pH. Para este procedimiento se evaluó al resorcinareno **2a** como modelo de hospedero, Colina como huésped y rojo de metilo (**RM**) como unidad indicadora. El rojo de metilo posee en su estructura un grupo dimetilamina (Figura 3-14), que según estudios encontrados en la literatura⁴⁸ tienen la capacidad de interactuar con las cavidades de los resorcinarenos, posee un $pK_a = 5,0$ y una variación de color desde rojo en un $pH \leq 4,2$ a amarillo con un $pH \geq 6,3$ que es dependiente de la protonación o deprotonación del grupo ácido carboxílico⁴⁸.

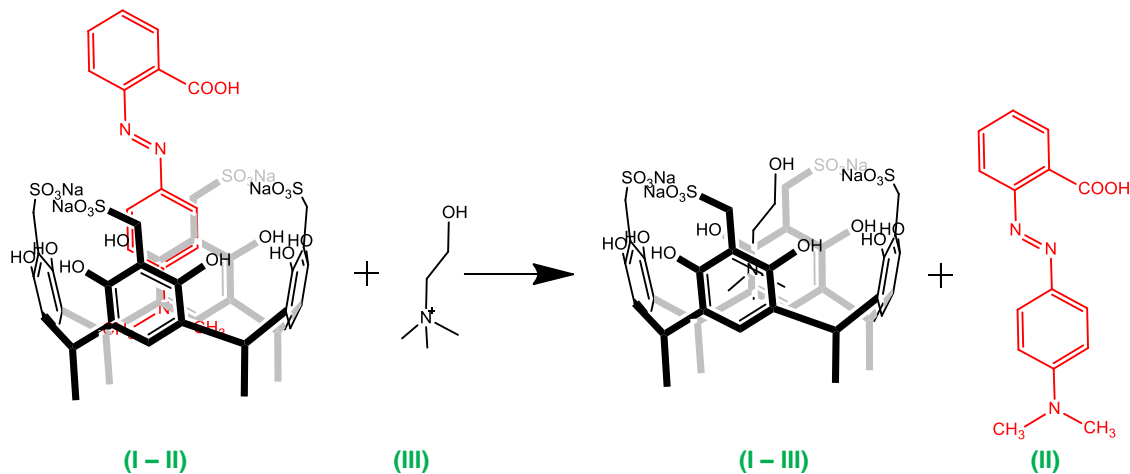
Figura 3-14. Estructura para Rojo de metilo



La presencia del indicador de color puede permitir la visualización simple y clara de la de la unión de huéspedes aromáticos⁴⁸ por la interacción con el resorcinareno **2a**. De acuerdo con el modelo de quimiosensor por desplazamiento, se espera que el resorcinareno **2a** (I) forme un complejo con el indicador rojo de metilo (II), luego, al agregar Colina (III) se genera un desplazamiento y competencia de la colina por la cavidad del resorcinareno **2a**, provocando un cambio perceptible en las propiedades físicas o químicas de la solución⁶⁰, (Esquema 3-6), Para los ensayos en la evaluación de la actividad quimiosensora se realizaron barridos para cada una de los ensayos 1 a 6 (Tabla 2-12) variando las

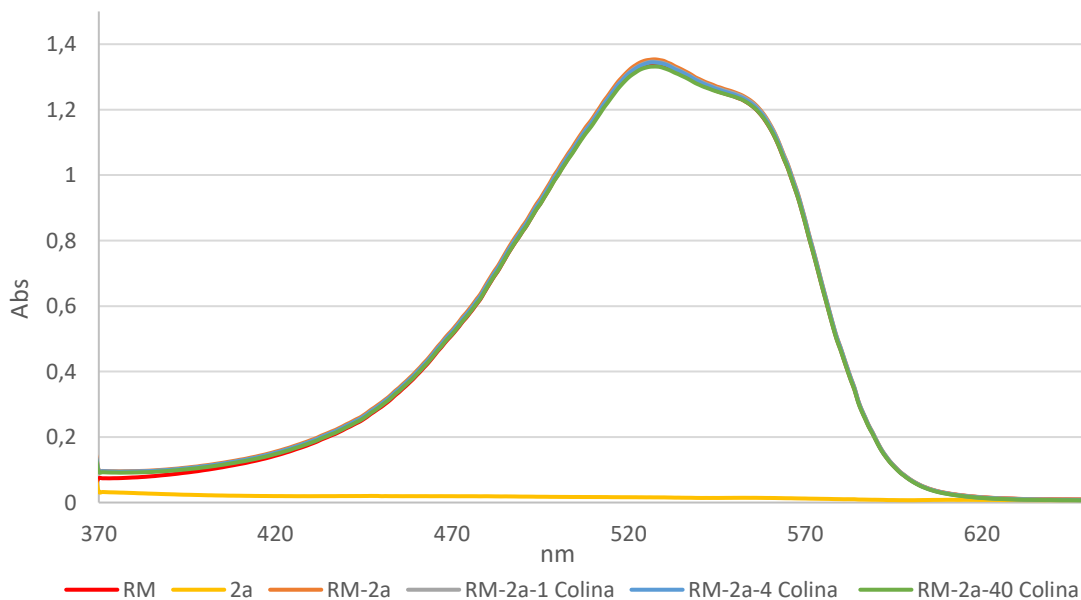
cantidades agregadas de Hospedero-unidad indicadora-huésped el espectro en un rango de 200 nm a 800 nm.

Esquema 3-6. Actividad químiiosensora por desplazamiento de rojo de metilo como unidad indicadora



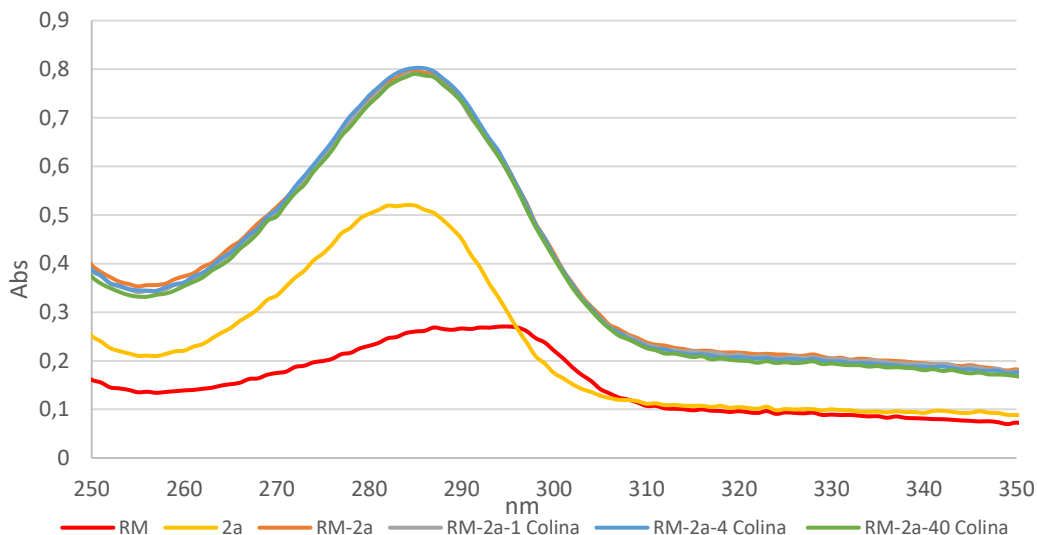
Inicialmente el estudio se realizó a pH 4,0, encontrando que, bajo esta condición, la unidad indicadora (RM) se encuentra completamente protonada. Los resultados al evaluar las seis soluciones de trabajo descritos en la parte experimental (Tabla 2-12) se muestran en la Figura 3-15 y 3-16. Este resultado en la región visible muestra claramente que no hay interacción entre el resorcinareno **2a** y **RM**. Como se puede apreciar en los espectros de las mezclas, (curvas naranja gris azul y verde).

Figura 3-15. Evaluación de la químiiosensora por desplazamiento de rojo de metilo en medio ácido



Al observar la región del ultravioleta se observa de igual manera, que no hay un cambio apreciable en los espectros de las mezclas, confirmando que la interacción entre **2a** y **RM** no se presenta.

Figura 3-16. Evaluación de la químiocensura por desplazamiento de rojo de metilo en medio ácido



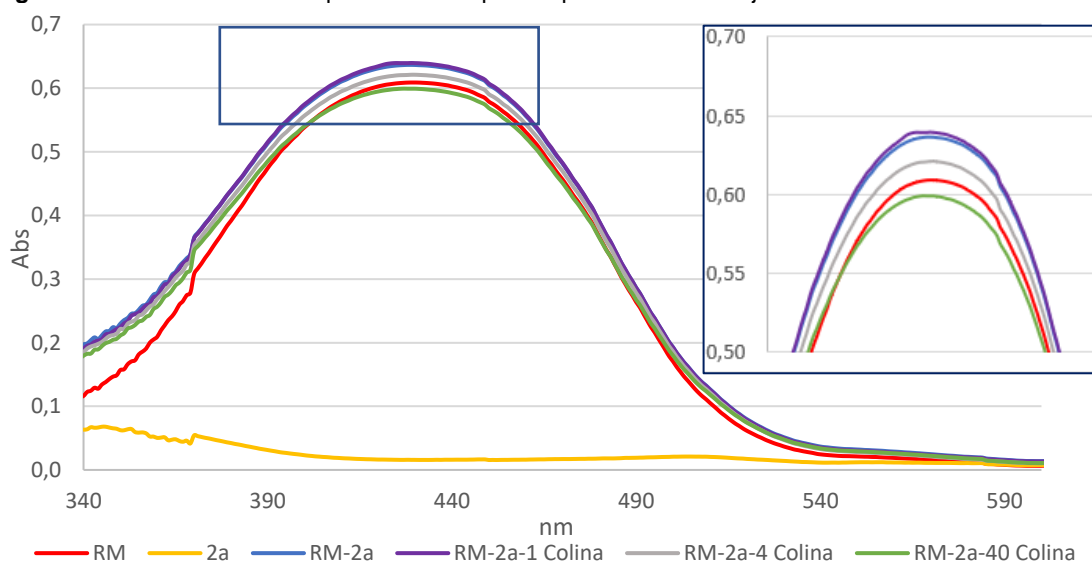
Cuando se realiza el mismo ensayo evaluando los posibles cambios, pero a pH de los reactivos, los espectros tanto en la región ultravioleta como en la visible condujeron a las mismas observaciones. De acuerdo con estos resultados, bajo estas condiciones de pH tanto **2a** como **RM** se espera que se encuentren en su forma protonada, las cuales no generan las suficientes interacciones, para obtener el sistema huésped-hospedero, afectando en principio el mecanismo para el reconocimiento de colina.

Sin embargo, cuando se evalúa la actividad químiocensura en medio alcalino, se pueden observar cambios en los espectros de las soluciones trabajadas. En este sentido, los resultados al evaluar las seis soluciones de trabajo descritos en la parte experimental (Tabla 2-12) se muestran en la Figura 3-17 y 3-18. En la región visible a pesar de que no se observa un desplazamiento batocrómico o hipsocrómico si hay cambios apreciables en las absorbancias a la longitud de onda máxima (430 nm, curvas naranja gris azul y verde).

Como se puede apreciar, al agregar colina en una proporción 1:1:1 hospedero-indicador-huésped respectivamente (curva violeta), no presenta un cambio relevante desde la curva para el complejo **RM-2a** (curva azul), no obstante, esta tendencia si presenta una variación

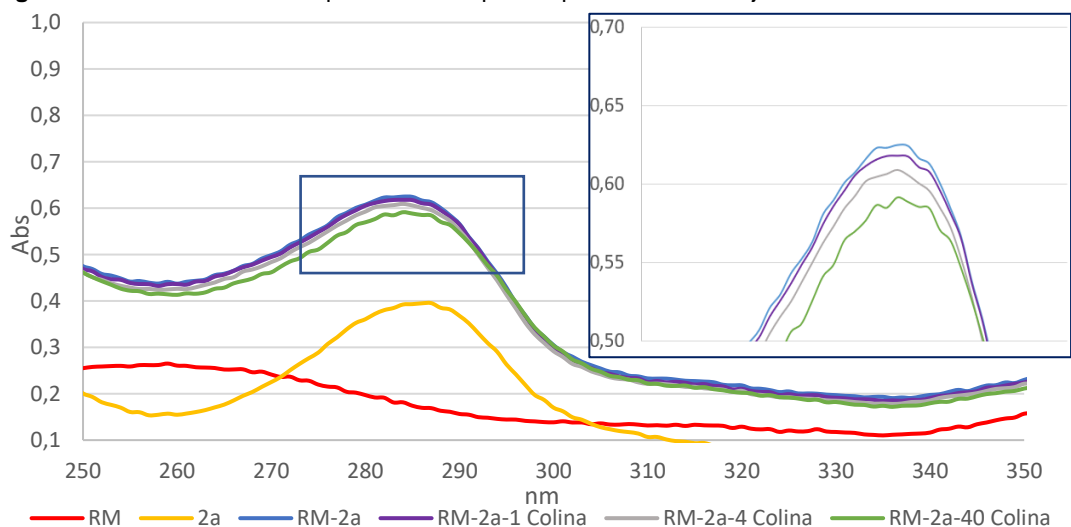
cuando la cantidad de colina supera en proporción de cuatro veces al complejo **RM-2a** (curva gris), mostrando un *quenchig*⁸³ en la absorción máxima obtenida. Este fenómeno se observa nuevamente a amentar la proporción de colina 40 veces con respecto al hospedero-indicador (curva verde).

Figura 3-17. Evaluación de la químiosensora por desplazamiento de rojo de metilo en medio alcalino



Al observar la región del ultravioleta (Figura 3-18), se observa un comportamiento similar en los espectros de las mezclas observado en la Figura 3-17, presentando el mismo comportamiento y confirmando que la interacción entre **2a** y **RM** si se está presentando.

Figura 3-18. Evaluación de la químiosensora por desplazamiento de rojo de metilo en medio alcalino



A partir de estos resultados obtenidos, se considera que la actividad quimiosensora del resorcinareno **2a** con **RM** para la identificación de colina está sujeta a el pH de la solución, a pesar de que no se logró notar un desplazamiento en la longitud de onda de absorción máxima en los espectros de las soluciones de trabajo y conseguir así un cambio evidente a la vista en la coloración de la solución, si se puede identificar un cambio en la absorbancia a las longitudes de onda máxima a 430 nm y 286 nm lo cual indica que bajo estas condiciones alcalinas si se presentan interacciones entre el resorcinareno **2a** y **RM**.

Este comportamiento sugiere que el resorcinareno **2a** al formar el complejo con **RM**, permite la identificación de colina en medio básico usando espectroscopia UV-Vis, sin embargo, su uso como quimiosensor por desplazamiento del indicador y así obtener una señal fácilmente detectable *naked eye*⁶⁰(ojo desnudo) no es factible.

4. Conclusiones y recomendaciones.

4.1. Conclusiones

1. Se sintetizaron tres sistemas tipo resorcinareno con diferente tamaño de cadena alquílica en el borde inferior: (C-tetra(*metil*)calix[4]resorcinareno (**1a**), C-tetra(*pentil*)calix[4]resorcinareno (**1b**) y C-tetra(*nonil*)calix[4]resorcinareno (**1c**)), los cuales fueron caracterizados por diferentes técnicas espectroscópicas de IR, RMN-¹H y ¹³C, confirmando la conformación tipo *corona* como conformero mayoritario.
2. Se realizó la funcionalización en el borde superior para los resorcinarenos **1a** y **1b** mediante la reacción de sulfometilación, obteniendo así los resorcinarenos (5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20-tetra(*metil*)calix[4]resorcinareno (**2a**) y 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20-tetra(*pentil*)calix[4]resorcinareno (**2b**)), confirmando la conformación tipo *corona* como conformero mayoritario.
3. El resorcinareno (5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20-tetra(*nonil*)calix[4]resorcinareno (**2c**)), no logro ser caracterizado por completo, si bien se obtuvieron sólidos con características similares a los resorcinarenos **2a** y **2b**, el resorcinareno **2c** en su conformación *corona* presenta poca concentración y mezcla de subproductos compleja, razón por la cual no se permitió una caracterización óptima.
4. Los estudios de acomplejamiento entre los resorcinarenos y la colina presentaron buenos resultados, evidenciando un desplazamiento en las señales de colina y en las señales para los sistemas resorcinareno, demostrando la existencia de una interacción huésped-hospedero.

5. De los resorcinarenos **1a**, **1b** y **1c**, el que presenta un mejor desplazamiento en las señales de colina con respecto a los otros sistemas fue el resorcinareno **1a**, indicando un valor $\Delta\delta$ ppm = 0,331 para la señal del grupo trimetilamonio de la molécula de colina.
6. Los resorcinarenos **1a**, **1b** y **1c**, aunque presentan acomplejamiento con la molécula de colina, muestran baja solubilidad en medios acuosos, impidiendo su uso en matrices biológicas para la identificación de colina, además el resorcinareno **1b** presentan afinidad por los disolventes usados, como el DMSO, causando interferencia en la actividad químiosensora.
7. Los resorcinarenos **2a** y **2b** mostraron desplazamientos en las señales para el grupo trimetilamonio de la molécula de colina con valores $\Delta\delta$ ppm = 0,678 y 0,440 respectivamente, demostrando una mayor facilidad en formar sistemas huésped-hospedero en el reconocimiento de colina. Siendo el resorcinareno **2a** el presentó una mayor facilidad de reconocimiento molecular de colina, además, los resorcinarenos **2a** y **2b** presentan gran solubilidad en medios acuosos.
8. Al comparar los desplazamientos obtenidos por los resorcinarenos **1a**, **1b**, **1c** y **2a**, **2b**, los mayores desplazamientos se obtuvieron con los resorcinarenos **2a** y **2b**, demostrando un aumento en la selectividad de los resorcinarenos funcionalizados con grupos metanosulfonato en el reconocimiento de colina.
9. Según el resorcinareno **2a** evaluado en la actividad químiosensora con indicadores de color, presentan un resultado positivo en medios alcalinos obteniendo un cambio en las absorbancias máximas a una longitud de onda de 430 nm y 286 nm, sin embargo, su uso como químiosensor por cambio de coloración evidenciable *naked eye* no es factible.

4.2. Recomendaciones

1. Se recomienda el uso de este tipo de sistemas sulfonados en la evaluación de diferentes iones metálicos, o ambientales de importancia.
2. Realizar una búsqueda teórica de procedimientos para aumentar el rendimiento de los resorcinarenos modificados.
3. Se recomienda usar otros tipos de indicadores de color para la identificación de Colina, buscando un cambio específico de coloración en la región visible del espectro.
4. El uso de fluoróforos como unidad indicadora permitiría evaluar este tipo de sistemas como quimiosensor por desplazamiento de la unidad indicadora.

4.3. Producciones académicas.

1. **Congreso:** VI CONGRESO IBEROAMERICANO DE QUÍMICA ANÁLITICA Y ENCUENTRO NACIONAL DE QUÍMICA AMBIENTAL, Cancún-México, 2016. Con el trabajo titulado estudio de la actividad quimiosensora de un resorcinarenosulfonado para la detección de *N,N,N*-trimetiletanoamida (colina). Modalidad de poster.
2. **Congreso:** XVII CONGRESO COLOMBIANO DE QUÍMICA, Bucaramanga-Colombia, 2017. Con el trabajo titulado: Interferencia del disolvente en la actividad quimiosensora del *C*-tetra(*pentil*)calix[4]resorcinareno. Modalidad de poster.
3. **Artículo:** *Influence of DMSO and alkyl substituent of resorcinaren[4]arene in Complexation of Choline: Dynamic NMR studies and X-ray Structural Characterization of the 1:1 Inclusion Complex.* Sarmiento-Forero, R.; Velázquez-Silva, A.; Perez-Redondo, A.; Maldonado, M*. *RSC Adv.* (en prensa).

5. Bibliografía

- (1) Franco, L. S.; Salamanca, Y. P.; Maldonado, M.; Vargas, E. F. *J. Chem. Eng. Data* **2010**, *55* (2), 1042–1044.
- (2) Gary D, C. *Química Analítica*, 6th ed.; McGraw-Hill: Mexico, 2009.
- (3) Gründler, P. *Chemical sensors: An introduction for scientists and engineers*, 1st ed.; Springer, 2007.
- (4) Wang, B.; Anslyn, E. V. *CHEMOSENSOR Principles, Strategies, and applications*, 1st ed.; WILEY: New Jersey, 2011.
- (5) Mirsky, V. M.; Yatsimirsky, A. K. *Artificial Receptors for Chemical sensors*; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011.
- (6) Del Valle, E. M. M. *Process Biochem.* **2004**, *39* (9), 1033–1046.
- (7) Agrawal, P. Y. K.; Patadia, R. N. *Rev. Anal. Chem.* **2006**, *25* (3), 155–239.
- (8) Ziaja, P.; Krogul, A.; Pawłowski, T. S.; Litwinienko, G. *Thermochim. Acta* **2016**, *623*, 112–119.
- (9) Rezayi, M.; Gholami, M.; Said, N. R.; Alias, Y. *Sensors Actuators B. Chem.* **2016**, *224*, 805–813.
- (10) Mirabaud, A.; Mulatier, J.; Martinez, A.; Dutasta, J.; Dafaud, V. *Catalysis* **2015**.
- (11) Jain, V. K.; Kanaiya, P. H. *Russ. Chem. Rev.* **2011**, *80* (1), 75–102.
- (12) Morikawa, O.; Yamaguchi, H. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2006**, *181*, 2877–2886.
- (13) Castellucci, P.; Ceci, F.; Fanti, S. *PET Clin.* **2017**, *12* (2), 137–143.
- (14) Kanaura, M.; Ito, K.; Schramm, M. P.; Ajami, D.; Iwasawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4824–4828.
- (15) Shivanyuk, A.; Rebek, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3432–3433.
- (16) Li, N.; Harrison, R. G.; Lamb, J. D. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2014**, *78* (1–4), 39–60.

-
- (17) Ballester, P.; Shivanyuk, A.; Far, A. R.; Rebek, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, No. 124, 14014–14016.
- (18) Syakaev, V. V.; Mustafina, A. R.; Elistratova, J. G.; Latypov, S. K.; Konovalov, A. I. *Supramol. Chem.* **2008**, 20 (5), 453–460.
- (19) Yamamura, H. I.; Snyder, S. H. *Science (80-)*. **1972**, 178 (61), 626–628.
- (20) Wang, X. F.; Zhou, Y.; Xu, J. J.; Chen, H. Y. *Adv. Funct. Mater.* **2009**, 19 (9), 1444–1450.
- (21) Rinner, I.; Schauenstein, K. *J. Neurosci. Res.* **1993**, 35 (2), 188–191.
- (22) Buchman, A. L.; Dubin, M. D.; Moukarzel, A. A.; Jenden, D. J.; Roch, M.; Rice, K. M.; Gornbein, J.; Ament, M. E. *Hepatology* **1995**, 22 (5), 1399–1403.
- (23) Zeisel, S. H.; Da Costa, K. A. *Nutr. Rev.* **2009**, 67 (11), 615–623.
- (24) Wilcock, G. K.; Esiri, M. M.; Bowen, D. M.; Smith, C. C. T. *J. Neurol. Sci.* **1982**, 57 (2–3), 407–417.
- (25) Thal, L. J.; Rosen, W.; Sharpless, N. S.; Crystal, H. *Neurobiol. Aging* **1981**, 2 (3), 205–208.
- (26) Klein, J.; Gonzalez, R.; Köppen, A.; Löffelholz, K. *Neurochem* **1993**, 22 (3), 293–300.
- (27) Niederl, J.; Vogel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 2512–2514.
- (28) Baeyer, A. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1872**, 5 (1), 280–282.
- (29) Erdtman, H.; Högberg, H.; Abrahamsson, S.; Nilsson, B. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9 (14), 1679–1682.
- (30) Velásquez, A.; Cortés, B.; Rivera, Z.; Maldonado, M. *J. Mol. Struct.* **2017**, 1137, 380–386.
- (31) Castillo-aguirre, A.; Rivera-monroy, Z.; Maldonado, M. **2017**.
- (32) Mishra, D. R.; Darjee, S. M.; Bhatt, K. D.; Modi, K. M. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2015**, 82, 425–436.
- (33) Rudkevich, D. M.; Rebek Julius, J. *European J. Org. Chem.* **1999**, 1999 (9), 1991–2005.
- (34) Atwood, J. L.; Szumna, A. *J. Supramol. Chem.* **2002**, 2 (November), 479–482.
- (35) Dsouza, R. N.; Pischel, U.; Nau, W. M. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7941–7980.
- (36) Baeyer, A. *Dritte Mittheilung; Eingegage am* **1873**, 6, 1094–1100.
- (37) Timmerman, P.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *Tetrahedron* **1996**, 52 (8), 2663–2704.
- (38) McMahan, G.; Malley, S. O.; Nolan, K.; Diamond, D. 2003, pp 23–31.

- (39) Sanabria, E.; Estesó, M. Á.; Pérez-redondo, A.; Vargas, E.; Maldonado, M. *Molecules* **2015**, *20*, 9915–9928.
- (40) Castillo-aguirre, A. A.; Velásquez-silva, B. A.; Palacio, C.; Baez, F.; Rivera-monroy, Z. J.; Maldonado, M. *J. Braz. Chem. Soc* **2018**, *00* (00), 1–8.
- (41) Glushko, V. V.; Serkova, O. S.; Levina, I. I.; Maslennikova, V. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52* (1), 113–117.
- (42) Sverker Högberg, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *45* (22), 4498–4500.
- (43) Amrhein, P.; Shivanyuk, A.; Johnson, D. W.; Rebek, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (35), 10349–10358.
- (44) Hong, M.; Zhang, Y. M.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *80* (3), 1849–1855.
- (45) Sanabria, E.; Estesó, M. Á.; Vargas, E.; Maldonado, M. *J. Mol. Liq.* **2018**, *254*, 391–397.
- (46) Schmidt, C.; Straub, T.; Falàbu, D.; Paulus, E. F.; Wegelius, E.; Kolehmainen, E.; Bohmer, V.; Rissanen, K.; Vogt, W. *European J. Org. Chem.* **2000**, 3937–3944.
- (47) Maldonado, M.; Sanabria, E.; Batanero, B.; Estesó, M. Á. *J. Mol. Liq.* **2017**, *231*, 142–148.
- (48) Morozova, J. E.; Kazakova, E. K.; Mironova, D. A.; Shalaeva, Y. V.; Syakaev, V. V.; Makarova, N. A.; Konovalov, A. I. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114* (41), 13152–13158.
- (49) Amirov, R. R.; Mustafina, A. R.; Nugaeva, Z. T.; Fedorenko, S. V.; Kazakova, E. K.; Konovalov, A. I.; Habicher, W. D. *J. Incl. Phenom.* **2004**, *49* (3–4), 203–209.
- (50) Kazakova, E. K.; Makarova, N. A.; Ziganshina, A. U.; Muslinkina, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10111–10115.
- (51) Amirov, R. R.; Nugaeva, Z. T.; Mustafina, A. R.; Fedorenko, S. V.; Morozov, V. I.; Kazakova, E. K.; Habicher, W. D.; Konovalov, A. I. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2004**, *240*, 35–43.
- (52) Mironova, D. A.; Muslinkina, L. A.; Morozova, J. E.; Shalaeva, Y. V.; Kazakova, E. K.; Kadyrov, M. T.; Nizameev, I. R.; Konovalov, A. I. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2015**, *468*, 339–345.
- (53) Syakaev, V. V.; Kazakova, E. K.; Morozova, J. E.; Shalaeva, Y. V.; Latypov, S. K.; Konovalov, A. I. *J. Colloid Interface Sci.* **2012**, *370* (1), 19–26.
- (54) Yang, Q.; Yan, C.; Zhu, X. *Sensors Actuators, B Chem.* **2014**, *191*, 53–59.
- (55) Faull, J. D.; Gupta, V. K. *Langmuir* **2001**, *17*, 1470–1476.
- (56) Zhang; Cao, Wei Xiao; Xu, J. *Chinese J. Chem.* **2002**, *20* (4), 322–326.

-
- (57) Kim, S. K.; Kang, B. G.; Koh, H. S.; Yoon, Y. J.; Jung, S. J.; Jeong, B.; Lee, K. D.; Yoon, J. *Org. Lett.* **2004**, 6 (25), 4655–4658.
- (58) Hulanicki, A.; Glab, S.; Ingman, F. *Pure Appl. Chem.* **1991**, 63 (9), 1247–1250.
- (59) Alfonzo, M.; Sola, A.; Caballero, A.; Alberto, T.; Molina, P. *Dalt. Trans.* **2009**, No. Scheme 1, 9653–9658.
- (60) Gale, P. A.; Twyman, L. J.; Handlin, C. I.; Sessler, J. L. *Chem. Commun.* **1999**, 2, 1851–1852.
- (61) Yang, Y.; Yook, K.; Tae, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16760–16761.
- (62) Plachkova-Petrova, D.; Petrova, P.; Miloshev, S.; Novakov, C. *Bulg. chem. Commu.* **2012**, 3 (3), 208–215.
- (63) Montanari, F.; Landini, D.; Rolla, F. *Host Guest Complex Chemistry II*; 1982.
- (64) He, M.; Johnson, R. J.; Escobedo, J. O.; Beck, P. A.; Kim, K. K.; Luce, N. N. S.; Davis, C. J.; Lewis, P. T.; Fronczek, F. R.; Melancon, B. J.; Mrse, A. A.; Treleven, W. D.; Strongin, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (7), 5000–5009.
- (65) Ballester, P.; Sarmentero, M. A. *Org. Lett.* **2006**, 8 (16), 3477–3480.
- (66) Richard, G. I.; Marwani, H. M.; Jiang, S.; Fakayode, S. O.; Lowry, M.; Strongin, R. M.; Warner, I. M. *Chem. Fac. Publ. Present.* **2008**, 62 (5), 476–480.
- (67) Mironova, D. A.; Muslinkina, L. A.; Syakaev, V. V.; Morozova, J. E.; Yanilkin, V. V.; Konovalov, A. I.; Kazakova, E. K. *J. Colloid Interface Sci.* **2013**, 407, 148–154.
- (68) Wei, J.; Ren, J.; Liu, J.; Meng, X.; Ren, X.; Chen, Z.; Tang, F. *Biosens. Bioelectron.* **2014**, 52, 304–309.
- (69) USDA. *USDA Natl. Nutr. Database Stand. Ref. Release 25*, 1–22.
- (70) Pereira, N. M.; Brincoveanu, O.; Pantazi, A. G.; Pereira, C. M.; Araújo, J. P.; Fernando Silva, A.; Enachescu, M.; Anicai, L. *Surf. Coatings Technol.* **2017**, 324, 451–462.
- (71) Tsafack, V. C.; Marquette, C. a; Leca, B.; Blum, L. J. *Analyst* **2000**, 125 (1), 151–155.
- (72) Salorinne, K.; Tero, T.; Riikonen, K.; Nissinen, M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4211–4217.
- (73) Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1305–1323.
- (74) Macomber, R. S. *J. Chem. Educ.* **1992**, 69 (5), 375.
- (75) Salorinne, K.; Weimann, D. P.; Schalley, C. A.; Nissinen, M. *European J. Org. Chem.* **2009**, No. 35, 6151–6159.
- (76) Parulekar, S.; Muppalla, K.; Husain, A.; Bisht, K. *RSC Adv.* **2015**, 1–8.

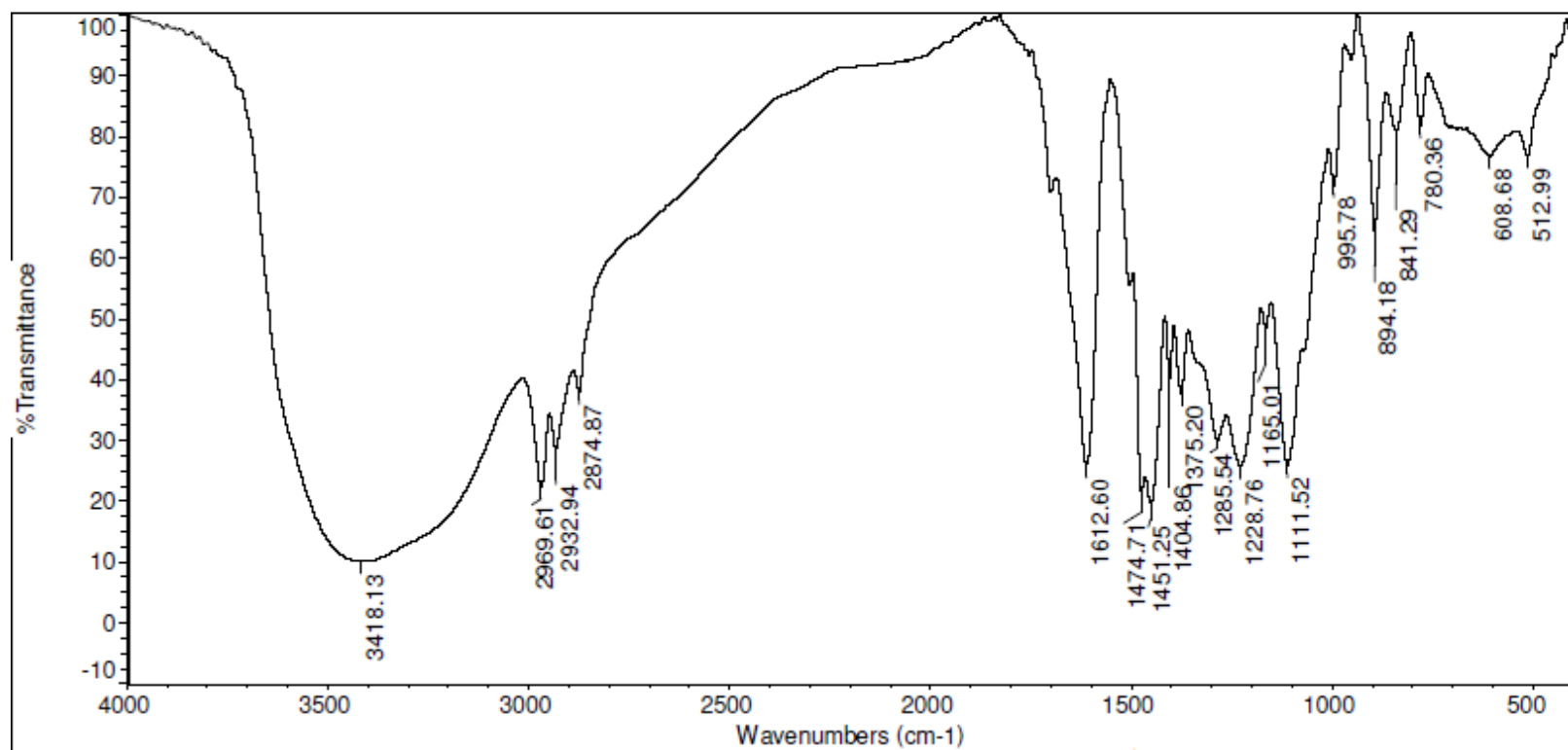
- (77) Tunstad, L. M.; Sherman, J. C.; Helgeson, R. C.; Weiser, J.; Knobler, C. B.; Cram, D. J.; Bryant, J. A.; Dalcanale, E.; Tucker, J. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54* (6), 1305–1312.
- (78) Suter, C. M.; Bair, R. K.; Bordwell, F. K. *Contribution from the Chemical Laboratory of Northwestern University*. 1945, pp 470–478.
- (79) Madzhidova, V. E.; Dalimova, G. N.; Abduazimov, K. A. *Chem. Nat. Compd.* **1998**, *34* (2), 179–181.
- (80) Power, N. P.; Dalgarno, S. J.; Atwood, J. L. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2007**, *46* (45), 8601–8604.
- (81) Sarmiento-Forero, R.; Velázquez-Silva, A.; Perez-Redondo, A.; Maldonado, M. *RSC Adv.*
- (82) ©2018 Hyperquad Limited. Equilibrium Constants From Averaged Chemical Shifts <https://www.hiperquad.co.uk>.
- (83) Gaynanova, G. A.; Bekmukhametova, A. M.; Mukhitova, R. K.; Kharlamov, S. V.; Ziganshina, A. Y.; Zakharova, L. Y.; Konovalov, A. I. *J. Mol. Liq.* **2015**, *206*, 316–320.

6. Anexos

A Anexo: Espectro IR para Tetra(*metil*)calix[4]resorcinareno (**1a**)

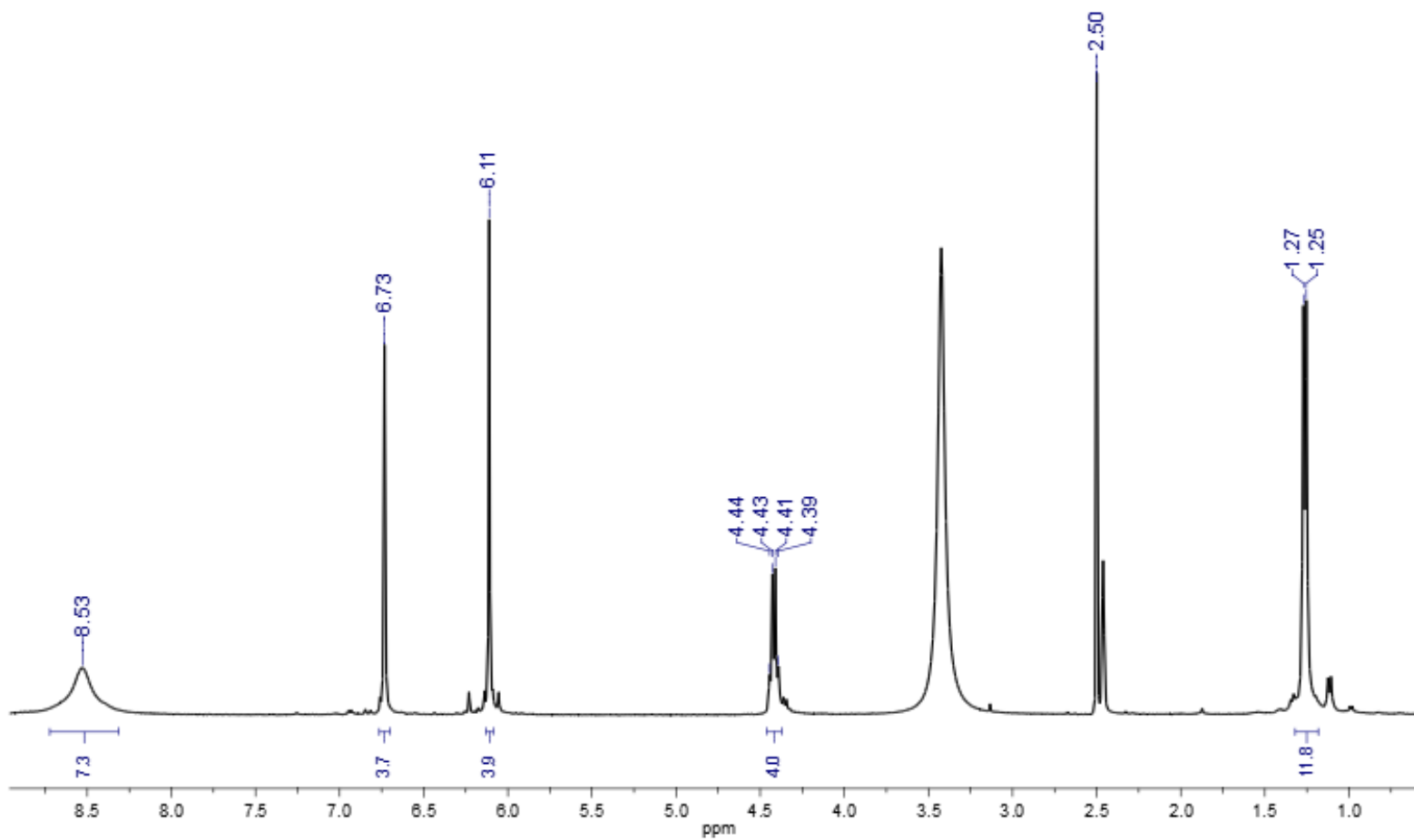
NOMBRE:

CODIGO:



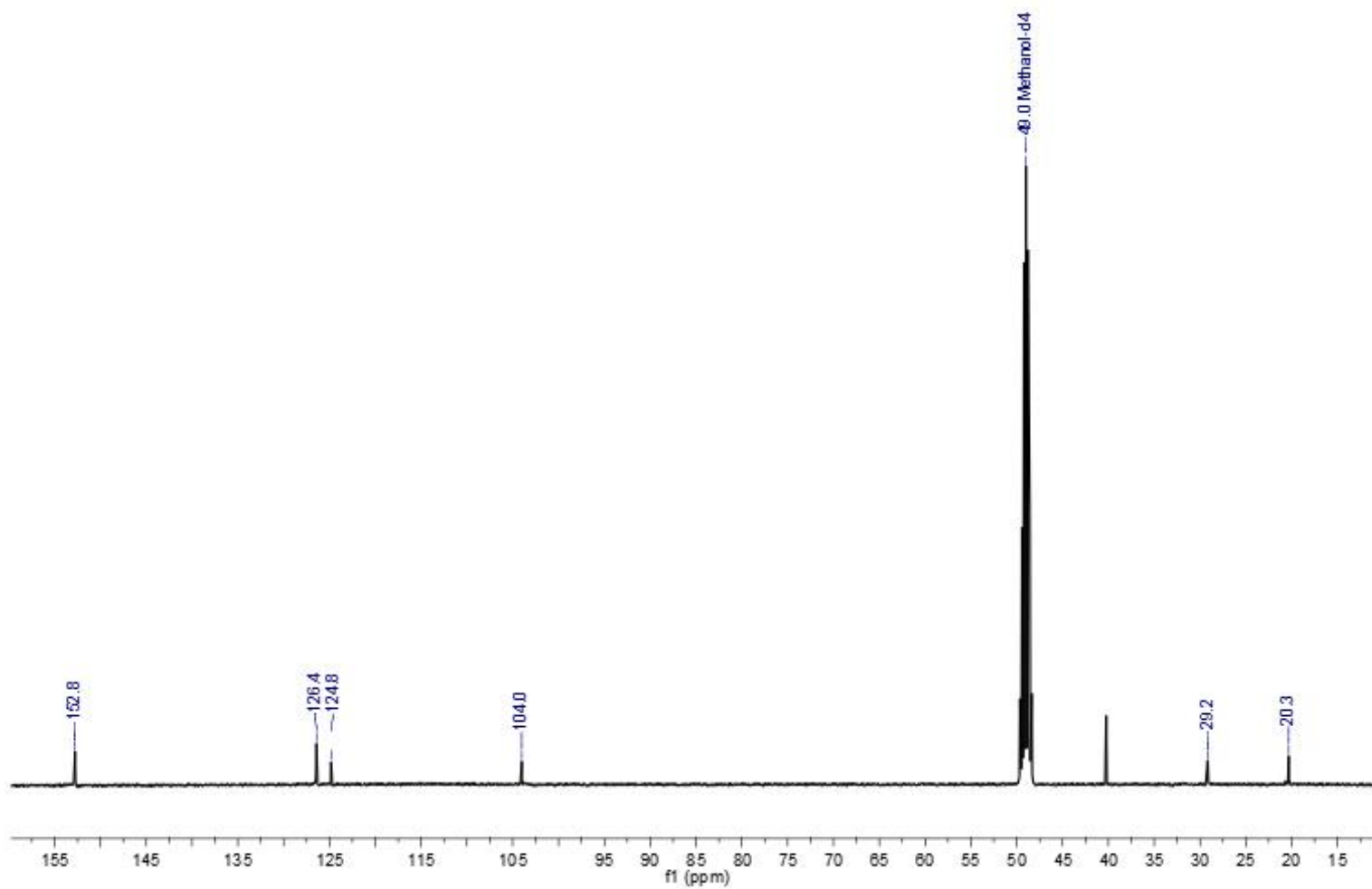
B Anexo: Espectro RMN-¹H para Tetra(*metil*)calix[4]resorcinareno (1a**)**

(RMN-A430)TM RA010101



C Anexo: Espectro RMN-¹³C para Tetra(*metil*)calix[4]resorcinareno (**1a**)

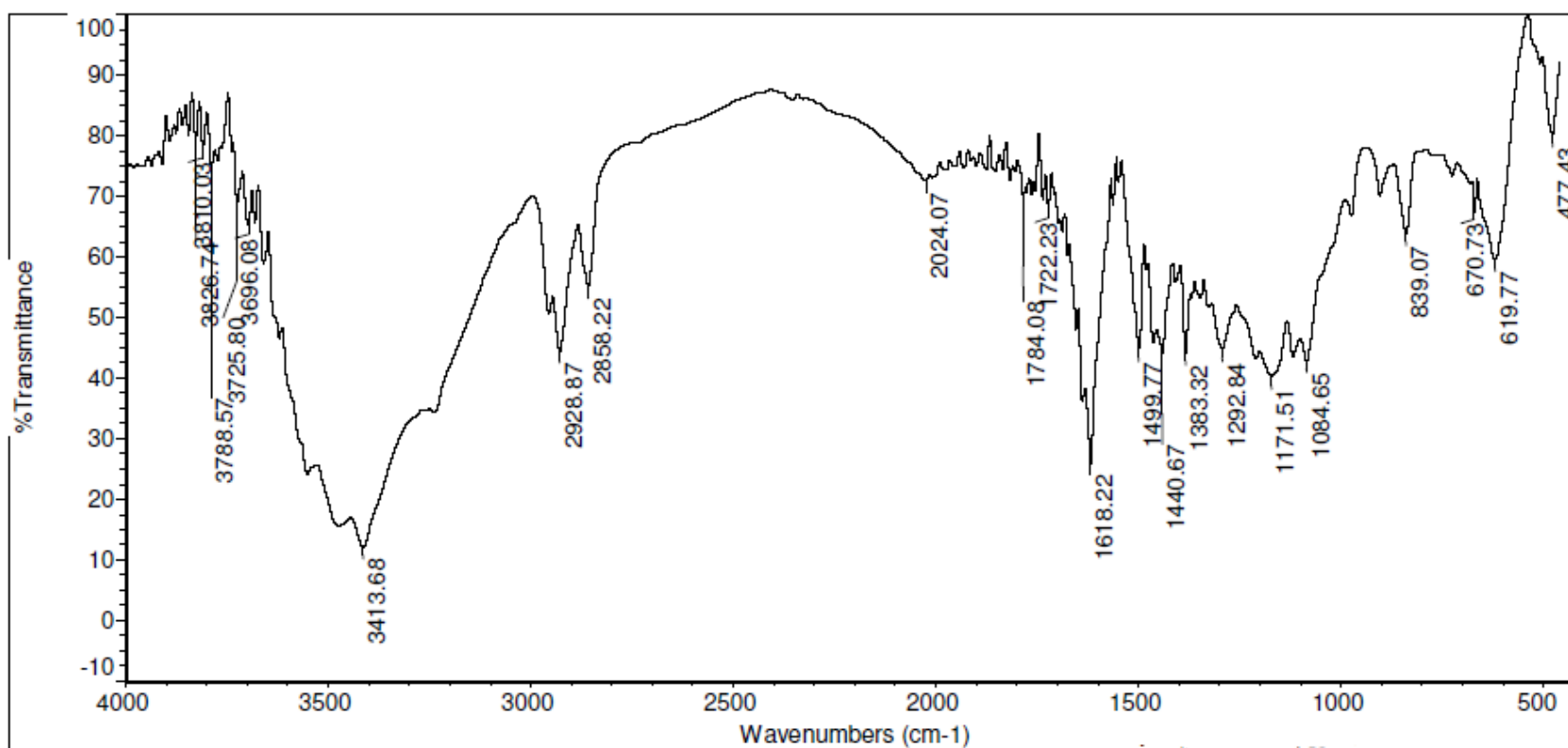
(RMN-C027)TM RA010101



D Anexo: Espectro IR para Tetra(*pentil*)calix[4]resorcinareno (1b)

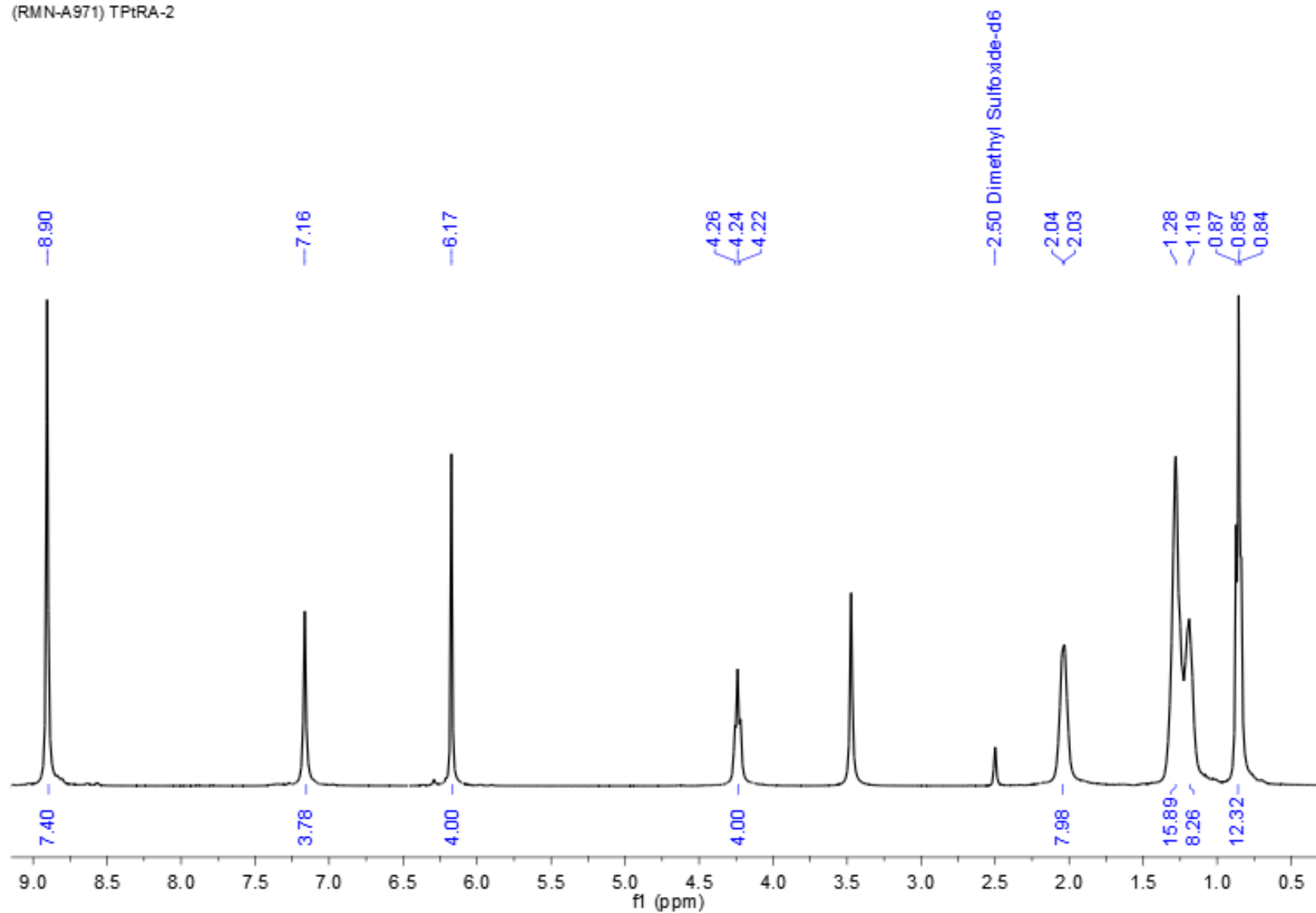
NOMBRE:

CODIGO:



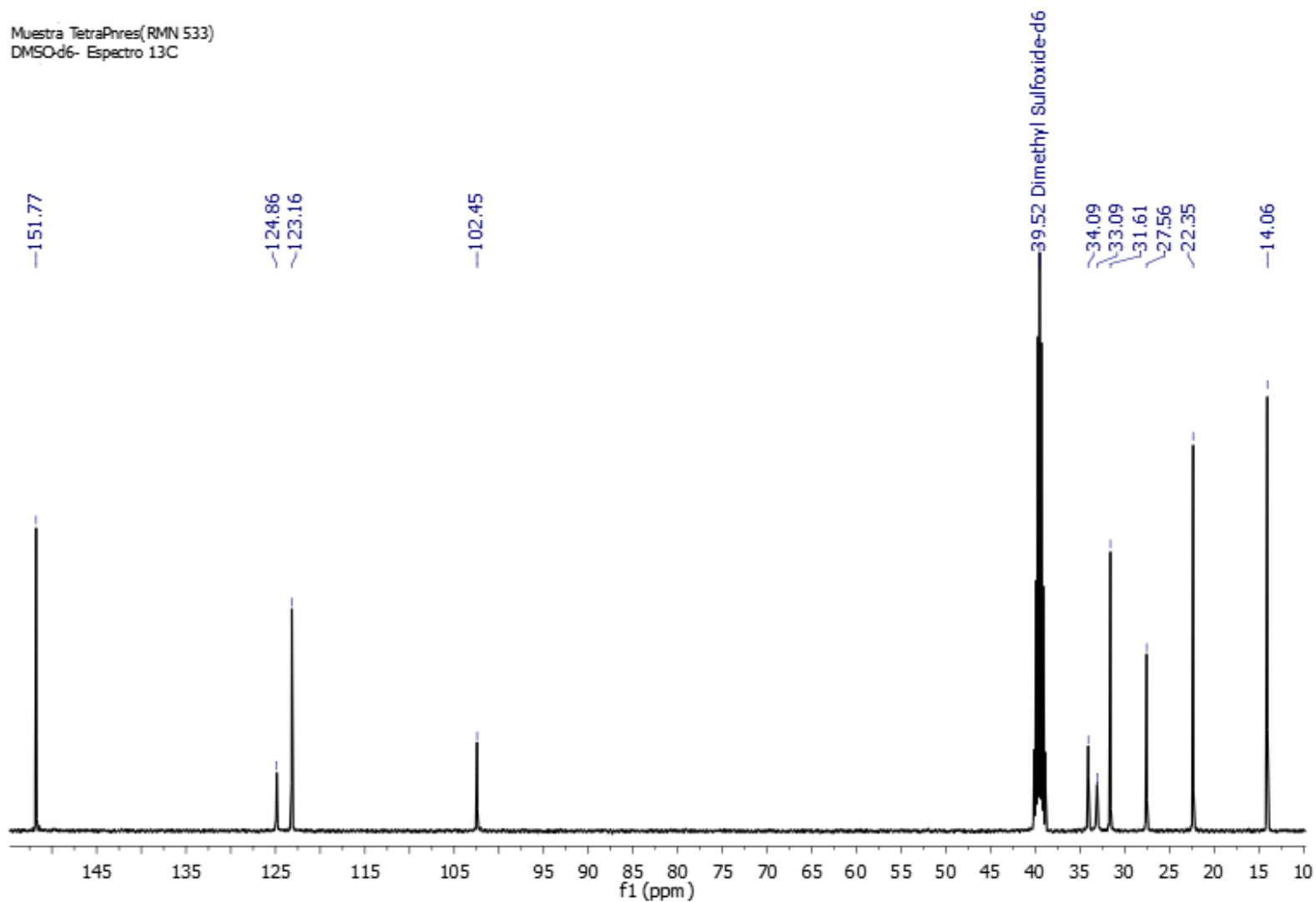
E Anexo: Espectro RMN-¹H para Tetra(*penti*)calix[4]resorcinareno (1b)

(RMN-A971) TPtRA-2



F Anexo: Espectro RMN-¹³C para Tetra(*pentil*)calix[4]resorcinareno (1b)

Muestra TetraPhres(RMN 533)
DMSO-d6- Espectro 13C



G Anexo: Espectro IR para Tetra(*nonil*)calix[4]resorcinareno (1c)

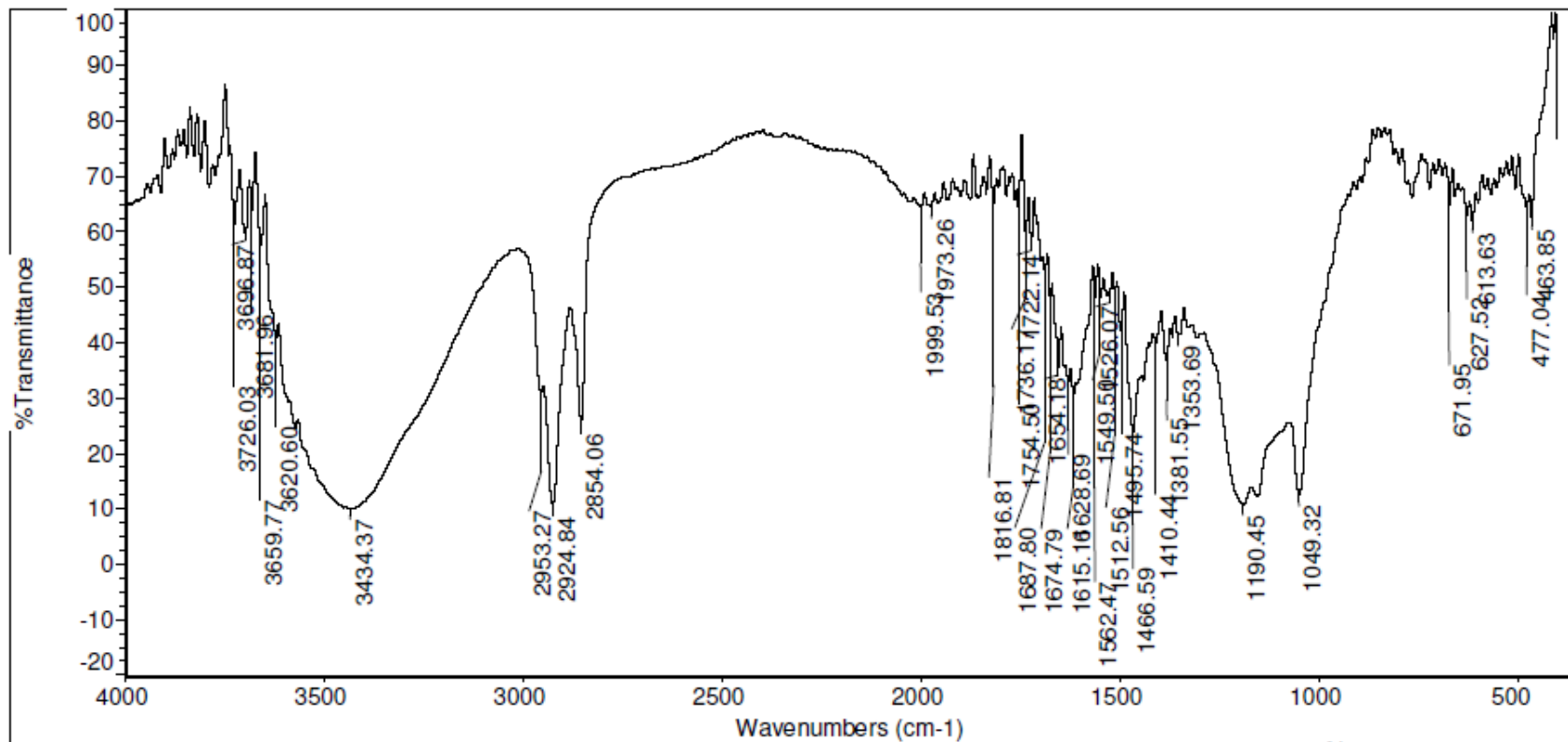
NOMBRE: Roger Sarmiento

CODIGO:

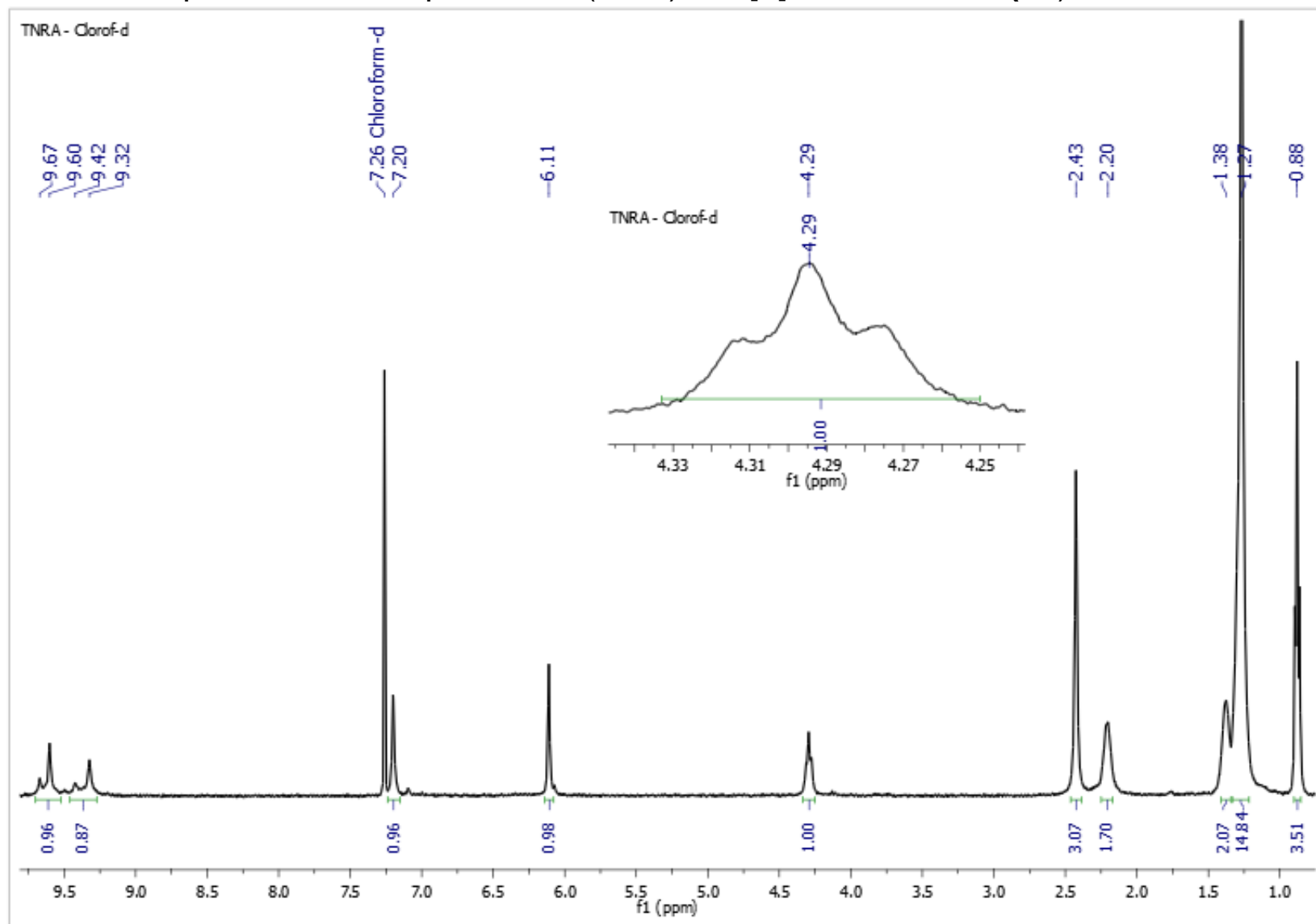


FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

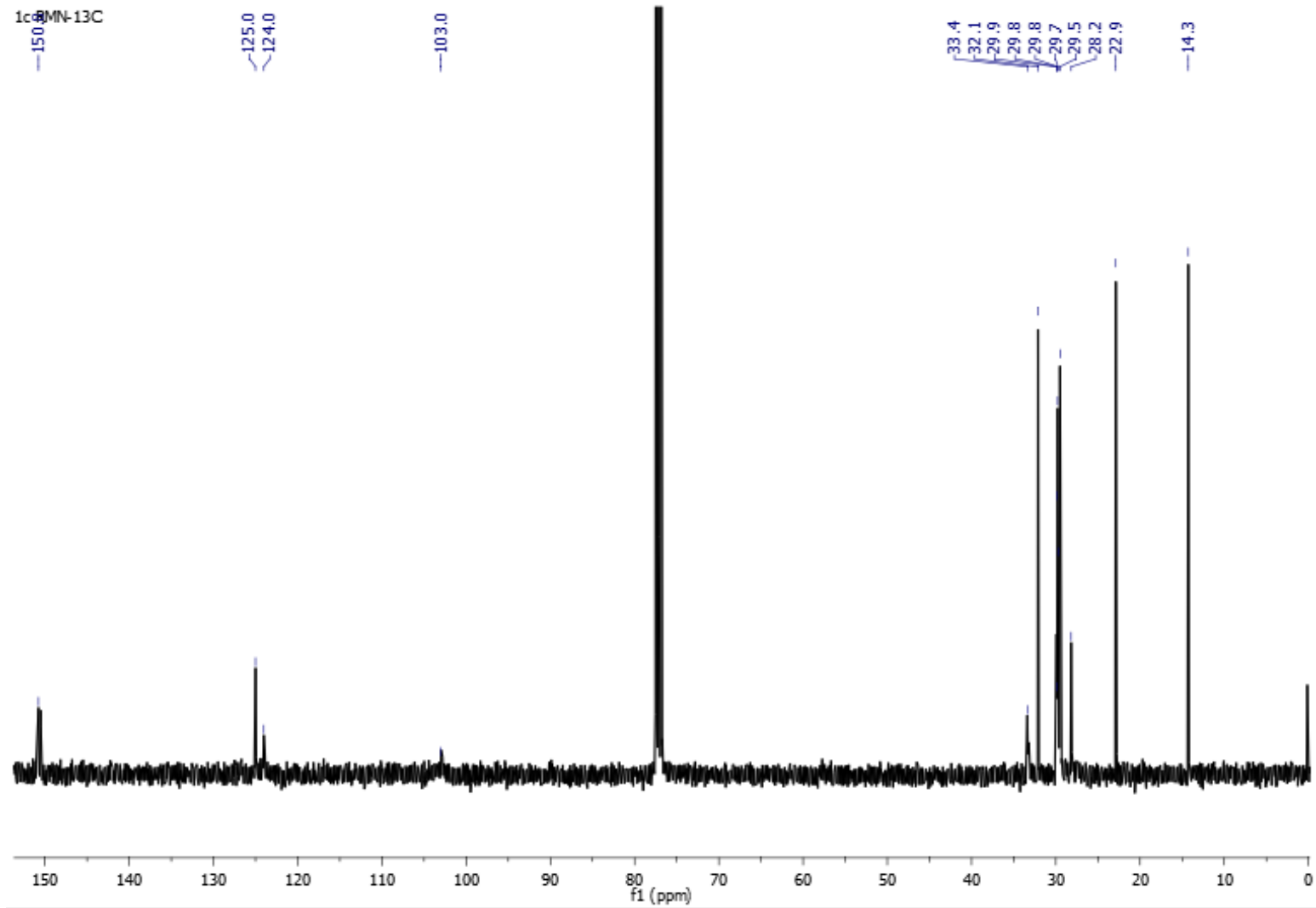
COORDINACIÓN DE EXTENSIÓN Y SERVICIOS



OBSERVACIONES: Muestra: TNSRA

H Anexo: Espectro RMN-¹H para Tetra(*nonil*)calix[4]resorcinareno (1c)

I Anexo: Espectro RMN-¹³C para Tetra(*nonil*)calix[4]resorcinareno (**1c**)



J Anexo: Espectro IR para 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20-tetra(*metil*)calix[4]resorcinareno (**2a**)

NOMBRE:

CODIGO:

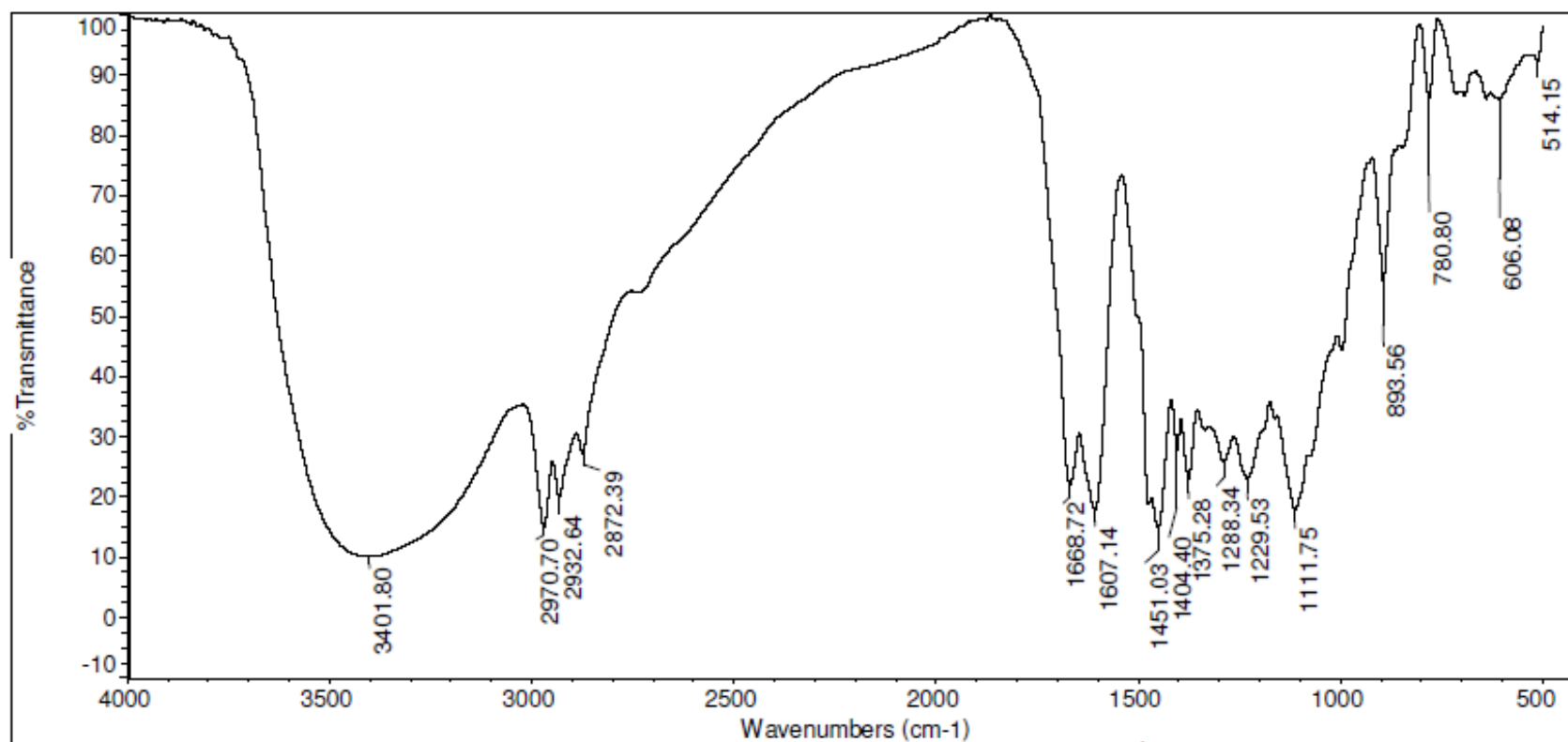


UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

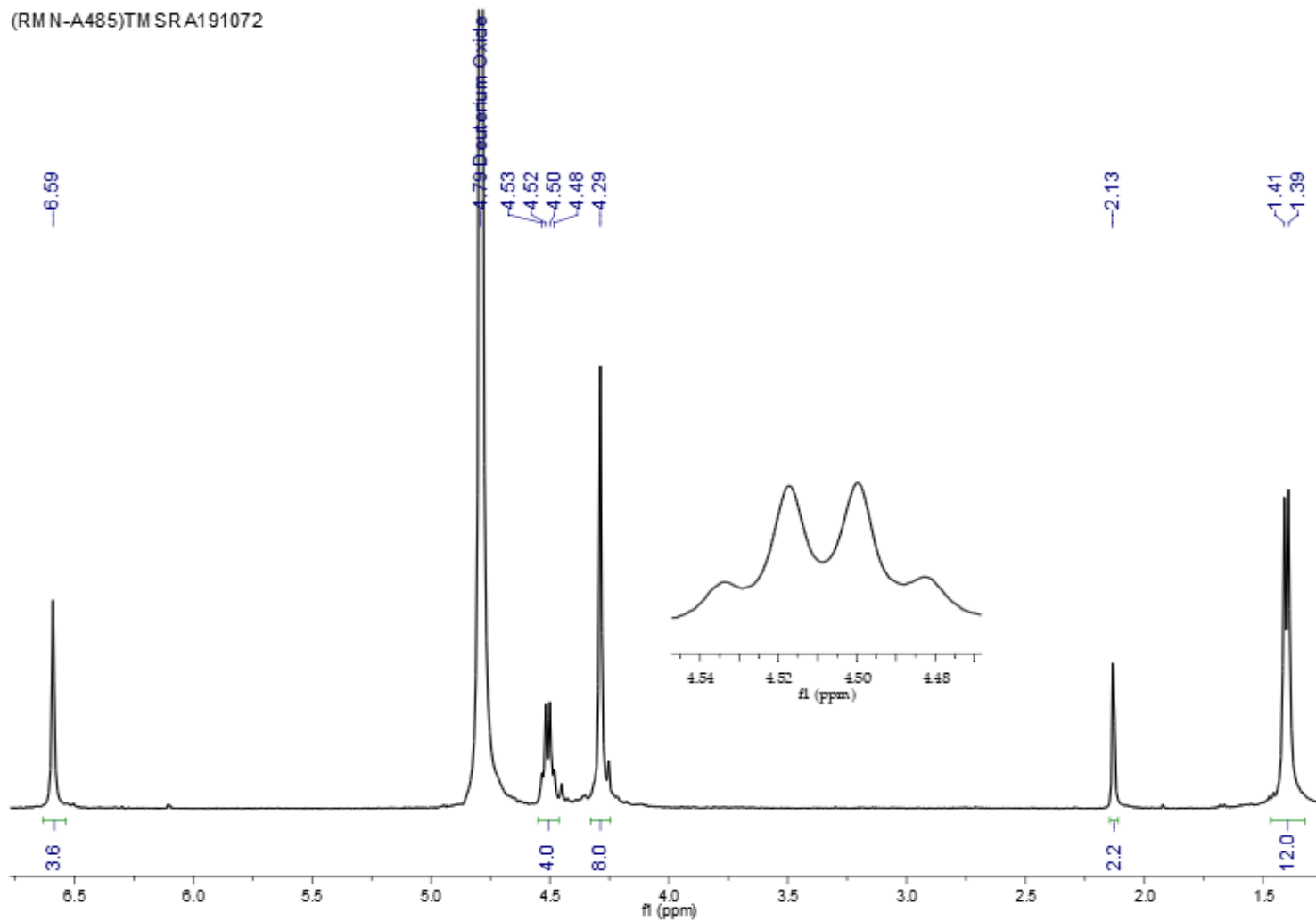
SEDE BOGOTÁ

FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUIMICA

COORDINACIÓN DE EXTENSIÓN Y SERVICIOS

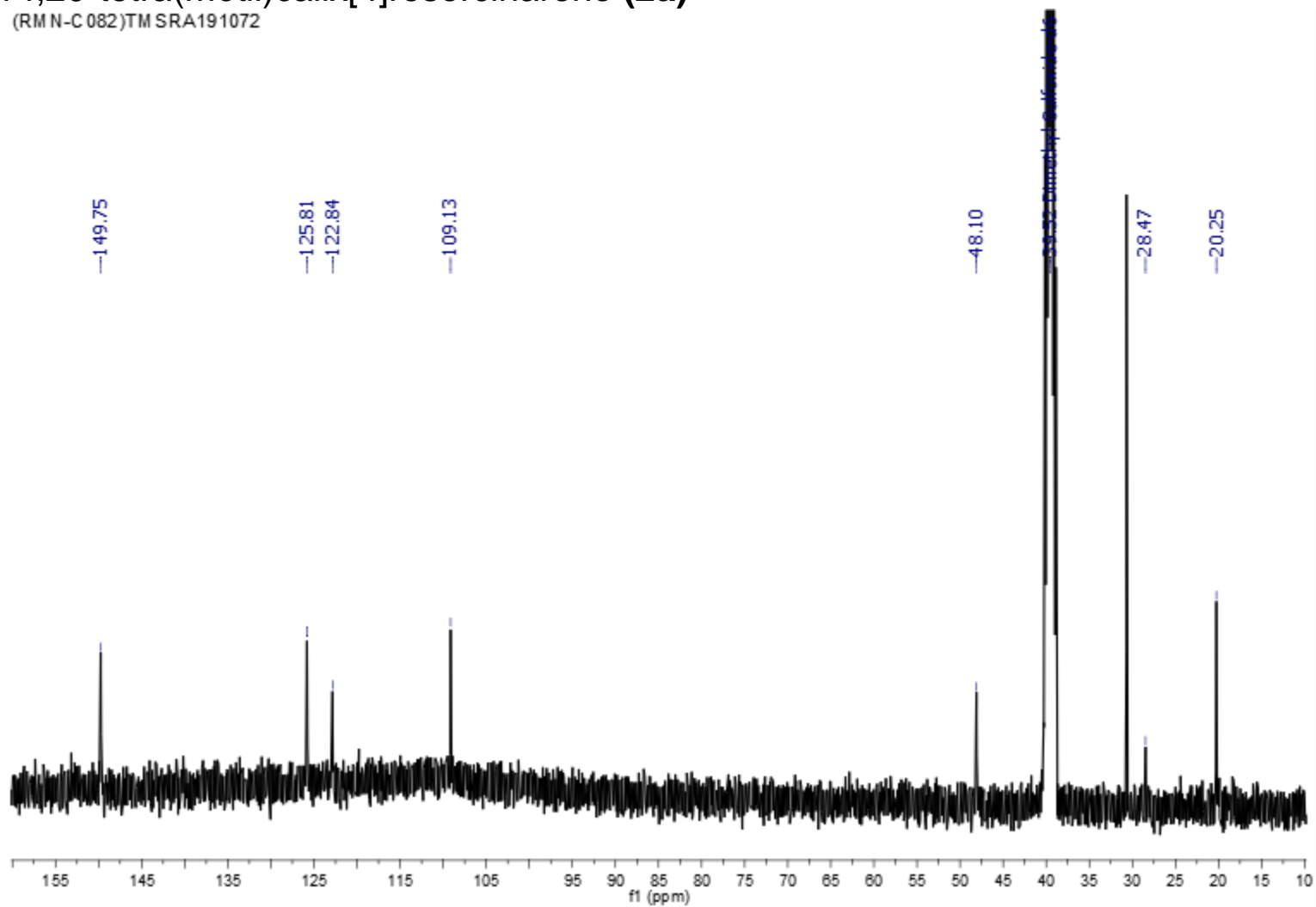


K Anexo: Espectro RMN- ^1H para 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20-tetra(*metil*)calix[4]resorcinareno (**2a**)



L Anexo: Espectro RMN- ^{13}C para 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20-tetra(*metil*)calix[4]resorcinareno (**2a**)

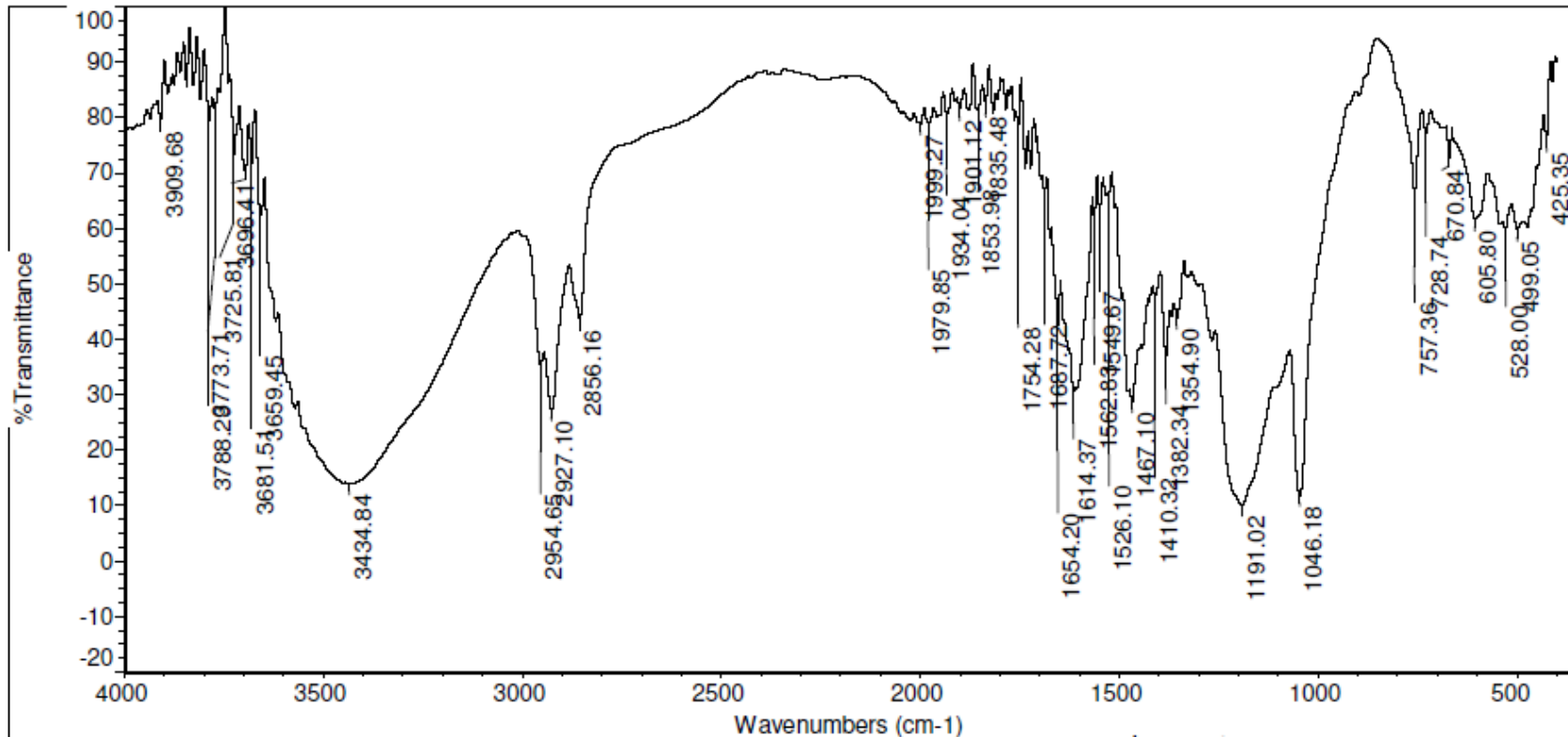
(RMN-C 082)TM SRA191072



M Anexo: Espectro IR para 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20-tetra(*pentil*)calix[4]resorcinareno (**2b**)

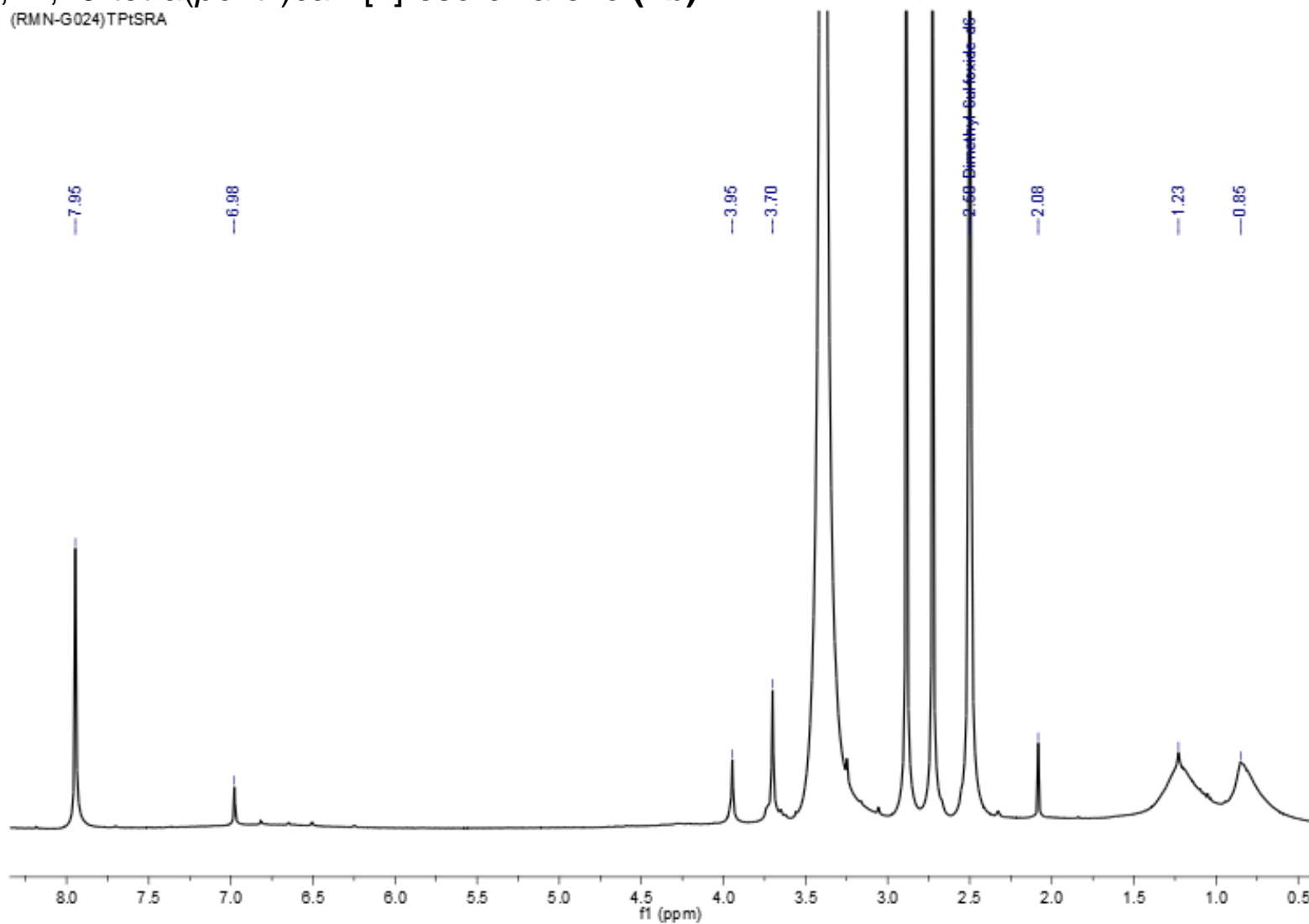
NOMBRE:

CODIGO:



N Anexo: Espectro RMN-¹H para 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20-tetra(*penti*)calix[4]resorcinareno (**2b**)

(RMN-G024)TPtSRA



O Anexo: Espectro RMN- ^{13}C para 5,11,17,23-tetrasodiotetraquis(metanosulfonato)-2,8,14,20-tetra(*penti*)calix[4]resorcinareno (**2b**)

