

UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Evaluación del uso de tetra(pentil)resorcin[4]areno mono- diazotado como Quimiosensor de ion cúprico en solución**

**Mónica Alexandra López Meza**

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

2024



# **Evaluación del uso de tetra(pentil)resorcin[4]areno mono- diazotado como Quimiosensor de ion cúprico en solución**

**Mónica Alexandra López Meza**

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

**Magister en Ciencias- Química**

Director (a):

Doctor Mauricio Maldonado

Línea de Investigación:

Química Orgánica y analítica

Grupo de Investigación:

Aplicaciones Analíticas de compuestos orgánicos

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Química

Bogotá, Colombia

2024



*A mi abuela Marciana Banguera (R.I.P), por su amor  
brindado hasta su último día de vida.*

*A Luna, por sus pelitos que fueron como primavera en  
el invierno.*



## **Declaración de obra original**

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

**Mónica Alexandra López Meza**

Nombre

**30/01/2024**

Fecha

## **Agradecimientos**

Primeramente, quiero agradecer a Dios por plantar este sueño de realizar esta maestría y hacer posible lo que creía que era imposible: culminarla en una de las mejores universidades del mundo.

A la Universidad Nacional de Colombia y sus docentes, por acogerme en sus aulas y laboratorios, fue mi segundo hogar en todo el tiempo que transcurrió la investigación, y amé estar en cada espacio del campus.

Al Doctor Mauricio Maldonado, por aceptarme en su grupo de investigación, permitirme conocer y realizar una hermosa investigación sobre los resorcinarenos, sus enseñanzas académicas, su paciencia y motivación en toda la investigación.

A todos los integrantes del grupo de investigación AACO, especialmente a Víctor Niño, Carlos Matiz y Cielo Urquijo, les agradezco todo su apoyo en mi proceso; aprendí mucho de cada uno de ustedes como personas y profesionales.

A mis padres, Jesús López y Sonia Meza; todo lo que soy hoy es por cada sacrificio por parte de ustedes, gracias por el apoyo y amor incondicional brindado en cada aspecto de mi vida, por los principios enseñados, como amar la academia aun cuando no pasaron por una, y por la motivación a cumplir mis sueños, los amo con todo el corazón.

A mis hermanos, Karen y Jesús López Meza y hermano político Alex Cifuentes; agradezco a Dios por sus vidas, cada consejo y apoyo han sido muy importantes para llegar hasta aquí, son mi tesoro en la tierra.

Y a todos mis familiares y amigos, que de una forma u otra contribuyeron a este logro académico.

## Resumen

### Evaluación del uso de tetra(pentil)resorcin[4]areno mono-diazotado como Quimiosensor de ion cúprico en solución

En el presente trabajo se sintetizó y caracterizó el tetra(pentil)resorcin[4]areno que posteriormente fue monodiazotado con la sal de diazonio del ácido *p*-aminobenzoico y caracterizado mediante FT-IR, RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C. La interacción entre el ion cúprico y la resorcin[4]areno monodiazotado se estudió en agua mediante espectroscopia UV-vis. El máximo de absorción del resorcin[4]areno monodiazotado (420 nm) muestra un gran desplazamiento batocrómico hacia el rojo en presencia de Cu<sup>+2</sup> (720 nm) y el cambio de color se observa fácilmente a simple vista. Se sugiere una explicación plausible para este comportamiento en la formación de un complejo de tipo *Host-Guest* y el comportamiento dinámico del macrociclo de conformación *corona* en solución. Los ensayos de control revelaron que el resorcin[4]areno monodiazotado tiene una respuesta altamente selectiva al ion cúprico, cualitativa y cuantitativamente.

**Palabras clave:** resorcinareno, conformación corona, interacción huésped-hospedero.

## Abstract

### Evaluation of the use of mono-diazotated tetra(pentyl)resorcin[4]arene as a cupric ion chemosensor in solution

In the present work, tetra(pentyl)resorcin[4]arene was synthesized and characterized, which was subsequently monodiazotated with the diazonium salt of *p*-aminobenzoic acid and characterized by FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR. The complexation between cupric ion and monodiazotated resorcin[4]arene was studied in water by UV-vis spectroscopy. The absorption maximum of modified resorcin[4]arene (420 nm) shows a large bathochromic red shift in the presence of Cu<sup>2+</sup> (720 nm) and the color change is very easily observed with the naked eye. A plausible explanation for this behavior is suggested in the formation of a *Host-Guest* type complex and the dynamic behavior of the *crown* conformation macrocycle in solution. Control assays revealed that monodiazotated resorcin[4]arene has a highly selective response to cupric ion, qualitatively and quantitatively.

**Keywords:** resorcinarene, crown conformation, host-guest interaction.

# Contenido

	Pág.
<b>Resumen</b> .....	<b>IX</b>
<b>Lista de figuras</b> .....	<b>XIII</b>
<b>Lista de tablas</b> .....	<b>XV</b>
<b>Lista de esquemas</b> .....	<b>XVI</b>
<b>Lista de abreviaturas</b> .....	<b>XVIII</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Marco teórico</b> .....	<b>3</b>
1.1 Resorcin[4]arenos .....	3
1.1.1 Generalidades .....	4
1.1.2 Síntesis de resorcin[4]arenos.....	4
1.1.3 Aspectos estructurales.....	7
1.1.4 Funcionalización de resorcin[4]arenos.....	8
1.2 Diazotación de resorcin[4]arenos .....	11
1.2.1 Generalidades .....	12
1.2.2 Aplicaciones de azo compuestos.....	13
1.3 Aplicaciones de los resorcin[4]arenos .....	15
1.4 Quimiosensores .....	18
1.4.1 Generalidades .....	18
1.4.2 Características de los quimiosensores.....	19
1.4.3 Partes de un quimiosensor .....	20
1.4.4 Clasificación de quimiosensores.....	21
1.4.5 Uso de quimiosensores .....	26
1.5 El Cobre: Un metal de importancia biológica .....	28
1.5.1 Generalidades .....	28
1.5.2 Efectos del Cobre en el medio ambiente.....	29
<b>2. Técnicas generales aplicadas</b> .....	<b>31</b>
2.1 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) .....	31
2.2 Espectroscopia de infrarrojo (IR) .....	31
2.3 Espectroscopia UV-vis .....	31
2.4 Cromatografía Líquida de Alta Resolución en Fase Reversa (RP-HPLC).....	31
2.5 Cromatografía en Capa Delgada (CCD).....	32
2.6 Cromatografía en Columna (CC).....	32

2.7	Espectrometría de masas (LC/MS) .....	32
<b>3.</b>	<b>Metodología.....</b>	<b>33</b>
3.1	Reactivos.....	33
3.2	Síntesis del tetra(pentil)resorcin[4]areno (1).....	34
3.3	Reacción de Monodiazotación .....	34
3.4	Ensayos preliminares de la formación del complejo .....	37
3.4.1	Ensayo de selectividad de cationes metálicos .....	37
3.4.2	Preparación de soluciones de 2a a distintos pH .....	38
3.4.3	Interacción de ion cúprico con Azoresorcinareno a diferentes pH .....	38
3.4.4	Ensayo de la formación del complejo con distintas concentraciones de ion cúprico .....	38
3.4.5	Relación estequiométrica del complejo por el Método de Job .....	39
<b>4.</b>	<b>Discusión de resultados.....</b>	<b>40</b>
4.1	Síntesis de Resorcinareno .....	41
4.2	Reacción de Diazotación .....	43
4.2.1	Mecanismo de la reacción de diazotación de resorcin[4]arenos .....	53
4.3	Ensayos preliminares para la formación de complejos con metales de transición 58	
4.3.1	Ensayo de selectividad de cationes metálicos .....	58
4.3.2	Selectividad del resorcin[4]areno 2a con ion Cúprico .....	60
4.3.3	Relación estequiométrica por el Método de Job .....	63
4.3.4	Respuesta lineal en la formación del complejo .....	63
4.4	Caracterización del complejo .....	65
4.4.1	Clasificación del resorcin[4]areno diazotado como quimiosensor .....	73
4.4.2	Ventajas del quimiosensor .....	74
<b>5.</b>	<b>Conclusiones y recomendaciones .....</b>	<b>77</b>
5.1	Conclusiones .....	77
5.2	Recomendaciones .....	78
<b>6.</b>	<b>Anexos.....</b>	<b>79</b>
<b>7.</b>	<b>Publicaciones.....</b>	<b>87</b>
<b>8.</b>	<b>Bibliografía .....</b>	<b>89</b>

## Lista de figuras

<b>Figura 1-1:</b> Plataformas polihidroxiladas .....	3
<b>Figura 1-2:</b> Isómeros conformacionales: a) Corona (C4v), b) bote (C2v), c) Silla (C2h), d) diamante (Cs) y e) silla de monta (D2d) .....	7
<b>Figura 1-3:</b> Configuración relativa de los resorcin[4]arenos: a. (rccc), b. (rctt), c. (rcct) o d. (rtct) .....	8
<b>Figura 1-4:</b> Borde inferior y superior de los resorcin [4] arenos tipo <i>corona</i> .....	9
<b>Figura 1-5:</b> Estructura química del Prontosil. ....	13
<b>Figura 1-6:</b> Diseño de un sensor molecular .....	19
<b>Figura 1-7:</b> Partes básicas de un sensor molecular. ....	21
<b>Figura 1-8:</b> Principales usos finales del cobre .....	28
<b>Figura 1-9:</b> Métodos convencionales para la detección de cobre.....	29
<b>Figura 4-1:</b> Espectro RMN- <sup>1</sup> H de <b>1</b> ( <i>corona</i> ) con los desplazamientos de la zona aromática ( <i>rojo</i> ) y desplazamientos de los grupos hidroxilos ( <i>azul</i> ). ....	43
<b>Figura 4-2:</b> Perfil cromatográfico del crudo en la reacción de diazotación de <b>1</b> , con la metodología <b>B</b> .....	44
<b>Figura 4-3:</b> Comparativo en la región aromática de tetra(pentil)resorcin[4]areno ( <b>1</b> ) y confórmers de tetra(pentil)resorcin[4]areno monodiazotado corona ( <b>2a</b> ) y silla ( <b>2b</b> ).....	51
<b>Figura 4-4:</b> Posible formación de puente de hidrógeno interno para <b>2b</b> (confórmero silla).....	52
<b>Figura 4-5:</b> Cambios del ligando <b>2a</b> tras la adición de diferentes cationes.....	58
<b>Figura 4-6:</b> Espectro UV-Vis de <b>2a</b> (420 nm), <b>2b</b> (436 nm), <b>Cu<sup>+2</sup></b> (820 nm), <b>2a + Cu<sup>+2</sup></b> y de <b>2b + Cu<sup>+2</sup></b> en solución tampón (pH=10,0). ....	59
<b>Figura 4-7:</b> Absorbancia de las mezclas de <b>2a</b> con los cationes metálicos. ....	59
<b>Figura 4-8:</b> Cambios observados en la formación del complejo entre <b>Cu<sup>+2</sup></b> y <b>2a</b> .....	60
<b>Figura 4-9:</b> Cambios en el espectro de absorción por la interacción producida por la interacción de un analito (T) con el receptor del quimiosensor (A) o con el dador del quimiosensor (D). ....	61
<b>Figura 4-11:</b> Espectro UV-visible de <b>2a + Cu<sup>+2</sup></b> a diferentes valores de pH. ....	62
<b>Figura 4-12:</b> Gráfico de Job que determina la estequiometría vinculante del quimiosensor <b>2a</b> con <b>Cu<sup>+2</sup></b> .....	63
<b>Figura 4-13:</b> Respuesta lineal en la formación del complejo. ....	65
<b>Figura 4-14:</b> Interacciones supramoleculares. ....	66
<b>Figura 4-15:</b> Interacción electroestática dipolo-dipolo. ....	67

<b>Figura 4-16:</b> Interacción electroestática ion-dipolo. ....	68
<b>Figura 4-17:</b> Puente de Hidrógeno en moléculas de agua. ....	68
<b>Figura 4-18:</b> Enlace posiblemente formado entre <b>2a</b> y <b>Cu<sup>2+</sup></b> . ....	71
<b>Figura 4-19:</b> Tetranonilcalix[4]resorcinarenos con grupos Acetilhidrazonas. ....	72

## Lista de tablas

<b>Tabla 3-1:</b> Absorbancias de <b>2a</b> con cada uno de los cationes metálicos. ....	37
<b>Tabla 3-2:</b> Datos de las soluciones realizadas con su respectiva absorbancia.....	38
<b>Tabla 3-3:</b> Soluciones preparadas para aplicar el Método de Job . ....	39
<b>Tabla 4-1:</b> Desplazamientos químicos de <b>1</b> para RMN- <sup>1</sup> H y RMN- <sup>13</sup> C.....	42
<b>Tabla 4-2:</b> Desplazamientos químicos de <b>3</b> para RMN- <sup>1</sup> H.....	45
<b>Tabla 4-3:</b> Desplazamientos químicos de <b>2a</b> en conformación corona para RMN- <sup>1</sup> H y RMN- <sup>13</sup> C.....	48
<b>Tabla 4-4:</b> Desplazamientos químicos de <b>2b</b> en conformación silla para RMN- <sup>1</sup> H. ....	49
<b>Tabla 4-5:</b> Cuadro comparativo entre la metodología <b>A</b> y <b>B</b> de la reacción de diazotación de <b>1</b> . ....	52
<b>Tabla 4-6:</b> Interacciones y su energía de enlace.....	67
<b>Tabla 4-7:</b> Estados de oxidación y estereoquímica del cobre.....	70

## Lista de esquemas

<b>Esquema 1-1:</b> Reacción de condensación de la síntesis de resorcin[4]arenos. R: Aquil o Fenil.....	5
<b>Esquema 1-2:</b> Mecanismo de reacción de la síntesis de resorcin[4]arenos por catálisis ácida y ciclocondensación .....	6
<b>Esquema 1-3 :</b> Funcionalización de resorcinarenos en el borde superior por un grupo azo.....	11
<b>Esquema 1-4:</b> Reacción de diazotación del tetrapropilresorcin[4]areno .....	14
<b>Esquema 1-5:</b> Síntesis de 3 regioisómeros del tetra(propil)resorcina[4]areno diazotado. ....	15
<b>Esquema 1-6:</b> Tipos de quimiosensores ópticos .....	22
<b>Esquema 1-7:</b> Diseño de un quimiosensor Intrínseco.....	22
<b>Esquema 1-8:</b> Diseño de un quimiosensor conjugado directamente integrado.....	23
<b>Esquema 1-9:</b> Diseño de un quimiosensor conjugado directamente espaciado. ....	23
<b>Esquema 1-10:</b> Diseño de un quimiosensor ensamblado. ....	24
<b>Esquema 1-11:</b> Diseño de un quimiosensor cromogénico. ....	24
<b>Esquema 1-12:</b> Diseño de un quimiosensor cromogénico intrínsecos. ....	25
<b>Esquema 1-13:</b> Diseño de un quimiosensor cromogénico directamente integrado. ....	25
<b>Esquema 1-14:</b> Diseño de un quimiosensor cromogénico directamente espaciado.....	25
<b>Esquema 1-15:</b> Mecanismo de un Fluoróforo en quimiosensores ensamblados. ....	26
<b>Esquema 3-1:</b> Etapas de la metodología planteada. ....	33
<b>Esquema 3-2:</b> Metodología A aplicada para la reacción de diazotación de 1. ....	35
<b>Esquema 4-1:</b> Resumen gráfico de la tesis de maestría: a. Síntesis convencional del tetra(pentil)resorcin[4], b. Reacción de diazotación del tetra(pentil) resorcin [4] areno, c. Ensayos de formación del complejo y d. Caracterización del complejo formado. ....	40
<b>Esquema 4-2:</b> Síntesis del tetra(pentil)resorcin[4]areno (1). ....	41
<b>Esquema 4-3:</b> Reacción de diazotación y acoplamiento de tetra(pentil)resorcin[4]areno. ....	50
<b>Esquema 4-4:</b> Formación catión Nitrosilo. ....	53
<b>Esquema 4-5:</b> Formación de sal de diazonio del ácido <i>p</i> -aminobenzoico.....	54
<b>Esquema 4-6:</b> Acoplamiento azoico para un resorcinareno.....	55
<b>Esquema 4-7:</b> Posibles productos de la reacción de diazotación con la sal de diazonio del ácido <i>p</i> -aminobenzoico.....	56
<b>Esquema 4-8:</b> Formación del ácido 4-hidroxibenzoico.....	57
<b>Esquema 4-9:</b> Formación del aducto 3 obtenido en la reacción de diazotación con la metodología A.....	57
<b>Esquema 0-10:</b> Ecuación Química de la reacción entre 2a y Cu <sup>+2</sup> .....	68
<b>Esquema 0-11:</b> Quimiosensor ensamblado para detectar fluoruro. El complejo Zr <sup>+4</sup> -EDTA coordina un cromóforo derivado de 3-hidroxiflavona que posteriormente es desplazado cuando se adiciona fluoruro.....	69

---

<b>Esquema 0-12:</b> Diseño del resorcin[4]areno monodiazotado ( <b>2a</b> ) como quimiosensor del ion cúprico.....	74
---	----

## Lista de abreviaturas

<b>ACN</b>	Acetonitrilo
<b>CD</b>	Carbon dots
<b>CE</b>	Capillary electrophoresis
<b>DMF</b>	N, N-dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>DMSO-d6</b>	Dimetilsulfóxido Deuterado
<b>GC</b>	Gas chromatography
<b>RP-HPLC</b>	Reverse Phase High-performance liquid chromatography
<b>IC</b>	Índice de coordinación
<b>IC</b>	Ion chromatography
<b>ICA</b>	International Copper Association
<b>L</b>	Ligando
<b>M</b>	Metal
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>SGC</b>	Servicio geológico colombiano
<b>TFA</b>	Ácido Trifluoruroacético
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>UV-VIS</b>	Ultravioleta-visible
<b>LC/MS</b>	Liquid Chromatography-Mass Spectrometry
<b>ESI</b>	Electrospray Ionization

# Introducción

Los efectos de las trazas de metales pesados como el cobre (Cu) son muchas, y estas son procedentes de la actividad humana y aplicaciones industriales (Agente mordiente en teñido y pigmento para vidrio), así como preparar carbón activado impregnado de sulfuro de cobre (CuS) para la adsorción de mercurio (HgO) [1], prácticas que directa e indirectamente contaminan los cuerpos de agua, el suelo y afecta a la flora y fauna del medio ambiente [2-3]. Aunque el cobre juega un papel importante en muchas funciones fisiológicas de los seres vivos, en el ser humano una sobrecarga de este traería complicaciones para la salud, como cambios patológicos a nivel ultraestructural y daño mitocondrial en células hepáticas [4]. Los altos niveles de fitotoxicidad por cobre en plantas y el suelo en áreas industrializadas causan continuos problemas de contaminación de productos agrícolas [3, 5] e impacto en la salud de rumiantes (vacas, búfalos y oveja) generando graves consecuencias para la salud humana de habitantes locales que los consumen [6]. Además, al concentrarse en los tejidos de los peces *Catla Catla*, causa estrés oxidativo que induce un daño irreparable en el ADN y una variación significativa en las actividades de las enzimas Superóxido Dismutasa (SOD), Catalasa (CAT) y Peroxidasa (POD) presentes en el cerebro, músculos y riñones [7].

Hasta el momento conocemos métodos para la detección de cobre como a) Los puntos de carbono (CD) de fluorescencia azul-verde a través del método de carbonización verde y simple de un solo paso que utiliza quitosano como precursor de carbono. Los CD preparados contienen los grupos funcionales beneficiosos de aminas en la superficie y se emplean para la detección fluorescente de iones de cobre (II) en soluciones mixtas de diferentes sales metálicas [8]; b) Sensor electroquímico para determinar las

concentraciones de cobre (I) y (II) en minerales naturales de la industria minera, con un rendimiento comparable al de la espectrofotometría de absorción atómica de llama estándar de oro [9]; c) el nanocompuesto de PVP–Co(OH)<sub>2</sub> para iones de Cu(II) en agua y alimentos[10]; d) Balanza electrónica como dispositivo de lectura basado en la química del clic, para detectar cobre en la medicina herbal [11].

Por lo anterior, es necesario generar metodologías analíticas simples y sensibles para la detección de iones de Cobre en distintas fuentes como aguas residuales, suelo, alimentos y matrices biológicas para avanzar en el campo de la mitigación, remediación y sostenibilidad ambiental. Con este trabajo de investigación se quiere emplear una metodología sencilla, de bajo costo como prueba de campo para la de detección de cobre, estudiando la reacción de diazotación del tetra(pentil)resorcin[4]areno con una sal de Diazonio, para luego evaluar su actividad quimiosensora en soluciones acuosas de cobre.

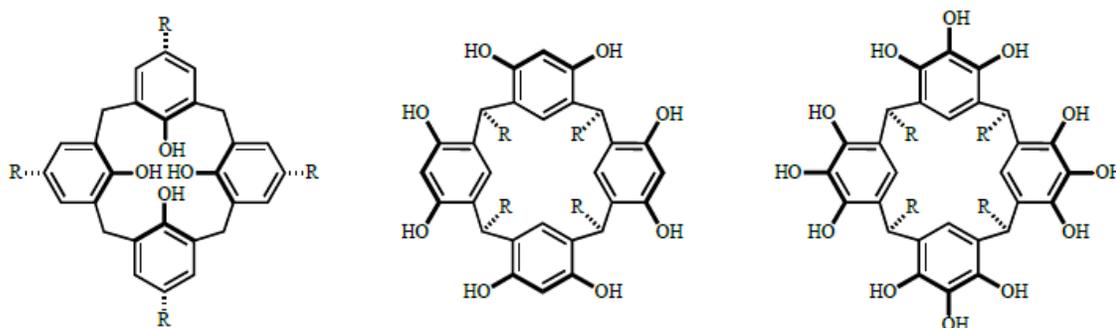
Gracias a que los resorcin[4]arenos poseen propiedades fisicoquímicas admirables, estereoisometría conformacional, que los condiciona para funcionalizarse en varias posiciones con otros grupos funcionales, y así adquirir la propiedad quimiosensora, aplicada en cualquier campo de la ciencia.

# 1. Marco teórico

## 1.1 Resorcin[4]arenos

Los resorcin[4]arenos son macromoléculas cíclicas oligoméricas que contienen cuatro núcleos de resorcinol unidos a puentes de Metino en las posiciones cuatro y seis. También, hacen parte de plataformas polihidroxiladas como calixarenos y pirogalorenos [12]. Históricamente, tomó mucho tiempo determinar la estructura de estos macrocíclicos, que fue hasta 1940 que Niederl y Vogel demostraron por medio de determinaciones de peso molecular que la relación entre el aldehído y el resorcinol en estos productos es 4: 4; por lo que propusieron una estructura de tetrámero cíclico (figura 1-1), que finalmente se demostró en 1968 por análisis de rayos X de cristal por Erdtman y Högberg [13]. En 1980, Högberg y colaboradores realizaron la reacción de condensación del resorcinol con muchos más aldehídos, incluyendo acetaldehído, *p*-bromobenzaldehído y benzaldehído bajo condiciones ácidas [12,14].

**Figura 1-1.** Plataformas polihidroxiladas [13].



### 1.1.1 Generalidades

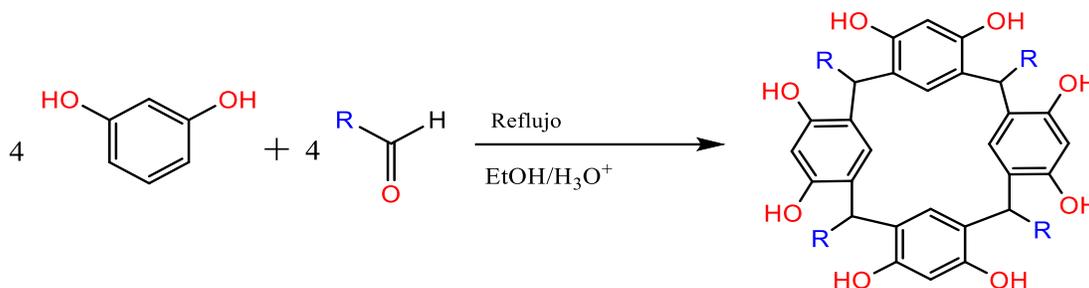
Estas moléculas se clasifican por Gutsche, como calixarenos, siendo llamados Calix [4]resorcinarenos, o Calix [4]arenos derivados del resorcinol. También se pueden encontrar en la literatura, como compuestos de Hoegberg [15], octoles [16], resorcinolarenos [17] y resorcarenos [18]. Pero fue hasta 1994 que Schneider y Schneider lo nombraron como resorcinareno [19]. El nombre de Calix [4]arenos es denominado por la forma de cáliz(copa) o cuenca que poseen estos compuestos y el número entre corchetes apunta al tamaño del oligómero, que en este caso sería un tetrámero y en la mayoría de los casos los Calix[4]resorcinarenos, se abrevian como resorcin [4]arenos.

### 1.1.2 Síntesis de resorcin[4]arenos

Una de las mejores rutas sintéticas estudiadas para la obtención de resorcin[4]arenos es la reacción de ciclocondensación, ya que se obtienen altos rendimientos experimentalmente, y en cuanto a la estereoisomería se obtiene el confórmero *corona*, en el caso de los calix[4]resorcinarenos de carácter aromático y alifático. En la mayoría de las ocasiones la pureza del producto obtenido es alta. Sin embargo, los tiempos de reacción son superiores a cuatro horas, por lo que son muy extensos y se emplean ácidos minerales fuertes poco amigables con el medio ambiente [20-23]. Esta ruta consiste en la reacción entre el resorcinol y un aldehído (Esquema 1-1) ya sea alifático o aromático, utilizando una mezcla de EtOH/H<sub>2</sub>O (50:50) como solvente y catalizada por un ácido de Brønsted (HCl 37%), generalmente.

Algunos calix[4]resorcinarenos se han catalizado en medio básico acuoso (NaOH), especialmente aquellos que presentan grupos electroattractores (NO<sub>2</sub>>COCH<sub>3</sub>>COO>H) en la unidad de resorcinol en donde dicho grupo favorece la ciclocondensación y la velocidad de reacción. Sin embargo, esta metodología es poco empleada debido a que se obtienen bajos rendimientos y considerando lo anterior el medio ácido es el más viable y factible para la síntesis de resorcin[4]arenos [24].

**Esquema 1-1:** Reacción de condensación de la síntesis de resorcin[4]arenos. R: Aquil o Fenil.



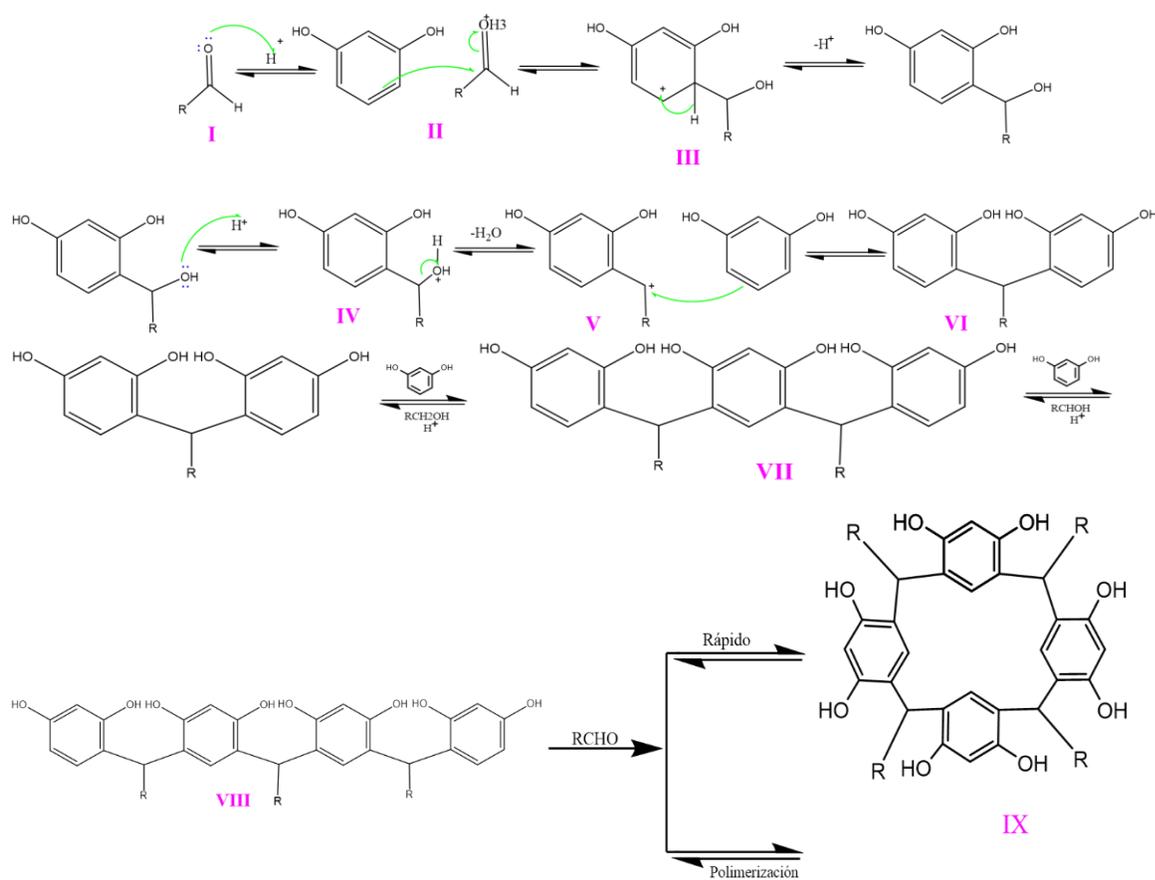
El mecanismo de la reacción de ciclocondensación catalizada por ácida es aún más interesante y ha sido muy estudiado (Esquema 1-2). Consiste en nueve etapas, en primer lugar, el aldehído (aromático o alifático) que se protona para servir como electrófilo inicial (**Etapa I**) que se suma al resorcinol (**Etapa II**). El hidroxilo alcohólico del aducto posterior es protonado nuevamente para eliminar un mol de agua (**Etapa III**). Después de la pérdida de la molécula de agua se produce un carbocatión intermediario (**Etapa IV**), que sufre una segunda adición electrofílica por una molécula de resorcinol (**Etapa V**) para formar un dímero (**Etapa VI**). Posteriormente se presentan acoplamientos secuenciales del dímero con otras unidades de resorcinol que dan como resultado, trímeros (**Etapa VII**), tetrámeros (**Etapa VIII**) u oligómeros superiores que contienen más de cuatro monómeros [25].

Dado que la reacción de condensación es reversible en condiciones ácidas, la mayoría de los oligómeros superiores se consumen hacia el final de la reacción, aunque están presentes durante las etapas intermedias de la reacción. Finalmente, los tetrámeros lineales se ciclan rápidamente para formar calix[4]resorcinarenos (**Etapa IX**) y una vez que se forman en la mezcla de reacción, esta ciclación es demasiado rápida para permitir el aislamiento de los tetrámeros lineales. Además, la ciclación se ve favorecida debido a la falta de tensión conformacional y por la formación de enlaces de hidrógeno entre los grupos hidroxilo fenólicos proximales a las unidades de resorcinol adyacentes en las estructuras plegadas [25].

También es relevante resaltar, de acuerdo con un modelo cinético y molecular de este mismo tipo de reacción de ciclocondensación del acetaldehído con resorcinol [25], que:

- El cierre del anillo de los calix[4]resorcinarenos es al menos tan rápido como la propagación en cadena.
- Los productos macrocíclicos son sumideros termodinámicos para la reacción.
- Oligómeros lineales que tienen más de cuatro unidades de arilo se despolimerizan rápidamente en comparación con la apertura del anillo, por lo tanto, se promueve la formación de tetrámeros y pentámeros cíclicos y hexámeros.

**Esquema 1-2:** Mecanismo de reacción de la síntesis de resorcin[4]arenos por catálisis ácida y ciclocondensación [26].



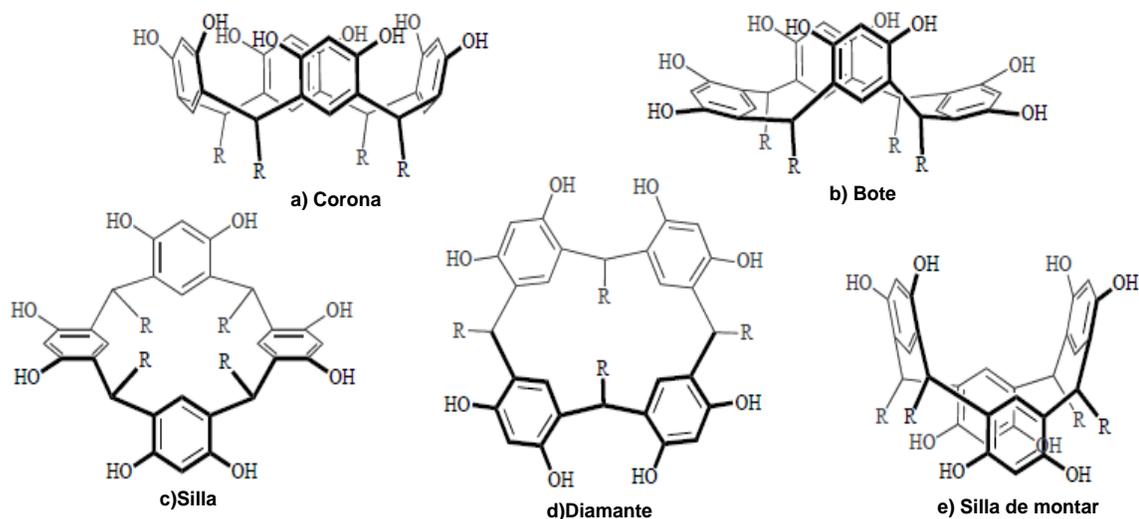
### 1.1.3 Aspectos estructurales

La ciclación del resorcin[4]areno es demasiado rápida, por lo que permite el aislamiento de los tetrámeros lineales. También, se ve favorecida debido a la falta de tensión conformacional, y por la formación de puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo fenólicos proximales de las unidades adyacentes de resorcinol en las estructuras plegadas [27].

Los resorcin[4]arenos son moléculas no planas porque existen en diferentes formas isoméricas [16,28-29] La estereoquímica se define generalmente por una combinación de los siguientes tres criterios estereoquímicos (no son independientes):

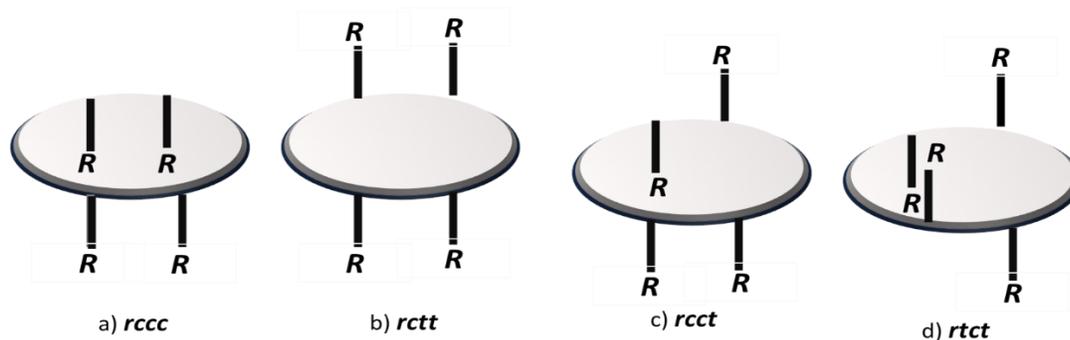
1. La conformación del macrocíclico anillo. El macrociclo puede adoptar uno de cinco altamente sim- conformaciones métricas, a saber, *corona* ( $C_{4v}$ ), *bote* ( $C_{2v}$ ), *silla* ( $C_{2h}$ ), *diamante* ( $C_s$ ) y *silla de montar* ( $D_{2d}$ ) [13] (Figura 1-2).

**Figura 1-2:** Isómeros conformacionales: a) Corona ( $C_{4v}$ ), b) bote ( $C_{2v}$ ), c) Silla ( $C_{2h}$ ), d) diamante ( $C_s$ ) y e) silla de montar ( $D_{2d}$ ) [12].



2. La configuración relativa de la sustituyente en los puentes de metino, que pueden ser todos cis (*rcct*), cis-cis-trans (*rcct*), cis- trans-trans (*rcct*) o trans-cis-trans (*rtct*) (Figura 1-3) [13,30].

**Figura 1-3:** Configuración relativa de los resorcin[4]arenos: a. (rccc), b. (rctt), c. (rcct) o d. (rtct) [12].



3. La configuración individual de los sustituyentes se basa en la orientación espacial de los sustituyentes presentes en el puente metino en aldehídos alifáticos o aromáticos, con simetría C en los carbonos (axial o ecuatorial) [12].

La combinación de estos tres criterios da como resultado un gran número de posibles estereoisómeros (Figura 1-2) [13]. Pero de estas conformaciones la más estable y la que se obtiene con mayores rendimientos es la *corona*, que se puede formar fácilmente en estado sólido creando redes cristalinas organizadas, brindando a estos sistemas propiedades interesantes. La conformación de *bote* en muchas ocasiones se identifica como una *corona* debido a la formación de dos confórmeros de *bote* que se pueden interconvertir para generar la conformación de la copa en promedio [31].

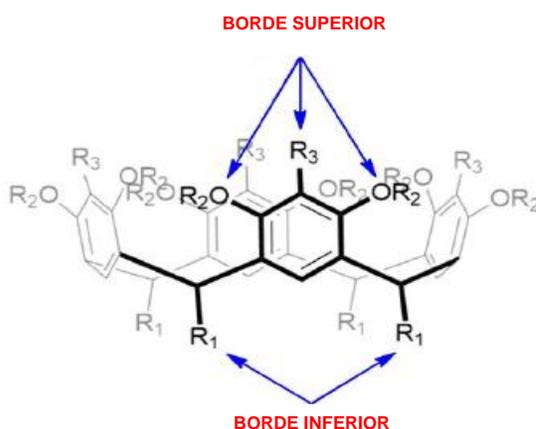
### 1.1.4 Funcionalización de resorcin[4]arenos

Los resorcin[4]arenos se pueden funcionalizar en el borde superior o en el borde inferior (Figura 1-4), con grupos funcionales, como aminas, iminas, azufre, azo y grupos alquilo, entre otros, produciendo una amplia variedad de compuestos de macrociclos con diferentes propiedades de reconocimiento, selectividad, solubilidad y grado de hidrofobicidad. Este último aspecto es muy importante, ya que con la introducción de

grupos polares a los resorcin[4]arenos, es posible diseñar macrociclos anfífilos con una cabeza hidrofílica y una cola hidrófoba, que puede autoensamblarse en micelas y otros agregados útiles en el transporte de drogas [12,32-34].

La Funcionalización se da en el borde superior en los sitios activos donde están los grupos hidroxilos y carbonos ( posición *orto* (1-2) a los grupos hidroxilo de la unidad del resorcinol) [35], que permite que los resorcin[4]arenos lleven a cabo reacciones de sustitución electrofílica [36]. Y en el borde inferior se puede hacer variando la naturaleza del grupo sustituyente en el aldehído, que facilita la modificación del borde superior [12].

**Figura 1-4:** Borde inferior y superior de los resorcin [4] arenos tipo *corona* [12].



Posteriormente, se mencionan algunos ejemplos de reacciones químicas importantes donde la funcionalización de los resorcin[4]arenos se presentan en el borde superior y en el borde inferior:

- **Funcionalización en el borde inferior**

La síntesis de resorcin[4]arenos 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 resorcinareno [37]. Un ejemplo es el de la reacción entre *p*-hidroxibenzaldehído (ii) y resorcinol (i) para obtener al tetra(4- hidroxifenil)calix[4]resorcinareno (iii) . En esta síntesis

se da una mezcla conformacional entre productos de la conformación corona y la conformación silla con un rendimiento de 54% y 46% respectivamente, además, estas estructuras permite nuevas modificaciones posteriores con reactivos como epóxidos, y este tipo de reacciones posteriores son regioselectivas y estereoselectivas. [12,37].

#### ▪ **Funcionalización en el borde superior**

En cuanto a la funcionalización de los resorcin[4]arenos por el borde superior, se reitera que se presenta en los grupos hidroxilos de la unidad de Resorcinol, como es el caso de la reacción de acilación del tetra(propil)calixresorcin[4]areno, el producto acetilado forma interacciones tipo puente de hidrógeno, con lo cual permiten la conformación de matrices unidimensionales empaquetadas en capas, además, estas funcionalizaciones permiten la modificación en el tamaño de la cavidad y en aplicaciones cromatográficas se encontró que este tipo de reacciones puede llegar a ser regioselectivas y estereoselectivas bajo condiciones específicas [38-39].

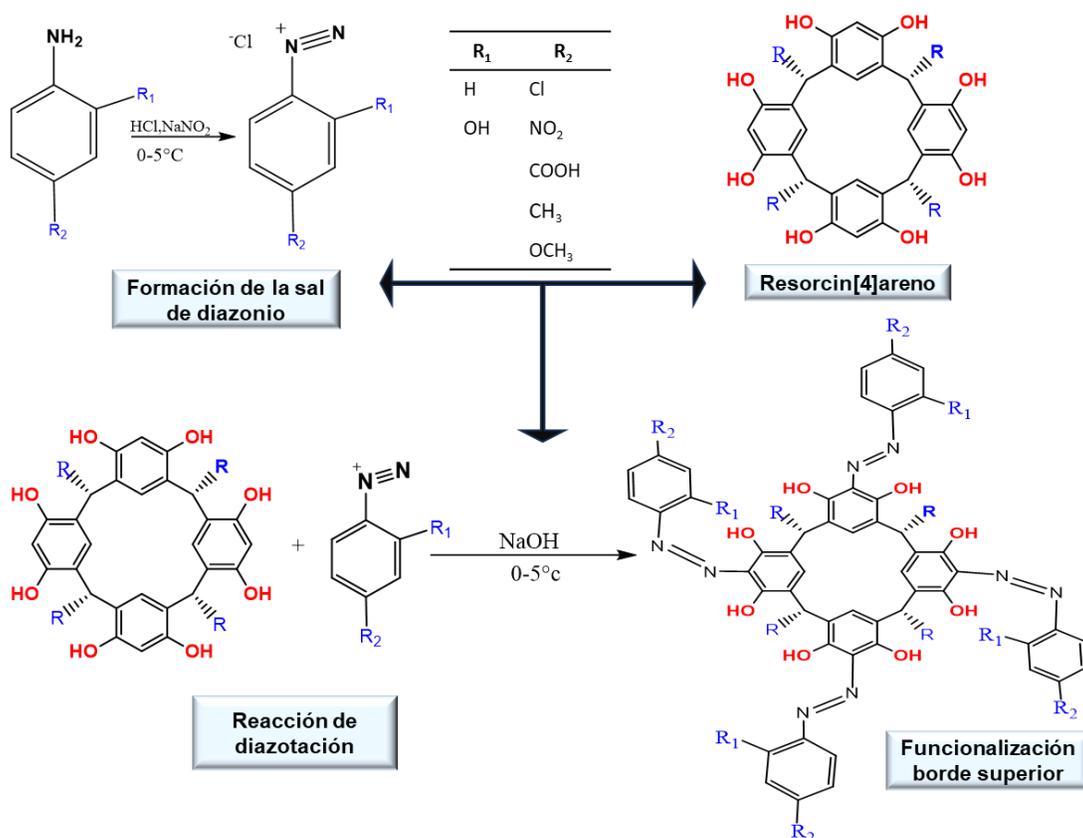
Otra alternativa de funcionalización en el borde superior, como se mencionó anteriormente, se da cuando se presenta en el carbono 2, con posición *orto* con respecto a los hidroxilos del resorcinol y está propenso a ataques electrofílicos aromáticos. Un ejemplo destacado son las reacciones tipo Mannich, como la reacción de aminometilación usando distintos aminoalcoholes en exceso de formaldehído usando como catalizador ácido acético, y 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 se puede cambiar el equilibrio conformacional de las estructuras [40].

Otro ejemplo es el de la reacción del C-tetra(butil)resorcinareno con formaldehído en presencia de sulfato de sodio, donde el producto sulfonado de C-tetra(butil)resorcinareno prefiere una configuración de *corona* (conformación rccc) en estado sólido [41].

## 1.2 Diazotación de resorcin[4]arenos

Una de las reacciones más interesantes en la modificación del borde superior de resorcin[4]arenos es la diazotación para la obtención de azocalix[4]resorcinarenos (Esquema 1-3), ya que estos compuestos diazotados pueden presentar múltiples aplicaciones, como apertura y cierre de membranas celulares, control de conformación  $\alpha$ -helical, bisagras moleculares, y otras que se mencionan más adelante [42].

**Esquema 1-3** :Funcionalización de resorcinarenos en el borde superior por un grupo azo.



### 1.2.1 Generalidades

Los compuestos diazotados presentan al menos un doble enlace Nitrógeno-Nitrógeno (N=N), aunque es posible encontrar diferentes estructuras. Se llaman *monoazo* tienen un solo doble enlace N=N, mientras que los colorantes *diazo* y los colorantes *triazóicos* contienen dos y tres dobles enlaces N=N, respectivamente. Los grupos *azo* están generalmente unido a anillos de benceno y naftaleno, pero también puede estar unido a aromáticos heterociclos o grupos alifáticos enolizables. Estos grupos laterales son necesarios para impartir el color del tinte, siendo posibles muchos matices e intensidades diferentes [43].

Los Azo compuestos nucleófilos se denominan auxocromos, mientras que los grupos aromáticos se denominan cromóforos. La síntesis de la mayoría de los compuestos azoicos implica la diazotación de una amina aromática primaria, seguida del acoplamiento con uno o más nucleófilos. Los grupos amino e hidroxilo son componentes de acoplamiento comúnmente utilizados [44].

La estructura del azocompuesto puede desempeñar un papel importante en la tasa de biodegradación de este, según el número y la ubicación de los enlaces azo se biodegradarán más rápidamente que otros. En general, entre más enlaces azo se deban romper, más lenta será la tasa de reducción. Aunque hay pocos estudios sobre esta teoría, cabe mencionar que Brown y Laboureur [45] observaron que solo dos colorantes poliazóicos mostraron una biodegradación moderada a variable en comparación con cuatro monoazo y seis diazo compuestos y concluyeron que los compuestos poliazóicos tienen menos probabilidades de degradarse que los monos o diazo [45].

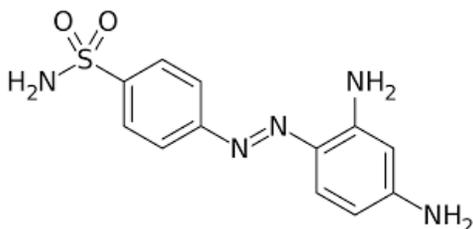
Los cambios de color que presentan estos compuestos son causados por cambios en la extensión de deslocalización de electrones. A una mayor deslocalización de electrones la absorción máxima cambia a una longitud de onda más larga y hace que la luz absorbida sea más roja, mientras que a una menor deslocalización de electrones la absorción máxima cambia a longitudes de onda más cortas [43].

## 1.2.2 Aplicaciones de azo compuestos

Los azo compuestos tienen un rol muy importante en la industria química, y de interés para diferentes campos de estudio, como la química orgánica, biología, química analítica y fisicoquímica [42] :

- Estos Azo compuestos adquirieron gran interés en su aplicación a sistemas biológicos e indicadores en titulación complexométrica de química analítica. Los compuestos azo aromáticos se utilizan especialmente como indicadores ácido-base, en cepas biológicas y colorantes comerciales para ropa, plásticos, cosméticos, alimentos y bebidas [43].
- En la industria farmacéutica, el enlace azo se utilizó para proteger el fármaco de una reacción indeseable, así como se descubrió que el fármaco Prontosil (Figura 1-5) protege y cura las infecciones estreptocócicas en ratones [46].

**Figura 1-5:**Estructura química del Prontosil.

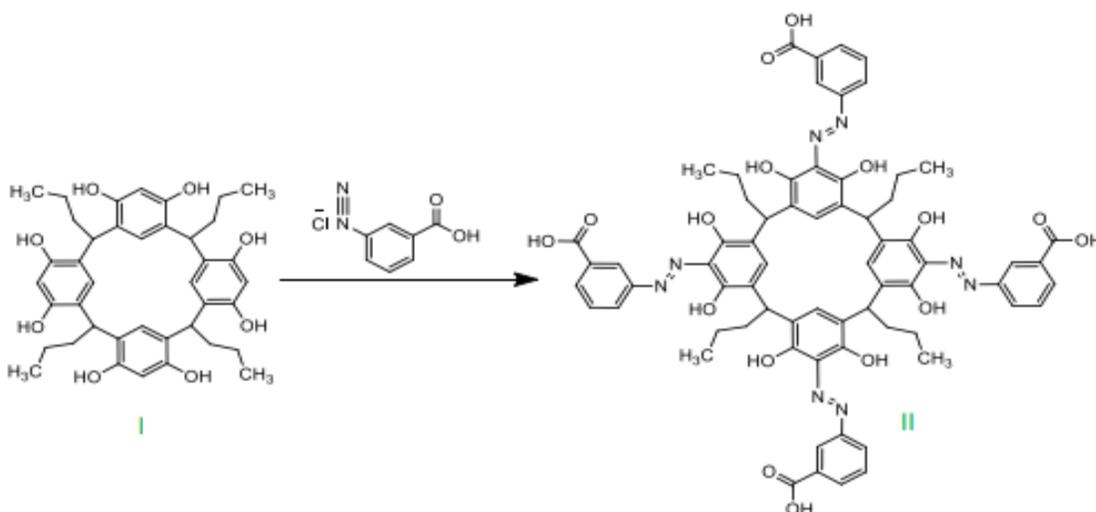


- Una serie de compuestos azo que contienen el grupo funcional sulfonamida se sintetizaron como potencial agentes antimicrobianos. También hay otros medicamentos de uso común con este grupo funcional: El diurético Furosemida, el diurético Clortalidona y el hipoglucemiante oral Tolbutamida). Hoy en día, hay algunas sulfonamidas y especialmente combinación de sulfonamida-trimetoprima que se usa ampliamente para la infección oportunista en los pacientes con SIDA [45].

La posición dos de los anillos de resorcinol en los resorcin[4]arenos, es una posición muy reactiva para funcionalizarse con los grupos azo. En la literatura especializada se

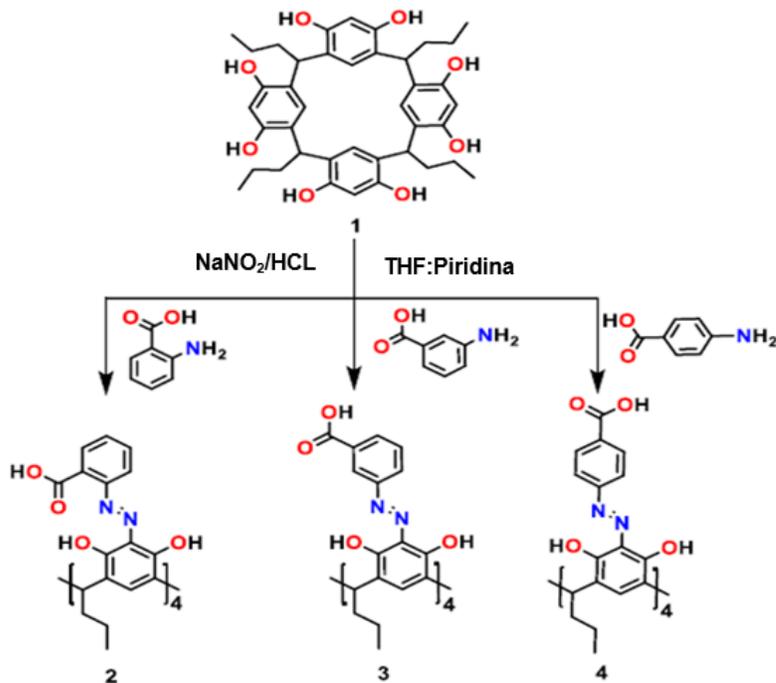
encuentran varios ejemplos de cómo realizar estas reacciones de diazotación con resorcínarenos: como es el caso de la síntesis del compuesto p-(3-carboxifenilazo)propil[4]resorcínareno (APRA) (II) (Esquema 1-4) a partir del compuesto tetrapropilresorcín[4]areno (I) con una pureza  $\geq 99\%$ . Este fue caracterizado por técnicas analíticas espectrales, las cuales permitieron conocer su conformación *corona* y la funcionalización en el borde superior, en el carbono de posición *orto*. En esta investigación se encontró que presentaba fuertes interacciones soluto-soluto con DMSO entre 20 °C y 40 °C a presión atmosférica [42].

**Esquema 1-4.** Reacción de diazotación del tetrapropilresorcín[4]areno [42].



También, se puede citar el caso de una reacción de diazotación relacionada con la anterior, como la síntesis de tres azoresorcín[4]arenos (Esquema 1-5) funcionalizados en el borde superior mediante el acoplamiento de C-tetra (propil) resorcina[4] areno con sales de diazonio de los tres regioisómeros del ácido aminobenzoico. Se determinaron parámetros termodinámicos para la comprensión de las interacciones intermoleculares en solución y la influencia de la posición del grupo carboxílico sobre las propiedades [47].

**Esquema 1-5:** Síntesis de 3 regioisómeros del tetra(propil)resorcina[4]areno diazotado [47].



Es apropiado también mencionar la síntesis de siete nuevos colorantes de azocalix[4]resorcinaareno que se han utilizado para teñir fibras textiles como el algodón, la seda y la lana; que han sido funcionalizados en el borde superior acoplado calix[4]resorcinaareno con diferentes diazocompuestos de *p*-cloroanilina, *p*-nitroanilina, *p*-toluidina, *p*-anisidina, ácido *p*-aminobenzoico, *o*-aminofenol y anilina [48].

### 1.3 Aplicaciones de los resorcin[4]arenos

Los resorcin[4]arenos presentan una variedad de aplicaciones desde la industria hasta la medicina, recordando su importante papel en la ciencia y en el avance de la misma, como una opción alternativa de muchas metodologías analíticas orgánicas cuantitativas y/o cualitativas, entre ellas se encuentran:

- Derivados de resorcin[4]arenos que son utilizados en las técnicas modernas de separación, incluida la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), la cromatografía de gases (GC), la electroforesis capilar (CE), la cromatografía iónica (IC) y las membranas líquidas. Estos pueden adsorberse o unirse covalentemente a la fase estacionaria de HPLC, GC e IC, o usarse como fase pseudo-estacionaria en CE para separar especies orgánicas o inorgánicas. Se han probado como portadores para transferir especies de forma selectiva desde la fase fuente a la fase receptora en membranas líquidas a granel, membranas líquidas soportadas y membranas de inclusión de polímeros [48].
- Actividad anticáncer de complejos de resorcin[4]arenos abiertos con Clorambucilo, ibuprofeno, naproxeno e indometacina, que se probaron frente a algunas líneas celulares de cáncer [49].
- Absorbentes para remover iones metálicos pesados: El absorbente sintetizado (C-4-bromofenilcalix[4]resorcinareno) presenta una capacidad de absorción a medida que aumentaba  $\text{Cu (II)} > \text{Pb (II)} > \text{Zn (II)} > \text{Mn (II)} > \text{Co (II)}$  en soluciones acuosas y máxima eficiencia a pH 5,6 [50-54].
- Sensor fluorescente supramolecular para la Histona, una pequeña proteína básica de las cromatinas eucariotas: Un trímero de resorcin[4]areno basado en Ciclofano con Dansilo como Fluoróforo sintetizado exhibe capacidades de reconocimiento de la superficie y detección de fluorescencia hacia la histona [55-57].
- Papel importante en la química de autoensamblaje, entre los cuales el enlace de hidrógeno y la coordinación de metales son las dos interacciones más comunes para obtener estructuras multicomponente [58].
- Actividad antimicrobiana y citotóxica en un experimento in vitro se reveló la relación de estas, con la capacidad de agregación de los resorcin[4]arenos, gracias a que poseen con restos de N-metil-D-glucamina en el borde superior y diferentes grupos químicos en el borde inferior. En comparación con los macrociclos con grupos metilo en el borde inferior, los resorcin[4]arenos con grupos sulfonato parecen

---

poseer propiedades antibacterianas muy similares, pero una actividad hemolítica seis veces menor [59].

- Estabilizador para la preparación de hidrosoles de Nanopartículas de Plata: se utiliza el derivado Octacarboxílico del tetrapentil calix[4]resorcinareno como receptor de las AgNPs, con el tensioactivo Catiónico Bromuro de Cetiltrimetilamonio (CTAB) que conduce a la hidrofobización del hidrosol AgNPs [13,60].
- Complejos Host-Guest: El Tetrafosfonato calix[4]resorcinareno ha sido aislado en su conformación corona con los cuatro grupos P=O apuntando hacia adentro, para la encapsulación de especies catiónicas adaptadas al tamaño. Los estudios de demostrando que es un extractante eficiente y un poderoso ligando para metales alcalinos y cationes de amonio [61].
- Catalizadores: Dos sales de mono-bencimidazolio de resorcin[4]areno se utilizaron como ligandos en reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura y mostraron una buena actividad catalítica para las reacciones de acoplamiento en DMF [13,62-64].
- Detección de aminoácidos: Se ha encontrado que interacciones de resorcin[4]arenos sulfonatados con L- y D-aminoácidos en soluciones acuosas presentan una buena interacción con Prolina, Lisina y otros. También, pueden ser utilizados para la obtención de nanopartículas y así detectar aminoácidos como la Fenilalanina y Leucina [12,65].
- Encapsular fármacos: Los nuevos conjugados de calix[4]resorcinarenos y Metoxi-PEG (Conformación bote y silla) a través de enlaces de Acilhidrazona son un uso potencial como sistemas supramoleculares de administración de fármacos como el Azul de Metileno (actividad fotodinámica) y Dox (citotoxicidad) [66].
- Actividad Quimiosensora: El C-3-nitrofenilcalix[4]resorcinareno (calix-3NO<sub>2</sub>) se utiliza como una técnica simple de detección de iones La(III) (soluble en agua:

metanol) utilizando un espectrofotómetro ultravioleta (UV), por unión selectiva en comparación con otros iones metálicos [67-69].

De acuerdo con lo anterior, se encuentra que los resorcin[4]arenos también son utilizados en interacciones *Host-Guest*, que a su vez permiten un amplio uso como quimiosensores de muchos tipos de cationes, aniones, y moléculas neutras; en este sentido, a continuación, se hace una explicación más detallada sobre este uso de los resorcin[4]arenos.

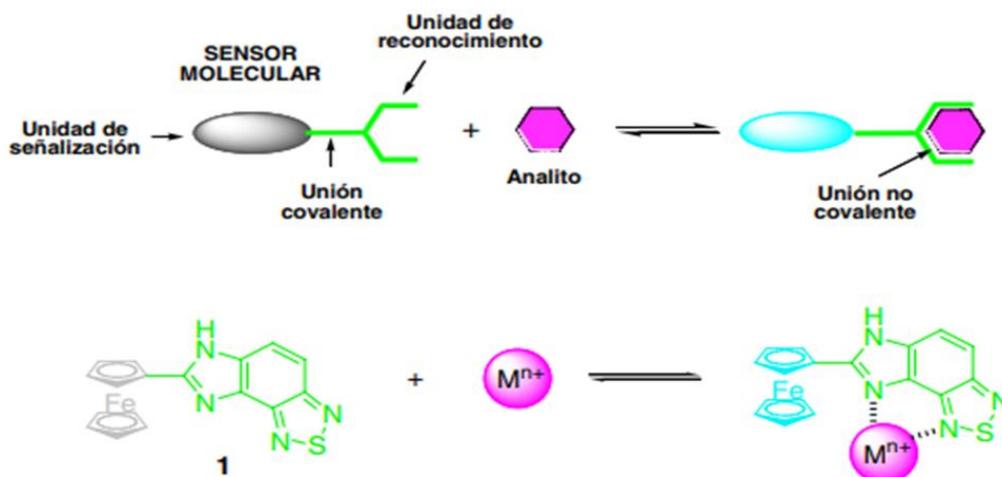
## 1.4 Quimiosensores

### 1.4.1 Generalidades

Un sensor molecular o quimiosensor es un dispositivo que transforma información química, en una señal analíticamente útil. Esta información química, puede originarse a partir de una reacción química del sustrato o analito o de una propiedad física del sistema investigado [70].

También es importante mencionar que un quimiosensor es un componente esencial de un analizador. Además del sensor, el analizador puede contener dispositivos que realizan las siguientes funciones: muestreo, transporte de muestras, procesamiento de señales, procesamiento de datos. Un analizador puede ser una parte esencial de un sistema automatizado [70]. El diseño de un sensor se puede observar en la Figura 1-6, consiste en una unidad de señalización que emite una señal al momento de la interacción de la unidad de reconocimiento y el analito :

Figura 1-6: Diseño de un sensor molecular [71].



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 esté en una mezcla o en una matriz compleja, logrando así que las posibles interferencias de componentes similares no interfieran en el análisis [72].

Adicionalmente, los mecanismos de detección molecular implican un proceso de unión de tipo no covalente que por naturaleza es siempre reversible, o covalente de carácter reversible. Independiente de que sea detectado por un electrodo de pH, una columna de cromatografía o por una interacción antígeno-anticuerpo, todos implican una unión. Por lo tanto, es importante considerar este aspecto al momento de diseñar un sensor molecular y las posibilidades de unión con el analito [73].

### 1.4.2 Características de los quimiosensores

Las características que posee un quimiosensor es la selectividad, la confiabilidad, el tamaño, la rentabilidad y la sensibilidad, que son esenciales en las aplicaciones que deben respaldar el análisis de procesos químicos, resolver circunstancias ambientales como controlar la medición de la calidad del aire y mejorar la recuperación de petróleo.

También, al diseñar sensores se considera la complejidad de producción, el bajo costo, el bajo límite de detección, que sean reversibles y el impacto que pueda generar en el medio ambiente ( o que esté alineado a los doce principios de la química verde) [73].

Además, si se quiere tener una alta afinidad y sensibilidad en la detección de un analito, se necesita considerar los siguientes aspectos [74] , en un receptor :

- a. *Complementariedad*: El receptor, para detectar una molécula debe tener el mayor número de sitios activos y así formar enlaces con carácter electrónico complementario a aquellos que posee el huésped y una complementariedad geométrica.
- b. *Preorganización*: Un receptor con una elevada preorganización experimenta un cambio conformacional mínimo tras el enlace con el huésped, que influye en la estabilidad del complejo.
- c. *Cooperatividad*: Es un fenómeno producido por receptores que presentan diversos sitios de unión. Es decir, que cuando un analito se une a una subunidad del receptor, el resto de las subunidades son estimuladas y se activan para favorecer la interacción de otro analito.
- d. *Efectos del disolvente*: Los disolventes pueden afectar la solubilidad y velocidad de reacción, por lo tanto, la elección del disolvente adecuado permite el control cinético y termodinámico en el proceso de detección.

### 1.4.3 Partes de un quimiosensor

Los quimiosensores están formados por dos unidades funcionales (Figura 1-7) básicas importantes, una parte transductora y una parte receptora que se rige por los siguientes principios [70]:

- **Químicos:** en la que una reacción con la participación del analito da lugar a la señal analítica.
- **Físicos:** No existe una reacción química, pero se da la medición de absorbancia, índice de refracción, conductividad, temperatura o cambio de masa.
- **Bioquímicos:** en el que un proceso bioquímico es la fuente de la señal analítica. Algunos ejemplos típicos son los sensores potenciométricos microbianos o inmunosensores; que pueden ser considerados como un subgrupo de los químicos y se denominan biosensores.

**Figura 1-7:**Partes básicas de un sensor molecular.



#### 1.4.4 Clasificación de quimiosensores

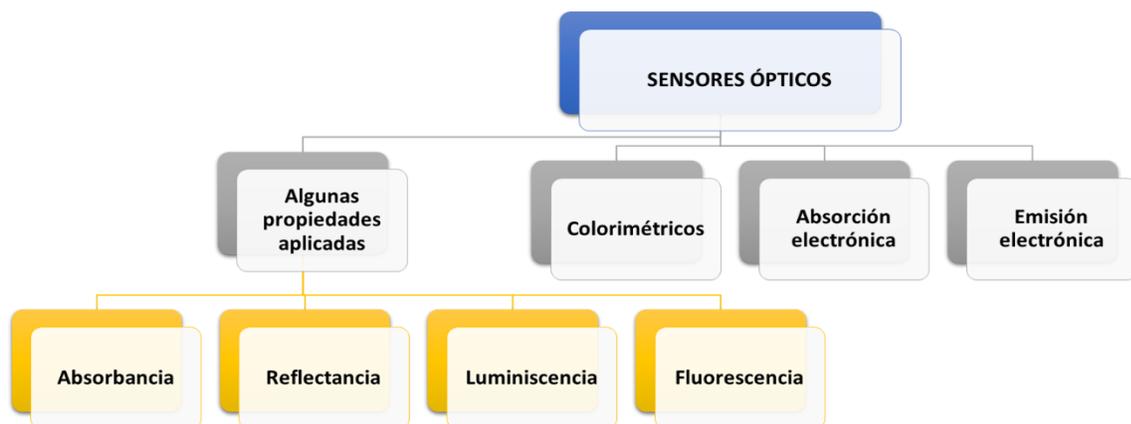
Los sensores moleculares tienen una clasificación muy amplia que va desde su mecanismo de detección, diseño molecular y hasta el tipo de molécula ( anión, catión, moléculas neutras, ion par, etc.) que están diseñados para detectar. Por ende, se plantea la siguiente clasificación de acuerdo con el mecanismo de detección de estos sensores, respuesta de señalización y diseño molecular [70,73]:

##### ▪ Quimiosensores ópticos

Los sensores moleculares ópticos pueden detectar y/o cuantificar la presencia de un analito en un ambiente determinado mediante la producción de una señal óptica. Esta señal óptica puede ser una variación en la intensidad de la luz, un cambio en la longitud

de onda (color), la polarización, la fase o cualquier otra propiedad de la luz. Los sensores ópticos (Esquema 1-6 ) también se clasifican en [75] :

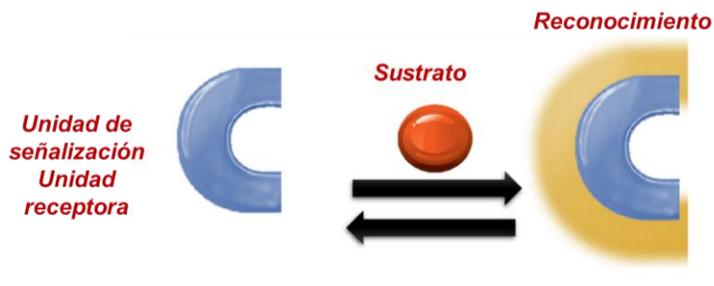
**Esquema 1-6:**Tipos de quimiosensores ópticos [70].



### ▪ Quimiosensores intrínsecos

Este tipo de quimiosensor presenta una unidad receptora que es a su vez la unidad de señalización (Esquema 1-7). Es decir que emite una señal al momento de interactuar con el sustrato o analito sin la necesidad de otra molécula (unidad de señalización) En ocasiones el analito es un  $H^+$ , y se les denomina "indicadores de pH" y si es un ion , se les llama frecuentemente "agente quelante" [74].

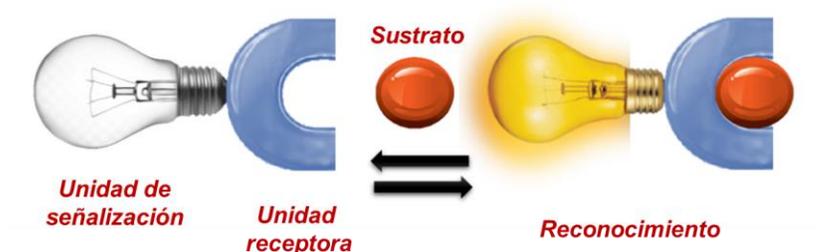
**Esquema 1-7:**Diseño de un quimiosensor Intrínseco.



### ▪ Quimiosensor conjugado

En este caso, la unidad de señalización está directamente integrada o espaciada (Esquemas 1-8,1-9) a través de enlaces covalentes a la unidad receptora. El analito se coordina de forma reversible al centro de reconocimiento, generando un cambio en las propiedades de la unidad de señalización que demuestra la interacción entre él y el receptor.

**Esquema 1-8:** Diseño de un quimiosensor conjugado directamente integrado.



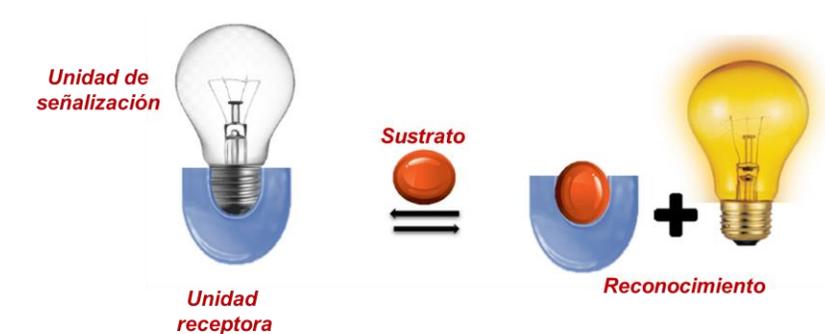
**Esquema 1-9:** Diseño de un quimiosensor conjugado directamente espaciado.



### ▪ Quimiosensor ensamblado

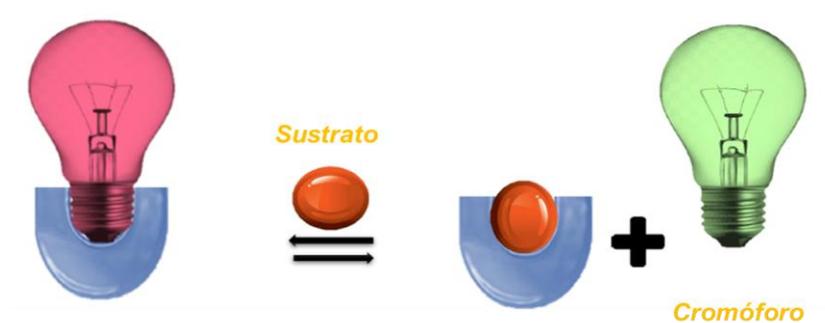
Un sensor molecular ensamblado forma un complejo supramolecular entre la unidad de señalización y la unidad de reconocimiento (Esquema 1-10). Una vez que se añade un anión a la disolución del sistema formado, se genera una reacción de desplazamiento en la cual la unidad receptora forma un complejo con el analito y la unidad de señalización se desplaza hacia la disolución.

**Esquema 1-10:** Diseño de un quimiosensor ensamblado.



- **Quimiosensores colorimétricos o cromogénicos:** La colorimetría es un método de transducción simple utilizado en quimiosensores desde hace décadas. Estos consisten en que la interacción con el analito es reflejada en los cambios de las bandas de absorción visibles que producen cambios de color (Esquema 1-11), considerando que los colorantes orgánicos presentan bandas de absorción en la región entre 380 y 770 nm [75]. Su fortaleza se basa en la facilidad de detección del analito a simple vista sin necesidad de utilizar equipos y personal sofisticado y costosos, aunque hoy en día esto también se realiza por métodos espectroscópicos. Este tipo de técnica espectroscópica ha estado incrementando y es muy común en muchas investigaciones analíticas.

**Esquema 1-11:** Diseño de un quimiosensor cromogénico.



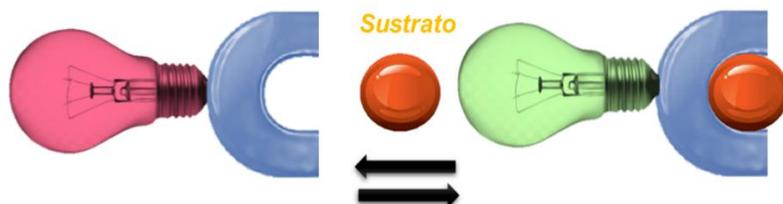
Dentro de la subclasificación de los quimiosensores cromogénicos existen los quimiosensores cromogénicos intrínsecos, donde el cromóforo puede unirse reversiblemente al analito con un cambio perceptible de color (Esquema 1-12).

**Esquema 1-12:** Diseño de un quimiosensor cromogénico intrínsecos.

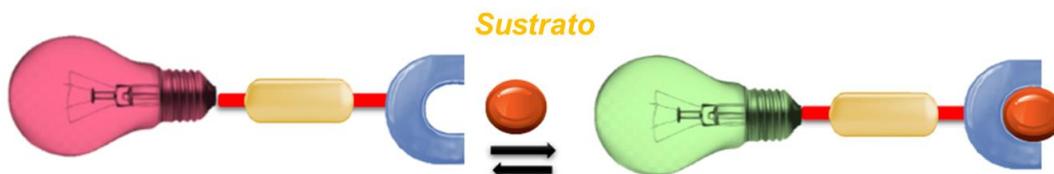


También se habla de los quimiosensores cromogénicos directamente integrados o espaciados (Esquemas 1-13,1-14) por enlaces covalentes, donde hay cambio en las propiedades fotofísicas de los cromóforos durante la interacción con los analitos.

**Esquema 1-13:** Diseño de un quimiosensor cromogénico directamente integrado.

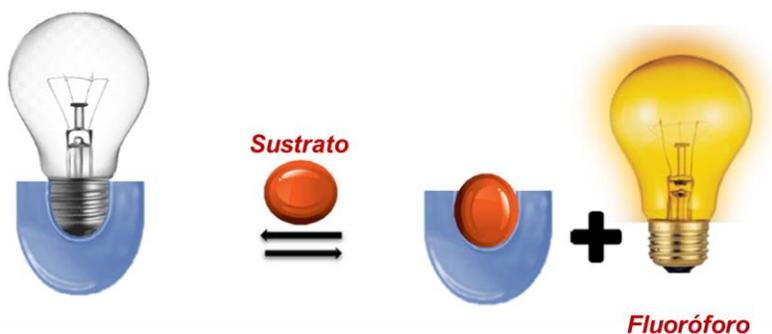


**Esquema 1-14:** Diseño de un quimiosensor cromogénico directamente espaciado.



Finalmente, como parte de los cromogénicos están los quimiosensores fluorogénicos (Esquema 1-15), que son dispositivos que poseen la capacidad de interactuar selectiva y reversiblemente con el analito, considerando el cambio simultáneo en la fluorescencia.

**Esquema 1-15:** Mecanismo de un Fluoróforo en quimiosensores ensamblados.



### 1.4.5 Uso de quimiosensores

Después de conocer los diferentes tipos de quimiosensores, es interesante conocer el uso de estos en distintos campos de la ciencia, que va desde la detección de iones hasta la detección de moléculas orgánicas y biomoléculas para fines particulares. Para cumplir con ese fin, se han empleado distintas estrategias como sensores moleculares en disolución, quimiosensores en forma de nanopartículas o soportadas sobre diferentes matrices como polímeros o zeolitas. También, se han empleado quimiosensores para la detección de analitos de importancia clínica o la liberación controlada de algunos fármacos, para la detección y cuantificación de algunos metales de transición como el cobre, zinc, hierro o cobalto, que ha tenido un gran impacto y uso en las últimas décadas, a nivel biológico impacta en la remediación de cuerpos de agua o suelos por presencia de algunos metales que son los principales contaminantes, en la detección de drogas ilegales o fármacos controlados y cuantificación del nivel de alcohol como medida de prevención y seguridad [73].

También es importante destacar la versatilidad del diseño y del uso de los sensores moleculares que de una forma u otra está inmersa en la vida diaria de todos por medio de

la tecnología; como es el impresionante caso de los sensores moleculares que se emplean en aparatos portátiles con aplicaciones móviles para detectar la presencia de contaminantes en el agua, alimentos, aire y en el monitoreo en tiempo real de parámetros fisiológicos como el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares, entre otras [73].

Al nivel biológico es sumamente importante la detección y cuantificación de especies de importancia clínica, por su trascendencia directa en la salud, ya sea de animales o de seres humanos, por lo tanto, los estudios sobre este tema han ido en aumento. Es el caso de la utilización de quimiosensores en la liberación de fármacos e identificación de otras sustancias, que es la posibilidad de estos de favorecer la liberación controlada de algunas sustancias como fármacos, colorantes, esencias aromáticas o saborizantes [76].

Estas aplicaciones impactan fuertemente en la industria cosmetológica, farmacéutica y alimentaria, y se pueden mencionar algunos interesantes como el uso de ciclodextrinas para controlar la liberación del fármaco digoxina que se usa habitualmente en pacientes con problemas cardíacos [77].

También existen muchas estrategias para detectar y cuantificar la presencia de metales en una determinada muestra. Considerando las características mencionadas anteriormente, de un quimiosensor, se han desarrollado sensores colorimétricos para la detección de metales basado en nanopartículas de plata (AgNPs) funcionalizadas con el ácido 8-amino octanoico (AAO), denominadas AgNPs-AAO, altamente confiable y selectivo para la detección del anión dicromato  $(Cr_2O_7)^{-2}$  en medio acuoso [78].

En vista de todo lo anterior, cada vez se hace más relevante en el campo de la Química supramolecular, la necesidad de aplicar herramientas de reconocimiento de moléculas o iones metálicos en soluciones. Por lo tanto, existen interacciones entre dos moléculas, como las interacciones hidrofílicas, fuerzas de interacción van der Waals y las fuerzas de interacción dipolo-dipolo, que son consideradas las mayores fuerzas para el fenómeno de inclusión.

Es por esta razón, desde el marco de esta investigación se estudia la importancia de poder sustituir o modificar la estructura de un receptor, como es el caso de los resorcin[4]arenos, que, por su capacidad de funcionalización tanto en el borde superior

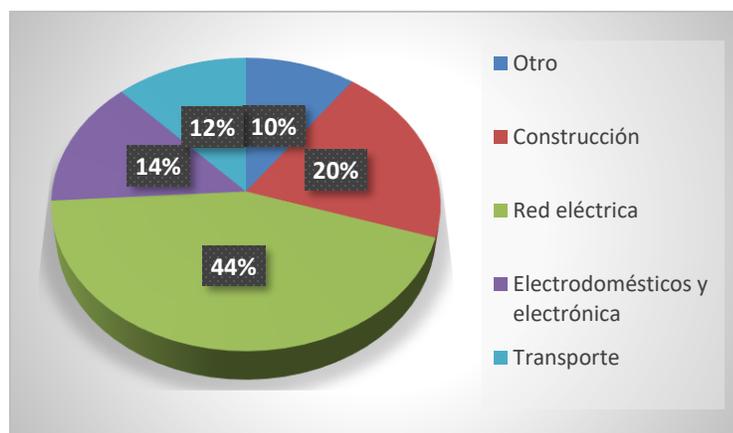
como en el borde inferior debido a los grupos funcionales existentes en sus estructuras, pueden tener un alto criterio de selectividad y cambiar el tamaño de su cavidad; con el objetivo de aplicarlo como un quimiosensor para detectar ion cúprico, ya que gracias a estas modificaciones los resorcin[4]arenos puede interactuar de diferentes formas y selectividades, permitiendo que actúen muy bien como quimiosensores [34].

## 1.5 El Cobre: Un metal de importancia biológica

### 1.5.1 Generalidades

El cobre es un oligoelemento vital para el desarrollo de la salud de los seres humanos, los animales y las plantas. También es utilizado en distintas actividades humanas cotidianas (Figura 1-8) como el transporte, en construcción, electrodomésticos y electrónica, y red eléctrica [79]. Por lo tanto, se considera que el límite máximo tolerable por litro de agua está entre 1,5-2 mg de cobre; límite que puede ser sobrepasado posiblemente en algunos lugares, como indica el Servicio Geológico Colombiano (SGC), como la zona del Tolima, Santafé de Antioquía, Mocoa y Valí donde se encuentran los espacios de mayor producción de cobre a nivel nacional [80], y a nivel mundial, los espacios de mayor producción de cobre, están Chile, seguido de Perú, República democrática del Congo y China [81] y por ende, estos lugares son los principales protagonistas como promotores de la contaminación ambiental.

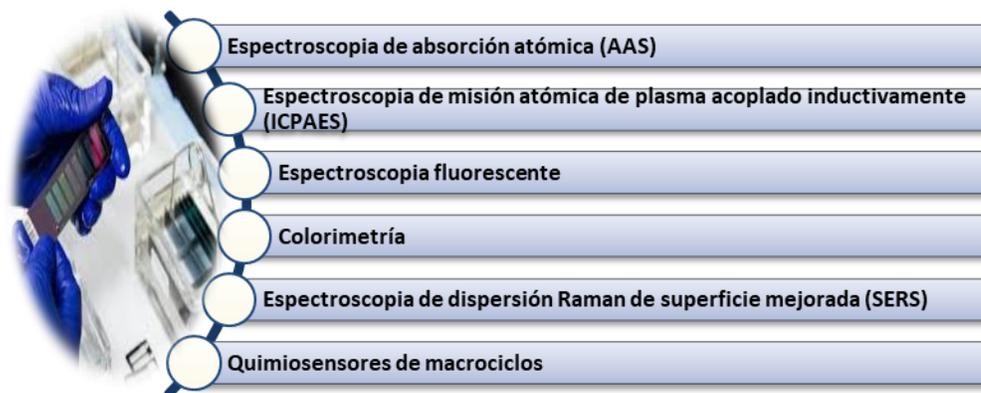
**Figura 1-8:** Principales usos finales del cobre [79].



## 1.5.2 Efectos del Cobre en el medio ambiente

Debido al uso excesivo de este metal en las industrias agrícolas y en otras actividades humanas, se presenta una alta concentración de cobre en el medio ambiente que irrumpe por medio del polvo, humo y desechos en la cadena alimentaria, afectando la vida vegetal con la estimulación en la formación de radicales hidroxilos que causan estrés en las plantas y a consecuencia de ello, incrementan la respuesta hacia los antioxidantes [82], en cuanto a los animales, puede generar un alto riesgo en la salud y en el caso de los humanos, una alta acumulación de iones cúprico puede generar enfermedades como Menke, Alzheimer [83], Wilson, priones y Parkinson [84]. Por lo tanto, ha sido necesario la implementación de métodos analíticos convencionales para la detección de iones cúprico, que a pesar de su selectividad y precisión requieren mucho tiempo para la preparación de la muestra, necesitan instrumentos y materiales costosos, así como personal bien capacitado, los cuales se mencionan a continuación en la Figura 1-9 [84]:

**Figura 1-9:** Métodos convencionales para la detección de cobre.



Con referencia a lo previamente explicado, desde el marco experimental de esta investigación se desarrolla una metodología complementaria eficaz para la detección de ion cúprico en solución, que puede realizarse en tiempo real, es de bajo costo y no requiere una capacitación compleja. Por ende, se sintetiza el tetra(pentil)resorcin[4]areno, que es funcionalizado en el borde superior con una reacción de diazotación con la sal de diazonio del ácido *p*-aminobenzoico, para posteriormente analizar la interacción de este con el ion

cúprico por medio de espectroscopía UV-vis y así evaluar la actividad quimiosensora del resorcin[4]areno monodiazotado en solución.

## **2. Técnicas generales aplicadas**

### **2.1 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)**

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se obtuvieron en un espectrómetro BRUKER Avance 400 operado a 400,130 MHz para  $^1\text{H}$  y 100,634 MHz para  $^{13}\text{C}$ . Como disolvente deuterado se utilizó el DMSO- $d_6$ . Los desplazamientos químicos se reportan  $\delta$  (ppm), utilizando en cada experimento la señal residual del disolvente.

### **2.2 Espectroscopia de infrarrojo (IR)**

Los espectros IR fueron tomados en un espectrómetro Thermo Fisher Scientific iD1 Nicolet iS5 IR con accesorio ATR de seleniuro de zinc (ZnSe) y dado en  $\text{cm}^{-1}$  (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA).

### **2.3 Espectroscopia UV-vis**

Los espectros de UV-Vis se obtuvieron en un espectrofotómetro EMC-11-UV en la región comprendida entre 400-800 nm.

### **2.4 Cromatografía Líquida de Alta Resolución en Fase Reversa (RP-HPLC)**

Para las muestras de calix[4]resorcinarenos los análisis de RP-HPLC fueron efectuados con una columna C18 (Merck, Kenilworth, 64271 darsmstadt, Germany 100-4.6 mm) en un equipo Hitachi 1210 autosampler con detector UV a longitud de onda de 280 nm. El análisis fue un gradiente lineal %B (ACN+TFA 0,05 %) 20-100% en 18 min.

## **2.5 Cromatografía en Capa Delgada (CCD)**

Se empleó como fase estacionaria Silica de la casa Merck, en cromatofolios de 0,25 mm de espesor y diámetro de partícula de 10 µm. Como eluyente se empleó una mezcla de disolventes de benceno, agua y ácido acético, proporciones mencionadas en la parte experimental y cámara UV y/o vapor de yodo como agentes de revelado.

## **2.6 Cromatografía en Columna (CC)**

Se empleó 1 g del producto crudo en una columna de aproximadamente 30 cm de longitud con Silica gel 60. Como eluyente se utilizó una mezcla de solventes de Benceno (84,29%), ácido acético (15,3%) y agua (0,04%).

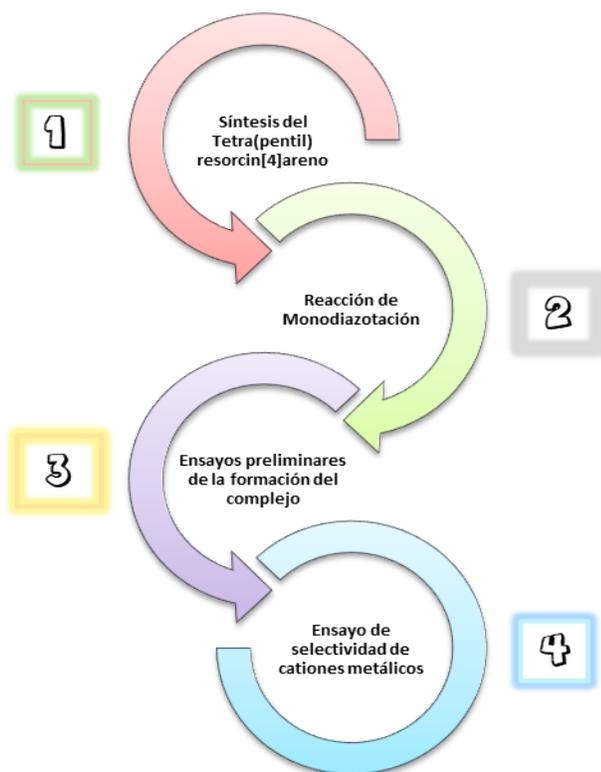
## **2.7 Espectrometría de masas (LC/MS)**

Para la espectrometría de masas (LC/MS), las muestras se centrifugaron a 15.000 rpm durante 3 minutos a temperatura ambiente, el sobrenadante se diluyó 1000 veces, y 2 µL se analizaron en un Bruker Impact II LC/MS Q-TOF equipado con Ionización (ESI) en modo positivo.

### 3. Metodología

La metodología de este trabajo de investigación se llevó a cabo en las siguientes cuatro etapas experimentales planteadas en el siguiente esquema:

**Esquema 3-1:** Etapas de la metodología planteada.



#### 3.1 Reactivos

Los reactivos empleados durante el desarrollo de los distintos experimentos de la tesis y no se purificaron previamente por ser de grado analítico, como: Resorcinol 99 % de Sigma-Aldrich, Hexanal 98 % de Sigma-Aldrich, Etanol Absoluto 99,9 %, Agua destilada, Nitrito

de Sodio 99 % de Sigma-Aldrich, Acido P-amino benzoico 99 % de Sigma-Aldrich, Ácido clorhídrico 37 % de Sigma-Aldrich, Dimetilsulfóxido-D6 99,8 %, Silica gel Ultrapuro de Thermo Scientific, Carbonato de sodio, Bicarbonato de Sodio, Sales de  $Mg^{+2}$ ,  $Pb^{+2}$ ,  $Ba^{+2}$ ,  $K^{+}$ ,  $Zn^{+2}$ ,  $Ni^{+2}$ ,  $Mn^{+2}$ ,  $Al^{+3}$ ,  $Cr^{+3}$ ,  $Ca^{+2}$ ,  $Cd^{+2}$  y  $Hg^{+2}$ , Tetrahidrofurano 99 % de Sigma-Aldrich, Piridina , Benceno 99,5% Sigma-Aldrich y Ácido acético 99 % de Sigma-Aldrich.

## 3.2 Síntesis del tetra(pentil)resorcin[4]areno (1)

Para la primera etapa se sintetiza el resorcin[4]areno con una solución de Resorcinol (0,01 mmol) en Etanol /H<sub>2</sub>O se le agregó gota a gota lentamente Ácido Clorhídrico 37% (5 mL) a flujo constante. Luego, Hexanal (0,008 mmol) fue agregado gota a gota. Después, se aumentó la temperatura hasta 300 °C y permaneció en reflujo por 5 h y en agitación constante. El precipitado obtenido se filtra al vacío y se lava con agua; después se secó al vacío y se caracterizó por FT-IR, UV-VIS, RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C.

**C-tetra(pentil)calix[4]resorcinareno (1):** Se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento de 68%. Punto de fusión > 250 °C (descomposición). FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3170 (O-H), 1171 (C-O), 2952 (C-H, alifático) y 3090 (C-H-aromático); RMN-<sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>, δ (ppm): 0,89 (t, 12H, J = 8 z, CH<sub>3</sub>), 1,26 (m, 24H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1,95 (m, 8H, -CH<sub>2</sub>-), 4,17 (t, 4H, -CH-), 6,13 (s, 4H orto a OH), 7,10 (s, 4H meta a OH), 8,94 (s, 4H, OH); RMN-<sup>13</sup>C, δ (ppm): 14,3 (CH<sub>3</sub>), 22,6 (CH<sub>2</sub>), 27,8 (CH<sub>2</sub>), 31,8 (CH<sub>2</sub>), 33,3 (CH<sub>2</sub>), 34,3 (CH), 102,7, 123,4, 125,1 y 152,0.

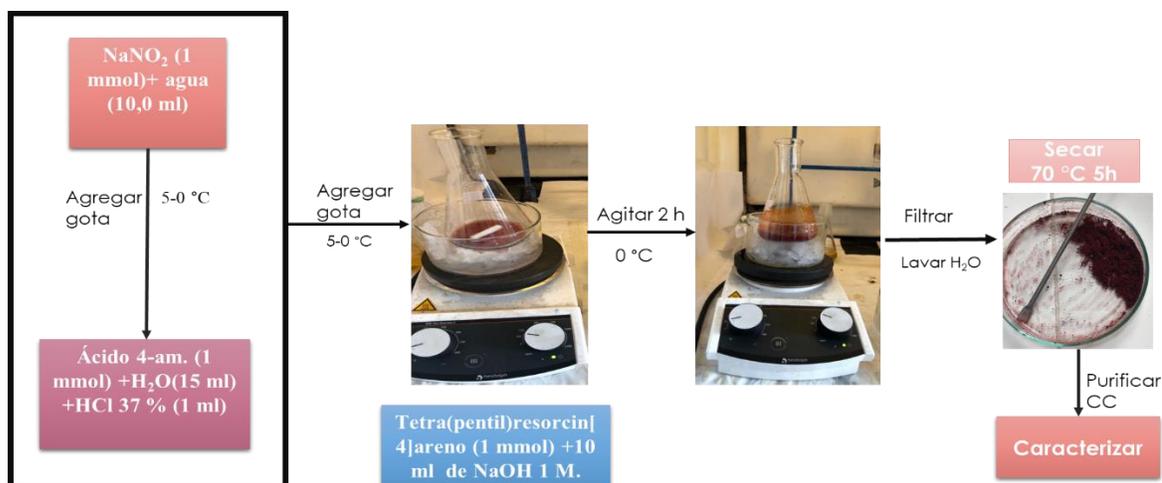
## 3.3 Reacción de Monodiazotación

Para la metodología de diazotación del tetra(pentil)resorcin[4]areno, se plantea trabajar inicialmente dos metodologías descritas en la literatura. El aspecto principal para tener en cuenta en la adaptación tiene que ver con los ajustes estequiométricos para lograr la monofuncionalización. Las metodologías [85-89] son las siguientes:

### 3.3.1 Metodología A: NaOH/H<sub>2</sub>O

Preparar una disolución de Ácido 4-aminobenzoico (0.4 mmol) en 3 mL de HCl 37% y 18.5 mL de H<sub>2</sub>O, enfriar a 0 °C y adicionar gota a gota una disolución de NaNO<sub>2</sub> (0.4 mmol en 2 mL H<sub>2</sub>O) manteniendo la temperatura inferior a 5 °C. La sal de diazonio se adiciona a una disolución básica (5,2 mmol NaOH/6 mL H<sub>2</sub>O) de tetra(pentil)resorcin[4]areno (0,4 mmol). Durante la adición, se debe mantener la temperatura entre 0-5 °C y posteriormente se debe dejar en agitación durante 4 h. Posteriormente se induce la precipitación con HCl 37%, el producto (**2**) se filtra al vacío y se lava con H<sub>2</sub>O ( Esquema 3-2). Finalmente, el sólido se debe secar en condiciones suaves y se caracteriza por FT-IR, UV-VIS, RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C.

**Esquema 3-2:** Metodología A aplicada para la reacción de diazotación de **1**.



### 3.3.2 Metodología B : THF/ Piridina

Adicionar gota a gota una disolución de NaNO<sub>2</sub> (2 mmol/2 mL H<sub>2</sub>O) a una disolución de Ácido 4-aminobenzoico (2 mmol/0,5 mL HCl 37% y 7 mL H<sub>2</sub>O) a 0°C, con agitación constante para la formación de la sal de diazonio. Esta solución se adiciona gota a gota a una disolución de tetra(pentil)resorcin[4]areno (2 mmol-mezcla de Piridina: THF (5:2)), manteniendo la temperatura a 0°C y con agitación constante. Después de agitar 15 min en un baño de hielo, se deja reaccionando a temperatura ambiente por 24 horas. Filtrar y lavar

con H<sub>2</sub>O. Al igual que el caso anterior, el secado del precipitado (**2**) se debe realizar en condiciones suaves y se caracteriza por FT-IR, UV-VIS, RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C .

**(4-carboxifenil)azoresorcina[4]areno(corona) (2a)**: Se obtuvo un sólido rojo con un rendimiento de 41,11%. Punto de fusión > 250 °C (posición de descomposición). FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3350 (O-H), 1154 (C-O), 2855 (C-H, alifático), 3095 (C-H-aromático), 1694 (C=O) y 1164 (-N=N-) ; RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>, δ (ppm): 0,85 (t, 12H, J = 8 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,22 (m, 24H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1,91 (m, 8H, -CH<sub>2</sub>-), 4,13 (t, 4H, CH), 5,87 (s, 3H orto a OH), 7,38 (s, 4H meta a OH), 7,70 (d, 2H, orto a COOH), 7,99 (d, 2H, meta a COOH), 8,03 (s, 8H, OH), 14,20 (s, 4H, (COOH)). RMN <sup>13</sup>C, δ (ppm): 14,39 (CH<sub>3</sub>), 21,53 (CH<sub>2</sub>), 22,55 (CH<sub>2</sub>), 22,48 (CH<sub>2</sub>), 29,47 (CH<sub>2</sub>), 31,75 (CH), 105, 128,71, 128,78, 131,15, 133,49, 152,3, 167,54 y 172,50 (COOH). El análisis por LC/MS mostró una señal m/z = 230,24 correspondiente a [M+4H]<sup>4+</sup>, la m/z calculada es 229,12.

**(4-carboxifenil)azoresorcina[4]areno(silla)(2b)**: Se obtuvo un sólido rojo con un rendimiento de 25,55% .Punto de fusión > 250 °C (descomposición). FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3175 (O-H), 1154 (C-O), 2855 (C-H, alifático), 3065 (C-H-aromático), 1694 (C=O) y 1146 (-N=N-).RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>, δ (ppm): 0,73 (t, 12H, J = 8 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,15 (m, 24H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1,91 (m, 8H, -CH<sub>2</sub>-), 4,11 (t, 4H, CH), 6,04 (s, 2H orto a OH), 6,29 (s, 1H orto a OH), 7,05 (s, 2H meta a OH), 7,79 (s, 2H meta a OH), 7,81 (d, 2H, orto a COOH), 7,96 (d, 2H, meta a COOH), 8,77 (s, 6 H, OH), 10,78 (s, 2 H, OH), 12,56 (s, 4H,(COOH)). RMN <sup>13</sup>C, δ (ppm): 13,7 (CH<sub>3</sub>), 21,8 (CH<sub>2</sub>), 29,4 (CH<sub>2</sub>), 31,1 (CH<sub>2</sub>), 31,9 (CH<sub>2</sub>), 34,5 (CH), 103,4, 116,2, 128,3, 128,7, 130,1, 130,5, 131,5, 133,0, 157,7 y 166,9 (COOH). El análisis por LC/MS mostró una señal m/z = 228,26 correspondiente a [M+4H]<sup>4+</sup>, la m/z calculada es 229,12.

**Ácido 6-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3,4'-dicarboxílico (3)**:Se obtuvo un sólido naranja con un rendimiento de 13,33 % .Punto de fusión > 223 °C (descomposición). FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2852 (O-H), 1220 (C-O), 2550 (C-H-aromático), 1504 (C=C -aromático), 1693 (C=O). RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>, δ (ppm): 6,00 (s, 1H meta a OH, (CH)), 6,35 (d, orto a OH, (CH)), 7,37(s, 2H meta a COOH, (CH)), 7,63 (d, 2H orto a COOH, (CH)) y 7,98 (d, meta 1 H meta OH, (CH)). El análisis por LC/MS mostró una señal m/z = 257,01 correspondiente a [M+H]<sup>+</sup>, la m/z calculada es 257,05.

### 3.3.3 Purificación del crudo de la reacción de diazotación de **1** por Cromatografía en Columna

Después de obtener el producto crudo de la reacción de diazotación de **1**, así como que presenta una solubilidad en acetona y Dimetil sulfóxido; se purifica por cromatografía en columna con una fase estacionaria de Silica gel 60 Duran y una fase móvil con Benceno (84,29%) /ácido acético (15,3%) y agua (0,04%) .Una vez se realiza la purificación se procede a realizar un análisis cromatográfico por HPLC con un gradiente lineal y fase reversa con %B = ACN + TFA 0,05 % .

## 3.4 Ensayos preliminares de la formación del complejo

### 3.4.1 Ensayo de selectividad de cationes metálicos

Determinar la selectividad de un quimiosensor para un analito en particular es un parámetro muy importante en aplicaciones analíticas y para evaluar esta selectividad para cationes metálicos del producto de la diazotación, incluido el cobre, se realizó un ensayo en el cual se agregaron cationes metálicos de diferentes concentraciones, con una relación 1/1 en volumen con la solución del resorcin[4]areno monodiazotado y las absorbancias máximas se obtuvieron a 720 nm en el espectrofotómetro UV-vis (Tabla 3.1).

**Tabla 3-1:**Absorbancias de **2a** con cada uno de los cationes metálicos.

Catión	Concentración(M)
<i>Mg</i> <sup>+2</sup>	0,002
<i>Pb</i> <sup>+2</sup>	0,002
<i>Ba</i> <sup>+2</sup>	0,002
<i>K</i> <sup>+</sup>	0,004
<i>Zn</i> <sup>+2</sup>	0,003
<i>Ni</i> <sup>+2</sup>	0,002
<i>Mn</i> <sup>+2</sup>	0,002
<i>Al</i> <sup>+3</sup>	0,002
<i>Cr</i> <sup>+3</sup>	0,002
<i>Ca</i> <sup>+2</sup>	0,003
<i>Cd</i> <sup>+2</sup>	0,002
<i>Hg</i> <sup>+2</sup>	0,002
<i>Cu</i> <sup>+2</sup>	0,002

### 3.4.2 Preparación de soluciones de 2a a distintos pH

Se pesa 1 mg de **2** sintetizado y se completa a volumen en un balón de 10 mL con agua. Agitar hasta observar una mezcla homogénea. Se repite el mismo procedimiento con solución buffer de Carbonato y Bicarbonato de Sodio de 0,5 M a pH 4,6,8 y 10. Se observa en cuál solución, **2a** presenta una mayor solubilidad.

### 3.4.3 Interacción de ion cúprico con Azoresorcinareno a diferentes pH

Una vez preparadas las soluciones a distintos pH con **2a** y **2b**, se transfiere 5 mL de cada uno a diferentes viales y se agrega 5 mL de una Solución de Sulfato de Cobre. Se observa si presenta un cambio de coloración y/o formación de precipitado. Se toma el espectro UV desde 400 a 800 nm en el espectrofotómetro UV-VIS de cada una de las soluciones.

### 3.4.4 Ensayo de la formación del complejo con distintas concentraciones de ion cúprico

Se preparan diez soluciones (Tabla 3-2) con 1 mg de **2a** cada una, a un pH 10.0. Luego, se transfiere 2.5 mL a cada balón aforado de 5 mL y se agrega de 10 -120- $\mu$ L de una Solución de Sulfato de Cobre, progresivamente. Posteriormente, se observa el cambio en la coloración y se obtienen los espectros UV-vis a un rango de 400 a 800 nm en el espectrofotómetro [84].

**Tabla 3-2:** Datos de las soluciones realizadas con su respectiva absorbancia a 720 nm.

Muestra	Concentración	Absorbancia
1	$3,48 \times 10^{-6}$	0,109
2	$6,93 \times 10^{-6}$	0,168
3	$1,03 \times 10^{-5}$	0,256
4	$1,37 \times 10^{-5}$	0,324
5	$1,70 \times 10^{-5}$	0,39
6	$2,03 \times 10^{-5}$	0,441
7	$2,36 \times 10^{-5}$	0,582
8	$2,69 \times 10^{-5}$	0,662
9	$3,01 \times 10^{-5}$	0,726
10	$3,33 \times 10^{-5}$	0,867

### 3.4.5 Relación estequiométrica del complejo por el Método de Job

Para determinar experimentalmente la relación estequiométrica entre **2a** y el ion cúprico se aplica el método de Job que se basa en la realización de una serie de reacciones empleando cantidades diferentes y concentraciones iguales de cada reactivo (Tabla 3-3), pero manteniendo constante la cantidad total de ambos. Para luego medir una variable relacionada con la masa como la absorbancia y representada gráficamente contra las cantidades de volumen de los reactivos [90,91].

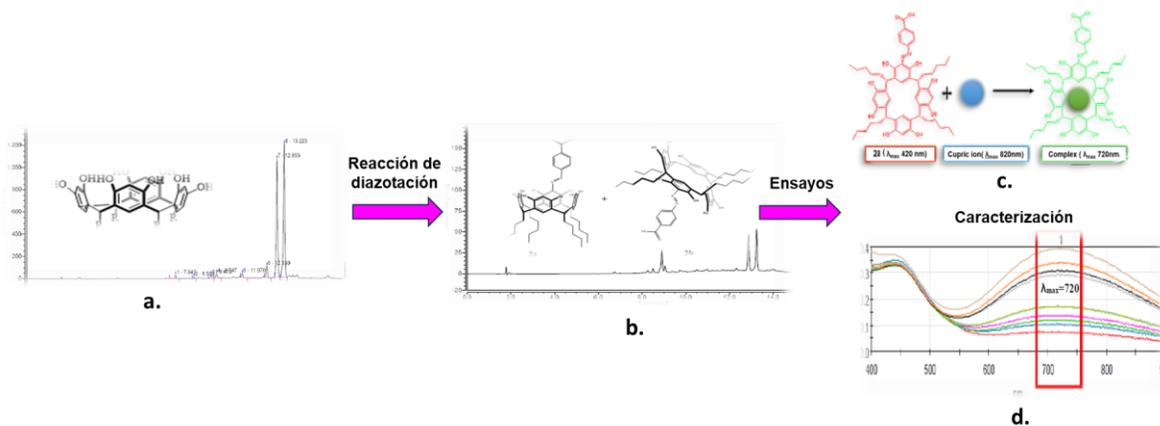
**Tabla 3-3:** Soluciones preparadas para aplicar el Método de Job .

	<b>Volumen(mL) 2a</b>	<b>Volumen(mL) Cu<sup>+2</sup></b>
<b>1</b>	3	0
<b>2</b>	2,7	0,3
<b>3</b>	2,4	0,6
<b>4</b>	2,1	0,9
<b>5</b>	1,8	1,2
<b>6</b>	1,5	1,5
<b>7</b>	1,2	1,8
<b>8</b>	0,9	2,1
<b>9</b>	0,6	2,4
<b>10</b>	0,3	2,7
<b>11</b>	0	3

## 4. Discusión de resultados

Los resultados de la presente tesis de maestría fueron divididos en cuatro etapas, conforme al esquema 4-1. La primera etapa (a), consiste en la síntesis del tetra(pentil)resorcin[4]areno por la metodología convencional. La segunda etapa (b), corresponde a la reacción de diazotación del tetra(pentil)resorcin [4] areno, correspondiente a la obtención del resorcinareno funcionalizado. La tercera etapa (c), compete a los ensayos de formación del complejo de cobre con el resorcinareno monodiazotado. Por último, la cuarta etapa(d), que concuerda con la caracterización del complejo formado.

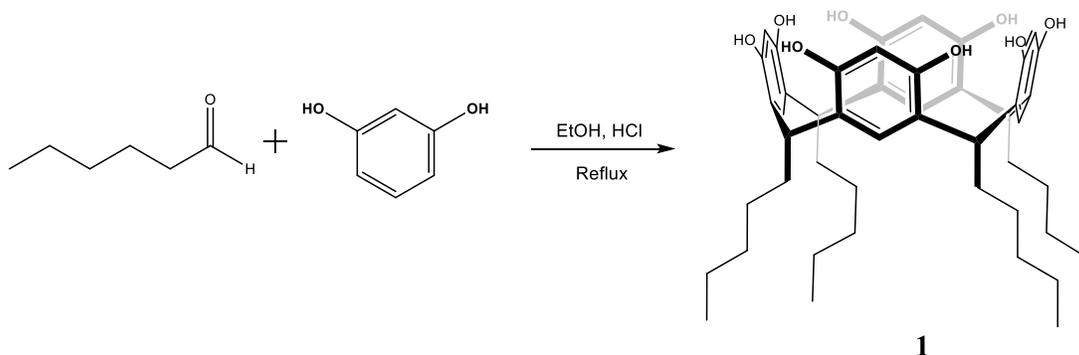
**Esquema 4-1:**Resumen gráfico de la tesis de maestría: **a.** Síntesis convencional del tetra(pentil)resorcin[4],**b.** Reacción de diazotación del tetra(pentil)resorcin [4] areno, **c.** Ensayos de formación del complejo y **d.** Caracterización del complejo formado.



## 4.1 Síntesis del resorcin[4]areno

Al momento de sintetizar el tetra(pentil)resorcin[4]areno (**1**), con el fin de que sea utilizado como sustancia de partida para la reacción de monodiazotación, se obtuvo un rendimiento muy satisfactorio del 66,7%. Para la síntesis del compuesto **1** se llevó a cabo el procedimiento descrito anteriormente, por su alto rendimiento y efectividad [38-41]; que involucra la reacción de ciclocondensación catalizada por el ácido clorhídrico, entre resorcinol y el aldehído alifático Hexanal utilizando Etanol/agua como solvente (Esquema 4-2). Una vez que se obtuvo el producto de la reacción por precipitación con agua por el cambio de polaridad en el sistema, un sólido amarillo, se seca a 50° C por 5 horas, y las características estructurales del tetra(pentil)resorcin[4]areno (**1**) se determinaron mediante técnicas espectrales, incluidas RMN-<sup>1</sup>H-, RMN-<sup>13</sup>C y FT- IR.

**Esquema 4-2:** Síntesis del tetra(pentil)resorcin[4]areno (**1**).



De esta manera, el espectro FT-IR de **1** mostró las absorciones esperadas para los grupos funcionales que posee el mismo, como estiramiento del enlace C-O ( $1171\text{ cm}^{-1}$ ) estiramiento del enlace C-H de anillo aromático ( $3090\text{ cm}^{-1}$ ), estiramiento del C-H alifático ( $2952\text{ cm}^{-1}$ ).estiramiento del enlace O-H ( $3170\text{ cm}^{-1}$ ) (Anexo 1).

Igualmente, se obtiene el espectro RMN-<sup>1</sup>H (Anexo 2) de **1**, donde se muestran señales de la zona alifática a 0,89 ppm que integran para 12 protones correspondientes a los metilos (CH<sub>3</sub>), un multiplete en 1,26 ppm que integra para 24 protones correspondiente a

los protones de  $(\text{CH}_2)_3$  de la cadena alifática, la señal 1,95 ppm que integra para 8 protones correspondiente a los protones  $\text{CH}_2$  vecinos al puente metino y se observan un singlete a 4,17 ppm que integrarían para los cuatro protones  $(\text{CH})$  del puente metino. En el campo bajo del espectro se encuentran señales que caracterizan la zona aromática, singletes a 6,13 y 7,10 ppm que integra para los cuatro protones en la posición *orto* y *meta* a los grupos Hidroxilos del residuo de Resorcínol, respectivamente; y a 8,94 ppm señal que integra para los ocho protones de los grupos hidroxilos (Tabla 4-1).

Estas señales confirman la presencia de los grupos característicos de **1** y así su conformación estructural; que en este caso es el conformero *corona*.

**Tabla 4-1:**Desplazamientos químicos de **1** para RMN- $^1\text{H}$  y RMN- $^{13}\text{C}$ .

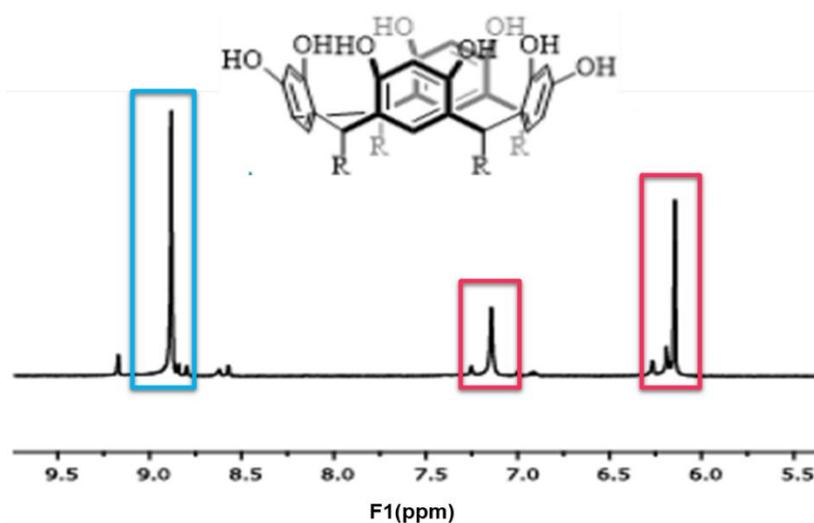
Estructura del tetra(pentil)resorcín[4]areno (Protón)	Protón	RMN- $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm)	Carbono	RMN- $^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm)
	<i>a</i>	0,89	<i>a</i>	14,3
	<i>b</i>	1,26	<i>b</i>	22,6
	<i>c</i>	1,26	<i>c</i>	27,8
	<i>d</i>	1,26	<i>d</i>	31,8
	<i>e</i>	1,95	<i>e</i>	33,3
	<i>f</i>	4,17	<i>f</i>	34,3
	<i>g</i>	7,10	<i>g</i>	102,7
	<i>h</i>	6,13	<i>h</i>	123,4
	<i>i</i>	8,94	<i>i</i>	102,7
	<i>j</i>		<i>j</i>	152,0
	<i>k</i>		<i>k</i>	125,1
<i>l</i>		<i>l</i>	152,0	

En el caso del espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de **1** (Tabla 4-1) (Anexo 3 ) se observaron en el campo alto, correspondiente a la región alifática, las señales de los carbonos de la cadena de pentilo con 14,3, 22,6, 27,8, 31,8 y 33,3 ppm. Y el carbono correspondiente al puente metino presentó un desplazamiento químico de 34,3 ppm. En cuanto a los carbonos de la región aromática se observaron cuatro señales, de las cuales, la señal en 102,7 ppm corresponde a los dos carbonos de la unidad de resorcínol enlazados a los carbonos de los puentes metino, la de 123,4 ppm integra para el carbono ubicado en la posición *meta* a los carbonos enlazados a los grupos hidroxilos, así como la señal en 125,1 ppm que integra para el carbono ubicado en la posición *orto* a los carbonos enlazados a los grupos

hidroxilos y por último, se observa la señal en 152,0 ppm que de los carbonos enlazados a los grupos hidroxilos.

Considerando lo anterior, las señales en la zona aromática y la de los grupos hidroxilos son singletes (Figura 4-1) se confirma que el producto predominante en la reacción de síntesis del resorcinareno, presenta una conformación predominante que es la *corona*.

**Figura 4-1:** Espectro RMN-<sup>1</sup>H de **1** (*corona*) con los desplazamientos de la zona aromática (*rojo*) y desplazamientos de los grupos hidroxilos (*azul*).



## 4.2 Reacción de Diazotación

Una vez se logró sintetizar, purificar y caracterizar el resorcinareno **1** y se pudo establecer la conformación de este, se procedió a realizar la reacción de diazotación, que consiste en la funcionalización del borde superior de **1** con la sal de diazonio del ácido p-aminobenzoico en condiciones de bajas temperaturas, por un tiempo considerado, según la metodología aplicada, destacando la capacidad que poseen los resorcinarenos para funcionalizarse con los grupos azo.

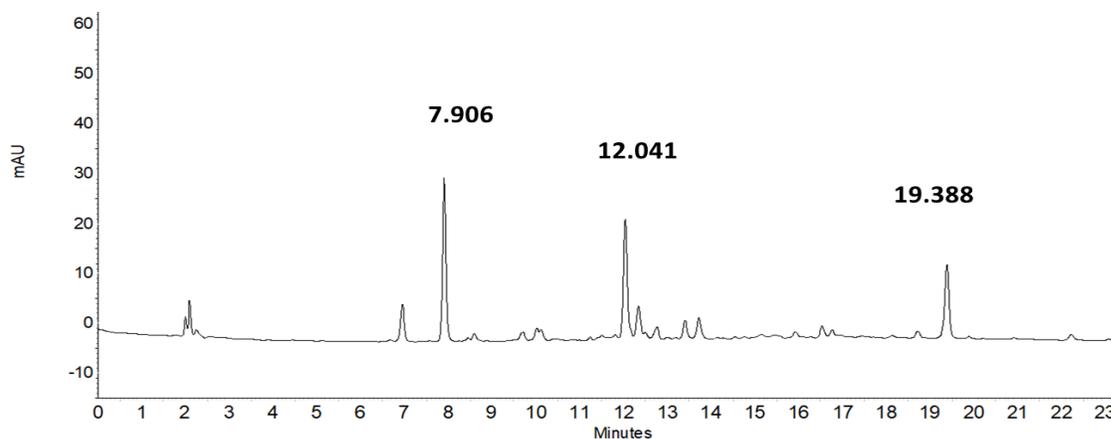
Una de las dificultades al realizar una reacción de diazotación con los resorcin[4]arenos, es la solubilidad de estos en algunos medios, por lo tanto, en la literatura se encuentran dos metodologías que permiten resolverla: el procedimiento **A** con NaOH/H<sub>2</sub>O y **B** con

THF/Piridina. La relación estequiométrica entre los reactivos en ambas metodologías fue de 1:1, para favorecer la monodiazotación.

En primer lugar, en la metodología **A** (89) se empleó efectuando la reacción de la sal de diazonio con **1** en solución acuosa de Hidróxido de sodio. Después de 4 horas se detuvo la reacción, encontrando la formación de un producto rojizo que precipitó, después se analizó por HPLC (Anexo 4) y se evidencia que es una mezcla de tres productos **2a**, **2b** y **3**, respectivamente. En este caso, se evidencia una conversión muy baja del resorcinareno y un alto rendimiento del compuesto **3**.

Respecto a la metodología **B**, la sal de diazonio reaccionó con una solución de **1** en THF:Piridina a una temperatura constante entre 0-5 °C, por doce horas. En este caso también se obtuvo un precipitado rojizo y se analiza por HPLC (Anexo 5) obteniendo el perfil cromatográfico (Figura 4-2) que indicó también, la presencia de tres productos (**2a**, **2b** y **3**) con un tiempo de retención de 12.041, 12,5 y 7.906 minutos. En este caso, se evidencia una conversión satisfactoria del 79,23 % del resorcinareno.

**Figura 4-2:** Perfil cromatográfico del crudo en la reacción de diazotación de **1**, con la metodología **B**.



En el proceso de purificación de los productos de la metodología **A** y **B**, se aplicó una Cromatografía en Columna (CC), y una vez separados se caracterizaron por HPLC y por las técnicas espectrales como FT-IR, RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C.

En primer lugar, por la metodología **A** se evidencia la generación de un producto mayoritario, el cual fue el primer producto que eluyó de la columna cromatográfica, y se caracterizó por espectrometría de masas (LC/MS). El espectro de masas de **3** (Anexo 6) se realizó en fase positiva encontrando un  $m/z = 257$ . Por otra parte, este producto también se analizó por RMN- $^1\text{H}$  y en su espectro (Anexo 7) presenta un total de 5 señales en el campo bajo correspondiente a los protones de la zona aromática, la primera señal en 6,00 ppm es un singlete que integra para un protón del anillo aromático en la posición *orto* al grupo carboxilo, la siguiente señal que es un doblete que integraría para dos protones vecinos al enlace entre los dos fenilos, con un desplazamiento químico en 7,37 ppm. Luego, se observa un doblete a 7,63 ppm que integra para dos protones vecinos al grupo carboxilo y, por último, dobletes en 6,35 ppm y 7,98 ppm que integran para los protones en la posición *meta* y *orto* con el grupo hidroxilo, respectivamente.

Además, se observa en el espectro IR (Anexo 8) las bandas características del grupo hidroxilo (OH) a 2852 , del CO a 1220  $\text{cm}^{-1}$  y Carbonilo (C=O) a 1693  $\text{cm}^{-1}$  del grupo carboxilo. Además, se encuentran las bandas de los anillos aromáticos C=C y CH a 1504 y 2550  $\text{cm}^{-1}$ .

Con esta información (Tabla 4-2) se puede establecer que la estructura del compuesto, que sería un aducto de la reacción de diazotación.

**Tabla 4-2:** Desplazamientos químicos de **3** para RMN- $^1\text{H}$ .

Estructura de <b>3</b>	H	RMN- $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm)
	<b>a</b>	6,35
	<b>b</b>	7,37
	<b>c</b>	7,63
	<b>d</b>	7,98
	<b>e</b>	6,00

Posteriormente, se empieza con la elucidación estructural de los productos obtenidos en la reacción con la metodología **B**. Los productos de la reacción por la metodología **B** se analizan, en primer lugar, obteniendo el espectro IR (Anexo 9) del primer producto de monodiazotación (**2a**), en el cual se puede observar la señal ancha característica del estiramiento de los hidroxilos (OH) de la unidad de resorcinol a  $3350\text{ cm}^{-1}$  y la señal a  $1694\text{ cm}^{-1}$  del OH del grupo carboxilo del ácido carboxílico. Las señales para el estiramiento C-H aromático y alifático se presentan a  $2925$  y  $2855\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. De la misma forma, considerando que el acoplamiento azoico se realizó con el ácido *p*-aminobenzoico, las bandas características para C=O del grupo carboxilo aparecen a  $1695\text{ cm}^{-1}$  y finalmente la señal característica del enlace N=N aparecen a  $1422\text{ cm}^{-1}$ , confirmando la presencia del grupo azo en el macrociclo funcionalizado.

En el espectro RMN- $^1\text{H}$  (Anexo 10) de **2a**, las asignaciones individuales (Tabla 4-3) de protones se realizaron en función de sus posiciones, multiplicidades, valores integrales y comparación de datos espectrales con valores informados de compuestos similares [43]. De esta manera, el espectro de RMN- $^1\text{H}$  de **2a** mostró las señales en el campo alto de la región alifática, encontramos la señal en 0,85 ppm como un triplete que integra para los tres protones del grupo metilo. La señal en 1,2 ppm que integra para los seis protones del  $(\text{CH}_2)_2$ , posteriormente se observa la señal en 1,88 ppm correspondiente al siguiente  $\text{CH}_2$  de la cadena alifática, la señal en 2,07 ppm del  $\text{CH}_2$  vecino al puente metino y finalmente la señal del puente metino a 4,13 ppm. En el campo bajo, correspondiente a la región aromática, se encuentra la señal de los hidrógenos que se encuentran ubicados en las unidades de resorcinol. La primera señal en 6,05 ppm que integra para tres protones fue atribuida a los protones en la posición *orto* del grupo hidroxilo y la segunda señal en 7,35 ppm, que integra para cuatro protones, fue asignada a los protones en la posición *meta* del grupo hidroxilo. También, se observa la señal en 7,44 ppm del protón de en la posición *meta* al grupo hidroxilo de la unidad de resorcinol que está funcionalizada. Esta relación entre las integrales de estos protones permite establecer dos hechos: el primero tiene que ver con la regioselectividad de la reacción de diazotación en la posición *orto* de los grupos hidroxilo que justifica la conformación *corona*; el segundo nos permite confirmar que sí se presentó la monodiazotación de **1**. Finalmente, los dobletes a 7,76-7,78 y 8,01-8,03 ppm se atribuyeron a los hidrógenos vecinos al sustituyente carboxilo del ácido benzoico y del

grupo azo, respectivamente y además se encuentra la señal en 14,30 ppm del protón del grupo OH del ácido benzoico

El espectro de RMN-<sup>13</sup>C (Anexo 11) de **2a** (Tabla 4-3) en DMSO-d6 mostró cinco señales, que se espera que estén compuestas por las señales características de las cadenas de pentilo. La señal en 14,39 ppm para el carbono en CH<sub>3</sub>, la señal en 21,53 , 22,55 ,22,48 y 29,47 ppm para los carbonos en los grupos (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> y la señal 31,75 ppm correspondiente al carbono del puente metino (CH). Con respecto a los carbonos de la región aromática se observan doce señales. La señal a 31,75 ppm confirmó la presencia del puente de metino entre los anillos aromáticos. Las señales 105 y 128,71 ppm corresponden a los carbonos de la posición *orto* y *meta* a los grupos hidroxilo. A 128,78 ppm se presenta la señal del carbono de la unidad de resorcinol enlazado al carbono del puente metino. En la señal de 167,54 ppm se observa la señal de los carbonos enlazados a los grupos hidroxilo.

También se observan las señales de los carbonos de la unidad de resorcinol con el sustituyente de la sal de diazonio. Para el carbono en el cual se presentó la funcionalización se observa una señal en 128,8 ppm. Los desplazamientos para los carbonos vecinos al grupo azo y grupo carboxilo se observan en 119,99 y 131,5 ppm, respectivamente. A 133,47 ppm se presenta la señal característica del carbono unido al grupo carboxilo de la sal de diazonio. Se observa una señal a 129 ppm que corresponde al carbono ubicado en la posición *para* a la sal de diazonio funcionalizada y 168 ppm, que corresponde al carbono del grupo benzoico unido al grupo azo. También a 152,30 ppm se encuentra la señal de los carbonos unidos a los grupos hidroxilos de la unidad de resorcinol que está funcionalizada. Finalmente, la señal característica del carbono del grupo carboxilo se presenta a 172,50 ppm.

El espectro de LC/MS de **2a** (Anexo 12) en fase positiva confirma la estructura propuesta, ya que se observa una señal en m/z= 230,2437, que corresponde al ion molecular dividido entre cuatro; lo cual sugiere efectivamente que la ionización de la molécula puede generar fácilmente cuatro cargas positivas por ionización de sus protones a partir de sus grupos funcionales ( 8 grupos (OH) y 1 grupo ácido carboxílico), en este sentido, el ion molecular esperado es m/z=916,49.Teniendo en cuenta las cuatro cargas positivas el ion calculado es m/z= 229,16.

**Tabla 4-3:** Desplazamientos químicos de **2a** en conformación *corona* para RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C.

Estructura de 2a	H	RMN- <sup>1</sup> H $\delta$ (ppm)	RMN- <sup>13</sup> C $\delta$ (ppm)
	<i>a</i>	14,30	-
	<i>b</i>	-	172,5
	<i>c</i>	-	133,4
	<i>d</i>	8,01- 8,03	131,5
	<i>e</i>	7,76- 7,78	119,9
	<i>f</i>	-	168,0
	<i>g</i>	-	128,8
	<i>h</i>	-	152,3
	<i>i</i>	-	-
	<i>j</i>	-	128,7
	<i>k</i>	7,44	129,0
	<i>l</i>	4,13	31,7
	<i>m</i>	-	128,7
	<i>n</i>	7,35	128,7
	<i>o</i>	-	167,5
<i>p</i>	-	-	
<i>q</i>	6,05	105	

La caracterización del otro macrociclo monodiazotado se realizó de la misma manera. El espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Anexo 13) del producto **2b** (Tabla 4-4) mostró las señales de la región alifática en el campo alto, en 0,75, 1,5 y 1,9 ppm la señal que integra para los tres protones del grupo CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub> del pentil, respectivamente. La señal observada en 4,37 ppm corresponde al protón del puente metino. En la región aromática, se evidencian inicialmente cuatro señales en los residuos de resorcínol, dos correspondientes a los protones en posición *orto* al grupo hidroxilo en 6,04 ppm que integraría para dos protones y 6,29 ppm para un protón, y las otras dos señales corresponden a los protones en posición *meta* a los grupos hidroxilo a 7,05 ppm que integra para tres protones y 7,79 ppm para un protón.

Respecto a las dos señales que se observan a 8,77 y 10,78 ppm, corresponden a los protones para dos clases de grupos hidroxilos unidos a residuos de resorcínol en el sistema macrocíclico: la primera señal integra para los seis protones de los grupos hidroxilos de las tres unidades de resorcínol en las cuales no hubo una funcionalización, y la segunda

señal integra para los dos protones de los grupos hidroxilos vecinos al acoplamiento del grupo azo (N=N). De esta manera, se observan las señales de los dos protones vecinos al grupo azo en 7,96 ppm y de los dos protones vecinos al grupo carboxilo en 8,06 ppm. Finalmente, se tiene la señal en 12,57 ppm que integra para el protón del grupo carboxilo del ácido.

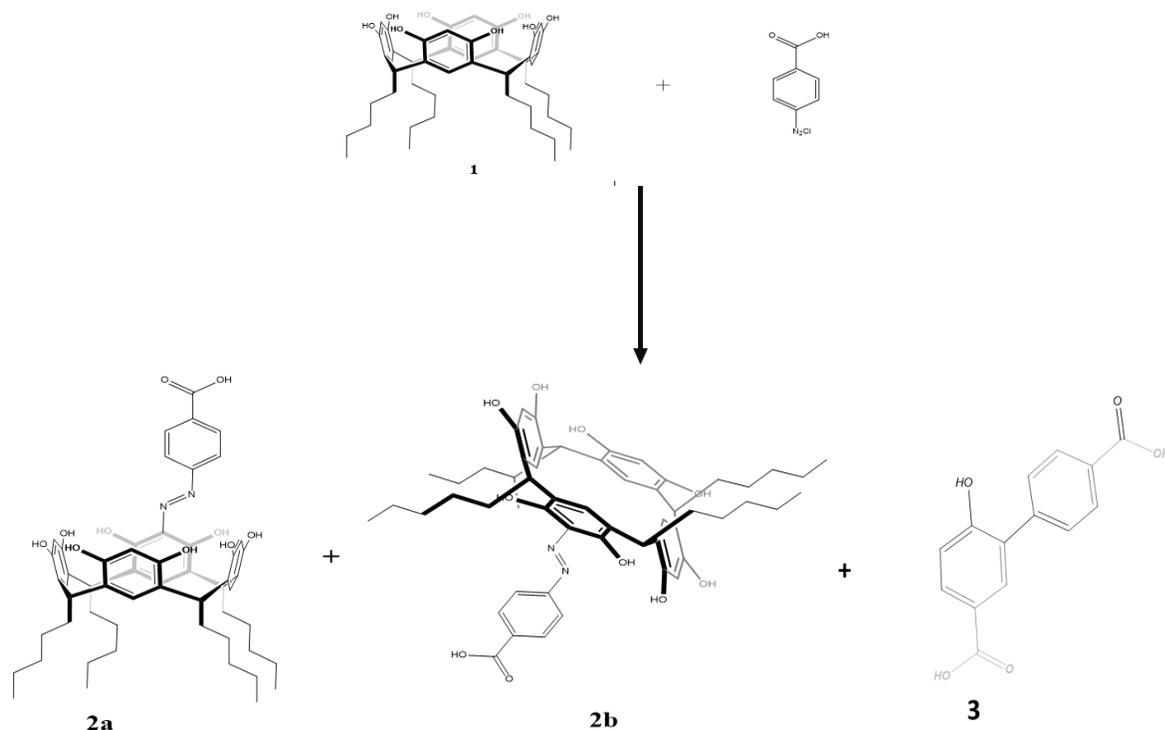
El espectro de RMN-<sup>13</sup>C en DMSO-d<sub>6</sub> (Anexo 14) para **2b** mostró catorce señales, lo que se esperaba para este confórmero. Las señales características de las cadenas de pentilo, en 13,7 ppm para el carbono en CH<sub>3</sub>, la señal en 21,8 , 29,4 ,31,1 y 31,9 ppm para los carbonos en los grupos (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> y la señal 34,5 ppm correspondiente al carbono del puente metino (CH). Con respecto a los carbonos de la región aromática se observan ocho señales. Las señales 103.9 y 130.8 ppm corresponden a los carbonos de la posición *orto* y *meta* a los grupos hidroxilo. A 128,7 ppm se presenta la señal del carbono de la unidad de resorcinol enlazado al carbono del puente metino. En la señal de 157,6 ppm se observa la señal de los carbonos enlazados a los grupos hidroxilo.

**Tabla 4-4:** Desplazamientos químicos de **2b** en conformación *silla* para RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C

Estructura de <b>2b</b>	H	RMN- <sup>1</sup> H δ (ppm)	RMN- <sup>13</sup> C δ (ppm)
	<b>a</b>	12,57	-
	<b>b</b>	-	166,9
	<b>c</b>	-	165,0
	<b>d</b>	8,06	133,0
	<b>e</b>	7,96	128,3
	<b>f</b>	-	163,0
	<b>g</b>	-	131,5
	<b>h</b>	-	157,6
	<b>i</b>	10,78	-
	<b>j</b>	-	128,7
	<b>k</b>	7,79	130,8
	<b>l</b>	4,37	34,50
	<b>m</b>	-	128,7
	<b>n</b>	7,05	130,8
<b>o</b>	-	157,6	
<b>p</b>	8,77	-	
<b>q</b>	6,04	103,9	
<b>r</b>	4,37	34,50	
<b>s</b>	-	128,7	
<b>t</b>	-	157,6	
<b>u</b>	8,77	-	
<b>v</b>	7,05	130,8	
<b>w</b>	6,29	103,9	

También se observan las señales de los carbonos de la unidad de resorcinol con el sustituyente de la sal de diazonio. Para el carbono en el cual se presentó la funcionalización se observa una señal en 131,5 ppm. Los desplazamientos para los carbonos vecinos al grupo azo y grupo carboxilo se observan en 128,3 y 133,0 ppm, respectivamente. Finalmente, la señal característica del carbono del grupo carboxilo se presenta a 166,9 ppm. Al igual que **2a**, para **2b** se generaron cuatro cargas positivas, por eso, la señal observada en el espectro de masas LC/MS (Anexo 15) fue de  $m/z= 228,0089$  y el esperado de  $m/z= 230,16$ .

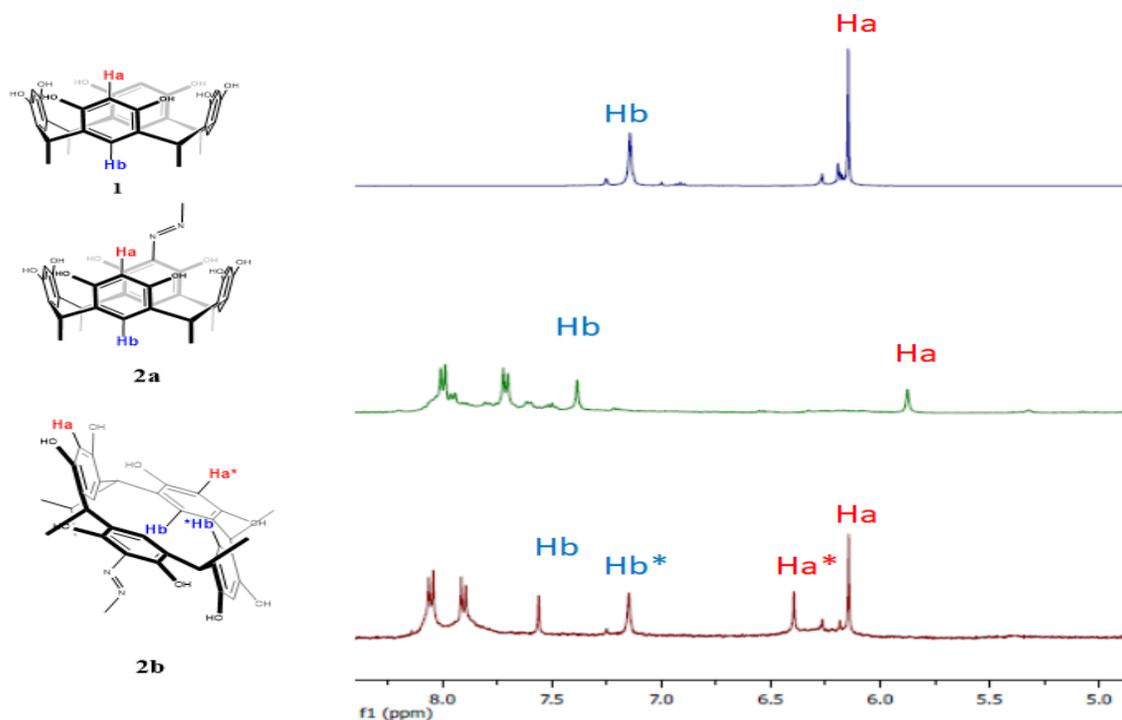
**Esquema 4-3:** Reacción de diazotación y acoplamiento de tetra(pentil)resorcin[4]areno.



En conformidad con los resultados anteriores, se destacan los cambios conformacionales de estos macrociclos (Esquema 4-3) durante las reacciones. Citado anteriormente, los resorcin[4]arenos pueden existir en conformaciones de varias simetrías, de esta manera, de acuerdo con el patrón de señales observado en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H de resorcin[4]areno inicial (**1**) (Figura 4-3), se pudo establecer que la conformación obtenida

es la corona, la cual se evidencia en la región aromática del espectro y presenta pocas señales en comparación con otras conformaciones [88]. Como se muestra en la Figura 4-3, el espectro del primer producto formado, **2a**, también mostró las señales características para la conformación de la corona, es decir, la conformación del macrociclo se retuvo durante la reacción de diazotación y acoplamiento. Por otro lado, el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del producto **2b** mostró una mayor cantidad de señales, debido a un desdoblamiento de estas, confirmando que hubo un cambio conformacional, es decir no se mantuvo la conformación *corona* como en el caso de **2a**, sino que también se evidencia la formación del conformero *silla*.

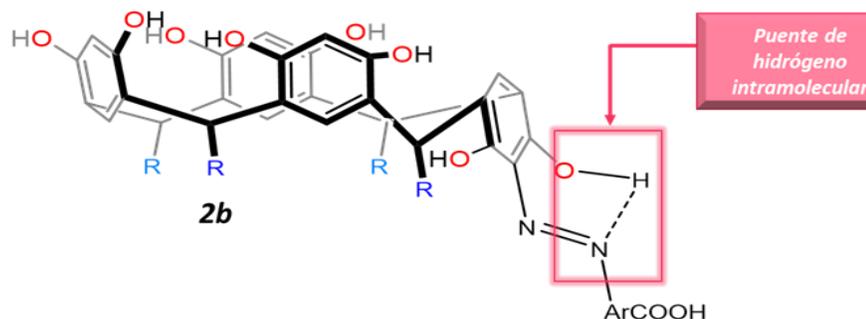
**Figura 4-3:** Comparativo en la región aromática de tetra(pentil)resorcín[4]areno (**1**) y conformeros de tetra(pentil)resorcín[4]areno monodiazotado corona (**2a**) y *silla* (**2b**).



Por lo tanto, al desdoblarse esas señales para el mismo tipo de protones, en el caso de **2b**, se confirma que además de la monodiazotación, la reacción fue regioselectiva en la posición *orto* a los hidroxilos e involucra un cambio de conformación *corona* a *silla*, lo que sugiere que entre **2a** y **2b** se establece un equilibrio conformacional. En este punto, se resalta, que la conformación *corona* del resorcínareno **1**, que es estable por los puentes

de Hidrógeno, se rompe al ser funcionalizado por el sustituyente de la sal de diazonio del ácido *p*-aminobenzoico; lo que indica, que, para acomodarse, el sistema forma un puente de Hidrogeno intramolecular (Figura 4-4) con el Nitrógeno del grupo azo, generando el confórmero *silla*, con una buena estabilidad, pero no más alta que la del confórmero *corona* **2a**.

**Figura 4-4:** Posible formación de puente de hidrógeno interno para **2b** (confórmero *silla*).



Teniendo en cuenta estos resultados, se establece que la mejor ruta para la diazotación de **1** es la metodología **B**, por lo que se presentó una mayor conversión de este resorcínareno (Tabla 4-5). Además, se purificaron de manera exitosa por cromatografía en columna y las fracciones se analizaron por HPLC, de donde se obtuvieron los cromatogramas que indican que la reacción de monodiazotación fue efectiva y que están presentes los dos productos **2a** y **2b** con un tiempo de retención de 12,041 y 7,906 minutos, respectivamente.

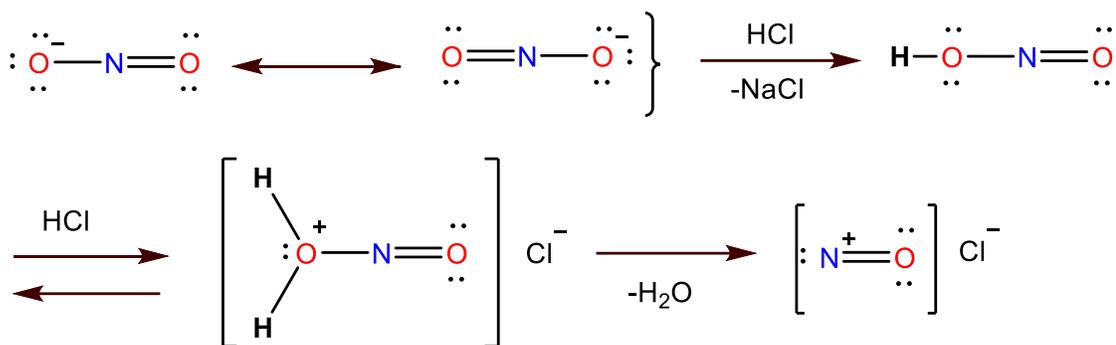
**Tabla 4-5:** Cuadro comparativo de la metodología **A** y **B** de la reacción de diazotación.

Compuesto	Metodología A	Metodología B
	% conversión resorcínareno	% conversión resorcínareno
	54,53	79,23
	Rendimiento %	Rendimiento %
<b>2a</b>	35,33	41,11
<b>2b</b>	16,66	25,55
<b>3</b>	23,29	13,33

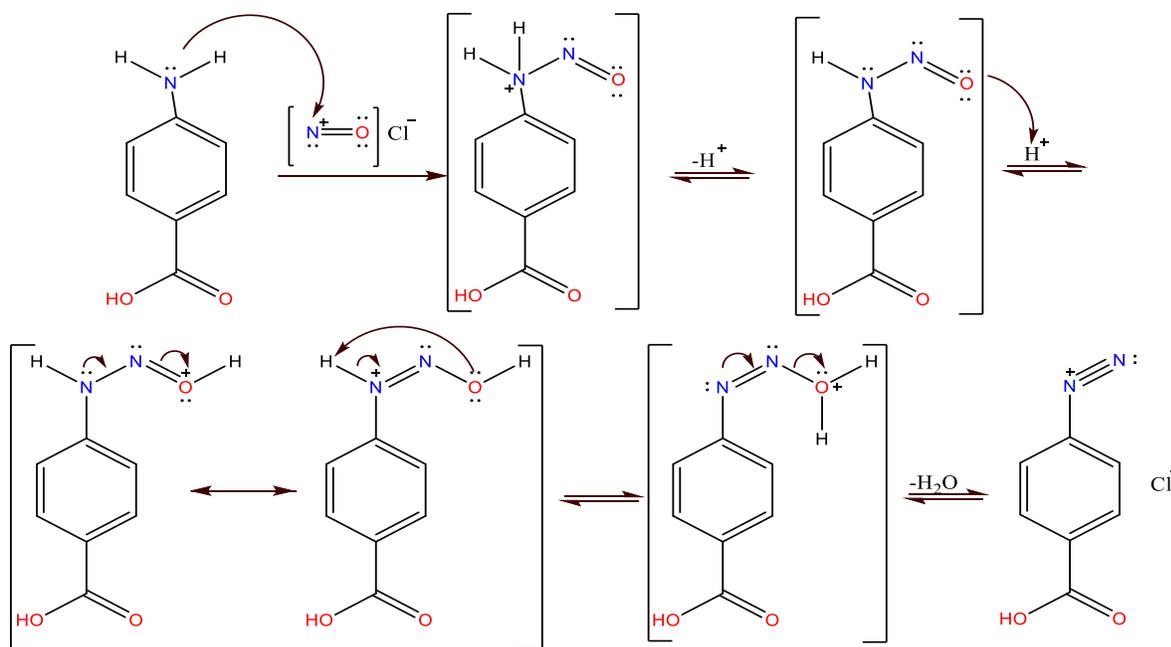
### 4.2.1 Mecanismo de la reacción de diazotación de resorcin[4]arenos

A la luz de los resultados y para entender la formación de varios de los productos obtenidos, se debe entender un poco en qué consiste el mecanismo de la reacción de diazotación. La reacción de acoplamiento azoico inicia con la formación de sal de diazonio, producto de la reacción entre una amina primaria aromática y  $\text{NaNO}_2$ , en presencia de ácido. La cantidad de  $\text{NaNO}_2$  es estequiométrica, pero el ácido debe adicionarse en exceso para evitar la condensación y la diazotación parcial. La sal de diazonio del ácido *p*-aminobenzoico se obtiene en un medio acuoso ácido y no debe aislarse sino usarse inmediatamente, manteniendo la temperatura a  $0^\circ\text{C}$ . La reacción inicia cuando el anión nitrito se protona dos veces, eliminando agua y formando el catión nitrosilo, muy electrófilo y reactivo (Esquema 4-4), el cual reaccionará con la anilina sustituida según sea el caso [42,46-47].

**Esquema 4-4:** Formación catión Nitrosilo.



El par de electrones libres de la amina atacan al centro más deficiente en electrones, es decir, el nitrógeno del catión nitrosilo, formándose la sal de *N*-nitrosoamonio, que pierde un protón formando *N*-nitrosoamina, Esta se protona, debido al medio ácido, y los pares electrónicos del nitrógeno unido al anillo aromático regeneran el doble enlace  $\text{N}=\text{N}$ , propiciando otra protonación del átomo de oxígeno, que sale como  $\text{H}_2\text{O}$  porque los pares de electrones libres de uno de los átomos de nitrógeno permite la formación del triple enlace del grupo azo, para la formación de la sal de diazonio (Esquema 4-5) [42,47].

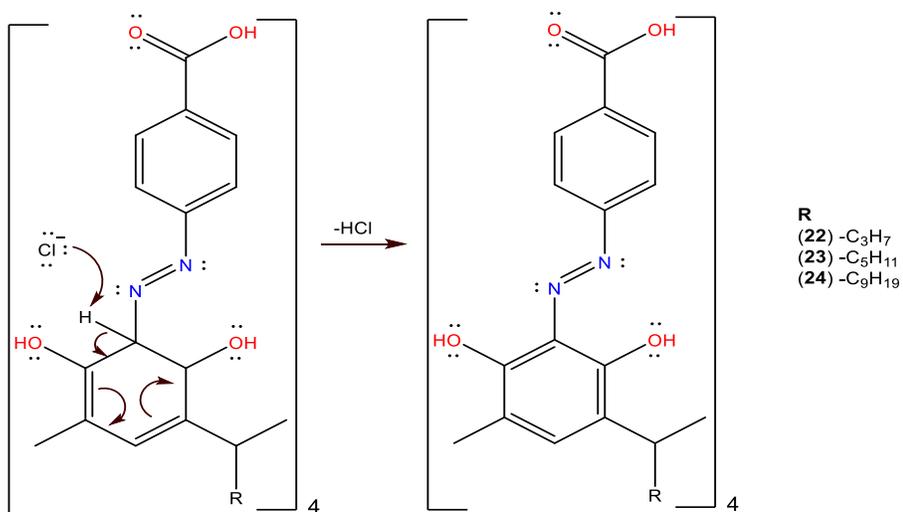
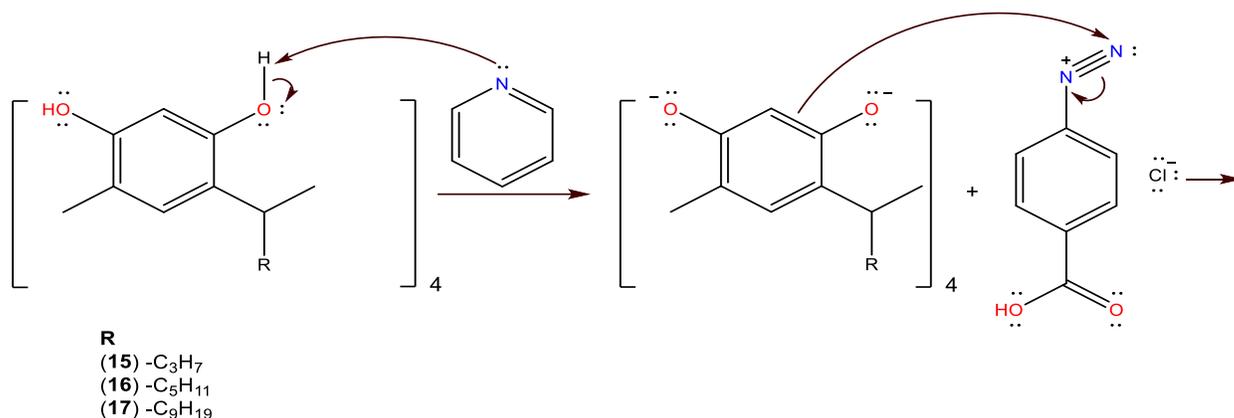
**Esquema 4-5:** Formación de sal de diazonio del ácido *p*-aminobenzoico.

Existen estudios previos sobre este tipo de reacciones de acoplamiento del grupo azoico con resorcinarenos que plantean metodologías con alto rendimiento e interesantes como es el caso de la síntesis del compuesto *p*-(3-carboxifenilazo) propil[4]resorcinareno [38], a partir del compuesto tetrapropilresorcin[4]areno con una pureza  $\geq 99\%$  y la síntesis de dos nuevos colorantes funcionalizados en el borde superior con diferentes compuestos azo como de 3,5-dicarboxianilina y 4-aminobencenosulfonamida [93].

En el caso de los resorcin[4]arenos, se espera que el ion de diazonio formado se pueda acoplar con sustratos activos como las unidades de resorcinol, generalmente la sustitución se da mayoritariamente en *para*, respecto al grupo  $-\text{OH}$ , pero como esta posición ya tiene el puente metino con el sustituyente, la sustitución ocurre en la posición *orto* a los dos hidroxilos. El macrociclo **1** se debe disolver previamente en una disolución alcalina (piridina o  $\text{NaOH}$ ), donde se convierte en Fenóxido una especie más activante, rica en electrones y un grupo electrodonador fuerte. La reacción inicia con el ataque del enlace  $\pi$  del anillo rico en electrones a la sal de diazonio, la cual, por polarización de uno de los enlaces, neutraliza la carga positiva del nitrógeno central. La salida del protón permite la

regeneración de la aromaticidad de la unidad de resorcinol, formando el macrociclo diazotado **2a** y **2b** (Esquema 4-6) [42,47].

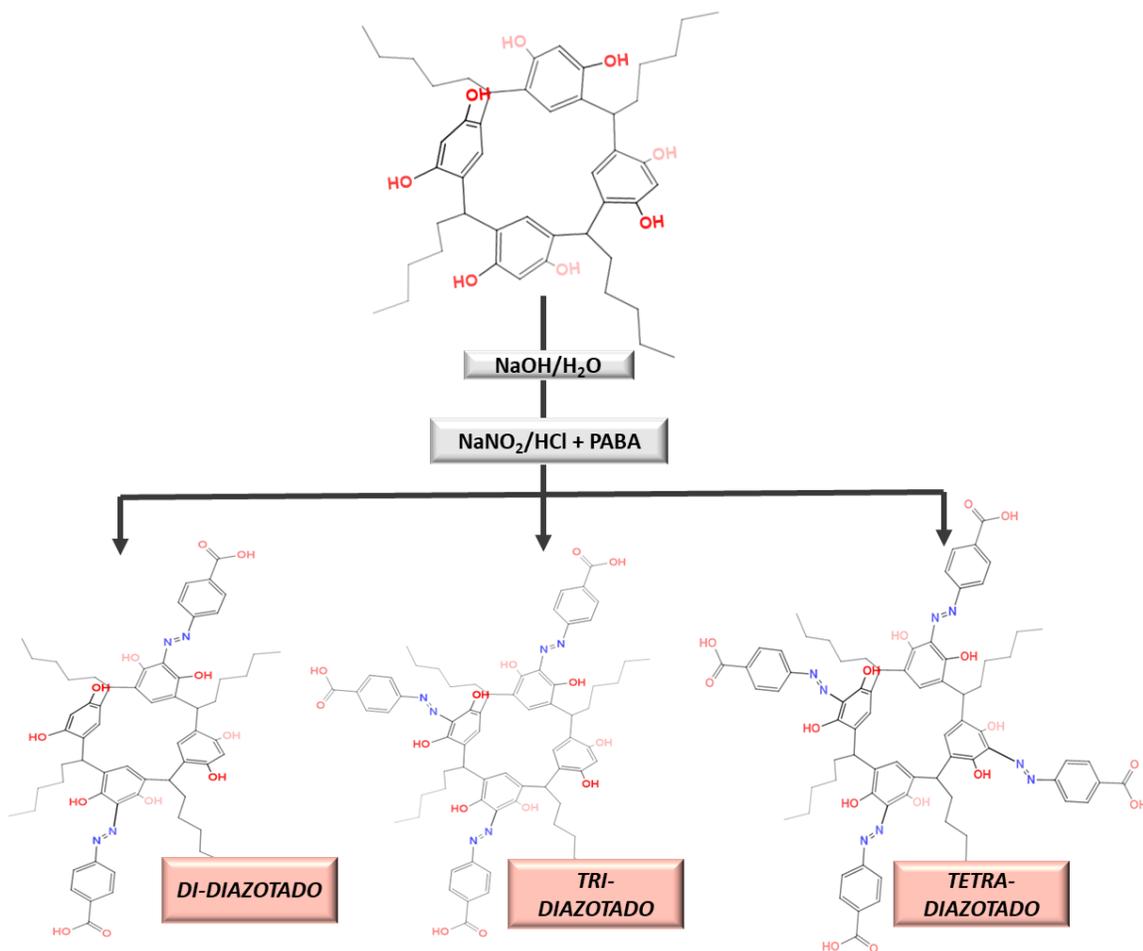
**Esquema 4-6:** Acoplamiento azoico para un resorcinareno.



Relacionando el mecanismo de reacción de diazotación del resorcin[4]areno y sus propiedades fisicoquímicas, se destaca que este puede reaccionar fácilmente en los sitios activos que posee y formar, de la misma manera que se formó el producto monodiazotado, productos di, tri y tetra diazotados (Esquema 4-7), así como el producto **3**, mencionado anteriormente; afectando significativamente el rendimiento del producto que se necesitaba esencialmente (**2a**). Por otro lado, el tiempo es fundamental para la obtención del producto diazotado y rendimiento de los mismos. Por esa razón, en vez de dejar la reacción de

diazotación por el tiempo estipulado en la literatura, se dejó a la mitad de este, lo que permitió la generación de los productos esperados y un mayor rendimiento.

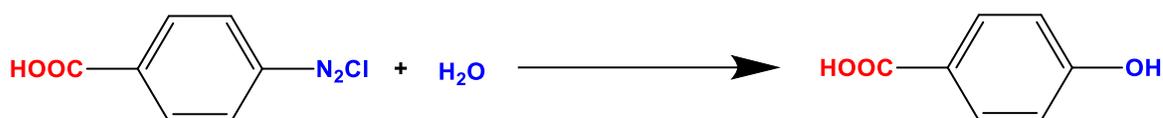
**Esquema 4-7:** Posibles productos laterales de la reacción de diazotación con la sal de diazonio del ácido *p*-aminobenzoico.



En el caso del compuesto **3**, debió formarse gracias a que la sal de diazonio presentó un proceso de descomposición. Teniendo en cuenta que en las dos metodologías (**A** y **B**) el agua es parte del disolvente del proceso de diazotación y copulación, es de esperar que una reacción lateral con agua sea posible ya que los tiempos de reacción son relativamente largos a lo que habitualmente se espera para este tipo de reacciones. En este sentido y de acuerdo con la literatura consultada [109] la reacción del agua con la sal de diazonio

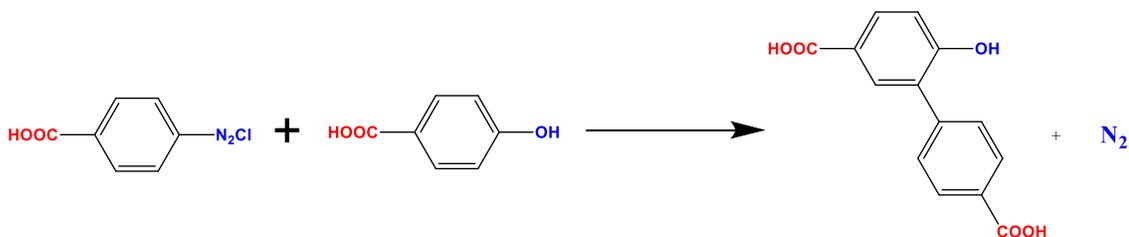
formada puede transcurrir lentamente aun a bajas temperaturas, de esta manera, es una reacción que entra en competencia, ya que la etapa de copulación entre la sal de diazonio y el resorcinareno está gobernada por los impedimentos estéricos propios del macrociclo, lo que haría posible la formación del ácido 4-hidroxibenzoico (Esquema 4-8):

**Esquema 4-8:** Formación del ácido 4-hidroxibenzoico.



La formación del ácido 4-hidroxibenzoico, abre la posibilidad de que la sal de diazonio reaccione de manera consecutiva con este ácido. En este punto, es pertinente tener en cuenta que los grupos desactivantes como el ácido carboxílico, puede favorecer dos rutas, la primera es la copulación normal; pero también, en el caso de la segunda ruta, permite la posibilidad de la formación de bifenilos. Estos procesos son viables aunque en baja proporción, pero permite la explicación del producto **3** por un mecanismo mediado por radicales libres [109]. De nuevo, la baja reactividad del sistema macrocíclico puede incidir en esta otra reacción lateral, esquema 4-9.

**Esquema 4-9:** Formación del aducto **3** obtenido en la reacción de diazotación con la metodología **A**.



## 4.3 Ensayos preliminares para la formación de complejos con metales de transición

### 4.3.1 Ensayo de selectividad de cationes metálicos

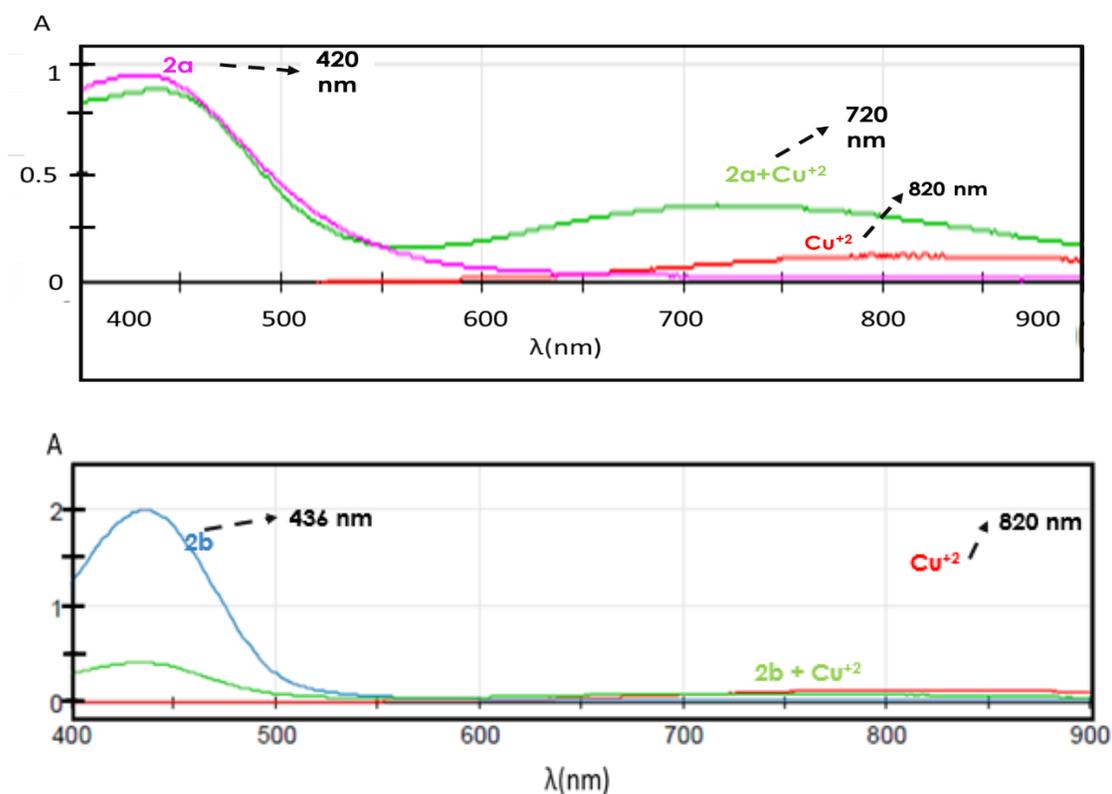
Para explorar la utilidad de **2a** y **2b** como quimiosensor selectivo de iones  $\text{Cu}^{+2}$ , se llevaron a cabo varias pruebas en presencia de otros cationes metálicos, incluidos  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Pb}^{+2}$ ,  $\text{Ba}^{+2}$ ,  $\text{K}^{+}$ ,  $\text{Zn}^{+2}$ ,  $\text{Ni}^{+2}$ ,  $\text{Mn}^{+2}$ ,  $\text{Al}^{+3}$ ,  $\text{Cr}^{+3}$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Cd}^{+2}$  y  $\text{Hg}^{+2}$ , los experimentos de control se realizaron con soluciones acuosas de los cationes a pH neutro. Como se muestra en la figura 4-5, en la variación del color de **2a** prácticamente no hubo cambios obvios tras la adición de los cationes metálicos, excepto al agregarse el catión cúprico.

**Figura 4-5:** Cambios del ligando **2a** tras la adición de diferentes cationes.



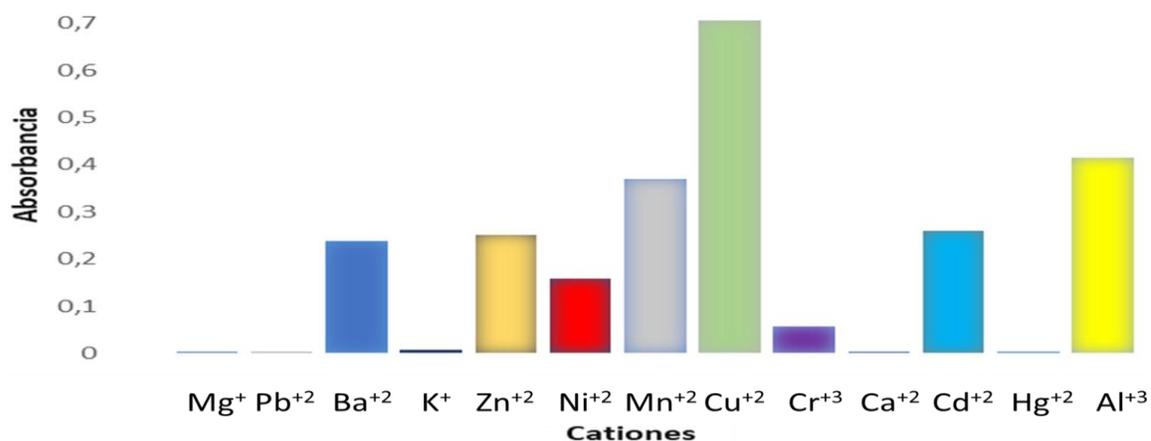
Una vez realizada la síntesis y caracterización de los conformeros monodiazotados del tetra(pentil)resorcin[4]areno, la siguiente etapa consistió en evaluar la interacción del ion cúprico con **2a** y **2b**. En primer lugar, se obtuvieron los espectros UV-Vis de **2a** y **2b** en solución tampón (pH=10). La figura 4-6 muestra los espectros encontrados para **2a** y para el ion cúprico. Se puede observar que la absorción de **2a** apareció a 420 nm, mientras que la solución de ion cúprico presentó una absorbancia máxima a 820 nm. Posteriormente, al hacer pruebas cualitativas, se observó que cuando se mezcló la solución de **2a** con la del ion cúprico, su color cambió de naranja a verde y presentó un máximo de absorción en 720 nm, mientras que cuando se mezcló la solución **2b** con la solución de ion cúprico, no se observó ningún cambio importante en el color de la solución resultante o en su espectro UV-Visible.

**Figura 4-6:** Espectro UV-Vis de **2a** (420 nm), **2b** (436 nm),  $\text{Cu}^{+2}$  (820 nm), **2a** +  $\text{Cu}^{+2}$  y de **2b** +  $\text{Cu}^{+2}$  en solución tampón (pH=10,0).



La absorbancia de las mezclas formadas se midió a 720 nm en el espectrofotómetro UV-Vis. Según los resultados se concluye que la mayor absorbancia presentada es en la interacción con el ion cúprico (Figura 4-7):

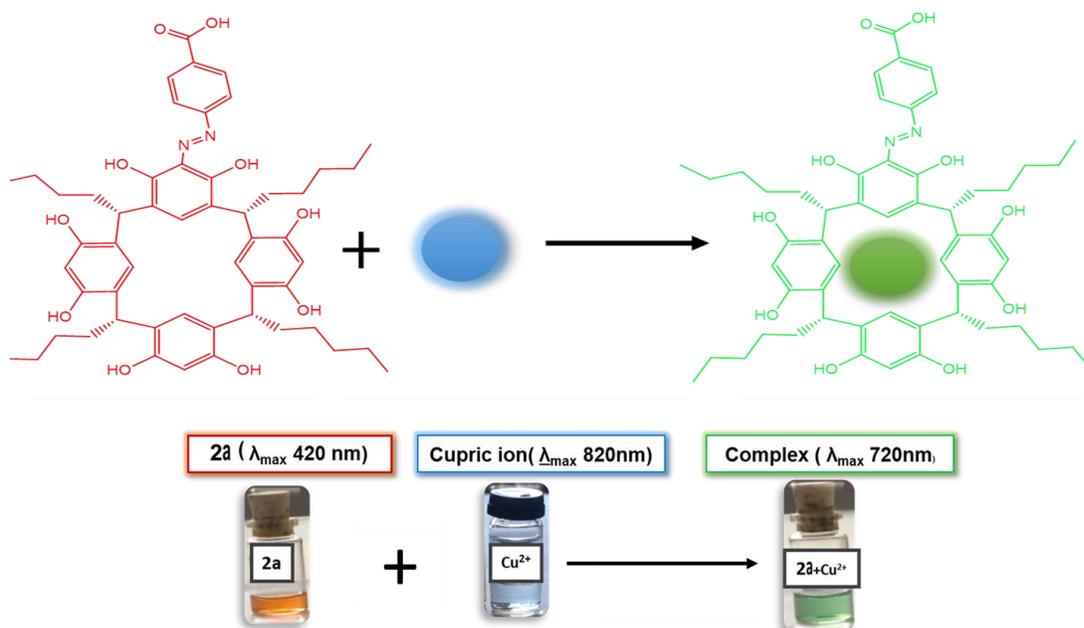
**Figura 4-7:** Absorbancia de las mezclas de **2a** con los cationes metálicos.



### 4.3.2 Selectividad del resorcin[4]areno **2a** con ion Cúprico

En vista de estas observaciones, de que el complejo se forma en solución acuosa se investiga más a fondo la afinidad de **2a** por el ion cúprico mediante espectroscopia UV-Vis. De esta forma se obtuvieron los espectros UV-Vis de soluciones de la mezcla de ion cúprico con **2a** en relación estequiométrica 1:1, en solución a pH 10.0. Cuando el macrociclo **2a** se mezcló con ion cúprico (Figura 4-8), el complejo formado mostró una longitud de onda máxima alrededor de 720 nm, resultado que se le asigna a la interacción del ion cúprico con la estructura de la molécula **2a**, lo que confirma una complejación efectiva.

**Figura 4-8:** Cambios observados en la formación del complejo entre  $\text{Cu}^{+2}$  y **2a**.

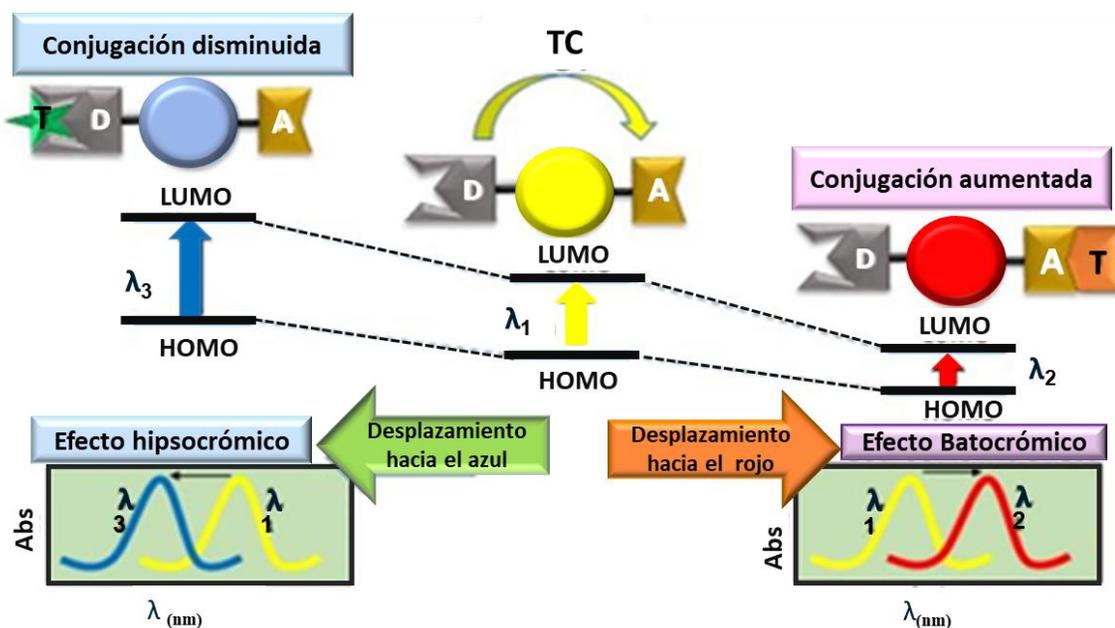


Se considera que el sistema conjugado de algunos compuestos como los compuestos azoicos, tienen una diferencia de energía entre HOMO y LUMO que corresponde exactamente a la región visible del espectro y, por lo tanto, generan un color visible a simple vista. Pero, entre más extendido esté el sistema de conjugación, menor será la diferencia entre el estado excitado y fundamental, lo que causará un cambio de la banda de absorción a longitudes de ondas más largas. Como se observa en la figura 4-9, Si un analito (T) interactúa con la parte receptora (A), se producirá un aumento de la conjugación

electrónica que disminuirá la energía de interacción, produciendo un cambio de banda a longitudes de onda más altas llamado efecto batocrómico (desplazamiento hacia el rojo). En cambio, cuando el analito interactúa con el grupo dador (D), el fenómeno es el contrario y es llamado efecto hipocrómico (desplazamiento hacia el azul) [108].

En cuanto, el efecto de desplazamiento que se produce en la interacción entre el resorcinareno monodiazotado **2a** con el ion cúprico (complejo metálico formado), debido al cambio de longitud de onda de 420 a 720 nm, es de carácter batocrómico.

**Figura 4-9:** Cambios en el espectro de absorción por la interacción producida por la interacción de un analito (T) con el receptor del quimiosensor (A) o con el dador del quimiosensor (D).

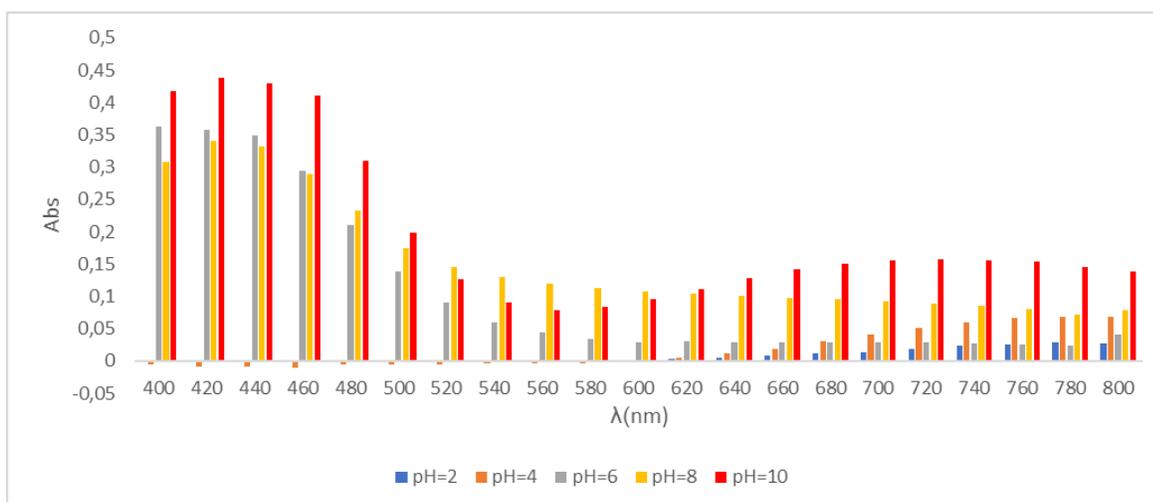


Por otro lado, se ha informado ampliamente que la ionización de resorcinarenos en solución acuosa depende en gran medida del pH [40]. Por lo que se examinaron los efectos del pH y la capacidad de ionización de **2a** en soluciones acuosas para la formación de complejos cambiando el pH de la solución de reacción (entre 2 y 10); Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 4-10. Y como revela la figura, la absorbancia medida

a 720 nm aumentó a medida que aumentó el pH de la solución, siendo la condición óptima para la formación del complejo a pH = 10. Es decir, que a valores de pH ligeramente alcalinos se espera que **2a** presente una mayor solubilidad e interacción con ion cúprico.

Es decir, que a pH alcalino la ionización de los resorcinarenos es muy alta; por este motivo, se espera que la forma aniónica del resorcinareno sea necesaria para la formación del complejo. A valores de pH ácidos, como era de esperar, por la baja concentración de la forma aniónica de **2a** no hay una mayor solubilidad, y esto se atribuye a un aumento en la concentración de iones hidronios ( $H^+$ ) en la solución, lo que promueve la formación de la forma protonada del resorcinareno **2a**, que sería el predominante, y el complejo con el ion cúprico no se puede formar. Esta situación se resalta ante los bajos valores de absorbancia encontrados a 720 nm, como se puede observar en la Figura 4-10. Y a pH alcalinos muy altos, ocurre la competencia por la formación de Hidróxido cúprico, debido al aumento de la concentración de iones hidroxilo en la solución; lo que aumenta el volumen del catión y así disminuye su carga neta, y también su afinidad con **2a**. En resumen, a valores de pH ligeramente básicos el resorcinareno **2a** se encuentra soluble en su forma negativa, lo que produce una mayor interacción con el ion cúprico y, por consiguiente, mayor eficiencia en su actividad quimiosensora.

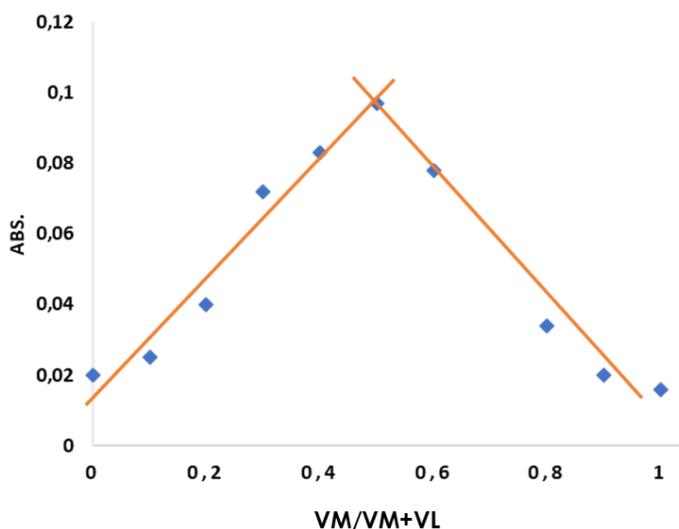
**Figura 4-10:** Espectro UV-visible de **2a** +  $Cu^{+2}$  a diferentes valores de pH.



### 4.3.3 Relación estequiométrica por el Método de Job

También, se determina la relación estequiométrica del complejo formado, utilizando el método de Job, empleando diez soluciones con una variación de volúmenes y concentraciones iguales de ion cúprico y de **2a**; luego, al medir en el espectro UV-vis a una longitud de onda de 720 nm, se determina que la relación estequiométrica del complejo es 1: 1 (Figura 4-11).

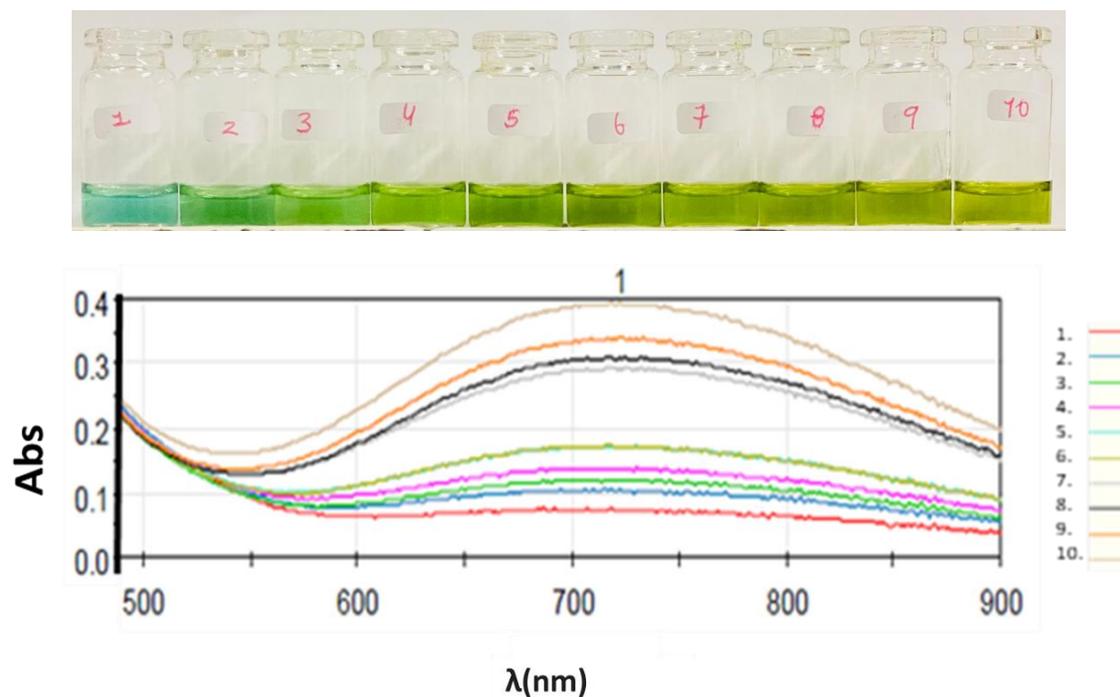
**Figura 4-11:**Gráfico de Job que determina la estequiometría vinculante del quimiosensor **2a** con  $\text{Cu}^{+2}$ .



### 4.3.4 Respuesta lineal en la formación del complejo

Una vez establecido el pH óptimo para la formación del complejo, el siguiente paso fue evaluar el cambio en la absorbancia de una solución de **2a** más ion cúprico en función del aumento gradual de la concentración de este ion cúprico. Esta evaluación se llevó a cabo en una solución tampón a pH=10,0. Como se muestra en la Figura 4-12, con un aumento gradual en la concentración de ion cúprico, la intensidad de absorbancia del complejo a 720 nm también aumentó y lo hizo linealmente (coeficiente linealmente dependiente  $R^2 = 0,99$ ) (Figura 4-13). Cuando la cantidad de ion cúprico agregada es mayor a  $3,33 \times 10^{-5}$  M, se observó que la absorbancia no cambió.

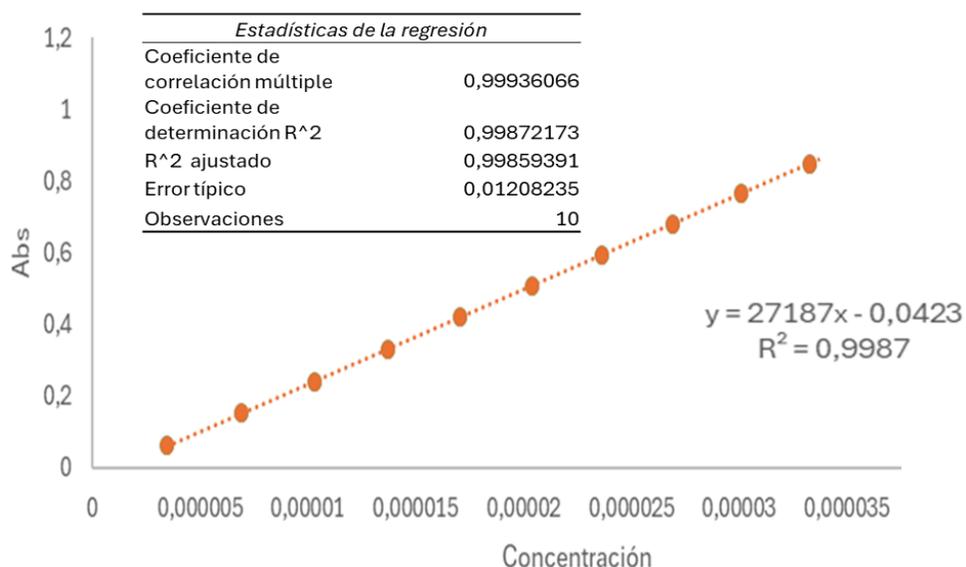
**Figura 4-12:** Espectros UV-vis de **2a** con concentraciones de  $\text{Cu}^{+2}$  en el rango de  $3,48 \times 10^{-6}$  a  $3,33 \times 10^{-5}$  M.



Los métodos analíticos para la detección de sustancias en el medio ambiente son más confiables por poseer una sensibilidad muy alta, que está definida por la capacidad de determinar las concentraciones más bajas de un determinado analito. Esto se puede saber al calcular parámetros como el límite de detección (LOD) y el límite de cuantificación (LOQ) del método. Lo que también aporta una mayor validez y confiabilidad a la técnica analítica. Entonces, las concentraciones mínimas de ion cúprico que el método puede detectar y cuantificar, teniendo en cuenta la respuesta lineal en la formación del complejo se obtuvo un LOD de  $1,76 \times 10^{-6}$  M, como un LOQ de  $1,40 \times 10^{-4}$  M que se calcularon mediante el método de  $3S_{xy} + \text{intercepto de la recta}$ ; y  $10S_{xy} + \text{intercepto de la recta}$  respectivamente. En donde,  $S_{xy}$  corresponde a la desviación estándar de la pendiente de la recta. Estos valores permiten concluir que este método es confiable y posee una

excelente sensibilidad y linealidad considerando el coeficiente de correlación ( $R^2$ ) de 0,98 (Figura 4-13) [94].

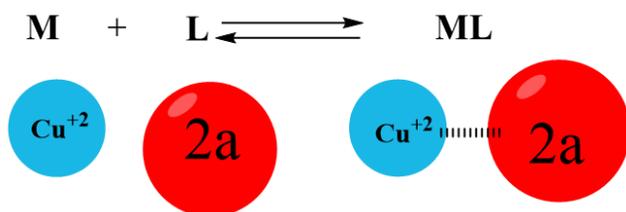
**Figura 4-13:** Respuesta lineal en la formación del complejo.



#### 4.4 Caracterización del complejo

El complejo formado presentó más afinidad por el ion cúprico que por los otros cationes metálicos antes mencionados, además fue muy visible el cambio de coloración de rojo a amarillo al momento de la interacción, con un desplazamiento batocrómico en el espectro UV-Vis con una absorción máxima a 720 nm. Adicionalmente, la interacción tuvo una mayor absorción a un pH básico. Por lo tanto, la formación del complejo se representa en el esquema 4-9 :

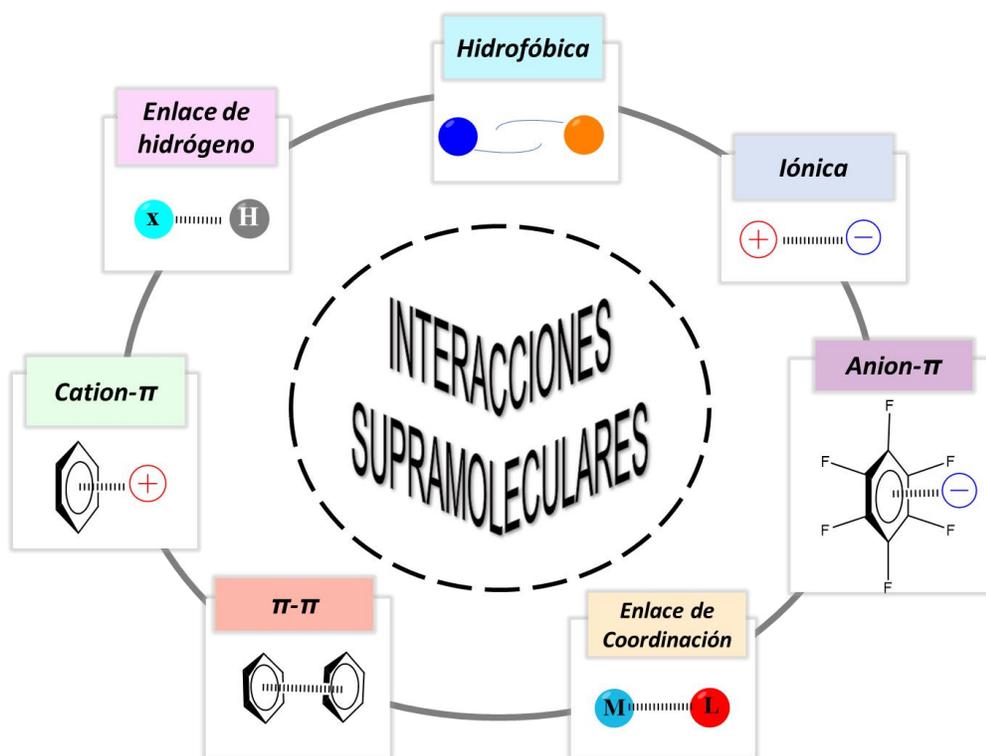
**Esquema 4-10:** Ecuación Química de la reacción entre **2a** y  $\text{Cu}^{+2}$ .



Se concluye que el producto monodiazotado **2a** (*corona*) ha formado una interacción con el ion cúprico del tipo Host-Guest. Y este nuevo sistema formado, que es del tipo de reconocimiento molecular, consiste en la composición de dos o más moléculas distintas

que se mantienen juntas por una relación estructural definida [69]. Este tipo de relación que se forma con los resorcinarenos es debido a que estos poseen una cavidad rica en electrones, facilitando las interacciones *catión- $\pi$*  y *CH- $\pi$*  [70-71], y los grupos hidroxilos que están situados en el borde superior del **2a** (*corona*) permiten que tenga un extremo abierto y lo hace disponible para este tipo de unión de cationes.

**Figura 4-14:** Interacciones supramoleculares.



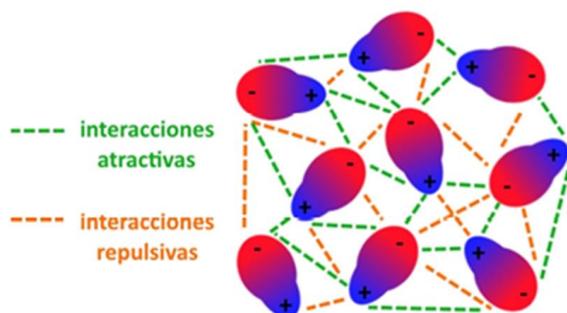
Para obtener sistemas con elevada eficiencia y selectividad es fundamental conocer los tipos de interacciones no covalentes que posee el receptor, así como sus propiedades fisicoquímicas y características [74]. Como se mencionó anteriormente los resorcin[4]arenos presentan interacciones intramoleculares no covalentes (Figura 4-14) que le permiten adoptar una estructura muy estable, como la de la conformación corona. Interacciones que han logrado que los resorcinarenos sean funcionalizados y aplicados en distintos campos de la ciencia.

**Tabla 4-6:** Interacciones y su energía de enlace.

Interacción	Energía (KJ/mol)	Ejemplo
Dispersión (London)	4-20	Dióxido de carbono
Dipolo-Dipolo inducido	8-28	Acetona
Enlace de Hidrógeno	4-120	Agua, ácido acético
Iónico	20-800	Cloruro de sodio
Enlace de coordinación	400-4000	Py-Metal
Covalente	400-4000	Metano

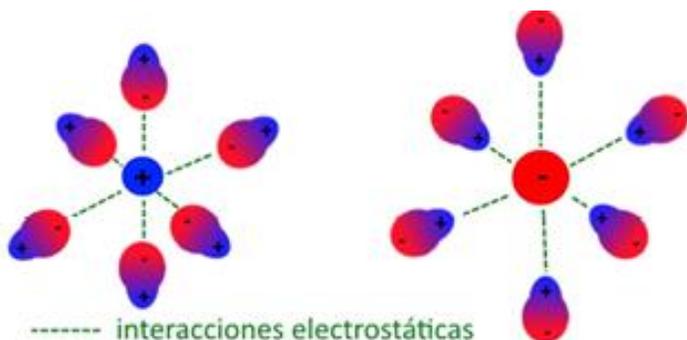
Estas fuerzas se clasifican según criterios como la fuerza, direccionalidad, distancia o ángulo de enlace (Tabla 4-6) [74] y entre ellas se resaltan las siguientes [24] :

- a. Dipolo-Dipolo: Estas interacciones son interacciones electrostáticas que se producen entre las densidades electrónicas (positivas o negativas) de moléculas polares (Figura 4-15). Pueden ser atractivas o repulsivas, ya que se pueden producir entre cargas de distinto o del mismo signo. Cuanto más polar sea la molécula, mayor será la magnitud de estas fuerzas [ 95].

**Figura 4-15:** Interacción electrostática dipolo-dipolo.

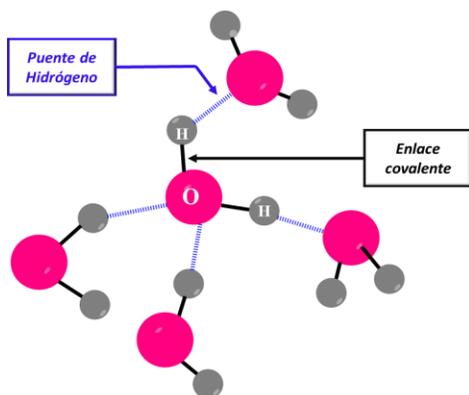
- b. Ion-Dipolo: Se presenta entre un ion y una molécula polar, especialmente en soluciones de compuestos iónicos disueltos en solventes polares. Los cationes atraerán a las moléculas del solvente por la parte negativa de la molécula y los aniones lo harán por la parte positiva (Figura 4-16) [95]. Estas interacciones son comunes en sales de amonio y en calix[4]resorcinarenos [24].

**Figura 4-16:** Interacción electrostática ion-dipolo.



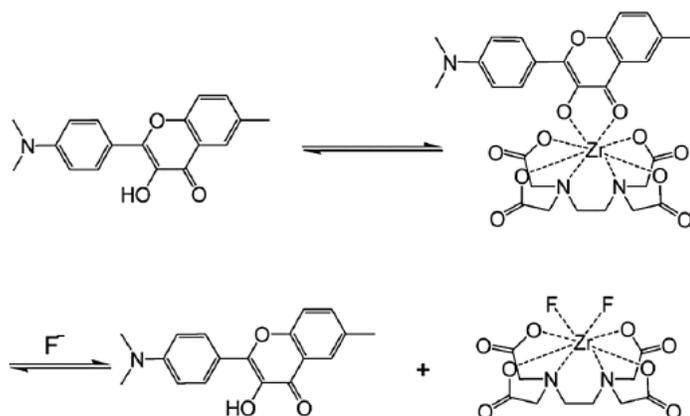
- c. Enlaces de hidrógeno : Es un tipo de interacción electrostática muy fuerte, que se produce entre un átomo de hidrógeno unido covalentemente a un átomo muy electronegativo, y otro átomo muy electronegativo presente en la misma u otra molécula (Figura 4-17). Cuando un átomo de H está unido covalentemente a otro átomo con alta electronegatividad (ej.: F, N, O) los electrones del enlace serán atraídos por este último, haciendo que quede una densidad de carga positiva sobre el átomo de H que le permitirá ser atraído por los pares de electrones libres de otro átomo electronegativo de otra molécula [95] .

**Figura 4-17:** Puente de Hidrógeno en moléculas de agua.



- d. Cation-  $\pi$ : Estas implican una interacción de un catión con un grupo de electrones  $\pi$  de las moléculas de benceno o acetileno. Interacción que se consideran electroestáticas con un componente de polarización. Por lo que, como es el caso de los sistemas Host-Guest, al momento de interaccionar con un catión, este experimenta una atracción favorable por la región negativa mediante interacciones electroestáticas [74]. Estas interacciones se pueden evaluar por medio de las constantes de asociación entre el catión y la molécula de calix[4]resorcinareno medidas mediante titulaciones por RMN [24].
- e. Enlace de coordinación: Los enlaces de coordinación (Esquema 4-10) se consideran una interacción de frontera de fuerza intermedia y reversible, entre el modelo covalente y el modelo electroestático. Esta ocurre cuando una base de Lewis dona un par de electrones a un ácido de Lewis y las estructuras supramoleculares (complejos) formadas presentan variaciones en sus propiedades ópticas y magnéticas, a través de la coordinación de iones metálicos en ligantes. Además, estos complejos pueden funcionar como quimiosensores si presentan sitios activos para coordinar algún huésped o sus enlaces propician el intercambio de un ligante por un huésped [74].

**Esquema 4-11:** Quimiosensor ensamblado para detectar fluoruro. El complejo Zr<sup>4+</sup>-EDTA coordina un cromóforo derivado de 3-hidroxi-flavona que posteriormente es desplazado cuando se adiciona fluoruro.



El Cobre puede formar complejos de la especie Cu (I) o Cu (II), pero debido a la oxidación inmediata de Cu (I) en especies de Cu(II) al aire, son más comunes los complejos de ión

cúprico (Cu (II)); los cuales son más estables frente a la oxidación a Cu(III). El cobre presenta una estequiometría interesante que depende de su estado de oxidación (Tabla 4-7) [97], y la más común es la tetragonal, donde cuatro de los seis enlaces Cu-Ligando se encuentra en un plano cuadrado con distancias de enlace pequeñas y los otros dos ligandos se sitúan encima y debajo del plano del cuadrado a mayor distancia de enlace, siendo enlaces más débiles [98].

**Tabla 4-7:** Estados de oxidación y estequiometría del cobre.

Estado de oxidación	Número de coordinación	Geometría	Ejemplo
Cu <sup>I</sup> , d <sup>10</sup>	2	Lineal	CuO, [Cu(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]
	3	Planear	K[Cu(CN) <sub>2</sub> ]
Cu <sup>II</sup> , d <sup>9</sup>	4 <sup>a</sup>	Tetraédrica	CuI
	4	Tetraédrica (dist.)	Cs <sub>2</sub> [CuCl <sub>4</sub> ]
	5	Bipiramidal trigonal	[Cu(dipy) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
	5	Piramidal cuadrangular	[Cu(DMGH) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> (S)
	4 <sup>a</sup>	Cuadrangular	CuO
	6 <sup>a</sup>	Octaédrica distorsionada	K <sub>2</sub> CuF <sub>4</sub> , CuCl <sub>2</sub>
Cu <sup>III</sup> , d <sup>8</sup>	4	Cuadrangular	KCuO <sub>2</sub>
	6	Octaédrica	K <sub>3</sub> CuF <sub>6</sub>

<sup>a</sup> Los estados más comunes

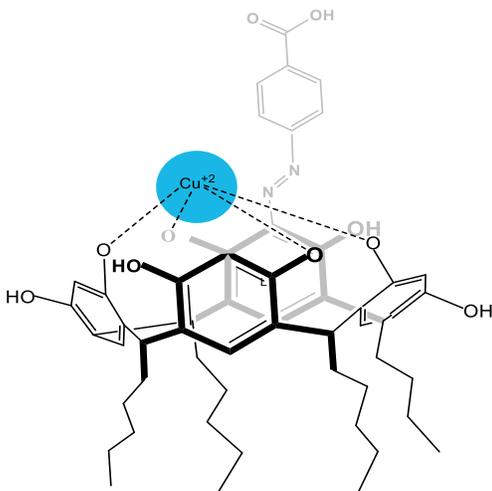
Las sales cuprosas de oxoaniones se pueden obtener en solventes no acuosos, pero sales como CuSO<sub>4</sub> se descomponen inmediatamente en el agua para dar cobre y la sal cúprica. La inestabilidad frente al agua se debe en parte a que las sales del ion cúprico poseen mayores energía reticulares y mayores energía de solvatación, por lo que hacen que los derivados de cobre sean inestables [97].

La química de coordinación del Cu(II) con ligandos N-dadores que forman quelatos es extensa, complejos con ligandos que no dan enlaces π, que dan enlaces ππ y dπ, con olefinas y acetilenos [99]. Algunos complejos presentan una coordinación plano-cuadrada (IC=4) como el complejo [Cu(bipy)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> que la adquiere en disolución acuosa con una molécula de agua [99]. también los que presentan geometría de bipiramide trigonal (IC=5) y la geometría octaédrica que es la más común con distorsión tetragonal (IC=6) y un claro ejemplo es el complejo [Cu(en)<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>], en el cual los dos ligandos de etilendiamina ocupan el plano ecuatorial y los ligandos triflato las posiciones axiales [100].

Según lo expuesto, se espera que entre el ion cúprico y el azoresorcinareno **2a** se presente una interacción fuerte, en la que se puedan identificar las interacciones como la de Cation- $\pi$  y enlace de coordinación (Figura 4-18 ). Adicionalmente, se destaca lo determinante del pH en la capacidad de **2a** para formar una interacción eficiente con el ion cúprico, ya que a pH básico el complejo formado presenta una mayor absorción (720 nm). Pero al exponerse a pH básicos muy altos este empieza a competir con el hidróxido cúprico que puede precipitarse. Teniendo en cuenta las condiciones experimentales y las propiedades físicas de las soluciones se descarta que alguna de las especies químicas utilizadas presentaran una reacción de oxidación.

Los complejos tetraédricos se forman con iones de metales de transición tardíos ( $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ) y algunos metales de transición tempranos ( $\text{Ti}^{4+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ), especialmente en situaciones donde los ligandos son grandes [96]. En este caso, el ion metálico de cobre pequeño no puede acomodarse fácilmente un número de coordinación superior a cuatro.

**Figura 4-18:** Enlace posiblemente formado entre **2a** y  $\text{Cu}^{2+}$ .

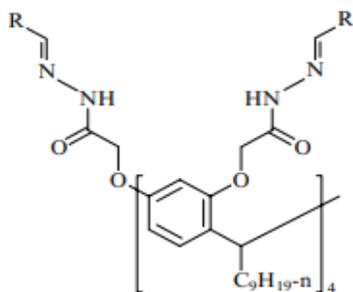


Reiterando lo expuesto anteriormente, en los bordes inferior y superior de los resorcin[4]arenos se pueden integrar diferentes grupos funcionales como éteres, aminas, amidas, ésteres, cetonas, ácidos carboxílicos, así como heterocíclicos y una vez funcionalizados se pueden coordinar con una extensa variedad de cationes metálicos mono, di, tri o tetravalentes y pueden actuar como receptores de cationes inorgánicos, aminoácidos, péptidos e incluso ciertas proteínas. Al poseer esta destacada capacidad para reconocer y distinguir a ciertos iones metálicos, se ha estudiado desde 1985 su relevancia en los contextos de sistemas Host-Guest, al ser manipulados para el

reconocimiento molecular hacia ciertas especies con alta afinidad y selectividad, permitiéndoles ser aplicados en grandes áreas: la química supramolecular, bioinorgánica y ciencias de materiales. Estos pueden interactuar con metales de transición, por sustitución en uno o varios de los grupos hidroxilo de la unidad del resorcinol y también, la complejación se puede llevar a cabo a través de interacciones con los anillos aromáticos en la posición *para* a los grupos hidroxilo de las unidades de resorcinol [96].

Los primeros trabajos sobre compuestos de coordinación de cobre con resorcinarenos fue reportado en 1989 y fue después de 1998 que se sintetizó complejos de cobre con ligantes derivados de resorcinarenos con grupos del tipo pirazol y piridina [96]. Este tipo de relación se da por diferentes interacciones moleculares, como las mencionadas anteriormente; y varios de estos sistemas de reconocimiento molecular usan interacciones Host-Guest, como los resorcinarenos, ya que estos poseen una cavidad de aproximadamente un diámetro de 680 Å [96], que es rica en electrones, facilitando las interacciones catión- $\pi$  y  $CH-\pi$  [101-104]. Existen investigaciones que resaltan estas características particulares: Los Tetranonilcalix[4]resorcinarenos (Figura 4-19), tienen grupos Acetilhidrazonas, y son reactivos efectivos para la extracción líquida- líquida de varios iones metálicos ( $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cs^+$ ,  $Pb^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$ ,  $La^{3+}$ ,  $Gd^{3+}$  y  $Lu^{3+}$ ) [103-104].

**Figura 4-19:** Tetranonilcalix[4]resorcinarenos con grupos Acetilhidrazonas.



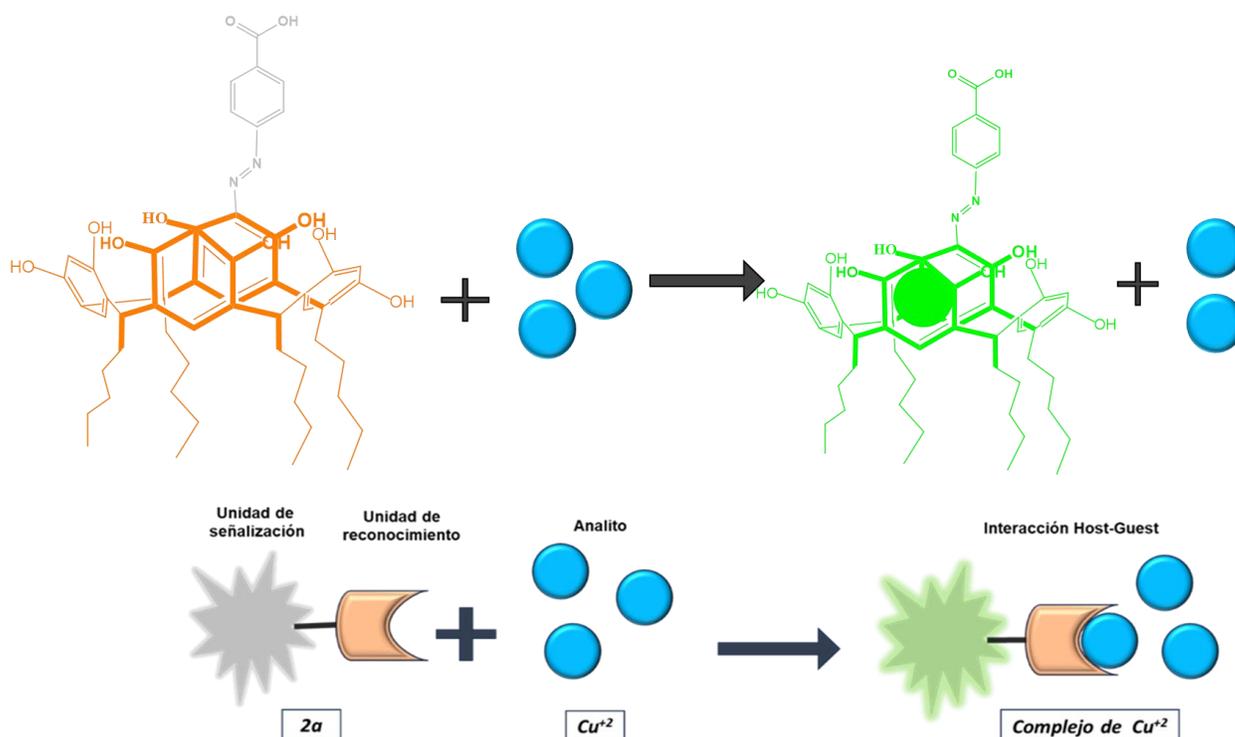
En el campo farmacéutico, la formación de un complejo Host-Guest con otro compuesto con un buen perfil de solubilidad puede facilitar la solubilización de fármacos hidrofóbicos. Es por eso por lo que, en el 2021, Raval y otros, sintetizaron Nano vesículas de Calix[4]resorcinareno con una alta capacidad de carga del 85%, que mostraron un buen comportamiento portadores de administración de fármacos contra el cáncer [105]. Al sintetizar anfitriones de Bis-tiacorona de Tetrametoxiresorcinareno de átomos donantes mixtos, para la unión de cationes de metales blandos. Se encontró que las Bis-tiacoronas

de resorcinareno en solución eran capaces de acomplejar cationes de plata con una afinidad notable formando complejos host-Guest 1:2 [106].

#### 4.4.1 Clasificación del resorcin[4]areno diazotado como quimiosensor

El resorcin[4]areno monodiazotado **2a** clasifica como quimiosensor, gracias a que fue diseñado (Esquema 4-11) con una unidad de señalización que corresponde a la sal de diazonio, acoplada en la reacción de diazotación, y el resorcinareno realiza la función de unidad de reconocimiento con la cual el ion cúprico es a fin e interactúa debido a un enlace covalente coordinado eficientemente. Adicionalmente, la señal analítica que se observa a simple vista, que se puede medir gracias al cambio de coloración, es la absorbancia, determinada antes y después de que se llevara a cabo la interacción; indicando la detección del ion cúprico y por ende la formación del complejo, y este, el ion cúprico, está unido directamente a **2a**. Por lo tanto, dentro de la clasificación general, este sensor molecular se clasifica como un quimiosensor óptico cromogénico directamente integrado.

**Esquema 4-12:** Diseño del resorcin[4]areno monodiazotado (**2a**) como quimiosensor del ion cúprico.



#### 4.4.2 Características de 2a como quimiosensor

El quimiosensor **2a** desarrollado en esta investigación presenta una serie de características, que están determinadas por los parámetros para la validación de métodos analíticos [107], las cuales son:

- **Selectividad:** La selectividad es muy importante porque asegura que el quimiosensor **2a** prefiere al ion cúprico entre los diferentes iones metálicos mencionados en esta investigación; es decir, este quimiosensor posee una alta selectividad hacia el ion cúprico.
- **Respuesta en tiempo real:** La emisión de la señal que en este caso corresponde al cambio de color, ante la presencia del ion cúprico, es inmediata. Por lo tanto, se pueden analizar muestras *in situ*, en lugares como ríos, aguas residuales, represas, vertederos en donde se sospeche la presencia de cobre o que estén cercanos a fuentes industriales del mismo.
- **Solubilidad en agua:** A diferencia de muchos quimiosensores estudiados que son para cobre y que son solubles en solventes orgánicos, este (**2a**) posee la capacidad de solubilizarse en medios acuosos, como en agua. Esta propiedad ha permitido su análisis en espectroscopia UV-vis.
- **Rango de trabajo :** El rango de concentraciones empleadas son aceptables, ya que están por encima del límite de detección y por debajo de los valores máximos.
- **Respuesta en función de la concentración:** La relación entre la concentración de cobre y la absorbancia es directamente proporcional, por lo que se obtuvo una respuesta lineal.

- **Pruebas de campo:** Este quimiosensor permite realizar pruebas de detección en el contexto natural en donde se recolectan las muestras, generando resultados inmediatos y así una mejor disposición de los equipos sofisticados.



## 5. Conclusiones y recomendaciones

### 5.1 Conclusiones

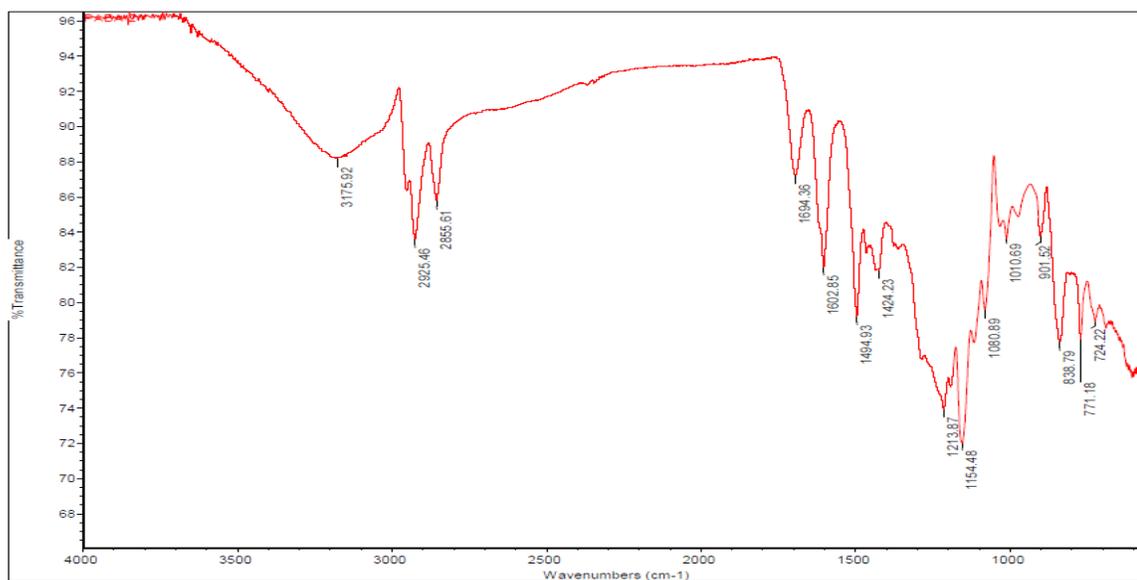
- La reacción de diazotación y acoplamiento del tetra(pentil)resorcin[4]areno con la sal de diazonio del ácido p-aminobenzoico, en cantidades equimolares, permite la formación de dos tipos de conformeros monodiazotados (4-carboxifenilo) azoresorcina[4]areno en conformación de *corona* (2a) (4-carboxifenil) azoresorcina[4]areno en conformación de *silla* (2b) y un aducto de la reacción (3) (Ácido 6-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3,4'-dicarboxílico).
- Estos productos aislados y purificados se caracterizaron mediante espectroscopia FT-IR, RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C. De estos, 2b no interactuó eficientemente con el ion cúprico mientras que 2a presentó una respuesta sensible al Cu<sup>+2</sup> y el cambio de color se observó muy fácilmente a simple vista.
- Se realizó una serie de estudios UV-Vis, con el efecto del pH y la concentración de Cu<sup>+2</sup>, con base a estos estudios se encuentra que la formación del complejo Cu<sup>+2</sup> en soluciones acuosas depende totalmente del pH, dado que se observaron los mejores resultados para la complejación de Cu<sup>+2</sup> que comparativamente fue más eficiente cuando el pH de la solución fue 10,0.
- Finalmente, como resultado, el reconocimiento del ion cúprico dio lugar a la fabricación de un quimiosensor de cambio de color de naranja a verde, que tendría una potencial aplicación para desarrollar la detección a simple vista de este catión tóxico.

## 5.2 Recomendaciones

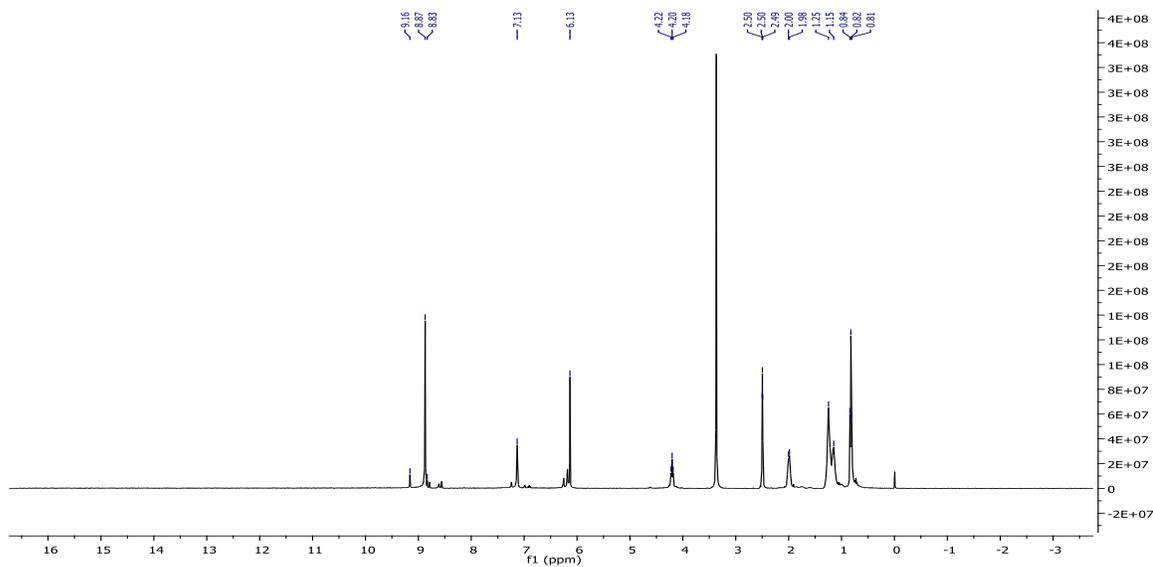
- Realizar la síntesis del resorcinareno monodiazotado con la metodología descrita con THF/PIRIDINA.
- Usar y evaluar la actividad quimiosensora de otros resorcinarenos funcionalizados con el ácido 4 -aminobenzoico y compararlos.
- Evaluar otra mezcla de eluyentes para la purificación del producto por cromatografía en columna.

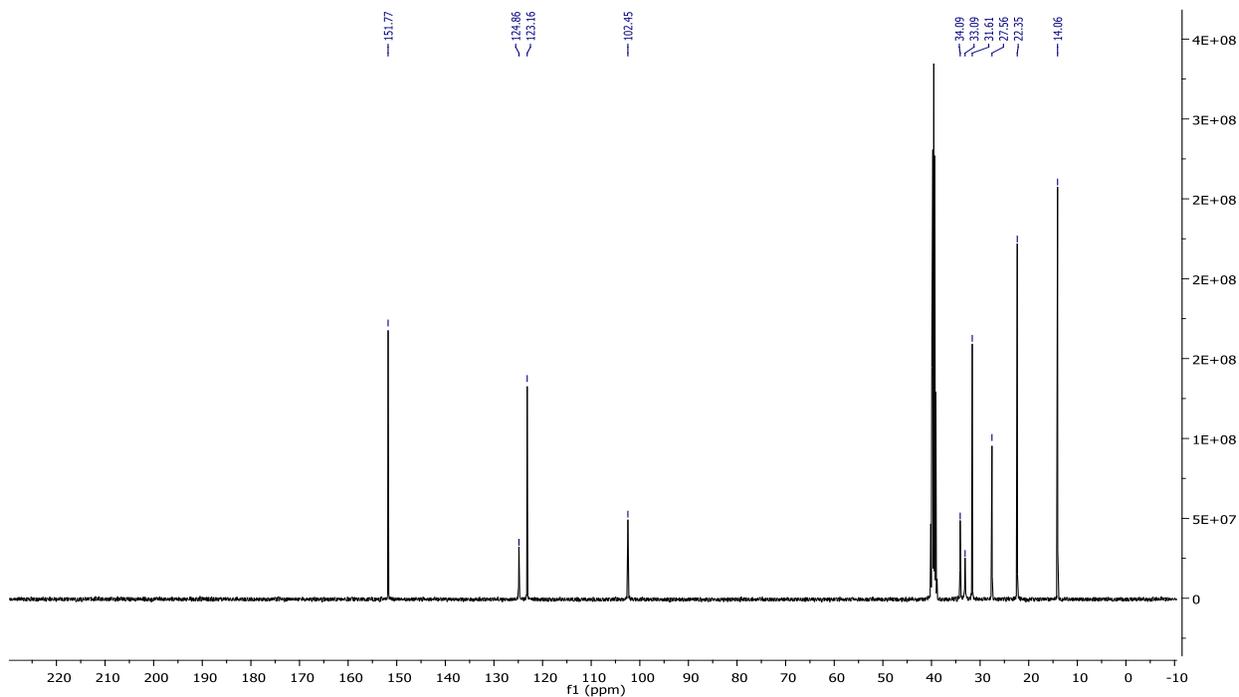
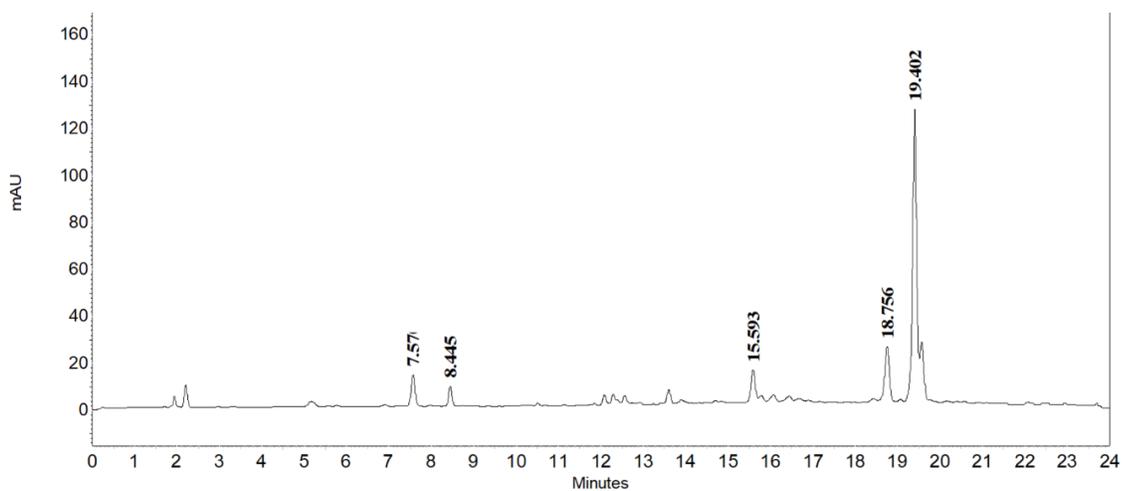
## 6. Anexos

### Anexo 1. Espectro FT-IR (ATR) del compuesto 1.

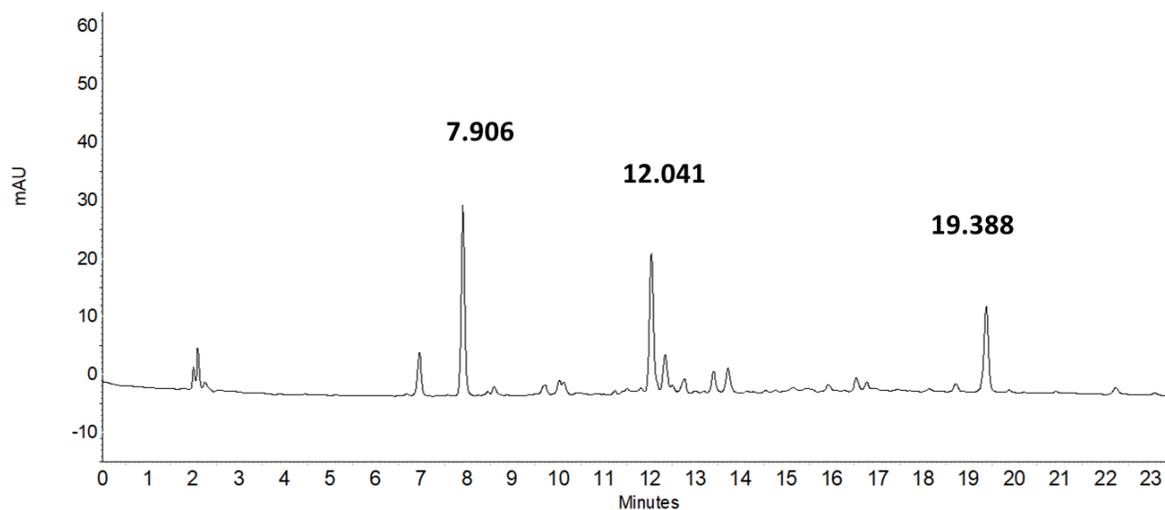


### Anexo 2: Espectro RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO, 293 K) del compuesto 1.

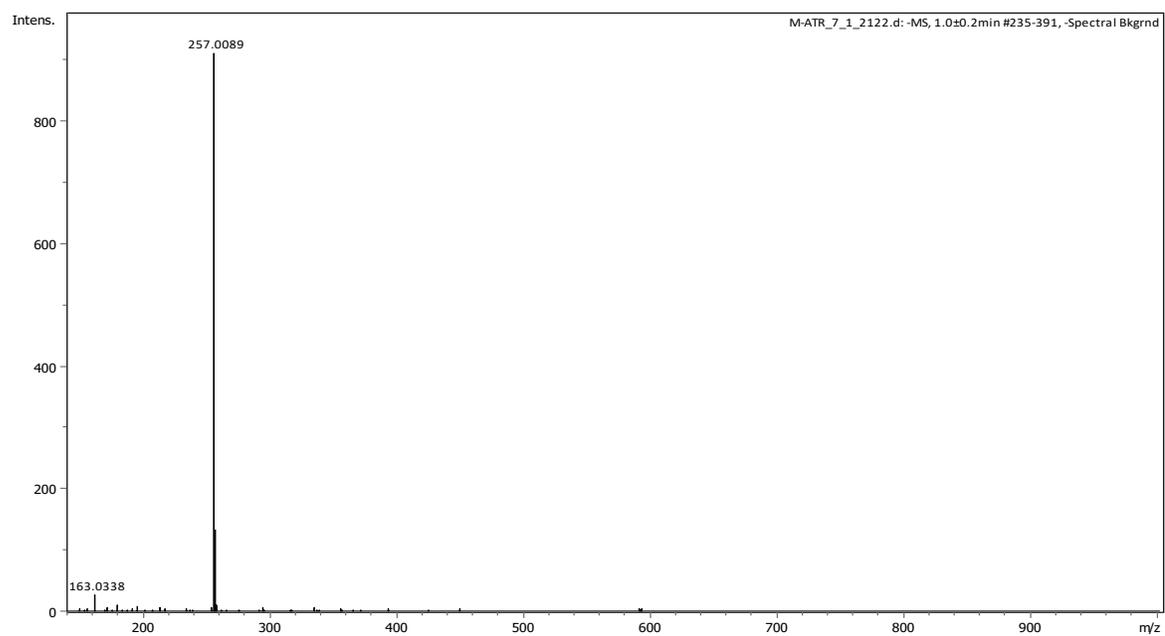


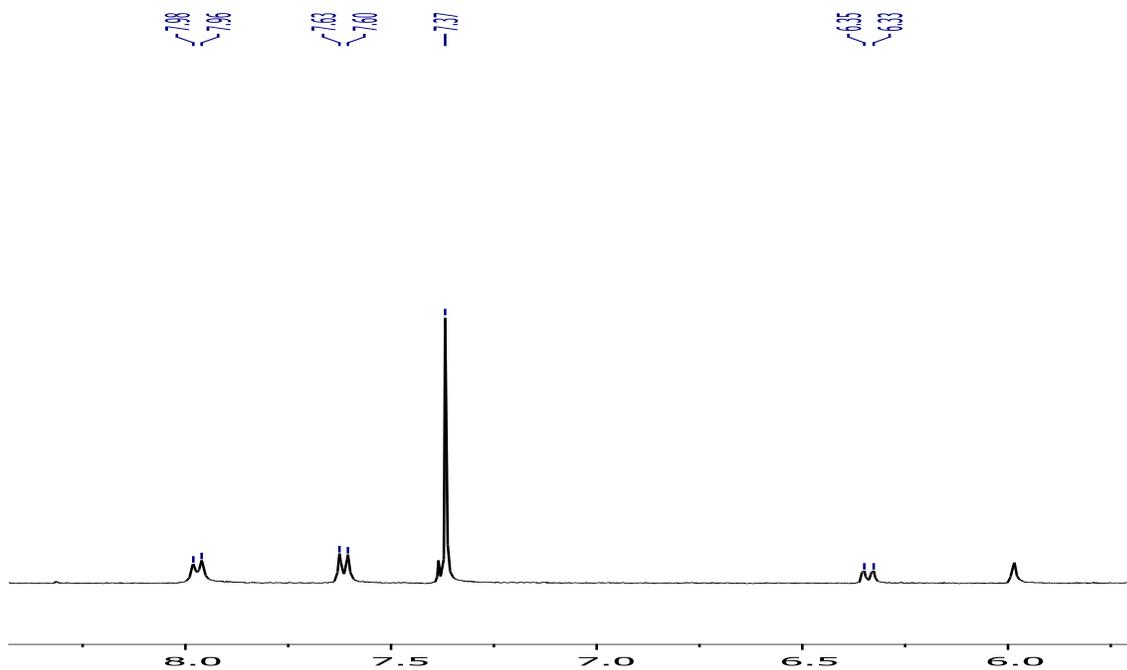
**Anexo 3:** Espectro RMN-<sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO, 293 K) del compuesto 1.**Anexo 4.** Cromatograma RP-HPLC del producto crudo de la diazotación con la metodología A.

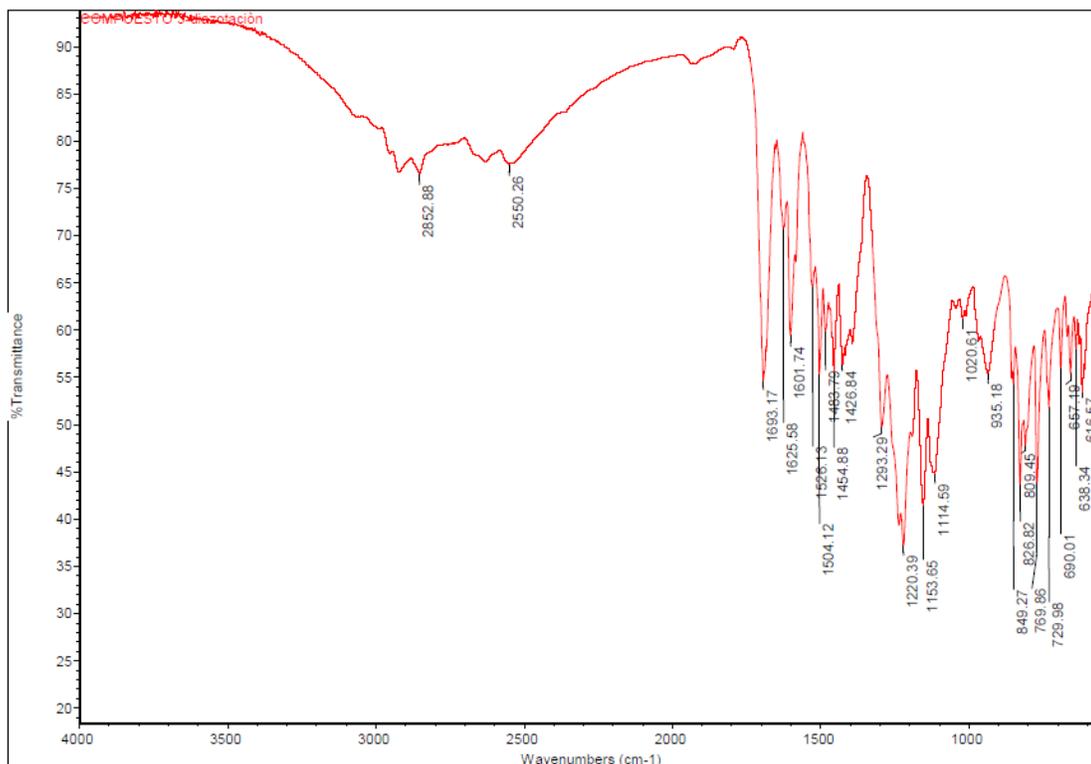
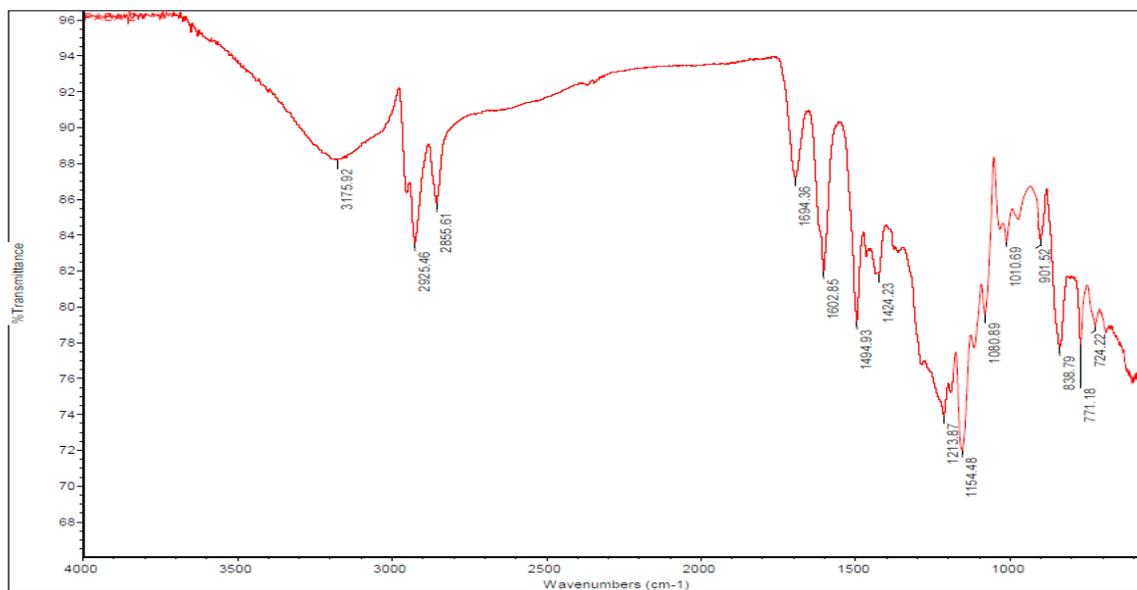
**Anexo 5.** Cromatograma RP-HPLC del producto crudo de la diazotación con la metodología **B**.

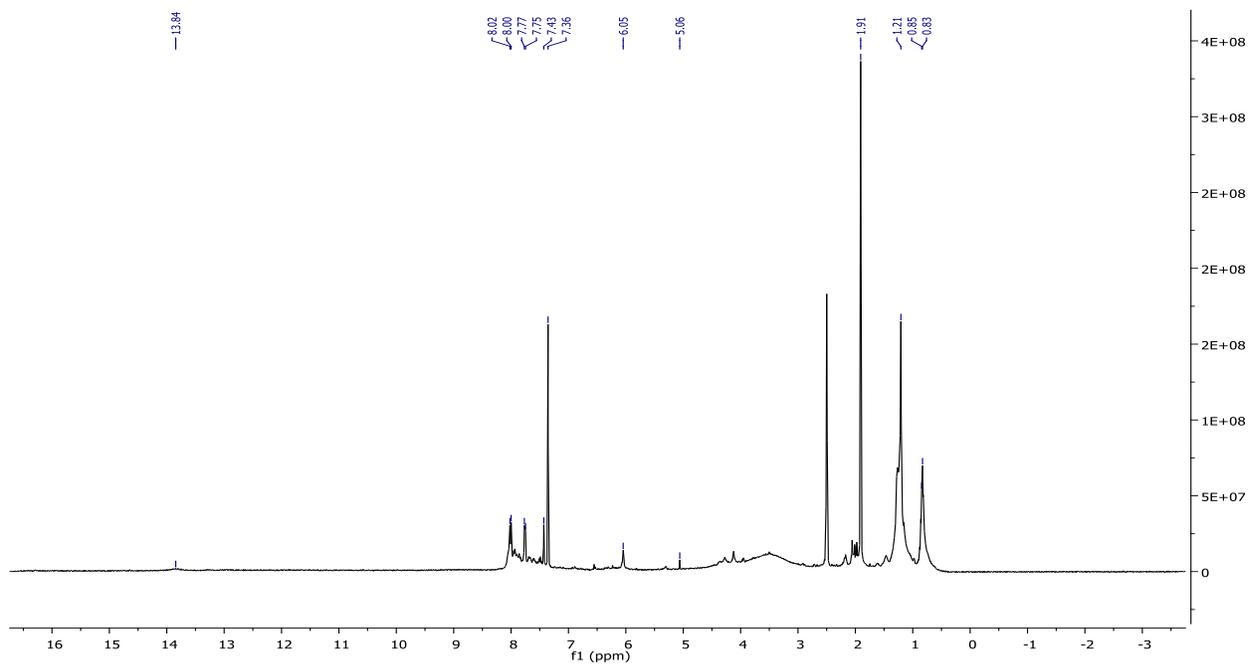
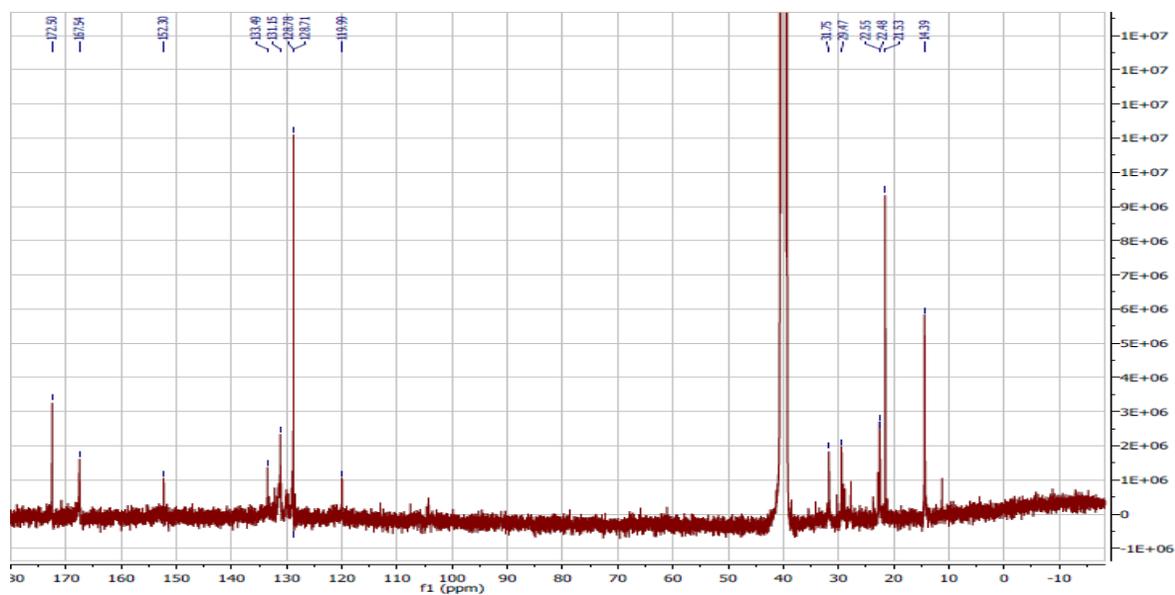


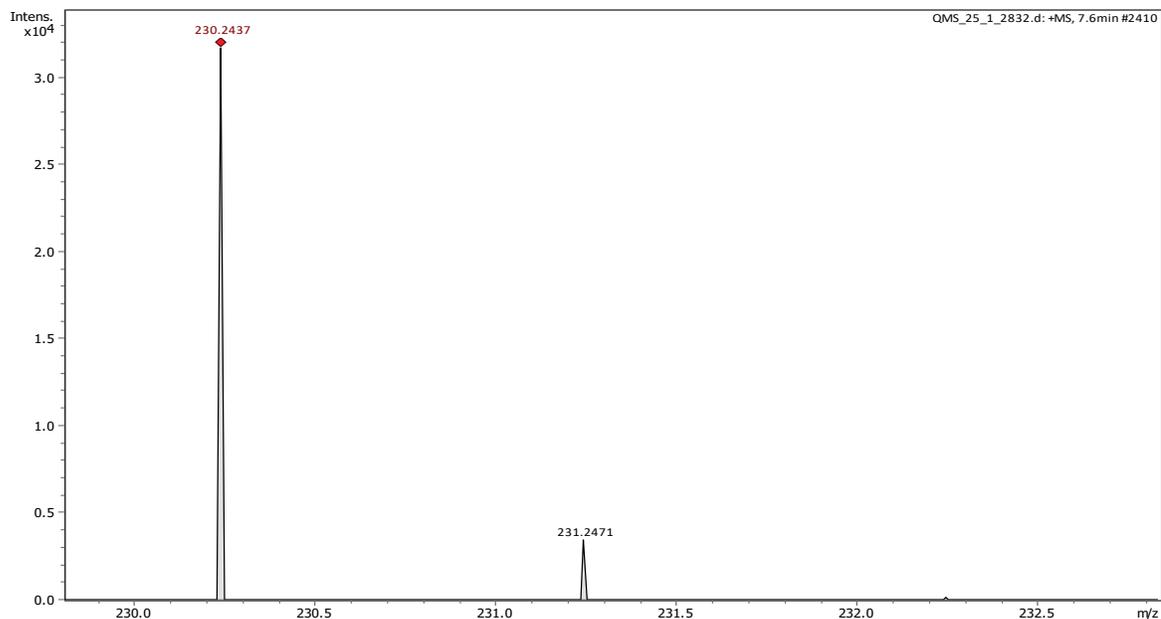
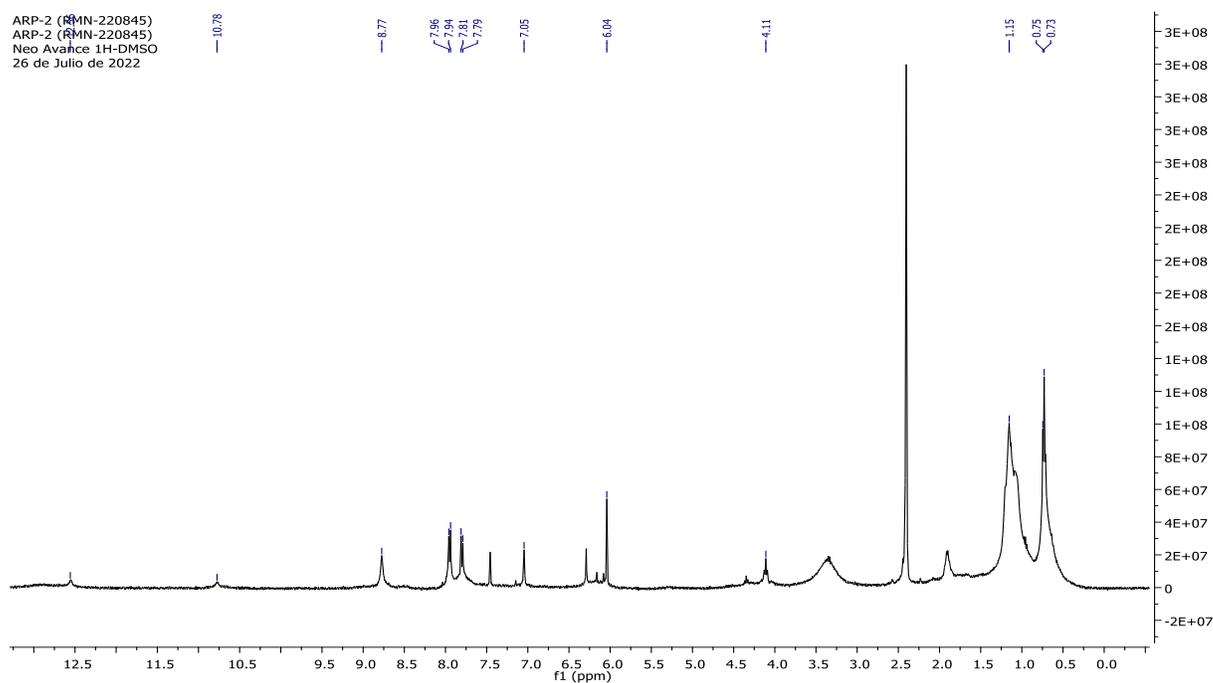
**Anexo 6:** Espectro de masas del producto **3** formado en la metodología **A**.

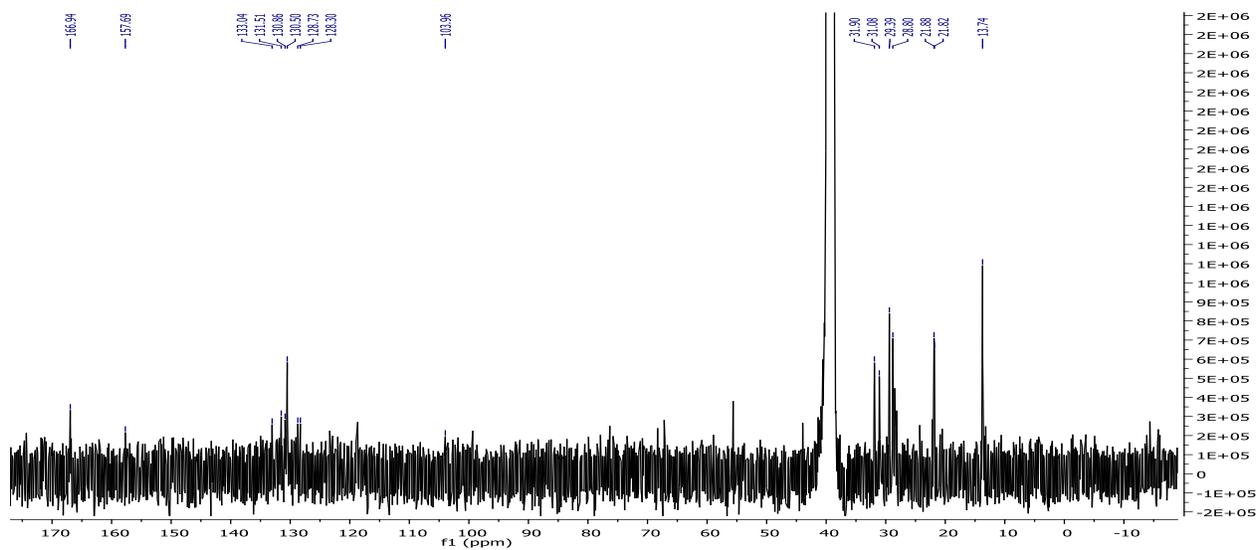
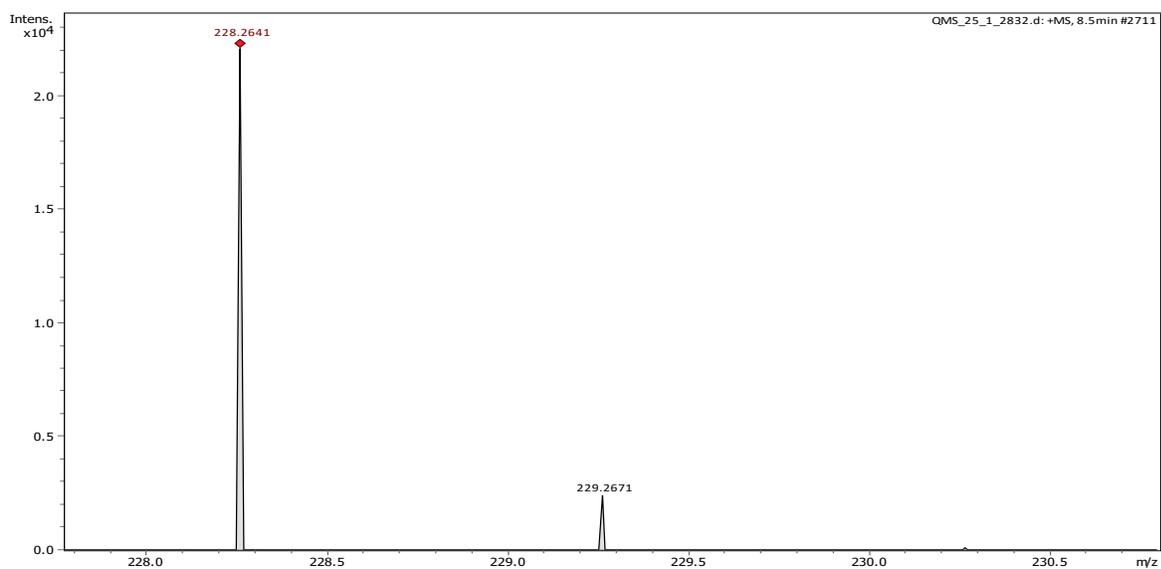


**Anexo 7:** Espectro RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO, 293 K) de **3**.

**Anexo 8 : Espectro de IR de 3.****Anexo 9: Espectro FT-IR (ATR) del compuesto 2a.**

**Anexo 10: Espectro RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO, 293 K) del compuesto 2a.****Anexo 11: Espectro RMN-<sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO, 293 K) del compuesto 2a.**

**Anexo 12 : Espectro de masas LC/MS de 2a .****Anexo 13 Espectro RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO, 293 K) del compuesto 2b.**

**Anexo 14** Espectro RMN-<sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO, 293 K) del compuesto **2b**.**Anexo 15:** Espectro de masas LC/MS de **2b**.

## **7.Publicaciones**

1. Naked-eye selective chemosensor as a potential tool for the detection of toxic cupric ions in aqueous solutions (sometido).



## 8. Bibliografía

1. Hsu, C.-J., Xiao, Y.-Z., Chung, A., Hsi, H.-C., Novel applications of vacuum distillation for heavy metals removal from wastewater, copper nitrate hydroxide recovery, and copper sulfide impregnated activated carbon synthesis for gaseous mercury adsorption, *Science of the Total Environment*, 2023, 855,158870.
2. Hayati, A., Umami, R.D., Wanguyun, A.P.,Putra, P., Taufiq, A.P., Supriyanto, A.,Toxicity effect of copper on histopathology of oreochromis niloticus liver with diet of lactic acid bacteria, *Ecology Environment and Conservation*, 2020, pp. S86–S90.
3. Chiou, W.-Y., Hsu, F.-C., Copper toxicity and prediction models of copper content in leafy vegetables, *Sustainability (Switzerland)*, 2019, 11(22), 6215.
4. Fanni, D., Fanos, V., Gerosa, C., Piras, M.,Dessi, A.,Atzei, A.,Eyken, P., Gibo, Y., Faa, G., Effects of iron and copper overload on the human liver: An ultrastructural study, *Current Medicinal*, 2015, 21(33), pp.3768–3774.
5. Hadjipanagiotou, C., Christou, A., Zissimos, A.M., Chatzitheodoridis, E., Varnavas, S.P., Contamination of stream waters, sediments, and agricultural soil in the surroundings of an abandoned copper mine by potentially toxic elements and associated environmental and potential human health–derived risks: a case study from Agrokipia, Cyprus, *Environmental Science and Pollution Research*, 2020, 27(33), pp. 41279–41298.
6. Hussain, M.I., Naeem, M., Khan, Z.I., Naeen, M.,Akhtar, S.,Ahmad, K., Vicente, O., Yang, H.-H., Cadmium (Cd) and Copper (Cu) Exposure and Bioaccumulation Arrays in Farm Ruminants: Impact of Forage Ecotypes, Ecological Sites and Body Organs, *Sustainability (Switzerland)*, 2022, 14(19),12595.

7. Latif, F., Iqbal, R., Ambreen, F., Kousar, S., Ahmed, T., Aziz, S., Studies on bioaccumulation patterns, biochemical and genotoxic effects of copper on freshwater fish, *Catla catla*: An in vivo analysis, *Brazilian J. of Biology*, 2024, 84, e256905.
8. Trung, L.G., Subedi, S., Dahal, B., Truon, P., Gwag, J.S., Tran, N.T., Nguyen, M.K., Highly efficient fluorescent probes from chitosan-based amino-functional carbon dots for the selective detection of Cu<sup>2+</sup> traces, *Materials Chemistry and Physics*, 2022, 126772.
9. Liu, K., Chen, K.S., Sen, D., Yu, H.-Z., Ultrasensitive detection of total copper with an electrochemical biosensor built on the in cis coupling of hexynyl CLICK-17 DNAzyme with azido self-assembled monolayers, *Electrochimica Acta*, 2021, 379, 138125.
10. Xiangjin Huang, Jianwen Li, Chunsheng Xie, Huasheng Zhang, Shoulian Wei, Wenfeng Lai, Shaoling Xian & Sicong Huang, A novel electrochemical sensor based on PVP-Co(OH)<sub>2</sub> nanocomposite for the sensitive detection of Cu(II) ions, *Ionics*, 2021.
11. Wu, S., Cheng, W., Li, Z., Luo, F., Guo, L., Qiu, B., Lin, Z., Determination of copper ions in herbal medicine based on click chemistry using an electronic balance as a readout, *Analytical Methods*, 2020, 12(36), pp. 4473-4478.
12. Castillo-Aguirre, A., Estes, M. A., & Maldonado, M., Resorcin [4] arenes: Generalities and their role in the modification and detection of amino acids., *Current Organic Chemistry*, 2020, 24(21), 2412-2425.
13. Jain, V.K.; Kanaiya, P.H. Chemistry of calix[4]resorcinarenes., *Russ. Chem.Rev.*, 2011, 80, 75-102.
14. Högberg, A.G. Two stereoisomeric macrocyclic resorcinol-acetaldehyde condensation products, *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 4498-4500.

15. Egberink, R.J.M.; Cobben, P.L.H.M.; Vverboom, W.; Harkema, S.; Reinhoudt, D.N. Högberg compounds with a functionalized box-like cavity., *J. Incl. Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, 1992, 12, 151-158.
  
16. Tunstad, L.M.; Tucker, J.A.; Dalcanale, E.; Weiser, J.; Bryant, J.A.; Sherman, J.C.; Helgeson, R.C.; Knobler, C.B.; Cram, D.J. Host-guest complexation. 48. Octol building blocks for cavitands and carcerands., *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 1305-1312.
  
17. Ryzhkina, I.S.; Kudryavtseva, L.A.; Enikeev, K.M.; Babkina, Y.A.; Konovalov, A.I.; Zuev, Y.F.; Zakharchenko, N.L. Reactivity of amphiphilic calix[4]resorcinolarenes and phenols in the reverse micellar system sodium bis(2-ethylhexyl) sulfosuccinate-decane-water., *Russ. J. Gen. Chem.*, 2002, 72, 1401-1405.
  
18. Yanagihara, R.; Tominaga, M.; Aoyama, Y. Chiral Host-Guest Interaction. A Water-Soluble Calix[1]resorcarene Having L-Proline Moieties as a Non-Lanthanide Chiral NMR Shift Reagent for Chiral Aromatic Guests in Water, *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 6865-6867.
  
19. Schneider, U.; Schneider, H-J. Synthese und eigenschaften von makrocyclen aus resorcinen sowie von entsprechenden derivaten und wirt-gastkomplexen. *Chem. Ber.*, 1994, 127, 2455-2469.
  
20. Yamakawa, Y.; Ueda, M.; Nagahata, R.; Takeuchi, K.; Asai, M. Rapid synthesis of dendrimers based on calix[4]resorcinarenes, *J. Chem. Soc.*, 1998, 4135-4139.
  
21. Ruderisch, A.; Iwanek, W.; Pfeiffer, J.; Fischer, G.; Albert, K.; Schurig, V. Synthesis and characterization of a novel resorcinarene-based stationary phase bearing polar headgroups for use in reversed-phase high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.*, 2005, 1095, 40-49.

22. Pietraszkiewicz, O.; Pietraszkiewicz, M. Separation of pyrimidine bases on HPLC stationary RP-18 phase coated with calix[4]resorcinareno, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 1999, 35 (1–2), 261–270.
23. Sokoließ, T.; Menyes, U.; Roth, U.; Jira, T. Separation of cis- and trans-isomers of thioxanthene and dibenz[b,e]oxepin derivatives on calixarene- and resorcinarene-bonded high-performance liquid chromatography stationary phases, *J. Chromatogr. A*, 2002, 948, 309–319
24. Matiz, C., síntesis verde y uso de c-tetra(aril)calix[4]resorcinarenos en la fisisorción de un monolito con base en estireno y evaluación en la microextracción por sorción en disco rotatorio (rdse) de norepinefrina, Universidad Nacional de Colombia, Colombia, 2023, Recuperado a partir de: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/84519/1010203243.2023.pdf?sequence=4&isAllowed=y>
25. Jain, V. K.; Kanaiya, P. H., Chemistry of calix [4] resorcinarenos, *Russ. Chem. Rev.* 2011, 80 (1), 75–102.
26. Sarmiento, R., 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, 2018, Recuperado a partir de: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/64729/Tesis%20Maestria%20Roger%20Sarmiento%20forero%20%28version%20final%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
27. Timmerman, P., Verboom, W., Reinhoudt, D.N., Resorcinarenos, *Tetrahedron*, 1996, 52-2663.
28. Hoegberg, A. G. S., Synthetic and Structural Studies of Calix[4]pyrogallolarenos Towards Biological Applications, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102 6046-6050.
29. Hoegberg, A.G.S., Two stereoisomeric macrocyclic resorcinol-acetaldehyde condensation products, *J. Org. Chem.*, 1980, 45 4498.

30. Moore, D.; Watson, G.W.; Gunnlaugsson, T.; Matthews, S.E. Selective formation of the rctt chair stereoisomers of octa-O-alkyl resorcin[4]arenes using Brønsted acid catalysis., *New J. Chem.*, 2008, 32, 994-1002.
31. Fransen, J.R.; Dutton, P.J., Cation binding and conformation of octafunctionalized calix[4]resorcinarenes., *Can. J. Chem.*, 1995, 73, 2217-2223.
32. Volkmer, D.; Fricke, M.; Mattay, J. Interfacial electrostatics guiding the crystallization of CaCO<sub>3</sub> underneath monolayers of calixarenes and resorcarenes, *J. Mater. Chem.*, 2004, 14, 2249-2259.
33. Mironova, D.A.; Muslinkina, L.A.; Syakaev, V.V.; Morozova, J.E.; Yanilkin, V.V.; Konovalov, A.I.; Kazakova, E.Kh. Crystal violet dye in complexes with amphiphilic anionic calix[4]resorcinarenes: binding by aggregates and individual molecules, *J. Colloid Interface Sci.*, 2013, 407, 148-154.
34. Hayashida, O.; Mizuki, K.; Akagi, K.; Matsuo, A.; Kanamori, T.; Nakai, T.; Sando, S.; Aoyama, Y. Macrocyclic glycoclusters. Self-aggregation and phosphate-induced agglutination behaviors of calix[4]resorcarenene-based quadruple-chain amphiphiles with a huge oligosaccharide pool., *J. Am. Chem.Soc.*, 2003, 125(2), 594-601.
35. Forero R., 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, U. Na. de C., 2018.
36. Salorinne, K.; Lopez-Acevedo, O.; Nauha, E.; H€akkinen, H.; Nissinen, M., Solvent driven formation of silver embedded resorcinarene nanorods, *Cryst. Eng. Comm.*, 2012, 14, 347-350.

37. Castillo-aguirre, A.; Rivera-monroy, Z.; Maldonado, M., Selective O-Alkylation of the Crown Conformer of Tetra(4 -hydroxyphenyl)calix[4]resorcinarene to the Corresponding Tetraalkyl Ether, *Molecules*,2017, 22(10),1660.
38. Velásquez-Silva, A.; Cortés, B.; Rivera-Monroy, Z.; Pérez-Redondo, A.; Maldonado, M.,Crystal structure and dynamic NMR studies of octaacetyltetra(propyl)calix[4]resorcinarene.,*J. Mol. Struct.*, 2017, 1137, 380-386.
39. Casas-Hinestroza, J.L.; Maldonado, M. Conformational Aspects of the Oacetylation of C-tetra(phenyl)calixpyrogallol[4]arene., *Molecules*, 2018,23(5), 1-9.
40. Straub,C., Falàbu, T., Paulus, Schmidt.,S C., Wegelius, E.F., Kolehmainen, E.,Bohmer,V.,Rissanen, K., Vogt, W., ,Selective Derivatisation of Resorcarenes – 6. Mannich Reaction with Amino Alcohols Schmidt, *European J. Org. Chem.*, 2000, 3937–3944.
41. Sanabria, E.; Esteso, M. Á.; Pérez-redondo, A.; Vargas, E.; Maldonado, M., Synthesis and Characterization of Two Sulfonated Resorcinarenes: A New Example of a Linear Array of Sodium Centers and Macrocycles, *Molecules*, 2015, 20, 9915–9928.
42. Maldonado, M., Sanabria, E., Batanero, B., Esteso, M.Á., Apparent molal volume and viscosity values for a new synthesized diazotated resorcin[4]arene in DMSO at several temperatures, *Journal of Molecular Liquids*, 2017, 231, pp. 142-148.
43. L. Abd-Alredha, R. Al-Rubaie, R. Jameel Mhessn, Synthesis and characterization of Azo dye Para red and new derivatives, *E-J. Chem.* 9,2012, 465–470.
44. Heinrich Z, Color Chemistry, Syntheses, properties and applications of organic dyes and pigments, *VCH*, 1991, 496.
45. Brown, D., Laboureur, P., The aerobic biodegradability of primary aromatic amines, *Chemosphere*, 1983, 12(3), 405.

46. Paraneswari N, Muthakrishnan J and Guanasekaran P., Synthesis and Characterization of Azo Dye Para Red and New Derivatives, *Indian J. Exp. Biol.*, 2006, 44, 618.
47. Maldonado, M., Sanabria, E., Velasquez-Silva, A., Casas-Hinestroza, J.L., Estes, M.A. Comparative study of the volumetric properties of three regioisomers of diazoted C-tetra(propyl)resorcin[4]arene in DMSO at various temperatures, *Journal of Molecular Liquids*, 2021, 325, 115252.
48. Li, N., Harrison, R.G., Lamb, J.D., Application of resorcinarene derivatives in chemical separations, *J. of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2014, 78(1-4), pp. 39–60.
49. Daniel Pedro-Hernández, L., Hernández-Montalbán, C., Martínez-Klimova, E., Ramírez-Ápan, T., Martínez-García, M., Synthesis and anticancer activity of open-resorcinarene conjugates, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2020, 30(14), 127275.
50. Al-Mahadeen, M.M., Jiries, A.G., Al-Trawneh, S.A., ...Eldouhaibi, A.S., Sagadevan, S, Kinetics and equilibrium studies for the removal of heavy metal ions from aqueous solution using the synthesized C-4 bromophenylcalix[4]resorcinarene adsorbent, *Chemical Physics Letters*, 2021, 783, 139053.
51. Shaban, A., Eddaif, L., Comparative Study of a Sensing Platform via Functionalized Calix[4]resorcinarene Ionophores on QCM Resonator as Sensing Materials for Detection of Heavy Metal Ions in Aqueous Environments, *Electroanalysis*, 2021, 33(2), pp. 336–346.
52. Ngurah, B.I.G.M., Heavy Metal Cations Adsorption by Cinnamoyl C-methylcalix [4] Resorcinarene, *Journal of Physics: Conference Series*, 2020.

53. Eddaif, L., Shaban, A., Szendro, I., Calix[4]Resorcinarene Macrocycles Interactions with Cd<sup>2+</sup>, Hg<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup>, and Cu<sup>2+</sup> Cations: A QCM-I and Langmuir Ultra-thin Monolayers Study, *Electroanalysis*, 2020, 32(4), pp. 755–766.
54. Eddaif, L., Shaban, A., Telegdi, J., Szendro, I., A piezogravimetric sensor platform for sensitive detection of lead (II) ions in water based on calix[4]resorcinarene macrocycles: Synthesis, characterization and detection, *Arabian Journal of Chemistry*, 2020, 13(2), pp. 4448–4461.
55. M A Sarmentero, P Ballester , Recognition of Guests by Water-Stabilized Cavitand Hosts, *Org. Lett.*, 2006, 8 3477 .
56. Hayashida, O., Uchiyama, M., Multivalent Macrocyclic Hosts: Histone Surface Recognition, Guest Binding, and Delivery by Cyclophane-Based Resorcinarene Oligomers, *J. Org. Chem.*, 2007, 72 610 .
57. Hayashida, O., Ogawa, N., Uchiyama, M., Surface Recognition and Fluorescence Sensing of Histone by Dansyl-Appended Cyclophane-Based Resorcinarene Trimer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129 , 13698.
58. Liu, J.L., Sun, M., Shi, Y.H. et al. Functional modification, self-assembly and application of calix[4]resorcinarenes., *J. Incl. Phenom Macrocycl. Chem.*, 2022, 102, 201–233.
59. Kashapov, R.R., Razuvayeva, Y.S., Ziganshina, A.Y., ...Kadirov, M.K., Zakharova, L.Y., N-Methyl-d-glucamine–Calix[4]resorcinarene Conjugates: Self-assembly and biological properties, *Molecules*, 2019, 24(10)-1939.
60. Ermakova, A.M., Morozova, J.E., Shalaeva, Y.V., ...Antipin, I.S., Konovalov, A.I., The supramolecular approach to the phase transfer of carboxylic calixresorcinarene-capped silver nanoparticles, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2017, 524, pp. 127–134.

61. Delangle, P., Dutasta, J.-P., Tetraphosphonate-calix[4]resorcinarene. A powerful host for alkali metal and ammonium cations encapsulation, *Tetrahedron Letters*, 1995, 36(51), pp. 9325-9328.
62. Arnott, G., Hunter, R., Su, H., Synthesis and characterization of chiral, bridged resorcinarenes as templates for asymmetric catalysis, *Tetrahedron*, 2006, 62 -977.
63. Shirakawa, S., Shimizu S., Dehydrative Amination of Alcohols in Water Using a Water-Soluble Calix[4]resorcinarene Sulfonic Acid, *Synlett*, 2008, 1539-1542.
64. İşci, Ü., Aygün, M., Sevincek, R., Zorlu, Y., Dumoulin, F., Resorcinarene-mono-benzimidazolium salts as NHC ligands for Suzuki- Miyaura cross-couplings catalysts, *Turkish J. of Chemistry.*, 2015, 39, 6.
65. Mishra, D.R.; Darjee, S.M.; Bhatt, K.D.; Modi, K.M.; Jain, V.K. Calix protected gold nanobeacon as turn-off fluorescent sensor for phenylalanine., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 2015, 82, 425.
66. Shumatbaeva, A.M., Morozova, J.E., Syakaev, V.V., (...), Kadirov, M.K., Antipin, I.S. The pH-responsive calix[4]resorcinarene-mPEG conjugates bearing acylhydrazone bonds: Synthesis and study of the potential as supramolecular drug delivery systems, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2020, 589, 124453.
67. Priyanga, K.T.A., Kurniawan, Y.S., Yuliati, L., Synthesis and characterizations of C-3-Nitrophenylcalix[4]resorcinarene as a potential chemosensor for La(III) ions, *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 2020, 959 ,012014.
68. Yang, Q., Yan, C., Zhu, X., A fluorescent chemosensor for paeonol based on tetramethoxy resorcinarene tetraoxyacetic acid, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2014, 191, 53–59.

69. Gaynanova, G.A.; Bekmukhametova, A.M.; Mukhitova, R.K.; Kharlamov, S.V.; Ziganshina, A.Y.; Zakharova, L.Y.; Konovalov, A.I. Pyrene fluorescence quenching in supramolecular systems based on dimethylaminomethylated resorcinarene. *J. Mol. Liq. J.*, 2015, 206, 316-320.
70. Hulanicki, A.; Glab, S.; Ingman, F., Chemical sensors: definitions and classification, *Pure Appl. Chem.*, 1991, 63 (9), 1247–1250.
71. Tárraga Tomás, A., Sensores moleculares: un reto para el químico, una demanda social. Academia de Ciencias de la Región de Murcia, 2012.
72. Mirsky, V. M.; Yatsimirsky, A. K., Artificial Receptors for Chemical sensors; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010.
73. Gomez Vega, P. J.; Ochoa Lara, K. L.; Corona Martínez, D. O.; Juarez, J.; Reyes Márquez, V., Materiales Supramoleculares: Quimiosensores Y Otras Aplicaciones prácticas: Supramolecular Materials: Chemosensors and Other Practical Applications, *Tecnociencia Chih.*, 2023, 17, e1316.
74. Rodríguez, I. J. B. Quimiosensores fluorescentes para nucleótidos y aniones biológicos basados en receptores dinucleares de zinc (II): síntesis y reconocimiento molecular, México, 2017.
75. Noriega, P. Evaluación de un nuevo quimiosensor selectivo para cobre (II) mediante un estudio teórico DFT, Argentina, 2018.
76. Shome, A., Applications of supramolecular materials in real world: a mini review. *Asian J. of Chemistry*, 2023, 35 (2): 305-315.
77. Uekama, K., Fujinaga, T., Hirayama, F., Otagiri, M., Yamasaki, M., Seo, H., Hashimoto, T. & Tsuruoka, M., Improvement of the oral bioavailability of digitalis glycosides by cyclodextrin complexation. *J. Pharm. Sci.*, 1983, 72(11): 1338-1341.

78. Narda, R., Sensor colorimétrico a base de nanopartículas de plata funcionalizadas con ácido 8-aminooctanoico para la detección de aniones en medio acuoso, México, 2023.

79. Asociación internacional de Cobre, Copper Alliance, Estados Unidos, 2023, [Citado el 15 de noviembre de 2023] Recuperado a partir de: <https://copperalliance.org/es/policy-focus/health-safety/human-health/>.

80. Universidad Nacional de Colombia, Periódico UNAL Medio ambiente, El cobre: un metal codiciado en el sector tecnológico, pero un enemigo del medioambiente, 5 de julio de 2023, [Citado el 10 de octubre de 2023], Recuperado a partir de: <https://periodico.unal.edu.co/articulos/el-cobre-un-metal-codiciado-en-el-sector-tecnologico-pero-un-enemigo-del-medioambiente>.

81. Ranking de los principales países productores de cobre a nivel mundial en 2022, [Citado el 10 de octubre de 2023], Recuperado a partir de: <https://es.statista.com/estadisticas/635359/paises-lideres-en-la-produccion-de-cobre-anivelmundial/#:~:text=La%20producci%C3%B3n%20de%20cobre%20en,2%2C2%20millones%20de%20toneladas>.

82. Roca, A. & A. Guerrero, Efecto citotóxico por cobre en *Allium cepa* (Amaryllidaceae), *Arnaldoa*, 2021, 28(3), 727-746.

83. Zubillaga, M., Arnal, N., Bellini, M. J., Efectos de sobrecargas de cobre sobre el metabolismo del colesterol, y su posible vinculación con el desarrollo de neurodegeneración de tipo alzheimer, *Sedici*, 2021, 7(2), 346-7.

84. Qadri, T., Ali, I., Hussain, M., Ahmed, F., Shah, R. M., and Hussain, Z., Synthesis of New Tetra Triazole Functionalized calix[4]resorcinarene and Chemosensing of Copper Ions in Aqueous Medium, *Current Org. Chemistry*, 2020; 24 (3), 332 – 337.

85. Castillo-Aguirre, A.; Rivera-Monroy, Z.; Maldonado, M. Selective O-Alkylation of the Crown Conformer of Tetra(4-hydroxyphenyl)calix[4]resorcinarene to the Corresponding Tetraalkyl Ether, *Molecules*, 2017, 22(10), 1660.
86. Maldonado, M.; Sanabria, E.; Batanero, B.; Estesó, M.A. Apparent molal volume and viscosity values for a new synthesized diazoted resorcin[4]arene in DMSO at several temperatures, *J. Mol. Liq.*, 2017, 231, 142–148.
87. Castillo-Aguirre, A.A.; Sanabria, E.; Maldonado, M.; Estesó, M.A. DMSO-controlled self-assembly of supramolecular structures of aryl-resorcinarenes, *J. Mol. Liq.*, 2023, 384, 122703.
88. Pineda-Castañeda, H.M.; Rivera-Monroy, Z.J.; Maldonado, M. Efficient Separation of C-Tetramethylcalix[4]resorcinarene Conformers by Means of Reversed-Phase Solid-Phase Extraction, *ACS Omega*, 2023, 8, 231-237.
89. Jain, V.K.; Kanaiya, P.H.; Bhojak, N. Synthesis, Spectral Characterization of Azo Dyes Derived from Calix[4]resorcinarene and their Application in Dyeing of Fibers, *Fib. Polym.*, 2008, 9(6), 720-726.
90. Sheng, R., Wang, P., Liu, W., Wu, X., Wu, S., A new colorimetric chemosensor for Hg<sup>+2</sup> based on coumarin azine derivative, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2008, 128, 507-511.
91. Universidad Católica de Oriente, Prácticas de laboratorio, [Citado el 10 de octubre de 2023], recuperado a partir de <https://repositorio.uco.edu.co/jspui/bitstream/20.500.13064/1653/1/Química%20general%20prácticas%20de%20laboratorio.pdf>.
92. Wright, A.J.; Matthews, S.E.; Fischer, W.B.; Beer, P.D. Novel resorcin[4]arenes as potassium-selective ion-channel and transporter mimics, *Chemistry*, 2001, 7(16), 3474-3481.

93. Elçin, S.; İlhan, M.M.; Deligöz, H. Synthesis and spectral characterization of azo dyes derived from calix[4]arene and their application in dyeing of fibers.
94. Quino, I., Ramos, O., Guisbert, E., Determinación del límite de detección instrumental (Idi) y límite de cuantificación instrumental (Ici) en elementos traza de agua subterránea, *Bol. Quim.*, 2007, 24( 1 ), 53-57.
95. Puppo, M., Cerruti, C., Quiroga, A., Química para agronomía, Fuerzas intermoleculares y Propiedades de líquidos puros, Editorial de la universidad de La Plata, 2017, pág. 34-57.
96. Cante, I., Síntesis de complejos de cobre y paladio con calixarenos polimerizables, Universidad Nacional Autónoma de México, México, 2013, Recuperado a partir de: [https://riubu.ubu.es/bitstream/10259/124/5/T\\_200.pdf](https://riubu.ubu.es/bitstream/10259/124/5/T_200.pdf).
97. Cotton, F.A., Wilkinson, G., Murillo, C.A., Bochmann, Advanced inorganic Chemistry, 6<sup>a</sup> ed., Interscience Publishers, 1999, pág. 864.
98. Fombona, S., Complejos de Cobre(II): Termocrismo, Universidad de Oviedo, España, 2014. Recuperado a partir de: [https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/38412/TFG\\_SergioFombonaCarrionero.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/38412/TFG_SergioFombonaCarrionero.pdf?sequence=3&isAllowed=y).
99. Ozutsumi, K., Kawashima, T., Structure of iron(III) and formation of iron(III) thiocyanato complexes in N,N-dimethylacetamide, *Polyhedron*, 1993, 12(18), 2185-2192.
100. Carter, E., Hazeland, E.L., Murphy, D.M., Ward B.D. Structure, EPR/ENDOR and DFT characterisation of a [Cu II (en) 2](OTf) 2 complex, *Dalton Transactions*, 2013, 42(42), 15088-15096.
101. Montanari, F.; Landini, D.; Rolla, F. Host Guest Complex Chemistry II, *Springer*, 1982, 101.

102. Schneider, H.J., Schneider, U. The host-guest chemistry of resorcinarenes, *J. Incl Phenom Macrocycl Chem.*,1994, 19, 67–83.
103. Podyachev, S.N., Syakaev, V.V., Sudakova, S.N., Shagidullin, R.R., Osyanina, D.V., Awakomova, L.V., Buzykin, B.I., Latypov, S.K., Bauer, I., Habicher, W.D., Konovalov, A.I., Chemistry of calix[4]resorcinarenes, *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.*,2007, 5855.
104. Podyachev, S.N., Burmakina, N.E., Syakaev, V.V., Sudakova, S.N., Shagidullin, R.R., Konovalov, A.I., *Tetrahedron*,2009, 65- 408.
105. Raval, J., Trivedi, R. & Prajapati, P. Preparation, Characterization, and In-Vitro Assessment of Calixarene Nanovesicles: A Supramolecular Based Nano-Carrier for Paclitaxel Drug Delivery, *Pharm. Chem.*,2021, J 55, 570–579.
106. Salorinne, K., Nauha, E., Nissinen, M., Resorcinarene bis-thiacrowns: Prospective host molecules for silver encapsulation, *Chemistry - An Asian Journal*, 2012, 7(4), 809-817.
107. Herrera, S., Diseño de un sistema de gestión de calidad basado en la norma ISO 15189: 2012, Área de química del laboratorio Analítica Bio Médica, Quito, 2022, Recuperado a partir de:  
[//efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://sgi.ideam.gov.co/documents/412030/35488871/M-S-LCI038+INSTRUCTIVO+DE+CONFIRMACIÓN+O+VALIDACIÓN+DE+MÉTODOS+ANALÍTICOS+v3.pdf/cd82e785-16f2-4ffa-b965-4614a9808f38?version=1.0](http://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://sgi.ideam.gov.co/documents/412030/35488871/M-S-LCI038+INSTRUCTIVO+DE+CONFIRMACIÓN+O+VALIDACIÓN+DE+MÉTODOS+ANALÍTICOS+v3.pdf/cd82e785-16f2-4ffa-b965-4614a9808f38?version=1.0).
108. Noriega, P.,Evaluación de un nuevo quimiosensor selectivo para cobre (II) mediante un estudio teórico DFT,2018, Recuperado de:  
[//efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://bibliotecavirtual.unl.edu.ar:8443/bitstream/handle/11185/2132/RE4.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://bibliotecavirtual.unl.edu.ar:8443/bitstream/handle/11185/2132/RE4.pdf?sequence=1&isAllowed=y).

109. March, J., *Advanced Organic Chemistry*, 6<sup>o</sup> edición, Editorial John Wiley and sons, 1992, Canada, pp 668-672.