



**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO**

**Colegio Politécnico**

**Estudio teórico de las propiedades estructurales y electrónicas de los  
compuestos macrocíclicos R-pirogalol[4]arenos**

**Juan Sebastian Manzano Dávila**

**Javier Torres, Ph.D., Director de Tesis**

Tesis de grado presentada como requisito  
para la obtención del título de Licenciado en Química

Quito, Mayo 2013

**Universidad San Francisco de Quito**

**Colegio Politécnico**

**HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS**

**Estudio teórico de las propiedades estructurales y electrónicas de los compuestos macrocíclicos R-pirogalol[4]arenos**

**Juan Sebastian Manzano Dávila**

Javier Torres, Ph.D.  
Director de Tesis y  
Miembro del Comité

-----

Miguel Ángel Méndez, Ph.D.  
Miembro del Comité

-----

Cesar Zambrano, Ph.D.  
Miembro del Comité y  
Decano de la Escuela de Ciencias

-----

**Quito, Mayo 2013**

## © DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído la Política de Propiedad Intelectual de la Universidad San Francisco de Quito y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo de investigación quedan sujetos a lo dispuesto en la Política.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo de investigación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma: -----

Nombre: Juan Sebastian Manzano Dávila

C. I.: 171607805-8

Lugar: Quito, Mayo de 2013

## Resumen

En el presente trabajo, se reporta un estudio teórico de las propiedades estructurales y electrónicas de las conformaciones *rccc* y *rctt*, de varios R-pirogalol[4]arenos (*i.e.*, R = fluoretil, metil, *t*-butil, fenil, toлил, and *p*-fluorfenil) realizado con el funcional híbrido HF-DFT B3LYP. Comparación de las energías B3LYP entre los estero-isómeros, mostró que la conformación *rccc* es más estable que su contraparte *rctt*, para todos los sistemas considerados. Sin embargo, cálculos realizados con el funcional doble híbrido de Grimme, B97D, confirmó la observación experimental que indica que la estabilidad relativa de los estéreo-isómeros de los R-pirogalol[4]arenos depende exclusivamente del tipo de grupo R utilizado como sustituyente. Estos resultados muestran que el funcional B97D, junto con un conjunto grande de funciones base (*i.e.*, split-valence más funciones de polarización y funciones difusas) son suficientes para obtener una descripción correcta de las propiedades estructurales de estos compuestos. Al calcular los mapas de potencial electrostático de las conformaciones *rccc* de los diferentes R-pirogalol[4]arenos, se determinó la acumulación de un potencial negativo dentro de la cavidad de estos compuestos. Además, se observó que el tamaño del potencial acumulado dentro de la cavidad, depende del carácter electrodonador o electro-aceptor de lo sustituyentes R.

### Abstract

In this work, we report a theoretical study on the structural and electronic properties of the *rccc* and *rctt* conformers of several pyrogallol[4]arenes, R-Pyg[4]arenes (*i.e.*, R = fluoroethyl, methyl, *t*-butyl, phenyl, tolyl, and *p*-fluorophenyl) carried out by employing the HF-DFT hybrid B3LYP functional. Comparison of the B3LYP energies of the two stereoisomers showed that the *rccc* conformer is more stable than its *rctt* counterpart for all the derivatives considered. However, calculations performed with the double-hybrid Grimme's B97D functional confirmed the experimental observation that the relative stability depends upon the type of the R substituents. These results clearly suggest that the B97D functional together with large enough basis sets (*i.e.*, split-valence plus polarization and diffuse functions) is sufficiently accurate for the purpose of describing the conformational features of these compounds. Computed electrostatic potential maps of the *rccc* of the different R-Pyg[4]arenes showed that a negative potential is present within the cavity of these compounds. In addition, it is observed that the size of this negative electrostatic potential depends on the electron-donating or electron-withdrawing character of the R substituents.

## Prefacio

En las últimas décadas ha aumentado el interés en las aplicaciones de los compuestos denominados calixarenos, carcerandos y cavitandos. Los pirogalol[4]arenos, los cuales son oligómeros macrocíclicos que pertenecen al grupo mencionado anteriormente, han sido objeto de investigación intensiva, debido a sus propiedades interesantes, las cuales incluyen simplicidad estructural, selectividad en reconocimiento, así como también preferencia conformacional. Estas características únicas convierten a estas macromoléculas en candidatas ideales para varias aplicaciones como: transportadores, nano-sensores y dispositivos de almacenamiento.

A pesar de que existen varios estudios experimentales, los cuales se centran en las propiedades estructurales de los pirogalol[4]arenos, se han reportado pocos estudios teóricos sobre las propiedades de estos tipos de compuestos. El presente proyecto busca alcanzar una descripción adecuada de los pirogalol[4]arenos, para lograr una buena simulación y entendimiento de sus propiedades tanto estructurales como electrónicas.

Cabe mencionar que los resultados de este proyecto han sido considerados de gran relevancia en el campo de la calixarenos por lo que han sido presentados en varios congresos internacionales como: XXXVIII Congreso de Químicos Teóricos de Expresión Latina QUITEL 2012 (Cancún, México), e-Escuela NANOANDES 2011 (Cartagena, Colombia).

# TABLA DE CONTENIDO

Capítulo 1 .....	16
Introducción.....	16
1.1. Historia .....	17
1.2. Propiedades de los calixarenos .....	21
1.3. Pirogalol[4]arenos .....	23
1.3.1. Química “Host-Guest” .....	24
1.3.2. Aspectos conformacionales .....	25
1.3.3. Autoensamblaje.....	26
1.3.4. Estudios Computacionales .....	27
1.4. Propuesta de Tesis .....	28
Capítulo 2 .....	29
Fundamentos Teóricos.....	29
2.1. Ecuación de Schrödinger .....	30
2.2. Hamiltoniano.....	31
2.3. Unidades atómicas .....	32
2.4. Aproximación de Born-Oppenheimer.....	32
2.5. Restricciones de la función de onda.....	33
1.6. Principio Variacional .....	33



1.7.	Orbitales Determinantes y funciones base.....	34
1.7.1.	Orbitales.....	34
1.7.2.	Funciones Base .....	35
1.8.	Producto Hartree.....	36
1.9.	Determinantes de Slater.....	36
1.10.	Método de Hartree-Fock.....	37
1.11.	Densidad Electrónica.....	38
1.12.	Teoremas de Hohenberg–Kohn.....	39
1.12.1.	Primer teorema de Hohenberg y Kohn.....	39
1.12.2.	Segundo Teorema de Hohenberg-Kohn.....	40
1.13.	Ecuaciones de Kohn Sham .....	40
1.14.	Teoría del funcional de la densidad.....	41
1.14.1.	Funcionales Híbridos y Dobles Híbridos.....	42
Capítulo 3	.....	44
Métodos y Modelos	.....	44
3.1.	Obtención de modelos moleculares .....	45
Capítulo 4	.....	48
Resultados y Discusión.....		48
4.1.	Propiedades Estructurales .....	49
4.2.	Propiedades electrónicas.....	61
Capítulo 5	.....	68

Conclusiones.....	68
Referencias .....	71

# LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Cantidades de importancia física y su valor expresado en unidades del sistema internacinal (S.I.) y unidades atómicas (U.A.) .....	32
Tabla 2. Estabilidad relativa de varios R-pirolalol[4]areno calculados como $\Delta E = E_{rctt} - E_{rccc}$ al nivel de teoría B3LYP/6-311G(d,p). Los valores de energía se reportan en Hartree y las diferencias en kJ/mol. ....	49
Tabla 3. Estabilidad relativa de varios R-pirolalol[4]areno calculados como $\Delta E = E_{rctt} - E_{rccc}$ al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p). Los valores de energía se reportan en Hartree y las diferencias en kJ/mol.....	51
Tabla 4. Estabilidad relativa de varios R-pirolalol[4]areno calculados como $\Delta E = E_{rctt} - E_{rccc}$ al nivel de teoría B97D/6-311G(d,p). Los valores se reportan en kJ/mol.....	60
Tabla 5. Estabilidad relativa de varios R-pirolalol[4]areno calculados como $\Delta E = E_{rctt} - E_{rccc}$ al nivel de teoría B97D/6-311++G(d,p). Los valores se reportan en kJ/mol. ....	61

# LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de la descripción propuesta por Niedler y Vogel con respecto a los tetrameros obtenidos mediante la reacción entre resorcinol y varios formaldehidos. ....	18
Figura 2. Esquema de la estructura propuesta por Zinke y Ziegler del producto obtenido mediante la reacción entre <i>p</i> -1,1,3,3-tetrametilbutilfenol con formaldehido. ....	18
Figura 3. Posibles conformaciones de calixarenos propuestas por Cornforth[1, 2]. ....	19
Figura 4. Variaciones en la síntesis de calixarenos.....	20
Figura 5. Posibles conformaciones de los calixarenos.....	21
Figura 6. Conformaciones de calix[4]arenos definidos con respecto a la posición relativa de los grupos R sustituyentes [21] .....	22
Figura 7. Esquema de la síntesis de pirogalol[4]arenos reportada por Holmes en la patente de 1990.....	23
Figura 8. Secciones de pirogalol[4]arenos. Los átomos de carbono, oxígeno e hidrógeno están representados por las esferas de color gris, rojo y blanco, respectivamente. Los sustituyentes R están representados por las esferas de color verde [30] .....	24
Figura 9. Conformaciones de los pirogalol[4]arenos.....	26
Figura 10. Complejo hexamérico formado por la condensación de pirogalol[4]arenos. [41]27	
Figura 11. Modelos moleculares obtenidos a partir de las estructuras cristalográficas de los pirogalol[4]arenos. Los átomos de carbono, oxígeno, hidrógeno y flúor están representados por las esferas de color gris, rojo, blanco y verde, respectivamente .....	45
Figura 12. Estructura optimizada a nivel B3LYP/6-311G(d,p) de la conformación <i>rccc</i> (a) y <i>rctt</i> (b) de <i>p</i> -fluorofenil-pirogalol[4]areno. Los puentes de hidrógeno están representados por líneas rojas punteadas. El átomo de carbón, oxígeno e hidrogeno están representados con color gris, rojo y blanco, respectivamente. Para tener una mejor visión, el grupo <i>p</i> -fluorfenil-pirogalol[4]areno está representado por la esfera de color azul. ....	53

Figura 13. Estructura optimizada a nivel B3LYP/6-311G(d,p) de la conformación rccc (a) y rctt (b) de fluoroetil-pirogalol[4]areno. Los puentes de hidrógeno están representados por líneas rojas punteadas. El átomo de carbón, oxígeno e hidrogeno están representados con color gris, rojo y blanco, respectivamente. Para tener una mejor visión, el grupo fluoroetil-pirogalol[4]areno está representado por la esfera de color azul. .... 54

Figura 14. Estructura optimizada a nivel B3LYP/6-311G(d,p) de la conformación rccc (a) y rctt (b) de toliil-pirogalol[4]areno. Los puentes de hidrógeno están representados por líneas rojas punteadas. El átomo de carbón, oxígeno e hidrogeno están representados con color gris, rojo y blanco, respectivamente. Para tener una mejor visión, el grupo toliil-pirogalol[4]areno está representado por la esfera de color azul. .... 55

Figura 15. Estructura optimizada a nivel B3LYP/6-311G(d,p) de la conformación rccc (a) y rctt (b) de metil-pirogalol[4]areno. Los puentes de hidrógeno están representados por líneas rojas punteadas. El átomo de carbón, oxígeno e hidrogeno están representados con color gris, rojo y blanco, respectivamente. Para tener una mejor visión, el grupo metil-pirogalol[4]areno está representado por la esfera de color azul. .... 56

Figura 16. Estructura optimizada a nivel B3LYP/6-311G(d,p) de la conformación rccc (a) y rctt (b) de fenil-pirogalol[4]areno. Los puentes de hidrógeno están representados por líneas rojas punteadas. El átomo de carbón, oxígeno e hidrogeno están representados con color gris, rojo y blanco, respectivamente. Para tener una mejor visión, el grupo fenil-pirogalol[4]areno está representado por la esfera de color azul. .... 57

Figura 17. Estructura optimizada a nivel B3LYP/6-311G(d,p) de la conformación rccc (a) y rctt (b) de *t*-butil-pirogalol[4]areno. Los puentes de hidrógeno están representados por líneas rojas punteadas. El átomo de carbón, oxígeno e hidrogeno están representados con color gris, rojo y blanco, respectivamente. Para tener una mejor visión, el grupo *t*-butil pirogalol[4]areno está representado por la esfera de color azul. .... 58

Figura 18. Mapas del potencial electrostático de carga complete (a) y de carga negativo (b) de metil-pirogalol[4]areno, graficado de sus respectivas funciones de onda al nivel de teoría B97D/6-

311G(d,p). Los átomos de carbono, oxígeno e hidrógeno están representados por las esferas de color gris, rojo y blanco, respectivamente..... 63

Figura 19. Mapas del potencial electrostático de carga complete (a) y de carga negativo (b) de fluoroetil- pirogalol[4]areno, graficado de sus respectivas funciones de onda al nivel de teoría B97D/6-311G(d,p). Los átomos de carbono, oxígeno, hidrógeno y flúor están representados por las esferas de color gris, rojo, blanco y celeste, respectivamente ..... 63

Figura 20. Mapas del potencial electrostático de carga complete (a) y de carga negativo (b) de *t*-butil-pirogalol[4]areno, graficado de sus respectivas funciones de onda al nivel de teoría B97D/6-311G(d,p). Los átomos de carbono, oxígeno e hidrógeno están representados por las esferas de color gris, rojo y blanco, respectivamente..... 64

Figura 21. Mapas del potencial electrostático de carga complete (a) y de carga negativo (b) de fenil-pirogalol[4]areno, graficado de sus respectivas funciones de onda al nivel de teoría B97D/6-311G(d,p). Los átomos de carbono, oxígeno e hidrógeno están representados por las esferas de color gris, rojo y blanco, respectivamente..... 64

Figura 22. Mapas del potencial electrostático de carga complete (a) y de carga negativo (b) de toлил-pirogalol[4]areno, graficado de sus respectivas funciones de onda al nivel de teoría B97D/6-311G(d,p). Los átomos de carbono, oxígeno e hidrógeno están representados por las esferas de color gris, rojo y blanco, respectivamente..... 65

Figura 23. Mapas del potencial electrostático de carga complete (a) y de carga negativo (b) de *p*-fluorfenil-pirogalol[4]areno, graficado de sus respectivas funciones de onda al nivel de teoría B97D/6-311G(d,p). Los átomos de carbono, oxígeno, hidrógeno y flúor están representados por las esferas de color gris, rojo, blanco y celeste, respectivamente ..... 65

Figura 24. Estructura optimizada de los complejos NH<sub>4</sub><sup>+</sup>/metil-pirogalol[4]areno y NH<sub>4</sub><sup>+</sup>/fluoretil-pirogalol[4]areno, obtenidos al nivel de teoría B97D/6-311G(d,p). Los átomos de carbono, oxígeno e hidrógeno están representados por las esferas de color gris, rojo y blanco, respectivamente. La esfera azul representa el catión NH<sub>4</sub><sup>+</sup> cation, mientras que las esferas amarillas representan los respectivos grupos R (*i.e.*, metil y fluoretil). ..... 66



# Capítulo 1

## Introducción

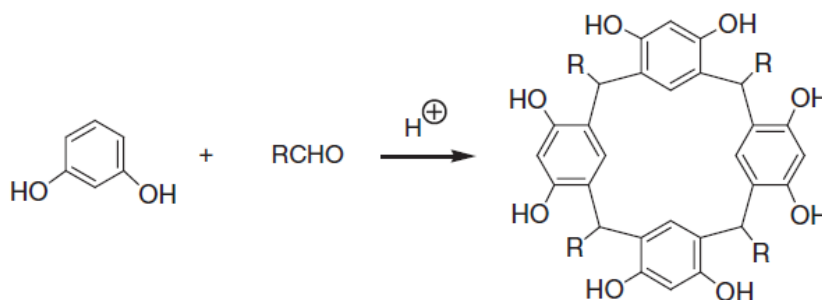


## 1.1. Historia

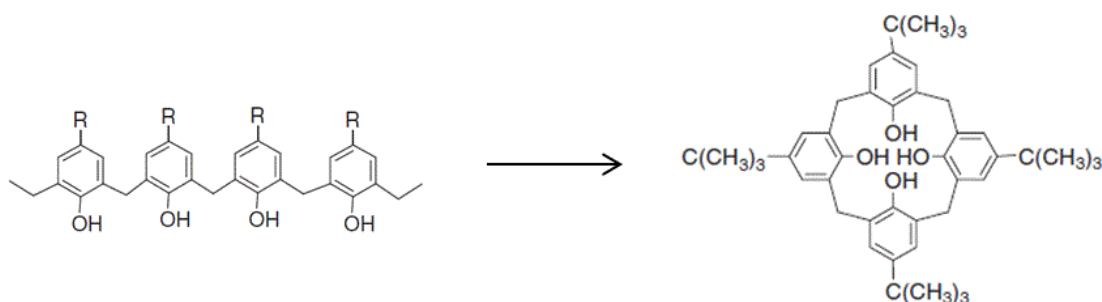
Los macrociclos son compuestos que están formados por unidades aromáticas sustituidas, las cuales gracias a las diferentes orientaciones en las que se agregan, dan paso a un sin número de estructuras moleculares[1, 2]. La riqueza estructural de los compuestos macrocíclicos hace que estos sistemas sean de gran importancia en el campo de la química supramolecular (*i.e.*, host-guest chemistry), la misma que se centra en el estudio de los cambios conformacionales que poseen los agregados moleculares de medianas y grandes dimensiones y como estos cambios pueden ser aprovechados en diferentes aplicaciones [3-5]. Un grupo relevante de la familia de compuestos macrocíclicos está constituido por los denominados calixarenos, los mismos que le deben su nombre a su estructura que se asemeja a la de un cáliz. Este grupo de compuestos fue descrito por primera vez en 1872 por el ganador del premio nobel en Química (1905) Adolph von Baeyer, quien caracterizó la reacción entre aldehídos y fenoles que ocurre en medio ácido [6-8]. Baeyer reportó la obtención de un producto sólido con apariencia de cemento [6] al mezclar 1,2,3-benzotriol (*i.e.*, pirogalol) con benzaldehído y formaldehído[7, 8].

A pesar de varios esfuerzos, von Baeyer no pudo purificar su producto, por lo que tampoco pudo realizar un análisis más profundo del mismo. No fue hasta el año de 1940, en el cual Niedler y Vogel lograron aislar los productos de la reacción entre resorcinol y varios aldehídos [9]. Una de los resultados más importantes de su investigación fue la descripción de la estequiometría de los productos considerando que poseen una forma cíclica tetramérica (Figura 1). En el año 1952, Zinke y colaboradores [10, 11], también lograron aislar el producto de la reacción entre *p*-1,1,3,3-tetrametilbutilfenol con formaldehído. Los análisis de este producto determinaron una temperatura de fusión elevada de 333 °C, y un peso molecular de tan solo 876 gr/mol; dos características que se pudieron explicar

solamente considerando que el compuesto producido corresponde a un macrociclo tetramérico (Figura 2).[10]



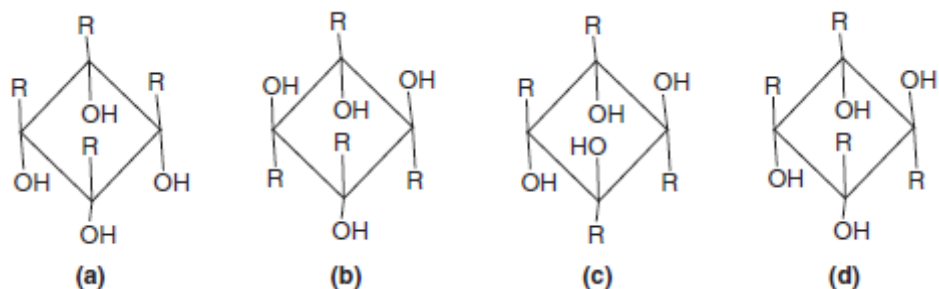
**Figura 1.** Esquema de la descripción propuesta por Niedler y Vogel con respecto a los tetrámeros obtenidos mediante la reacción entre resorcinol y varios formaldehidos.



**Figura 2.** Esquema de la estructura propuesta por Zinke y Ziegler del producto obtenido mediante la reacción entre *p*-1,1,3,3-tetrametilbutilfenol con formaldehido.

Años más tarde, el químico John Cornforth y su grupo, repitieron la síntesis de Zinke [1, 2]. En este estudio se realizaron las reacciones entre *p-ter*-butilfenol y *p-ter*-octilfenol con formaldehido. En esta reacción se obtuvieron dos productos por cada reactivo utilizado (*i.e.* *p-t*-butilfenol, *p-t*-octilfenol). Al realizar el análisis elemental de los cuatro productos diferentes, se encontró que todos eran compatibles con la fórmula  $(C_{11}H_{14}O)_n$ . Sin embargo, un producto de la reacción de *p-t*-butilfenol y otro de *p-t*-octilfenol mostraron un punto de fusión alto; mientras que el producto restante de cada una de las reacciones mostró un punto de fusión bajo. Por esta razón, se realizó un análisis de los modelos,

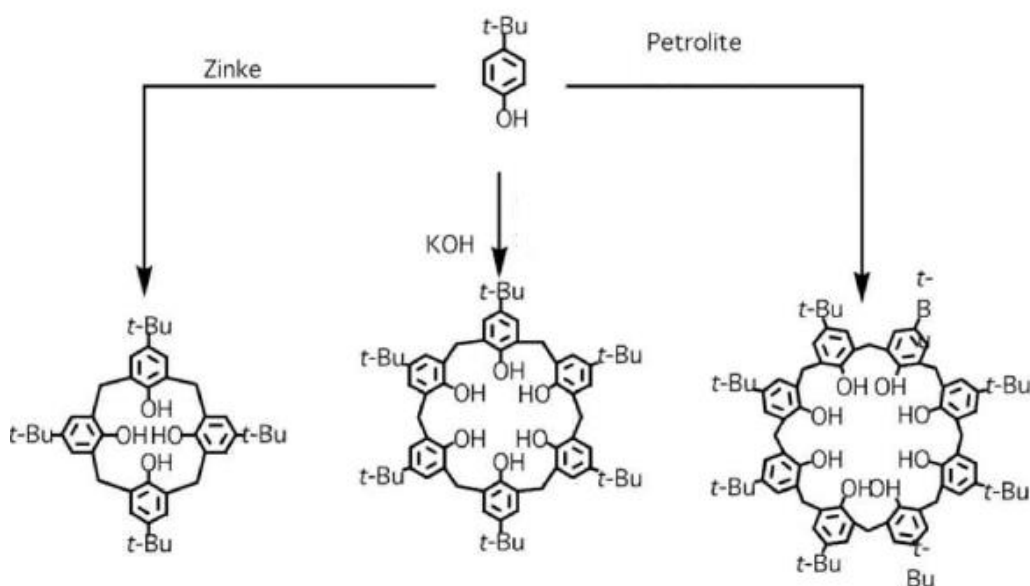
revelando la existencia de cuatro posibles estructuras para los productos. Asumiendo que los grupos fenoles no pueden rotar por las uniones de los grupos metileno, se obtuvieron las conformaciones mostradas en la Figura 3.



**Figura 3. Posibles conformaciones de calixarenos propuestas por Cornforth[1, 2].**

Uno de los episodios más relevantes con respecto a la caracterización de estos ciclos sucedió en la industria Petrolite [12, 13]. Como se mencionó, el punto de fusión de los productos reportados por Zinke era de 333 °C, mientras que el producto sintetizado por la empresa Petrolite mostró un punto de fusión de 400 °C. Debido a esta discrepancia, se realizaron estudios de NMR en ambos productos, en donde se evidenció que las estructuras de ambos compuestos eran similares. Al encontrarse con esta relación entre ambos compuestos, se realizaron estudios posteriores de difracción de rayos X, en donde se observó que el producto de menor punto de fusión pertenecía a un ciclo tetramero, mientras que el compuesto de mayor punto de fusión pertenecía a un ciclo octámero[14-16].

Como se puede apreciar, existieron varios métodos de síntesis para este tipo de compuestos, los cuales dieron paso a una diversidad de productos finales. Por ejemplo, siguiendo el procedimiento de Zinke se puede obtener un ciclo tetramero; por otro lado, al utilizar grandes cantidades de KOH se obtiene como resultado un ciclo hexámero, y finalmente, en el procedimiento de la industria Petrolite, en el cual se incluye NaOH y xileno como solvente, se llega a un ciclo octamero (Figura 4).

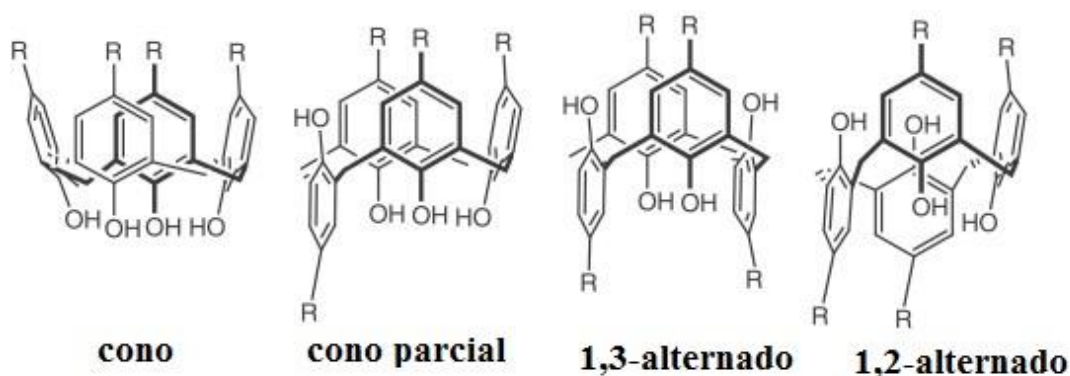


**Figura 4. Variaciones en la síntesis de calixarenos**

Como varios grupos de investigación trabajaron en la síntesis de estos compuestos, diferentes nombres fueron asociados para los mismos. Por ejemplo, Zinke los describió como “*Mehrkernmetileno-fenol-verbindungen*”[11], mientras que Cornforth utilizó un nombre más sistemático y los nombró “1:8:15:22-tetrahidroxi-4:11:18:25-tetra-m-benzilenes”[1]. Sin embargo, Gutsche y su grupo, en 1975 propuso el nombre de calixareno, proveniente del griego *calix* que significa cáliz y *areno* que indica la presencia de grupos aromáticos. Posteriormente, debido a la aparición de compuestos cíclicos con unidades de repetición mayor a cuatro, se utilizó una numeración entre corchetes ubicada en la mitad de las palabras *calix* y *areno* para indicar las unidades que forman el ciclo. Por ejemplo, el nombre calix[4]areno indica que el ciclo está conformado por cuatro unidades de repetición, mientras que el nombre calix[6]areno está asociado a los compuesto que poseen seis unidades de repetición.

## 1.2. Propiedades de los calixarenos

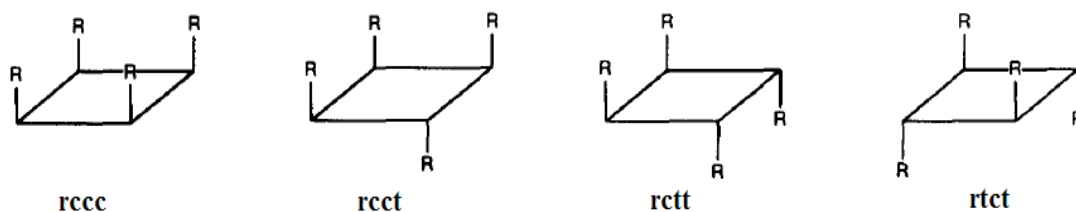
En relación a las propiedades conformacionales, se sabe que los calixarenos existen en cuatro diferentes conformaciones: cono, cono parcial, 1,2-alternado y 1,3-alternado (Figura 5) [17].



**Figura 5. Posibles conformaciones de los calixarenos**

Por simple inspección de las estructuras se puede anticipar que el momento dipolo disminuye en las conformaciones según el siguiente orden: cono > cono parcial > 1,2-alternado > 1,3-alternado, la cual ha sido confirmado en estudios computacionales acerca de las propiedades de estos macrociclos [18, 19].

Una forma equivalente para describir las diferentes conformaciones de estos compuestos, se basa en la posición de los grupos sustituyentes R con respecto al plano principal del macrociclo. Usando la posición de uno de los cuatro sustituyentes como punto de referencia se pueden definir las siguientes conformaciones: todo *cis* (*rccc*), *cis-trans-cis* (*rctc*), *cis-cis-trans* (*rcct*) y *cis-trans-trans* (*rctt*) [20-22].



**Figura 6. Conformaciones de calix[4]arenos definidos con respecto a la posición relativa de los grupos R sustituyentes [21]**

El punto de fusión ha jugado un papel importante en la química de los calixarenos, ya que fue su alto valor es lo que llamo la atención de los diferentes científicos que investigaron estos sistemas. Esta es una de las características importantes de los calixarenos, especialmente aquellos que contienen grupos hidroxilo libres, en donde se observan puntos de fusión mayor a 250 °C. Otro aspecto importante es que el punto de fusión puede ser empleado para tener una idea de la pureza de un calixareno si se considera que las alteraciones en la estructura de estos compuestos pueden llevar a un descenso en su punto de fusión.

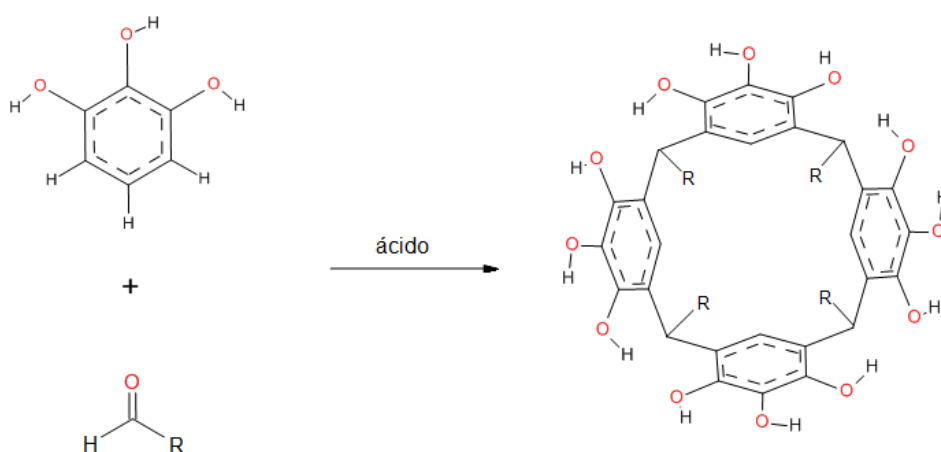
En cuanto a la solubilidad de los calixarenos, se ha encontrado que son insolubles en agua, debido a sus componentes aromáticos. Además, poseen poca solubilidad en compuestos orgánicos, por lo que su caracterización se convirtió en un reto. Por otro lado, se ha encontrado que calixarenos con cuatro u ocho anillos aromáticos, o que poseen como sustituyentes a grupos amino, tienen una solubilidad de  $10^{-3}$  M en soluciones diluidas de ácido. [23] A pesar de su baja solubilidad en solventes orgánicos, se han logrado realizar estudios de espectroscopia IR. Los calixarenos se caracterizan por la vibración de los grupos OH, la cual varía entre  $3150\text{ cm}^{-1}$  y  $3300\text{ cm}^{-1}$ , dependiendo del tamaño de la molécula. Esto posiblemente se debe a los diferentes puentes de hidrógeno intramoleculares que se pueden formar entre los grupos hidróxilo. Adicional a esto, se ha

podido concluir que los puentes de hidrógeno intermoleculares que se forman en un macrociclo de cuatro miembros es más fuerte que en un macrociclo con cinco miembros [24].

Con respecto al espectro NMR, en los calixarenos es muy simple, debido a la simetría de las moléculas. Sin embargo, este tipo de estudios fue fundamental para los análisis conformacionales debido a que los protones  $^1\text{H}$  de los puentes metileno son afectados considerablemente por los cambios en las conformaciones[25-27].

### 1.3. Pirogalol[4]arenos

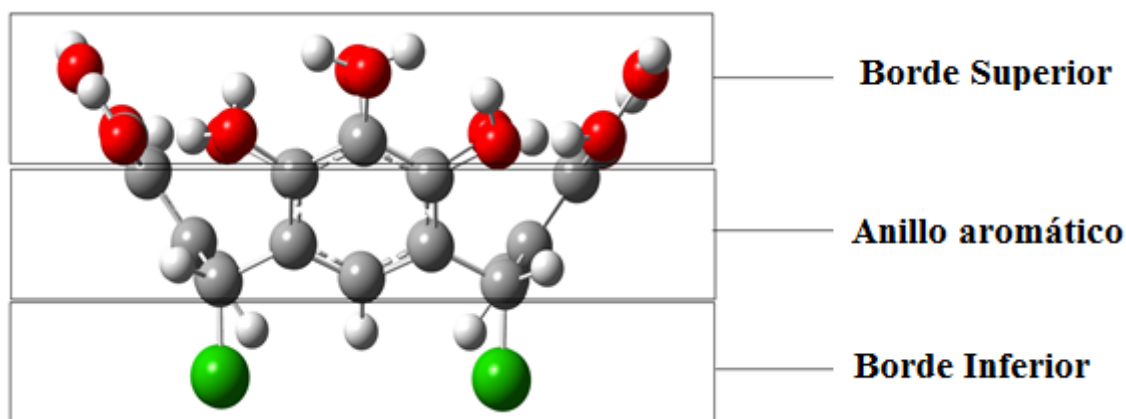
Los pirogalol[4]arenos se pueden considerar un subgrupo dentro de la familia de los calixarenos. Estos compuestos en particular han sido objeto de un gran número de estudios experimentales por su importante comportamiento estructural, simplicidad de síntesis, y sobre todo su variedad de isómeros con diferentes propiedades. Su síntesis fue reportada mediante una patente en el año 1990 [28], en la cual se describe la condensación de cuatro unidades pirogalol con diferentes aldehídos en presencia de ácido (Figura 7)[28].



**Figura 7. Esquema de la síntesis de pirogalol[4]arenos reportada por Holmes en la patente de 1990.**

### 1.3.1. Química “Host-Guest”

Al considerar la conformación *rccc* de los pirogalol[4]arenos, se pueden identificar tres diferentes secciones en su estructura como se ilustra en la Figura 8. El borde superior posee un carácter polar debido a la presencia de grupos hidroxilo, los cuales dan paso a la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares que resultan en una gran estabilización de la conformación *rccc*. Este hecho en particular será discutido con más detalles en el Capítulo 4 de la presente tesis. Por otro lado, en el anillo aromático de los *rccc* pirogalol[4]arenos, se encuentra formada por las unidades aromáticas del compuesto, los cuales son importantes en el proceso de adsorción de moléculas huésped mediante interacciones  $\pi$  [29]. Finalmente, el borde inferior contiene los grupos funcionales R, los mismos que provienen del aldehído precursor como se esquematiza en la Figura 8 [30].



**Figura 8. Secciones de pirogalol[4]arenos. Los átomos de carbono, oxígeno e hidrógeno están representados por las esferas de color gris, rojo y blanco, respectivamente. Los sustituyentes R están representados por las esferas de color verde [30]**

Con respecto a las propiedades de adsorción de los pirogalolarenos, Kobayashi *et al.* [31] demostraron que la adsorción de aminoácidos aromáticos y alifáticos es más favorable en el interior de los pirogalol[4]arenos que en el interior de compuestos similares como los resorcinolarenos, los cuales son sistemas macrocíclicos producidos por la condensación de unidades 1,3-dihidroxi-benzeno con aldehídos. Los resultados de Kobayashi y



colaboradores indican que una molécula huésped interactúa de mejor manera con la cavidad de los pirogalol[4]arenos [32] gracias a la presencia de los grupos hidroxilos adicionales, los mismos que permiten que la cavidad de los pirogalolarenos posea un carácter básico.

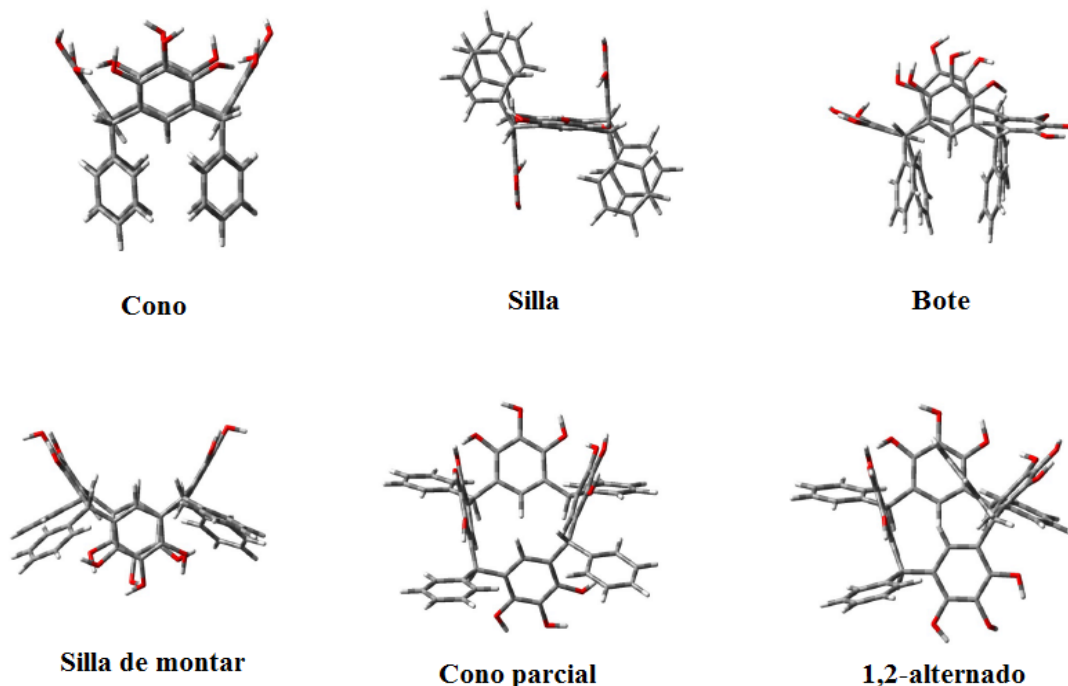
Debido a su estructura simple, selectividad, gran variedad de preferencias conformacionales y su amplia cavidad los pirogalol[4]arenos son importantes candidatos para varias aplicaciones, entre las cuales se incluye su uso como nano sensores, medios para almacenamiento y como transportadores de moléculas de pequeñas y medianas dimensiones [3-5, 33]. En el caso específico del almacenamiento, se puede considerar a los pirogalol[4]arenos como potenciales candidatos para el encapsulamiento de hidrógeno debido a la facilidad con la que estos compuestos pueden ser funcionalizados.

### 1.3.2. Aspectos conformacionales

Debido a las diferentes orientaciones que pueden adoptar las unidades aromáticas con respecto al plano principal del macrociclo, existen varios estereoisómeros asociados a los pirogalolarenos como se muestra en la Figura 9.

Es importante mencionar que existe un gran número de estudios experimentales que indican que la conformación que estos macrociclos adoptan después de su síntesis depende exclusivamente del tipo de aldehído que se utiliza como precursor. En el caso de aldehídos sean alifáticos, se ha observado que el producto de síntesis resulta en conformación *rccc*, mientras que para aldehídos aromáticos el producto posee la conformación *rctt* [13, 29, 34-38]. Aunque esta observación con respecto a la síntesis de estos sistemas parecía no tener excepciones, recientemente Maerz *et al.* [39], demostraron que es posible obtener pirogalol[4]arenos con conformación *rccc* utilizando aldehídos con grupos arilo. Cabe mencionar que para que esto sea posible es indispensable la presencia de iones  $Zn^{2+}$  en el sistema reactivo. En la siguiente sección se discutirá de forma más detallada la forma en

que interactúan los pirogalol[4]arenos con iones metálicos. El estudio de Maerz *et al.* demuestran la versatilidad estructural de las conformaciones de los pirogalolarenos, lo cual puede ser aprovechado para mejorar sus propiedades de reconocimiento y selectividad a escalas nanométricas.

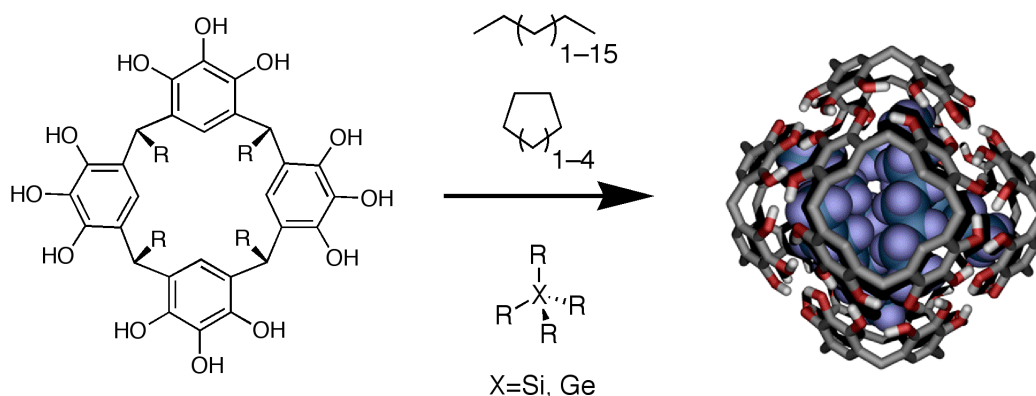


**Figura 9. Conformaciones de los pirogalol[4]arenos.**

### 1.3.3. Autoensamblaje

En los últimos años se ha intensificado la búsqueda de moléculas anfitrionas parecidas a las que se encuentran en la naturaleza (*e.g.* fullerenos) y que posean cavidades con capacidad de atrapar moléculas huéspedes para ser aplicados como sensores, transportadores o para el desarrollo de dispositivos moleculares. Compuestos que tengan estas características por lo general se forman por auto ensamblaje como en el caso de los pirogalol[4]arenos.

La condensación de varios macrociclos pirogalol[4]arenos conlleva a la formación de capsulas hexaméricas (Figura 6), las cuales poseen una gran estabilidad gracias a que en estas estructuras se pueden formar hasta 48 puentes de hidrógeno tanto intermoleculares como intramoleculares.[22, 40-42].



**Figura 10. Complejo hexamérico formado por la condensación de pirogalol[4]arenos.**  
[41]

#### 1.3.4. Estudios Computacionales

A pesar de poseer propiedades conformacionales muy interesantes, se han realizado pocos estudios teóricos sobre las propiedades de los pirogalol[4]arenos. Maerz y Roshenko investigaron las propiedades conformacionales del fenil-pirogalol[4]areno y metil-pirogalol[4]areno, mediante cálculos *Ab Initio* empleando el método perturbativo de Møller-Plesset truncado al segundo orden (MP2) [24, 39, 43]. Estos resultados mostraron, en buen acuerdo con datos experimentales, que la preferencia conformacional del macrociclo depende del tipo de aldehído utilizado para la síntesis [35, 38]. Por otro lado Frascchetti *et al.* reportaron un estudio computacional acerca de la selectividad del *rccc*-2,8,14,20-tetra-*n*-decil-4,10,16,22-tetra-*O*-metilresorcin[4]areno, en donde se sugirió que las propiedades estructurales de este tipo de sistemas pueden ser reproducidas de mejor manera con un funcionales dobles híbridos en donde las fuerzas de dispersión son incluidas

en la descripción de un sistema considerando interacciones entre pares de átomos como ha sido propuesto por Grimme [44].

#### **1.4. Propuesta de Tesis**

Una de las principales dificultades de los estudios teóricos es la definición de un funcional, junto con un conjunto de funciones base, que describan de forma adecuada el sistema. Para solucionar el problema se deben tomar en cuenta dos factores importantes, la precisión del funcional y el costo computacional que este funcional conlleva. De esta manera, lo ideal es encontrar un funcional que describa correctamente al sistema y que tenga un costo computacional bajo.

En la presente tesis, se realiza un estudio computacional de diferentes derivados de los pirogalol[4]arenos en las conformaciones *rccc* y *rctt*. En la primera parte se realiza un estudio con el funcional B3LYP, para describir las propiedades conformacionales de los pirogalol[4]arenos. Posteriormente, se realizó un estudio con el funcional B97D en el cual se incluyen fuerzas de dispersión, para mejorar la descripción del sistema. Cada funcional se empleó junto con diferentes conjuntos de funciones base con la finalidad de mejorar la descripción.

Finalmente, una vez obtenido el funcional y el conjunto de funciones base adecuado para la descripción de estos sistemas, se realiza un análisis de las propiedades electrónicas de los pirogalol[4]arenos y como éstas dependen de las características de los diferentes sustituyentes considerados.

## **Capítulo 2**

# **Fundamentos Teóricos**

La teoría del funcional de la densidad (DFT) aplicada a sistemas moleculares permite la predicción de las propiedades de la materia a escalas microscópicas. En el presente capítulo se revisarán los conceptos fundamentales de mecánica cuántica y de DFT necesarios para entender el estudio teórico de las propiedades de átomos, moléculas y nanosistemas [45].

## 2.1. Ecuación de Schrödinger

La ecuación de Schrödinger es considerada la ecuación fundamental de la mecánica cuántica debido a que su solución permite la descripción de la dinámica de un sistema microscópico a través de la función de onda. La ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo es la siguiente [45]:

$$\left( \frac{-\hbar^2}{8\pi^2m} \nabla^2 + V \right) \Psi(r, t) = \frac{i\hbar}{2\pi} \frac{\partial \Psi(r, t)}{\partial t} \quad [1]$$

En esta ecuación,  $\Psi$  es la función de onda,  $m$  es la masa de la partícula,  $\hbar$  es la constante de Planck y  $V$  es el potencial en el cual la partícula se está moviendo. Pese a que no se puede atribuir un sentido físico a la función de onda  $\Psi$ , el producto de  $\Psi$  con su compleja conjugada resulta en el módulo al cuadrado ( $|\Psi|^2$ ) de la misma que se puede interpretar como la probabilidad de encontrar la partícula en un espacio determinado [45].

Es importante mencionar que al igual que para otras ecuaciones diferenciales, la ecuación de Schrödinger posee varias funciones de onda que son solución. Cada una de éstas corresponde a diferentes estados del sistema.

En el caso en el cual el potencial no depende del tiempo, la ecuación de Schrödinger puede ser simplificada, mediante separación de variables. Este procedimiento da paso a la ecuación Schrödinger independiente del tiempo:

$$H\Psi = E\Psi \quad [2]$$

En donde  $E$  es la energía del sistema y  $H$  es el Hamiltoniano, cuya forma explícita se encuentra en el lado izquierdo de la Ecuación 1. La Ecuación 2 es una aproximación no relativista, por lo que carece de precisión cuando la velocidad de las partículas se aproxima a la velocidad de la luz. Por esta razón, la Ecuación de Schrödinger no relativista no ofrece una buena descripción de la dinámica de los electrones que están cercanos a núcleos que poseen un elevado número de protones. Adicional a esto, es preciso mencionar que la ecuación de Schrödinger puede ser descrita como una ecuación de auto-funciones y auto-valores al considerar que el resultado de aplicar el operador  $H$  sobre la función de onda es la misma función de onda multiplicada por una constante, que en esta ecuación específica es la energía del sistema

## 2.2. Hamiltoniano

Para una molécula,  $\Psi$  contiene toda la información dinámica de los electrones y de los núcleos que forman el sistema. El Hamiltoniano de un sistema multielectrónico está compuesto por los operadores de energía cinética (T) y energía potencial (V), cuya forma explícita se muestra a continuación:

$$T = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2} \sum_k \frac{1}{m} \left( \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) [3]$$

$$V = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left( -\sum_i \sum_j \left( \frac{Z_i Z_j e^2}{\Delta r_{ij}} \right) + \sum_i \sum_j \left( \frac{e^2}{\Delta r_{ij}} \right) + \sum_i \sum_j \left( \frac{Z_i Z_j e^2}{\Delta R_{ij}} \right) \right) [4]$$

La energía cinética, es fundamentalmente una sumatoria de Laplacianos referidos a las coordenadas de todas las partículas (*i.e.*, núcleos y electrones) de la molécula, mientras que la energía potencial está dada por la repulsión Coulombica entre entidades cargadas. Para los electrones la carga es  $-e$ , mientras que para los núcleos la carga es  $Ze$ , donde  $Z$  es el número atómico. Así la ecuación que representa la energía potencial está dada por un primer término correspondiente a la atracción electrón-núcleo, un segundo término

correspondiente a la repulsión electrón-electrón y un tercer término correspondiente a la repulsión núcleo-núcleo (Ecuación 4).

### 2.3. Unidades atómicas

El sistema de unidades atómicas fue desarrollado para simplificar las ecuaciones matemáticas que se emplean para describir sistemas moleculares (*i.e.*, sistemas cuánticos), esto se desarrolló al igualar varias constantes fundamentales (como la constante de Planck) a uno. En la Tabla 1 se resumen algunas cantidades de relevancia física con su valor en unidades S.I. y unidades atómicas [45].

**Tabla 1. Cantidades de importancia física y su valor expresado en unidades del sistema internacinal (S.I.) y unidades atómicas (U.A.)**

Cantidad Física	Valor en unidades S.I.	Valor en U.A.
Momento Angular	$1.055 \times 10^{-34} J s$	1
Masa del electrón	$9.109 \times 10^{-31} kg$	1
Carga del electrón	$1.602 \times 10^{-19} C$	1
Radio de Bohr	$5.292 \times 10^{-11} m$	1
Constante de Planck	$6.626 \times 10^{-34} J s$	$2\pi$
Permitividad en el vacío	$1.113 \times 10^{-10} C^2 J^{-1} m^{-1}$	1

### 2.4. Aproximación de Born-Oppenheimer

La aproximación de Born-Oppenheimer es una de las tantas aproximaciones que se utiliza para la simplificación de la ecuación de Schrödinger. Esta aproximación permite eliminar la energía cinética de los núcleos al considerar que la masa de los protones es mucho



mayor que la masa de los electrones. Esto implica que la distribución electrónica va a depender solamente de la posición de los núcleos y no de su velocidad [45].

Empleando la aproximación de Born-Oppenheimer se puede construir un Hamiltoniano que ignore la energía cinética de los núcleos de la siguiente manera:

$$H = \sum \left( -\frac{1}{2} \nabla^2 \right) - \sum \sum \left( \frac{Z_j}{|R_j - r_i|} \right) + \sum \sum \left( \frac{1}{|r_i - r_j|} \right) + \sum \sum \left( \frac{Z_i Z_j}{|R_i - R_j|} \right) \quad [5]$$

En esta expresión también se puede notar que se han simplificado las constantes físicas al utilizar unidades atómicas.

## 2.5. Restricciones de la función de onda

Existen dos principales características que debe cumplir la función de onda para ser considerada como solución válida para la ecuación de Schrödinger:

- Se ha dicho que  $|\Psi|^2$  es interpretada como la probabilidad de densidad de las partículas que describe, por esta razón, se requiere que  $\Psi$  este normalizada. Esto quiere decir que si integramos por todo el espacio, la probabilidad debería ser el número de partículas [45, 46].

$$\int_{-\infty}^{\infty} |\Psi|^2 dN = 1 \quad [6]$$

- La segunda condición implica que la función de onda debe ser anti-simétrica, esto quiere decir que debe cambiar de signo cuando dos partículas iguales son intercambiadas. Para una función normal, esto se representa por la siguiente ecuación

$$f(i, j) = -f(j, i) \quad [7]$$

## 1.6. Principio Variacional

Para resolver la ecuación de Schrödinger, se debe primero representar el Hamiltoniano respectivo del sistema. Al analizar las partes del Hamiltoniano, se puede observar que la única información que depende del sistema, es el número de electrones y el potencial

externo. Posteriormente a esto se deben encontrar las auto-funciones y auto-valores del Hamiltoniano. Finalmente, una vez obtenidas las respectivas funciones, se puede obtener información acerca de varias propiedades de un sistema, al aplicar los operadores correctos[47]. Aunque el procedimiento descrito parece sencillo, no existe ninguna estrategia para resolver de manera exacta la ecuación de Schrödinger para sistemas multielectrónicos (*i.e.*, sistemas moleculares), por lo que diferentes métodos aproximados deben ser empleados.

En el caso del método variacional se aproxima la función del estado basal  $\Psi_0$  con una función de prueba que  $\Psi'$  que depende de ciertos parámetros. Considerando que el principio variacional indica que la energía exacta del estado basal de un sistema es un límite inferior para las energías calculadas con funciones aproximadas, la siguiente expresión es válida [47]:

$$\langle \Psi' | H | \Psi' \rangle = E' \geq E_0 = \langle \Psi_0 | H | \Psi_0 \rangle \quad [8]$$

Esta expresión implica que si se determina el valor de los parámetros de la función de onda prueba que minimiza la energía se obtendría la función de onda que mejor describe al sistema.

## **1.7. Orbitales Determinantes y funciones base**

### **1.7.1. Orbitales**

Se define a un orbital como una función de onda para una sola partícula, en este caso el electrón, pero al tratarse de sistemas más complejos, se hablará de orbitales moleculares, los cuales involucran a las funciones de onda de un electrón en una molécula. A este respecto, un orbital espacial es una función que depende del vector  $r$  y describe la distribución espacial del electrón. Los orbitales espaciales forman un conjunto ortonormal de funciones, como se representa en la siguiente ecuación [48].

$$\int dx \varphi_i^* \varphi_j = 0 \quad [9]$$

Para poder describir de manera correcta a un electrón, se necesita también de una función para su espín, para lo cual se utilizan un conjunto de dos funciones ortonormales:  $\alpha$  (espín arriba) y  $\beta$  (espín abajo). La función de onda que describe completamente a un electrón se conoce como orbital-espín, en donde cada orbital espacial puede formar dos diferentes orbital-espín[48].

### 1.7.2. Funciones Base

La siguiente aproximación involucra a la descripción de orbitales moleculares por la combinación lineal de funciones base. Un orbital molecular estaría definido por:

$$\varphi_i = \sum_{i=1}^N c_i \chi_i \quad [10]$$

Donde los coeficientes  $c_i$  son conocidos como coeficientes de expansión y  $\chi_i$  son las funciones base. Para la descripción de sistemas moleculares se utilizan típicamente funciones Gaussianas como funciones base, las mismas que tienen la forma general:

$$g(\alpha, r) = cx^n y^m z^l e^{-\alpha r^2} \quad [11]$$

Donde  $r$  está compuesto por componentes  $x$ ,  $y$ ,  $z$ , y  $\alpha$  representa el ancho de la función. Así, se puede representar a las funciones Gaussianas tipo  $s$  y tipo  $p_y$ , en las ecuaciones 17 y 18 respectivamente.

$$g_s(\alpha, r) = \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{\frac{3}{4}} e^{-\alpha r^2} \quad [12]$$

$$g_y(\alpha, r) = \left(\frac{128\alpha^5}{\pi^3}\right)^{\frac{1}{4}} y e^{-\alpha r^2} \quad [13]$$

### 1.8. Producto Hartree

Una vez que se conoce que la única forma de describir a un electrón de forma completa es con una función de onda orbital-espín, ahora se pueden considerar funciones de onda para la descripción de sistemas de N-electrones. Si se considera un Hamiltoniano, en donde no se incluye la interacción electrón-electrón se tiene [48]:

$$H = \sum_{i=1}^N h(i) \quad [14]$$

Donde  $h(i)$  es un operado que describe la energía cinética y potencial de cada uno de los electrones, entonces cada una de estas funciones  $h(i)$  va a tener como auto-función a la función de onda orbital-espín  $\varphi$ , con su respectivo auto-valor  $\varepsilon$ . Para el caso de la función  $H$ , se considera que su auto-función es  $\Psi$ , la cual es el producto de todas las funciones de onda orbital-espín como se muestra en la siguiente expresión [47, 48]:

$$\Psi = \varphi_1(x_1)\varphi_2(x_2) \dots \varphi_N(x_N) \quad [15]$$

A esta función de onda se conoce como el producto de Hartree, donde cada electrón esta descrito por la función de onda orbital-espín.

### 1.9. Determinantes de Slater

El producto Hartree no garantiza la anti-simetría de la función de onda, por lo que se necesita que exista una combinación lineal de los diferentes productos Hartree, con su respectiva normalización, lo cual se representa en la Ecuación 16, en un caso de dos electrones[47, 48].

$$\Psi(x_1, x_2) = 2^{-\frac{1}{2}}(\varphi_1(x_1)\varphi_2(x_2) - \varphi_2(x_2)\varphi_1(x_1)) \quad [16]$$

En esta ecuación el signo menos asegura que la función de onda  $\Psi$  es antisimétrica con respecto al intercambio de las coordenadas, y también se asegura que si los dos electrones ocupan el mismo lugar, la ecuación 17 se anule. Esta ecuación puede ser escrita en forma

de determinante, la cual se conoce como *Determinante de Slater* (Ecuación 17) que está formada por N orbitales-espín: [47, 48].

$$\Psi(x_1, \dots, x_N) = (N!)^{-\frac{1}{2}} \begin{bmatrix} \varphi_1(x_1) & \cdots & \varphi_k(x_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_i(x_N) & \cdots & \varphi_k(x_N) \end{bmatrix} \quad [17]$$

En este caso, el cambiar las coordenadas de dos electrones, implica el intercambio de dos filas lo que, debido a las propiedades de las determinantes, resulta en un cambio de signo. Adicional a esto se puede observar que si se tiene a dos electrones ocupando el mismo orbital-espín, la determinante sería cero por tener dos columnas iguales.

### 1.10. Método de Hartree-Fock

Encontrar soluciones para la ecuación de Schrödinger asociada a sistemas multielectrónicos, ha sido uno de los principales problemas para la física y química cuánticas. Entre los métodos propuestos, se puede mencionar al método de Hartree-Fock como al método fundamental a partir del cual se derivan los métodos comúnmente empleados en los estudios teóricos de las propiedades de sistemas moleculares. La aproximación principal en el método de Hartree-Fock consiste en describir a la función de onda de un sistema multielectrónico con una sola determinante de Slater, la misma que corresponde al estado basal. Como ya se mencionó, el principio variacional impide que la energía que proporcione esta función de onda sea menor a la energía real del sistema [47, 48], por lo que la mejor descripción del sistema se alcanza al minimizar la energía aproximada (Ecuación 18) con respecto a los orbitales-espín de la determinante de Slater. Este procedimiento de minimización da paso a un sistema de ecuaciones integro-diferenciales conocidas como ecuaciones de Hartree-Fock:

$$f(i)\varphi_i(x_i) = \varepsilon\varphi_i(x_i) \quad [18]$$

Donde  $f(i)$  es el operador de Fock, cuya forma explícita es la siguiente:

$$f(i) = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r} + v^{HF} \quad [19]$$

Un detalle importante de las ecuaciones de Hartree-Fock es el hecho de que cada ecuación representa un problema de un solo electrón en el cual la repulsión electrónica se describe como un potencial promedio ( $v^{HF}$ ) [47, 48].

Las ecuaciones de Hartree-Fock dependen de los orbitales-espín de todos los electrones del sistema, lo que implica que el sistema de ecuaciones acoplado y que su solución pueda ser alcanzada solo por un método iterativo.

El método que se utiliza para resolver las ecuaciones de Hartree-Fock se conoce como método de campo auto-consistente (SCF), el mismo que inicia con una suposición inicial de la ocupación electrónica de los orbitales-espín lo cual permite calcular el potencial promedio  $v^{HF}$  y la energía del sistema. Con el valor de la energía inicial y el potencial promedio, en un paso siguiente se calcula un nuevo conjunto de orbitales-espín, el cual permite continuar con el proceso iterativo que termina según un criterio de convergencia escogido.

### 1.11. Densidad Electrónica

La densidad electrónica se define como la integral sobre las coordenadas de espín de todos los electrones y sobre todas, excepto una, de las variables del espacio como se muestra a continuación:

$$\rho(r) = N \int \dots \int |\Psi(x_1, x_2 \dots x_N)|^2 ds_1 dx_2 \dots dx_N \quad [20]$$

Como ya se indicó previamente, la densidad electrónica describe la probabilidad de encontrar a cualquiera de los N electrones dentro de un volumen determinado [47, 48], por lo que, a diferencia de la función de onda, la densidad electrónica es una cantidad observable por medios experimentales.

## 1.12. Teoremas de Hohenberg–Kohn

La teoría del funcional de densidad (DFT) se estableció a partir de un artículo publicado por Hohenberg y Kohn en el año de 1964. Los teoremas que se presentaron en este artículo se convirtieron en los pilares fundamentales de lo que hoy son los métodos de simulación DFT[47, 48]. A continuación se revisan los dos teoremas.

### 1.12.1. Primer teorema de Hohenberg y Kohn

En el primer teorema de Hohenberg-Kohn se estableció como la densidad de un sistema determina el Hamiltoniano y por lo tanto las propiedades del sistema. Este primer teorema establece que el potencial externo es un funcional único de la densidad, es decir que existe una relación uno a uno entre estas dos observables.

Para comprobar este teorema, primero se consideran dos potenciales externos  $V$  y  $V'$  que difieren por más de una constante. Estos potenciales dan paso a dos Hamiltonianos ( $\hat{H}$  y  $\hat{H}'$ ) que difieren solamente por el potencial externo  $V$  y  $V'$  y que están asociados a dos diferentes funciones de onda del estado basal  $\Psi$  y  $\Psi'$  cuyas energías correspondientes son  $E_0$  y  $E'_0$ , respectivamente [48]. Para estas funciones y operadores son válidas las siguientes expresiones:

$$E_0 < \langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle = \langle \Psi' | \hat{H}' | \Psi' \rangle + \langle \Psi' | \hat{H} - \hat{H}' | \Psi' \rangle \quad [21]$$

$$E_0 < E'_0 + \langle \Psi' | T + V_{ee} + V_{ext} - T - V_{ee} - V'_{ext} | \Psi' \rangle \quad [22]$$

$$E_0 < E'_0 + \int \rho(r)(V_{ext} - V'_{ext}) dr \quad [23]$$

De esta manera se puede comprobar que no existen dos potenciales externos diferentes que nos den la misma densidad, por lo que la densidad tiene una relación uno a uno con su potencial externo.[48]

### 1.12.2. Segundo Teorema de Hohenberg-Kohn

Hasta este punto se ha determinado que la densidad del estado basal (al ser derivada a partir de la función de onda) es suficiente para determinar todas las propiedades de un sistema. Sin embargo, se debe probar que la densidad del estado basal es justamente la densidad del estado mínimo de energía, lo que expresa justamente el segundo teorema de Hohenberg-Kohn al considerar que la densidad obedece al principio variacional[48]. En otras palabras, el teorema establece que el funcional de la densidad obtiene la menor energía, solamente si la densidad utilizada es la densidad que pertenece al estado basal del sistema.

### 1.13. Ecuaciones de Kohn Sham

Pese a que los dos teoremas de Hohenberg y Khon representan los pilares fundamentales para los métodos DFT, fueron Khon y Sham quienes propusieron un método práctico para aplicar la teoría del funcional de la densidad en la descripción de sistemas moleculares. Uno de los problemas que se tenían que resolver para aplicar la DFT en la descripción de sistemas moleculares consistía en calcular la energía cinética de los electrones. Para lograr esto Kohn y Sham propusieron calcular la mayor parte de la energía cinética del sistema, utilizando la siguiente expresión:

$$T_s = -\frac{1}{2} \sum_i^N \langle \varphi_i | \nabla^2 | \varphi_i \rangle \quad [24]$$

En donde  $\varphi_i$  son los orbitales-spin Hartree-Fock, los cuales se escogen de tal manera que la energía mantenga su mínimo. A esta energía se la conoce como la energía cinética del sistema no interactuante, la cual difiere de la energía cinética real. Kohn y Sham llegaron a esta conclusión al separar el funcional de la densidad de la siguiente manera[48]:

$$F[\rho(r)] = T_s[\rho(r)] + J[\rho(r)] + E_{xc}[\rho(r)] \quad [25]$$



En donde  $J$  es la energía clásica electroestática, y  $E_{xc}$  es la energía de intercambio y correlación, la cual proviene del carácter antisimétrico de la función de onda y se define como:

$$E_{xc}[\rho(r)] = (T[\rho] - T_s[\rho]) + (E[\rho] - J[\rho]) = T_c[\rho] + E_{ncl}[\rho] \quad [26]$$

Como se puede apreciar en la expresión anterior, la energía de intercambio y correlación contiene toda la información del sistema que es desconocida, es decir, contiene información de la corrección de auto-interacción, intercambio y correlación, y un poco de información cinética.

A partir de las Ecuaciones 27 y 28, se pueden definir las ecuaciones de Kohn-Sham como:

$$\left(\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{ks}(r)\right)\varphi_i = \varepsilon_i\varphi_i \quad [27]$$

En donde  $\varphi_i$  son los orbitales de Kohn-Sham y  $V_{ks}(r)$  está dado por:

$$V_{ks}(r) = \int dx \frac{r'}{|r - r'|} + V_{xc} + V_{ext} \quad [28]$$

#### 1.14. Teoría del funcional de la densidad

La teoría del funcional de la densidad, es una estrategia de modelado de la correlación electrónica mediante la aproximación de funcionales de la densidad. Estos métodos se basan en los teoremas de Hohenberg y Kohn, presentados anteriormente, en los cuales se prueba que existe un funcional que puede determinar la energía y la densidad del estado basal[45].

De esta manera, se puede dividir la energía electrónica en varios términos:

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \quad [29]$$

Donde  $E^T$  es la energía cinética,  $E^V$  es la energía potencial de la atracción electrón-núcleo,  $E^{XC}$  es la energía de intercambio y correlación y  $E^J$  es la energía de repulsión electrón-electrón y está dada por [45]:

$$E^J = \frac{1}{2} \int \int \rho(r_1) (\Delta r_{12})^{-1} \rho(r_2) dr_1 dr_2 \quad [30]$$

$E^T + E^V + E^J$  corresponde a la energía clásica de la distribución de  $\rho$ , mientras que  $E^{XC}$  corresponde a los términos sobrantes de la energía:

- Energía de intercambio, proveniente de la antisimetría de la función de onda
- Correlación dinámica en el movimiento de los electrones

$E^{XC}$  puede ser dividida en sus partes de intercambio y correlación, en donde los tres términos van a seguir dependiendo de la densidad electrónica.

$$E^{XC} = E^X + E^C \quad [31]$$

Los funcionales de intercambio y correlación mostrados en la Ecuación 31 pueden ser de dos tipos: funcionales locales, los cuales dependen de la densidad electrónica, o funcionales de gradientes, los cuales dependen tanto de la densidad electrónica como de su gradiente. El funcional de densidad local (LDA), está definido por [45]:

$$E_{LDA}^X = -\frac{3}{2} \left( \frac{3}{4\pi} \right)^{1/3} \int \rho^{3/4} d^3r \quad [32]$$

Donde  $\rho$  es una función de  $r$ . Mientras que los funcionales de gradiente (GGA) están definidos por [45-47]:

$$E_{LDA}^{XC} = \int f(\rho_\alpha, \rho_\beta, \nabla\rho_\alpha, \nabla\rho_\beta) dr \quad [33]$$

#### 1.14.1. Funcionales Híbridos y Dobles Híbridos

En la práctica, la manera en la cual se resuelven las ecuaciones de Kohn Sham, es un método análogo al SCF mencionado anteriormente. Esta similitud entre ambas aproximaciones, fue una de las características que resaltó Becke, quien desarrolló funcionales que incluyen una mezcla del intercambio de Hartree-Fock y DFT y la correlación de DFT. De esta manera la energía de correlación se puede calcular mediante la Ecuación 34. [45-47]

$$E_{hibrido}^{XC} = c_{HF}E_{HF}^X + c_{DFT}E_{DFT}^{XC} \quad [34]$$

Sin embargo, el problema de la mayoría de funcionales GGA e híbridos que reemplazan la parte local por el intercambio Hartree-Fock no local, es que no pueden describir de manera adecuada los efectos de largo alcance provocados por la correlación electrónica, las cuales son responsables de las interacciones van der Waals y las fuerzas de dispersión. Por esta razón, se han implementado diferentes funcionales en los cuales se reemplaza parte de la correlación electrónica no local en un funcional gradiente de la densidad convencional (*e.g.* B97D). De esta manera, la energía estaría dada por [49]:

$$E_{DFT-D} = E_{KS-DFT} + E_{disp} \quad [35]$$

En donde  $E_{KS-DFT}$  es la energía de Kohn Sham obtenida mediante el método SCF, mientras que  $E_{disp}$  es el término de corrección de la dispersión que está dado por [49]:

$$E_{disp} = -s_6 \sum_{i=1}^{Nat-1} \sum_{j=i+1}^{Nat} \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{dmp}(R_{ij}) \quad [36]$$

En donde  $N_{at}$  es el número de átomos en el sistema,  $C_6^{ij}$  es el coeficiente de dispersión por el par de átomos  $ij$ ,  $s_6$  es un factor que depende del tipo de funcional utilizado, y  $R_{ij}$  es la distancia interatómica. Por otro lado, se añadió el término  $f_{dmp}$  para evitar singularidades para valores pequeños de  $R$ , esta función está dada por [49]:

$$f_{dmp}(R_{ij}) = \frac{1}{1 + e^{-d(R_{ij}/R_r-1)}} \quad [37]$$

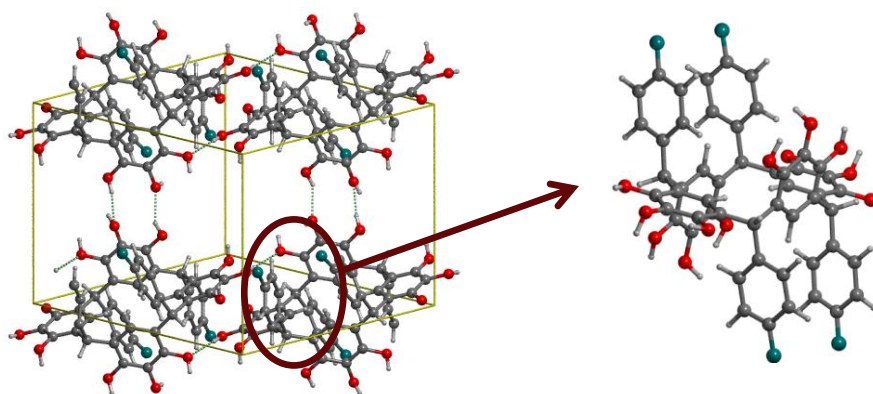
En donde  $R_r$  es la suma de los radios de van der Waals de los átomos.

## **Capítulo 3**

### **Métodos y Modelos**

### 3.1. Obtención de modelos moleculares

La estructura del decil-pirogalol[4]areno (*i.e.*, sistema con conformación *rccc*), obtenida a partir de los datos de difracción de rayos X reportados (archivo .cif) por Dueno *et al.*, [35] fue empleada como punto de partida para la construcción de los modelos moleculares correspondientes a la conformación *rccc* de los diferentes R-pirogalol[4]arenos considerados en el presente estudio (Figura 11). Utilizando los programas Moldraw [50] y GaussView5 [51] se reemplazaron los grupos decilo con seis grupos de características y tamaños diferentes: metil, fluoretil, *t*-butil, fenil, tolil y *p*-fluorfenil.



**Figura 11. Modelos moleculares obtenidos a partir de las estructuras cristalográficas de los pirogalol[4]arenos. Los átomos de carbono, oxígeno, hidrógeno y flúor están representados por las esferas de color gris, rojo, blanco y verde, respectivamente**

Para la construcción de los modelos con conformación *rctt* se realizó el mismo procedimiento con la diferencia de que se empleó como punto de partida la estructura del fenil-pirogalo[4]areno (*i.e.*, sistema con conformación *rctt*) obtenida de datos cristalográficos también reportados [36].

Es importante indicar que los grupos sustituyentes escogidos para el presente estudio permiten evaluar el efecto que tienen los grupos alquilo y arilo, con diferente carácter

electro-donador (*i.e.*, metil, *t*-butil, fenil y toli) o electro-aceptor (*i.e.*, fluoretil y *p*-fluorfenil), sobre las propiedades estructurales y electrónicas de los R-pirogalol[4]arenos.

Una vez construídas las estructuras moleculares correspondientes a las conformaciones *rccc* y *rctt* de los diferentes R-pirogalol[4]arenos (*i.e.*, metil-pirogalol[4]areno, fluoretil-pirogalol[4]areno, *t*-butil-pirogalol[4]areno, fenil-pirogalol[4]areno, toli-pirogalol[4]areno, *p*-fluorfenil-pirogalol[4]areno), como primera fase del estudio se optimizaron todos los modelos con el programa Gaussian09 empleando el nivel de teoría B3LYP/6-311G(d,p). Con el objetivo de ahorrar recursos computacionales, se impusieron restricciones de simetría considerando que todos los modelos *rccc* y *rctt* pertenecen a los grupos de simetría puntual  $C_4$  y  $C_i$ , respectivamente. Una vez obtenida la estructura óptima de cada sistema, se procedió a realizar cálculos de energía de cada sistema, con dos diferentes niveles de teoría: B3LYP/6-311G(d,p) y B3LYP/6-311++G(d,p). Es preciso anotar que el segundo nivel de teoría contiene funciones base que incluyen Gaussianas difusas, las mismas que fueron consideradas en un intento de incluir, en la descripción de los R-pirogalol[4]arenos, las fuerzas de dispersión que resultan de los efectos de correlación electrónica. A partir de las estructuras optimizadas, los mapas de densidad electrónica y potencial electroestático fueron calculados utilizando el módulo *cubegen* de Gaussian09[52]. Los resultados de dichos cálculos fueron visualizados con el programa GaussView5[51].

Considerando que los funcionales DFT tradicionales, como el B3LYP no son capaces de describir correctamente los efectos de correlación electrónica en sistemas moleculares, el procedimiento descrito previamente fue repetido para todos los R-pirogalol[4]arenos empleando el funcional doble híbrido B97D junto con dos conjuntos de funciones base: 6-311G(d,p) y 6-311++G(d,p). La razón por la cual se consideró el funcional de Grimme B97D[49] se debe a que el mismo contiene un término de corrección (derivado de

métodos que consideran la expansión de la función de onda como el MP2) que permite simular las fuerzas de dispersión y por lo tanto es capaz de incorporar las interacciones  $H \cdots \pi$  y  $\pi \cdots \pi$  en la simulación de las propiedades de los diferentes R-pirogalol[4]arenos.

Una vez obtenidas las estructuras optimizadas de los R-pirogalol[4]arenos, se realizaron cálculos de frecuencias vibracionales al nivel B97D/6-311G(d,p) con la aproximación harmónica, usando las primeras y segundas derivadas analíticas para la construcción de la matriz Hessiana. El análisis de la matriz Hessiana permitió comprobar que todas las estructuras de equilibrio de los diferentes R-pirogalol[4]arenos corresponden a mínimos globales en la superficie de energía potencial.

## **Capítulo 4**

# **Resultados y Discusión**



#### 4.1. Propiedades Estructurales

En la Tabla 2, se comparan las energías de las conformaciones *rccc* y *rctt* (*i.e.*,  $\Delta E_{\text{B3LYP/6-311G(d,p)}} = E_{\text{rctt}} - E_{\text{rccc}}$ ) calculadas a nivel B3LYP/6-311G(d,p) para los diferentes R-pirogalol[4]arenos. Los datos obtenidos indican claramente que a este nivel de teoría, la conformación *rccc* resulta ser la más estable para todos los sistemas considerados en el presente estudio independientemente de la naturaleza del grupo R presente en su estructura.

**Tabla 2. Estabilidad relativa de varios R-pirogalol[4]areno calculados como  $\Delta E = E_{\text{rctt}} - E_{\text{rccc}}$  al nivel de teoría B3LYP/6-311G(d,p). Los valores de energía se reportan en Hartree y las diferencias en kJ/mol.**

Sistema	$E_{\text{B3LYP/6-311G(d,p)}}$ Conformaciones		$\Delta E$ (kJ/mol)
	(Hartree)		
	<i>rccc</i>	<i>rctt</i>	
metil-pirogalol[4]areno	-2141,96771	-2141,94173	68,2
fluoroetil-pirogalol[4]areno	-2696,29918	-2696,26682	84,95
t-Butil-pirogalol[4]areno	-2613,80320	-2613,76235	107,2
Fenil-pirogalol[4]areno	-2909,06295	-2909,05750	14,3
Tolil-pirogalol[4]areno	-3066,37351	-3066,36759	15,5
<i>p</i> -fluorofenil-pirogalol[4]areno	-3306,12034	-3306,11467	14,9

Los resultados de la Tabla 2 se encuentran claramente en desacuerdo con las observaciones experimentales acerca de la preferencia conformacional de los R-pirogalol[4]arenos (ver Sección 1.3.2) [38]. Sin embargo, un análisis más profundo de los datos muestra una diferencia notable entre los valores de  $\Delta E_{\text{B3LYP/6-311G(d,p)}}$ , para los R-pirogalol[4]arenos con sustituyentes alquilo y arilo. Para el caso particular en el que los grupos R son alquilo, se

observa que la diferencia de energía es grande, variando desde 68.2 kJ/mol hasta 107.2 kJ/mol. Por otro lado, para el caso en el que los grupos son arilo, las diferencias son menores y cercanas a los 15 kJ/mol.

Esta diferencia en los valores de energía obtenidos indica, al menos desde un punto de vista teórico, que es posible la síntesis de aril-pirogalol[4]arenos con conformación *rccc* como fue reportado por Maerz *et al.* [39]. Consecuentemente, se puede concluir que por razones termodinámicas es improbable la producción de alquil-pirogalol[4]arenos con conformación *rctt*. Las mismas observaciones aplican al comparar las energías de las conformaciones *rccc* y *rctt* obtenidas al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p). Sin embargo, como se puede observar en la Tabla 3, los valores promedio de  $\Delta E_{\text{B3LYP/6-311++G(d,p)}}$  se reducen desde 15 kJ/mol hasta 4.5 kJ/mol, en el caso de los aril-pirogalol[4]arenos, mientras que en el caso de los alquil-pirogalol[4]arenos los valores de  $\Delta E_{\text{B3LYP/6-311++G(d,p)}}$  se mantienen altos, con valores en el rango 56.8 - 101.5 kJ/mol. Estos resultados sugieren que la inclusión de funciones difusas en el conjunto de funciones base, estabiliza la conformación *rctt* en el caso de los aril-pirogalol[4]arenos, indicando que las fuerzas de dispersión son relevantes al momento de determinar la estabilidad de las diferentes conformaciones de estas macromoléculas.

Es importante también señalar que el hecho de que todos los valores de  $\Delta E$  obtenidos con el funcional B3LYP sean positivos, puede ser explicado considerando dos aspectos importantes:

- Debido a que el número de átomos presentes en ambas conformaciones (*i.e.*, *rccc* y *rctt*) es el mismo, la estabilidad de estos isómeros está determinada por la presencia de puentes de hidrógeno intramoleculares  $\text{H}\cdots\text{OH}$ , y por interacciones débiles como

las  $H\cdots\pi$  y  $\pi\cdots\pi$  que existen por las nubes electrónicas presentes en los grupos aromáticos que conforman los sistemas [53].

- Es conocido que los funcionales tradicionales de DFT no son capaces de describir de una manera adecuada las fuerzas de dispersión, las cuales, como se comentó anteriormente, pueden ser relevantes en la determinación de la estabilidad relativa de los R-Pirogalol[4]arenos [54].

**Tabla 3. Estabilidad relativa de varios R-pirogalol[4]areno calculados como  $\Delta E = E_{rctt} - E_{rccc}$  al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p). Los valores de energía se reportan en Hartree y las diferencias en kJ/mol.**

Sistema	$E_{B3LYP/6-311++G(d,p)}$ Conformaciones (Hartree)		$\Delta E$ (kJ/mol)
	<i>rccc</i>	<i>rctt</i>	
metil-pirogalol[4]areno	-2142,01864	-2141,99702	56,8
fluoroetil-pirogalol[4]areno	-2696,37584	-2696,34691	76,0
<i>t</i> -Butil-pirogalol[4]areno	-2613,85362	-2613,81496	101,5
Fenil-pirogalol[4]areno	-2909,12124	-2909,11950	4,6
Tolil-pirogalol[4]areno	-3066,43169	-3066,42935	6,1
<i>p</i> -fluorofenil-pirogalol[4]areno	-3306,19642	-3306,19471	4,5

Si se consideran los aspectos mencionados anteriormente, se puede predecir que la conformación más estable a los niveles B3LYP/6-311G(d,p) and B3LYP/6-311++G(d,p) corresponde a la estructura que muestre un mayor número de puentes de hidrógeno fuertes. Esto se puede ilustrar al observar las estructuras optimizadas (Figura 12 - Figura 17) de las conformaciones *rccc* y *rctt* de los seis R-pirogalol[4]arenos considerados en el presente estudio. En el caso de las estructuras *rccc*, la sección superior de estas conformaciones está formado por doce grupos hidroxilo, pertenecientes a las cuatro unidades de pirogalol presentes en el macrociclo. Estos grupos están orientados en la dirección de las manecillas

del reloj, dando como resultado una maximización del número de puentes de hidrógeno, tanto intrapirogalol como interpirogalol. Como se puede observar en las Figura 12 Figura 17(a), las distancias de los puentes de hidrógeno intrapirogalol ( $H1\cdots O2$ ,  $H2\cdots O3$ ) varían entre 2.11 Å y 2.14 Å, mientras que la distancia del puente de hidrógeno interpirogalol ( $H3\cdots O1$ ) es menor a 1.81 Å en todos los *rccc* R-pirogalol[4]arenos. Esto sugiere que los puentes de hidrógeno interpirogalol son más fuertes que los puentes de hidrógeno intrapirogalol.

En el caso de las conformaciones *rctt*, existen doce grupos hidroxilo, clasificados en dos diferentes posiciones: axiales ( $O1H1$ ,  $O2H2$  y  $O3H3$ , y sus equivalentes por simetría) y ecuatoriales ( $O4H4$ ,  $O5H5$  y  $O6H6$ , y sus equivalentes por simetría). Como se puede observar en las Figura 12 Figura 17(b), en el caso de las conformaciones *rctt* los R-pirogalol[4]arenos solamente pueden formar puentes de hidrógeno intrapirogalol. Si se considera esta descripción de cada uno de los R-pirogalol[4]arenos, se puede afirmar que la estabilización extra que se obtiene en la conformación *rccc* de estos sistemas, se debe principalmente a los cuatro puentes de hidrógeno interpirogalol que están presentes en la conformación *rccc* mas no en la conformación *rctt*.

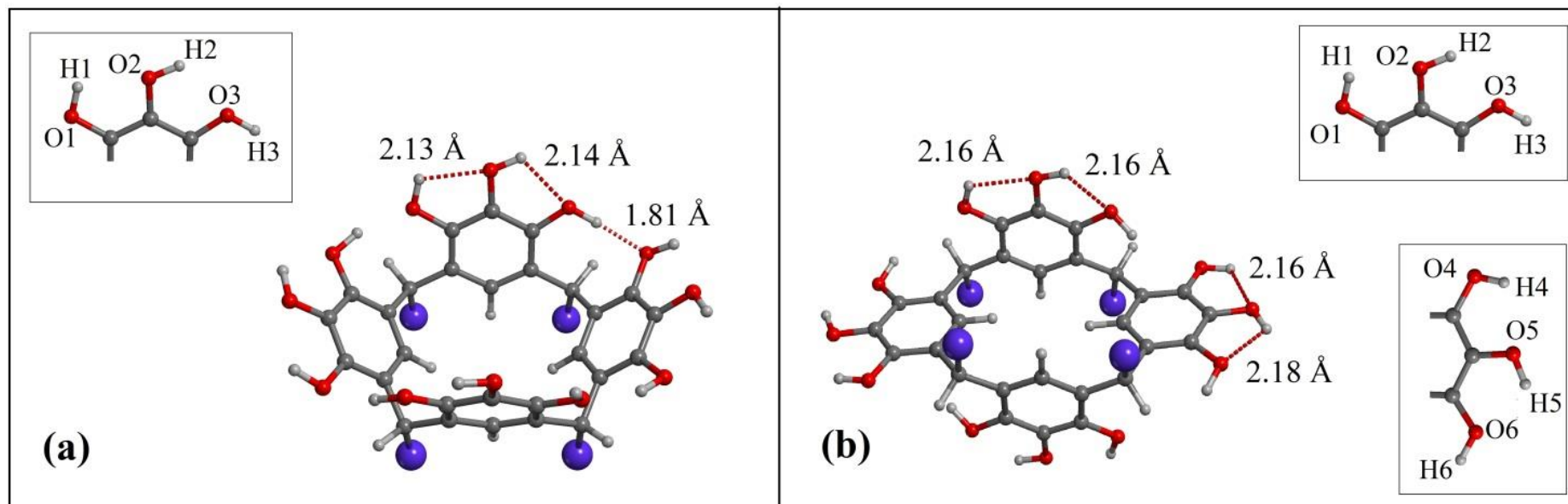


Figura 12. Estructura optimizada a nivel B3LYP/6-311G(d,p) de la conformación *rcc* (a) y *rct* (b) de *p*-fluorofenil-pirrogallol[4]areno. Los puentes de hidrógeno están representados por líneas rojas punteadas. El átomo de carbono, oxígeno e hidrogeno están representados con color gris, rojo y blanco, respectivamente. Para tener una mejor visión, el grupo *p*-fluorofenil-pirrogallol[4]areno está representado por la esfera de color azul.

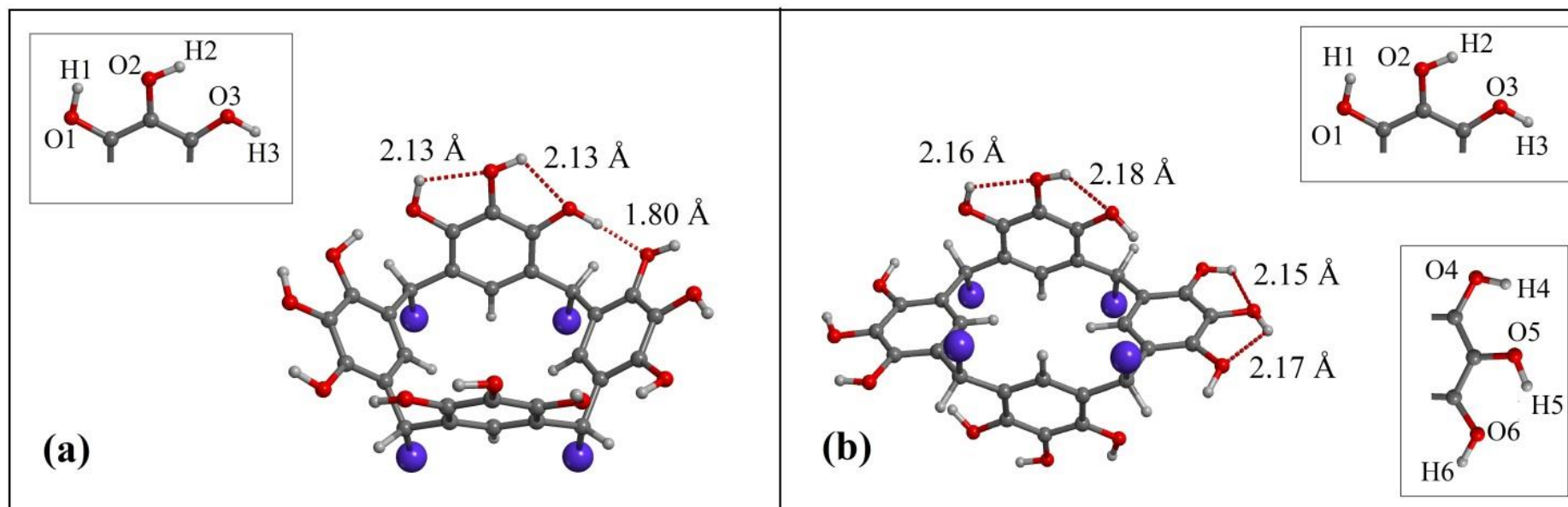


Figura 13. Estructura optimizada a nivel B3LYP/6-311G(d,p) de la conformación rccc (a) y rectt (b) de fluoropirgalol[4]areno. Los puentes de hidrógeno están representados por líneas rojas punteadas. El átomo de carbono, oxígeno e hidrogeno están representados con color gris, rojo y blanco, respectivamente. Para tener una mejor visión, el grupo fluoropirgalol[4]areno está representado por la esfera de color azul.

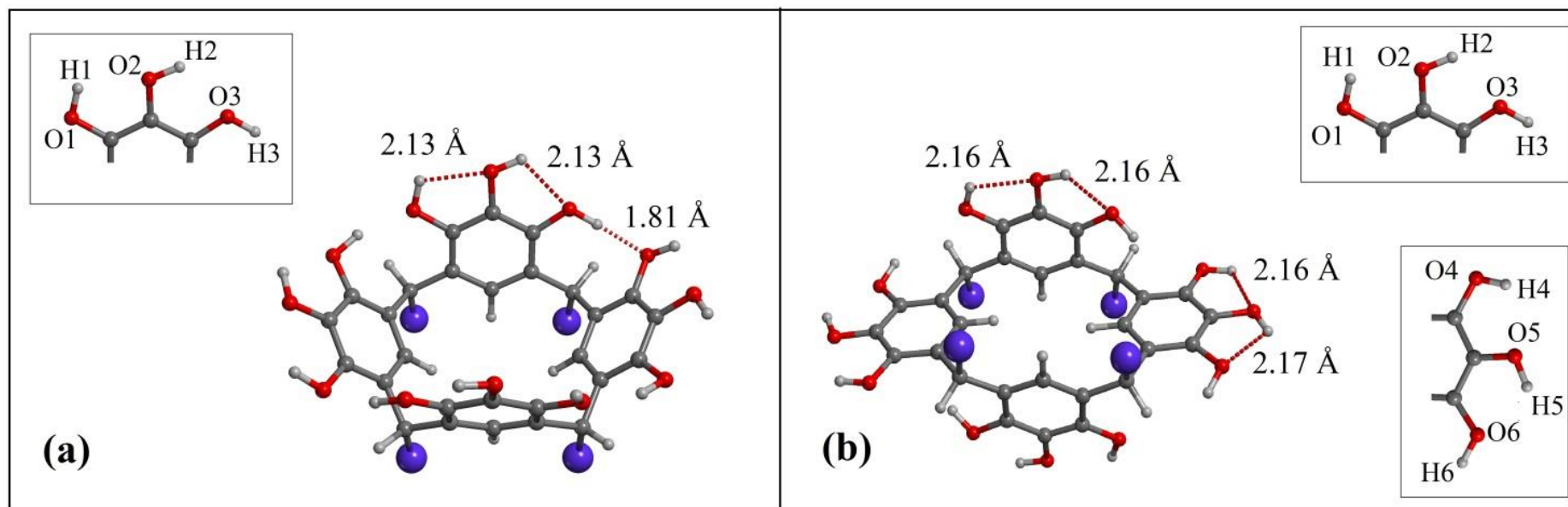


Figura 14. Estructura optimizada a nivel B3LYP/6-311G(d,p) de la conformación rccc (a) y rctt (b) de tolil-pirogalol[4]areno. Los puentes de hidrógeno están representados por líneas rojas punteadas. El átomo de carbono, oxígeno e hidrogeno están representados con color gris, rojo y blanco, respectivamente. Para tener una mejor visión, el grupo tolil-pirogalol[4]areno está representado por la esfera de color azul.

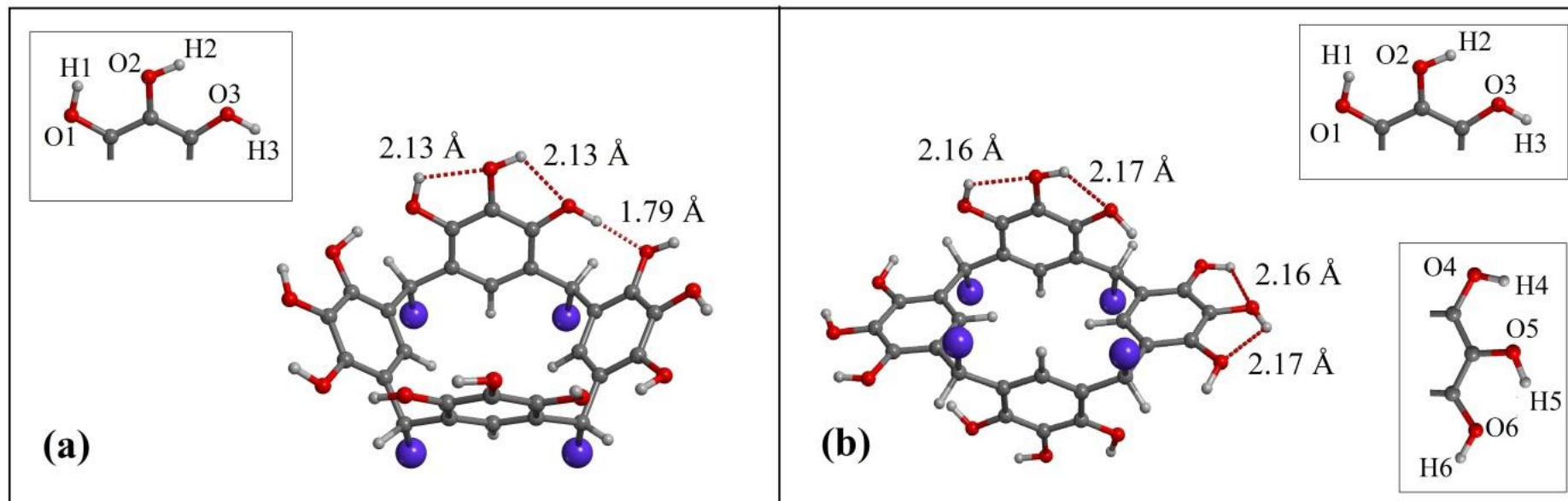


Figura 15. Estructura optimizada a nivel B3LYP/6-311G(d,p) de la conformación rccc (a) y rctt (b) de metil-pirogallol[4]areno. Los puentes de hidrógeno están representados por líneas rojas punteadas. El átomo de carbono, oxígeno e hidrogeno están representados con color gris, rojo y blanco, respectivamente. Para tener una mejor visión, el grupo metil-pirogallol[4]areno está representado por la esfera de color azul.



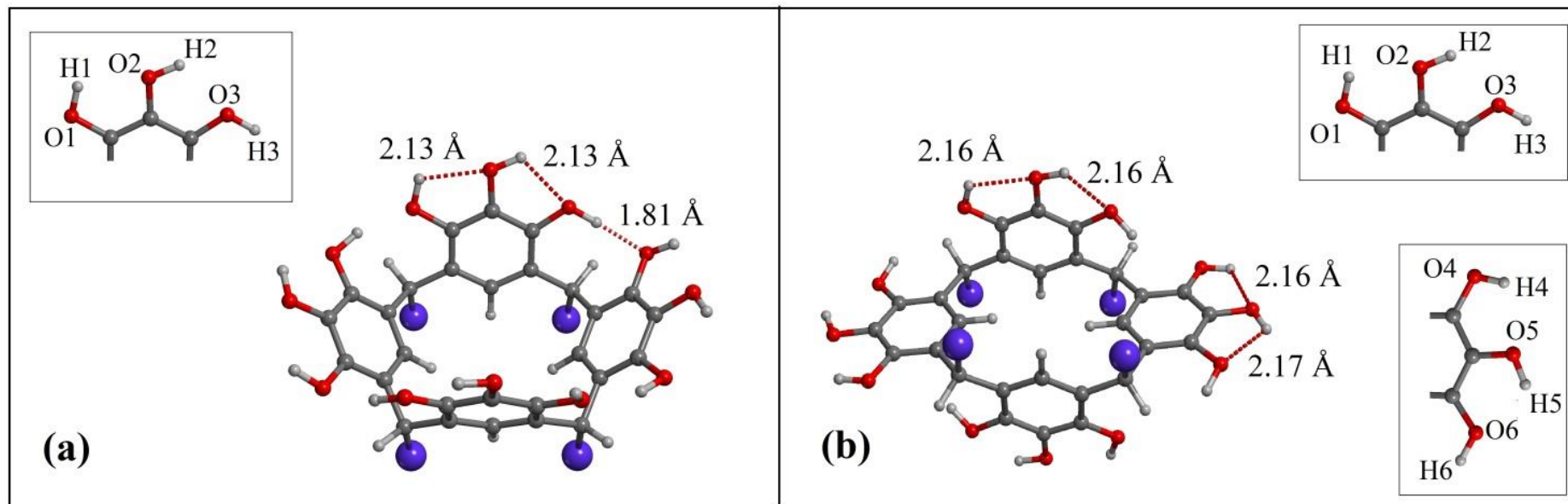


Figura 16. Estructura optimizada a nivel B3LYP/6-311G(d,p) de la conformación rccc (a) y rectt (b) de fenil-pirogalol[4]areno. Los puentes de hidrógeno están representados por líneas rojas punteadas. El átomo de carbono, oxígeno e hidrogeno están representados con color gris, rojo y blanco, respectivamente. Para tener una mejor visión, el grupo fenil-pirogalol[4]areno está representado por la esfera de color azul.

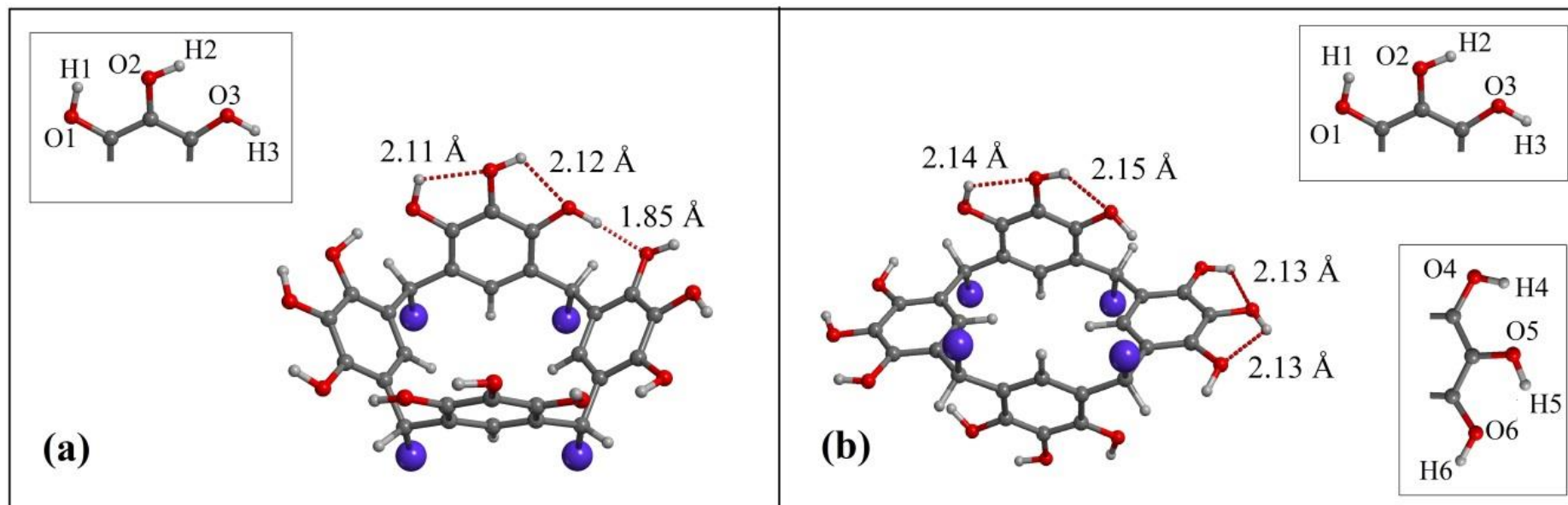


Figura 17. Estructura optimizada a nivel B3LYP/6-311G(d,p) de la conformación rcc (a) y rctt (b) de *t*-butil-pirogalol[4]areno. Los puentes de hidrógeno están representados por líneas rojas punteadas. El átomo de carbono, oxígeno e hidrogeno están representados con color gris, rojo y blanco, respectivamente. Para tener una mejor visión, el grupo *t*-butil pirogalol[4]areno está representado por la esfera de color azul.

Los resultados discutidos indican claramente que los cálculos realizados con los niveles de teoría B3LYP/6-311G(d,p) y B3LYP/6-311++G(d,p), no son lo suficientemente precisos debido a que no predicen de manera correcta el hecho de que la conformación más estable de los R-pirogalol[4]arenos depende de las características de los grupos R provenientes del aldehído empleado para su síntesis. A este respecto es importante mencionar que Frascetti *et al.* han indicado en un trabajo teórico acerca de interacciones catión $\cdots\pi$  [44], que es necesario emplear métodos capaces de describir fuerzas de dispersión para describir de una forma correcta las propiedades de los R-pirogalol[4]arenos. Considerando lo expuesto por Frascetti *et al.*, en el presente trabajo se empleó el funcional B97D para mejorar la descripción de los diferentes R-pirogalol[4]arenos. Como ya se comentó en el Capítulo 3, el funcional B97D fue desarrollado por Grimme *et al.* [49] con el objetivo de incluir la contribución de las fuerzas de dispersión en las simulaciones DFT de sistemas moleculares, por lo cual se resulta adecuado para simular las interacciones débiles H $\cdots\pi$  y  $\pi\cdots\pi$  que se espera existan en la conformación *rctt* de los R-pirogalol[4]arenos, especialmente en aquellos con grupos sustituyentes arilo.

En las Tabla 4 -Tabla 5, se reportan la diferencias de energía de las conformaciones *rccc* y *rctt* que se obtuvieron para los diferentes R-pirogalol[4]arenos con los niveles B97D/6-311G(d,p) y B97D/6-311++G(d,p), respectivamente. Como se puede observar el valor de  $\Delta E_{B97D}$  baja considerablemente en comparación con los resultados obtenidos con los niveles B3LYP/6-311G(d,p) y B3LYP/6-311++G(d,p), lo cual representa un cambio en la estabilidad relativa de los conformeros *rccc* y *rctt* en el caso de los aril-pirogalol[4]arenos. Para estos sistemas se observa que la conformación *rctt* resulta ser la más estable con valores de  $\Delta E_{B97D}$  que varían entre -7.6 kJ/mol y -13.1 kJ/mol para el nivel B97D/6-311G(d,p), y entre -9.0 kJ/mol y -12.6 kJ/mol para el nivel B97D/6-

311++G(d,p). Es importante anotar que estos resultados están en buen acuerdo con las observaciones experimentales acerca de la preferencia conformacional de los R-pirogalol[4]arenos, lo que permite concluir que el funcional B97D es lo suficientemente preciso para describir las propiedades estructurales de estos macrociclos [38, 55].

**Tabla 4. Estabilidad relativa de varios R-pirogalol[4]areno calculados como  $\Delta E = E_{rctt} - E_{rccc}$  al nivel de teoría B97D/6-311G(d,p). Los valores se reportan en kJ/mol.**

Sistema	$E_{B97D/6-311G(d,p)}$ Conformaciones		$\Delta E$ (kJ/mol)
	(Hartree)		
	<i>rccc</i>	<i>rctt</i>	
metil-pirogalol[4]areno	-2140,55263	-2140,53403	48,8
fluoroetil-pirogalol[4]areno	-2694,59076	-2694,56707	62,2
<i>t</i> -Butil-pirogalol[4]areno	-2612,10114	-2612,08251	48,9
Fenil-pirogalol[4]areno	-2907,07453	-2907,07744	-7,6
Tolil-pirogalol[4]areno	-3064,27537	-3064,27903	-9,6
<i>p</i> -fluorofenil-pirogalol[4]areno	-3303,94802	-3303,95302	-13,1

**Tabla 5. Estabilidad relativa de varios R-pirogalol[4]arenos calculados como  $\Delta E = E_{rctt} - E_{rccc}$  al nivel de teoría B97D/6-311++G(d,p). Los valores s reportan en kJ/mol.**

Sistema	$E_{B97D/6-311++G(d,p)}$		$\Delta E$ (kJ/mol)
	Conformaciones		
	(Hartree)		
	<i>rccc</i>	<i>rctt</i>	
metil-pirogalol[4]areno	-2140,60257	-2140,58802	38,2
fluoroetil-pirogalol[4]areno	-2694,66564	-2694,64508	54,0
<i>t</i> -Butil-pirogalol[4]areno	-2612,15158	-2612,13258	49,9
Fenil-pirogalol[4]areno	-2907,13198	-2907,13543	-9,0
Tolil-pirogalol[4]areno	-3064,33292	-3064,33724	-11,4
<i>p</i> -fluorofenil-pirogalol[4]areno	-3304,02174	-3304,02653	-12,6

#### 4.2. Propiedades electrónicas

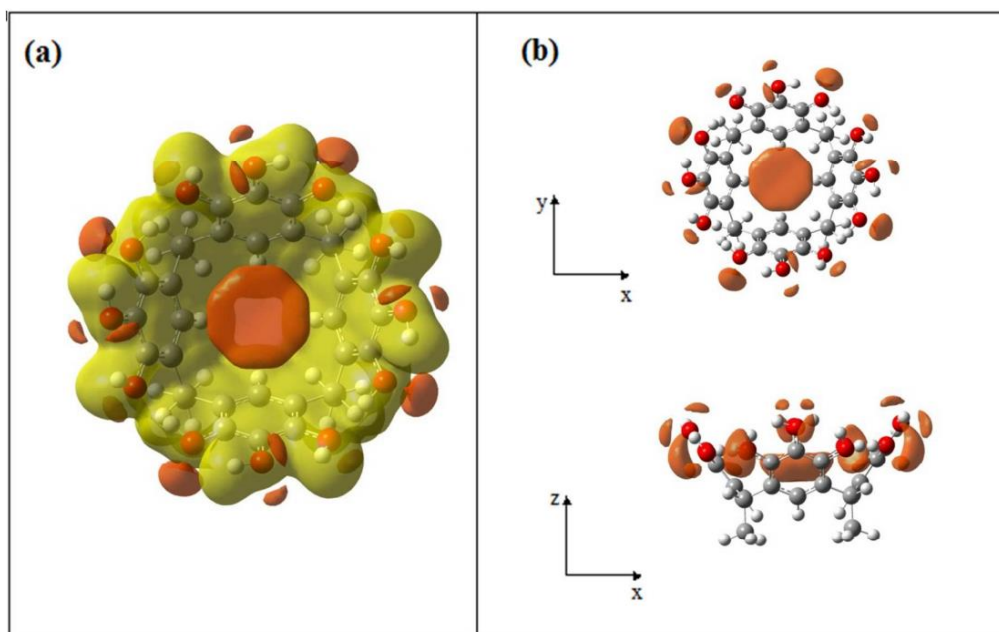
Debido a que la conformación *rccc* es la estructura más interesante desde el punto de vista de las posibles aplicaciones de los R-pirogalol[4]arenos, y debido a que esta conformación puede ser producida tanto para alquil-pirogalol[4]arenos como para aril-pirogalol[4]arenos, como fue reportado por Maerz *et al.*, solamente esta conformación fue considerada para el análisis de los mapas de potencial electrostático.

El mapa del potencial electrostático del metil-pirogalol[4]areno se muestra en la Figura 18. Una de las características notables a primera vista, es la presencia de un potencial negativo localizado en el interior de la cavidad de la conformación *rccc* del metil-pirogalol[4]areno. Esto se puede corroborar al graficar el isovalor negativo del potencial electrostático como se muestra en la Figura 18 (b). La presencia de esta región negativa

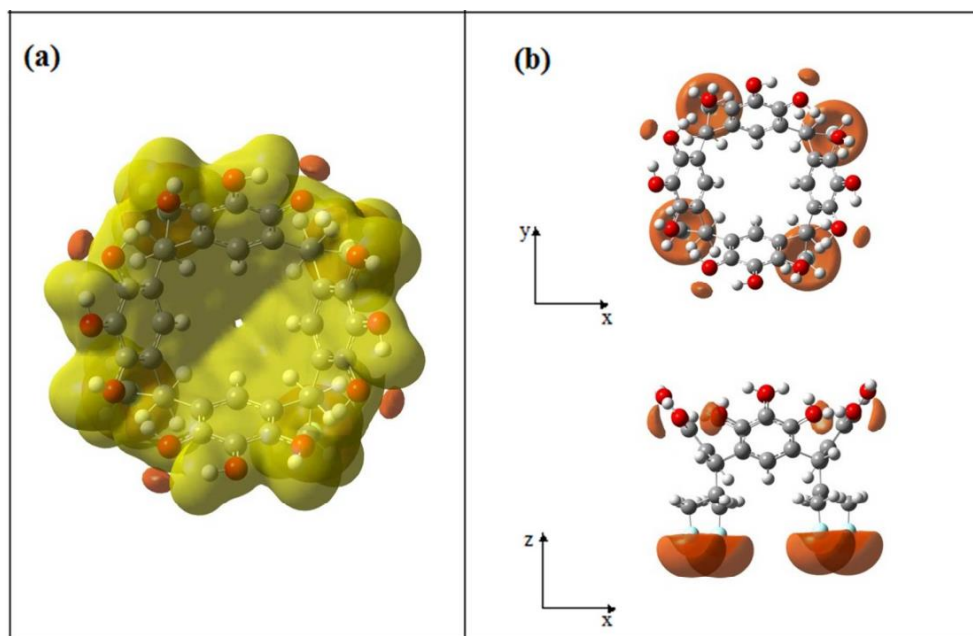
de potencial puede ser explicada considerando la característica electro donadora que posee el grupo metil, así como la habilidad de la macromolécula para transportar libremente la carga desde su sección inferior hasta su sección central, debido a la existencia de una red de dobles enlaces conjugados en la estructura del macrociclo.

Con el propósito de determinar si las afirmaciones mostradas anteriormente son válidas, se obtuvo el mapa de potencial electrostático del *meta*-fluoroetil-pirogalol[4]areno, en donde, a diferencia de los grupo metil, el grupo fluoretil posee un carácter electroceptor fuerte. En el mapa del potencial electrostático, mostrado en la Figura 19, se observa que en contraste con el metil-pirogalol[4]areno, el potencial negativo no se acumula dentro de la cavidad, sino que se localiza alrededor de los átomos de flúor.

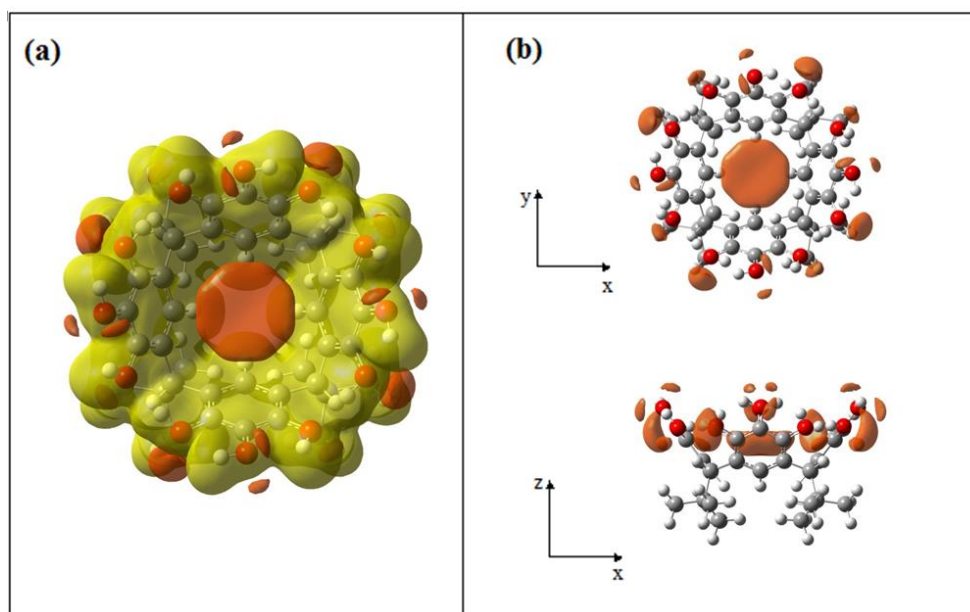
Al considerar que la presencia o ausencia de la región cargada negativamente dentro de la cavidad de los R-pirogalol[4]arenos, depende de las propiedades del grupo R, es razonable sugerir que si el grupo R posee una carácter electro donador fuerte, el potencial negativo presente en la cavidad aumenta. Esto se puede apreciar en la Figura 20(b), donde se muestra el isovalor negativo del potencial electrostático del *t*-butil-pirogalol[4]areno, donde se observa claramente que el potencial acumulado dentro de la cavidad es mayor, en comparación con el potencial acumulado en el metil-pirogalol[4]areno (Figura 18 (b)). Este comportamiento también puede ser observado para el caso en el cual el grupo R es un grupo arilo. En el caso del *p*-fluorofenil-pirogalol[4]areno (Figura 23), se puede apreciar que el potencial no se acumula dentro de la cavidad, debido a la electronegatividad de los átomos de flúor presentes en el grupo R. Sin embargo, en el caso de tener un grupo electro-donador (*i.e.*, fenil-pirogalol[4]areno y toлил-pirogalol[4]areno), el potencial se acumula en el interior de la cavidad, observándose una mayor acumulación en el caso del toлил-pirogalol[4]areno.



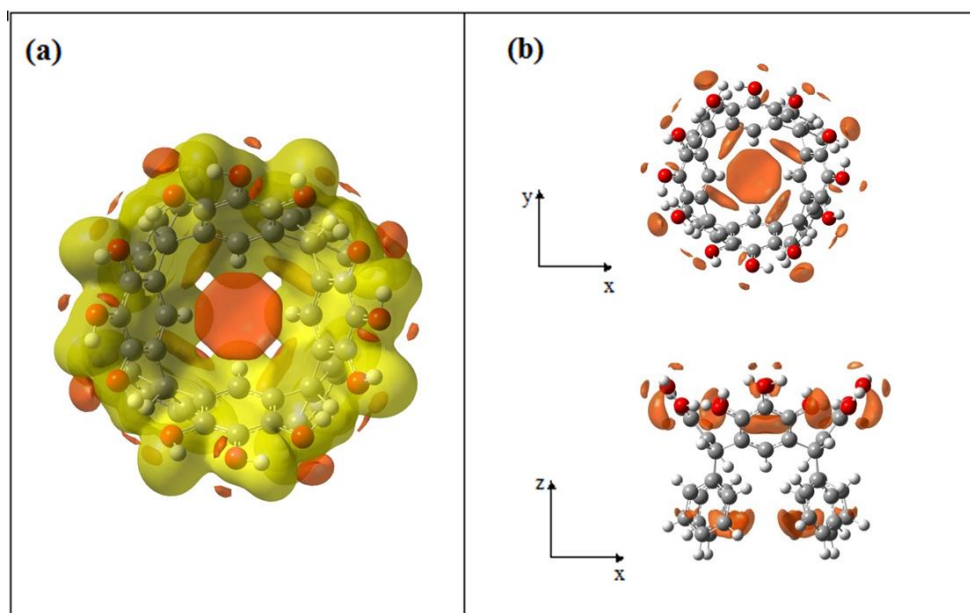
**Figura 18.** Mapas del potencial electrostático de carga completa (a) y de carga negativo (b) de metil-pirogalol[4]areno, graficado de sus respectivas funciones de onda al nivel de teoría B97D/6-311G(d,p). Los átomos de carbono, oxígeno e hidrógeno están representados por las esferas de color gris, rojo y blanco, respectivamente



**Figura 19.** Mapas del potencial electrostático de carga completa (a) y de carga negativo (b) de fluoroetil- pirogalol[4]areno, graficado de sus respectivas funciones de onda al nivel de teoría B97D/6-311G(d,p). Los átomos de carbono, oxígeno, hidrógeno y flúor están representados por las esferas de color gris, rojo, blanco y celeste, respectivamente



**Figura 20.** Mapas del potencial electrostático de carga completa (a) y de carga negativo (b) de *t*-butil-pirolgalol[4]areno, graficado de sus respectivas funciones de onda al nivel de teoría B97D/6-311G(d,p). Los átomos de carbono, oxígeno e hidrógeno están representados por las esferas de color gris, rojo y blanco, respectivamente



**Figura 21.** Mapas del potencial electrostático de carga completa (a) y de carga negativo (b) de fenil-pirolgalol[4]areno, graficado de sus respectivas funciones de onda al nivel de teoría B97D/6-311G(d,p). Los átomos de carbono, oxígeno e hidrógeno están representados por las esferas de color gris, rojo y blanco, respectivamente



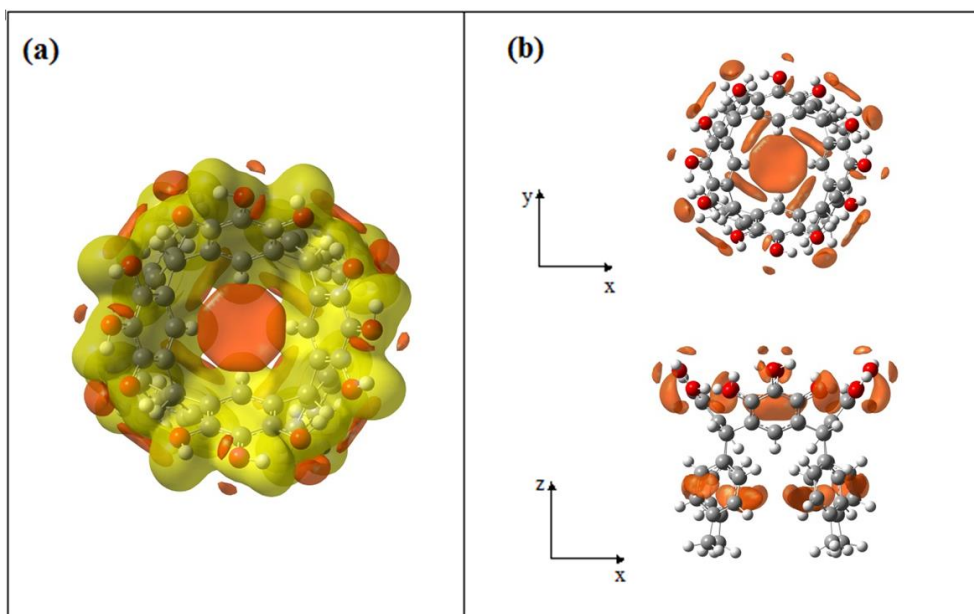


Figura 22. Mapas del potencial electrostático de carga completa (a) y de carga negativo (b) de tolyl-pirogalol[4]areno, graficado de sus respectivas funciones de onda al nivel de teoría B97D/6-311G(d,p). Los átomos de carbono, oxígeno e hidrógeno están representados por las esferas de color gris, rojo y blanco, respectivamente

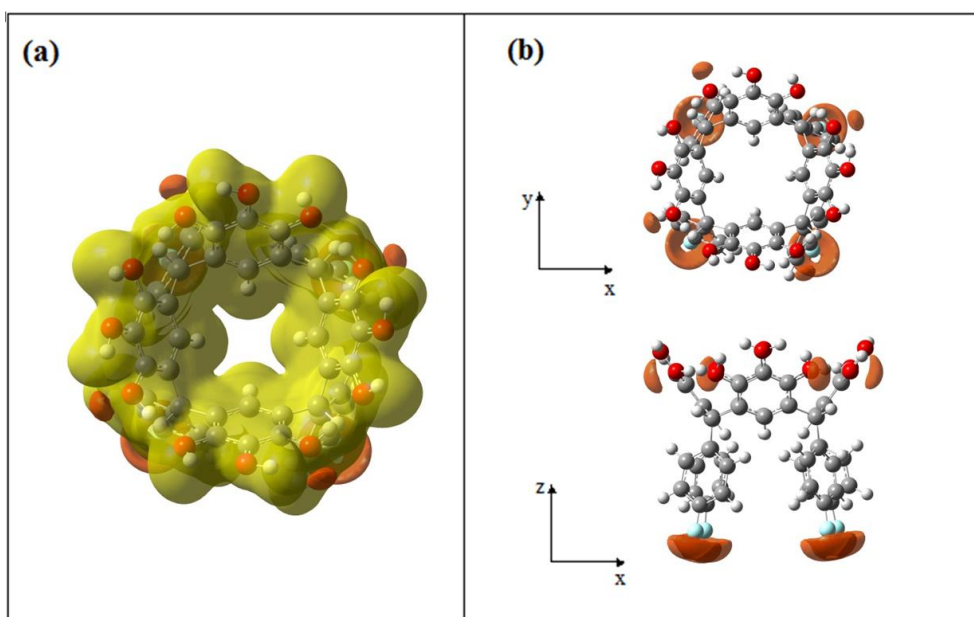
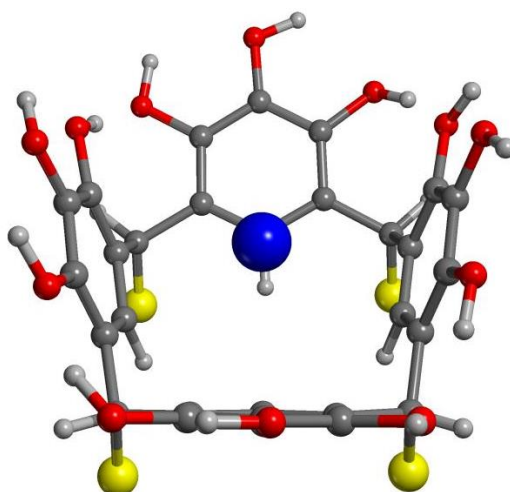


Figura 23. Mapas del potencial electrostático de carga completa (a) y de carga negativo (b) de *p*-fluorfenil-pirogalol[4]areno, graficado de sus respectivas funciones de onda al nivel de teoría B97D/6-311G(d,p). Los átomos de carbono, oxígeno, hidrógeno y flúor están representados por las esferas de color gris, rojo, blanco y celeste, respectivamente

En vista de los resultados presentados, se puede sugerir que la presencia o ausencia de potencial negativo dentro de la cavidad, puede influir en las propiedades de absorción de los R-pirogalol[4]arenos. Es decir que se puede predecir que la presencia de la región cargada negativamente dentro de la cavidad puede favorecer la encapsulación de especies cargadas positivamente. Para poder confirmar esta hipótesis, se añadió el catión  $\text{NH}_4^+$  dentro de las cavidades de metil-pirogalol[4]areno y fluoroetil-pirogalol[4]areno como se muestra en la Figura 24.



**Figura 24. Estructura optimizada de los complejos  $\text{NH}_4^+$ /metil-pirogalol[4]areno y  $\text{NH}_4^+$ /fluoretil-pirogalol[4]areno, obtenidos al nivel de teoría B97D/6-311G(d,p). Los átomos de carbono, oxígeno e hidrógeno están representados por las esferas de color gris, rojo y blanco, respectivamente. La esfera azul representa el catión  $\text{NH}_4^+$  cation, mientras que las esferas amarillas representan los respectivos grupos R (*i.e.*, metil y fluoroetil).**

Una vez obtenidas las geometrías de equilibrio de los complejos (*i.e.*,  $\text{NH}_4^+$ /metil-pirogalol[4]areno y  $\text{NH}_4^+$ /fluoretil-pirogalol[4]areno), se calcularon las energías de enlace corregidas con respecto al error de superposición de funciones base (BSSE) para cada uno de los sistemas al nivel de teoría B97D/6-311G(d,p). Como resultado se

obtuvieron los valores de +229.8 kJ/mol y +199.0 kJ/mol para los complejos  $\text{NH}_4^+$ /metil- pirogalol[4]areno y  $\text{NH}_4^+$ /fluoretil-pirogalol[4]areno, respectivamente. Estos valores indican que, a pesar de que el grupo amonio está unido fuertemente a ambos compuestos, en el caso del complejo  $\text{NH}_4^+$ /metil-pirogalol[4]areno existe una mayor interacción que resulta en una mayor energía de enlace (*i.e.*,  $\Delta \text{BE}^c = \text{BE}^c_{\text{NH}_4^+/\text{methyl-Pyg}[4]\text{arene}} - \text{BE}^c_{\text{NH}_4^+/\text{fluoroethyl-Pyg}[4]\text{arene}} = 30.8 \text{ kJ/mol}$ ). Este resultado sugiere que las propiedades de adsorción de los R-pirogalol[4]areno pueden ser controladas al seleccionar el grupo R en la síntesis de estas macromoléculas.

# **Capítulo 5**

## **Conclusiones**

El presente estudio mostro que el funcional B3LYP, junto con un conjunto de funciones base apropiado, predice que la conformación *rccc* es la más estable para todos los R-pirogalol[4]arenos, sin importar el tipo de grupo R que se haya utilizado, ya sea este alquilo o arilo. Sin embargo, los resultados obtenidos a los niveles de teoría B97D/6-311G(d,p) y B97D/6-311++G(d,p) mostraron que el funcional B97D muestra de manera correcta las observaciones experimentales al indicar la preferencia en las conformaciones de los pirogalol[4]areno (*i.e.*, *rccc* para grupos R alquilo y *rctt* para grupos R arilo).

Estos resultados explicaron considerando la buena descripción de fuerzas de dispersión presentes en el sistema por parte del funcional B97D. Sin embargo, es importante notar que a pesar de que los resultados con el funcional B97D, concuerda con los datos experimentales, la diferencia de energía entre ambas conformaciones es pequeña ( $\overline{\Delta E}_{\text{B97D6-311G(d,p)}} \sim -10.0$  kJ/mol para pirogalol[4]arenos sustituidos con grupos arilo). Esta pequeña diferencia sugiere que la descripción de estos sistemas puede ser mejorada, por ejemplo con la inclusión de métodos post-Hartree Fock, o también empleando un conjunto de funciones base de mayor flexibilidad para los átomos que se encuentran involucrados en las interacciones débiles  $\text{H}\cdots\pi$  y  $\pi\cdots\pi$ .

Con respecto a las propiedades electrónicas, el análisis de los mapas de potencial electrostático de las conformaciones *rccc* de los R-pirogalol[4]areno indican que el interior de la cavidad de estos sistemas puede ser llenado o vaciado con un potencial negativo, dependiendo de las propiedades del grupo R presente en el sistema (*i.e.*, electro donador, o electro aceptor).

Es importante mencionar que esta observación puede abrir varias posibilidades con respecto a las aplicaciones de los pirogalol[4]arenos (*i.e.*, adsorción de especies

cargadas), ya que en principio resulta posible modificar las propiedades electrónicas de estos compuestos. Esto se puede ver reflejado en el estudio realizado con el complejo  $\text{NH}_4^+$ /metil-pirogalol[4]areno que fue el que mostró una mayor energía de enlace en comparación al  $\text{NH}_4^+$ /fluoroetil-pirogalol[4]areno debido a que en el primer complejo la región de potencial negativo en el interior del metil-pirogalol[4]areno da paso a una mayor interacción con el ion positivo  $\text{NH}_4^+$ .

# Referencias

1. Cornforth, J.W., P.D.A. Hart, G.A. Nicholls, R.J.W. Rees, and J.A. Stock, *ANTITUBERCULOUS EFFECTS OF CERTAIN SURFACE-ACTIVE POLYOXYETHYLENE ETHERS*. British Journal of Pharmacology and Chemotherapy, 1955. **10**(1): p. 73-86.
2. Cornforth, J.W., E.D. Morgan, K.T. Potts, and R.J.W. Rees, *Preparation of antituberculous polyoxyethylene ethers of homogeneous structure*. Tetrahedron, 1973. **29**(11): p. 1659-1667.
3. Atwood, J.L., L.J. Barbour, and A. Jerga, *Hydrogen-bonded molecular capsules are stable in polar media*. Chem. Commun., 2001. **22**: p. 2376-2377.
4. Biavardi, E., M. Favazza, A. Motta, I.L. Fragalà, C. Massera, L. Prodi, M. Montalti, M. Melegari, G.G. Condorelli, and E. Dalcanale, *Molecular Recognition on a Cavitand-Functionalized Silicon Surface*. J. Am. Chem. Soc., 2009. **131**: p. 7447-7455.
5. De Zorzi, R., N. Guidolin, L. Randaccio, R. Purrello, and S. Geremia, *Nanoporous Crystals of Calixarene/Porphyrin Supramolecular Complex Functionalized by Diffusion and Coordination of Metal Ions*. J. Am. Chem. Soc., 2009. **131**(7): p. 2487-2489.
6. Baeyer, A., Ber. , 1872. **5**: p. 25.
7. Baeyer, A., *Ueber die Verbindungen der Aldehyde mit den Phenolen und aromatischen Kohlenwasserstoffen*. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 1872. **5**(2): p. 1094-1100.
8. Baeyer, A., *Ueber die Verbindungen der Aldehyde mit den Phenolen*. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 1872. **5**(1): p. 280-282.
9. Niederl, J.B. and H.J. Vogel, *Aldehyde—Resorcinol Condensations*1. Journal of the American Chemical Society, 1940. **62**(9): p. 2512-2514.
10. Zinke, A., R. Kretz, E. Leggewie, K. Hössinger, G. Hoffmann, P. Weber v. Ostwalden, E. Wiesenberger, and M. Sobotka, *Zur Kenntnis des Härtingsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen*. Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften, 1952. **83**(5): p. 1213-1227.
11. Zinke, A., G. Zigeuner, K. Hössinger, and G. Hoffmann, *Zur Kenntnis des Härtingsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen*. Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften, 1948. **79**(5): p. 438-439.
12. R. S. Buriks, A.R.F.a.J.H.M., U. Patent, Editor 1981.
13. Dueno, E., A. Hunter, M. Zeller, T. Ray, R. Salvatore, and C. Zambrano, *Crystal Structure of 2, 8, 14, 20-tert-Butylpyrogallol[4]arene*. Journal of Chemical Crystallography, 2008. **38**(3): p. 181-187.
14. Gutsche, C.D. and M. Iqbal, Org. Syn., 1990. **68**.
15. Munch, J.H., and Gutsche, C. D., Ibid, 1990. **68**: p. 243.
16. Gutsche, C.D., Dhawan, B., and Stewart, D. , ibid, 1990. **68**.
17. Gutsche, C.D., B. Dhawan, J.A. Levine, K. Hyun No, and L.J. Bauer, *Calixarenes 9 : Conformational isomers of the ethers and esters of calix[4]arenes*. Tetrahedron, 1983. **39**(3): p. 409-426.
18. K. Iwamoto, A.I., K. Araki, T. Harada and S. Shinkai, Tetrahedron Letters, 1993. **49**: p. 9937.
19. Kelderman, E., W. Verboom, J.F.J. Engbersen, D.N. Reinhoudt, G.J.T. Heesink, N.F. van Hulst, L. Derhaeg, and A. Persoons, *Nitrocalix [4]arenes as Molecules for Second-Order Nonlinear Optics*. Angewandte Chemie International Edition in English, 1992. **31**(8): p. 1075-1077.
20. Hoegberg, A.G.S., *Two stereoisomeric macrocyclic resorcinol-acetaldehyde condensation products*. The Journal of Organic Chemistry, 1980. **45**(22): p. 4498-4500.
21. Timmerman, P., W. Verboom, and D.N. Reinhoudt, *Resorcinarenes*. Tetrahedron, 1996. **52**(8): p. 2663-2704.

22. Hoegberg, A.G.S., *Cyclooligomeric phenol-aldehyde condensation products. 2. Stereoselective synthesis and DNMR study of two 1,8,15,22-tetraphenyl[14]metacyclophan-3,5,10,12,17,19,24,26-octols*. Journal of the American Chemical Society, 1980. **102**(19): p. 6046-6050.
23. S. Shinkai, K.A., T. Tsubaki, T. Arimura and O. Manabe, , J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1987.
24. Gutsche, C.D., *Calixarenes* 1989, Cambridge: Royal Society of Chemistry.
25. Arduini, A., A. Pochini, S. Raverberi, and R. Ungaro, *p-t-Butyl-calix[4]arene tetracarboxylic acid. A water soluble calixarene in a cone structure*. Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1984. **0**(15): p. 981-982.
26. Gutsche, C.D., B. Dhawan, K.H. No, and R. Muthukrishnan, *Calixarenes. 4. The synthesis, characterization, and properties of the calixarenes from p-tert-butylphenol*. Journal of the American Chemical Society, 1981. **103**(13): p. 3782-3792.
27. Gutsche, C.D. and L.J. Bauer, *Calixarenes. 5. Dynamic NMR characteristics of p-tert-butylcalix[4]-arene and p-tert-butylcalix[8]arene*. Tetrahedron Letters, 1981. **22**(48): p. 4763-4766.
28. Holmes, J.T., P., 1990.
29. Dueno, E.E., T. Ray, R.N. Salvatore, C. Zambrano, M. Zeller, and A.D. Hunter, *2,8,14,20-Tetrakis(4-hydroxyphenyl)pyrogallol[4]arene dimethylformamide hexasolvate*. Acta Crystallographica Section E, 2007. **63**(8): p. o3533-o3534.
30. McMahon, G., O'Malley, S., Nolan, K. and ,Diamond, D., *Important calixarene derivatives – their synthesis and applications*. ARKIVOC, 2003. **7**: p. 23-31.
31. Kobayashi, K., M. Tominaga, Y. Asakawa, and Y. Aoyama, *Binding of amino acids in water to a highly electron-rich aromatic cavity of pyrogallol or resorcinol cyclic tetramer as  $\pi$ -base*. Tetrahedron Letters, 1993. **34**(32): p. 5121-5124.
32. Kobayashi, K., Y. Asakawa, Y. Kato, and Y. Aoyama, *Complexation of hydrophobic sugars and nucleosides in water with tetrasulfonate derivatives of resorcinol cyclic tetramer having a polyhydroxy aromatic cavity: importance of guest-host CH- $\pi$  interaction*. Journal of the American Chemical Society, 1992. **114**(26): p. 10307-10313.
33. Rebek Jr., J., *Reversible encapsulation and its consequences in solution*. Acc. Chem. Res., 1999. **32**(4): p. 278-286.
34. Dueno, E.E. and K.S. Bisht, *Synthesis of polyhydroxy cavitands and intramolecular inclusion of their octaester derivatives*. Tetrahedron, 2004. **60**(48): p. 10859-10868.
35. Dueno, E.E., C.H. Zambrano, W. Shafer, and J.P. Kass, *2,8,14,20-Tetradecylpyrogallol[4]arene*. In CCDC Deposit Number 266275, Unpublished Results. , 2005.
36. Kass, J.P., C.H. Zambrano, M. Zeller, A.D. Hunter, and E.E. Dueno, *2,8,14,20-Tetraphenylpyrogallol[4]arene dimethylformamide octasolvate*. Acta Crystallographica Section E, 2006. **62**(8): p. o3179-o3180.
37. Zambrano, C., J. Kass, E. Dueno, Y. Ke, and H.-C. Zhou, *Crystal structure of 2,8,14,20-tetranaphthylpyrogallol[4]arene*. Journal of Chemical Crystallography, 2006. **36**(1): p. 67-70.
38. Zambrano, C., R. Thomas, M. Zeller, N. Salvatore, and E. Dueno, Acta Cryst., 2007. **63**: p. 3452.
39. Maerz, A.K., H.M. Thomas, N.P. Power, C.A. Deakyne, and J.L. Atwood, *Dimeric nanocapsule induces conformational change*. Chem. Commun., 2010. **46**(8): p. 1235-1237.
40. Atwood, J.L., L.J. Barbour, and A. Jerga, *On the synthesis and structure of the very large spherical capsules derived from hexamers of pyrogallol[4]arenes*. Journal of Supramolecular Chemistry, 2001. **1**(3): p. 131-134.
41. Palmer, L.C. and J. Rebek, *Hydrocarbon Binding Inside a Hexameric Pyrogallol[4]arene Capsule*. Organic Letters, 2005. **7**(5): p. 787-789.



42. Zhang, Q.-F., R. Adams, and D. Fenske, *Stable Hydrogen-Bonded Spherical Capsules Formed from Self-Assembly of Pyrogallol[4]arenes*. Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry, 2005. **53**(3-4): p. 275-279.
43. Rozhenko, A., W. Scheller, M. Letzel, B. Decker, C. Agena, and J. Mattay, *Conformational features of calix[4]arenes with alkali metal cations: A quantum chemical investigation with density functional theory*. J. Mol. Struc-THEOCHEM, 2005. **732**: p. 7-20.
44. Fraschetti, C., M.C. Letzel, M. Paletta, J. Mattay, M. Speranza, A. Filippi, M. Aschi, and A.B. Rozhenko, *Cyclochiral resorcin[4]arenes as effective enantioselectors in the gas phase*. J. Mass. Spectrom., 2012. **47**: p. 72-79.
45. Foresman, J., and Frisch, A. , *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. Second Edition ed: Gaussian, Inc.
46. Cramer, C., *Essential of Computational Chemistry*. Second Edition ed2004: John Wiley & Sons.
47. Koch, W., and Holsthause, M., *A Chemist`s Guide to Density Functional Theory*. Second Edition ed2001: Wiley-VCH Verlag.
48. Szabo, A., and Ostlund, N., *Modern Quantum Chemistry*1989: McGraw-Hill.
49. Grimme, S., *Semiempirical GGA-Type Density Functional Constructed with a Long-Range Dispersion Correction*. J. Comp. Chem., 2006. **27**: p. 1787-1799.
50. Ugliengo, P., *MOLDRAW: A Program to Display and Manipulate Molecular and Crystal Structures*. 2006. available on the web at: <http://www.moldraw.unito.it>, Torino.
51. Dennington II, R., T. Keith, and J.M. Millam, *Gauss View*.2007, Shawnee Mission, KS.: Semichem, Inc. .
52. Frisch, M.J., G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. Montgomery, J. A.; , J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N.J. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, and D.J. Fox, *Gaussian 09, Revision A.12*2009, Wallingford CT: Gaussian, Inc. .
53. Prosvirkin, A.V., E.K. Kazakova, A.T. Gubaidullin, I.A. Litvinov, M. Gruner, W.D. Habicher, and A.I. Konovalov, *Synthesis of rctt, rccc, and rcct diastereomers of calix[4]methylresorcinarenes based on p-tolualdehyde. X-ray diffraction study of the rcct isomer. Formation of rctt and rccc cavitands in a cone conformation*. Russ. Chem. Bull., Int. Edit., 2005. **54**(11): p. 2550-2557.
54. van der Avoird, A., P.E.S. Wormer, F. Mulder, and R.M. Bert, *Ab Initio Studies of the Interaction in van der Waals Molecules*. Top. Curr. Chem 1980. **93**: p. 1-51.
55. Morikawa, O., E. Iyama, T. Oikawa, K. Kobayashi, and H. Konishi, *Conformational properties of C-2v-symmetrical resorcin[4]arene tetraethers*. J. Phys. Org. Chem. , 2006. **19**(3): p. 214-218.