

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

**Síntesis y estudio computacional
de tetra-n-butilpirogalol[4]areno**

Carlos Andrés Manzano Dávila

Tesis de grado presentada como requisito
para la obtención del título de B.Sc. Química

Quito

Mayo de 2008

**Universidad San Francisco de Quito
Colegio Politécnico**

HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS

**Síntesis y estudio computacional
de tetra-n-butilpirogalol[4]areno**

Carlos Andrés Manzano Dávila

Cesar Zambrano, Ph.D.
Director de Tesis y
Miembro del Comité de Tesis

.....

Alexis Hidrobo, Ph.D.
Miembro del Comité de Tesis

.....

Carlos Fabara, M.S.
Miembro del Comité de Tesis

.....

Fernando Romo, M.S.
Decano del Colegio Politécnico

.....

Quito

Mayo de 2008

© Derechos de Autor

Carlos Andrés Manzano Dávila

2008

RESUMEN

La investigación trata acerca de la síntesis de tetra-n-butilpirogalol[4]areno, una macromolécula similar en su estructura a los calixarenos y los resorcinarenos, y la identificación de fuerzas intermoleculares no covalentes que puedan estabilizar complejos moleculares formados a partir de la molécula de tetra-n-butilpirogalol[4]areno y moléculas orgánicas huésped de distintas características de polaridad. El estudio se basa en el análisis computacional, utilizando el software CAChe® mediante los métodos semiempíricos MM/PM3 y MM/PM5 con el fin de analizar las energías finales de conformación que puedan dar una idea del comportamiento y las tendencias de la molécula en cuestión en presencia de huéspedes de distintas características de polaridad como son los ácidos orgánicos, los compuestos nitrogenados, alcoholes, cetonas aromáticos y alquenos. Se logró identificar moléculas que son más propensas energéticamente a formar complejos moleculares con el tetra-n-butilpirogalol[4]areno, así como solventes y condiciones apropiadas para una síntesis y una recristalización con altos rendimientos. La síntesis, parte del proyecto, se llevó a cabo variando el solvente y el tiempo de reacción para encontrar el mayor rendimiento de producto.

ABSTRACT

The following research involves the synthesis of tetra-n-butylpyrogallol[4]arene, a macromolecule similar in structure to calixarenes and resorcinarenes, and the identification of non-covalent interactions between the pyrogallol macrocycle as host and guests molecules with different polarities. The research is based on a computational analysis developed in CAChe® software using the semi-empirical methods MM/PM3 and MM/PM5 in order to analyze final heats of formation to evidence trends in host – guests interactions. The molecules: acetic acid, ethanol, methanol and water were identified with high possibility of forming molecular complexes with tetra-n-butylpyrogallol[4]arene based on non-covalent interactions. The synthesis part of the research was carried out under different conditions of solvents and reflux time, in order to find the way to get the highest possible yield.

TABLA DE CONTENIDOS

Capítulo 1: Fundamentos teóricos

1.1	Antecedentes históricos	1
1.2	Calixarenos	3
1.3	Nomenclatura	4
1.4	Síntesis de calixarenos	5
1.5	Formas isoméricas	7
1.6	Formación de complejos.....	9

Capítulo 2: Estudio computacional

2.1	Introducción	13
2.2	PM3	18
2.3	PM5	19
2.4	Optimización de geometría y cálculo de energía final de conformación.....	20

2.5	Dimensiones	y	volumen	aproximado
..... 22				
2.6	Superficies	de	densidad	electrónicas
..... 31				
2.7	Complejos			moleculares
..... 34				
Capítulo 3: Síntesis				
3.1	Materiales y reactivos			
52				
3.2	Síntesis de tetra-n-butilpirogalol[4]areno			
53				
3.3	Caracterización			del
producto.....				56
3.4	Recristalización			del
producto.....				59
3.5	Volumen	real	de	tetra-n-butilpirogalol[4]areno
.....68				
Capítulo	4:			Conclusiones
.....70				
Referencias				
..... 73				

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estructura de un resorcinareno según Michael

Figura 2: Estructura aceptada de un calix[4]areno

Figura 3: Número de publicaciones relacionadas con los calixarenos por año

Figura 4: Estructuras de a) Pirogalol, b) Resorcinol, c) Fenol.

Figura 5: Representación de un calix[4]areno con sus tres secciones

Figura 6: Formas conforméricas para pirogalol[4]areno. Orientación de la corona: a) corona, b) bote, c) silla, d) diamante, e) montura. Orientaciones relativas de los sustituyentes alquilos: f) rccc, g) rcct, h) rctt, i) rtct. Orientación individual de los sustituyentes alquilos: j) axiales, k) ecuatoriales

Figura 7: Cápsula hexamérica formada por moléculas de pirogalol[4]areno. Imagen tomada de Barret, Dale, Rebek.

Figura 8: esquema de ensamble de pirogalol[4]areno a cápsulas hexaméricas en una variedad de solventes no polares, imagen tomada de Rebek, Palmer.

Figura 9: Estructura de tetra-n-butilpirogalol[4]areno luego de la optimización con método MM/PM5 en CAChe[®], vista lateral los hidrógenos han sido omitidos para mayor claridad.

Figura 10: Representación de tetra-n-butilpirogalol[4]areno dividido en dos secciones que aproxima el volumen de su cavidad.

Figura 11: Dibujo de *p*-tertbutilcalix[4]areno

Figura 12: Dímero de tetra-úreacálix[4]areno estabilizado por puentes de hidrógeno, imagen tomada de Lag Cho, Y; Rudkevich, D.

Figura 13: Dimensiones promedio en Å de la cavidad de tetra-n-butilpirogalol[4]areno. Gráficas en CAChe[®]

Figura 14: Escala de densidad electrónica relativa utilizada en el software CAChe[®].

Figura 15: Superficie de densidad electrónica generada en CAChe[®] bajo conceptos MM/PM3: a) tetra-n-butilpirogalol[4]areno vista lateral, b) tetra-n-

butilpirogolol[4]areno vista superior, c) CH_3COOH , d) CH_3COCH_3 , e) CH_3CN , f) H_2O , g) C_6H_6 , h) CCl_4 , i) CH_4 , j) DMF, k) H_2CO , l) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, m) C_2H_4 , n) HCN, o) HCOOH , p) CH_3OH , q) CH_3SH , r) NH_3 , s) PH_3 .

Figura 16: Superficie de densidad electrónica generada en CAChe[®] bajo conceptos MM/PM5: a) tetra-n-butilpirogolol[4]areno vista lateral, b) tetra-n-butilpirogolol[4]areno vista superior, c) CH_3COOH , d) CH_3COCH_3 , e) CH_3CN , f) H_2O , g) C_6H_6 , h) CCl_4 , i) CH_4 , j) DMF, k) H_2CO , l) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, m) C_2H_4 , n) HCN, o) HCOOH , p) CH_3OH , q) CH_3SH , r) NH_3 , s) PH_3 .

Figura 17: Resultados de la optimización de la geometría del complejo molecular formado por una molécula de tetra-n-butilpirogolol[4]areno y una molécula de PH_3 con: a) un puente de hidrógeno, b) dos puentes de hidrógeno, c) cuatro puentes de hidrógeno. Bajo conceptos MM/PM3 en CAChe[®]

Figura 18: Complejo molecular con ácido acético como molécula huésped en CAChe[®]

Figura 19: Complejo molecular tetra-n-butilpirogolol[4]areno – acetonitrilo luego de una optimización MM/PM5 en CAChe[®]

Figura 20: Complejo tetra-n-butilpirogolol[4]areno – benceno luego de una optimización de geometría bajo conceptos MM/PM5 en CAChe[®]

Figura 21: Proceso de síntesis de tetra-n-butilpirogolol[4]areno a partir de pirogolol y butiraldehido con etanol como solvente y ácido clorhídrico como catalizador.

Figura 22: Equipo de reflujo utilizado para la síntesis de tetra-n-butilpirogolol[4]areno.

Figura 23: Producto del proceso de síntesis: a) sólido obtenido luego de la filtración por gravedad luego del lavado, tetra-n-butilpirogalol[4]areno, b) lavado del sólido obtenido en solución alcohólica al 50%.

Figura 24: espectro UV-Visible de la molécula de tetra-n-butilpirogalol[4]areno en concentración de $1.4 \cdot 10^{-4} \text{M}$

Figura 25: Espectro UV-Visible de tetra-n-butilpirogalol[4]areno generado en CAChe[®] bajo conceptos MM/PM5

Figura 26: Diagrama ORTEP de tetra-n-butilpirogalol[4]areno mostrando 3 moléculas de acetona y agua de cristalización. Los elipsoides representan a carbonos y oxígenos con el 50% de probabilidad, mientras que los átomo de hidrógeno son esferas.

Figura 27: Gráficas en PLATON[®] de la molécula tetra-n-butilpirogalol[4]areno mostrando la celda unitaria.

Figura 28: Gráfica en PLATON[®] del empaquetamiento de tetra-n-butilpirogalol[4]areno en placas estabilizadas por puentes de hidrógeno. Las moléculas de tetra-n-butilpirogalol[4]areno se encuentran en negro, con sus oxígenos de color rojo y sus hidrógenos blancos. Mientras que las moléculas de solvente están en verde, con sus oxígenos en azul y sus hidrógenos en amarillo para identificar mejor los puentes de hidrógeno y sus conexiones entre moléculas de solvente y de tetra-n-butilpirogalol[4]areno.

Figura 29: Gráfico en PLATÓN[®] en donde se observa el empaquetamiento de tetra-n-butilpirogalol[4]areno en placas orientadas cabeza-cabeza, cola-cola. No se observa canales entre secciones hidrofóbicas.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Calix[4]arenos sintetizados y rendimiento de reacción

Tabla 2: Energías mínimas de conformación con método MM/PM3 y MM/PM5.

Tabla 3: Distancias interatómicas selectas y volúmen de tetra-n-butilpirogalol[4]areno bajo conceptos MM/PM3.

Tabla 4: Distancias interatómicas selectas y volumen de tetra-n-butilpirogalol[4]areno bajo conceptos MM/PM5.

Tabla 5: Distancias máximas calculadas, optimizadas bajo conceptos MM/PM3 y MM/PM5

Tabla 6: Energías finales de conformación para complejos moleculares, junto con un cálculo del diferencial de energía para formarlo, calculados bajo conceptos MM/PM3.

Tabla 7: Energías finales de conformación para complejos moleculares, junto con un cálculo del diferencial de energía para formarlo, calculados bajo conceptos MM/PM3.

Tabla 8: Distancia, fuerza y orden de enlace de las interacciones débiles PyAr--huésped después de una optimización de geometría MM/PM3, junto con un diagrama de la estructura del compuesto final

Tabla 9: Distancia, fuerza y orden de enlace de las interacciones débiles PyAr--huésped después de una optimización de geometría MM/PM3, junto con un diagrama de la estructura del compuesto final

Tabla 10: Porcentaje de rendimiento de la reacción de síntesis de tetra-n-butilpirogalol[4]areno en diferentes solventes.

Tabla 11: Análisis cristalográfico de tetra-n-butilpirogalol[4]areno (*p1bar*)

Tabla 12: Geometría de los enlaces de hidrógeno presentes en la estructura cristalina del tetra-n-butilpirogalol[4]areno. Distancia expresada en Å y ángulos en grados y código de simetría.

Tabla 13: Valores de distancias del tetra-n-butilpirogalol[4]areno. Las unidades están expresadas en Å y Å³ para el volumen

CAPÍTULO 1

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

1.1 Antecedentes históricos

Los primeros reportes sobre la existencia de macromoléculas del tipo calixareno se dieron en 1872, cuando Adolf von Baeyer, premio Nobel de química en 1905, reportó en un estudio general acerca de la formación de productos derivados del fenol, que la adición de ácido sulfúrico concentrado a una mezcla de benzaldehído y resorcinol resultó en un producto rojizo que se vuelve violeta en solución alcalina (1).

Años después, Albert Michael determinó la correcta composición del producto formado, y con estos datos concluyó que el compuesto se formaba por una combinación de igual número de moléculas de benzaldehído y resorcinol, seguida por una pérdida de un mismo número de moléculas de agua (2). Debido a las propiedades físicas del producto, en aquella época no se pudo estimar un peso molecular adecuado, Michael proporcionó una posible estructura del compuesto que se muestra en la figura 1. Tras investigaciones posteriores, tal estructura sería descartada.

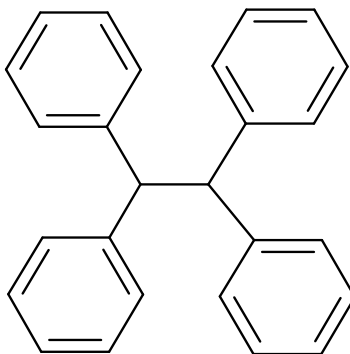


Figura 7: Estructura de un resorcinareno según Michael (2).

En 1940, Joseph B. Niederl y Hans J. Vogel, estudian estas reacciones de condensación y llegan a la conclusión que la proporción a ser usada entre aldehídos y resorcinol debe ser 4:4. Proponen también la estructura, actualmente aceptada de un calixareno, que se muestra en la figura 2, con dos elementos variables: R_1 y R_2 ; que pueden representar a varios sustituyentes con diferentes características y tamaños (3).

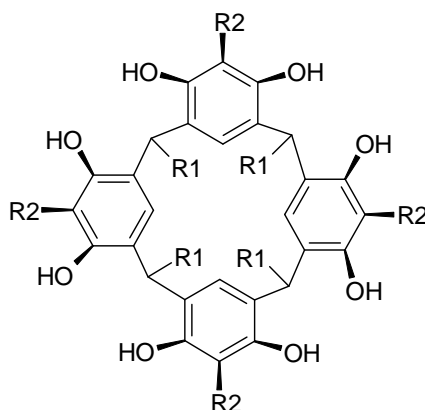


Figura 8: Estructura aceptada de un calix[4]areno

El nombre IUPAC oficial para la estructura en la figura 2, con el sustituyente R_1 representando a un grupo alifático y el sustituyente R_2 a un hidrógeno es: 2,8,14,20-tetraalquilpentaciclo[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]octacos-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodeceno-4,6,10,12,16,18,22,24-octol. A partir de esto, David Gutsche (4), introduce el término *calixarenos* en 1989, para referirse a este tipo de oligómeros obtenidos a partir de reacciones de condensación. Llamando al compuesto de la figura 2 como calix[4]resorcinareno. El término surgió en gran parte debido a la forma que presenta el tetrámero de esta familia de compuestos, el que puede adoptar

una conformación similar a un recipiente (4). Esta familia de compuestos, a pesar de ser conocida por más de 50 años, ha ganado su mayor atención en las últimas décadas. Esto es evidente al examinar la cantidad de publicaciones científicas por año dedicadas a su estudio, representadas en la figura 3. Las publicaciones empiezan en el siglo XIX con las investigaciones de von Baeyer, continuando a inicios del siglo XX con investigaciones dirigidas por Baekeland, y hasta alrededor de 1940 con un crecimiento casi nulo. No es hasta 1970 cuando varios grupos de investigación alrededor del mundo, entre los que estaban los liderados por Kämmerer, Andreetti y Gutsche, contribuyen al crecimiento de la curva (5).

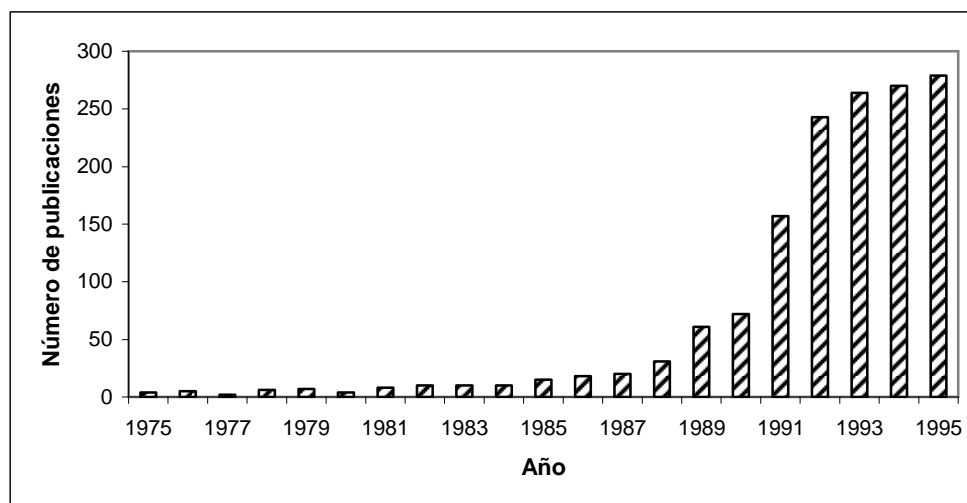


Figura 9: Número de publicaciones relacionadas con los calixarenos por año⁵

1.2 Calixarenos

Los calixarenos son moléculas llamadas macrociclos que se forman mediante una reacción de condensación entre un aldehído y fenol, resorcinol o pirogalol, cuyas estructuras se encuentran en la figura 4. Se conoce como reacción de condensación a la reacción química de formación de nuevos enlaces covalentes que se da a temperaturas mayores a la temperatura ambiental, y en la cual se necesita mantener el volumen de reacción constante.

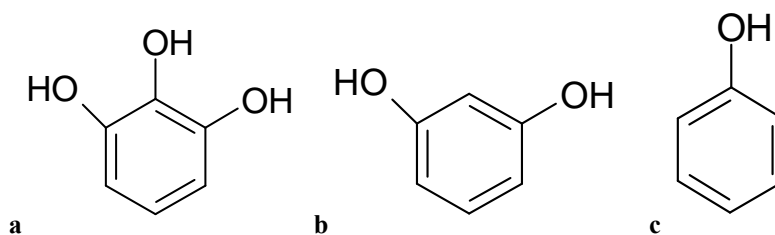


Figura 10: Estructuras de a) Pirogalol, b) Resorcinol, c) Fenol.

El término calixareno se deriva de *cáliz* por la forma de recipiente que estas moléculas presentan, y de la palabra inglesa *arene* que representa a una construcción de moléculas aromáticas. Tienen la forma de una copa y su estructura se puede dividir en 3 secciones como lo muestra la figura 5. Sección superior, caracterizada por la presencia de grupos OH, lo que la hace una sección polar e hidrofílica, además de tener la capacidad de formar varios puentes de hidrógeno intermoleculares. Una sección central en donde se encuentran los anillos aromáticos con la posibilidad de estabilizar moléculas huésped mediante interacciones π , y una sección inferior que puede tener una variedad de sustituyentes alifáticos o aromáticos con grupos funcionales (6).

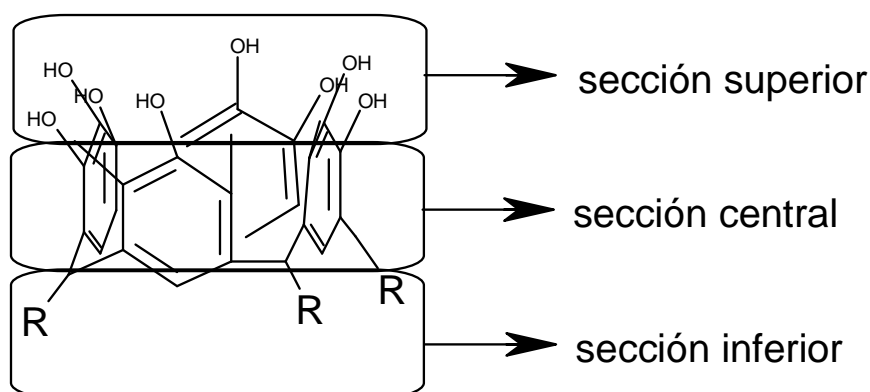


Figura 11: Representación de un calix[4]areno con sus tres secciones

1.3 Nomenclatura

Se expresa primero el número y tipos de sustituyentes que se encuentran en la sección inferior del calixareno, seguido por el nombre de la molécula base en la síntesis: pirogalol, resorcinol o fenol; con el número de unidades aromáticas que se repiten para formar la sección central encerrada en corchetes (7). Así, una molécula que está formada por 4 unidades repetidas a partir de pirogalol y sustituyentes n-butil ubicados en los puentes metilénicos, como se muestra en la figura 2, se llama 2,8,14,20-tetra-n-butilpirogolol[4]areno.

1.4 Síntesis de calixarenos.

La reacción de obtención es catalizada por ácido, y se realiza generalmente calentando los constituyentes, es decir el aldehído y el resorcinol, pirogalol o fenol, en reflujo por varias horas, junto a una mezcla de etanol y HCl (8). Para la preparación del tetra-n-butilpirogolol[4]areno, según Thorsten Gerkensmeier y sus colaboradores, una solución de pirogalol en etanol con HCl concentrado como catalizador se debe combinar gota a gota con 1 equivalente de aldehído en un baño frío. La mezcla luego se debe someter a reflujo durante 24 horas en una atmósfera de argón. Luego de enfriar a temperatura ambiente se recoge el precipitado y se lava con un poco de etanol frío y se lo seca al vacío (9).

Para cada aldehído diferente, existen diferentes condiciones óptimas de reacción para obtener un rendimiento alto. Normalmente, el tetrámero cristaliza luego del reflujo, sin embargo, en algunos casos es necesaria la adición de agua para tratar de aislar producto debido a la insolubilidad del producto en agua (8). La síntesis de resorcin[4]arenos se lleva a cabo con resorcinol (1,3-dihidroxibenceno), pero se puede emplear también pirogalol (1,2,3-trihidroxibenceno) para sintetizar pirogalol[4]arenos o también llamados 5,11,17,23-tetrahidroxiresorcin[4]arenos, dando también buenos

rendimientos del macrociclo (10). En investigaciones previas se han podido obtener mediante la reacción mencionada los compuestos listados en la tabla 1, teniendo en cuenta la nomenclatura R_1 y R_2 de la figura 2.

Tabla 1: Calix[4]arenos sintetizados y rendimiento de reacción (9, 10).

R_1	R_2	Rendimiento (%)
CH ₃	H	73
CH ₃ (CH ₂) ₄	H	77
CH ₃ (CH ₂) ₁₀	H	70
(CH ₃) ₃ CCH ₂	H	75
C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	H	69
NaO ₃ S(CH ₂) ₂	H	40
HO(CH ₂) ₄	H	80
Cl(CH ₂) ₅	H	67
CH ₂ =CH(CH ₂) ₈	H	20
C ₆ H ₅	H	83
2-HOC ₆ H ₄	H	78
3-O ₂ NC ₆ H ₄	H	72
3-H ₃ CSC ₆ H ₄	H	77
4-BrC ₆ H ₄	H	43
4-(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₄	H	28
4-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄	H	99
4-NCC ₆ H ₄	H	52
4-HO ₂ CC ₆ H ₄	H	79
4-H ₂ NC ₆ H ₄	H	No reportado
4-AcHNC ₆ H ₄	H	52
4-H ₃ COC ₆ H ₄	H	93
4-(C ₆ H ₅ O)C ₆ H ₄	H	76

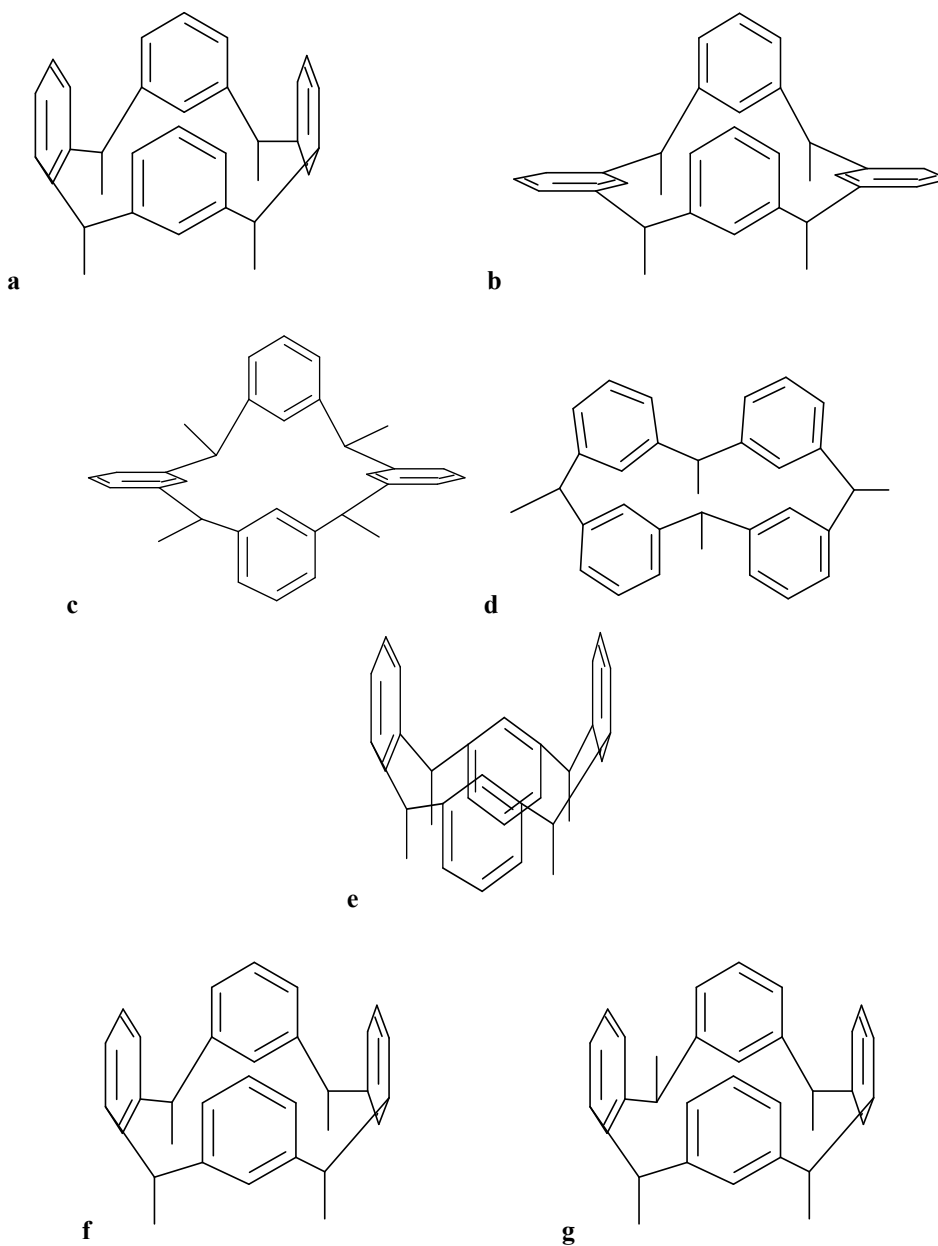
4-HOC ₆ H ₄	H	91
3,4-[(OCH ₂ CH ₂) ₄ O]C ₆ H ₃	H	43
[(CH ₃)S]C	H	34
(C ₅ H ₅)·Fe·(C ₅ H ₄)	H	10
H	CH ₃	90
H	OH	53
CH ₃	OH	72
(CH ₃) ₂ CHCH ₂	OH	53

El capítulo 3 trata sobre la síntesis de tetra-n-butilpirogalol[4]areno, utilizando pirogalol y butiraldehído como reactivos. Esta macromolécula tiene como sustituyente R₁, según la figura 2, a una cadena de tres carbonos y como R₂ un grupo OH. Como lo muestra la tabla 1, dentro de los rendimientos reportados no se encuentra esta macromolécula, el presente proyecto tratará de comprobar la tendencia en cuanto al rendimiento en la síntesis del tetra-n-butilpirogalol[4]areno con respecto a macromoléculas similares estructuralmente como la reportada por Thorsten Gerkenmeier, la última de la lista en la tabla 1, con un rendimiento de 53% (9).

1.5 Formas isoméricas.

La estructura cónica no plana de la molécula de tetra-n-butilpirogalol[4]areno brinda la posibilidad de encontrar la molécula presente en distintas conformaciones isoméricas; se pueden entonces definir ciertos elementos que combinándose determinan el comportamiento estereoquímico y la gran variedad de posibles isómeros conformacionales de la macromolécula, algunas se muestran en la figura 6: la orientación de la corona en el ciclo puede adoptar varias conformaciones, teniendo en cuenta su grupo puntual estas pueden ser: corona (C_{4v}), bote (C_{2v}), silla (C_{2h}),

diamante (C_s), montura (D_{2d}) (11,12); la configuración relativa de los sustituyentes alifáticos en los puentes metilénicos que unen a dos anillos, estos pueden tomar orientaciones cis o trans en combinaciones rccc (todos cis), rctc (cis, trans, cis), rctt (cis, trans, trans) y rtct (trans, cis, trans), teniendo en cuenta a un sustituyente como referencia (r); la configuración individual de los sustituyentes alifáticos en los puentes que unen a dos anillos dentro de la molécula que pueden ser axiales o ecuatoriales.



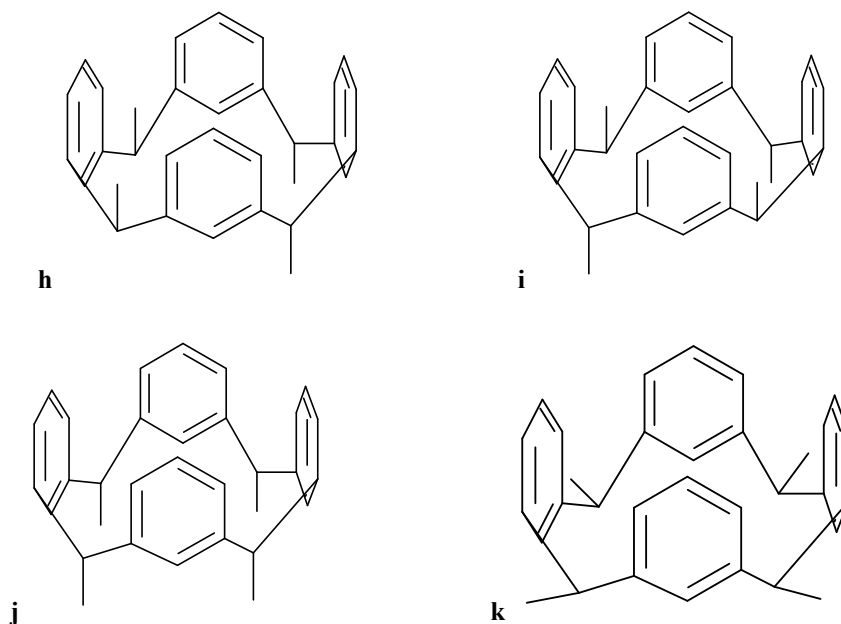


Figura 12: Formas conforméricas para pirogalol[4]areno. Orientación de la corona: a) corona, b) bote, c) silla, d) diamante, e) montura. Orientaciones relativas de los sustituyentes alquilo: f) rccc, g) rccr, h) rctt, i) rtct. Orientación individual de los sustituyentes alquilo: j) axiales, k) ecuatoriales

1.6 Formación de complejos.

Las familias de moléculas de calixareno y de resorcin[4]areno pueden formar cápsulas hexaméricas tanto en solución como en estado sólido guiadas por auto-ensamblaje y empaquetamiento entre moléculas de la misma especie. Estas cápsulas conforman el espacio requerido para una encapsulación de moléculas huéspedes en solución (13).

Los macrociclos de pirogalol[4]areno también forman cápsulas hexaméricas, como las mostradas en la figura 7, en solución de C_6D_6 o $CDCl_3$. A diferencia de las cápsulas hexaméricas formada por resorcinarenos, las cápsulas de pirogalol[4]areno no necesitan moléculas de agua para su ensamble. Se cree además, que el medio apropiado para la formación de estas cápsulas hexaméricas es un medio apolar, en

donde las moléculas de solvente no compitan con las interacciones polares entre macrociclos y el auto-ensamblaje no se vea interferido (14).

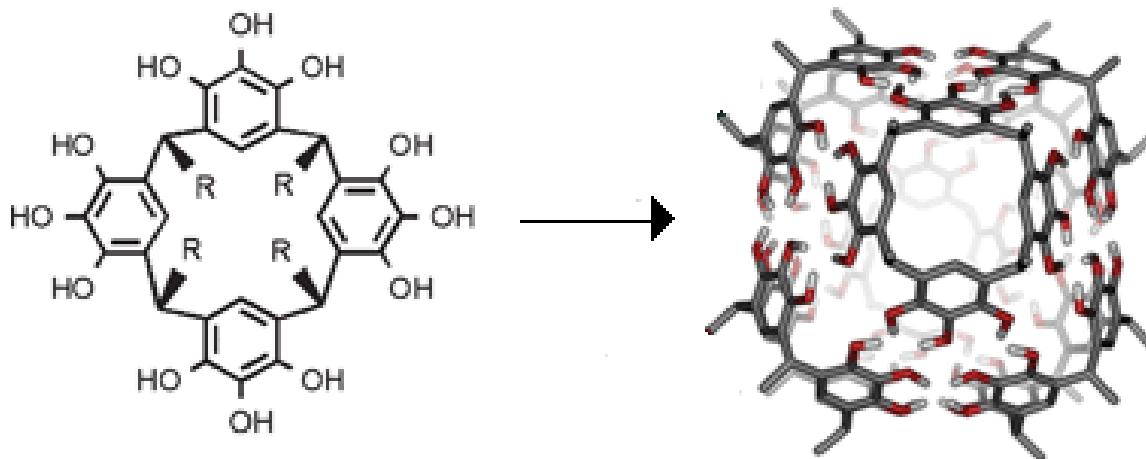


Figura 7: Cápsula hexamérica formada por moléculas de pirogalol[4]areno. Imagen tomada de Barret, Dale, Rebek (15).

En cuanto a la posibilidad de atrapar moléculas huéspedes dentro de la cavidad, investigaciones han demostrado la importancia del número de grupos OH en las estructuras de la familia de pirogalol[4]arenos y resorcin[4]arenos como determinantes en la estructura final de las cápsulas hexaméricas y la afinidad hacia moléculas huéspedes dentro de sus cavidades (16). La naturaleza del sustituyente R_1 en la figura 2 parece no tener un rol importante en determinar la encapsulación de ciertas moléculas, siempre y cuando este sea una cadena alifática, debido a que sustituyentes alifáticos favorecen la estructura rccc mostrada en la figura 6. Su naturaleza lipofílica no influye en los procesos de auto-ensamblaje (16), sin embargo, tiene una influencia directa en la solubilidad del macrociclo en solventes apolares. Según Rebek y Palmer, las moléculas de pirogalol[4]areno con $R_1 = C_{11}H_{23}$ presentan una solubilidad en n-octano de alrededor 60mg/ml debido a la larga cadena lipofílica

en la sección inferior del macrociclo, lo que no sucede con cadenas mas cortas como C_4H_9 (15).

La presencia de doce grupos hidroxilos en la sección superior de un pirogalol[4]areno, facilita la encapsulación de moléculas polares dentro de su cavidad. Aoyama y colaboradores fueron los iniciadores de este tipo de investigación (17). Cada sitio en donde un grupo hidroxilo está presente, se trata de un posible sitio de conexión fija hacia la molécula huésped, beneficiando a moléculas que tengan características de polaridad adecuada (17). Bajo este concepto, se ha reportado la existencia de puentes de hidrógeno entre la cavidad de un pirogalol[4]areno con moléculas polares como el agua (18). Según Avram y Cohen, las moléculas de pirogalol[4]areno con sustituyentes R_1 de $C_{11}H_{23}$ forman agregados moleculares en solución de $CDCl_3$ que se desensamblan en presencia de metanol, un solvente que participa en la formación de puentes de hidrógeno (16), lo que impide la encapsulación del solvente menos polar debido a que el metanol interrumpe los enlaces intermoleculares convirtiendo las cápsulas hexaméricas en sus respectivos monómeros. Luego de una titulación con metanol, se demostró que se necesita mayor cantidad de metanol para desensamblar las conformaciones hexaméricas de pirogalol[4]areno en relación al resorcin[4]areno. Lo que demuestra la mayor estabilidad de las cápsulas hexaméricas formadas con pirogalol, y pone en evidencia la necesidad de evitar competencia en cuanto a interacciones polares para promover una formación de complejos moleculares (16).

Sin embargo, los puentes de hidrógeno no constituyen la única posible interacción entre la cavidad y una molécula huésped. Las investigaciones realizadas por Rebek y Palmer muestran la capacidad de estas cápsulas hexaméricas para encapsular hasta cinco moléculas de solvente apolar como n-octano por ejemplo, poniendo en

evidencia interacciones π como las responsables de este comportamiento, como lo muestra la figura 8. Las fuerzas de atracción CH- π presentes están entre las más débiles, por lo que la encapsulación no se lleva a cabo en presencia de mejores opciones de encapsulación como lo sería una molécula de agua, alcohol y un solvente polar que favorezcan la formación de puentes de hidrógeno (15).

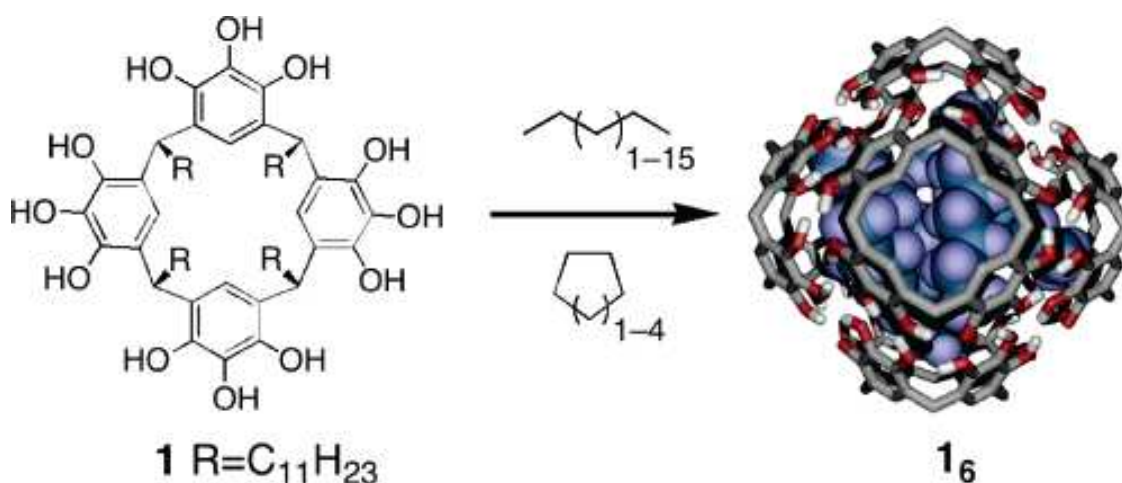


Figura 8: esquema de ensamble de pirogalol[4]areno a cápsulas hexaméricas en una variedad de solventes no polares, imagen tomada de Rebek, Palmer (16).

La encapsulación de ciertas moléculas de solvente ha sido probada mediante técnicas de NMR en solución y aparece como un comportamiento generalizado para la serie homóloga de alcanos desde C_5H_{12} hasta $C_{20}H_{42}$. Para moléculas pequeñas como C_5H_{12} hasta seis moléculas se han observado formando parte de la encapsulación, mientras que para moléculas más grandes como $C_{12}H_{26}$ se observan hasta tres moléculas dentro de la cavidad. La encapsulación aparece en el análisis de NMR en solución como una serie de señales en la región alta del espectro, representando a la cantidad de grupos de H encapsulados en la cavidad, es decir, una señal para cada grupo de H pertenecientes a un mismo carbono que permanece dentro de la cavidad de la sección superior (16).

El presente proyecto se ocupará también de un estudio comparativo entre interacciones polares y no polares entre la cavidad de la sección superior del tetra-n-butilpirogalol[4]areno con moléculas huésped que presentan distintas características de polaridad, como ácidos orgánicos, aminas, alcoholes, y compuestos aromáticos. Se usa el software CAChe[®] para simular estas interacciones con el fin de establecer una guía de experimentación acerca de solventes que se puedan utilizar y que no interfieran en el proceso de encapsulación de otras moléculas de interés. Además, se identificarán las moléculas que serán propensas a una encapsulación mediante interacciones intermoleculares.

CAPÍTULO 2

ESTUDIO COMPUTACIONAL

En la actualidad, uno de los campos más importantes de investigación en química es el estudio de sistemas macromoleculares que incluyen el uso de interacciones no covalentes para el ensamblaje de estructuras muy bien definidas que juegan papeles importantes especialmente en procesos biológicos (19). Este tipo de sistemas incluyen complejos moleculares como la interacción entre el tetra-n-butilpirogalol[4]areno y

una molécula huésped, así como también sistemas proteína-sustrato, aglomerados moleculares, o simplemente interacciones entre la molécula y su medio. Resulta entonces crucial examinar las interacciones entre la molécula de estudio y el ambiente que la rodea. Para este propósito, los métodos computacionales han resultado ser el primer paso en la investigación de propiedades moleculares químicas y físicas. La presente investigación trata de analizar las interacciones que la molécula de tetra-n-butilpirogalo[4]areno puede desarrollar con sus alrededores, como son moléculas de solvente o la posible formación de complejos estabilizados mediante puentes de hidrógeno o interacciones π .

2.1 Introducción

El análisis computacional representa el punto de partida para procesos experimentales como síntesis y caracterización de sustancias, así como una manera de explorar reacciones o explicar observaciones experimentales. En el estudio computacional de la química se pueden diferenciar áreas específicas: la representación de átomos y moléculas, optimización de geometrías y cálculos de calores de formación; almacenamiento, organización y búsqueda de datos sobre entidades químicas (e.g.: Bases de datos). El cálculo se basa en la estructura teórica de la ecuación de Schrödinger [1] para el átomo de hidrógeno con sus respectivas modificaciones para sistemas multielectrónicos.

$$\hat{H}\Psi(x, y, z) = E\Psi(x, y, z)$$

$$\text{donde : } \hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m} [\nabla_e^2 + \nabla_n^2] + V \quad [1]$$

En donde el operador Hamiltoniano (\hat{H}) consta de dos partes: la primera que expresa la energía cinética de los cuerpos involucrados (electrones y núcleo) y la segunda que expresa la energía potencial a la que el sistema está expuesto. En la práctica, no se usa el operador Hamiltoniano completo para un sistema molecular aislado. El Hamiltoniano completo incluye términos que representan la energía cinética del núcleo y de los electrones, las interacciones entre las partículas cargadas, y todas las interacciones debido a momentos magnéticos de espín y movimientos orbitales del núcleo y los electrones; así como también términos que expresan el cambio de masa que una partícula móvil experimenta debido a efectos relativísticos. El Hamiltoniano resultante es demasiado complicado para trabajar, es por eso que usualmente los efectos relativísticos son ignorados, se realiza la aproximación de Born - Oppenheimer para remover el término cinético del núcleo y las interacciones magnéticas se ignoran (20). Estas aproximaciones representan la primera fuente de error cuando se comparan propiedades medidas físicamente y propiedades predichas por los cálculos. El Hamiltoniano resultante de estas aproximaciones se muestra en la ecuación [1].

La resolución de [1] para sistemas atómicos y moleculares sigue tres pasos básicos: describir el operador \hat{H} para el sistema, seleccionar funciones matemáticas que representarían Ψ en [1], y resolver el sistema de ecuaciones encontrando puntos mínimos (20). La evolución de métodos computacionales para llevar a cabo estos pasos ha resultado en dos métodos principales: *ab initio* y semiempíricos.

El término *ab initio*, que significa “desde el comienzo” se usa para describir cálculos en los que los tres pasos antes mencionados se realizan de forma explícita. El método *ab initio* más comúnmente usado para átomos o moléculas es SCF (*Self-Consistent Field*) (20). Para escoger funciones matemáticas que sean capaces de satisfacer la resolución de [1] varias teorías han sido desarrolladas y puestas a prueba basándose principalmente en el costo de cómputo que representen, además de brindar resultados cercanos a las observaciones experimentales. Evaluar estos sistemas de ecuaciones es el cuello de botella de los métodos *ab initio*, es por ello que resultan imprácticos para sistemas que no sean pequeños (20).

Algunos paquetes computacionales realizan cálculos *ab initio* en donde el problema central es la evaluación de cientos de integrales de la forma más eficiente posible, tarea que se facilita expresando a los orbitales atómicos como una combinación lineal de orbitales Gaussianos de forma [2]. La ventaja del uso de orbitales del tipo Gaussiano es que el producto de dos funciones Gaussianas es otra Gaussiana que esta en el centro de sus dos funciones precedentes, simplificando las integrales de la resolución de la ecuación de Schrödinger [1] (25).

$$e^{-\alpha r^2} \quad [2]$$

En contraste, los métodos semiempíricos no resuelven explícitamente las integrales resultantes de [1], sino que utilizan teorías como la teoría extendida de Hückel, que no son cálculos rigurosos ya que combinan los cálculos teóricos con parámetros ajustados de datos experimentales (20). Los datos experimentales usados para los métodos semiempíricos provienen de análisis espectroscópicos o propiedades físicas como potenciales de ionización, por ejemplo (25). A pesar de todas estas aproximaciones y datos preestablecidos, el tiempo de cálculo sigue siendo un

problema. De todas formas, los métodos semiempíricos son lo suficientemente rápidos y precisos para la aplicación a sistemas moleculares grandes.

En consecuencia, algunos métodos semiempíricos se han vuelto populares; en gran parte gracias a la rapidez relativa de los cálculos, como a su precisión útil en investigación química. Comparaciones de los métodos *ab initio* y semiempíricos han demostrado que para calores de formación de sistemas para los cuales los métodos semiempíricos fueron parametrizados, la precisión de los métodos semiempíricos es comparable con los resultados obtenidos en una base *ab initio* (21).

Actualmente existe gran interés en el estudio teórico de sistemas macromoleculares. Para este propósito, los métodos MM (*Molecular Mechanics*) y métodos semiempíricos son los más usados. Los métodos semiempíricos emplean aproximaciones para acelerar la solución a las ecuaciones de Rotan-Hall, además sustituyen las integrales multielectrónicas con soluciones empíricas, estas aproximaciones limitan la precisión de los métodos, particularmente al tratar sistemas que no se encontraron presentes en la parametrización inicial (19).

Entre los métodos semiempíricos más usados están MNDO (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*), AM1 (*Austin Model 1*) y PM3 (*Parametric Method 3*). Estos métodos representan distintas parametrizaciones del modelo NDDO (*Neglect of Diatomic Difference Overlap*) y se diferencian entre sí, principalmente por su tratamiento a la función de repulsión entre núcleos (19).

Una preocupación al aplicar los métodos semiempíricos a problemas macromoleculares está en el hecho que estos métodos fueron parametrizados para reproducir propiedades moleculares en lugar de intermoleculares. En los últimos años, se han concentrado esfuerzos en mejorar el tratamiento de los parámetros de repulsión entre núcleos que juegan un papel importante en la reproducción de los datos

experimentales. La estabilización intermolecular, debido a asociaciones moleculares ha demostrado ser difícil de modelar con precisión usando métodos semiempíricos. El modelo debe evitar llegar a extremos de sobrestimar las fuerzas intermoleculares o de subestimarlas (22).

La parte computacional del proyecto se la llevó a cabo con el software CAChe[®] 5.0 de Fujitsu America Inc (23). Los métodos químico-cuánticos de CAChe[®] facilitan el estudio de propiedades termodinámicas y la predicción de propiedades físicas y químicas, utilizando métodos semiempíricos que basan sus aproximaciones en bases de datos previamente creadas para cada elemento. Para cálculos electrónicos moleculares, CAChe[®] emplea en sus métodos semiempíricos la Teoría Extendida de Hückel para todos los elementos de la tabla periódica, ZINDO (*Zerner's Intermediate Neglect of Differential Overlap*) para las aproximaciones de espectros UV-Visible, MOPAC (*Molecular Package*) desarrollado por Michael Dewar para cálculos electrónicos de todos los elementos de la tabla periódica, con una variedad de parámetros como PM3, PM5, AM1, MNDO, etc (24).

Para el presente proyecto se realizó una optimización de geometría y se generó una superficie de densidad electrónica para las moléculas de interés: tetra-n-butilpirogalol[4]areno y moléculas huésped de distintas características de polaridad junto con un análisis de calores de formación. Además, se simularon interacciones débiles, puentes de hidrógeno o interacciones π , entre la cavidad superior de tetra-n-butilpirogalol[4]areno y las moléculas huésped para formar un complejo macromolecular que luego fue sometido a una nueva optimización de geometría. Todo bajo conceptos MM/PM3 y MM/PM5.

2.2 PM3.

Varios métodos semiempíricos han sido derivados teniendo como punto de partida un mismo marco teórico como la consideración NDDO, entre ellos los métodos AM1 y MNDO, que se diferencian entre sí por la presencia de funciones Gaussianas radiales en AM1 que modifican el término de repulsión entre núcleos (25). AM1 fue diseñado para corregir fallas en MNDO, como la falta de puentes de hidrógeno en sus aproximaciones. PM3 fue diseñado como una versión más precisa que AM1, generando un menor error promedio con relación a los calores de formación en estado gaseoso (26). El método PM3 utiliza 18 parámetros para cada elemento, y 11 para el hidrógeno, debido a la ausencia de parámetros para la descripción de orbitales p (25). En cuanto a la geometría molecular, PM3 demuestra reproducir con más precisión la conformación final de algunos sistemas, por ejemplo el agua en donde el ángulo formado por sus puentes de hidrógeno (HO--H) está comprobado en ser 180° (26). De todos los métodos predecesores (AM1, MNDO), PM3 es el único que pronostica un ángulo casi lineal de estos puentes de hidrógeno en la geometría optimizada. En general, los errores en las longitudes de enlace son reducidos, y los errores en el cálculo de distancias interatómicas son reducidos significativamente (26). Para el método PM3, la expresión para la repulsión de núcleos esta dada por la ecuación [3]

$$V_{nn}(A, B) = V_{nn}^{MNDO}(A, B) + \frac{Z'_A Z'_B}{R_{AB}} \left(\sum_k a_{kA} e^{-b_{kA}(R_{AB}-C_{kA})^2} + \sum_k a_{kB} e^{-b_{kB}(R_{AB}-C_{kB})^2} \right)$$

donde [3]

$$V_{nn}^{MNDO}(A, B) = Z'_A Z'_B \langle S_A S_B | S_A S_B \rangle (1 + e^{-\alpha_A R_{AB}} + e^{-\alpha_B R_{AB}})$$

]

La repulsión entre núcleos es proporcional al producto de las cargas nucleares, Z_A y Z_B , e inversamente proporcional a la distancia que los separa, R_{AB} . Esta expresión tiene la característica de incluir parámetros como los términos α_A y α_B en la ecuación, que forman parte de la repulsión de núcleos que es modificada para cada nueva versión de modelos derivados de NDDO.

2.3 PM5

Para mejorar la precisión y la consistencia energética en los métodos basados en NDDO previamente desarrollados como AM1 y PM3, se han propuesto modificaciones al grupo de parámetros iniciales en el desarrollo del método. Una de estas modificaciones es el empleo de funciones Gaussianas especiales PDDG (*Pairwise Distance Directed Gaussians*) para introducir información acerca de grupos funcionales presentes en la molécula en el término que representa la función CRF (*Core Repulsión Function*), la repulsión entre núcleos de distintos átomos en el sistema estudiado. Para el método PM5 se utilizan hasta 19 y 20 parámetros para representar cada elemento, junto con la información de grupos funcionales (26).

Además de la presencia de estas funciones especiales, el método PM5 consta además de parámetros extras que lo separan de su predecesor PM3, este parámetro es el α_{AB} que va junto a los parámetros α_A y α_B en la ecuación [3] y que se refiere a la repulsión entre núcleos de dos átomos distintos (27). Los métodos PDDG y PM5 son muy recientes, y por lo tanto, su desempeño al tratar interacciones intermoleculares no se ha probado eficientemente y continúa estudiándose (19). El método PM5, utiliza también datos experimentales distintos a los usados por sus predecesores para lograr

una parametrización más efectiva de cada átomo, estos datos son la masa atómica de su isótopo más abundante y la energía de atomización (27).

2.4 Optimización de geometría y cálculo de energía final de conformación.

Se optimizó la geometría de varias moléculas que pueden potencialmente formar complejos con el tetra-n-butilpirogalol[4]areno gracias a la formación de interacciones débiles, ya sean puentes de hidrógeno con los grupos OH de su sección superior, o interacciones π - π o σ - π por efecto de los anillos aromáticos de su sección central.

La energía final de conformación, equivalente al calor de formación, se calculó en base a la geometría optimizada en el software CAChe[®] mediante métodos MM/PM3 y MM/PM5. Como los resultados de una optimización de geometría molecular para todo método que utilice los conceptos MM dependen directamente de la posición inicial de los átomos involucrados, se generó un solo archivo previo a la optimización con cada método. De esta manera los resultados energéticos pueden ser comparados, pues tienen los mismos parámetros atómicos iniciales.

La tabla 2 muestra los resultados obtenidos luego de la optimización respectiva para cada una de las moléculas, huéspedes potenciales en la cavidad de tetra-n-butilpirogalol[4]areno, en la segunda columna y tercera columna se expresan los resultados del cálculo de la energía final de conformación para los métodos MM/PM3 y MM/PM5, respectivamente, en unidades de kJ/mol.

Tabla 2: Energías mínimas de conformación con método MM/PM3 y MM/PM5.

Molécula	Energía final de	Energía final de
	conformación calculada	conformación calculada
	con MM/PM3	con MM/PM5
	kJ/mol	kJ/mol
CH ₃ CH ₂ OH	-238,0181368	-224,5703424
CH ₃ OH	-217,1341192	-198,9525472
CH ₃ COCH ₃	-223,2615872	-215,7236928
CH ₂ O	-142,6802576	-114,1328256
CH ₃ SH	-23,1894016	-15,9707464
HCN	137,804224	126,8053248
NH ₃	-12,8603608	-38,9438352
PH ₃	0,928848	10,1579152
CH ₃ COOH	-426,9462384	-421,0133264
CHOOH	-377,1696088	-350,7183608
H ₂ O	-223,563672	-214,7316664
DMF	-179,531256	-157,06736
CH ₃ CN	97,3043592	84,2481872
C ₆ H ₆	97,8466056	92,7617904
CCl ₄	-108,7304448	-101,798812
C ₂ H ₄	69,489964	63,1336312
CH ₄	-54,4982736	-41,7847712

2.5 Dimensiones de moléculas potenciales huésped y volumen

aproximado de tetra-n-butipirogalol[4]areno:

Para aproximar las dimensiones y volumen de tetra-n-butilpirogalol[4]areno se partió de la geometría optimizada en MM/PM3 y MM/PM5, midiendo distancias interatómicas. Para el cálculo del volumen de la cavidad, la molécula se aproximó a un sólido dividido en 2 secciones en forma de frustum piramidal como lo indica la

figura 10. Según la figura 9, la primera entre C54 y H60, la región hidrofílica de la molécula. La segunda sección entre C51 y C54, en donde se ubican los anillos aromáticos.

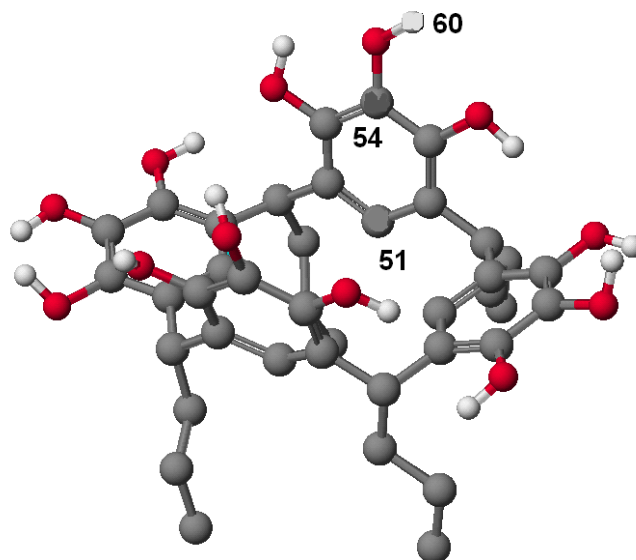


Figura 9: Estructura de tetra-n-butilporfiralol[4]areno luego de la optimización con método MM/PM5 en CAChe®, vista lateral los hidrógenos han sido omitidos para mayor claridad.

Se puede aproximar entonces el volumen interno de cada frustum piramidal utilizando [4]. Donde A_1 es el área de una de las bases del frustum piramidal que conforma cada sección, A_2 al área de la segunda base y H a la altura perpendicular de base a base en cada sección (28).

$$V = \frac{1}{3} (A_1 + A_2 + \sqrt{A_1 A_2} \cdot H) \quad [4]$$

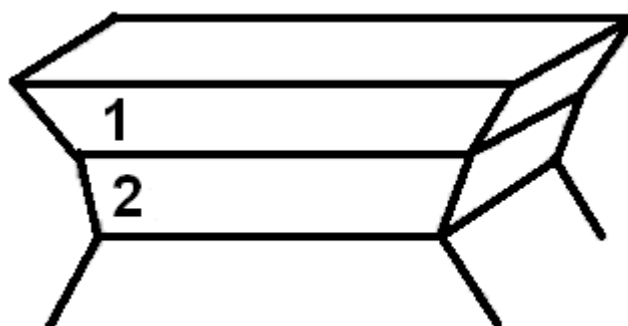


Figura 10: Representación de tetra-n-butilporfiralol[4]areno dividido en dos secciones que aproxima el volumen de su cavidad.

Las dimensiones de la molécula de tetra-n-butilpirogalol[4]areno se basan en radios de Van der Waals calculados en base a la optimización geométrica realizada en CAChe[®] con métodos MM/PM3 y MM/PM5 y se expresan, junto con los volúmenes calculados para cada sección en las tablas 3 y 4.

Tabla 3: Distancias interatómicas selectas y volumen de tetra-n-butilpirogalol[4]areno (MM/PM3).

		Distancia (Å)									
sección 1	H	C41---O42	1,3808	$H_{\text{prom}} =$	1,3780	Å	$V_1 =$				
		C54---O55	1,3744								
		C67---O68	1,3785								
		C6---O7	1,3783								
	A ₁	O68---O7	6,8441	$A_1 =$	90,944	Å ²		86,781			
		O42---O55	13,287								
A ₂	C67---C6	6,0470	$A_2 =$	64,147	Å ²	Å ³					
	C41---C54	10,608									
sección 2	H	C3---C6	2,7744	$H_{\text{prom}} =$	2,7797		Å		$V_2 =$		
		C64---C67	2,7863								
		C51---C54	2,7747								
		C38---C41	2,7836								
	A ₁	C67---C6	6,0470	$A_1 =$	64,147	Å ²	66,329				
		C41---C54	10,608								
A ₂	C51---C38	4,7102	$A_2 =$	24,542	Å ²	Å ³					
	C64---C3	5,2104									
								$V_{\text{total}} =$	153,11	Å ³	

Tabla 4: Distancias interatómicas selectas y volumen de tetra-n-butilpirogalol[4]areno (MM/PM5).

		Distancia (Å)						
Sección 1	H	C41---O42	1,3526	$H_{\text{prom}} =$	1,3537	Å	$V_1 =$	
		C54---O55	1,3546					
		C67---O68	1,3537					
							67,701	Å ³

		C6---O7	1,3541				
A₁		O68---O7	5,2342	A₁ =	68,373	Å²	
		O42---O55	13,062				
A₂		C67---C6	5,0477	A₂ =	53,134	Å²	
		C41---C54	10,526				
H		C3---C6	2,7773	H_{prom} =	2,7796	Å	
		C64---C67	2,7770				
		C51---C54	2,7804				
		C38---C41	2,7836				
Sección 2	A₁	C67---C6	5,0477	A₁ =	53,134	Å²	V₂ = 60,536 Å³
		C41---C54	10,526				
A₂		C51---C38	4,8384	A₂ =	25,719	Å²	
		C64---C3	5,3156				
							V_{total} = 128,237 Å³

En el método MM/PM3 la cavidad molecular presenta un volumen de 153,11 Å^3 , mientras que para el método MM/PM5 el volumen es de 128,237 Å^3 . Atwood y Barbour reportan un volumen interno de aproximadamente 1500 Å^3 para una cápsula hexamérica de iso-butilpirogalol[4]areno, una molécula similar a tetra-n-butilpirogalol[4]areno, lo que equivale a aproximadamente 250 Å^3 por cada cavidad; además reportan un volumen de 235 Å^3 para el *p*-tertbutilcalix[4]areno, molécula en la que se ha reportado encapsulación de metales, mostrado en la figura 11 (29).

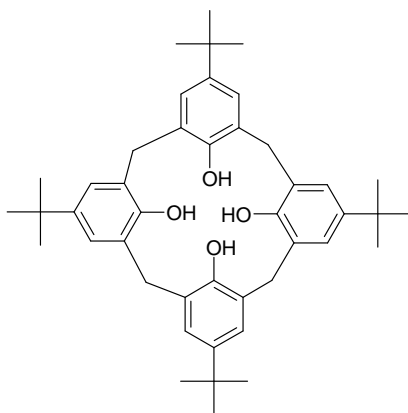


Figura 11: Dibujo de *p*-tertbutilcalix[4]areno

Rebek reporta la encapsulación de benceno en un dímero de calixareno con un volumen cercano a 300 \AA^3 , equivalente a aproximadamente 150 \AA^3 por cavidad (30). Cápsulas hexaméricas de pirogalol[4]areno donde el sustituyente R_1 es una cadena alifática $C_{11}H_{23}$ en las que se ha reportado la encapsulación de varias moléculas de solvente orgánico en su interior, demostrando la habilidad de encapsular sustancias independientemente de su capacidad de formar puentes de hidrógeno con la cavidad superior del pirogalol[4]areno, poseen un volumen interno entre 1200 a 1520 \AA^3 , lo que equivale a un rango de 200 a 250 \AA^3 por cavidad (31). Un compuesto derivado de un calixareno, el tetra-úreacálix[4]areno de la figura 12, forma una cápsula dimérica que posee una cavidad interna con un volumen de aproximadamente 200 \AA^3 (32).

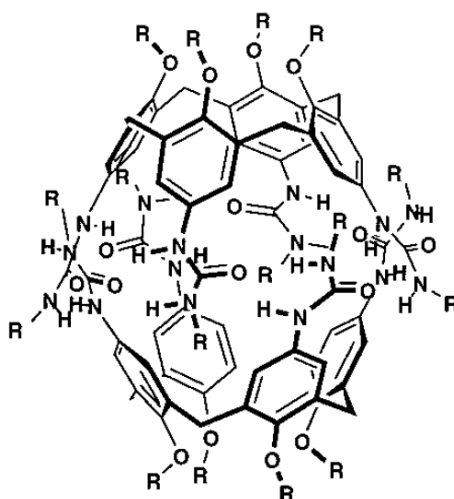
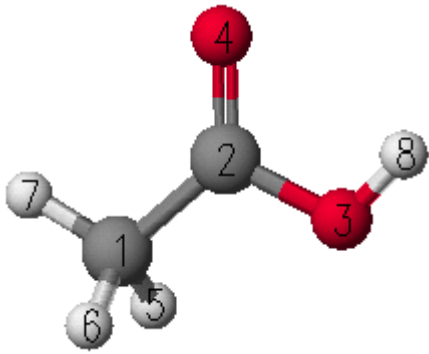
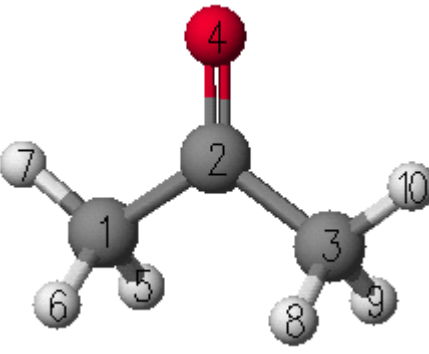
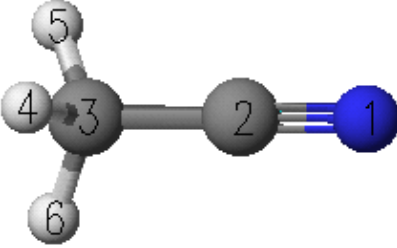


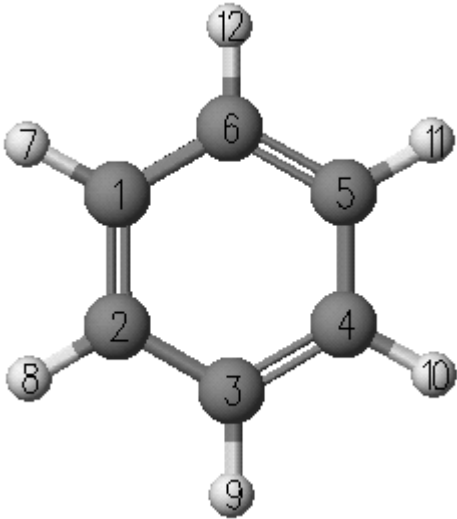
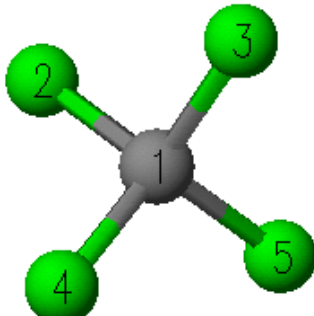
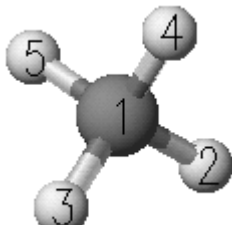
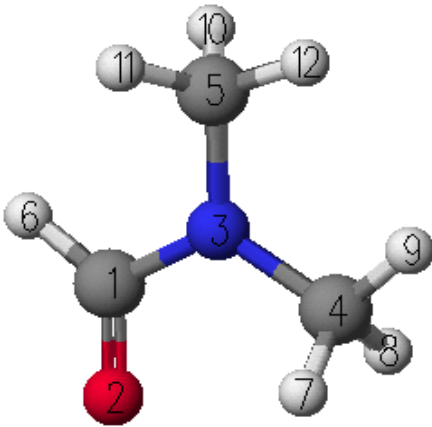
Figura 12: Dímero de tetra-úreacálix[4]areno estabilizado por puentes de hidrógeno, imagen tomada de Lag Cho, Y; Rudkevich, D (32).

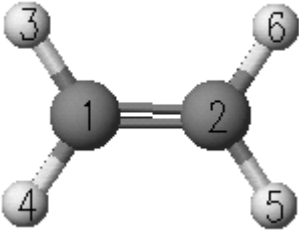
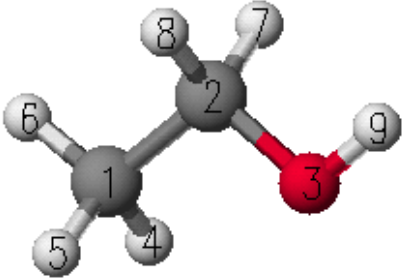
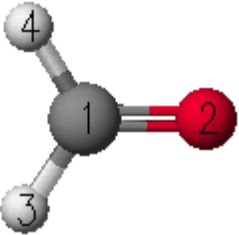

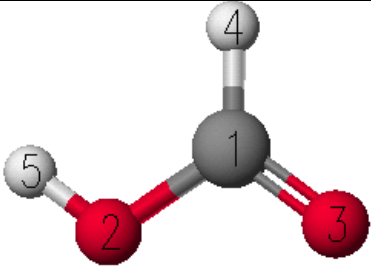
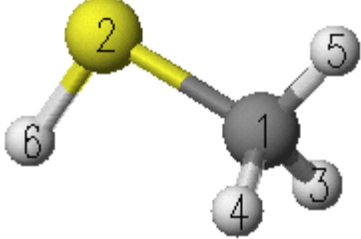
Todos los valores reportados se encuentran cercanos y proporcionales al valor de volumen de la cavidad individual de tetra-n-butilpirogalol[4]areno obtenido con MM/PM3 y MM/PM5. El siguiente paso del estudio computacional fue determinar la posible presencia de interferencias estéricas entre tetra-n-butilpirogalol[4]areno y moléculas huésped. Para descartar estas interferencias, se escogieron distancias interatómicas máximas en cada una de las moléculas que potencialmente formarán un complejo con el tetra-n-butilpieogalol[4]areno, luego de una optimización de

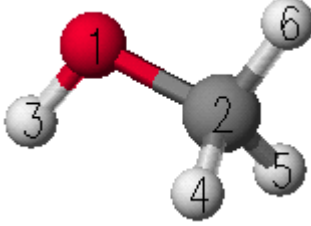
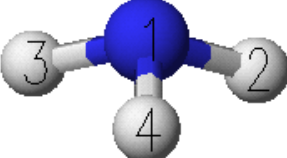
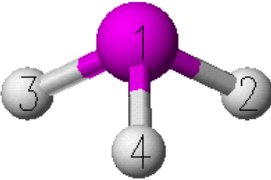

geometría con métodos MM/PM3 y MM/PM5 para realizar una comparación con las distancias interatómicas que presenta el tetra-n-butilpirogalol[4]areno. La tabla 5 expresa las distancias máximas medidas en cada molécula huésped.

Tabla 5: Distancias máximas calculadas, optimizadas bajo conceptos MM/PM3 y MM/PM5

Molécula	Distancias máximas	MM/PM3	MM/PM5
CH ₃ COOH			
	C1---O3 H6---H8	2,40957 3,579141	2,364352 3,563777
CH ₃ COCH ₃			
	C1---C3	2,544589	2,521222
CH ₃ CN			
	C3---N1	2,599581	2,592788

C_6H_6		H9---H12	4,971854	4,965444
CCl_4		Cl3---Cl4	2,851605	2,84146
CH_4		H4---H3	1,774522	1,788913
DMF		H6---H9	4,265223	4,240218
		O2---C5	3,596558	3,605237

C_2H_4	
	C1---C2 1,321878 1,310627
CH_3CH_2OH	
	C1---O3 2,366192 2,373007
H_2CO	
	C1---O2 1,202188 1,205826
HCN	
	H3---N2 2,226227 2,230913
$HCOOH$	
	O3---H5 2,919925 3,008704
CH_3SH	
	H5---H6 3,312694 3,280573

CH ₃ OH		H6---H3	2,769203	2,824241
NH ₃		H3---H2	1,617445	1,591509
PH ₃		H3---H2	1,985845	1,962246
H ₂ O		H3---H2	1,5181	1,5265

La sección superior del tetra-n-butilpirogalol[4]areno, que es la que podría albergar la molécula con la que formará interacciones débiles, tiene las dimensiones promedio de 10,616 y 6,030 Å mostradas en la figura 13 a y b. De la lista de moléculas estudiadas, las que presentan las dimensiones mayores son: CH₃COOH, C₆H₆ y DMF, ninguna de estas aparece con la posibilidad de una interferencia estérica con la cavidad de la molécula de tetra-n-butilpirogalol[4]areno, por lo que el espacio físico no sería una limitación para la formación de un complejo molecular.

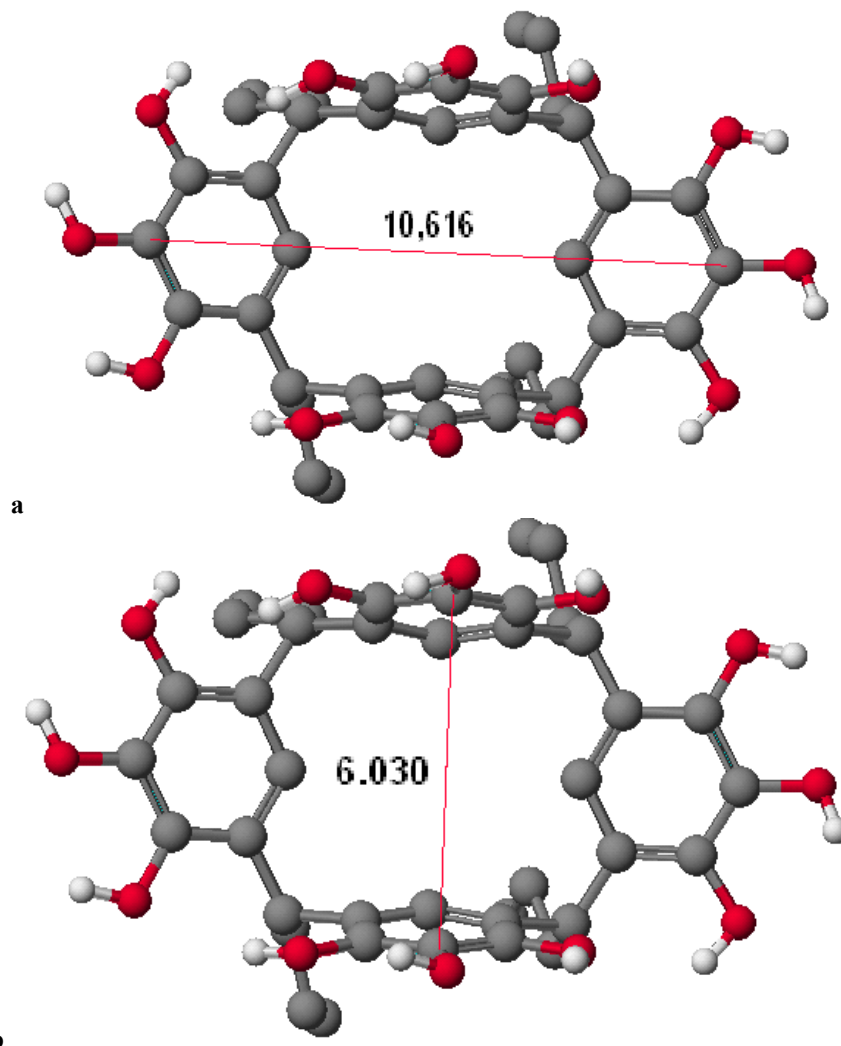


Figura 13: Dimensiones promedio en Å de la cavidad de tetra-n-butilpirogallol[4]areno. Gráficas en CAChe®

2.6 Superficies de densidad electrónica:

La densidad electrónica se refiere a una medida relativa de la carga parcial presente en una región de la molécula, se ve favorecida por átomos electronegativos como el oxígeno. Las superficies de densidad electrónica obtenidas en el software CAChe® utilizan colores para representar carga parcial presente en cada región de la molécula. La escala tiene al color blanco como la región más positiva de la molécula,

llegando al gris, la región más negativa de la superficie. La leyenda de la superficie de densidad electrónica se muestra en la figura 14.

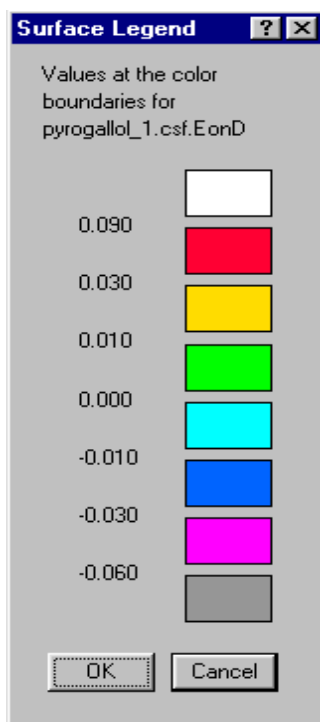
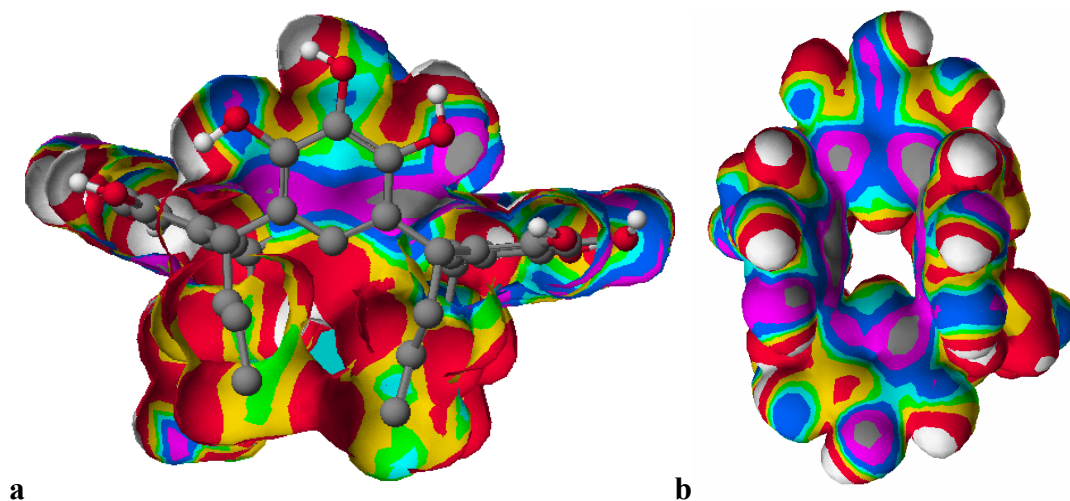


Figura 14: Escala de densidad electrónica relativa utilizada en el software CAChe®.

Se realizó el mapeo de la densidad electrónica para cada una de las moléculas seleccionadas para la formación de complejos con tetra-n-butilpirogalol[4]areno utilizando métodos MM/PM3 y MM/PM5, obteniendo como resultado las superficies mostradas en las figuras 15 y 16.



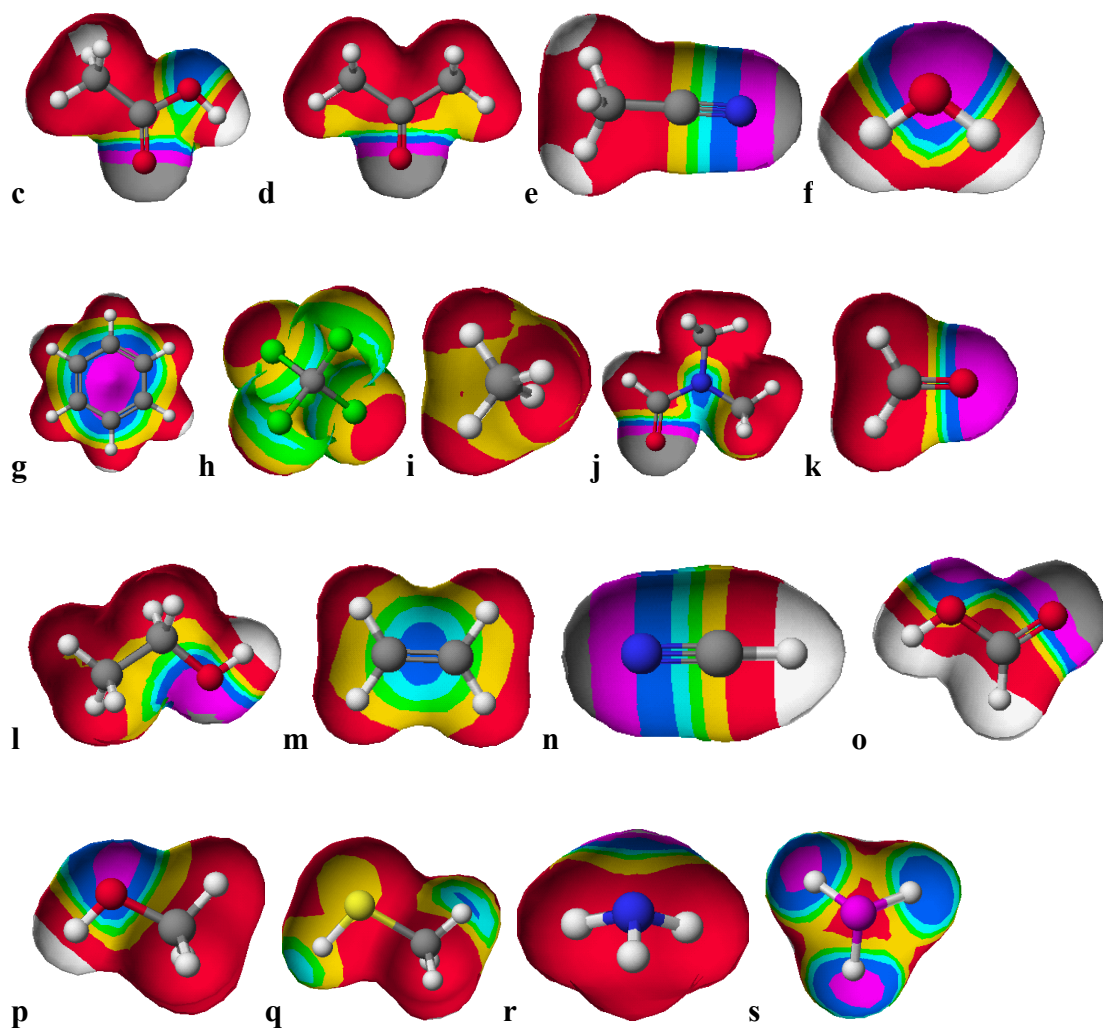
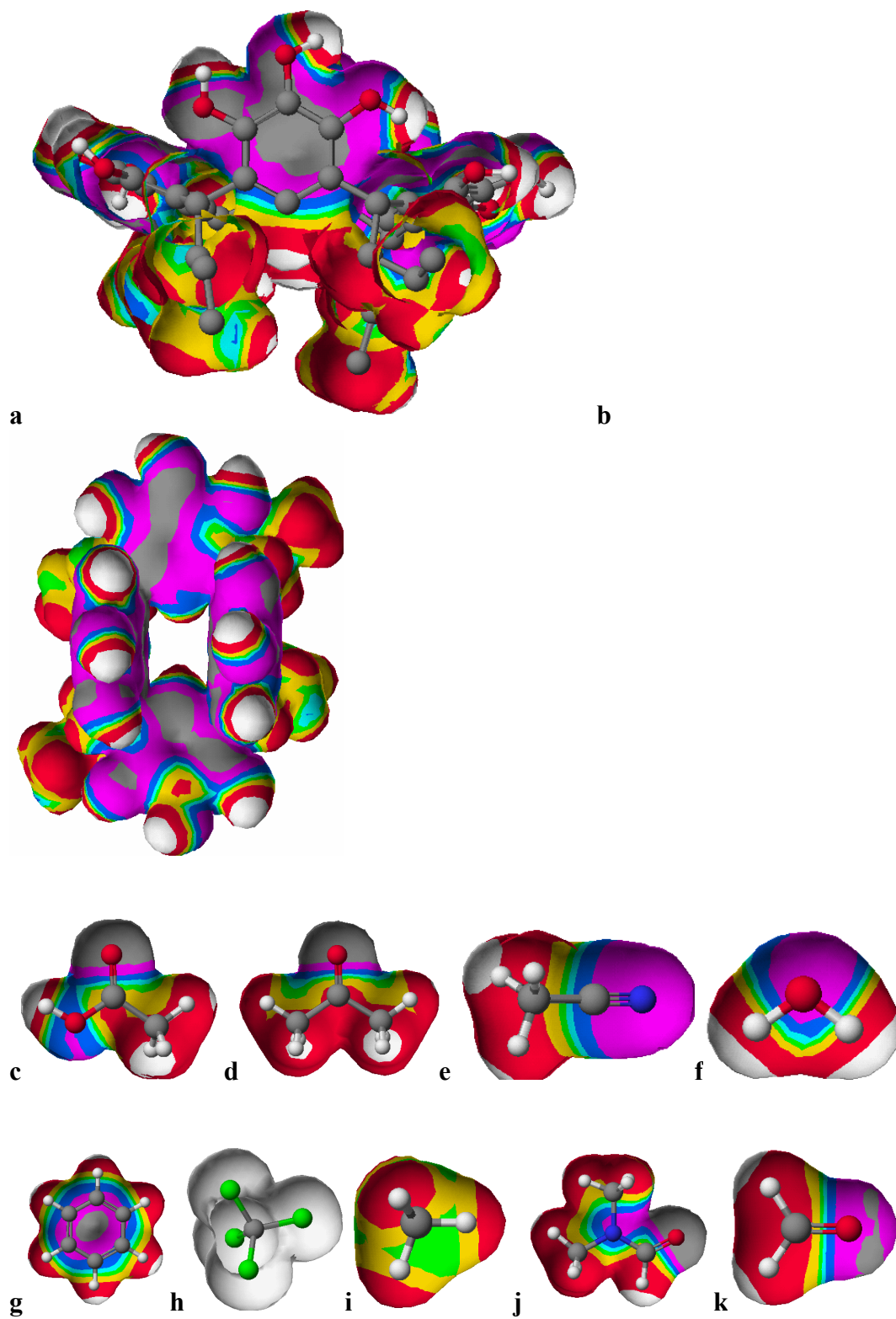


Figura 15: Superficie de densidad electrónica generada en CAChe[®] bajo conceptos MM/PM3: a) tetra-n-butilpirogalol[4]areno vista lateral, b) tetra-n-butilpirogalol[4]areno vista superior, c) CH_3COOH , d) CH_3COCH_3 , e) CH_3CN , f) H_2O , g) C_6H_6 , h) CCl_4 , i) CH_4 , j) DMF, k) H_2CO , l) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, m) C_2H_4 , n) HCN, o) HCOOH, p) CH_3OH , q) CH_3SH , r) NH_3 , s) PH_3 .



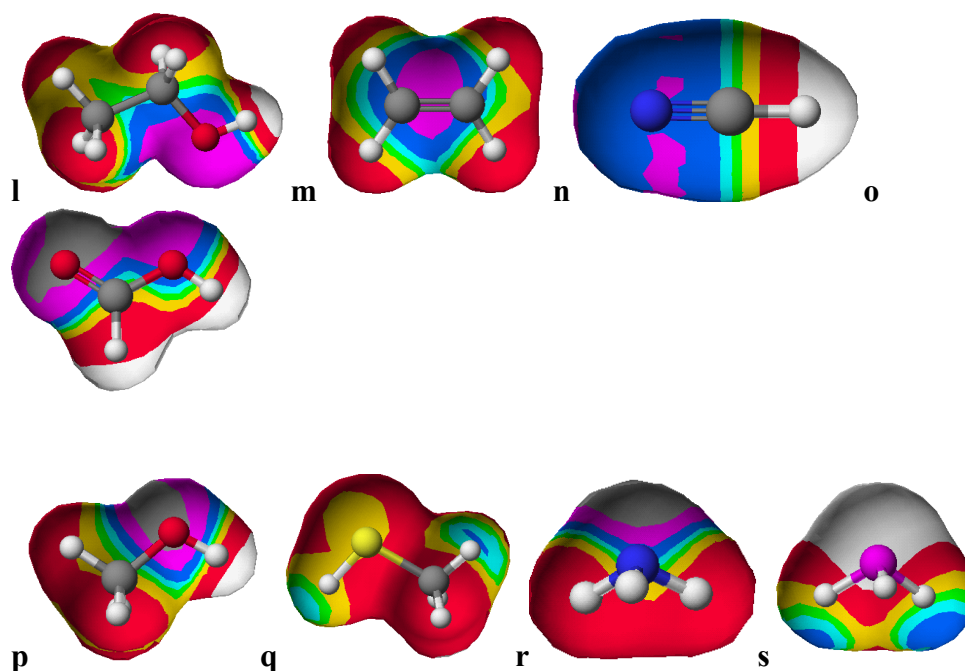


Figura 16: Superficie de densidad electrónica generada en CAChe[®] bajo conceptos MM/PM5: a) tetra-n-butilpirogalol[4]areno vista lateral, b) tetra-n-butilpirogalol[4]areno vista superior, c) CH₃COOH, d) CH₃COCH₃, e) CH₃CN, f) H₂O, g) C₆H₆, h) CCl₄, i) CH₄, j) DMF, k) H₂CO, l) CH₃CH₂OH, m) C₂H₄, n) HCN, o) HCOOH, p) CH₃OH, q) CH₃SH, r) NH₃, s) PH₃.

Utilizando las superficies de densidad electrónica se puede establecer la región de la molécula huésped que será más propensa a formar una interacción intermolecular con tetra-n-butilpirogalol[4]areno para mantener estable el complejo molecular, así como las regiones dentro de la cavidad de tetra-n-butilpirogalol[4]areno que presentan cierta polaridad que podría favorecer la formación de estas interacciones. Debido a que los puentes de hidrógeno se forman entre regiones moleculares con carga parcial positiva ubicada en los hidrógenos y regiones con carga parcial negativa ubicada en los átomos electronegativos como oxígeno, nitrógeno o fósforo; estos últimos átomos serán el centro del análisis de la superficie generada en CAChe[®] para las moléculas huésped.

La región en la superficie de densidad electrónica con una tonalidad gris representa la mayor presencia de electrones, es decir, de una carga parcial negativa que podría conectarse mediante un puente de hidrógeno a uno o más de los grupos

OH presentes en la cavidad de tetra-n-butilpirogalol[4]areno. De esta forma, moléculas que según los métodos MM/PM3 y MM/PM5 presentan una carga parcial negativa relativamente elevada como: CH_3COOH , CH_3COCH_3 , DMF y HCOOH tendrían la capacidad de formar puentes de hidrógeno con los hidrógenos de los grupos OH presentes en la cavidad de tetra-n-butilpirogalol[4]areno que presentan una tonalidad blanca en la superficie de densidad electrónica, la menor en la escala. Cabe también mencionar ciertas moléculas que presentan superficies con regiones grises en solo uno de los métodos, en MM/PM3: HCN , y en MM/PM5: H_2CO , NH_3 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ y C_6H_6 .

2.7 Complejos moleculares con tetra-n-butilpirogalol[4]areno

Para la formación de los complejos moleculares se crearon dos puentes de hidrógeno entre la molécula huésped y la cavidad de tetra-n-butilpirogalol[4]areno. Se comprobó que la cantidad de interacciones creadas no tiene ninguna consecuencia en el desarrollo de la optimización, puesto que los mismos resultados fueron observados en la optimización del complejo formado con PH_3 utilizando uno, dos y hasta cuatro puentes de hidrógeno como lo muestra la figura 17; en todos los casos, la energía final de conformación se mantuvo constante.

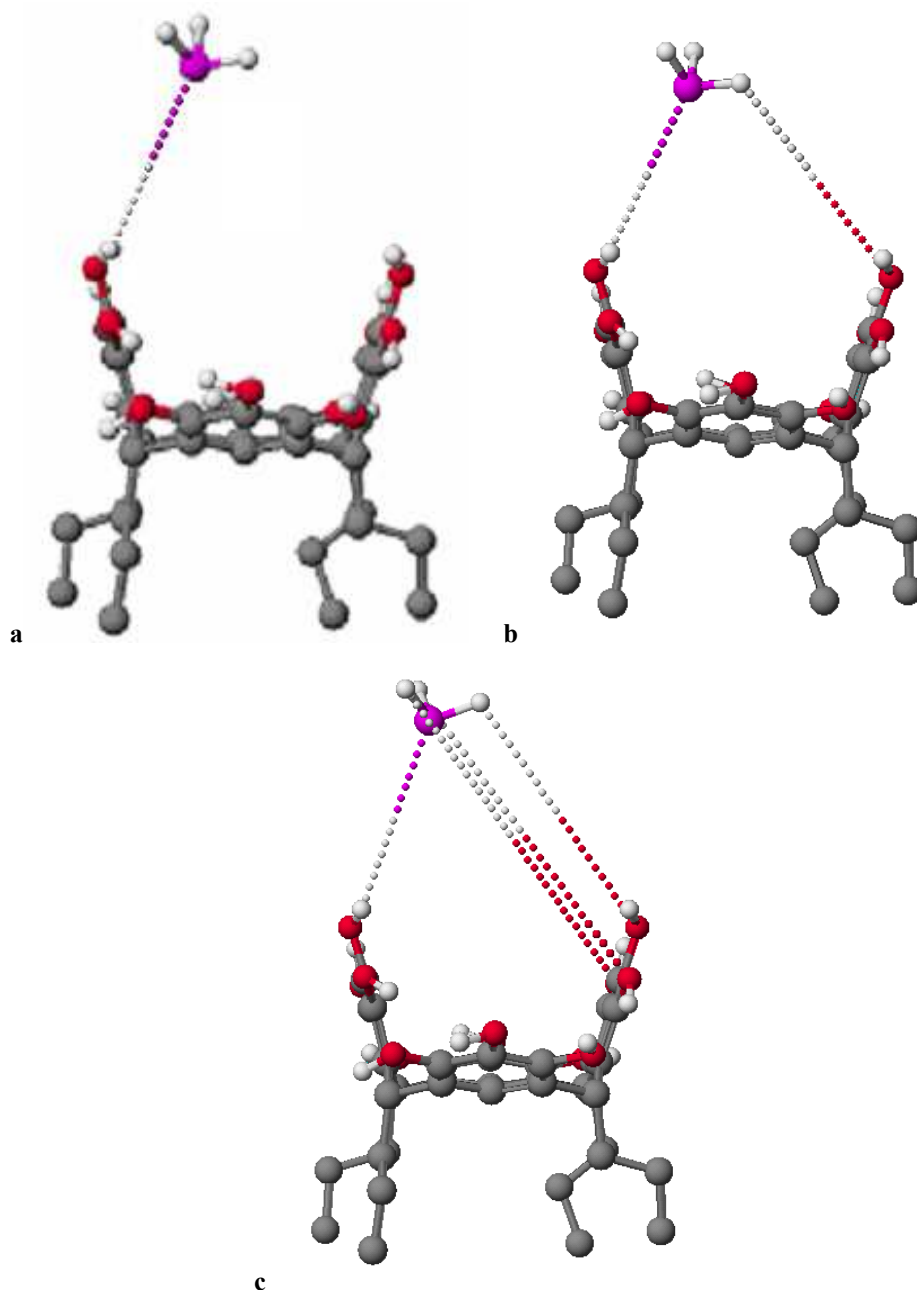


Figura 17: Resultados de la optimización de la geometría del complejo molecular formado por una molécula de tetra-*n*-butilporfirogalol[4]areno y una molécula de PH_3 con: a) un puente de hidrógeno, b) dos puentes de hidrógeno, c) cuatro puentes de hidrógeno. Bajo conceptos MM/PM3 en CAChe[®]

Luego de crear las dos interacciones por cada complejo, se realizó una nueva optimización de geometría con métodos MM/PM3 y MM/PM5. La longitud de los puentes de hidrógeno creados estuvo en el rango de 1,75 a 2,85 Å, que están en el rango de distancias en la literatura (33). En ciertos casos, en lugar de puentes de hidrógeno, se simulaban interacciones entre un anillo aromático y la molécula no

polar huésped, hasta seis interacciones débiles como en el caso del benceno. Luego de realizar la optimización de la geometría del nuevo complejo molecular por los métodos indicados, se midieron distancias de las interacciones débiles y se obtuvieron valores de la fuerza de enlace y orden de enlace de la interacción débil. De esta forma se concluyó cuál es el complejo que presenta la energía de formación mas baja, analizando la cantidad de energía que representó pasar de molécula discreta de tetra-n-butilpirogalol[4]areno a un complejo molecular. Los resultados de la nueva optimización de geometría para el complejo molecular formado mediante interacciones débiles con el método MM/PM3 se expresan en la tabla 6, mientras que los resultados para los mismos cálculos realizados bajo conceptos MM/PM5 se encuentran en la tabla 7. En ambas tablas, la segunda columna expresa el valor de la energía final de conformación para la molécula de tetra-n-butilpirogalol[4]areno (PyAr) de acuerdo a cada método, la segunda columna expresa el valor de energía final de conformación para cada molécula potencialmente huésped previamente calculada, la tercera columna expresa el resultado de energía final de conformación luego de la nueva optimización de geometría del complejo molecular formado, la quinta columna la diferencia de energía entre el complejo molecular y la suma de las energías de cada molécula. Considerando que la suma de las energías de la molécula anfitrión y huésped no son iguales a la energía del complejo, se presume que esta diferencia corresponde a las interacciones intermoleculares que estabilizarían al complejo, es decir, puentes de hidrógeno o interacciones π - π o σ - π .

Tabla 6: Energías finales de conformación para complejos moleculares, junto con un cálculo del diferencial de energía para formarlo, calculados bajo conceptos MM/PM3.

Molécula	Energía Final	Energía Final	Energía Final	ΔE ¹
----------	---------------	---------------	---------------	-------------------------

¹ Presunta energía de puentes de hidrógeno.

huésped	de Conformación PyAr kcal/mol	de Conformación huésped kcal/mol	de Conformación complejo kcal/mol	Kcal/mol
CH ₃ COOH	-217,9111	-102,0426	-600,0692	-280,1155
CH ₃ COCH ₃	-217,9111	-53,3608	-390,4938	-119,2219
CH ₃ CN	-217,9111	23,2563	-471,5074	-276,8526
CH ₃ CH ₂ OH	-217,9111	-56,8877	-554,4843	-279,6855
H ₂ CO	-217,9111	-34,1014	-528,5452	-276,5327
HCN	-217,9111	32,936	-462,8691	-277,894
HCOOH	-217,9111	-90,1457	-586,3742	-278,3174
CH ₃ SH	-217,9111	-5,5424	-499,8088	-276,3553
CH ₃ OH	-217,9111	-51,8963	-545,3835	-275,5761
NH ₃	-217,9111	-3,0737	-497,5318	-276,547
PH ₃	-217,9111	0,222	-499,8226	-282,1335
DMF	-217,9111	-42,909	-531,9765	-271,1564
H ₂ O	-217,9111	-53,433	-548,4913	-277,1472
C ₆ H ₆	-217,9111	23,3859	-401,4107	-206,8855
CCl ₄	-217,9111	-25,9872	-508,7605	-264,8622
CH ₄	-217,9111	-13,0254	-507,5675	-276,6310
C ₂ H ₄	-217,9111	16,6085	-458,942	-257,6394

Para el método MM/PM3, la diferencia de energías luego de la optimización esta en un promedio de alrededor -270 kcal/mol para cada complejo molecular estudiado.

Tabla 7: Energías finales de conformación para complejos moleculares, junto con un cálculo del diferencial de energía para formarlo, calculados bajo conceptos MM/PM5.

Molécula Huésped	Energía Final de Conformación Py-Ar kcal/mol	Energía Final de Conformación huésped kcal/mol	Energía Final de Conformación complejo Kcal/mol	ΔE^2 kcal/mol
CH ₃ COOH	-517,735	-100,6246	-620,3571	-1,9975
CH ₃ COCH ₃	-517,735	-51,5592	-571,8716	-2,5774
CH ₃ CN	-517,735	20,1358	-500,6747	-3,0755
CH ₃ CH ₂ OH	-517,735	-53,6736	-575,4361	-4,0275
H ₂ CO	-517,735	-27,2784	-549,7107	-4,6973
HCN	-517,735	30,3072	-488,9422	-1,5144
HCOOH	-517,735	-83,8237	-613,1099	-11,5512
CH ₃ SH	-517,735	-3,8171	-521,1411	0,411
CH ₃ OH	-517,735	-47,5508	-569,8865	-4,6007
NH ₃	-517,735	-9,3078	-534,8705	-7,8277
PH ₃	-517,735	2,4278	-522,1422	-6,8350
DMF	-517,735	-37,54	-561,2299	-5,9549
H ₂ O	-517,735	-51,3221	-577,564	-8,5069
C ₆ H ₆	-517,735	22,1706	-460,533	35,0314
CCl ₄	-517,735	-24,3305	-545,1363	-3,0708
CH ₄	-517,735	-9,9868	-528,0810	-0,3592
C ₂ H ₄	-517,735	15,0893	-507,6755	-5,0298

La diferencia de energía nos da un referente de lo que sucede energéticamente para lograr una estabilidad del complejo final. Para MM/PM5, la diferencia energética en la formación del complejo molecular se encuentra en rango de valores que va de los 0,4 a 11,1 kcal/mol, este rango de valores puede entrar en lo que se considera un puente de hidrógeno (33). Las moléculas que forman complejos con diferencias

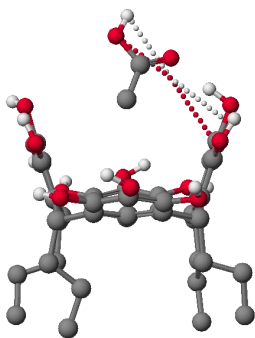
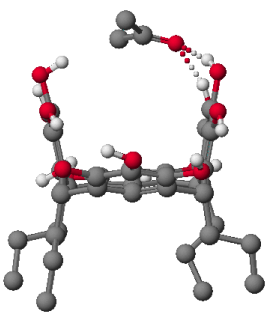
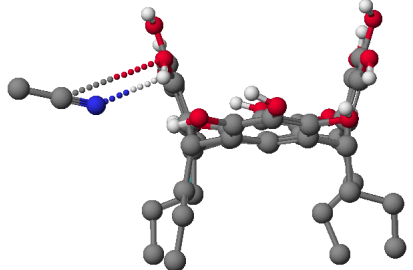
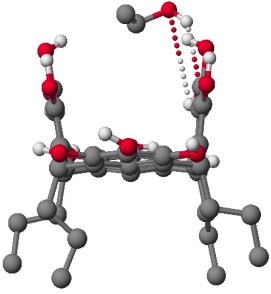
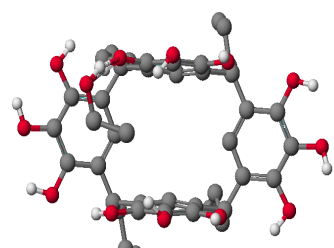
² Presunta energía de puentes de hidrógeno

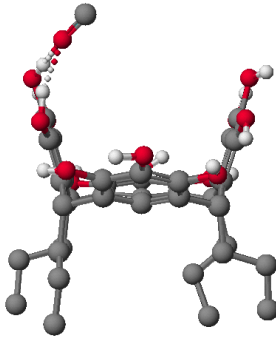
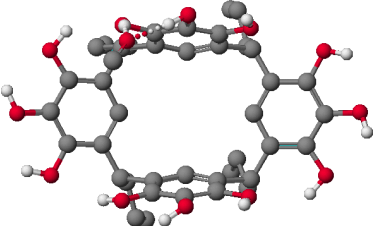
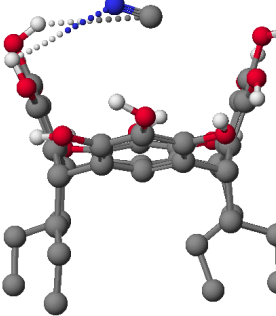
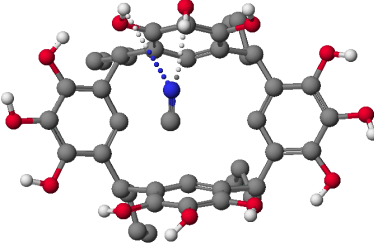
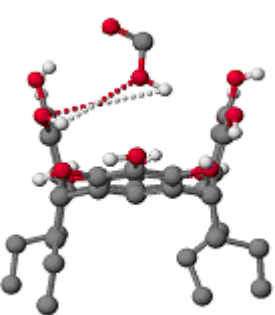
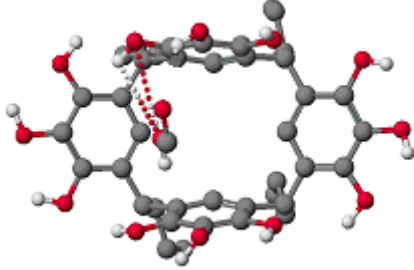
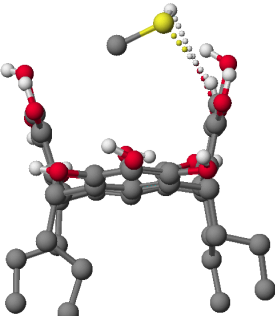
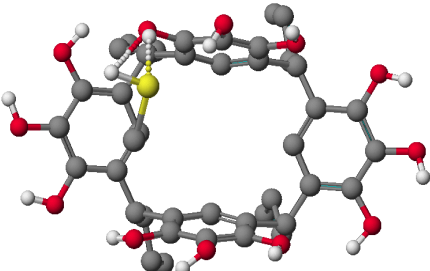
energéticas mas altas son: CH₃CH₂OH (-4,03 kcal/mol), HCOOH (-11,55 kcal/mol), CH₃OH (-4,60 kcal/mol), NH₃ (-7,82 kcal/mol), DMF (-5,95 kcal/mol) y H₂O (-8,51 kcal/mol). Algunas de las moléculas que presentan variaciones más pequeñas en la energía final de conformación son: HCN (-1,5144 kcal/mol), CH₄ (-0,80 kcal/mol), las cuales representan una estabilidad menor en la formación de complejos moleculares con tetra-n-butilpirogalol[4]areno. Las variaciones positivas representan una reacción endotérmica, mientras que las negativas una reacción exotérmica, según lo explica el concepto de entalpía de reacción que sigue la ecuación [5].

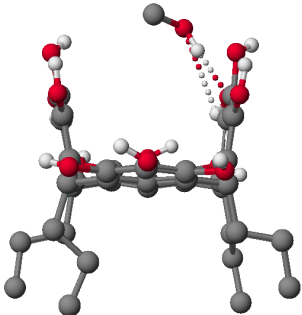
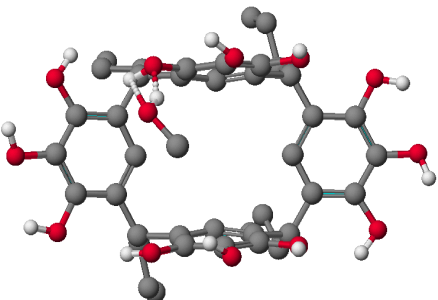
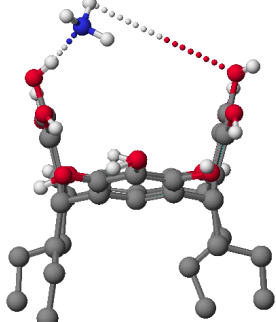
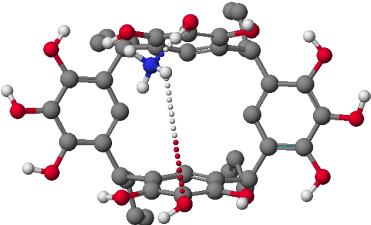
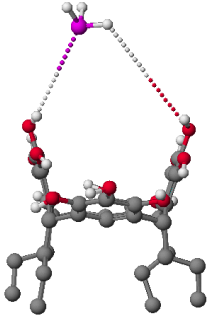
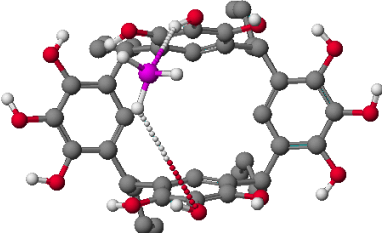
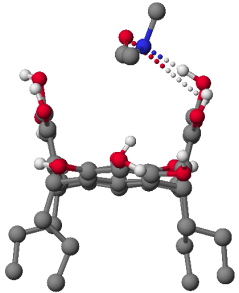
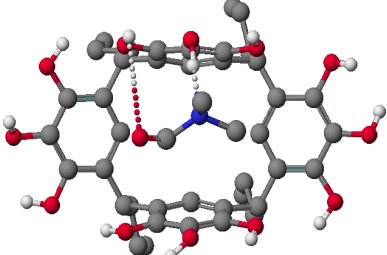
$$\Delta H_{rxn} = \sum \Delta H_{fprod} - \sum \Delta H_{freactivos} \quad [5]$$

La tabla 8 y la tabla 9 expresan las distancias de los puentes de hidrógeno y de las interacciones débiles después de la optimización de la geometría del complejo, junto con dos distintas vistas, una superior y una lateral del complejo formado, todo bajo los conceptos MM/PM3 y MM/PM5 respectivamente. Los puentes de hidrógeno se simularon como interacciones débiles partiendo de un oxígeno o un hidrógeno de la sección superior del tetra-n-butilpirogalol[4]areno hacia la molécula huésped, el número de puentes de hidrógeno simulados se estandarizó en dos como recurso de comparación. Las interacciones σ - π se crearon partiendo de C pertenecientes a uno de los anillos de la sección central de la molécula de tetra-n-butilpirogalol[4]areno hacia H de la molécula huésped no polar. Para interacciones π - π , las interacciones partieron de C de la cavidad a C del huésped. Los datos de orden de enlace y la fuerza de enlace fueron provistos por CAChe[®] luego de la optimización.

Tabla 8: Distancia, fuerza y orden de enlace de las interacciones débiles PyAr---huésped después de una optimización de geometría MM/PM3, junto con un diagrama de la estructura del compuesto final

Molécula	Interacción débil	Distancia (Å)	Fuerza (kJ/mol)	Orden de enlace
CH ₃ COOH				
	O42---H8	2,79200	0,171	0
CH ₃ COCH ₃				
	H61---O4	1,824809	0,635	0,026
CH ₃ CN				
	O42---C2	4,412137	25,984	0
CH ₃ CH ₂ OH				
	O42---H9	2,65802	1,818	0,001
				
	H46---O3	3,59798	2,1	0

H ₂ CO					
	H47---O2	1,823022	0,507	0,025	
	H46---O2	1,825493	0,485	0,026	
HCN					
	H47---C1	3,509888	20,102	0	
	H46---N2	3,928424	14,143	0	
HCOOH					
	O42---H5	4,34620	0,789	0	
	H47---O3	2,56015	1,627	0,003	
CH ₃ SH					
	H46---S2	2,62598	0,408	0,015	
	O42---H46	3,94767	0,043	0	

CH ₃ OH					
	H46---O1 O42---H3	3,02178 1,84965	1,909 1,710	0,001 0,027	
NH ₃					
	O56---H4 H47---N1	5,518456 1,791446	1,079 1,510	0,009 0	
PH ₃					
	O56---H4 H47---P1	6,292237 4,495882	1,02E19 5321,96	0 0	
DMF					
	H46---O2 H47---N3	4,05299 1,86217	0,0875 30,171	0 0,049	

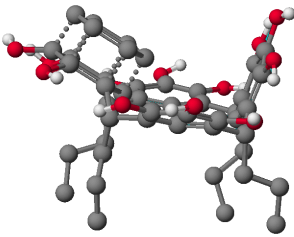
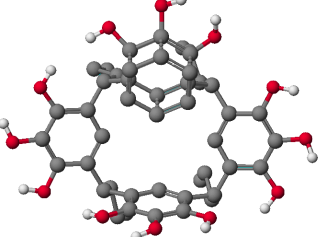
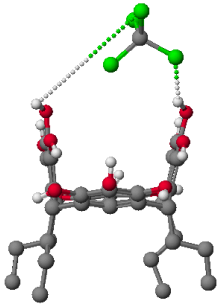
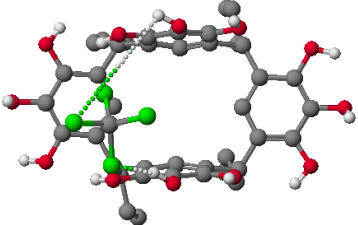
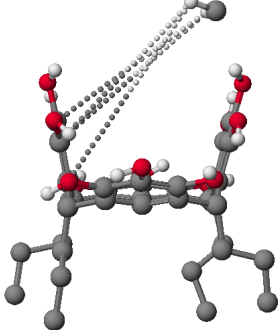
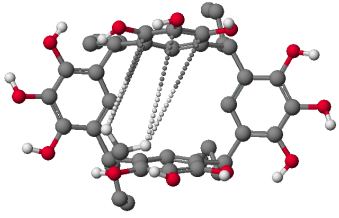
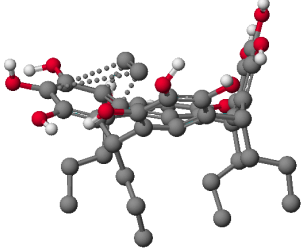
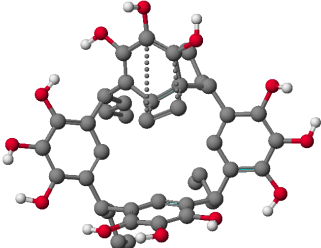
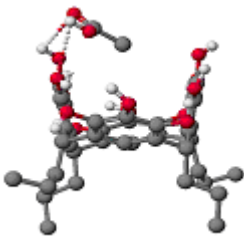
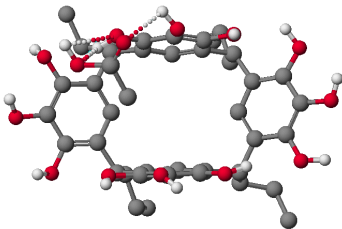
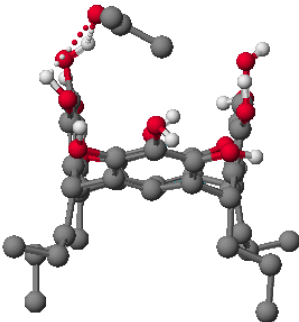
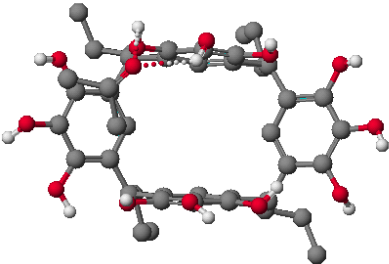
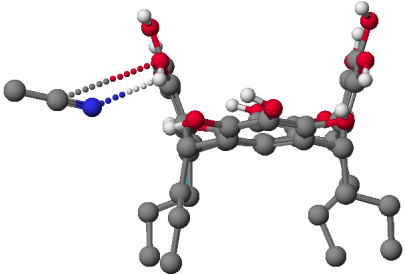
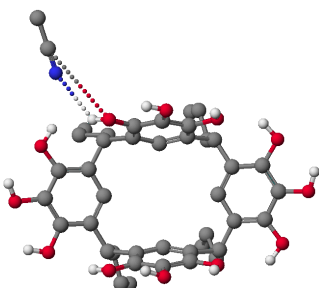
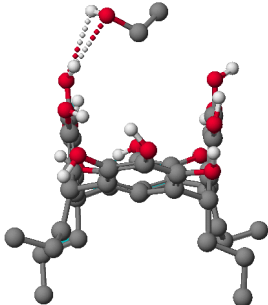
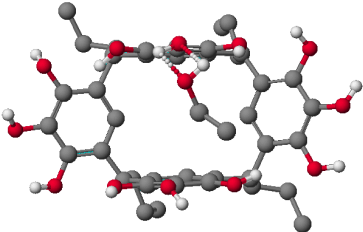
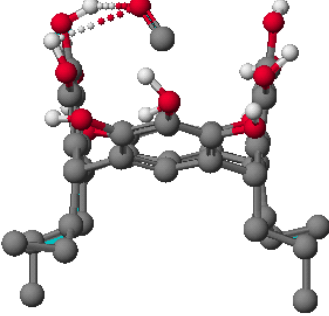
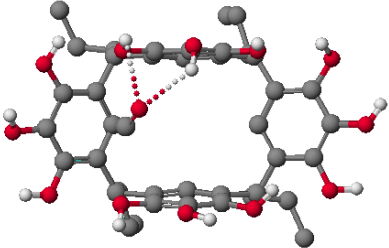
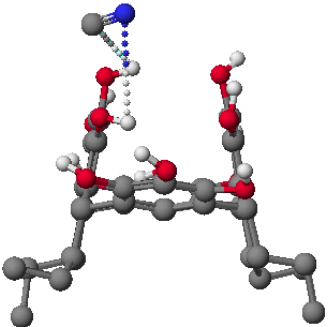
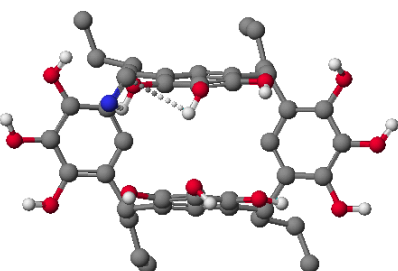
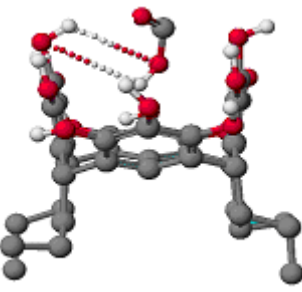
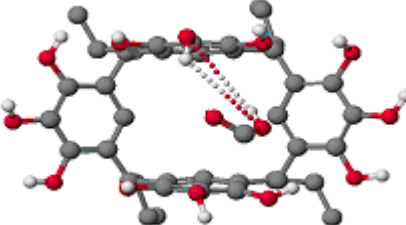
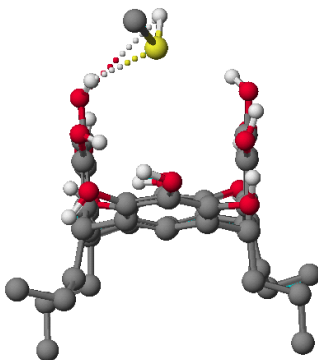
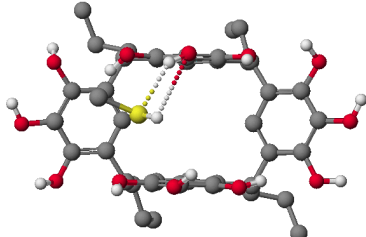
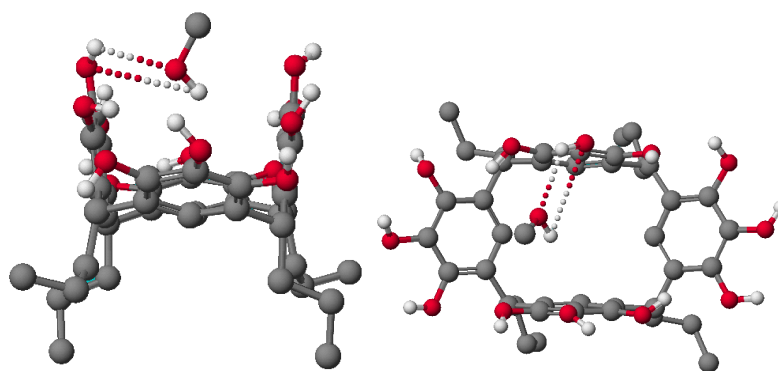
C ₆ H ₆					
	C41---C6	1,60240	39,596	0,938	
	C40---C1	1,59577	36,772	0,94	
	C39---C2	1,59903	39,138	0,967	
	C38---C3	1,57419	33,123	0,981	
	C37---C4	1,59646	38,002	0,966	
	C36---C5	1,599	37,118	0,942	
CCl ₄					
	H47---Cl2	6,817229	0,340	0	
	H60---Cl5	2,495749	0,713	0,009	
CH ₄					
	C40---C5	7,171745	19,232	0	
	C41---C5	6,506261	18,215	0	
	C36---C4	6,695291	17,650	0	
	C37---C4	7,595956	20,180	0	
C ₂ H ₄					
	C41---C1	3,58304	70,288	0	
	C36---C2	2,50438	29,853	0	
	C37---C2	1,56485	32,77	0,965	
	C38---C1	1,54865	66,116	0,971	

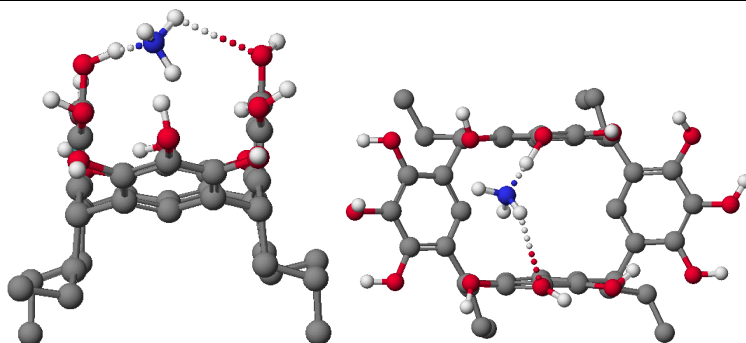
Tabla 9: Distancia, fuerza y orden de enlace de las interacciones débiles PyAr---huésped después de una optimización de geometría MM/PM5, junto con un diagrama de la estructura del compuesto final

Molécula	Interacción debil	Distancia (Å)	Fuerza (kJ/mol)	BO
CH ₃ COOH				
	O42---H8	3,184947	0,245	0
	H46---O3	2,529412	0,724	0
CH ₃ COCH ₃				
	H59---O4	2,442992	0,408	0,002
	H60---O4	2,554913	0,536	0,004
CH ₃ CN				
	O42---C2	3,929448	27,399	0
	H46---N1	3,678950	22,669	0
CH ₃ CH ₂ OH				
	O42---H9	2,965293	1,212	0
	H46---O3	2,499854	2,778	0

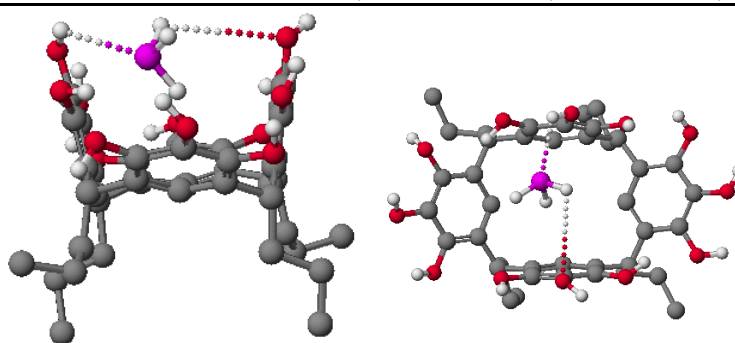
H ₂ CO					
	H47---O2	2,328201	0,459	0,002	
	H46---O2	2,658803	0,609	0,006	
HCN					
	H47---C1	2,869748	20,684	0	
	H46---N2	2,712218	13,666	0,001	
HCOOH					
	O42---H5	3,785627	0,33	0	
	H47---O3	4,600361	0,313	0	
CH ₃ SH					
	H46---S2	2,494593	1,615	0	
	O42---H46	3,677845	0,576	0	

CH₃OH

H46---O1	2,436585	0,228	0
O42---H3	3,385349	8,524	0

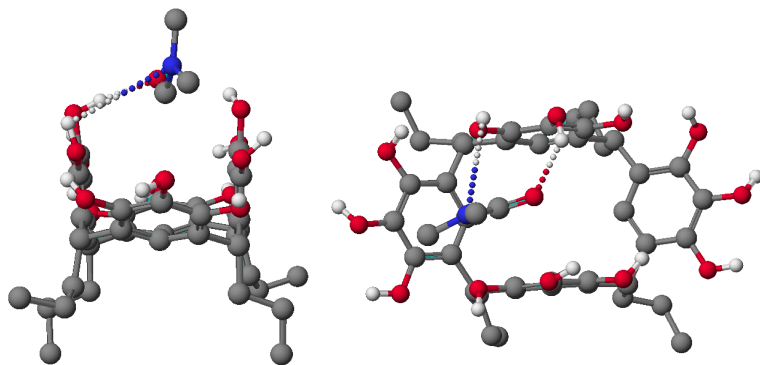
NH₃

O56---H4	2,745967	1,674	0,001
H47---N1	1,265157	2,861	0,409

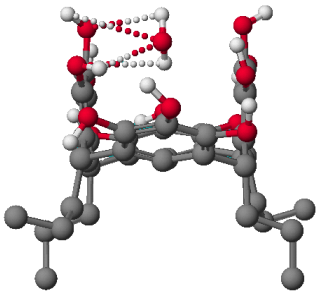
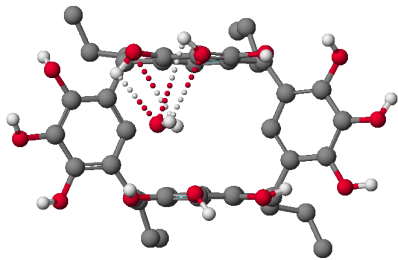
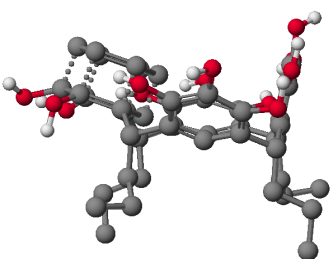
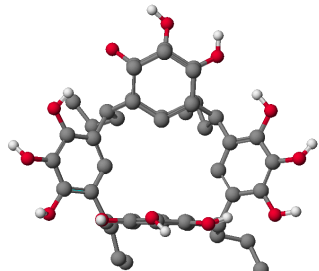
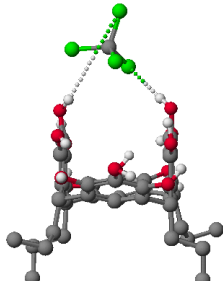
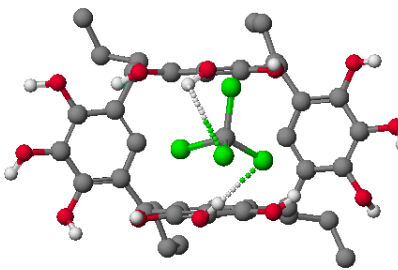
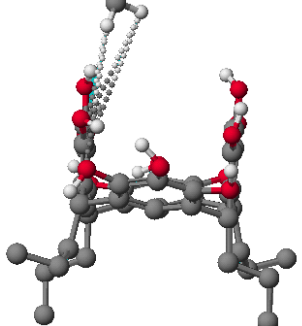
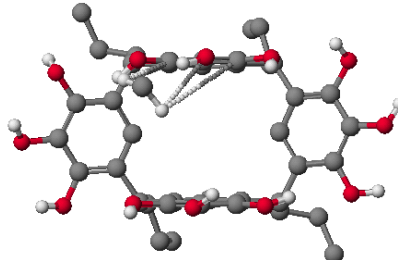
PH₃

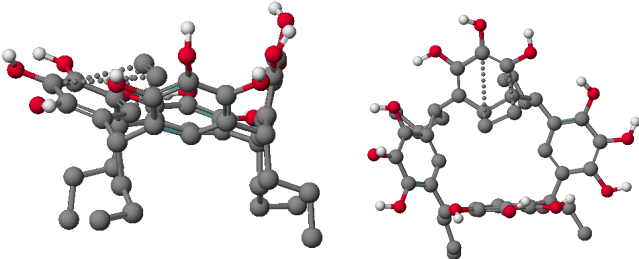
O56---H4	2,502899	1,02E19	0
H47---P1	2,553957	1908,921	0

DMF



H46---O2	2,239568	0,698	0
H47---N3	3,841836	30,116	0

H ₂ O				
	H46---O1	3,269787	2,818	0
	H47---O1	2,536187	4,908	0
	O42---H3	2,683247	4,668	0
	O43---H2	3,069328	1,698	0
C ₆ H ₆				
	C41---C6	1,59553	39,467	0,915
	C40---C1	1,594515	36,834	0,927
	C39---C2	1,59387	38,708	0,945
	C38---C3	1,578392	32,956	0,963
	C37---C4	1,597063	39,82	0,942
	C36---C5	1,818098	36,572	0,909
CCl ₄				
	H47---Cl2	4,880208	2,579	0,005
	H60---Cl5	2,743898	0,010	0
CH ₄				
	C40---C5	7,226535	17,211	0
	C41---C5	6,758842	18,001	0
	C36---C4	6,653245	17,568	0
	C37---C4	7,953624	20,002	0

C_2H_4																	
	<table border="0"> <tr> <td>C41---C1</td> <td style="text-align: right;">3,617788</td> <td style="text-align: right;">74,363</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>C36---C2</td> <td style="text-align: right;">2,491113</td> <td style="text-align: right;">30,811</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>C37---C2</td> <td style="text-align: right;">1,56319</td> <td style="text-align: right;">32,63</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>C38---C1</td> <td style="text-align: right;">1,548235</td> <td style="text-align: right;">71,209</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> </table>	C41---C1	3,617788	74,363	0	C36---C2	2,491113	30,811	0	C37---C2	1,56319	32,63	0	C38---C1	1,548235	71,209	0
C41---C1	3,617788	74,363	0														
C36---C2	2,491113	30,811	0														
C37---C2	1,56319	32,63	0														
C38---C1	1,548235	71,209	0														

Con los datos de las tablas 8 y 9, podemos analizar las consecuencias de la inclusión de una molécula huésped dentro de la cavidad del tetra-n-butilpirogalol[4]areno, especialmente en el método MM/PM5, debido a que las variaciones de energía final de conformación del complejo con respecto a las moléculas solas están más acordes a la posible formación de una interacción débil, en base a los valores promedios de fuerza de un enlace de hidrógeno OH--O según la IUPAC (34). Estos datos, junto con la fuerza de enlace y orden de enlace, además de la gráfica donde se hace explícita la posición de la molécula huésped con respecto a la cavidad del tetra-n-butilpirogalol[4]areno luego de la optimización del complejo, nos dan una idea clara de lo que energéticamente sucedería en la formación de estos complejos moleculares.

Para las moléculas polares utilizadas, en las que se simuló la formación de puentes de hidrógeno como interacción débil, el complejo PyAr – ácido acético presentó la energía de conformación más baja, junto a una entalpía de reacción negativa (-1,9975 kJ/mol). Se crearon dos puentes de hidrógeno, luego de la optimización llegaron a 3,1 y 2,5 Å respectivamente, manteniéndose en los valores promedios reportados de distancias efectivas para puentes de hidrógeno (34). La energía de estos puentes de hidrógeno luego de la optimización fue de 0,245 y 0,724 kJ/mol para los

puentes de hidrógeno formados entre O42 del PyAr con el H8 del ácido y H46 del PyAr con el O3 del ácido, respectivamente. Este complejo presenta todas las condiciones de estabilidad, energía y distancias de enlace para formar un complejo molecular, y como lo muestra la figura 18 la molécula huésped se mantiene dentro de la cavidad luego de la optimización.

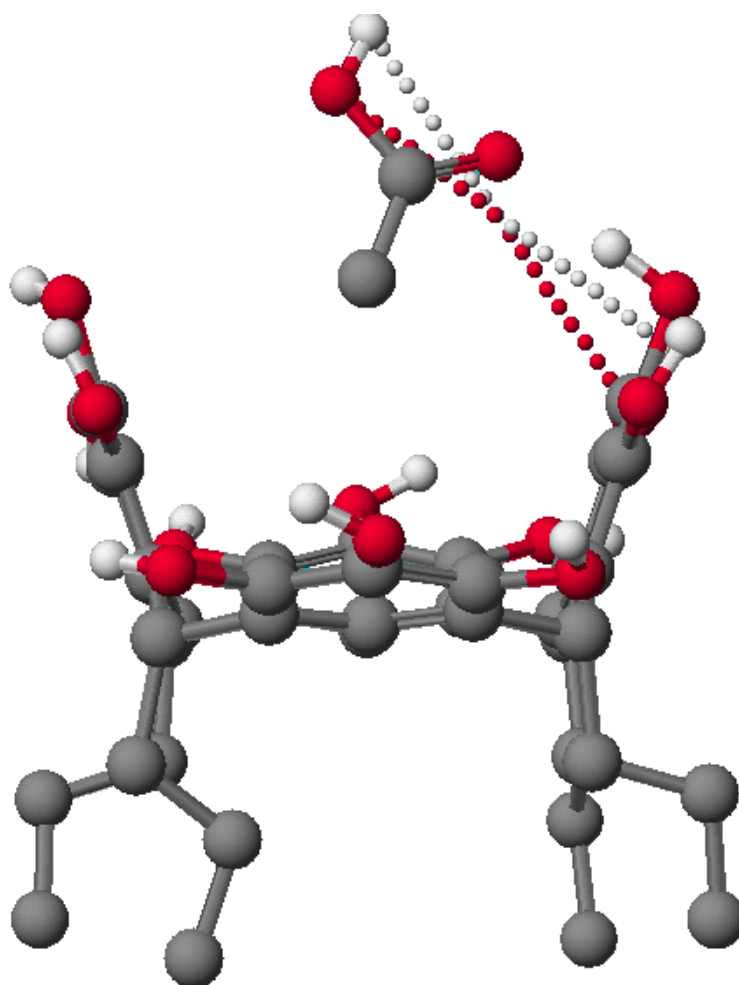


Figura 18: Complejo molecular con ácido acético como molécula huésped en CAChe[®]

En el caso del acetonitrilo, la energía final de conformación para el complejo PyAr-acetonitrilo se ubica en $-500,6747$ kJ/mol, una de las energías más altas del grupo de moléculas estudiado y una entalpía de reacción negativa de $-3,0755$ kJ/mol. Para este complejo se formaron dos interacciones débiles, provenientes del H46 de la cavidad hacia el N del acetonitrilo y del O42 de la cavidad al C que contiene el triple

enlace en el acetonitrilo, luego de la optimización el valor de la distancia de las interacciones débiles llegaron a 3,678950 y 3,829448 Å respectivamente. El complejo final se muestra en la figura 19, en donde se aprecia cómo la cavidad de tetra-n-butilpirogalol[4]areno rechazó la inclusión de la molécula de acetonitrilo.

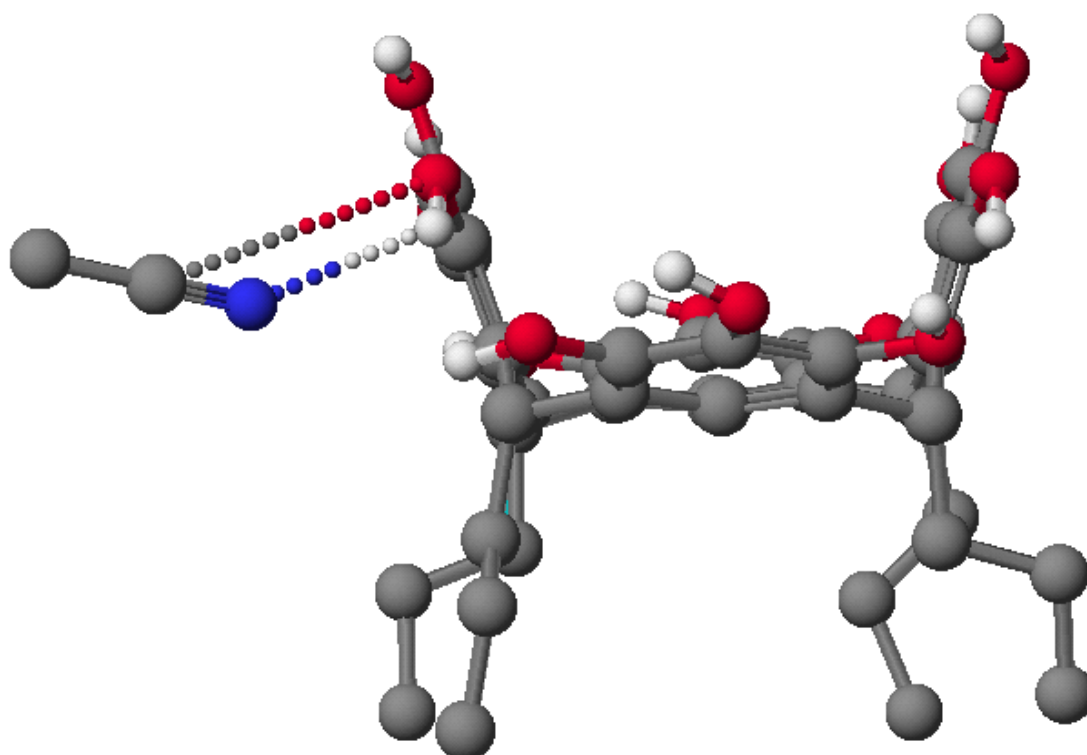


Figura 19: Complejo molecular tetra-n-butilpirogalol[4]areno – acetonitrilo luego de una optimización MM/PM5 en CAChe®

Para las moléculas no polares, la posición de la molécula huésped luego de la optimización resulta bastante ilustrativa acerca de que sucede al momento de la formación del complejo en el caso del benceno, la figura 20 muestra claramente como la cavidad es la que se deforma para dar espacio a que la molécula huésped de benceno se ubique por encima de un anillo aromático de la sección central. No hay que olvidar que la conformación de cono no rígida del tetra-n-butilpirogalol[4]areno permite estas fluctuaciones. Los valores energéticos muestran una reacción

endotérmica para la formación del complejo PyAr-benceno, y una energía final de conformación del complejo de -460,533 kJ/mol, una de las más altas del grupo de moléculas estudiado. En cuanto a las interacciones débiles creadas, se da una reducción en la mayoría de las interacciones con porcentajes variados pero llegando a un valor promedio de 1,6 Å en cada interacción, con fuerzas de enlace de alrededor 37 kJ/mol cada una y un orden de enlace de 0,95 en promedio. Lo que demuestra la capacidad de formar complejos PyAr-benceno bajo condiciones en donde se favorece una reacción endotérmica y sin la presencia de mejores opciones para la formación de complejos moleculares.

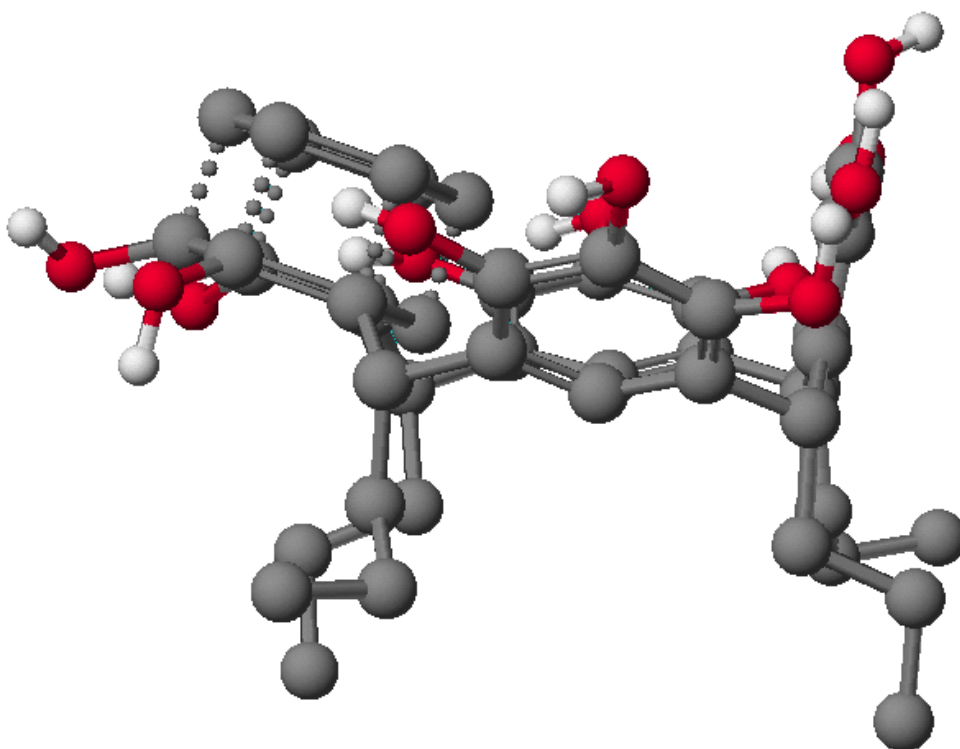


Figura 20: Complejo tetra-n-butilpirogallol[4]areno – benceno luego de una optimización de geometría bajo conceptos MM/PM5 en CAChe®

CAPÍTULO 3

SÍNTESIS

3.1 Materiales y Reactivos

Los materiales incluyen:

- Kit de orgánica *Kimble Lab Set*.
- Papel filtro N° 1 *W&R BALSTON Ltd*.
- Medidor de punto de fusión *FISCHER SCIENTIFIC*.
- Placa de calentamiento *TERMOLYNE MODEL*.
- Espectrofotómetro UV-VIS *CECIL CE2041*.
- Celdas de cuarzo de 1,0 cm.

Todos los reactivos fueron usados tal como se los recibió sin ninguna purificación adicional. Los reactivos usados incluyen:

- 1-propanol para análisis (J.T.Baker)
- Acetona para análisis (J.T.Baker)
- Metanol grado analítico (laboratorios H.V.O.).
- Etanol al 95% (laboratorios H.V.O.)
- Pirogalol (Riedel-de Haen)

- Ácido clorhídrico (J.T.Baker).

3.2 Síntesis de tetra-n-butilpirogalol[4]areno

La síntesis de tetra-n-butilpirogalol[4]areno es una reacción catalizada por ácido en donde se calientan los reactivos por reflujo durante aproximadamente 12 horas y se aísla el producto por precipitación seguido por un lavado con una solución de agua y etanol (50:50) hasta lograr una coloración blanca. Se siguió el procedimiento descrito por Thoden van Belzen⁸ y las modificaciones establecidas por Konishi, respecto a la utilización de pirogalol en lugar de resorcinol (10); la reacción se muestra en la figura 21 junto con un posible mecanismo de reacción.

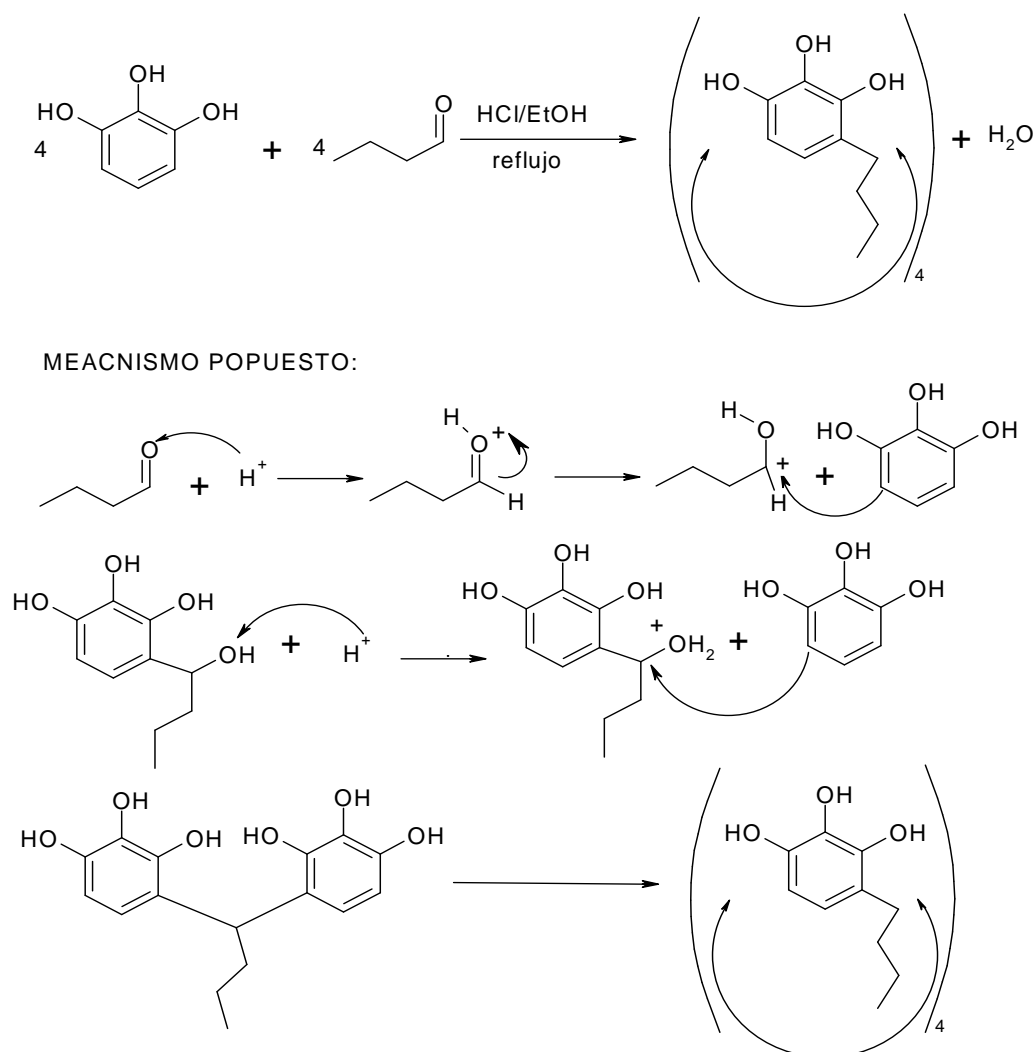


Figura 21: Proceso de síntesis y mecanismo de reacción para obtención de tetra-n-butilpirogalol[4]areno a partir de pirogalol y butiraldehído con etanol como solvente y ácido clorhídrico como catalizador.

Se determinó el rendimiento porcentual de la reacción de síntesis de tetra-n-butilpirogalol[4]areno utilizando tres diferentes solventes en el proceso: etanol, metanol y 1-propanol. Se comparó estos rendimientos con aquellos arrojados por métodos similares, incluyendo el cambio de disolvente.

Para describir la síntesis se presenta un ejemplo a continuación: usando la balanza analítica se pesan 2 g de pirogalol y se colocan en un balón de fondo redondo de 150 mL. Con la ayuda de una pipeta se añaden 20 mL de solvente (etanol, metanol o 1-propanol). Se coloca la solución en un agitador magnético hasta que la disolución del pirogalol sea completa. Se coloca entonces la muestra en un baño frío, utilizando

un recipiente metálico. Como catalizador para la reacción se añaden 2 mL de HCl. El paso determinante de la reacción de síntesis es la adición de butiraldehído, este paso se realiza en baño frío debido a que la baja temperatura es un requerimiento para obtener rendimientos altos. Se agrega un equivalente de butiraldehído gota a gota a la solución, es decir 1,44 g (1,75 mL; $\rho = 0,82 \text{ g/cm}^3$). La adición se realiza a lo largo de 20 minutos, una vez completa se mantiene la agitación por 5 minutos mientras el balón se calienta hasta temperatura ambiente.

Mientras tanto se arma un equipo de reflujo con una columna de relleno. Se coloca la muestra en el equipo de reflujo y se enciende la manta de calentamiento hasta una temperatura mínima. Un esquema del reflujo se muestra en la figura 22. El reflujo se realiza por aproximadamente 12 horas. Luego se deja enfriar a temperatura ambiente y se observa la formación de estructuras cristalinas en el seno del líquido. Para separar el sólido se realiza una filtración por gravedad.



Figura 22: Equipo de reflujo utilizado para la síntesis de tetra-n-butilpirogalol[4]areno.

Luego, se lava el sólido con dos porciones de 10 mL de etanol frío. Una vez recolectado el sólido se lava nuevamente con una solución de agua y etanol 50:50 en un matraz, como lo muestra la figura 23b hasta obtener el sólido blanquecino que se muestra en la 23a. El sólido es tetra-n-butilpirogalol[4]areno. Por último se deja secar el sólido al ambiente antes de pesarlo y calcular el rendimiento de reacción.



Figura 23: a) sólido obtenido luego de la filtración por gravedad luego del lavado, tetra-n-butilpirogalol[4]areno, b) lavado del sólido obtenido en solución alcohólica al 50%

La tabla 10 muestra un promedio aritmético de la cantidad en gramos de producto tetra-n-butilpirogalol[4]areno obtenido en cinco repeticiones de síntesis usando el mismo solvente. Se encuentran valores promedio para síntesis con metanol, etanol y 1-propanol como solventes.

Tabla 10: Porcentaje de rendimiento de la reacción de síntesis de tetra-n-butilpirogalol[4]areno en diferentes solventes.

Solvente utilizado	Cantidad reactivo pirogalol (g)	Cantidad de producto tetra-n-butilpirogalol[4]areno (g)	% rendimiento
Metanol	2	1,75	61,25
Etanol	2	1,5	52,50
1-propanol	2	1,349	47,21

Ninguno de los rendimientos encontrados en los tres métodos se encuentran registrados en la literatura. Se concluyó que el solvente que resultó más beneficioso fue metanol.

3.3 Caracterización del producto

El compuesto obtenido se sometió a un análisis en espectroscopia UV-Visible, comparando los resultados obtenidos con los cálculos realizados en CAChe[®]. La concentración de tetra-n-butilpirogalol[4]areno utilizada fue de $1.4 \cdot 10^{-4} \text{M}$, en solvente acetonitrilo. El espectro UV-Visible se muestra en la figura 24.

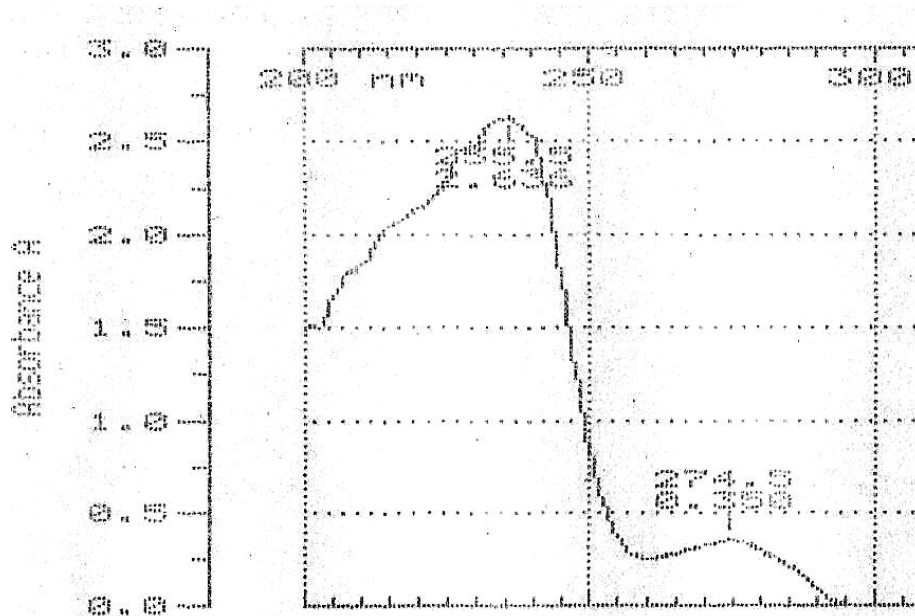


Figura 24: espectro UV-Visible de la molécula de tetra-n-butilpirogalol[4]areno en concentración de $1.4 \cdot 10^{-4} \text{M}$

El espectro muestra dos picos principales, uno a 255,5 nm con una absorbancia de 2,636 y otro a 274,5 nm con una absorbancia de 0,350. Utilizando la ley de Beer-Lambert expresada en la ecuación [6], se calculó el coeficiente de extinción, ϵ ,

que es una característica de cada sustancia y es indicativo de cuanta luz es absorbida por dicha sustancia a una determinada longitud de onda (35).

$$A_{\lambda} = \varepsilon_{\lambda} bc \quad [6]$$

Donde A es la absorbancia a una determinada longitud de onda, ε es el coeficiente de extinción a dicha longitud de onda, b es la longitud de la celda expresada generalmente en cm y c es la concentración de la sustancia expresada generalmente en M (mol/L). Las unidades de la constante ε son tales que A sea adimensional. Calculando el coeficiente de extinción para el tetra-n-butilpirogalol[4]areno, teniendo en cuenta una celda de 1,0 cm de longitud se obtuvo [7]:

$$\begin{aligned} \varepsilon_{\lambda} &= \frac{A_{\lambda}}{bc} \\ b &= 1\text{cm} \\ c &= 1,4 \cdot 10^{-4} \text{ M} \\ A_{255,5} &= 2,636 \\ A_{274,5} &= 0,350 \\ \varepsilon_{255,5} &= 18828,571 \text{ } \cancel{\text{M}} \cdot \text{cm} \\ \varepsilon_{274,5} &= 2500 \text{ } \cancel{\text{M}} \cdot \text{cm} \end{aligned} \quad [7]$$

El coeficiente de extinción del tetra-n-butilpirogalol[4]areno es de $18828,517 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ para la absorbancia a 255,5 nm y de $2500 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ para la absorbancia a 274,5 nm. La absorbancia que presenta la molécula de tetra-n-butilpirogalol[4]areno a 255,5 nm se considera de intensidad alta o de absorción muy fuerte, por presentar un coeficiente de extinción de más de 10^4 , lo que indica una transición de probabilidad elevada. La absorbancia a 274,5 nm se considera fuerte debido a encontrarse en el orden de 10^3 , indicando una transición con una probabilidad diez veces menor a la registrada en 255,5 nm.³⁶ Las longitudes de onda observadas en el espectrofotómetro UV-VIS corresponden a una transición $\pi \rightarrow \pi^*$

debido a la presencia de sistemas conjugados como los anillos bencénicos, y también a transiciones $n \rightarrow \pi^*$ debido a la presencia de átomos con electrones libres en la estructura como el oxígeno. Específicamente, la absorbancia registrada a 255,5 nm corresponde a la banda de absorción del benceno, asociada con transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$; mientras que la absorbancia a 274,5 nm corresponde al sistema sustituido benceno – hidroxilo y está asociada a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ debido a los electrones libres del oxígeno (36). Es importante destacar que usando el software CAChe[®], bajo conceptos MM/PM5 se predijo un coeficiente de extinción cercano a 20000 para una absorbancia de alrededor 230 nm, y cercano a 1000 para una absorbancia a alrededor 310 nm, como lo muestra la figura 25.

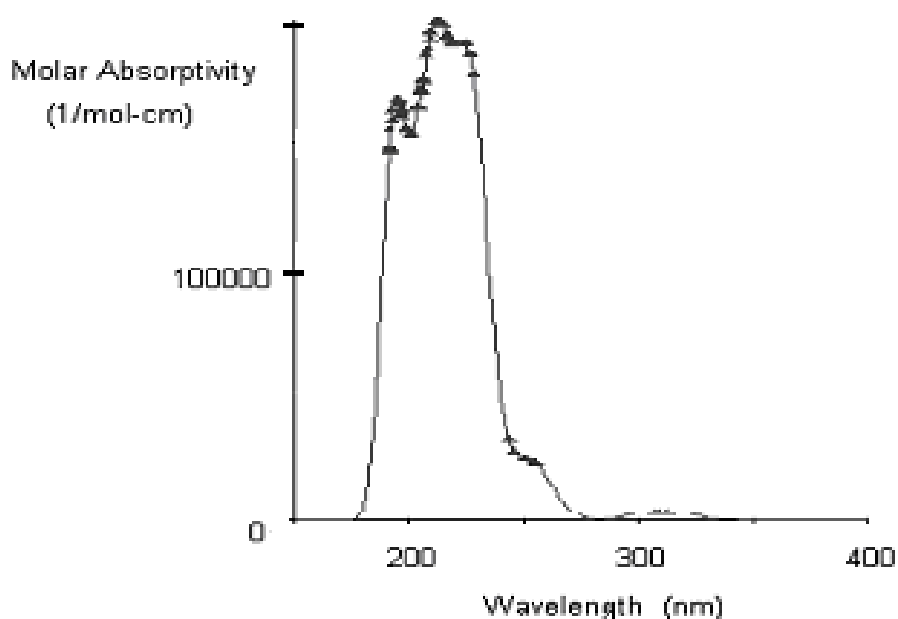


Figura 25: Espectro UV-Visible de tetra-n-butilpirogallol[4]areno generado en CAChe[®] bajo conceptos MM/PM5

3.4 Recristalización del sólido tetra-n-butilpirogallol[4]areno obtenido

Un proceso de recristalización es un método de purificación de sólidos en donde se trabaja con la solubilidad que posee el sólido en un solvente determinado para

lograr un reordenamiento más efectivo de las moléculas en cristales que posean características necesarias para un análisis cristalográfico efectivo. Para el caso de un análisis basado en difracción de rayos X, se requiere que la estructura cristalina, además de no tener cristales superpuestos, tenga dimensiones entre 0,05 a 0,5 mm (36).

En los métodos de análisis ópticos denominados difracción de rayos X, se utiliza un haz monocromático de rayos X, para irradiar un sólido cristalino cuyos átomos son capaces de dispersar el haz de radiación electromagnética. La suma de todas las dispersiones da como resultado una figura que caracteriza a cada elemento cristalino. Los estudios de difracción se llevan a cabo por dos métodos: cristal único (monocristal) y polvo cristalino. Para el método de cristal único, que fue utilizado para este proyecto, se requieren cristales con dimensiones entre 0,05 y 0,5 mm, que sean visibles y que no sean cristales superpuestos. Estos cristales se los hace girar alrededor de uno de sus ejes irradiándolos con rayos X al mismo tiempo. La distribución fotográfica que se obtiene se debe a la reflexión de los rayos X irradiados por parte de los átomos presentes en la estructura (36).

La recristalización se realizó con dos métodos diferentes. Se tomó una muestra de 200 mg de sólido tetra-n-butilpirogalol[4]areno obtenido en la sección 3.2 para ser disueltos en una mezcla de acetona y agua en proporción 1:1 con agitación magnética constante hasta completar el proceso. Una vez disuelto todo el material, se retiró de la agitación magnética para cubrir la abertura del matraz con PARAFILM[®] dejando un pequeño agujero por donde se permitirá una lenta evaporación del solvente, propiciando la cristalización. Alrededor de 13 días después de realizado este proceso, se observó la formación de cristales en el seno del líquido.

Para el segundo método, se tomaron 200 mg de tetra-n-butilpirogalol[4]areno y se los disolvió en 50 mL de metanol a 52 °C, con agitación y manteniendo la temperatura constante, para luego cubrir la muestra con PARAFILM[®]. Una vez que la muestra disminuyó su temperatura, se observó la formación de cristales que luego fueron filtrados por gravedad.

Una muestra de cristales fue colocada en un recipiente pequeño de vidrio junto con una cantidad mínima de solvente, para un análisis cristalográfico de difracción de rayos-X. Un cristal con dimensiones 0,40 x 0,35 x 0,26 mm fue sometido a un estudio de difracción de rayos X aplicando radiación α de molibdeno, MoK_(α) de una longitud de onda de 1,54178 Å a una temperatura de 100 K lograda utilizando nitrógeno líquido. El análisis por difracción de rayos-X mostró a la molécula de tetra-n-butilpirogalol[4]areno con una geometría consistente con la estructura de corona con los sustituyentes alifáticos en posiciones axiales con conformación rccc. Como lo muestra la figura 26, la estructura cristalina consiste además de tres moléculas de agua y tres de acetona rodeando al tetra-n-butilpirogalol[4]areno.

Los resultados del análisis se compararon con los obtenidos con el software CAChe[®]. La geometría fue similar, los hidrógenos pertenecientes a los grupos OH apuntan hacia fuera de la cavidad, y los anillos bencénicos tienen una ligera inclinación con respecto a los puentes metilénicos. Los sustituyentes en dichos puentes presentan una ligera variación a lo visto en CAChe[®], pues mientras en el estudio computacional presentaron una ligera inclinación opuesta a la cavidad, se observa en la figura 26 que son lineales y no distorsionados como se indicó en el capítulo dos.

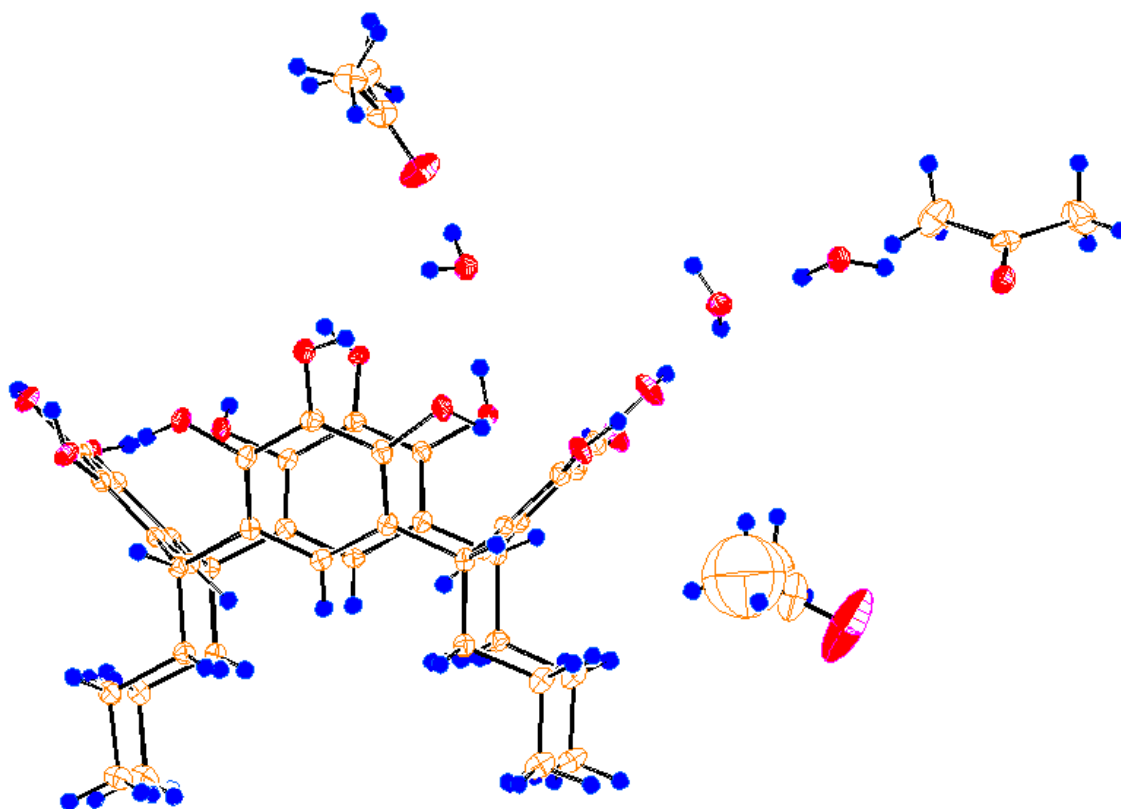


Figura 26: Diagrama ORTEP de tetra-n-butilpirogalol[4]areno mostrando 3 moléculas de acetona y agua de cristalización. Los elipsoides representan a carbonos y oxígenos con el 50% de probabilidad, mientras que los átomo de hidrógeno son esferas.

Los resultados del análisis de 44704 puntos de los cuales 9153 fueron utilizados como base para la reconstrucción, arrojaron una celda unitaria correspondiente a un sistema triclinico P-1 con dimensiones: $a = 11,63920 \text{ \AA}$, $b = 12,8367 \text{ \AA}$, $c = 17,5423 \text{ \AA}$ y volumen de $2459,97 \text{ \AA}^3$; compuesta de tres tipos de moléculas: tetra-n-butilpirogalol[4]areno, acetona y agua. Se observaron dos moléculas de tetra-n-butilpirogalol[4]areno ($Z = 2$) por celda unitaria, como lo muestra la figura 27. Más detalles del análisis realizado están expresados en la tabla 11.

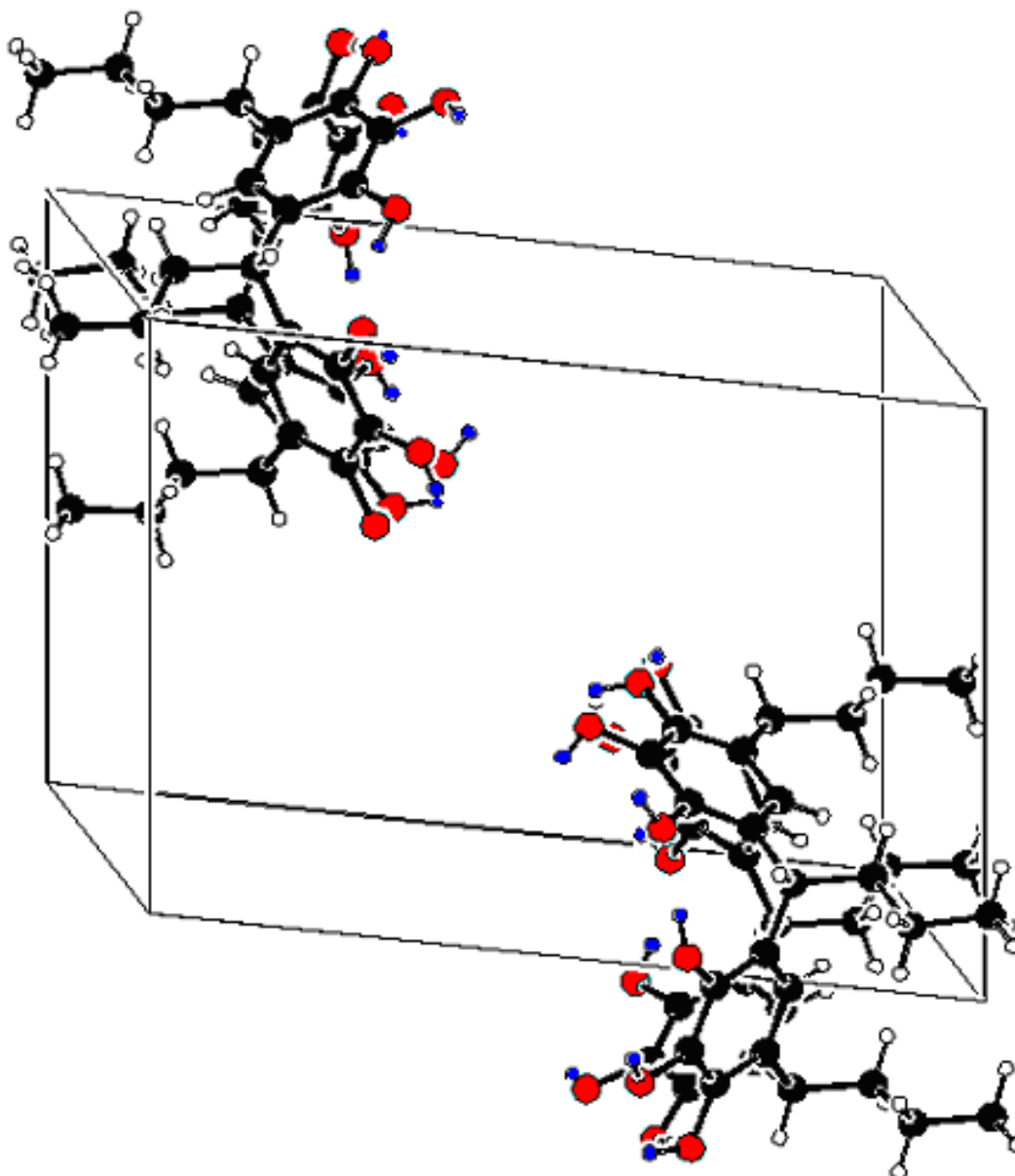


Figura 27: Gráficas en PLATON[®] de la molécula tetra-n-butilpirogallol[4]areno mostrando la celda unitaria.

Tabla 11: Análisis cristalográfico de tetra-n-butilpirogallol[4]areno (*p1bar*)

Propiedad	Descripción
Fórmula Empírica	C ₄₉ H ₇₂ O ₁₈
Masa molecular	949,07
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1

Dimensiones de la celda unitaria	a = 11,63920(10) Å b = 12,8367(2) Å c = 17,5423(2) Å $\alpha = 104,1070(10)^\circ$ $\beta = 95,6630(10)^\circ$ $\gamma = 101,5790(10)^\circ$
Volumen	2459,97(5) Å ³
Z	2
Densidad calculada	1,281 mg/m ³
Coefficiente de absorción	0,807 mm ⁻¹
F(000)	1020
Tamaño del cristal	0,40 x 0,35 x 0,26 mm
Puntos recolectados / análisis	44704 / 9153
R _{int}	0,0327
Corrección de absorción	Numérica
Max. y min. de transmisión	0,8176 and 0,7385
Método de refinamiento de datos	Full-matrix least-squares on F ²
Datos / restraints / parametros	9153 / 1 / 644

Las distancias calculadas mediante el software PLATON[®] para la estructura cristalina de la molécula de tetra-n-butilpirogalol[4]areno generan valores que oscilan entre los 6,5 y los 6,8 Å para las distancias entre capas cuando se trata de un empaquetamiento cabeza-cabeza, refiriéndose como cabeza a la sección superior hidrofílica del tetra-n-butilpirogalol[4]areno; y distancias de 2,1 a 2,5 Å para la distancia cuando el empaquetamiento es cola-cola, refiriéndose como cola a la sección inferior, hidrofóbica de la molécula de tetra-n-butilpirogalol[4]areno. Se observa un arreglo de tetra-n-butilpirogalol[4]areno en capas estabilizadas por puentes de

hidrógeno entre moléculas de tetra-n-butilpirogalol[4]areno y de estas con moléculas de solvente. La figura 28 muestra estas interacciones no covalentes mientras que la tabla 12 indica los valores de distancias de estos puentes de hidrógeno que oscilan entre 2,6 y 3,1 Å, el mismo rango de valores observado para los complejos moleculares con los que el tetra-n-butilpirogalol[4]areno formó complejos con una reducción de energía del sistema.

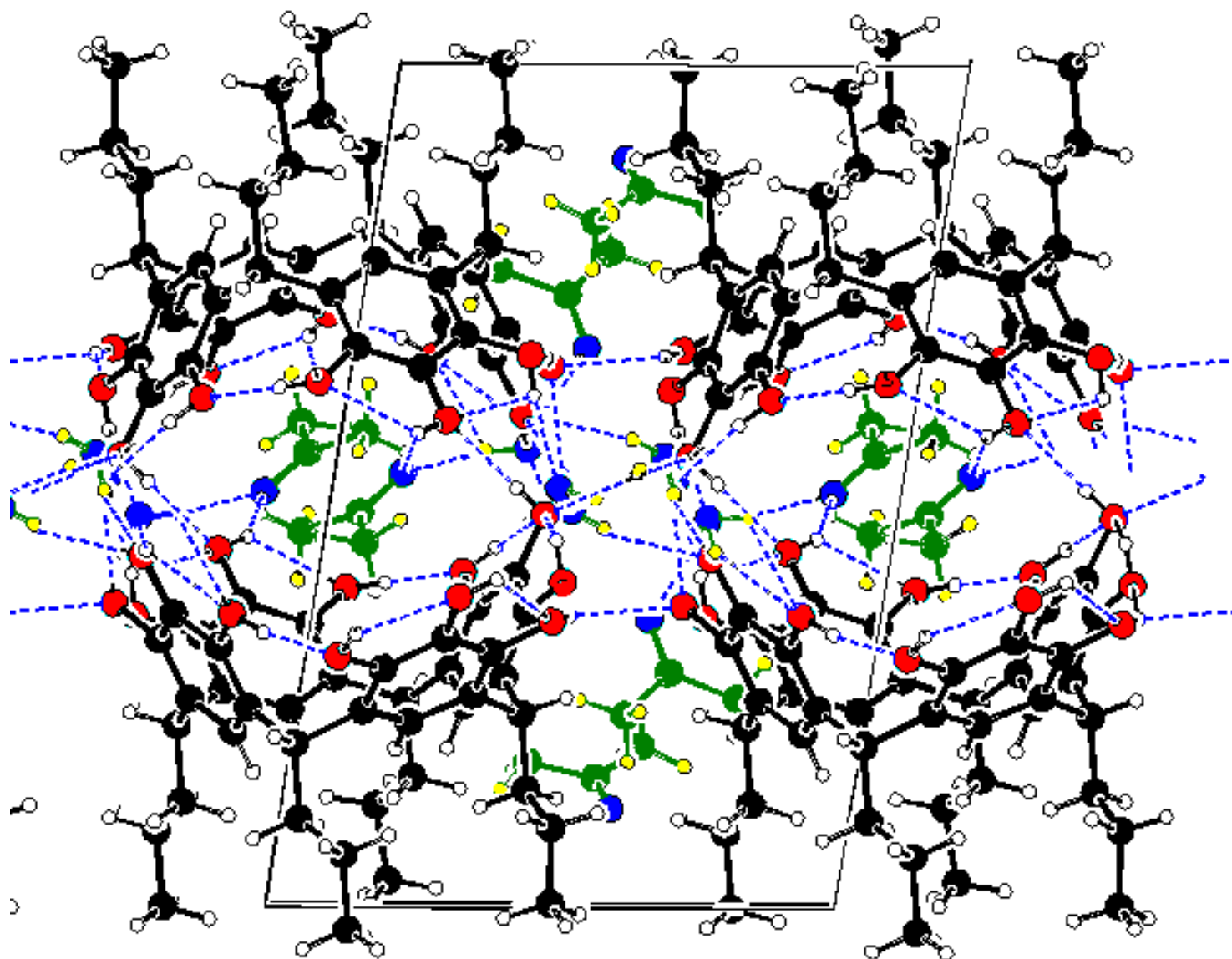


Figura 28: Gráficas en PLATON[®] del empaquetamiento de tetra-n-butilpirogallol[4]areno en placas estabilizadas por puentes de hidrógeno. Las moléculas de tetra-n-butilpirogallol[4]areno se encuentran en negro, con sus oxígenos de color rojo y sus hidrógenos blancos. Mientras que las moléculas de solvente están en verde, con sus oxígenos en azul y sus hidrógenos en amarillo para identificar mejor los puentes de hidrógeno y sus conexiones entre moléculas de solvente y de tetra-n-butilpirogallol[4]areno.

Tabla 12: Geometría de los enlaces de hidrógeno presentes en la estructura cristalina del tetra-n-butilpirogalol[4]areno. Distancia expresada en Å y ángulos en grados y código de simetría.

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
O1-H1...O13	0,84	1,86	2,6904(18)	167,2
O2-H2...O5 ⁱ	0,84	2,00	2,8334(16)	170,6
O3-H3...O14 ⁱⁱ	0,84	1,83	2,6613(17)	171,4
O4-H4...O3	0,84	1,85	2,6813(16)	169,0
O5-H5...O16 ⁱⁱⁱ	0,84	1,95	2,6900(17)	145,8
O5-H5...O4	0,84	2,25	2,7045(16)	114,4
O6-H6...O14 ^{iv}	0,84	1,97	2,7476(17)	152,5
O7-H7...O6	0,84	1,92	2,7505(17)	168,1
O8-H8...O13 ^{iv}	0,84	1,85	2,6739(18)	165,3
O8-H8...O9	0,84	2,29	2,7030(17)	110,8
O9-H9...O10	0,84	1,91	2,7355(17)	167,2
O10-H10...O4 ^v	0,84	2,09	2,8158(17)	144,8
O10-H10...O11	0,84	2,25	2,6992(17)	113,6
O11-H11...O15	0,84	1,96	2,7532(18)	156,4
O11-H11...O12	0,84	2,30	2,7380(18)	112,5
O12-H12...O1	0,84	2,12	2,8876(17)	151,0
O12-H12...O7 ^{vi}	0,84	2,35	2,9305(18)	126,5
O13-H1W...O17	0,91(3)	1,86(3)	2,773(2)	174(3)
O13-H2W...O16 ^{vii}	0,87(3)	1,97(3)	2,8165(19)	165(3)
O14-H3W...O2 ^{vii}	0,89(3)	2,26(3)	3,0454(17)	147(3)
O14-H4W...O15	0,96(3)	1,83(3)	2,7779(18)	172(3)
O15-H5W...O8 ^{vi}	0,84(3)	2,33(3)	3,1303(19)	161(3)
O15-H6W...O8 ^{iv}	0,84(3)	2,24(3)	3,0017(18)	151(3)
O15-H6W...O7 ^{iv}	0,84(3)	2,26(3)	2,9268(19)	137(3)

Código de simetría:

i)(-x+2),(-y),(-z+1)

ii)(x),(y-1),(z)

iii)(x+1),(y-1),(z)

iv)(-x+2),(-y+1),(-z+1)

v)(x),(y+1),(z)

vi)(x-1),(y),(z)

vii)(-x+1),(-y+1),(-z+1)

En el empaquetamiento de tetra-n-butilpirogalol[4]areno, mostrado en la figura 29, en la región hidrofóbica correspondiente a las cadenas alifáticas provenientes del butiraldehído, no se observa entrecruce de las cadenas para formar canales entre ramificaciones hidrofóbicas como se ha visto en derivados del decil y undecilaldehído (15), (37).

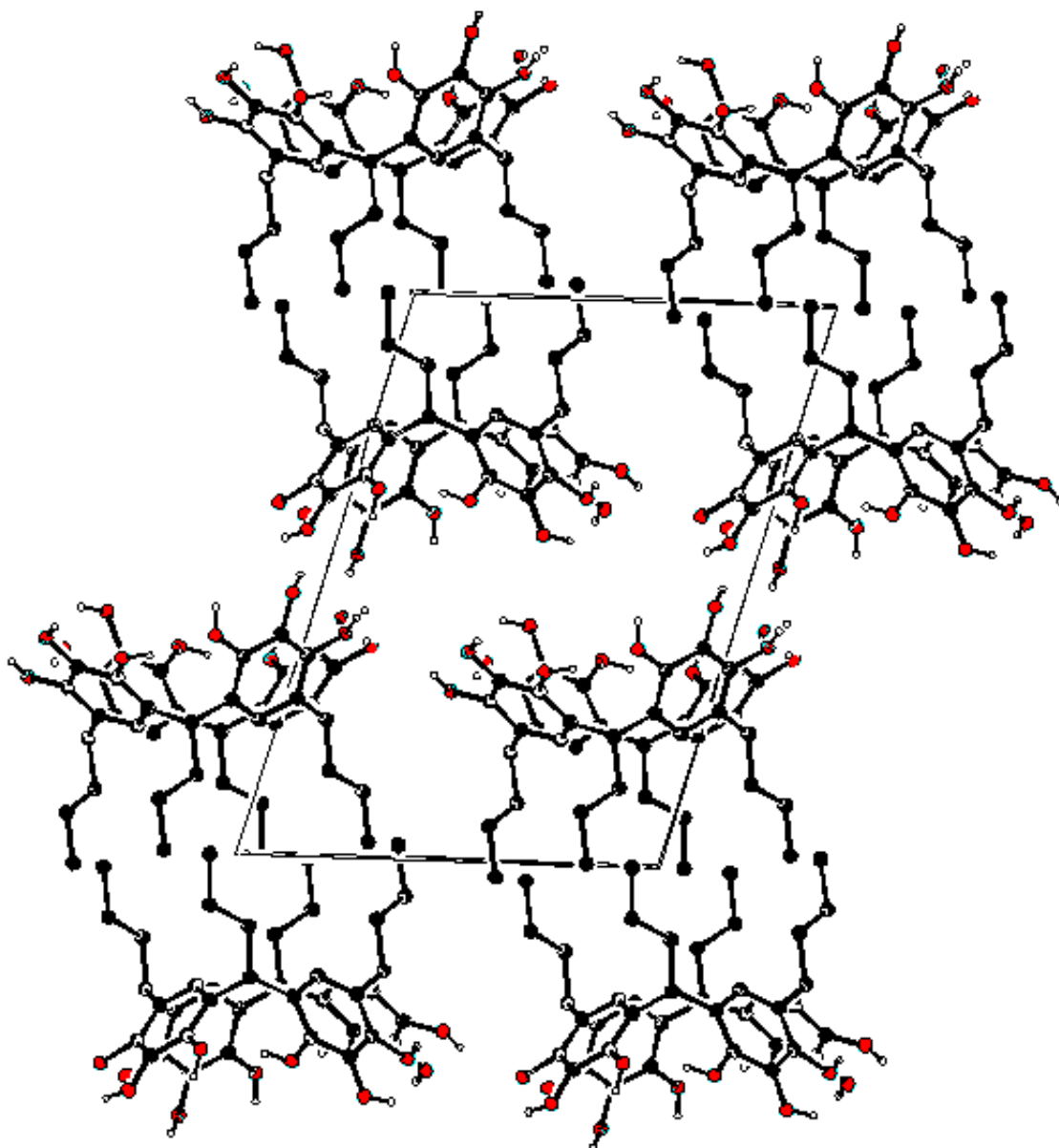


Figura 29: Gráfico en PLATÓN® en donde se observa el empaquetamiento de tetra-n-butilpirogalol[4]areno en placas orientadas cabeza-cabeza, cola-cola. No se observa canales entre secciones hidrofóbicas.

3.5 Volumen de la molécula de tetra-n-butilpirogalol[4]areno.

Los resultados del análisis cristalográfico pueden ser leídos en el Software PLATON[®] desarrollado por la Universidad de Utrecht en Holanda (38). Este software se ocupa de realizar cálculos geométricos en los resultados del análisis, brindando distancias de enlace reales, magnitudes de ángulos entre otras características útiles para el mejor entendimiento de la molécula. Utilizando entonces estas mediciones, se puede aproximar el volumen de la molécula de tetra-n-butilpirogalol[4]areno y de su cavidad mediante métodos geométricos. Se tomaron medidas específicas de las mismas distancias que se midieron en la optimización de geometría bajo métodos MM/PM3 y MM/PM5 en CAChe[®].

La tabla 13 muestra el cálculo de distancias y volumen en Å. Se observa un volumen de 168,188 Å³ en la cavidad de tetra-n-butilpirogalol[4]areno, repartidos en sus dos secciones, con 95,570 Å³ en la sección 1 y 72,618 Å³ en la sección 2. Estos valores son superiores a los mostrados por la simulación en CAChe[®] utilizando métodos MM/PM3 y MM/PM5, que arrojan valores de 153,11 Å³ para MM/PM3 y 128,237 Å³ para MM/PM5. Sin embargo, debido a las distintas posibles conformaciones que la molécula de tetra-n-butilpirogalol[4]areno puede adoptar debido a su estructura de cono no rígida, no es posible calcular el porcentaje de error como una medida de que tan efectivo serían los métodos computacionales utilizados, como MM/PM3 y MM/PM5.

Tabla 13: Valores de distancias del tetra-n-butilpirogalol[4]areno. Las unidades están expresadas en Å y Å³ para el volumen

		Distancia (Å)						
sección 1	H	C41---O42	1,378	$H_{\text{prom}} =$	1,376	Å	$V_1 =$	
		C54---O55	1,374					
		C67---O68	1,377					
		C6---O7	1,378					
	A ₁	O68---O7	11,158	$A_1 =$	100,377	Å ²		95,570
		O42---O55	8,996					
A ₂	C67---C6	9,211	$A_2 =$	70,510	Å ²	Å ³		
	C41---C54	7,655						
sección 2	H	C3---C6	2,752	$H_{\text{prom}} =$	2,754		Å	$V_2 =$
		C64---C67	2,754					
		C51---C54	2,756					
		C38---C41	2,755					
	A ₁	C67---C6	9,211	$A_1 =$	70,510	Å ²	72,618	
		C41---C54	7,655					
A ₂	C51---C38	5,254	$A_2 =$	27,052	Å ²	Å ³		
	C64---C3	5,149						
							$V_{\text{total}} =$	
							168,188	

CAPÍTULO 4

CONCLUSIONES

El análisis en el software CAChe® permitió identificar un volumen de la cavidad de tetra-n-butilpirogalol[4]areno de 153 \AA^3 para el método MM/PM3 y de 128 \AA^3 para el método MM/PM5, valor coherente con lo encontrado en la literatura. Además, midiendo las dimensiones máximas para cada molécula potencial huésped se observa que no existe la posibilidad de considerar posibles interferencias estéricas que impidan el proceso de formación de un complejo molecular estable. En cuanto a la optimización de geometrías de las moléculas en estudio, se observan casos como PH_3 , C_2H_4 , CH_3CN , C_6H_6 que presentan calores de formación positivos, coherentes con los valores reportados por la literatura (39).

Ya en la formación de complejos moleculares, se observó el comportamiento de la molécula de tetra-n-butilpirogalol[4]areno frente a moléculas huésped de distintas características de polaridad, observándose tres casos generales en cuanto al resultado energético de la optimización, así como la ubicación de las moléculas huéspedes con respecto a la cavidad:

1. La molécula huésped permanece en el interior de la cavidad, registrando una disminución en la energía final de conformación relacionada con la formación de interacciones débiles que mantienen a la molécula huésped estable, como es el caso del H_2O , CH_3COOH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, H_2CO y CH_3COCH_3 .

2. La molécula huésped es rechazada por la cavidad de tetra-n-butilpirogalol[4]areno, demostrando poca afinidad hacia la formación de un complejo molecular. Esto se demuestra energéticamente debido a la reducción mínima de energía en la formación del complejo molecular, que no corresponde a la formación de interacciones débiles como puentes de hidrógeno entre la cavidad y la molécula huésped. Además se observa, luego de la optimización de la geometría, que la distancia entre la molécula huésped y la cavidad no corresponde a una distancia efectiva de un puente de hidrógeno. El rechazo es evidente en el caso del HCN.
3. La molécula huésped permanece dentro de la cavidad deformándola luego de la optimización, registrando energías relativamente poco favorables para la formación del complejo molecular, como es el caso del C₆H₆ y del C₂H₄, moléculas estabilizadas por interacciones π - π .

De esta forma, es evidente que moléculas polares, con oxígeno en su estructura y capaces de formar varios puentes de hidrógeno con la cavidad de tetra-n-butilpirogalol[4]areno, tienen tendencia a formar complejos moleculares estables con la molécula anfitriona. Por lo tanto, al iniciar un trabajo experimental en donde se busque la formación de complejos moleculares con el tetra-n-butilpirogalol[4]areno es necesario evitar este tipo de compuesto como agua y alcoholes en el medio para evitar competencia e interferencias que puedan interrumpir la formación de dicho complejo. Se recomienda el uso de solventes como acetonitrilo, que según el estudio energético, tiene menos afinidad a formar complejos moleculares con una purificación extra para eliminar residuos de agua.

La síntesis de tetra-n-butilpirogalol[4]areno arrojó rendimientos distintos dependiendo del solvente utilizado para el proceso. Usando metanol se obtuvieron

1,75 g de producto, lo que equivale a un rendimiento de 61,5%. Usando etanol se obtuvieron 1,5 g de producto, equivalente a un 52,50% de rendimiento. Por último, al utilizar 1-propanol como solvente, se obtuvieron 1,349 g de producto que equivale a un rendimiento de 47,21%. Por lo tanto, el solvente más apropiado para obtener un rendimiento alto en la síntesis de tetra-n-butilpirogalol[4]areno es el metanol. Se observa una tendencia a aumentar el porcentaje de rendimiento de la reacción de síntesis al disminuir el tamaño molecular del solvente utilizado.

El análisis UV-Vis del producto obtenido en una concentración de $1,4 \cdot 10^{-4}$ M, arrojó como resultado bandas de absorción que identifican la presencia de anillos bencénicos y grupos hidroxilos como sustituyentes en la estructura molecular. Las bandas de absorción corresponden a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ respectivamente.

Luego del análisis del producto obtenido mediante difracción de rayos X, se comprobó que el volumen de la cavidad de tetra-n-butilpirogalol[4]areno es de $168,188 \text{ \AA}^3$, repartidos en $95,570 \text{ \AA}^3$ en la sección 1 y $72,618 \text{ \AA}^3$ en la sección 2 (figura 10); valores ligeramente superiores a los mostrados por los cálculos bajo métodos MM/PM3 y MM/PM5. Además se comprobó que el empaquetamiento de las moléculas de tetra-n-butilpirogalol[4]areno no es en cápsulas hexaméricas sino en placas separadas por una distancia promedio de $6,6 \text{ \AA}$ entre secciones hidrofílicas y de $2,3 \text{ \AA}$ entre secciones hidrofóbicas moléculas distintas de tetra-n-butilpirogalol[4]areno. Estas placas se encuentran estabilizadas por puentes de hidrógeno que incluyen a las moléculas del solvente utilizado en el proceso de recristalización, con distancias que se encuentran en un rango de $2,6$ a $3,1 \text{ \AA}$. Finalmente, el empaquetamiento no muestra entrecruce de las cadenas alifáticas que se encuentran como sustituyentes en los puentes metilénicos que conectan a los

anillos aromáticos del tetra-n-butilpirogalol[4]areno, como sí se observa en derivados del decil y undecilaldehído.

REFERENCIAS

- (1) Baeyer, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, 5, 25
- (2) Michael, A *Am. Chem. J.* **1883**, 5, 338
- (3) Niederl, J. B.; Vogel, H. J. *J Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 2512
- (4) Bohmer, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 713-745
- (5) Gutsche, C. David. *Calixarenes Revisited*. Texas Christian University. 1998
- (6) McMahon, G. O'Malley, S. Kiran, N. "Important Calixarenes Derivatives". Nacional Center for Sensor Research. Dublín, 2003
- (7) Gutsche, C. David. *Calixarenes*. Cambridge: Royal Society of Chemistry. 1989
- (8) Thoden van Belzen, E. U.; Engbersen, J. F.; Reinhoudt, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3597
- (9) Gerkensmeier, T. Iwanek, W. Agena, C. Frolich, R. Kotila, S. Nather, C. Mattay, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2257-2262
- (10) Konishi, H; Iwasaki, Y; Morikawa, O; Okano, T.; Kiji, J. *Chem. Express* **1990**, 5, 869
- (11) Timmerman, P.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. "Tetrahedron report number 390. Resorcinarenes". Laboratory of Organic Chemistry, University of Twente. 1996
- (12) Shriver, D. F.; Atkins, P. W. "Inorganic Chemistry". 3ª edición. Pag. 117. Ed. Freeman and Company. New York. 1999
- (13) Atwood, J. L; Barbour, I. J; Jerga, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **2002**, 99, 4837-4841
- (14) Palmer, L; Rebek, J; *Org. Lett.* **2005**, 7, 787-789

- (15) Barret, E.; Dale, T.; Rebek, J.; *Chem Commun.* **2007**, 4224-4226
- (16) Avram, L.; Cohen, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11556-11563
- (17) Aoyama, Y. *Trends in Anal. Chem.* **1993**, *12*, 23
- (18) Kass, Slasor, Zambrano, Egas, Dueno. "Metal Complexation of Tetrol cavitands". 231st National Meeting ACS. Marzo 26 – 30, 2004. Atlanta, GA
- (19) Casadesús, R.; Moreno, M.; Gonzalez-Lafont, A.; Lluch, J.; Repasky, M.; *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 99-105
- (20) Lowe, J. P., "Quantum Chemistry". 2da edición. Academic Press., 1978
- (21) M. J. S. Dewar and D. M. Storch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3898
- (22) Stewart, J. J. *Comput. Chem.* **1989**, *10*, 221-264
- (23) CAChe 5.0 for Windows. Fujitsu Limited. 2001.
- (24) CAChe User Guide, CAChe® 5.0 for Windows, Fujitsu corporation
- (25) Stewart, J. J. *Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209-220
- (26) Stewart, J. J. *Comput. Chem.* **1990**, *11*, 543-544
- (27) Stewart, JJP, MOPAC 2002 Manual, Fujitsu Ltd. 2002
- (28) Lehmann, C. "Geometría Analítica". Ed. Limusa. Mexico, 1994
- (29) Atwood, J.; Barbour, L.; *Cristal Growth & Design.* **2003**, *3*, 3-8
- (30) Rebek, J. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 278-286
- (31) Palmer, L.; Rebek, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 787-789
- (32) Lag Cho, Y.; Rudkevich, D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 9868-9869
- (33) Martin, T. W. and Derewenda, Z. S., *Nature Struct. Biol.*, **1999**, *6*, 403.

- (34) [International Union of Pure and Applied Chemistry](#). "[hydrogen bond](#)". [Compendium of Chemical Terminology](#) Internet edition
- (35) Harris, D., "Quantitative Chemical Analysis". 6ta edicion. Freeman and Company. USA, 2003
- (36) Olsen, Eugene. "Métodos Ópticos de Análisis". Ed. Reverté. Barcelona, 1990
- (37) Dueno, E. et al. Unpublished results.
- (38) PLATON®. 1980-2008 A.L.Spek, Utrecht University, Padualaan 8, 3584 CH Utrecht, The Netherlands.
- (39) Atkins, P.; De Paula, J. "Physical Chemistry". 7ma edición. Tabla 2.5. New York 2002