



UNIVERSIDAD MICHOCANA DE SAN NICOLÁS DE
HIDALGO



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS NUEVOS
PENTAESPIROCICLOHEXIL,
PENTAESPIROCICLOPENTIL Y DECAETIL
CALIX[5]PIRROLES”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACOBIOLOGA

PRESENTA:

MERCEDES BEDOLLA MEDRANO

ASESORES:

D.C. CLAUDIA ARACELI CONTRERAS CELEDÓN

D.C. LUIS CHACÓN GARCÍA

OCTUBRE 2009

El presente trabajo fue desarrollado en el laboratorio de Síntesis Orgánica y Diseño Molecular del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la dirección de los investigadores D.C. Claudia A. Contreras Celedón y D.C. Luis Chacón García.

Con apoyo de CONACYT (proyecto 47907 “Síntesis de Inhibidores potenciales de la topoisomerasa”).

Con apoyo de la coordinación de la Investigación Científica de la UMSNH y del Consejo Estatal de Ciencia y Tecnología (COECyT) (Proyecto 2.18 “Primera Síntesis Directa de calix[4]pirrol” mediante el uso de ácidos de Lewis).

Parte de este trabajo fue presentado en:

“ESTUDIOS POR RMN ¹H DE RECONOCIMIENTO DE BROMURO DE UN NUEVO CALIX[5]PIRROL”

Mercedes Bedolla Medrano, Claudia A. Contreras Celedón, Luis Chacón García.

5° Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica realizada los días 28 y 29 de mayo de 2009.

“SINTESIS DE UN NUEVO CALIX[5]PIRROL Y ESTUDIOS DE SU K_a POR EL IÓN BROMURO”

Mercedes Bedolla Medrano, Claudia A. Contreras Celedón, Luis Chacón García.

44° Congreso Mexicano de Química realizado del 26 al 30 de septiembre de 2009.

A mis padres y hermanas...

Por todo su amor y apoyo incondicional
a lo largo de mi vida y el desarrollo de mi carrera.

A Luisa...

Por brindarnos toda su ternura, alegría y amor con su presencia.

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial a:

Concepción Armenta

Por la ayuda técnica en los datos espectroscópicos, tu participación fue muy valiosa para mí.

Agradezco la D.C. Claudia A. Contreras Celedón por ser siempre más que una asesora, por ser una buena amiga. Por todos sus consejos referentes a mi vida profesional y personal. Aprendí mucho de Ud. en mi estancia en el laboratorio.

Gracias por su paciencia y por esas charlas en las que muchas de mis dudas acerca de la carrera se disiparon, en las que siempre concluimos con que el mundo debe cambiar para bien...

Al D.C. Luis Chacón García por ser el profesor que cimbró mis fundamentos químicos, logrando que mis estudios adquirieran una perspectiva más interesante aún.

Por ser un buen amigo, compartir sus conocimientos conmigo y sobre todo por su paciencia mi más sincero agradecimiento.

D.C. Rosa Elva Norma del Río Torres

D.C. Judit A. Aviña Verduzco

Q.F.B. Rosa María Trujillo

D.C. Esther García Garibay

Por sus valiosas aportaciones a mi trabajo de tesis aceptando ser
el jurado.

A la Familia Bedolla por ser el pilar de mi formación como persona.

A mi amiga Edith Villarreal Fernández por ser mi alma gemela, mi cómplice y hermana. Gracias por todo lo que he aprendido de ti y por estar conmigo incondicionalmente.

A Karen Reyes Cendejas por ser mi amiga de toda la vida, sé que puedo contar siempre contigo. Por tus consejos, tus regaños por confiar siempre en mí y darme ánimos.

A mis primos y primas Celeste, Marifer, Marbella, Valeria, Omar, Rodolfo, Mac, Katia y Daniel por compartir tantos y tantos momentos juntos, por ser mi hermanos y estar siempre a mi lado.

A mis amigos y compañeros de la carrera de Químico-Farmacobiología por compartir siempre sus conocimientos y amistad conmigo. Fue magnífico conocerlos y poder aprender tanto de ustedes: Mayra, Lupita, Ari, Blanca, Jaime, Modesto, Nef, Nelly, Marian, Gaby, Dulce, Moncho e Irma.

A mis compañeros de laboratorio porque le dieron un tinte diferente a los días pesados de trabajo, por siempre estar dispuestos, por ser amigos, por todas las fiestas, risas y frustraciones compartidas: Meli, Tania, Eli, Junior, Chava, Roberto, Sandra, Walter, Liz, Jaqui, Juanita, Ana, Melchor, Omar, César, Mayra, Marvin y Oscar. Los quiero mucho.

Al M.C. Luis Arturo de la Rosa por su apoyo bibliográfico.

A quienes me apoyaron para que mi proyecto de tesis se realizara de la mejor manera: Químico Medardo, Químico Manuel y a Jesús Sebastián.

A Don Odilón (qpd) y especialmente a la señora Jose por ser mis buenos amigos, por todos sus consejos y calidez humana.

A la familia Fuentes Orozco por ser ese gran apoyo a mi lado y ser personas tan queridas en nuestra familia.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ESQUEMAS	iv
ÍNDICE DE FIGURAS	v
ÍNDICE DE GRÁFICAS	vii
ÍNDICE DE TABLAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	x
LISTA DE MOLÉCULAS	xiii
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	5
2.1. Síntesis de calix[5]pirroles	5
2.2. Calixpirroles como reconocedores de aniones	14
3. OBJETIVOS	22
3.1. Objetivo general	22
3.2. Objetivos específicos	22
4. DISCUSION Y RESULTADOS	24
4.1. Síntesis de pentaespirocilcohexil calix[5]pirrol (29)	24
4.2. Síntesis de pentaespirocilcoentil calix[5]pirrol (30)	33
4.3. Síntesis de decaetil calix[5]pirrol (31)	37
4.4. Acomplejamiento del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol	41
4.4.1. Titulación del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29) con ión bromuro	42
4.4.2. Titulación del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29) con ión cloruro.	47

4.5. Determinación de las K_a 's del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29) con cloruro y bromuro.	48
4.5.1. Determinación de la K_a del C[5] (29) por el ión bromuro.	52
4.5.2. Determinación de la K_a de C[5] (29) por el ión cloruro.	55
4.6. Determinación de la K_a del tetraespirociclohexil calix[4]pirrol (2) por el ión bromuro.	58
4.7. Comparación de las K_a 's de C[4] y C[5].	60
5. CONCLUSIÓN	63
6. PARTE EXPERIMENTAL	64
6.1. Métodos generales	64
6.2. Síntesis de pentaespirociclohexil calix[5] pirrol (29)	65
6.3. Síntesis del tetraespirociclopentil calix[5]pirrol (20)	66
6.4. Síntesis de <i>meso</i> -dietil dipirrol (32)	67
6.5. Titulación por RMN ^1H del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29) con BrTBA y CITBA.	68
6.5.1. Titulación de C[5] (29) con BrTBA	68
6.5.2. Titulación de C[5] (29) con CITBA	69
6.6. Titulación por RMN ^1H del tetraespirociclohexil calix[4]pirrol (2) con BrTBA.	70
7. ANEXOS	71
Anexo 7.1	72
Anexo 7.2	73
Anexo 7.3	74
Anexo 7.4	75
Anexo 7.5	76
Anexo 7.6	77

Anexo 7.7	78
Anexo 7.8	78
Anexo 7.9	80
Anexo 7.10	81
Anexo 7.11	82
Anexo 7.12	83
Anexo 7.13	84
Anexo 7.14	85
Anexo 7.15	86
Anexo 7.16	87
Anexo 7.17	88

ÍNDICE DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Reacción entre pirrol y acetona para formar el <i>meso</i> -octametil calix[4]pirrol (1).	2
Esquema 2. Rutas de síntesis descritas para el <i>meso</i> -decametil calix[5]pirrol (5 y 6).	4
Esquema 3. Síntesis del <i>pseudodímero</i> calix[5]pirrol - calix[5]areno (37).	6
Esquema 4. Síntesis del β-decafluoro- <i>meso</i> -decametil calix[5]pirrol (6) y β-hexadecafluoro- <i>meso</i> -hexadecametil calix[8]pirrol (8) y sus análogos β-insustituídos (5 y 7).	8
Esquema 5. Síntesis del dodecametil calix[6]pirrol (16) y otros calix[m]furanos[n]pirroles (14 y 15).	10
Esquema 6. Síntesis del decametil calix[5]pirrol (5) a partir de su análogo decametil calix[5]furano (17).	11
Esquema 7. Síntesis de los calix[4]pirroles 1 , 2 , 20 , 24 , 25 , 26 y 28 empleando sales de bismuto como catalizadores.	12
Esquema 8. Primera síntesis directa del decametil calix[5]pirrol (5).	13
Esquema 9. Cuadro esquemático que resume los objetivos propuestos.	23
Esquema 10. Síntesis del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29) a partir de pirrol, ciclohexanona y Bi(NO ₃) ₃ .	24
Esquema 11. Síntesis del pentaespirociclopentil calix[5]pirrol (30) a partir de pirrol, ciclopentanona y Bi(NO ₃) ₃ .	33
Esquema 12. Síntesis del decaetil calix[5]pirrol (31) a partir de pirrol, 3-pentanona y Bi(NO ₃) ₃ .	37

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Estructuras del furano, pirrol y tiofeno.	1
Figura 2. Estructura del meso-octametil calix[4]pirrol (1).	5
Figura 3. Estructura de una safirina, porfirina expandida pentapirrónica (27).	14
Figura 4. Estructura de Rayos X de: (a) Complejo de cloruro del compuesto 1 y (b) complejo de fluoruro del compuesto 2 .	15
Figura 5. Vista plana de una estructura de rayos X de un complejo 1:1 formado entre el compuesto 16 y Cl y/o Br.	16
Figura 6. Experimento competitivo de calix[4]pirrol (1) y calix[5]pirrol (5) [1:1] con CITBA en CD ₂ Cl ₂ a 22°C ± 0.2 °C.	18
Figura 7. Imagen de espectros superpuestos de RMN ¹ H en diclorometano- <i>d</i> ₂ de: a) meso-octametil calix[4]pirrol (1); b) meso-octametil (1) calix[4]pirrol + 1 eq. cloruro de EMIM; c) tetrafluoroborato de EMIM; d) cloruro de EMIM.	20
Figura 8. Espectros de RMN ¹ H, obtenidos de la separación de la mezcla de reacción por diferencia de solubilidad. a) Lavado hexano. b) Lavado éter etílico. c) Lavado acetona.	27
Figura 9. Espectro de RMN ¹ H del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29) con éter.	28
Figura 10. Espectro de RMN ¹ H del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29).	29
Figura 11. Espectro de RMN ¹ H de la mezcla de reacción del ensayo 15.	36
Figura 12. Espectro de RMN ¹ H de la mezcla de reacción del ensayo 18.	39
Figura 13. Espectro de RMN ¹ H de la mezcla de reacción del ensayo 20.	36
Figura 14. Estructura del meso-dietil dipirrol (32).	40

	Pág.
Figura 15. RMN ^1H de la titulación del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29) a diferentes concentraciones de BrTBA en CD_2Cl_2 .	44
Figura 16. RMN ^1H de la titulación del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29) a diferentes concentraciones de BrTBA en CD_3CN .	45
Figura 17. RMN ^1H de la titulación del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29) a diferentes concentraciones de BrTBA en $\text{DMF-}d_7$.	46

ÍNDICE DE GRÁFICAS

	Pág.
Gráfica 1. Isoterma de unión para la K_a de 29 con BrTBA en CD_2Cl_2 .	52
Gráfica 2. Isoterma de unión para la K_a de 29 con BrTBA en DMF- d_7 .	53
Gráfica 3. Comparación del comportamiento de las tendencias de las curvas de los $\Delta\delta$ del complejo C[5](29)-Br en CD_2Cl_2 y DMF- d_7 .	55
Gráfica 4. Isoterma de unión para la K_a de 29 con CITBA en CD_2Cl_2 .	57
Gráfica 5. Isoterma de unión para la K_a de 29 con CITBA en CD_2Cl_2 , D_2O sat.	57
Gráfica 6. Isoterma de unión para la K_a de 2 con BrTBA en CD_2Cl_2 .	59
Gráfica 7. Isoterma de unión para la K_a de 2 con BrTBA en CD_2Cl_2 , D_2O sat.	60

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Valores de K_a (M^{-1}) de los complejos formados con sales de TBA y <i>meso</i> -octametil calix[4]pirrol (1) o <i>meso</i> -tetraespirociclohexil calix[4]pirrol (2) .	15
Tabla 2. Valores de K_a (M^{-1}) para CITBA y BrTBA de los complejos formados con <i>meso</i> -octametil calix[4]pirrol (1) y <i>meso</i> -decametil calix[5]pirrol (2) .	17
Tabla 3. Datos de titulación del <i>meso</i> -octametil calix[4]pirrol (1) con distintas sales orgánicas de cloruro.	19
Tabla 4. Datos de titulación del <i>meso</i> -octametil calix[4]pirrol (1) con distintas sales orgánicas de bromuro.	19
Tabla 5. Tabla de variaciones de concentración de $Bi(NO_3)_3$ y tiempo para optimizar las condiciones de obtención de pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29) .	25
Tabla 6. Pruebas de solubilidad del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29) .	30
Tabla 7. Pruebas de recristalización por un disolvente único y por par de disolventes efectuadas al pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29) .	31
Tabla 8. Tabla compilatoria con las densidades de algunos disolventes.	32
Tabla 9. Cristalizaciones ensayadas por alteración del solvente por difusión de vapor y difusión en fase líquida.	33
Tabla 10. Tabla de variaciones de concentración de $Bi(NO_3)_3$ y tiempo para optimizar la obtención del pentaespirociclopentil calix[5]pirrol (30) .	35
Tabla 11. Tabla de variaciones de concentración de $Bi(NO_3)_3$ y tiempo para optimizar la obtención del decaetil calix[5]pirrol (31) .	38

	Pág.
Tabla 12. Compilación de los δ de las señales de los H's NH del compuesto 29 respecto a los diferentes equivalentes de BrTBA en CD ₂ Cl ₂ , CD ₃ CN Y DMF- <i>d</i> ₇ .	43
Tabla 13. Compilación de los δ de las señales de los H's NH y 3,4 pirrólicos del compuesto 29 respecto a los diferentes equivalentes de CITBA en CD ₂ Cl ₂ y CD ₂ Cl ₂ saturado con D ₂ O.	47
Tabla 14. <i>Ka</i> de 29 con BrTBA en CD ₂ Cl ₂ y DMF- <i>d</i> ₇ obtenida por el programa WinEQNMR2.	53
Tabla 15. <i>Ka</i> de 29 con CITBA en CD ₂ Cl ₂ y CD ₂ Cl ₂ , D ₂ O sat. obtenida por el programa WinEQNMR2.	56
Tabla 16. Compilación de los δ de las señales de los H's NH y 3,4 pirrólicos del compuesto 2 respecto a los diferentes equivalentes de BrTBA en CD ₂ Cl ₂ y CD ₂ Cl ₂ saturado con D ₂ O.	58
Tabla 17. <i>Ka</i> de 2 con BrTBA en CD ₂ Cl ₂ y CD ₂ Cl ₂ , D ₂ O sat. obtenida por el programa WinEQNMR2.	59
Tabla 18. Comparación de distintas <i>Ka</i> de calixpirroles.	61
Tabla 19. Equivalentes de BrTBA adicionados a las soluciones del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29) en CD ₂ Cl ₂ , CD ₃ CN y DMF- <i>d</i> ₇ .	69

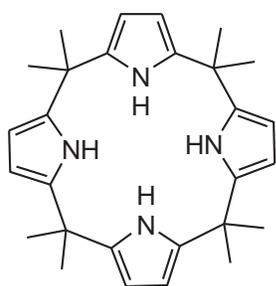
LISTA DE ABREVIATURAS

°C	grados centígrados
AcOEt	acetato de etilo
AcOH	ácido acético
anh.	anhidro
Bi(NO ₃) ₃	nitrato de bismuto
BMIM	1-butil-3-metilimidazol
BrTBA	bromuro de tetrabutilamonio
ClTBA	cloruro de tetrabutil amonio
C[4]	calix[4]pirrol
C[5]	calix[5]pirrol
C[6]	calix[6]pirrol
CC	cromatografía en columna
CCF	cromatografía en capa fina
CCl ₄	tetracloruro de carbono
CD ₂ Cl ₂	diclorometano deuterado
CD ₃ CN	acetónitrilo deuterado
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN	acetónitrilo
CH ₃ CONH ₄	acetato de amonio
CHCl ₃	cloroformo
dest.	destilado(a)
DMF	dimetilformamida

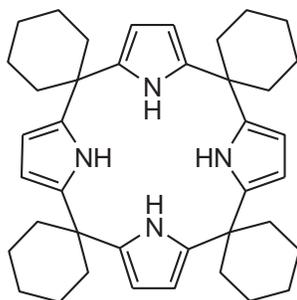
DMF- d_7	dimetilformamida deuterada
DMSO	dimetilsulfóxido
EMIM	1-etil-3-metilimidazol
eq	equivalente(s)
EtOH	etanol
EtPy	<i>N</i> -etilpiridinio
gr	gramos
Hex	hexano
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
K	grados Kelvin
K_a	constante de afinidad
M	concentración molar
MCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
MeOH	metanol
MeSO ₃ H	ácido metansulfónico
mg	miligramo(s)
MHz	megahertz
ml	mililitro(s)
mM	concentración milimolar
mmol	milimoles
mol	moles
ppm	partes por millón
R.T.	presión y temperatura en condiciones ambientales
R_f	factor de retención en CCF
RMN ¹³ C	resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	resonancia magnética nuclear de protón

TBA	tetrabutil amonio
THF	tetrahidrofurano
Δ	diferencia entre valores
δ	desplazamiento químico en RMN

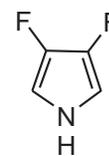
LISTA DE MOLÉCULAS



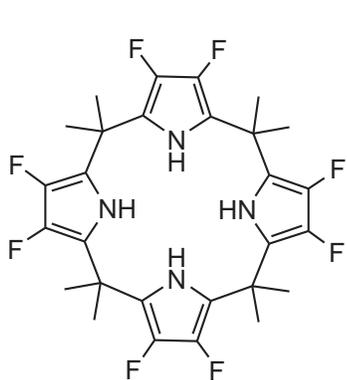
1



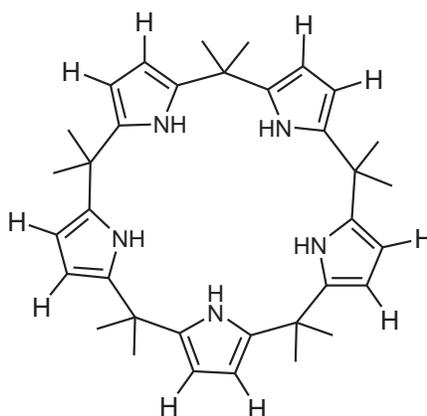
2



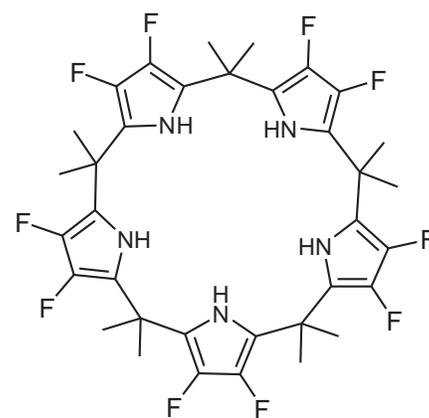
3



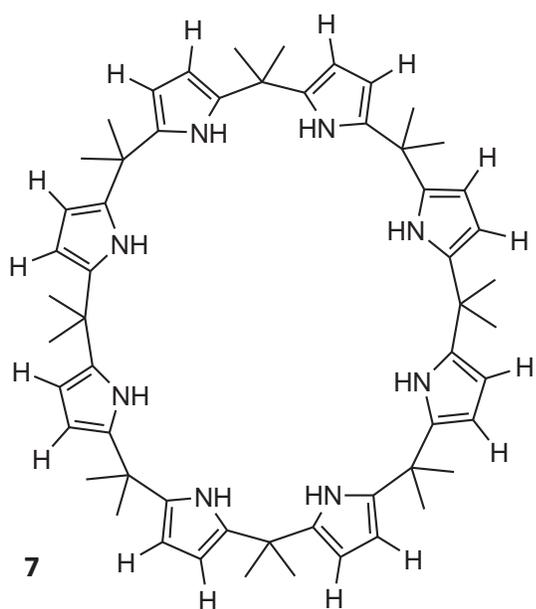
4



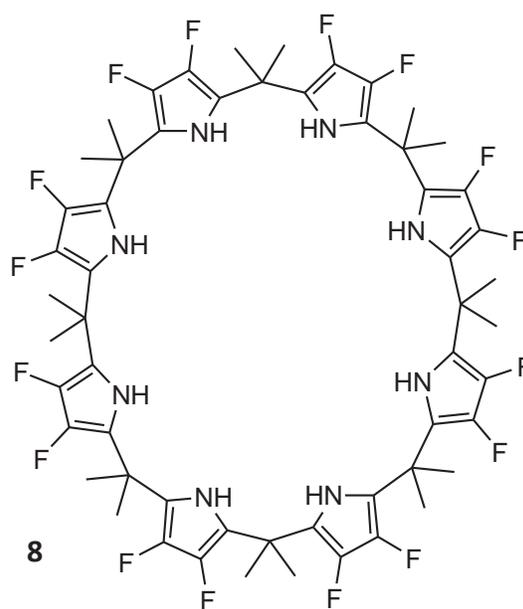
5



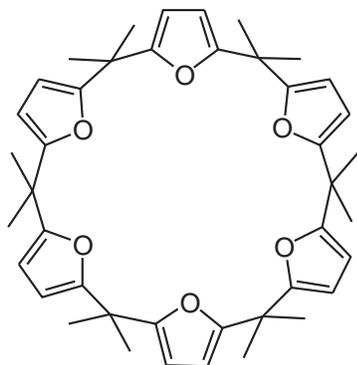
6



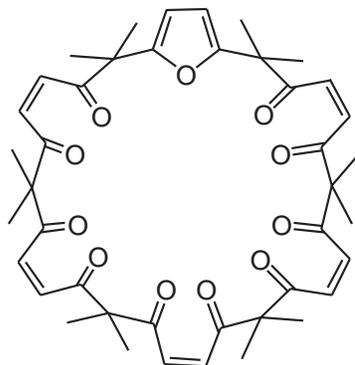
7



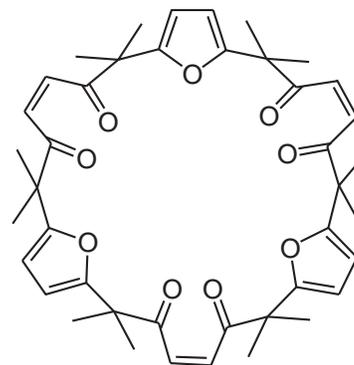
8



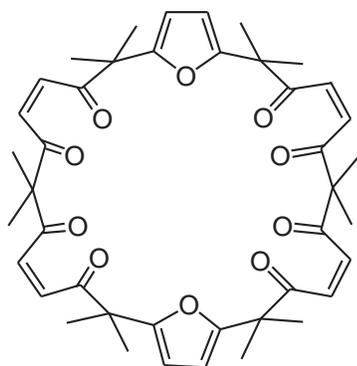
9



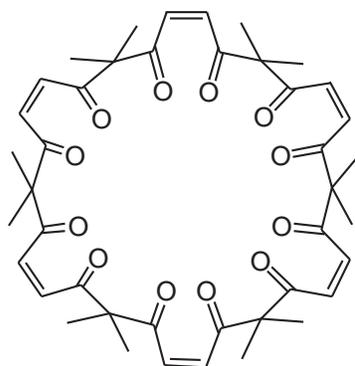
10



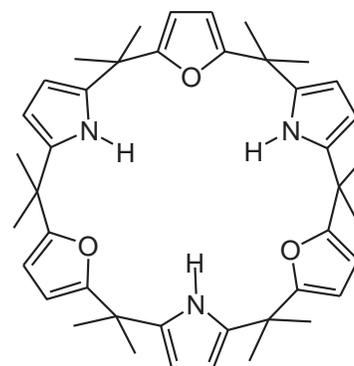
11



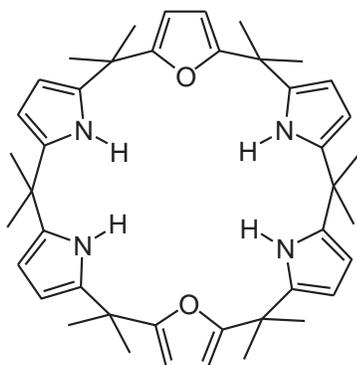
12



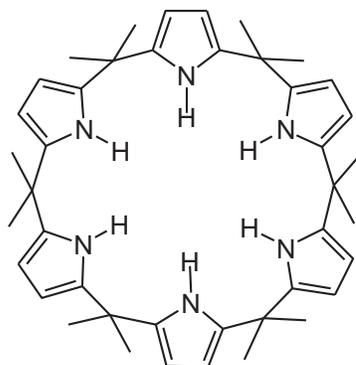
13



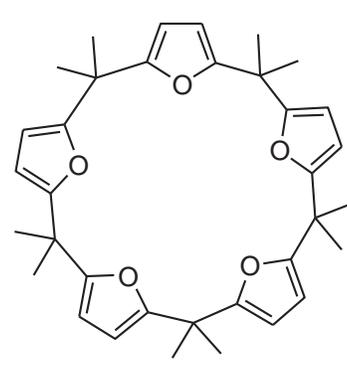
14



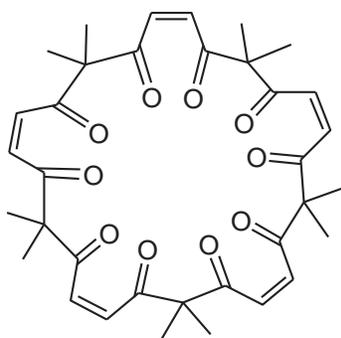
15



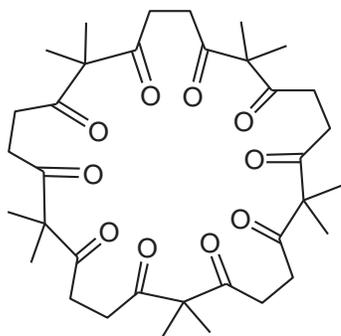
16



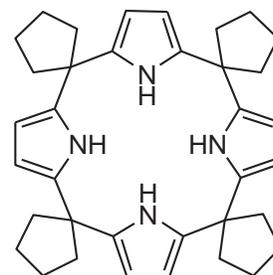
17



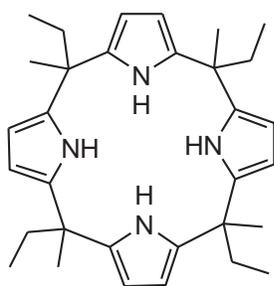
18



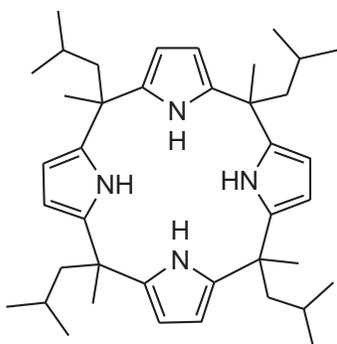
19



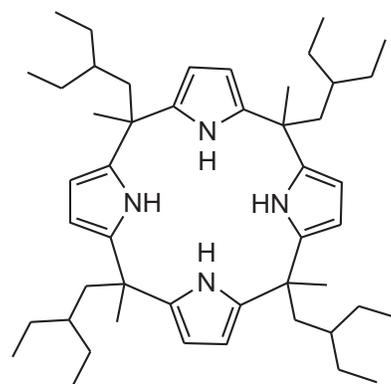
20



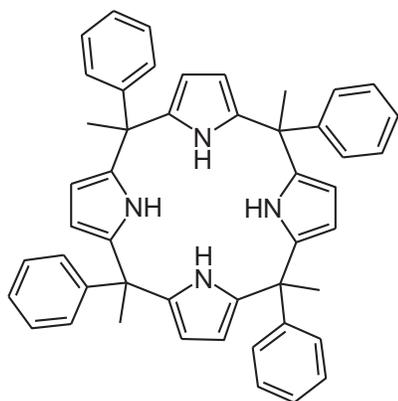
21



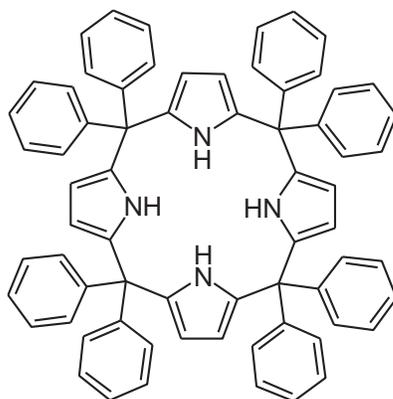
22



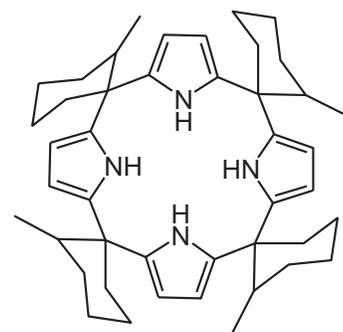
23



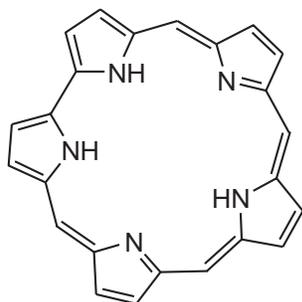
24



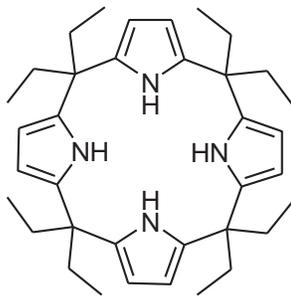
25



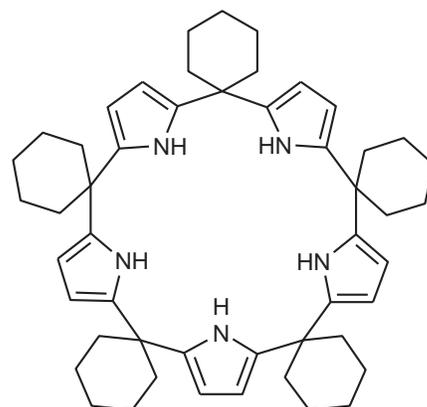
26



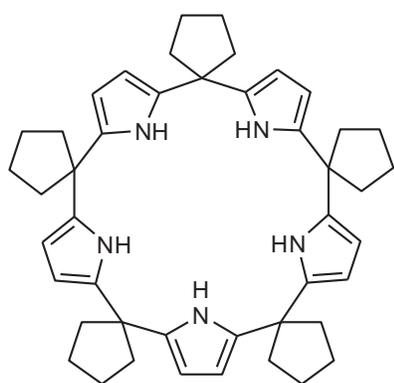
27



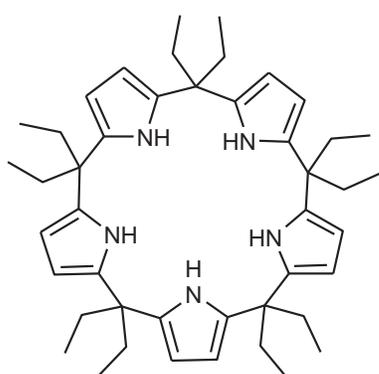
28



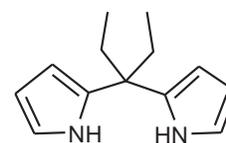
29



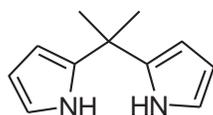
30



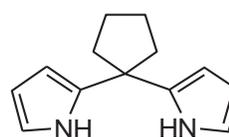
31



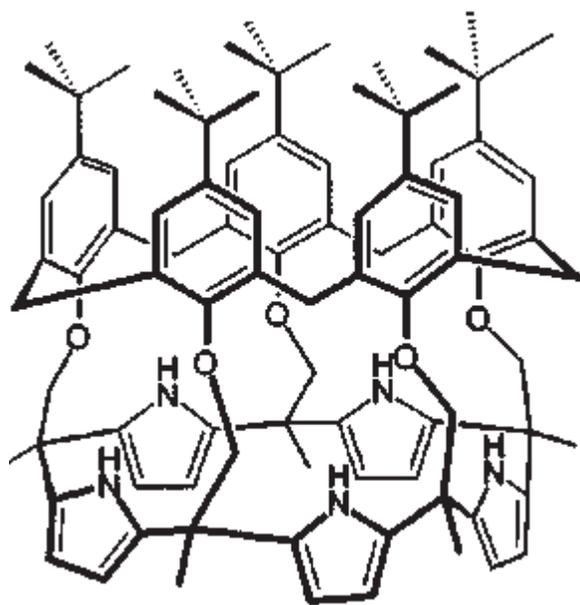
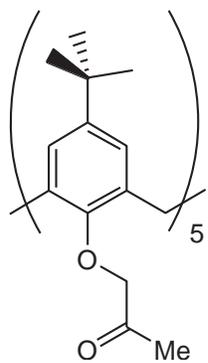
32



33



34



1. INTRODUCCIÓN

El furano, pirrol y tiofeno muestran una gran reactividad ante los agentes electrofílicos comunes, de hecho, su reactividad coincide con la de derivados bencénicos más reactivos, los fenoles y las anilinas. Este aumento de susceptibilidad al ataque electrofílico es por la distribución asimétrica de la carga en los heterociclos, debido a la cual los átomos de carbono en el anillo tienen más carga negativa que en el benceno. De los tres sistemas, el furano es ligeramente más reactivo que el pirrol y el tiofeno resulta ser el menos reactivo de ellos. **Figura 1.**

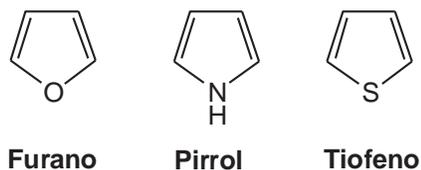
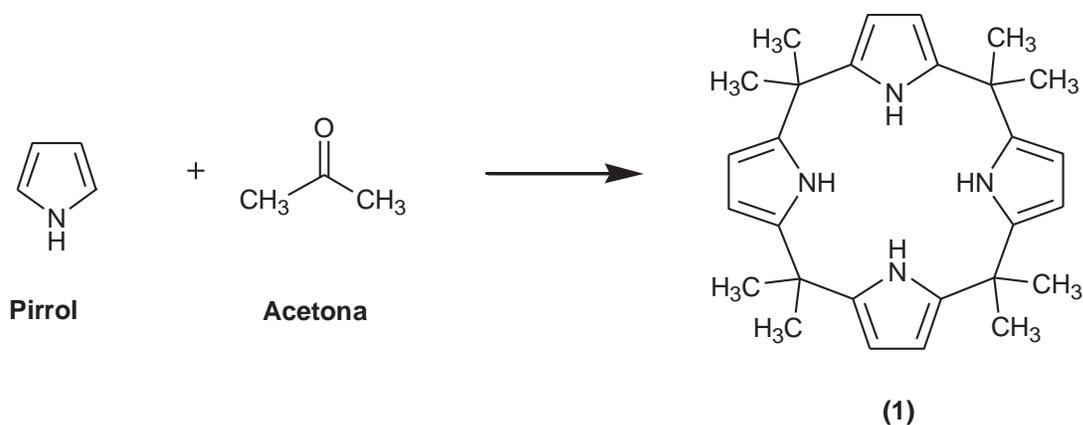


Figura 1. Estructuras del furano, pirrol y tiofeno.

La sustitución electrofílica de estos heterociclos se efectúa de preferencia en la posición 2 porque que el estado de transición que resulta es de menor energía y se estabiliza por resonancia lo que a su vez hace que la posición 3 sea menos reactiva.

El pirrol puede reaccionar electrofílicamente con compuestos carbonílicos como cetonas o aldehídos y formar macrociclos. A estos macrociclos se les ha dado el nombre de calixpirroles. Así por ejemplo, cuando el pirrol reacciona con acetona se forma el

meso-octametil calix[4]pirrol (**1**) donde el número entre corchetes indica las unidades de pirrol que se encuentran unidas a través de un carbono, el cual recibe el nombre de “posición *meso*” (que es independiente al descriptor estereoquímico “*meso*”). **Esquema 1.**



Esquema 1. Reacción entre pirrol y acetona para formar el *meso*-octametil calix[4]pirrol (**1**).

Los calix[n]pirroles han resultado ser macrociclos de gran importancia debido a que pueden interactuar específicamente con aniones y especies neutras en su cavidades. Esta propiedad ha sido aprovechada para la fabricación de sensores ópticos, electrodos altamente sensibles,¹ materiales catalíticos, máquinas moleculares, nanoentidades y materiales semiconductores.²

En los reportes en que se sintetizan calixpirroles, siempre se ve favorecida la formación del C[4] sobre la de otros calix expandidos donde $n > 4$. En particular, la obtención de los calix[5]pirroles ha representado un reto, el primer C[5] fue reportado

¹ Park, K.S.; Jung, S.O.; Lee, S.S.; Kim, J.S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, *21*, 909-912.

² Ratson, C.L.; Atwood, J.L.; Nicholas, P.J.; Sudria, I.B.N. *Chem. Commun.* **1996**, 2615.

en 1997 y es un *pseudodímero* de calix[5]pirrol-calix[4]areno (**36**).³ Los únicos calix[5]pirroles “libres” que se han descrito son el *meso*-decametil calix[5]pirrol (**5**) y su análogo fluorado, el β -decafluoro-*meso*-decametil calix[5]pirrol (**6**), el primero obtenido en un 25% de rendimiento y el segundo con 31%.^[10,8] Ningún otro estudio ha descrito una metodología para obtener especies de este orden con diferentes sustituyentes. (**Esquema 2**).

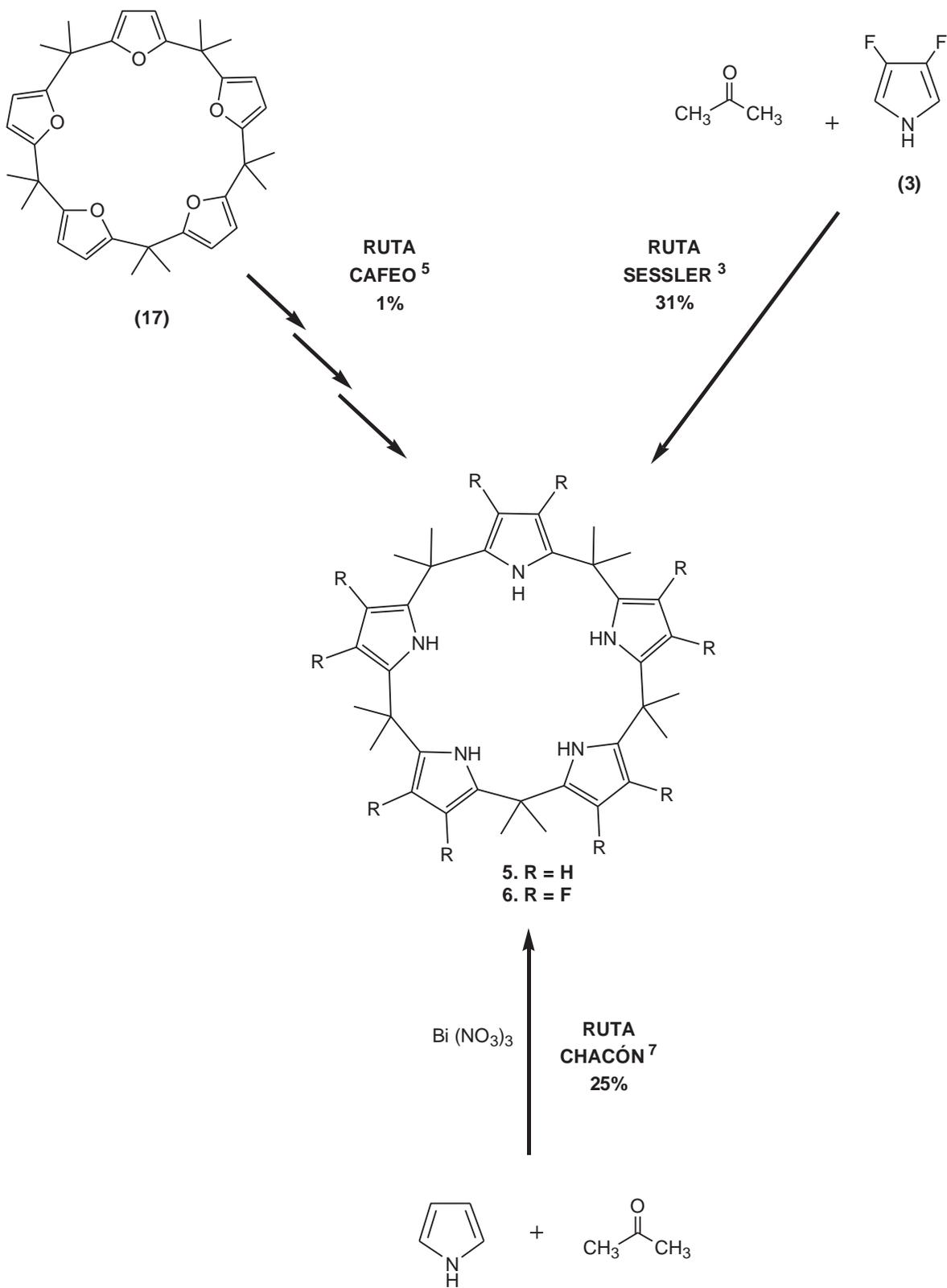
Las cavidades de los calixpirroles varían de amplitud dependiendo del número de unidades que conformen su estructura y pueden reconocer aniones y especies neutras de manera muy específica, lo que lleva a pensar que en el caso particular del reconocimiento de aniones un calixpirrol identificará a una molécula con carga negativa con mayor efectividad dependiendo de la magnitud de su cavidad y el tamaño del mismo, es decir, si un anión es grande será reconocido en mejor medida por un calixpirrol que tenga una cavidad grande y en menor medida por un calix que sea más pequeño. Para el calix[5]pirrol (**5**) están descritas las constantes de afinidad por el fluoruro y cloruro y para (**6**) del fluoruro. No obstante podría ser de utilidad contar con datos para el resto de los halogenuros y otros aniones inorgánicos.

La síntesis y obtención en estado puro de los C[5] ha sido un campo incipientemente explorado debido a la dificultad que esto representa. Sin embargo, la exploración de los métodos de obtención y el estudio de su posible especificidad al reconocer aniones ofrece una perspectiva sumamente atractiva.

³ Gale, P.A.; Gerge, J.W.; Kral, V.; McKervey, M. A.; Sessler, J.L.; Walker, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8443-8444.

⁸ Cafeo, G.; Kohnke, F. H.; Parisi, M. F.; Nascone, R. P.; La Torre, G. L.; Williams, D. J. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2695–2697.

¹⁰ Chacón-García, L.; Chávez, L.; Cacho, D.R.; Altamirano-Hernández, J. *Beilstein J. Org. Chem.*; **2009**, *5*.



Esquema 2. Rutas de síntesis descritas para el *meso*-decametil calix[5]pirrol.

2. ANTECEDENTES

2.1. SÍNTESIS DE CALIX[5]PIRROLES

Los calixpirroles son macrociclos que se producen por la condensación de pirrol y cetonas y pueden clasificarse de acuerdo al número de unidades que conforman su estructura. Se denominan calix[n]pirroles, donde n es el número de unidades pirrónicas y siempre es ≥ 4 . El primer calix descrito fue el octametil calix[4]pirrol (**1**) por Baeyer en 1886 quien condensó pirrol y acetona utilizando ácido clorhídrico como catalizador.⁴ Sus contemporáneos Zimmermann y Dennstedt describieron una síntesis análoga empleando cloruro de zinc.⁵

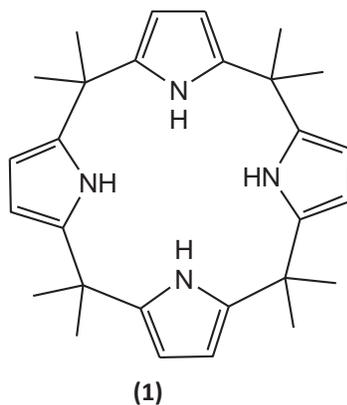


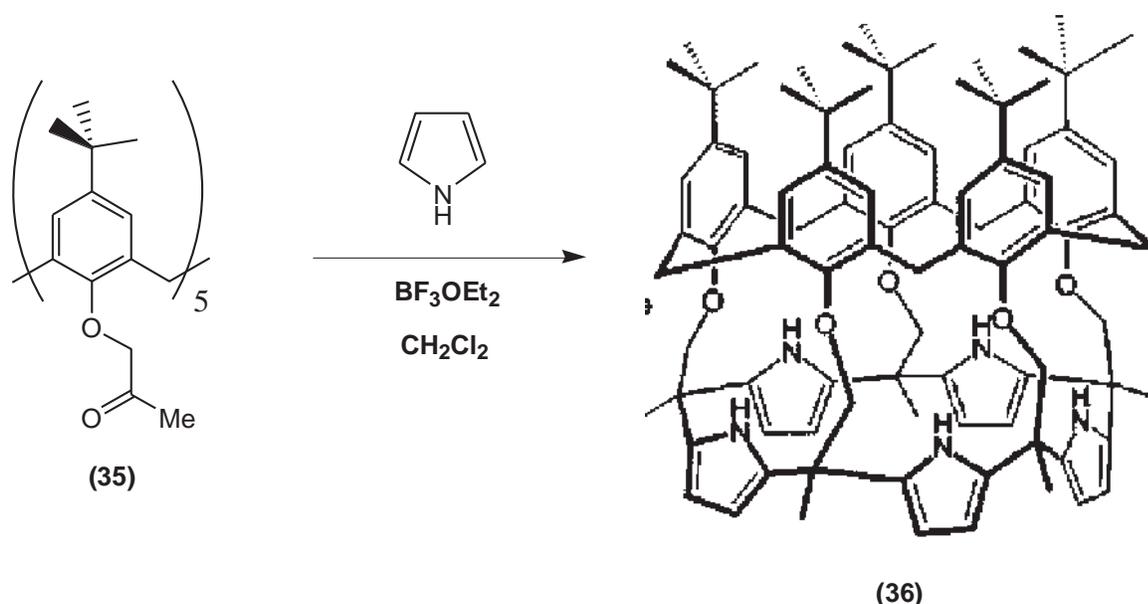
Figura 2. Estructura del *meso*-octametil calix[4]pirrol (**1**).

³ Gale, P.A.; Gerge, J.W.; Kral, V.; McKervey, M. A.; Sessler, J.L.; Walker, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8443-8444.

⁴ Baeyer, A.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 2184-2185.

⁵ a) Dennstedt, M.; Zimmerman, J.; *Chem. Ber. Dtsch. Ges.*, **1886**, *19*, 2189. b) Dennstedt, M.; Zimmerman, J. *Chem. Ber.*, **1887**, *20*, 850.

Sessler ha descrito una gran variedad de calix[n]pirroles ($n \geq 4 \dots 8$) en numerosas publicaciones. En 1997 publicó un reporte en el que detalla la obtención del primer calix expandido, el calix[5]pirrol unido a una plantilla de *p*-*tert*-butilcalix[5]areno (**35**), formando un *pseudodímero* de calix[5]pirrol-calix[4]areno (**36**) que tiene la capacidad de reconocer al ión cloruro (**Esquema 3**).³



Esquema 3. Síntesis del *pseudodímero* calix[5]pirrol - calix[5]areno (**36**).

En el 2000, uno de los trabajos de este investigador refiere la formación de calixpirroles funcionalizados (donde $n = 4, 5$ y 8) a partir del 3,4-difluoro pirrol (**3**) y de los análogos sin funcionalizar a partir del pirrol.⁶ El pirrol, sustituido o no, se somete a reaccionar en presencia de acetona y MeSO_2H como catalizador en MeOH variando el

⁶ Sessler, J.L.; Anzenbacher, P.Jr.; Shriver J. A.; Jursí'kova' K.; Lynch V. M.; Marquez. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12061-12062.

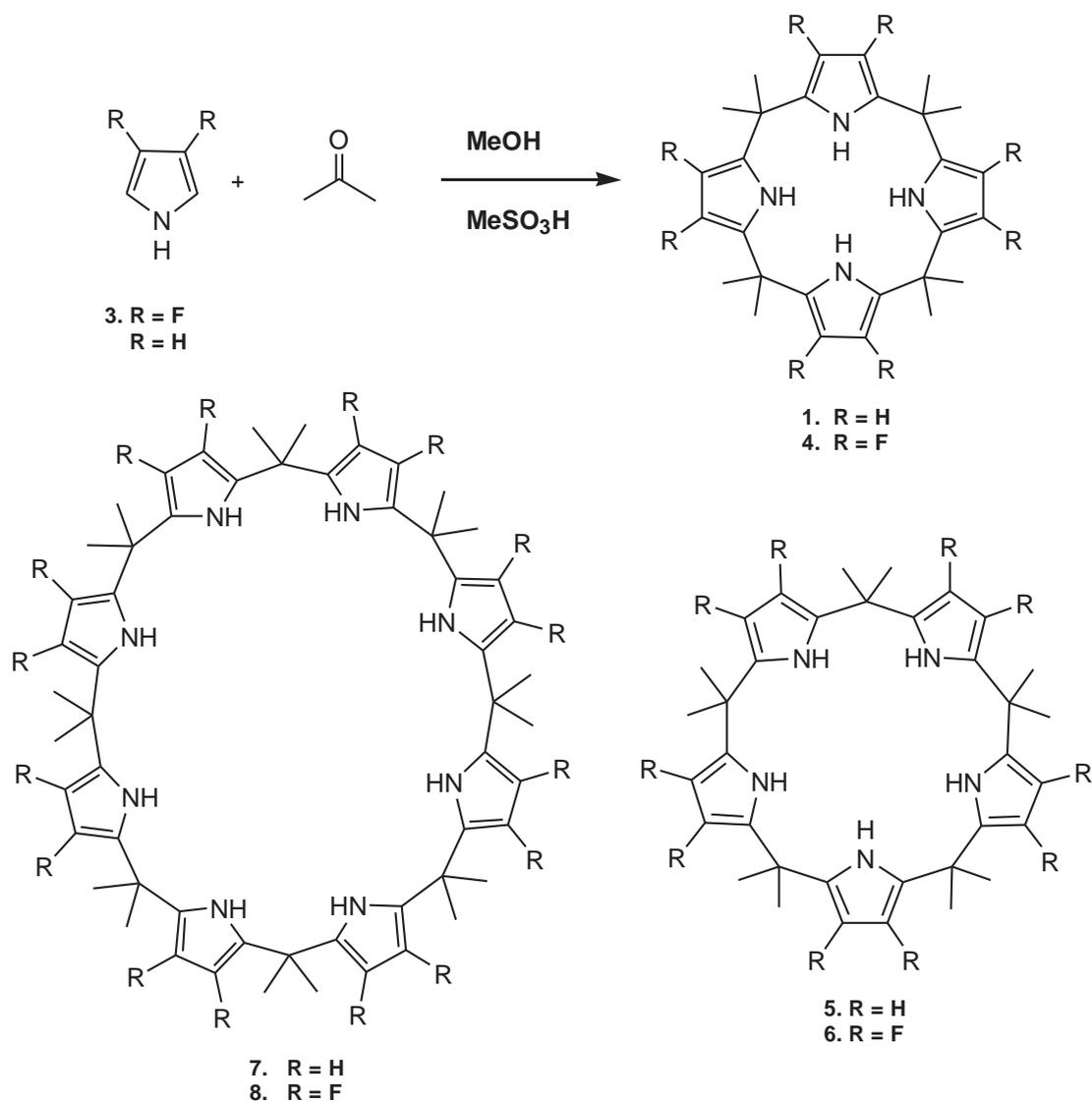
tiempo de reacción de 1 a 16 días, obteniendo β -decafluoro-*meso*-decametil calix[5]pirrol (**6**) y β -hexadecafluoro-*meso*-hexadecametil calix[8]pirrol (**8**), o bien los respectivos macrociclos provenientes del pirrol sin sustituir (**5** y **7**). (**Esquema 4**). Sin embargo, estas últimas dos especies fueron sólo identificadas y no aisladas en estado puro porque presentan gran inestabilidad en temperatura ambiente y bajo las condiciones empleadas para su purificación.

Sessler obtuvo cristales puros de (**6**) y (**8**) en rendimientos de hasta 31% y 16% respectivamente y demostró que estos calix son estables a temperatura ambiente, pero no a temperaturas más altas de 64 °C ya que ocurre una conversión casi total a calix[4]pirrol (**4**). Aparentemente los halógenos que funcionalizan a los pirroles aportan estabilidad a la molécula.

Por otra parte, Cafeo en el 2000 detalló una ingeniosa conversión de un calix[6]furano (**9**) a calix[6]pirrol (**16**) empleando como intermediarios macrociclos policarbonílicos (**10-13**).⁷

Sessler obtuvo cristales puros de (**6**) y (**8**) en rendimientos de hasta 31% y 16% respectivamente y demostró que son estables a temperatura ambiente, pero no a temperaturas más altas de 64°C ya que ocurre una conversión casi total a calix[4]pirrol (**4**). Aparentemente los halógenos que funcionalizan a los pirroles aportan estabilidad a la molécula.

⁷ Cafeo, G.; Kohnke, F. H.; LaTorre, G. L.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Angew. Chem.* **2000**, *39*, 1496-1498.



Esquema 4. Síntesis del β -decafluoro-*meso*-decametil calix[5]pirrol (**6**) y β -hexadecafluoro-*meso*-hexadecametil calix[8]pirrol (**8**) y sus análogos β -insustituídos (**5** y **7**).

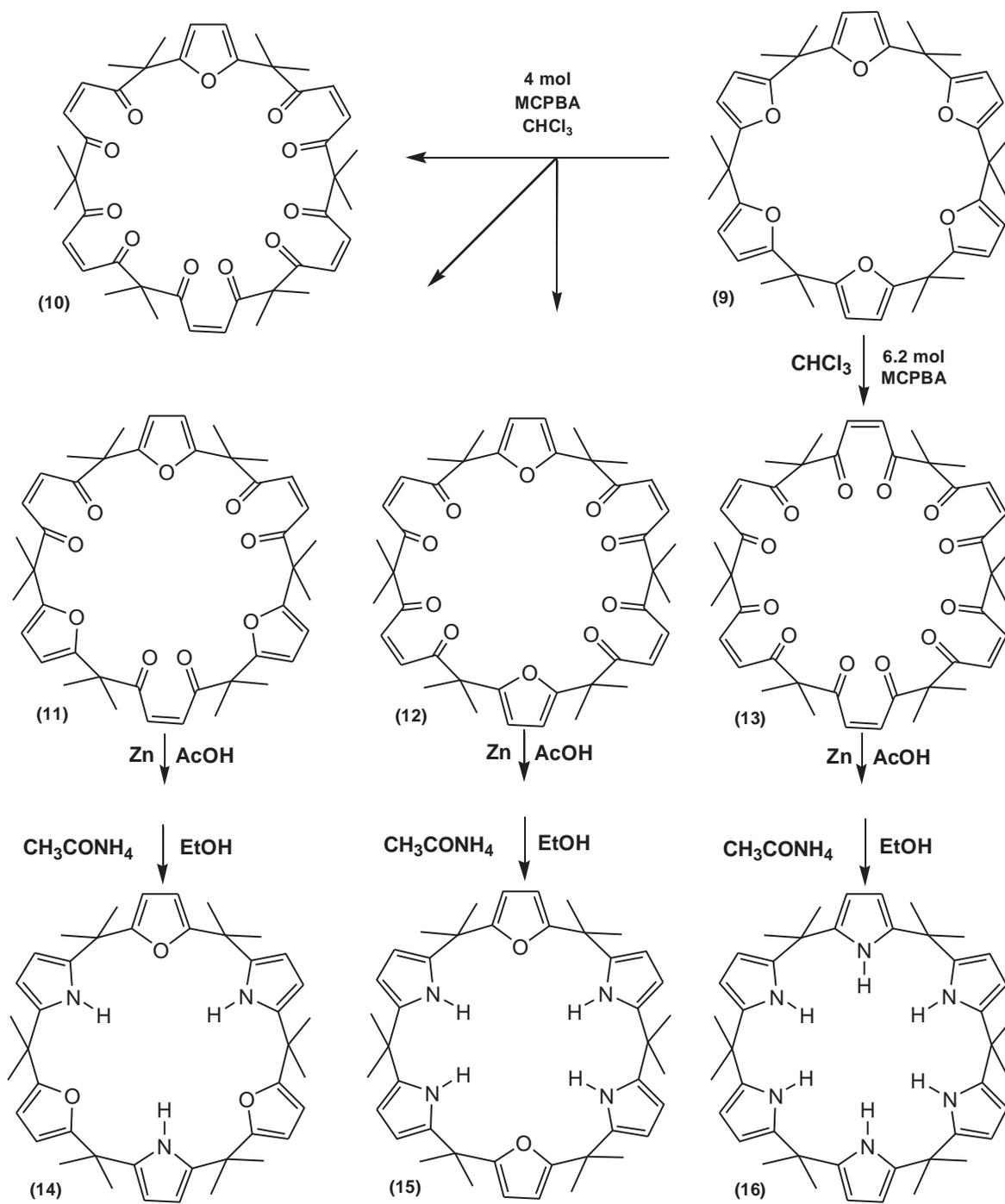
Por otra parte, Cafeo en el 2000 detalló una ingeniosa conversión de un calix[6]furano (**9**) a calix[6]pirrol (**16**) empleando como intermediarios macrociclos policarbonílicos (**10-13**).⁸ Mediante una reacción de Paal-Knor, obtuvo los heterociclos mixtos llamados calix[*n*]furano[*m*]pirroles donde *n*=3, *m*=3 (**14**), *n*=2, *m*=4 (**15**) y el producto **16**, alcanzando rendimientos de hasta 42%, lo que permitió cristalizar a los productos y corroborar sus estructuras mediante difracción de rayos X. (**Esquema 5**).

Haciendo uso de la misma estrategia, Cafeo posteriormente logró capturar el decametil calix[5]pirrol (**5**) sin sustituir en las posiciones 3 y 5 del pirrol a partir de su análogo del furano (**17**) con MCPBA en CHCl₃ dando lugar a la ene-cetona (**18**), que fue reducida con Zn/AcOH para formar la decacetona (**19**). La misma que fue tratada con CH₃CONH₄ en etanol a reflujo obteniendo el calix[5]pirrol (**5**) como producto principal, con rendimiento del 1% (**Esquema 6**).⁹

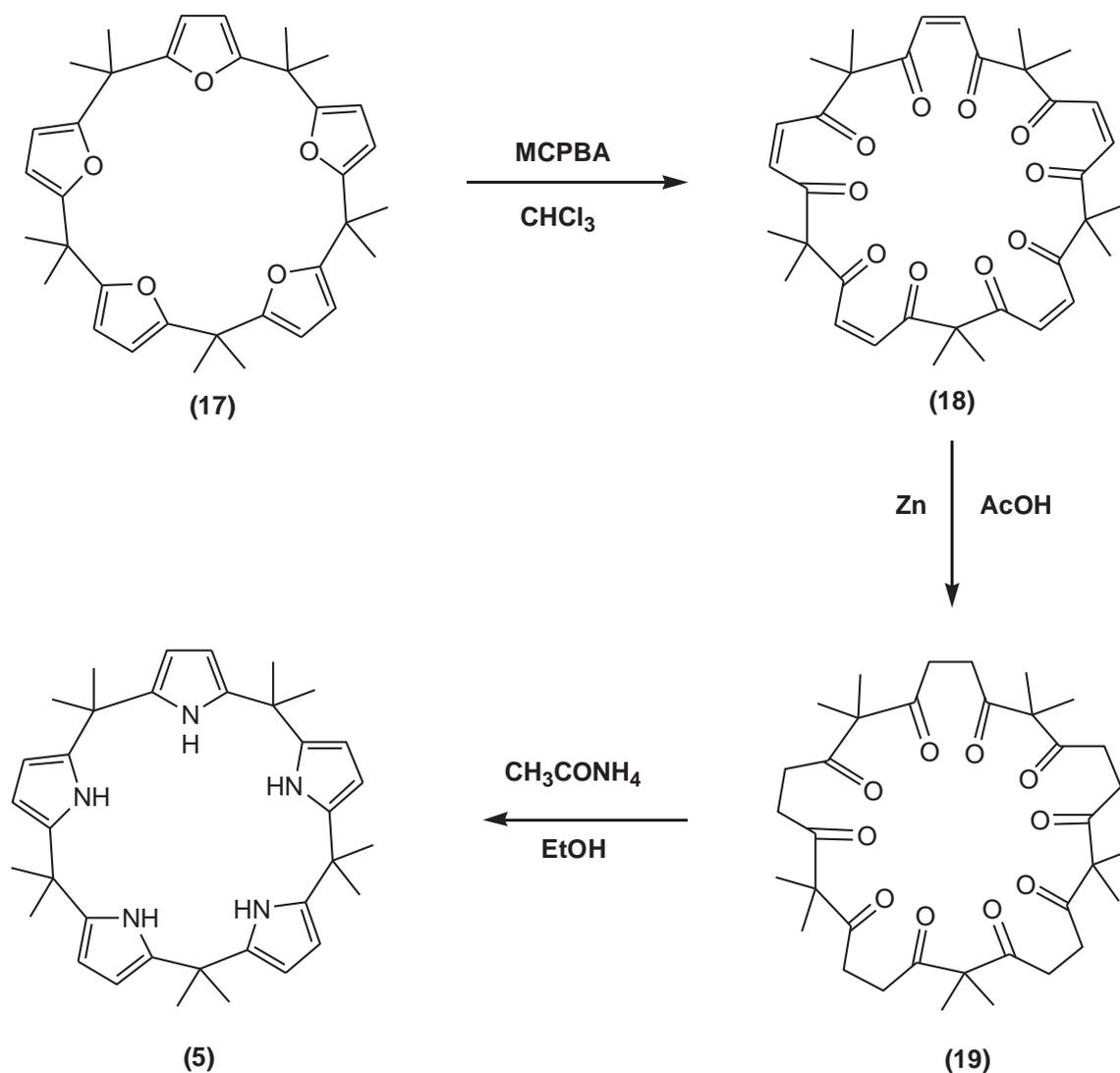
Pese a obtener buen rendimiento en el crudo de reacción, Cafeo aisló trazas de calix[4]pirrol (**1**), lo que demostraba que (**5**) descomponía para dar lugar al C[4] (**1**) más estable.

⁸ Cafeo, G.; Kohnke, F. H.; LaTorre, G. L.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Angew. Chem.* **2000**, *39*, 1496-1498.

⁹ Cafeo, G.; Kohnke, F. H.; Parisi, M. F.; Nascone, R. P.; La Torre, G. L.; Williams, D. J. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2695–2697.



Esquema 5. Síntesis del dodecametilcalix[6]pirrol (16) y otros calix[m]furanos[n]pirroles (14 y 15).



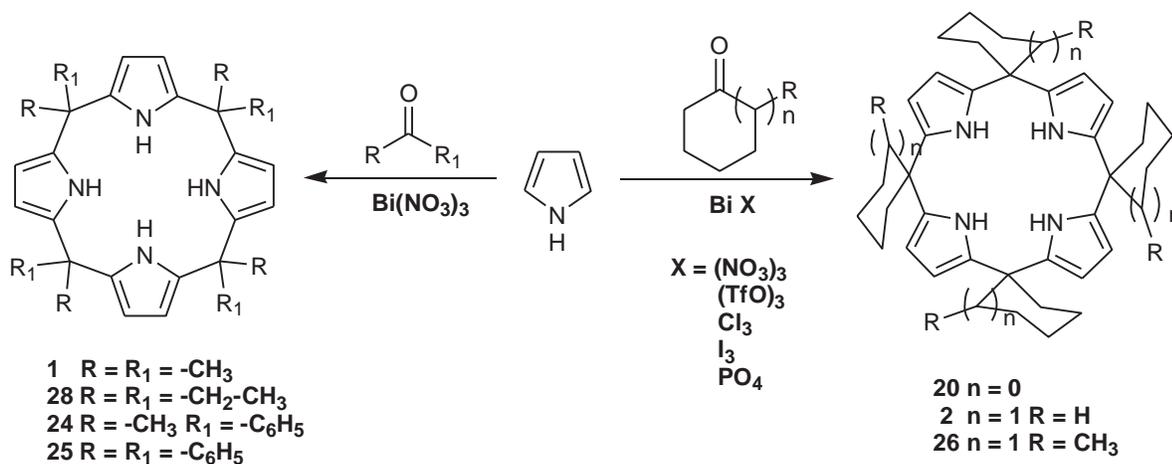
Esquema 6. Síntesis del decametil calix[5]pirrol (5) a partir de su análogo decametil calix[5]furano (17).

Aunque el rendimiento fue considerablemente bajo se obtuvieron cristales por recristalización en etanol que permitieron elucidar inequívocamente la estructura tridimensional de (5) mediante difracción de rayos X. Además se demostró mediante métodos de titulación por RMN ^1H en diclorometano que la cavidad de (5) tiene una mayor afinidad por el flúor que (1) y (16), contrario a lo que se esperaba ya que (5) tiene

mayor posibilidad de formar un enlace por puente de hidrógeno más que **(1)**, pero de formar uno menos que **(16)**.

Con este estudio quedó demostrado que, en contra de las expectativas, el C[5] **(5)** puede ser aislado y sintetizado. No obstante, hasta ese momento se consideró que no podría ser obtenido de manera directa.

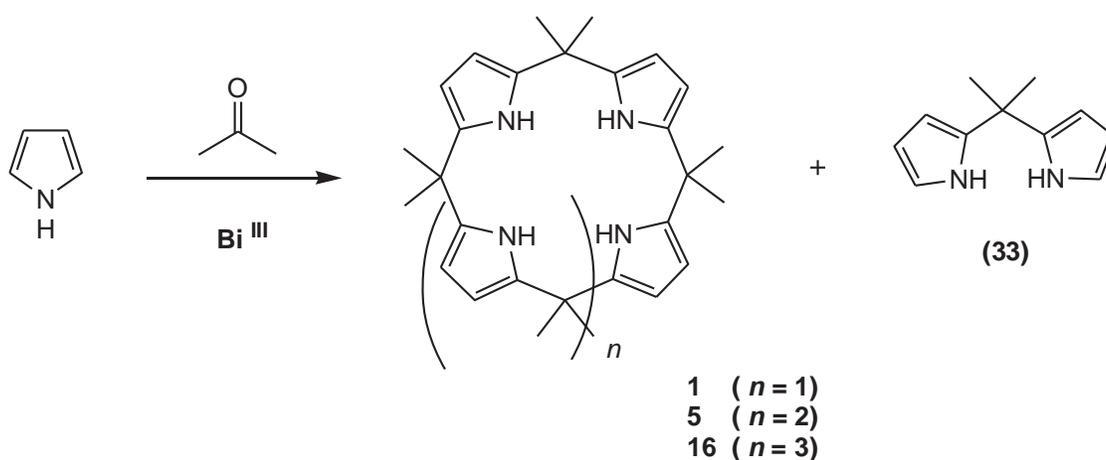
Recientemente nuestro grupo de investigación describió una nueva metodología de síntesis de calix[4]pirroles a partir de varias cetonas como la acetona, ciclohexanona, ciclopentanona, 3-pentanona y metilfenilcetona entre otras, empleando ácidos de Lewis como catalizadores que contienen bismuto III en forma de sales como triflato, cloruro, yoduro, fosfato y principalmente el nitrato, obteniendo rendimientos de hasta 94%, con catálisis heterogénea y tiempos de reacción relativamente cortos de 0.5 hasta 120 hrs **(Esquema 7)**.¹⁰



Esquema 7. Síntesis de los calix[4]pirroles **1, 2, 20, 24, 25, 26** y **28** empleando sales de bismuto como catalizadores.

¹⁰ Mejía-Farfán, I.; Contreras-Celedón, C.; Avina-Verduzco, J.; Chacón-García, L. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 237–239.

Cuando se pretendió estudiar la reacción de condensación de pirrol con acetona bajo diferentes relaciones molares de catalizador se encontró que a bajas concentraciones del mismo se obtenía el C[5] (**5**), describiendo así la primera síntesis directa de decametil calix[5]pirrol (**5**) no sustituido con un rendimiento del 25%. La sal con la que se tuvieron los mejores rendimientos fue con el $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$. Las concentraciones de catalizador empleadas fueron muy bajas, encontrando que eso favorece la formación de (**5**) sobre la de (**1**). Las condiciones de reacción que se emplearon son suaves porque se hacen a temperatura ambiente y el tiempo de reacción de 6 horas es relativamente corto. (**Esquema 8**).¹¹



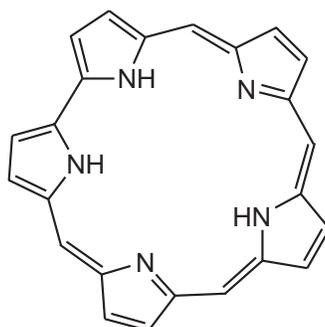
Esquema 8. Primera síntesis directa del decametil calix[5]pirrol (**5**).

La investigación de ésta metodología para obtener el C[5] (**5**) dejó abierta la posibilidad para explorar con otras cetonas y así proponer la síntesis de especies novedosas de calix[5]pirroles.

¹¹ Chacón-García, L.; Chávez, L.; Cacho, D.R.; Altamirano-Hernández, J. *Beilstein J. Org. Chem.*; **2009**, *5*.

2.2. CALIXPIRROLES COMO RECONOCEDORES DE ANIONES.

En 1998 Sessler se enfocó en describir las propiedades de acomplejamiento de calix[4]pirroles con aniones después de haber estudiado las safirinas **(27)**, que son porfirinas expandidas pentapirrónicas y funcionan como excelentes receptores de aniones cuando están desprotonadas, en especial del flúor. **(Figura 3)**.¹²



(27)

Figura 3. Estructura de una safirina, porfirina expandida pentapirrónica **(27)**.

En esa misma publicación determinó las propiedades de enlace en solución del *meso*-octametilcalix[4]pirrol **(1)** y del tetraespirociclohexilcalix[4]pirrol **(2)** demostrando que son efectivos y selectivos en una proporción 1:1 calix-anión, así mismo, observó que tienen una preferencia muy marcada por el ión fluoruro sobre otros como el cloruro, bromuro, yoduro, fosfato diácido y bisulfato. **(Tabla 1)**.

¹² Gale, P. A.; Sessler, J. L.; Král, V. *Chem. Comm.*, **1998**, 1-8.

Tabla 1. Valores de K_a (M^{-1}) de los complejos formados con sales de TBA y *meso*-octametil calix[4]pirrol (**1**) o *meso*-tetraespirociclohexil calix[4]pirrol (**2**).

Anión	K_a (M^{-1})	
	<i>meso</i> -octametilcalix[4]pirrol (1)	<i>meso</i> -tetraespirociclohexilcalix[4]pirrol (2)
fluoruro	17170 (± 900)	3600 (± 395)
cloruro	350 (± 5.5)	117 (± 4.0)
bromuro	10 (± 0.5)	No determinada
yoduro	<10	No determinada
fosfato diácido	97 (± 3.9)	<10
bisulfato	<10	No determinada

En ambos casos la estructura de rayos X de los complejos con flúor reveló que el ligando de calix[4]pirrol (**1**) adopta una conformación de cono en el estado sólido, ya que los cuatro protones NH del pirrol pueden formar puentes de hidrógeno con el halógeno. (Figura 4).

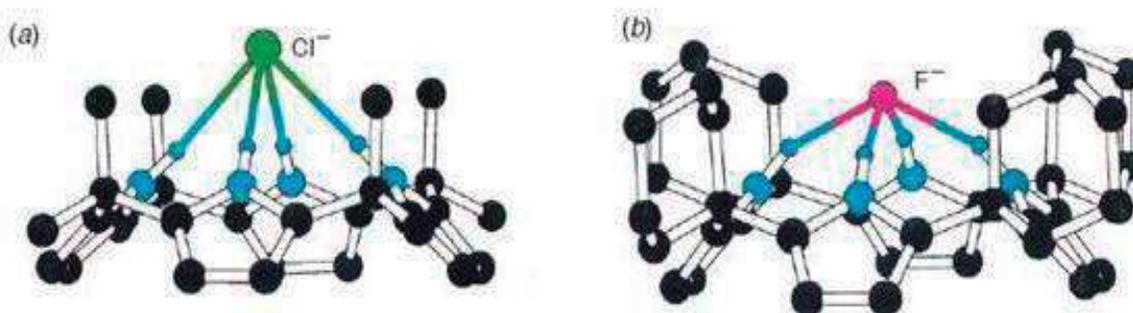


Figura 4. Estructura de Rayos X de: a) Complejo de cloruro del compuesto 1 y b) complejo de fluoruro del compuesto 2. Los átomos de nitrógeno e hidrógeno pirrólicos están en azul, el cloruro es verde y el fluoruro es magenta.

Las constantes de afinidad fueron determinadas a través de titulaciones por RMN ^1H en CD_2Cl_2 a 298 K, los aniones fueron adicionados en concentraciones de 0.1 M en su forma de sales de TBA a soluciones 10 mM del receptor también disuelto en CD_2Cl_2 .

Cafeo describió el acomplejamiento del dodecametilcalix[6]pirrol (**16**) con iones halogenuro aportando las estructuras de rayos X de los complejos formados con sales de CITBA y BrTBA.¹³

La difracción de rayos X muestra que el macrociclo encapsula al ión halogenuro en su cavidad a través de seis puentes de hidrógeno $\text{N-H}\cdots\text{X}$, donde X es el halogenuro (**Figura 5**). Por lo que propone que (**16**) alberga a los aniones dentro de su cavidad, a diferencia de lo que ocurre con los calix[4]pirroles que interaccionan con el halogenuro fuera de ésta a través únicamente de cuatro puentes de hidrógeno.

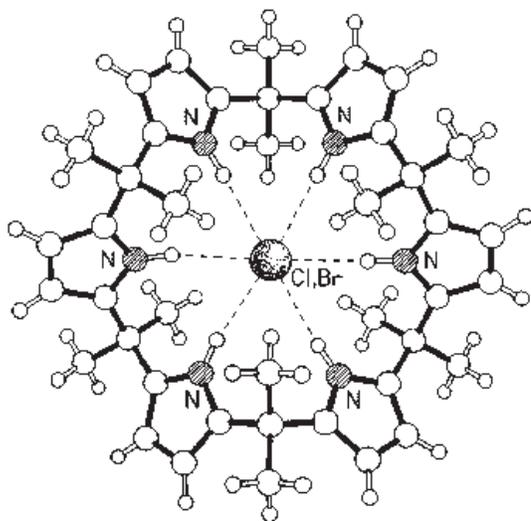


Figura 5. Vista plana de una estructura de rayos X de un complejo 1:1 formado entre el compuesto **16** y Cl y/o Br.

¹³ Cafeo, G.; Kohnke, F. H.; La Torre, G.L.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Chem. Comm.*, **2000**, 1207-1208.

Además de capturar por primera vez el C[5] **(5)**, Cafeo también determinó las constantes de estabilidad de éste compuesto, comparando los datos obtenidos de su análogo **(1)**. Realizó titulaciones en CD₂Cl₂ saturado con D₂O (0.18% v/v). Los resultados se muestran en la **Tabla 2.**⁸

Tabla 2. Valores de K_a (M⁻¹) para CITBA y BrTBA de los complejos formados con *meso*-octametil calix[4]pirrol **(1)** y *meso*-decametil calix[5]pirrol **(5)**.

Sal de TBA	K_a (M ⁻¹)	
	en CD ₂ Cl ₂ saturado con D ₂ O (0.18% v/v)	
	<i>meso</i> -octametil calix[4]pirrol (1)	<i>meso</i> -decametil calix[5]pirrol (5)
F ⁻	14 000 ± 821 M ⁻¹	2700 ± 201 M ⁻¹
Cl ⁻	35 ± 3 M ⁻¹	46 ± 8 M ⁻¹

Cafeo además realizó mezclas 1:1 C[4]-C[5] para comparar la afinidad que cada uno de estos macrociclos tiene por el ión cloruro en forma de su sal de TBA en titulación por RMN de ¹H corroborando en la **Figura 6** los datos obtenidos en la **Tabla 2.**

Gale realizó un estudio de las interacciones de halogenuros y ión nitrato con el *meso*-octametilcalix[4]pirrol **(1)**. Mediante titulaciones en RMN ¹H de soluciones de **(1)** y **(5)** en CD₂Cl₂ se concluyó que al cambiar la naturaleza del catión se produce un efecto importante en la constante de estabilidad calculada con el ión cloruro y el ión bromuro.¹⁴

⁸ Cafeo, G.; Kohnke, F. H.; Parisi, M. F.; Nascone, R. P.; La Torre, G. L.; Williams, D. J. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2695–2697.

¹⁴ Bates, G. W.; Gale, P. A.; Light M.E. *Sup. Chem.* **2008**, *20*, 23-28.

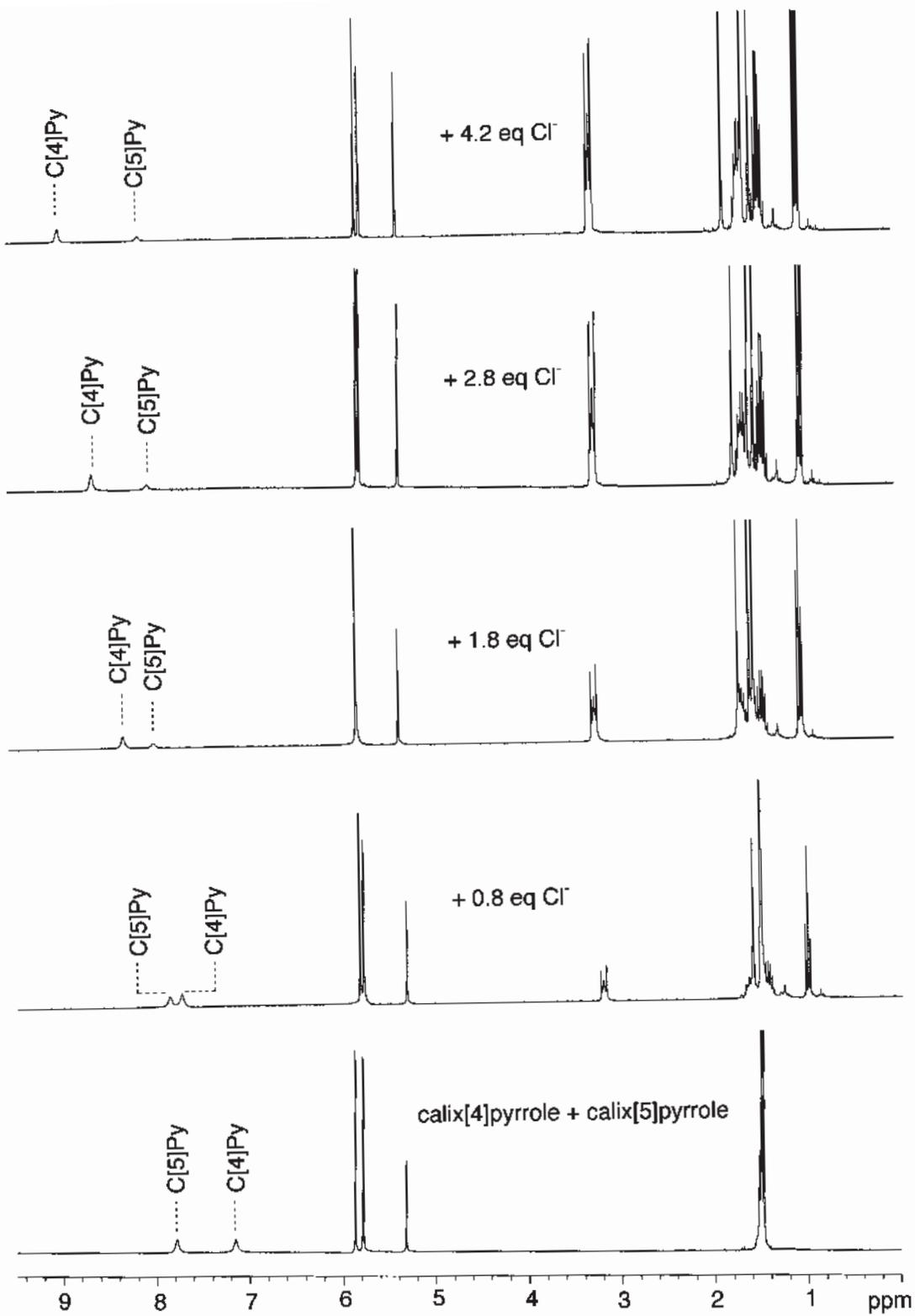


Figura 6. Experimento competitivo de calix[4]pirrol (**1**) y calix[5]pirrol (**5**) [1:1] con CITBA en CD₂Cl₂ a 22°C ± 0.2 °C.

Las titulaciones se realizaron con cloruro y bromuro del 1-etil-3-metilimidazol (EMIM), 1-butil-3-metilimidazol (BMIM) y N-etilpiridinio (EtPy) y se compararon los datos existentes del bromuro y cloruro de TBA. Los resultados obtenidos para ambos aniones fueron que las constantes se incrementaban en el siguiente orden: TBA < EMIM < BMIM < EtPy.

Las **Tablas 3 y 4** muestran las diferentes constantes para el cloruro y el bromuro respectivamente en sus diferentes sales.

Tabla 3. Datos de titulación del *meso*-octametil calix[4]pirrol (**1**) con distintas sales orgánicas de cloruro.^a

Sal orgánica	$Ka (M^{-1})$
TBACl	430 ^b
EMIMCl	2240
BMIMCl	5960
EtPyCl	>10 ⁴

^a Titulaciones realizadas a 300K en diclorometano-*d*₂. Errores estimados en <15%. ^b Realizado a 295K.

Tabla 4. Datos de titulación del *meso*-octametil calix[4]pirrol (**1**) con distintas sales orgánicas de bromuro.^a

Sal orgánica	$Ka (M^{-1})$
TBABr	10
EMIMBr	200
BMIMBr	280
EtPyBr	1180

^a Titulaciones realizadas a 300K en diclorometano-*d*₂. Errores estimados en <15%.

Las titulaciones fueron realizadas en CD_2Cl_2 y en solución acuosa con 0.5% de $DMSO-d_6$ sin observar cambios importantes en la afinidad del anión por el receptor en las diferentes sales del mismo halogenuro. Agregando diferentes equivalentes del respectivo anión, obtuvo un conjunto de espectros en los que las señales del NH pirrólico se desplazan a campo bajo en diferente medida dependiendo del catión involucrado. **(Figura 7).**

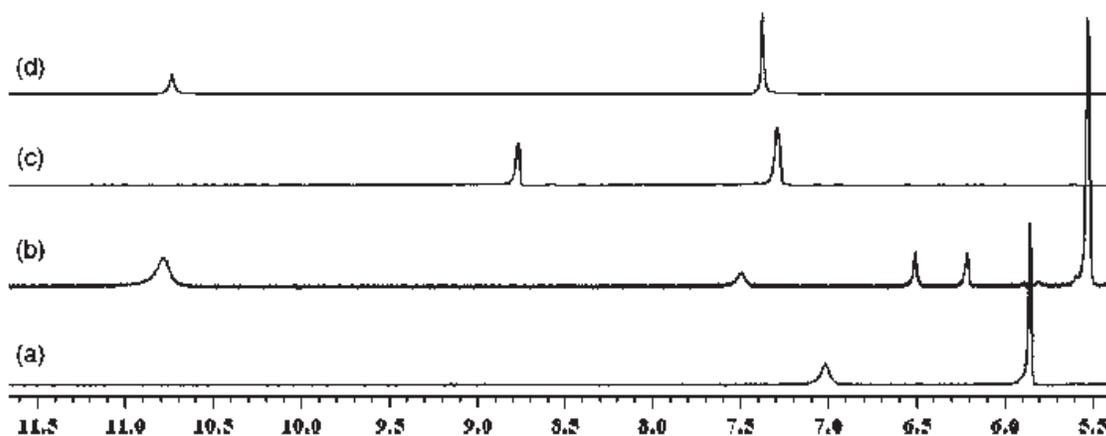


Figura 7. Imagen de espectros superpuestos de RMN 1H en diclorometano- d_2 de: **a)** meso-octametil calix[4]pirrol (**1**); **b)** meso-octametil calix[4]pirrol (**1**) + 1 eq. cloruro de EMIM; **c)** tetrafluoroborato de EMIM; **d)** cloruro de EMIM. Desplazamiento químico en ppm.

Aunque hay una gran cantidad de estudios de acomplejamiento de calix[n]pirroles con diferentes aniones puede apreciarse, por los antecedentes aquí descritos, que hay únicamente un reporte de reconocimiento de C[5] (**5**) 3,4 no-sustituidos por aniones debido a la dificultad de la síntesis del ligando.

En este estudio se describe por primera vez la síntesis del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (**27**) y se evalúa su K_a mediante RMN ^1H frente a diferentes aniones.

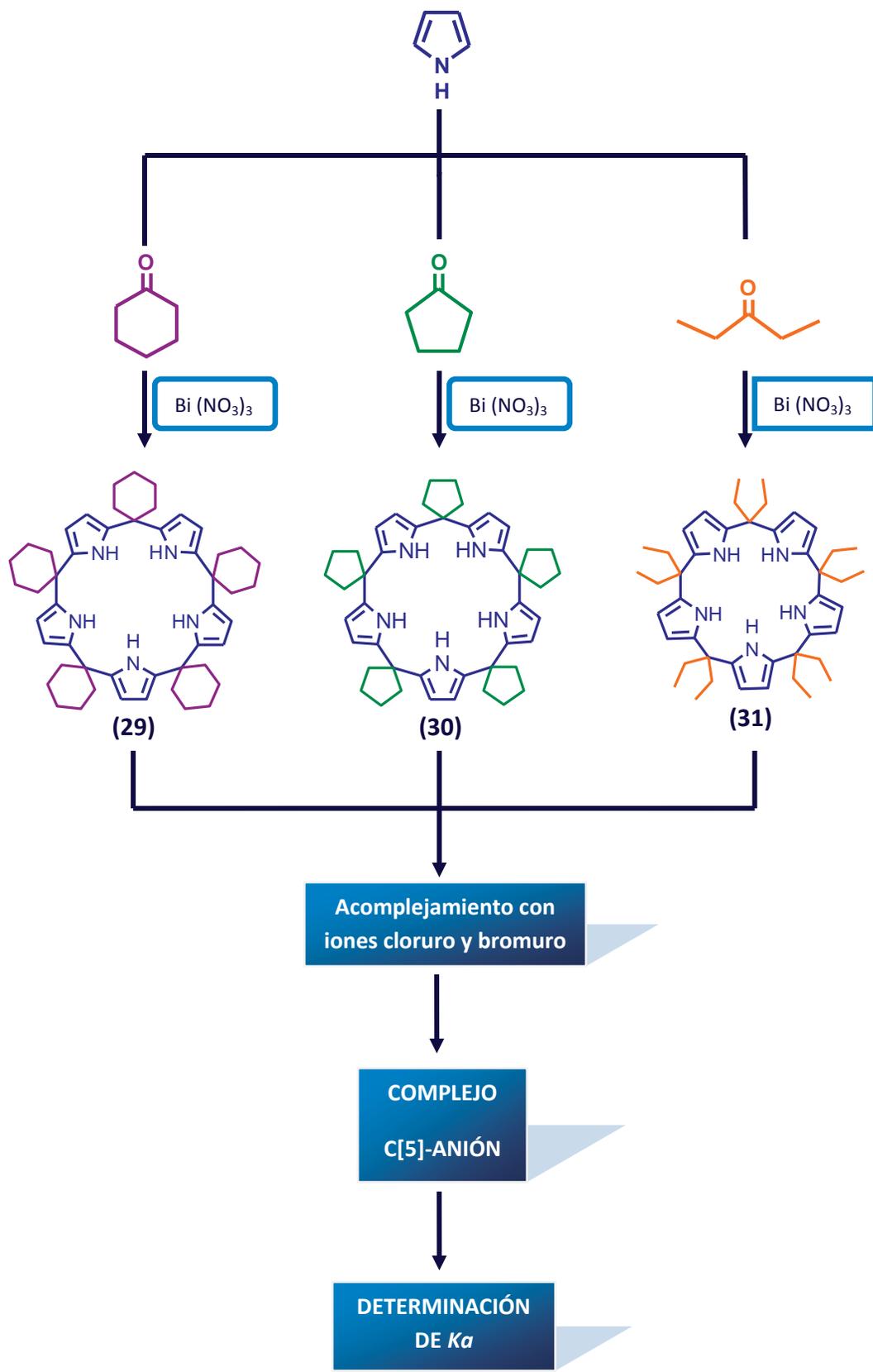
3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Sintetizar y caracterizar los nuevos pentaespirociclohexi calix[5]pirrol (**29**), pentaespirociclopentil calix[5]pirrol (**30**) y decaetil calix[5]pirrol (**31**) a partir de pirrol empleando $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ como catalizador y evaluar su capacidad de reconocimiento de aniones.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

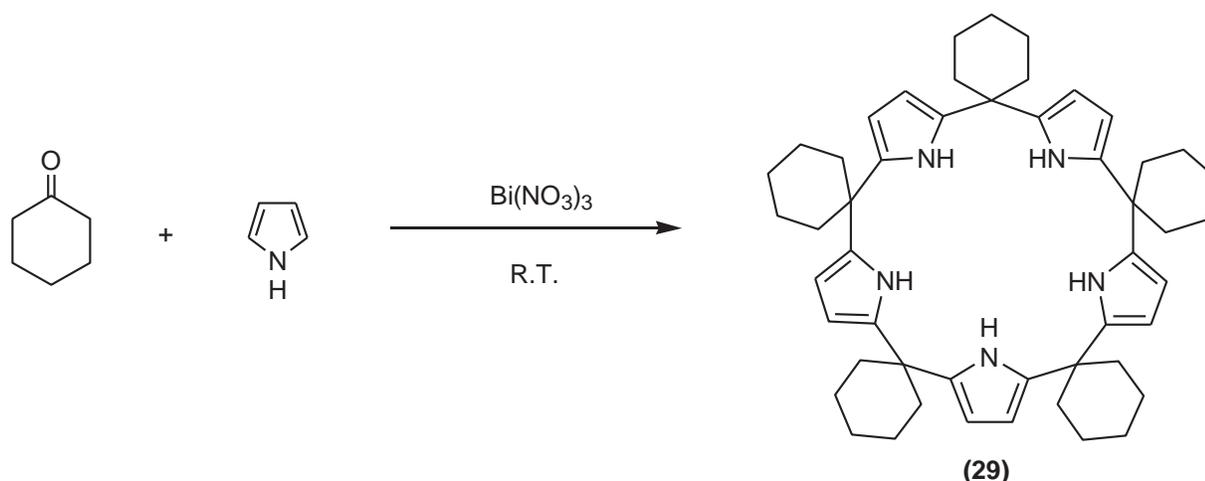
- Sintetizar y purificar los nuevos pentaespirociclohexicalix[5]pirrol (**29**), pentaespirociclopentilcalix[5]pirrol (**30**) y decaetilcalix[5]pirrol (**31**).
- Realizar estudios de reconocimiento de aniones de los nuevos calix[5]pirroles (**29**, **30** y **31**) obtenidos empleando CITBA y BrTBA en CD_3CN , $\text{DMF-}d_7$ y CD_2Cl_2 .
- Determinar las K_a de los nuevos calix[5]pirroles (**29**, **30** y **31**) por los aniones utilizados.



Esquema 9. Cuadro esquemático que resume los objetivos propuestos.

4. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

4.1. SÍNTESIS DE PENTAESPIROCICLOHEXIL CALIX[5]PIRROL (29).



Esquema 10. Síntesis del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (**29**) a partir de pirrol, ciclohexanona y $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$.

En la obtención de (**29**) se sometieron a reaccionar ciclohexanona, pirrol y $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ pulverizado en agitación R.T., tomando como referencia las condiciones para la obtención del análogo decametilado del C[5] (**5**) reportadas por nuestro equipo de trabajo en donde se emplea un porcentaje molar de 0.3 % de catalizador.⁹

El periodo en agitación y la cantidad de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ se variaron como se aprecia en la **Tabla 5** en donde además se muestran las proporciones relativas de productos en los crudos de reacción interpretadas por RMN ^1H .

⁹ Chacón-García, L.; Chávez, L.; Cacho, D.R.; Altamirano-Hernández, J. *Beilstein J. Org. Chem.*; **2009**, *5*.

Tabla 5. Tabla de variaciones de concentración de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ y tiempo para optimizar las condiciones de obtención de pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (**29**).

ENSAYO	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ %mol	TIEMPO (hrs)	PROPORCIÓN RELATIVA *		% CONVERSIÓN DE PIRROL
			C[5] (29)	C[4] (2)	
1	25	2	-	100	100
2	1.27	2	46	54	100
3	0.95	2	56	44	100
4	0.63	2	75	25	100
5	0.63	29	57	43	100
6	0.31	2	60	27	87
7	0.15	2	58	25	86

NOTA: Todas las reacciones fueron realizadas con 1 eq. de pirrol destilado. Se adicionaron 2 ml de la cetona por cada equivalente de pirrol. * Determinado por RMN ^1H a partir del crudo de reacción.

Como se valora en la **Tabla 5**, se corroboró que la proporción de C[4] (**2**) y C[5] (**29**) está en función de la cantidad de catalizador empleado obteniendo los mejores resultados en el ensayo 4. La disminución gradual de catalizador no solo afecta la proporción relativa de C[5] (**29**) sino además disminuye el porcentaje de conversión de pirrol.

El ensayo 5 se hizo con la finalidad de probar si un periodo mayor de agitación podría aumentar la proporción de **29** obtenido en la mezcla de reacción, empleando 0.63 % molar de catalizador, en agitación durante 29 horas y el resultado fue que la proporción de C[5] (**29**) disminuye respecto a la de C[4] (**2**), lo que indica que la proporción de C[5] (**29**) - C[4] (**2**) está en función también del tiempo de reacción.

Las proporciones del ensayo 4 se repitieron en un reactor microondas de uso doméstico y tras 15 seg a 30% de potencia en intervalos de 5 segundos se obtuvo la misma proporción de C[5] **(29)** respecto a C[4] **(2)**.

El producto de interés se intentó purificar del crudo de reacción mediante CC de sílica gel. Una mezcla C[4] **(2)** -C[5] **(29)** **(27:60)** y pirrol sin reaccionar, utilizando hexano como eluyente, aislando C[4] **(2)** con un $R_f=0.53$ y otros productos más polares de $R_f=0.48$ (C[5] **(29)**) y $R_f=0.42$ (que no fue caracterizado); por el hecho de aislar C[5] **(29)** en muy pequeñas cantidades se infiere que el crudo de reacción se descompone a subproductos al pasar por sílica debido a que el SiO_2 es un ácido de Lewis que produce la apertura del macrociclo.

Ya que la CC no funcionó como método de purificación, se trataron de separar los componentes del producto de reacción por diferencia de solubilidad. La mezcla de reacción seca, se lavó con *n*-Hexano para solubilizar la ciclohexanona que pudiera aún permanecer sin evaporar quedando en el recipiente un sólido de color café claro. El producto de interés es éste sólido y luego de varios lavados con hexano se obtuvo un polvo de color café que se lavó finalmente con éter etílico. Después de analizar las soluciones producidas en los diferentes lavados, se encontró que el hexano disolvió al C[4] **(2)** mientras que en la fase etérea se encontraba mezcla de C[4] **(2)** y C[5] **(29)**. Un lavado final con acetona dio lugar al C[5] **(29)** casi libre de C[4] **(2)**, **(Figura 8)**. El producto sólido se solubiliza en mejor medida en la acetona que en el éter y en el hexano.

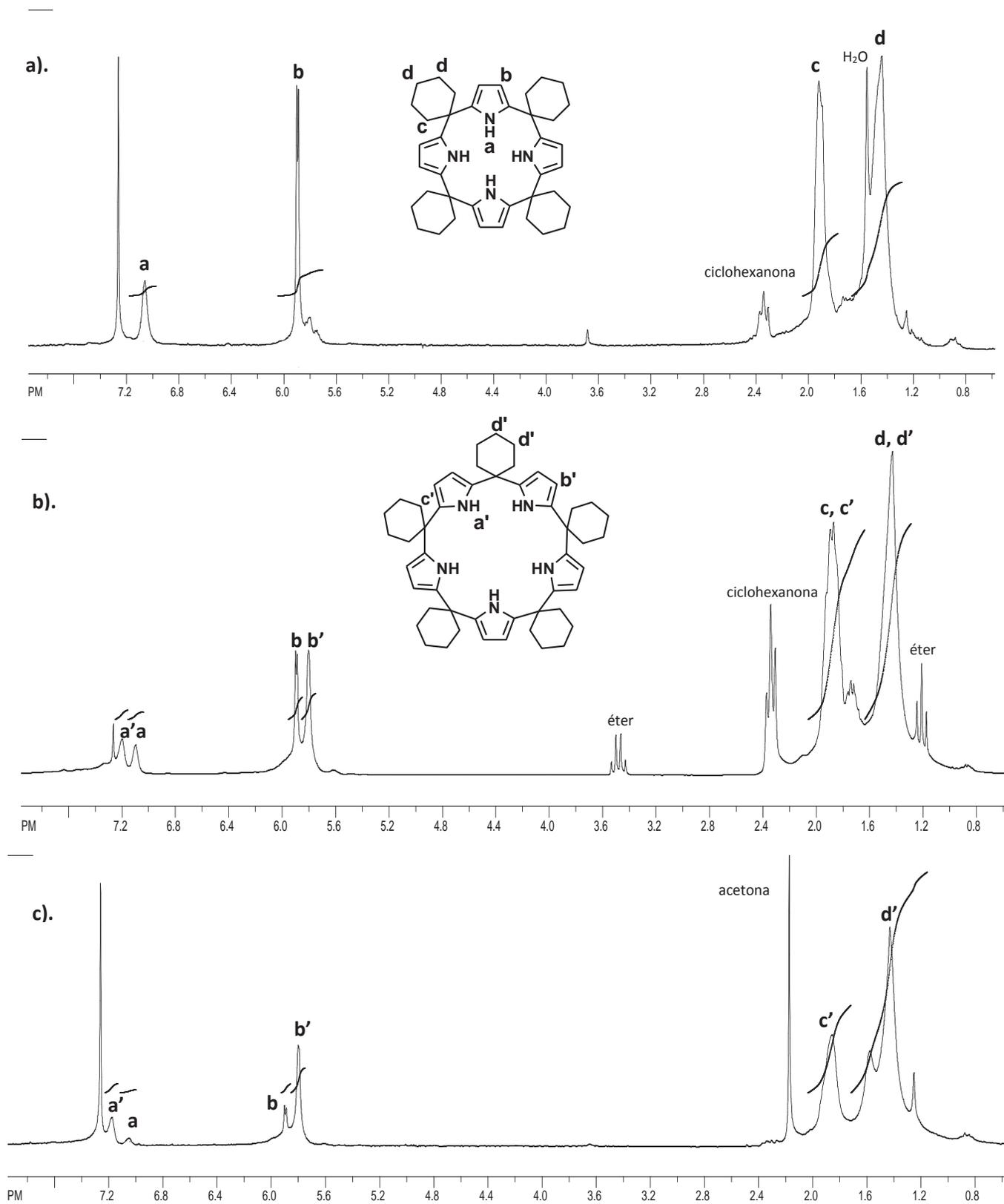


Figura 8. Espectros de RMN ^1H , obtenidos de la separación de la mezcla de reacción por diferencia de solubilidad. **a)** Lavado hexano. **b)** Lavado éter etílico. **c)** Lavado acetona.

El precipitado arenoso de color café del lavado etéreo fue separado por filtración y una vez seco se lavó con *n*-hexano, después con una porción de éter y posteriormente se secó con alto vacío. Se obtuvo un polvo de color amarillo, el rendimiento del producto obtenido alcanzó el 3.5%. (**Figura 9**).

Resulta interesante que la muestra sometida al vacío por más de 2 horas continuó mostrando señales de éter etílico, lo que hace pensar que este se encuentra inserto en la cavidad del calixpirrol. Los intentos por purificar el sólido por CC resultaron nuevamente infructuosos.

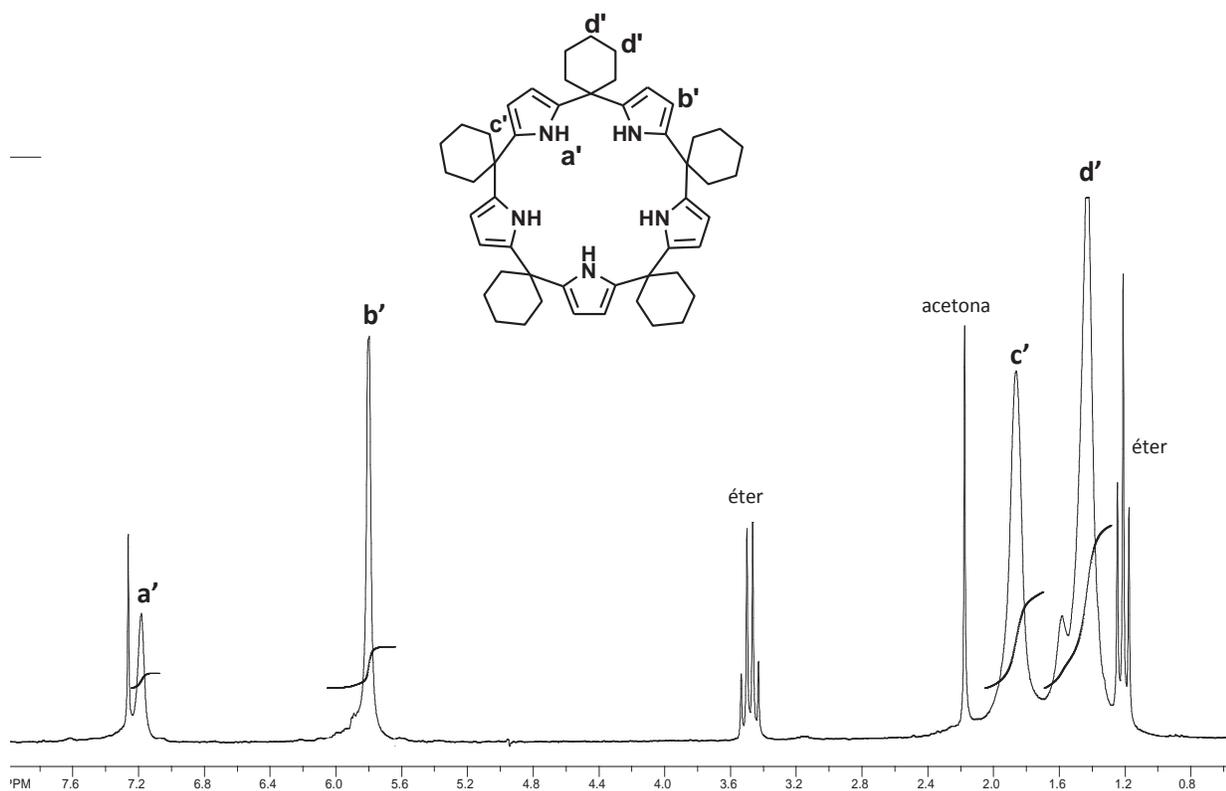


Figura 9. Espectro de RMN ¹H del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (**29**) con éter.

Por todos estos resultados y con sustento en la bibliografía citada se deduce que el producto **28** sufre, al igual que su análogo decametilado (**5**), descomposición con pérdida de un fragmento isopropil pirrol, en este caso es la pérdida de una unidad de ciclohexil pirrol.

Desgraciadamente en ninguno de los intentos se pudo obtener completamente puro el pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (**29**). El mejor resultado obtenido fue en la separación de la mezcla de reacción por diferencia de solubilidad, por lo que el método de purificación se analizó de nuevo para optimizar el rendimiento final.

Se obtuvo mayor éxito cuando se lavó el sólido resultante de la reacción con éter etílico frío. Un segundo lavado con acetona dio lugar al producto puro que fue caracterizado por RMN ^1H y ^{13}C (**Figura 10 y anexo 7.4**).

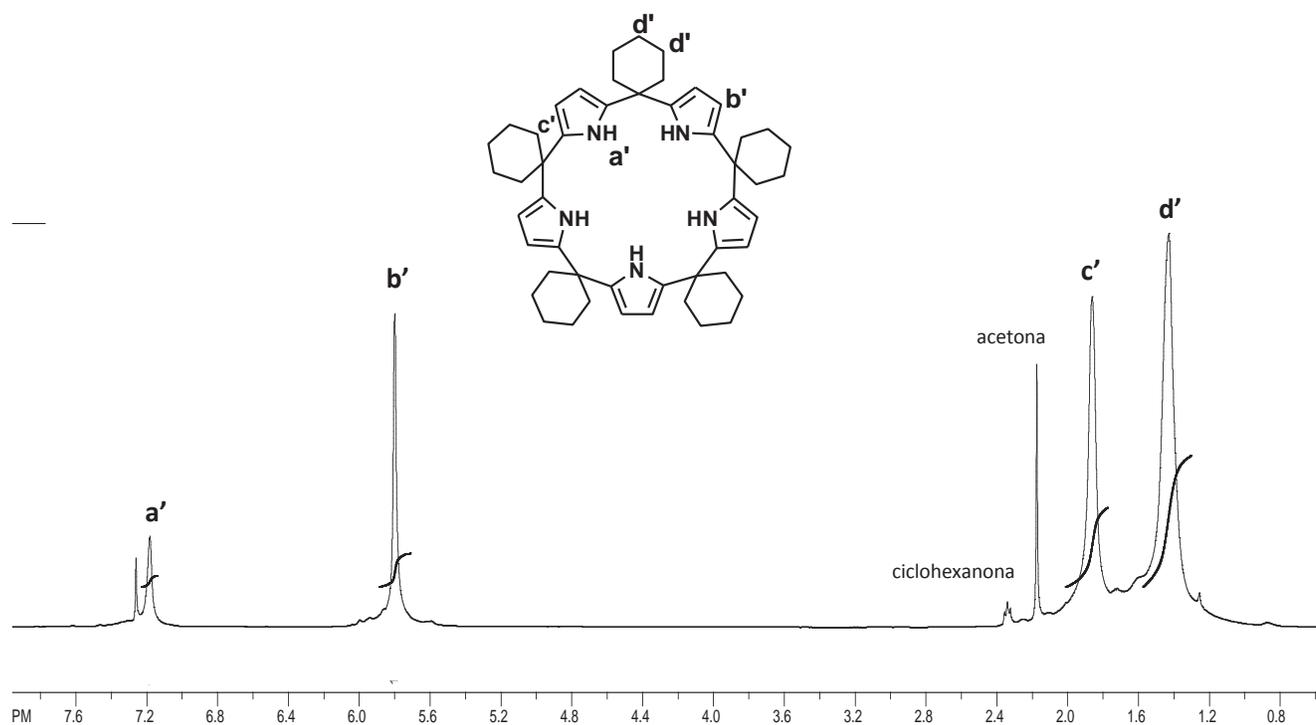


Figura 10. Espectro de RMN ^1H del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (**29**).

Se realizaron pruebas de solubilidad al C[5] (**29**). La **Tabla 6** detalla los disolventes y las condiciones empleadas.

Tabla 6. Pruebas de solubilidad del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol.

DISOLVENTE	CONDICIÓN ENSAYADA		
	R.T.	CALIENTE	
	SOLUBILIDAD	° C*	SOLUBILIDAD
Acetato de Etilo	Soluble	-	-
Acetona	Poco soluble	40	Poco soluble
Acetonitrilo	Soluble	-	-
CCl ₄	Insoluble	-	-
Cloroformo	Soluble	60	Soluble (se descompone)
Diclorometano	Soluble	-	-
DMF	Poco soluble	-	-
DMSO	Insoluble	-	-
Etanol	Insoluble	50	Poco soluble
Éter	Poco soluble	-	-
H ₂ O	Insoluble	-	-
Metanol	Poco soluble	-	-
THF	Soluble	-	-
Tolueno	Soluble	-	-

* Temperatura ensayada en base al punto de ebullición de cada disolvente.

Los intentos por recrystalizar el producto basándose en las pruebas de solubilidad se resumen en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Pruebas de recrystalización por disolvente único y por par de disolventes del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (**29**).

ENSAYO	1° DISOLVENTE	2° DISOLVENTE	PROPORCIÓN DE LA MEZCLA	VELOCIDAD DE EVAPORACIÓN DEL DISOLVENTE	OBTENCIÓN DE CRISTALES	OBSERVACIONES
1	AcOEt	-	-	Lenta	No	Producto adherido a las paredes después de la evaporación.
2	Cloroformo	-	-	Lenta	No	Se obtiene un producto resinoso en el fondo del vial
3	Acetona	Éter	2:1	Lenta	No	Se obtiene un producto resinoso en el fondo del vial
4	CHCl ₃	AcOEt	1:1	Lenta	No	Se obtiene un producto resinoso en el fondo del vial
5	Cloroformo*	Éter	1:1	Lenta	No	El producto se descompone con el calor aplicado
6	EtOH*^	Éter etílico	-	Lenta	No	Se obtiene un producto polvoso, ya que no fue posible solubilizar la muestra

*El disolvente fue calentado en baño maría cerca de su punto de ebullición y cuando se evaporó hasta la mitad de su volumen fue enfriado rápidamente en un baño de hielo a 0 °C. ^ Separación del primer disolvente.

Otras técnicas usadas fueron: alteración del disolvente por difusión de vapor y difusión en fase líquida. Éstas dos técnicas requieren que las densidades de los disolventes sean relativamente similares o mejor aún que un disolvente sea más denso

que el otro. Las dos técnicas requieren que el disolvente en el que la muestra es soluble (S_1) sea igual o menos denso que el otro en el que la muestra sea menos soluble (S_2).¹⁴

En la **Tabla 8** se refieren los valores de densidad de algunos de los disolventes de interés para llevar a cabo estos dos tipos de cristalizaciones.

Tabla 8. Tabla compilatoria con las densidades de algunos disolventes.

DISOLVENTE	DENSIDAD (gr/ml a 20°C)
Hexano	0.659
Acetato de Etilo	0.902
Diclorometano	1.325
Cloroformo	1.492
CCl ₄	1.583

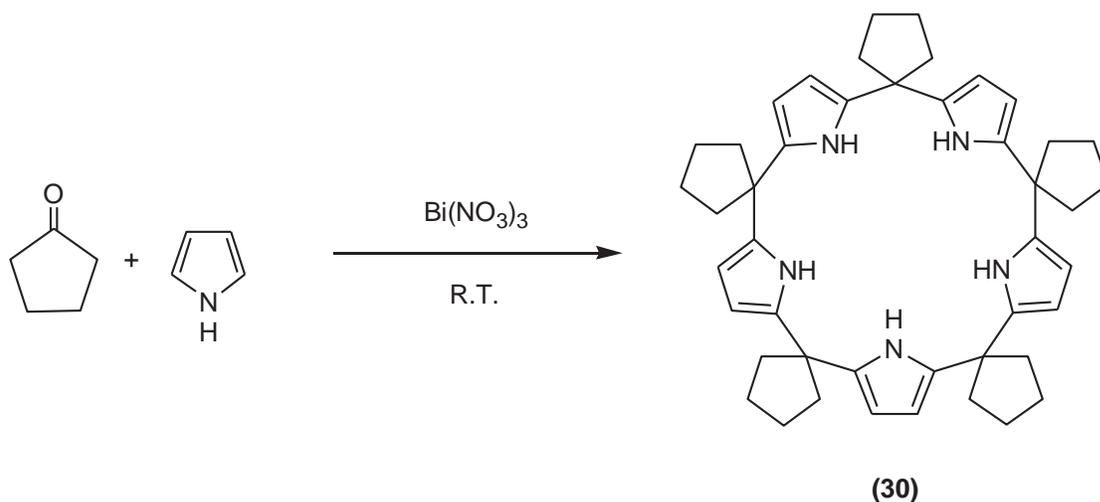
En la **Tabla 9** se resumen las cristalizaciones ensayadas y se indica el o los disolvente(s) empleados en estas dos técnicas. También se da el resultado de cada ensayo.

¹⁴ Stout G.H.; Jensen H. L.; *X-Ray structure determination. A practical guide*. Edit. Wiley-Interscience. EUA. 1989. Pp 74-78.

Tabla 9. Cristalizaciones ensayadas por alteración del disolvente por difusión de vapor y por difusión en fase líquida para la recristalización del producto **29**.

ENSAYO	S ₁	S ₂	TÉCNICA	OBTENCIÓN DE CRISTALES
1	AcOEt	Hexano	Alteración del disolvente por difusión de vapor	No
2	Diclorometano	AcOEt	Alteración del disolvente por difusión de vapor	No
3	Diclorometano	CCl ₄	Alteración del disolvente por difusión de vapor	No
4	Cloroformo	CCl ₄	Difusión en fase líquida	No

4.2. SÍNTESIS DE PENTAESPIROCICLOPENTIL CALIX[5]PIRROL (**30**).



Esquema 11. Síntesis del pentaespirociclopentil calix[5]pirrol (**30**) a partir de pirrol, ciclopentanona y Bi(NO₃)₃.

De la misma manera que los ensayos con ciclohexanona, se mezcló el pirrol con la ciclohexanona y $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$. Se hizo una optimización probando diferentes % molares de catalizador para encontrar las mejores condiciones de reacción.

El tiempo de reacción se modificó en algunos casos sin tener mucho éxito. Los ensayos realizados se resumen en la **Tabla 10**, los cuales aparentemente no muestran una secuencia lógica en las proporciones de los productos obtenidos.

Al analizar los crudos de reacción de los ensayos 3 y 4 por medio de RMN ^1H se observaron dos señales dobles en 5.74 y 5.80 ppm que corresponden a compuestos que no se identificaron. Sin embargo, éstas señales se localizan en la zona del espectro donde aparecen los protones en las posiciones 3 y 4 del pirrol de los calixpirroles, no se trata del C[4] (**20**) porque sus señales están en 5.85 ppm pero se puede suponer que son calixpirroles expandidos como el C[5] (**30**) y el C[6].

Se ensayaron tres periodos de tiempo diferentes con 0.63% molar de catalizador para averiguar si el tiempo podía aumentar la proporción de C[5] (**30**) en el crudo de reacción. El resultado del ensayo 4 es ligeramente mejor que el del ensayo 3 en función de los productos no identificados que pueden ser calix expandidos ($n > 4$) y se evidencia que al aumentar el tiempo de 2 a 4 horas la conversión de pirrol a los productos mejoró drásticamente. En contraste, al aumentar el tiempo hasta 24 horas (ensayo 6) se observa que no hay presencia de C[4] (**20**), sólo hay dipirrol (**34**) y además el porcentaje de conversión de pirrol es bastante bajo, probablemente porque se estableció un equilibrio en la reacción que favorece la presencia de los reactivos y del dipirrol en lugar de la formación o permanencia del producto esperado.

Tabla 10. Tabla de variaciones de concentración de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ y tiempo para optimizar la obtención del pentaespirociclopentil calix[5]pirrol (**30**).

ENSAYO	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ %mol	TIEMPO (hrs)	PROPORCIÓN RELATIVA			% CONVERSION DE PIRROL
			C[4] (20)	Dipirrol (34)	Otros *	
1	1.59	2	100	-	-	100
2	1.27	2	88	-	-	100
3	0.95	2	72	4	21	100
4	0.63	2	39	8	27	61
5	0.63	4	81	-	-	100
6	0.63	24	-	100	-	9
7	0.31	2	62	5	33	100
8	0.15	2	-	-	100	100

NOTA: Todas las reacciones fueron realizadas con 1 eq. de pirrol destilado; se adicionaron 2 ml de la cetona por cada equivalente de pirrol. * Productos no caracterizados entre los que puede estar el pentaespirociclopentil calix[5]pirrol (**30**).

El mejor resultado obtenido fue el del ensayo 7 en el que la proporción relativa de lo que parece ser C[5] (**30**) es 33%. (**Figura 11**).

El crudo de reacción una vez seco fue lavado con hexano, éter y acetona de la misma manera como se describieron los lavados para el calix de la ciclohexanona. En este caso sólo se obtuvo C[4] (**20**) en los diferentes lavados, probablemente el C[5] (**30**) sea mucho más inestable que el **29** y no es tan fácil purificarlo. Se puede suponer que la pequeña proporción existente del C[5] (**30**) se descompuso en C[4] (**20**).

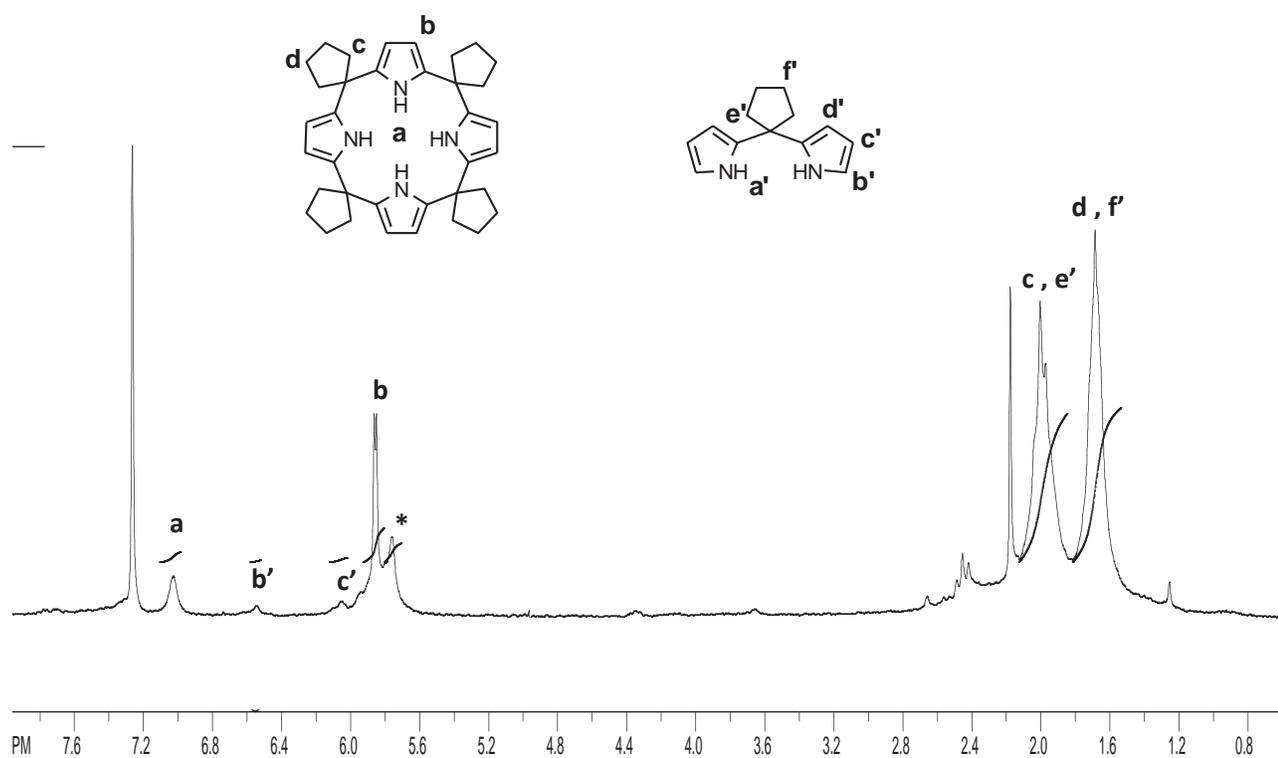
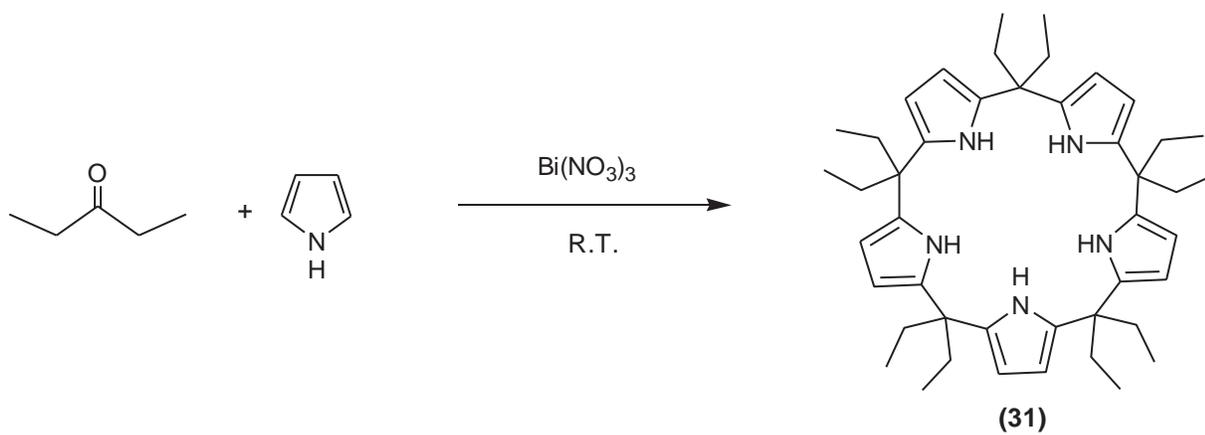


Figura 11. Espectro de RMN ¹H de la mezcla de reacción del ensayo 7. * Señal típica de un calixpirrol expandido que puede corresponder al producto **30**.

No se ensayó purificación por CC porque que evidentemente el producto **30** no es resistente siquiera a una separación por diferencia de solubilidad, mucho menos resistirá el paso a través de la matriz de la sílica gel.

4.3. SÍNTESIS DE DECAETILCALIX[5]PIRROL (31).



Esquema 12. Síntesis del decaetil calix[5]pirrol (**31**) a partir de pirrol, 3-pentanona y $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$.

Con el propósito de obtener el decaetil calix[5]pirrol (**31**) se disolvió pirrol destilado en 3-pentanona, se adicionó $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ pulverizado y a diferencia de lo que ocurrió con las cetonas cíclicas el bismuto no cambió de color al entrar en contacto con la disolución previamente formada.

En la **Tabla 11** se resumen los ensayos realizados intentando optimizar los resultados bajo diversas condiciones de reacción en las que variaron el tiempo de agitación y la cantidad de catalizador.

Dentro de los productos obtenidos en la **Tabla 11** no fue posible identificar el que corresponde al decaetil calix[5]pirrol (**31**), porque al intentar su purificación únicamente

se obtuvo el octaetil calix[4]pirrol (**28**) y otros productos abiertos de la condensación entre la 3-pentanona y el pirrol como el meso-dietildipirrol (**32**).

Tabla 11. Tabla de variaciones de concentración de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ y tiempo para optimizar la obtención del pentaespirociclo pentalix[5]pirrol (**31**).

ENSAYO	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ % mol	TIEMPO (hr)	PROPORCIÓN RELATIVA			% CONVERSION DE PIRROL
			C[4] (28)	Dipirrol (32)	Otros*	
1	0.63	2	-	-	-	0
2	0.63	4	31	19	45	96
3	0.63	24	-	-	-	0
4	0.31	2	29	43	28	100
5	0.31	12	25	75	-	100

NOTA: Todas las reacciones fueron realizadas con 1 eq. de pirrol destilado; se adicionaron 2 ml de ciclopentanona por equivalente de pirrol. * Productos no caracterizados entre los que puede estar el decaetil calix[5]pirrol.

Cabe la posibilidad de que dentro de la proporción de otros productos obtenidos en la **tabla 11**, se encuentre el C[5] (**31**), dado que en el caso del ensayo 1 la proporción relativa de los productos no identificados corresponde a un 45% y las señales de estos productos aparecen en la zona del espectro donde normalmente se esperaría la presencia de calix de un orden mayor a cuatro unidades (**Figura 12**), de la misma forma que ocurre en el ensayo 4 bajando la proporción de otros productos obtenidos a 28% (**Figura 13**).

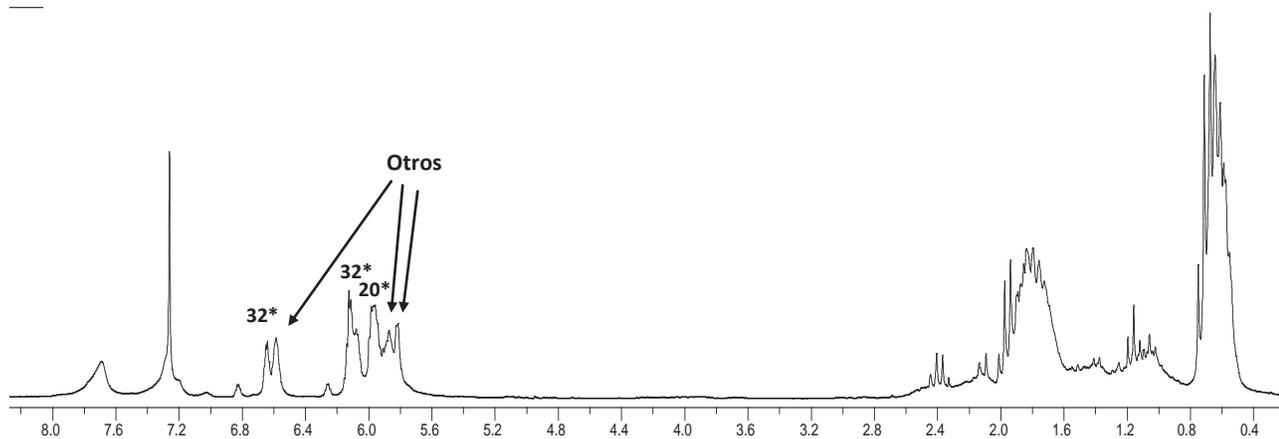


Figura 12. Espectro de RMN ¹H de la mezcla de reacción del ensayo 18. *Señal correspondiente al meso-dietil dipirrol (**32**) y meso-octaetil calix[4]pirrol (**20**).

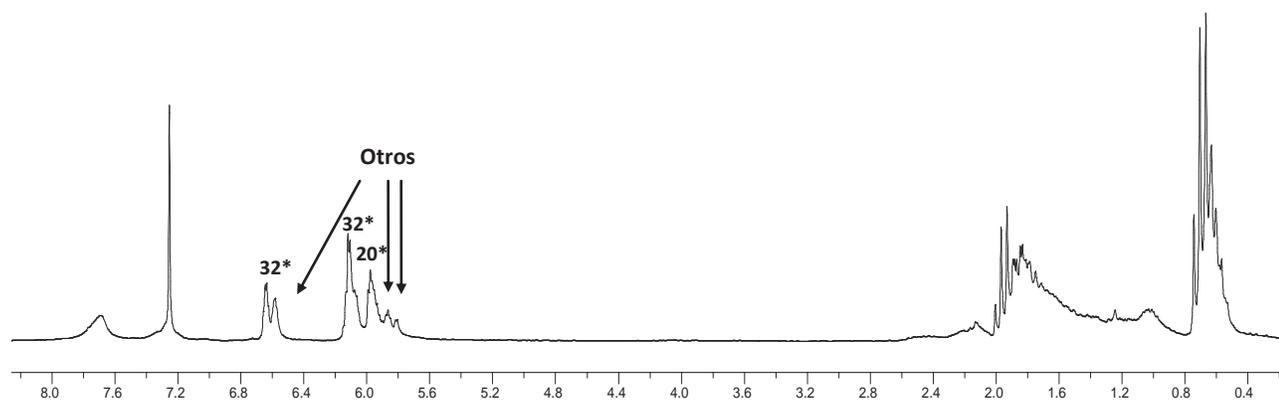


Figura 13. Espectro de RMN ¹H de la mezcla de reacción del ensayo 20. *Señal correspondiente al meso-dietil dipirrol (**32**) y meso-octaetil calix[4]pirrol (**20**).

Tratando de optimizar las condiciones de reacción para la obtención del compuesto **31** se ensayaron tres intervalos de tiempo distintos donde se utilizó 0.63% molar de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$. Cuando el tiempo es corto, de 2 horas, los reactivos no forman productos (ensayo 1) y en contraste después de 24 horas tampoco se evidenció la presencia de los mismos (ensayo 3) y ya que a las 4 horas se generan distintos productos de reacción entre los que se encuentran el C[4] (**28**) y el dipirrol (**32**) (ensayo 2) se puede concluir que los productos esperados han establecido un equilibrio en el que la presencia de los reactivos de partida evidencia que el equilibrio de la reacción favorece a los reactivos y no a los productos. Lo anterior no sucede con 0.31% molar de catalizador (ensayos 4 y 5), de hecho, un mayor tiempo de reacción parece favorecer la formación de C[4] (**28**) y el dipirrol (**32**) por sobre otros productos no identificados.

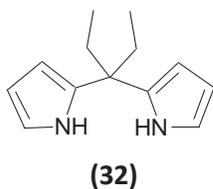


Figura 14. Estructura del meso-dietil dipirrol (**32**).

4.4. ACOMPLEJAMIENTO DEL PENTAESPIROCICLOHEXIL CALIX[5]PIRROL (29).

Como se mencionó en los antecedentes, la principal aplicación de los calixpirroles está relacionada a su capacidad de reconocer aniones. Los C[5], con excepción del decametil calix[5]pirrol (**5**), no han sido explorados justamente porque no han habido sido sintetizados. Algo interesante a estudiar es demostrar la hipótesis planteada por otros autores de que la cavidad al ser más grande que un C[4] tendrán más afinidad por iones de tamaño superior. Por esta razón se efectuaron ensayos para determinar el reconocimiento del bromo y cloro en su forma de sal de TBA por el pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (**29**). Se planteó además la posibilidad de realizar el estudio del comportamiento del complejo formado de C[5] (**29**) - Br en diferentes disolventes como CD_2Cl_2 , CD_3CN y $DMF-d_7$ y para efectos de comparación con datos ya existente del C[5] (**29**) - Cl en CD_2Cl_2 anh. y CD_2Cl_2 saturado con D_2O .

4.4.1. TITULACIÓN DEL PENTAESPIROCICLOHEXIL CALIX[5]PIRROL (29) CON IÓN BROMURO.

Se realizó el diseño del ensayo de la titulación en base a reportes descritos en la bibliografía ^[8,12,15] variando los equivalentes del anión adicionados a una solución 0.01 M de C[5] (29).

La titulación se llevó a cabo tomando en cuenta el desplazamiento químico de los protones NH del pirrol que para el C[5] (29) libre aparecen en 7.23 ppm en CD₂Cl₂ y en 9.35 ppm en DMF-d₇. En CD₃CN no se pudo determinar porque 29 libre no es soluble en este disolvente, sin embargo sí se solubiliza conforme se acompleja con el ión bromuro.

En la **Tabla 12** se resumen los desplazamientos de las señales respecto a los diferentes equivalentes de bromuro de TBA. Con la DMF-d₇ únicamente se ensayaron 5 cantidades diferentes de BrTBA ya que no se contaba con el suficiente disolvente para llevar a cabo una titulación igual a la que se realizó con el acetonitrilo y el diclorometano.

⁸ Cafeo, G.; Kohnke, F. H.; Parisi, M. F.; Nascone, R. P.; La Torre, G. L.; Williams, D. J. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2695–2697.

¹² Cafeo, G.; Kohnke, F. H.; La Torre, G.L.; White, A. J. P.; Williams, D. J.; *Chem. Comm.*, **2000**, 1207-1208.

¹⁵ Yoo, J.; Kim, M.S.; Hong, S.J.; Sessler, J.L.; Lee, C.H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1065–1069.

Tabla 12. Compilación de los δ de las señales de los H's NH del compuesto **29** respecto a los diferentes equivalentes de BrTBA en CD₂Cl₂, CD₃CN Y DMF-*d*₇.

DICLOROMETANO- <i>d</i> ₂			ACETONITRILO- <i>d</i> ₃			DIMETILFORMAMIDA- <i>d</i> ₇		
Eq. Br TBA	mMol Br TBA	ppm NH	Eq. Br TBA	mMol Br TBA	ppm NH	Eq. Br TBA	mMol Br TBA	ppm NH
0	0	7.230	0	0	NA*	0	0	9.359
0.2	1.99	7.5483	0.2	1.99	NA*	-	-	-
0.4	3.72	7.6778	0.3	2.72	NA*	-	-	-
0.8	7.97	7.9304	0.8	7.97	8.976	1.0	9.97	9.461
1.3	12.96	8.1497	1.5	14.96	9.094	2.08	20.75	9.539
1.8	17.95	8.2582	2.0	19.97	9.145	2.9	28.93	9.593
3.2	31.91	8.4813	3.1	31.91	9.258	4.89	48.7	9.634
4.6	45.87	8.529	7.0	69.8	9.31	6.9	68.8	9.665

*No Aplica ya que en el espectro de RMN ¹H no aparece la señal que corresponde a los protones NH pirrólicos y no se pudo hacer el seguimiento completo de los δ .

En la **Figura 15**, se observa claramente que la señal de los protones NH del pirrol se desplazan hacia campo bajo, desde 7.23 ppm hasta 8.52 ppm conforme se incrementa la concentración de BrTBA. El ensanchamiento de las señales se explica debido a que el tiempo de vida del complejo es relativamente corto con respecto al tiempo de detección de la RMN, se observa un promedio de la señal de los protones acomplejados con los de la especie libre y por lo tanto no es posible observar dos señales por separado: la del complejo y la de la especie libre. Además, el ensanchamiento de una señal es típica de protones que se encuentran formando puente de hidrógeno. Entre más equivalentes de BrTBA contiene la solución de C[5] (**29**) se va

reduciendo el número de especies libres del mismo y al final se observa únicamente la señal de las especies acomplejadas, que es menos ancha que las de los equivalentes intermedios.

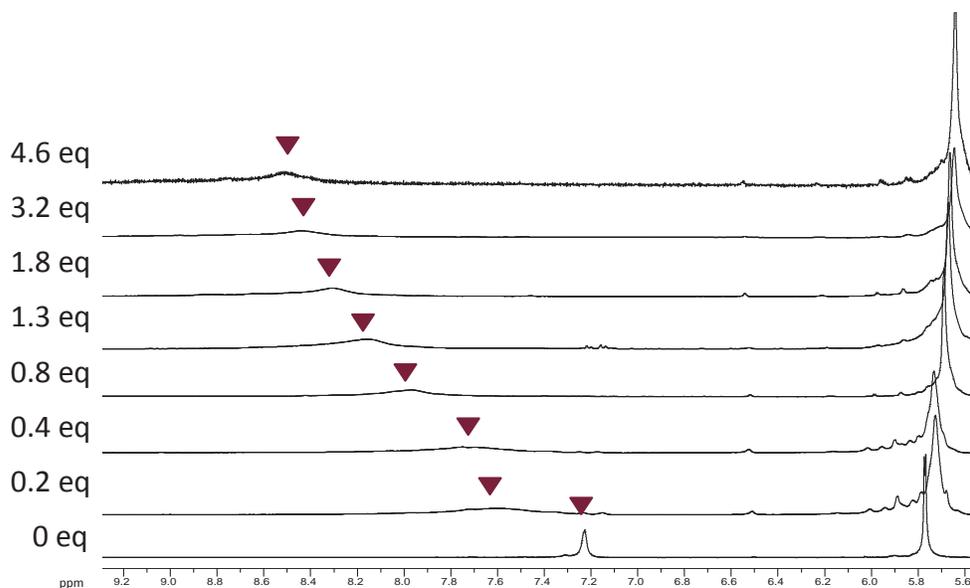


Figura 15. RMN ¹H de la titulación del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (**29**) a diferentes concentraciones de Br-TBA en CD₂Cl₂.

También se pudo observar que las señales de los protones 3 y 4 del pirrol, que aparecen como un doblete en 5.8 ppm se desplazan ligeramente a campo alto conforme van aumentando lo equivalentes de ión bromuro. El desplazamiento es menor porque estos protones no interaccionan de manera directa con el ión bromuro, como lo hacen los protones NH pirrólicos, pero se ven influidos por la misma formación del complejo.

En la colección de espectros de CD₃CN (**Figura 16**) se observa que la señal NH pirrólica no aparece cuando el C[5] (**29**) está sin acomplejar, de hecho, éste fue capaz de

liberar el éter etílico que contenía y aunque no aparecen las señales del calix por ser insoluble en este disolvente, si aparecen las del éter. Pero conforme van aumentando los equivalentes de BrTBA el complejo que se va formando sí es soluble en acetonitrilo y cuando apenas tiene una pequeña porción de complejo formado con 0.8 eq ya se puede ver la señal correspondiente a los NH acomplejados.

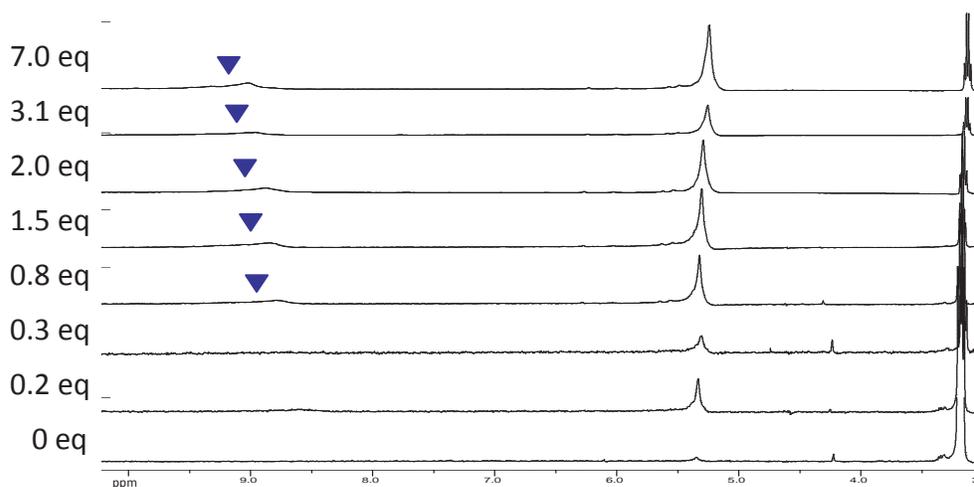


Figura 16. RMN ¹H de la titulación del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (**29**) a diferentes concentraciones de Br-TBA en CD₃CN.

Las señales se van haciendo más definidas conforme aumentan los equivalentes de BrTBA y también se desplazan a campo bajo hasta 9.31 ppm.

En la **Figura 17** se muestran los espectros obtenidos en la titulación con DMF-*d*₇, la señal del C[5] (**29**) libre aparece en 9.35 ppm y de la misma manera que en el CD₂Cl₂ y CD₃CN las señales se van desplazando a campo bajo hasta 9.66 ppm. A diferencia de los otros dos disolventes, en DMF no se observan señales tan anchas, probablemente debido al efecto que tiene el disolvente en la formación del complejo.

Desgraciadamente, en su momento no se contó con la cantidad necesaria de DMF- d_7 para igualar el número de equivalentes con los que se trabajó con los otros dos disolventes, pero los datos obtenidos fueron suficientes para interpretarlos y obtener la constante de asociación (K_a) del complejo C[5] (**29**) – Br.

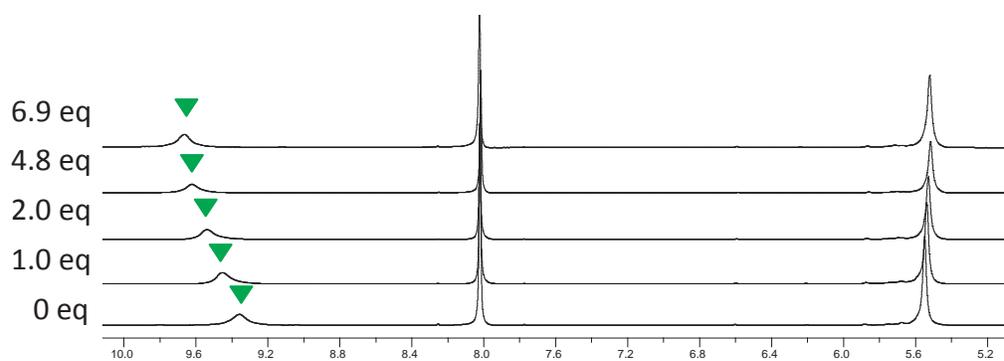


Figura 17. RMN ^1H de la titulación del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (**29**) a diferentes concentraciones de BrTBA en DMF- d_7 .

4.4.2. TITULACIÓN DEL PENTAESPIROCICLOHEXIL CALIX[5]PIRROL (29) CON IÓN CLORURO.

De la misma manera que con el ión bromuro se llevó a cabo la titulación del C[5] (29) en solución 0.01M para obtener la constante de afinidad en CD_2Cl_2 anh. y CD_2Cl_2 saturado con D_2O frente a CITBA. Los equivalentes de anión y los desplazamientos resultantes de ésta titulación se resumen en la **Tabla 13**.

Tabla 13. Compilación de los δ de las señales de los H's NH y 3,4 pirrólicos del compuesto **29** respecto a los diferentes equivalentes de CITBA en CD_2Cl_2 y CD_2Cl_2 saturado con D_2O .

Eq. CITBA	$\delta \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (ppm)		$\delta \text{CD}_2\text{Cl}_2\text{-D}_2\text{O sat.}$ (ppm)	
	NH	H's pirrólicos 3 y 4	NH	H's pirrólicos 3 y 4
4.1	9.4	5.41	8.450	5.623
2.22	9.30	5.47	8.193	5.602
1.02	9.190	5.522	8.030	5.619
0.42	8.32	5.57	7.564	5.661
0.21	7.98	5.61	7.356	5.681
0.10	7.34	5.65	7.304	5.689

Es interesante que el desplazamiento químico de las señales del NH pirrólico varíe en tal medida al agregar D_2O en contraste con los desplazamientos dados con el CD_2Cl_2 seco. El rango en ppm en el que se desplaza la señal NH pirrólica se reduce al realizar la titulación con D_2O .

4.5. DETERMINACIÓN DE LAS K_a DEL PENTAESPIROCICLOHEXIL CALIX[5]PIRROL (29) CON CLORURO Y BROMURO.

Los desplazamientos químicos obtenidos en las titulaciones descritas en el apartado anterior se introdujeron en el programa WinEQNMR2¹⁶ para obtener las respectivas constantes de asociación (K_a).

El programa puede ser usado para evaluar constantes de equilibrio y desplazamientos químicos en sistemas donde todas las especies están en rápido equilibrio bajo las condiciones experimentales empleadas y donde el desplazamiento químico de algunos núcleos cambia con el grado de formación del complejo. El programa se basa en el empleo de las ecuaciones básicas de equilibrio de reacción **(a)** y la de constante de equilibrio o estabilidad **(b)**.



Donde:

M = núcleo del que se monitorea el desplazamiento químico.

L = ligando.

m, n = moles de los reactantes.

M_mL_n = complejo formado.

¹⁶ Hynes M., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 311-312.

$$\beta_{mn} = \frac{[M_m L_n]}{[M]^m [L]^n} \quad (\text{b})$$

Donde:

β_{mn} = constante de equilibrio.

M = concentración el núcleo del que se monitorea el desplazamiento químico.

L = concentración del ligando.

m, n = moles de los reactantes.

$M_m L_n$ = concentración del complejo formado.

El desplazamiento químico de RMN de la reacción **(a)** está dado por la ecuación **(c)** en donde δ_{calc} es el promedio de los desplazamientos químicos de las especies presentes que contienen al núcleo del que se monitorean tales parámetros (M).

$$\delta_{\text{calc}} = \sum_{m=1}^{m=i} \sum_{n=0}^{n=j} \frac{\delta_{mn} m [M_m L_n]}{[M]_{\text{total}}} \quad (\text{c})$$

Donde:

δ_{calc} = promedio del desplazamiento químico de las especies M-contenedoras presentes.

M = forma libre sin acomplejar del núcleo del que se monitorea el desplazamiento químico.

L = ligando.

m, n = moles de los reactantes.

i, j = máximos valores de m y n respectivamente.

$M_m L_n$ = complejo formado.

Despejando el valor de la concentración del complejo formado en la ecuación **(b)** se obtiene la ecuación **(d)**. Luego, sustituyendo **(d)** en **(c)** se obtiene la ecuación **(e)**. Entonces el problema se resuelve por sí mismo determinando los valores óptimos de los distintos δ_{mn} y β_{mn} que mejor se ajustan a los datos de los desplazamientos químicos obtenidos experimentalmente.

$$[M]^m [L]^n \beta_{mn} = [M_m L_n] \quad (d)$$

$$\delta_{\text{calc}} = \sum_{m=1}^m \sum_{n=0}^n \frac{\delta_{mn} \beta_{mn} m [M]^m [L]^n}{[M]_{\text{total}}} \quad (e)$$

El programa realiza los cálculos para determinar la Ka con base a las ecuaciones **(b)** y **(e)**.

WinEQNMR2 contiene cuatro secciones principales que paso a paso permiten al operador obtener el parámetro deseado, la Ka . Al calcular la Ka del producto **29** por los iones bromuro y cloruro se siguieron estos cuatro pasos:

Sección 1. Consta de cinco subsecciones:

a). Aportar las concentraciones de los reactivos, desplazamientos químicos y los valores en peso de la especie de la que se sigue el desplazamiento químico.

b). Detalles del modelo en la forma de coeficientes estequiométricos de las especies acomplejadas.

c). Ajuste de las suposiciones iniciales de los distintos parámetros (constantes de estabilidad y desplazamientos químicos).

d). Detalles de constricciones. P.ej. valores de cualquier parámetro que debe mantenerse constante, mayor o menor con respecto a cualquier otro valor.

e). Detalles de la manera en la que todas las especies libres y acomplejadas contribuyen al desplazamiento químico total de los núcleos que son monitoreados.

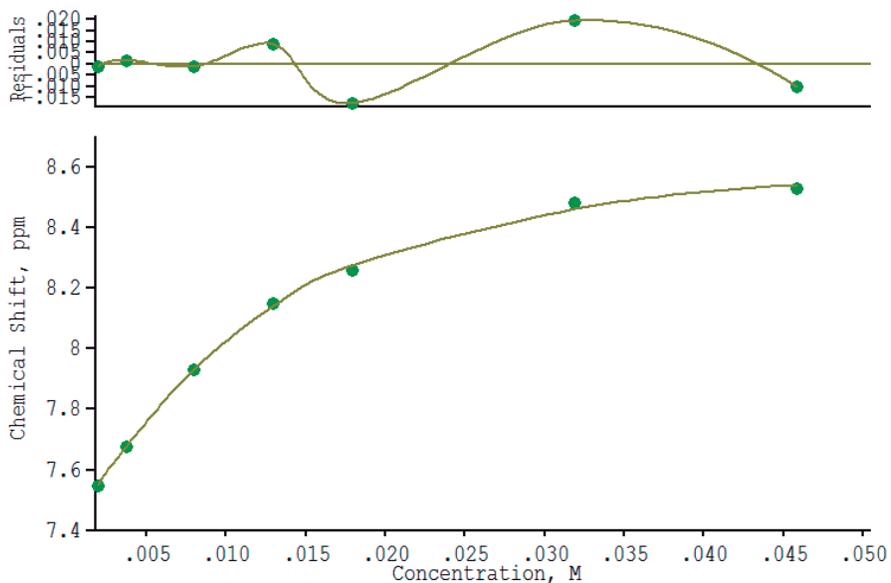
Sección 2. El programa calcula las concentraciones de todas las especies presentes en solución empleando las suposiciones del inciso c) del paso 1, o los valores mejorados obtenidos de un proceso de mejora efectuado por el programa. Calcula el desplazamiento químico δ_{calc} usando la ecuación (e) tomando en cuenta especies libres y acomplejadas que contribuyen al desplazamiento químico total del núcleo que es monitoreado.

Sección 3. Contiene las subrutinas de mínimos cuadrados no lineales que mejoran varios parámetros a fin de corregir los datos experimentales.

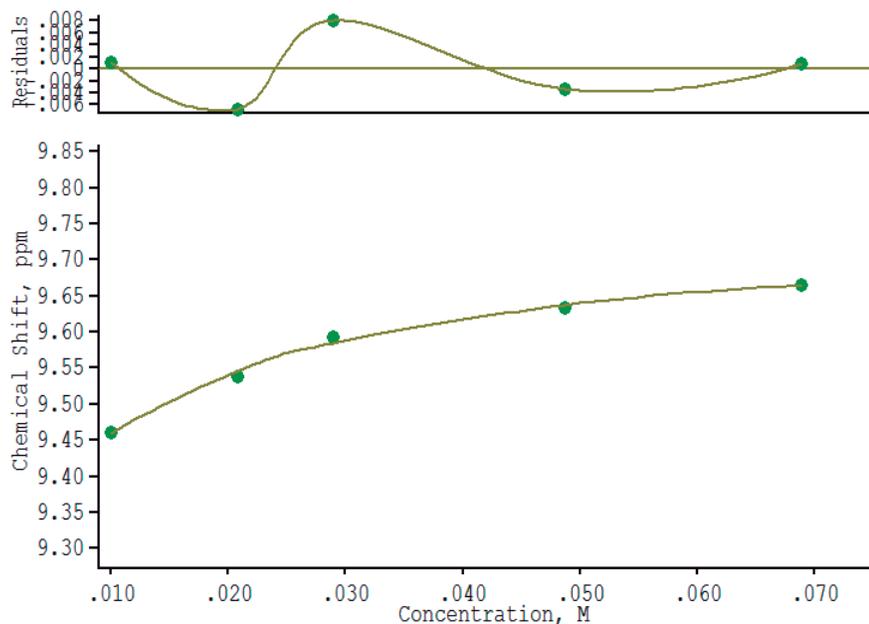
Sección 4. Contiene los datos de salida (output) ordinarios. El output consiste en tablas de los datos de entrada, valores ajustados de los desplazamientos químicos junto con las constantes de formación y estimados de sus errores. Los valores de δ_{calc} que son calculados empleando los valores ajustados de los parámetros también los proporciona. También se produce una tabla de las concentraciones de todas las especies presentes en cada punto experimental en la titulación.

4.5.1. DETERMINACIÓN DE LA K_a DEI C[5] (29) POR EL IÓN BROMURO.

Una vez que fueron computados los datos resultantes de la titulación del C[5] (29) con BrTBA en el programa, se produjo un gráfico de los valores experimentales junto con los valores calculados (**Gráficas 1 y 2**) y $\log_{10} K_a$. Los resultados se resumen en la **Tabla 14**.



Gráfica 1. Isoterma de unión para la K_a de **29** con BrTBA en CD_2Cl_2 .



Gráfica 2. Isoterma de unión para la K_a de **29** con BrTBA en DMF- d_7 .

Tabla 14. K_a de **29** con BrTBA en CD_2Cl_2 y DMF- d_7 obtenida por el programa WinEQNMR2.

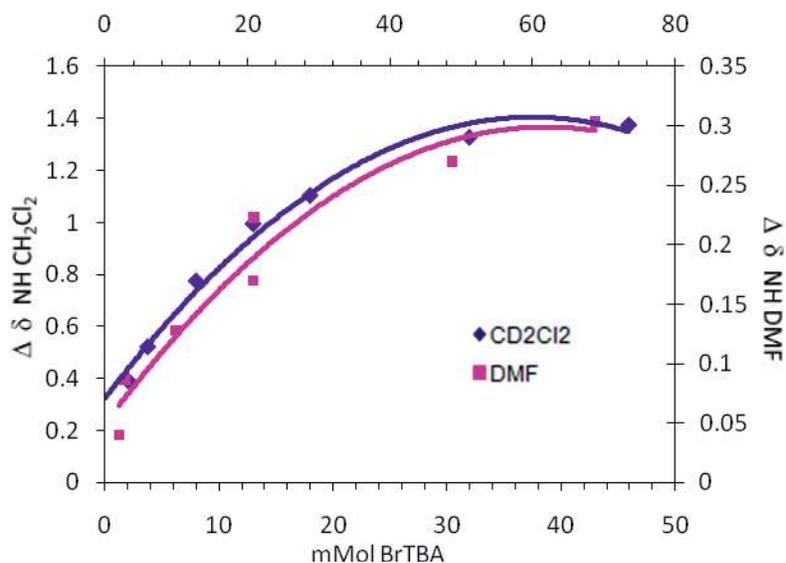
DISOLVENTE	Log K_a	K_a
CD_2Cl_2	2.2606	182.17
DMF- d_7	1.88428	76.6

Los datos obtenidos se expresan en razón de M^{-1} . Los resultados se compararán (ver sección 4.7) con los reportados en la bibliografía para sus análogos meso-octametil calix[4]pirrol (**1**), meso-tetraespirociclohexil calix[4]pirrol (**2**) y meso-decametil calix[5]pirrol (**5**).

De acuerdo con los datos reportados, el compuesto **29** tiene una Ka por el ión bromuro dieciocho veces mayor que su análogo C[4] (**1**), por lo que se espera que la afinidad por otros halogenuros aumente también.

No hay reporte de alguna constante en DMF que pueda ser comparada con el dato obtenido en este trabajo, por ende queda establecida la visión por realizar otras titulaciones con calixpirroles de diferentes órdenes con halogenuros y aniones varios.

Adicionalmente se hizo una comparación del comportamiento de las tendencias de las curvas de los $\Delta\delta$ del complejo C[5] (**29**) -Br en CD_2Cl_2 y $DMF-d_7$ y se puede apreciar la misma tendencia, contrario a lo que ocurre cuando se forma el complejo C[5] (**29**) - Br en CD_3CN . No obstante, el disolvente influye de manera decisiva en el grado de interacción que pueda existir entre el ión bromuro y el C[5] (**29**) pues la Ka se vio mermada en poco más de la mitad de CD_2Cl_2 comparada con la de $DMF-d_7$ (**Gráfica 3**).



Gráfica 3. Comparación del comportamiento de las tendencias de las curvas de los $\Delta\delta$ del complejo C[5] (**29**) - Br en CD₂Cl₂ y DMF-d₇.

4.5.2. DETERMINACIÓN DE LA K_a DE C[5] (**29**) POR EL IÓN CLORURO.

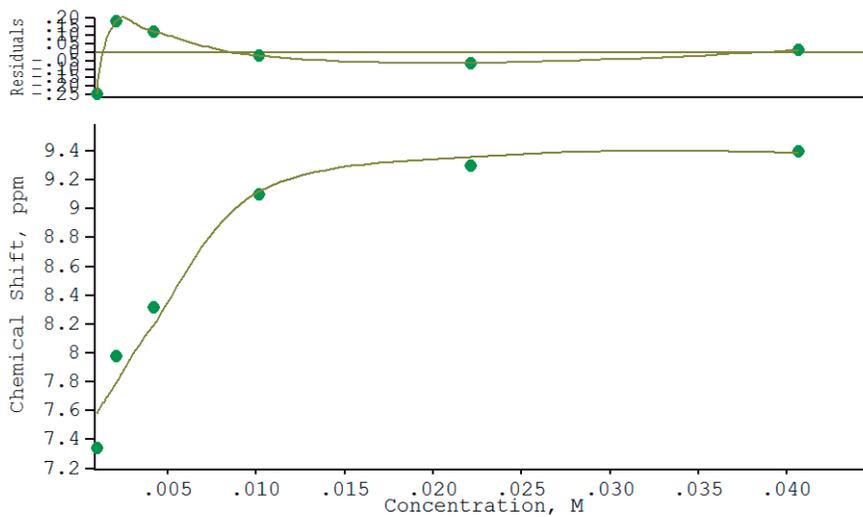
El valor de la constante de afinidad se calculó del mismo modo que se hizo con el bromuro. La K_a obtenida se redujo considerablemente, cuando se determina en CD₂Cl₂ saturado con D₂O como se muestra en la **Tabla 15**. Esto concuerda con mediciones de K_a en otros reportes en los que igualmente se satura con D₂O.

Tabla 15. K_a de **29** con CITBA en CD_2Cl_2 y CD_2Cl_2, D_2O sat. obtenida por el programa WinEQNMR2.

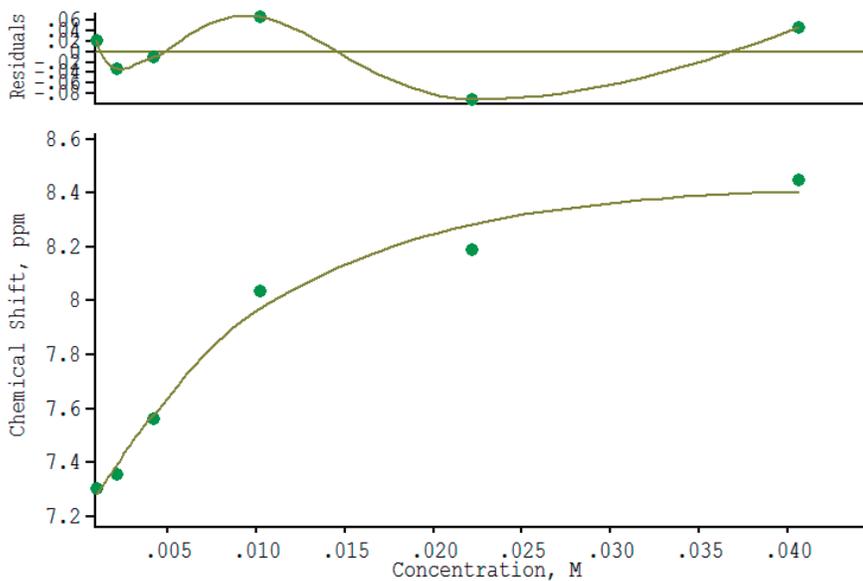
DISOLVENTE	Log K_a	K_a (M^{-1})
CD_2Cl_2	3.795905	3905.79
CD_2Cl_2 sat. D_2O	2.62760	333.68

En este caso particular, al saturar la solución con agua deuterada, la K_a se reduce más de diez veces comparada con otros complejos en los que decrece a una tercera parte. Por otro lado, la K_a que se obtuvo para el complejo C[5] (**29**) - Cl es mucho mayor que la que se calculó para C[5] (**29**) - Br, esto se debe seguramente en cierto grado al tamaño del anión porque, como se sabe, el radio del ión cloruro es menor que el del bromuro. Otra posibilidad es que el bromuro no forme interacciones tan estabilizantes como lo hace con el cloro con los NH pirrólicos.

En las gráficas **4** y **5** se aprecia el resultado de la corrección de datos para la obtención de K_a .



Gráfica 4. Isotherma de unión para la K_a de **29** con CITBA en CD_2Cl_2 .



Gráfica 5. Isotherma de unión para la K_a de **29** con CITBA en CD_2Cl_2, D_2O sat.

4.6. DETERMINACIÓN DE LA K_a DEL TETRAESPIROCICLOHEXIL CALIX[4]PIRROL (2) POR EL IÓN BROMURO.

Con la finalidad de completar los datos comparativos entre C[4] (2) y C[5] (29) se llevó a cabo también la obtención de la K_a del tetraespirociclohexil calix[4]pirrol (2) en CD_2Cl_2 y en CD_2Cl_2 saturado con D_2O frente a BrTBA. Cabe resaltar que este dato fue necesario obtenerlo pues no se encuentra descrito en la literatura.

Los resultados resumidos se presentan en la **Tabla 16** que proporciona los desplazamientos de las señales de interés para la determinación de la constante de asociación del C[4] (2) por el ión bromuro. En ella se puede ver que la señal correspondiente al NH se desplaza hacia campo bajo y las señales de los protones 3 y 4 del pirrol se desplazan ligeramente a campo alto, describiendo un comportamiento típico de la titulación por RMN de los calixpirroles.

Tabla 16. Compilación de los δ de las señales de los H's NH y 3,4 pirrólicos del compuesto 2 respecto a los diferentes equivalentes de BrTBA en CD_2Cl_2 y CD_2Cl_2 saturado con D_2O .

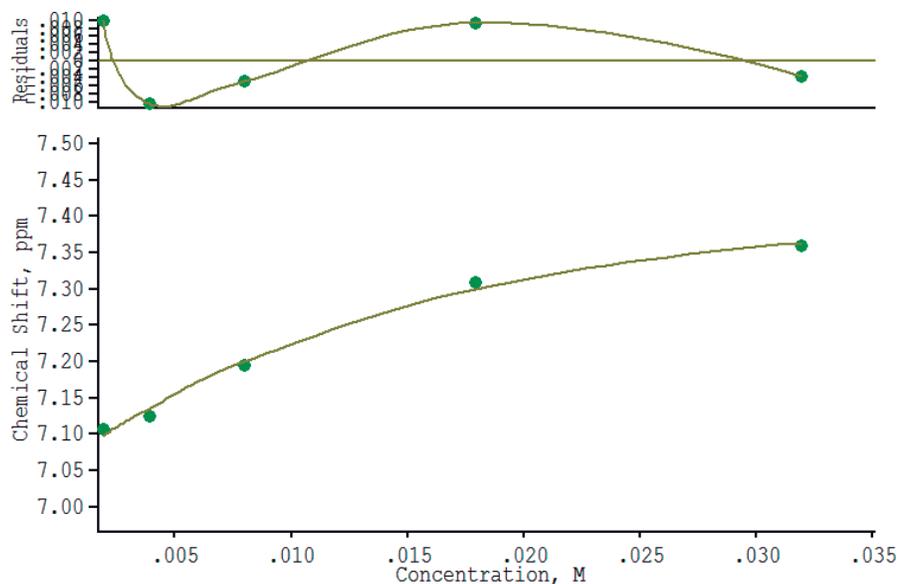
Eq.BrTBA	δ CH_2Cl_2 (ppm)		δ CD_2Cl_2 - D_2O sat. (ppm)	
	NH	H's pirrólicos 3 y 4	NH	H's pirrólicos 3 y 4
3.2	7.360	5.788	7.196	5.794
1.8	7.309	5.797	7.172	5.814
0.8	7.195	5.812	7.123	5.820
0.4	7.125	5.820	7.099	5.824
0.2	7.107	5.823	7.094	5.825

Los $\Delta\delta$ de las señales descritas en la tabla anterior se hacen más pequeños al cambiar de CD_2Cl_2 anh. a CD_2Cl_2 saturado con D_2O y como ocurre en el caso de la K_a del C[5] (**29**) con el ión bromuro, ésta también disminuye (**Tabla 17**).

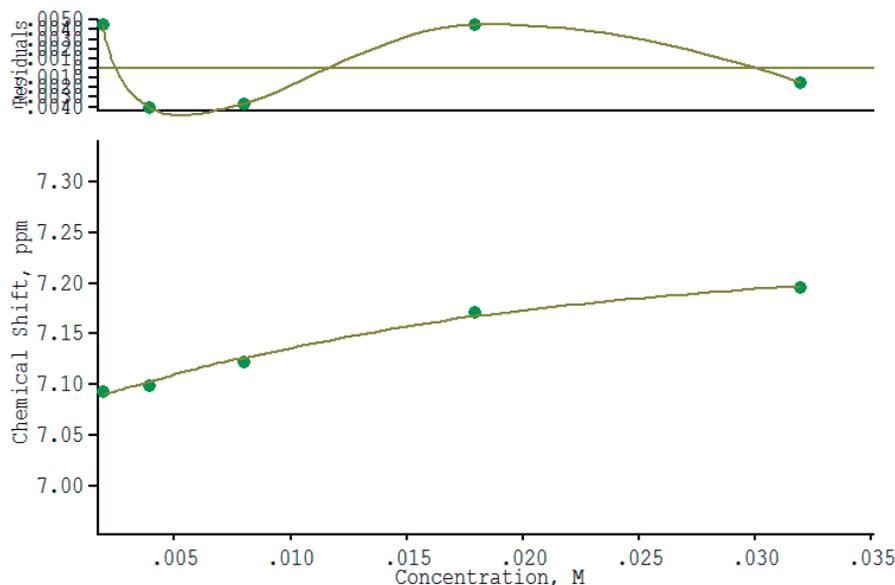
Tabla 17. K_a de **2** con BrTBA en CD_2Cl_2 y CD_2Cl_2 , D_2O sat. obtenida por el programa WinEQNMR2.

DISOLVENTE	Log K_a	K_a (M^{-1})
CD_2Cl_2	2.08262	120.95
CD_2Cl_2 , D_2O sat.	1.88119	76.06

Las **Gráficas 6 y 7** de las isotermas de unión, indican que los datos calculados y los obtenidos experimentalmente siguen un comportamiento bien definido conforme aumenta el desplazamiento químico y los equivalentes de ión bromuro.



Gráfica 6. Isoterma de unión para la K_a de **2** con BrTBA en CD_2Cl_2 .



Gráfica 7. Isoterma de unión para la K_a de **2** con BrTBA en CD_2Cl_2 , D_2O sat.

4.7. COMPARACIÓN DE LAS K_a 's DE C[4] Y C[5].

En la **Tabla 18** se comparan los resultados aquí obtenidos con los descritos en trabajos previos.^[8,11,13]

Contrario a lo esperado, la K_a de C[4] (**2**) frente a bromuro de $120 M^{-1}$ es prácticamente igual que la reportada en las mismas condiciones para el cloruro de $117 M^{-1}$ y a su vez fue más de diez veces superior que la descrita para el C[4] (**1**) con el mismo ión bromuro de $10 M^{-1}$.

⁸ Cafeo, G.; Kohnke, F. H.; Parisi, M. F.; Nascone, R. P.; La Torre, G. L.; Williams, D. J. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2695–2697.

¹¹ Gale, P. A.; Sessler, J. L.; Král, V. *Chem. Comm.*, **1998**, 1-8.

¹³ Bates, G. W.; Gale, P. A.; Light M.E. *Sup. Chem.* **2008**, *20*, 23-28.

Tabla 18. Comparación de distintas K_a de calixpirroles.

K_a (M^{-1}) Ión	<i>meso</i> -octametil calix[4]pirrol (1)	tetraespirociclohexil calix[4]pirrol (2)	<i>meso</i> -octametil calix[5]pirrol (5)	pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29)
Fluoruro	17170	3600	2700	-
Cloruro	350	117	35	3905
Bromuro	10	120	-	182
Yoduro	<10	-	-	-

La K_a del C[5] (**29**) por el ión cloruro ($3905 M^{-1}$) es un dato sorprendente pues la afinidad es mucho mayor que la descrita para sus análogos. Por su parte, se esperaría que la afinidad por el ión bromuro ($182 M^{-1}$) fuese considerablemente mayor que su análogo C[4] (**2**) y se ha demostrado que no es así. El ión cloruro se asocia en mayor medida al C[5] (**29**) que el ión bromuro, de hecho, la K_a calculada es más de cien veces mayor a la que se describió para su análogo C[5] (**5**) por el mismo ión cloruro e incluso es superior también a los datos reportados para los C[4] (**1** y **2**), esto indica que la magnitud de la cavidad de un calixpirrol no es el único factor que influye en la capacidad de asociación por un anión si no que también es importante considerar otro factor: el impedimento estérico que presentan de los sustituyentes en la posición *meso* de **29**; sugiriendo que los ciclohexilos deben estar gobernando el grado de interacción que se da entre el anión y el calixpirrol por la conformación en forma de cono, bastante incómoda, que la molécula adquiere al anclar al anión inestabilizando el complejo.

La K_a elevada del C[5] **(29)** por el cloruro con la sal de TBA, puede darle una ventaja en su uso potencial como reconocedor específico de ión cloruro porque puede tener preferencia por éste por sobre sus análogos.

5. CONCLUSIONES

La síntesis del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (**29**) es factible y gracias a ello se realizaron estudios de su acomplejamiento con el ión bromuro y cloruro en CD_2Cl_2 , CD_2Cl_2 sat. D_2O y/o $DMF-d_7$, determinando así la K_a en estos disolventes. Se pudieron comparar los resultados obtenidos con los descritos en la bibliografía, por lo que la elevada afinidad de **29** por el cloruro con respecto a sus análogos hace de este compuesto un potencial reconocedor específico de dicho anión.

Los resultados indicaron que la magnitud de la cavidad del calixpirrol no está relacionada con su afinidad por el tamaño del anión, más bien esta puede depender de otros factores como restricciones conformacionales del macrociclo, o bien, afinidad del anión por el NH pirrólico.

No fue posible llevar a cabo la síntesis de los C[5] **30** y **31**, partiendo de la ciclopentanona y la 3-pentanona respectivamente, probablemente debido a factores estéricos y/o torsionales.

Los resultados de éste proyecto crean una nueva perspectiva para estudiar el comportamiento del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (**29**) frente a otros aniones inorgánicos como fluoruro, yoduro así como aniones orgánicos.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. MÉTODOS GENERALES.

El material de laboratorio empleado durante el desarrollo experimental se lavó antes de ser utilizado, se limpió con acetona y se secó en la estufa.

Los reactivos utilizados son de la marca Sigma-Aldrich. El pirrol empleado en todas las reacciones fue destilado antes de su uso. Las cetonas ciclohexanona, ciclopentanona y 3-pentanona fueron utilizadas sin ser destiladas. El éter etílico empleado en la obtención del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (**29**) es grado reactivo, así como la acetona que se utilizó en los lavados del mismo producto.

En los intentos por purificación en CC se utilizó gel de sílice 70-230 Mesh marca Aldrich.

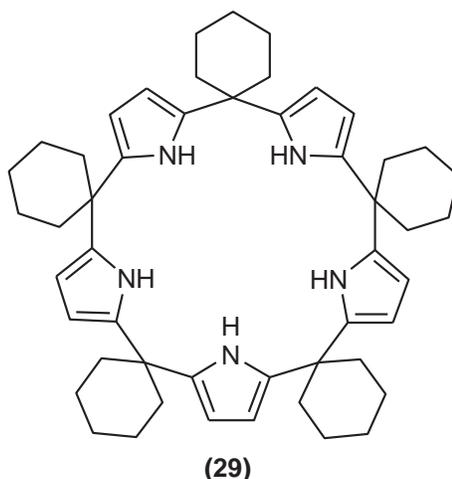
El monitoreo de las reacciones se hizo por CCF sobre cromatofolios Merck, con fase estacionaria gel 60 F₂₅₄ y como reveladores se emplearon radiación UV y vapores de yodo.

Los espectros de RMN ¹H y ¹³C se obtuvieron con un equipo Varian Mercury Plus de 200 MHz y/o 400 MHz.

Los disolventes deuterados en la obtención de espectros por RMN fueron: CD₃Cl, CD₂Cl₂, D₂O, CD₃CN y DMF-*d*₇ con tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

El software empleado para la determinación de la *K_a* es WinEQNMR2.

6.2. SÍNTESIS DE PENTAESPIROCICLOHEXIL CALIX[5]PIRROL (29).



Se mezclaron 0.870 gr (1 eq., 1.298×10^{-2} mol) de pirrol destilado disuelto en 20 ml (14.8 eq., 1.93×10^{-1} mol) de ciclohexanona, después se adicionaron 4×10^{-2} gr (6.39×10^{-3} eq., 8.29×10^{-5} mol) de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ pulverizado. La mezcla de reacción permaneció en agitación R.T., se monitoreó por CCF hasta las 2 horas, en el momento en que se aprecia el comienzo de formación de subproductos se neutralizó con H_2O dest., y se lavó con agua destilada (4 x 15 ml), el último lavado fue cristalino e incoloro. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anh., luego se filtró y se evaporó con vacío. Una vez seco, el producto se lavó con éter etílico frío (10 x 6 ml), obteniendo un precipitado café pálido, se filtró y se dejó secar; luego se lavó con 15 ml de acetona y por último se evaporó el exceso de disolvente con vacío. Se obtuvo un rendimiento final de 3.5%. En CCF con eluyente Hex-AcOEt (95:5) el pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (**29**) se identifica con un $R_f = 0.37$.

Datos espectroscópicos.

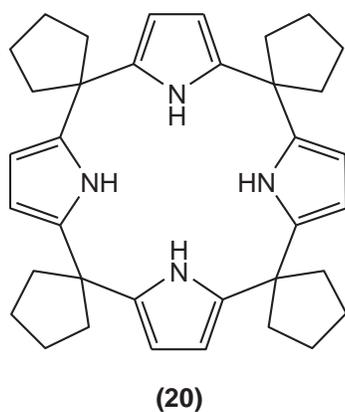
- RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

1.429 (s.a, 30H, CH_2), 1.862 (s.a, 20H, CH_2), 5.80 (s, 10H, CH), 7.18 (s.a, 5H, NH).

- RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

23.1 (CH_2 ciclohex.), 26.1 (CH_2 ciclohex.), 37.6 (CH_2 ciclohex.), 40.4 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_{10})$), 104.3 (β -C pirrol), 136.4 (α -C pirrol).

6.3. SÍNTESIS DEL TETRAESPIROCICLOPENTIL CALIX[4]PIRROL (20).



Se mezclaron 0.087 gr (1 eq, 1.298×10^{-2} mol) mol de pirrol destilado con 2 ml (17.4 eq, 2.261×10^{-1} mol) de ciclopentanona. Después se agregaron 10 mg (1.59×10^{-2} eq, 2.06×10^{-2} mol) de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ pulverizado. La reacción transcurrió durante 2 horas e inmediatamente el crudo se filtró para retirar el catalizador insoluble. La solución obtenida de color purpúreo se sometió a evaporación con vacío. Una vez seco, se obtuvo

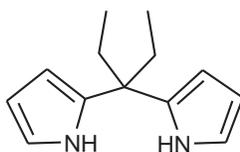
un producto de reacción con apariencia de laca. El producto seco de reacción contiene un 100% de C[4] (**20**).

Datos espectroscópicos.

- RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

1.66-1.70 (m, 16H, CH_2), 1.98-2.02 (m, 16H, CH_2), 5.89-5.90 (d, $J = 2.72$, 8H), 7.11 (s.a, 4H).

6.4. SÍNTESIS DE MESO-DIETIL DIPIRROL (**32**).



(**32**)

En un matraz limpio y seco de 10 ml se mezclaron 0.087 gr (1 eq, 1.29×10^{-3} mol) de pirrol destilado con 2 ml (14.6 eq, 1.63 gr, 1.89×10^{-2} mol) de 3-pentanona y luego se agregaron 2 mg (3.19×10^{-3} eq, 4.12×10^{-6} mol) de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ finamente pulverizado. La mezcla se agitó durante 12 hrs R.T. y después se filtró perfectamente para retirar la fase sólida presente. La fase orgánica recuperada se secó al vacío. Se obtiene una mezcla (25:75) de los productos **20** y **32** respectivamente.

Datos espectroscópicos.

- RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

1.08 (t, 3H, CH_3), 2.4 (q, 2H), 6.21 (d, 2H, CH_2), 6.7 (d, 2H), 8.0 (s, 1H).

6.5. TITULACIÓN POR RMN ^1H DEL PENTAESPIROCICLOHEXIL CALIX[5]PIRROL (29) CON BrTBA y CITBA.

6.5.1. TITULACIÓN DEL C[5] (29) CON BrTBA

Se prepararon ocho soluciones 0.01 M de pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (**29**) en CD_2Cl_2 , ocho soluciones en CD_3CN y seis en $\text{DMF-}d_7$. Después se disolvieron los diferentes equivalentes de BrTBA en las soluciones de **29**, conservando siempre una solución sin la sal de TBA como referencia.

La **Tabla 19** resume los distintos equivalentes empleados con los distintos disolventes.

Tabla 19. Equivalentes de BrTBA adicionados a las soluciones del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (**29**) en CD₂Cl₂, CD₃CN y DMF-*d*₇.

Disolvente	Equivalentes de Br TBA							
	0	0.2	0.4	0.8	1.3	1.8	3.2	4.6
CD ₂ Cl ₂	0	0.2	0.4	0.8	1.3	1.8	3.2	4.6
CD ₃ CN	0	0.2	0.3	0.8	1.5	2.0	3.1	7.0
DMF- <i>d</i> ₇	0	-	-	1.0	2.08	2.9	4.89	6.0

Se obtuvieron espectros de RMN ¹H de cada una de las mezclas y en base a los desplazamientos químicos de las señales de los protones “NH” del pirrol, como se indica en la **Tabla 12 de discusión y resultados**, luego se procesaron los datos obtenidos en el programa WinEQNMR2, obteniendo así las constantes de afinidad para los complejos formados en CD₂Cl₂ y DMF-*d*₇ (**Ver anexos 7.6, 7.7, 7.12 y 7.13**).

6.5.2. TITULACIÓN DE C[5] (**29**) CON CITBA

Se prepararon seis soluciones 0.01 M de pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (**29**) en CD₂Cl₂. Después se disolvieron los diferentes equivalentes de CITBA en las soluciones de **29**, y se obtuvieron los espectros de RMN ¹H, se empleó la referencia la solución sin la sal de TBA de la titulación con bromuro. Luego esas mismas mezclas fueron saturadas con D₂O y se obtuvo otra serie de espectros.

En la **Tabla 13 de la sección de discusión y resultados** se indican los distintos equivalentes empleados. Con los espectros de RMN ¹H de cada una de las mezclas, se procesaron los datos obtenidos en el programa WinEQNMR2 siguiendo los

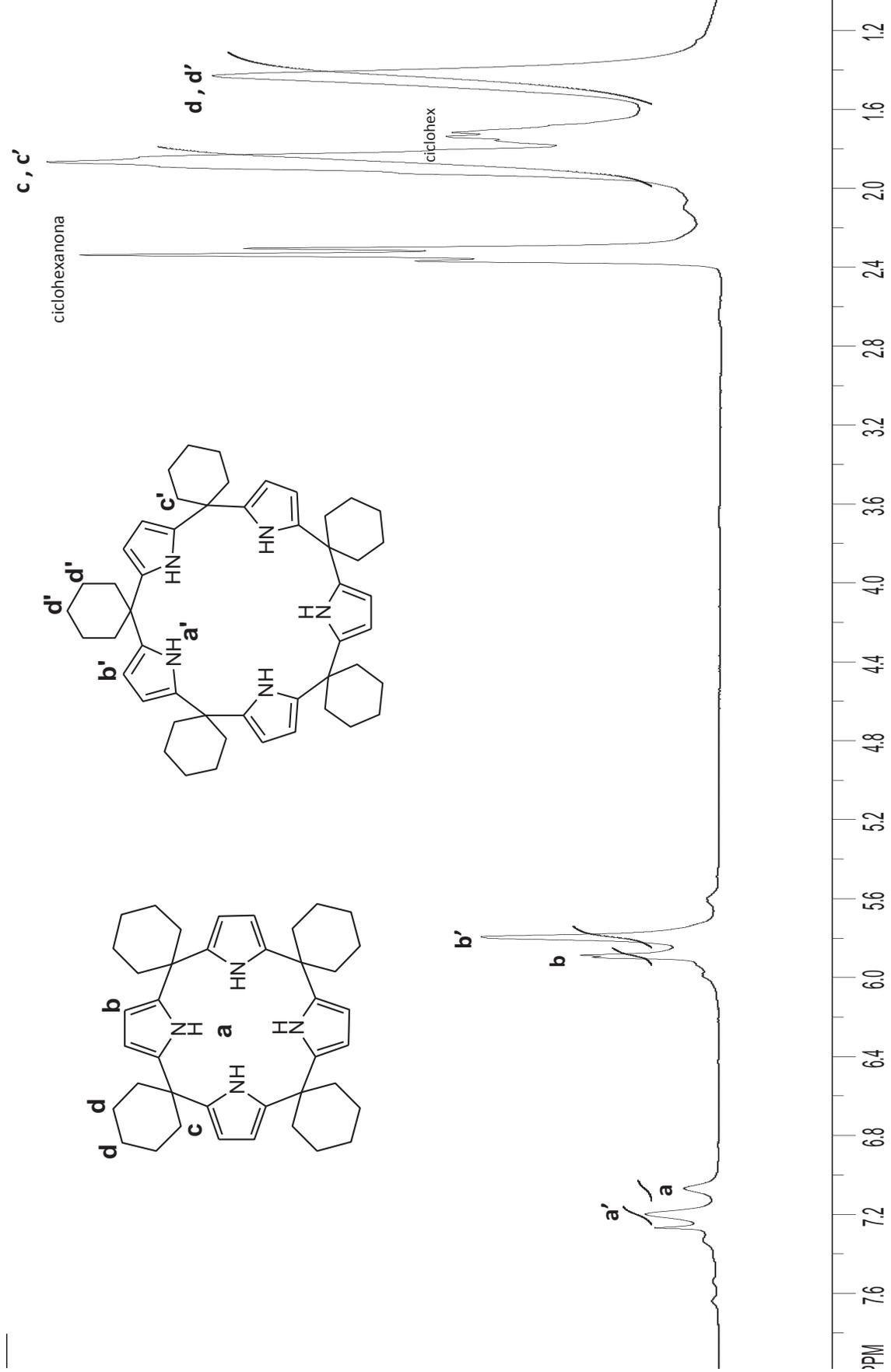
desplazamientos NH del pirrol, se determinaron las $K\alpha$'s para el complejo formado en CD_2Cl_2 y en CD_2Cl_2 saturado con D_2O . (Ver anexos 7.8, 7.9, 7.14 y 7.15).

6.6. TITULACIÓN POR RMN 1H DEL TETRAESPIROCICLOHEXIL CALIX[4]PIRROL (2) CON BrTBA.

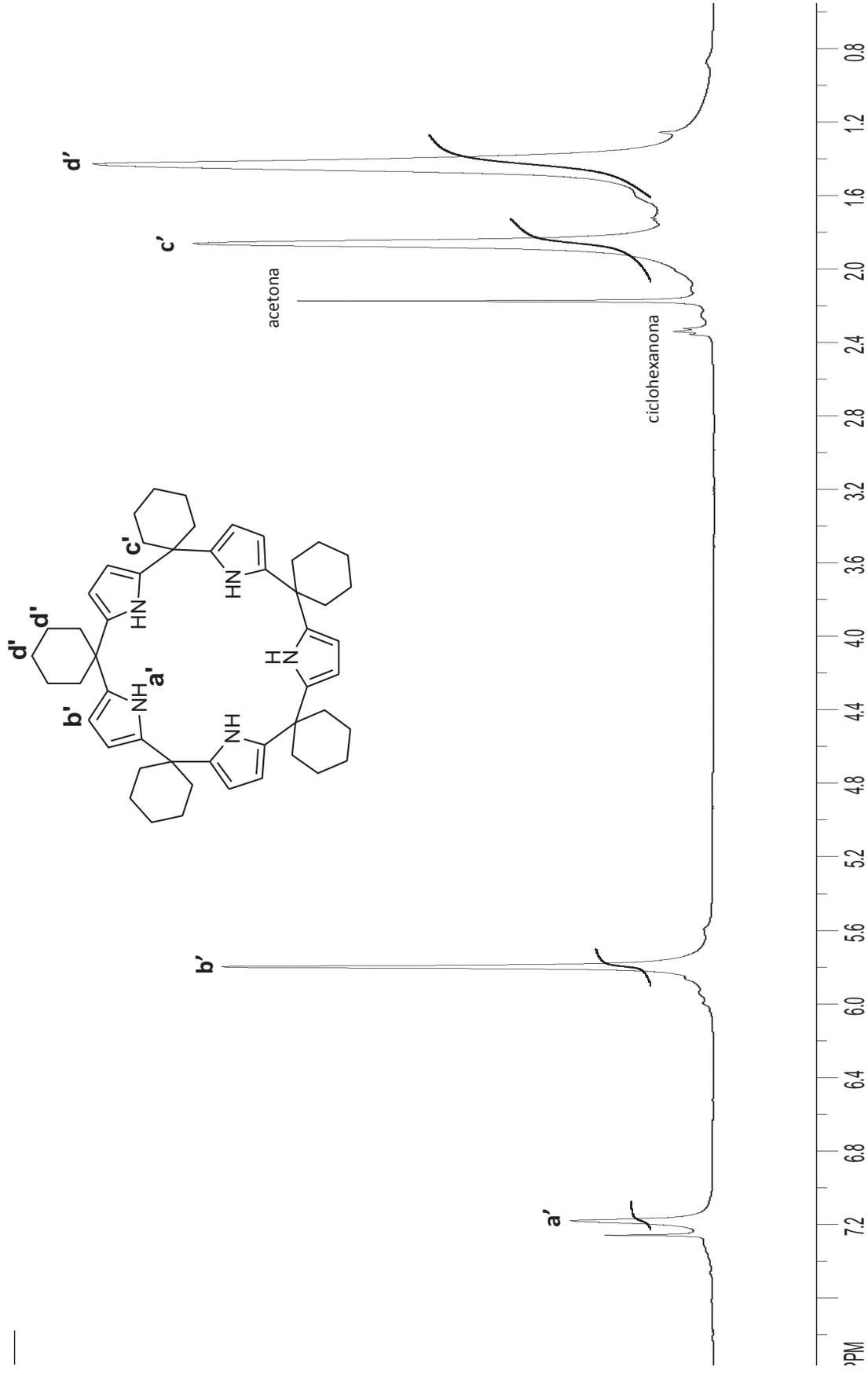
Fueron preparadas seis soluciones 0.01 M de tetraespirociclohexil calix[4]pirrol (2) en CD_2Cl_2 . Posteriormente se disolvieron los diferentes equivalentes de BrTBA en las soluciones de 2, y se obtuvieron los espectros de RMN 1H . Se preparó una referencia sin BrTBA de C[4] (2). Las mezclas preparadas fueron después saturadas con D_2O y se obtuvo otra serie de espectros.

La **Tabla 16 de la sección de discusión y resultados** puntualiza los distintos equivalentes empleados. Con los espectros de RMN 1H de cada una de las mezclas, se procesaron los datos obtenidos en el programa WinEQNMR2 siguiendo los desplazamientos NH del pirrol, se determinaron las $K\alpha$'s para el complejo formado en CD_2Cl_2 y en CD_2Cl_2 saturado con D_2O . (Ver anexos 7.10, 7.11, 7.16 y 7.17).

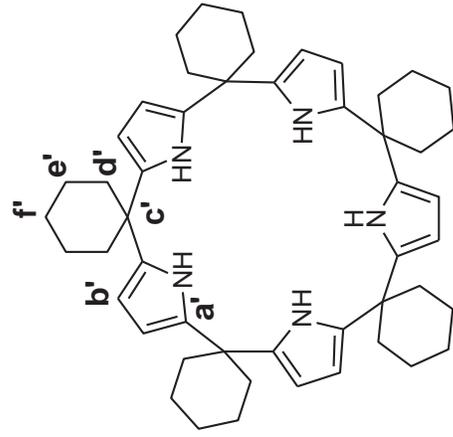
7. ANEXOS



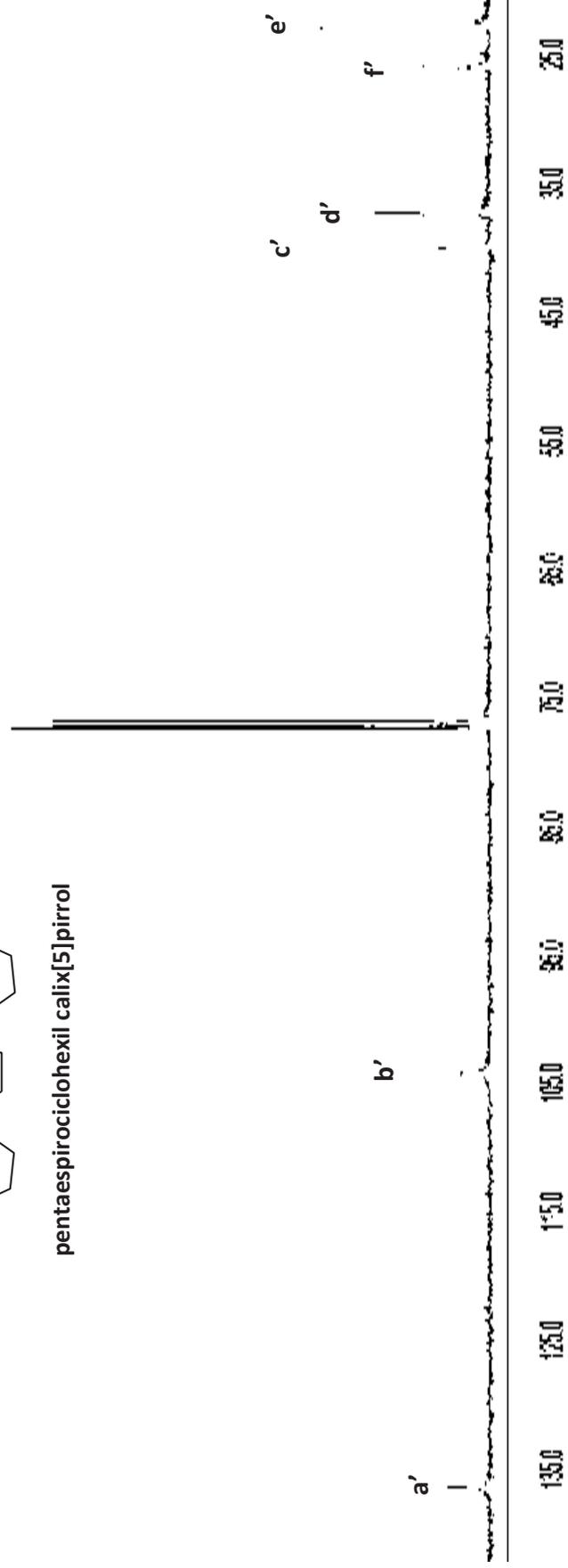
Anexo 7.1. Espectro de RMN ^1H de una mezcla [2.5:7.5] de tetraespirociclohexil calix[4]pirrol (**2**) - pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (**29**).



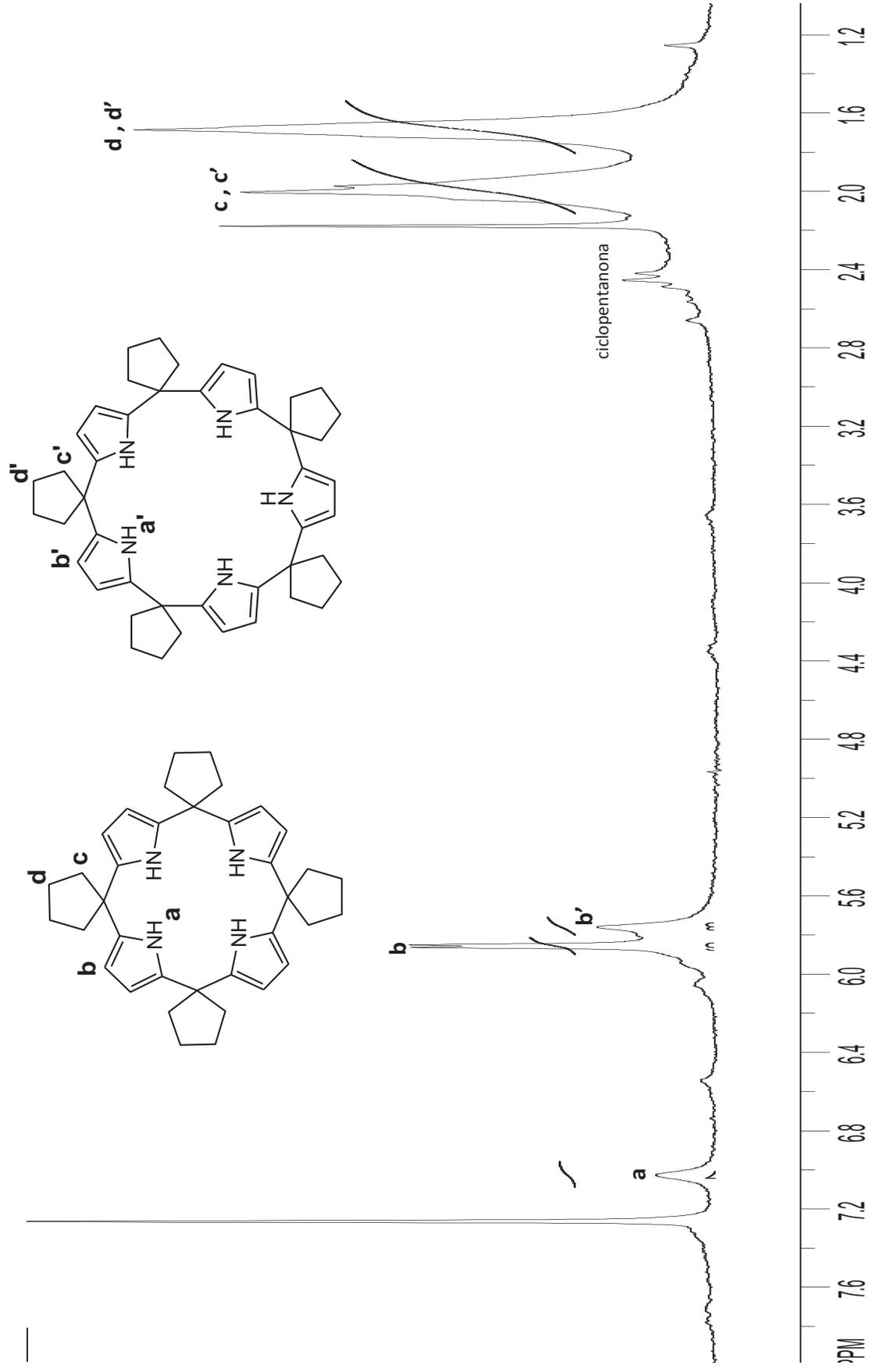
Anexo 7.2. Espectro de RMN ^1H de pentaSpirociclohexil calix[5]pirrol (29).



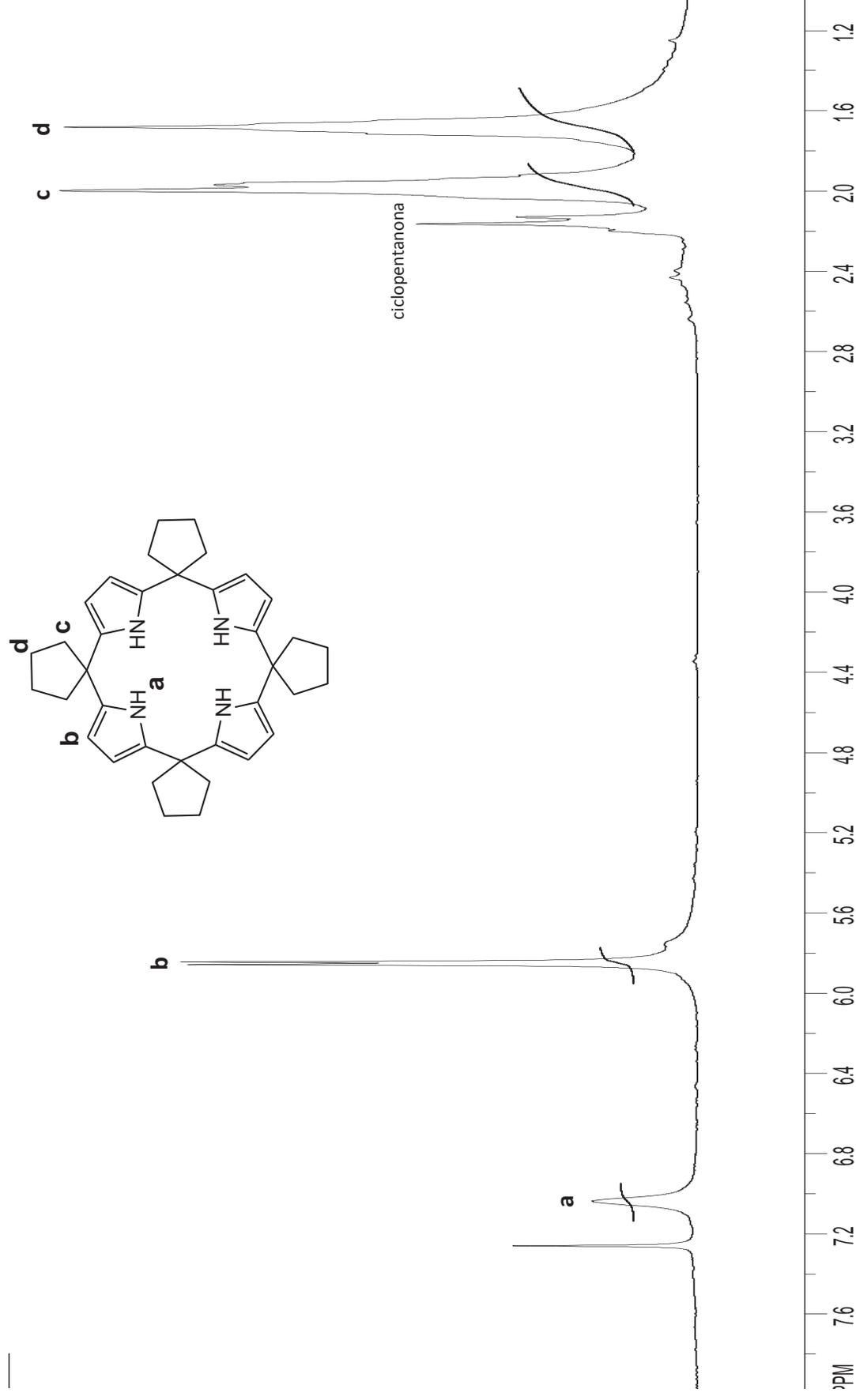
pentaSpirociclohexil calix[5]pirrol



Anexo 7.3. Espectro de RMN ^{13}C de pentaSpirociclohexil calix[5]pirrol (29).



Anexo 7.4. Espectro de RMN ^1H de una mezcla 62:33 tetraespirocyclopentil calix[4]pirrol (**20**) - pentaespirocyclopentil calix[5]pirrol (**30**).



Anexo 7.5. Espectro de RMN ^1H de tetraespirociclopentil calix[4]pirrol (**20**).

Anexo 7.6. Input de datos que genera el programa WinEQNMR2 para determinar la K_a del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29) por el ión bromuro en CD_2Cl_2 .

2, 7, 3, 3, -1, 200, 1

1.000000E-02 1.000000E-04

CALIX BrTBA pH

desplazamientos

experimental data

0.10000E-01 0.19900E-02 0.000 0.75483E+01 1.000

0.10000E-01 0.37200E-02 0.000 0.76778E+01 1.000

0.10000E-01 0.79700E-02 0.000 0.79304E+01 1.000

0.10000E-01 0.12960E-01 0.000 0.81497E+01 1.000

0.10000E-01 0.17950E-01 0.000 0.82582E+01 1.000

0.10000E-01 0.31910E-01 0.000 0.84813E+01 1.000

0.10000E-01 0.45870E-01 0.000 0.85290E+01 1.000

K1

0.000E+00 0.100E-01

especie libre

0.723E+01 0.100E-01

complejo

0.85E+01 0.900E+00

2

2,1

CALIX

BrTBA

2

1 1 0 0

1

1 1 2

1

1 1 3

1 1

2 1

Anexo 7.7. Input de datos que genera el programa WinEQNMR2 para determinar la K_a del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29) por el ión bromuro en DMF- d_7 .

2, 5, 3, 3, -1, 200, 1

1.000000E-02 1.000000E-04

CALIX BrTBA pH

desplazamientos

experimental data

0.10000E-01 0.99700E-02 0.000 0.94610E+01 1.000

0.10000E-01 0.20750E-01 0.000 0.95390E+01 1.000

0.10000E-01 0.28930E-01 0.000 0.95930E+01 1.000

0.10000E-01 0.48700E-01 0.000 0.96340E+01 1.000

0.10000E-01 0.68800E-01 0.000 0.96650E+01 1.000

K1

0.000E+00 0.100E-01

especie libre

0.9359E+01 0.100E-01

complejo

0.96+01 0.020E+00

2

2,1

CALIX

BrTBA

2

1 1 0 0

1

1 1 2

1

1 1 3

1 1

2 1

Anexo 7.8. Input de datos que genera el programa WinEQNMR2 para determinar la K_a del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29) por el ión cloruro en CD_2Cl_2 anh.

```
2, 6, 3, 3, -1, 200, 1
  1.000000E-02  1.000000E-04
  CALIX      BrTBA      pH
desplazamientos
experimental data
0.10000E-01 0.09970E-02  0.000  0.73400E+01  1.000
0.10000E-01 0.20940E-02  0.000  0.79800E+01  1.000
0.10000E-01 0.41880E-02  0.000  0.83200E+01  1.000
0.10000E-01 0.10170E-01  0.000  0.91000E+01  1.000
0.10000E-01 0.22140E-01  0.000  0.93000E+01  1.000
0.10000E-01 0.40630E-01  0.000  0.94000E+01  1.000
K1
  0.000E+00 0.100E-01
especie libre
  0.715E+01 0.100E-01
complejo
  0.94E+01 0.100E-00
2
2,1
CALIX
BrTBA
2
1 1 0 0
1
  1 1 2
1
  1 1 3
1 1
2 1
```

Anexo 7.9. Input de datos que genera el programa WinEQNMR2 para determinar la $K\alpha$ del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29) por el ión cloruro en CD_2Cl_2 saturado con D_2O .

2, 6, 3, 3, -1, 200, 1

1.000000E-02 1.000000E-04

CALIX BrTBA pH

desplazamientos

experimental data

0.10000E-01 0.09970E-02 0.000 0.73040E+01 1.000

0.10000E-01 0.20940E-02 0.000 0.73560E+01 1.000

0.10000E-01 0.41880E-02 0.000 0.75640E+01 1.000

0.10000E-01 0.10170E-01 0.000 0.80360E+01 1.000

0.10000E-01 0.22140E-01 0.000 0.81930E+01 1.000

0.10000E-01 0.40630E-01 0.000 0.84500E+01 1.000

K1

0.000E+00 0.100E-01

especie libre

0.715E+01 0.100E-01

complejo

0.84E+01 0.100E+00

2

2,1

CALIX

BrTBA

2

1 1 0 0

1

1 1 2

1

1 1 3

1 1

2 1

Anexo 7.10. Input de datos que genera el programa WinEQNMR2 para determinar la K_a del tetraespirociclohexil calix[4]pirrol (2) por el ión bromuro en CD_2Cl_2 anh.

```
2, 5, 3, 3, -1, 200, 1
  1.000000E-02  1.000000E-04
  CALIX      BrTBA      pH
desplazamientos
experimental data
0.10000E-01 0.01900E-01  0.000  0.71070E+01  1.000
0.10000E-01 0.03900E-01  0.000  0.71250E+01  1.000
0.10000E-01 0.07970E-01  0.000  0.71950E+01  1.000
0.10000E-01 0.17900E-01  0.000  0.73093E+01  1.000
0.10000E-01 0.31910E-01  0.000  0.73600E+01  1.000
K1
  0.000E+00 0.100E-01
especie libre
  0.709E+01 0.100E-01
complejo
  0.730+01 0.100E-01
2
2,1
CALIX
BrTBA
2
1 1 0 0
1
  1 1 2
1
  1 1 3
1 1
2 1
```

Anexo 7.11. Input de datos que genera el programa WinEQNMR2 para determinar la K_a del tetraespirociclohexil calix[4]pirrol (2) por el ión bromuro en CD_2Cl_2 saturado con D_2O .

```
2, 5, 3, 3, -1, 200, 1
  1.000000E-02  1.000000E-04
  CALIX      BrTBA      pH
desplazamientos
experimental data
0.10000E-01 0.01900E-01  0.000  0.70940E+01  1.000
0.10000E-01 0.03900E-01  0.000  0.70990E+01  1.000
0.10000E-01 0.07970E-01  0.000  0.71230E+01  1.000
0.10000E-01 0.17900E-01  0.000  0.71720E+01  1.000
0.10000E-01 0.31910E-01  0.000  0.71960E+01  1.000
K1
  0.000E+00 0.100E-01
especie libre
  0.709E+01 0.100E-01
complejo
  0.710+01 0.100E-01
2
2,1
CALIX
BrTBA
2
1 1 0 0
1
  1 1 2
1
  1 1 3
1 1
2 1
```

7.12. Output generado por el programa WinEQNMR2 para determinar la K_a del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29) por el ión bromuro en CD_2Cl_2 .

Calculations by WinEQNMR2 Version 2.00 by Michael J. Hynes

Program run at 18:26:09 on 10/28/2009

desplazamientos

experimental data

Equilibrium constants are log10 values

NO.	A	PARAMETER	DELTA	ERROR	CONDITION	DESCRIPTION
-----	---	-----------	-------	-------	-----------	-------------

1	1	2.26050E+00	1.000E-02	4.796E-02	1.262E+01	K1
---	---	-------------	-----------	-----------	-----------	----

2	1	7.38803E+00	1.000E-02	1.608E-02	2.425E+00	especie libre
---	---	-------------	-----------	-----------	-----------	---------------

3	1	8.70842E+00	9.000E-01	2.871E-02	9.065E+00	complejo
---	---	-------------	-----------	-----------	-----------	----------

ORMS ERROR = 1.49E-02 MAX ERROR = 1.97E-02 AT OBS.NO. 6

RESIDUALS SQUARED = 8.83E-04

RFACTOR = 0.1388 PERCENT

NO.	A	EXPT. DEL	CALC. DEL	RESIDUAL	% DEV	WEIGHT	CALIX	BrTBA	pH
1	1	7.5483E+00	7.5494E+00	-1.0829E-03	-1.4346E-02	1.0000E+00	1.0000E-02	1.9900E-03	0.0000E+00
2	1	7.6778E+00	7.6762E+00	1.6055E-03	2.0911E-02	1.0000E+00	1.0000E-02	3.7200E-03	0.0000E+00
3	1	7.9304E+00	7.9316E+00	-1.1902E-03	-1.5008E-02	1.0000E+00	1.0000E-02	7.9700E-03	0.0000E+00
4	1	8.1497E+00	8.1408E+00	8.8825E-03	1.0899E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	1.2960E-02	0.0000E+00
5	1	8.2582E+00	8.2757E+00	-1.7487E-02	-2.1175E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	1.7950E-02	0.0000E+00
6	1	8.4813E+00	8.4616E+00	1.9707E-02	2.3236E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	3.1910E-02	0.0000E+00
7	1	8.5290E+00	8.5392E+00	-1.0243E-02	-1.2010E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	4.5870E-02	0.0000E+00

TOLERANCE ON SUM OF SQUARES 0.0100

TOLERANCE ON EIGEN VALUES 0.0001

CONVERGANCE AFTER 17 ITERATIONS

Anexo 7.13. Output generado por el programa WinEQNMR2 para determinar la K_a del pentaespirocilcohexil calix[5]pirrol (29) por el ión bromuro en DMF- d_7 .

Calculations by WinEQNMR2 Version 2.00 by Michael J. Hynes

Program run at 15:30:29 on 08/19/2009

Desplazamientos

experimental data

Equilibrium constants are log10 values

NO.	A	PARAMETER	DELTA	ERROR	CONDITION	DESCRIPTION
1	1	1.88428E+00	1.000E-02	1.505E-01	5.594E+01	K1
2	1	9.31828E+00	1.000E-02	3.267E-02	1.507E+01	especie libre
3	1	9.73763E+00	2.000E-02	2.518E-02	2.113E+01	complejo

ORMS ERROR = 7.87E-03 MAX ERROR = 8.10E-03 AT OBS.NO. 3

RESIDUALS SQUARED = 1.24E-04

RFACTOR = 0.0519 PERCENT

NO.	A	EXPT. DEL	CALC. DEL	RESIDUAL	% DEV	WEIGHT	CALIX	BrTBA	pH
1	1	9.4610E+00	9.4598E+00	1.1845E-03	1.2519E-02	1.0000E+00	1.0000E-02	9.9700E-03	0.0000E+00
2	1	9.5390E+00	9.5457E+00	-6.6881E-03	-7.0113E-02	1.0000E+00	1.0000E-02	2.0750E-02	0.0000E+00
3	1	9.5930E+00	9.5849E+00	8.1024E-03	8.4462E-02	1.0000E+00	1.0000E-02	2.8930E-02	0.0000E+00
4	1	9.6340E+00	9.6374E+00	-3.3693E-03	-3.4973E-02	1.0000E+00	1.0000E-02	4.8700E-02	0.0000E+00
5	1	9.6650E+00	9.6642E+00	7.9536E-04	8.2293E-03	1.0000E+00	1.0000E-02	6.8800E-02	0.0000E+00

TOLERANCE ON SUM OF SQUARES 0.0100

TOLERANCE ON EIGEN VALUES 0.0001

CONVERGANCE AFTER 9 ITERATIONS

7.14. Output generado por el programa WinEQNMR2 para determinar la K_a del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29) por el ión cloruro en CD_2Cl_2 .

Calculations by WinEQNMR2 Version 2.00 by Michael J. Hynes

Program run at 05:27:15 on 10/28/2009

desplazamientos

experimental data

Equilibrium constants are log10 values

NO.	A	PARAMETER	DELTA	ERROR	CONDITION	DESCRIPTION
-----	---	-----------	-------	-------	-----------	-------------

1	1	3.59171E+00	1.000E-02	8.454E-01	2.402E+00	K1
---	---	-------------	-----------	-----------	-----------	----

2	1	7.38616E+00	1.000E-02	1.499E-01	1.098E+00	especie libre
---	---	-------------	-----------	-----------	-----------	---------------

3	1	9.40202E+00	1.000E-01	1.768E-01	2.399E+00	complejo
---	---	-------------	-----------	-----------	-----------	----------

ORMS ERROR = 1.94E-01 MAX ERROR = 2.41E-01 AT OBS.NO. 1

RESIDUALS SQUARED = 1.13E-01

RFACTOR = 1.5912 PERCENT

NO.	A	EXPT. DEL	CALC. DEL	RESIDUAL	% DEV	WEIGHT	CALIX	BrTBA	pH
1	1	7.3400E+00	7.5814E+00	-2.4142E-01	-3.2891E+00	1.0000E+00	1.0000E-02	9.9700E-04	0.0000E+00
2	1	7.9800E+00	7.7949E+00	1.8513E-01	2.3200E+00	1.0000E+00	1.0000E-02	2.0940E-03	0.0000E+00
3	1	8.3200E+00	8.1954E+00	1.2462E-01	1.4979E+00	1.0000E+00	1.0000E-02	4.1880E-03	0.0000E+00
4	1	9.1000E+00	9.1203E+00	-2.0288E-02	-2.2295E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	1.0170E-02	0.0000E+00
5	1	9.3000E+00	9.3619E+00	-6.1943E-02	-6.6605E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	2.2140E-02	0.0000E+00
6	1	9.4000E+00	9.3862E+00	1.3751E-02	1.4629E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	4.0630E-02	0.0000E+00

TOLERANCE ON SUM OF SQUARES 0.0100

TOLERANCE ON EIGEN VALUES 0.0001

CONVERGANCE AFTER 12 ITERATIONS

7.15. Output generado por el programa WinEQNMR2 para determinar la K_a del pentaespirociclohexil calix[5]pirrol (29) por el ión cloruro en CD_2Cl_2 saturado con D_2O .

Calculations by WinEQNMR2 Version 2.00 by Michael J. Hynes

Program run at 03:54:56 on 10/28/2009

desplazamientos

experimental data

Equilibrium constants are log10 values

NO.	A	PARAMETER	DELTA	ERROR	CONDITION	DESCRIPTION
-----	---	-----------	-------	-------	-----------	-------------

1	1	2.52334E+00	1.000E-02	2.796E-01	7.532E+00	K1
---	---	-------------	-----------	-----------	-----------	----

2	1	7.18201E+00	1.000E-02	6.134E-02	1.581E+00	especie libre
---	---	-------------	-----------	-----------	-----------	---------------

3	1	8.51949E+00	1.000E-01	1.308E-01	6.229E+00	complejo
---	---	-------------	-----------	-----------	-----------	----------

ORMS ERROR = 7.36E-02 MAX ERROR = 9.02E-02 AT OBS.NO. 5

RESIDUALS SQUARED = 1.63E-02

RFACTOR = 0.6649 PERCENT

NO.	A	EXPT. DEL	CALC. DEL	RESIDUAL	% DEV	WEIGHT	CALIX	BrTBA	pH
1	1	7.3040E+00	7.2825E+00	2.1493E-02	2.9426E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	9.9700E-04	0.0000E+00
2	1	7.3560E+00	7.3885E+00	-3.2515E-02	-4.4201E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	2.0940E-03	0.0000E+00
3	1	7.5640E+00	7.5748E+00	-1.0792E-02	-1.4268E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	4.1880E-03	0.0000E+00
4	1	8.0360E+00	7.9698E+00	6.6206E-02	8.2386E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	1.0170E-02	0.0000E+00
5	1	8.1930E+00	8.2832E+00	-9.0193E-02	-1.1009E+00	1.0000E+00	1.0000E-02	2.2140E-02	0.0000E+00
6	1	8.4500E+00	8.4041E+00	4.5878E-02	5.4294E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	4.0630E-02	0.0000E+00

TOLERANCE ON SUM OF SQUARES 0.0100

TOLERANCE ON EIGEN VALUES 0.0001

CONVERGANCE AFTER 17 ITERATIONS

7.16. Output generado por el programa WinEQNMR2 para determinar la K_a del tetraespirociclohexil calix[4]pirrol (2) por el ión bromuro en CD_2Cl_2 .

Calculations by WinEQNMR2 Version 2.00 by Michael J. Hynes

Program run at 19:27:34 on 10/26/2009

desplazamientos
experimental data

Equilibrium constants are log10 values

NO.	A	PARAMETER	DELTA	ERROR	CONDITION	DESCRIPTION
1	1	2.08249E+00	1.000E-02	2.465E-01	3.326E+01	K1
2	1	7.05697E+00	1.000E-02	1.544E-02	3.062E+00	especie libre
3	1	7.46652E+00	1.000E-02	6.214E-02	2.518E+01	complejo

ORMS ERROR = 1.28E-02 MAX ERROR = 1.04E-02 AT OBS.NO. 2

RESIDUALS SQUARED = 3.30E-04

RFACTOR = 0.1125 PERCENT

NO.	A	EXPT. DEL	CALC. DEL	RESIDUAL	% DEV	WEIGHT	CALIX	BrTBA	pH
1	1	7.1070E+00	7.0973E+00	9.7404E-03	1.3705E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	1.9000E-03	0.0000E+00
2	1	7.1250E+00	7.1354E+00	-1.0444E-02	-1.4658E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	3.9000E-03	0.0000E+00
3	1	7.1950E+00	7.2000E+00	-4.9820E-03	-6.9242E-02	1.0000E+00	1.0000E-02	7.9700E-03	0.0000E+00
4	1	7.3093E+00	7.2999E+00	9.3608E-03	1.2807E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	1.7900E-02	0.0000E+00
5	1	7.3600E+00	7.3637E+00	-3.6874E-03	-5.0100E-02	1.0000E+00	1.0000E-02	3.1910E-02	0.0000E+00

TOLERANCE ON SUM OF SQUARES 0.0100

TOLERANCE ON EIGEN VALUES 0.0001

CONVERGANCE AFTER 6 ITERATIONS

7.17. Output generado por el programa WinEQNMR2 para determinar la K_a del tetraespirociclohexil calix[4]pirrol (2) por el ión bromuro en CD_2Cl_2 saturado con D_2O .

Calculations by WinEQNMR2 Version 2.00 by Michael J. Hynes

Program run at 13:28:28 on 10/27/2009

desplazamientos

experimental data

Equilibrium constants are log10 values

NO. A PARAMETER DELTA ERROR CONDITION DESCRIPTION

1 1 1.88119E+00 1.000E-02 3.366E-01 6.295E+01 K1

2 1 7.07520E+00 1.000E-02 8.134E-03 4.470E+00 especie libre

3 1 7.25982E+00 1.000E-02 4.636E-02 4.661E+01 complejo

ORMS ERROR = 6.03E-03 MAX ERROR = 4.57E-03 AT OBS.NO. 1

RESIDUALS SQUARED = 7.27E-05

RFACTOR = 0.0534 PERCENT

NO. A	EXPT. DEL	CALC. DEL	RESIDUAL	% DEV	WEIGHT	CALIX	BrTBA	pH	
1	1	7.0940E+00	7.0894E+00	4.5691E-03	6.4407E-02	1.0000E+00	1.0000E-02	1.9000E-03	0.0000E+00
2	1	7.0990E+00	7.1030E+00	-4.0021E-03	-5.6375E-02	1.0000E+00	1.0000E-02	3.9000E-03	0.0000E+00
3	1	7.1230E+00	7.1266E+00	-3.6464E-03	-5.1192E-02	1.0000E+00	1.0000E-02	7.9700E-03	0.0000E+00
4	1	7.1720E+00	7.1675E+00	4.5218E-03	6.3049E-02	1.0000E+00	1.0000E-02	1.7900E-02	0.0000E+00
5	1	7.1960E+00	7.1974E+00	-1.4234E-03	-1.9780E-02	1.0000E+00	1.0000E-02	3.1910E-02	0.0000E+00

TOLERANCE ON SUM OF SQUARES 0.0100

TOLERANCE ON EIGEN VALUES 0.0001

CONVERGANCE AFTER 5 ITERATIONS