



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS
DE HIDALGO**

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**“SÍNTESIS DEL NUEVO β -DECABROMOCALIX[5]PIRROL Y SU
ESTUDIO DE RECONOCIMIENTO DE ANIONES”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

PRESENTA:

OSCAR JOVAN ZACARÍAS LARA

ASESORES:

**D.C. LUIS CHACÓN GARCÍA
D.C. CLAUDIA A. CONTRERAS CELEDÓN**

MORELIA, MICH. JUNIO DE 2012



**El presente trabajo de investigación se realizó 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. Luis Chacón García y D.C.
Claudia A. Contreras Celedón.**

Parte de este trabajo fue presentado en:

“NUEVO CALIX[5]PIRROL β SUSTITUIDO”

**Oscar Jovan Zacarías Lara, Luis Chacón García, Claudia A. Contreras
Celedón.**

**8ª. Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica realizada los
días 20 al 23 de Marzo de 2012. Puebla, Pue.**

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial a:

Al Q.F.B. José Manuel Zaragoza Ríos y al M.C. Pablo por la ayuda técnica en la obtención de datos espectroscópicos, su participación y buena disposición fue muy valiosa para mí. Al Prof. Michael Hynes Por haber proporcionado el permiso de uso del programa WinEQNMR2 y a la M.C. Nayeli Itzel Mejía Farfán por su aportación para realizar los cálculos de las Ka 's.

Agradezco al D.C. Luis Chacón García por ser el profesor que a través de sus enseñanzas logró despertar en mí un interés mayor por la química.

Por convertirse en un buen amigo que compartió conmigo no sólo sus conocimientos en el área sino también parte de sus experiencias personales.

Gracias por su paciencia y por esas charlas tan amenas que gracias a su chispa y picardía siempre hicieron mas agradable la estancia en el laboratorio.

Agradezco a la D.C. Claudia A. Contreras Celedón por haberme abierto las puertas del laboratorio para desarrollar habilidades y aptitudes donde pude poner en práctica mis conocimientos adquiridos. Aprendí mucho de usted durante todo este tiempo.

Por decirnos siempre que hay que soñar en grande para al menos llegar a la mitad del camino.

A la Familia Lara Razo porque todos y cada uno de ustedes siempre fueron parte fundamental de mi formación como persona, por conformar esta familia tan excepcional a la que tengo la dicha de pertenecer.

A Anita Bonita, mi mamá, por ser el ser más maravilloso del mundo, porque gracias a ti soy lo que soy, agradezco tu fortaleza y tu gran dedicación por mi bienestar desde siempre.

Por enseñarme a conducirme en la vida luchando y esforzándose al máximo para conseguir una meta. Eres el pilar de nuestra familia y como tal has hecho lo mejor siempre, dentro y fuera del alcance de tus manos, te quiero mamá y estoy muy orgulloso de ti.

A mi abuelita Salud que siempre me quiso como su hijo, quien dedico parte de su vida a cuidarme y a darme mucho amor.

A mi padre (qpd), porque gracias a el existo. Sé que donde quiera que este debe estar muy orgulloso de mí.

A mi hermano. Gracias Beto por ser mi amigo y compañero de vida, por compartir conmigo los buenos y difíciles momentos de la vida. Por aquellos juegos, peleas y discusiones que solo los hermanos pueden tener.

A mis sobrinos, Betito y bebé. Que son la luz que le da un sentido diferente a la vida. Betito gracias por llenar de buenos momentos y alegría nuestro hogar.

A mi segunda madre, mi tía Keny, por que siempre estuvo pendiente de mí brindándome su apoyo incondicional y procurando que nada me faltara para lograr mis objetivos. Tía

no tengo palabras para agradecerte tanto. Gracias por regalarme también tres pedacitos de cielo que hacen mi vida inmensamente feliz.

A mis primas de sangre, de corazón mis hermanas Giovanna y Lupita por ser mis amigas incondicionales, también compañeras de vida que compartieron grandes momentos conmigo. Les agradezco por soportar mis malos ratos. Giovanna eres una excelente persona en la que sé que siempre puedo confiar. Lupita eres mi pequeña, tu forma de ser tan espontánea y sencilla hacen de ti una persona muy valiosa. Las dos saben que las quiero con todo mi corazón, nunca cambien. Este logro también es de ustedes.

César tu llegada cambió nuestras vidas, quien iba imaginar tener ese angelito llenando de ruidos y risas nuestro hogar. Te quiero mucho eres un niño encantador y siempre velare por ti mi hermanito.

A mis tías. Bertha (qpd), Martha y Norma. A cada una particularmente le tengo un cariño especial. Gracias a cada una

*por su inmenso cariño y por siempre estar pendientes de mí
como lo hace una madre.*

*A mis tíos. Valente, Antonio, Jorge y Alberto. Gracias por su
cariño y por sus enseñanzas. Gracias por ser siempre un ejemplo
a seguir y por ser esa figura de padre.*

*A mis primos y primas Brisa, Maura, Miguel, Itzy, Claudia,
Edith, Karina, Paola, Valeria, Vicky, Diana, Miros, Beto, Karla,
Ángel, Jorgito, Jolyeth, Daniela, Tania, Ángel Alberto y
Eduardo por compartir tantos y tantos momentos juntos 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. Una de las mejores cosas que me pudo pasar
fue conocerlos y aprender tanto de ustedes: Marcela, Perla,
Kyra, Fernando y Julio. Los quiero mucho.*

*A muchas personas mas que se convirtieron en grandes amigos
a lo largo de este trayecto: Pato, Moni, Gaby, Cristian, Chela,*

Lily, Geovanna, Liz Beltrán, etc. Creo que nunca terminaría de nombrar a tanta gente tan maravillosa.

A mis compañeros iniciales de laboratorio, miembros de la “Sociedad Química del IIQB” que me recibieron muy cálidamente y que rápidamente se convirtieron en personas muy queridas. Por sus enseñanzas y por hacer tan amena mi estancia en el laboratorio. Melissa, Eli, Juanita, Sandra, Víctor, Lira, Juan, Roberto, Rox, Jaquí, Meche y Junior. A todos ustedes gracias, los quiero.

A aquellos buenos compañeros y amigos que formarían parte de la “Tribu del Insti”; Ana, Melchor, Rosy, Ana Lilia, Gaby, Héctor, Anahí, Mario, Santiago, Ale, Salvador. Gracias por todo, los quiero y a donde quiera que vaya los llevare en mi corazón.

A la Sra. Ana Bertha Rodríguez por ser un gran apoyo y ser una persona tan querida en nuestra familia, gracias por su incondicional ayuda y preocuparse por mí y mis exigencias y delicadeces.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	i
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	iv
ÍNDICE DE FIGURAS.	v
ÍNDICE DE TABLAS.....	vi
ÍNDICE DE GRÁFICAS	vii
LISTA DE ABREVIATURAS	viii
LISTA DE MOLÉCULAS	xii
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1. SÍNTESIS DE CALIX[5]PIRROLES	3
2.2. CALIX[n]PIRROLES COMO RECONOCEDORES DE ANIONES.	12
3. HIPÓTESIS.....	22
4. OBJETIVOS	23
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	23
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
5. DISCUSIÓN Y RESULTADOS.....	24
5.2. SÍNTESIS DE β -DECABROMO-MESO-PENTAESPIROCICLOHEXILCALIX[5]PIRROL (34).....	24
5.3. SÍNTESIS DE β -DECABROMO-MESO-DECAMETILCALIX[5]PIRROL (35).....	28
5.4. ESTUDIO DE RECONOCIMIENTO DEL β -DECABROMO-MESO-DECAMETILCALIX[5]PIRROL (35) POR DIVERSOS ANIONES.	34
5.4.2. TITULACIÓN DEL β -DECABROMO-MESO-DECAMETILCALIX[5]PIRROL (35) CON TBA-F EN CD_2Cl_2	35
5.4.3. TITULACIÓN DEL β -DECABROMO-MESO-DECAMETILCALIX[5]PIRROL (35) CON TBA-CI EN CD_2Cl_2	36

5.4.4. TITULACIÓN DEL β -DECABROMO- <i>MESO</i> -DECAMETILCALIX[5]PIRROL (35) CON TBA-Br Y TBA-I EN CD_2Cl_2	38
5.3.4. TITULACIÓN DEL β -DECABROMO- <i>MESO</i> -DECAMETILCALIX[5]PIRROL (35) CON TBA-CI EN C_5D_5N	41
5.3.5. TITULACIÓN DEL β -OCTABROMO- <i>MESO</i> -OCTAMETILCALIX[4]PIRROL (32) CON TBA-CI EN C_5D_5N	44
5.4 TITULACIÓN DE LOS CALIXPIRROLES 1 y 32 EN MEZCLA CD_2Cl_2/C_6D_6 DE DISOLVENTES POR RMN 1H	46
5.4.1. TITULACIÓN DEL β -OCTABROMO- <i>MESO</i> -OCTAMETILCALIX[4]PIRROL 32 CON TBA-CI EN CD_2Cl_2/C_6D_6 (9:1)	47
5.4.2. TITULACIÓN DEL <i>MESO</i> -OCTAMETILCALIX[4]PIRROL 1 CON TBA-CI EN CD_2Cl_2/C_6D_6 (9:1)	49
5.5. DETERMINACIÓN DE LAS K_a PARA LOS COMPUESTOS 32 Y 1.....	52
5.5.1. DETERMINACIÓN DE LA K_a DE LOS COMPUESTOS 1 Y 32 POR EL IÓN CLORURO EN CD_2Cl_2	56
6. CONCLUSIONES.	60
7. PARTE EXPERIMENTAL	61
7.2. SÍNTESIS DE <i>MESO</i> -DECAMETILCALIX[5]PIRROL (9) Y <i>MESO</i> -PENTAESPIROCICLOHEXILCALIX[5]PIRROL (30).	61
7.3. SÍNTESIS DE β -DECABROMO- <i>MESO</i> -OCTAMETILCALIX[5]PIRROL (35) Y β -OCTABROMO- <i>MESO</i> -DECAMETILCALIX[5]PIRROL(32).	62
8. BIBLIOGRAFÍA.	63
9. ANEXOS	66
a. ESPECTROSCOPÍA	67
b. DATOS DEL PROGRAMA WINEQNMR2.....	75
I. Input de datos que genera el programa WinEQNMR2 para determinar la K_a del compuesto 1 por el ión cloruro en CD_2Cl_2/C_6D_6 (9:1).....	76
II. Output de datos que genera el programa WinEQNMR2 para determinar la K_a del compuesto 1 por el ión cloruro en CD_2Cl_2/C_6D_6 (9:1)	77
III. Input de datos que genera el programa WinEQNMR2 para determinar la K_a del compuesto 32 por el ión cloruro en CD_2Cl_2/C_6D_6 (9:1).....	79

IV. Output de datos que genera el programa WinEQNMR2 para determinar la K_a del compuesto 32 por el ión cloruro en CD_2Cl_2/C_6D_6 (9:1)..... 80

ÍNDICE DE ESQUEMAS.

Esquema 1. Reacción entre pirrol y acetona para formar el <i>meso</i> -octametilcalix[4]pirrol 1	2
Esquema 2. Síntesis del calix[5]pirrol-calix[5]areno 4	4
Esquema 3. Síntesis de β -octafluoro- <i>meso</i> -octametilcalix[5]pirrol 6 , β -decafluoro- <i>meso</i> - decametilcalix[5]pirrol 7 y β -hexadecafluoro- <i>meso</i> -hexadecametilcalix[8]pirrol 8	5
Esquema 4. Síntesis del <i>meso</i> -dodecametilcalix[6]pirrol 12 y otros calix[m]furanos[n]pirroles 17 y 18	6
Esquema 5. Síntesis de <i>meso</i> -decametilcalix[5]pirrol 9 a partir de decametilcalix[5]furano 19	7
Esquema 6. Síntesis de los calix[4]pirroles 1 , 2 , 22 , 23 , 24 , 25 y 26 con sales de bismuto como catalizadores.	9
Esquema 7. Síntesis directa del <i>meso</i> -decametilcalix[5]pirrol 9	9
Esquema 8. Síntesis del <i>meso</i> -pentaespirociclohexilcalix[5]pirrol 30	10
Esquema 9. Síntesis del β -octametoxi- <i>meso</i> -tetraespirociclohexilcalix[4]pirrol 31	19
Esquema 10. Síntesis de β -octabromo- <i>meso</i> -octametilcalix[4]pirrol 32	19
Esquema 11. Bromación de la mezcla C[4]:C[5] 2 y 30 para obtener sus respectivos calixpirroles β sustituidos 33 y 34	25
Esquema 12. Bromación de la mezcla C[4]:C[5] 1 y 9 para obtener sus respectivos calixpirroles β sustituidos 32 y 35	29

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. <i>meso</i> -tetraespirociclohexilcalix[4]pirrol 2	3
Figura 2. Estructuras obtenidas mediante difracción de rayos X para los complejos de los compuestos (1 , 2) con cloro y flúor respectivamente.	13
Figura 3. Complejo del <i>meso</i> -dodecametilcalix[6]pirrol 12 con ión cloruro y/o bromuro. ..	14
Figura 4. Experimento competitivo de C[4] 1 y C[5] 9 [1:1] con TBA-Cl en CD ₂ Cl ₂ a 22°C ± 0.2 °C.	16
Figura 5. Titulación por RMN ¹ H de C[5] 30 frente a F ⁻ , Cl ⁻ y Br ⁻ en CD ₂ Cl ₂ a 298K.	17
Figura 6. RMN ¹ H de la mezcla C[4] 2 y C[5] 30	26
Figura 7. RMN ¹ H de algunos crudos de reacción para la obtención de los calixpirroles 33 y 34	27
Figura 8. Espectros de RMN ¹ H en CDCl ₃ : 1) Mezcla 1 y 9 . 2) Mezcla 32 y 35 . 3) C[4] 32 . 4) C[5] 35	28
Figura 9. Espectros de RMN ¹³ C en CDCl ₃ : 1) Mezcla de productos. 2) C[4] 32 . 3) C[5] 35	30
Figura 10. HETCOR donde se muestra la ampliación de la correlación entre protones y carbonos metílicos del C[5] 35	33
Figura 11. RMN ¹ H para la titulación del compuesto 35 con TBA-F en CD ₂ Cl ₂	36
Figura 12. RMN ¹ H para la titulación del compuesto 35 con TBA-Cl en CD ₂ Cl ₂	37
Figura 13. RMN ¹ H para la titulación del compuesto 35 con 1) Bromuro y 2) Yoduro en CD ₂ Cl ₂	39
Figura 14. RMN ¹ H para la titulación del compuesto 35 con TBA-Cl en C ₅ D ₅ N.	43
Figura 15. RMN ¹ H para la titulación del compuesto 32 con TBA-I en C ₅ D ₅ N.	45
Figura 16. RMN ¹ H para la titulación del compuesto 32 con TBA-Cl en una mezcla CD ₂ Cl ₂ /C ₆ D ₆ (9:1).	48
Figura 17. RMN ¹ H para la titulación del compuesto 1 con TBA-Cl en una mezcla CD ₂ Cl ₂ /C ₆ D ₆ N (9:1).	50

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Valores de K_a (M^{-1}) de los complejos formados con sales de TBA y <i>meso</i> -octametilcalix[4]pirrol (1) y <i>meso</i> -tetraespirociclohexilcalix[4]pirrol (2) en CD_2Cl_2	12
Tabla 2. Valores de K_a (M^{-1}) para TBA-Cl y TBA-Br de los complejos formados con <i>meso</i> -octametilcalix[4]pirrol 1 y <i>meso</i> -decametilcalix[5]pirrol 9 en D_2O (0.18% v/v).....	15
Tabla 3. Comparación de las K_a 's (M^{-1}) determinadas en CD_2Cl_2 a 298°K.	18
Tabla 4. Valores de K_a (M^{-1}) de los calixpirroles β sustituidos y comparados con el calix[4]pirrol β libre, determinadas en CD_2Cl_2 a 298°K.	20
Tabla 5. Pruebas de solubilidad del β -decabromo- <i>meso</i> -decametilcalix[5]pirrol 35 a temperatura ambiente.....	31
Tabla 6. Desplazamiento químico de las señales de los protones correspondientes a NH del compuesto 35 respecto a las tres diferentes concentraciones de TBA-F en CD_2Cl_2 . ..	35
Tabla 7. Desplazamientos químicos de las señales de los protones NH del compuesto 35 respecto a los diferentes equivalentes de TBA-Br y TBA-I en CD_2Cl_2	40
Tabla 8. Desplazamientos químicos de las señales de los protones NH del compuesto 35 respecto a los diferentes equivalentes de TBA-Cl en C_5D_5N	42
Tabla 9. Desplazamientos químicos de las señales de los protones correspondientes a NH del compuesto 32 respecto a los diferentes equivalentes de TBA-Cl en C_5D_5N	44
Tabla 10. Desplazamientos químicos de las señales de los protones NH del compuesto 32 respecto a los diferentes equivalentes de TBA-Cl en CD_2Cl_2/C_6D_6 (9:1).....	47
Tabla 11. Desplazamientos químicos de las señales de los protones de NH del compuesto 1 respecto a los diferentes equivalentes de TBA-Cl en CD_2Cl_2/C_6D_6 (9:1).....	49
Tabla 12. K_a 's de los compuestos 1 y 32 con TBA-Cl EN CD_2Cl_2/C_6D_6 (9:1).....	56
Tabla 13. Comparación de las K_a 's de los compuestos 1 y 32 en distintos disolventes y su constante dieléctrica ϵ	59

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Isotherma de unión para la K_a de **32** con TBA-Cl en CD_2Cl_2/C_6D_6 (9:1) 57

Gráfica 2. Isotherma de unión para la K_a de **1** con TBA-Cl en CD_2Cl_2/C_6D_6 (9:1) 57

LISTA DE ABREVIATURAS

°C	Grados centígrados
AcOEt	Acetato de Etilo
AcOH	Ácido acético
anh	Anhidro
BF ₃ OEt ₂	Trifluoro etearato de boro
Bi(NO ₃) ₃	Nitrato de Bismuto
TBA-Br	Bromuro de tetrabutilamonio
C[n]	Calix[n]pirrol
C[4]	Calix[4]pirrol
C[5]	Calix[5]pirrol
C[6]	Calix[6]pirrol
CC	Cromatografía en columna
CCl ₄	Tetracloruro de carbono
CD ₂ Cl ₂	Diclorometano deuterado
C ₅ D ₅ N	Piridina deuterada
C ₆ D ₆	Benceno deuterado
CD ₃ CN	Acetonitrilo deuterado
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano

CH₃CN	Acetonitrilo
CH₃COOH	Ácido acético glacial
CH₃CONH₄	Acetato de amonio
CHCl₃	Cloroformo
TBA-Cl	Cloruro de tetrabutilamonio
D₂O	Agua deuterada
DMSO	Dimetilsulfóxido
Eq	Equivalente(s)
EtOH	Etanol
TBA-F	Floruro de tetrabutilamonio
gr	Gramos
Hex	Hexano
HCl	ácido clorhídrico
HETCOR	Heteronuclear Correlated spectroscopy
h	Horas
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
TBA-I	Ioduro de tetrabutilamonio
K	Grados Kelvin
K_a	Constante de afinidad
K_a's	Constantes de afinidad
M	Concentración molar

MeOH	Metanol
MeSO₃H	Ácido metansulfónico
mg	Miligramos
MHz	Megahertz
ml	Mililitros
mol	Moles
Mmol	Milimoles
NBS	N-bromosuccinimida
ppm	Partes por millón
T.a.	Temperatura ambiente
Rf	Factor de retención
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
TBA	Tetrabutilamonio
THF	Tetrahidrofurano
Δ	Diferencia entre valores
δ	Desplazamiento químico
ZnCl₂	Cloruro de zinc
s	singulete
d	Doblete
cat	catalítico

ϵ

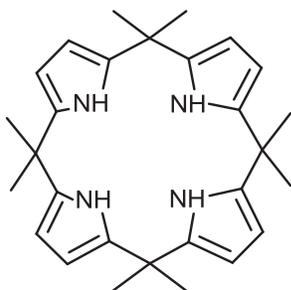
Constante dieléctrica

QSAR

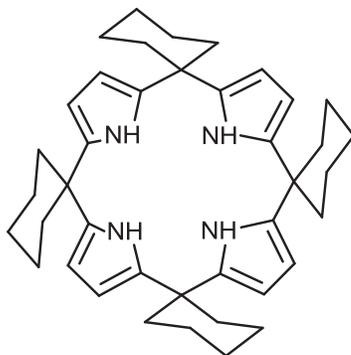
QSPR

Quantitative Structure Property Relationship

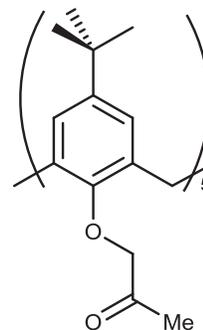
LISTA DE MOLÉCULAS



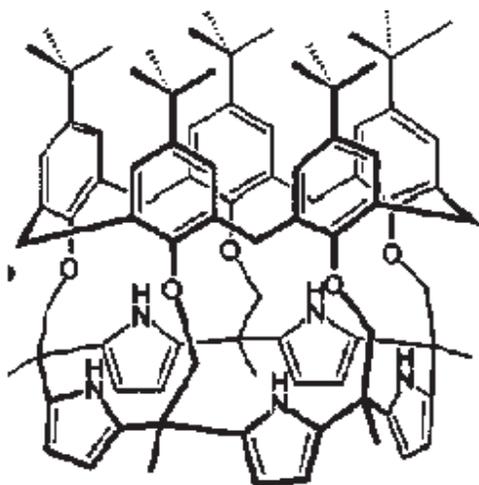
1



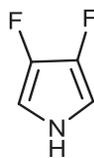
2



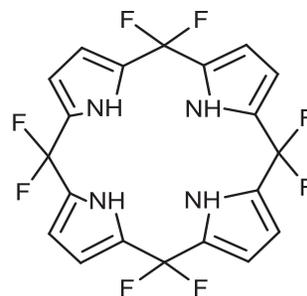
3



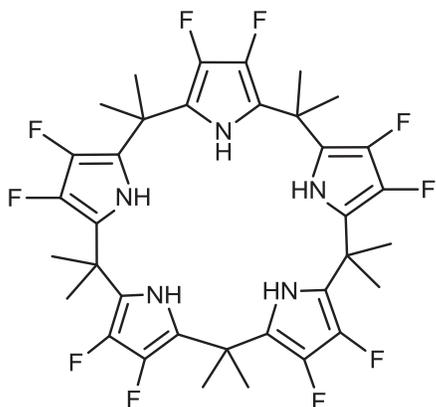
4



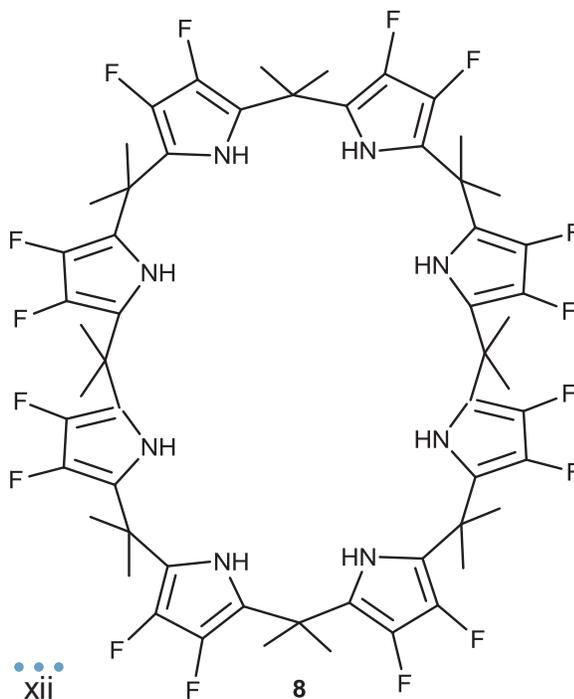
5



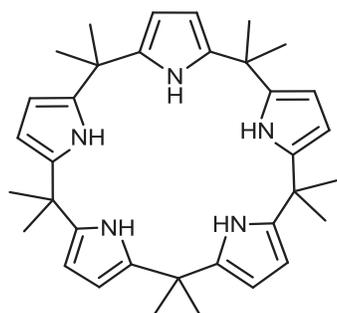
6



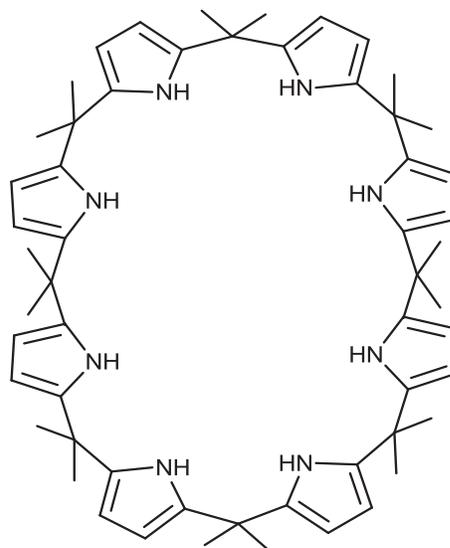
7



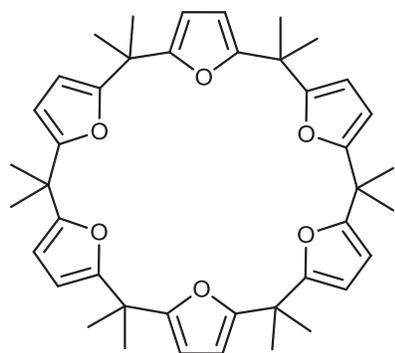
8



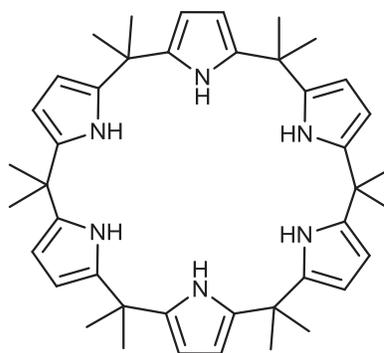
9



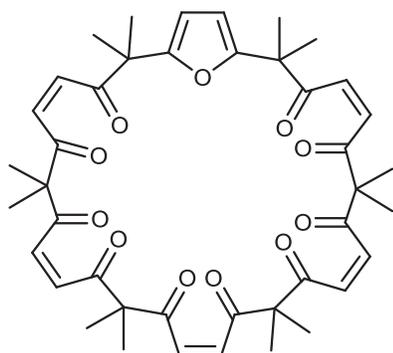
10



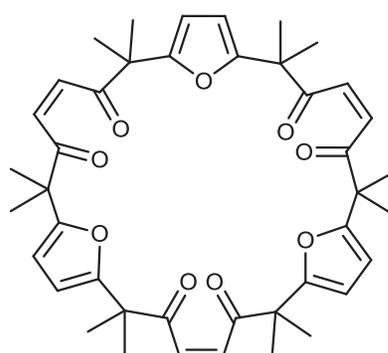
11



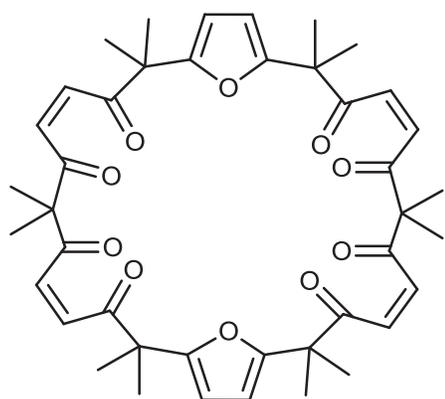
12



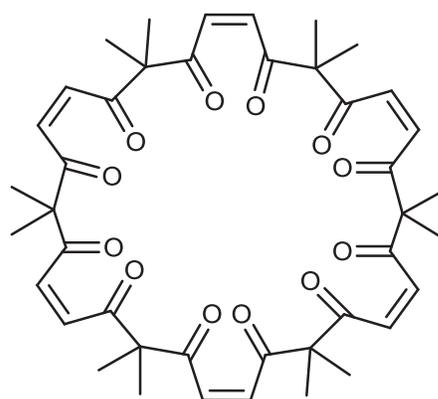
13



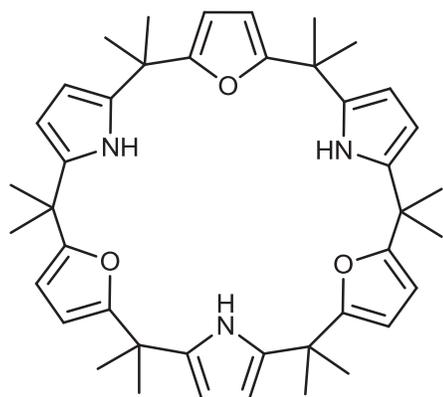
14



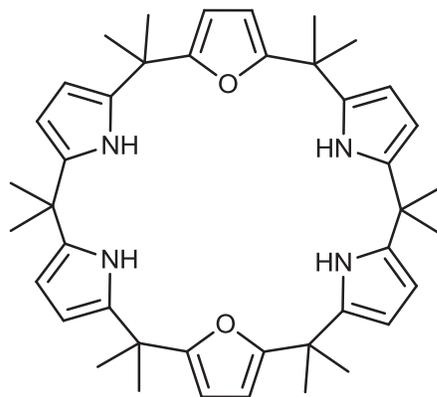
15



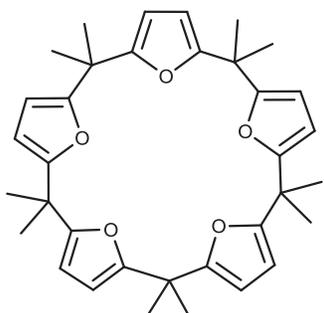
16



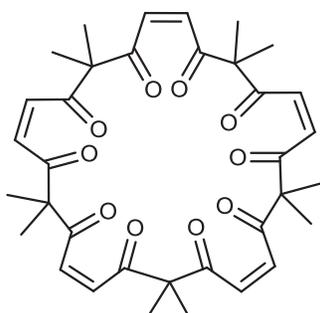
17



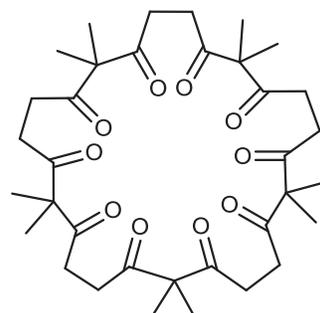
18



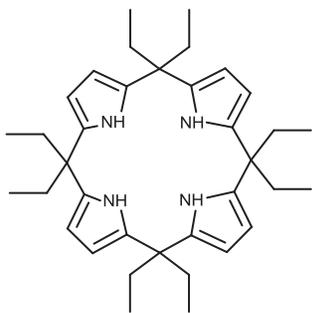
19



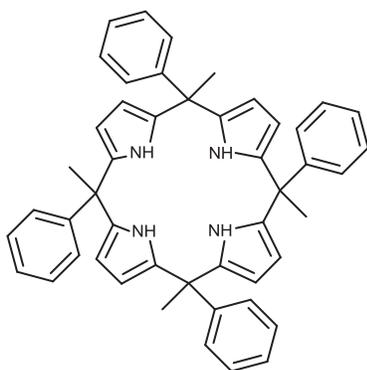
20



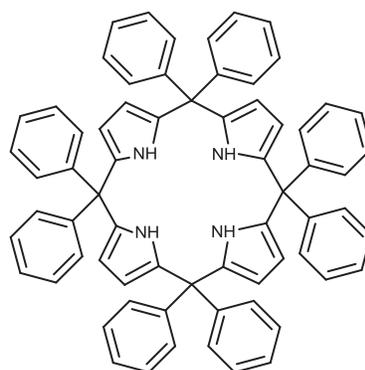
21



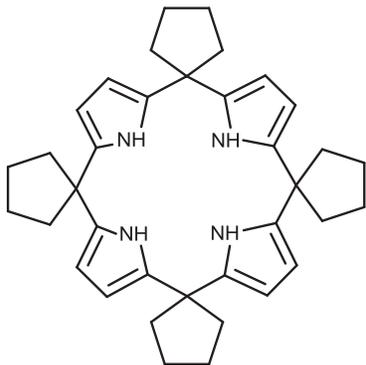
22



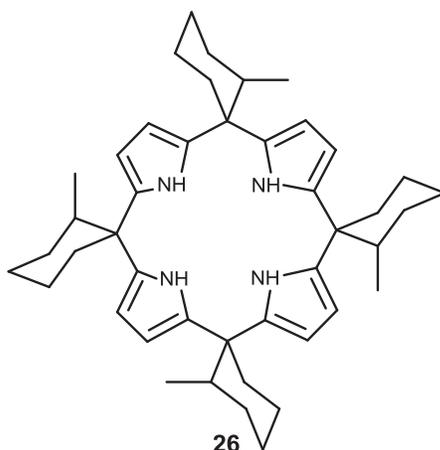
23



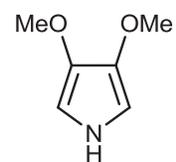
24



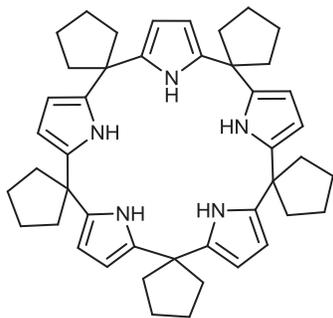
25



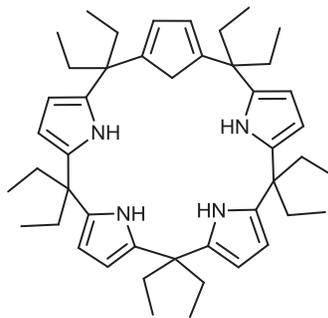
26



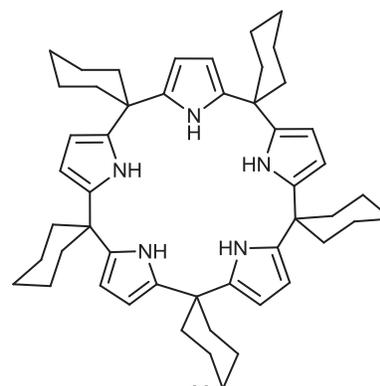
27



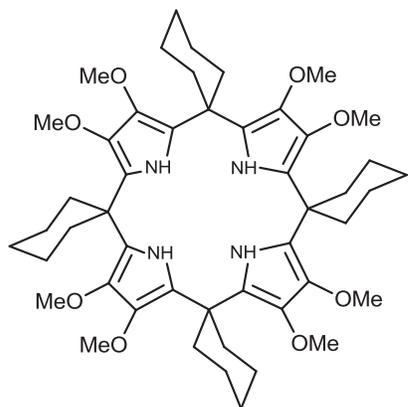
28



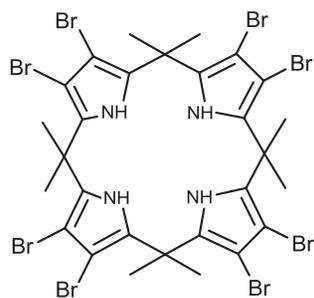
29



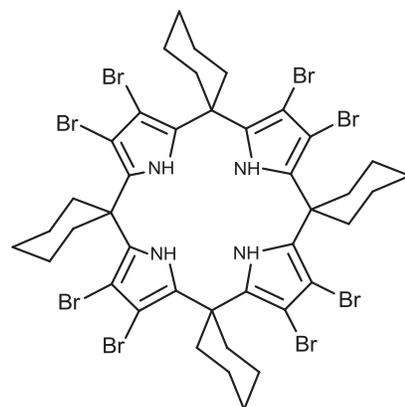
30



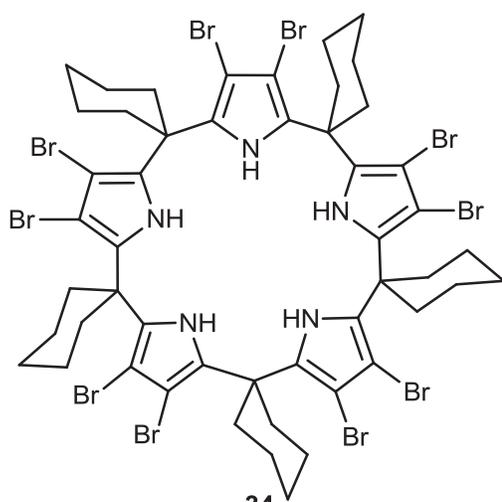
31



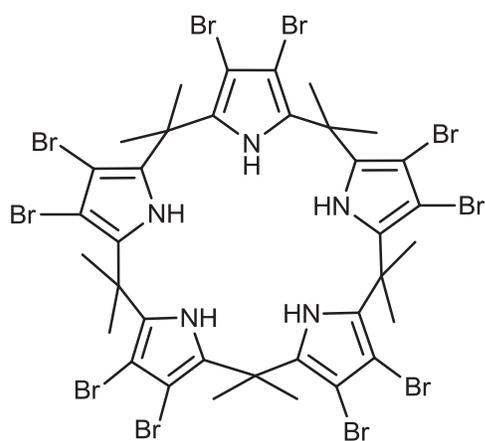
32



33



34



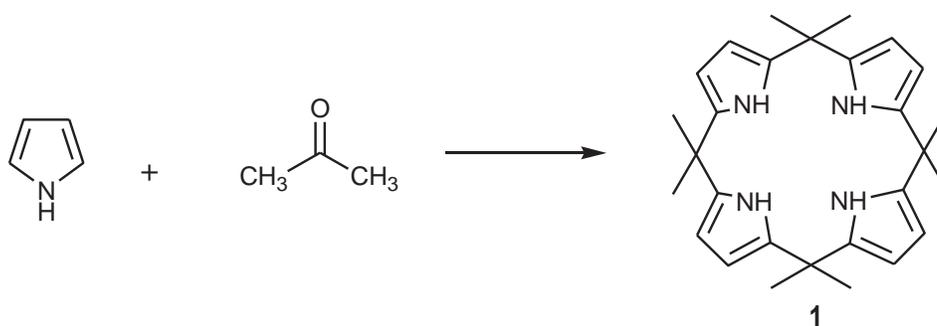
35

1. INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años, la química orgánica ha dedicado gran parte al estudio de diversas estructuras macrocíclicas y sus propiedades como agentes quelantes o reconocedores de iones. Estas propiedades han sido evaluadas para el reconocimiento de aniones, iones metálicos y moléculas neutras. Así mismo, se ha determinado que dicha propiedad de afinidad del macrociclo por uno u otro, anión o catión, depende indudablemente de los sustituyentes y de la cavidad central que presenten estas macromoléculas.

El estudio y la introducción de la química supramolecular ha dado lugar a desarrollo de nuevos sensores ópticos, electrodos altamente sensibles y selectivos a ciertos iones¹, complejos de coordinación, materiales catalíticos, nano-esponjas, máquinas moleculares, materiales de semiconducción, materiales implementados en fluorescencia y colorimetría, así como dispositivos electroquímicos.²

Dentro de los compuestos macrociclos se han estudiado ampliamente las propiedades de reconocimiento de aniones por los calixpirroles. Los calixpirroles son macrociclos producto de la condensación entre el pirrol y cetonas; se clasifican según el número de unidades de pirrol que conforman la estructura, razón por la que son denominados como calix[n]pirroles (n , siempre ≥ 4). Las unidades pirrónicas se encuentran enlazadas en las posiciones 2 y 5 del pirrol (posiciones α) por átomos de carbono con hibridación sp^3 , dicho carbono recibe el nombre de “*posición meso*”. Así, la reacción de condensación de pirrol y acetona da como producto el *meso*-octametilcalix[4]pirrol **(1) (Esquema 1)** .



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

En varios reportes se han descrito diversas alternativas para la síntesis de calixpirroles usando diferentes catalizadores: ácidos de Brønsted, tales como HCl o CH₃SO₃H, o ácidos de Lewis como zeolitas de aluminio o cobalto (Al-MCM-41), BF₃·Et₂O y sales de Bismuto III.³⁻⁶ En un inicio se reportó que siempre se favorecía la formación del C[4] **1** sobre la de calix[n]pirroles expandidos donde n > 4. Aun así se ha logrado la síntesis de algunos de estos (n es igual a 5, 6 y 8).¹⁸

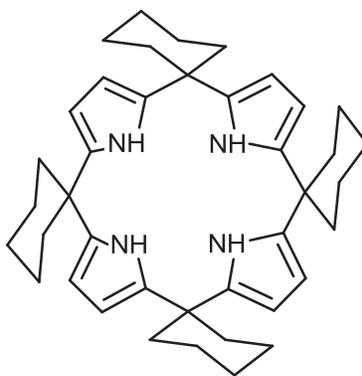
Particularmente la síntesis de (C[5]) ha representado un reto para los químicos dedicados al estudio de la química supramolecular. La síntesis y obtención de C[5] en estado puro es un campo muy poco explorado, difícil desde el punto de vista sintético, pero con perspectivas sumamente atractivas en esta rama de la química y la biología debido al papel tan importante que juegan los aniones en numerosos procesos bioquímicos, como el transporte de iones en los canales de cloro de gran cantidad de funciones metabólicas.

2. ANTECEDENTES

2.1. SÍNTESIS DE CALIX[5]PIRROLES

La química de los calixpirroles tuvo origen en el año de 1886 cuando Baeyer describió la reacción de condensación de pirrol y acetona usando HCl como catalizador donde obtuvo el octametilcalix[4]pirrol **1**.⁷ En años posteriores a este trabajo, Zimmermann y Dennstedt describieron una síntesis análoga usando ZnCl₂ como catalizador.⁸⁻⁹

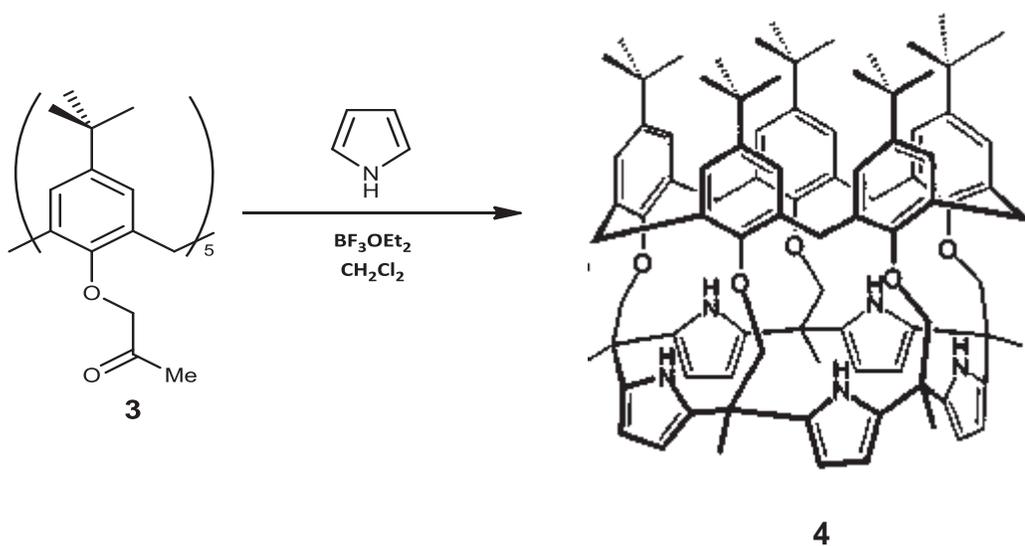
Otros investigadores que incursionaron en la búsqueda y obtención de nuevos calix[n]pirroles fueron Rothmund y Cage que usaron CH₃SO₃H como catalizador logrando mejorar los rendimientos.¹⁰ Brown, en 1970 logró la obtención del *meso*-tetraespirociclohexilcalix[4]pirrol (**2**),¹¹ ya antes descrito por Chelintzev, Tronov y Karmanov.



2

Figura 1. *meso*-tetraespirociclohexilcalix[4]pirrol (**2**).

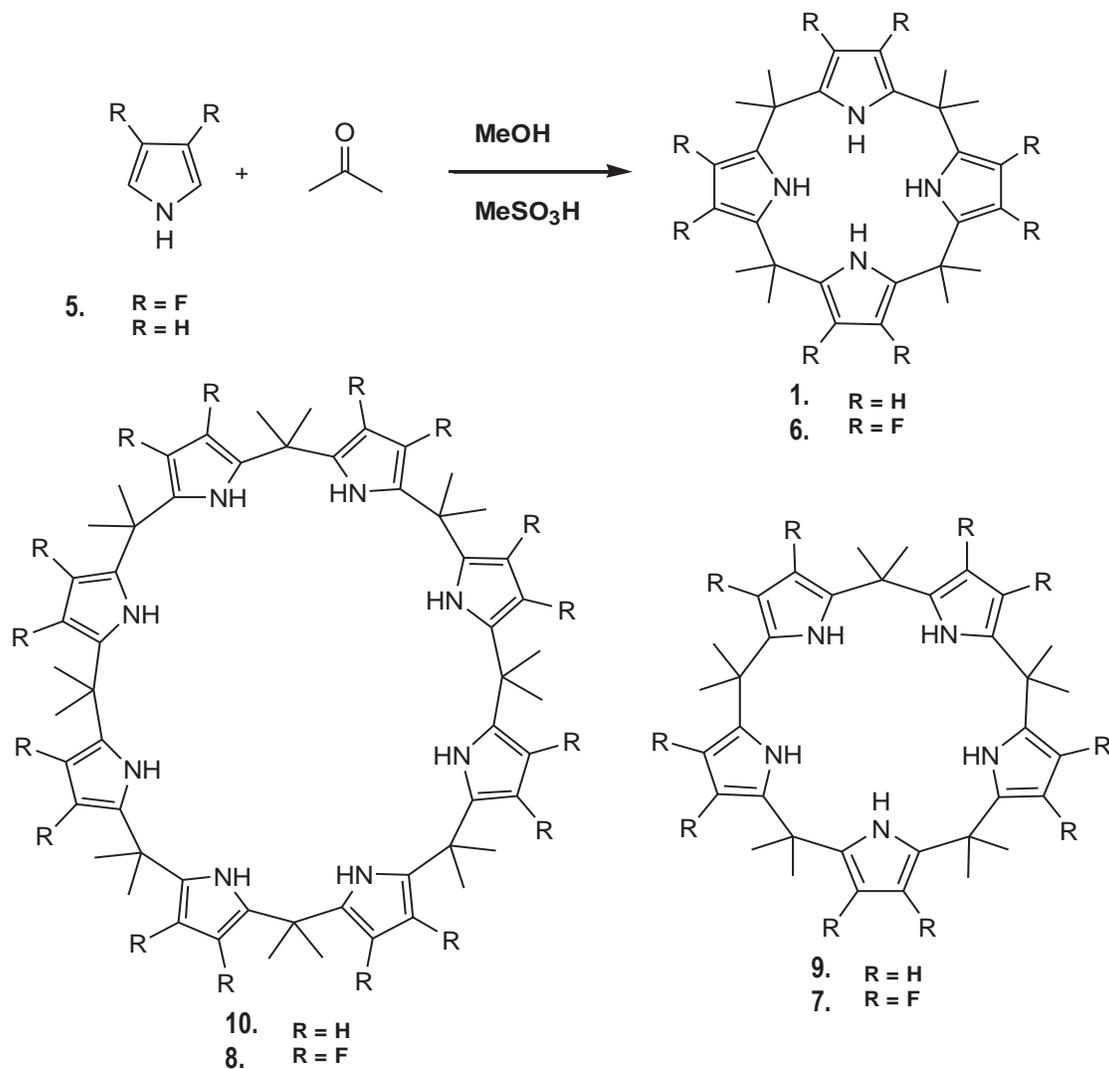
Durante casi un siglo el interés por los calixpirroles estuvo limitado a su obtención, y fue hasta finales del siglo pasado que Floriani observó que estos compuestos actúan como reconocedores específicos de aniones.^{12,13} Sin embargo, Sessler generalizó que estos macrociclos se comportan como receptores específicos y selectivos de aniones tanto en solución como en estado sólido.¹⁴⁻¹⁶ También ha descrito gran variedad de calix[n]pirroles ($n \geq 4 \dots 8$) en varias publicaciones, en 1997 publicó un reporte detallando la obtención del primer calix expandido, el calix[5]pirrol unido a una plantilla de *p*-tert-butilcalix[5]areno **3**, formando un *pseudodímero* de calix[5]pirrol-calix[5]areno **4** capaz de reconocer al ion cloruro. (Esquema 2).¹⁷



Esquema 2. Síntesis del calix[5]pirrol-calix[5]areno **4**.

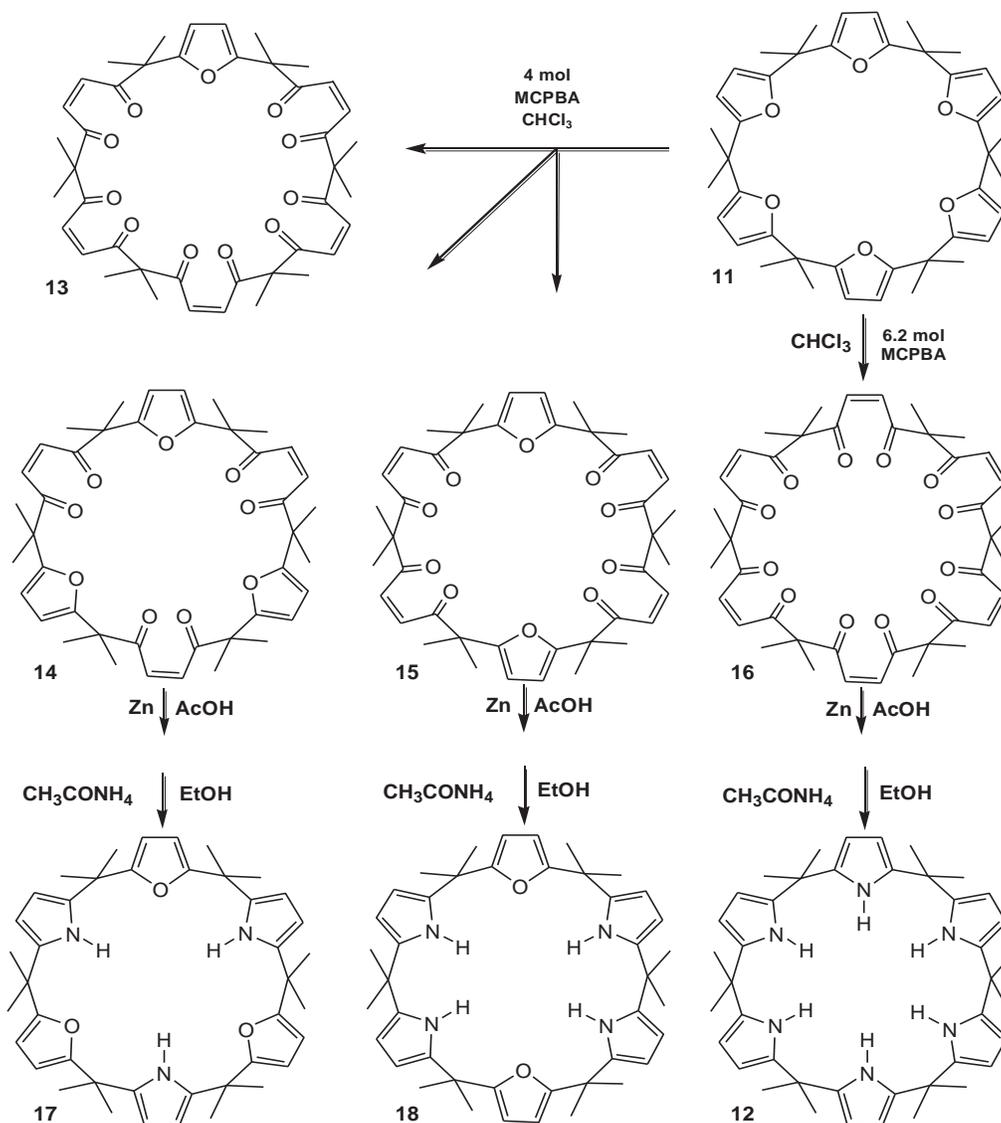
Después de muchos intentos por obtener calix[5]pirroles “puros”, Sessler, reportó la formación de calixpirroles β funcionalizados ($n = 4, 5$ y 8) al emplear el 3,4-difluoro pirrol **5**, y su vez, la formación de los respectivos análogos no funcionalizados a partir de pirrol.¹⁸ Para ello hizo reaccionar el pirrol sustituido con acetona y MeSO_3H en cantidades catalíticas en MeOH a diferentes tiempos de reacción que iban de 1 a 16 días, obteniendo como productos β -octafluoro-*meso*-

octametilcalix[4]pirrol (**6**), β -decafluoro-*meso*-decametilcalix[5]pirrol (**7**) y β -hexadecafluoro-*meso*-hexadecametilcalix[8]pirrol (**8**); y los respectivos calixpirroles no sustituidos **1**, **9** y **10**; estos últimos dos fueron solo identificados pero no aislados en estado puro debido a su inestabilidad a temperatura ambiente y a las condiciones de purificación empleadas. (**Esquema 3**).



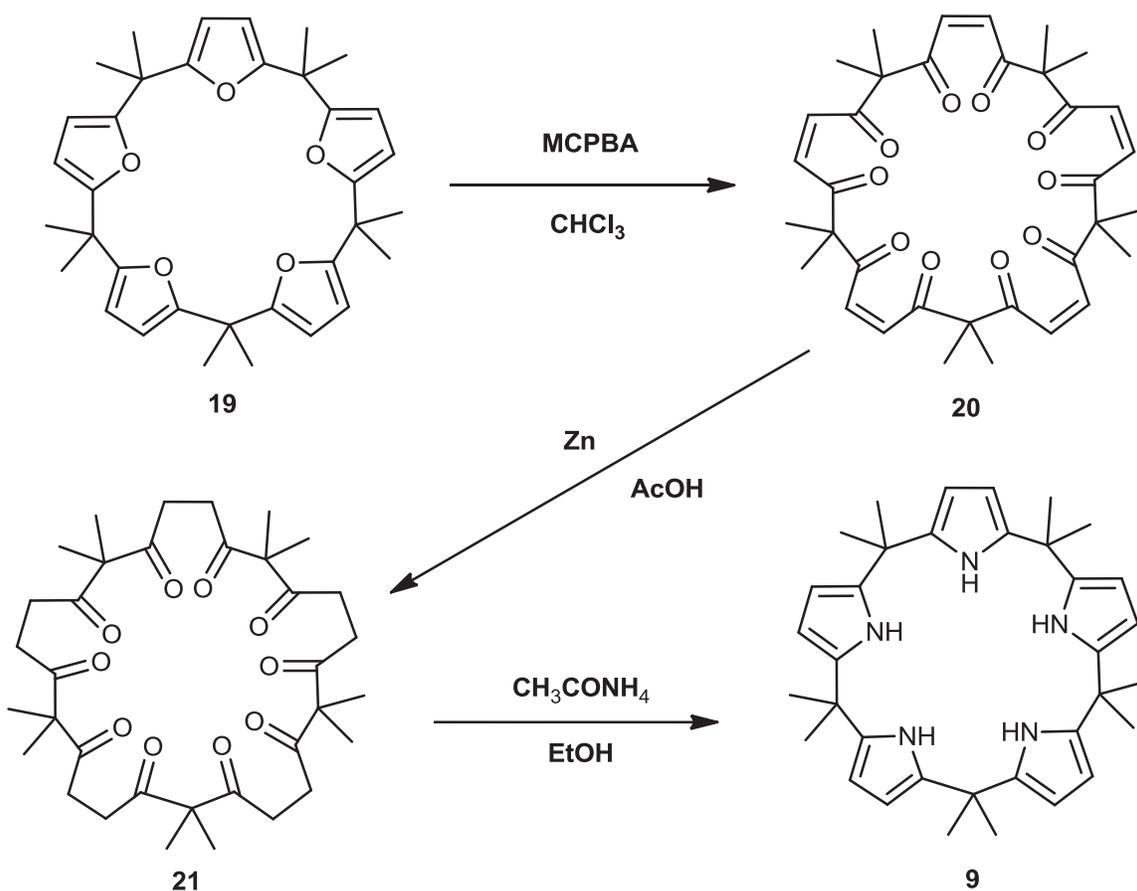
Esquema 3. Síntesis de β -octafluoro-*meso*-octametilcalix[4]pirrol (**6**), β -decafluoro-*meso*-decametilcalix[5]pirrol (**7**) y β -hexadecafluoro-*meso*-hexadecametilcalix[8]pirrol (**8**).

Por otra parte, Cafeo en el 2000 expuso la conversión de un calix[6]furano **11** a calix[6]pirrol **12** usando como intermediarios macrociclos policarbonílicos (**13-16**).¹⁹ Obtuvo los respectivos calix[n]furano[m]pirroles mediante una reacción Paal-Knor ($n=3$ y $m=3$ **17**, $n=2$ y $m=4$ **18** y **12**), alcanzando rendimientos (42%) que permitieron cristalizar los productos y corroborar sus estructuras mediante difracción de rayos X (**Esquema 4**).



Esquema 4. Síntesis del *meso*-dodecametilcalix[6]pirrol (**12**) y otros calix[m]furano[n]pirroles **17** y **18**.

Resultado atractivo utilizar la estrategia anterior para obtener el hasta entonces escurridizo *meso*-decametilcalix[5]pirrol (**9**). De esta forma, Cafeo logró sintetizarlo a partir de su análogo furano **19** con MCPBA en CHCl_3 dando lugar a la enecetona **20**, reducida con Zn/AcOH y formar así la decacetona **21**. Mismo que fue tratada con CH_3CONH_4 en EtOH para así obtener el calix[5]pirrol **9** como producto principal en un rendimiento del 1% (**Esquema 5**).²⁰

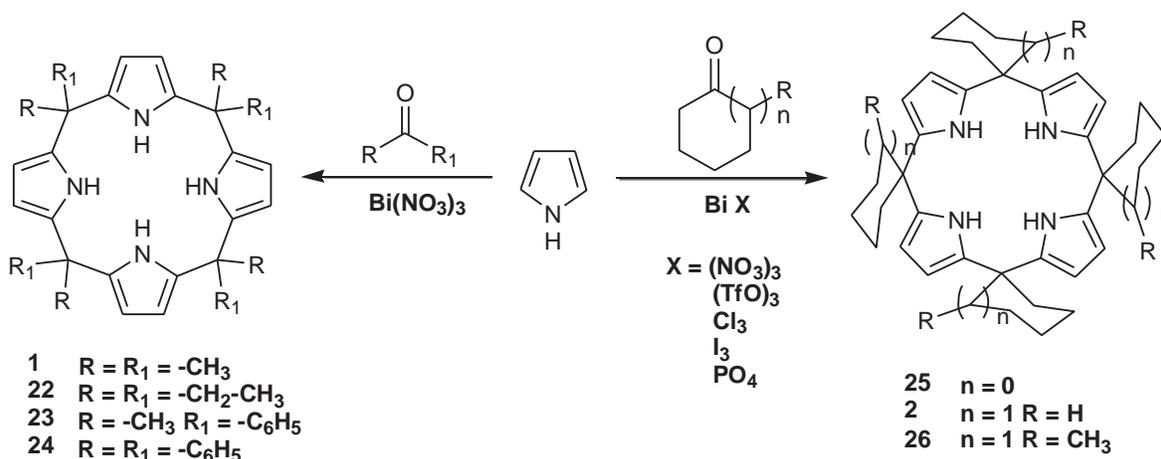


Esquema 5. Síntesis de *meso*-decametilcalix[5]pirrol (**9**) a partir de decametilcalix[5]furano **19**.

Pese a la obtención de buenos rendimientos en el crudo de reacción, Cafeo aisló trazas de calix[4]pirrol **1**, lo cual demostraba que el compuesto **9** se descomponía para dar lugar al C[4] **1** más estable. Pese a lo anterior, se obtuvieron cristales (por recristalización en etanol) que permitieron determinar la estructura tridimensional de **9** mediante difracción de rayos X. Así mismo se demostró por medio de titulaciones por RMN¹H en CH₂Cl₂ que **9** tiene mayor afinidad por el flúor que sus análogos, compuestos **1** y **12**, algo que no se esperaba ya que **9** tiene posibilidad de formar un enlace por puente de hidrógeno más que con **1**, pero uno menos que **12**.

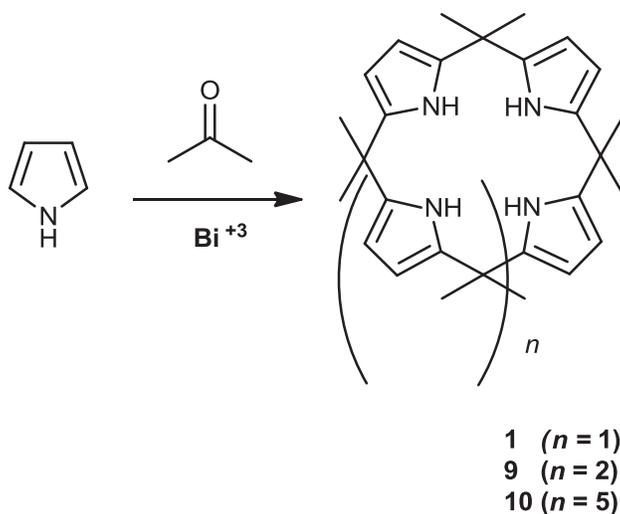
Fue entonces cuando se demostró que el calix[5]pirrol **9** podía ser aislado y sintetizado aunque no de manera directa, hasta ese momento.

En el año 2008 nuestro grupo de trabajo describió una metodología para la síntesis de calix[4]pirroles a partir de cetonas diversas como: acetona, ciclohexanona, ciclopentanona, 3-pentanona y la metilfenilcetona, entre otras. Lo novedoso de esta metodología fue emplear ácidos de Lewis como catalizadores, los cuales contienen bismuto III en forma de sales como triflato, cloruro, yoduro, fosfato y principalmente nitrato, con lo que se obtuvieron rendimientos de hasta 94%, vía catálisis heterogénea y tiempos de reacción cortos que van de 0.5 hasta 120 h (**Esquema 6**).⁶



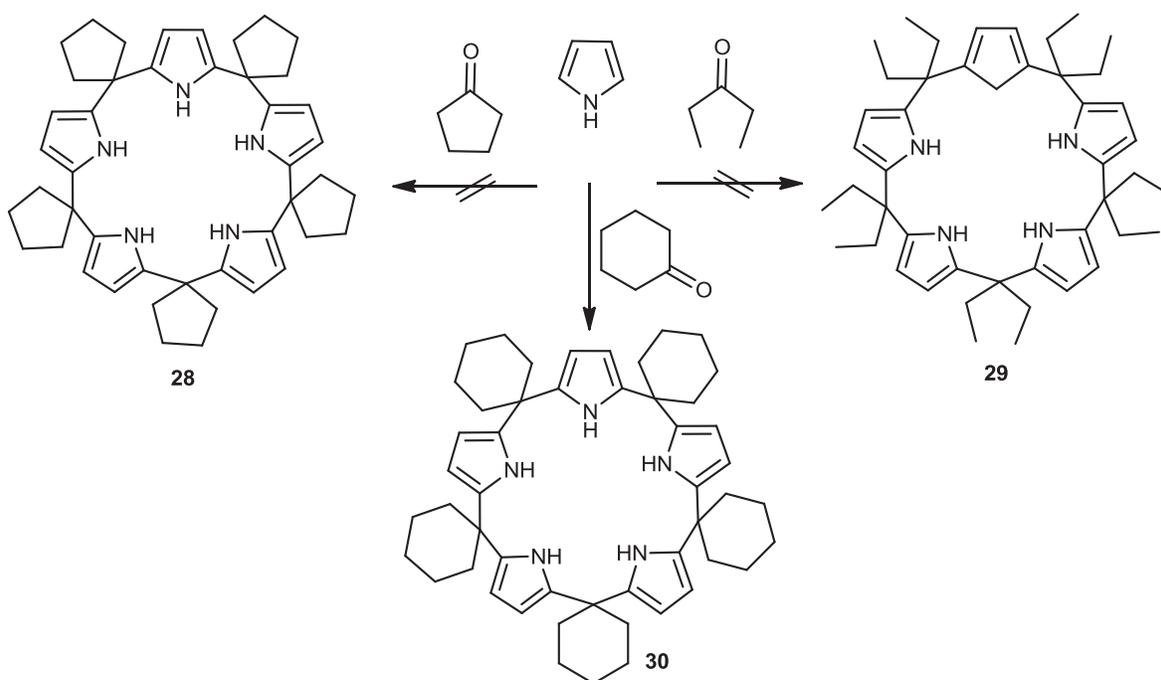
Esquema 6. Síntesis de los calix[4]pirroles **1**, **2**, **22**, **23**, **24**, **25** y **26** con sales de bismuto como catalizadores.

Al estudiar cuidadosamente la reacción de condensación de pirrol con acetona se encontró que a bajas concentraciones de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ como catalizador se obtenía el C[5] **9**, permitiendo con esto describir la primera síntesis directa (a partir de pirrol y acetona) de este compuesto en rendimientos del 25%, algo que hasta entonces no había sido posible (**Esquema 7**).²¹



Esquema 7. Síntesis directa del *meso*-decametilcalix[5]pirrol (**9**).

La metodología propuesta anteriormente permitió explorar con otras cetonas, particularmente al utilizar ciclohexanona se llevó a cabo la obtención del *meso*-pentaespirociclohexilcalix[5]pirrol (**30**) con un rendimiento del 70% superando el obtenido para el C[5] **9**. El uso de otras cetonas daba lugar a mezclas difíciles de purificar y caracterizar (**Esquema 8**).²²



Esquema 8. Síntesis del *meso*-pentaespirociclohexilcalix[5]pirrol (**30**).

Por otro lado la purificación del compuesto **30**, representó una diversidad de problemas técnicos como su fácil descomposición en sílica gel. Sin embargo, lavados con diversos disolventes (éter y acetona) permitieron caracterizarlo de manera pura y corroborar que los calix[5]pirroles si pueden ser obtenidos mediante condensación directa de pirrol y cetona.

Retomando los estudios sobre la influencia del ácido de Lewis como catalizador en la síntesis de calixpirroles se llegó a la conclusión de que la formación de dichos calix está relacionada con las concentraciones del catalizador; así, a altas concentraciones de ácido se obtiene únicamente C[4], y a bajas concentraciones se favorece la formación de los C[5].²³

La dificultad de aislamiento en estado puro de los C[5] sigue representando un reto, se continúa en la búsqueda de nuevos métodos de obtención, así como en el estudio de su posible especificidad al reconocer aniones.

2.2. CALIX[n]PIRROLES COMO RECONOCEDORES DE ANIONES.

Sessler, Gale y Král, (1998) fueron los primeros en describir las propiedades de reconocimiento de aniones por los calix[4]pirroles, habiendo estudiado previamente las porfirinas expandidas pentapirrólicas conocidas como safirinas y que funcionan como excelentes receptores de aniones al estar desprotonadas, especialmente por el fluor.²⁴ En la misma publicación, se determinaron las propiedades de reconocimiento del *meso*-octametilcalix[4]pirrol **1** y del *meso*-tetraespirociclohexilcalix[4]pirrol **2** demostrando su efectiva selectividad en una proporción 1:1 calix-anión. Las constantes de afinidad *Ka*'s (valores que determinan que tan a fin es el macrociclo por el anión) fueron determinadas mediante titulaciones por RMN¹H en CD₂Cl₂ a 298 K, los aniones se adicionaron en forma de sales de TBA. La preferencia de reconocimiento fue muy marcada por el ion fluoruro sobre cloruro, bromuro, yoduro, fosfato diácido y bisulfato. (**Tabla 1**).

Tabla 1. Valores de *Ka* (M⁻¹) de los complejos formados con sales de TBA y *meso*-octametilcalix[4]pirrol (**1**) y *meso*-tetraespirociclohexilcalix[4]pirrol (**2**) en CD₂Cl₂.

Anión	<i>meso</i> -octametilcalix[4]pirrol (1)	<i>meso</i> - tetraespirociclohexilcalix[4]pirrol (2)
F ⁻	17170(±900)	3600 (+395)
Cl ⁻	350 (+5.5)	117 (+4.0)
Br ⁻	10 (+0.5)	N.D
I ⁻	<10	N.D
H ₂ PO ₄ ⁻	97 (+3.9)	<10
HSO ₄ ⁻	<10	N.D

N.D. No determinada.

Para ambos casos (**1** y **2**), las respectivas estructuras de rayos X del complejo *meso*-octametilcalix[4]pirrol-cloro (a) y *meso*-tetraespirociclohexilcalix[4]pirrol-flúor (b) adoptan una conformación de cono en estado sólido, ya que los cuatro protones NH del pirrol pueden formar puentes de hidrógeno con el halógeno. (Figura 2).²⁴

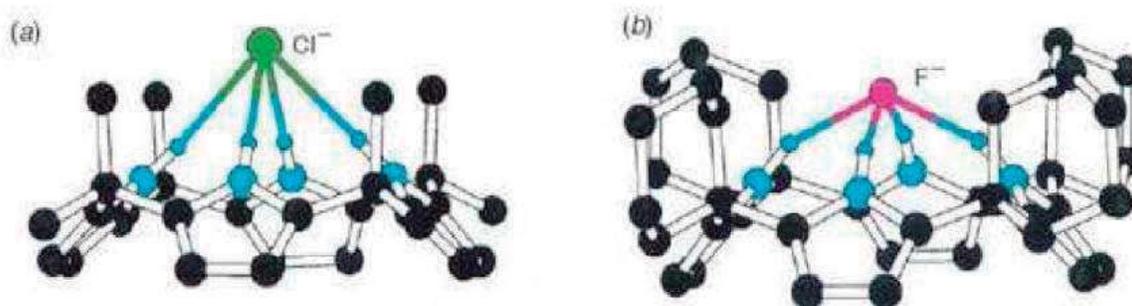


Figura 2. Estructuras obtenidas mediante difracción de rayos X para los complejos de los compuestos (**1**, **2**) con cloro y flúor respectivamente.

Cafeo y colaboradores (2000), presentaron el acomplejamiento del *meso*-dodecametilcalix[6]pirrol con iones halogenuro aportando las estructuras de rayos X de los complejos formados con sales de TBA-Cl y TBA-Br. La difracción de rayos X mostró que el macrociclo encapsula al ión halogenuro en su cavidad a través de seis puentes de hidrógeno N-H...X, donde X es el halogenuro. Por lo que propone que el calix[6]pirrol alberga a los aniones dentro de su cavidad, a diferencia de lo que ocurre con los calix[4]pirroles que interactúan con el halogenuro fuera de ésta a través únicamente de cuatro puentes de hidrógeno (Figura 3).²⁵

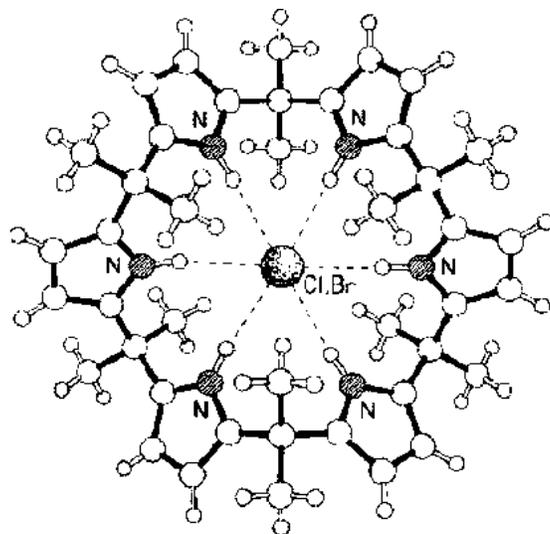


Figura 3. Complejo del *meso*-dodecametilcalix[6]pirrol **12** con ión cloruro y/o bromuro.

Además de sintetizar por primera vez el C[5] **9**, Cafeo también determinó las constantes de estabilidad de este compuesto, comparando los datos obtenidos de su análogo C[4] **1**. Realizó titulaciones en CD_2Cl_2 saturado con D_2O [0.18%v/v] a 22°C . Contrario a lo esperado, no se encontró una relación lineal con el tamaño del macrociclo y su interacción con el anión, es decir el C[5] no fue mas afín que C[4] aunque si fue mucho menos que C[6]. Los resultados se muestran en la **Tabla 2.**²⁰

Tabla 2. Valores de K_a (M^{-1}) para TBA-Cl y TBA-Br de los complejos formados con *meso*-octametilcalix[4]pirrol (**1**) y *meso*-decametilcalix[5]pirrol (**9**) en D_2O (0.18% v/v).

Anión	<i>meso</i> -octametilcalix[4]pirrol (1)	<i>meso</i> -decametilcalix[5]pirrol (9)
F^-	$14\,000 \pm 821\ M^{-1}$	$2\,700 \pm 201\ M^{-1}$
Cl^-	$46 \pm 8\ M^{-1}$	$<10 \pm\ M^{-1}$

Cafeo además de sintetizar por primera vez el C[5] **9**, también realizó mezclas 1:1 C[4]-C[5] para comparar la afinidad que cada uno de los macrociclos tiene por el ión cloruro en su forma de sal de TBA mediante titulación por RMN¹H (**Figura 4**) a $22^\circ C \pm 0.2^\circ C$ corroborando los datos obtenidos en la Tabla 2. ²⁰

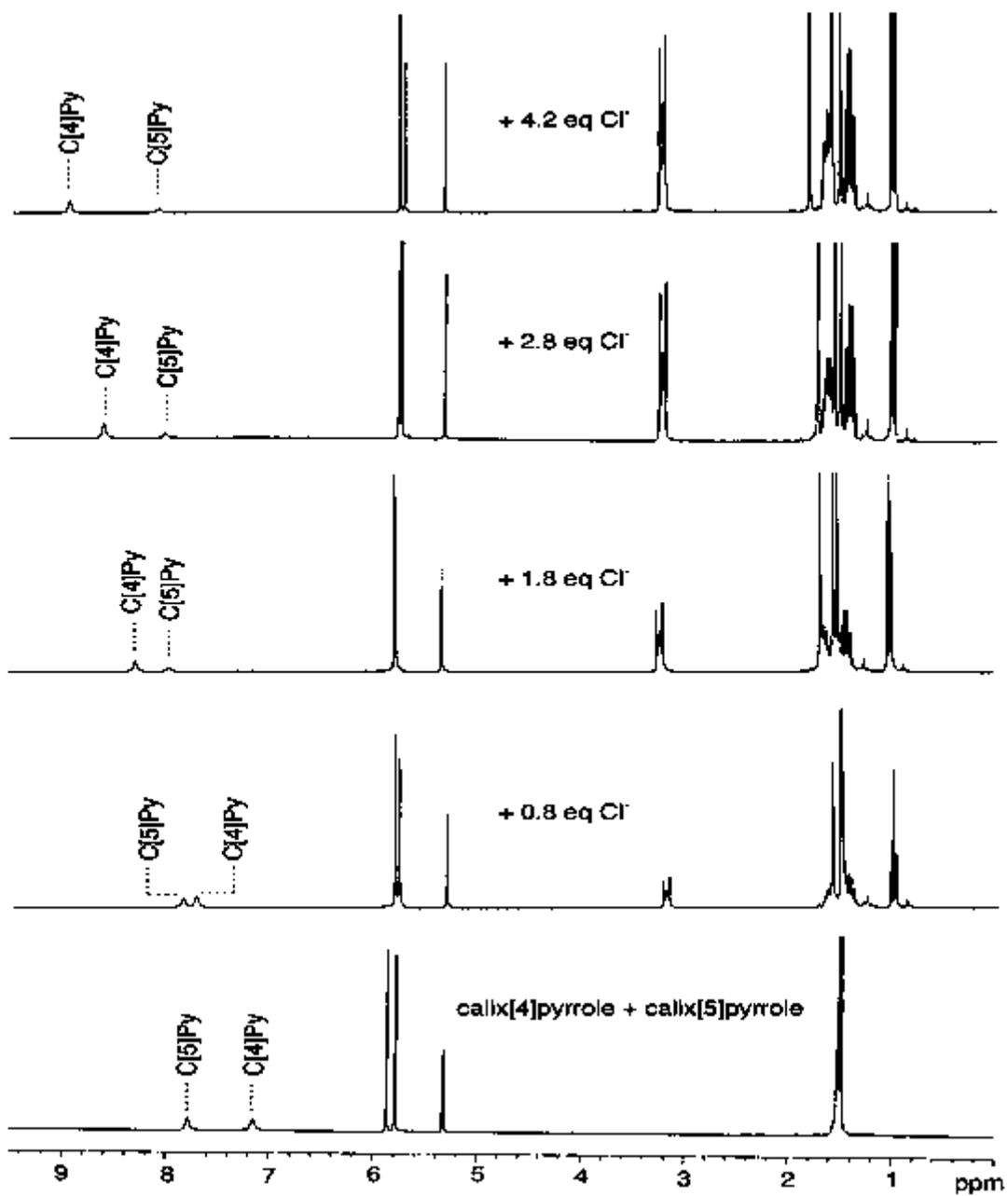


Figura 4. Experimento competitivo de C[4] 1 y C[5] 9 [1:1] con TBA-Cl en CD_2Cl_2 a $22^\circ\text{C} \pm 0.2^\circ\text{C}$

Aunado a la síntesis de *meso*-pentaespirociclohexilcalix[5]pirrol (**30**), Chacón-García y su grupo de investigación, llevaron a cabo la determinación de las constantes de afinidad (K_a 's) frente a los iones F⁻, Cl⁻ y Br⁻ en su forma de sales de TBA mediante titulaciones por RMN¹H en CD₂Cl₂ a 298 K midiendo los desplazamientos químicos del NH pirrólicos (**Figura 5**).

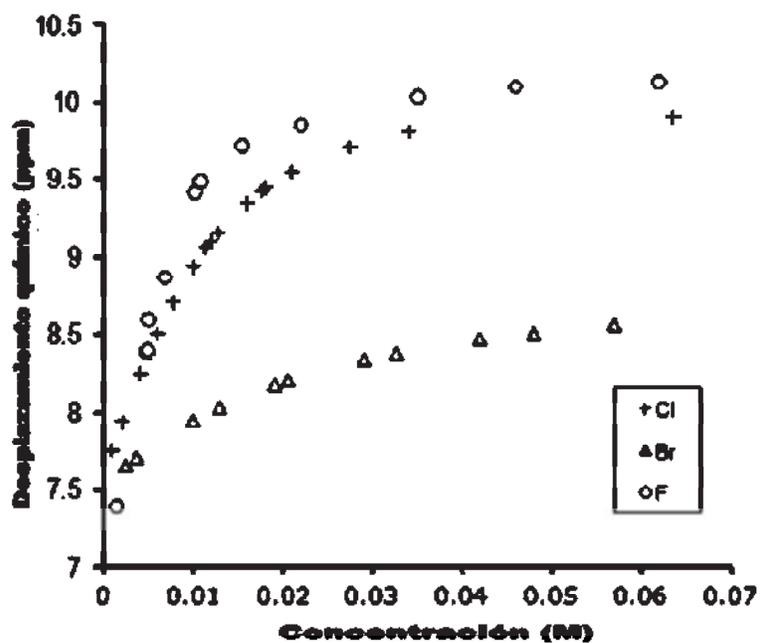


Figura 5. Titulación por RMN¹H de C[5] **30** frente a F⁻, Cl⁻ y Br⁻ en CD₂Cl₂ a 298 K.

Las K_a 's se obtuvieron en proporción 1:1 C[5]-anión utilizando el modelo de WinEQNMR. Los resultados se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Comparación de las K_a 's (M^{-1}) determinadas en CD_2Cl_2 a 298 K por los compuestos **1**, **2**, **9** y **30**.

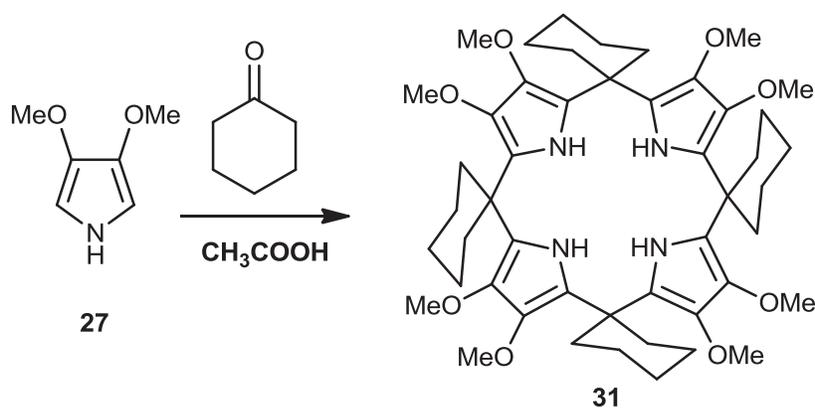
Anión	1	2	9	30
F ⁻	17 170	3 600	1 400	1 130
Cl ⁻	350	117	35	225
Br ⁻	10	N.D	N.D	61

N.D. No Determinada.

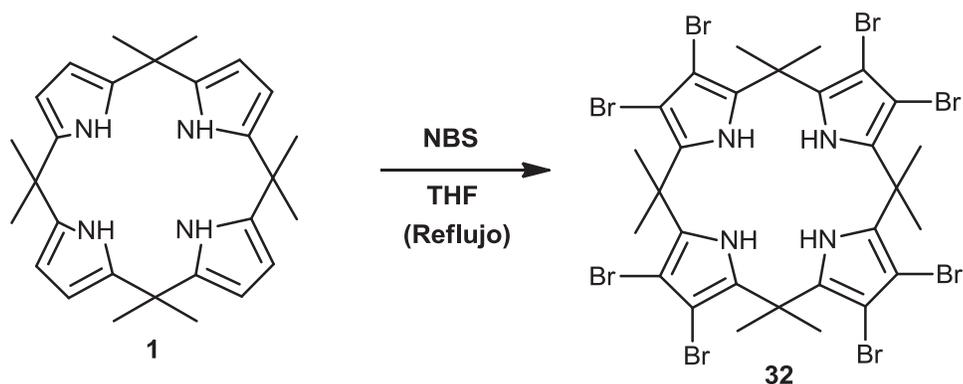
Los resultados obtenidos con **30** se pudieron comparar con los descritos en la bibliografía para los C[4] **1** y **2**, y el C[5] **9**; por lo que la elevada afinidad de **30** por el cloruro con respecto a sus análogos, hace de este compuesto un potencial reconocedor específico de dicho anión. Los resultados indicaron que la magnitud de la cavidad del calix[5]pirrol 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.²²

Sin embargo, a pesar de la existencia de una gran variedad de calix[n]pirroles sustituidos (funcionalizados) se ha buscado incrementar la selectividad de los calix[4]pirroles por aniones y una manera eficiente de lograrlo ha sido mediante la ampliación de la cavidad del sistema de reconocimiento de aniones, manteniendo al calix[4]pirrol como núcleo base. Anzenbacher y Col. (1999),²⁶ fueron los primeros en demostrar esta ventaja estructural con su publicación sobre los calix[4]pirroles de "cavidad profunda". La estrategia sintética empleada fue una expansión de los grupos funcionalizados en la posición *meso* partiendo de calix[4]pirroles obtenidos mediante los métodos convencionales de síntesis.²⁹

Además de lo anterior, se han descrito síntesis de calix[4]pirroles que presentan modificaciones estructurales en la posición β del pirrol, y de los cuales se han estudiado también sus propiedades de reconocimiento de aniones. Tal es el caso del β -octametoxi-*meso*-tetraespirociclohexilcalix[4]pirrol (**31**) preparado a partir de la condensación de 3,4-dimetoxipirrol **27** y ciclohexanona en CH_3COOH , aislado en un 8% por cromatografía en columna. Otra estrategia de síntesis involucró modificar la posición β del pirrol haciendo reaccionar el *meso*-octametilcalix[4]pirrol (**1**) con NBS en THF anh. a reflujo para obtener el β -octabromo-*meso*-octametilcalix[4]pirrol (**32**) en rendimientos del 90%.²⁸



Esquema 9. Síntesis del β -octametoxi-*meso*-tetraespirociclohexilcalix[4]pirrol (**31**).



Esquema 10. Síntesis de β -octabromo-*meso*-octametilcalix[4]pirrol (**32**).

Posteriori a la síntesis de **31** y **32** se evaluaron sus propiedades de reconocimiento y se determinaron sus constantes de afinidad (K_a 's) mediante titulaciones por RMN¹H en CD₂Cl₂ a 22°C frente a varios aniones en forma de sales de TBA. (**Tabla 4**).

Tabla 4. Valores de K_a (M⁻¹) de los calixpirroles β sustituidos y comparados con el calix[4]pirrol β libre, determinadas en CD₂Cl₂ a 298 K.

Anión	1	6	31	32
F ⁻	17 000	N.D	1 700	27 000
Cl ⁻	350	11,000***	<20	4 300
H ₂ PO ₄ ⁻	97	N.D	N.D	650

N.D. No Determinada.

*** Determinada en Acetonitrilo deuterado (0.5%D₂O)

El compuesto **1** exhibe mayores constantes de afinidad con el flúor y el cloro comparado con el β -octametoxi-*meso*-tetraespirociclohexilcalix[4]pirrol (**31**) quizá por el efecto electrodonador de los ocho sustituyentes metoxilo que minimizan la acidez de los NH pirrólicos y por lo tanto disminuyen la interacción calixpirrol-anión. Por el contrario el β -octabromo-*meso*-octametilcalix[4]pirrol (**32**) muestra constantes de afinidad mucho más elevadas que su análogo libre **1** aparentemente debido al efecto electroatractor de los átomos de bromo incrementando la acidez de los NH pirrólicos y por lo tanto mejorando la capacidad de unión de los aniones.²⁸

Recientemente nuestro grupo de trabajo evaluó la K_a utilizando como disolvente piridina con muy buena solubilidad. Lo anterior aportó resultados interesantes. Uno de ellos fue que la K_a para **1** frente a cloruro en C_5D_5N resultó ser 7 veces mayor que con el ión fluoruro y casi 350 veces mayor frente al ión cloruro en CD_2Cl_2 . La K_a para **1** frente al ión bromuro en C_5D_5N fue de $340 M^{-1}$ es decir, 34 veces mayor que la calculada en CD_2Cl_2 y para el yoduro en C_5D_5N fue de $26 M^{-1}$ esto representa más del doble que la K_a calculada en CD_2Cl_2 .

Aunque existen gran cantidad de estudios de acomplejamiento de calix[n]pirroles con diferentes aniones, sin embargo, son pocos los reportes de reconocimiento de aniones por parte los C[5]'s 3,4 no sustituidos y es de nuestro conocimiento únicamente uno de reconocimiento de C[5] 3,4 sustituidos, esto debido a dificultades en la síntesis y obtención de estos macrociclos. El explorar nuevas rutas sintéticas para la obtención de C[5] y sus estudios de reconocimiento serán de gran utilidad al desarrollo de la química de coordinación y la química farmacéutica.

3. HIPÓTESIS

Los calix[5]pirroles **9** y **30** pueden ser funcionalizados en la posición β del pirrol y sus derivados aislados, caracterizados y evaluados como reconocedores de aniones. Dado que los calix[4]pirroles bromados en dicha posición incrementan su afinidad por aniones, los calix[5]pirroles análogos se comportarán también como buenos reconocedores.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

- Sintetizar y caracterizar los nuevos β -decabromo-*meso*-pentaespirociclohexilcalix[5]pirrol (**34**) y β -decabromo-*meso*-decametilcalix[5]pirrol (**35**) a partir de los crudos de reacción de la síntesis directas de calix[5]pirroles **9** y **30** y evaluar la capacidad de reconocimiento de aniones.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 Sintetizar y purificar los nuevos β -decabromo-*meso*-pentaespirociclohexilcalix[5]pirrol (**34**) y β -decabromo-*meso*-decametilcalix[5]pirrol (**35**).

4.2.2. Realizar estudios de reconocimiento de aniones de los nuevos calix[5]pirroles **34** y **35** obtenidos empleando TBA-F, TBA-Cl, TBA-Br y TBA-I en CD_2Cl_2 y C_5D_5N .

4.2.3. Determinar las K_a de los nuevos calix[5]pirroles **34** y **35** para los aniones utilizados.

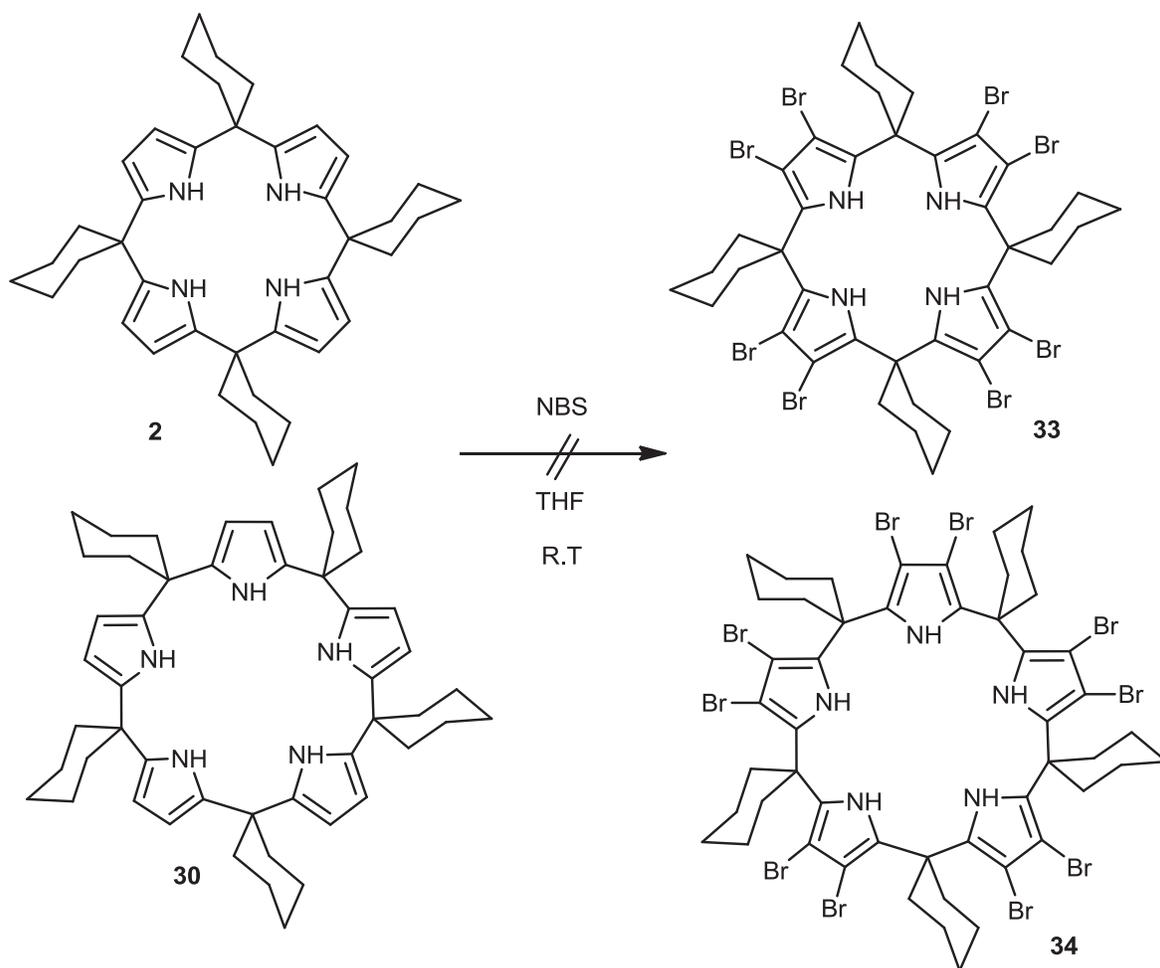
5. DISCUSIÓN Y RESULTADOS.

5.2. SÍNTESIS DE β -DECABROMO-MESO-PENTAESPIROCICLOHEXILCALIX[5]PIRROL (34).

Tomando en consideración la metodología descrita por nuestro grupo, lo ideal para la obtención de los compuestos **34** y **35** sería mediante la condensación directa del 3,4-dibromopirrol con la respectiva cetona utilizando las concentraciones mínimas de ácido que lleven a la macrociclización pero sin obtener o minimizar la obtención de productos abiertos o dipirrólicos. Sin embargo, la síntesis del 3,4-dibromo pirrol representaría un reto por si mismo que por un lado está fuera de los objetivos del trabajo y por otro no es una síntesis sencilla como se demostró al obtener el 3,4-difluorpirrol en una situación parecida y con un fin similar. Finalmente, no se garantiza que el respectivo pirrol reaccione como se desea pues cabe mencionar que el bromo presenta propiedades particulares de reactividad a los compuestos aromáticos cuando éste es parte la sustitución.

De esta manera se optó por llevar a cabo la bromación del respectivo calix[5]pirrol mediante el uso de la N-Bromosuccinimida (NBS) que ya de hecho fue utilizado para obtener calix[4]pirroles polibromados en la posición β del pirrol. Ahora bien, como parte de la estrategia, se decidió que la bromación no se llevaría a cabo en los C[5] puros pues el inconveniente de la purificación, particularmente de **9** seguiría siendo latente. Así, se esperaba que la mezcla de C[4] y C[5] bromados fuese estable y de fácil purificación.

Para la síntesis de **34** se sometió a reaccionar un crudo que contenía una mezcla de C[5] **30** y C[4] **2** con una suspensión saturada a 10 eq. de NBS en THF anh. con agitación a T.a. por 15 minutos, tomando como referencia las condiciones establecidas para la obtención del C[4] **32** ya reportadas,²⁸ con la excepción de que en nuestro caso se omite el uso de reflujo.



Esquema 11. Bromación de la mezcla C[4]:C[5] **2** y **30** para obtener sus respectivos calixpirroles β sustituidos **33** y **34**.

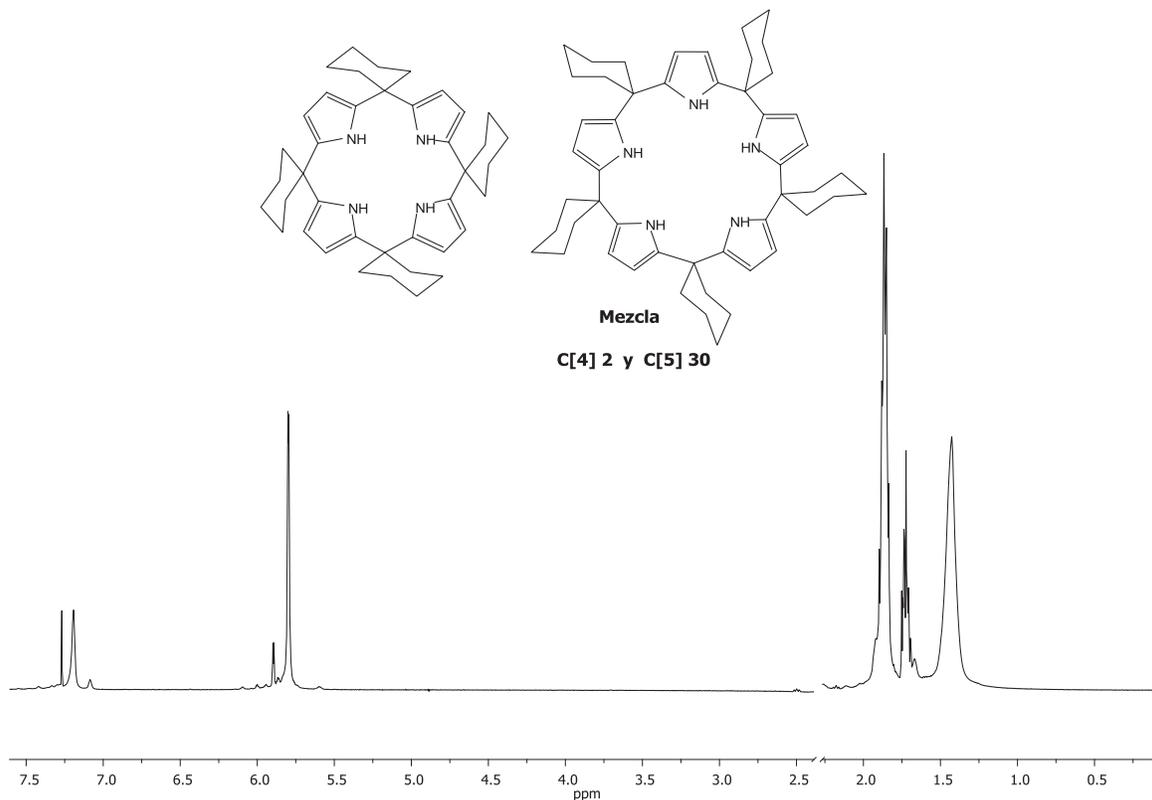


Figura 6. Espectro de RMN¹H de la mezcla C[4] **2** y C[5] **30** (400 MHz) en CDCl₃.

Después de realizar varios ensayos sin hacer modificaciones en la metodología y habiendo analizado los crudos de reacción por RMN¹H se esperaba un desplazamiento en las señales correspondientes a los NH pirrólicos y a los protones de los metilenos -CH₂ para cada uno de los respectivos C[4] **2** y C[5] **30** así como la desaparición de las señales correspondientes a los protones β pirrólicos en ambos casos, sin embargo, en el espectro de RMN¹H solo se observaron dos señales que no corresponden a las señales esperadas. (**Figura 7**).

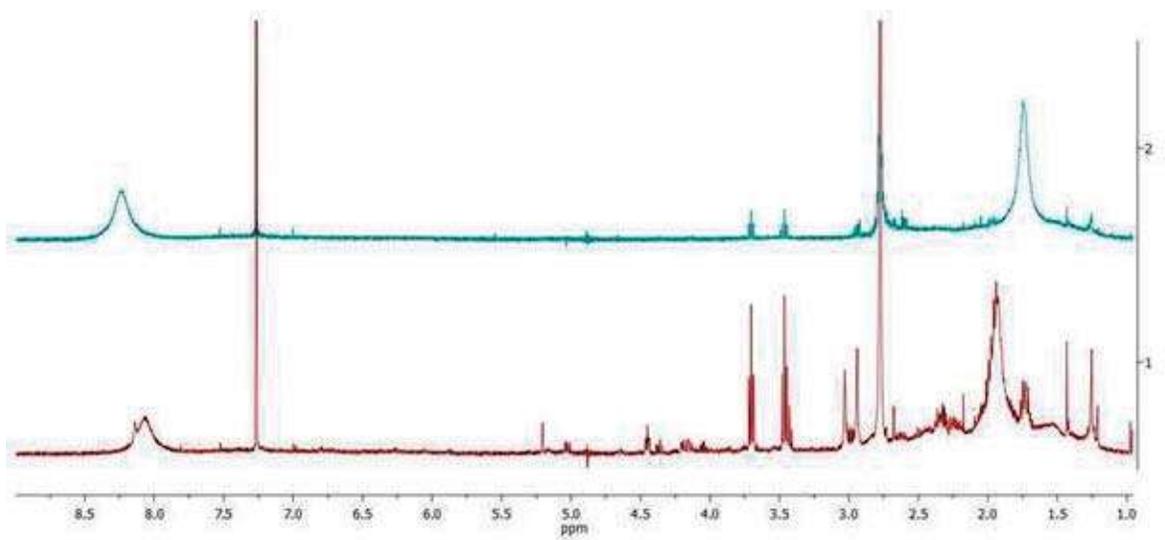


Figura 7. Espectro de RMN¹H de algunos crudos de reacción para la obtención de los calixpirroles **33** y **34** (400 MHz) en CDCl₃.

De acuerdo a la bibliografía, se encontró que los calix[4]pirroles con sustituyentes cíclicos no responden de la misma manera a reacciones de bromación como lo hacen los calix[4]pirroles con sustituyentes lineales.³⁰ Con los resultados anteriores, se deduce que el producto de reacción obtenido es un polímero producto de la apertura de los macrociclos. Después de varios intentos fallidos y encontrar que los productos obtenidos son insolubles e inestables, se decidió dejar a un lado esta parte del proyecto concluyendo que al menos bajo estas condiciones no es posible obtener los compuestos bromados cuando se trata de calixpirroles obtenidos a partir de cetonas cíclicas.

5.3. SÍNTESIS DE β -DECABROMO-MESO-DECAMETILCALIX[5]PIRROL (35).

Para la obtención de β -decabromo-*meso*-decametilcalix[5]pirrol (**35**), se hizo reaccionar un crudo que contenía una mezcla de C[5] **9** y C[4] **1** con 10 eq. de NBS en THF anh. con agitación a T.a. por 15 minutos.

Al analizar el crudo de reacción del primer ensayo realizado por medio de RMN¹H, se observó el desplazamiento de las señales correspondientes a los NH pirrólicos del C[4] y del C[5] respectivamente de 7.21 a 7.34 ppm, y de 7.60 a 8.09 a ppm; que cabe mencionar que no aparecen como una sola señal como es el caso típico de los calixpirroles. Esto indica que los NH no son magnéticamente equivalentes. De igual manera hubo desplazamiento en las señales de los protones de los grupos metilo -CH₃ de la posición *meso* y lo más importante: la desaparición de las señales de los protones β pirrólicos. (**Figura 8**).

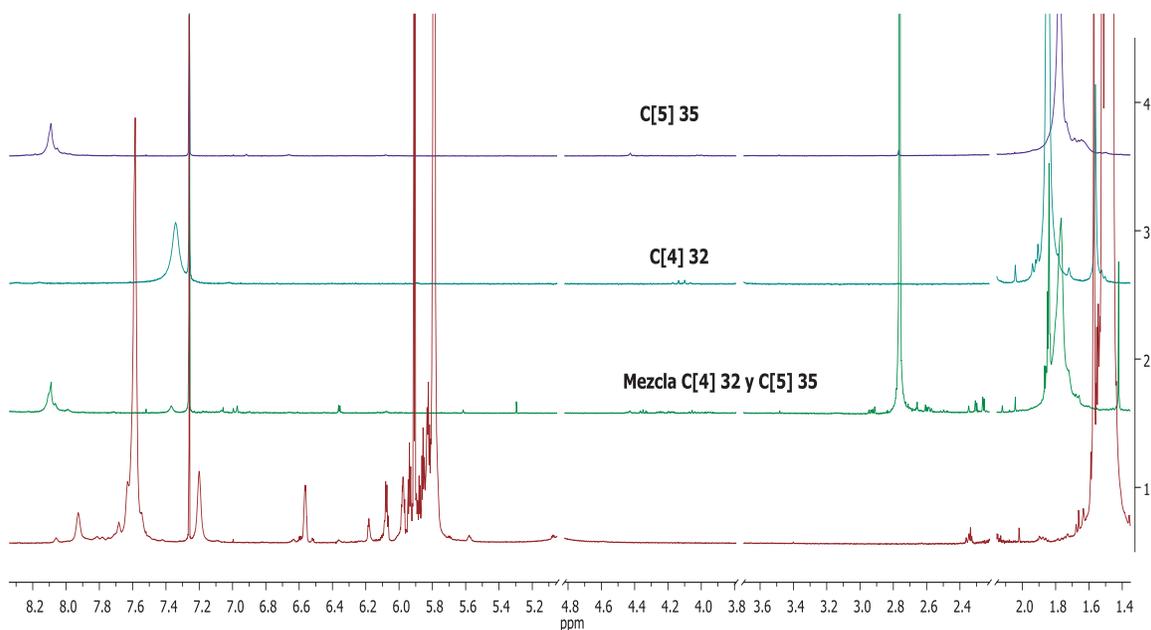
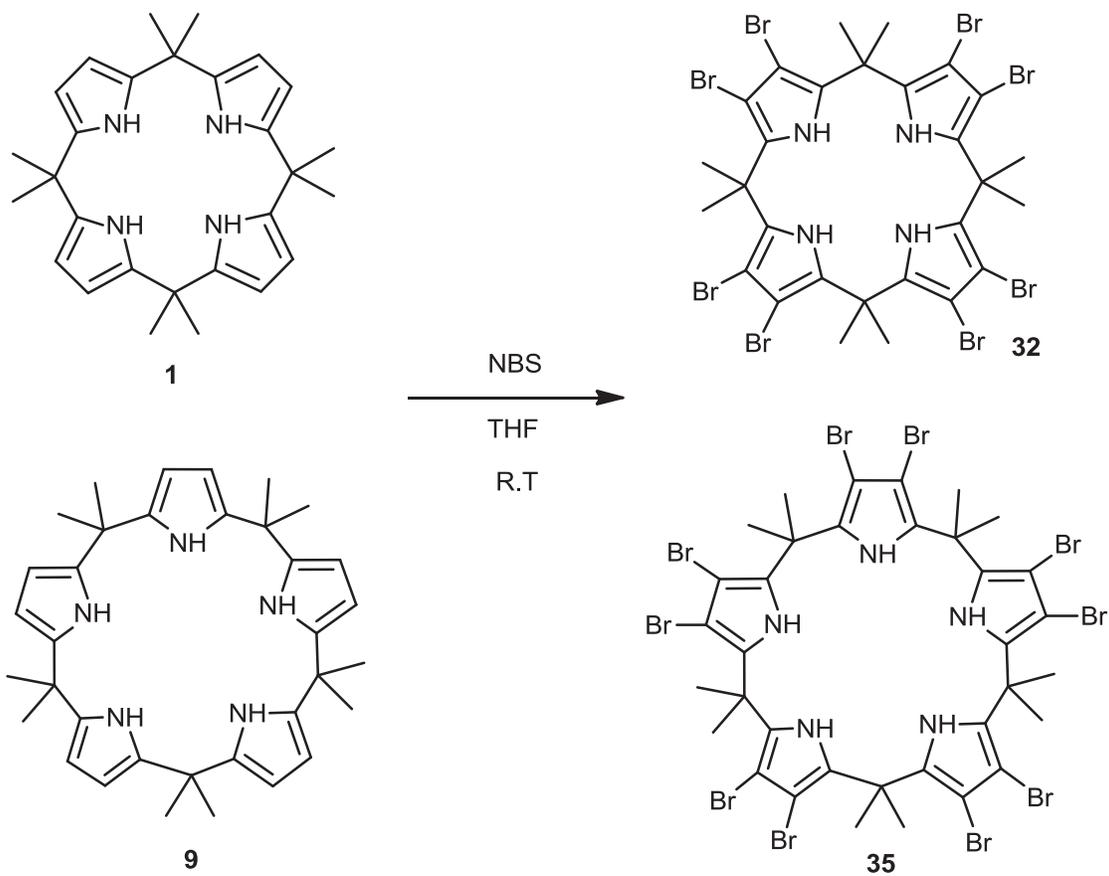


Figura 8. Espectros de RMN¹H (400 MHz) en CDCl₃: 1) Mezcla **1** y **9**. 2) Mezcla **32** y **35**. 3) C[4] **32**. 4) C[5] **35**.



Esquema 12. Bromación de la mezcla C[4]:C[5] **1** y **9** para obtener sus respectivos calixpirroles β sustituidos **32** y **35**.

En el espectro de RMN¹³C del crudo de reacción se observaron las señales correspondientes a cada uno de los carbonos del C[4] **32** y muy pegadas a ellas señales que corresponden a los mismos carbonos y que indican la presencia del C[5] **35** (Figura 9).

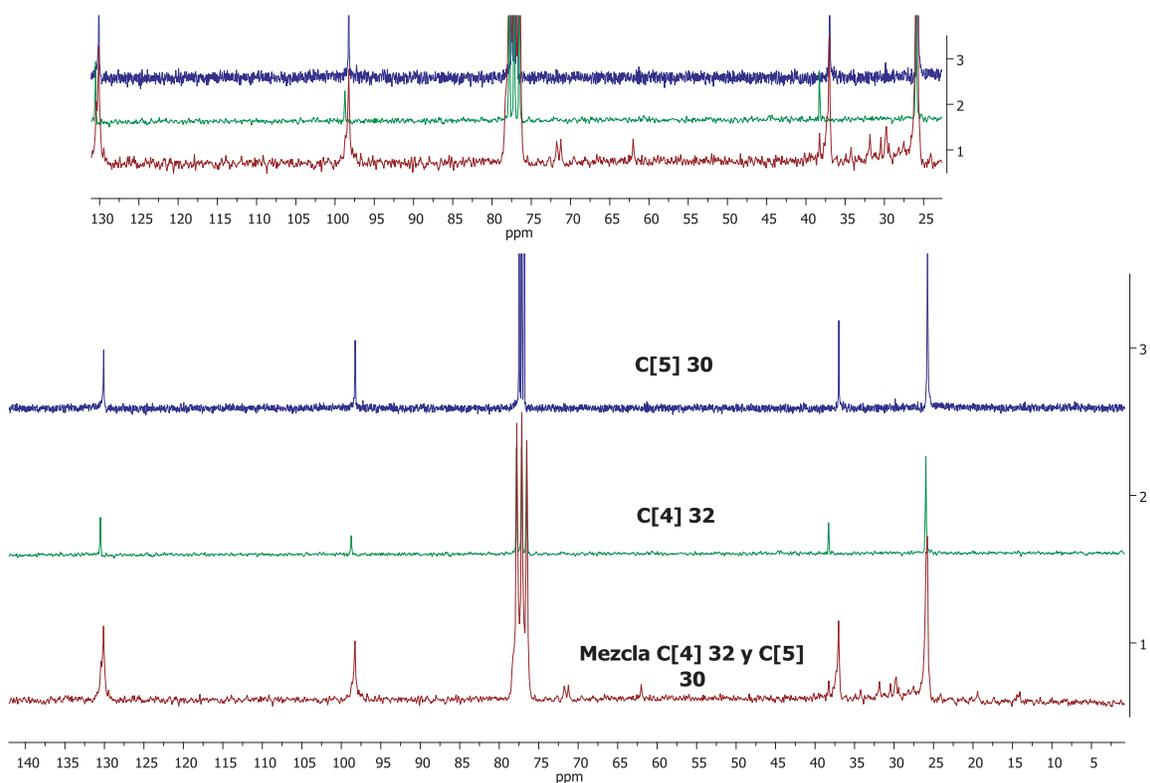


Figura 9. Espectros de RMN¹³C (100 MHz) en CDCl₃: 1) Mezcla de productos. 2) C[4] **32**. 3) C[5] **35**.

La purificación de los productos **32** y **35** se llevó a cabo por separación cromatográfica en columna aprovechando la estabilidad relativa que ya se apreciaba en la mezcla de estos compuestos. Cabe recordar que los calix[5]pirroles de partida se descomponían en silica gel dando lugar a calix[4]pirroles y sus respectivos compuestos abiertos o poliméricos. La separación y purificación se llevó a cabo satisfactoriamente en una columna de sílica gel utilizando una mezcla Hexano:AcOEt (8:2) como eluyente; se aislaron los C[4] **32** y C[5] **35**, como un sólido grisáceo y un aceite espeso color café oscuro respectivamente. Una vez logrado el aislamiento del nuevo C[5] se hicieron pruebas de solubilidad con el fin de utilizar la recristalización como método de separación para mejorar el rendimiento. Los resultados se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Pruebas de solubilidad del β -decabromo-*meso*-decametilcalix[5]pirrol (**35**) a temperatura ambiente.

DISOLVENTE	SOLUBILIDAD
H ₂ O	Insoluble
MeOH	Soluble
EtOH	Soluble
Acetona	Soluble
CH ₂ Cl ₂	Soluble
CHCl ₃	Soluble
CCl ₄	Insoluble
DMSO	Soluble
Éter	Soluble
THF	Soluble
Tolueno	Soluble
Acetonitrilo	Insoluble
Acetato de Etilo	Soluble

En el ensayo de solubilidad con metanol se observó dentro del vial que al evaporarse el disolvente el producto previamente aislado no formaba nuevamente productos aceitosos café oscuros sino que se adhería a las paredes del vial como un polvo café arenoso. Esto llevó a juntar todas las muestras previamente obtenidas en ensayos anteriores y redissolverlas en metanol para obtener el producto en forma sólida. Con la intención de obtener este sólido en mayor cantidad y con mayor rapidez se usó metanol frío, con lo que se pudo observar la inmediata precipitación del producto.

Finalmente este polvo café arenoso una vez seco fue lavado con Hexano grado HPLC y Metanol grado espectrofotométrico y posteriormente se secó con alto vacío. Con ello se pudo obtener la espectroscopia de ^1H , ^{13}C y HETCOR. En el espectro de RMN ^1H la señal del NH se observó como una señal triple que puede deberse a la conformación estructural del macrociclo, por los efectos electrónicos que influyen para su acomodo espacial. Por otro lado en el espectro de correlación heteronuclear, HETCOR, es evidente la existencia del C[5] **35** al existir solo una correlación carbono-hidrógeno entre las señales de protones y carbonos metálicos de la posición *meso* (**Figura 10**).

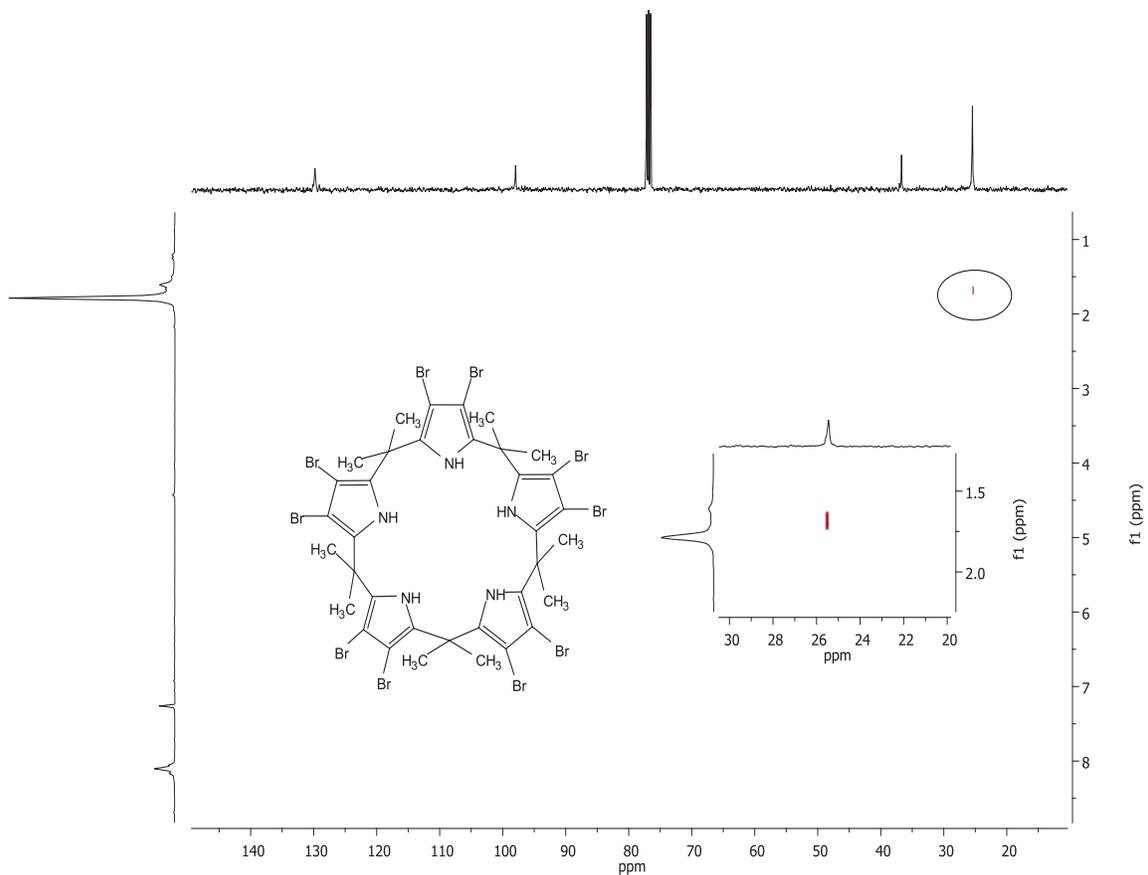


Figura 10. Espectro HETCOR donde se muestra la ampliación de la correlación entre protones y carbonos metílicos del C[5] **35**.

5.4. ESTUDIO DE RECONOCIMIENTO DEL β -DECABROMO-MESO-DECAMETILCALIX[5]PIRROL (35) POR DIVERSOS ANIONES.

Como se mencionó en los antecedentes, la principal aplicación de los calixpirroles está relacionada a su capacidad de reconocer aniones debido al interés bioquímico y utilidades que tienen los aniones en los sistemas biológicos. Los únicos C[5] explorados para este fin han sido el *meso*-decametilcalix[5]pirrol (**9**) y el *meso*-pentaespirociclohexilcalix[5]pirrol (**30**), pero de manera general puede decirse que no han sido muy estudiados en este sentido debido a la dificultad de aislarlos.

La extensión del calix[n]pirrol (a n=5, 6 u 8) no está relacionada de ninguna manera con su capacidad para reconocer aniones, sí resulta interesante explorar el efecto de grupos sustituidos en la posición β del pirrol que en principio están relacionados con el efecto inductivo que puede afectar positiva o negativamente el puente de hidrógeno con el anión correspondiente. Por lo anterior es conveniente estudiar la capacidad de acomplejamiento que presenta el compuesto **35**, ya que hasta el momento no hay reportes de acomplejamiento de calix[5]pirroles β sustituidos, frente a fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro en su forma de sal de TBA. Los estudios de acomplejamiento se llevaron a cabo por titulaciones por RMN¹H de acuerdo a los métodos estandarizados descritos, adicionando el anión a una solución 0.01 M de calixpirrol. La titulación se llevó a cabo tomando en cuenta el desplazamiento químico de los protones NH del pirrol y obteniendo las constantes de afinidad mediante el programa WinEQNMR2 diseñado para tal uso.³¹

5.4.2. TITULACIÓN DEL β -DECABROMO-MESO-DECAMETILCALIX[5]PIRROL (35) CON TBA-F EN CD_2Cl_2 .

Los inconvenientes de obtener la constante de afinidad por RMN son: a) que las señales, sobre todo las correspondientes al NH en el caso del calixpirrol desaparezcan, y b) que el complejo precipite. En nuestro experimento ocurrieron las dos cosas por lo que fue conveniente adicionar cantidades relativamente grandes de la sal de TBA-F para intentar apreciar el desplazamiento máximo del NH del pirrol. Aunque se observa cierto desplazamiento, este es muy pobre e indica un reconocimiento deficiente. De lo anterior, lo favorable fue que las señales del NH presentan coalescencia (señal poco visible) cuando hay demasiado anión en el medio. Esto es importante pues al parecer todos los NH participan en la interacción y, como se describirá posteriormente, no siempre es el caso. Los resultados se resumen en la **Figura 11** y la **Tabla 6**.

Tabla 6. Desplazamiento químico de las señales de los protones correspondientes a NH del compuesto **35** respecto a las tres diferentes concentraciones de TBA-F en CD_2Cl_2 .

eq. TBA-F	Moles TBA	δ (ppm) NH	
0	0	8.15	8.35
2.5	0.025	8.30	**
4.6	0.045	8.35	**

** Presenta coalescencia con las otras señales

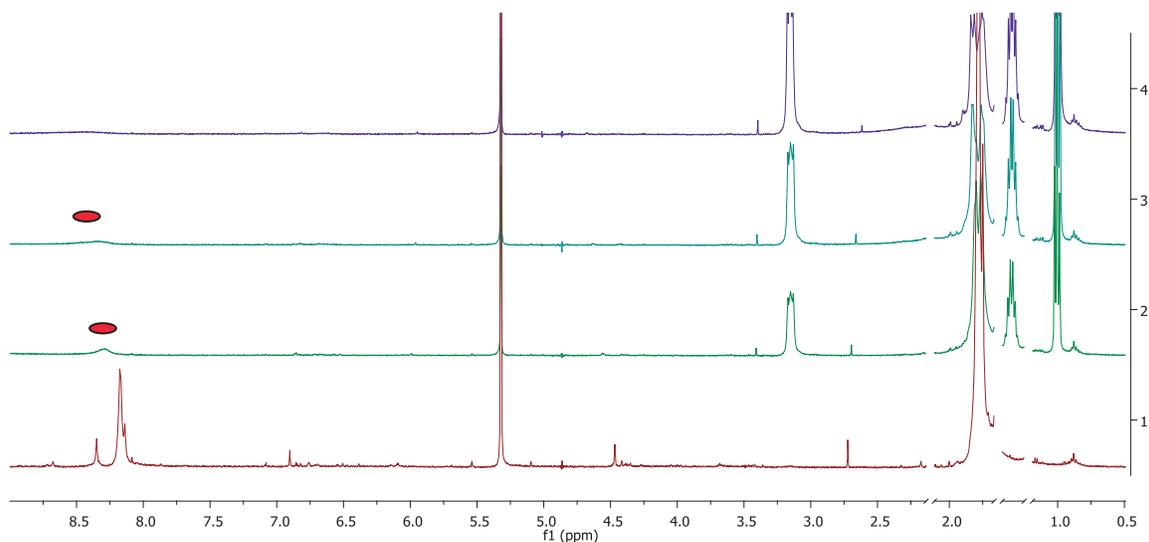


Figura 11. Espectros de RMN¹H (400 MHz) para la titulación del compuesto **35** con TBA-F en CD₂Cl₂.

5.4.3. TITULACIÓN DEL β-DECABROMO-MESO-DECAMETILCALIX[5]PIRROL (**35**) CON TBA-Cl EN CD₂Cl₂.

De igual manera que con el ión fluoruro, se llevó a cabo la titulación del C[5] **35** en solución 0.01 M para obtener la constante de afinidad en CD₂Cl₂ anh. frente a TBA-Cl. Los espectros de los complejos con el anión (**Figura 12**) resultaron más complejos de lo que se esperaba pues aparentemente una de las señales, la que se encuentra a campo bajo, se desplaza conforme se incrementa la concentración del anión, desplazándose más de 2 ppm, pero las otras se definen mas complejas, lo que hace pensar en alguna conformación tal en la que uno de los protones reconoce al anión mientras que los otras adoptan alguna posición que los hace magnéticamente no equivalentes. Bajo estas condiciones es difícil determinar la *K_a*. Hasta nuestro conocimiento este comportamiento no es común tratándose de calixpirroles y no se presenta ni en C[4] ni C[6].

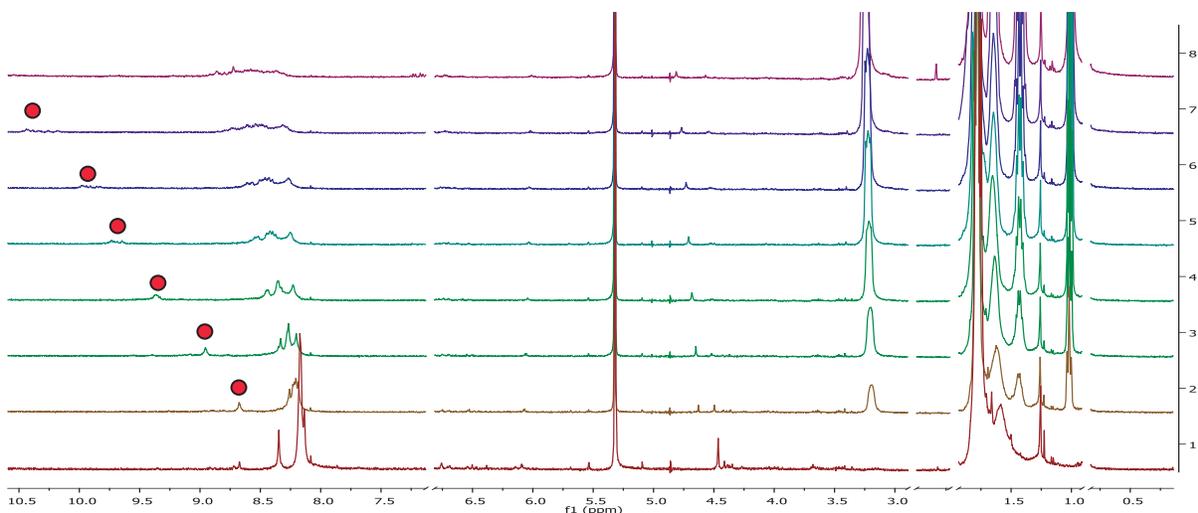


Figura 12. Espectros de RMN¹H (400 MHz) para la titulación del compuesto **35** con TBA-Cl en CD₂Cl₂.

El hecho de que las señales de los NH se separen considerablemente puede ser indicio de efectos anisotrópicos pero sobre todo de una conformación anclada; y esta a su vez puede deberse al disolvente que hace que el calix[5]pirrol reconozca al anión con uno de sus pirroles a causa de la misma conformación anclada.

5.4.4. TITULACIÓN DEL β -DECABROMO-MESO-DECAMETILCALIX[5]PIRROL (35) CON TBA-Br Y TBA-I EN CD₂Cl₂.

Es importante recordar que los calix[4]pirroles presentan reconocimiento por fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro en orden descendente. Sin embargo, el comportamiento de los calix[5]pirroles no ha sido predecible y por lo tanto es importante estudiar su interacción con los diferentes aniones. Por esta razón, se decidió realizar ensayos para la titulación del C[5] **35** con TBA-Br y TBA-I bajo las condiciones ya mencionadas. En ambos casos se aprecia que el comportamiento de la señal del NH desplazada a campo bajo, a 8.35 ppm, es el mismo que se muestra cuando la interacción es con cloruro pero el incremento relativo de su desplazamiento químico conforme se adiciona anión a la solución, decrece de aproximadamente 2 ppm con cloruro, se desplaza 1.14 ppm cuando se usa bromuro y más aun cuando se usa yoduro 0.85 ppm es decir, la tendencia por el reconocimiento F>Cl>Br>I se mantiene como en los calix[4]pirroles, lo cual indica que este fenómeno es más debido a un efecto electrónico que de la forma o tamaño del cavitando. Los datos de desplazamiento químico de la señal en 8.35 ppm cuando se titula el compuesto con bromuro y yoduro de TBA se resumen en la **Tabla 7** y se ilustran en las **Figura13**.

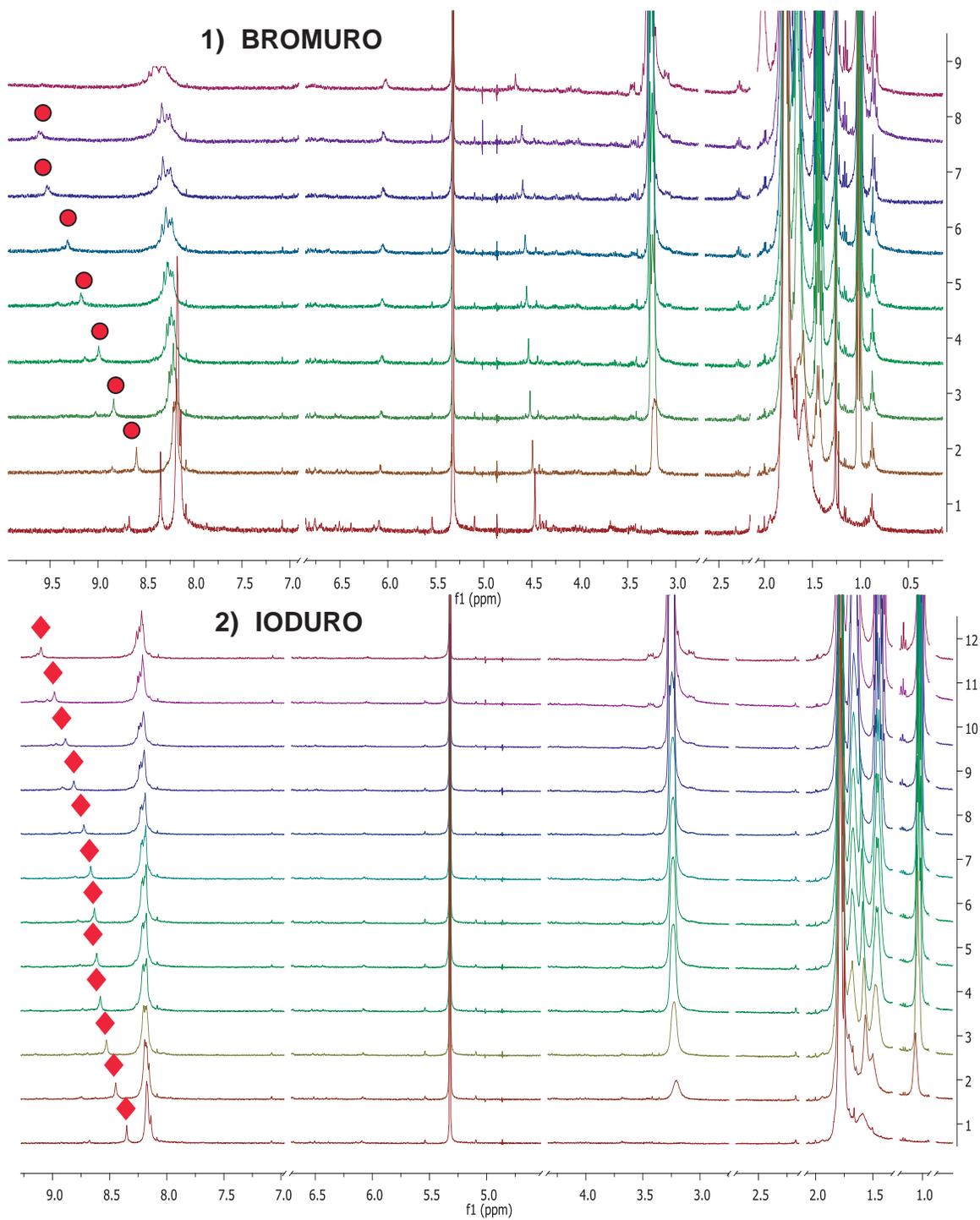


Figura 13. Espectros de RMN¹H (400MHz) para la titulación del compuesto **35** con 1) Bromuro y 2) Yoduro en CD₂Cl₂.

Tabla 7. Desplazamientos químicos de las señales de los protones NH del compuesto **35** respecto a los diferentes equivalentes de TBA-Br y TBA-I en CD₂Cl₂.

TBA-Br				TBA-I			
eq.	mMol	δ (ppm) NH		eq.	mMol	δ (ppm) NH	
0	0	8.15*	8.35	0	0	8.15	8.35
0.4	4	8.20*	8.59	0.19	1.9	8.18*	8.43
1.1	11	8.25*	8.83	0.52	5.2	8.18*	8.53
1.6	16	8.27*	8.99	0.81	8.1	8.19*	8.58
2.1	21	8.29*	9.17	1.0	10	8.18*	8.61
2.9	29	8.31*	9.32	1.13	11.3	8.20*	8.63
4.2	42	8.33*	9.52	1.40	14.0	8.20*	8.66
4.5	45	8.37*	9.59	1.93	19.3	8.20*	8.72
4.8	48	8.40*	**	3.0	30	8.20*	8.81
--	--	--	--	4.21	42.1	8.20*	8.88
--	--	--	--	6.82	68.2	8.21*	8.98
--	--	--	--	8.93	89.3	8.21*	9.10

*Desplazamiento aproximado.

**Desaparece

Aunque la apariencia de los espectros es similar, llama la atención que cuando el calix[5]pirrol reconoce al bromuro, la señal de los protones metálicos de los sustituyentes de la posición *meso*, inicialmente un singulete bien definido en 1.78 ppm pasa a ser un conjunto de señales correspondientes a metilos que indican una conformación anclada del macrociclo.

5.3.4. TITULACIÓN DEL β -DECABROMO-MESO-DECAMETILCALIX[5]PIRROL (35) CON TBA-Cl EN C_5D_5N .

Está documentado que la capacidad de reconocimiento de aniones por calix[n]pirroles puede variar considerablemente al cambiar el disolvente en el que se mide. Bajo esta premisa, resulta importante evaluar la K_a en otros disolventes que difieran considerablemente en su constante dieléctrica. Como se mencionó en los antecedentes, al usar piridina se observó un incremento considerable en el valor de la K_a del C[4] **1** por el ion cloruro. Esto motivó a realizar las titulaciones de C[5] **35** en este disolvente, esperando también un incremento en el valor de la K_a y más aun obtener información referente al efecto del heterociclo en el incremento de dicha afinidad.

Por lo anterior, se observó que las señales de los protones correspondientes al NH pirrólico del compuesto **35** que en su forma libre aparecen a 9.65 ppm y 10.05 ppm en C_5D_5N presentaron también un efecto de coalescencia al incrementar la concentración del anión aunque el desplazamiento químico de estas señales fue definitivamente mínimo. Los resultados obtenidos para la titulación frente al cloruro en forma de sal de TBA se resumen en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Desplazamientos químicos de las señales de los protones NH del compuesto **35** respecto a los diferentes equivalentes de TBA-Cl en C₅D₅N.

eq. TBA-I	mMol TBA	δ (ppm) NH	
0	0	9.65	10.05*
1.40	14	10.05	9.90*
2.45	25	10.12	10.04*
3.71	36	10.14*	
5.35	53	10.20*	
6.25	62	10.22*	

*Desplazamiento aproximado.

El hecho de no haber observado desplazamiento químico tan grande en magnitud como se esperaba habla de que las propiedades químicas de los C[4] y C[5] son muy diferentes, particularmente en el reconocimiento de aniones. Por esta razón en este ensayo se adicionó una cantidad equimolar del C[4] **32**. Con esta adición se pudo elucidar que efectivamente como en casos específicos ya reportados, la competencia en el reconocimiento de aniones es mas favorable para los calix[4]pirroles debido a efectos de conformación (**Figura 14**).

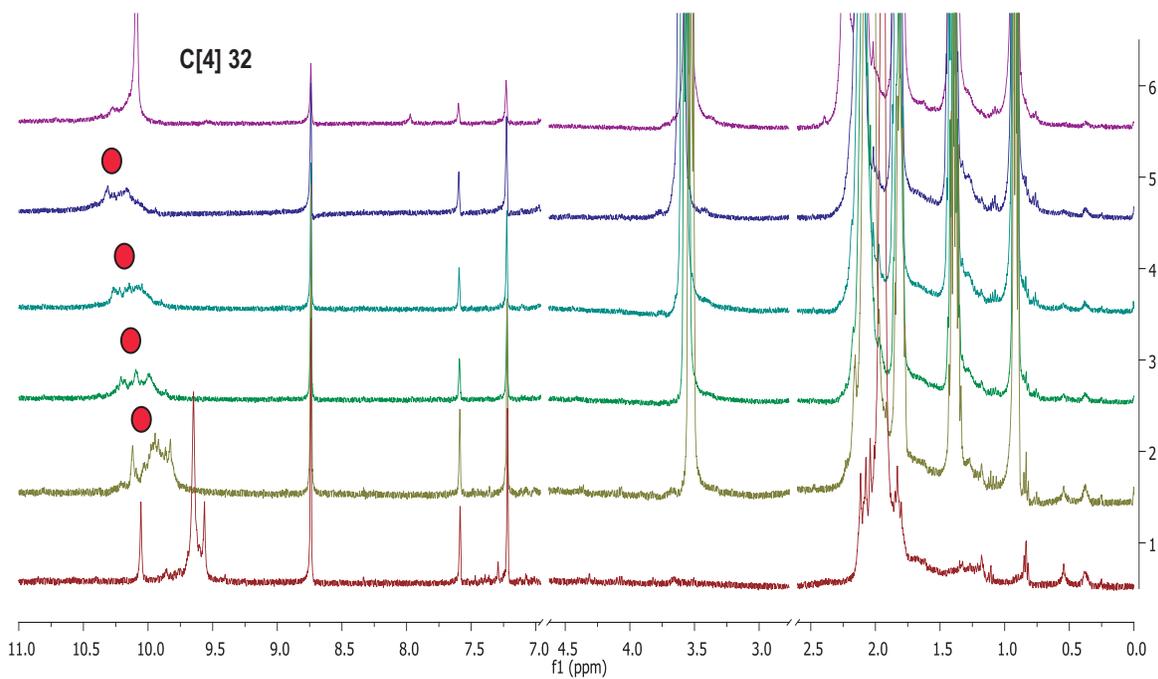


Figura 14. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) para la titulación del compuesto **35** con TBA-Cl en $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$.

5.3.5. TITULACIÓN DEL β -OCTABROMO-MESO-OCTAMETILCALIX[4]PIRROL (32) CON TBA-Cl EN C₅D₅N

Para efectos de comparación con el C[5] **35**, resulta esencial medir la afinidad del C[4] **32** con el ion cloruro en C₅D₅N. La síntesis de este compuesto no representó mayor problema sintético y fue obtenido en base a los reportes descritos en la bibliografía con muy buenos rendimientos (75%).²⁸

Los datos de la titulación del compuesto **32** con TBA-Cl en C₅D₅N por RMN ¹H, se resumen en la **Tabla 9** y los espectros se muestran en la **Figura 15**.

Tabla 9. Desplazamientos químicos de las señales de los protones correspondientes a NH del compuesto **32** respecto a los diferentes equivalentes de TBA-Cl en C₅D₅N.

eq. TBA-Cl	mMol TBA	δ (ppm) NH
0	0	9.12
0.9	8.95	9.87
2.16	21.6	10.11
15.89	158	10.11

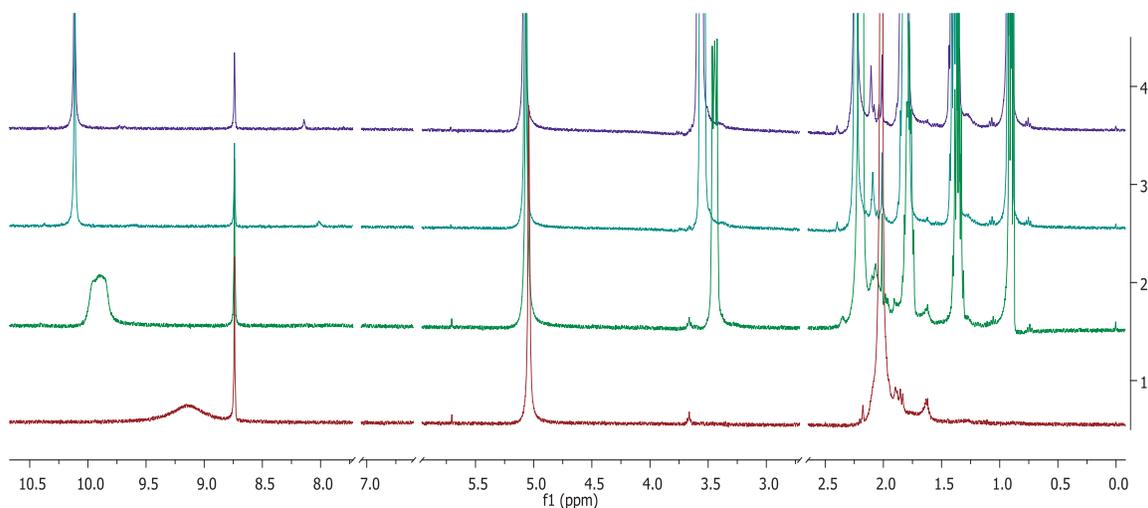


Figura 15. Espectros de RMN¹H para la titulación del compuesto **32** con TBA-I en C₅D₅N.

En la figura anterior se observa que la señal de los protones de los metilos de la posición *meso*, la cual aparece inicialmente en 2.02 ppm, se desplazó ligeramente a campo bajo conforme van aumentando los equivalentes de ión cloruro hasta alcanzar un desplazamiento de 2.24 ppm. Este movimiento fue menor debido a que estos protones no interaccionan de manera directa con el anión, como lo hacen los protones NH del pirrol, pero se ven influidos por la misma formación del complejo que adopta una conformación de cono.

5.4 TITULACIÓN DE LOS CALIXPIRROLES 1 y 32 EN MEZCLA CD_2Cl_2/C_6D_6 DE DISOLVENTES POR RMN 1H .

La capacidad de reconocimiento de los calix[n]pirroles además de variar considerablemente por efecto del disolvente, puede verse afectada a causa de la naturaleza de las especies involucradas en la solución. Durante el desarrollo de este proyecto, dado el efecto de la piridina deuterada, surgió la inquietud de responder cuál es el efecto de un disolvente aromático en la estabilización del calix[n]pirrol reconociendo al anión. Esta premisa llevó al razonamiento de que el contra ión, en estos casos el carbocatión terbutilamonio, también debe estar solvatado y por lo tanto su estabilidad influirá sobre la del complejo calix[n]pirrol-anión. Se realizó una amplia revisión bibliográfica y no se encontró ningún antecedente que indique que se han utilizado mezclas de disolventes para medir las K_a 's salvo los casos en los que la solución se satura con agua que, cabe mencionar modifican considerablemente la K_a por el anión. En este sentido, se siguió la lógica de solvatar el tetrabutil amonio con algún disolvente no polar como el benceno. Nótese que no se busca estabilizar la carga positiva pues ésta seguramente forma parte del "cluster" calix[n]pirrol-anión-catión, sino estabilizar los grupos tetrabutilos de la sal de TBA y los metilos del calix[n]pirrol que quedan expuestos al medio. Por tal motivo resultó interesante evaluar el reconocimiento de aniones en mezclas de cloruro de metileno y benceno como el principio de un posible estudio más amplio a desarrollarse posteriormente.

5.4.1. TITULACIÓN DEL β -OCTABROMO-MESO-OCTAMETILCALIX[4]PIRROL **32** CON TBA-Cl EN CD₂Cl₂/C₆D₆ (9:1)

Los estudios de acomplejamiento se llevaron a cabo por RMN¹H de acuerdo a los métodos utilizados anteriormente. Los datos de desplazamiento químico obtenidos de los espectros de la titulación del compuesto **32** con TBA-Cl en CD₂Cl₂/C₆D₆ (9:1) se resumen en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Desplazamientos químicos de las señales de los protones NH del compuesto **32** respecto a los diferentes equivalentes de TBA-Cl en CD₂Cl₂/C₆D₆ (9:1)

eq. TBA-Cl	mMol TBA	δ (ppm) NH
0	0	7.42
0.16	1.5	7.72
0.37	3.7	7.92
0.44	4.3	8.14
0.62	6.2	8.30
0.93	9.2	8.66
1.16	11.5	8.82
1.44	14.3	8.99
1.71	17.0	9.07
2.06	20.6	9.13
2.75	27.5	9.18
3.77	37.7	9.21
5.0	50	9.22
5.08	50.7	9.24
6.81	68.0	9.25
6.98	69.7	9.25

En la titulación del compuesto **32**, (**Figura 16**); se observó claramente que la señal de los protones NH del pirrol fueron desplazadas hacia campo bajo, desde 7.42 ppm hasta 9.25 ppm conforme se incremento la concentración de TBA-Cl. Se ha descrito la titulación del compuesto **32** en CD_2Cl_2 la cual servirá para hacer una comparación con el calixpirrol **1** (lo cual se discutirá más adelante). A simple vista se aprecia un desplazamiento importante de la señal.

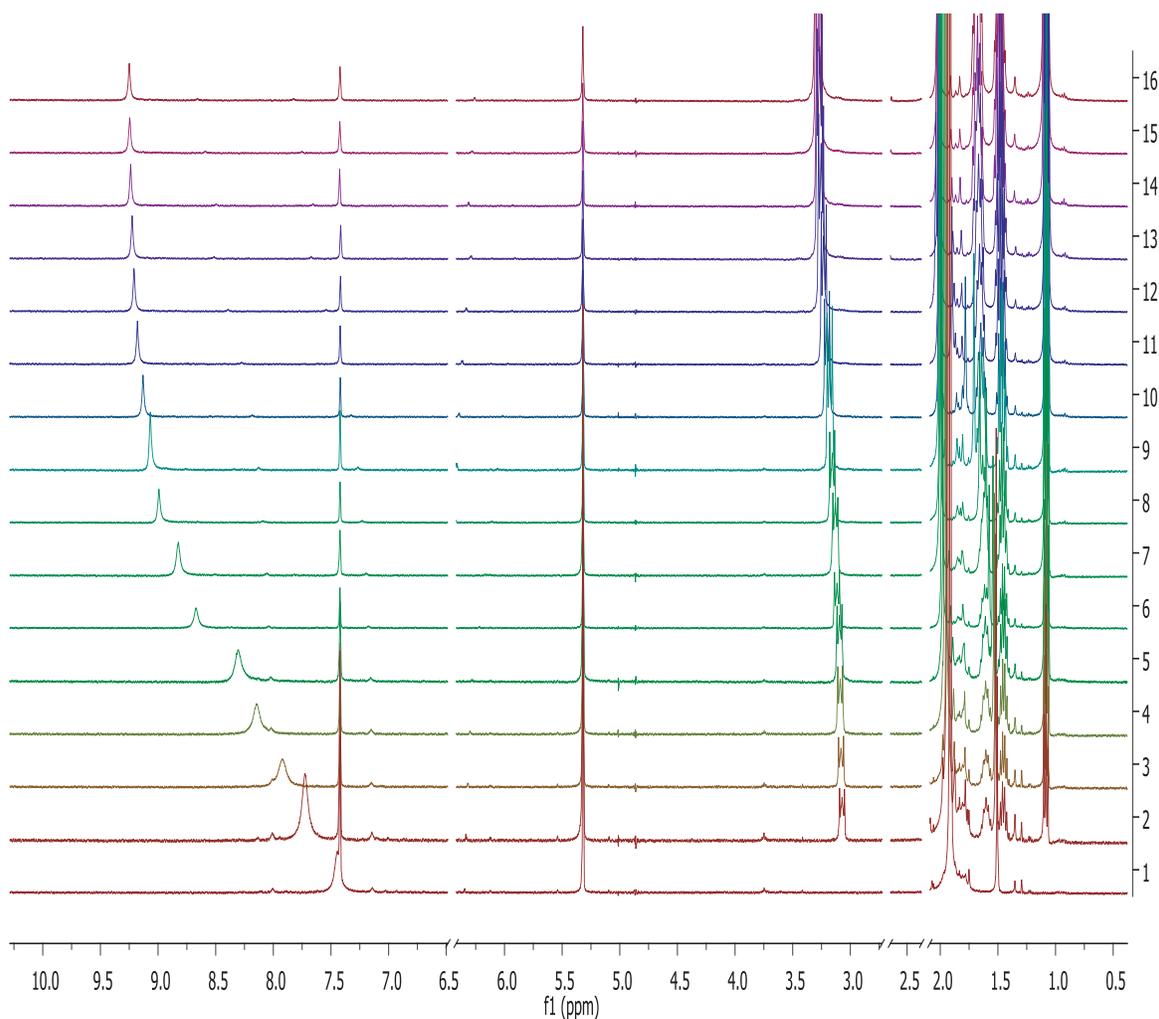


Figura 16. Espectros de RMN^1H para la titulación del compuesto **32** con TBA-Cl en una mezcla $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{C}_6\text{D}_6$ (9:1).

5.4.2. TITULACIÓN DEL MESO-OCTAMETILCALIX[4]PIRROL 1 CON TBA-Cl EN CD₂Cl₂/C₆D₆ (9:1)

Los desplazamientos resultantes de esta titulación se resumen en la **Tabla 11**.

Tabla 11. Desplazamientos químicos de las señales de los protones de NH del compuesto **1** respecto a los diferentes equivalentes de TBA-Cl en CD₂Cl₂/C₆D₆ (9:1)

eq. TBA-Cl	mMol TBA	δ (ppm) NH
0	0	7.12
0.058	0.58	7.32
0.22	2.2	7.75
0.36	3.5	8.08
0.48	4.8	8.31
0.64	6.4	8.65
0.98	9.8	9.18
1.37	13.6	9.57
1.94	19.4	9.97
2.35	23.5	10.15
2.94	29.4	10.34
3.42	34.2	10.44
4.05	40.5	10.54
4.51	45.1	10.59
5.18	51.8	10.66
6.49	64.9	10.73
7.88	78.8	10.81
9.66	96.6	10.86
10.64	106.4	10.89
12.48	124.8	10.91
14.02	140.2	10.94

En esta titulación, se puede apreciar que la señal NH del pirrol se desplazó gradualmente conforme fue aumentando la cantidad de anión a la solución del compuesto **1**. La especie libre se encuentra a 7.12 ppm y su desplazamiento máximo fue de 10.94 ppm a una concentración 140 mMol del anión (**Figura 17**).

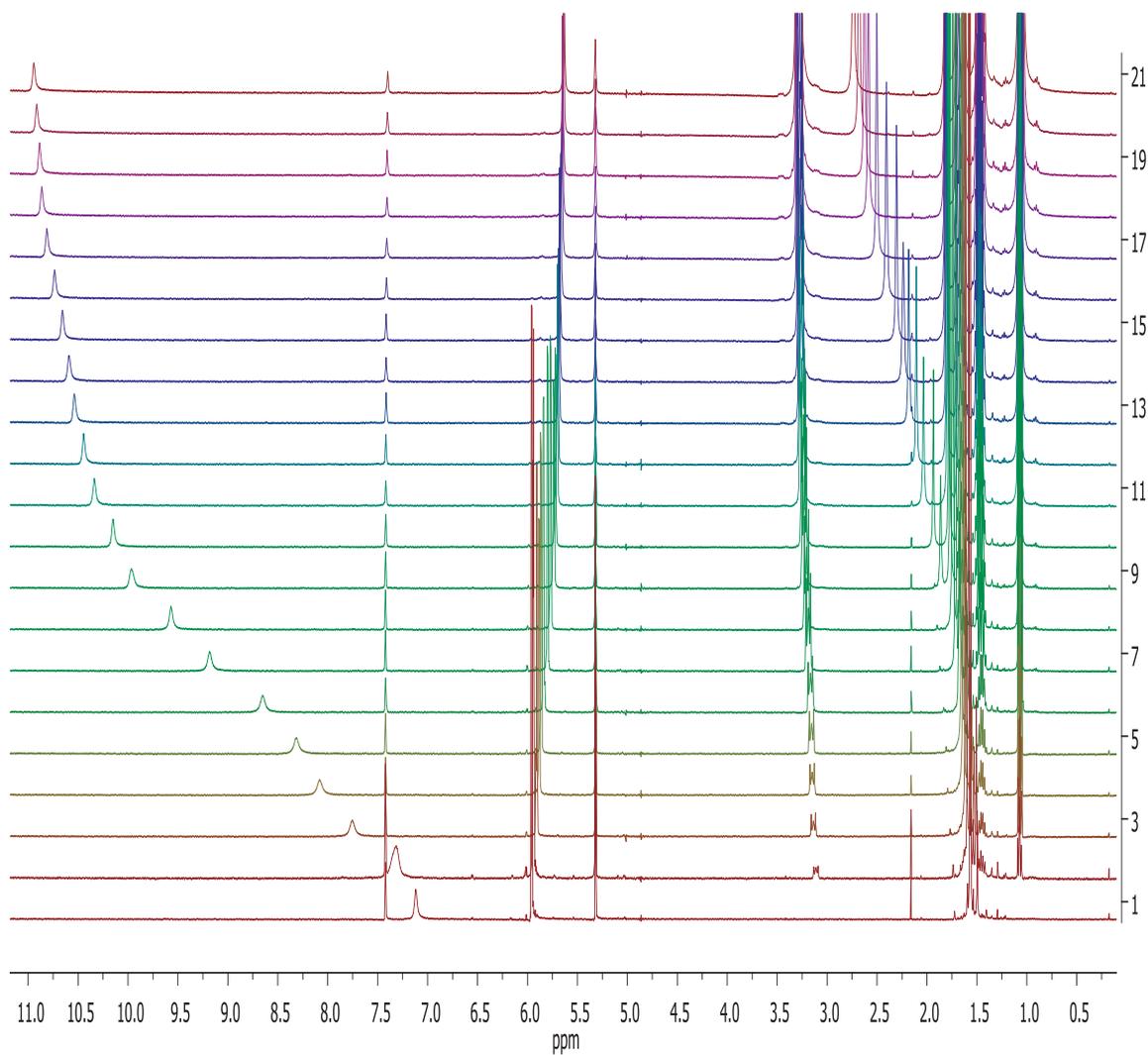


Figura 17. Espectros de RMN¹H (400 MHz) para la titulación del compuesto **1** con TBA-Cl en una mezcla CD₂Cl₂/C₆D₆N (9:1).

Este experimento arrojó resultados no esperados ya que en un inicio se creyó que el desplazamiento de la señal del NH del C[5] había sido superior a cuando se evalúa en CD_2Cl_2 como lo describió Cafeo en 2002.²⁰ Sin embargo, hubo un efecto importante y muy visible; por un lado en los H β del pirrol que aparece como un doblete en 5.95-5.96 ppm se desplazan ligeramente hacia campo alto a 5.63-5.64 ppm conforme se fue incrementando la concentración del anión, probablemente por un efecto anisotrópico del benceno; y por otro lado en los metilos que también sufren un efecto de desprotección bastante considerable.

Se podría especular sobre una explicación del efecto del benceno, sin embargo, resulta muy difícil llegar a una conclusión bien fundamentada con estos dos experimentos. Lo más importante es que se abre un tema de estudio que permitiría explicar muchas dudas de la química supramolecular e incluso algunas de la reactividad que nunca han sido abordadas desde este punto de vista como el comportamiento de los líquidos iónicos que han tomado auge en esta última década. Este proyecto es un ejemplo de cómo tratar de explicar porque las sales de bismuto catalizan la formación de calix[n]pirroles lo cual puede llevar a una molécula novedosa como es el β -decabromo-*meso*-decametilcali [5]pirrol. Así, se espera que esta sea la inspiración en el área de la química supramolecular a otros trabajos.

5.5. DETERMINACIÓN DE LAS K_a PARA LOS COMPUESTOS 32 Y 1.

Con los desplazamientos químicos obtenidos en las titulaciones descritas anteriormente se introdujo cada una de ellas en el programa WinEQNMR2³¹ para obtener las respectivas constantes de asociación (K_a).

El programa es 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.

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

Donde:

β_{mn} = constante de equilibrio.

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

L = concentración del ligando.

m, n = moles de los reactantes.

M_mL_n = concentración del complejo formado.

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

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

Donde:

$\bar{\delta}_{calc}$ = promedio del desplazamiento químico de las especies presentes que contienen al n 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 = valores máximos de m y n respectivamente.

M_mL_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.

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

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

El programa realiza los cálculos para determinar la K_a 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 K_a . Al calcular la K_a de los productos **1** y **32** frente a los aniones se siguieron estos cuatro pasos:

Sección 1 Consta de cinco subsecciones, las cuales consisten en:

- 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. Se determina el desplazamiento químico $\bar{\delta}_{\text{calc}}$ 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 se obtiene por introducir: las tablas de los datos de entrada, valores ajustados de los desplazamientos químicos junto con las constantes de formación y estimados de sus errores. Proporciona los valores de $\bar{\delta}_{\text{calc}}$ que son calculados empleando los valores ajustados de los parámetros. También se produce una tabla de las concentraciones de todas las especies presentes en cada punto experimental en la titulación.

5.5.1. DETERMINACIÓN DE LA K_a DE LOS COMPUESTOS 1 Y 32 POR EL IÓN CLORURO EN CD_2Cl_2

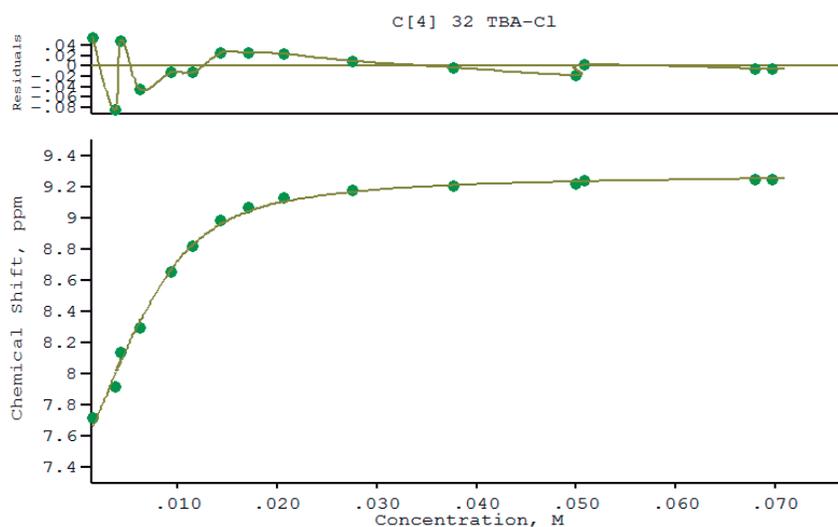
Los resultados obtenidos de las titulaciones fueron computarizados en el programa WinEQNMR2 y produjeron una gráfica de los valores experimentales junto con los valores calculados. Los datos obtenidos se expresan en razón de M^{-1} .

Los resultados para las titulaciones de **1** y **32** con TBA-Cl, se ilustran en las Gráficas 1 y 2 y se resumen en la Tabla 12.

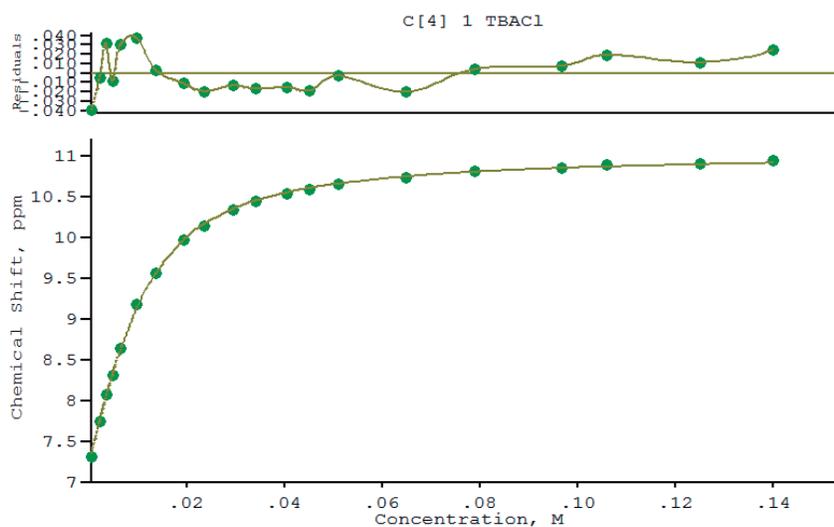
Tabla 12. K_a 's de los compuestos **1** y **32** con TBA-Cl EN CD_2Cl_2/C_6D_6 (9:1).

Compuesto	Sal de TBA	Log K_a	K_a (M^{-1})
1	TBA-Cl	2.32874	213
32	TBA-Cl	2.88467	766

No existe reporte en la literatura de alguna K_a medida en mezclas de disolventes que pueda ser comparada con los datos obtenidos en este trabajo, sin embargo se hizo una comparación con la K_a reportada para el compuesto **1** en CD_2Cl_2 .



Gráfica 1. Isotherma de unión para la K_a de **32** con TBA-Cl en CD_2Cl_2/C_6D_6 (9:1)



Gráfica 2. Isotherma de unión para la K_a de **1** con TBA-Cl en CD_2Cl_2/C_6D_6 (9:1)

De acuerdo a los datos obtenidos se encontró que los disolventes influyen de manera decisiva en el grado de interacción que pueda existir entre la sal y el calix[4]pirrol al producirse efectos de solvatación del catión, pues la K_a para el compuesto **1** fue menor (213 M^{-1}) en $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{C}_6\text{D}_6$ (9:1) que la reportada para el mismo cuando se usa solamente CD_2Cl_2 ($K_a 350 \text{ M}^{-1}$) como disolvente en la titulación. En el caso del compuesto **32** la K_a fue considerablemente menor (766 M^{-1}) en $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{C}_6\text{D}_6$ (9:1) comparado con la obtenida en CD_2Cl_2 ($27\,000 \text{ M}^{-1}$).

La comparación de los resultados obtenidos en este trabajo y los reportados anteriormente por otros autores (**Tabla 13**) indican que no es por el efecto de solvatación de los butilos del TBA ni por la constante dieléctrica del medio (traducida a polaridad) que se esperaba que desestabilizara o estabilizara al catión. El fenómeno es más complejo de lo que se esperaba y más aún si se considera el efecto positivo de la piridina, observado en nuestro grupo de trabajo, que eleva considerablemente las K_a 's o el efecto negativo del agua en CD_2Cl_2 reportado por otros grupos. Aparentemente, el puente de hidrógeno que puede presentarse por la piridina, el agua y el dimetilsulfóxido juegan un papel importante pues eliminando estos ensayos de la **Tabla 15**, se aprecia una aparente correlación positiva con la polaridad.

Para dar una explicación adecuada se requerirá un trabajo más robusto para el cual aquí se han sentado las bases. Se sugiere realizar un estudio QSPR que es análogo a QSAR y en el cual nuestro grupo de trabajo ha desarrollado un gran número de proyectos con resultados favorables.

Tabla 13. Comparación de las K_a 's de los compuestos **1** y **32** en distintos disolventes y su constante dieléctrica ϵ .

Disolvente	ϵ	<i>meso</i> - octametilcalix[4]pirrol 1	β -octabromo- <i>meso</i> - octametilcalix[4]pirrol 32
CD ₃ CN	37.5	220,000	N.D
C ₅ D ₅ N	12.4	123,534	N.D
CD ₃ NO ₂	35.87	24,000	N.D
1,2-C ₂ D ₄ Cl ₂	10.36	15,000	N.D
DMSO-d ₆	46.7	2,200	N.D
CD ₂ Cl ₂ / H ₂ O	>8.93	46	N.D.
CD ₂ Cl ₂	8.93	350	27 000
CD ₂ Cl ₂ / C ₆ D ₆ (9:1)	< 8.93	213	766

6. CONCLUSIONES.

La síntesis del nuevo calix[5]pirrol β sustituido: el β -decabromo-*meso*-decametilcalix[5]pirrol **35**, es posible mediante la reacción de bromación de la mezcla de C4 y C5 seguida de la purificación por cromatografía. Los bromos generan mayor estabilidad estructural al macrociclo con respecto a su análogo no bromado.

Las K_a 's de **35** no pudieron determinarse por RMN ^1H debido a la aparición de varias señales para NH del pirrol y que la interacción con el anión fue con solo un protón. Por lo que se propone la obtención de la K_a mediante espectroscopía UV. Cualitativamente, se pudo apreciar que el orden de afinidad fue $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I} > \text{F}$. Con estos resultados y los descritos en la bibliografía para el compuesto **35** se comprueba la elevada afinidad de los calix[5]pirroles por el cloruro respecto a sus análogos, lo cual los hace potenciales reconocedores específicos de dicho anión.

De la misma forma, tampoco fue posible obtener la K_a del compuesto **35** por el ion cloruro en $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, debido a los efectos de conformación ya mencionados. En comparación con la titulación realizada para este mismo anión en CD_2Cl_2 parece ser que la piridina reduce la capacidad de reconocimiento.

7. PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de RMN¹H se obtuvieron con un equipo Varian Mercury Plus de 200 MHz y/o 400 MHz utilizándose CDCl₃, C₅D₅N y CD₂Cl₂ como disolventes y TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos están reportados en partes por millón.

Los reactivos utilizados fueron de la marca Sigma-Aldrich. El pirrol y las cetonas empleadas no fueron destilados antes de su uso. Las reacciones se hicieron a temperatura ambiente. Las purificaciones fueron realizadas por cromatografía en columna utilizando sílice de 70-230 Mesh marca Aldrich.

7.2. SÍNTESIS DE MESO-DECAMETILCALIX[5]PIRROL (9) Y MESO-PENTAESPIROCICLOHEXILCALIX[5]PIRROL (30).

La síntesis se realizó mediante la metodología descrita por nuestro equipo de trabajo.²¹⁻²² En un matraz balón de 10 mL se colocaron 100 mg de pirrol en 3 mL de la cetona correspondiente, la mezcla se puso en agitación y se agregó 75 mg de Bi(NO₃)₃·5H₂O. Al finalizar el tiempo de reacción (0.5 y 1 h. para los compuestos **1** y **2** respectivamente), el catalizador fue eliminado por filtración, se lavó con CH₂Cl₂ y el filtrado se evaporó a temperatura ambiente. Los componentes del crudo fueron analizados por RMN¹H. Para el compuesto **9**, RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.58 (s, 5H), 5.78-5.79 (d, 10H), 1.47-1.48 (s, 30H). El compuesto **30**, RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.18 (s, 5 H), 5.80 (s, 10 H), 1.862 (s, 20 H), 1.429 (s, 30 H).

7.3. SÍNTESIS DE β -DECABROMO-MESO-OCTAMETILCALIX[5]PIRROL (35) Y β -OCTABROMO-MESO-DECAMETILCALIX[5] PIRROL(32).

Del crudo de reacción obtenido según el procedimiento antes descrito, se colocaron 200 mg, en un matraz balón de 50 mL, en 10 ml de THF. A esta solución se agregó gota a gota, una suspensión de NBS (10 eq) previamente disuelta en un volumen de 10 ml de THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Al finalizar el tiempo de reacción (15 min), el disolvente fue removido al vacío. El crudo obtenido se lavo 2 veces con agua destilada para remover la succinimida generada en la ruta de bromación; por último se hizo un lavado mas con agua caliente (40-60 °C) para remover la NBS que no reaccionó. Los componentes del crudo fueron separados por cromatografía en columna utilizando sílica y como eluyente una mezcla Hex:AcOEt (8:2). La caracterización de los productos **32** y **35** se realizó por RMN¹H (CDCl₃). Para el compuesto **32** RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.34 (s, 4H), 1.85 (s, 24H). El compuesto **35** RMN¹H δ (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.10 (s, 5H), 1.78-1.79 (s, 30 H).

8. BIBLIOGRAFÍA.

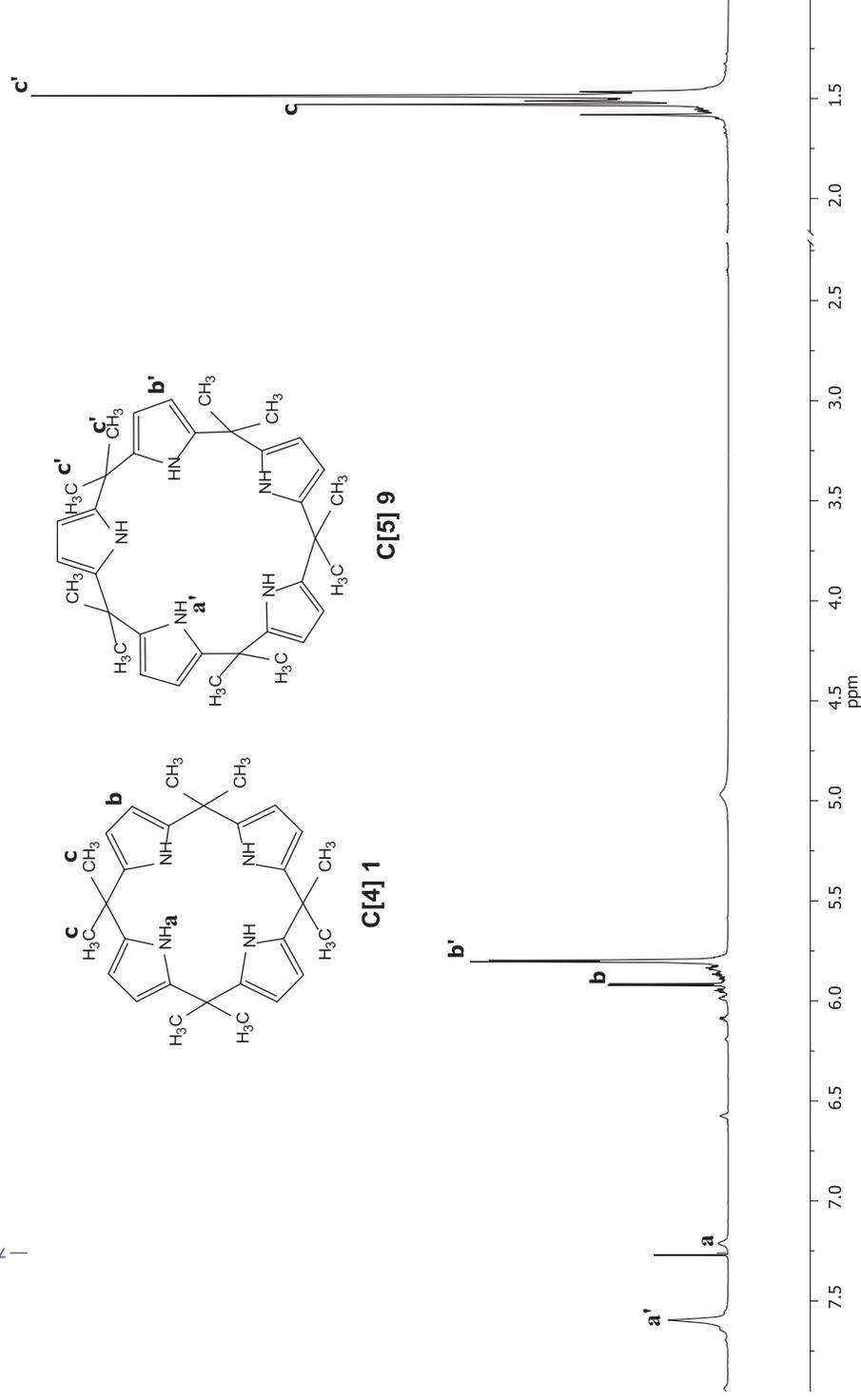
1. Park, K.S.; Jung, S.O.; Lee, S.S.; Kim, J.S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, *21*, 909-912.
2. Ratson, C.L.; Atwood, J.L.; Nicholas, P.J.; Sudria, I.B.N. *Chem. Commun*, **1996**, *11*, 2615-2616.
3. Gale, P. A.; Anzenbacher P. Jr.; Sessler J. L. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *222*, 57–102.
4. Radha Kishan M., Radha Rani, V., Kulkarni, S. J., Raghavan, K. V. *J. Mol Catal A: Chem.* **2005**, *237*, 155–160.
5. Dey, S., K., Sarkar S., *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5851-5854.
6. Mejía-Farfán, I. Contreras-Celedón, C. Avina-Verduzco, J. Chacón-García, L. *Lett Org Chem.* **2008**, *5*, 237–239.
7. Baeyer, A.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 2148-2185.
8. Dennstedt, M.; Zimmerman, J.; *Chem. Ber. Dtsch. Ges.*, **1886**, *19*, 2189-2194.
9. Dennstedt, M.; Zimmerman, J.; *Chem. Ber. Dtsch. Ges.*, **1887**, *20*, 850.
10. Rothemund P. and Gage C. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 3340-3342.
11. Brown, W. H. Hutchinson, B. J. and Mackinnon, M. H. *Can. J. Chem.*, **1971**, *49*, 4017.

12. Jacoby, D.; Floriani, C.; ChiesiVilla, A.; Rizzoli C., *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 220.
13. Jacoby D.; Floriani, C.; ChiesiVilla, A.; Rizzoli, C. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 790.
14. Gale P.A., Sessler J.L., Kral V., Lynch V., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5140.
15. Gale, P.A.; Anzenbacher, P. Jr.; Sessler, J.L. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 225, 57.
16. Sessler, J.L.; Gale, P.A.; In: Kadish, K.M.; Smith, K.M.; Guillard R.; (Eds.), *Phorphyrin Hand Book, Vol. 6, Calixpyrroles: Novel Anion and Neutral Substrate Receptors*, Academic Press, San Diego, CA, **1999**, p.257.
17. Gale, P.A.; Gerge, J. W.; Kral, V.; Mckervey, M. A.; Sessler, J. L.; Walker, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8443-8444.
18. Sessler, J. L.; Anzenbacher, P. Jr.; Shriver J. A.; Jursi'kova'K.; Lynch V. M.; Marquez. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12601-12062.
19. Cafeo, G.; Kohnke, F.H.; La Torre, G. L.; White, A. J. P.; Williams, D.J. *Angew. Chem.* **2000**, 39, 1496-1498.
20. Cafeo, G.; Kohnke, F.H.; Parisi, M.F.; Nascone, R. P.; La Torre, G. L.; White, A. J. P.; Williams, D.J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2695-2697.
21. Chacón-García, L.; Chavez, L.; Cacho, D. R.; Altamirano-Hernández J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, 5, No. 2. DOI:10.3762/bjoc.5.2.

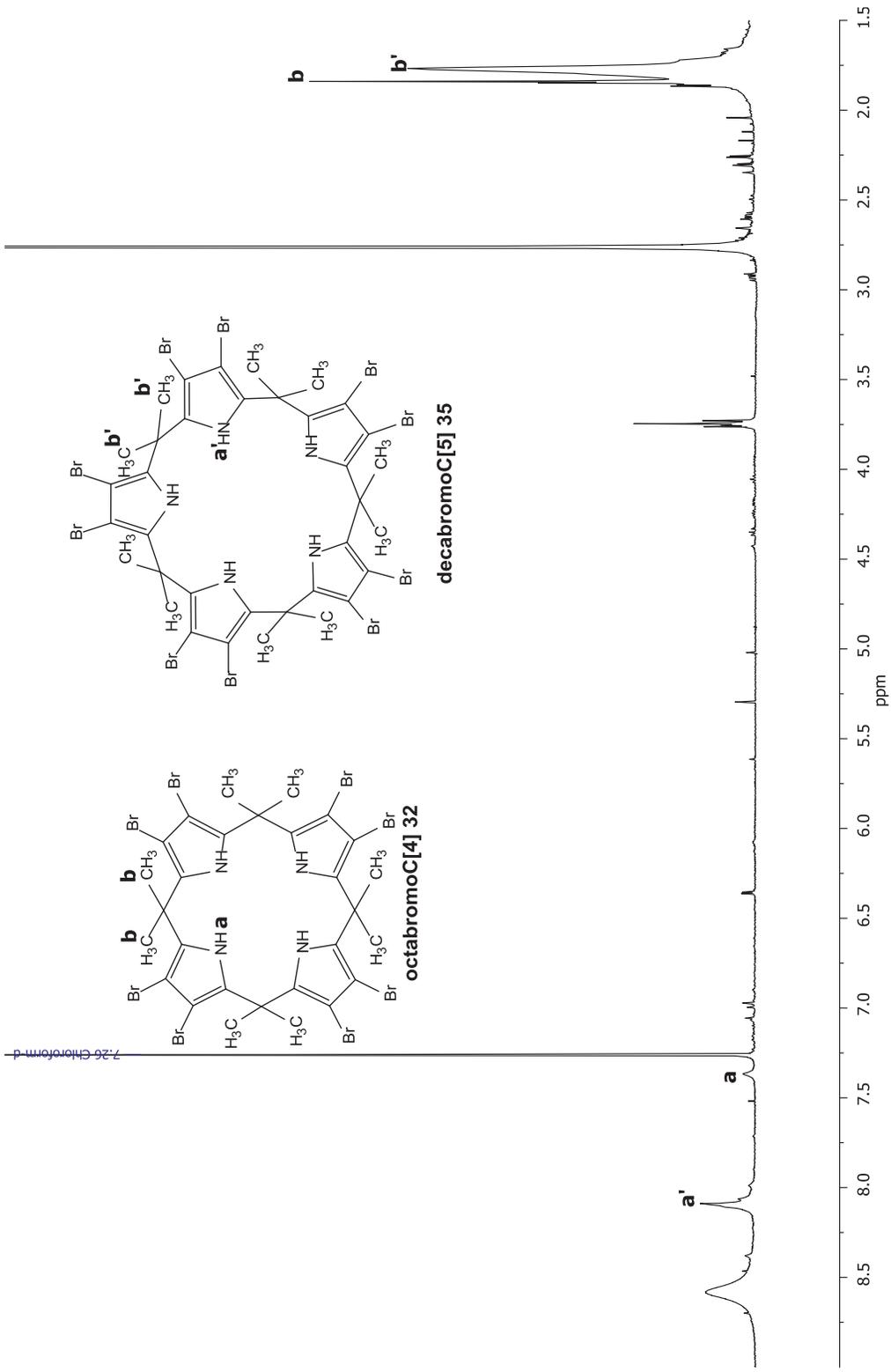
22. Bedolla-Medrano, M.; Chacón-García, L.; Contreras-Celedón, C. Campos-García. *J. Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 136-138
23. Chacón-García, L.; Tapia, M. *Beilstein J. Org. Chem.* (Por publicar)
24. Gale, P. A.; Sessler, J. L.; Král, V. *Chem. Comm.*, **1998**, 1-8.
25. Cafeo, G.; Kohnke, F.H.; La Torre, G. L.; White, A. J. P.; Williams, D.J. *Chem. Comm.* **2000**, 1207-1208. DOI: 10. 1039/b002239j.
26. Anzenbacher, Jr. P.; Jursikova, K.; Lynch, V. M.; Gale, P. A.; Sessler, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11020-11021
27. Rothmund, P.; Gage, C. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3340-3342.
28. Gale, P. A.; Sessler, J. L.; Allen, W. E. N. A. Tvermoes and V. Lynch. *Chem. Commun.*, **1997**, 665.
29. Sessler, J. L. Anzenbacher, J. L.; P. Jr.; Miyaji H.; Jursi'kova' K.; Bleasdale, E. R.; Gale, P. A. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 3471-3478
30. Soumen, D.; Kuntal, P.; Sarkar, S.. *Tetrahedron Letters.* **2008**, *49*, 960-964.
31. Hynes M., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 311-312.

9. ANEXOS

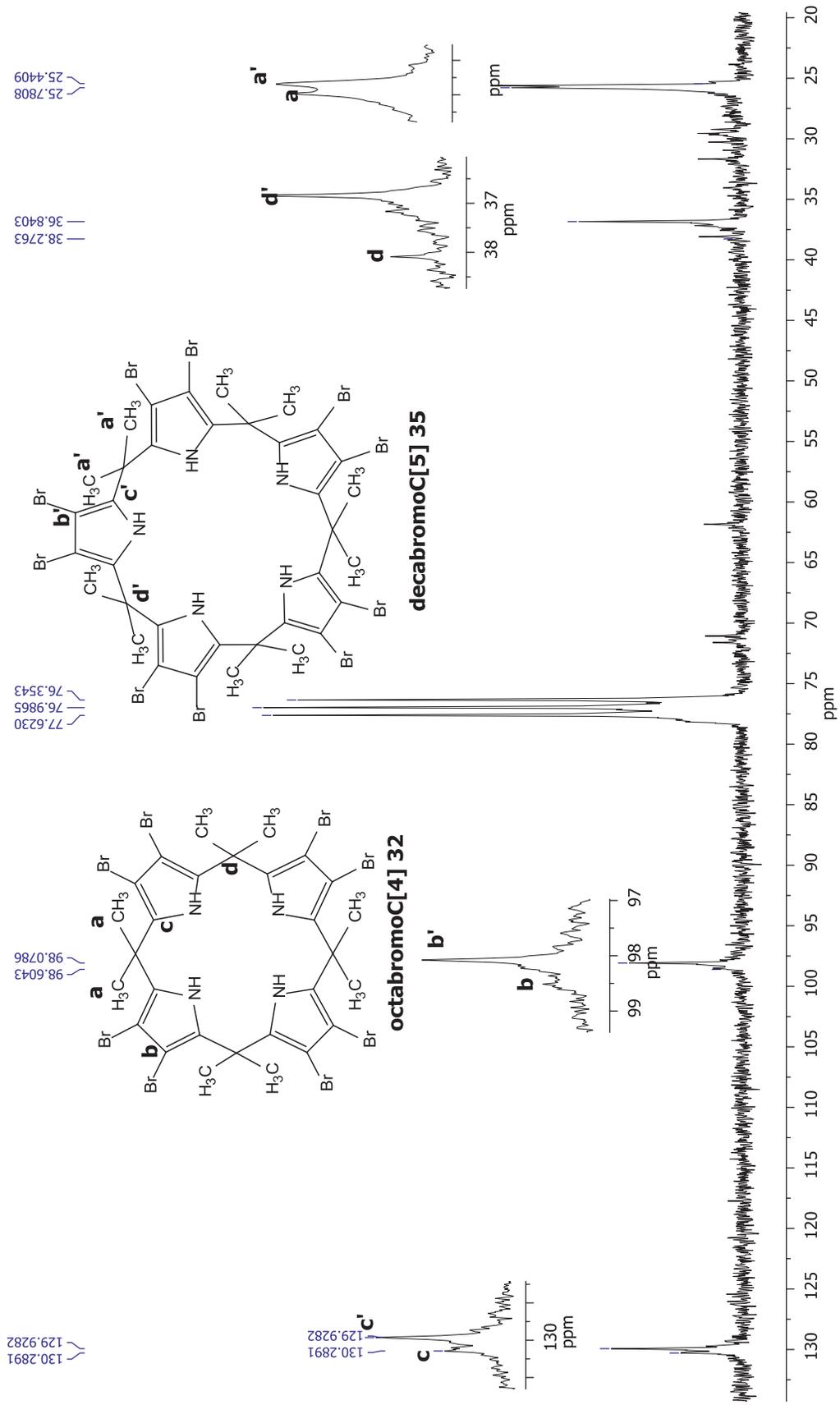
a. ESPECTROSCOPIA



Anexo 1. Espectro de RMN¹H (400 MHz) en CDCl₃ de una mezcla de octametilcalix[4]pirrol **1** y decametilcalix[5]pirrol **9**.



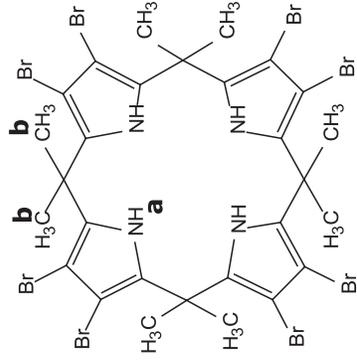
Anexo 2. Espectro de RMN^1H (400 MHz) en CDCl_3 de una mezcla de octabromocalixpirro[4] **32** y decabromocalixpirro[5] **35**.



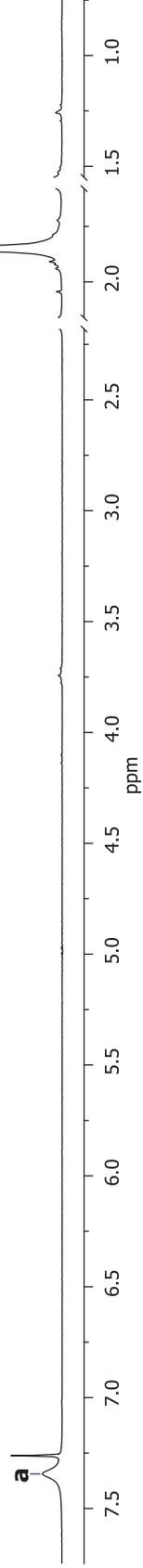
Anexo 3. Espectro de RMN¹³C (100 MHz) en CDCl₃ de una mezcla de octabromocalixpirrolo[4] **32** y decabromocalixpirrolo[5] **35**.

— 7.34

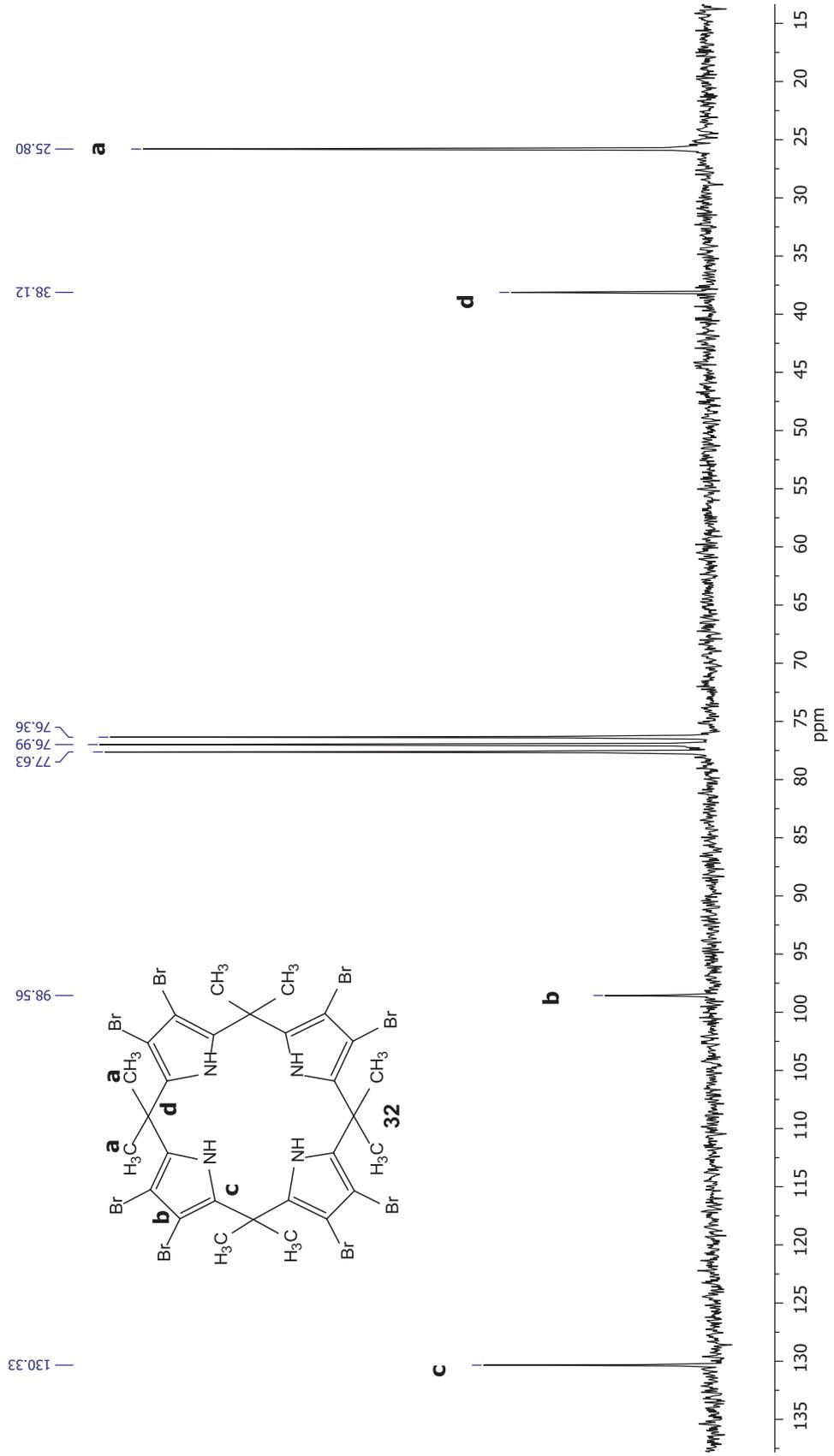
58.1 **b**



32



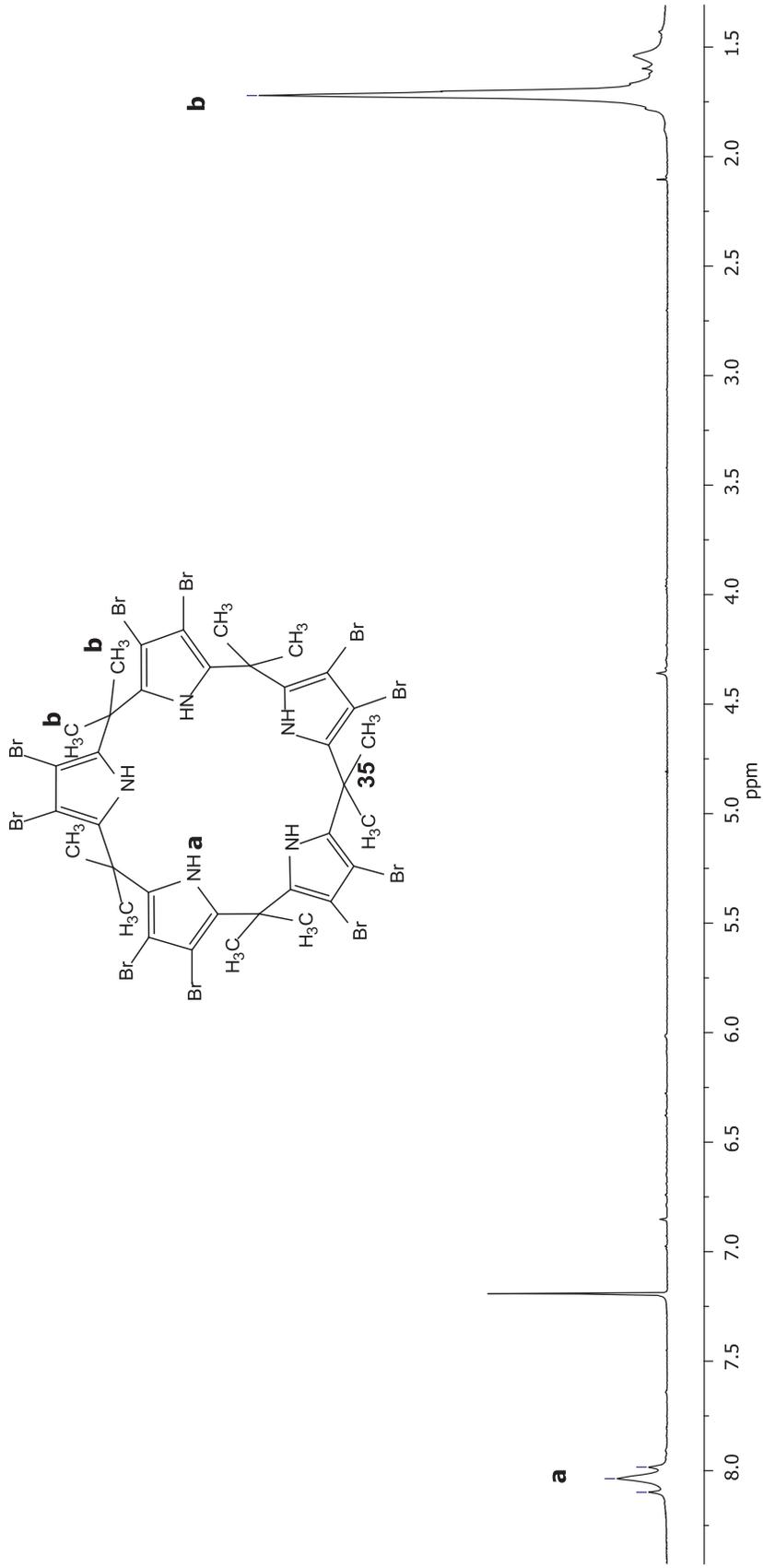
Anexo 4. Espectro de RMN¹H (400 MHz) en CDCl₃ del β-octabromocalix[4]pirrol (**32**).



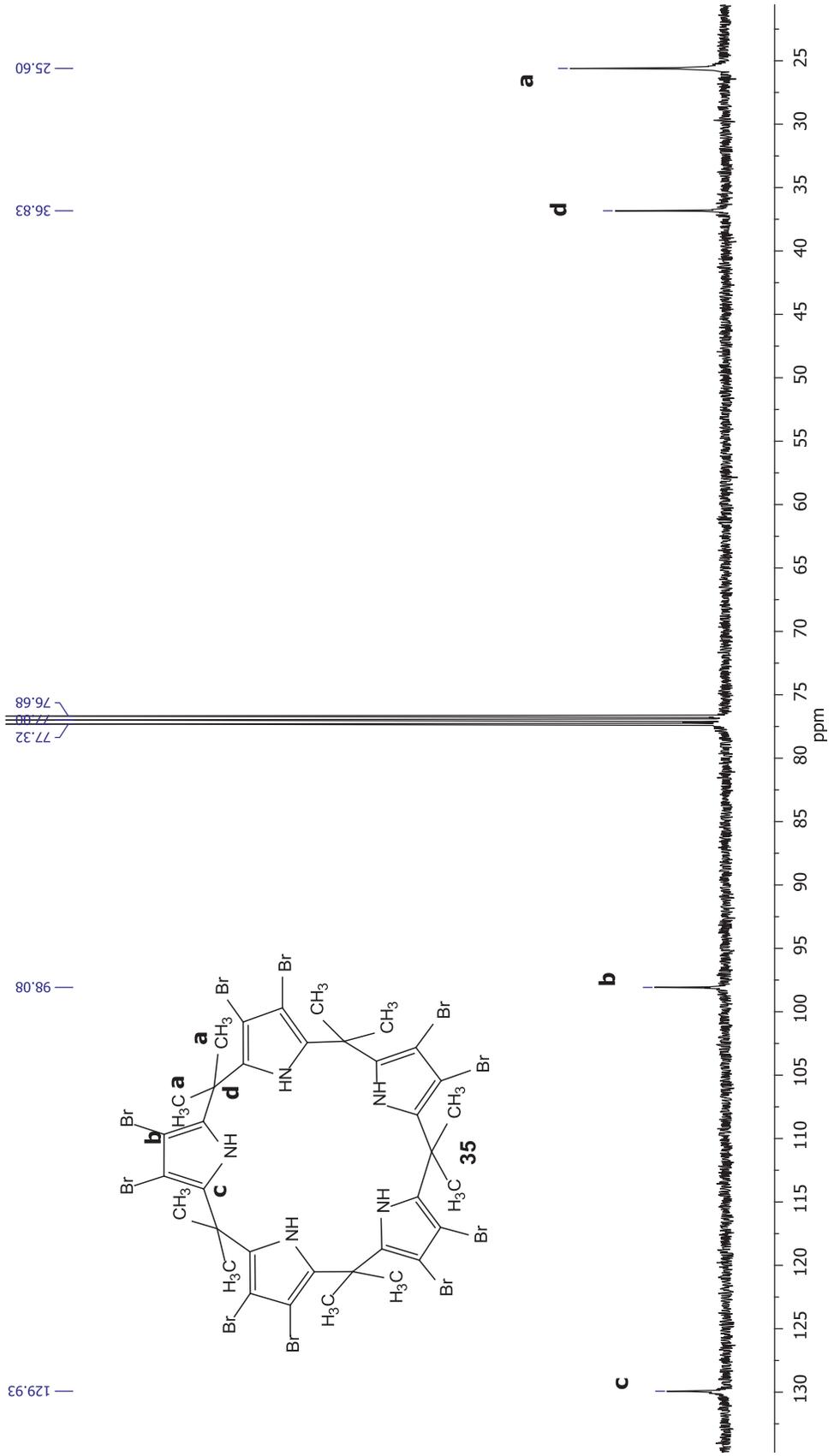
Anexo 5. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del octabromocalixpirrol[4]pirrol **32**.

8.10
8.04
7.98

1.72



Anexo 6. Espectro de RMN¹H (400 MHz) en CDCl₃ del β-decabromocalix[5]pirrol **35**.



Anexo 7. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del decabromocalixpirrol[5]pirrol **35**.

b. DATOS DEL PROGRAMA WINEQMR2

I. Input de datos que genera el programa WinEQNMR2 para determinar la K_a del compuesto 1 por el ión cloruro en CD_2Cl_2/C_6D_6 (9:1)

```

1, 20, 3, 3, -1, 200, 1
  1.000000E-02  1.000000E-04
  CALIX      TBACl      pH
C[4] 1 TBACl
0.10000E-01 0.58000E-03 0.000 0.73200E+01 1.000
0.10000E-01 0.22000E-02 0.000 0.77500E+01 1.000
0.10000E-01 0.35000E-02 0.000 0.80800E+01 1.000
0.10000E-01 0.48000E-02 0.000 0.83100E+01 1.000
0.10000E-01 0.64000E-02 0.000 0.86500E+01 1.000
0.10000E-01 0.98000E-02 0.000 0.91800E+01 1.000
0.10000E-01 0.13600E-01 0.000 0.95700E+01 1.000
0.10000E-01 0.19400E-01 0.000 0.99700E+01 1.000
0.10000E-01 0.23500E-01 0.000 0.10150E+02 1.000
0.10000E-01 0.29400E-01 0.000 0.10340E+02 1.000
0.10000E-01 0.34200E-01 0.000 0.10440E+02 1.000
0.10000E-01 0.40500E-01 0.000 0.10540E+02 1.000
0.10000E-01 0.45100E-01 0.000 0.10590E+02 1.000
0.10000E-01 0.51000E-01 0.000 0.10660E+02 1.000
0.10000E-01 0.64900E-01 0.000 0.10730E+02 1.000
0.10000E-01 0.78800E-01 0.000 0.10810E+02 1.000
0.10000E-01 0.96600E-01 0.000 0.10860E+02 1.000
0.10000E-01 0.10600E+00 0.000 0.10890E+02 1.000
0.10000E-01 0.12500E+00 0.000 0.10910E+02 1.000
0.10000E-01 0.14000E+00 0.000 0.10940E+02 1.000
K1
  0.000E+00 0.100E-01
LIBRE
  0.712E+01 0.100E-01
COMPLEJO
  0.109E+02 0.100E-01
2
2,1
CALIX
TBACl
2
1 1 0 0
1
  1 1 2
1
  1 1 3
1 1
2 1

```

II. Output de datos que genera el programa WinEQNMR2 para determinar la K_a del compuesto 1 por el ión cloruro en CD_2Cl_2/C_6D_6 (9:1)

Calculations by WinEQNMR2 Version 2.00 by Michael J. Hynes
 Program run at 18:47:08 on 05/12/2012

C[4] 1 TBACl

Equilibrium constants are log10 values

NO.	A	PARAMETER	DELTA	ERROR	CONDITION	DESCRIPTION
1	1	2.32874E+00	1.000E-02	1.119E-02	4.603E+00	K1
2	1	7.20955E+00	1.000E-02	1.518E-02	1.835E+00	LIBRE
3	1	1.10475E+01	1.000E-02	1.174E-02	3.220E+00	COMPLEJO

ORMS ERROR = 2.19E-02 MAX ERROR = 3.90E-02 AT OBS.NO. 1
 RESIDUALS SQUARED = 8.13E-03
 RFACTOR = 0.2036 PERCENT

NO.	A	EXPT.	DEL	CALC.	DEL	RESIDUAL	% DEV	WEIGHT	CALIX
TBACl pH									
1	1	7.3200E+00	7.3590E+00	-3.8993E-02	-5.3269E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	5.8000E-04	0.0000E+00
2	1	7.7500E+00	7.7551E+00	-5.1141E-03	-6.5988E-02	1.0000E+00	1.0000E-02	2.2000E-03	0.0000E+00
3	1	8.0800E+00	8.0485E+00	3.1455E-02	3.8930E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	3.5000E-03	0.0000E+00
4	1	8.3100E+00	8.3190E+00	-8.9712E-03	-1.0796E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	4.8000E-03	0.0000E+00
5	1	8.6500E+00	8.6195E+00	3.0540E-02	3.5307E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	6.4000E-03	0.0000E+00
6	1	9.1800E+00	9.1424E+00	3.7617E-02	4.0977E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	9.8000E-03	0.0000E+00
7	1	9.5700E+00	9.5667E+00	3.3493E-03	3.4998E-02	1.0000E+00	1.0000E-02	1.3600E-02	0.0000E+00
8	1	9.9700E+00	9.9812E+00	-1.1217E-02	-1.1251E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	1.9400E-02	0.0000E+00
9	1	1.0150E+01	1.0169E+01	-1.9336E-02	-1.9050E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	2.3500E-02	0.0000E+00
10	1	1.0340E+01	1.0353E+01	-1.3413E-02	-1.2972E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	2.9400E-02	0.0000E+00
11	1	1.0440E+01	1.0457E+01	-1.6805E-02	-1.6096E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	3.4200E-02	0.0000E+00
12	1	1.0540E+01	1.0555E+01	-1.4966E-02	-1.4199E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	4.0500E-02	0.0000E+00
13	1	1.0590E+01	1.0609E+01	-1.8773E-02	-1.7727E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	4.5100E-02	0.0000E+00
14	1	1.0660E+01	1.0663E+01	-3.0212E-03	-2.8342E-02	1.0000E+00	1.0000E-02	5.1000E-02	0.0000E+00

15 1 1.0730E+01 1.0750E+01 -2.0198E-02 -1.8824E-01 1.0000E+00 1.0000E-02
6.4900E-02 0.0000E+00
16 1 1.0810E+01 1.0806E+01 4.3697E-03 4.0423E-02 1.0000E+00 1.0000E-02
7.8800E-02 0.0000E+00
17 1 1.0860E+01 1.0852E+01 7.6723E-03 7.0647E-02 1.0000E+00 1.0000E-02
9.6600E-02 0.0000E+00
18 1 1.0890E+01 1.0871E+01 1.9470E-02 1.7879E-01 1.0000E+00 1.0000E-02
1.0600E-01 0.0000E+00
19 1 1.0910E+01 1.0899E+01 1.1417E-02 1.0465E-01 1.0000E+00 1.0000E-02
1.2500E-01 0.0000E+00
20 1 1.0940E+01 1.0915E+01 2.4736E-02 2.2611E-01 1.0000E+00 1.0000E-02
1.4000E-01 0.0000E+00

TOLERANCE ON SUM OF SQUARES 0.0100
TOLERANCE ON EIGEN VALUES 0.0001
CONVERGANCE AFTER 9 ITERATIONS

III. Input de datos que genera el programa WinEQNMR2 para determinar la K_a del compuesto 32 por el ión cloruro en CD_2Cl_2/C_6D_6 (9:1)

```

1, 15, 3, 3, -1, 200, 1
  1.000000E-02  1.000000E-04
  CALIX      TBACI      pH
C[4] 32 TBA-Cl
0.10000E-01 0.15000E-02 0.000 0.77200E+01 1.000
0.10000E-01 0.37000E-02 0.000 0.79200E+01 1.000
0.10000E-01 0.43000E-02 0.000 0.81400E+01 1.000
0.10000E-01 0.62000E-02 0.000 0.83000E+01 1.000
0.10000E-01 0.93000E-02 0.000 0.86600E+01 1.000
0.10000E-01 0.11500E-01 0.000 0.88200E+01 1.000
0.10000E-01 0.14300E-01 0.000 0.89900E+01 1.000
0.10000E-01 0.17100E-01 0.000 0.90700E+01 1.000
0.10000E-01 0.20600E-01 0.000 0.91300E+01 1.000
0.10000E-01 0.27500E-01 0.000 0.91800E+01 1.000
0.10000E-01 0.37700E-01 0.000 0.92100E+01 1.000
0.10000E-01 0.50000E-01 0.000 0.92200E+01 1.000
0.10000E-01 0.50800E-01 0.000 0.92400E+01 1.000
0.10000E-01 0.68000E-01 0.000 0.92500E+01 1.000
0.10000E-01 0.69700E-01 0.000 0.92500E+01 1.000
K1
  0.000E+00 0.100E-01
LIBRE
  0.742E+01 0.100E-01
COMPLEJO
  0.925E+01 0.100E-01
2
2,1
CALIX
TBACI
2
1 1 0 0
1
  1 1 2
1
  1 1 3
1 1
2 1

```

IV. Output de datos que genera el programa WinEQNMR2 para determinar la K_a del compuesto 32 por el ión cloruro en CD_2Cl_2/C_6D_6 (9:1)

C[4] 32 TBA-Cl

Equilibrium constants are log10 values

NO.	A	PARAMETER	DELTA	ERROR	CONDITION	DESCRIPTION
1	1	2.88467E+00	1.000E-02	5.963E-02	3.841E+00	K1
2	1	7.42182E+00	1.000E-02	3.230E-02	1.573E+00	LIBRE
3	1	9.29517E+00	1.000E-02	2.132E-02	2.982E+00	COMPLEJO

ORMS ERROR = 3.77E-02 MAX ERROR = 8.43E-02 AT OBS.NO. 2

RESIDUALS SQUARED = 1.70E-02

RFACTOR = 0.3819 PERCENT

NO.	A	EXPT.	DEL	CALC.	DEL	RESIDUAL	% DEV	WEIGHT	CALIX
TBACl		pH							
1	1	7.7200E+00	7.6659E+00	5.4080E-02	7.0052E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	1.5000E-03	0.0000E+00
2	1	7.9200E+00	8.0043E+00	-8.4252E-02	-1.0638E+00	1.0000E+00	1.0000E-02	3.7000E-03	0.0000E+00
3	1	8.1400E+00	8.0910E+00	4.8981E-02	6.0173E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	4.3000E-03	0.0000E+00
4	1	8.3000E+00	8.3451E+00	-4.5106E-02	-5.4344E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	6.2000E-03	0.0000E+00
5	1	8.6600E+00	8.6722E+00	-1.2212E-02	-1.4101E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	9.3000E-03	0.0000E+00
6	1	8.8200E+00	8.8329E+00	-1.2863E-02	-1.4584E-01	1.0000E+00	1.0000E-02	1.1500E-02	0.0000E+00

7 1 8.9900E+00 8.9646E+00 2.5377E-02 2.8228E-01 1.0000E+00 1.0000E-
 02 1.4300E-02 0.0000E+00
 8 1 9.0700E+00 9.0452E+00 2.4784E-02 2.7325E-01 1.0000E+00 1.0000E-
 02 1.7100E-02 0.0000E+00
 9 1 9.1300E+00 9.1068E+00 2.3185E-02 2.5394E-01 1.0000E+00 1.0000E-
 02 2.0600E-02 0.0000E+00
 10 1 9.1800E+00 9.1706E+00 9.4299E-03 1.0272E-01 1.0000E+00 1.0000E-
 02 2.7500E-02 0.0000E+00
 11 1 9.2100E+00 9.2131E+00 -3.0966E-03 -3.3622E-02 1.0000E+00 1.0000E-
 02 3.7700E-02 0.0000E+00
 12 1 9.2200E+00 9.2373E+00 -1.7294E-02 -1.8757E-01 1.0000E+00 1.0000E-
 02 5.0000E-02 0.0000E+00
 13 1 9.2400E+00 9.2384E+00 1.6413E-03 1.7763E-02 1.0000E+00 1.0000E-
 02 5.0800E-02 0.0000E+00
 14 1 9.2500E+00 9.2550E+00 -4.9925E-03 -5.3973E-02 1.0000E+00 1.0000E-
 02 6.8000E-02 0.0000E+00
 15 1 9.2500E+00 9.2561E+00 -6.0806E-03 -6.5737E-02 1.0000E+00 1.0000E-
 02 6.9700E-02 0.0000E+00

TOLERANCE ON SUM OF SQUARES 0.0100

TOLERANCE ON EIGEN VALUES 0.0001

CONVERGANCE AFTER 12 ITERATIONS