



Departamento de Química Física

Centro Singular de Investigación en Química Biológica y Materiales Moleculares

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

**COMPLEJOS SUPRAMOLECULARES
DERIVADOS DE CUCURBIT[7]URILOS Y DE
CALIX[4]ARENOS ANFIFÍLICOS**

Márcia Isabel Duarte Pessêgo

Santiago de Compostela, Mayo de 2014





D. Luís García Ríó

Profesor Catedrático de Química Física de la Universidad de Santiago de Compostela

D. José António de Sousa Moreira

Profesor Auxiliar do Departamento de Química e Farmácia da Universidade do Algarve

CERTIFICAN

Que el trabajo descrito en esta memoria con el título “Complejos supramoleculares derivados de Cucurbit[7]urilos y de Calix[4]arenos anfífilicos” presentado por Dña. Márcia Isabel Duarte Pessêgo, Graduada en Química, para optar al Grado de Doctora en Química, ha sido realizado bajo su dirección en el Departamento de Química Física de la Universidad de Santiago de Compostela.

Para que así conste firman la presente en Santiago de Compostela a

8 de Mayo de 2014

Luís García Ríó

José António de Sousa Moreira



Agradecimientos

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a los profesores Luís García Río y José António Moreira. Ao José Moreira por me ter incentivado a embarcar nesta aventura. A Luís García Río por haber conducido el “barco” hasta buen puerto.

Gostaria de agradecer à Fundação para a Ciência e Tecnologia pelo apoio concedido através de uma bolsa de Doutoramento (SFRH/BD/60911/2009), financiada pelo POPH – QREN – Tipologia 4.1 – Formação Avançada, participado pelo Fundo Social Europeu e por fundos nacionais MCTES.

Ao professor José Paulo Silva, do Departamento de Química e Farmácia da Universidade do Algarve, agradeço toda ajuda prestada na realização e interpretação dos espectros ESI.

Al professor Angel Piñeiro, de la Facultad de Física de la Universidad de Santiago de Compostela, por los ajustes de datos de ITC.

Agradezco a la profesora M^a del Carmen Muñiz, de la Facultad de Matemáticas de la Universidad de Santiago de Compostela, por hacer fácil las matemáticas.

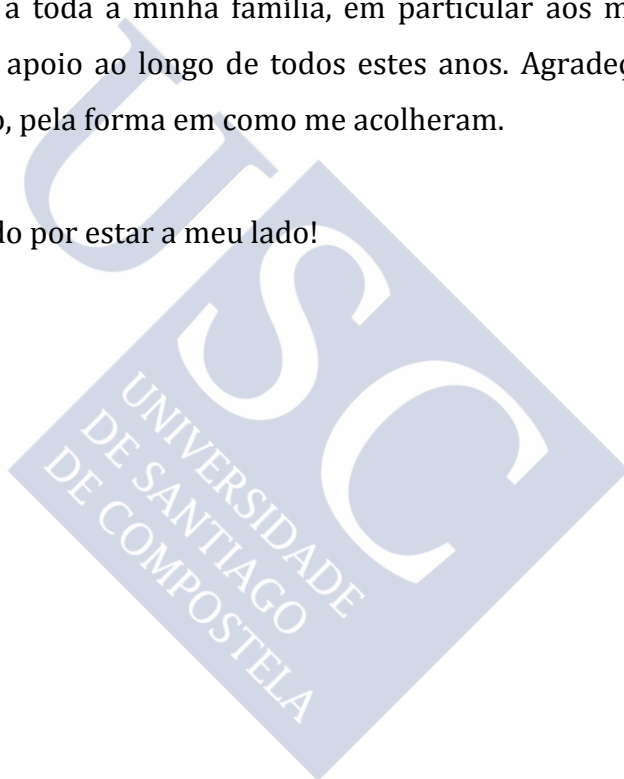
Al Dr. Manuel Martin Pastor, responsable de la unidad de RMN (CACTUS) de la Universidad de Santiago de Compostela, agradezco por la paciencia y ayuda prestada en la realización e interpretación de los espectros de RMN.

A mis compañeros de laboratorio: Borja, María Figueira, Mari Luz, María Mendéz, Merce, Miguel, Nuno, Pedro, Pepita, Serxio, Susana y Vítor, con quien tuve el placer de convivir, agradezco toda la ayuda prestada y por hacer más agradable el tiempo pasado en en laboratorio.

À “família” que deixei na Universidade do Algarve: Américo Lemos, Ana Costa, André Lopes, David Pereira, João Lorenço, José Moreira, Rubén Almeida e Sónia Figueiredo, obrigado pela vossa amizade.

Quero agradecer a toda a minha família, em particular aos meus pais e à minha irmã, por todo o apoio ao longo de todos estes anos. Agradeço também à família Ferreira Faustino, pela forma em como me acolheram.

A ti Hélio, obrigado por estar a meu lado!



UNIÃO EUROPEIA
Fundo Social Europeu

Índice General

PRESENTACIÓN	1
1 INTRODUCCIÓN.....	5
1.1 DEFINICIÓN DE QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	5
1.2 COMPLEJOS <i>HOST:GUEST</i> SUPRAMOLECULARES	6
1.3 QUÍMICA DE LA FAMILIA DE LOS CUCURBIT[<i>N</i>]URILOS	8
1.3.1 <i>Síntesis y propiedades físico-químicas de los CBn</i>	8
1.3.2 <i>Química host:guest de los CBn</i>	12
1.3.2.1 Mecanismo de formación de complejos host:guest	14
1.3.2.2 Propiedades host:guest de los homólogos de CBn	15
1.3.2.3 Diferencias estructurales en función del tamaño del CBn	20
2 INFLUENCIA DEL CUCURBIT[7]URILO EN EL PROCESO DE MICELIZACIÓN DE SURFACTANTES CATIONICOS.....	23
2.1 INTRODUCCIÓN.....	23
2.2 SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	25
2.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	27
2.3.1 <i>Solvólisis del MBSC en presencia del CB7</i>	27
2.3.2 <i>Solvólisis del MBSC en presencia de micelas catiónicas</i>	29
2.3.3 <i>Solvólisis del MBSC en presencia del sistema mixto CB7/surfactante</i>	31
2.3.3.1 Descripción cualitativa	32
2.3.3.2 Constantes de equilibrio de C_nTA^+ con CB7 y comparación con β -CD.....	33
2.3.3.3 Influencia del CB7 en la concentración micelar crítica.....	35
2.3.3.4 ¿Existe interacción entre el CB7 y las micelas catiónicas?	36
2.3.3.5 Descripción cuantitativa.....	39
2.3.3.6 Variación de la concentración del CB7 libre con la longitud de la cadena del surfactante	43
2.4 CONCLUSIÓN.....	44
3 FORMACIÓN DE COMPLEJOS <i>HOST:GUEST</i> ENTRE EL CUCURBIT[7]URILO Y SURFACTANTES CATIONICOS.....	47
3.1 ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA LONGITUD DE LA CADENA ALQUÍLICA DEL SURFACTANTE	47
3.1.1 <i>Introducción</i>	47
3.1.2 <i>Sección Experimental</i>	49
3.1.3 <i>Resultados y Discusión</i>	51

3.1.3.1	Determinación de las constantes de equilibrio entre el CB7 y los surfactantes catiónicos	51
3.1.3.2	Caracterización estructural de los complejos host:guest entre CB7 y C _n TA ⁺	58
3.1.4	<i>Conclusión</i>	82
3.2	ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL GRUPO CABEZA DEL SURFACTANTE	83
3.2.1	<i>Introducción</i>	83
3.2.2	<i>Sección Experimental</i>	85
3.2.3	<i>Resultados y Discusión</i>	87
3.2.3.1	Ionización por Electro spray (ESI-MS)	87
3.2.3.2	Determinación de las constantes de equilibrio	90
3.2.3.3	Análisis de los espectros de ¹ H RMN	94
3.2.4	<i>Conclusión</i>	97
4	FORMACIÓN DE [3]PSEUDOROTAXANOS ENTRE EL CB7 Y SURFACTANTES BOLAFORM	99
4.1	INTRODUCCIÓN	99
4.2	SECCIÓN EXPERIMENTAL	102
4.3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	104
4.3.1	<i>Determinación de la constantes de equilibrio entre el CB7 y los Bn</i>	104
4.3.2	<i>Caracterización estructural de los complejos formados entre el CB7 y los Bn</i>	107
4.3.2.1	Difusimetría de RMN	107
4.3.2.2	Análisis de los espectros de ¹ H RMN	110
4.3.2.3	Medidas cinéticas	116
4.4	CONCLUSIÓN	124
5	ISOMERIZACIÓN TRANS-CIS INDUCIDA POR COMPLEJACIÓN CON EL CB7	125
5.1	INTRODUCCIÓN	125
5.2	SECCIÓN EXPERIMENTAL	127
5.3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	128
5.3.1	<i>Efecto del CB7 en el pK_a del DSMI⁺</i>	128
5.3.2	<i>Complejación del CB7 con el DSMI²⁺ a pH = 1</i>	131
5.3.2.1	Análisis espectral de ¹ H RMN	131
5.3.2.2	Determinación de las constantes de equilibrio	136
5.3.3	<i>Complejación del CB7 con el DSMI⁺ a pH=11</i>	137
5.4	CONCLUSIÓN	140
6	REACCIONES DE SOLVÓLISIS DE CLORUROS DE BENZOILO CATALIZADAS POR CUCURBIT[7]URILO Y CICLODEXTRINAS	141
6.1	INTRODUCCIÓN	141
6.2	SECCIÓN EXPERIMENTAL	144
6.3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	144
6.3.1	<i>Solvólisis del 1-bromoadamantano</i>	146

6.3.2	<i>Solvólisis de cloruros de benzoilo</i>	148
6.3.2.1	Efecto inhibitorio del CB7 en la solvólisis de cloruros de benzoilo	149
6.3.2.2	Efecto catalítico del CB7 en la solvólisis de cloruros de benzoilo	154
6.3.2.3	Mecanismo de solvólisis de cloruros de benzoilo en presencia de CB7	160
6.4	CONCLUSIÓN.....	161
7	INTERACCIÓN ENTRE EL CUCURBIT[7]URIL Y CALIX[4]ARENO ANFIFÍLICO CATIONICO	163
7.1	INTRODUCCIÓN.....	163
7.2	SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	165
7.3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	169
7.3.1	<i>Determinación de la concentración micelar crítica</i>	169
7.3.2	<i>Interacción entre el CB7 y el TMAC4TP</i>	171
7.3.2.1	Determinación de la estequiometría de los complejos entre el TMAC4TP y el CB7	171
7.3.2.2	Caracterización estructural de los complejos host:guest entre en el CB7 y el TMAC4TP	182
7.3.2.3	Estabilidad de los complejos entre el CB7 y el TMAC4TP	186
7.3.3	<i>Interacción entre el CB7 y el TMAC4TH</i>	187
7.3.3.1	Determinación de las constantes de equilibrio entre el CB7 y el TMAC4TH	188
7.3.3.2	Influencia del CB7 en la concentración micelar crítica del TMAC4TH	190
7.4	CONCLUSIÓN.....	193
8	FORMACIÓN DE HETERO CÁPSULAS A PARTIR DE INTERACCIONES IÓNICAS	195
8.1	INTRODUCCIÓN.....	195
8.2	SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	197
8.3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	199
8.3.1	<i>Identificación y determinación de la estequiometría de la hetero cápsula formada entre el TMAC4TP y SBE-β-CD</i>	200
8.3.1.1	Ionización por Electro spray (ESI-MS)	200
8.3.1.2	Estudios de Conductividad	203
8.3.1.3	Análisis de los espectros de ^1H RMN	205
8.3.2	<i>Caracterización estructural de la cápsula</i>	210
8.3.2.1	^1H ROESY	210
8.3.2.2	Medidas de STD	212
8.3.3	<i>Encapsulación del 1,8-ANS</i>	214
8.3.4	<i>Conclusión</i>	217



Presentación

La presente tesis se enmarca dentro de una de las líneas básicas de la química supramolecular, el reconocimiento molecular, es decir la formación de complejos *host:guest*. En concreto, hemos estudiado la influencia de las propiedades estructurales de distintas moléculas anfitrionas (*host*), para formar complejos de inclusión con moléculas huésped (*guest*), en su eficacia para acelerar reacciones orgánicas y para autoasociarse e inducir la formación de agregados coloidales.

En el primer capítulo se describen algunos conceptos básicos asociados a la formación de complejos de inclusión, así como las principales propiedades estructurales de los Cucurbit[*n*]urilos (CB*n*).

El capítulo 2 se centra en un estudio comparativo de la formación de complejos *host:guest* entre la β -ciclodextrina (β -CD) o el Cucurbit[7]urilo (CB7) con surfactantes catiónicos. Merece un especial énfasis el análisis de como la presencia de CB7 influye en los procesos de autoasociación del surfactante. Los surfactantes seleccionados, del tipo alquiltrimetilamonio (C_nTA^+), permiten variar la longitud de la cadena alquílica entre 6 y 18 átomos de carbono.

En el caso de la β -CD se observa una clara dependencia entre la magnitud de las constantes de equilibrio de formación del complejo *host:guest* y el carácter hidrofóbico del surfactante. Sin embargo, contrariamente a lo esperado, los valores de las constantes de equilibrio entre el CB7 y los C_nTA^+ resultaron ser independientes de la longitud de la cadena alquílica del surfactante. Los valores obtenidos con CB7 son significativamente más altos que los obtenidos en presencia de β -CD, esta diferencia se puede explicar como consecuencia de interacciones

electrostáticas entre surfactante y los portales del CB7. Los resultados obtenidos confirman la ausencia de interacción entre el CB7 y los agregados micelares. Asimismo se ha verificado que, en equilibrio con las micelas de surfactante existe un pequeño porcentaje de CB7 libre, que aumenta con el aumento del carácter hidrofóbico del surfactante.

En el capítulo 3 se profundiza en un estudio de la identificación y caracterización de los complejos *host:guest* entre el CB7 y surfactantes catiónicos, en ausencia de agregados micelares. Se estudió la influencia de la longitud de la cadena alquílica, además de la influencia del grupo cabeza del surfactante. En el estudio de la influencia de la cadena alquílica, detectamos la formación de complejos 1:1 y 2:1 para C_nTA^+ con $n \geq 12$ átomos de carbono. Los resultados obtenidos nos han permitido proponer que en el complejo 2:1 ambos *hosts* interactúan con el grupo trimetilamonio del surfactante. Los valores de las constantes de equilibrio de formación de los complejos 1:1 revelaron ser independientes de la longitud de la cadena del surfactante, mientras que en el complejo 2:1 existe una relación entre la magnitud de $K_{2:1}$ y el carácter hidrofóbico del surfactante.

En el estudio de la influencia del grupo cabeza del surfactante (trimetil, trietil y tripropil) se detectaron igualmente complejos 1:1 y 2:1, sin embargo las estructuras y constantes de equilibrio de estos complejos depende del grupo de cabeza del surfactante. En términos de constantes de equilibrio, $K_{1:1}$ disminuye con el aumento de la longitud de la cadena alquílica de los sustituyentes del grupo cabeza del surfactante, mientras que $K_{2:1}$ es independiente de la naturaleza del grupo cabeza del surfactante. En términos de estructura, el $C_{14}TMA^+$ y el $C_{14}TPA^+$ forman complejos de inclusión 1:1 con el CB7 cerca del grupo cabeza del surfactante, al tiempo que en el complejo 2:1 ambas moléculas de CB7 interactúan con la parte catiónica del *guest*. Sin embargo, en el caso del $C_{14}TEA^+$ en el complejo 1:1, la parte catiónica del surfactante se encuentra en el interior de la cavidad del CB7, mientras que en el complejo 2:1 la segunda molécula de CB7 alberga en su cavidad el extremo de la cadena alquílica del surfactante.

En el capítulo 4, se demuestra que con el uso de surfactantes bolaform (Bn) con $n \geq 14$ se obtienen estructuras del tipo [3]pseudorotaxanos, donde ambos CB7 comparten el espaciador del surfactante. En el caso del B12, la repulsión electrostática entre los grupos carbonilo de las moléculas de CB7, dificulta la

inserción de otra molécula de CB7 en la cadena alquílica del surfactante, originando una estructura mixta formada por un [2]pseudorotaxano y un complejo externo, es decir se observa tanto un complejo interno como externo en la estructura del complejo 2:1.

El capítulo 5 describe el proceso de complejación entre el CB7 y una molécula ampliamente utilizada como sonda fluorescente (DSMI) cargada positivamente. En este estudio se observa que en presencia de exceso de CB7 se detecta la formación del isómero *cis*-DSMI²⁺, lo que sugiere la isomerización del sustrato de *trans* a *cis* cuando se forma un complejo con una segunda molécula de CB7, sin necesidad de irradiación fotoquímica.

En el capítulo 6 se realiza un estudio cinético de reacciones de solvólisis de cloruros de benzoilo en presencia de CB7 y de un derivado metilado de la CD (DM- β -CD). El proceso de solvólisis de cloruros de benzoilo sustituidos con grupos electroattractores, mecanismo asociativo, está catalizado en presencia de DM- β -CD y es inhibido por CB7. Este comportamiento es consecuencia de la participación de los grupos hidroxilo primarios de la ciclodextrina en la reacción. Por otro lado, la solvólisis de cloruros de benzoilo con sustituyentes electrodonadores (mecanismo disociativo), está catalizada por CB7 y es inhibida por DM- β -CD. Este comportamiento es consecuencia de baja capacidad de ambas cavidades para solvatar el grupo saliente, Cl⁻, sin embargo dentro de la cavidad del CB7 la interacción entre el potencial electrostático del portal de la cavidad y el catión acilio generado en el estado de transición, provoca una disminución la barrera de energía de la reacción.

En el capítulo 7 se presenta un estudio sobre la interacción entre el CB7 y otras moléculas, normalmente utilizadas como *hosts*, como los calix[4]arenos (TMAC4TP y TMAC4TH). Los resultados obtenidos en este estudio, permiten concluir que de la interacción entre el CB7 y el TMAC4TP o TMAC4TH, resulta la formación de complejos del tipo 1:1, 2:1 y 1:2. Según técnicas de RMN, la interacción del CB7 con el TMAC4TP se produce a través de la parte catiónica del calixareno con los grupos carbonilo presentes a la entrada portal del CB7. Contrariamente a lo esperado, la presencia de CB7 no afecta de forma significativa a la cmc del TMAC4TH, lo que supone la existencia de interacciones entre el CB7 y los agregados

micelares. Del análisis de imágenes de Crio-TEM, se puede concluir que de la interacción del CB7 con las micelas de TMAC4TH resulta la formación de vesículas.

Finalmente, en el capítulo 8 se describe la formación de hetero cápsulas solubles en medio acuoso, basada en interacciones iónicas entre la ciclodextrina aniónica sulfobutiléter- β -CD (SBE- β -CD, Captisol) y el calix[4]areno catiónico (TMAC4TP). La formación cápsulas por interacciones iónicas presentan un gran interés debido a la posibilidad que ofrecen en poder trabajar con determinado tipo de disolventes, que usualmente no permiten las estructuras formadas por enlaces de hidrogeno.



1 Introducción

1.1 Definición de Química Supramolecular

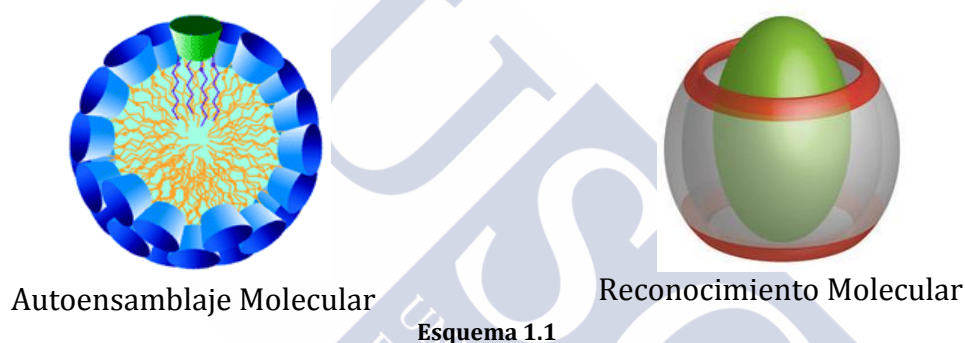
La química supramolecular, según Jean-Marie Lehn, se define como la “química del ensamblado molecular y del enlace intermolecular”. De forma coloquial, se puede definir como la “química más allá de la molécula” o como la “química del enlace no covalente”. Originalmente, la química supramolecular se define en términos de interacciones no covalentes entre un *host*, molécula anfitriona, y un *guest*, molécula huésped. En la actualidad, la química supramolecular no se centra exclusivamente en sistemas de reconocimiento molecular, sino también en procesos de autoensamblaje molecular (Esquema 1.1).¹

El proceso de reconocimiento molecular se asocia, generalmente, a la inclusión de una especie, *guest*, en otra molécula, *host*, originando complejos *host:guest* supramoleculares, mientras que los procesos de autoensamblaje molecular se refieren a la asociación de especies, originando agregados supramoleculares bien organizados. Este tipo de estructuras son resultado de interacciones intermoleculares no covalentes, más débiles que los enlaces covalentes y se caracterizan por su naturaleza reversible. Entre los distintos tipos de

¹ J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry* 2nd Edition, 2009, John Wiley & Sons

interacciones no covalentes, destacan las interacciones electrostáticas, enlaces de hidrógeno, interacciones de van der Waals, interacciones hidrofóbicas, interacciones π - π , etc.

En general, los procesos de autoensamblaje molecular y los complejos *host:guest* se diferencian en el tamaño y geometría de las especies que intervienen en el proceso. En el caso del autoensamblaje molecular, las especies que dan origen al agregado supramolecular presentan tamaños y geometrías equivalentes. Otra de las diferencias entre estos sistemas, es que en los procesos de autoensamblaje suelen estar involucradas un gran número de sub-unidades moleculares, mientras que en los sistemas *host:guest*, normalmente, no se sobrepasan las 2 o 3 unidades.



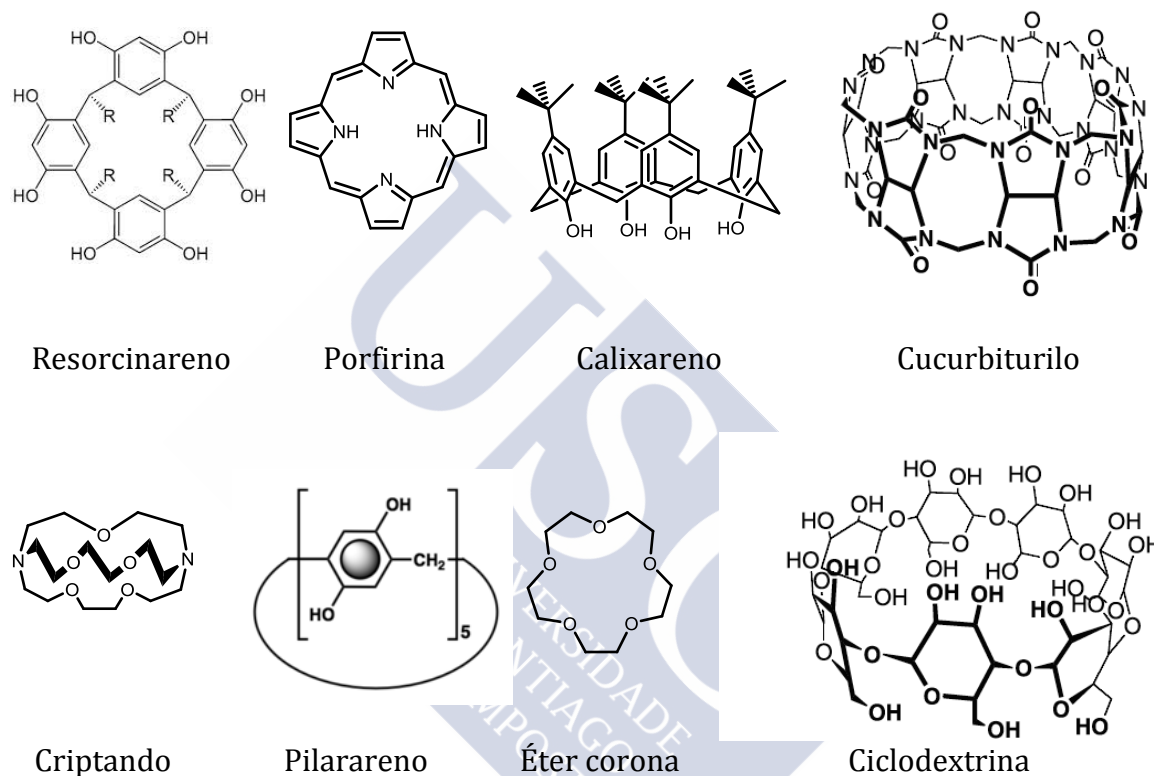
1.2 Complejos *host:guest* supramoleculares

El área de la química supramolecular más explorada, es la formación de complejos *host:guest*. La química *host:guest* se centra en el estudio del proceso de encapsulación de una molécula o ión (*guest*) por una molécula mayor (*host*) a través de interacciones no covalentes. De forma general, un *host* se define como una molécula grande o agregado, como un enzima, o un macrociclo sintético que posea una cavidad central del tamaño deseado. El *guest*, puede ser un ión o una especie neutra.

La formación de complejos *host:guest*, depende de distintos factores tales como complementariedad entre sitios de unión del *host* y del *guest*, la preorganización de la conformación del *host* o la cooperatividad de los grupos de unión. Cuando un *host* presenta una elevada afinidad por un determinado *guest* o familia de *guests*, se denomina selectivo. La constante de equilibrio de formación de

este tipo de estructuras, es una medida directa de la afinidad que el *host* posee para un determinado *guest*. Por otra parte, la selectividad mide la afinidad relativa que un *host* posee para complejar un *guest* frente a otro, y se determina a partir del cociente entre las constantes de equilibrio correspondientes a cada *guest*.

Actualmente, se han diseñado, sintetizado y evaluado las propiedades de reconocimiento molecular de una gran variedad de *hosts* (Esquema 1.2).



Esquema 1.2

Como se puede observar, existe una gran variedad de macrociclos con distintos tamaños, densidad de carga, flexibilidad y grupos funcionales, cuyo resultado son distintas “capacidades” en el proceso de reconocimiento molecular.

1.3 Química de la familia de los Cucurbit[*n*]urilos

Los cucurbit[*n*]urilos (CB*n*) son una familia de *hosts* macrocíclicos constituidos por *n* unidades glicolurilo, con $n = 5 - 10$. El nombre de estos macrocompuestos deriva del Latín “*cucurbitaceae*”, debido a su similitud con una calabaza.

La primera síntesis de un cucurbiturilo fue realizada en 1905 por Behrend *et al.*², a partir de la condensación de glicolurilo con formaldehído en ácido clorhídrico concentrado, obteniéndose un polímero, conocido como el polímero de Behrend. Este polímero presentaba una escasa solubilidad en disolventes convencionales. Estos investigadores fueron capaces de obtener una sustancia cristalina por recristalización a partir de ácido sulfúrico concentrado. Curiosamente, observaron que esta sustancia presentaba una afinidad hacia una variedad de compuestos, tales como KMnO₄, AgNO₃, H₂PtCl₆, NaAuCl₄, rojo do congo y azul de metileno.³ La estructura definitiva de este polímero no fue resuelta hasta 1981 cuando Mock *et al.* mostraron que estaba constituido por seis unidades de glicolurilo enlazadas por un par de metileno, actualmente conocido como cucurbit[6]urilo (CB6).⁴

1.3.1 Síntesis y propiedades físico-químicas de los CB*n*

Cuando Behrend y Mock sintetizaron el CB6, no detectaron la formación de otros homólogos, CB*n*. Aproximadamente 20 años más tarde, Kimoon Kim⁵ y Anthony Day^{6,7}, de forma independiente, han desarrollado métodos de síntesis y de separación de los distintos homólogos de CB*n*, por lo que en la actualidad existen cucurbit[*n*]urilos con $n = 5, 6, 7, 8$ y 10.

El método de síntesis de los homólogos de CB*n* es similar al del CB6, la clave está en la temperatura y en las concentraciones del ácido utilizado. Kim⁵ elaboró un

² R. Behrend, E. Meyer, F. Rusche, *Justus, Liebigs Ann. Chem.* **1905**, 339, 1-37

³ J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4844-4870

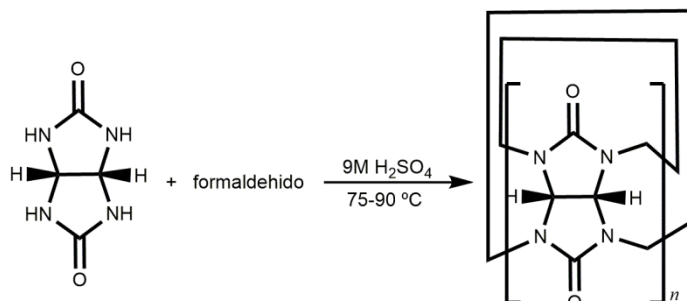
⁴ W. A. Freeman, W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7367-7368

⁵ J. Kim, I. -S. Jung, S. -Y. Kim, E. Lee, J. -K. Kang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 540-541

⁶ A. I. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch, B. Snushall, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8094-8100

⁷ A. I. Day, R. J. Blanch, A. P. Arnold, S. Lorenzo, G. R. Lewis, I. Dance, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 275-277

método de síntesis, en que se utiliza ácido sulfúrico 9M y una temperatura de reacción entre 75-90°C (Esquema 1.3), mientras que Day⁶ utilizó ácido clorhídrico concentrado a 100°C.



Esquema 1.3

La síntesis y aislamiento de estos homólogos ha incrementado el interés en los CB_n, debido a su enorme potencial como *host* supramolecular y su amplia variedad de tamaños.

Los grupos de Kim y Day, han sintetizado y caracterizado cucurbit[*n*]urilos con distintos tamaños de cavidad, desde el CB₅, con cinco unidades de glicolurilo, hasta el CB₁₀, con diez unidades de glicolurilo (Figura 1.1).

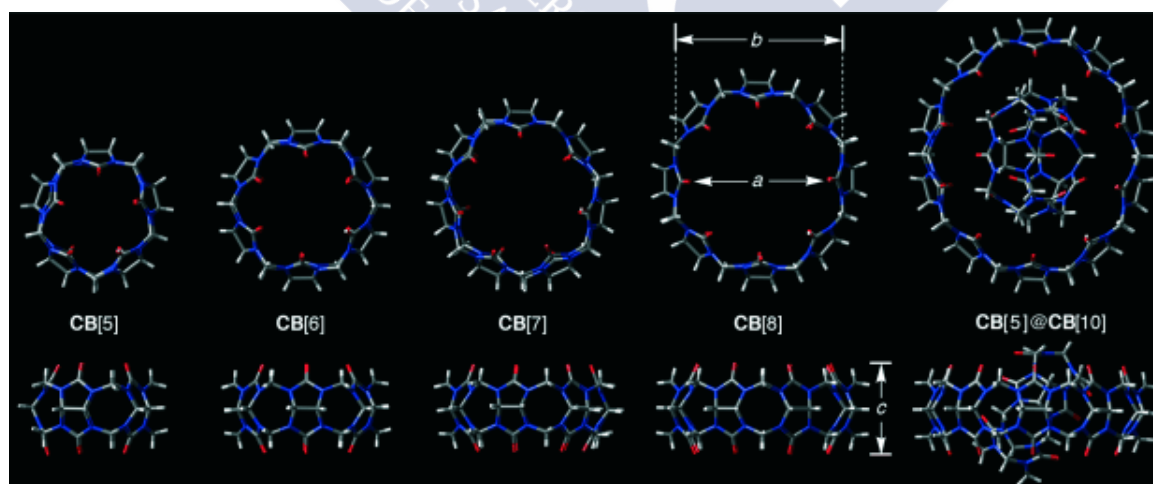


Figura 1.13: Estructuras de rayos-X del CB₅, CB₆, CB₇, CB₈ y CB₅-CB₁₀.

Desde un punto de vista estructural podemos afirmar que los CB_n, son polímeros cíclicos con portales simétricos, formados por átomos de oxígeno carbonílicos y poseen una cavidad, de carácter hidrofóbico. La electronegatividad de los grupos carbonilo alineados en los portales, convierte estas moléculas en

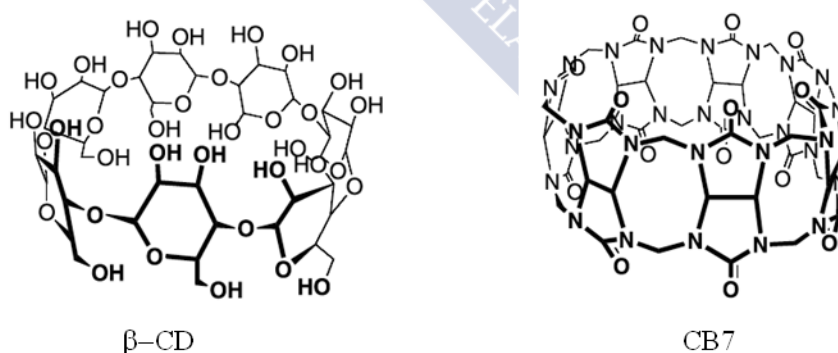
receptores excepcionales para complejar cationes, mientras que el interior de la cavidad de carácter hidrofóbico, permite albergar moléculas neutras.

A menudo, los CBn se suelen comparar con las ciclodextrinas (CD), debido a su similitud de tamaños (Tabla 1.1).

Tabla 1.1: Dimensiones de los CBn y Ciclodextrinas.^{8,9}

	Diámetro Portal (Å)	Diámetro Cavidad (Å)	Altura (Å)
CB5	2.4	4.4	9.1
CB6	3.9	5.8	9.1
CB7	5.4	7.3	9.1
CB8	6.9	8.8	9.1
α-CD	4.7	5.3	7.9
β-CD	6.0	6.5	7.9
γ-CD	7.5	8.3	7.9

Los CBn poseen una geometría simétrica, con ambos portales del mismo tamaño con grupos carbonilo electronegativos. Sin embargo, las CDs tienen una geometría menos simétrica, con grupos hidroxilo secundarios y primarios situados en lados opuestos del macrociclo.^{10,11} En el Esquema 1.4 se compara las estructuras de la β-CD y del CB7.



Esquema 1.4

⁸ J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743-1753

⁹ J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H. -J. Kim, K. Kim, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 621-630

¹⁰ M. L. Bender, M. Komiyama, *Cyclodextrin Chemistry*, Springer-Verlag: Berlin, 1978

¹¹ J. Szejtli, T. Osa, *Eds. Cyclodextrins*, Elsevier: Oxford, 1996, Vol. 3

Estas dos familias poseen distintos grupos funcionales a la entrada de los portales, lo que se manifiesta en sus diferentes comportamientos en los procesos de reconocimiento molecular. En las CDs, los grupos funcionales OH pueden establecer enlaces de hidrógeno con determinados sustratos. Los grupos carbonilo alineados a la entrada de los portales de los CBn , actúan como un centro electronegativo favorable a la complejación de cationes, a través de interacciones ión-dipolo o dipolo-dipolo y enlaces de hidrógeno. La combinación de interacciones hidrofóbicas con el interior de la cavidad y interacciones electrostáticas ión-dipolo con los grupos carbonilo alineados en los portales permiten a los cucurbiturilos formar complejos estables.³ Los efectos electrostáticos pueden desempeñar un papel crucial en el reconocimiento molecular, tanto en medio acuoso como orgánico.¹²

La Figura 1.2 muestra la pronunciada diferencia entre el potencial electrostático del CB7 (a) y la β -CD (b).⁹ Claramente se observa que el potencial electrostático en los portales y en el interior de la cavidad del CB7 es significativamente más negativo que el de la β -CB. Esta diferencia en el potencial electrostático condiciona de forma significativa el proceso de reconocimiento molecular. Los CBn exhiben una pronunciada afinidad en interactuar con sustratos catiónicos, mientras que las CDs prefieren sustratos neutros o aniónicos.

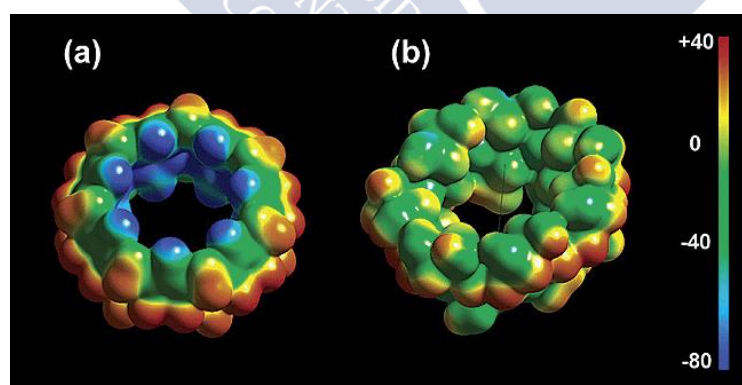


Figura 1.2: Mapas del potencial electrostático a) CB7 y b) β -CD.⁹

Una de las potenciales limitaciones al desarrollo de aplicaciones de los CBn , es su baja solubilidad en agua, el CB6 y CB8 son esencialmente insolubles, mientras que el CB5 y CB7 presentan una moderada solubilidad en agua. De modo general, la solubilidad en agua de los CBn es menor que la de las CDs. Por otro lado, los grupos

¹² B. Honig, A. Nicholls, *Science*, **1995**, 268, 1144-1149

carbonilo que recubren los portales, actúan como bases débiles y poseen afinidad por cationes, debido a estas propiedades la solubilidad de los CBn aumenta drásticamente en medio ácido o en disolución con iones de metales alcalinos.

1.3.2 Química *host:guest* de los CBn

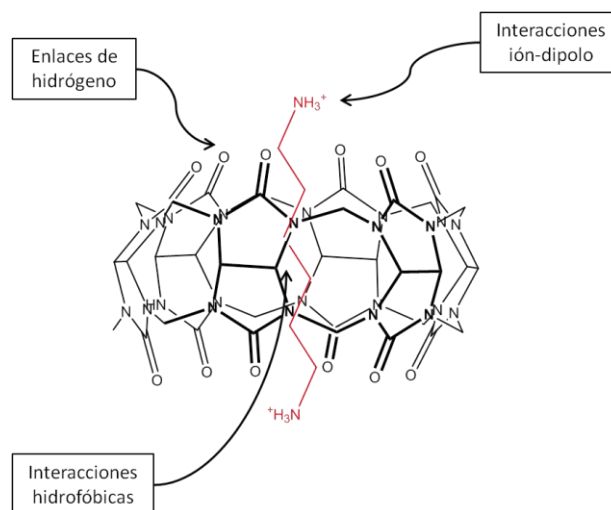
Mock *et al.*^{4,13,14,15,16} reconocieron el elevado potencial del CB6 como *host* supramolecular. En sus primeros estudios por ¹H RMN, observaron como una serie de cationes derivados de alquilamonio y de alquildiamonio con distintas longitudes de cadena, formaban complejos de inclusión con el CB6 en disolución de 1:1 H₂O/HCO₂H. Concluyeron que en la formación del complejo, el CB6 induce desplazamientos químicos en los protones del *guest*. Detectaron desplazamientos químicos hacia campo alto (≈ 1 ppm) en la región del *guest* que se encontraba dentro de la cavidad, mientras que la región que se encontraba fuera de la cavidad presentaba un ligero desplazamiento químico hacia campo bajo, debido a la proximidad de los grupos carbonilo. Asimismo, mostraron que en determinados casos la formación del complejo era lenta en la escala de tiempo del RMN. Además, observaron que la sustitución del H terminal de la cadena alquílica en los derivados de alquilamonio por un grupo NH₂ (alquildiamonio) aumenta la constante de $2.3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ a $2.8 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$. Sin embargo, la sustitución del H terminal por un OH, igualmente susceptible de establecer enlaces de hidrógeno, no aumenta la constante de equilibrio. Por lo tanto, es fácil comprender que la alta especificidad para los iones amonio es resultado de interacciones ión-dipolo.

¹³ W. L. Mock, N.-Y. Shih, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3618–3619

¹⁴ W. L. Mock, N.-Y. Shih, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4440–4446

¹⁵ W. L. Mock, N.-Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4706–4710

¹⁶ W. L. Mock, N.-Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2697–2699



Esquema 1.5

Por otro lado, observaron que el CB6 presentaba una selectividad dependiente de la longitud de la cadena de los derivados de alquilamonio o de alquildiamonio, es decir se obtuvieron constantes de equilibrio superiores para el *n*-butilamonio (10^5 M^{-1}) y para el $[\text{NH}_3(\text{CH}_2)_n\text{NH}_3]^{2+}$, con $n = 6$ ($2.8 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$). En el caso de los alquildiamonio, esta longitud de cadena, proporciona la longitud adecuada para la cavidad del CB6 y permite que los dos grupos amonio estén a la altura de los portales del CB6, optimizando las interacciones ión-dipolo.

El CB6 es igualmente selectivo en base al tamaño y geometría del *guest*.^{14,17} Por ejemplo, en términos de tamaño el máximo que el CB6 puede encapsular son anillos de benceno sustituidos, pero bencenos sustituidos en la posición *orto* o *meta* difícilmente se pueden complejar con el CB6.

La afinidad por *guests* con carga positiva por parte del CB6, se puede extrapolar a los restantes miembros de la familia CB_n , sin embargo la importancia relativa de las interacciones electrostática *versus* efecto hidrofóbico puede cambiar con el aumento de la cavidad.

¹⁷ C. Marquez, R. R. Hudgins, W. M. Nau, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5806-5816

1.3.2.1 Mecanismo de formación de complejos *host:guest*

Se ha prestado mucha atención a los procesos de formación de complejos *host:guest* con los C_{Bn}, sin embargo poco se ha investigado sobre el mecanismo de su formación y de los factores que controlan la cinética.

El proceso de entrada y salida de cationes alquilamonio con el CB6 fue inicialmente estudiado por Mock y Shih¹⁴, y de una forma más detallada por Nau *et al.*^{18,19} con cationes derivados de cicloalquilamonio.

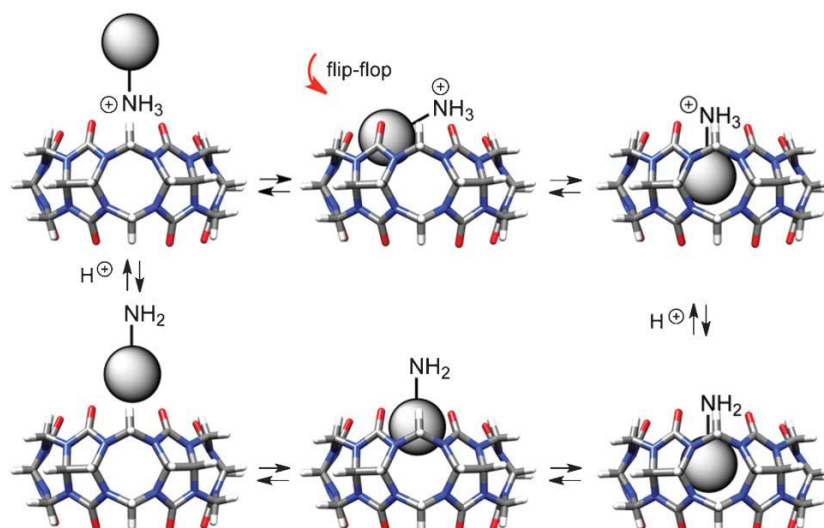
En base a las constantes de velocidad de entrada y salida a varios pH, Nau *et al.* propusieron un mecanismo en que inicialmente se forma un complejo externo entre el catión amonio del *guest* y los oxígenos carbonílicos alineados en el portal del CB6, con las restantes regiones del *guest* en la fase acuosa. Seguidamente, el *guest* se inserta en la cavidad hidrofóbica a través de un mecanismo de “*flip-flop*”. A pH básico, con el *guest* en estado neutro, este entra directamente a la cavidad. Debido al mecanismo de “*flip-flop*”, el proceso de entrada del *guest* cargado positivamente, es más lento en comparación con el correspondiente en estado neutro. A distintos pH y con distintas concentraciones de cationes alcalinos, Nau *et al.* observaron que la constante de velocidad de entrada y la constante de equilibrio disminuye con el aumento de la concentración de cationes alcalinos, mientras que la constante de velocidad de salida, permanece prácticamente inalterada. Estos resultados se deben a la complejación competitiva entre el *guest* y los cationes metálicos.

En el Esquema 1.6²⁰ se encuentra representado el mecanismo de complejación de un *guest* catiónico y neutro por el CB6.

¹⁸ C. Marquez, W. M. Nau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3155–3160

¹⁹ C. Márquez, R. R. Hudgins, W. M. Nau, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5806–5816

²⁰ E. Masson, X. Ling, R. Joseph, L. Kyeremeh-Mensah, X. Lu, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 1213-1247



Esquema 1.6

1.3.2.2 Propiedades *host:guest* de los homólogos de CBn

Los principios básicos de formación de complejos *host:guest* con el CB6, de un modo general se pueden extrapolar a los demás miembros de la familia CBn. Sin embargo, debido a sus distintos tamaños de cavidad y de portal, los CBn presentan notables diferencias en las propiedades de reconocimiento molecular, a pesar de compartir las mismas características, cavidad hidrofóbica y portales con potencial electrostático negativo.

El proceso de formación de complejos *host:guest* del CB5, está esencialmente limitado por el tamaño de su cavidad y portal. En consecuencia, gran parte de la química supramolecular del CB5 se centra en un número limitado de sustratos, como protones, cationes metálicos e iones amonio. En este caso los sustratos se coordinan a los portales, en lugar de la inserción en la cavidad.^{21,22,23}

En un estudio comparativo del proceso de complejación entre el CB7 y el CB5 con la tioflavina T, observaron que en el caso del CB7 se formaba un complejo de

²¹ K. Jansen, H. -J. Buschmann, A. Wego, D. Döpp, C. Mayer, H. J. Drexler, H. J. Holdt, E. Schollmeyer, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2001**, 39, 357–363

²² H. -J. Buschmann, E. Cleve, K. Jansen, E. Schollmeyer, *Anal. Chim. Acta* **2001**, 437, 157– 163

²³ H.-J. Buschmann, E. Cleve, K. Jansen, A. Wego, E. Schollmeyer, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2001**, 40, 117–120

inclusión, mientras que con el CB5 se formaba un complejo externo. En ambos casos, el componente catiónico del sustrato se situaba cerca del portal.²⁴

La formación de complejos de inclusión únicamente se detecta para CB n con $n \geq 6$.

1.3.2.2.1 CB7

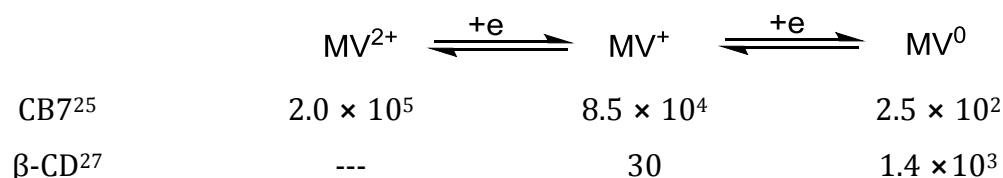
El CB7, desde el inicio, se ha convertido en el homólogo de CB n más estudiado, debido a su mayor solubilidad en agua y por poseer un tamaño de cavidad adecuado para una amplia variedad de sustratos. Tal como el CB6, el CB7 presenta una elevada afinidad por sustratos catiónicos, debido a interacciones electrostáticas de los portales, así como por sustratos neutros, debido a interacciones hidrofóbicas.

Kim²⁵ y Kaifer²⁶, de forma independiente, realizaron un estudio comparativo del proceso de reconocimiento molecular de un metilvilógeno dicatiónico (1,1-dimetil-N,N'-dipiridinio) con el CB7 y la β -CD, que posee un tamaño de cavidad comparable al del CB7 (Esquema 1.7). En ese estudio observaron que la especie dicatiónica se compleja con el CB7 con una constante de equilibrio de $2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$, mientras que con la β -CD no se detecta formación de complejo. Después de la reducción del sustrato dicatiónico a una sola carga, la constante de complejación con el CB7 se reduce aproximadamente a la mitad ($8.5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$). Con una posterior reducción a su forma neutra, se observa una drástica disminución de la constante de equilibrio ($2.5 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$), incluso más baja que con β -CD ($1.4 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$). La disminución de la constante de equilibrio, refleja la importancia de las interacciones electrostáticas en la formación de complejos *host:guest* con el CB7. Sin embargo, con la β -CD se observa una tendencia totalmente opuesta, la constante de equilibrio aumenta con la disminución de la carga catiónica. Con este estudio se demuestra que el proceso de reconocimiento molecular por parte de los CB n está mayoritariamente controlado por interacciones ión-dipolo, mientras que en caso de las CDs está controlado por interacciones hidrofóbicas.

²⁴ S. Dutta Choudhury, J. Mohanty, H. P. Upadhyaya, A. C. Bhasikuttan, H. Pal, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 1891–1898

²⁵ H. -J. Kim, W. S. Jeon, Y. H. Ko, K. Kim, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 5007–5011

²⁶ W. Ong, M. Gomez-Kaifer, A.E. Kaifer, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1791-1794



Esquema 1.7

De hecho, las características estructurales del CB7 pueden llegar a afectar el equilibrio de protonación de un sustrato, es decir puede inducir desplazamientos de pK_a . Estudios realizados por Nau^{28,29,30,31} y Macartney^{32,33}, indican que a partir de la relación entre las constantes de equilibrio de la forma neutra y de la forma protonada de un sustrato, normalmente una amina, se pueden llegar a observar cambios de pK_a desde 1 hasta 4 unidades, lo que se aproxima de los cambios de pK_a en sistemas biológicos, que van hasta 5 unidades de pK_a .³⁴

Con determinados sustratos, como derivados del adamantano^{35,36,37} y del ferroceno^{38,39} (Esquema 1.8), se pueden obtener constantes de equilibrio ($\approx 10^{12} \text{ M}^{-1}$) excepcionalmente altas con el CB7. La magnitud de estas constantes es casi tan alta como la observada en los sistemas biológicos ($\approx 10^{15} \text{ M}^{-1}$)^{39,40}. En casos excepcionales, con derivados del diadamantano ($\approx 10^{17} \text{ M}^{-1}$, Esquema 1.8)⁴¹, se puede llegar a superar las constantes de equilibrio observadas en los sistemas biológicos.

²⁷ T. Matsue, T. Kato, U. Akiba, T. Osa, *Chem. Lett.* **1985**, 1825-1828

²⁸ J. Mohanty, A. C. Bhasikuttan, W. M. Nau, H. Pal, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 5132-5138

²⁹ M. Shaikh, S. D. Choudhury, J. Mohanty, A. C. Bhasikuttan, W. M. Nau, H. Pal, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12362-12370

³⁰ N. Saleh, A. L. Koner, W. M. Nau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5398-5401

³¹ M. Shaikh, J. Mohanty, A. C. Bhasikuttan, V. D. Uzunova, W. M. Nau, H. Pal, *Chem. Commun.* **2008**, 3681-3683

³² R. Wang, D. H. Macartney, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1955-1960

³³ I. W. Wyman, D. H. Macartney, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 247-252

³⁴ F. H. Westheimer, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3-20

³⁵ S. Liu, C. Ruspic, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, P.Y. Zavalij, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15959-15967

³⁶ S. Moghaddam, Y. Inoue, M.K. Gilson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4012-4021

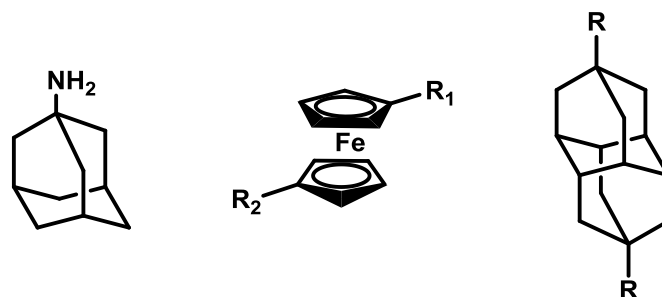
³⁷ S. Gadde, E.K. Batchelor, J.P. Weiss, Y. Ling, A.E. Kaifer, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17114-17119

³⁸ W. S. Jeon, K. Moon, S. H. Park, H. Chun, Y. H. Ko, J. Y. Lee, E. S. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, M. V. Rekharsky, V. Sindelar, D. Sobransingh, Y. Inoue, A. E. Kaifer, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12984-12989

³⁹ I. Hwang, K. Baek, M. Jung, Y. Kim, K. M. Park, D. -W. Lee, N. Selvapalam, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4170-4171

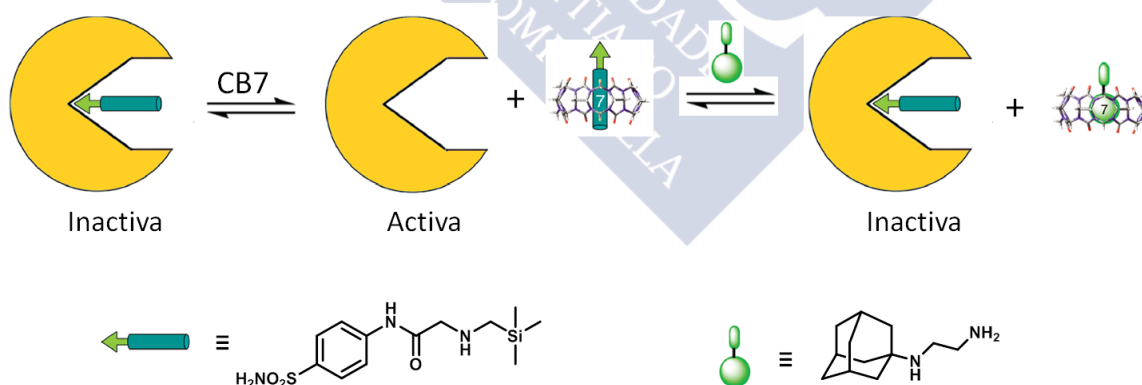
⁴⁰ N.M. Green, *Methods Enzymol.* **1990**, *184*, 51-67

⁴¹ L. Cao, M. Šekutor, P. Y. Zavalij, K. Mlinarić-Majerski, R. Glaser, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 988-993



Esquema 1.8

Isaacs *et al.*⁴², utilizando la elevada afinidad del CB7 por determinado tipo de sustratos, fueron capaces de controlar la actividad catalítica de una enzima, la anhidrasa carbónica bovina (BCA), Esquema 1.9. Con el objetivo de regular la actividad catalítica de la BCA, sintetizaron un inhibidor de la actividad catalítica con una unidad trimetilsililmetilamonio catiónica, susceptible de complejación con el CB7. La actividad catalítica de la BCA se restaura con la adición de CB7, que se compleja con la parte que contiene el grupo trimetilsililmetilamonio ($2.5 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$), desplazando al inhibidor del centro activo de la enzima. La posterior adición de un sustrato competidor, un adamantilamonio, conduce a la inhibición de la actividad catalítica de la BCA. Esto se debe a que la adición de adamantilamonio ($\approx 10^{12} \text{ M}^{-1}$), desplaza del interior de la cavidad del CB7 el trimetilsililmetilamonio.



Esquema 1.9

⁴² S. Ghosh, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4445-4454

1.3.2.2.2 CB8

En comparación con los CB n con $n \leq 7$, el CB8 posee un tamaño de cavidad superior, diversificando los procesos de reconocimiento molecular. En términos de tamaño, la cavidad del CB8 es similar al de la γ -CD, sin embargo es menos flexible conformacionalmente. De un modo similar a los otros homólogos, el CB8 presenta una fuerte afinidad por sustratos cargados positivamente, como por ejemplo derivados de adamantano⁴³ y de metilviológeno^{44,45}, a través de interacciones ión-dipolo. Además la cavidad del CB8 permite albergar sustratos voluminosos, como cyclam (1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano), formándose así un complejo “macrociclo dentro de macrociclo”.⁴⁶

La cavidad del CB8 es lo suficientemente larga para encapsular dos sustratos al mismo tiempo, formándose complejos *host:guest* del tipo 1:2 o 1:1:1, mayoritariamente ocurre con sustratos aromáticos, que se estabilizan por interacciones hidrofóbicas y por interacciones π - π . Los complejos 1:2 se forman con la encapsulación de dos sustratos idénticos entre sí, tales como derivados de naftaleno⁴⁷ o de viológeno⁴⁴. Por otro lado, los complejos 1:1:1, se forman por complejación de dos sustratos distintos, como por ejemplo combinación de derivados de viológenos y de naftaleno.^{48,49,50} La posibilidad que el CB8 ofrece en la complejación de dos moléculas de sustrato, es una propiedad importante debido a que el CB8 puede actuar como un “recipiente” de reacción, es decir que la reacción se puede producir en el interior de la cavidad.

Kim *et al.*⁴⁴ observaron que la estequiometría de los complejos entre el CB8 y el metilviológeno dependía de la carga del sustrato. Cuando el metilviológeno (MV) se encuentra en su forma dicatiónica (MV²⁺), apenas se forman complejos 1:1,

⁴³ S. Liu, C. Ruspica, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15959-15967

⁴⁴ W. S. Jeon, H. J. Kim, C. Lee, K. Kim, *Chem. Commun.* **2002**, 1828-1829

⁴⁵ S. G. Sun, R. Zhang, S. Andersson, J. X. Pan, B. Akermark, L. C. Sun, *Chem. Commun.* **2006**, 4195-4197

⁴⁶ S.-Y. Kim, I.-S. Jung, E. Lee, J. Kim, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2119-2121

⁴⁷ J. Kim, I. -S. Jung, S. -Y. Kim, E. Lee, J. -K. Kang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 540-541

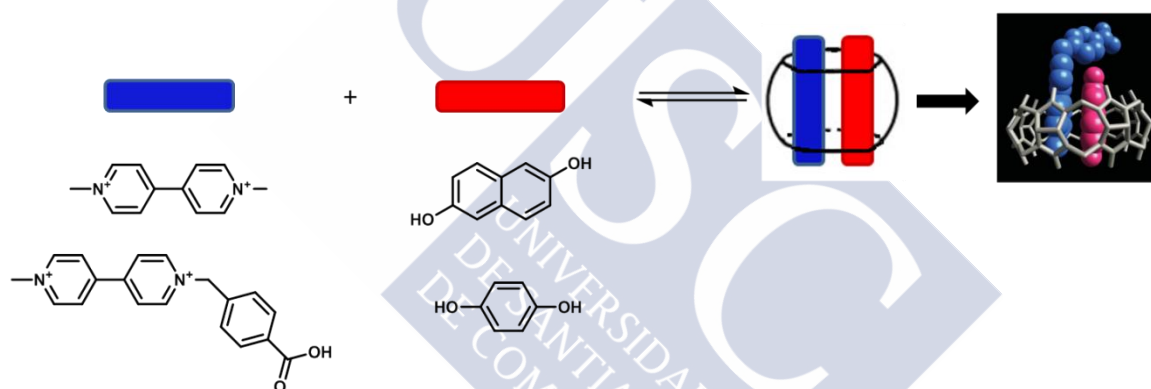
⁴⁸ Y. J. Jeon, P. K. Bharadwaj, S. W. Choi, J. W. Lee, K. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4474-4476

⁴⁹ H. -J. Kim, J. Heo, W. S. Jeon, E. Lee, J. Kim, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1526-1529

⁵⁰ M. E. Bush, N. D. Bouley, A. R. Urbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14511-14517

mientras que con su forma monocatiónica (MV^+) se forman complejos 1:2. Este comportamiento, probablemente es resultado de las repulsiones electrostáticas entre los sustratos.

Los complejos 1:1:1 son particularmente estables cuando existen interacciones favorables entre los sustratos, es decir se pueden potenciar las interacciones por transferencia de carga entre sustratos ricos en electrones y sustratos pobres en electrones.⁴⁹ Por ejemplo, el MV^{2+} (pobre en electrones) apenas forma complejos 1:1 con el CB8, sin embargo con la adición de un compuesto rico en electrones, como el 2,6-dihidroxinaftaleno o 1,4-dihidroxibenceno, se forman complejos 1:1:1 (Esquema 1.10).^{48,49} De hecho, estos sustratos ricos en electrones no se complejan fácilmente con el CB8 en ausencia de sustratos pobres en electrones.^{49,51}



Esquema 1.10

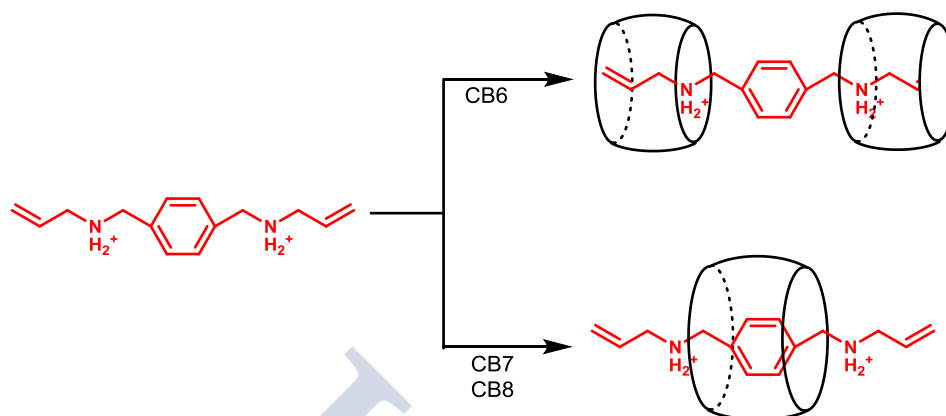
1.3.2.3 Diferencias estructurales en función del tamaño del CBn

Dependiendo del tamaño del homólogo de CBn , con el mismo sustrato se pueden llegar a observar significativas diferencias estructurales en los complejos, además de la estequiometría.

A partir del estudio del proceso de complejación de derivados del 1,4-xililenediamonio (Esquema 1.11) con los CBn , se ha demostrado que dependiendo del tamaño de la cavidad se formaban complejos con distintas estructuras. En el caso

⁵¹ Y. H. Ko, E. Kim, I. Hwang, and K. Kim, *Chem. Commun.*, **2007**, 1305-1315

del CB7 y CB8, se posicionan de modo que puedan interactuar con ambas cargas positivas, mientras que el CB6 se posiciona en los fragmentos alilo externos.⁵²



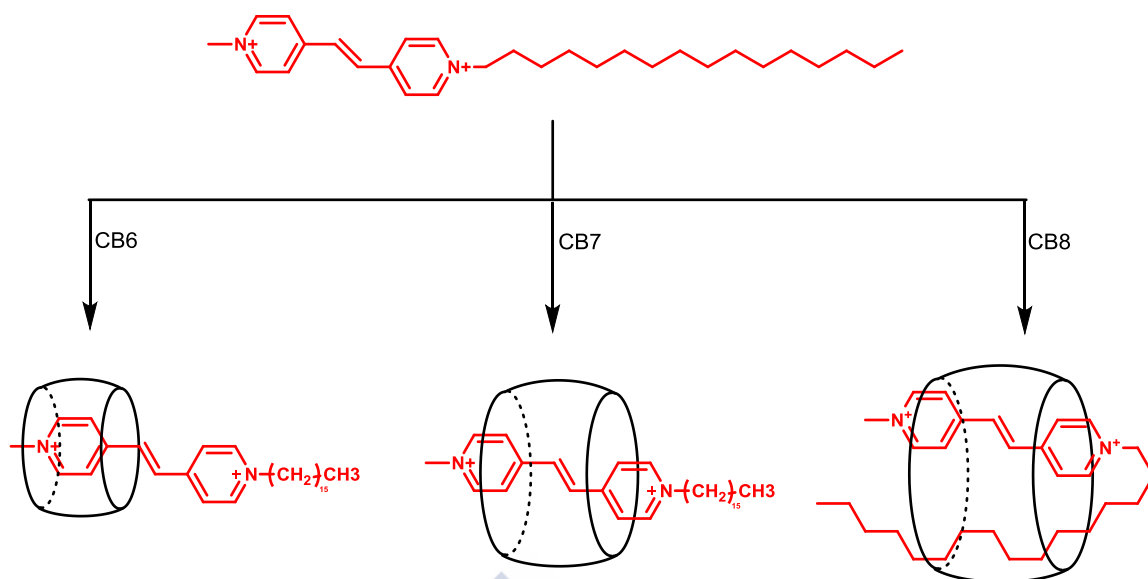
Esquema 1.11

También se encontraron grandes diferencias estructurales en la formación de complejos *host:guest* con moléculas anfifílicas, que se caracterizan por poseer una unidad polar, en este caso un grupo vinilpiridinio⁵³, y una unidad apolar, la cadena alquílica (Esquema 1.12). Este sustrato forma complejos 1:1 con los homólogos de CB n , con el CB6 apenas existe interacción con el fragmento de piridinio, con el CB7 se observa la inclusión del componente vinilpiridinio en el interior de la cavidad. En ambos casos, se detecta que la cadena se encuentra fuera de la cavidad. El proceso de interacción con el CB8 es totalmente distinto, es decir se observa la completa encapsulación de este sustrato, en este caso se observa que el sustrato adopta una conformación en U dentro de la cavidad. Una conformación de este tipo fue igualmente detectada en el estudio del proceso de complejación de surfactantes catiónicos derivados del trimetilalquilamonio.⁵⁴

⁵² B. Korean, C. Soc, S. Kim, J. W. Lee, S. C. Han, K. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, 26, 1265–1268

⁵³ Y. J. Jeon, H. Ko, K. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, 29, 2043–2046

⁵⁴ Y. H. Ko, H. Kim, Y. Kim, K. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4106–4109



Esquema 1.12

En conclusión, la química *host:guest* de los CBn, está mayoritariamente controlada por interacciones electrostáticas (ión-dipolo), debido al elevado carácter electronegativo de los átomos de oxígenos carbonílicos alineados en los portales, y por efectos hidrofóbicos derivados de la naturaleza de la cavidad.

2 Influencia del Cucurbit[7]urilo en el proceso de micelización de surfactantes catiónicos

2.1 Introducción

Los estudios de interacciones *host:guest* son la base de la química supramolecular.^{1,2}

A pesar de existir extensos estudios de interacciones *host:guest* con los cucurbit[*n*]urilos (CB*n*), se ha prestado poca atención al estudio de interacciones entre los CB*n* y moléculas anfífilas con largas cadenas alquílicas. En la literatura existen algunos estudios de complejación de surfactantes catiónicos^{3,4} así como no iónicos⁵ con los CB*n*, sin embargo, ninguno de estos estudios aborda la región post-micelar.

Los sistemas mixtos ciclodextrina:surfactante se han estudiado exhaustivamente debido a sus numerosas aplicaciones en formulaciones comerciales^{6,7} y por la capacidad que poseen las ciclodextrinas (CDs) para modular

¹ D. J. Cram, J. M. Cram, *Science*, **1974**, *183*, 803-809

² H. J. Schneider, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, *30*, 1417-1436

³ Y. H. Ko, H. Kim, Y. Kim, K. Kim, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4106-4109

⁴ I. W. Wyman, D. H. Macartney, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8031-8038

⁵ H. -J. Buschmann, K. Jansen, E. Schollmeyer, *J. Incl. Phenom. Macro. Chem.* **2000**, *37*, 231-236

⁶ D. J. Jobe, V. C. Reinsborough, S. C. Wetmore, *Langmuir* **1995**, *11*, 2476-2479

las propiedades fisicoquímicas de las disoluciones micelares. Estos sistemas ofrecen la posibilidad de estudiar de forma sistemática el proceso de asociación entre el surfactante y las CDs, debido a que las propiedades de las disoluciones micelares pueden ser moduladas por cambios en estructura del surfactante. Como consecuencia de la asociación entre el monómero de surfactante y la CD, algunas de las propiedades de estas moléculas pueden modificarse drásticamente, por ejemplo, la concentración micelar crítica (cmc). La presencia de CD en disoluciones que contienen agregados micelares, introduce un nuevo equilibrio al medio, que puede conducir a la destrucción del agregado.^{8,9}

Estudios previos realizados en nuestro laboratorio^{10,11,12} pusieron de evidencia algunas características de los sistemas mixtos CD/surfactante. A concentraciones de surfactante inferiores al punto de micelización, se establece un equilibrio de complejación entre el surfactante y la CD. El proceso de micelización empieza en el momento en que la concentración de monómeros de surfactante no complejados en equilibrio con la CD alcanza su máximo. La cmc en presencia de CD se desplaza a mayores concentraciones de surfactante. El cambio observado en el valor de la cmc es equivalente a la concentración de monómeros de surfactante complejados con la CD. Una vez que se alcanza el punto de micelización, no se detectan interacciones entre la CD y el sistema micelar, incluso cuando se utilizan CDs modificadas con carga.

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos en un estudio sistemático de sistemas mixtos de surfactantes catiónicos $[(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{C}_n\text{TA}^+]$, C_nTA^+ , $n = 6 - 18$] y CB7. En el estudio de estos sistemas se utilizó la solvólisis del cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo (MBSC) como sonda química. Esta molécula presenta una geometría y polaridad adecuada para la formación de un complejo de inclusión con el CB7. Se utilizó esta sonda debido a que según datos de la literatura, el proceso de

⁷ T. Utsuki, H. Brem, J. Pitha, T. Loftsson, T. Kristmundsdottir, B. M. Tyler, A. Olivi, *J. Controlled Release* **1996**, *40*, 251-260

⁸ G. M. Nicolle, A. E. Merbach, *Chem. Commun.* **2004**, 854-855

⁹ A. J. M. Valente, M. Nilsson, O. Söderman, *J. Colloid. Interface Sci.* **2005**, *281*, 218-224

¹⁰ L. García-Río, P. Hervés, E. Iglesias, J. R. Leis, J. C. Mejuto, J. Pérez-Juste, *Recent. Res. Dev. Phys. Chem.* **2000**, *4*, 101-133

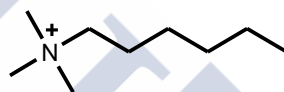
¹¹ L. García-Río, M. Méndez, M. R. Paleo, F. J. Sardina, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 12756-12764

¹² B. Dorrego, L. García-Río, P. Hervés, J. R. Leis, J. C. Mejuto, J. Pérez-Juste, *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 4912-4920

solvólisis del MBSC es altamente susceptible a los cambios de polaridad del medio.^{13,14,15}

2.2 Sección Experimental

Materiales. Todos los reactivos comerciales fueron adquiridos con la máxima pureza disponible y usados sin posteriores purificaciones. Excepto en el caso del CB7 que fue sintetizado, de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura¹⁶. Los surfactantes catiónicos (C_nTA^+ , Esquema 2.1) utilizados en este estudio, nos permitieron variar la longitud de la cadena entre 6 y 18 átomos de carbono.



Esquema 2.1

Síntesis del Cucurbit[7]urilo (CB7)

En un balón se ha colocado formaldehído (25 mL, 0.3307 mol) y se añadió, a baja temperatura ácido sulfúrico (120 mL, 9M). Lentamente, se adicionó glicolurilo (20.03 g, 0.141 mol) y se ha dejado en agitación hasta que se formó un gel altamente viscoso. Posteriormente, se ha elevado la temperatura a 100 °C, disolviéndose el gel, durante 75 horas.

Se colocó la mezcla de reacción en 200 mL de agua y se añadió cerca de 2L de acetona, formándose un precipitado blanco constituido por la mezcla de CB_n . Se filtró y se lavó el precipitado tres veces con 500 mL de una mezcla de acetona/agua (4:1) para eliminar el ácido, filtrándose el precipitado. Al precipitado se le añadió 500 mL de agua para disolver el CB5 y CB7, y separar la parte que permanece insoluble correspondiente al CB6 y CB8, que presentan una baja solubilidad en agua.

A la parte disuelta en agua, se añadió cerca de 1.5 L de acetona observándose la formación de un precipitado y se filtró. Para separar el CB5 del CB7, se ha disuelto

¹³ R. M. Fobes, H. Maskill, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 854-856

¹⁴ I. S. Koo, T. W. Bentley, G. Llewellyn, K. Yang, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1991**, 1175-1179

¹⁵ I. S. Koo, T. W. Bentley, D. H. Kang, I. Lee, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1991**, 175-179

¹⁶ C. Marquez, F. Huang, W. M. Nau, *IEEE Trans. Nanobiosci.* **2004**, 3, 39-45

este precipitado en la mínima cantidad de ácido clorhídrico concentrado y se separan por precipitación fraccionada. Cada precipitado obtenido fue disuelto y precipitado varias veces hasta que se elimina todo el ácido, por fin se lavó con éter dietílico. Finalmente, el producto se secó en una bomba de alto vacío a 140 °C durante 72 horas.

Estudio espectrofotométrico. Las disoluciones de partida de MBSC se prepararon en acetonitrilo debido a su inestabilidad y baja solubilidad en agua. En el medio de reacción, la concentración final de acetonitrilo era de 1% (v/v). Las disoluciones de los sistemas mixtos CB7/surfactante se prepararon mezclando los volúmenes apropiados de disoluciones acuosas madre de ambos compuestos en una cubeta de cuarzo de 1 cm de paso de luz.

Los experimentos cinéticos se iniciaron al adicionar un pequeño volumen de la disolución de partida de MBSC a la disolución del sistema correspondiente, previamente termostata a 25°C. En todos los experimentos la concentración final de MBSC se mantuvo en 1×10^{-4} M. Las reacciones se estudiaron cinéticamente siguiendo el cambio de absorbancia observado a 270 nm, máximo de absorción del MBSC, en un espectrofotómetro Cary UV-vis. Los datos absorbancia-tiempo de los distintos experimentos cinéticos se ajustaron a la ecuación integrada de primer orden, ecuación 2.1.

$$A_t = A_0 e^{-k_{obs}t} + c \quad 2.1$$

Valoración calorimétrica isotérmica. Las valoraciones calorimétricas han sido realizadas en un microcalorímetro VP-ITC (MicroCal, Inc.) a 25°C con agitación constante (459 rpm). En un experimento típico, previamente a la toma de las medidas, las disoluciones son desgasificadas en un sistema Thermo Vac (MicroCal, Inc.). La celda de referencia fue enrasada con agua Milli Q y la jeringa de inyección con una disolución de CB7, que ha sido añadida gradualmente en la celda de reacción, que contenía una disolución del correspondiente surfactante o *viceversa*. Del ajuste de los datos experimentales del ITC a una ecuación "One Set of Sites" dada por el software de MicroCal para complejos del tipo 1:1, se obtienen como parámetros ajustables K , ΔH y ΔS .

RMN. Las disoluciones stock se prepararon de D₂O. Los sistemas mixtos CB7/surfactante se prepararon mezclando los volúmenes apropiados de las disoluciones stock, en este caso se mantuvo la concentración de CB7 constante (7×10^{-4} M). Los ¹H RMN fueron adquiridos en un espectrómetro Varian Inova 400.

2.3 Resultados y Discusión

El principal objetivo de este trabajo, se centra en el estudio de las diferencias en la formación de complejos *host:guest* de surfactantes catiónicos con β -CD o CB7. Con el fin de estudiar estos sistemas, se utilizó la solvólisis del MBSC como sonda química. La geometría y polaridad de este compuesto, permite la formación de complejos de inclusión tanto con β -CD como con CB7.

2.3.1 Solvólisis del MBSC en presencia del CB7

En esta sección se presentan de forma concisa los resultados obtenidos en la solvólisis del MBSC en presencia de CB7. La Figura 2.1 muestra la influencia de la concentración del CB7 en el proceso de solvólisis del MBSC. Como se puede observar, la adición de CB7 al medio de reacción inhibe la solvólisis del MBSC. Esta inhibición es atribuida a la formación de un complejo de inclusión entre el MBSC y el CB7, como se muestra en el Esquema 2.2.

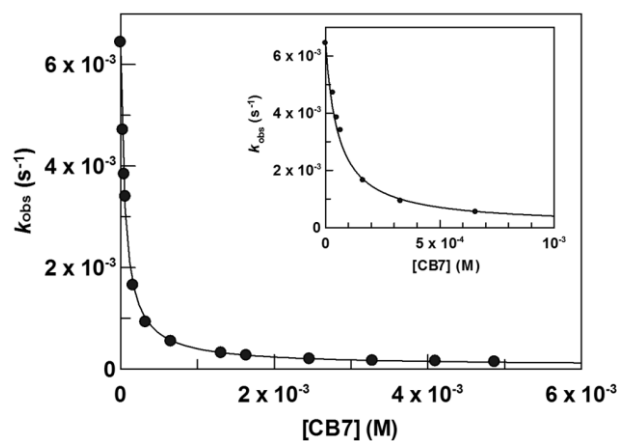
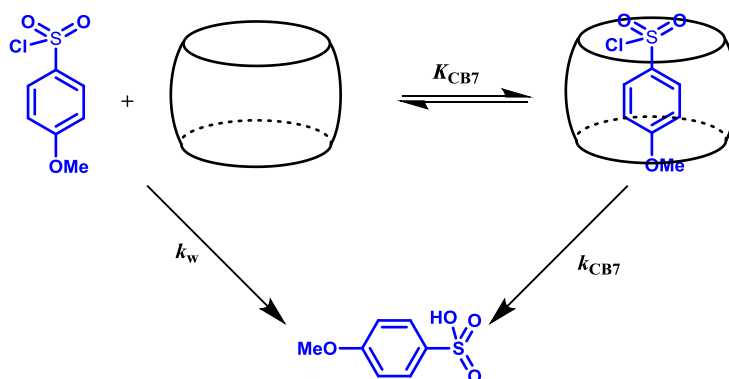


Figura 2.1: Influencia de la concentración CB7 sobre k_{obs} en la hidrólisis del MBSC a 25°C.

El esquema mecanístico, considera que la reacción de solvólisis ocurre simultáneamente en dos medios distintos: agua, k_w , y en la cavidad del CB7, k_{CB7} .



Esquema 2.2

A partir del Esquema 2.2, podemos obtener la ecuación de velocidad observada, ecuación 2.2, para este sistema:

$$k_{obs} = \frac{k_w + k_{CB7}K_{CB7}[CB7]}{1 + K_{CB7}[CB7]} \quad 2.2$$

donde K_{CB7} es la constante de equilibrio del CB7 con el MBSC, k_{CB7} es la constante de velocidad dentro de la cavidad del CB7 y k_w representa la constante de velocidad de solvólisis en medio acuoso. Ajustando los datos experimentales de la Figura 2.1 a la ecuación 2.15, podemos obtener los valores correspondientes a cada parámetro, $k_w = (6.44 \pm 0.01) \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, $K_{CB7} = (1.8 \pm 0.1) \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ y $k_{CB7} = (6.2 \pm 0.1) \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$. El valor de k_{CB7} es claramente menor que el obtenido en agua, sin embargo es similar al obtenido en mezclas de 90% de etanol, $k_{90\%EtOH} = 5.99 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$.¹⁴ Este comportamiento es compatible con el observado en la solvólisis de cloruros de benzoilo sustituidos en presencia de CB7.¹⁷

¹⁷ N. Basilio, L. García-Río, J. A. Moreira, M. Pessêgo, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 848-855

2.3.2 Solvólisis del MBSC en presencia de micelas catiónicas

La influencia de la concentración de surfactante en la constante de velocidad de solvólisis del MBSC se estudió en un amplio rango de concentración de surfactante, con el objetivo de cubrir tanto la región anterior como posterior a la cmc. En la región anterior a la cmc, las moléculas de surfactante se encuentran en forma de monómeros dispersos en el medio acuoso, mientras que en la región posterior a la cmc estas se encuentran asociadas en forma de micelas. En la Figura 2.2 se encuentra representada la influencia de la concentración de surfactante sobre la constante de velocidad observada, k_{obs} , en la solvólisis del MBSC. Los valores de la constante de velocidad observada se mantienen inalterados hasta alcanzar la cmc, y a concentraciones de surfactante superiores al valor de la cmc se aprecia una disminución en k_{obs} . A partir de la cmc, los surfactantes forman agregados micelares y la sonda se incorpora al interior de esas micelas, con la consiguiente disminución del valor de k_{obs} .

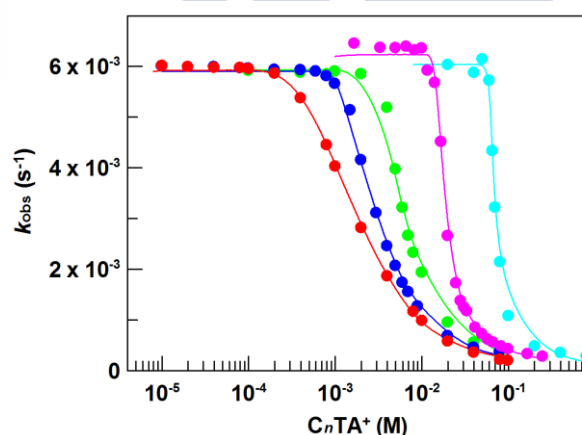


Figura 2.2: Influencia de la concentración del surfactante, C_nTA^+ en k_{obs} en la solvólisis del MBSC a 25°C. (●) $C_{10}TA^+$, (●) $C_{12}TA^+$, (●) $C_{14}TA^+$, (●) $C_{16}TA^+$, (●) $C_{18}TA^+$

El valor de la cmc de cada surfactante también se puede determinar por medidas calorimétricas. A modo de ejemplo, en la Figura 2.3 se muestra los resultados obtenidos para el caso del $C_{18}TA^+$. El mínimo observado en la curva de la primera derivada de la integración del calor, Figura 2.3 C, corresponde al valor de la cmc para el $C_{18}TA^+$. El valor obtenido caloriméricamente, $cmc \approx 3 \times 10^{-4}M$, es similar al obtenido por medidas cinéticas, $cmc \approx 3.02 \times 10^{-4}M$.

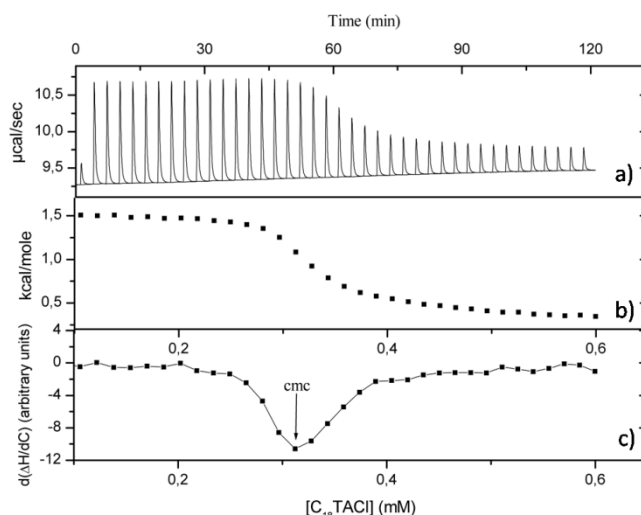
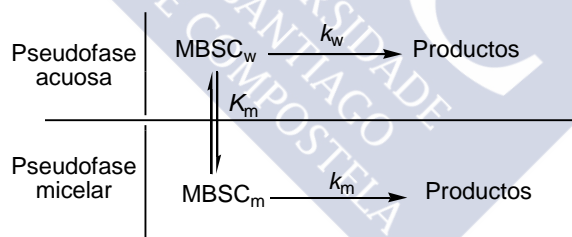


Figura 2.3: Titulación de 158 µL de micelas de C₁₈TACl (6mM) en 1.459mL de agua en 40 pasos a 25°C. (A) Trazas calorimétricas (flujo de calor vs tiempo). (B) Entalpía vs [C₁₈TACl] en la celda. (C) Primera derivada de la curva B.

Con el propósito de poder obtener una interpretación cuantitativa de los resultados experimentales de la solvólisis del MBSC en presencia de micelas catiónicas, se aplicó el modelo de la pseudofase. Para aplicar este modelo se consideraron dos medios de reacción bien diferenciados, agua y una pseudofase micelar, entre los cuales se distribuye el MBSC (Esquema 2.3).



Esquema 2.3

Considerando que el proceso de solvólisis ocurre simultáneamente tanto en agua como en la pseudofase micelar, se puede obtener la siguiente ecuación de velocidad de pseudo-primer orden:

$$k_{obs} = \frac{k_w + k_m K_m [Dn]}{1 + K_m [Dn]} \quad 2.3$$

donde K_m es la constante de distribución del MBSC entre el agua y la pseudofase micelar, $[Dn]$ es la concentración de surfactante micelizado, $[Dn] = [\text{surfactante}]_t - \text{cmc}$, y k_m es la constante de velocidad de solvólisis del MBSC en la pseudofase micelar. Para ajustar los datos experimentales a la ecuación 2.3, es necesario conocer los valores de la cmc para cada surfactante. Estos valores se pueden obtener cinéticamente como la mínima concentración de surfactante necesaria en la cual se observa un apreciable cambio en k_{obs} . Los parámetros de la ecuación 2.3 pueden ser obtenidos mediante el ajuste a los datos experimentales representados en la Figura 2.2. En la Tabla 2.1 se presentan los valores de los parámetros obtenidos al ajustar los datos experimentales a la ecuación 2.3.

Tabla 2.1: Concentración micelar crítica (cmc) obtenida experimentalmente y parámetros de la ecuación 2.3, para la solvólisis del MBSC en presencia de micelas catiónicas.

Surfactante	cmc (M)	k_m (s ⁻¹)	K_m (M ⁻¹)
C ₁₀ TA ⁺	6.04×10^{-2}	$(8.7 \pm 0.1) \times 10^{-5}$	92 ± 9
C ₁₂ TA ⁺	1.09×10^{-2}	$(1.4 \pm 0.3) \times 10^{-4}$	273 ± 24
C ₁₄ TA ⁺	3.00×10^{-3}	$(1.3 \pm 0.7) \times 10^{-4}$	292 ± 17
C ₁₆ TA ⁺	1.00×10^{-3}	$(1.0 \pm 0.1) \times 10^{-4}$	471 ± 27
C ₁₈ TA ⁺	3.02×10^{-4}	$(1.6 \pm 0.4) \times 10^{-4}$	678 ± 25

2.3.3 Solvólisis del MBSC en presencia del sistema mixto CB7/surfactante

En el estudio de la solvólisis del MBSC en el sistema mixto, se mantuvo constante la concentración de CB7 (7×10^{-4} M), variando la concentración de surfactante, desde valores claramente anteriores y posteriores al punto de micelización. A modo de ejemplo, en la Figura 2.4 se muestran los resultados obtenidos para el caso del C₁₂TA⁺ y C₁₈TA⁺.

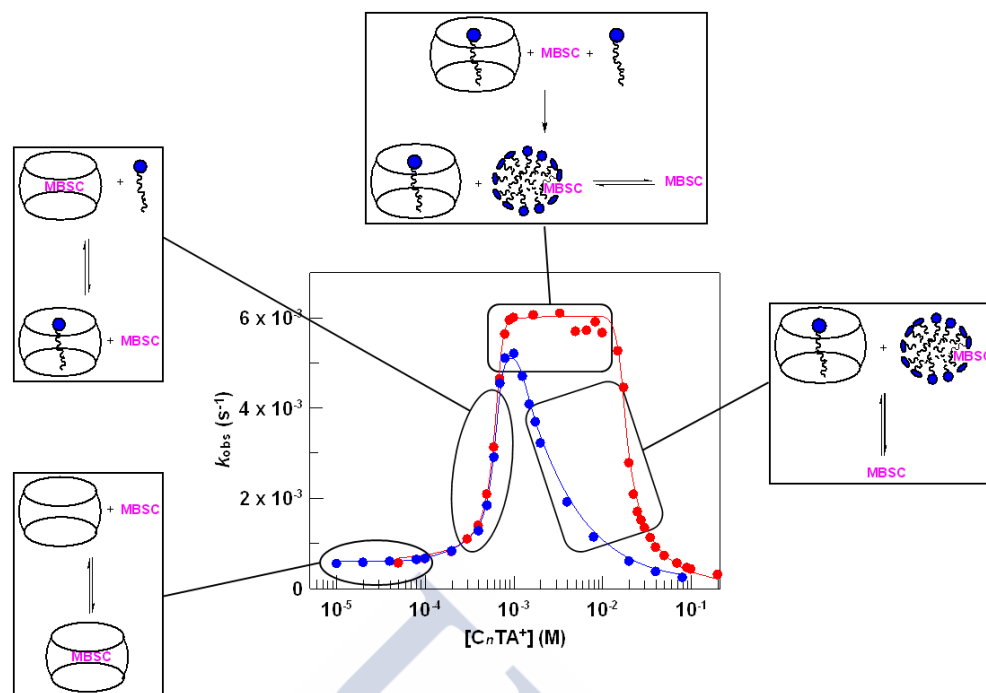


Figura 2.4: Influencia de la concentración de surfactante en la constante de velocidad observada de la solvólisis del MBSC en presencia de CB7. (●) C₁₈TACl y (●) C₁₂TABr.

2.3.3.1 Descripción cualitativa

A partir de la Figura 2.4, es posible observar que el valor de la constante de velocidad observada, k_{obs} , extrapolada al cero de concentración de surfactante está en concordancia con los valores obtenidos en ausencia de surfactante, Figura 2.1. Manteniendo constante la concentración de CB7 y aumentando la concentración de surfactante, el valor de k_{obs} aumenta hasta un máximo, esto es debido a la formación competitiva de un complejo de inclusión entre el CB7 y el surfactante (CB7-surfactante). La formación de este complejo, desplaza el MBSC hacia el medio acuoso, donde su constante de velocidad es mayor. La formación competitiva del complejo de inclusión (CB7-surfactante) ocurre hasta que la concentración de monómeros de surfactante alcanza el valor para el cual se inicia el proceso de micelización. A partir del punto en que se inicia la formación de micelas, se observa un efecto inhibitorio resultante de la incorporación del MBSC al medio micelar. Por lo tanto, el máximo observado en la curva de k_{obs} frente a la concentración de surfactante, es atribuido al punto de micelización. En la Figura 2.4 también se puede observar que cuando se disminuye la cadena alquílica de los surfactantes, se observa

una zona límite, donde k_{obs} es independiente de la concentración de surfactante. Este comportamiento es debido al hecho de que al disminuir la cadena alquílica aumenta el valor de la cmc de los surfactantes.

2.3.3.2 Constantes de equilibrio de C_nTA^+ con CB7 y comparación con β -CD

Las constantes de equilibrio entre el CB7 y cada surfactante, K_s , se determinaron por medidas calorimétricas. Como ejemplo, la Figura 2.5 muestra los resultados obtenidos para el caso del C_6TA^+ . Los datos de las isotermas de asociación se ajustaron a una ecuación "One Set of Sites" dada por el software de MicroCal para complejos del tipo 1:1, obteniéndose como parámetros ajustables los valores de K , ΔH y ΔS . Los valores obtenidos para las constantes de asociación de C_nTA^+ con CB7, se encuentran en la Tabla 2.2.

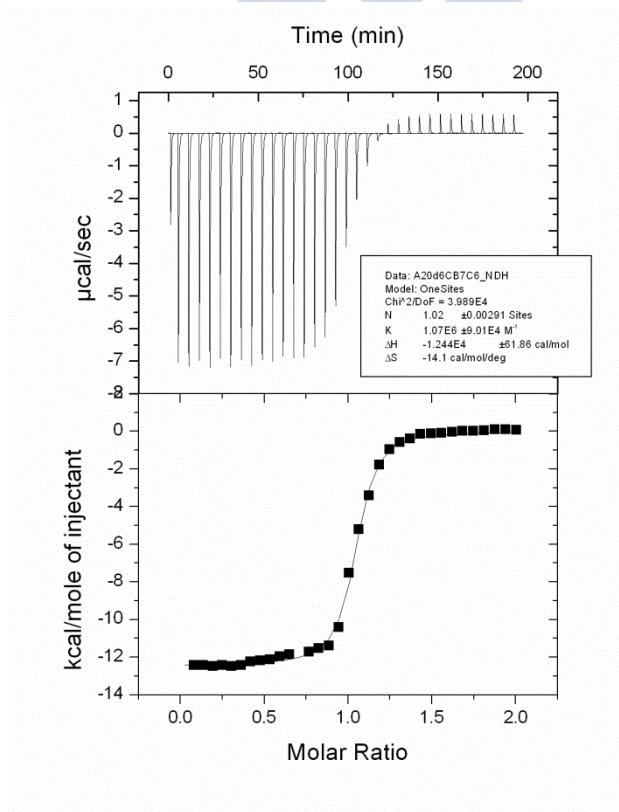


Figura 2.5: Titulación de 266 μL de CB7 (2.5 mM) en 1.459 mL de $C_6\text{TABr}$ (0.25 mM) en 34 pasos a 25°C . (a) Trazas calorimétricas (flujo de calor vs tiempo). (b) Isotermas de ligación (obtenidas por la integración de las trazas calorimétricas) vs Razón Molar.

En la Figura 2.7 se encuentran representadas las constantes de equilibrio obtenidas para cada surfactante, tanto en presencia de CB7 como de β -CD. Tal como se puede observar para el caso de la β -CD¹¹, existe una relación entre K_s y la longitud de la cadena de los surfactantes. Con el aumento de la cadena alquílica de los surfactantes, aumenta el carácter hidrofóbico y consecuentemente aumenta su afinidad por el interior de la β -CD. Contrariamente a lo esperado, en el caso del CB7 los valores de las constantes de equilibrio, K_s , entre el CB7 y cada surfactante mostraron ser independientes de la longitud de la cadena. Si comparamos, por ejemplo para el caso del $C_{14}TA^+$, los valores de K_s obtenidos con estos dos macrociclos, podemos verificar que para el CB7, $K_s = (2.6 \pm 0.9) \times 10^6 M^{-1}$, es significativamente más alto que el obtenido con β -CD¹¹, $K_s = (4.95 \pm 0.05) \times 10^4 M^{-1}$, esta diferencia se puede explicar en base a los efectos electrostáticos.

Los efectos electrostáticos presentan un papel crucial en el reconocimiento molecular, tanto en disoluciones acuosas como orgánicas.¹⁸ El potencial electrostático del portal y del interior de la cavidad del CB7 es significativamente más negativo que el de la β -CD (Figura 2.6). Esta diferencia en el potencial electrostático conduce a importantes consecuencias en el reconocimiento molecular, el CB7 presenta una marcada preferencia para interactuar con substratos catiónicos, mientras que la β -CD prefiere substratos neutros o aniónicos.¹⁹

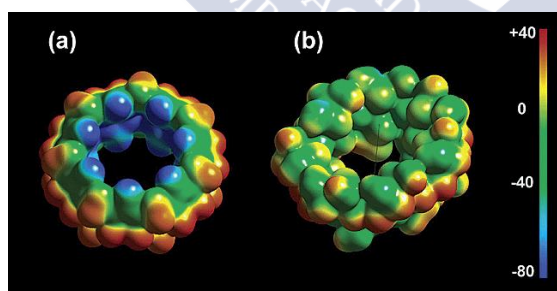


Figura 2.6: Mapas del potencial electrostático a) CB7 y b) β -CD.²⁰

¹⁸ B. Honig, A. Nicholls, *Science* **1995**, 268, 1144-1149

¹⁹ J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4844-4870

²⁰ J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H. -J. Kim, K. Kim, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 621-630

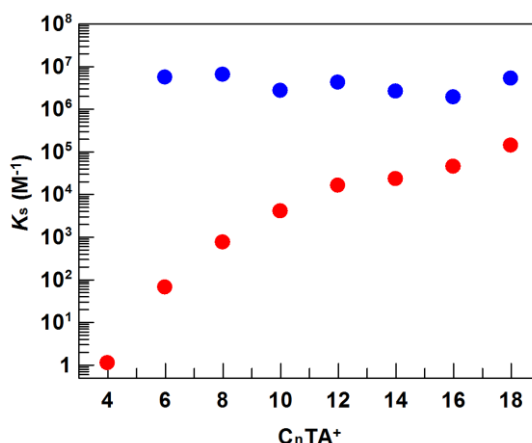


Figura 2.7: Valores de las constantes de equilibrio para cada surfactante tanto en presencia de CB7 (●) como de β-CD (●).

El CB7 posee dos portales idénticos constituidos por átomos de oxígeno carbonílicos, que presentan una considerable densidad de carga negativa, lo que facilita la asociación a substratos orgánicos catiónicos, mientras que las cavidades poseen un carácter relativamente hidrofóbico y pueden albergar moléculas neutras. Los surfactantes utilizados en este estudio, contenían el mismo grupo cabeza, el grupo trimetilamonio y, dado que el CB7 se compleja fuertemente con substratos catiónicos, no sería esperable encontrar diferencias significativas en los valores de K_s con el aumento de la cadena hidrocarbonada de los surfactantes.

2.3.3.3 Influencia del CB7 en la concentración micelar crítica

En presencia de CB7, el máximo de la curva de k_{obs} vs [Surfactante] se desplaza a mayores concentraciones de surfactante. Este efecto es debido a la complejación de los monómeros de surfactante con el CB7, con su consecuente efecto sobre la cmc. Por ejemplo, en el $C_{18}TA^+$ la adición de CB7, $[CB7] = 7 \times 10^{-4}$ M, produce un incremento en la cmc, pasando de 3.02×10^{-4} M a 1.14×10^{-3} M, en ausencia y en presencia de CB7, respectivamente. Para este surfactante, el valor de la cmc también se determinó por medidas calorimétricas, tanto en ausencia (Figura 2.3) como en presencia de CB7 (Figura 2.8). Como se puede observar, en ausencia de CB7 (Figura 2.3 c) el mínimo de la curva señala el valor de la cmc $\approx 3 \times 10^{-4}$ M del $C_{18}TA^+$, este valor es idéntico al obtenido cinéticamente, $cmc \approx 3.02 \times 10^{-4}$ M. En presencia de CB7 (Figura 2.8 c) la curva presenta un máximo y un mínimo. El

máximo está relacionado con el momento en que la capacidad de complejación del CB7 se encuentra saturada, y el mínimo nos indica la mínima concentración de surfactante en la que se inicia el proceso de micelización. En presencia de CB7, por medidas calorimétricas el valor de la $cmc \approx 1 \times 10^{-3} \text{ M}$ es compatible con el obtenido cinéticamente, $cmc \approx 1.14 \times 10^{-3} \text{ M}$.

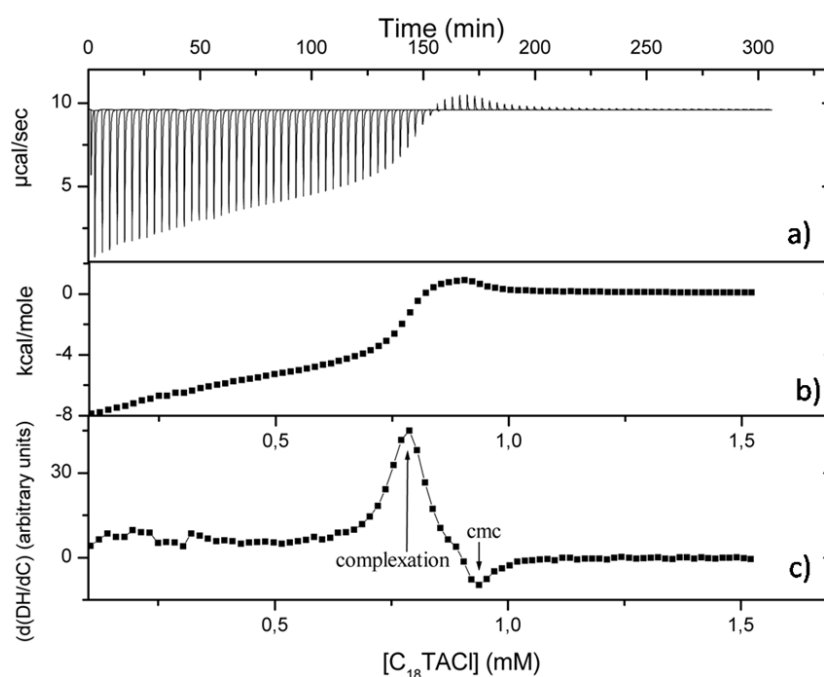


Figura 2.8: Titulación de 275 μL de micelas de $C_{18}TACl$ (9 mM) con CB7 (0.7 mM) en 1.459 mL de CB7 (0.7 mM) en 92 pasos a 25°C. (a) Trazas calorimétricas (flujo de calor vs tiempo). (b) Entalpía vs $[C_{18}TACl]$ en la celda. (c) Primera derivada de la curva B.

2.3.3.4 ¿Existe interacción entre el CB7 y las micelas catiónicas?

En presencia de CB7 a concentraciones de surfactante posteriores a la cmc , se pueden considerar dos posibles tipos de interacción entre el CB7 y las micelas catiónicas. Una primera cuestión que debe ser abordada es si el CB7 se incorpora al agregado micelar y/o si el complejo CB7-surfactante miceliza. Para contestar a esta pregunta, debemos analizar el comportamiento experimental observado en el proceso de solvólisis del MBSC en concentraciones por encima del punto de micelización, tanto en presencia de agregados micelares así como en el sistema mixto CB7/surfactante.

A modo de ejemplo, en la Figura 2.9 se muestra, para el caso de $C_{12}TA^+$, la influencia de la concentración del surfactante en ausencia (Figura 2.9 a) y en presencia de CB7 (Figura 2.9 b). Si únicamente nos centramos en el comportamiento en concentraciones posteriores a la cmc y representamos k_{obs} frente a $[Dn]$ (Figura 2.9 c), podemos observar que los resultados, tanto en ausencia como en presencia de CB7, son perfectamente superponibles. Esto muestra claramente la ausencia de cualquier tipo de interacción entre el CB7 y los agregados micelares. Si se estableciese algún tipo de interacción, ocurriría un cambio en la polaridad del medio y por consecuencia se vería afectada la constante de velocidad observada en la solvólisis del MBSC, debido a su alta sensibilidad a la polaridad del medio.

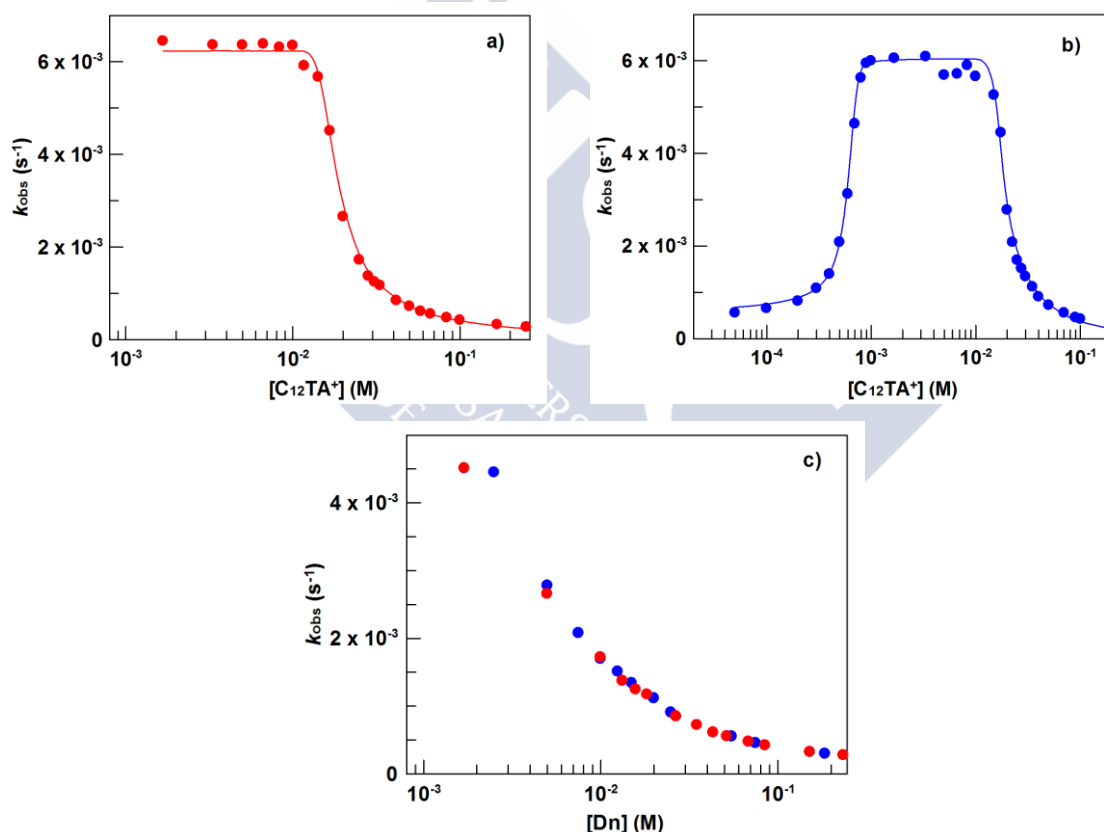


Figura 2.9: Influencia de la concentración del $C_{12}TA^+$ en la constante de velocidad observada en la solvólisis del MBSC. a) En presencia de micelas catiónicas (●). b) En presencia de $[CB7] = 7 \times 10^{-4}$ M (●). c) k_{obs} vs $[Dn]$ en ausencia (●) y en presencia de CB7 (●).

Con el objetivo de confirmar la ausencia de interacciones entre el CB7 y los agregados micelares, se realizaron experimentos de 1H RMN para el caso del $C_{16}TA^+$, prestando especial atención a los desplazamientos químicos del grupo trimetilamonio del surfactante. En este estudio, se varió la concentración de

surfactante en un rango que incluye tanto regiones anteriores como posteriores a la cmc, en ausencia y en presencia de CB7 ($[CB7] = 7 \times 10^{-4} \text{ M}$). La variación de los desplazamientos químicos del grupo $N^+(\text{CH}_3)_3$ en ausencia y en presencia de CB7 frente a la concentración de surfactante, se muestra en la Figura 2.10. En ausencia de CB7 (puntos rojos) se puede observar que para concentraciones de surfactante inferiores a $1 \times 10^{-3} \text{ M}$ los desplazamientos químicos permanecen constantes, mientras que para concentraciones superiores se observa un desplazamiento hacia campo bajo (Figura 2.10). Para la identificación de la cmc se asume que es la concentración en la cual se aprecia una variación en los desplazamientos químicos, el valor obtenido es igual al obtenido a partir de los datos cinéticos.

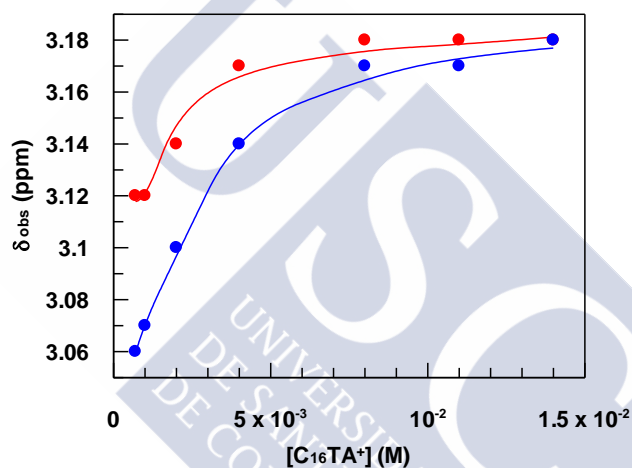


Figura 2.10: Desplazamientos químicos de las señales del grupo $N^+(\text{CH}_3)_3$ del C_{16}TA^+ en función de la concentración de surfactante, en ausencia (●) y en presencia de $[CB7] = 7 \times 10^{-4} \text{ M}$ (●).

En ausencia de CB7, los desplazamientos químicos observados en la zona plana, corresponden a los monómeros libres, mientras que aumentando la concentración de surfactante los desplazamientos químicos observados corresponden al promedio del surfactante en forma de monómeros y en forma de agregados micelares (ecuación 2.4).

$$\delta_{obs} = \delta_{mon}X^{mon} + \delta_{mic}X^{mic} \quad 2.4$$

Donde δ_{mon} es el desplazamiento químico del surfactante en forma de monómero, X_{mon} es la fracción molar del surfactante libre, δ_{mic} es el desplazamiento químico del surfactante en forma de micelas y X_{mic} es la fracción molar del

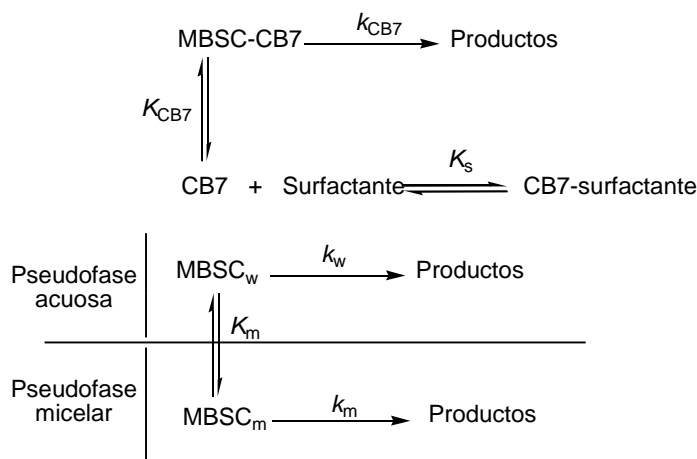
surfactante micelizado. Tal como se puede observar en la Figura 2.10, el ajuste de los datos experimentales a la ecuación 2.4 (línea roja) reproduce el comportamiento experimental. En presencia de CB7, los desplazamientos químicos observados corresponden a un promedio del $C_{16}TA^+$ complejado con el CB7, el que se encuentra en forma de monómero y el $C_{16}TA^+$ autoasociado en forma de micelas.

$$\delta_{obs} = \delta_c X^c + \delta_{mon} X^{mon} + \delta_{mic} X^{mic} \quad 2.5$$

Donde δ_c es el desplazamiento químico del surfactante complejado con el CB7, X_c es la fracción molar del surfactante complejado. De la Figura 2.10, se puede concluir que la ecuación 2.5 reproduce perfectamente el comportamiento experimental observado (línea azul). A altas concentraciones de surfactante, se puede observar que los experimentos en ausencia y en presencia de CB7, convergen al mismo punto. Desde nuestro punto de vista, este hecho corrobora la ausencia de interacción entre el CB7 y los agregados micelares. Si el CB7 se encontrara en la capa externa de las micelas catiónicas, deberían cambiar los desplazamientos químicos observados del grupo trimetilamonio.

2.3.3.5 Descripción cuantitativa

Con el objetivo de proponer un modelo cinético que explique el comportamiento experimental observado, se debe considerar la ausencia de interacciones entre el CB7 y los agregados micelares, y la existencia tres vías de reacción simultáneas para el proceso de solvólisis del MBSC: medio acuoso, interior de la cavidad del CB7 y interior de los agregados micelares (Esquema 2.4).



Esquema 2.4

A partir de este esquema mecanicista se obtuvo la siguiente ecuación de velocidad observada:

$$k_{obs} = \frac{k_w + k_{CB7}K_{CB7}[CB7]_f + k_m K_m [Dn]}{1 + K_{CB7}[CB7]_f + K_m [Dn]} \quad 2.6$$

Para resolver esta ecuación, es necesario conocer los valores de la cmc_{app} , que cinéticamente se considera como la mínima concentración de surfactante en la cual se aprecia un significativo cambio en k_{obs} , Figura 2.11, así como la concentración de CB7 libre para cada concentración de surfactante.

La concentración de CB7 libre se puede obtener por un proceso de simulación en el cual se supone que el complejo formado entre el CB7 y el surfactante presenta una estequiometría 1:1, tal como el complejo CB7-MBSC. Las constantes de equilibrio del MBSC y de los monómeros de surfactante con el CB7, se expresan como:

$$K_{CB7} = \frac{[CB7 - MBSC]}{[MBSC]_w [CB7]_f} \quad K_s = \frac{[CB7 - Surf]}{[Surf]_{mon} [CB7]_f} \quad 2.7$$

Se utilizan los siguientes balances para la concentración total de CB7, surfactante y MBSC, en concentraciones anteriores a la cmc_{app} :

$$[CB7]_T = [CB7]_f + [CB7 - MBSC] + [CB7 - Surf] \quad 2.8$$

$$[Surf]_T = [Surf]_{mon} + [CB7 - Surf] \quad 2.9$$

$$[MBSC]_T = [MBSC]_w + [CB7 - MBSC] \quad 2.10$$

La combinación de las ecuaciones de cada balance de materia con las ecuaciones de las constantes de equilibrio, origina una ecuación de tercer orden, que nos permite determinar la concentración de CB7 libre para cada concentración de surfactante.

$$\alpha[CB7]_f^3 + \beta[CB7]_f^2 + \gamma[CB7]_f + [CB7]_T = 0 \quad 2.11$$

Donde

$$\alpha = K_s K_{CB7} \quad 2.12$$

$$\beta = K_s K_{CB7} ([MBSC]_T + [Surf]_T + [CB7]_T) + K_s + K_{CB7} \quad 2.13$$

$$\gamma = K_{CB7} ([MBSC]_T - [CB7]_T) + K_s ([Surf]_T - [CB7]_T) + 1 \quad 2.14$$

Para resolver las ecuaciones 2.11 - 2.14, es necesario utilizar los valores de K_s y K_{CB7} obtenidas anteriormente. Resolviendo estas ecuaciones se obtiene la concentración de CB7 libre para cada concentración de surfactante anterior a la cm_{Capp} . Para concentraciones de surfactante por encima de la cm_{Capp} , se asume que la concentración de CB7 libre se mantiene constante y que es igual al valor obtenido en cm_{Capp} . Usando los valores de $[CB7]_f$ y de $[Dn]$, se pueden ajustar los datos experimentales de k_{obs} a la ecuación 2.6. En la Figura 2.11 se muestran los ajustes de k_{obs} vs [surfactante] en presencia de CB7, usando las concentraciones de CB7 libre determinadas para cada surfactante, a partir de las ecuaciones 2.11 - 2.14.

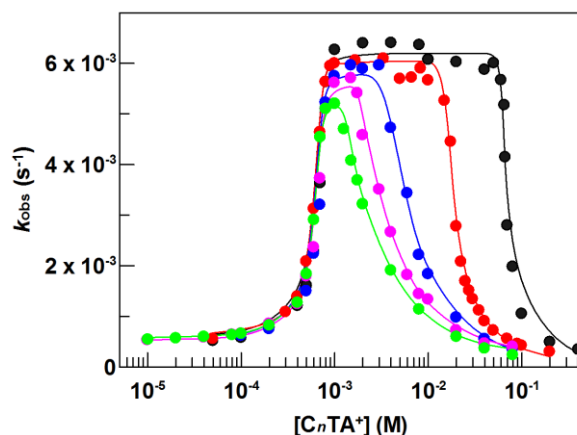


Figura 2.11: Influencia de la concentración del surfactante en la constante de velocidad observada de la solvólisis del MBSC en presencia de CB7 (7×10^{-4} M). (●) $C_{10}TA^+$, (●) $C_{12}TA^+$, (●) $C_{14}TA^+$, (●) $C_{16}TA^+$ y (●) $C_{18}TA^+$.

A partir del ajuste de los datos experimentales a la ecuación 2.6, se obtienen los valores de los parámetros de esta ecuación, Tabla 2.2.

Tabla 2.2: Parámetros cinéticos obtenidos para la solvólisis del MBSC en el sistema mixto CB7/surfactante.

Surf.	cmc_{app} (M)	$10^3 k_w$ (s ⁻¹)	k_m (s ⁻¹)	K_m (M ⁻¹)	k_{CB7} (s ⁻¹)	$10^{-4} K_{CB7}$ (M ⁻¹)	$10^{-6} K_s$ (M ⁻¹)
C_6TA^+	--	6.44±0.013	--	--	$(7.1±0.3) \times 10^{-5}$	1.6±0.3	5.5±0.5
C_8TA^+	--	6.44±0.013	--	--	$(6.5±0.1) \times 10^{-5}$	1.8±0.1	6.4±0.4
$C_{10}TA^+$	6.00×10^{-2}	6.44±0.013	$(8.0±0.3) \times 10^{-5}$	88±5	$(9.6±0.2) \times 10^{-5}$	1.8±0.1	2.7±0.1
$C_{12}TA^+$	1.50×10^{-2}	6.44±0.013	$(6.8±0.8) \times 10^{-5}$	230±27	$(1.3±0.3) \times 10^{-4}$	1.8±0.3	4.2±0.3
$C_{14}TA^+$	3.50×10^{-3}	6.44±0.013	$(1.4±0.5) \times 10^{-4}$	349±99	$(9.7±0.6) \times 10^{-5}$	1.8±0.1	2.6±0.9
$C_{16}TA^+$	1.75×10^{-3}	6.44±0.013	$(2.8±0.1) \times 10^{-4}$	561±81	$(6.5±0.3) \times 10^{-5}$	1.8±0.1	1.9±0.2
$C_{18}TA^+$	1.14×10^{-3}	6.44±0.013	$(2.9±0.6) \times 10^{-4}$	861±77	$(9.7±0.1) \times 10^{-5}$	1.6±0.2	5.2±0.4

En la Tabla 2.1 y Tabla 2.2 se muestran los valores obtenidos para los parámetros de reacción en la pseudofase micelar, k_m y K_m , tanto en el sistema micelar simple como en el sistema mixto CB7/micelas. Los valores de estos parámetros ponen de manifiesto una valiosa información sobre la estructura del agregado micelar. Los valores de K_m están correlacionados con el carácter hidrofóbico del interior de la micela, por lo otro lado k_m permite evaluar la polaridad del medio. Por lo tanto, si existe alguna interacción entre el CB7 y los agregados micelares, se verá reflejado en los valores de K_m y k_m . Como podemos ver, los valores

obtenidos en ausencia de CB7 son concordantes con los obtenidos en presencia de CB7, lo que claramente indica la validez del modelo aplicado.

2.3.3.6 Variación de la concentración del CB7 libre con la longitud de la cadena del surfactante

Para cada surfactante, es posible obtener la concentración de CB7 libre a partir de la curva de calibrado, Figura 2.1. Reescribiendo la ecuación 2.2 y utilizando los valores de K_{CB7} , k_{CB7} y k_w previamente obtenidos, se puede obtener la concentración de CB7 libre.

$$[CB7]_f = \frac{k_w - k_{obs}}{K_{CB7}(k_{obs} - k_{CB7})} \quad 2.15$$

En la Tabla 2.3 se muestran los valores del $\%CB7_f$ en equilibrio con el sistema micelar y el valor máximo de k_{obs} en la curva de k_{obs} vs [Surfactante] (Figura 2.11). Como se puede observar, el valor máximo de k_{obs} es inferior al obtenido en agua ($k_w = 6.44 \pm 0.01) \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$), esto es debido a la presencia de CB7 libre en el punto de micelización.

Tabla 2.3: Valores del $\%[CB7]_f$ en equilibrio con el sistema micelar.

Surfactante	$10^3 k_{obs} \text{ max. (s}^{-1}\text{)}$	$\%CB7_f$
C ₆ TA ⁺	6.43 ± 0.01	0.01
C ₈ TA ⁺	6.42 ± 0.02	0.01
C ₁₀ TA ⁺	6.39 ± 0.01	0.08
C ₁₂ TA ⁺	6.09 ± 0.02	0.46
C ₁₄ TA ⁺	5.96 ± 0.03	0.66
C ₁₆ TA ⁺	5.706 ± 0.003	1.05
C ₁₈ TA ⁺	5.203 ± 0.008	1.95

El porcentaje de CB7 libre, aumenta con la longitud de la cadena hidrocarbonada del surfactante (Figura 2.12). Es decir el aumento del carácter hidrofóbico de los surfactantes origina un incremento del porcentaje de CB7 libre. El

aumento del carácter hidrofóbico del surfactante, aumentaría su afinidad para complejarse con el CB7, sin embargo simultáneamente aumenta su tendencia a micelizar. Ambos procesos son dependientes del carácter hidrofóbico, no obstante el factor predominante es el proceso de micelización.

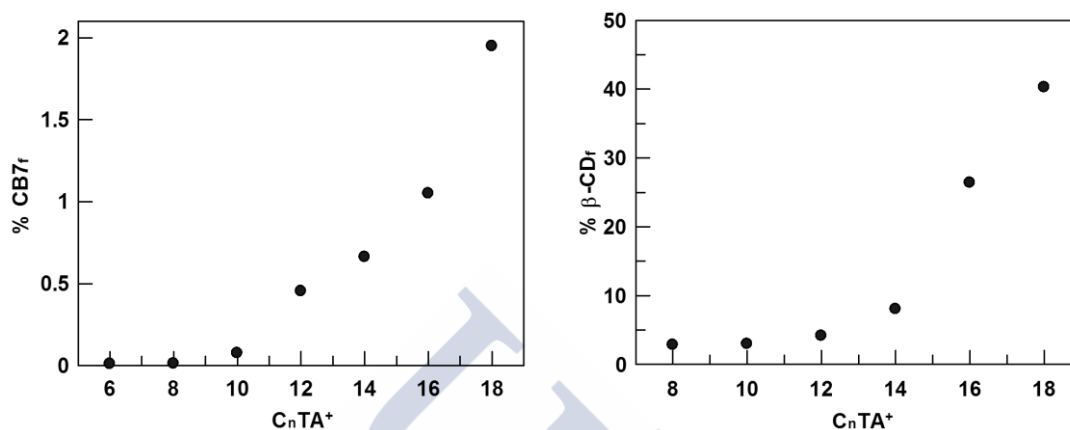


Figura 2.12: Variación del porcentaje de CB7 y β -CD libre en equilibrio con el sistema micelar.

Como se puede observar en la Figura 2.12, existe un mayor porcentaje de β -CD²¹ que de CB7 en equilibrio con el sistema micelar. El porcentaje de β -CD libre, en el caso del $C_{18}TA^+$, es aproximadamente 21 veces superior al del CB7. Esta diferencia de comportamiento se puede explicar en base a las constantes de equilibrio entre el surfactante y estos dos macrociclos. Anteriormente ya se había comentado que los valores de las constantes de equilibrio con el CB7 son mucho mayores que con β -CD y, consecuentemente esta diferencia se ve reflejada en los porcentajes de CB7 libre.

2.4 Conclusión

Los resultados obtenidos en este estudio, nos permiten concluir que para bajas concentraciones de surfactante, el complejo CB7-surfactante se produce de forma competitiva con el complejo CB7-MBSC. La formación competitiva del complejo CB7-surfactante ocurre hasta que la concentración de monómeros de surfactante alcanza el valor al que se inicia el proceso de micelización. Los valores de las constantes de equilibrio entre el CB7 y los surfactantes son esencialmente independientes del

²¹ B. Dorrego, L. García-Río, P. Hervés, J. R. Leis, J. C. Mejuto, J. Pérez-Juste, *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 4912-1920

aumento de la longitud de la cadena alquílica y estos valores son significativamente más altos que los obtenidos con β -CD. Según los resultados de ^1H NMR y los valores de los parámetros de K_m y k_m , tanto en ausencia como en presencia de CB7, confirman ausencia de interacción entre el CB7 y los agregados micelares. En equilibrio con los agregados micelares, existe un pequeño porcentaje de CB7 libre, que aumenta con el aumento del carácter hidrofóbico del surfactante.





3 Formación de complejos *host:guest* entre el Cucurbit[7]urilo y surfactantes catiónicos

3.1 Estudio de la influencia de la longitud de la cadena alquílica del surfactante

3.1.1 Introducción

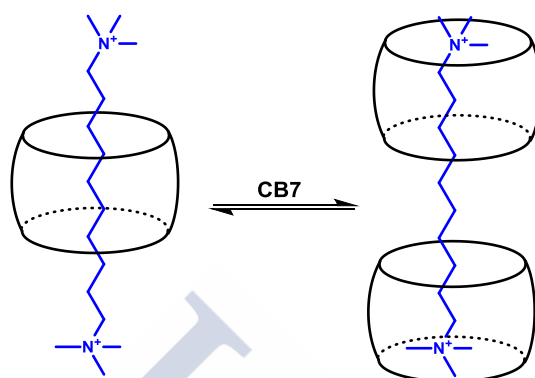
Las moléculas anfífilas que contienen largas cadenas alquílicas, como los surfactantes, ofrecen la posibilidad de cubrir una amplia gama de hidrofobicidad con pequeños cambios estructurales. En el capítulo anterior concluimos que el CB7 y los surfactantes catiónicos (C_nTA^+) formaban complejos de inclusión. Los valores de las constantes de equilibrio para la formación de dichos complejos eran prácticamente independientes de la longitud de la cadena alquílica de los surfactantes, estando su formación controlada esencialmente por efectos electrostáticos.¹ La familia de los CB_n ha demostrado poseer una alta propensión para formar una amplia variedad de complejos supramoleculares con una estequiometría superior al 1:1. Macartney *et al.* demostraron que el CB7 puede formar estables complejos *host:guest* (1:1 y 2:1) con substratos dicatiónicos^{2,3} (Esquema 3.1.1) y tetracatiónicos⁴. Los complejos del

¹ M. Pessêgo, N. Basilio, J. A. Moreira, L. García.Río, *ChemPhysChem*, **2011**, *12*, 1342-1350

² I. W. Wyman, D. H. Macartney, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4045-4051

³ I. W. Wyman, D. H. Macartney, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8031-8038

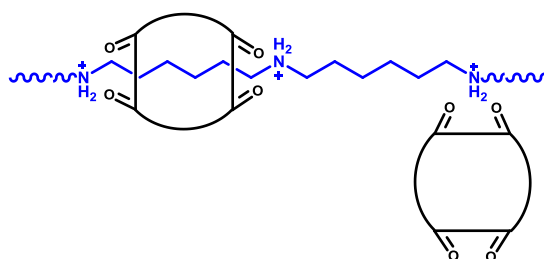
tipo 1:1, se forman con un equivalente de CB7, localizado en la cadena alquílica central del sustrato. La adición de un segundo equivalente de CB7, que encapsula uno de los grupos terminales, induce el desplazamiento del primer CB7 hacia el otro grupo terminal.



Esquema 3.1.1

Se han detectado complejos del tipo 1:1 y 2:1 entre CB7 y sustratos monocatiónicos, como la Sanguinarina⁵ y Tioflavina T⁶. En estos casos, la adición de un exceso de CB7 origina un complejo de inclusión con dos moléculas de *host*, donde la carga positiva del *guest* interactúa con los oxígenos carbonílicos de los portales de ambos macrociclos.

Steinke y Tuncel⁷ estudiaron la polimerización del poli(iminohexametileno) en presencia de CB6 (Esquema 3.1.2). Según estos autores, el CB6 podría unirse a los iones amonio formando un complejo interno y otro externo, y el complejo externo podría intervenir en los procesos de reticulación del polímero.



Esquema 3.1.2

⁴ L. Yuan, R. Wang, D. H. Macartney, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4539-4542

⁵ Z. Miskolczy, M. Megyesi, G. Tarkanyi, R. Mizsei, L. Biczok, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1061-1070

⁶ S. D. Choudhury, J. Mohanty, H. P. Upadhyaya, A. C. Bhasikuttan, H. Pal, *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 1891-1898

⁷ D. Tuncel, J. H. G. Steinke, *Macromolecules* **2004**, 37, 288-302

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos en el estudio de la formación de complejos *host:guest* entre el CB7 y una serie de surfactantes derivados de trimetilamonio (C_nTA^+ , $n = 6 - 18$).

3.1.2 Sección Experimental

Materiales. Todos los reactivos comerciales fueron adquiridos con la máxima pureza disponible y usados sin posteriores purificaciones. Excepto en el caso del CB7 que fue sintetizado, de acuerdo con el procedimiento descrito en el capítulo 2.

Valoración calorimétrica isotérmica. Las valoraciones calorimétricas han sido realizadas en un microcalorímetro VP-ITC (MicroCal, Inc.) a 25°C con agitación constante (459 rpm). En un experimento típico, previamente a la toma de las medidas, las disoluciones son desgasificadas en un sistema Thermo Vac (MicroCal, Inc.) y la celda de referencia se enrasa con agua Milli Q. Los experimentos de ITC se realizaron de dos formas distintas, en un caso las disoluciones de CB7 se colocaron en la celda de reacción y se añadió gradualmente a través de una jeringa de inyección la correspondiente disolución de C_nTA^+ y en el otro caso se añadieron los reactivos de forma opuesta.

RMN. Las disoluciones stock se prepararon de D_2O . Las mezclas para el sistema CB7/surfactante se prepararon mezclando los volúmenes apropiados de las disoluciones stock. En todos los experimentos se mantuvo la concentración de C_nTA^+ constante (1.3 mM), por debajo de la concentración micelar crítica (cmc), y se varió la concentración de CB7.

Los espectros de 1H RMN y de DOSY (Diffusion-Ordered NMR Spectroscopy) fueron adquiridos en un espectrómetro Varian Inova 400 a 25°C. Los espectros de difusión se obtuvieron mediante experimentos de eco spin con pulsos de gradientes bipolares.⁸ Se aplicaron gradientes rectangulares (G) con 2 ms de duración (δ), variando la potencia de los mismos entre 2.1 a 69.7 cm^{-1} en 20 pasos. El tiempo de difusión (Δ) fue optimizado para cada muestra (50 a 80 ms) de forma a que la

⁸ D. Wu, A. Chen, C. S. Johnson, *J. Magn. Reson.* **1998**, *10*, 197-237

intensidad de las señales disminuyera en cerca de 95% para el gradiente máximo. Los datos fueron procesados con el programa MestreC (Mestrelab Research Inc.).

Los experimentos de STD (Saturation Transfer Difference) y de ROESY (Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy) se han realizado en un espectrómetro Varian Inova 750. Las señales del CB7 fueron saturadas en experimentos STD independientes, con un tren de pulsos de 90° con forma gaussiana con duración de 50 ms. Para cada señal saturada, el experimento STD fue repetido con tiempos de saturación de 0.5, 1, 2 y 3 s. Los datos fueron procesados con el programa MestreC (Mestrelab Research Inc.).

Estudio espectrofotométrico. Las disoluciones de partida del 4-metoxibencenosulfonilo (MBSC) se prepararon en acetonitrilo debido a su inestabilidad y baja solubilidad en agua. En el medio de reacción, la concentración final de acetonitrilo es 1% (v/v). Las disoluciones de los sistemas CB7/surfactante se prepararon mezclando los volúmenes apropiados de disoluciones acuosas madre de ambos compuestos en una cubeta de cuarzo de 1 cm de paso de luz.

Los experimentos cinéticos se iniciaron al adicionar un pequeño volumen de la disolución de partida de MBSC a la disolución del sistema correspondiente, previamente termostatzado a 25°C . En todos los experimentos la concentración final de MBSC se mantuvo en 1×10^{-4} M. Las reacciones se siguieron espectrofotométricamente a 270 nm, máximo de absorción del MBSC, en un espectrofotómetro Cary UV-Vis. Los datos absorbancia-tiempo de los distintos experimentos cinéticos se ajustaron a la ecuación integrada de primer orden.

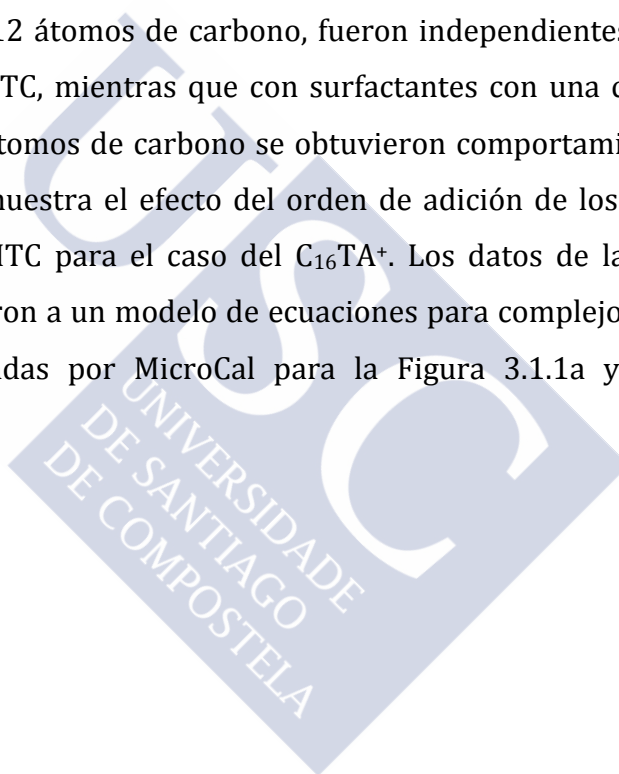
La disolución de *trans*-4-[4-(dimetilamino)-estiril]-1-metilpiridinio (DSMI⁺), que se utilizó como sustrato competidor, se preparó en agua. En todos los casos, la concentración de DSMI⁺ se mantuvo constante en 1.17×10^{-5} M. Los espectros de absorción se registraron en un espectrofotómetro Cary UV-Vis a 25°C .

3.1.3 Resultados y Discusión

3.1.3.1 Determinación de las constantes de equilibrio entre el CB7 y los surfactantes catiónicos

Los experimentos de ITC se realizaron de dos modos distintos. En el primer caso, las disoluciones de CB7 se colocaron en la celda de reacción y se añadió la correspondiente disolución de C_nTA^+ , y en el otro tipo de experimentos se invirtió la adición de los reactivos.

Los resultados obtenidos en la valoración de surfactantes con cadenas alquílicas inferiores a 12 átomos de carbono, fueron independientes de la posición de los reactivos en el ITC, mientras que con surfactantes con una cadena alquílica superior o igual a 12 átomos de carbono se obtuvieron comportamientos distintos. En la Figura 3.1.1 se muestra el efecto del orden de adición de los reactivos en la celda de reacción del ITC para el caso del $C_{16}TA^+$. Los datos de las isotermas de complejación se ajustaron a un modelo de ecuaciones para complejos del tipo 1:1, y 1:1 y 2:1 suministradas por MicroCal para la Figura 3.1.1a y Figura 3.1.1b, respectivamente.



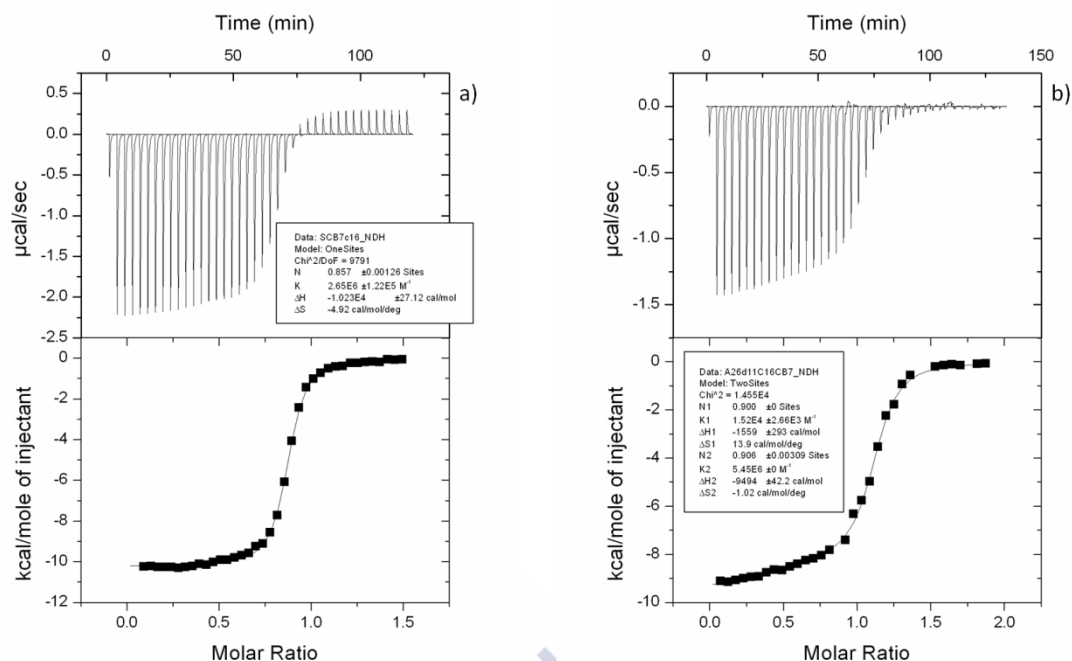


Figura 3.1.1: **a)** Titulación de CB7 (1.76 mM) en 1.459 mL de $C_{16}TA^+$ (0.13 mM) a $25^{\circ}C$. Arriba: Trazas calorimétricas (flujo de calor vs tiempo). Abajo: Isotermas de complejación (obtenidas por la integración de las trazas calorimétricas) vs Razón Molar. **b)** Titulación de $C_{16}TA^+$ (0.9 mM) en 1.459 mL de CB7 (0.06 mM) a $25^{\circ}C$. Arriba: Trazas calorimétricas (flujo de calor vs tiempo). Abajo Isotermas de complejación (obtenidas por la integración de las trazas calorimétricas) vs Razón Molar.

Como se puede observa en la Figura 3.1.1, los resultados obtenidos en las medidas calorimétricas muestran clara dependencia con el diseño del experimento. En los casos en que el CB7 es colocado en la jeringa (Figura 3.1.1a), las isotermas de complejación se mantienen prácticamente constantes al aumentar la concentración de CB7 hasta la región próxima al punto de equivalencia. Sin embargo, cuando se coloca el CB7 en la celda (Figura 3.1.1b) se observa una disminución gradual de las isotermas hasta un punto próximo al de equivalencia, lo que sugiere que en esta región se forma un complejo del tipo 2:1 entre el CB7 y el $C_{16}TA^+$. En la Tabla 3.1.1 y en la Figura 3.1.4, se muestran los valores de las constantes de equilibrio obtenidas entre el CB7 y los C_nTA^+ para los complejos 1:1 y 2:1.

Tabla 3.1.1: Valores de las constantes de equilibrio entre en CB7 y los C_nTA^+ para complejos 1:1 y 2:1, obtenidas por ITC.

Surfactante	$10^{-6} K_{1:1} (M^{-1})$	$10^{-3} K_{2:1} (M^{-1})$
C_6TA^+	5.5 ± 0.5	---
C_8TA^+	6.4 ± 0.6	---
$C_{10}TA^+$	2.6 ± 0.1	---
$C_{12}TA^+$	2.0 ± 0.3	1.0 ± 0.3
$C_{14}TA^+$	4.3 ± 0.2	4.3 ± 0.5
$C_{16}TA^+$	5.5 ± 0.2	15.4 ± 3
$C_{18}TA^+$	8.5 ± 0.5	28.3 ± 5

En el caso del $C_{10}TA^+$, se confirmó el valor de la constante $K_{1:1}$ a través de un experimento competitivo, en que se utilizó el *trans*-4-[4-(dimetilamino)-estiril]-1-metilpiridinio (DSMI⁺) como substrato competidor. Inicialmente, se estudió la influencia del CB7 en el espectro de absorción del DSMI⁺ en ausencia de C_nTA^+ .

En la Figura 3.1.2 se muestra la influencia de la concentración de CB7 en el espectro de absorción del DSMI⁺. El espectro de absorción en disolución acuosa del DSMI⁺ tiene un máximo de absorción en aproximadamente 450 nm, y al aumentar la concentración de CB7 disminuye la absorción a esa longitud de onda, debido a la formación de un complejo de inclusión (CB7-DSMI⁺) entre el CB7 y el DSMI⁺. El CB7 es conocido por su capacidad para complejar y estabilizar *guests* protonados y puede inducir desplazamientos de hasta 4 unidades de pK_a .⁹ A una longitud de onda de 330 nm, se observa la formación de una nueva banda de absorción, probablemente debida a la protonación del DSMI⁺ ($pK_a = 3.1$).

⁹ N. Saleh, A. L. Koner, W. M. Nau, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 5398-5401

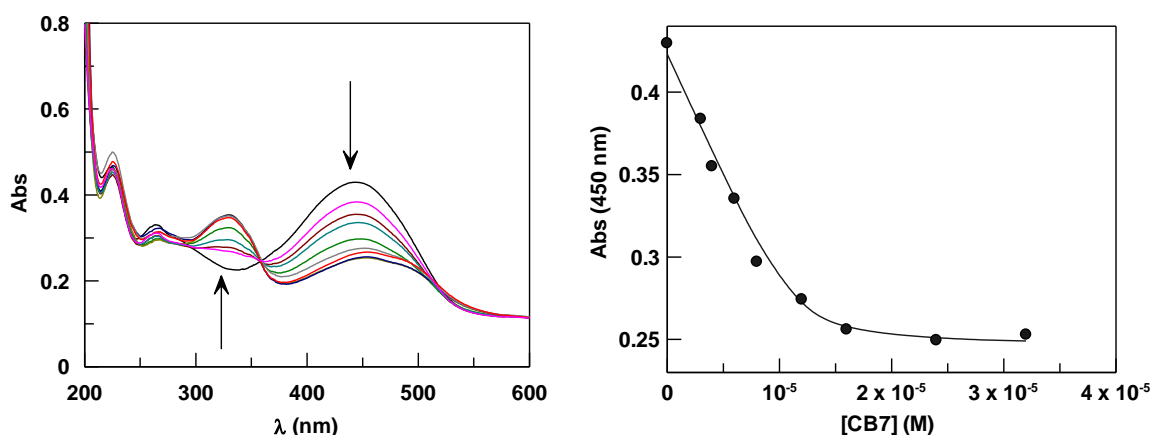
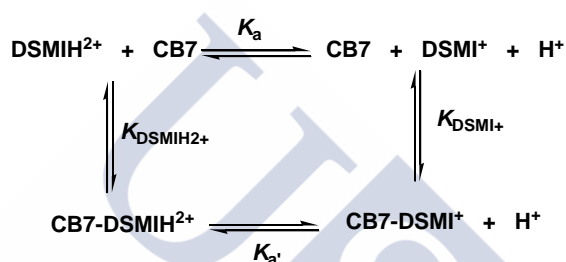


Figura 3.1.2: Influencia de la concentración del CB7 en el espectro de absorción del $[DSMI^+] = 1.17 \times 10^{-5}$ M.



Esquema 3.1.3

La absorbancia determinada experimentalmente a una longitud de onda específica, A_{obs} , se expresa como un promedio de las especies que absorben en el medio, y se puede expresar como:

$$A_{\text{obs}} = \varepsilon^{\text{DSMI}^+}[\text{DSMI}^+] + \varepsilon^{\text{DSMI}^{2+}}[\text{DSMI}^{2+}] + \varepsilon^{\text{CB7-DSMI}^+}[\text{CB7-DSMI}^+] + \varepsilon^{\text{CB7-DSMI}^{2+}}[\text{CB7-DSMI}^{2+}] \quad 3.1$$

Considerando la protonación del DSMI^+ en el complejo de inclusión y que el pH del medio es ≈ 6 , la especie protonada de DSMI^{2+} se puede despreciar en ausencia de CB7.

$$A_{\text{obs}} = \varepsilon^{\text{DSMI}^+}[\text{DSMI}^+] + \varepsilon^{\text{CB7-DSMI}^+}[\text{CB7-DSMI}^+] + \varepsilon^{\text{CB7-DSMI}^{2+}}[\text{CB7-DSMI}^{2+}] \quad 3.2$$

La A_{obs} (ecuación 3.2) se puede expresar en términos de constantes de equilibrio y de concentraciones totales de CB7 y DSMI^+ (ecuación 3.3).

$$A_{obs} = \frac{A + B[CB7]}{1 + K_{app}[CB7]} \quad 3.3$$

Donde

$$A = \varepsilon^{DSMI^+} [DSMI^+]_T \quad 3.4$$

$$B = [DSMI^+]_T \left(\varepsilon^{CB7-DSMI^+} K_{DSMI^+} + \frac{\varepsilon^{CB7-DSMI^{2+}} [H^+] K_{DSMI^{2+}}}{K_a} \right) \quad 3.5$$

$$K_{app} = K_{DSMI^+} + \frac{K_{DSMI^{2+}} [H^+]}{K_a} \quad 3.6$$

El ajuste de la ecuación 3.3 a los datos experimentales de la Figura 3.1.2-derecha, se efectuó atribuyendo varios valores de $K_{1:1}$, considerando como valor óptimo para esta constante, el valor con que se obtuvo un mínimo en la desviación estándar (χ^2) del ajuste. A partir de este método, se obtuvo como valor óptimo para la constante de equilibrio entre el CB7 y el DSMI⁺ de $K_{app} = (4.5 \pm 0.3) \times 10^6 \text{ M}^{-1}$.

La influencia del CB7 en el espectro de absorción del DSMI⁺ se estudió también en presencia de C₁₀TA⁺ (Figura 3.1.3).

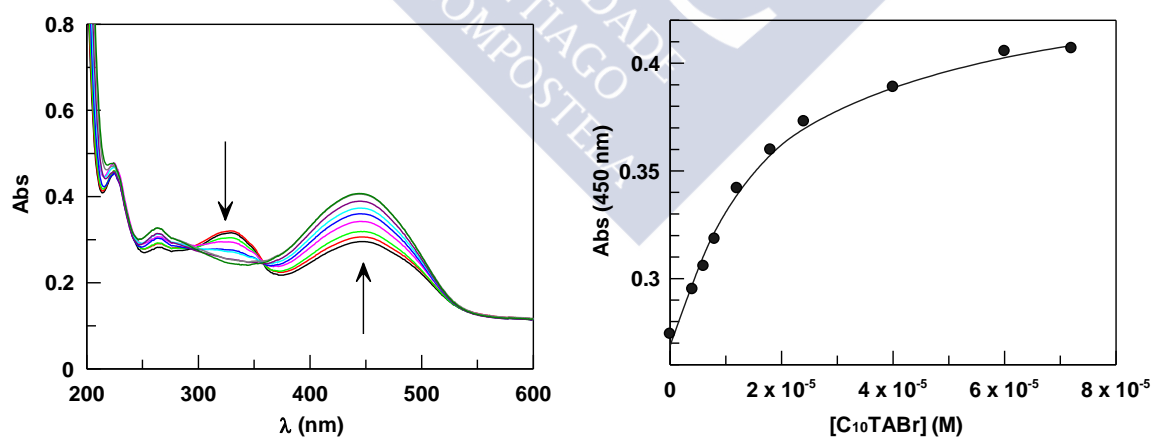


Figura 3.1.3: Influencia de la concentración de C₁₀TA⁺ en el espectro de absorción del [DSMI⁺] = 1.17 × 10⁻⁵ M en presencia de [CB7] = 1.2 × 10⁻⁵ M.

Para resolver la ecuación 3.3, es necesario conocer la concentración de CB7 libre, [CB7]_f, para cada concentración de surfactante. La concentración de CB7 libre, se puede determinar a través de un proceso de simulación, donde se considera que los complejos formados entre el C₁₀TA⁺ y el CB7 presentan una estequiometría 1:1.

Las constantes de equilibrio establecidas por el CB7 con el DSMI⁺ y los monómeros de C₁₀TA⁺ se expresan como (ecuación 3.7):

$$K_{DSMI^+} = \frac{[CB7 - DSMI^+]}{[CB7][DSMI^+]} \quad K_{DSMI^{2+}} = \frac{[CB7 - DSMI^{2+}]}{[CB7][DSMI^{2+}]} \quad K_a = \frac{[DSMI^+][H^+]}{[DSMI^{2+}]} \quad 3.7$$

$$K_{a'} = \frac{[CB7 - DSMI^+][H^+]}{[CB7 - DSMI^{2+}]} \quad K_{1:1} = \frac{[CB7 - S]}{[S][CB7]}$$

$$[S]_T = [S] + [CB7 - S] \quad 3.8$$

$$[DSMI^+]_T = [DSMI^+] + [CB7 - DSMI^+] + [CB7 - DSMI^{2+}] \quad 3.9$$

$$[CB7]_T = [CB7] + [CB7 - DSMI^+] + [CB7 - DSMI^{2+}] + [CB7 - S] \quad 3.10$$

Combinando las ecuaciones de las constantes de equilibrio y los balances de materia, obtenemos una ecuación de tercer orden para la determinación de la concentración de CB7 libre (ecuación 3.11).

$$a[CB7]_f^3 + b[CB7]_f^2 + c[CB7]_f + d = 0 \quad 3.11$$

Donde

$$a = K_{app}K_{1:1} \quad 3.12$$

$$b = K_{1:1} + K_{app} + K_{1:1}K_{app}([DSMI^+]_T + [S]_T - [CB7]_T) \quad 3.13$$

$$c = K_{app}([DSMI^+]_T - [CB7]_T) + K_{1:1}([S]_T - [CB7]_T) + 1 \quad 3.14$$

$$d = -[CB7]_T \quad 3.15$$

La ecuación 3.11 se resolvió para varios valores de $K_{1:1}$, obteniendo $[\text{CB7}]_f$. Se consideró el valor de $K_{1:1}$ óptimo, el que se obtuvo del ajuste de la ecuación 3.3 a los datos de la Figura 3.1.3-derecha con el valor de desviación más bajo (χ^2).

El valor obtenido a partir del método competitivo, $K_{1:1} = (4.0 \pm 0.5) \times 10^6 \text{ M}^{-1}$, es perfectamente compatible con el obtenido por calorimetría, $K_{1:1} = (2.6 \pm 0.1) \times 10^6 \text{ M}^{-1}$.

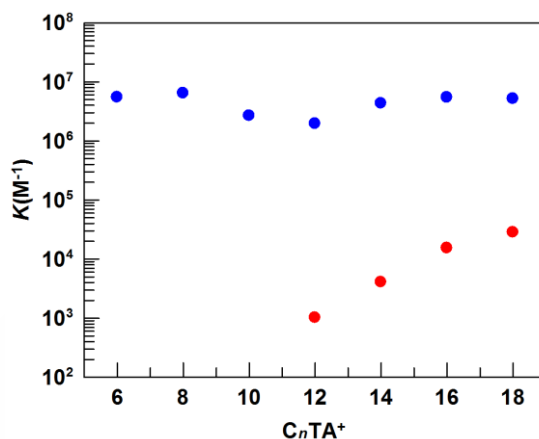
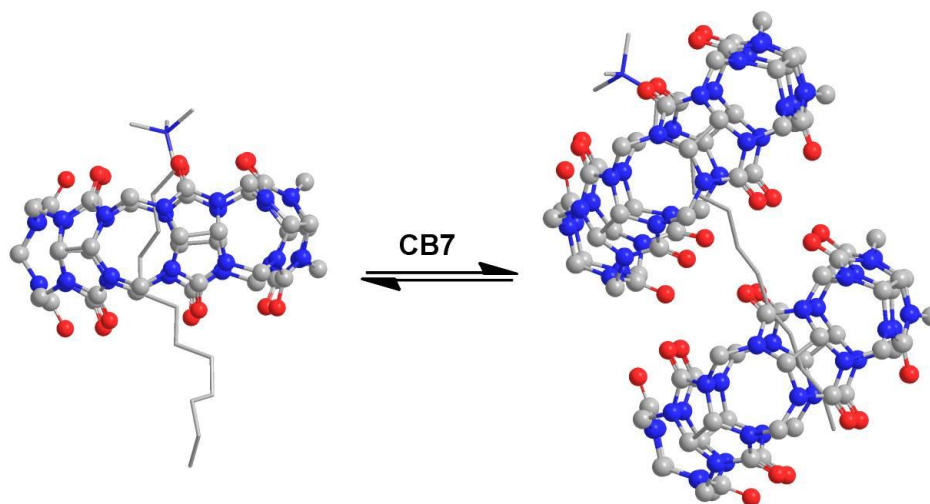


Figura 3.1.4: Valores de las constantes de equilibrio para los complejos 1:1 (●) y 2:1 (●), obtenidos por medidas calorimétricas.

Como se puede observar en la Figura 3.1.4, los valores de las constantes de equilibrio para la formación de complejos 1:1, $K_{1:1}$, son independientes de la longitud de la cadena del surfactante, mientras que los valores de las constantes de formación de complejos 2:1, $K_{2:1}$, aumentan al hacerla la longitud de la cadena alquílica del surfactante.

Cabaleiro-Lago¹⁰ *et al.* estudiaron la interacción *host:guest* entre la β -CD y $C_n\text{TA}^+$, y encontraron evidencias de la formación de un complejo de inclusión del tipo 2:1 para el caso del $C_{16}\text{TA}^+$. En el caso de la β -CD, existe una relación entre las constantes de equilibrio de formación de los complejos 1:1 y 2:1 con la longitud de la cadena alquílica de los surfactantes. Tal como se mencionó anteriormente, la magnitud de $K_{2:1}$ está relacionada con la longitud de la cadena del surfactante, lo que sugiere la formación de un complejo de inclusión del tipo 2:1 entre el CB7 y $C_n\text{TA}^+$ con $n \geq 12$ (Esquema 3.1.4).

¹⁰ C. Cabaleiro-Lago, M. Nilsson, O. Soderman, *Langmuir* **2005**, *21*, 11637-11644



Esquema 3.1.4

3.1.3.2 Caracterización estructural de los complejos host:guest entre CB7 y C_nTA^+

La complejación del C_nTA^+ con el CB7 se estudió detalladamente mediante experimentos de 1H y DOSY, manteniendo la concentración de C_nTA^+ constante (por debajo de la cmc) y se varió la concentración de CB7. Los dos componentes, CB7 y C_nTA^+ , presentan señales de 1H RMN que no se superponen, lo que facilita la identificación de las señales individuales del CB7 y del surfactante. La Figura 3.1.5 muestra un ejemplo del espectro de 1H del CB7, $C_{10}TA^+$ y una mezcla de ambos componentes.

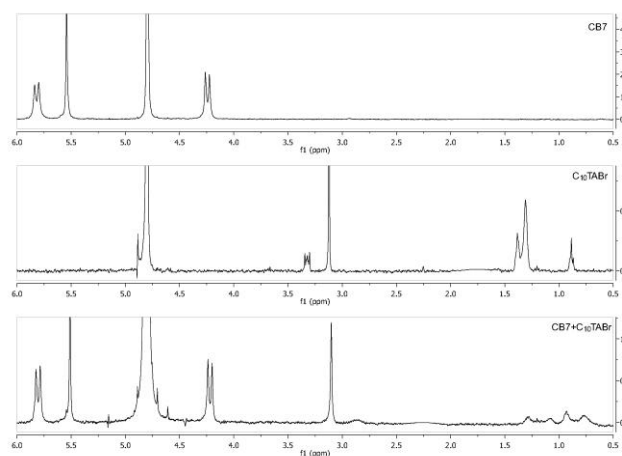


Figura 3.1.5: Espectros de 1H RMN del CB7, $C_{10}TA^+$ y $CB7+C_{10}TA^+$.

3.1.3.2.1 Difusimetría de RMN

El análisis cuantitativo de la intensidad de un pico en el espectro de difusión, proporciona el respectivo coeficiente de difusión de la molécula y/o agregado. El coeficiente de difusión se obtiene a partir del ajuste no lineal de la intensidad de la señal a la ecuación de Stejskal-Tanner.¹¹

$$I = I_0 \exp \left[-D\gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \right] \quad 3.16$$

Donde I es la intensidad o integral de la señal, I_0 es la intensidad o integral de la señal con el pulso de gradiente más bajo, γ es la constante giromagnética del núcleo observado, D es el coeficiente de difusión, δ es la duración del gradiente, G son los gradientes de pulso y Δ es el tiempo de difusión. En todos los experimentos, el decaimiento de la intensidad se ajustaron perfectamente a la ecuación 3.16, lo que indica la existencia de un único coeficiente de difusión. Como ejemplo, se muestra en la Figura 3.1.6 un decaimiento típico de la intensidad de la señal de ^1H vs $\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$ y el ajuste no lineal a la ecuación 3.16.

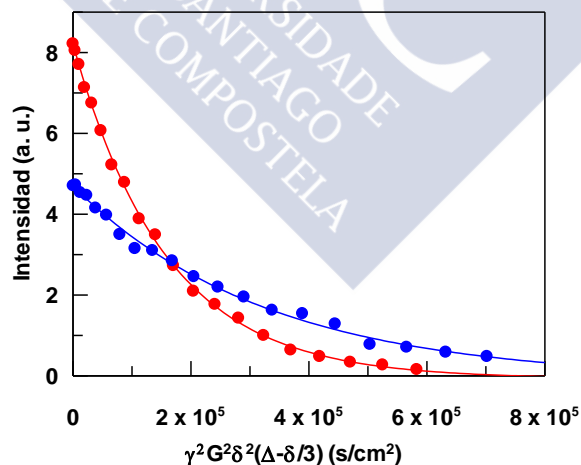


Figura 3.1.6: Decaimiento de la intensidad de la señal de ^1H del CsTA^+ en ausencia (\bullet) y en presencia de CB7 (1 mM) (\bullet). Las líneas representan el ajuste a la ecuación 3.16.

Se analizaron las intensidades de todos los picos que corresponden al CB7 y se obtuvieron coeficientes de difusión similares, y en el caso del C_nTA^+ , se usó el pico

¹¹ W. S. Price, *Concepts Nucl. Magn. Reson.* **1998**, *10*, 197-237

de los protones metilo del grupo cabeza del surfactante. El proceso de asociación entre el CB7 y el C_nTA^+ se estudió variando la concentración de CB7 manteniendo constante la de surfactante.

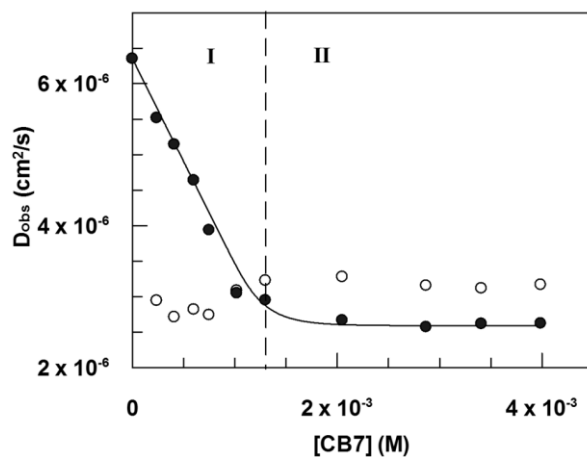


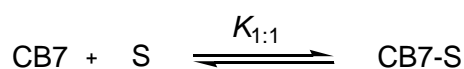
Figura 3.1.7: Coeficientes de difusión observados del (●) C_8TA^+ y (○) CB7, variando la concentración de CB7 y $[C_8TA^+] = 1.3$ mM. La línea negra representa el ajuste de los datos al modelo de los coeficientes de difusión para complejos 1:1.

En la Figura 3.1.7 se muestra la variación de los coeficientes de difusión observada para el C_nTA^+ y CB7 en función de la concentración del CB7. Los datos experimentales se pueden dividir en dos regiones distintas. Con el aumento de la concentración de CB7 los coeficientes de difusión observados para el surfactante, disminuyen debido a la formación de un complejo de inclusión, hasta que la concentración del complejo alcanza su máximo (Figura 3.1.7 I). Por encima de este punto (Figura 3.1.7 II), el coeficiente de difusión del surfactante permanece prácticamente constante, dado que ya no se forman más complejos. Sin embargo, en el caso del CB7 los coeficientes de difusión observados permanecen casi constantes al inicio, observándose un ligero aumento, que podría atribuirse al aumento de la concentración de CB7 libre. Los coeficientes de difusión observados del CB7 libre y del complejo presentan valores relativamente similares. Esto sugiere que el tamaño del CB7 y del complejo es comparable, lo que indica que los monómeros de surfactante se encuentran dentro de la cavidad del CB7, quedando la parte catiónica, grupo cabeza del surfactante, fuera de la cavidad.

Para realizar un estudio detallado de los datos experimentales, desde un punto de vista cuantitativo, se aplicó a los datos experimentales un modelo para la formación de complejos 1:1.

Modelo para la determinación de los coeficientes de difusión en complejos 1:1

El modelo utilizado se basa en el supuesto de que se forma un complejo 1:1 entre el CB7 y el C_nTA^+ .



Esquema 3.1.5

La constante de equilibrio del complejo de inclusión se expresa como:

$$K_{1:1} = \frac{[CB7-S]}{[CB7]_f [S]_f} \quad 3.17$$

donde $[CB7]_f$ y $[S]_f$ representan las concentraciones de las especies libres de CB7 y surfactante, respectivamente, y $[CB7-S]$ es la concentración del complejo 1:1. La determinación de los coeficientes de difusión se basa en un modelo de intercambio de n -sitios, y se expresa como un promedio ponderado de la distribución entre los sitios. En el presente estudio, para el caso del surfactante se pueden identificar dos sitios distintos: surfactante libre y surfactante complejoado. De este modo el coeficiente de difusión observado para el surfactante, $D_{S,obs}$, viene dado por la ecuación 3.18.

$$D_{S,obs} = (1 - X_{CB7-S})D_{S,f} + X_{CB7-S}D_{CB7-S} \quad 3.18$$

Donde $D_{S,f}$ es el coeficiente de difusión del surfactante libre, D_{CB7-S} es el coeficiente de difusión del complejo y X_{CB7-S} es la fracción molar del surfactante complejoado, que se expresa como:

$$X_{CB7-S} = \frac{C_S - [S]_f}{C_S} \quad 3.19$$

donde C_s es la concentración total de surfactante y $[S]_f$ es la concentración de surfactante libre.

Las moléculas de CB7, por otro lado, se pueden intercambiar entre dos sitios distintos, y el coeficiente de difusión observado del CB7, $D_{CB7,obs}$, se expresa como:

$$D_{CB7,obs} = (1 - X_{CB7-S})D_{CB7,f} + X_{CB7-S}D_{CB7-S} \quad 3.20$$

$$X_{CB7-S} = \frac{C_{CB7} - [CB7]_f}{C_{CB7}} \quad 3.21$$

donde $D_{CB7,f}$ es el coeficiente de difusión del CB7 libre. La ecuación 3.18 se puede expresar en términos de constantes de equilibrio, obteniéndose la siguiente ecuación.

$$D_{S,obs} = \frac{D_{S,f} + K_{1:1}D_{CB7-S}[CB7]}{1 + K_{1:1}[CB7]} \quad 3.22$$

Para ajustar los datos experimentales a esta ecuación, es necesario conocer los valores de las constantes de equilibrio entre el CB7 y el C_nTA^+ . Estos valores se determinaron previamente a través de las valoraciones calorimétricas. A partir del ajuste de los datos experimentales a la ecuación del modelo para la determinación de los coeficientes de difusión para complejos 1:1 (ecuación 3.22), se pueden obtener los valores de los parámetros $D_{S,f}$, $D_{CB7,f}$ y D_{CB7-S} . Una de las limitaciones de esta técnica es la magnitud relativa de los coeficientes de difusión de las especies presentes en el sistema, mientras que los coeficientes de difusión del surfactante y del CB7 difieren significativamente, los coeficientes de difusión del complejo y del CB7 son similares. El ajuste de los datos correspondientes a C_nTA^+ con $n = 6, 8$ y 10 , se realizó utilizando los valores de $K_{1:1}$ y $D_{S,f}$, bloqueados, es decir se introdujeron como valores constantes. Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 3.1.2.

Tabla 3.1.2: Valores de los coeficientes de difusión para el complejo 1:1.

Surfactante	$10^6 D_{s,f}$ (cm ² /s)	$10^6 D_{CB7-s}$ (cm ² /s)
C ₆ TA ⁺	6.8 ± 0.2	2.9 ± 0.3
C ₈ TA ⁺	6.35 ± 0.01	2.6 ± 0.3
C ₁₀ TA ⁺	5.68 ± 0.04	2.9 ± 0.1

Con los C_nTA⁺ con $n = 6 - 10$ se observó un comportamiento similar en todos, mientras que el caso de $n = 12$ y 14 , se detectó un patrón distinto. Con los C_nTA⁺ con $n \geq 12$, Figura 3.1.8, se observa una disminución gradual en los coeficientes de difusión observados del surfactante, es decir, no se alcanza un valor constante como se observaba con los de $n < 12$. Se observa una pequeña disminución, pero perceptible y esta pendiente indica la formación de un complejo 2:1. Los datos experimentales se ajustaron al anterior modelo que únicamente contemplaba la formación de complejos 1:1. Como se puede ver en la Figura 3.1.8, es evidente que este modelo (línea roja) no reproduce el comportamiento experimental observado. El modelo predice una estabilización en los coeficientes de difusión observados del surfactante a concentraciones altas de CB7. Esta desviación no es debido a la dispersión en los datos, la disminución es monótona y perceptible.

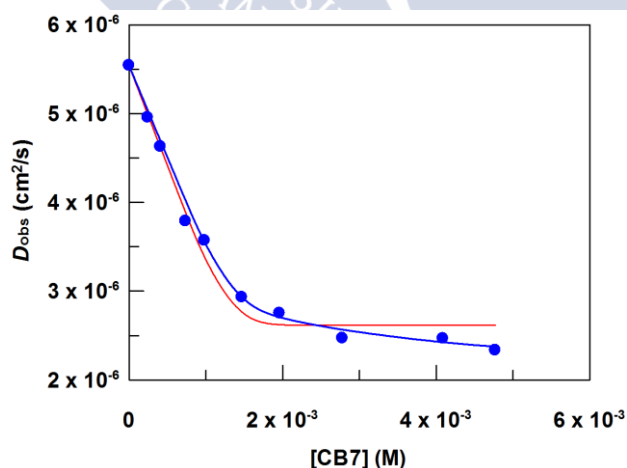


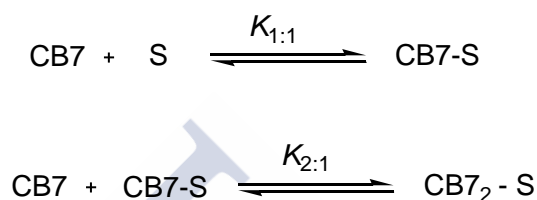
Figura 3.1.8: Influencia de la concentración del CB7 en los coeficientes de difusión observados [C₁₂TA⁺] = 1.3 mM. La línea roja representa el ajuste de los datos al modelo de los coeficientes de difusión para complejos 1:1 y la línea azul representa el ajuste a un modelo con complejos 1:1 y 2:1.

La formación de un segundo complejo con un coeficiente de difusión inferior al del 1:1 explica el comportamiento experimental. Por tanto, es necesario desarrollar un modelo que contemple la formación simultánea de complejos del tipo

1:1 y 2:1, con el objetivo de explicar cuantitativamente los resultados experimentales.

Modelo para la determinación de los coeficientes de difusión en complejos 1:1 y 2:1

Considerando que se forman complejos de orden superior al 1:1, se establece un segundo equilibrio.



Esquema 3.1.6

Siguiendo el procedimiento anterior, los coeficientes de difusión observados se pueden definir para el surfactante y para el CB7 como:

$$D_{S,obs} = X_{S,f}D_{S,f} + X_{CB7-S}^S D_{CB7-S} + X_{CB7_2-S}^S D_{CB7_2-S} \quad 3.23$$

$$D_{CB7,obs} = X_{CB7,f}D_{CB7,f} + X_{CB7-S}^{CB7} D_{CB7-S} + X_{CB7_2-S}^{CB7} D_{CB7_2-S} \quad 3.24$$

donde $D_{S,f}$, $D_{CB7,f}$, D_{CB7-S} y $D_{(CB7)_2-S}$ son los coeficientes de difusión del surfactante, CB7, complejo 1:1 y 2:1, respectivamente. Las fracciones molares de cada especie están relacionadas con las concentraciones totales de surfactante:

$$X_{S,f} = \frac{[S]_f}{C_S} \quad X_{CB7-S}^S = \frac{[CB7-S]}{C_S} \quad X_{CB7_2-S}^S = \frac{[CB7-S]}{C_S} \quad 3.25$$

o con las concentraciones de CB7:

$$X_{CB7,f} = \frac{[CB7]_f}{C_{CB7}} \quad X_{CB7-S}^{CB7} = \frac{[CB7-S]}{C_{CB7}} \quad X_{CB7_2-S}^{CB7} = \frac{[CB7-S]}{C_{CB7}} \quad 3.26$$

La ecuación 3.23 se puede expresar en términos de constantes de equilibrio, obteniéndose la siguiente ecuación.

$$D_{S,obs} = \frac{D_{S,f} + K_{1:1}D_{CB7-S}[CB7] + K_{1:1}K_{2:1}D_{CB7_2-S}[CB7]^2}{1 + K_{1:1}[CB7] + K_{1:1}K_{2:1}[CB7]^2} \quad 3.27$$

Los resultados obtenidos en el caso del $C_{12}TA^+$, Figura 3.1.8, se ajustaron a los dos modelos anteriormente descritos. Comparando los resultados obtenidos a través del ajuste a los anteriores modelos, vemos claramente que el modelo que predice la formación de complejos del tipo 1:1 y 2:1 reproduce el comportamiento experimental observado. En la disminución inicial de los coeficientes de difusión observados, ambos modelos se ajustan a los datos experimentales, pero la segunda pendiente, a concentraciones más altas de CB7, apenas se reproduce si no se considera la formación de complejos 2:1. Los datos experimentales se ajustaron a estos modelos utilizando los valores de las constantes de equilibrio para complejos 1:1 y 2:1 previamente obtenidos por calorimetría. A partir del modelo propuesto, , ecuación 3.27, se obtuvieron los valores de los parámetros de $D_{S,f}$, $D_{CB7,f}$, D_{CB7-S} y $D_{(CB7)_2-S}$. Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 3.1.3.

Tabla 3.1.3: Valores de los coeficientes de difusión para el complejo 1:1 y 2:1 para C_nTA^+ con $n = 12$ y 14 .

Surfactante	$10^6 D_{S,f}$ (cm ² /s)	$10^6 D_{CB7-S}$ (cm ² /s)	$10^6 D_{(CB7)_2-S}$ (cm ² /s)
$C_{12}TA^+$	5.5 ± 0.1	2.9 ± 0.2	2.2 ± 0.7
$C_{14}TA^+$	5.4 ± 0.1	2.7 ± 0.9	2.4 ± 0.9
$C_{16}TA^+$	---	---	---
$C_{18}TA^+$	---	---	---

En el caso del C_nTA^+ con $n = 16$ y 18 , los estudios de DOSY no se pudieron realizar debido a la formación de complejos moleculares entre estos surfactantes y el CB7 con alto peso molecular. El elevado peso molecular de estos complejos produjo cambios en los tiempos de relajación y las señales de protón de las especies libres y complejadas eran significativamente distintas. Este cambio produce el ensanchamiento de los picos en los espectros de 1H RMN, originando que la relación señal/ruido sea mala, dificultando de este modo un análisis preciso.

3.1.3.2.2 Análisis de los espectros de ^1H RMN

Los estudios sistemáticos de RMN, proporcionan una información valiosa sobre la estequiometría y estructura de los complejos. Los cambios en los desplazamientos químicos del *guest* inducidos por la complejación ($\Delta\delta = \delta_{\text{bound}} - \delta_{\text{free}}$) son muy ilustrativos con respecto a su ubicación relativa a la cavidad del CB7. Se observa desplazamientos químicos hacia campo alto ($\Delta\delta < 0$), para protones situados dentro de la cavidad hidrófoba, mientras que el desapantallamiento provocado por los grupos carbonilo origina desplazamientos químicos hacia a campo bajo ($\Delta\delta > 0$) en las resonancias de los protones del *guest* en la proximidad de los oxígenos carbonílicos.¹²

En las Figura 3.1.9 y Figura 3.1.10, se muestran los desplazamientos químicos de ^1H RMN de la señal del grupo $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ del C_6TA^+ en presencia de distintos equivalentes de CB7. Como se puede observar, los espectros de ^1H RMN presentan alteraciones graduales al aumentar la concentración de CB7 hasta cantidades equimolares. A mayores concentraciones de CB7 los espectros permanecen inalterados.

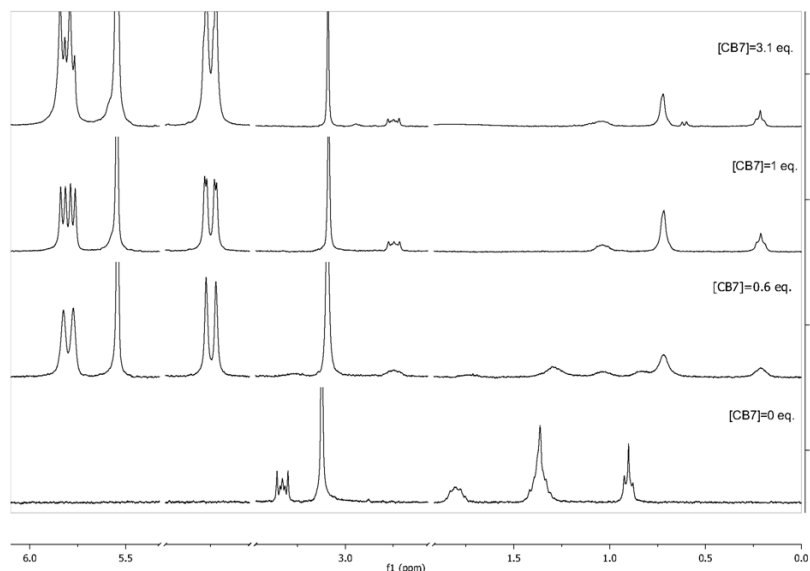


Figura 3.1.9: Espectros de ^1H RMN del C_6TA^+ (1.3 mM) en ausencia y en presencia de distintos equivalentes de CB7.

¹² a) W. L. Mock, *Top. Curr. Chem.* **1995**, 175, 1-24; b) O. A. Gerasko, D. G. Samsonenko, V. P. Fendin, *Russ. Chem. Rev.* **2002**, 71, 741-760; c) N. J. Wheate, *Aust. J. Chem.* **2006**, 59, 354-354; d) K. Kim, N. Selvapalan, Y. H. Ko, K. M. Park, D. Kim, J. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 267-279; e) L. Isaacs, *Chem. Commun.* **2009**, 619-629; f) K. Kim, *Chem. Soc. Res.* **2002**, 31, 96-107; g) W. Lee, S. Samal, N. Selvapalan, H. -J. Kim, K. Kim, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 621-630; h) J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4844-4870

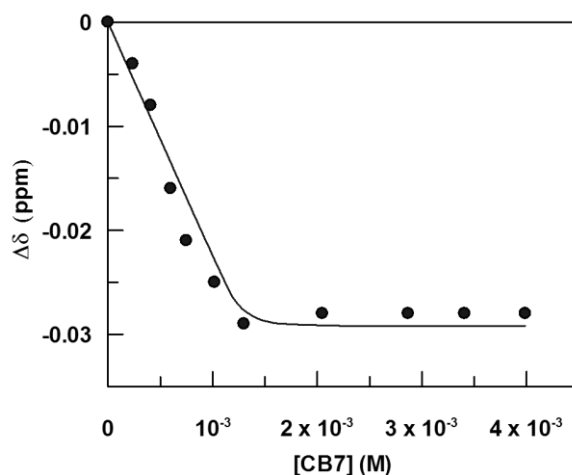


Figura 3.1.10: Variación de los desplazamientos químicos de la señal del grupo $N^+(CH_3)_3$ del C_6TA^+ (1.3 mM) en función de la concentración de CB7.

Los desplazamientos químicos del grupo $N^+(CH_3)_3$ del surfactante, presentan un desplazamiento hacia a campo alto. Los datos de la Figura 3.1.10, muestran un buen ajuste a la ecuación 3.28 (modelo matemático¹³ basado en la formación de complejos *host:guest* del tipo 1:1).

$$\Delta\delta = \frac{\Delta\delta_{1:1}K_{1:1}[CB7]}{1 + K_{1:1}[CB7]} \quad 3.28$$

El efecto de la complejación en el espectro del $C_{12}TA^+$ se puede observar en las Figura 3.1.11 y Figura 3.1.12. En contraste con el observado para los C_nTA^+ con cadenas alquílicas más cortas ($n < 12$), los espectros de 1H RMN de los surfactantes con $n \geq 12$ presentan alteraciones graduales, incluso en concentraciones de CB7 por encima de las cantidades equimolares.

¹³ K. A. Connors, *Binding Constants. The Measurements of Molecular Complex Stability* John Wiley & Sons, New York, **1987**, 189-215

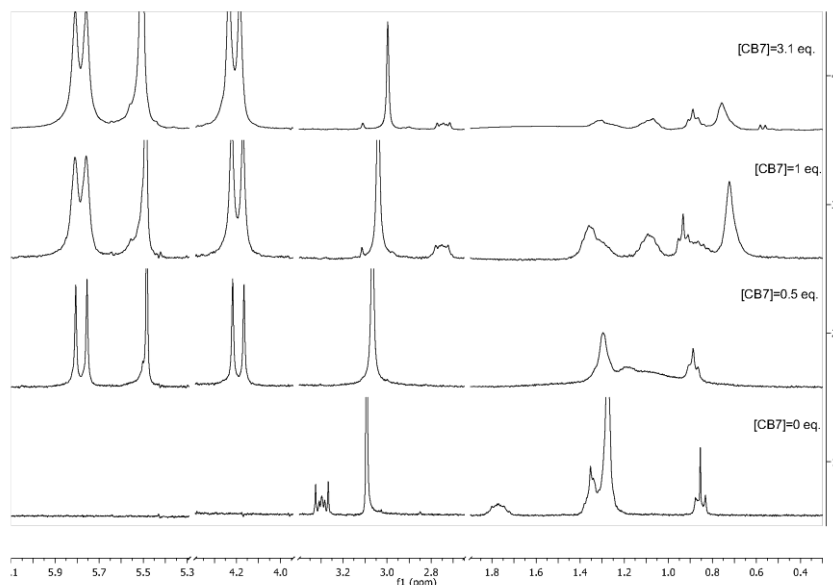


Figura 3.1.11: Espectros de ^1H RMN del C_{12}TA^+ (1.3 mM) en ausencia y en presencia de distintos equivalentes de CB7.

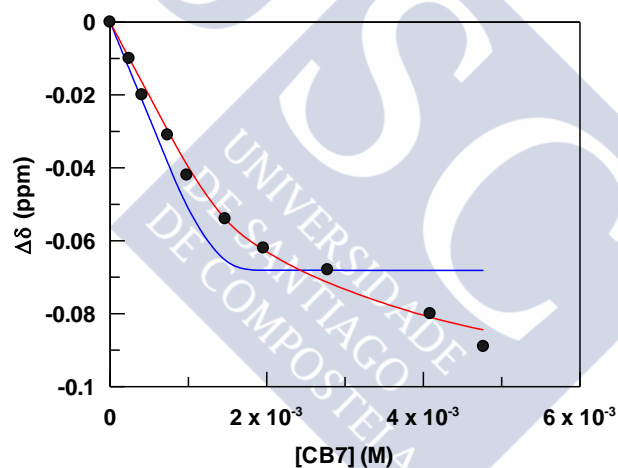


Figura 3.1.12: Variación de los desplazamientos químicos de la señal del grupo $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ del C_{12}TA^+ (1.3 mM) en función de la concentración de CB7. Las líneas representan el ajuste al modelo para complejos 1:1 (línea azul) y al modelo para complejos 1:1 y 2:1 (línea roja).

Los datos experimentales se ajustaron a la ecuación 3.28 (línea azul), es evidente que el modelo que predice la formación de complejos 1:1 no reproduce el comportamiento experimental observado. Con el objetivo de obtener un buen ajuste, como en los experimentos de DOSY (C_nTA^+ con $n = 12$ y 14), se empleó un modelo matemático basado en la formación de complejos 1:1 y 2:1 (línea roja), ecuación 3.29.

$$\Delta\delta = \frac{\Delta\delta_{1:1}K_{1:1}[CB7] + \Delta\delta_{2:1}K_{1:1}K_{2:1}[CB7]^2}{1 + K_{1:1}[CB7] + K_{1:1}K_{2:1}[CB7]^2} \quad 3.29$$

Los cambios observados en los espectros de ^1H RMN de los surfactantes en presencia de exceso de CB7, confirman los resultados obtenidos en los experimentos de DOSY y ITC. Es evidente que existe una interacción entre el complejo 1:1 y una segunda molécula de CB7 con los C_nTA^+ con $n \geq 12$.

En estado libre, el CB7 posee un plano de simetría y esto conduce a que los protones de los portales sean equivalentes, originando un espectro de ^1H con dos dobletes y un singlete (Figura 3.1.5). En la Figura 3.1.9 se puede observar que las señales correspondientes a los protones de los portales del CB7 cuando este se encuentra ocupado surgen como cuatro dobletes, esto puede deberse a la ruptura del plano de simetría del CB7. El mismo comportamiento se observa también en el caso del C_8TA^+ .

Se sabe que la longitud (L) de una cadena alquílica, $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$, en una forma totalmente extendida se puede estimar a partir de la siguiente expresión:¹⁴

$$L(\text{Å}) = 1.5 + 1.265(n - 1) \quad 3.30$$

Substituyendo en la ecuación 3.30 la altura del CB7¹⁵, 9.1 Å, se obtiene $n = 7$, como el número de átomos de carbono de una cadena alquílica, en conformación *trans*, que pueden ser alojados dentro de la cavidad del CB7. Por tanto, la mayor parte de la cadena alquílica de los surfactantes está localizada dentro de la cavidad del CB7, y solo el grupo cabeza y una pequeña porción de la cadena alquílica, en los surfactantes más largos, se encuentran expuestos al medio acuoso. En términos de longitud, los surfactantes con cadenas alquílicas con 6 y 8 átomos de carbono, en una conformación *trans*, encajan perfectamente en la cavidad del CB7. En la formación de complejos de inclusión entre estos surfactantes y el CB7, las interacciones hidrofóbicas alcanzan su máximo, debido a la completa encapsulación de las cadenas alquílicas dentro de la cavidad, mientras se establecen fuertes interacciones ion-

¹⁴ W. M. Z. Wan Yunnus, J. Taylor, D. M. Bloor, D. G. Hall, E. Wyn-Jones, *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 8979-8982

¹⁵ J. -W. Lee, S. Samal, N. Selvapalan, H. -J. Kim, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 621-630

dipolo entre en grupo trimetilamonio y el portal. Una situación de este tipo podría resultar en la pérdida de simetría del CB7.

En la Tabla 3.1.4 se encuentran los valores de los desplazamientos químicos inducidos por el CB7 ($\Delta\delta$) en los C_nTA^+ ($n = 6 - 14$) en presencia de distintos equivalentes de CB7.

Tabla 3.1.4: Desplazamientos químicos inducidos por el CB7 ($\Delta\delta$, ppm) en los 1H RMN del grupo cabeza (N^+Me_3), en los protones metileno adyacentes al grupo cabeza (C_1) y en los protones terminales (C_t , $t = 6 - 14$) en presencia de distintos equivalentes de CB7.

Surfactante	$\Delta\delta \frac{[CB7]}{[C_nTA^+]} = 1$ (ppm)			$\Delta\delta \frac{[CB7]}{[C_nTA^+]} = 3$ (ppm)		
	N^+Me_3	C_1	C_t	N^+Me_3	C_1	C_t
C_6TA^+	-0.03	-0.58	-0.69	-0.03	-0.58	-0.68
C_8TA^+	0.02	-0.43	-0.46	0.02	-0.43	-0.43
$C_{10}TA^+$	-0.02	-0.49	0.05	-0.02	-0.49	0.05
$C_{12}TA^+$	-0.09	-0.55	0.04	-0.12	-0.58	0.01
$C_{14}TA^+$	-0.07	-0.56	0.04	-0.11	-0.57	0.03

Los espectros de 1H RMN de los complejos ($CB7-C_nTA^+$) revelaron cambios significativos en los desplazamientos químicos en los protones alifáticos. Los protones metileno situados en la parte media de la cadena alquílica, presentan un significativo desplazamiento químico hacia campo alto, debido al hecho de se encontraren dentro de la cavidad del CB7. Los desplazamientos químicos hacia campo alto de los protones metilo terminales, disminuyen gradualmente al pasar de C_6TA^+ a C_8TA^+ , y para los de $n \geq 10$ se observa un pequeño desplazamiento químico hacia campo bajo.

Los protones del grupo cabeza (N^+Me_3) presentan un pequeño desplazamiento hacia campo alto o bajo, lo que sugiere que estos protones se encuentran cerca del portal del CB7. Para los C_nTA^+ con $n \leq 10$, se aprecian cambios significativos en los desplazamientos químicos hasta el punto de equivalencia, y estos se mantienen constantes incluso en presencia de exceso de CB7. Este comportamiento predice la formación de complejos 1:1 entre el CB7 y C_nTA^+ con $n = 6 - 10$.

En los complejos 1:1, los grupos cabeza del surfactante presentan un pequeño desplazamiento químico hacia campo alto de -0.09 ppm ($C_{12}TA^+$) y -0.07 ppm ($C_{14}TA^+$). Con exceso de CB7, se observó un aumento en el desplazamiento hacia campo alto a -0.12 ppm ($C_{12}TA^+$) y -0.11 ppm ($C_{14}TA^+$). Sin embargo, en el caso de los C_t , inicialmente ambos surfactantes presentan un desplazamiento químico hacia campo bajo de 0.04 ppm, con el aumento de la concentración de CB7, la magnitud de estos desplazamientos hacia campo bajo disminuye. Este comportamiento indica la existencia de una interacción entre el complejo 1:1 y una segunda molécula de CB7.

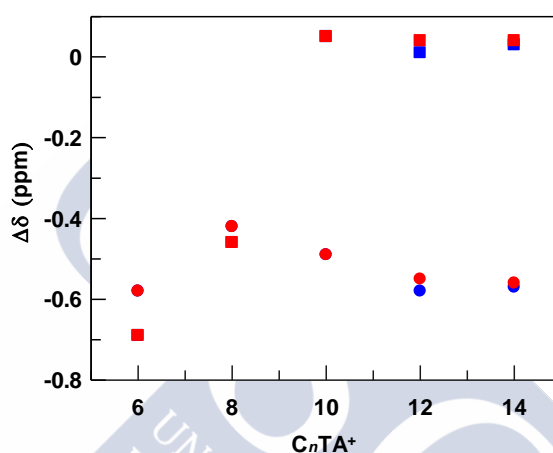
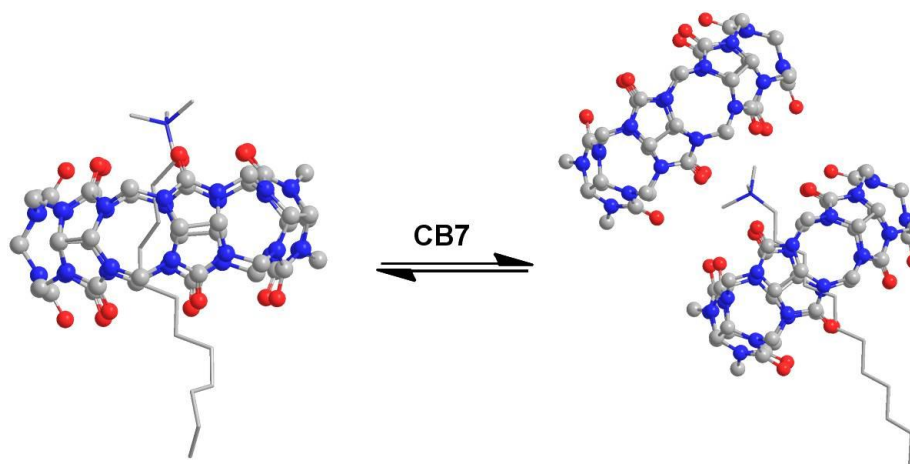


Figura 3.1.13: Desplazamientos químicos de 1H RMN de las señales C_1 (\circ) y C_t (\square) de los surfactantes en presencia de 1 (rojo) y 3 (azul) equivalentes de CB7.

Tal como mencionado anteriormente, 7 átomos de carbono pueden ser alojados dentro de la cavidad del CB7, si la cadena alquílica del surfactante se encuentra en una conformación *trans*. Como se puede observar en la Figura 3.1.13, los protones terminales del C_8TA^+ presentan un gran desplazamiento químico hacia campo alto, mientras que en el caso del $C_{10}TA^+$ se observa un pequeño desplazamiento hacia campo bajo. Esta diferencia puede indicar que la cadena alquílica del C_8TA^+ se pliegue dentro de la cavidad del CB7.

La combinación de los resultados obtenidos en los experimentos ITC y de RMN para los C_nTA^+ con $n \geq 12$, nos permiten proponer la existencia de una interacción entre el complejo 1:1 y una segunda molécula de CB7. Sin embargo, la estructura del complejo 2:1 propuesta en el Esquema 3.1.4, es incompatible con los desplazamientos químicos observados para los protones C_t . Según la estructura propuesta en el Esquema 3.1.4, sería esperable observar un desplazamiento químico

hacia campo alto en la señal de los protones metilo (C_t), y la magnitud de ese desplazamiento debería ser comparable a la observada para los C_nTA^+ con $n = 6$ y 8 . Es evidente que la estructura propuesta en el Esquema 3.1.4 no es coherente con los desplazamientos químicos observados en los espectros de 1H . No obstante, existe otra posible estructura para el complejo 2:1, en que ambas moléculas de CB7 interaccionen con el grupo cabeza del surfactante (Esquema 3.1.7).



Esquema 3.1.7

3.1.3.2.3 Medidas cinéticas

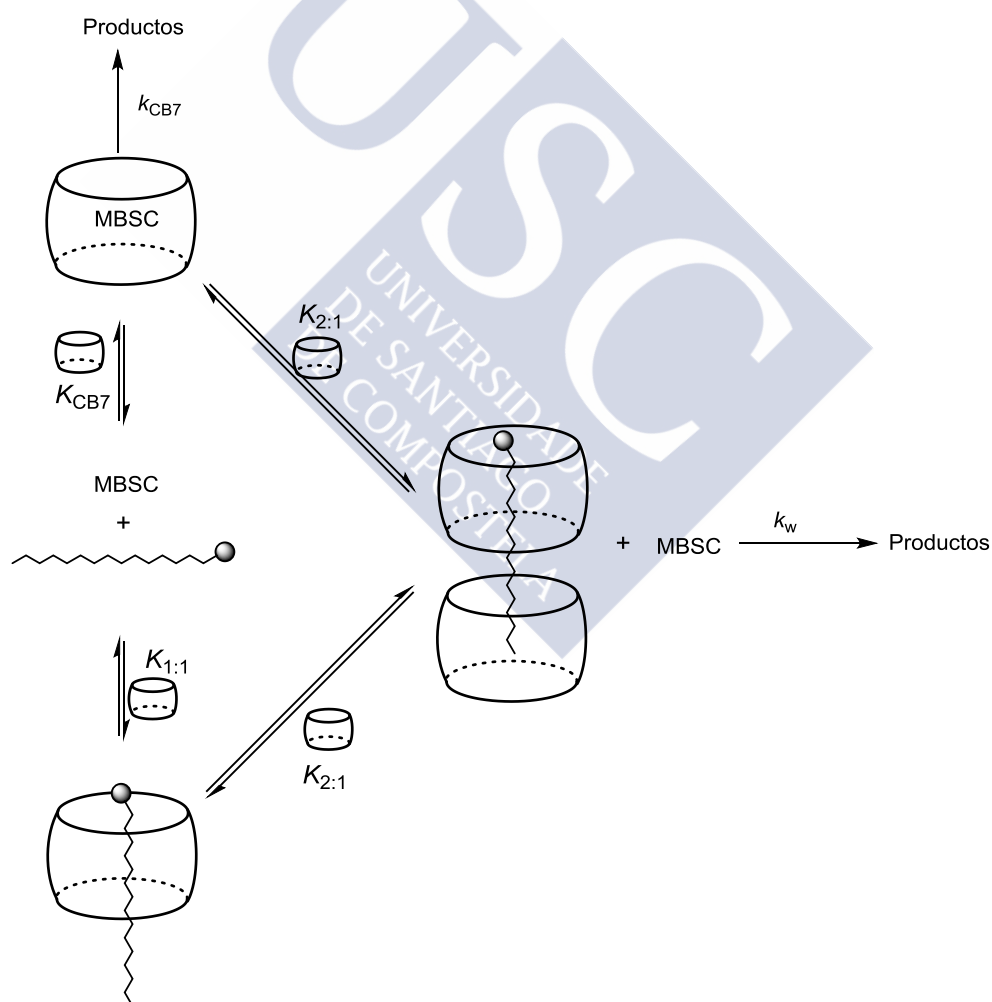
Con el objetivo de definir lo más claramente posible la estructura del complejo 2:1, se emplearon medidas cinéticas. Para estudiar los sistemas mixtos $CB7/C_nTA^+$, se utilizó como sonda química la solvólisis del MBSC. Tal como se ha mencionado en el capítulo anterior, la solvólisis del MBSC presenta una elevada susceptibilidad a cambios de polaridad del medio. Asumiendo que el proceso de solvólisis transcurre en dos medio distintos (ver capítulo 2, sección 2.3.1): agua, k_w , y dentro de la cavidad del $CB7$, k_{CB7} , se obtiene la ecuación 3.31

$$k_{obs} = \frac{k_w + k_{CB7}K_{CB7}[CB7]_f}{1 + K_{CB7}[CB7]_f} \quad 3.31$$

El estudio de la solvólisis del MBSC en los sistemas mixtos $CB7/C_nTA^+$ se realizó manteniendo la concentración de surfactante constante y se varió la de $CB7$.

Para ajustar los datos experimentales a la ecuación 3.31, es necesario conocer la concentración de CB7 libre, $[CB7]_f$. Para su determinación es necesario considerar las posibles estructuras del complejo 2:1, donde ambos CB7 comparten el grupo cabeza del surfactante o la segunda molécula de CB7 se incluye dentro de la cavidad la cadena alquílica que está expuesta al agua en el complejo 1:1. El diferente modo de complejación tendrá importantes repercusiones cinéticas, pues permitirá alojar una molécula de MBSC.

En el Esquema 3.1.8 se considera que en la formación del complejo 2:1 una segunda molécula de CB7 incluye dentro de su cavidad la cadena alquílica del surfactante. De este modo el complejo 2:1 no tiene posibilidad de interactuar con el MBSC.



Esquema 3.1.8

La concentración de CB7 libre, se puede determinar a través de un procedimiento de simulación donde se considera que el complejo formado entre el CB7 y el MBSC posee estequiometría 1:1 y que con los monómeros de surfactante pueden formar complejos 1:1 y 2:1. Las constantes de equilibrio entre el CB7 con el MBSC y los monómeros de surfactante se expresan como (ecuaciones 3.32):

$$K_{CB7} = \frac{[CB7 - MBSC]}{[MBSC][CB7]} \quad K_{1:1} = \frac{[CB7 - S]}{[S][CB7]} \quad K_{2:1} = \frac{[CB7_2 - S]}{[CB7 - S][CB7]} \quad 3.32$$

Los balances de materia para el CB7, MBSC y surfactantes vienen dados por:

$$[CB7]_T = [CB7]_f + [CB7 - MBSC] + [CB7 - S] + 2[CB7_2 - S] \quad 3.33$$

$$[S]_T = [S] + [CB7 - S] + [CB7_2 - S] \quad 3.34$$

$$[MBSC]_T = [MBSC] + [CB7 - MBSC] \quad 3.35$$

La combinación de estas ecuaciones con las ecuaciones de las constantes de equilibrio, resulta una ecuación de cuarto orden para la determinación de la concentración del CB7 libre (ecuación 3.36).

$$a[CB7]_f^4 + b[CB7]_f^3 + c[CB7]_f^2 + d[CB7]_f + e = 0 \quad 3.36$$

Donde

$$a = K_{CB7}K_{1:1}K_{2:1} \quad 3.37$$

$$b = K_{CB7}K_{1:1}K_{2:1}(2[S]_T + [MBSC]_T - [CB7]_T) + K_{CB7}K_{1:1} + K_{1:1}K_{2:1} \quad 3.38$$

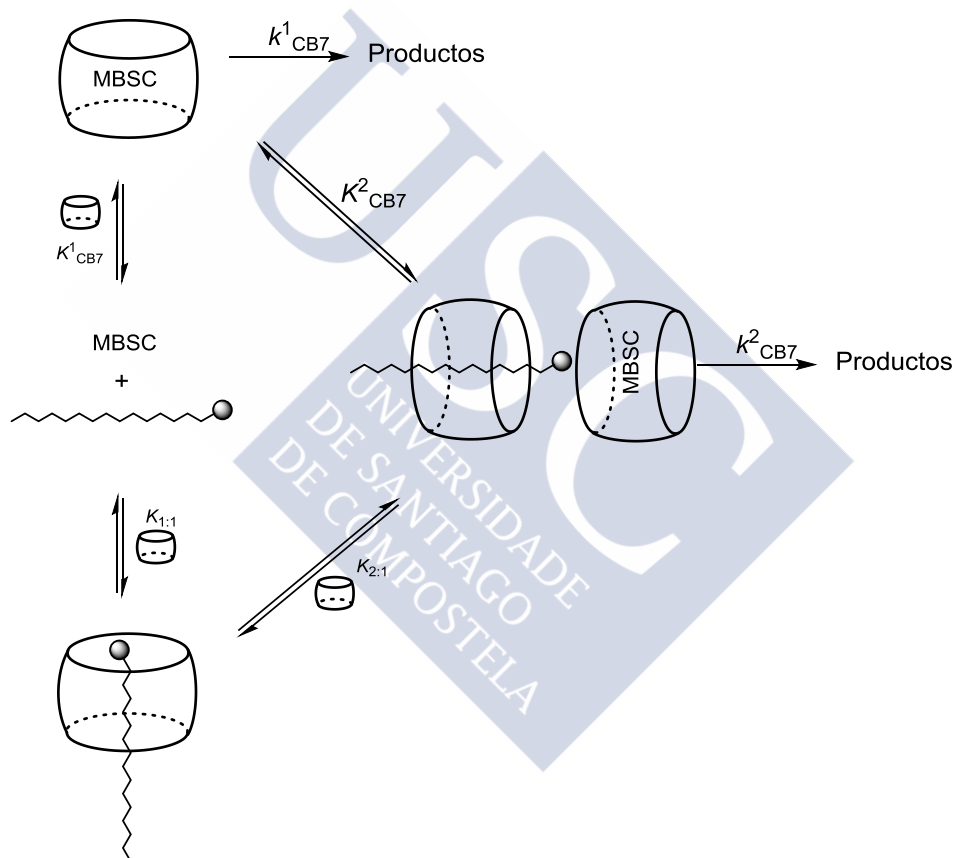
$$c = K_{CB7}K_{1:1}([S]_T + [MBSC]_T - [CB7]_T) + K_{1:1}K_{2:1}(2[S]_T - [CB7]_T) + K_{CB7} + K_{1:1} \quad 3.39$$

$$d = K_{CB7}([MBSC]_T - [CB7]_T) + K_{1:1}([S]_T - [CB7]_T) + 1 \quad 3.40$$

$$e = -[CB7]_T \quad 3.41$$

A fin de obtener $[CB7]_f$, se resuelve la ecuación 3.36 utilizando los valores de $K_{1:1}$ y $K_{2:1}$ obtenidos por métodos calorimétricos, y $K_{CB7} = (1.8 \times 10^4 \text{ M}^{-1})$.

Si se considera que en el complejo 2:1, ambos CB7 comparten el grupo cabeza del surfactante (Esquema 3.1.9), la cavidad del CB7 vacía puede complejar la sonda química (MBSC). Esta suposición nos permite despreciar la formación del complejo 2:1 entre el CB7 y el surfactante, ya que la que la formación de este complejo no afectaría la velocidad de solvólisis del MBSC.



Esquema 3.1.9

En este caso, la solvólisis del MBSC puede transcurrir en agua, k_w , y en la cavidad del CB7, k^1_{CB7} y k^2_{CB7} , y considerando las aproximaciones de la ecuaciones 3.42, obtenemos la ecuación 3.31.

$$K_{CB7} = K^1_{CB7} = K^2_{CB7} \quad k_{CB7} = k^1_{CB7} = k^2_{CB7} \quad 3.42$$

Tal como hemos mencionado anteriormente, para resolver la ecuación 3.31, es necesario determinar $[CB7]_f$, por un proceso simulación, donde se consideran las aproximaciones anteriores y los equilibrios presentes en el sistema:

$$K_{CB7} = \frac{[CB7 - MBSC]}{[MBSC][CB7]} \quad K_{1:1} = \frac{[CB7 - S]}{[S][CB7]} \quad 3.43$$

Los balances de materia para el CB7, MBSC y surfactantes vienen dados por:

$$[CB7]_T = [CB7] + [CB7 - MBSC] + [CB7 - S] \quad 3.44$$

$$[S]_T = [S] + [CB7 - S] \quad 3.45$$

$$[MBSC]_T = [MBSC] + [CB7 - MBSC] \quad 3.46$$

La combinación de estas ecuaciones con las ecuaciones de las constantes de equilibrio, resulta una ecuación de tercer orden para la determinación de la concentración del CB7 libre (ecuación 3.47).

$$a[CB7]_f^3 + b[CB7]_f^2 + c[CB7]_f + d = 0 \quad 3.47$$

Donde

$$a = K_{CB7}K_{1:1} \quad 3.48$$

$$b = K_{CB7}K_{1:1}([S]_T + [MBSC]_T - [CB7]_T) + K_{CB7} + K_{1:1} \quad 3.49$$

$$c = K_{CB7}([MBSC]_T - [CB7]_T) + K_{1:1}([S]_T - [CB7]_T) + 1 \quad 3.50$$

$$d = -[CB7]_T \quad 3.51$$

Al igual que el caso anterior, para obtener $[CB7]_f$, se resuelve la ecuación 3.47 utilizando los valores de $K_{1:1}$ y $K_{2:1}$ obtenidos anteriormente por calorimetría, y $K_{CB7} = (1.8 \times 10^4 \text{ M}^{-1})$ obtenido en experimentos cinéticos independientes.

A modo de ejemplo, en la Figura 3.1.14 se muestran los resultados de la influencia del CB7 en el proceso de solvólisis del MBSC en presencia de una concentración constante de $C_{16}TA^+$. Los datos experimentales se ajustaron al modelo (Esquema 3.1.8) en que se asume que la segunda molécula de CB7 incluye dentro de su cavidad la cadena alquílica del surfactante que queda expuesta al agua en el complejo 1:1 (Figura 3.1.14, línea azul). Como se puede observar, es evidente que este modelo no reproduce el comportamiento experimental observado.

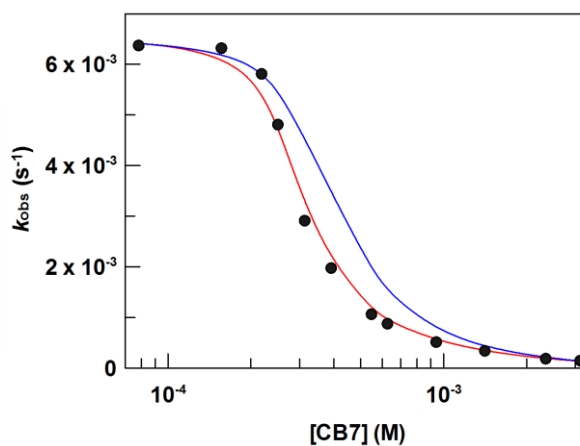


Figura 3.1.14: Influencia de la concentración del CB7 en la constante de velocidad observada de solvólisis del MBSC en presencia de $[C_{16}TA^+] = 2.1 \times 10^{-4} \text{ M}$.

La otra hipótesis para la estructura del complejo 2:1, sería la de que ambas moléculas de CB7 compartiesen el grupo cabeza del surfactante, donde uno de los CB7 forma un complejo de inclusión con el surfactante y el otro formaría un complejo externo de modo que su cavidad permaneciese vacía. Esta cavidad ofrece la posibilidad de formar un complejo de inclusión con la sonda química (Esquema 3.1.9). Los datos de la Figura 3.1.14, se ajustaron al modelo que contempla la formación de complejos internos y externos (línea roja). Es evidente que el modelo que predice la formación simultánea de un complejo interno y otro externo entre el CB7 y C_nTA^+ con $n \geq 12$, proporciona una mejor concordancia con los datos experimentales.

3.1.3.2.4 ^1H ROESY

Para obtener más información estructural del complejo 2:1, realizamos experimentos ROESY (del inglés, Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy). Esta técnica es especialmente útil en la caracterización de interacciones intermoleculares, originando señales de los protones que están cerca uno del otro en el espacio. Los espectros de ROESY presentan señales cruzadas por relajaciones cruzadas dipolares entre los núcleos a través del espacio y la intensidad de la señal observada es proporcional a la distancia entre núcleos. Los experimentos de ROESY se realizaron para una muestra que contenía cantidades equimolares de CB7 y C_{12}TA^+ y para otra con exceso de CB7.

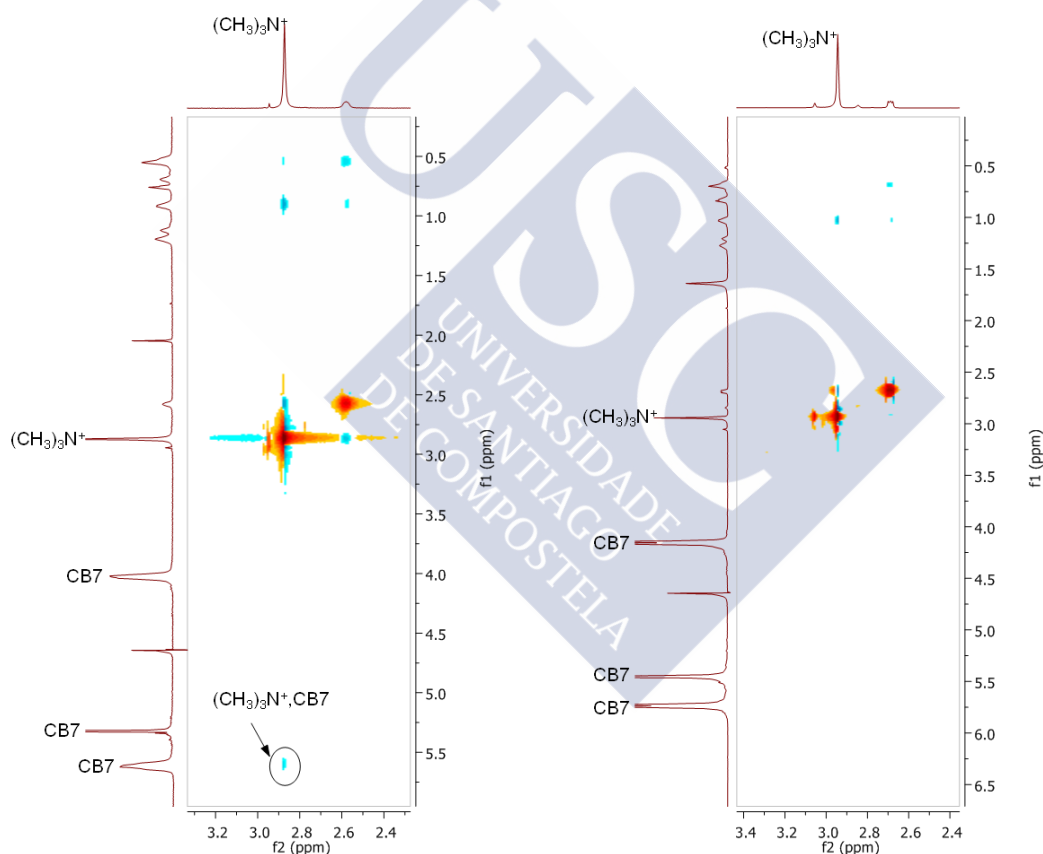


Figura 3.1.15: Espectros de ^1H ROESY de CB7/ C_{12}TA^+ en D_2O . Izquierda: $[\text{C}_{12}\text{TA}^+] = 1.3 \text{ mM}$ y $[\text{CB7}] = 1.3 \text{ mM}$. Derecha: $[\text{C}_{12}\text{TA}^+] = 1.3 \text{ mM}$ y $[\text{CB7}] = 4.5 \text{ mM}$.

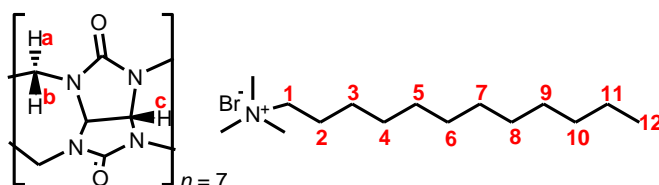
En la Figura 3.1.15-izquierda, se observa una señal ROE intermolecular entre los protones trimetilamonio del surfactante y los protones metileno situados en el portal del CB7. Sin embargo, esta señal no es detectada en el espectro de ROESY de la Figura 3.1.15-derecha. Teniendo en cuenta estos resultados, podemos decir que

en el complejo 1:1 el grupo N^+Me_3 del surfactante interactúa con uno de los portales del CB7, mientras que en la muestra con exceso de CB7 la señal resultante de esta interacción ha desaparecido.

Si en el complejo 2:1 la segunda molécula de CB7 incluye dentro de su cavidad la cadena alquílica del surfactante que queda expuesta al agua en el complejo 1:1, debería originarse un aumento en la intensidad de la señal ROE debido a la disminución de la distancia entre el grupo cabeza del surfactante y los protones metileno del CB7. La desaparición de esta señal puede explicarse en base a un aumento de la distancia entre los protones trimetilamonio y los protones metileno del CB7. Esta suposición, es consistente con el modelo donde ambas moléculas de CB7 comparten el grupo cabeza del surfactante. La aproximación de la segunda molécula de CB7, induce el desplazamiento del CB7, en el complejo 1:1, a lo largo de la cadena alquílica con el objetivo de minimizar las repulsiones electrostáticas entre los portales de los CB7. De este modo se produce un aumento en la distancia entre el grupo N^+Me_3 y los portales del CB7 (Esquema 3.1.7).

3.1.3.2.5 Medidas de STD

Con el objetivo de confirmar el modelo estructural propuesto en el Esquema 3.1.7 para el complejo 2:1 formado entre el CB7 y C_nTA^+ con $n \geq 12$, realizamos experimentos de RMN adicionales, usando la técnica de STD (del inglés, Saturation Transfer Difference), que permite detectar y identificar la región del *guest* que está en contacto con el *host*.¹⁶



Esquema 3.1.10

En la Figura 3.1.16-abajo, se muestra el espectro de 1H RMN de la muestra con 1.3 mM de $C_{12}TA^+$ y 4.5 mM de CB7 y arriba se encuentra el espectro de STD de

¹⁶ a) M. Mayer, B. Mayer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1784-1788; b) B. Mayer, T. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 864-890

la misma muestra, saturando la señal Ha (Esquema 3.1.10) del CB7 a 5°C. Saturando la señal Ha del CB7, se detectan en el espectro de STD señales correspondientes a los protones del surfactante, esto demuestra la existencia de interacciones entre el CB7 y el C_nTA^+ .

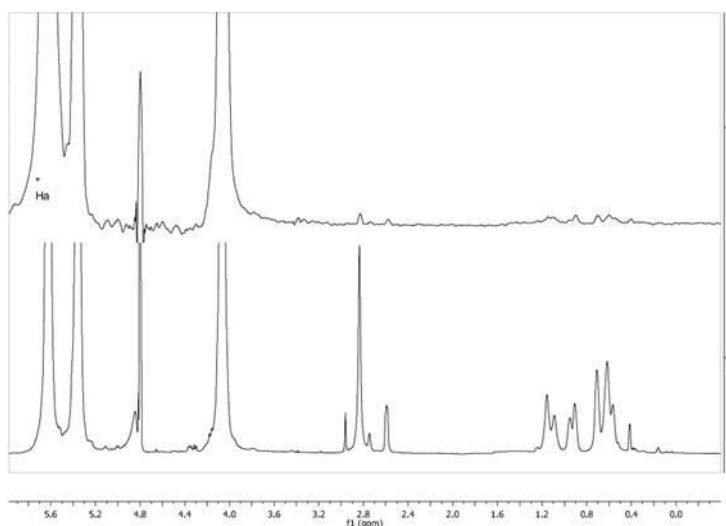


Figura 3.1.16: Abajo: Espectro de 1H RMN del $C_{12}TA^+$ (1.3 mM) con CB7 (4.5 mM). Arriba: Espectro de STD ($STD_{on}-STD_{off}$) saturando la señal Ha (Esquema 3.1.10) del CB7 a 5°C.

Con el objetivo de obtener una información más precisa, se estudió la dependencia de la intensidad de la señal de STD con el tiempo de saturación, y a partir de esos datos, es posible construir curvas de crecimiento de STD. En la Figura 3.1.17 se muestran las curvas de STD cuando se satura la señal Ha del CB7. Tal como se puede observar, las interacciones intramoleculares presentan mayores intensidades de STD (Figura 3.1.17-derecha) y las interacciones intermoleculares más relevantes, se obtuvieron para los protones de los carbonos $C_{8,2}$ del surfactante. Eso indica que los protones Ha del portal del CB7 interactúan con los protones de los carbonos 2 y 8 del surfactante.

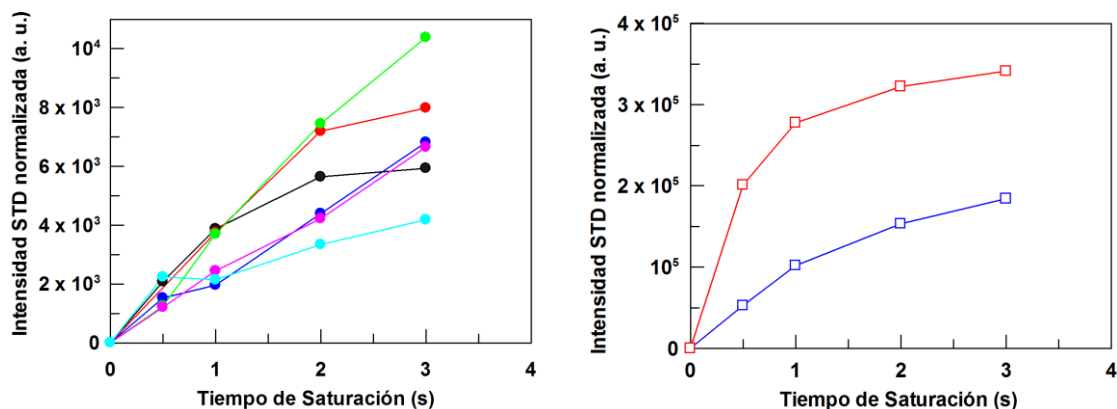


Figura 3.1.17: Intensidades normalizadas de las señales de los espectros STD, cuando saturado el protón Ha del CB7. Izquierda: Señales de surfactante (●) C_{8,2}, (●) C₁, (●) C_{10,9}, (●) C_{12,7}, (●) N⁺Me₃, (●) C_{3,6} Derecha: (□) Hb, (□) Hc.

Considerando los resultados obtenidos de las medidas cinéticas, ¹H, ROESY y STD, podemos proponer que en la formación de los complejos 2:1, ambas moléculas de CB7 interactúan con el grupo cabeza del surfactante, tal como se muestra en el Esquema 3.1.7. La aproximación de la segunda molécula de CB7 al complejo 1:1 para originar el 2:1 provoca que el primer CB7 se desplace a lo largo de la cadena alquílica del complejo 1:1 con el objetivo de minimizar las repulsiones electrostáticas entre los portales de ambos macrociclos. Cuando la cadena alquílica del surfactante es pequeña (menor de o igual a 6 átomos de carbono) es el desplazamiento del CB7 en el complejo 1:1 sería desfavorable, pues más átomos de carbono del surfactante quedarían expuestos al medio acuoso, al tiempo que la cavidad del CB7 permanecería parcialmente vacía. Sin embargo, cuando la longitud de la cadena alquílica es de 12 átomos de carbono o superior, el desplazamiento del CB7 en el complejo 1:1 no modifica el número de átomos de carbono expuestos al agua, ni el grado de ocupación de la cavidad del CB7. Por tanto, la disminución de la interacción electrostática entre el grupo de cabeza del surfactante y los portales se ve compensada por la aproximación del segundo CB7.

Resultados publicados sobre la complejación de *guests* monocatiónicos, como Tioflavina T⁶ y Sanguinarine⁵, revelaron la formación de complejos 2:1, en que las dos moléculas de CB7 forman un complejo de inclusión, donde la parte catiónica del *guest* interactuaba con los oxígenos de los portales de ambos macrociclos.

3.1.4 Conclusión

En base a los resultados obtenidos en este estudio, podemos concluir que las moléculas de CB7 pueden formar complejos 2:1 con C_nTA^+ . Combinando los resultados obtenidos por medidas cinética, 1H , ROESY y STD, indican que en la formación del complejo 2:1, ambos hosts interactúan con el grupo trimetilamonio del surfactante. Los valores de las constantes de equilibrio de los complejos 1:1 son independientes de la longitud de la cadena del surfactante, mientras que en el complejo 2:1 existe una relación entre la magnitud de $K_{2:1}$ y el carácter hidrofóbico del surfactante.



3.2 Estudio de la influencia del grupo cabeza del surfactante

3.2.1 Introducción

La estructura y el potencial electrostático negativo de los CBn, permite formar complejos estables con una gran variedad de moléculas huésped en disolución acuosa.¹ La formación de complejos de inclusión está principalmente controlada por interacciones ión-dipolo en los portales y por interacciones hidrofóbicas con la cavidad. De este modo las moléculas anfífilas catiónicas, como iones alquilamonio o alquilpiridinio, presentan una gran afinidad para la formación de complejos.^{2,3}

¹ a) R. N. Dsouza, U. Pischel, W. M. Nau, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7941-7980; b) E. Masson, X. Ling, R. Joseph, L. Kyeremeh-Mensah, X. Lu, *RSC Advances* **2012**, *2*, 1213-1247; c) B. C. Pemberton, R. Raghunathan, S. Volla, J. Sivaguru, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12178-12190; d) R. N. Dsouza, A. Hennig, W. M. Nau, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3444-3459; e) Special issue on cucurbiturils: *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 485-678

² a) W. A. Freeman, W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7367-7368; b) A. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch, B. Snushall, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8094-8100; c) J. Kim, I. S. Jung, S. Y. Kim, E. Lee, J. K. Kang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 540-541; d) J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4844-4870

³ Por ejemplo a) L. A. Logsdon, C. L. Schardon, V. Ramalingam, S. K. Kwee, A. R. Urbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17087-17092; b) M. Pessêgo, N. Basilio, J. A. Moreira, L. García-Río, *ChemPhysChem*, **2011**, *12*, 1342-1350; c) Y. H. Ko, Y. Kim, H. Kim, K. Kim, *Chem. Asian. J.* **2011**, *6*, 652-657; d) G. Celtek, M. Artar, O. A. Scherman, D. Tuncel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10360-10363; e) S. Senler, L. Cui, A. M. Broomes, E. L. Smith, J. N. Wilson, A. E. Kaifer, *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25*, 592-596; f) H. Zhang, L. Liu, C. Gao, R. Sun, Q. Wang, *Dyes and Pigments* **2012**, *94*, 266-270; g) Z. -J. Zhang, Y. -M. Zhang, Y. Liu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4682-4685

En la familia de los CB n , el más estudiado es el CB7 debido a su mayor solubilidad en agua y por poseer un tamaño de cavidad adecuado para una amplia variedad de huéspedes. La mayoría de los sustratos catiónicos forman complejos de inclusión, con la parte hidrofóbica dentro de la cavidad del CB7, mientras que parte catiónica se localiza cerca de los grupos carbonilo en los portales, fuera de la cavidad.

Los primeros trabajos de Mock y Shih con cationes y dicaciones de alquilamonio primarios, revelaron que estos sustratos forman complejos estables con CB6 a través de interacciones ión-dipolo y por enlaces de hidrógeno. Las constantes de equilibrio obtenidas dependían del tamaño del grupo alquilo y del grupo catiónico.⁴ Sin embargo, Macartney⁵ *et al.* observaron que la estabilidad de los complejos *host:guest* también depende de la naturaleza, número y de la longitud alquílica de los sustituyentes en el *guest*. Estos autores demostraron que cationes peralquilados, como N⁺R₄, P⁺R₄ y S⁺R₃ (R = Me, Et, ⁿPr y ⁿBu), forman complejos de inclusión estables. El centro catiónico de estos complejos está parcial o totalmente dentro de la cavidad del CB7, presentando mayor afinidad a sustratos de menor tamaño. Con sustratos catiónicos derivados de N-alquilo y N-arilo se detectó un comportamiento similar, es decir, grupos catiónicos dentro de la cavidad del CB7 y la afinidad depende de su tamaño.⁶

Tal como vimos en el apartado anterior, el CB7 forma complejos estables del tipo 1:1 con surfactantes catiónicos de alquiltrimetilamonio (C_{*n*}TA⁺). En presencia de exceso de CB7, se detecta la formación de complejos 2:1, en que ambos hosts interactúan con el grupo trimetilamonio del surfactante (Esquema 3.2.1 b).⁷ Para la formación de complejos 2:1, es necesaria una longitud mínima de la cadena alquílica (12 átomos de carbono). En el complejo 2:1 ambos macrociclos comparten el grupo catiónico del surfactante, de modo que la aproximación de la segunda molécula de CB7 induce el desplazamiento de la primera, en el complejo 1:1, a lo largo de la

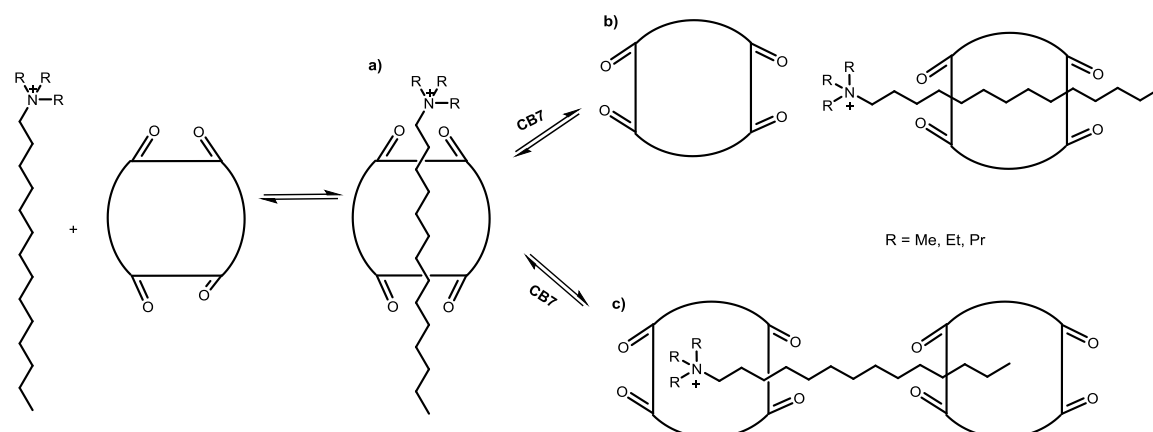
⁴ W. L. Mock, N. -Y. Shih *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4440-4446

⁵ A. D. St-Jacques, I. W. Wyman, D. H. Macartney, *Chem. Commun.* **2008**, 4936-4938

⁶ a) I. W. Wyman, D. H. Macartney, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 253-260; b) M. A. Gamal-Eldin, D. H. Macartney, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 488-495; c) I. W. Wyman, D. H. Macartney, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 247-252; d) M. A. Gamal-Eldin, D. H. Macartney, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1234-1241; e) M. A. Gamal-Eldin, D. H. Macartney, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1234-1241; f) I. W. Wyman, D. H. Macartney, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8031-8038

⁷ M. Pessêgo, J. A. Moreira, L. Garcia-Rio, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7931-7940

cadena alquílica con el objetivo de minimizar las repulsiones electrostáticas entre los portales de los CB7.



Esquema 3.2.1

Si el grupo catiónico se encontrara dentro de la cavidad del CB7, no sería esperable observar un desplazamiento del primer CB7, en el complejo 1:1, para permitir la aproximación del segundo y, así compartir la carga positiva en el complejo 2:1. En estos casos, si se forman complejos 2:1, se espera encontrar una estructura distinta a la anterior, se espera que la segunda molécula de CB7 interactúe con la cadena alquílica, en lugar de compartir la parte catiónica (Esquema 3.2.1 c).

Con esta idea en mente, sintetizamos una serie de bromuros de tetradeciltrialquilamonio con distintos grupos de cabeza (trimetil, trietil y tripropil). El objetivo de este estudio se centra en la formación de complejos 1:1 y 2:1 entre el CB7 y surfactantes catiónicos, y comparar las estructuras obtenidas en función del tamaño del grupo de cabeza.

3.2.2 Sección Experimental

Materiales. Todos los reactivos comerciales fueron adquiridos con la máxima pureza disponible y usados sin posteriores purificaciones. Los surfactantes con trietil (bromuro de tetradeciltriethylamonio, $C_{14}TEA^+$) y tripropil (bromuro de tetradeciltripropilamonio, $C_{14}TPA^+$) como grupos de cabeza, se sintetizaron por

reacción del 1-bromotetradecano con trietilamina o tripropilamina en etanol.⁸ El bromuro de tetradeciltrimetilamonio ($C_{14}TMA^+$) es comercial. El CB7 fue sintetizado, de acuerdo con el procedimiento descrito en el capítulo 2.

Ionización por Electroespay (ESI-MS).⁹ Los espectros ESI-MS se obtuvieron en un espectrómetro Bruker Daltonics HCT (trampa de iones), equipado con una fuente ESI (Agilent). Los iones se generan continuamente mediante infusión de la muestra acuosa (4 μ L/min) en la fuente, con la ayuda de una bomba (KdScientific, modelo 781100, USA). En el modo de polaridad positiva se estudiaron muestras con relaciones molares CB7:surfactante 1:1 y 4:1.

Valoración calorimétrica isotérmica. Las valoraciones calorimétricas han sido realizadas en un microcalorímetro VP-ITC (MicroCal, Inc.) a 25°C con agitación constante (459 rpm). En un experimento típico, previamente a la toma de las medidas, las disoluciones son desgasificadas en un sistema Thermo Vac (MicroCal, Inc.). La celda de referencia fue enrasada con agua Milli Q. Los experimentos de ITC se realizaron colocando la disolución de CB7 en la celda de reacción y se añadió gradualmente a través de una jeringa de inyección la disolución de surfactante.

RMN. Las disoluciones stock se prepararon de D_2O . Las mezclas para el sistema CB7/surfactante se prepararon mezclando los volúmenes apropiados de las disoluciones stock. En todos los experimentos se mantuvo la concentración de tetradeciltrialquilamonio constante (1.3 mM), por debajo de la concentración micelar crítica (cmc), y se varió la concentración de CB7.

⁸ a) M. J. Kim, R. Ryoo, *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 487, 491; b) R. Bacaloglu, C. A. Bunton, F. Ortega, *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 1497-1502

⁹ Los espectros ESI-MS han sido realizados en la Universidad del Algarve - Portugal, en colaboración con el Profesor J. P. Da Silva.

3.2.3 Resultados y Discusión

3.2.3.1 Ionización por Electro spray (ESI-MS)

Estudios de ESI-MS aportan información sobre la estequiometría y estructura de los complejos. En el espectro de masas con cantidades equimolares (25 μM) de CB7 y de $\text{C}_{14}\text{TMA}^+$ (Figura 3.2.1 a) se identifican señales m/z a 1418.8 y 1163.4, que corresponden a la formación del complejo 1:1 $[\text{CB7}+\text{C}_{14}\text{TMA}^+]^+$ y al CB7 protonado¹⁰, respectivamente. El análisis de los espectros de ESI-MS de mezclas con cantidades equimolares (25 μM) de CB7 y $\text{C}_{14}\text{TEA}^+$ o $\text{C}_{14}\text{TPA}^+$, revelaron la formación de complejos estables 1:1 en fase gas.

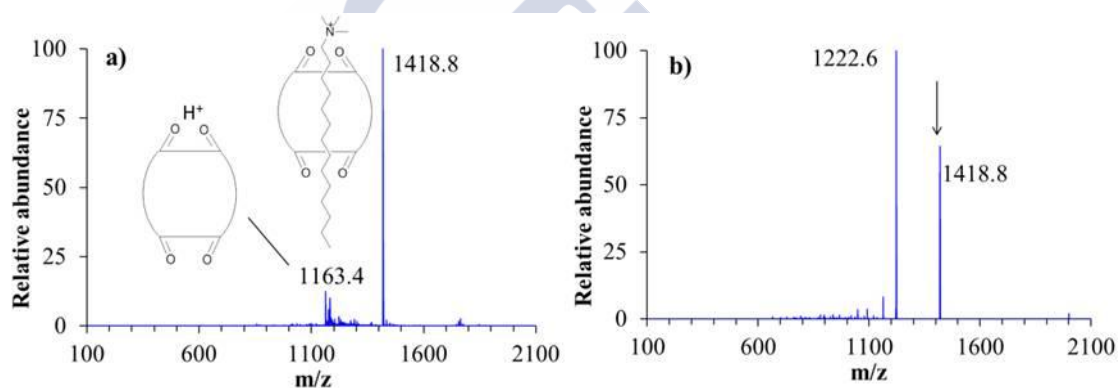


Figura 3.2.1: Espectro ESI-MS de cantidades equimolares (25 μM) de CB7 y C_{14}TMA . a) Espectro completo, b) espectro de fragmentación de m/z 1418.8. La flecha indica la señal fragmentada. Asignaciones: m/z 1418.8 $[\text{CB7}+\text{C}_{14}\text{TMA}^+]^+$; 1163.4 $[\text{CB7}+\text{H}^+]^+$; 1222.6 $[\text{CB7}+\text{C}_{14}\text{TMA}^+-196]^+$.

De la fragmentación de la señal de los distintos complejos 1:1 (m/z 1418.8, 1460.8 y 1502.8 para $\text{C}_{14}\text{TMA}^+$, $\text{C}_{14}\text{TEA}^+$ y $\text{C}_{14}\text{TPA}^+$, respectivamente) resulta una pérdida neutra de 196 Da (Figura 3.2.1 b y Figura 3.2.2), indicando la ruptura de la cadena alquílica del surfactante. Para el sistema $\text{CB7}/\text{C}_{14}\text{TMA}^+$ y $\text{CB7}/\text{C}_{14}\text{TEA}^+$ la disociación inducida por colisión, conduce sobre todo a la ruptura de partes del complejo, mientras que en el caso del sistema $\text{CB7}/\text{C}_{14}\text{TPA}^+$ se observa principalmente la disociación resultando la liberación intacta del $\text{C}_{14}\text{TPA}^+$ (m/z 340.4). Este comportamiento indica que en el caso del $\text{C}_{14}\text{TPA}^+$ su interacción con el CB7 en fase gas es más débil.

¹⁰ J. P. Da Silva, N. Jayaraj, S. Jockusch, N. J. Turro, V. Ramamurthy, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2410-2413

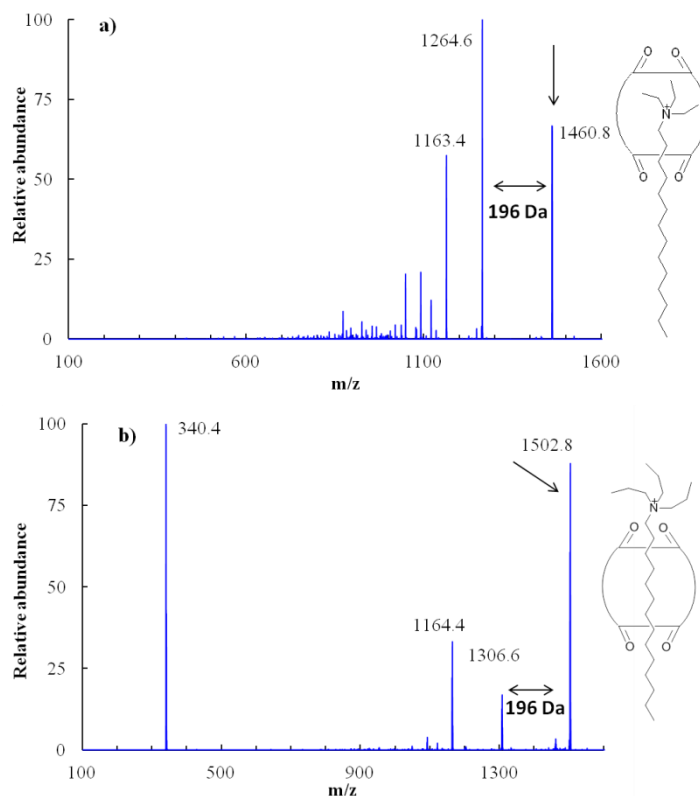


Figura 3.2.2: Espectro de fragmentación del complejo 1:1. a) m/z 1460.8 y b) m/z 1502.8. La flecha indica la señal fragmentada. Asignaciones: m/z 1460.8 [CB7+C₁₄TEA⁺]⁺; 1163.4 [CB7+H⁺]⁺; 1264.6 [CB7+C₁₄TEA⁺-196]⁺; 1502.8 [CB7+C₁₄TPA⁺]⁺; 1164.4 [CB7+H⁺]⁺; 1306.6 [CB7+C₁₄TPA⁺-196]⁺; 340.4 [C₁₄TPA⁺]⁺.

En mezclas con exceso de CB7, además de las señales correspondientes a los complejos 1:1, se observan nuevas señales a m/z 1291.6, 1312.4 y 1333.6, para mezclas con C₁₄TMA⁺, C₁₄TEA⁺ y C₁₄TPA⁺, respectivamente. Las nuevas señales resultan de la formación de complejos 2:1 entre el CB7 y los surfactantes (Figura 3.2.3). La asignación de los picos se realizó con auxilio a los espectros de fragmentación de la respectiva señal (Figura 3.2.4). La fragmentación de la señal del complejo 2:1 con C₁₄TMA⁺ conduce a la detección de señales resultantes del complejo 1:1 y de CB7 libre (m/z 1418.8 y 1163.4, respectivamente), mientras que en los de C₁₄TEA⁺ y C₁₄TPA⁺ además de la señal del complejo 1:1 y del CB7 libre, se observa una señal resultante del dímero de CB7 (m/z 2325.8).

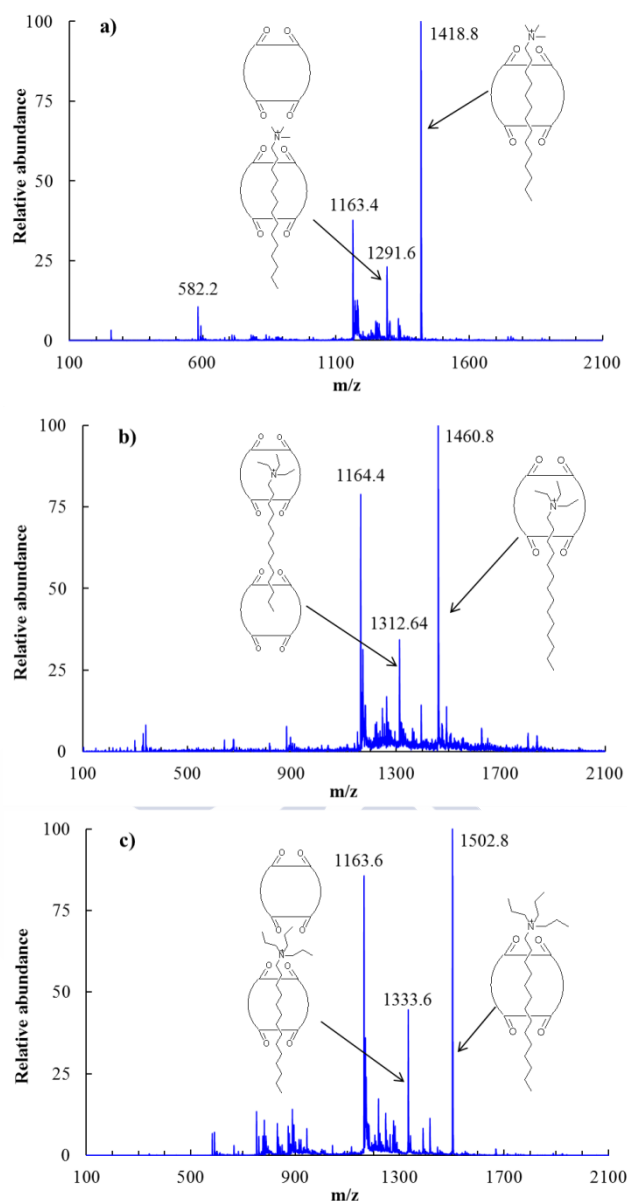


Figura 3.2.3: Espectro ESI-MS de disoluciones con CB7 (100 μ M) y (25 μ M) a) C₁₄TMA⁺, b) C₁₄TEA⁺ y c) C₁₄TPA⁺. Asignaciones: m/z 582.2 [CB7+2H]²⁺; 1163.4 [CB7+H]⁺; 1291.6 [2CB7+C₁₄TMA⁺+H]²⁺; 1418.8 [CB7+C₁₄TMA⁺]⁺; 1312.4 [2CB7+C₁₄TEA⁺+H]²⁺; 1460.8 [CB7+C₁₄TEA⁺]⁺; 1333.6 [2CB7+C₁₄TPA⁺+H]²⁺; 1502.8 [CB7+C₁₄TPA⁺+H]²⁺.

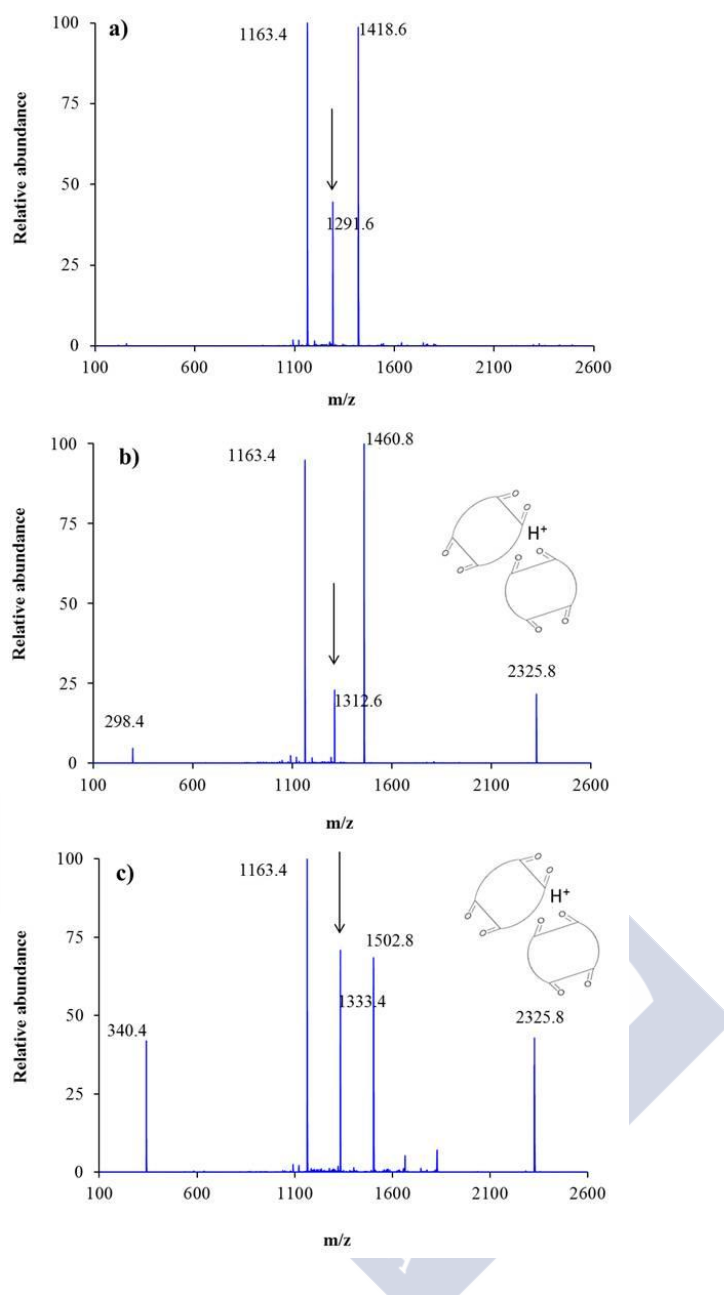


Figura 3.2.4: Espectro de fragmentación del complejo 2:1 a) CB7-C14TMA⁺, b) CB7-C14TEA⁺ y c) CB7-C14TPA⁺. La flecha indica la señal fragmentada. Asignaciones: m/z 298.4 [C₁₄TEA⁺]⁺; 340.4 [C₁₄TPA⁺]⁺; 1163.44 [CB7+H⁺]⁺; 1291.6 [2CB7+C₁₄TMA⁺+H⁺]²⁺; 1312.6 [2CB7+C₁₄TEA⁺+H⁺]²⁺; 1333.4 [2CB7+C₁₄TPA⁺+H⁺]²⁺; 1418.6 [CB7+C₁₄TMA⁺]⁺; 1460.8 [CB7+C₁₄TEA⁺]⁺; 1502.2 [CB7+C₁₄TPA⁺+H⁺]²⁺; 2325.8 [2CB7+H⁺]⁺.

3.2.3.2 Determinación de las constantes de equilibrio

Las constantes de equilibrio entre el CB7 y los surfactantes de tetradeciltrialquilamonio se determinaron por medidas de ITC. Los experimentos de calorimetría se realizaron colocando la disolución de CB7 en la celda de reacción, añadiendo gradualmente la disolución de surfactante. Los datos de las isoterms de complejación se ajustaron a un modelo de ecuaciones para complejos 1:1 y 2:1

suministradas por MicroCal. A modo de ejemplo, en la Figura 3.2.5 se encuentran representados los resultados obtenidos para el sistema CB7/C₁₄TPA⁺.

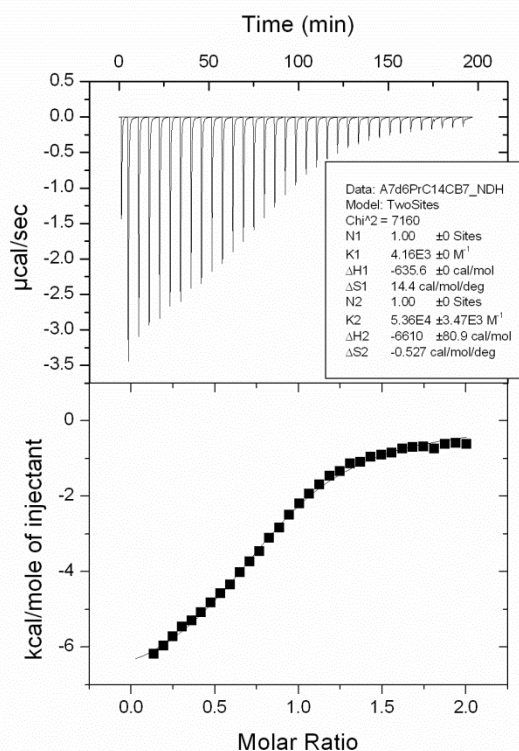


Figura 3.2.5: Titulación de 1.459 mL CB7 (0.2 mM) con 266 µL C₁₄TPA⁺ (2 mM) a 25°C. Arriba: Trazas calorimétricas (flujo de calor vs tiempo). Abajo: Isotermas de complejación (obtenido por la integración de las trazas calorimétricas) vs Razón Molar.

Se observa una disminución gradual de las isotermas de complejación hasta cerca del punto de equivalencia, lo que indica la formación de complejos 2:1 entre el CB7 y el C₁₄TPA⁺. Los valores de las constantes de equilibrio obtenidas para los complejos 1:1 y 2:1 formados entre el CB7 y los surfactantes tetradeciltrialquilamonio, se encuentran representados en la Tabla 3.2.1 y en la Figura 3.2.6-izquierda.

Tabla 3.2.1: Valores de las constantes de equilibrio (K) y los correspondientes parámetros termodinámicos para la formación de complejos 1:1 y 2:1 entre el CB7 y los surfactantes tetradeciltrialquilamonio, obtenidas por ITC.

Surfactante	$K_{1:1}$ (M ⁻¹)	$\Delta H_{1:1}$ (KJmol ⁻¹)	$T\Delta S_{1:1}$ (kJmol ⁻¹)	$10^{-3}K_{2:1}$ (M ⁻¹)	$\Delta H_{2:1}$ (kJmol ⁻¹)	$T\Delta S_{2:1}$ (kJmol ⁻¹)
C ₁₄ TMA ⁺	$(4.3 \pm 0.2) \times 10^6$	-38.1 ± 0.2	-0.2 ± 0.2	4.1 ± 0.5	-5.6 ± 0.1	15.0 ± 0.2
C ₁₄ TEA ⁺	$(1.1 \pm 0.3) \times 10^6$	-18.3 ± 0.3	16.2 ± 0.3	5.2 ± 0.9	-9.1 ± 0.2	12.1 ± 0.5
C ₁₄ TPA ⁺	$(5.4 \pm 0.3) \times 10^4$	-27.7 ± 0.2	-0.7 ± 0.4	4.2 ± 0.2	-2.7 ± 0.1	18.0 ± 0.3

La Figura 3.2.6-izquierda ilustra la influencia del grupo cabeza del surfactante sobre las constantes de equilibrio de formación del complejo 1:1 y 2:1. En los complejos 1:1, la magnitud de las constantes de equilibrio disminuye según aumenta la longitud de la cadena alquílica del grupo cabeza, mientras que para el complejo 2:1 son prácticamente independientes del tamaño del grupo cabeza del surfactante. De hecho por ESI-MS se había detectado que en el complejo 1:1 formado entre el CB7 y el $C_{14}TPA^+$, la constante de equilibrio debería ser menor que la obtenida con los otros surfactantes.

En el anterior apartado, demostramos que las constantes de equilibrio para la formación de complejos 1:1 ($K_{1:1}$) con una serie de surfactantes del tipo alquiltrimetilamonio (C_nTA^+ , $n = 6 - 18$; Figura 3.2.6-derecha), son independientes de la longitud de la cadena alquílica del surfactante.⁷ De este modo la disminución observada en $K_{1:1}$ en este estudio debe de estar relacionada con la longitud de la cadena alquílica del grupo cabeza del surfactante. Los efectos electrostáticos pueden desempeñar un papel crucial en el proceso de reconocimiento molecular, tanto en disoluciones acuosas como en orgánicas.¹¹ El potencial electrostático en los portales y dentro de la cavidad del CB7 es significativamente negativo, y como consecuencia, exhibe una gran afinidad por sustratos catiónicos.¹² La magnitud de $K_{1:1}$ disminuye con el aumento del tamaño del grupo trialquilamonio de la cabeza del surfactante, debido al aumento, tanto del carácter electrodonador de los sustituyentes como del impedimento estérico.

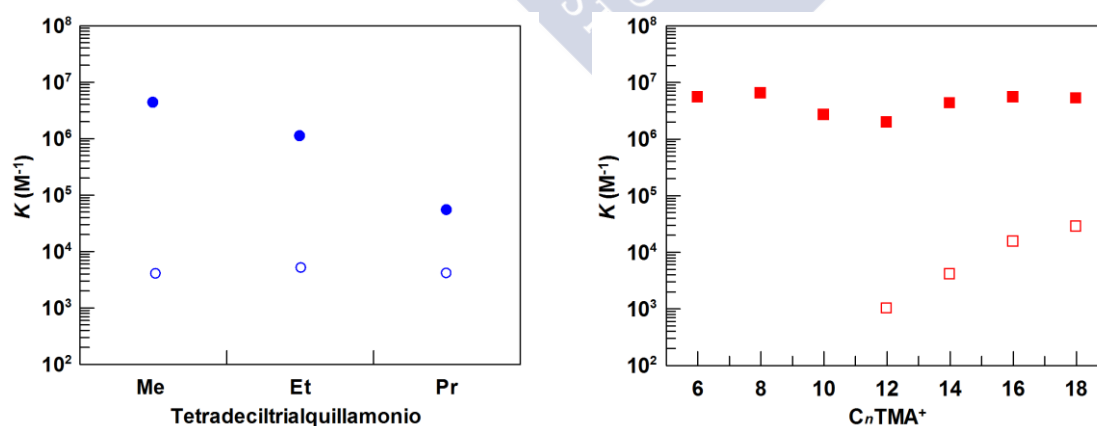


Figura 3.2.6: Valores de las constantes de equilibrio de formación de los complejos de CB7 con tetradeciltrialquilamonio (izquierda) 1:1 (●) y 2:1 (○), y con C_nTA^+ (derecha) 1:1 (■) y 2:1 (□), obtenidos por medidas calorimétricas a 25°C.

¹¹ B. Honig, A. Nicholls, *Science* **1995**, 268, 1144-1149

¹² J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4844-4870

La Figura 3.2.7 muestra la comparación entre el valor de las constantes $K_{1:1}$ obtenidas entre el CB7 y sustratos derivados de tetralquilamonio (N^+R_4)⁵, con las obtenidas en presencia de surfactantes con los mismos grupos alquilo.

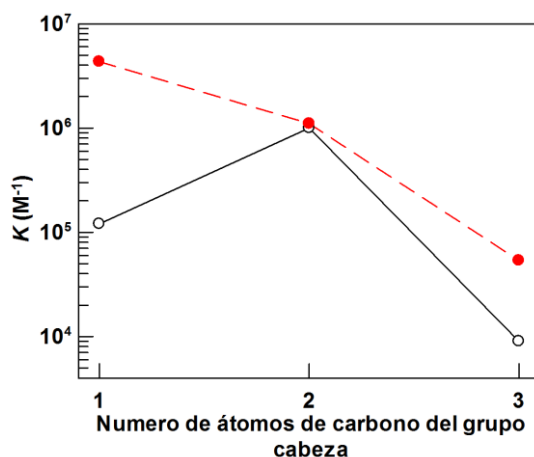


Figura 3.2.7: Valores de las constantes de equilibrio de los complejos 1:1 para N^+R_4 (○) y para tetradeciltrialquilamonio (●).

Los valores de $K_{1:1}$ con $C_{14}TMA^+$ y $C_{14}TPA^+$ son más altos que los obtenidos en presencia de los correspondientes tetralquilamonio. Por ejemplo, la constante de equilibrio obtenida con $C_{14}TMA^+$ ($4.4 \times 10^6 M^{-1}$), es aproximadamente 40 veces mayor que la obtenida con Me_4N^+ ($1.2 \times 10^5 M^{-1}$). Esta diferencia se debe a la combinación de interacciones hidrofóbicas y electrostáticas (la cavidad del CB7 puede acomodar, en conformación *trans* 6 – 8 átomos de carbono). En el caso del $C_{14}TPA^+$, se observa un comportamiento similar, la constante de equilibrio es aproximadamente 8 veces superior la a Pr_4N^+ . Sin embargo, para el $C_{14}TEA^+$ la constante de equilibrio es comparable a la obtenida con Et_4N^+ . Las constantes de equilibrio de los tetralquiamonio se correlacionan con el tamaño de la cavidad del CB7, siendo el tetraetilamonio el sustrato que mejor se ajusta al tamaño de la cavidad. Por otra parte, Macartney *et al.*⁵ sugieren que estos sustratos se encuentran preferentemente en el interior de la cavidad del CB7. Si el Et_4N^+ se inserta dentro de la cavidad del CB7, el grupo catiónico del $C_{14}TEA^+$ debería estar igualmente incluido en la cavidad, conjuntamente con un pequeño número de átomos de carbono de la cadena alquílica, por lo que el efecto hidrofóbico será despreciable.

3.2.3.3 Análisis de los espectros de ^1H RMN

En la Figura 3.2.8 se muestran los espectros de ^1H RMN del $\text{C}_{14}\text{TEA}^+$ en presencia de distintos equivalentes de CB7. Tal como se puede observar, la adición de CB7 conduce, a alteraciones de desplazamientos químicos hacia campo alto. Para relaciones molares por encima de 1:1, se observan cambios continuos en los desplazamientos químicos, lo que indica la formación de complejos con estequiometría superior al 1:1.

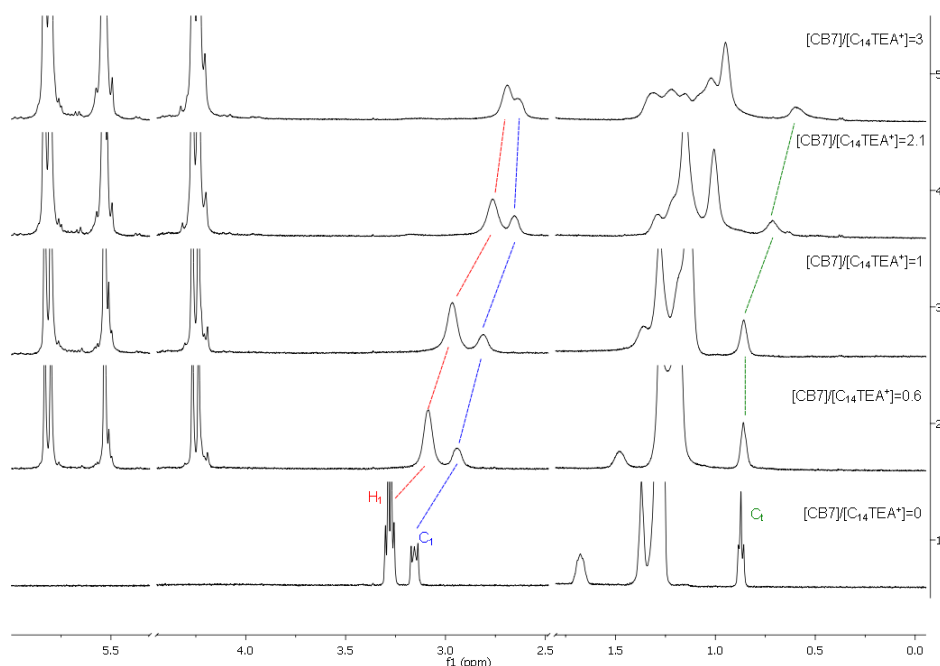


Figura 3.2.8: Espectros de ^1H RMN del $\text{C}_{14}\text{TEA}^+$ (1.3 mM) en ausencia y en presencia de distintos equivalentes de CB7.

En la Tabla 3.2.2 y en la Figura 3.2.9 se encuentran representados los valores de los desplazamientos químicos inducidos por el CB7 ($\Delta\delta = \delta_{\text{bound}} - \delta_{\text{free}}$) en los surfactantes de tetradeciltrialquilamonio, en presencia de distintos equivalentes de CB7.

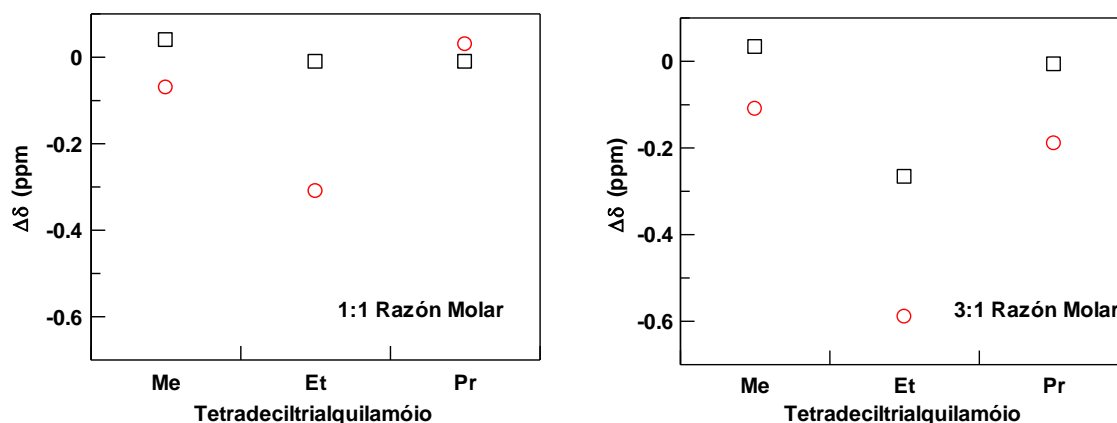
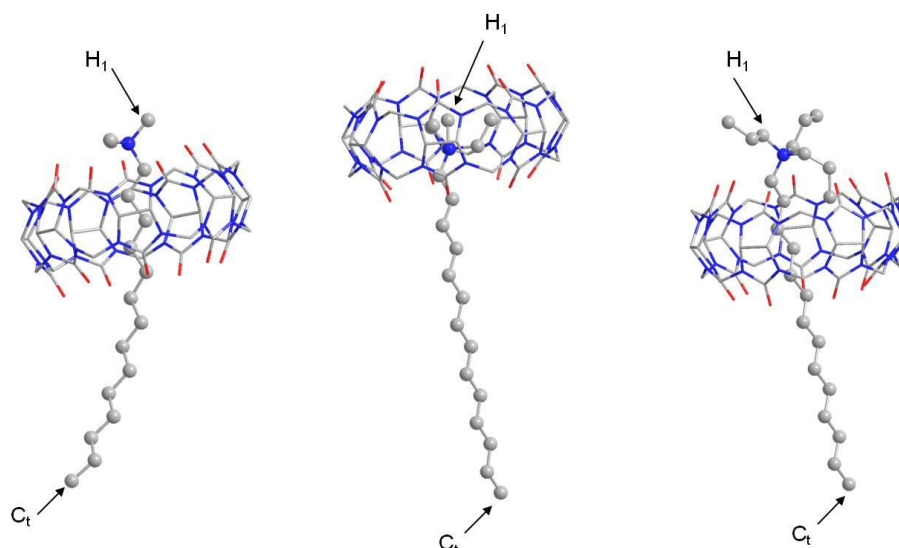


Figura 3.2.9: Variación de los desplazamientos químicos de las señales de los protones H₁ (○) y C_t (□) de los surfactantes tetradeciltrialquilamonio. Izquierda: razón molar 1, derecha: razón molar 3.

Tabla 3.2.2: Desplazamientos químicos de ¹H RMN inducidos por el CB7 ($\Delta\delta = \delta_{\text{bound}} - \delta_{\text{free}}$, ppm) en el grupo cabeza (H₁, protones adyacentes al átomo de nitrógeno en el grupo de cabeza), C₁ (protones metileno adyacentes al grupo cabeza en la cadena alquílica) y en C_t (protones terminales de la cadena alquílica) en presencia de distintos equivalentes de CB7

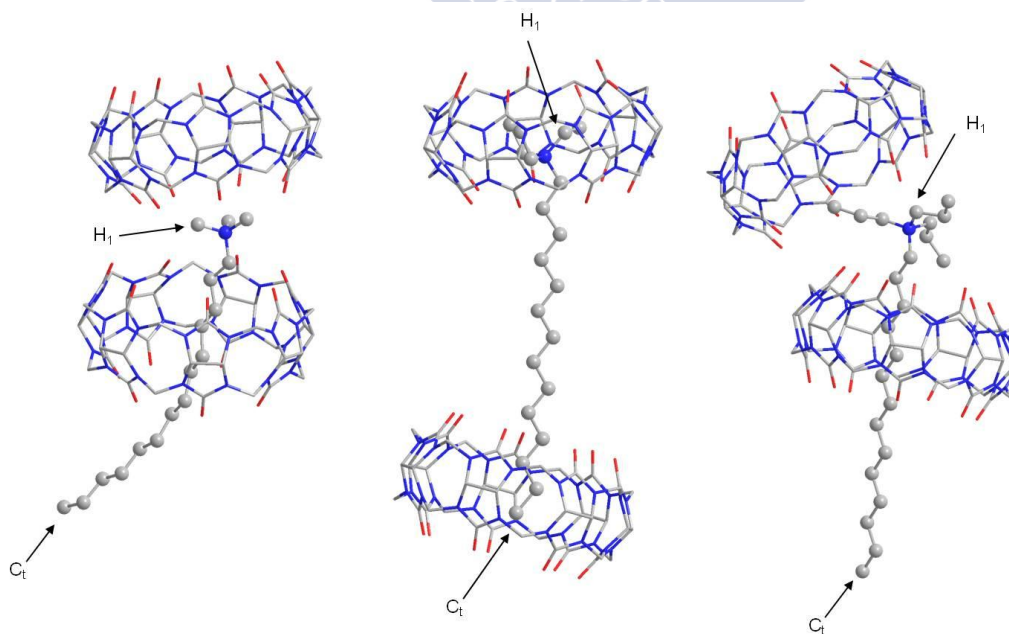
	1:1 Razón Molar			3:1 Razón Molar		
	$\Delta\delta$ (ppm)			$\Delta\delta$ (ppm)		
	H ₁	C ₁	C _t	H ₁	C ₁	C _t
C ₁₄ TMA ⁺	-0.07	-0.56	0.04	-0.11	-0.57	0.03
C ₁₄ TEA ⁺	-0.31	-0.35	-0.01	-0.59	-0.55	-0.27
C ₁₄ TPA ⁺	0.03	-0.1	-0.01	-0.19	-0.16	-0.01

Con cantidades equimolares de CB7 y de surfactante, los protones terminales de la cadena alquílica (C_t) presentan un ligero desplazamiento químico hacia campo bajo (0.04 ppm, C₁₄TMA⁺) o a campo alto (-0.01 ppm, C₁₄TPA⁺ y C₁₄TEA⁺). Los protones adyacentes al átomo de nitrógeno en el grupo cabeza (H₁) muestran un pequeño desplazamiento químico hacia campo alto (-0.07 ppm, C₁₄TMA⁺) o a campo bajo (0.03 ppm, C₁₄TPA⁺), lo que indica su mayor o menor proximidad al portal del CB7. Sin embargo, en el caso del C₁₄TEA⁺, los protones H₁ presentan un significativo desplazamiento químico a campo alto (-0.31 ppm), esta magnitud indica que estos protones se encuentran en el interior de la cavidad del CB7 (Esquema 3.2.2).



Esquema 3.2.2

La adición de exceso de CB7, conduce a un aumento de los desplazamientos químicos hacia campo alto de los protones H_1 , -0.11 ppm ($C_{14}TMA^+$), -0.19 ppm ($C_{14}TPA^+$) y -0.59 ppm ($C_{14}TEA^+$), lo que indica interacción del complejo 1:1 con una segunda molécula de CB7. Para los protones metilo terminales de la cadena alquílica (C_t), en el caso del $C_{14}TMA^+$ y $C_{14}TPA^+$ los desplazamientos se mantienen prácticamente constantes, mientras que para el $C_{14}TEA^+$ se observó un aumento en los desplazamientos químicos hacia campo alto, a -0.27 ppm, indicando que estos protones se encuentran dentro de la cavidad del CB7 (Esquema 3.2.3).



Esquema 3.2.3

Los datos de ^1H RMN, indican la formación de complejos 2:1 con distintas estructuras. En los $\text{C}_{14}\text{TMA}^+$ y $\text{C}_{14}\text{TPA}^+$, la segunda molécula de CB7 se encuentra cerca de la parte catiónica del surfactante, mientras que en el caso del $\text{C}_{14}\text{TEA}^+$ el segundo CB7 se encuentra en el otro extremo de la cadena alquílica.

3.2.4 Conclusión

Los resultados obtenidos en este estudio permitieron confirmar la formación de complejos 1:1 y 2:1 entre el CB7 y surfactantes tetradeciltrialquilamonio, además de sus estructuras. En el caso del $\text{C}_{14}\text{TMA}^+$ y $\text{C}_{14}\text{TPA}^+$, en los complejos 1:1 se forma un complejo de inclusión con el CB7 cerca del grupo cabeza del surfactante. En la formación de complejos 2:1, ambas moléculas de CB7 interactúan con la parte catiónica del surfactante. Para el $\text{C}_{14}\text{TEA}^+$, en el complejo 1:1, la parte catiónica del surfactante se encuentra en el interior de la cavidad del CB7, mientras que en el complejo 2:1 la segunda molécula de CB7 alberga en su cavidad el extremo de la cadena alquílica del surfactante.

Las constantes de equilibrio de formación de los complejos 1:1 disminuyen con el aumento de la longitud de la cadena alquílica de los sustituyentes del grupo cabeza del surfactante. Por el contrario, la formación de los complejos 2:1 se comportaba independientemente de la naturaleza del grupo cabeza del surfactante.



4 Formación de [3]Pseudorotaxanos entre el CB7 y surfactantes bolaform

4.1 Introducción

Los Cucurbit[*n*]urilos (CB*n*) se han empleado en la formación de polirotaxanos y pseudorotaxanos.^{1,2,3} Usualmente, los pseudorotaxanos se forman a través de una reacción de “click” entre un alquino y una azida, en el interior de la cavidad de los CB*n*. Un segundo método, consiste en la introducción de compuestos derivados de alquilamonió poliméricos o de poliviologenos, en el interior de la cavidad de los CB*n*. También se han empleado combinaciones de macrociclos, como ciclodextrinas (CD) y CB*n*, en la construcción de polipseudorotaxanos. Lui⁴ y Kim⁵ estudiaron el desplazamiento de los CB*n* a lo largo de los polipseudorotaxanos, inducido por

¹ a) D. Tuncel, J. Steinke, *Macromolecules* **2004**, *37*, 288-302; b) D. Tuncel, O. Ozsar, H. B. Tiftik, B. Salih, *Chem. Commun.* **2007**, 1369-1371; c) Y. Liu, J. Shi, Y. Chen, C.-F. Ke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7293-7296 d) C. -F. Ke, S. Hou, H. -Y. Zhang, Y. Liu, K. Yang, X. -Z. Feng, *Chem. Commun.* **2007**, 3374-3376; e) J. Yin, C. Chi, J. Wu, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6050-6057; f) S. Samsam, L. Leclercq, A. R. Schmitzer, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 9493-9498; g) A. E. Kaifer, W. Li, S. Silvi, V. Sindelar, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6693-6695

² Y. Liu, C. -F. Ke, H. -Y. Zhang, W. -J. Wu, J. Shi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 280-283;

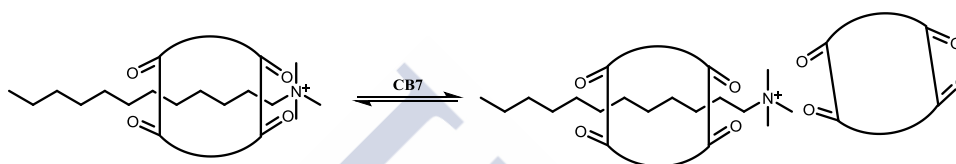
³ a) D. Tuncel, H. B. Tiftik, B. Salih, *J. Mater. Chem.* **2006**, *16*, 3291-3296; b) D. Tuncel, M. Katterle, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4110-4116;

⁴ a) Z. -J. Ding, H. -Y. Zhang, L. -H. Wang, F. Ding, Y. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 856-859; b) Y. Liu, X. -Y. Li, H. -Y. Zhang, C. -J. Li, F. Ding, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3640-3645.

⁵ T. Ooya, D. Inoue, H. S. Choi, Y. Kobayashi, S. Loethen, D. H. Thompson, Y. H. Ko, K. Kim, N. Yui, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3159-3162.

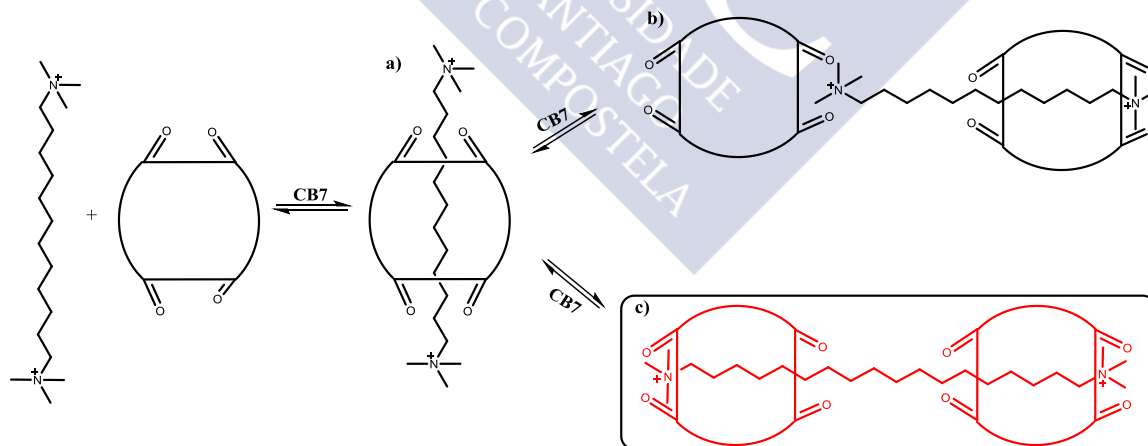
cambios de pH o por otras moléculas cíclicas, como CD. Stoddart⁶ y Du⁷ realizaron estudios sobre nanoválvulas supramoleculares, estas nanoválvulas son constituidas por pseudorotaxanos de C_n , y se pueden activar mediante estímulos de pH y por adición de un sustrato competidor.

En capítulo anterior, demostramos que el CB7 posee una gran afinidad por moléculas catiónicas derivadas de alquiltrimetilamonio (C_nTA^+), formando complejos 1:1, y en presencia de exceso de CB7, se forman complejos 2:1 con una estructura mixta, es decir complejo interno y externo (Esquema 4.1).⁸



Esquema 4.1

En presencia de sustratos dicatiónicos, se forman complejos estables 1:1 ([2]pseudorotaxanos) y 2:1. Con este tipo de sustratos se espera que los complejos 2:1 presenten distintas estructuras (Esquema 4.2), la segunda molécula de CB7 puede formar un complejo externo (Esquema 4.2b) o formar un [3]pseudorotaxano (Esquema 4.2c).



Esquema 4.2

⁶ a) M. W. Ambrogio, T. A. Pecorelli, K. Patel, N. M. Khashab, A. Trabolsi, H. A. Khatib, Y. Y. Botros, J. I. Zink, J. F. Stoddart, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3304-3307; b) S. Angelos, Y. -W. Yang, K. Patel, J. F. Stoddart, J. I. Zink, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2222-2226

⁷ J. Liu, X. Du, *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 3642-3649

⁸ a) M. Pessêgo, J. A. Moreira, L. Garcia-Rio, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7931-7940; b) Márcia Pessêgo, José P. Da Silva, José A. Moreira, Luis García-Río, *ChemPlusChem* **2013**, *78*, 1058-1064

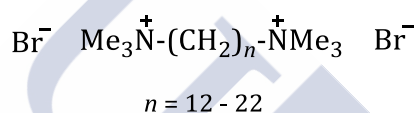
Macartney *et al.*⁹ desarrollaron un extenso estudio sobre interacciones *host:guest* entre el CB7 y sustratos dicatiónicos con distintos grupos cabeza y varios espaciadores alifáticos y aromáticos. En este estudio, han detectado la formación de complejos 1:1 ([2]pseudorotaxano, Esquema 4.2a) y complejos 2:1 (Esquema 4.2b) entre sustratos dicatiónicos y el CB7. En el capítulo anterior observamos que las constantes de formación de los complejos internos del tipo 1:1, con derivados de C_nTA^+ son 10^2 veces mayores que las del complejo 2:1 (complejo externo).⁸ Consecuentemente, se espera la formación de [3]pseudorotaxanos con sustratos dicatiónicos (Esquema 4.2c). Sin embargo, la formación de un [2]pseudorotaxano asociado a un complejo externo, en lugar de la formación del [3]pseudorotaxano, se puede explicar con base en la repulsión electrostática entre los portales del CB7, lo que dificulta la formación del [3]pseudorotaxano. Este problema se ha solucionado adicionando sales al medio, donde los cationes se disponen entre los portales del CB7, minimizando sus repulsiones electrostáticas.³

Los resultados que se presentaran en este capítulo, tienen como objetivo la formación de estructuras tipo [3]pseudorotaxanos sin adición de sales al medio. En este estudio hemos utilizado surfactantes bolaform (sustratos dicatiónicos) con grupos de cabeza catiónicos separados por un espaciador alquilo. El aumento de la longitud del espaciador entre los grupos cabeza, aumentará la distancia entre los CB7, disminuyendo la intensidad de las fuerzas de repulsión, lo que facilitará la formación de [3]pseudorotaxanos. En este capítulo, se demostrará que con el uso de surfactantes bolaform (Bn) con $n \geq 14$, se obtienen estructuras del tipo [3]pseudorotaxanos, donde ambas macromoléculas comparten el espaciador, sin adición de sales al medio de reacción.

⁹ a) I. W. Wyman, D. H. Macartney, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4045-4051; b) I. W. Wyman, D. H. Macartney, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8031-8038; c) M. A. Gamal-Eldin, D. H. Macartney, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 1234-1241

4.2 Sección Experimental

Materiales. Todos los reactivos comerciales fueron adquiridos con la máxima pureza disponible y usados sin posteriores purificaciones. Excepto en el caso del cucurbit[7]urilo (CB7) y de los surfactantes bolaform, que fueron sintetizados. El CB7 se ha sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el capítulo 2. Los surfactantes α,α' -bolaform (Bn) se sintetizaron según el procedimiento descrito a continuación.¹⁰ Los surfactantes bolaform se caracterizan por poseer dos grupos cabeza separados por un espaciador, normalmente un cadena alquílica, Esquema 4.3.



Esquema 4.3

El B12 se obtuvo por reacción del 1,12-dibromododecano (comercial) con trimetilamina en etanol.¹¹ Los Bn con $n \geq 14$, se sintetizaron a partir de ácidos α -bromocarboxílicos (ácido 8-bromooctanoico, ácido 10-bromodecanoico, ácido 11-bromoundecanoico y ácido 12-bromododecanoico) a través de α,α' -dibromuros. Los correspondientes α,α' -dibromuros, se prepararon por electrólisis de Kolbe de los ácidos α -bromocarboxílicos en metanol¹², y se convierten posteriormente en los correspondientes surfactantes Bn siguiendo el mismo procedimiento de la síntesis del B12.¹¹

Valoración calorimétrica isotérmica. Las valoraciones calorimétricas han sido realizadas en un microcalorímetro VP-ITC (MicroCal, Inc.) a 25°C con agitación constante (459 rpm). En un experimento típico, previamente a la toma de las medidas, las disoluciones son desgasificadas en un sistema Thermo Vac (MicroCal, Inc.). La celda de referencia fue enrasada con agua Milli Q. Los experimentos de ITC

¹⁰ La síntesis de los Bn se realizó en colaboración con los Profesores J. A. Moreira y A. M. Rosa da Costa de la Universidad del Algarve-Portugal, y con el Profesor F. J. Pobleto de la Universidad de Castilla-La Mancha-España.

¹¹ F. M. Menger, S. Wrenn, *J. Phys. Chem.* **1974**, *78*, 1387-1390

¹² R. G. Woolford, *Can. J. Chem.* **1962**, *40*, 1846-1850

se realizaron colocando la disolución de Bn en la celda de reacción y se añadió gradualmente a través de una jeringa de inyección la disolución de CB7.

RMN. Las disoluciones stock se prepararon de D₂O. Las mezclas para el sistema CB7/Bn se prepararon mezclando los volúmenes apropiados de las disoluciones stock. En todos los experimentos se mantuvo la concentración Bn constante (1.3 mM), por debajo de la concentración micelar crítica (cmc), y se varió la concentración de CB7.

Los espectros de ¹H RMN y de DOSY (Diffusion-Ordered NMR Spectroscopy) fueron adquiridos en un espectrómetro Varian Inova 400 a 25°C. Los espectros de difusión se obtuvieron mediante experimentos de eco spin con pulsos de gradientes bipolares.¹³ Se aplicaron gradientes rectangulares (*G*) con 2 ms de duración (δ), variando la potencia de los mismos entre 2.0 a 65.6 cm⁻¹ en 20 pasos. El tiempo de difusión (Δ) fue optimizado para cada muestra (50 a 90 ms) de modo a que la intensidad de las señales disminuyera en cerca de 95% para el gradiente máximo. Los datos fueron procesados con el programa MestreC (Mestrelab Research Inc.).

Estudio espectrofotométrico. Las disoluciones de partida del 4-metoxibencenosulfonilo (MBSC) se prepararon en acetonitrilo debido a su inestabilidad y baja solubilidad en agua. En el medio de reacción, la concentración final de acetonitrilo es 1% (v/v). Las disoluciones de los sistemas CB7/Bn se prepararon mezclando los volúmenes apropiados de disoluciones acuosas madre de ambos compuestos en una cubeta de cuarzo de 1 cm de paso de luz.

Los experimentos cinéticos se iniciaron al adicionar un pequeño volumen de la disolución de partida de MBSC a la disolución del sistema correspondiente, previamente termostatzado a 25°C. En todos los experimentos la concentración final de MBSC se mantuvo en 1×10⁻⁴ M. Las reacciones se siguieron espectrofotométricamente a 270 nm, máximo de absorción del MBSC, en un espectrofotómetro Cary UV-Vis. Los datos absorbancia-tiempo de los distintos experimentos cinéticos se ajustaron a la ecuación integrada de primer orden.

¹³ D. Wu, A. Chen, C. S. Johnson, *J. Magn. Reson.* **1998**, *10*, 197-237

4.3 Resultados y Discusión

4.3.1 Determinación de la constantes de equilibrio entre el CB7 y los Bn

Las constantes de equilibrio entre el CB7 y cada Bn se determinaron por medidas calorimétricas. Los experimentos de calorimetría se realizaron colocando la disolución de Bn en la celda de reacción, añadiendo gradualmente la disolución de CB7. Los datos de las isotermas de complejación se ajustaron a un modelo de ecuaciones para complejos 1:1 y 2:1 suministradas por MicroCal. A modo de ejemplo, en la Figura 4.1 se muestran los resultados obtenidos para el sistema CB7/B18.

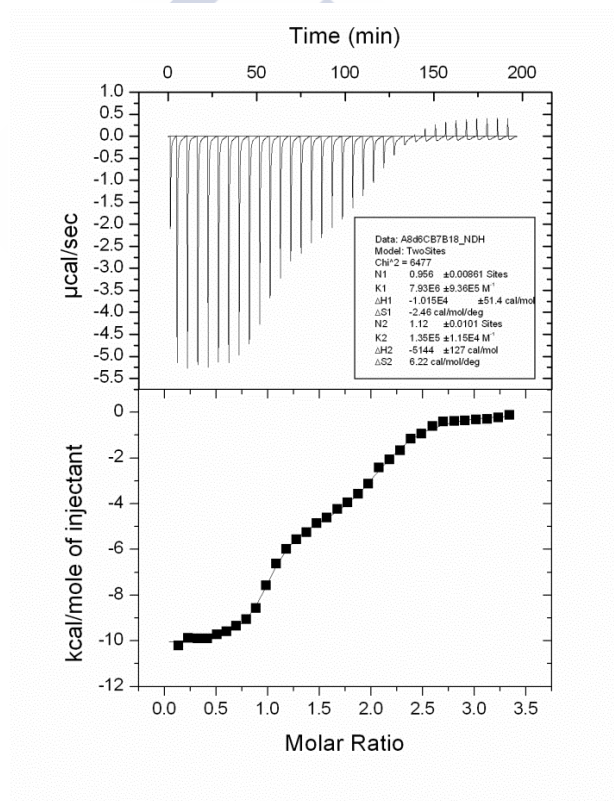


Figura 4.1: Titulación de 1.459 mL B18 (0.15 mM) con 266 µL CB7 (2.5 mM) a 25°C. Arriba: Trazas calorimétricas (flujo de calor vs tiempo). Abajo: Isotermas de complejación (obtenidas por la integración de las trazas calorimétricas) vs Razón Molar.

En la Tabla 4.1 se encuentran representados los valores de las constantes de equilibrio para la formación de complejos 1:1 y 2:1 entre el CB7 y Bn.

Tabla 4.1: Valores de las constantes de equilibrio (K) para la formación de complejos 1:1 y 2:1 entre el CB7 y los surfactantes B_n , obtenidas por ITC.

B_n	$10^{-7} K_{1:1} (M^{-1})$	$10^{-4} K_{2:1} (M^{-1})$
B12	1.7±0.2	0.9±0.1
B14	2.9±0.7	3.5±0.5
B18	0.79±0.09	13.5±1
B20	0.27±0.07	29.9±3
B22	0.22±0.06	42.8±3

Las constantes de equilibrio presentadas en la Tabla 4.1, muestran que para la formación de complejos 1:1, su magnitud disminuye con el aumento de la cadena alquílica del espaciador del surfactante. En la formación de complejos 2:1 se observa la tendencia opuesta. Esta diferencia de comportamiento, puede ser explicada en base a efectos electrostáticos, estos efectos pueden desempeñar un papel crucial en el reconocimiento molecular.¹⁴ Los surfactantes bolaform son compuestos dicatiónicos, por lo que es esperable obtener valores elevados de las constantes de equilibrio, en comparación con las obtenidas con surfactantes convencionales. La magnitud de $K_{1:1}$ disminuye con el aumento de la cadena alquílica, debido al aumento de la distancia entre los grupos cabeza del surfactante. En el complejo 1:1, la molécula de CB7 se mueve a lo largo de la cadena alquílica, con el objetivo de interactuar con ambos grupos cabeza. Con el aumento de la longitud de la cadena alquílica, disminuye la intensidad de las interacciones electrostáticas entre los portales de CB7 y ambos grupos cabeza del surfactante. Por otro lado, las constantes de equilibrio de los complejos 2:1 aumentan, según aumenta la longitud de la cadena alquílica del bolaform. Este comportamiento puede explicarse en base a las repulsiones electrostáticas entre los portales del CB7. Con el aumento de la longitud de la cadena alquílica, aumenta la distancia entre los dos CB7 complejados con el bolaform y, consecuentemente disminuye la intensidad de las fuerzas repulsivas entre los grupos carbonilo presentes en los portales de ambos macrociclos.

¹⁴ B. Honig, A. Nicholls, *Science* **1995**, 268, 1144-1149

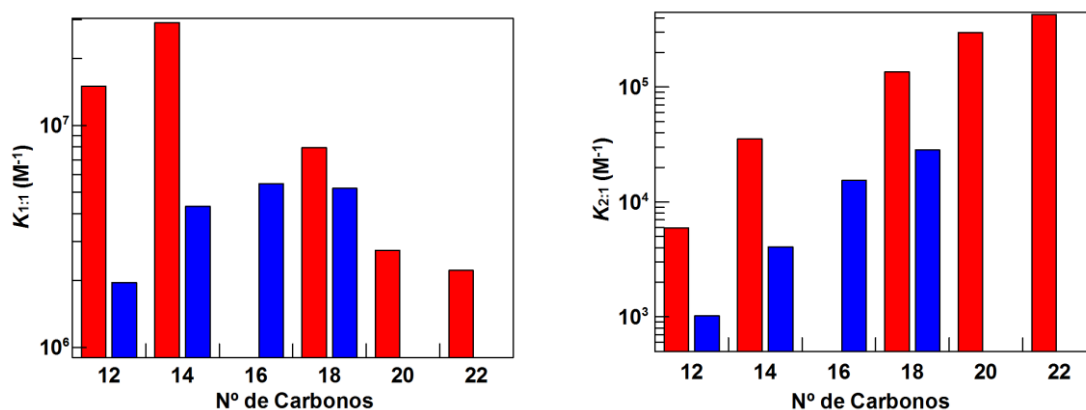


Figura 4.2: Valores de las constantes de equilibrio de la formación de complejos 1:1 y 2:1, obtenidas entre los C_nTA^+ (azul)⁸ y los Bn (rojo) con el CB7.

La Figura 4.2 compara los valores de las constantes de equilibrio obtenidas con los surfactantes bolaform (sustratos dicatiónicos) con los valores obtenidos en presencia de surfactantes derivados de alquiltrimetilamonio⁸ (C_nTA^+ , sustratos monocatiónicos). Los valores de las constantes de equilibrio $K_{1:1}$ de los surfactantes bolaform son superiores a las de los C_nTA^+ convencionales, debido a la interacción con los dos grupos cabeza catiónicos de los bolaform, en lugar de uno en los surfactantes convencionales (Figura 4.2-izquierda). Por otra parte, se puede observar que según aumenta la longitud de la cadena alquílica del espaciador, los valores de $K_{1:1}$ de los surfactantes bolaform se aproximan a los obtenidos con surfactantes convencionales. Para cadenas hidrocarbonadas largas, se detecta un menor efecto del segundo grupo cabeza en el valor de $K_{1:1}$, se observa que con el aumento de la distancia entre el portal del CB7 y el grupo cabeza del Bn , el movimiento entre los dos grupos cabeza se vuelve más lento, conduciendo a que la molécula de CB7 se centre únicamente en un único grupo cabeza. Comparando los valores de las constantes de equilibrio $K_{2:1}$, vemos que el aumento de la longitud de la cadena alquílica del surfactante, tanto del bolaform como de los C_nTA^+ , aumenta la magnitud de $K_{2:1}$. De modo análogo a como se había observado en las constantes $K_{1:1}$, los valores de las constantes de equilibrio $K_{2:1}$ de los surfactantes bolaform son superiores a las obtenidas con C_nTA^+ (Figura 4.2-derecha). Esta diferencia es consecuencia de las distintas estructuras de los complejos 2:1, en el caso de los C_nTA^+ el grupo cabeza del surfactante es compartido entre ambos macrociclos (Esquema 4.1), mientras que en el caso de los Bn cada macrociclo interactúa con un

grupo de cabeza distinto, minimizando las repulsiones electrostáticas entre los grupos carbonilo presentes en la entrada de los portales de ambos macrociclos.

4.3.2 Caracterización estructural de los complejos formados entre el CB7 y los Bn

El proceso de complejación del CB7 con los Bn, se estudió detalladamente a través de experimentos de ^1H y de DOSY. En este estudio, se mantuvo constante la concentración de Bn (por debajo de la cmc) y se varió la concentración de CB7. Los componentes del sistema CB7/Bn, presentan señales en el espectro de ^1H RMN que no se superponen, facilitando su identificación. En la Figura 4.3 se muestra, a modo de ejemplo, los espectros de ^1H RMN del CB7, B18 y mezcla de ambos componentes.

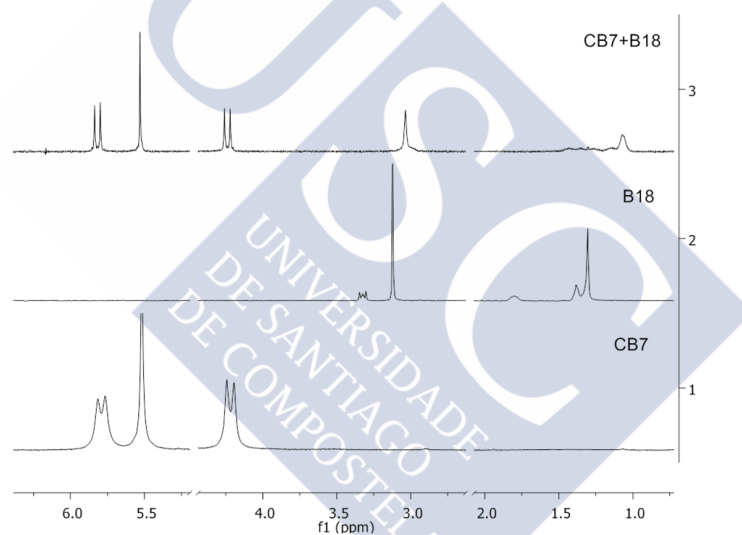


Figura 4.3: Espectros de ^1H RMN del CB7, B18 y mezcla CB7+B18.

4.3.2.1 Difusimetría de RMN

Desde un punto de vista cualitativo, el análisis de la intensidad de un pico en el espectro de difusión, proporciona el respectivo coeficiente de difusión de la molécula y/o agregado. El coeficiente de difusión se obtiene a partir del ajuste no lineal de la intensidad de la señal a la ecuación de Stejskal-Tanner.¹⁵

¹⁵ W. S. Price, *Concepts Nucl. Magn. Reson.* **1998**, *10*, 197-237

$$I = I_0 \exp \left[-D\gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \right] \quad 4.1$$

Donde I es la intensidad o integral de la señal, I_0 es la intensidad o integral de la señal con el pulso de gradiente más bajo, γ es la constante giromagnética del núcleo observado, D es el coeficiente de difusión, δ es la duración del gradiente, G son los pulsos de gradiente y Δ es el tiempo de difusión. El decaimiento la intensidad de las señales se ajustó perfectamente a la ecuación 4.1. En la Figura 4.4 se muestra un decaimiento típico de la intensidad de la señal de ^1H frente a $\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$ y el correspondiente ajuste a la ecuación 4.1.

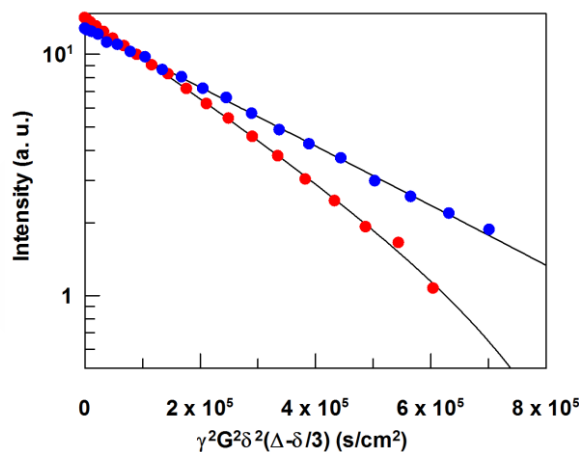


Figura 4.4: Decaimiento de la señal de la señal de ^1H del B18 en ausencia (●) y en presencia de CB7 (0.9 mM) (●). Las líneas representan el ajuste a la ecuación 4.1.

Se analizaron las intensidades de todos los picos que corresponden al CB7 y se obtuvieron coeficientes de difusión similares, y en el caso del Bn se usó el pico de los protones metilo del grupo cabeza del surfactante.

En la Figura 4.5 se encuentra representada la variación de los coeficientes de difusión observados para el B18 y CB7, en función de la razón molar. Los datos experimentales se pueden dividir en tres regiones distintas. Como se puede observar, con el aumento de la concentración de CB7, disminuyen los coeficientes de difusión observados, debido a la formación de un complejo de inclusión del tipo 1:1, hasta la razón molar de $[\text{CB7}]/[\text{B18}]=1$ (Figura 4.5 I). Por encima de esta razón molar (Figura 4.5 II), D_{obs} no alcanza un valor constante, por el contrario, se observa una continua disminución, lo que indica la formación de complejos 2:1, hasta la relación molar de $[\text{CB7}]/[\text{B18}]=2$. Pasada la disminución inicial de D_{obs} (Figura 4.5

III), y en presencia de un gran exceso de CB7, los coeficientes de difusión observados del surfactante permanecen prácticamente constantes, una vez que ya no se forman más complejos. Por otro lado, en la región 4I, se observa una pequeña disminución en los coeficientes de difusión observados del CB7. Este comportamiento se debe a que la magnitud del coeficiente de difusión del complejo 1:1 es comparable al del CB7 libre. Con el aumento de la relación molar [CB7]/[B18] (región 4II), los D_{obs} del CB7 disminuyen como consecuencia de la formación de complejos 2:1. Por encima de la relación molar de molar [CB7] / [B18] = 2, se observa un incremento en los coeficientes de difusión observados del CB7, debido al aumento de la concentración de CB7 libre (región 4III).

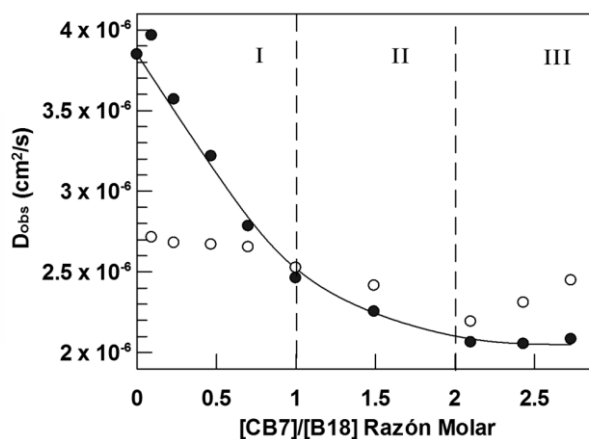


Figura 4.5: Coeficientes de difusión observados del (●) B18 y (○) CB7, variando la concentración de CB7, representada por [CB7]/[B18]. La línea negra representa el ajuste de los datos al modelo de los coeficientes de difusión para la formación de complejos 1:1 y 2:1.

Para analizar los datos experimentales de forma cualitativa, se aplicó un modelo que contempla la formación de complejos 1:1 y 2:1, a partir de este modelo se obtiene la ecuación 4.2 (ver capítulo 3, apartado 3.1.3.2.1).

$$D_{Bn,obs} = \frac{D_{Bn,f} + K_{1:1}D_{CB7-Bn}[CB7] + K_{1:1}K_{2:1}D_{CB7_2-Bn}[CB7]^2}{1 + K_{1:1}[CB7] + K_{1:1}K_{2:1}[CB7]^2} \quad 4.2$$

Para ajustar los datos experimentales a esta ecuación es necesario conocer los valores de las constantes de equilibrio entre el CB7 y los Bn. Estos valores se determinaron mediante medidas de calorimetría. De forma general, los ajustes se realizaron considerando únicamente la formación de complejos 1:1 y 2:1 entre el

CB7 y el surfactante. A partir del ajuste de los datos experimentales a la ecuación 4.2, se obtienen los valores de los parámetros $D_{Bn,f}$ (coeficiente de difusión del Bn libre), D_{CB7-Bn} (coeficiente de difusión del complejo 1:1) y $D_{(CB7)2-Bn}$ (coeficiente de difusión del complejo 2:1). En el proceso de ajuste de los datos correspondientes a Bn ($n = 12 - 22$), se bloquearon los parámetros $K_{1:1}$, $K_{2:1}$ y $D_{Bn,f}$, es decir se introdujeron como valores constantes. Los resultados obtenidos se encuentran representados en la Tabla 4.2

Tabla 4.2: Valores de los coeficientes de difusión para los complejos 1:1 y 2:1 formados entre el CB7 y los surfactantes bolaform.

Bn	$10^6 D_{Bn,f}$ (cm²/s)	$10^6 D_{CB7-Bn}$ (cm²/s)	$10^6 D_{(CB7)2-Bn}$ (cm²/s)
B12	4.79±0.08	2.6±0.2	2.4±0.2
B14	4.5±0.1	2.6±0.6	2.1±0.3
B18	3.9±0.7	2.3±0.3	2.1±0.2
B20	3.90±0.08	2.1±0.5	1.9±0.2
B22	3.3±0.1	2.3±0.2	1.7±0.3

Como se puede observar, tanto en la formación de complejos 1:1 como 2:1, los valores de los coeficientes de difusión disminuyen con el aumento de la longitud de la cadena alquílica del espaciador del surfactante bolaform. Estos resultados son compatibles con el incremento del peso molecular, debido a la formación de complejos *host:guest*.

4.3.2.2 Análisis de los espectros de ¹H RMN

En la Figura 4.6, se muestran los espectros de ¹H RMN del B14 en presencia de distintos equivalentes de CB7. Como se puede observar, los espectros de ¹H RMN presentan alteraciones graduales con el aumento de la concentración de CB7. Los cambios observados en los espectros de ¹H RMN de los Bn , con la adición de exceso de CB7 corroboran los resultados obtenidos por medidas de DOSY y ITC, que indican la formación de complejos 1:1 y 2:1 entre el CB7 y los Bn .

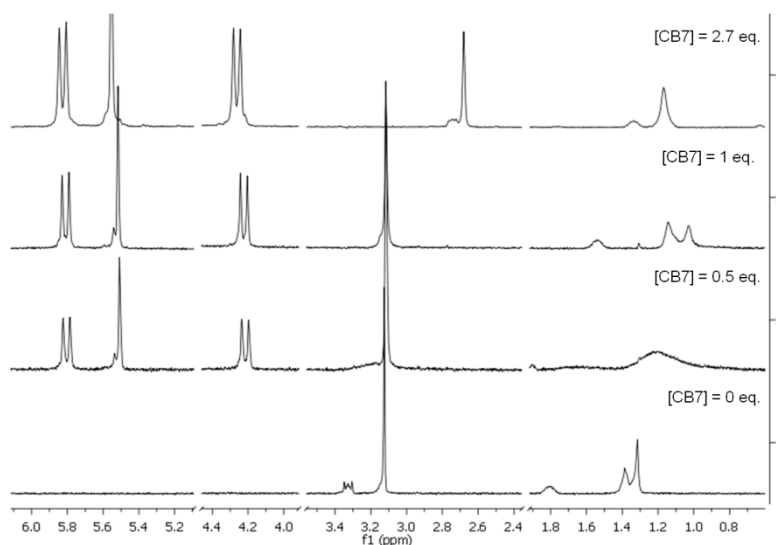


Figura 4.6: Espectros de ^1H RMN del B14 en presencia de distintos equivalentes de CB7.

En la Figura 4.7 se muestra a la variación de los desplazamientos químicos de los protones del grupo $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ del B12 y B22 con el aumento de la concentración del CB7.

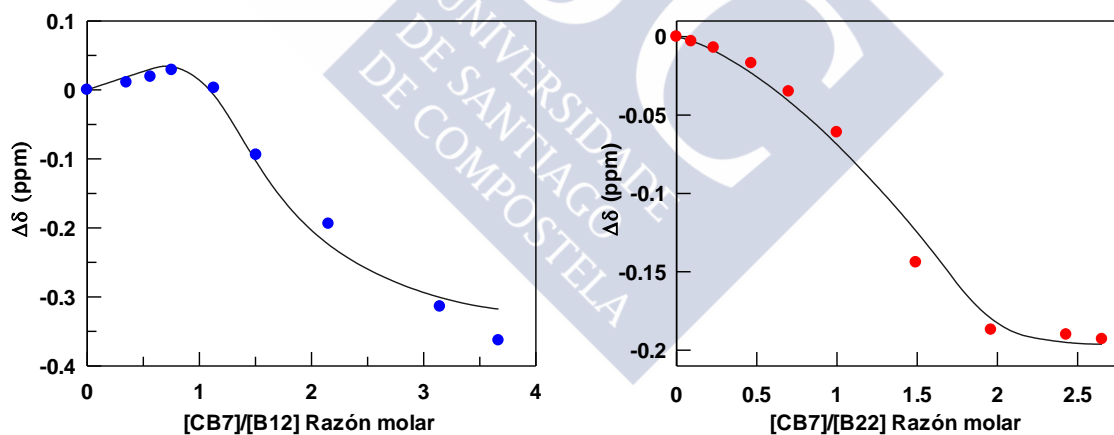


Figura 4.7: Variación de los desplazamientos químicos de la señal del grupo $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ del B12 (●) y B22 (●) en de la $[\text{CB7}]/[\text{Bn}]$ razón molar. $[\text{Bn}] = 1.3\text{mM}$; ($\Delta\delta = \delta_{\text{bound}} - \delta_{\text{free}}$)

Con el objetivo de reproducir los datos experimentales de la Figura 4.7, tal como en los experimentos de difusiometría de RMN, se empleó un modelo matemático¹⁶ basado en la formación de complejos *host:guest* del tipo 1:1 y 2:1, ecuación 4.3.

¹⁶ K. A. Connors, *Binding Constants. The Measurements of Molecular Complex Stability* John Wiley & Sons, New York, **1987**, 189-215

$$\Delta\delta = \frac{\Delta\delta_{1:1}K_{1:1}[CB7] + \Delta\delta_{2:1}K_{1:1}K_{2:1}[CB7]^2}{1 + K_{1:1}[CB7] + K_{1:1}K_{2:1}[CB7]^2} \quad 4.3$$

Las líneas representadas en la Figura 4.7, representan el ajuste de los datos experimentales a la ecuación 4.3. Tal como en el proceso de ajuste de los datos de difusión, los valores de las constantes de equilibrio $K_{1:1}$ y $K_{2:1}$ se bloquearon, utilizando los valores obtenidos por ITC.

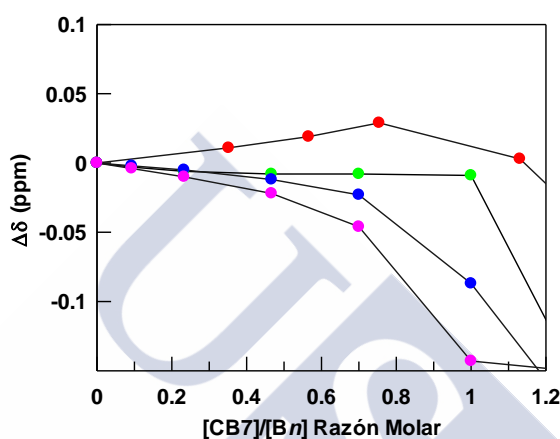
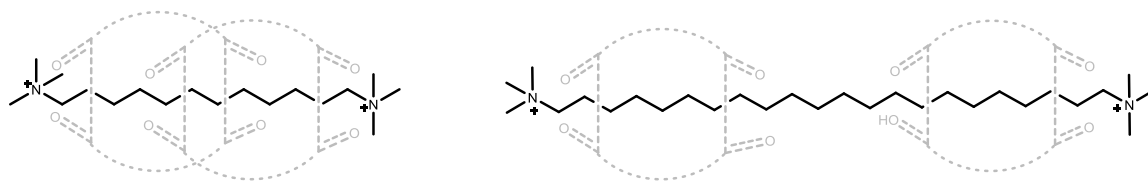


Figura 4.8: Variación de los desplazamientos químicos de la señal del grupo $N^+(CH_3)_3$ del B12 (●), B14 (●), B18 (●) y B20 (●) en de la $[CB7]/[Bn]$ razón molar. $[Bn]=1.3mM$; ($\Delta\delta=\delta_{bound}-\delta_{free}$)

Como se puede observar en la Figura 4.8, a concentraciones inferiores a la razón molar $[CB7]/[Bn]<1$, en el caso del B12 se observa un pequeño desplazamiento químico hacia campo bajo. Esto puede atribuirse al rápido movimiento del CB7 entre los dos grupos cabeza del surfactante, debido a las fuertes interacciones ión-dipolo (Esquema 4.4-izquierda). A medida que aumenta la cadena alquílica del surfactante, el movimiento del CB7 entre los grupos cabeza se vuelve más lento, con el CB7 mayoritariamente situado en uno de los grupos cabeza. El aumento de la distancia entre el portal del CB7 y el otro grupo cabeza, conduce a un menor efecto sobre estos protones (Esquema 4.4-derecha). El comportamiento observado con los surfactantes bolaform con cadenas alquílicas largas, es comparable al observado con surfactantes convencionales (C_nTA^+), en que los protones del grupo de cabeza presentan un desplazamiento químico gradual hacia campo alto a medida que aumenta la concentración de CB7 (capítulo 3.1).



Esquema 4.4: Las líneas discontinuas representan el movimiento del CB7 a lo largo de la cadena alquílica del espaciador del surfactante bolaform.

En los [2]pseudorotaxanos (Figura 4.9), el macrociclo se localiza en la cadena alquílica del espaciador, lo que induce significativos desplazamientos químicos hacia campo alto ($\Delta\delta = \delta_{\text{bounded}} - \delta_{\text{free}} < 0$) en los protones metileno del *Bn*. Los protones del grupo cabeza, muestran un pequeño desplazamiento químico a campo alto, lo que sugiere que los grupos N^+Me_3 se encuentran próximo del portal del CB7. Con el aumento de la longitud de la cadena central del *Bn*, el CB7 se mueve entre las dos cabezas del surfactante, debido a interacciones ión-dipolo con los grupos trimetilamonio.

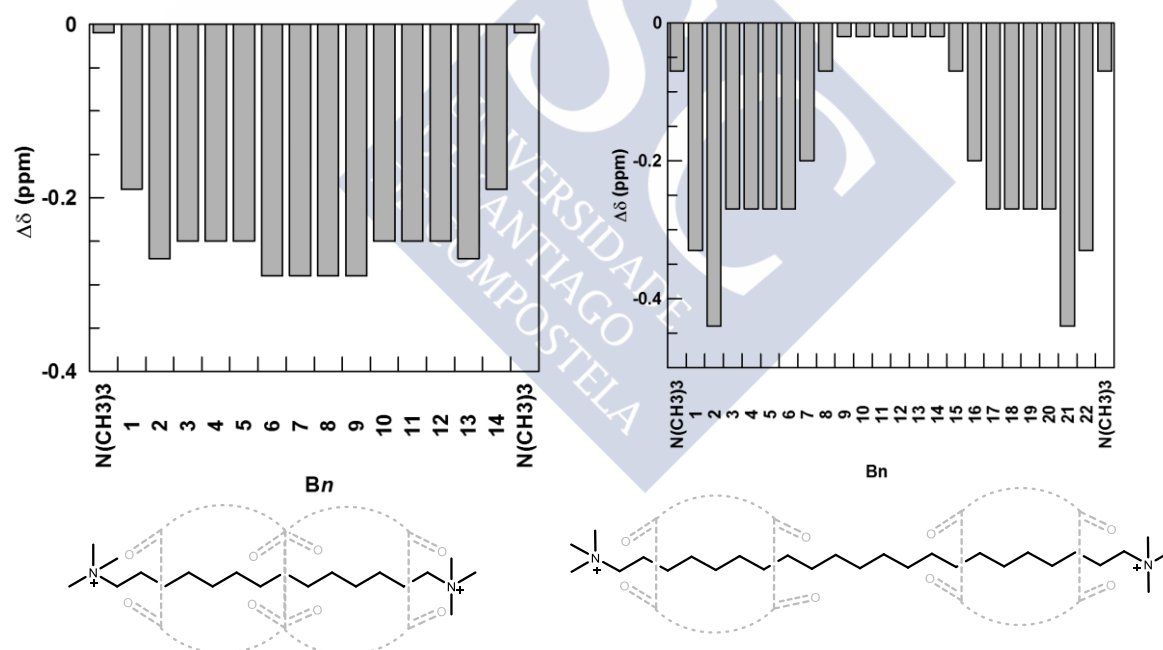


Figura 4.9: Desplazamientos químicos inducidos por el CB7 en los espectros de ^1H RMN de los *Bn* con $n=14$ (izquierda) y $n=22$ (derecha) en cantidades equimolares ($[\text{CB7}]/[\text{Bn}]=1$). Las líneas discontinuas representan el movimiento del CB7 a lo largo de la cadena alquílica del espaciador de los *Bn*.

En presencia de exceso de CB7, se observan cambios graduales en los desplazamientos químicos de los protones del surfactante bolaform (Figura 4.10). La magnitud y dirección de los desplazamientos químicos, indica la conversión de los complejos 1:1 en complejos 2:1, con los grupos cabeza del surfactante en el interior

de la cavidad del CB7 (grandes desplazamientos químicos hacia campo alto). La magnitud de los desplazamientos químicos a campo alto de los protones del grupo de cabeza del *Bn*, disminuye a medida que aumenta la cadena alquílica del espaciador. La variación de los desplazamientos químicos inducidos por el CB7 ($\Delta\delta$) en los protones de los *Bn* ($n = 12 - 22$), se encuentran representados en la Tabla 4.3.

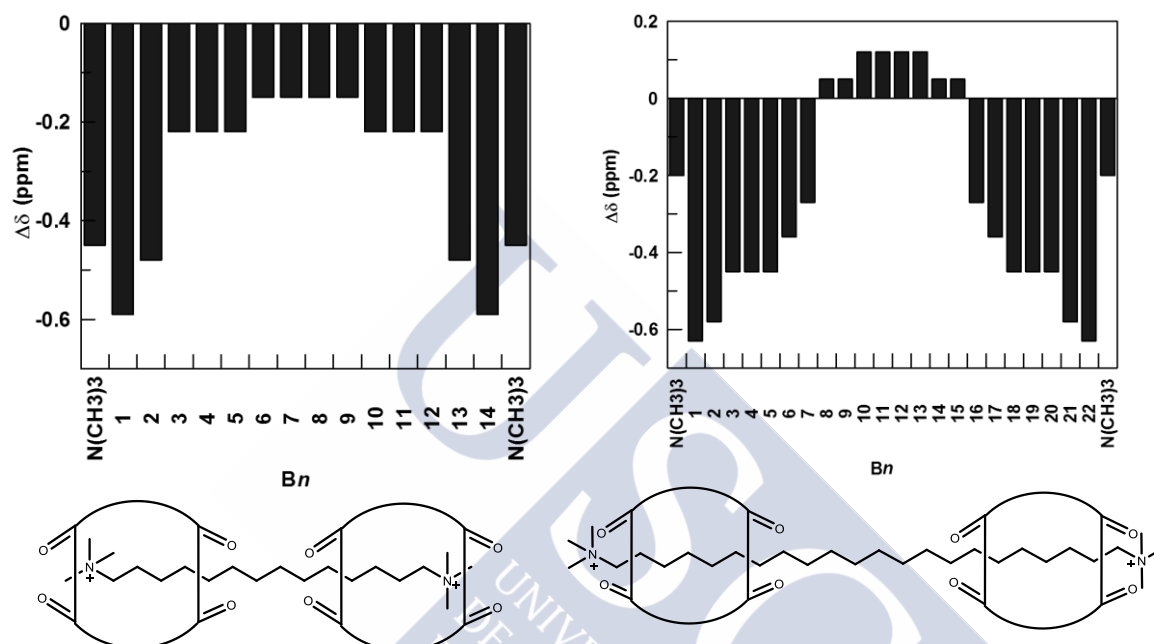


Figura 4.10: Desplazamientos químicos inducidos por el CB7 en los espectros de ^1H RMN de los *Bn* con $n=14$ (izquierda) y $n=22$ (derecha) para la relación molar $[\text{CB7}]/[\text{Bn}]=3$.

Tabla 4.3: Desplazamientos químicos inducidos por el CB7 ($\Delta\delta$, ppm) en los espectros de ^1H RMN del grupo cabeza ($\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$) y protones metileno (C_1 y $\text{C}_{n/2}$) en presencia de distintos equivalentes de CB7.

Bn	Razón Molar=1, $\Delta\delta$ (ppm)			Razón Molar = 3, $\Delta\delta$ (ppm)		
	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	C_1	$\text{C}_{n/2}$	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	C_1	$\text{C}_{n/2}$
12	-0.09	-0.25	-0.48	-0.35	-0.7	-0.14
14	-0.01	-0.19	-0.29	-0.45	-0.59	-0.15
18	-0.08	-0.32	-0.16	-0.36	-0.65	0.11
20	-0.04	-0.34	-0.01	-0.24	-0.63	0.15
22	-0.07	-0.33	-0.02	-0.2	-0.63	0.12

La formación inicial del [2]pseudorotaxano, resulta en pequeños desplazamientos químicos hacia campo alto (B14, -0.01 ppm) en los protones de los

grupos cabeza del surfactante, mientras que en presencia de exceso de CB7 la magnitud de estos desplazamientos químicos disminuye desde el B14 (-0.45 ppm) al B22 (-0.2 ppm). El largo desplazamiento químico hacia campo alto de los protones del grupo cabeza del surfactante, indica que estos se encuentran dentro de la cavidad del CB7. Sin embargo, los pequeños desplazamientos químicos a campo alto observado para los B_n con $n \geq 20$, predicen que estos protones se encuentran fuera de la cavidad o cerca de los oxígenos carbonílicos del portal (Figura 4.10). En mezclas con cantidades equimolares, en los protones centrales de la cadena alquílica ($C_{n/2}$) se observa una disminución del desplazamiento químico a campo alto, desde el B12 (-0.48 ppm) al B22 (-0.02 ppm). En presencia de exceso de CB7, los desplazamientos químicos a campo alto se convierten en desplazamientos a campo bajo desde el B12 (-0.14 ppm) al B22 (0.12 ppm), indicando que la parte central del B_n se encuentra cerca de los portales del CB7.

Contrario a la tendencia, en presencia de exceso de CB7 los protones del grupo de cabeza del B12 presentan un desplazamiento químico a campo alto (-0.35 ppm) inferior al observado con el B14 (-0.45 ppm). Esta diferencia se puede explicar en base a la estructura del complejo 2:1, es decir cabe la posibilidad de que la estructura del complejo 2:1 con B12 sea distinta a la obtenida con B14 (Figura 4.11 y Esquema 4.2 b).

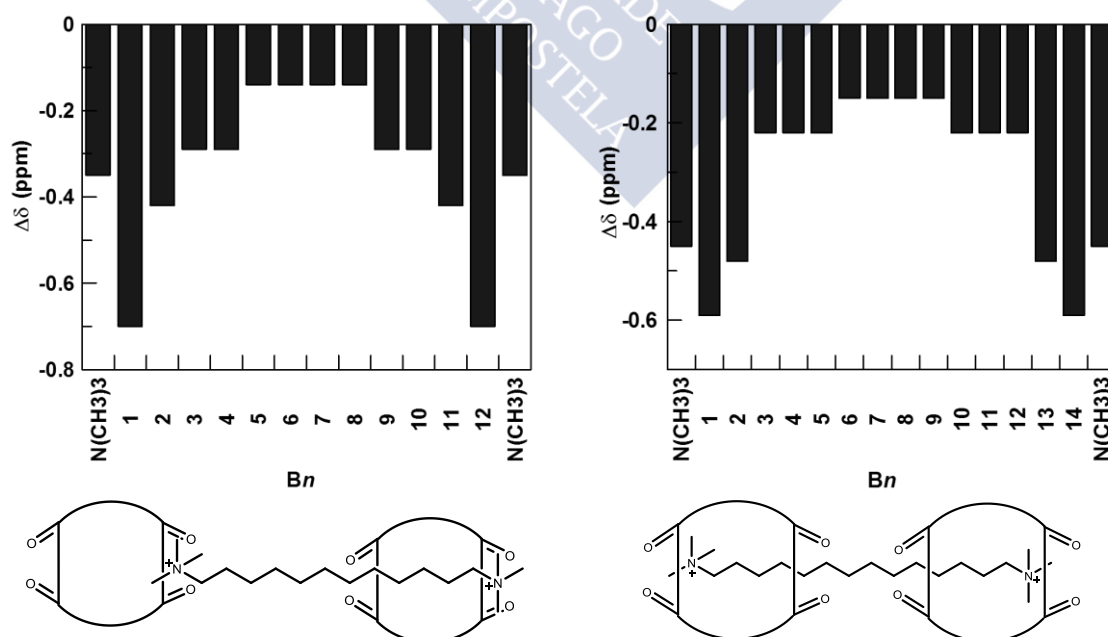


Figura 4.11: Desplazamientos químicos inducidos por el CB7 en los espectros de ^1H RMN de los B_n con $n=12$ (izquierda) y $n=14$ (derecha) para la relación molar $[\text{CB7}]/[\text{Bn}]=3$.

De forma aproximada, dentro de la cavidad del CB7 se pueden acomodar aproximadamente 7 átomos de carbono en conformación *trans*. En una conformación totalmente *trans*, la cadena alquílica del B12 no es lo suficientemente larga para acomodar dos moléculas de CB7. Sin embargo, se observa la formación de un complejo 2:1 entre el CB7 y el B12. En el capítulo anterior, hemos concluido que entre el CB7 y surfactantes convencionales (C_nTA^+) se forman complejos internos y externos con estequiometría 2:1. Desde nuestro punto de vista, el comportamiento observado con el B12, sugiere la posibilidad de que en la formación del complejo 2:1, se forme inicialmente un complejo de inclusión con el B12 y que el complejo 2:1 sea un complejo externo (Esquema 4.2 b), minimizando de este modo la intensidad de las fuerzas repulsivas entre los oxígenos carbonílicos de ambos macrociclos. Sin embargo, son necesarios estudios adicionales para establecer la posible estructura del complejo 2:1.

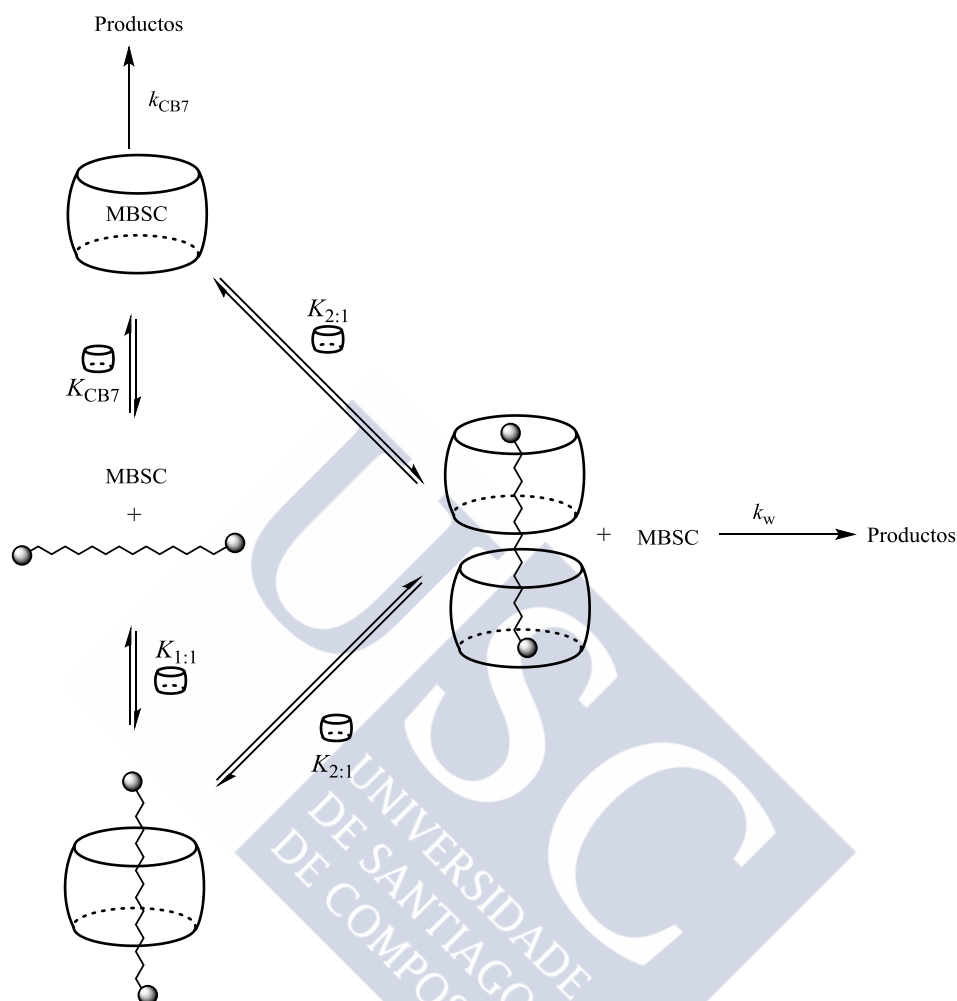
En resumen, los desplazamientos químicos inducidos por el CB7 en los protones de los B_n , sugieren que tanto en el complejo 1:1 como en el 2:1, el CB7 se centra en la cadena alquílica del B_n .

4.3.2.3 Medidas cinéticas

Con el objetivo de definir lo más claramente posible las estructuras de los complejos 2:1, se emplearon medidas cinéticas. Para estudiar los sistemas CB7/ B_n , se utilizó como sonda química la solvólisis del cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo (MBSC). Esta sonda se caracteriza por poseer una alta sensibilidad a cambios de polaridad del medio. Tal como se ha mencionado en el capítulo 2 (sección 2.3.1), el proceso de solvólisis transcurre en dos medios distintos: agua, k_w , y dentro de la cavidad del CB7, k_{CB7} , obteniéndose la ecuación de velocidad 4.4.

$$k_{obs} = \frac{k_w + k_{CB7}K_{CB7}[CB7]_f}{1 + K_{CB7}[CB7]_f} \quad 4.4$$

El estudio de la influencia del CB7 en el proceso de solvólisis del MBSC en presencia de *Bn*, se realizó considerando que en la estructura del complejo 2:1 ambos macrociclos forman un complejo de inclusión con el *Bn* (Esquema 4.5).



Esquema 4.5

Para ajustar los datos experimentales a la ecuación 4.4, es necesario determinar la concentración de CB7 libre, $[CB7]_f$, para cada concentración de surfactante. La concentración de CB7 libre, se puede determinar a través de un proceso de simulación donde se considera que el complejo formado entre el CB7 y el MBSC posee una estequiometría 1:1 y que con monómeros de surfactante se forman complejos 1:1 y 2:1. Las constantes de equilibrio entre el CB7 con el MBSC y con los surfactantes bolaform se expresan como (ecuaciones 4.5).

$$K_{CB7} = \frac{[CB7 - MBSC]}{[MBSC][CB7]} \quad K_{1:1} = \frac{[CB7 - Bn]}{[Bn][CB7]} \quad K_{2:1} = \frac{[CB7_2 - Bn]}{[CB7 - Bn][CB7]} \quad 4.5$$

Los balances de materia para el CB7, MBSC y surfactantes vienen dados por:

$$[CB7]_T = [CB7]_f + [CB7 - MBSC] + [CB7 - Bn] + 2[CB7_2 - Bn] \quad 4.6$$

$$[Bn]_T = [Bn] + [CB7 - Bn] + [CB7_2 - Bn] \quad 4.7$$

$$[MBSC]_T = [MBSC] + [CB7 - MBSC] \quad 4.8$$

Combinando estas ecuaciones con las ecuaciones de las constantes de equilibrio, resulta una ecuación de cuarto orden para la determinación de la concentración del CB7 libre (ecuación 4.9).

$$a[CB7]_f^4 + b[CB7]_f^3 + c[CB7]_f^2 + d[CB7]_f + e = 0 \quad 4.9$$

Donde

$$a = K_{CB7}K_{1:1}K_{2:1} \quad 4.10$$

$$b = K_{CB7}K_{1:1}K_{2:1}(2[Bn]_T + [MBSC]_T - [CB7]_T) + K_{CB7}K_{1:1} + K_{1:1}K_{2:1} \quad 4.11$$

$$c = K_{CB7}K_{1:1}([Bn]_T + [MBSC]_T - [CB7]_T) + K_{1:1}K_{2:1}(2[Bn]_T - [CB7]_T) + K_{CB7} + K_{1:1} \quad 4.12$$

$$d = K_{CB7}([MBSC]_T - [CB7]_T) + K_{1:1}([Bn]_T - [CB7]_T) + 1 \quad 4.13$$

$$e = -[CB7]_T \quad 4.14$$

A fin de obtener la $[CB7]_f$, se resuelve la ecuación 4.9 utilizando los valores de $K_{1:1}$ y $K_{2:1}$ anteriormente obtenidos, y $K_{CB7} = (1.8 \times 10^4 \text{ M}^{-1})$.

A modo de ejemplo, en la Figura 4.12 se muestran los resultados de la influencia de la concentración de CB7 sobre el proceso de solvólisis del MBSC en presencia de una concentración constante de B12, B14 y B20. Los datos experimentales se ajustaron al modelo en el que se asume que ambos CB7 forman un complejo de inclusión con los Bn (línea roja, Esquema 4.2c y Esquema 4.5). Tal

como se puede observar en la Figura 4.12, este modelo reproduce el comportamiento experimental observado para el caso del B14 y B20, mientras que en el caso del B12 es evidente que este modelo no se ajusta a los datos experimentales.

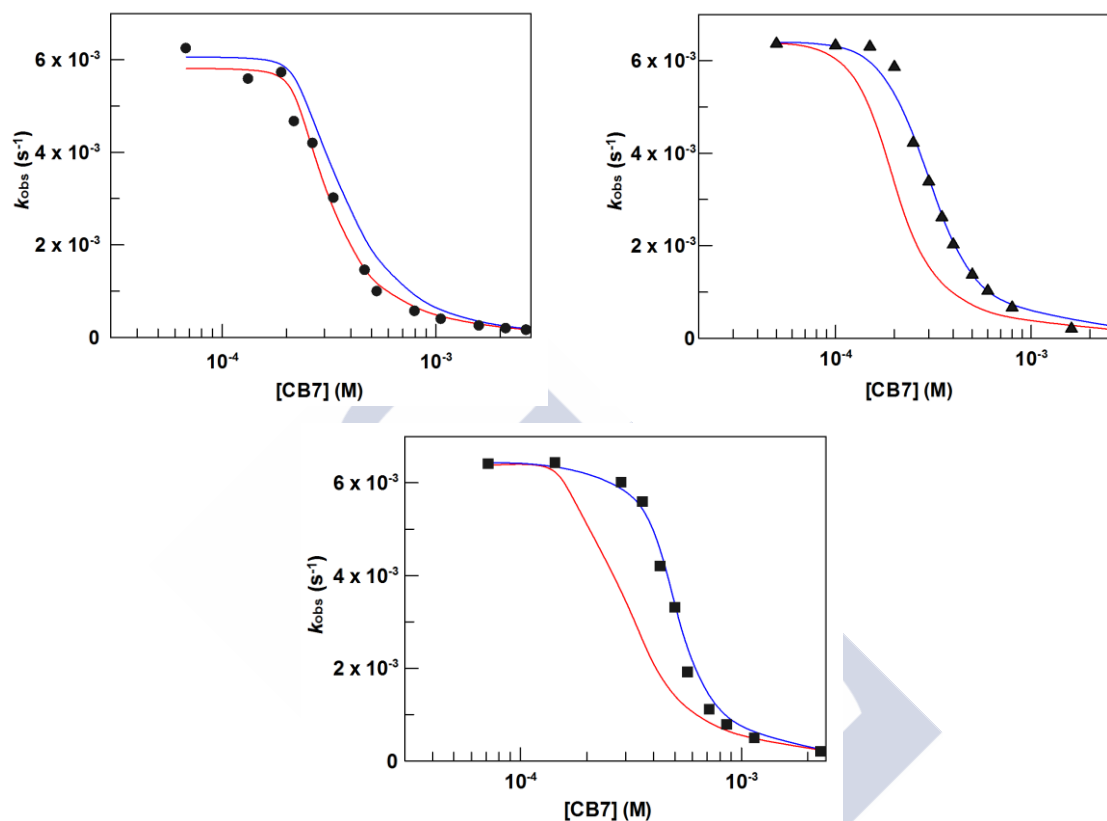
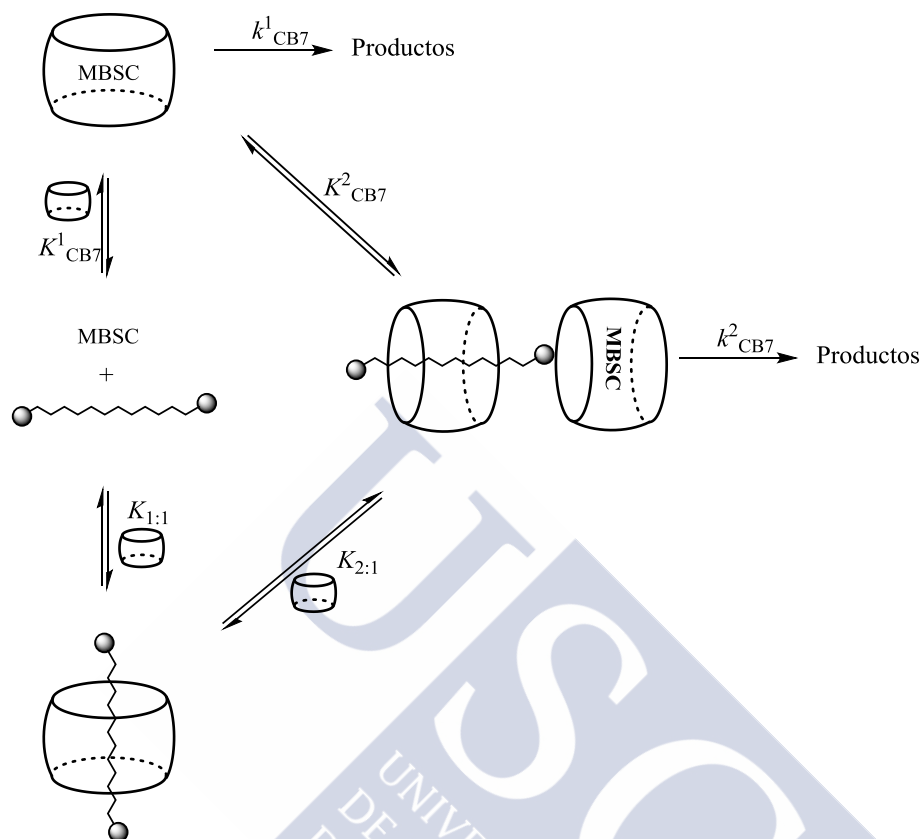


Figura 4.12: Influencia de la concentración de CB7 en la constante de velocidad observada de la solvólisis del MBSC en presencia de B12 (●) B14 (▲) y B20 (■); $[Bn] = 0.21$ mM. Línea azul: modelo en que ambos CB7 forman un complejo de inclusión con el Bn. Línea roja: modelo en que se prevé la formación de un complejo interno y externo con el Bn.

En el capítulo 3, encontramos evidencias de la formación de complejos 2:1 entre el CB7 y los C_nTA^+ , donde ambos macrociclos comparte la parte catiónica del surfactante. Uno de los CB7 forma un complejo de inclusión, que incluye en la cavidad la cadena alquílica del surfactante, mientras que el otro CB7 forma un complejo externo con la cavidad vacía. Con el objetivo de explicar el comportamiento experimental observado en el caso del B12, se asumió la posibilidad de que en el complejo 2:1 uno de los CB7 forme un complejo de inclusión con el Bn y el otro forme un complejo externo, la cavidad vacía del CB7 puede albergar la sonda química, MBSC (Esquema 4.6). Esta suposición nos permite

despreciar la formación del complejo 2:1 entre el CB7 y el surfactante, ya que la formación de este complejo no afectaría la velocidad de solvólisis del MBSC.



Esquema 4.6

En este caso, el proceso de solvólisis del MBSC puede transcurrir en agua, k_w , y en la cavidad del CB7, k_{CB7}^1 y k_{CB7}^2 , y considerando las aproximaciones de la ecuaciones 4.15, obtenemos la ecuación

$$K_{CB7} = K_{CB7}^1 = K_{CB7}^2 \quad k_{CB7} = k_{CB7}^1 = k_{CB7}^2 \quad 4.15$$

Tal como se ha mencionado anteriormente, para resolver la ecuación 4.4, es necesario determinar $[CB7]_f$, por un proceso de simulación, donde se consideran las anteriores aproximaciones y los equilibrios presentes en el sistema:

$$K_{CB7} = \frac{[CB7 - MBSC]}{[MBSC][CB7]} \quad K_{1:1} = \frac{[CB7 - S]}{[S][CB7]} \quad 4.16$$

Los balances de materia para el CB7, MBSC y surfactantes vienen dados por:

$$[CB7]_T = [CB7] + [CB7 - MBSC] + [CB7 - Bn] \quad 4.17$$

$$[Bn]_T = [Bn] + [CB7 - Bn] \quad 4.18$$

$$[MBSC]_T = [MBSC] + [CB7 - MBSC] \quad 4.19$$

Combinando estas ecuaciones con las ecuaciones de las constantes de equilibrio, resulta una ecuación de cuarto grado para la determinación de la concentración del CB7 libre (ecuación 4.20).

$$a[CB7]_f^3 + b[CB7]_f^2 + c[CB7]_f + d = 0 \quad 4.20$$

Donde

$$a = K_{CB7}K_{1:1} \quad 4.21$$

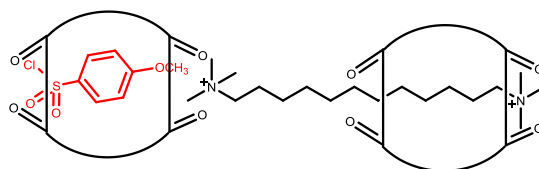
$$b = K_{CB7}K_{1:1}([Bn]_T + [MBSC]_T - [CB7]_T) + K_{CB7} + K_{1:1} \quad 4.22$$

$$c = K_{CB7}([MBSC]_T - [CB7]_T) + K_{1:1}([Bn]_T - [CB7]_T) + 1 \quad 4.23$$

$$d = -[CB7]_T \quad 4.24$$

Al igual que en el caso anterior, para obtener $[CB7]_f$, se resuelve la ecuación 4.20 utilizando los valores de $K_{1:1}$ y $K_{2:1}$ anteriormente obtenidos, y $K_{CB7} = (1.8 \times 10^4 \text{ M}^{-1})$.

El modelo en que se considera la estructura representada en el Esquema 4.7, para el complejo 2:1 en el caso del B12, reproduce el comportamiento experimental observado (línea azul, Figura 4.12). Es evidente que el modelo que prevé la formación de un complejo externo entre el CB7 y el B12 proporciona una mejor concordancia con los datos experimentales.



Esquema 4.7

Con el objetivo de confirmar los modelos estructurales propuestos para los complejos 2:1 formado entre el CB7 y los Bn , realizamos un experimento independiente. Se utilizó el método de Job para confirmar la estructura y estequiometria de los complejos. En este experimento, se estudió el proceso de solvólisis del MBSC en presencia de distintas relaciones molares de CB7 y Bn , manteniendo constante la concentración total de $[CB7]+[Bn]$ en 2 mM variando la relación molar entre 0 y 1. Los resultados obtenidos por el método de Job se ajustaron a los anteriores modelos estructurales propuestos para Bn con $n = 12$ y $n \geq 14$. Una vez más, se confirmó que para el complejo 2:1 con B12, el modelo que mejor se ajusta a los datos experimentales es el que prevé la formación de un complejo interno y externo.

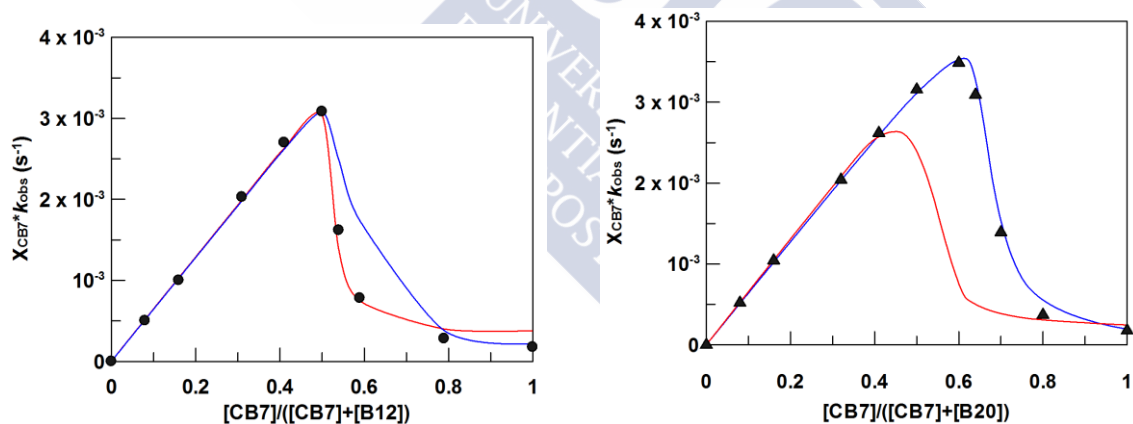


Figura 4.13: Gráfica obtenida a partir del método de Job para el B12 (●) y B20 (▲). Línea azul: modelo en que ambos CB7 forman un complejo de inclusión con el Bn . Línea roja: modelo en que se prevé la formación de un complejo interno y externo con el Bn .

Como se puede observar en la Figura 4.13, en el caso del B12 se identifica un máximo en una relación molar de ≈ 0.5 , característico de complejos 1:1. Este resultado sugiere la formación de un complejo 1:1 debido al hecho de que una molécula de CB7 forma un complejo de inclusión y la otra un complejo externo, que podría formar otro complejo de inclusión con el MBSC. Sin embargo, en el caso del

B20, se observa un máximo en una relación molar de ≈ 0.6 , lo que indica la formación de complejos 2:1. En el caso del B20, ambos macrociclos forman un complejo de inclusión con el surfactante y ninguno posee una cavidad vacía susceptible de albergar el MBSC. De este modo, se puede considerar que el complejo formado entre el B12 y el CB7 posee una estequiometría pseudo-1:1, considerando que el segundo CB7 presenta el interior de la cavidad desocupada que puede acomodar el MBSC.

En el método de Job esperaríamos encontrar datos con forma triangular, sin embargo se observan pendientes distintas, este comportamiento es resultado de la diferencia entre las magnitudes de las constantes de equilibrio: $K_{CB7} = 1.8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$, mientras que $K_{1:1} \approx 10^6 \text{ M}^{-1}$ y $K_{2:1} \approx 10^4 \text{ M}^{-1}$. Considerando los resultados cinéticos y las medidas de ^1H RMN realizadas para el B12, creemos que en el complejo 2:1 una de las moléculas de CB7 forma un complejo de inclusión y la otra forma un complejo externo con el surfactante (Esquema 4.2c). Por otro lado, encontramos evidencias de la formación de complejos 2:1 para B_n con $n \geq 14$, donde ambos macrociclos forman un complejo de inclusión con los surfactantes dicatiónicos.

La formación de polipseudorotaxanos con ciclodextrinas (CD) se encuentra ampliamente reportado en la literatura. El proceso de ensamblaje de las CDs está mayoritariamente controlado por interacciones hidrofóbicas entre el sustrato y la CD, y por interacciones atractivas entre CDs debido a su estabilización por enlaces de hidrógeno entre CDs adyacentes.¹⁷ Sin embargo, en el caso de los CB_n , el proceso de complejación está controlado principalmente por interacciones electrostáticas. Considerando el comportamiento de los CB_n , la formación de [2]pseudorotaxanos se encuentra más favorecida que la formación de [3]pseudorotaxanos con surfactantes bolaform, dado que en este sistema no existe nada que puede minimizar las repulsiones electrostáticas entre los grupos carbonilo presentes en la entrada de los portales. Este estudio demuestra la posibilidad de formación de [3]pseudorotaxanos con CB_n , sin grupos catiónicos que minimicen las repulsiones electrostáticas entre ambos macrociclos. Una cadena alquílica espaciadora de 14 átomos de carbono parece ser suficiente para poder acomodar dos moléculas de CB7, con el pseudorotaxano estabilizado por interacciones electrostáticas entre los grupos

¹⁷ K. Miyake, S. Yasuda, A. Harada, J. Sumaoka, M. Komiyama, H. Shigekawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5080-5085

carbonilo de los portales del CB7 y los grupos cabeza catiónicos del surfactante bolaform.

4.4 Conclusión

Con este estudio se demostró la posibilidad de formación de [3]pseudorotaxanos entre el CB7 y surfactantes bolaform, sin adición de electrolitos al medio de reacción. El aumento de la longitud de la cadena alquílica del espaciador de los Bn, las interacciones ión -dipolo entre el CB7 y los grupos cabeza del surfactante compensan las repulsiones electrostáticas entre los portales del CB7. Cuando la separación entre los grupos cabeza catiónicos es superior o igual a 14 átomos de carbono se forman [3]pseudorotaxanos, con dos moléculas de CB7 albergadas entre los grupos cabeza del surfactante.

Los resultados obtenidos en este estudio permiten concluir que el CB7 forma complejos estables 1:1 y 2:1 con los Bn, con constantes de equilibrio superiores a las obtenidas con surfactantes convencionales, C_nTA^+ , para ambos tipos de complejos. En el caso de los complejos 1:1, es consecuencia de la interacción del CB7 con dos grupos de cabeza del surfactante ([2]pseudorotaxano), en lugar de uno en los surfactantes C_nTA^+ . En los complejos 2:1, cada CB7 interactúa con un grupo cabeza distinto, en lugar de compartirlo.

Para el B12, la repulsión electrostática entre los grupos carbonilo de las moléculas de CB7, dificulta la inserción de otra molécula de CB7 en la cadena alquílica del surfactante, originando una estructura mixta formada por un [2]pseudorotaxano y un complejo externo. Como resultado, se observan tanto un complejo interno como externo en la estructura del complejo 2:1.

5 Isomerización *trans-cis* inducida por complejación con el CB7

5.1 Introducción

La complejación de moléculas colorantes por receptores macrocíclicos es un área atractiva en la química supramolecular. La formación de complejos de inclusión entre macrociclos y moléculas coloreadas o fluorescentes presenta un gran interés debido a la posibilidad de diseñar quimiosensores ópticos a través del desplazamiento de la molécula prueba, desde el sitio de reconocimiento hacia el medio acuoso. Este desplazamiento ocurre debido a la complejación competitiva de un tercer componente, que normalmente es la especie que se desea detectar. La aplicación de los CB_n en este tipo de sensores es muy prometedora, pues permite detectar moléculas de relevancia biológica en tiempo real.¹

De particular interés, son los cambios de p*K*_a inducidos por la complejación en los sustratos susceptibles de inclusión. Según la literatura, se detectaron pequeños cambios de p*K*_a de los sustratos complejados con ciclodextrinas ($\Delta pK_a \approx 1$)^{2,3}, CB6 ($\Delta pK_a \approx 1$)⁴, sulfonatocalixarenos ($\Delta pK_a \approx 2$)⁵ y CB7 ($\Delta pK_a \approx 2-4$)^{6,7,8}.

¹ G. Ghale, A. G. Lanctôt, H. T. Kreissl, M. H. Jacob, H. Weingart, M. Winterhalter, W. M. Nau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2762–2765

² F. Cramer, W. Saenger, H.-C. Spatz, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 14–20

³ X. Zhang, G. Gramlich, X. Wang, W. M. Nau, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 254–263

Nau *et al.*⁸ demostró que el CB7 puede inducir desplazamientos de pK_a hasta 4 unidades, lo que se aproxima de los cambios de pK_a en sistemas biológicos, que van hasta 5 unidades de pK_a .⁹

En este capítulo se presenta un estudio de la formación de complejos de inclusión entre el CB7 y un colorante catiónico, *trans*-4-[4-(dimetilamino)-estiril]-1-metilpiridinio (DSMI⁺), con su consecuente cambio de pK_a , originado la especie dicatiónica (DSMI²⁺). La complejación de la especie dicatiónica por el CB7, permitió la encapsulación y estabilización de una molécula inestable, es decir estabilización del isómero *cis*, que en condiciones normales isomeriza espontáneamente a su isómero *trans*.

En los últimos años, se ha visto un particular interés en el estudio del proceso de complejación entre CBn y sustratos insaturados con carga positiva, como azobencenos y derivados de estirilo. Tanto el CB8 como el CB7, pueden formar complejos de inclusión con derivados de estirilo y de azobencenos, que debido al tamaño de sus cavidades experimentan distintas reacciones fotoquímicas después de la irradiación UV. Estos compuestos cuando son irradiados por luz UV, debido a la presencia de dobles enlaces C=C o N=N, pueden sufrir cambios fotoinducidos, como la isomerización *trans-cis* o, en el caso de los C=C, pueden sufrir una reacción fotocicloaddición del tipo [2+2]. De hecho, el CB8 se ha utilizado como *template* de reacciones de fotocicloaddición del tipo [2+2] con derivados de estirilo.^{10,11,12,13,14,15} Sin embargo, lo que se observa en los complejos de CB7 con derivados de estirilo y de azobenceno cuando son expuestos a radiación UV, es la *cis*

⁴ C. Marquez, W. M. Nau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3155–3160

⁵ H. Bakirci, A. L. Koner, T. Schwarzlose, W. M. Nau, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4799–4807

⁶ J. Mohanty, A. C. Bhasikuttan, W. M. Nau, H. Pal, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 5132–5138

⁷ A. L. Koner, W. M. Nau, *Supramol. Chem.* **2007**, *19*, 55–66

⁸ N. Saleh, A. L. Koner, W. M. Nau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5398–5401

⁹ F. H. Westheimer, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3–20

¹⁰ M. V. S. N. Maddipatla, L. S. Kaanumalle, A. Natarajan, M. Pattabiraman, V. Ramamurthy, *Langmuir* **2007**, *23*, 7545–7554

¹¹ M. Pattabiraman, A. Natarajan, L. S. Kaanumalle, V. Ramamurthy, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 529–532

¹² a) S. P. Gromov, A. I. Vedernikov, L. G. Kuz'mina, D. V. Kondratuk, S. K. Sazonov, Y. A. Strelenko, M. V. Alfimov, J. A. K. Howard, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *13*, 2587–2599; b) M. Pattabiraman, A. Natarajan, R. Kaliappan, J. T. Mague, V. Ramamurthy, *Chem. Commun.* **2005**, 4542–4544

¹³ M. V. S. N. Maddipatla, M. Pattabiraman, A. Natarajan, K. Srivastav, J. T. Mague, V. Ramamurthy, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9219–9222

¹⁴ M. Pattabiraman, L. S. Kaanumalle, A. Natarajan, V. Ramamurthy, *Langmuir* **2006**, *22*, 7605–7609

¹⁵ H. Yang, Y. Liu, K. Liu, L. Yang, Z. Wang, X. Zhang, *Langmuir*, **2013**, *29*, 12909–12914

isomerización.^{10,11,13,14,15,16} En estos sistemas, la luz UV es imprescindible para “pagar” el coste termodinámico asociado al establecimiento y mantenimiento del isómero *cis* inestable.¹⁷ El uso de estímulos químicos para generar el isómero *cis*, es extremadamente raro, sin embargo, Isaacs¹⁸ *et al.* lograron detectar un *cis*-azobenceno en un rango de pH =6.5-4.32 en presencia de CB7.

5.2 Sección Experimental

Materiales. Todos los reactivos comerciales fueron adquiridos con la máxima pureza disponible y usados sin posteriores purificaciones. El CB7 fue sintetizado, de acuerdo con el procedimiento descrito en el capítulo 2.

Estudio espectrofotométrico. Las disoluciones de *trans*-4-[4-(dimetilamino)-estiril]-1-metilpiridinio (DSMI⁺) y de CB7 se prepararon en agua.

Para la determinación del pK_a del DSMI⁺, los espectros de absorción a varios pH se registraron en un espectrofotómetro Cary UV-Vis a 25°C, manteniendo constante la concentración de DSMI⁺ en 5×10⁻⁵ M y con una concentración de tampón de 0.25M. Se realizó el mismo procedimiento en presencia de varias concentraciones de CB7. El pH de cada mezcla se comprobó con un m pH-metro Crison GLP 21.

Se registró también el espectro del DSMI⁺ en presencia de distintas concentraciones de CB7 en disolución acuosa, es decir en ausencia de disolución tampón.

RMN. Las disoluciones stock se prepararon de D₂O. Las mezclas para el sistema CB7/DSMI²⁺ a pD=1 se prepararon mezclando los volúmenes apropiados de las disoluciones stock de CB7, DSMI⁺ y DCl. En todos los experimentos se mantuvo la

¹⁶ A) S. Choi, S. H. Park, A. Y. Ziganshina, Y. H. Ko, J. W. Lee, K. Kim, *Chem. Commun.* **2003**, 2176-2177; b) R. Wang, L. Yuan, D. H. Macartney, *Organometallics* **2006**, *25*, 1820-1823; c) Y. Kim, Y. H. Ko, M. Jung, N. Selvapalam, K. Kim, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2011**, *10*, 1415-1419

¹⁷ a) C. R. Crecca, A. E. Roitberg, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 8188-8203; b) R. J. Corruccini, E. C. Gilbert, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2925-2927; c) W. A. Sokalski, R. W. Góra, W. Bartkowiak, P. Kobylinski, J. Sworakowski, A. Chyla, *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 5504-5508

¹⁸ J. Wu, L. Isaacs, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11675-11680

concentración de DSMI^{2+} constante (0.7 mM) y se varió la concentración de CB7. Los espectros de ^1H RMN fueron adquiridos en un espectrómetro Varian Inova 750 a 25°C .

Valoración calorimétrica isotérmica. Las valoraciones calorimétricas han sido realizadas en un microcalorímetro VP-ITC (MicroCal, Inc.) a 25°C con agitación constante (459 rpm). Los experimentos de ITC realizaron a $\text{pH}=1$, colocando la disolución de DSMI^{2+} (0.1 mM) en la celda de reacción y se añadió la gradualmente a través de una jeringa de inyección la disolución de CB7 (2.5 mM).

5.3 Resultados y Discusión

5.3.1 Efecto del CB7 en el pK_a del DSMI^+

En medio ácido prevalece la forma diprotonada del colorante (DSMI^{2+}), que presenta un máximo de absorción a $\lambda \approx 330$ nm, mientras que en medio básico predomina la forma monocatiónica (DSMI^+) con absorción máxima a $\lambda \approx 450$ nm. Tal como se puede observar en la Figura 5.1, es visible un punto isobestico a $\lambda \approx 360$ nm bien definido, característico de un simple equilibrio ácido-base (Esquema 5.1).

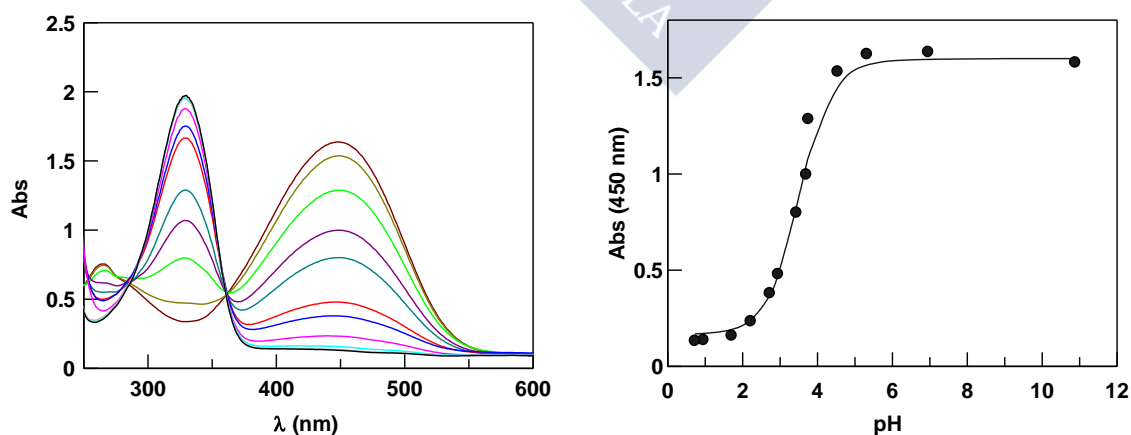
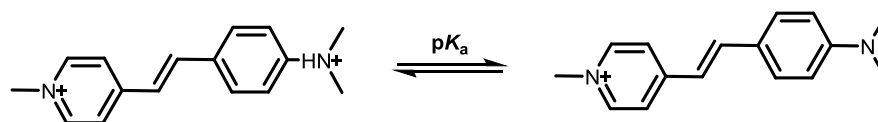


Figura 5.1: Espectros de absorción del DSMI^+ (5×10^{-5} M) en agua a distintos pH.



Esquema 5.1

A partir del ajuste de los datos experimentales de la Figura 5.1-derecha a la ecuación 5.1, se obtiene el valor de ≈ 3.5 para el pK_a del $DSMI^+$.

$$Abs_{obs} = \frac{\varepsilon^{DSMI^+} [DSMI^+]_T + \varepsilon^{DSMI^{2+}} [DSMI^+]_T [H^+]}{1 + K_a [H^+]} \quad 5.1$$

De igual modo, se determinó el valor del pK_a , en este caso pK_a' del $DSMI^+$ en presencia de una concentración constante de CB7 (7×10^{-5} M), Figura 5.2.

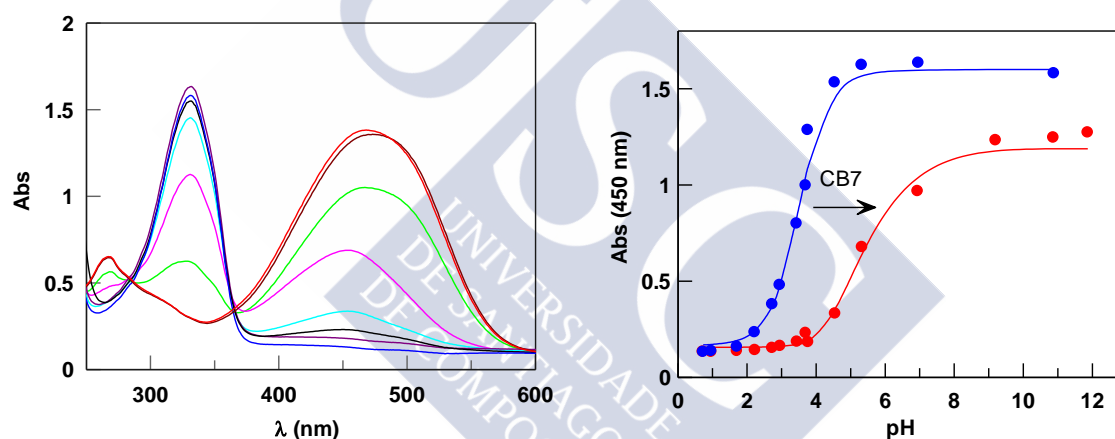


Figura 5.2: Espectros de absorción del $DSMI^+$ (5×10^{-5} M) en presencia de CB7 (7×10^{-5} M) a distintos pH, (●) ausencia y (●) presencia de CB7.

Ajustando los datos de Abs (450 nm) en presencia de CB7 a la ecuación 5.1, donde se considera un simple equilibrio ácido-base, se obtiene el valor de ≈ 5.3 para el pK_a' del $DSMI^+$, lo que supone un desplazamiento de ≈ 1.8 unidades de pK_a .

En el estudio de la influencia del CB7 en el espectro de absorción del $DSMI^+$ en ausencia de tampón, detectamos que en presencia de un gran exceso de CB7 se observaba una gradual disminución de la Abs (450 nm) y un desplazamiento batocrómico del máximo de absorción de 445 para 500 nm (Figura 5.3). Estos resultados sugieren la formación de complejos 1:1 y 2:1 entre el CB7 y el $DSMI^+$. En el estudio de complejación entre el CB7 y el $DSMI^+$ presentado anteriormente, no se

había detectado la formación del complejo 2:1, porque no se había llegado a añadir un gran exceso de CB7.

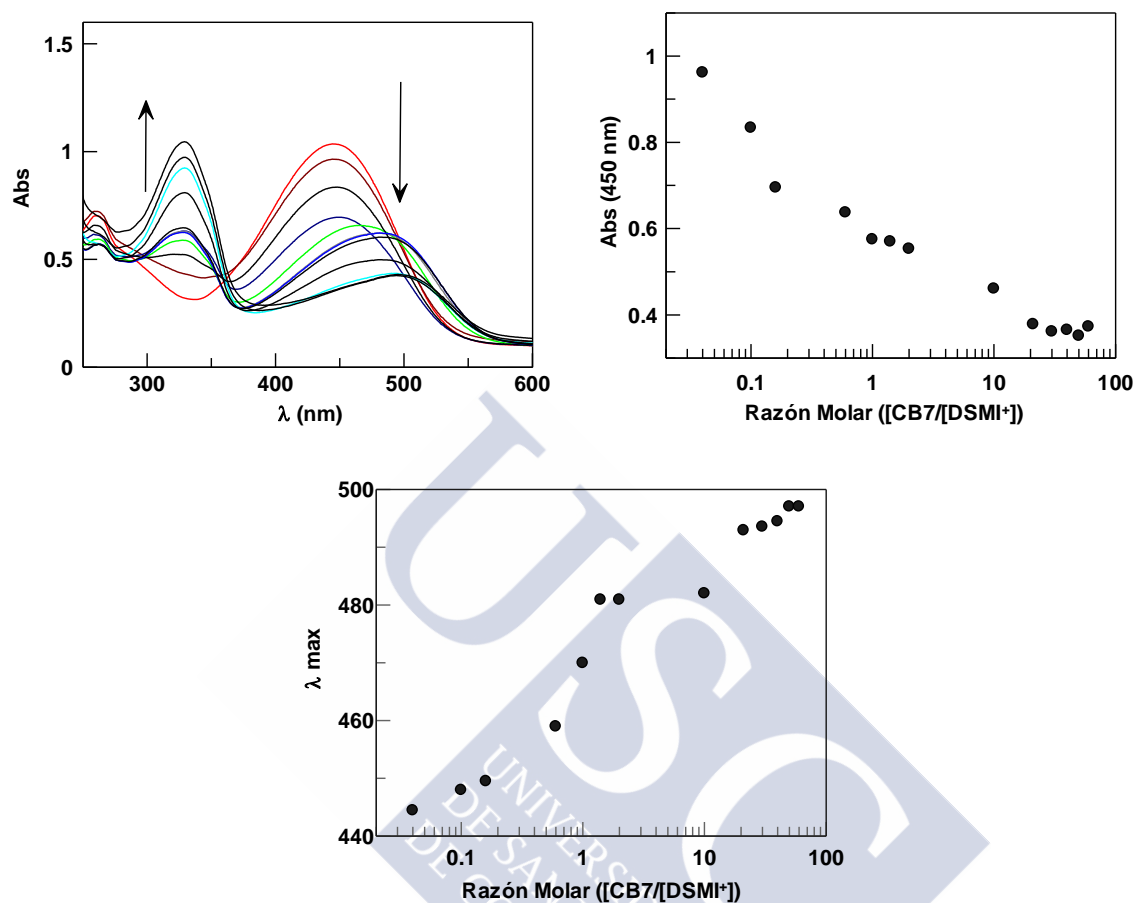


Figura 5.3: Influencia del CB7 en el espectro de absorción del DSMI⁺ (5 × 10⁻⁵ M) en ausencia de tampón.

5.3.2 Complejación del CB7 con el DSMI²⁺ a pH = 1

Con el objetivo de potenciar la formación del complejo 2:1 entre el CB7 y el DSMI⁺, estudiamos su proceso de complejación a pH=1, donde predomina la especie diprotonada (DSMI²⁺).

5.3.2.1 Análisis espectral de ¹H RMN

El estudio de la formación de complejos *host:guest* entre el CB7 y la forma diprotonada del colorante (*trans*-DSMI²⁺) se realizó mediante experimentos de ¹H RMN. A partir de los espectros de ¹H RMN es posible obtener información acerca de la estructura y estequiometría de los complejos.

En la Figura 5.4 se encuentran representados los espectros de ¹H RMN del DSMI²⁺ en presencia de CB7 a pD=1. La adición de CB7 a al DSMI²⁺ conduce, tal como se esperaría, a desplazamientos hacia campo alto de las señales de los protones del DSMI²⁺, debido a la formación de complejos de inclusión. En presencia de exceso de CB7, se observan alteraciones graduales en el espectro de ¹H RMN del DSMI²⁺, lo que indica formación de complejos de estequiometría superior a 1:1. Sin embargo, tanto por debajo como por encima de cantidades equimolares se observan señales nuevas. La presencia de estas señales indica que tanto la formación de complejos 1:1 como 2:1 es lenta en la escala de tiempo del desplazamiento químico (Figura 5.4). Hasta el punto de equivalencia se observan señales correspondientes al DSMI²⁺ libre y complejo en forma de complejos 1:1, mientras que por encima del punto de equivalencia se identifican señales del DSMI²⁺ en forma de complejos 1:1 y 2:1.

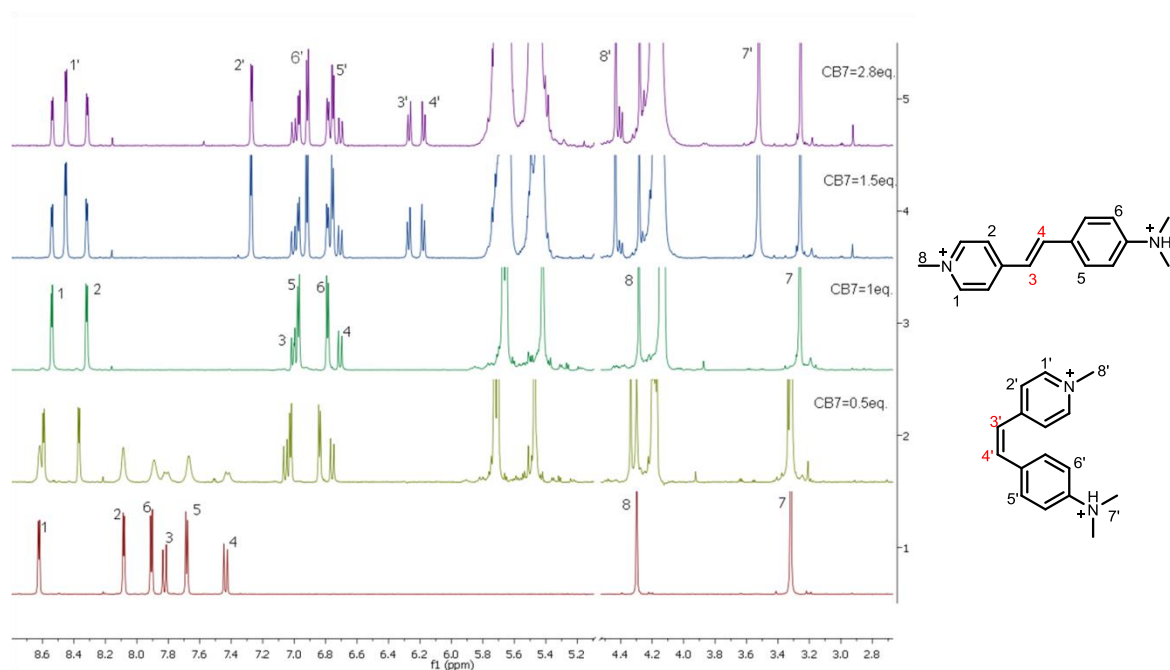


Figura 5.4: Espectros de ^1H del DSMI^{2+} (0.7 mM) en ausencia y en presencia de varios equivalentes de CB7 a $\text{pD}=1$.

La espectroscopia de intercambio (EXSY, del inglés Exchange Spectroscopy) permite confirmar que las nuevas señales que aparecen en el espectro de ^1H RMN, por debajo y por encima de cantidades equimolares, se deben al intercambio DSMI^{2+} libre-complejo 1:1, y intercambio DSMI^{2+} complejo 1:1-2:1, respectivamente. Este experimento se realiza con la misma secuencia de pulsos del experimento NOESY (del inglés, Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy). En el espectro bidimensional las señales EXSY, al revés de las NOE, tienen la misma fase que la diagonal, por lo que permite distinguir los dos efectos. A modo de ejemplo, en la Figura 5.5 se encuentra representado el espectro EXSY 2D obtenido para una mezcla $\text{CB7}/\text{DSMI}^{2+}$ con 0.5 equivalentes de CB7. Como se puede observar las señales EXSY presentan la misma fase que la diagonal, lo que indica que las nuevas señales se deben a un intercambio lento en la escala de tiempo del RMN, en este caso se observa intercambio lento entre el DSMI^{2+} libre y complejo.

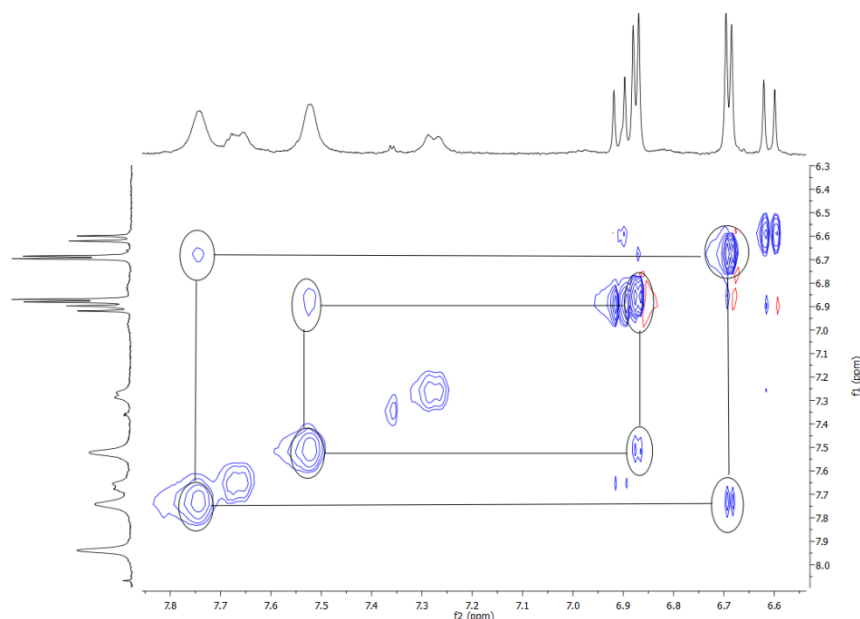
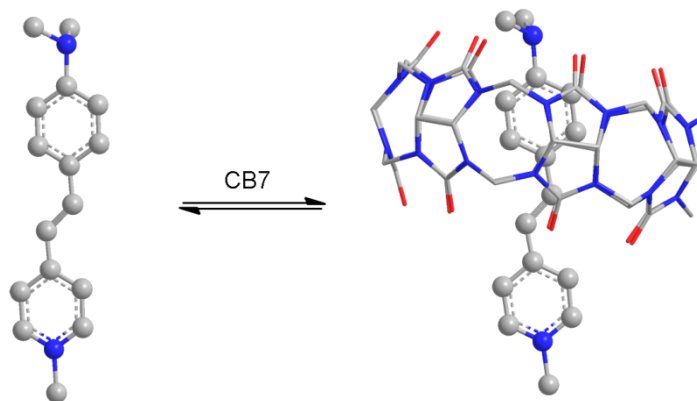


Figura 5.5: Ampliación del espectro EXSY 2D del *trans*-DSMI²⁺ (0.7 mM) en presencia de CB7 (0.35 mM) a pH=1, adquirido con tiempo de mezcla de 50 ms a 25°C.

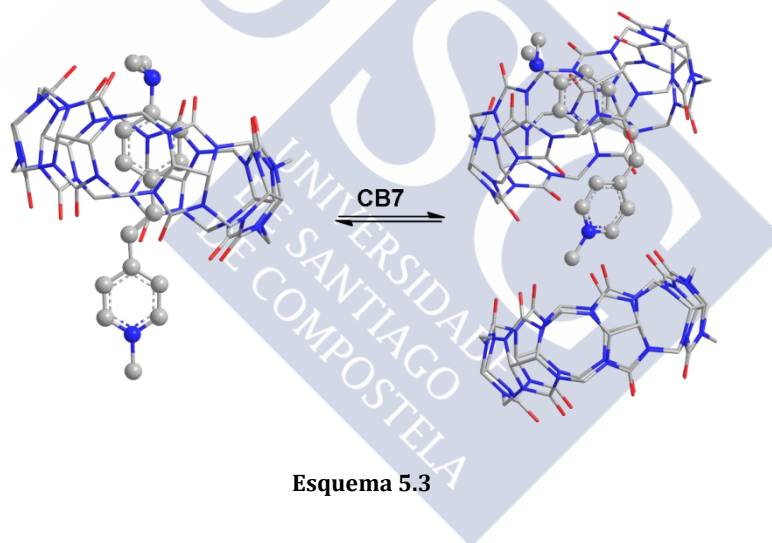
El espectro de ¹H RMN del *trans*-DSMI²⁺ presenta cambios significativos en los desplazamientos químicos cuando se compleja con el CB7. Como se puede observar en la Figura 5.4, las señales de los protones del doble enlace, 3 ($\Delta\delta = \delta_{\text{bound}} - \delta_{\text{free}} = -0.76$ ppm) y 4 (-0.68 ppm), así como los protones fenílicos, 5 (-0.66 ppm) y 6 (-1.07 ppm), presentan un significativo desplazamiento hacia campo alto, lo que indica que estos protones se encuentran dentro de la cavidad del CB7. Sin embargo, los protones piridinio muestran un pequeño desplazamiento hacia campo alto (1, -0.03 ppm) o a campo bajo (2, 0.29 ppm), y los protones metilo revelaron un pequeño desplazamiento a campo bajo (8, 0.03 ppm) o a campo alto (7, -0.01 ppm), lo que significa que estos protones se encuentran fuera de la cavidad del CB7 (Esquema 5.2).



Esquema 5.2

En los espectros de ^1H RMN con CB7 por encima de las cantidades equimolares se observó la aparición de un nuevo conjunto de señales, que podrían corresponder a la formación de complejos 2:1, con intercambio lento del DSMI^{2+} entre complejos 1:1 y 2:1. El análisis detallado del espectro de ^1H RMN con exceso de CB7, sugiere que el DSMI^{2+} isomeriza desde la conformación *trans* a *cis*, cuando es complejoado por una segunda molécula de CB7 (Esquema 5.3).

Los protones en conformación *trans* del doble enlace a 7.06 y 6.76 ppm, presentan una constante de acoplamiento, $J_{\text{H}3\text{-H}4}$, de 16.3 Hz. Con la adición de exceso de CB7, surgen nuevas señales en el espectro como resultado de la formación del isómero *cis*. Estos protones, 6.32 y 6.23 ppm, presentan una constante de acoplamiento, $J_{\text{H}3'\text{-H}4'}$, de 12.9 Hz. Este resultado está de acuerdo con que el acoplamiento entre protones de isómeros *trans* es siempre superior al acoplamiento entre protones de isómeros *cis*, en sistemas olefínicos.¹⁹



Esquema 5.3

Con el objetivo de confirmar la isomerización del DSMI^{2+} cuando está complejoado por una segunda molécula de CB7, realizamos experimentos de RMN adicionales, usando la técnica de STD (del inglés, Saturation Transfer Difference), con el objetivo de detectar y identificar el isómero *cis*. En la Figura 5.6-abajo, se muestra el espectro de ^1H RMN de una muestra con 0.7 mM de DSMI^{2+} y 2 mM de CB7, arriba se encuentra el espectro de STD de la misma muestra, saturando la señal 4' (6.23 ppm) del DSMI^{2+} . Tal como sería esperable para un isómero *cis*, en el espectro de

¹⁹ G. Harald, *NMR Spectroscopy* 2nd Edn, Wiley, New York, 1995

STD cuando se satura la señal 4' solo se observa la señal correspondiente al protón 3'.

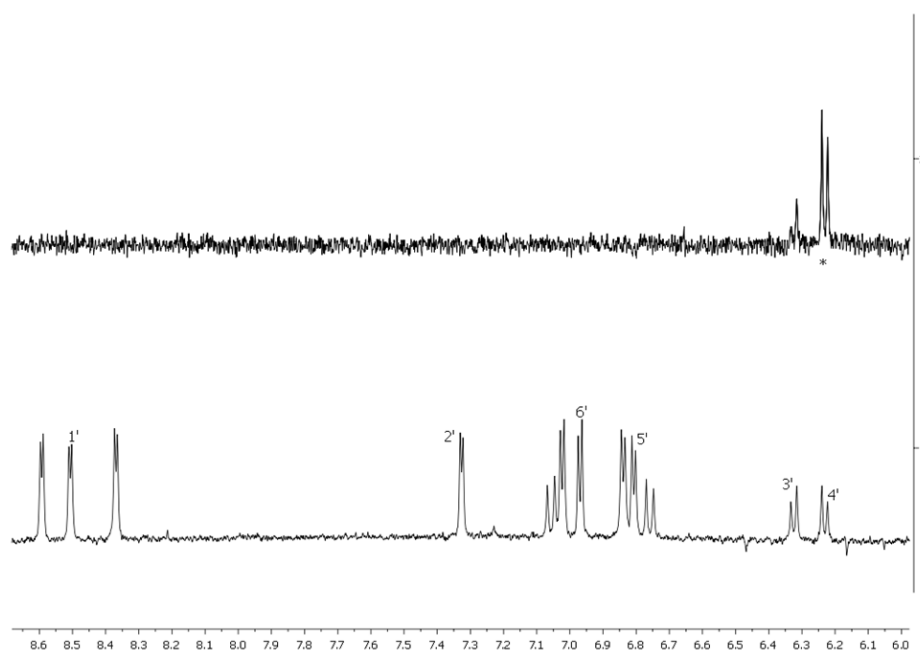


Figura 5.6: Abajo: Espectro de ^1H RMN del DSMI^{2+} (0.7 mM) con CB7 (2 mM). Arriba: Espectro de STD (STD_{on}-STD_{off}) saturando la señal 4' del DSMI^{2+} a 25°C.

En los espectros de ^1H RMN de la mezcla CB7/ DSMI^{2+} , con CB7 por encima del punto de equivalencia, se observó que la intensidad de las señales correspondientes al isómero *cis* aumenta con el aumento de la concentración de CB7, mientras que la intensidad del isómero *trans* disminuía. Se determinó la proporción de isómeros *trans:cis* a través de las áreas de los picos a 6.76 y 6.23 ppm, que corresponden a los protones 4 y 4' de los isómeros *trans* y *cis*, respectivamente. Como se puede observar en la Figura 5.7, el porcentaje del isómero *cis* aumenta hasta aproximadamente 1.5 equivalentes de CB7 y permanece prácticamente constante ($\approx 62\%$), lo que representa un estado de equilibrio, una vez que no se observaron cambios en los espectros de ^1H RMN al aumentar la concentración de CB7.

Según la literatura, se logra isomerización *trans-cis* con exposición a luz UV. Sorprendentemente sin exponer las muestras a luz UV, detectamos la formación del isómero *cis*- DSMI^{2+} , cuando se compleja con una segunda molécula de CB7.

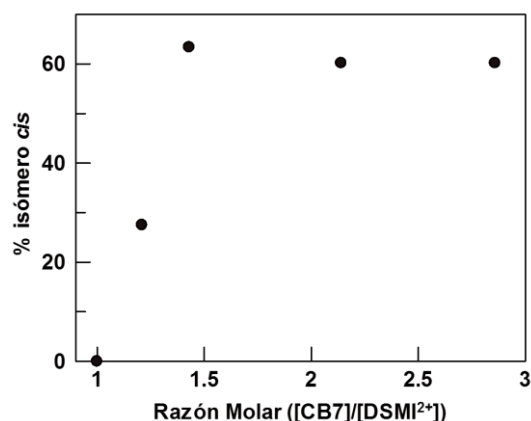


Figura 5.7: Porcentaje de formación del isómero *cis*-DSMI²⁺ en presencia de CB7 por encima de cantidades equimolares.

5.3.2.2 Determinación de las constantes de equilibrio

Las constantes de equilibrio a pH=1 para la formación de complejos entre el CB7 y la forma dicatiónica del colorante (DSMI²⁺) se determinó por ITC. En el experimento de ITC, se añadió una disolución de CB7 a la disolución de DSMI²⁺ colocada en la celda de reacción, el resultado obtenido se muestra en la Figura 5.8.

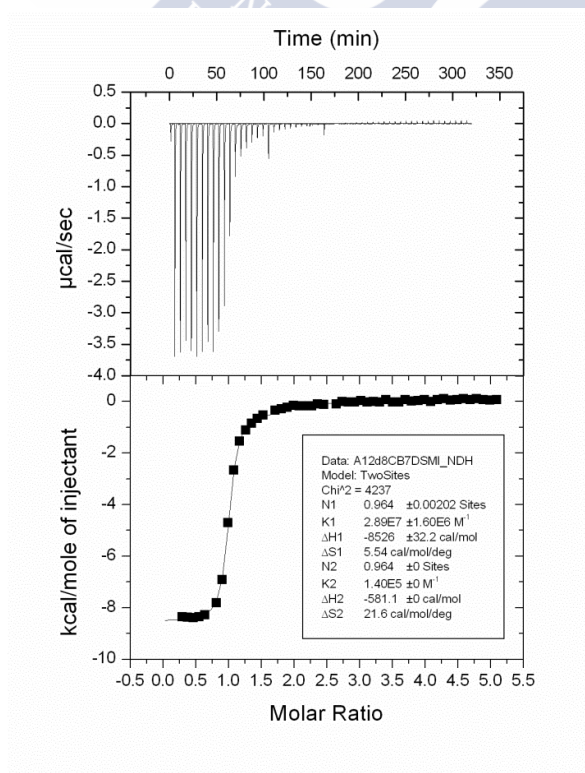


Figura 5.8: Titulación de 272 µL de CB7 (2.5 mM) en 1.459 mL de DSMI²⁺ (0.1 mM) a 25°C. Arriba: Trazas calorimétricas (flujo de calor vs tiempo). Abajo: Isotermas de complejación (obtenidas por la integración de las trazas calorimétricas) vs Razón Molar.

Ajustando los datos de las isotermas de complejación a un modelo de ecuaciones para complejos del tipo 1:1 y 2:1 suministradas por MicroCal, se obtienen los valores de las constantes de equilibrio, conjuntamente con sus parámetros termodinámicos (Tabla 5.1).

Tabla 5.1: Constantes de equilibrio (K) y parámetros termodinámicos de la interacción del CB7 con el DSMI²⁺.

	Complejos	
	1:1	2:1
K (M ⁻¹)	$(2.9 \pm 0.2) \times 10^7$	$(1.4 \pm 0.2) \times 10^5$
ΔH (kJmol ⁻¹)	-35.64 ± 0.02	-2.43 ± 0.04
$T\Delta S$ (kJmol ⁻¹)	6.9 ± 0.5	26.9 ± 0.2

Desde un punto de vista termodinámico, el proceso de formación del complejo 1:1 se encuentra favorecido en términos entálpicos, mientras que la formación del complejo 2:1 es entrópicamente más favorable (20 kJmol⁻¹) que el complejo 1:1. Este resultado puede deberse a que en la formación del complejo 1:1 la parte hidrofóbica del DSMI²⁺ se encuentra dentro de la cavidad del CB7. Sin embargo, la gran diferencia observada en la entropía del complejo 2:1 en comparación con la del 1:1, podría estar asociada al proceso de desolvatación de la cavidad de la segunda molécula de CB7 y de la componente catiónica del *guest*.^{20,21,22}

5.3.3 Complejación del CB7 con el DSMI⁺ a pH=11

A pH=11 predomina la especie monocatiónica (DSMI⁺) que presenta un máximo de absorción en $\lambda \approx 450$ nm. El estudio del proceso de complejación entre el CB7 y la forma monocatiónica del colorante (*trans*-DSMI⁺) se realizó mediante experimentos espectrofotométricos.

En la Figura 5.9 se encuentran representados los espectros de absorción del DSMI⁺ en presencia de CB7 a pH=11. La adición de CB7 conduce, según la longitud de onda, a una disminución ($\lambda \approx 450$ nm) o incremento ($\lambda \approx 500$ nm) de la

²⁰ Y. Liu, B. -H. Han, Y. -T. Chem, *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 4678-4687

²¹ F. Perret, J. -P. Morel, N. Morel-Desroisiers, *Supramol. Chem.* **2003**, *15*, 199-206

²² C. Bonal, Y. Israël, J. -P. Morel, N. Morel-Desroisiers, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 1075-1078

absorbancia del DSMI⁺ y un desplazamiento batocrómico del máximo de absorción desde 445 hasta 480 nm.

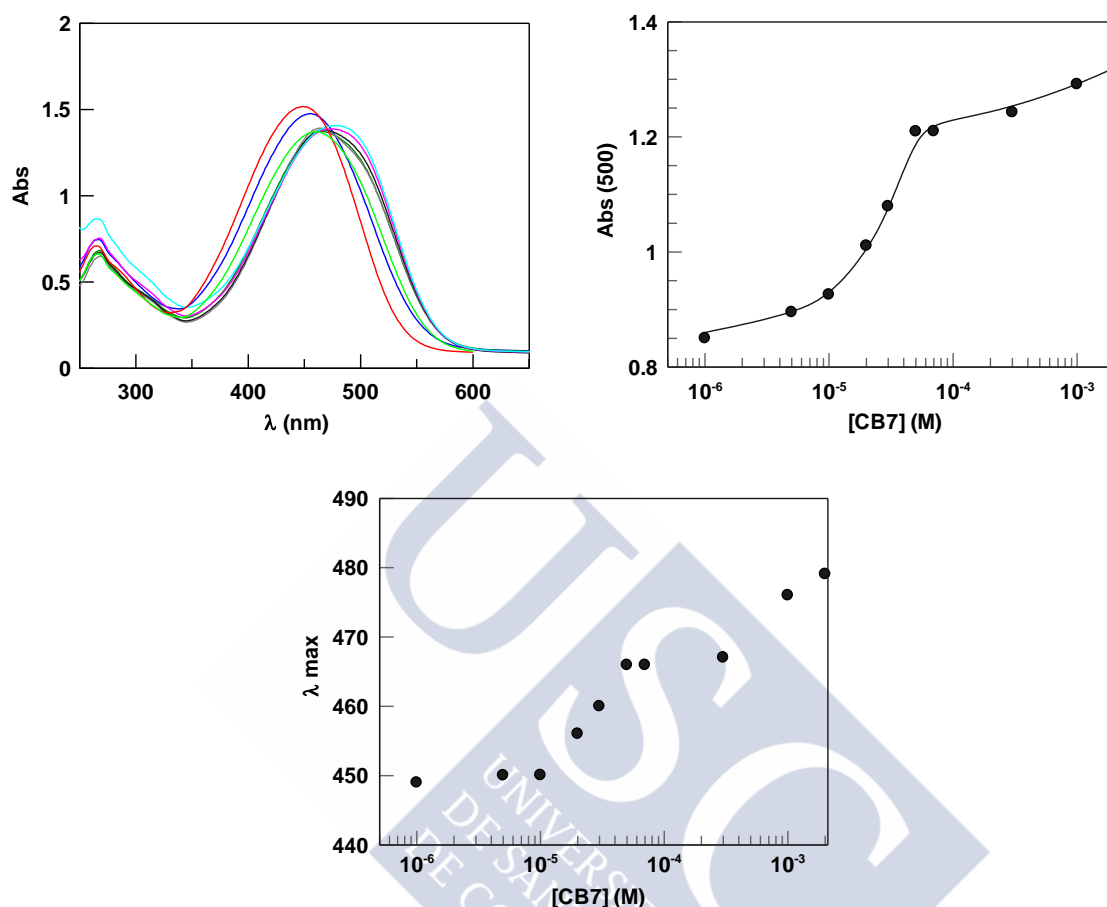


Figura 5.9: Influencia del CB7 en el espectro de absorción del DSMI⁺ (5×10^{-5} M) a pH=11.

Sorprendentemente, la Abs (500 nm) aumenta con la concentración de CB7 hasta alcanzar una zona plana, sin embargo en presencia de un gran exceso de CB7 se observa un nuevo incremento de la absorción. En el desplazamiento del máximo de absorción se observa el mismo comportamiento. Estos resultados son indicio de la formación de complejos 1:1 y 2:1 entre el CB7 y la DSMI⁺. Considerando la formación de complejos 1:1 y 2:1, los datos experimentales de la Figura 5.9 se pueden ajustar a la ecuación 5.2.

$$A_{obs} = \frac{A + B[CB7] + C[CB7]^2}{1 + K_{1:1}[CB7] + K_{1:1}K_{2:1}[CB7]^2} \quad 5.2$$

Donde

$$A = \varepsilon^{DSMI^+} [DSMI^+]_T \quad 5.3$$

$$B = \varepsilon^{CB7-DSMI^+} [DSMI^+]_T K_{1:1} \quad 5.4$$

$$C = \varepsilon^{CB7_2-DSMI^+} [DSMI^+]_T K_{1:1} K_{2:1} \quad 5.5$$

A partir del ajuste de los datos espectrofotométricos a la ecuación 5.2 se obtuvo el valor de las constantes de equilibrio entre el CB7 y el DSMI⁺, $K_{1:1} = 4.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ y $K_{2:1} = 650 \text{ M}^{-1}$.

En términos de estructura, creemos que en el complejo 1:1 el CB7 forma un complejo de inclusión, en que la carga positiva del grupo piridinio del DSMI⁺ se encuentra a la altura de los oxígenos carbonílicos del portal del CB7 (Esquema 5.4).

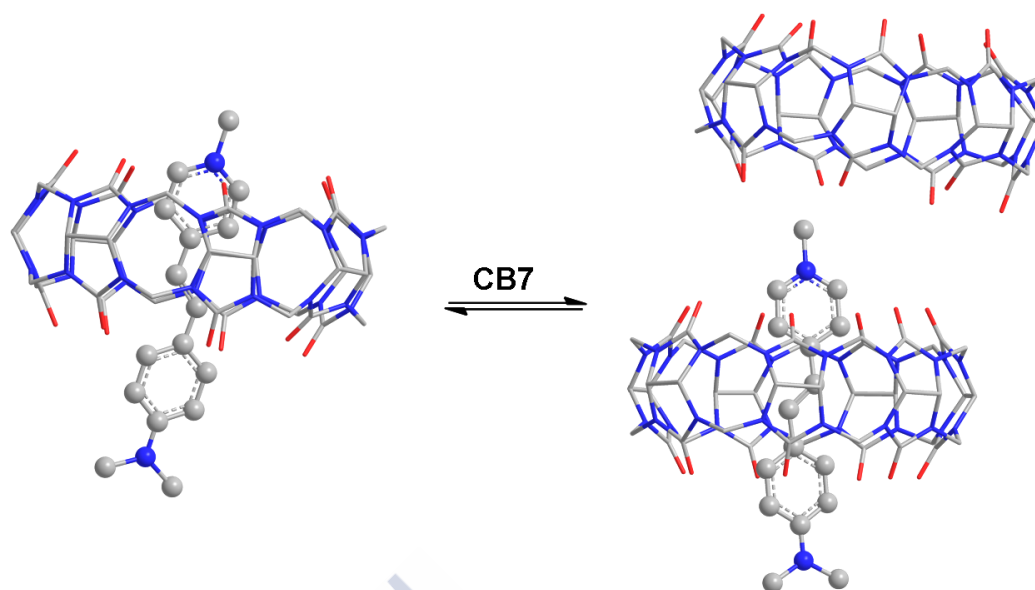
En el capítulo 3, concluimos que el CB7 forma complejos 1:1 y 2:1 con surfactantes catiónicos y que en el complejo 2:1 ambas moléculas de CB7 interactúan con la parte catiónica del sustrato. A pH=11 la especie presente en disolución es la especie monocatiónica del colorante (DSMI⁺), por lo que en el complejo 2:1 se podría pensar en una estructura semejante al de 2:1 con surfactantes catiónicos, es decir en que la parte catiónica del DSMI⁺ sería compartida con las dos moléculas de CB7 (Esquema 5.4). De hecho, la magnitud de la constante de equilibrio de $K_{2:1}$, es comparable a la obtenida en complejos 2:1 en que ambos macrociclos comparten la parte positiva del sustrato.^{23,24,25}

Sin embargo, son necesarios estudios adicionales para establecer la posible estructura del complejo 2:1.

²³ Z. Miskolczy, M. Megyesi, G. Tarkanyi, R. Mizsei, L. Biczok, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1061-1070

²⁴ S. D. Choudhury, J. Mohanty, H. P. Upadhyaya, A. C. Bhasikuttan, H. Pal, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 1891-1898

²⁵ M. Pessêgo, J. A. Moreira, L. García-Río, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7931-7940



Esquema 5.4

5.4 Conclusión

En base a los resultados obtenidos en este estudio, podemos concluir que tanto la forma dicatiónica como la monocatiónica del DSMI forma complejos 1:1 y 2:1.

A pH=1, donde existe la forma dicatiónica del DSMI, la formación del complejo 1:1 es lenta en la escala de tiempo del RMN con el doble enlace y la parte fenólica del *trans*-DSMI²⁺ dentro de la cavidad del CB7. Sin embargo, en presencia de exceso de CB7 se detecta la formación del isómero *cis*-DSMI²⁺, lo que sugiere la isomerización del sustrato de *trans* a *cis* cuando complejado con una segunda molécula de CB7, sin necesidad de exposición a luz UV.

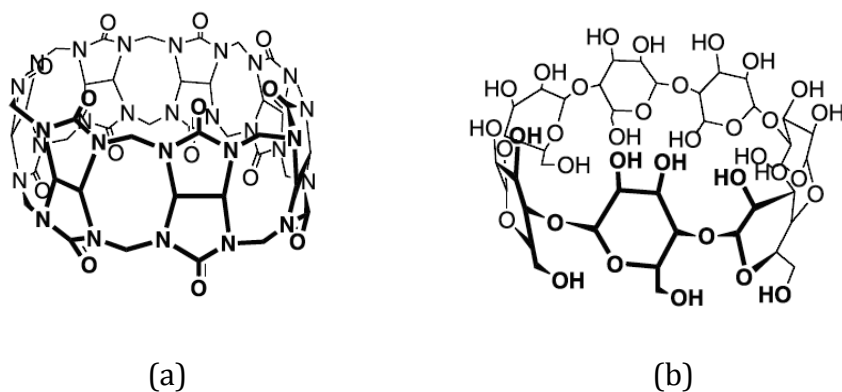
A pH=11, donde predomina la forma protonada del DSMI, creemos que en la formación del complejo 1:1 el CB7 se posiciona en el anillo piridinio con la carga positiva cerca del portal del CB7. Del mismo modo que a pH=1, en presencia de exceso de CB7 se detectó la formación de complejos 2:1. En este caso, creemos que cabría la posibilidad de que la parte catiónica del DSMI pudiera ser compartida entre los dos macrociclos.

6 Reacciones de solvólisis de cloruros de benzoilo catalizadas por Cucurbit[7]urilo y Ciclodextrinas

6.1 Introducción

Uno de los principales focos de interés de la química supramolecular es el control de la reactividad y catálisis. Un catalizador supramolecular es, en esencia, “maquinaria química” en la que parte de la energía de enlace, resultado de interacciones no covalentes, es utilizada en la estabilización del estado de transición, en otras palabras, es transformada en catálisis.

Los cucurbit[7]urilos, CB7 (a), y las β -ciclodextrinas, β -CD (b), son macromoléculas cíclicas constituidas por unidades repetidas de glicolurilo y glucosa, respectivamente (Esquema 6.1).



Esquema 6.1

Estas macromoléculas, presentan tamaños y formas similares, aunque sus diferencias estructurales conducen a distintas afinidades por moléculas *guest*. El CB7, presenta una geometría simétrica con los grupos carbonilo alineados en la entrada de los dos portales. Sin embargo, la β -CD posee una geometría menos simétrica, uno de los portales contiene grupos hidroxilo primarios, y el otro, con grupos hidroxilo secundarios.

La complejación de moléculas *guest* por los CBn está determinada por distintos tipos de interacciones: interacciones ión-dipolo^{1,2,3} entre substratos catiónicos y los grupos carbonilo presentes en la entrada de los portales del CB7, interacciones por enlace de hidrógeno⁴, y de modo similar a las CDs, interacciones hidrofóbicas⁵.

El confinamiento impuesto por la inclusión supramolecular y las variaciones asociadas en la reactividad del sustrato, son especialmente importantes en la catálisis supramolecular. Por ejemplo, Mock⁶ *et. al.* estudiaron la influencia del CB6 en la reacción de cicloadición [3+2] entre alquinos catiónicos y azida, observando una aceleración del proceso en 10^5 veces. CB7 y CB8 también se han utilizado en el

¹ R. Hoffman, W. Knoche, C. Fenn, H. -J. Buschmann, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1994**, *90*, 1507-1511

² H. -J. Buschmann, E. Cleve, E. Schollmeyer, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, *193*, 93-97

³ a) W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2697-2699, b) W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4706-4710

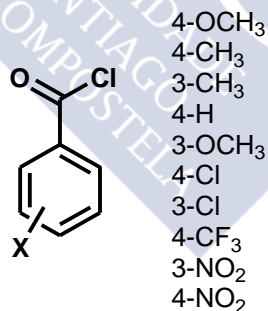
⁴ H. -J. Buschmann, K. Jansen, E. Schollmeyer, *Thermochim. Acta* **2000**, *346*, 33-36

⁵ a) F. P. Schmidtchen, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3522-3529, b) H. -J. Buschmann, K. Jansen, E. Schollmeyer, *Thermochim. Acta* **1998**, *317*, 95-98

⁶ a) W. L. Mock, T. A. Irra, J. P. Wepsiec, M. Adhya, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5302-5308, b) W. L. Mock, T. A. Irra, J. P. Wepsiec, T. L. Manimaran *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3619-3620

diseño de procesos catalíticos de reacciones de fotocicloaddición⁷. La eficacia catalítica de estos macrociclos, se debe a un aumento de la concentración local de los substratos, es decir, el tamaño de la cavidad de estas macromoléculas permite albergar los dos substratos facilitando su interacción.

Los C B_n forman complejos de inclusión fundamentalmente con compuestos catiónicos, mientras que las interacciones hidrofóbicas son responsables de la formación de complejos con CDs. En esta línea, el objetivo del presente estudio es resaltar las analogías y diferencias existentes entre la cavidad del CB7 y β -CD centrándonos no solo en los valores de las constantes de equilibrio de formación de complejos *host:guest*, sino también en las interacciones específicas que se pueden producir en el interior de la cavidad. Para realizar este estudio, hemos utilizado reacciones de solvólisis como sonda química, dado que presentan una alta sensibilidad a las propiedades físicas del medio en el que tiene lugar la reacción. Específicamente, hemos estudiado el comportamiento cinético de cloruros de benzoilo sustituidos (Esquema 6.2), puesto que estas reacciones no presentan catálisis acida, cualquier alteración en su reactividad debe de estar directamente relacionada con los cambios en las propiedades físicas de la cavidad del *host* respecto al medio acuoso.



Esquema 6.2

⁷ a) S. Y. Jon, Y. H. Ko, S. H. Park, H. -J. Kim, K. Kim, *Chem. Commun.* **2001**, 1938-1939, b) M. V. S. N. Maddipatla, L. S. Kaanumalle, A. Natarajan, M. Pattabiraman, V. Ramamurthy, *Langmuir* **2007**, *23*, 7545-7554, c) M. Pattabiraman, A. Natarajan, L. S. Kaanumalle, V. Ramamurthy, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 529-532, d) R. Wang, L. Yuan, D. H. Macartney, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1237-1239

6.2 Sección Experimental

Materiales. Todos los reactivos comerciales fueron adquiridos con la máxima pureza disponible y usados sin posteriores purificaciones. . El CB7 fue sintetizado, de acuerdo con el procedimiento descrito en el capítulo 2.

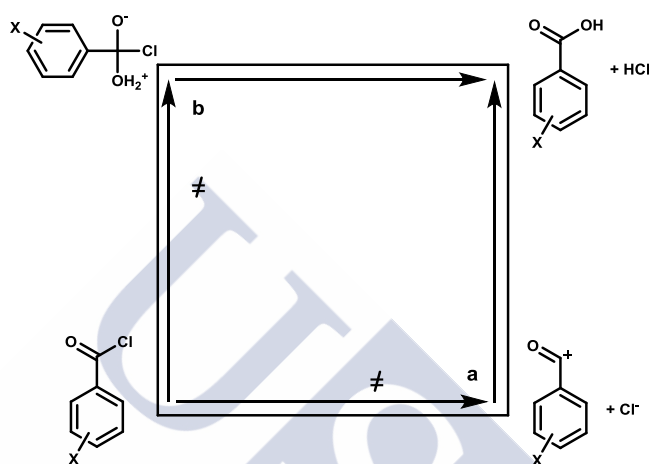
Medidas Cinéticas. Los estudios cinéticos se realizaron mediante la técnica de flujo detenido (*Stopped-flow*), Applied Photophysics ASVD. Se empleó un mezclador asimétrico de forma que en la jeringuilla pequeña (0.1 mL) se colocó la disolución de los cloruros de benzoilo en acetonitrilo. En la jeringuilla grande (2.5 mL) se rellenó con una disolución acuosa de CB7. La fracción de acetonitrilo en las mezclas de reacción se mantuvo en 3.85% (v/v). Las disoluciones de cloruros de benzoilo se prepararon cada día en acetonitrilo seco con una concentración apropiada de tal modo que se obtuviese una concentración final de 1×10^{-4} M en mezcla de reacción. Todos los experimentos se realizaron a 25°C. Los datos absorbancia-tiempo se ajustaron a una ecuación integrada de primer orden utilizando el software integrado stopped-flow. Las longitudes de onda usadas para monitorizar las reacciones fueron: 290, 270, 300, 290, 260, 270, 300, 295, 250 y 260 nm para 4-OCH₃, 4-CH₃, 3-CH₃, 4-H, 3-OCH₃, 4-Cl, 3-Cl, 4-CF₃, 3-NO₂ y 4-NO₂, respectivamente.

La solvólisis del 1-bromoadamantano fue estudiada conductimétricamente utilizando tanto el método integral como el de velocidades iniciales.

6.3 Resultados y discusión

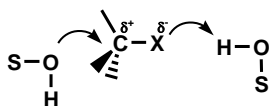
El proceso de solvólisis de haluros de benzoilo puede transcurrir a través de uno de los tres mecanismos posibles: disociativo, asociativo y concertado. Estos mecanismos están bien definidos, con una clara “frontera” entre cada uno. El término “frontera” en este contexto, se refiere a una serie de reacciones en que un pequeño cambio en la estructura de uno de los reactivos, o en las condiciones de reacción, provoca un cambio de un proceso concertado a un mecanismo por etapas, o *viceversa*.

La existencia de dos vías de reacción para la solvólisis de cloruros de benzoilo sustituidos está bien documentada.⁸ En el caso de sustituyentes electrodonadores, como 4-OCH₃, la reacción transcurre a través de mecanismo disociativo, originando un intermediario catiónico, el ión acilio, que reacciona rápidamente con el disolvente (Esquema 6.3, vía a), mientras que sustituyentes electroattractores, como el 4-NO₂, estabilizan el estado de transición de un mecanismo asociativo (Esquema 6.3, vía b).



Esquema 6.3

La influencia de los disolventes en el mecanismo de la solvólisis de los cloruros de benzoilo es bien conocida.⁹ Las reacciones de solvólisis pueden verse afectadas por la asistencia nucleófila o electrófila del disolvente. La asistencia nucleófila del disolvente se puede definir como la donación de electrones del disolvente al dipolo positivo generado en el enlace C-X, mientras que la asistencia electrófila se puede definir como la aceptación de electrones por el disolvente desde el grupo saliente (Esquema 6.4).



Esquema 6.4

⁸ a) T. W. Bentley, I. S. Koo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 1385-1392; b) I. S. Koo, T. W. Bentley, D. H. Kang, I. Lee, *Perkin Trans. 2* **1991**, 175-179; c) T. W. Bentley, C. S. Shin, *Perkin Trans. 2* **1993**, 1659-1663

⁹ B. D. Song, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8470-8479

6.3.1 Solvólisis del 1-bromoadamantano

Sistemas como 1-bromoadamantano pueden ser utilizados como modelo de reacciones del tipo S_N1 . Existe una amplia evidencia experimental consistente con la ausencia de un ataque nucleofílico cinéticamente significativo en la solvólisis del 1-bromoadamantano, por lo tanto, cambios en la velocidad de reacción al modificarse la capacidad de aceptar electrones del disolvente, únicamente se deberán a la asistencia electrófila del disolvente.^{10,11} En consecuencia, es un excelente sustrato para definir una escala de la capacidad ionizante del disolvente para bromuros.

La Figura 6.1 se muestra el efecto ejercido por la presencia de CB7 y β -CD en la solvólisis de 1-bromoadamantano. En ambos casos la constante de velocidad observada disminuye como consecuencia de la formación del complejo *host:guest*.

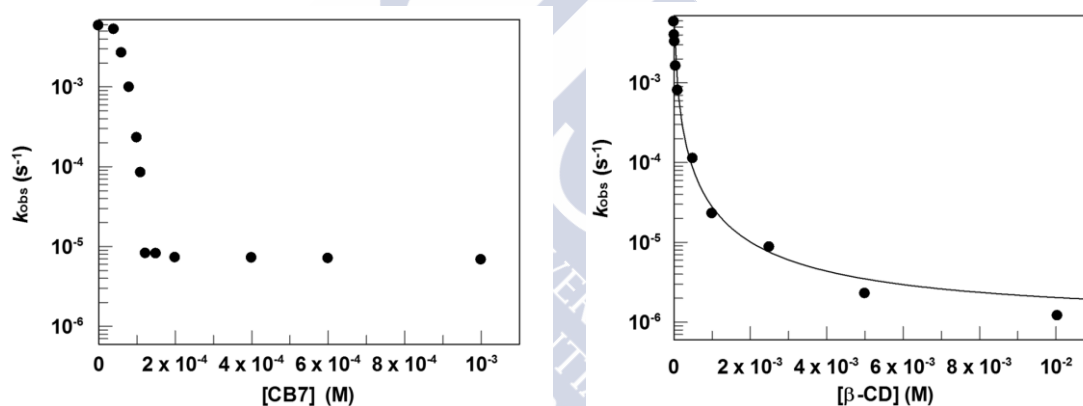
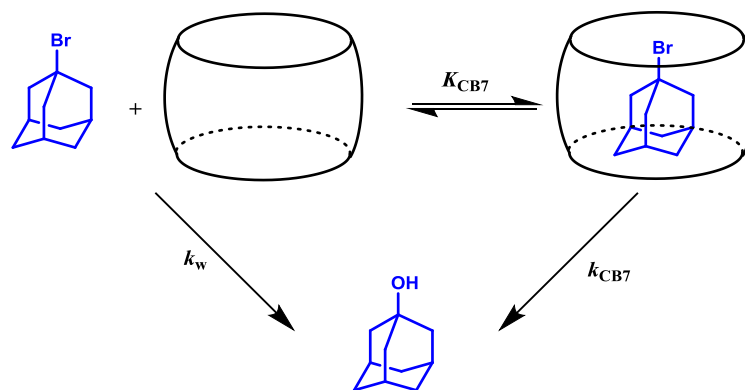


Figura 6.1: Solvólisis del 1-bromoadamantano en presencia de CB7 (izquierda) y β -CD (derecha) a 25°C.

Estos resultados son consistentes con un esquema mecanicista (Esquema 6.5) donde se considera la formación de un complejo *host:guest* entre el 1-bromoadamantano y CB7 o β -CD (K_{CB7} o K_{CD} , respectivamente), donde se considera que reacción de solvólisis ocurre simultáneamente en dos medios distintos: en agua, k_w , y dentro de la cavidad del host, k_{CB7} o k_{CD} para CB7 y β -CD, respectivamente.

¹⁰ a) D. J. Raber, R. C. Bingham, J. M. Harris, J. L. Fry, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5977-5981, b) T. W. Bentley, G. E. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5741-5747

¹¹ T. W. Bentley, P. v. R. Schleyer, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1977**, 14, 1-67



Esquema 6.5

A partir del Esquema 6.5, podemos obtener la ecuación de velocidad observada, ecuación 6.1, para este sistema:

$$k_{obs} = \frac{k_w + k_{CB7}K_{CB7}[CB7]}{1 + K_{CB7}[CB7]} \quad 6.1$$

donde K_{CB7} es la constante de equilibrio del CB7 con el 1-bromoadamantano, k_{CB7} es la constante de velocidad dentro de la cavidad del CB7 y k_w representa la constante de velocidad de solvólisis en medio acuoso. En este caso, el valor de K_{CB7} se obtiene a través de un método ensayo y error, en que se toma como valor óptimo de K_{CB7} el valor con que se obtenga un mínimo en la desviación estándar (χ^2) del ajuste. El valor de la constante de equilibrio, $K_{CB7} = (2.0 \pm 0.2) \times 10^7 \text{ M}^{-1}$, obtenido por este método es compatible con la obtenida para otros derivados del adamantano.¹² El valor límite de k_{obs} obtenido para $[CB7] > 0.2 \text{ mM}$, nos permite estimar el valor de la constante de velocidad de solvólisis dentro de la cavidad del CB7, $k_{CB7} = (7.1 \pm 0.2) \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$. Este valor es aproximadamente 10^3 veces menor que el obtenido en medio acuoso, $k_w = (5.9 \pm 0.8) \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$.

El proceso de solvólisis en presencia de β -CD, mostró la existencia de complejos *host:guest* del tipo 1:1 y 2:1 entre la β -CD y el 1-bromoadamantano. Los resultados cinéticos, en este caso, pueden ser ajustados (curva en la Figura 6.1-derecha) a la siguiente ecuación 6.2:

¹² S. Liu, C. Ruspic, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15959-15967

$$k_{obs} = \frac{k_w + k_{CD}K_{CD1}[CD] + k_{CD2}K_{CD1}K_{CD2}[CD]^2}{1 + K_{CD1}[CD] + K_{CD1}K_{CD2}[CD]^2} \quad 6.2$$

A partir del ajuste de los datos experimentales a esta ecuación podemos obtener los valores correspondientes a cada parámetro, $K_{CD1} = (3.9 \pm 0.8) \times 10^4 \text{ M}^{-1}$; $K_{CD2} = (7 \pm 1) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$; $k_{CD1} = (6 \pm 1) \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ y $k_{CD2} = (2.1 \pm 0.9) \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$. El valor de la constante de equilibrio obtenido en presencia de β -CD, K_{CD1} , es menor que con CB7, K_{CB7} . Tal como se discutirá a continuación, este resultado está de acuerdo con que la cavidad del CB7 posee una menor polaridad que la de la β -CD. Además, la velocidad de solvólisis dentro de la cavidad del CB7, k_{CB7} , es menor que la obtenida en presencia de β -CD, k_{CD1} . Este resultado revela la menor capacidad de la cavidad del CB7 para solvatar el estado de transición de la reacción.

Debido a que la asistencia nucleofílica del disolvente es despreciable en la solvólisis del 1-bromoadamantano, los resultados experimentales indican que la solvatación del grupo saliente dentro de las cavidades, tanto del CB7 como de la β -CD, es menor que en medio acuoso. A partir de los resultados de la Figura 6.1, se puede concluir que la capacidad de solvatación del grupo saliente en el interior de la cavidad del CB7 es similar a la existente en mezclas 60% etanol : 40% agua ($k_{obs} = 5.1 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$) y 70% metanol : 30% agua ($k_{obs} = 7.3 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$). Estos resultados permiten considerar que el poder ionizante de la cavidad del CB7 estará comprendido entre $Y_{Br} = 1.26$ (60% etanol) y $Y_{Br} = 1.46$ (70% metanol). Los resultados experimentales obtenidos en presencia de β -CD sugieren que la polaridad de la cavidad es próxima a la de una mezcla de 50% etanol: 50% agua.¹³

6.3.2 Solvólisis de cloruros de benzoilo

El mecanismo de solvólisis de los cloruros de benzoilo está ampliamente estudiado, tanto en agua como en otros disolventes.¹⁴ El objetivo de este estudio es comparar el comportamiento observado, tanto en presencia de CB7 como de β -CD. Sin embargo, la baja solubilidad de la β -CD en agua no permite alcanzar condiciones experimentales donde las reacciones de solvólisis de cloruros de benzoilo

¹³ L. García-Río, R. W. Hall, J. C. Mejuto, P. Rodríguez-Dafonte, *Tetrahedron* **2007**, 63, 2208-2214

¹⁴ B. D. Song, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8470-8479

transcurran de modo apreciable en el interior de la cavidad. El problema se solventa utilizando la DM- β -CD (2,6-dimetil- β -ciclodextrina) pues permite alcanzar concentraciones aproximadamente 20 veces mayores que la β -CD sin alterar apreciablemente las propiedades de la cavidad.

6.3.2.1 Efecto inhibitorio del CB7 en la solvólisis de cloruros de benzoilo

Los cloruros de benzoilo sustituidos con grupos electroattractores reaccionan a través de un mecanismo asociativo.¹⁴ En esta categoría se incluyen los cloruros de benzoilo 4-H, 3-Cl, 3-NO₂, 4-CF₃ y 4-NO₂. A modo de ejemplo de un mecanismo asociativo, la Figura 6.2 muestra la influencia de la concentración del CB7 sobre la constante de velocidad observada, k_{obs} , en la solvólisis del 4-NO₂. Los resultados obtenidos muestran que k_{obs} disminuye aproximadamente 6 veces al incrementar la concentración de CB7.

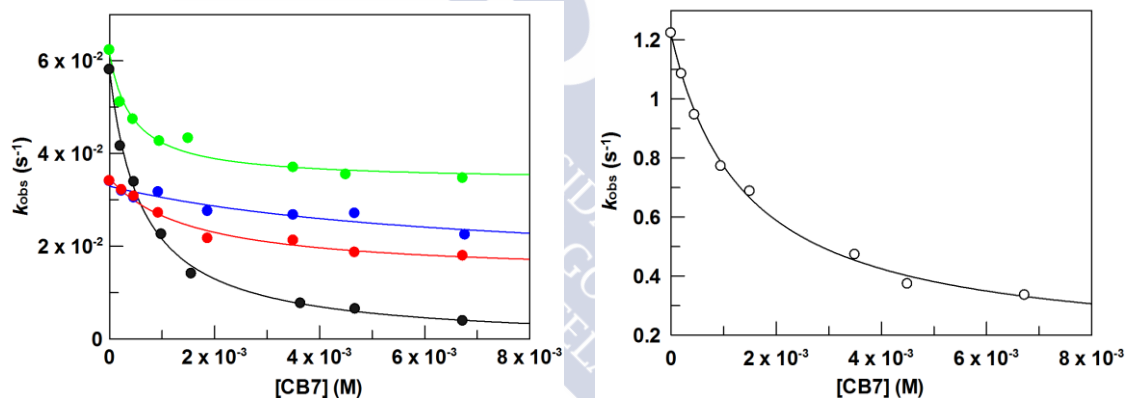


Figura 6.2: Influencia de la concentración de CB7 sobre la constante de velocidad observada en la solvólisis del 4-NO₂ (●), 4-H (○), 3-Cl (●), 3-NO₂ (●), 4-CF₃ (●).

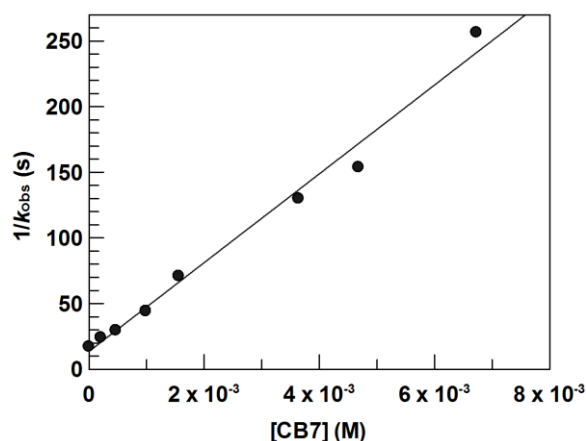
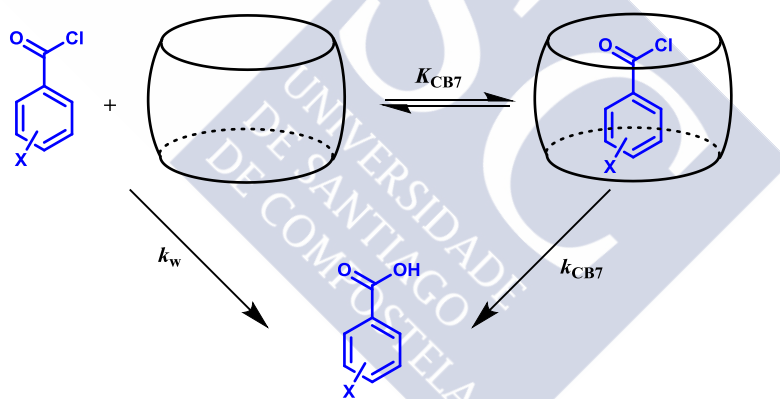


Figura 6.3: Influencia de la concentración de CB7 en la constante de pseudo-primer-orden en la solvólisis del 4-NO₂ (línea: ajuste de los datos a la ecuación 6.4).

Este comportamiento se puede explicar a través de la formación de un complejo de inclusión entre el CB7 y el cloruro de benzoilo. La reacción de solvólisis transcurrirá simultáneamente en el medio acuoso y en el interior de la cavidad del macrociclo, según se muestra en el Esquema 6.6.



Esquema 6.6

El esquema cinético considera la existencia simultánea de dos vías de reacción: la solvólisis del cloruro de benzoilo en agua, k_w , y en la cavidad del CB7, k_{CB7} . A partir del Esquema 6.6 se puede derivar la siguiente ecuación de velocidad observada:

$$k_{obs} = \frac{k_w + k_{CB7}K_{CB7}[CB7]}{1 + K_{CB7}[CB7]} \quad 6.3$$

El ajuste de la ecuación 6.3 a los resultados cinéticos muestra que se verifica la desigualdad $k_w \gg k_{CB7}K_{CB7}[CB7]$ de tal modo que la ecuación 6.3 se puede simplificar y reescribir como:

$$\frac{1}{k_{obs}} = \frac{1}{k_w} + \frac{K_{CB7}}{k_w}[CB7] \quad 6.4$$

La Figura 6.3, muestra el buen cumplimiento de la dependencia lineal predicha por la ecuación 6.4. A partir del cociente entre la pendiente y la ordenada de la dependencia lineal se puede obtener el valor de la constante de complejación del 4-NO₂ por el CB7, $K_{CB7} = 1.7 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, asimismo se puede calcular un valor máximo para la constante de velocidad de solvólisis en el interior de la cavidad del CB7, $k_{CB7} = 7.2 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ (Tabla 6.1). Es importante destacar que la constante de velocidad de solvólisis en el interior de la cavidad del CB7 es aproximadamente 100 veces menor que en agua. Esta diferencia de reactividad se debe atribuir a la menor solvatación del estado de transición en el interior de la cavidad del CB7, en comparación con el agua. Los estudios existentes en la bibliografía muestran que el CB7 posee una baja polarizabilidad dentro de la cavidad ($P = 0.12$)¹⁵, incluso menor que la polarizabilidad de la β -CD ($P = 0.20$) y del *p*-sulfonatocalix[4]areno ($P = 0.25$). La Tabla 6.1 muestra los valores de las constantes de velocidad en agua, en la cavidad de la DM- β -CD, en la cavidad del CB7, así como las constantes de equilibrio de formación de los correspondientes complejos de inclusión.

¹⁵ a) C. Marquez, W. M. Nau, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4387-4390, b) A. L. Koner, W. M. Nau, *Supramol. Chem.* **2007**, *19*, 55-66

Tabla 6.1: Valores de las constantes de equilibrio entre los cloruros de benzoilo y CB7 y DM- β -CD, así como las constantes de velocidad en agua y dentro de las cavidades, CB7 y DM- β -CD. Los datos de DM- β -CD se retiraron de la literatura.¹³

Substrato	k_w (s ⁻¹)	$K_{DM-\beta-CD}$ (M ⁻¹)	$k_{DM-\beta-CD}$ (s ⁻¹)	K_{CB7} (M ⁻¹)	k_{CB7} (s ⁻¹)
4-NO ₂	$(8.2 \pm 0.3) \times 10^{-2}$	30 \pm 3	0.90 \pm 0.04	$(1.7 \pm 0.2) \times 10^3$	$\leq 7.19 \times 10^{-4}$
3-NO ₂	$(3.8 \pm 0.2) \times 10^{-2}$	5 \pm 2	0.29 \pm 0.05	$(4.3 \pm 0.6) \times 10^2$	$(1.2 \pm 0.1) \times 10^{-2}$
4-CF ₃	$(3.5 \pm 0.1) \times 10^{-2}$	$(6.1 \pm 1) \times 10^2$	$(4.1 \pm 0.1) \times 10^{-2}$	68 \pm 10	$\leq 7.67 \times 10^{-3}$
3-Cl	0.47 \pm 0.02	$(3.5 \pm 0.3) \times 10^2$	$(1.3 \pm 0.1) \times 10^{-2}$	$(2.5 \pm 0.2) \times 10^3$	$(3.4 \pm 0.4) \times 10^{-2}$
4-Cl	0.19 \pm 0.01	$(4.4 \pm 0.1) \times 10^2$	$(4.8 \pm 0.2) \times 10^{-2}$	$(1.5 \pm 0.2) \times 10^3$	0.71 \pm 0.08
3-CH ₃ O	0.59 \pm 0.02	$(1.12 \pm 0.03) \times 10^3$	$(1.4 \pm 0.2) \times 10^{-3}$	$(4.8 \pm 0.8) \times 10^2$	0.83 \pm 0.07
4-H	1.14 \pm 0.05	$(4.7 \pm 0.3) \times 10^2$	$(3 \pm 1) \times 10^{-3}$	$(6.8 \pm 0.5) \times 10^2$	0.14 \pm 0.03
3-CH ₃	2.51 \pm 0.07	$(8.1 \pm 0.6) \times 10^2$	$(6 \pm 2) \times 10^{-3}$	$(4 \pm 1) \times 10^3$	3.3 \pm 0.6
4-CH ₃	6.3 \pm 0.2	$(1.05 \pm 0.03) \times 10^3$	$(3 \pm 1) \times 10^{-2}$	$(1.25 \pm 0.15) \times 10^3$	19 \pm 2
4-CH ₃ O	46 \pm 1	$(7.3 \pm 0.4) \times 10^2$	0.37 \pm 0.09	$(3.26 \pm 0.40) \times 10^2$	$(2.5 \pm 0.3) \times 10^{-2}$

La constante de asociación del 4-NO₂ con el CB7, $K_{CB7} = 1.7 \times 10^3$ M⁻¹, es aproximadamente 50 veces mayor que con la DM- β -CD, $K_{DM-\beta-CD} = 30$. En general para el mismo sustrato, las constantes de equilibrio que se obtienen con cucurbiturilos son mayores que las que se obtienen con ciclodextrinas, esto es consecuencia de la menor polaridad de la cavidad.¹⁶ Este resultado es consistente con que la constante de velocidad de solvólisis en la cavidad del CB7 sea al menos 10³ veces menor que en la cavidad de la DM- β -CD.

A partir del estudio anterior, solvólisis del 1-bromoadamantano, hemos concluido que la constante de velocidad de solvólisis dentro de la cavidad del CB7 es próxima a la observada para medios acuosos con 60% de etanol o 70% de metanol. Sin embargo, los resultados obtenidos para 4-NO₂, $k_{CB7} < 7.2 \times 10^{-4}$ s⁻¹, son 100 – 200 veces menores que los obtenidos en 60% de etanol, $k_{obs} = 6.9 \times 10^{-2}$ s⁻¹, y en 70% de metanol, $k_{obs} = 0.153$ s⁻¹.¹⁷ Los efectos del disolvente en la solvólisis del 4-NO₂ en mezclas alcoholes:agua, son principalmente debido a cambios en la nucleofilicidad del disolvente. Esto significa que la nucleofilicidad del agua dentro del CB7 debe ser mucho menor que en mezclas alcoholes:agua.

A efectos comparativos la Figura 6.4 muestra la influencia de la DM- β -CD sobre la constante de velocidad de solvólisis del 4-NO₂.¹³

¹⁶ I. W. Wyman, D. H. Macartney, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1796-1801

¹⁷ T. W. Bentley, R. O. Jones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 2351-2359

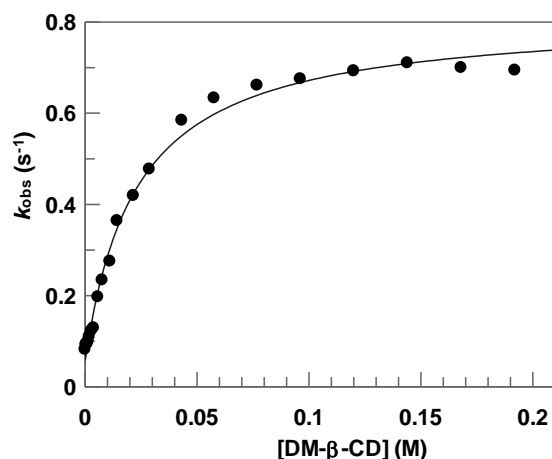
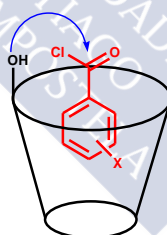


Figura 6.4: Influencia de la concentración de la DM-β-CD en la solvólisis 4-NO₂ a 25°C. Datos retirados de la literatura.¹³

Se observa un claro efecto catalítico ejercido por la DM-β-CD sobre la solvólisis del 4-NO₂ donde la constante de velocidad observada aumenta aproximadamente 10 veces como consecuencia de la inclusión del 4-NO₂ en la cavidad de la DM-β-CD. La influencia de DM-β-CD sobre k_{obs} es resultado de la reacción entre el cloruro de benzoilo y los grupos hidroxilo de la ciclodextrina.^{18,19} Los resultados cinéticos para la solvólisis del 4-NO₂, Figura 6.4, indican que la reacción por una vía de reacción "intramolecular" que transcurre en el proceso de inclusión con la CD, Esquema 6.7.



Esquema 6.7

La solvólisis del 4-CF₃ muestra un comportamiento similar al de la Figura 6.3 donde se aplica la aproximación de la ecuación 6.4, obteniéndose un valor máximo

¹⁸ a) A. R. Khan, P. Forgo, K. J. Stine, V. T. D'Souza, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1977-1996; b) C. J. Easton, S. F. Lincoln, *Modified Cyclodextrins*; Imperial College Press: London, UK, 1999; c) W. Saenger, C. Niemann, R. Herbst, W. Hinrichs, T. Steiner, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 809-817; d) W. Saenger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1787-1802

¹⁹ a) R. I. Gelb, L. M. Schwartz, J. J. Bradshaw, D. A. Laufer, *Bioorg. Chem.* **1980**, *9*, 299-304; b) R. I. Gelb, L. M. Schwartz, D. A. Laufer, *Bioorg. Chem.* **1982**, *11*, 274-280

para la constante de velocidad en la cavidad del CB7 que es al menos 5 veces menor que la correspondiente a la cavidad de la DM- β -CD (Tabla 6.1). El comportamiento experimental obtenido para otras reacciones de solvólisis con grupos electroattractores, 3-NO₂, 3-Cl y 4-H también muestra un claro efecto inhibitor de la reacción ejercido por el CB7. En estos casos no se verifica la desigualdad, $k_w \gg k_{CB7}K_{CB7}[CB7]$, mostrada en la ecuación 6.4 y los resultados experimentales deben ser ajustados a la ecuación 6.3. Los valores de las constantes de velocidad obtenidas en la cavidad del CB7 así como las constantes de equilibrio entre el CB7 y los cloruros de benzoilo substituidos se encuentran listados en la Tabla 6.1. En el caso del 3-NO₂, la constante de velocidad de solvólisis en el interior del CB7 es aproximadamente 20 veces menor que en la DM- β -CD, mientras que para 3-Cl y 4-H la velocidad de solvólisis en la cavidad del CB7 es mayor que en la DM- β -CD. La diferente sensibilidad que presentan 4-NO₂, 3-NO₂, 4-CF₃, 3-Cl y 4-H entre la cavidad del CB7 y la DM- β -CD está estrechamente relacionada con el mecanismo por el que transcurre la reacción, como se verá más adelante.

6.3.2.2 Efecto catalítico del CB7 en la solvólisis de cloruros de benzoilo

Como ejemplo del comportamiento correspondiente a la solvólisis de cloruros de benzoilo substituidos con grupos electrodonadores, podemos considerar el 4-OCH₃. La Figura 6.5 muestra el comportamiento experimental observado en presencia de CB7. Contrariamente al comportamiento observado en la solvólisis del 4-NO₂ (Figura 6.2), la constante de velocidad observada muestra un claro efecto catalítico ejercido por la el CB7. El mismo comportamiento ha sido observado para 4-CH₃, 3-CH₃, 3-OCH₃ y 4-Cl.

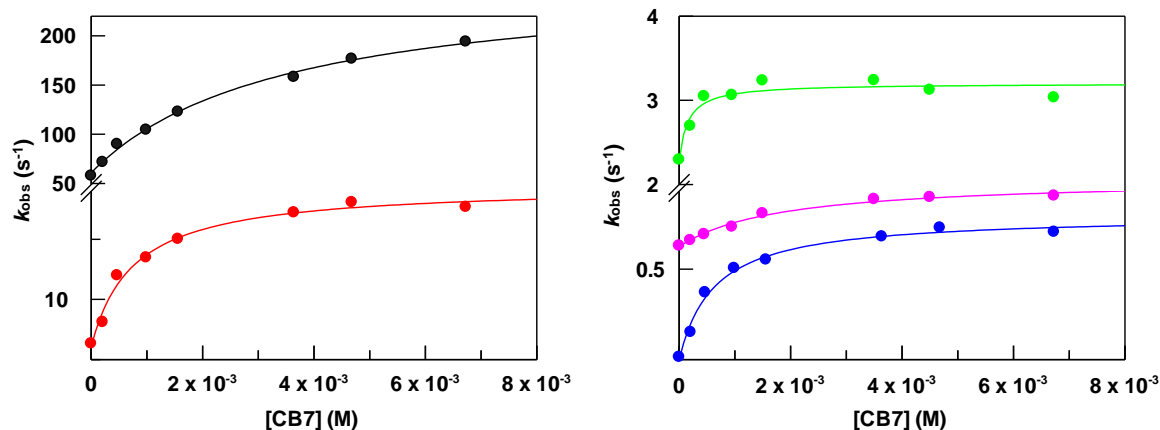


Figura 6.5: Influencia de la concentración de CB7 en la constante de velocidad observada para la solvólisis del 4-OCH₃ (●), 4-CH₃ (●), 3-CH₃ (●), 3-OCH₃ (●) y 4-Cl (●) a 25°C.

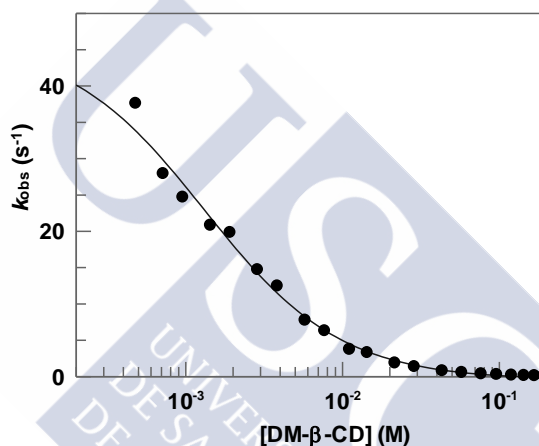


Figura 6.6: Influencia de la concentración de DM- β -CD en la constante de velocidad observada para la solvólisis del 4-OCH₃ a 25°C. Los datos correspondientes a la DM- β -CD, se retiraron de la literatura.¹³

Estos resultados experimentales son inesperados si los comparamos con los obtenidos en la solvólisis del 1-bromoadamantano en presencia de CB7 (Figura 6.1-izquierda). Según los resultados de la Figura 6.1-izquierda, la solvólisis del 1-bromoadamantano dentro de la cavidad del CB7 ($k_{CB7} = (7.1 \pm 0.2) \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$), es similar a la observada para mezclas de 60% de etanol o 70% de metanol. Sin embargo, la constante de velocidad dentro de la cavidad del CB7 para el 4-OCH₃ es aproximadamente $k_{CB7} \approx 200 \text{ s}^{-1}$. Este valor es 10^3 veces mayor que el obtenido en mezclas de 60% de etanol, $k_{obs} = 0.19 \text{ s}^{-1}$, y en 70% de metanol, $k_{obs} = 0.32 \text{ s}^{-1}$.²⁰ Como se mostrará más adelante, la ausencia de correlación entre la solvólisis del 1-bromoadamantano y la del 4-OCH₃, se explica como consecuencia de la asistencia nucleofílica del disolvente en la solvólisis de los cloruros de benzoilo.

²⁰ T. W. Bentley, I. S. Koo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 1385-1393

Como se puede observar en la Figura 6.5 para el caso del 4-OCH₃, k_{obs} aumenta un 300% en presencia de una concentración 6mM de CB7. Este comportamiento contrasta con el observado para la solvólisis del 4-OCH₃ en presencia de DM-β-CD (Figura 6.6) donde la constante de velocidad observada disminuye aproximadamente 450 veces al aumentar la concentración de DM-β-CD hasta 0.15M.

El efecto inhibitor ejercido por la DM-β-CD sobre la reacción de solvólisis del 4-OCH₃, tal como se ha observado con 4-CH₃, 3-CH₃, 3-OCH₃ y 4-Cl, puede ser explicado en base a la formación de un complejo de inclusión el cloruro de benzoilo y la ciclodextrina. La posibilidad de una reacción entre el cloruro de benzoilo y los grupos hidroxilo de la DM-β-CD se puede descartar, dado que en estos casos el proceso de solvólisis transcurre fundamentalmente a través de un mecanismo disociativo. Por lo tanto, en este caso el paso determinante de la reacción del complejo de inclusión debería ser la expulsión del grupo saliente de dentro de la cavidad de la ciclodextrina. La constante de velocidad de solvólisis dentro de la cavidad de la ciclodextrina es menor que en agua debido a la menor polaridad de la cavidad.²¹

Dado que la polaridad del interior de la cavidad del CB7 es menor que la de la DM-β-CD sería esperable encontrar un efecto inhibitor mayor que el mostrado en la Figura 6.5. Sin embargo, los resultados experimentales ponen de manifiesto un claro efecto catalítico. Este comportamiento es opuesto a lo esperado para reacciones que transcurren por un mecanismo disociativo, S_N1, en el interior de cavidades hidrofóbicas debido a la escasa capacidad que éstas tienen para solvatar el grupo saliente. Este resultado puede ser una consecuencia de que el mecanismo de reacción no sea S_N1 "puro". De hecho, la representación del logaritmo de las constantes de velocidad de la solvólisis para cloruros de benzoilo substituidos *versus* Winstein-Grunwal Y_{Cl} , muestra una considerable dispersión, incluso para

²¹ a) Y. Matsui, K. Mochida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 2808-2814; b) D. Hallen, A. Schoen, I. Shehatta, I. Wadsoe, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1992**, *88*, 2859-2863; c) W. Saenger, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1980**, *92*, 344-362; d) I. Sanemasa, T. Osajima, T. Deguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 2814-2819; e) R. L. VanEtten, J. F. Sebastian, G. A. Clowes, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3242-3253; f) B. Uno, N. Kaida, T. Kawakita, K. Kano, T. Kubota, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3753-3759; g) K. A. Connors, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1325-1357

disolventes con alto poder ionizante.²² La dispersión de estos datos, es compatible con las tendencias esperadas para reacciones de solvólisis del tipo S_N2-S_N1 en una amplia gama de disolventes próticos.²³ Bentley *et al.*^{22a} utilizaron Y_{Cl} como modelo de reactividad de reacciones S_N1 , concluyendo que la reacción de solvólisis de cloruros de benzoilo no transcurre a través de un mecanismo S_N1 "puro". Muchas solvólisis de cloruros de benzoilo presentan una débil asistencia nucleofila del disolvente (S_N2), alzándose aproximadamente el mismo grado que en solvólisis de cloruros de *tert*-butilo. La alta reactividad de los cloruros de benzoilo en agua y en otros disolventes con elevado poder ionizante se puede explicar por la estabilización del catión benzoilo, es decir, en un mecanismo S_N1 o S_N2 que transcurre a través de un estado de transición con elevado carácter catiónico.

Cuando la solvólisis del 4-OCH₃ se estudia en una mezcla 70% metanol:agua, cuyo valor de Y_{Cl} es similar al obtenido en la cavidad del CB7, se obtiene una constante de velocidad observada, $k_{obs} = 0.316 \text{ s}^{-1}$. Esto significa que la velocidad de solvólisis del 4-OCH₃ en la cavidad del CB7 debería ser aproximadamente 150 veces menor que el valor obtenido en agua, si se considera únicamente la asistencia electrófila del disolvente. Por el contrario, el comportamiento experimental de la Figura 6.5, muestra que la constante de velocidad no disminuye al aumentar la concentración de CB7, sino que aumenta aproximadamente 4 veces. Este resultado indica que la interacción electrostática en el interior del CB7 supone un aumento de al menos 600 veces en la constante de velocidad de solvólisis del 4-OCH₃. La interacción electrostática entre la carga positiva desarrollada sobre el grupo carbonilo del cloruro de benzoilo y la cavidad de una ciclodextrina no es posible y, de hecho, las ciclodextrinas pueden formar complejos de inclusión con aniones inorgánicos (generalmente con constantes de equilibrio del orden de $1M^{-1}$).²⁴ De este modo se puede justificar que la constante de velocidad en el interior de la cavidad de la DM- β -CD sea, $k_{DM-\beta-CD} = 0.37 \text{ s}^{-1}$, es decir, aproximadamente 130 veces menor que en agua, pero similar a mezclas de 70% metanol:agua. Este resultado

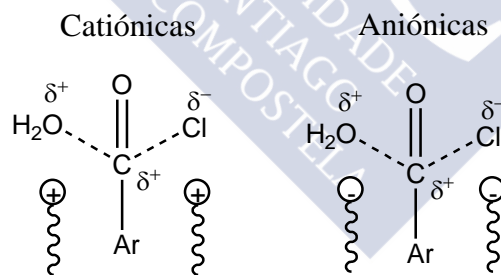
²² a) T. W. Bentley, G. E. Carter, H. C. Harris, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1985**, 983-990; b) T. W. Bentley, G. E. Carter, H. C. Harris, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 387-389

²³ a) C. G. Swain, R. B. Mosely, D. E. Bown, *J. Am. Soc. Chem.* **1955**, *77*, 3731-3737; b) T. W. Bentley, C. T. Bowen, D. H. Morten, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5466-5475; c) P. E. Peterson, D. W. Vidrine, F. J. Waller, P. M. Henrichs, S. Magaha, B. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7968-7976; d) D. N. Kevil, G. M. L. Lin, *J. Am. Soc. Chem.* **1979**, *101*, 3916-3919; e) A. H. Fainberg, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1597-1602

²⁴ K. Mochida, A. Kagita, Y. Matsui, Y. Date, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3703-3707

muestra que en ausencia de la interacción electrostática entre la cavidad del CB7 y la carga parcial positiva sobre el grupo carbonilo en el estado de transición de la solvólisis del 4-OCH₃ el efecto ejercido por el CB7 y la DM-β-CD sería cualitativamente similar.

La necesidad de solvatación nucleófila de la carga positiva que se desarrolla en el grupo carbonilo durante el proceso de solvólisis de cloruros de benzoilo, también se ha puesto de manifiesto al estudiar su reacción en presencia de agregados micelares.²⁵ La hidrólisis de la mayoría de los derivados de acilo, incluyendo anhídridos carboxílicos y diarilcarbonatos, es inhibida en presencia de micelas, a excepción de algunos derivados NO₂²⁶, sin embargo son más rápidas en micelas catiónicas que aniónicas. El patrón es similar para la hidrólisis de cloruros de benzoilo sustituidos en que $k_+/k_- > 1$ (k_+ es la constante de velocidad en micelas catiónicas y k_- la constante de velocidad en micelas aniónicas) para los derivados NO₂, pero es < 1 para derivados de CH₃ y CH₃O ($k_+/k_- = 18.4; 3.6; 0.27; 0.038$ y < 0.03 para 4-NO₂, 4-Cl, 4-Br, 4-H, 4-CH₃ y 3-OCH₃, respectivamente).^{26a} Interacciones del estado de transición para la solvólisis de cloruros de benzoilo con los grupos cabeza de las micelas se ilustran en el Esquema 6.8. El estado de transición se escribe como la frontera de un mecanismo concertado S_N1-S_N2, con un centro acilo catiónico.



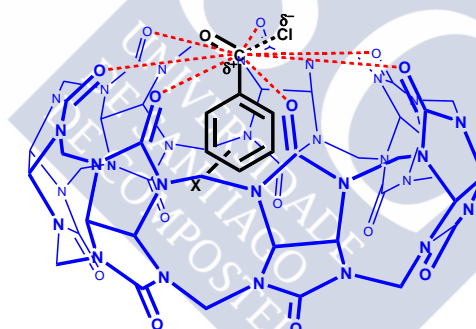
Esquema 6.8

La implicación de la solvatación nucleófila del estado de transición en la solvólisis de cloruros de benzoilo debe ser la razón que explica el efecto catalítico

²⁵ S. Tascioglu, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11113-11152

²⁶ a) C. A. Bunton, N. D. Gillitt, M. M. Mhala, J. R. Moffatt, A. K. Yatsimirsky, *Langmuir*, **2000**, *16*, 8595-8603; b) C. A. Bunton, M. M. Mhala, J. R. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4921-4924; c) N. J. Buurma, A. M. Herranz, J. B. F. N. Engberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 113-119; d) S. Possidonio, F. Siviero, O. A. El Seoud, *J. Phys. Org. Chem.*, **1999**, *12*, 325-332; e) S. Possidonio, O. A. El Seoud, *J. Mol. Liq.*, **1999**, *80*, 231-251; f) H. Al-Lohedan, C. A. Bunton, M. M. Mhala, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 6654-6660; g) C. A. Bunton, S. Ljunggren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 355-361; h) L. Brinchi, P. Di Profio, F. Micheli, R. Germani, G. Savelli, C. A. Bunton, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 1115-1120

ejercido por el CB7 sobre la hidrólisis del 4-OCH₃ y la diferencia de comportamiento entre CB7 y DM-β-CD. Los efectos electrostáticos pueden desempeñar un papel crucial en los procesos de reconocimiento molecular, tanto en disolución acuosa como orgánica.²⁷ El potencial electrostático en los portales y dentro de la cavidad del CB7 es significativamente más negativo que el de la β-CD. La diferencia en el potencial electrostático conduce a importantes consecuencias en el reconocimiento molecular, el CB7 presenta una marcada preferencia para interactuar con substratos catiónicos, mientras que la β-CD prefiere substratos neutros o aniónicos.²⁸ El reconocimiento del estado de transición disociativo por el CB7, puede explicar el efecto catalítico observado como consecuencia de la interacción electrostática entre el carbocatión generado en el estado de transición y los grupos carbonilo del CB7 presentes a la entrada de los portales (Esquema 6.9). La ausencia de esta interacción en el caso de la DM-β-CD permite explicar la diferencia de comportamiento mostrada en la Figura 6.5 y el menor valor de $k_{\text{DM-}\beta\text{-CD}}$ con respecto a la constante de velocidad en agua, k_w .



Esquema 6.9

²⁷ B. Honig, A. Nicholls, *Science* **1995**, 268, 1144-1149

²⁸ a) J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4844-4870; b) J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H. -J. Kim, K. Kim, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 621-630

6.3.2.3 Mecanismo de solvólisis de cloruros de benzoilo en presencia de CB7

La Figura 6.7-izquierda muestra la representación de Hammett para los resultados obtenidos en el estudio de la solvólisis de cloruros de benzoilo en agua. Tal como podemos observar, existen dos pendientes muy distintas: una negativa ($\rho^+ = -2.6 \pm 0.3$) y otra positiva ($\rho^+ = 1.4 \pm 0.5$). La primera corresponde a substratos con grupos electrodonadores en los que la solvólisis transcurre a través de un mecanismo disociativo, mientras que el comportamiento exhibido por los cloruros de benzoilo con grupos electroattractores es consistente con un mecanismo asociativo.

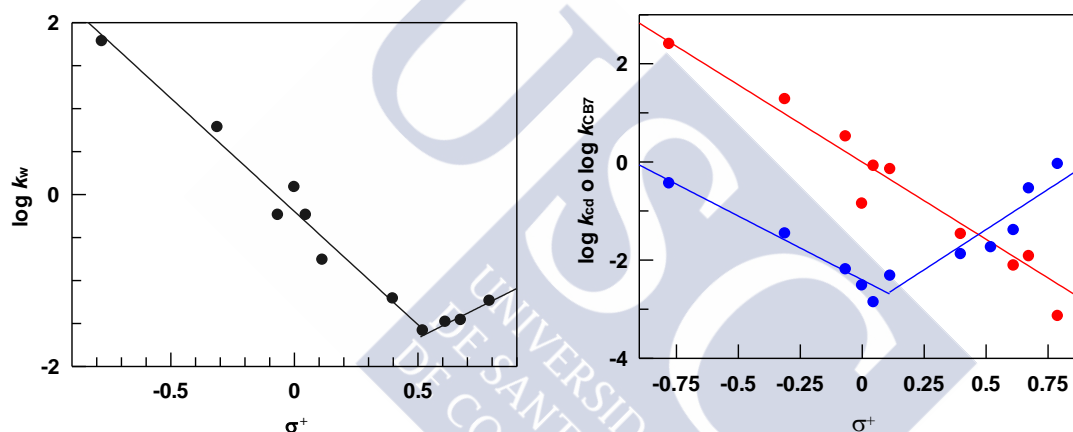


Figura 6.7: Correlación de Hammett para la solvólisis de cloruros de benzoilo sustituidos en agua (●, izquierda) y dentro de la cavidad del DM- β -CD (●, derecha) o dentro de la cavidad del CB7 (●, derecha) a 25°C.

La Figura 6.7-derecha muestra una correlación similar cuando la reacción tiene lugar en el interior de la cavidad DM- β -CD (puntos azules). En este caso las pendientes observadas, ($\rho^+ = -2.6 \pm 0.2$) y ($\rho^+ = 3.3 \pm 0.5$), muestran que el mecanismo asociativo está favorecido frente al disociativo. En presencia de DM- β -CD el cambio de mecanismo se observa para el cloruro de benzoilo, 4-H, mientras que en agua el cambio de mecanismo se observa con sustituyentes electroattractores, 3-CF₃. La baja capacidad de la cavidad de la DM- β -CD para participar en la solvatación electrófila del grupo saliente provoca una disminución de la vía de reacción disociativa. Asimismo, la participación del grupo hidroxilo C(6) de la DM- β -CD como nucleófilo favorecen el mecanismo asociativo.

Cuando la reacción transcurre en la cavidad del CB7 se observa una única correlación de Hammett (Figura 6.7-derecha, puntos rojos) con pendiente ($\rho^+ = -3.1 \pm 0.3$). El resultado neto es que los cloruros de benzoilo reaccionan a través de un mecanismo de disociativo dentro de la cavidad del CB7. Esta correlación es igual a la obtenida en mezclas de 97% de trifluoroetanol²⁹ ($\rho^+ = -3.1$) y sugeriría la existencia de un mecanismo puramente disociativo (S_N1). Sin embargo, los resultados de la Figura 6.7-derecha nos muestran que la reacción debe presentar una asistencia nucleófila importante. Los resultados obtenidos para cloruros de benzoilo con grupos electrodonadores muestran que la constante de velocidad en la cavidad del CB7 es al menos 10^2 veces mayor que en la cavidad de la DM- β -CD. Sin embargo, los resultados obtenidos al estudiar la solvólisis del 1-bromoadamantano muestran que la capacidad de solvatación electrófila de la cavidad del CB7 y β -CD son similares y, por tanto, también lo deben ser los de Y_{Br} . El hecho de que la reactividad no se pueda correlacionar únicamente con el poder ionizante del disolvente, es un claro indicativo de que la solvólisis de los cloruros de benzoilo substituidos en la cavidad del CB7 está afectada por la asistencia nucleófila. En este caso concreto, la asistencia nucleófila viene dada a través de la interacción electrostática entre el interior de la cavidad del CB7 y el estado de transición de la reacción de solvólisis.

6.4 Conclusión

Los resultados obtenidos en el estudio de las reacciones de solvólisis en presencia de CB7 y β -CD o DM- β -CD se pueden explicar en base a las distintas propiedades de sus cavidades. Reacciones puramente S_N1 , 1-bromoadamantano, son inhibidas tanto por CB7 como por β -CD. En ambos casos, la capacidad para solvatar el grupo saliente, Br^- , es similar a la obtenida en mezclas de 70% metanol:agua.

Sin embargo, se han observado comportamientos muy distintos en la solvólisis de cloruros de benzoilo substituidos. Para cloruros de benzoilo con grupos electrodonadores, la reacción de solvólisis es catalizada en presencia de CB7 y es inhibida con DM- β -CD. Este comportamiento es consecuencia de baja capacidad de ambas cavidades para solvatar el grupo saliente, Cl^- , sin embargo dentro de la

²⁹ T. W. Bentley, H. C. Harris, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 619-624

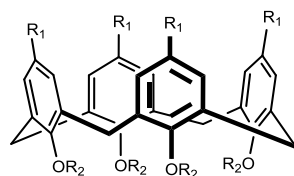
cavidad del CB7 la interacción entre el potencial electrostático del portal de la cavidad y el catión acilio generado en el estado de transición provoca una disminución de la barrera de energía de la reacción. Las diferencias experimentales para los cloruros de benzoilo con grupos electroattractores en presencia de CB7 o de DM- β -CD, se pueden explicar como consecuencia de la participación de los grupos hidroxilo de la DM- β -CD en la reacción.



7 Interacción entre el Cucurbit[7]urilo y Calix[4]areno anfílico catiónico

7.1 Introducción

Los calix[n]arenos¹ son moléculas macrocíclicas formadas por n unidades fenólicas unidas por puentes de metileno en posición *orto* (Esquema 7.1). Los calixarenos pueden ser fácilmente modificados, tanto en el portal inferior como en el superior, con una gran variedad de grupos funcionales, a través de estrategias de síntesis relativamente sencillas. Debido a esto, se han diseñado y caracterizado una amplia gama de derivados, sintetizados a partir de calixarenos “nativos”, con propiedades específicas para reconocer selectivamente determinadas moléculas o iones.



Esquema 7.1

¹ Z. Asfari, V. Bohmer, J. Harrowfield, J. Vicens, *Calixarenes 2001*, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands 2001

El grupo de Shinkai² fue pionero en el diseño y síntesis de calixarenos anfifílicos. Los calixarenos anfifílicos son surfactantes con una posición de reconocimiento molecular. Son capaces de autoasociarse para formar micelas o vesículas, que estarán provistas de cavidades para formar complejos de inclusión con moléculas o iones. Estudios de autoensamblaje, demostraron que la naturaleza del grupo cabeza del calixareno anfifílico es un parámetro clave en la formación de vesículas o micelas en disolución acuosa.³

Tal como vimos en los capítulos anteriores, el CB7 posee una alta afinidad por compuestos catiónicos y la formación de complejos *host:guest* está controlada esencialmente por interacciones electrostáticas. La presencia de CB7 en una disolución que contiene micelas origina la existencia de nuevos equilibrios de complejación, bien con el surfactante o con los contraiones. De modo general esta nueva interacción desplaza el equilibrio de agregación hacia los monómeros libres. Esto significa que el CB7 cambia la concentración micelar crítica (cmc) a valores más altos y, por tanto, se puede utilizar para alterar la formación de agregados coloidales.

La conocida capacidad del CB7 para formar complejos *host:guest* con moléculas catiónicas, sugería que los calixarenos catiónicos anfifílicos deberían actuar como *guests* en presencia de CB7. De hecho, la formación de complejos entre CB_n y otras macromoléculas, habitualmente utilizadas como *hosts*, ya se encuentra recogida en la bibliografía^{4,5}. Isaacs *et al.*⁶ detectaron la inclusión de un calix[4]areno catiónico en el interior de la cavidad del CB10. Calix[4]arenos aniónicos, *p*-sulfonatocalix[4]areno (SC4), interaccionan con el CB6 originando una estructura de complejos supramoleculares (Esquema 7.2) a través de interacciones hidrofílicas-hidrofílicas (portal del CB6 y unidades fenólicas del SC4) y interacciones hidrofóbicas-hidrofóbicas (unidades glicolorilo del CB6 y grupos fenil del SC4).⁷

² a) S. Shinkai, S. Mori, T. Tsubaki, T. Sone, O. Manabe, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5315-5318; b) S. Shinkai, S. Mori, H. Kocishi, T. Tsubaki, O. Manabe, *J. Am. Soc. Chem.* **1986**, *108*, 2409-2416

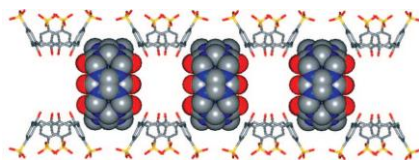
³ a) M. Strobel, K. Kita-Tokarczyk, A. Taubert, C. Vebert, P. A. Heiney, M. Chami, W. Meier, *Adv. Funct. Mater.* **2006**, *16*, 252-259; b) M. Lee, S.-J. Lee, L.-H. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12724-12725

⁴ S.-Y. Kim, I.-S. Jung, E. Lee, J. Kim, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2119-2121

⁵ S. Liu, A. D. Shukla, S. Gadde, B. D. Wagner, A. E. Kaifer, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2657-2660

⁶ S. Liu, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16798-16799

⁷ R. Lin, L. Long, R. Huang, L. Zheng, *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 791-794



Esquema 7.2

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos en el estudio de las interacciones *host:guest* entre el CB7 y calix[4]arenos catiónicos, substituidos en la portal inferior con cadenas alquílicas de 3 y 6 átomos de carbono.

7.2 Sección Experimental

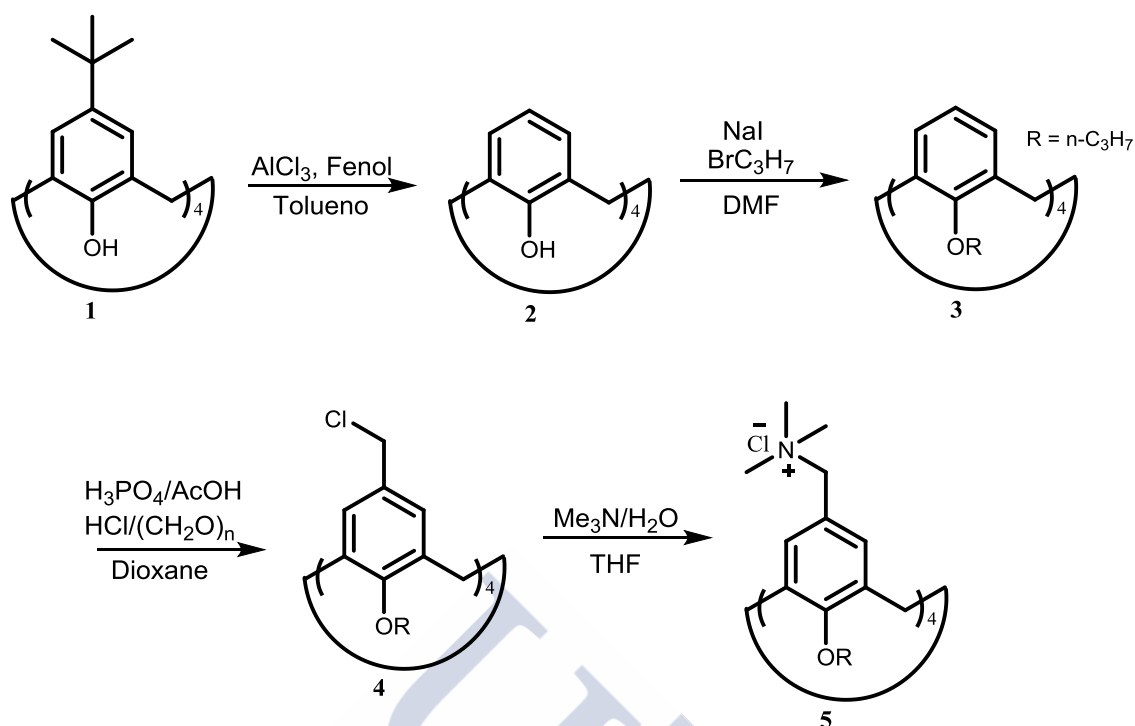
Materiales. Todos los reactivos comerciales fueron adquiridos con la máxima pureza disponible y usados sin posteriores purificaciones. Los macrociclos cucurbit[7]urilo (CB7) y los calix[4]areno catiónicos, fueron sintetizados en el presente estudio. El CB7 se ha sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el capítulo 2. A continuación se presenta una descripción detallada del procedimiento experimental realizado para la síntesis del calix[4]areno catiónico substituido con cadenas alquílicas de 3 átomos de carbono en la portal inferior (TMAC4TP). Para la síntesis del calix[4]areno catiónico con cadenas de 6 (TMAC4TH), se siguió el mismo procedimiento que para el TMAC4TP, con la excepción de que se utilizó el 1-bromohexano en lugar del 1-bromopropano.

Síntesis del 5,11,17,23-Tetrakis(trimetilamonioetil)-25,26,27,28-tetra-*n*-propiloxi calix[4]areno tetracloruro (TMAC4TP)

Para la síntesis del TMAC4TP (**5**) se siguió un método descrito en la literatura (Esquema 7.3)⁸. Excepto en el caso de la síntesis del compuesto **4**, que se siguió una versión modificada.⁹

⁸ M. Strobel, K. Kita-Tokarczyk, A. Taubert, C. Vebert, P. A. Heiney, M. Chami, W. Meier, *Adv. Funct. Mater.* **2006**, *16*, 252-259

⁹ M. H. Düker, R. Gómez, C. M. L. V. Velde, V. A. Azov, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2881-2884



Esquema 7.3

Síntesis y caracterización del compuesto 2. En un balón redondo de 500 ml se disolvió *p-tert*-butilcalix[4]areno (**1**) (10 g, 15.4 mmol) y fenol (8.7 g, 92.4 mmol) en 250 ml de tolueno seco. A la disolución resultante se le añadió AlCl_3 (16.4 g, 123 mmol), se agitó la mezcla de reacción durante 6 h a 60°C bajo atmosfera de argón. Una vez enfriada, se añadió 200 ml de HCl (3%) y se agitó por 30 min. Se separó la fase orgánica de la fase acuosa, se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad resultando un residuo semisólido. Al residuo semisólido se añadió MeOH, formándose un precipitado blanco y se filtró. Se recristalizó de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.20$ (s, 4H), 7.05 (d, $J=7.6$ Hz, 8H), 6.73 (t, $J=7.61$ Hz, 4H), 4.24 (sa, 4H), 3.55 (sa, 4H).

Síntesis y caracterización del compuesto 3. En un balón de 250 ml se colocaron 40 ml de DMF seca y se añadió el compuesto **2** (3.95 g, 9.3 mmol). A la disolución anterior se le adicionó NaH (60 % en aceite mineral, 1.7 g, 41.85 mmol), previamente lavado con hexano seco. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 60°C . Una vez enfriada hasta 30°C , se añadió lentamente 1-bromopropano (3.8 ml, 41.85 mmol) y se agitó durante 12 h a 30°C . La reacción se monitorizó por $^1\text{H NMR}$ y se añadió NaH y una cantidad equivalente de 1-bromopropano cada 24 h hasta la

completa alquilación. Se paró la reacción con la adición de 300 ml de agua y se extrajo el producto con CHCl_3 , se secó y evaporó la fase orgánica. El precipitado blanco se recrystalizó en acetonitrilo. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.58 (m, 12H), 4.45 (d, $J=13.3$ Hz, 4H), 3.85 (t, 7.46 Hz, 8H), 3.15 (d, $J=13.3$ Hz, 4H), 1.93 (m, 8H), 0.99 (t, $J=7.5$ Hz, 12H).

Síntesis y caracterización del compuesto 4. En un balón de 500 ml se disolvió el compuesto 3 (3.47 g, 5.86 mmol) en 100 ml de dioxano. A la disolución resultante se le adicionó paraformaldehído (3.7 g, 123 mmol), ácido fosfórico (42 ml), ácido acético (42 ml), ácido clorhídrico (42 ml) y se agitó durante 16 h a 80°C . Se concentró la mezcla de reacción hasta aproximadamente 30 ml, se añadió 50 ml agua fría y se extrajo con CHCl_3 . Se realizaron varios lavados de la fase orgánica con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seco con Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad, resultando un aceite. A este aceite se le adicionó MeOH formándose un precipitado blanco, que se recrystalizó en acetonitrilo. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.65 (s, 8H), 4.41 (d, $J=13.3$ Hz, 4H), 4.3 (s, 8H), 3.84 (t, $J=7.4$ Hz, 8H), 3.14 (d, $J=13.3$ Hz, 4H), 1.91 (m, 8H), 0.98 (t, $J=7.4$ Hz, 12H).

Síntesis y caracterización del compuesto 5. En un balón de 250 ml se disolvió el compuesto 4 (2.64 g, 3.36 mmol) en 80 ml de THF. A la disolución resultante se le añadió trimetilamina (45% en agua, 22 ml, 140 mmol) y se agitó durante 24 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Se evaporó hasta sequedad, resultando un aceite que precipitó con adición de acetona. Se recrystalizó de metanol/acetona. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ = 6.97 (s, 8H), 4.61 (d, $J=13.4$ Hz, 4H), 4.22 (s, 8H), 4.04 (t, $J=7.5$ Hz, 8H), 3.45 (d, $J=13.5$ Hz, 4H), 2.92 (s, 36H), 2.03 (m, 8H), 1.05 (t, $J=7.4$ Hz, 12H).

Conductividad. La conductividad de las disoluciones de TMAC4TP y TMAC4TH fue determinada con un conductímetro Crison GLP 32. La temperatura se ha mantenido constante con la ayuda de un baño termostático a $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$. El electrodo del conductímetro ha sido sumergido en un vaso con 7 mL de agua MilliQ. El estudio de la variación de la conductividad eléctrica con la concentración, ha sido realizado

mediante adición de volúmenes conocidos de una disolución concentrada de TMAC4TP al vaso que contiene el electrodo.

Valoración calorimétrica isotérmica. Las valoraciones calorimétricas han sido realizadas en un microcalorímetro VP-ITC (MicroCal, Inc.) a 25°C con agitación constante (459 rpm). En un experimento típico, previamente a la toma de las medidas, las disoluciones son desgasificadas en un sistema Thermo Vac (MicroCal, Inc.). La celda de referencia fue enrasada con agua Milli Q. Los experimentos de ITC se realizaron de dos formas distintas, en un caso se colocó la disolución de CB7 (0.25 mM) en la celda de reacción y se añadió gradualmente a través de una jeringa de inyección la disolución de TMAC4TP (5 mM). En el otro caso se colocó en la jeringa una disolución de CB7 (1.4 mM) y en la celda una disolución de TMAC4TP (0.08 mM).

En el caso del TMAC4TH únicamente se realizaron los experimentos de ITC en un sentido, es decir, se colocó en la jeringa una disolución de CB7 (1.4 mM) y en la celda una disolución de TMAC4TH (0.08 mM).

RMN. Tanto los experimentos de ^1H NMR como los experimentos de DOSY fueron realizados en un espectrómetro Varian Inova 400 a una temperatura constante de 25°C. Los espectros de DOSY fueron adquiridos mediante experimentos de eco spin con pulsos de gradientes bipolares. Se aplicaron gradientes rectangulares con 2 ms de duración, variando la potencia de los mismos entre 2.1 a 68.2 G cm⁻¹ en 20 pasos. El tiempo de difusión (Δ) fue optimizado para cada muestra de modo a que la intensidad de las señales disminuyera cerca de 95% para el gradiente máximo. Los datos fueron procesados con el programa MestreC (Mestrelab Research Inc.)

7.3 Resultados y Discusión

Las moléculas que contienen una parte hidrofóbica y otra hidrofílica se designan como anfífilas o surfactantes y cuando se disuelven en agua tienden a agregarse para formar micelas o vesículas.¹⁰ De forma general, los grupos hidrofílicos tienden a localizarse en la parte externa de estos agregados, en contacto directo con el disolvente, mientras que los grupos hidrofóbicos son direccionados hacia el interior del agregado. Estos agregados se forman de manera espontánea, cuando la concentración de surfactante en disolución excede la concentración micelar crítica (cmc). La determinación de la cmc puede ser realizada mediante el seguimiento de una determinada propiedad del sistema, tal como la conductividad, tensión superficial o difusión libre, en función de la concentración de surfactante. Se ha demostrado que, los *p*-sulfonatocalix[*n*]arenos (SC*n*) con cadenas alquílicas en el portal inferior, forman agregados micelares en disolución acuosa.¹¹ Así que es esperable que tanto el TMAC4TP como el TMAC4TH formen agregados micelares.

7.3.1 Determinación de la concentración micelar crítica

Para estudiar la autoagregación de surfactantes iónicos, una de las técnicas más común es la conductividad, a partir de esta técnica se puede determinar directamente el valor de la cmc. Según este método¹², a concentraciones de surfactante inferiores a la cmc, éste se comporta como un simple electrolito, por lo que la conductividad (κ) aumenta de forma lineal con la concentración de surfactante. Por encima de la cmc, la concentración de monómeros de surfactante se mantiene prácticamente constante, por lo que el incremento de surfactante en esta región resulta casi exclusivamente en un incremento de la concentración micelar y de contraiones. En el agregado micelar, las repulsiones entre las cargas de las moléculas de surfactante son apantalladas por la incorporación de contraiones en el agregado, resultando que la carga micelar se encuentre parcialmente neutralizada.

¹⁰ B. Jonsson, B. Lindman, K. Holmberg, B. Kronberg, *Surfactants and Polymers in Aqueous Solution*, John Wiley & Sons: Chichester, U. K. **1998**

¹¹ N. Basílio, L. Garcia-Rio, *ChemPhysChem* **2012**, *13*, 2368–2376

¹² A. Domínguez, A. Fernández, N. González, E. Iglesias, L. Montenegro, *J. Chem. Educ.* **1997**, *74*, 1227-1231

Esto hace que la conductividad de la disolución, por encima de la cmc, se incremente con una pendiente menor que la observada en ausencia de micelas. De este modo, la cmc puede ser determinada a través de la intersección entre dos rectas trazadas a partir de las medidas de conductividad obtenidas para concentraciones por debajo y por encima de la cmc.

En la Figura 7.1, se encuentran representados los datos de conductividad obtenidos con la variación de la concentración del TMAC4TP (cadenas alquílicas de 3 átomos de carbono) y del TMAC4TH (cadenas alquílicas de 6 átomos de carbono).

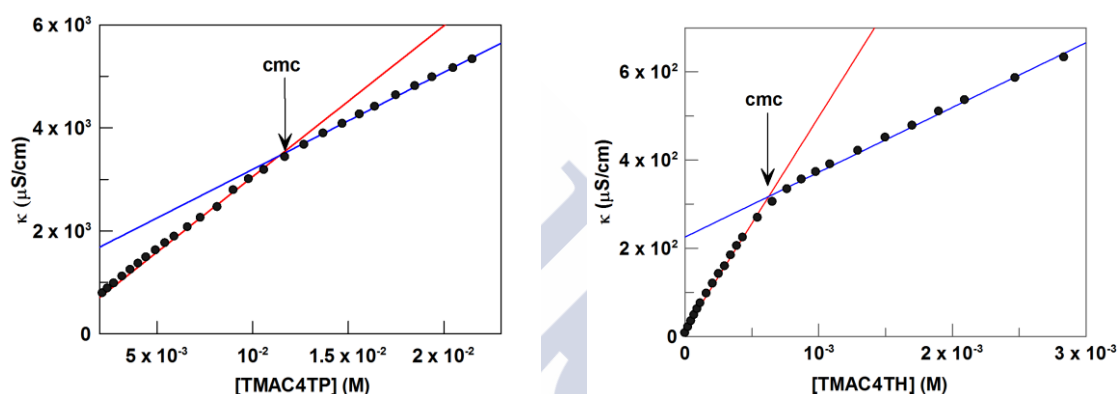


Figura 7.1: Conductividad en función de la concentración de TMAC4TP (izquierda) y de TMAC4TH (derecha) a 25°C.

A partir de la intersección de las dos rectas se determinó el valor de la cmc, ≈ 12 mM y ≈ 0.6 mM para el TMAC4TP y TMAC4TH, respectivamente. El conocimiento del valor de la cmc del TMAC4TP es de suma importancia, dado que todos los experimentos presentados y discutidos en este capítulo se realizaron a concentraciones inferiores a la cmc.

7.3.2 Interacción entre el CB7 y el TMAC4TP

7.3.2.1 Determinación de la estequiometría de los complejos entre el TMAC4TP y el CB7

7.3.2.1.1 Calorimetría isotérmica de titulación (ITC)

La estequiometría de los complejos formados entre el CB7 y TMAC4TP, así como sus constantes de equilibrio se pueden determinar por la calorimetría isotérmica de titulación (ITC). Esta técnica permite obtener directamente los valores de las constantes de equilibrio y los parámetros termodinámicos asociados. Los experimentos de ITC se realizaron de dos formas distintas, en un caso se colocó en la celda una disolución de TMAC4TP y se añadió gradualmente una disolución de CB7, y en el otro caso se añadieron los reactivos de forma opuesta. Los resultados obtenidos se encuentran representados en las Figura 7.2 y Figura 7.3.

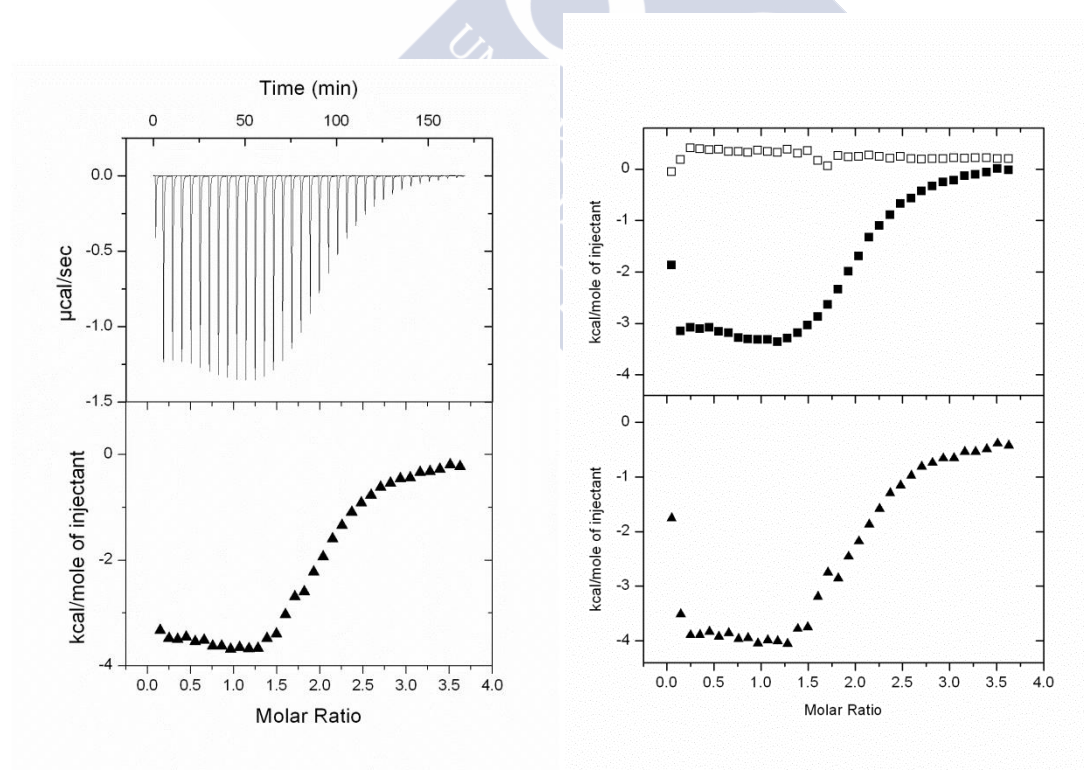


Figura 7.2: Valoración de 1.459 mL de TMAC4TP (0.08 mM) con 268 µL de CB7 (1.4 mM) a 25°C. Izquierda: (arriba) trazas calorimétricas (flujo de calor vs tiempo); (abajo) isotermas de complejación (obtenidas por la integración de las trazas calorimétricas) vs Razón Molar. Derecha: (arriba) reacción de complejación del TMAC4TP con CB7 (■) y calor de dilución del CB7 (□); (abajo) calor neto, obtenido restando el calor de dilución al calor de reacción (▲).

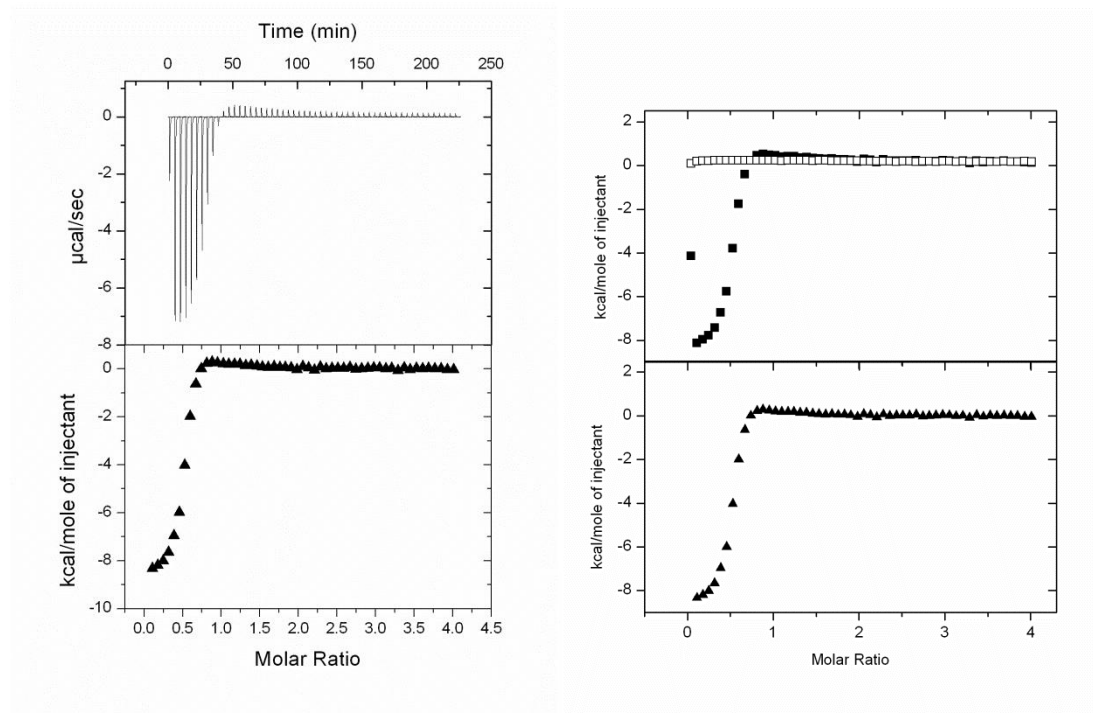


Figura 7.3: Valoración de 1.459 mL de CB7 (0.25 mM) con 267 μ L de TMAC4TP (5 mM) a 25°C. Izquierda: (arriba) trazas calorimétricas (flujo de calor vs tiempo); (abajo) isotermas de complejación (obtenidas por la integración de las trazas calorimétricas) vs Razón Molar. Derecha: (arriba) reacción de complejación del TMAC4TP con CB7 (■) y calor de dilución del TMAC4TP (□); (abajo) calor neto, obtenido restando el calor de dilución al calor de reacción (▲).

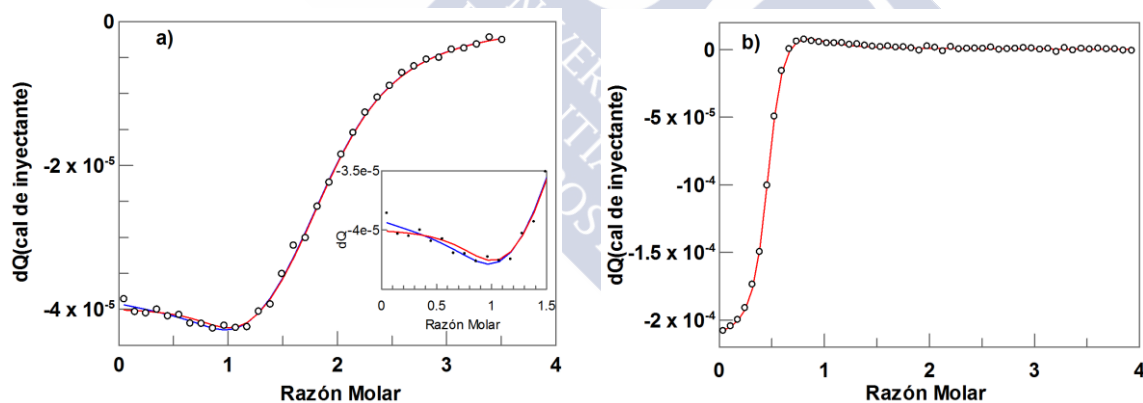
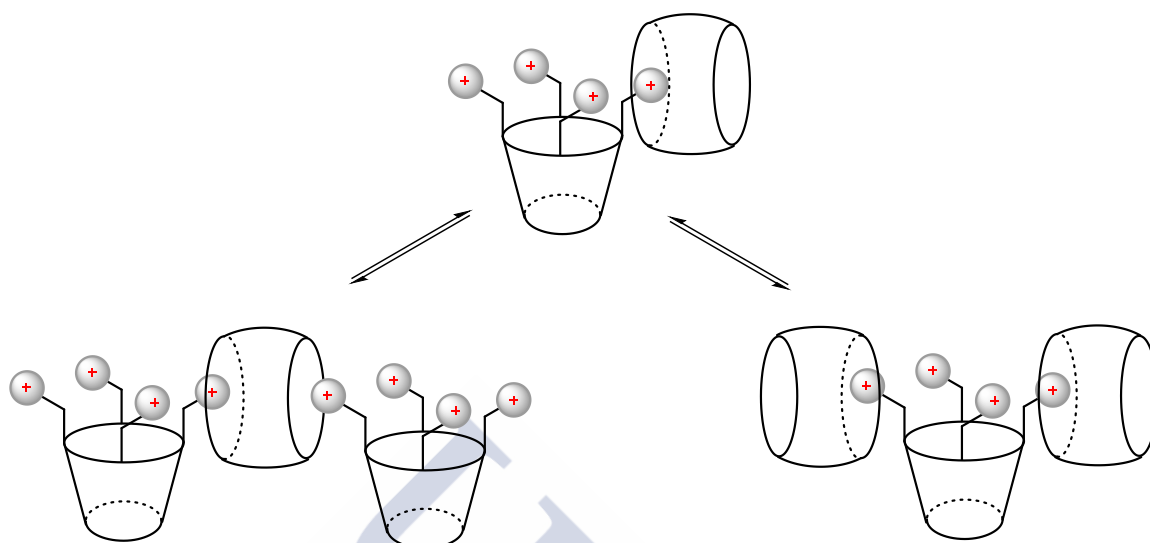


Figura 7.4: **a)** Valoración de 1.459 mL de TMAC4TP (0.08 mM) con 268 μ L de CB7 (1.4 mM) a 25°C. Entalpograma (obtenido a través de la integración del área de los picos calorimétricos) vs Razón molar. **b)** Valoración de 1.459 mL de CB7 (2.5 mM) con 267 μ L de TMAC4TP (0.15 mM) a 25°C. Entalpograma (obtenido a través de la integración del área de los picos calorimétricos) vs Razón molar. Las líneas representan el ajuste de los datos al modelo de formación de 3 (línea azul) y 2 especies (línea roja) entre el CB7 y el TMAC4TP.

Los calores integrados se ajustaron a dos modelos de ecuaciones distintos, facilitados por la empresa AFFINImeter (spin off de la USC) dirigida por el Profesor Angel Piñeiro. Uno de los modelos contempla la formación de 2 especies, complejos del tipo 1:1 y 2:1, mientras que en el otro modelo empleado se contempla la formación de 3 especies, complejos 1:1, 2:1 y 1:2 (Esquema 7.4). En el análisis de

estos datos, hemos asumido que el CB7 se comporta como *host*, mientras que el TMAC4TP como *guest*.



Esquema 7.4

Los datos de los experimentos de ITC, se ajustaron a dos modelos distintos. Inicialmente se ajustaron a un modelo donde se consideraba únicamente la formación de complejos del tipo 1:1 y 2:1 CB7/TMAC4TP (Figura 7.4, línea roja). Seguidamente se probó el ajuste al otro modelo, modelo que prevé la formación de complejos 1:1, 2:1 y 1:2 (Figura 7.4, línea azul). La principal diferencia de comportamiento, la observamos en la Figura 7.4-izquierda, donde el modelo de tres complejos simultáneos reproduce mejor los resultados experimentales. La diferencia entre las dos curvas de la Figura 7.4, radica en que en la titulación de la izquierda cubrimos un rango de condiciones experimentales donde la concentración de calixareno es mucho mayor que la de CB7, de tal modo que se posibilita la detección del complejo 1:2. En los resultados de la Figura 7.4-derecha, apenas se alcanza un exceso de cuatro veces en la concentración de calixareno respecto al de CB7 y, por tanto, el complejo 1:2 tiene un peso muy escaso en la distribución de especies. Estos resultados nos inducen a pensar a partir de la interacción entre el CB7 y el TMAC4TP se forman 3 tipos de complejos 1:1, 2:1 y 1:2. A partir del ajuste de los datos experimentales a los modelos se obtienen las constantes de equilibrio para la formación de las especies contempladas en cada modelo, así como los correspondientes parámetros termodinámicos (Tabla 7.1).

Tabla 7.1: Constantes de equilibrio (K) y parámetros termodinámicos de la interacción del CB7 con el TMAC4TP.

	<i>3 especies</i>			<i>2 especies</i>	
	1:1	2:1	1:2	1:1	2:1
K (M^{-1})	$(3.0 \pm 0.2) \times 10^6$	$(8.8 \pm 0.7) \times 10^4$	630 ± 25	$(2.8 \pm 0.2) \times 10^6$	$(8.8 \pm 0.9) \times 10^4$
ΔH (kJ/mol)	-14.6 ± 0.2	-19.4 ± 0.1	8.7 ± 0.6	-14.5 ± 0.1	-20.6 ± 0.2
$T\Delta S$ (kJ/mol)	22.3 ± 0.5	8.78 ± 0.2	24.7 ± 0.5	22.2 ± 0.2	7.6 ± 0.4

Los resultados obtenidos por ITC sugieren la formación de 3 tipos de complejos. Sin embargo, es deseable obtener más información por otras técnicas, que nos permitan afirmar con exactitud la formación de este tipo de complejos. Para complementar los experimentos de ITC, realizamos medidas de 1H RMN para estudiar la formación de los complejos entre el CB7 y TMAC4TP.

7.3.2.1.2 Método de Job

Uno de los métodos ampliamente empleados en la determinación estequiométrica de complejos *host:guest*, es el método de Job. Se puede construir este experimento para cualquier parámetro medible proporcional a la formación de complejos (absorción, desplazamientos químicos, etc) y se representa frente a las fracciones molares de cada componente de la disolución. En este experimento se mantiene la concentración total, en este caso, de CB7 + TMAC4TP constante y la fracción molar (X) de las dos especies se varía entre 0 y 1. Cuando están presentes en disolución complejos 1:1, se espera que el máximo o el mínimo se centre en la fracción molar 0.5 ($[TMAC4TP]/[CB7]+[TMAC4TP]$), mientras que si están presentes complejos 2:1 debería aparecer a 0.33.

Como se puede observar en la Figura 7.5, resulta particularmente complicado asignar un mínimo, pudiendo decir únicamente que se sitúa entre 0.3 y 0.5. Esto nos indica que existen, al menos, dos tipos de complejos. Debido a las limitaciones de este método en el caso de complejaciones múltiples¹³, hemos buscado otras evidencias experimentales.

¹³ P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305-1323

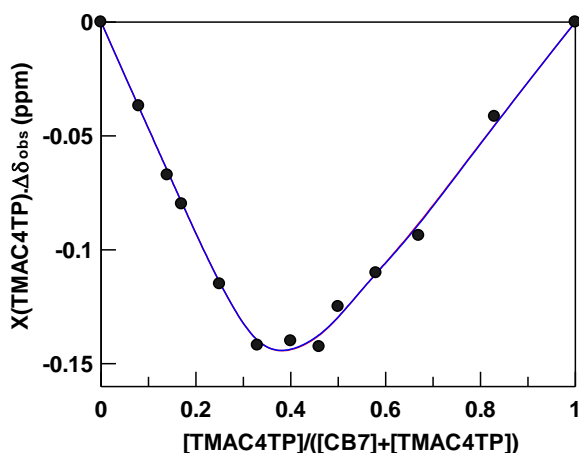


Figura 7.5: Gráfica obtenida a partir del método de Job. Las líneas representan el ajuste de los datos a un modelo de formación de 3 (línea azul) y 2 especies (línea roja, casi imperceptible) entre el CB7 y el TMAC4TP.

Los cambios en los desplazamientos químicos ($\Delta\delta_{\text{obs}} = \Delta\delta_{\text{bound}} - \Delta\delta_{\text{free}}$) al variar la composición del sistema se pueden ajustar a dos modelos distintos. En estos modelos, tal como en los datos de ITC, se consideró la formación de 2 especies (1:1 y 2:1) y de 3 especies (1:1, 2:1 y 1:2) entre el CB7 y el TMAC4TP.

Modelo de formación de complejos 1:1 y 2:1 para simulación de datos RMN

Considerando que los complejos formados entre el CB7 y el TMAC4TP presentan estequiometría 1:1 y 2:1, las constantes de equilibrio establecidas entre el CB7 y el TMAC4TP y los correspondientes balances de materia se expresan como:

$$K_{1:1} = \frac{[1:1]}{[CB7][TMAC4TP]} \quad K_{2:1} = \frac{[2:1]}{[1:1][CB7]} \quad 7.1$$

$$[CB7]_T = [CB7]_f + [1:1] + 2[2:1] \quad 7.2$$

$$[TMAC4TP]_T = [TMAC4TP]_f + [1:1] + [2:1] \quad 7.3$$

La combinación de las ecuaciones de los balances de materia con las ecuaciones de las constantes de equilibrio, permite obtener una ecuación de tercer orden para la determinación de la concentración del CB7 libre (ecuación 7.4) mientras que para la determinación de la concentración de TMAC4TP se obtiene la ecuación 7.8.

$$\alpha[CB7]_f^3 + \beta[CB7]_f^2 + \gamma[CB7]_f + [CB7]_T = 0 \quad 7.4$$

Donde

$$\alpha = K_{1:1}K_{2:1} \quad 7.5$$

$$\beta = K_{1:1} + K_{1:1}K_{2:1}(2[TMAC4TP]_T - [CB7]_T) \quad 7.6$$

$$\gamma = 1 + K_{1:1}([TMAC4TP]_T - [CB7]_T) \quad 7.7$$

$$[TMAC4TP]_f = \frac{[TMAC4TP]_T}{1 + K_{1:1}[CB7]_f + K_{1:1}K_{2:1}[CB7]_f^2} \quad 7.8$$

Modelo de formación de complejos 1:1, 2:1 y 1:2 para simulación de datos RMN

Considerando que los complejos formados entre el CB7 y el TMAC4TP presentan estequiometría 1:1, 2:1 y 1:2, las constantes de equilibrio establecidas entre el CB7 y el TMAC4TP y los correspondientes balances de materia se expresan como:

$$K_{1:1} = \frac{[1:1]}{[CB7][TMAC4TP]} \quad K_{2:1} = \frac{[2:1]}{[1:1][CB7]} \quad K_{1:2} = \frac{[1:2]}{[1:1][TMAC4TP]} \quad 7.9$$

$$[CB7]_T = [CB7]_f + [1:1] + 2[2:1] + [1:2] \quad 7.10$$

$$[TMAC4TP]_T = [TMAC4TP]_f + [1:1] + [2:1] + 2[1:2] \quad 7.11$$

La combinación de las ecuaciones de los balances de materia con las ecuaciones de las constantes de equilibrio, permite obtener una ecuación de quinto orden para la determinación de la concentración del TMAC4TP libre (ecuación 7.12) mientras que para la determinación de la concentración de CB7 se obtiene la ecuación 7.18.

$$\begin{aligned}
 a[TMAC4TP]_f^5 + b[TMAC4TP]_f^4 + c[TMAC4TP]_f^3 + d[TMAC4TP]_f^2 \\
 + e[TMAC4TP]_f + [TMAC4TP]_T = 0
 \end{aligned}
 \tag{7.12}$$

Donde

$$a = -3K_{1:1}^2 K_{1:2}^2
 \tag{7.13}$$

$$b = 3K_{1:1}^2 K_{1:2}^2 ([TMAC4TP]_T - 2[CB7]_T) - 4K_{1:1}^2 K_{1:2}
 \tag{7.14}$$

$$c = K_{1:1}^2 K_{1:2} (4[TMAC4TP]_T - 5[CB7]_T) + 4K_{1:1} K_{2:1} - 2K_{1:1} K_{1:2} - K_{1:1}^2
 \tag{7.15}$$

$$\begin{aligned}
 d = K_{1:1}^2 ([TMAC4TP]_T - [CB7]_T) + 2K_{1:1} K_{1:2} ([TMAC4TP]_T + [CB7]_T) \\
 + 4K_{1:1} K_{2:1} ([CB7]_T - 2[TMAC4TP]_T)
 \end{aligned}
 \tag{7.16}$$

$$\begin{aligned}
 e = K_{1:1} K_{2:1} (4[TMAC4TP]_T^2 + [CB7]_T^2) + K_{1:1} [CB7]_T \\
 - 4K_{1:1} K_{2:1} [TMAC4TP]_T [CB7]_T + 1
 \end{aligned}
 \tag{7.17}$$

$$[CB7]_f = \frac{2[TMAC4TP]_T + [CB7]_T - 2[TMAC4TP]_f}{3K_{1:1} K_{1:2} [TMAC4TP]_f^2 + K_{1:1} [TMAC4TP]_f - 1}
 \tag{7.18}$$

Para obtener las concentraciones de TMAC4TP y CB7 libres correspondientes a cada modelo, se resuelven las ecuaciones anteriores usando los valores de las constantes de equilibrio previamente obtenidas por ITC en el correspondiente modelo. Estas ecuaciones se resolvieron mediante el programa Matlab. Una vez conocidas las concentraciones en equilibrio del TMAC4TP y CB7 libres, la concentración de las restantes especies se puede calcular fácilmente a partir de las ecuaciones 7.1 y 7.9 para los modelos de 2 y 3 especies, respectivamente. Con esta información, se puede simular la variación de los desplazamientos químicos observados ($\Delta\delta_{obs}$) para cada uno de los anteriores modelos.

Para el modelo de 2 especies, $\Delta\delta_{obs}$ para las señales del TMAC4TP en los espectros de RMN, viene dada por la ecuación 7.19.

$$\Delta\delta_{obs} = \Delta\delta_{1:1}X_{1:1} + \Delta\delta_{2:1}X_{2:1} \quad 7.19$$

Mientras que para el modelo de 3 especies, $\Delta\delta_{obs}$ viene dada por la ecuación 7.20.

$$\Delta\delta_{obs} = \Delta\delta_{1:1}X_{1:1} + \Delta\delta_{2:1}X_{1:1} + 2\Delta\delta_{1:2}X_{1:2} \quad 7.20$$

Donde $\Delta\delta_{1:1}$, $\Delta\delta_{2:1}$ y $\Delta\delta_{1:2}$ corresponden a la variación de los desplazamientos químicos de los complejos 1:1, 2:1 y 1:2, mientras que $X_{1:1}$, $X_{2:1}$ y $X_{1:2}$ representan las fracciones molares de cada complejo.

En la Figura 7.5, las líneas azul y roja (casi imperceptible) representan el ajuste de los datos experimentales a los anteriores modelos, 2 y 3 especies respectivamente. Tal como podemos observar, resulta imposible descartar, una vez más, uno de los anteriores modelos.

7.3.2.1.3 Difusimetría de RMN

Con el objetivo de aclarar lo mejor posible la estequiometría de los complejos formados entre el CB7 y el TMAC4TP, realizamos experimentos de difusión (DOSY). Tal como se ha comentado en los capítulos anteriores, esta técnica de RMN permite determinar los coeficientes de difusión (D) de una o varias especies en disolución a partir de sus señales en el espectro de RMN. Como el D de una determinada especie, depende del tamaño, forma y peso molecular “efectivo”, la determinación de este parámetro resulta particularmente atractivo en el estudio de procesos de agregación en sistemas coloidales y supramoleculares.¹⁴ El coeficiente de difusión, D , se obtiene a partir del ajuste no lineal de la intensidad de la señal a la ecuación de Stejskal-Tanner.¹⁵

$$I = I_0 \exp \left[-D\gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \right] \quad 7.21$$

¹⁴ Y. Cohen, L. Avram, L. Frish, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 520-554

¹⁵ W. S. Price, *Concepts Nucl. Magn. Reson.* **1998**, *10*, 197-237

Donde I es la intensidad o integral de la señal, I_0 es la intensidad o integral de la señal con el pulso de gradiente más bajo, γ es la constante giromagnética del núcleo observado, D es el coeficiente de difusión, δ es la duración del gradiente, G son los pulsos de gradiente y Δ es el tiempo de difusión. En todos los experimentos, el decaimiento la intensidad de las señales se ajustaron perfectamente a la ecuación 7.21. A modo de ejemplo, la Figura 7.6 muestra un decaimiento típico de la intensidad de la señal de ^1H frente a $\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$ y el correspondiente ajuste a la ecuación 7.21.

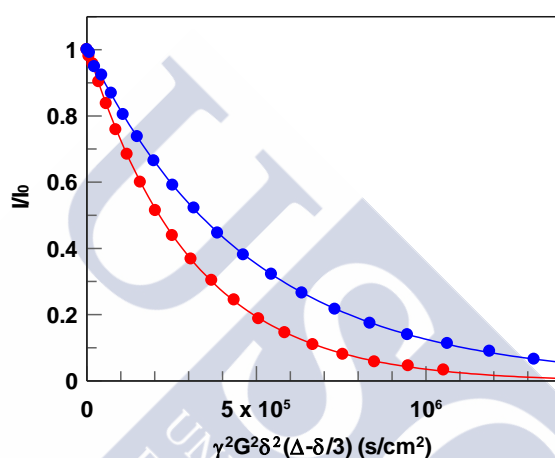


Figura 7.6: Decaimiento de la señal de la señal de ^1H del CB7 en ausencia (●) y en presencia de TMAC4TP (1 mM) (●). Las líneas representan el ajuste a la ecuación 7.21.

Se analizaron las intensidades de todos los picos que corresponden al CB7, obteniéndose coeficientes de difusión similares, y en el caso del TMAC4TP, se usó el pico correspondiente a los protones del grupo trimetilamonio como referencia. El proceso de asociación entre el CB7 y el TMAC4TP se estudió variando la concentración de TMAC4TP manteniendo constante la de CB7.

En la Figura 7.7 se encuentran representadas las variaciones de los coeficientes de difusión observados (D_{obs}) del CB7 y del TMAC4TP en función de la razón molar. Desde un punto de vista cualitativo, los datos experimentales se pueden dividir en 4 regiones distintas. Tal como podemos observar, con el aumento de la concentración de TMAC4TP, los coeficientes de difusión observados del CB7 y del TMAC4TP disminuyen debido a la formación de complejos 2:1 (Figura 7.7 I), hasta la razón molar $[\text{TMAC4TP}]/[\text{CB7}]=0.5$. Por encima de esta razón molar (Figura 7.7 II) D_{obs} aumenta hasta $[\text{TMAC4TP}]/[\text{CB7}]\approx 1$, por la formación de complejos 1:1.

En la región de las razones molares comprendidas entre ≈ 1 y ≈ 1.5 (Figura 7.7 III) D_{obs} permanece prácticamente constante. Sin embargo, por encima de $[TMAC4TP]/[CB7]=2$ (Figura 7.7 IV) se observa de nuevo una disminución en D_{obs} , que creemos estar ocasionada por la formación de complejos 1:2.

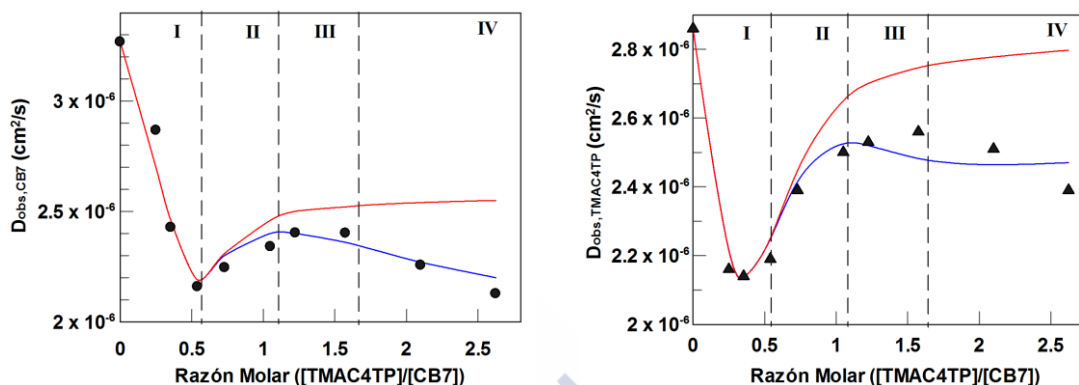


Figura 7.7: Coeficientes de difusión observados para el CB7 (●) y TMAC4TP (▲), variando la concentración de TMAC4TP, representada por $[TMAC4TP]/[CB7]$. Las líneas representan el ajuste de los datos al modelo de formación de 3 (línea azul) y 2 especies (línea roja) entre el CB7 y el TMAC4TP.

Para realizar un estudio detallado de los datos experimentales, desde un punto de vista cuantitativo, se ajustaron los valores de los coeficientes de difusión observados a los modelos anteriores de formación de 2 y 3 especies entre el CB7 y el TMAC4TP.

Considerando el modelo de formación de 2 especies, es decir formación de complejos 1:1 y 2:1, tanto las moléculas de CB7 como las de TMAC4TP se pueden intercambiar entre tres sitios distintos: forma libre y compleja, 1:1 y 2:1. Así que el coeficiente de difusión observado para el TMAC4TP, $D_{obs,TMAC4TP}$, y para el CB7, $D_{obs,CB7}$, se pueden expresar de acuerdo con las ecuaciones 7.22 y 7.23, respectivamente.

$$D_{obs,TMAC4TP} = D_{TMAC4TP,f}X_{TMAC4TP,f} + D_{1:1}X_{1:1} + D_{2:1}X_{2:1} \quad 7.22$$

$$D_{obs,CB7} = D_{CB7,f}X_{CB7,f} + D_{1:1}X_{1:1} + 2D_{2:1}X_{2:1} \quad 7.23$$

Sin embargo, si se considera el modelo de formación de 3 especies, complejos 1:1, 2:1 y 1:2, tanto las moléculas de CB7 como las de TMAC4TP se pueden intercambiar entre cuatro sitios distintos: forma libre y compleja, 1:1, 2:1 y 1:2. En

este caso el coeficiente de difusión observado para el TMAC4TP, $D_{obs,TMAC4TP}$, y para el CB7, $D_{obs,CB7}$, se pueden expresar de acuerdo con las ecuaciones 7.24 y 7.25, respectivamente.

$$D_{obs,TMAC4TP} = D_{TMAC4TP,f}X_{TMAC4TP,f} + D_{1:1}X_{1:1} + D_{2:1}X_{2:1} + 2D_{1:2}X_{1:2} \quad 7.24$$

$$D_{obs,CB7} = D_{CB7,f}X_{CB7,f} + D_{1:1}X_{1:1} + 2D_{2:1}X_{2:1} + D_{1:2}X_{1:2} \quad 7.25$$

Donde $D_{TMAC4TP,f}$, $D_{CB7,f}$, $D_{1:1}$, $D_{2:1}$ y $D_{1:2}$, son los coeficientes de difusión del TMAC4TP, CB7 y de los complejos 1:1, 2:1 y 1:2, respectivamente, y $X_{TMAC4TP,f}$, $X_{CB7,f}$, $X_{1:1}$, $X_{2:1}$ y $X_{1:2}$ representan las fracciones molares de cada especie presente en el medio.

Los resultados obtenidos por los experimentos de DOSY, tanto en el caso del CB7 como en el del TMAC4TP, Figura 7.7, se ajustaron a los dos modelos anteriormente descritos. Comparando los ajustes obtenidos con el modelo de 2 especies (línea roja) y con el de 3 especies (línea azul), vemos claramente que el modelo que predice la formación de 3 especies, es decir formación de complejos 1:1, 2:1 y 1:2 entre el CB7 y el TMAC4TP, reproduce mucho mejor el comportamiento experimental observado. La disminución inicial y posterior aumento de los coeficientes de difusión observados, ambos modelos se ajustan relativamente bien a los datos experimentales, pero la segunda bajada, a razones molares por encima de $[TMAC4TP]/[CB7] \approx 1.5$, apenas se reproduce si se considera la formación de complejos 1:2. Los datos experimentales se ajustaron a estos modelos utilizando los valores de las constantes de equilibrio obtenidas por ITC.

Con este experimento, obtuvimos una clara evidencia de la formación de 3 tipos de complejos entre el CB7 y el TMAC4TP, que en cierto punto, corrobora el hecho de que el mejor ajuste de los datos de ITC se obtenía cuando se empleaba un modelo de formación de 3 especies.

A partir del ajuste de los datos de la variación de los coeficientes de difusión (Figura 7.7) a las ecuaciones 7.24 y 7.25 se pueden obtener los valores de los parámetros de $D_{TMAC4TP,f}$, $D_{CB7,f}$, $D_{1:1}$, $D_{2:1}$, $D_{1:2}$, obteniéndose valores similares para ambos ajustes. Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 7.2.

Tabla 7.2: Valores de los coeficientes de difusión del CB7, TMAC4TP y de los complejos 1:1, 2:1 y 1:2, en cm²/s.

$D_{\text{TMAC4TP},f}$	$D_{\text{CB7},f}$	$D_{1:1}$	$D_{2:1}$	$D_{1:2}$
$(2.9 \pm 0.2) \times 10^{-6}$	$(3.7 \pm 0.1) \times 10^{-6}$	$(2.6 \pm 0.4) \times 10^{-6}$	$(1.9 \pm 0.7) \times 10^{-6}$	$(2.1 \pm 0.7) \times 10^{-6}$

Como podemos ver, los complejos presentan menores valores de coeficientes de difusión que las especies libres en agua, y las especies en forma de complejos 2:1 y 1:2 presentan menor coeficiente de difusión que el complejo 1:1. Esto ocurre debido a la formación de complejos con mayor peso molecular “efectivo”.

Una vez clarificada la estequiometría de los complejos formados entre el CB7 y el TMAC4TP, resta establecer las posibles estructuras de cada complejo.

7.3.2.2 Caracterización estructural de los complejos *host:guest* entre en el CB7 y el TMAC4TP

La formación de complejos entre el CB7 y el TMAC4TP se estudió detalladamente mediante experimentos de ¹H RMN, manteniendo la concentración de CB7 constante variando la concentración de TMAC4TP por debajo de la cmc. Tal como comentado en los capítulos anteriores, los cambios en los desplazamientos químicos del *guest* inducidos por la complejación ($\Delta\delta = \delta_{\text{bound}} - \delta_{\text{free}}$) son muy ilustrativos para determinar la ubicación del *guest* con respecto al *host*. Desplazamientos a campo alto de las señales de resonancia ($\Delta\delta < 0$), son observados para protones situados dentro de la cavidad hidrófoba, mientras que el desapantallamiento provocado por los grupos carbonilo origina desplazamientos químicos hacia a campo bajo ($\Delta\delta > 0$) en las resonancias de los protones del *guest* en la proximidad de los oxígenos carbonílicos.¹⁶

Tal como podemos ver en las Figura 7.8 y Figura 7.9, los espectros de ¹H RMN presentan alteraciones graduales al variar la razón molar. A modo de ejemplo, en la Figura 7.9, se muestra la variación de los desplazamientos químicos observados

¹⁶ a) W. L. Mock, *Top. Curr. Chem.* **1995**, 175, 1-24; b) O. A. Gerasko, D. G. Samsonenko, V. P. Fendin, *Russ. Chem. Rev.* **2002**, 71, 741-760; c) N. J. Wheate, *Aust. J. Chem.* **2006**, 59, 354-354; d) K. Kim, N. Selvapalan, Y. H. Ko, K. M. Park, D. Kim, J. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 267-279; e) L. Isaacs, *Chem. Commun.* **2009**, 619-629; f) K. Kim, *Chem. Soc. Res.* **2002**, 31, 96-107; g) W. Lee, S. Samal, N. Selvapalan, H. -J. Kim, K. Kim, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 621-630; h) J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4844-4870

para los protones aromáticos y del grupo N^+Me_3 del TMAC4TP frente a la razón molar.

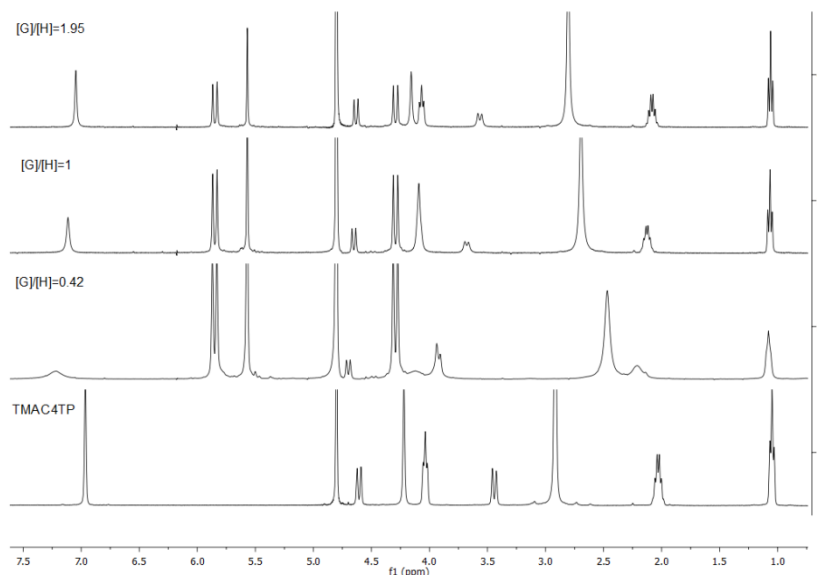


Figura 7.8: Espectros de 1H RMN del TMAC4TP (1.5 mM) en ausencia y en presencia de varias concentraciones de CB7. $[G]/[H]$ corresponde a $[TMAC4TP]/[CB7]$.

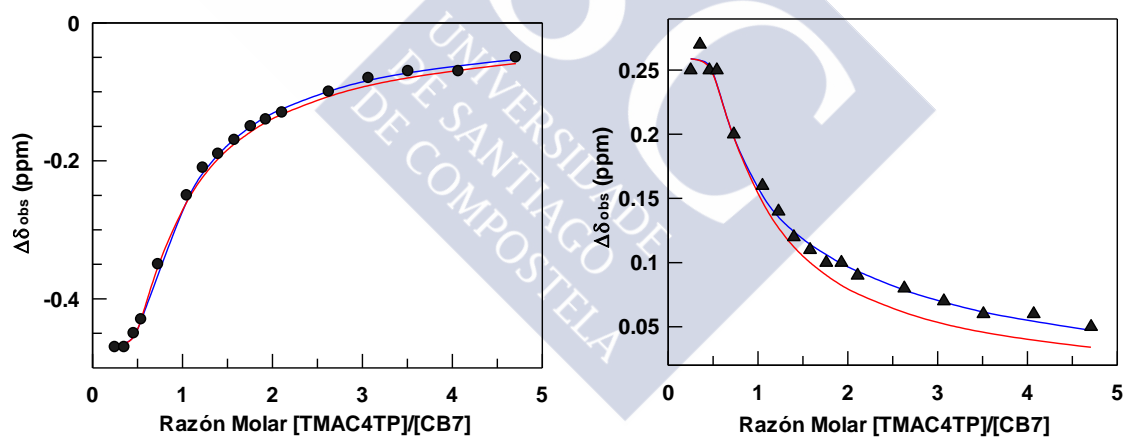


Figura 7.9: Variación de los desplazamientos químicos observados para las señales de los protones aromáticos (▲) y los protones del grupo N^+Me_3 (●) del TMAC4TP en función de la razón molar. Las líneas representan el ajuste los modelos de formación de 3 (línea azul) y 2 (línea roja) especies entre el CB7 y el TMAC4TP.

Al igual que los resultados de difusimetría de RMN, los datos de $\Delta\delta_{obs}$, también se pueden analizar desde un punto de vista cuantitativo. Para simular el ajuste de los datos experimentales al modelo de formación de 2 especies, se ajustaron los de $\Delta\delta_{obs}$ a la ecuación 7.19, mientras que en el proceso de simulación del modelo de 3 especies los datos experimentales se ajustaron a la ecuación 7.20. Tal como podemos ver en la Figura 7.9, el modelo que mejor reproduce el

comportamiento experimental observado es el modelo que contempla la formación de 3 especies. Según la previsión de distribución de las fracciones molares de las distintas especies presentes en disolución (Figura 7.10), con el modelo de 3 especies prevemos que exista aproximadamente $X_{\text{TMAC4TP},f} \approx 0.6$, mientras que con el de 2 especies se prevé una $X_{\text{TMAC4TP},f} \approx 0.8$. Esta diferencia provoca un gran efecto en el ajuste de los datos de la Figura 7.9, especialmente en el ajuste de $\Delta\delta_{\text{obs}}$ de los protones aromáticos. El modelo que prevé una menor $X_{\text{TMAC4TP},f}$, es el que mejor reproduce los datos experimentales observados.

Estos resultados, conjuntamente con los datos de difusión, ayudan a confirmar la formación de 3 especies entre el TMAC4TP y el CB7.

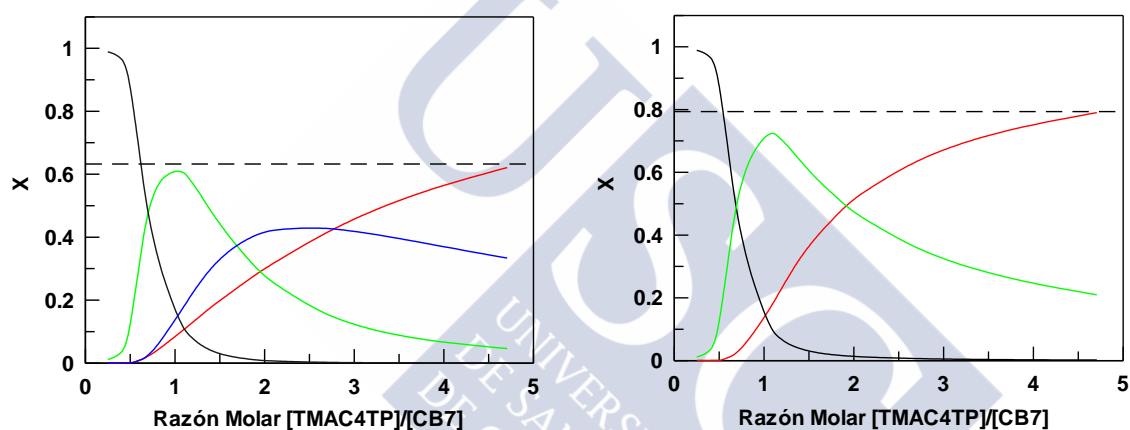
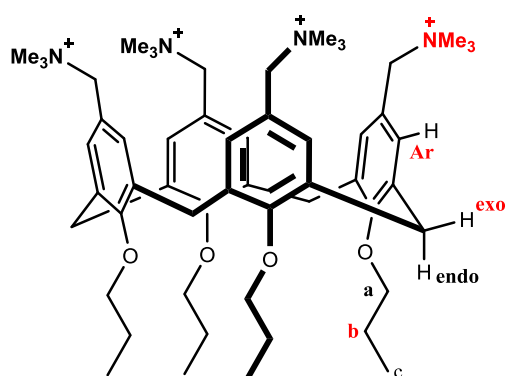


Figura 7.10: Distribución de las fracciones molares de las distintas especies presentes en disolución, según la previsión del modelo de formación de 3 (izquierda) o 2 (derecha) especies; TMAC4TP libre (línea roja), complejo 1:1 (línea verde), complejo 2:1 (línea negra) y complejo 1:2 (línea azul).

A partir del ajuste de los $\Delta\delta_{\text{obs}}$ de los protones del TMAC4TP a la ecuación 7.20, se pueden obtener los correspondientes parámetros de la ecuación, es decir se obtienen los valores de $\Delta\delta_{1:1}$, $\Delta\delta_{2:1}$ y $\Delta\delta_{1:2}$. El ajuste de $\Delta\delta_{\text{obs}}$ del TMAC4TP se efectuó para los protones que se vieron afectados por la complejación con el CB7 y que se pudieron identificar con exactitud en los espectros de ^1H RMN de cada muestra. Los resultados obtenidos se encuentran representados en la Tabla 7.3.

Tabla 7.3: Desplazamientos químicos inducidos por el CB7 ($\Delta\delta$, ppm) en los espectros de ^1H RMN del TMAC4TP.

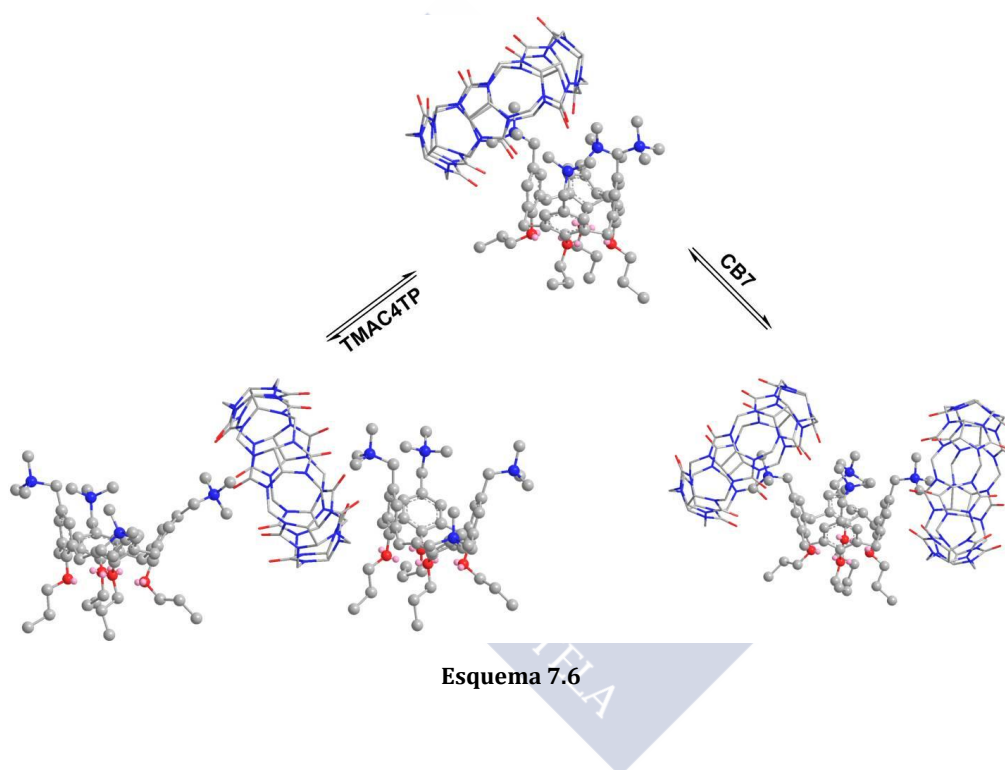
Complejo	$\Delta\delta$ (ppm)			
	Ar	H _{exo}	H _b	N ⁺ Me ₃
1:1	0.16	0.27	0.11	-0.28
2:1	0.26	0.51	0.19	-0.47
1:2	0.12	0.17	0.08	-0.12


Esquema 7.5

Los espectros de ^1H RMN de los complejos revelaron cambios significativos en los desplazamientos químicos en determinados protones del TMAC4TP. A excepción de los protones del grupo N^+Me_3 , que presentan desplazamientos a campo alto, todos los demás protones del TMAC4TP muestran desplazamientos a campo bajo. Tal como mencionado anteriormente, se observan desplazamientos químicos hacia campo alto en protones que se encuentran dentro de la cavidad del CB7, mientras que los protones que se encuentran fuera o cerca del portal del CB7 presentan desplazamientos químicos hacia campo bajo.

En el complejo 1:1, los grupos N^+Me_3 presentan un desplazamiento químico hacia campo alto de -0.28 ppm, la magnitud este desplazamiento aumenta hasta -0.47 ppm con la formación de complejos 2:1, mientras que con la formación de complejos 1:2 su magnitud disminuye hasta -0.12 ppm. Los cambios en la magnitud de estos desplazamientos químicos, está asociada a cambios en la estructura de dichos complejos. Los desplazamientos hacia campo alto de las señales de resonancia son observados para protones que se encuentran incluidos en la cavidad del CB7, normalmente, la magnitud de los desplazamientos químicos está correlacionada con la localización de dichos protones en la cavidad. En este caso, no solo está relacionado con la localización de los protones en la cavidad sino que también es resultado del porcentaje de protones que se encuentran incluidos dentro de la cavidad. Para los protones del grupo N^+Me_3 se puede considerar que en el complejo 1:1 uno de los 4 grupos N^+Me_3 se encuentra dentro de la cavidad del CB7 (-0.28 ppm), mientras que en el complejo 2:1, dos de los 4 grupos deben de estar insertados en la cavidad (-0.47 ppm). Sin embargo, en el complejo 1:2 solo dos de los

8 grupos deben de estar incluidos dentro de la cavidad, pero más cerca del portal debido a las posibles repulsiones electrostáticas entre los grupos N^+Me_3 dentro de la cavidad. El mismo tipo de razonamiento se puede aplicar a los restantes protones del TMAC4TP identificados en los espectros de 1H RMN de las mezclas CB7/TMAC4TP, con la diferencia de que en los demás protones (Ar, H_{exo} y H_b) se observan desplazamientos químicos hacia campo bajo, debido al hecho de que se encuentran fuera de la cavidad del CB7, independientemente de la estequiometría del complejo establecido entre el CB7 y el TMAC4TP. En el Esquema 7.6 se encuentran representados los razonamientos anteriormente expuestos.



7.3.2.3 Estabilidad de los complejos entre el CB7 y el TMAC4TP

A partir de los experimentos de ITC, se obtienen directamente los valores de ΔH y ΔS de los procesos de asociación. Los valores obtenidos para estos parámetros termodinámicos, se encuentran representados en la Tabla 7.1. Desde un punto de vista termodinámico, la formación del complejo 1:1 se encuentra igualmente favorecida en términos entálpicos (-14.6 kJ/mol) como en entrópicos (22.3 kJ/mol). Con respecto al complejo 1:1, en la formación del complejo 2:1 se observa una significativa disminución de la entropía (8.78 kJ/mol) y un ligero aumento de la entalpía (-19.4 kJ/mol). La ganancia entálpica en la formación de estos complejos

está correlacionada con las interacciones hidrofóbicas entre la cavidad del CB7 y los grupos N^+Me_3 del TMAC4TP. La pérdida de entropía observada en el complejo 2:1 en relación al 1:1, puede estar relacionada con la pérdida de grados de libertad tanto del TMAC4TP como del CB7. Sin embargo, la formación del complejo 1:2 está favorecida en términos entrópicos (24.7 kJ/mol) y desfavorecida en términos entálpicos (8.7 kJ/mol). El elevado cambio entrópico puede ser resultado del proceso de desolvatación tanto del TMAC4TP como del CB7, mientras que la entalpia positiva, probablemente resulta de la energía necesaria para el proceso de desolvatación que supera la liberada en el proceso de complejación.

De forma general, los valores de los parámetros termodinámicos y los valores de las constantes de equilibrio obtenidas, corroboran las estructuras de cada complejo representadas en el Esquema 7.6. El valor de $K_{1:1}$ ($3.0 \times 10^6 M^{-1}$) es del orden de magnitud esperada para la interacción del CB7 con substratos catiónicos. La magnitud de $K_{2:1}$ ($8.8 \times 10^4 M^{-1}$) en comparación con $K_{1:1}$ debería de ser significativamente inferior debido a la repulsión electrostática entre los grupos carbonilo presentes en la entrada de los portales del CB7. La formación del complejo 1:2 presenta un valor de $K_{1:2} = 630 M^{-1}$, la baja magnitud de esta constante está relacionada con las repulsiones electrostáticas, en este caso entre los grupos N^+Me_3 de las moléculas TMAC4TP en la cavidad del CB7.

7.3.3 Interacción entre el CB7 y el TMAC4TH

En este apartado se muestran resultados preliminares del estudio de la interacción entre el CB7 y el calixareno catiónico substituido con cadenas de 6 átomos de carbono en la parte inferior de la cavidad (TMAC4TH). En los apartados anteriores se mostraron los resultados obtenidos en el estudio de la interacción entre el CB7 y el TMAC4TP en un rango de concentraciones anteriores a la cmc del calixareno. En el caso del TMAC4TH, se efectuó el estudio en regiones anteriores y posteriores a la cmc del TMAC4TH.

7.3.3.1 Determinación de las constantes de equilibrio entre el CB7 y el TMAC4TH

Tal como se ha comentado anteriormente, las constantes de equilibrio y la estequiometría de los complejos formados entre el CB7 y el TMAC4TH se pueden determinar por ITC, obteniéndose directamente los valores de las constantes de equilibrio y los parámetros termodinámicos asociados. Los experimentos de ITC se realizaron con concentraciones de TMAC4TH inferiores a la cmc (≈ 0.6 mM). Debido al bajo valor de la cmc del TMAC4TH, se colocó una la celda una disolución de TMAC4TH y se añadió gradualmente una disolución de CB7. Los resultados obtenidos se encuentran representados en la Figura 7.12.

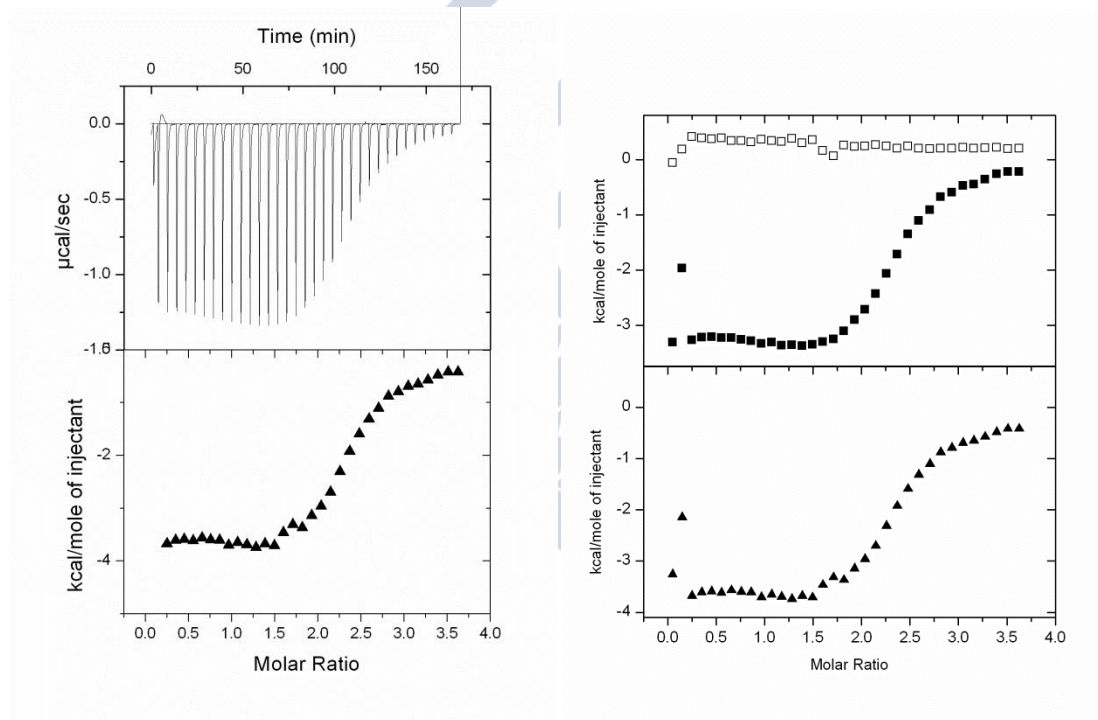


Figura 7.11: Valoración de 1.459 mL de TMAC4TH (0.08 mM) con 268 μ L de CB7 (1.4 mM) a 25°C. Izquierda: (arriba) trazas calorimétricas (flujo de calor vs tiempo); (abajo) isotermas de complejación (obtenidas por la integración de las trazas calorimétricas) vs Razón Molar. Derecha: (arriba) reacción de complejación del TMAC4TH con CB7 (■) y calor de dilución del CB7 (□); (abajo) calor neto, obtenido restando el calor de dilución al calor de reacción (▲).

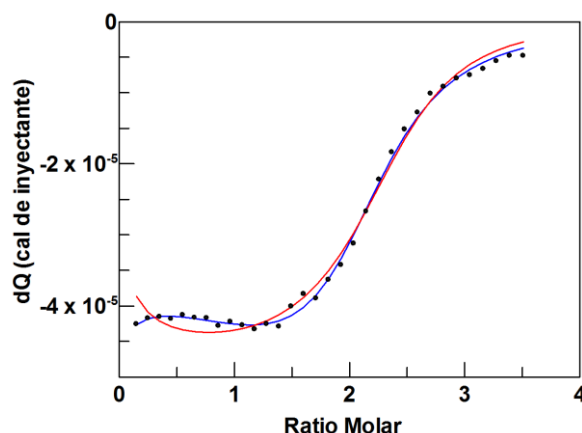


Figura 7.12: Valoración de 1.459 mL de TMAC4TH (0.08 mM) con 268 μ L de CB7 (1.4 mM) a 25°C. Entalpograma (obtenido a través de la integración del área de los picos calorimétricos) vs Razón Molar. Las líneas representan el ajuste de los datos al modelo de formación de 3 (línea azul) y 2 especies (línea roja) entre el CB7 y el TMAC4TP.

Al igual que en el caso del TMAC4TH, se emplearon dos modelos distintos, en uno de los modelos se contemplaba la formación de 2 especies (complejos 1:1 y 2:1), mientras que en el otro se asume la formación de 3 especies (complejos 1:1, 2:1 y 1:2). En el análisis de los datos se asumió que el CB7 se comporta como *host* y el TMAC4TH como *guest*. El ajuste de los datos experimentales a estos 2 modelos, se encuentra representado por las líneas en la Figura 7.12. La línea roja representa el ajuste al modelo que contempla la formación de 2 especies, mientras que la línea azul es el ajuste al modelo de formación de 3 especies. Tal como podemos ver en la Figura 7.12, en este caso es bastante más fácil descartar uno de los modelos, el modelo que mejor reproduce el comportamiento experimental observado es el modelo que prevé la formación de 3 especies (línea azul). Considerando la formación de 3 especies entre el CB7 y el TMAC4TH, tal como con el TMAC4TP, y ajustando los datos experimentales al correspondiente modelo podemos obtener los valores de las constantes de equilibrio, así como sus parámetros termodinámicos (Tabla 7.4).

Tabla 7.4: Constantes de equilibrio (K) y parámetros termodinámicos de la interacción entre el CB7 y el TMAC4TH.

	1:1	2:1	1:2
K (M^{-1})	$(8.44 \pm 0.02) \times 10^4$	$(1.31 \pm 0.05) \times 10^5$	$(4.43 \pm 0.07) \times 10^3$
ΔH (kJ/mol)	-6.0 ± 0.2	-34.2 ± 0.5	-50.6 ± 0.8
$T\Delta S$ (kJ/mol)	22.1 ± 0.1	-50.7 ± 0.3	-29.8 ± 0.8

La interpretación de estos parámetros termodinámicos es significativamente más complicada que en el caso del TMAC4TP, debido a la posibilidad de interacciones *guest-guest*, es decir interacciones entre TMAC4TH. Extrapolando las estructuras propuestas para los complejos formados entre el CB7 y el TMAC4TP, para el caso del TMAC4TH, podemos decir que posiblemente los valores negativos de las entropías de los complejos 1:2 y 2:1 se deben a la gran pérdida de grados de libertad esencialmente del TMAC4TH. Sin embargo, sin una estructura clara de los complejos, es preferible no especular en demasía sobre estos parámetros.

7.3.3.2 Influencia del CB7 en la concentración micelar crítica del TMAC4TH

Tal como se ha reflejado en el capítulo 2, el CB7 en presencia de agregados micelares constituidos por surfactantes convencionales, introduce un nuevo equilibrio al medio que puede resultar en la destrucción del agregado. En concentraciones anteriores a la cmc, se establece un equilibrio de complejación entre el CB7 y el surfactante. El proceso de micelización empieza en el momento en que la concentración de monómeros de surfactante no complejado en equilibrio con el CB7 alcanza su máximo, es decir la cmc en presencia de CB7 se desplaza a mayores concentraciones de surfactante.

En la Figura 7.13 hasta Figura 7.15-izquierda, se encuentran representados los datos de conductividad obtenidos para el TMAC4TH en presencia de distintas concentraciones de CB7.

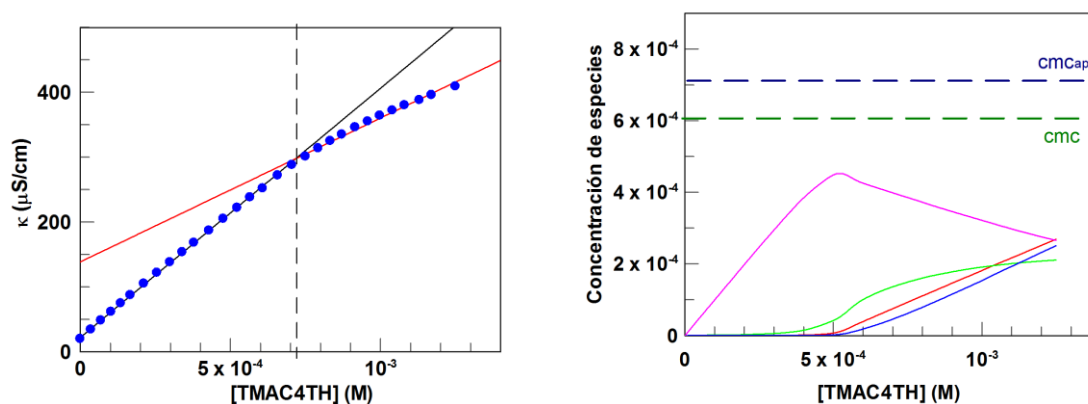


Figura 7.13: Izquierda: Conductividad del TMAC4TH en presencia de CB7, (\bullet) $[\text{CB7}] = 1\text{mM}$. Derecha: Distribución de especies; TMAC4TH libre (línea roja), complejo 1:1 (línea verde), complejo 2:1 (línea rosa) y complejo 1:2 (línea azul).

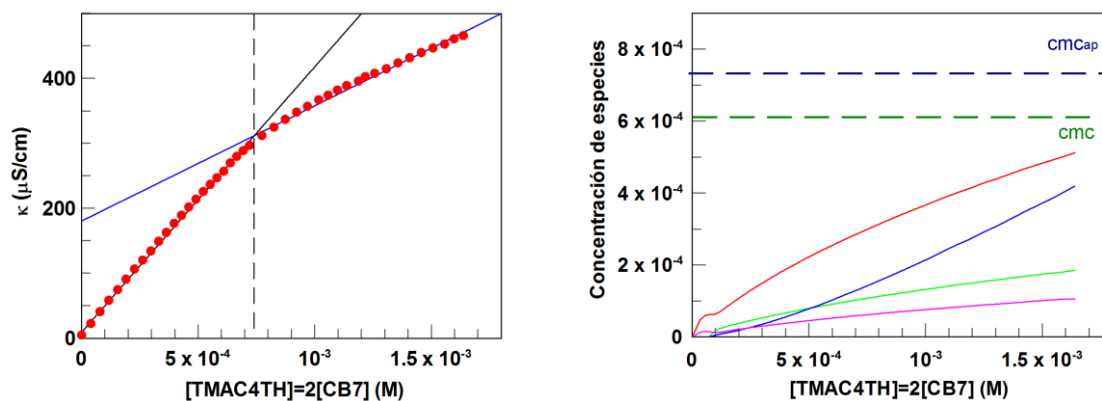


Figura 7.14: Izquierda: Conductividad del TMAC4TH en presencia de CB7, (\bullet) $[\text{CB7}] = \frac{1}{2} [\text{TMAC4TH}]$. Derecha: Distribución de especies; TMAC4TH libre (línea roja), complejo 1:1 (línea verde), complejo 2:1 (línea rosa) y complejo 1:2 (línea azul).

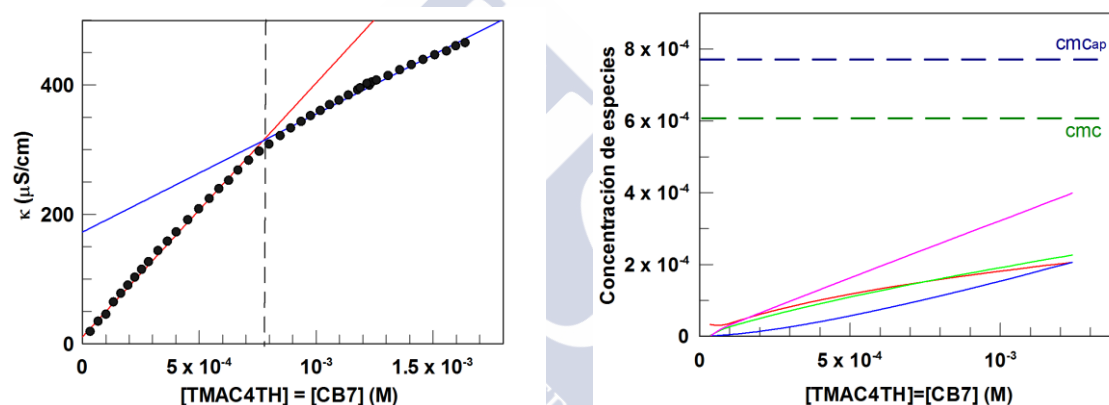


Figura 7.15: Izquierda: Conductividad del TMAC4TH en presencia de CB7. (\bullet) $[\text{CB7}] = [\text{TMAC4TH}]$. Derecha: Distribución de especies; TMAC4TH libre (línea roja), complejo 1:1 (línea verde), complejo 2:1 (línea rosa) y complejo 1:2 (línea azul).

A partir de la intersección entre las dos rectas de cada gráfica se puede determinar el valor de la cmc en presencia de CB7, es decir cmc aparente (cmc_{ap}). Para mezclas de TMAC4TH con una concentración de CB7 constante (1 mM) el valor de la cmc_{ap} es ≈ 0.71 mM, en mezclas con $[\text{CB7}] = \frac{1}{2}[\text{TMAC4TH}]$ es de ≈ 0.73 mM y en mezclas con cantidades equimolares $[\text{CB7}] = [\text{TMAC4TH}]$ es de ≈ 0.78 mM. Tal como podemos observar, apenas se aprecia una ligera variación del valor de la cmc_{ap} , estas pequeñas variaciones incluso se pueden atribuir a errores experimentales. Aparentemente el valor de la cmc_{ap} es independiente de la concentración de CB7 presente en el medio. Si comparamos el valor de la cmc del TMAC4TH en ausencia de CB7 (Figura 7.1 derecha, ≈ 0.6 mM) con los valores de las

cm_{cap} determinadas en presencia de CB7, vemos que apenas se observa un ligero incremento en el valor de la cmc.

A partir de las gráficas de distribución de especies representadas en la Figura 7.13 hasta Figura 7.15-derecha, se observa que en presencia de CB7 la concentración de TMAC4TH libre (línea roja) en el rango de concentraciones estudiado, es inferior al valor de la cmc del TMAC4TH en ausencia de CB7. Este comportamiento sugiere que el cambio de pendiente observado en las gráficas de conductividad se debe a la formación de un agregado, con participación simultánea TMAC4TH libre y complejoado con CB7.

Se detectaron resultados similares en mezclas de CB5 y TMAC4TH. Estos resultados son opuestos al comportamiento observado con surfactantes convencionales, por ejemplo, en el caso del $C_{18}TA^+$ que presenta una $cmc \approx 0.3$ mM, en presencia de $[CB7] = 0.7$ mM se observa un significativo desplazamiento del valor de la $cm_{cap} \approx 1$ mM. Esta diferencia de comportamiento puede ser interpretada como resultado de una posible interacción entre el CB7 y los agregados micelares del TMAC4TH. De la interacción del CB7 con los agregados micelares de TMAC4TH puede resultar un aumento significativo del agregado micelar o un cambio drástico en la estructura del agregado, es decir formación de vesículas.

Con el objetivo de confirmar por otras técnicas la interacción del CB7 con los agregados micelares de TMAC4TH se realizaron experimentos de Crio-TEM (Crio-Microscopía Electrónica de Transmisión) de una disolución de $[TMAC4TH] = 1$ mM y otra con $[TMAC4TH] = [CB7] = 1$ mM.

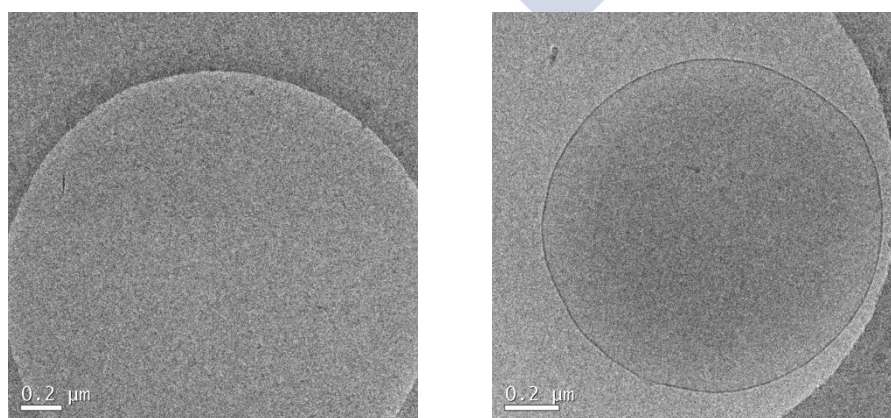


Figura 7.16: Imágenes de Crio-TEM obtenidas en mezclas de TMAC4TH en ausencia (izquierda) y en presencia de CB7 (derecha).

Tal como se puede observar en la Figura 7.16-derecha, la imagen revela que en la mezcla constituida por $[TMAC4TH] = [CB7] = 1 \text{ mM}$ se observa un claro contraste entre el perímetro y el centro de la esfera, característico de la presencia de vesículas. La imagen de Crio-TEM, reveló que para esta mezcla se observan la formación de vesículas con $\approx 1.3 \mu\text{m}$. Sin embargo, en la Figura 7.16-izquierda (disolución de $[TMAC4TH] = 1 \text{ mM}$) no se aprecia ningún tipo de estructura. Con base a estos resultados se puede decir que la formación de vesículas es fruto de la interacción entre el CB7 y los agregados micelares de TMAC4TH.

El hecho de que se puedan formar diferentes tipos de complejos (1:1, 2:1 y 1:2) entre el CB7 y los calix[4]arenos catiónicos resulta en la facilidad con que se observa la formación de vesículas. Cabe destacar, que para este sistema la formación de vesículas es espontánea, es decir se forman sin necesidad de estímulos químicos y/o mecánicos.

Tal como comentado anteriormente, estos datos son apenas resultados preliminares, todavía hay que profundizar el estudio acerca de la estabilidad y permeabilidad de estas vesículas.

7.4 Conclusión

Los resultados obtenidos en este estudio nos permiten concluir que de la interacción entre el CB7 y el TMAC4TP resulta la formación de complejos del tipo 1:1, 2:1 y 1:2. De las técnicas utilizadas, la que nos permitió confirmar la existencia del complejo 1:2 fue mayoritariamente el DOSY y los espectros de ^1H RMN. Según el análisis de los espectros de protón, la interacción del CB7 con el TMAC4TP se produce a través de la parte catiónica del calixareno con los grupos carbonilo presentes a la entrada portal del CB7.

En el caso del TMAC4TH se detecta igualmente la formación de complejos 1:1, 2:1 y 1:2. Contrariamente a lo esperado, la presencia de CB7 no afecta de forma significativa la cmc del TMAC4TH, apenas se observa un pequeño incremento en la cmc. Este resultado supone la existencia de interacciones entre el CB7 y los agregados micelares. Del análisis de imágenes de Crio-TEM, se puede concluir que de la interacción del CB7 con las micelas de TMAC4TH resulta la formación de

vesículas con $\approx 1.3 \mu\text{m}$. Creemos que la formación de vesículas se ve favorecida debido a la gran variedad estructural de los complejos formados entre el CB7 y el TMAC4TH.



8 Formación de hetero cápsulas a partir de interacciones iónicas

8.1 Introducción

La síntesis de cápsulas moleculares como resultado de interacciones no covalentes, es un área bastante atractiva en la química supramolecular.¹ Las cápsulas moleculares resultantes se han empleado en catálisis², reconocimiento selectivo y en el almacenamiento molecular¹. La síntesis de cápsulas solubles en agua para aplicaciones biológicas, tales como la encapsulación de fármacos, transporte a través de membranas celulares y sistemas de liberación controlada de fármacos, es uno de los objetivos de la química supramolecular más difícil de alcanzar.³ Distintos enfoques se han utilizado en la síntesis de cápsulas a través de interacciones no covalentes. El grupo de Rebek fue pionero en el estudio sistemático de cápsulas basadas en interacciones por múltiples enlaces de hidrógeno.⁴ Sin embargo, la mayoría de estos sistemas se limitan a disolventes no polares. Se

¹ D. M. Rudkevich, in *Functional Synthetic Receptors: Molecular Containers in Action*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2005**, 257–298

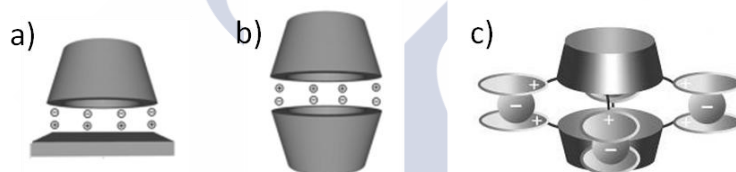
² P. Ballester, A. Vidal-Ferran, in *Supramolecular Catalysis: Introduction to Supramolecular Catalysis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2008**, 1–27

³ S. M. Biro, J. Rebek, Jr., *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 93–104

⁴ Por ejemplo: a) B. M. O'Leary, T. Szabo, N. Svenstrup, C. A. Schalley, A. Lützen, M. Schöpfer, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11519–11533; b) M. M. Conn, J. Rebek, Jr., *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1647–1668; c) F. Hof, S. L. Craig, C. Nuckollsand, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1488–1508; d) J. Rebek, Jr., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2068–2078

obtuvieron cápsulas estables en disolventes orgánicos polares mediante combinación de enlaces de hidrógeno con otras interacciones no covalentes, como catión- π y π - π .⁵

Contenedores moleculares no covalentes solubles en medio acuoso, se han obtenido principalmente por interacciones electrostáticas y por interacciones metal-ligando. Reinhoudt⁶ *et al.* publicaron un estudio sobre la formación de una cápsula, basada en interacciones iónicas entre una porfirina catiónica y un calix[4]areno aniónico, estructuralmente análoga al centro activo de la hemeproteína (Esquema 8.1 a). Estructuras análogas a la representada en el Esquema 8.1 b fueron obtenidas por interacciones electrostáticas entre macromoléculas, tales como derivados de calix[4]arenos, resorcin[4]arenos, etc.⁷ Verboom⁸ *et al.* desarrollaron una cápsula del tipo [2+4] basada en interacciones iónicas triples, Esquema 8.1 c.



Esquema 8.1

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos en la formación de una hetero cápsula soluble en medio acuoso, basada en interacciones iónicas entre la ciclodextrina aniónica sulfobutiléter- β -CD (SBE- β -CD, Captisol) y el calix[4]areno catiónico sustituido con cadenas alquílicas de 3 átomos de carbono en el portal inferior (TMAC4TP descrito en el capítulo anterior). La SBE- β -CD es un derivado

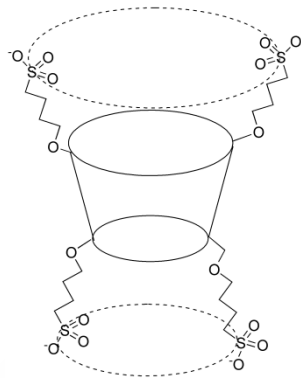
⁵ Por ejemplo: a) L. Atwood, L. J. Barbour, A. Jerga, *Chem. Commun.* **2001**, 2376-2377; b) A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2001**, 2374-2373; c) M. O. Vyotsky, I. Thondorf, V. Böhmer, *Chem. Commun.* **2001**, 1890-1891

⁶ R. Fiammengo, K. Wojciechowski, M. Crego-Calama, P. Timmerman, A. Figoli, M. Wessling, D. N. Reinhoudt, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3367-3370

⁷ a) F. Corbellini, L. D. Costanzo, M. Crego-Calama, S. Geremia, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9946-9947; b) F. Corbellini, R. M. A. Knechtel, P. D. J. Grootenhuis, M. Crego-Calama, D. N. Reinhoudt, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 298-307; c) F. Corbellini, R. Fiammengo, P. Timmerman, M. Crego-Calama, K. Versluis, A. J. R. Heck, I. Luyten, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6569-6575; d) R. Zadnard, M. Junkers, T. Schrader, T. Grawe, A. Kraft, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6511-6521; e) R. Zadnard, T. Schrader, T. Grawe, A. Kraft, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1687-1690; f) B. Kuberski, A. Szumna, *Chem. Commun.* **2009**, 1959-1961; g) F. Corbellini, F. W. B. van Leeuwen, H. Beijleveld, H. Kooijman, A. L. Spek, W. Verboom, M. Crego-Calama, D. N. Reinhoudt, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 243-248; h) T. Kusukawa, C. Katano, C. Kim, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1492-1501.

⁸ G. V. Oshovsky, D. N. Reinhoudt, W. Verboom, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5270-5278

polianiónico de β -CD con un promedio de 6.5 grupos sulfonato por ciclodextrina, separados de la cavidad por una cadena de éter butílico (Esquema 8.2). Por lo tanto, cada CD tiene un promedio de 6.5 cargas negativas balanceadas por contraiones Na^+ .



Esquema 8.2

8.2 Sección Experimental

Materiales. Todos los reactivos comerciales fueron adquiridos con la máxima pureza disponible y usados sin posteriores purificaciones. Excepto en el caso del TMAC4TP que fue sintetizado, de acuerdo con el procedimiento descrito en el capítulo 8. Los experimentos realizados en este estudio se llevaron a cabo en disoluciones acuosas con 40% de metanol.

Ionización por Electroespay (ESI-MS).⁹ Los espectros ESI-MS se obtuvieron en un espectrómetro Bruker Daltonics HCT (trampa de iones), equipado con una fuente ESI (Agilent). Los iones se generan continuamente mediante infusión de la muestra acuosa (4 $\mu\text{L}/\text{min}$) en la fuente, con la ayuda de una bomba (KdScientific, modelo 781100, USA). Disoluciones que contienen 25 μM de SBE- β -CD y 25 μM y 50 μM de TMAC4TP (1:1 y 1:2, razones molares) fueron estudiadas en polaridad positiva (1:2) y negativa (1:1).

⁹ Los espectros ESI-MS han sido realizados en la Universidad del Algarve - Portugal, en colaboración con el Profesor J. P. Da Silva.

Conductividad. La conductividad de las mezclas de TMAC4TP y SBE- β -CD fue registrada con un conductivímetro Crison GLP 32. La temperatura se ha mantenido constante con la ayuda de un baño termostatzado a 25.0 ± 0.1 °C. La celda del conductivímetro ha sido sumergida en un vaso con 7 mL de una disolución de SBE- β -CD. El estudio de la variación de la conductividad eléctrica con el aumento de la concentración de TMAC4TP, ha sido realizado mediante adición de volúmenes conocidos de una disolución concentrada de TMAC4TP al vaso que contiene el electrodo. Se midió igualmente la conductividad de las mezclas de TMAC4TP en ausencia de SBE- β -CD.

Valoración calorimétrica isotérmica. Las valoraciones calorimétricas han sido realizadas en un microcalorímetro VP-ITC (MicroCal, Inc.) a 25°C con agitación constante (459 rpm). En un experimento típico, previamente a la toma de las medidas, las disoluciones son desgasificadas, en este caso con nitrógeno, y la celda de referencia se enrasa con una disolución acuosa con 40% de metanol. Los experimentos de ITC se realizaron colocando la disolución de SBE- β -CD (0.4 mM) en la celda de reacción y se añadió gradualmente a través de una jeringa de inyección la disolución de TMAC4TP (7 mM).

RMN. Las disoluciones stock se prepararon en D₂O con 40% de metanol-d₄. Las mezclas SBE- β -CD/TMAC4TP se prepararon mezclando los volúmenes apropiados de las disoluciones stock. En todos los experimentos se mantuvo constante la concentración de SBE- β -CD (1.5 mM) y se varió la concentración de TMAC4TP. Los espectros de ¹H RMN fueron adquiridos en un espectrómetro Varian Inova 400 a 25°C.

Los experimentos de STD (Saturation Transfer Difference) y de ROESY (Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy) se han realizado en un espectrómetro Varian Inova 750. Las señales del TMAC4TP fueron saturadas en experimentos STD independientes, con un tren de pulsos de 90° con forma gaussiana con duración de 2s. Para cada señal saturada, el experimento STD fue repetido con tiempos de saturación variable entre 0.1 y 3.5s. Los datos fueron procesados con el programa MestreNova (Mestrelab Research Inc.).

Estudio espectrofluorimétrico. La disolución de 1,8-ANS (ácido 1-naftaleno-8-anilino sulfónico) se preparó en un tampón fosfato (10 mM) pH = 7. El espectro de fluorescencia del 1,8-ANS en medio acuoso y en presencia de distintas concentraciones de SBE- β -CD, TMAC4TP se registró en un CaryEclipse a 25°C. La longitud de onda de excitación es de 350 nm. Los experimentos realizados en el sistema SBE- β -CD/TMAC4TP se registraron los cambios en el espectro de fluorescencia del 1,8-ANS variando la concentración de TMAC4TP, manteniendo constante la concentración de SBE- β -CD. La concentración de 1,8-ANS se mantiene constante en 2×10^{-5} M.

8.3 Resultados y Discusión

Tanto el TMAC4TP como la SBE- β -CD, separadamente son solubles en agua. Sin embargo, mezclas de los dos componentes en una relación 1:2 (SBE- β -CD:2TMAC4TP) es insoluble en agua. Este resultado es indicio de fuertes interacciones entre la SBE- β -CD y el TMAC4TP, que en la mayoría de los casos se disuelven en metanol. El cambio drástico de la solubilidad puede ser explicada por la formación de un quelato mutuo, que protege los grupos iónicos del disolvente. El metanol estabiliza la formación de cápsulas, posiblemente debido a su encapsulación a través de enlaces de hidrogeno.¹⁰

La completa solubilización de la mezcla SBE- β -CD:2TMAC4TP se logró con un mínimo de 40% de metanol en agua.

¹⁰ R. P. Bonar-Law, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 259–271

8.3.1 Identificación y determinación de la estequiometría de la hetero cápsula formada entre el TMAC4TP y SBE- β -CD

8.3.1.1 Ionización por Electro spray (ESI-MS)

La espectroscopia de masas ESI, es una valiosa herramienta en la química supramolecular, es decir en el estudio de complejos *host:guest* en fase gas, cápsulas y agregados.¹¹

En este estudio, con los espectros de ESI-MS se identificó la formación de la semi-cápsula (SBE- β -CD:TMAC4TP) y de la cápsula (SBE- β -CD:2TMAC4TP).

Inicialmente, se analizó el espectro de ESI-MS de los componentes de la mezcla individualmente, tanto en modo positivo como en negativo. En las Figura 8.1 y Figura 8.2 se muestran los espectros ESI-MS en modo negativo de la SBE- β -CD y TMAC4TP, respectivamente.

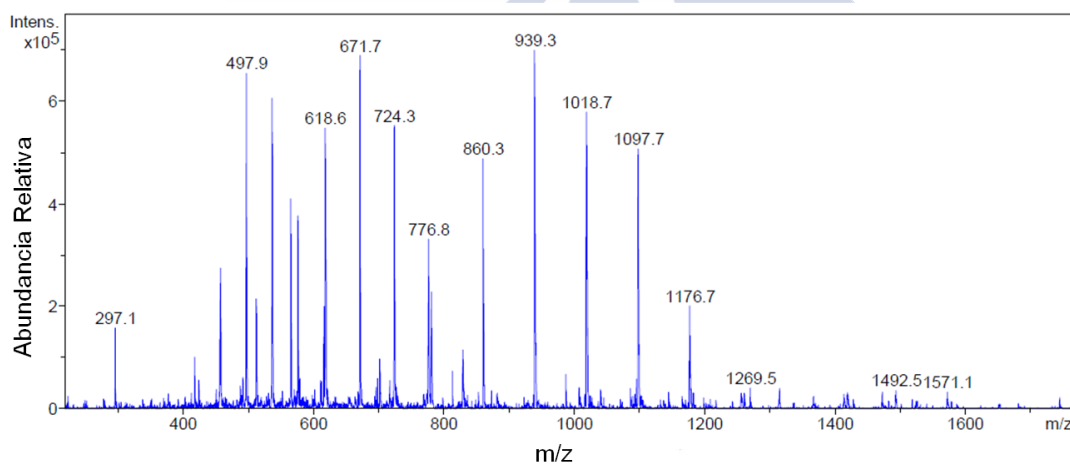


Figura 8.1: Espectro ESI-MS en modo negativo de la SBE- β -CD (25 μ M) en disolución acuosa con 40% de metanol.

¹¹ a) C. A. Schalley, *J. Mass Spectrom.* **2000**, *194*, 11-39; b) J. P. Da Silva, R. Kulasekharan, C. Cordeiro, S. Jockusch, N. J. Turro, V. Ramamurthy, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 560-563; c) J. P. Da Silva, N. Jayaraj, S. Jockusch, N. J. Turro, V. Ramamurthy, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2410-2413

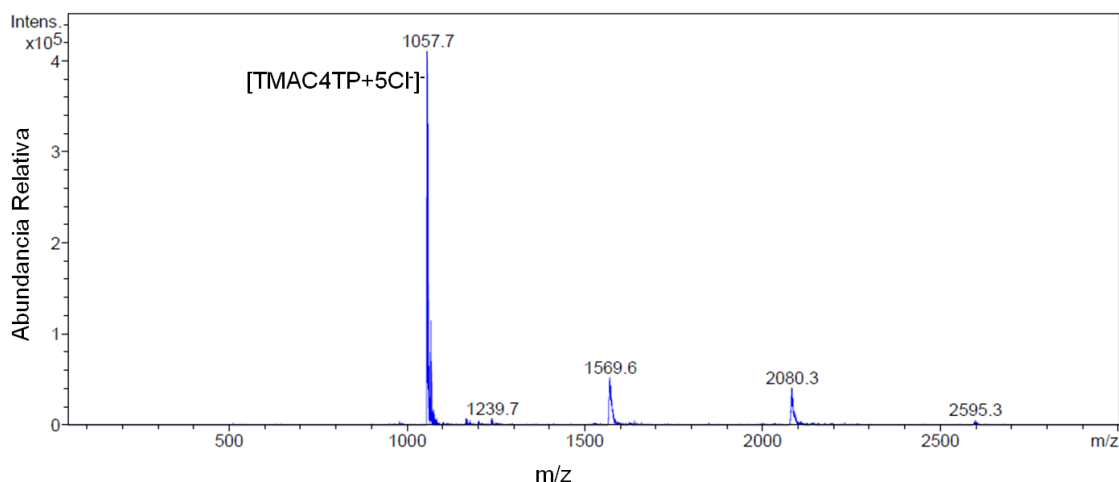


Figura 8.2: Espectro ESI-MS en modo negativo del TMAC4TP (25 μ M) en disolución acuosa con 40% de metanol.

El espectro ESI-MS de la Figura 8.1 presenta un mayor número de señales debido a que, tal como comentado anteriormente, la SBE- β -CD es un derivado polianiónico de β -CD con un promedio de 6.5 grupos sulfonato por ciclodextrina. A partir del espectro ESI-MS de la SBE- β -CD se pueden identificar β -CD con distintos grupos sulfobutil, Tabla 8.1.

Tabla 8.1: Ejemplos de picos identificados del espectro ESI-MS de la SBE- β -CD (25 μ M). Los números entre corchetes representan el número de grupos sulfobutil en cada β -CD.

m/z	<i>Modo negativo</i>
498	[SBE- β -CD(6)+2Na ⁺] ⁴⁻
672	[SBE- β -CD(6)+3Na ⁺] ³⁻
860	[SBE- β -CD(4)+2Na ⁺] ²⁻
939	[SBE- β -CD(5)+3Na ⁺] ²⁻
1019	[SBE- β -CD(6)+4Na ⁺] ²⁻
1098	[SBE- β -CD(7)+5Na ⁺] ²⁻
1177	[SBE- β -CD(8)+6Na ⁺] ²⁻

De una disolución acuosa con cantidades equimolares (25 μ M) de SBE- β -CD y de TMAC4TP resulta el espectro ESI-MS presentado en la Figura 8.3. Tal como podemos ver en la Tabla 8.2 se pueden identificar picos correspondientes a la formación de la semi-cápsula, es decir, complejo 1:1 entre la SBE- β -CD y el TMAC4TP. Se identifican picos, en modo negativo, *m/z* a 774, 987 y 1413 que

corresponden a la formación de la semi-cápsula entre el TMAC4TP y la SBE-β-CD con distintos grupos sulfobutil, [SBE-β-CD(8)-TMAC4TP]⁴⁻, [SBE-β-CD(7)-TMAC4TP]³⁻ y [SBE-β-CD(6)-TMAC4TP]²⁻, respectivamente. En modo positivo se obtienen resultados similares.

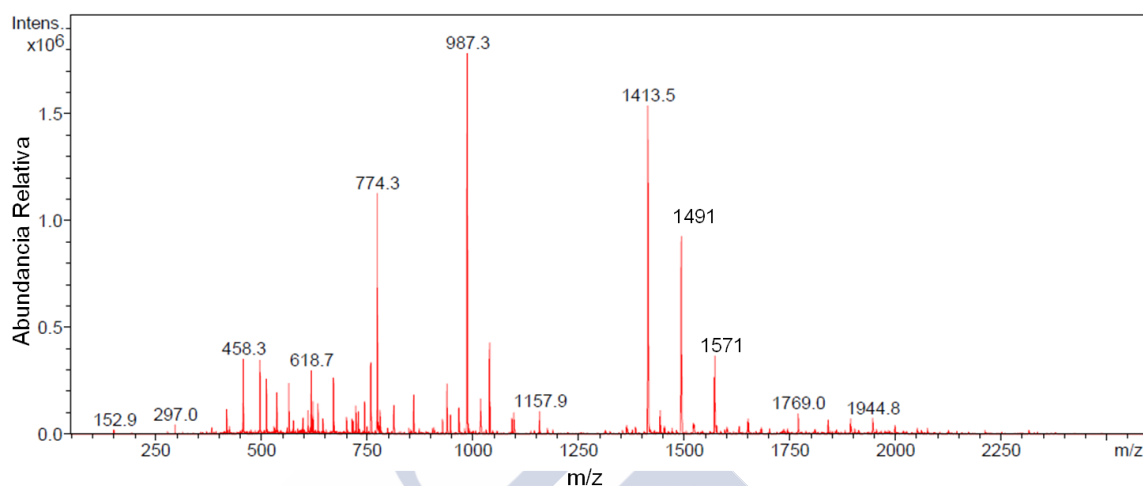


Figura 8.3: Espectro ESI-MS en modo negativo con cantidades equimolares (25 μM) de SBE-β-CD y TMAC4TP en disolución acuosa con 40% de metanol.

Tabla 8.2: Picos relevantes del espectro ESI-MS de la mezcla con cantidades equimolares (25 μM) de SBE-β-CD y TMAC4TP. Los números entre corchetes representan el número de grupos sulfobutil en cada β-CD.

m/z	Modo negativo
774	[SBE-β-CD(8)-TMAC4TP] ⁴⁻
987	[SBE-β-CD(7)-TMAC4TP] ³⁻
1413	[SBE-β-CD(6)-TMAC4TP] ²⁻
1491	[SBE-β-CD(8)-TMAC4TP+2Na ⁺] ²⁻
1571	[SBE-β-CD(7)-TMAC4TP+Na ⁺] ²⁻

La adición de TMAC4TP hasta una proporción 1:2 (SBE-β-CD:2TMAC4TP), conduce a la observación de nuevas señales en el espectro ESI-MS, en este caso, se recogió el espectro en modo positivo (Figura 8.4). En el espectro de la mezcla 1:2, se observan picos m/z correspondientes a la formación de la semi-cápsula (SBE-β-CD-TMAC4TP, 1:1) y de la cápsula (SBE-β-CD-2TMAC4TP, 1:2), Tabla 8.3. Se identifican picos bastante intensos, en modo positivo, m/z a 1243,1296 y 1349 que corresponden a la formación de la cápsula entre el TMAC4TP y la SBE-β-CD con distintos grupos sulfobutil, [SBE-β-CD(6)-2TMAC4TP+Na⁺]³⁺, [SBE-β-CD(7)-2TMAC4TP+2Na⁺]³⁺ y [SBE-β-CD(8)-2TMAC4TP+3Na⁺]³⁺, respectivamente.

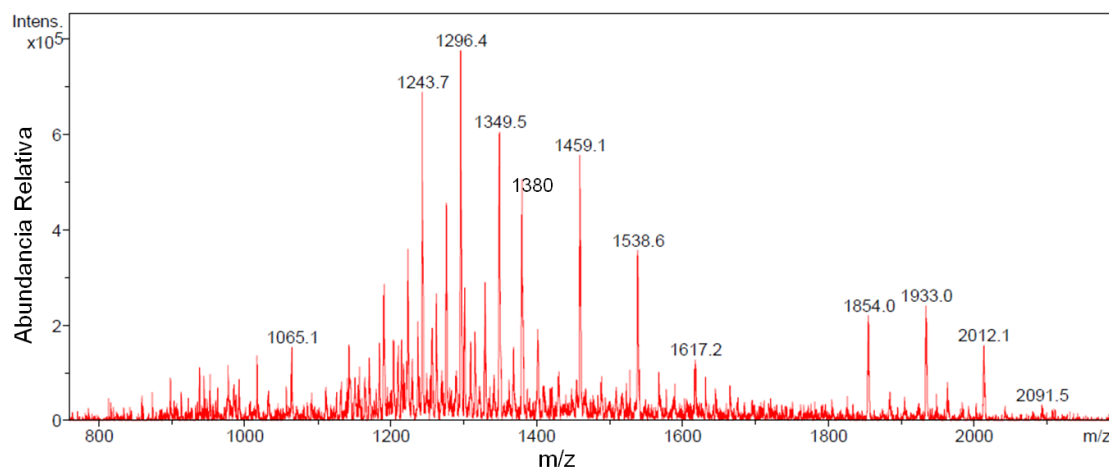


Figura 8.4: Espectro ESI-MS en modo positivo de una disolución acuosa con 1:2 de SBE- β -CD (25 μ M) y TMAC4TP (50 μ) en 40% de metanol.

Tabla 8.3: Picos relevantes del espectro ESI-MS de la mezcla 1:2 de SBE- β -CD (25 μ M) y TMAC4TP (50 μ M). Los números entre corchetes representan el número de grupos sulfobutil en cada β -CD.

m/z	Semi-cápsula	m/z	Cápsula
1380	[SBE- β -CD(5)-TMAC4TP+3Na] ²⁺	1243	[SBE- β -CD(6)-2TMAC4TP+Na] ³⁺
1459	[SBE- β -CD(6)-TMAC4TP+4Na] ²⁺	1296	[SBE- β -CD(7)-2TMAC4TP+2Na] ³⁺
1538	[SBE- β -CD(7)-TMAC4TP+5Na] ²⁺	1349	[SBE- β -CD(8)-2TMAC4TP+3Na] ³⁺
1617	[SBE- β -CD(8)-TMAC4TP+6Na] ²⁺	1854	[SBE- β -CD(6)-2TMAC4TP] ²⁺
		1933	[SBE- β -CD(7)-2TMAC4TP+Na] ²⁺
		2012	[SBE- β -CD(8)-TMAC4TP+2Na] ²⁺

A partir de los estudios realizados por ESI-MS hemos podido identificar en fase gas la formación de la semi-cápsula y de la cápsula, resultado de la interacción de la SBE- β -CD y el TMAC4TP. Sin embargo, no significa que existan se disolución.

8.3.1.2 Estudios de Conductividad

Para estudiar la posible interacción entre la SBE- β -CD y el TMAC4TP en medio acuoso, realizamos medidas de conductividad. En este estudio se mantuvo constante la concentración de SBE- β -CD y se varió la concentración de TMAC4TP. Además, en un experimento de control, se midió la conductividad de disoluciones con varias concentraciones de TMAC4TP en ausencia de SBE- β -CD.

Si no existiese interacción entre el TMAC4TP y la SBE- β -CD, se esperaría que se comportasen como un simple electrolito, por lo que la conductividad debería aumentar de forma lineal con el aumento de la concentración de TMAC4TP.

En la Figura 8.5, se encuentran representados los datos de conductividad obtenidos con la variación de la concentración de TMAC4TP, en presencia y en ausencia de SBE- β -CD.

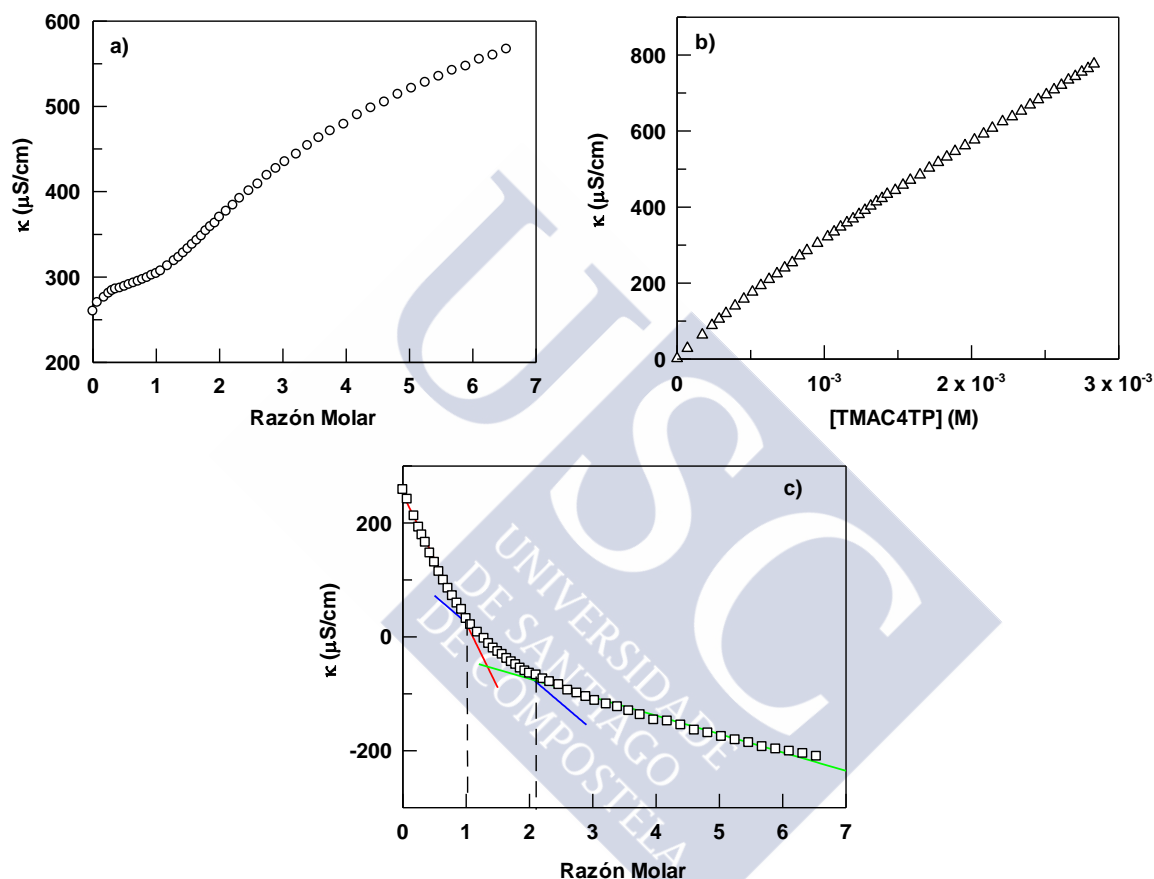


Figura 8.5: a) Conductividad en función de la razón molar, variando [TMAC4TP] y manteniendo constante [SBE- β -CD] = 1mM; b) Conductividad vs [TMAC4TP] en ausencia de SBE- β -CD; c) Conductividad obtenida restando los valores de conductividad de la gráfica b) a los valores de la gráfica a).

Tal como se ha comentado anteriormente, la ausencia de interacción entre el TMAC4TP y la SBE- β -CD resultaría en un aumento lineal de los valores de conductividad, sin embargo, como se puede observar en la Figura 8.5 a), son visibles significativos cambios de pendiente en los valores de conductividad, lo que supone la existencia de interacciones entre la SBE- β -CD y el TMAC4TP. Incluso si restamos los valores de la conductividad del TMAC4TP en ausencia de SBE- β -CD, con aproximadamente la misma concentración en presencia de SBE- β -CD, se aprecian 3

cambios de pendiente. Estos cambios de pendiente pueden deberse a la formación de complejos por pares-iónicos entre el TMAC4TP y la SBE- β -CD.

La intercepción de las 2 primeras pendientes surge en una razón molar ≈ 1 , mientras que la intercepción de las otras 2 surge en una razón molar de ≈ 2 . En una razón molar = 1, estaríamos ante la formación de la semi-cápsula (SBE- β -CD-TMAC4TP, 1:1) y en razón molar = 2, se formaría la cápsula (TMAC4TP-SBE- β -CD-TMAC4TP, 1:2). Estos resultados, en un principio corroboran los datos obtenidos por espectroscopia de masas, donde se detectaba la formación de la semi-cápsula y de la cápsula.

Con el objetivo de confirmar por otras técnicas la formación de la especie 1:1 (semi-cápsula) y la 1:2 (cápsula), realizamos medidas de ^1H RMN.

8.3.1.3 Análisis de los espectros de ^1H RMN

El análisis de los cambios en los desplazamientos químicos inducidos por la complejación ($\Delta\delta = \delta_{\text{bound}} - \delta_{\text{free}}$) en las señales de resonancia de los protones del *guest* proporciona información sobre la ubicación del *guest* con respecto al *host*.

Tal como se puede observar en las Figura 8.6, Figura 8.7 y Figura 8.8, los espectros de ^1H RMN de las mezclas SBE- β -CD/TMAC4TP presentan pequeños, pero perceptibles desplazamientos químicos en los protones del TMAC4TP en presencia de SBE- β -CD. Estos resultados confirman la existencia de interacciones entre el TMAC4TP y la SBE- β -CD. Además de las valoraciones SBE- β -CD/TMAC4TP, donde se mantuvo la concentración de SBE- β -CD constante (1.5mM), se empleó el método de Job para confirmar la estequiometría de los complejos formados. En este experimento se mantuvo constante la concentración total $[\text{TMAC4TP}] + [\text{SBE-}\beta\text{-CD}] = 2.1 \text{ mM}$, y la fracción molar (X) de las dos especies se varió entre 0 y 1. Como se puede observar en las gráficas del lado derecho de las Figura 8.7 y Figura 8.8, el máximo o mínimo se sitúa aproximadamente en torno a 0.6. Este resultado indica que al menos dos tipos de complejos están presentes en disolución.

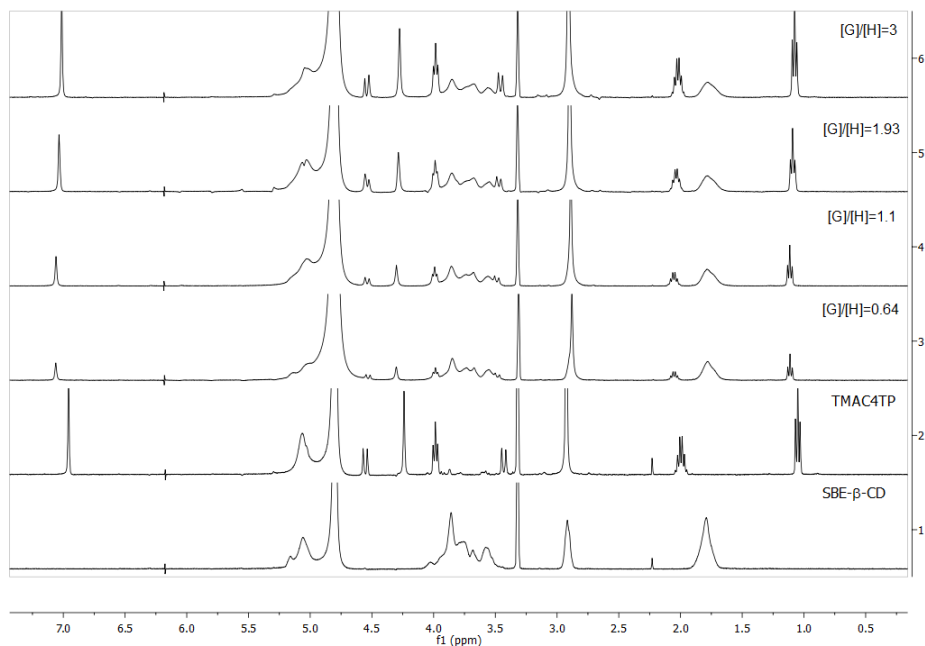


Figura 8.6: Espectros de ^1H RMN de la SBE- β -CD (1.5 mM) en ausencia y en presencia de varias concentraciones de TMAC4TP. $[\text{G}]/[\text{H}]$ corresponde a $[\text{TMAC4TP}]/[\text{SBE-}\beta\text{-CD}]$.

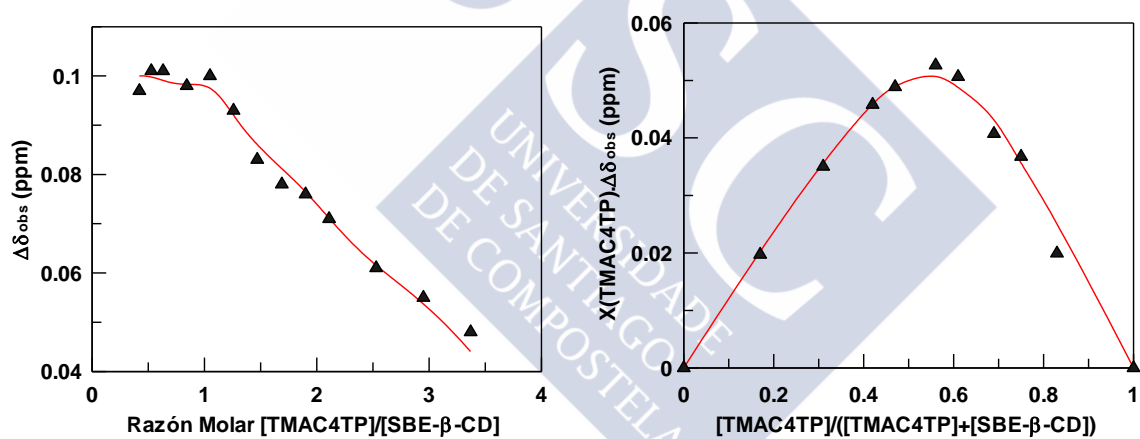


Figura 8.7: Variación de los desplazamientos químicos observados en los protones aromáticos del TMAC4TP. Izquierda: en presencia de $[\text{SBE-}\beta\text{-CD}] = 1.5 \text{ mM}$. Derecha: Aplicación del método de Job con concentración total $([\text{TMAC4TP}] + [\text{SBE-}\beta\text{-CD}]) = 2.1 \text{ mM}$.

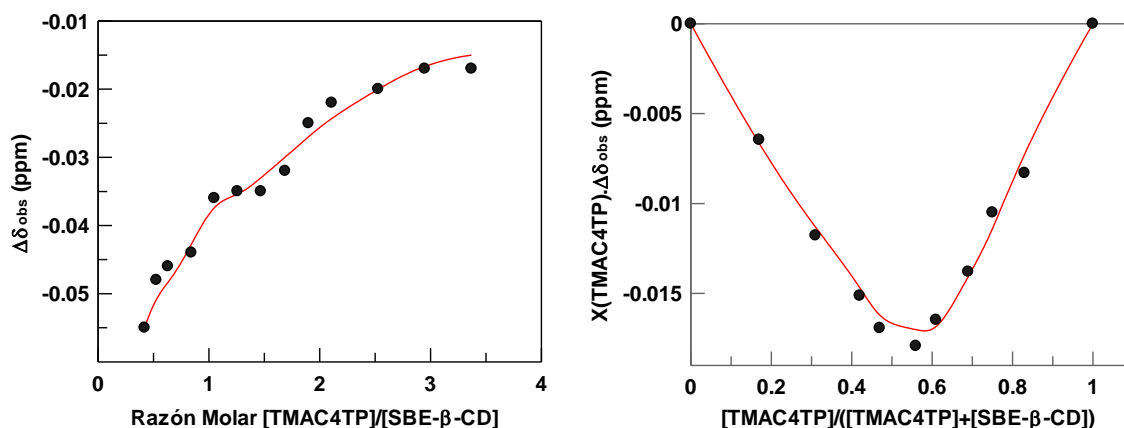


Figura 8.8: Variación de los desplazamientos químicos observados en los protones N+Me₃ del TMAC4TP. Izquierda: en presencia de [SBE-β-CD] = 1.5 mM. Derecha: Aplicación del método de Job con concentración total ([TMAC4TP]+[SBE-β-CD]) = 2.1 mM.

Los datos de los desplazamientos químicos ($\Delta\delta_{\text{obs}} = \Delta\delta_{\text{bound}} - \Delta\delta_{\text{free}}$) obtenidos a partir de las valoraciones SBE-β-CD/TMAC4TP, con [SBE-β-CD] = 1.5 mM, y por el método de Job se ajustaron a un modelo de formación de complejos 1:1 y 1:2.

Modelo de formación de complejos 1:1 y 1:2 para simulación de datos RMN

Considerando la formación de dos tipos de complejos entre el TMAC4TP y la SBE-β-CD, complejos 1:1 y 1:2, la variación de los desplazamientos químicos observados en los protones de TMAC4TP viene dada por la ecuación 8.1.

$$\Delta\delta_{\text{obs}} = \Delta\delta_{1:1}X_{1:1} + 2\Delta\delta_{1:2}X_{1:2} \quad 8.1$$

$$X_{1:1} = \frac{[1:1]}{[\text{TMAC4TP}]_T} \quad X_{1:2} = \frac{[1:2]}{[\text{TMAC4TP}]_T} \quad 8.2$$

Donde $\Delta\delta_{1:1}$ y $\Delta\delta_{1:2}$ corresponden a la variación de los desplazamientos químicos de los complejos 1:1 y 1:2, mientras que $X_{1:1}$ y $X_{1:2}$ representan las fracciones molares de cada complejo.

Dado que los complejos formados entre la SBE-β-CD y el TMAC4TP presentan estequiometría 1:1 y 1:2, las constantes de equilibrio establecidas entre la SBE-β-CD y el TMAC4TP y los correspondientes balances de materia se expresan como:

$$K_{1:1} = \frac{[1:1]}{[SBE - \beta - CD][TMAC4TP]} \quad K_{1:2} = \frac{[1:2]}{[1:1][TMAC4TP]} \quad 8.3$$

$$[SBE - \beta - CD]_T = [SBE - \beta - CD]_f + [1:1] + [1:2] \quad 8.4$$

$$[TMAC4TP]_T = [TMAC4TP]_f + [1:1] + 2[1:2] \quad 8.5$$

Combinando las ecuaciones de los balances de materia con las ecuaciones de las constantes de equilibrio, se obtiene una ecuación de tercer orden para la determinación de la concentración de TMAC4TP libre (ecuación 8.6), mientras que para la determinación de la concentración de SBE- β -CD libre se obtiene la ecuación 8.10.

$$\alpha[TMAC4TP]_f^3 + \beta[TMAC4TP]_f^2 + \gamma[TMAC4TP]_f - [TMAC4TP]_T = 0 \quad 8.6$$

Donde

$$\alpha = K_{1:1}K_{1:2} \quad 8.7$$

$$\beta = K_{1:1} + K_{1:1}K_{1:2}(2[SBE - \beta - CD]_T - [TMAC4TP]_T) \quad 8.8$$

$$\gamma = 1 + K_{1:1}([SBE - \beta - CD]_T - [TMAC4TP]_T) \quad 8.9$$

$$[SBE - \beta - CD]_f = \frac{[SBE - \beta - CD]_T}{1 + K_{1:1}[TMAC4TP]_f + K_{1:1}K_{1:2}[TMAC4TP]_f^2} \quad 8.10$$

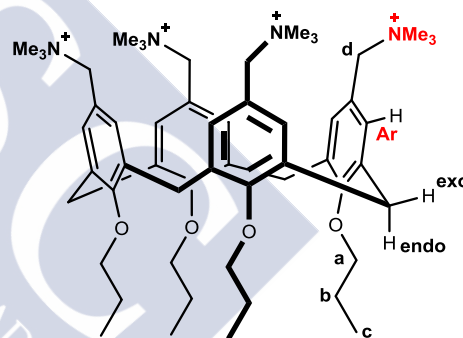
A fin de obtener la $[TMAC4TP]_f$ y la $[SBE-\beta-CD]_f$ es necesario determinar los valores de las constantes de equilibrio $K_{1:1}$ y $K_{1:2}$. En este caso, los valores de estas constantes de equilibrio se determinaron a través de un método ensayo y error. Este método consiste en el ajuste de los datos experimentales presentados en las Figura 8.7 y Figura 8.8 a la ecuación 8.1. Este ajuste se efectúa atribuyendo varios valores de $K_{1:1}$ y $K_{1:2}$. Se considera como valores óptimos para estas constantes, los valores

con que se obtenga un valor mínimo en la desviación estándar (χ^2) del ajuste. Según este método, se obtuvieron como valores óptimos $K_{1:1} = (5 \pm 0.5) \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ y $K_{1:2} = (1.7 \pm 0.5) \times 10^5 \text{ M}^{-1}$. Los valores de estas constantes son compatibles con los obtenidos en la formación de cápsulas a través de interacciones iónicas entre derivados de calix[4]arenos en mezclas metanol/agua.⁷

A partir del ajuste de los $\Delta\delta_{\text{obs}}$ de los protones del TMAC4TP a la ecuación 8.1, se obtienen los valores de $\Delta\delta_{1:1}$ y $\Delta\delta_{1:2}$. El ajuste de $\Delta\delta_{\text{obs}}$ del TMAC4TP, se efectuó para los protones que se vieron más afectados por la complejación con la SBE- β -CD. Desafortunadamente, los protones de la SBE- β -CD que estarían más afectados por la complejación con el TMAC4TP, protones del carbono adyacente al grupo sulfonato (H_4 Esquema 8.4), se solapan con los protones del grupo N^+Me_3 del TMAC4TP. En la Tabla 8.4 se encuentran representados los resultados obtenidos para $\Delta\delta_{1:1}$ y $\Delta\delta_{1:2}$ de los protones del TMAC4TP.

Tabla 8.4: Desplazamientos químicos inducidos por la SBE- β -CD ($\Delta\delta$, ppm) en los espectros de ^1H RMN del TMAC4TP.

Complejo	$\Delta\delta$ (ppm)	
	Ar	N^+Me_3
1:1	0.12	-0.06
1:2	0.07	-0.03



Esquema 8.3

Los espectros de ^1H RMN de la semi-cápsula y de la cápsula revelaron pequeños, pero perceptibles desplazamientos químicos en algunos protones del TMAC4TP. Los protones aromáticos presentan un desplazamiento químico hacia campo bajo, mientras que los protones del grupo N^+Me_3 se desplazan hacia campo alto. Estos pequeños desplazamientos químicos de los protones del TMAC4TP se deben a su proximidad a los grupos sulfonato de la SBE- β -CD.

8.3.2 Caracterización estructural de la cápsula

Para obtener más información estructural de la cápsula, realizamos experimentos ROESY (del inglés, Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy) y STD (del inglés, Saturation Transfer Difference). Estas técnicas permiten identificar, en este caso, que protones del TMAC4TP se encuentran próximos en el espacio de los protones de la SBE- β -CD, o viceversa.

8.3.2.1 ^1H ROESY

El empleo de esta técnica permite caracterizar interacciones intermoleculares, de las cuales resultan señales de protones que están cerca uno del otro en el espacio. Los espectros de ROESY presentan señales cruzadas por relajaciones-cruzadas dipolares entre protones a través del espacio. La intensidad de la señal resultante, es proporcional a la distancia entre protones.¹²

Los experimentos de ROESY, se realizaron para muestras que contenían cantidades equimolares de TMAC4TP y SBE- β -CD (semi-cápsula) y para otra con el doble de concentración de TMAC4TP (cápsula).

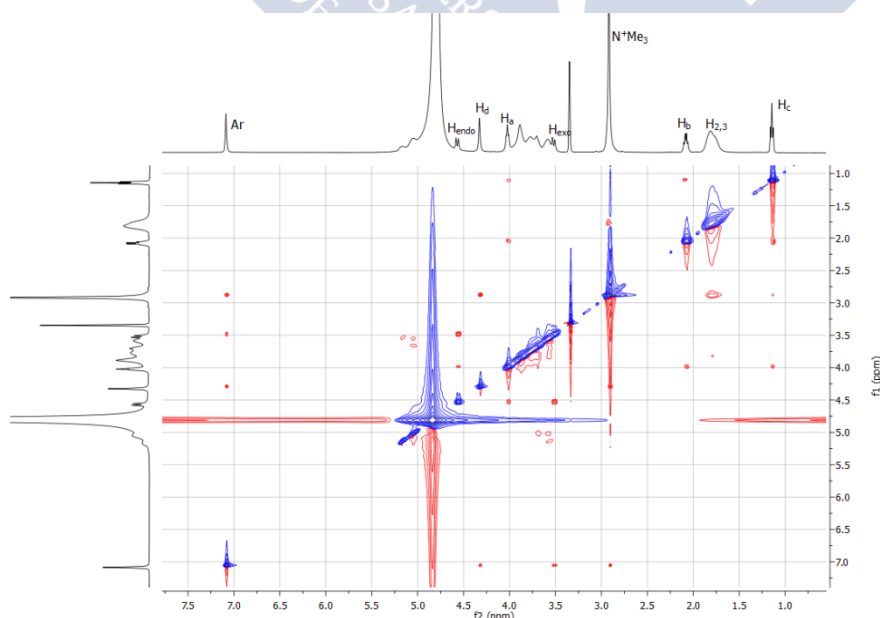


Figura 8.9: Espectro de ^1H ROESY de SBE- β -CD/TMAC4TP en D_2O . $[\text{TMAC4TP}] = 1.5 \text{ mM}$ y $[\text{SBE-}\beta\text{-CD}] = 1.5 \text{ mM}$.

¹² J. K. M. Sanders, B. K. Hunter, in *Modern NMR Spectroscopy* 2nd Ed., Oxford University Press, 1992

La Figura 8.9 muestra el espectro de ROESY de la muestra que contiene cantidades equimolares de TMAC4TP y SBE- β -CD. En el espectro de esta muestra no se aprecian señales ROE intermoleculares entre los protones del TMAC4TP y la SBE- β -CD, este resultado no significa la inexistencia de interacciones entre estas macromoléculas. Esto puede deberse a la distancia existente entre los protones de las dos macromoléculas, dado que la intensidad de las señales ROE están relacionadas con la distancia entre protones.

En la formación de la semi-cápsula a través de interacciones iónicas (Esquema 8.5) los protones del grupo N^+Me_3 del TMAC4TP (Esquema 8.3) se solapan con las señales de los protones H_4 de la SBE- β -CD (Esquema 8.4), lo que imposibilita la detección de señales ROE intermoleculares, una vez que se pueden confundir con señales ROE intramoleculares.

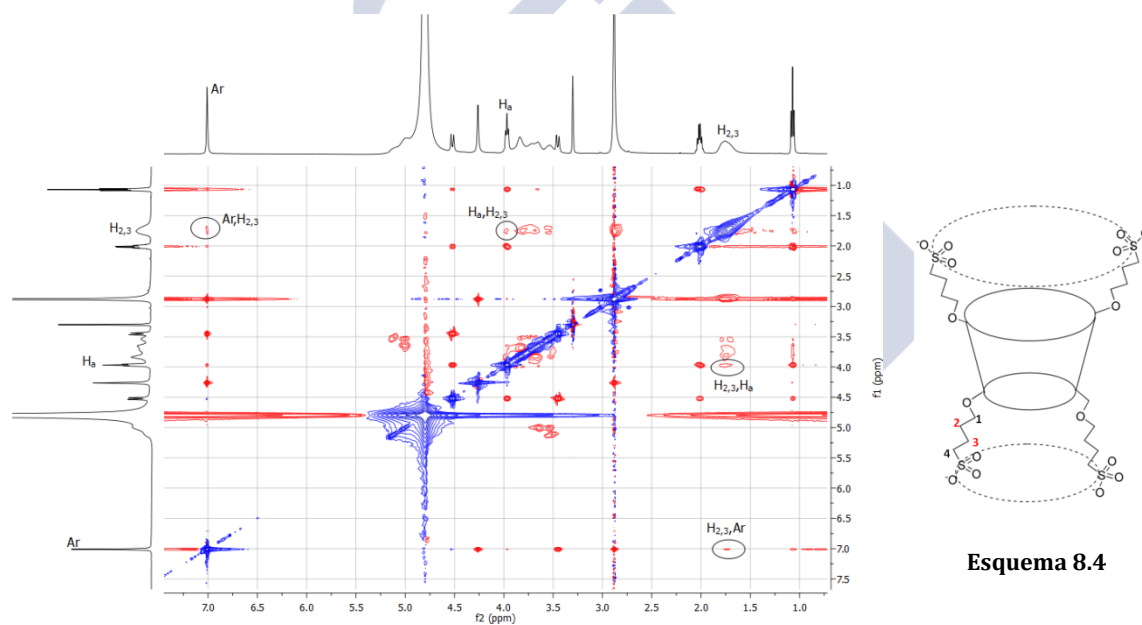
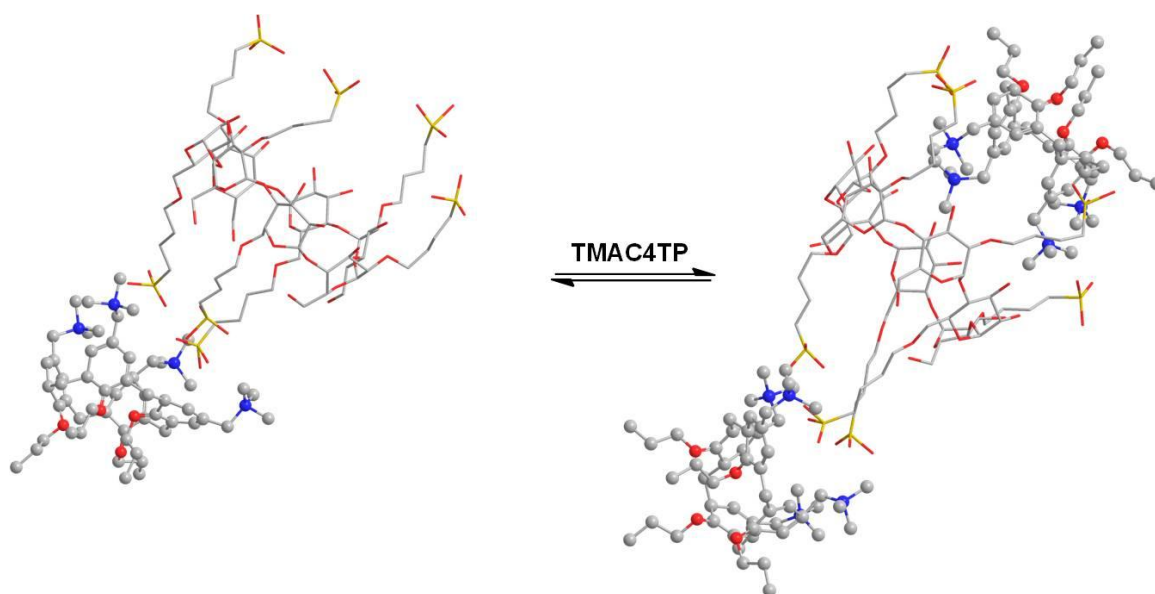


Figura 8.10: Espectro de ¹H ROESY de SBE- β -CD/TMAC4TP en D₂O.
[TMAC4TP] = 3 mM y [SBE- β -CD] = 1.5 mM.

En la Figura 8.10 se encuentra representado el espectro ROESY de la muestra que contiene el doble de concentración de TMAC4TP que de SBE- β -CD. En este caso, se detectan señales ROE intermoleculares entre protones del TMAC4TP y los de la SBE- β -CD. Los protones aromáticos y H_a del TMAC4TP (Esquema 8.3) presentan una señal ROE intermolecular entre los protones $H_{2,3}$ de la SBE- β -CD (Esquema 8.4). Teniendo en cuenta estos resultados, podemos decir que los protones aromáticos y

H_a del TMAC4TP se encuentran próximos en el espacio de los $H_{2,3}$ de la SBE- β -CD, lo que confirma la existencia interacciones entre estas macromoléculas. Combinando estos resultados con la magnitud de los desplazamientos químicos determinados para los protones aromáticos y N^+Me_3 (Tabla 8.4) del TMAC4TP, creemos que los protones del grupo N^+Me_3 podrían estar incluidos o cerca del la cavidad de la SBE- β -CD y los protones aromáticos estarían a la altura de los grupos sulfonato de la SBE- β -CD (Esquema 8.5).



Esquema 8.5

8.3.2.2 Medidas de STD

Con el objetivo de confirmar la interacción entre el TMAC4TP y la SBE- β -CD realizamos experimentos de STD.

En la Figura 8.11, se encuentra representado el espectro de 1H RMN de la muestra con 1.5 mM de SBE- β -CD y 3 mM de TMAC4TP, y arriba el espectro de STD de la misma muestra saturando la señal H_a del TMAC4TP con distintos tiempos de saturación. Saturando esta señal, se detecta en el espectro de STD la señal correspondiente a los protones $H_{2,3}$ (Esquema 8.4) de la SBE- β -CD. Este resultado demuestra, una vez más la existencia de interacciones entre el TMAC4TP y la SBE- β -CD.

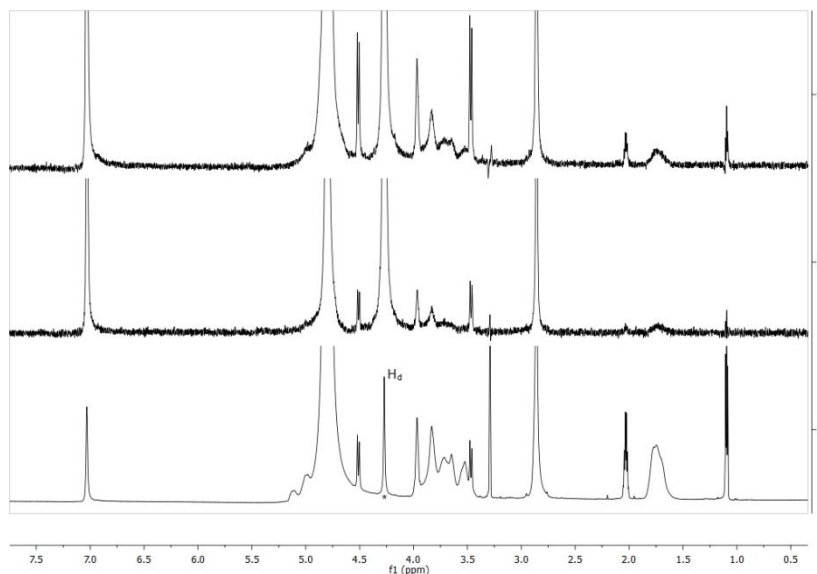


Figura 8.11: Abajo: Espectro de ^1H RMN del TMAC4TP (3 mM) con SBE- β -CD (1.5 mM). Arriba: Espectro de STD ($\text{STD}_{\text{on}}-\text{STD}_{\text{off}}$) saturando la señal H_d (Esquema 8.3) del TMAC4TP con 0.5 y 2 segundos de saturación.

Con el objetivo de obtener una información más precisa, se realizó un estudio de la dependencia de la intensidad de la señal de STD con el tiempo de saturación, y a partir de esos datos se construyeron las curvas de crecimiento de STD. En la Figura 8.12 se muestran las curvas de crecimiento de STD, saturando la señal H_d del TMAC4TP. Como podemos observar, las interacciones intramoleculares presentan mayores intensidades de STD, esta intensidad disminuye con el aumento de la distancia entre ellos. Se detectó una interacción intermolecular con los protones $\text{H}_{2,3}$ de la SBE- β -CD, lo que indica su proximidad en el espacio.

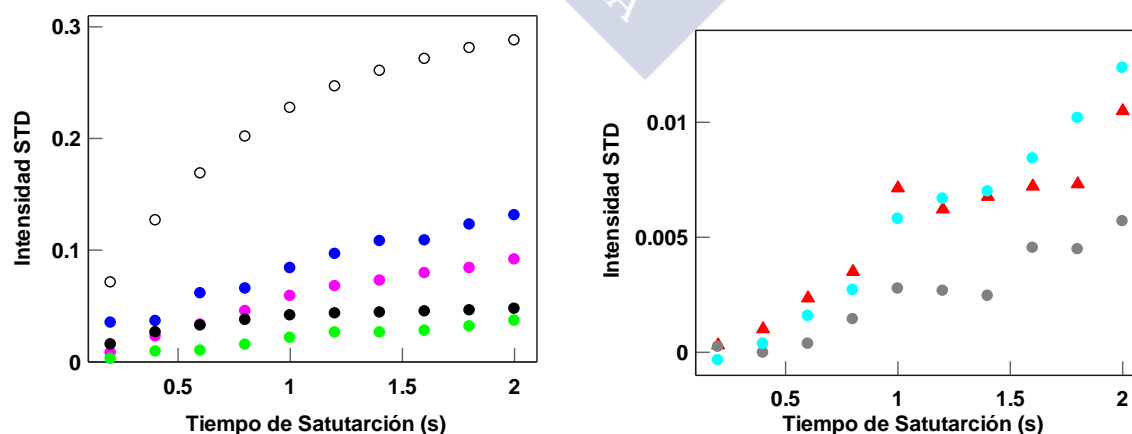


Figura 8.12: Intensidad de STD de las señales de los espectros de STD, saturando los protones del grupo N^+Me_3 del TMAC4TP. Izquierda: Ar (\circ), H_{endo} (\bullet), H_{exo} (\bullet), N^+Me_3 (\bullet) y H_a (\bullet). Derecha: H_b (\bullet), H_c (\bullet) y $\text{H}_{2,3}$ (\blacktriangle).

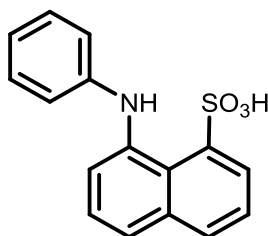
Los resultados anteriormente presentados demuestran la interacción entre la SBE- β -CD con el TMAC4TP a través de interacciones iónicas, según su relación molar se forma la semi-cápsula (complejo 1:1) y la cápsula (complejo 1:2).

El principal objetivo de la preparación de cápsulas supramoleculares solubles en agua, se centra en la encapsulación de sustratos. Así que, confirmada la formación de una semi-cápsula y cápsula entre el TMAC4TP y la SBE- β -CD, se estudió la posibilidad de encapsular algún sustrato en estas estructuras.

8.3.3 Encapsulación del 1,8-ANS

En principio, sustratos cargados negativamente pueden unirse a la cápsula o semi-cápsula de dos formas distintas: por inclusión dentro de la cápsula y por la apertura de la cápsula con su posterior inclusión en el macrociclo catiónico (TMAC4TP). Sin embargo, se espera que sustratos cargados negativamente se puedan incluir en la cavidad de la SBE- β -CD, ciclodextrina aniónica. García-Río¹³ *et al.*, realizaron un estudio comparativo de complejación entre la β -CD y la SBE- β -CD con surfactantes catiónicos y aniónicos. Con ese estudio han concluido, que la SBE- β -CD presenta constantes de equilibrio superiores a la β -CD para los mismos sustratos y además se obtienen constantes de equilibrio superiores con surfactantes aniónicos.

Como sustrato susceptible de inclusión en la cápsula, utilizamos el ácido 1-naftaleno-8-anilino sulfónico (1,8-ANS, Esquema 8.6) y seguimos su comportamiento por fluorescencia de emisión.



Esquema 8.6

¹³ L. García-Río, M. Méndez, M. R. Paleo, F. J. Sardina, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 12756–12764

Considerando el 1,8-ANS pueden formar complejos tanto con la SBE- β -CD como con el TMAC4TP, inicialmente estudiamos su comportamiento en presencia de cada macrociclo y posteriormente en mezclas SBE- β -CD/TMAC4TP.

La influencia de la SBE- β -CD y del TMAC4TP en el espectro de fluorescencia de emisión del 1,8-ANS se encuentra representada en las Figura 8.13 y Figura 8.14, respectivamente.

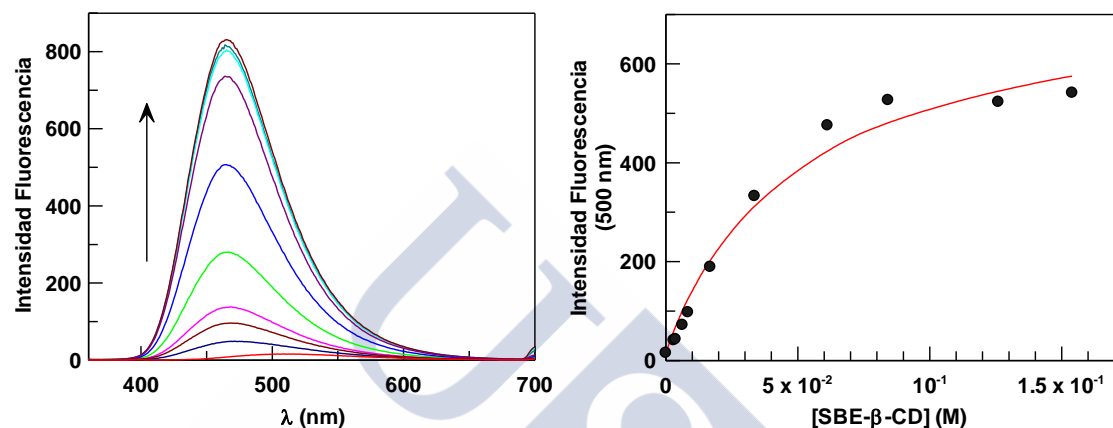


Figura 8.13: Influencia de la concentración de SBE- β -CD en el espectro de fluorescencia del [1,8-ANS]= 2×10^{-5} M.

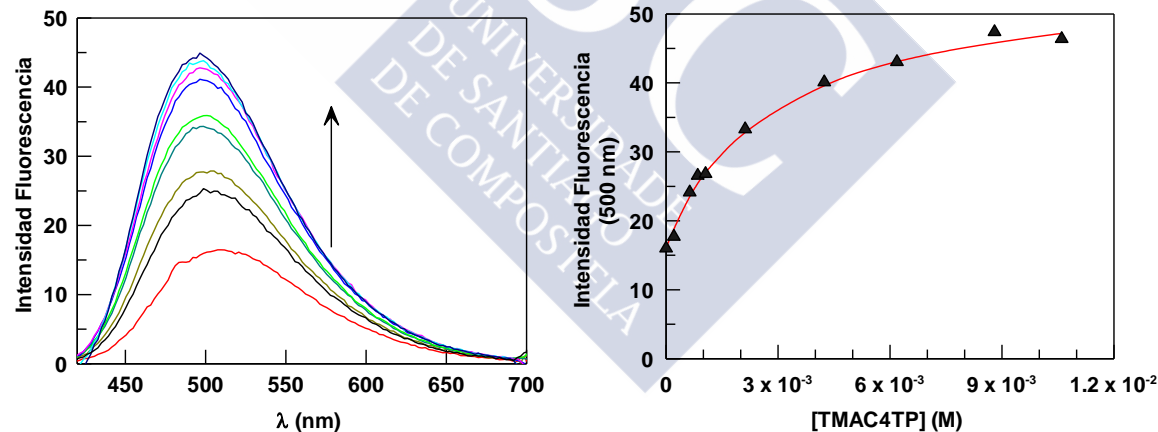
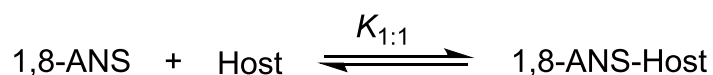


Figura 8.14: Influencia de la concentración del TMAC4TP en el espectro de fluorescencia del [1,8-ANS]= 2×10^{-5} M.

Como se puede observar, tanto en presencia de TMAC4TP como de SBE- β -CD la intensidad de fluorescencia del 1,8-ANS aumenta debido a la formación de un complejo de inclusión con cada macrociclo (Esquema 8.7).



Esquema 8.7

Para calcular las constantes de equilibrio ($K_{1:1}$) con cada macrociclo, se justaron los datos experimentales obtenidos en presencia de SBE- β -CD (Figura 8.13) y de TMAC4TP (Figura 8.14) a la ecuación 2.15.

$$I = \frac{I_0 + I_{1:1}K_{1:1}[Host]}{1 + K_{1:1}[Host]} \quad 8.11$$

Donde I_0 y $I_{1:1}$ representa la intensidad de fluorescencia del 1,8-ANS en agua y en el complejo, respectivamente. Este ajuste se efectuó atribuyendo varios valores de $K_{1:1}$, considerando como valor óptimo para esta constante, el valor con que se obtuvo un mínimo en la desviación estándar (χ^2) del ajuste. A partir de este método, se obtuvo como valores óptimos para el TMAC4TP y SBE- β -CD de $K_{1:1} = 375 \pm 20$ y $21 \pm 1 \text{ M}^{-1}$, respectivamente.

Considerando que para la formación de la semi-cápsula y cápsula entre el TMAC4TP y la SBE- β -CD se obtuvieron unas constantes de equilibrio del orden de $\approx 10^5 \text{ M}^{-1}$, se puede descartar la ruptura de la semi-cápsula y/o cápsula para formar complejos de inclusión con el 1,8-ANS. Así que, si se detecta alguna alteración en el espectro de fluorescencia de emisión del 1,8-ANS en presencia de mezclas SBE- β -CD/TMAC4TP será debido a su incorporación dentro de la semi-cápsula y/o cápsula, según la relación molar entre ambos macrociclos.

Conocida la influencia de la presencia de SBE- β -CD y de TMAC4TP en el espectro de fluorescencia del 1,8-ANS, estudiamos su comportamiento en presencia de mezclas de SBE- β -CD/TMAC4TP. En este estudio se mantuvo constante la concentración de SBE- β -CD (4 mM) y se varió la concentración de TMAC4TP (Figura 8.15).

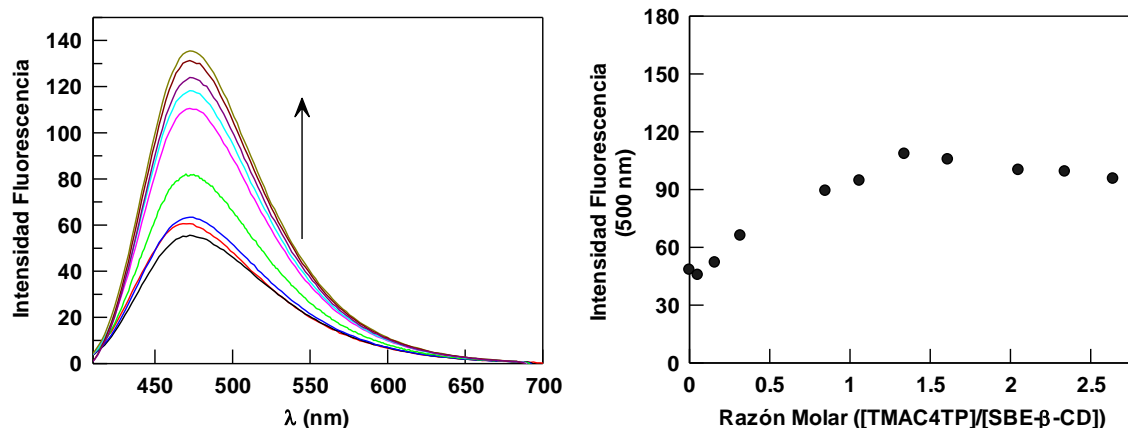


Figura 8.15: Influencia de la concentración del TMAC4TP en el espectro de fluorescencia del $[1,8-ANS]=2 \times 10^{-5}$ M en presencia de $[SBE-\beta-CD]=4 \times 10^{-3}$ M.

Tal como se puede observar en la Figura 8.15, la intensidad de fluorescencia del 1,8-ANS aumenta con el aumento de la razón molar, es decir con el aumento de la concentración de TMAC4TP, manteniéndose prácticamente constante a partir de una razón molar de 1.5. Este comportamiento se debe a la incorporación del 1,8-ANS dentro de la semi-cápsula y/o cápsula formadas entre el TMAC4TP y la SBE-β-CD. Si el 1,8-ANS no interaccionase con semi-cápsula y/o cápsula, se esperaría observar una disminución en la intensidad de fluorescencia hasta alcanzar su valor en agua. Así que según estos resultados, creemos haber sintetizado una semi-cápsula y/o cápsula capaz de incluir dentro de su cavidad, al menos un substrato aniónico. No se llegó a probar, pero creemos que se puedan incluir en su cavidad otro tipo de substratos, como catiónicos, zwitteriónicos o neutros.

8.3.4 Conclusión

Los resultados presentados en este capítulo, demuestran la formación de una semi-cápsula y cápsula soluble en agua entre el TMAC4TP y la SBE-β-CD, a través de interacciones iónicas. La formación cápsulas por interacciones iónicas presentan un gran interés debido a la posibilidad que ofrecen en poder trabajar con determinado tipo de disolventes, que usualmente no permiten las estructuras formadas por enlaces de hidrogeno.

La formación de la semi-cápsula y/o cápsula se confirmó por diversas técnicas, ESI-MS, conductividad y por RMN. A partir de los datos de RMN

determinamos los valores de las constantes de equilibrio, $K_{1:1}$ y $K_{1:2}$, del orden de $\approx 10^5 \text{ M}^{-1}$. Por fluorescencia se pudo comprobar que la semi-cápsula y/o cápsula posee una cavidad interna capaz de acomodar un guest aniónico (1,8-ANS).

