

DEPARTAMENTO DE
QUÍMICA FÍSICA

FACULTAD DE
QUÍMICA/CIQUS

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



**ESTUDIO CINÉTICO Y TERMODINÁMICO DE LA
FORMACIÓN DE PSEUDOROTAXANOS BASADOS
EN CICLODEXTRINAS**

MIGUEL QUIROGA BÓVEDA
Santiago de Compostela, 2016



DEPARTAMENTO DE
QUÍMICA FÍSICA

FACULTAD DE
QUÍMICA/CIQUS

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

**ESTUDIO CINÉTICO Y TERMODINÁMICO DE LA
FORMACIÓN DE PSEUDOROTAXANOS BASADOS
EN CICLODEXTRINAS**

Memoria que, para optar al Grado de Doctor
en Química por la Universidade de Santiago de
Compostela, presenta Miguel Quiroga Bóveda.
Santiago de Compostela, 2016

Fdo: Miguel Quiroga Bóveda



D. Luis García Río,
Catedrático de Química Física de la Universidad de Santiago de Compostela

Dña. María Mercedes Parajó Montes,
Profesora contratada doctora de Química Física de la Universidad de Santiago de Compostela

INFORMAN

Que la memoria adjunta, titulada "Estudio cinético y termodinámico de la formación de pseudorotaxanos basados en Ciclodextrinas" presentada por D. Miguel Quiroga Bóveda para optar al Grado de Doctor en Química, ha sido realizada bajo su dirección en los laboratorios del Departamento de Química Física y del Centro Singular de Investigación en Química Biológica y Materiales Moleculares (CIQUS) y, considerando que constituye trabajo de Tesis Doctoral, autorizan su presentación en la Universidade de Santiago de Compostela.

Para que así conste firman la presente en Santiago de Compostela a
8 de Febrero del 2016

Luis García Río

María Mercedes Parajó Montes



Gracias...



A Luis y a Mercedes, mis directores de tesis, por haberme acompañado y guiado durante todos estos años.

A Marcia, Vitor, Serxio, Luz, Silvia, Borja, Pepita, María, Bea, Mariña, Roberto, Nitin, Ángel y Alba, por hacer del laboratorio una segunda casa, por las risas, por tantos momentos que me acompañarán siempre.

A toda la gente que me acompañó durante todos los años viviendo en Santiago, especialmente a Borja, a Gonzalo y a Tere, por tantas historias de aquellas que mejor os cuento otro día.

A Xandra, Marta y Zaira, sin las cuales no habría pasado ni de 1°.

A Mencha y a Manuel, por toda la ayuda prestada y por todas las horas juntos.

A Raúl y a Delfi, gracias por todos vuestros consejos y por estar en todo momento dispuestos a ayudar.

A toda la gente que durante todos estos años me ha regalado una sonrisa, aún en los momentos más tristes.

A mi familia, especialmente a mi Madre, a mi Padre y a Pilar, sin los cuales nada de esto habría sido posible, por creer en mi incluso cuando ni yo mismo lo hacía.

A Verónica, por apoyarme, por guiarme y por estar siempre ahí, pero, sobre todo, por tu santa paciencia.



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

Ministerio de Ciencia e Innovación
(Projects CTQ2011-22436 and
CTQ2014-55208-P).



XUNTA DE GALICIA

CONSELLERÍA DE CULTURA, EDUCACIÓN
E ORDENACIÓN UNIVERSITARIA

Xunta de Galicia
(Project PGIDIT10-PXIB209113PR
And GRC2014/029).



PROYECTO COFINANCIADO
POR LA UNIÓN EUROPEA

FONDO EUROPEO DE
DESARROLLO REGIONAL







Índice:

INTRODUCCIÓN	1
1.-Máquinas moleculares	3
2.-Rotaxanos	4
3.-Síntesis de Rotaxanos	6
3.1.-Pseudorotaxanos basados en CDs	8
3.2.-Síntesis de Rotaxanos mediante reacciones de acoplamiento	9
4.-Factores determinantes en la estabilidad de un Rotaxano	10
4.1.-Efecto de la longitud del espaciador	10
4.2.-Efecto del tamaño de la cabeza	11
4.3.-Efecto de la precomplejación	14
5.-Disposición espacial	15
6.-Polipseudorotaxanos basados en CDs	21
7.-Bibliografía	23
<u>CAPÍTULO 1: Estudio cinético de la formación de un [2]Pseudorotaxano basado en ciclodextrina mediante el desplazamiento de una sonda química</u>	35
1.-Resumen	37
2.-Introducción	37
3.-Resultados y discusión	39
3.1.-Diseño de la metodología del método del desplazamiento de la sonda	39
3.2.-Estudio cinético de la formación del [2]Pseudorotaxano	42
3.3.-Parámetros de activación para la formación del [2]Pseudorotaxano	45
4.-Conclusiones	48
5.-Bibliografía	48
<u>CAPÍTULO 2: Estudio cinético de la formación de un [2]Pseudorotaxano con un eje asimétrico</u>	55
1.-Resumen	57
2.-Introducción	57
3.-Resultados y discusión	61
3.1.-Interacción surfactante-ciclodextrina	61
3.2.-Constantes de equilibrio para la formación del [2]Pseudorotaxano	64
3.2.1.-Surfactante simétrico	65
3.2.2.-Surfactante asimétrico	66
3.3.-Estudio cinético para la formación del [2]Pseudorotaxano con el eje $\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Me}_3$	68
4.-Apéndice	76
4.1.-Síntesis del surfactante	76
4.2.-Desarrollo de las ecuaciones diferenciales	76
4.2.1.-Surfactante simétrico	76
4.2.2.-Surfactante asimétrico	78
5.-Conclusiones	79
6.-Bibliografía	79
<u>CAPÍTULO 3: Estudio cinético de la isomería de un [3]Pseudorotaxano basado en α-CD</u>	87
1.-Resumen	89
2.-Introducción	89
3.-Resultados y discusión	90
3.1.-Interacción surfactante-ciclodextrina	90
3.2.-Identificación de las señales del espectro de ^1H -RMN en el [3]Pseudorotaxano	93
3.3.-Estudio cinético de la formación del [3]Pseudorotaxano	97
4.-Apéndice	101
4.1.-Espectros asignados HSQC, PURE SHIFT HSQC, TOCSY y NOESY para el [3]Pseudorotaxano	101
4.2.-Desarrollo de las ecuaciones diferenciales	104
5.-Conclusiones	105
6.-Bibliografía	106

<u>CAPÍTULO 4: Determinación de la formación de un [4]Pseudorotaxano entre un surfactante bolaform y α-CD</u>	109
1.-Resumen	111
2.-Introducción	111
3.-Resultados y discusión	111
3.1.-Caracterización del [4]Pseudorotaxano	111
3.2.-Estudio cinético de la formación del [4]Pseudorotaxano	116
<u>CAPÍTULO 5: Formación de un pseudorotaxano entre un surfactante gémuni y α-CD</u>	123
1.-Resumen	125
2.-Introducción	125
3.-Resultados y discusión	126
3.1.-Determinación de la ratio de complejación entre la α -CD y distintos surfactantes gémuni	126
3.2.-Estudio cinético de la promoción de la α -CD desde las colas del gémuni al puente a 25°C	130
3.3.-Determinación de la constante de equilibrio de formación de los complejos 1:1 y 1:2 entre la α -CD y el surfactante 14-6-14 a 25°C y a 60°C	134
3.4.-Modelo teórico para la distribución de especies de los complejos de inclusión	136
3.5.-Determinación de la constante de equilibrio para la formación del pseudorotaxano con los gémuni 14-10-14, 14-12-14 y 14-12-14 y α -CD	138
3.6.-Determinación de las constantes de equilibrio para la formación del pseudorotaxano entre el surfactante gémuni y la α -CD	140
4.-Apéndice	151
4.1.- Ajuste de los datos experimentales obtenidos por ITC de la formación del complejo de inclusión de la α -CD al 14-6-14 al modelo de complejación 1:1	151
4.2.-Desarrollo del modelo matemático para la distribución de especies de los complejos de inclusión entre la α -CD y el 14-12-14	152
4.3.-Desarrollo del modelo matemático para la distribución de especies del complejo 1:1 y 1:2 entre la α -CD y el surfactante gémuni 14-12-14 a $t > 0$	155
4.4.- Distribuciones de especies para la formación del pseudorotaxano y el complejo de inclusión del 14-10-14 y el 14-14-14 con α -CD	160
4.5.- Distribuciones de especies para la formación del pseudorotaxano y el complejo de inclusión del 14-10-14 y el 14-14-14 con α -CD obtenidas mediante el modelo matemático simplificado	161
5.-Conclusiones	162
6.-Bibliografía	163





INTRODUCCIÓN





1.-MÁQUINAS MOLECULARES:

Una máquina molecular puede ser definida como un ensamblaje de un número discreto de componentes moleculares (esto es, una estructura supramolecular) diseñada para realizar movimientos mecánicos específicos como consecuencia de un estímulo externo apropiado¹.

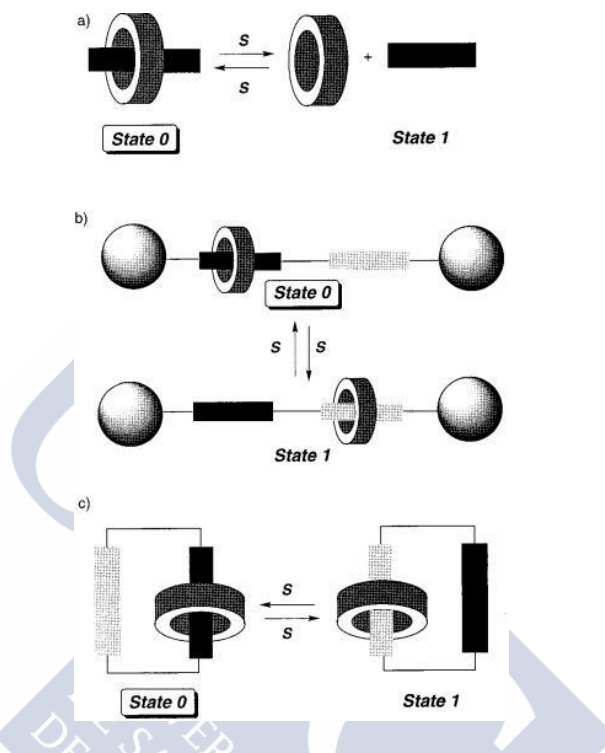


Figura 1: Representaciones esquemáticas de movimientos mecánicos entre dos estados (0 y 1) en (a) Pseudorotaxanos (b) Rotaxanos y (c) Catenanos en función de un estímulo apropiado (s) (Reprinted with permission from Ref. 2)

Diseñadas correctamente, las máquinas moleculares pueden realizar diversas acciones tales como mover un macrociclo a través de un eje³, contraerse o expandirse⁴, hacer rotar un eje sobre sí mismo⁵, cambiar el espectro uv-vis⁶ o incluso interconvertir rotaxano y pseudorotaxano³ en función del INPUT apropiado para el cual estén diseñadas, ya sea un cambio en el pH⁴, la luz^{1,3}, la adición o eliminación de cationes⁷, los equilibrios ácido/base⁸, equilibrios redox⁹, cambios en el disolvente¹⁰ o calor¹¹. El creciente estudio y diseño de máquinas moleculares cada vez más complejas es fundamental, debido a que las técnicas actuales de miniaturización de dispositivos electrónicos están llegando a su límite y las máquinas moleculares presentan una manera de almacenar, escribir, leer y procesar información a un nivel microscópico, inaccesible para los dispositivos convencionales. Una de las motivaciones más importantes para el continuo desarrollo de máquinas moleculares reside en el amplio abanico de estímulos que pueden ser usados para obtener un amplio abanico de

respuestas por parte de ellas. Así, por ejemplo, las máquinas moleculares basadas en cambios de disolvente son especialmente útiles para dispositivos en microfluidos, mientras que las máquinas que utilizan los cambios electroquímicos como estímulo son mucho mejores para la robótica, la biocompatibilidad de las ciclodextrinas hace que las máquinas moleculares basadas en ellas sean muy importantes para aplicaciones biológicas. Es por ello que un incremento en el diseño de nuevas máquinas moleculares se ve reflejado en un aumento en las aplicaciones que estas pueden desarrollar.

2.-ROTAXANOS:

La representación más común de un rotaxano consiste en un eje fino que atraviesa la cavidad de un macrociclo, el cual está bloqueado en sus extremos por dos grupos voluminosos llamados comúnmente *stoppers* que evitan la disociación (Fig 2). En química, los [n]rotaxanos (el prefijo indica el número de componentes interconectados) son un grupo de compuestos en el que una molécula con forma de mancuerna es rodeada por un macrociclo. La unión de eje y macrociclo no es debida a enlaces covalentes, si no que el enlace mecánico es el responsable de mantener la integridad de la estructura. Un pseudorotaxano es un sistema supramolecular compuesto solamente por un eje con forma de hilo que atraviesa la cavidad del macrociclo. A diferencia del rotaxano, el pseudorotaxano no presenta *stoppers* y, por tanto, la disociación del complejo es posible, estando siempre el pseudorotaxano en equilibrio con los componentes moleculares “libres”. La disociación de un rotaxano para dar lugar a sus componentes por separado requiere de la ruptura de uno o más de un enlace covalente. Los rotaxanos, por tanto, son compuestos moleculares bien definidos con propiedades diferentes de las que presentan sus componentes por separado.

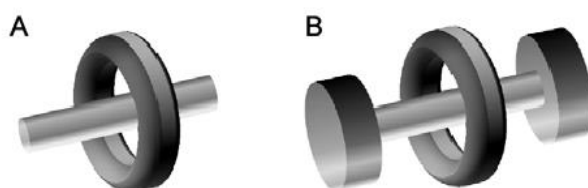


Figura 2: Representaciones esquemáticas de (a) Un pseudorotaxano y (b) Un rotaxano

Las características más importantes de estos sistemas radican en que las interacciones no covalentes entre los componentes presentan zonas en la molécula específicas que las favorecen. Estas son responsables de la gran eficacia de la síntesis de rotaxanos *by template*¹², la cual incluye interacciones donador-aceptor, enlaces por puentes de hidrógeno, interacciones

hidrofóbicas-hidrofilicas, π - π *stacking*, fuerzas electrostáticas e interacciones metal-ligando. Los rotaxanos son sistemas prometedores para la construcción de máquinas moleculares debido a que (i) el enlace mecánico permite una gran variedad de conformaciones, las cuales confieren estabilidad al sistema, (ii) la arquitectura interconectada confina la amplitud del movimiento en las tres direcciones del espacio, (iii) la estabilidad de una disposición específica (co-conformación) está determinada por la fuerza de las interacciones entre los componentes y (iv) estas interacciones pueden ser moduladas mediante estímulos externos^{1,13,14}. Son especialmente interesantes dos tipos de movimientos en los rotaxanos, el movimiento translacional, es decir, el movimiento del macrociclo a lo largo del eje (fig 3.a) y el rotacional, correspondiente a la rotación del macrociclo alrededor del eje (fig 3.b).

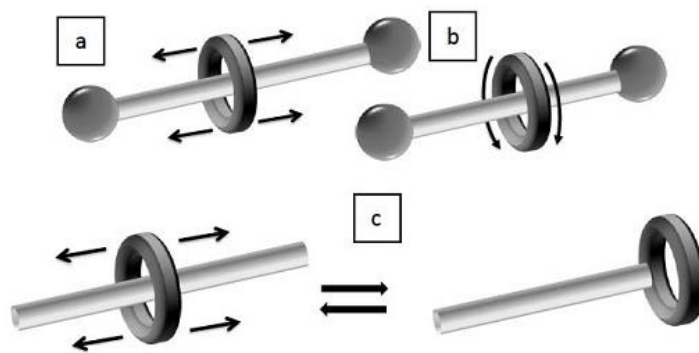


Figura 3: Representación esquemática de (a) Movimiento translacional (b) Movimiento rotacional (c) Formación-disociación del pseudorotaxano

Los rotaxanos son prototipos excelentes para la construcción de máquinas moleculares tanto de tipo lineal como rotativas. Las máquinas del primer tipo, llamadas “*molecular shuttles*” constituyen en sí mismas la representación más común de máquinas moleculares basadas en rotaxanos. Curiosamente, los *stoppers* del eje en el pseudorotaxano confinan el movimiento del anillo a lo largo del eje del mismo modo que lo hace una proteína en los motores biomoleculares¹⁵.

Estos sistemas supramoleculares pueden ser utilizados a su vez para almacenar información siempre y cuando el *shuttling* (*output*) sea controlado a través de un estímulo externo apropiado (*input*)¹⁶. El uso de fotones como input (*light-driven shuttling*) es un campo muy importante debido a que las excitaciones con láseres pueden producir una respuesta muy rápida y pueden, a su vez, funcionar en un espacio reducido sin producir ningún subproducto¹⁷⁻²⁰. Los cambios de temperatura (*entropy shuttling*) son otro tipo de input “limpio” debido a que no se ven involucradas reacciones químicas y no se producen cambios en los enlaces

covalentes^{11,21}. El uso de los cambios en la fluorescencia como *output* es muy interesante debido a que esta señal permite una medida remota de manera muy fácil y es muy barata. En la bibliografía se pueden encontrar ejemplos de rotaxanos que pueden cambiar entre diferentes estados de fluorescencia (*output*) en respuesta a inputs “limpios”²²⁻²⁵.

El *threading* del eje a través del anillo es un requerimiento necesario para la síntesis de un rotaxano. Los rendimientos de un rotaxano son generalmente bajos en ausencia de alguna interacción específica entre el eje y el macrociclo. Muchos complejos de compuestos cíclicos orgánicos como complejos donor-aceptor^{26,27}, complejos de metales de transición²⁸⁻³⁰, complejos de éteres corona³¹, complejos por enlace de hidrógeno de amidas cíclicas³²⁻³⁵ han sido utilizados para la síntesis de rotaxanos, no obstante, los más utilizados han sido las ciclodextrinas debido a que estas están disponibles para ser utilizadas de inmediato y pueden ser funcionalizadas de maneras bien definidas. Las Ciclodextrinas (CDs) presentan varias ventajas en comparación a otros macrociclos: Las CDs están fácilmente disponibles tanto en grandes cantidades como en elevada pureza. Las CDs, pueden ser funcionalizadas a través de una amplia variedad de rutas sintéticas³⁶ además, son solubles en agua y biocompatibles.

3.-SÍNTESIS DE ROTAXANOS:

Existen tres enfoques distintos³⁷ para la síntesis de rotaxanos (Figura 4) conocidos como: (i) El método de *capping*³⁸ en el que se aprovecha de la formación de un enlace covalente entre un pseudorotaxano y dos grupos voluminosos situados en el extremo del eje para dar lugar al correspondiente rotaxano. Estos grupos voluminosos evitan la disociación del macrociclo y, debido a que para disociar la estructura es necesario romper un enlace covalente, el rotaxano se considera una molécula, no un complejo supramolecular. (ii) El método de *clipping*³⁹ en el que la estructura entrelazada se obtiene a través de la macrociclación de un ligando no cíclico alrededor del *template* del eje, el cual ya presenta los *stoppers* a cada extremo del mismo. (iii) El método del *active metal template*^{40,41} en el cual el sustrato utilizado como *template* juega a su vez un papel en la formación del enlace covalente necesario para capturar la estructura entrelazada. No obstante, solo dos estrategias sintéticas pueden ser utilizadas de manera eficiente para la formación de rotaxanos basados en ciclodextrinas. El proceso de *threading* y el proceso de *slipping* proporcionan mecanismos posibles⁴², debido a que la ciclodextrina posee una gran habilidad para formar complejos de inclusión con una gran variedad de *hosts* en el medio acuoso⁴³⁻⁴⁵. En el proceso de *threading* el macrociclo rodea al eje en primer lugar, dando lugar al pseudorotaxano. El acoplamiento de los grupos voluminosos

o *stoppers* al eje ya ensartado da lugar al rotaxano. La reacción de acoplamiento de los *stoppers* al eje ya ensartado es conocida como la “reacción de rotaxanización”. Los pseudorotaxanos basados en ciclodextrina son comúnmente sintetizados mediante el ensartado de una CD en el eje previamente acoplado a los *stoppers* mediante un proceso llamado “*slippage*”, el cual los proporciona en gran medida⁴⁶⁻⁴⁹.

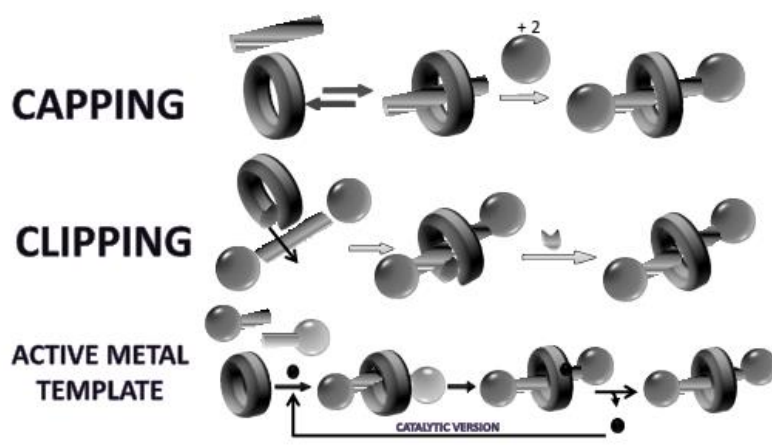


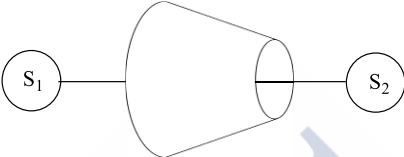
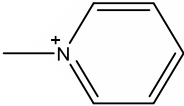
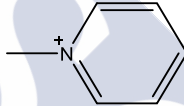
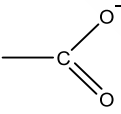
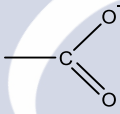
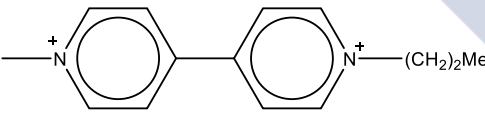
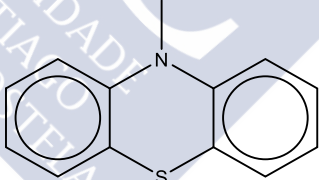
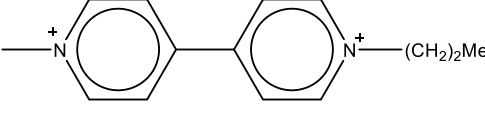
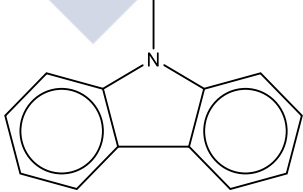
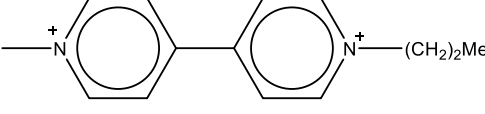
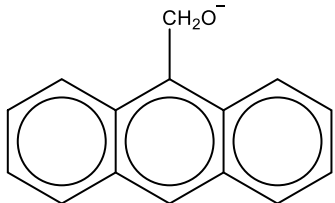
Figura 4: Diferentes estrategias para la síntesis de los rotaxanos

Tal como ha sido descrito por Wenz⁵⁰ existen varios requisitos que deben ser cumplidos para la síntesis a través del método de *capping* para la síntesis de rotaxanos basados en ciclodextrinas: (a) El eje tiene que formar un complejo axial de inclusión estable con la CD. (b) El eje tiene que ser lo suficientemente grande como para sobrepasar la cavidad de la CD para permitir el acoplamiento de los *stoppers*. (c) El complejo de inclusión del eje ha de ser soluble. (d) El disolvente no debe provocar la disociación. Debido a que la inclusión se debe principalmente a interacciones hidrofílicas, solo el agua y, hasta cierto punto, otros disolventes altamente polares como dimetilsulfoxido o dimetilformamida pueden ser utilizados. (e) La reacción de rotaxanización ha de tener rendimientos necesarios sin el disolvente necesario para el *threading*. (f) Tanto los *stoppers* como el rotaxano deben ser solubles en ese disolvente para permitir unas condiciones de reacción homogéneas. (g) Los *stoppers* han de ser suficientemente grandes como para evitar la disociación. (h) El rotaxano resultante debe ser fácilmente aislable de la mezcla de reacción. Como consecuencia, las reacciones de acoplamiento con una alta demanda estérica y aquellas que necesiten condiciones anhidras han de ser evitadas. Además, los *stoppers* hidrofóbicos pueden causar problemas de solubilidad y las altas temperaturas de reacción pueden llevar a la disociación del complejo de inclusión, ambos aspectos no son favorables para la formación del rotaxano.

3.1.-Pseudorotaxanos basados en ciclodextrina.

Los pseudorotaxanos son formados cuando una molécula con forma de hilo atraviesa la cavidad de una molécula cíclica para formar un complejo estable. Ha sido demostrado^{51,52} que es necesario situar los centros cargados a ambos extremos de la cadena alifática para conseguir suficiente estabilidad dinámica para ser capaz de distinguir entre pseudorotaxanos y componentes libres.

Tabla 1. Algunos stoppers que pueden ser utilizados para obtener pseudorotaxanos basados en α -CD

		Referencia
S ₁	S ₂	
		51
		53
		53
		54
		55

La Tabla 1 muestra algunos ejemplos de moléculas que pueden ser utilizadas para obtener pseudorotaxanos basados en CDs. En todos los casos, cuando la longitud de la cadena entre los dos grupos cargados es menor que ocho grupos metileno, los *stoppers* cargados se ven forzados a entrar en el interior hidrofóbico de la CD, desestabilizando el pseudorotaxano. Utilizando *stoppers* cargados voluminosos es posible formar pseudorotaxanos “estables” con β -CD, pero no con γ -CD. Los tiempos de vida de los pseudorotaxanos pueden ser aumentados electroquímicamente⁵⁶ o mediante irradiación de luz, pero, la manera más popular consiste en incrementar el tamaño de los grupos voluminosos de los *stoppers* hasta tamaños que sean similares a los diámetros de la cavidad de la CD⁵⁷.

3.2.- Síntesis de rotaxanos mediante reacciones de acoplamiento.

La idea del autoensamblaje de [2]Rotaxanos basados en CDs ha sido lograda utilizando complejos de metales de transición para constituir los *stoppers* en ambos extremos de los ejes bifuncionalizados rodeados por CDs. Ogino⁵⁸ ha reportado el uso de la reacción entre *cis*-[CoCl₂(*en*)₂]Cl (*en* = etilendiamina) y α,ω -diaminoalcanos como una vía para construir los componentes de mancuerna (nombre común para referirse al eje ya acoplado a los *stoppers*) de los rotaxanos incorporando tanto α -CD o β -CD (ver Figura 5). La coordinación de los nitrógenos terminales de los ligandos (piridina, pirazina o nitrilo) hacia los metales de transición es ampliamente utilizada para obtener síntesis de rotaxanos con altos rendimientos en medio acuoso. La coordinación del [Fe(CN)₅OH₂]³⁻ presenta una eficacia baja⁵⁹⁻⁶¹ debido a su poca estabilidad. La coordinación con Ru³⁺ proporciona rotaxanos más estables. El complejo cobalamina de Co³⁺ reacciona con dibromoalcanos mediante la formación de enlaces Co-C. Cuando esta reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de α -CD se produce un rotaxano estable⁶².

Los rotaxanos que incorporan componentes de mancuerna con *stoppers* unidos covalentemente a los ejes pueden ser considerados como las estructuras moleculares más importantes desde el punto de vista de su incuestionablemente alta estabilidad. No obstante, debido a que las reacciones de formación del enlace covalente deben ser llevadas a cabo en medio acuoso, el ensamblaje de los *stoppers* a los ejes que se encuentran complejados por CDs es un reto importante. Emplear grupos funcionales muy nucleófilos como NH₂ o S⁻ en el extremo del eje es una posible solución a dicho problema. Los grupos amino terminales son acoplados a los *stoppers* a través de los enlaces C-N. Las diaminas complejadas por CDs reaccionan con el ácido 2,4,6-trinitrobenzenosulfónico en disolución acuosa para dar el

correspondiente [2]Rotaxano. El azo-acoplamiento de los grupos diazonio terminales con los *stoppers* aromáticos ricos en electrones dan como producto [2] y [3]Rotaxanos^{63,64}. Los metales de transición que catalizan los enlaces C-C son útiles para la rotaxanización como por ejemplo las reacciones de Suzuki catalizadas por Pd⁶⁵⁻⁷¹. La Figura 5 muestra algunos ejemplos de rotaxanos basados en CDs.

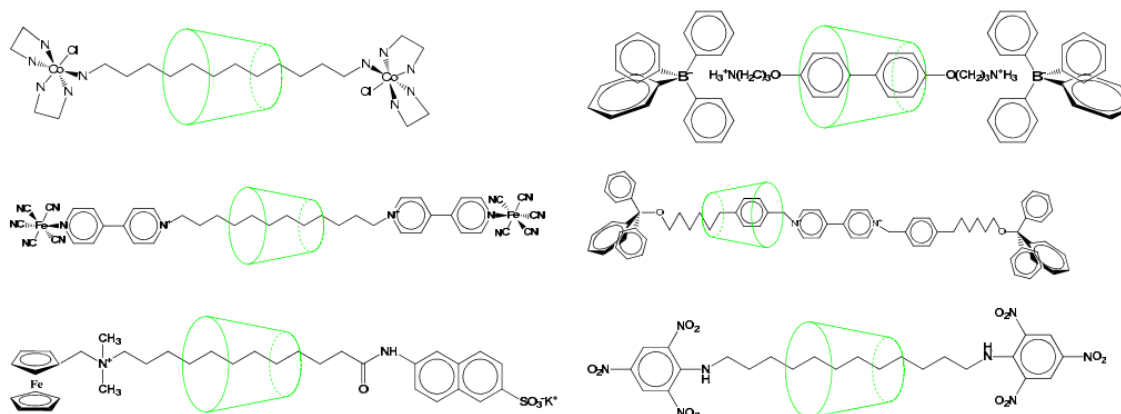


Figura 5: [2]Rotaxanos basados en CDs

4.-FACTORES DETERMINANTES DE LA ESTABILIDAD DEL ROTAXANO:

4.1.-Efecto de la longitud del espaciador.

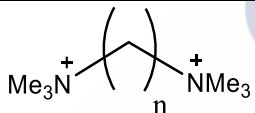
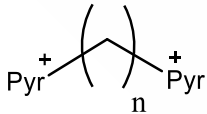
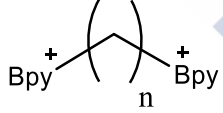
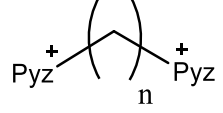
Uno de los parámetros más influyentes en la estabilidad de un rotaxano es la longitud del espaciador. Dependiendo del número de átomos de carbono que haya separando los dos *stoppers* se observa una clara diferencia en la constante de equilibrio y en las constantes de velocidad de formación y de disociación del complejo^{60,72-74}. De modo general se puede afirmar que un aumento en la longitud del espaciador implica un aumento en la constante de equilibrio del complejo. Es bien sabido que la ciclodextrina presenta una baja afinidad por los cationes de modo que una mayor longitud en el espaciador implica una mayor separación de estos de la ciclodextrina, lo que conlleva una mayor estabilidad. Observando la Tabla 2 se puede ver que el aumento de la constante de equilibrio se debe principalmente a la bajada en la constante de velocidad de disociación, ya que la constante de velocidad de formación se ve poco modificada por la longitud del espaciador, disminuyendo sutilmente a medida que aumenta este. Es por tanto la presencia de los cationes lo que desestabiliza el complejo aumentando la constante de disociación.

Tabla 2: Parámetros cinéticos para la formación de complejos Host-Guest entre α -CD y surfactantes bolaform de distinta longitud de espaciador a 25°C (Tomado de la Ref. 75)

Surfactante	$K_{eq} (M^{-1})$	$k_{on} (M^{-1}s^{-1})$	$10^4 k_{off} (s^{-1})$
$Me_3N^+C_8N^+Me_3$	44	0.16	37.3
$Me_3N^+C_{10}N^+Me_3$	1121	0.143	1.276
$Me_3N^+C_{12}N^+Me_3$	6900	0.126	0.183

Observándose varios grupos de cabeza se cumple la hipótesis anteriormente mencionada, como puede ser observado en la Tabla 3, aumentar la longitud del espaciador repercute en un aumento de la constante de equilibrio de formación.

Tabla 3: Constantes de equilibrio de formación (M^{-1}) para [2]Pseudorotaxanos basados en α -CD con surfactantes $R(CH_2)_nR$ en disolución acuosa a 25°C (Pyr=piridina, Bpy=2,2'-Bipiridina, Pyz=Piracina).(Tomado de la Ref. 74)

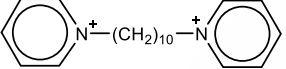
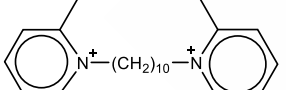
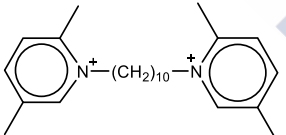
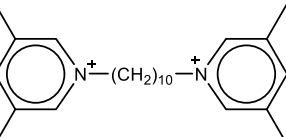
Surfactante	n=9	n=10	n=11	n=12
	240	1360	3170	6760
	410	1300	-	
	440	1500	3100	3700
	310	1100	2700	3200

4.2.-Efecto del tamaño de la cabeza.

Otro de los parámetros más importantes a tener en cuenta en la estabilidad de un pseudorotaxano es el tamaño del grupo de cabeza, si este es demasiado grande es bastante probable que la ciclodextrina sea incapaz de atravesarla, no obstante, si el grupo de cabeza es muy pequeño la ciclodextrina podrá entrar y salir muy rápidamente. Es interesante comparar un mismo surfactante con varios grupos de cabeza distintos para poder observar mejor este efecto. Observando la Tabla 4 se puede observar el efecto de la complejación con α -CD en cuatro surfactantes distintos, de idéntica cadena hidrocarbonada, pero con grupos de cabeza variables. Observando el espectro de 1H -RMN transcurridas 24h desde la mezcla de reactivos se puede determinar si ha habido complejación o no y el grado de la misma⁷⁶.

Se puede observar que la entrada del surfactante (A) es muy rápida, llegando a alcanzar el equilibrio en apenas 10 minutos. A medida que aumenta la sustitución del grupo de cabeza se puede observar que el surfactante (B) tarda aproximadamente un mes en alcanzar el equilibrio. El surfactante (C) presenta una constante de velocidad de formación y de disociación inferior a la del (B), debido a su mayor sustitución en el grupo de cabeza. En último lugar, el surfactante (D) presenta la misma sustitución que el (C), no obstante la forma del grupo de cabeza hace que la α -CD sea incapaz de atravesarla⁷⁷.

Tabla 4: Parámetros cinéticos para la formación de pseudorotaxanos con distintos surfactantes. (N.D.=No detectado) (Tomado de la Ref. 77)

<i>Eje</i>	<i>Grado de formación del complejo en el equilibrio</i>	<i>Tiempo para alcanzar el equilibrio</i>	$10^5 k_f$ ($M^{-1} s^{-1}$)	$10^8 k_{-f}$ (s^{-1})
(A) 	1.00	<10 min	N.D	N.D.
(B) 	0.96	≈ 1 mes	9.3	19
(C) 	0.94	≈ 1 mes	7.3	17
(D) 	-	-	-	-

Si se analizara el espectro de 1H -RMN, para el caso del surfactante con grupos piridina (A) a cada extremo se observa que la señal desdobra en dos nuevas de idéntica forma y área, lo que indica dos isómeros de idéntica abundancia, tal como es de esperar debido a la simetría de la molécula. Para el caso de la 2-metilpiridina (B) se observan igualmente el desdoblamiento de la señal en dos nuevas, lo que indica ambos isómeros presentes en el rotaxano, no obstante, sigue predominando la señal del surfactante, lo que indica que aún hay surfactante sin complejar debido a que la reacción no ha transcurrido totalmente. Esto es debido a que el

grupo metilo en la piridina ralentiza la complejación debido a su mayor volumen en relación al de la piridina sin sustituir. En cuanto a la 2,5-dimetilpiridina (C) igualmente la señal se ha desdoblado en dos nuevas, no obstante, estas nuevas señales carecen de demasiada intensidad en comparación a la señal del surfactante libre, lo que indica que la reacción apenas está empezando, esto es debido al gran volumen que presenta el grupo de cabeza, el cual ha de ser atravesado por la ciclodextrina para dar lugar al rotaxano. En último lugar, la 3,5-dimetilpiridina (D) presenta un volumen tan grande que la ciclodextrina no es capaz de atravesar, por ello, tras 24h de la mezcla de los reactivos, no se aprecia desdoblamiento de la señal, lo que evidencia que la complejación no va a tener lugar.

4.3.-Efecto de la precomplejación.

Puede darse el caso para determinados huéspedes de que existan varias zonas de complejación por parte del anfitrión, lo que lleva a la formación de un precomplejo previo a la formación del pseudorotaxano. El caso que se muestra a continuación es un claro ejemplo de este fenómeno⁷⁴.

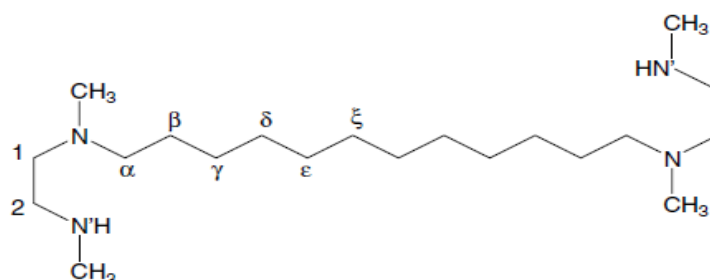


Figura 6: Estructura del $\text{CH}_3\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{12}\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$ con la numeración para ^1H -RMN y ^{13}C -RMN

En la estructura se puede observar una primera zona de complejación en los átomos de carbono 1 y 2 donde puede acomodarse una α -CD y una segunda zona correspondiente a los demás carbonos donde puede alojarse igualmente. Observando la evolución de las señales para el ^1H -RMN se observa un desdoblamiento de las mismas, lo que indica un equilibrio lento en la escala de tiempos del RMN.

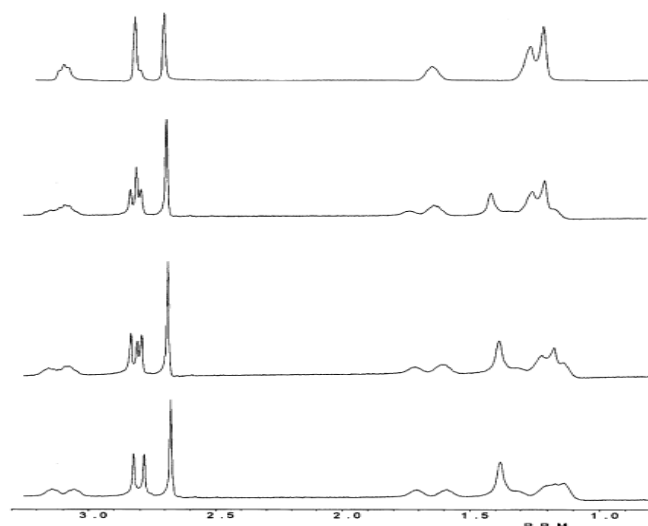


Figura 7: Espectro de ^1H -RMN de una mezcla 6mM de α -CD con 2mM de $\text{CH}_3\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{12}\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2^{2+}$ en D_2O (0,05M NaCl), pH -5 en función del tiempo, de arriba hacia abajo: Inmediatamente después de mezclar, después de 3.5min, después de 14.6min, después de 34.8min (Reprinted with permission from Ref. 74)

El hecho de que aparezcan nuevas señales es debido a que el huésped se encuentra en dos entornos distintos, el propio surfactante libre y el mismo dentro de la cavidad de la ciclodextrina.

Las separaciones en Hz para cada una de las señales se resumen en la Tabla 5:

Tabla 5: Separaciones en Hz de pares de ^1H -RMN (400MHz en D_2O) para el huésped en el pseudorotaxano $\text{CH}_3\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\cdot\alpha\text{-CD}^{2+}$

n	H_α	H_β	H_γ	$N\text{-CH}_3$	$N'\text{-CH}_3$
9	48	69	79	34	5
10	56	69	79	36	6
11	45	58	93	26	3
12	34	48	98	18	<1

Se puede observar como para surfactantes cortos ($n=9$ y 10) las señales de H_α , H_β , $N-CH_3$ y $N'-CH_3$ presentan un desdoblamiento muy elevado, lo que evidencia la proximidad de la ciclodextrina a estas señales, es decir, a la cabeza del surfactante, no obstante, al aumentar el espaciador ($n=11$ y 12) estas señales disminuyen aumentando gradualmente el desdoblamiento de la señal H_γ lo que evidencia que la ciclodextrina está más alejada de los extremos acomodándose en el centro de la estructura.

5.-DISPOSICIÓN ESPACIAL:

Los rotaxanos, del mismo modo que innumerables estructuras químicas presentan isomería dependiendo de la disposición espacial de la misma. Esta isomería ha sido estudiada para identificar mediante diversas técnicas cuales son los isómeros predominantes en un rotaxano y cuáles de ellos son más estables.

Para el caso particular de un rotaxano formado por un surfactante bolaform y ciclodextrina existen varias posibilidades en función de la naturaleza del rotaxano y de la estequiometría del complejo. En el caso de un [2]Rotaxano, si el eje es simétrico no existe isomería, mientras que si el eje es asimétrico existen 2 isómeros. Para un [3]Rotaxano siempre existe isomería debido al carácter asimétrico de la ciclodextrina, habiendo 3 isómeros si el eje es simétrico y 4 si el eje es asimétrico.

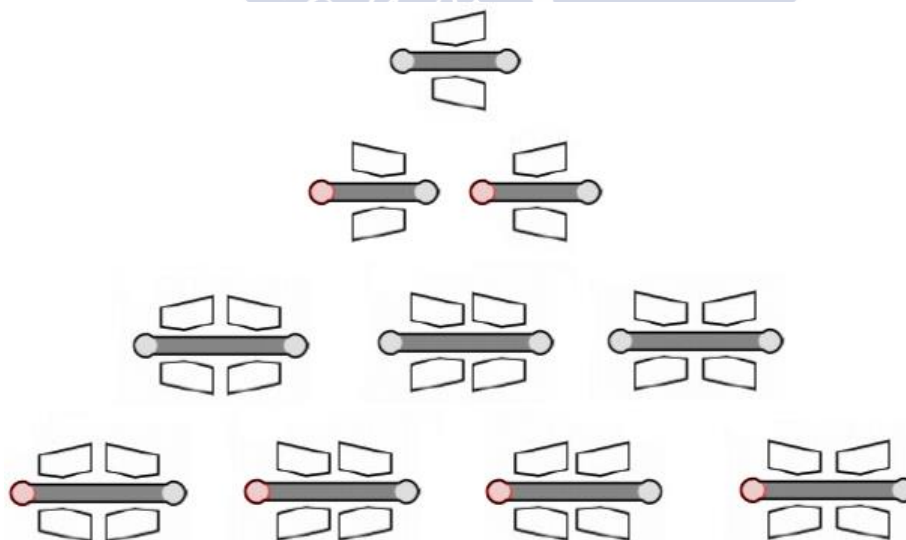


Figura 8: Isomería en el [2] y el [3]Rotaxano

Esta isomería ha sido evidenciada en varios casos, en el siguiente, se puede observar un ejemplo del caso de un surfactante simétrico sustituido con grupos piridina a cada extremo

del mismo, estos grupos son muy útiles debido a que sus señales están muy separadas de las del surfactante en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ y los protones del surfactante adyacentes a los grupos son muy fácilmente asignables, lo que facilita el análisis posterior.⁷⁸.

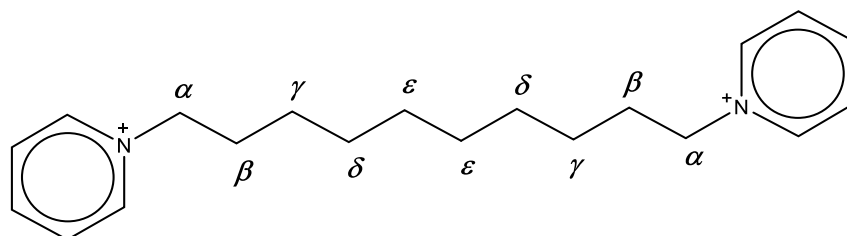


Figura 9: Estructura del PyC_{10}Py

La ciclodextrina es susceptible de entrar por cada uno de los extremos, lo que da lugar a dos conformaciones posibles dependiendo de si el anillo está orientado hacia la izquierda o hacia la derecha, en este caso al ser el surfactante simétrico, estas dos posiciones se muestran indistinguibles. Si se observa el espectro de $^1\text{H-RMN}$ se puede observar como en presencia de ciclodextrina las señales del surfactante se han desdoblado en dos nuevas y no hay evidencia de las señales del surfactante libre. Esto indica que el surfactante se encuentra en un entorno asimétrico inducido por la complejación con la ciclodextrina y que la reacción ha finalizado.⁷⁶

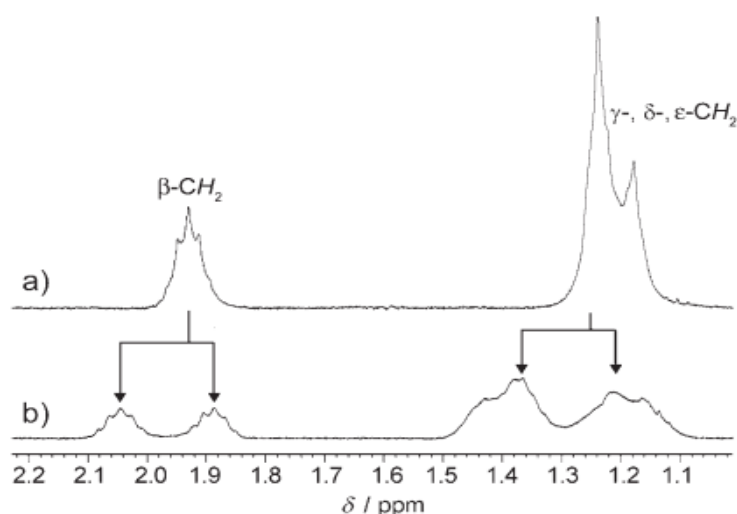


Figura 10: Espectro $^1\text{H-RMN}$ parcial del PyC_{10}Py en D_2O (a) sin ciclodextrina y (b) con ciclodextrina transcurridas 24h desde la mezcla de los reactivos a temperatura ambiente (Reprinted with permission from Ref.77)

Dependiendo de la naturaleza de los extremos del surfactante es posible bloquear la entrada de la ciclodextrina por uno de los extremos. El siguiente surfactante presenta una

unidad 2-metilpiridina en un extremo y 3,5-dimetilpiridina en el otro. Sabiendo que el sustituyente 3,5-dimetilpiridina imposibilita la entrada de la ciclodextrina por ese lado (ver Tabla 4), solo es posible la complejación por un lateral, se trata de un caso de un pseudorotaxano formado por un surfactante asimétrico con un extremo bloqueado.

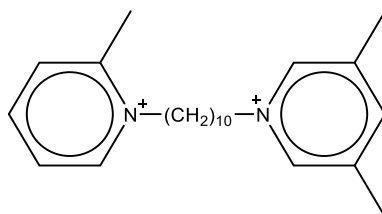


Figura 11: Estructura del $[2\text{PyC}_{10}3,5\text{Py}]^{2+}$

Habiendo establecido la imposibilidad de la formación del rotaxano por el lado de la 3,5-dimetilpiridina es posible la formación de dos isómeros dependiendo de por qué portal entre la ciclodextrina en la formación del rotaxano. En la siguiente ilustración se ilustran cuáles son los dos isómeros correspondientes.

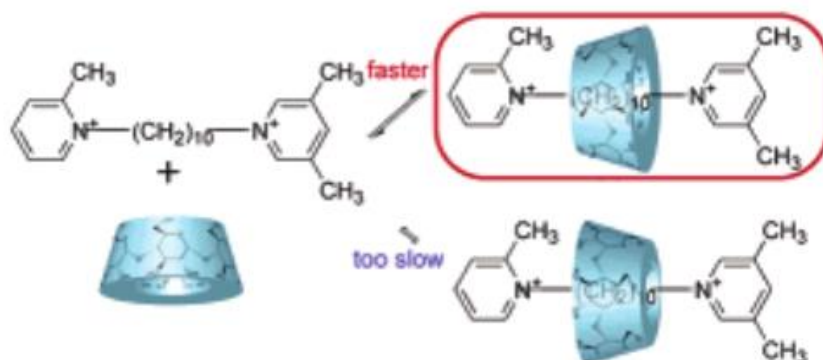


Figura 12: Posibles isómeros para el [2]Pseudorotaxano con $[2\text{PyC}_{10}3,5\text{Py}]^{2+}$ y $\alpha\text{-CD}$
(Reprinted with permission form Ref.78)

Si se observan los espectros de $^1\text{H-RMN}$ correspondientes al rotaxano formado entre el $[2\text{PyC}_{10}3,5\text{Py}]^{2+}$ y la $\alpha\text{-CD}$ (Figura 13), se puede observar que transcurridos 70 días a 30°C el grupo de la 2-metilpiridina se ha desplazado a campo alto mientras que el grupo de la 3,5-dimtilpiridina se ha desplazado a campo bajo. Esto indica la presencia de un solo conformero en el rotaxano (Asignaciones realizadas mediante experimento ROESY, ver Ref. 76 para más información).

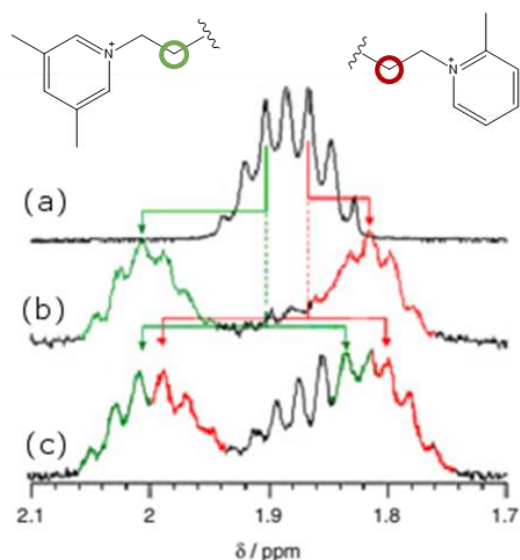


Figura 13: Espectro de ^1H -RMN del surfactante $[2\text{PyC}_{10,3,5}\text{Py}]^{2+}$ (a) en ausencia de α -CD (b) en presencia de α -CD tras 70 días a 30°C y (c) en presencia de α -CD tras 2 días a 70°C (Reprinted with permission from Ref.78)

Cuando se cambian las condiciones de la complejación y se aumenta la temperatura hasta 70°C se observa que la reacción avanza mucho más rápido, no obstante, al realizar el espectro de ^1H -RMN se puede observar que las señales del surfactante se han desplazado cada una a campo alto y bajo respectivamente, lo que es indicio de la presencia de ambos isómeros. Este fenómeno indica que, a temperaturas bajas, el proceso es controlado cinéticamente y la ciclodextrina solo entra por el portal más grande, mientras que a temperaturas altas es controlado termodinámicamente, pudiendo la ciclodextrina entrar por cada una de las dos caras independientemente.

Esta isomería se encuentra siempre que el eje que forme parte del rotaxano sea asimétrico y es posible en ciertos casos observar una interconversión de un isómero para dar lugar al otro determinando así la formación de un producto controlado cinéticamente y otro controlado termodinámicamente. Utilizando un surfactante con un extremo muy voluminoso se impide la entrada de la ciclodextrina por dicho lado permitiéndose así solo la formación del rotaxano por uno de los dos extremos.

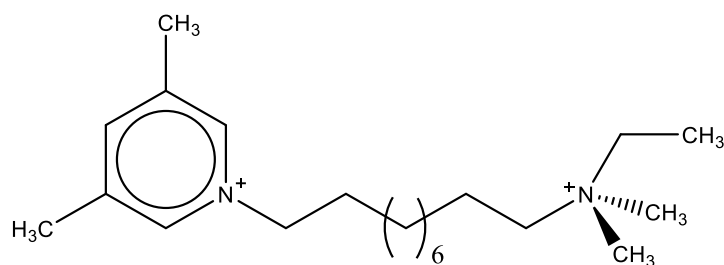
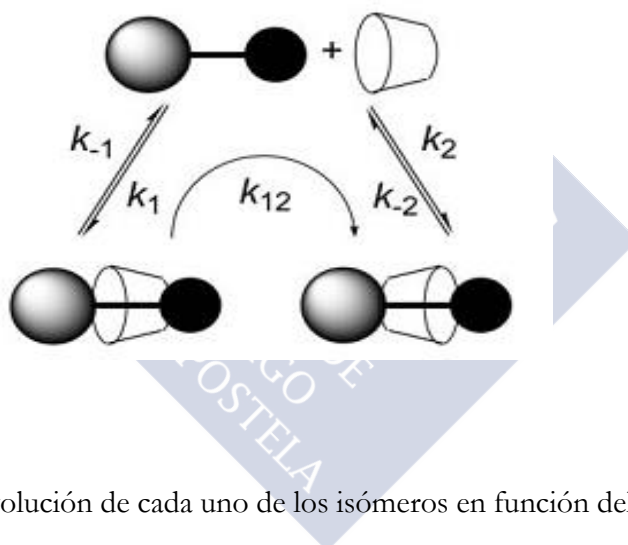


Figura 14: Estructura del [3,5-Lut(CH₂)₁₀NEtMe₂]

Al formarse el complejo de inclusión del [3,5-Lut(CH₂)₁₀NEtMe₂] con la α -CD esta se orienta de dos maneras, la entrada por el portal ancho da lugar al producto controlado cinéticamente mientras que la entrada por el portal estrecho da lugar al producto controlado termodinámicamente. El mecanismo de formación se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1: Mecanismo de formación de los dos isómeros para el complejo [3,5-Lut(CH₂)₁₀NEtMe \circ α -CD]²⁺. (Reprinted with permission from Ref. 79)



Observando la evolución de cada uno de los isómeros en función del tiempo se puede notar que tienen un comportamiento bien diferenciado. El producto controlado cinéticamente llega a un máximo de acuerdo a su constante de velocidad de formación k_1 a partir de donde se empieza a interconvertir en el producto termodinámico a través de una constante de velocidad de interconversión k_{12} , mientras que el producto controlado termodinámicamente se forma de acuerdo a una constante de velocidad formación k_2 y luego sigue aumentando de acuerdo a la constante de velocidad de interconversión k_{12} .

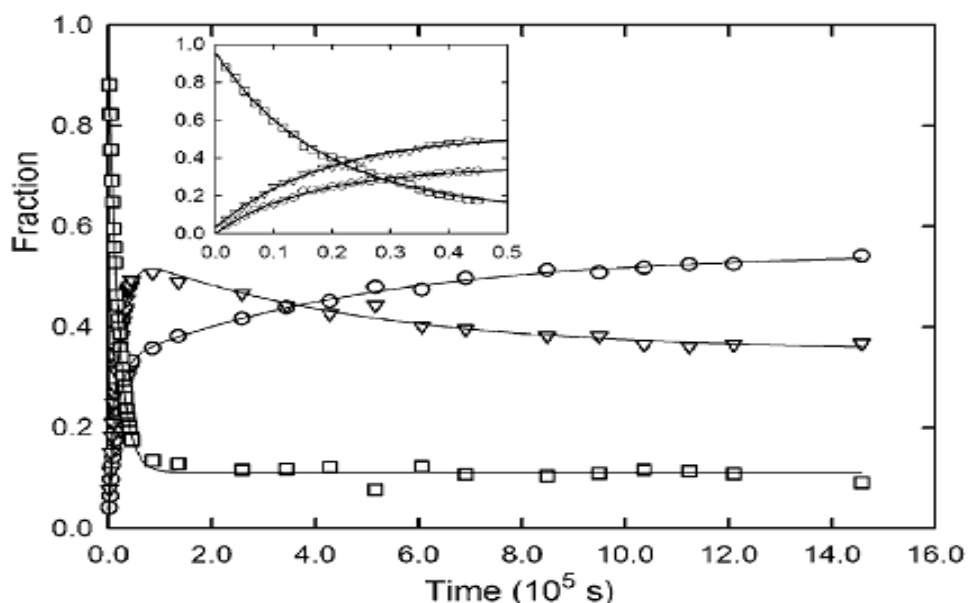


Figura 15: Estudio cinético de la formación del complejo $[3,5\text{-Lut}(\text{CH}_2)_{10}\text{NEtMe}_2 \cdot \alpha\text{-CD}]^{2+}$ siguiendo la resonancia del espectro de protón del (□) Huésped libre (▼) Producto cinético (○) Producto termodinámico (Reprinted with permission from Ref. 79)

Estos valores de las constantes de formación y de equilibrio se muestran a continuación en la **Tabla 6**.

Tabla 6: Constantes de formación y de disociación del complejo $[3,5\text{-Lut}(\text{CH}_2)_{10}\text{NEtMe}_2 \cdot \alpha\text{-CD}]^{2+}$

$10^3 k_1$ ($M^{-1} s^{-1}$)	$10^2 k_2$ ($M^{-1} s^{-1}$)	$10^6 k_{-1}$ (s^{-1})	$10^6 k_{-2}$ (s^{-1})	K_1 (M^{-1})	K_2 (M^{-1})	$10^6 k_{12}$ ($M^{-1} s^{-1}$)
1.69 ± 0.21	1.09 ± 0.11	2.55 ± 0.22	1.20 ± 0.02	660 ± 100	908 ± 93	2.0 ± 0.1

Tal como cabe esperar el valor de k_1 es mayor que el de k_2 ya que es correspondiente al producto cinético y el valor de K_2 es mayor al de K_1 debido a que el isómero 2 corresponde al controlado termodinámicamente. La relación entre el producto cinético y el termodinámico es de 0.61, lo que manifiesta la preferencia por uno de los dos isómeros en el complejo.

6.-POLIPSEUDOROTAXANOS BASADOS EN CDs:

Recientemente, la 4,4-bipiridina complejada con β -CD ha sido policondensada por coordinación con iones Ni^{2+} . La inclusión previa a la polimerización se ve obstaculizada por el hecho de que las condiciones de inclusión y de polimerización raramente coinciden. La

inclusión de la CD necesita un medio acuoso o, por lo menos, un medio altamente polar, mientras que la policondensación normalmente requiere condiciones más inertes. No obstante, la construcción de una metodología para obtener agregados basados en CDs mediante la coordinación con iones metálicos sigue siendo escasa, aun así, algunos ejemplos de la preparación de un polipseudortaxano obtenido a través de complejos CD/4,4'-dipiridina a través de la complejación con cationes metálicos han sido reportados⁸⁰⁻⁸⁴.

La mayoría de los polirotaxanos han sido obtenidos a través del *threading* de la CD en diferentes cadenas poliméricas: Tanto el *threading* de polímeros como de polielectrolitos ha sido reportado de manera independiente por distintos grupos de investigación⁸⁵⁻⁸⁹. Todos estos grupos de investigación han demostrado inequívocamente que los anillos de CD pueden ser ensartados a lo largo de las cadenas poliméricas solubles en agua. Harada y Kamachi⁹⁰ han investigado a fondo los complejos cristalinos de inclusión que la α -CD forma con poli(etilenglicol) (PEG). La complejación, que ocurre cuando o bien una disolución acuosa de PEG o el polímero es añadido a una disolución acuosa concentrada de CD, resulta en una precipitación de productos que son prácticamente insolubles en agua. Un polipseudorotaxano lineal basado en CD puede ser formado a través del *threading* de varias CDs en una cadena polimérica del mismo modo que a través de la polimerización de compuestos de inclusión axiales con CD⁹¹.

El *threading* de los polímeros con la CD ha sido establecido como la metodología más versátil y más exitosa para obtener polirotaxanos con CD. Una gran variedad de polímeros, la mayoría de ellos disponibles comercialmente, han sido complejados con éxito en su CD apropiada. La formación de polipseudorotaxanos entre CDs y poliéteres depende muy fuertemente de la estructura de ambos. Tal como es mostrado en la Tabla 7, el PEG es un buen candidato para obtener polipseudorotaxanos con α -CD^{87,90,92,93} pero no con β -CD.

Tabla 7. Formación de complejos entre CDs y Poliéteres

Polímero	Estructura	Rendimiento (%)		
		α -CD	β -CD	γ -CD
PEG	$\text{---} \left(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \right)_n \text{---}$	92	0	Traza
PTMO	$\text{---} \left((\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{O} \right)_n \text{---}$	94	47	Traza
PTHF	$\text{---} \left((\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{O} \right)_n \text{---}$	86	Traza	99
PPG	$\left(\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ \\ \text{---C---} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{---O---} \right)_n$	0	96	80
PMVE	$\left(\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ \\ \text{---C---} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{OCH}_3 \end{array} \right)_n$	0	0	80
PEVE	$\left(\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ \\ \text{---C---} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{OEt} \end{array} \right)_n$	0	0	71
PnPVE	$\left(\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ \\ \text{---C---} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{OnPr} \end{array} \right)_n$	0	0	4

Los complejos de PEG con α -CD han sido estudiados en detalle. No obstante, el etilenglicol, di(etilenglicol) y el tri(etilenglicol) no forman complejos de inclusión con la α -CD, mientras que el tetra(etilenglicol) y los correspondientes etilenglicoles más grandes sí que forman complejos de inclusión con la α -CD. El rendimiento de los complejos incrementa a medida que el peso molecular del polímero aumenta y los complejos son obtenidos casi cuantitativamente con PEG cuando el grado de polimerización es mayor que 10. Dos unidades de etilenglicol han sido incluidas en una única cavidad de CD. La cristalografía de rayos X permite estudiar los complejos de inclusión del PEG con α -CD y ha mostrado la existencia de una estructura de columnas en una conformación *head to head* y *tail to tail* con la cadena de etilenglicol ensartada en el interior del túnel formado por las α -CDs⁹⁴. La complejación con la γ -CD y el PEG es prácticamente inexistente. El poli(propilenglicol)^{88,95} encaja perfectamente en la cavidad de la β -CD y en el caso de la γ -CD los polipseudorotaxanos pueden ser obtenidos a su vez por la complejación con poli(metilviniléter) (PMVE)^{96,97}. Harada y Kamachi han descubierto que dos cadenas de etilenglicol son incluidas en la cavidad de la γ -CD⁹⁸. Aun así, el PEG no forma complejos de inclusión con la β -CD mediante la mezcla de las disoluciones acuosas, los polipseudorotaxanos han sido obtenidos mediante cristalización de una mezcla 1:1 de PEG y γ -CD a 70°C en la que se incluyen tres unidades monoméricas en cada β -CD⁹⁹. Existe una buena correlación entre el área de la sección transversal y el tamaño de las CDs. Harada y colaboradores han reportado la siguiente relación (Tabla 7) para la formación de complejos entre la estructura del poliéter y CDs¹⁰⁰.

Las poliaminas pueden ser utilizadas para formar polipseudorotaxanos^{89,101–103}. Su formación depende fuertemente del pH del medio acuoso. El máximo rendimiento del polipseudorotaxano con α -CD y γ -CD se ha obtenido a pH=11.0, la complejación no tiene lugar a pHs por debajo de 8.0 debido a la protonación de la amina secundaria en la polietilenimina. La inclusión entre CDs y la polietilenimina depende también del pH^{101,104–107}. El proceso de *threading/dethreading* de la α -CD a lo largo de la cadena de polietilenimina, así como los movimientos de la CD son reversiblemente controlados ajustando el pH de la disolución.

7.-BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Balzani, V.; Credi, A.; Venturi, M. Light Powered Molecular Machines. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (6), 1542–1550.
- (2) Balzani, V.; Gomez-Lopez, M.; Stoddart, J. F. Molecular Machines. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31* (7), 405–414.

- (3) Baroncini, M.; Silvi, S.; Venturi, M.; Credi, A. Reversible Photoswitching of Rotaxane Character and Interplay of Thermodynamic Stability and Kinetic Lability in a Self-Assembling Ring-Axle Molecular System. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16*, 11580–11587.
- (4) Romuald, C.; Busseron, E.; Coutrot, F. A New pH-Switchable Dimannosyl [c2] Daisy Chain Molecular. *Org. Lett.* **2008**, *10* (17), 3741–3744.
- (5) Kern, J. M.; Raehm, L.; Sauvage, J. P.; Divisia-blohorn, B.; Vidal, P. L.; Chimie, D.; Pascal, B.; Cedex, S.; Electrochimie, L.; Grenoble, C. E. A.; et al. Controlled Molecular Motions in Copper-Complexed Rotaxanes: An XAS Study. *Inorg. Chem.* **2000**, *39* (7), 1555–1560.
- (6) Wang, Q.-C. C.; Qu, D.-H. H.; Ren, J.; Chen, K.; Tian, H. A Lockable Light-Driven Molecular Shuttle with a Fluorescent Signal. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, *43* (20), 2661–2665.
- (7) Iijima, T.; Vignon, S. A.; Tseng, H.-R.; Jarrosson, T.; Sanders, J. K. M.; Marchioni, F.; Venturi, M.; Apostoli, E.; Balzani, V.; Stoddart, J. F. Controllable Donor–Acceptor Neutral [2]Rotaxanes. *Chem. – A Eur. J.* **2004**, *10* (24), 6375–6392.
- (8) Leigh, D. A.; Lusby, P. J.; Slawin, A. M. Z.; Walker, D. B. Rare and Diverse Binding Modes Introduced through Mechanical Bonding. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2005**, *44* (29), 4557–4564.
- (9) Altieri, A.; Gatti, F. G.; Kay, E. R.; Leigh, D. A.; Martel, D.; Paolucci, F.; Slawin, A. M. Z.; Wong, J. K. Y. Electrochemically Switchable Hydrogen-Bonded Molecular Shuttles. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (28), 8644–8654.
- (10) Da Ros, T.; Guldi, D. M.; Morales, A. F.; Leigh, D. a.; Prato, M.; Turco, R. Hydrogen Bond-Assembled Fullerene Molecular Shuttle. *Org. Lett.* **2003**, *5* (5), 689–691.
- (11) Bottari, G.; Dehez, F.; Leigh, D. a.; Nash, P. J.; Pérez, E. M.; Wong, J. K. Y.; Zerbetto, F. Entropy-Driven Translational Isomerism: A Tristable Molecular Shuttle. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2003**, *42* (47), 5886–5889.
- (12) *Templates in Chemistry I*; Schalley, C. A., Vögtle, F., Dötz, K. H., Eds.; Topics in Current Chemistry; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2004; Vol. 248.
- (13) Balzani, V.; Credi, A.; Silvi, S.; Venturi, M. Artificial Nanomachines Based on

- Interlocked Molecular Species: Recent Advances. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1135–1149.
- (14) Tian, H.; Wang, Q.-C. Recent Progress on Switchable Rotaxanes. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 361–374.
- (15) Molecular Motors. In *Molecular Motors*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2004; pp 79–109.
- (16) Cavallini, M.; Biscarini, F.; Léon, S.; Zerbetto, F.; Bottari, G.; Leigh, D. A. Information Storage Using Supramolecular Surface Patterns. *Science* **2003**, *299* (5606), 531.
- (17) Altieri, A.; Bottari, G.; Dehez, F.; Leigh, D. A.; Wong, J. K. Y.; Zerbetto, F. Remarkable Positional Discrimination in Bistable Light- and Heat-Switchable Hydrogen-Bonded Molecular Shuttles. *Angew. Chemie* **2003**, *115* (20), 2398–2402.
- (18) Wurpel, G. W. H.; Brouwer, A. M.; van Stokkum, I. H. M.; Farran, A.; Leigh, D. A. Enhanced Hydrogen Bonding Induced by Optical Excitation: Unexpected Subnanosecond Photoinduced Dynamics in a Peptide-Based [2]Rotaxane. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (45), 11327–11328.
- (19) Brouwer, A. M. Photoinduction of Fast, Reversible Translational Motion in a Hydrogen-Bonded Molecular Shuttle. *Science* (80-.). **2001**, *291* (5511), 2124–2128.
- (20) Balzani, V.; Credi, A.; Marchioni, F.; Stoddart, J. F. Artificial Molecular-Level Machines. Dethreading-Rethreading of a Pseudorotaxane Powered Exclusively by Light Energy. *Chem. Commun.* **2001**, *2* (18), 1860.
- (21) Jeppesen, J. O.; Nielsen, K. a.; Perkins, J.; Vignon, S. a.; Di Fabio, A.; Ballardini, R.; Gandolfi, M. T.; Venturi, M.; Balzani, V.; Becher, J.; et al. Amphiphilic Bistable Rotaxanes. *Chem. - A Eur. J.* **2003**, *9* (13), 2982–3007.
- (22) Qu, D. H.; Wang, Q. C.; Ren, J.; Tian, H. A Light-Driven Rotaxane Molecular Shuttle with Dual Fluorescence Addresses. *Org. Lett.* **2004**, *6* (c), 2085–2088.
- (23) Ma, X.; Cao, J.; Wang, Q.; Tian, H. Photocontrolled Reversible Room Temperature Phosphorescence (RTP) Encoding β -Cyclodextrin Pseudorotaxane. *Chem. Commun. (Camb)*. **2011**, *47* (12), 3559–3561.
- (24) Cheetham, A. G.; Hutchings, M. G.; Claridge, T. D. W.; Anderson, H. L. Enzymatic Synthesis and Photoswitchable Enzymatic Cleavage of a Peptide-Linked Rotaxane.

Angew. Chemie - Int. Ed. **2006**, *45* (10), 1596–1599.

- (25) Dawson, R. E.; Maniam, S.; Lincoln, S. F.; Easton, C. J. Synthesis of Alpha-Cyclodextrin [2]-Rotaxanes Using Chlorotriazine Capping Reagents. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6* (10), 1814–1821.
- (26) Anelli, P. L.; Ashton, P. R.; Spencer, N.; Slawin, A. M. Z.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. Self-Assembling [2]Pseudorotaxanes. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1991**, *30* (8), 1036–1039.
- (27) Flood, A. H.; Ramirez, R. J. A.; Deng, W.-Q.; Muller, R. P.; Goddard III, W. A.; Stoddart, J. F. Meccano on the Nanoscale—A Blueprint for Making Some of the World's Tiniest Machines. *Aust. J. Chem.* **2004**, *57* (4), 301–322.
- (28) Dietrich-Buchecker, C.; Jimenez-Molero, M. C.; Sartor, V.; Sauvage, J.-P. Rotaxanes and Catenanes as Prototypes of Molecular Machines and Motors. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75* (10), 1383–1393.
- (29) Kern, J.-M.; Sauvage, J.-P.; Bidan, G.; Divisia-Blohorn, B. Transition-Metal-Templated Synthesis of Rotaxanes and Catenanes: From Small Molecules to Polymers. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2003**, *41* (22), 3470–3477.
- (30) Chambron, J. C.; Heitz, V.; Sauvage, J. P. Transition Metal Templated Formation of [2]- and [3]-Rotaxanes with Porphyrins as Stoppers. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (7), 12378–12384.
- (31) Gibson, H. W.; Bheda, M. C.; Engen, P. T. Rotaxanes, Catenanes, Polyrotaxanes, Polycatenanes and Related Materials. *Prog. Polym. Sci.* **1994**, *19* (5), 843–945.
- (32) Kim, K. Mechanically Interlocked Molecules Incorporating Cucurbituril and Their Supramolecular Assemblies. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31* (2), 96–107.
- (33) Johnston, A. G.; Leigh, D. A.; Murphy, A.; Smart, J. P.; Deegan, M. D.; Box, P. O.; Manchester, M.; Road, A.; Le, L.; June, R. V. The Synthesis and Solubilization of Amide Macrocycles via Rotaxane Formation. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (43), 10662–10663.
- (34) Lukin, O.; Voegtle, F.; Vögtle, F. Knotting and Threading of Molecules: Chemistry and Chirality of Molecular Knots and Their Assemblies. *ChemInform* **2005**, *44* (24), 1456–1477.

- (35) Vögtle, F.; Jäger, R.; Händel, M.; Ottens-Hildebrandt, S. Catenanes and Rotaxanes of the Amide Type. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68* (95), 225–232.
- (36) Wenz, G. Cyclodextrins as Building Blocks for Supramolecular Structures and Functional Units. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1994**, *33* (8), 803–822.
- (37) Hänni, K. D.; Leigh, D. a. The Application of CuAAC “Click” Chemistry to Catenane and Rotaxane Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (4), 1240–1251.
- (38) Ashton, P. R.; Chrystal, E. J. T.; Glink, P. T.; Menzer, S.; Schiavo, C.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Tasker, P. A.; White, A. J. P.; Williams, D. J. Pseudorotaxanes Formed Between Secondary Dialkylammonium Salts and Crown Ethers. *Chem. - A Eur. J.* **1996**, *2* (6), 709–728.
- (39) Ashton, P. R.; Goodnow, T. T.; Kaifer, A. E.; Reddington, M. V.; Slawin, A. M. Z.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Vicent, C.; Williams, D. J. A [2] Catenane Made to Order. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1989**, *28* (10), 1396–1399.
- (40) Crowley, J. D.; Goldup, S. M.; Lee, A.-L.; Leigh, D. a; McBurney, R. T. Active Metal Template Synthesis of Rotaxanes, Catenanes and Molecular Shuttles. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (6), 1530–1541.
- (41) Beves, J. E.; Blight, B. a.; Campbell, C. J.; Leigh, D. a.; McBurney, R. T. Strategies and Tactics for the Metal-Directed Synthesis of Rotaxanes, Knots, Catenanes, and Higher Order Links. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (40), 9260–9327.
- (42) Schill, G.; Beckmann, W.; Schweickert, N.; Fritz, H. Untersuchungen Zur Statistischen Synthese von Rotaxanen. *Chem. Ber.* **1986**, *119* (8), 2647–2655.
- (43) Connors, K. A. The Stability of Cyclodextrin Complexes in Solution. *Chem. Rev.* **1997**, *97* (5), 1325–1357.
- (44) Rekharsky, M. V.; Inoue, Y. Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins. *Chem. Rev.* **1998**, *98* (5), 1875–1918.
- (45) Schneider, H.-J.; Hackett, F.; Rüdiger, V.; Ikeda, H.; Ru, V.; Ikeda, H. NMR Studies of Cyclodextrins and Cyclodextrin Complexes. *Chem. Rev.* **1998**, *98* (97), 1755–1786.
- (46) Eliadou, K.; Yannakopoulou, K.; Rontoyianni, A.; Mavridis, I. M. NMR Detection of Simultaneous Formation of [2]- and [3]Pseudorotaxanes in Aqueous Solution between

- α -Cyclodextrin and Linear Aliphatic α,ω -Amino Acids, an α,ω -Diamine and an α,ω -Diacid of Similar Length, and Comparison with the Solid-State Structures. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (17), 6217–6226.
- (47) Avram, L.; Cohen, Y. Complexation in Pseudorotaxanes Based on α -Cyclodextrin and Different α,ω -Diaminoalkanes by NMR Diffusion Measurements. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (8), 2639–2644.
- (48) Ashton, P. R.; Baxter, I.; Fyfe, M. C. T.; Raymo, F. M.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; White, A. J. P.; Williams, D. J. Rotaxane or Pseudorotaxane? That Is the Question! *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (i), 2297–2307.
- (49) Tsortos, A.; Yannakopoulou, K.; Eliadou, K.; Mavridis, I. M.; Nounesis, G. Partial Thermal Dethreading of [3]pseudorotaxanes of α -Cyclodextrin with Linear Aliphatic α,ω -Amino Acids in Aqueous Solution. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105* (13), 2664–2671.
- (50) Wenz, G.; Han, B.-H. H.; Mueller, A.; Müller, A. Cyclodextrin Rotaxanes and Polyrotaxanes. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (3), 782–817.
- (51) Saito, H.; Yonemura, H.; Nakamura, H.; Matsuo, T. Stability and Exchange Properties of through-Ring Cyclodextrin Complexes. Effects of Chain Length in Polymethylene bis(1-Pyridinium) as Guest Molecules. *Chem. Lett.* **1990**, No. 4, 535–538.
- (52) Watanabe, M.; Nakamura, H.; Matsuo, T. Formation of Through-Ring α -Cyclodextrin Complexes with α,ω -Alkanedicarboxylate Anion. Effects of the Aliphatic Chain Length and Electrostatic Factors on the Complexation Behavior. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65* (1), 164–169.
- (53) Yonemura, H.; Saito, H.; Matsushima, S.; Nakamura, H.; Matsuo, T. Anomalously Stable Cyclodextrin Complexes of Phenothiazine-Viologen Linked Compounds with a Long Spacer Chain. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (24), 3143–3146.
- (54) Yonemura, H.; Kasahara, M.; Saito, H.; Nakamura, H.; Matsuo, T. Spectroscopic Studies on Exchange Properties in through-Ring Cyclodextrin Complexes of Carbazole-Viologen Linked Compounds: Effects of Spacer Chain Length. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96* (14), 5765–5770.
- (55) Toki, A.; Yonemura, H.; Matsuo, T. Thermodynamic Parameters for Formation of Through-Ring α -Cyclodextrin Complexes of Donor–Acceptor Linked Compounds:

- Comparison between D2O and H2O Solutions of Anthracene–Viologen Systems with Intramolecular Charge-Transfer Absorption Spectra. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66* (11), 3382–3386.
- (56) Mirzoian, A.; Kaifer, A. E. Reactive Pseudorotaxanes: Inclusion Complexation of Reduced Viologens by the Hosts β -Cyclodextrin and Heptakis(2,6-Di-O-Methyl)- β -Cyclodextrin. *Chem. - A Eur. J.* **1997**, *3* (7), 1052–1058.
- (57) Macartney, D. H. The Self-Assembly of a [2]pseudorotaxane of α -Cyclodextrin by the Slippage Mechanism. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, No. 12, 2775.
- (58) Ogino, H. Relatively High-Yield Syntheses of Rotaxanes. Syntheses and Properties of Compounds Consisting of Cyclodextrins Threaded by α,ω -Diaminoalkanes Coordinated to cobalt(III) Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (5), 1303–1304.
- (59) Wylie, R. S.; Macartney, D. H. Self-Assembling Metal Rotaxane Complexes of α -Cyclodextrin. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (8), 3136–3138.
- (60) Macartney, D. H.; Waddling, C. a. Kinetic and Spectroscopic Studies on Pentacyano(N-heterocycle)ferrate(II) Rotaxanes of Alpha-Cyclodextrin with Symmetric and Asymmetric Threads. *Inorg. Chem.* **1994**, *33* (II), 5912–5919.
- (61) Lyon, A. P.; Macartney, D. H. Kinetic and Spectroscopic Studies on α -Cyclodextrin Rotaxanes with Pentacyano(cyanopyridinium)ferrate(II) Stoppers. *Inorg. Chem.* **1997**, *36* (4), 729–736.
- (62) Hannak, R. B.; Farber, G.; Konrat, R.; Krautler, B. An Organometallic B12-Rotaxane and a B12-Dimer, Relaxed and Loaded Forms of a Molecular Spring. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (96), 2313–2314.
- (63) Craig, M. R.; Claridge, T. D. W.; Anderson, H. L.; Hutchings, M. G. Synthesis of a Cyclodextrin Azo Dye [3]rotaxane as a Single Isomer. *Chem. Commun.* **1999**, No. 16, 1537–1538.
- (64) Haque, S. A.; Park, J. S.; Srinivasarao, M.; Durrant, J. R. Molecular-Level Insulation: An Approach to Controlling Interfacial Charge Transfer. *Adv. Mater.* **2004**, *16* (14), 1177–1181.
- (65) Taylor, P. N.; O'Connell, M. J.; McNeill, L. a; Hall, M. J.; Aplin, R. T.; Anderson, H. L.

- Insulated Molecular Wires: Synthesis of Conjugated Polyrotaxanes by Suzuki Coupling in Water. *Angew Chem Int Ed Engl* **2000**, *39* (19), 3456–3460.
- (66) Stanier, C. A.; O'Connell, M. J.; Anderson, H. L.; Clegg, W. Synthesis of Fluorescent Stilbene and Tolan Rotaxanes by Suzuki Coupling. *Chem. Commun.* **2001**, No. 5, 493–494.
- (67) Michels, J. J.; O'Connell, M. J.; Taylor, P. N.; Wilson, J. S.; Cacialli, F.; Anderson, H. L. Synthesis of Conjugated Polyrotaxanes. *Chem. - A Eur. J.* **2003**, *9* (13), 6167–6176.
- (68) Terao, J.; Tang, A.; Michels, J. J.; Krivokapic, A.; Anderson, H. L. Synthesis of Poly(para-Phenylenevinylene) Rotaxanes by Aqueous Suzuki Coupling. *Chem. Commun. (Camb)*. **2004**, No. 1, 56–57.
- (69) Wang, Q.-C. C.; Ma, X.; Qu, D.-H. H.; Tian, H. Unidirectional Threading Synthesis of Isomer-Free [2]rotaxanes. *Chem. - A Eur. J.* **2006**, *12* (4), 1088–1096.
- (70) Ma, X.; Qu, D.; Ji, F.; Wang, Q.; Zhu, L.; Xu, Y.; Tian, H. A Light-Driven [1]rotaxane via Self-Complementary and Suzuki-Coupling Capping. *Chem. Commun. (Camb)*. **2007**, *5* (14), 1409–1411.
- (71) Zalewski, L.; Wykes, M.; Brovelli, S.; Bonini, M.; Breiner, T.; Kastler, M.; Dötz, F.; Beljonne, D.; Anderson, H. L.; Cacialli, F.; et al. A Conjugated Thiophene-Based Rotaxane: Synthesis, Spectroscopy, and Modeling. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16* (13), 3933–3941.
- (72) Lyon, A. P.; Banton, N. J.; Macartney, D. H. Kinetics of the Self-Assembly of Bold Alpha -Cyclodextrin [2]pseudorotaxanes with Polymethylene Threads Bearing Quaternary Ammonium and Phosphonium End Groups. *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 843–850.
- (73) Avram, L.; Cohen, Y. Complexation in Pseudorotaxanes Based on Alpha-Cyclodextrin and Different Alpha,omega-Diaminoalkanes by NMR Diffusion Measurements. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (8), 2639–2644.
- (74) Jin, V. X.; Macartney, D. H.; Buncel, E. Assembly and Dissociation of A-Cyclodextrin [2]Pseudorotaxanes with α,ω -Bis(N-(N,N'-Dimethylethylenediamine)alkane Threads. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2005**, *53* (3-4), 197–203.

- (75) Nilsson, M.; Valente, A. J. M.; Olofsson, G.; Söderman, O.; Bonini, M.; So, O. Thermodynamic and Kinetic Characterization of Host-Guest Association between Bolaform Surfactants and α - and β -Cyclodextrins. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112* (36), 11310–11316.
- (76) Yamaguchi, H.; Oshikiri, T.; Harada, A. Rotaxanes with Unidirectional Cyclodextrin Array. *J. Phys. Condens. Matter* **2006**, *18* (33), S1809–S1816.
- (77) Oshikiri, T.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A. Face-Selective [2]- and [3]rotaxanes: Kinetic Control of the Threading Direction of Cyclodextrins. *Chemistry (Easton)*. **2007**, *13* (25), 7091–7098.
- (78) Oshikiri, T.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A. Kinetic Control of Threading of Cyclodextrins onto Axle Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (35), 12186–12187.
- (79) Baer, A. J.; Macartney, D. H. ^{oo}. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1448–1452.
- (80) Liu, Y.; Song, S.-H.; Chen, Y.; Zhao, Y.-L.; Yang, Y.-W. The Construction of a Supramolecular Polymeric Rotaxane from Bipyridine-Ruthenium and Cyclodextrin. *Chem. Commun. (Camb)*. **2005**, No. 13, 1702–1704.
- (81) Liu, Y.; Zhao, Y.-L.; Zhang, H.-Y.; Song, H.-B. Polymeric Rotaxane Constructed from the Inclusion Complex of Beta-Cyclodextrin and 4,4'-Dipyridine by Coordination with nickel(II) Ions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42* (28), 3260–3263.
- (82) Liu, Y.; Zhao, Y.-L.; Zhang, H.-Y.; Yang, E.-C.; Guan, X.-D. Binding Ability and Assembly Behavior of Beta-Cyclodextrin Complexes with 2,2'-Dipyridine and 4,4'-Dipyridine. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (10), 3383–3390.
- (83) Zhao, Y.-L.; Zhang, H.-Y.; Guo, D.-S.; Liu, Y. Nanoarchitectures Constructed from Resulting Polypseudorotaxanes of the Beta-Cyclodextrin/4,4'-Dipyridine Inclusion Complex with Co^{2+} and Zn^{2+} Coordination Centers. *Chem. Mater.* **2006**, *18* (5), 4423–4429.
- (84) Yang, Y.-W. W.; Chen, Y.; Liu, Y. Linear Polypseudorotaxanes Possessing Many Metal Centers Constructed from Inclusion Complexes of Alpha-, Beta-, and Gamma-Cyclodextrins with 4,4'-Dipyridine. *Inorg. Chem.* **2006**, *45* (7), 3014–3022.
- (85) Iijima, T.; Uemura, T.; Tsuzuku, S.; Komiyama, J. Diffusion of Cyclodextrins in

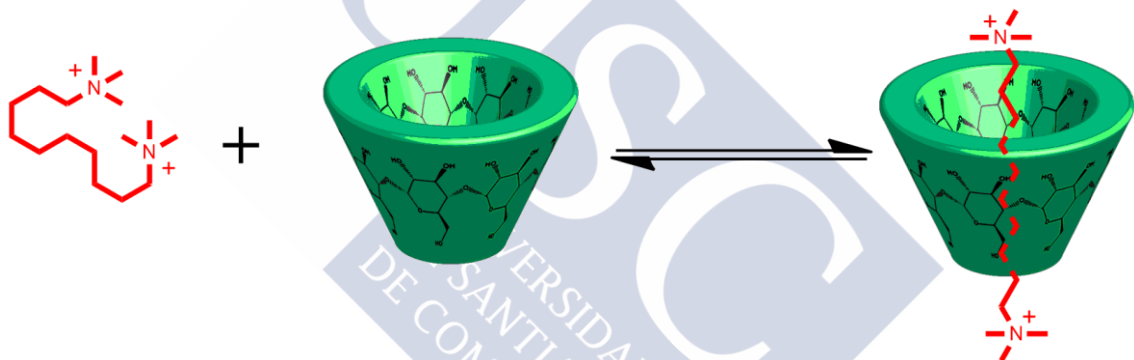
- Aqueous Polymer Solutions. *J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed.* **1978**, *16* (5), 793–802.
- (86) Kitano, H.; Okubo, T. Esterolysis in Cyclodextrin?polyelectrolyte Systems. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1977**, No. 4, 432.
- (87) Harada, A.; Kamachi, M. Complex Formation between Poly(ethylene Glycol) and α -Cyclodextrin. *Macromolecules* **1990**, *23* (10), 2821–2823.
- (88) Harada, A.; Kamachi, M. Complex Formation between Cyclodextrin and Poly(propylene Glycol). *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, No. 19, 1322.
- (89) Wenz, G.; Keller, B. Threading Cyclodextrin Rings on Polymer-Chains. *Angew. Chemie-International Ed. English* **1992**, *31* (2), 197–199.
- (90) Harada, A.; Li, J.; Kamachi, M. Preparation and Properties of Inclusion Complexes of Polyethylene Glycol with α -Cyclodextrin. *Macromolecules* **1993**, *26* (21), 5698–5703.
- (91) Harada, A. Preparation and Structures of Supramolecules between Cyclodextrins and Polymers. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *148*, 115–133.
- (92) Harada, A.; Li, J.; Kamachi, M. Formation of Inclusion Complexes of Monodisperse Oligo(ethylene Glycol)s with α -Cyclodextrin. *Macromolecules* **1994**, *27* (16), 4538–4543.
- (93) Harada, A. Construction of Supramolecular Structures from Cyclodextrins, Polymers. *Carbohydr. Polym.* **1997**, *34* (3), 183–188.
- (94) Harada, A.; Li, J.; Kamachi, M.; Kitagawa, Y.; Katsube, Y. Structures of Polyrotaxane Models. *Carbohydr. Res.* **1997**, *305* (2), 127–129.
- (95) Harada, A.; Okada, M.; Li, J.; Kamachi, M. Preparation and Characterization of Inclusion Complexes of Poly(propylene Glycol) with Cyclodextrins. *Macromolecules* **1995**, *28* (24), 8406–8411.
- (96) Harada, A.; Okada, M.; Kamachi, M. Preparation and Characterization of Inclusion Complexes of Poly(alkyl Vinyl Ether) with Cyclodextrins. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71* (3), 535–542.
- (97) Harada, A.; Li, J.; Kamachi, M. Complex Formation between Poly(methyl Vinyl Ether) and γ -Cyclodextrin. *Chem. Lett.* **1993**, No. 2, 237–240.

- (98) Harada, A.; Li, J.; Kamachi, M. Double-Stranded Inclusion Complexes of Cyclodextrin Threaded on Poly(ethylene Glycol). *Nature* **1994**, *370* (6485), 126–128.
- (99) Udachin, K. a.; Wilson, L. D.; Ripmeester, J. a. Solid Polyrotaxanes of Polyethylene Glycol and Cyclodextrins: The Single Crystal X-Ray Structure of PEG- β -Cyclodextrin †. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (49), 12375–12376.
- (100) Harada, A.; Hashidzume, A.; Yamaguchi, H.; Takashima, Y. Polymeric Rotaxanes. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (11), 5974–6023.
- (101) Choi, H. S.; Ooya, T.; Lee, S. C.; Sasaki, S.; Kurisawa, M.; Uyama, H.; Yui, N. pH Dependence of Polypseudorotaxane Formation between Cationic Linear Polyethylenimine and Cyclodextrins. *Macromolecules* **2004**, *37* (18), 6705–6710.
- (102) Huh, K. M.; Ooya, T.; Sasaki, S.; Yui, N. Polymer Inclusion Complex Consisting of Poly(ϵ -Lysine) and α -Cyclodextrin. *Macromolecules* **2001**, *34* (8), 2402–2404.
- (103) Huh, K. M.; Tomita, H.; Ooya, T.; Lee, W. K.; Sasaki, S.; Yui, N. pH Dependence of Inclusion Complexation between Cationic Poly(ϵ -Lysine) and α -Cyclodextrin. *Macromolecules* **2002**, *35* (9), 3775–3777.
- (104) Choi, H. S.; Ooya, T.; Sasaki, S.; Yui, N.; Kurisawa, M.; Uyama, H.; Kobayashi, S. Spontaneous Change of Physical State from Hydrogels to Crystalline Precipitates during Poly-Pseudorotaxane Formation. *ChemPhysChem* **2004**, *5* (9), 1431–1434.
- (105) Lee, S. C.; Choi, H. S.; Ooya, T.; Yui, N. Block-Selective Polypseudorotaxane Formation in PEI-B-PEG-B-PEI Copolymers via pH Variation. *Macromolecules* **2004**, *37*, 7464–7468.
- (106) Choi, H. S.; Lee, S. C.; Yamamoto, K.; Yui, N. Block-Selective Movement of R - Cyclodextrins in Polyrotaxanes of PEI- B -PEG- B -PEI Copolymer. *Macromolecules* **2005**, *38*, 9878–9881.
- (107) Choi, H. S.; Hirasawa, A.; Ooya, T.; Kajihara, D.; Hoshaka, T.; Yui, N. pH-Sensitive Locomotion of Cyclodextrins in a Block-Selective Mobile Polyrotaxane. *ChemPhysChem* **2006**, *7* (8), 1671–1673.



CAPÍTULO 1:

ESTUDIO CINÉTICO DE LA FORMACIÓN DE UN [2]PSEUDOROTAXANO BASADO EN CICLODEXTRINA MEDIANTE EL DESPLAZAMIENTO DE UNA Sonda QUÍMICA¹





1.-RESUMEN:

Para el presente trabajo se ha utilizado el desplazamiento de una sonda química como herramienta para estudiar la formación de un [2]Pseudorotaxano entre un surfactante bolaform y la α -CD. El método del desplazamiento de la sonda presenta varias ventajas en comparación con las espectroscopía de RMN, actualmente la técnica más utilizada para este tipo de estudios, debido a su mayor disponibilidad, su bajo coste y la posibilidad de estudiar procesos de inclusión que tienen lugar en la escala de tiempos de milisegundos. La aplicación de este método a la formación de pseudorotaxanos entre surfactantes bolaform B10 o B12 y α -CD ha permitido obtener los parámetros de activación para la reacción. La entalpía de activación para la disociación del pseudorotaxano es más grande que para la formación, más positiva, de acuerdo con que la formación del [2]Pseudorotaxano sea un proceso exotérmico. La entropía de activación es negativa, reflejando la pérdida de libertad de movimiento en el paso de reactivos al estado de transición, siendo la disociación más negativa que la inclusión.

2.-INTRODUCCIÓN:

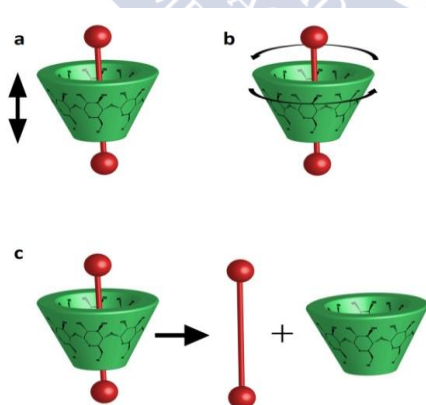
Un rotaxano es un compuesto que consiste en una molécula con forma de mancuerna llamada “eje” que atraviesa un anillo llamado macrociclo mediante fuerzas no covalentes²⁻⁴. La disociación del anillo por parte del eje está impedida por dos grupos voluminosos llamados *stoppers*, los cuales están situados en ambos extremos del eje. Los [n]rotaxanos, donde el número entre corchetes indica el número de componentes que lo forman, son compuestos bien definidos con propiedades significativamente distintas de las que poseen sus componentes por separado. Si uno o los dos *stoppers* no están presentes o no son lo suficientemente grandes para impedir la disociación del eje y el macrociclo el complejo está siempre en equilibrio con las especies libres y se habla, por tanto, de Pseudorotaxanos. Una gran variedad de compuestos cíclicos son utilizados para construir rotaxanos o pseudorotaxanos, incluyendo éteres corona⁵⁻⁸, cali[n]arenos⁹, ciclodextrinas^{10,11}, pillararenos¹² o cucurbiturilos^{13,14}.

Tanto los rotaxanos como los pseudorotaxanos, así como otras estructuras como catenanos o knotanos se encuentran entre las más populares moléculas interconectadas mecánicamente (MIM's)² y son sistemas susceptibles de ser utilizados para la construcción de máquinas moleculares^{4,11,15}. Una máquina a nivel molecular puede ser definida como un ensamblaje de componentes moleculares que están diseñadas para llevar a cabo movimientos mecánicos (*output*: movimiento del macrociclo a lo largo del eje¹⁶, rotación del macrociclo¹⁷,

contracción o expansión¹⁸, cambio en el espectro UV-Vis¹⁹ o intercambiar entre rotaxanos y pseudorotaxano¹⁶) como resultado de un estímulo externo apropiado (*input*: el pH¹⁸, la luz^{16,20}, la adición o eliminación de cationes²¹, los equilibrios ácido base²², los equilibrios redox²³, los cambios de disolvente²⁴ o el calor²⁵). El interés de estas arquitecturas supramoleculares radica en que su estructura interconectada genera una libertad de movimiento entre el eje y el macrociclo, debido a la cual el macrociclo puede girar alrededor del eje y moverse a lo largo del mismo. Esto permite obtener movimiento mecánico en la nanoescala cuando se utilizan estímulos físicos o químicos apropiados. La movilidad en los pseudorotaxanos viene dada por el desplazamiento del macrociclo a lo largo del eje (Esquema 1a), la rotación del anillo alrededor del eje (Esquema 1b) y la *threading/dethreading* (Esquema 1c).

Las ciclodextrinas son una de las familias más importantes de compuestos macrocíclicos capaces de formar pseudorotaxanos. Su importancia radica en su habilidad de formar complejos de inclusión, la cual deriva de la geometría de sus moléculas, que presentan una oquedad con forma de cono truncado capaz de acomodar pequeñas moléculas orgánicas de tamaño, forma y polaridad adecuada. Esta propiedad única, junto a una adecuada solubilidad en agua, baja toxicidad, fácil funcionalización y bajo precio las hace ideales para un amplio abanico de aplicaciones en muchos campos de la ciencia y la tecnología. Han sido utilizadas a su vez para sintetizar ciertas arquitecturas interconectadas mecánicamente^{11,26-29}.

Esquema 1. Diferentes movimientos en el [2]Pseudorotaxano



Los estudios mecanicistas sobre la formación de rotaxanos y pseudorotaxanos son un área de amplio interés debido a su papel en el diseño de máquinas moleculares. Desde un punto de vista experimental se añade una dificultad adicional a estos estudios debido a las limitadas técnicas experimentales que pueden ser utilizadas al no estar involucrados enlaces químicos en el proceso. En el presente capítulo se propone el uso del desplazamiento de una sonda química

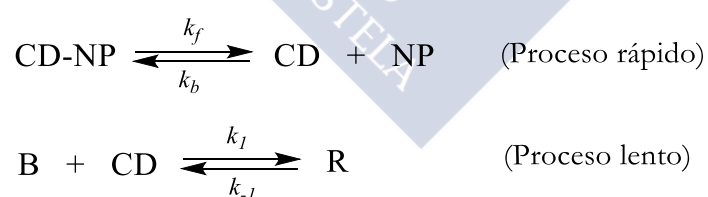
desde la cavidad de la ciclodextrina como una metodología alternativa para realizar experimentos cinéticos, evitando metodologías más caras como el RMN³⁰⁻³⁴. El RMN además presenta la desventaja de que los procesos rápidos que tienen lugar en la escala de milisegundos o más rápidos no pueden ser estudiados. Estos pueden ser llevados a cabo a través del método del desplazamiento de la sonda debido a que la escala de tiempos está limitada por la ratio de complejación/disociación de la misma. Para este fin se ha llevado a cabo un estudio cinético de la formación de un pseudorotaxano entre un surfactante bolaform “decane-1,10-bis(trimethylammonium bromide)” (B₁₀) y “dodecane-1,12bis(trimethylammonium bromide)” (B₁₂) y α -CD utilizando un modelo competitivo basado en cambios espectrales que tienen lugar cuando el Nitrofenol es complejado por la α -CD.

3.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

3.1.-Diseño de la metodología del método del desplazamiento de la sonda.

La unión de un proceso lento que consume ciclodextrina y un proceso rápido de complejación en equilibrio es de particular interés para seguir la formación del rotaxano. Esta propuesta de mecanismo se muestra en el Esquema 2, donde la formación del pseudorotaxano desplaza al Nitrofenol de la cavidad de la α -CD produciendo un cambio en la absorbancia, la cual puede ser utilizada para monitorizar la cinética de la reacción.

Esquema 2. Mecanismo propuesto para la complejación de la ciclodextrina con el bolaform y con la sonda.



Para poder utilizar el Nitrofenol como sonda química para el método del desplazamiento han de cumplirse dos condiciones. (i) Una gran parte de la sonda debe estar complejada por el receptor, de manera que se pueda registrar un cambio adecuado en la absorbancia y (ii) la ratio de constantes para la complejación/disociación de la sonda (k_f y k_b) deben ser más rápidas que el proceso a estudiar (k_1 y k_{-1}). El objetivo del presente trabajo es la propuesta del uso del método del desplazamiento de una sonda para investigar cinéticamente la formación de [2]Pseudorotaxanos. El diseño del método experimental es testado con la

formación del [2]Pseudorotaxano entre α -CD y B10 debido a que este sistema está bien documentado en la bibliografía³²⁻³³.

La inclusión del Nitrofenol (NP) en la cavidad de la α -CD está caracterizada por un cambio en su espectro de absorción (ver Figura 1) que puede ser monitorizada a 407nm. Las constantes de equilibrio para la inclusión del NP en la cavidad de la α -CD pueden ser obtenidas a través de la ecuación de Hildebrand y Benesi³⁵ obteniéndose un valor de $K_{NP} = k_f/k_b = (3440 \pm 50) M^{-1}$ el cual concuerda muy bien con lo obtenido previamente por Cramer³⁶. Con esta constante de equilibrio y con los resultados experimentales de la Figura 1 se puede determinar que en la presencia de $[\alpha\text{-CD}] = 1\text{mM}$ una gran cantidad de Nitrofenol, $[\text{NP}]_{\text{total}} = 0.058\text{mM}$, se encuentra dentro de la cavidad y el cambio en la absorbancia debido a la salida del agua en el interior de la misma es adecuado para realizar un estudio cinético.

El uso del método del desplazamiento de la sonda requiere que la constante de velocidad de complejación para la sonda sea mucho más grande que la del proceso a estudiar. Esta condición se cumple para el Nitrofenol y la α -CD independientemente de la acidez del medio. La constante de velocidad de complejación del Nitrofenolato por la α -CD es $k_f^{NP^-} = 1.4 \times 10^8 M^{-1} s^{-1}$ ³⁶. Este valor tan alto de la constante de velocidad indica que la complejación entre el Nitrofenolato y la α -CD ha de ser unas 10^9 veces más rápida que la formación del pseudorotaxano, de manera que la complejación del Nitrofenolato no constituye un proceso competitivo cinéticamente.

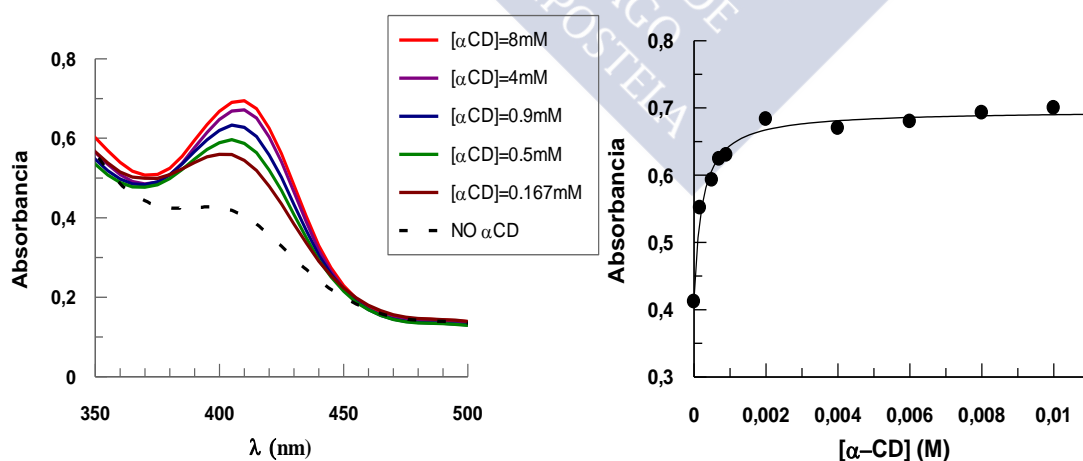


Figura 1: (Izquierda) Influencia de la concentración de la α -CD sobre el espectro de absorción del NP, $[\text{NP}] = 0.085 \text{ mM}$. (Derecha) Influencia de $[\alpha\text{-CD}]$ en la absorbancia del NP a 407 nm. $T = 25.0^\circ\text{C}$.

La ecuación 1 puede ser obtenida (Ref 36) para el mecanismo propuesto.

$$k_{obs} = k_1[CD]_e + k_1[B]_e \frac{K_d + [CD]_e}{K_d + [CD]_e + [NP]_e} + k_{-1} \quad (1)$$

Donde K_d se refiere a la constante de equilibrio de disociación para el complejo de inclusión del CD-NP, $K_d = 2.91 \times 10^{-4} M$, y $[CD]_e$; $[B]_e$ y $[NP]_e$ indican las concentraciones en equilibrio de ciclodextrina, bolaform y Nitrofenol respectivamente. En las condiciones experimentales en las que se lleva a cabo este estudio se verifica que $[NP]_T \ll [CD]_T$ de manera que $(K_d + [CD]_e + [NP]_e) \cong (K_d + [CD]_e)$. Además, la concentración total de bolaform se encuentra siempre en gran exceso sobre la concentración de ciclodextrina de manera que la ecuación (1) puede ser reescrita como.

$$k_{obs} = k_1[B]_T + k_{-1} \quad (2)$$

La Figura 2 muestra la evolución del espectro del Nitrofenolato con el tiempo como consecuencia de la formación del [2]Pseudorotaxano entre la α -CD y el B10 en presencia de $[NaOH] = 1 mM$. La liberación del Nitrofenolato desde la cavidad de la ciclodextrina puede ser seguida cinéticamente a dos longitudes de onda, mostrando un incremento (360nm) o un decrecimiento (407nm) en la absorbancia con el tiempo. Los datos de absorbancia-tiempo para este experimento cinético fueron ajustados a la ecuación de velocidad integrada de primer orden y los valores de la constante de velocidad observada de pseudoprimer orden fueron $k_{obs} = 1.8 \times 10^{-3} s^{-1}$ a 360 nm y $1.9 \times 10^{-3} s^{-1}$ a 407 nm.

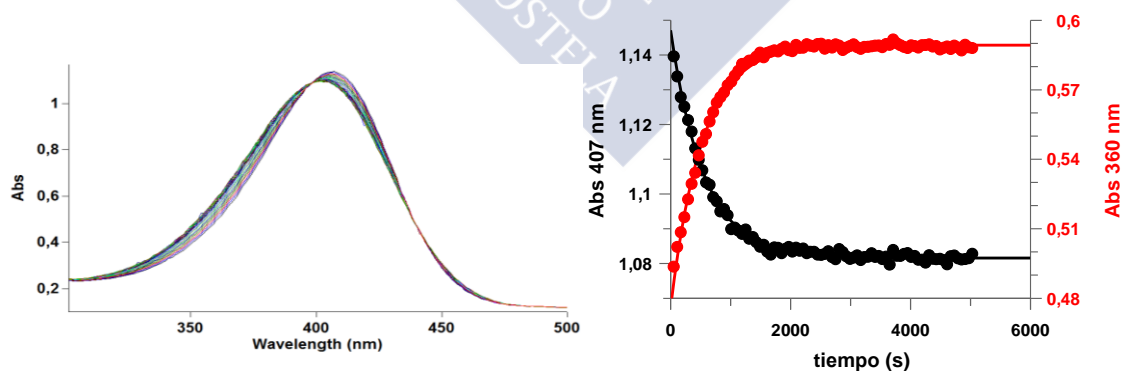


Figura 2: (Izquierda) Espectro de reacción para la mezcla: $[\alpha\text{-CD}] = 1 mM$, $[B10] = 8 mM$, $[NP] = 0.05 mM$ y $[NaOH] = 1 mM$. (Derecha) Absorbancia para dos longitudes de onda a diferentes tiempos.

Las constantes de velocidad para la complejación del nitrofenol por la α -CD dependen del pH debido a las diferentes constantes de velocidad para la inclusión del nitrofenol y el

nitrofenolato. Cramer ³⁶ reportó un valor de $k_f^{NP} \geq 4 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ para la constante de velocidad de inclusión del nitrofenol en la cavidad de la α -CD a pH bajo. Aunque la constante de velocidad de complejación del nitrofenol es diez veces más lenta que la del nitrofenolato, sigue siendo del orden de 10^8 veces más rápida que la complejación del bolaform por la α -CD. Se ha testado igualmente la utilización de nitrofenol como sonda química para el método del desplazamiento de la sonda y la evolución del espectro del nitrofenol a lo largo del tiempo durante la formación del [2]Pseudorotaxano se muestra en la Figura 3. Los experimentos fueron llevados a cabo en condiciones similares, $[\alpha\text{-CD}] = 1 \text{ mM}$, $[\text{B}_{10}] = 8 \text{ mM}$ y $[\text{NP}] = 0.05 \text{ mM}$. Los procesos cinéticos fueron analizados a dos longitudes de onda, 317 nm y 407 nm, obteniendo un valor para la constante de velocidad de pseudoprimer orden $k_{\text{obs}} = 1.4 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ a ambas longitudes de onda.

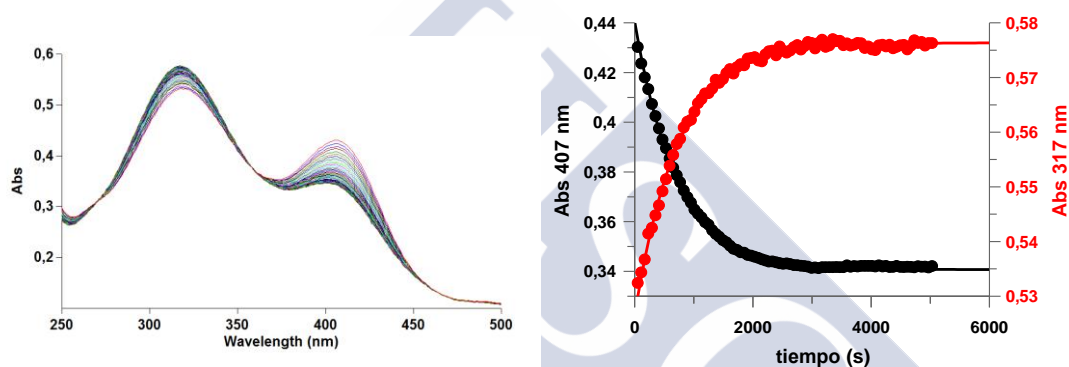


Figura 3: (Izquierda) Espectro de reacción para la mezcla: $[\alpha\text{-CD}] = 1 \text{ mM}$, $[\text{B}_{10}] = 8 \text{ mM}$ y $[\text{NP}] = 0.05 \text{ mM}$. (Derecha) Absorbancia para dos longitudes de onda a diferentes tiempos.

Tanto las condiciones en medio básico como en medio neutro pueden ser utilizadas con el nitrofenol para llevar a cabo el estudio de la formación del [2]Pseudorotaxano. Con el fin de evitar perturbaciones en el sistema los estudios cinéticos fueron llevados a cabo a pH neutro y medidos a una longitud de onda de 407 nm.

3.2.-Estudio cinético de la formación del [2]Pseudorotaxano.

Con el fin de testar el uso del desplazamiento del nitrofenol de la cavidad de la α -CD para investigar la formación del [2]Pseudorotaxano se han utilizado B10 y B12 como ejes. Los experimentos fueron llevados a cabo bajo condiciones similares donde las concentraciones de bolaform son mucho mayores que las de α -CD y NP. La influencia de $[\text{B}_{10}]$ y $[\text{B}_{12}]$ en la constante de velocidad de pseudoprimer orden, k_{obs} , para la formación del pseudorotaxano (ver Figura 4) ha sido estudiada a diferentes concentraciones de α -CD (0.7, 1.0, 2.0 y 4.0 mM para el B10 y 1.0 y 2.0 mM para el B12). De la Figura 4 se pueden obtener los valores de la

constante de velocidad bimolecular para la formación del [2]Pseudorotaxano, k_1 . (Ver Tabla 1). Las constantes de velocidad de disociación k_{-1} obtenidas a través de la ordenada en el origen en la Figura 4 presentan una incertidumbre muy grande y deben ser obtenidas a través de las constantes de equilibrio (ver más abajo). Como se puede observar de la Figura 4 y de la Tabla 1, los valores de k_1 son independientes de la $[\alpha\text{-CD}]$ tal como cabe esperar de la ecuación (2) y de las condiciones experimentales en las que $[\text{bolaform}] \gg [\alpha\text{-CD}]$.

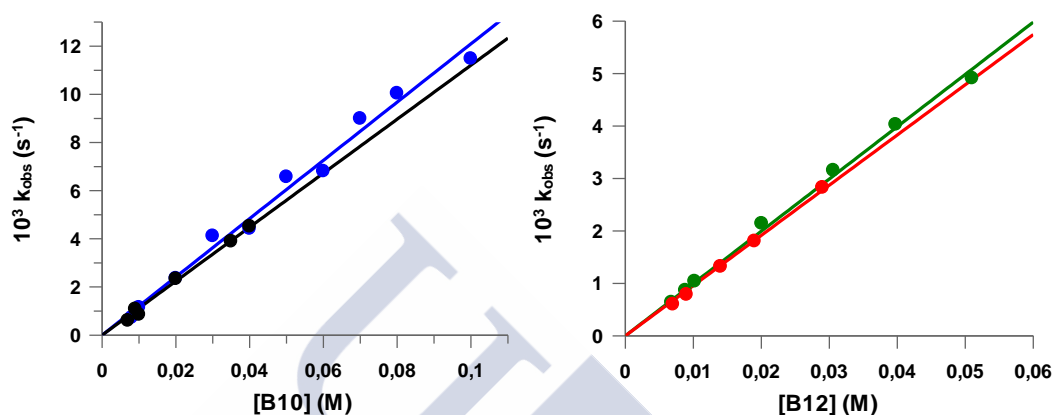


Figura 4: (Izquierda) Constante de velocidad observada vs. [B10] con $[\alpha\text{-CD}] = 1\text{ mM}$ y $[\text{NP}] = 0.05\text{ mM}$ (Negro) y $[\alpha\text{-CD}] = 0.7\text{ mM}$ y $[\text{NP}] = 0.05\text{ mM}$ (Azul). (Derecha) Constante de velocidad observada vs [B12] con $[\alpha\text{-CD}] = 1\text{ mM}$ y $[\text{NP}] = 0.05\text{ mM}$ (Verde) y $[\alpha\text{-CD}] = 2\text{ mM}$ y $[\text{NP}] = 0.05\text{ mM}$ (Rojo)

Tabla 1. Valores de la pendiente, k_1 , para la influencia de la concentración de bolaform sobre la constante de velocidad observada, k_{obs} , a 25.0°C.

$[\alpha\text{-CD}]$ (mM)	10^2 Pendiente $B_{10} (M^{-1}s^{-1})$	10^2 Pendiente $B_{12} (M^{-1}s^{-1})$
0.7	11.6 ± 0.4	-
1	11.9 ± 0.5	9.8 ± 0.3
2	11.1 ± 0.8	10.1 ± 0.1
4	10.6 ± 0.3	

La caracterización completa de los procesos cinéticos requiere de los valores de las constantes de equilibrio para la formación del [2]Pseudorotaxano. Teniendo en cuenta el intercambio lento entre las especies libre y complejada en la escala de tiempos del RMN, las concentraciones en el equilibrio pueden obtenerse directamente del espectro de $^1\text{H-RMN}$ ^{38,39}. La Figura 5 muestra parte del espectro de $^1\text{H-RMN}$ de una disolución de 2.5mM de bolaform (B10 o B12) y 2.25mM de $\alpha\text{-CD}$ en D_2O . Para permitir a los reactivos alcanzar el estado de equilibrio, la mezcla se agitó durante 24h a 25°C y se transfirió a un tubo de RMN. Las señales de los hidrógenos anoméricos de la $\alpha\text{-CD}$ se dividieron en dos picos correspondientes a la $\alpha\text{-CD}$ libre y a la $\alpha\text{-CD}$ complejada, permitiendo a través de la integración de sus señales obtener las concentraciones en el equilibrio. Las constantes de equilibrio para los [2]Pseudorotaxanos se muestran en la Tabla 2.

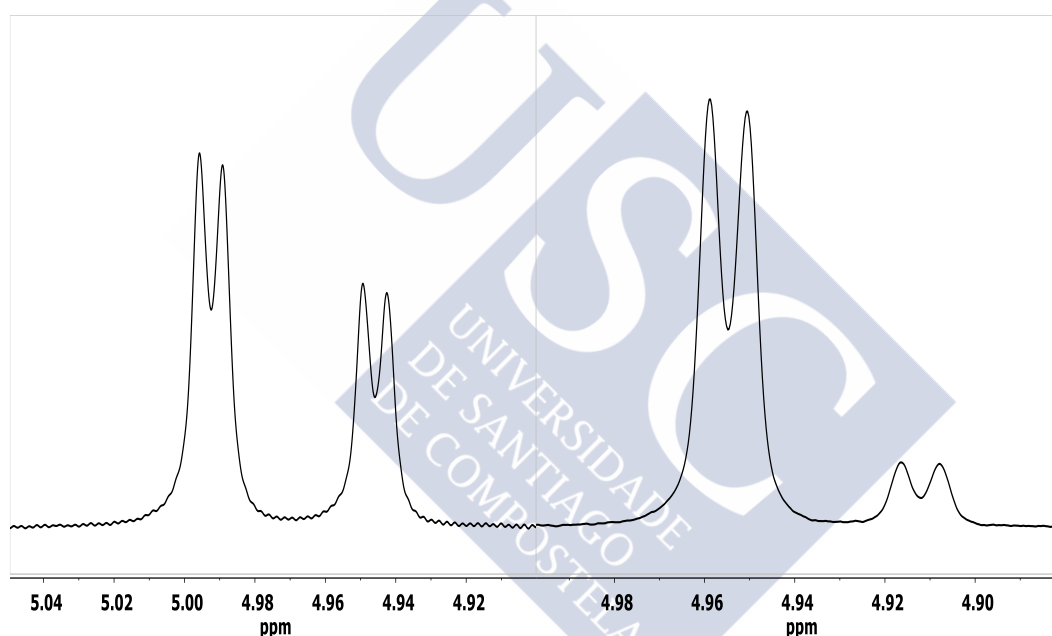


Figura 5: Espectro parcial de $^1\text{H-RMN}$ mostrando los protones H1 de la $\alpha\text{-CD}$. Experimento en D_2O a 25°C con **(Izquierda)** $[\alpha\text{-CD}]=2.25\text{mM}$ y $[\text{B10}]=2.5\text{mM}$ **(Derecha)** $[\alpha\text{-CD}]=2.25\text{mM}$ y $[\text{B12}]=2.5\text{mM}$

La Tabla 2 muestra las constantes de velocidad y de equilibrio para la formación del [2]Pseudorotaxano obtenidas en el presente estudio, así como los valores reportados en la bibliografía. Teniendo en cuenta que los valores obtenidos en la bibliografía se obtuvieron por RMN en D_2O y bajo condiciones experimentales distintas, la precisión del estudio espectrofotométrico del desplazamiento de la sonda puede considerarse muy satisfactorio.

Tabla 2. Constantes de velocidad y de equilibrio para la formación del [2]Pseudorotaxano entre bolaform y α -CD a 25°C.

Eje	k_1 ($M^{-1}s^{-1}$)	k_{-1} (s^{-1})	K (M^{-1})	Referencia
B_{10}	1.1×10^{-1}	8.2×10^{-5}	1.38×10^3	Este estudio
	1.4×10^{-1}	12.5×10^{-5}	1.12×10^3	Ref 33
	1.6×10^{-1}	11.8×10^{-5}	1.36×10^3	Ref 32
B_{12}	9.9×10^{-2}	9.4×10^{-6}	1.05×10^4	Este estudio
	12.6×10^{-2}	18.3×10^{-6}	0.69×10^4	Ref 33
	12.1×10^{-2}	18.0×10^{-6}	0.67×10^4	Ref 32

3.3.-Parámetros de activación para la formación del [2]Pseudorotaxano.

Con el fin de determinar los parámetros termodinámicos de la reacción se ha estudiado el efecto de la temperatura en la constante de equilibrio. Se han agitado distintas muestras conteniendo 1mM de B10 y mM de α -CD durante 48 horas a distintas temperaturas (desde 298K hasta 318K) para posteriormente transferirlas a respectivos tubos de RMN y termostatarlas de nuevo durante 2 horas. Las constantes de equilibrio fueron obtenidas de la relación entre las áreas de la α -CD libre y la α -CD complejada (utilizando el hidrógeno anomérico de la ciclodextrina). Las constantes de equilibrio decrecen al incrementar la temperatura (Figura 6). La contribución de la entalpía y la entropía a la constante de equilibrio pueden ser obtenidas a través de la influencia de la temperatura en ΔG (ver Figura 6). Habiendo obtenido $\Delta H = (-31.6 \pm 1.2)$ KJ/mol y $\Delta S = (-43 \pm 4)$ J/(mol K), lo que indica que el proceso se encuentra controlado entálpicamente.

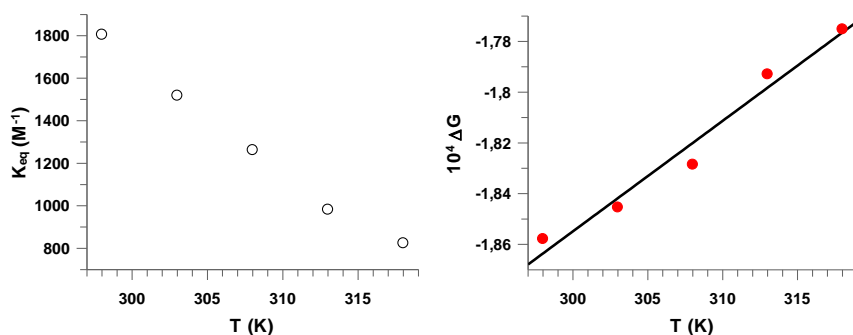


Figura 6: (Izquierda) Constante de equilibrio a diferentes temperaturas para el B10 Pseudorotaxano. (Derecha) ΔG a diferentes temperaturas para el B10 Pseudorotaxano

Para obtener los parámetros de activación para la formación dl [2]Pseudorotaxano se ha estudiado el efecto de la temperatura en la constante de velocidad observada. La Figura 7 muestra la influencia de la concentración de bolaform en la constante de velocidad observada para la formación del [2]Pseudorotaxano a diferentes temperaturas desde 288K hasta 318K. Los valores de k_1 pueden ser obtenidos de la pendiente de la dependencia lineal de k_{obs} con $[B_{10}]$ a diferentes temperaturas. Debido a la gran incertidumbre en la ordenada en el origen de la Figura 7, k_1 ha de ser obtenida como combinación de k_1 y la constante de equilibrio. La Tabla 3 muestra los valores para la constante de velocidad y de equilibrio a diferentes temperaturas. Las señales del protón H1 de la α -CD se solapan en el espectro de ^1H -RMN al descender la temperatura (15°C y 20°C), lo que impide determinar la constante de equilibrio. Debido a ello los parámetros de activación para la reacción de disociación son obtenidos en un rango más estrecho de temperaturas.

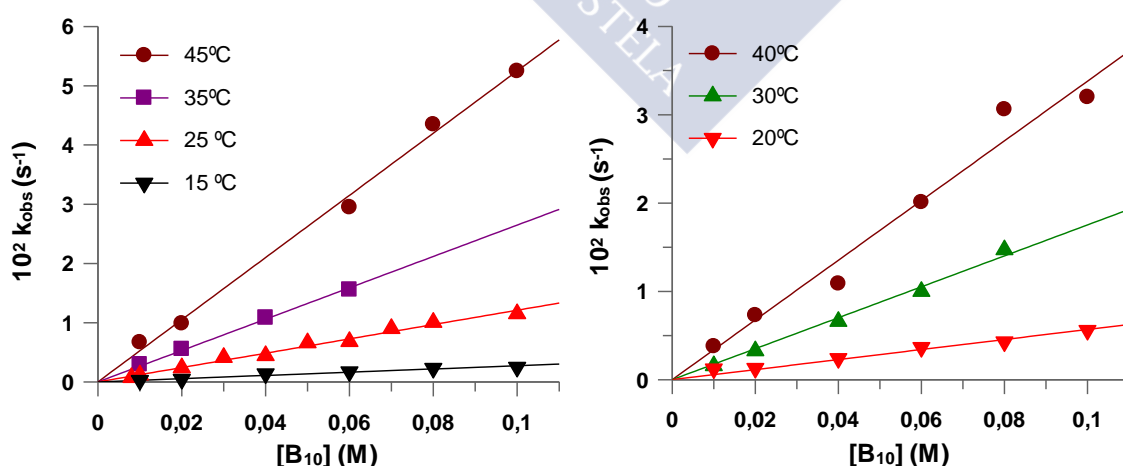


Figura 7: Influencia de la temperatura en la constante de velocidad observada en función de la concentración de bolaform con $[\alpha\text{-CD}] = 1\text{mM}$ y $[\text{NP}] = 0.05\text{mM}$

Tabla 3. Constantes de velocidad y de equilibrio para el B10 Pseudorotaxano a distintas temperaturas

Temperatura (°C)	$10 k_1$ ($M^{-1}s^{-1}$)	$10^4 k_{-1}$ (s^{-1})	K_{eq} (M^{-1})
45	5.2 ± 0.2	6.3	824
40	3.4 ± 0.3	3.5	982
35	2.5 ± 0.5	2.0	1262
30	1.8 ± 0.8	1.2	1518
25	1.1 ± 0.4	0.6	1805
20	0.5 ± 0.3	-	-
15	0.3 ± 0.01	-	-

A través de la ecuación de Wayne-Jones-Eyring es posible obtener la entalpía y la entropía de activación de la reacción. La entalpía de activación es ligeramente más grande para la disociación del rotaxano $\Delta H_{-1}^{\ddagger} = (76 \pm 5)$ kJ/mol que para la formación $\Delta H_1^{\ddagger} = (69 \pm 5)$ kJ/mol. Este hecho es compatible con que la formación del pseudorotaxano sea un proceso exotérmico, tal como ha sido reportado previamente por Valente³⁴ debido a que $\Delta H_{-1}^{\ddagger} > \Delta H_1^{\ddagger}$. Las diferencias en la entropía de activación son más notables, siendo la disociación más negativa $\Delta S_{-1}^{\ddagger} = (-72 \pm 5)$ J/molK que la formación $\Delta S_1^{\ddagger} = (-37 \pm 3)$ J/molK. El estado de transición tanto para la formación como para la disociación del [2]Pseudorotaxano implica que el macrociclo ha de estar rodeando el grupo R-N⁺Me₃. En ambos casos, la entropía de activación es negativa, lo que indica que el estado de transición se encuentra más ordenado que las especies libres. Para el proceso de disociación, la entropía de activación, ΔS_{-1}^{\ddagger} , tiene un valor más negativo debido a que la libertad de movimiento de la ciclodextrina en el [2]Pseudorotaxano se ha perdido en el estado de transición. La ciclodextrina en el [2]Pseudorotaxano presenta un movimiento translacional y uno rotacional alrededor del eje que se pierden en el estado de transición.

4.-CONCLUSIONES:

Se ha desarrollado un método de desplazamiento basado en el Nitrofenol para estudiar la cinética de los complejos de inclusión por ciclodextrinas. El modelo ha sido aplicado a la formación de [2]Pseudorotaxanos entre surfactantes bolaform y α -CD. El método del desplazamiento de la sonda presenta varias ventajas con respecto a otros métodos, debido a que la espectroscopía UV-Vis se encuentra más fácilmente disponible y permite estudiar procesos de inclusión muy rápidos. Las limitaciones del método radican en la velocidad de complejación de la sonda con la α -CD (en caso del Nitrofenol, en la escala de tiempos del milisegundo). La aplicación del método a la formación de [2]Pseudorotaxanos permitió obtener tanto la constante de velocidad de formación como de disociación, así como los parámetros de activación, obteniendo que la disociación del pseudorotaxano presenta un valor más negativo de la entropía de activación, concordando con la pérdida de los movimientos traslacionales y rotacionales del macrociclo al pasar del [2]Pseudorotaxano al estado de transición.

5.-BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Quiroga, M.; Pessêgo, M.; Parajo, M.; Rodriguez-Dafonte, P.; Garcia-Rio, L. Cyclodextrin-Based [2]pseudorotaxane Formation Studied by Probe Displacement Assay. *J. Phys. Org. Chem.* **2015**, No. October.
- (2) Stoddart, J. F. The Chemistry of the Mechanical Bond. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (6), 1802–1820.
- (3) Fang, L.; Olson, M. a; Benítez, D.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. a; Stoddart, J. F. Mechanically Bonded Macromolecules. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 17–29.
- (4) Bruns, C. J.; Stoddart, J. F. Rotaxane-Based Molecular Muscles. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (7), 2186–2199.
- (5) Harada, A.; Hashidzume, A.; Yamaguchi, H.; Takashima, Y. Polymeric Rotaxanes. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (11), 5974–6023.
- (6) Cao, J.; Fyfe, M. C. T.; Stoddart, J. F.; Cousins, G. R. L.; Glink, P. T. Molecular Shuttles by the Protecting Group Approach. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (7), 1937–1946.

- (7) Chang, T.; Heiss, A. M.; Cantrill, S. J.; Fyfe, M. C. T.; Pease, A. R.; Rowan, S. J.; Stoddart, J. F.; White, A. J. P.; Williams, D. J. Ammonium Ion Binding with Pyridine-Containing Crown Ethers. *Org. Lett.* **2000**, *2* (19), 2947–2950.
- (8) Gong, C.; Glass, T. E.; Gibson, H. W. Poly(urethane/crown Ether Rotaxane)s with Solvent Switchable Microstructures. *Macromolecules* **1998**, *31* (2), 308–313.
- (9) McConnell, A. J.; Serpell, C. J.; Thompson, A. L.; Allan, D. R.; Beer, P. D. Calix[4]arene-Based Rotaxane Host Systems for Anion Recognition. *Chemistry* **2010**, *16* (4), 1256–1264.
- (10) Wenz, G.; Han, B.-H. H.; Mueller, A.; Müller, A. Cyclodextrin Rotaxanes and Polyrotaxanes. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (3), 782–817.
- (11) Harada, A. Cyclodextrin-Based Molecular Machines. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34* (6), 456–464.
- (12) Lehn, J. M. Supramolecular Chemistry. *Science* **1993**, *260* (5115), 1762–1763.
- (13) Kim, K. Mechanically Interlocked Molecules Incorporating Cucurbituril and Their Supramolecular Assemblies. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31* (2), 96–107.
- (14) Pessêgo, M.; Moreira, J. A.; Rosa da Costa, A. M.; Corrochano, P.; Poblete, F. J.; Garcia-Rio, L. Electrostatic Repulsion between cucurbit[7]urils Can Be Overcome in [3]pseudorotaxane without Adding Salts. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (8), 3886–3894.
- (15) Balzani, V.; Gomez-Lopez, M.; Stoddart, J. F. Molecular Machines. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31* (7), 405–414.
- (16) Baroncini, M.; Silvi, S.; Venturi, M.; Credi, A. Reversible Photoswitching of Rotaxane Character and Interplay of Thermodynamic Stability and Kinetic Lability in a Self-Assembling Ring-Axle Molecular System. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16*, 11580–11587.
- (17) Kern, J. M.; Raehm, L.; Sauvage, J. P.; Divisia-blohorn, B.; Vidal, P. L.; Chimie, D.; Pascal, B.; Cedex, S.; Electrochimie, L.; Grenoble, C. E. A.; et al. Controlled Molecular Motions in Copper-Complexed Rotaxanes: An XAS Study. *Inorg. Chem.* **2000**, *39* (7), 1555–1560.

- (18) Romuald, C.; Busseron, E.; Coutrot, F. A New pH-Switchable Dimannosyl [c2] Daisy Chain Molecular. *Org. Lett.* **2008**, *10* (17), 3741–3744.
- (19) Wang, Q.-C. C.; Qu, D.-H. H.; Ren, J.; Chen, K.; Tian, H. A Lockable Light-Driven Molecular Shuttle with a Fluorescent Signal. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, *43* (20), 2661–2665.
- (20) Balzani, V.; Credi, A.; Venturi, M. Light Powered Molecular Machines. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (6), 1542–1550.
- (21) Iijima, T.; Vignon, S. A.; Tseng, H.-R.; Jarrosson, T.; Sanders, J. K. M.; Marchioni, F.; Venturi, M.; Apostoli, E.; Balzani, V.; Stoddart, J. F. Controllable Donor–Acceptor Neutral [2]Rotaxanes. *Chem. – A Eur. J.* **2004**, *10* (24), 6375–6392.
- (22) Balzani, V.; Credi, A.; Silvi, S.; Venturi, M. Artificial Nanomachines Based on Interlocked Molecular Species: Recent Advances. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1135–1149.
- (23) Altieri, A.; Gatti, F. G.; Kay, E. R.; Leigh, D. A.; Martel, D.; Paolucci, F.; Slawin, A. M. Z.; Wong, J. K. Y. Electrochemically Switchable Hydrogen-Bonded Molecular Shuttles. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (28), 8644–8654.
- (24) Da Ros, T.; Guldi, D. M.; Morales, A. F.; Leigh, D. a.; Prato, M.; Turco, R. Hydrogen Bond-Assembled Fullerene Molecular Shuttle. *Org. Lett.* **2003**, *5* (5), 689–691.
- (25) Bottari, G.; Dehez, F.; Leigh, D. a.; Nash, P. J.; Pérez, E. M.; Wong, J. K. Y.; Zerbetto, F. Entropy-Driven Translational Isomerism: A Tristable Molecular Shuttle. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2003**, *42* (47), 5886–5889.
- (26) Nepogodiev, S. A.; Stoddart, J. F. Cyclodextrin-Based Catenanes and Rotaxanes †. *Chem. Rev.* **1998**, *98* (5), 1959–1976.
- (27) Chen, Y.; Zhang, Y.-M.; Liu, Y. Multidimensional Nanoarchitectures Based on Cyclodextrins. *Chem. Commun. (Camb)*. **2010**, *46* (31), 5622–5633.
- (28) Sauvage, J.-P. P.; Dietrich-Buchecker, C. Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots: A Journey Through the World of Molecular Topology. In *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots*; Wiley-VCH Verlag GmbH, 1999; pp I – XIV.

- (29) Raymo, F. M.; Stoddart, J. F.; Raymo, M. Interlocked Macromolecules. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1643–1664.
- (30) Oshikiri, T.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A. Face-Selective [2]- and [3]rotaxanes: Kinetic Control of the Threading Direction of Cyclodextrins. *Chemistry* **2007**, *13* (25), 7091–7098.
- (31) Avram, L.; Cohen, Y. Complexation in Pseudorotaxanes Based on α -Cyclodextrin and Different α,ω -Diaminoalkanes by NMR Diffusion Measurements. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (8), 2639–2644.
- (32) Baer, A. J.; Macartney, D. H. Orientational Isomers of a α -Cyclodextrin [2]semi-Rotaxanes with Asymmetric Dicationic Threads. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1448–1452.
- (33) Lyon, A. P.; Banton, N. J.; Macartney, D. H. Kinetics of the Self-Assembly of Bold Alpha -Cyclodextrin [2]pseudorotaxanes with Polymethylene Threads Bearing Quaternary Ammonium and Phosphonium End Groups. *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 843–850.
- (34) Nilsson, M.; Valente, A. J. M.; Olofsson, G.; Söderman, O.; Bonini, M.; So, O. Thermodynamic and Kinetic Characterization of Host-Guest Association between Bolaform Surfactants and α - and β -Cyclodextrins. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112* (36), 11310–11316.
- (35) Benesi, H. A.; Hildebrand, J. H. A Spectrophotometric Investigation of the Interaction of Iodine with Aromatic Hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71* (8), 2703–2707.
- (36) Cramer, F.; Saenger, W.; Spatz, H.-C. Inclusion Compounds. XIX. 1a The Formation of Inclusion Compounds of α -Cyclodextrin in Aqueous Solutions. Thermodynamics and Kinetics. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (1), 14–20.
- (37) Bernasconi, C. F. *Investigation of Rates and Mechanisms of Reactions: General Considerations and Reactions at Conventional Rates*, 4th ed.; Bernasconi, C., Ed.; Investigation of Rates and Mechanisms of Reactions; John Wiley & Sons, 1986.
- (38) Yamaguchi, H.; Oshikiri, T.; Harada, A. Rotaxanes with Unidirectional Cyclodextrin Array. *J. Phys. Condens. Matter* **2006**, *18* (33), S1809–S1816.

- (39) Jin, V. X.; Macartney, D. H.; Buncel, E. Assembly and Dissociation of α -Cyclodextrin [2]Pseudorotaxanes with α,ω -Bis(N-(N,N'-Dimethylethylenediamine)alkane Threads. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2005**, *53* (3-4), 197–203.

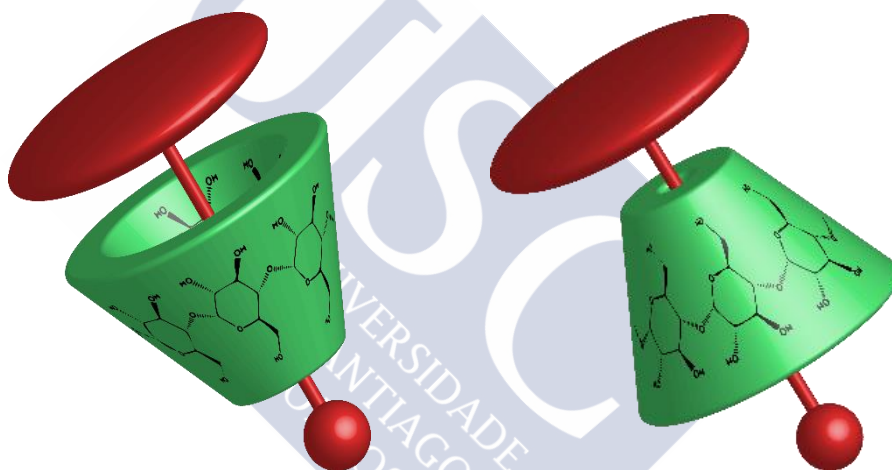






CAPÍTULO 2:

ESTUDIO CINÉTICO DE LA FORMACIÓN DE UN [2]PSEUDOROTAXANO CON UN EJE ASIMÉTRICO





1.-RESUMEN:

En el presente trabajo se ha sintetizado un surfactante bolaform con un espaciador de 12 átomos de carbono y un grupo N^+Me_3 en un extremo y un grupo N^+Pr_3 en el otro extremo. El grupo N^+Pr_3 actúa como *stopper* debido a su gran tamaño imposibilitando la formación de un complejo de inclusión por ese extremo. Se han determinado dos isómeros en el [2]Pseudorotaxano debido a isomería que presenta la α -CD y se han determinado las constantes de velocidad de formación y de disociación de cada uno de ellos, obteniéndose una preferencia por parte de la α -CD para atravesar el grupo N^+Me_3 por el portal ancho de aproximadamente un 60%. A su vez se ha determinado la existencia de un complejo externo entre la α -CD y el surfactante bolaform en el cual la α -CD se encuentra situada muy próxima a los grupos de cabeza catiónicos del surfactante.

2.-INTRODUCCIÓN:

La representación más común de un rotaxano consiste en un eje que se ensarta en la cavidad de un macrociclo, el cual impide la disociación del anillo a través de dos *stoppers* voluminosos situados uno a cada extremo del eje. En química, los [2]Rotaxanos (el prefijo indica el número de moléculas interconectadas) son un grupo de compuestos interconectados mediante enlace mecánico. Un pseudorotaxano es un sistema supramolecular compuesto solo por un eje con forma de hilo y un macrociclo. Al no haber *stoppers* en los extremos del eje, la disociación del pseudorotaxano puede llevarse a cabo y, por tanto, el pseudorotaxano está siempre en equilibrio con los componentes libres. La disociación del rotaxano para dar lugar a sus componentes libres requiere de la rotura de uno o varios enlaces covalentes, por ello, los rotaxanos son compuestos moleculares bien definidos con propiedades características que difieren significativamente de las que presentan las especies por separado. Los rotaxanos son sistemas muy interesantes para el diseño de máquinas moleculares debido a que (i) el enlace mecánico permite una gran variedad de disposiciones de los componentes moleculares, lo que confiere estabilidad al sistema, (ii) la arquitectura interconectada limita la amplitud de los movimientos del macrociclo a lo largo del eje en tres direcciones, (iii) la estabilidad de una disposición específica (co-conformación) está determinada por la fuerza de las interacciones entre los componentes y (iv) estas interacciones pueden ser moduladas mediante estímulos externos¹⁻³. Tanto los pseudorotaxanos como los rotaxanos³⁻⁷ presentan un elevado interés debido a sus potenciales aplicaciones en áreas como la funcionalización de materiales

nanoestructurados^{8,9}, los interruptores moleculares¹⁰⁻¹⁴, las puertas lógicas moleculares¹⁵⁻¹⁹, los cables moleculares²⁰⁻²² o dispositivos con memoria²³.

Las ciclodextrinas han sido ampliamente estudiadas para formar estructuras supramoleculares^{4,5,24-27} debido a su facilidad^{28,29} para complejarse. A la hora de formar un rotaxano, la ciclodextrina puede entrar por cualquiera de los dos extremos dando lugar a la aparición de dos isómeros dependiendo de por qué lado entre. Esta isomería ha sido ampliamente estudiada en la formación de los [2]Rotaxanos^{30,31}, lo que ha evidenciado que la ciclodextrina presenta una preferencia a la hora de formar el rotaxano prefiriendo entrar por la cara ancha³¹. Si el eje es simétrico una vez formado el pseudorotaxano no es posible distinguir ambos isómeros ya que ambos grupos de cabeza del surfactante son indistinguibles, no obstante, si el huésped es asimétrico, estos dos isómeros se volverán distinguibles dando lugar a la aparición de isomería. En algunos casos, dependiendo de la morfología del huésped se ha determinado también la formación de precomplejos que posteriormente evolucionan hacia los rotaxanos³².

Los compuestos de inclusión de surfactantes bolaform con sales de amonio cuaternarias como *stoppers* y α -CD son prácticamente tan estables como los rotaxanos debido a que los tiempos de vida media para la disociación del [2]Pseudorotaxano son muy altos³³.

La cinética y el mecanismo de la formación de [2]Pseudorotaxanos y [2]Rotaxanos basados en ciclodextrinas ha sido investigada para un pequeño, aunque creciente, grupo de ejes^{24,34-42}. Las constantes de velocidad de formación y los parámetros de activación para la formación de [2]Pseudorotaxanos han sido estudiadas para distintos grupos de cabeza^{32,34}.

Valente⁴³ ha determinado que para un surfactante $\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_8\text{N}^+\text{Me}_3$ (Figura 1) un aumento en la longitud del espaciador de dos átomos de carbono provoca un descenso de un 10% en la constante de velocidad de formación pero una bajada del orden de 30 veces en la constante de velocidad de disociación lo que hace que la constante de equilibrio aumente 25 veces. Aumentando ese espaciador 4 átomos de carbono, la bajada en la constante de velocidad de formación sigue siendo leve, decayendo un 20%, mientras que la constante de velocidad de disociación decae unas 200 veces, el aumento de la constante equilibrio es de 160 veces. Esto es debido principalmente a que el aumento en la longitud del espaciador añade dificultad al ensartado del eje en el macrociclo, es por ello que la constante de velocidad de formación disminuye al aumentar la longitud del eje, no obstante el efecto en la constante de velocidad de disociación es muchísimo más drástico ya que la proximidad de las cabezas polares a la

ciclodextrina desestabiliza mucho el complejo, es por ello que aumentando el espaciador la constante de velocidad de disociación decae debido a que los grupos de cabeza están cada vez más lejos del macrociclo.

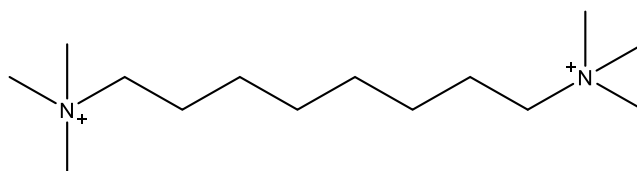


Figura 1: Estructura del eje $[Me_3N^+C_8N^+Me_3]^{2+}$

Macartney⁴⁴ ha determinado la influencia de la sustitución en las cabezas de los surfactantes, partiendo de un surfactante del tipo LC₁₂L donde L=pyrC(OH)(CH₃)R (Figura 2) ha determinado que la constante de velocidad de formación del pseudorotaxano es un 80% menor si R es un grupo propilo en lugar de un etilo y que la diferencia entre que R sea un grupo propilo o butilo apenas influye en el valor de la constante de velocidad de formación del pseudorotaxano.



Figura 2: Estructura del eje $R(CH_3)(OH)pyrC_{12}pyrC(OH)(CH_3)R$

Este estudio se lleva a cabo con el fin de estudiar el comportamiento cinético de un surfactante bolaform asimétrico en la formación de [2]Pseudorotaxanos con α -CD. El hecho de que el surfactante no sea simétrico induce asimetría en el pseudorotaxano, siendo además uno de los dos extremos del surfactante lo suficientemente grande como para impedir la entrada de la α -CD por ese extremo se estudiará la inclusión de la ciclodextrina por sus diferentes portales, ya que solo uno de los extremos es viable para la entrada. Varios estudios similares han sido reportados previamente, no obstante tanto la complejación partiendo de un estado de transferencia de carga⁴⁵, el uso excesivo de sales⁴⁶ o la falta de un estudio de la isomería más detallado³¹ nos lleva a proponer un estudio en el que se parte de un sistema del cual se conoce su estado inicial y en ausencia de sales. Se determinarán las constantes de formación y de disociación para un surfactante simétrico y un surfactante asimétrico, así como las interacciones existentes entre el surfactante y el macrociclo. Se utilizarán como ejes

surfactantes bolaform con un espaciador de 12 átomos de carbono con grupos amino cuaternarios de diversos tamaños como stoppers (Figura 3).

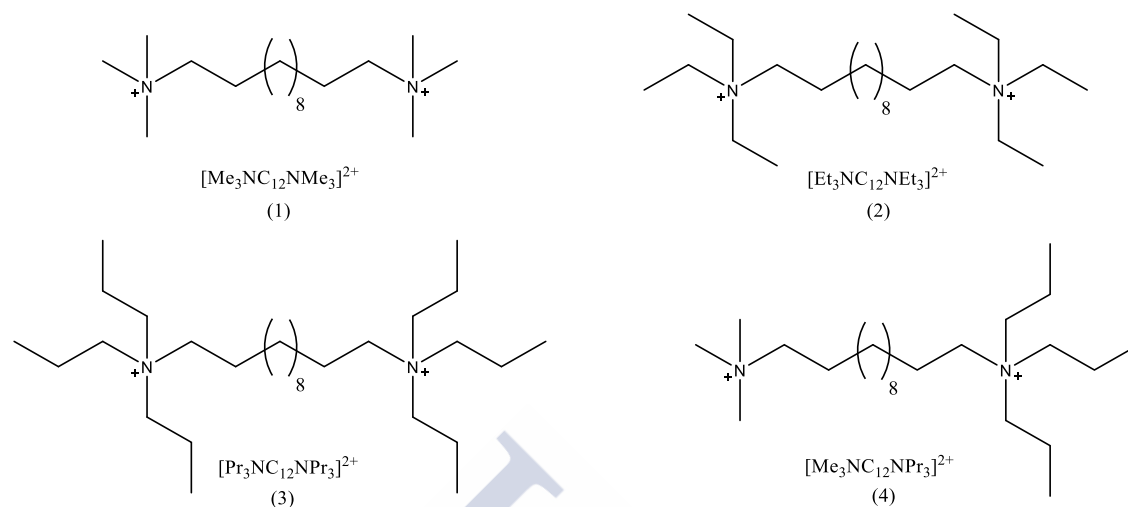


Figura 3: Estructura de los diferentes ejes utilizados en este trabajo

Los ejes (2) y (3) tienen grupos de cabeza lo suficientemente grandes como para prohibir la formación de un pseudorotaxano debido a que la ciclodextrina no puede atravesar los extremos catiónicos. No obstante, se observan igual interacciones entre ellos y la CD, lo que evidencia la existencia de un complejo superficial entre ellos. El eje (1) forma un [2]pseudorotaxano con la CD tal como cabe esperar, formando dos isómeros totalmente indistinguibles debido a su simetría en una proporción 1:1. El eje (4) sin embargo presenta un extremo con un grupo N^+Pr_3 que bloquea la entrada de la ciclodextrina y otro extremo N^+Me_3 por el cual se puede formar el complejo. El [2]Pseudorotaxano entre (4) y la CD ha sido hallado en forma de 2 isómeros, uno con la cara ancha de la CD situado cerca del grupo propílico (isómero TT) controlado cinéticamente y otro con la cara estrecha de la CD situada cerca del grupo propílico (isómero TH) controlado termodinámicamente (Figura 4).

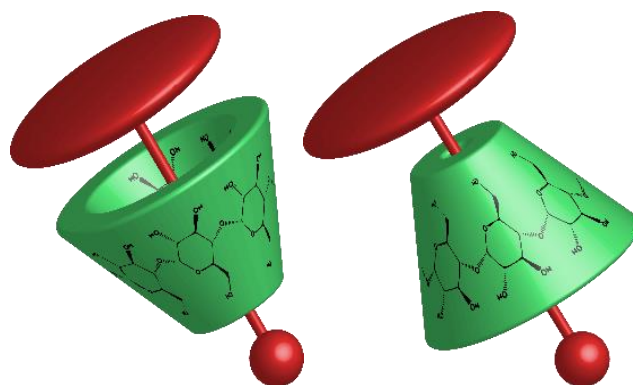


Figura 4: Isómero TT (Izquierda) e isómero TH (Derecha)

3.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

3.1.-Interacción surfactante-ciclodextrina.

Se han encontrado algunos ejemplos de interacciones entre grupos catiónicos y CDs⁴⁷, motivo por el cual se pretende estudiar el estado en el que se encuentran huésped y anfitrión antes de la formación del pseudorotaxano. Para ello se sintetiza un surfactante con grupos NEt_3 en ambos stoppers, suficientemente grande como para impedir la entrada de la α -CD, pero a su vez con la mayor simpleza para simplificar el análisis y grupos N^+Pr_3 para evaluar la interacción en el eje $\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Pr}_3$. Se realiza un espectro ^1H -RMN del eje **2** en presencia y en ausencia de CD (Figura 5) observando que la señal correspondiente a H1 de la α -CD no se ha modificado, lo que indica que no se ha formado pseudorotaxano, no obstante, en la zona entre 1.2-1.5ppm sí que se observa que varias señales se han desplazado, lo que indica la existencia de interacciones entre el eje y el macrociclo que no son debidas a la formación de un pseudorotaxano.

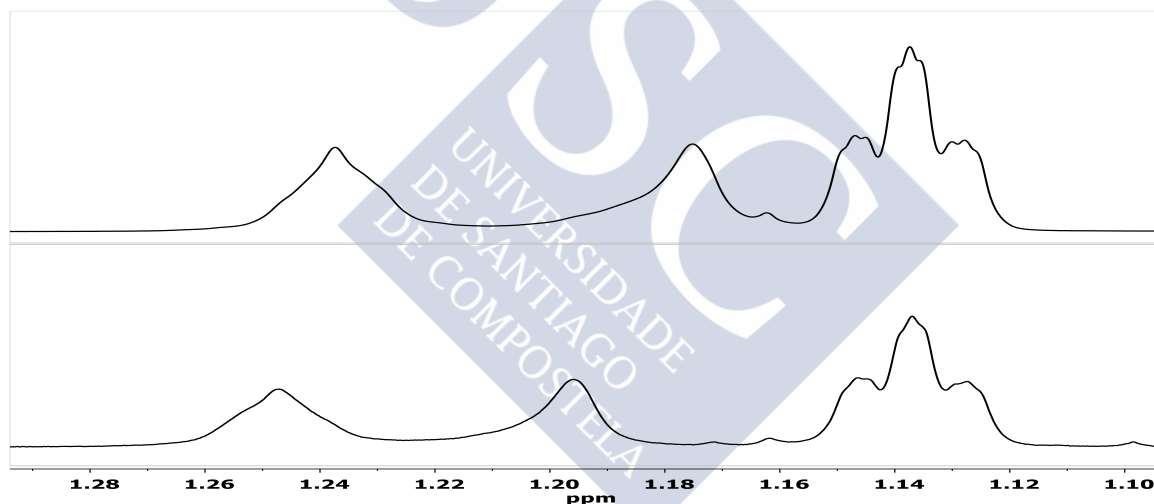


Figura 5: Espectro parcial de (Arriba) $\text{Et}_3\text{NC}_{12}\text{NEt}_3$ 3mM (Abajo) $\text{Et}_3\text{NC}_{12}\text{NEt}_3$ 3mM + α -CD 60mM

Se realizaron experimentos STD para determinar la proximidad intermolecular en los complejos $\text{Et}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Et}_3 \circ \alpha$ -CD y $\text{Pr}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Pr}_3 \circ \alpha$ -CD. Para este fin, se realizaron varios $\text{STD}^{\text{on-off}}$ con la saturación situada selectivamente en una señal tanto del surfactante como de la ciclodextrina. Para la 1D Saturation Transfer Difference (STD)^{48,49} se acumularon un total de 128 scans, en cada scan el tiempo de saturación fue de 3s y el tiempo de adquisición de la FID de 1s. La saturación, STD_{on} , consiste en un tren de pulsos gaussianos selectivos de baja potencia de 50ms separados por un delay de 0.1ms y una potencia de 2dB. Para la muestra

$B_{12}Et_6$: α -CD, la frecuencia de los pulsos del tren de saturación fue sintonizada para cada una de las siguientes señales 1.14, 1.19, 1.25, 1.55, 3.03, 3.15, 3.47, 3.52, 3.73, 3.78 y 3.86 ppm en diferentes experimentos. Para la muestra $B_{12}Pr_6$: α -CD, la frecuencia de los pulsos del tren de saturación fue sintonizada para cada una de las siguientes señales 0.81, 1.16, 1.21, 1.56, 2.09, 2.96, 3.02, y 3.06 ppm en diferentes experimentos. Un pulso similar fue aplicado para obtener el pulso sin saturación, STD_{off} , en el cual la frecuencia del tren de pulsos fue sintonizada a 20ppm. El espectro STD_{off-on} es obtenido con los scans correspondientes a los experimentos STD_{on} y STD_{off} intercalados durante la adquisición y las correspondientes FIDs fueron sustraídas automáticamente a través del ciclado de fase. La referencia STD_{off} de control se adquirió solamente del tren de pulsos sin saturación y sin ninguna sustracción de FID. Saturando a la CD solo se observa una transferencia intramolecular debido al gran exceso que hay de esta, no obstante, la saturación al eje da varios tipos de transferencia dependiendo a que señal se sature.

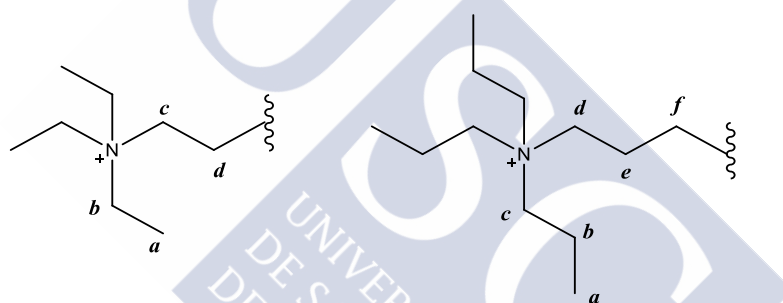


Figura 6: Nomenclatura de los átomos de carbono de los ejes 2 (Izquierda) y 3 (Derecha)

Saturando cualquier señal del eje 2 se observa transferencia intramolecular debida a la proximidad que hay entre los átomos de carbono, no obstante la saturación selectiva de las señales **b** (3.15ppm) y **c** (3.03ppm) muestran una transferencia hacia los protones H2 y H4 de la ciclodextrina de forma constructiva, ya que se reproduce la morfología de esas señales, la transferencia que se hace a los demás protones de la CD aparece por encima y por debajo de la línea de base, es por tanto una transferencia no constructiva que no indica proximidad, la transferencia a los demás protones del surfactante es negativa, lo que indica una transferencia intramolecular (Figura 7) ninguna transferencia constructiva se observa al saturar las señales **a** y **d**.

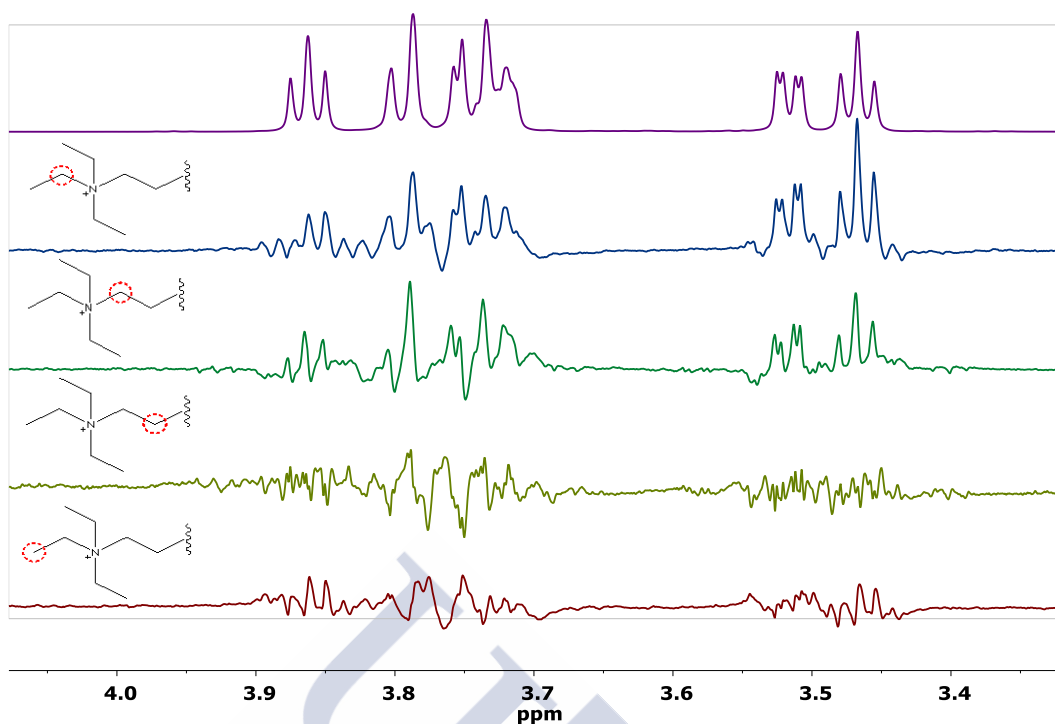


Figura 7: Experimentos STD para el complejo $\text{Et}_3\text{NC}_{12}\text{NEt}_3 \subset \alpha\text{-CD}$

Los mismos resultados son obtenidos al saturar selectivamente el eje (3), obteniendo una transferencia de señal de tipo constructivo solo con los protones *c* y *d* (Figura 8).

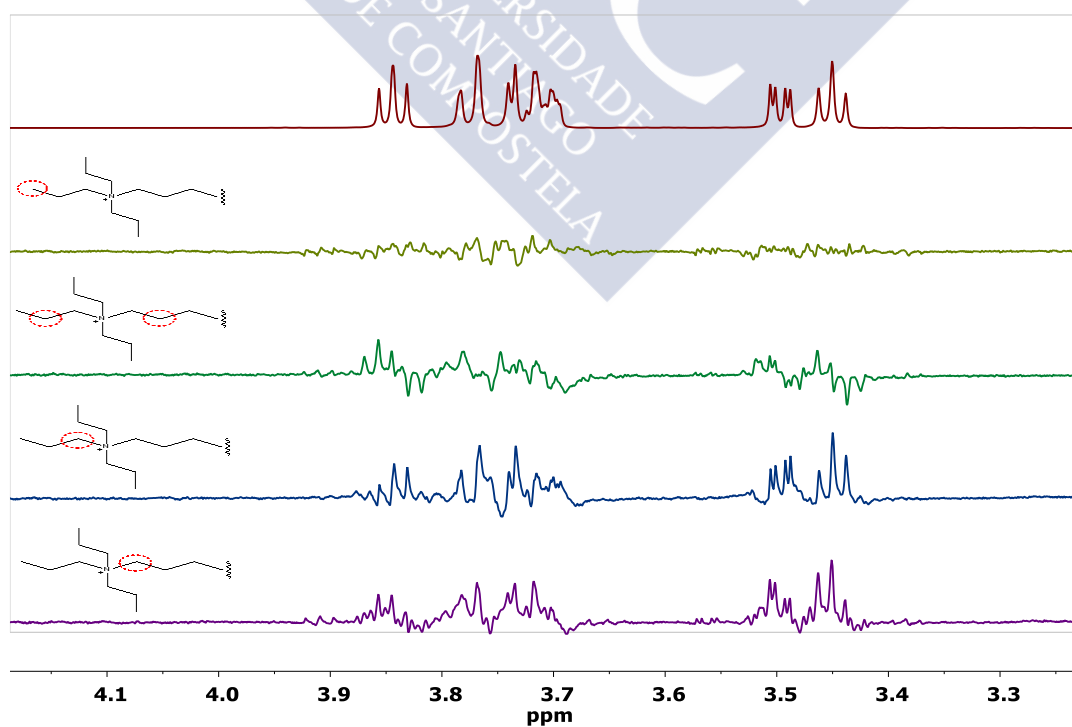


Figura 8: Experimentos STD para el complejo $\text{Pr}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Pr}_3 \subset \alpha\text{-CD}$

De estos resultados se observa que los protones que se encuentran a dos enlaces del átomo de Nitrógeno del surfactante están muy próximos a los protones H2 y H4 de la α -CD, correspondiendo a los protones que se encuentran en el exterior de ella, es por esto que se propone la formación de un complejo externo entre el surfactante y la ciclodextrina en la cual ella está situada próxima al grupo de cabeza del huésped. El complejo se representa a continuación en la Figura 9.

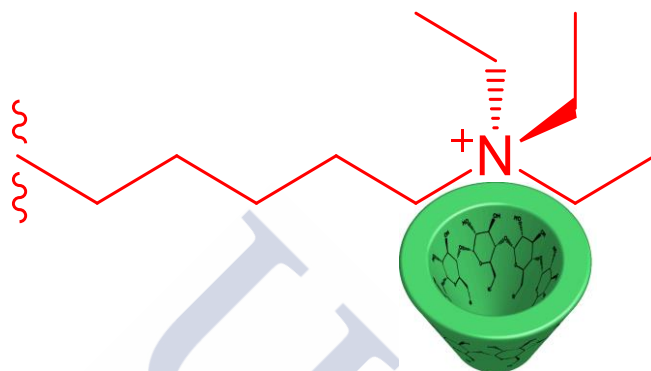


Figura 9: Representación del complejo externo formado entre el $\text{Et}_3\text{NC}_{12}\text{NEt}_3$ y la α -CD

3.2.-Constantes de equilibrio para la formación del [2]Pseudorotaxano.

Los surfactantes bolaform presentan compuestos de inclusión significativamente diferentes de los surfactantes convencionales⁵⁰. La inclusión de los bolaforms tiene lugar de manera mucho más lenta que la inclusión de los surfactantes habituales debido a que el extremo hidrofílico del surfactante tiene que atravesar la cavidad hidrofóbica de la ciclodextrina. La entrada del grupo de cabeza del surfactante requiere de una considerable cantidad de energía debido a la repulsión estérica y al trabajo de desolvatación. Consecuentemente, el huésped se mantiene dentro de la cavidad por una considerable cantidad de tiempo. Debido a ello, las señales en el ^1H -RMN no se encuentran promediadas, como ocurre en los compuestos de inclusión de los surfactantes habituales, sino que se encuentran divididas en dos señales, una correspondiente a la ciclodextrina libre y otra correspondiente a la ciclodextrina ocupada^{44-46,51,52}. No obstante el desdoblamiento es distinto para la ciclodextrina y para el bolaform, la ciclodextrina solo se desdobla para dar lugar a una señal correspondiente a la ciclodextrina ocupada, el bolaform sin embargo se encuentra en un ambiente asimétrico ya que la ciclodextrina presenta dos portales diferenciados, es por esto que las señales de ^1H -RMN correspondientes al bolaform se desdoblan para dar lugar a dos nuevas señales, una correspondiente al protón afectado por el portal estrecho de la ciclodextrina y otra correspondiente al protón influenciado por el portal ancho de la misma.

3.2.1.-SURFACTANTE SIMÉTRICO.

Con el fin de determinar la constante de equilibrio para el complejo $[\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Me}_3\text{O}\alpha\text{-CD}]^{2+}$ se realiza un estudio por ^1H -RMN en donde se mezclan 2.5mM de $\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Me}_3$ y 2.25mM de $\alpha\text{-CD}$ y se mantienen a 25°C durante 1 día, tiempo suficiente para garantizar una condición de equilibrio. Como consecuencia del intercambio lento entre las especies libres y enlazadas en la escala de tiempos del RMN, las concentraciones en el equilibrio se pueden obtener directamente del espectro. Las señales tanto para el surfactante como para la $\alpha\text{-CD}$ están divididas en la mezcla y una correcta integración de las mismas permite obtener las concentraciones de cada una de las especies en el equilibrio y, por consiguiente, permite obtener el valor de la constante de equilibrio para la formación del complejo. Estos valores se pueden obtener de dos maneras distintas, dependiendo de que especie sea la que se integra. En primer lugar, se pueden integrar los protones correspondientes a la ciclodextrina, para los cuales se escogen los correspondientes a H1 debido a que aparecen en una zona muy alejada del espectro y son fácilmente integrable. De esta integración se obtienen fácilmente la concentración de ciclodextrina libre y de ciclodextrina complejada y como diferencia entre el surfactante total y ciclodextrina complejada se puede obtener la concentración de surfactante libre. En segundo lugar, se pueden obtener a través de la integración de sus respectivas áreas la concentración de ambos isómeros del surfactante y de surfactante libre y como diferencia entre ciclodextrina total y la suma de los dos isómeros obtener la concentración de ciclodextrina libre. A la hora de analizar el surfactante se escogieron las señales correspondientes al grupo N^+Me_3 ya que se presentan como un singlete muy fino e intenso y por tanto se separan muy bien las tres especies. Todas las demás señales se desdoblan igualmente, pero al ser multipletos el solapamiento entre ellas hace imposible la integración selectiva. Para el tratamiento de los datos, ambos grupos de señales han sido desconvolucionados, el grupo de la CD (Figura 10, izquierda) se desconvolucionó en cuatro señales, dos para cada doblete, mientras que el grupo N^+Me_3 (Figura 10, derecha) se desconvolucionó en 3 singletes. Para el cálculo de las integrales de cada pico desconvolucionado se utilizó el algoritmo GSD.

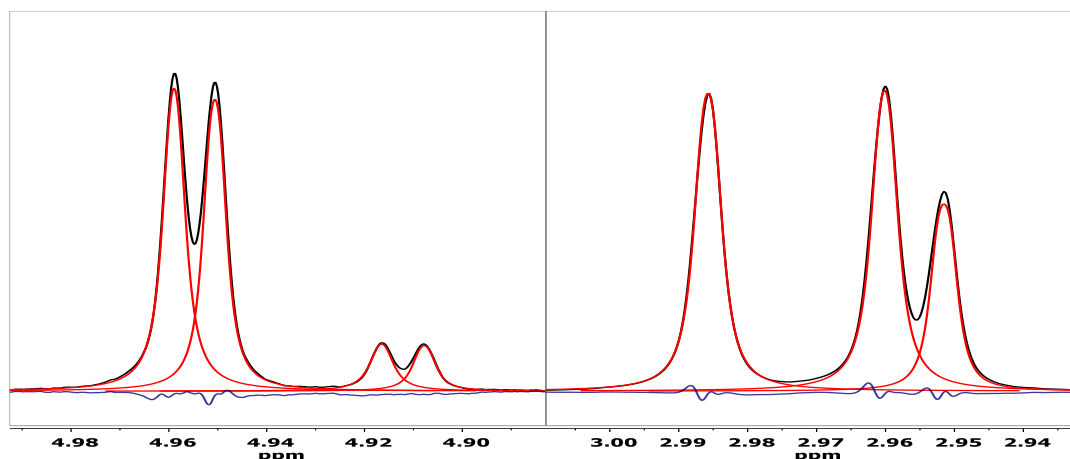


Figura 10: Espectro parcial de ^1H -RMN para la mezcla de 2.5mM de $\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Me}_3$ y 2.25mM de α -CD. Mostrando las señales correspondientes a los protones H1 de la α -CD (**Izquierda**) y las señales correspondientes a los protones del grupo N^+Me_3 del surfactante (**Derecha**) en negro, la desconvolución se muestra en rojo y la diferencia entre el área de la envolvente obtenida a través de la desconvolución y la señal original se muestra en azul.

De estos dos grupos de señales se obtiene la suma de las constantes de formación del precomplejo y de la constante de velocidad de formación del pseudorotaxano, siendo $11.3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ la obtenida de la señal de la ciclodextrina y $11.9 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ la obtenida de las señales del surfactante, ambas perfectamente compatibles con los resultados previamente publicados en la bibliografía por Valente⁴³ y Macartney⁵³ con un valor de $6.9 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ y $6.8 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ respectivamente. Transcurridos 3 días no se observa variación en la constante de equilibrio.

3.2.2.-SURFACTANTE ASIMÉTRICO.

Una vez establecida una metodología se procede a determinar la constante de equilibrio del complejo formado entre un surfactante asimétrico y la α -CD. Se utiliza como surfactante un homólogo del $\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Me}_3$ al que se le ha sustituido un stopper por un grupo N^+Pr_3 más voluminoso y que impide la entrada de la ciclodextrina por dicho lateral. Se mantienen fijas la concentración de surfactante $[\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Pr}_3]=2.5\text{mM}$ y $[\alpha\text{-CD}]=2.25\text{mM}$ y se termostatiza a 25°C y se esperan 6 días con el fin de alcanzar la situación de equilibrio. Debido a que ahora el surfactante es asimétrico se obtienen dos isómeros dependiendo de si la ciclodextrina entra por el portal ancho o por el portal estrecho del grupo N^+Me_3 . Si se observa el espectro de ^1H -RMN de la ciclodextrina, del surfactante y de la mezcla de ambos se observa que la señal correspondiente al protón anomérico de la ciclodextrina se ha desdoblado para dar lugar a una señal nueva correspondiente a ciclodextrina complejada, no siendo por tanto sensible a la isomería. El grupo de cabeza N^+Me_3 se ha desdoblado para dar lugar a la aparición

de dos señales nuevas correspondientes al pseudorotaxano con el portal ancho de la ciclodextrina orientada cerca del grupo N^+Me_3 (Isómero TH) y otra correspondiente al pseudorotaxano con el portal estrecho cerca del grupo N^+Me_3 (Isómero TT). (Figura 11)

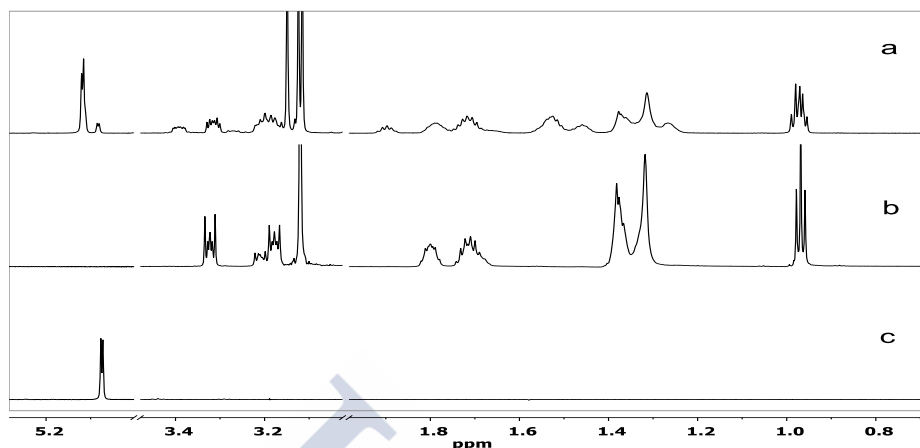


Figura 11: Espectro de 1H -RMN de (a) α -CD 2.25mM + MeC₁₂Pr 2.5mM (b) MeC₁₂Pr 6.72mM (c) α -CD 4.5mM

La señal que presenta un mayor desplazamiento químico presenta efecto ROE con los protones H3 de la CD, situados en el interior del portal ancho, asignándose por ello al isómero TH, mientras que la señal que presenta un menor desplazamiento químico presenta efecto ROE con los protones H5 y H6, situados en el portal estrecho de la CD, es por ello que se ha asignado al isómero TT (Figura 12).

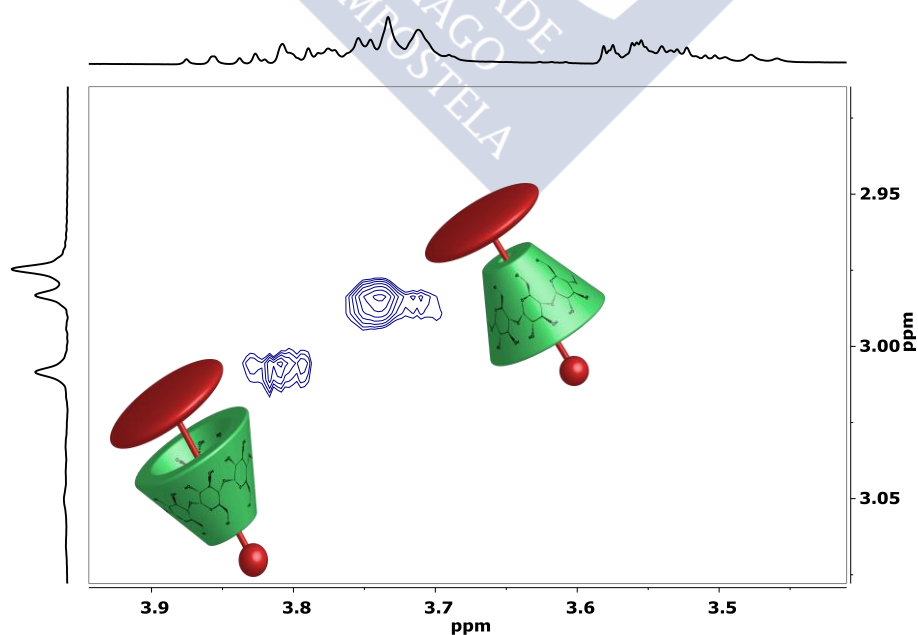


Figura 12: Espectro ROESY para la mezcla de $[Me_3N^+C_{12}N^+Pr_3]=2.5mM$ y $[\alpha-CD]=2.25mM$

Debido a que los protones de la ciclodextrina en el ^1H -RMN no son sensibles a la isomería ya que solo se desdoblan en una nueva señal correspondiente a la α -CD ocupada, la constante de equilibrio K_{eq} que se obtiene es suma de las constantes de equilibrio de los dos isómeros. El valor obtenido es de $6.5 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ y transcurridos 20, 40 y 60 días no ha sufrido cambios.

3.3.-Estudio cinético para la formación del [2]Pseudorotaxano con el eje $\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Me}_3$.

Con el fin de determinar las constantes de formación y de disociación para la formación del [2]Pseudorotaxano se realiza un estudio cinético por ^1H -RMN en el cual se realizan espectros de ^1H -RMN espaciados entre ellos 3 minutos 17 segundos para una mezcla de $[\alpha\text{-CD}] = 2.25 \text{ mM}$ y $[\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Me}_3] = 2.5 \text{ mM}$. El espectro de reacción para las primeras 3 horas de reacción se muestra en la Figura 13.

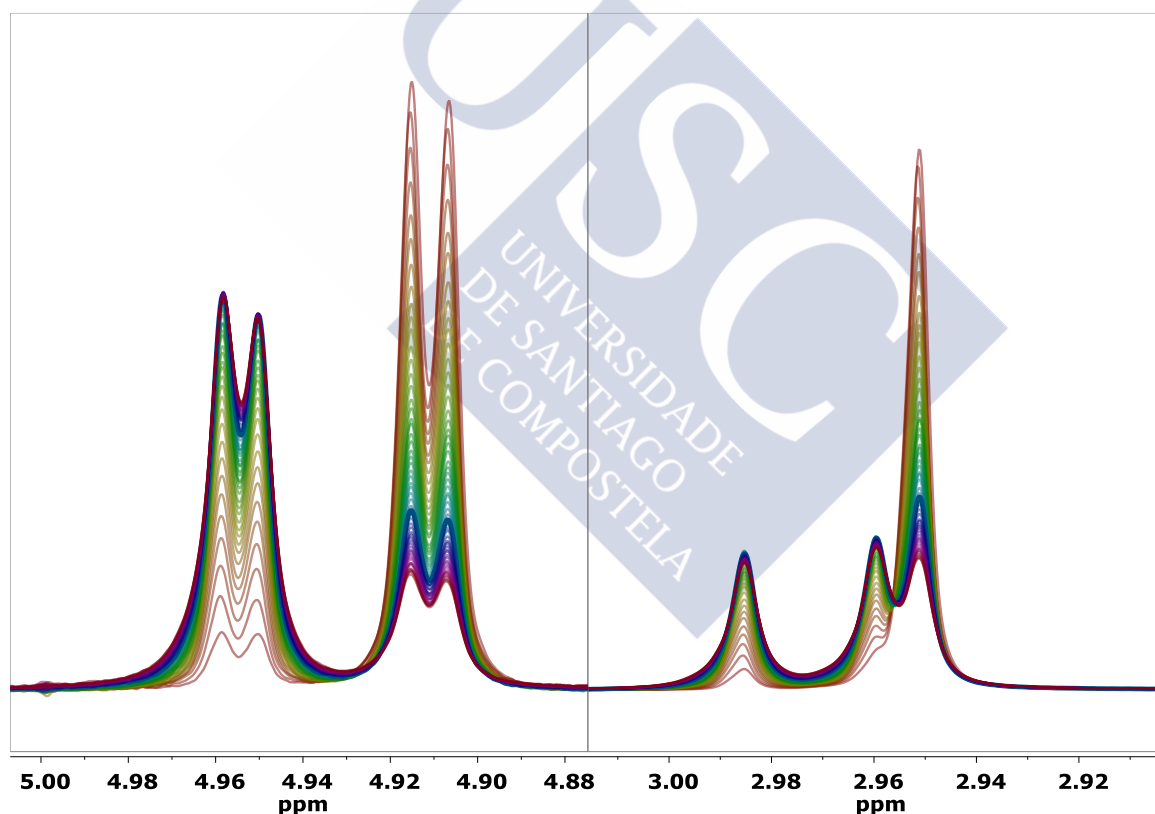
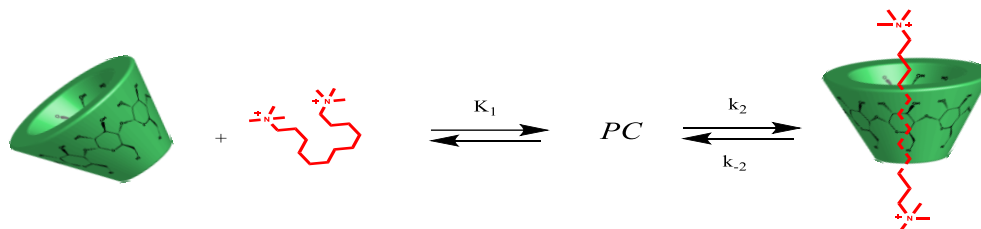


Figura 13: Espectro de reacción de las primeras 3 hora de la mezcla $[\alpha\text{-CD}] = 2.25 \text{ mM}$ y $[\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Me}_3] = 2.5 \text{ mM}$ con una separación entre espectros de 197 segundos.

La principal ventaja que ofrece el trabajar con unas concentraciones similares de eje y macrociclo reside en la posibilidad de estudiar conjuntamente ambas especies en el ^1H -RMN ya que utilizando condiciones de aislamiento en las que un reactivo está en gran exceso con

respecto al otro solo una de las dos especies sufrirá cambios apreciables en su espectro de ^1H -RMN. Para el estudio se propone el Esquema 1 de reacción.

Esquema 1. Esquema de reacción para la formación del [2]Pseudorotaxano



Expresando la variación de la concentración de producto en función del tiempo se llega a la Ecuación 1:

$$\frac{d2R}{dt} = k_2[PC] - k_{-2}[2R] \quad (1)$$

Sabiendo que:

$$K_1 = \frac{[PC]}{[\alpha\text{-CD}][B]} \quad (2)$$

Se puede reescribir la Ecuación 1 de la siguiente manera

$$\frac{d2R}{dt} = K_1 k_2 [\alpha - CD][B] - k_{-2}[2R] \quad (3)$$

Esta ecuación no es integrable por lo que se utiliza el método diferencial de Runge Kutta de cuarto orden (RK4) para resolverla numéricamente. Para cada tiempo dado, a través de la proporción de áreas de CD complejada y CD libre se obtiene la concentración de [2]Pseudorotaxano en función de cada tiempo y la concentración de CD libre (Figura 14, Izquierda). A través de la proporción de áreas de las dos señales correspondientes al grupo de cabeza N^+Me_3 con la señal del grupo N^+Me_3 sin complejar se obtiene la concentración de [2]Pseudorotaxano en función de cada tiempo y la concentración de surfactante libre (Figura 14, Derecha).

La Ecuación 3 se resuelve de manera iterativa dando un primer valor a $K_1 k_2$ y k_{-2} y resolviéndola a través del método de RK4 para obtener así un valor teórico de la concentración de pseudorotaxano obtenido a través de la resolución de la ecuación con ese primer valor de $K_1 k_2$ y k_{-2} . Este valor se varía hasta que se obtiene un valor de $K_1 k_2$ y k_{-2} para el cual la diferencia entre los datos obtenidos a través de la resolución de la ecuación y los valores experimentales sea mínima.

Para determinar la concentración de precomplejo, teniendo en cuenta que no se conocen las concentraciones de surfactante y de macrociclo a cada tiempo, se aproxima la ecuación 2 a:

$$K_1 \cong \frac{[PC]}{[\alpha-CD]_{t-1}[B]_{t-1}} \quad (4)$$

Los datos experimentales, así como el ajuste al modelo RK4 se muestran en siguiente Figura.

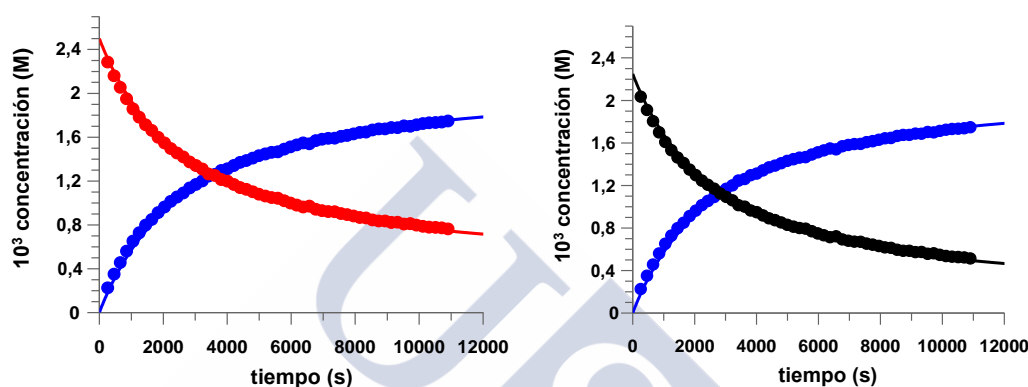


Figura 14: Concentración de las diferentes especies a diferentes tiempos para la mezcla de $[\alpha-CD]=2.25mM$ y $[Me_3N^+C_{12}N^+Me_3]=2.5mM$ en D_2O a $25^\circ C$. **(Izquierda)** Datos obtenidos a través de la integración de las señales H1 de la ciclodextrina **(Derecha)** Datos obtenidos a través de la integración de las señales N+Me3 del surfactante. En rojo se muestra la $[Me_3N^+C_{12}N^+Me_3]$, en negro la $[\alpha-CD]$ y en azul la concentración de $[2]Pseudorotaxano$

En la Tabla 1 se resumen los valores de la constante de velocidad de formación, de disociación y la constante de equilibrio obtenidos a través del ajuste, así como los reportados previamente en la bibliografía.

Tabla 1. Constantes de velocidad y de equilibrio para el $[Me_3NC_{12}N^+Me_3 \circ \alpha-CD]^{2+}$ pseudorotaxano.

$K_1k_2 (M^2s^{-1})$	$k_2 (s^{-1})$	$K_1K_2 (M^{-2})$	Obs
1.26×10^{-1}	1.83×10^{-5}	6.90×10^3	Ref 43
1.21×10^{-1}	1.79×10^{-5}	6.76×10^3	Ref 53
1.50×10^{-1}	1.42×10^{-5}	7.65×10^3	Este estudio

Con el fin de determinar la constante de velocidad de formación del precomplejo, se realiza un estudio por calorimetría en condiciones de pseudoprimer orden. Se decide mantener en exceso la ciclodextrina para favorecer la formación del pseudorotaxano. En un experimento típico se añaden 8 μ L de una disolución 93.75mM de Me₃N⁺C₁₂N⁺Me₃ con una microjeringa, obteniendo una concentración de 5x10⁻⁴M en celda sobre una disolución de concentración variable de α -CD en una celda y se registra la variación de calor en función del tiempo. Una vez realizada la inyección se inicia la reacción y se sitúa el tiempo en 0, el ajuste se realiza sin tener en cuenta los 100 primeros segundos ya que corresponden al tiempo muerto del equipo, tiempo que necesita para completar la inyección y homogeneizar la disolución en la celda. Cada inyección se realiza por triplicado con el fin de obtener una mayor exactitud en los resultados.

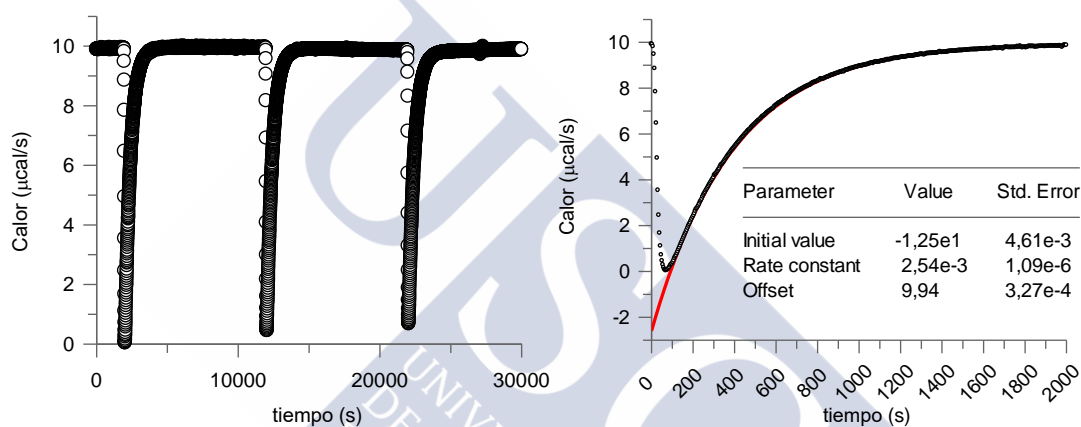


Figura 15: Datos de ITC para una mezcla de $[Me_3N^+C_{12}N^+Me_3]=5 \times 10^{-4} M$ y $[\alpha-CD]=2 \times 10^{-2} M$. **(Izquierda)** Representación del calor a diferentes tiempos. **(Derecha)** Evolución del calor para la primera inyección. Los puntos representan los datos experimentales mientras que la línea representa el modelo teórico.

En condiciones en las que $[\alpha-CD] \gg [B]$ la Ecuación 3 puede reescribirse como:

$$\frac{d2R}{dt} = k_{obs}([B]_0 - [2R]) - k_{-2}[2R] \quad (5)$$

donde:

$$k_{obs} = \frac{K_1 k_2 [CD]_0}{1 + K_1 [CD]_0} + k_{-2} \quad (6)$$

La representación de la constante de velocidad observada frente a la concentración de ciclodextrina se muestra como una línea curva, ajustando los datos experimentales a la Ecuación 6 se obtiene un valor de $K_1 k_2 = 1.42 \times 10^{-1} (M^{-2} s^{-1})$, compatible con lo obtenido a través del método diferencial, y un valor de $K_1 = 3.18 M^{-1}$. Para realizar el ajuste se mantiene constante el valor de $k_{-2} = 1.42 \times 10^{-5} s^{-1}$.

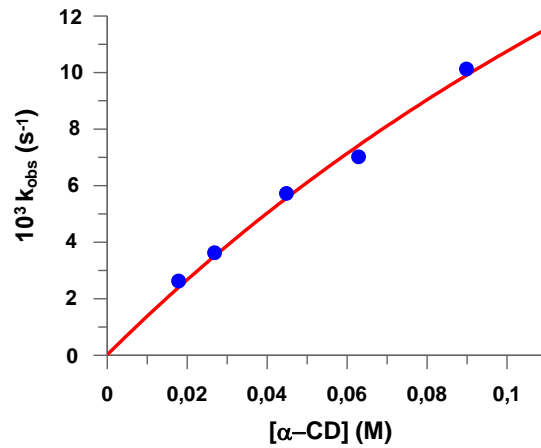
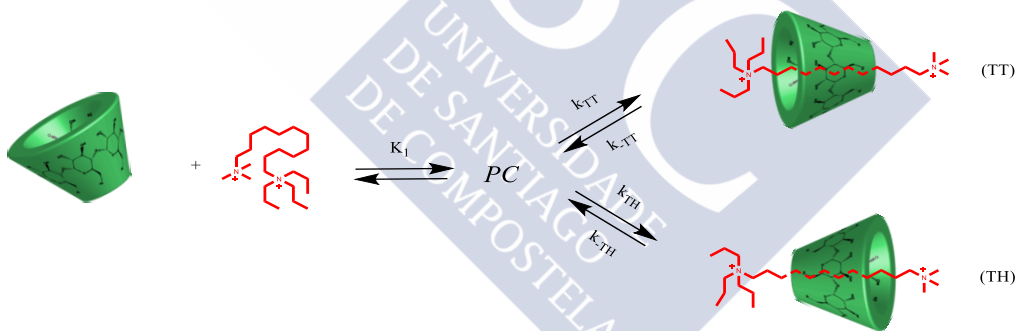


Figura 16: k_{obs} vs $[\alpha\text{-CD}]$ para el complejo $[\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Me}_3 \circ \alpha\text{-CD}]^{2+}$

3.4.-Estudio cinético para la formación del [2]Pseudorotaxano con el eje $\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Pr}_3$.

Debido a la aparición de isomería por la asimetría del surfactante se propone el Esquema 2 de reacción, tratando la formación del [2]Pseudorotaxano como un proceso en paralelo y reversible.

Esquema 2. Formación del [2]Pseudorotaxano con $\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Pr}_3$ y $\alpha\text{-CD}$



Expresando la variación de la concentración de cada uno de los productos en función del tiempo se llega a las Ecuaciones 7 y 8:

$$\frac{d[TT]}{dt} = k_{TT}[PC] - k_{-TT}[TT] \quad (7)$$

$$\frac{d[TH]}{dt} = k_{TH}[PC] - k_{-TH}[TH] \quad (8)$$

Sabiendo que:

$$K_1 = \frac{[PC]}{[\alpha\text{-CD}][B]} \quad (9)$$

Teniendo en cuenta que no se conocen las concentraciones de macrociclo y de surfactante para cada tiempo dado, la ecuación 9 se aproxima de la siguiente manera:

$$K_1 = \frac{[PC]}{[\alpha-CD]_{t-1}[B]_{t-1}} \quad (10)$$

Las ecuaciones 7 y 8 se reescriben de la siguiente manera:

$$\frac{d[TT]}{dt} = K_1 k_{TT}[CD][B] - k_{-TT}[TT] \quad (11)$$

$$\frac{d[TH]}{dt} = K_1 k_{TH}[CD][B] - k_{-TH}[TH] \quad (12)$$

Las ecuaciones 11 y 12 se resuelven iterativamente mediante el método de RK4, para el cual se establecen unos valores para las constantes de velocidad y de equilibrio y se resuelven las ecuaciones para obtener un valor teórico de las concentraciones de cada uno de los isómeros. Dichas constantes se varían hasta que la diferencia entre el valor teórico y el experimental sea mínima.

Utilizando la metodología previa, se realiza un estudio cinético por ^1H -RMN en el cual se realizan espectros de ^1H -RMN espaciados entre sí 5 minutos para una mezcla de $[\alpha\text{-CD}]=2.25\text{mM}$ y $[\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Pr}_3]=2.5\text{mM}$. El espectro de reacción para las primeras 3 horas de reacción se muestra en la Figura 17.

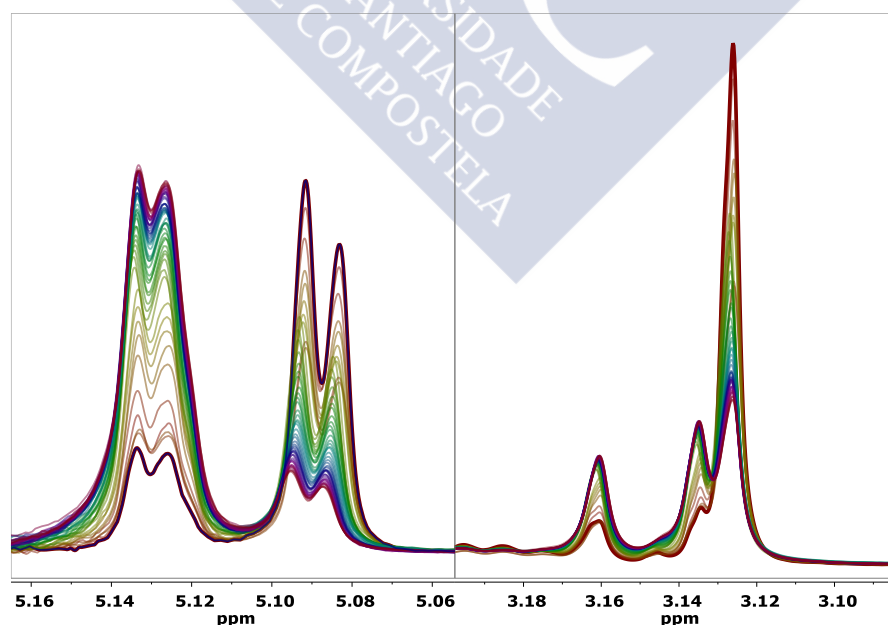


Figura 17: Espectro de reacción de las primeras 4 horas de la mezcla $[\alpha\text{-CD}]=2.25\text{mM}$ y $[\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Pr}_3]=2.5\text{mM}$ con una separación entre espectros de 5 minutos.

De la relación de áreas de las señales desconvolucionadas de la ciclodextrina libre y ocupada se obtiene la concentración de pseudorotaxano y ciclodextrina libre a cada tiempo dado. Debido a que la señal de la ciclodextrina solo se desdobra en una nueva señal, no es sensible a la isomería, es por ello que a través de esta señal no se puede distinguir entre uno u otro isómero. Resolviendo numéricamente la Ecuación 3 a través del método de Runge-Kutta y optimizando los valores de la constante de velocidad de formación y de disociación del pseudorotaxano para minimizar la diferencia entre los valores predichos y experimentales tal como se explicó anteriormente se llega a la Figura 18:

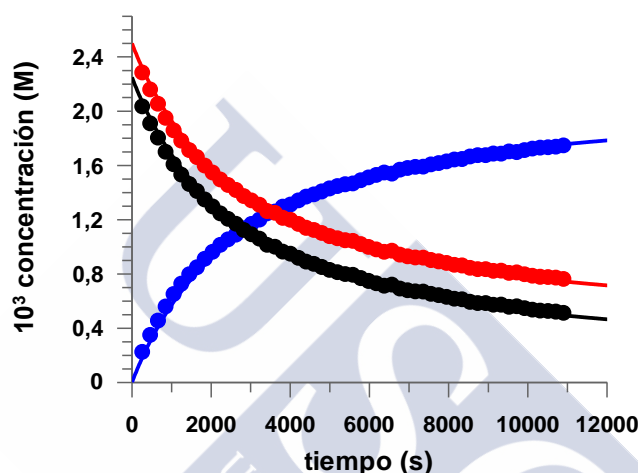


Figura 18: Concentración de las especies a diferentes tiempos para la mezcla de $[\alpha\text{-CD}] = 2.25\text{ mM}$ y $[\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Pr}_3] = 2.5\text{ mM}$ en D_2O a 25°C . Las líneas representan el modelo teórico con los parámetros optimizados mientras que los puntos muestran los datos experimentales. En azul se muestra la $[\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Pr}_3]$, en rojo la $[[2]\text{Pseudorotaxano}]$ y en negro la $[\alpha\text{-CD}]$.

Debido a que los protones de la ciclodextrina en el ^1H -RMN no son sensibles a la isomería ya que solo se desdoblan en una nueva señal correspondiente a CD ocupada las constantes de formación y de disociación que se obtienen a través de este ajuste son suma de la constante de velocidad de formación y disociación de cada uno de los isómeros. En la Tabla 2 se muestran los valores de las constantes de formación y disociación para la formación del pseudorotaxano y, como cociente de ellas el valor de la constante de equilibrio.

Tabla 2. Constantes de velocidad y de equilibrio para la formación del $[2]\text{Pseudorotaxano}$

$k_1k_{TH} + k_1k_{TT} \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$	$k_{-TH} + k_{-TT} \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$K_1 \text{ (M}^{-1}\text{)}$
0.106	1.09×10^{-5}	2.2

Una vez obtenidas las concentraciones de [2]Pseudorotaxano a través de la integración de las señales de la ciclodextrina libre y de la ciclodextrina ocupada y, sabiendo que el grupo de cabeza N^+Me_3 del surfactante se desdobra para dar lugar a dos señales nuevas correspondientes a los dos isómeros HH y TH se obtiene la fracción molar de cada uno de los isómeros para cada tiempo dado y, como producto de la fracción molar y la concentración de pseudorotaxano total, la concentración de cada uno de ellos. Las primeras 4 horas de la reacción se ajustan a través de la resolución numérica de las Ecuaciones 11 y 12 optimizando los valores de las constantes de formación y disociación de cada uno de los isómeros para minimizar la diferencia entre el valor experimental y el predicho por el modelo. El ajuste se muestra en la **Figura 19**:

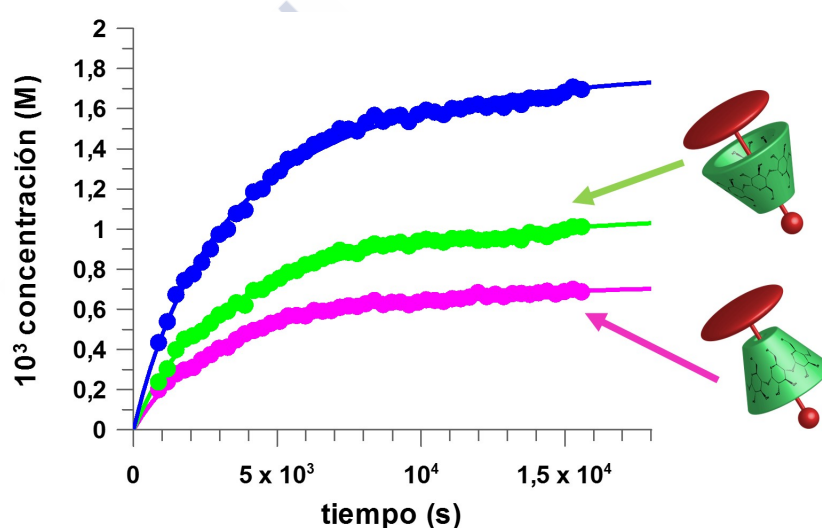


Figura 19: Concentración de las especies a diferentes tiempos para la mezcla de $[\alpha -CD]=2.25mM$ y $[MeC12Pr]=2.5mM$ in D_2O at $25^\circ C$. Las líneas representan el modelo teórico con los parámetros optimizados mientras que los puntos muestran los datos experimentales. En azul se muestra la $[Me_3N^+C_{12}N^+Pr_3]$, en verde la [Isómero TT] y en rosa se muestra la [Isómero TH] en rojo la $[[2]Pseudorotaxano]$ y en negro la $[\alpha-CD]$.

Los valores obtenidos de la optimización del ajuste se resumen en la Tabla 3, donde se muestran las constantes de formación y disociación de cada uno de los isómeros y, como cociente de ellas los valores de las constantes de equilibrio, concordantes con los valores anteriormente obtenidos en la Tabla 2.

Tabla 3. Constantes de velocidad y de equilibrio para la formación del [2]Pseudorotaxano y sus correspondientes isómeros

$10^2 K_{k_{TH}}$ ($M^2 s^{-1}$)	$10^2 K_{k_{TT}}$ ($M^2 s^{-1}$)	$10^5 k_{-TH}$ (s^{-1})	$10^5 k_{-TT}$ (s^{-1})	$10^{-3} K_{TH}$ (M^{-1})	$10^{-3} K_{TT}$ (M^{-1})	K (M^{-1})
4.07	5.84	1.50	1.50	1.23	1.77	2.2

4.-APÉNDICE:

4.1.- Síntesis del surfactante.

El $Me_3N^+C_{12}N^+Me_3$ fue obtenido a partir del 1,12-dibromododecano (reactivo comercial) como se describe en la bibliografía⁵⁴. El $Me_3N^+C_{12}N^+Pr_3$ se obtuvo a partir del 1,12-dibromododecano (reactivo comercial) en dos etapas, en primer lugar, se sustituyó un extremo añadiendo 1.13ml de N^+Me_3 (7.31mmol) diluidos en 20ml de acetona sobre 5g de $BrC_{12}Br$ (14.6mmol) disueltos en 70ml de acetona. Se dejó a temperatura ambiente durante 6 días obteniendo un precipitado, se trataron precipitado y disolución conjuntamente disolviéndolos en EtOH y precipitándolos en Et_2O para posteriormente secarlos bajo alto vacío durante 24h obteniendo 4.25g de $BrC_{12}N^+Me_3$ con un rendimiento del 75%. En segundo lugar, se sustituyó el otro extremo partiendo del $BrC_{12}N^+Me_3$ añadiendo 5ml (26mmol) de N^+Pr_3 sobre 2g (5.19mmol) de $BrC_{12}N^+Me_3$ disueltos en 100ml de EtOH y manteniendo a 95°C bajo reflujo durante 7 días. Se trataron conjuntamente disolución y precipitado precipitándolos en Et_2O . Se disolvió de nuevo en EtOH para posteriormente recristalizarlo en Et_2O . Una vez seco bajo alto vacío durante 24h se obtuvieron 0.46g de un producto altamente higroscópico con un rendimiento del 17%.

4.2.- Desarrollo de las ecuaciones diferenciales.

4.2.1.-SURFACTANTE SIMÉTRICO.

Para el desarrollo de las ecuaciones diferenciales se parte del siguiente mecanismo de reacción.

Esquema A1. Esquema de reacción para la formación del [2]Pseudorotaxano



Desarrollando los balances de materia:

$$[\text{2R}] = y$$

$$[\text{PC}] = x - y$$

$$[\text{B}] = [\text{B}]_0 - [\text{PC}] - [\text{2R}] = b_0 - x$$

$$[\alpha - \text{CD}] = [\alpha - \text{CD}]_0 - [\text{PC}] - [\text{2R}] = C_0 - x$$

Expresando la variación de la concentración del [2]Pseudorotaxano en función del tiempo se llega a la ecuación 4.1, donde C_0 representa la concentración de α -CD inicial y b_0 representa la concentración de surfactante inicial:

$$\frac{d2R}{dt} = k_2[\text{PC}] - k_{-2}[\text{2R}] \quad (4.1)$$

Sabiendo que:

$$K_1 = \frac{[\text{PC}]}{[\alpha - \text{CD}][\text{B}]} = \frac{(x-y)}{(C_0-x)(b_0-x)} \quad (4.2)$$

Se puede reescribir la Ecuación 4.1 de la siguiente manera

$$\frac{d2R}{dt} = K_1 k_2 [\text{CD}][\text{B}] - k_{-2}[\text{2R}] = K_1 k_2 (C_0 - x)(b_0 - x) - k_{-2}(y) \quad (4.3)$$

Teniendo en cuenta que es necesario conocer el valor de “x” para poder resolver la ecuación 4.3 y debido a que no se conocen las concentraciones de surfactante y macrociclo a cada tiempo dado, se aproxima la ecuación 4.2 a:

$$K_1 \cong \frac{(x-y_{t-1})}{(C_0-x)(b_0-x)} \quad (4.4)$$

Desarrollando:

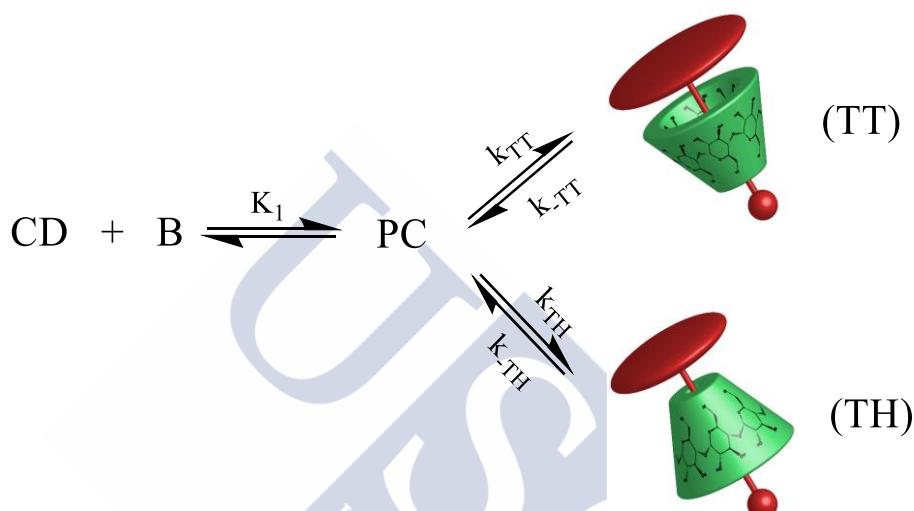
$$K_1 X^2 - (K_1 b_0 + K_1 C_0 + 1) X + K_1 b_0 C_0 + y_{t-1} = 0 \quad (4.5)$$

Para resolver la ecuación 4.3 se estima un valor inicial de la constante de formación del precomplejo y, con dicho valor, se resuelve la ecuación 4.5, con lo que se obtiene un valor de “x” a cada tiempo. Posteriormente se establecen unos valores para las constantes de velocidad

de formación y de disociación del pseudorotaxano y, con esas constantes, se resuelve la ecuación 4.3. Los valores de las tres constantes se iteran hasta que la diferencia entre los valores experimentales y los teóricos sea mínima.

4.2.2.-SURFACTANTE ASIMÉTRICO.

Esquema A2. Esquema de reacción para la formación del [2]Pseudorotaxano con un surfactante asimétrico



Desarrollando los balances de materia:

$$[PC] = x - TT - TH$$

$$[B] = [B]_0 - [PC] - [TT] - [TH] = b_0 - x$$

$$[CD] = [CD]_0 - [PC] - [TT] - [TH] = c_0 - x$$

Expresando la variación de la concentración de cada uno de los dos isómeros en función del tiempo se llega a las siguientes expresiones, donde C_0 representa la concentración de α -CD inicial y b_0 representa la concentración de surfactante inicial:

$$\frac{d[TT]}{dt} = Kk_{TT}(a_0 - x)(b_0 - x) - k_{-TT}TT \quad (4.6)$$

$$\frac{d[TH]}{dt} = Kk_{TH}(a_0 - x)(b_0 - x) - k_{-TH}TH \quad (4.7)$$

Sabiendo que:

$$K_1 = \frac{[PC]}{[\alpha CD][B]} = \frac{(x - TT - TH)}{(c_0 - x)(b_0 - x)} \quad (4.8)$$

Teniendo en cuenta que es necesario conocer el valor de “x” para poder resolver las ecuaciones 4.6 y 4.7 y debido a que no se conocen las concentraciones de surfactante y macrociclo a cada tiempo dado, se aproxima la ecuación 4.8 a:

$$K_1 \cong \frac{(x - TT_{t-1} - HH_{t-1})}{(C_0 - x)(b_0 - x)} \quad (4.9)$$

Desarrollando:

$$K_1 X^2 - (K_1 b_0 + K_1 C_0 + 1) + K_1 b_0 C_0 + TT_{t-1} + TH_{t-1} = 0 \quad (4.10)$$

Para resolver la ecuación 4.10 se estima un valor inicial de la constante de formación del precomplejo y, con dicho valor, se resuelve la ecuación 4.5, con lo que se obtiene un valor de “x” a cada tiempo. Posteriormente se establecen unos valores para las constantes de velocidad de formación y de disociación de cada uno de los isómeros del pseudorotaxano y, con esas constantes, se resuelven las ecuaciones 4.6 y 4.7. Los valores de las constantes se iteran hasta que la diferencia entre los valores experimentales y los teóricos sea mínima.

5.-CONCLUSIONES:

Se ha determinado la existencia de un precomplejo previo a la formación del [2]Pseudorotaxano entre la α -CD y se ha determinado su constante de equilibrio. Se ha sintetizado un surfactante asimétrico que ha permitido estudiar el modo en el que la α -CD atraviesa el grupo de cabeza del surfactante en el paso a la formación del [2]Pseudorotaxano, obteniendo una evidencia de la preferencia de esta a acercarse al grupo de cabeza por el portal ancho de un 60%.

6.-BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Balzani, V.; Credi, A.; Silvi, S.; Venturi, M. Artificial Nanomachines Based on Interlocked Molecular Species: Recent Advances. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1135–1149.
- (2) Balzani, V.; Credi, A.; Venturi, M. Light Powered Molecular Machines. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (6), 1542–1550.
- (3) Tian, H.; Wang, Q.-C. Recent Progress on Switchable Rotaxanes. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 361–374.
- (4) Balzani, V.; Credi, A.; Raymo, F.; Stoddart, J. F. *Artificial Molecular Machines.*; 2000; Vol.

- 39.
- (5) Harada, A. Cyclodextrin-Based Molecular Machines. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34* (6), 456–464.
 - (6) Champin, B.; Mobian, P.; Sauvage, J.-P. Transition Metal Complexes as Molecular Machine Prototypes. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 358–366.
 - (7) Kay, E. R.; Leigh, D. a. Photochemistry: Lighting up Nanomachines. *Nature* **2006**, *440* (7082), 286–287.
 - (8) Born, M.; Ritter, H. Pseudo-Polymer Analogous Reactions: Methylation of Alcohol Groups of Non-Covalently Anchored 2,6-Dimethyl- β -Cyclodextrin Components Located in Branched Side Chains of a Poly(tandem-Rotaxane). *Adv. Mater.* **1996**, *8* (2), 149–151.
 - (9) Nepal, D.; Samal, S.; Geckeler, K. E. The First Fullerene-Terminated Soluble Poly(azomethine) Rotaxane. *Macromolecules* **2003**, *36* (11), 3800–3802.
 - (10) Asakawa, M.; Higuchi, M.; Mattersteig, G.; Nakamura, T.; Pease, A. R.; Raymo, F. M.; Shimizu, T.; Stoddart, J. F. Current/Voltage Characteristics of Monolayers of Redox-Switchable [2]Catenanes on Gold. *Adv. Mater.* **2000**, *12* (15), 1099–1102.
 - (11) Feringa, B. L. In Control of Motion: From Molecular Switches to Molecular Motors †. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34* (6), 504–513.
 - (12) Wang, Q.-C. C.; Qu, D.-H. H.; Ren, J.; Chen, K.; Tian, H. A Lockable Light-Driven Molecular Shuttle with a Fluorescent Signal. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, *43* (20), 2661–2665.
 - (13) Qu, D.-H.; Wang, Q.-C.; Ma, X.; Tian, H. A [3]rotaxane with Three Stable States That Responds to Multiple-Inputs and Displays Dual Fluorescence Addresses. *Chemistry* **2005**, *11* (20), 5929–5937.
 - (14) Chatterjee, M. N.; Kay, E. R.; Leigh, D. A. Beyond Switches: Ratcheting a Particle Energetically Uphill with a Compartmentalized Molecular Machine. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (12), 4058–4073.
 - (15) Collier, C. P. Electronically Configurable Molecular-Based Logic Gates. *Science* (80-).

- 1999, 285, 391–394.
- (16) Wong, E. W.; Collier, C. P.; Běhloradský, M.; Raymo, F. M.; Stoddart, J. F.; Heath, J. R. Fabrication and Transport Properties of Single-Molecule-Thick Electrochemical Junctions. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (24), 5831–5840.
- (17) Leigh, D. A.; Morales, M. A. F.; Pérez, E. M.; Wong, J. K. Y.; Saiz, C. G.; Slawin, A. M. Z.; Carmichael, A. J.; Haddleton, D. M.; Brouwer, A. M.; Buma, W. J.; et al. Patterning through Controlled Submolecular Motion: Rotaxane-Based Switches and Logic Gates That Function in Solution and Polymer Films. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44 (20), 3062–3067.
- (18) Qu, D.-H.; Wang, Q.-C.; Tian, H. A Half Adder Based on a Photochemically Driven [2]rotaxane. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44 (33), 5296–5299.
- (19) Qu, D.-H.; Ji, F.-Y.; Wang, Q.-C.; Tian, H. A Double INHIBIT Logic Gate Employing Configuration and Fluorescence Changes. *Adv. Mater.* **2006**, 18 (15), 2035–2038.
- (20) Taylor, P. N.; O’Connell, M. J.; McNeill, L. a; Hall, M. J.; Aplin, R. T.; Anderson, H. L. Insulated Molecular Wires: Synthesis of Conjugated Polyrotaxanes by Suzuki Coupling in Water. *Angew Chem Int Ed Engl* **2000**, 39 (19), 3456–3460.
- (21) Cacialli, F.; Wilson, J. S.; Michels, J. J.; Daniel, C.; Silva, C.; Friend, R. H.; Severin, N.; Samorì, P.; Rabe, J. P.; O’Connell, M. J.; et al. Cyclodextrin-Threaded Conjugated Polyrotaxanes as Insulated Molecular Wires with Reduced Interstrand Interactions. *Nat. Mater.* **2002**, 1 (3), 160–164.
- (22) Taylor, P. N.; Hagan, A. J.; Anderson, H. L. Hindered Fluorescence Quenching in an Insulated Molecular Wire. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1 (21), 3851.
- (23) Willner, I.; Pardo-Yissar, V.; Katz, E.; Ranjit, K. T. A Photoactivated “molecular Train” for Optoelectronic Applications: Light-Stimulated Translocation of a β -Cyclodextrin Receptor within a Stopped Azobenzene-Alkyl Chain Supramolecular Monolayer Assembly on a Au-Electrode. *J. Electroanal. Chem.* **2001**, 497 (1-2), 172–177.
- (24) Nepogodiev, S. A.; Stoddart, J. F. Cyclodextrin-Based Catenanes and Rotaxanes †. *Chem. Rev.* **1998**, 98 (5), 1959–1976.

- (25) Chen, Y.; Zhang, Y.-M.; Liu, Y. Multidimensional Nanoarchitectures Based on Cyclodextrins. *Chem. Commun. (Camb)*. **2010**, *46* (31), 5622–5633.
- (26) Sauvage, J.-P. P.; Dietrich-Buchecker, C. Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots: A Journey Through the World of Molecular Topology. In *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots*; Wiley-VCH Verlag GmbH, 1999; pp I – XIV.
- (27) Raymo, F. M.; Stoddart, J. F.; Raymo, M. Interlocked Macromolecules. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1643–1664.
- (28) Swiegers, G. F.; Self, T. J. M. N. Additions and Corrections. **2011**, *84*, 400–408.
- (29) Sessler, J. L.; Gale, P. a.; Cho, W.-S. Anion Receptor Chemistry. **2006**.
- (30) Yamaguchi, H.; Oshikiri, T.; Harada, A. Rotaxanes with Unidirectional Cyclodextrin Array. *J. Phys. Condens. Matter* **2006**, *18* (33), S1809–S1816.
- (31) Oshikiri, T.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A. Face-Selective [2]- and [3]rotaxanes: Kinetic Control of the Threading Direction of Cyclodextrins. *Chemistry* **2007**, *13* (25), 7091–7098.
- (32) Jin, V. X.; Macartney, D. H.; Bunce, E. Assembly and Dissociation of α -Cyclodextrin [2]Pseudorotaxanes with α,ω -Bis(N,N,N'-Dimethylethylenediamine)alkane Threads. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2005**, *53* (3-4), 197–203.
- (33) Wenz, G. Cyclodextrin Polyrotaxanes Assembled from a Molecular Construction Kit in Aqueous Solution. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2009**, *47* (23), 6333–6341.
- (34) Smith, a C.; Macartney, D. H. Kinetics of the Self-Assembly of Alpha-Cyclodextrin 2 Pseudorotaxanes with 1,12-bis(4-(alpha-Alkyl-Alpha-Methylmethanol)pyridinium)dodecane Dications in Aqueous Solution. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (c), 9243–9251.
- (35) Gibson, H. W.; Bheda, M. C.; Engen, P. T. Rotaxanes, Catenanes, Polyrotaxanes, Polycatenanes and Related Materials. *Prog. Polym. Sci.* **1994**, *19* (5), 843–945.
- (36) Wenz, G. Cyclodextrins as Building Blocks for Supramolecular Structures and Functional Units. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1994**, *33* (8), 803–822.

- (37) Amabilino, D. B.; Stoddart, J. F. Interlocked and Intertwined Structures and Superstructures. *Chem. Rev.* **1995**, *95* (8), 2725–2828.
- (38) Harada, A. Preparation and Structures of Supramolecules between Cyclodextrins and Polymers. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *148*, 115–133.
- (39) Philp, D.; Stoddart, J. F. Self-Assembly in Natural and Unnatural Systems. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1996**, *35* (11), 1154–1196.
- (40) Fyfe, M. C. T.; Stoddart, J. F. Synthetic Supramolecular Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30* (10), 393–401.
- (41) Jäger, R.; Vögtle, F. A New Synthetic Strategy towards Molecules with Mechanical Bonds: Nonionic Template Synthesis of Amide-Linked Catenanes and Rotaxanes. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1997**, *36* (9), 930–944.
- (42) Chambron, J.-C. C.; Sauvage, J.-P. P. Functional Rotaxanes: From Controlled Molecular Motions to Electron Transfer between Chemically Nonconnected Chromophores. *Chem. - A Eur. J.* **1998**, *4* (8), 1362–1366.
- (43) Nilsson, M.; Valente, A. J. M.; Olofsson, G.; Söderman, O.; Bonini, M.; So, O. Thermodynamic and Kinetic Characterization of Host-Guest Association between Bolaform Surfactants and α - and β -Cyclodextrins. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112* (36), 11310–11316.
- (44) Smith, a C.; Macartney, D. H. Kinetics of the Self-Assembly of R-Cyclodextrin [2]Pseudorotaxanes with 1,12-Bis(4-(α -Alkyl- α -Methylmethanol)pyridinium)dodecane Dications in Aqueous Solution. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9243–9251.
- (45) Park, J. W.; Song, H. J. Isomeric [2]rotaxanes and Unidirectional [2]pseudorotaxane Composed of Alpha-Cyclodextrin and Aliphatic Chain-Linked Carbazole-Viologen Compounds. *Org. Lett.* **2004**, *6* (26), 4869–4872.
- (46) Baer, A. J.; Macartney, D. H. Orientational Isomers of a α -Cyclodextrin [2]semi-Rotaxanes with Asymmetric Dicationic Threads. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1448–1452.
- (47) Silva, O. F.; Correa, N. M.; Silber, J. J.; de Rossi, R. H.; Fernández, M. a. Supramolecular Assemblies Obtained by Mixing Different Cyclodextrins and AOT or BHDC Reverse

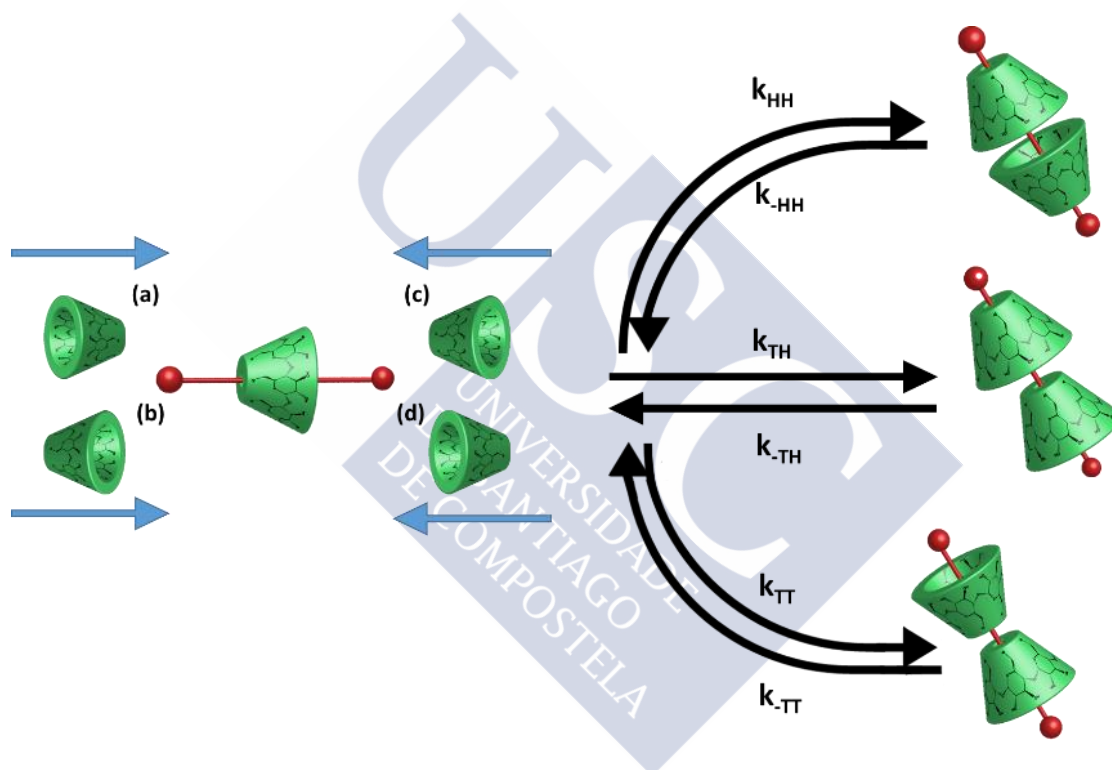
- Micelles. *Langmuir* **2014**, *30* (12), 3354–3362.
- (48) Mayer, M.; Meyer, B. Characterization of Ligand Binding by Saturation Transfer Difference NMR Spectroscopy. *Angew Chem Int Ed* **1999**, *38* (12), 1784–1788.
- (49) Meyer, B.; Peters, T. NMR Spectroscopy Techniques for Screening and Identifying Ligand Binding to Protein Receptors. *Angew Chem Int Ed* **2003**, *42* (8), 864–890.
- (50) Funasaki, N.; Ishikawa, S.; Neya, S. 1:1 and 1:2 Complexes between Long-Chain Surfactant and α -Cyclodextrin Studied by NMR. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108* (28), 9593–9598.
- (51) Eliadou, K.; Yannakopoulou, K.; Rontoyianni, A.; Mavridis, I. M. NMR Detection of Simultaneous Formation of [2]- and [3]Pseudorotaxanes in Aqueous Solution between α -Cyclodextrin and Linear Aliphatic α,ω -Amino Acids, an α,ω -Diamine and an α,ω -Diacid of Similar Length, and Comparison with the Solid-State Structures. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (17), 6217–6226.
- (52) Avram, L.; Cohen, Y. Complexation in Pseudorotaxanes Based on Alpha-Cyclodextrin and Different Alpha,omega-Diaminoalkanes by NMR Diffusion Measurements. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (8), 2639–2644.
- (53) Lyon, A. P.; Banton, N. J.; Macartney, D. H. Kinetics of the Self-Assembly of Bold Alpha -Cyclodextrin [2]pseudorotaxanes with Polymethylene Threads Bearing Quaternary Ammonium and Phosphonium End Groups. *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 843–850.
- (54) Menger, F.; Wrenn, S. Interfacial and Micellar Properties of Bolaform Electrolytes. *J. Phys. Chem.* **1974**, *78* (14), 1387–1390.





CAPÍTULO 3:

ESTUDIO CINÉTICO DE LA ISOMERÍA DE UN [3]PSEUDOROTAXANO BASADO EN α -CD





1.-RESUMEN:

En el presente trabajo se ha estudiado la formación de un [3]Pseudorotaxano entre un surfactante bolaform con grupos de cabeza N^+Me_3 como eje y α -CD como macrociclo. Se ha determinado la formación de un complejo superficial entre ambas especies y se han determinado las constantes de velocidad de formación del [2]Pseudorotaxano y del [3]Pseudorotaxano así como las constantes de velocidad para la formación de cada uno de los isómeros del [3]Pseudorotaxano. Se ha determinado el carácter de especie de transición del [2]Pseudorotaxano y se ha determinado la existencia de [3]Pseudorotaxano incluso en condiciones en las que la α -CD se encuentra en defecto.

2.-INTRODUCCIÓN:

La ciclodextrina presenta dos portales bien diferenciados, uno más grande y uno más pequeño, lo que posibilita la existencia de isomería en los pseudorotaxanos al poder atravesar el eje por cada uno de ellos. Esta isomería depende de la naturaleza del eje y de la estequiometría del complejo, así un [2]Pseudorotaxano en el cual el eje sea simétrico no presentará isomería ya que la entrada de la ciclodextrina por cada uno de los portales da lugar a una única especie indistinguible. No obstante, en caso de un surfactante asimétrico se pueden observar 2 isómeros dependiendo de por qué portal entre ya que ahora sí que ambas especies son distinguibles. En caso de un [3]Pseudorotaxano, independientemente de la naturaleza del eje, la isomería siempre está presente ya que al ser el macrociclo asimétrico se formarán distintos isómeros (Figura 1).

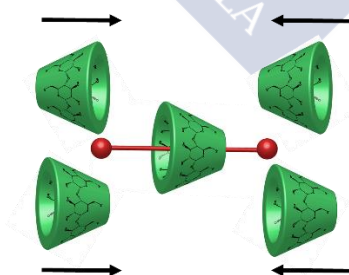


Figura 1: Vías para formar un [3]Pseudorotaxano a partir de un eje simétrico

Esta isomería ha sido ampliamente estudiada para el caso de [2]Pseudorotaxanos¹⁻⁶ pero no se han encontrado artículos correspondientes al estudio de la isomería en el [3]Pseudorotaxano, es por ello que en este trabajo se ha realizado un estudio cinético de la

formación de un [3]Pseudorotaxano compuesto por un surfactante bolaform como eje y α -ciclodextrina como macrociclo.

En este trabajo se han utilizado como eje para formar el pseudorotaxano surfactantes bolaform, dichos surfactantes presentan dos grupos N^+Me_3 situado uno a cada extremo del surfactante y tienen una cadena hidrocarbonada que une ambos extremos que varía de 18 a 20 átomos de carbono. Estos surfactantes tienen la estructura $[Me_3N^+C_nN^+Me_3]2Br^-$ y se abrevian como B18 o B20 dependiendo de si la longitud de la cadena hidrocarbonada es de 18 o 20 átomos de carbono respectivamente.

3.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

3.1.-Interacción surfactante-ciclodextrina.

Debido a la existencia de evidencia de interacción entre los grupos catiónicos y las CDs⁷ y en concreto de surfactantes bolaform y CDs (ver capítulo 2), se realiza un estudio por RMN en el que se utiliza un surfactante con un espaciador de 20 átomos de carbono y grupos N^+Et_3 a modo de stoppers, de manera que se impide la entrada de la α -CD y por tanto, la formación del rotaxano.

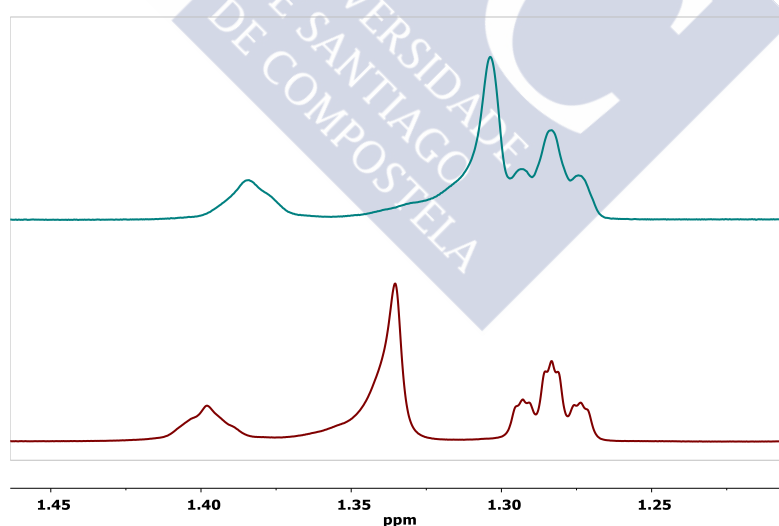


Figura 2: Espectro de 1H -NMR de $[Et_3^+NC_{20}N^+Et_3]=2mM$ (Arriba) y $[Et_3^+NC_{20}N^+Et_3]=2mM + [\alpha-CD]=60mM$ (Abajo)

Analizando el espectro de 1H -RMN del surfactante (Figura 2) se observa como un grupo de señales se han desplazado en el espectro, lo que evidencia cierto tipo de interacción entre el eje y el macrociclo. Debido a que teniendo en cuenta el tamaño de los stoppers no

es posible la formación de un rotaxano, esta interacción solo puede ser debida a la formación de un complejo externo entre el eje y el macrociclo. Se realizaron experimentos STD para determinar la proximidad intermolecular en el complejo $\text{Et}_3\text{NC}_{20}\text{NEt}_3 \circ \alpha\text{-CD}$. Para este fin, se realizaron varios $\text{STD}^{\text{on-off}}$ con la saturación situada selectivamente en una señal tanto del surfactante como de la ciclodextrina. Para la 1D Saturation Transfer Difference (STD)^{8,9} se acumularon un total de 128 scans, en cada scan el tiempo de saturación fue de 3s y el tiempo de adquisición de la FID de 1s. La saturación, STD_{on} , consiste en un tren de pulsos gaussianos selectivos de baja potencia de 50ms separados por un delay de 0.1ms y una potencia de 2dB. Para la muestra $\text{B}_{12}\text{Et}_6:\alpha\text{-CD}$, la frecuencia de los pulsos del tren de saturación fue sintonizada para cada una de las siguientes señales 1.13, 1.18, 1.24, 1.54, 3.01, 3.14, 3.51, 3.78, 3.85, y 5.22 ppm en diferentes experimentos. Un pulso similar fue aplicado para obtener el pulso sin saturación, STD_{off} , en el cual la frecuencia del tren de pulsos fue sintonizada a 20ppm. El espectro $\text{STD}_{\text{off-on}}$ es obtenido con los scans correspondientes a los experimentos STD_{on} y STD_{off} intercalados durante la adquisición y las correspondientes FIDs fueron sustraídas automáticamente a través del ciclado de fase. La referencia STD_{off} de control se adquirió solamente del tren de pulsos sin saturación y sin ninguna sustracción de FID. En los experimentos en los que se satura a la $\alpha\text{-CD}$ solo se observa una transferencia intramolecular debido al gran exceso en el que se encuentra, no obstante, si se satura al surfactante se obtiene transferencia hacia la $\alpha\text{-CD}$ además de la transferencia intramolecular.

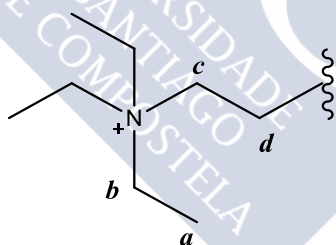


Figura 3: Nomenclatura para el grupo de cabeza del eje $[\text{Et}_3^+\text{NC}_{20}\text{N}^+\text{Et}_3]$

Saturando cualquier señal del eje se observa transferencia de tipo intramolecular, no obstante, saturando selectivamente las señales **b** (3.015ppm) y **c** (3.02ppm) se observa una transferencia constructiva hacia los protones H2 y H4 de la ciclodextrina. La transferencia hacia la ciclodextrina por parte de las demás señales del eje es de tipo no constructivo, ya que aparece por encima y por debajo de la línea de base y no indica proximidad.

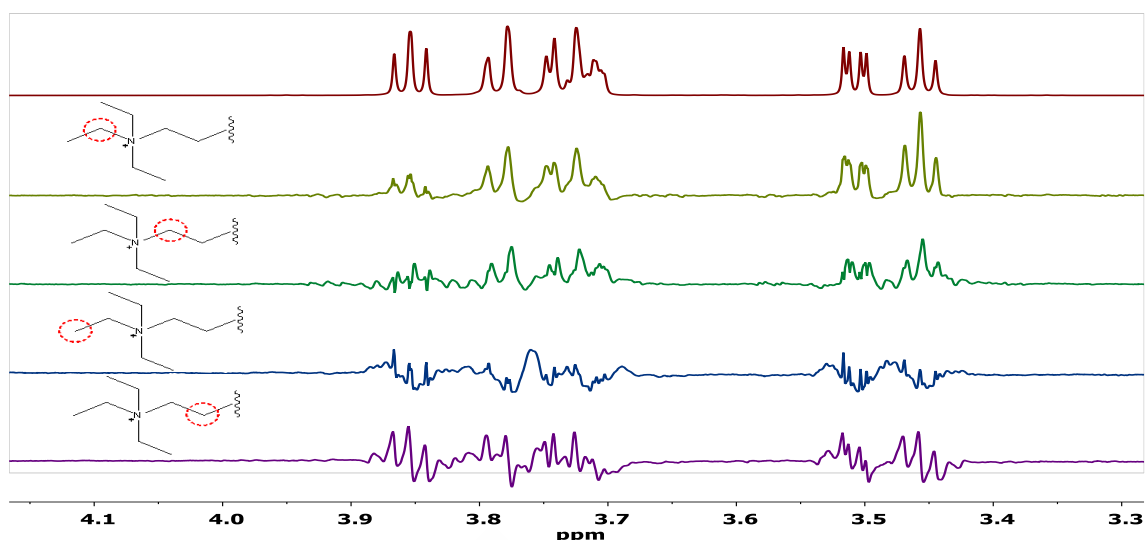


Figura 4: Experimentos STD para el complejo $[Et_3N^+C_{12}N^+Et_3O \alpha\text{-CD}]^{2+}$

De estos resultados se observa que los protones que se encuentran a dos enlaces del átomo de Nitrógeno del surfactante están muy próximos a los protones H2 y H4 de la α -CD, correspondiendo a los protones que se encuentran en el exterior de ella. Es por esto que se propone la formación de un complejo externo entre el surfactante y la ciclodextrina en la cual ella está situada próxima al grupo de cabeza del huésped. El complejo se representa a continuación en la **Figura 5**.

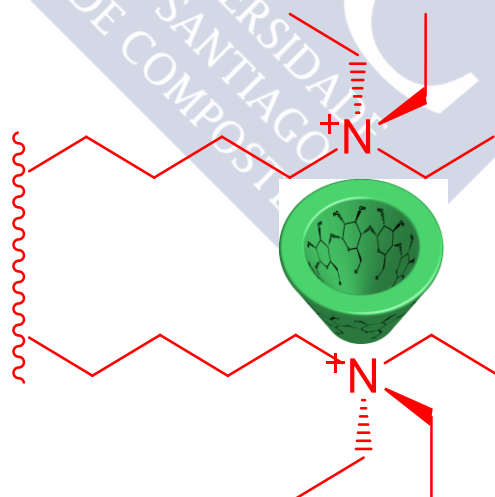


Figura 5: Representación del complejo externo formado entre el $[Et_3N^+C_{20}N^+Et_3]$ y la α -CD

Se propone esta estructura debido a que las señales que más cambian en el espectro de ^1H -RMN corresponden a los átomos centrales de la cadena hidrocarbonada del surfactante (Figura 2). Este desplazamiento es concordante con un plegamiento del surfactante en forma de “U”. Dicho plegamiento es habitual en los surfactantes bolaform de

cadena larga, se puede observar en las interfaces aire-agua en las que las cabezas polares del surfactante se sitúan en el agua y el puente hidrofóbico se sitúa en el aire¹⁰.

3.2.-Identificación de las señales del espectro de ¹H-RMN en el [3]Pseudorotaxano.

Con el fin de determinar las constantes de velocidad de formación y de disociación del pseudorotaxano se realiza un estudio por ¹H-RMN en el cual se mezclan 2.5mM de B18 y 13.5mM de α -CD y realizan espectros espaciados entre si 197s.

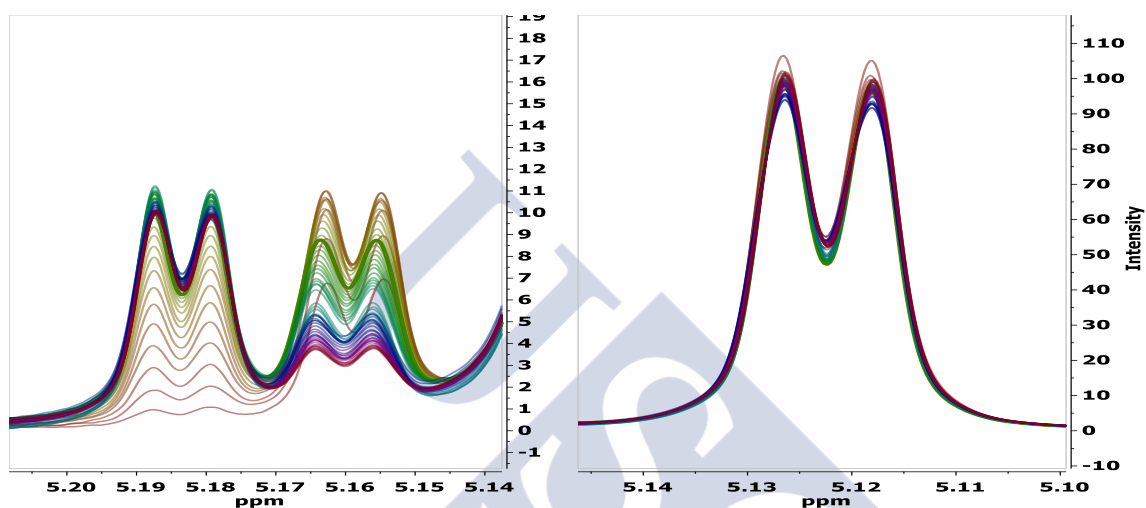


Figura 6: Espectro de reacción para 2.5mM de B18 y 13.5mM de α -CD con una separación de espectros de 197s

Debido a la similitud con el espectro de un [2]Pseudorotaxano formado entre un surfactante bolaform $\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Me}_3$ y α -CD (ver capítulo 2) se asigna el doblete centrado a 5.12ppm a α -CD libre, el doblete centrado a 5.16ppm como la señal correspondiente al [2]Pseudorotaxano y el centrado a 5.19ppm se asigna a la señal correspondiente al [3]Pseudorotaxano. No obstante, debido a la mayor complejidad del sistema se realiza un experimento HSQC en una pequeña región del espectro de ¹³C con el fin de maximizar la separación de los carbonos correspondientes al protón H1 de la α -CD, este experimento se ha realizado transcurridas 12 y 24 horas de reacción, no habiendo encontrado variación alguna en las señales.

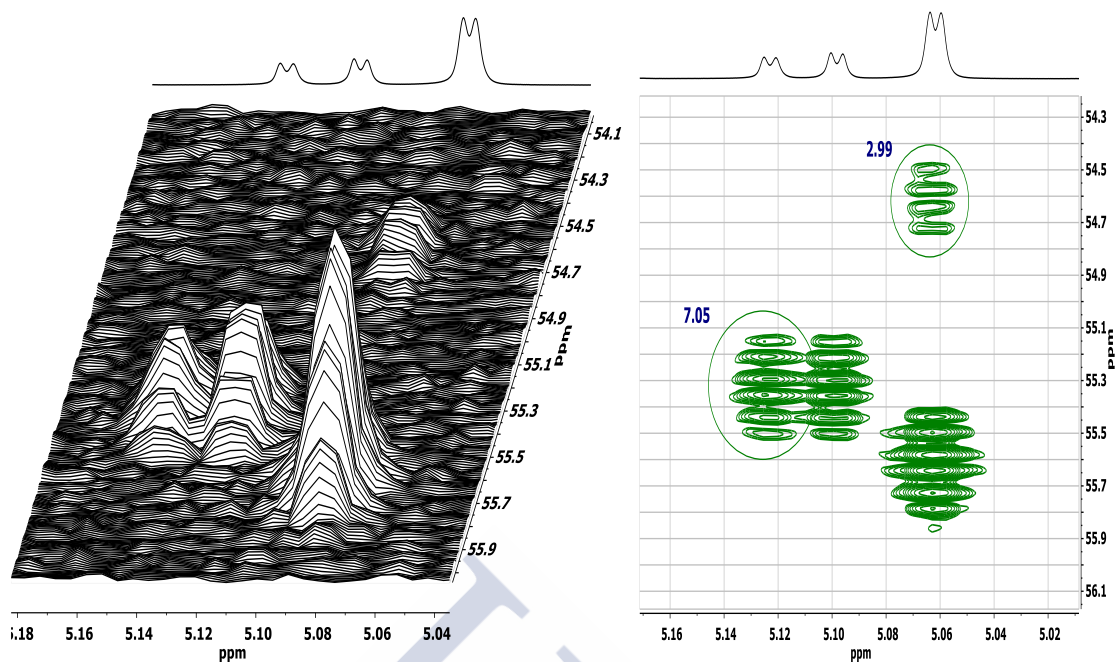


Figura 7: Experimento HSQC mostrando los protones H1 de la α -CD

Como se observa en la Figura 7, izquierda, la señal centrada a 5.08ppm en la dimensión de ^1H se desdobra en dos señales en la dimensión del ^{13}C . Este hecho indica la existencia de dos especies que se ven como una sola en el espectro de ^1H , con lo cual la asignación previa no es correcta.

Teniendo en cuenta el carácter asimétrico de la α -CD es de esperar que el [3]Pseudorotaxano presente 3 isómeros, un primer isómero con las dos α -CDs en posición cabeza contra cabeza (Isómero HH, Figura 8 a), una en posición alternada cabeza contra cola (Isómero TH, Figura 8 b) y otro con ellas en posición cola contra cola (Isómero TT, Figura 8 c).

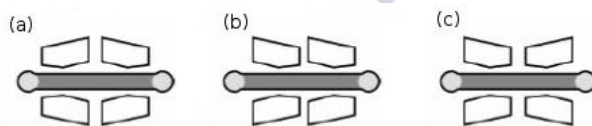


Figura 8: Isómeros en el [3]Pseudorotaxano (a) Isómero HH, (b) Isómero TH y (c) Isómero TT

Teniendo en cuenta que un surfactante como el que se muestra en la Figura 9 presenta una constante de velocidad de formación de $4.07 \times 10^{-2} \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ si la α -CD atraviesa el grupo de cabeza por el portal pequeño y $5.84 \times 10^{-2} \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ si lo atraviesa por el portal grande y una constante de velocidad de disociación del orden de $10^{-5} \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ (ver capítulo 2), suficientemente pequeña como para asumir como nula la interconversión entre los isómeros. Las relaciones

de integrales se mantienen constantes a lo largo del tiempo. Suponiendo un comportamiento similar para el [3]Pseudorotaxano, la proporción de cada uno de los isómeros puede estimarse a partir de las constantes de velocidad de formación del [2]Pseudorotaxano.

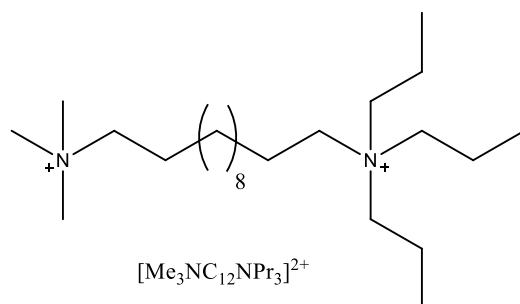


Figura 9: Representación del eje $\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Pr}_3$

A partir de esta hipótesis se determinan las proporciones de cada uno de los isómeros en el [3]Pseudorotaxano

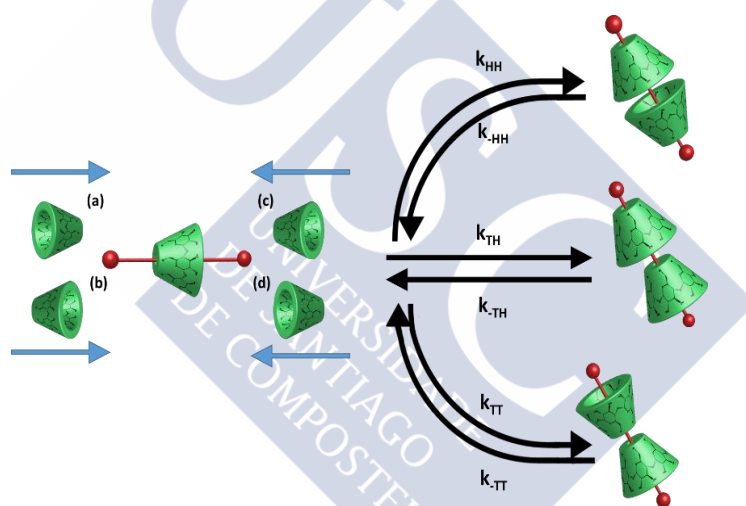


Figura 10: Vías de formación de los distintos isómeros del [3]Pseudorotaxano

Se distinguen 4 vías de entrada, la vía “a” tiene como producto el isómero TT, las vías “b” y “c” producen isómero TH, mientras que la vía “d” proporciona únicamente isómero HH. Teniendo en cuenta la diferencia en la constante de velocidad de formación, la proporción de cada uno de los isómeros es la siguiente:

$$\%TT = \frac{4.07M^{-1}s^{-1}}{19.82M^{-1}s^{-1}} \approx 20\%$$

$$\%HH = \frac{5.84M^{-1}s^{-1}}{19.82M^{-1}s^{-1}} \approx 30\%$$

$$\%TH = \frac{(4.07+5.84)M^{-1}s^{-1}}{19.82M^{-1}s^{-1}} \approx 50\%$$

En el espectro de RMN se esperan encontrar 5 especies distintas: α -CD libre, [2]Pseudorotaxano y los 3 isómeros correspondientes al [3]Pseudorotaxano. Es por ello que se decide hacer una caracterización del complejo $B_{18}Me_6 \circ \alpha$ -CD. Este se caracterizó mediante espectroscopía de RMN utilizando técnicas de HSQC, PURE SHIFT-HSQC, TOCSY y NOESY. Se mezclaron en un tubo de RMN 2.5mM de $B_{18}Me_6$ y 5mM de α -CD. La asignación del experimento PS-HSQC se muestra a continuación en la Figura 11 (Ver apéndice para más información).

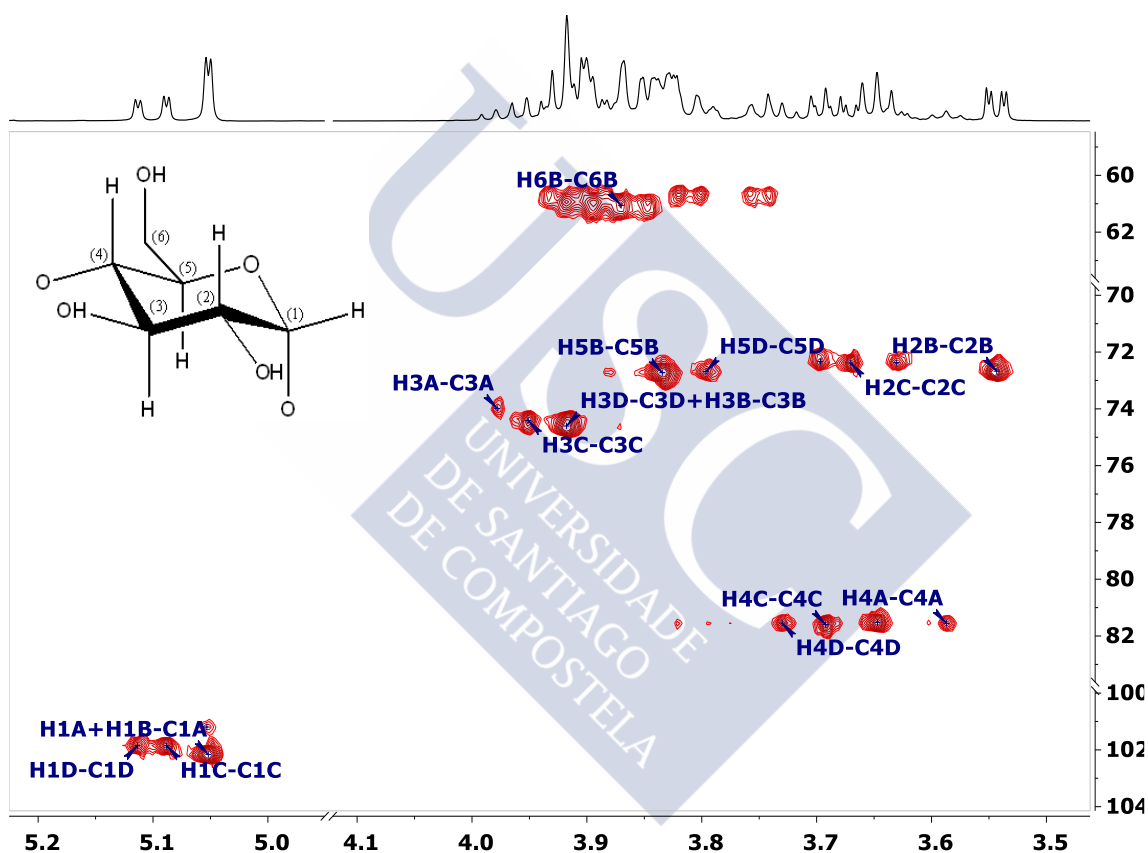


Figura 11: Espectro PS-HSQC asignado para la mezcla de 2.5mM de $B_{18}Me_6$ y 5mM de α -CD

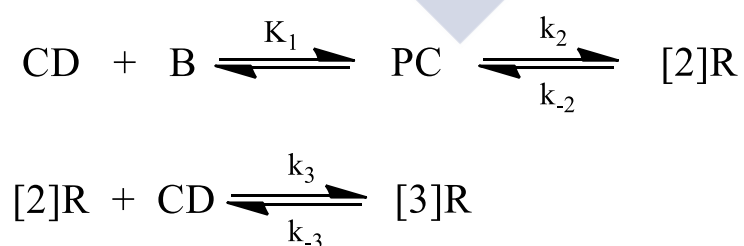
En este experimento se pueden ver las correlaciones de las distintas señales de protón con su correspondiente carbono acoplado a un enlace, dichas correlaciones se muestran como H_nX-C_nX , siendo “n” el protón o el carbono de la ciclodextrina y “X” la especie que hace correlación. Se han distinguido 4 especies debido a su desdoblamiento en las señales H1 de la ciclodextrina. La especie “A” se ha asignado como α -CD libre, la especie “B” como un isómero del [3]Pseudorotaxano, la especie “C” como [2]Pseudorotaxano y la especie “D” como la suma de los dos isómeros restantes del [3]Pseudorotaxano.

Teniendo en cuenta la relación de intensidades con la que aparecen los isómeros del [3]Pseudorotaxano (Figura 7, derecha), se asigna la señal “B” al isómero del [3]Pseudorotaxano con orientación cabeza contra cabeza mientras que la especie “D” se asigna a la suma de los dos isómeros restantes del [3]Pseudorotaxano, cola contra cola y cabeza contra cola. Esto es debido a que la especie “B” se encuentra en una relación 3:7 con la especie “D” (Figura 7) y la única posibilidad para que se cumpla esa ratio teniendo en cuenta las proporciones esperadas de cada uno de los isómeros es que la especie “B” corresponda al isómero HH y la especie “D” corresponda a la suma de los isómeros TH y TT.

3.3.-Estudio cinético de la formación del [3]Pseudorotaxano.

Una vez asignado cada una de las señales en el espectro de protón se procede al análisis cinético, se utilizan las señales H1 de la α -CD debido a que aparecen en una región alejada del espectro y se separan de modo que pueden ser identificados todos los isómeros. La concentración de cada especie se obtiene como el producto de la concentración de la α -CD total por el cociente entre el área del protón H1 correspondiente a dicha especie y la suma de las áreas de todas las señales H1. El área del isómero HH se obtiene como 3/7 del área de los isómeros TT y TH juntos, debido a la proporción en la que se encuentran y asumiendo que la interconversión entre isómeros no ocurre en la escala de tiempos en las que se lleva a cabo la reacción. El área de la α -CD libre se obtiene como diferencia del área de la α -CD y el isómero HH y el isómero HH.

Esquema 1. Mecanismo de reacción propuesto para la formación del [3]Pseudorotaxano



Para obtener las constantes de velocidad de formación y disociación de cada uno de los procesos se plantean las ecuaciones de velocidad para el [3]Pseudorotaxano y para el [2]Pseudorotaxano

$$\frac{d[3]\text{R}}{dt} = k_3[2\text{R}][\alpha - \text{CD}] - k_{-3}[3\text{R}] \quad (1)$$

$$\frac{d[2]R}{dt} = k_2[PC] - k_{-2}[2R] + k_{-3}[3R] - k_3[2R][\alpha - CD] \quad (2)$$

Teniendo en cuenta que la velocidad de formación del precomplejo es mucho más rápida que la formación del [2]Pseudorotaxano y del [3]Pseudorotaxano se plantea la constante de equilibrio para la formación del precomplejo:

$$K_1 = \frac{[PC]}{[\alpha - CD][B]} \quad (3)$$

Para determinar la concentración de precomplejo a cada tiempo dado, debido a que no se conocen las concentraciones de CD y de B se aproxima la eq 3 a la eq 4

$$K_1 = \frac{[PC]}{[\alpha - CD]_{t-1}[B]_{t-1}} \quad (4)$$

Las ecuaciones 1 y 2 se resuelven iterativamente utilizando el método de Runge-Kutta de orden 4 (RK4), para ello se da un primer valor a la constante de equilibrio para el precomplejo (eq 4), a la constante de velocidad de formación y disociación del [2]Pseudorotaxano y a la constante de velocidad de formación y disociación del [3]Pseudorotaxano y se varía cada una de estas constantes hasta que la diferencia entre el valor predicho por el modelo y el experimental sea mínimo.

En la Figura 12 se puede observar el ajuste de los datos experimentales al modelo teórico obtenido a través de los ajustes de RK4.

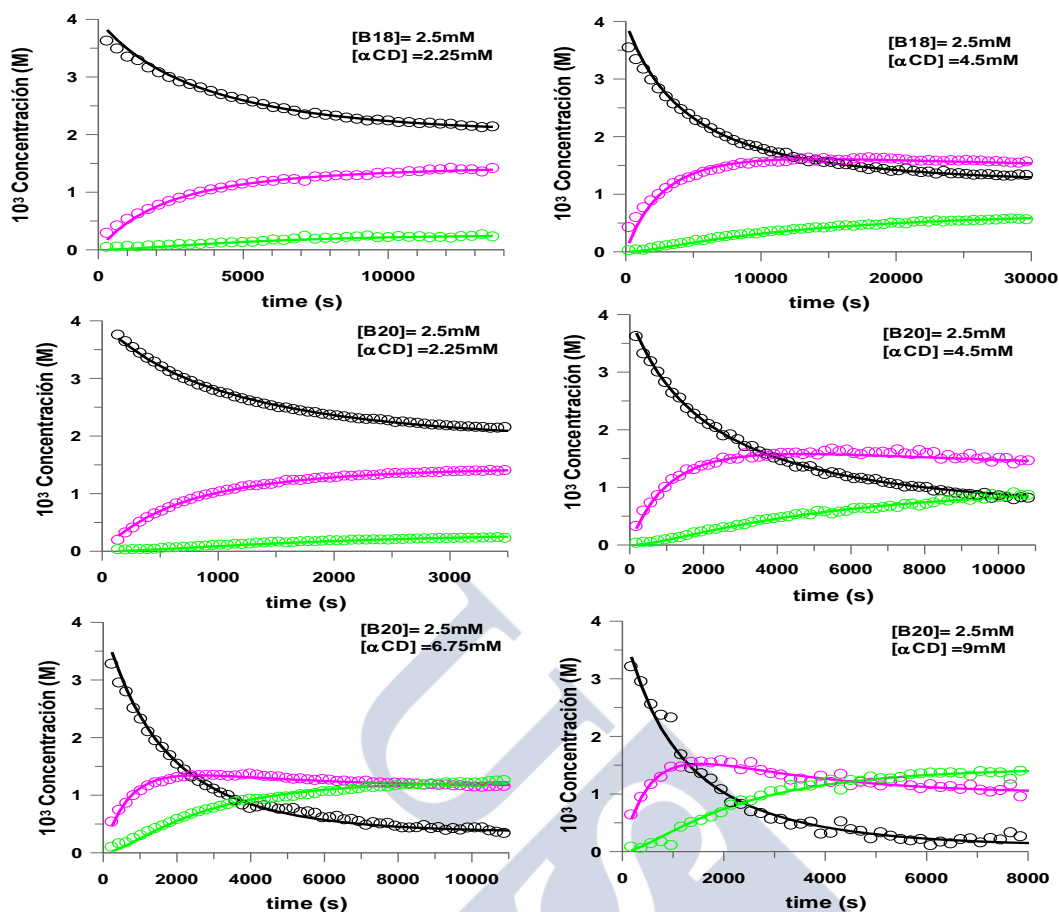


Figura 12: Representación de la concentración de cada una de las especies para cada tiempo, los puntos corresponden a los datos experimentales y las líneas sólidas corresponden al modelo con los valores de las constantes optimizadas. Se muestran la α -CD en negro, el [2]Pseudorotaxano en violeta y el [3]Pseudorotaxano en verde. En todos los casos se han reescalado las concentraciones de α -CD estableciendo [α -CD]₀=4mM con el fin de poder representarlas en las gráficas

De la Figura 12 se puede observar que el [2]Pseudorotaxano presenta un perfil correspondiente a una especie de transición entre las especies libres y el [3]Pseudorotaxano, esto se pone de manifiesto en concentraciones bajas de α -CD donde, a pesar de haber defecto de α -CD se forma [3]Pseudorotaxano en una cantidad apreciable. Al aumentar las concentraciones de α -CD se observa como la concentración de [2]Pseudorotaxano presenta un máximo que posteriormente decae hasta alcanzar una zona de equilibrio. La concentración [3]Pseudorotaxano aumenta con un breve período de inducción, formándose incluso en defecto de α -CD. Se observa también que a medida que aumenta la concentración de la α -CD aumenta la velocidad de la reacción, no obstante, las constantes de velocidad de formación y de disociación para cada uno de los procesos se mantiene constante. Dichas constantes se muestran a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1. Constantes de velocidad y de equilibrio para la formación del [2]Pseudorotaxano y el [3]Pseudorotaxano con distintos ejes y α -CD

<i>Eje</i>	K_1 (M^{-1})	$10^3 k_2$ ($M^{-1}s^{-1}$)	$10^4 k_{-2}$ (s^{-1})	$10^2 k_3$ ($M^{-1}s^{-1}$)	$10^5 k_{-3}$ (s^{-1})
B18	1.87±0.61	2.20±0.05	4.30±0.73	2.30±1.5	1.99±0.67
B20	5.32±4.59	2.04±0.53	1.22±0.57	8.54±1.8	9.34±6.46

Los valores de la constante de equilibrio para la formación del precomplejo son compatibles con las obtenidas en un estudio previo para la formación de pseudorotaxanos con surfactantes bolaform con una longitud de cadena hidrocarbonada de 12 átomos de carbono. (Ver capítulo 2)

Teniendo en cuenta la proporción esperada de cada uno de los isómeros que se forman en el [3]Pseudorotaxano se puede obtener directamente del espectro el área de cada uno de ellos. Las áreas correspondientes a los isómeros TT y TH se obtienen como 2/7 y 5/7 del área de los isómeros TT y TH respectivamente, mientras que el área del isómero HH se obtiene como 3/7 del área de los isómeros TT y TH juntos. Debido a esto, las constantes de velocidad de formación y de disociación de cada uno de los isómeros TT, TH y HH se pueden obtener como un 20%, 50% y 30% de la constante de velocidad de formación y de disociación del [3]Pseudorotaxano obtenida a través de la resolución de la eq 1 respectivamente. Dichos valores se resumen en la Tabla 2:

Tabla 2. Constantes de velocidad y de equilibrio para la formación de cada uno de los isómeros del [3]Pseudorotaxano con distintos ejes y α -CD

<i>Eje</i>	$10^3 k_{TT}$ ($M^{-1}s^{-1}$)	$10^6 k_{-TT}$ (s^{-1})	$10^2 k_{TH}$ ($M^{-1}s^{-1}$)	$10^6 k_{-TH}$ (s^{-1})	$10^3 k_{HH}$ ($M^{-1}s^{-1}$)	$10^6 k_{-HH}$ (s^{-1})
B18	4.60	3.98	1.15	9.95	6.90	5.97
B20	17.11	18.68	4.27	46.70	25.62	28.02

4.-APÉNDICE:

4.1.-Espectros asignados HSQC, PURE SHIFT-HSQC, TOCSY Y NOESY para el [3]Pseudorotaxano.

Para la asignación del complejo se usarán los experimentos HSQC, PURESIFT-HSQC, TOCSY y NOESY (todos ellos realizados en un espectrómetro Varian Innova 17.6T con una resonancia de protón de 750MHz). Para realizar los experimentos se mezclan en un tubo de RMN $[\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{18}\text{N}^+\text{Me}_3]=2.5\text{mM}$ y $[\alpha\text{-CD}]=4\text{mM}$ y se esperan 24h para garantizar que la reacción ha finalizado.

El experimento HSQC muestra las correlaciones protón-carbono a un enlace, lo que es útil para asignar el carbono correspondiente a cada protón. En su variante “Pure shift” los CH van a condensarse para dar un único singlete en el espectro¹¹, lo que es extremadamente útil en zonas como la de la ciclodextrina en la que (exceptuando los hidroximetilos H6) todos son CH y el solapamiento de las señales es muy elevado.

El experimento TOCSY muestra correlaciones a través de enlaces, como es Total Correlated Spectroscopy muestra correlación a través de todos los enlaces (más intenso cuanto más cerca), no obstante, esta transferencia se detiene al llegar a heteroátomos como el Oxígeno. En este caso, este fenómeno es especialmente útil, ya que empezando por la señal correspondiente al protón H1 al tener un átomo de Oxígeno adyacente la transferencia solo puede realizarse hacia H2, H3, H4 y sucesivamente.

Por último, el experimento NOESY muestra correlaciones a través del espacio, teniendo en cuenta la forma de la Ciclodextrina, mostrada a continuación:

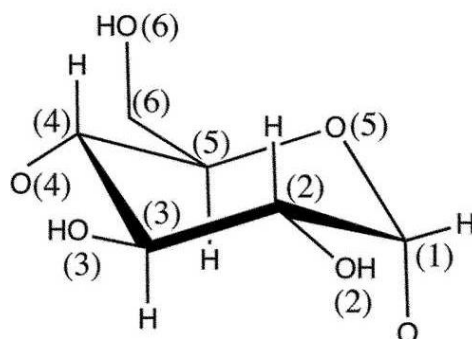


Figura A1: Estructura de la ciclodextrina

Si se observa la señal correspondiente al protón H1 se observará la correlación con el protón H2 en primer lugar y en segundo lugar con el protón H4 ya que son los más próximos.

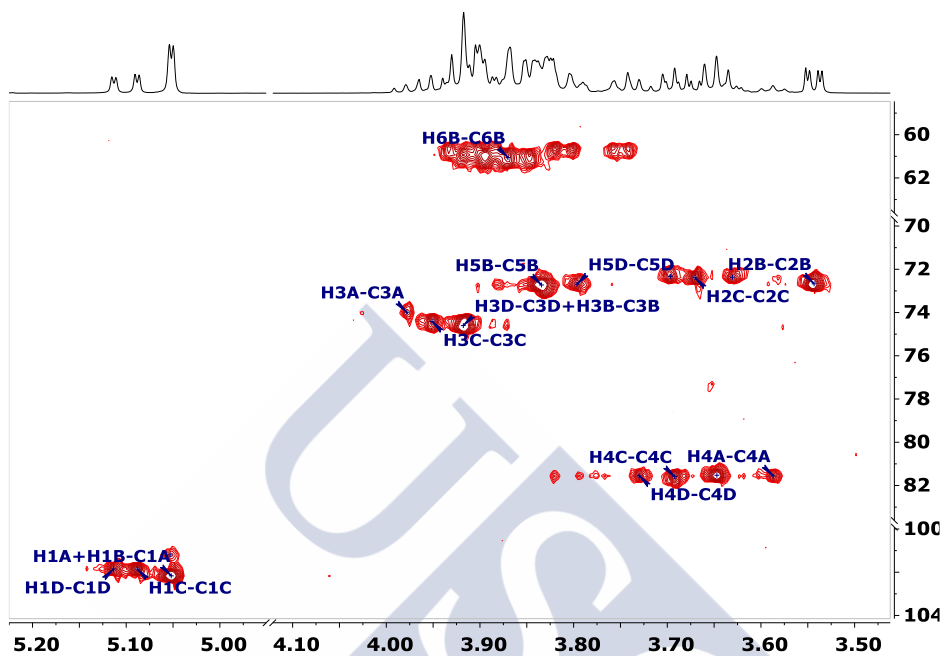


Figura A2: Espectro PURE SHIFT-HSQC

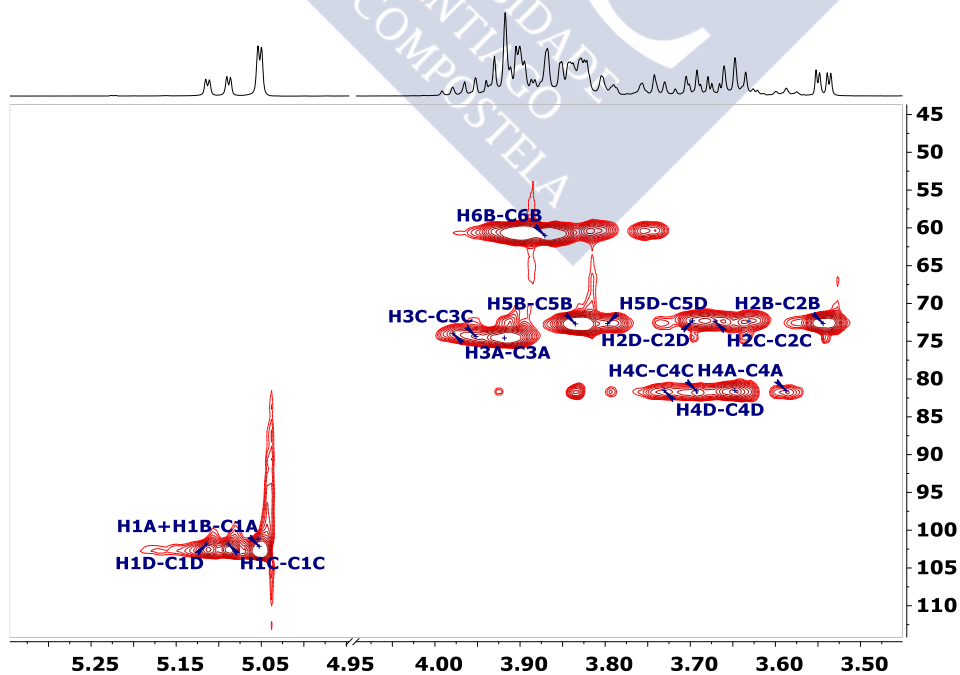


Figura A3: Espectro HSQC

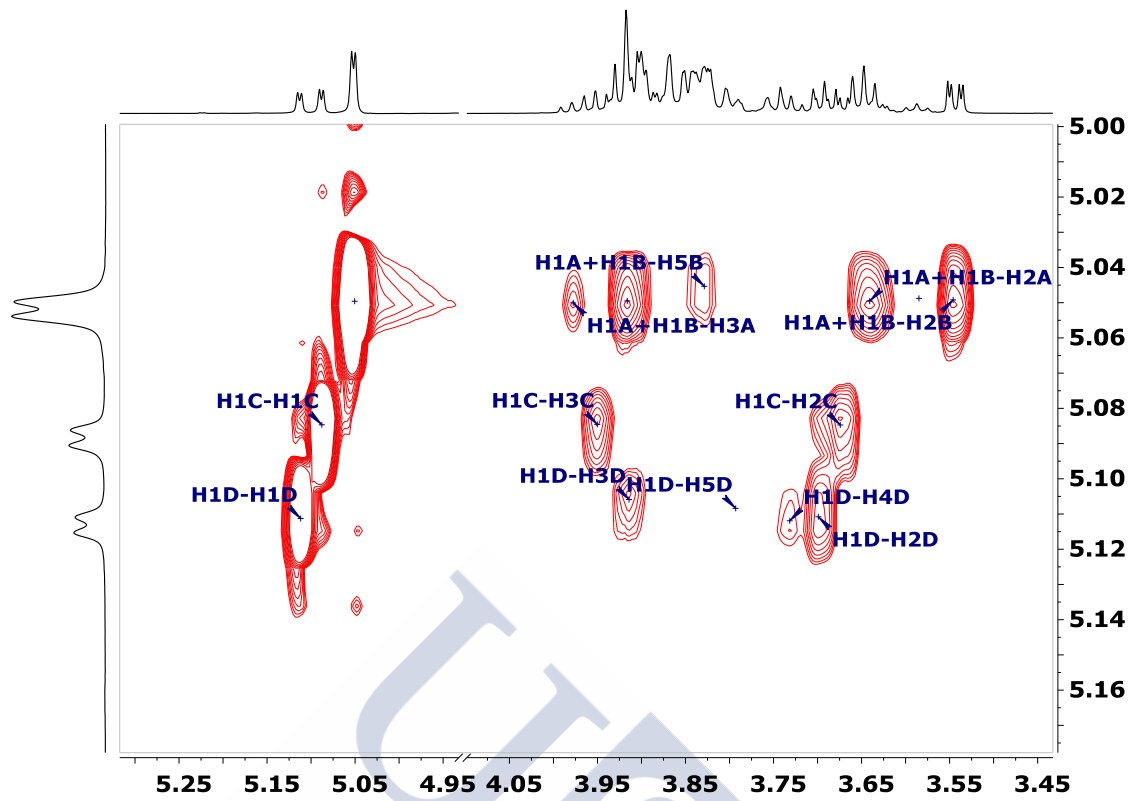


Figura A4: Espectro TOCSY

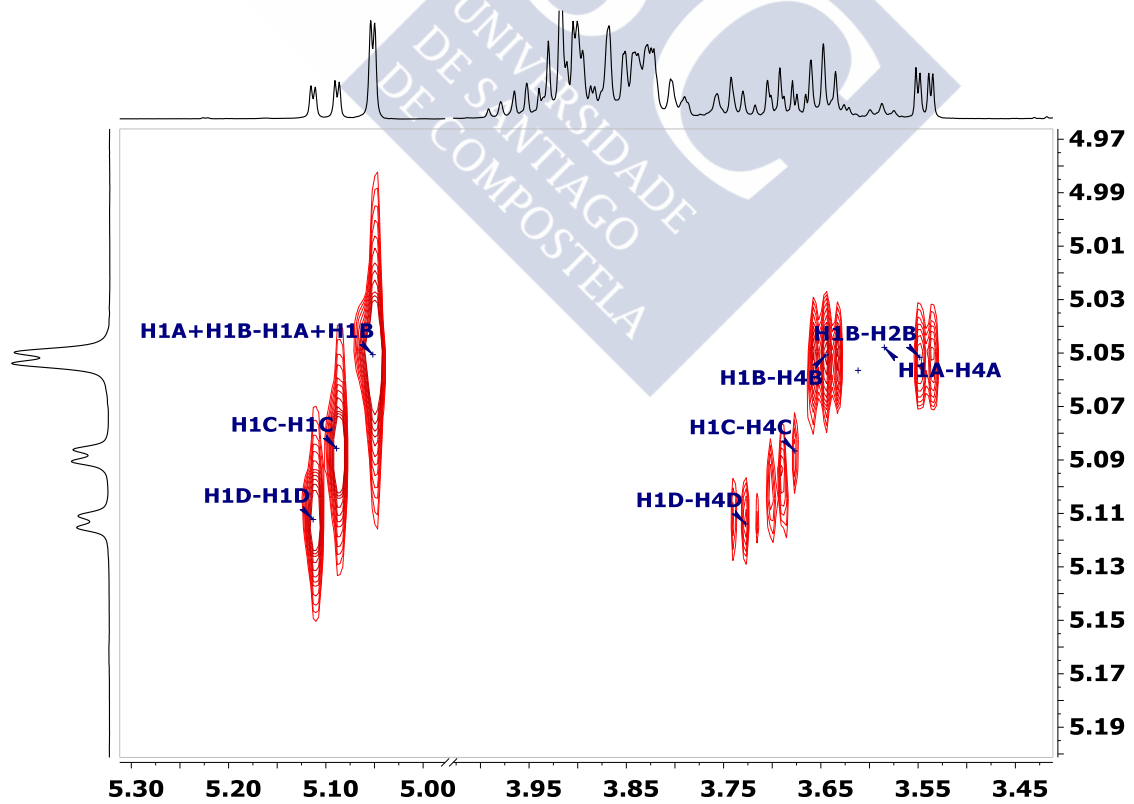
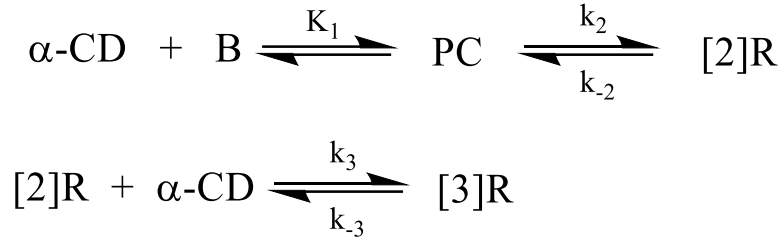


Figura A5: Espectro NOESY

4.2.-Desarrollo de las ecuaciones diferenciales.

Para el desarrollo de las ecuaciones diferenciales se parte del siguiente mecanismo de reacción:

Esquema A1. Esquema de reacción para la formación del [3]Pseudorotaxano



Con los siguientes balances de materia:

$$[3\text{R}] = z$$

$$[2\text{R}] = y - [3\text{R}] = y - z$$

$$[\text{PC}] = x - [2\text{R}] - [3\text{R}] = x - y$$

$$[\text{B}] = [\text{B}]_0 - [\text{PC}] - [2\text{R}] - [3\text{R}] = b_0 - x$$

$$[\alpha - \text{CD}] = [\alpha - \text{CD}]_0 - [\text{PC}] - [2\text{R}] - 2x[3\text{R}] = C_0 - x - z$$

Expresando la variación de la concentración del [3]Pseudorotaxano en función del tiempo se llega a la ecuación 4.1, donde C_0 representa la concentración de α -CD inicial y b_0 representa la concentración de surfactante inicial:

$$\frac{d3\text{R}}{dt} = \frac{dz}{dt} = k_3[2\text{R}][\alpha - \text{CD}] - k_{-2}[3\text{R}] = k_3(y - z)(C_0 - x - z) - k_{-3}z \quad (4.1)$$

Expresando la variación de la concentración del [2]Pseudorotaxano en función del tiempo se llega a la ecuación 5.2:

$$\frac{d2\text{R}}{dt} = \frac{dy}{dt} - \frac{dz}{dt} = k_2[\text{PC}] - k_{-2}[2\text{R}] - k_3[2\text{R}][\alpha - \text{CD}] + k_{-3}[3\text{R}] = k_2(x - y) - k_{-2}(y - z) - k_3(y - z)(C_0 - x - z) + k_{-3}(z) \quad (4.2)$$

Y, por tanto:

$$\frac{dy}{dt} = \frac{d2\text{R}}{dt} + \frac{dz}{dt} = k_2(x - y) - k_{-2}(y - z) \quad (4.3)$$

Como para cada tiempo dado no se conocen los valores de “y” y “z”, las ecuaciones 4.1 y 4.3 se aproximan a las siguientes expresiones:

$$\frac{dz}{dt} = k_3[2\text{R}][\alpha - \text{CD}] - k_{-2}[3\text{R}] = k_3(y_{t-1} - z)(C_0 - x - z) - k_{-3}z \quad (4.4)$$

$$\frac{dy}{dt} = k_2(x - y) - k_{-2}(y - z_{t-1}) \quad (4.5)$$

Teniendo en cuenta que la formación del precomplejo es un proceso rápido en comparación a la formación del pseudorotaxano se establece la condición de equilibrio para el precomplejo:

$$K_1 = \frac{[PC]}{[\alpha\text{-CD}][B]} = \frac{(x-y)}{(c_0-x-z)(b_0-x)} \quad (4.6)$$

Teniendo en cuenta que se desconocen las concentraciones de bolaform y de ciclodextrina a cada tiempo, la ecuación 4.4 se aproxima a la siguiente ecuación:

$$K_1 \cong \frac{(x-y_{t-1})}{(c_0-x-z_{t-1})(b_0-x)} = \frac{(x-y_{t-1})}{(c_t-x)(b_0-x)} \quad (4.7)$$

Desarrollando la ecuación 5.5 se llega a:

$$K_1X^2 - (C_t + b_0 + 1)X + C_t b_0 K_1 + y_{t-1} = 0 \quad (4.8)$$

Para determinar los valores de “x”, “y” y “z” a cada tiempo dado se empieza iterando con un valor de inicio de K_1 para posteriormente resolver la ecuación 4.8 a cada tiempo. Una vez que se han obtenido los valores de “x” a cada tiempo, se resuelven simultáneamente las ecuaciones 4.4 y 4.5 partiendo de un valor para cada una de las constantes cinéticas. Dichas ecuaciones se resuelven utilizando el método numérico de Runge-Kutta de 4º Orden, para el cual se establece un intervalo de tiempos de 10s. El proceso se repite hasta que la diferencia entre los resultados obtenidos a través del método y los resultados experimentales sea mínima.

5.-CONCLUSIONES:

Se ha realizado un estudio cinético de la formación de un [3]Pseudorotaxano utilizando como ejes dos surfactantes bolaform con grupos de cabeza N^+Me_3 separados entre sí por 18 y 20 átomos de carbono. Se ha identificado la formación de un complejo externo entre la α -CD y el surfactante en el que intervienen ambos grupos de cabeza situándose próximos a la α -CD. Se ha estudiado cinéticamente la formación de [2] y [3]Pseudorotaxano, habiéndose determinado el carácter de especie de transición del [2]Pseudorotaxano, debido a que incluso en defecto de α -CD este evoluciona para formar [3]Pseudorotaxano, viéndose la formación de esta especie claramente favorecida. Se ha determinado a su vez las constantes de velocidad para la formación de cada uno de los tres isómeros que se dan en el [3]Pseudorotaxano y obteniendo una mayor cantidad del isómero TH frente a los isómeros

TT y HH, debido principalmente a la preferencia de la α -CD para formar el pseudorotaxano a través de su portal ancho.

6.-BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Baer, A. J.; Macartney, D. H. Orientational Isomers of a α -Cyclodextrin [2]semi-Rotaxanes with Asymmetric Dicationic Threads. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1448–1452.
- (2) Macartney, D. H.; Waddling, C. a. Kinetic and Spectroscopic Studies on Pentacyano(N-heterocycle)ferrate(II) Rotaxanes of Alpha-Cyclodextrin with Symmetric and Asymmetric Threads. *Inorg. Chem.* **1994**, *33* (II), 5912–5919.
- (3) Oshikiri, T.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A. Kinetic Control of Threading of Cyclodextrins onto Axle Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (35), 12186–12187.
- (4) Oshikiri, T.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A. Face-Selective [2]- and [3]rotaxanes: Kinetic Control of the Threading Direction of Cyclodextrins. *Chemistry* **2007**, *13* (25), 7091–7098.
- (5) Park, J. W.; Song, H. J.; Cho, Y. J.; Park, K. K. Thermodynamics and Kinetics of Formation of Orientationally Isomeric [2] Pseudorotaxanes between α -Cyclodextrin and Aliphatic Chain-Linked Aromatic Donor-Viologen Acceptor Compounds. *J. Phys. Chem. C* **2007**, No. 111, 18605–18614.
- (6) Yamaguchi, H.; Oshikiri, T.; Harada, A. Rotaxanes with Unidirectional Cyclodextrin Array. *J. Phys. Condens. Matter* **2006**, *18* (33), S1809–S1816.
- (7) Silva, O. F.; Correa, N. M.; Silber, J. J.; de Rossi, R. H.; Fernández, M. a. Supramolecular Assemblies Obtained by Mixing Different Cyclodextrins and AOT or BHDC Reverse Micelles. *Langmuir* **2014**, *30* (12), 3354–3362.
- (8) Mayer, M.; Meyer, B. Characterization of Ligand Binding by Saturation Transfer Difference NMR Spectroscopy. *Angew Chem Int Ed* **1999**, *38* (12), 1784–1788.
- (9) Meyer, B.; Peters, T. NMR Spectroscopy Techniques for Screening and Identifying Ligand Binding to Protein Receptors. *Angew Chem Int Ed* **2003**, *42* (8), 864–890.
- (10) Menger, F.; Wrenn, S. Interfacial and Micellar Properties of Bolaform Electrolytes. *J. Phys. Chem.* **1974**, *78* (14), 1387–1390.
- (11) Pérez-Trujillo, M.; Castañar, L.; Monteagudo, E.; Kuhn, L. T.; Nolis, P.; Virgili, A.;

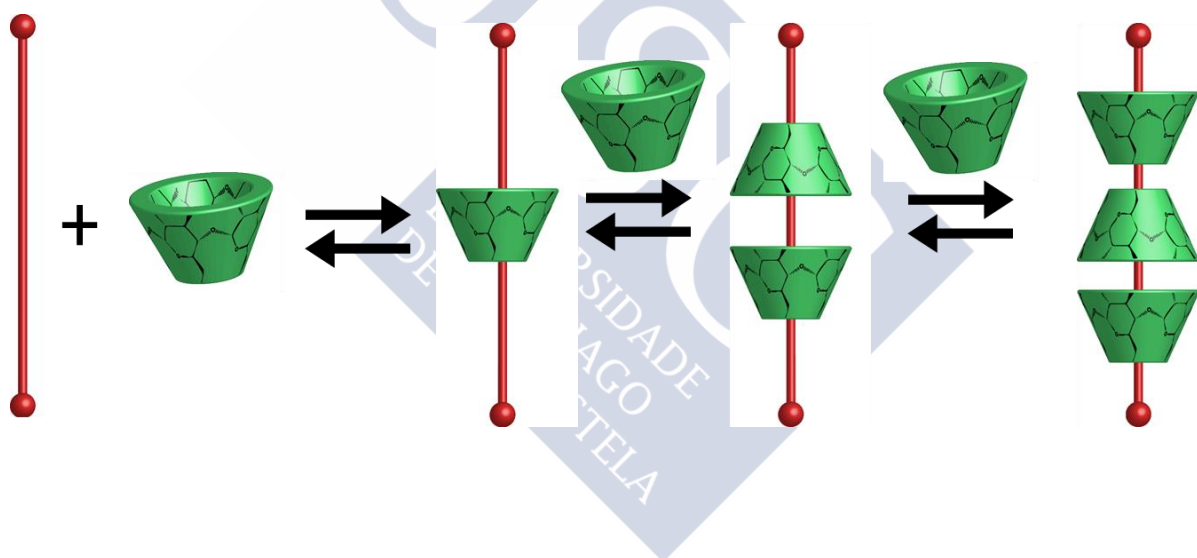
Williamson, R. T.; Parella, T. Simultaneous ^1H and ^{13}C NMR Enantiodifferentiation from Highly-Resolved Pure Shift HSQC Spectra. *Chem. Commun. (Camb)*. **2014**, 50 (71), 10214–10217.





CAPÍTULO 4:

DETERMINACIÓN DE LA FORMACIÓN DE UN [4]PSEUDOROTAXANO ENTRE UN SURFACTANTE BOLAFORM Y α -CD





1.-RESUMEN:

En el presente trabajo se ha planteado un estudio cinético de la formación de un [4]Pseudorotaxano entre un surfactante $\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{22}\text{N}^+\text{Me}_3$ como eje y α -CD como macrociclo. Para llevar a cabo el estudio se ha utilizado la espectroscopía de ^1H -RMN como técnica para la obtención de los datos cinéticos y espectrometría de masas como técnica de caracterización, habiéndose confirmado la existencia de un [4]Pseudorotaxano en condiciones de exceso de macrociclo.

2.-INTRODUCCIÓN:

Actualmente no existe ninguna referencia bibliográfica relacionada con el estudio cinético de la formación de un [4]Pseudorotaxano, es por ello que en el presente trabajo se plantea un método para la obtención de la concentración de cada una de las especies implicadas en la formación de un [4]Pseudorotaxano basado en ciclodextrina utilizando como eje un surfactante bolaform $\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{22}\text{N}^+\text{Me}_3$.

3.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

3.1.-Caracterización del [4]Pseudorotaxano.

Debido al gran solapamiento de las señales en el espectro de ^1H -RMN, a su baja abundancia y a la isomería múltiple, la determinación de la presencia del [4]Pseudorotaxano se realiza mediante espectrometría de masas. En primer lugar, se realiza un espectro de masas de los reactivos. En la Figura 1 se muestra el espectro de masas obtenido mediante la técnica de electrospray para el surfactante $\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{22}\text{N}^+\text{Me}_3$.

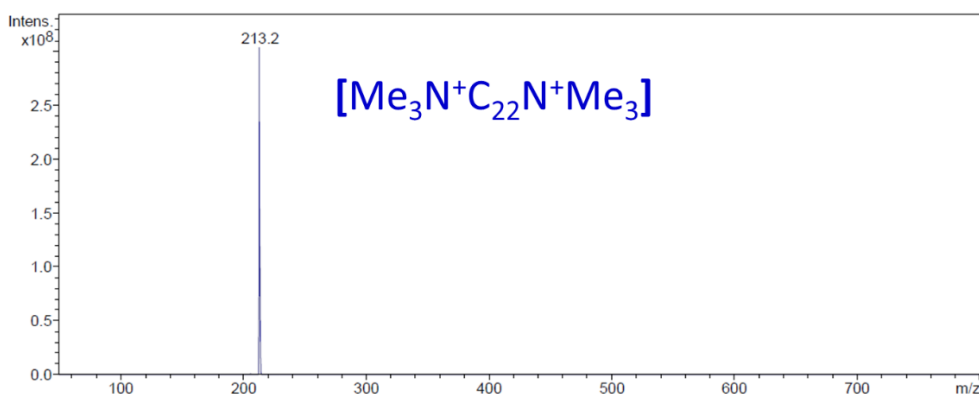


Figura 1: Espectro de masas del surfactante $\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{22}\text{N}^+\text{Me}_3$ obtenido mediante la técnica de electrospray con una concentración de $25\mu\text{M}$

En la Figura 2 se muestra el espectro de masas obtenido mediante la técnica de electrospray para la $\alpha\text{-CD}$ y su posterior fragmentación.

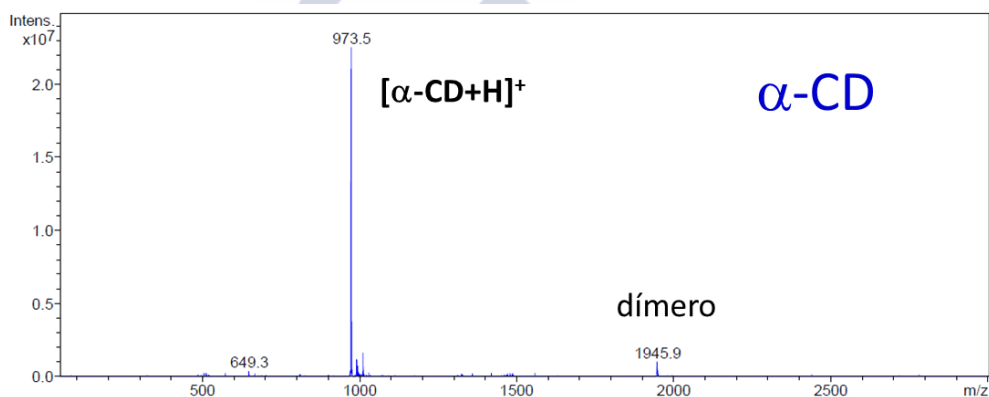


Figura 2: Espectro de masas de la $\alpha\text{-CD}$ obtenido mediante la técnica de electrospray con una concentración de $50\mu\text{M}$

La fragmentación selectiva de la señal correspondiente a la $\alpha\text{-CD}$ se muestra como una señal con relación $m/z=973.5$ correspondiente a la $[\alpha\text{-CD} + \text{H}^+]$ y la sucesiva pérdida de unidades de glucosa, cada una con una relación $m/z=162$.

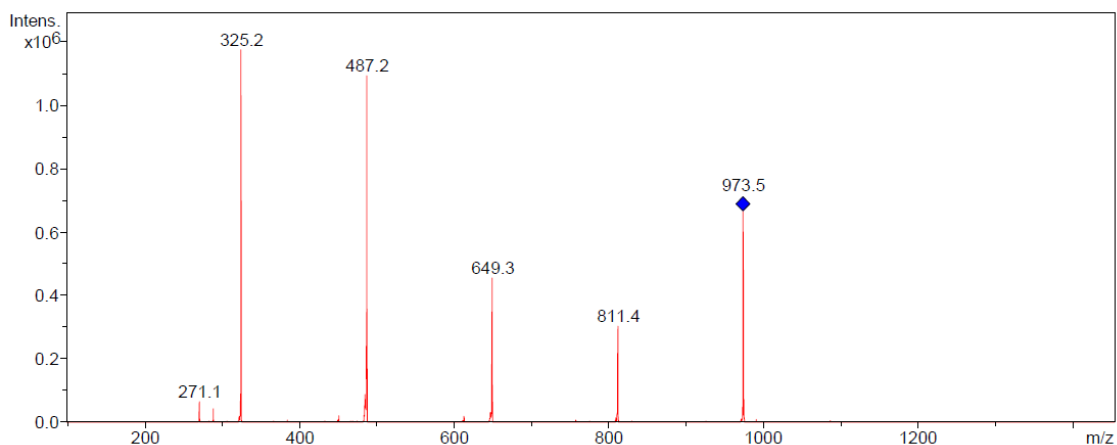


Figura 3: Fragmentación de la señal correspondiente a la α -CD

Transcurridas 48h de la mezcla de los reactivos, alcanzando así el estado de equilibrio, se realiza un espectro de masas de una mezcla de $50\mu\text{M}$ de α -CD y $25\mu\text{M}$ de $\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{22}\text{N}^+\text{Me}_3$. En condiciones de ionización suaves se puede observar el [3]Pseudorotaxano como una especie con dos ($m/z=1186$) y tres ($m/z=791$) cargas. Del mismo modo se observa también la presencia del [2]Pseudorotaxano, de la α -CD libre ($m/z=973.5$) y del surfactante libre ($m/z=231.3$)

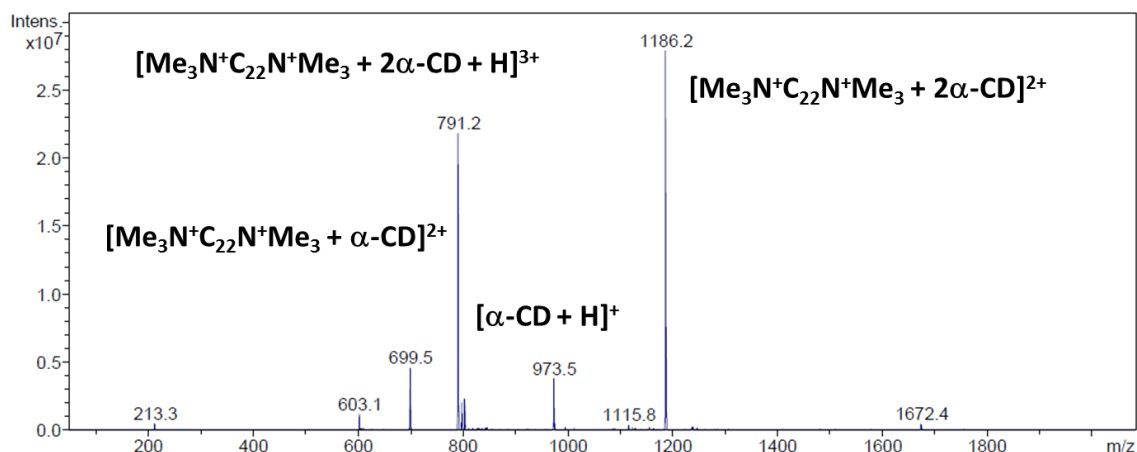


Figura 4: Espectro de masas de la mezcla de $50\mu\text{M}$ de α -CD y $25\mu\text{M}$ de $\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{22}\text{N}^+\text{Me}_3$ obtenido bajo condiciones suaves de ionización mediante la técnica de electrospray

En condiciones fuertes de ionización se obtiene principalmente el [3]Pseudorotaxano con una relación m/z de 1186.2.

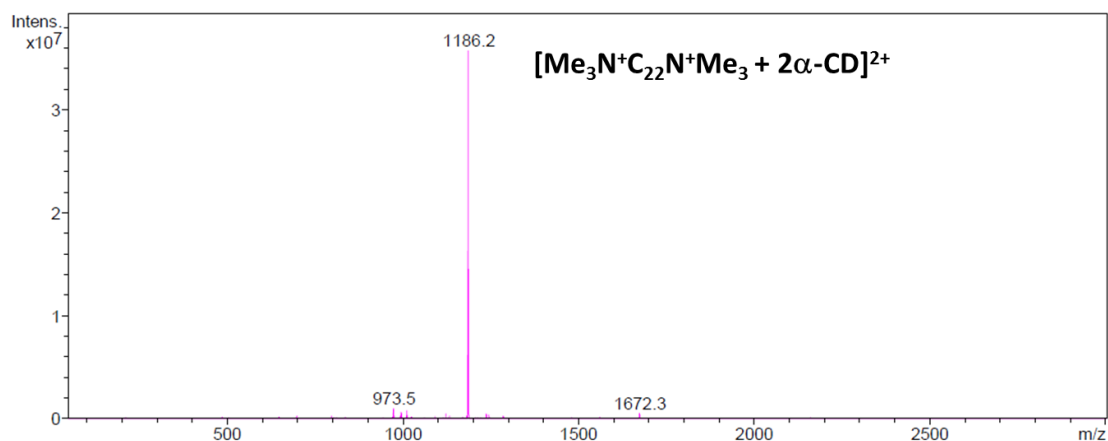


Figura 5: Espectro de masas de la mezcla de 50 μM de α-CD y 25 μM de Me₃N⁺C₂₂N⁺Me₃ obtenido bajo condiciones fuertes de ionización mediante la técnica de electrospray

La fragmentación selectiva del [3]Pseudorotaxano confirma la asignación obteniendo principalmente el [2]Pseudorotaxano mediante la pérdida de una unidad de α-CD.

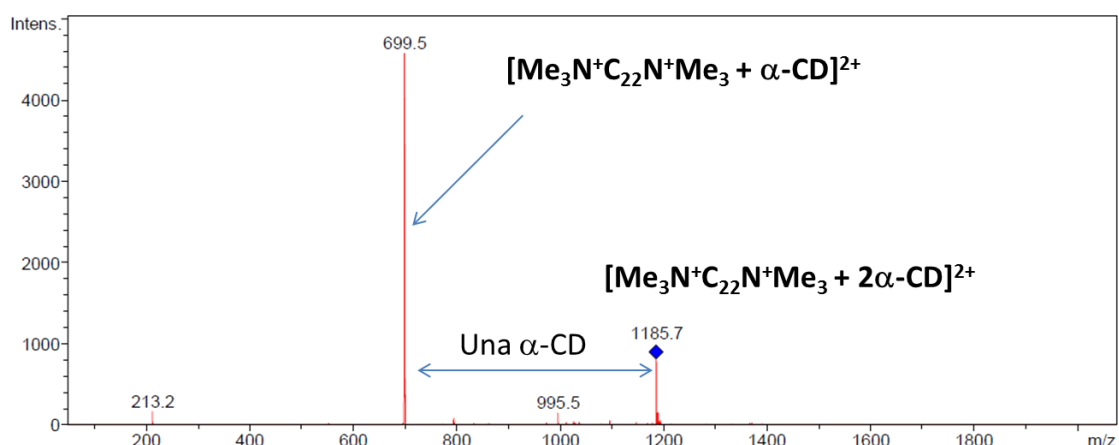


Figura 6: Fragmentación selectiva del [3]Pseudorotaxano

Transcurridas 48h de la mezcla de los reactivos, habiendo alcanzado así el estado de equilibrio y aumentando la ratio $[\alpha\text{-CD}]/[\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{22}\text{N}^+\text{Me}_3]$, se observa la formación del [4]Pseudorotaxano mediante ionización suave.

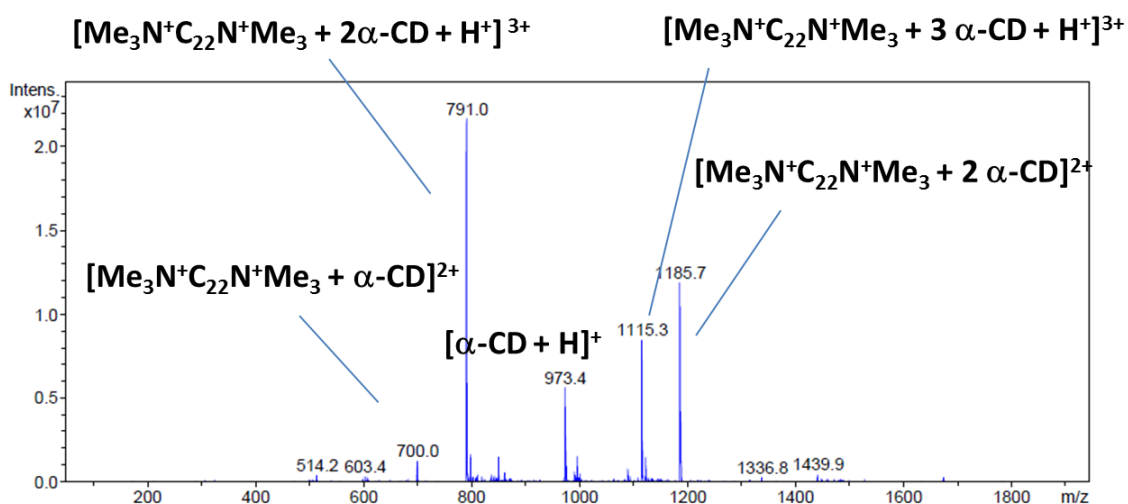


Figura 7: Espectro de masas para el complejo $[Me_3N^+C_{22}N^+Me_3 \circ \alpha-CD]$. $[\alpha-CD]=50\mu M$ y $[Me_3N^+C_{22}N^+Me_3]=8.3\mu M$

El [4]Pseudorotaxano aparece en el espectro de masas como una señal con una relación $m/z=1115.3$, correspondiente al complejo $[Me_3N^+C_{22}N^+Me_3 + 3 \alpha-CD+H^+]$. El [3]Pseudorotaxano es la especie más abundante, mostrándose como dos picos con una relación $m/z=791.0$ para la especie $[Me_3N^+C_{22}N^+Me_3 + 2 \alpha-CD+H^+]$ y una relación $m/z=1185.7$ para la especie $[Me_3N^+C_{22}N^+Me_3 + 2 \alpha-CD]$. El [2]Pseudorotaxano se detecta como una especie minoritaria con una relación $m/z=700$, correspondiente a la especie $[Me_3N^+C_{22}N^+Me_3 + \alpha-CD]$. La asignación es confirmada al fragmentar el pico correspondiente al [4]Pseudorotaxano, cuyo espectro se observa en la Figura 8:

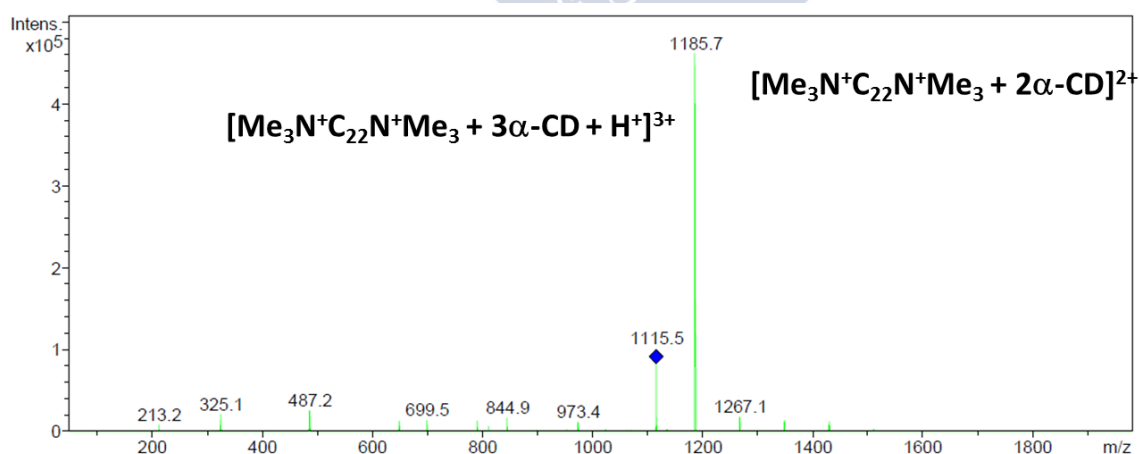


Figura 8: Espectro de masas de la fragmentación de la señal correspondiente al [4]Pseudorotaxano

La fragmentación selectiva del [4]Pseudorotaxano se manifiesta con la pérdida de una unidad de macrociclo de las 3 presentes en el [4]Pseudorotaxano para dar lugar a un [3]Pseudorotaxano.

3.2.-Estudio cinético de la formación del [4]Pseudorotaxano.

Con el fin de determinar las constantes de velocidad de formación del [2]Pseudorotaxano, [3]Pseudorotaxano y [4]Pseudorotaxano se propone un estudio cinético por $^1\text{H-RMN}$ en el que se hacen reaccionar un eje $[\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{22}\text{N}^+\text{Me}_3]=2.5\text{mM}$ con un exceso de $[\alpha\text{-CD}]=13.5\text{mM}$, esta última se añade en gran exceso con el fin de favorecer la formación del [4]Pseudorotaxano.

A raíz de la isomería que existe en los pseudorotaxanos con dos o más ciclodextrinas, la Figura 9 se muestra con un solapamiento de señales elevado. Caben esperar tres isómeros para el [3]Pseudorotaxano, uno con las ciclodextrinas orientadas cabeza contra cabeza (isómero HH), otro con las ciclodextrinas orientadas cola contra cola (isómero TT) y otro con las ciclodextrinas orientadas cabeza contra cola (isómero TH) (ver capítulo 3). Para el [4]Pseudorotaxano la situación es más compleja debido a que hay una ciclodextrina más. Es por ello que existen 4 isómeros en el [4]Pseudorotaxano. (Figura 9).

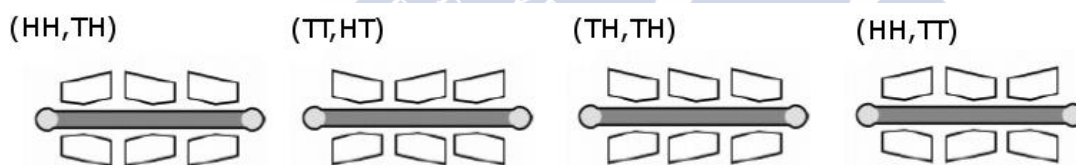


Figura 9: Distintos isómeros en el [4]Pseudorotaxano

El número total de desdoblamientos a esperar para la señal correspondiente al protón H1 de la $\alpha\text{-CD}$ son: Uno para la $\alpha\text{-CD}$ libre, uno para el [2]pseudorotaxano, tres para el [3]Pseudorotaxano y cuatro para el [4]Pseudorotaxano. Lo que hace un total de 9 especies distintas en las que está presente la $\alpha\text{-CD}$.

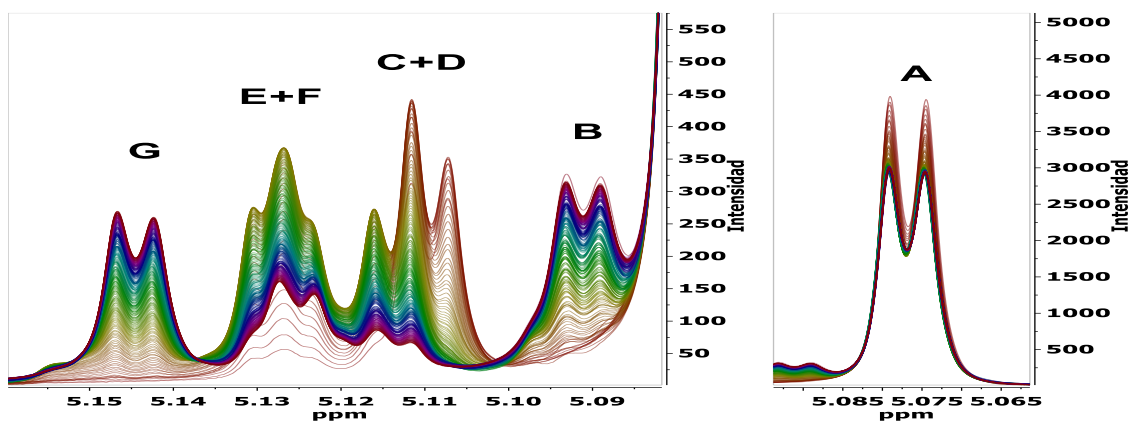


Figura 10: Espectro de reacción para la mezcla de $[Me_3N^+C_{22}N^+Me_3]=2.5mM$ y $[\alpha-CD]=13.5mM$. Espectros espaciados durante 142 s

Teniendo en cuenta que los protones H1 de la α -CD se muestran como dobletes, se distinguen 7 grupos de señales. Tanto las señales C y D como E y F aparecen solapadas, es por ello que, para su análisis, teniendo en cuenta el carácter de doblete, se tratan solo los picos del extremo del multiplete ya que el pico del medio corresponde a una suma de ambas especies. Con el fin de poder determinar el área de cada uno de los picos del espectro de 1H -RMN las señales son desconvolucionadas mediante el algoritmo GSD (Figura 11). Para obtener el área de las especies C , D , E y F se multiplica por 2 el área del pico de cada extremo del multiplete $C+D$ y $E+F$.

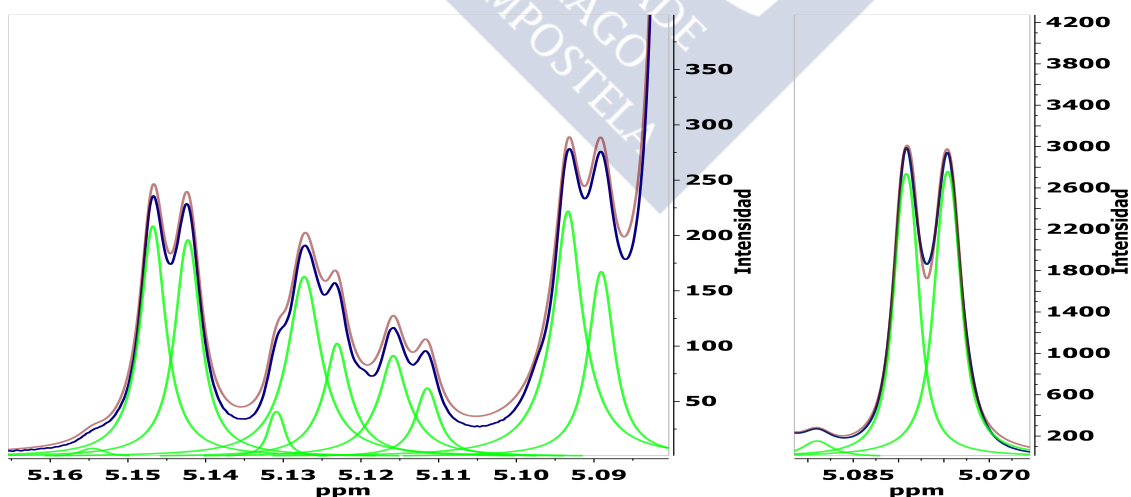


Figura 11: Espectro parcial de 1H -RMN mostrando las señales H1 de la α -CD transcurridas 6h de reacción. La línea azul muestra el espectro de 1H -RMN, mientras que la línea verde muestra las señales desconvolucionadas y la línea roja muestra el espectro teórico a partir de la suma de las señales desconvolucionadas.

La variación del área con el tiempo para cada una de las especies se muestra en la Figura 12.

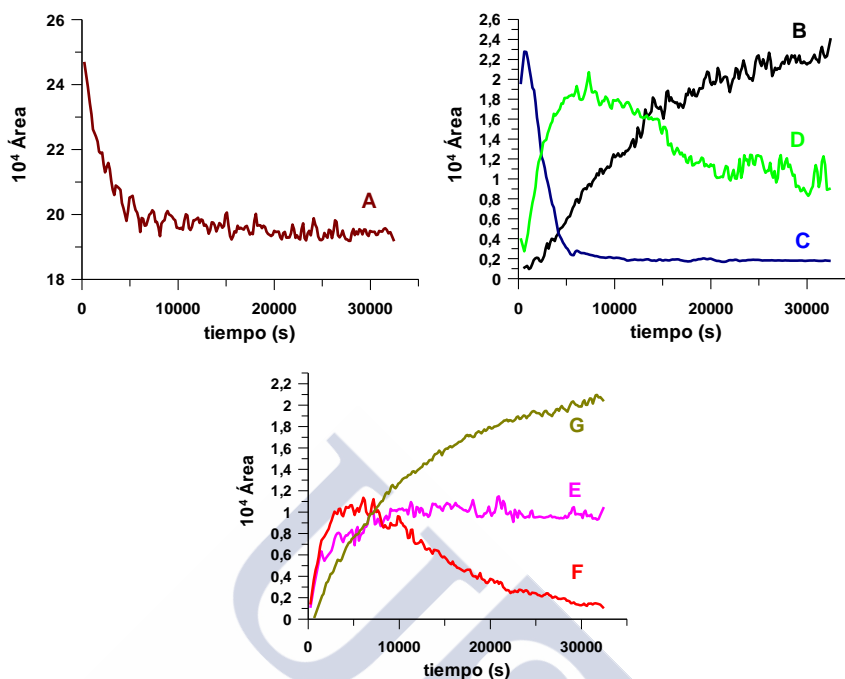


Figura 12: Evolución del área de las distintas especies con el tiempo

Observando la Figura 12 se puede asignar la señal *A* a la α -CD libre, debido a que es la única señal cuya área decae en el tiempo. La señal *C* se asigna al [2]Pseudorotaxano, debido a que presenta un máximo a tiempos muy cortos y posteriormente decae su área. Las señales *F* y *D* se asignan al [3]Pseudorotaxano debido a que la variación del área presenta un máximo a tiempos mayores que la del [2]Pseudorotaxano para posteriormente decaer. Las señales *B*, *E* y *G* se asignan al [4]Pseudorotaxano debido a que el área de las mismas siempre aumenta. Con esta asignación se han obtenido una señal para la ciclodextrina libre, una señal para el [2]Pseudorotaxano, dos señales para el [3]Pseudorotaxano y tres señales para el [4]Pseudorotaxano. De acuerdo al número de señales esperada falta por identificar una señal para el [3]Pseudorotaxano y una señal para el [4]Pseudorotaxano. Debido a ello se realiza un experimento HSQC en una región pequeña del espectro de ^{13}C para obtener una mayor separación de las señales de la α -CD (Figura 13). Este experimento se realiza transcurridas 24 h de la reacción, motivo por el cual no aparece la señal correspondiente al [2]Pseudorotaxano (ver Figura 12).

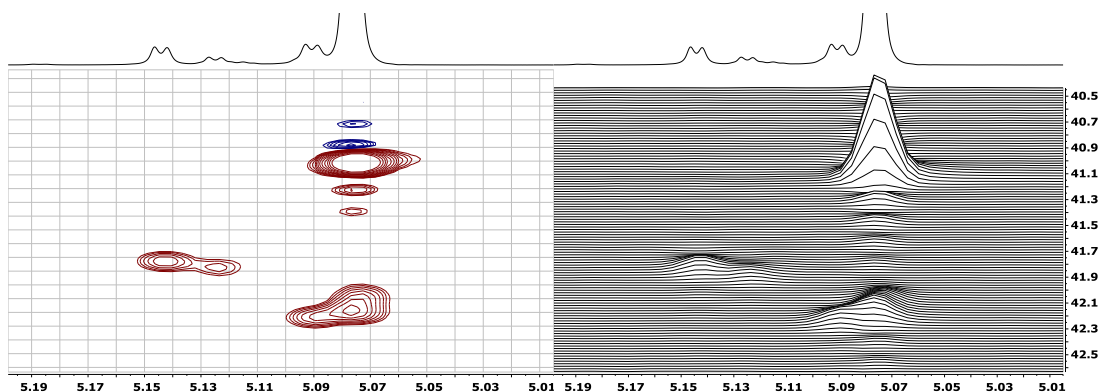


Figura 13: Experimento HSQC en una región concreta del espectro de ^{13}C

Se observa que la señal asignada a la α -CD libre se desdobra en dos señales en el espectro de ^{13}C , teniendo en cuenta la isomería presente en el [3]Pseudorotaxano (ver capítulo 3) la señal a 42.2ppm en el espectro de ^{13}C se asigna al isómero del [3]Pseudorotaxano con las CDs orientadas cabeza contra cabeza (HH), mientras que la otra señal, más intensa, se asigna a α -CD libre. Las señales F y D se asignan a los isómeros con las ciclodextrinas orientadas cola contra cabeza (TH) y cola contra cola (TT). No se obtiene evidencia de la presencia del cuarto isómero del [4]Pseudorotaxano. Esto puede ser debido a que se trate de un isómero con muy baja abundancia.

Habiendo identificado todas las señales, la Figura 10 se puede esquematizar como sigue:

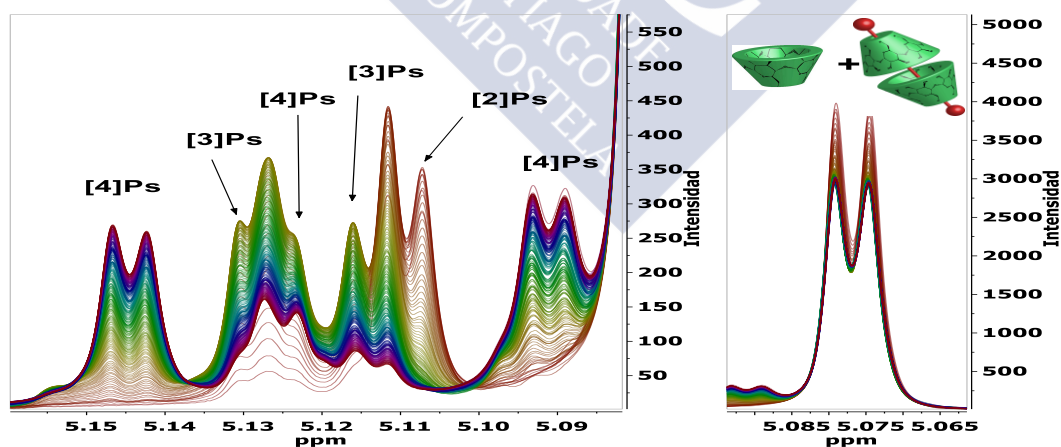


Figura 14: Espectro de reacción para la mezcla de $[\text{Me}_3\text{N}^+ \text{C}_{22}\text{N}^+ \text{Me}_3]=2.5\text{mM}$ y $[\alpha\text{-CD}]=13.5\text{mM}$. Espectros espaciados durante 142 s

Sabiendo que la proporción del área del isómero HH es de 3/7 del área de la suma del área de los isómeros TH y TT (ver capítulo 3), el área del [3]Pseudorotaxano se obtiene como

10/7 de la suma del área de las señales F y D . El área de la α -CD libre se obtiene como la diferencia entre el área de la α -CD libre y el área del isómero HH del [3]Pseudorotaxano. El área del [2]Pseudorotaxano se obtiene directamente de la integración de la señal C, mientras que el área del [4]Pseudorotaxano se obtiene como la suma del área de las señales B, E y G.

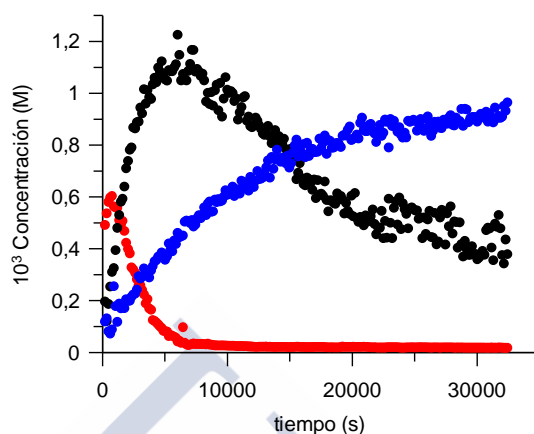
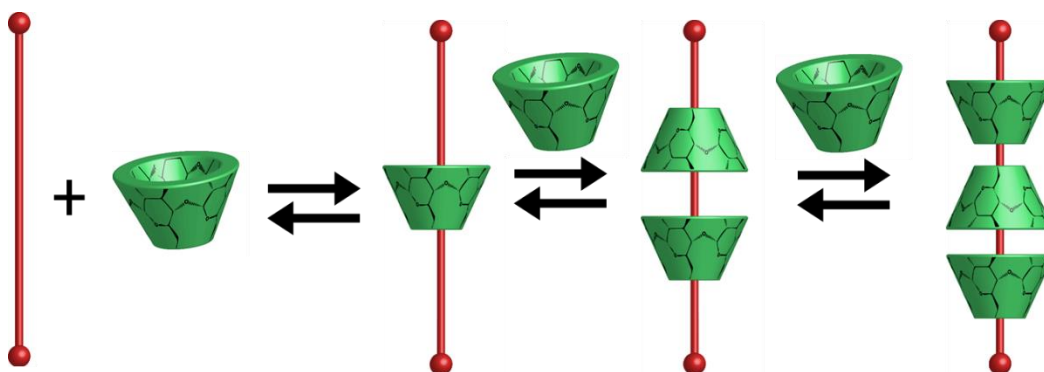


Figura 15: Evolución de la concentración de los pseudorotaxanos en función del tiempo. El rojo representa al [2]Pseudorotaxano, el negro al [3]Pseudorotaxano y el azul representa al [4]Pseudorotaxano

En la Figura 15 se puede observar cómo tanto el [2]Pseudorotaxano como el [3]Pseudorotaxano son especies de transición que se forman y evolucionan para dar el correspondiente pseudorotaxano de orden superior. Esto mismo ocurre con surfactantes de cadena más corta (ver capítulo 3) que solo pueden llegar a formar pseudorotaxanos con dos unidades de ciclodextrina. En ambos casos los pseudorotaxanos inferiores evolucionan para dar lugar a sus homólogos superiores.

Teniendo en cuenta la evolución de las señales en función del tiempo se propone el siguiente esquema de reacción en el que la formación de cada uno de los pseudorotaxanos tiene lugar de manera sucesiva.

Esquema 1: Formación del [4]Pseudorotaxano con el surfactante $Me_3N^+C_{22}N^+Me_3$ y α -CD

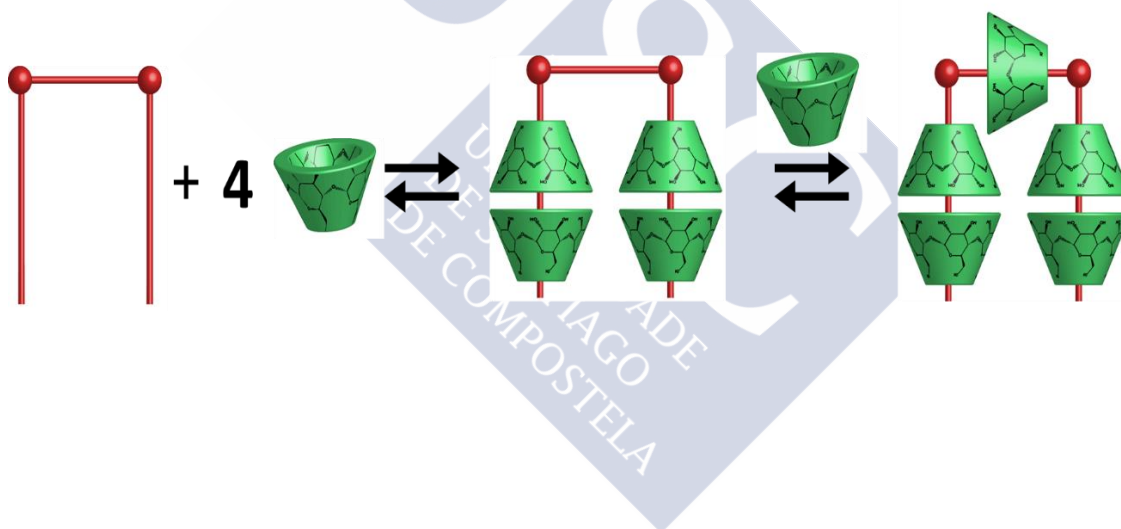






CAPÍTULO 5:

FORMACIÓN DE UN PSEUDOROTAXANO ENTRE UN SURFACTANTE GÉMINI Y α -CD





1.-RESUMEN:

En este capítulo se ha estudiado la complejación de la α -CD con los surfactantes gémmini. Se ha determinado el número de moléculas de α -CD capaces de complejar a cada unidad de surfactante y se ha determinado a su vez la constante de equilibrio de formación del pseudorotaxano con la α -CD situada tanto en las colas del gémmini como en el espaciador. Se ha desarrollado un modelo matemático que permite obtener la distribución de especies para todos los complejos de inclusión de la α -CD en las colas del gémmini y el pseudorotaxano. Se han determinado las constantes de equilibrio para la formación del pseudorotaxano a partir de los complejos 1:1 y 1:2 en los que la α -CD se encuentra situada en las colas del gémmini. Se ha realizado un estudio cinético de la promoción de la α -CD de las colas del gémmini al espaciador del mismo a distintas temperaturas.

2.-INTRODUCCIÓN:

Los surfactantes gémmini constituyen un grupo de surfactantes en los que dos colas hidrocarbonadas están unidas entre sí a través de un puente también hidrocarbonado con grupos cargados a ambos extremos del puente (Figura 1). La abreviatura para estos surfactantes es de x - y - z , donde x , y y z representan el número de átomos de carbono presentes en una cola, el puente y en la otra cola.

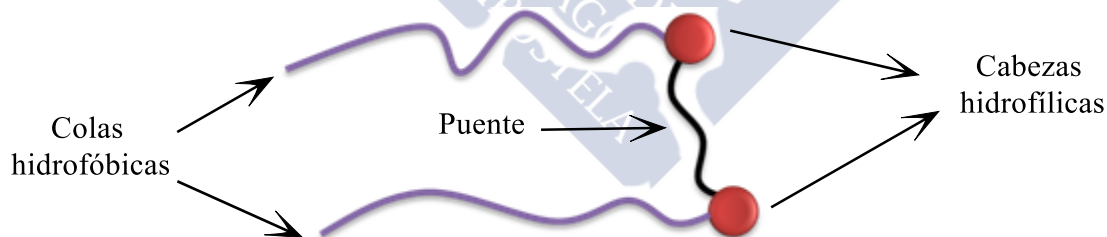


Figura 1: Estructura de un surfactante gémmini

Esta estructura, a diferencia de los surfactantes habituales que presentan solo una cola, proporciona al gémmini características únicas. La CMC de los surfactantes gémmini es menor que la de sus homólogos de idéntica longitud de cola y son más eficientes reduciendo la tensión superficial del agua¹.

La estructura de un surfactante gémmini puede entenderse, a modo de ejemplo, como la unión de dos surfactantes convencionales (colas) y un surfactante bolaform (puente). Es

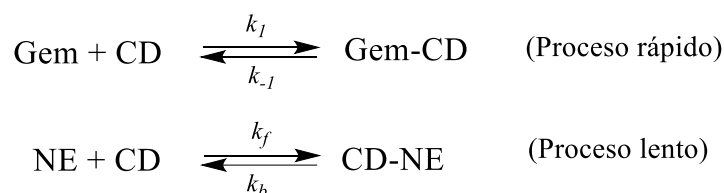
por ello que presenta dos zonas de complejación diferenciadas. La primera zona de complejación, las colas, presentan un comportamiento similar al que presenta un surfactante convencional como el bromuro de tetradeciltrimetilamonio (TTABr), mientras que el puente, presenta un comportamiento similar al que presenta un surfactante bolaform. La formación de un pseudorotaxano con la correspondiente unidad de CD situada en el puente del gémini tiene lugar a través de la promoción de una unidad de la misma situada en las colas. Este efecto de complejación previa a la formación del pseudorotaxano ha sido estudiado por Macartney² y colaboradores para una gran variedad de ejes y de zonas de precomplejación.

3.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

3.1.-Determinación de la ratio de complejación entre la α -CD y distintos surfactantes gémini.

Con el fin de determinar el número de moléculas de α -CD que son complejadas al surfactante se realiza un estudio cinético por espectroscopía UV-Vis en el que se utiliza la complejación de la α -CD con el Naranja de etilo (NE) en medio ácido para determinar la concentración de macrociclo no complejado. Teniendo en cuenta la velocidad de la reacción de complejación de la α -CD con el NE se utiliza la metodología de mezclado rápido de *stopped-flow* como técnica para obtener los datos experimentales. Este método se puede llevar a cabo debido a que la complejación de las unidades de ciclodextrina en las colas del gémini ocurre mucho más rápido que la complejación de la ciclodextrina con el NE en la escala de tiempos del *stopped-flow*. Teniendo en cuenta que la α -CD se complejará en las colas del surfactante, la velocidad de complejación será similar a la de un surfactante habitual como el TTABr, es decir, del orden de μ s. El NE, por tanto, solo se complejará con la ciclodextrina que no se encuentre complejada por el gémini. Es decir, por la ciclodextrina libre. Para ello se propone el siguiente esquema de reacción:

Esquema 1. Mecanismo propuesto para la complejación de la ciclodextrina con el gémini y con la sonda



Para poder utilizar la complejación del NE con la α -CD se realiza en primer lugar un espectro de reacción para la complejación ambos en ausencia de surfactante. Para ello se sitúa

en una jeringa del stopped-flow una disolución $[NE]=6 \times 10^{-5} M$ y $[HCl]=4 \times 10^{-3} M$ y en la otra una disolución $[\alpha\text{-CD}]=7.4 \times 10^{-3} M$, resultando en el medio de reacción una disolución con $[NE]=3 \times 10^{-5} M$, $[HCl]=2 \times 10^{-3} M$ y $[\alpha\text{-CD}]=3.7 \times 10^{-3} M$. Los espectros se realizan a intervalos de 5ms.

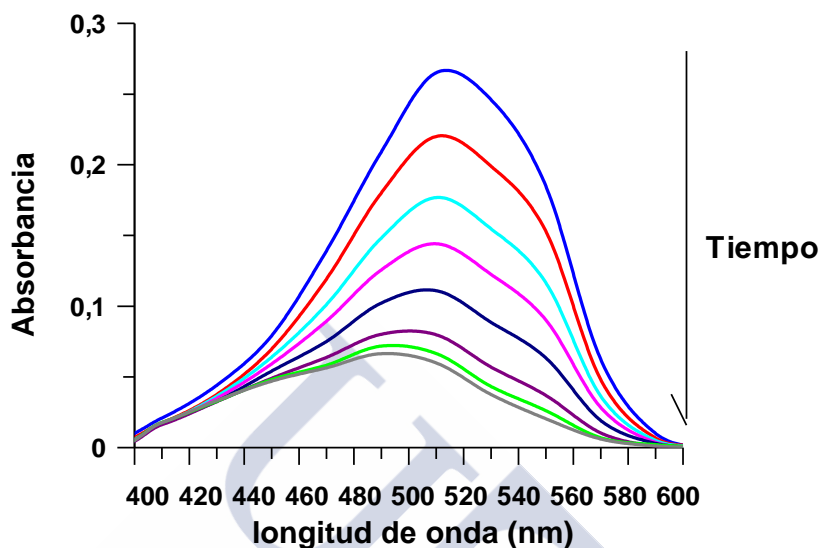


Figura 2: Espectro de reacción para una mezcla de $[NE]=3 \times 10^{-5} M$, $[HCl]=2 \times 10^{-3} M$ y $[\alpha\text{-CD}]=3.7 \times 10^{-3} M$ con un espaciado entre espectros de 5ms

Una vez obtenidas las condiciones experimentales se realiza una influencia de la concentración de $\alpha\text{-CD}$ sobre la constante de velocidad observada, la cual permite determinar la concentración de $\alpha\text{-CD}$ libre una vez conocida la constante de velocidad observada. Para ello se sitúa en una jeringa del stopped-flow una disolución de concentración variable de $\alpha\text{-CD}$ y en la otra se sitúa una disolución con una concentración de $[NE]=0.15 \text{ mM}$ y $[HCl]=4 \text{ mM}$. Resultando así una concentración en la celda de reacción de $[NE]=0.075 \text{ mM}$, $[HCl]=2 \text{ mM}$. De cada inyección se obtiene un valor de la constante de velocidad observada para la complejación de la $\alpha\text{-CD}$ con el NE a través del ajuste de la variación de la absorbancia con el tiempo a una función exponencial. La variación de la constante de velocidad observada frente a la concentración de $\alpha\text{-CD}$ se muestra en la Figura 3.

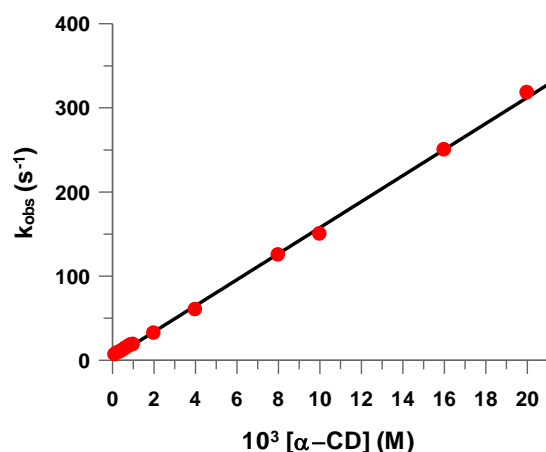


Figura 3: Representación de la constante de velocidad observada frente a la concentración de $[\alpha\text{-CD}]$. $[\text{NE}]=0.075\text{mM}$, $[\text{HCl}]=2\text{mM}$ a 25°C . Los puntos representan los datos experimentales y la línea representa el ajuste lineal. Medido a 490nm

Al estar la $\alpha\text{-CD}$ siempre en gran exceso en comparación al NE se pueden aplicar condiciones de pseudoprimer orden y, por tanto, la constante de velocidad observada puede ser definida como:

$$k_{\text{obs}} = k_f[\alpha - \text{CD}] + k_b \quad (1)$$

Los valores de las constantes de velocidad para la formación del complejo entre el naranja de etilo y la $\alpha\text{-CD}$ son compatibles con lo reportado en la bibliografía^{3,4}, obteniéndose $k_f = (1.54 \pm 0.01) \times 10^4 \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$ y $k_b = 3 \pm 1 \text{ (s}^{-1}\text{)}$ y, como cociente de ellas se obtiene $K_{\text{NE-CD}} = 5.57 \times 10^3 \pm 0.5 \text{ (M}^{-1}\text{)}$.

A partir del ajuste de la Figura 3 se puede determinar la concentración de $\alpha\text{-CD}$ libre en función de la constante de velocidad observada.

$$[\alpha - \text{CD}]_{\text{libre}} = \frac{k_{\text{obs}} - k_b}{k_f} \quad (2)$$

$$[\alpha - \text{CD}]_{\text{complejada}} = [\alpha - \text{CD}]_{\text{total}} - [\alpha - \text{CD}]_{\text{libre}} \quad (3)$$

Para determinar el número de moléculas de $\alpha\text{-CD}$ complejadas al surfactante se mezclan en una jeringa 24mM de $\alpha\text{-CD}$, 0.15mM de NE y 4mM de HCl con concentraciones variables de surfactante situado en la otra jeringa, resultando en la celda de reacción una concentración de $[\alpha\text{-CD}]=12\text{mM}$, $[\text{NE}]=0.075\text{mM}$ y $[\text{HCl}]=2\text{mM}$. Posteriormente se

determina la constante de velocidad observada para cada concentración de surfactante y, a través del ajuste realizado en la Figura 3, se determina la concentración de α -CD libre. Una vez conocida la concentración de α -CD libre, por diferencia se determina la concentración de α -CD complejada y con ella, la ratio $[\alpha\text{-CD}]/[14\text{-n-14}]$ (Figura 4, derecha).

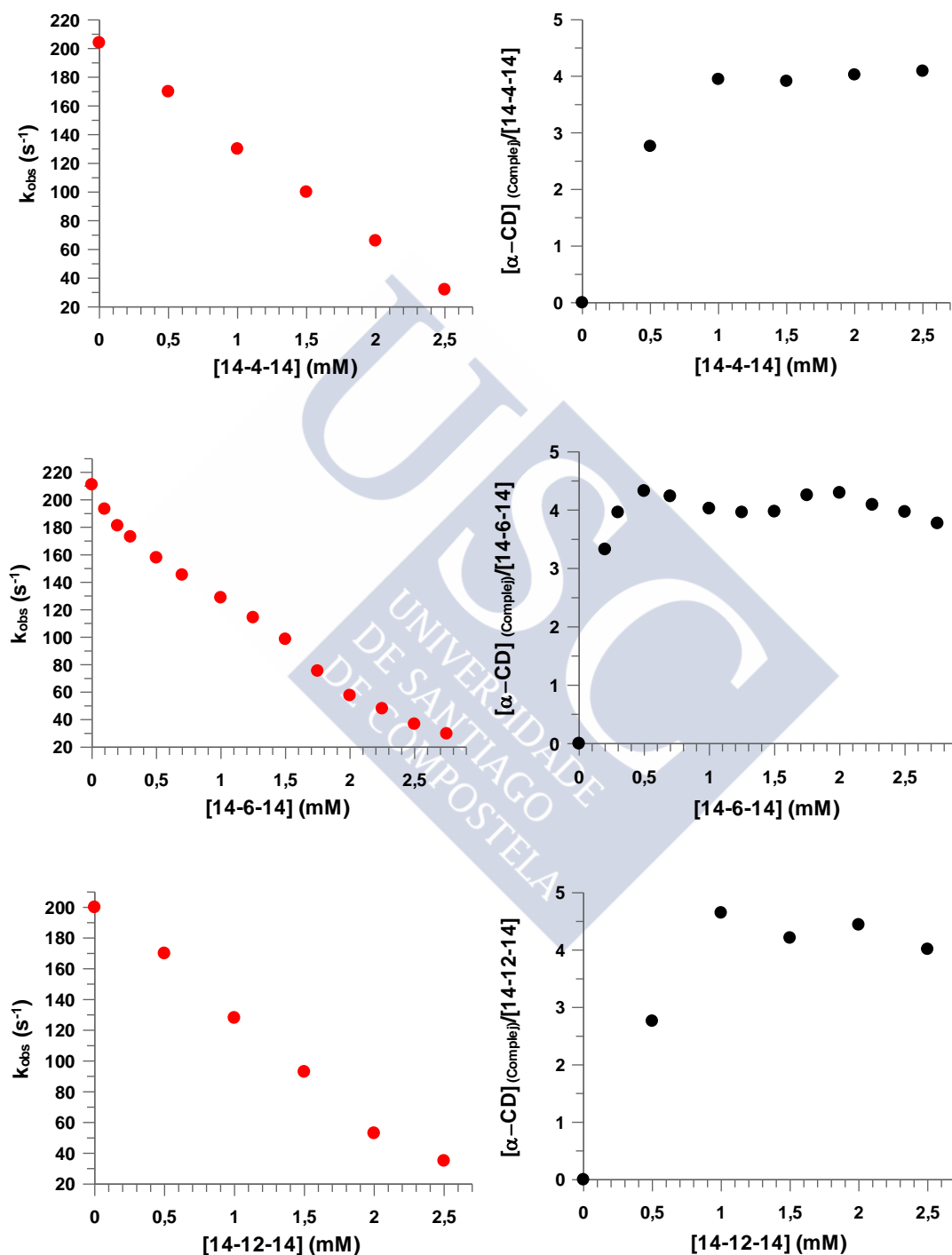


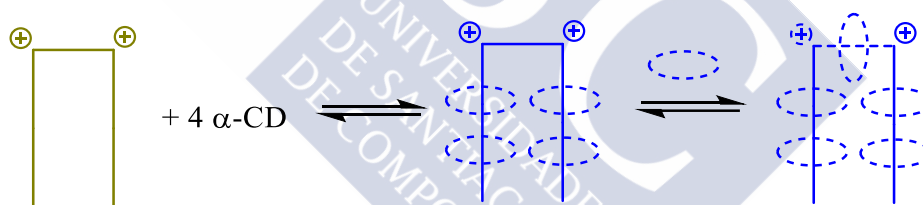
Figura 4: (Izquierda) Representación de la constante de velocidad observada frente a la concentración de surfactante. (Derecha) Determinación de la ratio α -CD / Surfactante para distintas concentraciones de gemini. $[\alpha\text{-CD}] = 12\text{mM}$, $[\text{NE}] = 0.075\text{mM}$ y $[\text{HCl}] = 2\text{mM}$.

De la Figura 4 se puede observar que independientemente de la longitud de la cadena hidrocarbonada que separa ambas colas del surfactante siempre se complejan 4 moléculas de α -CD por cada molécula de gémuni, incluido en condiciones de defecto de macrociclo. Teniendo en cuenta que la longitud de las colas del surfactante es siempre de 14 átomos de carbono, este hecho es compatible con lo reportado en la bibliografía para un surfactante convencional como el TTABr en el que se complejan 2 moléculas de α -CD. En el caso del surfactante gémuni, al tener dos colas dicha complejación se ve aumentada a 4, como si de dos unidades de TTABr se tratase.

3.2.-Estudio cinético de la promoción de la α -CD desde las colas del gémuni al puente a 25°C.

Teniendo en cuenta que los surfactantes bolaform con un espaciador de 12 átomos de carbono separando ambos *stoppers* son capaces de formar pseudorotaxanos (ver capítulo 1), se espera un comportamiento similar para los surfactantes gémuni. Debido a ello se ha realizado un estudio cinético de la promoción de una unidad de α -CD desde las colas del gémuni al espaciador del mismo a 25°C.

Esquema 2. Mecanismo propuesto para la promoción de la α -CD al puente del 14-12-14



En la complejación de la α -CD con el gémuni se esperan dos tipos de complejos, aquellos en los que la α -CD se aloja en las colas y aquellos en los que la α -CD se aloja en el puente del gémuni. Aunque ambos casos son ejemplos de pseudorotaxanos, los complejos en los que la α -CD se encuentra en las colas del gémuni serán nombrados como complejos de inclusión debido a que no tienen estabilidad cinética. El complejo con la α -CD situada en el puente del gémuni sí que tiene estabilidad cinética, motivo por el cual sí que será tratado como un pseudorotaxano.

La promoción de la α -CD al puente se estudia mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear, ya que es un proceso lento en la escala de tiempos del RMN y, por tanto, las señales aparecen desdobladas obteniéndose una señal para el complejo de inclusión y la α -CD libre y otra para el pseudorotaxano. Las señales del complejo de inclusión y la α -CD libre se obtienen promediadas debido a que, tal como se observó en el apartado 3.1, la

formación del complejo de inclusión entre la α -CD y el 14-12-14 tiene lugar en la escala de tiempos de un surfactante convencional como el TTABr (del orden de μ s). Teniendo en cuenta que la formación y la disociación del complejo de inclusión ocurre en una escala de tiempos muy pequeña, la concentración del complejo de inclusión será la misma que la concentración de CD libre. A través de la integración de cada una de las señales es posible obtener las concentraciones de la α -CD libre y el pseudorotaxano a cada tiempo dado. Para ello se han termostatizado en un baño a 25°C unos tubos de RMN con una disolución de [14-12-14]=2mM y una concentración variable de α -CD en D₂O y se han realizado una serie de espectros de ¹H-RMN a distintos tiempos. Para la correcta integración de los picos, estos han sido desconvolucionados utilizando el algoritmo de GSD. (Figura 5).

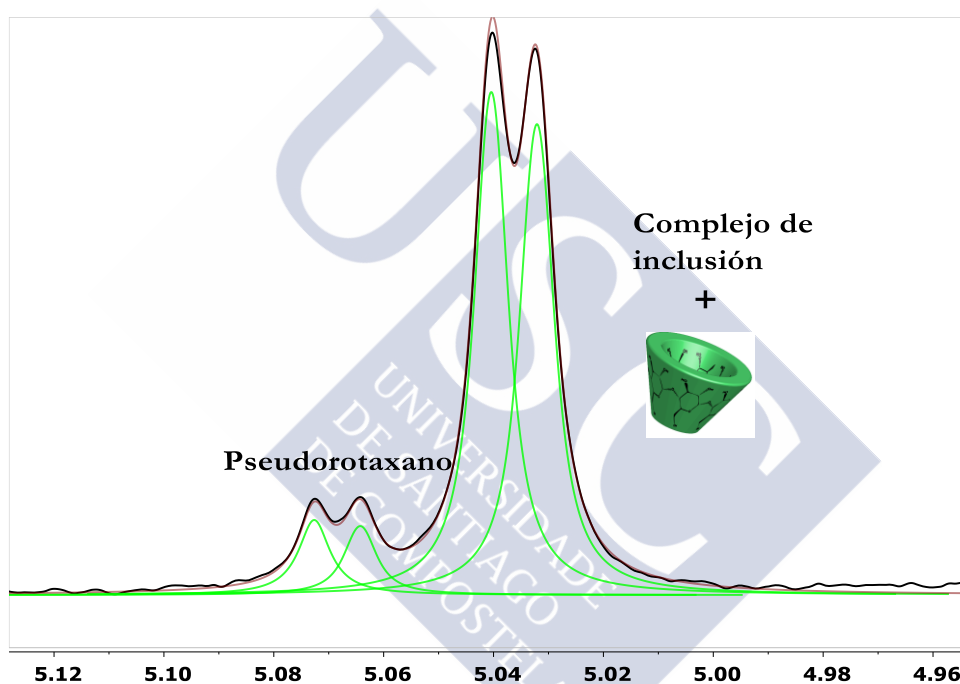


Figura 5: (Negro) Espectro de ¹H-RMN mostrando las señales correspondientes al protón H1 de la α -CD para una mezcla de 2mM de 14-12-14 y 2mM de α -CD transcurridos 20 días a 25°C. (Verde) Desconvolución de los picos utilizando el algoritmo GSD. (Rojo) Espectro teórico obtenido mediante la suma de las áreas de los picos desconvolucionados

A continuación se muestra la variación de la concentración del pseudorotaxano en función del tiempo para distintos ratios [14-12-14]/ [α -CD] a 25°C.

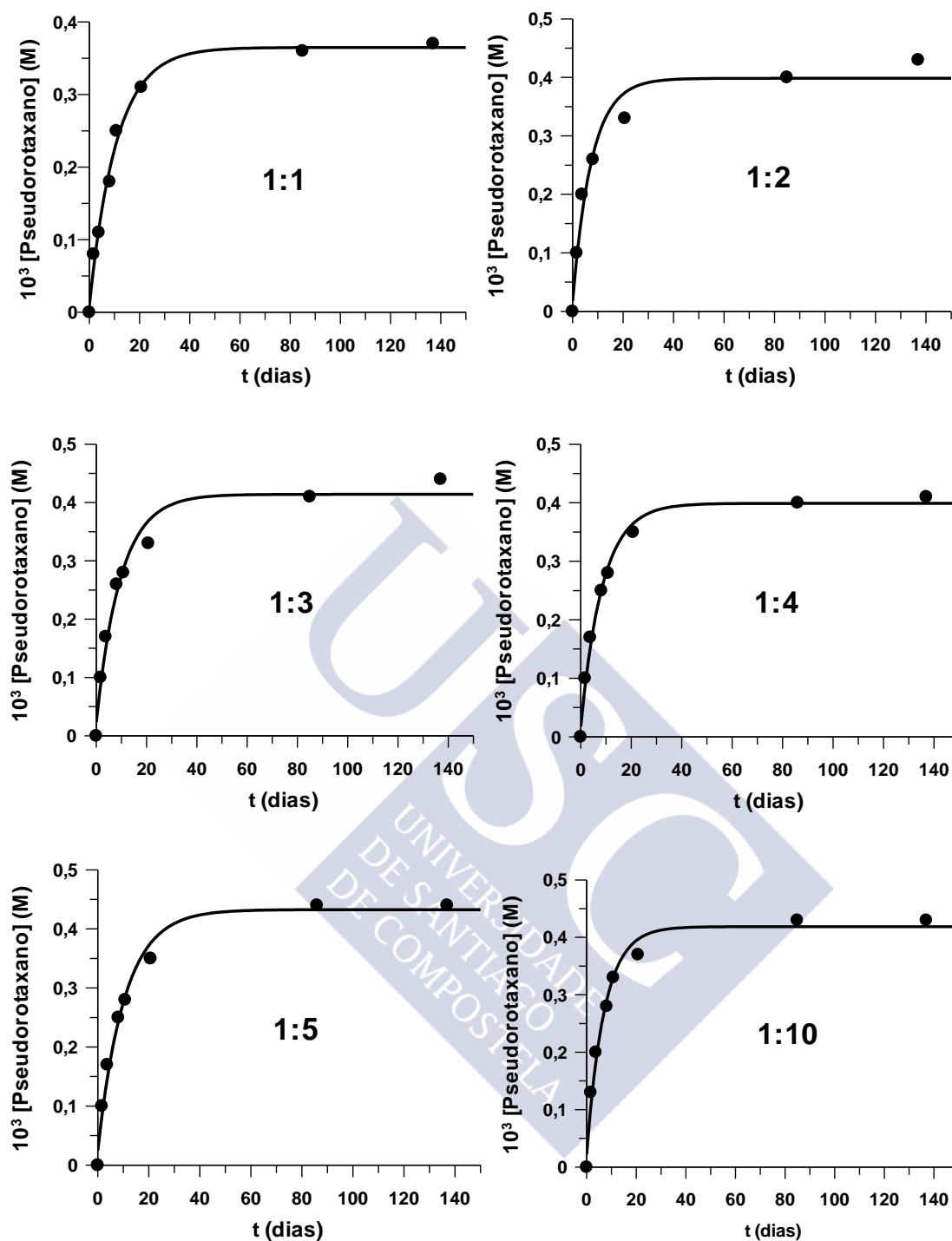


Figura 6: Evolución de la formación del pseudorotaxano en función del tiempo a distintas ratios [14-12-14]/[α-CD] a 25°C

De la Figura 6 se puede concluir que, aunque lentamente, a 25°C la α-CD es capaz de promocionar desde las colas del surfactante al espaciador del mismo. La velocidad parece no depender directamente de la concentración de α-CD ya que para la ratio 1:1 la reacción tiene lugar en aproximadamente 60 días y, para la ratio 1:10 transcurre en aproximadamente 50 días. Esto indica que el proceso de formación del pseudorotaxano tienen lugar a través de

un reordenamiento intramolecular. Este hecho es compatible con la existencia de los complejos de inclusión, precursores de la formación del pseudorotaxano.

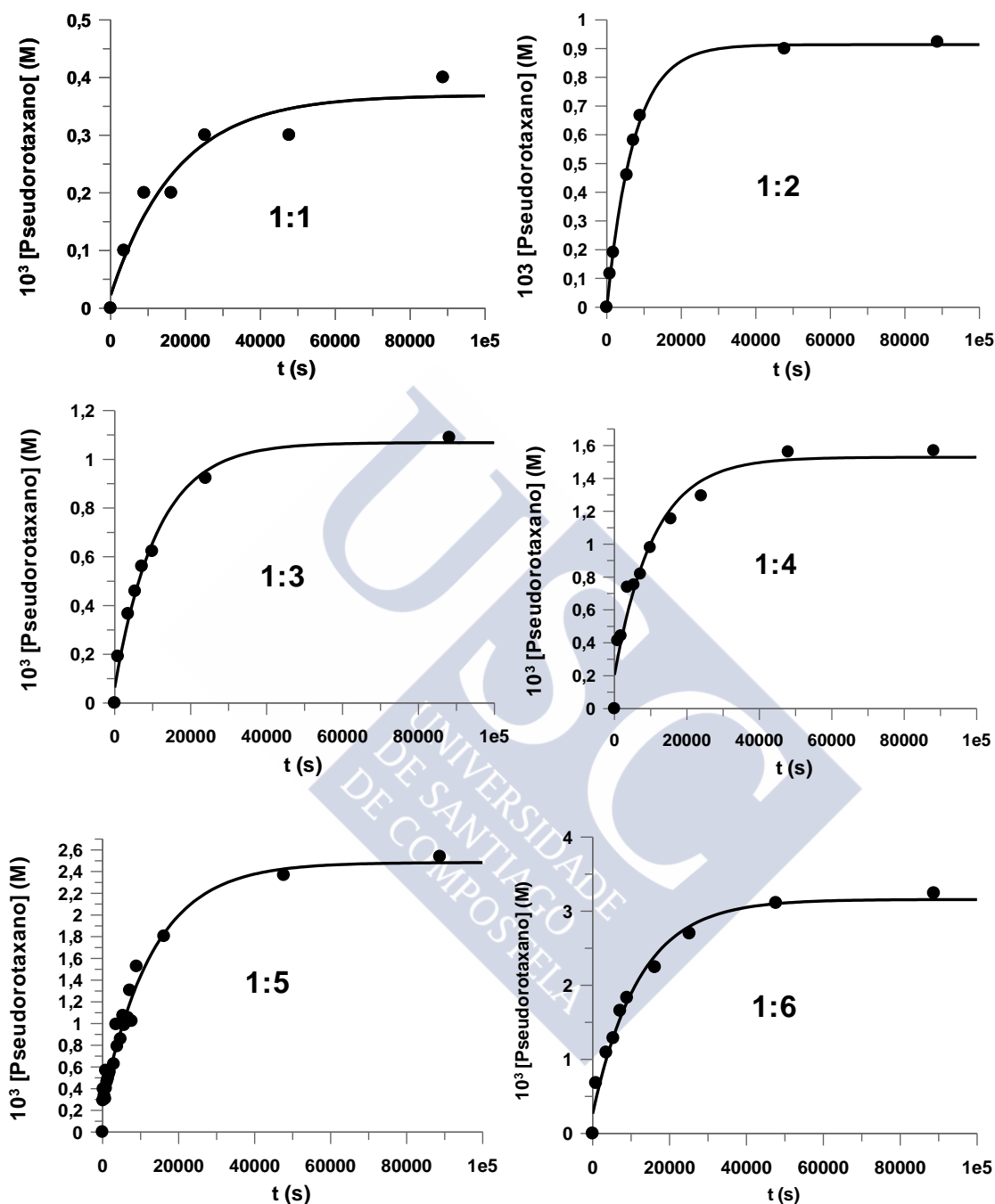


Figura 7: Evolución de la formación del pseudorotaxano en función del tiempo a distintas ratios $[14-6-14]/[\alpha\text{-CD}]$ a 60°C

Con el fin de acelerar la formación del pseudorotaxano se realiza un estudio cinético de la promoción de la α -CD desde las colas al puente del gémini a 60°C . Para ello se preparan en varios viales unas disoluciones de $[14-12-14]=2\text{mM}$ y concentración variable de $[\alpha\text{-CD}]$ en D_2O y se termostatan a 60°C . Teniendo en cuenta que la promoción de la ciclodextrina

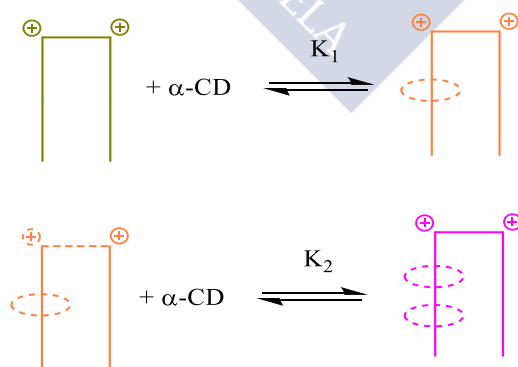
al puente de gémuni a 25°C transcurre en una escala de tiempos de días, se retira a distintos tiempos una alícuota de la disolución termostatzada a un tubo de ¹H-RMN y se detiene la complejación manteniendo el tubo en un baño de hielo hasta su medida. A continuación se muestra la variación de la concentración del pseudorotaxano en función del tiempo para distintas ratios [14-12-14]/ [α-CD] a 60°C.

De la Figura 7 se concluye que la promoción de la α-CD al puente del 14-12-14 se ve acelerada al aumentar la temperatura alcanzando el equilibrio en unas 16h aproximadamente. Al igual que ocurre a 25°C, la velocidad parece no depender directamente de la concentración de α-CD ya que para la ratio 1:1 la reacción tiene lugar en aproximadamente 10⁵ segundos y, para la ratio 1:6 transcurre en aproximadamente 6×10⁴ segundos.

3.3.-Determinación de la constante de equilibrio de formación de los complejos 1:1 y 1:2 entre la α-CD y el surfactante 14-6-14 a 25°C y a 60°C.

Se han determinado las constantes de equilibrio de formación de los complejos 1:1 y 1:2 entre la α-CD y el surfactante 14-6-14 a 25°C y a 60°C. Se ha escogido un surfactante gémuni con seis átomos de carbono en el puente debido a que este es lo suficientemente pequeño como para no poder formar ningún pseudorotaxano. Todos los complejos que se formen serán únicamente complejos de inclusión. Las constantes de equilibrio a determinar se muestran en el Esquema 3.

Esquema 3. Complejos de inclusión de la α-CD con el surfactante gémuni



Para determinar las constantes de complejación se ha realizado un estudio por ITC en el que se ha inyectado la α-CD sobre el gémuni. Para ello se han realizado 44 inyecciones consecutivas de 6μL de una disolución 10mM de α-CD situada en una microjeringa sobre una disolución 0.1mM de 14-6-14 situado en la celda de reacción. Los valores de las

constantes de equilibrio, así como la entalpía para la formación de los complejos 1:1 y 1:2 se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Valores de la constante de equilibrio para la formación de los complejos 1:1 y 1:2 entre la α -CD y el surfactante gémuni y el TTABr

	<i>14-6-14</i>				<i>TTABr</i>	
	$10^4 K_1$	$10^3 H_1$	$10^2 K_2$	$10^4 H_2$	$10^4 K_1$	$10^3 K_2$
	(M^{-1})	(cal/mol)	(M^{-1})	(cal/mol)	(M^{-1})	(M^{-1})
25°C	1.32 ± 0.01	-11.69 ± 0.01	3.74 ± 0.04	-2.70 ± 0.01	6.57 ± 0.01	2.25 ± 0.03
60°C	1.15 ± 0.03	-7.0 ± 0.1	9 ± 4	-1.2 ± 0.1		

El ajuste de los datos experimentales al modelo de complejación 1:2 para el 14-6-14 y la α -CD se muestra en la Figura 8 (el ajuste al modelo de complejación 1:1 se muestra en el apéndice).

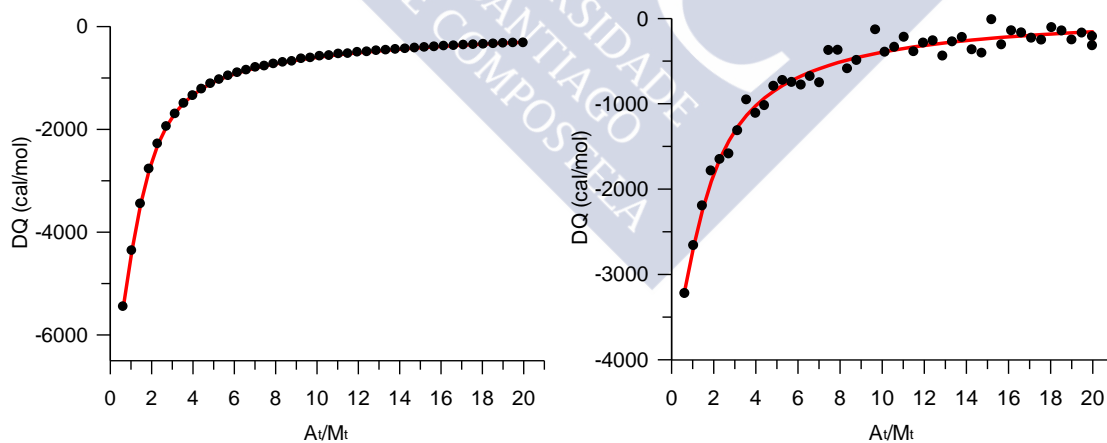


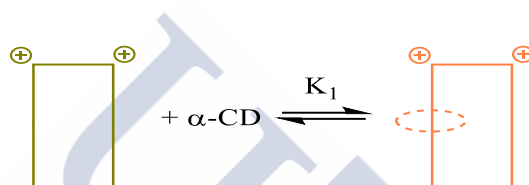
Figura 8: Ajuste de los datos experimentales (puntos) al modelo de complejación (línea) para la determinación por ITC de las constantes de equilibrio para los complejos 1:1 y 1:2 entre el surfactante gémuni y la α -CD (I \approx g) T=25°C (Dcha) T=60°C

3.4.-Modelo teórico para la distribución de especies de los complejos de inclusión.

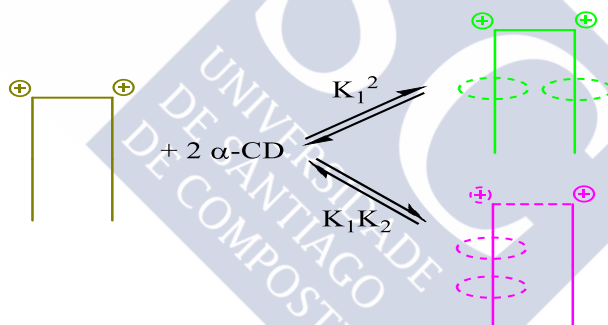
Teniendo en cuenta que a 25°C a $t=0$ no se ha formado pseudorotaxano y habiendo determinado previamente las constantes de equilibrio para la formación de los complejos 1:1 y 1:2 entre el surfactante gémuni y la α -CD se propone el esquema de complejación del surfactante con 1, 2, 3 y 4 equivalentes de macrociclo que se muestra a continuación en el Esquema 4.

Esquema 4. Modelo de complejación de un surfactante gémuni con α -CD a $t=0$

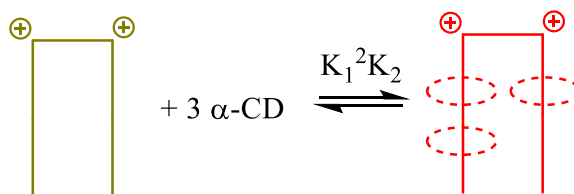
Con un equivalente de α -CD



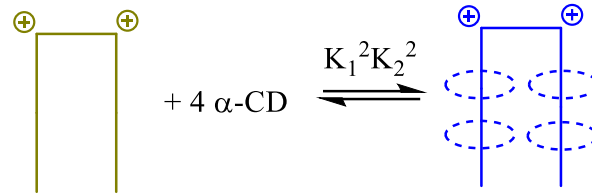
Con dos equivalentes de α -CD



Con tres equivalentes de α -CD



Con cuatro equivalentes de α -CD



A continuación, se resumen todas las especies y se sintetizan las vías para su formación.

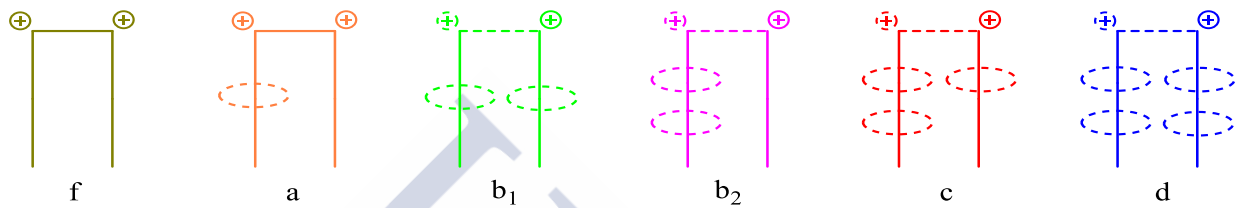


Figura 9: Nomenclatura de los distintos complejos entre la α -CD y el surfactante gémmini a $t=0$

$$[a] = K_1[f][CD]_f \quad (4)$$

$$[b_1] = K_1^2[f][CD]_f^2 \quad (5)$$

$$[b_2] = K_1K_2[f][CD]_f^2 \quad (6)$$

$$[c] = K_1^2K_2[f][CD]_f^3 \quad (7)$$

$$[d] = K_1^2K_2^2[f][CD]_f^4 \quad (8)$$

Realizando el balance de materia se llega a que:

$$[f] = [gem]_t - [a] - [b_1] - [b_2] - [c] - [d] \quad (9)$$

$$[CD]_f = [CD]_t - [a] - 2[b_1] - 2[b_2] - 3[c] - 4[d] \quad (10)$$

Sustituyendo las ecuaciones 4-8 en la ecuación 9 y 10, igualando y resolviendo (ver apéndice) se llega a la distribución de especies que se muestra en la Figura 10.

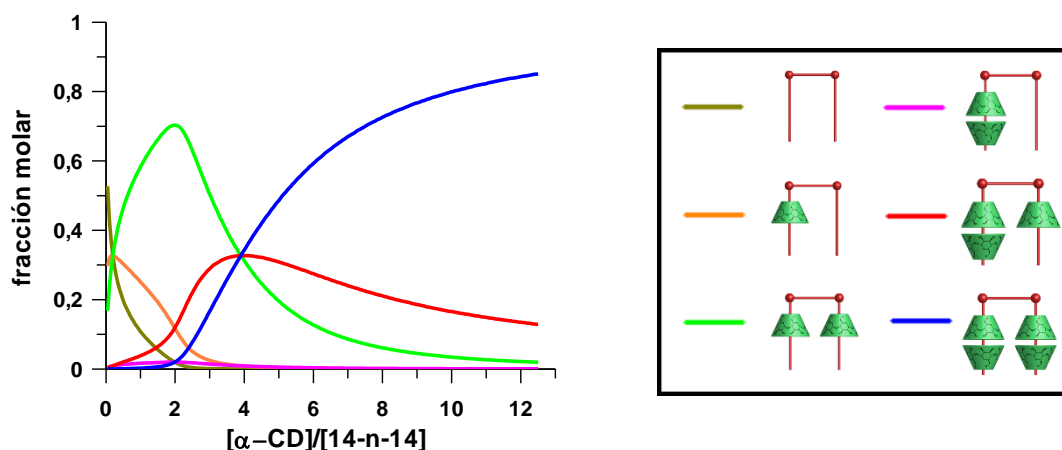


Figura 10: Distribución de especies para la formación de los complejos 1:1 y 1:2 entre un surfactante 14-n-14 y la α -CD a $t=0$

De la Figura 10 se concluye que el complejo 2:1 se encuentra mayoritariamente con las dos unidades de α -CD situadas en distintas colas del gémuni que en la misma. Esto es debido a que el producto de la constante de equilibrio para la formación del complejo con dos CDs en la misma cola (K_1K_2) es siempre menor que la constante de equilibrio para la formación del complejo con dos CDs en distinta cola (K_1^2). A ratios $[\alpha\text{-CD}]/[14\text{-n-14}] \leq 4$ la especie predominante es aquella en la que dos ciclodextrinas están situadas en distintas colas del gémuni, mientras que a ratios $[\alpha\text{-CD}]/[14\text{-n-14}] \geq 4$ la especie predominante es aquella en la que las cuatro unidades de ciclodextrina están complejados. El complejo 3:1 presenta una relativa abundancia para ratios $2 \leq [\alpha\text{-CD}]/[14\text{-n-14}] \leq 6$ y el complejo 2:1 con dos unidades α -CD en la misma cola es prácticamente inexistente.

3.5.-Determinación de la constante de equilibrio para la formación del pseudorotaxano con los gémuni 14-10-14, 14-12-14 y 14-12-14 y α -CD.

Para determinar la constante de equilibrio de formación del pseudorotaxano se han mezclado en un vial 2mM de 14-n-14 con concentraciones variables de α -CD en D_2O y se han almacenado durante 6 días a 60°C para alcanzar la situación de equilibrio. Transcurrido dicho tiempo se ha realizado un espectro de ^1H -RMN en el que se puede observar (Figura 11) que las señales H1 correspondientes a la α -CD se han desdoblado en dos señales correspondientes a la CD libre y al pseudorotaxano. De la integración de estas señales se ha determinado la constante de equilibrio de formación a 60°C para cada uno de los surfactantes gémuni. Esta constante ha sido determinada de nuevo transcurridos 10 días obteniendo resultados perfectamente compatibles, lo que evidencia el haber alcanzado el estado de equilibrio

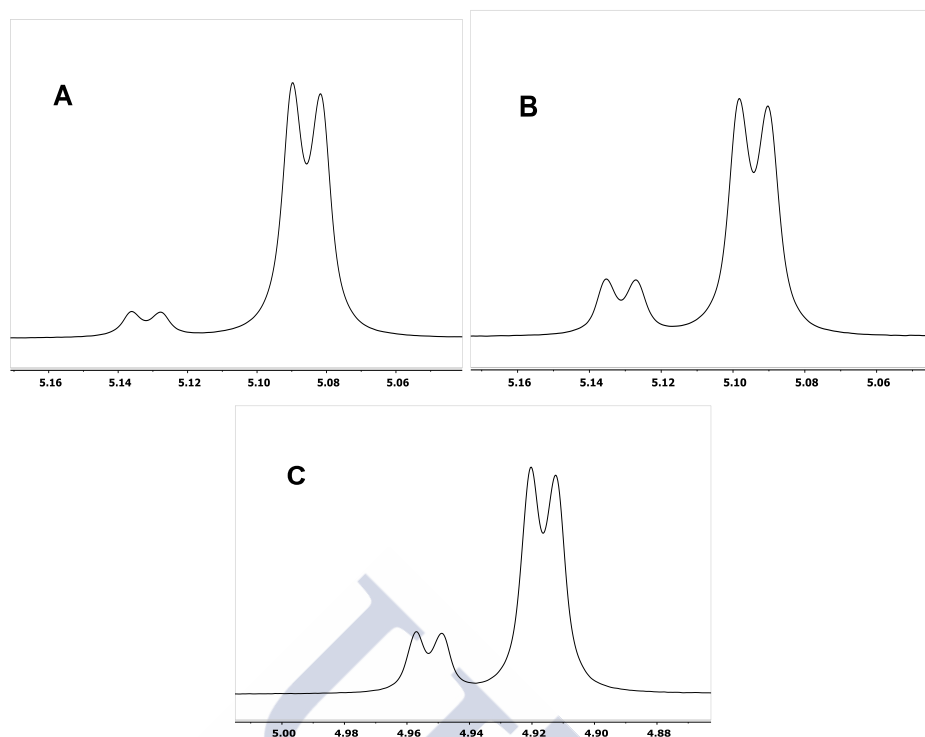


Figura 11: Espectro de ^1H -RMN mostrando las señales de los protones H1 de la α -CD para una disolución de 2mM de 14-n-14 y 10mM de α -CD transcurridos 6 días a 60°C. (A) $n=10$ (B) $n=12$ (C) $n=14$

Los valores de las constantes de equilibrio se reportan en la Tabla 2:

Tabla 2. Valores de la constante de equilibrio aparente de formación del pseudorotaxano a 60°C para los distintos surfactantes gémuni 14-n-14 a distintas concentraciones de α -CD

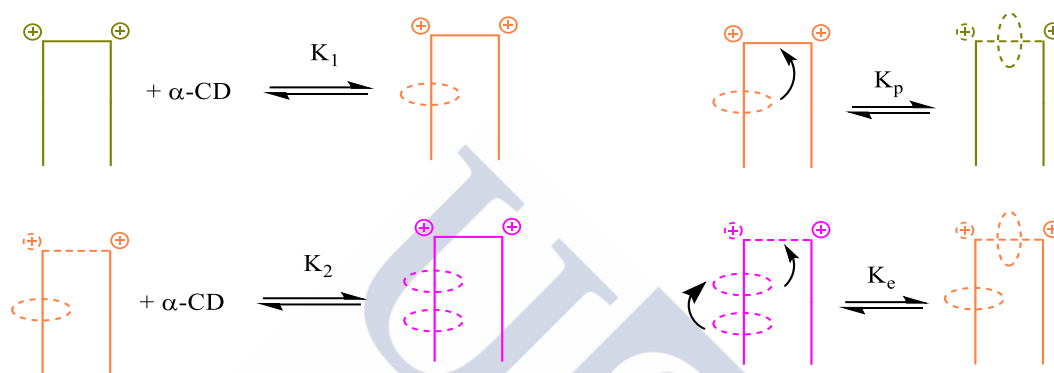
n	$10^3 [\alpha\text{-CD}]$	1.8	3.6	5.4	7.2	9.0	10.8	14.4	18	27
10	$K_{\text{ap}}^{60^\circ\text{C}}(\text{M}^{-1})$	33.8	53.8	69.3	79.5	101.0	99.1	97.4	101.5	110.2
12	$K_{\text{ap}}^{60^\circ\text{C}}(\text{M}^{-1})$	124.2	180.6	274.2	365.1	480.0				
14	$K_{\text{ap}}^{60^\circ\text{C}}(\text{M}^{-1})$	136.1	222.6	286.9	446.20	480.1				

En comparación a los surfactantes bolaform $\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{10}\text{N}^+\text{Me}_3$ y $\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{N}^+\text{Me}_3$ los valores de las constantes de equilibrio aparentes para los surfactantes gémuni son del orden de 13 y 50 veces menores respectivamente.

3.6.-Determinación de las constantes de equilibrio para la formación del pseudorotaxano entre el surfactante gémuni y la α -CD

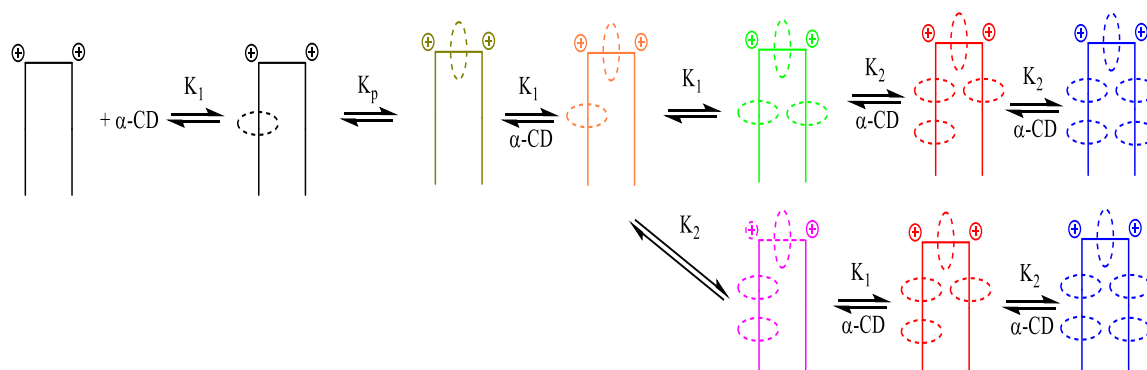
Para el siguiente estudio se proponen 4 constantes de equilibrio implicadas en el proceso de formación de pseudorotaxanos entre un surfactante gémuni y α -CD.

Esquema 5. Procesos responsables de la formación del pseudorotaxano entre la α -CD y el surfactante gémuni

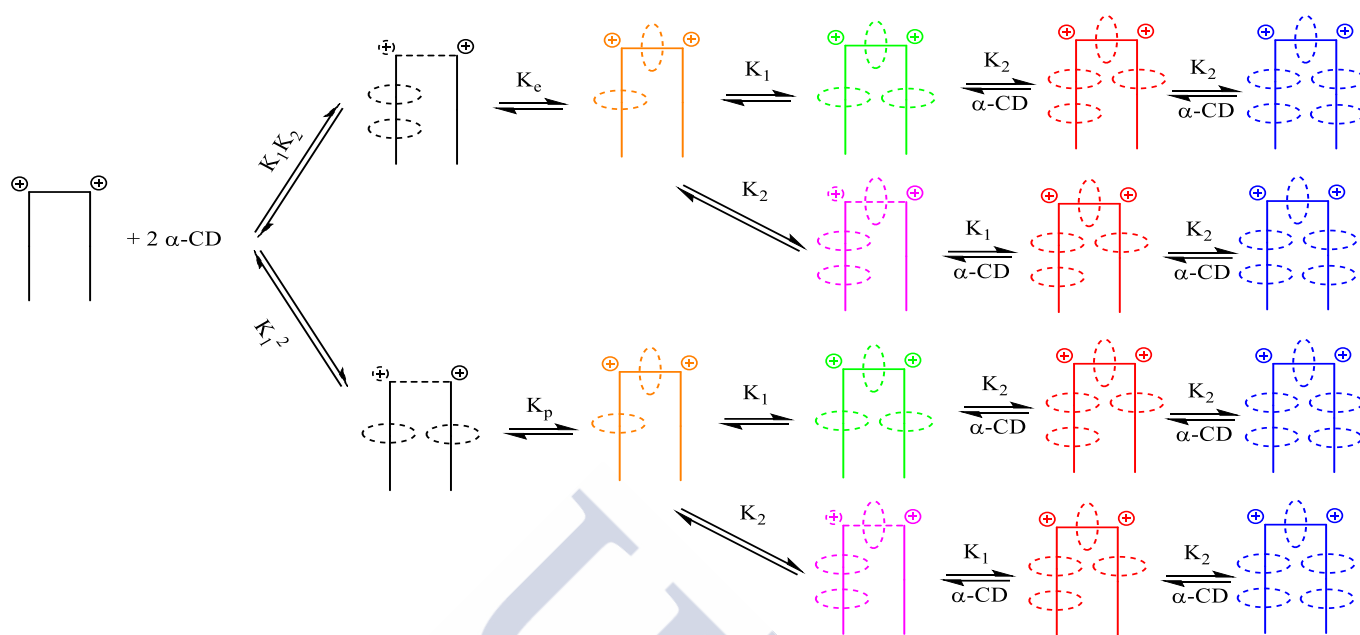


K_1 y K_2 se definen como las constantes de equilibrio de formación de los complejos 1:1 y 1:2 entre la α -CD y el surfactante. K_p y K_e se definen como las constantes de equilibrio responsables de la formación del pseudorotaxano, K_p para la promoción de una molécula de ciclodextrina desde la cola del gémuni hacia el puente del mismo y K_e se define como la constante de equilibrio implicada en promoción de una molécula de ciclodextrina de la cola del gémuni desde una cola en la que haya alojadas dos ciclodextrinas. A continuación, se proponen todas las posibilidades que se pueden dar al reaccionar el surfactante con distintos equivalentes de ciclodextrina. Como criterio se establece que lo primero que se forma es el pseudorotaxano y que posteriormente se evoluciona al llenado de las colas.

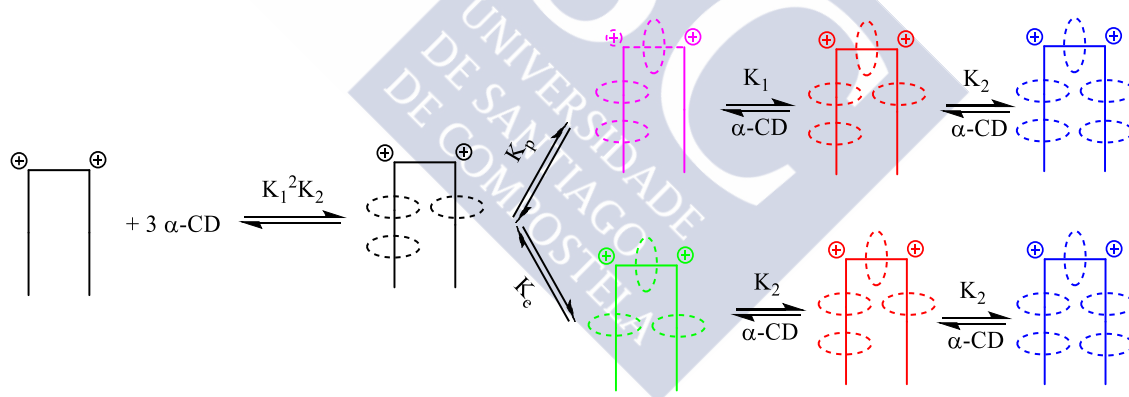
Con un equivalente de α -CD



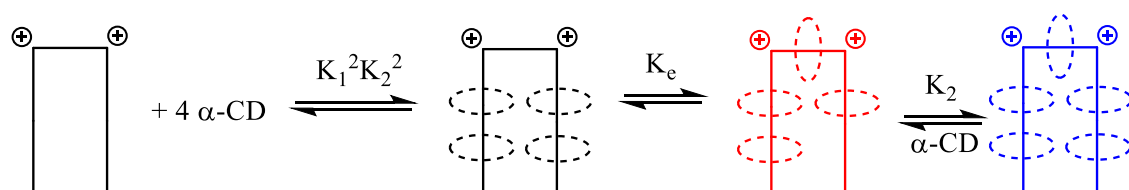
Con dos equivalentes de α -CD



Con tres equivalentes de α -CD



Con cuatro equivalentes de α -CD



Posteriormente se resumen todas las especies y se sintetizan las formas de obtener cada una de ellas.

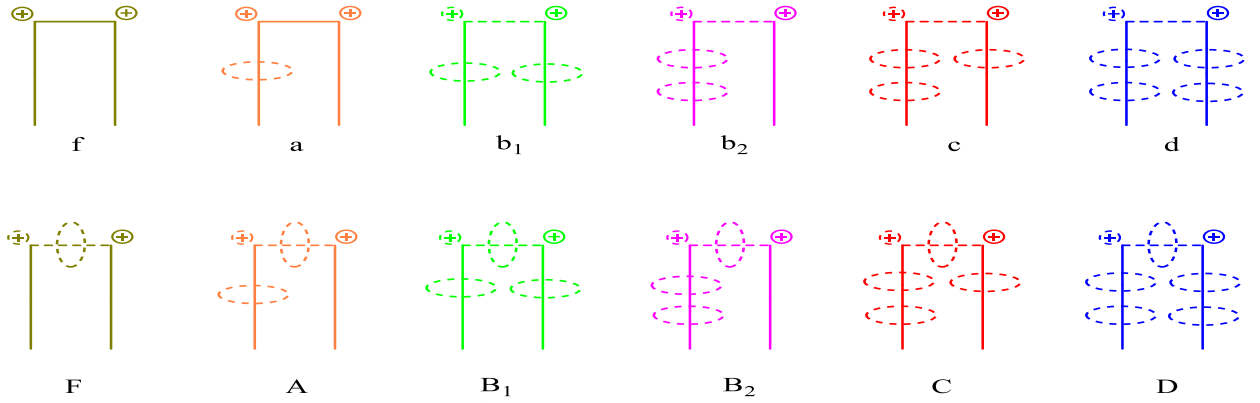


Figura 12: Nomenclatura de los distintos complejos entre la α -CD y el surfactante gémini a $t > 0$

$$[a] = K_1[f][CD]_f \quad (11)$$

$$[b_1] = K_1^2[f][CD]_f^2 \quad (12)$$

$$[b_2] = K_1K_2[f][CD]_f^2 \quad (13)$$

$$[c] = K_1^2K_2[f][CD]_f^3 \quad (14)$$

$$[d] = K_1^2K_2^2[f][CD]_f^4 \quad (15)$$

$$[F] = (K_1K_p)[f][CD]_f = \alpha[f][CD]_f \quad (16)$$

$$[A] = (2K_1^2K_p + K_1K_2K_e)[f][CD]_f^2 = \beta[f][CD]_f^2 \quad (17)$$

$$[B_1] = (3K_1^2K_2K_p + K_1K_2^2K_e)[f][CD]_f^3 = \gamma_1[f][CD]_f^3 \quad (18)$$

$$[B_2] = (2K_1^3K_p + 2K_1^2K_2K_e)[f][CD]_f^3 = \gamma_2[f][CD]_f^3 \quad (19)$$

$$[C] = (3K_1^3K_2K_p + 2K_1^2K_2^2K_e)[f][CD]_f^4 = \delta[f][CD]_f^4 \quad (20)$$

$$[D] = (5K_1^3K_2^2K_p + 4K_1^2K_2^3K_e)[f][CD]_f^5 = \varphi[f][CD]_f^5 \quad (21)$$

Realizando el balance de materia:

$$[f] = [gem]_t - [a] - [b_1] - [b_2] - [c] - [d] - [F] - [A] - [B_1] - [B_2] - [C] - [D] \quad (22)$$

$$[CD]_f = [CD]_t - [a] - 2[b_1] - 2[b_2] - 3[c] - 4[d] - [F] - 2[A] - 3[B_1] - 3[B_2] - 4[C] - 5[D] \quad (23)$$

La constante aparente de equilibrio de formación del pseudorotaxano se define como:

$$K_{Ap} = \frac{F+A+B_1+B_2+C+D}{[CD]_f[f+a+b_1+b_2+c+d]} \quad (24)$$

Resolviendo, sustituyendo y agrupando, (ver apéndice) se llega a una ecuación de la forma $M_6X^6 + M_5X^5 + M_4X^4 + M_3X^3 + M_2X^2 + M_1X - [CD]_t = 0$ (ec 25) donde $x = [CD]_f$, siendo

$$M_6 = 5K_1^3K_2^2K_p + 4K_1^2K_2^3K_e \quad (26)$$

$$M_5 = 25K_1^3K_2^2K_p[gem]_t + 20K_1^2K_2^3K_e[gem]_t - 5K_1^3K_2^2K_p[CD]_t - 4K_1^2K_2^3K_e[CD]_t + K_1^2K_2^2 + 3K_1^3K_2K_p + 2K_1^2K_2^2K_e \quad (27)$$

$$M_4 = 4K_1^2K_2^2[gem]_t + 12K_1^3K_2K_p[gem]_t + 8K_1^2K_2^2K_e[gem]_t - K_1^2K_2^2[CD]_t - 3K_1^3K_2K_p[CD]_t - 2K_1^2K_2^2K_e[CD]_t + K_1^2K_2 + 3K_1^3K_2K_p + K_1K_2^2K_e + 2K_1^3K_p + 2K_1^2K_2K_e \quad (28)$$

$$M_3 = 3K_1^2K_2[gem]_t + 9K_1^2K_2K_p[gem]_t + 3K_1K_2^2K_e[gem]_t + 6K_1^3K_p[gem]_t + 6K_1^2K_2K_e[gem]_t - K_1^2K_2[CD]_t - 3K_1^2K_2K_p[CD]_t - K_1K_2^2K_e[CD]_t - 2K_1^3K_p[CD]_t - 2K_1^2K_2K_e[CD]_t + K_1K_2 + K_1^2 + 2K_1^2K_p + K_1K_2K_e \quad (29)$$

$$M_2 = 2K_1K_2[gem]_t + 2K_1^2[gem]_t + 4K_1^2K_p[gem]_t + 2K_1K_2K_e[gem]_t - K_1K_2[CD]_t - K_1^2[CD]_t - 2K_1^2K_p[CD]_t - K_1K_2K_e[CD]_t + K_1 + K_1K_p \quad (30)$$

$$M_1 = K_1[gem]_t + K_1K_p[gem]_t - K_1[CD]_t - K_1K_p[CD]_t + 1 \quad (31)$$

La ecuación 25 se resuelve mediante el método de Newton-Raphson⁵ utilizando como valores de K_1 y K_2 las constantes de equilibrio determinadas a 60°C en el apartado 3.2.

La ecuación se resuelve de manera iterativa, en primer lugar, se introducen unos valores de inicio para las constantes K_e y K_p para resolver la ecuación 25. Una vez obtenida la concentración de ciclodextrina libre, se resuelven las ecuaciones 11-22 y 24 obteniendo así la concentración de cada una de las especies en el equilibrio y la constante de equilibrio aparente para la formación del pseudorotaxano. Iterativamente se varían los valores de las constantes K_e y K_p hasta que la diferencia de la constante aparente de equilibrio de formación obtenida a través del modelo y la obtenida experimentalmente en el apartado 3.4 sea mínima.

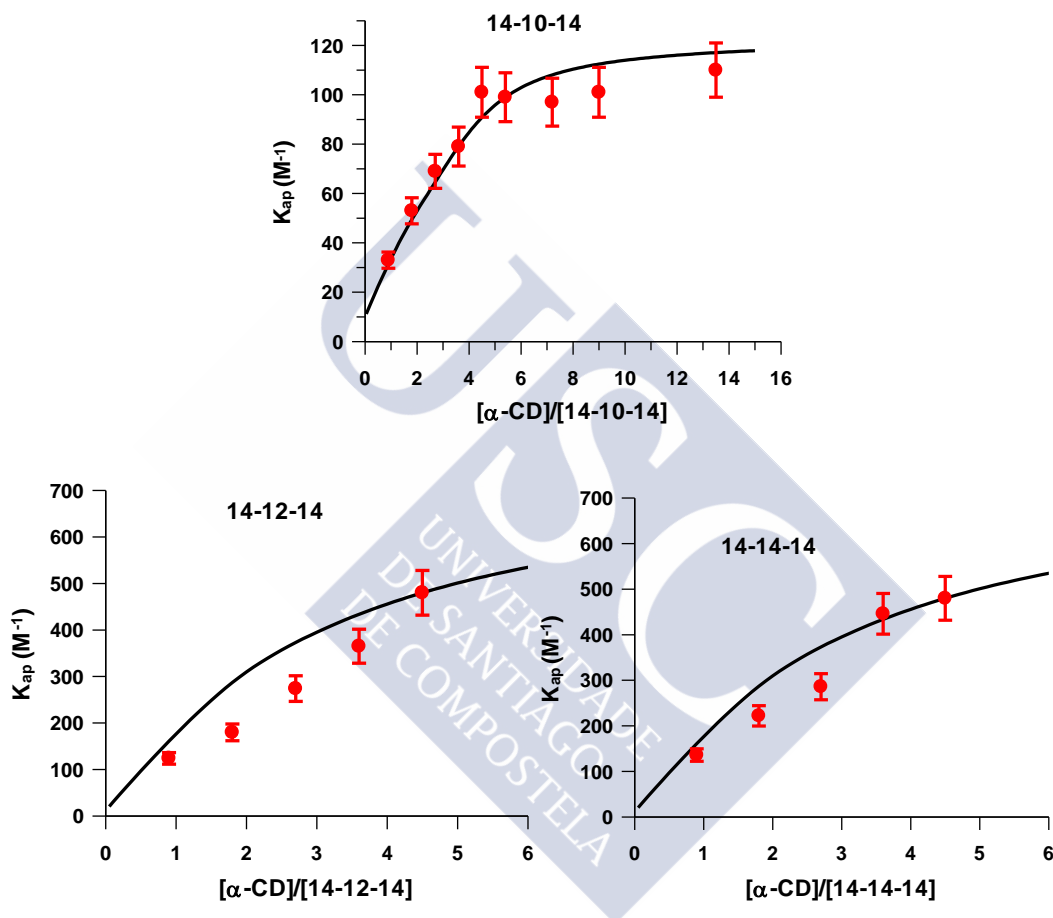


Figura 13: Representación de las constantes de equilibrio aparentes para la formación del pseudorotaxano entre la α -CD y el surfactante 14-n-14. Los puntos representan los valores experimentales y las líneas representan el valor teórico

Los valores de las constantes K_p y K_e se resumen en la Tabla 3

Tabla 3. Valores de la constante de equilibrio aparente de formación del pseudorotaxano a 60°C para los distintos surfactantes gémuni a distintas concentraciones de α -CD

14-10-14 14-12-14 14-14-14

K_p	1 \pm 1	1 \pm 1	1 \pm 1
K_c	21 \pm 2	163 \pm 17	200 \pm 20

Las distribuciones de especies para los tres surfactantes son perfectamente compatibles entre ellas. A modo de ejemplo se muestra la distribución de especies para el 14-12-14 con los valores de K_p y K_c obtenidos en la Tabla 3 para la formación del pseudorotaxano (las distribuciones para el 14-10-14 y el 14-14-14 se muestran en el apéndice).

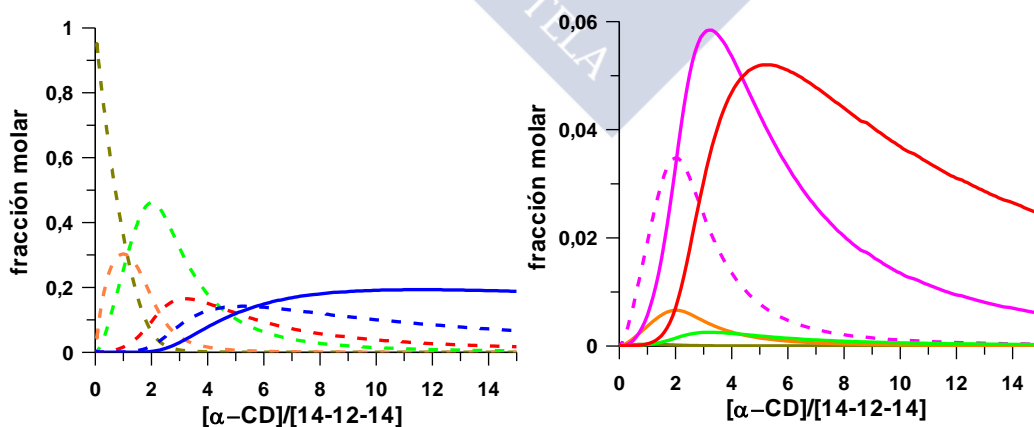
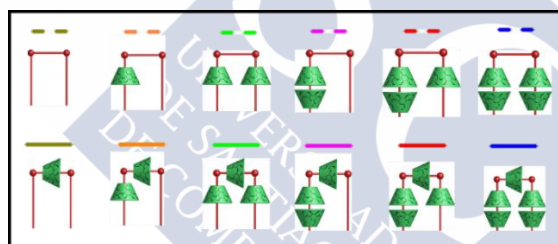


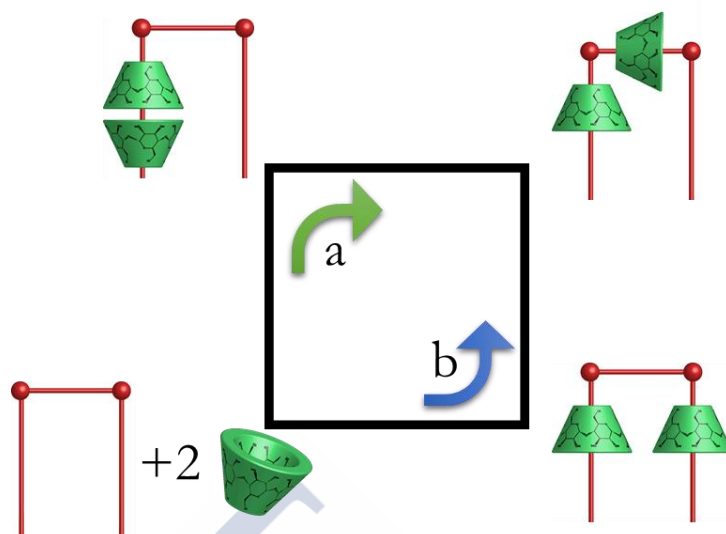
Figura 14: Distribución de especies para la complejación de la α -CD con el 14-12-14 a 60°C
(Izquierda) Especies mayoritarias (Derecha) Especies minoritarias

De la Figura 14 se puede concluir que para ratios $[14-n-14]/[\alpha\text{-CD}] \leq 4$ las especies predominantes los complejos de inclusión. Para ratios $4 \leq [14-n-14]/[\alpha\text{-CD}] \leq 6$ coexisten mayoritariamente los complejos de inclusión y el pseudorotaxano con una, dos y tres unidades de $\alpha\text{-CD}$ en las colas del gémini. Para ratios $[14-n-14]/[\alpha\text{-CD}] \geq 6$ las especies predominantes son el complejo de inclusión con cuatro $\alpha\text{-CDs}$ y el pseudorotaxano. El complejo 2:1 con las CDs en la misma cola es prácticamente despreciable independientemente de la ratio $[14-n-14]/[\alpha\text{-CD}]$. Esto es debido, al igual que ocurría en el apartado 3.4 a que el producto de la constante de equilibrio para la formación del complejo con dos CDs en la misma cola ($K_1 K_2$) es siempre menor que la constante de equilibrio para la formación del complejo con dos CDs en distinta cola (K_1^2). El complejo 3:1 con dos CDs en la misma cola y una unidad de CD en el puente tiene una importancia considerable para las ratios $2 \leq [14-n-14]/[\alpha\text{-CD}] \leq 6$ debido a que el valor de K_e es muy superior al valor de K_p .

El valor de K_p se obtiene con un error muy elevado, no obstante, al tratarse de una constante de equilibrio, siempre ha de ser positiva y está comprendida entre los márgenes de error que se muestran en la Tabla 3. De ser mayor, no es posible realizar el ajuste de los datos experimentales al modelo teórico. Ambas constantes, K_p y K_e no pueden ser comparadas entre sí directamente debido a que transcurren en procesos diferentes. Mientras que K_p parte de una estructura con dos moléculas (una $\alpha\text{-CD}$ y un gémini) para dar lugar a otra con el mismo número de moléculas. K_e parte de una situación distinta, ya que parte de una estructura con tres moléculas (dos $\alpha\text{-CDs}$ y un gémini) para dar lugar a otra con el mismo número de moléculas.

Para poder comparar ambas constantes se propone el siguiente esquema en el que se plantean dos procesos de formación del [2]Pseudorotaxano a partir del mismo estado inicial, pero que transcurren por dos vías distintas.

Esquema 6. Distintas vías para la formación del [2]Pseudorotaxano a partir de una unidad de gémini y dos unidades de α -CD



La vía “a” transcurre a través de la formación del complejo de inclusión 2:1 con las dos unidades de α -CD situadas en la misma cola del gémini y la posterior promoción de una CD para dar lugar al pseudorotaxano. La vía “b” transcurre a través de dos complejos de inclusión en los que una unidad de α -CD se sitúa en la cola del gémini y la posterior promoción de la misma al espaciador. La constante de equilibrio para el paso de los reactivos a los productos mediante la vía “a” se define como: $K_A = K_1 K_2 K_e$, mientras que la constante de equilibrio para el paso de los reactivos a los productos mediante la vía “b” se define como: $K_B = K_1^2 K_p$. Teniendo en cuenta que la variación en la energía libre de Gibbs es una función de estado, ambas vías deben presentar la misma variación en ΔG . Expresando las constantes de equilibrio en función de ΔG ($\Delta G = -RT \ln K$) se llega a la Ecuación 32 para la vía “a” y la Ecuación 33 para la vía “b”.

$$\Delta G_A = -RT \ln K_1 - RT \ln K_2 - RT \ln K_e \quad (32)$$

$$\Delta G_B = -RT \ln K_1 - RT \ln K_1 - RT \ln K_p \quad (33)$$

Igualando las Ecuaciones 32 y 33 y dividiendo entre RT:

$$\ln K_2 + \ln K_e = \ln K_1 + \ln K_p \quad (34)$$

Operando:

$$\frac{K_p}{K_e} = \frac{K_2}{K_1} \quad (35)$$

Teniendo en cuenta que K_p y K_e están relacionadas entre sí, la concentración de cada una de las especies involucradas en la formación del pseudorotaxano entre la α -CD y el gémuni puede ser determinada a través de tres constantes únicamente. Por tanto, el modelo matemático puede ser simplificado definiendo $K_p = K_e K_2 / K_1$. El ajuste de los datos experimentales al modelo matemático simplificado se muestra a continuación en la Figura 15.

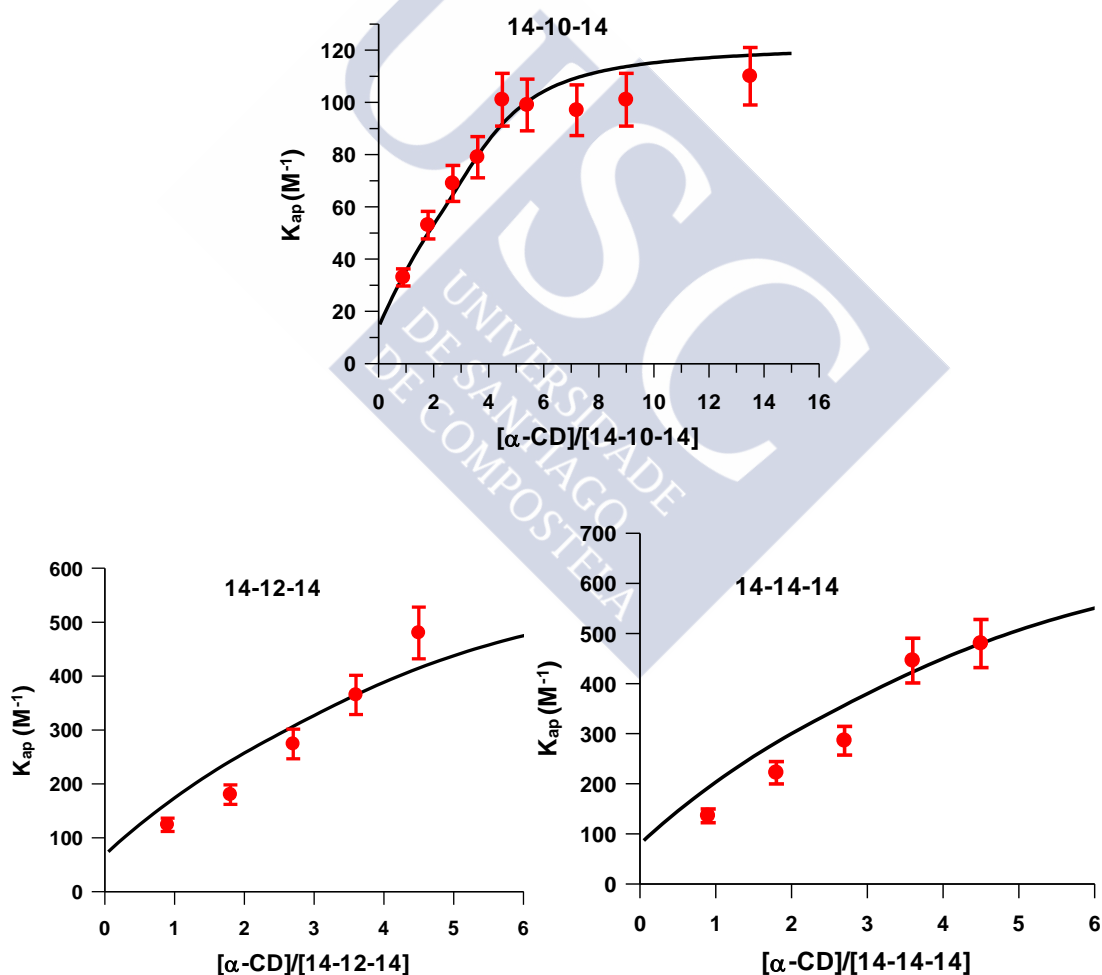


Figura 15: Ajuste de los datos experimentales al modelo simplificado para la determinación de la constante de equilibrio aparente de la complejación de la α -CD con el surfactante 14-n-14 a distintos ratios

Los valores de las constantes K_e obtenidos a través del ajuste se resumen en la Tabla 4

Tabla 4. Valores de la constante de equilibrio aparente de formación del pseudorotaxano a 60°C para los distintos surfactantes gémuni a distintas concentraciones de α -CD obtenidas a partir del modelo de complejación simplificado

	<i>14-10-14</i>	<i>14-12-14</i>	<i>14-14-14</i>
K_e	15±2	78±7	91±9

Los valores de K_e muestran una tendencia creciente a medida que aumenta la longitud del espaciador. Esto es debido a que cuanto mayor sea la cadena hidrocarbonada, mayor distancia habrá de la α -CD a los *stoppers* catiónicos y, por consiguiente, más estable será el pseudorotaxano. Haciendo uso de la Ecuación 35 se obtienen los valores de la constante K_p , 1, 6 y 7 para los surfactantes con 10, 12 y 14 átomos de carbono en el espaciador respectivamente. Al igual que la constante K_e estas constantes también presentan una tendencia a aumentar a medida que aumenta la cadena hidrocarbonada por el mismo motivo. Los valores de K_p son significativamente inferiores a los de K_e debido a que el tener dos unidades de α -CD en la misma cola del gémuni hace que las CDs se encuentren desestabilizadas debido a la presencia del grupo catiónico y, por tanto, la formación del pseudorotaxano a partir del complejo de inclusión con dos unidades de α -CD situadas en la misma cola se ve favorecida.

Las distribuciones de especies para los tres gémuni son compatibles entre ellas. Como ejemplo se muestra la distribución para el 14-12-14. Las demás distribuciones de especies son mostradas en el apéndice.

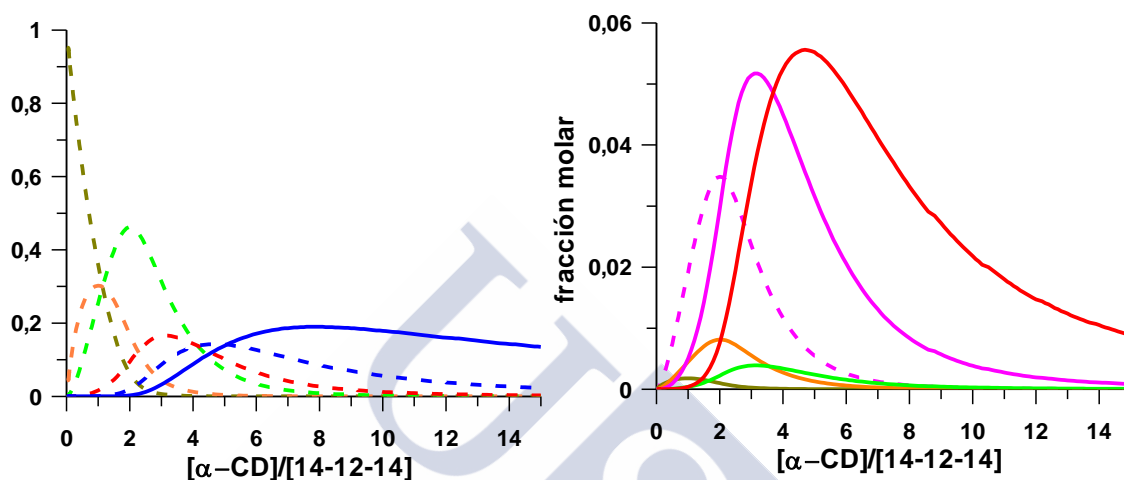
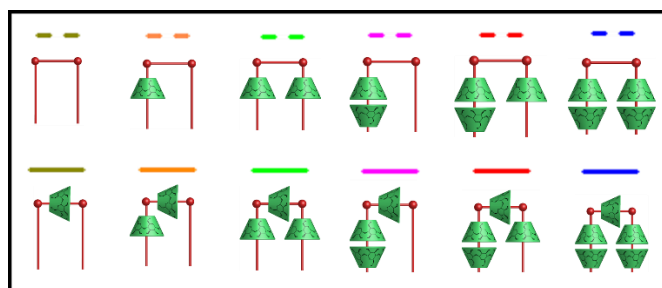


Figura 16: Distribución de especies para la complejación del 14-12-14 con la α -CD predicha a través del modelo matemático simplificado

De la Figura 16 se puede concluir que a ratios $[\alpha\text{-CD}]/[14\text{-}12\text{-}14] \leq 4$ las especies predominantes son aquellas en las que se forma solo complejo de inclusión con una CD en una cola y con dos ciclodextrinas situadas cada una en una cola respectivamente. Para ratios $[\alpha\text{-CD}]/[14\text{-}12\text{-}14] \geq 4$ las especies predominantes son aquellas con complejos de inclusión 4:1 con dos unidades de α -CD en cada cola y su homóloga con una unidad de α -CD situada en el puente del gémmini. Para ratios comprendidos entre 2 y 8 tienen bastante peso las estructuras con dos unidades de α -CD en la misma cola y una en el puente, el complejo de inclusión 3:1 y 4:1 y el pseudorotaxano con 3 unidades de α -CD en las colas.

4.- APÉNDICE:

4.1.-Ajuste de los datos experimentales obtenidos por ITC de la formación del complejo de inclusión de la α -CD al 14-6-14 al modelo de complejación 1:1.

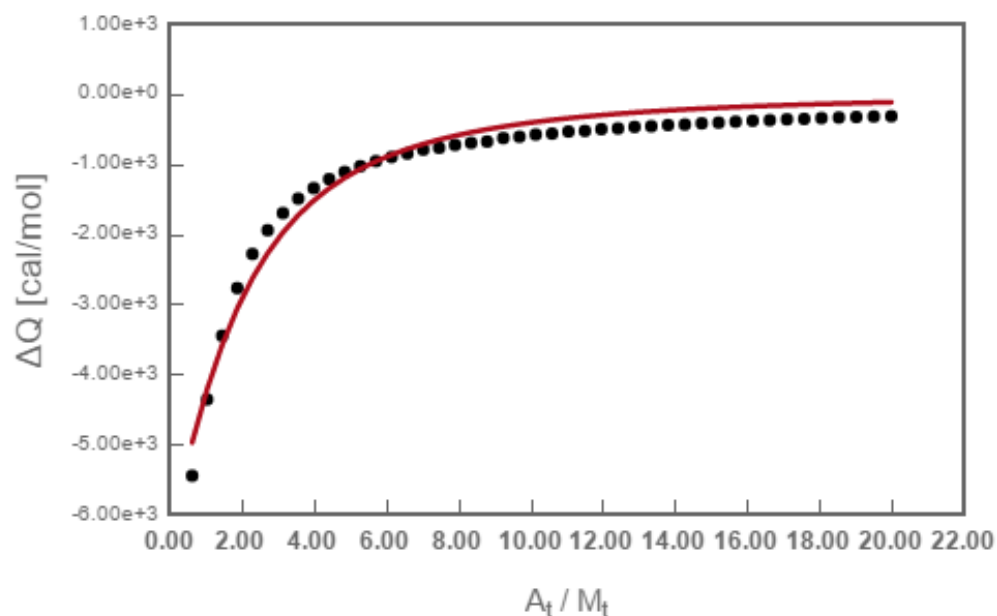
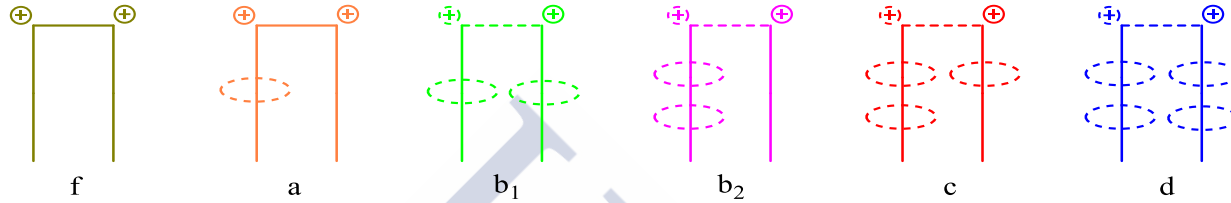


Figura A1: Ajuste de los datos experimentales obtenidos por ITC de la formación del complejo de inclusión de la α -CD al 14-6-14 al modelo de complejación 1:1

De la figura A1 se puede determinar que la formación del complejo de inclusión entre la α -CD y el 14-6-14 no se ajusta a un modelo de complejación 1:1

4.2.-Desarrollo del modelo matemático para la distribución de especies de los complejos de inclusión entre la α -CD y el 14-12-14.



$$[a] = K_1[f][CD]_f \quad (4.1)$$

$$[b_1] = K_1^2[f][CD]_f^2 \quad (4.2)$$

$$[b_2] = K_1K_2[f][CD]_f^2 \quad (4.3)$$

$$[c] = K_1^2K_2[f][CD]_f^3 \quad (4.4)$$

$$[d] = K_1^2K_2^2[f][CD]_f^4 \quad (4.5)$$

Realizando el balance de materia se llega a que:

$$[f] = [gem]_t - [a] - [b_1] - [b_2] - [c] - [d] \quad (4.6)$$

$$[CD]_f = [CD]_t - [a] - 2[b_1] - 2[b_2] - 3[c] - 4[d] \quad (4.7)$$

Sustituyendo las ecuaciones 4.1-4.5 en 4.6:

$$[f] = [gem]_t - K_1[f][CD]_f - K_1^2[f][CD]_f^2 - K_1K_2[f][CD]_f^2 - K_1^2K_2[f][CD]_f^3 - K_1^2K_2^2[f][CD]_f^4 \quad (4.8)$$

Dividiendo entre [f]

$$1 = \frac{[gem]_t}{[f]} - K_1[CD]_f - K_1^2[CD]_f^2 - K_1K_2[CD]_f^2 - K_1^2K_2[CD]_f^3 - K_1^2K_2^2[CD]_f^4 \quad (4.9)$$

Reordenando

$$[f] = \frac{[gem]_t}{1 + K_1[CD]_f + K_1^2[CD]_f^2 + K_1K_2[CD]_f^2 + K_1^2K_2[CD]_f^3 + K_1^2K_2^2[CD]_f^4} \quad (4.10)$$

Sustituyendo las ecuaciones 4.1-4.5 en 4.7:

$$[CD]_f = [CD]_t - K_1[f][CD]_f - 2K_1^2[f][CD]_f^2 - 2K_1K_2[f][CD]_f^2 - 3K_1^2K_2[f][CD]_f^3 - 4K_1^2K_2^2[f][CD]_f^4 \quad (4.11)$$

Reordenando

$$[f] = \frac{[CD]_t - [CD]_f}{K_1[CD]_f + 2K_1^2[CD]_f^2 + 2K_1K_2[CD]_f^2 + 3K_1^2K_2[CD]_f^3 + 4K_1^2K_2^2[CD]_f^4} \quad (4.12)$$

Igualando 4.10 y 4.12 y expresando de la forma de $M_5X^5 + M_4X^4 + M_3X^3 + M_2X^2 + M_1X + M_0 = 0$, donde $X=[CD]_f$ se llega a la ec 4.13

$$M_5 = K_1^2 K_2^2$$

$$M_4 = 4K_1^2 K_2^2 [gem]_t - K_1^2 K_2^2 [CD]_t + K_1^2 K_2$$

$$M_3 = 3K_1^2 K_2 [gem]_t - K_1^2 K_2 [CD]_t + K_1 K_2 + K_1$$

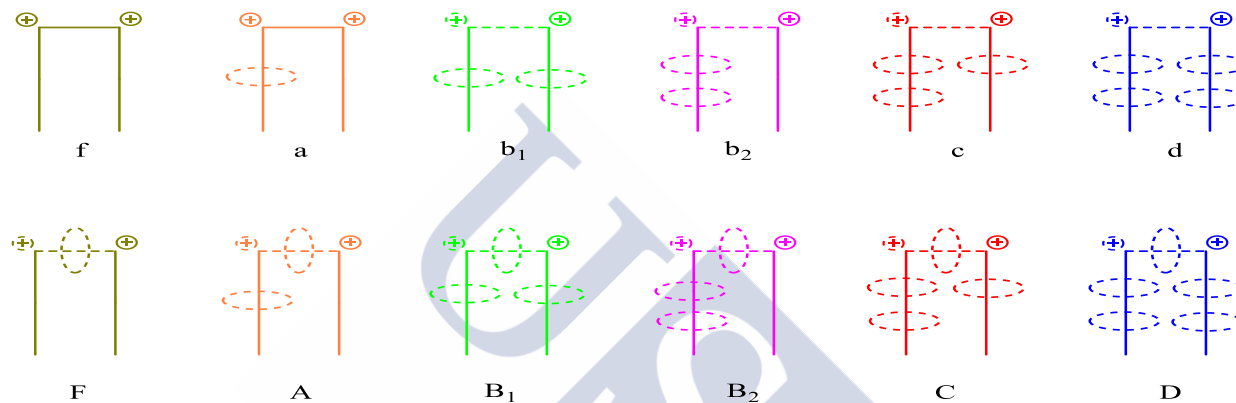
$$M_2 = 2K_1 K_2 [gem]_t + 2K_1^2 [gem]_t - K_1 K_2 [CD]_t - K_1^2 [CD]_t + K_1$$

$$M_1 = K_1 [gem]_t - K_1 [CD]_t + 1$$

$$M_0 = -[CD]_t$$

La ecuación 4.13 se resuelve mediante el método de Newton-Raphson⁵, lo que permite obtener el valor de la $[CD]_f$ y, con él, la concentración de las demás especies

4.3.-Desarrollo del modelo matemático para la distribución de especies del complejo de inclusión y el pseudorotaxano entre la α -CD y el surfactante gémmini 14-12-14.



$$[a] = K_1[f][CD]_f \quad (4.14)$$

$$[b_1] = K_1^2[f][CD]_f^2 \quad (4.15)$$

$$[b_2] = K_1 K_2[f][CD]_f^2 \quad (4.16)$$

$$[c] = K_1^2 K_2[f][CD]_f^3 \quad (4.17)$$

$$[d] = K_1^2 K_2^2[f][CD]_f^4 \quad (4.18)$$

$$[F] = (K_1 K_p)[f][CD]_f = \alpha[f][CD]_f \quad (4.19)$$

$$[A] = (2K_1^2K_p + K_1K_2K_e)[f][CD]_f^2 = \beta[f][CD]_f^2 \quad (4.20)$$

$$[B_1] = (3K_1^2K_2K_p + K_1K_2^2K_e)[f][CD]_f^3 = \gamma_1[f][CD]_f^3 \quad (4.21)$$

$$[B_2] = (2K_1^3K_p + 2K_1^2K_2K_e)[f][CD]_f^3 = \gamma_2[f][CD]_f^3 \quad (4.22)$$

$$[C] = (3K_1^3K_2K_p + 2K_1^2K_2^2K_e)[f][CD]_f^4 = \delta[f][CD]_f^4 \quad (4.23)$$

$$[D] = (5K_1^3K_2^2K_p + 4K_1^2K_2^3K_e)[f][CD]_f^5 = \varphi[f][CD]_f^5 \quad (4.24)$$

$$[f] = [gem]_t - [a] - [b_1] - [b_2] - [c] - [d] - [F] - [A] - [B_1] - [B_2] - [C] - [D] \quad (4.25)$$

$$[CD]_f = [CD]_t - [a] - 2[b_1] - 2[b_2] - 3[c] - 4[d] - [F] - 2[A] - 3[B_1] - 3[B_2] - 4[C] - 5[D] \quad (4.26)$$

Sustituyendo 4.14-4.24 en 4.25

$$[f] = [gem]_t - K_1[f][CD]_f - K_1K_2[f][CD]_f^2 - K_1^2[f][CD]_f^2 - K_1^2K_2[f][CD]_f^3 - K_1^2K_2^2[f][CD]_f^4 - \alpha[f][CD]_f - \beta[f][CD]_f^2 - \gamma_1[f][CD]_f^3 - \gamma_2[f][CD]_f^3 - \delta[f][CD]_f^4 - \varphi[f][CD]_f^5$$

Dividiendo entre [f]

$$1 = \frac{[gem]_t}{[f]} - K_1[CD]_f - K_1^2[CD]_f^2 - K_1K_2[CD]_f^2 - K_1^2K_2[CD]_f^3 - K_1^2K_2^2[CD]_f^4 - \alpha[CD]_f - \beta[CD]_f^2 - \gamma_1[CD]_f^3 - \gamma_2[CD]_f^3 - \delta[CD]_f^4 - \varphi[CD]_f^5$$

Despejando [f]

$$[f] = \frac{[gem]_t}{1 + K_1[CD]_f + K_1^2[CD]_f^2 + K_1K_2[CD]_f^2 + K_1^2K_2[CD]_f^3 + K_1^2K_2^2[CD]_f^4 + \alpha[CD]_f + \beta[CD]_f^2 + \gamma_1[CD]_f^3 + \gamma_2[CD]_f^3 + \delta[CD]_f^4 + \varphi[CD]_f^5}$$

Reagrupando términos

$$[f] = \frac{[gem]_t}{1 + (K_1 + \alpha)[CD]_f + (K_1^2 + K_1K_2 + \beta)[CD]_f^2 + (K_1^2K_2 + \gamma_1 + \gamma_2)[CD]_f^3 + (K_1^2K_2^2 + \delta)[CD]_f^4 + \varphi[CD]_f^5}$$

Reescribiendo

$$[f] = \frac{[gem]_t}{1 + P_1[CD]_f + P_2[CD]_f^2 + P_3[CD]_f^3 + P_4[CD]_f^4 + P_5[CD]_f^5} \quad (4.27)$$

Sustituyendo 4.14-4.25 en 4.26

$$[CD]_f = [CD]_t - K_1[f][CD]_f - 2K_1^2[f][CD]_f^2 - 2K_1K_2[f][CD]_f^2 - 3K_1^2K_2[f][CD]_f^3 - 4K_1^2K_2^2[f][CD]_f^4 - \alpha[f][CD]_f - 2\beta[f][CD]_f^2 - 3\gamma_1[f][CD]_f^3 - 3\gamma_2[f][CD]_f^3 - 4\delta[f][CD]_f^4 - 5\varphi[f][CD]_f^5$$

Dividiendo entre [f] y reordenando

$$\frac{[CD]_t - [CD]_f}{[f]} = K_1[CD]_f + 2K_1^2[CD]_f^2 + 2K_1K_2[CD]_f^2 + 3K_1^2K_2[CD]_f^3 + 4K_1^2K_2^2[CD]_f^4 + \alpha[CD]_f + 2\beta[CD]_f^2 + 3\gamma_1[CD]_f^3 + 3\gamma_2[CD]_f^3 + 4\delta[CD]_f^4 + 5\varphi[CD]_f^5$$

Agrupando los términos

$$[f] = \frac{[CD]_t - [CD]_f}{(K_1 + \alpha)[CD]_f + (2K_1^2 + 2K_1K_2 + 2\beta)[CD]_f^2 + (3K_1^2K_2 + 3\gamma_1 + 3\gamma_2)[CD]_f^3 + (4K_1^2K_2^2 + 4\delta)[CD]_f^4 + 5\varphi[CD]_f^5}$$

Reescribiendo

$$[f] = \frac{[CD]_t - [CD]_f}{S_1[CD]_f + S_2[CD]_f^2 + S_3[CD]_f^3 + S_4[CD]_f^4 + S_5[CD]_f^5} \quad (4.28)$$

Igualando 4.26 y 4.27 y $X = [CD]_f$

$$\frac{[gem]_t}{P_1X + P_2X^2 + P_3X^3 + P_4X^4 + P_5X^5 + 1} = \frac{[CD]_t - X}{S_1X + S_2X^2 + S_3X^3 + S_4X^4 + S_5X^5}$$

Desarrollando

$$S_1[gem]_tX + S_2[gem]_tX^2 + S_3[gem]_tX^3 + S_4[gem]_tX^4 + S_5[gem]_tX^5 - P_1[CD]_tX - P_2[CD]_tX^2 - P_3[CD]_tX^3 - P_4[CD]_tX^4 - P_5[CD]_tX^5 - [CD]_t + X + P_1X^2 + P_2X^3 + P_3X^4 + P_4X^5 + P_5X^6 = 0$$

Reordenando

$$P_5X^6 + (S_5[gem]_t - P_5[CD]_t + P_4)X^5 + (S_4[gem]_t - P_4[CD]_t + P_3)X^4 + (S_3[gem]_t - P_3[CD]_t + P_2)X^3 + (S_2[gem]_t - P_2[CD]_t + P_1)X^2 + (S_1[gem]_t - P_1[CD]_t + 1)X - [CD]_t = 0$$

Reescribiendo en forma de $M_6X^6 + M_5X^5 + M_4X^4 + M_3X^3 + M_2X^2 + M_1X - [CD]_t = 0$ se llega a la ecuación 4.29

$$M_6 = 5K_1^3K_2^2K_p + 4K_1^2K_2^3K_e$$

$$M_5 = 25K_1^3K_2^2K_p[gem]_t + 20K_1^2K_2^3K_e[gem]_t - 5K_1^3K_2^2K_p[CD]_t - 4K_1^2K_2^3K_e[CD]_t + K_1^2K_2^2 + 3K_1^3K_2K_p + 2K_1^2K_2^2K_e$$

$$M_4 = 4K_1^2K_2^2[gem]_t + 12K_1^3K_2K_p[gem]_t + 8K_1^2K_2^2K_e[gem]_t - K_1^2K_2^2[CD]_t - 3K_1^3K_2K_p[CD]_t - 2K_1^2K_2^2K_e[CD]_t + K_1^2K_2 + 3K_1^3K_2K_p + K_1K_2^2K_e + 2K_1^3K_p + 2K_1^2K_2K_e$$

$$M_3 = 3K_1^2K_2[gem]_t + 9K_1^3K_2K_p[gem]_t + 3K_1K_2^2K_e[gem]_t + 6K_1^3K_p[gem]_t + 6K_1^2K_2K_e[gem]_t - K_1^2K_2[CD]_t - 3K_1^3K_2K_p[CD]_t - K_1K_2^2K_e[CD]_t - 2K_1^3K_p[CD]_t - 2K_1^2K_2K_e[CD]_t + K_1K_2 + K_1^2 + 2K_1^2K_p + K_1K_2K_e$$

$$M_2 = 2K_1K_2[gem]_t + 2K_1^2[gem]_t + 4K_1^2K_p[gem]_t + 2K_1K_2K_e[gem]_t - K_1K_2[CD]_t - K_1^2[CD]_t - 2K_1^2K_p[CD]_t - K_1K_2K_e[CD]_t + K_1 + K_1K_p$$

$$M_1 = K_1[gem]_t + K_1K_p[gem]_t - K_1[CD]_t - K_1K_p[CD]_t + 1$$

La ecuación 4.29 se resuelve mediante el método de Newton-Raphson⁵, lo que permite obtener el valor de la $[CD]_t$ y, con él, la concentración de las demás especies

4.4.-Distribuciones de especies para la formación del pseudorotaxano y el complejo de inclusión del 14-10-14 y el 14-14-14 con α -CD.

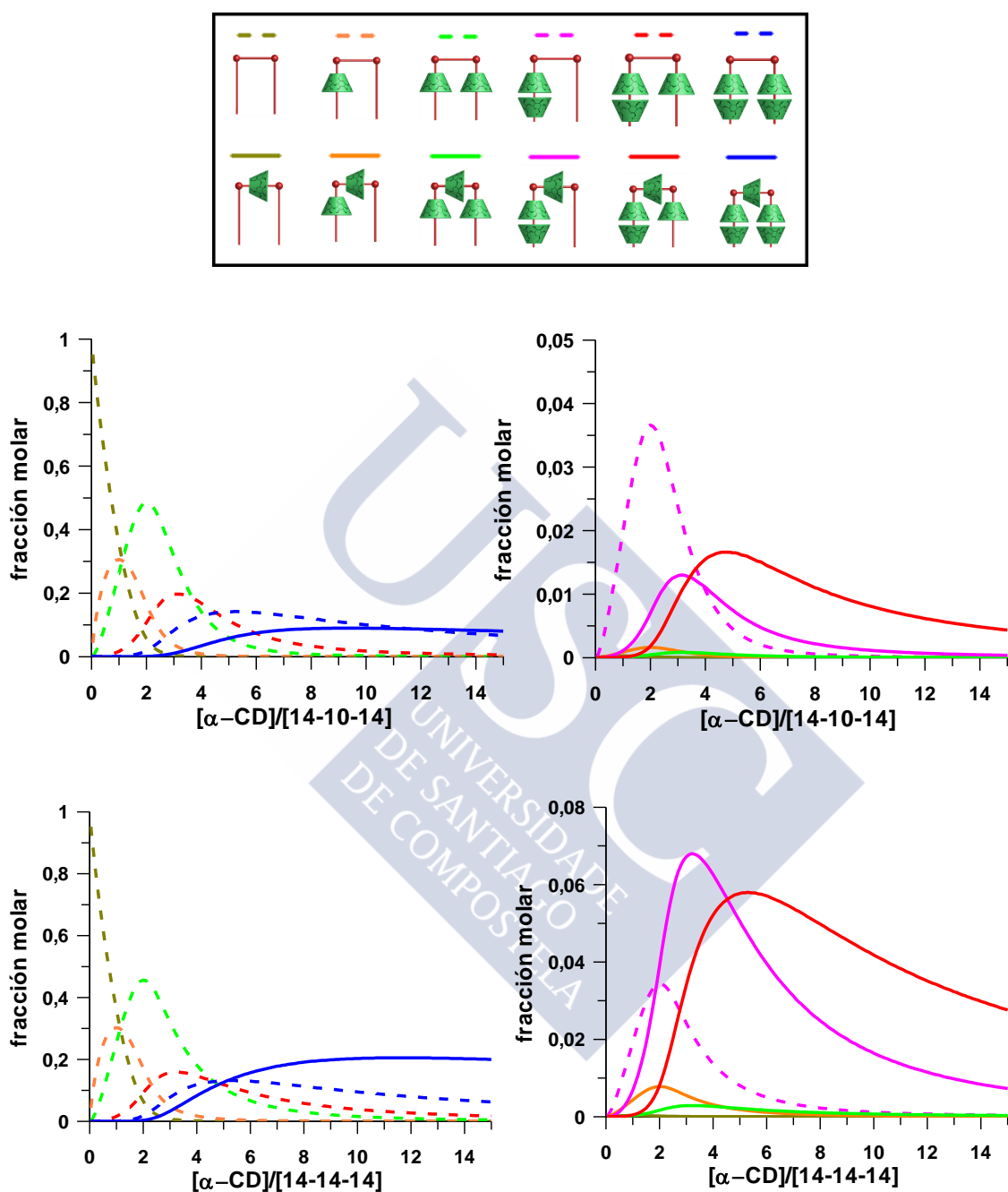


Figura A2: Distribuciones de especies para la formación del pseudorotaxano y el complejo de inclusión del 14-10-14 y el 14-14-14 con α -CD. (Izquierda) Especies mayoritarias (Derecha) Especies minoritarias

4.5.-Distribuciones de especies para la formación del pseudorotaxano y el complejo de inclusión del 14-10-14 y el 14-14-14 con α -CD obtenidas mediante el modelo matemático simplificado.

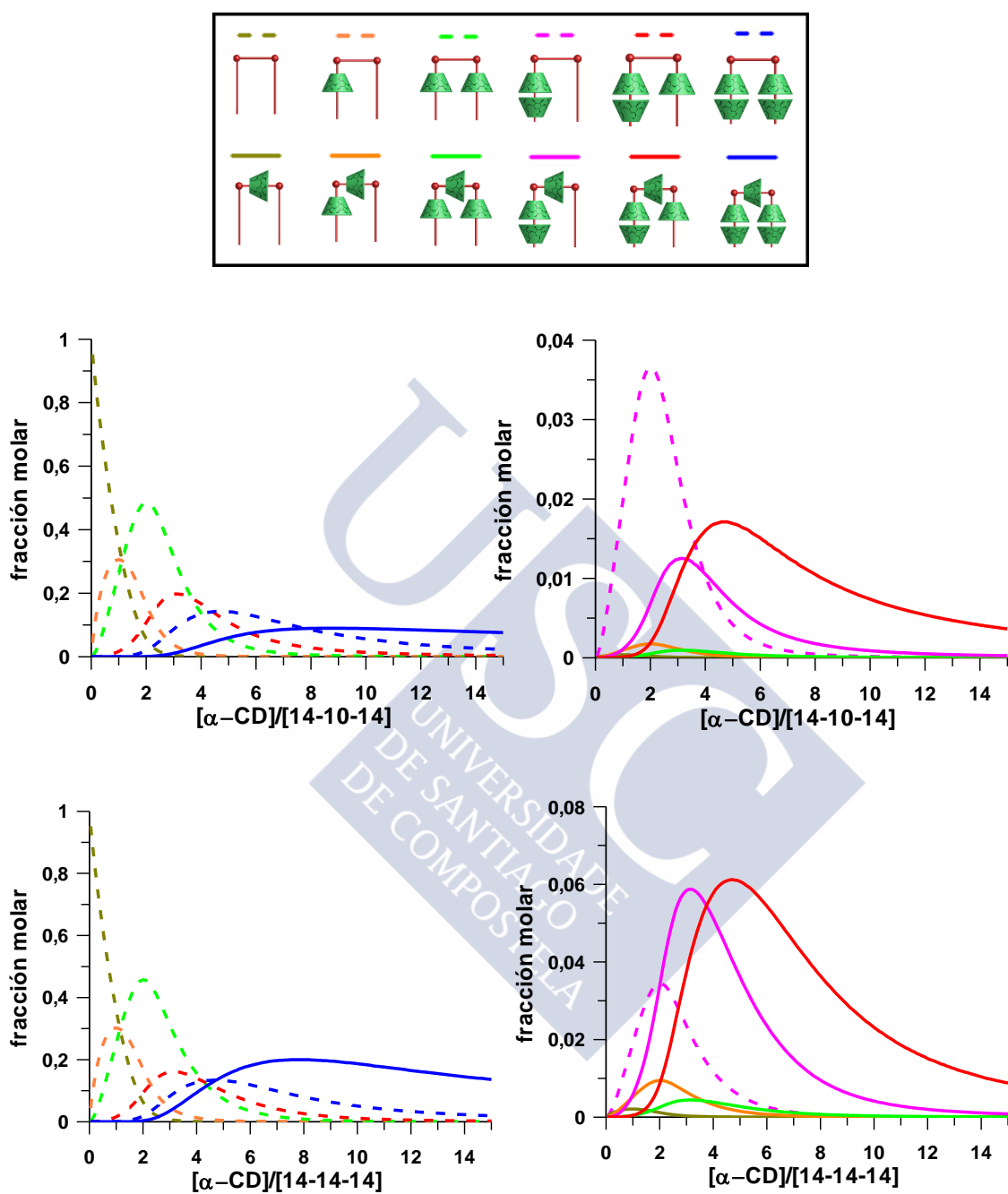


Figura A3: Distribuciones de especies para la formación del pseudorotaxano y el complejo de inclusión del 14-10-14 y el 14-14-14 con α -CD obtenidas mediante el modelo matemático simplificado.

5.-CONCLUSIONES:

En este capítulo se ha estudiado la estequiometría de los complejos entre α -CD un surfactante gémíni 14-n-14 ($10 \leq n \leq 14$) determinándose la formación de complejos de inclusión en los que se alojan hasta dos α -CDs en cada cola del gémíni. Se ha estudiado también la promoción de una unidad de α -CD desde las colas de un surfactante gémíni 14-n-14 ($10 \leq n \leq 14$) hacia el puente del mismo. Se ha determinado que a 25°C dicha promoción ocurre transcurridos unos 60 días. Aumentando la temperatura hasta 60°C dicha reacción se ve acelerada teniendo lugar transcurridas unas 16 horas.

Se ha desarrollado también un modelo que permite obtener la distribución de especies para los complejos de inclusión y para el pseudorotaxano formado entre un surfactante gémíni 14-n-14 y α -CD, obteniendo que a concentraciones bajas de macrociclo ($[\alpha\text{-CD}]/[14\text{-n-14}] \leq 4$) la mayor parte de la ciclodextrina se encuentra complejada en distintas colas del gémíni formando un complejo 2:1. A concentraciones mayores de α -CD, la ciclodextrina se encuentra principalmente complejada en ambas colas del gémíni, formando un complejo 4:1, siendo, para ratios $[\alpha\text{-CD}]/[14\text{-n-14}] \geq 4$ la especie predominante. Una vez transcurrida la reacción, a $t > 0$ y a 60°C, una unidad de α -CD es capaz de atravesar el grupo catiónico N^+Me_3 y, por tanto, formar un pseudorotaxano con la α -CD situada en el puente del gémíni. Se ha desarrollado un modelo que permite obtener la distribución de las distintas especies existentes para la complejación de un surfactante 14-n-14 determinando que a concentraciones bajas de macrociclo ($[\alpha\text{-CD}]/[14\text{-n-14}] \leq 4$) la especie predominante es aquella en la que una o dos unidades de ciclodextrina se encuentran situadas en una misma cola del surfactante. No obstante, a concentraciones altas de macrociclo ($[\alpha\text{-CD}]/[14\text{-n-14}] \geq 5$), la especie predominante es aquella en la que 4 unidades de ciclodextrina se encuentran situadas en las colas del gémíni (dos en cada una de ellas) y una quinta unidad se encuentra en el puente del mismo.

Se han determinado los valores de las constantes responsables de la formación del pseudorotaxano, obteniendo la preferencia para formar el mismo a partir de un complejo de inclusión en el que dos unidades de ciclodextrina se encuentren alojadas en la misma cola del gémíni.

6.-BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Menger, F. M.; Keiper, J. S. *Angew. Chem Int Ed* **2000**, 39 (11), 1906–1920.
- (2) Jin, V. X.; Macartney, D. H.; Buncl, E. J. *Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2005**, 53 (3-4), 197–203.
- (3) Abou-Hamdan, A.; Bugnon, P.; Saudan, C.; Lye, P. G.; Merbach, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (4), 592–602.
- (4) Bugnon, P.; Lye, P. G.; Abou-Hamdan, A.; Merbach, A. E. *Chimia (Aarau)*. **1996**, 50, 615–617.
- (5) Ben-Israel, A. *J. Math. Anal. Appl.* **1966**, 15 (2), 243–252.





Now this is not the end

It is not even the beginning of the end

But it is, perhaps, the end of the beginning

W. Churchill

