

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA

Departamento de Química

Instituto de Tecnología Química (UPV-CSIC)



**SISTEMAS SUPRAMOLECULARES BASADOS EN LA
ENCAPSULACIÓN EN CUCURBIT[n]URILES**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Pedro M. Montes Navajas

Dirigida por:

Dr. D. Hermenegildo García Gómez

Valencia, 2009

*A mi familia
por su apoyo incondicional*

Ha llegado ese momento, después de tanto tiempo y esfuerzo, cuando uno se para a pensar en todos aquellos que han tenido algo que ver con el trabajo que aquí se recoge; hasta ahora no era consciente de la gran cantidad de nombres que se vienen a la cabeza recordando las aportaciones, por pequeñas que sean, de cada una de las personas con las que he convivido hasta llegar a este punto de mi vida. De muchas de ellas he aprendido lecciones en el ámbito académico, pero son las aportaciones personales las que más me han servido tras estos años de estudios e investigación. Quiero comenzar agradeciendo a la dirección y la gerencia del Instituto de Tecnología Química por la oportunidad única que me han ofrecido para desarrollarme como investigador, poniendo a mi disposición todo tipo de facilidades técnicas, tanto dentro como fuera de su centro, y a su magnífico equipo de técnicos con los que he estrechado vínculos más allá de lo profesional por su gran calidad humana. Gracias por confiar en mí, por abrirme las puertas del mejor centro de investigación química de España en el que podía haber desarrollado este trabajo y por enseñarme el valor de la superación personal día a día. En segundo lugar reconocer la figura de mi director de tesis como la principal persona que me ha formado en el ámbito científico, tanto investigador como crítico; a él le debo todos mis conocimientos de cómo la ciencia aborda los problemas que demanda la sociedad y la manera de enfrentarnos los químicos para dar respuestas y soluciones. Gracias por hacerme partícipe de los pequeños avances en la historia de la Química que hemos establecido juntos y por dar riendas sueltas a mis ideas y propuestas con total libertad; me siento afortunado de haber podido tener un maestro tan brillante del que absorber tantos conocimientos. A todos y cada uno de mis compañeros de grupo con los que he compartido seminarios y problemas de laboratorio, gracias por todo lo que me habéis enseñado tanto dentro como fuera de las paredes del Departamento de Química. Este agradecimiento también incluye a aquellos que, por diferentes circunstancias, han volado fuera del nido por hacerse mayores, a los que me uno porque también ha llegado mi momento de emprender otros caminos que nos llevarán lejos; a pesar de ello, os recordaré siempre como parte de esta etapa tan importante de mi vida.

Inmensa es la lista de compañeras y compañeros que durante estos casi cuatro años y medio han desfilado por los pasillos del Instituto de Tecnología Química, los que están y los que no, y sin los cuales no podría haber llegado hasta aquí, no sólo porque gracias a ellos he podido solucionar muchos de los problemas que se han planteado en el laboratorio, sino porque muchos me habéis enseñado valiosas lecciones sobre el mundo de la investigación. De vosotros destaco el compañerismo, la ayuda y colaboración que siempre me habéis brindado, el trato humano que hemos tenido de forma recíproca. De entre todos, no puedo incluíros en la categoría de compañeros de trabajo a varios de vosotros, mis amigos y confidentes en el ITQ, porque no haría justicia a la relación fraternal

que hemos establecido. Vosotros habéis conseguido que los días de desánimo y las largas horas en el laboratorio hayan sido más llevaderas, sobre todo los momentos de desahogo tan necesarios en este trabajo tan absorbente. Gracias por esas bromas y risas en el piso de la calle L'Alger, en Madrid, Cabo de Gata, en los carnavales de Villar, las Fallas y la Feria de Córdoba, por los pasillos del instituto, durante las comidas, en el gimnasio de la Universidad, mientras fumabais, en el WOK... No creo que el tiempo pueda borrar todos estos recuerdos, y si algún día lo hace, espero que estéis cerca para poder recordármelos y reírnos juntos otra vez como en aquellos momentos.

Ahora llega el momento de acordarme de mis amigos, los de Córdoba y los de Valencia, aquellos con los que he crecido y me he visto cambiar tanto durante todos los años que llevamos juntos compartiendo tantas historias. A los primeros, agradecerles el estar ahí a pesar de los kilómetros, porque para mí la distancia no es el olvido, y os he llevado muy presentes, deseando muchas veces teneros aquí conmigo; a los segundos, gritaría a todo el mundo que los lazos que nos unen van más allá de la simple amistad, porque habéis sido mi familia aquí desde el primer día. No sabéis lo feliz que me hace saber que os tengo cerca; no puedo imaginar haber estado aquí sin vosotros y tampoco quiero seguir haciéndome mayor sin estar juntos. Una vida con amigos y familia es maravillosa, pero con una pareja es perfecta, y la mía lo ha sido durante casi diez años gracias a las dos personas que me han hecho sentir alguien especial, con las que he compartido el camino desde mi adolescencia hasta casi el final de este trabajo. Es muy fácil dar las gracias a personas tan excepcionales; sin embargo, os quiero pedir perdón por haber sufrido, en gran parte, este trabajo. Sabéis que siempre he intentado demostraros lo mucho que os quiero; nunca os podréis hacer una idea de lo que significáis para mí.

El agradecimiento final no podía ser de otra manera que para mi familia. A todos mis familiares, gracias por apoyarme siempre, por todo el amor que me habéis dado, por permanecer unidos y por ayudarme en los malos momentos, aunque también quiero pedir os perdón por los kilómetros que nos separan, bien en España o Inglaterra, y por no estar allí en los momentos que me habéis necesitado. Pero para terminar intentaré agradecer a mis padres y mi hermano todo lo que siempre han hecho por mí, aunque tendría que escribir otra tesis para que podáis entender lo orgulloso que me siento de ser vuestro hijo y hermano. La Química se aprende en los libros, pero a ser la persona que soy sólo me lo podríais haber enseñado vosotros; no ha habido un día que no os haya echado de menos, deseando estar juntos en casa. A pesar de que mi vida esté lejos de vosotros, no olvidéis que sois los que me habéis dado la oportunidad de llegar a ser quien soy. Siempre decís que estáis orgullosos de mí, pero el mayor orgullo que siento es tener como madre, padre y hermano unos modelos a seguir en mi vida.

RESUMEN	9
----------------	----------

ABSTRACT	11
-----------------	-----------

RESUM	13
--------------	-----------

CAPÍTULO 1
INTRODUCCIÓN A LA QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

1.1. QUÍMICA MOLECULAR Y SUPRAMOLECULAR	16
1.2. ORÍGENES DE LA QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	21
1.3. QUÍMICA HOSPEDADOR-HUÉSPED	28
1.4. RECONOCIMIENTO MOLECULAR Y SELECTIVIDAD	31
1.5. FUERZAS INTERMOLECULARES	36
1.6. AUTOENSAMBLAJE Y AUTOORGANIZACIÓN MOLECULAR	50
1.7. DISPOSITIVOS Y MÁQUINAS MOLECULARES	56
1.8. BIBLIOGRAFÍA	60

CAPÍTULO 2
FUNDAMENTOS TEÓRICOS Y OBJETIVOS DEL PRESENTE TRABAJO

2.1. INTRODUCCIÓN A LA FOTOQUÍMICA	64
2.2. FOTOQUÍMICA MOLECULAR Y SUPRAMOLECULAR	76
2.3. QUÍMICA DE RECEPTORES SINTÉTICOS	80
2.4. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR EN AGUA	85
2.5. CICLODEXTRINAS	87
2.6. CUCURBIT[n]URILES	91
2.7. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS Y ESPECTROSCÓPICAS DE LOS CB[n]	100
2.8. LITERATURA Y GRUPOS DE INVESTIGACIÓN EN EL CAMPO DE LOS CB[n]	105
2.9. OBJETIVOS DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL	107
2.10. BIBLIOGRAFÍA	109

CAPÍTULO 3

TÉCNICAS EXPERIMENTALES EN EL ESTUDIO CON CUCURBIT[n]URILES

3.1. INTRODUCCIÓN A LAS TÉCNICAS EXPERIMENTALES	116
3.2. TERMODINÁMICA SUPRAMOLECULAR	117
3.3. EVIDENCIAS DE LAS INTERACCIONES INTERMOLECULARES	122
3.4. DETERMINACIÓN DE LA ESTEQUIOMETRÍA	124
3.5. DETERMINACIÓN DE LAS CONSTANTES DE COMPLEJACIÓN	128
3.6. TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE K_B	134
3.7. ESTUDIOS FOTOFÍSICOS EN QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	138
3.8. DINÁMICA SUPRAMOLECULAR	146
3.9. TÉCNICAS PARA EL ESTUDIO DE LA CINÉTICA SUPRAMOLECULAR	147
3.10. OTRAS TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS EN QUÍMICA SUPRAMOLECULAR: ESPECTROSCOPIA IR Y RAMAN, ANIQUILACIÓN DE POSITRONES Y ESPECTROMETRÍA DE MASAS	157
3.11. DIFRACCIÓN DE RAYOS X Y MICROSCOPIA EN QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	163
3.12. TÉCNICAS ELECTROANALÍTICAS EN QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	170
3.13. CÁLCULOS COMPUTACIONALES EN QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	173
3.14. DATOS SOBRE LOS INSTRUMENTOS UTILIZADOS EN EL PRESENTE TRABAJO	175
3.15. BIBLIOGRAFÍA	177

CAPÍTULO 4

ENCAPSULACIÓN DE COLORANTES EN CUCURBIT[n]URILES

4.1. INTRODUCCIÓN	184
4.2. COLORANTES ORGÁNICOS TRICÍCLICOS BÁSICOS	185
4.3. PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS Y ÁCIDO-BASE DE LOS COLORANTES	186
4.4. PROCESOS DE AUTOASOCIACIÓN EN MEDIO ACUOSO	189
4.5. EVIDENCIAS DE LA COMPLEJACIÓN CON CUCURBIT[n]URILES	190
4.6. DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPLEJOS COLORANTE@CB[n]	194
4.7. CONSTANTES DE COMPLEJACIÓN EN ESTADO ELECTRÓNICO FUNDAMENTAL	196

4.8. CONSTANTES DE COMPLEJACIÓN DE LA FORMA BÁSICA DE LOS COLORANTES	200
4.9. CONSTANTES DE COMPLEJACIÓN DEL ESTADO EXCITADO SINGLETE	202
4.10. DETERMINACIÓN DE LAS CONSTANTES ÁCIDO-BASE EN ESTADO EXCITADO	207
4.11. CONCLUSIONES	208
4.12. BIBLIOGRAFIA	209

CAPÍTULO 5

SENSORES BASADOS EN SISTEMAS SUPRAMOLECULARES

5.1. INTRODUCCIÓN	214
5.2. SENSORES BASADOS EN LENGUAS Y NARICES ELECTRÓNICAS	215
5.3. COMPOSICIÓN Y MONTAJE DEL SISTEMA SENSOR SUPRAMOLECULAR	216
5.4. METODOLOGÍAS DE ANÁLISIS DE DATOS	219
5.5. DISCRIMINACIÓN VISUAL DE COMPUESTOS ORGÁNICOS EN AGUA	222
5.6. DISCRIMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE AMINAS EN AGUA	229
5.7. EFECTO DEL pH EN LA RESPUESTA DEL SENSOR	230
5.8. CONCLUSIONES	232
5.9. BIBLIOGRAFÍA	232

CAPÍTULO 6

ENCAPSULACIÓN PARCIAL DE MOLÉCULAS FOTOACTIVAS EN EL INTERIOR DE CUCURBIT[*n*]URILES

6.1. INTRODUCCIÓN	236
6.2. PROPIEDADES DEL CATIÓN 2,4,6-TRIFENILPIRILIO EN MEDIO ACUOSO	237
6.3. ESPECTROS DE ABSORCIÓN Y EMISIÓN DE DISOLUCIONES TP ⁺ @CB[<i>n</i>]	239
6.4. ESTEQUIOMETRÍA Y CONSTANTES DE ASOCIACIÓN DE COMPLEJOS TP ⁺ @CB[<i>n</i>]	241
6.5. CONSTANTES DE ASOCIACIÓN EN ESTADO EXCITADO SINGLETE	243
6.6. DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPLEJOS TP ⁺ @CB[<i>n</i>]	244
6.7. ESTRUCTURA CRISTALINA DE COMPLEJOS TP ⁺ @CB[<i>n</i>]	249
6.8. MODELOS TEÓRICOS DE LOS COMPLEJOS TP ⁺ @CB[<i>n</i>]	258
6.9. CONCLUSIONES	261
6.10. BIBLIOGRAFÍA	262

CAPÍTULO 7

ESTUDIOS FOTOFÍSICOS DE COMPLEJOS TP⁺@CUCURBIT[n]URILES

7.1. INTRODUCCIÓN	264
7.2. PROPIEDADES FOTOFÍSICAS DE LOS COMPLEJOS TP ⁺ @CB[n]	265
7.3. ESPECTROS DE ESPECIE TRANSITORIA DE LOS COMPLEJOS TP ⁺ @CB[n]	268
7.4. RENDIMIENTOS CUÁNTICOS DE LOS COMPLEJOS TP ⁺ @CB[n]	272
7.5. PROCESOS DE TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA DE LOS COMPLEJOS TP ⁺ @CB[n]	276
7.6. APLICACIONES DE LOS COMPLEJOS TP ⁺ @CB[n]	282
7.7. CONCLUSIONES	284
7.8. BIBLIOGRAFÍA	284

CAPÍTULO 8

NANOPARTÍCULAS DE ORO ENCAPSULADAS EN CUCURBIT[n]URILES

8.1. INTRODUCCIÓN	288
8.2. PREPARACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE ORO EN PRESENCIA DE CB[n]	289
8.3. CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS ENCAPSULADAS EN CB[7]	291
8.4. EVIDENCIAS DE LA INCORPORACIÓN DE LAS NANOPARTÍCULAS EN CB[7]	294
8.5. MECANISMO DE LA FORMACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DENTRO DE CB[7]	299
8.6. FOTOFÍSICA DE NANOPARTÍCULAS DE ORO ENCAPSULADAS EN CB[7]	302
8.7. APLICACIONES DE NANOPARTÍCULAS DE ORO ENCAPSULADAS EN CB[7]	307
8.8. CONCLUSIONES	308
8.9. BIBLIOGRAFÍA	309

PUBLICACIONES	313
----------------------	------------

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS	315
--------------------------------	------------

ÍNDICE ANALÍTICO	321
-------------------------	------------

Desde el comienzo de su modernización a finales del siglo XVIII, la Química se ha desarrollado continua y rápidamente a través de la teoría atómico-molecular; sin embargo, esta química del enlace covalente ha sido explotada hasta sus límites conceptuales, de forma que incluso el mejor químico sintético de hoy día no puede fabricar sistemas moleculares complicados usando sólo el repertorio de herramientas disponibles para crear enlaces covalentes. Puesto que el siguiente paso al aumentar el nivel de complejidad hacia los sistemas polimoleculares organizados presentes en los sistemas vivos se encuentra unido a las interacciones no covalentes, es el momento de que los químicos miren más allá de la síntesis clásica hacia la Química Supramolecular, una rama relativamente joven de la ciencia que se preocupa del estudio de las características básicas de estas interacciones no covalentes.

En los últimos 25 años, una enorme parte de la investigación química se ha detenido en el campo de los dispositivos moleculares fotoactivos, observando que los resultados que pueden ser obtenidos de la interacción de la luz con la materia dependen del grado de organización de la misma; en este sentido, las entidades supramoleculares que contienen este tipo de componentes pueden desarrollar propiedades nuevas moduladas por la disposición de sus unidades constitutivas, dando lugar a procesos fotoquímicos distintivos de estas especies. A través de esta ruta es posible disponer componentes moleculares prefabricados que lleven a cabo una determinada propiedad relacionada con la luz, siendo posible diseñar sistemas organizados y funcionalmente integrados capaces de elaborar la señal proporcionada por los fotones para desarrollar funciones complejas.

La familia de hospedadores sintéticos denominados Cucurbit[n]uriles (CB[n]), denominados así por la forma de calabaza de estas cápsulas orgánicas en las que el diámetro central de la misma es mayor que los portales flanqueados por grupos carbonilo urea, tiene un conjunto de propiedades que sugieren su alto potencial en Nanotecnología como componentes de máquinas moleculares, siendo la principal razón su habilidad de encapsular moléculas reversiblemente manipulando las condiciones experimentales para alterar sus propiedades, lo cual hace que estén posicionados para competir con la familia de ciclodextrinas (CDs) como plataforma de elección en aplicaciones de escala industrial.

Basados en estos principios, la presente memoria establece las diferencias en los procesos de complejación en el caso de los cucurbit[n]uriles y las ciclodextrinas con diferentes colorantes tricíclicos utilizados como modelos de moléculas fotoactivas, para lo cual se han comparado las propiedades ácido-base de los colorantes tricíclicos libres y complejados con CB[n] y las constantes de unión de dichos colorantes tanto en estado electrónico fundamental como excitado singlete; además se describen los efectos fotofísicos y fotoquímicos de tales procesos de complejación mediante parámetros como los rendimientos cuánticos de fluorescencia o los tiempos de vida media de los estados excitados singlete, los cuales se han utilizado para preparar una librería de sistemas supramoleculares capaz de responder como doble sistema sensor colorimétrico-fluorimétrico en la detección de varias familias de compuestos orgánicos con grupos funcionales diferentes, explotándola principalmente en la diferenciación de aminas y sales de amonio con número de sustituyentes y átomos de carbono diferentes, tanto alifáticas como aromáticas.

Por otro lado, este texto describe el mecanismo de interacción de los diferentes CB[n] con el catión 2,4,6-trifenilpirilio como modelo de molécula fotoactiva con propiedades fotosensibilizadoras y fotocatalíticas, definiendo los cambios fotoquímicos y fotofísicos asociados a la incorporación del catión orgánico en estas cápsula orgánicas utilizados para medir los valores de las constantes de complejación del catión trifenilpirilio en estado electrónico fundamental y excitado. Mediante la realización de cálculos teóricos se han apoyado los resultados obtenidos experimentalmente al analizar la estructura cristalina de los complejos preparados, y a través de la descripción de las propiedades fotofísicas y los procesos de transferencia electrónica fotoinducida de los estados excitados triplete de los distintos complejos se han preparado celdas electroluminiscentes.

Por último, el trabajo aquí recogido incluye el proceso de incorporación de nanopartículas de oro en el interior de la cápsula orgánica de CB[7] como medio para estabilizarlas frente a la agregación, comprobando que las nanopartículas metálicas se encuentran ocluidas en la cavidad mediante Microscopía Analítica y Espectroscopía de Aniquilación de Positrones. Estos estudios han permitido igualmente conocer las restricciones estéricas que imponen estas estructuras macrocíclicas a diferentes sustancias que interaccionan con la superficie de las nanopartículas de oro. Finalmente se han obtenido por primera vez los espectros de las especies transitorias debidas a las nanopartículas de oro tras la absorción de luz en la banda de plasmón característica de este tipo de materiales, lo cual abre el camino en la búsqueda de las propiedades fotocatalíticas que pueden presentar las nanopartículas de oro encapsuladas en el interior de los CB[n].

Since the beginning of its modernization at the end of the XVIII century, Chemistry has been developed continuously through the atomic-molecular theory; however, the chemistry of the covalent bond has been exploited until its conceptual limits, so even the best synthetic chemist nowadays can not build complicated molecular systems only using the tools available to create covalent bonds. Due to the next step in growing the level of complexity to organized polimolecular systems present in living systems is linked to non-covalent interactions, is the moment for chemists to look beyond the classic synthesis to Supramolecular Chemistry, a young brand of science that studies the basic features of these non-covalent interactions.

In the last 25 years, a big part of the chemical research has stopped in the field of photoactive molecular devices, finding that the results that can be obtained from the interaction of light with matter depend on the level of organization of matter; in this sense, supramolecular entities that contain these type of components can exhibit new properties modulated by the position of their constitutional units, so that the photochemical processes achieved by these species can be considered distinctive. Throughout this route is possible to arrange molecular components previously obtained that carry out certain properties related to light, being possible to design integrated organized systems capable to elaborate the signal provided by photons to develop complex functions.

The family of synthetic hosts called Cucurbit[n]urils (CB[n]), whose name is related to the pumpkin-like shape of these organic capsules in which the central diameter is broader than the portals flanked by urea carbonyl groups, have some properties that suggest its potential in Nanotechnology as components of molecular machines, being the main reason their ability to encapsulate guest molecules reversibly by changing the experimental conditions so that we can change their properties. This behaviour make them being positioned to compete with cyclodextrins (CDs) as platform in applications at industrial scale.

Based on these principles, the present work establishes the differences in the processes of complexation in the case of cucurbit[n]urils and cyclodextrins with some tricyclic dyes used as models of photoactive molecules, comparing the acid-base properties of the free and complexed dyes and the binding constants of the same molecules in their ground and singlet excited electronic state. Moreover, it has been described the photophysical and photochemical effects of such processes of complexation by measuring parameters like fluorescence quantum yields and lifetimes of the singlet excited states, which have been used to elaborate a library of supramolecular systems able to response as double fluorimetric-colorimetric sensor in the detection of some families of organic compounds with several functional groups, exploiting it mainly in the recognition of amines and ammonium salts with different number of substituents and number of carbons.

By the other hand, in this text we describe the mechanism of interaction of the different CB[n] with the 2,4,6-triphenylpyrylium cation as photoactive molecule with photosensitizing and photoactive properties, defining the photochemical and photophysical changes associated to the incorporation of the organic cation inside these organic capsules used to measure the values of the binding constants of the complexation processes of the ground and excited electronic state of the triphenylpyrylium ion. Through a theoretical study we could support the experimental results obtained by analysing the crystal structure of the prepared complexes, and describing the photophysical properties and the photoinduced electron transfer processes of the triplet excited states of the different complexes it is possible to prepare electroluminescent devices.

Finally, the work presented here includes the process of incorporation of gold nanoparticles in the void or the organic capsule of CB[7] as a procedure to stabilize them from their aggregation, proving that the metallic nanoparticles are occluded in the cavity by using analytical techniques such as Analytical Microscopy and Positron Annihilation Spectroscopy. Such studies let us know the steric restrictions that have been imposed by these macrocyclic structures to different substances that interact with the surface of gold nanoparticles. At the end of this study, it has been obtained for the first time the transient spectrum due to the species formed after the absorption of light by the surface plasmon band characteristic of these kind of materials, opening the way to search for the photocatalytic properties that could be exhibited by gold nanoparticles encapsulated inside the cavity of cucurbit[n]urils.

Des del començament de la seua modernització a la fi del segle XVIII, la Química s'ha desenvolupat continuament i ràpida a través de la teoria atòmico-molecular; tanmateix, aquesta química de l'enllaç covalent ha sigut explotada fins els seus límits conceptuals, de manera que fins i tot el millor químic sintètic d'avui dia no pot fabricar sistemes moleculars complicats usant només el repertori d'eines disponibles per a crear enllaços covalents. Atès que el següent pas en augmentar el nivell de complexitat cap als sistemes polimoleculars organitzats, presents en els sistemes vius, es troba unit a les interaccions no covalents, és el moment que els químics miren més enllà de la síntesi clàssica cap a la Química Supramolecular, una branca relativament jove de la ciència que es preocupa de l'estudi de les característiques bàsiques d'aquestes interaccions no covalents.

En els darrers 25 anys, una gran part de la recerca química s'ha aturat en el camp dels dispositius moleculars fotoactius, de manera que els resultats que poden ser obtinguts de la interacció de la llum amb la matèria depenen del grau d'organització de la mateixa; en aquest sentit, les entitats supramoleculares que contenen aquest tipus de components poden desenvolupar propietats noves modulades per la disposició de les seues unitats constitutives que donen lloc a processos fotoquímics distintius d'aquestes espècies. A través d'aquesta ruta és possible disposar components moleculars prefabricats que porten a terme una determinada propietat relacionada amb la llum, per la qual cosa és possible dissenyar sistemes organitzats i funcionalment integrats capaços d'elaborar el senyal proporcionada pels fotons per tal de desenvolupar funcions complexes.

La família d'hostes sintètics anomenada Cucurbit[n]urils (CB [n]), anomenats així per la forma de carabassa d'aquestes càpsules orgàniques en les quals el diàmetre central de la mateixa és major que els portals flanquejats per grups carbonil urea, té un conjunt de propietats que suggereixen el seu alt potencial en Nanotecnologia com a components de màquines moleculars, motiu pel qual tenen l'habilitat d'encapsular molècules reversiblement manipulant les condicions experimentals per alterar les seues propietats, la qual cosa fa que estiguen posicionats per a competir amb la família de Ciclodextrines (CD) com a plataforma d'elecció en aplicacions d'escala industrial.

Basats en aquests principis, la present memòria estableix les diferències en els processos de complexació en el cas dels Cucurbit[n] uriles i les Ciclodextrines amb diferents colorants tricíclics utilitzats com a models de molècules fotoactives, per a la qual cosa s'han comparat les propietats àcid-base dels colorants tricíclics lliures i complexats amb CB[n] i les constants d'unió d'aquests colorants tant en estat electrònic fonamental com excitat singlet; a més es descriuen els efectes fotofísics i fotoquímics d'aquests processos de complexació mitjançant paràmetres com els rendiments quàntics de fluorescència o els temps de vida mitjana dels estats excitats singlet, els quals s'han utilitzat per a preparar una llibreria de sistemes supramoleculars capaç de respondre com a doble sistema sensor colorimètric-fluorimètric en la detecció de diverses famílies de compostos orgànics amb grups funcionals diferents, per la qual cosa s'explorà principalment en la diferenciació d'amines i sals d'amoni amb diferent nombre de substituents i àtoms de carboni, tant alifàtics com aromàtics.

D'altra banda, aquest text descriu el mecanisme d'interacció dels diferents CB[n] amb el catió 2,4,6-trifenilpirilio com a model de molècula fotoactiva amb propietats fotosensibilitzadores i fotocatalítiques, definint els canvis fotoquímics i fotofísics associats a la incorporació del catió orgànic en aquestes càpsules utilitzats per a mesurar els valors de les constants de complexació del catió trifenilpirilio en estat electrònic fonamental i excitat. Mitjançant la realització de càlculs teòrics s'ha donat suport als resultats obtinguts experimentalment quan s'analitza l'estructura cristal·lina dels complexos preparats, i a través de la descripció de les propietats fotofísiques i els processos de transferència electrònica fotoinduïda dels estats excitats triplet dels diferents complexos s'han preparat cel·les electroluminiscentes.

Per últim, el treball ací recollit inclou el procés d'incorporació de nanopartícules d'or a l'interior de la càpsula orgànica de CB[7] com a medi per a estabilitzar davant l'agregació, de manera que les nanopartícules metàl·liques es troben ocloses a la cavitat mitjançant Microscòpia Analítica i Espectroscòpia de Aniquil·lació de Positrons. Aquests estudis han permès igualment conèixer les restriccions estèriques que imposen aquestes estructures macrocícliques a diferents substàncies que interaccionen amb la superfície de les nanopartícules d'or. Finalment, s'han obtingut per primera vegada els espectres de les espècies transitòries degudes a les nanopartícules d'or després de l'absorció de llum a la banda de plasmó característica d'aquest tipus de materials, la qual cosa obri el camí en la recerca de les propietats fotocatalítiques que poden presentar les nanopartícules d'or encapsulades en l'interior dels CB[n].

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN A LA QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

1.1. QUÍMICA MOLECULAR Y SUPRAMOLECULAR	16
1.2. ORÍGENES DE LA QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	21
1.3. QUÍMICA HOSPEDADOR-HUÉSPED	28
1.4. RECONOCIMIENTO MOLECULAR Y SELECTIVIDAD	31
1.5. FUERZAS INTERMOLECULARES	36
1.6. AUTOENSAMBLAJE Y AUTOORGANIZACIÓN MOLECULAR	50
1.7. DISPOSITIVOS Y MÁQUINAS MOLECULARES	56
1.8. BIBLIOGRAFÍA	60

«A través de la belleza de sus objetos, la Química es un arte así como una ciencia; es más, sus creaciones abren un mundo nuevo que no existía antes de que estuviera moldeado por la mano de los químicos, así como la materia, moldeada por la mano de un escultor, se convierte en una obra de arte».

Jean-Marie Lehn
Premio Nóbel de Química 1987

1.1. QUÍMICA MOLECULAR Y SUPRAMOLECULAR

Al principio de nuestra era, el Big Bang dio origen a todo el universo, y con él apareció la Física. Con el paso del tiempo, el enfriamiento hasta temperaturas más moderadas proporcionó las condiciones idóneas para la formación de átomos a partir de las partículas existentes, surgiendo así la Química, cuyas unidades constitutivas se unen para dar moléculas cada vez más complejas, asociándose en agregados organizados y definiendo así las células primitivas, el nacimiento de la vida y con ella la Biología.^[1] La progresión desde las partículas fundamentales al núcleo atómico, los átomos, moléculas y agregados moleculares representa los peldaños que suben la escalera de la complejidad de la materia: las partículas interactúan para formar átomos, los átomos se unen para dar moléculas, éstas se asocian para formar agregados moleculares, etc. En cada nivel de complejidad aparecen propiedades nuevas que no existen en niveles inferiores, lo cual ha sido una fuente de inspiración para el desarrollo de la Química encaminada a proporcionar sistemas cada vez más complejos. Por tanto, la Química es la ciencia de la materia y sus transformaciones, y la vida su máxima expresión; es el punto de comunicación entre lo simple y lo complejo, entre lo básico y lo aplicado, entre las leyes de la Física y las reglas de la Biología (Figura 1.1).

Si bien la Química se define así en su relación con otras ciencias, también se define por sí misma, por sus métodos y sus objetos: en sus métodos, es una ciencia de interacciones y transformaciones; en sus objetos, expresa su creatividad con la Síntesis Química, herramienta que tiene el poder de producir materiales nuevos con propiedades que no existen antes de ser creados mediante la reestructuración de átomos en combinaciones infinitamente variadas.^[2-5] La síntesis se ha interesado hasta la actualidad por la construcción de ensamblados de átomos mediante la formación de enlaces covalentes de forma controlada, selectiva y secuencial.

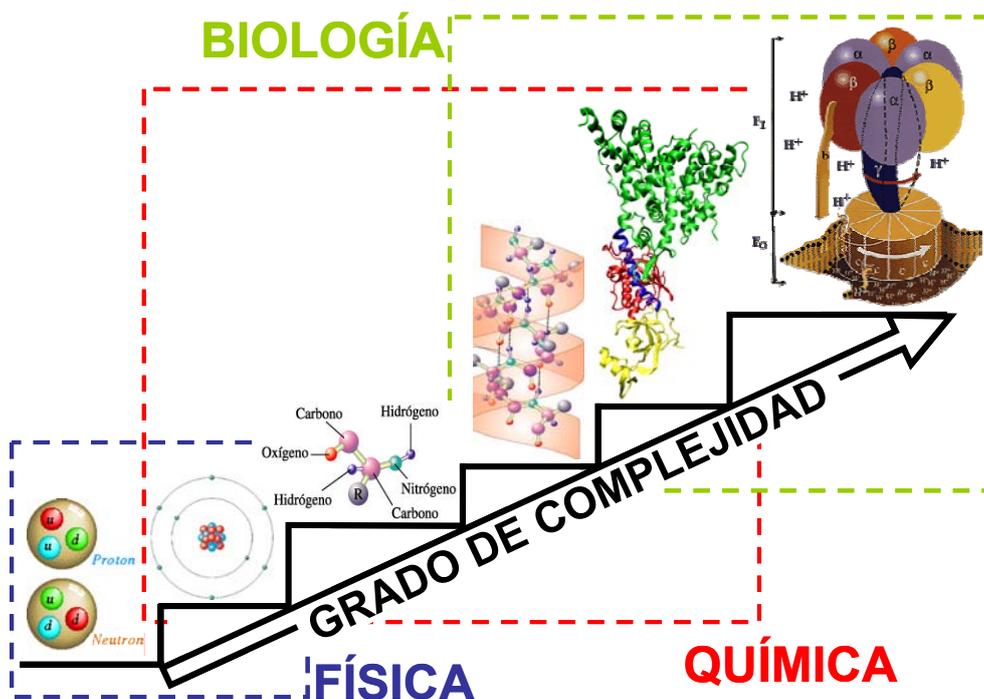


Figura 1.1. Niveles de complejidad molecular que parten de los quarks, pasando por las partículas constitutivas del átomo, el mismo átomo, las moléculas, las macromoléculas, los agregados moleculares hasta llegar a los componentes funcionales de las células como la ATP sintasa, mostrada en el último escalón de la figura.

En este sentido, la Síntesis Química puede entenderse como el sueño de los alquimistas hecho realidad. Al principio como un conjunto de conocimientos empíricos, esta ciencia de la manipulación molecular estableció su poder con Friedrich Wöhler y su síntesis de la urea en 1828,^[6-9] lo cual probó que las sustancias naturales son compuestos químicos accesibles en el laboratorio sin la intervención de organismos vivos. La Síntesis Orgánica creció rápidamente, añadiendo continuamente a su conjunto de herramientas nuevas reacciones, permitiendo así el acceso a innumerables compuestos nuevos, y refinando las estrategias para obtener sustancias naturales cada vez más complejas en el laboratorio. Una serie completa de brillantes logros debida a los esfuerzos combinados de Woodward y Eschenmoser en 1968,^[10-12] ayudados por más de cien colaboradores, culminaron en la mayor síntesis de los últimos 50 años: la síntesis de la vitamina B₁₂, donde la elegancia de la estrategia se combinó con la hazaña de la eficiencia y selectividad.

Con estos dos ejemplos que distan un siglo y medio, por un lado una molécula plana de cuatro átomos sin contar los hidrógenos, y por el otro un conjunto de 93 átomos con problemas estereoquímicos extremadamente difíciles, pone de manifiesto que desde el

comienzo de su modernización a finales del siglo XVIII, la Química se ha desarrollado continua y rápidamente a través de la teoría atómico-molecular, estableciendo su poder sobre el enlace covalente, lo cual justifica la denominación de Era de la Química Molecular a esos 150 años de historia, tal como se muestra en la Figura 1.2.^[13, 14]

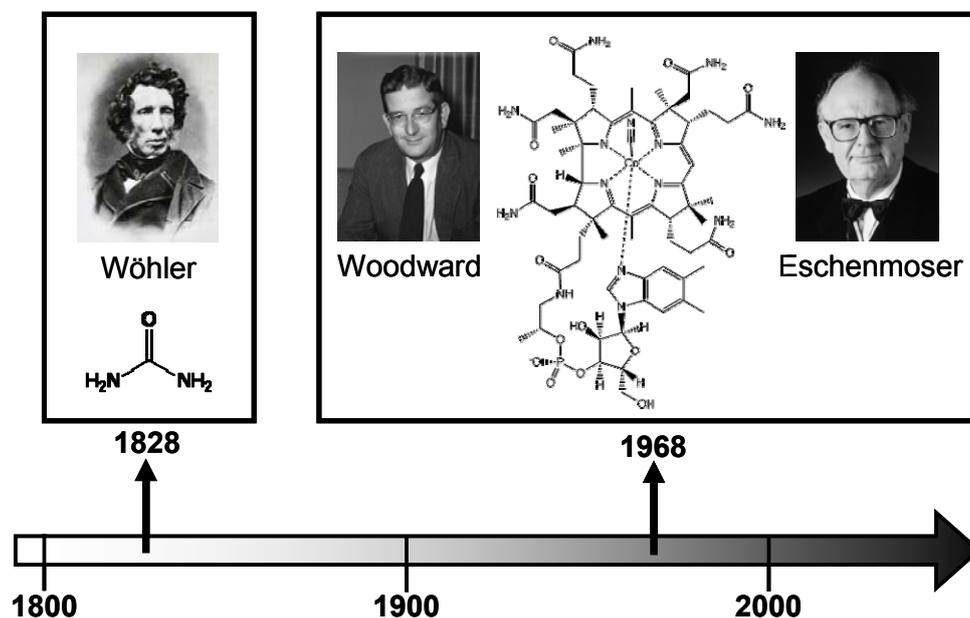


Figura 1.2. Línea temporal donde se encuentran situados el nacimiento de la química sintética con Wöhler y su máxima expresión con la síntesis de la vitamina B₁₂ por Woodward y Eschenmoser.

Sin embargo, la química del enlace covalente ha sido explotada hasta sus límites conceptuales;^[2-5] incluso el mejor químico sintético de hoy día no puede fabricar sistemas moleculares complicados, análogos a aquellos presentes en la naturaleza, usando sólo el repertorio de herramientas disponibles para crear enlaces covalentes. Para que los químicos sintéticos sean capaces de construir tales sistemas deben aprender a controlar otro tipo de enlaces.^[15-17] Así, el siguiente paso al aumentar el nivel de complejidad más allá de las moléculas hacia los sistemas polimoleculares organizados presentes en los sistemas vivos se encuentra unido a las interacciones no covalentes: cuando un sustrato se une a un enzima, una droga a su diana o cuando las señales se propagan entre células se producen una serie de interacciones no covalentes altamente selectivas entre dichos componentes.^[18-21]

Por tanto, es el momento de que los químicos miren más allá de la síntesis clásica hacia un campo lleno de retos:^[22, 23] la Química Supramolecular, rama relativamente joven de la Química que se preocupa del estudio de las características básicas de estas

interacciones no covalentes, de forma que proporciona una interpretación profunda del reconocimiento molecular de sustancias naturales con moléculas biológicas tales como péptidos, enzimas, ácidos nucleicos e incluso tejidos y de los efectos que se derivan del establecimiento de este tipo de interacciones selectivas.^[1, 24-27] Esta aproximación puede ofrecer explicaciones de los mecanismos de la actividad fisiológica, lo cual pone de manifiesto uno de los objetivos de la Química Supramolecular: entender y mimetizar los procesos naturales.^[28, 29] Por ello, la Bioquímica tiene un impacto particularmente fuerte en el desarrollo de la Química Supramolecular, la cual aplica este tipo de interacciones al diseño de sistemas moleculares artificiales, cuyas estructuras y funciones están definidas por la asociación de dos o más especies químicas.^[29-31] Por tanto, la característica más importante de la Química Supramolecular es que las unidades constituyentes se mantienen juntas reversiblemente por fuerzas intermoleculares no covalentes bajo control termodinámico, lo cual proporciona a los sistemas supramoleculares la capacidad de corregir errores que puedan ocurrir durante el proceso de unión, aunque el resultado puede ser difícil de controlar.^[15, 32-34]

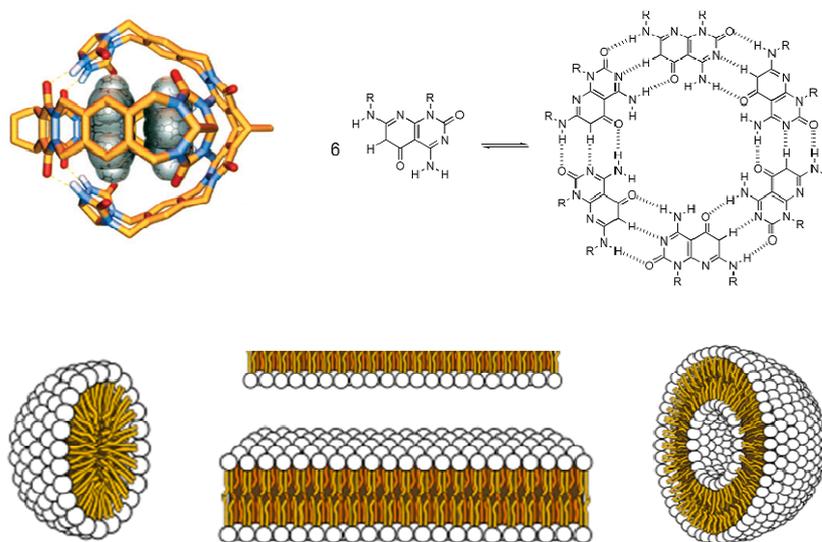


Figura 1.3. Ejemplos de supramoléculas (línea superior) y ensamblajes moleculares (línea inferior) tipo monocapa y bicapa lipídicas, micelas y vesículas.

La Química Supramolecular puede dividirse en dos grandes campos parcialmente solapados (Figura 1.3):^[27, 35] por un lado, el de las Supra- o Supermoléculas,^[25] que se definen como especies oligomoleculares que resultan de la asociación intermolecular mediante un esquema de construcción basado en los principios de reconocimiento molecular, y por otro el de los Ensamblajes Moleculares,^[36-38] que son sistemas

polimoleculares que resultan de la asociación espontánea de un número no definido de componentes que tiene una organización microscópica definida y unas características macroscópicas que dependen de su naturaleza. Algunos ejemplos de tales sistemas son las monocapas autoensambladas, las micelas, las membranas bicapa o los cristales líquidos.

Podemos establecer un paralelismo entre las supermoléculas, moléculas y fuerzas intermoleculares y las moléculas, átomos y enlace covalente: la Química Molecular se basa en el enlace covalente, mientras que las fuerzas no covalentes más débiles definen el campo de la Química Supramolecular. En consecuencia, la Química Supramolecular descansa en las interacciones intermoleculares, el reconocimiento molecular y el ensamblaje de moléculas.

Esta área de conocimiento científico es altamente interdisciplinar,^[1] ya que cubre los aspectos químicos, físicos y biológicos de especies químicas con mayor complejidad que las propias moléculas y que se mantienen unidas y organizadas mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Sus estudios se extienden desde la Química Orgánica y los métodos de síntesis para construir sus moléculas, hasta la Química de Coordinación y la formación de complejos ión-ligando, la Química Física y los estudios experimentales o teóricos de las interacciones, la Bioquímica y los procesos biológicos que empiezan con el reconocimiento y unión de diferentes sustratos e incluso la Ciencia de los Materiales y las propiedades de los productos diseñados.

El nacimiento de esta disciplina ha tenido un profundo efecto en la preparación de estructuras de diferente tamaño, forma y propiedades con dimensiones en el rango de 1-100 nm; de hecho, la Química Supramolecular es una de las disciplinas que más contribuye al desarrollo de la Nanociencia,^[39] usando interacciones secundarias espontáneas.^[40-43] Esta aproximación de construir nanoestructuras, denominada "Bottom-up" o "De abajo a arriba", abre una ruta alternativa inaccesible por la aproximación "Top-down" o "De arriba a abajo", tal como la microlitografía, debido a sus limitaciones de precisión y manipulación técnica.^[44] Una vez más, la inspiración la encontramos en la amplia variedad de estructuras complejas que encontramos en los sistemas biológicos y que ponen en contacto dos o más componentes moleculares pequeños mediante interacciones secundarias, con una precisión sorprendente que indica el control y la direccionalidad dispuesta por las interacciones secundarias que se establecen entre los componentes complementarios de los sistemas naturales.^[45, 46] Obviamente, el desafío es crear sintéticamente nanoestructuras con la especificidad presente en los seres vivos mediante la incorporación inteligente de sitios de reconocimiento complementario en los componentes moleculares. Este reto se alcanzará sólo si primero comprendemos cómo los sistemas biológicos operan para generar agregados bien definidos y transfiriendo ese conocimiento aprendido desde los sistemas

biológicos a la síntesis química.^[28, 40, 47]

En definitiva, esta rama de la ciencia contemporánea tiene por objetivo alcanzar una complejidad estructural avanzada más allá de la molécula. Estos horizontes tan amplios son un desafío y a la vez un estímulo para la imaginación creativa de los químicos. Por tanto, los desarrollos en las ciencias molecular y supramolecular ofrecen perspectivas emocionantes en las fronteras de la Química, la Física y Biología.

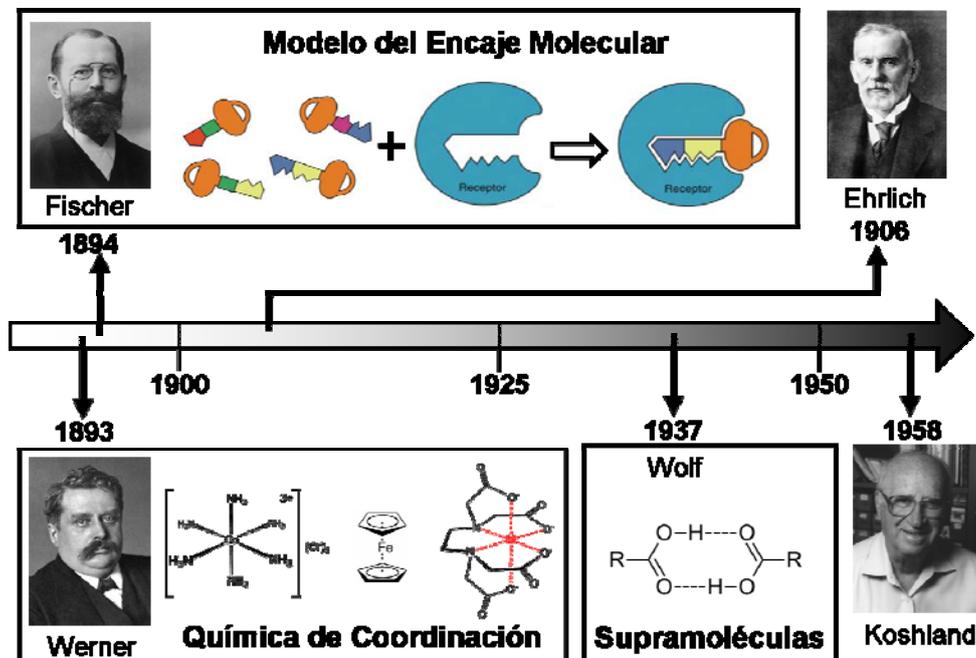


Figura 1.4. Precedentes al nacimiento de la Química Supramolecular.

1.2. ORÍGENES DE LA QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

El nacimiento de un nuevo campo de la ciencia está ligado al pasado pero, ¿hasta donde llegan las raíces de la Química Supramolecular? Como se resume en la Figura 1.4, sus fundamentos datan de finales del siglo XIX, cuando algunos de los conceptos más básicos de esta área de investigación fueron desarrollados. Fue Paul Ehrlich en 1906 quien reconoció por primera vez que ciertas moléculas no pueden actuar y tener un efecto en el cuerpo humano si no se encuentran unidas (“Corpora non agunt nisi fixata”), introduciendo así el concepto de receptor y sustrato biológico.^[48] Pero esta unión debe ser selectiva, una noción que fue enunciada por Emil Fischer en 1894 en su célebre modelo del encaje estérico de la llave y la cerradura,^[30, 49, 50] y modificada por Daniel Koshland en 1958 por el concepto de encaje inducido para los eventos de unión en biomoléculas que sufren cambios

conformacionales, lo que implica complementariedad geométrica y constituyen la base del reconocimiento molecular.^[51] Finalmente, la fijación selectiva requiere interacción, afinidad entre los participantes, lo cual puede relacionarse con la idea de coordinación introducida por Alfred Werner en 1893, por lo que la Química Supramolecular es una generalización de la Química de Coordinación.^[52] El término Supramolécula fue introducido en la literatura de forma temprana en 1937 cuando Wolf y colaboradores^[53] introdujeron el término “Übermolekül” para describir la interacción intermolecular de especies saturadas coordinativamente tales como los dímeros de ácidos carboxílicos.

En la década de 1920, algunos químicos reconocieron que las estructuras, propiedades y funciones de algunos materiales no podían ser explicadas en términos de moléculas aisladas tal y como describía la Química Molecular;^[54] aunque los efectos del disolvente fueron ya conocidos desde bastante pronto, los químicos aceptaron que las propiedades de las moléculas eran propiedades de las moléculas por sí mismas, mientras que las interacciones con el ambiente eran pequeñas y, en una primera aproximación, despreciables. Con esta aproximación, la mezcla de dos o más sustancias consistía en dos o más tipos de moléculas regularmente distribuidas y pobremente asociadas unas a otras en fase condensada. Sin embargo, con el número creciente de ejemplos de la importancia del ambiente para las propiedades de una molécula, ocurrió un cambio de paradigma a finales de 1960: los químicos comenzaron a estudiar las propiedades de moléculas en ambientes particulares y medios no isotrópicos. Se hizo patente que lo que rodea a las moléculas casi siempre tiene un efecto no despreciable. Consecuentemente, las interacciones intermoleculares se convierten en el foco de la investigación. En este marco conceptual, los químicos centraron su atención en la comprensión y el control de las fuerzas no covalentes.

Pero fue en la segunda mitad de los años 60 cuando se produjo el impulso definitivo a este campo de la Química con el reconocimiento del papel biológico de los cationes Na^+ , K^+ , Mg^{2+} y Ca^{2+} en los eventos eléctricos y musculares con el descubrimiento de una serie de antibióticos naturales con propiedades complejantes de cationes alcalinos particularmente efectivos y selectivos para transportarlos a través de las membranas celulares,^[55-59] lo cual les valió la denominación de Ionóforos^[60] (Figura 1.5). Muchas de estas sustancias naturales tienen una estructura macrocíclica, término general aceptado por la IUPAC para designar a cualquier molécula mono- o policíclica de alto peso molecular obtenida por repetición de pequeñas unidades moleculares, caracterizada por un exterior en contacto con la bicapa lipídica apolar de las membranas celulares y un interior polar que compleja el catión. Como ejemplo del impresionante número de macrociclos naturales podemos resaltar la familia de los Ciclopeptidos,^[55] cadenas cíclicas de amino- e

hidroxiácidos unidos mediante enlaces amida y éster generalmente alternados, de entre los que destacan la Beauvericina y las Enniatina A y B, aunque el miembro más conocido y estudiado debido a su capacidad de transportar iones potasio a través de las membranas de las mitocondrias es la Valinomicina.^[56, 61-63] Este ciclododecadepsipéptido está compuesto por seis hidroxiácidos y seis aminoácidos que se alternan en una estructura cíclica, con grupos carbonilo que sirven para unir cationes y grupos alquilo en los átomos de carbono sp^3 (tres metilos y nueve isopropilos) orientados hacia el exterior para solubilizar la estructura en la membrana celular. Cuando el plegamiento del péptido ocurre, los grupos hidrofóbicos se orientan hacia el exterior de forma que esta estructura cíclica de 36 miembros tan grande y flexible presenta una conformación tridimensional rígida establecida por formación de un patrón de puentes de hidrógeno en el que se encuentran involucrados los grupos amida, lo cual hace que no estén disponibles para la complejación del catión, papel que desempeñan los grupos carbonilo de las uniones éster.

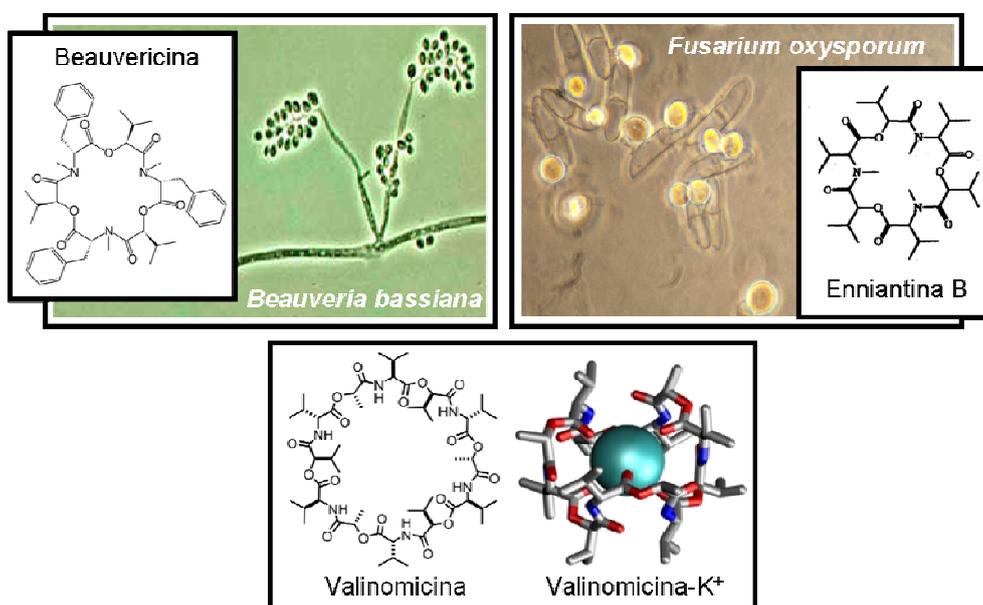


Figura 1.5. Ejemplos de ciclodepsipéptidos de origen natural extraídos de diferentes microorganismos y hongos. En el caso de la valinomicina también se presenta la estructura tridimensional de los complejos que forma con los cationes potasio responsable de actividad como ionóforo.

Estas propiedades también las presentan otros ciclopéptidos, como por ejemplo la Antamadina^[64] y la Gramicidina S, ciertos alcaloides como la Lunarina y Chanksina, muchos de los productos de la química marina como la Amfidinólida A y el Bryostatin 8 e incluso algunos macrobiciclos naturales como el Falloidin, obtenido de la seta venenosa *Amanita phalloides*. A la vista de sus estructuras (Figura 1.6), estos ionóforos naturales sitúan

heteroátomos ricos en electrones en un sistema anular, frecuentemente incorporados en macrociclos, de forma que los átomos que interactúan están organizados para converger sobre el catión. Así, muchas moléculas del disolvente son desplazadas de forma efectiva y la esfera de coordinación del catión puede ser ocupada completamente por una molécula de ionóforo.

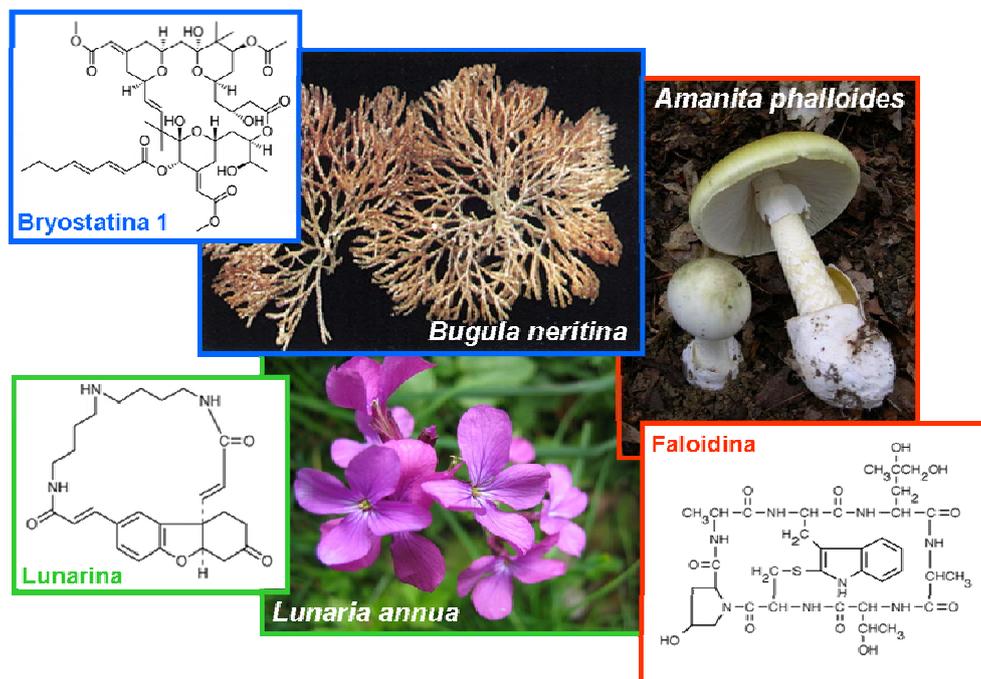


Figura 1.6. Ionóforos de origen natural con estructuras macrocíclicas diferentes a la presente en los ciclodepsipéptidos.

Como las estructuras macrocíclicas están tan ampliamente presentes en la naturaleza, se concluyó que debían ofrecer algún tipo de ventajas frente a la disposición lineal a la hora de desarrollar ciertas funciones útiles. Así, en el curso del año 1966, el interés de Jean-Marie Lehn por los procesos que ocurren en el sistema nervioso le llevó a preguntarse cómo podían contribuir los químicos al estudio de estas funciones biológicas. Los ejemplos biológicos le llevaron a proponer el diseño apropiado de ciclopeptidos sintéticos o análogos que pudieran transportar cationes a través de membranas y facilitara la monitorización de su distribución. Sin embargo, como la complejación catiónica puede también representar un medio de aumentar la reactividad del contraión, pareció deseable el diseño de moléculas que fueran menos reactivas químicamente que los péptidos cíclicos.

De forma paralela y casual, alrededor de 1967 el químico americano de la empresa Du Pont Charles Pedersen obtuvo un éter cíclico como subproducto de una de las

reacciones que estaba investigando, centrando su atención en las extrañas propiedades de este éter:^[65] era un compuesto poco soluble en metanol, pero aumentaba su solubilidad si se añadía una sal sódica a la mezcla; más aún, soluciones bencénicas de este éter eran capaces de disolver dicromato potásico, proporcionando color morado. Para explicar el fenómeno argumentó que los iones sodio o potasio parecían encontrarse en la cavidad central de dicha molécula, de forma que propuso el nombre de éter corona a este compuesto, ya que la forma de la molécula era sin duda como una corona para los cationes estudiados, nombre que fue aceptado por la comunidad científica y que se mantiene incluso hoy día para designar a dicha familia de macrociclos. Las propiedades de unión de cationes por estos poliéteres cíclicos presentados por Pedersen se entendieron como una combinación de la habilidad de complejación de los antibióticos macrocíclicos conocidos en la época con la estabilidad química de las funciones éter.

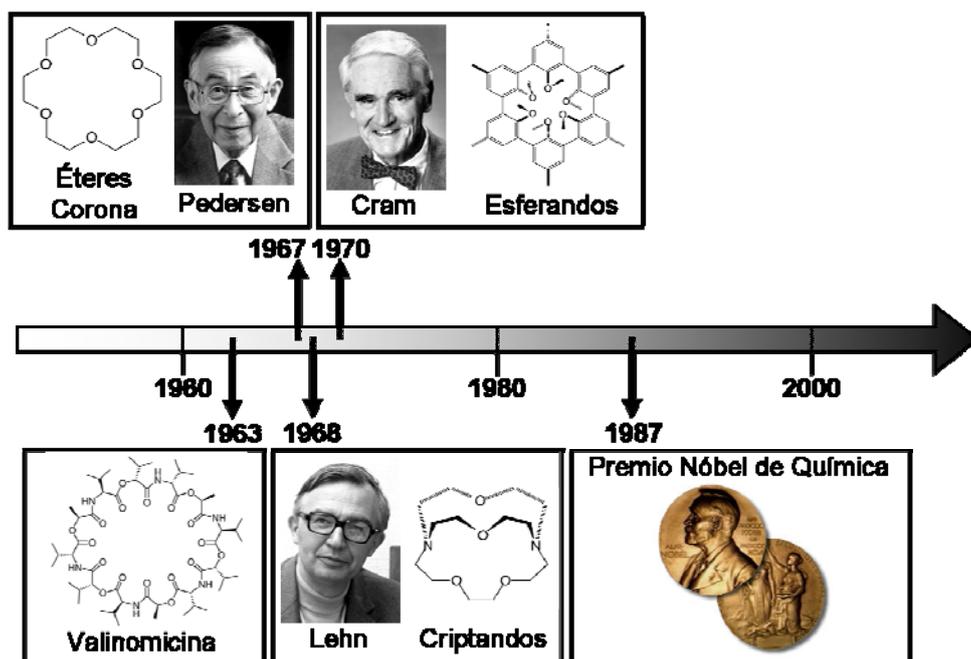


Figura 1.7. Visión temporal de los descubrimientos que hicieron surgir la Química Supramolecular.

Contemporáneo de Lehn y Pedersen, Donald Cram resaltó que los compuestos que contienen una cavidad tridimensional esférica capaz de envolver completamente un ión formaban complejos más estables que los macrociclos planos de Pedersen, con lo cual surgió la idea del diseño por parte de Lehn en 1968 de ligandos macrobíclicos tipo criptando, nombre que reciben ya que el huésped está contenido en el interior de una cavidad molecular, la cripta, formada por el ligando. El problema del reconocimiento

esférico es la selección de un determinado ión esférico entre un conjunto de esferas diferentes pero con la misma carga, lo cual se soluciona con la complementariedad de las dimensiones del ión y el tamaño de la cavidad de los esferandos, familia de compuestos que surgen de la condensación de unidades areno y cuya estructura es semiesférica y rígida. Estas características de reconocimiento igualaban o mejoraban aquellas que se pueden alcanzar con los ligandos macrocíclicos naturales.

De esta forma, en los años 60 se descubrieron e investigaron por primera vez en la historia de la Química las propiedades de cuatro familias de ligandos con capacidades complejantes de cationes alcalinos y alcalinotérreos: las sustancias macrocíclicas naturales tales como ciclodepsipéptidos, los poliéteres sintéticos macrocíclicos de tipo corona, los ligandos macropolicíclicos sintéticos de tipo criptando y las cavidades de los esferandos (Figura 1.7). Generalizando todo este conjunto de resultados, Lehn en 1978 proporcionó una definición de Química Supramolecular remarcando la importancia de las uniones intermoleculares en el estudio de esta área que comenzó con la unión selectiva de cationes alcalinos por ligandos macrocíclicos y macropolicíclicos tanto naturales como sintéticos. Así, pueden considerarse los trabajos de Cram, Lehn y Pedersen como los pioneros en este campo, estudios por los cuales se les otorgó el Premio Nóbel de Química en 1987.

En 1989, el químico alemán Fritz Vögtle publicó un libro llamado *Moléculas Atractivas en Química Orgánica*^[66, 67] como primera parte de lo que se ha convertido en el primer libro de texto de Química Supramolecular,^[68, 69] donde las moléculas que consideró estéticamente atractivas se dividen principalmente en dos clases: moléculas con un alto grado de simetría y moléculas que tienen forma de objetos de la vida ordinaria; no puede haber duda de que la ciencia supramolecular emergente estimuló el interés de los químicos contemporáneos por los compuestos interconectados, de forma que la química de las uniones no covalentes transformó dichos sistemas moleculares de curiosidades químicas a realidades materiales. Como se recoge en la Figura 1.8, de entre todos estos sistemas cabe destacar los [2]catenanos, constituidos por dos moléculas macrocíclicas enlazadas, y los [2]rotaxanos, en los que uno de los componentes tiene forma alargada y es rodeado por un macrociclo, de forma que no pueden dissociarse el uno del otro debido a la presencia de dos grupos bloqueantes.^[70, 71] En ambos casos, el prefijo [2] indica el número de componentes mecánicamente unidos en la estructura. Tanto los rotaxanos como los catenanos son particularmente atractivos debido a los movimientos mecánicos asociados con los cambios co-conformacionales de sus componentes;^[40] así, en un rotaxano, el componente macrociclo puede rotar alrededor desplazarse a lo largo del eje molecular, mientras que los movimientos en un catenano se describen por el giro de uno de los anillos relativo al del otro.^[72-74]

Un método generalmente aceptado para la síntesis de estas estructuras es el Engarce, aproximación versátil que tiene como ventaja el uso de interacciones no covalentes a través de la porción alargada del componente y el macrociclo, de forma que el complejo formado entre estas dos especies, denominado [2]pseudorrotaxano por su semejanza estructural con los [2]rotaxanos aunque con la ausencia de los grupos bloqueantes,^[76] puede entonces ser modificado bien cerrando el segundo ciclo, y dar lugar al [2]catenano, o mediante la incorporación de grupos bloqueantes,^[76] puede entonces ser modificado bien cerrando el segundo ciclo, y dar lugar al [2]rotaxano.

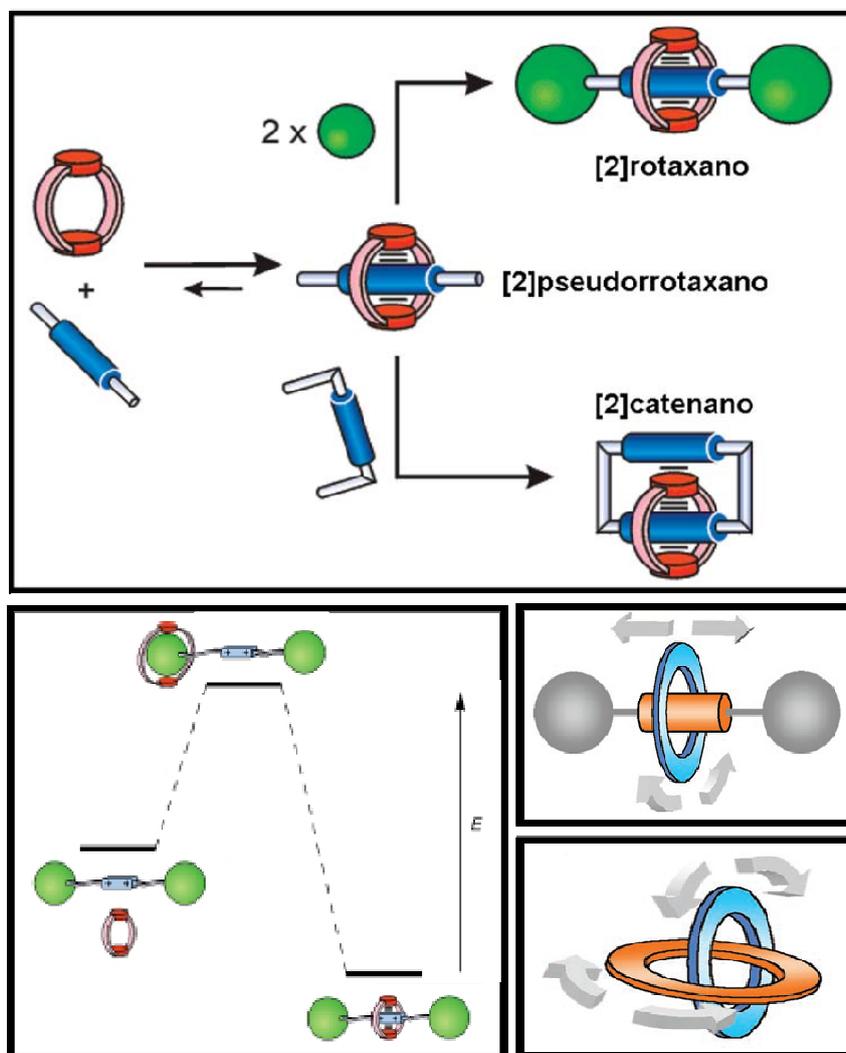


Figura 1.8. Estrategia general para obtener la estructura de [2]rotaxanos y [2]catenanos mediante la modificación de [2]pseudorrotaxanos. En la parte inferior izquierda se representa el perfil energético del proceso de engarzado en un [2]rotaxano y a la derecha los movimientos que pueden describir los diferentes componentes de estos sistemas.

En el caso de los pseudorrotaxanos se dispone de otra aproximación, denominada Deslizamiento, en la que los componentes son sintetizados separadamente para después calentarlos juntos en disolución y hacer que la especie macrocíclica incorpore el final del eje molecular y formar así el pseudorrotaxano; al enfriar la mezcla de reacción, el macroanillo es obligado a mantener engarzado al componente central como resultado de la trampa proporcionada por las interacciones no covalentes termodinámicamente débiles y cinéticamente lábiles.

En los 40 años que han seguido a las aportaciones de Cram, Lehn y Pedersen, la Química Supramolecular, la química de las fuerzas intermoleculares, se ha establecido por sí misma firmemente frente a la Química Sintética, como evidencian los numerosos ejemplos de edificios moleculares y supramoleculares. Así, la Química Supramolecular se ha considerado como uno de los campos más activos de la ciencia abarcando, hoy en día, desde el reconocimiento molecular de los complejos naturales y artificiales hasta la aplicación en nuevos materiales en Biología, Tecnología Química o Medicina, constituyendo así una nueva rama de la Química diferenciada de otras áreas. El campo de la Química Supramolecular comenzó con la investigación de pequeños complejos que incluyen pocas unidades y evolucionó, en paralelo, con la síntesis de supermoléculas con una variedad de unidades diferentes. Una de las motivaciones principales ha sido, por un lado, mimetizarla complejidad y función de sistemas biológicos y, por otro, proporcionar los conceptos y unidades estructurales requeridas para la aproximación “De abajo a arriba” o “Bottom-up” a los sistemas nanoscópicos.

1.3. QUÍMICA HOSPEDADOR-HUÉSPED Y QUÍMICA DE RECEPTORES

Donald Cram acuñó en 1970 el término Química Hospedador-Huésped,^[76] Host-guest Chemistry en inglés, para designar las dos moléculas involucradas en un evento general de asociación molecular, de forma análoga a los conceptos de receptor y sustrato biológicos establecidos por Paul Ehrlich.^[77, 78] Los receptores moleculares son definidos como estructuras orgánicas sintéticas capaces de unir selectivamente iones o sustratos moleculares mediante diferentes interacciones intermoleculares, proporcionando un ensamblado de dos o más especies.^[79-86]

Es deseable que el receptor y el sustrato entren en contacto a través de una gran área, lo cual ocurre cuando el receptor es capaz de envolver su sustrato de forma que establece numerosas interacciones no covalentes y reconoce su tamaño, forma y arquitectura molecular. Éste es el caso de moléculas receptoras que contienen una cavidad intramolecular en la cual puede encajar el sustrato, proporcionando así un complejo de

inclusión. En tales receptores cóncavos, la cavidad está ocupada con sitios de unión convergentemente dirigidos hacia las especies unidas, por lo que son denominados *endorreceptores* (Figura 1.9).^[25] Así, es normal identificar la molécula que presenta el aspecto más cóncavo como el hospedador y la molécula que presenta la superficie convexa como el huésped; de esta forma, el hospedador cóncavo interacciona con el huésped de una manera mucho más íntima ya que tienen sitios de unión cóncavos grandes y que definen un bolsillo donde se acomoda el huésped, de forma que interacciona con él en diversas direcciones convergentes, incrementando no solo la fuerza de unión sino también la selectividad. Estas uniones sustrato-receptor suelen ser representadas por el símbolo “@”. Pueden encontrarse analogías entre los sistemas huésped@hospedador con sistemas biológicos que definen los sitios activos de las enzimas donde un sustrato pequeño se une dentro de la cavidad de una proteína (Figura 1.9).

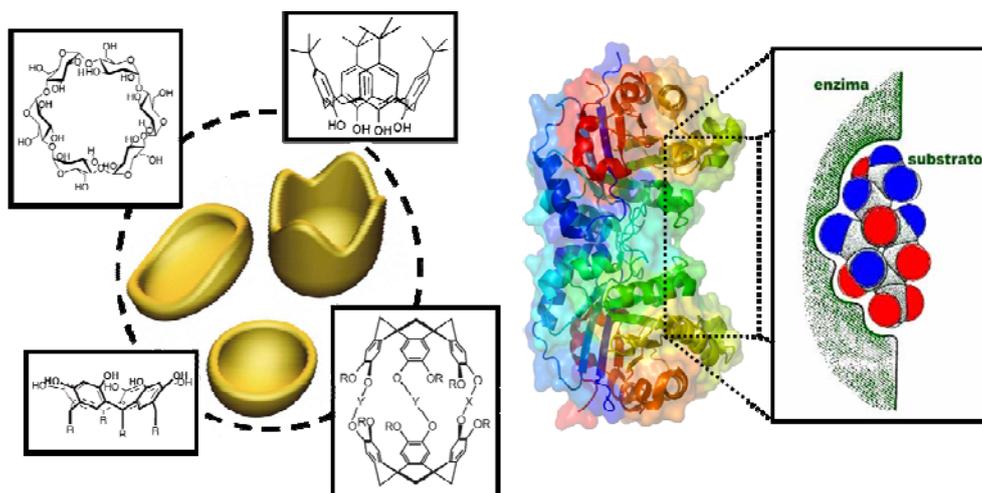


Figura 1.9. Esquema y estructuras de endorreceptores sintéticos típicos como ciclodextrinas, calixarenos y carcerandos junto con un ejemplo del sitio activo definido por las cadenas polipeptídicas de un enzima donde se encaja el sustrato de la reacción de forma complementaria.

Desde el punto de vista opuesto, podría hacerse uso de una superficie externa con protuberancias y depresiones, más que una cavidad interna, como sitio de unión del sustrato. Esto podría resultar en el paso de una química convergente a una divergente y de endo- a *exorreceptores* (Figura 1.10).^[25, 87-89] Las uniones receptor-sustrato entonces ocurren por interacción superficie-superficie, lo cual puede ser denominado fijación y simbolizada por //, o por el símbolo matemático de intersección \cap si hay interconexión notable de las superficies. Exorreconocimiento con uniones fuertes y selectivas requiere una gran área de contacto y un suficiente número de interacciones al igual que una complementariedad

geométrica y electrónica entre las superficies del receptor y el sustrato. Uno puede notar que el exorreconocimiento incluye reconocimiento entre cuerpos de tamaño similar, de forma que encuentra analogías biológicas en la interacción proteína-proteína, en la interfase anticuerpo-antígeno, donde ocurre el proceso de reconocimiento inmunológico, así como reconocimiento en interfases con monocapas, películas, membranas, paredes celulares, etc.

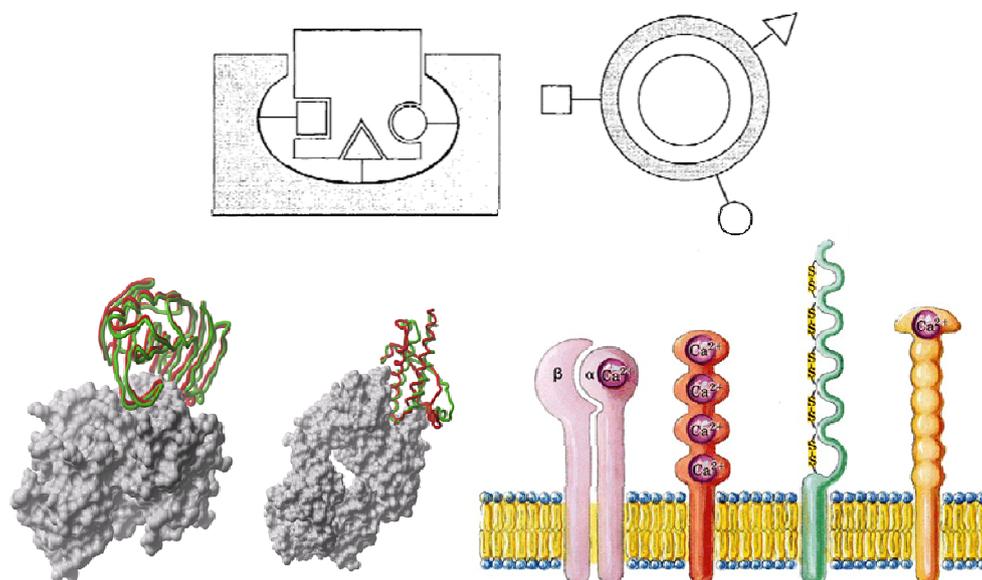


Figura 1.10. Esquema comparativo entre la estructura de un endorreceptor y un exorreceptor donde se muestra la convergencia o divergencia de los sitios de unión. Debajo se muestran algunos ejemplos de interacciones entre proteínas o diferentes receptores de la superficie celular.

La Química Hospedador-Huésped puede ser considerada como una rama de la Química Supramolecular enfocada al desarrollo y estudio de los hospedadores sintéticos que sean capaces de unir iones o moléculas huésped, mientras que la Química de Receptores, la química de las moléculas receptoras artificiales, representa la generalización de la Química de Coordinación pero no se limita a los iones metálicos de transición, sino que se extiende a todo tipo de sustratos: catiónicos, aniónicos o especies neutras de naturaleza orgánica, inorgánica o biológica.

Las estructuras macropolicíclicas reúnen los requisitos para el diseño de receptores artificiales: son estructuras grandes (macro) que contienen cavidades y hendiduras del tamaño y forma apropiadas, con numerosos brazos, puentes y conexiones (policíclicos) que permiten la construcción de una arquitectura dotada con las

características dinámicas deseadas y que permiten la disposición de grupos estructurales, sitios de unión y funciones reactivas (Figura 1.11). El balance entre rigidez y flexibilidad es de particular importancia para las propiedades dinámicas del receptor y del sustrato: aunque puede alcanzarse el reconocimiento selectivo con receptores rígidamente organizados, los procesos de intercambio y regulación requieren la flexibilidad del receptor para que puedan adaptarse y responder a los cambios. La flexibilidad es de gran importancia en las interacciones biológicas receptor-sustrato, donde la adaptación es necesaria frecuentemente para que ocurra la regulación. La estabilidad y selectividad de la unión del sustrato resulta del conjunto de sitios de interacción en el receptor y puede ser trasladado estructuralmente en acumulación (colección) y organización (orientación).

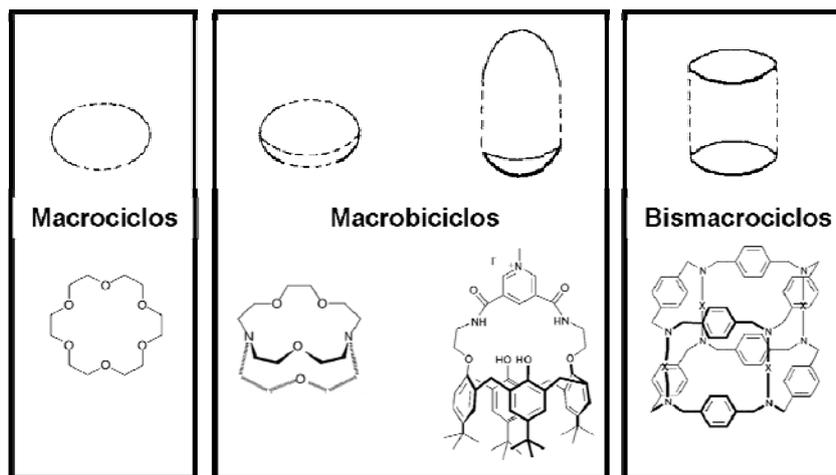


Figura 1.11. Estructura general de las moléculas macropolíciclicas utilizadas en el diseño de receptores artificiales. También se representan algunos ejemplos de hospedadores sintéticos con la geometría indicada.

A pesar de que cada molécula es diferente en sus propiedades físicas y químicas y requieren una aproximación individual, es posible racionalizar la cinética, termodinámica y selectividad de hospedadores moleculares en base a la complementariedad electrónica y geométrica entre el receptor y el sustrato. En estas predicciones se basa el diseño de receptores sintéticos para un determinado tipo de iones, moléculas o esferas, constituyendo su síntesis un importante campo de rápido crecimiento de la Química Orgánica.

1.4. RECONOCIMIENTO MOLECULAR Y SELECTIVIDAD

La Biología sin reconocimiento molecular es inimaginable; los procesos bioquímicos vitales como el transporte molecular, procesado de la información genética y el

ensamblado de proteínas se basan en el reconocimiento molecular como acción esencial, una unión con un propósito, de forma que la mera unión no es reconocimiento. Así, la inspiración viene de la hipótesis de que las bases moleculares de la selección natural de las especies, y por tanto la evolución molecular de los sistemas biológicos, dependen directamente de la selección de patrones de complejación molecular basados en el reconocimiento molecular altamente selectivo entre compuestos orgánicos. Podemos definir el Reconocimiento Molecular como un proceso que incluye tanto la unión como la selección de sustratos por una molécula receptora dada para realizar una función específica;^[90] esta unión selectiva es una combinación de ajuste estérico entre el huésped y la cavidad del hospedador y una distribución espacial apropiada de los sitios de unión entre ambas moléculas, maximizando así las fuerzas atractivas y minimizando las repulsivas, lo cual implica un patrón estructural bien definido de interacciones intermoleculares (Figura 1.12).

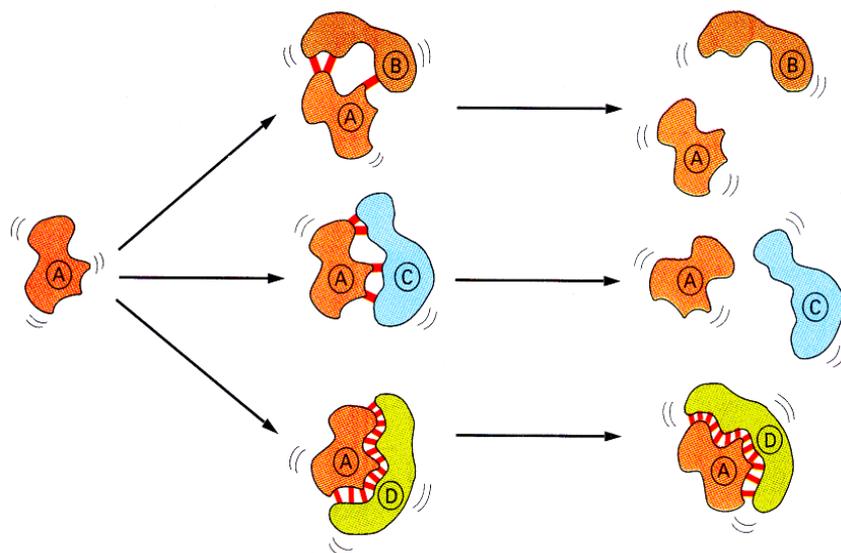


Figura 1.12. Modelos que representan el reconocimiento molecular de un compuesto A cuya complementariedad con el sustrato D hace que la interacción sea más fuerte que con los otros componentes B y C con los que, a pesar de interactuar, lo hace en menor extensión.

De acuerdo con el modelo de llave-cerradura de Fischer, la complementariedad es el factor más importante en los procesos de reconocimiento molecular; no es sólo una interacción la que proporciona la unión hospedador-huésped en un ambiente más o menos competitivo, sino la acción aditiva o incluso cooperativa de interacciones múltiples: cuanto mayor sea la complementariedad de los sitios de unión de un hospedador a sus huéspedes, mayor será la energía de unión. Esto se refiere no sólo a las uniones individuales no covalentes, sino también a la superficie electrostática entera involucrada en los eventos de

unión de ambas moléculas. Estas ideas constituyen el Principio de Complementariedad:^[91, 92] para complejar de forma selectiva, los hospedadores deben tener sitios de unión que puedan contactar y atraer simultáneamente los sitios de unión del huésped sin generar limitaciones internas o repulsiones no enlazantes. Así, las energías que dirigen los enlaces intermoleculares de moléculas con grupos funcionales complementarios son la base del reconocimiento molecular. Pero además de la complementariedad electrónica debe haber también complementariedad espacial, esto es, las moléculas deben ajustar una con la otra geoméricamente de manera que puedan unirse. Por ejemplo, un complejo hospedador-huésped no puede formarse si el huésped es demasiado grande para entrar en la cavidad del hospedador, ni formará tampoco el complejo si los grupos funcionales de las moléculas hospedador y huésped se repelen una a la otra a medida que se aproximan.

El grado en el que los objetos encajan depende de su disposición para hacerlo, de forma que si la complementariedad determina el reconocimiento molecular, la preorganización determina el poder de unión. Tomemos por ejemplo la comparación entre el 2,2'-bipiridilo y la o-fenantrolina como ligandos quelantes de cationes metálicos, de los cuales éste último tiene mayor afinidad (Figura 1.13). Esta generalización se resume en el Principio de Preorganización:^[77] cuanto más organizados para la unión están el hospedador y el huésped, más estable serán sus complejos. Pero como la complejación y la solvatación incluyen las mismas fuerzas, ambos procesos compiten cuando están colocados varios sitios de contacto en la misma molécula; puesto que la desolvatación de un huésped es el paso principal de la complejación, la diferencia significativa en los patrones de solvatación entre dos huéspedes afectará definitivamente a la selectividad del ligando.^[93] Como resultado de la preorganización del ligando, la mayoría de los ligandos macrociclo presentan selectividad significativa hacia ciertos huéspedes atendiendo a su tamaño: cuando las dimensiones del huésped encajan con el tamaño de la cavidad del ligando, el complejo es normalmente más estable que los complejos con otros huéspedes de propiedades parecidas pero tamaño diferente.^[94]

Un ligando puede adoptar conformaciones completamente diferentes tras la complejación, lo cual se manifiesta en tamaños de cavidad diferentes. Así, usar el tamaño

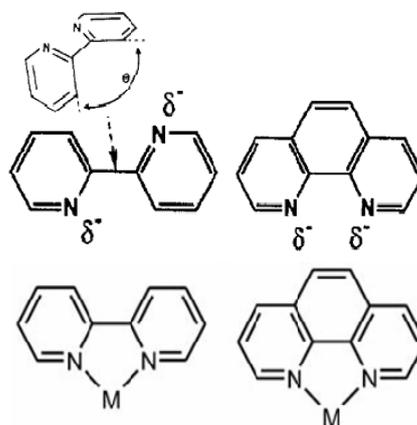


Figura 1.13. Comparación de la estructura de dos ligandos de cationes metálicos donde se observa la preorganización y la libertad conformacional para la interacción.

de la cavidad antes de la complejación para predecir la selectividad puede ser desafortunado. Es importante recordar que las dimensiones de la cavidad de un ligando no están siempre bien definidas o estimadas fácilmente, especialmente a medida que el tamaño del ligando aumenta, lo cual hace que el ligando sea más flexible; un ligando flexible puede tener un mayor número de conformaciones posibles en el complejo y puede adoptar una geometría muy diferente comparado con su estado libre ya que puede comprimir o expandir las dimensiones de su cavidad para acomodar diferentes huéspedes. Sin embargo, cuando un ligando es más rígido, la selectividad de tamaño y los efectos de ajuste de tamaño son más dominantes. Así, un ligando flexible normalmente presenta menor selectividad al tamaño del huésped.^[95]

Un evento de unión en el que un complejo se forma entre dos moléculas es entrópicamente desfavorable, por lo que dicho coste entrópico debe compensarse con la entalpía de reacción desprendida en la unión hospedador-huésped. Sin embargo, existen

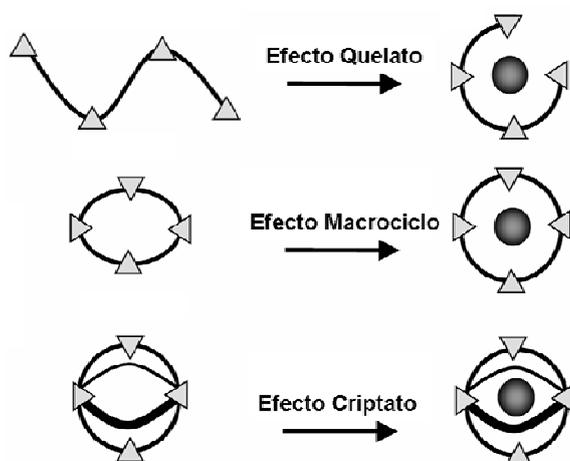


Figura 1.14. Esquema de los efectos quelato, macrociclo y criptato.

estrategias que pueden reducir dichos costes al mínimo; una aproximación es incorporar más de un sitio de unión en una molécula hospedadora. El primer enlace, tiene un coste entrópico de combinar dos moléculas, pero los siguientes eventos de unión entre las dos mismas moléculas no sufrirán dicho coste, contribuyendo más a la entalpía libre de unión. Este efecto se llama Efecto Quelato y se ha conocido desde hace mucho tiempo en química de

coordinación ya que describe la mayor fuerza de unión mostrada por muchos ligandos multidentados sobre sus análogos unidentados (Figura 1.14).

Si el mismo número de sitios de unión son incorporados en un macrociclo o macrobiciclo, la unión de huéspedes será otra vez más favorable porque cada ciclación reduce la flexibilidad conformacional del hospedador libre y así el coste entrópico se reduce por la fijación conformacional durante la unión del huésped. Estos efectos son conocidos en la literatura como Efectos Macrociclo y Macrobiciclo o Criptato^[25, 94, 96] y describen, por un lado, el aumento de la fuerza de unión y la selectividad de los éteres corona comparado con

sus éteres homólogos de cadena abierta. Este efecto no es específico de los coronandos, sino también es aplicable a los compuestos macrocíclicos en general. Por otro lado, los efectos Macrociclo y Criptato se caracterizan por la alta estabilidad y selectividad, bajas velocidades de intercambio y protección eficiente del medio cuando un ligando macropolíclico compleja a su sustrato (Figura 1.15).

Mientras el Efecto Macro ciclo ha sido bien reconocido y establecido por Cabbiness y Margerum, existe incertidumbre sobre su origen termodinámico específico. El Efecto Quelato tiene principalmente un origen entrópico; sin embargo, no hay acuerdo sobre si el Efecto Macro ciclo es el resultado de cambios favorables de entalpía o entropía en la complejación por ligandos macrocíclicos, aunque está generalmente aceptado que tiene un origen diferente al

Efecto Quelato. Así, la complejación de un ión metálico por un agente quelante bidentado resulta en la unión de dos partículas, mientras que la unión del mismo ión metálico con dos ligandos unidentados causa la asociación de tres partículas, lo cual es entrópicamente

menos favorable. Sin embargo, la unión de un ión metálico tanto por un macrociclo como su análogo de cadena abierta es un proceso de asociación de dos partículas, por lo que no existe acuerdo sobre el origen de la diferencia tan notable en las constantes de unión.

Aparentemente, la diferencia de entropía translacional no es la causa del efecto macrociclo, sino que probablemente está determinado por un número de factores independientes; entre los que juegan un papel opuesto al Efecto Macro ciclo se encuentran la preorganización de ligandos que impida la complejación, huéspedes que no se ajustan a la cavidad del ligando y la selección impropia de un ligando de referencia de cadena abierta. En contraposición, los factores que contribuyen positivamente al Efecto Macro ciclo son la preorganización del ligando, la reducción de las repulsiones del ligando, la solvatación diferencial del ligando y la basicidad intrínseca de los átomos ligantes. Una de las mayores diferencias entre un ligando macrocíclico y su homólogo de cadena abierta es la preorganización del primero. Asumiendo que el ligando preorganizado proporciona el

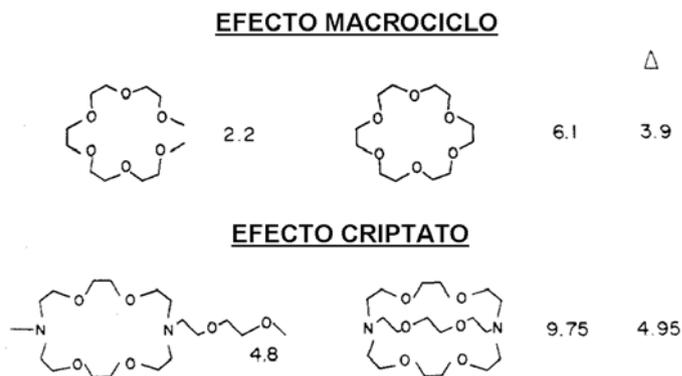


Figura 1.15. Valores del logaritmo de la constante de complejación de cationes K^+ por cada uno de los ligandos representados, así como su diferencia debida al efecto macrociclo y criptato (Δ).

ambiente correcto para la unión de un huésped particular, la unión requiere sólo pequeños ajustes de la conformación del ligando, mientras que la unión del mismo huésped por un ligando lineal de cadena abierta requiere una mayor ajuste conformacional, de forma que este ajuste es tanto entálpica como entrópicamente desfavorable. Así, se sugiere que la preorganización del macrociclo es el efecto que más contribuye al efecto macrociclo. Un ligando macrociclo está menos solvatado que su homólogo de cadena abierta debido a un aumento del impedimento estérico cuando se solvata; como la solvatación tiende a aliviar la energía del ligando causada por la repulsión dipolo-dipolo, una menor solvatación del ligando macrocíclico hace que éste posea una mayor energía que podría ser significativamente reducida por la complejación del huésped. Así, un ligando macrocíclico desprende una mayor energía al unir un huésped apropiado comparado con su homólogo de cadena abierta. Esta energía de complejación se refleja principalmente como un cambio de entalpía favorable. Estos cuatro factores que son los que se espera que aumenten el efecto macrociclo son entálpicamente favorables, lo cual es consistente con el hecho de que, en la mayoría de los casos, el efecto macrociclo es entálpicamente favorable.

Por todo esto, el Reconocimiento Molecular se define normalmente por el balance delicado de información y energía química involucrada en los procesos de unión y selección; requiere el diseño de receptores que posean características estéricas y electrónicas complementarias a aquellos sustratos que se unirán y un balance apropiado entre rigidez y flexibilidad para la función a desarrollar. Así, el reconocimiento molecular es una cuestión de almacenamiento y lectura de información a nivel supramolecular, información que puede estar almacenada en la arquitectura del ligando o en la naturaleza, número y disposición de sitios de unión, de forma que su lectura se realiza durante el proceso de formación y disociación de la supramolécula. Haciendo uso de la información tridimensional almacenada-leída que opera en el reconocimiento molecular, en combinación con la transformación y translocación del sustrato, uno puede diseñar componentes para dispositivos moleculares que sean capaces de procesar información y señales a niveles moleculares y supramoleculares. El área de investigación resultante puede denominarse Semioquímica, del griego σημειον que significa señal, siendo la química de la generación, procesado, transferencia, conversión y detección de señales a nivel molecular.

1.5. FUERZAS INTERMOLECULARES

Las interacciones intermoleculares constituyen la base del reconocimiento, reacción, transporte y regulación altamente selectiva de los procesos que ocurren en Biología tales como la unión de un sustrato a una proteína receptora, las reacciones

enzimáticas, el ensamblaje de complejos multiproteicos, asociaciones inmunológicas antígeno-anticuerpo, transcripción y transducción del código genético, regulación de la expresión génica, entrada de virus a las células, inducción de la señal por neurotransmisores, etc. (Figura 1.16).^[97-110] El diseño de sistemas artificiales abióticos capaces de desarrollar procesos con tan alta eficiencia y selectividad requiere la correcta manipulación de las características energéticas y estereoquímicas de las fuerzas intermoleculares en la arquitectura molecular definida. Para ello, los químicos encuentran la inspiración en la genialidad de los eventos biológicos para así demostrar que es posible diseñar sistemas artificiales donde tales eficiencias, selectividades y velocidades de los procesos naturales pueden ser alcanzadas. Por tanto, podemos entender las interacciones intermoleculares como la base de la transferencia de información entre moléculas y sistemas vivos así como en estructuras supramoleculares sintéticas.

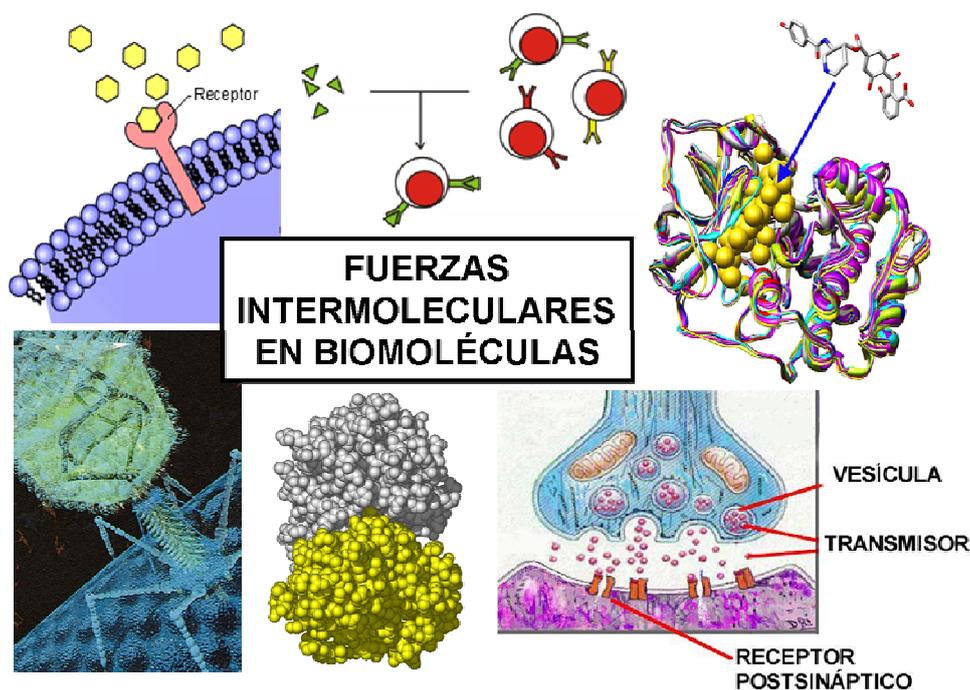


Figura 1.16. Algunos ejemplos de procesos biológicos en los que el reconocimiento molecular está mediado por un conjunto de interacciones intermoleculares altamente selectivas, entre los que se encuentran la unión enzima-sustrato, reconocimiento de un antígeno por parte de un anticuerpo, un receptor de la membrana celular y su molécula efectora, etc.

Una comprensión detallada de este tipo de interacciones es fundamental para interpretar y predecir relaciones entre la estructura y la función química; elucidar estas

fuerzas de unión no es sólo la base de los complejos supramoleculares sintéticos, sino que es la base para entender y controlar multitud de procesos en la Química Biológica y Biomimética y de nuevas aproximaciones a la Farmacia, Medicina. Además, estos conocimientos tienen aplicación en campos como el Análisis Químico y Cromatográfico al igual que la Catálisis y Ciencia de los Materiales.

La elucidación de las reglas y restricciones que gobiernan estas interacciones intermoleculares es importante para la comprensión y manipulación de tales procesos, pero el estudio de dichos detalles es mucho más difícil en una biomolécula compleja, por lo que sistemas modelo más simples proporcionarían la base para un análisis más profundo. La Química Supramolecular se focaliza en tales interacciones entre moléculas más que dentro de las moléculas y en el estudio de los enlaces intermoleculares más que los enlaces covalentes. Sin embargo, esta química no está limitada a sistemas parecidos a los encontrados en Biología, sino que es libre de crear especies desconocidas e inventar procesos novedosos. Las supramoléculas pueden incluso encontrar sus aplicaciones bajo condiciones donde las biomoléculas no tendrían necesariamente una estabilidad a largo plazo; por ejemplo, pueden ser aplicadas temperaturas más altas o más bajas y diferencias de presiones a estos sistemas o incluso el uso de disolventes orgánicos, condiciones en las que las biomoléculas perderían su integridad, porque están diseñadas para un ambiente acuoso moderado.

Gran número de estos sistemas supramoleculares se mantienen unidos por interacciones intermoleculares donde la reversibilidad es la característica clave. Pero la reversibilidad no es sólo una consecuencia de interacciones más lábiles cuando se compara con los enlaces covalentes, sino que es esencial para la función y formación de ensamblajes más grandes; uniones más estrechas e irreversibles llevarían al secuestro y no al transporte. Por tanto, las fuerzas involucradas en el reconocimiento y complejación de moléculas son interacciones intermoleculares no covalentes, algunas de las cuales son bien conocidas como los puentes de hidrógeno o las interacciones entre iones, pero la visión no es tan clara para interacciones más débiles y peor definidas como las interacciones dipolo-dipolo, dipolo-dipolo inducido, fuerzas de dispersión de London, apilamiento π - π , transferencia de carga y efectos hidrofóbicos o solvofóbicos en general. En términos energéticos, las interacciones no covalentes son generalmente varios órdenes de magnitud más débiles que los enlaces covalentes; así, estos enlaces no covalentes van desde los enlaces coordinativos con una fuerza de varios cientos de kJ mol^{-1} a las interacciones débiles de van der Waals representan sólo unos pocos kJ mol^{-1} , tal como se puede observar en la Figura 1.17.

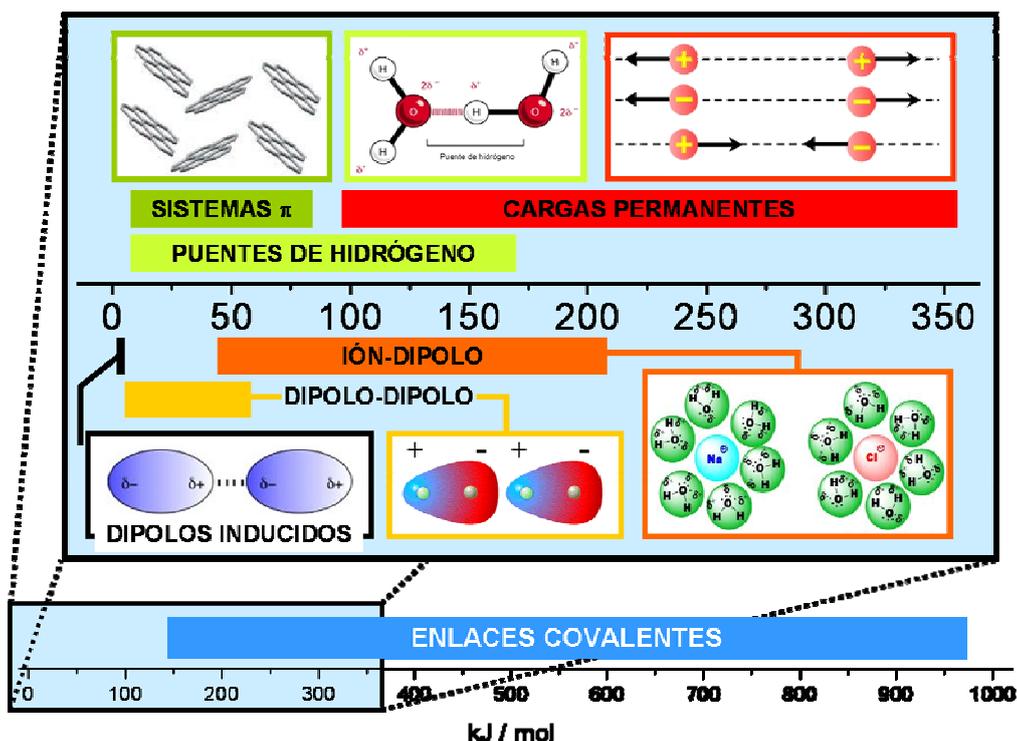


Figura 1.17. Diagrama de energías de las diferentes fuerzas de unión entre átomos y moléculas con especial énfasis en las interacciones no covalentes.

Las interacciones atractivas o repulsivas se encuentran cuando dos cargas interactúan tanto con polaridades opuestas o con la misma polaridad y juegan un papel central en la asociación molecular en fenómenos biológicos como, por ejemplo, en el caso de proteínas y ácidos nucleicos. Las interacciones ión-ión son más fuertes, con energías de enlace en el rango de aproximadamente $100\text{-}350\text{ kJ mol}^{-1}$. La distancia entre las cargas y la extensión de la deslocalización sobre una parte de la molécula o incluso la molécula entera tiene un efecto en la fuerza de la interacción. En consecuencia, la minimización de la distancia entre dos iones cargados opuestos será el factor geométrico más importante ya que no hay direccionalidad particular en la interacción ión-ión (Figura 1.18).

Medidas termodinámicas revelan que la formación de pares iónicos, especialmente en agua, normalmente resultan en un aumento en la entropía y, a veces, incluso en un valor desfavorable de ΔH . La asociación aquí es favorable principalmente por la eliminación de moléculas de disolvente altamente ordenadas de las esferas de solvatación que rodea a los iones separados. Una disminución en la polaridad del disolvente causa un incremento considerable en las constantes de asociación debido a la reducción de la protección

dieléctrica. También son necesarias consideraciones sobre el efecto salino, especialmente cuando hay contribuciones electrostáticas significativas a la unión, para la interpretación de las constantes de complejación supramolecular. Los valores de $\log K$ observados muestran una dependencia lineal con la fuerza iónica y tienen pendientes marcadamente cercanas a las calculadas por el número de cargas de iones o cavidades isotrópicamente esféricas. Así, el efecto salino induce cambios en ΔG que son predecibles mediante la ecuación de Debye-Hückel, incluso para los complejos anisótricamente complicados.

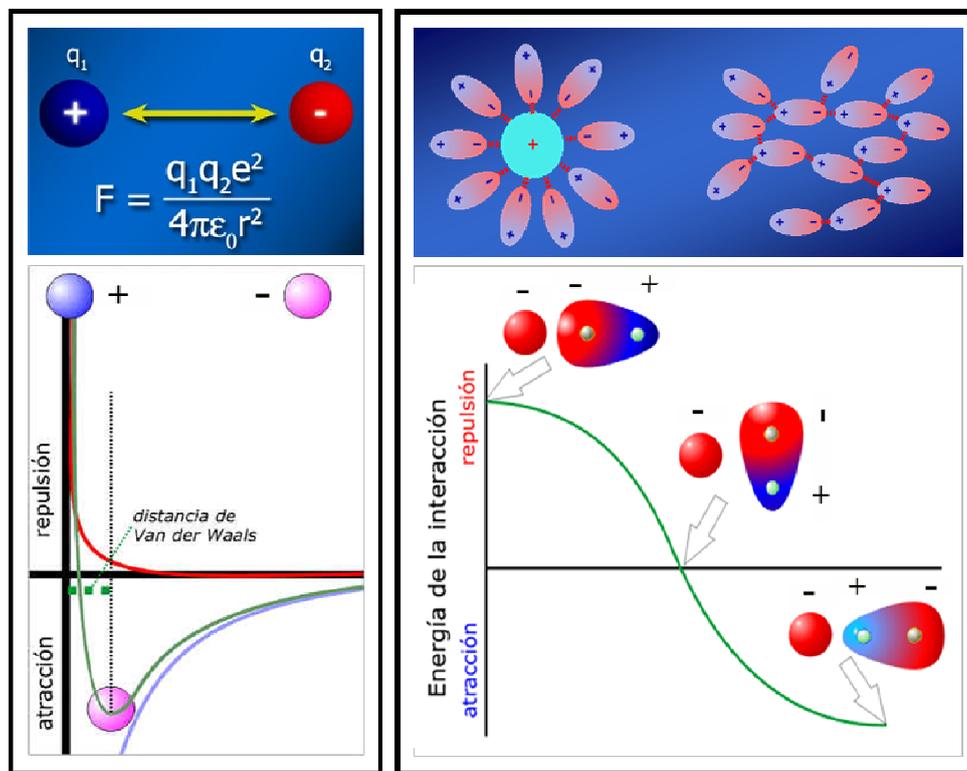


Figura 1.18. Representación de las interacciones ión-ión, ión-dipolo y dipolo-dipolo y su dependencia con la distancia, en el caso de unión entre cargas, o la orientación, en el caso de los dipolos.

Las interacciones entre iones y dipolos son más débiles ($50\text{-}200 \text{ kJ mol}^{-1}$). Aquí, la orientación del dipolo con respecto a la carga sí es importante. Incluso más débiles que las fuerzas ión-dipolo son las interacciones entre dos dipolos ($5\text{-}50 \text{ kJ mol}^{-1}$). Otra vez, la orientación relativa de los dos dipolos interaccionantes juega un papel importante. La estabilidad de los complejos a través de interacciones de partículas cargadas es debida en mayor medida a la inducción de dipolos en nubes electrónicas fácilmente polarizables (Figura 1.18).

Se han utilizado muchas interacciones no covalentes diferentes por los químicos supramoleculares para la producción de agregados oligomoleculares discretos, pero no es de extrañar que el enlace por Puentes de Hidrógeno haya estado a la vanguardia en el camino hacia entidades supramoleculares bien definidas.^[111] Los puentes de hidrógeno son una de las fuerzas intermoleculares más importantes en la naturaleza puesto que la vida como la conocemos podría, literalmente, no ser posible sin esta interacción ya que es responsable de mantener intacta la doble cadena de ADN, dirige el plegamiento de proteínas, el ensamblaje biótico y la selectividad de las enzimas. El uso de este tipo de interacciones en procesos que juegan un papel tan importancia en la naturaleza debe tener muchas ventajas sobre la conexión de estas moléculas por enlaces covalentes.

Los puentes de hidrógeno ocurren entre un grupo dador de hidrógeno (DH) y un grupo aceptor de hidrógeno (A), donde D es un átomo electronegativo (O, N, S, P, Se y X : F, Cl, Br o I), y el grupo aceptor A es un par de electrones solitario de un átomo electronegativo o un orbital π de un sistema de enlaces múltiple. Generalmente, un enlace de hidrógeno puede ser caracterizado como un protón compartido por dos pares de electrones solitarios. Los puentes de hidrógeno son, así, interacciones de un solo punto con una geometría muy bien definida, de forma que sus magnitudes están determinadas por las fuerzas electrostáticas entre un átomo de hidrógeno dador y un átomo aceptor; aumentando el momento dipolar del dador y el par de electrones en el aceptor resulta en un aumento de la fuerza del enlace de hidrógeno.^[112, 113] El enlace por puentes de hidrógeno surge de la suma de, al menos, tres contribuciones: electrostática, dispersiva y de transferencia de carga, aunque la importancia de cada contribución depende de la naturaleza precisa del sistema involucrado.

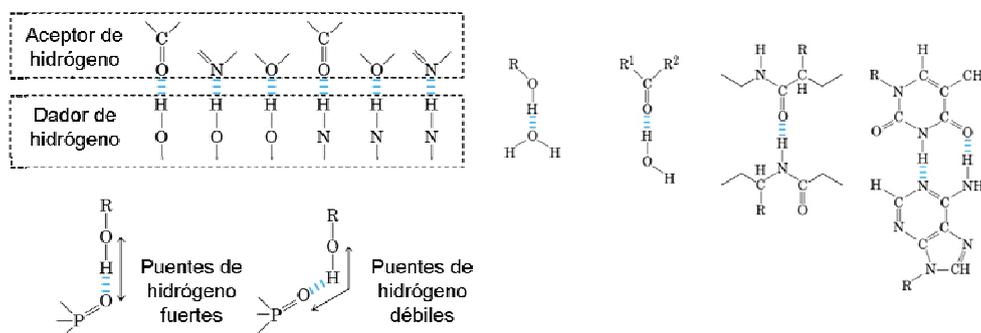


Figura 1.19. Ejemplos representativos de las interacciones por puentes de hidrógeno que se establecen entre diferentes grupos dadores y aceptores, así como entre diferentes moléculas típicas presentes en los sistemas naturales. Además se presenta una comparación de la fortaleza de los mismos con el ángulo donde puede verse la influencia de la orientación relativa de los grupos involucrados en este tipo de fuerza intermolecular.

Debemos distinguir entre enlaces de hidrógeno fuertes, con energía de unión en el rango de 60-120 kJ mol⁻¹ y distancias heteroatómicas entre 2.2-2.5 Å, enlaces de hidrógeno moderados (15-60 kJ mol⁻¹ y 2.5-3.2 Å) y enlaces de hidrógeno débiles, con energías de enlace por debajo de los 15 kJ mol⁻¹ y distancias largas donador-aceptor por encima de 4 Å.^[114] Esta clasificación corresponde al hecho de que los enlaces de hidrógeno fuertes tiene una contribución covalente mayor, mientras las moderadas y débiles son principalmente de naturaleza electrostática. También, el rango de ángulos de los enlaces de hidrógeno posibles es estrecho para los enlaces fuertes (175-180°), de forma que hay un excelente control espacial, mientras los enlaces de hidrógeno moderados (130-180°) y débiles (90-150°) son más flexibles. Más aún, deberíamos diferenciar entre los puentes de hidrógeno entre moléculas neutras y entre moléculas cargadas, siendo éstos últimos significativamente más fuertes. Por ejemplo, los enlaces de hidrógeno F-H...F tienen una energía de unión de aproximadamente 160 kJ mol⁻¹, siendo el enlace de hidrógeno más fuerte conocido. Un factor significativo en esta especificidad direccional es la anisotropía de la distribución de carga en los átomos aceptores típicos, un factor que es despreciable en la mayoría de los campos de fuerzas.

Los enlaces por puentes de hidrógeno son, debido a su gran fuerza cooperativa, direccionalidad y poca sensibilidad a cambios en la distancia de separación de cargas, especialmente apropiados para el diseño de nuevos motivos constructores por su selectividad y direccionalidad, de forma que permite a los químicos controlar la geometría de los complejos y diseñar hospedadores complementarios precisos para un huésped dado. Además, las moléculas pueden contener diferente número de sitios dadores y aceptores, por lo que muchas estructuras mantienen unidas mediante un conjunto de enlaces de hidrógeno dobles, triples, cuádruples o quíntuples. Así, no sólo el número de enlaces de hidrógeno determina la estabilidad del ensamblaje, sino también la disposición de los sitios donadores y aceptores juegan un papel significativo.

Los disolventes también tiene una influencia pronunciada en los enlaces de hidrógeno, especialmente en el caso de enlaces de hidrógeno simples o dímeros. La contribución de un enlace de hidrógeno a las interacciones moleculares es, en presencia de un disolvente capaz de dar enlaces de hidrógeno como el agua, limitada a la diferencia entre el enlace de hidrógeno al sustrato y el enlace de hidrógeno a la molécula de disolvente. Los disolventes que contienen grupos dadores y aceptores de puentes de hidrógeno son inhibidores competitivos de la unión; por ejemplo, en un ambiente clorofórmico saturado en agua, los puentes de hidrógeno son solvatados, dando como resultado una disminución de la agregación.

Para comprender los procesos de reconocimiento complejos que están asociados con el ADN, proteínas y otros sistemas biológicos, es importante que entendamos el mecanismo que subyace en la interacción entre unidades aromáticas tan ampliamente utilizada en la naturaleza; el ejemplo clásico es el apilamiento de bases del ADN, estructura determinada por Watson y Crick en 1953,^[115] que se encuentra en la Figura 1.20, en la asociación de las bases puede ser atribuida al apilamiento de los anillos que domina la termodinámica de formación de la hélice. También las interacciones aromáticas pueden formar sitios de nucleación en el plegamiento de proteínas, donde el apilamiento perfecto no se ha observado, pero sí se ha encontrado un rango de apilamientos desplazados y geometrías cabeza-cola, término utilizado para describir la disposición perpendicular en forma de T de los anillos aromáticos.

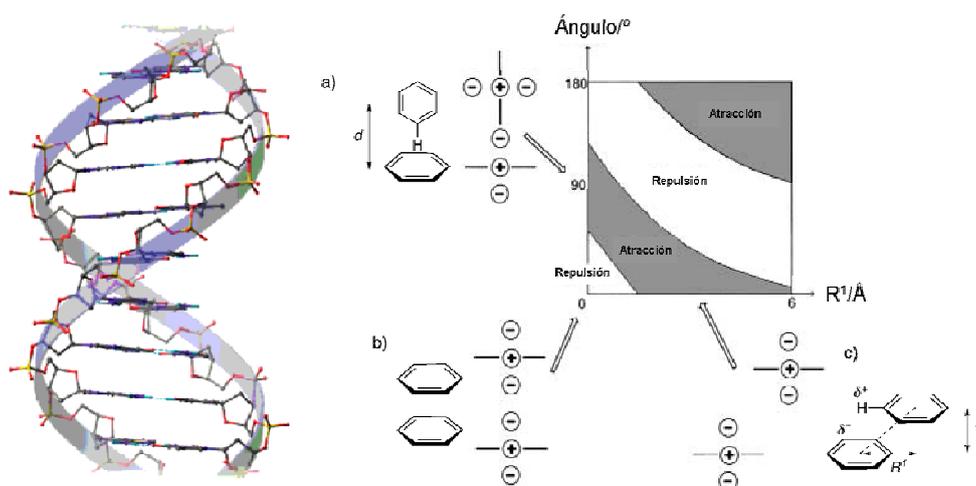


Figura 1.20. Estructura de ADN donde se muestra el apilamiento de los pares de bases. También se presenta un esquema energético de las interacciones π - π según la orientación relativa de los anillos y la separación entre sus centros (R^1).

Como se recoge en la Figura 1.20, los anillos aromáticos poseen un momento cuadrupolar, formado por un esqueleto σ parcialmente positivo y una nube π parcialmente negativa por encima y por debajo del plano del anillo, de forma que dos sistemas π similares tienden a no interactuar de una manera perfecta cara a cara ya que las dos nubes π parcialmente negativas se repelerían mutuamente.^[116, 117] A pesar de ello, existen dos opciones para evitar esta repulsión: en el benceno en estado cristalino, cada molécula de benceno es posicionada con respecto a su vecino más próximo en una orientación cabeza-cola. Esto causa una interacción atractiva entre la nube π negativa de un benceno con el esqueleto positivo de la otra. Moléculas aromáticas mayores, como las porfirinas por

ejemplo, pueden cristalizar bien en una orientación cara a cara. Sin embargo, reducen las fuerzas repulsivas por desplazamientos hacia los lados.^[118-121]

La situación cambia significativamente cuando dos moléculas aromáticas diferentes, una de las cuales es rica en electrones y otra deficiente en electrones, interaccionan.^[117] Según la Figura 1.21, si el sistema aromático está polarizado tanto por un sustituyente o un heteroátomo, las interacciones por apilamiento pueden ser afectadas: un sustituyente dador de electrones aumenta la densidad electrónica asociada con el anillo, de forma que aumenta la repulsión electrónica π , mientras que un sustituyente electrón atrayente tiene el efecto opuesto. Un heteroátomo en el anillo aromático puede ser neutro, rico en electrones o deficiente en electrones. Cuando ambos sistemas π están polarizados con grupos dadores-aceptores de electrones pueden entonces interaccionar mediante transferencia de carga^[122, 123] desde el HOMO al LUMO, dando lugar a sistemas que han sido conocidas por más de 40 años ya que normalmente pueden ser identificados por una banda en el espectro UV-visible a longitudes de onda mayores que los dos componentes por separado.^[117]

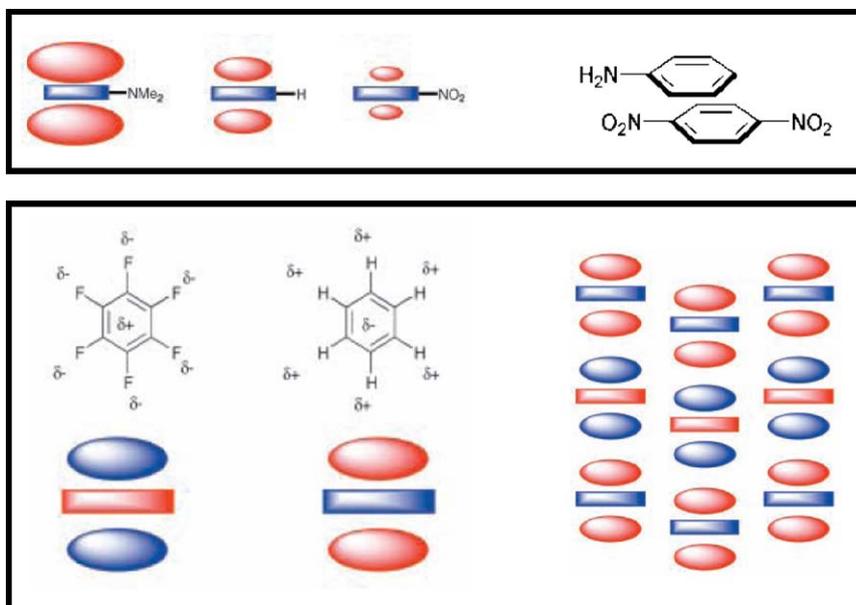


Figura 1.21. Interacción por transferencia de carga entre anillos aromáticos con grupos sustituyentes de diferente naturaleza, donde se ve que el apilamiento casi perfecto está favorecido.

Aunque la naturaleza exacta de estas interacciones es todavía materia de debate, la transferencia de carga en sistemas π es una clase importante de interacciones no covalentes^[124] que derivan de la suma de factores electrostáticos, dipolos inducidos y

contribuciones dispersivas, por lo que no son tan diferentes de las interacciones simples como puentes de hidrógeno, pero son tan complicadas por el hecho de que implican grandes grupos funcionales. La mayor diferencia entre la transferencia de carga y los puentes de hidrógeno es que el área superficial de los contactos intermoleculares en la transferencia de carga es grande, de forma que las interacciones de van der Waals y la desolvatación son mucho más importantes: como las superficies electrónicas π planas de las moléculas aromáticas son no polares, las fuerzas solvofóbicas favorecen el apilamiento. Aunque los principios electrostáticos que gobiernan las magnitudes de los enlaces de hidrógeno también se aplican a las interacciones aromáticas, hay muchos más puntos de contacto donde las interacciones electrostáticas han de ser consideradas, y así es más difícil de racionalizar el comportamiento de las interacciones aromáticas con más reglas generales.

Las unidades aromáticas tienen unas grandes superficies planas, de forma que la disposición apilada maximiza los contactos de van der Waals; a pesar de ello, las fuerzas que involucran sistemas π también pueden unir no covalentemente estas unidades con cationes.^[125] Esta interacción catión-sistema π puede valer entre 5-80 kJ mol⁻¹ y juega un papel importante en biomoléculas. Los metales alcalinos y otros cationes pueden formar una interacción atractiva cuando se localiza por encima del centro del anillo aromático. La energía de unión en fase gaseosa de un catión potasio a un anillo de benceno (80 kJ mol⁻¹) es mayor que la correspondiente a una sola molécula de agua al mismo catión (75 kJ mol⁻¹). Consecuentemente, uno podría preguntarse por qué las sales de potasio no se disuelven en benceno; una respuesta es que el catión es estabilizado por más de una o dos moléculas de agua en disolución y la suma de las energías de unión es así mayor que aquellas de un potasio solvatado por una o dos benzenos. Otro punto a considerar es la solvatación del correspondiente anión. El agua es capaz de solvatar aniones por formación de enlaces de hidrógeno; en benceno, tales interacciones no son posibles.

Por último, las fuerzas de van der Waals (<5 kJ mol⁻¹) son otro tipo de interacciones no covalentes; derivan de la interacción de una nube electrónica polarizada por núcleos adyacentes. Las fuerzas de van der Waals son una superposición de interacciones de dispersión atractivas, que disminuyen con la $1/r^6$, y repulsiones, que disminuyen con $1/r^{12}$. Las interacciones dispersivas de London-Eisenschitz resultan de la atracción entre dipolos fluctuantes transitorios que también tienen lugar en los enlaces no polares. Estas interacciones intermoleculares tienen un valor similar en agua y en disolventes orgánicos, que son mucho más polarizables. Las fuerzas de dispersión entre el hospedador y el huésped generalmente juegan un papel significativo sólo en medio acuoso debido a la baja polarizabilidad del agua.

En este contexto merece una mención especial una clase de moléculas hospedadoras que, más que utilizar interacciones atractivas con el huésped, utilizan lo que se ha denominado Unión Constrictiva. Este término fue introducido por Cram para describir las limitaciones estéricas que deben ser superadas por la molécula huésped cuando los hospedadores consisten en estructuras huecas rígidas cuya apertura de los portales es más pequeña, limitando así el acceso al interior del hospedador. El tamaño relativo y la forma de estos portales, comparado con los del huésped, imponen restricciones que los huéspedes deben superar para poder entrar o salir del hospedador. El hecho de que un huésped más grande que los portales de la cavidad sea capaz de intercambiarse sugiere que las aperturas del hospedador son capaces de expandirse y contraerse para facilitar el ingreso y la salida. En tal proceso de intercambio, los huéspedes más pequeños son capaces de intercambiarse más rápidamente a medida que requieren una pequeña deformación del hospedador, mientras que el intercambio de huéspedes más grandes se retarda debido a los requisitos de deformación del hospedador (Figura 1.22).

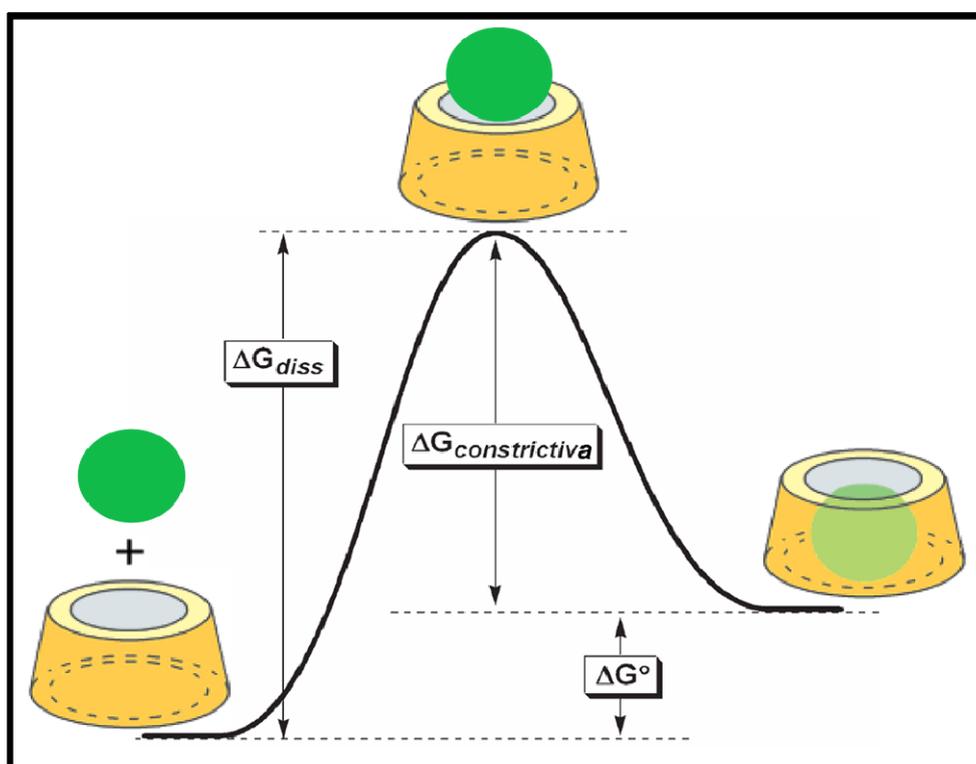


Figura 1.22. Esquema energético de la encapsulación de un huésped por un hospedador con portales más estrechos que el tamaño de la molécula atrapada en el interior de la cavidad del ligando. Como puede verse, $\Delta G_{constrictiva} = \Delta G_{diss} - (-\Delta G^\circ)$.

Una cavidad completamente cerrada da lugar a un incremento de la estabilidad de los complejos, de forma que las partículas esféricas en el interior de cavidades semiesféricas sufren fuerzas dispersivas de unión cuatro veces superiores a las de una superficie plana, y este factor multiplicador aumenta a seis con cavidades cilíndricas y aproximadamente ocho con una cavidad esférica que las rodee completamente.^[126] Por tanto, las cavidades que son completamente cerradas generalmente llevan a valores de ΔG significativamente mayores, y al aumentar la encapsulación de la molécula huésped el resultado puede asignar niveles realmente bajos de disociación del complejo. Termodinámicamente, la energía de unión constrictiva es la energía libre que debe ser proporcionada al sistema para alcanzar el estado de transición para la disociación del huésped desde el estado encapsulado menos la energía libre asociada con la unión.

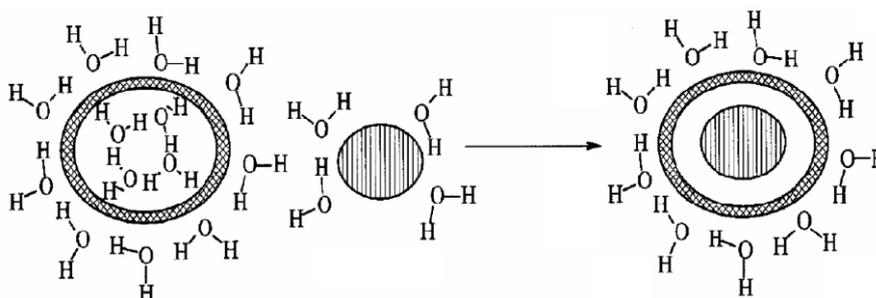


Figura 1.23. Esquema que representa un proceso de complejación dirigido por el efecto hidrofóbico.

A primera vista, la formación espontánea de complejos altamente ordenados parece ser inconsistente con la Segunda Ley de la Termodinámica ya que la inclusión de una molécula huésped dentro de un hospedador es entrópicamente desfavorable; sin embargo, este esquema es una simplificación. Cuando se encapsula un huésped, las moléculas de disolvente que están restringidas en movimiento por solvatar el huésped aumentan el grado de libertad en disolución, ya que el disolvente presenta menor organización, de forma que la complejación es posible debido al mayor grado de desorden que sufre el ambiente que rodea al complejo una vez se produce el sistema ordenado^[127] (Figura 1.23). Este proceso entrópicamente favorable a la reacción de encapsulación es conocido como Efecto Solvofóbico y puede ayudar a compensar el cambio en la entropía causado por el ordenamiento de las moléculas involucradas en la formación del complejo hospedador-huésped. Cuando se trabaja en medio acuoso este hecho recibe el nombre de Efecto Hidrofóbico,^[128-131] y se basa en la minimización de la superficie energéticamente desfavorable entre moléculas polares y no polares ya que los sustratos no polares son menos solubles en agua que en disolvente orgánicos, evitando el agua y prefiriendo un

ambiente no polar. Este efecto juega un papel importante en huéspedes que se unen, por ejemplo, con ciclodextrinas: las moléculas de agua que residen en el interior de la cavidad apolar no interaccionan fuertemente con sus paredes, mientras que si son remplazadas por un huésped no polar, interaccionarán con otras moléculas de agua fuera de la cavidad, resultando en una ganancia de entalpía para el sistema completo. Además de estas contribuciones entálpicas, también se producen cambios de entropía cuando varias moléculas de disolvente son reemplazadas por un huésped, porque el número total de moléculas translacionalmente libres aumenta. Así, el clásico efecto hidrofóbico es causado por la translocación de moléculas de agua y la correspondiente ganancia de entropía: antes de la asociación de las partículas lipofílicas, el agua solvata la superficie de la partícula en forma de capas de solvatación altamente organizadas.

El efecto hidrofóbico está presente a todas las temperaturas; en condiciones ambientales tiene un origen entrópico como resultado de un orden reducido en las moléculas de agua en el seno del disolvente comparado con la vecindad del disolvente no polar, mientras que a mayores temperaturas el efecto hidrofóbico es debido a factores entálpicos. Esto ocurre debido a que la transferencia de un soluto no polar al agua está acompañada de un cambio positivo mayor en la capacidad calorífica (ΔC_p) ya que las moléculas de agua solvatadas proporcionan un aumento en el número de enlaces capaces de absorber calor.^[132-138] La relación entre la capacidad calorífica y ΔH y ΔS muestra que a medida que la temperatura aumenta, la contribución entálpica a la energía libre de solvatación aumenta, pero la contribución entrópica se hace menor, ya que ΔS es negativa y se hace más negativa aún:

$$\Delta C_p = \left(\frac{d\Delta H}{dT} \right)_P = T \left(\frac{d\Delta S}{dT} \right)_P \quad (\text{Ec. 1.1})$$

Los efectos hidrofóbicos o solvofóbicos en general son analizados a veces en términos de dos factores: uno la energía de cavitación, que corresponde a la energía desfavorable que se requiere para hacer la cavidad en agua, y otro la energía de interacción entre el soluto y el disolvente, lo que corresponde a la energía requerida para poner el soluto en la cavidad de tamaño apropiado y rodeada de disolvente. Cuando un soluto no polar de pequeño tamaño se transfiere al agua, se abre una cavidad y las moléculas de agua se ordenan alrededor suya. La producción de la cavidad es desfavorable para el agua. La ordenación del agua alrededor de la cavidad en agua caliente disminuye, y se minimiza la entropía desfavorable. Sin embargo, a temperaturas altas la entalpía desfavorable de interacción del agua con los solutos no polares en lugar de con las moléculas de agua se hace el efecto dominante. De hecho, se ha propuesto que el efecto

hidrofóbico se correlaciona con el cambio de área superficial expuesta que ocurre en la unión:

$$\Delta G = \gamma \Delta S_{ASA_{H+G}} \quad (\text{Ec. 1.2})$$

donde γ es el coeficiente de energía libre por área superficial, mientras que $\Delta S_{ASA_{H+G}}$ es la diferencia entre el área superficial accesible del complejo hospedador-huésped y aquella de las moléculas hospedador y huésped separadas. La correlación entre $\Delta S_{ASA_{H+G}}$ y la constante de unión en agua de la Figura 1.24 sugiere que los valores medios de las constantes de asociación pueden predecirse del tamaño de la cavidad del hospedador y la cantidad de área superficial del huésped que toma contacto con el hospedador en la unión. Así, en términos de constantes de equilibrio a temperatura ambiente, cada cambio de 10-70 Å² de área superficial que se oculta al agua influye en 10 en la constante de equilibrio como resultado del efecto hidrofóbico.

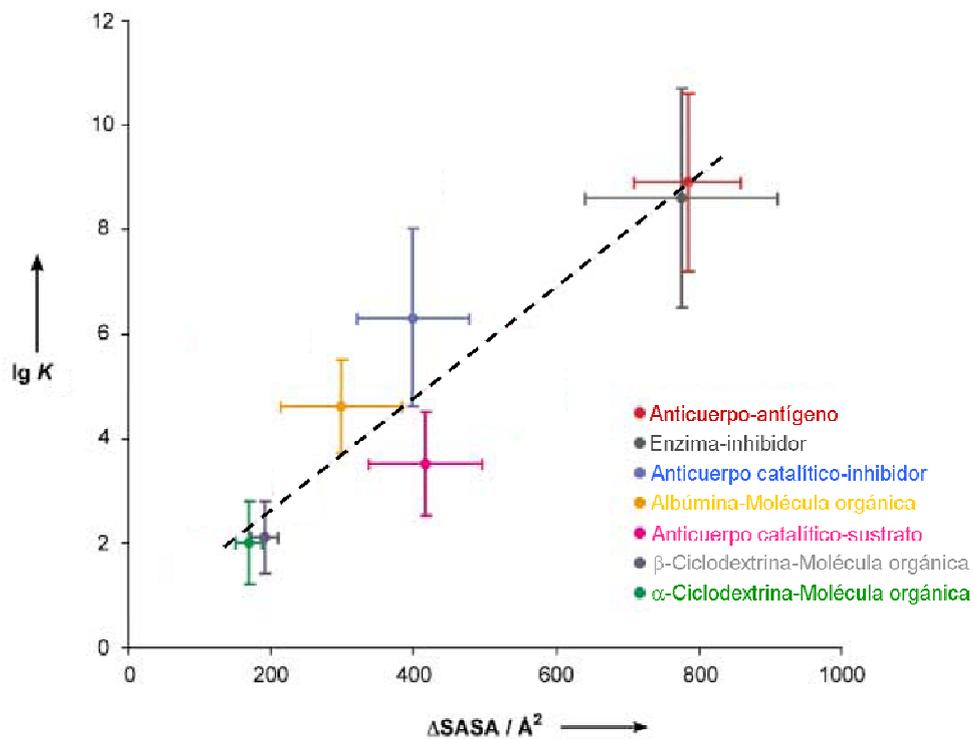


Figura 1.24. Dependencia lineal de la constante de unión con el cambio de área superficial para diferentes complejos hospedador-huésped hidrofílicos.

La mayoría de los receptores biológicos y artificiales son polidentados, Por tanto, una vez que se han identificado las unidades de unión para grupos específicos, se puede

considerar la combinación de varios de ellos dentro de la misma arquitectura molecular. Así, la combinación de subunidades de unión de diferente naturaleza proporciona moléculas receptoras poliheterotópicas que contienen varias subunidades discretas de unión que pueden cooperar para la complejación o especies polifuncionales con múltiples sitios de unión (polihapto) por interacción simultánea con sustratos diferentes. Así, la Química Orgánica hace posible la construcción mediante diseño de una infinidad de compuestos hospedadores con múltiples centros de unión para interaccionar de forma complementaria haciendo uso de una o varias de las fuerzas intermoleculares descritas.

Estos compuestos hospedadores politópicos, y las moléculas huésped con múltiples centros complementarios a través de pares de uniones no covalentes, permiten incrementar el efecto de interacciones individuales débiles a través de la incorporación de múltiples centros ya que la energía libre total de unión es normalmente la suma de las energías individuales de interacción. La base de este fenómeno es la aditividad de las correspondientes energías libres individuales ($\Delta G_{\text{total}} = \sum \Delta G_i$) y las constantes de formación ($K = \prod K_i$), del cual deriva el Efecto Quelato.^[110] La aplicación de esta estrategia hace posible observar frecuentemente una correlación lineal entre las energías libres de complejación ΔG_{HG} medidas y el número n de centros de unión análogos. Cuando es el caso, la pendiente del ajuste lineal más fiable proporciona los incrementos intrínsecos de unión ΔG por interacción.

Queda claro que las interacciones iónicas, ácido-base de Lewis, dipolo-dipolo, puentes de hidrógeno, fuerzas de van der Waals, la encapsulación en espacios cerrados y una combinación de todas estas fuerzas funciona para el reconocimiento molecular. A pesar de que el término entrópico es el que normalmente resulta decisivo en disolución, los complejos sintéticos permiten una variación extensa y planificada de grupos funcionales y formas para controlar conformaciones y son, en principio, más adecuados para el aislamiento y manipulación de mecanismos individuales que los sistemas biológicos. Como en la Química Física Orgánica clásica, la variación sistemática del hospedador y el huésped y sus microambientes en disolución permite la identificación de los parámetros generales que pueden ser posteriormente aplicados a sistemas de mayor complejidad.

1.6. AUTOENSAMBLAJE Y AUTOORGANIZACIÓN MOLECULAR

El término Autoensamblaje Molecular puede ser definido como la asociación espontánea de dos o más moléculas bajo equilibrio termodinámico y resultando en la generación de un agregado bien definido, el sistema Autoensamblado.^[17, 37, 139-148] Este proceso es ubicuo en la naturaleza y frecuentemente ocurre en varios niveles jerarquizados

para generar sistemas funcionales; de entre todos ellos, la formación de la doble hélice de ADN a partir de sus dos cadenas de oligonucleótidos complementarios es quizás el paradigma biológico de autoensamblaje más conocido e intensamente estudiado (Figura 1.25). Las dos cadenas sencillas se mantienen unidas mediante un número de enlaces de hidrógeno entre las bases púricas y pirimidínicas para mantener la estructura de doble hélice, donde la guanina forma tres enlaces de hidrógeno con la citosina y la adenina forma dos enlaces de hidrógeno con la timina. La formación espontánea de la doble hélice de ácidos nucleicos representa el autoensamblaje de una estructura supramolecular inducida por un patrón de interacciones intermoleculares proporcionado por la complementariedad de las bases, lo cual involucra reconocimiento y cooperatividad en el apareado de bases.

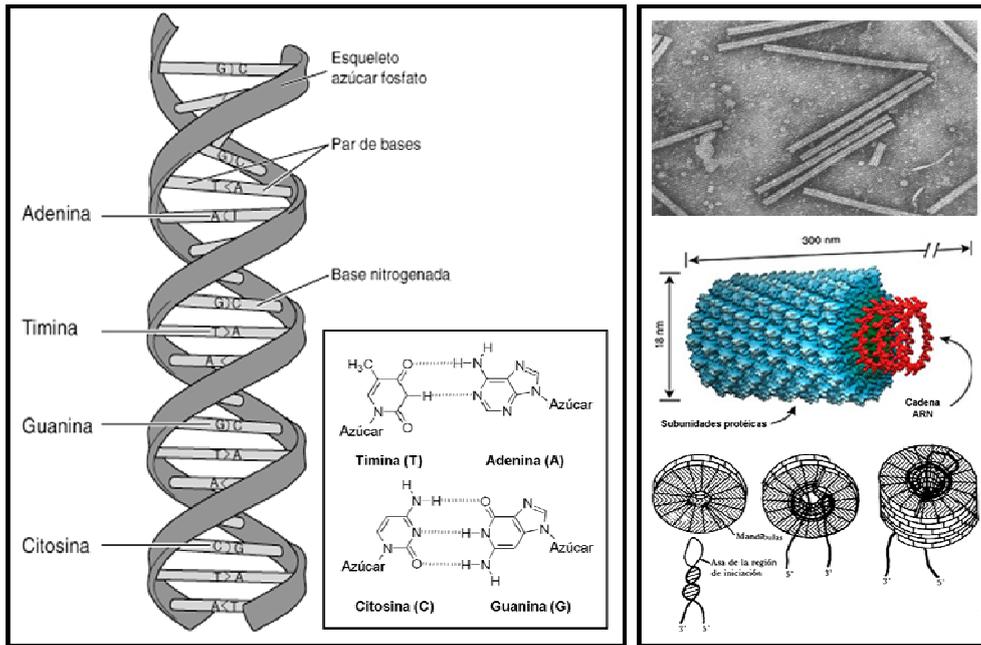


Figura 1.25. Estructuras autoensambladas presentes en la naturaleza. A la izquierda se muestra una cadena de ADN y las bases nitrogenadas que mantienen la conformación helicoidal de la doble hebra mediante puentes de hidrógeno; a la derecha aparece la estructura del virus del mosaico del tabaco.

Otro ejemplo de nanoestructura biológica bien investigada es el virus del mosaico del tabaco, el primer virus descubierto en 1892 por Dimitri Iwanowsky y aislado por Wendell Stanley en 1935.^[38, 44, 45] Como muestra la Figura 1.25, este virus helicoidal es una partícula en forma de bastón con unas dimensiones de 300 nm en longitud y 18 nm en diámetro, y tiene una masa de 40 MDa. Un total de 2130 subunidades proteicas idénticas, cada una con 158 aminoácidos, rodean una hebra simple de ARN que contiene 6390 pares de bases

en forma helicoidal. En primer lugar, se requieren 17-18 subunidades proteicas para formar un disco doblemente acoplado y estable donde una cadena de ARN se inserta en el agujero central del disco de tal manera que el subensamblado consta de dos vueltas del ensamblado helicoidal. Este ensamblado helicoidal se añade cooperativamente a uno de los finales de la hélice y este proceso se repite hasta que la nanoestructura del virus está completa. El autoplegamiento de los componentes del virus del mosaico del tabaco necesita del plegamiento correcto de la estructura terciaria de las proteínas antes de que puedan ser organizadas alrededor de la cadena de RNA directora de la estructura.

Ejemplos notables de cómo el autoensamblaje es utilizado para generar nanoestructuras bien definidas en los sistemas biológicos son tanto la α -hélice como la hoja plegada β derivadas de las cadenas polipeptídicas dependientes de la conformación de la cadena, los complejos multienzima, la formación de las membranas celulares con todos sus receptores, los canales iónicos y otras entidades funcionales embebida en ella, o los motores moleculares como la ATP sintasa (Figura 1.26).

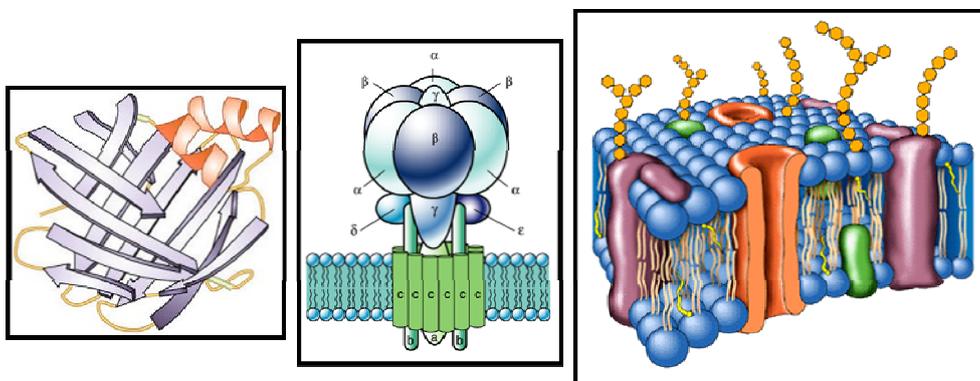


Figura 1.26. Diferentes niveles de autoensamblaje empleados en los sistemas vivos para generar estructuras organizadas: cadenas polipeptídicas con α -hélices y hojas plegadas β , así como el complejo multiproteico funcional de la ATP sintasa y una membrana celular típica.

La naturaleza usa frecuentemente subunidades simples e idénticas como constituyentes de ensamblajes supramoleculares altamente complejos. Tales ensamblados utilizan frecuentemente una variedad de interacciones supramoleculares débiles tales como puentes de hidrógeno, interacciones π - π e interacciones de van der Waals para guiar la formación de los elementos de la estructura secundaria en el nivel jerárquico más bajo y mantener así juntas las subunidades que forman la estructura terciaria. El uso de enlaces no covalentes tiene la ventaja de que se forman espontánea y reversiblemente bajo control termodinámico, con la posibilidad de corrección de errores y sin productos secundarios indeseados. Así, los sistemas biológicos construyen y modifican estructuras funcionales

nanoscópicas con eficiencia sorprendente, lo cual apunta la dirección hacia la que deben encaminarse los sistemas químicos para ser capaces de crear complejidad y, junto con ella, funcionalidad.

La inversión de tiempo y esfuerzo humano necesaria para la construcción de ensamblajes a nivel nanoscópico usando como aproximación la síntesis orgánica llega a ser prohibitivo. Así, para construir estructuras nanoscópicas, la síntesis química debe explorar nuevos conceptos y aproximaciones en la búsqueda de métodos eficientes para generar compuestos con un orden y dimensiones deseadas, para lo cual se pueden abordar tres aproximaciones tal como se recoge en la Figura 1.27:

1.- *Polimerización covalente*. La reacción repetitiva de una entidad química simple denominada monómero consigo mismo bajo condiciones apropiadas puede dar lugar a una molécula simple de alto peso molecular denominada polímero. Aunque este proceso proporciona estructuras de grandes dimensiones moleculares, la constitución molecular primaria es simple y repetitiva, de forma que este proceso tiene una potencia limitada para la generación controlada de estructuras tridimensionales complejos.

2.- *Polimerización no covalente o Autoorganización*. Se pueden formar estructuras altamente organizadas cuando varias moléculas idénticas se agregan como resultado de interacciones no covalentes. Podemos encontrar gran variedad de arquitecturas supramoleculares como cristales líquidos, micelas, monocapas y bicapas o películas de Langmuir-Blodgett. A pesar de que las moléculas se organizan solas, la estructura final representa un mínimo termodinámico que limita la existencia de isómeros constitucionales. Así, aunque la autoorganización puede producir estructura en la escala nanométrica, sus aplicaciones está limitada por carecer de cualquier control preciso.

3.- *Autoensamblaje*. Los químicos deben desarrollar un régimen sintético que incorpore las lecciones aprendidas de la naturaleza; en principio, la síntesis orgánica convencional tiene que ser utilizada para crear las subunidades que, mediante enlaces no covalentes, puedan agregarse consigo mismas o con otras subunidades sintéticas para proporcionar ensamblados supramoleculares estructuralmente definidos y estables. Así, en lugar de síntesis covalentes multietapa tediosas, los componentes sencillos están programados con los sitios de unión adecuadamente posicionados de forma que, al mezclar las subunidades correctas, se ensamblan espontáneamente sin ninguna contribución adicional por parte de los químicos.

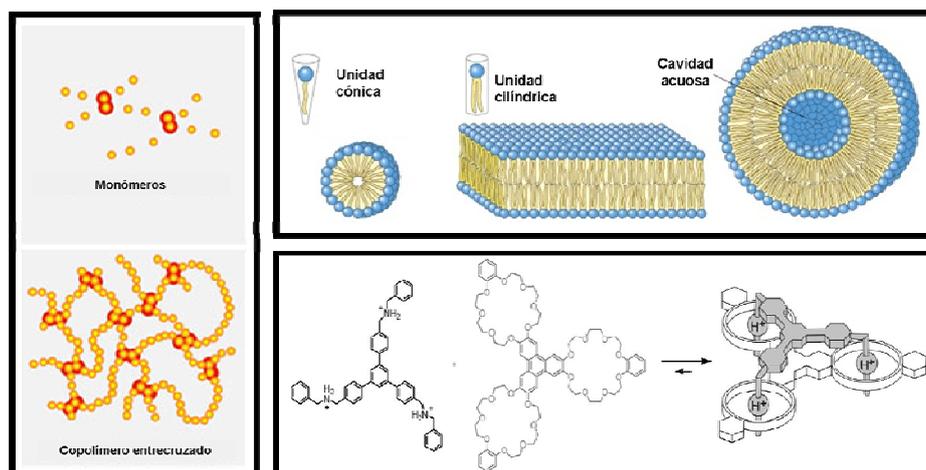


Figura 1.27. Ejemplos del nivel de complejidad que se puede alcanzar en las estructuras nanoscópicas siguiendo las tres estrategias expuestas.

Al igual que muchos de los ensamblados nanoscópicos en el mundo natural, es posible definir varios niveles de jerarquía superestructural para las arquitecturas artificiales (Figura 1.26).^[149] En un nivel fundamental, las entidades supramoleculares poseen una estructura primaria, que corresponde con los esqueletos moleculares de sus unidades estructurales denominadas Tectones (Building Blocks);^[150] a continuación los tectones pueden asociarse con otros, a través de enlaces no covalentes, para generar estructuras de mayor orden supramolecular. La asociación intermolecular de un pequeño número de tectones lleva a la formación de agregados oligomoleculares finitos denominados supramoléculas, mientras los sistemas polimoleculares infinitos, creados vía polimerización no covalente de un conjunto inespecífico de moléculas o supramoléculas puede ser denominada agregados supramoleculares. La formación de estas estructuras resulta en una función, propiedad o comportamiento no observado en los componentes moleculares individuales, lo cual ejemplifica que el todo es frecuentemente más grande que la suma de las partes. Es decir, la estructura y propiedades finales de un ensamblaje supramolecular son frecuentemente más destacables que las de sus unidades constitutivas aisladas.

El diseño de sistemas autoensamblados artificiales depende, por tanto, de la preparación de componentes moleculares que puedan organizarse espontáneamente en arquitecturas supramoleculares deseadas. Así, el control sobre la disposición espacial de los átomos y moléculas es muy importante porque puede tener dramáticas consecuencias en los sistemas químicos: su disposición espacial se transfiere de un centro a otro de las moléculas que forman estos agregados macromoleculares y, en consecuencia, a las dimensiones nanoscópicas.

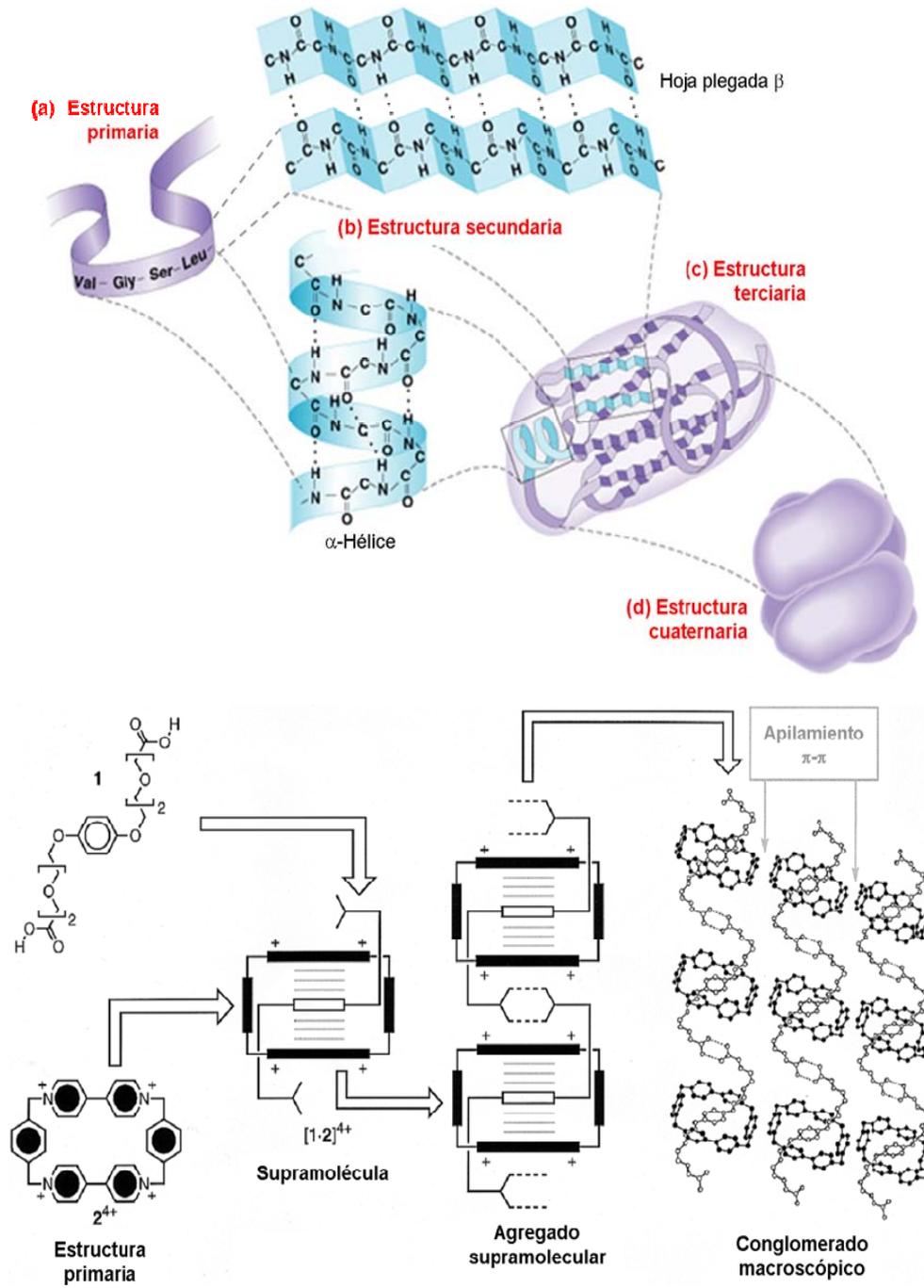


Figura 1.28. Comparación de los niveles de organización de los sistemas biológicos basados cadenas polipeptídicas y las estructuras supramoleculares que parten de moléculas diseñadas y sintetizadas para interactuar.

Para ello, los componentes tienen que llevar la información apropiada en su estructura geométrica y electrónica de manera que los sitios de unión se encuentren en posiciones correctas. Generalmente el agregado final está controlado por condiciones de equilibrio, no poseyendo limitaciones termodinámicas; este aspecto es importante porque los procesos cinéticamente controlados no tienen el potencial de corrección de errores y así normalmente llevan a mezclas. La reversibilidad de los procesos de autoensamblaje también proporciona agregados dinámicos susceptibles de participar en reacciones de intercambio con otros componentes.

Siguiendo los pasos de la naturaleza, los químicos sintéticos han hecho esfuerzos notables por formar ensamblados supramoleculares altamente complejos construidos a partir de unidades simples. Las estructuras y propiedades finales de estos ensamblajes son bastante diversas, con cavidades internas que varían desde unos pocos ángstrom cúbicos a varios nanómetros cúbicos. Usando estrategias diseñadas de forma similar a la naturaleza, se han usado interacciones tales como enlaces covalentes, atracciones electrostáticas, uniones metal-ligando y puentes de hidrógeno como la fuerza que mantiene unidas las subunidades. Estos ensamblados sintéticos han sido utilizados para encapsular una variedad de moléculas huésped, estabilizar intermedios reactivos e incluso facilitar reacciones químicas. De esta manera, el Autoensamblaje es la estrategia usada por los químicos supramoleculares para reducir el esfuerzo sintético requerido en la generación de estructuras y arquitecturas complejas que mimeticen las funciones biológicas. Además, el autoensamblaje puede considerarse como la mayor herramienta de la Química Supramolecular en la Nanotecnología para la construcción de estructuras sintéticas funcionales de tamaño nanométrico. El autoensamblaje es también reconocido como la forma más eficiente en la aproximación “De abajo a arriba” o “Bottom-up” para la fabricación de supramoléculas y estructuras complejas.^[151]

1.7. DISPOSITIVOS Y MÁQUINAS MOLECULARES

La creación de dispositivos en la escala nanométrica ha fascinado e inspirado a la comunidad científica durante más de un cuarto de siglo.^[39, 152] La industria electrónica está interesada en el desarrollo de sistemas tridimensionales de elementos conectados de pequeño tamaño que permitan altos niveles de integración, alta velocidad de procesamiento de señales y baja potencia consumida por los sistemas. Este objetivo, sin embargo, choca con la apreciación de que la reducción del tamaño de los componentes silíceos generados por técnicas litográficas se ha llegado a su límite inferior en torno a 1 μm .^[40, 41, 153-155] De esta manera, la aproximación denominada “De arriba a abajo” o “Top-down”,^[151] puede no ser

adecuada para producir sistemas nanométricos organizados (Figura 1.29).

Por otro lado, se ha hecho cada vez más patente que la ampliación del conocimiento fundamental sobre las estructuras biológicas puede inspirar la preparación de sistemas funcionales nanoscópicos ya que los sistemas biológicos poseen una cantidad diversa de arquitecturas y dispositivos nanoscópicos funcionales en el rango de tamaño de 1 nm a 10 μm . Estas estructuras se construyen mediante autoensamblaje de componente moleculares, los cuales interactúan química y físicamente de una manera bien definida.

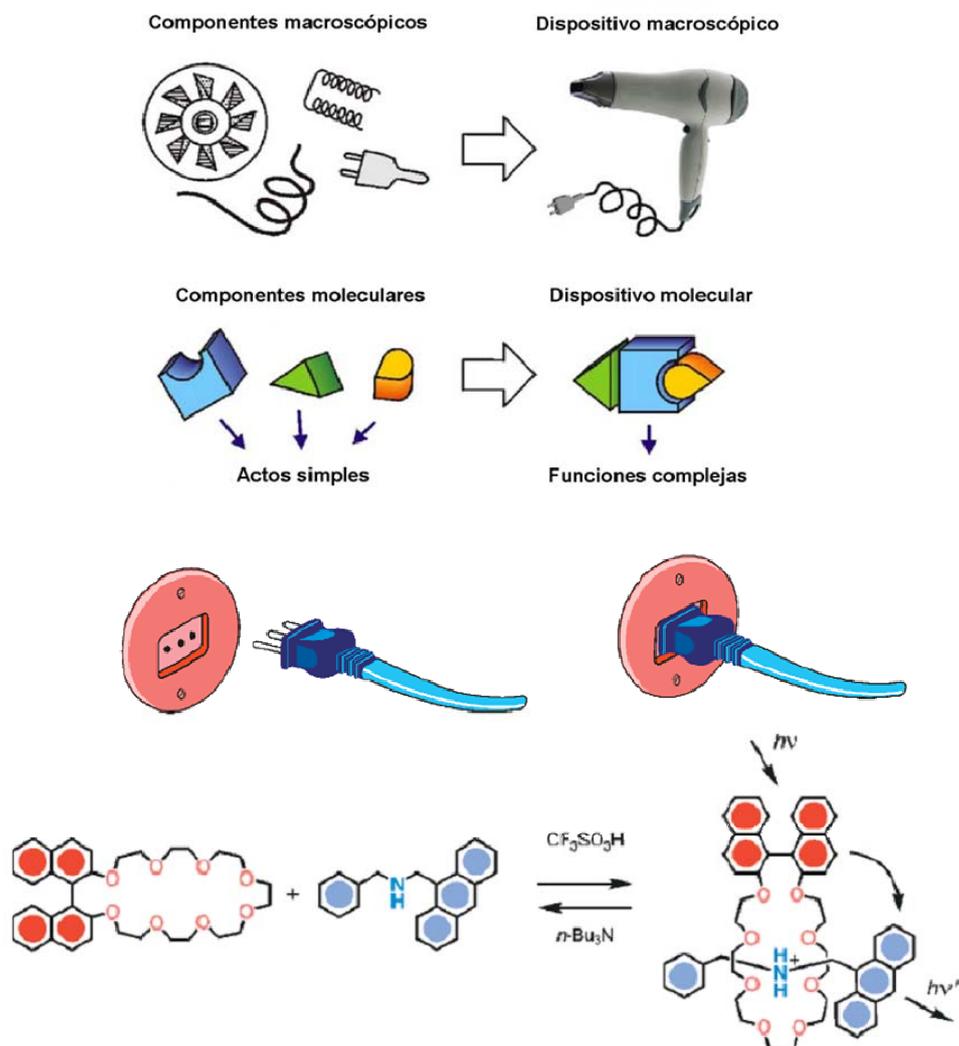


Figura 1.29. Construcción de dispositivos macro y microscópicos mediante el ensamblaje de diferentes componentes para dar lugar a dispositivos funcionales. En la parte inferior de la figura se muestra un ejemplo de un enchufe molecular.

El objetivo último es crear y mantener las estructuras nanoscópicas a partir de sus componentes moleculares con la misma precisión que lo hace la naturaleza, construyendo dispositivos moleculares. Puesto que los sistemas supramoleculares tienen la posibilidad de llevar a cabo tareas mucho más elaboradas que las moléculas simples tienen el potencial de comportarse como dispositivos moleculares. Así, la química de las uniones no covalentes podría convertir estos sistemas moleculares de curiosidades químicas en un campo fructífero con aplicaciones mecánicas y en almacenamiento de información.

El desarrollo de Dispositivos Moleculares, entendiendo como tales a las arquitecturas supramoleculares estructuralmente organizados y funcionalmente integrados,^[156-159] requiere el diseño de componentes moleculares, denominados efectores, que producen una determinada función y son capaces de ser incorporados en series organizadas como las obtenidas en los ensamblajes polimoleculares. Los receptores moleculares son efectores potenciales que pueden generar, detectar, procesar y transformar señales haciendo uso de la información tridimensional almacenada y la capacidad de lectura que opera a través del reconocimiento molecular y los procesos de transformación y translocación de sustratos. Una molécula encapsulada en un hospedador puede tener sus propiedades alteradas significativamente, de forma que si la encapsulación y eliminación del huésped puede ser controlada, estos complejos pueden ser puestos en uso práctico como dispositivos supramoleculares.

Por otro lado, una máquina es un aparato que tiene varias partes cada una con una función definida. Cuando una máquina está funcionando, al menos algunos de sus componentes sufren cambios en sus posiciones relativas. Este concepto de máquina puede ser extendido a nivel molecular, de forma que una Máquina Molecular puede ser definida como un ensamblaje de un número discreto de componentes moleculares diseñados para desarrollar movimientos mecánicos como consecuencia de un estímulo externo apropiado.^[40, 41, 153-155] Aunque hay muchos compuestos químicos cuya constitución y/o forma pueden modificarse al aplicar un estímulo externo, el término máquina molecular se usa exclusivamente para aquellos sistemas cuyos componentes ejecutan un movimiento cíclico con amplitudes relativamente grandes. Más aún, sistemas en los que los movimientos moleculares no se controlan por un estímulo externo fácilmente identificable y bien caracterizado no se pueden considerar como máquinas moleculares. Nuestros propios cuerpos pueden verse como un ensamblado muy complejo de máquinas a nivel molecular que impulsan nuestros movimientos físicos en una multitud de maneras diferentes, repara los tejidos dañados en un rango muy amplio de situaciones y circunstancias, además de dotarnos de un sistema sensorial.^[160]

Los movimientos desarrollados por las partes componentes de una máquina a

nivel molecular depende de los movimientos de las partes componentes. A veces esos movimientos son producidos por cambios en la conformación de los enlaces sencillos y/o configuración de los enlaces dobles, de forma que estos cambios en la estructura molecular van acompañados por la creación y ruptura de uniones intramoleculares no covalentes. En otros casos, los movimientos de las partes componentes dentro de los complejos supramoleculares se originan por cambios conformacionales y/o configuracionales de los componentes moleculares (Figura 1.30).

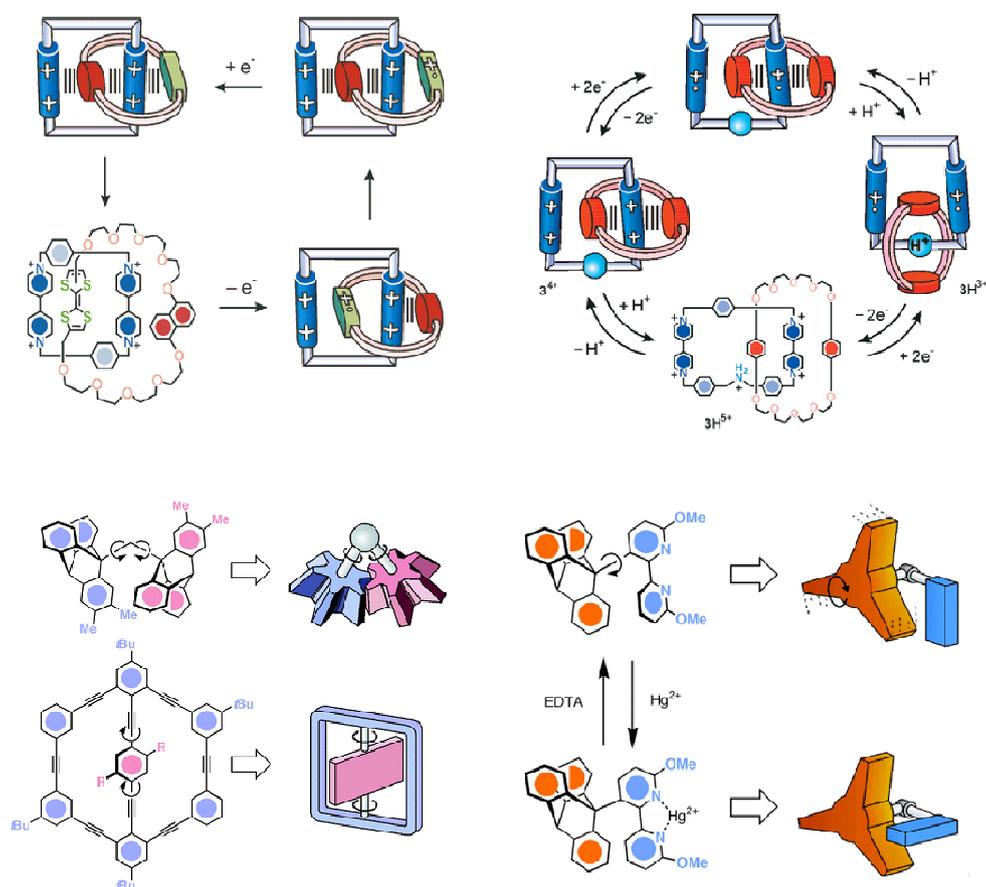


Figura 1.30. Esquema de diferentes máquinas moleculares.

En el momento en el que las máquinas trabajan en ciclos repetitivos, un requerimiento importante es que los cambios químicos o reacciones que tienen lugar en el sistema tienen que ser reversibles. Con esta limitación, cualquier tipo de proceso químico que causa movimiento de las partes componentes de las máquinas pueden ser útiles como, por ejemplo, isomerizaciones, reacciones ácido-base, oxidación-reducción,

complejación/decomplejación, creación y ruptura de puentes de hidrógeno, etc.

Una máquina se caracteriza por el tipo de energía que hay que suministrarle para hacerla funcionar, el tipo de movimientos desarrollados por sus componentes, la manera en la que su funcionamiento puede ser monitorizado y controlado, la escala de tiempo necesaria para completar un ciclo de funcionamiento y la función desarrollada por la máquina.^[40] En principio, la mejor energía que se puede suministrar para hacer que las máquinas moleculares funcionen son los fotones y los electrones, o huecos.^[40]

En los sistemas supramoleculares funcionales pueden tener lugar un gran número de procesos tales como transferencia de energía fotoinducida, separación de carga mediante transferencia de electrones o protones, perturbación de las transiciones ópticas y las polarizabilidades, modificación de los potenciales redox en el estado fundamental o excitado, fotorregulación de las propiedades de unión, reacciones fotoquímicas selectivas, etc. La función desarrollada por un dispositivo resulta de la integración de actos elementales realizados por sus componentes que pueden ser, por ejemplo, foto-, electro-, iono-, magneto-, termo-, mecano- o quimioactivos, dependiendo de si operan con fotones, electrones o iones, responden a campos magnéticos o al calor, efectúan cambios en las propiedades mecánicas o producen reacciones químicas.^[26] Por tanto, la formación de entidades supramoleculares a partir de componentes foto- o electroactivos puede dar lugar a sistemas con propiedades nuevas que definen la Fotoquímica y la Electroquímica Supramoleculares. La fotónica, electrónica e iónica moleculares orientadas al desarrollo de sistemas supramoleculares funcionales pueden ser denominadas Quimiónica;^[161] es posible que esta disciplina, en un futuro distante, sirva para obtener sistemas fotónicos, electrónicos e iónicos para el procesado de señales e información a nivel molecular, pero a lo largo de ese camino puede representar los objetivos últimos hacia los cuales debe planearse y realizarse dicho trabajo.

1.8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] J. M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, 1995.
- [2] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 2000, 39, 44.
- [3] E. J. Corey, X. M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, 1989.
- [4] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, 1995.
- [5] K. C. Nicolaou, *Angew Chem Int Ed Engl* 1996, 35, 589.
- [6] D. McKie, *Nature* 1944, 153, 608.
- [7] A. Wohl, *Angew. Chem.* 1928, 41, 897.
- [8] F. D. Chattaway, *Chem. News J. Ind. Sci.* 1909, 99, 121.
- [9] F. G. Hopkins, *Biochem J* 1928, 22, 1341.
- [10] R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* 1968, 17, 519.
- [11] A. Eschenmoser, C. E. Wintner, *Science* 1977, 196, 1410.
- [12] A. Eschenmoser, *Chem. Soc. Rev.* 1976, 5, 377.
- [13] J. Turro Nicholas, *Chem Commun* 2002, 2279.
- [14] R. J. P. Corriu, A. Mehdi, C. Reye, *J. Mater. Chem.* 2005, 15, 4285.

- [15] G. M. Whitesides, E. E. Simanek, J. P. Mathias, C. T. Seto, D. Chin, M. Mammen, D. M. Gordon, *Acc. Chem. Res.* 1995, 28, 37.
- [16] B. J. Holliday, C. A. Mirkin, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 2001, 40, 2022.
- [17] D. N. Reinhoudt, M. Crego-Calama, *Science* 2002, 295, 2403.
- [18] H. Sigel, *Pure Appl. Chem.* 1989, 61, 923.
- [19] M. E. Davis, J. A. McCammon, *Chem. Rev.* 1990, 90, 509.
- [20] H. J. Schneider, T. Blatter, A. Eliseev, V. Ruediger, O. A. Raevsky, *Pure Appl. Chem.* 1993, 65, 2329.
- [21] E. L. Florin, V. T. Moy, H. E. Gaub, *Science* 1994, 264, 415.
- [22] G. M. Whitesides, *Angew Chem Int Ed Engl* 1990, 29, 1209.
- [23] D. Seebach, *Angew Chem Int Ed Engl* 1990, 29, 1320.
- [24] J. M. Lehn, *Science* 1985, 227, 849.
- [25] J. M. Lehn, *Angew. Chem.* 1988, 100, 91.
- [26] J. M. Lehn, *Angew. Chem.* 1990, 102, 1347.
- [27] J. M. Lehn, *Science* 1993, 260, 1762.
- [28] P. Ball, *Nature* 2001, 409, 413.
- [29] P. L. Luisi, *Adv. Supramol. Chem.* 2000, 6, 287.
- [30] J.-M. Lehn, *Perspect. Supramol. Chem.* 1994, 1, 307.
- [31] Y. Inoue, T. Wada, *Adv. Supramol. Chem.* 1997, 4, 55.
- [32] C. J. Van Oss, *J. Mol. Recognit.* 1997, 10, 203.
- [33] F. M. Floris, A. Tani, *Theor. Comput. Chem.* 1999, 7, 363.
- [34] S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 899.
- [35] J.-M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* 1994, 66, 1961.
- [36] D. B. Amabilino, J. F. Stoddart, *Pure Appl. Chem.* 1993, 65, 2351.
- [37] S. J. Langford, L. Perez-Garcia, J. F. Stoddart, *Supramol. Chem.* 1995, 6, 11.
- [38] D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 1155.
- [39] R. P. Feynman, *Eng. Sci.* 1960, 23, 22.
- [40] V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000, 39, 3348.
- [41] J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 410.
- [42] L. Levy, Y. Sahoo, K.-S. Kim, E. J. Bergey, P. N. Prasad, *Chem. Mater.* 2002, 14, 3715.
- [43] M. Schliwa, G. Woehlke, *Nature* 2003, 422, 759.
- [44] G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science* 1991, 254, 1312.
- [45] A. Klug, *Angew Chem Int Ed Engl.* 1983, 22, 565.
- [46] G. M. Whitesides, *Science* 1999, 284, 89.
- [47] S. Zhang, *Nat. Nanotechnol.* 2006, 1, 169.
- [48] P. Ehrlich, *Studies on Immunity*, Wiley, New York, 1906.
- [49] E. Fischer, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 1894, 27, 2985.
- [50] J. P. Behr, *The lock and Key Principle. The State of the Art-100 years on.*, Wiley, Chichester, 1994.
- [51] D. E. Koshland, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1958, 44, 98.
- [52] A. Werner, *Zeitschr. Anorg. Chem* 1893, 3, 267.
- [53] K. L. Wolf, H. Frahm, H. Harms, *Z. Phys. Chem (B)* 1937, 36, 237.
- [54] C. Schalley, *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
- [55] M. Dobler, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 267.
- [56] C. Moore, B. C. Pressman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1964, 15, 562.
- [57] B. C. Pressman, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1965, 53, 1076.
- [58] J. B. Chapell, A. R. Crofts, *Biochem J.* 1965, 95, 393.
- [59] S. N. Graven, H. A. Lardy, D. Johnson, A. Rutter, *Biochemistry* 1966, 5, 1729.
- [60] B. C. Pressman, E. J. Harris, W. S. Jagger, J. H. Johnson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1967, 58, 1949.
- [61] H. Brockmann, H. Geeren, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1957, 603, 217.
- [62] M. M. Shemyakin, N. A. Aldanova, E. I. Vinogradova, M. Yu, *Tetrahedron Lett.* 1963, 1921.
- [63] H. Brockmann, G. Schmidt-Kastner, *Chem. Ber.* 1955, 88, 57.
- [64] T. Wieland, G. Lüben, H. Ottenheim, J. Faesel, J. X. de Vries, W. Konz, A. Prox, J. Schimid, *Angew Chem Int Ed Engl* 1968, 7, 204.
- [65] C. J. Pedersen, *Angew Chem Int Ed Engl* 1988, 27, 1021.
- [66] F. Vögtle, *Reizvolle Moleküle in der Organischen Chemie*, Teubner, Stuttgart, 1989.
- [67] F. Vögtle, *Fascinating Molecules in Organic Chemistry*, Wiley, Chichester, 1992.
- [68] F. Vögtle, *Supramolekulare Chemie*, Teubner, Stuttgart, 1989.
- [69] F. Vögtle, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, 1991.
- [70] G. Schill, *Catenanes, Rotaxanes and Knots*, Academic Press, New York, 1971.
- [71] J. P. Sauvage, C. O. Dietrich-Buchecker, *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots*, Wiley-VCH, Weinheim, 1999.
- [72] S. J. Loeb, *Chem. Soc. Rev. FIELD Full Journal Title: Chemical Society Reviews* 2007, 36, 226.
- [73] T. J. Hubin, A. G. Kolchinski, A. L. Vance, D. H. Busch, *Adv. Supramol. Chem.* 1999, 5, 237.
- [74] A. M. Brouwer, S. M. Fazio, C. Frochot, F. G. Gatti, D. A. Leigh, J. K. Y. Wong, G. W. H. Wurpel, *Pure Appl. Chem.* 2003, 75, 1055.
- [75] P. R. Ashton, D. Philp, N. Spencer, J. F. Stoddart, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991.
- [76] D. J. Cram, J. M. Cram, *Science* 1974, 183, 803.
- [77] D. J. Cram, *Angew Chem Int Ed Engl* 1988, 27, 1009.

- [78] E. P. Kyba, R. C. Helgeson, K. Madan, G. W. Gokel, T. L. Tarnowski, S. S. Moore, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 1977, **99**, 2564.
- [79] D. M. Rudkevich, *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 3255.
- [80] G. V. Oshovsky, D. N. Reinhoudt, W. Verboom, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, **46**, 2366.
- [81] D. M. Rudkevich, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, **43**, 558.
- [82] K. T. Holman, J. L. Atwood, J. W. Steed, *Adv. Supramol. Chem.* 1997, **4**, 287.
- [83] G. J. Kirkovits, J. A. Shriver, P. A. Gale, J. L. Sessler, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* 2001, **41**, 69.
- [84] A. T. Wright, E. V. Anslyn, *Chem. Soc. Rev.* 2006, **35**, 14.
- [85] P. Lhotak, *Top. Curr. Chem.* 2005, **255**, 65.
- [86] L. Kovbasyuk, R. Kraemer, *Chem. Rev.* 2004, **104**, 3161.
- [87] E. Kauffmann, J. L. Dye, J. M. Lehn, A. I. Popov, *J. Am. Chem. Soc.* 1980, **102**, 2274.
- [88] A. G. Amit, R. A. Mariuzza, E. V. Phillips, R. J. Poljak, *Science* 1986, **233**, 747.
- [89] H. M. Geysen, J. A. Tainer, S. J. Rodda, T. J. Mason, H. Alexander, E. D. Getzoff, R. A. Lerner, *Science* 1987, **235**, 1184.
- [90] H.-J. Schneider, A. K. Yatsimirsky, *Chem. Soc. Rev.* 2008, **37**, 263.
- [91] D. J. Cram, *From Design to Discovery*, American Chemical Society, Washington DC, 1991.
- [92] E. Maverick, D. J. Cram, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, **1**, 213.
- [93] D. J. Cram, M. P. deGrandpre, C. B. Knobler, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, **106**, 3286.
- [94] J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, A. V. Bordunov, C. Y. Zhu, J. K. Hathaway, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, **1**, 35.
- [95] G. W. Gokel, O. F. Schall, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, **1**, 97.
- [96] J. M. Lehn, *Acc. Chem. Res.* 1978, **11**, 49.
- [97] C. A. Hunter, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, **43**, 5310.
- [98] J. P. Glusker, *Top. Curr. Chem.* 1998, **198**, 1.
- [99] K. Szalewicz, K. Patkowski, B. Jeziorski, *Struct. Bonding* 2005, **116**, 43.
- [100] S. Tsuzuki, *Struct. Bonding* 2005, **115**, 149.
- [101] D. Braga, F. Grepioni, *Acc. Chem. Res.* 2000, **33**, 601.
- [102] W. Klemperer, *Science* 1992, **257**, 887.
- [103] M. J. Wojcik, *J. Mol. Struct.* 1988, **189**, 89.
- [104] A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* 1988, **88**, 899.
- [105] P. Hobza, R. Zahradnik, *Chem. Rev.* 1988, **88**, 871.
- [106] G. E. Ewing, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1972, **11**, 486.
- [107] A. D. Buckingham, *Pure Appl. Chem.* 1970, **24**, 123.
- [108] N. Nandi, D. Vollhardt, *Acc. Chem. Res.* 2007, **40**, 351.
- [109] A. Krushelnitsky, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2006, **8**, 2117.
- [110] H. J. Schneider, *Angew Chem Int Ed Engl* 1991, **30**, 1417.
- [111] G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, Oxford, 1997.
- [112] J. Pranata, S. G. Wierschke, W. L. Jorgenson, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, **113**, 2810.
- [113] W. L. Jorgenson, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, **112**, 2008.
- [114] F. Hibbert, J. Emsley, *Adv. Phys. Org. Chem.* 1990, **26**, 255.
- [115] J. D. Watson, F. H. Crick, *Nature* 1953, **171**, 737.
- [116] C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, **112**, 5525.
- [117] C. A. Hunter, K. R. Lawson, J. Perkins, C. J. Urch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 2001, 651.
- [118] A. Gavezzotti, *Chem. Phys. Lett.* 1989, **161**, 67.
- [119] A. Gavezzotti, G. R. Desiraju, *Acta Crystallogr., Sect. B* 1988, **44**, 427.
- [120] G. R. Desiraju, A. Gavezzotti, *Acta Crystallogr., Sect. B* 1989, **45**, 473.
- [121] G. R. Desiraju, A. Gavezzotti, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 621.
- [122] S. B. Ferguson, F. Diederich, *Angew Chem Int Ed Engl* 1986, **25**, 1127.
- [123] C. J. Bender, *Chem. Soc. Rev.* 1986, **15**, 475.
- [124] R. S. Mulliken, *J. Am. Chem. Soc.* 1950, **72**, 600.
- [125] J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* 1997, **97**, 1303.
- [126] J. H. de Boer, J. F. H. Custers, *Z. Phys. Chem. Abt. B* 1934, **25**, 225.
- [127] H. S. Franck, M. W. Evans, *J. Chem. Phys.* 1945, **13**, 507.
- [128] C. Tanford, *The Hydrophobic Effect, 2nd ed.*, Wiley, New York, 1980.
- [129] L. R. Pratt, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, **103**, 7700.
- [130] A. Ben-Naim, *Hydrophobic Interactions*, Plenum, New York, 1980.
- [131] A. Ben-Naim, *Solvation Thermodynamics*, Plenum, New York, 1987.
- [132] M. H. Abraham, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, **104**, 2085.
- [133] M. J. Blandamer, *Adv. Phys. Org. Chem.* 1977, **14**, 204.
- [134] V. Zaslavsky, E. A. Masimov, *Top. Curr. Chem.* 1988, **146**, 171.
- [135] W. Blokzijl, J. B. F. N. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, **112**, 1197.
- [136] N. Muller, *Acc. Chem. Res.* 1990, **23**, 28.
- [137] P. Backx, S. Goldman, *Chem. Phys. Lett.* 1985, **113**, 578.
- [138] R. Wolfenden, *Science* 1983, 222.
- [139] J.-M. Lehn, *Science* 2002, **295**, 2400.
- [140] R. E. Gillard, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Chem.-Eur. J.* 1997, **3**, 1933.
- [141] V. Percece, G. Ungar, M. Peterca, *Science* 2006, **313**, 55.
- [142] S. Yagai, T. Karatsu, A. Kitamura, *Chem.-Eur. J.* 2005, **11**, 4054.
- [143] R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 1999, **4**, 24.
- [144] J. De Mendoza, *Chem.-Eur. J.* 1998, **4**, 1373.

- [145] F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 1998, 3, 150.
- [146] P. J. Stang, B. Olenyuk, *Acc. Chem. Res.* 1997, 30, 502.
- [147] C. G. Claessens, J. F. Stoddart, *J. Phys. Org. Chem.* 1997, 10, 254.
- [148] A. Thomas Jim, *Chem Soc Rev* 2007, 36, 856.
- [149] M. C. T. Fyfe, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* 1997, 30, 393.
- [150] M. Simard, J. D. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 4696.
- [151] V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Chem.-Eur. J.* 2002, 8, 5524.
- [152] R. P. Feynman, *Sat. Rev.* 1960, 43, 45.
- [153] V. Amendola, L. Fabbrizzi, C. Mangano, P. Pallavicini, *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 488.
- [154] V. Balzani, M. Gomez-Lopez, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* 1998, 31, 405.
- [155] W. R. Browne, B. L. Feringa, *Nat. Nanotechnol.* 2006, 1, 25.
- [156] S. Saha, J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36, 77.
- [157] C. A. Schalley, *J. Phys. Org. Chem.* 2004, 17, 967.
- [158] C. A. Bignozzi, M. Biancardo, P. F. H. Schwab, *Mol. Supramol. Photochem.* 2003, 10, 1.
- [159] N. Sabbatini, M. Guardigli, J. M. Lehn, *Coord. Chem. Rev.* 1993, 123, 201.
- [160] R. D. Vall, R. A. Milligan, *Science* 2000, 288, 88.
- [161] J. M. Lehn, *Angew Chem Int Ed Engl* 1988, 27, 89.

CAPÍTULO 2

FUNDAMENTOS TEÓRICOS Y OBJETIVOS DEL PRESENTE TRABAJO

2.1. INTRODUCCIÓN A LA FOTOQUÍMICA	66
2.2. FOTOQUÍMICA MOLECULAR Y SUPRAMOLECULAR	76
2.3. QUÍMICA DE RECEPTORES SINTÉTICOS	80
2.4. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR EN AGUA	85
2.5. CICLODEXTRINAS	87
2.6. CUCURBIT[n]URILES	91
2.7. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS Y ESPECTROSCÓPICAS DE LOS CB[n]	100
2.8. LITERATURA Y GRUPOS DE INVESTIGACIÓN EN EL CAMPO DE LOS CB[n]	105
2.9. OBJETIVOS DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL	107
2.10. BIBLIOGRAFÍA	109

«Cuando tengamos algún control sobre la disposición de los objetos a nivel molecular, obtendremos un rango enormemente mayor de posibles propiedades que las sustancias pueden tener y de las diferentes cosas que con ellas podemos hacer».

Richard P. Feynman
Premio Nóbel de Física 1959

2.1. INTRODUCCIÓN A LA FOTOQUÍMICA

La Fotoquímica es una rama moderna de la ciencia que estudia la interacción de la luz con la materia, fenómeno que tiene gran importancia en la Naturaleza y que se encuentra en la interfase entre la Química, la Física y la Biología.^[1-3] Los procesos fotoquímicos desempeñan un papel central en procesos vitales tan importantes como la fotosíntesis, la visión, la fototaxis, etc. debido a que los fotones son usados por los organismos como fuente de energía en los procesos fotosintéticos y como unidades de información en el proceso visual; además, la Fotoquímica resulta imprescindible para la tecnología de la reproducción de imágenes, fotocatalisis, fotodegradación, etc. En Fotoquímica normalmente se considera bajo el término luz a la radiación electromagnética, caracterizada mediante la longitud de onda (λ), en las regiones ultravioleta cercano, visible e infrarrojo cercano, cubriendo desde 100 a 1000 nm, lo cual corresponde a fotones con energías entre 2 y 20×10^{-19} J capaces de producir transiciones electrónicas dentro de la molécula (Figura 2.1).

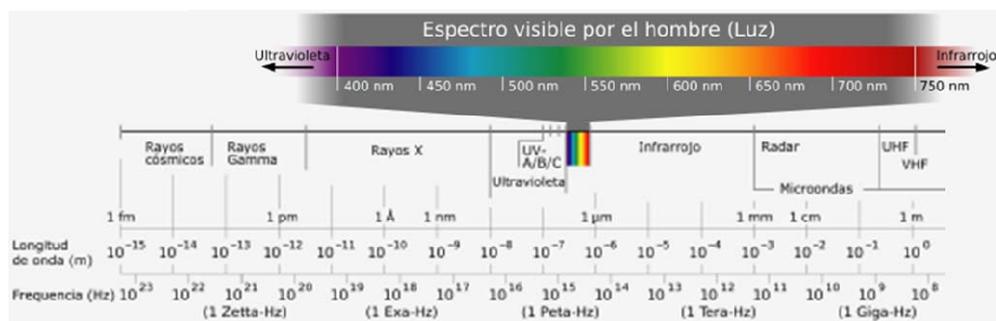


Figura 2.1. Espectro electromagnético de radiaciones donde se resalta la región Visible tan importante en procesos fotoquímicos promovidos por luz solar.

Para apreciar la magnitud de las energías puestas en juego en los procesos fotoquímicos, debemos compararlas con las energías de los enlaces químicos, expresados normalmente en kJ o kcal por mol, para lo cual debemos extender el concepto de mol a los fotones, de forma que cuando un mol de moléculas absorben un mol de fotones, definido como *einstein*, es equivalente a un fotón absorbido por una molécula. La energía de un einstein de fotones de 100 nm equivale a 1198 kJ o 286 kcal, mientras que un einstein de fotones de 1000 nm equivale a 119.8 kJ o 28.6 kcal; estos valores de energía son del mismo orden de magnitud que los requeridos para romper enlaces covalentes presentes en moléculas como Br₂ (190 kJ mol⁻¹) o en el CH₄ (461 kJ mol⁻¹). Por lo tanto, el exceso de energía que adquiere una molécula cuando absorbe un fotón de luz puede causar la ruptura de enlaces, y con ello una reacción fotoquímica. El que ocurra la ruptura de un enlace químico dependerá de la competición entre los diferentes procesos que pueda sufrir la especie absorbente.

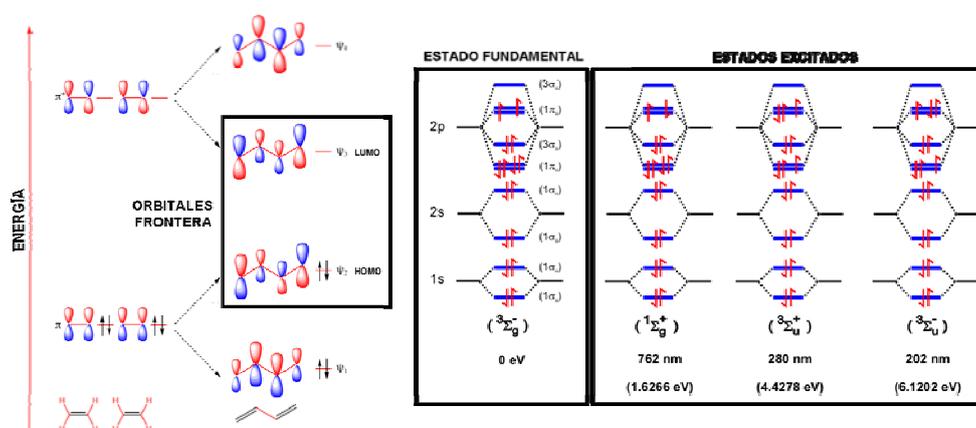


Figura 2.2. Izquierda: Diagrama de orbitales moleculares del butadieno, donde pueden verse los orbitales frontera. Derecha: configuraciones electrónicas de la molécula de O₂.

Para comprender mejor los procesos fotofísicos y fotoquímicos debemos describir y diferenciar las configuraciones electrónicas y los estados electrónicos de los sistemas moleculares responsables de la absorción de radiación.^[4-6] Las moléculas son sistemas polielectrónicos para los que la ecuación de Schrödinger no puede ser resuelta de forma exacta, por lo que las funciones de onda electrónica (Ψ) se pueden describir, de forma aproximada, mediante el producto de funciones de onda monoeléctricas ($\prod_i \phi_i \cdot s_i$), constituidas a su vez por el producto de una parte correspondiente al orbital molecular (ϕ_i) y otra a uno de los posibles valores de espín (s_i). De esta forma, todos los electrones de la molécula se colocan en los diferentes orbitales moleculares disponibles, cumpliendo

siempre el Principio de exclusión de Pauling, definiendo una Configuración Electrónica concreta; aquella en la que los electrones se sitúan en los orbitales moleculares más bajos en energías se denomina Estado Fundamental, mientras que cualquiera del resto de configuraciones posibles donde los electrones se sitúan en orbitales con mayor contenido energético se denominan Estados Excitados. Independientemente de la posición que ocupen los electrones dentro del diagrama de Orbitales Moleculares (OM), los dos orbitales más importantes son el Orbital Molecular más Alto Ocupado (HOMO) y el Orbital Molecular más Bajo Desocupado (LUMO), orbitales que constituyen los denominados Orbitales Frontera debido a sus implicaciones en procesos fotoquímicos.

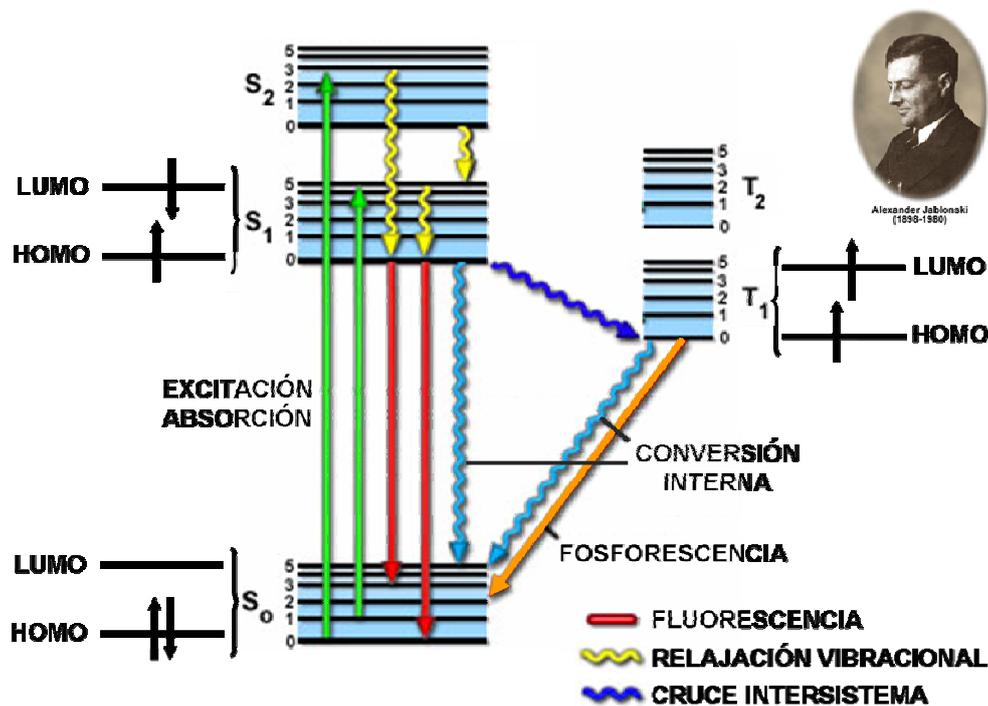


Figura 2.3. Diagrama de Jablonski donde se recogen los principales procesos que estudia la Fotoquímica.

La energía asociada a cada una de estas configuraciones electrónicas puede calcularse, en principio, mediante la suma de las energías de cada OM ocupado; para obtener una descripción más realista de los estados energéticos se deben tener en cuenta las funciones de espín que describe la configuración electrónica y las repulsiones interelectrónicas. Los electrones en una configuración electrónica dada se repelen uno al otro más intensamente cuando los dos electrones presentan sus espines apareados en comparación a la situación cuando los dos espines se encuentran paralelos, lo cual lleva al

desdoblamiento de una configuración electrónica en dos niveles de energía diferentes: un estado de mayor energía en el que los electrones se encuentran apareados y otro de menor energía donde los electrones se encuentran paralelos. Estos dos estados electrónicos son designados mediante su multiplicidad de espín, de forma que el estado con dos electrones apareados tiene una multiplicidad unidad, designándose como estado Singlete (S_n), mientras que la situación donde los dos electrones están paralelos se denomina estado Triplete (T_n) ya que posee multiplicidad tres; en ambos casos, el subíndice n indica los estados que surgen de las diferentes configuraciones electrónicas, de forma que los sucesivos estados excitados se designan mediante $n = 1,2,3\dots$; como la mayoría de las moléculas presentan una configuración electrónica de capa cerrada en estado fundamental, éste se designa generalmente como S_0 . Por esta razón, en la mayoría de los procesos fotoquímicos entre diferentes niveles de energía electrónica, cuya representación esquemática se conoce como Diagrama de Jablonski (Figura 2.3), están involucradas principalmente tres especies: el estado fundamental singlete y los primeros estados excitados singlete y triplete.

El primer acto en cualquier proceso fotoquímico es la absorción casi instantánea (10^{-15} s) de un fotón de energía $h\nu$ por una molécula, en su estado fundamental (M), que posea una subestructura responsable de tal absorción denominada Cromóforo da lugar a la misma molécula pero en el estado excitado inestable ($*M$) con un mayor contenido energético. Este proceso suele representarse en la forma $M + h\nu \rightarrow *M$. Como es bien conocido en la Espectroscopía Electrónica, la probabilidad de absorber luz se relaciona con las características de los estados electrónicos involucrados, y en particular con sus multiplicidades de espín; según las reglas de selección, las transiciones desde estados fundamentales a estados excitados que tienen la misma multiplicidad están permitidas y proporcionan bandas de absorción intensas, mientras que las transiciones entre estados de diferente espín están prohibidas. Como el estado fundamental en la mayoría de las moléculas es un estado singlete (S_0), mediante absorción de radiación pueden poblarse cualquiera de los niveles S_n superiores. En cualquier caso, debido a la disponibilidad de tal cantidad de energía extra, una molécula en estado excitado debe ser considerada como una nueva especie química que tiene unas propiedades fisicoquímicas propias bastante diferentes de las correspondientes a la molécula en estado fundamental.

Debido al exceso de energía del estado excitado $*M$, estas especies deben buscar algún mecanismo para poder desprenderse de su exceso de energía y reestablecer el estado fundamental original S_0 ; este proceso puede ocurrir mediante desprendimiento de energía en forma de calor, denominado mecanismo de Desactivación no Radiativo, por emisión de luz, mecanismo de Desactivación Radiativa o Luminiscencia, mediante la

desaparición de la molécula original para formar algún producto, dando lugar a una Reacción Fotoquímica, o mediante la interacción con alguna otra especie presente en la disolución, proceso conocido como Desactivación Bimolecular (en inglés Quenching).

Cada una de estas vías de desactivación de *M , a excepción del mecanismo bimolecular, se describe mediante su propia velocidad que, al ser procesos unimoleculares genéricos, siguen una cinética de primer orden caracterizada por una constante de velocidad (k) medida en s^{-1} , frecuentemente expresada como su inversa, denominada Tiempo de Vida Media ($\tau = 1/k$) medido en segundos:

$$-\frac{d[^*M]}{dt} = k[^*M] \quad (\text{Ec. 2.1})$$

Generalmente los estados electrónicos excitados están relativamente poco espaciados entre ellos si los comparamos con la energía que separa el estado excitado más bajo S_1 y el estado fundamental S_0 (Figura 2.4); es más, los modos de vibración de esos estados excitados se solapan con los de otros, de forma que se pueden producir transiciones isoenergéticas muy rápidas entre estados excitados de la misma multiplicidad mediante Conversión Interna hasta llegar al estado electrónico excitado más bajo en un estado vibracional elevado ($S_n \rightarrow S_1$ y $T_n \rightarrow T_1$). También puede tener lugar la transición

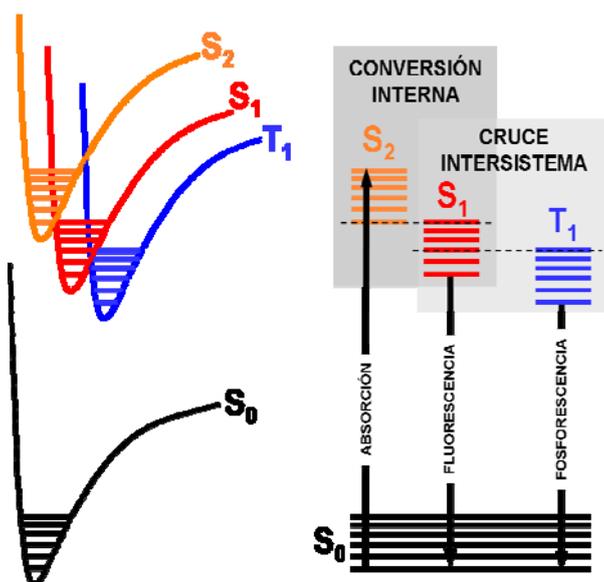


Figura 2.4. Perfil energético de los estados electrónicos donde se presenta el solapamiento de los niveles vibracionales de los diferentes estados excitados causante de los procesos de conversión interna y cruce intersistema.

entre estados excitados de diferente multiplicidad a través del Cruce Intersistema ($S_n \rightarrow T_n$). Mientras que el primer proceso tiene lugar en la escala de picosegundos, con tiempos de vida media del orden de 10^{-12} - 10^{-9} s, el cruce intersistema se produce siguiendo cinéticas del orden de nanosegundos o más lenta debido la violación de la Regla de Conservación del espín. Además, la absorción de radiación frecuentemente genera el estado excitado en un nivel vibracional alto debido al Principio de Franck-Condon;

este nuevo estado electrónico y vibracionalmente excitado tenderá a disipar su exceso de energía vibracional mediante interacción por colisión con las moléculas que lo rodean, proceso que normalmente se denomina Relajación Vibracional. Para la práctica mayoría de los sistemas, este mecanismo de disipación de energía ocurre en una escala de tiempos excesivamente rápida, del orden de picosegundos (10^{-12} s). Estos procesos de desactivación tan rápidos provocan que sólo se tengan que considerar relevantes los estados excitados S_1 o T_1 ya que la mayoría de los procesos foto físicos y fotoquímicos que tienen lugar en estados electrónicos excitados ocurren en escalas de tiempo mucho mayores. El hecho de que la gran mayoría de reacciones fotoquímicas ocurran desde los estados S_1 o T_1 se conoce como Regla de Kasha.

La emisión espontánea de luz por parte de un estado excitado de la molécula Fluorófora se conoce como Luminiscencia, y recibe el nombre de Fluorescencia o Fosforescencia dependiendo de si el estado excitado tiene el mismo o diferente multiplicidad de espín comparado con el estado fundamental, respectivamente, del mismo modo que la desactivación no radiativa recibe el nombre de conversión interna cuando ocurre entre estados con el mismo espín, y cruce intersistema cuando tiene lugar entre estados con diferente valor de espín comparado con el estado fundamental, respectivamente.^[4, 7-9] De manera análoga, la desactivación no radiativa recibe el nombre de Conversión Interna cuando ocurre entre estados con el mismo espín, y Cruce Intersistema cuando tiene lugar entre estados con diferente valor de espín.

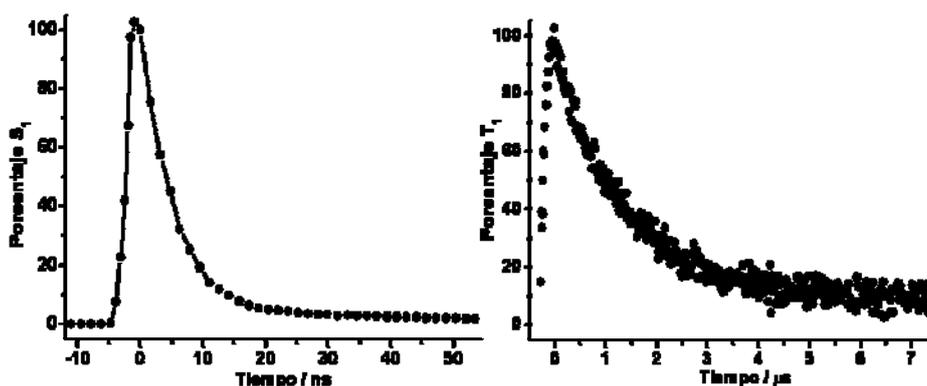


Figura 2.5. Comparación de los perfiles temporales para el estado excitado singlete S_1 y triplete T_1 del catión 2,4,6-trifenilpirilio en medio acuoso a pH = 1 donde puede observarse la disminución de la concentración del correspondiente estado excitado en escalas de tiempo diferentes.

De esta forma, la fluorescencia y la conversión interna son etapas permitidas por la Regla del espín, mientras que la fosforescencia y el cruce intersistema son pasos prohibidos por el espín, lo cual se traduce en cinéticas de desactivación mucho más largas

para la fosforescencia en comparación con la fluorescencia, tal como se puede comprobar en la Figura 2.5; los valores típicos de las cinéticas de desactivación mediante fluorescencia ($S_1 \rightarrow S_0$) se encuentra en el orden de los nanosegundos (10^{-9} s), mientras que para las emisiones de fosforescencia ($T_1 \rightarrow S_0$) suelen ser de microsegundos (10^{-6} s) e incluso llegar a varios segundos. Por esta razón, el estado triplete es considerado un estado metaestable ya que su tiempo de vida media es relativamente largo, lo cual hace que se desactive principalmente por colisiones con otras moléculas o el propio disolvente; de esta forma, la fosforescencia no se observa normalmente en medios fluidos a temperatura ambiente a menos que se reduzca lo suficiente el tiempo entre colisiones, lo cual se consigue preferentemente bajando la temperatura o mediante el empleo de fases rígidas, consiguiendo así que la movilidad de las moléculas está mucho más limitada.

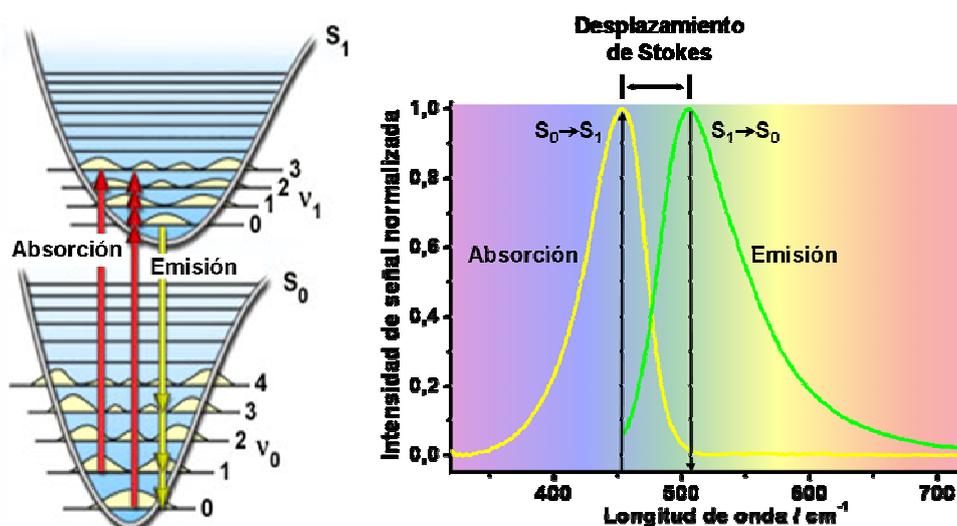


Figura 2.6. Representación esquemática del origen del Desplazamiento de Stokes y ejemplo de la relación especular de los espectros de absorción y emisión de Proflavina.

Según el Principio de Franck-Condon, si los dos estados electrónicos involucrados en una transición se pueden considerar como osciladores armónicos idénticos sin desplazamiento en las coordenadas nucleares, la distribución de intensidades para las transiciones vibracionales 0-n deberían ser idénticas para la absorción y la emisión, obteniéndose una relación de imagen especular entre el espectro de absorción y el de emisión respecto al valor de la energía de la transición vibracional 0-0.

A medida que los dos estados electrónicos se diferencian cada vez más en cuanto a geometría, tamaño o solvatación, los osciladores armónicos del estado fundamental y excitado estarán desplazados, lo cual se traduce en un desplazamiento del máximo de

emisión a valores de λ mayores; esta diferencia debida a la relajación del estado excitado se manifiesta apareciendo una separación de los máximos en los espectros de absorción y emisión, denominado Desplazamiento de Stokes ($\Delta\lambda$ en nm o $\Delta\tilde{\nu}$ en cm^{-1}), en los que una molécula fluorescente absorbe luz de una determinada longitud de onda y emite luz de una longitud de onda más larga. La magnitud de este desplazamiento, centrado en la transición vibracional 0-0, es una forma simple y directa de medir la diferencia en geometría y propiedades entre el estado fundamental y excitado, de forma que cuanto más pequeño sea su valor, las diferencias en forma, tamaño y solvatación del estado excitado en comparación con el estado fundamental son también pequeñas. Debido a esta propiedad de simetría, el valor de la energía correspondiente a la transición 0-0 (E_{0-0}) que separa los estados electrónicos fundamental y excitado puede obtenerse bien del punto de intersección de los espectros de absorción y emisión normalizados o mediante el valor medio de sus correspondientes máximos.^[10-16]

La eficacia de cada proceso fotoquímico se puede cuantificar mediante el Rendimiento Cuántico (Φ) definido como la relación entre el número de moles de una especie determinada que se ha formado en el proceso fotoquímico (fotones, moléculas en cualquier estado electrónico o productos de una reacción fotoquímica) y el número de moles de fotones que han sido absorbidos; podemos entender el valor de Φ como el porcentaje de un tipo de evento o especie generada por cada 100 fotones absorbidos. De esta forma, se definen los rendimientos cuánticos de fluorescencia (Φ_{fl}), fosforescencia (Φ_{ph}), conversión interna (Φ_{ci}), cruce intersistema (Φ_{cis}), fotorreacción (Φ_{fr}) y de desactivación bimolecular (Φ_{db}). En ausencia de reacciones fotoquímicas y desactivación por procesos bimoleculares, el análisis cinético de los mecanismos de desactivación que puede sufrir el estado S_1 de una molécula M (fluorescencia, conversión interna o cruce intersistema) proporciona la expresión del tiempo de vida de fluorescencia y los rendimientos cuánticos de cada uno de las tres vías de desactivación:

$$-\frac{d[S_1]}{dt} = (k_{fl} + k_{ci} + k_{cis})[S_1] = \frac{[S_1]}{\tau_t} \quad (\text{Ec. 2.2})$$

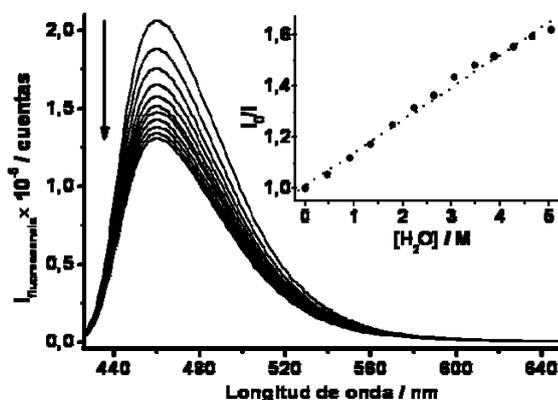
$$\Phi_{fl} = \frac{k_{fl}}{k_{fl} + k_{ci} + k_{cis}} = k_{fl}\tau_t \quad (\text{Ec. 2.3})$$

$$\Phi_{ci} = \frac{k_{ci}}{k_{fl} + k_{ci} + k_{cis}} = k_{ci}\tau_t \quad (\text{Ec. 2.4})$$

$$\Phi_{\text{cis}} = \frac{k_{\text{cis}}}{k_{\text{fl}} + k_{\text{ci}} + k_{\text{cis}}} = k_{\text{cis}} \tau_t \quad (\text{Ec. 2.5})$$

$$\Phi_{\text{fl}} + \Phi_{\text{ci}} + \Phi_{\text{cis}} = 1 \quad (\text{Ec. 2.6})$$

Cuando los anteriores pasos de desactivación intramolecular no son demasiado rápidos, esto es, cuando τ del estado excitado es suficientemente largo, la molécula excitada puede tener la oportunidad de encontrarse con otra molécula, de forma que puede ocurrir algún tipo de interacción específica mediante un proceso denominado Desactivación Bimolecular (Quenching). Argumentos cinéticos simples basados en la velocidad de difusión de las moléculas muestran que sólo aquellos estados excitados que viven más de 1 ns (10^{-9} s) pueden tener la oportunidad de verse involucrados en el encuentro con otras moléculas. Los estados excitados que satisfacen esta condición son los estados excitados singlete y triplete más bajos S_1 y T_1 . Cuando en disolución una especie en estado excitado *A , que decae a través de algunos de los mecanismos intramoleculares descritos con una constante $k_0 = \sum k_i$ ($\tau_0 = 1/k_0$), se encuentra con una molécula Q, denominada Desactivador (del término inglés Quencher), sufre un proceso de desactivación cuya cinética depende de forma directa de la concentración de dicha sustancia según la constante $k = k_0 + k_q[Q]$ ($\tau = 1/k$), de forma que lo que se observa macroscópicamente es una disminución del tiempo de vida de dichas especies excitadas o una disminución de la intensidad de la emisión (Figura 2.7). Así, el cociente de las constantes de desactivación en presencia y ausencia de inhibidores origina la denominada Ecuación de Stern-Volmer, siendo k_q la denominada Constante de Stern-Volmer, también conocida como K_{SV} :



$$\frac{\tau_0}{\tau} = 1 + k_q \tau_0 [Q] \quad (\text{Ec. 2.7})$$

$$\frac{I_0}{I} = 1 + k_q \tau_0 [Q] \quad (\text{Ec. 2.8})$$

Figura 2.7. Espectros de fluorescencia del catión trifenílpirilio en acetonitrilo en presencia de cantidades crecientes de agua; como puede observarse, la especie responsable de la emisión se desactiva mediante un proceso bimolecular descrito por la ecuación de Stern-Volmer con un valor de $k_q \tau_0 = 0.1277 \text{ M}^{-1}$.

Los procesos bimoleculares más importantes son procesos de Transferencia de Energía o de Electrones (Figura 2.8),^[4, 8, 17, 18] de forma que la habilidad termodinámica de un estado excitado para intervenir en procesos de transferencia de energía se relaciona con su E_{0-0} , mientras que para los procesos de transferencia electrónica el parámetro termodinámico relevante es el potencial de reducción de las parejas $M^+/*M$ o $*M/M^-$, puesto que este proceso supone bien la oxidación o la reducción del estado excitado; debido a su mayor contenido energético, un estado excitado es simultáneamente un mayor reductor como un mejor oxidante cuando se compara con su estado fundamental. Como primera aproximación, los potenciales redox de una pareja en estado excitado puede ser calculado de los potenciales en el estado fundamental y la energía de la transición E_{0-0} según las ecuaciones:

$$E(M^+/*M) = E(M^+/M) - E_{0-0} \quad (\text{Ec. 2.9})$$

$$E(*M/M^-) = E(M/M^-) + E_{0-0} \quad (\text{Ec. 2.10})$$

Los procesos de Transferencia Electrónica Fotoinducida pueden tener lugar desde un orbital ocupado de otra molécula hasta el S_0 semivacío de la molécula que absorbe la radiación siempre que aquel tenga una energía intermedia entre el S_1 y el S_0 de la molécula estudiada, de forma que se reestablece el estado fundamental estable mediante otra transferencia electrónica desde el S_1 semiocupado del inhibidor; un proceso similar puede tener lugar cuando en lugar de un orbital lleno, el inhibidor posee un orbital vacío entre el S_1 y el S_0 del sustrato. En este caso, el proceso de transferencia electrónica puede ocurrir desde el S_1 al orbital vacío del inhibidor, seguido por otro proceso de transferencia

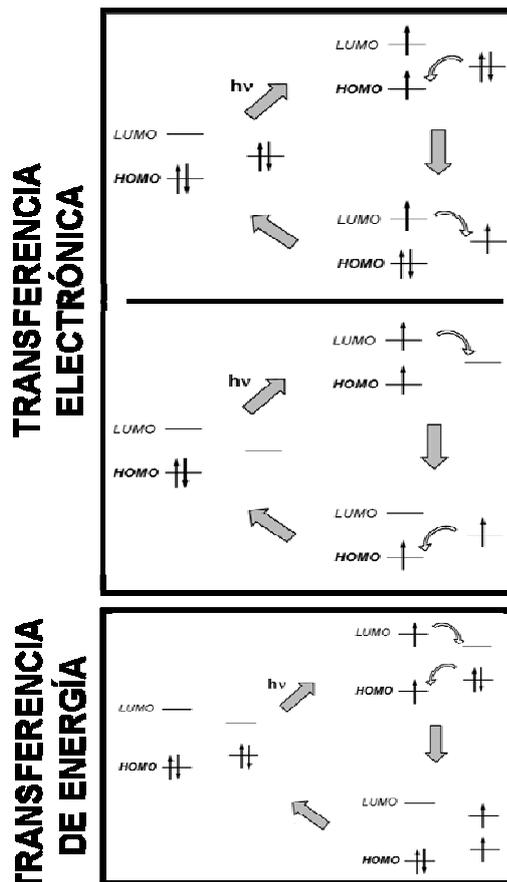


Figura 2.8. Representación de los diferentes mecanismos de transferencia de energía y electrones en procesos fotoinducidos.

electrónica desde dicho orbital al S_0 . Mediante esta secuencia ocurre una desactivación de la fluorescencia debido a la transición desde el estado excitado al fundamental mediante una ruta no radiativa; lo que se observa macroscópicamente es una disminución de la intensidad de la emisión o la supresión total de la fluorescencia. En cuanto a los procesos de Transferencia de Energía, se produce cuando el inhibidor tiene un nivel de energía lleno y otro vacío entre el HOMO y el LUMO del fluoróforo, de forma que se intercambian al mismo tiempo dos electrones: uno desde el LUMO del sustrato excitado al orbital vacío del inhibidor y otro desde el orbital externo lleno al HOMO del sustrato; este doble intercambio de electrones reestablece el fluoróforo en su estado fundamental mediante un proceso no radiativo, lo cual se manifiesta en la desactivación de la fluorescencia. Para que se produzca esta doble transferencia electrónica simultánea se requiere el contacto íntimo entre el fluoróforo y el grupo molecular externo.

2.2. FOTOQUÍMICA MOLECULAR Y SUPRAMOLECULAR

Los resultados que pueden ser obtenidos de la interacción de la luz con la materia dependen del grado de organización de la misma.^[19] La forma más simple de organización es aquella en la que un pequeño número de átomos se unen para dar una molécula, de forma que la interacción de los fotones con las moléculas puede causar actos simples como un cambio conformacional en la estructura molecular. En las últimas tres décadas, la Fotoquímica ha conseguido un nivel elevado de comprensión teórica en reacciones inducidas en especies moleculares, por lo cual se ha denominado Fotoquímica Molecular. Así se han elucidado los procesos fotoquímicos y fotofísicos de un elevado número de moléculas orgánicas, compuestos de coordinación y complejos organometálicos, aportando los tratamientos teóricos apropiados para racionalizar las propiedades estructurales, energéticas y dinámicas de la mayoría de los estados excitados de dichas familias de moléculas.

Las entidades supramoleculares derivan del ensamblaje de un número discreto de componentes moleculares y constituyen un nivel de organización mayor que sus componentes individuales. En los últimos años la Fotoquímica ha encontrado con la Química Supramolecular un campo de estudio encaminado a determinar las propiedades fotoquímicas y fotofísicas de especies supramoleculares junto con la gran variedad de procesos que pueden dar lugar. Así, el objeto de la Fotoquímica Supramolecular es la investigación de los fenómenos que ocurren cuando la luz interacciona en el nivel de organización intermolecular (Figura 2.9).^[19-27] Existe una tendencia que se revela por el

número de publicaciones científicas que muestra claramente que la investigación fotoquímica se está moviendo de las especies moleculares a las supramoleculares debido a los progresos en la síntesis y caracterización de sistemas supramoleculares así como de nuevos materiales y a la necesidad de llenar el vacío que separa la Química de la Biología.

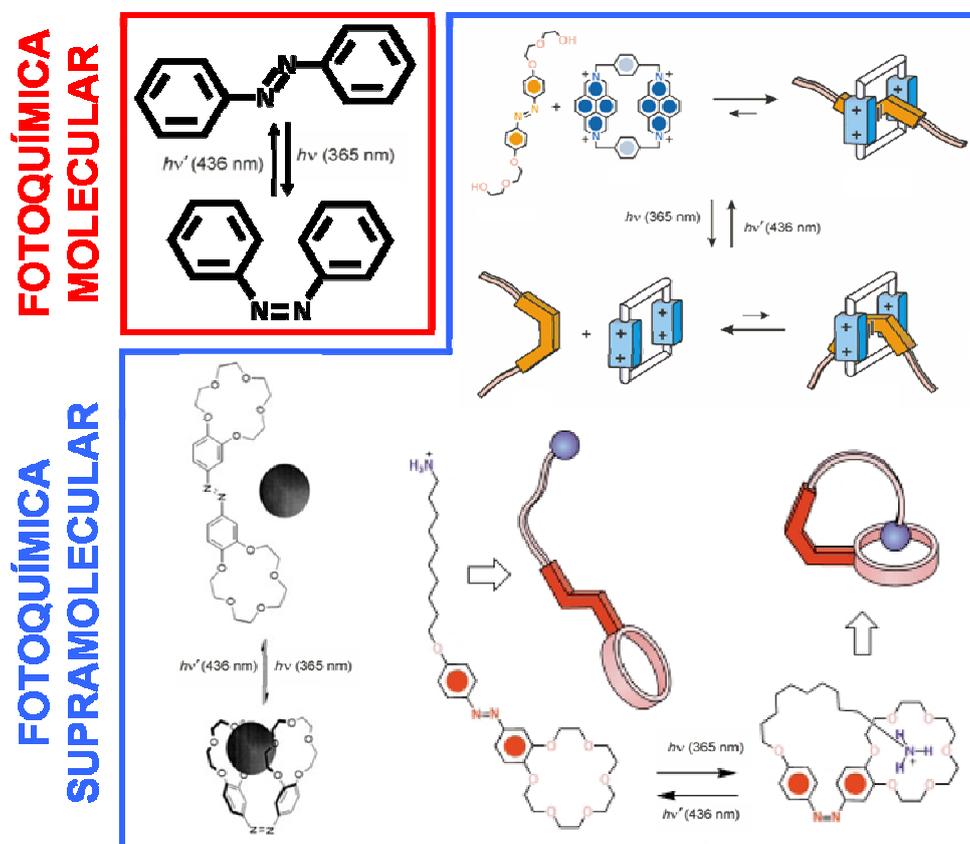


Figura 2.9. Diferencias en el comportamiento fotoquímico de sistemas moleculares y supramoleculares basados en cambios conformacionales del grupo azo.

Desde el punto de vista fotoquímico o electroquímico, la distinción entre una especie supramolecular y una molécula grande está basada en la posibilidad o no de separar los subsistemas electrónicos de las unidades componentes. Así, si la energía de interacción entre subunidades es pequeña en comparación con otros parámetros relevantes y no existe solapamiento apreciable entre los orbitales, el sistema puede ser considerado como especie supramolecular. Se considera que la excitación con luz de una especie supramolecular AB lleva a estados excitados que se encuentran sustancialmente localizados en A o B, mientras que cuando el estado excitado se deslocaliza entre A y B, la especie es considerada como una única molécula. De igual forma, la oxidación y reducción

de especies supramoleculares puede ser descrita como oxidación y reducción de componentes específicos, mientras que si el hueco o el electrón se deslocalizan sobre el sistema entero se considera que la oxidación y reducción ha tenido lugar sobre una única entidad molecular. Por tanto, las propiedades de los componentes moleculares de una especie supramolecular puede ser obtenidos, en principio, del estudio de los componentes aislados o de moléculas modelo apropiadas modificando su comportamiento por la presencia de otros componentes. De ahí que los estudios fotoquímicos y fotofísicos de especies moleculares aisladas puedan aplicarse a las entidades supramoleculares.

De esta manera, a diferencia de los componentes aislados, las entidades supramoleculares que contienen componentes fotoactivos pueden desarrollar propiedades nuevas moduladas por la disposición de sus unidades constitutivas, dando lugar a procesos fotoquímicos distintivos de las especies supramoleculares. Estos nuevos fenómenos pueden originarse por migración de energía fotoinducida, separación de carga por transferencia de electrones o protones, perturbación de las transiciones ópticas y polarizabilidades, modificación de potenciales redox en el estado fundamental o excitado, fotorregulación de las propiedades de unión, reacción fotoquímica selectiva y los fenómenos de confinamiento espacial. Así, las especies constituidas por varias unidades pueden llevar a cabo sucesivos pasos de transferencia de electrones o energía mediante los que se produce la migración energética o la separación de carga muy eficiente y de forma dirigida a través de grandes distancias (Figura 2.10).^[19-27]

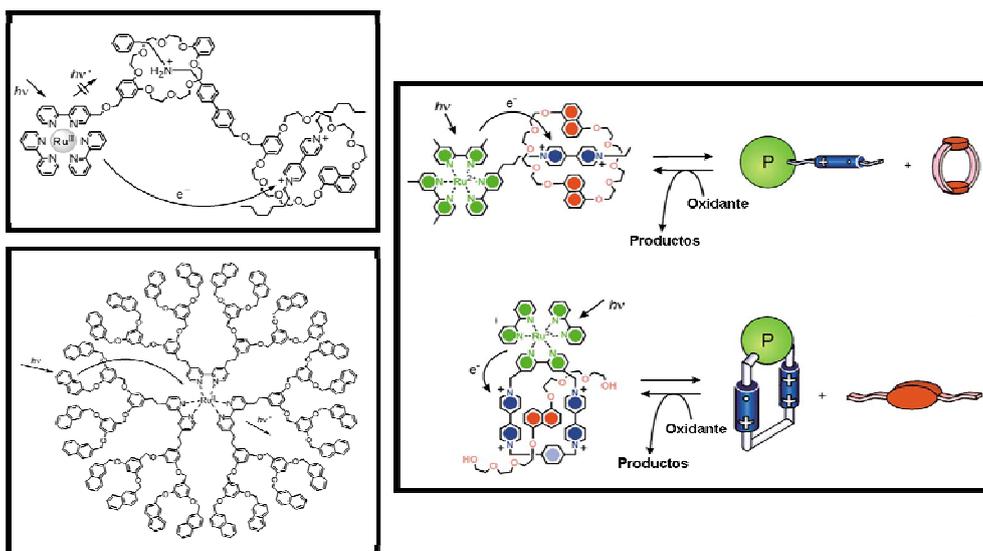


Figura 2.10. Ejemplos de Dispositivos Moleculares basados en sistemas fotoquímicos de transporte de electrones y energía.

Mediante la Química Supramolecular es posible disponer juntos componentes moleculares que lleven a cabo una acción promovida por la luz, siendo posible diseñar sistemas organizados y funcionalmente integrados capaces de elaborar la señal proporcionada por los fotones para desarrollar funciones complejas; estos dispositivos moleculares con funciones inducidas por la luz se denominan Dispositivos Moleculares Fotoquímicos. Como la luz está hecha de fotones que son, al mismo tiempo, cuantos de energía y bits de información, se puede pensar en dispositivos moleculares que usen la luz como fuente de energía para desarrollar sus funciones o como señal de entrada para ser procesada y, al final, almacenada. Obviamente, estos dos aspectos de la luz no pueden ser separados, pero puede ser útil una distinción de los dispositivos moleculares fotoquímicos de acuerdo al efecto esperado en el sistema supramolecular tras absorción de fotones. Dos procesos fotoquímicos importantes que tienen lugar en el mundo biológico, la fotosíntesis y la visión, proporcionan ejemplos vivos de esta clase de dispositivos moleculares basados en luz.

De esta forma se hace patente que un objetivo central de la Fotoquímica Supramolecular es el estudio de los mecanismos que permiten el control de las propiedades de los estados excitados cuando una molécula se incorpora en una estructura supramolecular; de esta forma, características fotofísicas y fotoquímicas como los rendimientos cuánticos, tiempo de vida media de los estado excitado, los procesos de desactivación no radiativos o las reacciones fotoquímicas pueden ser modificados mediante la interacción con otras especies. Así, el reconocimiento a través de la unión de un sustrato a una molécula receptora puede afectar la reactividad fotoquímica de una o ambas especies, favoreciendo algunos de los eventos fotoquímicos o impidiendo éstos para dar lugar a nuevas transformaciones no observadas o que son muy ineficientes en sistemas moleculares.

La interacción de un receptor con una molécula fotoactiva puede modificar en cierta medida los niveles de energía de ésta, de forma que no aparecen bandas nuevas ni en el espectro de absorción ni en el de emisión, pero sí se produce un desplazamiento de las mismas, bien hacia longitudes de onda mayores (Desplazamiento Batocrómico o hacia el rojo), bien en sentido contrario (Desplazamiento Hipsocrómico o hacia el azul); además se pueden modificar sustancialmente los tiempos de vida media de los estados excitados y las eficiencias de los procesos de desactivación de forma que, generalmente, la velocidad de desactivación radiativa aumenta al aumentar la energía del estado excitado, lo cual se traduce en cambios en los rendimientos cuánticos de luminiscencia y fotorreacción.

El control de las propiedades fotoquímicas y fotofísicas puede llevarse a cabo mediante la asociación de la molécula fotoactiva con un receptor que imponga restricciones

a la libertad conformacional, de forma que los procesos de desactivación no radiativos, que tienen lugar mediante la distorsión de la estructura molecular, y las reacciones fotoquímicas pueden ser minimizados; este tipo de modificación no causa frecuentemente ninguna perturbación de los niveles electrónicos de la molécula fotoactiva, por lo cual los espectros de absorción y emisión no se ven afectados.

En una perspectiva más amplia y completa, mediante estrategias de Química Supramolecular es posible el control del comportamiento fotoquímico de las especies supramoleculares formadas, de forma que los cambios fotoinducidos puedan llegar a afectar las propiedades de unión, causando la eliminación o captura de una especie; la investigación en este campo puede llevar a desarrollar dispositivos moleculares fotoactivos que requieren la organización y adaptación compleja de los componentes en el espacio, energía y tiempo, llevando a la generación de fotoseñales; así sería aunar el diseño molecular, las uniones intermoleculares y las arquitecturas supramoleculares con propiedades fotofísicas, fotoquímicas y ópticas para constituir el área de la Fotónica Molecular dependiente del reconocimiento molecular y la transducción de la información molecular en fotoseñales. Por tanto, el mayor objetivo de la Fotoquímica actual es el diseño y construcción de dispositivos artificiales de conversión de energía y procesamiento de información utilizando las herramientas de la Química Supramolecular para ser capaces de alimentar y controlar gran variedad de máquinas que sustentan nuestra civilización. Estos objetivos se alejan claramente de los de la Fotoquímica Molecular clásica y, por tanto, constituye una disciplina nueva aún por desarrollar.

2.3. QUÍMICA DE RECEPTORES SINTÉTICOS

La mayoría de los sitios de unión selectivos en la naturaleza están caracterizados frecuentemente por un alto grado de encapsulación del sustrato diana, lo cual hace que la incorporación total de las especies huésped en la cavidad de un hospedador sintético sea un objetivo importante para muchos químicos supramoleculares.^[28-43] La búsqueda de estas estructuras con forma de cápsula que rodeen parcial o totalmente al huésped permitiría la preparación de receptores sintéticos con cavidades cerradas formadas por interacción entre dos o más componentes con grupos funcionales complementarios. Como los macrociclos contienen cavidades intramoleculares delineadas por segmentos moleculares que pueden poseer varios sitios de unión y reacción, los aspectos más fascinantes de su química yacen en su habilidad para formar complejos de inclusión al incorporar en su interior sustratos. Así, el diseño de estas moléculas receptoras ha dado como resultado una gran variedad de arquitecturas macro(poli)cíclicas que permiten el posicionamiento de los sitios de unión en

las paredes de cavidades moleculares de modo que convergen hacia el sustrato, siendo éste último más o menos rodeado por el receptor, formando un complejo de inclusión (Figura 2.11).^[44-49]

Así, el concepto cardinal en el diseño de receptores es la organización, de forma que se seleccionen adecuadamente el tipo y número de sitios de unión a través de los cuales interacciona con el sustrato; el tipo, posición y número de sitios de unión tienen una influencia directa sobre la fuerza de la asociación ligando-sustrato y deben disponerse de forma apropiada en la estructura orgánica para asegurar un tamaño de la cavidad que se adapte al sustrato. Con estos principios, se obtienen complejos altamente estables cuando el ligando contiene el máximo de sitios de unión apropiados rodeando al sustrato. Por otro lado, la naturaleza de la estructura orgánica en cuanto a lipofilia o hidrofilia juega un papel fundamental en las características de solubilidad de los ligandos y sus complejos. De hecho, pueden unirse cadenas laterales al ligando para variar su solubilidad, de forma que la funcionalización con cadenas laterales alquílicas aumentará la lipofilia, y la unión de brazos con grupos funcionales permitirán la unión con otras entidades como polímeros o materiales orgánicos.

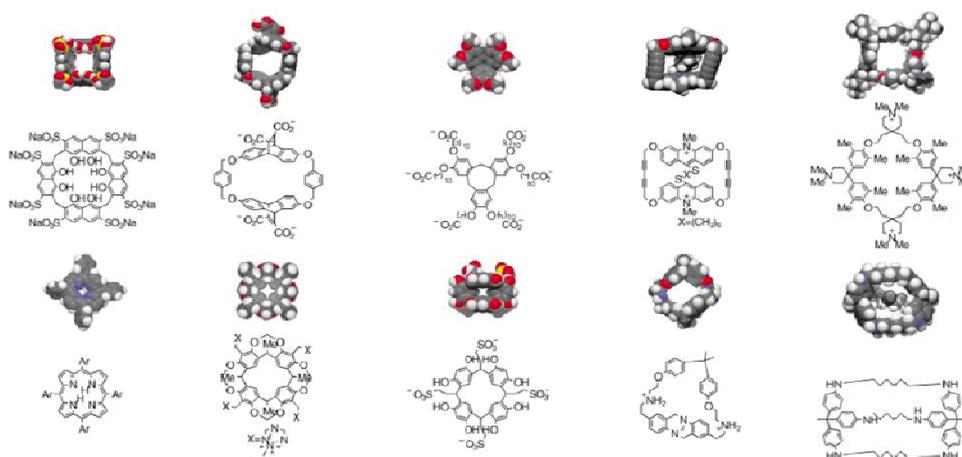


Figura 2.11. Ejemplos de receptores artificiales.

Este fascinante campo de los complejos de inclusión comenzó con ionóforos tales como los coronandos, criptandos y esferandos. En los años 80 la atención se movió desde la unión de iones, principalmente cationes alcalinos, hacia la unión de moléculas neutras. En los últimos años se han desarrollado diferentes tipos de receptores macrocíclicos sintéticos que contienen varios grupos orgánicos y funciones polares capaces de complejar sustratos orgánicos independientemente de su carga eléctrica. Aunque los resultados

obtenidos frecuentemente describen solamente la unión más que el reconocimiento real, proporcionan un amplio cuerpo de datos que pueden hacer posible el análisis de las características básicas de la complejación molecular y las propiedades de los fragmentos estructurales que pueden usarse en el diseño de receptores.

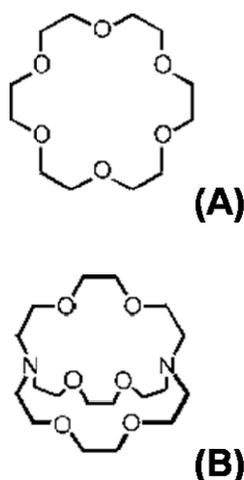


Figura 2.12. Estructura típica de los Coronandos (A) y Criptandos (B).

Los Coronandos o Éteres Corona (Figura 2.12),^[45, 50-52] compuestos con múltiples átomos de oxígeno incorporados regularmente en un esqueleto monocíclico derivado de la polimerización del óxido de etileno, son posiblemente la familia de hospedadores más ampliamente utilizada en Química Supramolecular. El descubrimiento de Pedersen de estos poliéteres macrocíclicos ha establecido el fundamento para un estudio exhaustivo de su habilidad para actuar como receptores de especies neutras, cationes y aniones.

Por otro lado, el primer Criptando,^[51, 53-57] ligando bicíclico con estructura tridimensional derivada de los coronandos (Figura 2.12), fue diseñado racionalmente por Lehn tomando en consideración la poca información disponible en aquella época sobre la complejación y transporte de iones metálicos alcalino por ionóforos naturales. Para nombrar esta nueva clase de entidades

químicas se utilizó este término que procede del griego ya que parece ser particularmente apropiado para designar complejos en los que el huésped está contenido en el interior de la cavidad molecular, la cripta, formada por el ligando. Comparado con los macrociclos de tipo corona cuya estructura es bidimensional, los criptandos tienen una estructura que se extiende en las tres dimensiones, proporcionando cavidades reforzadas, lo que significa que no pueden colapsar. Tal preorganización proporciona una unión fuerte y altamente selectiva, al igual que la naturaleza evita el vacío, esto es, el rellenar cualquier cavidad para optimizar los contactos de van der Waals entre el hospedador y el huésped proporciona la fuerza necesaria para que la Química Supramolecular se desarrolle en esta dirección. Estos criptandos macrobíclicos forman complejos con cationes alcalinos o alcalinotérreos apropiados varios órdenes de magnitud más estables que los macrociclos naturales o sintéticos de tipo coronando; así, la topología macrobíclica de los criptandos aumenta enormemente la estabilidad de los complejos como, por ejemplo, el criptato con potasio es más estable por un factor de 10^5 que su contrapartida macrocíclica.

Dos importantes principios surgieron del estudio de las propiedades complejantes de estas dos familias de compuestos. El primero de ellos es que la sustitución de la esfera de solvatación del catión por el conjunto de grupos donadores difiere de la noción de

neutralización de un catión por asociación con un anión, lo cual permite al disolvente estabilizar el ensamblado entero. Así los grupos donadores tienen que ser dispuestos apropiadamente para encajar geoméricamente al catión, de forma que cuanto más rígido es el ligando, más importante es el posicionamiento de los grupos donadores; así, la disposición de los grupos donadores es más importante para cationes metálicas de transición que tienen orbitales d y f dirigidos en comparación con los cationes alcalinos cuyos orbitales más externos son de tipo s. El segundo principio fundamental es la preorganización. En un sistema rígido, los grupos donadores se disponen exactamente en las

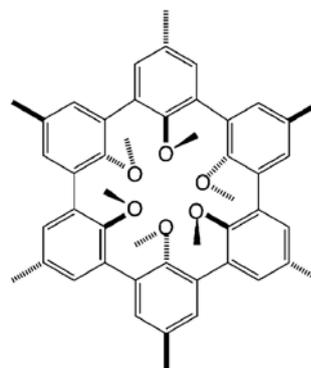


Figura 2.13. Estructura modelo de la familia de hospedadores sintéticos denominada Esferandos

posiciones correctas para complementar un catión en particular, proporcionando así la mayor fuerza de unión posible ya que el coste energético para formar tal ambiente altamente organizado se paga, en parte, durante la síntesis del ligando, de forma que la asociación ocurre sin coste energético asociado al cambio conformacional.

Con estos principios en mente, Cram preparó unos sistemas preorganizados con forma de copa lo suficientemente rígidos como para mantener una cavidad vacía poco solvatada: los Esferandos (Figura 2.13).^[44, 58, 59] Estos ligandos macrocíclicos están constituidos por anillos aromáticos derivados del anisol con la característica distintiva de poseer la misma conformación esférica tanto en estado libre como formando sus complejos. Históricamente, fueron los primeros representantes de la familia de Cavitandos,^[60-66] compuestos macrocíclicos que consisten en múltiples anillos areno unidos covalentemente de manera altamente rígida para dar una cavidad hidrofóbica bien formada. El término cavitando fue propuesto por Cram para designar aquellos compuestos orgánicos sintéticos que contienen cavidades lo suficientemente robustas y grandes como para complejar pequeñas moléculas o iones. En estos compuestos, la cavidad es preexistente al proceso de unión de los sustratos, lo cual no es el caso de los éteres corona ni cierto tipo de criptandos, donde el ligando libre deforma en menor o mayor medida la cavidad debido a la libertad conformacional que posee.

Los Calix[n]arenos y Resorcin[n]arenos ($n = 4-8$) como los de la Figura 2.14,^[22, 53, 67-81] se encuentran entre las unidades estructurales más versátiles y útiles en Química Supramolecular: mientras que el término calix[n]areno indica la clase de metaciclofanos fenólicos derivados de la condensación de fenoles y aldehídos, los resorcin[n]arenos son moléculas macrocíclicas que contienen grupos hidroxilo procedentes de la condensación de

resorcinol y aldehídos capaces de formar puentes de hidrógeno intramoleculares. La importancia de estos macrociclos deriva de su fácil preparación a gran escala, arquitectura molecular cóncava distintiva, tamaño ajustable de la cavidad interior y excelente capacidad de derivatización.

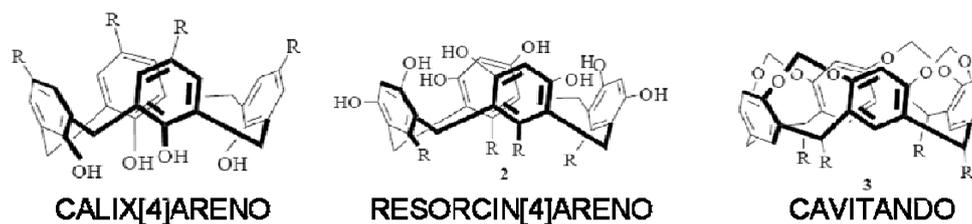


Figura 2.14. Estructuras químicas genéricas para los receptores sintéticos pertenecientes a la familia de Calixarenos, Resorcinarenos y Cavitandos.

Múltiples unidades hemiesféricas han sido usadas para crear cajas orgánicas que puedan unir huéspedes reversible o irreversiblemente, dando lugar a una familia de compuestos esféricos denominada Carcerandos y Hemicarcerandos (Figura 2.15).^[59, 64, 66, 82-84] los

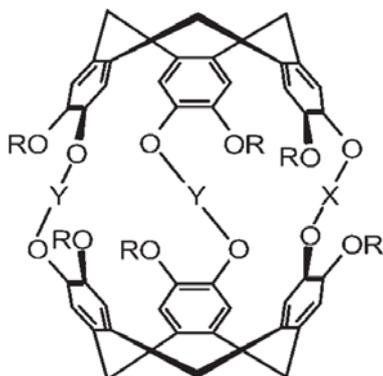


Figura 2.15. Esquema típico de un Hemicarcerando.

primeros atrapan huéspedes de forma que su pérdida sólo es posible mediante la ruptura de los enlaces covalentes, mientras que los segundos pueden perder huéspedes dando suficiente tiempo y calor, pero son suficientemente estables como para ser almacenados intactos por largos períodos de tiempo en condiciones de temperatura ambiente. La importancia de estos contenedores moleculares y hospedadores supramoleculares relacionados, suficientemente grandes como para incluir pequeñas moléculas huésped, radica en que proporcionan al

huésped una protección parcial o completa del medio exterior que lo rodea, hecho que llevó a Cram a sugerir que el interior de tales hospedadores puede ser considerado como una nueva fase de la materia.

En este diseño de posibles hospedadores sintéticos a lo largo de la historia de la química de receptores el problema más difícil ha sido conciliar la estructura de huéspedes interesantes con la estructura de hospedadores cuya síntesis sea factible, para lo cual se pueden destacar una serie de indicaciones útiles:

1. Diseñar hospedadores que combinen la máxima estabilidad con el menor peso molecular posible.
2. Emplear unidades estructurales repetitivas y conformacionalmente rígidas siempre que sea posible.
3. Programar receptores sintéticos que proporcionen la mayor simetría compatible con las propiedades deseadas.
4. Partir de reactivos comunes y unidades que posean sitios sustituibles de funcionalización.
5. Emplear el máximo número de sitios de unión compatibles con altas velocidades de complejación-decomplejación.
6. Evitar hospedadores cuyas cavidades puedan colapsar por reorganización conformacional.

Con esta visión general se hace obvio el gran interés de preparar especies encapsulantes rígidas cada vez mayores que posean una cavidad lo suficientemente grande como para proporcionar interacciones hospedador-huésped entre dos o más huéspedes atrapados. Así, en los últimos años los químicos se han centrado en la búsqueda de cavidades en la nanoescala que sean capaces de complejar un huésped simple con un tamaño de hasta 15-20 Å o dos o incluso más moléculas huésped.

2.4. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR EN AGUA

La mayoría de los receptores sintéticos descritos a lo largo de la historia han sido estudiados ampliamente en disolvente orgánicos. Este hecho entra en contradicción con que todos los eventos de reconocimiento molecular en la Naturaleza tengan lugar en medio acuoso. El agua proporciona el ambiente para la vida ya que media, regula y controla muchos procesos naturales.^[85-87] Por tanto, uno de los principales objetivos de la Química Supramolecular es la creación de receptores sintéticos que tengan tanto gran afinidad como alta selectividad para la unión de huéspedes en agua al igual que lo hacen receptores naturales como las enzimas y los anticuerpos. Este tipo de biomoléculas muestra una complejación hospedador-huésped fuerte y selectiva a través de múltiples interacciones no covalentes débiles en medio acuoso. En contraste, el número de familias de hospedadores sintéticos que presentan el rango de afinidades ($K_B > 10^6 \text{ M}^{-1}$), selectividades o actividades catalíticas de las biomoléculas, en disolución acuosa, está limitado a ciertos ciclofanos y receptores autoensamblados.

Las moléculas de agua forman una red dinámica infinita de puentes de hidrógeno

con agregaciones localizadas y estructuradas, proceso tan favorable que causa el hecho de que las moléculas apolares y el agua se eviten las unas a las otras (Figura 2.16). Por otro lado, las moléculas polares experimentan una fuerte hidratación por las moléculas de agua y participan en dicha estructura de puentes de hidrógeno, lo cual influencia dramáticamente las propiedades de las especies solvatadas. Estas propiedades del disolvente parecen ser importantes en la determinación de la fuerza de la complejación hospedador-huésped: la unión es más fuerte en disolventes polares que poseen baja polarizabilidad molecular y altos factores de cohesión ya que interaccionan más fuertemente con las propias moléculas de disolvente que con las superficies apolares de las moléculas hospedadora y huésped, de forma que cuando tiene lugar la complejación se gana energía libre con la reducción de la superficie expuesta al agua. Así, el agua es el mejor disolvente para la unión de moléculas apolares entre sí.

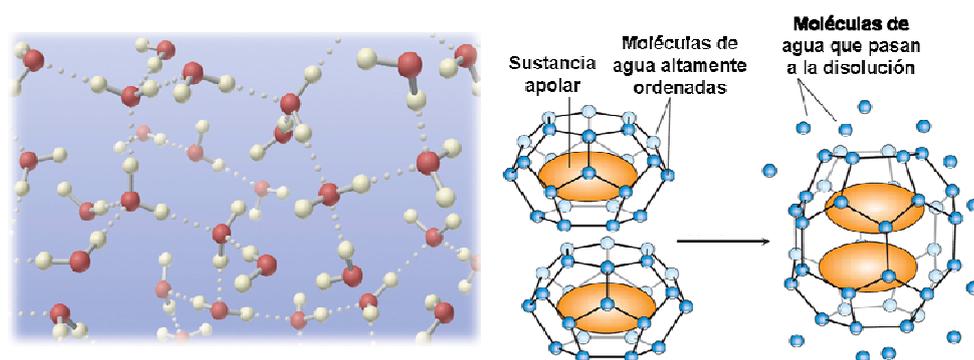


Figura 2.16. Estructura de puentes de hidrógeno creada por las moléculas de agua en la que deben situarse moléculas con un mayor carácter apolar, situación energéticamente desfavorable que se minimiza interaccionando entre sí, liberando las moléculas de agua que las solvatan.

Además de sistemas biológicos, el agua es usada cada vez más como medio de reacción porque es un disolvente barato y “verde” ya que su uso tiene un impacto medioambiental menos negativo que otro disolvente; por esta razón, la Química Supramolecular en medio acuoso presenta dos desafíos principales: cómo ganar mayor solubilidad en agua y cómo evitar, minimizar o explotar la fuerte interacción de agua en procesos no covalentes.^[88-90] Así, el diseño de receptores sintéticos que puedan ser utilizados en agua busca, en primer lugar, que el hospedador sea hidrosoluble, lo cual limita severamente el tipo de unidades estructurales constitutivas que pueden ser utilizados para su construcción; además, deben elegirse aproximaciones e interacciones especiales que permita superar la influencia competitiva del agua (Figura 2.17). Otra propiedad importante que deberían cumplir los receptores solubles en agua es la encapsulación de varios

huéspedes diferentes, lo cual permitiría estudiar las interacciones moleculares en espacios confinados en el interior de una caja y desarrollar reacciones químicas entre ellos en medio acuoso. Es posible anticipar que la cavidad favorezca la catálisis, dirigiendo la síntesis y protegiendo la reacción del agua.

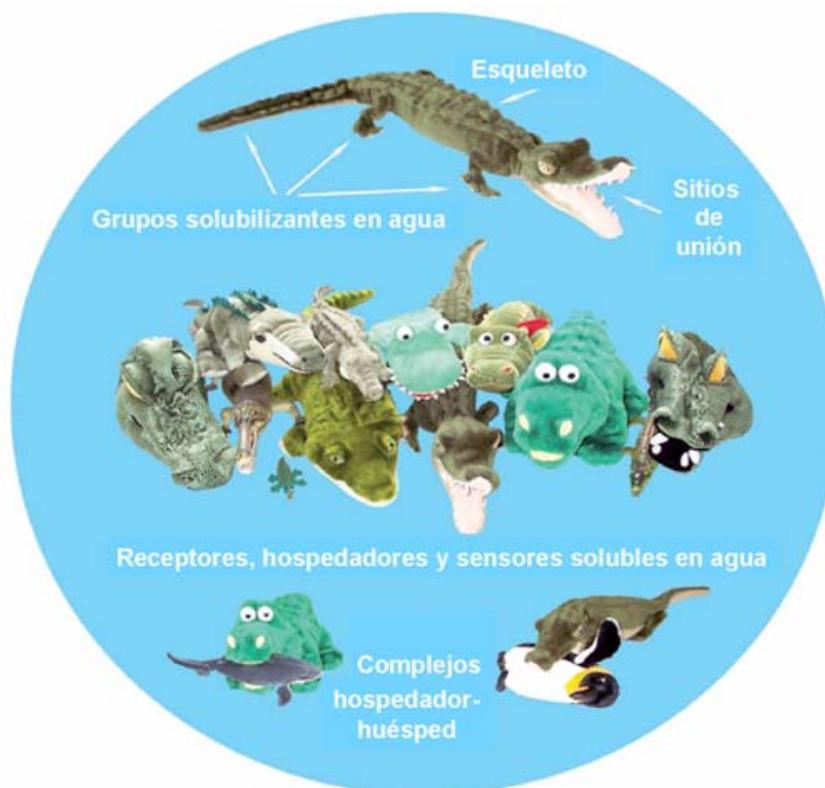


Figura 2.17. Comparación entre las características físicas necesarias para los depredadores acuáticos y su preferencia por unas presas determinadas con los procesos de complejación selectiva de receptores sintéticos solubles en agua.

2.5. CICLODEXTRINAS

Las Ciclodextrinas, abreviadas en la literatura como CDs, fueron las primeras moléculas hospedadoras solubles en agua cuyas propiedades de unión hacia una gran variedad de pequeñas moléculas orgánicas fue reconocida y estudiada extensamente.^[91, 92] Su descubrimiento se debe a Villiers y Hebd en 1891 cuando trataron corcho mediante digestión con diferentes microorganismos, aislando dos productos cristalinos que denominaron celulositas;^[93, 94] pero fueron los trabajos de Cramer durante los años 1950 los

que establecieron la capacidad de las ciclodextrinas a la hora de formar complejos de inclusión con una amplia variedad de sustancias. Estas propiedades fueron explotadas por Berder en sus trabajos para mimetizar el comportamiento de ciertos enzimas; las posibilidades de las CDs en catálisis biomimética han sido ampliamente estudiadas y utilizadas por autores como Tabushi y Breslow. Las ciclodextrinas han sido también empleadas como ligandos de segunda esfera en complejos de metales de transición; recientemente, el foco de la investigación con CDs se ha trasladado hacia su uso como componentes en la construcción de estructuras nanoscópicas a través de autoensamblaje.^[30, 53, 95-100]

Químicamente se trata de una serie de oligosacáridos cíclicos formados por un número diferente de anillos de D-glucopiranosos unidos mediante enlaces α -1,4; la letra griega que las designa indica el número de anillos que los constituyen: α -CD formada por seis, β -CD por siete y γ -CD por ocho unidades de azúcar, tal como se muestra en la Figura 2.18. Estas tres CDs son las más importantes y utilizadas en Química Supramolecular como

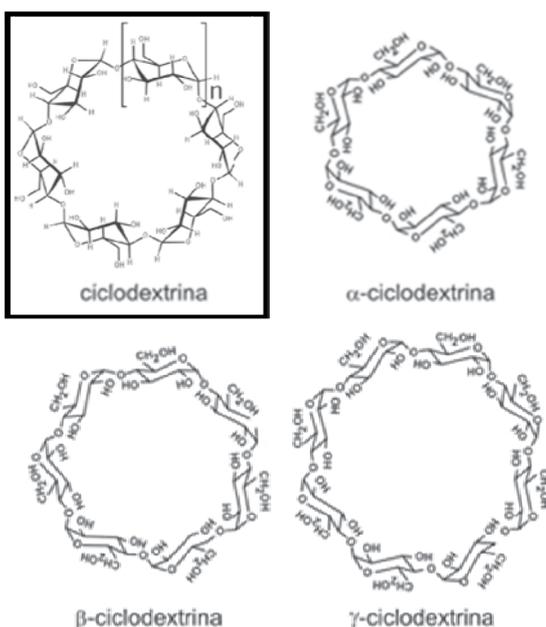


Figura 2.18. Estructura química de las ciclodextrinas y ejemplos de las más utilizadas en Química Supramolecular.

modelo de las propiedades de complejación de esta familia de hospedadores; también se han descrito CDs con mayor número de unidades glucopiranosas como es el caso de la δ -CD, que posee nueve, o la ϵ -CD, constituida por 10 unidades.^[91, 92]

La característica estructural más importante es la formación de una cavidad rígida bien definida y en forma de cono truncado; debido a la unión 1,4 de las unidades de glucopiranososa, la apertura superior está definida por los grupos hidroxilo secundarios de las posiciones C_2 y C_3 de los residuos de glucopiranososa, mientras que la

apertura inferior está formada por los grupos hidroxilo primarios en C_6 . El interior de la cápsula está recubierto con los átomos de oxígeno de las uniones glicosídicas y los átomos de hidrógeno localizados en las posiciones C_3 y C_5 de los residuos de glucosa. Como cada tipo de ciclodextrina posee un número diferente de unidades glucopiranosas, proporcionan

una cavidad crecientemente más anchas, donde el diámetro interno de los portales varía entre 4.7 y 8.3 Å y el volumen interno varía entre 174 y 427 Å³. La Figura 2.19 indica las dimensiones de estas CDs.^[101-106]

Esta cavidad rígida relativamente hidrofóbica de las ciclodextrinas es la causa de sus propiedades de unión de moléculas de todo tipo, en las que parte del huésped está unido dentro de la cavidad de la ciclodextrina. La interacción en un complejo ciclodextrina-huésped es la suma de varios efectos relativamente débiles como interacciones de van der Waals, interacciones hidrofóbicas y la eliminación de moléculas de agua altamente energéticas de la cavidad, de forma que la contribución de cada efecto depende de la ciclodextrina, el disolvente y el huésped. En medio acuoso, la cavidad ligeramente apolar de las CDs está ocupada por moléculas de agua que poseen un contenido energético elevado debido a interacciones molécula polar-molécula apolar, y así pueden ser sustituidas por moléculas huésped apropiadas que son menos polares que el agua; de esta forma, la fuerza directora de la formación de los complejos es la sustitución de moléculas de agua con entalpías altas por una molécula huésped apropiada. El tamaño

del huésped es también un parámetro importante para la complejación con las ciclodextrinas; en términos generales, si el huésped es demasiado pequeño para la cavidad de la ciclodextrina, la constante de equilibrio es baja o en algunos casos incluye la unión de más de una molécula, mientras que para huéspedes voluminosos la unión ocurre en el anillo externo de la cavidad; así, los huéspedes que se ajustan a la cavidad tienen las constantes de complejación más altas.

El progreso que se puede alcanzar con las ciclodextrinas se debe, no sólo a su disponibilidad en diferentes tamaños y formas, sino sobre todo a su posibilidad de

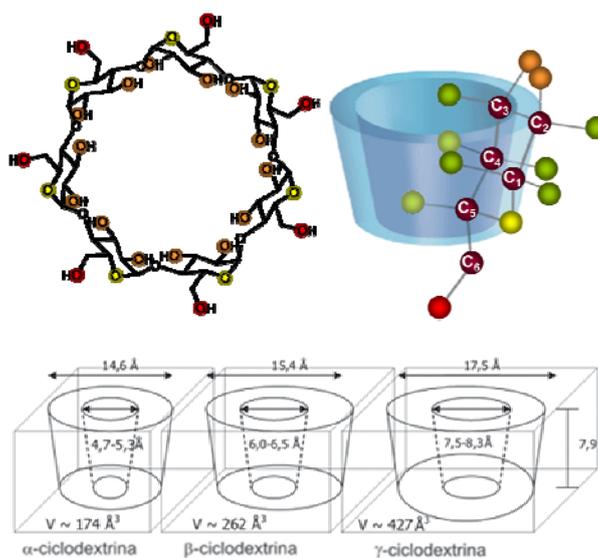


Figura 2.19. Representación de la conformación cíclica de las ciclodextrinas, donde se ha resaltado la posición de los grupos hidroxilo que conforman los anillos superior e inferior, así como los diferentes átomos de carbono de las unidades glucopiranosicas. En la parte inferior se recogen los parámetros estructurales de las tres ciclodextrinas más utilizadas.

funcionalización.^[99, 107] La mejor forma para alcanzar tal objetivo es transformar los grupos hidroxilo en otros grupos funcionales deseados de forma selectiva; el mayor inconveniente es la presencia de la cavidad hidrófoba, que tiene la tendencia de interferir mediante la complejación del reactivo y así dirigir su actividad hacia un sitio no deseado, y el gran número de grupos hidroxilo en posiciones 2, 3 o 6 que compiten por un reactivo y hace que la modificación selectiva sea extremadamente difícil. A pesar de ello, la reactividad inicial de estos tres tipos de grupos hidroxilo, todos ellos de naturaleza nucleofílica diferente, es el ataque electrofílico en las posiciones más reactivas, por lo que la estrategia más común es utilizar reactivos menos enérgicos o grupos protectores para poder llevar a cabo la modificación exclusiva de los otros grupos hidroxilo.

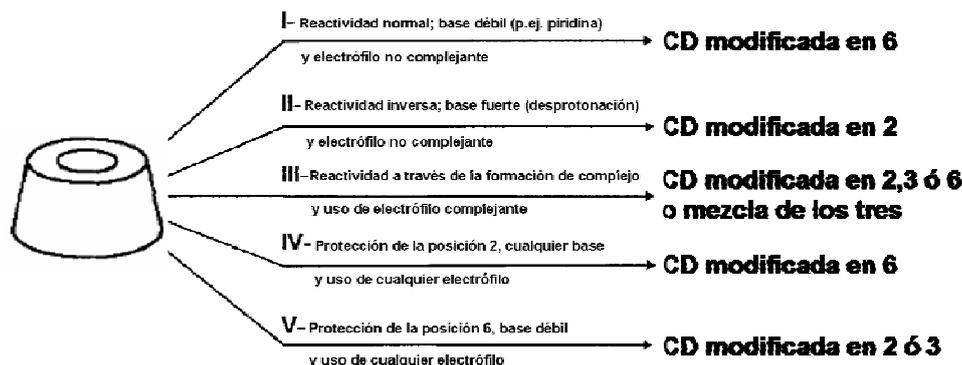


Figura 2.20. Principales metodologías de funcionalización de ciclodextrinas.

Entre todos los potenciales hospedadores, las ciclodextrinas parecen ser unos de los más importantes debido al conjunto de propiedades que presentan; en primer lugar, son productos seminaturales que se obtienen de materiales naturales renovables como el corcho mediante un proceso enzimático relativamente simple, produciéndose miles de toneladas al año mediante una tecnología medioambientalmente compatible, lo cual hace que los precios iniciales hayan bajado a niveles que los hacen aceptables para la mayoría de los propósitos industriales. En segundo lugar, a través de su habilidad para formar complejos de inclusión se pueden modificar significativamente las propiedades más importantes de las sustancias complejadas, proceso que ha sido ampliamente utilizado en muchos productos, tecnologías y técnicas analíticas industriales. En tercer lugar, la modificación selectiva de las ciclodextrinas ofrece enormes oportunidades para los químicos, proporcionando un conjunto exquisito de moléculas con la solubilidad deseada en disolventes orgánicos para la investigación en las fronteras entre la Química y la Biología que van desde actividades catalíticas biomiméticas hasta uniones antígeno-anticuerpo. Por

último, los efectos tóxicos que puedan presentar tienen un papel secundario y pueden ser eliminados mediante la selección apropiada del tipo de derivado o el modo de aplicación, lo cual hace que puedan ser consumidas como parte de la composición de medicamentos, alimentos o cosméticos. Por todo esto, las ciclodextrinas son unas moléculas muy interesantes y prometedoras, no sólo para el estudio de los procesos de complejación y encapsulamiento, sino particularmente por sus posibilidades industriales.

2.6. CUCURBIT[n]URILES

Revisando los motivos estructurales utilizados para preparar receptores sintéticos podemos llegar a la conclusión de que son los átomos de oxígeno los que preferentemente se utilizan como centros de unión a los sustratos en tales agentes complejantes macro(poli)cíclicos. De todos ellos, los oxígenos de las unidades urea cíclica son mejores ligandos que los oxígenos del anisól o los éteres ya que los oxígenos carbonílicos son mejores dadores de electrones que los oxígenos de los grupos éter, mejores formadores de puentes de hidrógeno y se pueden establecer interacciones electrostáticas.^[59] De hecho, la propia naturaleza utiliza este motivo estructural en uno de los complejos biológicos más fuertes descritos, el complejo Avidina-Biotina, caracterizado por una constante de afinidad de aproximadamente 10^{15} M^{-1} . Este paradigma de las interacciones moleculares de tan alta afinidad ha llevado a muchos investigadores a sintetizar receptores artificiales que contengan dichas unidades de reconocimiento en su estructura macrocíclica combinando la habilidad organizadora de los grupos hidroxilo y el poder ligante de las ureas.

En 1905, R. Behrend y colaboradores prepararon un nuevo material mediante la condensación en medio ácido de formaldehído y Glicoluril (tetrahidroimidazo[4,5-d]imidazolen-2,5(1H,3H)diona), preparado previamente por condensación de glicoxal y urea, obteniendo un precipitado blanco cristalino que fueron incapaces de caracterizar, aunque reconocieron su alta estabilidad en diferentes disolventes y su capacidad de formar compuestos de co-cristalización con sales inorgánicas del tipo KMnO_4 , CrO_3 y H_2PtCl_6 .^[108]

No fue hasta 1981 cuando Freeman, Mock y colaboradores retomaron el estudio de este material que caracterizaron mediante análisis elemental, IR, RMN y Difracción de Rayos X, gracias a lo cual propusieron una estructura macropolicíclica relativamente rígida constituida por un hexámero de unidades glicoluril unidas por puentes metileno que definen una cavidad totalmente simétrica (D_{6h}) en su interior, tal como se esquematiza en la Figura 2.21; la geometría de esta nueva cápsula orgánica es debida a que la molécula de glicoluril no es plana, sino que se encuentra curvada alrededor del enlace C-C central, forzando a los grupos carbonilo a orientarse hacia el interior de los portales.

Según las normas de la IUPAC, esta nueva estructura macrocíclica debería denominarse:

Dodecahidro-1H,4H,14H,17H-2,16:3,15-dimetano-5H,6H,7H,8H,9H,10H,11H,12H,
13H,18H,19H,20H,21H,22H,23H,24H,25H,26H-2,3,4a,5a,6a,7a,8a,9a,10a,11a,
12a,13a,15,16,17a,18a,19a,20a,21a,22a,23a,24a,25a,26a-
tetracosazabispentaleno[1'',6'':5'',6'',7'':3'',4'']cicloocta[1'',2'',3'':3'',4'']
pentaleno(1',6':5,6,7)cicloocta(1,2,3-gh:1',2',3',-g'h')
cicloocta(1,2,3-cd:5,6,7-c'd')dipentalen-1,4,6,8,10,12,14,17,19,21,23,25-dodecano

pero estos autores propusieron el nombre trivial de Cucurbituril (CB) debido, por un lado, a que la forma de este hospedador recuerda el de una calabaza, el miembro más conocido de la familia botánica de las cucurbitáceas, y por otro a la unidad monomérica que lo constituye, el glicoluril.^[108-111]

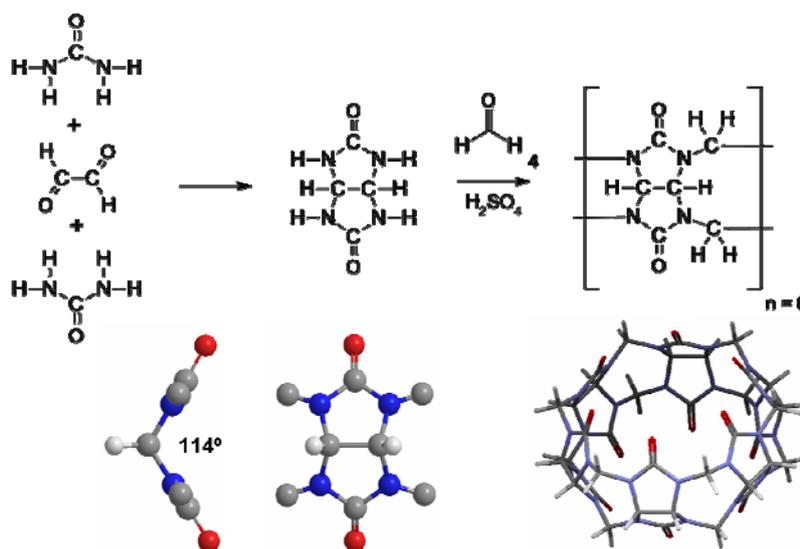


Figura 2.21. Síntesis, composición química y estructura molecular de Cucurbituril (CB) así como su unidad monomérica, denominada glicoluril, donde puede apreciarse su disposición espacial curvada, la cual confiere a CB su peculiar geometría.

A partir del descubrimiento de este nuevo macrociclo sintético estructuralmente rígido, con una cavidad con espacio suficiente como para acomodar una gran variedad de moléculas en su interior, se despertó un gran interés por conocer sus propiedades complejantes; numerosos estudios han demostrado la alta afinidad, selectividad e

interacción constrictiva que presentaba esta nueva estructura sintética por especies catiónicas, especialmente iones inorgánicos alcalinos, alcalinotérreos, metálicos y lantánidos;^[112-115] además se estudió la complejación de diferentes familias de compuestos orgánicos tales como alcoholes, dioles y polioles,^[116-119] ácidos carboxílicos y dicarboxílicos,^[116, 118] nitrilos,^[116] aminas y diaminas,^[120-122] aminoalcoholes y aminoácidos^[123] e incluso dipéptidos y polipéptidos cortos,^[124-128] así como surfactantes no iónicos,^[119] aunque se comprobó que las sales de amonio de α,ω -diaminoalcanos protonados presentaban los valores más altos de la constante de unión, de forma que las cadenas de metilenos hidrofóbicas de los huéspedes se acomodan en la cavidad del hospedador.^[109, 110, 129-131]

Análisis de las afinidades y selectividades presentadas por decenas de complejos entre diferentes huéspedes con CDs y CB llevaron a la conclusión de que este nuevo macrociclo unía con mayor afinidad y selectividad sus huéspedes de lo que lo hacen las ciclodextrinas; de hecho, el valor medio de la afinidad de más de mil complejos con CDs ($K_B = 10^{2.5 \pm 1.1} M^{-1}$) es un orden de magnitud inferior al correspondiente obtenido para el caso de los complejos estudiados por Mock, con un valor promedio de constante de unión de $10^{3.8 \pm 1.5} M^{-1}$. Estos estudios ilustraron que las habilidades de unión de CB superaban las encontradas por otras moléculas hospedadoras tan conocidas como las ciclodextrinas; de esta forma, varios grupos de investigación explotaron las propiedades complejantes únicas de esta cápsula orgánica principalmente en la eliminación de colorantes y metales presentes en aguas de residuos textiles, como microrreactor en catálisis y, sobre todo, el diseño de polirrotaxanos en una, dos y tres dimensiones.^[132-139]

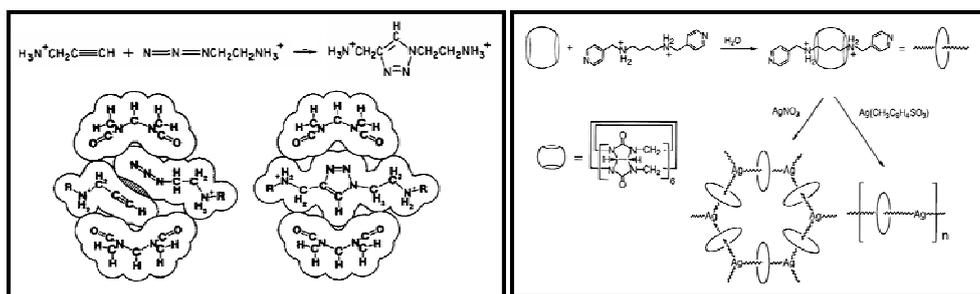


Figura 2.22. Ejemplos clásicos del empleo de CB en catálisis y la construcción de polirrotaxanos.

A pesar de ello, el desarrollo de la química del cucurbituril fue lento debido principalmente a su baja solubilidad en disolventes de uso común, ($2-3 \times 10^{-5} M$ en agua), siendo soluble sólo en presencia de sales de metales alcalinos o en disoluciones acuosas fuertemente ácidas, de ahí que la mayoría de sus estudios fueran realizados en una mezcla 1:1 agua:ácido fórmico. Además, los investigadores en este campo advirtieron que, en contraste con el hecho de que existen diferentes homólogos de otro tipo de macrociclos

como ciclodextrinas o calixarenos, no estaban disponibles congéneres de mayor o menor número de unidades glicoluril.

Después de numerosos intentos fallidos durante varios años, no fue hasta unos veinte años después del descubrimiento del cucurbituril, en 2000, cuando se consiguió finalmente la síntesis, aislamiento y caracterización completa de homólogos que contienen diferente número de unidades glicoluril; la reacción de condensación llevada a cabo en condiciones más suaves y controladas cinéticamente dio lugar a una mezcla que contenía una familia de homólogos de CB que van desde el pentámero al octámero, cada uno en una proporción diferente, que pueden ser obtenidos en forma pura mediante su separación por cristalización fraccionada. Desde ese momento, en la literatura se introdujo la denominación de Cucurbit[n]uriles para designar a la familia completa de oligómeros cíclicos con diferente número de unidades glicoluril (n) unidas por puentes metileno, cuya abreviación más ampliamente utilizada en la bibliografía es CB[n], aunque también aparecen como Qn.^[140] Sólo un par de años después, Day y colaboradores detectaron por espectroscopía RMN la presencia del oligómero con nueve unidades de glicoluril (CB[9]), aunque no fue posible su aislamiento, y el complejo de inclusión CB[5]@CB[10], donde el homólogo con diez unidades glicoluril retenía atrapado en su cavidad interna al miembro más pequeño de esta familia de cápsulas orgánicas, formando lo que se denomina un Giroscano, aunque fueron incapaces de obtener de forma aislada la cápsula de CB[10], resultado satisfactorio que consiguió el grupo del profesor Isaacs en 2005.^[141, 142]

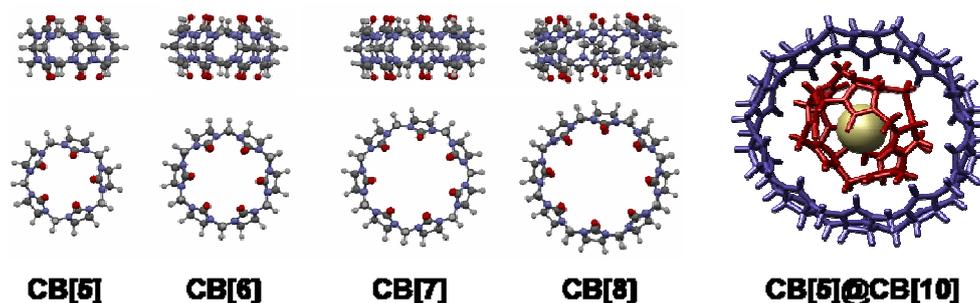


Figura 2.23. Modelos moleculares de la familia de hospedadores denominada Cucurbit[n]uriles (CB[n]).

Independientemente del número de unidades glicoluril, las características estructurales que poseen los Cucurbit[n]uriles son las que establecen su comportamiento excepcional en procesos de complejación hospedador-huésped (Figura 2.23). En principio, la disposición altamente rígida de sus unidades constitutivas y la yuxtaposición cercana de las dos regiones de unión hacen que los procesos de reconocimiento molecular sean altamente selectivos^[143] ya que, cuando un ligando es más rígido, la selectividad de tamaño

y los efectos de ajuste de tamaño son dominantes.^[46, 65] Por otro lado, sus dos portales, definidos por grupos carbonilo, flanquean las estrechas entradas a la propia cavidad hidrofóbica de los CB[n],^[108, 109, 130, 143] lo cual resulta en una unión constrictiva que produce barreras estéricas significativas para la asociación y disociación de los huéspedes, manifestándose en cinéticas lentas de intercambio de ligandos según se ha comprobado por RMN.^[110, 111, 130]

Los grupos funcionales carbonilo que definen las entradas a la cavidad hacen que los efectos electrostáticos jueguen un papel crucial en los eventos de reconocimiento molecular.^[143] Si comparamos con otras familias de hospedadores sintéticos como las ciclodextrinas, donde las entradas a la cavidad se encuentran rodeadas por grupos hidroxilo que contribuyen a la unión del huésped principalmente a través de puentes de hidrógeno, los grupos carbonilo ureido polares en los portales de los CB[n] permiten que se establezcan interacciones carga-dipolo^[110, 130, 144, 145] así como puentes de hidrógeno^[146, 147] con el huésped, al igual que coordinación a iones metálicos.^[148-150] Tales diferencias pueden verse fácilmente mediante perfiles de potencial electrostático en los que se representa la densidad electrónica de las estructuras

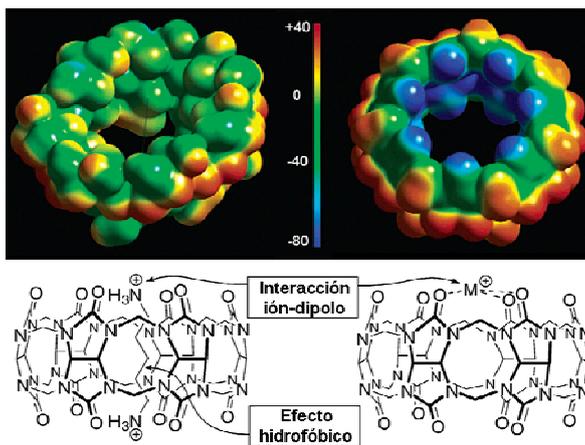


Figura 2.24. Arriba: superficies de energía potencial tanto de las ciclodextrinas (izquierda) como cucurbit[n]uriles (derecha). Abajo: interacciones principales en los complejos con CB[n]

macrocíclicas.^[151] Así, las imágenes de β -CD y CB[7] de la Figura 2.24 muestran claramente que los portales y el interior de la cavidad de CB[7] es significativamente más negativo que los correspondientes a la β -CD; esta diferencia en el potencial electrostático tiene como consecuencia significativa la preferencia pronunciada de los CB[n] por interactuar con huéspedes catiónicos mientras que las CDs prefieren unir huéspedes neutros.^[152, 153] Por tanto, varias interacciones intermoleculares promueven la unión de los hospedadores con los CB[n]: igual que en el caso de las ciclodextrinas, se aplica el efecto hidrofóbico^[109, 110] que deriva del juego entre la eliminación de moléculas con alto contenido entrópico una vez se incluyen los residuos orgánicos no polares y las diferentes interacciones de dispersión en el interior de la cavidad y en el agua; las interacciones ión-dipolo de los cationes metálicos o los iones amonio orgánicos con alguno o ambos de los dos anillos carbonilo ureido que

flanquean la cavidad juegan un papel,^[110, 130, 144, 145] mientras que las interacciones por puentes de hidrógeno aparecen menos frecuentemente.^[146, 154]

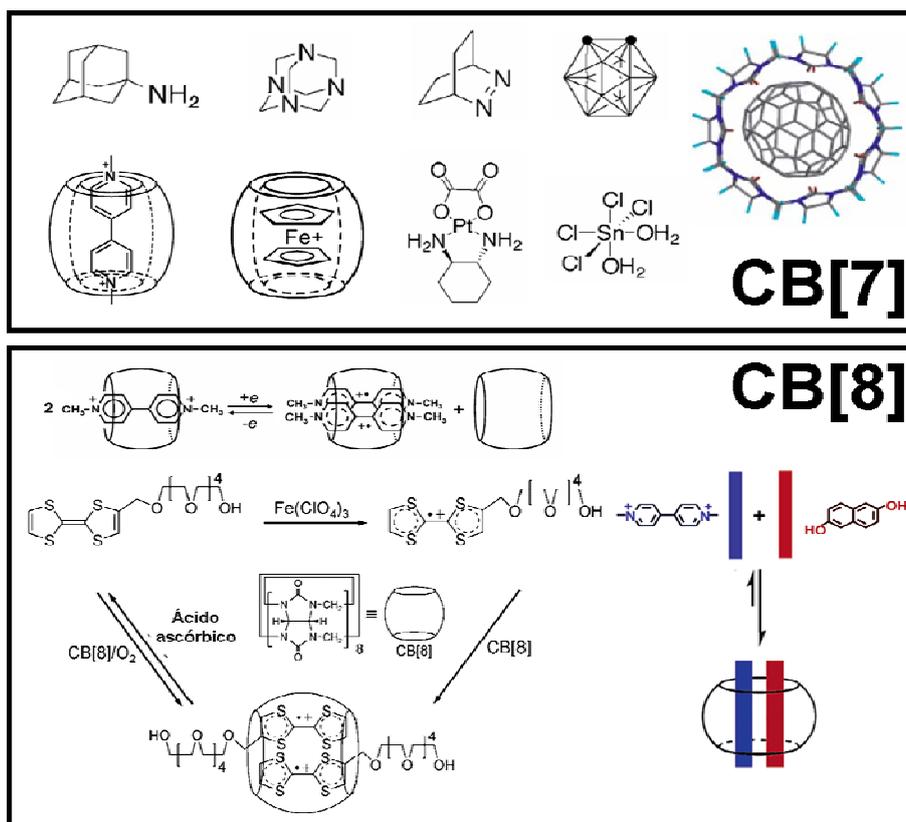


Figura 2.25. Ejemplos de las diferentes aplicaciones de la familia de CB[n] en Química Supramolecular.

Los principios y aplicaciones de la química de los diferentes CB[n] se encuentran ampliamente documentados de forma que, en general, muchas de las tendencias observadas en los procesos de complejación en el comportamiento de CB[6] pueden ser extrapoladas al resto de CB[n] considerándolos individualmente.^[155-157] Sin embargo, la variación del tamaño de su cavidad y portales llevan a propiedades marcadamente diferentes de las encontradas en CB[6], determinando unas altas afinidades y selectividades inusuales en procesos de reconocimiento en agua. El homólogo más pequeño (CB[5]) puede unir especies pequeñas tales como NH_4^+ o gases del tipo N_2 , O_2 o Ar en la entrada a su cavidad; este macrociclo compleja Pb^{2+} en agua con una gran selectividad sobre otros cationes alcalinos, alcalinotérreos, amonio o Cd^{2+} .^[45] Por su parte, la cavidad más grande de CB[7] implica que se puedan formar complejos 1:1 con innumerables compuestos orgánicos, principalmente funcionalizados con grupos amino,

amonio o piridinio como la adamantanamina^[158] o los dicaciones viológeno,^[155, 159-162] aunque también han sido encapsulados complejos metálicos^[163] y moléculas organometálicas como el o-carborano^[164] o los metalocenos^[162, 165, 166] de Ti, Mo, Fe y Co e incluso estructuras tan importantes como el fullereno C₆₀ (Figura 2.25).^[167-171] Por último, como la cavidad de CB[8] es similar a la de la γ -ciclodextrina, resulta lo suficientemente grande como para incluir dos moléculas idénticas, formando complejos de estequiometría 1:2,^[159, 172, 173] o bien dos moléculas de huéspedes diferentes para dar un complejo 1:1:1,^[174] dirigido éste último por el marcado aumento de la interacción por transferencia de carga entre las moléculas de huésped electrodeficiente y rica en electrones en el interior de la cavidad hidrofóbica; cucurbit[8]uril es también capaz de incorporar en su cavidad otros macrociclos^[175] como cyclen, cyclam e incluso sus complejos con metales de transición.

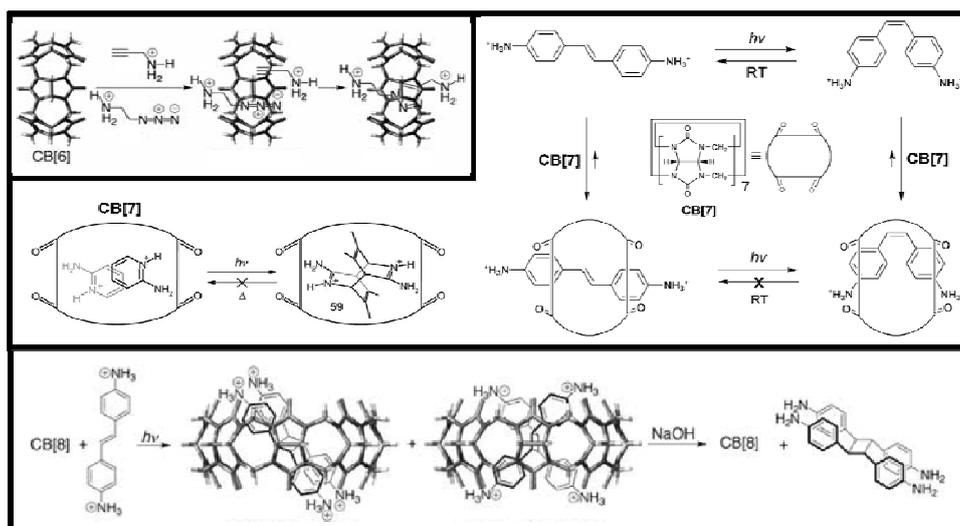


Figura 2.26. Ejemplos de las diferentes reacciones catalizadas por diferentes cucurbit[n]uriles.

Cuando una pareja de moléculas está encapsulada en una cavidad, su proximidad, el confinamiento y la orientación forzada hacen que se faciliten interacciones entre ellas que no ocurrirían de otra manera,^[176, 177] como se muestra en la Figura 2.26, esta habilidad de CB[8] para encapsular dos moléculas ha sido explotada para usarlo como recipiente nanométrico en la reacción de fotodimerización [2+2] altamente estereoselectiva del trans-diaminoestilbeno en medio acuoso;^[35] otros miembros de la familia también pueden encapsular dos moléculas relativamente pequeñas tales como alquilazidas y alquinos, en el caso de CB[6] donde ocurre su cicloadición,^[178, 179] o los cationes 2-aminopiridina dentro de CB[7] para la fotodimerización [4+4] de forma altamente estereoselectiva.^[171] También puede utilizarse la encapsulación en CB[n] para estabilizar especies inestables, como es el caso

del *cis*-diaminoestilbeno^[141] que puede ser generado desde su forma *trans* mediante irradiación UV y que lentamente se convierte de nuevo en la forma *trans* en la oscuridad, de manera que si se genera el complejo hospedador-huésped con CB[7], la isomerización

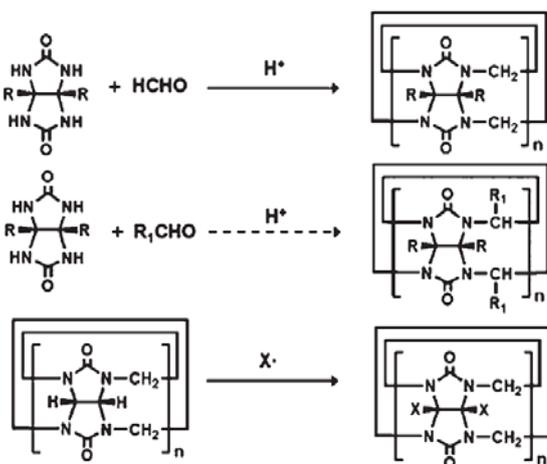


Figura 2.27. Esquemas generales de las tres metodologías diseñadas para la funcionalización de CB[n].

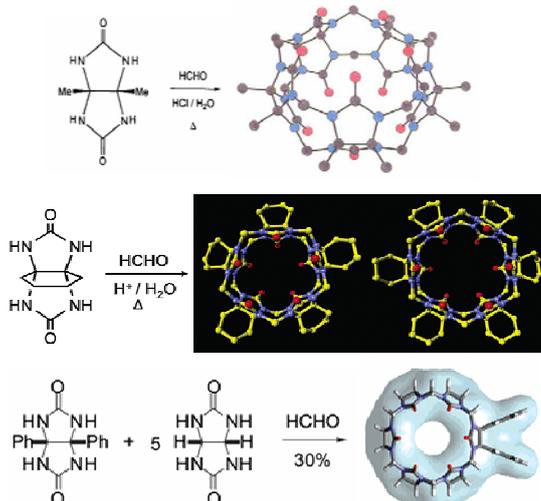


Figura 2.28. Ejemplos de diferentes análogos de CB[n] funcionalizados partiendo de glicolurilos sustituidos.

hacia la forma *trans* del isómero *cis* no tiene lugar a una velocidad apreciable a temperatura ambiente. Aunque el campo de aplicación de la Química de Cucurbit[n]urilos fue ampliado por el descubrimiento de los homólogos descritos,^[151, 156, 180] sus aplicaciones estuvieron limitadas principalmente debido a su baja solubilidad en agua e insolubilidad en disolventes orgánicos y a la dificultad de modificar las superficies moleculares interna y externa. Por lo tanto, pareció lógico pensar que si estas cápsulas podían ser modificadas mediante la introducción de diferentes grupos funcionales en sus paredes mejoraría su solubilidad en medio orgánico,^[181] alterarían el tamaño y forma de la cavidad y aumentarían la interacción directa con los huéspedes, con lo cual el rango de aplicaciones potenciales se incrementaría notablemente. Así, durante varios años han sido numerosos los intentos por preparar derivados de CB[n] con grupos funcionales reactivos situados en la periferia mediante las tres rutas de la Figura 2.27:^[158] el uso de derivados de glicoluril sustituidos en la reacción de formación de CB[n], la condensación de glicoluril con diferentes aldehídos y la funcionalización directa. De estas tres aproximaciones, la segunda

nunca ha dado ningún indicio de éxito, por lo que únicamente se han seguido las otras dos estrategias.

En cuanto la metodología que utiliza monómeros de glicoluril sustituidos (Figura 2.28), todos los intentos durante mucho tiempo fallaron a excepción del derivado de CB[5] con diez grupos metilo ($\text{Me}_{10}\text{CB}[5]$) caracterizado por Stoddart y preparado a partir de dimetilglicoluril y formaldehído.^[182] Sin embargo, la introducción de los grupos metilo en la periferia de CB[5] no aumenta apreciablemente su solubilidad en disolventes comunes. Desde entonces sólo se han preparado otros derivados persustituidos con grupos ciclohexilo,^[181] siendo necesaria la sustitución de los monómeros basados en unidades glicoluril por un derivado con uniones biciclo éter, o CB[n] parcialmente sustituidos haciendo reaccionar una mezcla de glicoluril y glicoluril sustituido con formaldehído.^[51] De esta manera se preparó por primera vez un CB parcialmente sustituido: el difenilCB[6].^[183]

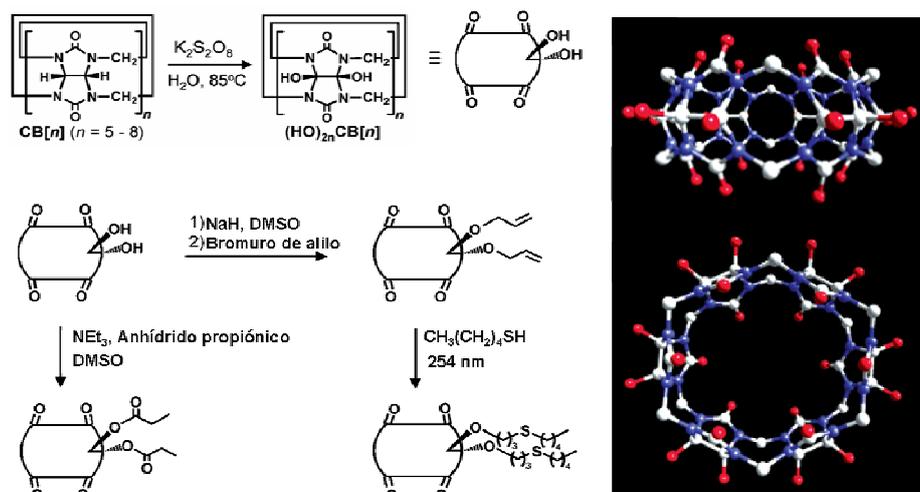


Figura 2.29. Estructuras de los derivados de la funcionalización de la familia de CB[n].

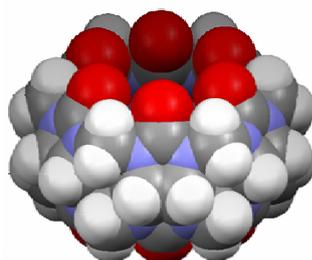
Durante mucho tiempo se pensó que era imposible introducir directamente grupos funcionales en la superficie de CB[n] debido en parte por su alta estabilidad química. Tras numerosos intentos fallidos, se ha descrito que la oxidación directa con $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ en medio acuoso^[184] da lugar a especies perhidroxiladas $(\text{OH})_n\text{CB}[n]$ por incorporación de grupos OH en los hidrógenos metínicos de las unidades de glicoluril. Estos derivados hidroxilados pueden reaccionar posteriormente para formar derivados con cadenas alquílicas. El principal inconveniente de este método de derivatización son los bajos rendimientos que se obtienen, alrededor del 45% en el caso de CB[5] y CB[6] e incluso inferiores al 5% en el caso de la funcionalización partiendo de CB[7] y CB[8]; las causas de los bajos

rendimientos de esta reacción no están claros, pero parece deberse a la alta estabilidad debida a su inercia a reaccionar.

La familia de Cucurbit[n]uriles tiene un conjunto de propiedades que sugieren su alto potencial en Nanotecnología como componentes de máquinas moleculares.^[157, 185, 186] Además de su disponibilidad comercial en cuatro tamaños diferentes, la alta integridad estructural, interacción con alta afinidad, alta selectividad de unión, forma y disposición de los grupos funcionales, asociación y disociación con cinéticas controladas y control de los procesos de reconocimiento molecular por estímulos electro- o fotoquímicos apropiados son las principales características de la química de los CB[n]. De esta forma, la principal razón del interés en la aplicación de los Cucurbit[n]uriles se deriva de su habilidad de encapsular reversiblemente una molécula huésped manipulando las condiciones experimentales en las que ocurre la complejación y la descomplejación. Esto hace que los CB[n] estén posicionados para competir con la familia de ciclodextrinas como plataforma de elección en aplicaciones de escala industrial.

2.7. PROPIEDADES FISICO-QUÍMICAS Y ESPECTROSCÓPICAS DE LOS CB[n]

Uno de los parámetros más importantes de la familia de Cucurbit[n]uriles es la dimensión de su cavidad hidrófoba, las cuales han podido ser determinadas mediante Difracción de Rayos X.^[108, 156] Como ocurre con la familia de las ciclodextrinas, los diferentes CB[n] son cápsulas que tienen una profundidad común (9.1 Å), aunque sus dimensiones ecuatorial, anular y volumen varían sistemáticamente con el número de unidades glicoluril (Tabla 2.1); destacar que la entrada al interior de los CB[n] es aproximadamente 2 Å más estrecha que la cavidad misma, lo cual produce barreras estéricas significativas para los procesos de complejación. Por otro lado, si comparamos en términos de tamaño de cavidad se puede establecer, teniendo en cuenta la diferente geometría en su conjunto, un paralelismo entre CB[6], CB[7] y CB[8] con la α , β y γ -ciclodextrinas, respectivamente; de esta manera, las dimensiones de las cavidades en la familia de CB[n] igualan e incluso superan los valores alcanzados por las ciclodextrinas.



	CB[5]	CB[6]	CB[7]	CB[8]
Diámetro portal / Å	2.4	3.9	5.4	6.9
Diámetro cavidad / Å	4.4	5.8	7.3	8.8
Diámetro exterior / Å	13.1	14.4	18.0	17.5
Volumen interna / Å³	82	164	279	479

La solubilidad de CB[n] en disolventes orgánicos comunes es menor de 10^{-5} M, de ahí que la química de los cucurbit[n]uriles haya sido principalmente estudiada en medio acuoso. Incluso en este disolvente la solubilidad es relativa baja:^[151, 187-191] CB[6] y CB[8] son bastante insolubles, mientras CB[5] y CB[7] poseen solubilidad modesta en agua ($2-3 \times 10^{-2}$ M), siendo su solubilidad generalmente comparable con la de las ciclodextrinas (β -CD se disuelve hasta 1.6×10^{-2} M). A pesar de ello, y al igual que la urea misma, los grupos carbonilo que definen los portales de los CB[n] son bases débiles, con pK_a del ácido conjugado de CB[6] igual a 3.02;^[192] aunque el valor de pK_a de los otros homólogos no ha sido medido, deben ser similares al de CB[6]. Por esto, la solubilidad de los CB[n] aumenta significativamente en ácido concentrado en medio acuoso.^[110, 193] Además, todos los CB[n] son solubles en soluciones acuosas de metales alcalinos, presumiblemente por la coordinación de los iones metálicos en los átomos de oxígeno de los carbonilos.^[149, 194, 195]

Una de las características que más resaltan de los CB[n] es su alta estabilidad térmica y química;^[196, 197] los análisis termogravimétricos de la Figura 2.30 muestran que la descomposición no se produce hasta los 420 °C en todos los casos menos para CB[7] que comienza a descomponerse a temperaturas cercanas a 370 °C. Estudios teóricos DFT^[198, 199] proporcionan datos sobre los Orbitales Frontera, potenciales de ionización y afinidades electrónicas de los cucurbit[n]uriles. La alta

energía, alrededor de 6.5 eV, que separa el Orbital Molecular más Alto Ocupado (HOMO) y el Orbital Molecular más Bajo No ocupado (LUMO) es una de las razones de la excepcional

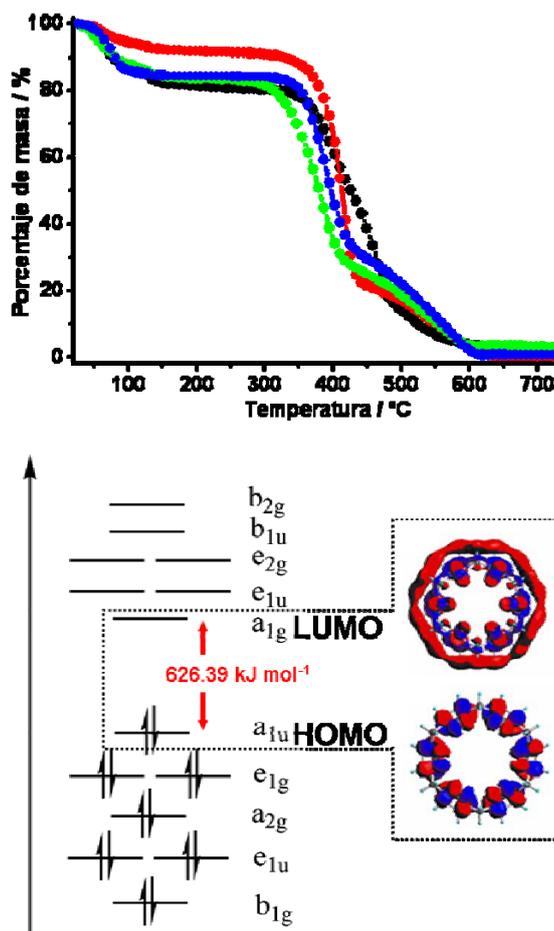


Figura 2.30. Arriba: TGA de CB[5] (●), CB[6] (●), CB[7] (●) y CB[8] (●). Abajo: Diagrama de Orbitales Moleculares de CB[6] estimado mediante cálculos teóricos DFT.

estabilidad química que dificulta la funcionalización directa de las moléculas de CB[n] (Figura 2.30); esa misma energía que separa los orbitales frontera corresponde a una radiación electromagnética con una longitud de onda de 190 nm, lo cual justifica la transparencia de los CB[n] a la luz UV-Visible utilizada típicamente en estudios espectroscópicos (200-800 nm). Por otro lado, los altos potenciales de ionización, alrededor de 7.6 eV, y las afinidades electrónicas negativas calculadas sugieren que tanto el catión $\text{CB}[n]^+$ como el anión $\text{CB}[n]^-$ son bastante difíciles de formar en fase gaseosa y, dada las magnitudes, es poco probable que puedan ser estabilizados por disolventes electrodonantes como el THF, lo cual nos indica que tanto la oxidación como la reducción química o electroquímica en disolución de los complejos de CB[n] se producirá exclusivamente en el huésped más que en el hospedador.

Debido a su naturaleza macrocíclica compuesta por el mismo tipo de enlaces polares, los espectros vibracionales IR y Raman de los diferentes miembros de esta familia de hospedadores sintéticos son muy similares;^[108] de hecho, sólo se observan pequeñas variaciones ($<15 \text{ cm}^{-1}$) en la posición de las bandas principales al variar el número de unidades glicoluril (Figura 2.31 y Tabla 2.2).

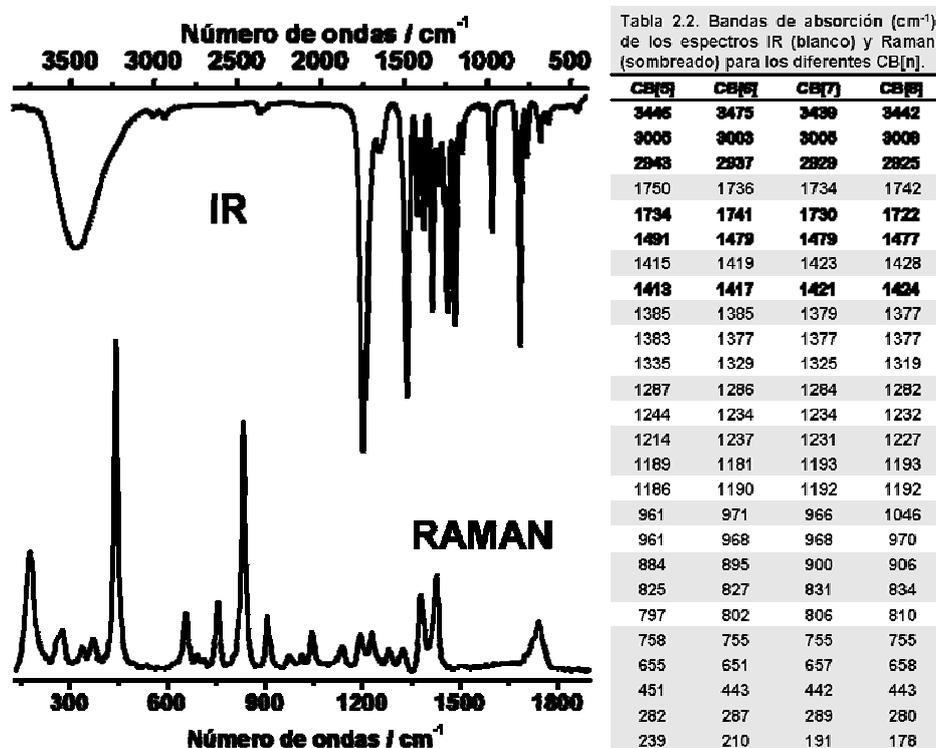


Figura 2.31. Espectros IR y Raman de CB[8] y frecuencias de las vibraciones de los diferentes CB[n].

Estos materiales no proporcionan suficiente volatilidad como para la determinación de su peso molecular mediante Espectrometría de Masas,^[108] ni siquiera mediante la técnica de Ionización por Desorción de Campo; en cambio, estudios recientes han demostrado que la ionización por Electro spray (ESI-MS) es una herramienta analítica efectiva que permite la identificación y cuantificación, en disolución acuosa, de la masa de los diferentes miembros de esta familia de cápsulas^[156] y sus complejos hospedador-huésped.^[193, 200-203] La presencia de dos portales idénticos provoca que estas estructuras sintéticas suelen detectarse como iones doblemente cargados debido a la coordinación de metales alcalinos como Na^+ o Cs^+ presentes en la disolución, tal como puede observarse en la Figura 2.32.^[149, 195]

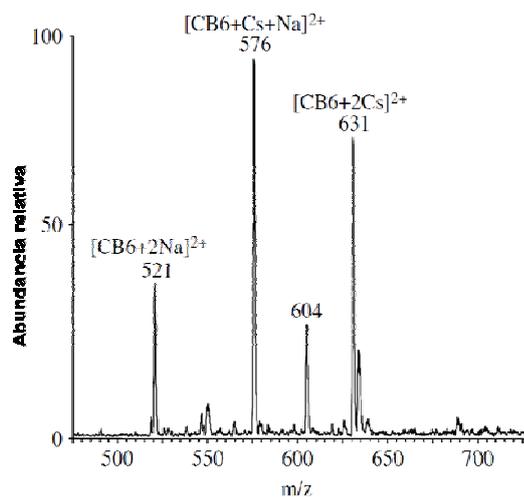


Tabla 2.3. Masa molecular (Dalton) de los diferentes CB[n].

CB[5]	CB[6]	CB[7]	CB[8]
830	996	1162	1328

Figura 2.32. Espectros de masas de CB[6] (10 μM) mediante Ionización por Electro spray en $\text{NaCl}+\text{KCl}$ 1mM.

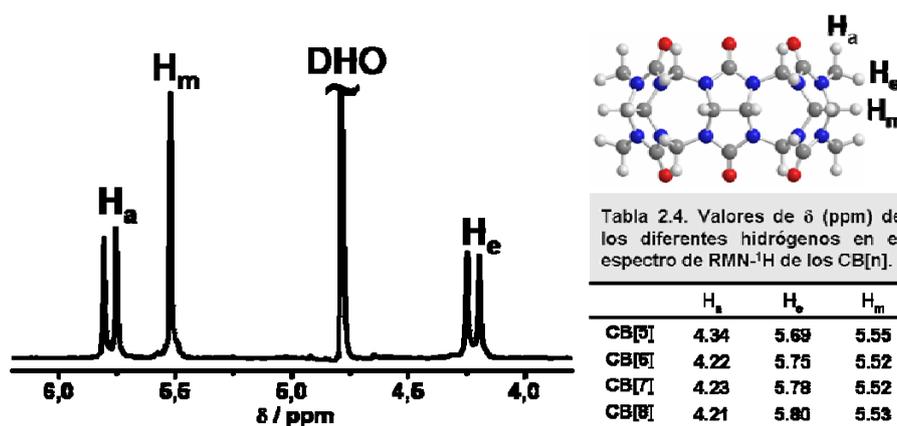


Tabla 2.4. Valores de δ (ppm) de los diferentes hidrógenos en el espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ de los CB[n].

	H_a	H_e	H_m
CB[5]	4.34	5.69	5.55
CB[6]	4.22	5.75	5.52
CB[7]	4.23	5.78	5.52
CB[8]	4.21	5.80	5.53

Figura 2.33. Espectro $\text{RMN-}^1\text{H}$ de CB[7] en D_2O medido en un espectrómetro que trabaja a 300 MHz. En la tabla se recogen los valores de desplazamiento químico (δ) de cada CB[n].

El espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ de los CB[n] (Figura 2.33) contiene sólo tres señales de igual intensidad en la zona alifática, indicando una estructura no aromática de alta simetría.^[108, 156] un singlete, debido a los hidrógenos metínicos (H_m) del núcleo de glicoluril, y

dos dobletes acoplados, con un valor de constante de acoplamiento geminal típico ($J_{\text{gem}} = 15.5$ Hz), correspondientes a los hidrógenos de los metilenos puente que no son equivalentes; esta diferencia entre los hidrógenos metileno ecuatorial (H_e) y axial (H_a) es debida a la anisotropía magnética que se establece en las proximidades de los grupos carbonilo portales.

La cavidad de la molécula de CB[n] es una región magnéticamente apantallante debido a la preorganización de todos los n grupos carbonilo que forman cada uno de los portales, lo cual resulta en la aditividad de la anisotropía magnética;^[108, 110] esto hace que las señales en el espectro RMN-¹H debidas a especies encapsuladas en CB[n] sufran un desplazamiento a campo alto al compararlas con las correspondientes a dichos huéspedes libres.^[109, 110, 130, 143, 145, 204, 205] Esta propiedad puede ser utilizada para determinar no sólo si un huésped ha sido encapsulado, sino también qué parte del mismo se introduce en la cavidad de los CB[n], de forma que cambios significativamente bajos de los desplazamientos químicos reflejan la proximidad de las moléculas a las paredes de la cavidad, mientras que valores de variación del desplazamiento químico suficientemente grandes indican un ajuste más próximo de los protones del huésped con los portales de la cavidad. Además, la pérdida del plano de simetría ecuatorial en el complejo cuando se adiciona el huésped hace que los hidrógenos de los grupos metileno superiores e inferiores proporcionen señales diferentes.

Estudios solvatocrómicos realizados con DBO (2,3-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-eno) en fase gaseosa y en diferentes disolventes han sido utilizados para determinar el efecto que tiene la cavidad interna de CB[7] en dicha molécula sonda y así determinar el ambiente que experimentan los huéspedes dentro de estas cápsulas orgánicas;^[206] el interior de los CB[n] está caracterizado por una baja polarizabilidad, lo que hace que las propiedades fotofísicas de las moléculas incluidas en su interior sean más parecidas a las que presentarían en fase gaseosa que a las registradas en disolución. Esta baja polarizabilidad de la cavidad no es de extrañar, ya que las moléculas con altas polarizabilidades presentan altas densidades electrónicas y gran facilidad para mover los electrones dentro de la misma moléculas, lo cual se favorece por la presencia de átomos pesados, enlaces σ no polares y en particular enlaces π , además de pares de electrones solitarios fácilmente ionizables. Por ejemplo, los átomos de yodo y los grupos fenilo, junto a la presencia de otros heteroátomos, proporcionan una alta polarizabilidad a los disolventes que contienen dichos motivos estructurales. De esta forma, la cavidad de los CB[n] contiene sólo enlaces fuertemente polares y pares de electrones que no son fácilmente polarizables, además de no tener enlaces C-H orientados hacia el interior, características estructurales que están de acuerdo con la excepcionalmente baja polarizabilidad encontrada.^[207]

El hecho de que estas cápsulas moleculares ofrezcan una cavidad donde puede ocluirse una molécula hace que sea importante estudiar los movimientos moleculares de los huéspedes atrapados en el interior de CB[n], de forma que si el sustrato está encajado en el receptor, los giros moleculares de ambas especies estarán sincronizados. La información de las velocidades relativas de giro entre el ligando y el receptor en disolución son accesibles mediante Espectroscopia RMN estudiando la relajación espín-red (T_1) a través de la Técnica de Inversión-Recuperación.^[208-211] Los estudios realizados por Mock sobre la dinámica de los complejos de diferentes moléculas en el interior de CB[6] concluyeron que no existe el acoplamiento mecánico que se esperaría debido a la simetría cilíndrica de la cápsula, lo cual permite al huésped un eje de rotación libre cuando se encuentra en su interior, por lo que las moléculas huésped que han sido objeto de estudio parecen estar libres para girar dentro de los CB[n].^[111]

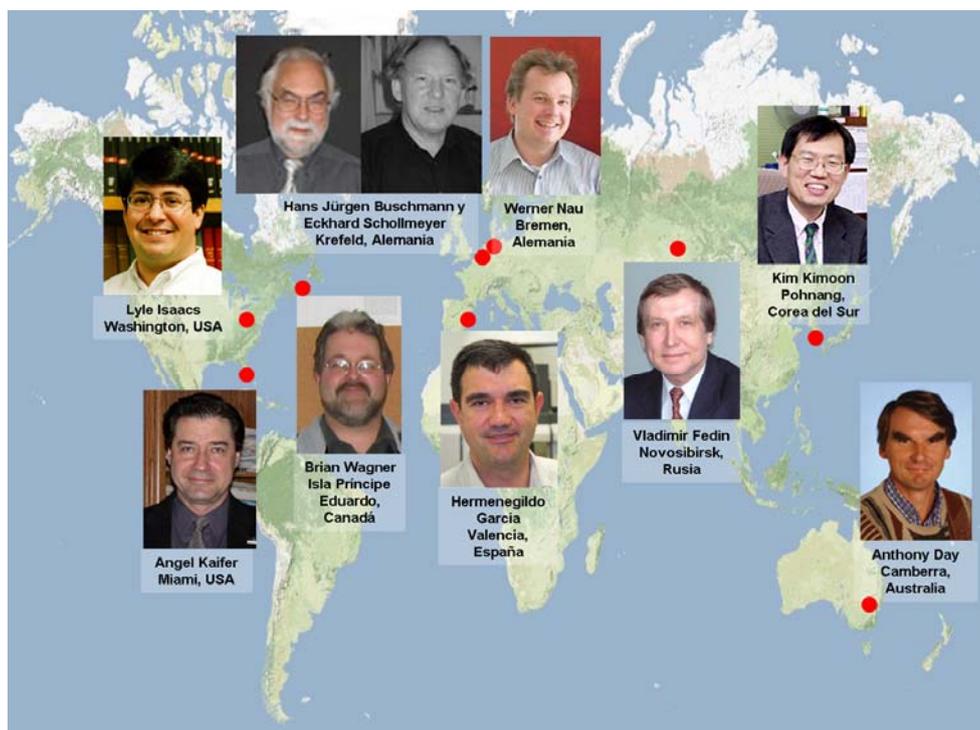


Figura 2.34. Mapa mundial donde se han situado los principales investigadores en el campo de los cucurbit[n]uriles.

2.8. LITERATURA Y GRUPOS DE INVESTIGACIÓN EN EL CAMPO DE LOS CB[n]

Todos aquellos investigadores que deciden adentrarse en el estudio con cucurbit[n]uriles pueden comprobar que este campo de la investigación en Química

Supramolecular apenas está en sus comienzos; a pesar de que hayan pasado más de 20 años desde que se sintetizó por primera vez dichas estructuras macrocíclicas, no fue hasta el cambio de milenio cuando se pudo disponer de una variedad de tamaños suficientemente diferentes como para que los estudios fueran comparables y competitivos con otros hospedadores sintéticos. Sin embargo, el número de publicaciones está creciendo exponencialmente en los últimos años, lo cual es indicativo del interés que despiertan; de esta forma, se han publicado diferentes revisiones de obligada lectura acerca del comportamiento de esta familia de cápsulas orgánicas en procesos de reconocimiento molecular.^[151, 155, 191, 212, 213]

Diferentes grupos de investigación alrededor de todo el mundo han centrado sus esfuerzos en establecer los aspectos sintéticos, mecanísticos y cinéticos de los cucurbit[n]uriles, ampliando el número de miembros y derivados de esta familia, para así aplicarlos en diversos campos de la ciencia (Figura 2.34). A pesar de ser hoy día cerca de 500 investigadores en toda la comunidad científica mundial en el campo de los CB[n], podemos agruparlos en no más de 15 grupos de investigación, cada uno dedicado principalmente a un aspecto diferente.

En primer lugar debemos resaltar la figura del profesor Kim Kimoon como el más destacado científico en la actualidad por lograr la síntesis y aislamiento de los derivados de CB[n] con diferente número de unidades glicoluril,^[151, 155, 156] así como por ser el primero en derivatizar dichas estructuras, haciéndolas solubles en disolventes orgánicos y susceptibles de funcionalización;^[158, 184] debido a estas dos importantes contribuciones, podemos considerarlo como el padre de toda esta familia de hospedadores sintéticos. Gracias a las investigaciones de los profesores Tao Zhu, Buschmann y Schollmeyer conocemos la interacción de multitud de familias diferentes de compuestos orgánicos con los cucurbit[n]uriles que van desde alcoholes, ácidos y nitrilos^[116] hasta quinolinas,^[214] fenantrolinas^[215, 216] y aminopiridinas.^[215] El equipo del profesor Vladimir Fedin se ha centrado en el estudio de sistemas supramoleculares inorgánicos, principalmente estructuras cristalinas de diferentes complejos de metales de transición con CB[n].^[115, 217-227] El profesor Lyle Isaacs y su grupo de colaboradores han estudiado el mecanismo de síntesis tanto de la familia de CB[n]^[228-230] como de la gran mayoría de sus congéneres y análogos.^[231-235] Por su parte, la principal aportación del profesor Angel Kaifer se centra en las propiedades electroquímicas de hospedadores electroactivos ocluidos en el interior de estas cápsulas orgánicas.^[155, 161, 162, 165, 171, 236-238] Los estudios del profesor Anthony Day se han orientado hacia las aplicaciones biomédicas de los cucurbit[n]uriles en la interacción y transporte de agentes antitumorales.^[163, 239-243] Por último, los primeros estudios fotoquímicos usando CB[n]

los desarrolló el profesor Brian Wagner,^[244-246] aunque es el profesor Werner Nau el que le ha relevado como principal investigador de la fotoquímica de CB[n].^[143, 247-250]

Todos estos grupos de investigación estuvieron representados en las primeras jornadas sobre Cucurbit[n]uriles, invitados por los profesores Isaacs y Kaifer, en la Universidad de Maryland en 2007 (Figura 2.35); en ellas se discutió el estado actual de las investigaciones con CB[n], estableciéndose las líneas que preocupan abordar en el futuro para salvar los obstáculos y limitaciones que presenta el trabajo con estas cápsulas orgánicas; entre los asistentes se concluyó que la familia de CB[n] puede establecerse como prometedores componentes para la preparación de sistemas de autoensamblaje complejos no sólo por las propiedades de reconocimiento bien definidas de cada miembro de la familia, sino también por los altos niveles de selectividad que presentan sus diferentes miembros por un mismo huésped.



Figura 2.35. Imágenes de las jornadas sobre CB[n] celebradas en 2007 en la Universidad de Maryland, USA.

2.9. OBJETIVOS DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

En los últimos 25 años, se ha realizado un enorme esfuerzo en la investigación química de los dispositivos fotoactivos a nivel molecular estimulada por diferentes descubrimientos y avances de gran importancia; entre ellos podemos mencionar el rápido desarrollo de los microscopios tras la concesión del Premio Nóbel de Física a Binning y Rohres en 1986,^[251] el interés creciente en la Química Supramolecular iniciada por

Pedersen, Cram y Lehn, laureados en 1987 con el Premio Nóbel de Química,^[252-254] la elucidación del mecanismo de varios dispositivos biológicos clave como la fotosíntesis descrita por Deisenhofer, Huber y Michel, reconocidos con el Premio Nóbel de Química en 1988,^[255-259] el enorme proceso en la comprensión de los mecanismos de las reacciones de transferencia electrónica térmica o fotoinducida proporcionado por Marcus, quien fue galardonado con el Premio Nóbel de Química en 1992,^[260] y la aparición de la técnica de Fotólisis de Destello Láser para el estudio de los efectos fisicoquímicos que la luz produce al interaccionar con la materia, estudios que valieron a Norrish y Porter el Premio Nóbel de Química en 1967.^[261] Centrados en el estudio de autoensamblajes moleculares fotoactivos, y a la vista de las líneas de investigación en el uso de cucurbit[n]uriles, ningún grupo de investigación en este campo ha dedicado sus esfuerzos en estudiar mediante Fotólisis de Destello Láser las propiedades fotofísicas y fotoquímicas de sistemas supramoleculares donde el componente fotoactivo es incorporado en el interior de CB[n], así como los procesos de complejación de dichas moléculas en estado excitado. A la vista de la ausencia de información sobre tiempos de vida y caracterización de especies excitadas, nos hemos planteado como objetivos de nuestro trabajo

- 1- estudiar los procesos de complejación de la familia de CB[n] con diferentes colorantes tricíclicos, en estado fundamental y excitado singlete, como modelos de moléculas fotoactivas encapsuladas en tales estructuras macrocíclicas, para lo cual se pretende calcular las constantes de unión de dichos colorantes, tanto en estado fundamental como excitado singlete, con los CB[n] de tamaño apropiado para su incorporación en la cavidad de la cápsula orgánica así como determinar los efectos fotofísicos y fotoquímicos de tales procesos de complejación mediante parámetros como el rendimiento cuántico de fluorescencia o el tiempo de vida media del estado excitado singlete. También se busca comparar las propiedades ácido-base de los colorantes tricíclicos libres y complejados con CB[n], tanto en estado fundamental como excitado, y establecer las diferencias en los procesos de complejación de los mismos colorantes tricíclicos en el caso de los cucurbit[n]uriles y las ciclodextrinas.
- 2- preparar una librería de sistemas supramoleculares basados en colorantes tricíclicos y diferentes miembros de las familias de CDs y CB[n] capaz de responder como sistema sensor de doble medida colorimétrico-fluorimétrico y aplicar dicha librería a la detección de varias familias de compuestos orgánicos con grupos funcionales diferentes basándonos en cambios de color y fluorescencia. De esta forma se intentará explotar la librería descrita en la

- diferenciación de aminas con sustituyentes distintos, tanto alifáticos como aromáticos, y analizar los fundamentos del proceso de discriminación.
- 3- describir el mecanismo de interacción de los diferentes CB[n] con el catión 2,4,6-trifenilpirilio como modelo de molécula fotoactiva con propiedades fotosensibilizadoras y fotocatalíticas, para lo cual se deben definir los cambios fotoquímicos y fotofísicos asociados a la incorporación del catión orgánico en la cápsula orgánica de los CB[n] que sirvan para medir los valores de las constantes de complejación del catión trifenilpirilio en estado fundamental y excitado. Así mismo se procederá a realizar cálculos teóricos que apoyen los resultados obtenidos experimentalmente tras la cristalización de los complejos preparados para analizar la estructura mediante Difracción de Rayos X.
 - 4- caracterizar los estados electrónicos excitados de los complejos entre el catión orgánico 2,4,6-trifenilpirilio y los diferentes CB[n] mediante técnicas de fluorescencia en estado estacionario, resuelta en el tiempo y Fotólisis de Destello Láser, así como diferenciar el comportamiento de dichos complejos en procesos de transferencia electrónica fotoinducida para al final utilizar las propiedades fotofísicas y fotoquímicas modificadas de los distintos complejos en la preparación de celdas electroluminiscentes.
 - 5- incorporar nanopartículas de oro en el interior de las cápsulas orgánicas como medio para estabilizarlas frente a la agregación y comprobar que las nanopartículas metálicas se encuentran ocluidas en la cavidad de los CB[n] mediante Microscopía Electrónica Analítica y Espectroscopía de Aniquilación de Positrones, así como conocer las restricciones estéricas que imponen las estructuras macrocíclicas a diferentes sustancias que interaccionan con la superficie de las nanopartículas de oro. Por último, se intentará registrar los espectros de las especies transitorias debidas a las nanopartículas tras la absorción de luz característica de este tipo de materiales para buscar las propiedades fotocatalíticas que puedan presentar las nanopartículas de oro encapsuladas en el interior de los CB[n].

2.10. BIBLIOGRAFÍA

- [1] D. Bryce-Smith, *Photochemistry*, Vol. 15, 1985.
 - [2] R. B. Cundall, A. Gilbert, *Photochemistry*, 1970.
 - [3] A. Gilbert, Editor, *Photochemistry*, Volume 28, 1997.
 - [4] N. J. Turro, M. H. Kleinman, E. Karatekin, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000, 39, 4437.
 - [5] B. Valeur, Editor, *Molecular Fluorescence - An Introduction: Principles and Applications*, 1st Edition 2000, Wiley-VCH, 2000.
 - [6] G. Von Buenau, T. Wolff, *Photochemistry: Principle, Methods, and Applications*, 1987.
 - [7] I. B. Berlman, *Handbook of Fluorescence Spectra of Aromatic Molecules*. 2nd ed, 1971.
-

- [8] D. C. Neckers, *Mechanistic Organic Photochemistry*, 1967.
- [9] V. Ramamurthy, K. S. Schanze, *Photochemistry of Organic Molecules in Isotropic and Anisotropic Media* 2003.
- [10] W. H. Mulder, *J. Photochem. Photobiol., A* 2003, 161, 21.
- [11] M. K. Babu, K. Rajasekaran, N. Kannan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1986, 1721.
- [12] C. Parkanyi, D. Bouin, D. C. Shieh, S. Tunbrant, J. J. Aaron, A. Tine, *J. Chim. Phys.* 1984, 81, 21.
- [13] A. Weller, *Z. Elektrochem.* 1952, 56, 662.
- [14] E. L. Wehry, L. B. Rogers, *Spectrochim. Acta* 1965, 21, 1976.
- [15] H. R. Park, B. Mayer, P. Wolschann, G. Köhler, *J. Phys. Chem.* 1994, 98, 6158.
- [16] J. Van Stam, J. E. Löfroth, *J. Chem. Ed.* 1986, 63, 181.
- [17] A. A. Lamola, N. J. Turro, *Energy Transfer and Organic Photochemistry (Technique of Organic Chemistry, Vol. 14)*, 1969.
- [18] V. Ramamurthy, K. S. Schanze, *Semiconductor Photochemistry and Photophysics* 2003.
- [19] V. Balzani, F. Scandola, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 10, 687.
- [20] V. Balzani, G. Bergamini, S. Campagna, F. Puntoriero, *Top. Curr. Chem.* 2007, 280, 1.
- [21] A. Prasanna de Silva, S. Uchiyama, T. P. Vance, B. Wannalarse, *Coord. Chem. Rev.* 2007, 251, 1623.
- [22] V. Balzani, R. Ballardini, F. Bolletta, M. T. Gandolfi, A. Juris, M. Maestri, M. F. Manfrin, L. Moggi, N. Sabbatini, *Coord. Chem. Rev.* 1993, 125, 75.
- [23] P. Dan, I. Willner, N. S. Dixit, R. A. Mackay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 21984, 455.
- [24] M. Pietraszkiewicz, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 10, 225.
- [25] U. P. Wild, S. Bernet, B. Kohler, A. Renn, *Pure Appl. Chem.* 1992, 64, 1335.
- [26] V. Balzani, L. De Cola, L. Prodi, F. Scandola, *Pure Appl. Chem.* 1990, 62, 1457.
- [27] V. Balzani, *Pure Appl. Chem.* 1990, 62, 1099.
- [28] B. L. Schottel, H. T. Chifotides, K. R. Dunbar, *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37, 68.
- [29] S. E. Matthews, P. D. Beer, *Supramol. Chem.* 2005, 17, 411.
- [30] I. Higler, P. Timmermann, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 2689.
- [31] K. T. Holman, J. L. Atwood, J. W. Steed, *Adv. Supramol. Chem.* 1997, 4, 287.
- [32] Y. Murakami, J.-i. Kikuchi, O. Hayashida, *Top. Curr. Chem.* 1995, 175, 133.
- [33] J. M. Lehn, *Science* 1985, 227, 849.
- [34] P. Gamez, T. J. Mooibroek, S. J. Teat, J. Reedijk, *Acc. Chem. Res.* 2007, 40, 435.
- [35] G. J. Kirkovits, J. A. Shriver, P. A. Gale, J. L. Sessler, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* 2001, 41, 69.
- [36] L. F. Lindoy, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 1992, 13, 369.
- [37] N. Miyashita, D. G. Kurth, *J. Mater. Chem.* 2008, 18, 2636.
- [38] P. A. Gale, *Acc. Chem. Res.* 2006, 39, 465.
- [39] J. Hafnor, *Laser Focus World* 2006, 42, 99.
- [40] P. Lhotak, *Top. Curr. Chem.* 2005, 255, 65.
- [41] I. Stibor, P. Zlatuskova, *Top. Curr. Chem.* 2005, 255, 31.
- [42] L. Kovbasyuk, R. Kraemer, *Chem. Rev.* 2004, 104, 3161.
- [43] M. Biros Shannon, J. Rebek, Jr., *Chem Soc Rev* 2007, 36, 93.
- [44] L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Angew. Chem., Int. Ed.* 1999, 38, 1018.
- [45] X. X. Zhang, K. E. Krakowiak, G. Xue, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, *Industrial & Engineering Chemistry Research* 2000, 39, 3516.
- [46] D. J. Cram, *J. Inclusion Phenom.* 1988, 6, 397.
- [47] G. Wipff, *Computational Approaches in Supramolecular Chemistry*, Kluwer, Dordrecht, 1994.
- [48] A. F. Danil de Namor, *Pure Appl. Chem.* 1990, 62, 2121.
- [49] J. D. Kilburn, H. K. Patel, *Contemp. Org. Synth.* 1994, 1, 259.
- [50] G. W. Gokel, O. F. Schall, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 1, 97.
- [51] K. Jansen, A. Wego, H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer, D. Dopp, *Designed Monomers and Polymers* 2003, 6, 43.
- [52] H. Tsukube, H. Furuta, A. Odani, Y. Takeda, Y. Kudo, Y. Inoue, Y. Liu, H. Sakamoto, K. Kimura, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 8, 425.
- [53] Y. K. Agrawal, S. Kunji, S. K. Menon, *Reviews in Analytical Chemistry* 1998, 17, 69.
- [54] M. Formica, V. Fusi, M. Micheloni, R. Pontellini, P. Romani, *Coord. Chem. Rev.* 1999, 184, 347.
- [55] G. Calzaferri, D. Bruhwiler, S. Megelski, M. Pfenniger, M. Pauchard, B. Hennessy, H. Maas, A. Devaux, U. Graf, *Solid State Sci.* 2000, 2, 421.
- [56] P. Ghosh, P. K. Bharadwaj, *Curr. Sci.* 1997, 72, 797.
- [57] K. E. Krakowiak, J. S. Bradshaw, H. An, R. M. Izatt, *Pure Appl. Chem.* 1993, 65, 511.
- [58] W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Macrocyclic Synth.* 1996, 175.
- [59] E. Maverick, D. J. Cram, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 1, 213.
- [60] J. T. Lenthall, J. W. Steed, *Coord. Chem. Rev.* 2007, 251, 1747.
- [61] D. A. Rudkevich, *Bull. Chem. Soc. Jp.* 2002, 75, 393.
- [62] L. R. MacGillivray, P. R. Diamente, J. L. Reid, J. A. Ripmeester, *Chem. Commun.* 2000, 359.
- [63] J. A. Bryant, M. T. Blanda, M. Vincenti, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 2167.
- [64] R. G. Chapman, J. C. Sherman, *Tetrahedron* 1997, 53, 15911.
- [65] D. J. Cram, *Angew. Chem.* 1988, 100, 1041.
- [66] D. J. Cram, *Science* 1988, 240, 760.
- [67] D. M. Homden, C. Redshaw, *Chem. Rev.* 2008, 108, 5086.
- [68] V. I. Kalchenko, *Pure Appl. Chem.* 2008, 80, 1449.
- [69] I. Mohammed-Ziegler, F. Billes, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* 2007, 58, 19.
- [70] L. Baldini, A. Casnati, F. Sansone, R. Ungaro, *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36, 254.

- [71] N. Morohashi, F. Narumi, N. Iki, T. Hattori, S. Miyano, *Chem. Rev.* 2006, 106, 5291.
- [72] P. Lhotak, *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 1675.
- [73] C.-d. Chen, P. Chang, C. R. C. Wang, *Huaxue* 2003, 61, 161.
- [74] M. H. Abraham, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 2085.
- [75] H. Takemura, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* 2002, 42, 169.
- [76] A. Pochini, R. Ungaro, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 2, 103.
- [77] M. A. McKerverey, M.-J. Schwing-Weill, A.-N. Ehics, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 1, 537.
- [78] I. Hwang, W. S. Jeon, H.-J. Kim, D. Kim, H. Kim, N. Selvapalam, N. Fujita, S. Shinkai, K. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 210.
- [79] R. Ungaro, A. Pochini, *Top. Inclusion Sci.* 1991, 3, 127.
- [80] V. Boehmer, J. Vicens, *Top. Inclusion Sci.* 1991, 3, 39.
- [81] C. D. Gutsche, *Acc. Chem. Res.* 1983, 16, 161.
- [82] R. Warmuth, J. Yoon, *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 95.
- [83] E. Nakamura, H. Isobe, *Acc Chem Res* 2003, 36, 807.
- [84] L. M. Nuwaysir, J. A. Castoro, C. L. C. Yang, C. L. Wilkins, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 5748.
- [85] M. Henry, *ChemPhysChem* 2002, 3, 607.
- [86] M. Henry, *ChemPhysChem* 2002, 3, 561.
- [87] F. Mallamace, J. C. Earnshaw, N. Micali, S. Trusso, C. Vasi, *Physica A* 1996, 231, 207.
- [88] V. Oshovsky Gennady, N. Reinhoudt David, W. Verboom, *Angew Chem Int Ed Engl* 2007, 46, 2366.
- [89] K. Norgaard, T. Bjornholm, *Chem. Commun.* 2005, 1812.
- [90] K. Bhattacharyya, *Acc. Chem. Res.* 2003, 36, 95.
- [91] V. T. D'Souza, K. B. Lipkowitz, *Chem. Rev.* 1998, 98, 1741.
- [92] J. Szejtli, *Chem. Rev.* 1998, 98, 1743.
- [93] A. Villiers, C. R. Hebd, *Seances Acad. Sci.* 1891, 112, 536.
- [94] A. Villiers, C. R. Hebd, *Seances Acad. Sci.* 1891, 112, 435.
- [95] J. Szejtli, *Pure Appl. Chem.* 2004, 76, 1825.
- [96] F. Hapiot, S. Tilloy, E. Monflier, *Chem. Rev.* 2006, 106, 767.
- [97] A. Harada, *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 456.
- [98] A. Harada, *Coord. Chem. Rev.* 1996, 148, 115.
- [99] G. Wenz, *Angew. Chem.* 1994, 106, 851.
- [100] T. Wada, Y. Inoue, *Mol. Supramol. Photochem.* 2004, 11, 341.
- [101] M. R. Chierotti, R. Gobetto, *Chem. Commun.* 2008, 1621.
- [102] K. L. Larsen, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* 2002, 43, 1.
- [103] W. Saenger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha, *Chem. Rev.* 1998, 98, 1787.
- [104] F. Eblinger, H.-J. Schneider, *Angew. Chem., Int. Ed.* 1998, 37, 826.
- [105] J. Szejtli, *Supramol. Chem.* 1995, 6, 217.
- [106] E. Fenyvesi, A. Ujhazy, J. Szejtli, S. Putter, T. G. Gan, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 1996, 25, 185.
- [107] A. R. Khan, P. Forgo, K. J. Stine, V. T. D'Souza, *Chem. Rev.* 1998, 98, 1977.
- [108] W. A. Freeman, W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 7367.
- [109] W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Org. Chem.* 1983, 48, 3618.
- [110] W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4440.
- [111] W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 2697.
- [112] H. J. Buschmann, E. Cleve, K. Jansen, A. Wego, E. Schollmeyer, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* 2001, 40, 117.
- [113] H. J. Buschmann, K. Jansen, C. Meschke, E. Schollmeyer, *J. Solution Chem.* 1998, 27, 135.
- [114] H. J. Buschmann, K. Jansen, E. Schollmeyer, *Inorg. Chem. Commun.* 2003, 6, 531.
- [115] D. G. Samsonenko, J. Lipkowski, O. A. Gerasko, A. V. Virovets, M. N. Sokolov, V. P. Fedin, J. G. Platas, R. Hernandez-Molina, A. Mederos, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2002, 2380.
- [116] H. J. Buschmann, K. Jansen, E. Schollmeyer, *Thermochimica Acta* 2000, 346, 33.
- [117] M. V. Rekharsky, Y. H. Ko, N. Selvapalam, K. Kim, Y. Inoue, *Supramolecular Chemistry* 2007, 19, 39.
- [118] H.-J. Buschmann, K. Jansen, E. Schollmeyer, *Acta Chim. Slov.* 1999, 46, 405.
- [119] H. J. Buschmann, K. Jansen, E. Schollmeyer, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* 2000, 37, 231.
- [120] H.-J. Buschmann, L. Muthiac, K. Jansen, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* 2001, 39, 1.
- [121] K. Jansen, A. Wego, H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer, *Vom Wasser* 2000, 95, 229.
- [122] H. J. Buschmann, L. Muthiac, K. Jansen, E. Schollmeyer, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* 2005, 53, 281.
- [123] H. J. Buschmann, K. Jansen, E. Schollmeyer, *Thermochim. Acta* 1998, 317, 95.
- [124] H. J. Buschmann, E. Schollmeyer, L. Muthiac, *Thermochimica Acta* 2003, 399, 203.
- [125] H.-J. Buschmann, L. Muthiac, R.-C. Muthiac, E. Schollmeyer, *Thermochimica Acta* 2005, 430, 79.
- [126] H. Cong, L.-L. Tao, Y.-H. Yu, F. Yang, Y. Du, S.-F. Xue, Z. Tao, *Huaxue Xuebao* 2006, 64, 989.
- [127] H. Cong, L.-L. Tao, Y.-H. Yu, F. Yang, Y. Du, Z. Tao, S.-F. Xue, *Asian J. Chem.* 2007, 19, 961.
- [128] H. J. Buschmann, E. Schollmeyer, L. Muthiac, *Thermochim. Acta* 2003, 399, 203.
- [129] W. A. Freeman, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* 1984, B40, 382.
- [130] W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 4706.
- [131] R. Hoffmann, W. Knoche, C. Fenn, H.-J. Buschmann, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 1994, 90, 1507.
- [132] C. Lee, Y. W. Sung, J. W. Park, *J. Phys. Chem. B* 1999, 103, 893.
- [133] D. Tuncel, J. H. G. Steinke, *Polym. Prepr.* 1999, 40, 585.
- [134] D. Tuncel, J. H. G. Steinke, *Book of Abstracts, 218th ACS National Meeting, New Orleans, Aug. 22-26 1999.*
- [135] D. Tuncel, J. H. G. Steinke, *Chem. Commun.* 1999, 1509.

- [136] T. J. Hubin, A. G. Kolchinski, A. L. Vance, D. H. Busch, *Adv. Supramol. Chem.* 1999, 5, 237.
- [137] C. Meschke, H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer, *Polymer* 1998, 40, 945.
- [138] W. L. Gladfelter, *Chemtracts* 1997, 10, 363.
- [139] D. Whang, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 451.
- [140] A. I. Day, R. J. Blanch, A. Coe, A. P. Arnold, *J. Inclusion Phen. Macroc. Chem.* 2002, 43, 247.
- [141] S. Choi, S. H. Park, A. Y. Ziganshina, Y. H. Ko, J. W. Lee, K. Kim, *Chem. Commun.* 2003, 2176.
- [142] J. Jeon Young, H. Kim, S. Jon, N. Selvapalam, H. Oh Dong, I. Seo, C.-S. Park, R. Jung Seung, D.-S. Koh, K. Kim, *J Am Chem Soc* 2004, 126, 15944.
- [143] C. Marquez, F. Huang, M. Nau Werner, *IEEE Trans Nanobioscience* 2004, 3, 39.
- [144] C. Meschke, H. J. Buschmann, E. Schollmeyer, *Thermochim. Acta* 1997, 297, 43.
- [145] H. J. Buschmann, A. Wego, K. Jansen, E. Schollmeyer, D. Doepp, *J. Inclusion Phen. Macroc. Chem.* 2005, 53, 183.
- [146] O. A. Gerasko, D. G. Samsonenko, V. P. Fedin, *Russian Chem. Rev.* 2002, 71, 741.
- [147] S. J. Dalgarno, M. J. Hardie, C. L. Raston, *Chem. Commun.* 2004, 2802.
- [148] T. D. Chung, H. Kim, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 1998, 32, 179.
- [149] D. Whang, J. Heo, J. H. Park, K. Kim, *Angew. Chem., Int. Ed.* 1998, 37, 78.
- [150] I. Carmichael, W. P. Helman, G. L. Hug, *J. Phys. Chem. Ref. Data* 1987, 16, 239.
- [151] M. J. Hardie, *Structure and Bonding (Berlin, Germany)* 2004, 111, 139.
- [152] H. J. Buschmann, E. Schollmeyer, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 1997, 29, 167.
- [153] W. Sliwa, T. Girek, *Prace Naukowe - Akademia im. Jana Dlugosza, Chemia i Ochrona Srodowiska* 2005, 9, 77.
- [154] G. Zhang, *Huaxue Chuanganqi* 2001, 21, 52.
- [155] K. Kim, N. Selvapalam, D. H. Oh, *J. Incl. Phenomena Macrocycl. Chem.* 2004, 50, 31.
- [156] X. Allonas, P. Jacques, A. Accary, M. Kessler, F. Heisel, *J. Fluoresc.* 2000, 10, 237.
- [157] M. Alvaro, C. Aprile, M. Benitez, J. L. Bourdelande, H. Garcia, J. R. Herance, *Chem. Phys. Lett.* 2005, 414, 66.
- [158] J.-W. Choi, B.-K. Oh, Y.-K. Kim, J. Min, *J Microbiol Biotechnol* 2007, 17, 5.
- [159] W. S. Jeon, H.-J. Kim, C. Lee, K. Kim, *Chem. Commun.* 2002, 1828.
- [160] H.-J. Kim, W. S. Jeon, Y. H. Ko, K. Kim, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002, 99, 5007.
- [161] Anon, *Anal. Chem.* 2002, 74, 239A.
- [162] (Herrmann, Karsten, Germany; Knittel, Heinz). Application: DE, 2004, p. 14 pp.
- [163] S. Lorenzo, A. Day, D. Craig, R. Blanch, A. Arnold, I. Dance, *CrystEngComm* 2001, Paper No 49.
- [164] R. J. Blanch, A. J. Sleeman, T. J. White, A. P. Arnold, A. I. Day, *Nano Letters* 2002, 2, 147.
- [165] Y.-M. Jeon, J. Kim, D. Whang, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 9790.
- [166] D. Sobransingh, A. E. Kaifer, *Langmuir* 2006, 22, 10540.
- [167] F. Constabel, K. E. Geckeler, *Fullerenes, Nanotubes, and Carbon Nanostructures* 2004, 12, 811.
- [168] K. E. Geckeler, F. Constabel, (Kwangju Institute of Science and Technology, S. Korea). Application: US, 2004, p. 5 pp.
- [169] F. Constabel, K. E. Geckeler, *Tetrahedron Letters* 2004, 45, 2071.
- [170] G. Jiang, G. Li, *J. Photochem. Photobiol., B: Biology* 2006, 85, 223.
- [171] F. Constabel, K. E. Geckeler, *Functional Nanomaterials* 2006, 377.
- [172] T. Mori, Y. H. Ko, K. Kim, Y. Inoue, *J. Org. Chem.* 2006, 71, 3232.
- [173] A. Y. Ziganshina, Y. H. Ko, W. S. Jeon, K. Kim, *Chem. Commun.* 2004, 806.
- [174] H.-J. Kim, J. Heo, W. S. Jeon, E. Lee, J. Kim, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 1526.
- [175] S.-Y. Kim, I.-S. Jung, E. Lee, J. Kim, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 2119.
- [176] M. Pattabiraman, A. Natarajan, L. S. Kaanumalle, V. Ramamurthy, *Organic Letters* 2005, 7, 529.
- [177] M. Pattabiraman, L. S. Kaanumalle, A. Natarajan, V. Ramamurthy, *Langmuir* 2006, 22, 7605.
- [178] W. L. Mock, T. A. Irra, J. P. Wepsiec, T. L. Manimaran, *J. Org. Chem.* 1983, 48, 3619.
- [179] W. L. Mock, T. A. Irra, J. P. Wepsiec, M. Adhya, *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5302.
- [180] A. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch, B. Snushall, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 8094.
- [181] J. Zhao, H.-J. Kim, J. Oh, S.-Y. Kim, J. W. Lee, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 4233.
- [182] A. Flinn, G. C. Hough, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* 1992, 104, 1550.
- [183] H. Isobe, S. Sato, E. Nakamura, *Organic Letters* 2002, 4, 1287.
- [184] J. L. Sessler, S. Camiolo, P. A. Gale, *Coord. Chem. Rev.* 2003, 240, 17.
- [185] W. L. Mock, J. Pierpont, *J. Chem. Soc., Chem.* 1990, 1509.
- [186] S. I. Jun, J. W. Lee, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Tetrahedron Letters* 2000, 41, 471.
- [187] S. Karcher, A. Kornmuller, M. Jekel, *Water Sci. Technol.* 1999, 40, 425.
- [188] S. Karcher, A. Kornmuller, M. Jekel, *Acta Hydrochim. Hydrobiol.* 1999, 27, 38.
- [189] S. Karcher, A. Kornmuller, M. Jekel, *Biol. Abwasserreinig.* 1997, 9, 131.
- [190] S. Karcher, A. Kornmuller, M. Jekel, *Water Research* 2001, 35, 3309.
- [191] J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 4844.
- [192] H. J. Buschmann, E. Cleve, E. Schollmeyer, *Inorg. Chim. Acta* 1992, 193, 93.
- [193] K. N. Houk, A. G. Leach, P. Kim, X. Zhang, *Angew Chem Int Ed Engl* 2003, 42, 4872.
- [194] Y. Che, W. Ma, H. Ji, J. Zhao, Z. Ling, *J. Phys. Chem. B* 2006, 110, 2942.
- [195] Y.-M. Jeon, J. Kim, D. Whang, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 9790.
- [196] P. Germain, J. M. Letoffe, M. P. Merlin, H. J. Buschmann, *Thermochim. Acta* 1998, 315, 87.

- [197] M. W. Heaven, J. L. Atwood, L. J. Barbour, C. L. Raston, *Abstracts of Papers, 223rd ACS National Meeting, Orlando, FL, United States, April 7-11, 2002* 2002, ORGN.
- [198] F. Pichierri, *Chem. Phys. Lett.* 2004, 390, 214.
- [199] F. Pichierri, *Theochem* 2006, 765, 151.
- [200] D. V. Dearden, H. Zhang, *Abstracts of Papers, 229th ACS National Meeting, San Diego, CA, United States, March 13-17, 2005* 2005, ANYL.
- [201] P. V. Kamat, N. N. Lichtin, *Isr. J. Chem.* 1982, 22, 113.
- [202] Y. Ding, X. Zhang, X. Liu, R. Guo, *Colloids Surf., A* 2006, 290, 82.
- [203] T. Ban, K. Yamaguchi, Y. Goto, *Acc. Chem. Res.* 2006, 39, 663.
- [204] M. El Haouaj, H. K. Young, M. Luhmer, K. Kim, K. Bartik, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 2001, 2104.
- [205] M. El Haouaj, M. Luhmer, Y. H. Ko, K. Kim, K. Bartik, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 2001, 804.
- [206] C. Marquez, W. M. Nau, *Ang. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 3155.
- [207] W. L. Mock, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 2, 477.
- [208] R. Behrend, E. Meyer, F. Rusche, *Liebigs Ann. Chem.* 1905, 339, 1.
- [209] Y. Inoue, Y. Katano, R. Chujo, *Bull. Soc. Chem. Jpn.* 1979, 52, 1692.
- [210] R. J. Bergeron, P. S. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 3664.
- [211] J. P. Kintzinger, F. Kotzyba-Hibert, J. M. Lehn, A. Pagelot, K. Saigo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun* 1981.
- [212] W. L. Mock, *Top. Curr. Chem.* 1995, 175, 1.
- [213] P. Cintas, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 1994, 17, 205.
- [214] C. Alvarez-Lorenzo, S. Deshmukh, L. Bromberg, T. A. Hatton, I. Sandez-Macho, A. Concheiro, *Langmuir* 2007, 23, 11475.
- [215] F. A. Abdel-Mohdy, A. T. El-Aref, A. Hashem, A. S. Aly, *Egypt. J. Text. Polym. Sci. Technol.* 2005, 9, 85.
- [216] H. Cong, Q.-J. Zhu, H.-B. Hou, S.-F. Xue, Z. Tao, *Supramolecular Chemistry* 2006, 18, 523.
- [217] O. A. Gerasko, A. V. Virovets, D. G. Samsonenko, A. A. Tripol'skaya, V. P. Fedin, D. Fenske, *Russian Chem. Bull.* 2003, 52, 585.
- [218] D. G. Samsonenko, O. A. Geras'ko, T. V. Mit'kina, J. Lipkowski, A. V. Virovets, D. Fenske, V. P. Fedin, *Russian J. Coord. Chem.* 2003, 29, 166.
- [219] V. P. Fedin, *Russian J. Coord. Chem.* 2004, 30, 151.
- [220] O. A. Gerasko, M. N. Sokolov, V. P. Fedin, *Pure and Applied Chemistry* 2004, 76, 1633.
- [221] T. V. Mit'kina, O. A. Gerasko, M. N. Sokolov, D. Y. Naumov, V. P. Fedin, *Russian Chem. Bull.* 2004, 53, 80.
- [222] D. G. Samsonenko, O. A. Gerasko, A. V. Virovets, V. P. Fedin, *Russian Chem. Bull.* 2005, 54, 1557.
- [223] A. A. Tripolskaya, E. A. Mainicheva, T. V. Mit'kina, O. A. Geras'ko, D. Y. Naumov, V. P. Fedin, *Russian J. Coord. Chem.* 2005, 31, 768.
- [224] E. A. Mainicheva, O. A. Gerasko, L. A. Sheludyakova, D. Y. Naumov, I. I. Karsanova, R. R. Amirov, V. P. Fedin, *Russian Chem. Bull.* 2006, 55, 1956.
- [225] E. A. Mainicheva, O. A. Gerasko, L. A. Sheludyakova, D. Y. Naumov, M. I. Naumova, V. P. Fedin, *Russian Chem. Bull.* 2006, 55, 267.
- [226] E. A. Mainicheva, A. A. Tripolskaya, O. A. Gerasko, D. Y. Naumov, V. P. Fedin, *Russian Chem. Bull.* 2006, 55, 1566.
- [227] T. V. Mit'kina, D. Y. Naumov, N. V. Kurat'eva, O. A. Gerasko, V. P. Fedin, *Russian Chem. Bull.* 2006, 55, 26.
- [228] Y. Chen, P.-F. Wang, S.-K. Wu, *J. Lumin.* 1995, 65, 257.
- [229] A. Chakraborty, A. Wu, D. Witt, J. Lagona, J. C. Fettinger, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 8297.
- [230] C. A. Burnett, J. Lagona, A. Wu, J. A. Shaw, D. Coady, J. C. Fettinger, A. I. Day, L. Isaacs, *Tetrahedron* 2003, 59, 1961.
- [231] J. Lagona, J. C. Fettinger, L. Isaacs, *Organic Letters* 2003, 5, 3745.
- [232] C. A. Burnett, D. Witt, J. C. Fettinger, L. Isaacs, *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6184.
- [233] L. Isaacs, S.-K. Park, S. Liu, Y. H. Ko, N. Selvapalam, Y. Kim, H. Kim, P. Y. Zavalij, G.-H. Kim, H.-S. Lee, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 18000.
- [234] J. Lagona, J. C. Fettinger, L. Isaacs, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 10381.
- [235] L. D. Isaacs, W.-H. Huang, (University of Maryland, USA), Application: WO, 2007, p. 98pp.
- [236] D. Sobransingh, A. E. Kaifer, *Organic Letters* 2006, 8, 3247.
- [237] D. Altschuh, S. Oncul, A. P. Demchenko, *J. Mol. Recognit.* 2006, 19, 459.
- [238] V. Sindelar, S. Silvi, S. E. Parker, D. Sobransingh, A. E. Kaifer, *Advanced Functional Materials* 2007, 17, 694.
- [239] N. J. Wheate, A. I. Day, R. J. Blanch, A. P. Arnold, C. Cullinane, J. G. Collins, *Chem. Commun.* 2004, 1424.
- [240] N. J. Wheate, A. I. Day, R. J. Blanch, J. G. Collins, (Unisearch Limited, Australia), Application: WO, 2005, p. 63 pp.
- [241] M. S. Bali, D. P. Buck, A. J. Coe, A. I. Day, J. G. Collins, *Dalton Transactions* 2006, 5337.
- [242] N. J. Wheate, D. P. Buck, A. I. Day, J. G. Collins, *Dalton Transactions* 2006, 451.
- [243] S. Kemp, N. J. Wheate, F. H. Stootman, J. R. Aldrich-Wright, *Supramol. Chem.* 2007, 19, 475.
- [244] L. J. Johnston, B. D. Wagner, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 8, 537.
- [245] B. D. Wagner, S. J. Fitzpatrick, M. A. Gill, A. I. MacRae, N. Stojanovic, *Canadian J. Chem.* 2001, 79, 1101.
- [246] C. A. Hunter, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, 43, 5310.
- [247] M. Shaikh, J. Mohanty, P. K. Singh, W. M. Nau, H. Pal, *Photochem. Photobiol. Sci.* 2008, 7, 408.
- [248] C. Bhasikuttan Achikanath, J. Mohanty, M. Nau Werner, H. Pal, *Angew Chem Int Ed Engl* 2007, 46, 4120.
- [249] A. Hennig, H. Bakirci, W. M. Nau, *Nature Methods* 2007, 4, 629.
- [250] A. L. Koner, W. M. Nau, *Supramolecular Chemistry* 2007, 19, 55.
- [251] G. Binnig, H. Rohrer, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1987, 26, 606.
- [252] J. M. Lehn, *Angew Chem Int Ed Engl* 1988, 27, 89.
- [253] D. J. Cram, *Angew Chem Int Ed Engl* 1988, 27, 1009.

- [254] J. Schoeller, H. Pedersen, L. Brix, (Dako Denmark A/S, Den.). Application: WO, 2008, p. 863pp.
[255] J. Deisenhofer, H. Michel, *Angew Chem Int Ed Engl* 1989, 28, 829.
[256] R. Huber, *Angew Chem Int Ed Engl* 1989, 28, 848.
[257] P. D. Boyer, *Angew Chem Int Ed Engl* 1998, 37, 2296.
[258] H. Zhang, E. S. Paulsen, K. A. Walker, K. E. Krakowiak, D. V. Dearden, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 9284.
[259] J. C. Skou, *Angew Chem Int Ed Engl* 1998, 37, 2320.
[260] M. E. Brewster, R. Vandecruys, G. Verreck, M. Noppe, J. Peeters, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* 2003, 44, 35.
[261] R. G. W. Norrish, G. Porter, *Nature* 1949, 164, 658.

CAPÍTULO 3

TÉCNICAS EXPERIMENTALES EN QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

3.1. INTRODUCCIÓN A LAS TÉCNICAS EXPERIMENTALES	116
3.2. TERMODINÁMICA SUPRAMOLECULAR	117
3.3. EVIDENCIAS DE LAS INTERACCIONES INTERMOLECULARES	122
3.4. DETERMINACIÓN DE LA ESTEQUIOMETRÍA	124
3.5. DETERMINACIÓN DE LAS CONSTANTES DE COMPLEJACIÓN	128
3.6. TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE K_B	134
3.7. ESTUDIOS FOTOFÍSICOS EN QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	138
3.8. DINÁMICA SUPRAMOLECULAR	146
3.9. TÉCNICAS PARA EL ESTUDIO DE LA CINÉTICA SUPRAMOLECULAR	147
3.10. OTRAS TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS EN QUÍMICA SUPRAMOLECULAR: ESPECTROSCOPIA IR Y RAMAN, ANIQUILACIÓN DE POSITRONES Y ESPECTROMETRÍA DE MASAS	157
3.11. DIFRACCIÓN DE RAYOS X Y MICROSCOPIA EN QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	163
3.12. TÉCNICAS ELECTROANALÍTICAS EN QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	170
3.13. CÁLCULOS COMPUTACIONALES EN QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	173
3.14. DATOS SOBRE LOS INSTRUMENTOS UTILIZADOS EN EL PRESENTE TRABAJO	175
3.15. BIBLIOGRAFÍA	177

«Los resultados nunca mienten. Es nuestro razonamiento el que nos induce los errores que los experimentos no proporcionan».

Leonardo da Vinci
Siglo XV

3.1. INTRODUCCIÓN A LAS TÉCNICAS INSTRUMENTALES

A medida que los sistemas supramoleculares han progresado en complejidad estructural y sus propiedades funcionales han aumentado exponencialmente, se requieren nuevas técnicas físicas de caracterización más potentes que permitan establecer las características estructurales y funcionales de los materiales que se sintetizan mediante la estrategia supramolecular.^[1-9] Así, una vista a las últimas décadas pone de manifiesto que la Química Supramolecular se ha convertido en un campo altamente diverso que requiere el uso de una gran variedad de técnicas para determinar estructuras incluyendo diferentes técnicas biofísicas empleadas en la caracterización de biomoléculas.

La complejidad de las arquitecturas construidas, por tanto, requiere de herramientas analíticas sofisticadas para determinar sus estructuras; así, las técnicas espectroscópicas proporcionan información estructural y termodinámica de gran importancia. De hecho, la Resonancia Magnética Nuclear (RMN)^[10] y las espectroscopías Ultravioleta-Visible (UV-Visible), Fluorescencia y Fosforescencia^[11] e Infrarroja (IR)^[12] son conocidas por ser herramientas poderosas ampliamente utilizadas para el estudio de los fenómenos de complejación y el cálculo de las constantes de asociación.^[13] Técnicas como la Espectrometría de Masas (MS),^[14] Microscopía^[15] y Difracción de Rayos X (DRX)^[16] han sido y continúan siendo de importancia fundamental en la caracterización de sistemas supramoleculares, pero incluso estas técnicas bien establecidas durante años presentan nuevos retos impuestos por la creciente complejidad de las estructuras.

También las características dinámicas de las supramoléculas necesitan técnicas cinéticas capaces de abarcar diferentes escalas de tiempo, de forma que permitan alcanzar la comprensión de la evolución temporal de los sistemas supramoleculares.^[17-21] Podemos diferenciar entre cinéticas de formación y disociación de los complejos supramoleculares^[22-24] y la dinámica intramolecular debida a los cambios conformacionales. También es de interés determinar los tiempos de vida de los diferentes estados electrónicos excitados, valores que pueden medirse mediante Espectrofluorimetría Resuelta en el Tiempo o Fotólisis de Destello Láser.^[3, 25-29] Estas técnicas permiten establecer los parámetros dinámicos que caracterizan los fenómenos de asociación molecular y caracterizar las especies transitorias y los estados electrónicos excitados.

Este capítulo está dedicado a la revisión de las principales técnicas experimentales utilizadas para el estudio de las asociaciones moleculares, indicando qué tipo de información proporciona cada una de ellas para el estudio de las interacciones moleculares. Es evidente que todas estas herramientas fisicoquímicas tienen limitaciones y un carácter complementario, por lo que deben usarse siempre que sea posible de forma combinada a fin de conseguir una información mejor y más completa de los complejos procesos implicados en las asociaciones moleculares.

3.2. TERMODINÁMICA SUPRAMOLECULAR

La formación de un complejo entre dos o más unidades químicas es el fenómeno más básicos e importante en Química Supramolecular,^[2, 13, 30] fenómeno monitorizado por diferentes técnicas físicas que ofrecen información sobre la posición de equilibrio y los parámetros termodinámicos asociados a la complejación. El proceso de asociación más simple entre un hospedador H y un huésped G se representa típicamente por:



Así, al mezclar cantidades iniciales de hospedador ($[H]_0$) y huésped ($[G]_0$) se establece un equilibrio químico cuyos balances de materia son:

$$[H]_0 = [H] + [HG] \quad (\text{Ec. 3.2})$$

$$[G]_0 = [G] + [HG] \quad (\text{Ec. 3.3})$$

La fuerza de esta unión, normalmente denominada Afinidad, puede expresarse tanto en términos de la diferencia de energía libre de Gibbs (ΔG_{HG}) entre los estados libre (H y G) y unido (HG) del hospedador y huésped como en términos de la constante de equilibrio (K) descrita por la Ley de Acción de Masas:

$$K = \frac{[HG]f_{HG}}{[H]f_H[G]f_G} = \frac{[HG]}{[H][G]} \frac{f_{HG}}{f_H f_G} \quad (\text{Ec. 3.4})$$

donde f_{HG} , f_H y f_G son los coeficientes de actividad del complejo, hospedador y huésped, respectivamente. Estos dos parámetros termodinámicos que caracterizan la estabilidad de un complejo hospedador-huésped están relacionados mediante la expresión:

$$\Delta G_{HG} = -RT \ln K \quad (\text{Ec. 3.5})$$

de forma que, cuanto más negativo sea el valor de ΔG_{HG} , mayor será la constante de unión y más fuerte será el complejo hospedador-huésped; por ejemplo, a temperatura ambiente, valores de ΔG_{HG} de -28.49 y $-34.19 \text{ kJ mol}^{-1}$ corresponden con constantes de unión de 10^5 y 10^6 , respectivamente. Desde el punto de vista termodinámico, la verdadera constante de equilibrio debe escribirse en función de las actividades, siendo por tanto adimensional; al trabajar con disoluciones diluidas, los coeficientes de actividad puede ser aproximados a la unidad, por lo que las actividades pueden ser sustituidas por las concentraciones molares, de forma que la constante de equilibrio expresada de esta forma tiene unidades de M^{-1} :

$$K_B = K \frac{f_H f_G}{f_{HG}} = \frac{[HG]}{[H][G]} \quad (\text{Ec. 3.6})$$

Esta constante de equilibrio K_B recibe el nombre de Constante de Estabilidad, Unión, Asociación o Afinidad, de forma que su valor inverso se denomina Constante de Disociación K_D ($K_D = 1/K_B$), cuyas unidades son M . Por ejemplo, una constante de asociación K_B de 10^3 M^{-1} es normalmente referida como constante de disociación milimolar ($K_D = 10^{-3} \text{ M}$).

Análogamente, el proceso general de complejación de m moléculas de hospedador con n moléculas de huésped se puede describir mediante el equilibrio y la constante de afinidad siguientes:



$$K_B = \frac{[H_m G_n]}{[H]^m [G]^n} \quad (\text{Ec. 3.8})$$

donde la relación $m:n$ se denomina Estequiometría del complejo, y nos indica la proporción de los diferentes componentes en el producto de la asociación hospedador-huésped.

El análisis de los datos disponibles en la literatura para la unión de numerosos sistemas hospedador-huésped ha llevado a la identificación de patrones en los valores de las constantes de unión de moléculas orgánicas con hospedadores sintéticos, anticuerpos y enzimas.^[31] El tipo de moléculas que han sido estudiadas como huéspedes se limita por

factores experimentales prácticos (Figura 3.1), de forma que se conocen pocos datos de la unión de moléculas pequeñas, como los gases de bajo peso molecular, o grandes, como las moléculas de alto peso molecular frecuentemente insolubles, para los cuales se esperan constantes de asociación verdaderamente bajas. De esta forma se han establecido que los límites de las constantes de asociación para los diversos grupos de receptores caen dentro de tres regiones bien definidas.

En primer lugar, los complejos de muchos de los hospedadores

orgánicos sintéticos más familiares tales como éteres corona y sus análogos nitrogenados, calixarenos, resorcinoles, resorcinarenos, ciclofanos y azaciclofanos, ciclodextrinas y las enzimas con sus sustratos, al igual que los complejos entre un huésped orgánico y albúminas tienen constantes de asociación entre 10^2 y 10^5 M^{-1} , de forma que la mayoría de los complejos que proporcionan tales hospedadores con moléculas orgánicas tienen constantes de disociación en el rango decimolar (10^{-1} M) a micromolar (10^{-6} M), centrado en valores milimolares (10^{-3} M), lo cual corresponde a valores de ΔG en torno a -5 kcal mol^{-1} , por lo que pueden denominarse complejantes milimolares.

El segundo grupo de complejos incluye aquellos formados por anticuerpos catalíticos, complejos receptor-droga y centros enzimas-inhibidor. Este tipo de agregados supramoleculares presentan valores de constantes de unión relativamente altas se encuentran en el rango de 10^6 a 10^9 M^{-1} , lo cual se refleja en las constantes de disociación en el rango de micromolar a nanomolar.

Finalmente, con una constante de asociación promedio de $10^{16\pm 4} \text{ M}^{-1}$, se encuentra la mayoría de los complejos enzima-estado de transición los cuales tienen unas constantes de disociación en el rango picomolar (10^{-12} M) a zeptomolar (10^{-21} M), por lo que en general pueden ser considerados como agentes complejantes femtomolares (10^{-15} M). Estas altas constantes de unión son el resultado de billones de años de evolución para producir catalizadores efectivos que sostenga la vida. La evolución ha sido capaz de alcanzar uniones zeptomolares tan fuertes sólo a través de procesos dinámicos y de interacciones

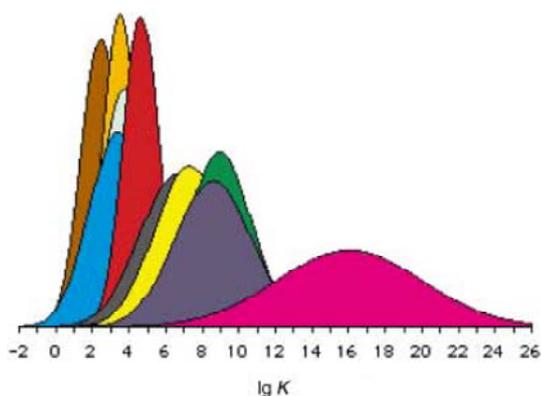


Figura 3.1. Rango de las constantes de asociación para diferentes sustratos con hospedadores tipo ciclodextrinas ■, anticuerpos catalíticos ■, enzimas ■, hospedadores sintéticos ■ o albúmina ■, así como estados de transición con anticuerpos catalíticos ■ o anticuerpos con sustancias orgánicas ■, biomoléculas ■ y complejos de enzimas con sus inhibidores ■ y estados de transición ■.

electrostáticas fuertes y otras no covalentes, reflejando el Principio del Ajuste Inducido.^[32]

La Selectividad^[1] en la complejación es un término importante que concierne a la habilidad de la molécula hospedadora de discriminar entre diferentes especies huésped, de forma que su máximo grado es la Especificidad en la complejación;^[1] normalmente se emplea la relación entre las constantes de estabilidad de los complejos correspondientes como una medida de la selectividad. A pesar de los rangos de unión relativamente estrechos observados para las diferentes clases de hospedadores, es posible conseguir una selectividad significativa dentro de cada rango de afinidades de unión. Existe una variedad de moléculas que no forman complejos con moléculas hospedadoras dadas, ya que los hospedadores en general presentan altas constantes de unión con un conjunto relativamente limitado de huéspedes que se ajusten en la cavidad del hospedador. Entre estas moléculas huésped que pueden incorporarse en el hospedador, una diferencia de energía de unión de tan sólo 1.7 kcal mol⁻¹ entre la molécula diana y la alternativa más afin produciría a temperatura ambiente una selectividad 95:5 en favor del mejor huésped. La obtención de una alta selectividad es de gran importancia en el desarrollo de sensores, catalizadores e inhibidores selectivos.

También se puede estudiar la dependencia de la afinidad con la temperatura como un aspecto importante para conocer el origen termodinámico de las fuerzas supramoleculares; así, los parámetros termodinámicos de complejación (ΔH_{HG} , ΔS_{HG} y ΔG_{HG}) son criterios mucho más adecuados para expresar las habilidades del reconocimiento molecular. Estos parámetros termodinámicos están relacionados con la temperatura mediante las ecuaciones:^[33]

$$\Delta G_{HG} = \Delta H_{HG} - T\Delta S_{HG} \quad (\text{Ec. 3.9})$$

$$\ln K_B = -\frac{\Delta H_{HG}}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta S_{HG}}{R} \quad (\text{Ec. 3.10})$$

Generalmente existe una regla general entre la exotermicidad de una reacción de asociación y su coste entrópico basada en consideraciones cualitativas, de forma que la complejación lleva asociados aumentos negativos en la entropía de complejación e incrementos negativos de la entalpía de complejación. Esta correlación general es el resultado de una relación física real, denominada Compensación Entalpía/Entropía,^[31, 34, 35] en la cual uniones estrechas proporcionan valores negativos tanto de ΔH_{HG} (favorable) como de ΔS_{HG} (desfavorable); el origen de esta correlación común es que a medida que la unión del huésped con el hospedador se hace más fuerte y con ello la entalpía se hace más negativa, los movimientos del hospedador se restringen y la entropía se hace también cada vez más negativa. A pesar de ser razonable la tendencia general, se observa comúnmente

una relación lineal entre ambas magnitudes, de forma que cuanto más negativo es ΔH_{HG} más negativo es ΔS_{HG} . Para interacciones muy débiles, la pendiente de la curva ΔH_{HG} frente a ΔS_{HG} es pequeña debido a la eliminación brusca de los movimientos de translación (Figura 3.2); típicamente en esta región ΔG_{HG} es mayor de 0 y la asociación es desfavorable.

Así, las uniones no covalentes débiles ocasionan restricciones en la translación y rotación que pueden reducir la entropía hasta en 3 kcal mol⁻¹ a temperatura ambiente en términos de $T\Delta S$, mientras sólo la formación de un enlace covalente puede producir a una mayor reducción de 9-12 kcal mol⁻¹; además hay que tener en cuenta la entropía de solvatación, la cual puede contribuir sustancialmente a los cambios totales de entropía. Una entropía de asociación positiva total puede darse si las moléculas de disolvente inicialmente en el interior de la cavidad del hospedador o solvatando una molécula huésped son eliminadas con la asociación hospedador-huésped.

La compensación entalpía/entropía es un fenómeno que es común en las reacciones químicas: un cambio de entalpía favorable normalmente significa una mayor interacción y más orden, mientras que un mayor orden puede significar un cambio de entropía desfavorable si este orden se alcanza durante la complejación. Ésta es una razón significativa de la mayor estabilidad alcanzada por complejos en los que el macrociclo está preorganizado. Una regla general para un proceso de complejación dado es que la ganancia de entalpía llevará asociado una cierta pérdida entrópica. El Principio de Compensación Entalpía/Entropía es correcto para la mayoría de los procesos en una etapa; sin embargo, la formación de un complejo involucra en realidad varios pasos, alguno de los cuales puede presentar signos positivos tanto para ΔH_{HG} como para $T\Delta S_{HG}$. La desolvatación de huéspedes altamente solvatados lleva a una ganancia significativa de entropía, pero también lleva a un coste entálpico significativo debido a la ruptura de los enlaces disolvente-huésped. De hecho, el coste entálpico para la desolvatación puede a veces enmascarar totalmente la ganancia entálpica de la formación de los enlaces en el proceso de complejación.

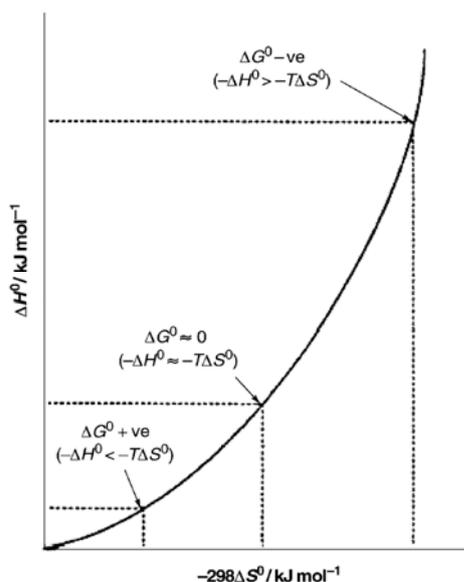


Figura 3.2. Representación de la Compensación Entalpía/Entropía en los procesos químicos.

Generalmente ΔG_{HG} se calcula del valor de K_B y ΔH_{HG} puede obtenerse aproximadamente a partir de la ecuación $T\Delta S_{HG} - \Delta G_{HG}$, por lo que la dependencia de K_B con la temperatura debe medirse con gran precisión en un amplio rango de temperaturas. Por ello, las correlaciones no tienen significado estadístico si la temperatura media experimental de los experimentos está dentro del 95% del nivel de confianza ($\pm 2\sigma$) de la pendiente de las representaciones ΔH_{HG} versus ΔS_{HG} , denominada T_c . Por consiguiente, si T_c está dentro de 20% de la temperatura media de las medidas, la correlación está falta de significado. Estas consideraciones están basadas en la simplificación de que ΔH_{HG} y ΔS_{HG} son constantes en el rango de temperaturas de los experimentos; además, se asume frecuentemente que las medidas envuelven dos estados, sólo unido y no unido, mientras son posibles un número de estados intermedios.

3.3. EVIDENCIAS DE LAS INTERACCIONES INTERMOLECULARES

Todas las técnicas instrumentales aplicadas para la detección de complejos receptor-sustrato se basan en que las propiedades de una molécula huésped son alteradas cuando está encapsulada en la cavidad de un hospedador. Así, toda técnica capaz de diferenciar entre el estado libre y complejo del sustrato es válida para estudiar los procesos de asociación molecular, pudiendo determinar las concentraciones de todos los componentes del sistema necesarias para la evaluación de la constante de estabilidad. En cada caso particular, la cavidad de un receptor sintético puede proporcionar una región que produzca un cambio en el desplazamiento químico en RMN de las señales del huésped encapsulado, variaciones en su absorción molar en Espectroscopía UV-Visible, sus rendimientos cuánticos de fluorescencia o sus propiedades electroquímicas, haciendo posible el uso de técnicas espectroscópicas como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Absorción UV-Visible y Emisión de Fluorescencia, así como técnicas electroquímicas del tipo potenciométricas, conductimétricas o voltamperométricas para caracterizar la inclusión de una molécula en el interior de dichos hospedadores.

Puesto que la caracterización estructural es de particular importancia en los complejos supramoleculares hospedador-huésped, la espectroscopía RMN de protón se ha convertido en la técnica más útil para el estudio de las asociaciones moleculares y la elucidación de entidades supramoleculares, especialmente en disolución.^[9, 36] En contraposición con otras técnicas que normalmente proporcionan información muy indirecta y cualitativa acerca de la geometría y modos de inclusión, la Espectroscopía RMN aporta información estructural muy detallada derivada de la influencia de la complejación en el espectro del huésped y el hospedador;^[9, 10, 37, 38] esta ventaja puede ser utilizada para

determinar no sólo si un huésped ha sido encapsulado, sino también qué parte del mismo ha sido incluida en la cavidad del huésped o incluso identificar el mecanismo de interacción. Por ejemplo, en moléculas que contienen anillos aromáticos, las medidas de desplazamientos químicos de las especies asociadas permiten diferenciar dos modos de interacción especialmente importantes: la formación de enlaces de hidrógeno, que produce desplazamientos hacia campo bajo de las señales de los protones implicados como consecuencia del desapantallamiento parcial del protón por el aceptor y el apilamiento de los anillos, que produce desplazamientos hacia campo alto de las señales de los protones debido al debilitamiento del campo que actúa sobre los protones por efecto de las corrientes de anillo de las moléculas adyacentes. Además, se pueden evitar las malas interpretaciones debidas a impurezas que influyen en gran medida en Espectroscopía de Emisión.

Los avances en los instrumentos que trabajan con campos magnéticos altos, y en particular la técnicas 2D, han cambiado completamente la situación, de forma que las posibilidades que aportan ahora las técnicas RMN están muy lejos de haberse explotado completamente; así, el Efecto Nuclear Overhauser (NOE) se ha convertido ya en una herramienta indispensable en los estudios estructurales de los complejos supramoleculares. El efecto NOE proporciona información significativa sobre las interacciones a través del espacio y los modos de asociación en sistemas hospedador-huésped, por lo que representa la técnica más prometedora para el análisis de las estructuras de los complejos supramoleculares y, en general, de las interacciones no covalentes.

De esta forma, la detección de la presencia de una molécula encapsulada por las moléculas de cucurbit[n]uriles se realiza típicamente por RMN-¹H comparando los espectros del huésped libre y formando el complejo en presencia de un exceso de CB[n].^[39-42] Puesto que debido a la anisotropía de los grupos carbonilo de los portales de la cavidad de estas cápsulas orgánicas es una región magnéticamente apantallante, las señales debidas a los hidrógenos de la molécula encapsulados en CB[n] sufrirán un desplazamiento a campo alto.^[43-45] Así, cambios grandes del desplazamiento químico indican que los protones del huésped se encuentran próximos a los portales de la cavidad. Además, si los hidrógenos de los grupos metilenos superiores e inferiores de la cápsula orgánica proporcionan señales diferentes cuando se adiciona el huésped se debe a la pérdida del plano de simetría ecuatorial en el complejo.

La autoasociación,^[42, 46-66] proceso en el que una molécula se agrega consigo misma en forma de dímeros, trímeros y, en general, oligómeros, puede ser comprobada mediante experimentos de dilución; para ello pueden medirse, por ejemplo, los desplazamientos químicos en RMN-¹H para la sustancia pura a altas concentraciones y compararla con los obtenidos para la concentración más baja a la que se puede registrar las medidas.^[12, 59, 60]

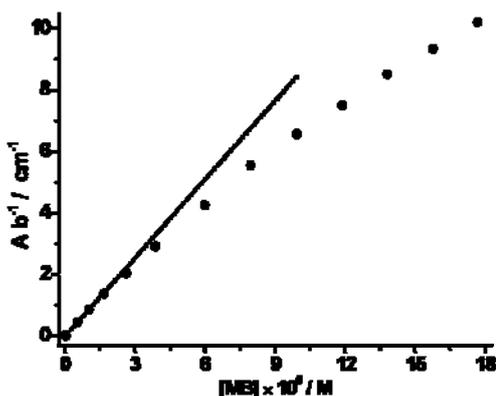


Figura 3.3. Representación de Beer-Lambert para el azul de metileno (MB) en agua donde se puede observar la proporcionalidad de la absorbancia frente a la concentración en el rango de bajas concentraciones, relación que se desvía de la linealidad al aumentar la cantidad de MB.

También la autoasociación puede establecerse por Espectroscopía UV-Visible en el caso de sustancias que posean grupos cromóforos, de forma que la relación lineal de la absorción en un amplio rango de concentraciones indica la ausencia de asociación (Figura 3.3).^[49-52, 61, 67-94] La Fluorimetría se puede usar de una manera similar,^[61, 67, 70, 81, 88, 95-105] además, pueden existir diferencias entre los espectros de absorción y emisión electrónica del monómero y los agregados, pudiendo utilizar estos espectros para distinguir entre ambas especies. El comportamiento lineal descrito por la ley de Beer-Lambert normalmente presenta un rango dinámico que se mantiene hasta valores de $A \leq 2-3$, aunque la precisión, tanto a valores de absorbancia bajos como a altos, es mínima, alcanzando su máximo a valores intermedios, con un óptimo de $A \approx 0.4$. Así, aquellas representaciones que en este rango se curvan al aumentar la concentración presentando desviaciones de la linealidad son atribuidas a la formación de agregados moleculares múltiples.^[61, 106]

3.4. DETERMINACIÓN DE LA ESTEQUIOMETRÍA

La evaluación de los procesos de asociación molecular debe empezar por la construcción de un modelo plausible de unión; la estequiometría de la complejación ayuda mucho para la construcción de dicho modelo.^[33] La forma más antigua de establecer el número de unidades involucradas en la formación de un complejo es aislar, si es posible, un material cristalino de la disolución preparada del huésped y el hospedador, y así determinar mediante Difracción de Rayos X de monocristal las cantidades relativas de cada uno en el complejo.^[16, 107-110] No obstante, la caracterización de tales complejos en estado sólido no implica que existan también otros complejos en disolución, por lo que son necesarios otros métodos para establecer la estequiometría en disolución.

En principio, la espectroscopía UV-Visible proporciona información acerca del número de estados estequiométricos existentes en el sistema. Así, un sistema que contiene el sustrato S y los complejos isómeros SL y LS,^[2] tiene tres especies de sustrato pero sólo dos estados estequiométricos. Cuando estos dos estados tienen espectros fijos y diferentes

puede ocurrir que los espectros correspondientes a diversas mezclas de los reactivos, en las que los dos estados se encuentran en diferente proporción, se corten en un punto puesto que los desplazamientos de las bandas se deben únicamente a cambios de la concentración de dichas especies. Este punto, en el que la intensidad de absorción es independiente de la composición del sistema, recibe el nombre de Punto Isobéptico, mientras que su homólogo en la Espectroscopía de emisión se denomina Punto Isostíptico o Isoemisivo.

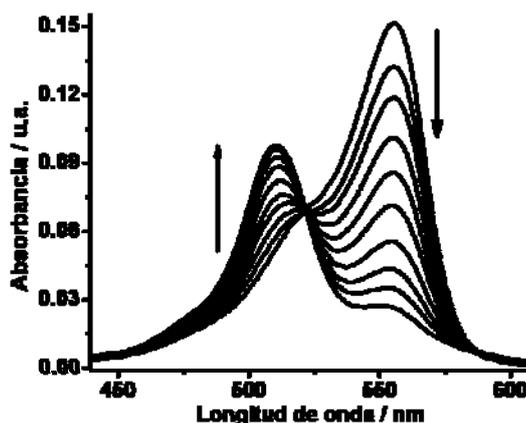


Figura 3.4. Espectros UV-Visible del proceso de formación del complejo entre Pironina Y (PYY) y CB[8] donde puede verse la presencia de un punto isobéptico debido al cruce de los espectros partiendo de PYY y aumentando la cantidad de CB[8].

Para que pueda detectarse este punto, los espectros deben registrarse bien expresando la absorción como absorptividad molar (ϵ) u operando a una misma concentración total de sustrato (Figura 3.4). Un sistema de sólo dos estados puede no mostrar ningún punto isobéptico si los espectros de las especies límites no se cortan en ningún punto, o incluso mostrar más de un punto isobéptico; ahora bien, si un sistema tiene sólo dos estados y dos de los espectros de la serie de mezclas se cortan en un punto, entonces todos los espectros de la serie pasarán por ese punto isobéptico. La aplicación práctica de los puntos isobépticos se basa en un razonamiento inverso al anterior: si se detecta un punto isobéptico en un amplio intervalo de composiciones, se suele concluir que el sistema tiene sólo dos estados, o sea, se forma un único complejo. De la misma manera pero si no todos los espectros de la serie pasan por un mismo punto, entonces el sistema tiene más de dos estados, esto es, se forma más de un complejo.

Algunas de las limitaciones de los puntos isobépticos son que, aunque haya solamente dos estados, puede que no se observe claramente el punto isobéptico debido a un efecto del disolvente, o aunque haya más de dos estados puede observarse un isobéptico aparente, simplemente por casualidad. En consecuencia, ni la presencia ni la ausencia de un punto isobéptico tienen un valor probatorio absoluto en cuanto al número de estados estequiométricos existentes en el sistema. La observación de un punto isobéptico debe tomarse como una evidencia más, a tener en cuenta junto con otros datos, para elaborar una interpretación consistente del comportamiento de un sistema que sufre

un proceso de asociación. Algunas evidencias experimentales que apuntan hacia la existencia de complejos de estequiometría diferente a la 1:1 son las familias de espectros que se cortan sin puntos isobásticos, aunque pueden aparecer tales puntos en presencia de complejos múltiples o la dependencia del valor aparente de K_B con la longitud de onda, la concentración o el propio método experimental utilizado.

Entre los diferentes métodos para determinar la estequiometría,^[30] el Método de las Variaciones Continuas,^[111] llamado Método de Job,^[112, 113] y el Método de la Relación Molar^[114] son los más ampliamente utilizados. Como es difícil juzgar exactamente qué especies están participando en el sistema de unión relevante a partir de un único espectro, se requiere una serie de medidas en las que las concentraciones de los componentes cambien de forma gradual para deducir la naturaleza de la complejación. Consideremos la formación de un complejo genérico H_mG_n descrito en la ecuación Ec.3.7.

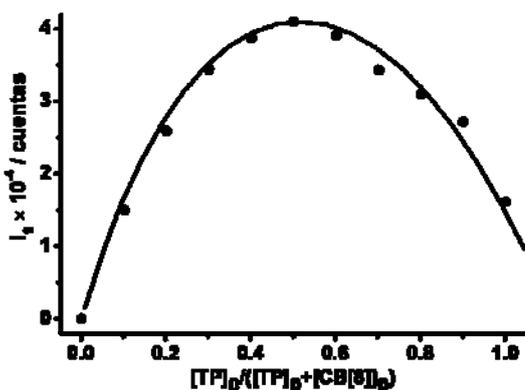


Figura 3.5. Representación de Job para determinar la estequiometría del complejo entre el catión 2,4,6-trifenilpirilio (TP) y CB[8] en medio acuoso. El máximo de la gráfica se obtiene para una fracción molar de 0.5, lo cual indica estequiometría 1:1.

En el Método de Job o de las Variaciones Continuas, se preparan una serie de disoluciones donde la concentración molar total de hospedador y huésped ($[H]_0 + [G]_0$) se mantiene constante mientras la relación $[H]_0/[G]_0$ varía en pequeños incrementos, normalmente mezclando diferentes volúmenes de los dos componentes H y G tal que el volumen total permanece constante. Así, la representación de la concentración del complejo H_mG_n , o alguna propiedad que sea función de la concentración $[H_mG_n]$, frente a la relación molar de

los componentes del complejo ($\chi_H = [H]_0/([H]_0+[G]_0)$ o $\chi_G = [G]_0/([H]_0+[G]_0)$), proporciona una curva con un máximo a $n/m+n$, si es la fracción molar de G la que se utiliza en la representación, o $m/m+n$ si es la fracción molar de H la que se emplea para la gráfica.^[33] Como se muestra en la Figura 3.5, cuando la formación de complejos 1:1 es predominante en el equilibrio, aparece un máximo a $\chi = 0.5$ ($m = n = 1$), mientras que en el caso de complejación 1:2 ($m = 1$ y $n = 2$) el máximo se sitúa a $\chi = 0.67$. Frecuentemente el ligando y/o el sustrato libres poseen una contribución no nula a la señal medida de forma que, basados en el principio de aditividad, deben sustraerse para observar más claramente el punto máximo de la representación. Lógicamente, la precisión para observar el máximo de

la curva de Job obtenida mediante este método se encuentra en la intensidad de la señal registrada, cuyo valor depende tanto de $[H]_0 + [G]_0$ como de la K_B , para lo cual deben optimizarse las condiciones experimentales.

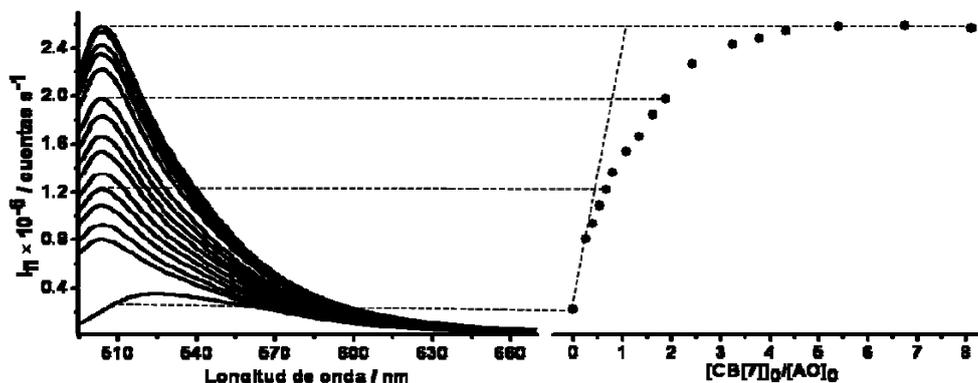


Figura 3.6. Valoración fluorimétrica del colorante Acridina Naranja (AO) con CB[7] donde se representa cómo se obtiene la curva de valoración de la que puede observarse la estequiometría 1:1 del complejo hospedador-huésped.

En el Método de la Relación Molar^[115] (Figura 3.6) se analizan las Curvas de Valoración típicas, representaciones donde se estudia la dependencia de cualquier propiedad física con la concentración de alguna de las tres especies, para lo cual se usan diluciones en las que la concentración total de receptor $[H]_0$ o de sustrato $[G]_0$ es mantenida constante y la concentración total del componente valorante es variada. Bajo condiciones en las que el grado de complejación es muy alto, lo cual se obtiene utilizando concentraciones suficientemente altas del reactivo valorante o constantes de estabilidad elevadas, la concentración del complejo aumentará linealmente hasta que la relación $[H]_0/[G]_0$ alcance el valor m/n , para permanecer constante cuando el valorante se encuentre en exceso. En consecuencia, la representación de cualquier propiedad física adecuada del sistema proporcional a la concentración $[H_mG_n]$ frente a la relación molar $[H]_0/[G]_0$ presenta discontinuidades o cambios abruptos de pendiente al valor de la relación estequiométrica. A medida que los valores de la constante de estabilidad son menores, la representación se hace gradualmente más redonda y los cambios de pendiente menos abruptos. En casos donde la constante de asociación es baja se requiere la extrapolación utilizando únicamente las partes lineales de las curvas para encontrar el punto de ruptura.^[116] Este método es muy popular porque los datos obtenidos pueden ser utilizados también para una estimación de las constantes de estabilidad. La ventaja de este método comparado con el Método de Job para la determinación de complejos mayores del 1:1 se debe a que en el método de las variaciones continuas se aumentan las pequeñas diferencias entre las complejaciones 1:4

($\chi = 0.8$), 1:5 ($\chi = 0.833$) y 1:6 ($\chi = 0.857$) en un cambio unidad en la relación molar observada.^[115]

En la práctica, muchos de los eventos de reconocimiento molecular descritos con receptores sintéticos se establecen entre una molécula hospedadora con diferente número de moléculas huésped, por lo que la estequiometría de todos estos sistemas se puede decir que es 1:n, de forma que las ecuaciones Ec. 3.7 y 3.8 quedan de la forma:



$$K_B = \frac{[HG_n]}{[H][G]^n} \quad (\text{Ec. 3.12})$$

3.5. DETERMINACIÓN DE LAS CONSTANTES DE COMPLEJACIÓN

Las constantes de unión son un parámetro de gran importancia para caracterizar los procesos de complejación hospedador-huésped, de forma que para obtener un valor preciso de K_B se requiere un buen conjunto de datos experimentales.^[35, 117] El grado de saturación^[118] (θ) se define como la relación entre la concentración de complejo y la concentración máxima posible del mismo:

$$\theta = \frac{[HG_n]}{[H]_0} \text{ cuando se valora H con G} \quad (\text{Ec. 3.13})$$

$$\theta = \frac{[HG_n]}{[G]_0} \text{ cuando se valora G con H} \quad (\text{Ec. 3.14})$$

de forma que $1-\theta$ es el Grado de Disociación (α) del complejo HG_n . Las medidas por debajo del 20% y por encima del 80% de complejación proporcionan valores con mucha incertidumbre, de forma que este criterio para los mejores datos puede escribirse como $0.2 \leq \theta \leq 0.8$,^[119-121] por tanto, es necesario cubrir el rango deseado de valores de θ , eligiendo en ensayos preliminares las concentraciones iniciales del experimento de valoración basado en una estimación preliminar del valor de K_B y la relación entre $[H]_0$, $[G]_0$, K_B y θ . Para el caso particular de complejos 1:1, y teniendo en cuenta las ecuaciones Ec. 3.12-14 se obtiene:

$$K_B = \frac{\theta}{(1-\theta) \cdot ([G]_0 - [H]_0\theta)} \quad (\text{Ec. 3.15})$$

cuya representación (Figura 3.7), suponiendo $[G]_0 = [H]_0$, nos permite conocer las concentraciones iniciales que debemos utilizar para determinar el valor de K_B con la precisión establecida por el criterio anterior.^[2, 33] Así, para calcular la constante de asociación de la mayoría de los complejos cucurbit[n]uril:huésped de estequiometría 1:1, cuyo valor está centrado en 10^5 M^{-1} , deben utilizarse $[CB[n]]_0 \leq 5 \times 10^{-5} \text{ M}$, límite superior que por otro lado es difícil de superar debido a la baja solubilidad de estos receptores sintéticos en agua. Establecido el valor apropiado de $[H]_0$ en el orden de micromolar (10^{-6} M), mediante transformación de la ecuación Ec. 3.15 y teniendo en consideración los valores de θ apropiados, podemos establecer el criterio que fija la cantidad de $[G]_0$ necesaria para una medida fiable de la constante de unión:

$$\frac{0.2 \cdot [H]_0 K_B + 0.25}{K_B} \leq [G]_0 \leq \frac{0.8 \cdot [H]_0 K_B + 4}{K_B} \quad (\text{Ec. 3.16})$$

Una vez fijadas las condiciones experimentales,^[33] la evaluación del valor de la constante de complejación debe realizarse mediante la determinación de las concentraciones de hospedador y huésped tanto libres (H y G) como ligados (HG_n);^[30, 122, 123] en el estudio de los complejos hospedador-huésped, donde se emplean la familia de cucurbit[n]uriles como receptores sintéticos, las ecuaciones Ec. 3.11 y 3.12, junto con los balances de materia tanto para estos hospedadores como para sus huéspedes, se particularizan en las siguientes expresiones:

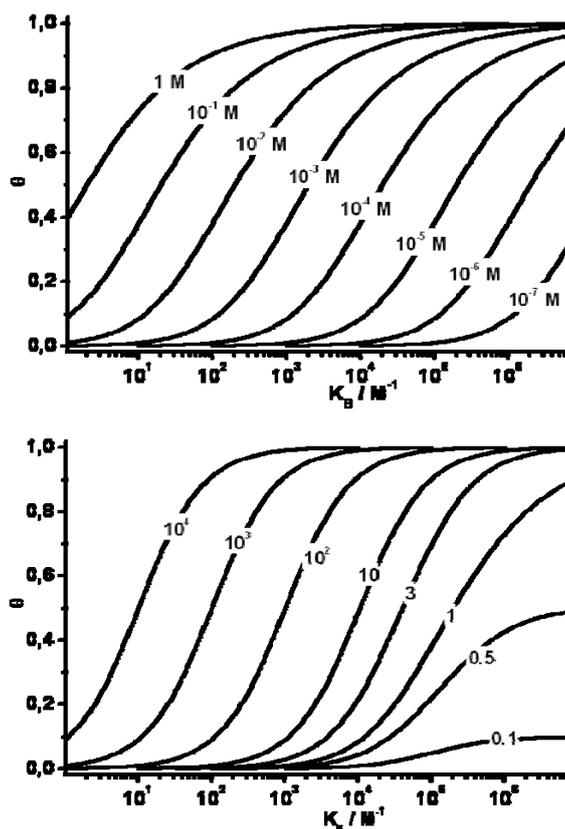


Figura 3.7. Arriba: Curvas del Grado de Saturación (θ) en función del valor de la constante de asociación (K_B) a diferentes concentraciones $[G]_0=[H]_0$. Abajo: Curvas del Grado de Saturación para diferentes relaciones $[G]_0/[H]_0$.



$$[\text{CB}]_0 = [\text{CB}] + [\text{G}_n\text{@CB}] \quad (\text{Ec. 3.18})$$

$$[\text{G}]_0 = [\text{G}] + n[\text{G}_n\text{@CB}] \quad (\text{Ec. 3.19})$$

$$K_B = \frac{[\text{G}_n\text{@CB}]}{[\text{CB}][\text{G}]^n} \quad (\text{Ec. 3.20})$$

Podemos conocer la concentración del hospedador y del huésped libres y ligados utilizando las curvas de valoración, también denominadas Isotermas de Enlazamiento o de Langmuir, donde la señal analítica monitorizada X , que puede ser la absorbancia, fluorescencia, desplazamiento químico, conductancia, potencial, intensidad de corriente, etc., contiene la contribución de las tres especies involucradas en el equilibrio de asociación:

$$X = x_H [\text{H}] + x_G [\text{G}] + x_{HG} [\text{HG}_n] \quad (\text{Ec. 3.21})$$

siendo x_H , x_G y x_{HG} las propiedades molares intrínsecas del hospedador, huésped y complejo, respectivamente; los valores propios de x_i para el hospedador y el huésped se obtienen fácilmente mediante la medida directa de la señal proporcionada por disoluciones de cada sustancia pura o a través de la pendiente de la representación de X en función de $[\text{H}]$ o $[\text{G}]$. La determinación de x_{HG} no es trivial y se puede basar en propiedades específicas del complejo hospedador/huésped tales como su espectro UV-Visible, intensidad de fluorescencia, cinéticas de intercambio lentas en la escala de tiempos de las medidas espectroscópicas de RMN- ^1H , etc. En el mejor de los casos, y si se elige de forma correcta la propiedad observada, ésta puede ser proporcional únicamente a $[\text{HG}]$, lo cual permite conocer de forma directa el valor de x_{HG} ; pero en la mayoría de los casos no se puede monitorizar directamente al complejo, por lo que se necesitan las curvas de valoración para estimar dicho dato. Dependiendo del valor de K_B , la cantidad de G necesaria para alcanzar el estado complejado final será diferente. En el caso de los $\text{CB}[n]$, como la complejación es por lo general bastante fuerte ($K_B > 10^4 \text{ M}^{-1}$), podemos obtener directamente x_{HG} bien del valor de la medida instrumental al utilizar concentraciones de agente valorante altas, situación denominada X_∞ en la que se considera que el complejo formado es el 100% de la concentración del agente valorado, o de las representaciones de la señal X frente a $1/[\text{valorante}]_0$ mediante extrapolación a valor $1/[\text{valorante}]_0$ igual a cero. Partiendo de una concentración inicial conocida de huésped ($[\text{G}]_0$), cuya señal analítica es monitorizada al añadir cantidades conocidas de H como agente valorante para obtener la curva de valoración, la expresión de θ resulta:

$$X_0 = x_G [G]_0 \quad (\text{Ec. 3.22})$$

$$X_\infty = x_{HG} [G]_0/n \quad (\text{Ec. 3.23})$$

$$X = x_G [G] + x_{HG} [HG_n] \quad (\text{Ec. 3.24})$$

$$X = \frac{X_0}{[G]_0} [G] + \frac{X_\infty}{[G]_0} n x_{HG} [HG_n] \quad (\text{Ec. 3.25})$$

$$X = \frac{X_0}{[G]_0} [G] + \frac{X_\infty}{[G]_0} ([G]_0 - [G]) \quad (\text{Ec. 3.26})$$

$$X = \frac{X_0}{[G]_0} [G] + \frac{X_\infty}{[G]_0} [G]_0 - \frac{X_\infty}{[G]_0} [G] \quad (\text{Ec. 3.27})$$

$$X = [G] \left(\frac{X_0}{[G]_0} - \frac{X_\infty}{[G]_0} \right) + X_\infty \quad (\text{Ec. 3.28})$$

$$X - X_\infty = \frac{[G]}{[G]_0} (X_0 - X_\infty) \quad (\text{Ec. 3.29})$$

$$\frac{[G]}{[G]_0} = \frac{X - X_\infty}{X_0 - X_\infty} \quad (\text{Ec. 3.30})$$

$$\frac{[HG_n]}{[G]_0} = \theta = 1 - \frac{[G]}{[G]_0} = \frac{X_0 - X}{X_0 - X_\infty} \quad (\text{Ec. 3.31})$$

$$[H] = [H]_0 - [HG_n] = [H]_0 - [G]_0 \frac{X_0 - X}{X_0 - X_\infty} \quad (\text{Ec. 3.32})$$

Una vez conocidas las concentraciones de las tres especies involucradas en la formación del complejo hospedador-huésped podemos sustituir para el caso de los CB[n] estas triadas de datos en la ecuación Ec. 3.20 para obtener tantos valores de K_B como puntos tenga la curva de valoración, promediando los datos que cumplen $0.2 < \theta < 0.8$; una forma de aumentar la exactitud del cálculo de K_B es mediante la linealización^[124, 125] de la expresión Ec. 3.20:

$$\log \left(\frac{[HG_n]}{[H]} \right) = \log K_B + n \log [G] \quad (\text{Ec. 3.33})$$

En el caso particular de complejos de estequiometría 1:1, se encuentra una relación entre el grado de saturación θ y la constante de asociación K_B de tipo hiperbólico:

$$[HG] = K_B [H] [G] \quad (\text{Ec. 3.34})$$

$$\theta = \frac{[HG]}{[H] + [HG]} = \frac{K_B [H] [G]}{[H] + K_B [H] [G]} \text{ si se valora H con G}$$

$$\theta = \frac{K_B [G]}{1 + K_B [G]} = \frac{[G]}{K_D + [G]} \quad (\text{Ec. 3.35})$$

$$\theta = \frac{[HG]}{[G] + [HG]} = \frac{K_B [H] [G]}{[G] + K_B [H] [G]} \text{ si se valora G con H}$$

$$\theta = \frac{K_B [H]}{1 + K_B [H]} = \frac{[H]}{K_D + [H]} \quad (\text{Ec. 3.36})$$

Este tratamiento teórico de la unión sugiere que la representación de θ frente a $[H]$, manteniendo la concentración de huésped constante, o frente a $[G]$, si se mantiene constante la concentración de hospedador, proporcionará una hipérbola cuyo punto medio, en el que $\theta = 50\%$, indica el valor de K_D y con el intervalo de concentraciones de huésped en el que la complejación es significativa,^[126] tal como se muestra en la Figura 3.8.

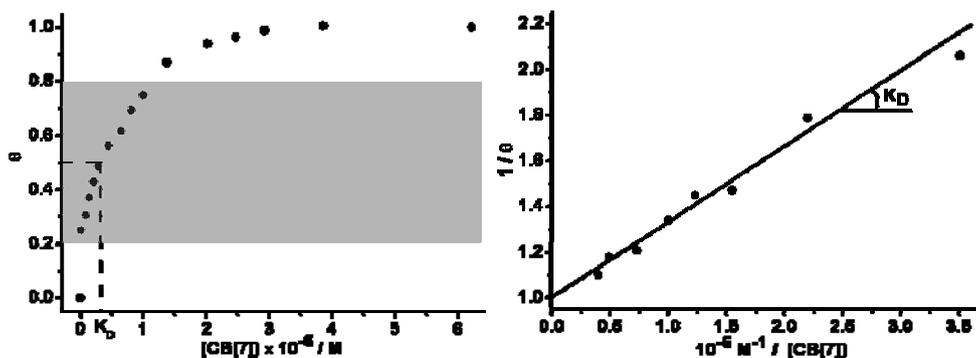


Figura 3.8. Izquierda: Representación de Deranleau-Neurath para el estudio de la complejación de Acridina Naranja con CB[7] donde se han sombreado los datos utilizados para el ajuste según la ecuación Ec. 3.36. Derecha: Representación de Benesi-Hildebrand de los mismos datos que en el caso anterior.

Se recomienda realizar un ajuste no lineal mediante mínimos cuadrados de los datos experimentales utilizando cualquier herramienta informática, de forma que no sólo se calcula el parámetro buscado, sino que se visualiza la calidad del ajuste hiperbólico original, denominando este tipo de representaciones gráficas de Deranleau-Neurath.^[127] Desde el punto de vista matemático, la curva de la isoterma de asociación se puede linealizar de diferentes formas a fin de calcular K_D ; tomando la inversa de las ecuaciones Ec. 3.35 y Ec. 3.36, y teniendo en cuenta la expresión general de θ dada por la ecuación Ec. 3.31, obtenemos las representaciones Doble Recíprocas conocidas como ecuación de Benesi-Hildebrand^[128, 129] en general y de Lineweaver-Burken estudios enzimáticos,^[130] cuya pendiente directamente nos indica el valor de K_D :

$$\frac{1}{\theta} = \frac{X - X_0}{X_\infty - X_0} = \frac{K_D}{[H]} + 1 \text{ si se valora G con H} \quad (\text{Ec. 3.37})$$

$$\frac{1}{\theta} = \frac{X - X_0}{X_\infty - X_0} = \frac{K_D}{[G]} + 1 \text{ si se valora H con G} \quad (\text{Ec. 3.38})$$

Multiplicando la ecuación Ec. 3.37 por $[H]$ y la ecuación Ec. 3.38 por $[G]$ se obtienen las representaciones Recíprocas en $[H]$ y $[G]$, respectivamente, conocidas como ecuación de Scott:^[131]

$$\frac{[H]}{\theta} = K_D + [H] \text{ si se valora G con H} \quad (\text{Ec. 3.39})$$

$$\frac{[G]}{\theta} = K_D + [G] \text{ si se valora H con G} \quad (\text{Ec. 3.40})$$

Mediante manipulación de las ecuaciones Ec. 3.35 y Ec. 3.36 se puede llegar a la conocida ecuación de Scatchard,^[132-134] denominada ecuación de Eadie en estudios enzimáticos,^[135] especialmente útil para establecer procesos de unión con estequiometrías diferentes a 1:1.

$$\frac{\theta}{[H]} = \frac{1}{K_D} + \frac{\theta}{K_D} \text{ si se valora G con H} \quad (\text{Ec. 3.41})$$

$$\frac{\theta}{[G]} = \frac{1}{K_D} + \frac{\theta}{K_D} \text{ si se valora H con G} \quad (\text{Ec. 3.42})$$

Por último, partiendo de las ecuaciones Ec. 3.35 y Ec. 3.36 es posible linealizarlas mediante transposición de los términos y aplicación de logaritmos al igual que en la ecuación Ec. 3.33, obteniendo la ecuación de Hill^[136] particularizada para el caso de $n = 1$:

$$\log \frac{\theta}{1-\theta} = \log K_B + \log[H] \text{ si se valora G con H} \quad (\text{Ec. 3.43})$$

$$\log \frac{\theta}{1-\theta} = \log K_B + \log[G] \text{ si se valora H con G} \quad (\text{Ec. 3.44})$$

Estas ecuaciones se resuelven por métodos gráficos ya que se necesitan la pendiente y la ordenada en el origen; al utilizar estas representaciones linealizadas conviene tener en cuenta que el cálculo de la pendiente suele ser más fiable que el de la ordenada en el origen, porque ésta requiere una extrapolación que puede estar muy alejada de los puntos experimentales. Así, la representación de Scatchard tiene la ventaja de poder estimar K_B directamente de la pendiente. Aunque estas transformaciones realizadas derivan de la misma ecuación, las desviaciones de los resultados en cada modelo son experimentalmente diferentes; la representación de Benesi-Hildebrand transforma los datos igualmente espaciados de la representación directa en una forma no homogénea, de forma que los puntos a valores altos de agente valorante se agrupan muy juntos, mientras que los correspondientes a cantidades bajas de valorante se separan. A pesar de ello, la principal ventaja de este tipo de representación es que las variables θ y $[H]$ permanecen independientes en ambos ejes, mientras que otras representaciones gráficas los mezclan. Por su parte, la representación de Scatchard también transforma los datos regularmente espaciados de la gráfica directa en una secuencia no uniforme, pero proporciona una visión óptima. Por este motivo suele ser conveniente utilizar varias representaciones para una misma experiencia y determinar valores de los parámetros que sean consistentes con todas ellas. Esta estrategia puede requerir conjuntos de datos diferentes, cada uno de ellos optimizado para una representación particular.

Cuando los datos experimentales de asociación no se ajustan bien al modelo de estequiometría 1:1 hay que decidir si las desviaciones son debidas a comportamiento no ideal o la existencia de equilibrios múltiples. En general, parece razonable que el comportamiento no ideal domine en los complejos débiles y los equilibrios múltiples en los complejos fuertes.

3.6. TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE K_B

Se disponen de numerosas técnicas instrumentales para la determinación de las constantes de estabilidad ya que debido a las limitaciones inherentes a cada una de ellas no hay ninguna que sea universalmente aplicable.^[13, 30, 33, 123, 137] Como las constantes muchas veces se han obtenido en diferentes disolventes de acuerdo a diferentes técnicas, la

comparación entre ellas debe hacerse con precaución. Debemos diseñar cuidadosamente las condiciones de medida, revisando los datos para comparar y elegir la técnica de determinación más apropiada para las condiciones experimentales,^[33] tal como se representa en la Figura 3.9. Así, la elección de las técnicas espectroscópicas para la evaluación de las constantes de estabilidad viene determinada por el valor de la constante K_B y la sensibilidad requerida, tal y como se deriva de la ecuación Ec. 3.15. Por tanto, la Espectroscopía de Fluorescencia es conocida por tener alta sensibilidad comparada con otras técnicas espectroscópicas de forma que, en general, la espectroscopía de fluorescencia es aplicable a estudios de complejación con altos valores de K_B , donde el rango de $K_B > 10^5 \text{ M}^{-1}$ es apropiado, mientras la RMN se usa cuando $K_B < 10^4 \text{ M}^{-1}$ y la espectroscopía UV-Visible cuando $10^2 \text{ M}^{-1} < K_B < 10^5 \text{ M}^{-1}$.

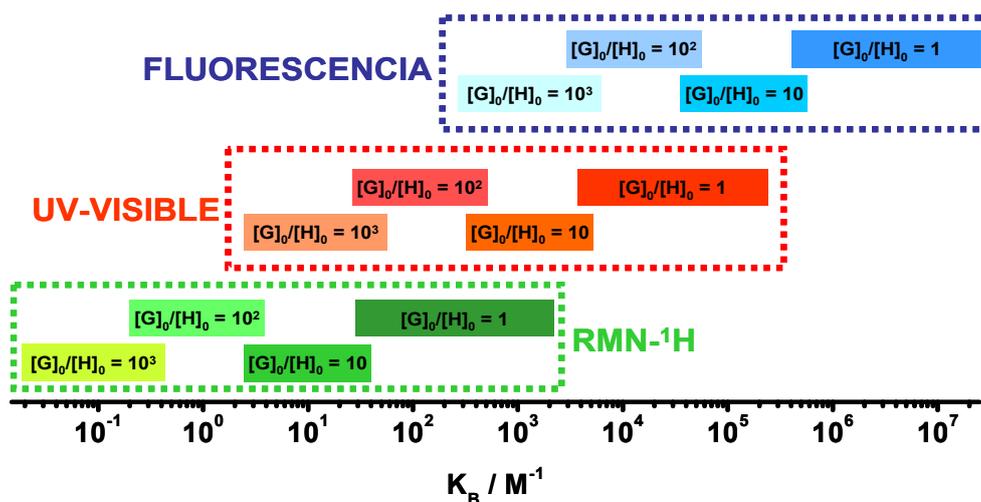


Figura 3.9. Esquema de las principales técnicas espectroscópicas utilizadas para la determinación de las constantes de asociación de complejos hospedador-huésped donde se representan los intervalos accesibles con unas condiciones experimentales dadas.

Cuando se aplica la Espectroscopía de RMN-¹H al estudio de los fenómenos de complejación, se emplean principalmente dos propiedades físicas: el desplazamiento químico (δ) y el tiempo de relajación (T_1). Mientras que la técnica de relajación se aplica cuando las variaciones en δ son pequeñas, para utilizar los desplazamientos químicos como medida física al menos una de las señales en la molécula libre respecto a la complejada debe presentar desplazamiento químico significativamente diferente, de forma que se pueden observar la señal de la molécula H o G desplazada considerablemente de la correspondiente al complejo HG. Tal desplazamiento inducido por la complejación se observa frecuentemente cuando en el proceso las moléculas se asocian por puentes de

hidrógeno y/o la inclusión de anillos aromáticos. Comparado con la mayoría de las otras técnicas analíticas para determinar equilibrios, la medida de estos cambios en el desplazamiento químico en función de la concentración tiene la ventaja de que generalmente proporciona varias señales independientes para evaluar la constante K_B , además de contener, al mismo tiempo, información sobre la conformación de los complejos supramoleculares formados. Este tipo de información estructural es muy difícil de extraer en técnicas como las espectroscopías UV-Visible o Fluorescencia, o imposible con datos calorimétricos.

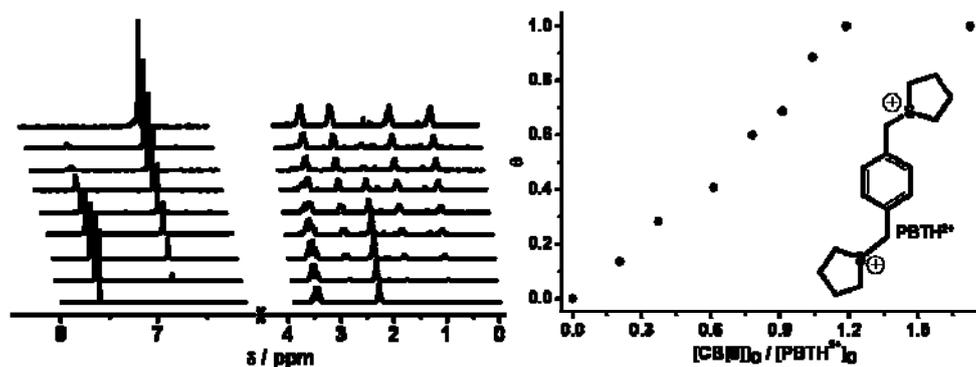


Figura 3.10. Izquierda: Valoración RMN- ^1H de PBTH^{2+} (estructura de la derecha) con $\text{CB}[8]$ donde se pueden observar la variación de los desplazamientos químicos de los protones al aumentar la cantidad de $\text{CB}[8]$ como agente valorante. Derecha: Curva de valoración obtenida para cualquier señal del espectro.

Algunas dificultades en la aplicación de la espectroscopía RMN al estudio de asociaciones se deben a la sensibilidad relativamente baja de esta técnica, que impone la utilización de disoluciones relativamente concentradas ($[\text{H}]_0$ o $[\text{G}]_0 \geq 10^{-2}$ M) en las que surgen problemas de autoasociación o efectos del medio, especialmente notables a estas concentraciones; además, estudiar los equilibrios de complejación fuertes ($K_B > 10^4 \text{ M}^{-1}$) con este rango de concentraciones hace que sea difícil de obtener el conjunto ideal de datos debido a las limitaciones de sensibilidad de la espectroscopía RMN ya que la precisión no está siempre garantizada. En general, esta técnica de RMN tiende a estimar, para valores altos de K_B , que este valor es infinito. Así, los valores promedio de K_B encontrados en la mayoría de los complejos hospedador-huésped con cucurbit[n]uriles no se pueden calcular mediante medidas directas utilizando RMN ya que estos valores de la constante de asociación generalmente exceden el rango experimentalmente (Figura 3.10).

Para evitar estas dificultades, se puede utilizar un método indirecto basado en el mecanismo competitivo^[138] por una cantidad limitada de $\text{CB}[n]$ entre un huésped que se une fuertemente y presenta una cinética de intercambio lento y un exceso de un huésped

mucho más débil. La concentración del huésped más débil se ajusta hasta que el huésped que se une más fuertemente está unido aproximadamente al 50%, de forma que la integración de las resonancias del huésped libre y ligado permiten calcular una constante de unión relativa ($K_{rel} = K_B^2/K_B^1$) que puede ser convertida en valores de constante de unión absoluta conocido el valor de K_B del huésped de referencia. Una ventaja adicional de este método es que no se requiere una medida exacta de las concentraciones de receptor y sustrato.

Con estas consideraciones, parece lógico pensar que las espectroscopías UV-Visible y Fluorescencia son las técnicas espectroscópicas idóneas para estimar K_B en estudios con CB[n]. Además de la información básica proporcionada por los espectros de absorción y emisión, sus cambios cuando dos especies se asocian pueden utilizarse para determinar la constante de estabilidad de los complejos hospedador-huésped. En principio, estas dos técnicas se aplican a sistemas en los que se forma solamente un complejo y los espectros de H, G y HG son diferentes. Se supone que todas las especies cumplen la proporcionalidad entre la señal medida, Absorbancia (A) o Intensidad de Fluorescencia (I_f); para el caso particular de los complejos con CB[n], debido a sus propiedades espectroscópicas, las señales medidas durante los experimentos corresponden al huésped G y al complejos HG:

$$A_G = \epsilon_G b [G] \quad (\text{Ec. 3.45})$$

$$A_{HG} = \epsilon_{HG} b [HG] \quad (\text{Ec. 3.46})$$

$$I_G = 2.3 I_0 \Phi_f^G \epsilon_G b [G] \quad (\text{Ec. 3.47})$$

$$I_{HG} = 2.3 I_0 \Phi_f^{HG} \epsilon_{HG} b [HG] \quad (\text{Ec. 3.48})$$

Las ecuaciones Ec. 3.45-48 se basan en admitir que la autoasociación no es importante; en estas ecuaciones, los parámetros ϵ_G y ϵ_{HG} son las absorptividades molares del huésped y del complejo, respectivamente, b es el paso óptico de 1 cm, Φ_f^G y Φ_f^{HG} son los rendimientos cuánticos de fluorescencia tanto del huésped como del complejo, y I_0 es la intensidad de fuente de excitación. Las medidas se hacen seleccionando una longitud de onda donde la diferencia de absorción o emisión entre G y HG sea lo mayor posible. En ocasiones, puede conseguirse gran sensibilidad midiendo la absorbancia de la mezcla frente a una referencia en la que la sustancia valorada se encuentra a la misma concentración que en la mezcla, de forma que el espectro así obtenido es el espectro diferencia. Este procedimiento es recomendable aunque el ligando no absorba a la longitud de onda seleccionada porque así se consigue que la referencia y la muestra tengan un índice de refracción lo más parecido posible.

3.7. ESTUDIOS FOTOFÍSICOS EN QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

Los estudios de absorción y emisión electrónica de moléculas orgánicas son ampliamente utilizados en Química Supramolecular debido a la alta sensibilidad y naturaleza no destructiva de este tipo de técnicas.^[139-143] Las Espectroscopías de Absorción y Emisión son dos herramientas bien establecidas para estudiar los microambientes de los sistemas supramoleculares.^[26, 27, 70, 144-146] El requisito principal es la presencia, dentro de la estructura química de la molécula cromogénica o fluorogénica, de grupos funcionales que absorban la radiación (grupos cromóforos) o emitan luz (grupos fluoróforos), respectivamente, de forma que se produzca los fenómenos de absorción o emisión de luz. Estas técnicas espectroscópicas se basan en la medida de la posición, estructura e intensidad de las bandas de absorción y emisión electrónicas caracterizadas, por un lado, por la longitud de onda del máximo de absorción (λ_{max}) y la absorptividad molar (ϵ) y, por otro, por la longitud de onda del máximo de excitación (λ_{ex}), de emisión (λ_{em}) y los rendimientos cuánticos de fluorescencia (Φ_{fl}) y fosforescencia (Φ_{ph}).

La Espectroscopía Ultravioleta-Visible se aplica cuando los fenómenos de complejación originan que el receptor o el sustrato absorban luz a diferentes longitudes de onda en el estado libre y complejo;^[140] las medidas espectrofotométricas simples o diferenciadas pueden ser suficientes para la estimación de los dos estados. La Espectroscopía UV-Visible destaca por su gran flexibilidad operatoria, su sensibilidad y la respuesta lineal con la concentración; cuando los valores de absorptividad molar (ϵ) son relativamente altos los espectros son suficientemente intensos, incluso en disoluciones diluidas. Además, la eficacia elevada de los tubos fotomultiplicadores que se utilizan como detectores, que permiten medir con garantía señales débiles. El principal inconveniente de los espectros UV-Visible es que suelen carecer de información estructural que permita asignar las bandas de absorción a grupos específicos de las moléculas.

Por su parte, las medidas utilizando la Espectroscopía de Emisión Molecular en estado estacionario han sido ampliamente utilizadas como una herramienta versátil en Química Analítica, Bioquímica, etc., ya que la detección de la fluorescencia o fosforescencia puede proporcionar información útil sobre los sistemas supramoleculares.^[147-153] Tanto la posición de las bandas de emisión como sus intensidades son frecuentemente sensibles al ambiente del fluoróforo, aumentando o disminuyendo de acuerdo al entorno de las moléculas. La principal ventaja de las medidas de fluorescencia sobre otras técnicas basadas en la luz como la absorción es su alta sensibilidad, lo cual se debe a que la señal de emisión de fluorescencia es proporcional a la intensidad de la radiación incidente (Ecuación 3.47-48), mientras que la absorbancia es la relación entre la intensidad de luz

medida antes y después de que el haz pase a través de la muestra. Así, un aumento en la intensidad del haz incidente resulta en una mayor señal de fluorescencia, mientras que no es así para la absorbancia. Por tanto, las técnicas de emisión molecular pueden medir concentraciones muy bajas, del orden de micromolar o incluso un millón de veces más pequeñas que las técnicas de absorción, ofreciendo así ventajas muy significativas sobre el uso de otras técnicas físicas de caracterización. No obstante, la precisión de este tipo de medidas es normalmente más bajo que para el caso de medir la absorbancia debido a efectos de desactivación irreproducibles por pequeñas concentraciones de impurezas, la dispersión de luz y a la fuerte dependencia de la señal con los parámetros del instrumento.

Por otro lado, la observación de fosforescencia en medios fluidos es un fenómeno relativamente raro a temperatura ambiente ya que el estado triplete tiene tiempos de vida lo suficientemente largos como para que se desactive por colisiones con otras moléculas o el propio disolvente.^[70, 145, 146] Sin embargo, la fosforescencia a temperatura ambiente se ha observado para muchas moléculas orgánicas en una variedad de sistemas organizados incluyendo complejos hospedador-huésped, zeolitas, sistemas biológicos, etc. El principal origen del aumento de la intensidad de fosforescencia por formación de complejos es que la movilidad de las moléculas esté mucho más limitada y con ello se reduce lo suficiente el tiempo entre colisiones. Por otro, como regla general se ha observado que la inclusión de moléculas fluorogénicas en el interior de macrociclos como las ciclodextrinas aumenta la fluorescencia debido a la protección de los estados excitados de la desactivación con las moléculas de disolvente. Además, la Espectrofluorimetría nos proporciona evidencias de la existencia de procesos fotoinducidos en los sistemas supramoleculares, de forma que una disminución de la intensidad de fluorescencia puede ser relacionado con la transferencia electrónica o de energía durante el proceso de asociación. Por otra parte, la aparición de una nueva banda de emisión puede ser debida a la formación de un dímero (excímero) o un complejo (exciplejo) en estado excitado.

La integración del área bajo el espectro de emisión permite el cálculo de los rendimientos cuánticos Φ_{fl} y Φ_{ph} .^[25-27, 146, 154, 155] Así, es generalmente utilizado el método relativo donde el espectro de emisión de un patrón, con un rendimiento cuántico conocido Φ_s , es medido bajo las mismas condiciones de excitación (misma λ_{ex}) que la muestra de interés. Así, el rendimiento cuántico viene dado por:

$$\Phi = \Phi_s \frac{\int I_d \lambda \frac{A_s n^2}{A n_s^2} d\lambda}{\int I_s d\lambda} \quad (\text{Ec. 3.49})$$

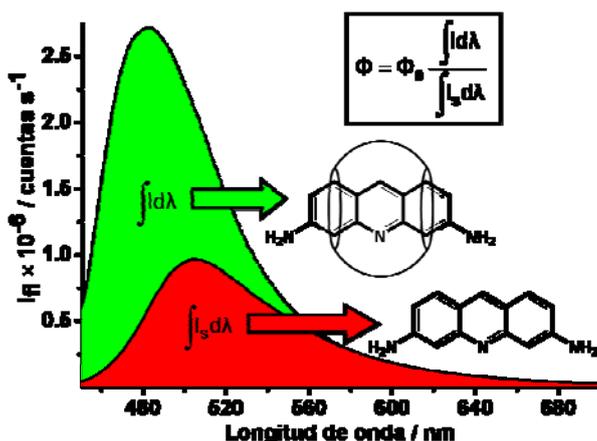


Figura 3.11. Espectros de fluorescencia de disoluciones acuosas de Proflavina (PR) libre y encapsulada ajustadas al mismo valor de absorbancia ($A = 0.2$) a $\lambda_{ex} = 450$ nm.

emisión se obtienen Φ_{fl} o Φ_{ph} , tal como se muestra en la Figura 3.11.^[156]

Como se ha comentado, para el empleo de estas técnicas como métodos directos se necesita que la asociación dé lugar a un cambio espectral significativo en la posición e intensidad de las bandas o en su estructura vibracional (Efecto Ham) debido a variaciones en la polaridad del medio que son causados en el proceso de complejación.^[31, 157, 158] De este modo, la absorción UV-Visible, fluorescencia y fosforescencia proporcionan información sobre la asociación molecular ya que las interacciones intermoleculares se traducen en una variación de las transiciones electrónicas respecto a las que presentan las moléculas aisladas; así, la aparición de nuevas bandas que dependan de la temperatura o de la concentración son indicios de la formación de asociaciones moleculares. Son numerosos los estudios de moléculas orgánicas, especialmente colorantes catiónicos, cuya autoasociación en medio acuoso es interpretada en términos de la formación de oligómeros, con una proporción relativa que depende de la concentración total del colorante. El fenómeno más simple pero más común es el proceso de Dimerización^[2, 47, 49-57, 64, 65, 75-79, 159-166] de una molécula M para dar dímeros M_2 según el equilibrio cuya constante K_d se denomina Constante de Dimerización:



$$K_d = \frac{[M_2]}{[M]^2} \quad (\text{Ec. 3.51})$$

donde A es la absorbancia a la longitud de onda de excitación, la integral es el área bajo el espectro de emisión corregido, n es el índice de refracción de la disolución y el subíndice s se refiere al patrón. Trabajando con disoluciones diluidas de muestra problema y patrón ($A \leq 0.2$) con igual valor de absorbancia a la longitud de onda de excitación ($A = A_s$) nos aseguramos que $n \approx n_s$, por lo que la simple comparación de las áreas bajo las curvas de

La Teoría del Excitón^[167-171] describe el acoplamiento entre los dipolos de los monómeros como una función de la estructura electrónica con la distancia y orientación relativa de las moléculas de colorante en el dímero. Este acoplamiento de los dipolos resulta en desplazamientos

espectrales y momentos de transición diferentes de los agregados. Así, para un dímero compuesto por

dos unidades monoméricas con momentos de transición paralelos, el nivel de energía del primer estado excitado singlete se desdobra en dos, uno de mayor (S^+) y otro de menor energía (S^-) que el correspondiente al primer estado excitado singlete del monómero de forma que las transiciones permitidas, y con ello la posición relativa de la banda del dímero con respecto a la absorción del monómero, dependen del ángulo Θ entre los momentos de transición de los dos monómeros en el dímero con respecto al centro de separación.^[12, 172-178] Por un lado, para dímeros tipo sándwich, denominados Agregados H, en los que los valores del ángulo Θ se encuentran entre 54.7° y 90° de forma que para $\Theta = 90^\circ$ los momentos dipolares de los monómeros están alineados paralelamente, las únicas transiciones permitidas son al nivel más alto S^+ con la consiguiente aparición de una banda de absorción característica de estos agregados a longitudes de onda más cortas (desplazamiento hipsocrómico) que la de la especie monomérica. Además, debido a la geometría de estos agregados, los dímeros tipo H presentan una conversión interna rápida de la población en el nivel de energía S^+ hacia el nivel S^- , haciendo que la intensidad de fluorescencia se reduzca enormemente. Por otro lado, los Agregados J presentan valores de $\Theta < 54.7^\circ$, de forma que cuando $\Theta = 0^\circ$ los momentos dipolares de los monómeros están alineados, lo cual hace que las únicas transiciones permitidas sean al nivel de energía S^- , traduciéndose en la aparición de la banda este tipo de agregados a mayores longitudes de onda (desplazamiento batocrómico) que la banda de absorción del monómero (Figura 3.12).

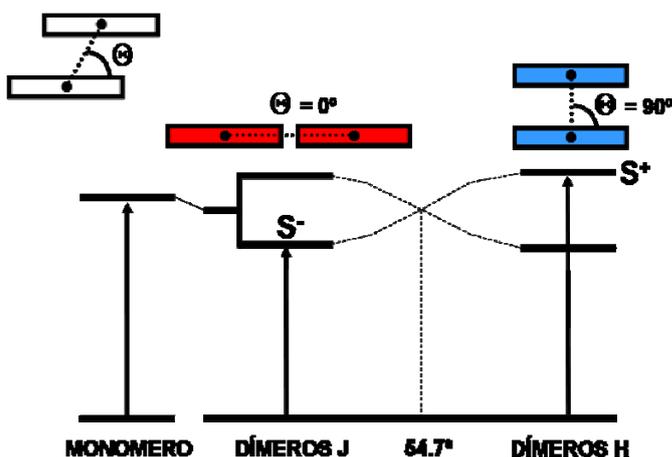


Figura 3.12. Esquema que representa los niveles de energía y las transiciones electrónicas de moléculas que sufren procesos de agregación. El color de los diferentes dímeros indica el desplazamiento hacia el rojo o el azul que sufre la transición del dímero comparada con la del monómero.

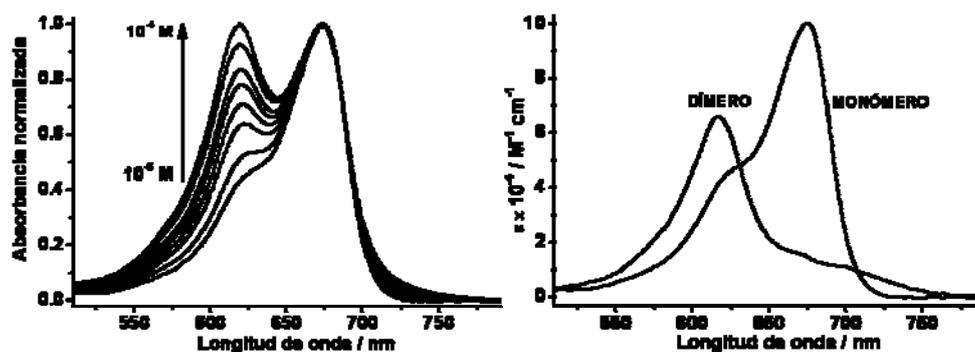


Figura 3.13. Arriba: Espectros ópticos de disoluciones acuosas de Azul de Metileno (MB) en los que aparece una banda al aumentar la concentración. Abajo: Espectros resueltos de la especie monomérica y dimérica del MB.

La dependencia de los espectros de absorción UV-Visible con la concentración total de la molécula M (Figura 3.13) refleja la proporción de la forma monomérica y dimérica en el equilibrio,^[179, 180] lo cual puede utilizarse para determinar el valor de K_d mediante el empleo de la fracción molar de monómero (χ_M) a un determinado valor de $[M]_0$:

$$[M]_0 = [M] + 2[M_2] \quad (\text{Ec. 3.52})$$

$$\chi_M = \frac{[M]}{[M]_0} \quad (\text{Ec. 3.53})$$

$$\chi_{M_2} = \frac{[M_2]}{[M]_0} = \frac{1 - \chi_M}{2} \quad (\text{Ec. 3.54})$$

$$K_d = \frac{1 - \chi_M}{2[M]_0(\chi_M)^2} \quad (\text{Ec. 3.55})$$

Para conocer dicho parámetro debemos obtener los espectros de absorción UV-Visible del monómero y del dímero puros. Por un lado, se puede considerar el registro obtenido cuando la concentración de M es suficientemente baja ($[M]_0 < 10^{-6} \text{ M}$) como el espectro correspondiente al monómero aislado. Por otro lado, el espectro del dímero puede obtenerse en base al Principio de Aditividad de la Absorbancia, por el que el registro obtenido a cualquier concentración $[M]_0$ puede descomponerse en la combinación lineal de las respectivas contribuciones del monómero (ϵ_M) y del dímero (ϵ_{M_2}):

$$\epsilon b[M]_0 = \epsilon_M b[M] + \epsilon_{M_2} b[M_2] \quad (\text{Ec. 3.56})$$

$$\varepsilon = \varepsilon_M \chi_M + \varepsilon_{M_2} (1 - \chi_M)/2 \quad (\text{Ec. 3.57})$$

Así, puede obtenerse la contribución debida al monómero simplemente multiplicando su espectro por un factor tal que los dos registros sean indistinguibles a la longitud de onda de máxima absorción del monómero, mientras que la diferencia entre ambos espectros corresponde a la contribución debida al dímero; de forma similar puede obtenerse la contribución del monómero en el espectro a cualquier concentración de M mediante sustracción de la contribución del dímero generado mediante multiplicación por un valor apropiado, repitiendo tal proceso hasta que el espectro sea indistinguible del considerado como monómero puro.^[75] Una vez obtenidos los valores de absorptividad molar de la especie monomérica y dimérica se define el parámetro R como la relación de las absorbancias a las longitudes de onda de máxima absorción de la especie dimérica (λ_{M_2}) y monomérica (λ_M):

$$R = \frac{A^{\lambda_{M_2}}}{A^{\lambda_M}} = \frac{\varepsilon_{M_2}^{\lambda_{M_2}} \chi_M + \varepsilon_{M_2}^{\lambda_{M_2}} (1 - \chi_M)/2}{\varepsilon_M^{\lambda_M} \chi_M + \varepsilon_{M_2}^{\lambda_M} (1 - \chi_M)/2} \quad (\text{Ec. 3.58})$$

mientras que valor de dicha relación cuando sólo existe monómero en la disolución ($\chi_M = 1$) se define como:

$$R_0 = \varepsilon_{M_2}^{\lambda_{M_2}} / \varepsilon_M^{\lambda_M} \quad (\text{Ec. 3.59})$$

De forma general se obtienen espectros donde se cumple:

$$\varepsilon_{M_2}^{\lambda_M} / 2 \ll \varepsilon_M^{\lambda_M} \quad (\text{Ec. 3.60})$$

$$\varepsilon_{M_2}^{\lambda_{M_2}} / 2 \approx \varepsilon_M^{\lambda_{M_2}} \quad (\text{Ec. 3.61})$$

Por lo que se puede calcular directamente la fracción de monómero de la relación:

$$\chi_M = \frac{R_0}{R} \quad (\text{Ec. 3.62})$$

De esta forma, la constante de dimerización puede calcularse de la representación:

$$\frac{1 - \chi_M}{2(\chi_M)^2} = \frac{R^2 - RR_0}{2R_0^2} = K_d[M]_0 \quad (\text{Ec. 3.63})$$

cuya pendiente proporciona directamente el valor de la constante de dimerización, tal como se muestra en la Figura 3.14 para el proceso de dimerización del azul de metileno.

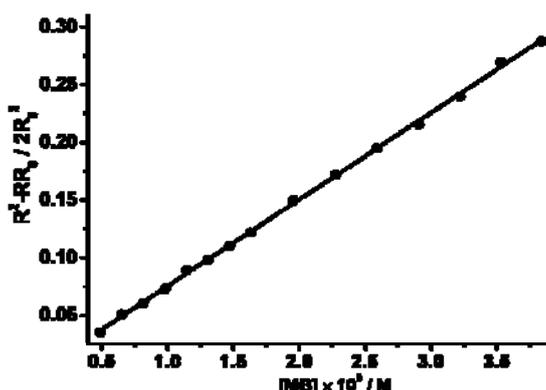


Figura 3.14. Representación de los datos obtenidos para la agregación de Azul de Metileno (MB) en medio acuoso según la ecuación Ec. 3.63 para obtener el valor de la Constante de Dimerización K_d .

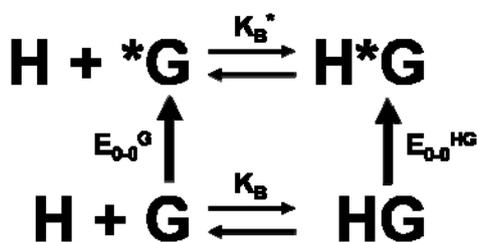


Figura 3.15. Ciclo termodinámico que relaciona las constantes de asociación en estado electrónico fundamental y excitado mediante las energías de las correspondientes transiciones electrónicas.

establece el equilibrio de complejación en estado excitado, una condición excepcional que es raramente alcanzada debido a que el tiempo de vida del estado excitado es frecuentemente del orden de pocos nanosegundos, demasiado corto incluso para permitir las asociaciones más rápidas controladas por difusión.

Como consecuencia de la diferente configuración electrónica, las constantes de estabilidad del complejo en el estado fundamental y excitado pueden ser diferentes.^[181, 182] En la mayoría de situaciones se deben determinar estos valores de K_B^* de forma indirecta mediante el empleo del ciclo termodinámico de la Figura 3.15 basado en la generalización del conocido como Ciclo de Förster, descrito en la sección 3.12 para el cálculo de las constantes ácido-base en estado excitado.^[183, 184] Este ciclo se basa en que los parámetros

En el caso en el que una especie cromógena o fluorógena esté involucrada en la asociación de un sistema supramolecular, la habilidad de unión de este sistema puede ser diferente en el estado fundamental y en el estado excitado ya que la absorción de luz induce cambios en los niveles electrónicos produciéndose la redistribución de las cargas en el estado excitado,^[140] lo cual se traduce en una variación de las interacciones en el complejo hospedador-huésped.^[140] Tal y como se ha venido comentando, la constante de estabilidad en el estado fundamental (K_B) puede ser determinada fácilmente mediante valoraciones usando diferentes técnicas, mientras que la constante de estabilidad en estado excitado (K_B^*) puede ser evaluada empleando las valoraciones fluorimétricas sólo cuando se

termodinámicos característicos de los procesos de excitación electrónica y complejación están relacionados en el estado fundamental y excitado. Cuando una molécula huésped (G) se asocia con una molécula de hospedador (H) tanto en estado fundamental como en estado excitado puede establecerse las siguientes relaciones termodinámicas:

$$\Delta G_{\text{excitación G}} + \Delta G_{\text{complejación *G}} = \Delta G_{\text{complejación G}} + \Delta G_{\text{excitación HG}} \quad (\text{Ec. 3.64})$$

Por un lado, en los procesos de complejación se cumple la relación $\Delta G_{\text{complejación}} = -RT \ln K_B$, por lo que podemos sustituir los valores de las correspondientes energías de Gibbs por las constantes de complejación, mientras que por otro lado los valores de $\Delta G_{\text{excitación}}$ están relacionados con los cambios de energía ($\Delta H_{\text{excitación}}$) y entropía ($\Delta S_{\text{excitación}}$) entre los dos estados ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$), de forma que la expresión 3.35 se transforma en:

$$RT \ln \left(\frac{K_B^*}{K_B} \right) = \Delta H_{\text{excitación G}} - \Delta H_{\text{excitación HG}} - T(\Delta S_{\text{excitación G}} - \Delta S_{\text{excitación HG}}) \quad (\text{Ec. 3.65})$$

Los dos primeros términos vienen dados por las correspondientes energías de la transiciones electrónicas 0-0 ($\Delta H_{\text{excitación}} = E_{0-0}$),^[185-189] mientras que los términos entrópico están relacionados con los cambios en el tamaño, forma y solvatación de los estados excitados del huésped libre (G) y complejo (HG) con respecto a sus estados fundamentales correspondientes, hecho que se manifiesta en sus Desplazamientos de Stokes. Por tanto, en los casos en los que dicha separación de Stokes entre los máximos de absorción y emisión del huésped tanto libre como formando el complejo sean pequeños (inferiores a 3500 cm^{-1}), dichos cambios entrópicos son mínimos y los términos entrópicos asociados a las excitaciones del huésped libre y complejo pueden ser despreciados.^[188, 190]

Teniendo esto en consideración, la expresión 3.65 toma la forma:

$$\ln \left(\frac{K_B^*}{K_B} \right) = \frac{hcN \times 10^9}{RT} \left(\frac{1}{\lambda_{0-0}^G} - \frac{1}{\lambda_{0-0}^{HG}} \right) \quad (\text{Ec. 3.66})$$

No debe confundirse esta diferencia en las longitudes de onda de las transiciones 0-0 del huésped libre (λ_{0-0}^G) y complejo (λ_{0-0}^{HG}) con cada uno de los Desplazamientos de Stokes correspondientes a estas dos especies. De la ecuación Ec. 3.66 se concluye que, dependiendo de los valores relativos de las transiciones 0-0 del huésped libre y ligado, las constantes de complejación en estado excitado serán mayores o menores que en estado fundamental de forma que, si los espectros del huésped complejo se desplazan hacia mayores longitudes de onda respecto a huésped libre, la complejación es más fuerte en estado excitado, mientras que si el desplazamiento es el contrario, $K_B^* < K_B$.

3.8. DINÁMICA SUPRAMOLECULAR

Basadas en las interacciones intermoleculares, las arquitecturas supramoleculares complejas normalmente están unidas débilmente; sin enlaces permanentes que las mantengan en el interior del hospedador, las moléculas de huésped pueden intercambiarse entre el interior y el exterior de la cavidad del receptor, por lo que estos sistemas son altamente dinámicos.^[19, 20, 35, 191] Debido al carácter no covalente de estas interacciones supramoleculares, los procesos de creación y ruptura de enlaces normalmente tienen barreras de activación bajas, lo cual hace que la dinámica intermolecular en estos sistemas sea generalmente rápida, excepto para aquellos casos en los que la asociación/disociación está acompañada por cambios conformacionales o barreras estéricas considerables.^[2, 17, 192] Así, los estudios cinéticos en el caso de los cucurbit[n]uriles son más fáciles ya que la cinética de complejación es mucho más lenta que la observada para sistemas hospedadores con aperturas sin obstrucciones como las ciclodextrinas, incluso cercana a la observada para algunos hemicarcerandos para los que la entrada debe superar grandes barreras estéricas o físicas que son determinantes de la velocidad. Los portales relativamente estrechos de los CB[n] pueden causar una unión constrictiva dependiente del tamaño del huésped, proporcionando así una barrera física al fenómeno de complejación/descomplejación.

Mediante la derivación cinética de la constante de estabilidad,^[191] en la que las velocidades de asociación (v_f) y disociación (v_d) del complejo son iguales, el cociente de las constantes de velocidad de formación (k_f) y disociación (k_d) del complejo proporciona la constante de unión K_B :



$$v_f = k_f [H]^m [G]^n \quad (\text{Ec. 3.68})$$

$$v_d = k_d [H_mG_n] \quad (\text{Ec. 3.69})$$

$$K_B = \frac{k_f}{k_d} = \frac{[H_mG_n]}{[H]^m [G]^n} \quad (\text{Ec. 3.70})$$

El conocimiento de las constantes de equilibrio, es decir, la termodinámica de un sistema, no proporciona ninguna información directa de la dinámica de complejación, sólo la relación entre los procesos de asociación y disociación. Por un lado, las velocidades de asociación en muchos sistemas hospedador-huésped incluso en complejos enzima-sustrato se encuentran frecuentemente controladas por difusión ($k_f \approx 10^8$ - $10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$), de ahí que

normalmente se asuma el control difusional completo o parcial de la velocidad de incorporación del huésped en la cavidad del hospedador. Por otro lado, las velocidades de disociación de los complejos más estables son varios órdenes de magnitud más lentas que aquellas de los complejos macrocíclicos o antibióticos. Así, para constantes de equilibrio similares a las comunes en cucurbit[n]uriles, las constantes de velocidad de la complejación de huéspedes pueden ser mayores que las de descomplejación por un factor de un millón.^[193, 194]

Estudios mecanísticos de los métodos de encapsulación de huéspedes (ingreso) y la liberación del mismo (salida) son importantes para comprender cómo las características estructurales y químicas del hospedador están involucradas en los procesos de intercambio entre huéspedes.^[23, 45, 191, 195] más aún, como consecuencia del interés por estudiar reacciones químicas en el interior de ensamblajes supramoleculares sintéticos, se ha convertido en imperativo determinar el mecanismo de intercambio de huéspedes para comprender la alteración de la reactividad causada por la encapsulación de los reactivos en el interior de los hospedadores supramoleculares. Por tanto, la comprensión y manipulación racional de la dinámica de los sistemas supramoleculares será necesaria para desarrollar todas las posibilidades de la Química Supramolecular, siendo particularmente importante para identificar los pasos elementales en el mecanismo de complejación.

Los estudios que relacionan la estructura y la dinámica proporcionan información mecanística relevante para la optimización racional en la funcionalidad de los sistemas supramoleculares. Es necesario un estudio sistemático en la que las estructuras de los componentes relevantes son modificadas para cubrir los parámetros relevantes que influyen la dinámica de un sistema supramolecular.

El análisis de la información dinámica requiere el desarrollo de técnicas apropiadas combinadas con de un estudio sistemático en el que se varía la estructura de los componentes.^[25, 26] Debido a su complejidad, los estudios dinámicos tienen menos exactitud y capacidad predictiva que los cálculos estructurales, pero no cabe duda que pronto alcanzarán un valor predictivo notable. Los desafíos para el futuro en la dinámica supramolecular están en el desarrollo de metodologías para estudios en escalas de tiempo que varíen por factores de 10^9 a 10^{12} s, donde idealmente la misma metodología permita cubrir el rango de tiempo más amplio posible de la dinámica del sistema.

3.9. TÉCNICAS PARA EL ESTUDIO DE LA CINÉTICA SUPRAMOLECULAR

Resulta interesante comparar las escalas de tiempo típicas de diferentes técnicas espectroscópicas (Tabla 3.1). En espectroscopía UV-Visible, el fenómeno de absorción de

Tabla 3.1. Escalas de tiempo para las principales técnicas espectroscópicas.	
Técnica	Tiempo de vida / s
UV-Visible	10^{-15} - 10^{-14}
IR-Raman	10^{-13}
Microondas	10^{-11}
RSE	10^{-4} - 10^{-9}
RMN	10^{-1} - 10^{-9}

luz y excitación electrónica ocurre en un tiempo de vida de 10^{-15} s; esto supera en varios órdenes de magnitud a las velocidades de las reacciones controladas por difusión, lo cual se traduce en que los experimentos en la región UV-Visible suelen ser medidas tan rápidas en la escala de tiempo que cumplen la condición de intercambio lento, es decir, la transición espectroscópica se produce antes de que cambien los

parámetros translacionales, vibracionales y rotacionales de la molécula cromógena, por lo que el espectro obtenido es una simple suma de las moléculas libre y complejada. Por ello, la Espectroscopía de Absorción Molecular UV-Visible, a diferencia de la Espectroscopía de Fotoluminiscencia, no proporciona información dinámica, siendo la principal razón del potencial limitado en estudios de la dinámica de los sistemas supramoleculares.

El fundamento de la aplicación de la espectroscopía de RMN al estudio de procesos dinámicos es que el núcleo observado sufre un intercambio químico entre dos sitios magnéticamente no equivalentes, de forma que la naturaleza de la señal que se observa depende de la velocidad con que se realiza el intercambio;^[9, 10, 23, 36] en RMN suele utilizarse los tiempos de vida de los estados nucleares (τ) en lugar de constantes de velocidad, siendo los primeros la inversa de la constante de velocidad ($\tau = 1/k$). La teoría cuantitativa del intercambio químico describe la forma de las líneas de resonancia en todo el intervalo de tiempos de vida, de forma que pueden distinguirse varias situaciones.

En procesos de intercambio muy lento entre la forma complejada y sin complejar, el tiempo de vida en cada sitio es muy largo; esto hace que los núcleos tengan tiempo para resonar varias veces antes de cambiar de posición, lo cual requiere que τ para el complejo debe ser mucho más largo de 10^{-2} s que es el tiempo mínimo necesario para las medidas de RMN. De esta forma, las señales correspondientes se detectan a frecuencias separadas, cuyas áreas son proporcionales a la fracción de ocupación de cada sitio. La aparición de señales distintas en el espectro de RMN para el sustrato y receptor libres y complejados permite la determinación directa y precisa de la concentración de complejo en disolución. Por tanto, la espectroscopía RMN daría, conocidas las concentraciones $[H]_0$ y $[G]_0$, la relación de concentraciones de las especies libres y formando el complejo, gracias a lo que se podría calcular la constante de asociación. Los sistemas que cumplen los requisitos de este tipo de intercambio lento son los complejos con enlaces fuertes; en concreto, la mayoría de los complejos hospedador-huésped de CB[n] presentan un intercambio lento^[44, 45] en la escala de tiempo de RMN- 1H de forma que, en principio, sería posible medir las

concentraciones de todas las especies, y así calcular el valor de K_B partiendo de un espectro de RMN- ^1H simple.

A medida que el tiempo de vida disminuye, la anchura de la banda ($\Delta\nu$) aumenta ya que está relacionada inversamente con el tiempo de vida ($\Delta\nu = 1/\Delta\tau$) a través del Principio de Incertidumbre ($\Delta E \cdot \Delta\tau = h$) y $\Delta E = h\nu$. Por tanto, en sistemas con tiempo de vida más cortos es posible seguir observando resonancias a frecuencias separadas, pero las señales son más anchas que en el caso anterior. En el límite de intercambio rápido, el tiempo de vida en cada sitio es tan corto que los núcleos no tienen tiempo de resonar antes de intercambiarse, permaneciendo prácticamente estacionarios, por lo que se detecta una banda única a una frecuencia de resonancia intermedia que es la medida ponderada entre las dos señales correspondientes a cada sitio. En estas condiciones de intercambio rápido la variable de interés es el desplazamiento químico de dicha señal:

$$\bar{\delta} = N_H \bar{\delta}_H + N_{HG} \bar{\delta}_{HG} \quad (\text{Ec. 3.71})$$

$$\bar{\delta} = N_G \bar{\delta}_G + N_{HG} \bar{\delta}_{HG} \quad (\text{Ec. 3.72})$$

donde $\bar{\delta}$ es el desplazamiento químico observado para un núcleo específico de H o G en la disolución en equilibrio, $\bar{\delta}_H$ y $\bar{\delta}_G$ son, respectivamente, los desplazamientos de H y G libres y $\bar{\delta}_{HG}$ es el desplazamiento del complejo. Este intercambio rápido es más característico de los complejos con enlaces débiles. Muchos complejos con CB[n] sufren un proceso de intercambio de huésped lento en la escala de tiempo de la espectroscopía RMN,^[44, 45] lo cual resulta en dos señales separadas cuando tanto la especie complejada como libre están presentes. Así, la constante de unión K_B puede determinarse de la integración de las señales características de la especie libre o atrapada.

La disponibilidad de técnicas espectroscópicas resuelta en el tiempo proporciona una poderosa ventaja sobre las técnicas en estado estacionario como las espectroscopías UV-Visible y RMN- ^1H ya que no sólo se pueden estudiar efectos ambientales generales, sino que también proporcionan medidas directas y en tiempo real de las interacciones de la molécula con su ambiente, por lo que se puede obtener información de la dinámica de los sistemas estudiados.^[19, 28, 97, 196, 197] Estas técnicas pueden proporcionar información detallada sobre un gran rango de escalas de tiempo; por ejemplo, la Fluorimetría resuelta en el tiempo está restringida a fenómenos donde la duración es del mismo orden de magnitud que los tiempos de vida de los estados excitados de los fluoróforos. En esta técnica, las moléculas que emiten en un corto intervalo de tiempo tras su excitación pueden ser utilizadas para examinar los movimientos de rotación y los cambios conformacionales en escalas de tiempo en las que el ensamblaje es estable, mientras que las moléculas que viven un tiempo más largo pueden proporcionar información de la dinámica de la

relocalización de la molécula fluorogénica en diferentes sitios, reorganización de los ensamblajes moleculares o las velocidades de salida y entrada de hospedadores. Además, también se pueden determinar las constantes de velocidad de procesos fotoinducidos en sistemas supramoleculares ya que las características temporales de estos procesos caen dentro de la ventana experimental que se define por los tiempos de vida que envuelve a los estados excitados.

En general, pueden distinguirse tres tipos de experimentos de Fluorescencia resuelta en el tiempo:^[25-29, 70, 140, 146, 155, 189] (i) los espectros de fluorescencia resuelta en el tiempo muestran los cambios que ocurren en el espectro de emisión de la molécula sonda en función del tiempo después del evento de excitación inicial; tales espectros proporcionan información cualitativa de los procesos intra- e intermoleculares en estado excitado que ocurren durante el tiempo de vida del estado excitado del fluoróforo. (ii) los experimentos de decaimiento de anisotropía de fluorescencia miden la velocidad de pérdida de la anisotropía de fluorescencia inicial, lo cual permite el cálculo de los tiempos de correlación rotacional de la molécula prueba. (iii) las medidas de tiempos de vida de fluorescencia proporcionan una medida directa de la dinámica de los estados excitados del fluoróforo. Éste último es el experimento de fluorescencia en tiempo resuelto más útil y que se aplica más ampliamente.

En la Espectrofluorimetría resuelta en el tiempo, la muestra es excitada con un pulso de luz corto; dependiendo de si la fuente sea un láser, la duración de este pulso puede ser desde unos femtosegundos a unos pocos ns. Se detectan los fotones emitidos función del tiempo transcurrido desde la excitación, obteniendo las Curvas de Decaimiento de la Fluorescencia o la Fosforescencia. De los dos tipos diferentes de registro de la emisión, Modulación de Fase y Contaje de Fotones Aislados (Single Photon Counting),^[29] ésta última es la más ampliamente utilizada. La técnica del contaje de fotones se basa en el hecho de que la probabilidad de detección de un fotón aislado a un tiempo t después del pulso de excitación es directamente proporcional a la intensidad de fluorescencia de todos los fotones emitidos a dicho tiempo. Así, mediante un gran número de pulsos de excitación se registran los fotones después de contar el tiempo tras el pulso, lo cual constituye un histograma del número de fotones frente al tiempo a partir del cual se reconstruye el perfil de la curva de decaimiento de la intensidad de fluorescencia. Estos perfiles temporales incluyen las contribuciones temporales tanto de la fuente como del sistema de detección procediendo a corregir de forma informática los fotones de la fuente.

Esta respuesta de la muestra fluorescente al pulso de luz considerado instantáneo en la escala de tiempos de nanosegundos es, en el caso más simple, una función exponencial cuya constante temporal corresponde al tiempo de vida media del estado excitado. Resolviendo la ecuación diferencial Ec. 2.2 obtenemos la expresión del

decaimiento exponencial para la concentración del estado excitado singlete en función del tiempo que obedece a una cinética de desactivación de primer orden:

$$[S_1] = [S_1]_0 e^{-\frac{t}{\tau_t}} \quad (\text{Ec. 3.73})$$

donde $[S_1]_0$ es la concentración inicial del estado excitado y $1/\tau_t = k_{fl} + k_{ci} + k_{cis}$ como se recoge en la ecuación Ec. 2.3. Puesto que la intensidad de fluorescencia es proporcional a $[S_1]$, la ecuación Ec. 3.73 puede transformarse en la curva de decaimiento de la fluorescencia medida mediante la Fluorescencia resuelta en el tiempo (Figura 3.16):

$$I(t) = I_0 e^{-\frac{t}{\tau_t}} \quad (\text{Ec. 3.74})$$

Las curvas de decaimiento de la fluorescencia se pueden registrar también para moléculas en sistemas heterogéneos en los que el fluoróforo se distribuye en un amplio rango de ambientes y establece interacciones diferentes con el medio; en tales casos, se observan decaimientos complejos no monoexponenciales que frecuentemente son analizados por ajuste a dos o más decaimientos monoexponenciales; los diferentes tiempos de vida son atribuidos a la molécula en diferentes microambientes, con una proporción de cada componente que corresponde a la concentración de la molécula fluorófora en cada sitio particular.

Esta técnica tiene la ventaja de medir directamente los perfiles de decaimiento reales, de forma que puede ser ajustado a cualquier función matemática deseada independientemente de su complejidad; además, los niveles de precisión de los datos

depende sólo del número de cuentas registradas, esto es, el número de registros que se realicen, por lo que puede ser aumentado cuanto se necesite para los perfiles complicados. Además, mediante pequeñas modificaciones en los equipos de medida es posible determinar, junto con los espectros de emisión resuelta en el tiempo, los decaimientos de anisotropía de fluorescencia.

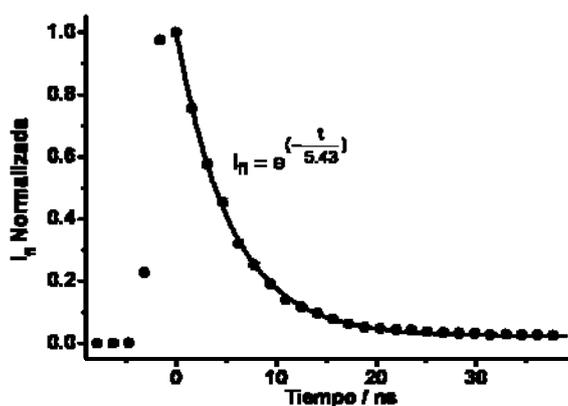


Figura 3.16. Perfil temporal de la fluorescencia medido a 490 nm del catión 2,4,6-trifenilpirilio (TP^+) en disolución acuosa ácida ($pH = 1$) cuando se excita a 415 nm y donde se observa el ajuste de los datos a una cinética de decaimiento monoexponencial.

La observación de fosforescencia en disolución a temperatura ambiente es un fenómeno relativamente raro, por lo que las medidas de decaimiento del estado excitado triplete han empleado tradicionalmente medidas de fosforescencia en matrices sólidas a baja temperatura. Por atraparte, los estados electrónicos excitados triplete pueden ser detectados en disolución utilizando la Espectroscopía de Absorción de Especies Transitorias UV-Visible, más comúnmente conocida como Fotólisis de Destello Láser.^[3, 198, 199] Esta técnica es clave para demostrar, además, la existencia de especies no emisivas así como para detectar productos de fotorreacciones o intermedios de reacción, principalmente estados electrónicos excitados de vida larga y radicales libres, además de otros intermedios tanto cargados como neutros tales como carbocationes, carbaniones; isómeros y confómeros también pueden ser detectados mediante esta técnica. Una información que proporciona esta técnica es la generación de electrones hidratados que se caracterizan por una banda de absorción amplia sin estructura fina cercana a 720 nm.

La técnica de Fotólisis de Destello Láser consiste en la irradiación de la muestra (M) con un pulso de láser muy corto y de gran intensidad (destello), cuya longitud de onda se ajusta para que se produzca una transición electrónica y con ella la formación de especies transitorias. Entre las fuentes de excitación más comúnmente utilizadas se encuentran los láseres de estado sólido pulsados ya que permiten resoluciones temporales en la escala de nanosegundos (10^{-9} s) e incluso de picosegundos (10^{-12} s).^[196, 197, 200] Las fuentes de excitación más comúnmente utilizadas son los láseres de Nd-YAG y el de Excímeros que, gracias a sus diferentes armónicos, proporcionan longitudes de onda de excitación monocromáticas de 266, 355, 532, 1064 y 308 nm. De esta forma, el comportamiento temporal de estas especies producidas es seguido por un segundo pulso de luz UV-Visible procedente de la lámpara de análisis, sincronizado con el destello, y cuyo haz pasa a través de la muestra en ángulos cercanos a 90° con respecto al pulso de radiación de excitación, y cuya duración se ajusta para que no produzca la fotólisis de la muestra bajo observación. Mediante el uso de un monocromador podemos obtener los perfiles temporales de la muestra en el rango longitudes de onda correspondiente al espectro UV-Visible.

La dinámica de los intermedios producidos fotoquímicamente se expresa en términos de diferencia relativa de densidades ópticas ($\Delta A/A$ o $\Delta D.O./D.O.$) que es la diferencia entre las absorbancias de la muestra excitada (M^*) y sin excitar (M) a la longitud de onda monitorizada dividida por el valor de la absorbancia inicial, de forma que el registro temporal proporciona las variaciones en absorbancia de la muestra respecto al haz de prueba que ha viajado a través de la muestra en presencia y ausencia del pulso de excitación (Figura 3.17). Aplicando la ley de Beer-Lambert, ΔA es una medida directa de la

población existente de especies en la muestra ya que las absorbancias de la muestra excitada y sin excitar son:

$$A = \epsilon_S b [M] \quad (\text{Ec. 3.75})$$

$$A^* = \epsilon_M b [M] + \sum \epsilon_M^* b [M^*] \quad (\text{Ec. 3.76})$$

$$\Delta A = \Delta \text{D.O.} = A^* - A = \sum \epsilon_M^* b [M^*] \quad (\text{Ec. 3.77})$$

donde b es el paso óptico, ϵ_M y ϵ_M^* son, respectivamente el absorptividad molar del soluto en el estado fundamental y el de cualquier especie transitoria, y $[M]$ y $[M^*]$ las concentraciones de las especies en estado fundamental o excitado, respectivamente. En la región del espectro donde se espera que la muestra emita fluorescencia, ΔA puede estar dominado por la señal de emisión estimulada y así ser negativa, lo cual también ocurre en las regiones donde el estado fundamental absorbe, de forma que la señal negativa podría ser debida a la señal de blanqueo (Bleaching en inglés) dominante.

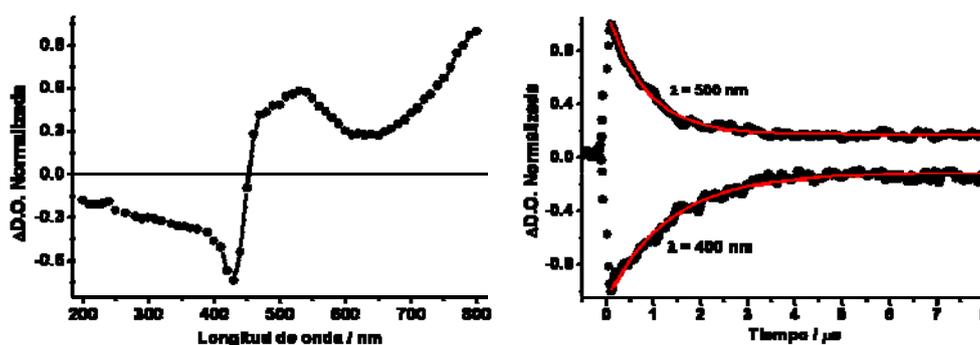


Figura 3.17. Izquierda: Espectro de especie transitoria del catión 2,4,6-trifenilpirilio (TP) en medio acuoso a pH =1 utilizando un láser de excitación a 308 nm y medido 0.5 μ s después del pulso. Derecha: perfiles temporales de las señales a dos longitudes de onda diferentes (400 y 500 nm).

De esta forma, la absorción de la muestra antes, durante y después del pulso de radiación es así registrada por el fotodetector en función del tiempo transcurrido desde la excitación, que convierte los cambios de la intensidad de luz en una señal eléctrica registrada en un osciloscopio para, al final, transformarlos en cambios de absorbancia a lo largo del tiempo. Se obtienen así las Curvas de Decaimiento de las especies transitoria como las mostradas en la Figura 3.17. Debido a la dependencia temporal de la señal registrada, se pueden extraer los tiempos de vida mediante el análisis de cada una de las funciones de la señal frente al tiempo registradas a cada longitud de onda del espectro, utilizando las mismas consideraciones que en el caso de la Espectrofluorimetría resuelta en el tiempo.

Tabla 3.2. Principales desactivantes (quenchers) de especies transitorias.	
Desactivante	Especies Transitorias
O_2	T, e^- (aq), A, AR
N_2O	AR, e^- (aq)
H^+	A, AR
Dador de e^-	C, CR
Aceptor de e^-	A, AR, e^- (aq)
Atrapador de radicales	R, CR, AR
T = Triplete, A = Anión, C = Catión, R = Radical	

Las especies transitorias están caracterizadas por su espectro de absorción; la naturaleza química de dichas especies se pueden asignar mediante el estudio de su reacción con sustancias dadoras o receptoras de electrones, protones o incluso atrapadores de radicales libres (Tabla 3.2 y ejemplo en la Figura 3.18). Por ejemplo, los carbocationes son estables cuando se preparan químicamente en medios fuertemente ácidos, de forma que sus espectros así obtenidos pueden ser usados para identificar tales especies cuando se generan como transientes.

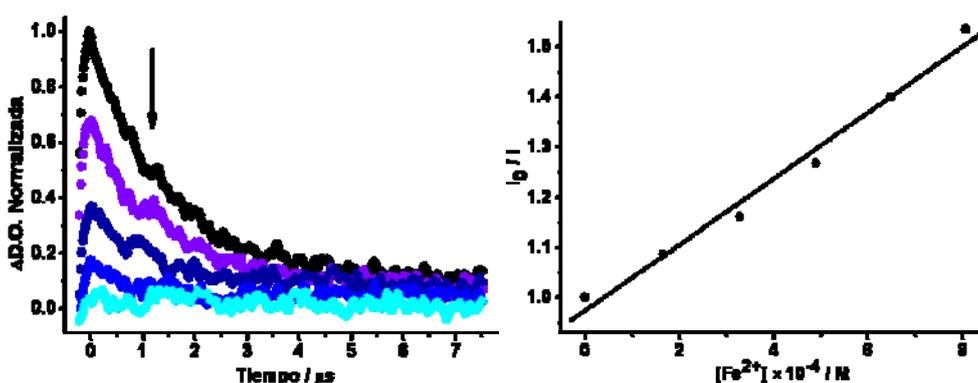


Figura 3.18. Izquierda: Espectros de especie transitoria del catión 2,4,6-trifenilpirilio (TP^+) en medio acuoso a $pH = 1$ al que se le adicionan cantidades crecientes de Fe^{2+} como especie desactivante, observando la disminución de la señal registrada a 500 nm. Derecha: Representación de Stern-Volmer para la serie de datos anteriores.

Como regla general, si las especies transitorias decaen mediante cinéticas de primer orden, la absorción se asigna predominantemente a estados excitados, mientras que cinéticas de segundo orden frecuentemente indica la recombinación de radicales. Una forma sencilla de comprobar si la absorción a una longitud de onda particular decae mediante cinéticas de primer o segundo orden es mediante la disminución de la intensidad de la luz, de forma que tal bajada de intensidad no afecta al tiempo de vida del decaimiento de primer orden pero alarga el primer tiempo de vida de un decaimiento de segundo orden. Si la absorción de una especie transitoria es estable indefinidamente cuando se baja la temperatura, la especie causante de la absorción no puede ser un estado excitado; ello es debido a que la temperatura influye poco en los tiempos de vida de estados singletes, y

puede alargar ligeramente los tiempos de vida de estados triplete al desfavorecer las reacciones de desactivación que requieren una cierta energía de activación.

Una propiedad que a veces poseen tanto los estados excitados singlete como triplete es la habilidad de emitir luz de forma que, a temperatura ambiente, muchas sustancias fluorescen pero no fosforescen. Así, la emisión estimulada por el pulso de radiación se superpone a los cambios de absorción de la fuente de análisis que, al tener sentidos opuestos, deben sustraerse, para lo cual normalmente se lleva a cabo el experimento con y sin luz procedente de la fuente de análisis. Cuando una especie transitoria detectada tiene una velocidad de decaimiento que se ajusta a la fluorescencia de la sustancia de la que procede, entonces dicha especie corresponde con seguridad a un estado excitado singlete; argumentos similares pueden realizarse para el estado triplete cuando el decaimiento de la absorción se produce a la misma velocidad que decaimiento de la fosforescencia de la sustancia de la que deriva a la misma temperatura.

El oxígeno reacciona con la mayoría de los estados excitados y radicales, por lo que normalmente se lleva a cabo antes de las medidas una etapa previa de eliminación del aire mediante burbujeo de las disoluciones con un gas inerte (N_2 , He o Ar). La velocidad de reacción de una especie transitoria con oxígeno es frecuentemente útil para decidir la asignación de los intermedios detectados; así, el oxígeno tiende a desactivar la mayoría de los estados excitados triplete muy rápidamente (Figura 3.19), mientras que los estados excitados singlete más bajos en realidad no son desactivados debido a sus cortos tiempos de vida. Además, el oxígeno reacciona muy rápidamente con electrones solvatados, de forma que la presencia de oxígeno puede inhibir la vida de aniones radicales. Por su parte, el óxido nitroso sólo evita la formación de aniones radicales, pero no de estados electrónicos tripletes o radicales del carbono, lo cual es útil para asignar las señales transitorias en experimentos donde se formen tanto estados excitados tripletes y aniones radicales ya que, al combinar los estudios de desactivación con N_2O junto con el uso de oxígeno, la identificación de cada especie es inequívoca.

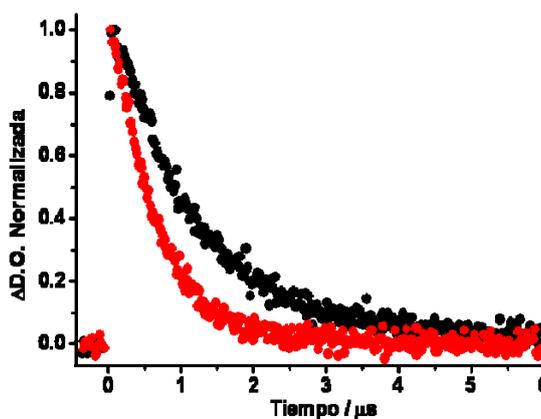


Figura 3.19. Perfiles temporales de especie transitoria registrados a 550 nm tras ser excitados con un pulso del láser de 355 nm para disoluciones acuosas ácidas (pH 1) del catión 2,4,6-trifenilpirilio (TP^+) medidos tras burbujear N_2 (●) o O_2 (●).

Una forma útil de establecer si una especie transitoria particular es o no un estado excitado triplete es emplear el fenómeno de transferencia de energía triplete-triplete. Esta técnica consiste en usar una especie triplete para sensibilizar otra especie; cuando los estados excitados triplete se forman mediante cruce intersistema, el comportamiento cinético totalmente simétrico de los decaimientos de la absorción de la especie de tiempo de vida más corto con el crecimiento de la absorción transiente de tiempo de vida más larga sirve para identificar estos tiempos de vida con los estados excitados singlete y triplete del soluto, respectivamente.

Por tanto, esta técnica nos permite estudiar procesos cuyas cinéticas sean comparables con el fenómeno de difusión; en estas escalas de tiempo cortas se requieren fuentes de excitación de subnanosegundos, de forma que la técnica de Fotólisis de Destello Láser compite con la Espectroscopía de Fluorescencia. Así, combinando la Fluorimetría resuelta en el tiempo y la Espectroscopía de Absorción de Especies Transitorias se pueden estudiar los procesos fotoquímicos y fotofísicos supramoleculares que estén controlados por difusión y que ocurran en tiempos del orden de 10^{-10} s.

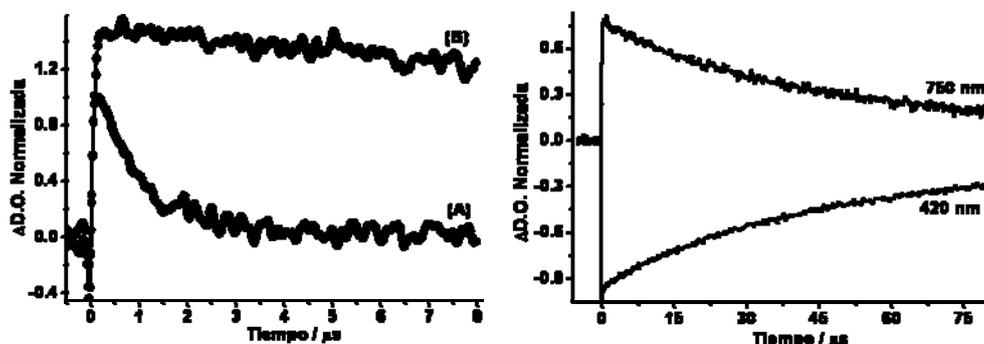


Figura 3.20. Izquierda: Curvas de decaimiento del estado excitado triplete de TP⁺ (A) y su complejo con CB[8] (B) correspondientes a disoluciones acuosas ácidas (pH 1, N₂) ajustadas con un valor 0.2 de absorbancia a 355 nm. Derecha: perfiles temporales para el complejo TP⁺@CB[8] a 420 y 750 nm.

Por último, la Fotólisis de Destello Láser permite determinar los valores de los rendimientos cuánticos de cruce intersistema (Φ_{cis}) mediante comparación de las señales de las especies triplete de la muestra problema (*M) y de un patrón (*P) cuyo valor de Φ_{cis} sea conocido trabajando con una potencia de la fuente de excitación láser fija (Figura 3.20); para ello se ajustan a la longitud de onda de excitación del láser disoluciones de ambas muestras con el mismo valor de absorbancia, de forma que la relación de intensidades sirve para estimar los valores relativos de Φ_{cis} . Sin embargo, la variación de intensidad de las señales es una combinación de la variación de los coeficientes de extinción de las dos

especies triplete y de la diferencia de los rendimientos cuánticos de cruce intersistema, por lo que hay que corregir las medidas con los valores de ϵ ; para distinguir y cuantificar ambas contribuciones a la intensidad de la señal de la especie triplete de la muestra se pueden utilizar los registros correspondientes a la absorción del estado fundamental (blanqueo) y la señal debida a la especie transitoria para determinar los coeficientes de extinción de los estados excitados triplete (ϵ_{*M}) a partir de los correspondientes valores en estado fundamental (ϵ_M). Esta aproximación se basa en el hecho de que los estados electrónicos excitados triplete se transforman íntegramente en los correspondientes estados fundamentales, de forma que sus concentraciones varían con el tiempo a la misma velocidad (Figura 3.20), aplicándose la ecuación:

$$[M] = [M^*]$$

$$\frac{\Delta D.O._M}{\epsilon_M} = \frac{\Delta D.O._*M}{\epsilon_{*M}} \quad (\text{Ec. 3.78})$$

Una vez determinado el parámetro ϵ_{*M} podemos conocer, en todo momento, la cantidad de estados excitados tripletes presentes en la disolución, lo cual nos permite conocer el parámetro Φ_{cis} ya que se define como el número de estados excitados triplete generados por 100 fotones absorbidos; así, teniendo en cuenta que el número de fotones absorbidos por las disoluciones problema y patrón son iguales y aplicando la ecuación Ec. 3.77 a nuestros datos podemos obtener los valores de cruce intersistema de la especie problema aplicando la ecuación:

$$\frac{\Delta D.O._*M}{\epsilon_{*M}\Phi_{cis}*M} = \frac{\Delta D.O._*P}{\epsilon_{*P}\Phi_{cis}*P} \quad (\text{Ec. 3.79})$$

3.10. OTRAS TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS EN QUÍMICA SUPRAMOLECULAR: ESPECTROSCOPIA IR Y RAMAN, ANIQUILACIÓN DE POSITRONES Y ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Las Espectroscopías Vibracionales Infrarroja (IR) y Raman pueden hacer uso, en principio, de métodos similares a los expuestos para la espectroscopía UV-Visible, con la ventaja adicional de que son capaces de proporcionar información más detallada acerca de los grupos atómicos que forman parte de la estructura e intervienen en la asociación.^[12] A pesar de ello, la Espectroscopía IR no se ha aplicado al estudio de las asociaciones moleculares tan extensamente en Química Supramolecular como la Espectroscopía UV-Visible debido principalmente a la menor sensibilidad de esta técnica, la menor eficacia de

los detectores de la radiación infrarroja en comparación con los tubos fotomultiplicadores utilizados en UV-Visible y a las señales de fondo de la mayoría de los disolventes orgánicos de uso común. Precisamente en el caso del agua, la absorción del disolvente constituye la principal dificultad que impide medir en medio acuoso mediante la técnica de transmisión convencional. Además, otro problema del uso de la espectroscopía IR es que la formación de enlaces no covalentes no proporciona frecuentemente cambios espectrales significativos, por lo que como alternativas a esta técnica se han utilizado las radiaciones del infrarrojo cercano (NIR) así como la Espectroscopía Raman puesto que las variaciones en las bandas en estas zonas del espectro mediante el empleo de láseres son mucho mayores y son mucho más fáciles de aplicar en medio acuoso con el uso de celdas de vidrio.

La formación de compuestos de inclusión ha sido ampliamente confirmada mediante la comparación del espectro IR del complejo hospedador-huésped aislado y seco con los espectros de los componentes individuales; la presencia de las bandas correspondientes tanto al hospedador como al huésped en el espectro del producto de la reacción de asociación es normalmente considerado como una prueba definitiva de la formación del compuesto

de inclusión. Por otra parte, la ausencia de alguna banda atribuible a la especie huésped no significa necesariamente que no se haya formado el compuesto de inclusión ya que el espectro IR del huésped puede haberse alterado por la asociación.

Con los continuos desarrollos de la Espectroscopía IR, ésta puede llegar a ser muy adecuada, desde el punto de vista cuantitativo, para el estudio de asociaciones moleculares. Además, la técnica de IR puede servir para el diagnóstico de los mecanismos de interacción, especialmente en el caso de los enlaces de hidrógeno, donde la Espectroscopía IR figura como una de las técnicas que más información proporciona. El fundamento de su aplicación al estudio de los enlaces de hidrógeno es que las vibraciones

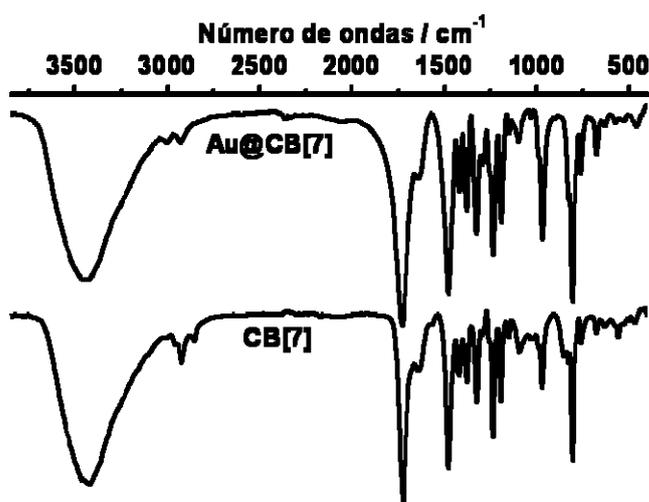


Figura 3.21. Espectros IR de CB[7] y del correspondiente sistema supramolecular en el que se incorporan nanopartículas de oro en su interior (Au@CB[7]).

de los grupos atómicos que están implicados en la formación de dichos enlace, particularmente los grupos donadores (O-H y N-H) son muy sensibles a la interacción del átomo de hidrógeno con otro átomo. Al establecerse el puente de hidrógeno, cambian las propiedades del enlace primitivo, lo que da lugar a notables cambios en el espectro de vibración. Así, las bandas debidas a la vibración de tensión de los grupos donadores se desplazan hacia frecuencias menores como resultado de la disminución en la fuerza del enlace primitivo. Este desplazamiento es tanto más notable cuanto más fuerte es el enlace de hidrógeno formado de forma que, si el desplazamiento es suficientemente grande, las bandas se ensanchan, pudiendo mostrar una considerable estructura, e incluso adoptar un aspecto continuo si el enlace de hidrógeno es muy fuerte. Además, la intensidad de absorción suele aumentar como resultado del aumento de la polarización del enlace.

Las alteraciones en la frecuencia, intensidad y anchura media de las bandas permiten el estudio cuantitativo de la asociación y, en su caso, el cálculo de las constantes de asociación. La determinación de constantes de asociación por espectroscopía IR presenta menos error y es particularmente útil para complejos con estequiometría 1:1. El diseño del experimento se basa en mantener constante la concentración total de sustrato y variar la concentración de ligando. La concentración de sustrato libre se determina, en casos favorables, mediante la simple aplicación de la ley de Beer-Lambert a la frecuencia de absorción específica de dicha especie. Muchas veces, el cambio de disolvente proporciona información de interés acerca del mecanismo molecular de interacción.

Una de las consideraciones más importantes en Química Supramolecular es la necesidad de proporcionar una gran área de contacto entre el hospedador y el huésped. Las técnicas más comunes a la hora de realizar medidas superficiales en materiales porosos son las Isotermas de Adsorción de gases y la técnica BET, pero existen ciertos casos en los que no son accesibles tales medidas mediante esta metodología. En este sentido, una técnica alternativa capaz de medir el tamaño de poro en este tipo de materiales así como su microestructura es la Espectroscopía de Aniquilación de Positrones (PAS),^[201, 202] donde el positrón (e^+) es la antipartícula del electrón (e^-). Exceptuando el signo de sus cargas, la comparación de sus correspondientes magnitudes proporciona pequeñas diferencias, de forma que podemos considerar estos dos leptones como idénticos para la mayoría de los propósitos prácticos.^[203] Normalmente los positrones se generan en la desactivación de radioisótopos donde, a la vez que se produce la expulsión del e^+ , se emite un rayo gamma. El ^{22}Na es la fuente de positrones más común en este tipo de estudios ya que se encuentra comercialmente disponible tanto en disolución como en fase sólida. La forma de preparar la muestra es obtener dos pastillas idénticas del material estudiado entre las que se coloca un trozo de la fuente de positrones en forma sólida.

Según la Dinámica Cuántica, si una partícula y su antipartícula se encuentran en los estados cuánticos apropiados pueden interactuar para producir energía en un proceso denominado Aniquilación. Puesto que la formación de pares partícula-antipartícula es un proceso fruto de la interacción electromagnética, si las dos partículas se encuentran en reposo o se mueven a velocidades mucho menores que la de la luz, se producen dos fotones que son emitidos en la misma dirección pero con sentidos opuestos. Así, la reacción de Aniquilación de Positrones consiste en la conversión total de la masa de un electrón y un positrón en dos fotones de rayos gamma, cada uno con una energía igual a las masas en reposo de estas dos partículas (0.511 MeV).



Normalmente lo que ocurre es que este positrón emitido por la fuente pierde energía rápidamente, ya que se va frenando mediante colisiones inelásticas con las moléculas del medio, hasta que su energía es suficientemente baja como para que sea capturado por un electrón de la muestra, llegando al equilibrio térmico en el orden de centenas de picosegundos, lo cual hace que los tiempos de vida del positrón en medios continuos sea de 400-500 ps, llegando a disminuir su valor hasta los 100 ps en muestras metálicas.

Una vez se produce la interacción positrón-electrón, se forma un estado ligado inestable conocido como Positronio (Ps) antes de terminar siempre con la aniquilación;^[204-206] en sistemas moleculares, entre un 20-70% de todos los positrones inyectados en la muestra se transforman en átomos de positronio, valor que disminuye drásticamente en metales o semiconductores. Al igual que el átomo de hidrógeno, el positronio presenta dos estados de espín que reciben el nombre de para-positronio (p-Ps) y orto-positronio (o-Ps) para indicar sus estados singlete y triplete, respectivamente. Al igual que sus homónimos en los estados electrónicos excitados de moléculas, estos dos estados electrónicos del positronio tienen tiempos de vida muy diferentes: 120 ps para el caso del p-Ps, mientras que para el o-Ps es de unos 140 ns en ausencia de interacciones con el medio, reduciéndose el tiempo de vida del o-Ps a unos 1-10 ns en medios condensados ordinarios a temperatura ambiente.

De esta forma, el proceso de aniquilación positrón-electrón produce dos fotones que contienen información sobre la densidad electrónica característica del sitio de aniquilación; por ello, PAS se ha convertido en una técnica útil en el estudio de la química del positrón libre y todos sus estados electrónicos en medios moleculares (formando o-Ps y p-Ps tanto libres como unidos en vacantes metálicas o huecos moleculares, e incluso complejos positrón-molécula), de forma que esta técnica proporciona información única sobre las propiedades del medio objeto de estudio. La alta proporción de Ps junto con su

tiempo de vida largo en medios continuos son las características principales que hacen útil la técnica PAS en estudios de caracterización estructural de materiales, de forma que la medida directa del comportamiento de estas partículas en el material ofrece información estructural sobre la densidad electrónica así como las dimensiones, contenido y distribución de tamaño de hueco de los volúmenes libres.

Entre las diferentes técnicas que hacen uso de positrones, la Espectroscopía de Tiempo de vida de Aniquilación de Positrones (PALS)^[201, 202, 207] registra el número de aniquilaciones que tienen lugar a cada tiempo determinado después del nacimiento del positrón detectando la radiación gamma asociada con el proceso, de forma que se obtienen

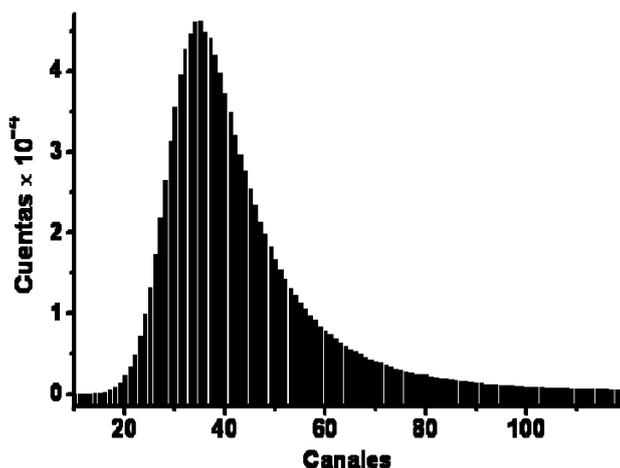


Figura 3.22. Perfil temporal del número de aniquilaciones de positrones con para una muestra de CB[7] deshidratado.

espectros en forma de histogramas (Figura 3.22). Por la forma de obtención del perfil temporal, esta espectroscopía presenta una gran similitud con la Fluorimetría resuelta en el tiempo en cuanto al registro obtenido tras la medida y la obtención de los parámetros cinéticos. Un espectro de tiempos de vida se ajusta normalmente a una función analítica que contiene varios términos exponenciales, cada

uno con un tiempo de vida (τ) y una probabilidad, denominada Intensidad (I), que está relacionada con el porcentaje de aniquilaciones asociadas a cada una de las componentes. La medida de estos parámetros temporales permite estimar la naturaleza de los estados del positronio, los mecanismos de su aniquilación en el material y así relacionando los tiempos de vida y su proporción con las propiedades de la propia muestra.

Para marcar el instante inicial a la hora de contar el tiempo de vida del positrón en PALS se utiliza la emisión del rayo gamma que acompaña al positrón procedente de la fuente. Cada uno de los estados particulares del positrón presenta un tiempo de vida diferente en medios condensados, contribuyendo en cierto grado al registro final de la señal. De esta forma los espectros PAL consisten frecuentemente en tres componentes, fácilmente discriminables mediante deconvolución matemática del registro según una función multiexponencial con ayuda de programas informáticos como POSITRONFIT. La

primera componente de tiempo de vida corto (τ_1), del orden de 100 ps, corresponde al p-positronio, una segunda de tiempo de vida intermedio ($\tau_2 \approx 200-500$ ps) que corresponde con positrones que se han aniquilado sin formar átomos de positronio, y una tercera componente de tiempo de vida larga (τ_3), alrededor de 1-10 ns, que se asigna normalmente al o-Ps.

De estas tres, la intensidad (I_3) y el tiempo de vida τ_3 de esta última componente son los parámetros más importantes a la hora de caracterizar la estructura electrónica de los materiales debido a su fácil discriminación del resto de componentes con una mayor exactitud y a que contiene información sobre los estados y reactividad del o-Ps en la escala de ns. Cuando un o-Ps se forma en un sólido, puede existir en tres posiciones diferentes antes de aniquilarse: un estado deslocalizado en el material, un estado localizado en un defecto o hueco y un estado ligado formando un complejo Ps-molécula; las características de aniquilación en cada uno de estos sitios son bastante diferentes, lo cual se manifiesta en una señal que contiene información sobre las propiedades del sólido y los estados del Ps. Principalmente, el átomo de o-Ps de tiempo de vida largo se localiza en un volumen vacío (imperfección, monovacante, cavidad, poros, etc.) ya que el potencial sentido por el positron es menor debido a la reducción de la repulsión coulombica; esto resulta en tiempos de vida más largos

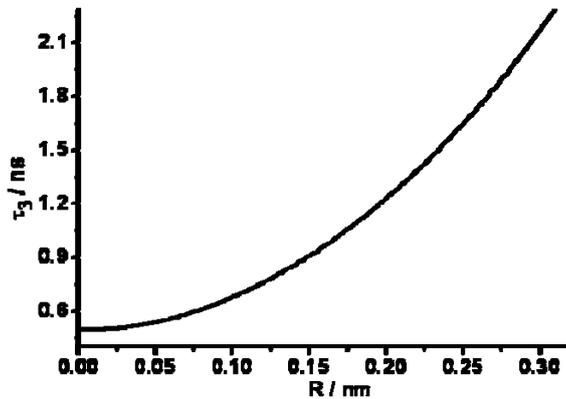


Figura 3.23. Representación del Modelo de Tao-Eldrup del que se puede interpolar el tamaño de la cavidad (R) para un tiempo de vida del átomo de positronio (τ_3).

cuanto mayor es el volumen libre. Según el Modelo de Tao-Eldrup (Figura 3.23), existe una correlación matemática entre el tiempo de vida observado para o-Ps (τ_3) y el volumen libre del hueco donde se aloja dado por el radio de la cavidad (R):

$$\tau_3 = 0.5 \left[1 - \frac{R}{R + 1.66} + \frac{1}{2\pi} \text{sen} \left(\frac{2\pi R}{R + 1.66} \right) \right]^{-1} \quad (\text{Ec. 3.81})$$

De esta manera, mediante la ecuación Ec. 3.81 y determinando el tiempo de vida del o-Ps es posible estudiar la porosidad de un material.

El desarrollo de las técnicas de ionización blandas ha permitido a la Espectrometría de Masas examinar las masas de moléculas cada vez mayores y más complejas; esta técnica de EM es también útil para determinar interacciones no covalentes.^[2, 4, 8, 208] El potencial de esta técnica va más allá de la caracterización analítica de los complejos respecto a sus masas exactas, estados de carga, estequiometría y pureza; de hecho, la información que puede obtenerse es complementaria a otras técnicas como la Espectroscopía RMN e incluye además de aspectos estructurales otra información relacionada con la reactividad e incluso termoquímica. Existe un gran número de métodos de ionización diferentes disponibles para conseguir la ionización de agregados no covalentes y mantenerlos intactos.^[14, 208-210] De entre todas las técnicas de ionización destacan el Electro spray (ESI), el Bombardeo con Átomos Rápidos (FAB) y la Ionización por Desorción Láser Asistida por Matriz (MALDI). El estudio de las supramoléculas mediante un espectrómetro de masas incluye su transferencia a una zona con alto vacío e implica el cambio de fase de las moléculas investigadas. Bajo estas condiciones libres del efecto del disolvente, el espectrómetro de masas puede evaluar las propiedades intrínsecas de los complejos hospedador-huésped, de forma que su comparación con las propiedades de las mismas especies en disolución permite el análisis de los efectos de la solvatación. Los principales problemas de esta técnica se encuentran en la transición de la fase condensada al alto vacío del espectrómetro. En ausencia de disolvente el ambiente de las arquitecturas supramoleculares cambia drásticamente, de forma que cualquier interacción que compite con el disolvente, como los puentes de hidrógeno en medio próticos o las atracciones electrostáticas en disolventes con constantes dieléctricas altas, probablemente aumentan en fuerza al evaporar, mientras otras fuerzas, como es el caso del efecto hidrofóbico, pueden debilitarse en fase gaseosa.

3.11. DIFRACCIÓN DE RAYOS X Y MICROSCOPIA EN QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

La Difracción de Rayos X de monocristal (DRX) es en la actualidad la herramienta más poderosa para el análisis estructural detallado de los compuestos supramoleculares cristalinos.^[107-109] La determinación experimental de las estructuras cristalinas ha sido la principal fuente para determinar las interacciones intermoleculares. Sin embargo, hace sólo unas pocas décadas el estudio de la difracción de un monocristal no era considerado como una técnica de rutina y era llevada a cabo sólo por cristalógrafos experimentados debido a la gran cantidad de tiempo que requería. Por este motivo, la Difracción de Rayos X de monocristal no se consideraba como una herramienta analítica en el análisis estructural excepto para cristales de moléculas pequeñas formando cristales grandes. Además, los

complejos supramoleculares constituyen un sistema dinámico y el hecho de que en un sistema acuoso se pueda detectar la formación de un complejo de inclusión, no significa que pueda ser aislado un cristal bien definido del sistema hospedador-huésped, ya que uno de los componentes principales de la fuerza que dirige el proceso, las fuerzas repulsivas entre el agua y el huésped apolar, no existe en estado cristalino. De esta forma, es frecuente que se demuestre de forma convincente la formación del complejo en disolución y que, sin embargo, no se pueda conseguir aislar el producto en forma cristalina.^[110]

Con diferencia, la etapa experimental más difícil y que limita el uso del análisis estructural de un sistema supramolecular particular mediante Difracción de Rayos X es la obtención de un monocristal lo suficientemente bueno como para su análisis estructural.^[110] No todos los materiales que parecen cristales a simple vista son realmente monocristales, sino que pueden ser maclas o estar formados por el entrecruzamiento de varios cristales unidos, de forma que la comprobación final debe realizarse siempre mediante el uso de un difractómetro.

Las supramoléculas normalmente se comportan como moléculas orgánicas grandes, solubles en ciertos disolventes, de forma que son útiles las mismas técnicas de cristalización que normalmente se emplean para moléculas orgánicas. En el caso de estructuras supramoleculares que incluyen cualquier miembro de la familia de cucurbit[n]uriles, se han empleado diferentes metodologías para obtener cristales lo suficientemente buenos como para determinar su estructura cristalina y con ella las posiciones concretas de las moléculas huésped.^[108, 211-220] Entre estas técnicas destacan la difusión lenta en fase gas de disolventes que sean miscibles en agua, como el metanol o el THF, y donde el cucurbit[n]uril no es soluble de modo que se produce el crecimiento lento de los cristales; otras técnicas como la disolución en caliente y descenso lento de la temperatura, la recristalización lenta o el contacto de las disoluciones de los componentes del sistema hospedador-huésped en un tubo de difusión son también usadas. Pero sin duda la forma más sencilla, aunque no la más rápida, es la evaporación lenta a temperatura ambiente del disolvente en el que se encuentran los componentes del sistema supramolecular (Figura 3.24).

Incluso obteniendo buenos monocristales para la determinación estructural, su análisis puede no ser satisfactorio si la muestra es altamente inestable en las condiciones normales de laboratorio; los ensamblajes supramoleculares se mantienen unidos mediante interacciones intermoleculares débiles, de forma que los cristales que forman también son muy sensibles al ambiente, siendo estructuras frágiles y difíciles de manejar. Como las moléculas de disolvente juegan un papel crucial en el crecimiento del cristal de los sistemas supramoleculares, algunos son estables sólo en presencia del disolvente en el que han sido

formados. Todos estos factores deben tenerse en cuenta a la hora de llevar a cabo la cristalización y determinación de la estructura cristalina mediante Difracción de Rayos X.

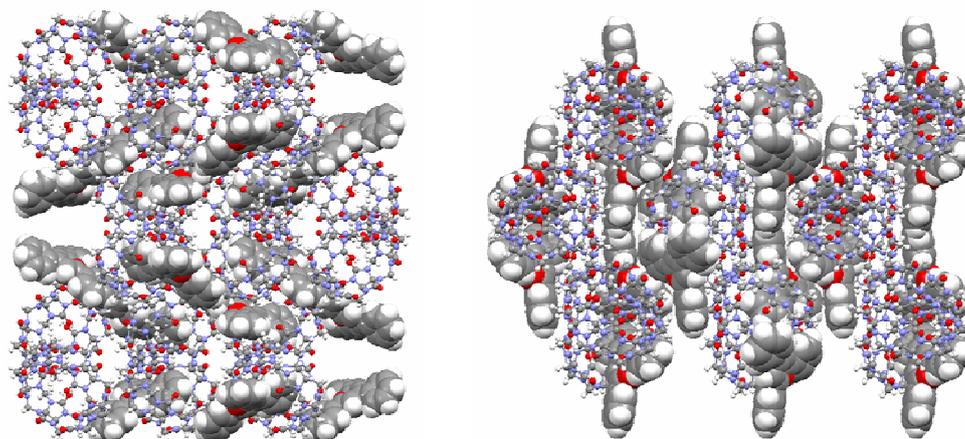


Figura 3.24. Estructura cristalina del complejo hospedador-huésped formado por el catión 2,4,6-trifenilpirilio (TP^+) incluido en la cavidad de CB[7] resuelta mediante Difracción de Rayos X de monocristal.

Por otro lado, las técnicas de Microscopía proporcionan imágenes ampliadas de los sistemas materiales cuyas dimensiones no son observables a simple vista.^[15, 221, 222] El principio de este conjunto de técnicas es la interacción de la materia con la radiación procedente de la fuente, bien sea luz visible en el caso de la Microscopía Óptica o electrones en el de la Microscopía Electrónica, lo cual varía la forma de obtener la información estructural; las imágenes se pueden producir a partir de la radiación directa que ha atravesado la muestra sin interacción (imágenes de Campo Claro) o a partir de la radiación dispersada (imágenes de Campo Oscuro).

El principio de la Microscopía Óptica es iluminar la muestra con luz visible para examinar el objeto estudiado aumentando el tamaño de la imagen producida por un conjunto de lentes que magnifican sus dimensiones. Sobre este diseño fundamental, se han desarrollado varias modificaciones para resolver problemáticas concretas; una de ellas es la Microscopía de Fluorescencia,^[221, 222] la cual hace uso de una fuente de radiación ultravioleta para iluminar la muestra de forma que, seleccionando la longitud de onda de excitación, son excitados los componentes fluorescentes por la luz procedente de la fuente ultravioleta y, mediante filtros, se recoge la imagen de la luz emitida, lo cual resulta en la visualización de la muestra brillando sobre un fondo oscuro. Este microscopio de fluorescencia es similar al microscopio óptico convencional, a excepción de que la luz incidente procede de una potente fuente luminosa que emite la mayor cantidad de luz en el límite del espectro visible, de forma que la radiación de longitud de onda múltiple se hace pasar a través de un primer

filtro excitador que solo permite pasar, y así seleccionar, la longitud de onda de la radiación capaz de excitar al fluorógeno; esta radiación de excitación es reflejada por el espejo dicróico y enfocada por la lente del objetivo sobre la muestra; así, esta radiación atraviesa el material de la preparación de la misma forma en que lo hace un microscopio óptico común con lo cual las moléculas fluorescentes de la muestra se excitan y emiten fluorescencia que se caracteriza por ser de longitudes de onda más larga. Esta luz es enfocada por el objetivo y la mayor parte pasa a través del filtro

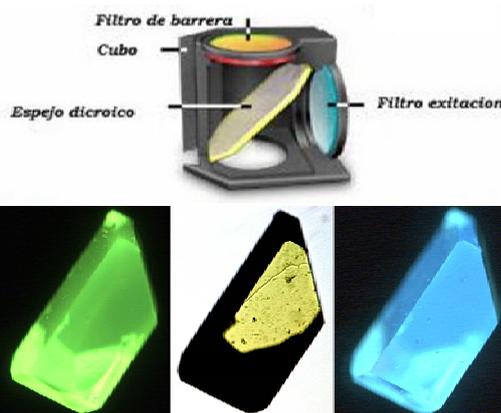


Figura 3.25. Arriba: esquema de un cubo de filtros de fluorescencia utilizado en Microscopía Óptica de Fluorescencia. Abajo: imágenes de un monocristal bajo luz blanca (centro) y con el empleo de luz ultravioleta a 555 nm (izquierda) y 440 nm (derecha).

dicromático y no se refleja. Un filtro de barrera final bloquea toda la luz residual con la frecuencia de la radiación de excitación (Figura 3.25). Así, la Microscopía de Fluorescencia difiere de la Microscopía Óptica Normal en que la imagen se forma por la luz de emisión y no por la luz de excitación.

A pesar de su potencial, el microscopio óptico tiene una capacidad limitada en cuanto al tamaño mínimo de las partículas que puede examinar; generalmente el límite de resolución (ρ) viene definido por el Criterio de Rayleigh:

$$\rho = \frac{0.61\lambda}{\text{sen } \alpha} \quad (\text{Ec. 3.82})$$

donde λ es la longitud de onda de la radiación y $\text{sen } \alpha$ es la apertura numérica del objetivo, una propiedad de esta lente determinada por su magnificación, diámetro e índice de refracción, y cuyos valores típicos se encuentran entre 0.25-1.32. Como la luz visible utilizada en este tipo de microscopios tiene un rango de longitudes de onda centrado en 500 nm, el límite máximo de resolución se encuentra en torno a 200 nm, lo cual nos indica que sólo podemos distinguir entre dos puntos separados una distancia mayor de 200 nm. A efectos prácticos, la resolución de un microscopio óptico está en torno a 1 μm . La Microscopía Electrónica ofrece una solución ideal a los problemas que presentan los microscopios ópticos ya que se pueden obtener electrones acelerados con longitudes de onda bastante menores de 1 Å y por tanto, se puede obtener, al menos teóricamente,

resolución atómica; así, por ejemplo, para un voltaje de 100 kV, la longitud de onda asociada a los electrones es 0.037 Å.

La Microscopía Electrónica de Transmisión es ampliamente utilizada en Ciencia de los Materiales, Metalurgia y Ciencias Biológicas. En esta técnica de microscopía las muestras deben ser muy finas (normalmente un máximo de varios cientos de nanómetros) y capaces de mantener las condiciones de alto vacío presentes en el instrumento. La preparación del material bajo análisis es específica de la muestra a estudiar y de la información que se desea obtener; para el caso de muestras compuestas por elementos con altos números atómicos suele dispersarse la muestra en un disolvente volátil como acetona, metanol o acetonitrilo, depositando una gota de la suspensión sobre una rejilla redonda, cuyo tamaño suele ser de unos 15 cuadros por milímetro cuadrado, sobre la que se dispone una fina película de de carbono.

Como cualquier tipo de radiación electromagnética, cuando un haz electrónico es acelerado y focalizado sobre la muestra, los electrones pueden sufrir numerosos procesos de interacción con los átomos que constituyen el material; así, una proporción serán dispersados por los átomos pesados que constituyen la muestra, mientras que otros electrones serán absorbidos, causando transiciones entre los niveles electrónicos más internos responsables de la posible emisión de electrones Auger, catodoluminiscencia e incluso de radiación de Rayos X característica de los elementos químicos que constituyen la muestra. Por otro lado, otros electrones del haz incidente atravesarán los elementos ligeros (electrones transmitidos) sin desviarse de la trayectoria inicial o sufriendo dispersión, tanto elástica como inelástica, procesos que llevan a la generación un patrón de difracción que puede ser transformado directamente en la imagen o el difractograma de la muestra. El estudio de cada una de estas radiaciones electrónicas da origen a las diferentes técnicas de Microscopía Electrónica.

La Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) utiliza los electrones dispersados por la superficie de la muestra para proporcionar su imagen, detectándolos por encima de la muestra en observación, de forma que se visualiza la intensidad de los electrones secundarios emitidos por las diferentes partes del material. Para facilitar esta emisión de electrones se recubre la muestra con una pequeña capa de un metal conductor como el oro. Por tanto, esta técnica es especialmente útil para estudiar la morfología de las partículas que constituyen la muestra, proporcionando información sobre la superficie del material. La Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM) utiliza los electrones que atraviesan la muestra para reconstruir la imagen de la muestra; para ello se necesitan especímenes lo suficientemente finos (<200 nm) y compuestos por elementos con densidades electrónicas elevadas de forma que los electrones, una vez alcanzan la muestra

e interaccionan con la materia, pueden ser transmitidos hasta el detector donde son registrados y transformados en la imagen reconstruida. De esta forma se pueden obtener imágenes de muestras en las que se magnifican los objetos hasta más de un millón de veces, lo cual permite conocer la morfología y dimensiones de los especímenes de la muestra; con la ayuda de herramientas informáticas puede medirse, por ejemplo, el tamaño de partícula en la escala de longitudes que varía habitualmente desde 1 nm hasta la micra. La determinación del tamaño de partícula requiere medir un conjunto representativo (> 200 partículas) de la muestra, y con esta población puede obtenerse la distribución estadística de tamaños en forma de histograma, útil para conocer el tamaño medio de partícula y la homogeneidad de la muestra a través del máximo y la anchura, respectivamente, de la campana de Gauss que describe la distribución de tamaños (Figura 3.26).

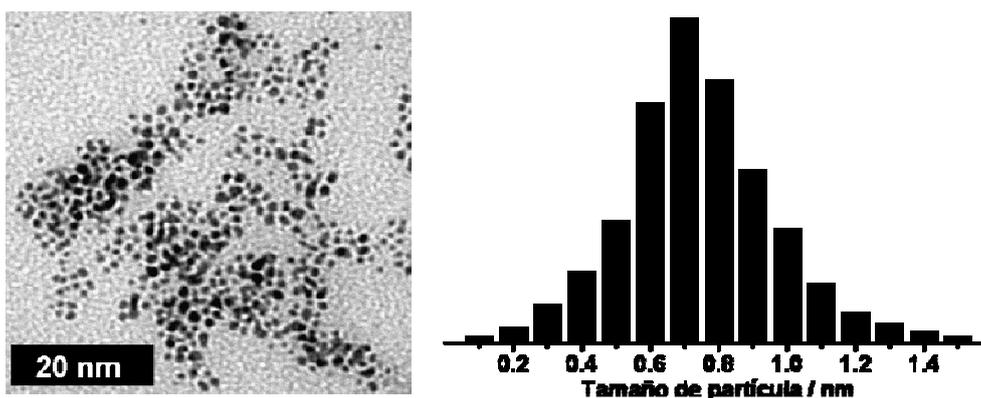


Figura 3.26. Micrografía de una muestra de nanopartículas de oro encapsuladas en CB[7] (izquierda) cuyo distribución de tamaño se encuentra representada en el histograma (derecha) del que se obtiene el valor medio y la homogeneidad del tamaño de partícula.

En el caso de muestras cristalinas los electrones transmitidos por los microcristales de pequeño espesor ($< 1\mu\text{m}$) presentes en la muestra pueden ser dispersados en localizaciones discretas y con ello generar un patrón de difracción concreto, de forma que las imágenes producidas consisten en una serie de puntos característicos del patrón de difracción y de la orientación de la muestra, cuya posición proporciona información acerca del grupo espacial de simetría de un cristal en una orientación determinada con respecto al haz de electrones y así indexar celdas desconocidas. Por tanto, la microscopía TEM es una herramienta capaz de seleccionar un microcristal embebido dentro de la muestra y obtener así su difractograma mediante Difracción de Electrones (ED) lo cual presenta ventajas al estudiar muestras polifásicas ya que la Difracción de Neutrones y de Rayos X no permiten seleccionar la fase deseada sino que siempre se obtiene la superposición de los difractogramas de todas las fases presentes en la muestra. La estructura cristalina a nivel

atómico puede ser investigada también mediante Microscopía Electrónica de Transmisión de Alta Resolución (HR-TEM) en la que no se utiliza el número de electrones que llegan a la pantalla para crear la imagen de la muestra, sino que es la interpretación de las diferencias en la fase de la onda asociada a los electrones la que forma la imagen. Debido a su alta resolución, es una herramienta muy valiosa para el estudio de las propiedades nanoscópicas de los materiales cristalinos tales como semiconductores y metales, llegando a alcanzar resoluciones de 0.8 nm, escala de tamaño lo suficientemente pequeña como para poder observar incluso defectos cristalinos en las imágenes.

Una variante de la Microscopía Electrónica permite realizar el microanálisis químico de la muestra; esta técnica generalmente denominada Microscopía Electrónica Analítica estudia la emisión de Rayos X, la luminiscencia o la distribución espectral de los electrones transmitidos. Así, la Espectroscopía de Rayos X de Energía Dispersiva (EDX, EDS o XEDS) y la Espectroscopía de Pérdida de Energía de los Electrones (EELS) son las herramientas más potentes para dar análisis químicos elementales de alta resolución en muestras sólidas; estas dos técnicas se consideran complementarias ya que la espectroscopía EDX permite la identificación de los elementos con masa atómica media o alta, mientras que la espectroscopía EEL determina los elementos presentes en la muestra con número atómico relativamente bajo, especialmente aquellos que van desde el carbono hasta los metales de transición del bloque 3d.

Por una parte, la espectroscopía EDX es una técnica muy similar a la fluorescencia de Rayos X en la que el estímulo son electrones de gran energía procedentes de la fuente del microscopio capaces de excitar la muestra de forma que se analiza la intensidad de los Rayos X característicos emitidos por los elementos presentes en la muestra, lo cual proporciona su composición elemental. Por otro lado, en la espectroscopía EEL focaliza sobre el material un haz de electrones con un rango estrecho y conocido de energías cinéticas que, al alcanzar la muestra, sufren dispersión inelástica, lo cual significa que los electrones pierden energía y con ello sus trayectorias varían ligeramente; la cantidad de energía perdida puede ser medida con un espectrómetro de electrones e interpretada en término de ionizaciones de los electrones de capas internas características de un átomo en particular, de forma que esta técnica se utiliza principalmente los estados de oxidación de iones metálicos, los enlaces químicos, las propiedades eléctricas de la banda de valencia y de conducción así como las propiedades superficiales. Así, con la suficiente experiencia se puede diferenciar entre carbono en forma de diamante, grafico, carbón amorfo o carbono mineral en forma de carbonatos.

3.12. TÉCNICAS ELECTROQUÍMICAS EN QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

Cuando al menos uno de los componentes de un equilibrio es electroactivo, el proceso de complejación puede ser estudiado mediante alguna de las numerosas técnicas electroquímicas disponibles; de entre todas ellas, la más importante y ampliamente utilizada es la Potenciometría,^[2, 223] que permite determinar la concentración de un ión libre en la mezcla del sistema en equilibrio. La Potenciometría es especialmente útil cuando se aplica a la determinación de la concentración de protones en medio acuoso, usando la dependencia del potencial de un electrodo con la concentración del componente libre en disolución. De este modo, se ha aplicado a muchos sistemas donde el ligando une tanto iones metálicos como protones, de forma que la competición entre el ión metálico y el protón es una herramienta útil para evaluar las constantes de estabilidad. Además existen electrodos selectivos que pueden medir varios iones de forma específica.

Para la determinación de las constantes de estabilidad se necesita medir la concentración de equilibrio del protón o del ión en estado libre; la simple medida de $[H^+]$ mediante un electrodo de pH es altamente precisa y la determinación tanto de la constante de desprotonación ($pK_a = -\log K_a$) como de K_B se llevan a cabo en el mismo instrumento. Es obvio que la valoración del pH es el mejor método para la evaluación de las constantes de estabilidad pero no siempre se puede aplicar, como en el caso de los ligandos desprotonados y en medios orgánicos, excepto metanol, etanol o mezclas agua-disolvente orgánico. Para determinar el valor de pK_a se aplica la ley de acción de masas al sistema molécula (M)-protón:



$$K_a = \frac{[M][H^+]}{[MH^+]} \quad (\text{Ec. 3.84})$$

$$\log\left(\frac{[M]}{[MH^+]}\right) = \frac{K_a}{[H^+]} \quad (\text{Ec. 3.85})$$

$$\log\left(\frac{[M]}{[MH^+]}\right) = \text{pH} - \text{p}K_a \quad (\text{Ec. 3.86})$$

Las fracciones molares de la forma ácida (MH^+) y básica (M) se pueden obtener en función de los datos de las medidas de la valoración, y con ellas transformar la ecuación Ec. 3.84 en la expresión:

$$\frac{[\text{MH}^+]}{[\text{M}]_0} = \frac{X - X_\infty}{X_0 - X_\infty} \quad (\text{Ec. 3.87})$$

$$\frac{[\text{M}]}{[\text{M}]_0} = 1 - \frac{[\text{MH}^+]}{[\text{M}]_0} = \frac{X_0 - X}{X_0 - X_\infty} \quad (\text{Ec. 3.88})$$

$$\log\left(\frac{X_0 - X}{X - X_\infty}\right) = \text{pH} - \text{pK}_a \quad (\text{Ec. 3.89})$$

En Potenciometría se disponen de dos metodologías para realizar estas medidas: i) la valoración Ácido-Base, recomendada para el estudio de los sistemas en los que el estado de equilibrio se alcanza en un corto periodo de tiempo, normalmente en el orden de 10^{-8} s y ii) la preparación individual de disoluciones muestra, empleada cuando se requiere un tiempo largo para conseguir el estado de equilibrio. De esta forma utilizaremos cualquier señal analítica para determinar los cambios en la proporción de las formas ácida y básica en las diferentes disoluciones mediante las curvas sigmoidales típicas de este tipo de equilibrios, cuyo punto de inflexión corresponde con el valor de pK_a , obtenidas al representar la señal analítica frente al pH, representaciones que se pueden linealizar según la ecuación Ec. 3.87.

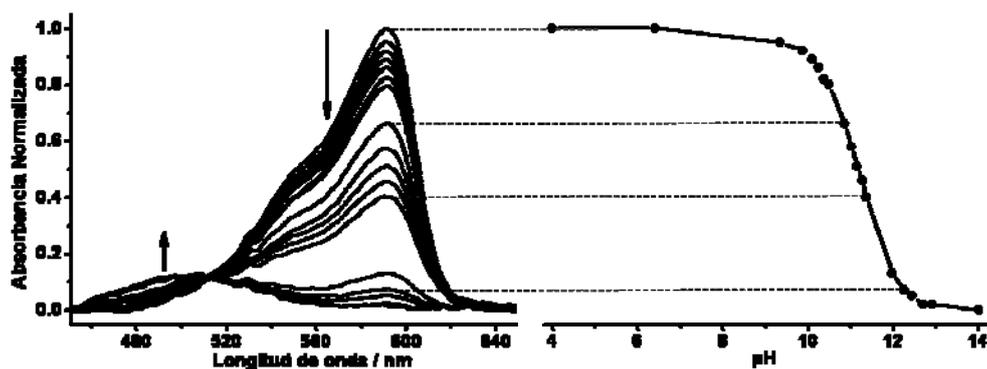


Figura 3.27. Derecha: espectros ópticos de una muestra acuosa de Oxonina (OX) al aumentar el pH de la disolución mediante la adición de NaOH. Izquierda: Curva de valoración ácido-base obtenida al representar el valor de la absorción medida a 590 nm frente al pH de la disolución.

Generalmente los equilibrios ácido-base de moléculas orgánicas cromogénicas y fluorogénicas inducen cambios en los espectros ópticos de absorción y emisión; así, las medidas ópticas a diferentes pHs son suficientes para determinar el valor de K_a (Figura 3.27). Sin embargo, las especies con capacidad para absorber luz sufren cambios

conformacionales o redistribución de cargas en el estado excitado, lo cual implica que los procesos de protonación del estado fundamental (pK_a) y excitado (p^*K_a) sean, por lo general, diferentes.^[98, 188, 224, 225] En principio, el valor de p^*K_a puede ser determinado mediante valoraciones ácido-base utilizando la fluorescencia de moléculas cuyo tiempo de vida del estado excitado singlete sea mayor que el tiempo necesario para establecerse el equilibrio ácido-base, esto es, con $\tau_{fl} > 10$ ns;^[188, 226] además, los procesos de desactivación de la fluorescencia inducidos por protones se producen en escalas de tiempo mucho más cortas, de forma que compiten con la propia reacción de transferencia de protones.^[185, 190, 227] Como estos dos procesos impiden en la mayoría de los casos que estos equilibrios ácido-base se establezcan en estado excitado, el valor de p^*K_a sólo puede ser determinado de forma indirecta.

El método más empleado para obtener el valor de p^*K_a se basa en un simple ciclo termodinámico conocido como Ciclo de Förster^[73, 183, 184, 224, 225, 228-230] que considera la aproximación de que el equilibrio ácido-base se establece durante el tiempo de vida de los estados excitados y que los cambios de entropía asociados con la disociación del protón tanto en el estado fundamental como excitado singlete son iguales. Esta última aproximación ha sido considerada como la principal limitación de esta metodología para el cálculo de las constantes de desprotonación en estado excitado, estableciéndose que el Ciclo de Förster puede fallar si los niveles electrónicos de la molécula M se invierten durante el tiempo de vida del estado excitado en un proceso de relajación asistido por las moléculas de disolvente, hecho que se refleja principalmente en el Desplazamiento de Stokes.^[79, 183] Para valores inferiores de $\Delta\tilde{\nu} < 3500$ cm⁻¹ se aplica la conocida relación de Förster:^[190]

$$p^*K_a = pK_a - \frac{hcN \times 10^9}{2.303 RT} \left(\frac{1}{\lambda_{0-0}^{MH}} - \frac{1}{\lambda_{0-0}^M} \right) \quad (\text{Ec. 3.90})$$

Por último, un aspecto fundamental en Química Supramolecular es la variación del microambiente de un huésped cuando se compleja con una molécula hospedadora lo cual produce, entre otros muchos efectos ya descritos, grandes cambios en los procesos de transferencia de protones, lo cual se traduce en cambios en el valor de pK_a de las especies complejadas y sin complejar;^[67, 193, 231-233] así, la comparación de estos parámetros antes y después de formarse el sistema hospedador-huésped proporciona información sobre el mecanismo y los efectos del proceso de complejación.

3.13. CÁLCULOS COMPUTACIONALES EN QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

Las simulaciones moleculares por ordenador^[35] se han convertido en un método de rutina en Química Supramolecular por varias razones, aunque la más obvia es que el ajuste geométrico entre varias moléculas, lo cual es el punto central del reconocimiento molecular, puede ser fácilmente calculado por herramientas computacionales.^[234] Así, el término Modelado Molecular se refiere a la generación, manipulación y representación de estructuras moleculares y la estimación de sus propiedades fisicoquímicas asociadas,^[235, 236] el modelado molecular es el resultado de la Química Computacional,^[237-239] que es la aplicación de los cálculos teóricos para predecir la estructura y las propiedades electrónicas y termodinámicas de los materiales. Por tanto, el objetivo del Modelado Molecular^[240, 241] es conocer las propiedades de las moléculas independientemente de su observación experimental y refinar los modelos teóricos con los datos experimentales ya que, por ejemplo, la espectroscopía RMN es una técnica demasiado indirecta como para derivar estructuras tridimensionales complejas sin el uso de modelos teóricos que puedan ser contrastados con los datos experimentales observados. Este proceso de ajuste de modelos teóricos también se ha mejorado significativamente mediante las modernas técnicas computacionales.

La visualización computacional de las estructuras supramoleculares ha cubierto la necesidad de apreciar y comprender las arquitecturas tridimensionales. Muchos programas informáticos basados en mecánica molecular como Hyperchem o Chem3D permiten construir estructuras en la pantalla del ordenador y convertir las fórmulas bidimensionales en representaciones en tres dimensiones; sin embargo, debe prestarse atención a este proceso de conversión, ya que puede ser una fuente de error en los cálculos teóricos, particularmente con centros quirales. El principio básico de todas estas herramientas informáticas es buscar una solución precisa y simplificada de la ecuación de Schrödinger descrita para el sistema de interés, para lo cual existen varios niveles de aproximación que han sido empleados a la hora de aproximar su solución. Así, la interacción entre los átomos, denominada Campo de Fuerzas, puede ser representada por funciones empíricas, de forma que su exactitud depende esencialmente de la parametrización.^[242-247] Estos parámetros pueden no ser adecuados cuando el método se extiende a moléculas que no han sido parametrizadas rigurosamente con anterioridad.

La técnica teórica probablemente más antigua para la optimización de la estructura molecular se conoce como Mecánica Molecular (MM),^[248-251] en contra al Método de Orbitales Moleculares, tiene la ventaja de presentar una imagen intuitiva de los grupos que interaccionan, proporcionando así a los químicos una guía mejor y más práctica para

comprender y diseñar los complejos supramoleculares. La idea básica es representar los potenciales de interacción entre los átomos mediante pares aditivos de funciones tipo Lennard-Jones. A pesar de la simplicidad de este modelo, los cálculos MM han sido claramente satisfactorios para predecir la geometría de un gran número de moléculas orgánicas. Es quizás sorprendente que un modelo tan simple sea capaz de proporcionar predicciones consistentes y razonables de las geometrías cuando se compara con los experimentos. Variaciones del campo de fuerzas empleado en los cálculos MM han aparecido rápidamente en los últimos años como MM2 y MM3, que son especialmente apropiados para moléculas orgánicas, y proporcionan buenas conformaciones y a veces diferencias de energía relativa entre isómeros; no obstante, existen métodos mucho más sofisticados y complejos como las simulaciones Monte Carlo o Dinámica Molecular.^{[234, 237, 238,}

252, 253]

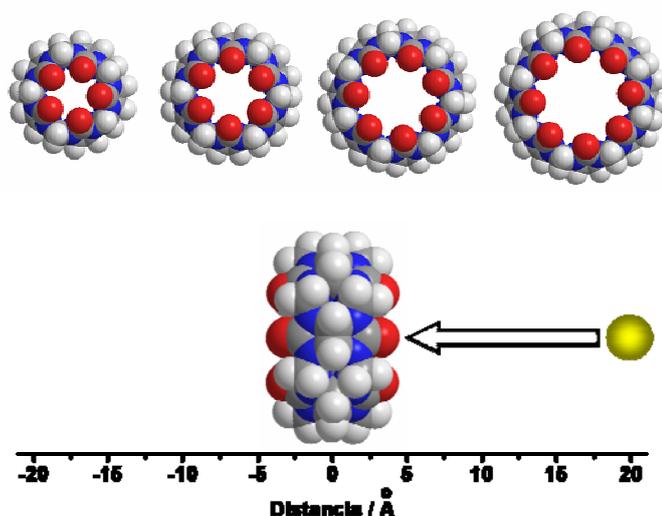


Figura 3.28. Arriba: estructuras de los diferentes CB[n] optimizadas mediante cálculos teóricos a nivel MM2. Abajo: esquema de la metodología utilizada para conocer los perfiles energéticos de interacción.

Los estudios computacionales en la literatura que se dedican a las moléculas de CB[n] se focalizan, en primer lugar, en la estabilidad de las moléculas y sus derivados y, en segundo lugar, la optimización y cálculo de energía de complejos hospedador-huésped, mientras que sólo se ha descrito un estudio teórico en el que se plantea el mecanismo de formación de los complejos hospedador-huésped. Los

métodos utilizados en estos estudios computacionales incluyen Mecánica Molecular, ab initio, cálculos semiempíricos y DFT.^[254-256] Los cálculos teóricos sugieren que la estructura D_{6h} de CB[6] no es el mínimo en fase gaseosa debido a la gran cavidad interna; en su lugar, el mínimo lo presenta una forma colapsada mucho menos simétrica que permite algún tipo de interacción adicional entre las paredes sin un aumento significativo de energía. A pesar de ello, para reducir la ambigüedad en los cálculos, se selecciona una estructura D_{6h} como geometría de inicio para CB[6], y en general una simetría D_{nh} para cada cucurbit[n]uril.^[255, 256]

Asumiendo el Principio de Reversibilidad Microscópica, los mecanismos de inclusión y exclusión de un huésped en la cavidad de los CB[n] son iguales, por lo que es suficiente que los estudios teóricos modelen uno de los dos procesos, aproximación que ha sido descrita de forma análoga al estudio de hemicarcerandos.^[31] Definimos la coordenada de complejación coincidiendo con el eje de simetría rotacional C_n de los CB[n] a lo largo del cual el huésped puede ser forzado a aproximarse desde el espacio libre situado a unos 20 Å del centro de la cavidad, tomado éste como origen de medida, a través de los portales, separados unos 4.5 Å de dicho origen; la distancia entre el hospedador y el huésped se varía indirectamente a incrementos de 0.2 Å, de forma que la optimización de la geometría en cada paso proporciona la energía potencial del sistema (Figura 3.28). Debe hacerse notar que tanto la estructura del hospedador como del huésped se optimizan durante el proceso de complejación. Como es de esperar, las energías son mayores cuando el huésped se posiciona entre los portales estrechos del hospedador, cuyo valor máximo se asigna a la energía de activación de complejación; los mínimos de energía se encuentran tanto para el complejo de inclusión como para el complejo de van der Waals en el que el huésped se posiciona fuera de los portales, alrededor de unos 5 Å del centro de la cavidad.

3.14. DATOS SOBRE LOS INSTRUMENTOS UTILIZADOS EN EL PRESENTE TRABAJO

Todas las medidas espectroscópicas basadas en absorción y emisión molecular se realizaron utilizando cubetas de cuarzo de tamaño $1 \times 1 \text{ cm}^2$, con un volumen de 4 ml y las cuatro caras transparentes a la radiación UV-Visible. Para las medidas bajo atmósfera controlada (N_2 , O_2 , N_2O) se utiliza un tapón equipado con un septum que impide la difusión de gases, y un tiempo de burbujeo de 15 minutos con un flujo de gas de 1 ml min^{-1} .

En cuanto a las medidas de absorción óptica, fueron realizadas en un espectrofotómetro Shimadzu PC4140 en el rango de longitudes de onda de 800 a 200 nm. El ancho de rendija fue ajustado a 1 nm y la velocidad de barrido es de 5 nm/s. Por su parte, los espectros de emisión se registraron con un espectrofluorímetro PTI LPS-220B equipado con monocromadores de excitación y emisión tipo Czerny-Turner y con un ancho de rendija de 1 nm. La excitación se llevó a cabo a la longitud de onda del máximo de absorción de los correspondientes espectros de absorción, mientras que la emisión se registró en el rango de longitudes de onda donde la intensidad de fluorescencia era superior a 1% del máximo de emisión. Las medidas de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo fueron llevadas a cabo con el empleo de un espectrofluorímetro PTI equipado con una lámpara de H_2/N_2 que trabaja a 10 kHz.

Los experimentos de Fotólisis de Destello Láser fueron realizados utilizando una fuente láser para excitar las muestras; la excitación a 308 nm se llevó a cabo con un Láser de Excímero, mientras que la excitación a 266, 355 y 532 nm tuvo lugar con un Láser de Nd-YAG. La potencia del láser se ajusta a 15 mJ / pulso y una anchura de pulso de 7 ns. La observación de la señal se realizó con una lámpara de xenon de 125 W, recogiendo la absorción de la especie transitoria con una fibra óptica que dirige la señal hasta el monocromador y de ahí al osciloscopio digital que transforma la señal analógica del detector y transferirla a un ordenador equipado con un software descrito al efecto que permite la adquisición y almacenaje de datos. Todos los experimentos de desactivación se realizaron mediante la inyección, con una jeringa Hamilton de 25 μ l, de volúmenes apropiados de disoluciones acuosas concentradas de los desactivantes.

Los espectros de RMN-¹H se obtuvieron en un espectrómetro Bruker AV-300 trabajando a 300 MHz utilizando D₂O como disolvente al que se adiciona DCl o NaOD para ajustar su pD. Los espectros IR fueron registrados mediante la preparación de una pastilla de KBr de la muestra en un equipo FT-IR Nicolet 710 Por otro lado, los espectros de masas fueron registrados en un sistema acoplado GC-MS, trabajando con ionización por impacto electrónico, o en un HPLC-MS que trabaja con ionización ESI mediante el uso de una disolución de ácido trifluoroacético/agua (1:99), para generar los iones en modo positivo, y operando a un voltaje de 70 eV. Para obtener los valores de las constantes de acidez se realizaron las valoraciones de pH utilizando un pHmetro metroOhm equipado con un electrodo de vidrio sensible a [H⁺] y cuyas medidas se encuentran en el rango de 1-13 unidades de pH.

Las imágenes de Microscopía Óptica se registraron con un Microscopio de Fluorescencia Leyca equipado con una lámpara de luz blanca y otra de excitación UV, cuya longitud de onda de excitación puede seleccionarse mediante dos cubos de filtros diferentes: uno denominado E4 que consiste en un filtro de excitación BP 436/7 ($\lambda_{ex} \approx 443$ nm), con un espejo dicroico 455 y un filtro de supresión LP $\lambda_{emis} \geq 470$, mientras que el segundo cubo se denomina M2 y consiste en un filtro de excitación BP 546/14 ($\lambda_{ex} \approx 555$ nm), un espejo dicroico 580 y un filtro de supresión LP $\lambda_{emis} \geq 590$. En cuanto a la Microscopía Electrónica, las muestras se suspendieron en etanol (0.1 ml de la muestra en 1 ml de etanol), sonicaron durante 15 minutos y se depositó una gota sobre una rejilla de carbono. Las imágenes TEM fueron obtenidas en un microscopio Philips trabajando a 100 kV, tras lo cual se determinó el tamaño de partícula mediante el software del mismo equipo. Los estudios mediante HR-TEM, EDX y EELS fueron realizados en el Servicio de Microscopía de la Universidad de Cádiz.

Las muestras monocristalinas para determinar la estructura absoluta mediante Difracción e Rayos X se obtuvieron mediante evaporación lenta a temperatura ambiente de una disolución acuosa saturada del complejo estudiado, tras lo cual se enviaron las muestras al Servicio de Rayos X de la Universidad de Santiago de Compostela para su resolución. Los estudios mediante Espectroscopía de Tiempos de Vida de Aniquilación de Positrones se llevaron a cabo a temperatura ambiente mediante un sistema convencional con dos detectores plásticos en el que se introduce la fuente de positrones, $^{22}\text{NaCl}$ (10 μCi), formando un sándwich entre dos pastillas de 1 cm de grosor de la muestra. La resolución temporal es de 260 ps y se acumularon 3×10^6 cuentas para cada espectro, de forma que la contribución de la fuente (17% de 386 ps) y la función respuesta fue evaluada mediante un material de referencia (Ni metal) utilizando el código RESOLUTION. Después de la sustracción de la fuente y el fondo se obtienen los parámetros de aniquilación de positrones utilizando el programa PATFIT.

3.15. BIBLIOGRAFÍA

- [1] W. Schneider, *Chem. Ber.* 1956, 89, 762.
- [2] H. J. Schneider, A. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 2000.
- [3] R. V. Bensason, E. J. Land, T. G. Truscott, *Flash Photolysis and Pulse Radiolysis*, Pergamon Press, New York, 1983.
- [4] C. A. Schalley, *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008.
- [5] I. Higler, P. Timmermann, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 2689.
- [6] J. F. Stoddart, *Pure Appl. Chem.* 2005, 77, 1089.
- [7] E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.* 2007, 72, 687.
- [8] C. Detellier, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 1, 357.
- [9] A. Pastor, E. Martínez-Viviente, *Coord. Chem. Rev.* 2008, 252, 2314.
- [10] L. R. MacGillivray, P. R. Diamente, J. L. Reid, J. A. Ripmeester, *Chem. Commun.* 2000, 359.
- [11] L. J. Johnston, B. D. Wagner, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 8, 537.
- [12] J. E. D. Davies, H. Forster, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 8, 33.
- [13] H. Tsukube, H. Furuta, A. Odani, Y. Takeda, Y. Kudo, Y. Inoue, Y. Liu, H. Sakamoto, K. Kimura, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 8, 425.
- [14] J. S. Brodbelt, D. V. Dearden, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 8, 567.
- [15] G. Kaupp, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 8, 381.
- [16] Z. Dauter, K. S. Wilson, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 8, 1.
- [17] S. Petrucci, E. M. Eyring, G. Konya, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 8, 483.
- [18] K. Bhattacharyya, *Acc. Chem. Res.* 2003, 36, 95.
- [19] J. R. Albani, Editor, *Structure and Dynamics of Macromolecules Absorption and Fluorescence Studies*, 2004.
- [20] K. Nakamura, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 1853.
- [21] F. Mallamace, J. C. Earnshaw, N. Micali, S. Trusso, C. Vasi, *Physica A* 1996, 231, 207.
- [22] D. Pluth Michael, N. Raymond Kenneth, *Chem Soc Rev* 2007, 36, 161.
- [23] M. D. Pluth, K. N. Raymond, *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36, 161.
- [24] J.-M. Lehn, *Chem Soc Rev* 2007, 36, 151.
- [25] J. R. Lakowicz, Editor, *Topics in Fluorescence Spectroscopy, Vol. 1: Techniques*, 1991.
- [26] J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescent Spectroscopy*, 1986.
- [27] J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 1983.
- [28] A. J. W. G. Visser, Editor, *Time Resolved Fluorescence Spectroscopy* 1986.
- [29] J. N. Demas, *Time-correlated Single Photon Counting*, Academic Press, London, 1984.
- [30] K. A. Connors, *Binding Constants. The Measurement of Molecular Complex Stability*, John Wiley & Sons, New York, 1987.
- [31] K. N. Houk, A. G. Leach, S. P. Kim, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 4872.
- [32] D. E. Koshland, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1958, 44, 98.
- [33] K. Hirose, in *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008, pp. 17.
- [34] D. H. Williams, E. Stephens, D. P. O'Brien, M. Zhou, *Angew Chem Int Ed Engl* 2004, 43, 6596.

- [35] X. X. Zhang, K. E. Krakowiak, G. Xue, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, *Industrial & Engineering Chemistry Research* 2000, 39, 3516.
- [36] G. Haran, R. Cohen, L. K. Bar, Y. Barenholz, *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* 1993, 1151, 201.
- [37] M. R. Chierotti, R. Gobetto, *Chem. Commun.* 2008, 1621.
- [38] C. A. Hunter, M. J. Packer, *Chem.--Eur. J.* 1999, 5, 1891.
- [39] K. Jansen, A. Wego, H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer, *Vom Wasser* 2000, 95, 229.
- [40] M. El Haouaj, H. K. Young, M. Luhmer, K. Kim, K. Bartik, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 2001, 2104.
- [41] M. El Haouaj, M. Luhmer, Y. H. Ko, K. Kim, K. Bartik, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 2001, 804.
- [42] F. Würthner, S. Yao, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000, 39, 1978.
- [43] W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Org. Chem.* 1983, 48, 3618.
- [44] W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4440.
- [45] W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 2697.
- [46] D. H. Cao, K. Chen, J. Fan, J. Manna, B. Olenyuk, J. A. Whiteford, P. J. Stang, *Pure Appl. Chem.* 1997, 69, 1979.
- [47] R. Sabate, J. Estelrich, *Spectrochim. Acta, Part A* 2008, 70A, 471.
- [48] H. Yao, K. Domoto, T. Isohashi, K. Kimura, *Langmuir* 2005, 21, 1067.
- [49] M. G. Neumann, F. Gessner, V. A. Oliveira, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 1990, 86, 3551.
- [50] C. A. Brignoli, H. DeVoe, *J. Phys. Chem.* 1978, 82, 2570.
- [51] R. W. Chambers, D. R. Kearns, *J. Phys. Chem.* 1968, 72, 4718.
- [52] M. E. Lamm, D. M. Neville, Jr., *J. Phys. Chem.* 1965, 69, 3872.
- [53] K. Patil, R. Pawar, P. Talap, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2000, 2, 4313.
- [54] M. A. Khachatryan, V. N. Tveritinov, L. A. Nikolaev, *Zh. Fiz. Khim.* 1979, 53, 1576.
- [55] P. Mukerjee, A. K. Ghosh, *J. Amer. Chem. Soc.* 1970, 92, 6419.
- [56] P. Mukerjee, A. K. Ghosh, *J. Amer. Chem. Soc.* 1970, 92, 6408.
- [57] R. Havemann, E. Nutsch, H. Pietsch, *Z. Phys. Chem.* 1962, 219, 171.
- [58] A. N. Veselkov, L. N. Dymant, S. F. Baranovskii, *Khim. Fiz.* 1989, 8, 1282.
- [59] K. Kano, M. Takei, S. Hashimoto, *J. Phys. Chem.* 1990, 94, 2181.
- [60] A. N. Veselkov, L. N. Dzhimant, L. S. Karawajew, E. L. Kulikov, *Stud. Biophys.* 1985, 106, 171.
- [61] G. R. Haugen, W. H. Melhuish, *Trans. Faraday Soc.* 1964, 60, 386.
- [62] R. L. Schiller, S. F. Lincoln, J. H. Coates, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* 1987, 83, 3237.
- [63] R. L. Schiller, S. F. Lincoln, J. H. Coates, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* 1986, 82, 2123.
- [64] K. Kemnitz, K. Yoshihara, *J. Phys. Chem.* 1991, 95, 6095.
- [65] L. P. Gianneschi, T. Kurucsev, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* 1974, 70, 1334.
- [66] E. Rabinowitch, L. F. Epstein, *J. Am. Chem. Soc.* 1941, 63, 69.
- [67] M. Shaikh, J. Mohanty, P. K. Singh, W. M. Nau, H. Pal, *Photochem. Photobiol. Sci.* 2008, 7, 408.
- [68] K. Nishida, S. Ishida, H. Watanabe, *Colloid Polym. Sci.* 1976, 254, 481.
- [69] T. Kurucsev, U. P. Strauss, *J. Phys. Chem.* 1970, 74, 3081.
- [70] S. G. Schulman, D. V. Naik, A. C. Capomacchia, T. Roy, *J. Pharm. Sci.* 1975, 64, 982.
- [71] X. Li, L. Zhang, J. Mu, *Colloids Surf., A* 2007, 311, 187.
- [72] R. F. Khairutdinov, N. Serpone, *J. Phys. Chem. B* 1997, 101, 2602.
- [73] N. Shabestary, D. N. Reed, A. L. Hustedt, *Abstracts of Papers, 233rd ACS National Meeting, Chicago, IL, United States, March 25-29, 2007.*
- [74] L. Antonov, G. Gergov, V. Petrov, M. Kubista, J. Nygren, *Talanta* 1999, 49, 99.
- [75] C. Lee, Y. W. Sung, J. W. Park, *J. Phys. Chem. B* 1999, 103, 893.
- [76] H. Lee, H. O. Pae, C. O. Lim, H. S. Lee, *J. Korean Chem. Soc.* 1992, 36, 504.
- [77] A. J. Aznar, B. Casal, E. Ruiz-Hitzky, I. Lopez-Arbeloa, F. Lopez-Arbeloa, J. Santaren, A. Alvarez, *Clay Miner.* 1992, 27, 101.
- [78] K. E. Krakowiak, J. S. Bradshaw, H. An, R. M. Izatt, *Pure Appl. Chem.* 1993, 65, 511.
- [79] H. R. Park, B. Mayer, P. Wolschann, G. Köhler, *J. Phys. Chem.* 1994, 98, 6158.
- [80] L. V. Mel'tser-Shafran, USSR., 1981, pp. 169.
- [81] G. Zhang, S. Shuang, C. Dong, J. Pan, *Spectrochim. Acta, Part A* 2003, 59A, 2935.
- [82] S. Hamai, H. Satou, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2000, 73, 2207.
- [83] G.-C. Zhao, J.-J. Zhu, H.-Y. Chen, *Spectrochim. Acta, Part A FIELD Full Journal Title:Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 1999, 55A, 1109.
- [84] C. Lee, Y. W. Sung, J. W. Park, *Anal. Sci.* 1997, 13, 167.
- [85] H.-S. Choi, K.-S. Chung, H.-T. Kim, *J. Korean Chem. Soc.* 1997, 41, 57.
- [86] I. Carmichael, W. P. Helman, G. L. Hug, *J. Phys. Chem. Ref. Data* 1987, 16, 239.
- [87] L. Michaelis, S. Granick, *J. Am. Chem. Soc.* 1945, 67, 1212.
- [88] R. A. Schoonheydt, J. Cenens, F. C. Schrijver, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* 1986, 82, 281.
- [89] J. Ferguson, A. W. H. Mau, *Aust. J. Chem.* 1973, 26, 1617.
- [90] J. Ferguson, A. W. H. Mau, *Chem. Phys. Lett.* 1972, 17, 543.
- [91] H. Ito, Y. Ihaya, *Int. J. Quantum Chem.* 1968, 2, 5.
- [92] E. Engeldinger, D. Armspach, D. Matt, *Chem. Rev.* 2003, 103, 4147.
- [93] S. Wang, L. Li, X. Yi, *Sepu* 2007, 25, 838.
- [94] R. E. Ballard, C. H. Park, *J. Chem. Soc. A* 1970, 1340.
- [95] R. N. Griffin, *Photochem. Photobiol.* 1968, 7, 175.
- [96] M. M. Murad, *J. Fluoresc.* 1999, 9, 257.
- [97] N. C. Maiti, S. Mazumdar, N. Periasamy, *J. Porphyrins Phthalocyanines* 1998, 2, 369.
- [98] M. Mac, K. Danel, M. Andrzejak, *Pol. J. Chem.* 2006, 80, 1737.

- [99] J. Marx, K. Schiller, *J. Prakt. Chem.* 1979, 321, 102.
- [100] P. Ghosh, P. K. Bharadwaj, *Curr. Sci.* 1997, 72, 797.
- [101] D. A. Palmer, M. T. French, (Kalibrant Limited, UK). Application: WO, 1999, p. 53 pp.
- [102] R. V. Pereira, M. H. Gehlen, *Spectrochim. Acta, Part A* 2005, 61A, 2926.
- [103] W. Al-Soufi, B. Reija, M. Novo, S. Felekyan, R. Kuehnemuth, C. A. M. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 8775.
- [104] O. S. Wolfbeis, E. Fuerlinger, H. Kroneis, H. Marsoner, *Fresenius'Z. Anal. Chem.* 1983, 314, 119.
- [105] S. Sun, T. Zhang, J. Fan, X. Peng, *Abstracts of Papers, 234th ACS National Meeting, Boston, MA, United States, August 19-23, 2007* 2007, AGFD.
- [106] A. I. Day, R. J. Blanch, A. P. Arnold, S. Lorenzo, G. R. Lewis, I. Dance, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 275.
- [107] W. Clegg, *Crystal Structure Determination*, Oxford University Press, Oxford, 1998.
- [108] S. Wallace, L. Huang, L. Massa, U. Mukhopadhyay, I. Bernal, J. Karle, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007, 104, 16798.
- [109] C. Giacovazzo, *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press, Oxford, 1992.
- [110] K. Rissanen, in *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008.
- [111] R. Tsuchida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1935, 10, 27.
- [112] P. Job, *Compt. Rend.* 1925, 180, 928.
- [113] P. Job, *Ann. Chim. Phys.* 1928, 9, 113.
- [114] J. H. Yoe, *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.* 1944, 111.
- [115] A. S. Meyer, G. H. Ayres, *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 49.
- [116] C. D. Chriswell, A. A. Schilt, *Anal. Chem.* 1975, 47, 1623.
- [117] X. X. Zhang, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, *Chem. Rev.* 1997, 3313.
- [118] G. Weber, *Molecular Biophysics*, Academic Press, New York, 1965.
- [119] C. S. Wilcox, *Frontiers in Supramolecular Chemistry and Photochemistry*, VCH-Verlag, Weinheim, 1991.
- [120] D. A. Deranleau, *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 4044.
- [121] J. Granot, *J. Magn. Reson.* 1983, 55, 216.
- [122] F. R. Hartley, C. Burgess, R. M. Alcock, *Solution Equilibria*, Ellis Horwood, Chichester, 1980.
- [123] A. E. Martell, R. J. Motekaitis, *The Determination and Use of Stability Constants*, VCH, New York, 1988.
- [124] A. Fresh, *Enzyme Structure and Mechanism*, Freeman, New York, 1985.
- [125] R. C. Cantor, P. R. Schimmel, *Biophysical Chemistry, Vol. 1-3*, Freeman Co., San Francisco, 1980.
- [126] M. Alvaro, C. Aprile, M. Benitez, J. L. Bourdelande, H. Garcia, J. R. Herance, *Chem. Phys. Lett.* 2005, 414, 66.
- [127] D. A. Deranleau, *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 4044.
- [128] H. A. Benesi, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 2703.
- [129] M. W. Hanna, A. L. Ashbaugh, *J. Phys. Chem.* 1964, 68, 811.
- [130] H. Lineweaver, D. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* 1934, 56, 658.
- [131] R. L. Scott, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 1956, 75, 787.
- [132] G. Scatchard, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1949, 51, 660.
- [133] R. Foster, C. A. Fyfe, *Trans. Faraday Soc.* 1965, 61, 1626.
- [134] W. R. Carper, C. M. Buess, G. R. Hipp, *J. Phys. Chem.* 1970, 74, 4229.
- [135] G. S. Eadie, *J. Biol. Chem.* 1942, 146, 85.
- [136] D. M. Roundhill, E. Georgiev, A. Yordanov, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 1994, 19, 101.
- [137] V. Oshovsky Gennady, N. Reinhoudt David, W. Verboom, *Angew Chem Int Ed Engl* 2007, 46, 2366.
- [138] B. J. Whitlock, H. W. Whitlock, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3910.
- [139] M. N. Berberan-Santos, Editor, *Fluorescence of Supermolecules, Polymers, and Nanosystems*, 2008.
- [140] B. Valeur, Editor, *Molecular Fluorescence - An Introduction: Principles and Applications, 1st Edition 2000*, 2000.
- [141] L. Brand, M. L. Johnson, Editors, *Methods in Enzymology, Volume 278. Fluorescence Spectroscopy*, 1997.
- [142] T. G. Dewey, D. A. Raymond, D. H. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 5822.
- [143] A. J. Pesce, C. G. Rosen, T. L. Pasby, *Fluorescence Spectroscopy. An Introduction for Biology and Medicine*, 1971.
- [144] J. N. Miller, *Techniques in Visible and Ultraviolet Spectrometry, Vol. 2: Standards in Fluorescence Spectrometry*, 1981.
- [145] B. P. Straughan, S. Walker, Editors, *Spectroscopy, Vol. 3: Electronic, Fluorescence, Phosphorescence, and Photoelectron Spectroscopy, Quantum Numbers, Dissociation Energies, and Astrochemistry. 3rd Ed*, 1976.
- [146] G. G. Guilbault, *Fluorescence and Phosphorescence Spectrometry. (ACS Short Courses)*, 1970.
- [147] D. Bryce-Smith, *Photochemistry, Vol. 15*, 1985.
- [148] R. B. Cundall, A. Gilbert, *Photochemistry*, 1970.
- [149] R. B. Cundall, A. Gilbert, *Photochemistry. Studies in Modern Chemistry*, 1976.
- [150] A. Gilbert, J. Baggot, *Essentials of Molecular Photochemistry*, 1991.
- [151] A. Gilbert, Editor, *Photochemistry, Volume 28*, 1997.
- [152] N. J. Turro, M. H. Kleinman, E. Karatekin, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000, 39, 4437.
- [153] G. Von Buehner, T. Wolff, *Photochemistry: Principle, Methods, and Applications*, 1987.
- [154] J. R. Lakowicz, Editor, *Topics in Fluorescence Spectroscopy, Vol. 2: Principles*, 1991.
- [155] G. G. Guilbault, *Practical Fluorescence: Theory, Methods, and Techniques*, 1973.
- [156] J. N. Demas, *J. Phys. Chem.* 1971, 75, 991.
- [157] J. S. Ham, *J. Chem. Phys.* 1953, 21, 756.
- [158] J. R. Platt, *J. Mol. Spectry.* 1962, 9, 288.
- [159] L. Fredin, B. Nelander, G. Ribbegard, *Chem. Phys. Lett.* 1975, 36, 375.
- [160] W. C. Schieve, H. W. Harrison, *J. Chem. Phys.* 1974, 61, 700.
- [161] Y. Kobuke, A. Satake, (Nara Institute of Science and Technology, Japan). Application: JP, 2008, p. 49pp.

- [162] D. J. Blears, S. S. Danyluk, *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 1084.
- [163] X. He, X. Feng, H. Shen, *Fenxi Huaxue* 1995, 23, 1381.
- [164] S. L. Fornill, G. Sgroi, L. Palumbo, V. Izzo, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* 1985, 81, 255.
- [165] P. Homem-de-Mello, B. Mennucci, J. Tomasi, A. B. F. Silva, *Theor. Chem. Acc.* 2007, 118, 305.
- [166] L. P. Gianneschi, A. Cant, T. Kurucsev, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* 1977, 73, 664.
- [167] E. G. McRae, M. Kasha, *J. Chem. Phys.* 1958, 28, 721.
- [168] E. G. McRae, M. Kasha, *Physical Processes in Radiation Biology*, Academic Press, New York, 1964.
- [169] M. Kasha, H. R. Rawls, M. Ashraf El-Bayoumi, *Pure Appl. Chem.* 1965, 11, 371.
- [170] A. S. Davydov, *Theory of Molecular Excitons*, McGraw-Hill, New York, 1962.
- [171] J. Frenkel, *Phys. Rev.* 1931, 37, 17.
- [172] A. Eisfeld, J. S. Briggs, *Chem. Phys.* 2006, 324, 376.
- [173] Z. Zhao, F. C. Spano, *J. Chem. Phys.* 2005, 122, 114701.
- [174] E. W. Knapp, P. O. J. Scherer, S. F. Fischer, *Chem. Phys. Lett.* 1984, 111, 481.
- [175] P. O. J. Scherer, S. F. Fischer, *Chem. Phys.* 1984, 86, 269.
- [176] E. E. Jelly, *Nature* 1936, 138, 1009.
- [177] E. E. Jelly, *Nature* 1937, 139, 631.
- [178] G. Z. Scheibe, *Angew. Chem.* 1936, 49, 563.
- [179] I. Lopez-Arbeloa, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2* 1981, 77, 1725.
- [180] J. Lavorel, *J. Phys. Chem.* 1957, 61, 1600.
- [181] Y. Liao, J. Frank, J. F. Holzwarth, C. Bohne, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995, 199.
- [182] M. Barra, C. Bohne, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 8075.
- [183] L. Sobczyk, S. J. Grabowski, T. M. Krygowski, *Chem. Rev.* 2005, 105, 3513.
- [184] T. Förster, *Z. Elektrochem.* 1950, 54, 531.
- [185] W. H. Mulder, *J. Photochem. Photobiol., A* 2003, 161, 21.
- [186] M. K. Babu, K. Rajasekaran, N. Kannan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1986, 1721.
- [187] C. Parkanyi, D. Bouin, D. C. Shieh, S. Tunbrant, J. J. Aaron, A. Tine, *J. Chim. Phys.* 1984, 81, 21.
- [188] A. Weller, *Z. Elektrochem.* 1952, 56, 662.
- [189] E. L. Wehry, L. B. Rogers, *Spectrochim. Acta* 1965, 21, 1976.
- [190] K. Tsutsumi, S. Sekiguchi, H. Shizuka, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* 1982, 78, 1087.
- [191] C. Bohne, *Langmuir* 2006, 22, 9100.
- [192] R. Eckel, R. Ros, B. Decker, J. Mattay, D. Anselmetti, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 484.
- [193] C. Marquez, W. M. Nau, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 3155.
- [194] C. Marquez, R. R. Hudgins, W. M. Nau, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 5806.
- [195] K. B. Tarmyshov, F. Mueller-Plathe, *J. Phys. Chem. B* 2006, 110, 14463.
- [196] C. Rulliere, *Femtosecond Laser Pulses. Principles and Experiments*, Springer-Verlag, Berlin, 1998.
- [197] Y. H. Meyer, *Rev. Phys. Appl.* 1987.
- [198] G. R. Fleming, *Chemical Applications of Ultrafast Spectroscopy*, Oxford University Press, New York, 1986.
- [199] R. G. W. Norrish, G. Porter, *Nature* 1949, 164, 658.
- [200] M. M. Martin, J. T. Hynes, *Femtochemistry and Femtobiology. Ultrafast Events in Molecular Sciences*, Elsevier, Amsterdam, 2004.
- [201] G. Oster, J. S. Bellin, R. W. Kimball, M. E. Schrader, *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 5095.
- [202] Y. C. Jean, *Positron and Positronium Chemistry*, World Scientific, Milwaukee, 1990.
- [203] P. B. Schwinberg, R. S. VanDyck, H. G. Dehmelt, *Phys. Rev. Lett.* 1981, 47, 1679.
- [204] J. A. Wheeler, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1946, 48, 219.
- [205] S. Berko, H. N. Pendleton, *Ann. Rev. Nucl. Part. Sci.* 1980, 30, 543.
- [206] A. Rich, *Rev. Mod. Phys.* 1981, 53, 127.
- [207] I. Prochazka, *Mater. Struct.* 2001, 8, 55.
- [208] M. Kogej, C. A. Schalley, *Mass Spectrometry and Gas Phase Chemistry of Supramolecules*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008.
- [209] C. A. Schalley, T. Muller, P. Linnartz, M. Witt, M. Schafer, A. Lutzen, *Chem.--Eur. J.* 2002, 8, 3538.
- [210] M. Przybylski, M. O. Glocker, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 806.
- [211] W. A. Freeman, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* 1984, B40, 382.
- [212] Y.-M. Jeon, D. Whang, J. Kim, K. Kim, *Chem. Lett.* 1996, 503.
- [213] D. Whang, J. Heo, J. H. Park, K. Kim, *Angew. Chem., Int. Ed.* 1998, 37, 78.
- [214] J. Kim, I.-S. Jung, S.-Y. Kim, E. Lee, J.-K. Kang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 540.
- [215] S.-Y. Kim, I.-S. Jung, E. Lee, J. Kim, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 2119.
- [216] C. A. Burnett, J. Lagona, A. Wu, J. A. Shaw, D. Coady, J. C. Fettinger, A. I. Day, L. Isaacs, *Tetrahedron* 2003, 59, 1961.
- [217] S. Y. Jon, N. Selvapalam, D. H. Oh, J.-K. Kang, S.-Y. Kim, Y. J. Jeon, J. W. Lee, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 10186.
- [218] S. Liu, X. Wu, Z. Huang, J. Yao, F. Liang, C. Wu, *J. Inclusion Phenom. Macrocl. Chem.* 2004, 50, 203.
- [219] A. A. Tripolskaya, E. A. Mainicheva, T. V. Mit'kina, O. A. Geras'ko, D. Y. Naumov, V. P. Fedin, *Russian J. Coord. Chem.* 2005, 31, 768.
- [220] L.-B. Lu, Y.-Q. Zhang, Q.-J. Zhu, S.-F. Xue, Z. Tao, *Molecules* 2007, 12, 716.
- [221] X. F. Wang, B. Herman, Editors, *Fluorescence Imaging Spectroscopy and Microscopy*. 1996.
- [222] D. L. Taylor, Y. L. Wang, Editors, *Methods in Cell Biology, Vol. 30: Fluorescence Microscopy of Living Cells in Culture, Pt. B: Quantitative Fluorescence Microscopy-Imaging and Spectroscopy*, 1989.

- [223] Z. Brzozka, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 10, 187.
- [224] Q. Zhao, D.-X. Kong, H.-Y. Zhang, *Nat. Prod. Commun.* 2008, 3, 229.
- [225] Z. Xu, L. Chen, *Shanxi Daxue Xuebao, Ziran Kexueban* 2004, 27, 276.
- [226] C. A. Parker, *Photoluminescence of Solutions*, Elsevier, London, 1968.
- [227] K. Tsutsumi, H. Shizuka, *Chem. Phys. Lett.* 1977, 52, 485.
- [228] P. Purkayastha, S. C. Bera, N. Chattopadhyay, *J. Mol. Liq.* 2000, 88, 33.
- [229] N. Shabestary, J. E. Eilers, A. E. Zaring, *Abstracts of Papers, 227th ACS National Meeting, Anaheim, CA, United States, March 28-April 1, 2004*
- [230] D. K. Hazra, S. C. Lahiri, *Indian J. Chem.* 1972, 10, 753.
- [231] G. F. Azzone, R. Colonna, P. Dell'Antone, B. Ziche, L. Pregnotato, P. Veronese, *Biochem. Biophys. Mitochondrial Membranes, Proc. Int. Symp.* 1972, 277.
- [232] J. Mohanty, A. C. Bhasikuttan, W. M. Nau, H. Pal, *J. Phys. Chem. B* 2006, 110, 5132.
- [233] R. Wang, L. Yuan, D. H. Macartney, *Chem. Commun.* 2005, 5867.
- [234] G. Wipff, *J. Coord. Chem.* 1992, 27, 7.
- [235] R. B. Lipkowitz, D. B. Boyd, *Review in Computational Chemistry*, VCH, New York, 1995.
- [236] J. S. Tse, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 8, 593.
- [237] F. Cramer, *Inclusion Compounds*, Springer-Verlag, Berlin, 1954.
- [238] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, Wiley, 1998.
- [239] J. B. Foresman, A. E. Frisch, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, Gaussian Inc., Pittsburgh, 1996.
- [240] B. Kuhn, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 3909.
- [241] G. Brubaker, D. W. Johnson, *Coord. Chem. Rev.* 1984, 53, 1.
- [242] G. Chessari, C. A. Hunter, C. M. R. Low, M. J. Packer, J. G. Vinter, C. Zonta, *Chem. Eur. J.* 2002, 8, 2860.
- [243] A. Müller, H. Reuter, S. Dilliger, *Angew Chem Int Ed Engl* 1995, 34, 2328.
- [244] J. Livage, L. Bouhedja, C. Bonhomme, M. Henry, *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.* 1997, 457, 13.
- [245] Y. D. Chang, J. Salta, J. Zubieta, *Angew Chem Int Ed Engl* 1994, 33, 325.
- [246] W. G. Klemperer, T. A. Marquart, O. M. Yagi, *Mater. Chem. Phys.* 1991, 29, 97.
- [247] V. W. Day, W. G. Klemperer, O. M. Yagi, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 111, 5959.
- [248] I. Antes, W. Thiel, *Combined Quantum Mechanical and Molecular Mechanical Methods*, American Chemical Society, Washington D.C., 1998.
- [249] H. M. Senn, W. Thiel, *Computational Tools and Methods for Biology*, Springer-Verlag, Berlin, 2006.
- [250] P. Sherwood, *J. Mol. Struct.* 2003, 632, 1.
- [251] U. Burkert, N. L. Allinger, *Molecular Mechanics*, ACS Monographs, Washington, 1982.
- [252] S. Yan, S. J. Lee, S. Kang, J. Y. Lee, *Supramol. Chem.* 2007, 19, 229.
- [253] J. S. Tse, *Compr. Supramol. Chem.* 1996, 8, 593.
- [254] D. W. Johnson, K. N. Raymond, *Supramol. Chem.* 2001, 13, 639.
- [255] F. Pichierri, *Theochem* 2006, 765, 151.
- [256] F. Pichierri, *Chemical Physics Letters* 2004, 390, 214.

CAPÍTULO 4

ENCAPSULACIÓN DE COLORANTES TRICÍCLICOS BÁSICOS EN CUCURBIT[n]URILES

4.1. INTRODUCCIÓN	184
4.2. COLORANTES ORGÁNICOS TRICÍCLICOS BÁSICOS	185
4.3. PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS Y ÁCIDO-BASE DE LOS COLORANTES	186
4.4. PROCESOS DE AUTOASOCIACIÓN EN MEDIO ACUOSO	189
4.5. EVIDENCIAS DE LA COMPLEJACIÓN CON CUCURBIT[n]URILES	190
4.6. DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPLEJOS COLORANTE@CB[n]	194
4.7. CONSTANTES DE COMPLEJACIÓN EN ESTADO ELECTRÓNICO FUNDAMENTAL	196
4.8. CONSTANTES DE COMPLEJACIÓN DE LA FORMA BÁSICA DE LOS COLORANTES	200
4.9. CONSTANTES DE COMPLEJACIÓN DEL ESTADO EXCITADO SINGLETE	202
4.10. DETERMINACIÓN DE LAS CONSTANTES ÁCIDO-BASE EN ESTADO EXCITADO	207
4.11. CONCLUSIONES	208
4.12. BIBLIOGRAFIA	209

«El vínculo más gratificante es el que se establece entre el hospedador y su huésped ».

Esquilo
Dramaturgo y poeta, 512 a.C.

4.1. INTRODUCCIÓN

La Química de Colorantes ha sido estudiada durante más de un siglo y todavía hoy existe una demanda de nuevos tipos de colorantes con propiedades químicas y fotofísicas mejoradas. Los colorantes orgánicos son ampliamente utilizados como pigmentos en muchos productos comerciales, siendo los ingredientes importantes en materiales plásticos, productos textiles, pinturas, discos ópticos, sensores cromogénicos e incluso moléculas sonda en sistemas biológicos.^[1-12] A pesar de su amplia utilización, una limitación común de los cromóforos orgánicos, especialmente aquellos que presentan bandas de absorción con longitudes de onda largas, es su susceptibilidad de degradación química y fotoquímica; la razón de esta reactividad pronunciada es su inherente baja diferencia de energía entre los orbitales frontera HOMO y LUMO, haciéndolos fáciles de oxidar o reducir, lo cual significa que los colorantes son además potencialmente reactivos frente a nucleófilos y electrófilos. Por otra parte, otro posible inconveniente del uso de colorantes orgánicos es su tendencia a la agregación, lo cual induce interacciones multicromofóricas que alteran la calidad del color y disminuye la fotoluminiscencia.^[5, 13-27]

En principio, estos problemas de agregación pueden ser atenuados mediante estrategias de encapsulación supramolecular que aislen las moléculas individuales de colorante y prevengan la autoagregación.^[28-46] Uno de los primeros ejemplos de encapsulación de colorantes fue descrito por Cramer quien incorporó un colorante azoico en la cavidad de α -ciclodextrina;^[47] desde entonces, muchos grupos han utilizado estas cápsulas orgánicas como hospedadores para proteger colorantes de reactivos químicos como el agua o el oxígeno singlete. A pesar de ello, un problema potencial de la inclusión de un colorante dentro de la cavidad de las CDs es la reversibilidad inherente del proceso; incluso en el mejor de los casos conocidos, en el que la constante de asociación del complejo se encuentra en el rango 10^3 - 10^4 M⁻¹, el complejo puede disociarse a bajas concentraciones y liberar el colorante, o puede ser desplazado por una segunda molécula de impureza con una mayor afinidad. Por tanto, es necesario encontrar huéspedes que encapsulen permanentemente las moléculas de colorante dentro de su cavidad. En este sentido, existe un gran número de artículos donde se describe la formación de complejos entre cucurbit[n]uriles (CB[n]) y moléculas orgánicas coloreadas acomodándolas en su interior formando una entidad supramolecular mucho más estable que con otras cápsulas orgánicas.

4.2. COLORANTES ORGÁNICOS TRICÍCLICOS CATIONICOS

Muchas familias de colorantes orgánicos presentan una estructura química caracterizada por presentar un sistema tricíclico de anillos aromáticos condensados sobre el que se localizan diferentes grupos funcionales; ese grupo cromóforo es el principal responsable de la absorción de radiación en la zona visible del espectro, cuya posición concreta se modifica por la incorporación de sustituyentes auxocromos de diferente naturaleza. Además, diferentes miembros de este tipo de colorantes poseen una carga positiva deslocalizada en su estructura aromática, de ahí que se conozcan como colorantes cationicos o básicos, este último término procede de la nomenclatura empleada en la industria textil. Ejemplos de este tipo de colorantes son las rodaminas y safraninas,^[48-50] cuyas estructuras se recogen en la Figura 4.1. De entre todos ellos, en el presente estudio hemos seleccionado un pequeño número de colorantes cuya estructura tricíclica común está caracterizada por la presencia de uno o dos heteroátomos en el anillo central (O, N o S) y en la que las posiciones 2 y 7 portan grupos amino bien metilados o sin metilar (Tabla 4.1). Estos siete colorantes son miembros de la familia de las acridinas sustituidas (PR y AN),^[51, 52] xantenos (PI y PY),^[18, 53] oxacinas (OX)^[54, 55] y tiacinas (TI y AM),^[51, 56] cromógenos ampliamente utilizados como componentes activos en láseres de colorantes, fotosensibilizadores de oxígeno singlete, agentes para terapia fotodinámica y moléculas activas en la construcción de celdas solares.^[2, 4-6, 10, 11, 57-73] La mayoría son colorantes comerciales, pero la Pironina y la Oxonina deben ser sintetizadas;

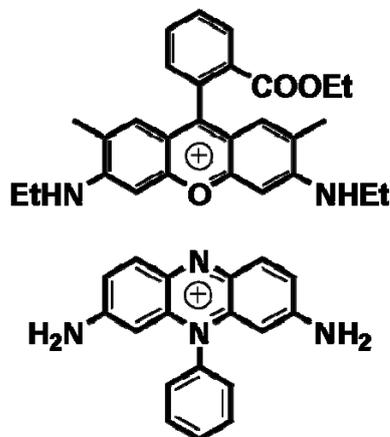


Figura 4.1. Estructuras químicas de la Rodamina 6G (arriba) y la Fenosafranina (abajo) donde se ilustra la estructura tricíclica característica de estos colorantes.

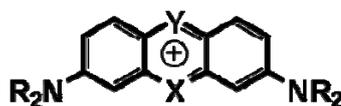


Tabla 4.1. Estructura química de los diferentes colorantes tricíclicos estudiados.

	X	Y	R
PROFLAVINA (PR)	NH	CH	H
ACRIDINA NARANJA (AN)	NH	CH	CH ₃
PIRONINA (PI)	O	CH	H
PIRONINA Y (PY)	O	CH	CH ₃
OXONINA (OX)	O	N	H
TIONINA (TI)	S	N	H
AZUL DE METILENO (AM)	S	N	CH ₃

La mayoría son colorantes comerciales, pero la Pironina y la Oxonina deben ser sintetizadas;

por su parte, la molécula de PI fue sintetizada por ciclocondensación de 3-nitrofenol y formaldehído usando ácido sulfúrico como catalizador de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura, mientras que la OX fue sintetizada partiendo de la fenoxazina por nitración y posterior reducción usando Fe/HCl como ha sido publicado.^[8, 10, 53-55, 71, 74] Ambos colorantes fueron purificados mediante cromatografía en columna, proporcionando unos sólidos coloreados cuyos datos espectroscópicos coinciden con los datos publicados en la literatura.

La presencia de una carga positiva así como los sustituyentes amino junto con la forma y las dimensiones moleculares de estas moléculas parecen ser las adecuadas para un huésped idóneo forme fuertes complejos hospedador-huésped con cucurbit[n]uriles; de hecho, existen algunos precedentes en la literatura de la encapsulación de algunos de ellos en CB[7], así como otros de sus congéneres como es el caso del colorante Rojo Neutro.^[75-78] Así, considerando la importancia de estos colorantes tricíclicos por sus aplicaciones y la posibilidad de formar complejos supramoleculares con CB[n], es de interés general determinar las propiedades de los complejos hospedador-huésped entre estos colorantes tricíclicos básicos y CB[n] de diferente tamaño.

4.3. PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS Y ÁCIDO-BASE DE LOS COLORANTES

Las disoluciones acuosas diluidas de los colorantes catiónicos estudiados presentan un espectro de absorción que depende del pH de la disolución tal como se muestra en la Figura 4.2.^[52, 54, 79-82] así, mientras que a pH ácido la absorción de todos los

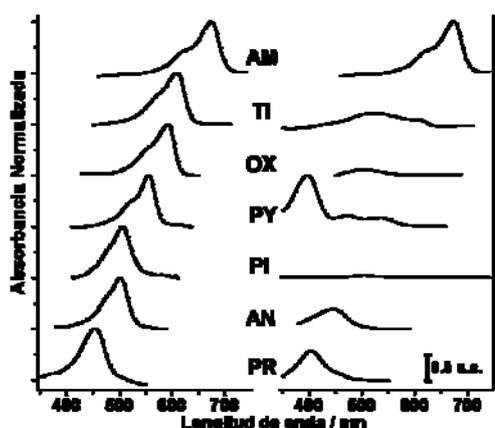


Figura 4.2. Espectros ópticos de los colorantes tricíclicos básicos obtenidos en disolución acuosa (10^{-6} M) en medio ácido (HCl 0.1 M, izquierda) o en medio básico (NaOH 0.1 M, derecha).

colorantes se caracteriza por una banda de absorción intensa acompañada de un hombro a longitudes de onda más cortas que el máximo de la banda principal,^[18, 20, 52, 83, 84] los espectros registrados a pH básico muestran una tendencia menos general ya que la mayoría presentan bandas de absorción poco intensas y sin ningún perfil común; además, en el caso de PI la forma básica no presenta absorción en la región visible del espectro debido a la apertura reversible del anillo central tal como se ha descrito en la literatura, mientras que AM

mantiene la misma absorción que en medio ácido. Los datos espectroscópicos característicos de cada colorante se encuentran recogidos en la Tabla 4.2.

Por otro lado, estos colorantes tricíclicos encuentran sus aplicaciones generales como fluoróforos debido a la marcada emisión característica de la mayoría de ellos.^[43, 84-90] Estos estados electrónicos excitados presentan un tiempo de vida en el orden de pocos nanosegundos tal como se obtiene del ajuste de los perfiles temporales de la emisión mediante una cinética de desactivación de primer orden; en el caso de TI y AM, debido a sus bajos

rendimientos cuánticos de fluorescencia y las condiciones de dilución a la que se encuentran los colorantes en las disoluciones utilizadas para realizar las medidas (10^{-6} M) no fue posible obtener los registros temporales de la fluorescencia de sus estados excitados singlete.

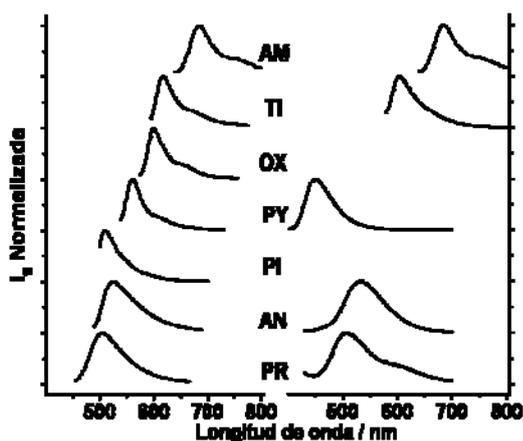


Figura 4.3. Espectros de emisión de los colorantes tricíclicos básicos obtenidos excitando al máximo de absorción de disoluciones acuosas (10^{-6} M) en medio ácido (HCl 0.01 M, izquierda) o en medio básico (NaOH 0.01 M, derecha).

Tabla 4.2. Constantes de acidez (pK_a), longitud de máxima absorción (λ_{max}) y emisión (λ_{emis}) así como los coeficientes de extinción (ϵ) a λ_{max} y los rendimientos cuánticos de fluorescencia (Φ_f) de los colorantes tricíclicos catiónicos estudiados tanto en medio ácido (MH^+) como básico (M).

	PR	AN	PI	PY	OX	TI	AM
$pK_a \pm 0.2$	9.6	9.9	10.5	12.0	11.2	11.2	> 14
Disolución ácida (pH 1)							
$\lambda_{max} \pm 1 / nm$	454	498	505	556	588	608	674
$\epsilon \times 10^{-4} / M^{-1} cm^{-1}$	34.2	33.5	4.8	54.3	45.1	54.9	79.3
$\lambda_{emis} \pm 1 / nm$	506	525	510	561	600	617	685
Φ_f	0.34	0.20	1.00	0.47	1.00	0.05	0.03
τ_f / ns	5.92	3.20	5.10	3.00	3.77	-	-
Disolución básica (pH 13)							
$\lambda_{max} \pm 1 / nm$	405	447	-	398	-	524	674
$\epsilon \times 10^{-4} / M^{-1} cm^{-1}$	19.2	12.8	-	11.7	-	12.0	79.3
$\lambda_{emis} \pm 1 / nm$	504	534	-	450	-	604	615

A la vista de los datos de la Tabla 4.2, TI y AM son los únicos que no presentan rendimientos cuánticos de fluorescencia superiores a 0.1; la comparación de las estructuras químicas de OX y TI revela que este comportamiento puede deberse a la sustitución del átomo de O por S, un elemento más pesado que favorece la relajación del estado electrónico excitado singlete mediante cruce intersistema hasta el estado triplete (Efecto del átomo pesado);^[91-94] de hecho, TI y AM son conocidos por sus altos rendimientos de generación de oxígeno singlete. Así, la sustitución del átomo de nitrógeno de PR y AN por oxígeno en PI y PY no altera las propiedades emisivas de estos análogos.

Estos cambios espectrales dependientes del pH de la disolución acuosa se deben al equilibrio ácido-base que se establece entre la forma ácida (MH^+) o básica (M) de estos colorantes.^[54] Así mismo, aprovechando estas variaciones en los espectros de absorción en función del pH podemos obtener el valor de la constante de desprotonación de los colorantes estudiados (K_a) mediante la valoración fotométrica ácido-base.^[95-97] De esta forma, partiendo de disoluciones acuosas de los colorantes en medio ligeramente ácido, la adición de NaOH de forma gradual hace variar los espectros UV-Visible a cada uno de los valores de pH, obteniendo de esta forma el conjunto de datos necesario para representar la absorbancia frente al pH (curvas de valoración fotométrica de la Figura 4.4), mediante las cuales se obtiene el valor de pK_a aplicando la ecuación Ec. 3.87. Como puede observarse, la aparición de puntos isobésticos en los registros ópticos confirma la existencia de un equilibrio entre la forma protonada y sin protonar de los colorantes. Los valores de pK_a se encuentran en la Tabla 4.2; como se observa, los datos estimados se encuentran en torno a $pK_a = 10.6$, de los que se concluye que la forma básica predomina a valores de pH superiores a 11, por lo que en medio acuoso todos estos colorantes tricíclicos se encuentran en su forma ácida.

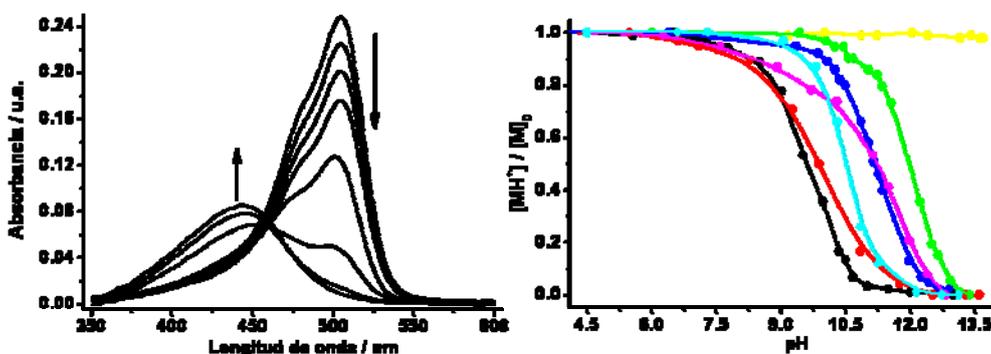


Figura 4.4. Izquierda: Espectros ópticos de AN registrados en medio acuoso (10^{-6} M) al aumentar el pH desde 4 hasta 14 mediante la adición de NaOH diluido. Derecha: gráficas sigmoideas típicas del comportamiento sigmoideal de los espectros de absorción frente al pH para PR (●), AN (●), PI (●), PY (●), OX (●), TI (●) y AM (●).

4.4. PROCESOS DE AUTOASOCIACIÓN EN MEDIO ACUOSO

En medio acuoso, los espectros ópticos sufren cambios significativos cuando la concentración de colorante aumenta, lo cual es indicativo de la agregación espontánea, fenómeno que, aunque muy poco entendido, está bien documentado en la literatura.^[20, 26, 51, 52, 98-108] La Figura 4.5 ejemplifica los cambios observados para algunos casos destacables. El aumento de la intensidad del hombro a longitudes de onda más cortas que el máximo de absorción indica que el proceso de agregación lleva a la formación de dímeros tipo H₁,^[109, 110] en los que las estructuras tricíclicas planas se apilan mediante interacciones π - π ,^[98] por tanto, el aumento de concentración de los colorantes se refleja en un aumento notable en la absorción de las especies agregadas comparado con la banda de absorción del monómero. La observación de puntos isobésticos a longitudes más altas y más bajas que λ_{max} indica claramente la presencia de especies agregadas cuando se varía la concentración de colorante.

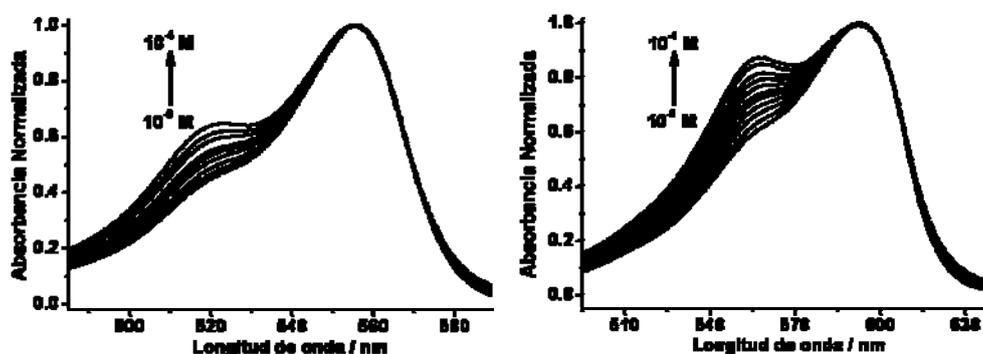


Figura 4.5. Variación de los espectros de absorción de disoluciones acuosas (pH 5.5, agua milli-Q) de PY (izquierda) y TI (derecha) al aumentar la concentración. Los registros se normalizaron a λ_{max} para una visualización más clara del aumento de la banda de absorción debida a las especies agregadas.

De este estudio, y considerando los espectros UV de las disoluciones diluidas (10^{-6} M) como el correspondiente a la especie monomérica del colorante, ha sido posible determinar la constante de dimerización (K_d) para los colorantes bajo estudio mediante la aplicación de la ecuación Ec. 3.63, de forma que los valores de K_d determinados están en consonancia con los datos publicados en la literatura.^[51, 52] El rango de valores de K_d va desde 300 M^{-1} medido para la Proflavina^[52] hasta 6200 M^{-1} para el Azul de Metileno.^[51] Como tendencia general, se observa que los colorantes N,N'-dimetilamino sustituidos presentan valores de K_d significativamente más altos que los correspondientes a los análogos NH_2 . Dado que las medidas han sido llevadas a cabo en agua, es probable que los puentes de

hidrógeno y la solvatación del contraanión jueguen un papel importante en el control de la tendencia a la agregación; también la deslocalización de la carga en la estructura tricíclica debe influenciar la agregación.^[111]

Tabla 4.3. Constantes de dimerización (K_D) con sus errores absolutos para los colorantes tricíclicos básicos en medio acuoso (pH 5.5) determinados de los espectros ópticos al aumentar la concentración. Los datos entre paréntesis son los valores encontrados en la literatura.

Colorante	PR	AN	PI	PY	OX	TI	AM
K_D	300	2400	350	1100	300	1500	6200
$/ M^{-1}$	± 50	± 200	± 50	± 100	± 50	± 100	± 150
	(500) ^[52]	(2240) ^[51]	(-)	(1243) ^[112]	(-)	(1120) ^[51]	(6460) ^[51]

4.4. EVIDENCIAS DE LA COMPLEJACIÓN DE LOS COLORANTES TRICÍCLICOS BÁSICOS CON CUCURBIT[n]URILES

La formación de complejos colorante-CB[n] ha sido estudiada en agua milli-Q en ausencia de tampón (pH 5.5) trabajando a concentraciones de colorante 10^{-6} M, de forma que el pH de la disolución no se afecta por la pequeña cantidad de colorante disuelta. Este pH está cerca del rango utilizado típicamente para aplicaciones biológicas (6.5-7.8). Considerando los valores de pK_a de los colorantes ($9.5 < pK_a < 12$), a estos valores de pH de la disolución en los que se ha estudiado la complejación estas moléculas deben estar presentes en su forma ácida; más aún, esta dilución asegura que los colorantes no se agregan antes de adicionar cualquier CB.

La presencia de cucurbit[n]uriles en las disoluciones acuosas de los colorantes hace que se presenten variaciones en la absorción de radiación de la zona del visible, tal como se muestra en la fotografía de la Figura 4.6 en la que pueden observarse claramente los



Figura 4.6. Fotografía de viales conteniendo disoluciones acuosas (10^{-5} M, pH 5.5) de PR (1-3), PY (4-6) y TI (7-9) en ausencia (1,4,7) y presencia de CB[7] (2,5,8) o CB[8] (3,6,9).

cambios visuales que ocurren cuando se adiciona CB[n] a disoluciones acuosas de algunos colorantes, mostrando diferencias tanto en el color como en la saturación de las diferentes disoluciones; por el contrario, en el caso de utilizar disoluciones de la forma básica de los colorantes en las mismas condiciones experimentales, la adición de CB[n] no proporciona cambios en el color de las disoluciones apreciables a simple vista.

Para poner de relieve los cambios de color observados con la adición de CB[n] se registraron los espectros UV-Visible de las disoluciones acuosas de los colorantes en presencia y ausencia de los diferentes miembros de esta familia de cápsulas orgánicas. En primer lugar, no se detectan cambios significativos en los espectros ópticos cuando se añade CB[5] o CB[6] a las disoluciones, lo cual puede ser indicativo de la ausencia de complejos hospedador-huésped entre CB[5] y CB[6] y los colorantes; por contra, la adición de CB[7] y CB[8] produce cambios significativos en las bandas de absorción: en el caso de CB[7], el espectro óptico resultante se

ajusta muy bien con el registrado para disoluciones diluidas de colorante, siendo estos cambios compatibles con la formación de complejos de estequiometría 1:1 colorante:CB[7]. Por el contrario, el espectro óptico de los complejos con CB[8] presenta un cambio mucho más relevante en la forma y posición de la banda de absorción, presentando una semejanza con el espectro correspondiente a los agregados H obtenidos a altas concentraciones de colorante en ausencia de CB[n]. La Figura 4.7 muestra una selección de espectros para ilustrar las variaciones tan destacadas que tienen lugar como consecuencia de la complejación con CB[n]. Así, CB[7] y CB[8] pueden ser empleados para determinar de una manera fácil y simple el auténtico espectro óptico de los colorantes no asociados y

asociados, respectivamente. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que la polaridad y los efectos del disolvente experimentados por el colorante hospedado en el interior de la cavidad de CB[n] pueden llevar a pequeños desplazamientos solvatocrómicos de λ_{\max} . Así, la polaridad efectiva experimentada por un huésped en el interior de CB[n] ha sido previamente investigada determinando el aumento de la fluorescencia de varios colorantes y comparándola con la observada en disolvente orgánicos comunes, encontrando que la cavidad hace que las propiedades fotofísicas de las moléculas incluidas en su interior sean

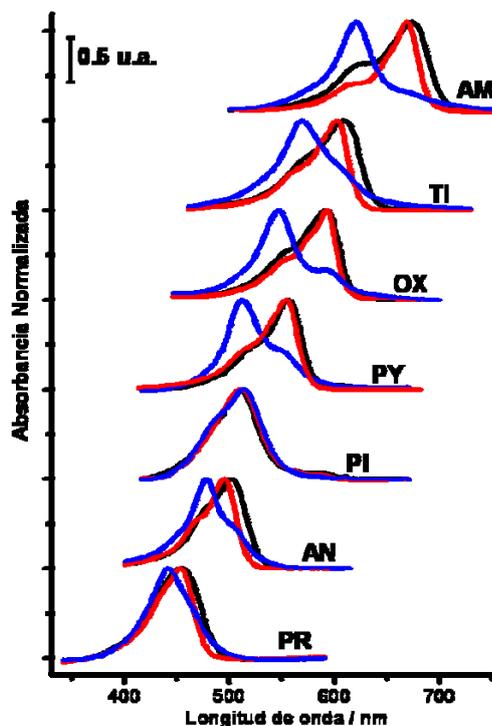


Figura 4.7. Espectros de absorción de disoluciones acuosas de los colorantes tricíclicos (10^{-6} M, pH 5.5) en ausencia (negro) y presencia de CB[7] (rojo) o CB[8] (azul).

más parecidas a las que presentarían en fase gaseosa que a las registradas en disolución.^[113]

La estequiometría de los complejos hospedador:huésped se puede determinar de las Representaciones de Job^[114, 115] obtenidas mediante la medida de la intensidad de fluorescencia para los complejos con CB[7] y la absorbancia a la longitud de onda de máxima absorción de los agregados para el caso de los complejos con CB[8]; así, las representaciones de estos parámetros frente a la relación molar de colorante muestra un máximo al valor 0.5 y 0.66 en el caso de los complejos con CB[7] y CB[8] respectivamente, lo cual confirma las estequiometrías 1:1 y 1:2. Sólo en el caso del colorante PY se obtiene estequiometría 3:1 con CB[8], tal como se comenta en la Figura 4.15 del apartado 4.7.

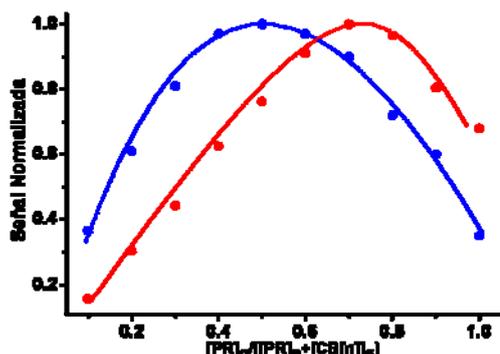


Figura 4.8. Representaciones de Job para los complejos de PR con CB[7] (azul) y CB[8] (rojo) donde se observa el máximo a 0.5 y 0.66, respectivamente. Todos los experimentos se realizaron en medio acuoso (pH 5.5) con $[Colorante]_0 + [CB[n]]_0 = 10^{-6}$ M.

La encapsulación de estos colorantes en CB[n] afecta, en cierta medida, la longitud de onda de emisión, pero más destacable es la dramática influencia que la encapsulación provoca en los rendimientos cuánticos de fluorescencia (Φ_f). Los valores reales de Φ_f para los colorantes libres y complejados medidos tras excitación a la correspondiente λ_{max} están recogidos en la Tabla 4.4. En general, la encapsulación en el interior de CB[7] aumenta el rendimiento cuántico de fluorescencia por un factor de dos o tres, excepto para

aquellos colorantes en los que el valor de Φ_f del colorante libre es casi la unidad (PI y OX) y TH@CB[7], para el cual sólo se observa un pequeño aumento. Este aumento en el rendimiento cuántico de fluorescencia puede ser la consecuencia de la minimización de las interacciones colorante-disolvente y la inmovilización del colorante en el interior de CB[7]; tales incrementos de la eficiencia de la fluorescencia se observan frecuentemente en la inclusión de colorantes en ciclodextrinas y se atribuye comúnmente a la alteración del microambiente dentro de la cavidad del hospedador macrocíclico y/o al confinamiento espacial que limita las rutas de desactivación no radiativas.^[75, 116] Se propone que los movimientos de vibración y rotación de los grupos amino o dimetilamino deben estar directamente relacionados con la desactivación no radiativa de las moléculas excitadas, de forma que la restricción del movimiento de estos grupos por el confinamiento en la cápsula y los puentes de hidrógeno con los grupos carbonilo de sus portales pueden ser

particularmente efectivos en la prevención de la desactivación no radiativa. En contraste, la encapsulación en CB[8], donde se incluyen especies diméricas o triméricas en la cápsula, reduce drásticamente el rendimiento cuántico de fluorescencia con respecto al colorante libre por un factor de tres o cuatro; esta agregación de los complejos cuando se incorporan en CB[8] y el efecto de autodesactivación debido a interacciones $\pi-\pi$ deben ser responsables de la disminución del rendimiento cuántico de fluorescencia. Puesto que la fluorescencia es muy sensible al ambiente que rodea a la molécula fluorófora, estas variaciones tan dramáticas de la fluorescencia de los colorantes en presencia de CB[7] y CB[8] proporcionan una evidencia muy firme de la formación de complejos de inclusión Colorante@CB[7] y (Colorante)_n@CB[8], con n = 2 excepto para PY donde n = 3.

Tabla 4.4. Parámetros espectroscópicos de los complejos hospedador-huésped para los colorantes tricíclicos catiónicos estudiados con CB[7] y CB[8] medidos en medio acuoso con [Colorante]₀ = 10⁻⁶ M y [CB[n]]₀ = 10⁻⁴ M.

CB[7]	PR	AN	PI	PY	OX	TI	AM
$\lambda_{\max} \pm 1 / \text{nm}$	453	495	510	550	592	602	669
$\epsilon \times 10^{-4} / \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$	35.81	42.78	3.74	59.84	45.82	60.88	95.95
$\lambda_{\text{emis}} \pm 1 / \text{nm}$	484	505	511	553	593	606	672
Φ_{fl}	0.79	0.56	1.00	0.86	1.00	0.06	0.13
$\tau_{\text{fl}} / \text{ns}$	7.22	7.62	6.37	5.18	6.00	-	-
CB[8]							
$\lambda_{\max} \pm 1 / \text{nm}$	441	478	512	512	546	569	621
$\epsilon \times 10^{-4} / \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$	25.62	30.75	3.89	35.57	29.90	37.44	80.06
$\lambda_{\text{emis}} \pm 1 / \text{nm}$	485	558	518	559	602	608	666
Φ_{fl}	0.20	0.04	0.98	0.15	0.28	0.01	0.01
$\tau_{\text{fl}} / \text{ns}$	6.82	7.02	5.68	4.01	5.10	-	-

En el caso de PY y OX, la diferencia en el rendimiento cuántico de fluorescencia tanto en agua, CB[7] y CB[8] es muy pequeña ya que sus valores en agua son casi la unidad; sin embargo, las medidas de tiempo de vida media revelan diferencias en τ para todos los colorantes sin complejar y complejados con CB[7] o CB[8]. El ajuste de los perfiles temporales de la emisión a una cinética de primer orden proporciona los valores de tiempos de vida media de todos los complejos con ambos CB[n]; se ha observado que los tiempos de vida son significativamente más largos cuando el colorante se encuentra encapsulado en estas cavidades orgánicas, lo cual es indicativo de que la encapsulación disminuye igualmente las interacciones con el disolvente. Se estableció que en el caso de CB[7] el

tiempo de vida es ligeramente superior al encontrado para los complejos con CB[8], siendo la autodesactivación claramente responsable de la reducción de los tiempos de vida media de los colorantes encapsulados en CB[8].

4.6. DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPLEJOS COLORANTE@CB[n]

La formación de complejos puede también ser convenientemente estudiada por Espectroscopía RMN-¹H en disolución de D₂O, tal como se muestra en la Figura 4.9 donde se observan los cambios en los espectros de RMN-¹H registrados en presencia de diferentes CB[n].; mientras la presencia de CB[5] no afecta los desplazamientos químicos (δ) de los colorantes tricíclicos, la adición de CB[6] muestra algún ensanchamiento y desplazamiento de la señales, lo cual puede indicar algún tipo de interacción entre los colorantes y los portales carbonilo de CB[6]. En este contexto, los cambios en el espectro de RMN en presencia de CB[7] son considerablemente más intensos (superiores a 0.7

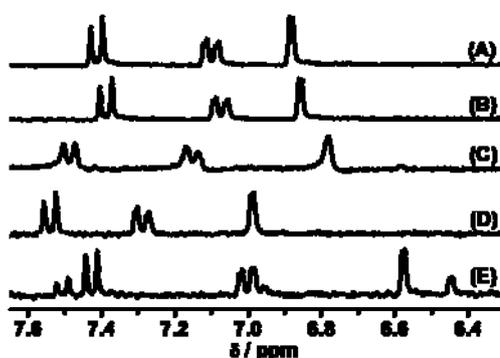


Figura 4.9. Región aromática de los espectros de RMN-¹H registrados en D₂O para MB (10^{-5} M) en la ausencia (A) o en presencia de un exceso (10^{-4} M) de CB[5] (B), CB[6] (C), CB[7] (D) y CB[8] (E).

ppm) como puede verse en la Figura 4.9, las señales del colorante complejado por CB[7] son iguales que los espectros de los colorantes en su ausencia excepto en que las señales δ sufren variaciones, observando desplazamientos tanto a campo más alto como más bajo de las señales con respecto al colorante libre.

Estas variaciones positivas y negativas deben resultar de la posición relativa de los hidrógenos con respecto a los grupos carbonilo de los portales. Ejemplos de variaciones disimilares análogas en los

desplazamientos químicos de huéspedes incorporados pueden ser encontrados en la literatura.^[117-122] Estas variaciones en los desplazamientos químicos indican que la interacción de los colorantes con CB[7] es muy fuerte, lo que sugiere la inclusión del colorante en el interior de la cavidad de este hospedador.

Más complejo es, sin embargo, el caso de los espectros de RMN-¹H de los colorantes registrado en presencia de un exceso de CB[8]. En este caso, no sólo se producen desplazamientos químicos, sino que también el número de señales experimentan cambios notables con respecto al espectro de los colorantes solos ya que, en general, se observa la duplicación de la mayoría de las señales. Una interpretación que es compatible

con los espectros observados es la formación de dímeros tipo H de los colorantes en el interior de CB[8] en los que los colorantes solapan dos de sus tres anillos aromáticos y, de esta manera, la simetría de la molécula se rompe, llevando así a espectros de RMN-¹H con señales diferentes para los protones aromáticos solapados y no solapados.

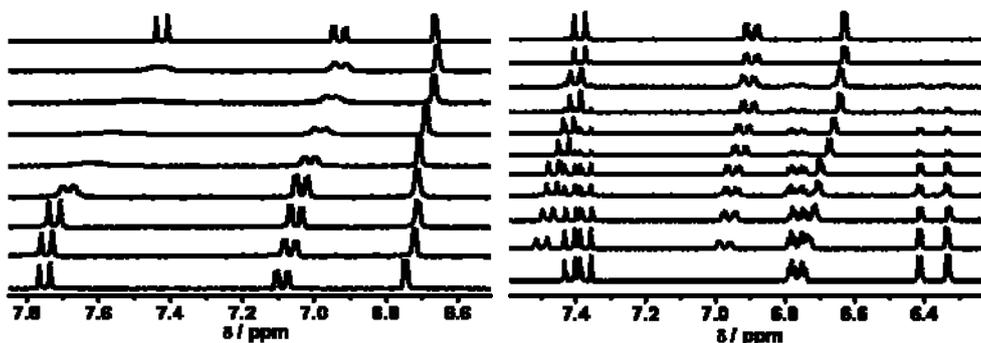


Figura 4.10. Región aromática de los espectros de RMN de protón registrados en D₂O para la valoración de TI (10⁻⁵ M) con CB[7] (izquierda) y CB[8] (derecha).

La valoración de los colorantes con CB[7] y CB[8] nos sirve para estimar el valor de las constantes de complejación así como para conocer el mecanismo del proceso de inclusión tanto cinética como mecanísticamente. La Figura 4.10 muestra los resultados

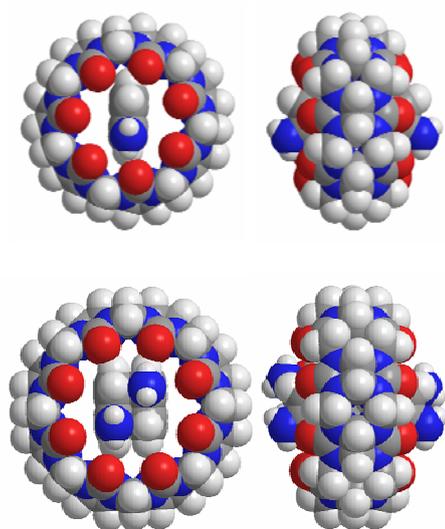


Figura 4.11. Modelos moleculares calculados para los colorantes en presencia de CB[7] (arriba) y CB[8] (abajo) que confirman la capacidad de inclusión de una y dos moléculas de colorante, respectivamente.

obtenidos para uno de los colorantes tricíclicos estudiados; como puede verse, la adición de cantidades crecientes de estos CB[n] a una disolución de TI produce el desplazamiento progresivo de las señales de los hidrógenos hacia campo bajo, indicativo de la inclusión del colorante en la cavidad de estas cápsulas orgánicas, siendo más acusado en el caso de CB[7] ($\Delta\delta = 0.33$ ppm) que en CB[8] ($\Delta\delta = 0.07$ ppm); estas variaciones de $\Delta\delta$ reflejan un mecanismo rápido de intercambio en la escala de tiempos de RMN entre la forma libre y complejada de los colorantes. Además, en el caso de la complejación dentro de la cavidad de CB[8], las señales de los dímeros incorporados en la cápsula aumentan de intensidad al adicionar

CB[8], lo cual indica que el intercambio de los agregados dentro y fuera de la cavidad es lento; es más, las señales debidas a los hidrógenos de CB[8] no sufren desplazamientos ni desdoblamientos durante la valoración, lo que indica que el complejo es totalmente simétrico respecto a CB a pesar de que se duplican las señales del colorante por la formación de los dímeros.

4.7. CONSTANTES DE COMPLEJACIÓN EN ESTADO ELECTRÓNICO FUNDAMENTAL

Un punto importante es la determinación de las constantes de equilibrio (K_B) del proceso de formación de complejos de los colorantes con CB[7] y CB[8], para lo cual se realizaron experimentos de valoración de una disolución acuosa diluida del colorante en la que se añaden, mediante la inyección de pequeños volúmenes, cantidades crecientes de una disolución concentrada de CB[n], registrando en cada adición el espectro de la mezcla. Mientras que la presencia de CB[7] no altera significativamente las bandas de absorción, el acusado aumento de los rendimientos cuánticos de fluorescencia hace que las constantes sean determinadas de forma más exacta siguiendo las variaciones en la intensidad de fluorescencia.

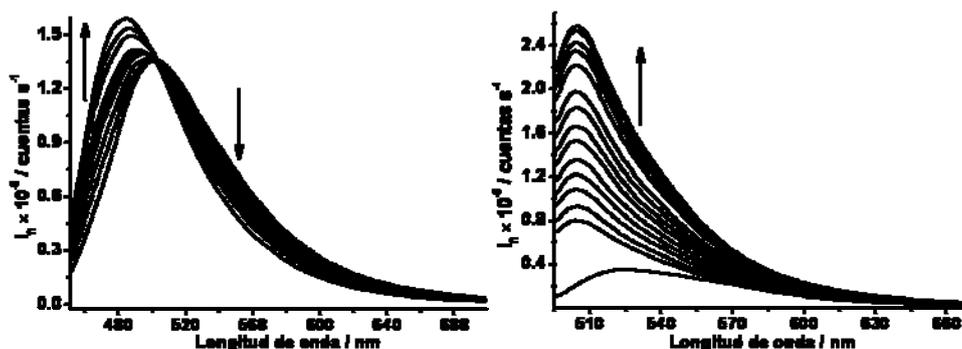


Figura 4.12. Valoraciones fluorimétricas de disoluciones acuosas (3 ml, 10^{-6} M) de PR (izquierda) y AN (derecha) mediante la adición de pequeñas alícuotas de una disolución acuosa stock de CB[7] ($300 \mu\text{l}$, 10^{-5} M).

Tal como se muestra en la Figura 4.12, la encapsulación en CB[7] produce bien una variación de la intensidad de fluorescencia (AN, PY y AM) o desplazamientos en la longitud de onda de máxima emisión (PR, PY, OX y TI), observándose en estos últimos casos un claro punto isoemisivo, indicativo del equilibrio entre la forma complejada y libre de los colorantes en presencia de CB[7]. Con estos ejemplos se comprueba que el equilibrio entre dos estados no siempre lleva a la aparición de puntos isobésticos o isostílicos en los espectros de absorción y emisión, respectivamente.

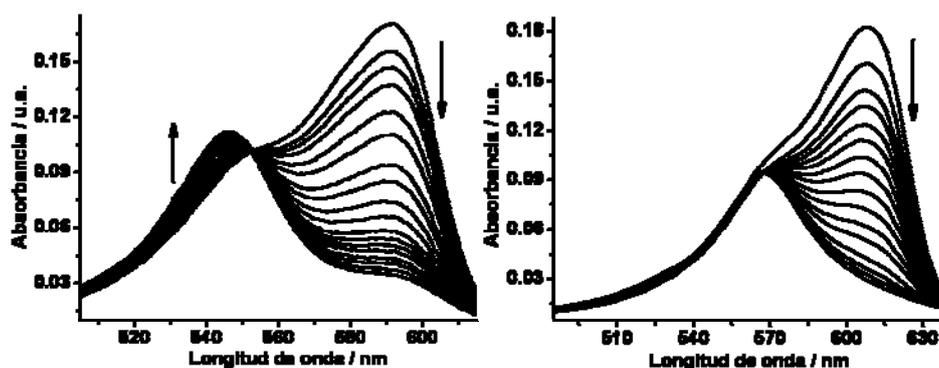


Figura 4.13. Valoraciones fotométricas de disoluciones acuosas (3 ml, 10^{-6} M) de OX (izquierda) y TI (derecha) mediante la adición de pequeñas alícuotas de una disolución acuosa stock de CB[8] (300 μ l, 10^{-5} M).

En contraste, en el caso de la interacción de los colorantes con CB[8], las constantes de formación se determinan mediante la observación del descenso de la absorbancia a la longitud de onda de máxima absorción del monómero al añadir pequeños volúmenes de una disolución stock de CB[8]. En la mayoría de los casos se observa claramente la aparición de puntos isobésticos, corroborando el modelo de dos estados de los colorantes; sólo en el caso de PR y TI no se presentan tales puntos de igual absorción, lo cual no está en contra del proceso de complejación (Figura 4.13).

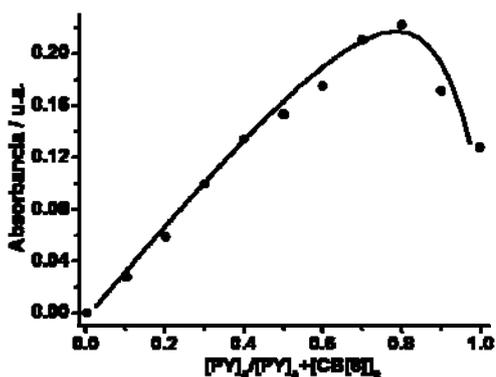


Figura 4.14. Representación de Job para el complejo $(PY)_3@CB[8]$ (rojo) donde se observa el máximo a 0.8. Los experimentos se realizaron en medio acuoso (pH 5.5) con $[PY]_0 + [CB[8]]_0 = 10^{-6}$ M mediante la medida de los cambios en los espectros de absorción.

Independientemente del tipo de complejo, podemos estimar el grado de saturación (θ) mediante la ecuación Ec. 3.31 y con él obtener las curvas de valoración, tal como se muestra en la Figura 4.15, de las que se comprueba de nuevo la estequiometría 1:1 y 1:2 de los complejos con CB[7] y CB[8] respectivamente. Como se observa en la curva de valoración del sistema de PY y CB[8], este complejo constituye un caso particular, de forma que las curvas de valoración apunta a una estequiometría 3:1 colorante:CB[8] para el complejo

particular. Para confirmarlo, se ha obtenido la Representación de Job, mostrada en la Figura 4.14, obteniendo el valor máximo de la curva para un valor de 0.8, confirmando así que el complejo entre PY y CB[8] tiene una estequiometría hospedador:huésped 1:3.

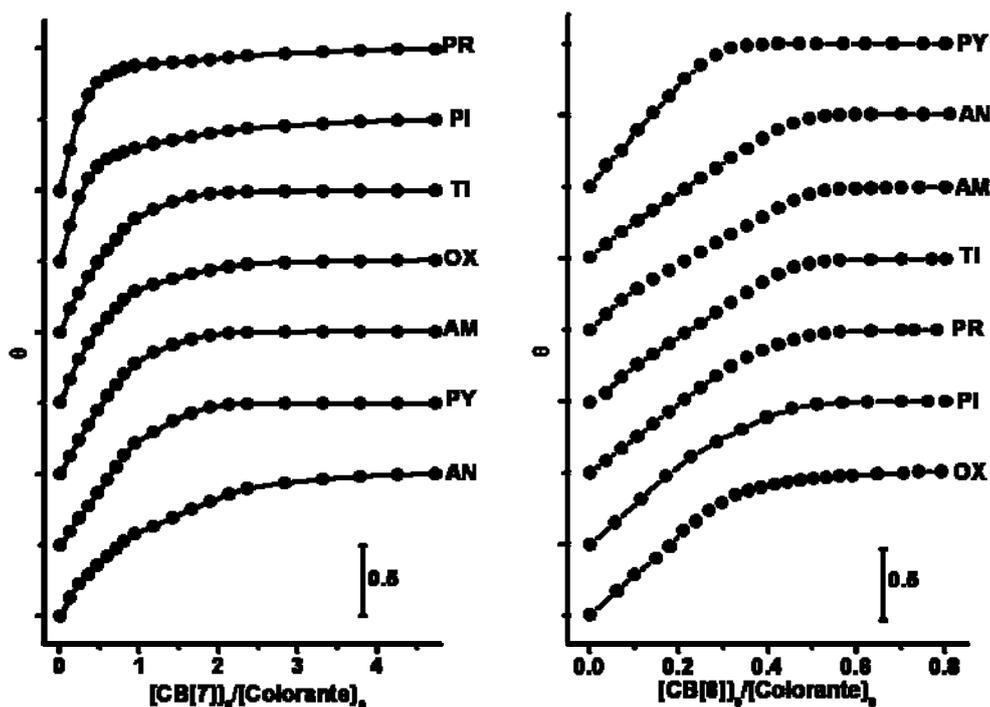


Figura 4.14. Curvas de valoración para los diferentes colorantes con CB[7] (izquierda) y CB[8] (derecha). El orden de las curvas se ha elegido para mostrar el orden de menor a mayor K_B .

Aplicando la ecuación de Benesi-Hildebrand, en el caso de los complejos con CB[7], y mediante la aplicación de las ecuaciones 3.30 a 3.33 en el de CB[8], podemos calcular las constantes de complejación de los colorantes con CB[n], valores que se recogen en la Tabla 4.5. Los datos de constantes de asociación para cada sistema estudiado están incluidos en la Tabla 4.5. Las constantes de complejación se refieren a las ecuaciones correspondientes a la encapsulación de una, dos o tres moléculas de colorante dentro de CB[7] o CB[8], de forma que el valor de la constante, expresada en M^{-3} , para el complejo $(PY)_3@CB[8]$ corresponde al equilibrio $3PY + CB[8] \leftrightarrow (PY)_3@CB[8]$. Se ha comprobado que, dentro del error experimental, una estimación de las constantes de asociación de $(OX)_2@CB[8]$ mediante valoración de la fluorescencia o de $AN@CB[7]$ mediante valoración fotométrica proporcionan esencialmente los mismos valores.

Comparado con las ciclodextrinas (CDs), los CB[n] presentan una mayor tendencia para actuar como hospedadores de estos colorantes tricíclicos. Resultados en la literatura sobre la complejación de colorantes con CDs describen constantes de asociación en el rango de 10^2 - $10^3 M^{-1}$.^[28-30, 34, 36-46, 112, 123-125] Estos valores son casi tres órdenes de magnitud más bajos que los determinados aquí para CB[7]. Nuestras medidas indican que los valores

de K_D para la asociación con CB[8] son también muy altas. La alta afinidad de CB[n] para formar estos complejos puede racionalizarse fácilmente considerando la preferencia de CB[n] por complejar especies catiónicas por interacciones dipolares con los portales carbonilo, así como la polaridad en la cavidad interna comparada con CDs. Además, la forma de calabaza de los CB[n] mantiene incorporado el huésped más ajustadamente en comparación con la forma cónica de las CDs.

Tabla 4.5. Constantes de asociación para los complejos entre los colorantes con CB[7] ($K_{CB[7]}$) y CB[8] ($K_{CB[8]}$) medidas en medio acuoso (pH 5.5).

Colorante	$K_{CB[7]} \times 10^{-6} / M^{-1}$	$K_{CB[8]} \times 10^{-13} / M^{-2}$
PR	17.0 ± 2.5	212 ± 59
AN	3.07 ± 0.48	2270 ± 730
PI	14.7 ± 4.8	3.24 ± 0.61
PY	4.56 ± 0.10	$3.00 \pm 0.50 \times 10^{23}$
OX	12.1 ± 1.6	73.2 ± 16.3
TI	13.5 ± 1.0	2500 ± 1200
AM	12.6 ± 2.8	1060 ± 530

Para justificar estos datos destacamos que, en general, los tres colorantes con grupos dimetilamino sustituidos (AN, PY y AM) tienen unas afinidades mayores y constantes de unión más altas hacia CB[8] que aquellos que tiene el grupo amino primario. También, las constantes de dimerización en medio acuoso de los colorantes dimetilamino sustituidos en ausencia de CB[n] son superiores a los valores correspondientes a los colorantes que contienen grupos amino primarios. Así, proponemos que la mayor afinidad combinada con un tamaño molecular apropiado es la causa de la tendencia de PY para formar trímeros en lugar de dímeros. Una posibilidad podría ser que los puentes de hidrógeno de los grupos amino y el agua desfavorecieran la encapsulación dentro de CB mucho más que el aumento del tamaño introducido por los grupos amino. Cualquiera que sea la razón, está claro que la naturaleza de los heteroátomos de los colorantes tricíclicos, y también la probabilidad de deslocalización de carga a través de las diferentes posiciones de la estructura tienen que jugar un papel en la diferenciación de PY frente al resto de colorantes, incluyendo aquellos como AN y MB que tienen grupos dimetilamino.

4.8. CONSTANTES DE COMPLEJACIÓN DE LA FORMA BÁSICA DE LOS COLORANTES

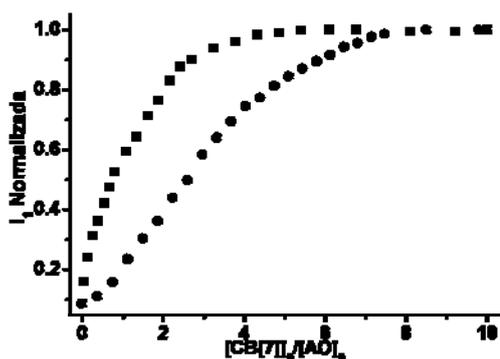


Figura 4.16. Curvas de valoración fluorimétrica de disoluciones acuosas de AO (10-6 M) con CB[7] a pH 5.5 (■) y pH 11 (●).

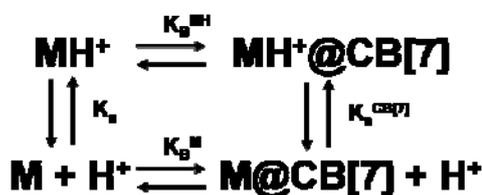


Figura 4.17. Ciclo termodinámico utilizado para determinar el valor de las constantes de asociación de la forma básica de los colorantes (M)

Considerando la estructura de estos colorantes y su basicidad, puede esperarse que las constantes de unión se afecten con el pH de la disolución; así, experimentos análogos realizados en medio acuoso a pH básico llevaron a cambios mínimos en la forma e intensidad de los espectros de absorción y emisión para la mayoría de los colorantes, lo cual hace inviable la medida directa de las constantes de complejación de la forma básica mediante valoración. Sólo en el caso de AN los cambios del espectro de fluorescencia hicieron posible determinar la constante de asociación con CB[7]; no es sorprendente que la valoración llevada a cabo a pH 11, en el que la forma básica del colorante es predominante, cambie el valor de la constante de unión. La Figura 4.16 muestra la correspondiente curva de valoración a pH básico para la cuál se estima una constante de $4.17 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$, siendo un orden de magnitud menor que la medida a pH neutro (Tabla 4.5); comparando estos dos valores podemos llegar a la conclusión de que la forma ácida de AN se une considerablemente más fuerte que la forma básica, lo cual está en acuerdo con las preferencias de CB[n] por moléculas cargadas positivamente.

Sin embargo, podemos estimar los valores de las constantes de complejación de la forma básica (K_B^{M}) de forma indirecta estableciendo un ciclo termodinámico^[126-130] (Figura 4.17) a través del cual, combinando los valores de pK_a de la forma libre (K_a) y complejada ($K_a^{\text{CB}[7]}$) con la constante de asociación de la forma ácida del colorante (K_B^{MH}), podemos determinar la constante de asociación de la forma básica del colorante aplicando la siguiente ecuación:

$$\frac{K_B^{\text{M}}}{K_B^{\text{MH}}} = \frac{K_a^{\text{CB}[7]}}{K_a} \quad (\text{Ec. 4.1})$$

Para la medida de los valores de $pK_a^{CB[7]}$ realizamos la valoración fotométrica ácido-base de los colorantes en presencia de CB[7]; así, considerando las altas constantes de asociación, asumimos que la variación de los espectros ópticos a medida que aumenta

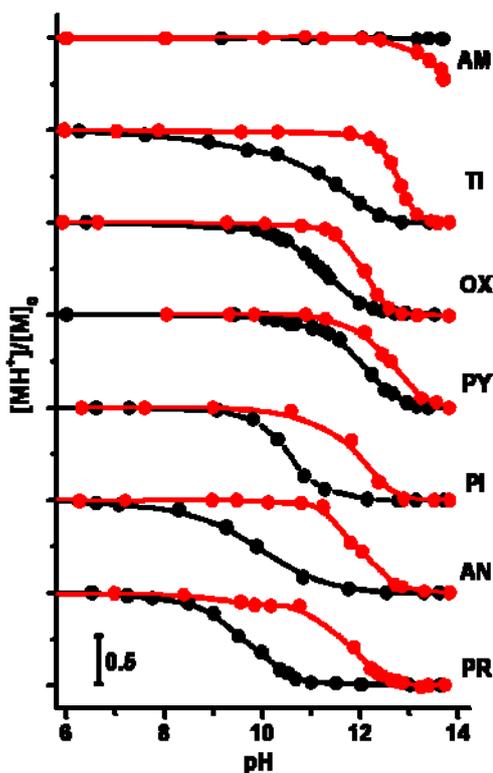


Figura 4.18. Comparación de las curvas de valoración fotométrica para los colorantes libres (negro) o formando los complejos $MH^+@CB[7]$ (rojo) expresadas como fracción de forma ácida en función del pH, para lo cual utilizamos la ecuación Ec. 3.85.

el pH por adición de NaOH están debidos a la desprotonación del complejo $MH^+@CB[7]$. La representación de la intensidad a λ_{max} en función del pH de la disolución lleva a obtener las típicas curvas sigmoidales de las que obtenemos el valor de la constante de acidez aplicando la ecuación Ec. 3.87. Los resultados se han representado en la Figura 4.18 y los valores de pK_a están recogidos en la Tabla 4.6. Como tendencia general, la complejación con CB[7] aumenta en dos órdenes de magnitud el valor de pK_a , lo cual indica que los colorantes se hacen aproximadamente 100 veces menos ácidos cuando se encuentran incluidos en la cápsula del hospedador.^[75] Este aumento en la unión puede ser explicado considerando que los CB[n] forman complejos fuertes con especies cargadas positivamente^[131] y, en el caso de los colorantes estudiados, esta carga positiva se pierde tras la desprotonación; es más, la desprotonación para formar la especie

básica de los colorantes debería ser menos favorable cuando la carga positiva de la forma ácida está estabilizada mediante interacciones ión-dipolo con los grupos carbonilo de los portales del hospedador CB[7].

Como puede observarse, los valores de las constantes de complejación de la forma desprotonada de los colorantes tricíclicos es un orden de magnitud inferior a los correspondientes a la forma ácida, lo cual está de acuerdo las propiedades complejantes de cationes que presentan los CB[n]. Es más, en el caso de AN, comparando el valor estimado mediante este ciclo termodinámico con el obtenido mediante la valoración fluorimétrica podemos apreciar la validez de la metodología utilizada para determinar los valores de la

constante de asociación de la forma básica; es más, AN es el único colorante de esta tabla para el que se ha medido previamente el valor de $pK_a^{CB[7]}$, de forma que nuestros resultados están de acuerdo con el publicado en la literatura anteriormente.^[132]

Tabla 4.6. Valores de pK_a para los colorantes libres y formando complejo con CB[7] así como las constantes de asociación para la forma ácida (K_B^{MH}) y básica (K_B^M)

Colorante	pK_a	$pK_a^{CB[7]}$	$K_B^{MH} \times 10^{-6} / M^{-1}$	$K_B^M \times 10^{-6} / M^{-1}$
PR	9.6 ± 0.2	11.6 ± 0.1	17.0 ± 2.5	2.35 ± 0.57
AN	9.9 ± 0.1	11.9 ± 0.1	3.07 ± 0.48	$0.42 \pm 0.07^{[a]}$
PI	10.5 ± 0.3	12.0 ± 0.2	14.7 ± 4.8	3.40 ± 1.41
PY	12.0 ± 0.2	12.5 ± 0.1	4.56 ± 0.10	2.01 ± 0.34
OX	11.2 ± 0.1	12.0 ± 0.1	12.1 ± 1.6	5.44 ± 0.72
TI	11.2 ± 0.3	12.7 ± 0.2	13.5 ± 1.0	3.05 ± 0.53
AM	> 14	> 14	12.6 ± 2.8	- ^[b]

^[a] El valor obtenido mediante la valoración directa mostrada en la Figura 4.16. es de $K_B^M = 4.17 \pm 0.43 \times 10^5 M^{-1}$.

^[b] La forma básica del complejo AM@CB[7] no se puede generar en agua.

4.9. CONSTANTES DE COMPLEJACIÓN DEL ESTADO EXCITADO SINGLETE

Existe un gran interés por determinar las constantes de formación de complejos hospedador-huésped con CB[n] en estado fundamental, así como establecer las diferencias de las propiedades de los huéspedes en los procesos de complejación. Pero, en contraste con el número de resultados sobre complejación de moléculas orgánicas en estado electrónico fundamental, no hay precedentes encaminados a determinar la constante de complejación de CB[n] con los correspondientes estados excitados. En particular, un objetivo que merece atención es determinar si las constantes de afinidad tan altas que normalmente se miden en estado fundamental, típicamente en el rango de $10^6 M^{-1}$ para complejos 1:1, se mantienen en los complejos con CB[n] en estado electrónico excitado.

Los complejos hospedador-huésped de CB[n] son frecuentemente comparados con los complejos de inclusión de otras cápsulas orgánicas, en particular ciclodextrinas, de forma que, en general, los CB[n] forman complejos de inclusión con constantes de unión mucho mayores que las CDs;^[34, 133-139] para estas últimas cápsulas se ha demostrado que la excitación de complejos de xantona@ β -CD en disolución acuosa producen la descomplejación y que la dinámica de la migración de xantona en estado excitado triplete desde el interior de β -CD hacia el agua ocurre en la escala de tiempo de microsegundos.^[140]

^[141] En este caso, la descomplejación puede ser seguida mediante Espectroscopía de

Especies Transitorias registrando la variación de la absorción triplete-triplete de la xantona que se desplaza unos 40 nm hacia longitudes de onda más cortas cuando se mueve desde el interior de la ciclodextrina a la disolución.^[142, 143] Por tanto, es de interés determinar cuáles son los valores de K_B para los complejos con CB[n] en estado excitado singlete y establecer si, en contra con las CDs, los complejos en estado excitado singlete son también termodinámicamente estables con respecto a los componentes individuales.

Hemos establecido un ciclo termodinámico (Figura 4.19) para los procesos de complejación tanto de la forma ácida como básica de los colorantes tricíclicos con CB[7] análogo al descrito en la Figura 3.15 a partir del cual, conociendo la constante de unión en estado fundamental (K_B^{MH} y K_B^M) y la energía del estado excitado del colorante libre (E_{0-0}^{MH} y E_{0-0}^M) y el complejo colorante@CB[7] ($E_{0-0}^{MH@CB[7]}$ y $E_{0-0}^{M@CB[7]}$), es posible estimar las constantes de asociación en el estado excitado singlete de la forma ácida (K_B^{*MH}) y básica (K_B^{*M}). Nuestra aproximación, basada en el Ciclo de Förster ampliamente utilizado para cálculos análogos de constantes termodinámicas en estado excitado,^[126-130, 144, 145] considera que la energía libre de excitación puede ser tomada como la energía de la excitación de la transición 0-0 (E_{0-0}) y que la contribución de los cambios de entropía a la energía libre es despreciable. Esta suposición que desprecia las



Figura 4.19. Ciclo termodinámico que relaciona las constantes de asociación en el estado electrónico fundamental y excitado mediante las energías de las transiciones electrónicas entre los niveles 0-0.

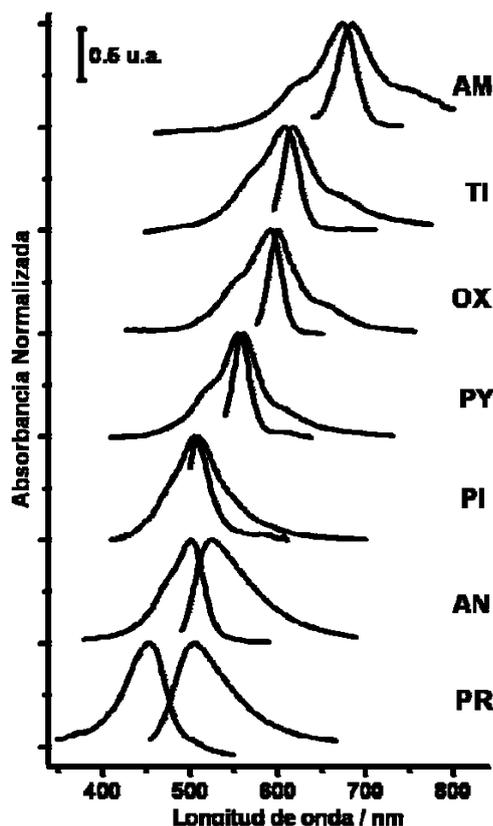


Figura 4.20. Espectros de absorción y emisión registrados para disoluciones acuosas (10^{-6} M) de los colorantes tricíclicos en su forma ácida (pH 5.5) donde pueden observarse los desplazamientos de Stokes y la variación de la energía de la transición λ_{0-0} mediante el punto de corte de los espectros.

variaciones de entropía asume que la geometría del complejo de inclusión en estado fundamental y excitado es similar y que ocurren cambios pequeños en la solvatación debido al hecho de que las moléculas de colorante están principalmente solvatadas por la cápsula orgánica. De hecho, la reorganización estructural de los complejos hospedador-huésped en el estado excitado se refleja típicamente en un gran desplazamiento de Stokes ($\Delta\tilde{\nu} > 3500 \text{ cm}^{-1}$). En este contexto, se considera que el Ciclo de Förster no debe utilizarse en aquellos casos en los que se observe un desplazamiento $\Delta\tilde{\nu}$ significativo.^[145] Como se puede observar en la Figura 4.21 y en la Tabla 4.5, el desplazamiento de Stokes para los colorantes tricíclicos en su forma ácida tanto libre como encapsulada en CB[7] es, en la mayoría de los casos, muy bajo y sólo PR se encuentra cerca del límite de aplicación del ciclo termodinámico, lo cual repercute en la exactitud de las medidas.

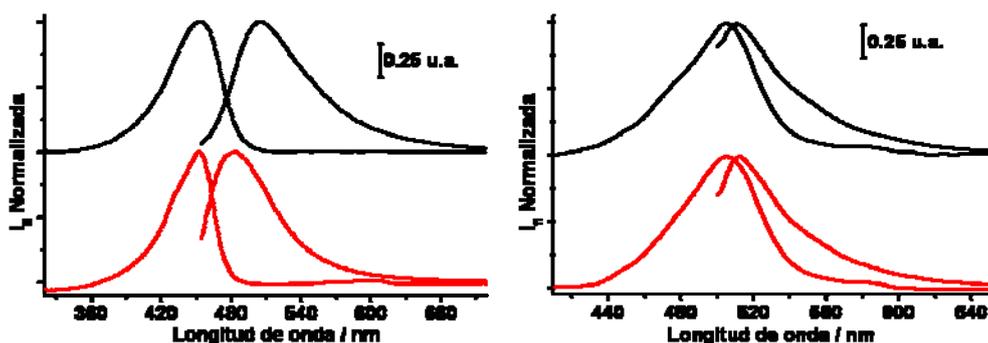


Figura 4.21. Espectros de absorción y emisión registrados para disoluciones acuosas (10^{-6} M) de PR (izquierda) y PI (derecha) en ausencia (negro) o presencia de CB[7] (rojo) donde pueden observarse los desplazamientos de Stokes y la variación de la energía de la transición λ_{0-0} mediante el punto de corte de los espectros.

Aplicando la ecuación Ec. 3.66 a nuestros datos podemos obtener K_B^{*MH} , de forma que el error en los valores de estos parámetros termodinámicos en el estado excitado dependen de la exactitud con la que se determina λ_{0-0} ; dichos valores pueden obtenerse del punto de cruce de los espectros de absorción y emisión de los colorantes libres y complejados con CB[7] o, alternativamente, de la media de las longitudes de onda de la absorción y emisión. En vista de los datos de la Tabla 4.7, ambos métodos están de acuerdo en los valores de la transición 0-0; en dicha tabla también se incluyen los valores de las constantes de asociación estimadas para la complejación de los colorantes en estado excitado singlete con CB[7]; estos datos obtenidos así muestran que, contrariamente a las ciclodextrinas en las que la descomplejación de los estados excitados ha sido observada, las constantes de unión con CB[7] son también muy elevadas, por lo que los complejos son fuertes en estado excitado singlete.

Tabla 4.7 Parámetros espectroscópicos de los colorantes tricíclicos medidos en medio acuoso neutro (pH 5.5), donde la forma ácida está presente, tanto libres como complejados con CB[7].

	PR	AN	PI	PY	OX	TI	AM
Forma libre							
$\lambda_{\text{abs}} \pm 1 / \text{nm}$	454	498	505	556	588	608	674
$\lambda_{\text{emis}} \pm 1 / \text{nm}$	506	525	510	561	600	617	685
$\Delta\lambda / \text{nm}$	52	27	5	5	12	9	11
$\Delta\tilde{\nu} \times 10^{-3} / \text{cm}^{-1}$	2.26	1.03	1.94	0.16	0.34	0.24	0.24
$\langle\lambda\rangle^{[a]} \pm 2 / \text{nm}$	480	511.5	507.5	558.5	594	612.5	679.5
$\lambda_{0-0} \pm 2 / \text{nm}$	477	511	508	558	596	613	679
Forma complejada							
$\lambda_{\text{max}} \pm 1 / \text{nm}$	453	490	504	550	588	602	669
$\lambda_{\text{emis}} \pm 1 / \text{nm}$	484	505	511	553	593	606	672
$\Delta\lambda / \text{nm}$	31	15	7	3	5	4	3
$\Delta\tilde{\nu} \times 10^{-3} / \text{cm}^{-1}$	1.41	0.61	0.27	0.10	0.14	0.11	0.07
$\langle\lambda\rangle^{[a]} \pm 2 / \text{nm}$	468.5	497.5	507.5	551.5	590.5	604	670.5
$\lambda_{0-0} \pm 2 / \text{nm}$	463	499	510	552	592	604	670
$K_B^{\text{MH}} \times 10^{-6}$	17.0	3.1	14.7	4.6	12.1	13.5	12.6
$/ \text{M}^{-1}$	± 2.5	± 0.5	± 4.8	± 0.1	± 1.6	± 1.0	± 2.8
$K_B^{*\text{MH}} \times 10^{-6}$	0.9	0.31	14.7	1.75	6.9	3.6	4.8
$/ \text{M}^{-1}$	± 0.1	± 0.05	± 4.8	± 0.04	± 0.9	± 0.3	± 1.0

^[a] El parámetro $\langle\lambda\rangle$ es el valor medio de los máximos de absorción (λ_{max}) y emisión (λ_{emis}).

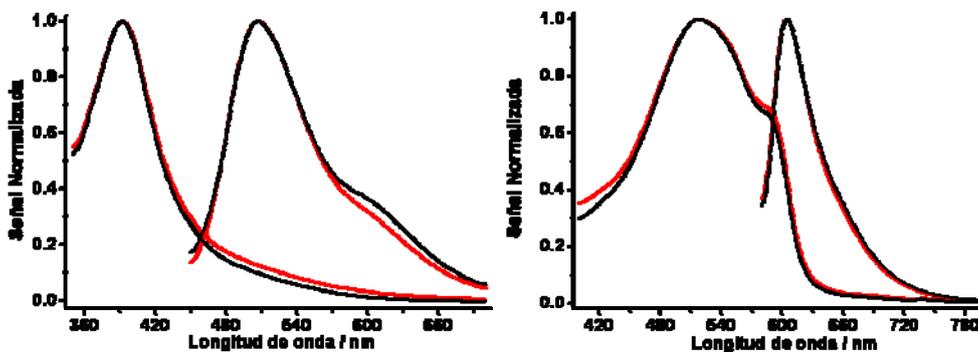


Figura 4.22. Espectros de absorción y emisión registrados para disoluciones acuosas básica (10^{-6} M, pH 13) de PR (izquierda) y TI (derecha) en ausencia (negro) o presencia de CB[7] (rojo) donde pueden observarse las pequeñas variaciones en la forma de las bandas de absorción, los desplazamientos de Stokes y la variación de la energía de la transición λ_{0-0} mediante el punto de corte de los espectros.

Por otro lado, y a pesar de los cambios tan poco significativos de los espectros de absorción y emisión correspondiente a las formas básicas en ausencia y presencia de CB[7] (Figura 4.22), es posible medir los valores de la transición 0-0 de la forma libre (E_{0-0}^M) y ligada ($E_{0-0}^{M@CB[7]}$), tal como se recoge en la Tabla 4.8, y con ellas determinar la constante de complejación de la forma básica en estado electrónico excitado singlete (K_B^{*M}). Los valores tan altos de $\Delta\tilde{\nu}$ hacen impracticable la aplicación del ciclo termodinámico de la Figura 3.15 a la forma básica de los colorantes tricíclicos estudiados; a pesar de ello, la pequeñas variaciones de los espectros antes y después de producirse la complejación revelan que las constantes del proceso de asociación en estado fundamental y estado excitado singlete son muy similares, por lo que una estimación de su valor lleva a valores de K_B^{*M} prácticamente idénticas a K_B^M .

En la Tabla 4.8 no aparecen datos para PI, OX ni AM; la falta de datos se debe al hecho de que las formas básicas de estos colorantes no presentan absorción en el espectro visible, ni en su forma libre ni complejada con CB[7]. Por esta razón, no es posible estimar los valores de E_{0-0} para las formas básicas de estos dos colorantes y, por tanto, no se puede establecer el ciclo termodinámico. Por otro lado, teniendo en cuenta que el valor de K_B^M asociado a la forma básica de AM no pudo conocerse puesto que los datos de pK_a en estado fundamental del colorante libre y complejado son desconocidos, tampoco es posible determinar K_B^{*AM} .

Aunque los errores experimentales y las suposiciones realizadas en los ciclos termodinámicos producen cierta incertidumbre en la determinación de las constantes de asociación en estado excitado singlete, los valores estimados son notablemente altos tanto para la forma ácida (en el rango de 10^6 M^{-1}) como básica (en el rango de 10^5 M^{-1}) indicando que, en contraste con el caso de las disoluciones acuosas de xantona en CDs, la destrucción de los complejos entre CB[7] y los colorantes en estado excitado singlete no ocurre en nuestras condiciones experimentales. Sin embargo, excepto para el caso de PI, las constantes K_B estimadas para los estados excitados singlete son considerablemente más pequeñas que las correspondientes a los estados fundamentales, siendo la relación entre dichas constantes (K_B/K_B^*) frecuentemente de 3 para las formas ácidas, aunque el caso más extremo correspondiente a PR se determinó un descenso de la constante en estado excitado de 20, e incluso mucho mayores para las formas básicas. Estas constantes de complejación, menores que las de los complejos en estado fundamental, indican que las interacciones de los colorantes tricíclicos básicos con CB[7] son más débiles en estado electrónico excitado; este descenso probablemente refleja la mayor deslocalización de carga en el estado excitado cuando se compara con el estado fundamental de los colorantes.

Tabla 4.8. Parámetros espectroscópicos de los colorantes tricíclicos medidos en medio acuoso básico (pH 13), donde la forma básica está presente, tanto libres como complejados con CB[7].

	PR	AN	PY	TI
Forma libre				
$\lambda_{\text{abs}} \pm 1 / \text{nm}$	393	418	398	518
$\lambda_{\text{emis}} \pm 1 / \text{nm}$	508	533	450	604
$\Delta\lambda / \text{nm}$	115	115	52	86
$\Delta\tilde{\nu} \times 10^{-3} / \text{cm}^{-1}$	5.76	5.16	2.90	2.75
$\langle\lambda\rangle^{[a]} \pm 2 / \text{nm}$	450.5	475.5	424	561
$\lambda_{0-0} \pm 2 / \text{nm}$	459	480	426	591
Forma complejada				
$\lambda_{\text{abs}} \pm 1 / \text{nm}$	393	415	397	518
$\lambda_{\text{emis}} \pm 1 / \text{nm}$	508	532	451	604
$\Delta\lambda / \text{nm}$	115	117	54	86
$\Delta\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$	5.76	5.30	3.02	2.75
$\langle\lambda\rangle^{[a]} \pm 2 / \text{nm}$	450.5	473.5	424	561
$\lambda_{0-0} \pm 2 / \text{nm}$	463	479	426	591
$K_B^M \times 10^{-5} / M^{-1}$	23.5 ± 5.7	4.2 ± 0.7	20.1 ± 3.4	30.5 ± 5.3
$K_B^{*M} \times 10^{-5} / M^{-1}$	4.6 ± 1.1	1.0 ± 0.1	14.5 ± 2.5	4.3 ± 0.8

^[a] El parámetro $\langle\lambda\rangle$ es el valor medio de los máximos de absorción (λ_{max}) y emisión (λ_{emis}).

4.10. DETERMINACIÓN DE LAS CONSTANTES ÁCIDO-BASE EN ESTADO EXCITADO

Concluyendo con la determinación de las propiedades de los complejos hospedador-huésped de los colorantes tricíclicos con CB[7], un aspecto interesante es conocer las variaciones de las constantes de acidez de los estados excitados de los colorantes libres y formando complejo con CB[7] ya que la variación del valor de pK_a dos unidades cuando los colorantes tricíclicos son incorporados en CB[7] justifica el determinar si dichos cambios también se producen para los complejos en estado excitado singlete.

Para estimar estos datos podemos hacer uso de la relación entre las diferentes especies involucradas en los equilibrios ácido-base y complejación con las transiciones electrónicas que llevan a los colorantes a sus estados excitados; tal como se muestra en la Figura 4.23, mediante la serie de ciclos termodinámicos establecidos podemos conocer los parámetros termodinámicos de los estados excitados de los colorantes tanto libres como complejados involucrados en cada transformación en sus estados electrónicos excitados singlete.^[146]

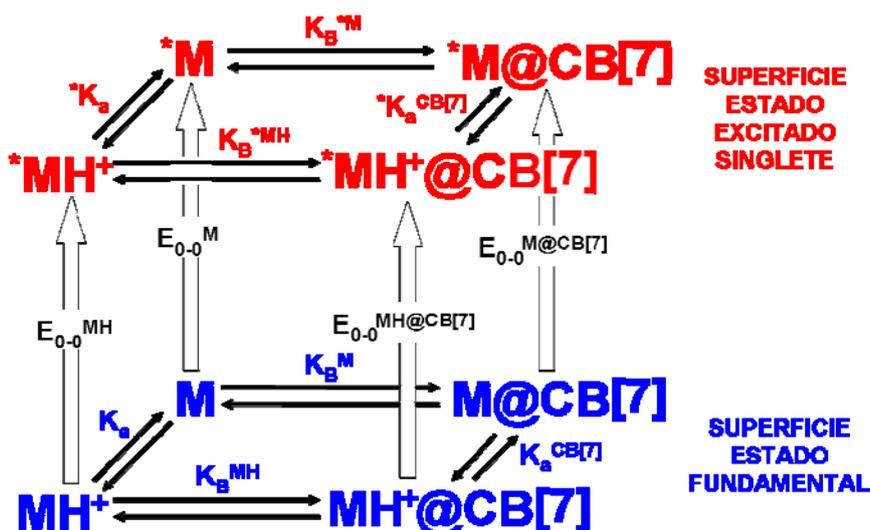


Figura 4.23. Relaciones termodinámicas y espectroscópicas entre los colorantes tricíclicos en su forma ácida (MH⁺) y básica (M) tanto libres como formando complejos con CB[7] en sus estados electrónicos fundamental (azul) y excitado singlete (rojo)

Como tendencia general, se ha encontrado que los valores de pK_a de los colorantes complejados en su estado excitado singlete aumentan cerca de tres unidades tanto para la forma libre como complejada con respecto a sus correspondientes estados electrónicos fundamentales; esta disminución de la acidez de los estados excitados singlete refleja la mayor estabilidad relativa de la forma ácida de los colorantes en la superficie de energía del estado excitado debida probablemente a una mayor deslocalización de la carga.

Tabla 4.9. Valores de pK_a de los colorantes tricíclicos en su forma libre y complejada tanto en estado fundamental como excitado singlete.

Colorante	pK_a	p^*K_a	$pK_a^{CB[7]}$	$p^*K_a^{CB[7]}$
PR	9.6 ± 0.2	12.2 ± 0.2	11.6 ± 0.1	13.3 ± 0.1
AN	9.9 ± 0.1	13.3 ± 0.1	11.9 ± 0.1	14.7 ± 0.1
PY	12.0 ± 0.2	23.9 ± 0.2	12.5 ± 0.1	24 ± 0.1
TI	11.2 ± 0.3	12.6 ± 0.3	12.7 ± 0.2	13.5 ± 0.2

4.11. CONCLUSIONES

La inclusión de colorantes tricíclicos básicos en el interior de CB[n] depende del tamaño de la cavidad, de forma que los miembros más pequeños (CB[5] y CB[6]) no incluyen estos colorantes, mientras que CB[7] forma complejos 1:1 y CB[8] forma complejos

de estequiometría 1:2 ó 1:3 (caso de PY), de forma que estas nanocápsulas pueden ser utilizadas para controlar las características fotofísicas de los colorantes. Las propiedades de emisión pueden ser moduladas por inclusión en un CB de tamaño apropiado, observando que CB[7] y CB[8] presentan un comportamiento diferente como hospedadores para la encapsulación de colorantes básicos: los complejos con CB[7] están caracterizados por unas constantes de asociación fuertes y altos rendimientos cuánticos de fluorescencia, mientras que en el caso de los complejos con CB[8], las constantes de unión son también muy altas, pero los complejos son casi no fluorescentes. Parte de este estudio se centra en la diferencia en las constantes de asociación entre las formas ácidas o básicas de los colorantes con CB[7], mientras que otra parte se estudia la complejación de los colorantes con CB[7] en sus estados excitados, de forma que se han determinado las constantes de asociación de las formas ácida y básica con CB[7] tanto en estado fundamental como en estado excitado, así como los valores de pK_a de los colorantes libres y complejados con CB[7]. Como tendencia general, se ha observado que los valores de pK_a de los colorantes complejados en estado fundamental son dos órdenes de magnitud superiores a los valores de los colorantes libres; además, se ha encontrado que las constantes de asociación en el estado excitado así como los de la forma básica son entre uno o dos órdenes de magnitud más pequeños que las constantes de asociación del estado fundamental de la forma ácida.

4.12. BIBLIOGRAFÍA

- [1] M. Kojima, K. Takahashi, K. Nakamura, *Photochem. Photobiol.* 2001, **74**, 369.
- [2] J. S. Bellin, L. I. Grossman, *Photochem. Photobiol.* 1965, **4**, 45.
- [3] L. Clennan Edward, C. Liao, *J Am Chem Soc* 2008, **130**, 4057.
- [4] P. F. C. Menezes, C. Bernal, H. Imasato, V. S. Bagnato, J. R. Perussi, *Laser Phys.* 2007, **17**, 468.
- [5] R. F. Khairutdinov, N. Serpone, *J. Phys. Chem. B* 1997, **101**, 2602.
- [6] J. Ferguson, A. W. H. Mau, *Aust. J. Chem.* 1973, **26**, 1617.
- [7] S. Das, P. V. Kamat, *J. Phys. Chem. B* 1999, **103**, 209.
- [8] M. Pauchard, A. Devaux, G. Calzaferri, *Chem.--Eur. J.* 2000, **6**, 3456.
- [9] F. Binder, G. Calzaferri, N. Gfeller, *Proc. - Indian Acad. Sci., Chem. Sci.* 1995, **107**, 753.
- [10] F. Binder, G. Calzaferri, N. Gfeller, *Sol. Energy Mater. Sol. Cells* 1995, **38**, 175.
- [11] P. Suppan, *Chimia* 1988, **42**, 128.
- [12] D. Creed, N. C. Fawcett, Univ. South. Mississippi, Hattiesburg, MS, USA., 1983, p. 43 pp.
- [13] A. H. Gemeay, I. A. Mansour, R. G. El-sharkawy, A. B. Zaki, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 2004, **79**, 85.
- [14] S. F. Baranovskii, P. A. Bolotin, M. P. Evstigneev, *J. Appl. Spectrosc.* 2006, **73**, 171.
- [15] D. J. Blears, S. S. Danyluk, *J. Am. Chem. Soc.* 1966, **88**, 1084.
- [16] Y. Kobuke, A. Satake, (Nara Institute of Science and Technology, Japan). Application: JP, 2008, p. 49pp.
- [17] D. J. Fry, *Dye Sensitization, Symp.* 1970, 44.
- [18] L. P. Gianneschi, T. Kurucsev, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* 1974, **70**, 1334.
- [19] L. P. Gianneschi, A. Cant, T. Kurucsev, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* 1977, **73**, 664.
- [20] W. C. Lai, N. S. Dixit, R. A. Mackay, *J. Phys. Chem.* 1984, **88**, 5364.
- [21] X. Li, L. Zhang, J. Mu, *Colloids Surf., A* 2007, **311**, 187.
- [22] S. Siddiqui, F. C. Spano, *Chem. Phys. Lett.* 1999, **308**, 99.
- [23] L. Michaelis, S. Granick, *J. Am. Chem. Soc.* 1945, **67**, 1212.
- [24] L. Michaelis, *J. Phys. Colloid Chem.* 1950, **54**, 1.
- [25] K. Patil, R. Pawar, P. Talap, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2000, **2**, 4313.
- [26] L. V. Mel'tser-Shafran, USSR., 1981, pp. 169.
- [27] L. Antonov, G. Gergov, V. Petrov, M. Kubista, J. Nygren, *Talanta* 1999, **49**, 99.
- [28] N. Kuramoto, K. Asao, *Sangyo Gijutsu Sogo Kenkyusho Hokoku* 1988, 45.
- [29] J. Szejtli, Z. Budai, M. Kajtar, *Magy. Kem. Foly.* 1978, **84**, 68.

- [30] K. Wan, T. Li, Q. Lu, M. Wang, P. Lu, *Huaxue Yanjiu Yu Yingyong* 2006, 18, 917.
- [31] P. Dan, I. Willner, N. S. Dixit, R. A. Mackay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1984, 455.
- [32] S. Hamai, H. Satou, *Spectrochim. Acta, Part A* 2001, 57A, 1745.
- [33] R. Wang, G. Zhang, Y. Yang, S. Shuang, J. Pan, *Fenxi Huaxue* 2003, 31, 205.
- [34] W. G. Herkstroeter, P. A. Martic, S. Farid, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3583.
- [35] H. Hirai, N. Toshima, S. Uenoyama, *Polym. J.* 1981, 13, 607.
- [36] S. Hamai, H. Satou, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2000, 73, 2207.
- [37] R. L. Schiller, S. F. Lincoln, J. H. Coates, *J. Inclusion Phenom.* 1987, 5, 59.
- [38] O. Ortona, L. Costantino, V. Vitagliano, *J. Mol. Liq.* 1989, 40, 17.
- [39] R. L. Schiller, S. F. Lincoln, J. H. Coates, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* 1986, 82, 2123.
- [40] C. Lee, Y. W. Sung, J. W. Park, *Anal. Sci.* 1997, 13, 167.
- [41] B. Reija, W. Al-Soufi, M. Novo, J. V. Tato, *J. Phys. Chem. B* 2005, 109, 1364.
- [42] H.-S. Choi, K.-S. Chung, H.-T. Kim, *J. Korean Chem. Soc.* 1997, 41, 57.
- [43] B. Reija, W. Al-Soufi, M. Novo, J. V. Tato, *Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 5th, 6th, 2001 2002 7th, 8th, 2003 2004*, 734.
- [44] Z. Wang, J. Pan, *Fenxi Huaxue* 2004, 32, 889.
- [45] X. Zhu, J. Sun, J. Wu, *Talanta* 2007, 72, 237.
- [46] C. Hecht, P. Hermann, J. Friedrich, C.-C. Chang, T.-C. Chang, *Chem. Phys. Lett.* 2005, 413, 335.
- [47] F. Cramer, *Inclusion Compounds*, Springer-Verlag, Berlin, 1954.
- [48] J. Mohanty, H. Pal, A. K. Ray, S. Kumar, W. M. Nau, *ChemPhysChem* 2007, 8, 54.
- [49] J. Mohanty, W. M. Nau, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 3750.
- [50] O. Valdes-Aguilera, D. C. Neckers, *Acc. Chem. Res.* 1989, 22, 171.
- [51] R. E. Ballard, C. H. Park, *J. Chem. Soc. A* 1970, 1340.
- [52] G. R. Haugen, W. H. Melhuish, *Trans. Faraday Soc.* 1964, 60, 386.
- [53] W. Müller, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1974, 334.
- [54] L. Michaelis, S. Granick, *J. Am. Chem. Soc.* 1941, 63, 1636.
- [55] H. Maas, A. Khatry, G. Calzaferri, *Microporous Mesoporous Mater.* 2003, 65, 233.
- [56] E. Rabinowitch, L. F. Epstein, *J. Am. Chem. Soc.* 1941, 63, 69.
- [57] F. Traganos, Z. Darzynkiewicz, T. Sharpless, M. R. Melamed, *J. Histochem. Cytochem.* 1977, 25, 46.
- [58] A. Janikova, *Folia Biol.* 1966, 12, 132.
- [59] J. S. Bellin, S. C. Mohos, G. Oster, *Cancer Res.* 1961, 21, 1365.
- [60] A. Wacker, H. Dellweg, L. Trager, A. Kornhauser, E. Lodemann, G. Turck, R. Selzer, P. Chandra, M. Ishimoto, *Photochem. Photobiol.* 1964, 3, 369.
- [61] C. Balny, J. Canva, P. Douzou, J. Bourdon, *Photochem. Photobiol.* 1969, 10, 375.
- [62] M. Nakagawa, Y. Yokoyama, S. Kato, T. Hino, *Tetrahedron* 1985, 41, 2125.
- [63] T. Sugito, T. Seki, (Mitsubishi Gas Chemical Co., Ltd., Japan). Application: JP, 2007, p. 7pp.
- [64] J. B. Windsor, S. J. Roux, A. M. Lloyd, C. E. Thomas, (Board of Regents, the University of Texas System, USA). Application: WO, 2005, p. 243 pp.
- [65] E. A. Kalmykova, N. A. Kuznetsova, O. L. Kaliya, O. V. Zin'kovskaya, *Kvantovaya Elektron. (Kiev) FIELD Full Journal Title:Kvantovaya Elektronika (Kiev)* 1992, 41, 102.
- [66] M. M. Yatskou, M. Meyer, S. Huber, M. Pfenniger, G. Calzaferri, *ChemPhysChem* 2003, 4, 567.
- [67] G. Calzaferri, *Proc. - Indian Acad. Sci., Chem. Sci.* 1997, 109, 429.
- [68] M. Yatskou Mikalai, M. Meyer, S. Huber, M. Pfenniger, G. Calzaferri, *Chemphyschem* 2003, 4, 567.
- [69] F. M. P. R. van Laar, F. Holsteyns, I. F. J. Vankelecom, S. Smeets, W. Dehaen, P. A. Jacobs, *J. Photochem. Photobiol., A* 2001, 144, 141.
- [70] H. J. Timpe, S. Neuenfeld, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 1992, 88, 2329.
- [71] G. Calzaferri, D. Bruhwiler, S. Megelski, M. Pfenniger, M. Pauchard, B. Hennessy, H. Maas, A. Devaux, U. Graf, *Solid State Sci.* 2000, 2, 421.
- [72] G. Calzaferri, *Photofunct. Zeolites* 2000, 205.
- [73] D. Creed, N. C. Fawcett, R. L. Thompson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1981, 497.
- [74] K. C. Majumdar, B. Chattopadhyay, *Synlett* 2008, 979.
- [75] J. Mohanty, A. C. Bhasikuttan, W. M. Nau, H. Pal, *J. Phys. Chem. B* 2006, 110, 5132.
- [76] D. Ajami, M. P. Schramm, A. Volonterio, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 242.
- [77] K. Petschel, A. Naujok, P. Kempter, W. Seiffert, H. W. Zimmermann, *Histochemistry* 1984, 80, 311.
- [78] M. Shaikh, Mohanty, J., Singh, P.K., Nau, W.m. and Pal, H., *Photochem. Photobiol. Sci.* 2008, 7, 408.
- [79] K. Yamaoka, M. Shimadzu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1983, 56, 55.
- [80] P. Iwa, U. E. Steiner, E. Vogelmann, H. E. A. Kramer, *J. Phys. Chem.* 1982, 86, 1277.
- [81] J. Ferguson, A. W. H. Mau, *Chem. Phys. Lett.* 1972, 17, 543.
- [82] M. E. Lamm, D. M. Neville, Jr., *J. Phys. Chem.* 1965, 69, 3872.
- [83] S. G. Schulman, D. V. Naik, A. C. Capomacchia, T. Roy, *J. Pharm. Sci.* 1975, 64, 982.
- [84] G. N. Lewis, O. Goldschmid, T. T. Magel, J. Bigeleisen, *J. Am. Chem. Soc.* 1943, 65, 1150.
- [85] R. V. Pereira, M. H. Gehlen, *Spectrochim. Acta, Part A* 2005, 61A, 2926.
- [86] R. A. Schoonheydt, J. Cenens, F. C. Schrijver, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* 1986, 82, 281.
- [87] W. Al-Soufi, B. Reija, M. Novo, S. Felekyan, R. Kuehnemuth, C. A. M. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 8775.
- [88] J. R. Bunting, T. V. Phan, E. Kamali, R. M. Dowben, *Biophys. J.* 1989, 56, 979.
- [89] J. Lavorel, *J. Phys. Chem.* 1957, 61, 1600.
- [90] R. Q. Albuquerque, G. Calzaferri, *Chem.--Eur. J.* 1952, 20, 71.
- [92] S. P. McGlynn, M. R. Padhye, M. Kasha, *J. Chem. Phys.* 1955, 23, 593.

- [93] D. S. McClure, *J. Chem. Phys.* 1949, 17, 905.
- [94] S. P. McGlynn, T. Azumi, M. Kasha, *J. Chem. Phys.* 1964, 40, 507.
- [95] G. F. Azzone, R. Colonna, P. Dell'Antone, B. Ziche, L. Pregolato, P. Veronese, *Biochem. Biophys. Mitochondrial Membranes, Proc. Int. Symp.* 1972, 277.
- [96] C. L. Bird, G. P. Stancey, *J. Soc. Dyers Colour.* 1961, 77, 244.
- [97] A. Albert, R. Goldacre, *J. Chem. Soc.* 1946, 706.
- [98] D. B. Davies, L. N. Djimant, A. N. Veselkov, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 1996, 92, 383.
- [99] H. J. Buschmann, *Vom Wasser* 1995, 84, 263.
- [100] S. S. Yun, C. H. Park, H. Lee, M. S. Park, *Rep. Res. Inst. Chem. Spectrosc., Chungnam Natl. Univ.* 1983, 4, 5.
- [101] M. A. Khachatryan, V. N. Tveritinov, L. A. Nikolaev, *Zh. Fiz. Khim.* 1979, 53, 1576.
- [102] A. K. Ghosh, *Curr. Sci.* 1974, 43, 655.
- [103] A. K. Ghosh, *J. Amer. Chem. Soc.* 1970, 92, 6415.
- [104] A. N. Veselkov, L. N. Dzhimant, L. S. Karawajew, E. L. Kulikov, *Stud. Biophys.* 1985, 106, 171.
- [105] T. FIELD Full Journal Title: *Journal of the American Chemical Society* 1979, 101, 5822.
- [106] H. Schmidt, H. Roedder, R. Zellhofer, *Semicond. Insul.* 1978, 4, 367.
- [107] F. Castano, *An. Fis.* 1977, 73, 62.
- [108] G. Haugen, R. Hardwick, *J. Phys. Chem.* 1965, 69, 2988.
- [109] E. E. Jelly, *Nature* 1936, 138, 1009.
- [110] E. E. Jelly, *Nature* 1937, 139, 631.
- [111] C. Lee, Y. W. Sung, J. W. Park, *J. Phys. Chem. B* 1999, 103, 893.
- [112] R. L. Schiller, S. F. Lincoln, J. H. Coates, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 1 1987, 83, 3237.
- [113] J. Mohanty, W. M. Nau, *Photochemical & Photobiological Sciences* 2004, 3, 1026.
- [114] P. Job, *Compt. Rend.* 1925, 180, 928.
- [115] P. Job, *Ann. Chim. Phys.* 1928, 9, 113.
- [116] B. D. Wagner, *Fluorescence Studies of Supramolecular Host-Guest Inclusion Complexes*, Stevenson Ranch, 2003.
- [117] W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 2697.
- [118] W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4440.
- [119] W. A. Freeman, W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 7367.
- [120] K. Jansen, A. Wego, H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer, *Vom Wasser* 2000, 95, 229.
- [121] M. El Haouaj, H. K. Young, M. Luhmer, K. Kim, K. Bartik, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 2001, 2104.
- [122] M. El Haouaj, M. Luhmer, Y. H. Ko, K. Kim, K. Bartik, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 2001, 804.
- [123] M. Shaikh, J. Mohanty, K. Singh Prabhat, M. Nau Werner, H. Pal, *Photochem Photobiol Sci* 2008, 7, 408.
- [124] H. Hirai, N. Toshima, S. Uenoyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1985, 58, 1156.
- [125] S. Hamai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2000, 73, 861.
- [126] Y. Wan, Y. Shi, D. Zhao, *Chem. Mater.* 2008, 20, 932.
- [127] N. Shabestary, D. N. Reed, A. L. Hustedt, *Abstracts of Papers, 233rd ACS National Meeting, Chicago, IL, United States, March 25-29, 2007* 2007, CHED.
- [128] N. Shabestary, J. E. Eilers, A. E. Zaring, *Abstracts of Papers, 227th ACS National Meeting, Anaheim, CA, United States, March 28-April 1, 2004*.
- [129] P. Purkayastha, S. C. Bera, N. Chattopadhyay, *J. Mol. Liq.* 2000, 88, 33.
- [130] D. K. Hazra, S. C. Lahiri, *Indian J. Chem.* 1972, 10, 753.
- [131] J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 4844.
- [132] M. Shaikh, J. Mohanty, P. K. Singh, W. M. Nau, H. Pal, *Photochem. Photobiol. Sci.* 2008, 7, 408.
- [133] H.-J. Buschmann, T. Wolff, *J. Photochem. Photobiol., A* 1999, 121, 99.
- [134] H.-J. Buschmann, E. Cleve, K. Jansen, A. Wego, E. Schollmeyer, *Materials Science & Engineering, C: Biomimetic and Supramolecular Systems* 2001, C14, 35.
- [135] H. J. Buschmann, K. Jansen, E. Schollmeyer, *J. Inclusion Phen. Macroc. Chem.* 2000, 37, 231.
- [136] B. D. Wagner, *Handbook of Photochemistry and Photobiology* 2003, 3, 1.
- [137] E. Arunkumar, C. C. Forbes, B. D. Smith, *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 4051.
- [138] B. D. Wagner, P. G. Boland, J. Lagona, L. Isaacs, *J. Phys. Chem. B* 2005, 109, 7686.
- [139] H. J. Buschmann, E. Cleve, L. Mutihac, E. Schollmeyer, *Microchem. J.* 2000, 64, 99.
- [140] M. Barra, C. Bohne, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 8075.
- [141] L. T. Okano, T. C. Barros, D. T. H. Chou, A. J. Bennet, C. Bohne, *J. Phys. Chem. B* 2001, 105, 2122.
- [142] Y. Liao, J. Frank, J. F. Holzwarth, C. Bohne, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995, 199.
- [143] Y. Liao, C. Bohne, *J. Phys. Chem.* 1996, 100, 734.
- [144] T. Förster, *Z. Elektrochem.* 1950, 54, 531.
- [145] Z. R. Grabowski, A. Grabowska, *Z. Phys. Chem.* 1976, 101, 197.
- [146] H. R. Park, B. Mayer, P. Wolschann, G. Köhler, *J. Phys. Chem.* 1994, 98, 6158.

CAPÍTULO 5

SENSORES BASADOS EN SISTEMAS SUPRAMOLECULARES

5.1. INTRODUCCIÓN	214
5.2. SENSORES BASADOS EN LENGUAS Y NARICES ELECTRÓNICAS	215
5.3. COMPOSICIÓN Y MONTAJE DEL SISTEMA SENSOR SUPRAMOLECULAR	216
5.4. METODOLOGÍAS DE ANÁLISIS DE DATOS	219
5.5. DISCRIMINACIÓN VISUAL DE COMPUESTOS ORGÁNICOS EN AGUA	222
5.6. DISCRIMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE AMINAS EN AGUA	229
5.7. EFECTO DEL pH EN LA RESPUESTA DEL SENSOR	230
5.8. CONCLUSIONES	232
5.9. BIBLIOGRAFÍA	232

5.1. INTRODUCCIÓN

El término sensor hace referencia a cualquier dispositivo mecánico sensible a un cambio en alguna propiedad fisicoquímica del sistema estudiado, ya sea luz, temperatura, concentración, etc., transmitiendo una señal a un instrumento de control o medida; sin embargo, este concepto tiene matices diferentes para un químico supramolecular, ya que engloba a cualquier molécula receptora que interaccione con un analito produciendo un cambio fácilmente detectable en una propiedad.^[1-3]

El desarrollo de sensores químicos con un uso general en la detección y cuantificación de compuestos orgánicos numerosos estudios de la Química Supramolecular se han centrado en el diseño y síntesis de receptores sintéticos; la mayoría de sus aproximaciones han estado basadas durante mucho tiempo en el Principio de Fischer, centradas en la consecución de receptores selectivos que tengan una respuesta fuerte y altamente selectiva para un compuesto orgánico en particular (Modelo de llave-cerradura).^[4]

^{5]} Esta estrategia es especialmente apropiada cuando se requiere identificar un compuesto específico en presencia de interferencias preestablecidas en matrices sencillas, sin embargo, requiere típicamente un alto esfuerzo sintético y frecuentemente estos sensores muestran una solubilidad en agua muy limitada.

5.2. SENSORES BASADOS EN LENGUAS Y NARICES ELECTRÓNICAS

Una estrategia emergente que complementa a la aproximación convencional involucra el uso de sistemas sensores un número elevado de elementos^[6, 7] ninguno de los cuales es específico para un analito determinado pero donde la respuesta global es única, esto es, cada elemento de la matriz es elegido para responder a un número diferente de compuestos químicos, de forma que no necesitan ser altamente selectivos de forma individual hacia un analito dado, ya que es la respuesta en conjunto que produce una molécula la que hace que estos dispositivos respondan de una forma específica suministrando una huella dactilar para un analito a una determinada concentración.^[8] La utilización de este tipo de sensores está inspirada por el espíritu biomimético de la Química Supramolecular tras analizar los sentidos del gusto y el olfato de los mamíferos, sentidos íntimamente dependientes destinados a la detección de compuestos químicos;^[9-11] de esta forma surgen los conceptos de Lengua y Nariz Química para describir los sistemas sensores para el análisis de múltiples analitos en fase líquida o gas, respectivamente.^[12-25]

El reconocimiento molecular tiene un papel central en estos dos sentidos ya que permite a los animales tener un número limitado de receptores destinados a una clase de analitos en lugar de una cantidad ilimitada de receptores.^[3] Además, con un número grande pero limitado de receptores es posible el reconocimiento de cualquier nuevo sabor y olor con el que se pueden encontrar a lo largo de su vida. Por su parte, el sentido humano del olfato está constituido de cerca de 1000 proteínas receptoras diferentes^[26-28] que presentan reactividad cruzada^[5, 29-31] ya que, excepto para varias feromonas, estos receptores no son muy selectivos por moléculas individuales, sino que están orientados a la detección de una o varias clases de sustancias relacionadas.^[32] Así, un receptor responde a diferentes analitos y varios receptores responden al mismo analito, de forma que la respuesta en su conjunto de todos los receptores a una mezcla de diferentes analitos crea un patrón que el cerebro registra y almacena como un olor particular, donde la magnitud de la respuesta de cada uno de estos receptores crea la sensación de un aroma particular.^[30, 33, 34]

Como precedentes, se ha demostrado que sensores en forma de matriz compuestos de indicadores de pH comunes, moléculas solvatocrómicas y complejos metálicos coloreados pueden ser utilizados para discriminar un gran número de moléculas orgánicas tanto en agua como en fase vapor;^[35-38] en la práctica, la mayoría de estos sensores químicos sufren de varias interferencias por la respuesta tan parecida que ofrecen especies químicas que son química y estructuralmente similares al analito deseado.^[6] En este sentido, todavía es necesario desarrollar y mejorar este tipo de sistemas sensores para la detección de compuestos orgánicos en agua. La principal ventaja de las lenguas y

narices moleculares es su simplicidad en concepto y facilidad operacional a temperaturas y presiones próximas a las condiciones ambientales.

5.3. COMPOSICIÓN Y MONTAJE DEL SISTEMA SENSOR SUPRAMOLECULAR

La colección de elementos discriminadores dentro de un sistema sensor en forma matricial debería contener la mayor diversidad química posible de forma que el sistema responda de forma específica al conjunto más amplio posible de analitos,^[39] en este sentido, la preparación de una librería de complejos hospedador-huésped a partir de la combinación de colorantes con propiedades fluorescentes y cápsulas orgánicas puede ser una estrategia útil como sistema sensor colorimétrico y fluorimétrico, concepto que puede ser utilizado para construir librerías muy amplias partiendo de un número limitado de receptores sintéticos tales como calixarenos, ciclofanos, etc., y de un número pequeño de moléculas coloreados.^[40-42] De esta forma, los sistemas supramoleculares basadas en diferentes tipos de complejos hospedador-huésped suplen la relativa falta de especificidad para un analito particular mediante la existencia de múltiples eventos de unión a través de varios tipos de interacciones, cada una de las cuales es ligeramente diferente a las de los demás congéneres y que varía en naturaleza de un tipo de complejo a otro. Por tanto, el principio de nuestro sistema de detección es la formación de complejos hospedador-huésped solubles en agua que cubran un amplio rango de constantes de asociación con diferentes propiedades ópticas y basados en tipos de fuerzas de asociación variados.

En el Capítulo 4 se ha demostrado que tanto las ciclodextrinas (CDs) como los cucurbit[n]uriles (CB[n]) forman complejos de inclusión hospedador-huésped con colorantes orgánicos tricíclicos básicos en los que la estequiometría puede ser 1:1, 1:2, 2:2 y 1:3, y cuyas constantes de asociación varían, de acuerdo con la literatura, en el rango 10^2 - 10^3 M^{-1} para las CDs^[43-52] y entre 10^4 - 10^7 M^{-1} para CB[n],^[53] además, el uso de CB[n] como hospedadores favorece la unión más fuerte de huéspedes cargados positivamente, mientras que las CDs generalmente prefieren huéspedes de naturaleza hidrofóbica neutra.^[54, 55] Las excepcionales características ópticas que cubren todo el espectro visible junto con su amplio rango de valores de las constantes de complejación podrían servir para usa el uso de estos sistemas hospedador-huésped en la construcción de un sistema sensor de compuestos orgánicos en agua.

La librería que hemos diseñado se basa en seis colorantes tricíclicos básicos de uso común y siete cápsulas orgánicas(Figura 5.1); en particular, se prepararon placas de 96 pocillos transparentes a la luz UV en las que en las filas se coloca uno de los seis colorantes tricíclicos básicos seleccionados, mientras que las siete cápsulas orgánicas (3

CDs + 4 CB[n] se distribuyen por columnas, dejando la primera libre de hospedador como referencia del comportamiento de los colorantes en medio acuoso. Por tanto, nuestro sensor queda dispuesto en forma de matriz cuyas dimensiones son 6 x 8 (colorantes x cápsulas diferentes más agua) en la que cada pozo contiene una disolución acuosa del correspondiente colorante básico sólo o en presencia de una relación equimolar de la cápsula hospedadora apropiada. En experimentos preliminares se determinó la concentración óptima de los colorantes para permitir una observación visual clara del color y la fluorescencia de los complejos hospedador-huésped formados, pero con el mínimo exceso de colorante. De esta manera la concentración de analito que provoca cambios de color será más baja; cada uno de los colorantes presenta una concentración mínima a la que el color es observable con claridad, encontrándose que todas ellas están en el rango de 10^{-4} M, por lo que todos ellos se dosificaron a esta concentración. Además, según los resultados del Capítulo 4, las isothermas de unión no se encuentran saturadas en esta concentración y pequeños cambios puede producir variaciones en la agregación de los colorantes, lo que se refleja en cambios de color y fluorescencia.

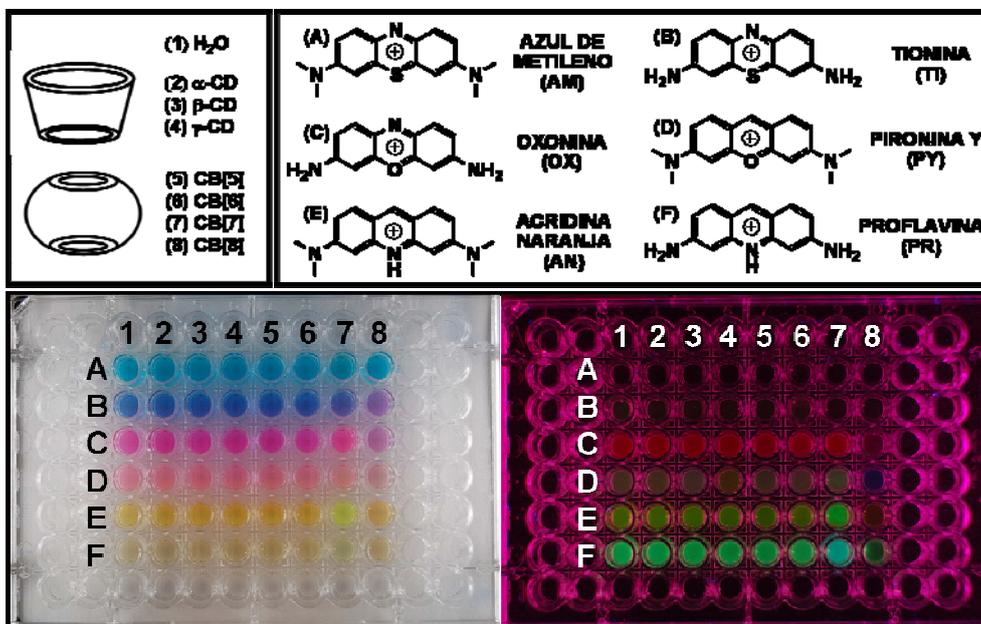


Figura 5.1. Arriba: componentes individuales de nuestro sistema sensor en el que se representan las diferentes cápsulas orgánicas (izquierda) y colorantes tricíclicos básicos (derecha) empleados. Abajo: fotografía de las placas donde se prepara la librería de complejos hospedador-huésped mediante la mezcla de agua (200 μ l) o las disoluciones acuosas de las cápsulas orgánicas (200 μ l, 10^{-4} M) y los correspondientes colorantes (70 μ l, 2.86×10^{-4} M), bajo iluminación con luz blanca (lámpara de mercurio de baja presión, izquierda) o luz UV (330 nm, derecha).

Dependiendo de la concentración en agua y el tamaño de la cavidad del hospedador, el espectro óptico de estos colorantes varía como consecuencia de la presencia de cantidades variables de las especies monomérica y dimérica de los colorantes.^[56-64] Estas variaciones en los espectros ópticos se reflejan en alteraciones del color acompañadas de cambios en los porcentajes en la relación monómero/dímero o en el solvatocromismo; por otro lado, cuatro de los seis colorantes básicos de nuestro sistema sensor presentan una intensa respuesta fluorescente a la irradiación UV, emisión que varía en la forma y la intensidad del espectro dependiendo de la estequiometría del complejo y la naturaleza de la cápsula.

El reconocimiento molecular por parte de cada sistemas supramolecular individual se basa en la interacción entre los sistemas supramoléculas formados y los analitos mediante una combinación de interacciones y fuerzas ácido-base, puentes de hidrógeno, interacciones dipolares, complejación molecular por apilamiento π - π e interacciones de Van der Waals; de esta forma, la naturaleza de la cápsula orgánica determina el tipo de interacción con el huésped y el analito que, al final, se refleja en variaciones de concentración del complejo y así en la respuesta del sistema sensor: en el caso de CDs, las interacciones que juegan un papel primordial en la distorsión del complejo hospedador-huésped serán de naturaleza hidrofóbica y puentes de hidrógeno, mientras que en el caso de CB[n] las cargas coulómbicas, los momentos dipolares y los enlaces de hidrógeno serán los principales factores que afecten la concentración del complejo hospedador-huésped.^[54, 55, 65-69]

Los cambios colorimétricos que ocurren en el sistema sensor al adicionar el analito dependerán, en parte, de cómo el analito compite por la complejación con la cápsula, cómo varía la relación entre monómero y dímero o influencia la polaridad experimentada por el colorante; además, podrían producirse interacciones específicas analito-colorante que produzcan cambios de color y/o la desactivación de la fluorescencia mediante transferencia electrónica o de energía. Los sensores basados en la fluorescencia son generalmente muy sensibles a bajas concentraciones de analito debido a la gran variación de la señal analítica con pequeñas cantidades de la sustancia a determinar. Así, nuestro sistema sensor tiene una respuesta dual, ya que presenta color y fluorescencia, aumentando considerablemente el número de parámetros medible para cada analito: 6×8 con el empleo de luz visible más 4×8 bajo iluminación UV, dando un total de 80 elementos individuales.

5.4. METODOLOGÍAS DE ANÁLISIS DE DATOS

El procedimiento de adquisición y análisis de datos se basa en la captura de la imagen de la matriz sensora;^[70] para ello se empleó una caja cerrada negra equipada con tubos de luz blanca (lámpara de mercurio de baja presión) y UV (330 nm) seleccionables para iluminar el sistema sensor así como una cámara fotográfica digital fija conectada a un ordenador personal; las placas se colocaron en la misma posición respecto a la iluminación y la cámara mediante una fijación, de forma que este montaje experimental asegure la máxima reproducibilidad de las medidas. Como se muestra en la Figura 5.2, las fotografías son digitalizadas para el posterior análisis estadístico detallado de los diferentes mapas de colores obtenidos iluminado la placa tanto con luz blanca como UV; de las imágenes digitalizadas se extrajeron los valores de densidad de luz de cada pocillo expresados en el sistema RGB tomando los puntos centrales de cada pocillo (para evitar efectos de los bordes). Las componentes RGB de cada elemento se determina de forma automática mediante una plataforma informática desarrollada en el Instituto de Tecnología Química denominada hiTeQ, la cual nos permite de forma informatizada el análisis numérico y el almacenaje de los datos extraídos de las imágenes. Alternativamente al uso de las

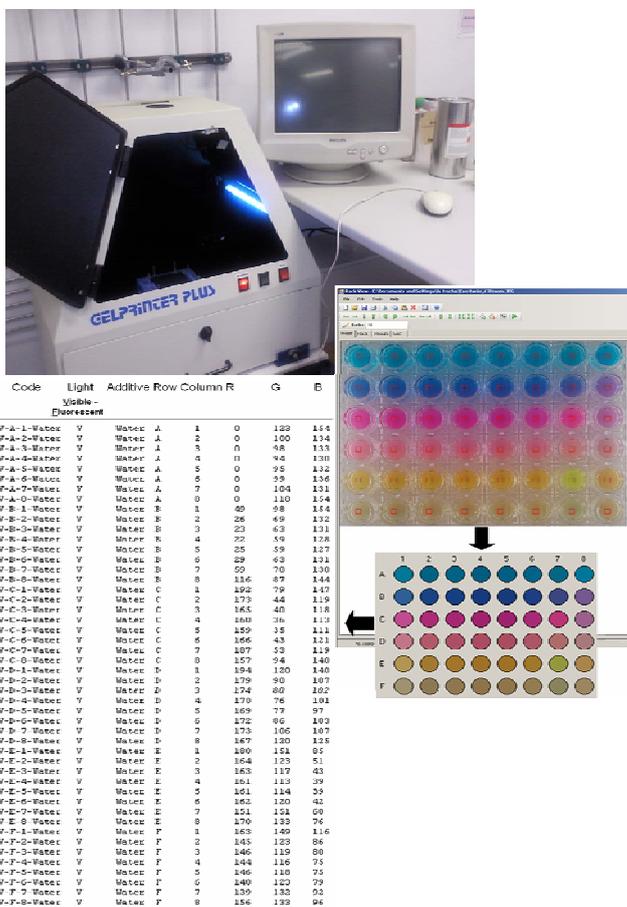


Figura 5.2. Proceso de digitalización de las fotografías y ejemplo de los datos RGB de cada uno de los pozos de la placa realizado por el software hiTeQ y que contiene la respuesta del sensor matricial en uso de los dos tipos de iluminación para una determinada.

imágenes digitalizadas se podría utilizar lectores de placas de UV comerciales que son de amplio uso en Bioquímica.

La prueba de reproducibilidad consistió en analizar diez imágenes de dos placas preparadas independientemente con la misma composición, tomando cinco imágenes de cada una de ellas bajo ambos tipos de iluminación; además, se extrajeron los valores de RGB de seis cuadrados de la imagen óptica de diferente tamaño (20, 25, 30, 35, 40 y 45

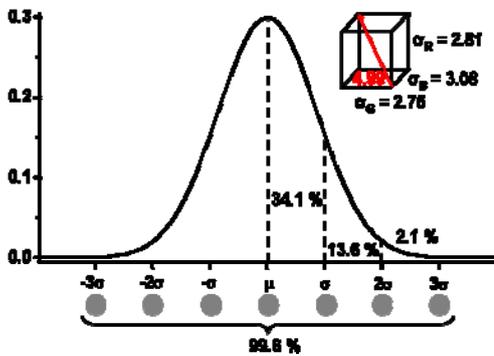


Figura 5.3. Curva de distribución normal de los errores cometidos al obtener los valores de RGB de las imágenes digitalizadas. El cubo muestra las desviaciones estándar de cada uno de los canales RGB.

píxeles de lado) en el centro de cada pozo. Este análisis nos permite evaluar la desviación estándar de cada canal de color, obteniendo unos valores de 2.81, 2.75 y 3.08 para cada uno de los canales RGB, respectivamente. Asumiendo una distribución normal de los errores alrededor del valor medio, cerca del 68% de los valores obtenidos en la medida se encuentran dentro de del rango $\mu \pm \sigma$, y cerca del 95% de los valores en el intervalo $\mu \pm 2\sigma$ y casi el 99.6% de los valores registrados están dentro del

intervalo $\mu \pm 3\sigma$. Como se muestra en la Figura 5.3, los puntos grises debajo de la curva de distribución normal muestra la variación del color alrededor del punto (125,125,125) correspondiente al punto central debajo de μ para valores de $\pm\sigma$, $\pm 2\sigma$ y $\pm 3\sigma$ en cada canal RGB, siendo $\sigma = 3$, de los cuales se puede concluir que diferencias visuales indetectables son fácilmente discriminables mediante un análisis minucioso utilizando herramientas informáticas.

Mediante esta metodología obtenemos tres valores asociados a cada uno de los pozos de la placa iluminada bajo un cierto tipo de radiación, lo cual constituyen las coordenadas de un punto en el espacio tridimensional RGB, de forma que podemos utilizar un sistema de ejes en el que cada uno de ellos corresponde a un canal de la densidad de luz, situando de este modo cada uno de los pozos de la placa en el espacio tridimensional RGB (Figura 5.4).^[38] Extendiendo esta idea a toda la información de los 46 pocillos de cada placa, reducimos la imagen a un conjunto de n datos visualizados como las coordenadas de un vector en un espacio n-dimensional, asociando un eje a cada una de las variables; teniendo en cuenta que cada placa está constituida por 6 colorantes en 8 condiciones diferentes, que la iluminación puede realizarse con dos fuentes luminosas diferentes y que cada pozo proporciona tres valores (RGB), un cálculo sencillo nos lleva a asociar a cada

placa un total de $n = 288$ parámetros diferentes. Por tanto, la presencia de una sustancia en el sistema sensor es representada por un vector con 288 dimensiones;^[36] es más, cada una de estas 288 dimensiones puede tomar valores que van desde 0 hasta 256, lo cual implica un límite teórico de discriminación de 256^{288} patrones de respuesta diferentes. En realidad las componentes de estos vectores no varían en el rango completo de 256 valores posibles, sino que se observan valores de RGB en torno a una variación de 40 unidades de forma que, si suponemos una diferencia de 4 unidades para discriminar dos valores de RGB, el límite de discriminación se reduce a $(40/4)^{288}$, valor asombrosamente elevado. En la práctica, no todos los 288 parámetros son igualmente importantes,^[71] y sólo 10-15 son suficientes para discriminar casi la totalidad de los analitos, fijando un límite práctico de discriminación de 10^{10} - 10^{15} patrones distintos que podrían ser reconocidos por nuestro sistema sensor.^[36]

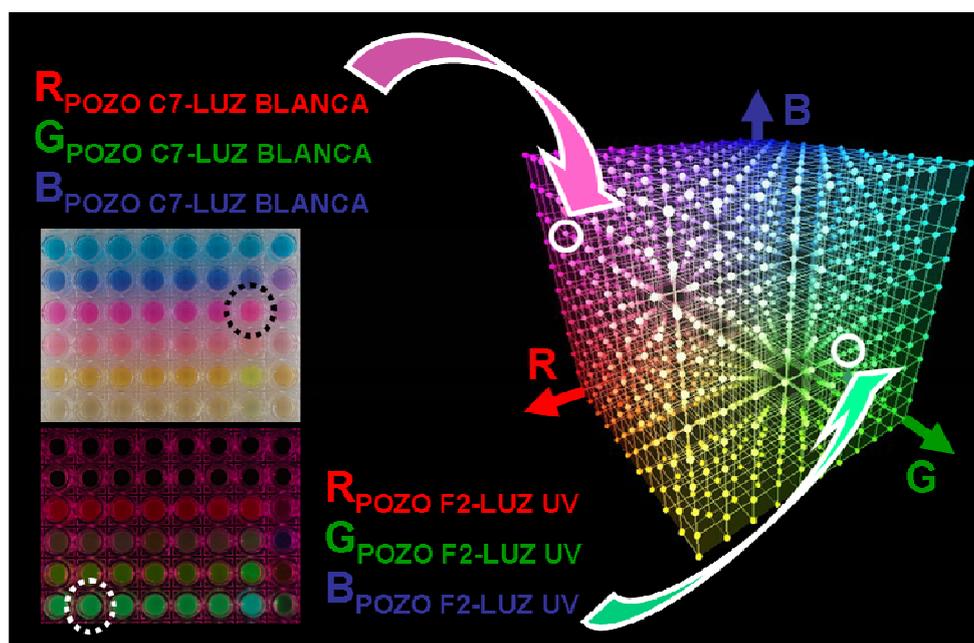


Figura 5.4. Visualización del proceso de representación tridimensional de las coordenadas RGB de dos pozos diferentes (C7 y F2) bajo ambos tipos de irradiación (blanca y UV, respectivamente).

Esta cantidad inmensa de datos hace necesario el uso de herramientas de análisis multivariante, donde los algoritmos de procesamiento de datos pueden incluir herramientas estadísticas basadas en métodos quimiométricos que cubren los diferentes protocolos matemáticos utilizados para extraer los patrones de respuesta de la información contenida en el sistema;^[72, 73] de entre ellos podemos destacar el Análisis Jerárquico (HCT) para dar

lugar a representaciones en forma de árbol denominadas Dendrogramas,^[72] en los que pueden verse las similitudes entre los diferentes elementos, y las Redes Neuronales Artificiales (ANN),^[72, 74] posiblemente el más complejo y sofisticado de este tipo de técnicas para el análisis de datos procedentes de este tipo de sensores.^[3] Sin embargo, el método más comúnmente utilizado es el Análisis de Componentes Principales (PCA) ya que es una transformación espacial utilizada frecuentemente para reducir la multidimensionalidad del conjunto de n datos a un análisis con un menor número de dimensiones (n' , donde $n' \ll n$) sin una gran pérdida de información, siendo una herramienta que evalúa cuantitativamente la dispersión analítica del sistema basándose en el número de dimensiones independientes para la discriminación;^[3, 72, 75] así, es la herramienta más simple y útil del análisis multivariante que utiliza el álgebra lineal para encontrar los ejes ortogonales que expresen la varianza de los datos y con ello revelar la estructura interna de los datos de una forma imparcial, mostrando una imagen n' -dimensional mucho más informativa. De esta forma, el primer componente principal expresa la mayor varianza de los datos, lo que significa que este eje muestra una gráfica en la que la colección de datos de una muestra difieren en el mayor grado posible entre ellos, el segundo componente principal expresa la segunda varianza más grande y así sucesivamente; así, el análisis mediante PCA puede ser utilizado para identificar patrones de respuesta dentro de los datos, así como expresarlos de forma que resalten sus similitudes y diferentes.^[71]

5.5. DISCRIMINACIÓN VISUAL DE COMPUESTOS ORGÁNICOS EN AGUA

La detección de compuestos orgánicos en un ambiente acuoso es un problema difícil debido a la alta concentración de agua (55 M), y a que este disolvente interacciona con el analito pero la presencia de sistemas supramoleculares basados en la operación de gran número de interacciones pueden organizar y favorecer la interacción entre el componente cromofórico y el analito, de modo que diferentes compuestos orgánicos interaccionarán de distinta manera con cada uno de los complejos hospedador-huésped de nuestro sistema sensor, proporcionando diferentes patrones de color de las disoluciones y así ser fácilmente distinguibles a simple vista sin ayuda del análisis estadístico;^[3, 4] es más, los sistemas de detección clásicos permiten generalmente la distinción entre analitos con diferentes funcionalidades químicas, pero la discriminación dentro de una clase de compuestos con esqueletos similares constituye uno de los problemas más difíciles debido a la similitud estructural.

Tras la adición de una pequeña alícuota de analitos de diferente naturaleza química a temperatura ambiente, nuestro sistema sensor proporciona una respuesta

instantánea de los patrones colorimétricos y fluorimétricos, de forma que nuestra placa sensora se comporta como una lengua electrónica sensible a los grupos funcionales presentes en los analitos; así, nuestra librería de sensores supramoleculares sirve para discriminar compuestos orgánicos con diferentes grupos funcionales como alcoholes, aminas, compuestos carbonílicos y derivados de ácidos carboxílicos, tal como se ejemplifica en la Figura 5.5; a pesar de que generalmente este tipo de diseños experimentales no permiten la identificación de analitos estructuralmente diversos por la respuesta de un único elemento sensor aislado, la combinación de unas pocas combinaciones de colorante-cápsula de nuestro sistema son suficientes para discriminarlos basándonos en medidas colorimétricas o fluorimétricas tal y como se deduce del análisis de componentes principales que se ha comentado anteriormente.

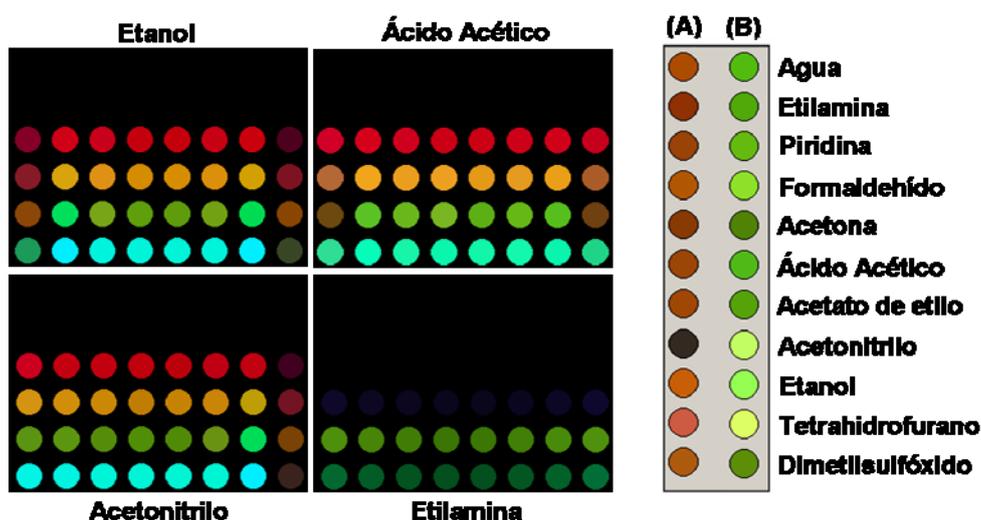


Figura 5.5. Izquierda: Imágenes digitalizadas de las placas sensoras en presencia de cuatro compuestos orgánicos (30 μ l) con grupos funcionales diferentes registradas bajo luz UV (335 nm). Derecha: cambios de color observados para los pozos correspondientes a los complejos (A) PR@CB[7] (pozo F7, luz blanca) y (B) AN@CB[7] (pozo E7, luz UV) en presencia de analitos representativos de diferentes familias de compuestos orgánicos.

A la vista de los resultados, se puede concluir que la etilamina puede ser fácilmente diferenciada de otros grupos funcionales ya que presenta un patrón de respuesta diferente al resto de compuestos probados. En este contexto se ha descrito que la discriminación entre aminas constituye un caso muy difícil y desafiante;^[76-81] para resolver esta problemática se han empleado diferentes aproximaciones incluyendo sensores basados en polímeros impresos, materiales mesoporosos funcionalizados y reactivos cromogénicos, pero ninguna con resultados completamente satisfactorios.^[37, 76, 78, 81, 82] No obstante, existen precedentes que han conseguido diferenciar entre diferentes aminas pero

con estructuras químicas diferentes como piridina, trietilamina, ciclohexilamina o butilamina, entre otras.^[61, 83] A la vista de estos precedentes y considerando la potencia analítica inherente a nuestro sensor basado en interacciones supramoleculares, nos interesamos en estudiar la respuesta de nuestra lengua electrónica para diferenciar aminas estructuralmente muy próximas.

Esta familia de compuestos orgánicos incluye un amplio rango de formas moleculares, tamaños y propiedades electrónicas, siendo muchos de sus miembros subproductos comunes del crecimiento celular rápido, debido a lo cual nuestro sistema olfativo está bien adaptado a la detección de este conjunto de compuestos orgánicos, con sensibilidades aproximadamente 10^4 veces mayor que para otro tipo de compuestos como hidrocarburos, alcoholes o cetonas;^[84, 85] por ejemplo, la cadaverina y la putrescina son productos del metabolismo bacteriano relevantes en la calidad de la comida, la isobutilamina sirve de diagnóstico de la vaginosis bacteriana, la anilina y o-toluidina son biomarcadores del cáncer de pulmón, mientras que la dimetilamina y trimetilamina causan la halitosis urémica que experimentan los pacientes con disfunción renal.^[86-97] Por tanto, el reconocimiento molecular de estos compuestos posee un alto interés científico con importantes consecuencias en Biología.

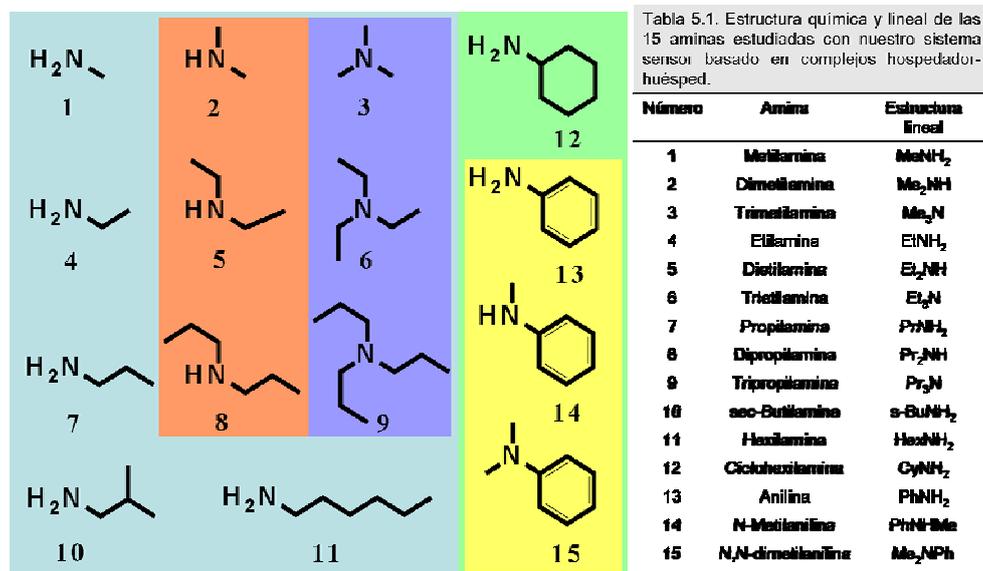


Figura 5.6. Estructuras químicas de las aminas seleccionadas para nuestro estudio analítico con el sistema sensor desarrollado mediante la combinación de colorantes tricíclicos básicos y cápsulas orgánicas. El código de colores clasifica las estructuras en aminas alifáticas, aromáticas, lineales, ramificadas y cíclicas para una mejor visualización de las similitudes estructurales

Se registraron las respuestas de un conjunto de analitos relacionados íntimamente para demostrar la capacidad del reconocimiento molecular de nuestro sistema sensor; para ello se eligieron 15 aminas que incluyen estructuras lineales, ramificadas y cíclicas de peso molecular similar y así mostrar la influencia de la estructura electrónica y forma molecular (Figura 5.6). Cada amina proporciona un mapa único de respuesta bajo iluminación con luz blanca y UV, destacando los cambios en la fluorescencia de las imágenes observadas, aunque tal como se muestra en la Figura 5.7 incluso existen claras diferencias visuales en varios pozos del sistema sensor bajo iluminación con luz blanca, observables incluso sin necesidad de análisis quimiométrico; es más, para aquellos analitos estructuralmente más cercanos, la respuesta del dispositivo es diferente incluso a simple vista. Como la primera columna contiene exclusivamente los colorantes sin ninguna cápsula orgánica, los resultados obtenidos muestran que los colorantes solos no son capaces de discriminar las aminas. Así, la detección de las aminas deriva de la habilidad de los colorantes de formar complejos hospedador-huésped capaces de responder al analito.

A la vista de los resultados parece lógico pensar que el tener un número tan grande de elementos sensores se presenta redundancia en los datos obtenidos, pero lejos de ser una desventaja, aumenta la confianza de la detección proporciona la

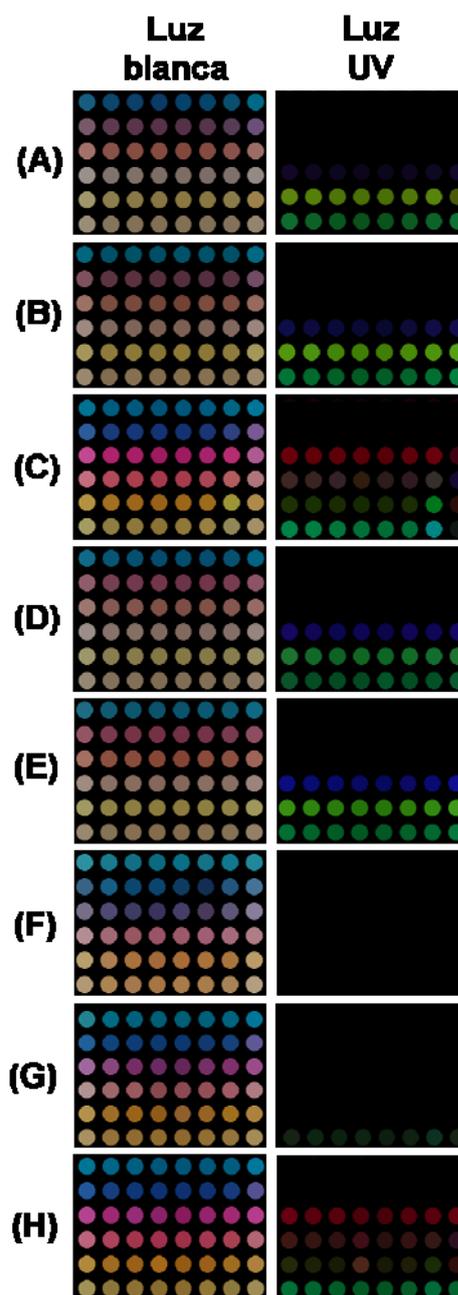


Figura 5.7. Imágenes de las placas del sistema sensor obtenidas con luz visible (izquierda) o bajo iluminación UV (derecha) para (A) metilamina, (B) dimetilamina, (C) trietilamina, (D) hexilamina, (E) ciclohexilamina, (F) anilina, (G) N-metilnilina o (H) N,N-dimetilnilina.

habilidad de discriminar la señal producida por analitos que responden de forma muy parecida.

El origen de este alto grado de discriminación yace en el amplio rango de propiedades químicas de los complejos hospedador-huésped que actúan como elementos sensores y en la magnitud de la interacción relativamente específica entre las diferentes aminas y los complejos colorante-cápsula orgánica. Estos resultados están en claro contraste con los sensores previos que se basan en interacciones débiles no específicas como, por ejemplo, la adsorción física sobre superficies de diferentes sólidos.

Hemos aplicado el Análisis de Componentes Principales (PCA) para demostrar cuantitativamente el alto poder discriminatorio de nuestro sistema sensor; nuestro sensor requiere sólo diez dimensiones ($n' = 10$) para describir el 98% del rango discriminatorio, siendo los porcentajes de varianza de las cinco primeras 41.68, 19.35, 12.71, 9.78 y 5.39, respectivamente. Este estudio PCA demuestra que para diferenciar esta familia de analitos relacionados tan íntimamente no todas las 288 dimensiones son igualmente importantes, y

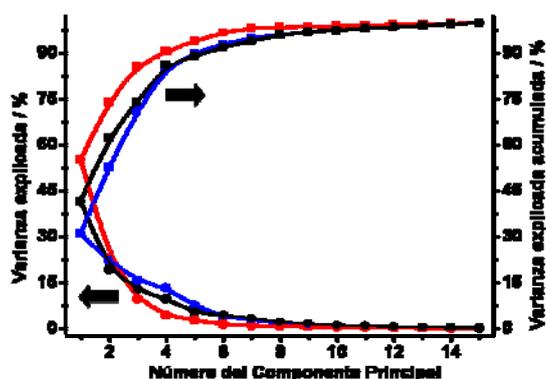


Figura 5.8. Representación de la varianza explicada de los datos experimentales obtenidos de las imágenes bajo luz blanca (rojo), luz UV (azul) o con el conjunto de ambos datos (negro) por los diferentes componentes principales determinados por el estudio de PCA.

que nuestro sensor posee una mayor habilidad discriminatoria con respecto a otros dispositivos descritos recientemente. Una exploración más profunda del patrón de respuesta multidimensional de nuestro sistema sensor mediante PCA tomando en consideración sólo la luz visible o UV permite confirmar las ventajas de la respuesta dual de nuestra lengua electrónica; así, mientras que el uso exclusivo de luz UV para obtener los datos requiere sólo 10 dimensiones, la combinación de ambos tipos de luz permite una discriminación más rápida y basado en menos elementos. La iluminación con luz visible es suficiente para discriminar algunos analitos utilizando pozos seleccionados tal como se confirma del análisis de los dos primeros componentes principales, mientras que iluminación con luz UV se hace más útil partir del tercer, cuarto y quinto componente principal tal como se indica en la Figura 5.8. Finalmente, para perfeccionar la discriminación de todos los analitos y separar los puntos mucho más cercanos, la asignación conjunta es más segura como se indica por los componentes principales sexto a décimo, mucho más finamente informativos.

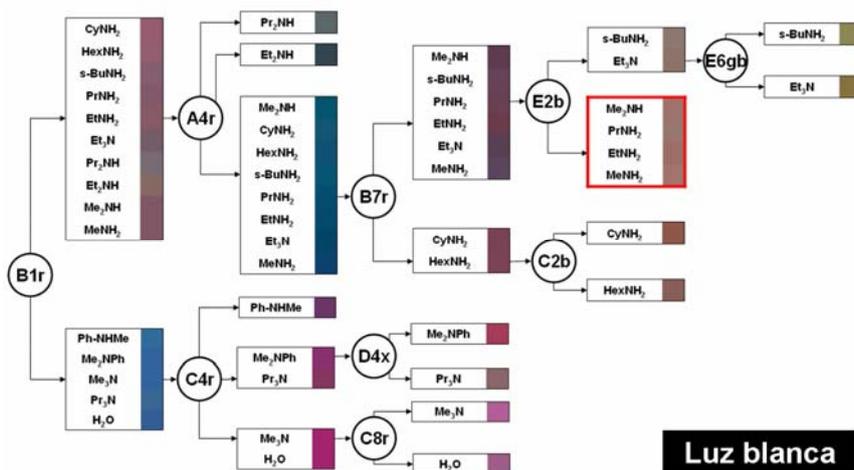


Figura 5.9. Dendrograma que clasifica las diferentes aminas estudiadas (excepto la anilina por ser la única que se diferencia por la ausencia de fluorescencia en todos los pozos de la placa) utilizando nuestro sistema sensor iluminado bajo luz blanca. En cada punto de división se indica el pozo así como el canal RGB seleccionado para discriminar entre los dos grupos, mostrando el color real del pozo seleccionado.

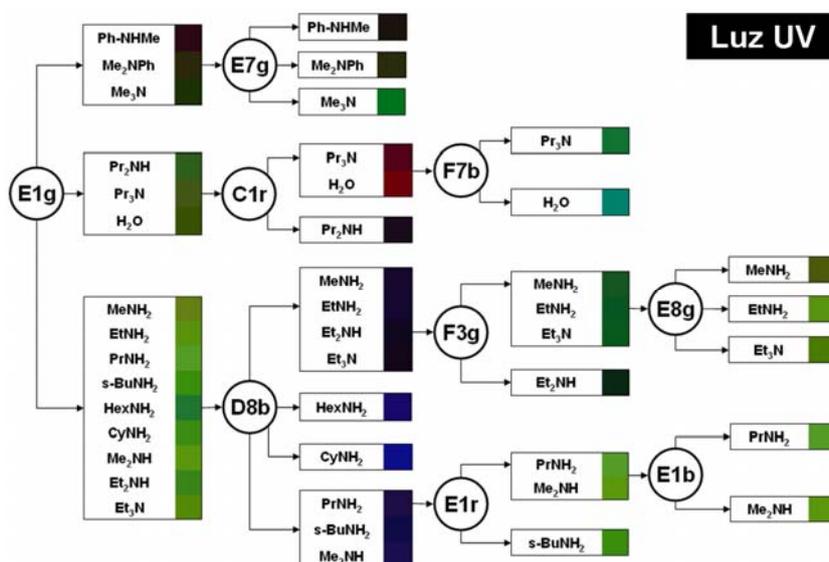


Figura 5.10. Dendrograma que clasifica las diferentes aminas estudiadas (excepto la anilina por ser la única que se diferencia por la ausencia de fluorescencia en todos los pozos de la placa) utilizando nuestro sistema sensor iluminado bajo luz UV. En cada punto de división se indica el pozo así como el canal RGB seleccionado para discriminar entre los dos grupos, mostrando el color real del pozo seleccionado.

Utilizando análisis estadístico de la distribución de valores de RGB combinado con un algoritmo de clasificación en forma de árbol, adaptado para examinar las distancias

multivariantes entre las respuestas de los analitos en el espacio de 288 dimensiones, ha sido posible la discriminación segura entre las 15 aminas seleccionadas. Esta identificación puede ser dada basándonos, en algunos casos, exclusivamente en las imágenes del sistema sensor iluminadas con luz visible (Figura 5.9), o para otras aminas mediante las imágenes bajo luz UV (Figura 5.10), o incluso combinando ambas (Figura 5.11), siendo el grado de confianza de la identificación superior al 99%. Este valor tan alto de la asignación se debe a que, además de los cambios que la presencia del analito produce en la imagen bajo iluminación con luz visible, el sistema sensor sufre cambios simultáneos en las imágenes de fluorescencia, confirmando la discriminación.

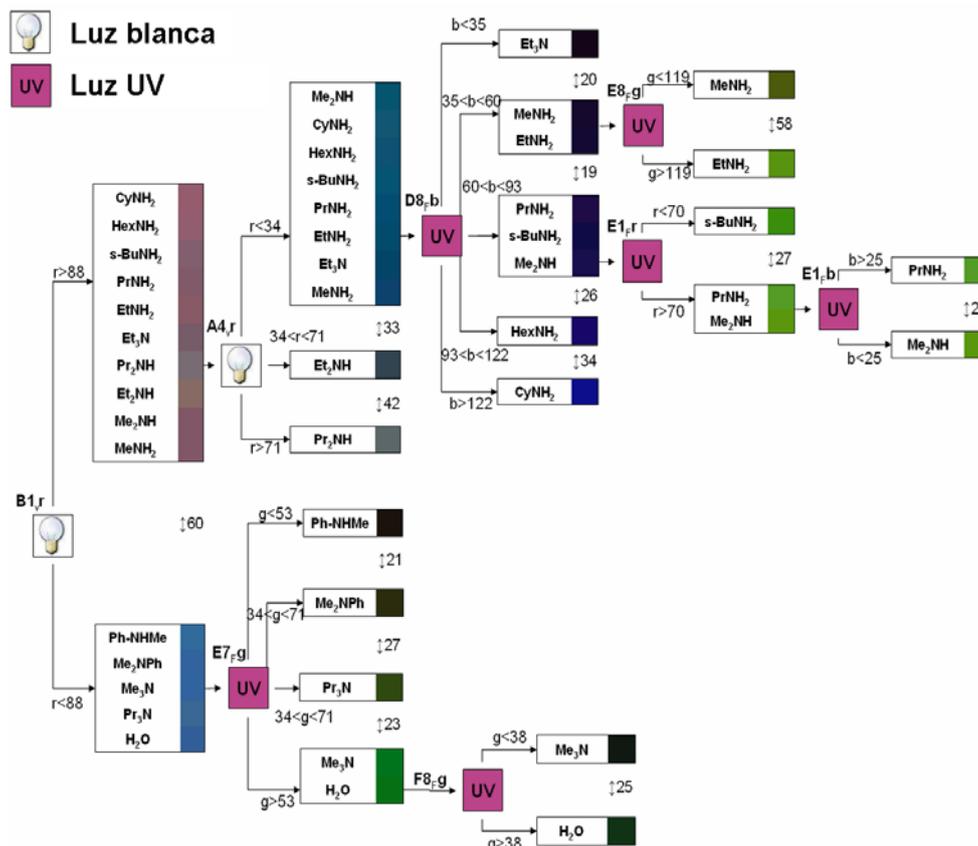


Figura 5.11. Dendrograma que representa el análisis jerárquico de las aminas estudiadas en nuestro sistema sensor. En cada uno de los puntos de bifurcación del árbol de clasificación viene indicado el pozo así como el tipo de iluminación y el canal RGB seleccionado para discriminar entre los dos grupos; además, sobre cada una de las flechas se encuentran indicados los rangos que el canal RGB seleccionado presenta para cada grupo. Junto a cada analito se encuentra una representación del color que presenta el pozo seleccionado bajo las condiciones de medida indicadas. Dentro de esta clasificación no se encuentra la anilina puesto que es el único analito de los seleccionados que se discrimina inequívocamente de forma visual puesto que inhibe la fluorescencia de todos los pozos de la placa.

De este modo, nuestra lengua electrónica es capaz de discriminar aminas con diferente número de átomos de carbono, siendo posible la diferenciación incluso en los miembros homólogos de una misma familia; así, para la serie homóloga de aminas primarias metil, etil, propilamina y hexilamina en los que las imágenes bajo luz visible no es suficiente para distinguirlos, la combinación de las imágenes registradas bajo ambos tipos de iluminación lleva a la identificación inequívoca de estos cuatro analitos estructuralmente relacionados; además, la lengua electrónica responde también a variaciones del número de cadenas e incluso la ramificación de las cadenas alquílicas.

5.6. DISCRIMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE AMINAS EN AGUA

Para una posible aplicación práctica, un sistema sensor necesita, además de una excelente discriminación entre analitos, una alta sensibilidad, es decir, debe responder a concentraciones de analito suficientemente bajas; puesto que la respuesta de cada analito varía en cierta medida en función de su concentración, cada compuesto proporciona una imagen específica propia a una concentración dada, por lo que cada compuesto a diferente concentración debe considerarse como un analito diferente. Es importante reconocer que el mismo analito a diferentes concentraciones proporciona patrones diferentes en el cambio de color: mientras que algunos colorantes cambian a bajas concentraciones y llegan a saturar, otras combinaciones huésped-hospedador no comienzan a producir el cambio hasta concentraciones más altas (Figura 5.12).

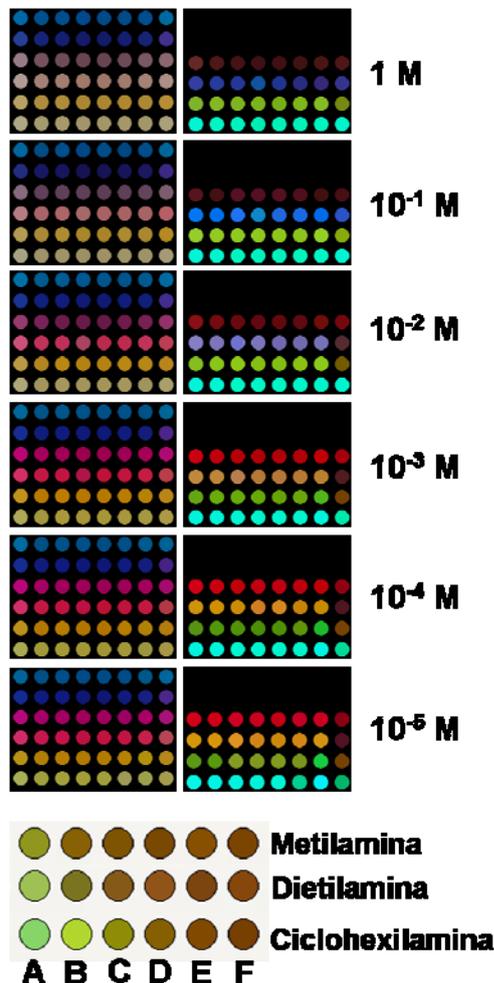


Figura 5.12. Arriba: Imágenes de la placa utilizada como sensor de dietilamina registrada bajo iluminación con luz blanca (izquierda) y UV (derecha) empleando diferentes concentraciones. Abajo: límites de detección determinado mediante el pozo E8 bajo iluminación con luz UV para tres aminas modelo a 1 (A), 10⁻² (B), 10⁻³ (C), 10⁻⁴ (D), 10⁻⁵ (E) y 10⁻⁶ (F) M de concentración.

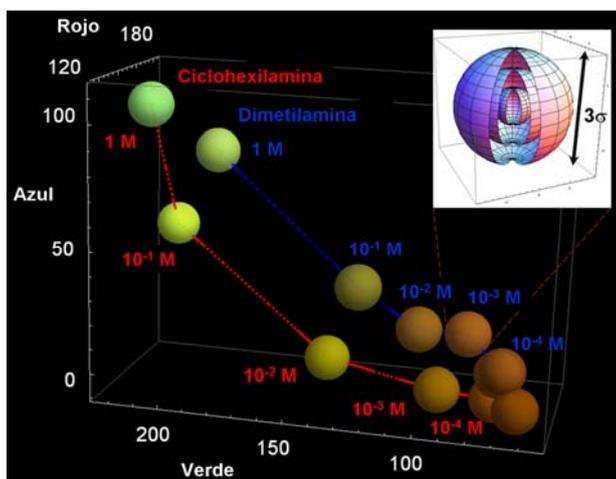


Figura 5.13. Representación de los valores de RGB para la discriminación entre ciclohexilamina y dietilamina donde se ve la influencia de la concentración.

El análisis de las fotografías digitalizadas obtenidas en función de la concentración indica que debe ocurrir el solapamiento en las imágenes de los diferentes analitos, en concreto el color de algunos pozos de la placa, a medida que la concentración disminuye por debajo de un límite; esto es debido al hecho de que cuando la dilución es grande, las imágenes de todos los

analitos tienden a converger a la imagen del dispositivo sensor en ausencia de cualquier compuesto orgánico. Bajo nuestras condiciones de operación, hemos sido capaces de discriminar aminas por encima de una concentración superior a 10^{-4} M, lo que equivale a unas 10 ppm, aunque en algunos casos el límite pudo reducirse hasta μM (100 ppb). Por tanto, utilizando el análisis programado hTeQ pueden determinarse simultáneamente la naturaleza del analito y su concentración, siendo la única condición que las diferencias en sus propias respuestas estén separadas más de un múltiplo de la desviación estándar, en este caso $3\sigma_{\text{max}}$. Por ejemplo, la Figura 5.13 muestra el caso de la ciclohexilamina y dietilamina; en primer lugar se puede observar que los puntos en el espacio RGB pertenecientes a la ciclohexilamina están separados de aquellos correspondientes a la dietilamina para concentraciones superiores a 10^{-4} M; simultáneamente, no existe solapamiento de las sucesivas esferas que corresponden a las concentraciones de cada analito, tomando como radio el valor máximo de la desviación estándar.

5.7. EFECTO DEL pH EN LA RESPUESTA DEL SENSOR

Los colorantes tricíclicos básicos, al igual que sus complejos con CDs y CB[n], utilizados en el sistema sensor son sensibles al pH, cambiando sus propiedades ópticas cuando se varía la proporción de forma ácida y básica en la disolución,^[98-104] debido al carácter básico de las todas las aminas ($10 < \text{pK}_a < 11$), sus disoluciones acuosas experimentan una disminución del pH a medida que la concentración aumenta, lo cual

significa que los cambios en el pH de la disolución son responsables, en parte, de los cambios de color observados al adicionar aminas, causando de esta manera cambios en el patrón de color y fluorescencia de los pozos que constituyen el sistema sensor.

Por esta razón se realizaron medidas de la respuesta del propio sistema sensor así como en presencia de diferentes analitos utilizando disoluciones reguladoras con diferente valor de pH. En todos los casos los colorantes así como sus complejos no fueron sensibles a los cambios de pH de la disolución producidos por el analito, por lo que las variaciones de pH no son ni el único ni el principal factor responsable de los cambios colorimétricos, ya que los analitos pueden producir también la respuesta específica en disoluciones tamponadas. Así, el dispositivo químico presentado aquí funciona perfectamente en disoluciones reguladoras.

Los cambios de color obtenidos con el uso de disoluciones tamponadas son característicos de las interacciones de los analitos con los sistemas supramoleculares que constituyen la librería de nuestro sistema sensor, no sólo por los cambios de pH. En este contexto, conviene mencionar que los indicadores de pH pueden informar de más cambios además del pH. Es de destacar que no hay cambios apreciables en el pH de la disolución cuando se comparan aminas del mismo número de átomos de carbono o variando la ramificación de las cadenas alquílicas.

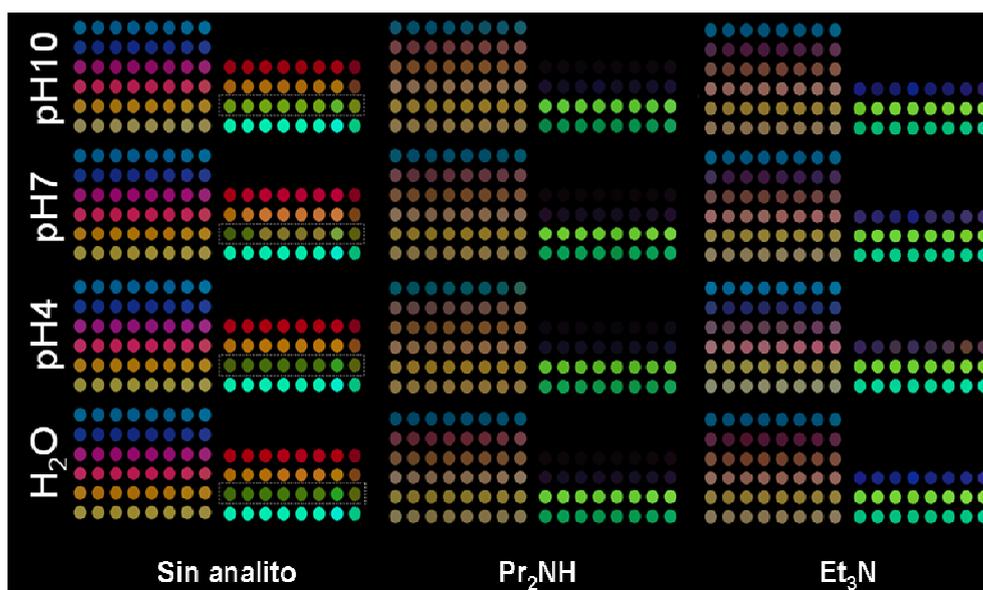


Figura 5.14. Influencia del pH en las imágenes del sistema sensor, en presencia de dos analitos modelo, preparado en agua sin disolución reguladora o con tampón a pH 4 (citrato sódico), pH 7 (KH_2PO_4) y pH 10 (tetraborato sódico).

5.8. CONCLUSIONES

Los resultados presentados muestran que es posible desarrollar sistemas sensores originales e innovadores de doble respuesta para analitos en medio acuoso basados en una librería construida por combinación de una serie de colorantes huésped con cápsulas orgánicas de muy diferente constante de complejación que cubra desde bajas afinidades hasta valores altos de unión. La respuesta de esta lengua electrónica basada en complejos supramoleculares proviene de los cambios de color, que dependen de la agregación de los colorantes, y de los espectros de absorción ópticos así como la intensidad de fluorescencia de los complejos hospedador-huésped comparados con los colorantes libres. La variedad de interacciones hospedador-huésped con una amplia escala en las constantes de asociación y las numerosas formas en las que un analito puede modificar los complejos de inclusión proporciona una gran sensibilidad y capacidad de discriminación. Las características excelentes de nuestra lengua química han sido demostradas para las aminas, analitos orgánicos que son considerados como un grupo de compuestos particularmente difícil, de forma que nuestra metodología puede ser fácilmente expandida a otros colorantes y cápsulas orgánicas disponibles.

5.9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] R.-a. Doong, H.-m. Shih, S.-h. Lee, *Sens. Actuators, B* 2005, *B111-B112*, 323.
- [2] M. Fang, K. Vetelino, M. Rothery, J. Hines, G. C. Frye, *Sens. Actuators, B* 1999, *B56*, 155.
- [3] E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.* 2007, *72*, 687.
- [4] M. A. Palacios, R. Nishiyabu, M. Marquez, P. Anzenbacher, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 2007, *129*, 7538.
- [5] K. J. Albert, N. S. Lewis, C. L. Schauer, G. A. Sotzing, S. E. Stitzel, T. P. Vaid, D. R. Walt, *Chem. Rev.* 2000, *100*, 2595.
- [6] M. Kitsara, D. Goustouridis, S. Chatzandroulis, M. Chatzichristidi, I. Raptis, T. Ganetsos, R. Igreja, C. J. Dias, *Sens. Actuators, B* 2007, *B127*, 186.
- [7] R. W. Horobin, J. C. Stockert, F. Rashid-Doubell, *Histochem. Cell Biol.* 2006, *126*, 165.
- [8] T. Mayr, G. Liebsch, I. Klimant, O. S. Wolfbeis, *Analyst* 2002, *127*, 201.
- [9] P. Mombaerts, *Nat. Rev. Neurosci.* 2004, *5*, 263.
- [10] H. Matsunami, J. P. Montmayeur, L. B. Buck, *Nature* 2000, *404*, 601.
- [11] J. Wang, Z. A. Luthey-Schulten, K. S. Suslick, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003, *100*, 3035.
- [12] A. C. Bastos, N. Magan, *Sens. Actuators, B* 2007, *B125*, 556.
- [13] A. Catarina Bastos, N. Magan, *Sens. Actuators, B* 2006, *B116*, 151.
- [14] L. Moreno, A. Merlos, N. Abramova, C. Jimenez, A. Bratov, *Sens. Actuators, B* 2006, *B116*, 130.
- [15] P. Ciosek, Z. Brzozka, W. Wroblewski, *Sens. Actuators, B* 2004, *B103*, 76.
- [16] M. Zuppa, C. Distante, P. Siciliano, K. C. Persaud, *Sens. Actuators, B* 2004, *B98*, 305.
- [17] J. Gallardo, S. Alegret, R. Munoz, M. De-Roman, L. Leija, P. R. Hernandez, M. del Valle, *Anal. Bioanal. Chem.* 2003, *377*, 248.
- [18] J. W. Gardner, H. W. Shin, E. L. Hines, C. S. Dow, *Sens. Actuators, B* 2000, *B69*, 336.
- [19] H.-K. Hong, H. W. Shin, D. H. Yun, S.-R. Kim, C. H. Kwon, K. Lee, T. Moriizumi, *Sens. Actuators, B* 1996, *B36*, 338.
- [20] P. Ciosek, W. Wroblewski, *Analyst* 2007, *132*, 963.
- [21] K. Persaud, G. Dodd, *Nature* 1982, *299*, 352.
- [22] V. Hudewenz, *Spec. Chem. Mag* 2005, *25*, 26.
- [23] D. James, S. M. Scott, Z. Ali, W. T. O'Hare, *Microchim. Acta* 2005, *149*, 1.
- [24] A. K. Deisingh, D. C. Stone, M. Thompson, *Int. J. Food Sci. Tech.* 2004, *39*, 587.
- [25] A. P. Turner, N. Magan, *Microbiology* 2004, *2*, 161.
- [26] T. Olender, T. Fuchs, C. Linhart, R. Shamir, M. Adams, F. Kalush, M. Khen, D. Lanceta, *Genomics* 2004, *83*, 361.

- [27] L. B. Buck, *Cell* 1991, 65, 175.
- [28] B. Malnic, J. Hirono, T. Sato, L. B. Buck, 1999, 96.
- [29] L. Dryer, A. Berghard, *Trends Pharmacol. Sci.* 1999, 20, 413.
- [30] D. Lancet, N. Ben-Arie, *Curr. Biol.* 1993, 3, 668.
- [31] R. Axel, *Sci. Am.* 1995, 273, 154.
- [32] A. A. Schlepplnik, *ACS Symp. Ser.* 1981, 148, 161.
- [33] H. Breer, I. Wanner, J. Strotmann, *Behav. Genet.* 1996, 26, 209.
- [34] J. C. Ostrowski, M. A. Kjelsberg, M. G. Caron, R. Lefkowitz, *J. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1992, 32, 167.
- [35] N. A. Rakow, K. S. Suslick, *Nature* 2000, 406, 710.
- [36] K. S. Suslick, N. A. Rakow, A. Sen, *Tetrahedron* 2004, 60, 11133.
- [37] G. J. Mohr, *Chem. Eur. J.* 2004, 10, 1082.
- [38] C. Zhang, K. S. Suslick, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11548.
- [39] J. J. Lavigne, E. V. Anslyn, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, 40, 3118.
- [40] A. Palacios Manuel, R. Nishiyabu, M. Marquez, P. Anzenbacher, Jr., *J Am Chem Soc* 2007, 129, 7538.
- [41] J. Szejtli, Z. Budai, M. Kajtar, *Magy. Kem. Foly.* 1978, 84, 68.
- [42] Y. Liu, C. C. You, S. Z. Kang, C. Wang, F. Chen, X. W. He, *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 4, 607.
- [43] C. Hecht, P. Hermann, J. Friedrich, C.-C. Chang, T.-C. Chang, *Chem. Phys. Lett.* 2005, 413, 335.
- [44] B. Reija, W. Al-Soufi, M. Novo, J. V. Tato, *Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 5th, 6th, 2001 2002 7th, 8th, 2003 2004*, 734.
- [45] B. Reija, W. Al-Soufi, M. Novo, J. V. Tato, *J. Phys. Chem. B* 2005, 109, 1364.
- [46] C. Lee, Y. W. Sung, J. W. Park, *Anal. Sci.* 1997, 13, 167.
- [47] R. L. Schiller, S. F. Lincoln, J. H. Coates, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* 1986, 82, 2123.
- [48] R. L. Schiller, S. F. Lincoln, J. H. Coates, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* 1987, 83, 3237.
- [49] S. Hamai, H. Satou, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2000, 73, 2207.
- [50] H. Hirai, N. Toshima, S. Uenoyama, *Polym. J.* 1981, 13, 607.
- [51] Z. Yuan, M. Zhu, S. Han, *Anal. Chim. Acta* 1999, 389, 291.
- [52] O. Ortona, L. Costantino, V. Vitagliano, *J. Mol. Liq.* 1989, 40, 17.
- [53] P. Montes-Navajas, A. Corma, H. Garcia, *ChemPhysChem* 2008, 9, 713.
- [54] K. Kim, N. Selvapalam, D. H. Oh, *J. Inclusion Phenomena Macroc. Chem.* 2004, 50, 31.
- [55] J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem. Inter. Ed.* 2005, 44, 4844.
- [56] D. J. Blears, S. S. Danyluk, *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 1084.
- [57] L. P. Gianneschi, T. Kurucsev, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* 1974, 70, 1334.
- [58] W. C. Lai, N. S. Dixit, R. A. Mackay, *J. Phys. Chem.* 1984, 88, 5364.
- [59] A. N. Veselkov, L. N. Dzhimant, L. S. Karawajew, E. L. Kulikov, *Stud. Biophys.* 1985, 106, 171.
- [60] B. H. Robinson, A. Seelig-Loeffler, G. Schwarz, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* 1975, 71, 815.
- [61] C. Lee, Y. W. Sung, J. W. Park, *J. Phys. Chem. B* 1999, 103, 893.
- [62] L. Michaelis, *J. Phys. Colloid Chem.* 1950, 54, 1.
- [63] K. Patil, R. Pawar, P. Talap, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2000, 2, 4313.
- [64] L. Antonov, G. Gergov, V. Petrov, M. Kubista, J. Nygren, *Talanta* 1999, 49, 99.
- [65] Y. Liu, C.-J. Li, D.-S. Guo, Z.-H. Pan, Z. Li, *Supramolecular Chemistry* 2007, 19, 517.
- [66] M. Shaikh, J. Mohanty, P. K. Singh, W. M. Nau, H. Pal, *Photochem. Photobiol. Sci.* 2008, 7, 408.
- [67] H. J. Buschmann, K. Jansen, E. Schollmeyer, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* 2000, 37, 231.
- [68] H. J. Buschmann, E. Schollmeyer, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 1997, 29, 167.
- [69] H. J. Buschmann, E. Schollmeyer, L. Muthiac, *Thermochemica Acta* 2003, 399, 203.
- [70] A. T. Wright, E. V. Anslyn, *Chemical Society Reviews* 2006, 35, 14.
- [71] M. A. Palacios, Z. Wang, V. A. Montes, G. V. Zyryanov, P. Anzenbacher, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 10307.
- [72] S. J. Haswell, *Practical Guide to Chemometrics*, Dekker, New York, 1992.
- [73] P. C. Jurs, G. A. Bakken, H. E. McClelland, *Chem. Rev.* 2000, 100, 2649.
- [74] L. Brand, M. L. Johnson, Editors, *Methods in Enzymology, Volume 278. Fluorescence Spectroscopy*, 1997.
- [75] I. T. Jolliffe, *Principal Component Analysis 2nd edition*, Springer-Verlag, New York, 2002.
- [76] E. Mertz, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3424.
- [77] V. S. Y. Lin, C. Y. Lai, J. Huang, S. A. Song, S. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 11510.
- [78] F. Sacenón, R. Martínez-Máñez, M. A. Miranda, M. J. Seguí, J. Soto, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2003, 42, 647.
- [79] G. J. Mohr, N. Tirelli, C. Lohse, U. E. Spichiger-Keller, *Adv. Mater.* 1998, 10, 1353.
- [80] E. K. Feuster, T. E. Glass, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 16174.
- [81] N. A. Rakow, A. Sen, M. C. Janzen, J. B. Ponder, K. S. Suslick, *Angew. Chem.* 2005, 44, 4528.
- [82] D. Wang, T.-J. Liu, W.-C. Zhang, W.-C. Zhang, W. T. I. V. Slaven, C. J. Li, *Chem. Commun.* 1998, 1747.
- [83] M. Comes, M. D. Marcos, R. Martínez-Máñez, F. Sacenón, J. Soto, L. A. Cillaescusa, P. Amorós, D. Beltrán, *Adv. Mater.* 2004, 16, 1783.
- [84] M. Devos, F. Patte, J. Rouault, P. Laffort, L. J. Van Gemert, *Standardized Human Olfactory Thresholds*, Oxford University Press, New York, 1990.
- [85] G. A. Sotzing, J. N. Phend, R. H. Grubbs, N. S. Lewis, *Chem. Mater.* 2000, 12, 593.
- [86] R. Draisci, L. Giannetti, P. Borja, L. Lucentini, L. Palleschi, S. Cavalli, *J. Chromatogr. A* 1998, 798, 109.
- [87] T. Hernandezjover, M. Izquierdopulido, M. T. Veciananogues, M. C. Vidalcarou, *J. Agric. Food Chem.* 1996, 44, 2710.
- [88] T. Hernandezjover, M. Izquierdopulido, M. T. Veciananogues, M. C. Vidalcarou, *J. Agric. Food Chem.* 1996, 44, 3097.

- [89] T. Hernandezjover, M. Izquierdopulido, M. T. Veciananogues, M. C. Vidalcarou, *J. Agric. Food Chem.* 1997, 1997, 2098.
- [90] D. Horneromendez, A. Garridofernandez, *Analyst* 1994, 119, 2037.
- [91] M. Izquierdopulido, T. Hernandezjover, A. Marinefont, M. C. Vidalcarou, *J. Agric. Food Chem.* 1996, 44, 3159.
- [92] J. Kirschbaum, I. Busch, H. Bruckner, *Chromatographia* 1997, 45, 263.
- [93] G. Nouadje, N. Simeon, F. Dedieu, M. Nerts, P. Puig, F. Couderc, *J. Chromatogr. A* 1997, 765, 337.
- [94] M. T. Veciananogues, A. Marinefont, M. C. Vidalcarou, *J. Agric. Food Chem.* 1997, 45, 4324.
- [95] M. T. Veciananogues, A. Marinefont, M. C. Vidalcarou, *J. Agric. Food Chem.* 1997, 45, 2036.
- [96] G. Preti, J. N. Labows, J. G. Kostelc, S. Aldinger, R. Daniele, *J. Chromatogr. Biomed. Appl.* 1988, 432, 1.
- [97] M. L. Simenhoff, J. F. Burke, J. J. Saukkonen, A. T. Ordinario, R. Doty, *N. Engl. J. Med.* 1977, 297, 132.
- [98] L. Lupan, *Rev. Roum. Chim.* 1998, 43, 671.
- [99] S. G. Schulman, D. V. Naik, A. C. Capomacchia, T. Roy, *J. Pharm. Sci.* 1975, 64, 982.
- [100] O. S. Wolfbeis, E. Fuerlinger, H. Kroneis, H. Marsoner, *Fresenius Z. Anal. Chem.* 1983, 314, 119.
- [101] S. Woislowski, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1953, 83, 130.
- [102] A. Albert, R. Goldacre, *J. Chem. Soc.* 1946, 706.
- [103] R. Q. Albuquerque, G. Calzaferri, *Chem.--Eur. J.* 2007, 13, 8939.
- [104] C. Bercu, L. Lupan, R. Bandula, M. Vasilescu, T. Sandu, L. Mitran, *Rev. Roum. Chim.* 1997, 42, 693.

CAPÍTULO 6

ENCAPSULACIÓN PARCIAL DE MOLÉCULAS FOTOACTIVAS EN CUCURBIT[n]URILES

6.1. INTRODUCCIÓN	236
6.2. PROPIEDADES DEL CATIÓN 2,4,6-TRIFENILPIRILIO EN MEDIO ACUOSO	237
6.3. ESPECTROS DE ABSORCIÓN Y EMISIÓN DE DISOLUCIONES TP ⁺ @CB[n]	239
6.4. ESTEQUIOMETRÍA Y CONSTANTES DE ASOCIACIÓN DE COMPLEJOS TP ⁺ @CB[n]	241
6.5. CONSTANTES DE ASOCIACIÓN EN ESTADO EXCITADO SINGLETE	243
6.6. DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPLEJOS TP ⁺ @CB[n]	244
6.7. ESTRUCTURA CRISTALINA DE COMPLEJOS TP ⁺ @CB[n]	249
6.8. MODELOS TEÓRICOS DE LOS COMPLEJOS TP ⁺ @CB[n]	258
6.9. CONCLUSIONES	261
6.10. BIBLIOGRAFÍA	262

6.1. INTRODUCCIÓN

Las sales de pirilio pertenecen a una clase de compuestos interesantes por sus aplicaciones como componentes activos en láseres de colorantes, sensibilizadores fotográficos y de polimerización, cristales líquidos y potenciales agentes en la curación del cáncer por terapia fotodinámica.^[1-9] Además, los iones pirilio sustituidos han sido ampliamente utilizados en procesos de transferencia electrónica fotoinducida así como

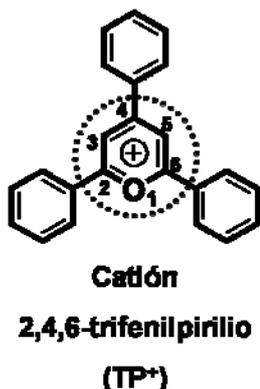


Figura 6.1. Estructura del TP⁺ donde se indican las posiciones de sustitución.

sensores. Una molécula prototipo de esta familia de fotosensibilizadores es el catión 2,4,6-trifenilpirilio (TP⁺), cuya estructura se representa en la Figura 6.1 y cuyas propiedades fotofísicas y fotoquímicas han sido ampliamente estudiadas y aplicadas a procesos fotocatalíticos.^[1, 9, 10] A pesar de sus interesantes propiedades fotofísicas, no es posible el uso de TP⁺ en medio acuoso a pH neutro debido a su inestabilidad química y su tendencia a sufrir hidrólisis; esta desventaja puede ser minimizada mediante la sustitución del átomo de oxígeno por azufre, dando lugar a las sales de tiopirilio, cuyas propiedades espectroscópicas y electroquímicas son muy similares a sus análogos oxigenados, pero su estabilidad química es mayor debido al aumento en el carácter aromático del anillo de tiopirilio.^[11-17] Otra opción para aumentar la persistencia de las sales de pirilio frente las moléculas de agua ha sido su encapsulación en el interior de las cavidades de zeolitas.^[18, 19] De esta forma, la inmovilización de este sustrato en un espacio confinado constituye una de las estrategias generales para alterar el comportamiento químico y fotoquímico, lo cual explica el creciente interés en la fotoquímica supramolecular.

6.2. PROPIEDADES DEL CATION 2,4,6-TRIFENILPIRILIO EN MEDIO ACUOSO

El catión 2,4,6-trifenilpirilio presenta dos bandas de absorción que han sido interpretadas como debidas a la existencia de dos cromóforos independientes:^[9] la subunidad 2,6-difenilpirilio, que absorbe a longitudes de onda mayores, y la subunidad 4-fenilpirilio, cuya absorción se encuentra a menores longitudes de onda, tal como se muestra en la Figura 6.2 para TP^+ en medio acuoso. La diferencia de distribución de cargas que tiene lugar en la transición electrónica desde el estado fundamental solvatado hasta el estado excitado donde las moléculas de disolvente no se encuentran en posición de equilibrio hace que un aumento de la polaridad del ambiente que rodea al catión TP^+ produzca un desplazamiento hipsocrómico del máximo de absorción. Por otro lado, las sales de pirilio también presentan una intensa emisión característica, siendo posible observar la fluorescencia a temperatura ambiente y fosforescencia en matrices rígidas o a bajas temperaturas. Estas propiedades emisivas de los cationes pirilio son responsables de su aplicación en láseres de colorante.

La adición de agua a una disolución de TP^+ en acetonitrilo lleva a la disminución de la absorción y emisión de fluorescencia (Figura 6.3) debido a la hidrólisis inducida térmica y fotoquímicamente con apertura del anillo pirilio dando lugar al compuesto abierto 1,3,5-trifenil-2-penten-1,5-diona.^[20-25] La velocidad con la que se produce la hidrólisis

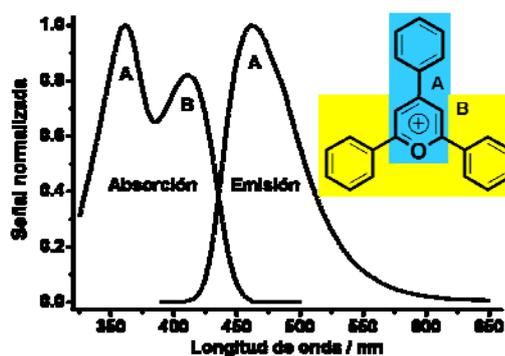


Figura 6.2. Espectros de absorción ($\lambda_{ex} = 400$ nm) del catión TP^+ (10^{-5} M) en medio acuoso (pH neutro) donde se señalan los dos cromóforos que originan las transiciones electrónicas.

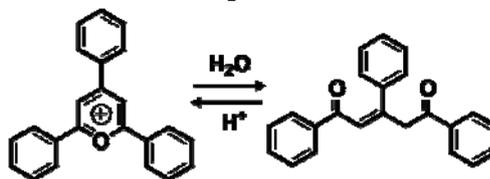
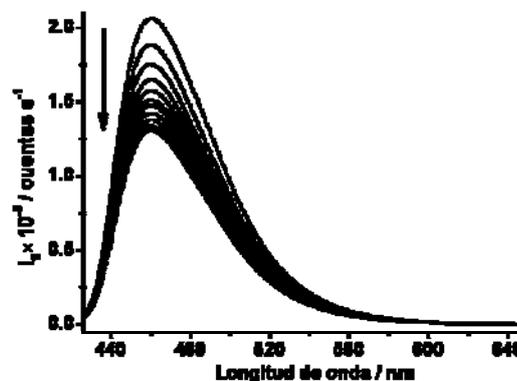


Figura 6.3. Arriba: Espectros de emisión ($\lambda_{ex} = 400$ nm) del catión TP^+ (10^{-5} M) en acetonitrilo con cantidades crecientes de agua. Abajo: reacción de apertura del anillo pirilio en medio acuoso.

térmica se puede seguir mediante el registro de los espectros UV-Visible de disoluciones de TP^+ en el rango de 300-500 nm a intervalos regulares de tiempo (Figura 6.4), mostrando un claro punto isobéptico sobre 450 nm, indicativo de que la reacción proporciona un único producto; esta interconversión de la sal de pirilio en su pseudobase sigue una cinética de pseudo-primer orden durante más del 95% de la reacción.^[21, 26]

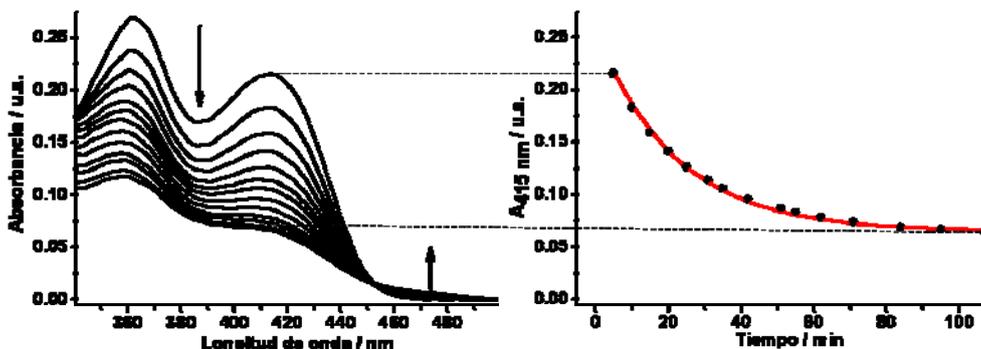


Figura 6.4. Izquierda: espectros ópticos del catión TP^+ en disolución reguladora a pH 7 registrados cada 5 minutos durante dos horas. Derecha: cinética de hidrólisis cuyos datos se ajustan a una cinética de pseudo-primer orden.

Realizando medidas análogas a diferente pH utilizando disoluciones reguladoras se puede comprobar que la velocidad de la apertura hidrolítica del anillo de pirilio depende del pH de la disolución (Figura 6.5);^[21, 27-29] este efecto del pH en la constante de velocidad de pseudo-primer orden es considerado como una prueba de la catálisis básica del proceso de apertura del anillo. Como se observa en la Figura 6.5, la hidrólisis de TP^+ se inhibe prácticamente a valores de pH iguales o inferiores a tres, lo cual está de acuerdo con los resultados descritos para sales de pirilio utilizando disoluciones reguladoras de pH en el rango de 0.5-3.5.^[30] Por esta razón, todos los experimentos que se describen en el presente capítulo se llevaron a cabo en medio acuoso a pH 1 (HCl 0.1 M) y las medidas fueron realizadas dentro de la primera hora de haber preparado las disoluciones. Estas precauciones aseguran la ausencia de hidrólisis del catión TP^+ .

En presencia de CB[7] y CB[8] se observa como la cinética de hidrólisis se hace más lenta (Figura 6.5), lo cual es indicativo de la protección que ofrece la cavidad de este tipo de cápsulas orgánicas hacia las moléculas nucleófilas del agua; es más, en el caso de utilizar CB[7] como aditivo, se obtienen constantes de velocidad (k_v) cerca de un orden de magnitud inferiores a las medidas en ausencia de CB[n] o con CB[8], lo cual hace que la hidrólisis de TP sea diez veces más lenta en presencia de este aditivo. Esto puede ser debido a la formación de un complejo más estable que con CB[8], lo que desfavorece la apertura del anillo para dar una pentendiona neutra. Como la molécula resultante de la

hidrólisis no tiene carga, la apertura hidrolítica del anillo lleva como consecuencia la destrucción del complejo con CB[n].

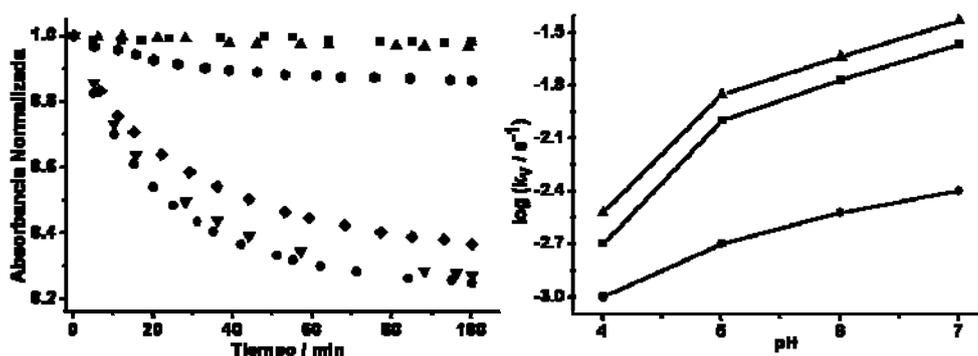


Figura 6.5. Izquierda: cinéticas de hidrólisis del catión TP^+ en disoluciones tamponadas a diferente valor de pH (■ pH 1, ▲ pH 3, ● pH 4, ◆ pH 5, ▼ pH 6 y ● pH 7). Derecha: constantes de velocidad de la reacción de hidrólisis (k_p) del catión TP^+ medidas en ausencia (■) y presencia de CB[7] (●) y CB[8] (▲) en disolución acuosa tamponada a diferentes valores de pH.

6.3. ESPECTROS DE ABSORCIÓN Y EMISIÓN DE DISOLUCIONES $TP^+@CB[n]$

Como se esperaba a la vista de los datos sobre la encapsulación de moléculas orgánicas en la cavidad de CB[n], la adición de un exceso de CB[n] a una disolución acuosa de TP^+ no produce cambios significativos en el color en el caso de CB[5] y CB[6], pero sí en las disoluciones donde se encuentran presentes CB[7] y CB[8], tal como se muestra en la Figura 6.6. Estos cambios visuales se reflejan en variaciones de los espectros de ópticos comprobando que, con respecto al TP^+ libre, son poco significativas para el caso de CB[5] y CB[6], pero en presencia de CB[7] comienzan a observarse pequeños desplazamientos en la longitud de onda de máxima absorción (λ_{max}) no superiores a 10 nm hacia longitudes de onda más cortas. Sin embargo, más notable

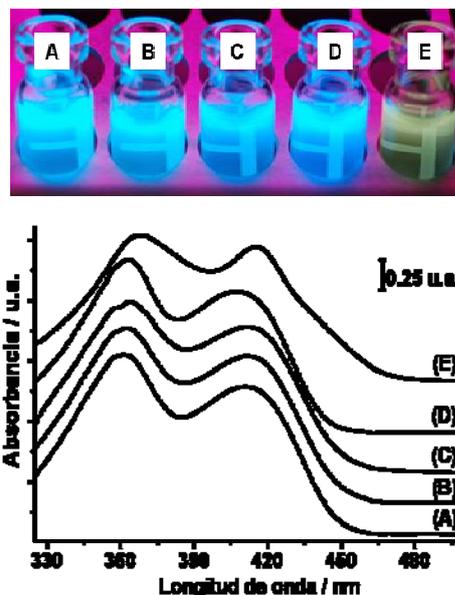


Figura 6.6. Espectros de absorción UV-Visible (abajo) e imagen (abajo) obtenida con iluminación UV de disoluciones de TP^+ en medio acuoso (10^{-5} M, pH 1) en ausencia (A) y presencia (10^{-4} M) de de CB[5] (B), CB[6] (C), CB[7] (D) y CB[8] (E).

es el caso de CB[8], cuya presencia lleva a un cambio significativo en el valor de λ_{abs} , la absorptividad molar y el ancho de las bandas de absorción a mitad de altura. La Figura 6.6 muestra los espectros ópticos registrados en presencia de diferentes CB[n].

La iluminación de las disoluciones acuosas ácidas (pH 1) de TP^+ bajo luz UV pone de manifiesto la intensa fluorescencia azul que presenta a temperatura ambiente (Figura 6.6.); a excepción de la muestra con CB[8], la presencia de CB[n] mantiene dicha fotoluminiscencia, pero la disolución en la que se presentan tanto el catión orgánico como el miembro de mayor tamaño de los CB[n] cambia drásticamente de color, emitiendo una radiación de color amarilla intensa, detectable a simple vista tal como puede verse en la Figura 6.6.

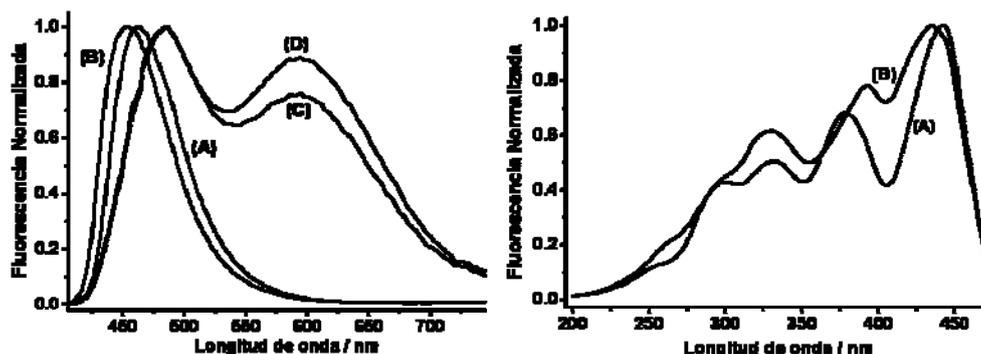


Figura 6.7. Izquierda: Espectros de emisión de disoluciones acuosas de TP^+ (10^{-5} M, pH 1) en ausencia (A) o en presencia (10^{-4} M) de CB[7] (B) y CB[8] (C y D) empleando $\lambda_{ex} = 420$ nm para los espectros A, B y C y $\lambda_{ex} = 370$ nm para el espectro D. Derecha: Espectros de excitación de la disolución de TP^+ en presencia de CB[8] monitorizando la emisión a 480 nm (A) y 640 nm (B).

Es bien conocido que el catión TP^+ en disolución emite luz cuando se excita a cualquiera de las longitudes de onda de sus dos bandas de máxima absorción. La Figura 6.7 muestra los espectros de emisión de disoluciones acuosas de TP^+ en ausencia y presencia de diferentes CB[n]. Estas bandas de emisión coinciden muy bien con las esperadas para la fluorescencia de TP^+ descrita en la bibliografía.^[9, 23, 31-33] Así, cuando se adiciona CB[5] y CB[6] se registran cambios mínimos en la posición del máximo de emisión de fluorescencia ($\lambda_{fl} = 462$ nm); en contraste, la presencia de CB[7] causa un desplazamiento significativo de 10 nm en λ_{fl} hacia valores de longitud de onda más corta. Pero más relevantes son los cambios en la emisión producidos por la presencia de CB[8]; en este caso, aunque también aparece un desplazamiento significativo de 30 nm en la banda de emisión de fluorescencia con respecto al TP^+ libre hacia longitudes de onda más altas ($\lambda_{fl} = 485$ nm), la observación más relevante es la aparición de una nueva banda de emisión mucho más ancha en la región centrada en 595 nm que no corresponde con la

fluorescencia. Como primera posibilidad asignamos esta emisión a la posible fosforescencia del catión TP^+ , ya que estudios a baja temperatura han establecido que TP^+ fosforece a un valor de λ_{ph} de 550 nm. La observación de fosforescencia a temperatura ambiente en disolución es rara,^[34-36] de forma que en este caso también es una observación única cuando se considera el hecho de que este efecto es específico para CB[8] y está ausente en CB[6] y CB[7]. Más aún, la intensidad relativa de fluorescencia frente a la fosforescencia para el caso de CB[8] varía dependiendo de la longitud de onda de excitación. En particular, la excitación a 420 nm favorece la fosforescencia frente a la fluorescencia. Puesto que las propiedades de fluorescencia son muy sensibles al ambiente en el que se encuentra el fluoróforo, los cambios en los espectros de emisión en presencia de diferentes CB[n] pueden tomarse como una evidencia de la formación de complejos de inclusión.

6.4. ESTEQUIOMETRÍA Y CONSTANTES DE ASOCIACIÓN DE COMPLEJOS $TP^+@CB[n]$

Los cambios de absorción observados en todos los casos fueron lo suficientemente pequeños como para no ser posible utilizarlos para la determinación cuantitativa de la constante de asociación; sin embargo, la variación tan acusada de los espectros de emisión al utilizar CB[7] ($\lambda = 470$ nm) y CB[8] ($\lambda = 595$ nm) puede servir para determinar la estequiometría y la constante de asociación de estos dos complejos ($TP^+@CB[n]$). Utilizando las representaciones de Job,^[37, 38] que es la metodología habitual para determinar la estequiometría de los complejos hospedador-huésped en disolución, se obtuvo, en ambos casos, curvas como la presentada en la Figura 6.8, cuyo máximo se encuentra a una relación 0.5, indicativo de estequiometría 1:1 $TP^+:CB[n]$.

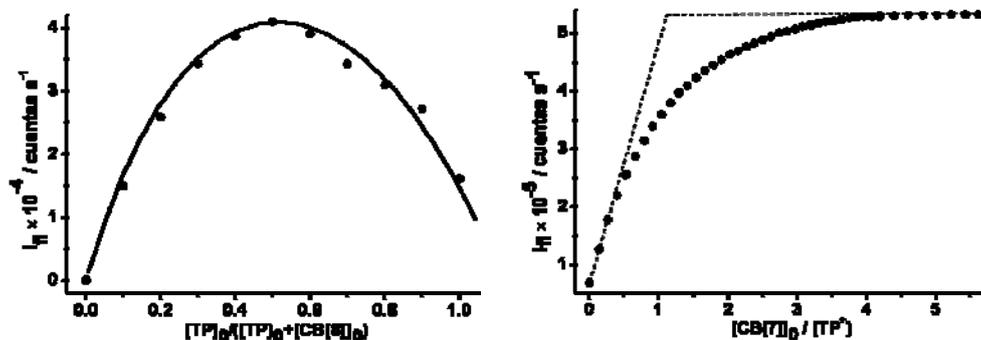


Figura 6.8. Izquierda: Representación de Job para la intensidad de la emisión a 640 nm medida en mezclas TP^+ y CB[8] con diferentes proporciones manteniendo $[TP^+]_0 + [CB[n]]_0 = 10^{-4}$ M. Derecha: Curva de valoración fluorimétrica midiendo la intensidad de emisión a 450 nm de una disolución de TP^+ (10^{-5} M) con CB[7]. La longitud de onda de excitación de las dos gráficas fue $\lambda_{ex} = 420$ nm.

Los datos necesarios para representar las curvas de valoración fluorimétrica del catión TP^+ con $CB[n]$ se obtuvieron mediante el registro de los espectros de fluorescencia de disoluciones acuosas de TP^+ a las que se adicionan cantidades crecientes de $CB[7]$ y $CB[8]$ como agentes valorantes, obteniendo una serie de señales que varían de forma gradual. En ellas, el punto de inflexión se sitúa en relación estequiométrica $TP^+/CB[n]$,

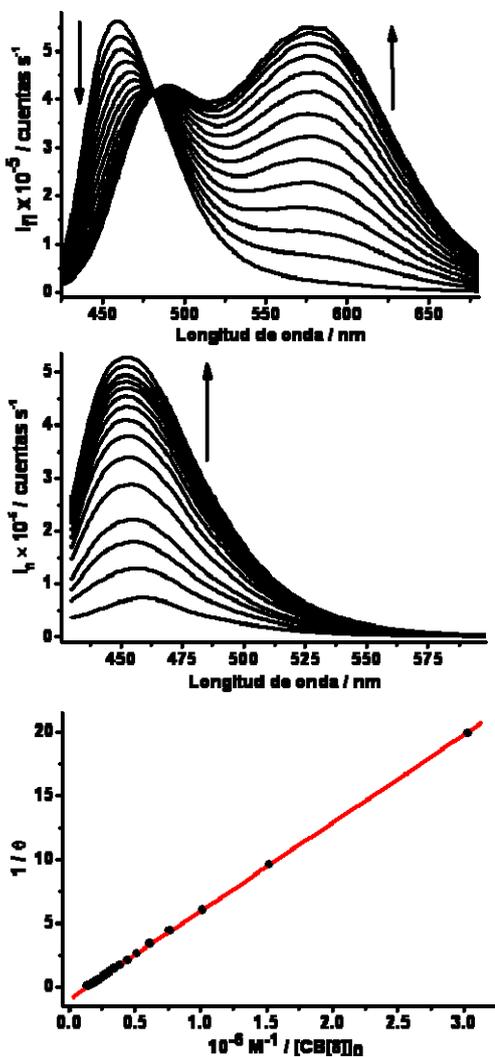


Figura 6.8. Valoraciones fluorimétricas ($\lambda_{ex} = 420$ nm) de disoluciones de TP^+ (10^{-5} M, pH 1) con $CB[8]$ (arriba) y $CB[7]$ (centro). Abajo: representación de los datos de la inversa de la fracción de saturación ($1/\theta$) según la ecuación de Benesi-Hildebrand para el caso del complejo $TP^+@CB[8]$.

observando una diferencia considerable en ausencia y en presencia de un gran exceso de $CB[n]$, tal como se muestra en la Figura 6.8: mientras que en el caso del experimento empleando $CB[8]$ como agente valorante se observa la presencia de un punto isoemisivo, posiblemente debido al equilibrio entre la forma libre y ligada del catión TP^+ , en el caso de $CB[7]$ se produce un aumento continuo de la fluorescencia acompañado del desplazamiento gradual del máximo de emisión a longitudes de onda menores, no observándose ningún punto isostilbico (igual intensidad de emisión). Independientemente de los registros, podemos obtener los valores de la Fracción de Saturación (θ) aplicando la ecuación Ec. 3.31 directamente a los datos de las curvas de valoración y con ella, aplicando la ecuación de Benesi-Hildebrand (Ec. 3.37),^[39] obtener las representaciones lineales cuya pendiente nos proporciona la constante de disociación del complejo (K_D), encontrándose en ambos casos, unos valores en el rango micromolar (10^{-5} M). En concreto, los valores de las constantes de asociación (K_B) para $TP^+@CB[7]$ y $TP^+@CB[8]$ son 7.54 y $1.45 \times 10^5 M^{-1}$, respectivamente, valores que puestos en

el contexto de complejos relacionados, son un orden de magnitud mayores que los encontrados para otros complejos hospedador-huésped de diferentes iones pirilio con β -ciclodextrina. En particular, el catión TP^+ no forma complejo con β -CD como se evidencia de la pequeña variación de los espectros RMN- 1H en presencia de CDs.^[40] Este hecho puede ser debido a que las sales de pirilio son muy polares ya que el núcleo de pirilio porta una carga positiva, lo cual determina que el TP^+ no muestre ninguna tendencia a sufrir encapsulación por la cavidad de las ciclodextrinas. Además, los valores tan altos de las constantes de asociación del catión TP^+ con CB[7] y CB[8] sugieren que la molécula se encuentra incluida profundamente en el interior de la cavidad y que la velocidad de salida es lenta.

6.5. CONSTANTES DE ASOCIACIÓN EN ESTADO EXCITADO SINGLETE

Un aspecto que merece atención es determinar si estas altas constantes de complejación calculadas para el catión TP^+ en su estado electrónico fundamental se mantienen pero en su estado electrónico excitado singlete; esta relación entre las constantes de complejación en estado electrónico fundamental (K_B) y excitado singlete (K_B^*) se deriva de la energía de la transición 0-0 (E_{0-0}) de los complejos respecto al estado no complejo del TP^+ . La representación de los espectros de absorción y emisión normalizados del catión TP^+ y de sus complejos $TP^+@CB[n]$ (Figura 6.9) nos permiten conocer el valor de E_{0-0} mediante el punto de corte de los espectros para cada especie (λ_{0-0}); comparando los valores de los complejos con el correspondiente al huésped libre se observa un desplazamiento hacia longitudes de onda más cortas en el caso de $TP^+@CB[7]$ mientras que para el complejo con CB[8] esta transición se produce a mayores longitudes de onda. Cualitativamente, a la vista de la ecuación Ec. 3.66 empleada para conocer las constantes de complejación en estado

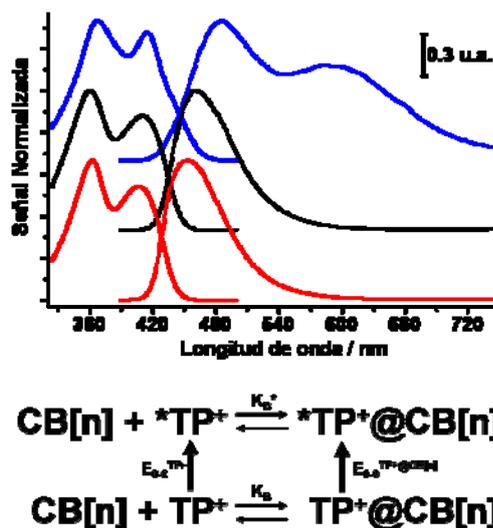


Figura 6.9. Arriba: Espectros de absorción y emisión normalizados de disoluciones acuosas de TP^+ en ausencia (negro) y presencia de CB[7] (rojo) y CB[8] (azul). Abajo: Ciclo termodinámico empleado para calcular la constante de complejación en estado excitado singlete.

electrónico excitado singlete, estos desplazamientos reflejan una disminución de la estabilidad del complejo con CB[7] en estado excitado, mientras que el complejo ${}^*TP^+@CB[8]$ es más estable que en estado fundamental.

Los valores de los parámetros espectroscópicos necesarios para la estimación de K_B^* así como sus valores se encuentran recogidos en la Tabla 6.1. Lo más destacado del proceso de complejación en estado electrónico excitado singlete con CB[n] es que, mientras en el caso de CB[7] el complejo es casi cinco veces más inestable que en estado electrónico fundamental, la complejación de TP^+ con CB[8] es un orden de magnitud mayor en estado excitado singlete en comparación con el estado electrónico fundamental. A pesar de que el complejo ${}^*TP^+@CB[7]$ es menos estable que $TP^+@CB[7]$, su valor de K_B^* aún sigue siendo muy superior al descrito para otros hospedadores incluso en estado electrónico fundamental; así, podemos esperar que la complejación del catión pirilio se mantenga en estado excitado.

Tabla 6.1. Parámetros espectroscópicos y termodinámicos de los complejos $TP^+@CB[n]$.

Parámetro (error) / unidades	TP^+	$TP^+@CB[7]$	$TP^+@CB[8]$
$\lambda_{abs} (\pm 1) / nm$	411	407	416
$\lambda_{emis} (\pm 1) / nm$	462	453	486
$\Delta\lambda (\pm 2) / nm$	51	46	70
$\Delta\tilde{\nu} \times 10^{-2} / cm^{-1}$	26.86 ± 1.06	24.60 ± 0.74	34.62 ± 1.00
$\lambda_{0-0} (\pm 1) / nm$	435	429	446
$K_B \times 10^{-5} / M^{-1}$	-	7.53 ± 0.02	1.45 ± 0.01
$K_B^* \times 10^{-5} / M^{-1}$	-	1.60 ± 0.02	22.46 ± 0.08

Nota: Los errores en la medida de las longitudes de onda de absorción y emisión están determinados por la apertura resolución de las medidas de longitud de onda de los máximos de absorción y emisión; estos errores se acumulan en el cálculo de $\Delta\lambda$.

6.6. DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPLEJOS $TP^+@CB[n]$

El tipo de fuerzas involucradas en la complejación así como la geometría y polaridad del huésped son parámetros importantes que determinan si una molécula puede formar un complejo de inclusión con los diferentes miembros de la familia de los cucurbit[n]uriles. De esta forma, si el hospedador es muy pequeño, el huésped encontrará grandes barreras estéricas que imposibilitan la entrada en la cavidad y no se formará complejo alguno.

Para conocer si el catión TP^+ puede ser encapsulado en el interior de $CB[n]$ se han calculado las dimensiones moleculares tanto del catión orgánico como las de las cápsulas mediante estudios de mecánica molecular a nivel MM2, cuyas geometrías optimizadas se muestran en la Figura 6.10.^[19] Comparando las dimensiones de los $CB[n]$ obtenidos a este nivel de cálculo con los determinados experimentalmente mediante Difracción de Rayos X se encuentra una buena concordancia entre ambos conjuntos de datos teóricos y los valores experimentales,^[41] lo que indica que en el caso de los complejos con $CB[n]$ los estudios de mecánica molecular son adecuados para obtener modelos moleculares y parámetros que sirvan para racionalizar los datos experimentales.

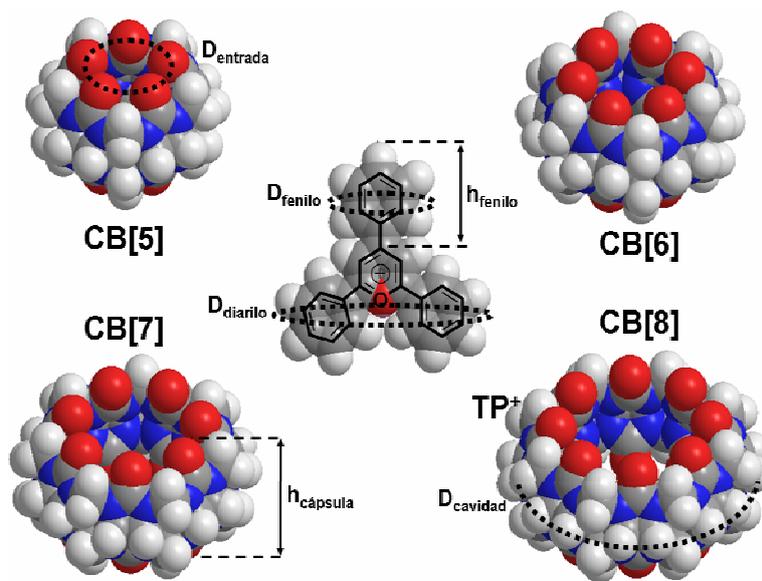


Figura 6.10. Modelos moleculares donde se muestran los componentes de los complejos $TP^+@CB[n]$ cuyos tamaños están a escala para su comparación visual, y donde se han indicado los parámetros dimensionales que se indican en la Tabla 6.2.

Tabla 6.2. Parámetros moleculares, expresados en $\text{Å} \pm 0.1$, de TP^+ y $CB[n]$ determinados en las geometrías optimizadas a nivel MM2.

Molécula	h_{fenilo}	D_{fenilo}	D_{diarilo}
TP^+	4.44	3.35	10.76
	$h_{\text{cápsula}}$	D_{entrada}	D_{cavidad}
CB[5]	9.10	2.17	5.77
CB[6]	9.09	3.87	7.11
CB[7]	9.08	5.14	8.70
CB[8]	9.10	6.66	10.13

Considerando las dimensiones moleculares del catión TP^+ y la cavidad de estas cápsulas orgánicas (Tabla 6.2), el tamaño relativo de los $CB[n]$ no permite la inclusión completa de dicho catión, por lo que es razonable asumir que la complejación ocurre de forma que sólo uno de los anillos fenilo y parte del núcleo de pirilio pueden acomodarse en el interior de estas cápsulas orgánicas. De hecho, el tamaño de la cavidad interna permitiría en todos los casos alojar en su interior uno de los tres anillos fenilo situados en cualquiera de sus ejes longitudinales.

A pesar de ello, los cálculos computacionales predicen que la inclusión del grupo fenilo no es posible en el caso de $CB[5]$ debido a la barrera geométrica impuesta a la entrada a una cavidad más estrecha que el diámetro dinámico del anillo aromático; por otro lado, la similitud en las dimensiones de la entrada a $CB[6]$ y los grupos fenilo hace que el proceso de inclusión sea ligeramente desfavorable, aunque podría inducirse la inclusión aumentando la temperatura de la disolución. En contraste, este modelo anticipa la fácil inclusión del anillo fenilo dentro de la cavidad de $CB[7]$ y $CB[8]$. Así, nuestros estudios muestran que para que se produzca la complejación con $CB[n]$ se requieren no sólo la presencia de grupos cargados positivamente, sino también de tamaños apropiados.

Existen precedentes relacionados que describen un aumento marcado de la fotoestabilidad de colorantes que, debido a sus dimensiones, sean incapaces de incorporarse completamente en la cavidad. La Rodamina 6G, al ser encapsulada en $CB[7]$, se estabiliza en tal grado que el correspondiente complejo Rodamina 6G@ $CB[7]$ puede ser utilizado como componente activo de láseres de colorantes de forma ventajosa.^[42, 43]

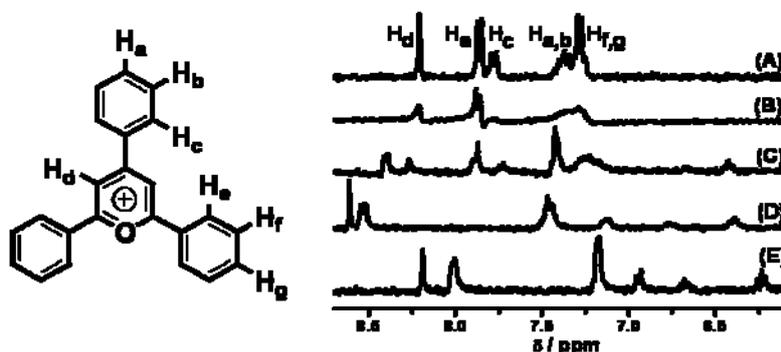


Figura 6. 11. Espectros de $RMN^{-1}H$ (derecha) de disoluciones de TP^+ (10^{-4} M) en ausencia (A) y presencia de un exceso (10^{-3} M) de $CB[5]$ (B), $CB[6]$ (C), $CB[7]$ (D) y $CB[8]$ (E). En el caso (A) se indican los hidrógenos de la molécula de TP^+ (izquierda) a los que corresponde cada una de las señales registradas.

Para obtener evidencias espectroscópicas de la formación de los complejos de inclusión se registraron los espectros $RMN^{-1}H$ de TP^+ utilizando D_2O como disolvente al que se le adiciona DCl hasta ajustar el $pD = 1$, tanto en ausencia como presencia de un exceso

de CB[n]. Mediante el análisis de los cambios en los desplazamientos químicos (δ) de las señales de los hidrógenos del TP⁺ en presencia de CB[n] puede obtenerse información sobre la estructura de los complejos hospedador-huésped. La Figura 6.11 muestra la región de hidrógenos aromáticos de los espectros correspondientes al catión TP⁺ para ilustrar las variaciones producidas por presencia de CB[n]. Como puede observarse, el espectro de TP⁺ indica que los anillos fenilo en posición 2 y 6 son magnéticamente equivalentes y ligeramente diferentes del grupo fenilo en posición 4. Mediante la observación de los cambios que ocurren en los ambientes químicos de los hidrógenos de los anillos fenilo en presencia de CB[n] es posible determinar la posición en la que se forma el complejo que deriva de la inclusión parcial de TP⁺ en el interior de CB[7] y CB[8]. Así, cuando se adiciona CB[5] se produce un ensanchamiento de las señales, mientras que en presencia de CB[6] se producen desplazamientos menores en δ , lo cual indica que existe algún tipo de interacción débil entre TP⁺ y CB[5] o CB[6]; los cambios registrados para el catión en presencia de CB[7] y CB[8] son significativamente más acusados, observándose variaciones en δ de las señales incluso por encima de 1.2 ppm, tal como se recoge en la Tabla 6.3 en la que, mediante la integración y la multiplicidad de las señales, ha sido posible asignar cada una de ellas a los hidrógenos del catión pirilio.

Tabla 6.3. Desplazamientos químicos ($\delta \pm 0.01$ ppm) de las señales correspondientes a TP⁺ y sus complejos con CB[n]. Entre paréntesis se muestra la multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, a = señal ancha) y la integración.

Hidrógeno	TP ⁺	TP ⁺ @CB[7]	TP ⁺ @CB[8]
H _a	7.45 (m, 3H)	6.75 (a, 1H)	6.70 (t, 1H)
H _b		6.45 (a, 2H)	6.25 (t, 2H)
H _c	7.75 (d, 2H)	7.20 (a, 2H)	6.90 (d, 2H)
H _d	8.25 (s, 2H)	8.60 (s, 2H)	8.20 (s, 2H)
H _e	7.90 (d, 4H)	8.50 (d, 4H)	8.00 (a, 4H)
H _f y H _g	7.35 (m, 6H)	7.50 (m, 6H)	7.20 (a, 6H)

En este sentido, es interesante hacer notar que experimentos análogos utilizando α -, β - y γ -CD como hospedadores de TP⁺ en las mismas condiciones experimentales que las empleadas para el estudio con CB[n] no ha permitido observar cambios en δ de las señales correspondientes al catión TP⁺, lo cual sugiere que no tiene lugar la encapsulación de esta especie en este tipo de cápsulas orgánicas. Estos resultados con CDs están de acuerdo con los descritos previamente en la literatura que concluyen que TP⁺ no se introduce en la cavidad hidrófoba de la β -CD.^[40]

De este estudio espectroscópico, y basándonos en el marcado desplazamiento a campo más alto de las señales de los hidrógenos del anillo en posición 4, puede concluirse que la complejación de TP^+ por parte tanto de CB[7] como de CB[8] tiene lugar a través del fenilo en dicha posición del anillo de pirilio; es más, los desplazamientos químicos de los hidrógenos de este anillo muestran un pronunciado desplazamiento en el espectro, sugiriendo que este grupo está firmemente anclado en el interior de la cavidad, lo cual se refleja en los altos valores de las constantes de asociación determinadas. Para observar este proceso de complejación a través del anillo en posición 4 se realizaron las valoraciones de disoluciones de TP^+ por CB[7] y CB[8] mediante RMN- 1H en las mismas condiciones experimentales; los resultados mostrados en la Figura 6.12 corroboran el mecanismo de complejación a través del anillo en posición para al átomo de oxígeno del anillo de pirilio,

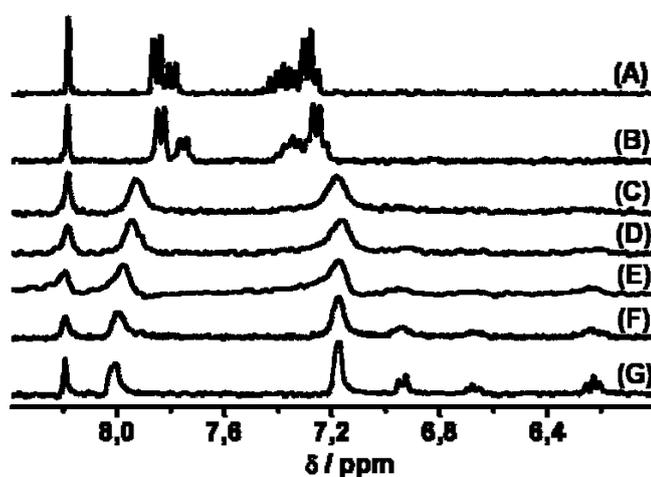


Figura 6. 12. Valoración mediante RMN- 1H de una disolución acuosa de TP^+ (10^{-4} M en D_2O a $pD = 1$) en ausencia (A) y presencia de cantidades crecientes de CB[8]: 0.1 mg (B), 0.5 mg (C), 1.0 mg (D), 1.5 mg (E), 2.0 mg (F) y 2.5 mg (G).

pero además de mostrar la posición en la que se produce la complejación, estos espectros nos muestran la dinámica de intercambio entre el catión TP^+ libre en la disolución y formando el complejo con CB[n].

Para las señales debidas a los hidrógenos de los anillos en posición 2 y 6 (hidrógenos H_e , H_f y H_g según el esquema de la Figura 6.11), la adición progresiva de CB[n] hace

que se desplacen de forma gradual, lo cual indica que el intercambio entre los dos estados es rápida, mientras que los hidrógenos del anillo en posición 4 (hidrógenos H_a , H_b y H_c) presentan una cinética más lenta que la escala de tiempos accesible con el equipo ya que es su intensidad la que varía en el proceso de valoración. Estos resultados apoyan la fuerte interacción que existe entre el grupo fenilo incorporado en la cavidad de CB[7] y CB[8] y dicho hospedador, quedando los otros anillos expuestos a la disolución.

La incorporación del catión TP^+ en la cavidad de CB[n] no sólo afecta las señales de los hidrógenos del huésped en los espectros de RMN- 1H , sino que también produce diferencias en los desplazamientos químicos de los hidrógenos de los grupos metileno

punto entre las unidades de glicoluril de la estructura de los CB[n]. Puesto que la familia de CB[n] pertenecen al grupo puntual de simetría D_{nh} , estas cápsulas orgánicas presentan un plano de reflexión horizontal que atraviesa la cavidad perpendicular a su eje de simetría S_n que hace que los hidrógenos de los puentes metileno simétricos respecto a este elemento de simetría sean química y magnéticamente equivalentes; la formación del complejo de inclusión $TP^+@CB[n]$ hace que se pierda dicho plano de reflexión, por lo cual estos núcleos dejan de ser isócronos, esto es, presentan desplazamientos químicos diferentes, apareciendo las señales de los hidrógenos axiales (H_a) y ecuatoriales (H_e) desdobladas en forma de dos dobletes (H_a/H_a' y H_e/H_e') tal como se observa en la Figura 6. 13

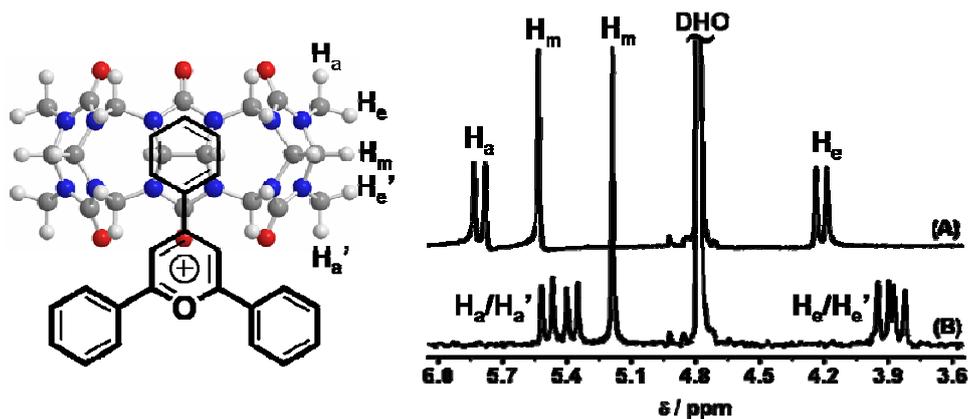


Figura 6. 13. Espectros RMN- 1H de CB[8] en disolución acuosa (D_2O , pD = 1 ajustado con DCl) libre (A) y formando el complejo de inclusión $TP^+@CB[8]$ (B) en los que se puede ver el desdoblamiento de las señales de los hidrógenos metilénicos (H_a y H_e) tras el proceso de inclusión.

6.7. ESTRUCTURA CRISTALINA DE COMPLEJOS $TP^+@CB[n]$

Para el análisis estructural detallado y definitivo de estos complejos hospedador-huésped se intentaron obtener las muestras en estado monocristalino para así ser estudiados mediante Difracción de Rayos X (DRX), posiblemente la herramienta analítica más poderosa la actualidad para elucidar estructuras supramoleculares. El principal inconveniente de esta técnica instrumental es la obtención de un monocristal de buenas propiedades, lo cual resultó ser una tarea muy tediosa; se emplearon diferentes metodologías, entre las que cabe comentar la difusión lenta de disolventes en fase gas como acetona, acetonitrilo o THF en disoluciones acuosas de los complejos $TP^+@CB[n]$ o la preparación de los complejos en disolución en caliente y descenso lento de la temperatura. Ninguna de ellas fue exitosa; sorprendentemente, la forma más sencilla, aunque no la más rápida, de obtener monocristales fue la evaporación lenta a temperatura

ambiente del disolvente en el que se encuentran los componentes de nuestro sistema supramolecular (disolución acuosa con HCl a pH = 1) llevando a la aparición, tras varias semanas y tanto para TP⁺@CB[7] como TP⁺@CB[8], de pequeños cristales, cuya apariencia visual indicaba que poseían la calidad de los mismos para ser estudiados mediante DRX, observación que se contrastó con ayuda de un microscopio óptico (Figura 6.14).

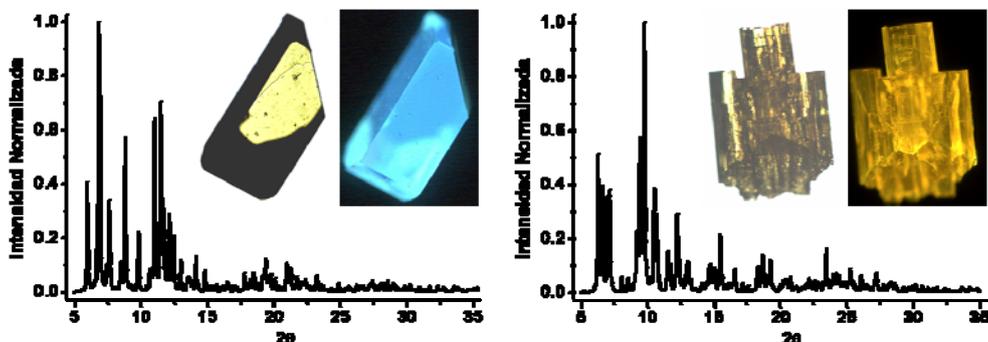


Figura 6. 14. Difractogramas de TP⁺@CB[7] (izquierda) y (TP⁺)₂@CB[8] (derecha) en forma de monocristal, cuyas imágenes obtenidas por microscopía de fluorescencia se encuentran sobre sus correspondientes registros. En ambos casos, la imagen de la izquierda corresponde al monocristal observado bajo luz blanca, mientras que la imagen de la derecha se obtiene mediante una lámpara UV y un filtro de excitación E4 ($\lambda_{\text{ex}} \approx 440 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{emis}} \geq 470 \text{ nm}$).

Así, la Difracción de Rayos X de monocristal proporciona una evidencia firme en estado sólido de la formación del complejos TP⁺@CB[7] mediante la complejación a través del anillo fenilo en posición 4 de acuerdo con los espectros de RMN-¹H en disolución. Un aspecto importante es que los centros geométricos de CB[7] y el anillo fenilo en posición 4 no coinciden, sino que están desplazados unos 1.5 Å (Figura 6.15).

Tabla 6.4. Datos cristalográficos de la celda unidad determinados mediante Difracción de Rayos X de monocristales de los complejos TP⁺@CB[n].

TP ⁺ @CB[7]		(TP ⁺) ₂ @CB[8]	
GRUPO ESPACIAL: Pbcu		GRUPO ESPACIAL: P2 ₁ 2 ₁ 2	
PARÁMETROS DE CELDA		PARÁMETROS DE CELDA	
a = 21.6042 Å	$\alpha = 90^\circ$	a = 49.183 Å	$\alpha = 90^\circ$
b = 25.3979 Å	$\beta = 90^\circ$	b = 18.968 Å	$\beta = 90^\circ$
c = 31.9941 Å	$\gamma = 90^\circ$	c = 22.730 Å	$\gamma = 90^\circ$
VOLUMEN DE CELDA = 17.56 nm ³		VOLUMEN DE CELDA = 21.21 nm ³	
Z = 8	Z' = 0	Z = 8	Z' = 0
FACTOR R : 7.7%		FACTOR R : 12.45%	

Por otro lado, hemos sido incapaces de cristalizar el complejo monomérico $TP^+@CB[8]$; en realidad, cuando una disolución acuosa saturada con $CB[8]$ se dejó cristalizar a temperatura ambiente en un recipiente abierto a la atmósfera, el sólido así obtenido corresponde al

monocristal de especies diméricas inesperadas de $(TP^+)_2@CB[8]$. Estos cristales están compuestos por la presencia de dos complejos diferentes, ambos constituidos por dos iones TP^+ encapsulados en el interior de una molécula de $CB[8]$, pero cuya diferencia se encuentra en si la complejación ocurre a través del anillo fenilo en

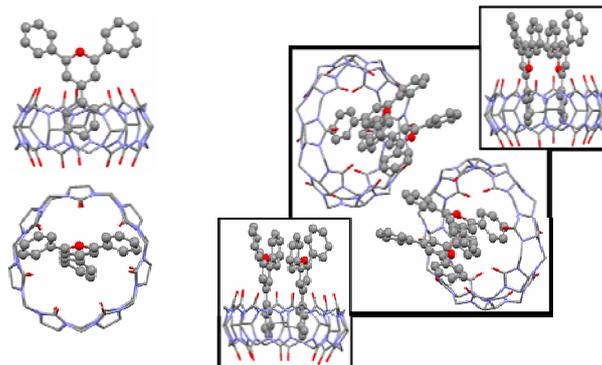


Figura 6.15. Modelos moleculares de los complejos $TP^+@CB[7]$ (izquierda) y $(TP^+)_2@CB[8]$ (derecha) que representan las geometrías resueltas mediante Difracción de Rayos X de monocristal.

posición 4 ó 2 (Figura 6.15). La formación de un monocristal con una mezcla 1:1 de dos complejos diferentes es única. Además, los complejos caracterizados por cristalografía de Rayos X no corresponden con el complejo responsable en disolución de la fosforescencia a temperatura ambiente. Así, la emisión de los cristales $(TP^+)_2@CB[8]$ aparece a longitudes de onda más cortas (555 nm) que la observada para las especies fosforescentes en disolución (600 nm) tal como se muestra en la Figura 6.16. Todos estos hechos pueden explicarse asumiendo que los monocristales correspondientes a las especies diméricas tienen mayor tendencia a cristalizar que los asociados a las especies monoméricas $TP^+@CB[8]$. Estos complejos monoméricos se encontrarían predominantemente en disolución y sus cristales serían más difíciles de obtener, de forma que estas dos especies, monomérica y dimérica, estarían en equilibrio en disolución, una de ella responsable de la fosforescencia, y la otra con mayor tendencia a formar los cristales.

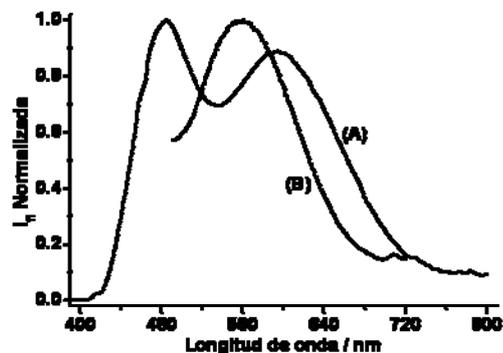


Figura 6. 16. Espectros de emisión para la muestra de $TP^+@CB[8]$ (A) y del complejo $(TP^+)_2@CB[8]$ en estado cristalino.

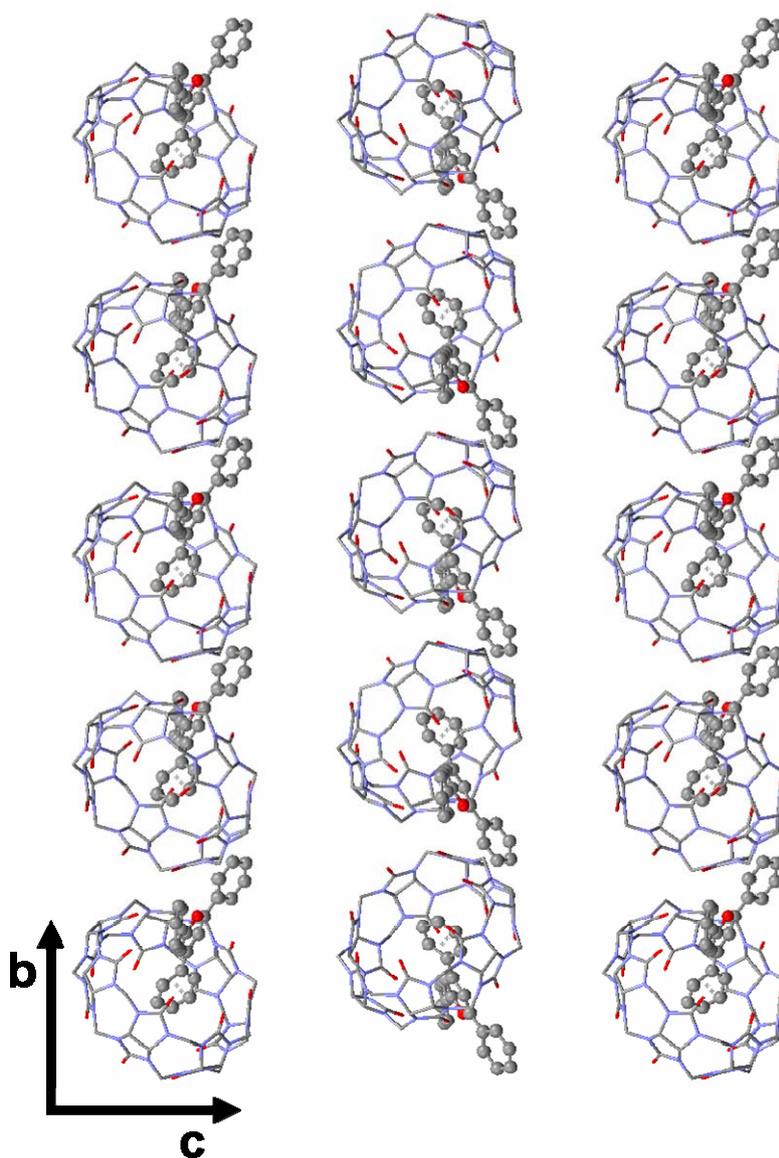


Figura 6.17. Vista de la estructura cristalina del complejo TP⁺@CB[7] a lo largo del eje a.

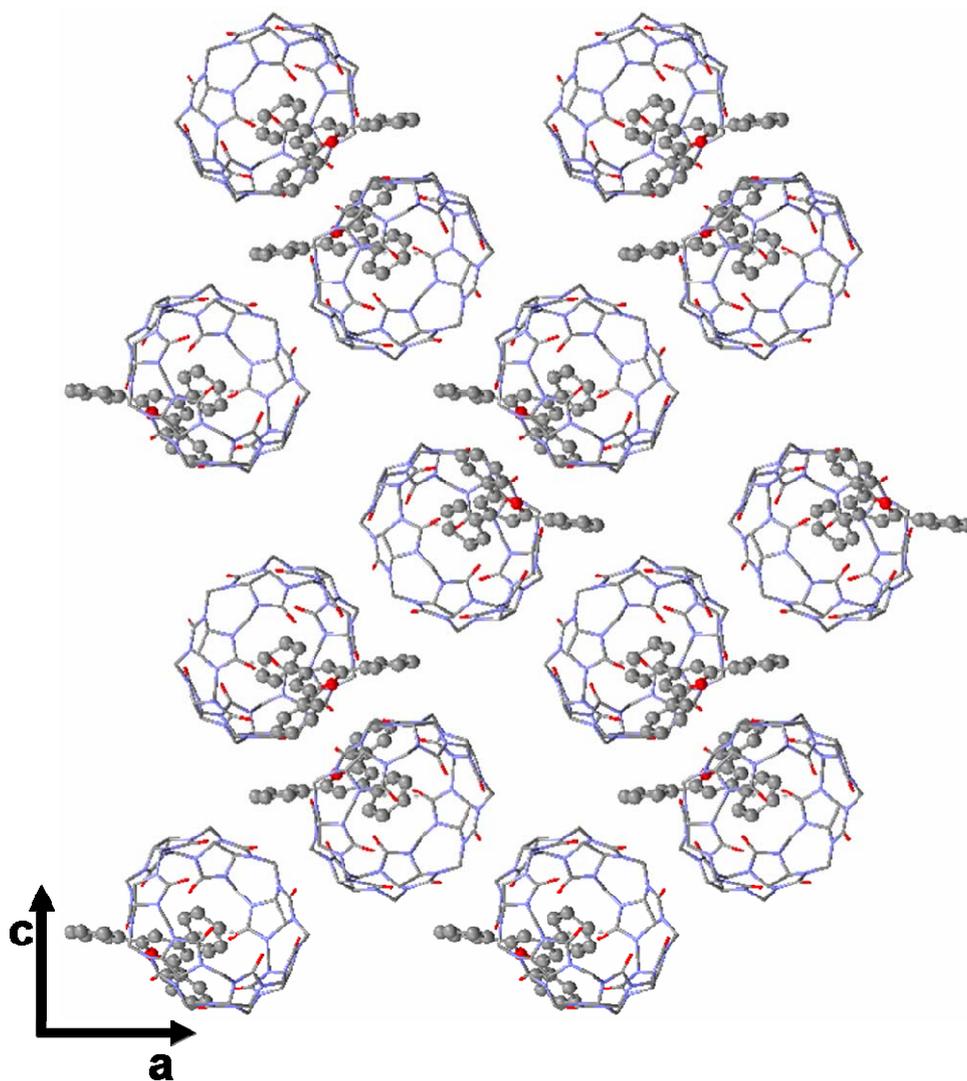


Figura 6.18. Vista de la estructura cristalina del complejo TP⁺@CB[7] a lo largo del eje b.

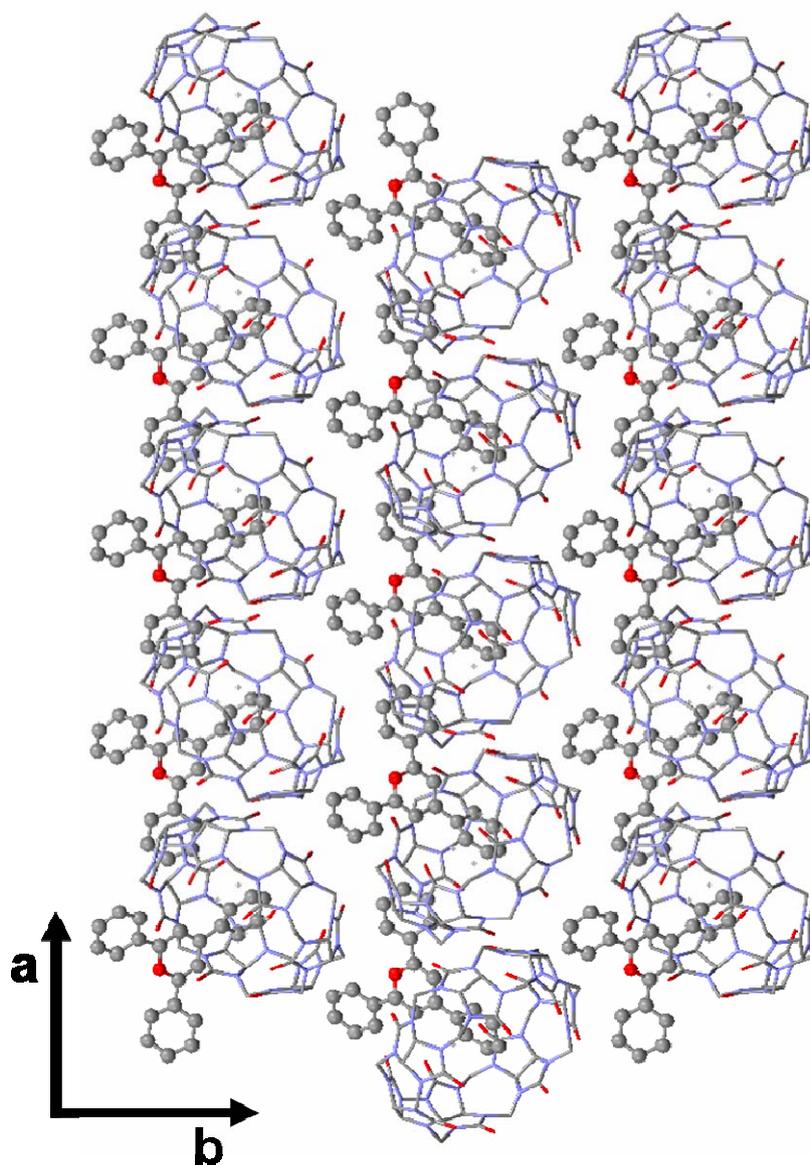


Figura 6. 19. Vista de la estructura cristalina del complejo TP⁺@CB[7] a lo largo del eje c.

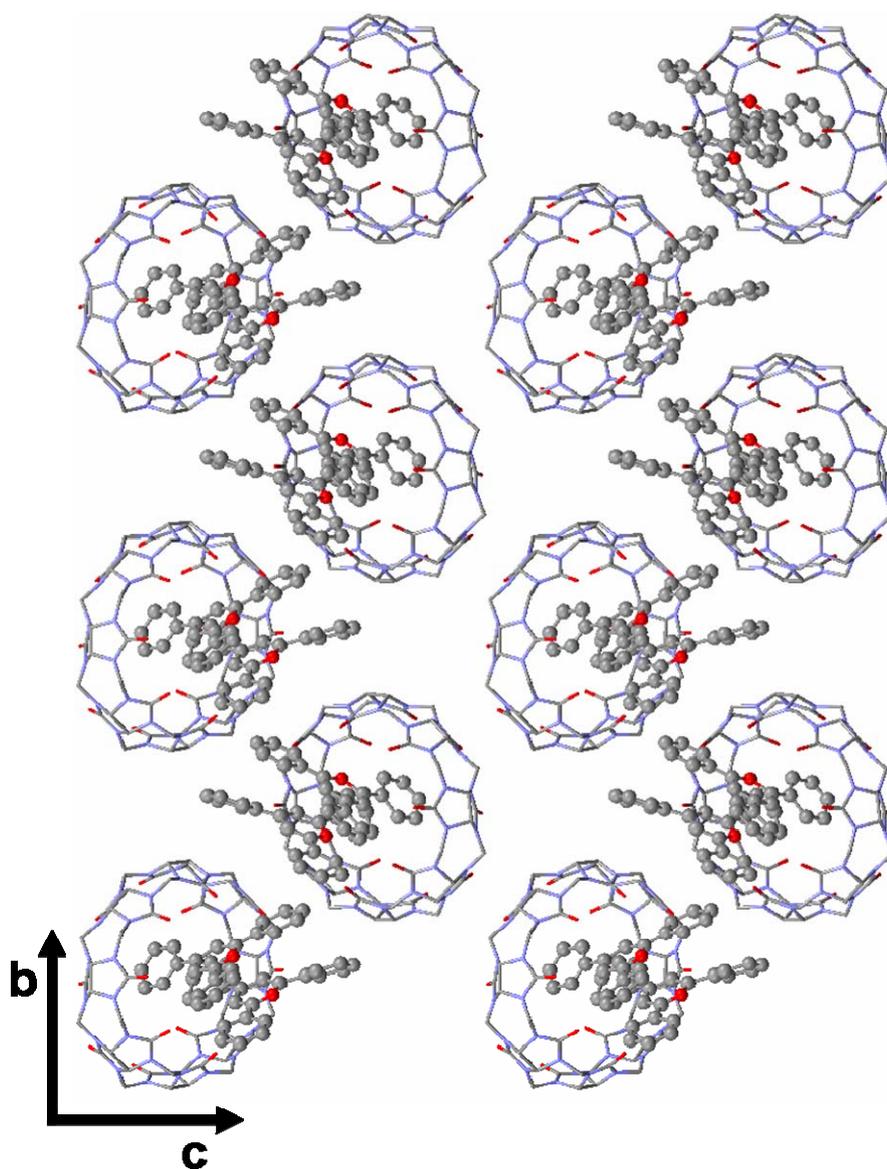


Figura 6. 20. Vista de la estructura cristalina del complejo $(TP^*)_2@CB[8]$ a lo largo del eje a.

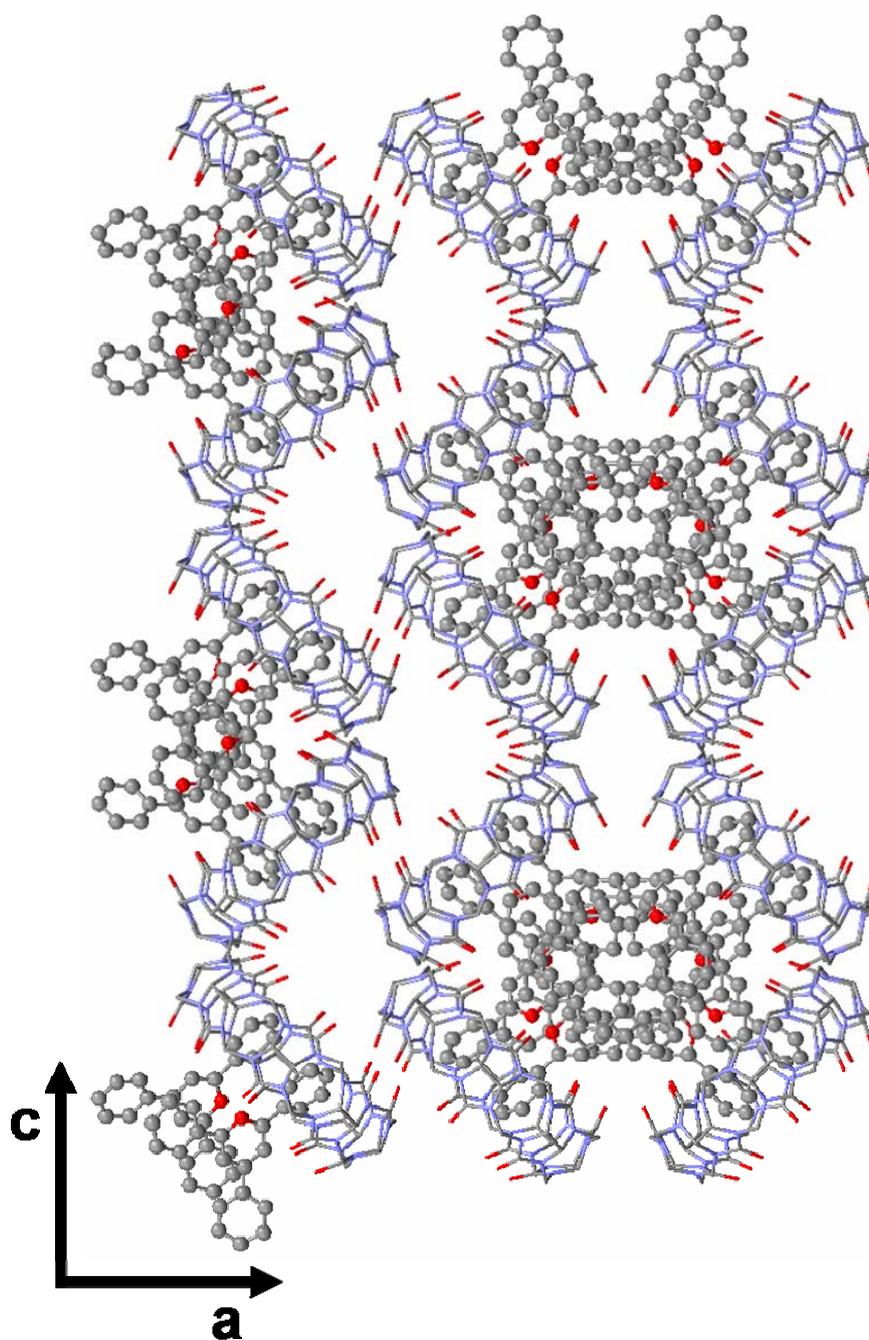


Figura 6. 21. Vista de la estructura cristalina del complejo $(TP^+)_2@CB[8]$ a lo largo del eje b.

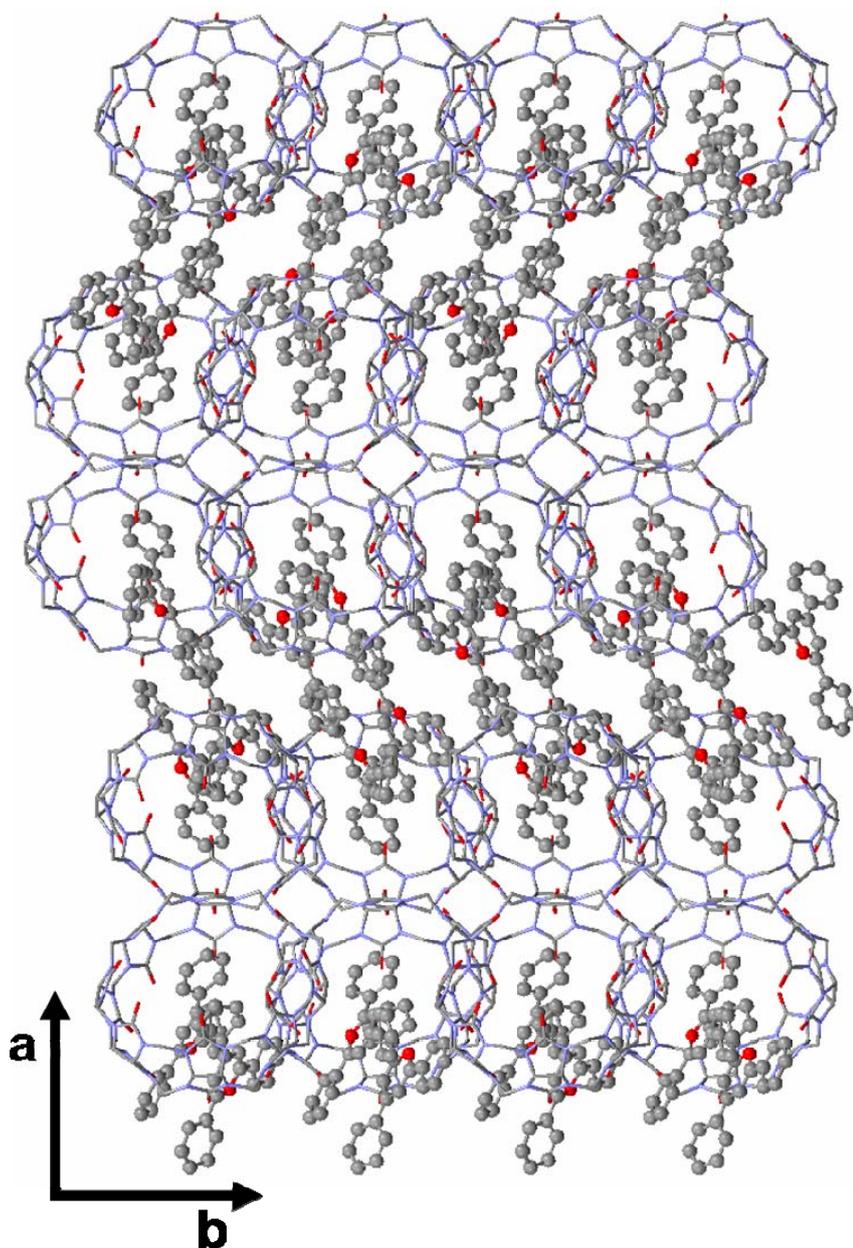


Figura 6. 22. Vista de la estructura cristalina del complejo $(TP^+)_2@CB[8]$ a lo largo del eje c.

6.8. MODELOS TEÓRICOS DE LOS COMPLEJOS TP⁺@CB[n]

Los cálculos y modelos basados en Mecánica Molecular han sido ampliamente utilizados como herramienta de predicción en Química Hospedador-Huésped que emplea cápsulas orgánicas ya que proporciona estimaciones relativas fiables de los fenómenos de inclusión utilizando el mínimo cálculo posible. En nuestro caso, los estudios empleando Mecánica Molecular predicen la fácil inclusión del anillo fenilo en posición 4 dentro de la cavidad de CB[7] y CB[8]. Estos dos CB[n] presentan, sin embargo, un comportamiento diferente con respecto a sus propiedades de emisión por lo que, para comprender el origen de este fenómeno, llevamos a cabo la optimización de la geometría del complejo hospedador-huésped de TP⁺ con CB[7] y CB[8] basándonos en el cálculo de la energía en función de la distancia desde el centro de la cápsula orgánica al centro del anillo fenilo en posición 4. Para ello se partió de las geometrías optimizadas de TP⁺, CB[7] y CB[8] y una serie de cálculos en los que la aproximación del catión pirilio a la cápsula correspondiente sigue una dirección que es perpendicular al plano de entrada a la cavidad y que difiere 0.5 Å.

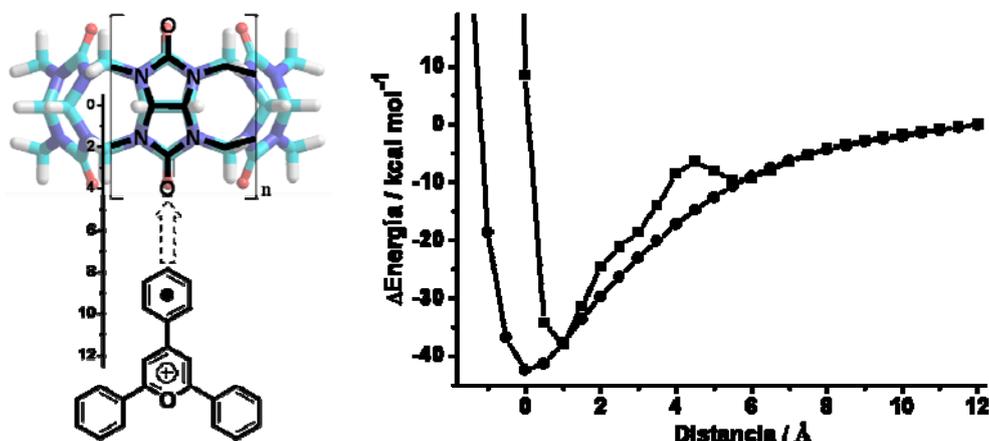


Figura 6.23. Izquierda: Representación de la trayectoria utilizada para llevar a cabo el estudio de los procesos de complejación de TP⁺ con CB[7] y CB[8] donde se representa la distancia (en Å) entre los centros de la cavidad y del anillo fenilo en posición 4. Derecha: Perfiles energéticos en los que se muestra la energía del sistema formado por TP⁺ y CB[7] (■) o CB[8] (●) en función de la distancia entre sus centros.

La Figura 6.23 muestra los perfiles energéticos de la trayectoria en los que se presenta los cambios de energía frente a la distancia, donde el mínimo de energía potencial indica la co-conformación más favorable para los complejos de inclusión. Como puede observarse, la distancia para la que se registra el mínimo de energía no coincide para la cápsula CB[7] y CB[8]; para ésta última, el mínimo de energía se obtiene a una distancia de

0 Å, lo cual indica que en este caso los centros del fenilo en posición 4 y la cápsula orgánica deben coincidir. Por el contrario, el mínimo de energía para CB[7] se presenta cuando la distancia entre los dos centros está cercana a 1 Å, indicativo de que en este caso el anillo de fenilo del ión pirilio no es capaz de penetrar completamente en la cápsula. De esta forma, los modelos moleculares de estos dos complejos en su estado de mínima energía muestran la diferencia en la profundidad de penetración del huésped pirilio dentro de cada hospedador CB[n] (Figura 6.24). La razón para esta diferencia se encuentra en el tamaño de la cápsula orgánica y las interacciones repulsivas entre los átomos de oxígeno de los grupos carbonilo en los portales de los CB[n] y los átomos de hidrógeno en posición orto de los grupos fenilo en posiciones 2 y 6 del anillo de pirilio.

Esta diferencia en la profundidad de entrada motivada por la diferencia de tamaño de la cápsula puede servir para racionalizar la observación de la fosforescencia a temperatura ambiente del complejo TP⁺@CB[8]. Para comprender este fenómeno, realizamos estudios conformacionales fijando las geometrías de TP⁺, CB[7] y CB[8] a las distancias de mínima energía de los correspondientes complejos hospedador-huésped y se estudian las barreras

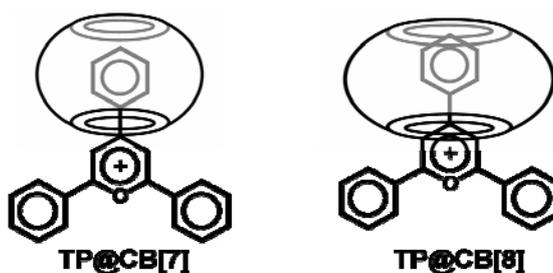


Figura 6.24. Representación del catión TP⁺ encapsulado en la cavidad de CB[7] (izquierda) y CB[8] (derecha).

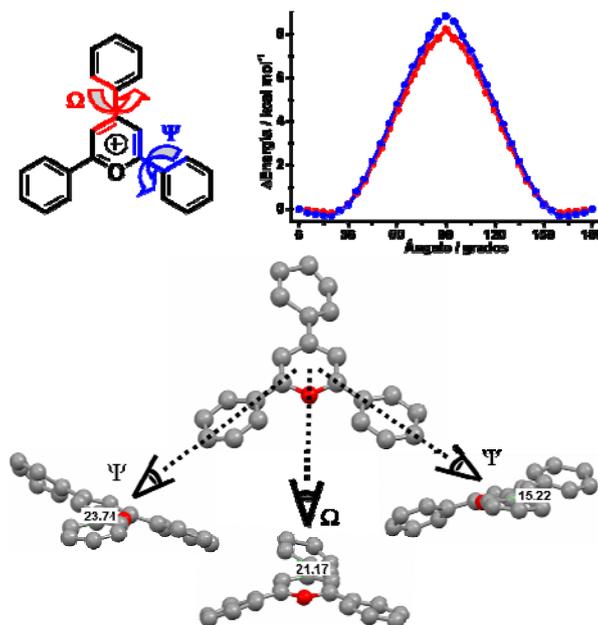


Figura 6.25. Arriba izquierda: definición de los ángulos diedros Ω (plano del fenilo en posición 4 frente al plano del anillo pirilio) y Ψ (plano de los fenilos en posición 2 y 6 frente al plano del anillo pirilio) de la molécula de TP⁺. Arriba derecha: perfiles energéticos teóricos de los diferentes rotámeros de la molécula en forma de hélice de TP⁺ alrededor de los ángulos Ω (rojo) y Ψ (azul). Abajo: Conformación del catión TP⁺ observado en estado sólido formando complejo con CB[7].

de energía de la rotación del anillo fenilo en posición 4 o la de los anillos en 2 y 6 del ión pirilio variando los ángulos diedros Ω y Ψ , definidos por los planos del anillo de pirilio y los correspondientes grupos fenilo, en incrementos de 5 grados.

Tal como se representa en la Figura 6.25, el análisis conformacional teórico realizado para el catión TP^+ libre establece que los mínimos de energía para ambos ángulos diedros se encuentran alrededor de 20 grados. Según el Principio de Equipartición de la Energía, a temperatura ambiente el contenido energético que una molécula tiene asociado a sus grados de libertad traslacional, vibracional y rotacional es $RT/2 = 0.2715$ kcal mol⁻¹; esto viene a decir que, una vez los anillos fenilo se encuentran en su mínimo de energía, tiene la libertad rotacional impuesta por este contenido energético, gracias al cual pueden variar los ángulos diedros dentro de dicho intervalo. Esto se traduce en que los posibles valores de Ω y Ψ se encuentran entre 0-26 grados. Como puede comprobarse de los valores medidos con ayuda de los modelos registrados mediante Rayos X, los dos ángulos diedros se encuentran perfectamente en el rango calculado.

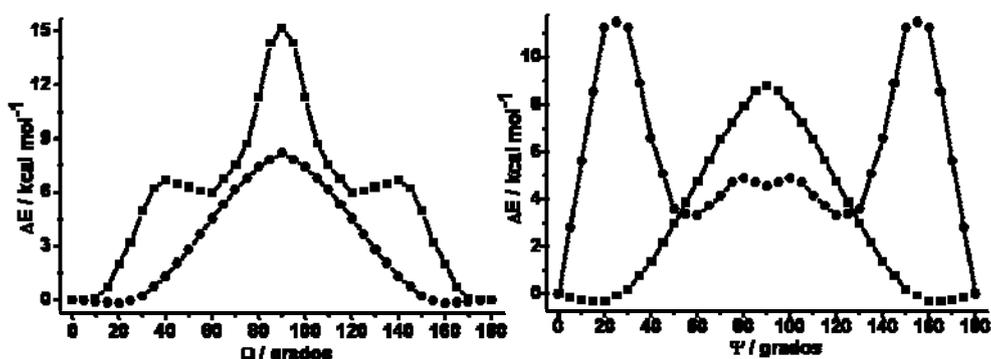


Figura 6.26. Perfiles energéticos teóricos del análisis conformacional de los complejos $TP@CB[7]$ (■) y $TP@CB[8]$ (●) en los que se estudian los rotámeros alrededor del ángulo diedro Ω (izquierda) o Ψ (derecha) manteniendo el otro en su posición de equilibrio.

Los estudios computacionales análogos para los complejos $TP^+@CB[n]$ se muestran en la Figura 6.26; destaca la barrera de energía para la rotación del anillo en posición 4 dentro de $CB[8]$, cuyos valores son idénticos a los calculado para la molécula de pirilio libre; en contraste, la cavidad más estrecha de $CB[7]$ restringe significativamente la rotación de este anillo. Este impedimento rotacional se manifiesta en una barrera de energía con un valor doble al encontrado para la molécula libre, además de presentar dos mínimo relativos a 60 y 120 grados; en otras palabras, $CB[8]$ no interfiere en la rotación del anillo fenilo en posición 4 cuando éste se encuentra incluido formando el complejo, mientras que $CB[7]$ impide la libertad rotacional de dicho anillo.

Mucho más informativos son los resultados de los cálculos de las barreras de energía de la rotación de los anillos fenilo en posición 2 ó 6. Estos anillos fenilo no se encuentran incluidos en la cápsula orgánica, pero la proximidad de los átomos de hidrógeno en posición orto con los átomos de oxígeno de los grupos carbonilo portales de los CB[n] interfiere estéricamente de forma muy acusada la movilidad conformacional. Las representaciones de las barreras energéticas en función del ángulo diedro Ψ muestran que para estos anillos, CB[7] no impone ninguna restricción ya que la diferencia de energía de rotación para el complejo TP⁺@CB[7] comparado con la encontrada para TP⁺ libre no es significativa. En contraste, cuando el anillo fenilo en posición 4 es encapsulado en CB[8], la rotación de los fenilos externos en posición 2 y 6 está impedida enormemente, de forma que la conformación de estos dos anillos está bloqueada por una barrera de energía alta, lo cual se traduce en un valor de $\Psi = 0-0.5$ grados teniendo en cuenta el contenido energético a temperatura ambiente.

A la vista de los resultados de los modelos teóricos y nuestros resultados experimentales previos sobre la localización de la excitación de la subunidad 2,6-difenilpirilio, proponemos que el bloqueo de la movilidad conformacional de estos anillos fenilos en posiciones 2 y 6 externos por una complejación más profunda del anillo fenilo en posición 4 es la principal razón que explica el comportamiento único observado para la complejación de TP⁺ con CB[8]. Así, mientras la relajación no radiativa del estado excitado triplete mediante el giro de los anillos fenilo en posiciones 2 y 6 alrededor del núcleo de pirilio puede ser una ruta eficiente de desactivación del TP⁺ libre y el complejo TP⁺@CB[7], este mecanismo está impedido en TP⁺@CB[8].

6.9. CONCLUSIONES

Con estos estudios hemos mostrado que los complejos hospedador-huésped del ión TP⁺ con CB[8] presenta fosforescencia a temperatura ambiente específica no observada para ningún otro CB[n]; así, se han determinado las constantes de complejación de catión orgánico con CB[7] y CB[8] mediante valoraciones fluorimétricas, observando que la unión es más fuerte con CB[7] debido, posiblemente, a un ajuste más estrecho dentro de la cavidad de la cápsula orgánica. Mediante RMN-¹H se ha establecido la forma de interacción en estos sistemas supramoleculares: el catión TP⁺ introduce el anillo fenilo en posición 4 dentro de la cavidad de estos dos CB[n] como resultado de un proceso de intercambio rápido entre las posiciones libre y complejo. Por otro lado, basados en los datos de Difracción de Rayos X de monocristales se han demostrado experimentalmente los cálculos teóricos que sugieren que la influencia dramática de la complejación de TP⁺ por CB[8] en

las propiedades de emisión de TP⁺ son debidas al bloqueo rotacional de los anillos fenilo en posiciones 2 y 6, de forma que este efecto parece provenir de la restricción en la movilidad conformacional de los anillos fenilo en posición 2 y 6 cuando se forma el complejo a través del anillo en posición 4.

6.10. BIBLIOGRAFÍA

- [1] A. T. Balaban, A. Dinculescu, G. N. Dorofeenko, G. W. Fischer, A. V. Koblik, V. V. Mezheritskii, W. Schroth, *Advances in Heterocyclic Chemistry* 1982, 1.
- [2] L. Clennan Edward, C. Liao, *J Am Chem Soc* 2008, 130, 4057.
- [3] A. Abad, C. Almela, A. Corma, H. Garcia, *Tetrahedron* 2006, 62, 6666.
- [4] M. A. Miranda, A. M. Amat, A. Arques, *Catal. Today* 2002, 76, 113.
- [5] A. M. Amat, A. Arques, S. H. Bossmann, A. M. Braun, S. Gob, M. A. Miranda, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 1653.
- [6] M. R. Detty, J. M. McKelvey, H. R. Luss, *Organometallics* 1988, 7, 1131.
- [7] P. Valat, S. Tripathi, V. Wintgens, J. Kossanyi, F. Bos, *New. J. Chem.* 1990, 14, 825.
- [8] D. Basting, F. P. Schaefer, B. Steyer, *Appl. Phys.* 1974, 3, 81.
- [9] M. A. Miranda, H. Garcia, *Chem. Rev.* 1994, 94, 1063.
- [10] R. Akaba, H. Sakuragi, K. Tokumaru, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1991, 291.
- [11] R. F. Khairutdinov, J. K. Hurst, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7352.
- [12] S. Marquis, B. Ferrer, M. Alvaro, H. Garcia, H. D. Roth, *J. Phys. Chem. B* 2006, 110, 14956.
- [13] F. Galindo, M. A. Miranda, *J. Photochem. Photobiol., A* 1998, 113, 155.
- [14] M. A. Miranda, M. A. Izquierdo, F. Galindo, *Org. Lett.* 2001, 3, 1965.
- [15] S. S. Jayanthi, P. Ramamurthy, *J. Phys. Chem. A* 1998, 102, 511.
- [16] N. Manoj, R. Ajit Kumar, K. R. Gopidas, *J. Photochem. Photobiol., A* 1997, 109, 109.
- [17] F. D. Saeva, G. R. Olin, *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 299.
- [18] Y.-M. Jeon, J. Kim, D. Whang, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 9790.
- [19] J. C. Scaiano, H. Garcia, *Acc. Chem. Res.* 1999, 32, 783.
- [20] M. C. Gazeau, M. Simalty, P. Valat, V. Wintgens, J. Kossanyi, D. Doizi, G. Salvétat, J. Jaraudias, B. Perly, et al., *J. Phys. Org. Chem.* 1995, 8, 731.
- [21] A. Williams, *J. Amer. Chem. Soc.* 1971, 93, 2733.
- [22] G. Salvadori, A. Williams, *Chem. Commun.* 1968, 775.
- [23] K.-D. Warzecha, M. Demuth, H. Gerner, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 1997, 93, 1523.
- [24] A. T. Balaban, A. Dinculescu, G. N. Dorofeenko, G. W. Fischer, A. V. Koblik, V. V. Mezheritskii, W. Schroth, *Pyrylium Salts: Syntheses, Reactions and Physical Properties, Advances in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, New York, 1982.
- [25] A. R. Katritzky, *Tetrahedron* 1980, 36, 679.
- [26] A. R. Katritzky, M. De Rosa, N. E. Grzeskowiak, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1984, 841.
- [27] J. W. Bunting, *Adv. Heterocycl. Chem.* 1979, 25, 1.
- [28] G. Salvadori, A. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 2727.
- [29] R. A. McClelland, S. Gedge, *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 5838.
- [30] E. Gird, A. T. Balaban, *J. Electroanal. Chem.* 1962, 4, 48.
- [31] S. Tripathi, M. Simalty, J. Pouliquen, J. Kossanyi, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1986, 600.
- [32] V. Wintgens, J. Kossanyi, M. Simalty, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1983, 115.
- [33] V. Wintgens, J. Pouliquen, P. Valat, J. Kossanyi, S. Canonica, U. P. Wild, *Chem. Phys. Lett.* 1986, 123, 282.
- [34] S. G. Schulman, *Fluorescence and Phosphorescence Spectroscopy: Physicochemical Principles and Practice*, 1977.
- [35] B. P. Straughan, S. Walker, Editors, *Spectroscopy, Vol. 3: Electronic, Fluorescence, Phosphorescence, and Photoelectron Spectroscopy, Quantum Numbers, Dissociation Energies, and Astrochemistry. 3rd Ed.* 1976.
- [36] G. G. Guilbault, *Fluorescence and Phosphorescence Spectrometry. (ACS Short Courses)*, 1970.
- [37] P. Job, *Compt. Rend.* 1925, 180, 928.
- [38] P. Job, *Ann. Chim. Phys.* 1928, 9, 113.
- [39] H. A. Benesi, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 2703.
- [40] N. Manoj, K. R. Gopidas, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 1999, 1, 2743.
- [41] J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H.-J. Kim, K. Kim, *Acc. Chem. Res.* 2003, 36, 621.
- [42] J. Mohanty, W. M. Nau, *Angew. Chem. Inter. Ed.* 2005, 44, 3750.
- [43] J. Mohanty, H. Pal, A. K. Ray, S. Kumar, W. M. Nau, *ChemPhysChem* 2007, 8, 54.

CAPÍTULO 7

ESTUDIOS FOTOFÍSICOS DE COMPLEJOS TP⁺@CUCURBIT[n]URILES

7.1. INTRODUCCIÓN	264
7.2. PROPIEDADES FOTOFÍSICAS DE LOS COMPLEJOS TP ⁺ @CB[n]	265
7.3. ESPECTROS DE ESPECIE TRANSITORIA DE LOS COMPLEJOS TP ⁺ @CB[n]	268
7.4. RENDIMIENTOS CUÁNTICOS DE LOS COMPLEJOS TP ⁺ @CB[n]	272
7.5. PROCESOS DE TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA DE LOS COMPLEJOS TP ⁺ @CB[n]	276
7.6. APLICACIONES DE LOS COMPLEJOS TP ⁺ @CB[n]	282
7.7. CONCLUSIONES	284
7.8. BIBLIOGRAFÍA	284

7.1. INTRODUCCIÓN

Las reacciones de intercambio de electrones en general y los procesos de transferencia electrónica fotoinducida en particular son unos procesos químicos fundamentales de gran significado en Biología así como en Química; en este sentido, entre los sensibilizadores que han sido empleados en procesos de transferencia electrónica fotoinducida, las sales de pirilio tales como el tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirilio (TP⁺BF₄⁻), constituyen un grupo de aceptores de electrones ampliamente utilizados en Fotoquímica Preparativa.^[1-17] A pesar de la poca fuerza del catión TP⁺ como aceptor de electrones en estado fundamental ($E_{\text{red}}^0 = -0.29$ V frente al Electrodo de Calomelanos Saturado (SCE)), su poder oxidante aumenta considerablemente en estado excitado tanto desde su estado excitado singlete como triplete,^[18, 19] los potenciales de reducción del catión TP⁺ en su estado excitado depende de la multiplicidad de espín y, por tanto, varía según el mecanismo involucrado en la reacción de transferencia electrónica fotoinducida. Así, tal como evidencian los potenciales de reducción calculados mediante la ecuación de Rehm-Weller,^[20] el catión TP⁺ presenta dos valores diferentes notablemente altos, uno para el estado excitado singlete ($E_{\text{red}}^0 = 2.53$ V) y otro para el estado excitado triplete ($E_{\text{red}}^0 = 2.0$ V).^[2, 11, 21] Además de los elevados valores de potencial de reducción, el catión TP⁺ como fotosensibilizador presenta una serie de ventajas específicas como son las longitudes de onda larga de sus bandas de absorción (370 y 420 nm) y la incapacidad de generar oxígeno singlete. En este sentido, los experimentos de Fotólisis de Destello Láser muestran además que la presencia de O₂ no influencia el espectro transitorio de los radicales piranilo generados por abstracción de un electrón por parte del estado excitado del TP⁺, bien sea singlete o triplete.^[1, 2, 17] Puesto que el anillo de pirilio presenta una carga positiva no se produce un fenómeno de separación de cargas cuando ocurre el proceso de transferencia electrónica puesto que el resultado de esta transferencia es un radical piranilo neutro y se ha encontrado que la eficiencia del proceso de transferencia electrónica fotoinducida es generalmente mayor para sensibilizadores catiónicos como el TP⁺ que para aquellos de naturaleza neutra.^[22-24]

7.2. PROPIEDADES FOTOFÍSICAS DE LOS COMPLEJOS TP⁺@CB[n]

Los rendimientos cuánticos de fluorescencia (Φ_{fl}) de los sistemas supramoleculares hospedador-huésped formados por el catión 2,4,6-trifenilpirilio y los diferentes cucurbit[n]uriles se han determinado tomando como valor estándar la intensidad de emisión de TP⁺ en acetonitrilo; en este disolvente se ha descrito en la literatura que los rendimientos cuánticos de fluorescencia y de cruce intersistema (Φ_{cis}) son comparables.^[2, 25] Para llevar a cabo las medidas de rendimiento cuántico de fluorescencia se prepararon disoluciones acuosas ácidas de TP⁺ en ausencia y presencia de los diferentes CB[n] manteniendo constante la absorción óptica de las disoluciones a la misma longitud de onda de excitación ($\lambda_{ex} = 420$ nm) para hacer cumplir el requisito de que el número de moléculas absorbentes en todos los casos es el mismo.

La emisión de TP⁺@CB[8] corresponde con el solapamiento de la fluorescencia y fosforescencia, cuyas bandas pueden obtenerse por deconvolución del espectro en dos curvas gaussianas, una centrada a 480 nm correspondiente a la fluorescencia, y otra a 585 nm debida a la fosforescencia. Las áreas de las bandas calculadas por deconvolución nos sirven para estimar los rendimientos cuánticos de fluorescencia (Φ_{fl}) y fosforescencia (Φ_{ph}) del complejo TP⁺@CB[8].

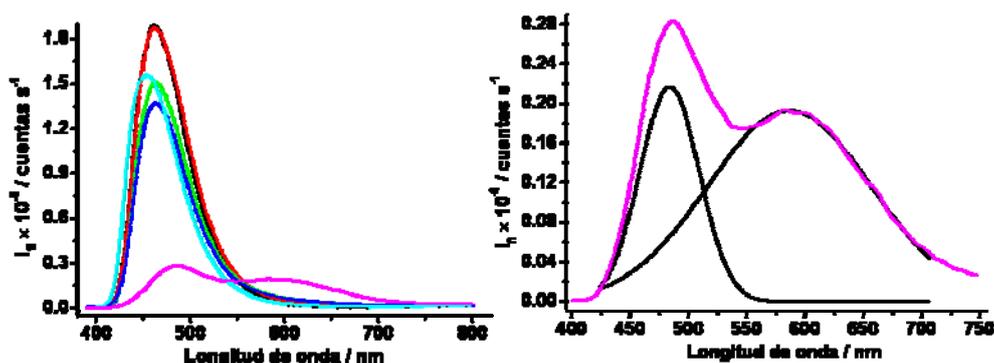


Figura 7.1. Izquierda: Espectros de emisión ($\lambda_{ex} = 420$ nm) de disoluciones de TP⁺ en acetonitrilo (—) y medio acuoso (pH 1) tanto libre (—) como en presencia de un exceso de CB[5] (—), CB[6] (—), CB[7] (—) y CB[8] (—), todas ellas preparadas con un valor de absorbancia de 0.2 u.a. a la longitud de onda de excitación de 420 nm. Derecha: espectro de emisión ($\lambda_{ex} = 420$ nm) del complejo TP⁺@CB[8] y el resultado de la deconvolución en dos bandas de emisión atribuibles a la fluorescencia y fosforescencia.

La Tabla 7.1 recoge los valores de rendimientos cuánticos de fluorescencia determinados en ausencia y presencia de un exceso de CB[n]; como puede observarse, el valor de Φ_{fl} para TP⁺ en agua es muy similar al descrito en acetonitrilo ($\Phi_{fl} = 0.55$),^[2] mientras que la adición de CB[5], CB[6] y CB[7] reduce en cierta medida la eficiencia de la

fluorescencia, aunque permanece muy similar al valor del TP⁺ en medio acuoso. Sin embargo, más acusada es la variación de Φ_{fl} para la muestra de TP⁺@CB[8], para el cuál se encuentra un rendimiento cuántico de emisión total de 0.2 ($\Phi_{fl} = 0.05$ y $\Phi_{ph} = 0.15$). Asumiendo un modelo según el cual se considera que el espectro de absorción de TP⁺ se origina por dos cromóforos independientes,^[2] la emisión podría provenir igualmente de la relajación de subunidades diferentes; la fluorescencia preferente de la subunidad 4-fenilpirilio y la fosforescencia de la relajación preferencial de la unidad 2,6-difenilpirilio (Figura 6.2).

Para proporcionar evidencias a favor de la hipótesis de que la emisión a 590 nm corresponde a la fosforescencia de TP⁺, se registraron los perfiles temporales del decaimiento de las emisiones a 450 y 590 nm; como es de esperar, el tiempo de vida de la emisión (τ_{fl}) medida a 450 nm, que corresponde a la fluorescencia de TP⁺, debería durar unos pocos nanosegundos, mientras que si la emisión medida a 590 nm corresponde a la fosforescencia, la cinética de desactivación de la emisión

debe encontrarse en la escala de tiempo de microsegundos. De acuerdo con nuestras expectativas basadas en las longitudes de onda de los máximos de emisión, el perfil temporal de la fluorescencia de TP⁺ en medio acuoso medido a 450 nm puede ser ajustado a una cinética de desactivación monoexponencial con un tiempo de vida de 6.5 ns, valor ligeramente más largo que el encontrado para dicho catión en acetonitrilo ($\tau_{fl} = 2.9$ ns), lo cual indicaría una mayor estabilidad de la especie en estado excitado singlete en el interior de los cucurbit[n]uriles. Por otro lado, la emisión a 590 nm tiene un tiempo de vida considerablemente más largo y no puede ser medido utilizando el mismo sistema de detección empleado para la medida de los tiempos de vida del estado singlete (Contaje de Fotones Aislados) debido a que la frecuencia de repetición de pulsos de la lámpara de hidrógeno (20 MHz) limita el intervalo de medida a 50 ns. Estos resultados establecen que estas dos emisiones corresponden a dos especies diferentes y que aquella que emite a 590 nm vive durante mucho más tiempo ($\tau_{fl} > 50$ ns); así, el estado excitado más probable responsable de la emisión a 590 nm es el estado excitado triplete.

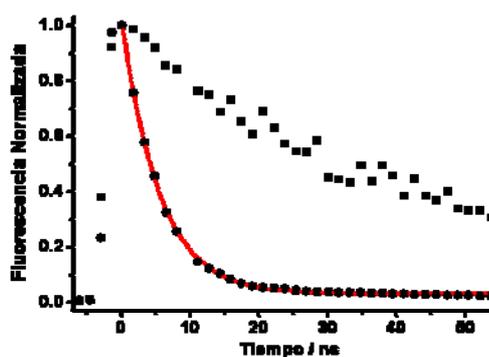


Figura 7.2. Perfiles temporales de la emisión de fluorescencia de una disolución acuosa (pH 1, $A_{420\text{ nm}} = 0.2$) de TP⁺ registrada a 450 (●) y 590 nm (■). La línea roja indica el ajuste a una cinética de primer orden.

Los perfiles temporales de decaimiento de la fluorescencia en presencia de un exceso de los diferentes CB[n] siguen también un comportamiento monoexponencial, cuyos ajustes proporcionan valores de los tiempos de vida muy similares al registrado para TP⁺ en ausencia de CB[n], tal como se recoge en la Tabla 7.1; estas medidas de tiempo de vida de fluorescencia reflejan que los estados excitados singlete del catión TP⁺ en el interior de las cápsulas orgánicas no presentan una mayor estabilidad que en el seno del disolvente. Estas medidas indican la ausencia de un posible efecto de protección ante la desactivación por colisiones producida por las moléculas de disolvente que rodean al fluoróforo; en otras palabras, la incorporación de TP⁺ en la cápsula de CB[7] y CB[8] no aumenta el tiempo vida del estado excitado singlete del catión pirilio con respecto a encontrarse libre en la disolución.

Tabla 7.1. Rendimientos cuánticos y tiempos de vida de fluorescencia de TP⁺ en medio acuoso (pH 1, $A_{420\text{ nm}} = 0.2$) usando como referencia una disolución de TP⁺ en acetonitrilo a partir de los cuales se obtienen las constantes de velocidad de la desactivación radiativa (k_{r}) y no radiativa ($k_{\text{nr}} = (1-\Phi_{\text{fl}}) / \tau_{\text{fl}}$).

	Φ_{fl}	$\tau_{\text{fl}} / \text{ns}$	$k_{\text{fl}} \times 10^{-7} / \text{s}^{-1}$	$k_{\text{nr}} \times 10^{-7} / \text{s}^{-1}$
TP ⁺	0.56	6.50 ± 0.04	8.62 ± 0.06	6.77 ± 0.16
TP ⁺ -CB[5]	0.47	6.18 ± 0.03	7.61 ± 0.04	8.59 ± 0.14
TP ⁺ -CB[6]	0.43	6.22 ± 0.04	6.92 ± 0.05	9.16 ± 0.16
TP ⁺ @CB[7]	0.46	6.02 ± 0.06	7.65 ± 0.08	8.97 ± 0.25
TP ⁺ @CB[8]	0.05	6.83 ± 0.02	0.73 ± 0.01	13.91 ± 0.05

Un análisis más detenido de las variaciones de los rendimientos cuánticos y tiempos de vida de fluorescencia puede diferenciar entre los efectos de la encapsulación en las constantes de desactivación radiativa (k_{r}) y no radiativa (k_{nr}),^[26] las moléculas de huésped incluidas en el interior de CB[n] experimentan un confinamiento geométrico en un microambiente con una reducida polarizabilidad, lo cual resulta generalmente en la reducción de las constantes de velocidad de decaimiento radiativo calculadas, según la ecuación Ec. 2.3, como la relación entre el rendimiento cuántico de fluorescencia y el tiempo de vida del estado excitado singlete, tal como se recoge en la Tabla 7.1. Como puede observarse, este efecto de la encapsulación es mucho más acusado en el caso del complejo TP⁺@CB[8], donde se produce la reducción de la vía de desactivación radiativa en un orden de magnitud. Excepto en el complejo con CB[8], los mecanismos de desactivación radiativo y no radiativo presentan velocidades comparables, siendo igualmente efectivas ambas vías de desaparición del estado excitado singlete; sin embargo, en el caso de

TP⁺@CB[8], la desactivación no emisiva se produce veinte veces más rápida que la emisión de fluorescencia. Este comportamiento diferencial del complejo con CB[8] debe tener alguna relación con el cruce intersistema desde el estado excitado singlete ¹S del catión TP⁺ (¹*TP⁺) responsable de la fluorescencia hasta el estado excitado triplete ¹T (³*TP⁺) cuya emisión de fosforescencia se observa a temperatura ambiente en disolución acuosa.

7.3. ESPECTROS DE ESPECIE TRANSITORIA DE LOS COMPLEJOS TP⁺@CB[n]

Para obtener información sobre los mecanismos de desactivación de los estados excitados del catión TP⁺ se realizaron estudios mediante Fotólisis de Destello Láser; dichos experimentos se realizaron utilizando una fuente de excitación de 355 nm (Láser de Nd-YAG) donde el catión orgánico absorbe de forma intensa (Figura 6.6); la Figura 7.3 muestra los espectros de especie transitoria obtenidos para el catión 2,4,6-trifenilpirilio libre en medio acuoso ácido. Tras la desaparición de la señal de fluorescencia alrededor de 0.3 μs después del pulso del láser, el espectro en estas condiciones presenta dos bandas con máximos de absorción a 550 y 800 nm además de una señal negativa debida a la desaparición de la banda de absorción o blanqueo del estado fundamental con un mínimo a 430 nm; además, a escalas de tiempo corto después del pulso del láser (entre 0.1 y 0.5 μs) la evolución de los espectros presenta un claro punto isobéptico sobre 700 nm (Figura 7.3 izquierda), lo cual indica que la especie que se genera inmediatamente tras la absorción del pulso del láser evoluciona en la escala de tiempo inferior a los microsegundos hacia otra especie transitoria responsable del registro obtenido 1 μs después de la absorción del pulso del láser (Figura 7.3 derecha).

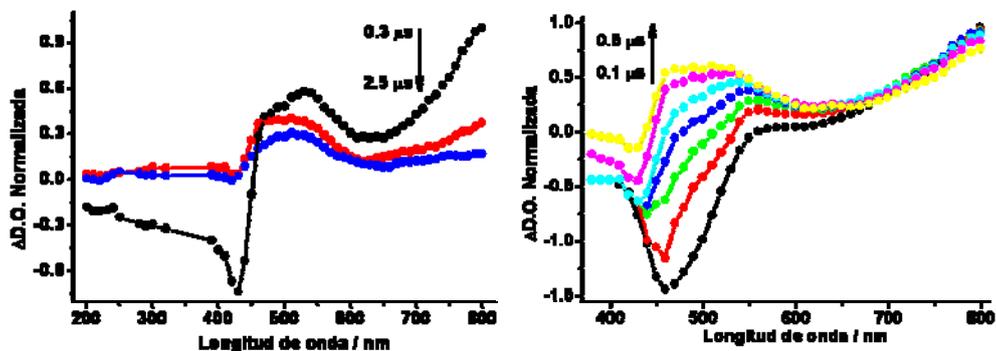


Figura 7.3. Espectros de especie transitoria de una disolución acuosa ácida de TP⁺ (pH = 1, A_{355 nm} = 0.2) purgada con N₂ registrados a escalas de tiempo largo (izquierda: (●) 0.3 μs, (●) 1.5 μs, (●) 2.5 μs.), en la que se observa la desaparición de la especie transitoria, y a escalas de tiempo más corto (izquierda: (●) 0.1 μs, (●) 0.15 μs, (●) 0.2 μs, (●) 0.25 μs, (●) 0.3 μs, (●) 0.4 μs, (●) 0.5 μs), donde se observa la generación del estado transitorio.

Estudios previos en otros disolventes orgánicos^[1, 2, 25, 27] han demostrado que el estado excitado triplete de TP⁺ presenta una banda ancha entre 450 y 600 nm acompañada de una intensa absorción que crece cerca de la zona de longitudes de onda larga, entre 650 y 800 nm, además una señal negativa que, a tiempos cortos es debida a la emisión de la fluorescencia, centrada sobre 460 nm, mientras que a tiempos más largos se recupera la absorción negativa debida a la formación del estado fundamental alrededor de 400 nm por decaimiento de la especie transitoria; por tanto, asignamos los espectros obtenidos en medio acuoso ácido al estado excitado ¹T del catión pirilio.

Los perfiles temporales registrados a 750, 550 y 475 nm se ajustaron perfectamente a una cinética de desactivación monoexponencial con un tiempo de vida $\tau = 1.25 \mu\text{s}$ para las tres longitudes de onda (Figura 7.4 Tabla 7.2), a pesar de que las señales registradas a las dos longitudes de onda más cortas no regresan completamente al valor 0 inicial antes del pulso del láser incluso en los tiempos más largos disponibles en nuestro instrumento; esta pequeña absorción residual podría deberse a la formación de algún fotoproducto de descomposición; sin embargo, los espectros ópticos de las muestras de TP⁺ antes y después de los experimentos de Fotólisis de Destello Láser no mostraron cambios apreciables, por lo que no se ha observado la posible fotodegradación. Por ello parece más probable que esta señal residual a tiempos más largos pueda deberse a la regeneración del estado fundamental del TP⁺, cuya absorción y emisión se encuentran en dicha zona del espectro.^[25]

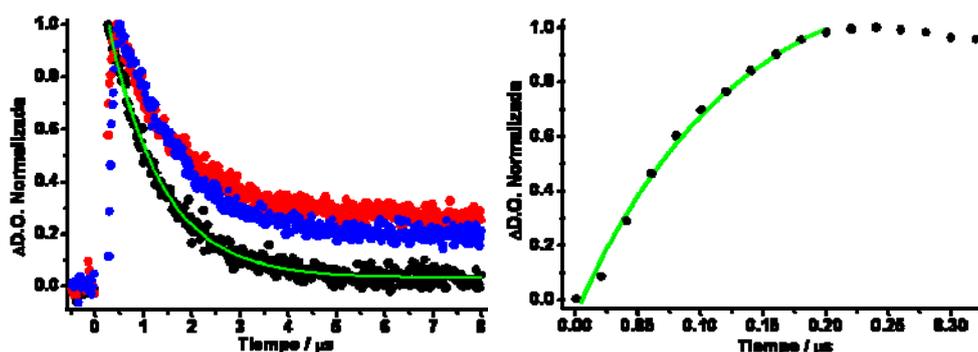


Figura 7.4. Izquierda: Perfiles temporales de la especie transitoria registrados a 750 (●), 550 (●) y 475 nm (●) para una disolución acuosa ácida de TP⁺ (pH = 1, $A_{355 \text{ nm}} = 0.2$) purgada con N₂. Derecha: registro temporal del crecimiento de la señal medida a 475 nm. Las líneas verdes corresponden a los mejores ajustes obtenidos para las cinéticas de desaparición (izquierda) y aparición (derecha) de la especie transitoria.

Por otro lado, las señales registradas a 550 y 475 nm alcanzan su valor máximo tras el pulso del láser con un tiempo de retraso al compararlos con los datos de la señal a 750 nm; este comportamiento se ajusta muy bien a una cinética de crecimiento de primer

orden en ambos casos, con un tiempo medio de formación ($\tau_{\text{formación}}$) en la escala de nanosegundos (Tabla 7.2) y que no es posible medir con exactitud con nuestro equipo de destello láser de nanosegundos.

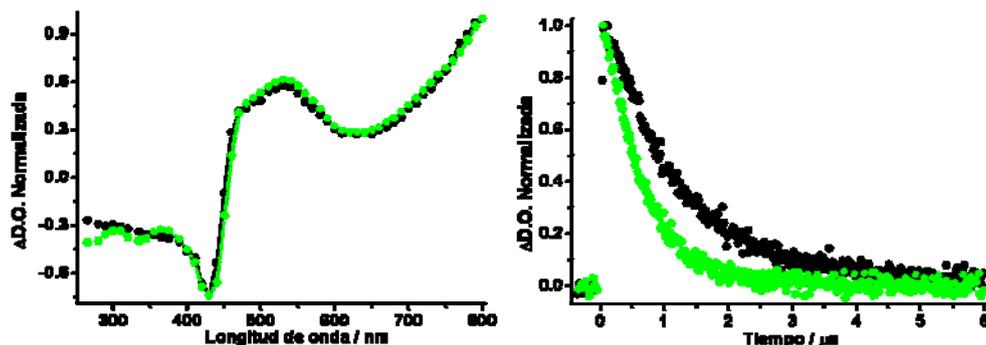


Figura 7.5. Espectros de especie transitoria (izquierda) registrados 0.5 μs después del pulso del láser así como los perfiles temporales de la señal registrada a 550 nm (derecha) de disoluciones acuosas de TP⁺ (pH = 1, $A_{355 \text{ nm}} = 0.2$) purgadas con N₂ (●) o O₂ (●).

La presencia de O₂ en la disolución acuosa de TP⁺ (Figura 7.5) no afecta la formación de esta especie transitoria, siendo la disminución del tiempo de vida del estado triplete del TP⁺ el único efecto observado;^[2] está descrito que este catión no es capaz de participar en procesos de transferencia de energía desde su estado excitado triplete al oxígeno triplete en estado fundamental, por lo menos en las condiciones normales de fotooxigenación, por lo que el uso de TP⁺ como fotosensibilizador asegura la ausencia de oxígeno singlete debido al bajo rendimiento cuántico de formación de esta especie. Así, comparado con otros fotosensibilizadores de transferencia electrónica, el TP⁺ produce de uniforme más específica la transferencia electrónica sin contaminación debida al oxígeno singlete.

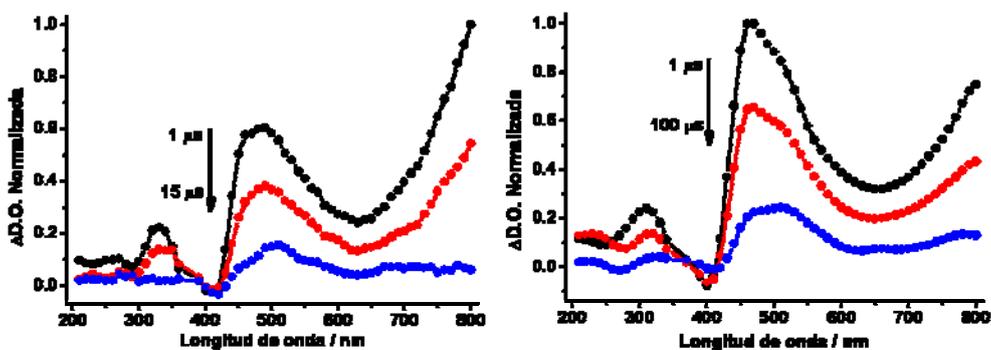


Figura 7.6. Espectros de especie transitoria de disoluciones acuosas (pH = 1, $A_{355 \text{ nm}} = 0.2$, N₂) de TP⁺@CB[7] (izquierda: (●) 1 μs , (●) 7 μs y (●) 15 μs .) y TP⁺@CB[8] (derecha: (●) 1 μs , (●) 25 μs y (●) 100 μs).

Los experimentos empleando disoluciones de los complejos hospedador-huésped TP⁺@CB[7] y TP⁺@CB[8] en las mismas condiciones proporcionan espectros de especie transitoria similares a los registrados para el caso de TP⁺ libre, a excepción de una nueva banda de absorción sobre 320 nm (Figura 7.6). Otra característica llamativa fue el cambio en la intensidad relativa de las bandas a 500 y 750 nm para el caso del complejo TP⁺@CB[8] con respecto al TP⁺ libre o formando el complejo con CB[7].

Analizando en profundidad los perfiles temporales de estas tres bandas de absorción se comprueba que todas ellas corresponden a la misma especie transitoria puesto que las velocidades de desaparición de las señales medidas a 320, 500 y 750 nm siguen la misma cinética de primer orden, tal como ocurría en el caso del catión TP⁺; sin embargo, se observaron una serie de efectos notables con respecto a los perfiles temporales registrados para el catión TP⁺ libre. En cuanto a la cinética de los procesos del estado triplete destaca, por un lado, la disminución del tiempo de formación de la especie transitoria triplete en comparación con el catión libre en medio acuoso y, por otro, un aumento del tiempo de vida del estado excitado, tal como se refleja en la Figura 7.7.

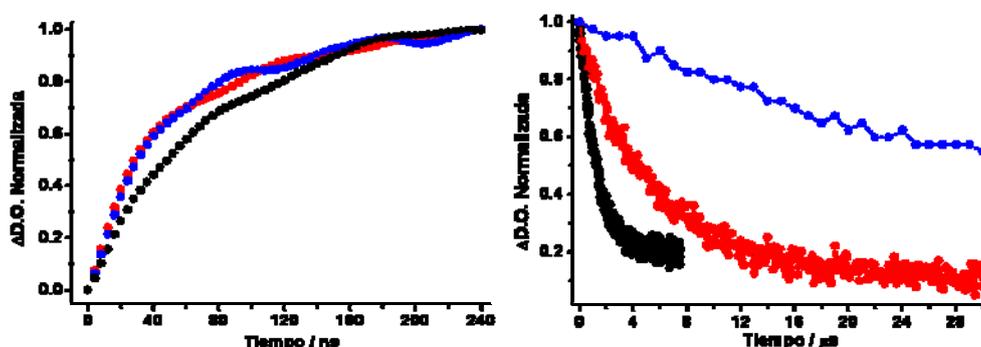


Figura 7.7. Perfiles temporales de formación (izquierda) y desaparición (derecha) de las especies transitorias de disoluciones acuosas (pH = 1, $A_{355 \text{ nm}} = 0.2$, N_2) de TP⁺ (●), TP⁺@CB[7] (●) y TP⁺@CB[8] (●).

Como queda reflejado en la Tabla 7.2, el tiempo de vida del estado excitado triplete en ausencia de CB[n] aumenta aproximadamente por un factor de 5 en presencia de CB[7] y por un factor de 50 cuando se encuentra presente en la disolución CB[8]; este aumento del tiempo de vida del estado excitado triplete puede interpretarse asumiendo que la vía de relajación mayoritaria de esta especie transitoria requiere la rotación de los anillos fenilo en posición 2 y 6 alrededor del núcleo de pirilio de forma que, cuando esta movilidad está restringida por la formación de los complejos con CB[n], el aumento en el tiempo de vida de la especie triplete refleja el grado de inmovilización rotacional de dichos anillos fenilo en posiciones 2 y 6 del anillo de pirilio.

Tabla 7.2. Tiempos de formación ($\tau_{\text{formación}}$) y de vida media (τ) de la especie transitoria del catión TP⁺ y sus complejos con CB[n] en medio acuoso a pH 1.

	TP ⁺	TP ⁺ @CB[7]	TP ⁺ @CB[8]
$\tau_{\text{formación}} / \text{ns}$	62.61 ± 0.74	48.82 ± 0.92	49.40 ± 0.98
$\tau / \mu\text{s}$	1.25 ± 0.02	5.62 ± 0.04	47.85 ± 0.57

7.4. RENDIMIENTOS CUÁNTICOS DE CRUCE INTERSISTEMA PARA LOS COMPLEJOS TP⁺@CB[n]

Un segundo efecto de la complejación es la variación de los rendimientos cuánticos de cruce intersistema (Φ_{cis}); los valores relativos de este parámetro fotofísico se pueden determinar trabajando con disoluciones de TP⁺, TP⁺@CB[7] y TP⁺@CB[8] ajustadas al mismo valor de absorción a 355 nm ya que la relación de intensidades en la señal correspondiente a los estados excitados triplete, trabajando con una potencia de la fuente de excitación láser fija, puede servir para estimar los valores relativos

de Φ_{cis} de los complejos de TP⁺ con CB[n] con respecto al valor propio del catión en las mismas condiciones experimentales (Figura 7.8). A la vista de los resultados podríamos pensar que el orden en el valor de Φ_{cis} sería TP⁺@CB[7] > TP⁺@CB[8] > TP⁺; sin embargo, esta variación de intensidad de las señales es una combinación de la variación de los coeficientes de extinción del triplete de los complejos con respecto al triplete libre y de la diferencia de los rendimientos cuánticos de cruce intersistema, por lo que hay que corregir las medidas con los valores de ϵ del estado triplete para cada complejo.

Para distinguir y cuantificar ambas contribuciones a la intensidad de la señal de la especie triplete podemos utilizar los registros correspondientes a la absorción del estado fundamental (420 nm) y la señal debida a la especie transitoria (750 nm) como los representados en la Figura 7.9 para determinar los coeficientes de extinción de los estados excitados triplete a partir de los correspondientes valores en estado fundamental siguiendo la ecuación Ec. 3.78, valores que se encuentran recogidos en la Tabla 7.3. Estos cálculos

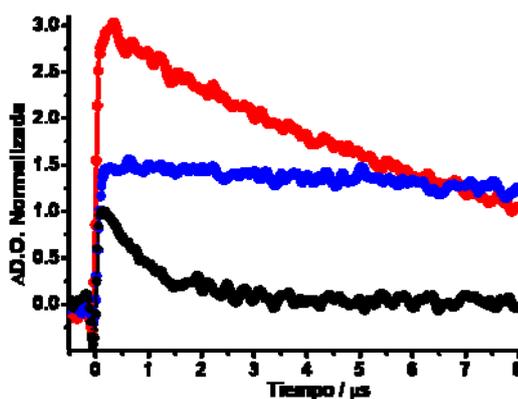


Figura 7.8. Curvas de decaimiento del estado excitado triplete de TP⁺ (●) y sus complejos con CB[7] (●) y CB[8] (●) correspondientes a disoluciones ajustadas con un valor 0.2 de absorbancia a 355 nm.

asumen que todo el blanqueo del estado fundamental a partir de 3 μs es debido al estado triplete.

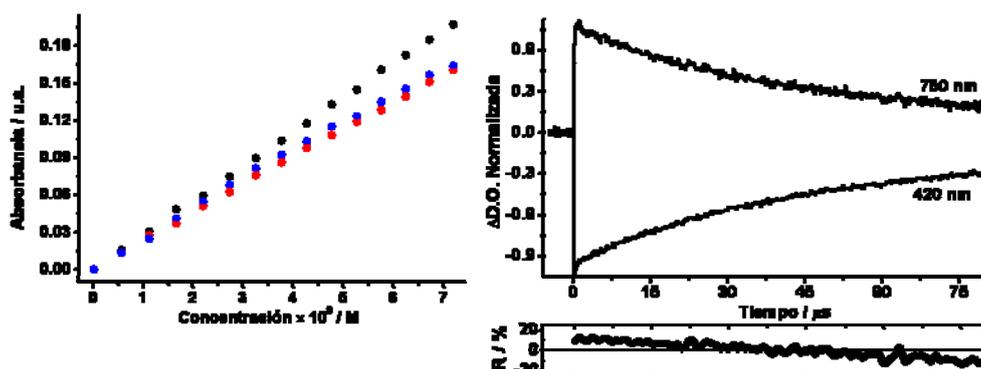


Figura 7.9. Izquierda: Representación de la absorbancia frente a la concentración (Ley de Beer-Lambert) de TP⁺ (●), TP⁺@CB[7] (●) y TP⁺@CB[8] (●) medidas en medio acuoso (pH 1). Derecha: perfiles temporales registrados tras excitación con un pulso de láser (355 nm) medidos en medio acuoso ácido (pH 1, N₂) para el complejo TP⁺@CB[8] a 420 y 750 nm; bajo esta gráfica se representan los residuales (R) del cociente $\Delta\text{D.O.}_{750 \text{ nm}}/\Delta\text{D.O.}_{420 \text{ nm}}$ expresados en tanto por ciento de desviación del valor medio.

Tabla 7.3. Coeficientes de extinción (ϵ), medidos en $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, de las especies de TP⁺, libre y complejoado con CB[n], tanto en estado fundamental (⁰S) como estado excitado triplete (¹T).

	⁰ S (420 nm)	¹ T (750 nm)
TP ⁺	2.75 ± 0.01	10.45 ± 0.04
TP ⁺ @CB[7]	2.22 ± 0.01	7.44 ± 0.03
TP ⁺ @CB[8]	2.31 ± 0.03	1.85 ± 0.02

Una vez conocidos los valores de ϵ para el estado triplete, podemos aplicar la ecuación Ec 3.79 a nuestros datos y así obtener los valores de cruce intersistema de los complejos TP⁺@CB[n] ($\Phi_{\text{cis}}^{\text{TP}^+@\text{CB}[n]}$) relativos al valor correspondiente al TP⁺ libre ($\Phi_{\text{cis}}^{\text{TP}^+}$). El valor máximo de Φ_{cis} se obtiene para el caso de TP⁺@CB[8], para el que se obtiene un valor 8.5 veces mayor que el correspondiente al TP⁺ sin complejar, mientras que el complejo TP⁺@CB[7] presenta un valor 4.2 veces más alto que el rendimiento cuántico de cruce intersistema registrado para TPBF₄. De esta forma se comprueba que, a pesar de que los valores absolutos de absorbancia en el experimento de destello láser nos indicaban un orden inverso, los valores corregidos teniendo en cuenta ϵ indican la mayor eficiencia de la conversión desde el estado excitado singlete hasta el triplete en el caso de TP⁺@CB[8].

Estos resultados están de acuerdo con que haya sido posible registrar fosforescencia en medio acuoso a temperatura ambiente a partir de TP⁺@CB[8].

En estudios previos se ha considerado que el valor de Φ_{cis} para TP⁺ es $1-\Phi_{fl}$ (0.45 en el caso de trabajar en acetonitrilo); esta simplificación asume que no existe relajación no radiativa del estado excitado singlete el TP⁺ el cual, o bien emite un fotón (fluorescencia) o bien se interconvierte a estado excitado triplete (cruce intersistema). Sin embargo, los resultados de nuestros experimentos, las estimaciones de los valores de Φ_{fl} de la Tabla 7.1 y los datos relativos de Φ_{cis} en el caso de nuestros complejos indican que no se cumple dicha suposición; dicho de otra manera, sólo los valores de Φ_{cis} de los complejos ya la unidad. Los datos obtenidos aquí demuestran que en realidad no se puede considerar despreciable el valor de la relajación no radiativa del singlete ($\Phi_{ci} \neq 0$) que hasta ahora había sido ignorado al aplicar la ecuación Ec. 2.6 al catión TP⁺. En realidad, si nuestros argumentos presentados en el capítulo 6 sobre los modelos de encapsulación del TP⁺ en CB[n] son válidos, la pérdida de energía del estado singlete debido a la rotación de los anillos fenilo en posición 2 y 6 debe contribuir significativamente a un valor de Φ_{ci} no y de esta forma explicar la diferencia tan notable de comportamiento del complejo TP⁺@CB[8] respecto al patrón de comportamiento fotofísico del TP⁺. Por tanto, haciendo uso de nuestros datos sobre Φ_{cis} relativos, y aplicando la ecuación Ec 2.6., al catión trifenilpirilio libre y formando complejo con CB[8] se establecen las relaciones:

$$\Phi_{fl}^{TP^+} + \Phi_{cis}^{TP^+} + \Phi_{ci}^{TP^+} = 1 \quad (\text{Ec. 7.1})$$

$$\Phi_{fl}^{TP^+ @CB[8]} + \Phi_{cis}^{TP^+ @CB[8]} + \Phi_{ci}^{TP^+ @CB[8]} = 1 \quad (\text{Ec. 7.2})$$

Teniendo en cuenta el rendimiento cuántico de cruce intersistema del complejo con CB[8] ($\Phi_{cis}^{TP^+ @CB[8]} = 8.5\Phi_{cis}^{TP^+}$), los valores de Φ_{fl} en nuestro disolvente (Tabla 7.1) y la ecuaciones Ec. 7.1-2 llegamos a la expresión:

$$8.5\Phi_{ci}^{TP} + \Phi_{ci}^{TP @CB[8]} = 2.79 \quad (\text{Ec. 7.3})$$

Según nuestro razonamiento, la presencia de CB[8] restringe la movilidad de los anillos fenilo responsables de la desactivación no radiativa de TP⁺, por lo que se espera que el valor de $8.5\Phi_{ci}^{TP} \gg \Phi_{ci}^{TP @CB[8]}$, lo cual equivale a considerar $\Phi_{ci}^{TP @CB[8]} \approx 0$, de forma que podemos despreciar este último valor y conocer así el valor de Φ_{ci}^{TP} , gracias al cual se

puede derivar el resto de rendimientos cuánticos para las tres especies, tal como recoge la Tabla 7.4. Esta es la primera vez que se cuestionan los datos de la literatura y se proponen valores para Φ_{ci} para el catión TP⁺ no nulos. El principal mecanismo de relajación sería la libertad de giro de los tres anillos fenilo alrededor del plano del núcleo de pirilio, lo que sería responsable de parte de la pérdida de energía en forma no radiativa, de forma que estos canales de relajación se impedirían al formar los complejos de inclusión con CB[8].

Tabla 7.4. Rendimientos cuánticos absolutos del catión TP⁺ y sus complejos con CB[n] en medio acuoso (pH 1).

	Φ_{fl}	Φ_{cis}	Φ_{ci}
TP ⁺	0.56	0.11	0.33
TP ⁺ @CB[7]	0.46	0.46	0.08
TP ⁺ @CB[8]	0.05	0.94	0.01

En contraste con la sal de pirilio en disolución que no es capaz de emitir fosforescencia detectable a temperatura ambiente, la encapsulación en CB[8] refleja el cruce intersistema favorable, llevando a una mayor población de estados excitados triplete así como un aumento en el mecanismo de desactivación radiativo desde dicho estado excitado ($\Phi_{ph} = 0.15$). Este fenómeno ha sido también observado para la encapsulación de dicho huésped en el interior de los canales de la zeolita Y, lo cual sugiere que la inmovilización y restricción conformacional impuesta por una estructura rígida favorece la generación del estado triplete y la emisión a partir de este estado gracias a la disminución de la vía de desactivación no radiativa cuyo mecanismo principal consiste en la relajación térmica de los estados excitados por rotación de los anillos fenilo.

Es interesante comentar el mecanismo por el que la complejación con CB[n] favorece el cruce intersistema; en Fotoquímica Molecular es bien conocido que los disolventes carbonílicos son generalmente empleados para promover estados excitados triplete. En base a este efecto del disolvente, y teniendo en cuenta la estructura de los complejos con CB[n], la proximidad de los grupos carbonilo de los portales de los CB[n], 14 en el caso de CB[7] y 16 en el de CB[8], influirían en la fotoquímica del TP⁺ favoreciendo el cruce intersistema. La distancia más corta entre los grupos carbonilo y el núcleo del cromóforo en el caso de CB[8] podría ser la razón por la que el cruce intersistema está más favorecido en TP⁺@CB[8].

7.5. PROCESOS DE TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA FOTOINDUCIDA DE LOS COMPLEJOS TP⁺@CB[n]

Experimentos con TP⁺ en atmósfera inerte en presencia de diferentes dadores de electrones han demostrado la desactivación de los estados excitados para dar el espectro transitorio asignado a los radicales piranilo.^[2, 28, 29] Las constantes de velocidad de la transferencia electrónica entre el dador y el TP⁺ en sus estados excitados son, en la mayoría de los casos, cercanas a 10¹⁰, esto es, se trata de procesos controlados por difusión. Por tanto, uno de los propósitos de nuestros estudios es evaluar la capacidad de los complejos supramoleculares entre TP⁺ y CB[n] de llevar a cabo procesos de transferencia electrónica fotoinducida y compararlos con las propiedades de este fotosensibilizador en medio acuoso.

El estudio de la transferencia electrónica fotoinducida se llevó a cabo analizando los experimentos de desactivación de los estados excitados singlete y triplete mediante las técnicas de desactivación de la fluorescencia y Fotólisis de Destello Láser de TP⁺ y los complejos TP⁺@CB[n] en medio acuoso en presencia de cantidades crecientes de Fe²⁺ como agente desactivante (D) dador de electrones. La presencia de Fe (II) no afecta las propiedades de absorción y las medidas experimentales de emisión pueden registrarse adecuadamente. Además, por tratarse el Fe²⁺ de ser un catión, el cucurbit[n]uril podría favorecer el contacto entre el aceptor (catión) y el dador de electrones (catión) mediante la complejación simultánea por la cápsula orgánica de CB[n] debido a su preferencia por las especies cargadas positivamente. Para distinguir entre transferencia electrónica desde el dador de electrones al estado singlete y triplete se determinó la concentración de desactivante necesaria para desactivar el 50% del estado excitado estudiado, parámetro denominado [D]_{1/2},^[25] cuyo valor está relacionado con la constante de Stern-Volmer (K_{SV}) mediante la ecuación:

$$[D]_{1/2} = 1/K_{SV} = 1/k_q\tau_0 \quad (\text{Ec. 7.4})$$

Como era de esperar, y debido al elevado potencial de reducción del TP⁺,^[11] la adición de hierro (II) a la disolución de TP⁺, tanto en ausencia como en presencia de CB[7] o CB[8], disminuye la emisión de fluorescencia (Figura 7.10, gráfica superior), mientras que los espectros permanecen sin variaciones cuando se normalizan; en todos los casos, las representaciones de la intensidad de la señal (I_n) frente a la concentración [Fe²⁺] son lineales (Figura 7.10, gráfica inferior), por lo que la desactivación se puede describir mediante el modelo de Stern-Volmer según la ecuación Ec 2.8.

La distinción entre procesos de desactivación estáticos y dinámicos suele realizarse registrando los perfiles temporales de fluorescencia del TP⁺, en ausencia y

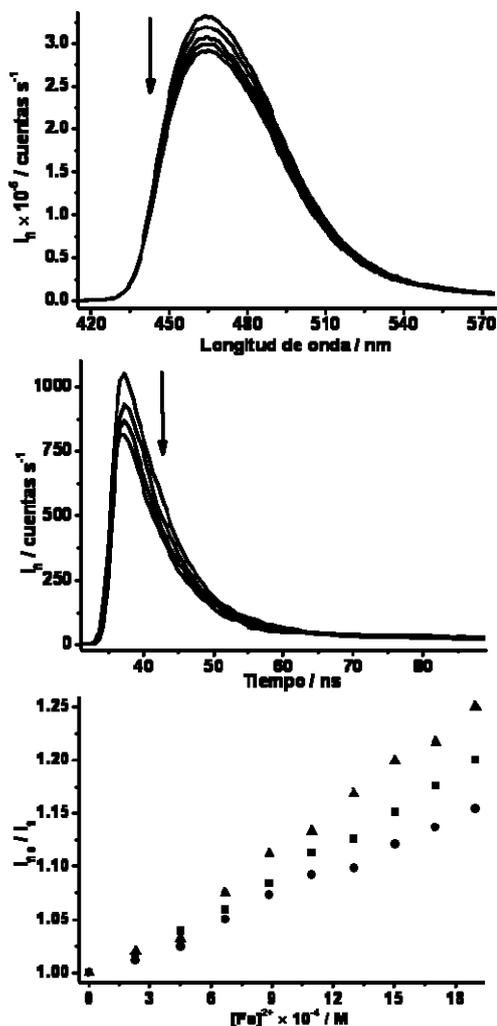


Figura 7.10. Variación de los espectros de fluorescencia (arriba) y los perfiles temporales (medio) de disoluciones acuosas de TP⁺ (10⁻⁶ M, pH 1) al adicionar cantidades crecientes de FeSO₄. Abajo: Representación de Stern-Volmer para las variaciones de la intensidad de fluorescencia de TP⁺ (●), TP⁺@CB[7] (■) y TP⁺@CB[8] (▲).

en presencia de CB[n]. Como CB[8] tiene un mayor tamaño que CB[7], el ión ferroso puede acomodarse mejor en la cápsula y aumentar la eficacia de la desactivación.

La distinción entre procesos de desactivación estáticos y dinámicos suele realizarse registrando los perfiles temporales de fluorescencia del TP⁺, en ausencia y presencia de CB[n], tras la adición de cantidades crecientes de iones ferrosos; en los tres casos (TP⁺, TP⁺@CB[7] y TP⁺@CB[8]) se obtiene una disminución gradual de la intensidad de la señal sin que la cinética de emisión varíe (Figura 7.10, gráfica central); todos los perfiles temporales pueden ajustarse a una cinética de desactivación monoexponencial con el mismo valor de tiempo de vida que coincide con el de fluorescencia del TP⁺ en ausencia de Fe²⁺ (Tabla 7.1). Estos resultados indican que el proceso de desactivación del estado excitado singlete de TP⁺ tiene lugar mediante un mecanismo estático.

Los valores de la constante de desactivación (k_q) se encuentran recogidos en la Tabla 7.5 como puede observarse, los valores de las constantes de desactivación (k_q) en ausencia y presencia de CB[n] se encuentran en el rango de 10¹⁰. Los resultados obtenidos indican que la presencia de CB[n] aumenta el valor de la constante de desactivación, es decir, se favorece la desactivación del estado excitado singlete en el caso de formar complejos con CB[n]. Estos resultados pueden ser explicados asumiendo que el ión Fe²⁺ interacciona con los portales de la cápsula orgánica, formando un complejo ternario TP⁺-CB[n]-Fe²⁺ de forma que las velocidades de desactivación son mayores

Tabla 7.5. Parámetros de la desactivación por hierro (II) de TP⁺ y sus complejos con CB[n] en medio acuoso (10⁻⁶ M, pH 1)

	K_{SV} / M^{-1}	$k_q \times 10^{-10} / M^{-1} s^{-1}$	$[Fe^{2+}]_{1/2} / mM$
TP ⁺	83.57 ± 2.41	1.29 ± 0.37	11.97 ± 0.35
TP ⁺ @CB[7]	106.44 ± 2.40	1.77 ± 0.40	9.40 ± 0.21
TP ⁺ @CB[8]	136.94 ± 4.35	2.00 ± 0.64	7.30 ± 0.23

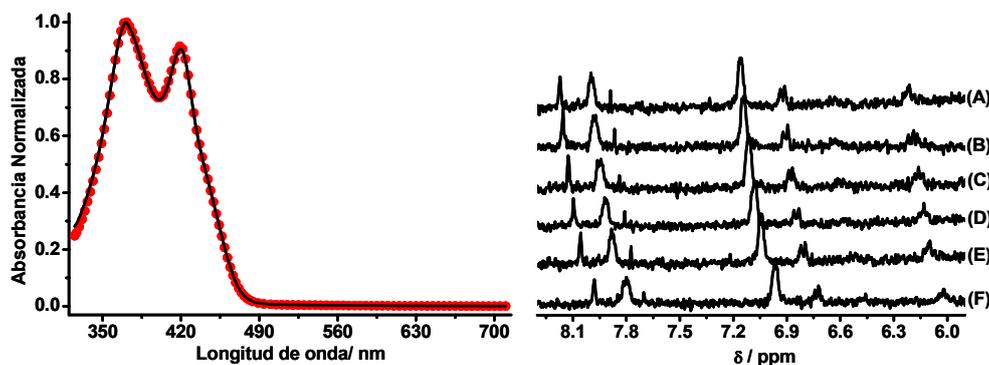


Figura 7.11. Izquierda: Espectros de absorción registrados para disoluciones acuosas de TP⁺ (10⁻⁶ M, pH 1) conteniendo un exceso de CB[8] (10⁻⁴ M) en ausencia (—) y presencia (●) de un exceso de Fe²⁺ (10⁻² M). Derecha: espectros de RMN-¹H de TP⁺ en D₂O (10⁻⁴ M, pH 1) en presencia de cantidades crecientes de Fe²⁺: (A) 0 mM, (B) 2.5 mM, (C) 5.0 mM, (D) 7.5 mM, (E) 10.0 mM y (F) 12.5 mM.

Para estudiar si Fe²⁺ muestra afinidad para la complejación con TP⁺ en estado fundamental en ausencia y presencia de CB[n] bajo nuestras condiciones experimentales registramos los espectros de absorción y RMN-¹H de TP⁺ y sus complejos con CB[7] y CB[8] en presencia de cantidades crecientes de Fe²⁺. La ausencia de nuevos picos en los espectros de absorción de TP⁺ libre o complejo con CB[n] y la idéntica variación de los desplazamientos químicos de todas sus señales en el espectro RMN-¹H en presencia de cantidades crecientes de hierro (II) eliminan la posibilidad de la formación de un complejo ternario entre los iones ferrosos y TP⁺@CB[n] en el estado electrónico fundamental de TP⁺.

Se ha demostrado que los experimentos de Fotólisis de Destello Láser de sales de pirilio en presencia de dadores de electrones como el 2-naftalenosulfonato sódico produce la formación de radicales piranilo con una cinética de formación igual a la de desaparición del estado excitado triplete de TP⁺;^[28, 30, 31] basándonos en estos precedentes, se registró la desaparición de la banda debida al ³TP⁺ a 500 nm con la adición de iones ferrosos como dador de electrones.

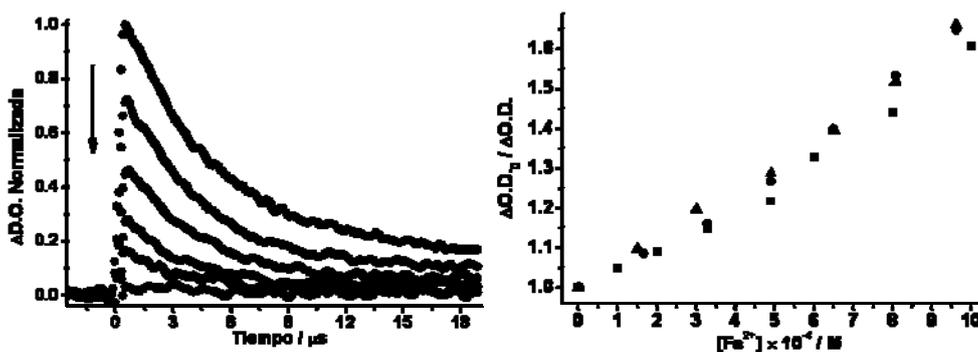


Figura 7.12. Izquierda: Perfiles temporales de la especie transitoria registrados a 500 nm tras excitar con un pulso de láser de 355 nm una disolución acuosa purgada con N₂ de TP⁺@CB[7] (pH 1, A_{355nm} = 0.2) en presencia de cantidades crecientes de hierro (II). Derecha: Representación de Stern-Volmer para los registros temporales de TP⁺ en ausencia (●) y presencia de CB[7] (■) o CB[8] (▲).

La desactivación del estado excitado triplete de TP⁺ y sus complejos con CB[n] se manifiesta en la disminución gradual de la intensidad de la señal de esta especie transitoria al aumentar la cantidad de hierro (II), tal como se observa en la Figura 7.12. Estas variaciones de intensidad de la señal transitoria correspondiente al estado excitado triplete siguen una relación lineal al representar los datos según el modelo de desactivación bimolecular descrito por la ecuación de Stern-Volmer. Los valores obtenidos del ajuste de los datos a la ecuación Ec. 2.8 se encuentran recogidos en la Tabla 7.6; a la vista de la gráfica se comprueba que la pendiente de las curvas correspondientes a TP⁺ y los complejos TP⁺@CB[n] presentan un valor parecido, pero teniendo en cuenta los tiempos de vida de las diferentes especies (Tabla 7.2) se comprueba que la presencia de CB[n] disminuye drásticamente la desactivación del estado excitado triplete, variación mucho más acentuada en el caso de CB[8], que llega a ser casi 50 veces menos efectiva que en ausencia de este CB[n]. Estas variaciones pueden entenderse debidas a la separación espacial entre el dador y el aceptor mediada por la cápsula orgánica, lo cual hace que la velocidad de la transferencia electrónica en presencia de CB[n] se reduzca en comparación con aquella que tiene lugar en disolución homogénea.^[32-34]

Además de la disminución de la intensidad, los estados excitados triplete formados en el interior de la cavidad de CB[7] y CB[8] presentan un tiempo de vida cada vez más corto a medida que se aumenta la concentración del agente dador de electrones como resultado de la transferencia de electrones (Figura 7.13); el ajuste de los datos cinéticos al modelo de Stern-Volmer proporciona unos valores de K_{sv} y k_q dentro del intervalo obtenido para estos parámetros mediante la desactivación de la intensidad de la señal del triplete.

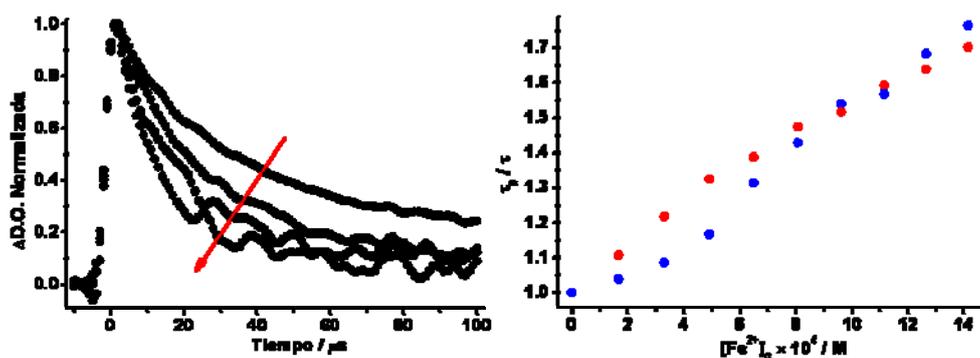


Figura 7.13. Izquierda: Perfiles temporales de la especie transitoria registrados a 500 nm tras excitar una disolución acuosa purgada con N₂ de TP⁺@CB[8] (pH 1, A_{355 nm} = 0.2) en presencia de cantidades crecientes de hierro (II). Derecha: Representación de Stern-Volmer para los registros temporales de TP⁺@CB[7] (●) o TP⁺@CB[8] (●).

Tabla 7.6. Parámetros de la desactivación por hierro (II) de TP⁺ y sus complejos con CB[n] en medio acuoso (10⁻⁶ M, pH 1)

	K _{SV} / M ⁻¹	k _q × 10 ⁻⁸ / M ⁻¹ s ⁻¹	[Fe ²⁺] _{1/2} / mM
TP ⁺	686.75 ± 34.55	5.49 ± 0.28	1.46 ± 0.07
TP ⁺ @CB[7]	547.16 ± 30.75	0.97 ± 0.05	1.83 ± 0.10
TP ⁺ @CB[8]	664.43 ± 27.23	0.14 ± 0.01	1.51 ± 0.04

La presencia de CB[n] tiene un efecto diferente en las constantes de desactivación del Fe²⁺ sobre el estado excitado singlete y triplete de TP⁺. Así, la formación del complejo con CB[n] no afecta la capacidad del hierro (II) de desactivar el estado excitado singlete, siendo los valores de k_q muy altos; sin embargo, la encapsulación afecta la constante de inhibición del Fe²⁺ sobre la especie triplete. Para comprender mejor este hecho comparamos los valores de [Fe²⁺]_{1/2} para el estado singlete y triplete de TP⁺ libre y sus complejos, observando que aquellos son, como mínimo, cinco veces superiores a los determinados para los estados excitados triplete, lo cual quiere decir que esta especie es mucho más susceptible de desactivarse que el estado singlete; así, cuando el dador de electrones está presente a alta concentración, por ejemplo 10⁻² M, la mayoría de los estados excitados singletes del TP⁺ son desactivados, no llegando a sufrir el proceso de cruce intersistema, mientras que a concentraciones más bajas, típicamente 10⁻⁴ M, la desactivación de los TP⁺ singlete es despreciable y es la especie de tiempo de vida más largo la que se convierte en la especie predominante aceptora de electrones, donde la presencia de CB[n] es decisiva en el proceso de desactivación.^[2] De esta forma, en el rango de concentraciones que hemos realizado los experimentos, la disminución de la intensidad

de la señal del triplete se debe, en efecto, a un descenso en el número de especies en dicho estado de spin y no de la desactivación del número de especies singlete “progenitoras” de la especie transitoria.

Para ganar un mejor entendimiento de la reacción de transferencia electrónica fotoinducida se han registrado los espectros de absorción de especie transitoria de TP⁺ libre y formando complejos con CB[7] y CB[8] en presencia de Fe (II) para generar el radical piranilo. La observación de la señal característica del radical piranilo a 550 nm en la escala de tiempo de microsegundos es una prueba de la desactivación del estado triplete por transferencia electrónica.

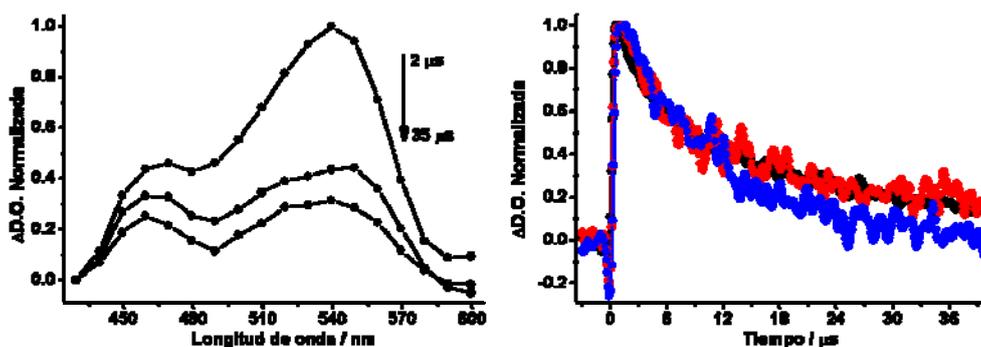


Figura 7.14. Izquierda: Espectros de especie transitoria correspondientes al radical piranilo generado por excitación a 355 nm una disolución acuosa purgada con N₂ de TP⁺ (pH 1, A_{355 nm} = 0.2) en presencia de un exceso de Fe²⁺ (10⁻² M) registrados a 2, 15 y 35 μs después del disparo del láser. Derecha: Registros temporales registrados a 550 nm para el radical piranilo en ausencia (●) y presencia de CB[7] (●) o CB[8] (●).

Un resultado importante de estos estudios es que los tiempos de vida de los radicales piranilo tienen el mismo valor en presencia de CB[7] o incluso disminuye cuando está presente CB[8], observando un tiempo de vida de los radicales aproximadamente 1.5 veces menor en presencia de CB[8], tal como se muestra en los perfiles temporales de la Figura 7.14;^[28] estos resultados muestran claramente que los radicales piranilo no se encuentran protegidos en el interior de la cavidad de CB[n] por periodos de tiempo más largos, lo cual puede considerarse como una evidencia de que están saliendo de la cápsula. Puesto que los radicales piranilo son neutros, esperamos que la asociación con CB[n] sea menor comparada con la sal de pirililo de la que proceden; los radicales piranilo formados se moverán hacia la disolución por su baja afinidad por CB[n] al ser una molécula neutra y el catión Fe³⁺ que permanece firmemente anclado en el CB[n] se alejará del radical piranilo, lo cual aumenta la velocidad de la retrotransferencia electrónica y lleva a tiempo de vida de los radicales piranilo más cortos.^[34] Unos resultados parecidos se han obtenido en la encapsulación de metilviológeno por CB[n] en los que se ha mostrado que el dicatión tiene

afinidad por CB[n], pero que su forma neutra tras reducción por dos electrones presenta una baja afinidad por estas cápsulas.^[35-37]

7.6. APLICACIONES DE LOS COMPLEJOS TP⁺@CB[n]

Una de las aplicaciones más directas de la fosforescencia a temperatura ambiente tan destacada del complejo TP⁺@CB[8] es la detección visual de CB[8] en una mezcla de diferentes CB[n] mediante iluminación con una lámpara UVA convencional empleada en el revelado de placas en cromatografía en capa fina, cuya emisión es casi monocromática a 370 nm. El color amarillo de la luz emitida por el complejo con CB[8] es única y diferente de la emisión de TP⁺ en presencia de cualquier otro CB[n] (Figura 7.15). Hasta donde llega nuestro conocimiento en el campo de los complejos con CB[n], no existen métodos para la discriminación visual selectiva de CB[8] en mezclas de CB[n]; en especial, es particularmente difícil distinguir entre CB[7] y CB[8]. También debería resaltarse que estas observaciones pueden ser realizadas al aire y que la presencia de oxígeno tiene una influencia insignificante en la intensidad de la fosforescencia, lo cual es un reflejo de la desactivación ineficiente del estado excitado triplete del TP⁺ por oxígeno.



Figura 7.15. De izquierda a derecha: Viales conteniendo disoluciones acuosas de TP⁺ (10⁻⁵ M, pH 1) en ausencia y presencia de CB[5], CB[6], CB[7] y CB[8].

Puesto que la electroluminiscencia constituye una aplicación importante del fenómeno de fosforescencia a temperatura ambiente, la propiedad destacable que presenta el complejo TP⁺@CB[8] puede ser útil para desarrollar Dispositivos Orgánicos Emisores de Luz (OLED en la terminología anglosajona) basados en dicho complejo como material activo; en esta tecnología, la recombinación de un electrón y el hueco da lugar al estado excitado de la molécula activa la cual al sufrir la desactivación da lugar a la emisión de luz. Comúnmente, la eficiencia de los OLEDs está limitada por el hecho de que tras la recombinación la probabilidad de formar un estado excitado triplete es considerablemente mayor que la formación de estados excitados singletes. Como los estados excitados triplete son normalmente emisores débiles, la eficiencia total de estos dispositivos llega a ser muy baja. A pesar de ello, existen excepciones a esta regla general como los complejos metálicos fuertemente fosforescentes como el rutenio tris-bipiridilo. En nuestro caso, como

el complejo TP⁺@CB[8] emite con un valor de Φ_{ph} marcadamente alto (0.15) en comparación con el [Ru(bipy)₃]²⁺ ($\Phi_{ph} = 0.03$), la construcción de un dispositivo con este complejos supramolecular debería ser posible.

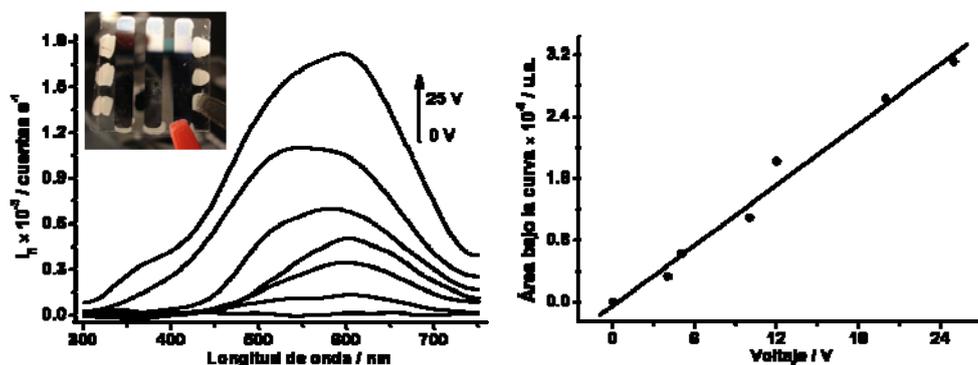


Figura 7.16. Izquierda: Espectros de emisión de una celda electroluminiscente fabricada con TP⁺@CB[8] como material activo al aumentar el voltaje aplicado; la imagen interior muestra una fotografía del dispositivo utilizado para realizar la medida. Derecha: Curva de intensidad de fluorescencia emitida, medida como el área bajo la curva del espectro de emisión, en función del voltaje aplicado a la celda electroluminiscente.

Las celdas electroluminiscentes basadas en TP⁺@CB[8] como material activo fueron construidas utilizando un electrodo transparente de óxido de estaño e indio (ITO) como ánodo y una película de aluminio como cátodo depositada mediante una cámara de deposición de vapor. Antes de la preparación de la celda, el electrodo de ITO fue limpiado mediante un baño en una solución de Alconox mediante tratamiento con ultrasonidos durante 20 minutos, tras lo que se limpió con agua mili-Q e isopropanol para finalmente exponerla a irradiación UV durante 20 minutos. Después de este proceso de limpieza, el cristal de ITO se cubrió con una película de PEDOT:PSS utilizando la técnica de Spin-Coating a 2000 rpm; una vez depositada esta primera capa de material se seca a 90 °C en un horno a vacío durante 20 minutos. Seguidamente se deposita mediante Spin-Coating la capa de material activo utilizando disoluciones acuosas que contienen el TP⁺ o el complejo correspondiente, tras lo cual se termina el proceso de preparación de la celda depositando el aluminio encima de la capa de TP⁺ mediante deposición química de vapor.

De hecho, nuestras expectativas se cumplieron ya que, mientras que OLEDs que emplean TPBF₄ y el complejo TP⁺@CB[7] fueron no emisores de luz, hemos sido capaces de observar a simple vista para la emisión de luz amarilla proveniente de un dispositivo preparado utilizando TP⁺@CB[8], de forma que la intensidad de la celda fue estimada en 0.5 cd m⁻². La Figura 7.16 muestra los espectros de emisión de los OLEDs preparados. Merece destacar que el espectro de la electroluminiscencia registrado empleando TP⁺@CB[8] coincide con la fosforescencia observada para el complejo en disolución y es

diferente de la fotoluminiscencia observada para el TP⁺@CB[8] que está contaminada con fluorescencia. Esta observación corrobora la hipótesis de que el estado excitado triplete del TP⁺ es la especie involucrada en los procesos electroluminiscentes.

7.7. CONCLUSIONES

Los procesos de complejación del catión 2,4,6-trifenilpirilio con CB[7] y CB[8] no sólo influyen las propiedades de emisión del cromóforo, tanto los rendimientos cuánticos de fluorescencia como los tiempos de vida del estado excitado singlete, sino que además produce un aumento del valor de rendimiento cuántico de cruce intersistema en el caso de la encapsulación en CB[8], llegando a ser el proceso de desactivación principal del estado excitado singlete. Así, se han caracterizado las especies transitorias mediante Espectroscopía de Destello Láser observando que los complejos TP⁺@CB[n] en estado excitado triplete presentan un tiempo de vida más largo que el cromóforo libre en disolución, lo cual hace que la encapsulación en CB[n] proteja los estados excitados del catión TP⁺ frente a procesos de transferencia electrónica fotoinducida al reaccionar con dadores de electrones como Fe (II). En este sentido, se ha caracterizado la capacidad aceptora de electrones que los estados excitados singlete y triplete, encontrando diferencias significativas entre ambas especies tanto libres como complejadas con CB[n]. Por último, la fosforescencia a temperatura ambiente caracterizada por un color amarillo del complejo TP⁺@CB[8] puede ser utilizada, en principio, como una prueba simple para detectar la presencia de CB[8] en mezclas con otros CB[n], pero también se ha aprovechado la ventaja de esta eficiente fosforescencia a temperatura ambiente para aplicar el sistema a desarrollar una celda electroluminiscente basada en el control supramolecular de la emisión.

7.8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] R. Akaba, H. Sakuragi, K. Tokumaru, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1991, 291.
 - [2] M. A. Miranda, H. García, *Chem. Rev.* 1994, 94, 1063.
 - [3] M. Alvaro, C. Aprile, A. Corma, V. Fomes, H. García, E. Peris, *Tetrahedron* 2004, 60, 8257.
 - [4] A. M. Amat, A. Arques, S. H. Bossmann, A. M. Braun, S. Gob, M. A. Miranda, E. Oliveros, *Chemosphere* 2004, 57, 1123.
 - [5] A. M. Amat, A. Arques, S. H. Bossmann, A. M. Braun, M. A. Miranda, R. F. Vercher, *Catal. Today* 2005, 101, 383.
 - [6] A. T. Balaban, A. Dinculescu, G. N. Dorofeenko, G. W. Fischer, A. V. Koblik, V. V. Mezheritskii, W. Schroth, *Advances in Heterocyclic Chemistry* 1982, 1.
 - [7] B. Branchi, M. Bietti, G. Ercolani, M. A. Izquierdo, M. A. Miranda, L. Stella, *J. Org. Chem.* 2004, 69, 8874.
 - [8] V. Wintgens, J. Pouliquen, P. Valat, J. Kossanyi, S. Canonica, U. P. Wild, *Chem. Phys. Lett.* 1986, 123, 282.
 - [9] Y. Shiraishi, N. Saito, T. Hirai, *Chem. Commun.* 2006, 773.
 - [10] L.-P. Dai, Z. Tao, Q.-J. Zhu, S.-F. Xue, J.-X. Zhang, X. Zhou, *Huaxue Xuebao* 2004, 62, 2431.
 - [11] R. Searle, J. L. R. Williams, D. E. Demeyer, J. C. Doty, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1967, 1165.
 - [12] J. Delgado, A. Espinós, M. J. Jiménez, M. A. Miranda, R. Tormos, *Tetrahedron* 1977, 53, 681.
-

- [13] S. Farid, S. E. Shealer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 677.
- [14] A. Gieseler, E. Steckhan, O. Wiest, F. Knoch, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1405.
- [15] R. Akaba, Y. Niimura, T. Fukushima, Y. Kawai, T. Tajima, T. Kuragami, A. Negishi, M. Kamata, H. Sakuragi, K. Tokumaru, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 4460.
- [16] R. Akaba, H. Sakuragi, K. Tokumaru, *Chem. Phys. Lett.* 1990, 174, 80.
- [17] R. Akaba, S. Aihara, H. Sakuragi, K. Tokumaru, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1262.
- [18] M. Martiny, E. Steckhan, T. Esch, *Chem. Ber.* 1993, 126, 1671.
- [19] J. Mattay, M. CVondenhof, R. Dening, *Chem. Ber.* 1989, 122, 951.
- [20] D. Rehm, A. Weller, *Isr. J. Chem.* 1970, 8, 259.
- [21] F. D. Saeva, G. R. Olin, *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 299.
- [22] Y. Chen, P. F. Wang, S. K. Wu, *J. Luminescenc.* 1995, 65, 257.
- [23] A. Sanjuan, M. N. Pillai, M. Alvaro, H. Garcia, *Chem. Phys. Lett.* 2001, 341, 153.
- [24] S. L. Faraid, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113.
- [25] K.-D. Warzecha, M. Demuth, H. Gomer, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 1997, 93, 1523.
- [26] S. J. Strickler, R. A. Berg, *J. Chem. Phys.* 1962, 37, 814.
- [27] P. Valat, S. Tripathi, V. Wintgens, J. Kossanyi, F. Bos, *New. J. Chem.* 1990, 14, 825.
- [28] N. Manoj, K. R. Gopidas, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 1999, 1, 2743.
- [29] K. Conrow, P. C. Radlick, *J. Org. Chem.* 1961, 26, 2260.
- [30] Z. Lin, G. B. Schuster, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1119.
- [31] E. Gird, A. T. Balaban, *J. Electroanal. Chem.* 1962, 4, 48.
- [32] G. J. Kavemos, N. J. Turro, *J. Chem. Rev.* 1986, 86, 401.
- [33] J. Mattay, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1987, 26, 825.
- [34] M. A. Fox, M. Chanon, *Photoinduced Electron Transfer*, Elsevier, Amsterdam, 1988.
- [35] H.-J. Kim, J. Heo, W. S. Jeon, E. Lee, J. Kim, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 1526.
- [36] W. S. Jeon, H.-J. Kim, C. Lee, K. Kim, *Chem. Commun.* 2002, 1828.
- [37] L. G. Kuzmina, A. I. Vedernikov, N. A. Lobova, J. A. K. Howard, Y. A. Strelenko, V. P. Fedin, M. V. Alfimov, S. P. Gromov, *New J. Chem.* 2006, 30, 458.

CAPÍTULO 8

NANOPARTÍCULAS DE ORO

ENCAPSULADAS EN

CUCURBIT[n]URILES

8.1. INTRODUCCIÓN	288
8.2. PREPARACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE ORO EN PRESENCIA DE CB[n]	289
8.3. CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS ENCAPSULADAS EN CB[7]	291
8.4. EVIDENCIAS DE LA INCORPORACIÓN DE LAS NANOPARTÍCULAS EN CB[7]	294
8.5. MECANISMO DE LA FORMACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DENTRO DE CB[7]	299
8.6. FOTOFÍSICA DE NANOPARTÍCULAS DE ORO ENCAPSULADAS EN CB[7]	302
8.7. APLICACIONES DE NANOPARTÍCULAS DE ORO ENCAPSULADAS EN CB[7]	307
8.8. CONCLUSIONES	308
8.9. BIBLIOGRAFÍA	309

8.1. INTRODUCCIÓN

Las partículas de semiconductores y metales nobles de tamaño nanométrico presentan muchas propiedades ópticas, electrónicas y químicas interesantes que dependen en gran medida de su tamaño en la escala de unos pocos nanómetros;^[1-10] tales tienen potenciales aplicaciones en el desarrollo de nanosensores biológicos y nanodispositivos optoelectrónicos.^[6, 11-22] En este sentido, se ha demostrado que las nanopartículas metálicas de oro son muy eficientes promoviendo la oxidación de CO a baja temperatura y que el tamaño de partícula es uno de los parámetros clave que controlan su actividad catalítica.^[23-31] Estos trabajos impulsaron una intensa investigación en la preparación de nanopartículas de oro sobre diferentes soportes y en la búsqueda de otras reacciones que fueran catalizadas selectivamente por oro las nuevas propiedades catalíticas descubiertas podrían ser utilizadas en otras reacciones.^[12, 23, 32-50]

Un problema general de las nanopartículas de oro es su tendencia a la aglomeración, aumentando su tamaño y con ello reduciendo drásticamente la actividad catalítica.^[51] Para estabilizar el tamaño de las partículas metálicas se han desarrollado dos estrategias generales: soportar las nanopartículas metálicas en la superficie de sólidos adecuados^[30, 41, 49, 52, 53] o utilizar ligandos apropiados;^[54-60] en este sentido, se podrían desarrollar nuevas posibilidades para la catálisis con oro si se pudieran estabilizar nanopartículas mediante su encapsulación en un hospedador. Ello permitiría combinar las propiedades únicas de estas partículas metálicas con los efectos de selectividad de forma en la reacción que introduce el hospedador. De esta forma, las cápsulas orgánicas podrían ser hospedadores apropiados para aumentar la estabilidad y solubilidad de las nanopartículas de oro en disolventes comunes; en este contexto, se han encapsulado nanopartículas en el interior de ciclodextrinas mediante ablación láser de suspensiones coloidales de oro en presencia de CDs.^[61, 62] Sin embargo, debido a su forma cónica, las ciclodextrinas no aseguran la encapsulación permanente de las nanopartículas incorporadas, y como resultado de las dimensiones de la entrada de la cápsula, las

nanopartículas son libres de salir de estos hospedadores y difundir al seno de la disolución en donde aglomeran.

8.2. PREPARACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE ORO EN PRESENCIA DE CB[n]

Existen numerosas aproximaciones a la hora de sintetizar nanopartículas de metales de transición en medio acuoso que utilizan reacciones químicas, o fotoquímicas,^{163-65]} de entre todos los métodos convencionales de preparación de nanopartículas de oro, la reducción de derivados de Au (III) mediante diferentes agentes reductores químicos ha sido el método más empleado. En este sentido, una metodología que se ha utilizado durante mucho tiempo se basa en reducir HAuCl_4 en medio acuoso en presencia de agentes estabilizantes, principalmente tioles, procedimiento conocido como Método de Brust-Schiffrin,^[51, 56] así, tomando como referencia esta metodología bien establecida, realizamos la síntesis de las nanopartículas de oro en presencia de los diferentes CB[n] como agentes estabilizantes partiendo de disoluciones agua:etanol 1:1 en las que se encuentra el precursor áurico y cada uno de los CB[n], empleando NaBH_4 como reductor bajo agitación vigorosa. En estas condiciones se observó un cambio instantáneo de color en las disoluciones que dependió de la presencia y naturaleza del CB[n], tal como se muestra en la Figura 8.1.

Puesto que los CB[n] interactúan con cationes a través de los grupos carbonilo negativos de los portales, es posible que el precursor cargado negativamente AuCl_4^- se comporte de manera diferente a complejos de oro con carga positiva; como alternativa al uso del precursor con carga negativa se llevó a cabo la síntesis para formar el oro coloidal variando el precursor utilizando el complejo $[\text{Au}(\text{NH}_3)_4]^{3+}$, preparado mediante disolución de AuCl_3 en medio amoniacal. Con la sustitución de HAuCl_4 se pretende demostrar la generalidad de los resultados y su independencia con la fuente de oro. Así, se observó que la reducción química de cualquiera de las dos sales de oro en presencia de CB[n] proporciona resultados idénticos ya que, independientemente del procedimiento de síntesis empleado, se produjeron diferencias visuales en el color de las disoluciones resultantes dependiendo del tamaño de CB[n] utilizado.

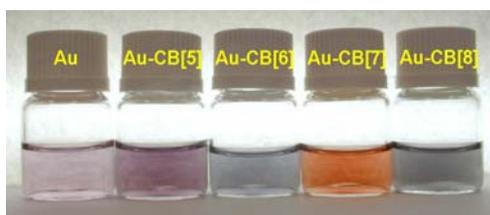


Figura 8.1. Suspensiones coloidales de nanopartículas de oro preparadas por reducción química de disoluciones de HAuCl_4 (10^{-4} M) en agua:etanol 1:1 con NaBH_4 (10^{-4} M) en ausencia (izquierda) o presencia de los diferentes CB[n] (10^{-4} M).

La estabilidad de estas suspensiones coloidales de oro se estudió mediante tratamiento térmico de las mismas observando que, cuando las disoluciones acuosas de las partículas de oro preparadas en ausencia o presencia de CB[n] excepto CB[7] fueron calentadas a reflujo, se produce la agregación de las misma, llegando a precipitar en pocos minutos. En contraste, la disolución de Au@CB[7] fue estable después del tratamiento térmico durante períodos de tiempo prolongados, llegando incluso a ser estables durante varios días.

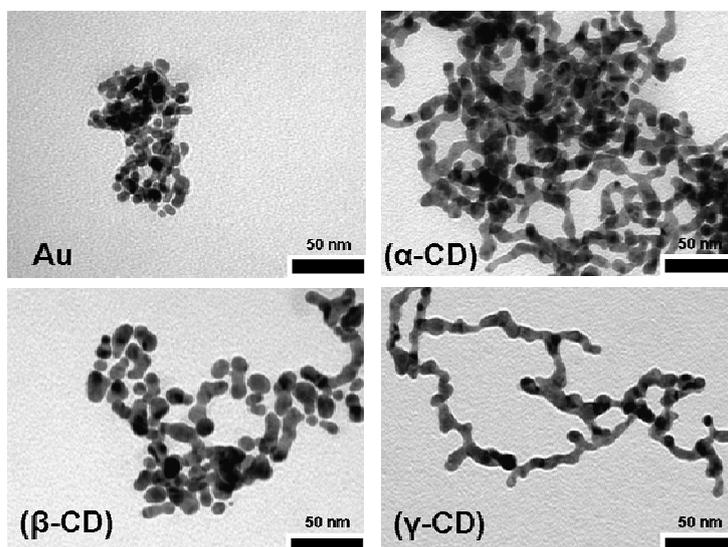


Figura 8.2. Imágenes TEM de suspensiones coloidales de nanopartículas de oro preparadas por reducción química de disoluciones de HAuCl_4 (10^{-4} M) en agua:etanol 1:1 con NaBH_4 (10^{-4} M) en ausencia (izquierda) o presencia de las diferentes CDs (10^{-4} M).

Para determinar las propiedades específicas de los CB[n] en comparación con otras cápsulas orgánicas, y en particular con las ciclodextrinas (CDs), se intentó la preparación de nanopartículas similares de Au@CDs; sin embargo, aunque la reducción de AuCl_4^- en presencia de CDs fue satisfactoria aparentemente en la inclusión de nanopartículas de oro dentro de α -, β - y γ -CD, incluso en presencia de cualquiera de esta cápsulas tiene lugar la aglomeración masiva del oro cuando las disoluciones se dejaron reposar durante 30 minutos. Estos resultados indican que las suspensiones de oro coloidal en presencia de CDs son inestables y no persisten bajo estas condiciones. Las imágenes obtenidas mediante Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM) de estas nanopartículas de oro recogidas en la Figura 8.2 muestran la presencia de oro con un tamaño mayor (20 nm de diámetro medio) que las obtenidas en ausencia de CDs o con CB[n]. Estos resultados acerca de la inestabilidad y crecimiento de las partículas de oro se interpretan

asumiendo que aunque las nanopartículas de oro pudieran haberse incorporado dentro de la cavidad de las CDs en la etapa de formación, estas cápsulas cónicas no retienen las nanopartículas, por lo que son libres de migrar fuera del hospedador orgánico y sufrir aglomeración con el transcurso del tiempo o al calentar las disoluciones acuosas, debido a las mayores dimensiones de uno de los portales de las CDs. En contraste, la forma especial de los CB[n] junto con su estructura dipolar podrían ser los responsables de la encapsulación efectiva de las nanopartículas de oro con su correspondiente estabilidad. Los resultados obtenidos con CB[7] fueron particularmente notables.

8.3. CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS ENCAPSULADAS EN CB[7]

Una de las propiedades más importantes de las nanopartículas metálicas deriva de su capacidad para absorber luz visible, lo cual se refleja en el intenso color de sus disoluciones;^[66] esta banda de absorción se denomina Banda de Plasmón Superficial y deriva del confinamiento colectivo de los electrones en la banda de conducción confinados en una caja de dimensiones nanométricas.^[66-69] La banda del plasmón de las nanopartículas metálicas se explica en base a la Teoría de Mie^[70-72] como una oscilación dipolar colectiva de los electrones libres en la banda de conducción que ocupan niveles de energía inmediatamente próximos al nivel de Fermi inducida por la radiación electromagnética incidente de forma que la recuperación del estado inicial se produce en la escala de tiempo de picosegundos debido a relajaciones electrón-fonón y fonón-fonón, transformando la energía absorbida en calor.

Las variaciones de color de las disoluciones coloidales de oro nanoparticulado obtenidas en ausencia y presencia de CB[n] están relacionadas con el cambio en la distribución de tamaño de partícula del oro en la escala de longitudes nanométrica ya que se conoce que la longitud de onda de máxima absorción (λ_{max}) y la forma de la banda de absorción en la región visible del espectro depende del tamaño promedio de partícula y de la distribución de tamaños.^[73-75] Como se observa en la Figura 8.3, todas las suspensiones presentan la banda de absorción característica de las nanopartículas de oro; sin embargo, sólo en el caso de CB[7] se distingue claramente una absorción intensa y bien definida, cuyo máximo se encuentra a menores longitudes de onda en comparación con el resto de CB[n], lo cual es indicativo del menor tamaño de partícula así como su excelente dispersión en medio acuoso. Es más, tal como se ha comentado, las muestras que contenían nanopartículas preparadas en ausencia o presencia de CB[5], CB[6] y CB[8] resultaron ser inestables, apareciendo un precipitado debido a la agregación y sedimentación de oro de mayor tamaño.

El análisis por Espectroscopía IR-FT de las nanopartículas preparadas en presencia de CB[n] (Figura 8.3) muestra una reducción general de la intensidad de los modos de vibración característicos de CB[n], especialmente en el caso del CB[8] la vibración del grupo carbonilo de los portales, lo cual indica la influencia de los campos eléctricos de las nanopartículas metálicas en la absorción vibracional. Por otra parte, en el caso de las partículas sintetizadas en presencia de CB[7] no se observaron cambios significativos de la posición o la intensidad de las señales. Esta diferencia en la atenuación de los modos de vibración en el caso de utilizar cualquier CB[n] excepto CB[7] en la preparación de nanopartículas de oro sugeriría que la forma de interacción entre las partículas y las cápsulas orgánicas es diferente en ambos casos, posiblemente por la posición relativa entre ambos componentes.^[56]

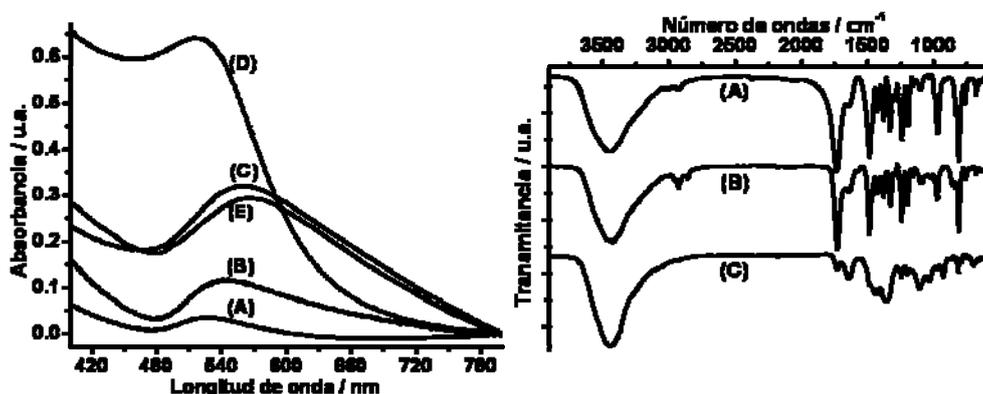


Figura 8.3. Izquierda: Espectros ópticos de disoluciones coloidales de nanopartículas de oro preparadas en ausencia (A) y presencia de CB[5] (B), CB[6] (C), CB[7] (D) o CB[8] (E). Derecha: Espectros IR-FT de CB[7] puro (A) y de los sólidos obtenidos por evaporación del disolvente de las disoluciones coloidales de oro en presencia de CB[7] (B) y CB[8].

El tamaño de las nanopartículas de oro fue medido mediante TEM; la Figura 8.4 muestra algunas imágenes seleccionadas de las nanopartículas de oro formadas en disolución en ausencia y presencia de los diferentes CB[n]. La distribución del tamaño de partícula se determinó mediante la medida y el análisis estadístico de más de 200 partículas; para las nanopartículas preparadas en presencia de CB[7], la distribución de tamaño fue significativamente más estrecha y con un tamaño medio que fue considerablemente más pequeño que cuando el proceso se repitió en ausencia de CB[n] o con los otros miembros de la familia de los cucurbit[n]uriles. En contraste, cuando se utilizaron CB[5], CB[6] y CB[8] para encapsular oro, las imágenes de TEM de las muestras preparadas mostraron que la mayoría de las partículas de oro eran iguales o mayores que 4 nm y tienen la misma distribución de tamaños que aquellas preparadas en ausencia de

CB[n], lo cual sugiere que el oro no está encapsulado en CB[5], CB[6] o CB[8], de forma que no se estabilizan partículas más pequeñas por incorporación en el interior de CB[5] o CB[6].

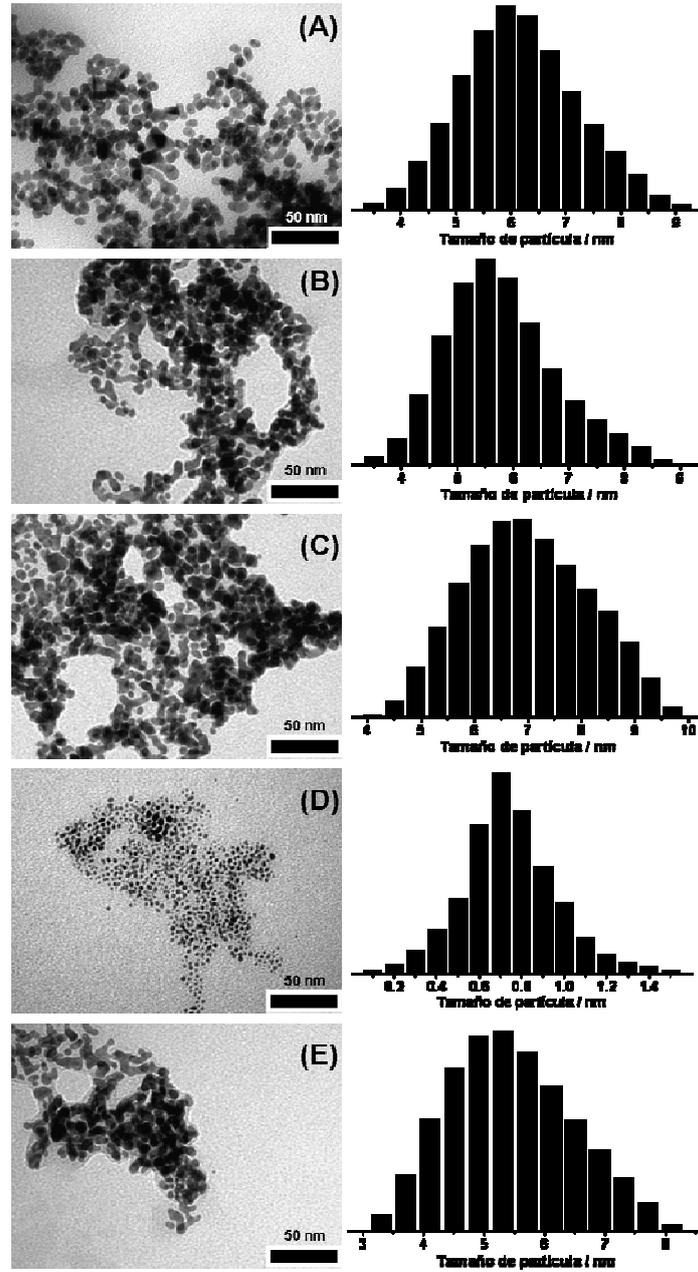


Figura 8.4. Imágenes TEM (izquierda) y distribución de tamaños (derecha) de nanopartículas de oro preparadas en ausencia (A) y presencia de CB[5] (B), CB[6] (C), CB[7] (D) o CB[8] (E).

Las imágenes registradas mediante Microscopía Electrónica de Alta Resolución (HREM) revelaron que la muestra preparada en presencia de CB[7] era cristalina con estructura regular cúbica centrada en las caras (fcc) típica del oro; imágenes de microscopía obtenidas utilizando la técnica de Campo Oscuro Anular de Alta Inclinación (HAADF: High-Angle Annular Dark Field) confirmaron la presencia de nanopartículas de oro que en su mayoría se encontraban con diámetros inferiores a 1.5 nm con un valor medio de 0.7 nm. Un cálculo sencillo basado en las dimensiones de CB[7] y el radio del átomo de oro indica que la cavidad indeformable CB[7] puede hospedar agregados de 0.7 nm, lo cual corresponde con el tamaño del cluster esperado para encajar en esta cápsula orgánica; las imágenes de HREM están de acuerdo con estas dimensiones (Figura 8.5).

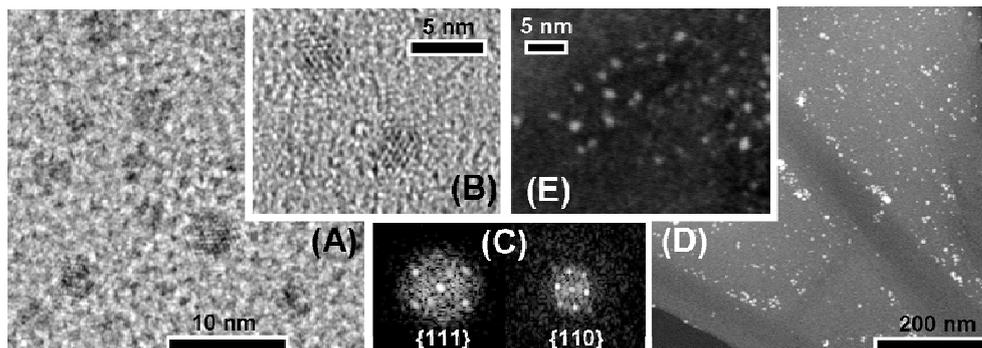


Figura 8.5. Imágenes de la muestra de nanopartículas de oro preparadas en presencia de CB[7] obtenidas a diferentes escalas mediante HREM (A) y (B) o HAADF (D) y (E); así mismo se muestran los patrones de difracción de electrones (C) de la muestra en la que se observan dos planos de difracción característicos de la estructura cúbica típica de las nanopartículas de oro metálico.

8.4. EVIDENCIAS DE LA INCORPORACIÓN DE LAS NANOPARTÍCULAS EN CB[7]

Los resultados de la caracterización de las nanopartículas preparadas en presencia de los diferentes CB[n] sugieren que la muestra preparada en presencia de CB[7] es la única que presenta un gran porcentaje de nanopartículas que son suficientemente pequeñas para estar incluidas en el interior de la cápsula de CB[7], pero es posible que la estabilización de estas nanopartículas de oro pueda ocurrir por encapsulación dentro de la cavidad de CB[7] (situación representada por Au@CB[7]) o por estabilización externa de las partículas formadas previniendo el crecimiento de la partícula porque CB[7] rodee e interactúe con la superficie externa de la partícula (expresado como Au//CB[7]).

Para obtener evidencias de la encapsulación de las nanopartículas de oro en el interior de CB[7] se realizaron experimentos nanoanalíticos más detallados mediante

Microscopía Electrónica de Transmisión y Barrido (STEM: Scanning Transmission Electron Microscopy). En particular, se obtuvieron los Espectros de Pérdida de Energía de los Electrones (EELS) de localizaciones superficiales puras de una pequeña fracción de nanopartículas de oro cuyo tamaño ajusta con el espacio interno de CB[7] (Figura 8.6); para evitar cualquier interferencia en la señal EELS de estas partículas debida a la rejilla de carbono sobre la que se deposita la muestra sólo se consideraron aquellas que se encontraban claramente en las posiciones de los huecos de la misma, tal como se muestra en la Figura 8.6. Para partículas de este tipo, se utilizó una sonda electrónica de 0.5 nm situada sobre la superficie del hueco de la rejilla a una distancia de al menos tres o cuatro veces la anchura de la rejilla; empleando tiempos de adquisición muy cortos, desorden de un segundo, y bajo condiciones en los que la muestra no se altera. De esta manera se obtuvieron los espectros EELS, mostrando una señal muy débil debida a la transición K del átomo de carbono (Figura 8.6 centro), mientras que, debido a la menor señal de la banda K del nitrógeno relativa a la del carbono, así como el menor número de átomos de nitrógeno presentes en CB[7], no fue posible detectar este elemento en los espectros EELS adquiridos bajo nuestras condiciones experimentales. Estos resultados pueden ser considerados como una evidencia inequívoca de la presencia

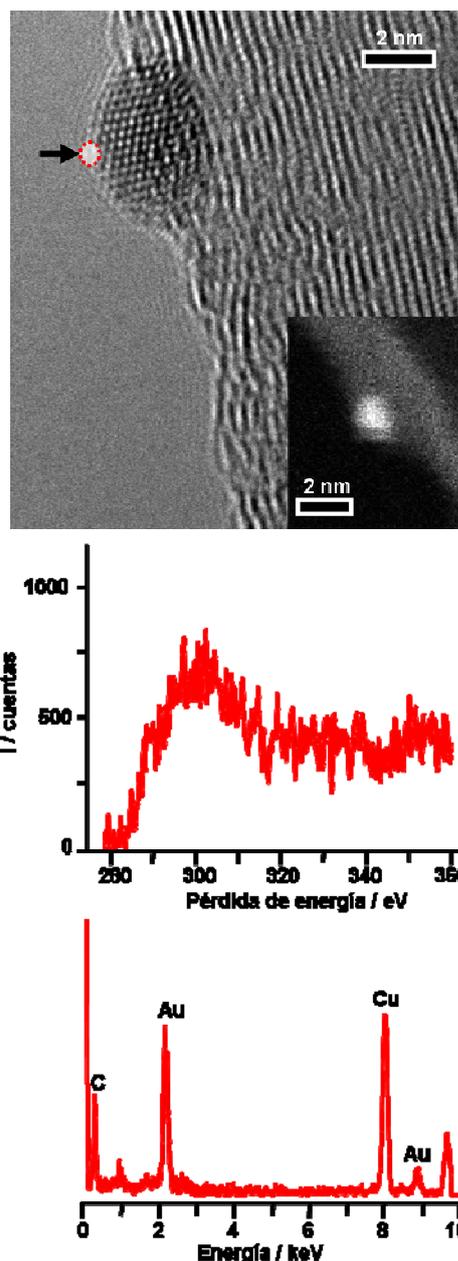


Figura 8.6. Imagen de una nanopartícula de Au@CB[7] obtenida mediante HREM (arriba, donde la imagen interior muestra una nanopartícula registrada mediante HAADF) en la que se muestra la localización y ancho aproximado de la sonda empleada para registrar los espectros EELS (centro) y XEDS (abajo).

de una capa orgánica rodeando las nanopartículas metálicas más pequeñas.

Tras la adquisición de los espectros EELS, las nanopartículas fueron analizadas mediante Espectroscopía de Rayos X de Energía Dispersada (XEDS) para evitar cualquier modificación de la estructura de la superficie causada por el haz de electrones; el análisis XEDS indica que, dentro de los límites de detección, el oro es el único elemento presente en estas partículas (Figura 8.6). Un detalle digno de mención es que esta técnica es incapaz de detectar cloro en las muestras, lo cual indica que los átomos de oro presentan estado de oxidación cero. Estos resultados están de acuerdo con las observaciones obtenidas por HREM.

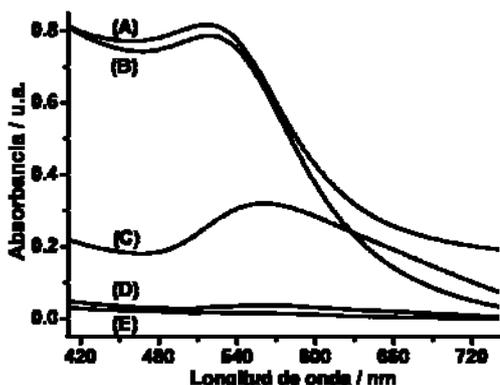


Figura 8.7. Espectros de absorción UV-Visible de suspensiones coloidales acuosas de Au/CB[6] y Au@CB[7] antes (C y A) y después (D y B) del tratamiento con TOA^+ (10^{-3} M en tolueno) como agente de transferencia de fase, respectivamente. El espectro (E) corresponde a una solución coloidal de nanopartículas preparadas sin CB[n] tras el tratamiento con TOA^+ .

cuando contiene CB[7]. La migración de las nanopartículas de oro al tolueno desde la disolución acuosa que contiene CB[5], CB[6] y CB[8] se refleja por el marcado cambio en los espectros UV-Visible de las disoluciones antes y después de tratarlas con TOA^+ . En contraste, la absorbancia de la banda del plasmón superficial de la muestra Au@CB[7] en medio acuoso sufre cambios mínimos al ser tratada con TOABr en tolueno; estos resultados indican firmemente que existe una fuerte interacción entre las nanopartículas de oro pequeñas y CB[7] que las mantiene en la fase acuosa.

Por otro lado, se realizó el tratamiento de la muestra de nanopartículas de oro estabilizadas por CB[7] con un exceso de Cianuro de Tetrabutilamonio (TBACN) puesto que es bien conocida la habilidad de los iones CN^- de formar complejos fuertes con átomos de

Para demostrar la localización de las nanopartículas en el interior de CB[7] se realizó la extracción de las mismas desde la fase acuosa inicial a una fase orgánica de tolueno en la que se utiliza Bromuro de Tetraoctilamonio (TOABr) como agente de transferencia de fase siguiendo un procedimiento descrito para la preparación de nanopartículas de oro en dos fases.^{[51, 65, 76,}

^{77]} Los resultados de la Figura 8.7 muestran que todo el oro puede ser transferido desde las disoluciones acuosas que no contienen CB[n] o aquellas que contenían CB[5], CB[6] y CB[8], mientras que casi todo el oro permanece en la disolución acuosa

oro. De esta forma, las nanopartículas que fueron preparadas en ausencia de CB[n] y aquellas formadas en presencia de CB[5], CB[6] y CB[8] desaparecieron totalmente por disolución en agua cuando fueron tratadas con CN⁻. De nuevo, Au@CB[7] mostró un comportamiento diferente, ya que las nanopartículas de oro en presencia de CB[7] permanecen casi inalteradas después de este tratamiento, tal y como se deduce de la no variación de los espectros UV de las disoluciones acuosas.

Típicamente el diámetro de poro así como su volumen en sólidos micro y mesoporosos se mide de forma rutinaria mediante isotermas de adsorción de gas, siendo una técnica particularmente importante para determinar micro y mesoporosidad en aquellos materiales cuya estructura es desconocida cuando siendo conocida presenta defectos estructurales. En el caso de los CB[n] no habría, en principio, que llevar a cabo las medidas de microporosidad porque, cuando están puros, la estructura cristalina de estas moléculas orgánicas permite conocer de forma exacta el tamaño de los poros de entrada y el volumen de la cavidad; sin embargo, cuando se forma un complejo de inclusión, las medidas de porosidad pueden ser útiles para proporcionar evidencias experimentales de la localización del huésped dentro del hospedador analizado.

Estudios preliminares utilizando isotermas de adsorción de nitrógeno han demostrado que esta técnica es incapaz de detectar la microporosidad en CB[n], unos resultados sorprendentes debido a que la adsorción de nitrógeno es una técnica estándar para determinar la microporosidad en zeolitas y materiales relacionados en donde las entradas a los poros varían entre 0.4-0.8 nm, dimensiones que se encuentran en el rango de los poros de entrada de los CB[n]. Una posible razón que justifica esta falta de resultados mediante isotermas de adsorción de gas puede estar relacionada con la imposibilidad de efectuar la deshidratación completa de las muestras de CB[n] por tratamiento térmico y que sólo unas pocas moléculas de agua sean suficientes para bloquear las entradas a las cavidades. Una explicación alternativa sería que la polaridad de los portales de los CB[n] flanqueados por grupos carbonilo crean un región altamente polar que puede impedir el acceso de moléculas gaseosas apolares al interior. En este sentido, se ha descrito la complejación de gases como O₂, N₂ o Ar en los portales de CB[5] y Xe en CB[7].^[78-83]

Independientemente de la razón que hace inapropiada la técnica de adsorción de gases, se utilizó las medidas mediante Espectroscopía de Aniquilación de Positrones (PAL)^[84-86] como una alternativa para obtener datos de las dimensiones de las cavidades, ya que es una técnica ampliamente utilizada para determinar volúmenes internos en materiales como polímeros y otros sólidos moleculares donde no existen poros cuyas aperturas no permitan la transferencia de masa entre el exterior del poro y el espacio interno del hueco.

Esta técnica ha sido utilizada previamente para determinar el volumen libre en complejos hospedador-huésped basados en ciclodextrinas, de forma que las medidas por PAL revelan la inclusión de diferentes huéspedes en el interior de CDs;^[87, 88] por tanto, realizamos las medidas de las muestras de CB[7] y Au@CB[7] mediante PAL para encontrar diferencias en el volumen de poro.

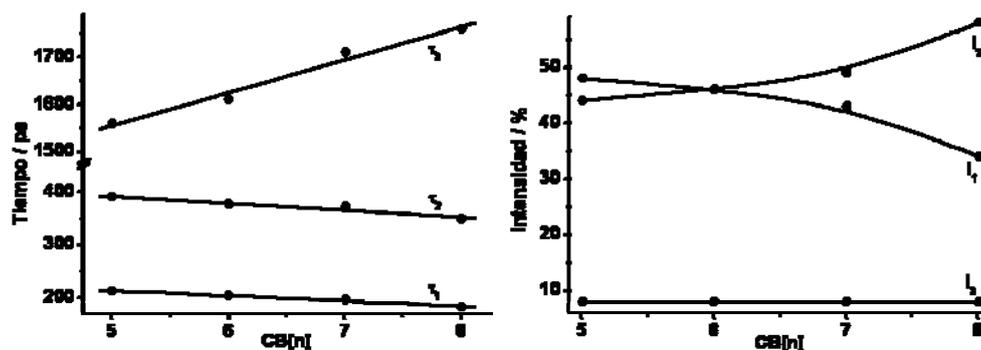


Figura 8.8. Valores de tiempos de vida (izquierda) e intensidades relativas (derecha) de cada una de las tres componentes a las que se ajustan los perfiles temporales de los decaimientos de la vida del positrón obtenidos mediante espectroscopía PAL en función del número de unidades de glicoluril. La muestras de CB[n] fueron secadas mediante tratamiento térmico a 150 °C bajo una atmósfera de presión reducida (0.1 torr),

Basándonos en los datos obtenidos mediante Termogravimetría, se prepararon en primer lugar muestras de cada CB[n] deshidratadas bajo condiciones térmicas en las que es conocido que los sólidos comerciales de CB[n] pierden entre un 15-18% de peso debido a la eliminación de las moléculas de agua que interaccionan mediante puentes de hidrógeno con los grupos carbonilo de los portales (Figura 2.30). Los resultados del ajuste de la señal PAL a una función exponencial de tres componentes proporcionan los parámetros cinéticos (τ_i y I_i) de la aniquilación de positrones para cada una de estas muestras. Los valores de tiempos de vida media de los perfiles temporales de aniquilación de positrones se muestran en la Figura 8.8, los cuales están relacionados con el tamaño y proporción de huecos en el material sólido. Cabe destacar que el valor τ_3 está relacionado con el diámetro promedio de la cavidad donde se aloja el átomo de o-positronio mediante la ecuación Ec. 3.79. Como se observa en la Figura 8.8, el valor de τ_3 aumenta con el número de unidades de glicoluril de CB[n], indicando el incremento en el volumen de la cavidad.

Una vez establecidos los parámetros que describen el proceso de aniquilación de positrones de la muestra de CB[7] pura, realizamos el estudio mediante PAL de dos muestras relacionadas que consisten en la muestra Au@CB[7] deshidratada y otra que contiene nanopartículas de oro en ausencia de CB[7]. Como puede verse en la Figura 8.9, las medidas PAL de la muestra Au@CB[7] proporcionan un valor de la cavidad más

pequeño que el medido para la muestra de CB[7] deshidratada, lo cual indica que existe una reducción de las dimensiones de la cavidad en la muestra Au@CB[7] con respecto a las cápsulas sin nanopartículas. De forma destacada, la muestra que consiste en nanopartículas de oro preparadas análogamente a Au@CB[7] pero en ausencia de CB[7] muestran una cavidad mucho mayor que el resto de muestras, lo cual puede ser interpretado considerando que dichas nanopartículas tienden a aglomerar definiendo poros de

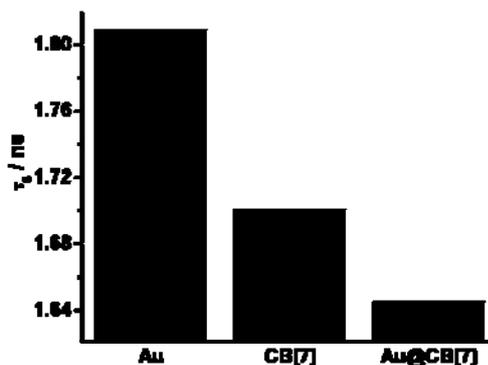


Figura 8.9. Valores del tiempo de vida del átomo de orto-positronio (τ_3) en las muestras de oro (Au), CB[7] deshidratado y las nanopartículas de oro encapsuladas en CB[7] (Au@CB[7]).

gran tamaño. Por tanto, parece que estas nanopartículas de oro no son un buen modelo para establecer comparaciones válidas con Au@CB[7]; sin embargo, estos resultados indican la presencia de oro en el interior de CB[7], reduciendo el tamaño medio interno de la cápsula mientras que existe una microporosidad residual debida a las cápsulas vacías o llenas de forma incompleta.

8.5. MECANISMO DE LA FORMACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DENTRO DE CB[7]

La encapsulación de nanopartículas en el interior de CB[7] se realizó mediante el proceso en fase líquida que implica disoluciones de CB[n] en una mezcla 1:1 agua/etanol y el empleo de un agente reductor del precursor de oro tal como NaBH₄. Se observó la generalidad de este método de síntesis independientemente del carácter aniónico (AuCl₄⁻) o catiónico (Au[NH₃]₄³⁺) de la sal áurica utilizada como fuente de átomos de oro. Estos datos sugieren que la interacción entre el precursor y la cápsula orgánica no es un factor determinante a la hora de encapsular átomos de oro en el interior de CB[7]; así, de forma alternativa se realizó la incorporación de nanopartículas de oro utilizando la adsorción de átomos de oro en fase gaseosa sobre sólidos secos en polvo de los CB[n] utilizando una relación molar 1:1 oro/CB[n] en una cámara de deposición de vapor, observando los mismos resultados que en fase líquida.

Para calcular la difusión de átomos de oro a través de los poros de los diferentes CB[n] se realizaron cálculos semiempíricos a nivel MM2 en los que se estimaron los cambios de energía que tienen lugar cuando un átomo de oro aislado sigue una trayectoria en la que se aproxima a la molécula de CB[n] perpendicularmente al plano de sus portales,

pasa a través del centro de la cápsula orgánica y sale a través del portal opuesto. Los resultados de estos cálculos se encuentran resumidos en la Figura 8.10. Para CB[5] sólo se estima un ligero mínimo para el átomo de oro localizado fuera de la cavidad interaccionando con los átomos de oxígeno de los grupos carbonilo de los portales, prediciendo una enorme barrera de energía para la entrada del átomo de oro en la cavidad, en otras palabras, la situación en la que un átomo de oro está en el interior de CB[5] parece ser desfavorable con respecto a encontrarse fuera de la cavidad. Análogamente para CB[6], cuando el átomo de oro interacciona con los átomos de oxígeno carbonilo fuera de los portales o en el centro de la cápsula se encuentran mínimos en las energía estimadas; de acuerdo con los modelos teóricos, el problema de CB[6] ocurre cuando el átomo de oro cruza los portales, para lo cual se obtuvo una barrera de energía teórica de cerca de 4 kcal mol^{-1} .

La situación para CB[7] y CB[8] es completamente diferente a la encontrada para CB[5] y CB[6]; lo más destacable es que la barrera de energía de penetración del átomo de oro al interior de la cavidad desaparece, y la situación en la que el átomo de oro está en el centro geométrico de CB[7] y CB[8] es exotérmica en 6 y 4 kcal mol^{-1} , respectivamente. Así, los cálculos teóricos soportan los resultados experimentales en el sentido de que para CB[5] y CB[6] la encapsulación de los átomos de oro es desfavorable y que CB[7] puede, en principio, acomodar átomos de oro en el interior de su cápsula sin pasar por ninguna barrera energética puesto que dicha situación presenta un mínimo de energía claro con respecto a la localización en el exterior de la cavidad orgánica. Sin embargo, estos cálculos no sirven para explicar el hecho de que la preparación de nanopartículas dentro de CB[8] no haya sido factible en las mismas condiciones que los casos anteriores ya que, según los modelos, se espera que la inclusión de los átomos de oro dentro de CB[8] sea energéticamente favorable. En principio, estas discrepancias podrían deberse al tamaño mayor de la cavidad del miembro más grande de los CB[n] que haría posible que, una vez formado el cluster de oro sobre el que crece la nanopartícula, fuera capaz de difundir a la disolución sin permanecer atrapado. En cualquier caso, aunque los resultados experimentales muestran hasta ahora que la cavidad de CB[7] es la que presenta las características geométricas idóneas para incorporar nanopartículas de oro en su interior, los modelos dejan abierta la posibilidad de que la inclusión en CB[8] sea igualmente posible.

Realizando este tipo de cálculos semiempíricos de forma análoga para AuCl_4^- en lugar de átomos de oro muestran que este anión no tiene oportunidad de entrar en ninguna de las moléculas de CB[n] estudiadas; es más, la situación en la que este anión se encuentra en el interior de la cavidad de CB[n] es inestable en todos los casos. Estos datos sugieren que para CB[7] los átomos de oro pueden difundir al interior de la cápsula mientras que la interacción entre AuCl_4^- y CB[7] deben controlar el tamaño de las nanopartículas de

oro, de forma que parece razonable pensar que la encapsulación de las nanopartículas de oro tiene lugar en un orden secuencial de eventos que empieza con la reducción del precursor utilizado por el NaBH_4 para formar átomos de oro aislados los cuales entran con posterioridad en la cápsula.

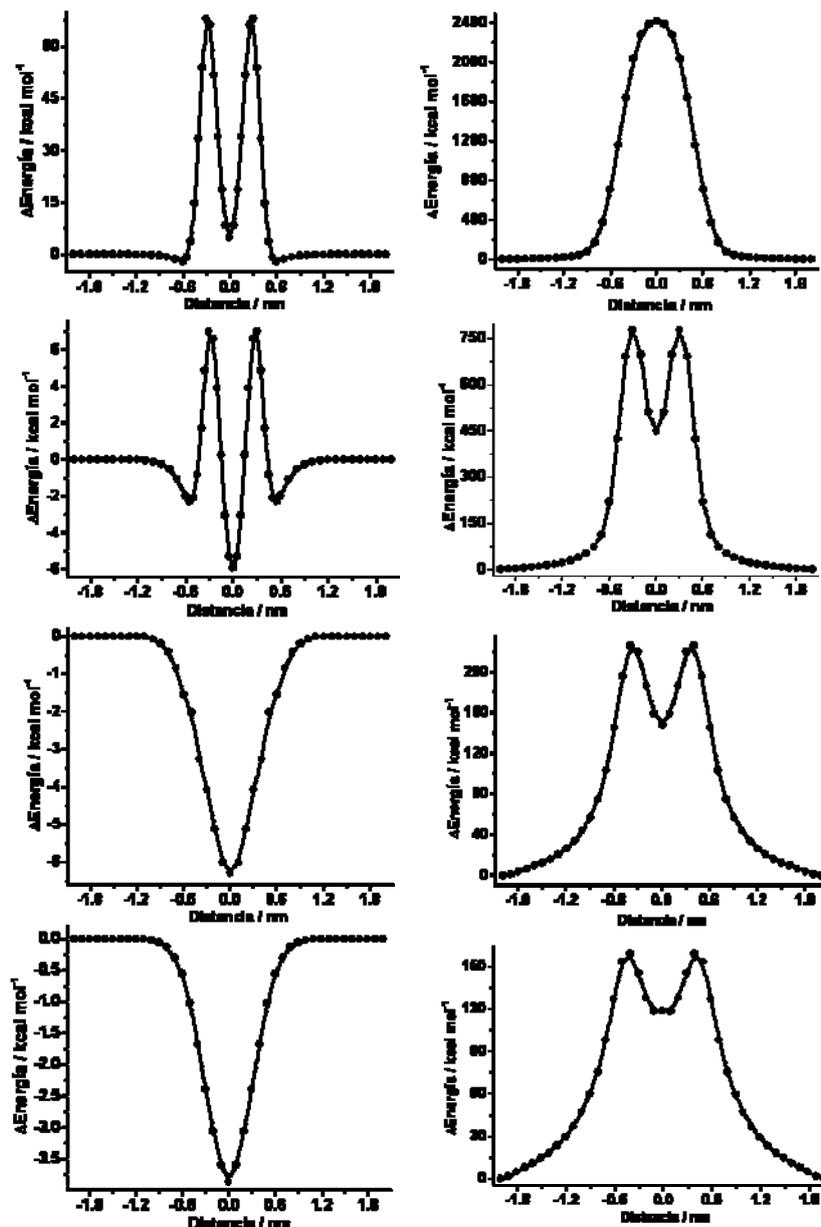


Figura 8.10. De arriba abajo: perfiles energéticos para la difusión de un átomo de oro (izquierda) o el complejo AuCl_4^- (derecha) a través de la cavidad de CB[5], CB[6], CB[7] y CB[8], respectivamente.

8.6. FOTOFÍSICA DE NANOPARTÍCULAS DE ORO ENCAPSULADAS EN CB[7]

Las nanopartículas metálicas representan un estado intermedio entre los átomos y los sólidos, de forma que los niveles energéticos definidos característicos de los átomos sufren una transición en el régimen de tamaño nanométrico hacia las bandas presentes en los materiales metálicos, por lo que se puede predecir que en teoría debería alcanzarse un punto en el que el número de átomos metálicos que forman la partícula nanométrica lleva a las nanopartículas a presentar estados electrónicos similares a los encontrados en los átomos.^[7, 89] Esta situación debe caracterizarse por cambios notables en las propiedades de las nanopartículas de tamaño inferior a 2 nm que puede reflejarse en un comportamiento fotofísico diferente a aquel generalmente descrito para las nanopartículas de oro de mayor tamaño. En este sentido, la excitación electrónica típicamente promovida por la absorción de luz es el fenómeno físico más apropiado para estudiar las variaciones de las propiedades electrónicas desde átomos a materiales metales; así, las técnicas fotofísicas que determinan los eventos que ocurren tras la absorción de radiación constituyen herramientas convenientes para poner de manifiesto dicha transición de las propiedades que tienen lugar en la escala nanométrica.^[6, 90, 91]

Tras la excitación mediante luz, la energía del fotón absorbida por la nanopartícula es rápidamente disipada a través de relajación térmica en una escala de tiempo inferior al nanosegundo,^[89, 92] sin embargo, recientemente se ha demostrado que, cambiando los ligandos que estabilizan la nanopartícula o utilizando disolventes altamente viscosos, las nanopartículas de oro pueden perder electrones de forma que el estado de separación de carga generado por excitación fotoquímica puede presentar un tiempo de vida en la escala de microsegundos.^[8, 10, 93] Este fenómeno de separación de carga tras excitación electrónica promovida por luz es fundamentalmente observado para semiconductores y constituye la base de muchas aplicaciones en fotocatalisis, células fotovoltaicas y fotoconductividad, entre otros procesos.^[22, 92, 94, 95]

Considerando el pequeño tamaño de las nanopartículas de oro encapsuladas en CB[7] se podría anticipar que este sistema puede ser particularmente apropiado para observar una respuesta fotoquímica sin precedentes en las partículas de oro; además, la encapsulación de la nanopartícula de oro en el interior del hospedador puede crear una barrera que, después de la eliminación de los electrones de forma fotoinducida, impida la recombinación. Para ello realizamos experimentos mediante Fotólisis de Destello Láser de una disolución acuosa de Au@CB[7] utilizando como fuente de excitación el segundo armónico del láser de Nd-YAG (532 nm) puesto que es especialmente apropiado para

excitar selectivamente las nanopartículas de oro debido a que presentan la banda de plasmón superficial cuyo máximo se encuentra a 530 nm.

Como pruebas control se realizaron experimentos mediante Fotólisis de Destello Láser análogos a los llevados a cabo con Au@CB[7] pero utilizando una muestra de nanopartículas de oro de 8 nm de diámetro estabilizadas con TOA⁺ preparadas por el procedimiento de las dos fases descrito en la literatura. En este procedimiento se parte de una disolución acuosa de AuCl₄⁻ en presencia de tolueno y TOA⁺ como agente de transferencia de fase, formándose las nanopartículas mediante reducción con NaBH₄ las cuales migran a la fase orgánica y se estabilizan por el agente de transferencia de fase. Como se esperaba en vista de los precedentes que existen de la fotoquímica de este tipo de nanopartículas de oro, no se observó la formación de especies transitorias para esta muestra, lo cual está de acuerdo con la relajación tan rápida que tiene lugar en pocos picosegundos. Además, las cubetas en las que se realizan las medidas desarrollaron una capa dorada en las paredes internas durante los experimentos láser, lo cual está en contraste con el comportamiento de Au@CB[7] para el que no se produjeron cambios en la disolución incluso durante la excitación láser prolongada. Esta diferencia en el comportamiento puede ser fácilmente interpretada considerando que las nanopartículas dentro de CB[7] están bien protegidas frente los procesos de ablación, aglomeración y crecimiento de partícula que pueden ser promovidos por la excitación fotofísica, particularmente cuando la relajación térmica es el mecanismo principal de desactivación.

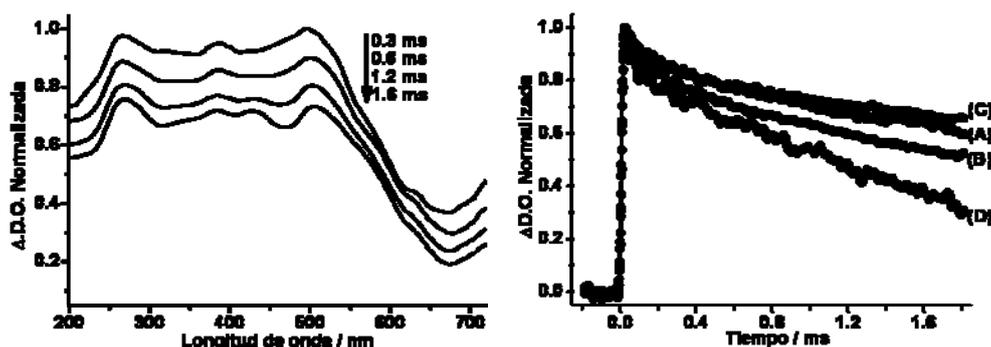


Figura 8.11. Izquierda: Espectros de especie transitoria registrados de una solución acuosa de Au@CB[7] ($A_{532} = 0.2$, purgada con N₂) después del pulso del láser con una $\lambda_{ex} = 532$ nm. Derecha: Perfiles temporales registrados a 275 (A), 400 (B), 500 (C) y 700 (D) nm.

De forma sorprendente en vista del comportamiento fotoquímico clásico descrito para las nanopartículas de oro, se registró en la escala de microsegundos una intensa señal de absorción por parte de las especies transitorias tras excitar la muestra de Au@CB[7] (Figura 8.11); el espectro de dichas especies consiste en un máximo de absorción continuo

desde 200 a 650 nm con varios máximos relativos situados a 250, 390 y 500 nm, un mínimo relativo de absorción a 660 nm y una cola de absorción a longitudes de onda larga en el límite de detección de nuestro tubo fotomultiplicador (720 nm). Por encima de todo, el punto más destacado es que tras la excitación de Au@CB[7] se formaron especies transitorias de tiempo de vida largo sin precedentes en la fotoquímica de las nanopartículas de oro.

Los perfiles temporales de las señales registrados a las longitudes de onda de los máximos de absorción fueron diferentes, indicando que existen varias especies transitorias en el espectro con cinéticas de desactivación en la escala de tiempos de milisegundos diferentes, tal como se muestra en la Figura 8.11; en este sentido, llama la atención que los decaimientos no se completan incluso 1.6 ms después del pulso del láser, lo cual constituye la ventana temporal más larga accesible por nuestro sistema láser. Estas cinéticas de desaparición de las señales pudieron ser ajustadas adecuadamente a decaimientos monoexponenciales de dos componentes, donde la más rápida se encuentra en el rango de 17 a 145 μ s, con una contribución a la señal total generalmente menor, y en la que la mayor contribución tiene tiempos de vida de 1.2 a 7.3 ms; todos estos valores se encuentran recogidos en la Tabla 8.1.

Tabla 8.1. Tiempos de vida media (τ) y sus contribuciones relativas (I_i) estimadas del ajuste de los decaimientos exponenciales a una cinética de dos componentes de primer orden registrados a diferentes longitudes de onda del espectro transitorio de Au@CB[7].

	250 nm	400 nm	500 nm	700 nm
τ_1 / μ s	17.7 ± 2.2	144.7 ± 5.8	139.7 ± 6.9	72.7 ± 7.8
I_1	0.49 ± 0.13	0.15 ± 0.01	0.15 ± 0.01	0.19 ± 0.01
$\tau_2 /$ ms	1.22 ± 0.03	2.22 ± 0.13	2.34 ± 0.24	7.28 ± 1.60
I_2	0.41 ± 0.01	0.60 ± 0.02	0.40 ± 0.02	2.31 ± 0.44
$\chi^2 \times 10^4$	0.7	0.3	0.3	0.6

Con respecto al espectro de especies transitorias, el principal objetivo es asignar las especies formadas tras la excitación; en primer lugar, la señal presente a mayores longitudes de onda presenta un máximo aparente cerca del límite de longitudes de onda disponible para medir con nuestro sistema puede ser atribuida a los electrones solvatados (e^-_{aq}) basándonos en la región de su absorción.^[96] Si esta asignación es correcta, la observación de e^-_{aq} indicaría que se ha producido la separación de cargas debida a la eyección de electrones tras la fotoexcitación por efecto fotoeléctrico. Este fenómeno de separación de carga típicamente ocurre en semiconductores y has sido observado

raramente en nanopartículas metálicas; en nuestro caso, el tamaño de partícula tan pequeño de las nanopartículas de oro y su confinamiento en una cápsula orgánica serían los responsables del salto de electrones al disolvente de tan largo tiempo de vida.

La presencia de electrones solvatados implicaría la formación de especies catiónicas de oro como Au^+ y Au^{3+} . Estas nanopartículas con carga positiva presentan al igual que las nanopartículas de oro neutras una banda de absorción alrededor de 550 nm cuya posición depende, particularmente, del tamaño de partícula y la interacción con ligandos o soportes, se ha descrito que las nanopartículas de oro cargadas positiva o negativamente presentan espectros ópticos análogos a los del oro neutro pero con marcados desplazamientos en la posición del máximo de absorción de la banda del plasmón superficial. De acuerdo con estas variaciones en los espectros ópticos de las nanopartículas de oro con la carga y considerando la observación de electrones hidratados, algunos de los máximos relativos observados en el espectro transitorio podrían ser atribuidos a nanopartículas de oro cargadas positiva o negativamente generadas por transferencia electrónica desde $\text{Au}@CB[7]$ en forma neutra tras la excitación.

Para aportar evidencias de esta interpretación del espectro transitorio llevamos a cabo diferentes experimentos de desactivación utilizando aceptores y donadores de electrones, de forma que su presencia interceptará electrones y otras especies negativas así como huecos de electrones y otras especies positivas, respectivamente. Como agentes desactivantes aceptores de electrones se utilizó HCl, metilviológeno (MV^{2+}) y N_2O , mientras que se empleó trietilamina (Et_3N) como agente dador de electrones a las posiciones en las que se genera un hueco electrónico tras la excitación. De acuerdo con nuestro razonamiento, en presencia de cualquier aceptor de electrones se observa la desaparición en el espectro transitorio de la banda por encima de 650 nm atribuida a los electrones solvatados; mientras que en el caso de utilizar MV^{2+} como desactivante el espectro registrado se complica por el hecho de que el correspondiente catión radical ($\text{MV}^{\bullet+}$) presenta una fuerte absorción a 390 y 550-650 nm y sólo revela claramente el atrapamiento de los electrones hidratados. En este sentido, el uso de HCl simplifica en gran medida el espectro (Figura 8.12).

Por tanto, la especie transitoria que presenta la banda intensa sobre 700 nm puede relacionarse con el electrón hidratado (e^-_{aq}); esta asignación está soportada por los resultados de desactivación por N_2O ya que, en una disolución saturada en N_2O , no se registra contribución de dicha especie al espectro de absorción registrado al final del pulso del láser, lo cual puede ser debido a que el tiempo de vida del electrón es menor de 5 ns.^[96] Por el contrario, en una disolución saturada en N_2 el tiempo de vida del electrón es de 7.28 ms, lo cual indica un lento proceso de retrotransferencia electrónica al cluster de oro.

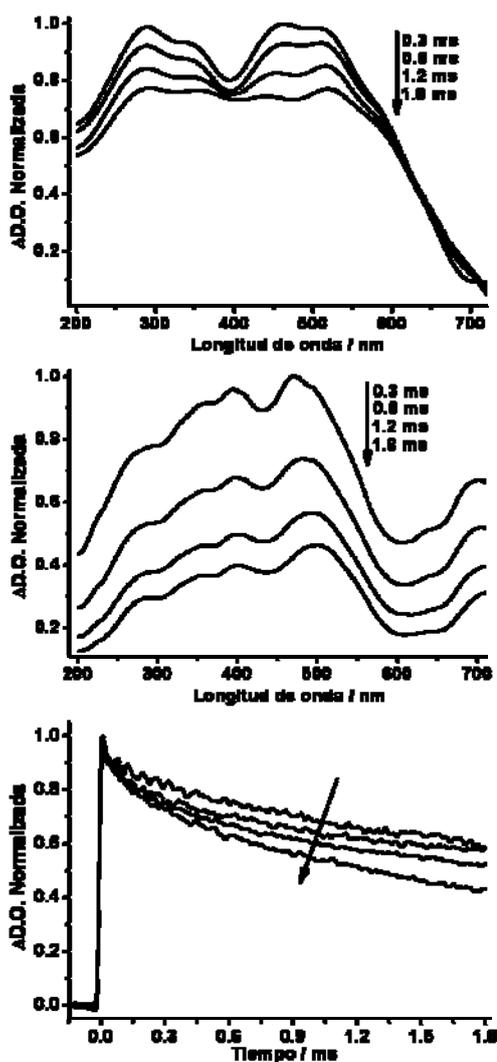


Figura 8.12. Espectro de especie transitoria registrado para una suspensión acuosa de nanopartículas de oro Au@CB[7] ($A_{532} = 0.2$, N_2) en presencia de HCl (10^{-2} M ,arriba) o Et_3N (10^{-2} M, centro). Abajo: Perfiles temporales de la especie transitoria registrado a 275 nm tras excitar la muestra acuosa Au@CB[7] en presencia de cantidades crecientes de Et_3N .

Además de la desaparición de esta banda, el empleo de HCl como agente desactivante de especies cargadas negativamente hace que también se produzca la disminución del máximo relativo situado a 400 nm; la comparación de los perfiles temporales medidos a 400 nm en N_2 o en presencia de HCl o N_2O mostraron que la señal a esta longitud de onda presenta una cinética de desactivación mucho más rápida en presencia de agentes desactivantes aceptores de electrones. El hecho de que la presencia de HCl no sólo afecte a los electrones solvatados sino que también varía la intensidad del máximo relativo a 400 nm indicaría que ambos tipos de especies transitorias corresponden a especies cargadas negativamente capaces de transferir un electrón al H^+ ; así, proponemos que además de los electrones hidratados, el espectro transitorio registrado tras la excitación de Au@CB[7] también contiene especies $Au^-@CB[7]$ caracterizados por el pico a 400 nm. En la literatura se han descrito previamente ejemplos de oro cargado negativamente preparado mediante reacción de oro con metales alcalinos altamente reductores donde la banda del plasmón superficial aparece a 400 nm.

Por el contrario, los máximos relativos situados a 275 y 500 nm podemos atribuirlos a especies de oro positivas con varios niveles de carga; nuestra interpretación es compatible con la asignación de bandas del espectro transitorio de Au@CB[7] a especies negativas. Además, se ha descrito previamente en la literatura que el oro cargado

positivamente aparece alrededor de 500 nm. Para proporcionar evidencias a esta asignación registramos el espectro transitorio en presencia de trietilamina como agente desactivante de huecos; la adición de cantidades crecientes de Et_3N resultan en la desaparición de la absorción 275 nm así como un aumento en la cinética de desaparición de la señal a 500 nm, tal como se muestra en la Figura 8.12. Resalta el hecho de que el pico correspondiente a los electrones solvatados está presente cuando se realizan los experimentos de Fotólisis de Destello Láser en presencia de trietilamina.

Esta influencia de Et_3N en el espectro transitorio registrado en la fotólisis de $\text{Au@CB}[7]$ es compatible con la asignación de las bandas a 275 y 500 nm a dos especies transitorias cargadas positivamente de forma que, la mayor variación experimentada por la banda a 275 nm comparado con la banda a 500 nm puede ser interpretada como indicativa de la mayor carga coulombica de la primera; de esta forma, asignamos los picos a 275 y 500 nm a las especies $\text{Au}^{n+}\text{@CB}[7]$, lo cual es análogo a los estados de oxidación +I y +III de los átomos de oro.

8.7. APLICACIONES DE NANOPARTÍCULAS DE ORO ENCAPSULADAS EN CB[7]

La banda de absorción de las nanopartículas metálicas es sensible al ambiente que las rodea, de forma que los efectos del disolvente y la presencia de sustancias que se encuentren próximas a la superficie de la nanopartícula pueden producir cambios en la intensidad y forma de la banda del plasmón superficial, hecho que se puede emplear como fundamento de dispositivos sensores.^[6, 97-103] Así, para obtener evidencias de los efectos que la presencia de CB[7] tiene en la interacción de las nanopartículas de oro con diferentes analitos mediante selectividad de forma, hemos tratado la muestra $\text{Au@CB}[7]$ en disolución acuosa con diferentes aniones y aminas de varios tamaños y formas ya que se

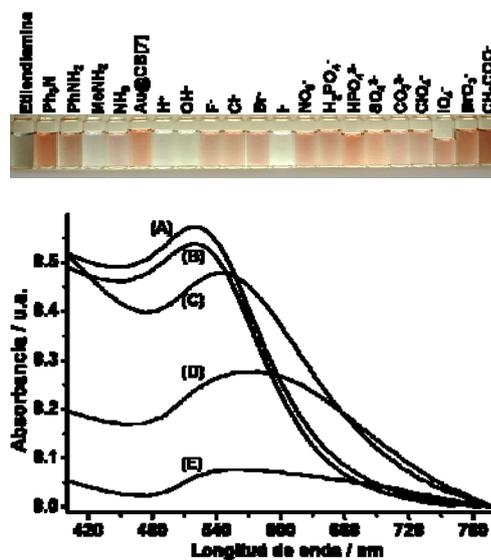


Figura 8.13. Arriba: viales con suspensiones coloidales acuosas de $\text{Au@CB}[7]$ en presencia de diferentes aniones y aminas. Abajo: Espectros ópticos de una suspensión coloidal de $\text{Au@CB}[7]$ antes (A) y después de añadir trifenilamina (B), anilina (C), metilamina (D) o etilendiamina (E).

espera que, dependiendo de su tamaño, las nanopartículas puedan interactuar con las aminas más pequeñas y se convierta en inaccesible para las de mayor tamaño. Como se observa en la Figura 8.13, el tratamiento de la disolución con diferentes aminas, de forma que la cantidad de compuesto nitrogenado sea igual a la de oro en el medio, mostró claramente que existe una relación entre la desaparición de la banda del plasmón superficial del oro coloidal y la naturaleza de la amina; de hecho, la trifenilamina interactúa con las nanopartículas de oro considerablemente menos que las aminas de menor tamaño, lo cual es de esperar para partículas metálicas protegidas.

Un paradigma común en la catálisis por oro que sirve para racionalizar la influencia del soporte es que los átomos de oro cargados positivamente son los sitios catalíticamente más activos para ciertas reacciones, siendo el papel del soporte el aumentar y estabilizar estos tipos de sitios; este es el caso de la oxidación de alcoholes y la oxidación de CO a baja temperatura por los que la presencia de oro positivo, detectado por XPS e FT-IR usando CO como molécula sonda, han sido correlacionados con la actividad catalítica.

Habiendo demostrado que la luz induce separación de carga en Au@CB[7], un fenómeno no observado en nanopartículas de oro análogas no incluidas en CB[n], estudiamos si estas especies transitorias cargadas derivadas de Au@CB[7] pueden ser utilizadas para promover reacciones de forma fotoquímica; así, nuestros descubrimientos previos nos permiten anticipar que la actividad catalítica debería aumentar al iluminar el catalizador como consecuencia de la generación de especies cargadas en la superficie de la nanopartícula de oro. Para demostrar este punto, seleccionamos la dimerización del fenilacetileno para estudiar si la presencia de Au@CB[7] con y sin iluminación con luz visible afecta la reactividad ya que se ha descrito previamente que los complejos de Au³⁺ y nanopartículas de oro cargadas positivamente promueven el homoacoplamiento de fenilacetileno a 1,4-difenil-1,3-butadieno. De acuerdo con nuestras expectativas y aunque la formación del dímero fue observada bajo ambas condiciones de iluminación, el presencia de luz aumenta la formación del dímero por un factor de 7. Esta observación ilustra claramente la influencia de la luz estimulando la actividad catalítica de las nanopartículas de oro por generación de sitios cargados positiva o negativamente.

8.8. CONCLUSIONES

Se han encapsulado nanopartículas de oro de tamaño 0.7 nm en el interior de CB[7] mediante reducción química de disoluciones acuosas de AuCl₄⁻ y por deposición química de vapor; estos resultados se deben a las propiedades únicas que tiene CB[7] como hospedador comparado con el resto de CB[n], de forma que la distribución de tamaño

de partícula obtenido con CB[5], CB[6] y CB[8] son similares a los obtenidos en ausencia de CB[n], siendo mucho más grandes que las dimensiones de los espacios internos de estas cápsulas orgánicas. Cuando las nanopartículas de oro se preparan en el interior de CB[7] el sistema supramolecular resultante tiene propiedades selectivas de forma para la interacción del agregado de oro con aminas, cianuro y cationes amonio cuaternarios. Así, CB[7] tiene el potencial para ser utilizado en aplicaciones como adsorción selectiva, detección y catálisis. Además, las pequeñas dimensiones de los agregados encapsulados en CB[7] da lugar a fenómenos físicos no observados previamente en nanopartículas de oro como resultado de la excitación electrónica de las nanopartículas mediante absorción de radiación electromagnética correspondiente a la banda de Plasmón característica de este tipo de materiales; de esta forma se han registrado los espectros de absorción de las especies transitorias, caracterizando los diferentes estados electrónicos excitados mediante experiencias de desactivación.

8.9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] J. Hafnor, *Laser Focus World* 2006, 42, 99.
- [2] X. Huang, P. K. Jain, I. H. El-Sayed, M. A. El-Sayed, *Nanomedicine* 2007, 2, 681.
- [3] P. Mulvaney, *Nanoscale Mater. Chem.* 2001, 121.
- [4] V. Myroshnychenko, J. Rodriguez-Fernandez, I. Pastoriza-Santos, A. M. Funston, C. Novo, P. Mulvaney, L. M. Liz-Marzan, F. J. Garcia de Abajo, *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37, 1792.
- [5] Z. Zhong, K. B. Male, J. H. T. Luong, *Anal. Lett.* 2003, 36, 3097.
- [6] P. K. Jain, X. Huang, I. H. El-Sayed, M. A. El-Sayed, *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 1578.
- [7] T. J. Norman, Jr., C. D. Grant, J. Z. Zhang, *Nanopart. Assem. Superstruct.* 2006, 193.
- [8] N. Halas, *Opt. Photonics News* 2002, 13, 26.
- [9] C. L. Nehl, J. H. Hafner, *J. Mater. Chem.* 2008, 18, 2415.
- [10] S. Link, M. A. El-Sayed, *J. Phys. Chem. B* 1999, 103, 8410.
- [11] C. J. Murphy, A. M. Gole, J. W. Stone, P. N. Sisco, A. M. Alkilany, E. C. Goldsmith, S. C. Baxter, *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 1721.
- [12] M.-C. Daniel, D. Astruc, *Chem. Rev.* 2004, 104, 293.
- [13] R. A. McMillan, *Nat. Mater.* 2003, 2, 214.
- [14] A. Sperling Ralph, P. Rivera Gil, F. Zhang, M. Zanella, J. Parak Wolfgang, *Chem Soc Rev* 2008, 37, 1896.
- [15] J. Murphy Catherine, M. Gole Anand, E. Hunyadi Simona, W. Stone John, N. Sisco Patrick, A. Alkilany, E. Kinard Brian, P. Hankins, *Chem. Commun.* 2008, 544.
- [16] X. Huang, K. Jain Prashant, H. El-Sayed Ivan, A. El-Sayed Mostafa, *Nanomed* 2007, 2, 681.
- [17] P. Sharma, S. Brown, G. Walter, S. Santra, B. Moudgil, *Adv Colloid Interface Sci* 2006, 123-126, 471.
- [18] W. Knoll, M.-Y. Han, X. Li, J.-L. Hernandez-Lopez, A. Manna, K. Muellen, F. Nakamura, L. Niu, R. Robelek, E. L. Schmid, K. Tamada, X. Zhong, *J. Nonlinear Opt. Phys. Mater.* 2004, 13, 229.
- [19] J.-W. Choi, B.-K. Oh, Y.-K. Kim, J. Min, *J Microbiol Biotechnol* 2007, 17, 5.
- [20] D. Porter Marc, J. Lipert Robert, M. Siperko Lorraine, G. Wang, R. Narayanan, *Chem Soc Rev* 2008, 37, 1001.
- [21] J.-S. Lee, K. R. Lytton-Jean Abigail, J. Hurst Sarah, A. Mirkin Chad, *Nano Lett* 2007, 7, 2112.
- [22] J. Homola, M. Piliarik, P. Kvasnicka, *Proc. SPIE-Int. Soc. Opt. Eng.* 2007, 6619, 661909/1.
- [23] M. Arenz, U. Landman, U. Heiz, *ChemPhysChem* 2006, 7, 1871.
- [24] G. C. Bond, D. T. Thompson, *Gold Bulletin* 2000, 33, 41.
- [25] L. Guzzi, D. Horvath, Z. Paszti, G. Peto, *Catalysis Today* 2002, 72, 101.
- [26] M. Haruta, T. Kobayashi, H. Sano, N. Yamada, *Chem. Lett.* 1987, 405.
- [27] M. Haruta, N. Yamada, T. Kobayashi, S. Iijima, *J. Catal.* 1989, 115, 301.
- [28] Y. Iizuka, H. Fujiki, N. Yamauchi, T. Chijiwa, S. Arai, S. Tsubota, M. Haruta, *Catalysis Today* 1997, 36, 115.
- [29] F. Moreau, G. C. Bond, *Appl. Catal. A* 2006, 302, 110.
- [30] W. Yan, S. M. Mahurin, B. Chen, S. H. Overbury, S. Dai, *J. Phys. Chem. B* 2005, 109, 15489.
- [31] H. Zhu, C. Liang, W. Yan, S. H. Overbury, S. Dai, *J. Phys. Chem. B* 2006, 110, 10842.
- [32] M. Haruta, *Stud. Surf. Sci.* 2003, 145, 31.
- [33] M. Haruta, M. Date, *Appl. Catal. A* 2001, 222, 427.
- [34] D. Astruc, F. Lu, J. R. Aranzas, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 7852.
- [35] G. C. Bond, D. T. Thompson, *Catalysis Reviews - Science and Engineering* 1999, 41, 319.

- [36] I. W. Davies, L. Matty, D. L. Hughes, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 10139.
- [37] R. A. Sheldon, *Pure and Applied Chemistry* 2000, 72, 1233.
- [38] L. Pasquato, P. Pengo, P. Scrimin, *J. Mater. Chem.* 2004, 14, 3481.
- [39] T. Ishida, M. Haruta, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 7154.
- [40] F. Porta, M. Rossi, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 2003, 204-205, 553.
- [41] L. Prati, M. Rossi, *J. Catal.* 1998, 176, 552.
- [42] C. L. Bianchi, S. Biella, A. Gervasini, L. Prati, M. Rossi, *Catalysis Letters* 2003, 85, 91.
- [43] M. Comotti, C. Della Pina, R. Matarrese, M. Rossi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 5812.
- [44] B. C. Gates, *Nat. Nanotechnol.* 2008, 3, 583.
- [45] T. V. W. Janssens, B. S. Clausen, B. Hvolbaek, H. Falsig, C. H. Christensen, T. Bligaard, J. K. Nørskov, *Top. Catal.* 2007, 44, 15.
- [46] P. N. Rylander, *Organic Chemistry, Vol. 28: Organic Syntheses with Noble Metal Catalysts*, 1973.
- [47] R. A. Sheldon, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 1996, 107, 75.
- [48] C. Della Pina, E. Falletta, L. Prati, M. Rossi, *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37, 2077.
- [49] A. Corma, H. Garcia, *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37, 2096.
- [50] J. D. E. T. Wilton-Ely, *Dalton Trans.* 2008, 25.
- [51] M.-C. Daniel, D. Astruc, *Chem. Rev.* 2004, 104, 293.
- [52] R. Zanella, S. Giorgio, C. R. Henry, C. Louis, *J. Phys. Chem. B* 2002, 106, 7634.
- [53] S. Ivanova, C. Petit, V. Pitchon, *Appl. Catal. A* 2004, 267, 191.
- [54] H. Itoh, K. Naka, Y. Chujo, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 3026.
- [55] I. Hussain, S. Graham, Z. Wang, B. Tan, D. C. Sherrington, S. P. Rannard, A. I. Cooper, M. Brust, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 16398.
- [56] M. Brust, M. Walker, D. Bethell, D. J. Schiffrin, R. Whyman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994, 801.
- [57] L. A. Porter, D. Ji, S. L. Westcott, M. Graupe, R. S. Czernuszewicz, N. J. Halas, T. R. Lee, *Langmuir* 1998, 17, 7378.
- [58] S. L. Logunov, T. S. Ahmadi, M. A. El-Sayed, J. T. Khoury, R. L. Whetten, *J. Phys. Chem. B* 1997, 101, 3713.
- [59] C. S. Weisbecker, M. V. Merritt, G. M. Whitesides, *Langmuir* 1996, 12, 3763.
- [60] A. C. Templeton, M. J. Hostetler, C. T. Kraft, R. W. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 120, 1906.
- [61] A. V. Kabashin, M. Meunier, C. Kingston, H. T. Luong, *J. Phys. Chem. B* 2003, 107, 4527.
- [62] J.-P. Sylvestre, A. V. Kabashin, E. Sacher, M. Meunier, J. H. T. Luong, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 7176.
- [63] A. Wolf, F. Schuth, *Appl. Catal. A* 2002, 226, 1.
- [64] H. Hiramatsu, F. E. Osterloh, *Chem. Mater.* 2004, 16, 2509.
- [65] W. Cheng, E. Wang, *J. Phys. Chem. B* 2004, 108, 24.
- [66] J. A. Creighton, D. G. Eadon, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 1991, 87, 3881.
- [67] A. E. Neeves, M. H. Birnboim, *Opt. Lett.* 1988, 134, 1087.
- [68] J. W. Haus, H. S. Zhou, I. Honma, H. Komiyama, *J. Appl. Phys.* 1993, 73, 1043.
- [69] C. F. Bohren, D. R. Huffman, *Absorption and Scattering of Light by Small Particles*, Wiley, New York, 1983.
- [70] G. Mie, *Ann. Phys.* 1908, 25, 377.
- [71] W. Ostwald, *Theoretical and Applied Colloid Chemistry*, Wiley, New York, 1922.
- [72] R. Zsigmondy, *The Chemistry of Colloids*, Wiley, New York, 1917.
- [73] M. Quinten, *Applied Physics B: Lasers and Optics* 2001, 73, 317.
- [74] H. Haekkinen, B. Yoon, U. Landman, X. Li, H.-J. Zhai, L.-S. Wang, *Journal of Physical Chemistry A* 2003, 107, 6168.
- [75] M. M. Alvarez, J. T. Khoury, T. G. Schaaff, M. N. Shafiqullin, I. Vezmar, R. L. Whetten, *J. Phys. Chem. B* 1997, 101, 3706.
- [76] H.-J. Buschmann, H. Fink, E. Schollmeyer, (Deutsches Textilforschungszentrum Nord-West E.V., Germany). Application: DE, 1997, p. 4 pp.
- [77] Y. Niidome, T. Niidome, *Jasco Rep.* 2006, 48, 37.
- [78] D. A. Dantz, C. Meschke, H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer, *Supramol. Chem.* 1998, 9, 79.
- [79] A. M. Richter, M. Felicetti, (Syntec Gesellschaft fuer Chemie und Technologie der Informationsaufzeichnung mbH, Germany). Application: WO, 2002, p. 17 pp.
- [80] H. Blum, S. Sick, H. Salow, M. Kaussen, (Papierfabrik Schoeller & Hoesch GmbH & Co. KG, Germany). Application: EP, 2002, p. 11 pp.
- [81] H. Zhang, E. S. Paulsen, K. A. Walker, K. E. Krakowiak, D. V. Dearden, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 9284.
- [82] K. Kim, J. Zhao, H.-J. Kim, S.-Y. Kim, J. Oh, (Postech Foundation, S. Korea). Application: WO, 2003, p. 45 pp.
- [83] D. V. Dearden, *Abstracts, 63rd Southwest Regional Meeting of the American Chemical Society, Lubbock, TX, United States, November 4-7 2007*, GEN.
- [84] I. Prochazka, *Mater. Struct.* 2001, 8, 55.
- [85] D. M. Schrader, Y. C. Jean, *Positron and Positronium Chemistry*.
- [86] Y. C. Jean, *Positron and Positronium Chemistry*, World Scientific, Milwaukee, 1990.
- [87] J. H. Hadley, J. F. Hsu, W. Yei, *J. Chem. Phys.* 1979, 70, 3702.
- [88] F. H. Hsu, M. M. Yang, C. C. Yang, *Appl. Phys.* 1978, 15, 85.
- [89] P. V. Kamat, *J. Phys. Chem. B* 2002, 106, 7729.
- [90] L. C. Chen, H. Hori, K. Hiraoka, *Springer Ser. Opt. Sci.* 2008, 139, 67.
- [91] H. Yoshikawa, T. Asahi, E. Tamiya, *Seibutsu Kagaku Kaishi* 2008, 86, 286.
- [92] P. K. Jain, X. Huang, I. H. El-Sayed, M. A. El-Sayed, *Plasmonics* 2007, 2, 107.
- [93] K. G. Thomas, B. I. Ipe, P. K. Sudeep, *Pure Appl. Chem.* 2002, 74, 1731.
- [94] R. Moeller, W. Fritzsche, *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2007, 8, 274.
- [95] X. Huang, K. Jain Prashant, H. El-Sayed Ivan, A. El-Sayed Mostafa, *Lasers Med Sci* 2008, 23, 217.

- [96] K.-D. Warzecha, M. Demuth, H. Gerner, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 1997, 93, 1523.
[97] C. J. Murphy, A. M. Gole, S. E. Hunyadi, J. W. Stone, P. N. Sisco, A. Alkilany, B. E. Kinard, P. Hankins, *Chem. Commun.* 2008, 544.
[98] A. Wei, *e-J. Surf. Sci. Nanotechnol.* 2006, 4, 9.
[99] H. Kawazumi, *Bunseki* 2004, 609.
[100] L. West Jennifer, J. Halas Naomi, *Annu Rev Biomed Eng* 2003, 5, 285.
[101] T. Nagaoka, H. Shiigi, S. Tokonami, *Bunseki Kagaku* 2007, 56, 201.
[102] N. Nath, A. Chilkoti, *Top. Fluoresc. Spectrosc.* 2005, 8, 353.
[103] K. Tsuboi, K. Kajikawa, *Oyo Butsuri* 2008, 77, 421.

Corma, Avelino; Garcia, Hermenegildo; Montes-Navajas, Pedro; Primo, Ana; Calvino, Jose Juan; Trasobares, Susana. *Gold nanoparticles in organic capsules: a supramolecular assembly of gold nanoparticles and cucurbituril*. Chemistry-An European Journal (2007), 13(22), 6359-6364

Corma, Avelino; Garcia, Hermenegildo; Montes-Navajas, Pedro. *A pseudopolyrotaxane consisting in PPV threaded in multiple cucurbiturils*. Tetrahedron Letters (2007), 48(26), 4613-4617

Montes-Navajas, Pedro; Corma, Avelino; Garcia, Hermenegildo. *Supramolecular ionic liquids based on host-guest cucurbituril imidazolium complexes*. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical (2007), 279(2), 165-169

Montes-Navajas, Pedro; Teruel, Laura; Corma, Avelino; Garcia, Hermenegildo. *Specific Binding Effects for Cucurbit[8]uril in 2,4,6-Triphenylpyrylium-Cucurbit[8]uril Host-Guest Complexes: Observation of Room-Temperature Phosphorescence and their Application in Electroluminescence*. Chemistry-An European Journal (2008), 14(6), 1762-1768

Montes-Navajas, Pedro; Corma, Avelino; Garcia, Hermenegildo. *Complexation and Fluorescence of Tricyclic Basic Dyes Encapsulated in Cucurbiturils*. ChemPhysChem (2008), 9(5), 713-720

Montes-Navajas, Pedro; Damonte, Laura. C.; Garcia, Hermenegildo. *Positron annihilation lifetime measurements in cucurbiturils: evidence for internal inclusion of gold in CB[7]*, en proceso de publicación en ChemPhysChem.

Montes-Navajas, Pedro; Garcia, Hermenegildo. *Complexes of basic tricyclic dyes in their acid and basic forms with CB[7]: determination of pK_a and association constants in the ground and singlet excited state*. Enviado a publicar.

Montes-Navajas, Pedro; Baumes, Laurent Allan; Corma, Avelino; Garcia, Hermenegildo. *Dual-response (colorimetric and fluorimetric) chemical tongue for organics in water based on supramolecular host-guest complexes*. Enviado a publicar.

Montes-Navajas, Pedro; Garcia, Hermenegildo. *Cucurbituril complexation enhances intersystem crossing and triplet lifetime of 2,4,6-triphenylpyrylium ion*. Enviado a publicar.

Montes-Navajas, Pedro; Gonzalez-Bejar, Maria; Garcia, Hermenegildo; Scaiano, J.C. *Cucurbituril complexes cross the cell membrane*. Enviado a publicar.

@	Inclusión
\cap	Interconexión superficial
//	Fijación superficial
α	Grado de disociación
δ	Desplazamiento químico
ϵ	Absortividad molar
ϵ_M	Absortividad molar de especies monoméricas de M Absortividad molar del estado electrónico fundamental de M
ϵ_{M_2}	Absortividad molar de especies diméricas de M
$\epsilon_{^3M}$	Absortividad molar del estado electrónico excitado triplete de M
θ	Grado de saturación
χ	Relación o fracción molar
φ	Parte orbital de la función de onda electrónica
λ	Longitud de onda
$\langle \lambda \rangle$	Valor medio de λ_{max} y λ_{emis}
λ_{0-0}	Longitud de onda de la transición 0-0
λ_{emis}	Longitud de onda de máxima emisión
λ_{ex}	Longitud de onda de máxima excitación
λ_{fl}	Longitud de onda de máxima fluorescencia
λ_{max}	Longitud de onda de máxima absorción
λ_{ph}	Longitud de onda de máxima fosforescencia
ν	Frecuencia
ρ	Límite de resolución en Microscopía Óptica
σ	Desviación estándar
τ	Tiempo de vida media
τ_0	Tiempo de vida media total
$\tau_{formación}$	Tiempo medio de formación de especies transitorias
Φ	Rendimiento cuántico
Φ_{ci}	Rendimiento cuántico de conversión interna
Φ_{cis}	Rendimiento cuántico de cruce intersistema
Φ_{db}	Rendimiento cuántico de desactivación bimolecular
Φ_{fl}	Rendimiento cuántico de fluorescencia
Φ_{fr}	Rendimiento cuántico de fotorreacción
Φ_{ph}	Rendimiento cuántico de fosforescencia
Π	Producto
Θ	Ángulo entre los momentos de transición de dos monómeros
Ψ	Función de onda electrónica
Ω	Ángulo diedro formado entre los fenilos en posición 2 y 6 con el anillo de pirilio en el catión TP ⁺
Ω	Ángulo diedro formado entre el fenilo en posición 4 con el anillo de pirilio en el catión TP ⁺
ΔA	Diferencia relativa de absorbancias
$\Delta \delta$	Variación del desplazamiento químico
$\Delta \lambda$	Desplazamiento de Stokes
$\Delta \tilde{\nu}$	Desplazamiento de Stokes

$\Delta D.O.$	Diferencia relativa de densidades ópticas
ΔG	Energía libre de Gibbs
ΔG_{HG}	Energía libre de Gibbs del complejo hospedador-huésped
ΔH	Entalpía
ΔH_{HG}	Entalpía del complejo hospedador-huésped
ΔS	Entropía
ΔS_{HG}	Entropía del complejo hospedador-huésped
A	Absorbancia
AB	Especie supramolecular
AM	Azul de Metileno
AN	Acridina Naranja
ANN	Redes Neuronales Artificiales
Au@CB[7]	Nanopartículas de oro encapsuladas en CB[7]
Au//CB[7]	Nanopartículas de oro depositadas sobre CB[7]
b	Longitud de la cubeta, paso óptico
CB	Cucurbituril
CB[n]	Cucurbit[n]uril
CD	Ciclodextrina
[D]_{1/2}	Concentración de desactivante necesaria para desactivar el 50% del estado excitado
DBO	2,3-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-eno
DCI	Ácido clorhídrico deuterado
D₂O	Água deuterada
D.O.	Densidad óptica
DRX	Difracción de Rayos X
e⁻	Electrón
e_{aq}⁻	Electrón solvatado en medio acuoso
e⁺	Positrón
E₀₋₀	Energía de la transición electrónica 0-0
E₀₋₀^M	Energía de la transición electrónica 0-0 de la forma básica de M
E₀₋₀^{MH}	Energía de la transición 0-0 electrónica de la forma ácida de M
E₀₋₀^{M@CB[n]}	Energía de la transición 0-0 electrónica de la forma complejada de M desprotonada dentro de CB[n]
E₀₋₀^{MH@CB[n]}	Energía de la transición 0-0 electrónica de la forma complejada de M protonada dentro de CB[n]
ED	Difracción de Electrones
EELS	Espectroscopía de Pérdida de Energía de los Electrones
E⁰_{red}	Potencial Normal de reducción
ESI	Ionización por Electrospray
Et₃N	Trietilamina
f	Coefficiente de actividad
FAB	Ionización por Bombardeo con átomos rápidos
FT-IR	Espectroscopía Infrarroja por Transformadas de Fourier
G	Huésped
H	Hospedador
H⁺	Protón

^1H	Hidrógeno atómico
H_a	Hidrógeno axial de CB[n]
HAADF	Microscopía de Campo Oscuro Anular de Alta Resolución
HCT	Análisis Jerárquico
H_e	Hidrógeno ecuatorial de CB[n]
HG	Complejo hospedador-huésped
H_m	Hidrógeno metínicos de CB[n]
H_mG_n	Complejo hospedador-huésped de estequiometría m:n
HOMO	Orbital molecular más alto ocupado
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Presión
HREM	Microscopía Electrónica de Alta Resolución
HR-TEM	Microscopía Electrónica de Transmisión de Alta Resolución
$h\nu$	Energía de los fotones de frecuencia ν
I	Intensidad
I_f	Intensidad de fluorescencia
IR	Infrarrojo
ITO	Óxido de estaño e indio
J	Constante de acoplamiento
k	Constante de velocidad de decaimiento
k_0	Constante de velocidad de desactivación intramolecular total
k_d	Constante de velocidad de disociación del complejo
k_f	Constante de velocidad de formación del complejo
k_q	Constante de velocidad de desactivación bimolecular
k_v	Constante de velocidad de reacción
K	Constante de equilibrio
K_a	Constante de acidez
*K_a	Constante de acidez en estado electrónico excitado singlete
$K_a^{\text{CB}[7]}$	Constante de acidez del complejo M@CB[7] en estado electrónico fundamental
$^*K_a^{\text{CB}[7]}$	Constante de acidez del complejo M@CB[7] en estado electrónico excitado singlete
K_B	Constante de estabilidad Constante de unión Constante de asociación Constante de afinidad
K_B^*	Constante de asociación en estado excitado
K_B^{M}	Constante de estabilidad de la forma desprotonada de M en estado electrónico fundamental incluida dentro de CB[7]
K_B^{MH}	Constante de estabilidad de la forma protonada de M en estado electrónico fundamental incluida dentro de CB[7]
K_B^*	Constante de asociación en estado excitado singlete
$K_B^{*\text{M}}$	Constante de estabilidad de la forma desprotonada de M en estado electrónico excitado singlete incluida dentro de CB[7]
$K_B^{*\text{MH}}$	Constante de estabilidad de la forma protonada de M en estado electrónico excitado singlete incluida dentro de CB[7]
$K_{\text{CB}[7]}$	Constante de asociación de M en estado monomérico dentro de CB[7]

K_{CB[8]}	Constante de asociación de M en estado agregado dentro de CB[8]
K_d	Constante de dimerización
K_D	Constante de disociación
K_{rel}	Constante de unión relativa
K_{sv}	Constante de Stern-Volmer
L	Ligando
LS	Complejo sustrato-ligando
LUMO	Orbital molecular más bajo vacío
m	Número de moléculas de hospedador del complejo H _m G _n
[M]	Concentración del compuesto M
[M]₀	Concentración inicial del compuesto M
M	Molécula en estado electrónico fundamental Molécula en forma básica desprotonada
MH⁺	Molécula en forma ácida protonada
M@CB[7]	Complejo de inclusión de M en estado electrónico fundamental dentro de la cavidad de CB[7] Complejo de inclusión de M en estado monomérico dentro de la cavidad de CB[7] Complejo de inclusión de M en forma básica en estado electrónico fundamental dentro de la cavidad de CB[7]
*M@CB[7]	Complejo de inclusión de M en estado electrónico excitado singlete dentro de la cavidad de CB[7] Complejo de inclusión de M en forma básica en estado electrónico excitado singlete dentro de la cavidad de CB[7]
MH⁺@CB[7]	Complejo de inclusión de MH ⁺ en estado electrónico fundamental dentro de la cavidad de CB[7]
*MH⁺@CB[7]	Complejo de inclusión de MH ⁺ en estado electrónico excitado singlete dentro de la cavidad de CB[7]
M@CB[8]	Complejo de inclusión de M en estado electrónico fundamental dentro de la cavidad de CB[8]
*M@CB[8]	Complejo de inclusión de M en estado electrónico excitado singlete dentro de la cavidad de CB[8]
M_n@CB[8]	Complejo de inclusión de agregados de n moléculas de M dentro de la cavidad de CB[8]
*M	Molécula en estado electrónico excitado
MALDI	Ionización por Desorción con Laser Asistida por Matriz
MM	Mecánica Molecular
m:n	Estequiometría del complejo H _m G _n
MS	Espectrometría de masas
MV²⁺	Catión metilviológeno
n	Número de puntos de unión Número de moléculas de huésped del complejo H _m G _n Estado electrónico número n Número de unidades glicoluril en los cucurbit[n]uriles
NOE	Efecto Nuclear Overhauser
OLED	Dispositivos Orgánicos Emisores de Luz

OM	Orbital molecular
OX	Oxonina
PALS	Espectroscopía de Tiempo de vida de Aniquilación de Positrones
PAS	Espectroscopía de Aniquilación de Positrones
PCA	Análisis de Componentes Principales
PI	Pironina
pK_a	Logaritmo cambiado de signo de la constante de acidez en estado electrónico fundamental
pK_a^{CB[7]}	Logaritmo cambiado de signo de la constante de acidez en estado electrónico fundamental del complejo M@CB[7]
p*K_a	Logaritmo cambiado de signo de la constante de acidez en estado electrónico excitado singlete
p*K_a^{CB[7]}	Logaritmo cambiado de signo de la constante de acidez en estado electrónico excitado singlete del complejo M@CB[7]
PR	Proflavina
Ps	Átomo de positronio
o-Ps	Orto-positronio
p-Ps	Para-positronio
PY	Pironina Y
Q	Desactivador
RGB	Componentes roja, verde y azul de un color
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
R	Constante de los gases Relación de absorbancias
s	Parte de espín de la función de onda electrónica
S	Sustrato
S⁺	Estado electrónico excitado singlete de mayor energía tras el desdoblamiento de orbitales en el proceso de dimerización.
S⁻	Estado electrónico excitado singlete de menor energía tras el desdoblamiento de orbitales en el proceso de dimerización.
SL	Complejo sustrato-ligando
S_n	Estado electrónico singlete número n
S₀	Estado electrónico singlete fundamental
S₁	Estado electrónico singlete más bajo en energía
SEM	Microscopía Electrónica de Barrido
STEM	Microscopía Electrónica de Transmisión y Barrido
T	Temperatura
TBA⁺	Tetrabutilamonio
TI	Tionina
T_n	Estado electrónico triplete número n
TOA⁺	Tetraoctilamonio
TP⁺	Catión 2,4,6-trifenilpirilio en estado electrónico fundamental
*TP⁺	Catión 2,4,6-trifenilpirilio en estado electrónico excitado singlete
T₁	Estado electrónico triplete más bajo en energía Tiempo de relajación
TEM	Microscopía Electrónica de Transmisión

TGA	Análisis termogravimétrico
UV-Visible	Ultravioleta-visible
x	Propiedad molar intrínseca asociada a la señal X
X	Señal analítica
XEDS	Espectroscopía de Rayos X de Energía Dispersiva

Abajo a arriba	20, 28, 56
Absorbancia	124, 130, 137-140, 142-143, 152-153, 156, 188, 192, 197, 265, 273, 296
Absortividad molar	125, 137-138, 143, 153
Aceptor	41-42, 44, 123, 154, 264, 276, 279-280, 284, 305-306
Ácido-base	6-7, 10, 50, 59, 108, 144, 171-172, 183, 186, 188, 201, 207, 218, 230
Ácido carboxílico	22, 93, 223
Ácido dicarboxílico	93
Acoplamiento	105, 141, 308
Adamantanamina	97
ADN	41, 43, 51
Afinidad	22, 33, 85, 91-93, 96, 100-102, 17-118, 120, 184, 199, 202, 232, 278, 281-282
Agregación	10, 14, 53, 86, 109, 123, 184, 189-190, 193, 217, 232, 290-291
Agregado	16-17, 20, 41-42, 50, 53-56, 119, 124, 141, 163, 189, 191-192, 196, 294, 309
Agregados H	141, 191
Agregados J	141
Agregado molecular	16-17, 124
Alcohol	93, 106, 223-224, 308
Alquilazida	97
Alquino	97
Amanita phalloides	23, 24
Amina	7, 10, 93, 109, 213, 223-232, 305, 307-309
Aminoácido	23, 51, 93
Aminoalcohol	93
Aminopiridina	97, 106
Amonio	10, 93, 95-97, 296, 309
Análisis elemental	91
Análisis termogravimétrico	101, 298
Análogo	18, 24, 28, 34-35, 50, 71, 106, 119, 175, 188-189, 194, 200, 203, 236, 238, 247, 260, 299-300, 303, 305, 307-308
Anfidinolida A	23
Anillo	26, 43-45, 83, 88-89, 95, 123, 136, 185-186, 195, 36-239, 246-251, 258-264, 271, 274-275
Anisol	83, 91
Anisotropía	42, 104, 123, 150-151
Antamadina	23
Antibiótico	22, 25, 147
Antitumoral	106
Apantallamiento	104, 123
Apilamiento	38, 43-45, 123, 218

Aplicación	8-9, 13, 16, 19, 28, 35, 38, 45, 50, 53, 58, 78, 91, 95-96, 98, 100, 106, 108, 122, 125, 133-138, 148, 150, 152, 157-159, 170, 172-173, 186-190, 198, 200-201, 204, 206, 226, 229, 229, 236-237, 242, 263, 273-274, 282-284, 287-288, 302, 307, 309
Apolar	22, 45, 47-48, 86, 89, 95, 104, 164, 297
Área superficial	45, 49
Areno	26, 83
Arriba a abajo	20, 56
Asociación	7, 19-20, 28, 35, 39, 43, 48-50, 54, 79, 81, 83, 95, 10, 116-124, 126-127, 129-130, 132-136, 139-140, 144, 146, 148, 157-159, 184, 198-24, 206, 209, 216, 232, 235, 241-243, 248, 281
Asociación molecular	19-20, 28, 35, 39, 43, 48-50, 54, 79, 81, 83, 95, 100, 116-130, 133-134, 136-137, 139-140, 144, 146, 148, 157-159, 184, 198-200, 202, 206, 216, 281
Atracción	45
Autoasociación	6, 123-124, 136-137, 140, 183, 189
Autoensamblado	50, 54, 85
Autoensamblaje	5, 15, 50-53, 56-57, 88, 107108
Autoorganización	5, 15, 50, 53
Autoplegamiento	52
Auxocromo	185
Avidina	91
Axial	104, 249
Banda de absorción	141, 152, 186, 189, 194, 268, 271, 291, 305, 307
Banda de emisión	139, 240
Barrera de energía	146, 260-261, 300
Barrera estérica	95, 100, 146, 244, 246
Beauvericina	23
Behrend	91
Berder	88
Bibliografía	5-8, 15, 60, 65, 94, 109, 115, 177, 209, 213, 232, 235, 240, 262-263, 284, 287, 309
Bicapa	19-20, 22, 53
Biciclo	99, 104
Binning	107
Biotina	91
2,2'-Bipiridilo	33, 282
Blanqueo	153, 157, 268, 273
Breslow	88
Bryostatin 8	23, 24
Buschmann	106
C₆₀	97
Cadena alquílica	99, 229, 231
Cadena lateral	81
Calabaza	9, 92, 199
Cálculos computacionales	6, 115, 173, 246

Cálculos DFT	174
Cálculos estructurales	147
Cálculos MM	174, 258
Cálculos semiempíricos	174, 299-300
Cálculos teóricos	10, 109, 173-174, 261, 300
Calixareno	29, 83-84, 94, 119, 216
Cambio conformacional	2, 59, 76-77, 83, 117, 146, 149, 172
Campo alto	104, 123
Campo bajo	123, 195
Capacidad calorífica	48
Cápsula	9-10, 80, 88, 91, 93-94, 98, 100, 103-109, 123, 184, 191-195, 201-204, 209, 216-218, 223-226, 232, 238, 245-247, 249, 258-259, 261, 267, 276-277, 279, 281-282, 288, 290-292, 294, 299-301, 305, 309
Características	9-10, 14, 18-20, 26, 31, 36-38, 69, 79, 81-83, 88, 94, 100-101, 104, 109, 116-117, 141, 147, 149-150, 160-162, 167, 169, 187, 209, 216, 232, 237, 271, 281, 291, 300, 309
Carbonilo	9, 23, 91, 95, 101, 104, 123, 192, 194, 199, 201, 259, 261, 275, 289, 292, 297-298, 300
o-Carborano	97
Carcerando	29, 84
Catálisis	38, 87-88, 93, 238, 288, 308-309
Catalizador	119-120, 186, 268, 308
Cateneno	26-27
Cavidad	10, 25, 26, 28-30, 32-35, 40, 46-49, 56, 80-85, 87-98, 100, 104-105, 108-109, 120-123, 146-147, 162, 165, 174-175, 184, 191-196, 199, 208, 218, 236, 238-239, 243-249, 258, 260-261, 279, 281, 291, 294, 297-301
Cavitando	83-84
CB[n]	5-14, 65, 94-109, 123, 127, 129-132, 136-137, 146, 148-149, 156, 165, 168, 174-175, 183-184, 186, 190-209, 216-218, 223, 230, 235, 238-261, 263, 265-284, 287, 289-309
Celda electroluminiscente	10, 12, 14, 109, 282-284
Celulositas	87
Chanksina	23
Cicloadición	97
Ciclopeptido	22-24, 26
Ciclo de Förster	144, 172, 203-204
Ciclodextrina	5, 9-10, 29, 48, 65, 87-95, 10-101, 108, 119, 139, 146, 192, 198, 202, 204, 216, 243, 288, 290, 298
Ciclohexilo	99
Ciclo termodinámico	144, 172, 200-201, 203-204, 206
Cinética	28, 31, 56, 71-74, 94-95, 100, 117, 146, 154-156, 169, 193, 195, 238, 248, 271
Cinética de complejación	146
Cinética de crecimiento	269

Cinética de desactivación	71-72, 151, 187, 266, 269, 277, 304, 306
Cinética de desaparición	304, 307
Cinética de disociación	117
Cinética de emisión	277
Cinética de formación	278
Cinética de hidrólisis	238-239
Cinética de intercambio	130, 136
Cinética supramolecular	6, 115, 147
Cis-diaminoestilbena	98
Co-conformación	26, 258
Coefficiente de actividad	118
Cohesión	86
Colapso	82, 85, 174
Colisión	71-72, 139, 160, 267
Color	25, 108, 184, 190-191, 198, 208, 217-220, 222-223, 227-232, 239-240, 282, 284, 289, 291
Colorante	6-7, 10, 93, 108, 127, 140-141, 183-209, 216-218, 220, 223-226, 229-232, 236-237, 246
Complejación	6-7, 10, 23-25, 32-36, 38, 40, 47, 50, 60, 82, 85-86, 88-96, 100, 108-109, 115-118, 120-122, 124, 126-130, 132, 135-136, 138, 140, 144-147, 170, 172, 175, 183, 190-191, 195-198, 200-209, 216, 218, 232, 243-246, 248, 250-251, 258, 261, 272, 275-278, 284, 297
Complejo de inclusión	29, 81, 94, 164, 175, 204, 244, 249, 297
Complementario/a	20, 29, 42, 0-51, 80, 117, 163, 169
Complementariedad	20, 22, 26, 29, 31-33, 36, 42, 50-51, 80, 83, 117, 163, 169, 215
Cóncavo	29
Condensación	26, 83, 91, 94, 98, 186
Configuración electrónica	68-69, 144
Confinado/a	87, 236, 291
Confinamiento	78, 97, 192, 267, 291, 305
Conformación	23, 33-34, 36, 50-52, 59, 83, 136, 261
Conformacional	21-22, 34, 36, 59, 76-77, 80, 83, 5, 117, 146, 149, 172, 174, 259-262, 275
Congénere	94, 106, 186, 216
Cono truncado	88
Constante ácido-base	7, 144, 16, 183, 187, 201, 207
Constante de acoplamiento	104
Constante de afinidad	91, 118, 202
Constante de asociación	7, 39, 49, 116, 118-119, 127, 129, 132, 135-136, 148, 159, 184, 198-204, 206, 209, 216, 232, 235, 241-243, 248
Constante de complejación	6, 40, 89, 109, 115, 128-129, 145, 183, 195-196, 198, 20-202, 206, 216, 232, 243, 261
Constante de desactivación	74, 267, 277, 280
Constante de desprotonación	170, 172, 188
Constante de dimerización	140, 143-144, 189-190, 199

Constante de disociación	118-119, 242
Constante de equilibrio	49, 89, 117-118, 146-147, 196
Constante de estabilidad	118, 120, 122, 127, 134-135, 137, 144, 146, 170
Constante de formación	50, 197, 202
Constante de inhibición	280
Constante de Stern-Volmer	74, 276
Constante de velocidad	70, 146-148, 150, 238-239, 267, 276
Constante de unión	10, 35, 49, 93, 108, 118-120, 128-129, 137, 146, 149, 200, 202-204
Constante dieléctrica	163
Constante en estado excitado	206
Constante termodinámica	203
Constrictivo/a	46-47, 93, 95, 146
Contenedor molecular	84
Convergente	29
Conversión interna	70-71, 73, 141
Cooperativo/a	32, 42, 52
Coordinación	20, 22, 24, 30, 34, 76, 95, 101, 103
Coronando	35, 81-82
Cram	25-26, 28, 46, 83-84, 108
Cramer	87, 184
Crick	43
Criptando	25-26, 34-35, 81-83
Cristal	20, 43, 53, 91, 163-164, 168-169, 236, 250-251, 283
Cristalización	44, 91, 94, 109, 164-165, 251
Cristalografía	250-251
Colorimétrico/a	10, 12, 14, 108, 216, 218, 223, 231
Control termodinámico	19, 52
Cromóforo/a	138, 171, 184, 222-223
Cruce intersistema	70-71, 73, 156-157, 188, 265, 268, 272-275, 280, 284
Cuantificación	73, 103, 157, 214, 272
Cucurbitácea	92
Cucurbit[n]uril	5-14, 65, 91-94, 97-98, 100-101, 105-108, 123, 129, 136, 146-147, 164, 174, 183-186, 190, 216, 235, 244, 263, 265-266, 276, 287, 292
Curva de valoración	127, 130-131, 136, 171, 188, 197-198, 200-201, 241-242
Cyclam	97
Cyclen	97
Dador	41-42, 44, 91, 154, 276, 278-280, 284, 305
Day	94, 106
DBO	104
Debye-Hückel	40
DecametilCB[5]	99
Deformación	46
Deisenhofer	108
Densidad electrónica	44, 95, 104, 152, 160-161, 167, 219, 220

Desactivación	69-74, 76, 79-80, 139, 151, 155, 159, 172, 176, 187, 192-194, 218, 261, 266-269, 274-282, 284, 303-306, 309
Desactivador	74
Desdoblamiento	69, 141, 196, 249
Deslizamiento	28
Deslocalización	39, 190, 199, 206, 208
Desolvatación	33, 45, 121
Desplazamiento	44, 72-73, 79, 103-104, 122-123, 125, 130, 135-136, 141, 145, 149, 159, 172, 191, 194-196, 204-205, 237, 239-244, 247-249, 278, 305
Desplazamiento Batocrómico	79, 141
Desplazamiento de Stokes	72-73, 145, 172, 203-205
Desplazamiento Hipsocrómico	79, 141, 237
Desprotonación	170, 172, 188, 201
Desprotonado/a	170, 201
DFT	101, 174
Diagrama de Jablonski	68-69
Diamina	93
Difracción de Rayos X	6, 91, 100, 109, 115-116, 124, 163-165, 177, 245, 249-250, 261
Difusión	74, 144, 146, 148, 156, 164, 175, 249, 276, 299, 301
Dímero	22, 42, 123, 139-143, 189, 195-196, 199, 218, 308
Dimensiones	20, 26, 33-34, 51, 53-54, 82, 89, 93, 100, 161, 165, 168, 173, 186, 217, 220-222, 226, 228, 245-246, 288, 291, 294, 297, 299, 309
Dinámica	31, 76, 85, 105, 117, 146-152, 174, 202
Dinámica supramolecular	6, 115, 146-149, 248
DifenilCB[6]	99
Diol	93
Dipolo	36, 38, 40, 44-45, 50, 95, 141, 01
Discriminación	7, 109, 120, 161-162, 213, 215-216, 20-223, 225-230, 232, 282
Disociación	36, 47, 95, 100, 117-119, 128, 146-147, 172, 242
Dispositivo Molecular	9, 36, 58, 78-80
Doblete	104, 247, 249
Donador	42, 82-83, 159
Ecuación de Benesi-Hildebrand	132-134, 198, 242
Ecuación de Deranleau-Neurath	132-133
Ecuación de Eadie	133
Ecuación de Hill	133
Ecuación de Scatchard	133-134
Ecuación de Schrödinger	67, 173
Ecuación de Scott	133
Ecuación de Stern-Volmer	74, 154, 276, 279-280
Ecuatorial	100, 104, 123, 249
Efecto Criptato	34-35
Efecto del átomo pesado	188

Efecto del disolvente	125, 163, 275
Efecto Ham	140
Efecto Hidrofóbico	38, 47-49, 95, 163
Efecto Macrobiciclo	34
Efecto Macrocielo	34-36
Efecto Nuclear Overhauser	123
Efecto Quelato	34-35, 50
Efactor	37, 58
Efecto Salino	40
Efecto Solvatofóbico	38, 47-48
Eficiencia	73, 138, 157, 277
Ehrlich	21, 28
Electroluminiscencia	282-283
Electrones	24, 41, 44, 60, 67-69, 75-76, 78, 91, 97, 104, 152, 154-155, 165-169, 264, 276, 278-280, 282, 284, 291, 294-296, 302, 304-307
Electroquímica	60, 102, 106, 122, 170, 236
Emisión	7, 69, 71-74, 76, 79-80, 122-125, 137-140, 145, 150-151, 153, 155, 161, 166-167, 169, 171, 175, 187, 192-193, 196, 200, 204-207, 209, 211, 235, 237, 239-244, 251, 258, 262, 265-269, 275-277, 282-284
Encaje inducido	21
Encapsulación	6-7, 46-47, 50, 58, 80, 86, 97, 147, 183-184, 186, 192-193, 196, 198-199, 209, 235-236, 239, 243, 247, 267, 274-275, 280-281, 284, 288, 291, 294, 299-302
Encapsulado/a	8, 10, 12, 14, 47, 58, 97, 104, 108-109, 122-123, 168, 193-194, 204, 245-246, 251, 261, 287-288, 291, 293, 302, 307-309
Endorreceptor	29-30
Energía de cavitación	48
Energía libre	47-50, 86, 117, 203
Engarce	27
Enlace covalente	9, 18, 20, 121
Enniatina A	23
Enniatina B	23
Ensamblado	16, 28, 32, 52-58, 83
Ensamblaje	19-20, 37-38, 41-42, 52-58, 76, 147, 19-150, 164
Ensamblaje molecular	19, 50, 108, 150
Entalpía	34-36, 48, 89, 120-121
Entropía	35, 39, 47-48, 120-121, 145, 172, 203-204
Enzima	18-19, 29, 37, 41, 52, 85, 88, 118-119, 146
Equilibrio	49-50, 56, 89, 17-118, 126, 130, 134, 136, 140, 142, 144, 146-147, 149, 160, 170-172, 188, 196, 198, 207, 237, 242, 251, 260
Equivalente	67, 104, 148, 247, 249
Escala de tiempo	60, 71, 130, 148-150, 195, 202, 248, 266, 268, 281, 291, 302, 304

Eschenmoser	17-18
Esferando	26, 81, 83
Especie transitoria	8, 10, 109, 117, 152-157, 176, 203, 263-264, 268-272, 276, 279-281, 284, 303-309
Espectro	10, 44, 66, 72-74, 79-80, 102-104, 109, 122-126, 130, 136-145, 148-154, 158-159, 161, 171, 175-177, 185-186, 188-191, 194-196, 200-201, 204-207, 216, 218, 232, 238-243, 246-250, 263-266, 268-271, 276, 278, 281, 283, 291-292, 295-297, 303-307, 309
Espectrometría de masas	6, 103, 115-116, 157, 163
Espectroscopía de absorción UV-Visible	69, 116, 122, 124, 135-136, 138, 147-149, 157
Espectroscopía de aniquilación de positrones	6, 10, 12, 14, 109, 115, 157, 159-161, 177, 297-298
Espectroscopía de emisión de fluorescencia	116, 122-123, 125, 135-136, 138, 148, 156
Espectroscopía de emisión de fosforescencia	116, 123, 125, 148
Espectroscopía de pérdida de energía de los electrones	169, 296
Espectroscopía de rayos X de energía dispersiva	169, 296
Espectroscopía de resonancia magnética nuclear	91, 94-95, 103-105, 116, 122-123, 130, 135-136, 148-149, 163, 173, 176, 194-195, 243, 246, 248-250, 261, 278
Espectroscopía infrarroja	6, 115-116, 157-159, 292
Espectroscopía Raman	6, 115, 157-158
Estabilidad	31, 35, 38, 40, 42, 47, 82, 85, 91, 100, 118, 120-122, 127, 134-135, 137, 144, 146, 170, 174, 208, 244, 246, 266-267, 288, 290-291
Estabilidad química	25, 99, 101-102, 236
Estabilidad térmica	101
Estado Excitado	7, 10, 60, 68-79, 108-109, 117, 139, 141, 144-145, 149-157, 160, 172, 183, 187-188, 202-204, 206-209, 235, 237, 243-244, 261, 264, 266-284
Estado Fundamental	6, 10, 60, 68-78, 108-109, 144-145, 153, 157, 172, 183, 196, 202-204, 206, 208-209, 237, 243-244, 264, 268-270, 272-273, 278
Estados electrónicos	67, 69-73, 109, 117, 152, 155, 157, 160, 187, 207-208, 302, 309
Estequiometría	6-7, 97, 115, 118, 124, 126, 128-129, 132-134, 159, 163, 191-192, 197, 209, 216, 218, 235, 241
Estereoselectividad	97
Estímulo	21, 58, 100, 169
Estructura cristalina	7, 10, 14, 87, 106, 124, 163-165, 168-169, 235, 249, 252-257, 294, 297
Estudios teóricos	101, 175

Eter corona	25-26, 34, 82-83, 119
Exorreceptor	29-30
Falloidin	23, 24
Fedin	106
Fenantrilina	33, 106
Fenol	83, 186
Fischer	21, 32, 214
Flexibilidad	31, 34, 36, 138
Flexible	23, 34, 42
Fluorescencia	71-76, 108, 116, 122, 130, 135-141, 150-151, 153, 155-156, 165-166, 169, 172, 175-176, 187-188, 191-193, 196, 198, 20, 216-218, 225, 227-228, 231-232, 237, 240-242, 250, 265-269, 274, 276-277, 284
Fluorescencia en estado estacionario	109, 138, 149
Fluorescencia resuelta en el tiempo	09, 117, 149-151, 153, 156, 161, 175
Fluorimétrico/a	10, 12, 14, 108, 127, 144, 196, 201, 216, 223, 241-242, 261
Fluoróforo/a	138-139, 150, 171
Formación	8, 36, 39, 45, 47, 51-52, 54, 60, 88-89, 98, 117, 121, 123-124, 126, 131, 139-140, 146, 152, 155, 158-160, 164, 174, 184, 189-197, 202, 216, 238, 241, 246, 249-251, 269-272, 278-280, 282, 287, 291, 299, 303, 305, 308
Formaldehído	91, 99, 186
Fosforecencia	71-73, 116, 138-140, 150, 152, 155, 237, 241, 251, 259, 261, 265-266, 268, 274-275, 282-284
Fotoactivo/a	7, 9-10, 13-14, 78-80, 107-109, 235
Fotocatálisis	10, 12, 66, 302
Fotodimerización	97
Fotólisis de Destello Láser	108-109, 117, 152, 156, 176, 264, 268-269, 276, 278, 302-303, 307
Fotones	9, 60, 66-69, 73, 76, 79-80, 150, 157, 160, 266, 274, 302
Fotónica	60, 80
Fotoquímica	5, 60, 65-66, 68, 76-77, 80, 107-109, 152, 236, 264, 302-304, 308
Fotoquímica Molecular	5, 65, 76, 80, 275
Fotoquímica Supramolecular	5, 65, 76, 79, 236
Fotosensibilizador/a	10, 14, 109, 185, 236, 264, 270, 276
Fotoseñal	80
Fotosíntesis	66, 79, 108
Freeman	91
Fuerzas de dispersión	38, 45, 95
Fuerzas intermoleculares	5, 15, 19-20, 28, 36-37, 41, 50
Fuerzas de London	38, 45, 95
Fullereno	97
Función de onda	67

Funcional	9-10, 13-14, 17, 3, 45, 50-53, 5658, 60, 79-81, 90, 95, 98-10, 108, 116, 138, 185, 223
Funcionalidad	147, 222
Funcionalización	81, 85, 90, 96, 98-99, 102, 106, 223
Fundamentos	5, 21, 65, 109
Gas	45, 102, 104, 119, 155, 159, 163-164, 174-175, 192, 215, 249, 297, 299
Giro molecular	26, 105, 261, 275
Giroscano	94
Glicoluril	91-92, 94, 98-100, 102-103, 106, 249, 298
Glioxal	91
Glucopiranosas	88
Glucosa	88
Grado de disociación	128
Grado de libertad	47
Grado de saturación	128-129, 132, 197
Gramicidina S	23
Grupo funcional	10, 33, 45, 50, 80-81, 90, 95, 98-100, 108, 138, 185, 223
Grupo protector	90
Grupos de investigación	5, 65, 93, 105-107
Hebd	87
Hemicarcerando	84, 146, 175
Herramienta	9, 16-18, 56, 80, 103, 116-117, 123, 133, 138, 163, 168-170, 173, 220-222, 249, 258, 302
Hexámero	91
Hidrofílico/a	49, 81
Hidrofóbico/a	23, 38, 83, 89, 93, 95, 97, 163, 216, 218
Hidroxilo	83, 88, 90-91, 95
Homólogo	35-36, 93-94, 96, 98, 101, 125, 229
HOMO-LUMO	44, 68, 76, 101, 184
Host-guest	28
Hospedador	5, 9, 15, 28-34, 42, 45-50, 58, 80, 82, 84-88, 90, 92-95, 98, 102-103, 106, 117-132, 135-139, 144-150, 158-159, 163-165, 172-175, 183-186, 191-194, 197-198, 201-204, 207, 209, 216-218, 222, 225-226, 229, 232, 244, 247-249, 258-261, 265, 271, 288-291, 297-298, 302, 308
Huber	108
Huecos	60, 78, 160-162, 282, 295, 297-298, 305, 307
Huésped	5, 15, 25, 28-36, 42, 45-50, 56, 58, 80, 82, 84-89, 93-107, 117-133, 135-139, 144-149, 158-159, 163-165, 172-175, 183-186, 191-194, 197-199, 202, 204, 207, 216-218, 22, 225-226, 229, 232, 241-244, 247-249, 258-261, 265-267, 271, 275, 297-298
Identificación	29, 44, 49-50, 58, 103, 118, 123, 147, 154-156, 169, 214, 222-223, 228-229
Inestabilidad	69, 97, 160, 164, 244, 290, 291, 300
Información	31, 36-37, 56, 58, 60, 66, 79-80, 82, 105, 108, 116-117, 122-

	124, 36-138, 140, 146-152, 157-168, 172, 220-222, 247, 268
Inhibidor	42, 74-76, 119-120
Integración	56, 60, 137, 139, 149, 247
Integridad	38, 100
Intensidad	72, 74, 76, 103, 125, 127, 130, 137-141, 150-154, 156-157, 159, 161-162, 167, 169, 175, 189, 192, 195-196, 200-201, 218, 232, 241-242, 248, 265, 271-272, 276-277, 279-280, 282-283, 292, 298, 306-307
Interacción de van der Waals	38, 45, 50, 52, 82, 89, 175, 218
Interacción dipolar	199, 218
Interacción iónica	39-40, 50
Intercambio	31, 35, 46, 56, 76, 95, 130, 136, 147-149, 195-196, 248, 261, 264
Intermolecular	5-6, 15, 19-22, 26-28, 32-33, 36-38, 41, 45, 50-51, 54, 76, 80, 95, 115, 122, 140, 146, 150, 163-164
Ionización por Desorción de Campo	103
Ionización por Desorción Láser Asistida por Matriz	163
Ionización por Electrospray	163
Ionóforo	22-24, 81-82
Ionóforo natural	23, 82
Irradiación	98, 152, 218, 221, 283
Isaacs	94, 106-107
Isomerización	59, 98
Isoterma de unión	130, 133, 217
Iwanowsky	51
Jerarquización	50
Kaifer	106-107
Kimoon	106
Koshland	21
Langmuir	53, 130
Lantánido	93
Láser	108-109, 117, 150, 152-153, 155-156, 158, 163, 176, 185, 236- 237, 246, 264, 268-273, 276, 278-279, 281, 284, 288, 302-307
Lehn	15, 24, 25, 26, 28, 82, 108
Lengua electrónica	7, 213, 215, 223-224, 226, 229, 232
Ley de acción de masas	117, 170
Ley de Beer-Lambert	124, 152, 159, 273
Libertad conformacional	80, 83
Librería	10, 108, 216-217, 223, 231-232
Ligando	20, 25-26, 33-35, 46, 56, 81-83, 88, 91, 94-95, 05, 126, 137, 159, 170, 288, 302, 305
Limitación	20, 30-33, 38, 42, 46, 53, 56, 59, 72, 85-86, 98, 107, 117-118, 120, 125, 134-136, 139, 148, 164-166, 172, 184, 192, 214-216, 266, 282

Lipofílico/a	48, 81
Literatura	5, 22, 34, 65, 87, 94, 105, 118, 174, 186, 189-190, 194, 198, 202, 216, 247, 265, 275, 303, 306
Llave y cerradura	21, 32, 214
Longitud de onda	66, 73, 02, 126, 137-138, 140, 143, 152-156, 165-167, 175-176, 192, 196-197, 239-241, 244, 265, 291, 306
Luminiscencia	69, 71, 79, 148, 167, 169, 184, 240, 284
Lunarina	23, 24
Luz	9-10, 66-67, 69, 71, 73, 76-77, 79, 102, 108-109, 138-139, 144, 148, 150, 152-155, 160, 165-166, 171, 176, 214, 216-220, 223, 225-229, 240, 250, 282-283, 291, 302, 308
Macroanillo	28
Macrobiciclo	23, 34, 82
Macrocíclico/a	10, 22, 24-26, 28, 35-36, 81-83, 91-92, 95, 102, 106, 108-109, 147, 192
Macrociclo/a	22, 24-27, 33-36, 80, 82, 84, 92-93, 96-97, 121, 139
Macrociclo natural	22-23, 26, 82, 85
Macropolicíclico	26, 30-31, 35, 91
Máquina Molecular	5, 9, 15, 56, 58-60, 100
Marcus	108
Máximo de absorción	73, 138, 145, 175, 186, 189, 205, 207, 237, 244, 268, 291, 303-306
Máximo de emisión	73, 138, 145, 175, 205, 207, 240, 242, 244, 266
Mecanismo	8, 10, 19, 43, 50, 69-71, 73-74, 79, 106, 108-109, 123, 136, 147, 158-159, 161, 172, 174-175, 195, 248, 261, 264, 267-268, 275, 277, 287, 299, 303
Metaciclofano	83
Metal	45, 56, 93, 101, 103, 160, 167, 169, 177, 288, 302, 306
Metal alcalino	22, 26, 45, 81-83, 93, 96, 101, 103, 106
Metal alcalinotérreo	26, 82, 93, 96
Metal de transición	88, 97, 106, 169, 289
Metaloceno	97
Metil	23, 99, 185, 189, 192, 199, 224, 229, 281, 305
Metileno	91, 93-94, 104, 123, 142, 144, 189, 248-249
Metino	99, 103
Método de Brust-Schiffirin	289
Método de Job	126-127, 192, 197, 241
Método de la Relación Molar	126-128, 192, 299
Método de las Variaciones	126-127
Continuas	
Micela	19-20, 53
Michel	108
Microscopía	6, 115-116, 163, 165, 167-168, 294
Microscopía analítica	10, 12, 109
Microscopía de fluorescencia	165-166, 176
Microscopía electrónica	165-169, 176, 290, 294-295

Microscopía óptica	165-166, 176
Microscopio	107, 165-166, 169, 176, 250
Modelado Molecular	173
Modelo de Tao-Eldrup	162
Modificación	27. 52. 58. 60. 78-80. 90. 98. 165. 185. 232. 296
Modificado/a	21. 79. 98. 109. 147. 151
Momento dipolar	41, 141, 218, 291
Mimético/a	38, 88, 90, 215
Mimetizar	19, 28, 88
Mock	91, 93, 105
Monocapa	9-20, 30, 53
Monocristal	124, 163-165, 168, 177, 249-251, 261
Monomérico/a	92, 141-143, 189, 218, 251
Monómero	53, 99, 124, 141-143, 189, 197, 218
Movimiento	26-27, 47, 58-60, 105, 120-121, 149, 192
Multiplidad	69-71, 247, 264
Nanociencia	20
Nanoestructura	20, 51-52
Nanométrico/a	53. 26-57. 97. 288. 291. 302
Nanopartícula	8, 10, 109, 168, 287-309
Nanotecnología	9, 56, 100
Nariz electrónica	7, 213, 215-216
Nau	107
Nitrilo	74, 93, 106, 167, 237, 249, 265-267, 274
Nivel Molecular	36. 58-60. 65. 107
Niveles de energía	69, 79, 141, 261
No covalente	9, 18-22, 26-28, 32, 38-41, 44-45, 50, 52-54, 58-59, 85-86, 120-123, 146, 158, 163
Norrish	108
Ocluido/a	10, 105-106, 109
Octámero	94
Olfato	215
Orbital	41, 67-68, 75-77, 83, 101-102, 173, 184
Orbitales Moleculares	67-68, 101
Orbitales Frontera	68, 101-102, 184
Organización	9, 20, 31, 47, 55, 76, 80-81
Organometálico	76, 97
Oro	8, 10, 109, 167-168, 287-309
Oxidación-reducción	59, 75, 77-78, 99, 102, 169, 299, 296, 307-308
Óxido de etileno	82
Oxígeno	82, 88, 91, 101, 155, 184-185, 188, 236, 248, 259, 261, 264, 270, 282, 300
Parámetros dinámicos	117
Parámetros termodinámicos	117, 118, 120, 145, 204, 207
Pedersen	24, 25, 26, 28, 82, 108
Pentámero	94

Péptido	19, 22, 24, 26, 93
Perfil temporal	151, 161, 266
Perhidroxilado/a	99
Peso molecular	22, 53, 85, 103, 119, 225
Piridina	224
Piridinio	97
pK_a	101, 170-172, 187-202, 206-209, 230
Polidentado/a	49
Polar	22, 45, 47, 81, 86, 89, 95, 102, 104, 243, 297
Polaridad	39, 140, 191, 199, 218, 237, 244, 297
Polarizabilidad	40, 44-45, 60, 78, 86, 104, 267
Poliéter	25-26, 82
Polihapto/a	50
Poliheterotópico/a	50
Polimerización	53-54, 82, 236
Polímero	53, 81, 223, 297
Poliol	93
Polirrotaxano	93
Politópico/a	50
Portal	9, 11, 13, 46, 89, 91, 95-96, 101, 103-104, 123, 146, 175, 192, 194, 199, 201, 259, 261, 275, 277, 289, 291-292, 297-300
Porter	108
Positrón	159-162, 177, 298
Positronio	160-161, 298
Potencial	9, 13, 56, 58, 60, 75, 78, 90, 95, 98, 100-102, 130, 148, 162-163, 166, 170, 174-175, 184, 236, 258, 264, 276, 288, 309
Potencial de reducción	75, 264, 276
Potenciometría	122, 170-171
Premio Nóbel	15, 26, 65, 107-108
Preorganización	33-36, 82-83, 104
Primario/a	53-54, 88, 199, 229
Principio de Aditividad	126, 142
Principio de Ajuste inducido	120
Principio de Compensación entalpía/entropía	121
Principio de Complementariedad	33
Principio de Equipartición de la energía	260
Principio de Exclusión de Pauling	68
Principio de Fischer	214
Principio de Franck-Condon	70, 72
Principio de Incertidumbre	149
Principio de Preorganización	33
Principio de Reversibilidad	175

microscópica	
Problema	17, 25, 84, 136, 140, 156-158, 163, 166, 184, 222, 288, 300
Procesos bimoleculares	70, 73-75, 279
Procesos unimoleculares	70
Propiedades	7-10, 16, 20, 22-26, 31, 33, 54, 56, 58, 60, 65, 73, 76, 78-80, 82, 85-90, 92-93, 96, 100, 104, 106-109, 116, 122, 130, 135, 137, 159-163, 169, 173, 183-184, 186, 188, 191, 201-202, 207, 209, 216, 224, 226, 230, 235-237, 241, 249, 258, 262-263, 265, 276, 284, 288, 290-291, 302, 308-309
Protección	35, 39, 84, 87, 90, 139, 184, 238, 267, 281, 284, 303, 308
Protonado/a	93, 170, 188, 201
Pseudorrotaxano	28
Puentes de hidrógeno	23, 38, 41-42, 45, 50-52, 56, 60, 84-86, 91, 95-96, 136, 163, 190, 192, 199, 218, 298
Punto Isosbético	125-126, 188-189, 196-197, 238, 268
Punto Isostilbico	125, 196, 242
Química molecular	5, 15-16, 18, 20, 22, 65, 76, 80, 275
Química supramolecular	5-6, 9, 13, 15, 18-22, 25-26, 28, 30, 38, 56, 60, 65, 76, 79, 80, 82-83, 85-88, 96, 106-107, 115-117, 138, 147, 157, 159, 163, 170, 172-173, 214-215, 236
Quinolina	106
Radiación	66-70, 75, 98, 102, 138, 152-155, 158, 161, 165-167, 175, 185, 190, 218, 220-221, 240, 283, 291, 302, 309
Radical	152, 154-155, 264, 276, 278, 281, 305
Reacción fotoquímica	60, 67, 70-71, 73, 78-80, 184, 289
Receptor	5, 21, 28-32, 36-37, 49-50, 52, 58, 65, 79-86, 91, 105, 119, 122, 127-129, 137-138, 146, 148, 214-216
Reconocimiento molecular	5, 15, 19-20, 22, 28, 31-33, 36-37, 50, 58, 80, 85, 94-95, 100, 106, 120, 128, 173, 215, 218, 224-225
Regla de conversión del espín	70
Regla de Kasha	71
Reglas de selección	69
Relajación	71, 73, 105, 135, 172, 188, 261, 266, 271, 274-275, 291, 302-303
Relajación vibracional	71
Reorganización	85, 150, 204
Repulsión	36, 43-44, 162
Resorcinarenos	83-84, 119
Resorcinol	84, 119
Revisión	117
Rigidez	31, 36
Rodamina	185, 246
Rohres	107
Rotación	26, 105, 121, 148-149, 192, 260-261, 271, 274-275
Rotacional	150, 175, 260, 262, 271
Rotaxano	26-27

Schollmeyer	106
Secundario/a	20, 52, 88, 91, 167
Selectivo/a	16, 18-22, 26-33, 36-37, 60, 78-82, 85, 90, 94, 97, 120, 170, 214-215, 82, 288, 303, 309
Selectividad	5, 15, 17, 29, 31, 33-37, 41-42, 85, 92-93, 96, 100, 107, 120, 288, 307
Semioquímica	36
Sensor	7, 10, 12, 14, 108, 120, 184, 213-219, 221-232, 236, 288, 307
Separación	28, 39, 42-44, 49, 60, 70, 73, 77-79, 94, 101-102, 134, 141, 145, 148-149, 166, 175, 226, 230, 264, 279, 302, 304, 308
Simetría	26, 73, 85, 103-105, 123, 168, 174-175, 195, 249
Sincronizado/a	105, 152
Singlete	7, 10, 69, 71, 74, 103, 108, 141, 151, 154-156, 160, 172, 183-185, 187-188, 202-204, 206-208, 235, 243-244, 247, 264, 266-268, 270, 273-274, 276-277, 280-284
Síntesis	9, 16-18, 20-21, 27-28, 31, 53, 66, 77, 83-84, 87, 92, 94, 106, 108, 214, 289, 299
Síntesis clásica	9, 18
Síntesis orgánica	17, 53
Síntesis química	16-17, 21, 53
Sistemas moleculares	9, 18-19, 26, 58, 67, 77, 79, 160
Sistemas naturales	20
Sistemas supramoleculares	7, 10, 19, 38, 58, 60, 77, 106, 108, 116-117, 138-139, 147-148, 150, 164, 213, 216, 222, 231, 261, 265
Sitio de unión	20, 29-34, 36, 50, 53, 56, 80-81, 85
Solubilidad	23, 25, 47, 81, 86-87, 90, 93, 98-99, 101, 106, 119, 129, 164, 214, 216, 288
Solvatación	33, 35-36, 39, 45, 48, 72-73, 82, 121, 145, 163, 190, 204
Solvatocromismo	104, 191, 215, 218
Sonda	104, 150, 184, 295, 308
Stanley	51
Stoddart	99
Supermolécula	19-20, 22, 28, 36, 38, 54, 56, 117, 163-164, 218
Supramolécula	19-20, 22, 28, 36, 38, 54, 56, 117, 163-164, 218
Surfactante	93
Sustancias naturales	17, 19, 22, 41
Sustrato	18, 20-21, 28-32, 35-37, 42, 47, 50, 58, 75-76, 79-81, 83, 91, 105, 119, 122, 124-127, 137-138, 146, 148, 159, 236
Tabushi	88
Técnicas analíticas	90, 136
Técnicas cinéticas	117
Técnicas electroanalíticas	6, 115, 122, 170
Técnicas espectroscópicas	6, 115-116, 122, 135, 137-138, 147, 149, 157
Técnicas experimentales	6, 115, 117
Técnicas físicas	116-117, 139, 302
Técnicas instrumentales	116, 122, 134, 249

Técnicas litrográficas	56
Tectones	54
Teoría del Excitón	141
Teoría de Mie	291
Terciario/a	52
Termodinámica	2, 31, 39, 43, 47, 56, 75, 145-146, 173, 203, 208
Termodinámica de formación	43
Termodinámica supramolecular	6, 115-117
Tiempo de vida	70, 72-74, 79, 108, 144, 148-150, 154, 156, 160-162, 172, 187, 193-194, 266-267, 269, 271, 277, 279-281, 284, 302, 304-305
Trans-diaminoestilbeno	97
Transferencia de carga	38, 41, 44-45, 97
Transferencia de electrones	8, 60, 75-76, 78, 139, 218, 263, 270, 276, 279, 281, 305
Transferencia de energía	75-76, 78, 139, 156, 218, 270
Transferencia de protones	60, 78, 172
Transferencia electrónica fotoinducida	10, 60, 75, 108-109, 236, 263-264, 276, 281, 284
Transición electrónica	70, 72, 76, 141, 148, 152, 237, 243, 295, 302
Transición 0-0	72-73, 75, 203-206, 243
Transparencia	102, 175, 216, 283
Tricíclico	10, 108, 183, 185-188, 190-191, 193-195, 198-199, 201, 203-208, 216-217, 224, 230
2,4,6-Trifenilpirilio	7, 10, 14, 71, 74, 109, 153-154, 165, 235-237, 264-265, 268, 274, 284
Triplete	10, 69, 71-72, 74, 139, 152, 155-157, 160, 188, 202-203, 247, 261, 264, 266, 268-273, 275-276, 278-284
Unión	10, 19-21, 25-26, 29-42, 45-50, 53, 56, 60, 78-95, 100, 106, 17-120, 124, 126, 128-129, 132-133, 137, 144, 146, 149, 199, 200-204, 09, 216-217, 232, 261
Universidad de Maryland	107
Urea	9, 11, 13, 17, 91, 101
Ureido	95
UV-Visible	44, 102, 116, 122, 124, 130, 135-138, 140, 142, 147-149, 152, 157-158, 175, 188, 181, 238, 296
Valinomicina	23
Valoración	127-128, 130-131, 136, 170, 195-198, 200, 202, 242, 248
Valoración ácido-base	170-171
Valoración fluorimétrica	127, 198, 201, 241-242
Valoración fotométrica	188, 198, 201
Valoración por RMN	136, 248
Van der Waals	38, 45, 50, 52, 82, 89, 175, 218
Ventaja	24, 27, 41, 52, 122, 127, 134, 136-139, 149, 151, 157, 168, 173, 215, 225-226, 236, 264, 284
Villiers	87
Viológeno	97, 281, 305
Vitamina B₁₂	17-18

Virus del mosaico del tabaco	51-52
Visión	25, 38, 66, 79, 85, 134
Vögtle	26
Volatilidad	103
Volumen	89, 100, 126, 162, 175, 250, 297-298
Wagner	107
Watson	43
Werner	22
Wöhler	17-18
Wolf	22
Woodward	17-18
Zhu	106

