

00572

1  
2cy



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Síntesis y caracterización de ciclodextrinas  
modificadas con complejos de metales de  
transición

T E S I S  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS  
(Química Inorgánica)  
P R E S E N T A:  
BALDOMERO GÓMEZ REYES

MEXICO, D.F.

1998

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

266962



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**PAGINACION**

**DISCONTINUA**



Agradecimientos.

Al CONACYT por la beca otorgada para realizar los estudios de maestría.

A la DEGAPA-UNAM por la beca otorgada para realizar este trabajo.

A la Dra. Lena Ruíz Azuara, por habernos dado las facilidades para trabajar en su laboratorio durante un buen tiempo, además del apoyo que he recibido de su parte.

A la M. en C. Graciela Müller por su ayuda que aun recibo.

Al Dr. David Díaz quien me brindó la oportunidad de pertenecer a su grupo y por su preocupación para concluir este trabajo.

Al Dr. Antonio Campero Celis quien enriqueció este trabajo con sus buenos comentarios, y por ayudarnos a la adquisición de varios espectros.

Al Dr. Jesús Gracia Mora por facilitarme algunos reactivos, espectros, programas, archivos, tips ... , y mucho más.

Al M. en C. Armando Marín Becerra compañero siempre dispuesto a ayudar.

A los buenos colegas: Carolina Escobar, Andrés Espriella y América Vázquez por sus comentarios a este trabajo.

A la Universidad Autónoma Metropolitana (Iztapalapa) y al Instituto de Química de la UNAM, por las facilidades prestadas para la obtención de diferentes espectros.

A todos los compañeros de los laboratorios 210 y 213, magníficos amigos, que por alguna extraña razón también contribuyeron a este trabajo.

A esta maravillosa Universidad.


Jurado asignado :

Presidente           Dr. Anatoli Iatsimirski.  
Vocal                Dr. Miguel Costas Basín.  
Secretario          Dr. Luis Miguel Trejo Candelas.  
Primer suplente    Dr. Antonio Campero Celis.  
Segundo suplente  Dra. Laura María Gasque Silva.

Lugar donde se desarrollo el tema:

Lab. 213 de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química de la UNAM.

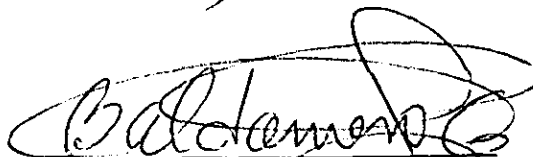
Asesor del tema:



---

Dr. David Diaz.

Sustentante:



---

Q. Baldomero Gómez Reyes.

Agradecimientos.

Al CONACYT por la beca otorgada para realizar los estudios de maestría.

A la DEGAPA-UNAM por la beca otorgada para realizar este trabajo.

A la Dra. Lena Ruíz Azuara, por habernos dado las facilidades para trabajar en su laboratorio durante un buen tiempo, además del apoyo que he recibido de su parte.

A la M. en C. Graciela Müller por su ayuda que aun recibo.

Al Dr. David Díaz quien me brindó la oportunidad de pertenecer a su grupo y por su preocupación para concluir este trabajo.

Al Dr. Antonio Campero Celis quien enriqueció este trabajo con sus buenos comentarios, y por ayudarnos a la adquisición de varios espectros.

Al Dr. Jesús Gracia Mora por facilitarme algunos reactivos, espectros, programas, archivos, tips ... , y mucho más.

Al M. en C. Armando Marín Becerra compañero siempre dispuesto a ayudar.

A los buenos colegas: Carolina Escobar, Andrés Espriella y América Vázquez por sus comentarios a este trabajo.

A la Universidad Autónoma Metropolitana (Iztapalapa) y al Instituto de Química de la UNAM, por las facilidades prestadas para la obtención de diferentes espectros.

A todos los compañeros de los laboratorios 210 y 213, magníficos amigos, que por alguna extraña razón también contribuyeron a este trabajo.

A esta maravillosa Universidad.

Agradecimientos.

Al CONACYT por la beca otorgada para realizar los estudios de maestría.

A la DEGAPA-UNAM por la beca otorgada para realizar este trabajo.

A la Dra. Lena Ruíz Azuara, por habernos dado las facilidades para trabajar en su laboratorio durante un buen tiempo, además del apoyo que he recibido de su parte.

A la M. en C. Graciela Müller por su ayuda que aun recibo.

Al Dr. David Díaz quien me brindó la oportunidad de pertenecer a su grupo y por su preocupación para concluir este trabajo.

Al Dr. Antonio Campero Celis quien enriqueció este trabajo con sus buenos comentarios, y por ayudarnos a la adquisición de varios espectros.

Al Dr. Jesús Gracia Mora por facilitarme algunos reactivos, espectros, programas, archivos, tips ... , y mucho más.

Al M. en C. Armando Marín Becerra compañero siempre dispuesto a ayudar.

A los buenos colegas: Carolina Escobar, Andrés Espriella y América Vázquez por sus comentarios a este trabajo.

A la Universidad Autónoma Metropolitana (Iztapalapa) y al Instituto de Química de la UNAM, por las facilidades prestadas para la obtención de diferentes espectros.

A todos los compañeros de los laboratorios 210 y 213, magníficos amigos, que por alguna extraña razón también contribuyeron a este trabajo.

A esta maravillosa Universidad.



<b>5 Resultados y discusión</b>	
5.1 Discusión espectroscópica de los reactivos	29
5.1.1 $\beta$ -CD sin modificar	29
5.1.2 Cloruro de 4,4' -disulfonilbifenilo	31
5.2 Ciclodextrinas monomodificadas	33
5.1.2.1 $\beta$ -CDts	33
5.1.2.2 $\beta$ -CDen	35
5.3 Ciclodextrinas disustituidas	38
5.3.1 $\beta$ -CDC	38
5.3.2 $\beta$ -CD(en) <sub>2</sub>	40
5.4 Cromatografía de líquidos y ciclodextrinas	42
5.5 Caracterización en disolución de ciclodextrinas modificadas y coordinadas a metales	45
5.6 Determinación del número de especies en disolución	45
5.7 Determinación de la relación estequiométrica	48
5.8 Determinación de las constantes de equilibrio	49
5.9 Consideraciones estructurales	55
<b>6 Conclusiones</b>	<b>71</b>
<b>7 Apéndices</b>	<b>73</b>
Apéndice A Fundamentos del programa <i>TRIANG</i>	73
Apéndice B Principios matemáticos y aspectos técnicos del programa <i>SQUAD</i>	75
Apéndice C Rutina de ordenamiento de datos de entrada para <i>SQUAD</i>	83
<b>8 Bibliografía</b>	<b>85</b>



## Abreviaturas.

A	constante de acoplamiento hiperfino.
<i>A</i>	absorbancia.
A	intersección sobre el eje de las ordenadas.
AA	absorción atómica.
AN	acetonitrilo.
ARN	ácido ribonucleico.
ASIS	<i>Aromatic Solvent Induced Shift.</i>
B	pendiente de la curva.
$\beta$	constante de enlace total.
$\beta$ -CD	$\beta$ -ciclodextrina, ciclomaltoheptosa.
$\beta$ -CD(en) <sub>2</sub>	bis[6( <i>N</i> -2aminoetilamino)-6-deoxi]-ciclomaltoheptosa (ciclodextrina sustituida con 2-etilendiamina).
$\beta$ -CDC	ciclodextrina tipo <i>Capped</i> , 6 <sup>A</sup> ,6 <sup>D</sup> -O-O'-(4,4'-difenilsulfonil)-ciclomaltoheptosa.
$\beta$ -CDen	mono-(6( <i>N</i> -2aminoetilamino)-6-deoxi)-ciclomaltoheptosa (ciclodextrina monofuncionalizada con etilendiamina).
$\beta$ -CDoct	mono-(6( <i>N</i> -aminooctilamino)-6-deoxi)-ciclomaltoheptosa (ciclodextrina monofuncionalizada con 1,8-octildiamina).
$\beta$ -CDput	mono-(6( <i>N</i> -aminobutilamino)-6-deoxi)-ciclomaltoheptosa (ciclodextrina monofuncionalizada con 1,4-butildiamina).
C18	octadecilsilano (ODS).
CCF	cromatografía en capa fina.
CDCl <sub>3</sub>	cloroformo deuterado.
CDs	ciclodextrinas.
CDts	mono-(6- <i>O</i> <i>p</i> -toluensulfonil)-ciclomaltoheptosa (ciclodextrina monotosilada).
CLAR	Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia.

cm <sup>-1</sup>	unidades de número de onda ( inverso de centímetros).
COSY	<i>CO</i> rrrelated <i>S</i> pectroscop <i>Y</i> .
CPK	modelo molecular <i>Corel-Pauling-Koulton</i> .
δ	desplazamiento químico.
D <sub>2</sub> O	agua deuterada.
DMF	dimetil formamida.
DMSO	dimetil sulfóxido.
DMSO-d <sub>6</sub>	dimetil sulfóxido hexadeuterado.
DSS	dodecil sulfato de sodio.
ε	coeficiente de extinción molar.
en	etilendiamina.
FAB+	<i>Fast Atom Bombardment/Liquid Secondary Ion Mass Spectroscopy (LSIMS)</i> , de iones positivos.
g	factor g (RPE).
gr.	griego.
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> .
IR	Infrarrojo.
L	ligante.
[L]	concentración del ligante en el equilibrio.
λ	longitud de onda.
log	logaritmos de base 10.
MHz	MegaHertz.
min.	minutos.
mT	mili-Tesla.
N	número de puntos.
nm	nanómetros
P	probabilidad de error al aceptar los datos como válidos.
pf	punto de fusión.

$P_d$	peso del disolvente
<i>PIC</i>	<i>Par Ionic Couple.</i>
PM	peso molecular.
ppm	partes por millón.
<i>PR</i>	<i>Phase Reverse</i>
$P_s$	peso del soluto
$P_{se}$	peso del elemento en el soluto
R	coeficiente de correlación.
RA	reactivo grado analítico.
$R_f$	relación de frente, es decir cociente de la distancia recorrida por la mancha y la distancia recorrida por el disolvente, al mismo tiempo.
RI	índice de refracción ( <i>Refraction Index</i> ).
RMC	resonancia magnética nuclear de carbono.
RMH	resonancia magnética nuclear protónica.
RMN	resonancia magnética nuclear.
RPE	resonancia paramagnética electrónica.
SD	desviación estándar.
$S_{ij}$	error total.
$S_f$	concentración total del metal.
TMS	tetrametil silano.
Ts, ts	grupo orgánico tosilo (cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo, $C_7H_7SO_2Cl$ ).
TTM	tetratiomolibdato de amonio $(NH_4)_2MoS_4$ .
UA	unidades de absorbancia.
UV-vis	ultravioleta-visible.
$v$	Velocidad.
VOIP	<i>Valence Orbital Ionization Potencial.</i>

## Resumen

En este trabajo se ofrece un resumen sobre la naturaleza de las ciclodextrinas, así como los criterios y los métodos generales empleados por otros autores para su modificación.

También se describen las técnicas para sintetizar tanto los reactivos orgánicos, necesarios para la modificación funcional de las ciclodextrinas (CDs), como los procedimientos que usamos para realizar la modificación de las mismas.

Todos los compuestos orgánicos sintetizados se caracterizaron por medio de los métodos analíticos habituales: RMN, pf, IR, análisis elemental y cromatografía de capa fina y de líquidos. En esta última técnica, cromatografía líquida de alta resolución (CLAR), se desarrollan dos métodos de análisis para las ciclodextrinas modificadas con aminas, basados fundamentalmente en cromatografía de fase reversa y de formación de par iónico.

Después se presentan las reacciones de la  $\beta$ -ciclodextrina modificada con etilendiamina y algunos iones metálicos de transición ( $\beta\text{-CD(en)}_x + M^{n+} \rightarrow [(\beta\text{-CD(en)}_x)_x M_y]^{n+}$ ); además, en una segunda etapa de reacción se crearon especies polinucleares con la adición de  $(\text{NH}_4)_2\text{MoS}_4$ . Algunos de estos procedimientos se hicieron en disolución acuosa, y para la mayoría de los ensayos se usó DMSO. En esta parte se respaldan los modelos de equilibrio químico sugeridos mediante la determinación de: a) el número de especies, b) las relaciones estequiométricas y c) las constantes de equilibrio. La técnica usada para este propósito es la espectroscopía electrónica de absorción en la región del UV-vis. Los métodos empleados en esta sección del trabajo son tanto gráficos como numéricos y para estos últimos se usan los programas TRIANG y SQUAD.

En los apéndices se presenta una explicación y los principios matemáticos con los que funcionan los programas SQUAD y TRIANG, así mismo se describen los programas auxiliares generados y usados para ordenar sus archivos de entrada.

## 1 Introducción

La propiedad más importante de las ciclodextrinas es su carácter **anfifílico** (gr. *amphi*=alrededor, gr. *philos*=amigo), que le permite enlazar moléculas o parte de estas, mediante fuerzas intermoleculares. Las ciclodextrinas tienen una cavidad hidrofóbica donde es posible alojar una o más moléculas. Existe una gran variedad de moléculas, tanto de naturaleza inorgánica (kaolinitas, zeolitas, tobernita, calcogenuros de metales de transición, grafito, y clatratos formados con agua); como orgánica (urea, ácido deoxicólico, hidroxiquinona, éteres corona, criptandos, y algunas especies más) que tienen estas cavidades. La presencia de cavidades es característica de las entidades biológicas (antibióticos ionofóricos, almidón y enzimas).<sup>[1,2]</sup>

Consideremos el ejemplo de las enzimas. Éstas se forman a partir de una cadena *unidimensional de aminoácidos*, replegada sobre sí misma muchas veces formando una estructura tridimensional que se mantiene gracias a las interacciones del tipo *van der Waals*<sup>[3]</sup>. Esta parte de la enzima (llamada apoenzima) tiene un espacio en donde pueden alojarse las moléculas de sustrato y determina la unión enzima-sustrato. La otra parte (el cofactor) orgánica o inorgánica (la segunda opción puede ser algún ion metálico o un grupo de iones metálicos), realiza las transformaciones para las cuales está diseñada la enzima y regula la actividad catalítica. La cavidad, o grieta enzimática, tiene características bien definidas, dependientes del orden de distribución de los aminoácidos y sólo permite su interacción con un sustrato perfectamente determinado<sup>[4]</sup>. Esto implica el reconocimiento molecular caracterizado por un patrón específico de interacciones moleculares que dan paso al principio de doble complementariedad: la *contribución geométrica* (dimensiones y forma) y la que resulta de sus *posiciones de enlace* (naturaleza número y carga). Se trata del conocido modelo de *llave y cerradura* o **ajuste**

**estérico** de Emil Fisher (1894). El principio de doble complementaridad determina la **selectividad** de la asociación. Este modelo se puede aplicar a todas las moléculas de origen no biológico con capacidad anfifílica.<sup>[5]</sup>

Las moléculas asociadas de la manera antes descrita, forman nuevas especies que reciben diferentes nombres: complejos de inclusión, pares huésped-anfitrión<sup>[5]</sup>, complejos moleculares, aductos moleculares, pares donador-aceptor, sustrato-receptor, complejos supramoleculares<sup>[6]</sup> y pueden considerarse como pares ácido-base de Lewis.

Las fuerzas intermoleculares son la base del reconocimiento molecular muy específico. A su vez, el reconocimiento molecular fundamenta la base de muchos procesos biológicos tales como: regulación y transporte, reacciones enzimáticas, ensamblaje de complejos proteína-proteína, asociación inmunológica antígeno-anticuerpo, translación y transposición de código genético, inducción de señales por neurotransmisores y reconocimiento molecular.<sup>[6]</sup>

La *química de huésped-anfitrión*, como la nombró Donald Cram, o la *química supramolecular*, química más allá de las moléculas como la denominó Jean Marie Lehn, es la química de las interacciones moleculares, de las cavidades; la que corresponde al estudio de la construcción y modificación de las estructuras, así como de las interacciones que surgen entre los pares huésped-anfitrión, con el propósito final de generar entidades supramoleculares con características definidas que emulen procesos naturales (química biomimética, en palabras de Ronald. Breslow<sup>[7 a, b)</sup>), o en el mejor de los casos, procesos muy eficientes y selectivos que no ocurren en especies biológicas (química abiótica).<sup>[8]</sup>



## 2. Antecedentes

### 2.1 Ciclodextrinas

#### 2.1.1 Breve reseña histórica de las ciclodextrinas

Las ciclodextrinas (ciclooligosacáridos, dextrinas de Schardinger, ciclomalto-oligosacáridos, cicloamilosas, CD's ) son productos de la degradación del almidón causada por las enzimas *ciclodextrin-glucosil-transferasas*, CGTasas, de origen bacteriano. Algunos microorganismos productores de esa enzima son el *Bacillus macerans* y el *Alcaliphilic bacilli*.

En 1891, A. Villiers aisló por primera vez las ciclodextrinas. En 1904 Schardinger las caracterizó como oligosacáridos cíclicos y para 1938, K. Freudenberg informó que las ciclodextrinas están constituidas por unidades de glucosa. Las masas moleculares de las cicloamilosas más comunes ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , véase la figura 1) se determinaron once años después. En 1948, el mismo Freudenberg observó que las CD's podían formar complejos de inclusión y D. French propuso los procedimientos para sintetizar ciclodextrinas puras. Donald Cram durante la década de los cincuentas, inició el estudio sistemático de la formación de los complejos de inclusión<sup>[9]</sup>. Además encontró que las ciclodextrinas por sí mismas, catalizan algunas reacciones e informó acerca de la resolución de racematos mediante estos oligosacáridos. Los trabajos de Cram durante los cincuentas establecieron las bases de la química de *huésped-anfitrión*.<sup>[1]</sup>

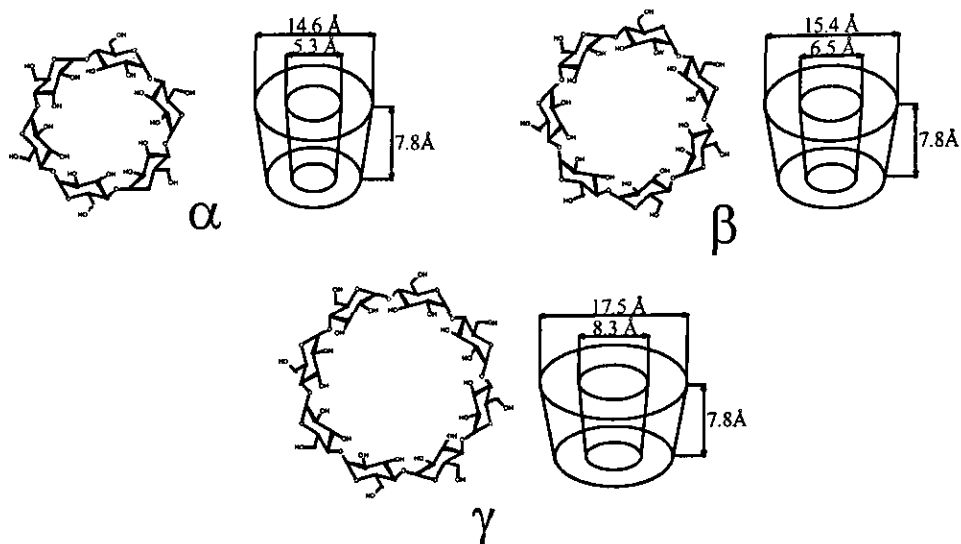


Fig. 1  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\gamma$  ciclodextrinas

### 2.1.2 Estructura y propiedades de las ciclodextrinas

A pesar de que la  $\beta$ -D-(—)-glucosa es el anómero (pares de estereoisómeros en forma de anillo) más estable<sup>[10]</sup>, las ciclooligoamilosas están constituidas por unidades del otro anómero, la  $\alpha$ -D-(—)-glucosa en un número variable que va desde 6 hasta 12; estas glucopiranosas relativamente rígidas tienen conformación de silla  ${}^4C_1$ , figura 2.

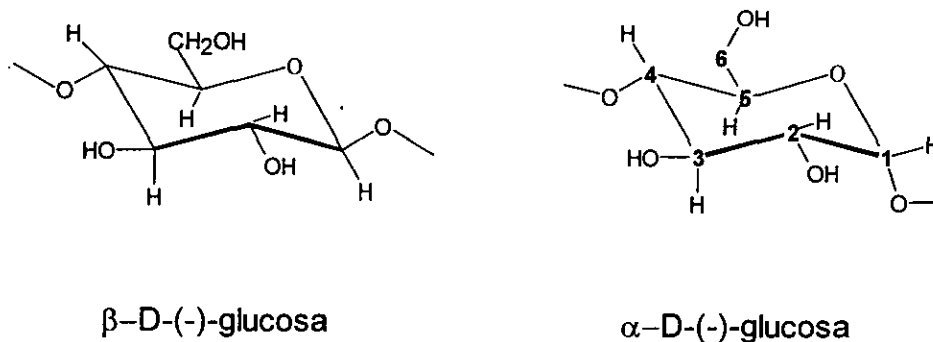


Fig. 2. Representación de las estructuras anoméricas de la glucosa; la diferencia estructural puede observarse en el oxígeno unido al carbono 1 de cada estructura.

No obstante la variedad en tamaños, las ciclodextrinas más estables y comunes son aquellas con 6, 7 y 8 glucosas; las nombradas,  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\gamma$ , respectivamente, figura 1.

La estructura cónica formada a través de enlaces éter C(1)-O-C(4), permanece estable gracias a los grupos hidroxilo, tanto secundarios, como primarios. Por un lado,

existen puentes de hidrógeno entre los grupos OH(3) con los OH(2), ambos pertenecientes a diferentes unidades de glucosa dentro de la misma macromolécula. Por otro lado, el tamaño de los grupos CH<sub>2</sub>OH tienen cierto impedimento estérico que evita la completa rotación de las unidades de glucosa alrededor del enlace éter; sólo existen pequeños cambios conformacionales en la estructura. Estas dos contribuciones, permiten a los alcoholes secundarios permanecer en uno de los extremos de la estructura, el más ancho, y a los primarios en el otro. Al mismo tiempo, los grupos hidroxilo secundarios OH(3) y OH(2) están en posiciones ecuatoriales; los OH(2) apuntan ligeramente hacia el interior de la cavidad y los OH(3) hacia afuera. Sin embargo, ambos coinciden con la dirección del eje de mayor simetría de la molécula, el cual puede ser considerado como aquel que pasa de un lado a otro de la estructura y por el centro de la cavidad, véase la figura 3.<sup>[1]</sup>

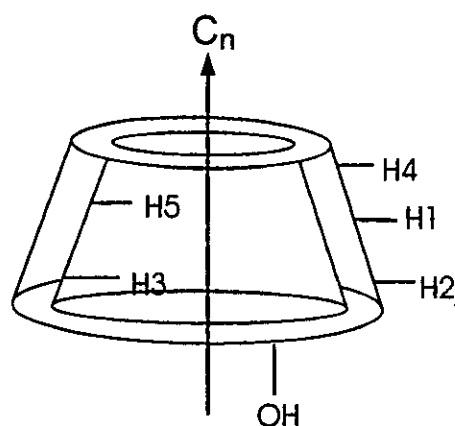


Fig. 3. Representación simplificada de una ciclodextrina.

Como consecuencia de este ordenamiento de grupos hidroxilo, los oxígenos de los enlaces éter y los hidrógenos (3) y (5), quedan adentro y apuntando hacia el centro de la cavidad, en tanto que los hidrógenos (1), (2), y (4) quedan afuera y en dirección perpendicular al eje de la molécula. Puede verse que las dos caras de las cicloamilosas, la externa y la cavidad, son de naturaleza apolar, o dicho de otra manera, hidrofóbica.

Puesto que el lado más amplio de las ciclodextrinas, tiene el doble de grupos hidroxilo que el lado más angosto, los momentos dipolares son relativamente grandes: aproximadamente igual a 5 Debyes y su dirección coincide con el eje de mayor simetría de la molécula. Nuevamente podemos señalar que estos dos bordes les confieren un carácter polar a las ciclodextrinas.

Las ciclodextrinas son moderadamente solubles en agua, etanol y metanol, y perfectamente solubles en disolventes apróticos polares, como : dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, piridina y las mezclas de éstos.<sup>[11,12]</sup>

Debido a la forma de cono truncado que tienen las ciclodextrinas y a sus desviaciones de la simetría ideal  $C_n$ , sus dimensiones sólo pueden darse con una aproximación de  $\pm 0.3 \text{ \AA}$ . El diámetro interno se incrementa con el número de unidades de glucosa ( $\alpha \cong 4.9 \text{ \AA}$ ,  $\beta \cong 6.2 \text{ \AA}$ ,  $\gamma \cong 7.9 \text{ \AA}$ ), en tanto que la altura permanece constante e igual a  $7.9 \text{ \AA}$ .

Otra característica más es la actividad de sus grupos hidroxilo como ácidos y/o bases. Los grupos OH son ácidos, aunque débiles ( $pK_a = 12$ ) y pueden actuar en un intervalo amplio de pH. En medio fuertemente básico, se disocian a los correspondientes aniones funcionando como bases; estas características satisfacen las condiciones para ser modelo de ciertas enzimas que involucran catálisis ácida o básica.<sup>[13]</sup>

Con relación a sus propiedades termodinámicas, las  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  cicloamilosas tienen valores de energía libre superiores a las correspondientes cadenas lineales de glucosa,  $+2.29$ ,  $+1.71$  y  $+1.99 \text{ kcal/mol}$  a  $25^\circ\text{C}$ , respectivamente. Esto expresa que el proceso de ciclización de las cadenas glucosídicas es termodinámicamente desfavorable. También, para esta transformación se sabe que los valores de entalpía aumentan en  $+6.6$ ,  $+4.41$  y  $+8.1 \text{ kcal/mol}$ , respectivamente. Estas cantidades muestran la magnitud de la inestabilidad generada por la ciclización. Por otro lado, los valores de entropía ( $+14.4$ ,  $+9.1$  y  $+8.1 \text{ u.e.}$  respectivamente, para las  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  ciclodextrinas) son favorables para la ciclización; lo que probablemente refleja la reorganización de la estructura del agua alrededor de la cadena glucosídica durante este proceso.<sup>[14]</sup>

Las ciclodextrinas en sólidos cristalinos enlazan del 6 al 13 % en peso de agua, dependiendo del tamaño del anillo. Por difracción de rayos-X y de neutrones, se ha encontrado que la  $\alpha$ -ciclodextrina tiene seis<sup>[15]</sup>, la  $\beta$  doce<sup>[16]</sup>, y la  $\gamma$  trece y un tercio<sup>[17]</sup> de moléculas de agua, en promedio.

Aunque las propiedades de complejación de las ciclodextrinas son inespecíficas y las unidades de glucosa son poco resistentes a las condiciones duras de reacción, digamos medio fuertemente ácido, tienen amplios campos de investigación y de aplicación.

Algunas de las propiedades de las ciclodextrinas que apoyan su elección como modelos supramoleculares son:

a) su solubilidad en agua; en condiciones fisiológicas el agua es el disolvente más frecuente.

b). Los huéspedes son enlazados reversiblemente en la cavidad, la liberación del huésped es lenta, como sucede normalmente en las enzimas.

c) La incorporación de moléculas apolares sobre la cavidad quiral de la ciclodextrina, puede generar dicroísmo circular inducido y la encapsulación enantioselectiva puede ser una aplicación.

d) Numerosas reacciones pueden catalizarse mediante la adición de ciclodextrinas. Por ejemplo, la velocidad de hidrólisis de los ésteres del *p*-nitrofenol es incrementada hasta 750 000 veces con la presencia de  $\beta$ -ciclodextrina.<sup>[18]</sup>

## 2.2 Diseño de estructuras supramoleculares

Si se pretende diseñar y posteriormente desarrollar especies moleculares anfitrionas, es necesario observar los sistemas biológicos y hacer una traducción hacia los conceptos químicos, esto sólo es posible después de hacer considerables simplificaciones y generalizaciones. Así, en las enzimas se puede considerar que una pequeña parte de ellas determina la unión del sustrato y otra parte su actividad catalítica.<sup>[4]</sup>

Las características básicas de las enzimas, de manera simplificada, pueden reducirse a:

a) la actividad catalítica, b) la capacidad de enlace y c) la selectividad y actividad efectiva obtenida por la combinación de la actividad catalítica y la capacidad de enlace.

Diferentes enzimas sólo usan algunos mecanismos fundamentales para incrementar la velocidad de transformación y pueden ser:

a) la catálisis ácido-base.

b) La estabilización o desestabilización electrostática. Esta puede ser un factor que contribuya al reconocimiento molecular en general y/o a un incremento de la velocidad por estabilización electrostática del complejo de transición.

c) El efecto macrocíclico o pseudomacrocíclico. Ciertas interacciones elementales, como las electrostáticas, incluyendo los puentes de hidrógeno y las de coordinación,

pueden incrementarse fácilmente debido a la presencia de varias unidades estructurales interactuantes todas juntas y dentro de una región pequeña con un arreglo apropiado<sup>[14,19]</sup>; reconocimiento múltiple.

El cambio de entalpía, asociado al reconocimiento macrocíclico, es favorable. A su vez, está acompañado con un cambio desfavorable de entropía debido a la pérdida de grados de libertad en el movimiento de las unidades estructurales. Como resultado una interacción en un sitio de reconocimiento múltiple no necesariamente produce una unión fuerte.

A pesar de esta inevitable y considerable disminución de entropía, la interacción en un sitio de reconocimiento múltiple debe proporcionar un enlace huésped-anfitrión muy fuerte. Esta situación ideal puede ser propiciada por la síntesis de un anfitrión con sitio de reconocimiento múltiple covalentemente enlazado.

d) La coordinación específica. Existen moléculas pequeñas y muy estables disponibles en cantidades casi ilimitadas (tales como CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>) pero difíciles de activar. La coordinación metálica afecta la distribución electrónica de estas moléculas pequeñas, tal como una catálisis ácido-base, y también afecta la distribución de espín; ambos efectos activan a estas moléculas huéspedes. Al mismo tiempo, el ion metálico estabiliza electrostáticamente en grado considerable a la especie activada.<sup>[4]</sup>

e) El efecto microambiental. El medio ambiente alrededor de un sitio activo determina o modifica considerablemente la actividad catalítica. Bender y Komiyama consideran que la cavidad de las ciclodextrinas producen un *efecto de microsolvante*.<sup>[14]</sup>

### 2.2.1 Principios para diseñar moléculas anfitrionas

En términos generales se pueden plantear dos estrategias para el diseño de anfitriones con características específicas: a) síntesis paso a paso de la estructura total y b) la funcionalización estereo y regioespecífica de anfitriones ya disponibles. Si se adopta la primera estrategia, el diseño es satisfactorio, en principio, pero requiere un proceso de síntesis laborioso. La segunda estrategia tiene la ventaja de requerir menos trabajo de síntesis, aunque queda restringida a un grupo de macromoléculas existentes y también

puede presentar algunos problemas experimentales, los cuales se incrementan con el aumento del tamaño de la molécula a modificar.

Con el propósito de evitar el trabajo experimental excesivo conviene realizar diseños moleculares simplificados; únicamente tomando 2 ó 3 elementos de reconocimiento que sean los más importantes.<sup>[7]</sup>

Puesto que la interacción de reconocimiento entre el huésped y el anfitrión está limitada a una área reducida y a un número pequeño de posibles estructuras, sujetas a la orientación y conformación molecular, resulta conveniente visualizar al anfitrión y/o al huésped mediante un cálculo del campo de fuerza, o usando un modelo molecular del tipo *Corel-Pauling-Koulton (CPK)*.<sup>[20]</sup>

### 2.2.2 Modificación de ciclodextrinas

La modificación de ciclodextrinas tiene los siguientes propósitos:

- a) alterar sus propiedades de solubilidad.
- b) Dar diferentes variantes a sus propiedades de complejación.
- c) Introducir grupos químicos con funciones específicas.
- d) Cambiar sus características regio y estereoselectivas.
- e) Mejorar sus capacidades catalíticas.

Una modificación estructural de las ciclooligoamilosas involucra la formación de isómeros de posición, también llamados regioisómeros. Por ejemplo, si se pretende sustituir sólo un grupo OH de la ciclodextrina por alguna otra molécula, entonces existen las posibilidades, de sustituir al OH (2), o al OH (3), ambos de tipo secundario, o también al OH (6), este de tipo primario. El producto de la sustitución son tres isómeros de posición monosustituídos.

El siguiente caso, en orden de complejidad, es una doble modificación. Además del problema descrito arriba, ahora se presentan varias alternativas de ocupación para el segundo sustituyente, y están en función del número de glucosas que tienen las ciclodextrinas. Si consideramos la ciclomaltoheptosa con dos sustituyentes equivalentes, habrá 81 isómeros y si esos dos sustituyentes son diferentes entonces habrá 2187 isómeros.

Puede hacerse la consideración de que el OH (3) (dados los valores de pKa) reaccionará después de los grupos OH (2) y OH(6) ; como resultado debemos esperar, en cada caso, un número menor de isómeros, 16 para sustituyentes equivalentes y 128 para los no equivalentes.<sup>[21]</sup>

El problema puede ser aún más complicado, puesto que es posible que se formen isómeros con un grado de sustitución mayor o menor. Si continuamos con el ejemplo de dos sustituyentes puede ocurrir una mono, o una tri, o hasta una tetrasustitución, además de la doble modificación que se desea. Por si no fuera suficiente, existe otra complicación adicional cuando se usan moléculas sustituyentes con dos o más sitios de reactividad equivalentes, la formación de oligómeros (dos o más unidades de ciclodextrina entrelazadas con el sustituyente) los cuales podemos tener en cualquier extensión.

Como puede verse, las combinaciones se incrementan rápidamente en cada sustitución adicional. El número de diferentes isómeros de posición alcanza su máximo cuando se intercambia la mitad de los grupos hidroxilo, 50388, y sólo si se trata de moléculas sustituyentes equivalentes.

En este punto es importante mencionar que muchas de las ciclodextrinas modificadas químicamente, citadas en la literatura hasta mediados de la década de los años ochenta, son mezclas complejas. Sólo la aplicación de métodos analíticos poderosos, tales como cromatografía de gases, después de la degradación, cromatografía líquida de alta eficiencia (CLAR), espectroscopía de masas, y espectroscopía de RMN de alta resolución de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  , ha sido posible obtener pruebas inequívocas de la uniformidad de los productos de reacción. Mediante el uso de estos métodos espectroscópicos y cromatográficos, se demostró la complejidad de las mezclas de varios productos de reacción que durante mucho tiempo, fueron considerados uniformes.<sup>[22-25]</sup>



### 2.2.2.1 Estrategia general para la sustitución regioselectiva de las ciclodextrinas

Las ciclodextrinas debido a su polifuncionalidad participan en una gran variedad de reacciones que involucran la ruptura de cualquiera de los siguientes tipos de enlaces: O-H, C-O, C-H y C-C.<sup>[26]</sup>

Sin embargo, el tipo de reacción frecuentemente usado para modificar químicamente las CD's es el ataque electrofílico a los grupos OH. La ruptura nucleofílica del enlace C-OH requiere la activación del átomo de oxígeno mediante un grupo electroatrayente. De esa manera la reacción de una 6-O-sulfonato ciclodextrina con algún grupo nucleófilo proporciona el 6-deoxiderivado de ciclodextrina<sup>[27-30]</sup>. La formación de los éteres, antes mencionados y de los ésteres, se puede lograr mediante la reacción de la cicloamilosa con: haluros de alquilo, epóxidos, derivados acilados, isocianatos y derivados inorgánicos tales como, cloruros de ácidos sulfónicos, ácidos clorosulfónicos, ácidos clorofosfónicos, cloruros de silil y ácido nítrico.<sup>[21 a, b]</sup>

El ataque electrofílico a un enlace C-O-C produce la descomposición de la CD. De cualquier manera las CD's son considerablemente estables en medios acuosos ácidos. Por ejemplo, el tiempo de vida media de la  $\beta$ -CD en HCl, 1.15 M, a 80°C, es de 1.6 h. Por otro lado, el ataque electrofílico de los ácidos de Lewis, bajo condiciones apróticas y en presencia de un agente reductor (por ejemplo: BF<sub>3</sub> en Et<sub>2</sub>O/trietilsilano o trimetil-sililtrifalato/trietilsilano) proporciona un rompimiento suave de los enlaces C(1)-O-C(4) sin afectar las unidades de glucosa y sus sustituyentes. Este método se usa para la determinación analítica de la distribución de los sustituyentes en los derivados de la CD<sup>[31]</sup>. Alternativamente, los enlaces C(1)-O(5) pueden romperse selectivamente por la acción del par 9-borabicyclo [3,3,1] nonil trifluorometanosulfonato / etilborano, esto es, ruptura del anillo glucosídico.<sup>[32]</sup>

La síntesis uniforme (sin subproductos) de los derivados de ciclodextrinas requiere agentes regioselectivos, optimizar las condiciones de reacción y métodos eficientes de separación de los productos. Los reactivos voluminosos reaccionan preferentemente en los grupos hidroxilo OH(6), debido a que estos son los grupos funcionales más

accesibles. En condiciones anhidras los grupos OH(2) pueden ser desprotonados, permitiendo así la reacción con grupos electrófilos<sup>[33]</sup>. Los grupos OH (3) son menos reactivos y sólo pueden reaccionar selectivamente, después de que han sido bloqueados los grupos OH(2) y OH(6).

Las condiciones de reacción influyen determinantemente en la distribución de los productos. De esta forma, para la monosustitución de una CD debe usarse menos de un equivalente del reactivo, debe hacerse una adición lenta y de ser posible, evitar el uso de disoluciones concentradas. Un exceso del sustituyente puede conducir a una sustitución múltiple.

Los tiempos de reacción se determinan a través del monitoreo cuidadoso mediante CCF o en CLAR. La presencia de agua, generalmente en una cantidad indeterminada, modifica de manera variable el tiempo y el rendimiento de la reacción; es necesario un control estricto de la cantidad de agua presente.<sup>[34]</sup>

La manera más común de monosustituir ciclodextrinas es a través de la formación de un intermediario, el cual es sintetizado a partir de una CD y algún cloruro de aresulfonilo. Al igual que los halogenuros de alquilo, los cloruros de aresulfonilo se utilizan en las reacciones de sustitución alifática y de eliminación, puesto que los grupos salientes son bases débiles de Lewis<sup>[10]</sup>. La reacción de sustitución se lleva a cabo sobre los hidroxilos OH(6).

La esterificación de los OH(2) y/o OH(3) se logra generalmente en una mezcla acuosa, con pH básico y algún disolvente orgánico. Por ejemplo, la mezcla de reacción formada por CD y 3-nitrofeniltosilato en DMF/agua, a pH = 10, proporciona el 2-O-tosilato<sup>[35]</sup>. En la literatura existen otras reacciones que proporcionan derivados similares al anterior.<sup>[36-39]</sup>

Para lograr la disustitución conviene usar reactivos bifuncionalizados, los cuales reducen notablemente la probabilidad de formar regioisómeros debido a la rigidez de estas moléculas, véase la figura 4 y la tabla 1. La síntesis de ciclodextrinas modificadas mediante éste método es significativamente afectada por la presencia de agua; la existencia de oligómeros como subproductos es abundante debido a pequeñas cantidades de agua.<sup>[40, 41]</sup>

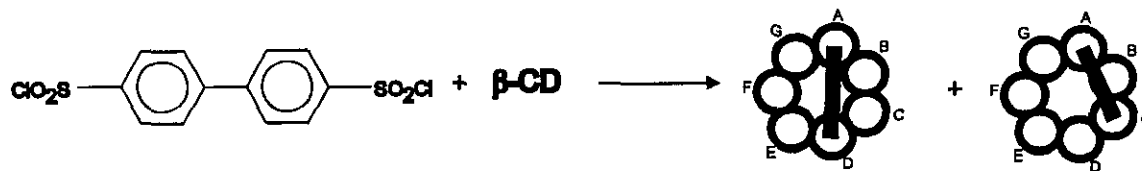
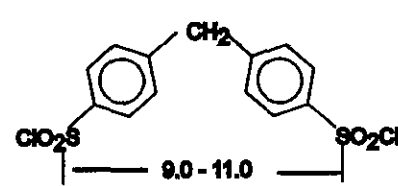
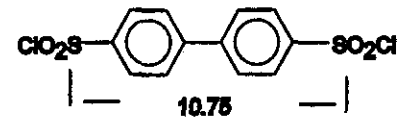
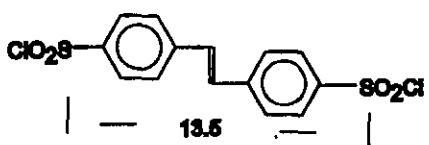
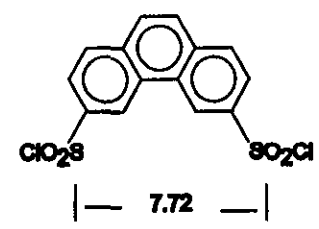
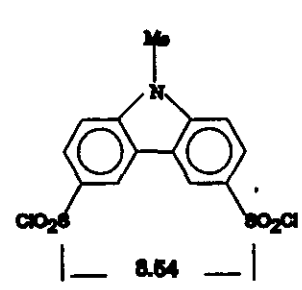


Fig. 4. Esquema de reacción para la formación del intermediarios bifuncionalizados de la  $\beta$ -CD, isómeros AD y AC. La barrita sobre los círculos representa al compuesto bifenildisulfonilo, y cada círculo es una glucosa de la ciclodextrina.

Tabla 1. Lista de moléculas bifuncionalizadas y rendimiento correspondiente de CD capped<sup>(67)</sup>. Los valores que aparecen abajo de cada estructura son las distancias en Å entre los grupos sulfonilos.

	%AC	%AD
1) 	66	34
2) 	7	93
3) 	0	100
4) 	92	8
5) 	90	10

Los productos de este tipo de síntesis son conocidos como *capped cyclodextrin* (del inglés *cap* = *cachucha*). La formación de los regioisómeros correspondientes (AB, AC, AD, etc.) dependerá de la distancia entre los grupos sulfonilo.

Otro factor que debe considerarse, es la concentración de las disoluciones. Concentraciones grandes de los reactivos provocan la polimerización.

Puede intentarse una disustitución empleando algún cloruro de arensulfonilo monofuncionalizado, pero será necesaria una separación por cromatografía preparativa en fase reversa.

La síntesis y purificación de las ciclodextrinas trisustituídas resulta bastante difícil; como ya se mencionó, en estos casos el número de regioisómeros producidos es muy grande.

La sustitución, en número creciente de los grupos hidroxilo genera mezclas de productos cada vez más complejas. Sin embargo, después de la sustitución de la mitad de esos grupos hidroxilo las mezclas de reacción son menos ricas en regioisómeros. Al sustituirse totalmente los grupos hidroxilo, sólo es posible obtener un isómero único, cuya síntesis presenta el problema del impedimento estérico ocasionado por el volumen de los sustituyentes. Para salvar este obstáculo, es necesario aumentar el tiempo y la temperatura de reacción, agregar un gran exceso de reactivo, y asegurar la completa eliminación del agua en el medio de reacción.<sup>[21]</sup>

Cualquiera que sea el grado de sustitución de las ciclodextrinas (exceptuando el caso anterior) los derivados tienen espectros de RMN complicados; las señales sólo pueden asignarse utilizando métodos de dos y tres dimensiones tales como  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  o  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  COSY y otros más.<sup>[36]</sup>

### 2.2.2.2 Ciclodextrinas modificadas con iones metálicos

No es fácil determinar el tipo de fuerzas que inducen a una molécula huésped hacia la cavidad de la ciclodextrina y ocasionan el desalojo de las moléculas de agua; pueden ser diferentes fuerzas, tales como: agua activada (menos enlaces de hidrógeno), un cambio en los grados de libertad de movimiento, cambios en la energía

conformacional, pérdida de la capa de solvatación del huésped, liberación de energía debida a la pérdida de tensión del anillo de la ciclodextrina, reorganización de la estructura del disolvente y otras más<sup>[67]</sup>. Pero la principal fuerza que induce a la unión de una molécula huésped no polar, es el llamado efecto hidrofóbico, interacciones de Debye, en términos electrostáticos, la cual domina cuando las interacciones electrostáticas o de coordinación no son importantes.

Las especies moleculares no polares (tales como las moléculas de hidrocarburos) disueltas en agua tienen su superficie expuesta rodeada por ensambles de agua, este proceso es entrópicamente desfavorable. La interacción hidrofóbica se define como la tendencia de una molécula no polar a reducir esos ensambles de agua, obligando a poner en contacto su superficie con la superficie de otra molécula de la misma naturaleza. Esta interacción hidrofóbica contribuye de una manera significativa al reconocimiento molecular por parte de las ciclodextrinas.<sup>[42,43]</sup>

Si la molécula anfitriona tiene dos grupos funcionales, el reconocimiento molecular puede ser mucho más selectivo y específico, tal como el reconocimiento molecular realizado por las enzimas.

En muchas de las enzimas encontramos metales, los cuales se comportan como sitios importantes de reconocimiento, que incrementan la actividad catalítica. Al mismo tiempo, la pared de la enzima reconoce la forma de un huésped específico a través de la interacción hidrofóbica y/o enlaces de hidrógeno, sin formación de enlaces covalentes.

Los iones metálicos, por ejemplo de los metales de transición, no están involucrados, en primera instancia, en la unión con el huésped; consecuentemente algún sitio vacante de coordinación durante la inclusión del huésped puede estar disponible para que ocurra la coordinación de otra molécula. Existe entonces, la posibilidad de colocar a una molécula huésped en la vecindad de un sitio activado.

La presencia del elemento de transición puede ejercer también un gran efecto en el proceso de unión del sustrato al anfitrión. Cuando funciona de esta manera el ion metálico le confiere la capacidad del *doble reconocimiento*. Los detalles del doble

reconocimiento son aún inciertos y la elucidación de los mecanismos detallados requiere modelos más apropiados y simples.<sup>[44]</sup>

Como se ha indicado anteriormente, la actividad catalítica observada de las ciclodextrinas sin modificar es mínima. La sustitución de grupos funcionales y la adición de iones de metales de transición a las ciclodextrinas, ha proporcionado resultados más prometedores<sup>[43,45]</sup>. En relación a esto último, I. Tabushi y sus colaboradores, han encontrado a partir del análisis de las constantes de asociación de un grupo de huéspedes y un anfitrión con doble reconocimiento, que existe una relación simple para la energía libre:  $\Delta G^\circ \approx \Delta G^\circ_{\text{hidrof}} + \Delta G^\circ_{\text{coord}}$ . Para este caso, la energía libre es aditiva.

En algunas de las citas bibliográficas del presente trabajo, pueden encontrarse algunas de las siguientes reacciones con ciclodextrinas modificadas.

a) Reacción de adición de formaldehído a fenol<sup>[46]</sup>, b) reacción tipo Diels-Alder<sup>[47]</sup>, c) trans-aminación<sup>[48]</sup>, d) hidrólisis de pirofosfatos<sup>[49]</sup>, e) de ruptura del ARN<sup>[50 a, b]</sup> (ARNasa), f) condensación aldólica<sup>[51]</sup>, g) descarboxilación<sup>[52]</sup> y otras más.<sup>[56]</sup>

Las ciclodextrinas modificadas con iones metálicos se han aplicado en la catálisis de varios procesos:

a) Reacciones de oxidación<sup>[53]</sup>, b) reacciones de desacilación<sup>[54]</sup>, c) reacciones del tipo anhidrasa carbónica<sup>[55,56]</sup>, d) hidrólisis de esteres<sup>[57]</sup> y algunas más.<sup>[59 a, b, c]</sup>

Se han modificado ciclodextrinas con moléculas sustituyentes flexibles, grupos de ligantes poliaminados capaces de atrapar iones metálicos como  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ .

La presencia de iones metálicos en las ciclodextrinas modificadas les confiere mayor capacidad para enlazarse con moléculas huéspedes; los aniones hidrofóbicos se unen fuertemente debido al efecto combinado de la interacción hidrofóbica y la atracción electrostática ocasionada por el catión.<sup>[60]</sup>

### 2.3 Tiometalatos

Los complejos metal-azufrados (M-S) debido a sus propiedades electrónicas, tienen un papel relevante en la química de coordinación y en particular en los seres vivos. En la Naturaleza existe una gran variedad de compuestos metal-sulfuro. La

formación de enlaces M-S se puede entender cualitativamente usando el concepto de ácidos y bases duros y blandos de R. Pearson, de tal manera que el enlace M-S tendrá mayor grado de covalencia con metales blandos.<sup>[63]</sup>

Dentro de los sistemas vivos hay metalobiomoléculas responsables de funciones vitales como son: la transferencia electrónica, comportamiento catalítico, reacciones redox y en el metabolismo del azufre como ocurre en bacterias prototópicas.<sup>[62 b)]</sup>

A nivel industrial los compuestos metal-azufrados tienen algunas aplicaciones como en los procesos de hidrosulfuración y la fabricación de dispositivos semiconductores.<sup>[61, 62 a)]</sup>

El grado de covalencia de los enlaces M-S puede ir desde el considerado como completamente iónico, como en el caso de los metales alcalinos azufrados, hasta un orden de enlace de aproximadamente tres. Se obtiene una gran covalencia cuando los potenciales de ionización de los electrones de los orbitales "d" de valencia (cuyas siglas en inglés son *VOIP*) de los metales concuerdan con el *VOIP* de los 3p del azufre. Así, podemos encontrar altos estados de oxidación de los metales en la mayoría de los tiometalatos estables.<sup>[63]</sup>

La estabilización de estos compuestos se lleva a cabo mediante una extensión del número de coordinación del metal central, o en los complejos multinucleares a través de la formación de enlaces metal-metal. Adicionalmente, los ligantes  $\pi$  aceptores disminuyen la densidad electrónica del metal central, permitiendo con ello un incremento en la densidad electrónica del enlace M-S<sup>[64]</sup>. Por lo anterior, el enlace M-S puede reaccionar ya sea como agente un nucleófilo o como un electrófilo, de ahí que los compuestos metal azufrados puedan ser usados como ligantes<sup>[64]</sup>, véase la figura 5 a.

La reacción de tiometalatos con iones metálicos produce complejos multimetálicos con metales centrales cuya esfera de coordinación está insaturada, como por ejemplo,  $[\text{Fe}(\text{WS}_4)_2]^{2-}$ , el cual tiene gran potencial catalítico. Algunos comprenden sistemas de anillos de cuatro miembros ( $\text{MS}_2\text{M}'$ ) con valencias formales, de M y de M', muy diferentes e interacciones metal-metal<sup>[65]</sup>, véase la figura 5 b.

Los tiometalatos se pueden obtener a partir de la hidrólisis ácido-base de proteínas Mo-Fe aisladas a partir del *Clostridium pasteurianum* y también se pueden llegar a formar en el tracto digestivo de los rumiantes. Si el metal es Mo, el ion tiometalato puede formar

compuestos poco solubles, cuando se le combina con el Cu. Esto explica razonablemente la deficiencia de Cu en los rumiantes ocasionada por la presencia de Mo en el forraje.<sup>[66]</sup>

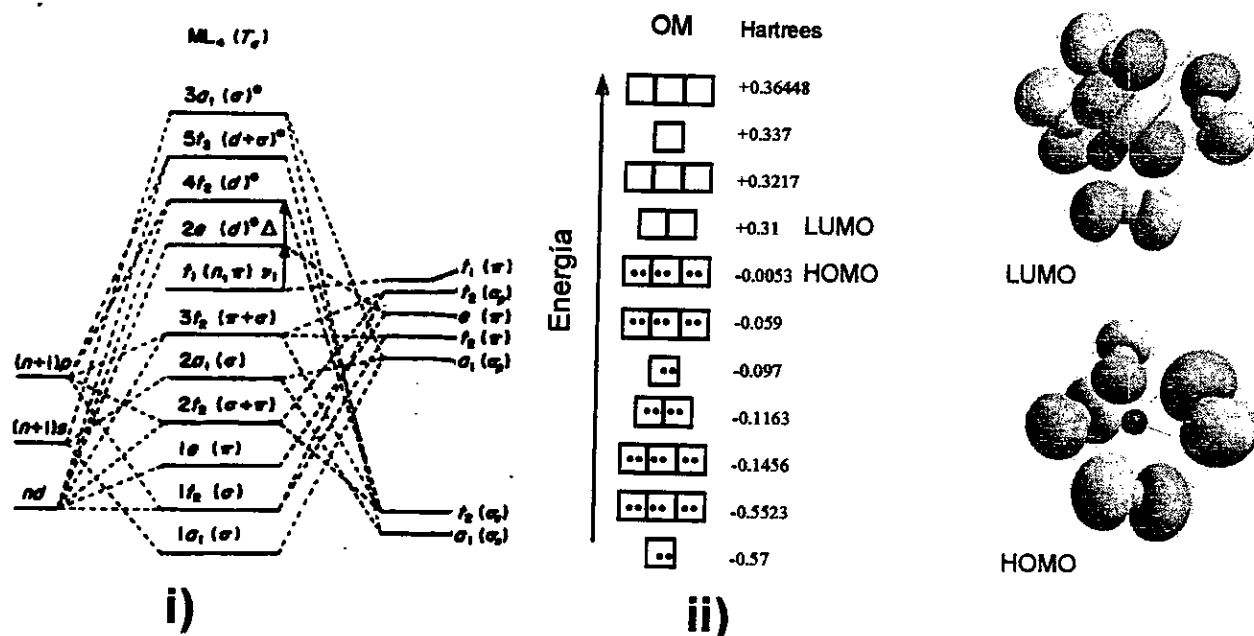


Fig. 5 a. Diagramas de orbitales moleculares para el ion  $[MoS_4]^{2-}$ . El diagrama i) propuesto por Müller<sup>[66]</sup> difiere en el orden de algunos orbitales ( $1e$  y  $2t_2$ ) de aquel encontrado por Robles<sup>[119]</sup>, diagrama ii), en un cálculo Ab-initio. Adicionalmente, se realizó un cálculo semiempírico utilizando el paquete de programas Hyperchem y se encontró que para la formación del HOMO, los orbitales atómicos de los átomos de azufre contribuyen mayoritariamente, mientras que hay gran carácter metálico, para el caso del orbital LUMO.<sup>§</sup>

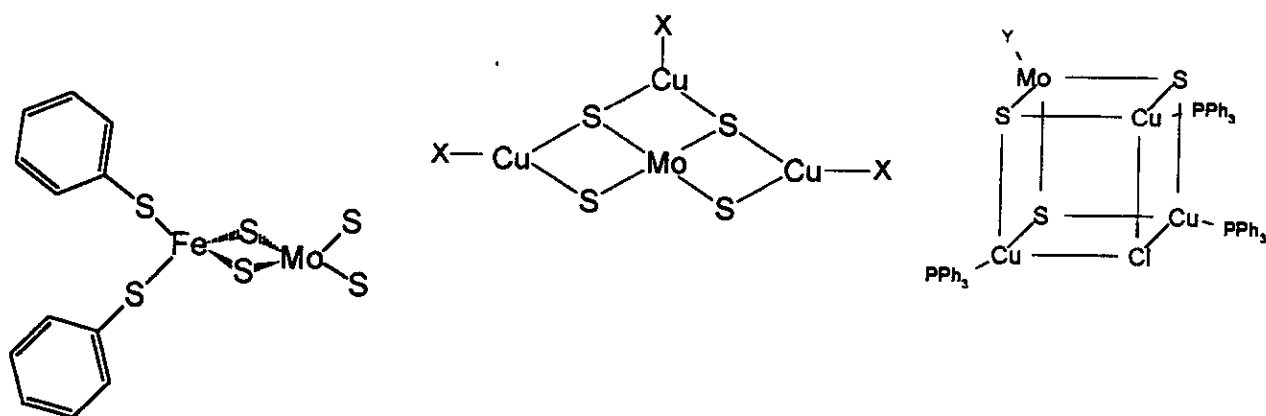


Fig.5 b. Ejemplos de algunas estructuras moleculares presentadas por los complejos multinucleares de tetratiomolibdato  $(MoS_4^{2-})$ .<sup>[69]</sup>

§ 1 Hartree = 27.212 eV.



### 3 Planteamiento del problema de estudio y objetivos

Las ciclodextrinas a pesar de su carácter anfífilo no realizan un reconocimiento molecular selectivo frente a un grupo de posibles huéspedes (como ya ha sido anotado en los antecedentes) y tampoco tienen grandes propiedades catalíticas intrínsecas. Es por ello que resulta interesante realizar modificaciones estructurales sobre las ciclodextrinas cambiando grupos alcohol por moléculas más coordinantes, así como lo han hecho otros autores<sup>[46-52]</sup>.

La introducción de iones metálicos en las CD's, en particular de metales de transición, puede conferirles la capacidad de doble reconocimiento; aquel dado por la cavidad de la ciclodextrina, esto es, el propio tamaño de la cavidad y tipo de sustituyente(s) orgánico(s) y el que proporciona el ion metálico (estado de oxidación, tamaño del ion, tipo de orbital disponible para la formación de enlaces) incrementando con ello el carácter específico de reconocimiento molecular. Los iones metálicos a su vez podrían hacer la función de activadores, como ocurre con algunas metaloenzimas, proporcionando el sitio activo o formando enlaces puente entre el sustrato y la propia enzima.

Hasta el momento se han encontrado alrededor de doce molibdo-enzimas que catalizan diversos tipos de reacciones, funcionando como: nitrogenasas, aldehído oxidadas, nitrato reductasas, sulfito reductasas, formato dehidrogenasas<sup>[86]</sup>. De ahí que muchos trabajos relacionados con la modificación química de estas enzimas, estén orientados a la síntesis de compuestos análogos sintéticos, ya sean análogos estructurales y/o funcionales<sup>[82,83]</sup>. En esta tesis se ha introducido molibdeno en las estructuras de las CD's usando el tetratiomolibdato de amonio. Como ya se dijo en la sección 2.3, los tiometalatos tienen contribuciones  $\pi$  y pueden actuar como especies electrofilicas o nucleofilicas. Los trabajos relacionados con tiometalatos coordinados a un compuesto de coordinación, es decir unidos a complejos con ligantes orgánicos, no abundan<sup>[81]</sup>.

Es importante mencionar que en contraste con el oxígeno y el nitrógeno, el azufre tiene orbitales d desocupados y energéticamente hablando, disponibles. Se ha asumido que la gran polarizabilidad de los electrones sobre los átomos de azufre es responsable de la variedad de estructuras y la reactividad de los complejos metálicos<sup>[63]</sup>.

La facilidad con la cual los complejos polinucleares que contienen metales y azufre y que sufren reacciones redox se ilustra en la naturaleza en los sitios activos de algunas proteínas redox<sup>[64]</sup>.

En estos compuestos hay contribución covalente y efectos electro-retrodonadores en el enlace metal-azufre y hay la posibilidad de interacción metal-metal en las estructuras azufradas<sup>[65]</sup>, las cuales resultan muy estables.

Con base en lo anterior y en los antecedentes, se plantearon los siguientes objetivos:

a) Sintetizar, purificar y caracterizar derivados aminados de  $\beta$ -ciclodextrina.

i) sustitución de un grupo alcohol primario por una etilendiamina.

ii) sustitución selectiva de 2 grupos de alcoholes primarios por 2 etilendiaminas.

Ambos procesos de síntesis ya han sido informados en la literatura<sup>[41,23]</sup>, aunque los productos resultantes con los que trabajaron esos autores, resultaron ser mezclas.

b) Sintetizar y caracterizar, complejos metálicos usando como ligantes las especies derivadas de la  $\beta$ -ciclodextrina, la  $\beta$ -CDen y la  $\beta$ -CD(en)<sub>2</sub>.

i) Mediante la adición de un catión metálico de diferente carga,  $M = \text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  y  $\text{Ag}^+$ .

ii) Obtener especies polinucleares metálicas, mediante la adición del grupo  $\text{MoS}_4^{2-}$  a los complejos antes formados.  $[(\beta\text{-CD(en)})_x \text{M}]^{n+} + (\text{NH}_4)_2\text{MoS}_4$ , con  $x = 1, 2$ .

c) Estudiar espectrofotométricamente los equilibrios en disolución, que se establecen en las mezclas de reacción que contienen a las especies metálicas complejas y determinar sus constantes de estabilidad.

## 4 Parte experimental

### 4.1 Instrumentos

Los espectros en la región del infrarrojo medio, se obtuvieron en pastillas de CsI y KBr. El equipo correspondiente es de la marca *Nicolet modelo 720*. Los espectros electrónicos de absorción en la región UV-vis se registraron a partir de un espectrofotómetro con arreglo de diodos *HP 8452A*, acoplado a un controlador de temperatura tipo *Peltier HP modelo 89090A*. Los análisis elementales se hicieron en un equipo *Fisons EA 1108* con columna de acero inoxidable de 2 m por 6 mm de diámetro externo y 4 mm de diámetro interno, empacada con *Poropak QS (80-100 mesh)* (para el análisis de C, H, N, S). Los cromatogramas se realizaron en un equipo de cromatógrafo de líquidos marca *Waters*, bomba *modelo 600E* con inyector *U6K*, y detectores de Índice de refracción *modelo 410* y UV-vis con arreglo de diodos *modelo 991*. Las columnas CLAR usadas son marca *Waters* ( $\mu$ -*Bondapak C18 125 Å* 10 mm 3.9X300 mm, y *Análisis de Carbohidratos*, 3.9X300 mm).

La filtración de las disoluciones para la CLAR se realizó en *membranas Millipore FHUP 047 (Fluoropore)* tamaño de poro de 0.5  $\mu$ m, y *Millipore GVWP 047 (Durapore)* tamaño de poro de 0.5  $\mu$ m.

La filtración de las muestras para CLAR se hizo con filtros de la marca *Waters: Millex-HV* de 25 mm (membrana *Durapore*) con tamaño de poro de 0.45  $\mu$ m, y *Millex-FH13* de 13 mm (membrana de *Fluoropore*) con tamaño de poro de 0.5  $\mu$ m.

Para la cromatografía en capa fina se usaron cromatofolios de Al de gel de sílice 60 F<sub>254</sub> con espesor de capa de 0.2 mm.

Los equipos de resonancia magnética nuclear que se usaron fueron: *Brucker de 500 MHz*, *Brucker de 400 MHz modelo ARX-400*, *Varian de 200MHz* *Varian de 90 MHz modelo EM-390* y *Varian de 60 MHz modelo EM-360*.

El análisis de absorción atómica se realizó en un equipo *Varian Spectra AA-10 plus*.

Los espectros de RPE se obtuvieron en un *espectrofotómetro Brucker ESP-300E* en banda X y temperatura de 77 K.

Para el análisis por masas se usó un equipo marca *Jeol modelo JMS-SX102A*.

## 4.2 Reactivos

En todas las síntesis los reactivos fueron adquiridos de firmas comerciales que se especifican a continuación: el Ts., bifenilo.,  $\text{PCl}_5$  son grado R.A. de *Aldrich*;  $\beta$ -CD grado alimenticio de *Arancia* purificada por sucesivas lavadas con diferentes disolventes como son: metanol, etanol, acetona, finalmente se recristalizó a partir de agua como se indica en la literatura<sup>[20]</sup>. Todas las sales de los metales usadas son cloruros ( exceptuando la sal de plata que es nitrato) R.A. marca *Aldrich* y *Baker*.

Los disolventes para las síntesis son grado R.A. de las marcas *Baker* y *Mallinckrodt*. Los disolventes para los ensayos en CLAR son grado *HPLC* o bien *uvasol* de las marcas comerciales *Merck* y *Aldrich*.

Los siguientes compuestos:  $\text{KCl}$ ,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_3\text{BO}_3$  y la resina de intercambio aniónico fuerte *Dowex 1X10*, fueron de la marca *Merck*.

Las sustancias desecantes ( $\text{BaO}$ ,  $\text{CaH}_2$ ) fueron R.A. de la marca *Aldrich*, el  $\text{KOH}$  R.A. de la marca *Baker* y el tamiz molecular 4 Å de *Merck*.

El agua usada fue destilada y desionizada.

## 4.3 Preparación de mono-(6-O-*p*-toluensulfonil) -ciclomaltoheptosa ( $\beta$ -CDts).

Una disolución de cloruro de *p*-toluensulfonilo (7.3g, 38.2 mmoles) en piridina perfectamente seca (60 mL) fue agregada lentamente a una disolución de  $\beta$ -CD (59.2g, 52.2 mmoles) también en piridina perfectamente seca (600 mL). La  $\beta$ -CD fue previamente secada poniéndola en el vacío y a temperatura de 80°C, durante un tiempo de 12 h. La mezcla de reacción se mantuvo inicialmente a 5°C, con agitación constante, posteriormente se dejó toda la noche a temperatura ambiente y con agitación. El disolvente se retiró totalmente de la mezcla concentrando en vacío y a una temperatura no mayor a los 40°C. Una vez hecho un lavado con dietiléter se obtiene un sólido ligeramente amarillo. La purificación total se logró haciendo varios lavados con agua hasta obtener un sólido blanco de aspecto nacarado<sup>[70 a,b]</sup>. El rendimiento de la reacción es del 32%.

En cromatografía de capa fina (CCF), el derivado de  $\beta$ -CD con tosilo presenta una mancha con un  $R_f$  de 0.38 (el  $R_f$  de la  $\beta$ -CD aparece a 0.21). El sistema de disolventes que se usó es una mezcla de ácido acético, cloroformo y agua en las proporciones de 8:1:1, respectivamente. El revelado de las manchas se hizo con  $H_2SO_4$  4M y calentamiento a temperatura de  $100^\circ C$ .

En el espectro electrónico de absorción en cloroformo aparece una banda a 264 nm correspondiente al grupo aromático. Por otro lado, en la región del IR medio aparece un nuevo grupo de señales alrededor de  $1700$  a  $1000\text{ cm}^{-1}$  y otro a  $800\text{-}850\text{ cm}^{-1}$ . El análisis elemental experimental fue de 45.69% de C, 5.9% de H y 2.35% de S, los valores calculados son de 45.65% de C, 5.94% de H, 2.48% de S y 45.92% de O. En el espectro RMN (de 500 MHz) de  $^1H$  se observan señales correspondientes al grupo aromático, 7.1ppm y 7.8 ppm, además de las señales de la ciclodextrina, véase el capítulo 5, pág. 33. El disolvente usado fue  $DMSO-d_6$  y la referencia TMS.

**4.4 Preparación de mono-(6(N-2-aminoetilamino)-6-deoxi)-ciclomaltoheptosa, ( $\beta$ -CDen).** Se disolvió  $\beta$ -CDts en un exceso de etilendiamina (**en**) recientemente secada y destilada en presencia de Na metálico (1 g de  $\beta$ -CDts en 40 mL de **en**) la mezcla fue calentada durante 6 h en baño María a la temperatura de  $40^\circ C$ . El exceso de **en** se eliminó mediante una evaporación al vacío, en una temperatura cercana a los  $30^\circ C$ . La adición de éter etílico favoreció la formación de un sólido que delicuiese rápidamente. El producto se recristalizó de agua con la adición de acetonitrilo, la operación se repitió cuatro veces. El precipitado resultante se disolvió en un volumen mínimo de agua y fue pasado por una columna de intercambio aniónico fuerte (*Dowex1X10*). Una vez concentrada la muestra, evitando en lo posible el calentamiento, se agregó acetonitrilo y acetona, con lo que se logró su precipitación. La muestra secada al vacío proporciona un rendimiento aproximado al 60%.

La identificación de la  $\beta$ -CDen mediante CCF, se hizo utilizando el mismo procedimiento que el descrito antes en la sección 4.3. Se observó la desaparición de la mancha con  $R_f$  de 0.38, quedando virtualmente en el punto de aplicación una sola

mancha a  $R_f$  de 0.08, la cual adquirió una coloración morada al ser revelada con ninhidrina, véase la figura 6. El análisis elemental experimental fue de N 2.36%, C 44.75%, H 6.53%, S 0% y el calculado es de N 2.38%, C 44.8%, H 6.51%, S 0%, y O 46.21%.

En el espectro de IR las bandas características son: 1590, 1355, 1180 y 810  $\text{cm}^{-1}$ . En el espectro de RMN de protón, aparecen tres nuevas señales en 2.4, 2.7 y 3.4 ppm, además de una disminución en la intensidad de la señal correspondiente a los H del sexto carbón.

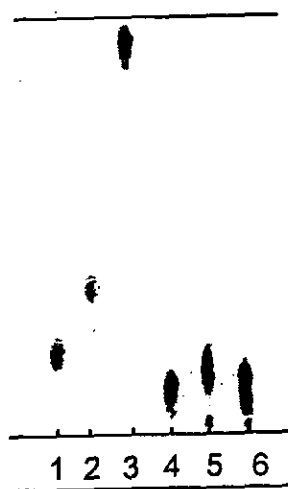


Fig.6. 1  $\beta$ -CD, 2  $\beta$ -CDts, 3  $\beta$ -CDC, 4  $\beta$ -CDen, 5  $\beta$ -CDoct, 6  $\beta$ -CDPut; sistema de elución: ácido acético, cloroformo, agua 8,1,1.

#### 4.5 Síntesis de cloruro de 4,4'-difenilsulfonilo.

La primera etapa comprendió la síntesis de la sal del ácido sulfónico, la cual se realizó conforme a un método publicado<sup>[68]</sup>. Las cantidades usadas fueron: 0.52 moles de bifenilo y 2.3 moles de ácido sulfúrico fumante (18-20% de  $\text{SO}_3$ ), la mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura de  $120 \pm 10^\circ\text{C}$ , durante una hora y quince minutos. Después de agregar  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y  $\text{KCl}$ , se precipita la sal del ácido junto con otras sales inorgánicas. No se realizó una purificación ulterior, puesto que el cloruro de sulfonilo es insoluble en agua y se procedió con la siguiente etapa de síntesis.

La sal orgánica seca se puso a reaccionar con  $\text{PCl}_5$ , en una relación de uno a cuatro, la mezcla fue calentada a temperatura de  $100^\circ\text{C}$  durante un tiempo de cuatro y media horas<sup>[41]</sup>. El rendimiento del producto sin purificar fue del 76% y después de tres recristalizaciones consecutivas en cloroformo, se tiene el 68.5% de rendimiento. El producto purificado de esta manera cristaliza en forma de pequeñas agujas blancas con punto de fusión de  $210$  a  $212^\circ\text{C}$  y el espectro en la región del infrarrojo es similar al informado por la literatura.<sup>[71, 73]</sup>

En el espectro de RMN de protón a 100 MHz se observan dos dobletes, con el mismo valor de integración, que aparecen a 7.1 y 8.4. El disolvente usado fue  $\text{CDCl}_3$  y la referencia fue TMS.

**4.6 Síntesis de 6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-O,O'-(4,4'-difenilsulfonil) -ciclomaltoheptosa ( $\beta$ -CDC).** De acuerdo a la literatura<sup>[77]</sup>, la síntesis de  $\beta$ -ciclodextrinas tipo *capped* rígidas usando el cloruro de 4,4'-difenilsulfonilo, proporciona el isómero AD en casi un 100%. El procedimiento de síntesis que seguimos fue encontrado en la literatura<sup>[77]</sup>; sin embargo, la purificación de la  $\beta$ -CDC la logramos empleando una columna cromatográfica preparada con 77.4 g de gel de sílice 60, tamaño de partícula 0.063-0.200 mm (70-230 mesh ASTM) marca Merck. Las dimensiones de la columna fueron de 3.0 cm de diámetro interno y la altura alcanzada por la sílice de 20.5 cm. El sistema de disolventes usado fue: propanol, acetato de etilo, agua, amoníaco y piridina en las proporciones 34%; 20%; 34%; 10% y 3.2% en volumen, respectivamente, a esto le llamaremos sistema de disolventes No. 1, la fracción que contiene la mayor parte del producto, es la comprendida entre los 90 y 155 mL.

Otra forma de purificación consiste en hacer recristalizaciones del producto de reacción en una mezcla de acetonitrilo y agua ( $\text{AN}/\text{H}_2\text{O}$ ) de composición 6.5:1 respectivamente, seguida de destilación en rotavapor a una temperatura no mayor a los 40 C y vacío comprendido entre 10 y 1 torr; finalmente el producto se precipita con la adición de acetona.

La identificación de la  $\beta$ -CDC se hizo por CCF de gel de sílice; aparece una mancha con  $R_f$  de 0.45. El sistema de disolventes que se usó fue una mezcla de propanol, acetato de etilo, agua y amoníaco en las proporciones de 5:3:3:1, respectivamente. El amoníaco usado, es una disolución acuosa al 18-20%. La detección de las manchas se hizo con luz ultravioleta o con ácido sulfúrico o con anisaldehído<sup>[73]</sup>. Los valores espectroscópicos que encontramos mediante las espectroscopía de IR y electrónica de absorción en la región UV-vis, concuerdan con los citados en la literatura<sup>[76]</sup>. En IR aparecen bandas importantes a: 3400, 2900, 1610, 1360, 1160, 1080, 1040, 1020, 970, 900, 820 y 710  $\text{cm}^{-1}$  <sup>[71,73]</sup>. En el espectro de absorción electrónica en UV-vis se tienen dos bandas cuyos máximos se ubican en 236 y 257 nm.<sup>[77]</sup>

EL espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( 500 MHz) de la  $\beta$ -CDC presenta dos dobletes simétricos a 7.6 ppm, además se observa una disminución en la intensidad de la señal de los

protones pertenecientes a los carbonos sextos, alcoholes primarios originalmente, con señal a 3.75 ppm; las otras señales de la  $\beta$ -ciclodextrina aparecen sin cambios. Como referencia se usó TMS y el disolvente fue  $D_2O$ .

El análisis elemental encontrado para  $\beta$ -CDC fue de C 45.7%, H 5.414% y S 4.5%. El valor calculado es de C 45.89%, H 5.42%, S 4.54% y O 44.15%.

#### 4.7 Síntesis de bis[6(*N*-2-aminoetilamino)-6-deoxi]-ciclomaltoheptosa ( $\beta$ -CD(en)<sub>2</sub>).

Se disuelve  $\beta$ -CDC en un exceso de etilendiamina (1g de  $\beta$ -CDC y 40 mL de en). La etilendiamina fue secada en presencia de sodio metálico y destilada a presión atmosférica. La mezcla se calienta por 3 h, a 50°C en baño María<sup>[72]</sup>. Después de ese tiempo se elimina la etilendiamina mediante destilación al vacío y calentamiento a 30°C. Se agrega un volumen mínimo de etanol para lograr la precipitación del derivado de la  $\beta$ -ciclodextrina.

A partir de agua se hizo una reprecipitación con etanol, con el propósito de eliminar residuos de etilendiamina. Por CCF, la  $\beta$ -CD(en)<sub>2</sub> tiene un R<sub>f</sub> de 0.196, la etilendiamina tiene R<sub>f</sub> de 0.22, la  $\beta$ -CD R<sub>f</sub> de 0.47 y la  $\beta$ -CDC 0.75, véase la figura 6. El sistema de disolventes utilizado en la CCF fue: 5 mL de NH<sub>3</sub>OH al 11%, 5 mL de etanol y 1 mL de *n*-butanol. La prueba con ninhidrina como revelador, produce una mancha de color morado a la cual corresponde un R<sub>f</sub> de 0.196, la mancha de etilendiamina se tiñe de amarillo con el mismo revelador.

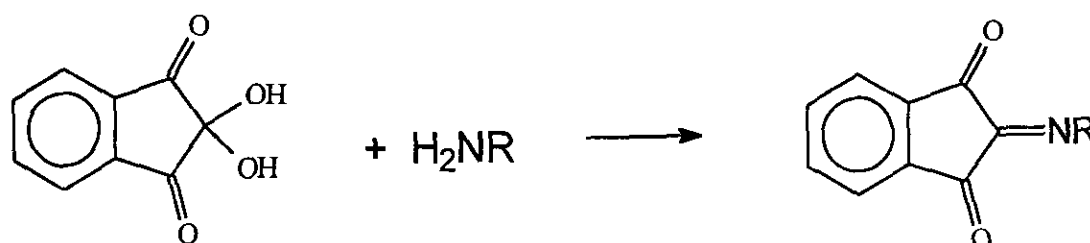


Fig. 7. Reacción usada generalmente para la indentificación de aminoácidos. En este caso  $H_2NR$ , es la  $\beta$ -CD(en)<sub>2</sub>.

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H de 200 MHz, la  $\beta$ -CD(en)<sub>2</sub> no presenta las señales aromáticas, se mantiene la disminución de la intensidad de la señal a 3.75 ppm y



aparece un grupo de bandas a 2.8 ppm, dos dobletes, que integran para doce protones (la en presenta un solo singulete a 2.7 ppm).

Debido a la falta de certeza en la pureza de la  $\beta$ -CD(en)<sub>2</sub>, y a que en la literatura no hay evidencia inequívoca, acerca de esto, se realizó la caracterización de la  $\beta$ -CD(en)<sub>2</sub> por cromatografía líquida de alta resolución con formación de par iónico, cromatografía de par iónico; las condiciones de trabajo son las siguientes:

Columna =  $\mu$ -Bondapak C18 (Waters)

Dimensiones = 3.9 X 300 mm

Detector = @ UV 210 a 240 nm

Fase móvil = AN/sol'n No. 2 \* 60/40 pH = 3.2

$\nu$  de flujo = 1 ml/min

Cond. de elución = isocrático

\*Sol'n No. 2 es disolución acuosa de dodecilsulfato de sodio  $3 \times 10^{-3}$  M.

El tiempo de retención fue de 7.4 minutos, la etilendiamina se retiene a los 6.3 minutos y la  $\beta$ -CD y la  $\beta$ -CDC prácticamente no son retenidos en estas condiciones.

Mientras que la caracterización por CLAR de la  $\beta$ -CD y la  $\beta$ -CDC se hizo bajo otras condiciones, que son:

Columna =  $\mu$ -Bondapak C18 (Waters)

Dimensiones = 3.9 X 300 mm

Detector = @ UV  $\lambda$  210 y 258 nm

Fase móvil = AN/agua 40/60

$\nu$  de flujo = 1 ml/min

Cond. de elución = isocrático

$\beta$ -CD aparece a los 2 y CDC a los 3.5 minutos.

Otro sistema también usado fue el siguiente:

Columna = análisis de carbohidratos (Waters)

Dimensiones = 3.9 X 300 mm

Detector = R.I. y @ UV 200 a 258 nm

Fase móvil = AN/agua 70/30

$\nu$  de flujo = 2 ml/min

Cond. de elución = isocrático

los tiempos de retención fueron de 10 minutos para la  $\beta$ -CD y 2.5 minutos para la  $\beta$ -CDC.

#### 4.8 Formación de complejos entre los derivados aminados de la $\beta$ -ciclodextrina y algunos metales

Con el propósito de determinar el número de especies, la relación estequiométrica y la constante de estabilidad se realizó un estudio de espectroscopía electrónica de absorción en la región de UV-vis en disolución, usando para ello los métodos de fracción molar y de variaciones continuas.

La formación de complejos en disolución acuosa, en los que interviene un catión metálico y alguna  $\beta$ -ciclodextrina modificada, se llevó a cabo mediante mezclado directo de disoluciones amortiguadas con boratos (pH=7.5) manteniendo constante la fuerza iónica (0.1 M de NaCl).

Para la formación y estudio en DMSO de los complejos resultantes de la combinación de los cloruros de los metales  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  y el nitrato de  $\text{Ag}^+$ , y  $\beta$ -ciclodextrina modificada, se usó la misma técnica espectroscópica y los mismos métodos de análisis que los citados arriba para las disoluciones acuosas.

Tanto en DMSO y en las disoluciones acuosas, las concentraciones de los reactivos fueron:

a) Para las reacciones entre algún ion metálico y  $\beta$ -CD modificada con etilendiamina, las concentraciones fueron de  $6.4 \times 10^{-4}$  a  $1.4 \times 10^{-3}$  Molar para el ion metálico, y de  $1.3 \times 10^{-4}$  a  $2.5 \times 10^{-3}$  M para la ciclodextrina modificada.

b) Para las reacciones con  $\text{MoS}_4^{2-}$ , las concentraciones fueron de  $5.5 \times 10^{-5}$  M para el  $\text{MoS}_4^{2-}$ , y de  $1.4 \times 10^{-5}$  a  $4.3 \times 10^{-4}$  M para las especies formadas conforme al inciso anterior, que tiene la fórmula mínima,  $[(\beta\text{-CD}(\text{en})_x)_y \text{M}_z]^{n+}$ .

Para el procesamiento de los datos y la determinación de las constantes de equilibrio, se usó el programa *Origin 4.0 de Microcal Software, Inc.* Northampton MA, USA (1995).

## 5 Resultados y discusión

### 5.1 Discusión espectroscópica de los reactivos

#### 5.1.1 $\beta$ -CD sin modificar

De acuerdo a la espectroscopía vibracional en la región del infrarrojo medio, la  $\beta$ -CD muestra los siguientes picos de transmitancia.

**TABLA 2.**-Lista de asignaciones de los modos vibracionales en el IR medio, de la  $\beta$ -CD.

$\nu$ $\text{cm}^{-1}$	asignación
3402	alargamiento de OH enlazado
2925	alargamiento $\text{CH}_2$
1644	agua acomplejada
1463	$\text{CH}_2$ flexión alifática
1418	OH flexión en el plano
1369	OH flexión en el plano
1338	OH flexión en el plano
1303	C-H flexión de torsión
1245	OH flexión en el plano
1198 hombro	OH flexión en el plano
1157	estiramiento antisimétrico C-O-C (glucosídico)
1102 hombro	estiramiento antisimétrico C-O-C (glucosídico)
1029	estiramiento acoplado C-C con C-O.
1082	estiramiento acoplado C-C con C-O.
1001	estiramiento acoplado C-C con C-O.
943	vibración de anillo
889	vibración de anillo
844	vibración de anillo
754	vibración de distensión de anillo
704	vibración de anillo
653	flexión de OH fuera del plano
610	vibración de anillo
579	vibración de anillo
528	vibración de anillo
437	vibración de anillo

El espectro correspondiente a la tabla 2 es la figura 8(a) .

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  las señales de  $\beta$ -CD han sido asignadas de la siguiente manera:

$\delta$  H1: 4.95;  $\delta$  H3: 3.86;  $\delta$  H5 y  $\delta$  H6 entre 3.7 y 3.8;  $\delta$  H2: 3.45 y  $\delta$  H4: 3.56 ppm <sup>(1)</sup> y el espectro correspondiente se muestra en la figura 9.

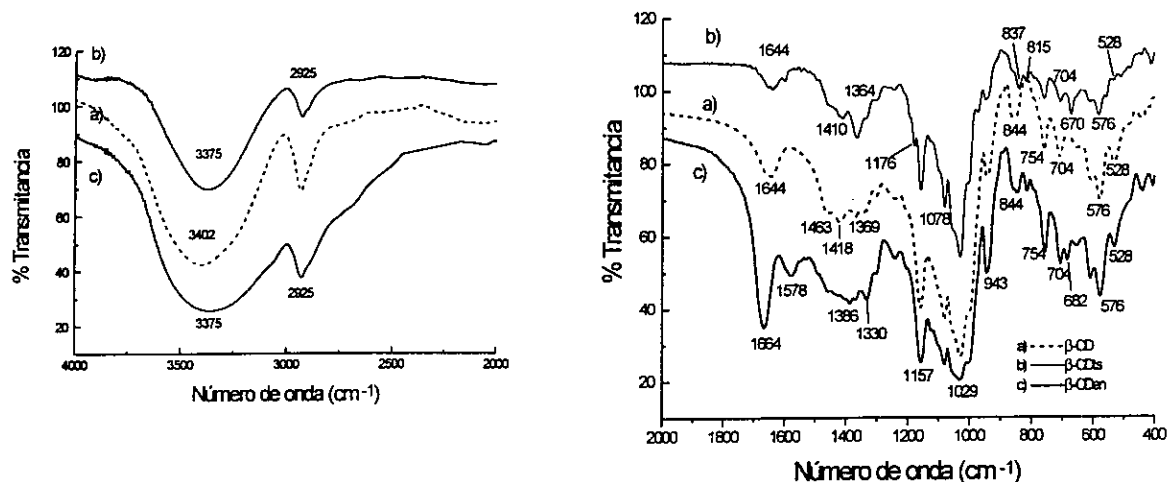


Fig. 8. Espectros vibracionales de los compuestos: a)  $\beta$ -CD, b)  $\beta$ -CDts y c)  $\beta$ -CDen, pastillas de KBr.

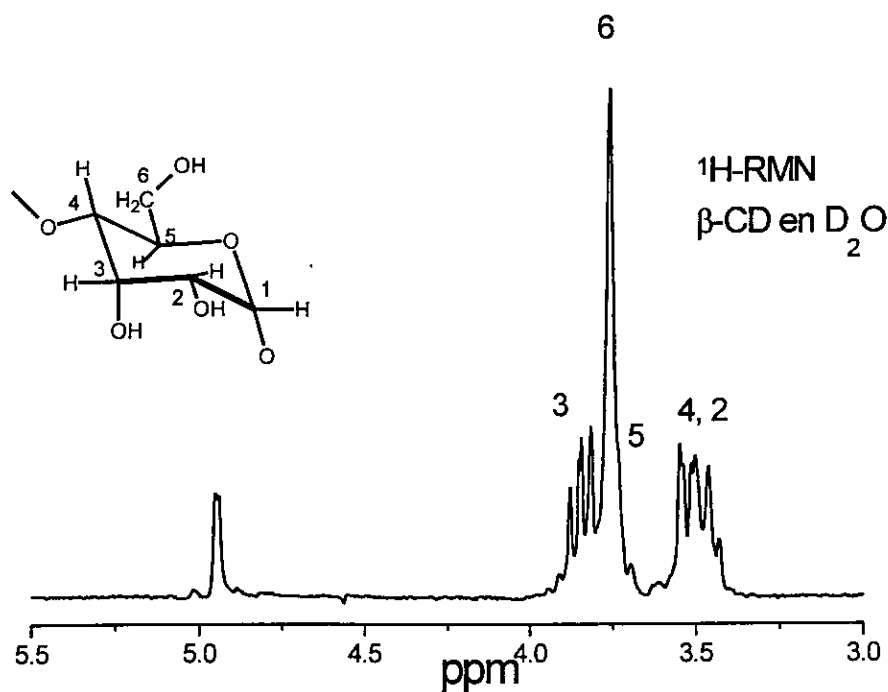


Fig. 9. Compuesto  $\beta$ -CD, espectro  $^1\text{H}$  a 200 MHz, ventana espectral de 3000 Hz, tiempo de adq. de 2.666 s, ancho de pulso de 6.3 s, referencia TMS, disolvente  $\text{D}_2\text{O}$ .

### 5.1.2 Cloruro de 4, 4'-disulfonilbifenilo

Las asignaciones para las vibraciones moleculares del cloruro de 4,4'-disulfonilbifenilo; reactivo de partida para síntesis de  $\beta$ -CDC, son las siguientes:

TABLA 3.- Lista de asignaciones vibracionales en el IR mediano para el cloruro de 4,4'-disulfonilbifenilo.

$\nu$ $\text{cm}^{-1}$	asignación
3114 $\text{cm}^{-1}$	vibración de alargamiento C H de anillo aromático.
1590 $\text{cm}^{-1}$	vibración de estiramiento C=C de grupo fenílico.
1375 $\text{cm}^{-1}$	vibración de estiramiento asimétrico $\text{SO}_2$ .
1175 $\text{cm}^{-1}$	vibración de estiramiento simétrico $\text{SO}_2$ .
1080 $\text{cm}^{-1}$	vibración de estiramiento fuera del plano CH=CH
1000 $\text{cm}^{-1}$	vibración de los anillos bencénicos.
820 $\text{cm}^{-1}$	vibración de deformación fuera del plano, característico disustituidos en posición para.

En tanto los picos ubicados en 715, 575 y 550  $\text{cm}^{-1}$ , corresponden a vibraciones de los anillos, véase el espectro IR de la figura 10.

En el espectro de RMH del mismo compuesto, la señal doblete que aparece a campo más bajo (7.72 ppm) pertenece a los dos pares de hidrógenos vecinos a los grupos  $-\text{SO}_2\text{Cl}$ . El otro doblete que se presenta en 7.47 ppm, es la señal generada por los 4 hidrógenos en posición *meta*, en relación a los grupos

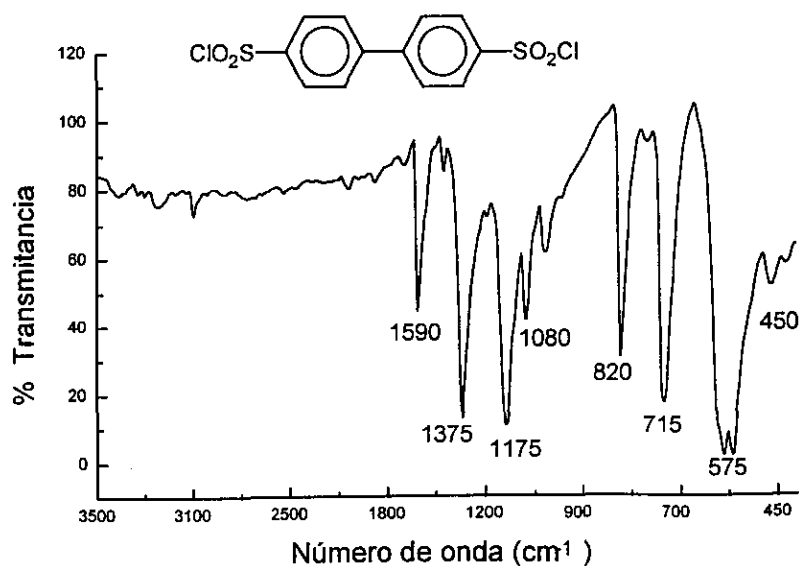


Fig. 10 cloruro de 4,4'-disulfonilbifenilo espectro realizado en pastilla de KBr.

$\text{SO}_2\text{Cl}$ ; el total de los hidrógenos constituye un sistema  $\text{A}_2\text{B}_2$ .

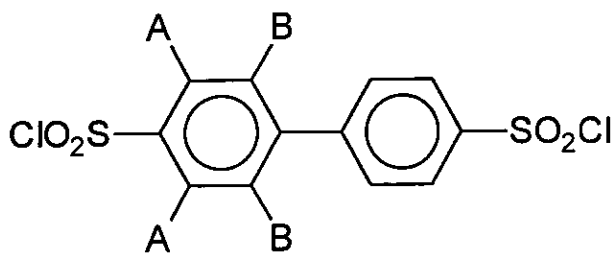


Fig. 11. Nomenclaruta usada para los protones del cloruro de 4,4'-disulfonilbifenilo.

El espectro correspondiente para el cloruro de 4,4'-disulfonilbifenilo se muestra en la figura 12.

Comparando el resultado anterior con los datos encontrados en la literatura, se observa una variación en los desplazamientos químicos ( $\Delta\delta$ ); los

valores encontrados son 6.8 y 7.7 ppm ( $\text{benceno } d_6$ )<sup>[3]</sup>. Este  $\Delta\delta$  se debe al efecto *ASIS* (*aromatic solvent induced shift*)<sup>[4]</sup>.

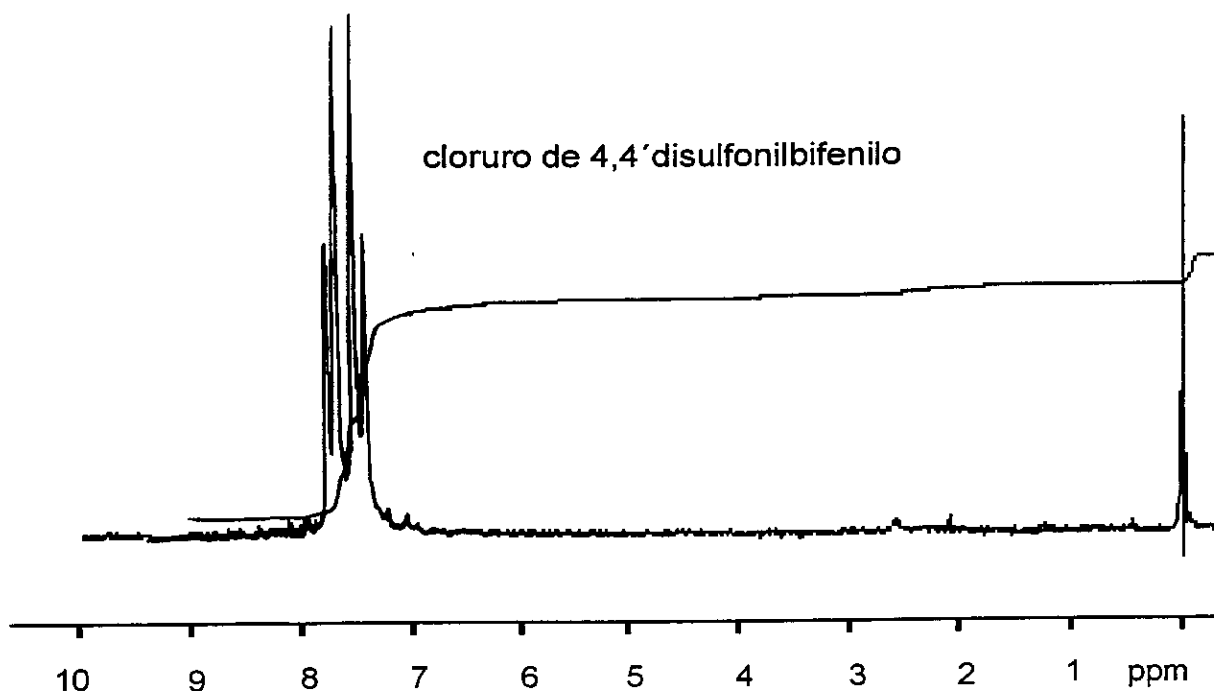


Fig. 12. Espectro de resonancia protónica realizado a 60 MHz; tiempo adq. 5 min.; potencia RF 0.05 mG; referencia TMS; disolventes  $\text{CDCl}_3$  y DMSO (1:1)

## 5.2 Ciclodextrinas monomodificadas

### 5.2.1 $\beta$ -CDts

El espectro de vibración molecular en el IR medio de la ciclodextrina monosustituida con tosilo,  $\beta$ -CDts, presenta prácticamente las mismas bandas que la  $\beta$ -ciclodextrina sin sustituir, véase la figura 8, exceptuando algunas modificaciones que a continuación se describen. La vibración de  $3402\text{ cm}^{-1}$  se desplaza  $27\text{ cm}^{-1}$  a una energía menor ( $3375\text{ cm}^{-1}$ ) como consecuencia de la sustitución de un H de alcohol por un grupo  $[-\text{SO}_2-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{CH}_3]^+$ . En  $1364\text{ cm}^{-1}$  aparece una nueva banda que se asigna a la vibración de estiramiento asimétrico del grupo sulfonato,  $\text{R-SO}_2\text{-O-R}'$ ; <sup>[73]</sup> la vibración correspondiente al estiramiento simétrico del mismo grupo tiene lugar en  $1176\text{ cm}^{-1}$ . Los grupos aromáticos con sustituciones en posición *para* presentan una banda característica ubicada entre

$800$  y  $850\text{ cm}^{-1}$ ; la ciclodextrina monotosilada tiene una banda a  $837\text{ cm}^{-1}$ . También existe una absorción extra en  $670\text{ cm}^{-1}$ , que puede ser asignada a la vibración de estiramiento del enlace C-S, propia de mercaptanos y sulfóxidos <sup>[2]</sup>.

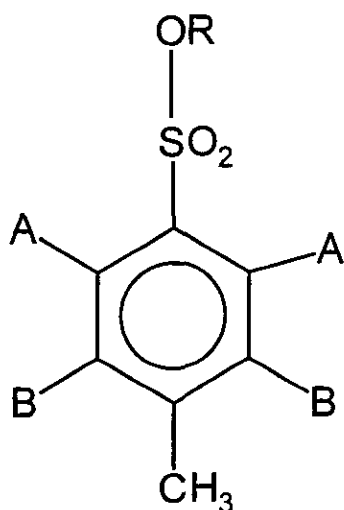


Fig. 13. Nomenclatura para los protones del grupo tosilo. OR representa a la  $\beta$ -CD.

En los espectros de RMH los dobletes presentados por la  $\beta$ -CDts, en  $7.75$  y  $7.45\text{ ppm}$ , pertenecen a un sistema  $\text{A}_2\text{B}_2$  de protones aromáticos, el primer doblete corresponde a los protones en posición *orto* con relación al grupo sulfóxido y el segundo es debido a la resonancia de los protones en posición *meta* relativo al mismo grupo funcional, como se muestra en la figura 13. En  $2.5\text{ ppm}$  aparece la señal correspondiente al grupo metilo. Las

demás señales que se encuentran entre 5 y 3.45 ppm, son similares a las ya asignadas para la  $\beta$ -CD sin sustituir, salvo una disminución en la intensidad de la resonancia correspondiente a los protones H-6 y falta de resolución; el espectro correspondiente se muestra en la figura 14.

En el caso del cloruro de *p*-toluensulfonilo, el espectro de RMH presenta 3 picos en 7.8, 7.5 y 2.5 ppm, ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz)<sup>[3]</sup>.

Mientras que en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , figura 15, se observan las siguientes señales:  $\delta$  C-SO<sub>2</sub>-OR: 144.4;  $\delta$  C-CH<sub>3</sub>: 132;  $\delta$  C-H<sub>a</sub> y C-H<sub>b</sub>: 129.4 y 127.35;  $\delta$  C1: 101.9;  $\delta$  C4: 81.59;  $\delta$  C2: 72.79;  $\delta$  C3: 72.5;  $\delta$  C5: 71.75;  $\delta$  C6: 60.06;  $\delta$  CH<sub>3</sub>: 21.120 ppm. Las otras dos señales restantes que aparecen en el espectro, son debidas a los disolventes ( $\delta$   $\text{CDCl}_3$ ; 78.0 y  $\delta$   $\text{DMSO}-d_6$ ; 39.5 ppm).

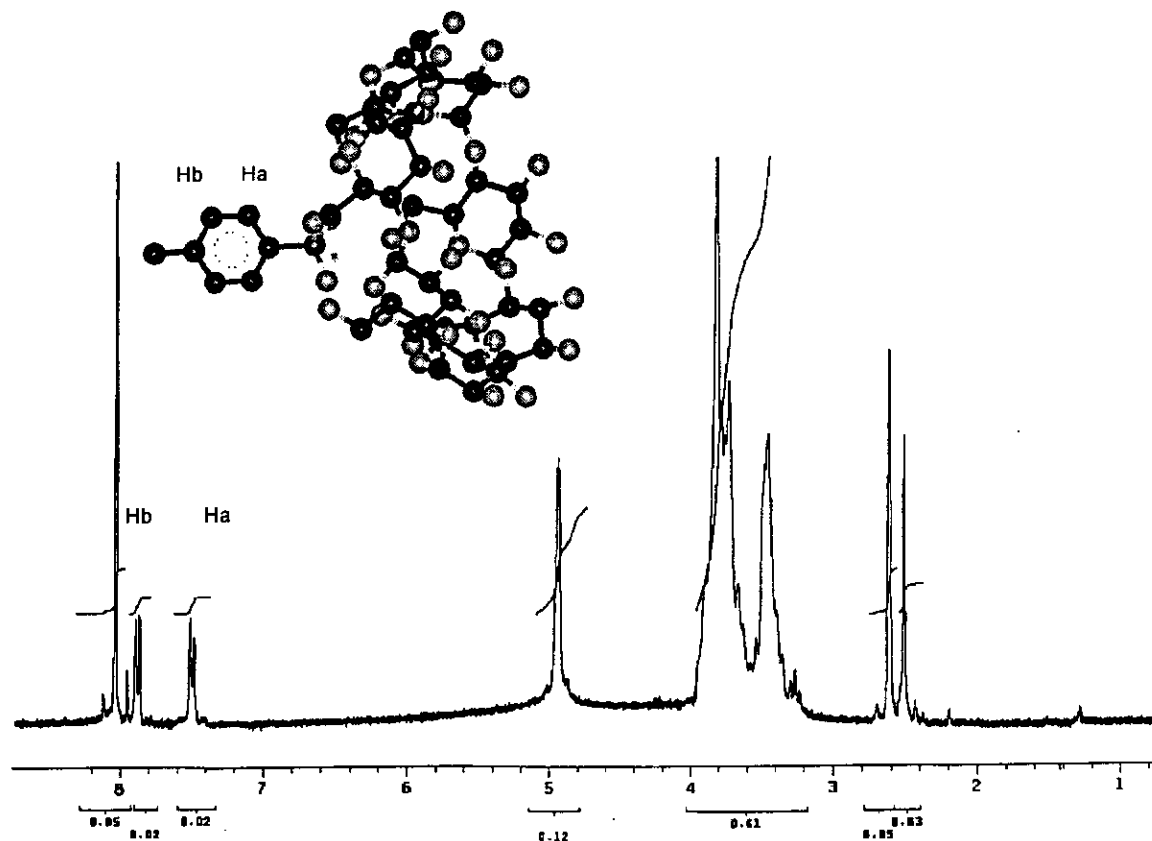
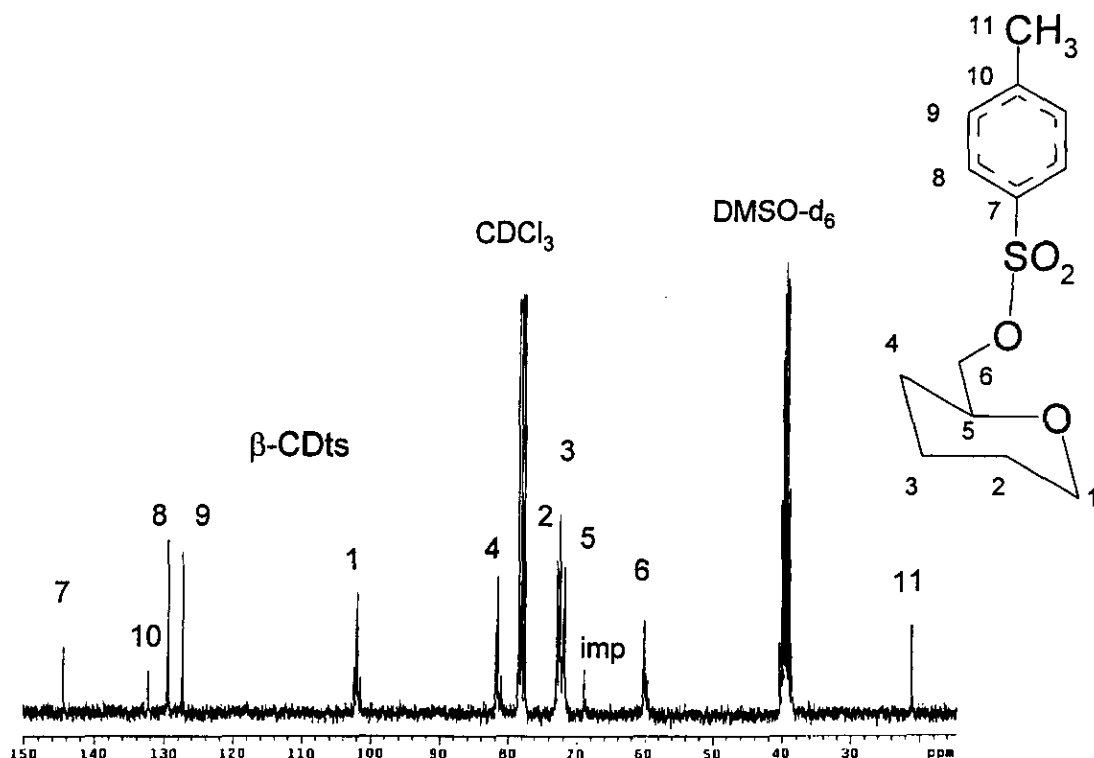


Fig. 14 .- Espectro  $^1\text{H}$  de  $\beta$ -CDts a 500MHz; tiempo de retardo 0.2 s; pulso de 30°; tiempo adq. 3.501 ; amplitud espectral 5000.0Hz, 128 repeticiones; disolventes DMSO y  $\text{CDCl}_3$  (1:1); referencia  $\text{CDCl}_3$ .





*Fig. 15.- Espectro  $^{13}\text{C}$  de  $\beta$ -CDTs en DMSO  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz; tiempo de retardo 1.500 s; pulso de  $90^\circ$ ; tiempo adq. 1.815 s; amplitud espectral 16501.7 Hz; 6185 repeticiones; desacoplamiento  $^1\text{H}$  299.949 MHz; referencia  $\text{CDCl}_3$ .*

### 5.2.2 $\beta$ -CDen

El espectro de vibración molecular del compuesto  $\beta$ -CDen presenta la señal característica de alcoholes en la misma posición que el compuesto monotosilado a  $3375\text{ cm}^{-1}$ , véase la figura 8 c. No es posible ver las vibraciones longitudinales N-H, características de las aminas primarias y secundarias en la región de energía comprendida entre  $3500$  y  $3000\text{ cm}^{-1}$ ; aunque puede verse una pequeña deformación alrededor de  $3050\text{ cm}^{-1}$ .

Las señales de vibración longitudinal C-N y de deformación N-H de amina primaria, son claramente visibles en  $1664$  y  $1578\text{ cm}^{-1}$  respectivamente; a esta última energía debe corresponder una vibración muy ancha en la región de  $909$  a  $714\text{ cm}^{-1}$  que sólo se ve, en nuestro caso, como una disminución relativa de la transmitancia del espectro. En este mismo espectro vibracional también aparecen algunas señales pertenecientes a los grupos  $\text{CH}_2$  que corresponden a una vibración en forma de tijera del enlace C-H y que pueden ser

asignadas en las posiciones de 1430, 1386 y 1330  $\text{cm}^{-1}$ . Vale la pena mencionar que desaparecen las vibraciones moleculares correspondientes a los grupos sulfóxido en 1364 y 1176  $\text{cm}^{-1}$  que pertenecen a uno de nuestros reactivos, la  $\beta$ -CDTs, véase el espectro de la figura 8 c).

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , figura 16, la asignación de señales para el compuesto  $\beta$ -CDen es la siguiente:  $\delta$  H1: 4.88;  $\delta$  H<sub>2</sub>O: 4.56;  $\delta$  H3: 3.77;  $\delta$  H5: 3.685;  $\delta$  H6: 3.66;  $\delta$  H2: 3.52 y  $\delta$  H4: 3.48 ppm, todas estas señales concuerdan aproximadamente con las asignaciones hechas para la  $\beta$ -CD, sólo existe una variación en cuanto a la intensidad en 3.66 ppm, para la CDen es menor. El grupo de señales que va de 2.9 a 2.5 ppm corresponden a los hidrógenos vecinos a grupos amino; la en como reactivo puro, presenta dos singuletes en 2.72 y 1.1 ppm (ensayo realizado en  $\text{CDCl}_3$ ), el primero de ellos corresponde a la resonancia de los cuatro hidrógenos química (homotópicos) y magnéticamente (isocronos) equivalentes y que están unidos a los carbonos; la otra señal es debida a los protones pertenecientes a los nitrógenos.

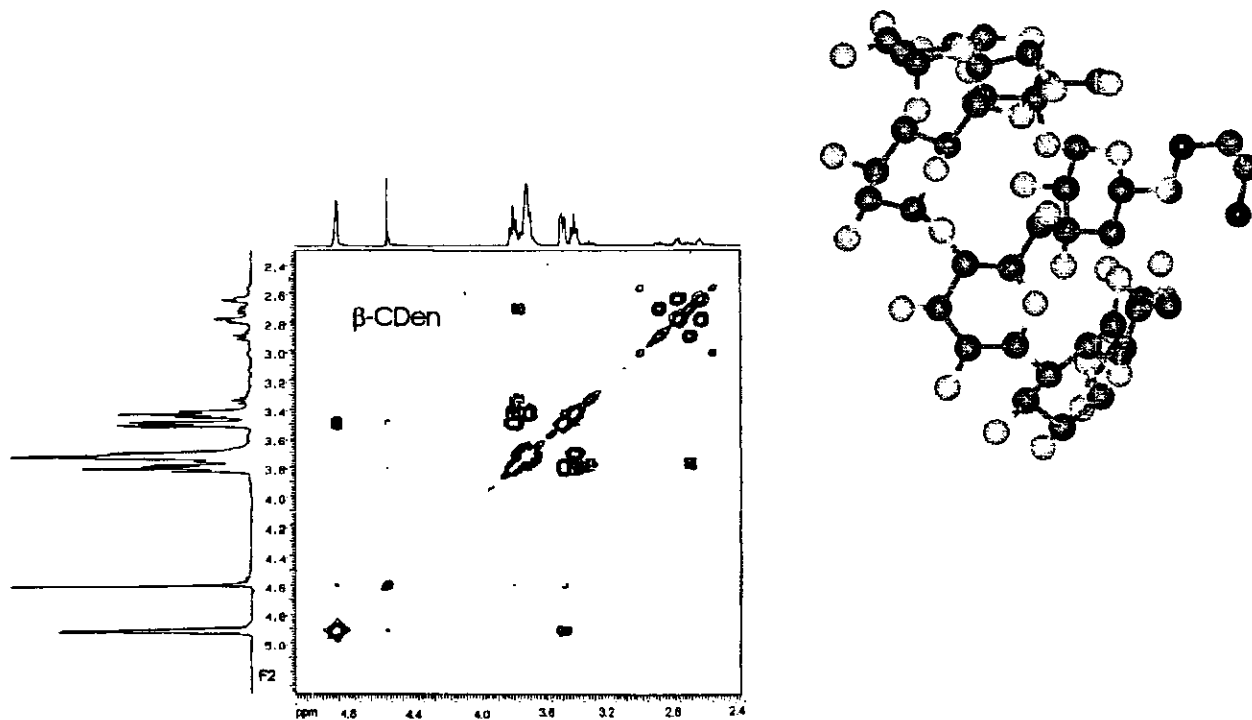


Fig. 16. COSY para  $\beta$ -CDen; frecuencia 500 MHz; ventana espectral 3000.3 Hz; tiempo adq. 2.66 s; ancho de pulso 6.3 s; 32 pulsos; disolvente  $\text{D}_2\text{O}$  y referencia  $\text{D}_2\text{O}$ .

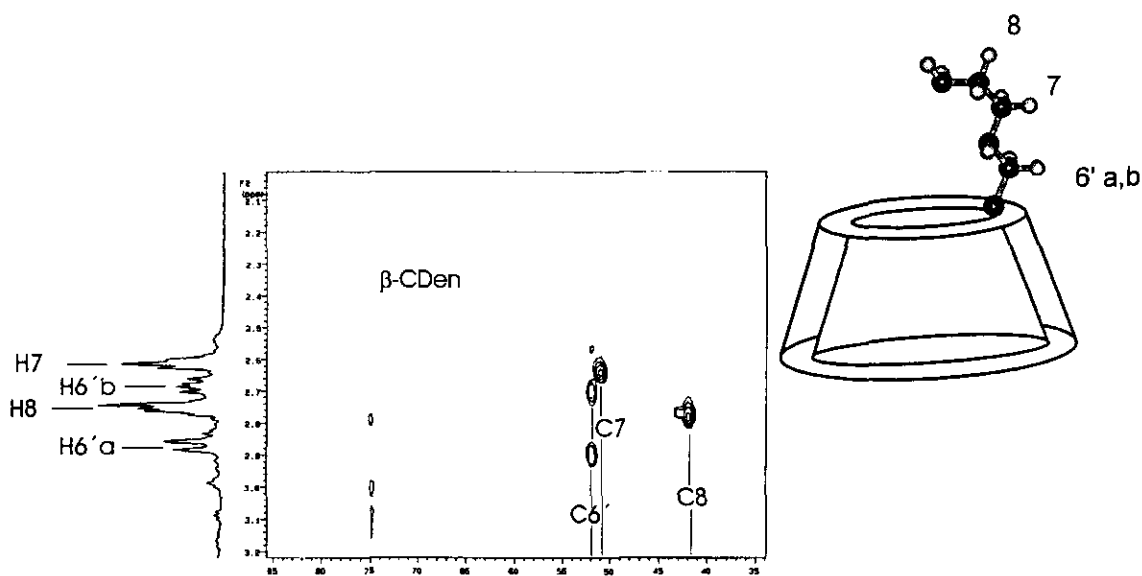


Fig. 17. Gráfico de contorno del espectro de correlación de desplazamientos químicos  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  de  $\beta$ -CDen; Frecuencia de 500 MHz, ventana espectral de 3676.1 Hz, tiempo de adq. 0.139 s, ancho de pulso 9.8 s, retardo 1.2 s, 32 pulsos.  $\text{D}_2\text{O}$  como disolvente y referencia.

Los resultados de RMN mediante la secuencia de pulsos COSY binuclear ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) mostrado en la figura 17, nos permiten hacer la asignación de las bandas existentes en la región de 2.9 a 2.5 ppm del espectro de  $\beta$ -CDen, como sigue:

Las señales que aparecen en 2.87 ppm, doblete y 2.7 ppm multiplete, pertenecen a los protones denominados H6'a y H6'b, respectivamente. Para ser precisos, la señal de 2.7 ppm es un doblete de doblete, debido al acoplamiento de H6'b con H6'a y H'5.

A partir de esto se puede ver que, a pesar de estar unidos al mismo carbono ( $\text{C6}'$ ) estos dos protones son magnéticamente no equivalentes; además, H6'b interacciona con H3, conforme lo muestra un COSY homonuclear, véase la figura 16. En 2.62 ppm existe un triplete asignado a los H7 y en 2.87 ppm hay un triplete que le corresponde a los H8, figura 17.

En el espectro de resonancia de  $^{13}\text{C}$ , figura 18, se tiene:  $\delta$  C1: 104.7;  $\delta$  C4: 83.98;  $\delta$  C3: 75.92;  $\delta$  C2: 74.9;  $\delta$  C5: 74.67;  $\delta$  C6: 63.16 ppm. La señal que aparece en 51.94 ppm corresponde al carbono glucosídico en el que ha ocurrido la sustitución nucleofílica,

esto es, C6' (H<sub>2</sub>C-N-H). Las otras dos señales restantes pertenecen a los carbonos de la etilendiamina, que al estar enlazada a C6' cambia su simetría inicial convirtiendo sus carbonos a no equivalentes magnéticamente; de tal manera que los desplazamientos correspondientes son:  $\delta$  C7 (-C-NH): 51.0 y  $\delta$  C8 (-C-NH<sub>2</sub>): 41.91 ppm, véanse los espectros de las figuras 17 y 18.

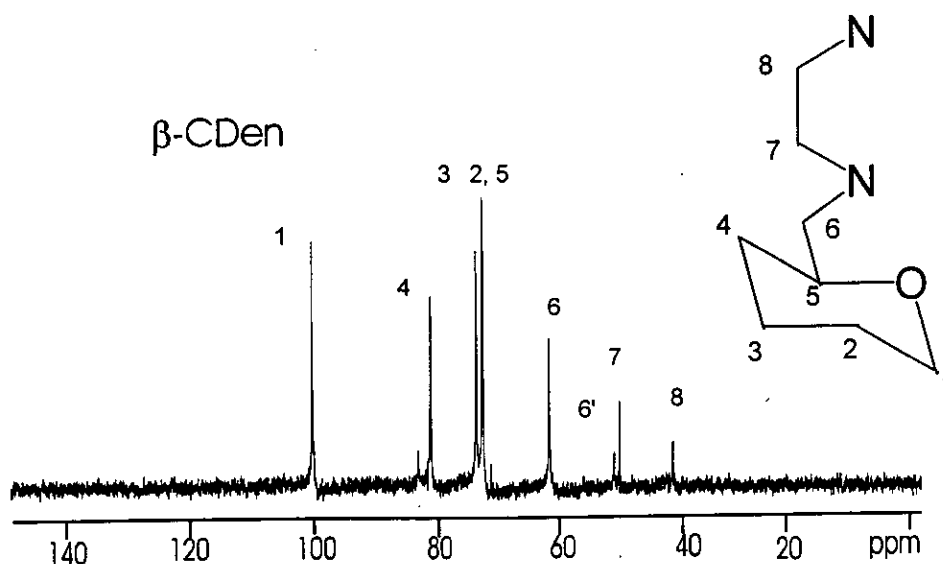


Fig. 18. Espectro de <sup>13</sup>C para β-CDen a 500 MHz; ventana espectral 14992.5 Hz; tiempo adq. 1.001 s; ancho de pulso 15.0 s; retardo 0.200s; pulsos 2500 s; disolvente D<sub>2</sub>O; referencia TMS.

## 5.3 Ciclodextrinas disustituidas

### 5.3.1 β-CDC

Para la ciclodextrina tipo *capped* (β-CDC) el espectro en la región del infrarrojo, realizado en sólido, presenta además de las señales producidas por los anillos glucosídicos, algunas vibraciones adicionales en 1366 cm<sup>-1</sup> y 1181 cm<sup>-1</sup> que son vibraciones correspondientes a los grupos funcionales SO<sub>2</sub>Cl, ligeramente desplazadas a menor energía ( $\Delta\nu=6$  cm<sup>-1</sup> en relación al cloruro de 4,4'-disulfonilbifenilo). Así mismo, aparecen absorciones debidas a los anillos aromáticos en 821, 721, 609 y 583 cm<sup>-1</sup>, véase el espectro de la figura 19 a).

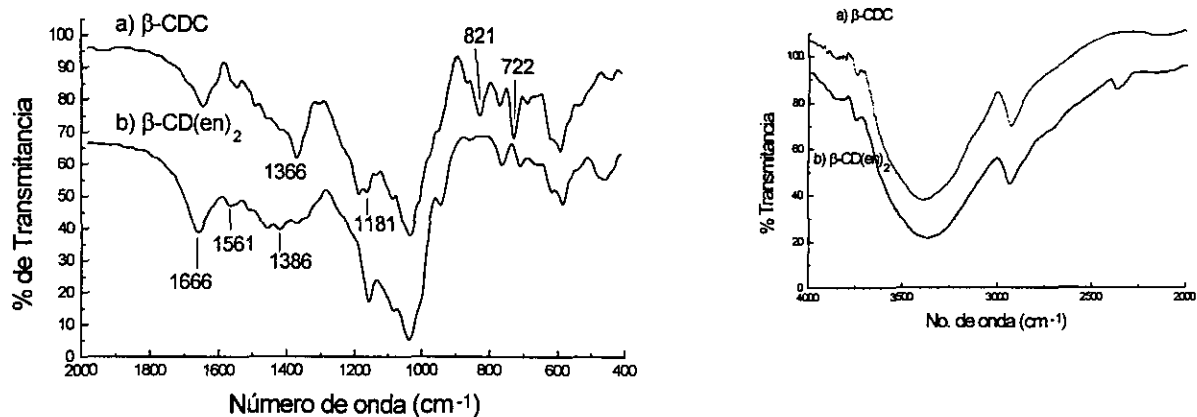


Fig. 19. Espectro de transmitancia en la región del infrarrojo medio para la ciclodextrina tipo "capped", comparado con el correspondiente para la  $\beta$ -CD(en)<sub>2</sub>. Pastillas de KBr.

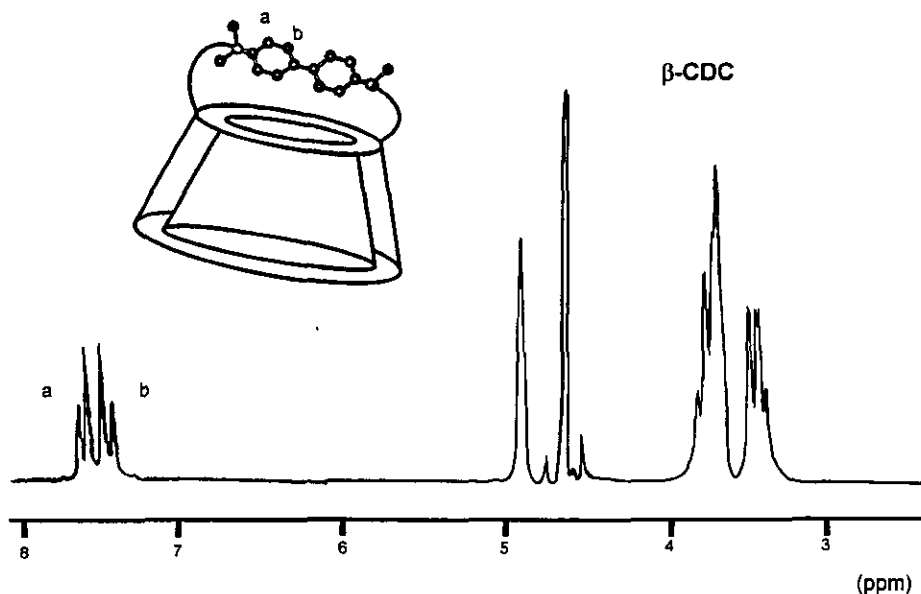


Fig. 20. Espectro  $^1\text{H}$  a 200 MHz del compuesto  $\beta$ -CDC, ventana espectral de 3000 Hz, tiempo de adq. de 2.666 s, ancho de pulso de 6.3 s, referencia TMS, disolvente DMSO.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto  $\beta$ -CDC, figura 20, además de las bandas correspondientes a los grupos glucosídicos, ya asignados previamente, se observan dos dobletes, uno en 7.45 y el otro en 7.8 ppm, que corresponden a los hidrógenos aromáticos con

una integración igual a 4 para cada señal; adicionalmente hay disminución en la intensidad de las señales de los H6.

### 5.3.2 $\beta$ -CD(en)<sub>2</sub>

Por otro lado, el espectro de vibración molecular del compuesto  $\beta$ -CD(en)<sub>2</sub> presenta la señal de alcoholes en la misma posición que el compuesto tipo *capped* a 3375 cm<sup>-1</sup> y no es posible ver las vibraciones longitudinales N-H características de las aminas primarias y secundarias en la región de energía comprendida entre 3500 y 3000 cm<sup>-1</sup>. De la misma forma que en el compuesto con un solo grupo etilendiamina ( $\beta$ -CDen), aparece una pequeña deformación alrededor de 3050 cm<sup>-1</sup>; figura 19 curva b.

Las señales de vibración longitudinal C-N y de deformación N-H de amina primaria, son visibles en 1666 y 1561 cm<sup>-1</sup>, respectivamente. El mencionado espectro también presenta algunas señales pertenecientes a los grupos CH<sub>2</sub>, que corresponden a una vibración en forma de tijera del enlace C-H y que pueden ser asignadas en las posiciones de 1508, 1386 y 1330 cm<sup>-1</sup>.

Adicionalmente, en el espectro del compuesto  $\beta$ -CD(en)<sub>2</sub> (en la región del infrarrojo) desaparecen señales de las vibraciones moleculares en 1366, 1181, 1127.6, 972.35, 821.24 y 721.7 cm<sup>-1</sup>, correspondientes a los grupos sulfonato aromáticos, véase la figura 19 curva b.

Mientras que en el espectro de RMH de  $\beta$ -CD(en)<sub>2</sub> no hay señales de protones aromáticos y todas las bandas de resonancia se concentran en la región comprendida entre 5 y 2.5 ppm. La asignación de señales es la siguiente:  $\delta$  H1: 4.9;  $\delta$  H3: 3.79;  $\delta$  H6: 3.7;  $\delta$  H5: 3.65;  $\delta$  H2: 3.49 y  $\delta$  H4: 3.4 ppm. La banda que se observa como un multiplete entre 3.1 y 2.5 ppm pertenece a los protones adyacentes a los grupos aminos.

En el espectro originado por la secuencia COSY homonuclear, véase la figura 21, se puede hacer la asignación de señales de manera más detallada para la ciclodextrina disustituida con dos grupos etilendiamina: en 2.78 ppm se observa un doblete aparente, debe ser un triplete, perteneciente a un grupo de núcleos isocronos que interaccionan

con otro grupo de núcleos cuya resonancia debe ser un triplete (aunque se ve como un doblete) el que aparece en 2.66 ppm.

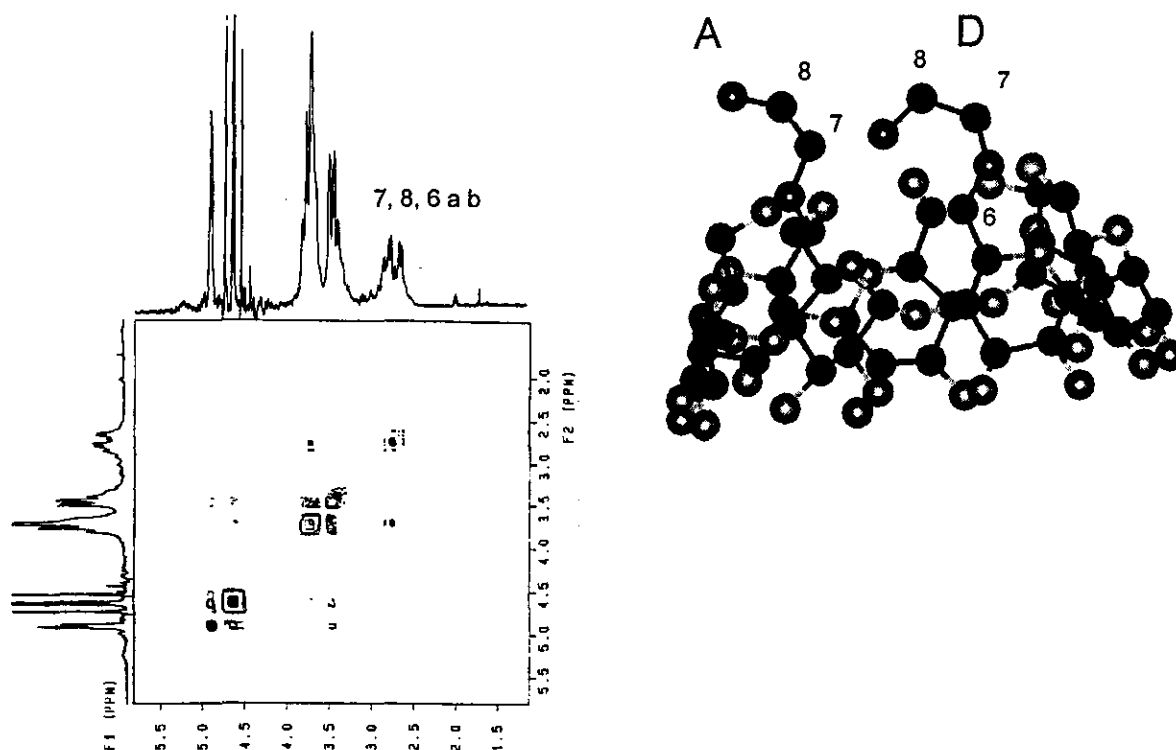


Fig. 21. Gráfico de contorno del espectro COSY de  $\beta$ -CD(en)<sub>2</sub> en D<sub>2</sub>O; frecuencia de 300 MHz; amplitud espectral 1D 1234 Hz, 2D 1234 Hz; tiempo adq. 0.985 s; tiempo de retardo 1.0 s; pulso de 90°; No. repeticiones 16.

Mientras que en 2.75 ppm se tiene una señal con una intensidad menor que las dos anteriores (aproximadamente la mitad del valor de la integral de cualquiera de las dos señales) acoplada a otra señal centrada en 2.9 ppm; esta misma señal de 2.75 ppm tiene acoplamiento con los  $\delta$  H5: 3.65 ppm.

Por lo anterior y basado en las multiplicidades, intensidades y desplazamientos de esas 4 señales, podemos hacer la asignación de la siguiente manera:  $\delta$  H7<sup>A</sup> y H7<sup>D</sup> (R-NH-CH<sub>2</sub>-, 4 protones): 2.66 ppm;  $\delta$  H8<sup>A</sup> y H8<sup>D</sup> (-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, 4 protones): 2.78 ppm;  $\delta$  H6<sup>Aa</sup> y H6<sup>Da</sup> (R-CH<sub>2</sub>H<sub>b</sub>-NH-, 2 protones): 2.9 ppm y  $\delta$  H6<sup>Ab</sup> y H6<sup>Db</sup> (R-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-NH-, 2 protones): 2.75 ppm. Para la visualización de los 2 sustituyentes en las posiciones A y D, véanse los dibujos de las figuras 21 y 22.

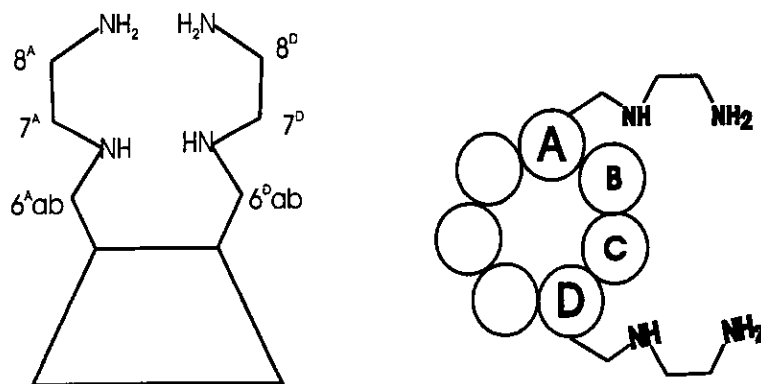


Fig. 22. Representación de la  $\beta$ -CD disustituida con en, en las posiciones A y D.

Junto a la resonancia de los H4, entre 3.45 y 3.3 ppm, se ve un grupo de señales que pueden asignarse a protones vecinos a grupos aminos protonados,  $R-CH_2-NH_2^+-CH_2-CH_2-NH_3^+$ , los valores de  $pK_a$  para los ácidos conjugados de las ciclodextrinas modificadas con etilendiamina son 5.6 y 9.2.<sup>[53]</sup>

#### 5.4 Cromatografía de líquidos y ciclodextrinas

Como se ha indicado en la sección 2.2.2 de este trabajo y a pesar de los datos obtenidos por la diferentes técnicas espectroscópicas (principalmente RMN), resulta difícil tener certeza en la pureza de las ciclodextrinas modificadas. Los subproductos de reacción son algunos regioisómeros y en menor medida algunos isómeros polisustituidos.

La técnica de cromatografía de líquidos permite distinguir incluso entre enantiómeros. De ahí que realizamos una serie de experimentos con ésta técnica, para ello, fué necesario diseñar los métodos apropiados para nuestros sistemas, y encontramos lo siguiente:

Mediante la técnica de fase reversa, usando una columna C18 (ODS) y un detector con arreglo de diodos, a la longitud de onda ( $\lambda$ ) de 195 nm, se logró separar al compuesto  $\beta$ -CDC de la  $\beta$ -CD, el cromatograma correspondiente se muestra en la figura 23. La  $\beta$ -CD tiene un tiempo de retención de 2 minutos y el  $\beta$ -CDC de 3.5 minutos. El resultado concuerda con lo esperado para éste tipo de cromatografía, en la cual, los compuestos menos polares salen de la columna en último lugar. En la curva del  $\beta$ -CDC,



se puede observar parte de la ciclodextrina que no reaccionó y un pequeño pico alrededor de 3.8 minutos que se debe a un compuesto con la menor polaridad de entre los observados, tal vez pueda ser una ciclodextrina con dos (o mas) grupos difenilsulfonato ( $R-SO_2-OR'$ ).

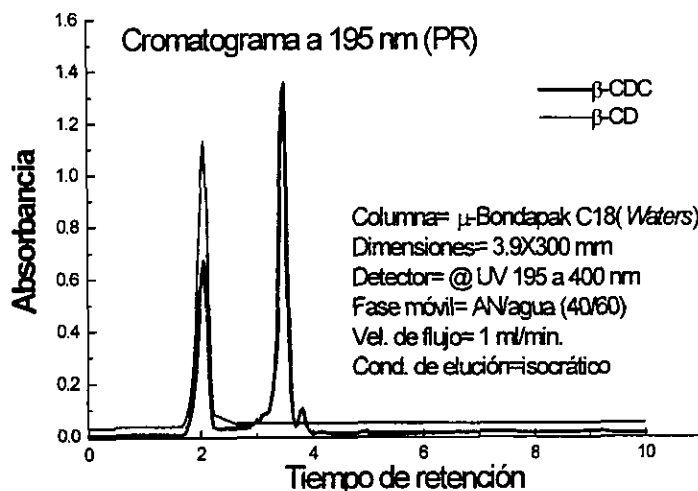


Fig. 23. Separación de la mezcla  $\beta$ -CD y  $\beta$ -CDC por cromatografía de fase reversa.

El sistema cromatográfico anteriormente descrito no sirve para la ciclodextrina con grupos etilendiamina, pues éstos le confieren al compuesto un carácter más polar que el presentado por la  $\beta$ -CD.

Empleando la misma columna C18, junto con una disolución de dodecilsulfato de sodio ( $3 \times 10^{-3}$  M) en medio ácido, pH=3.2, se estableció

un sistema para la formación de pares iónicos que fue capaz de retener a los compuestos en  $\beta$ -CD(en)<sub>2</sub>. Los tiempos de retención correspondientes son 6.3 y 7.2 minutos, véase el cromatograma de la figura 24. El compuesto  $\beta$ -CDC (material de partida para la síntesis de  $\beta$ -CD(en)<sub>2</sub>) bajo estas mismas condiciones aparece a los 2.5 minutos.

Nuevamente los resultados concuerdan con lo esperado para este caso; el compuesto más básico será el mejor retenido por la columna.

Con el propósito de establecer una relación entre nuestros resultados cromatográficos y los encontrados en la literatura, realizamos la reproducción de uno de los ensayos previamente publicados<sup>[6]</sup>, en el cual se usa una columna para análisis de carbohidratos; los resultados se muestran en la figura 25. En el ensayo correspondiente la  $\beta$ -CD aparece a los

10 minutos (el informado previamente es de 10.5 minutos), el  $\beta$ -CDC a 2.5 minutos y la  $\beta$ -CD(en)<sub>2</sub> no es retenida, aparece con el frente de elución.

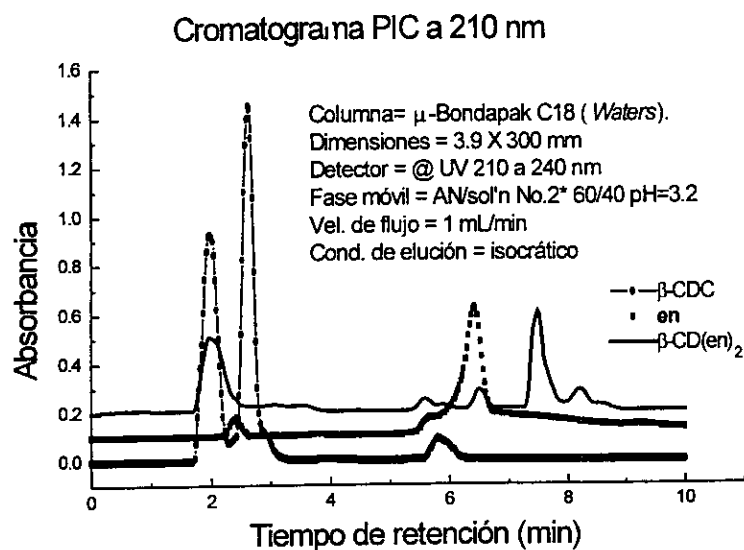


Fig. 24. Separación de  $\beta$ -CDC, en y  $\beta$ -CD(en)<sub>2</sub>, mediante la técnica de formación de pares iónicos (PIC); DSS a pH regulado de 3.2.

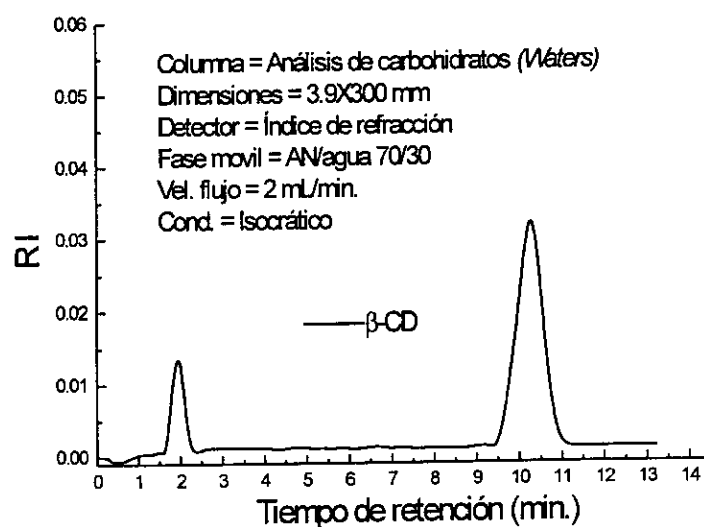
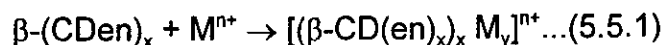


Fig. 25. Cromatograma de  $\beta$ -CD, empleando una columna de análisis de carbohidratos y detector de RI.

## 5.5 Caracterización en disolución de ciclodextrinas modificadas y coordinadas a metales

El análisis en disolución de las mezclas de reacción constituidas por ciclodextrinas modificadas y una serie de iones metálicos, se realizó usando los métodos de fracción molar<sup>[78]</sup> y de variaciones continuas, método de Job<sup>[105]</sup>, seguidos por espectroscopía electrónica de absorción en la región UV-vis. Los datos recopilados de esta manera fueron usados para la determinación de: el número de especies (5.6); la relación estequiométrica (5.7); y el valor de las constantes de equilibrio (5.8).

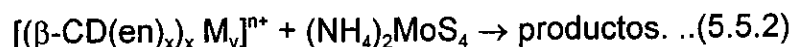
Esta sección se puede dividir en dos partes conforme a las reacciones realizadas: la primera parte engloba las reacciones entre alguna  $\beta$ -CD(en)<sub>x</sub> y algún ion metálico, según el esquema siguiente:



donde  $y = 1$  ó  $2$ ,  $x = 1$  ó  $2$  y  $n = 1, 2$  ó  $3$ .

También se tiene que:  $M^{n+} = \text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$  y  $\text{Fe}^{3+}$ . Para el caso de la ciclodextrina bisustituida sólo se hizo reaccionar con el ion cobre (II), es decir:  $\beta\text{-CD(en)}_2 + \text{Cu}^{2+}$ .

La segunda parte la constituyen las reacciones entre los complejos formados en la primera parte y el tetratiomolibdato de amonio, TTM =  $(\text{NH}_4)_2\text{MoS}_4$ .



## 5.6 Determinación del número de especies en disolución

Para poder cuantificar la condición de equilibrio de alguna reacción en disolución, es necesario proponer un modelo químico definido. Por lo tanto es indispensable conocer el número y la naturaleza de las varias especies químicas en disolución. El número de especies en disolución puede ser calculado por métodos gráficos, los cuales están limitados para un máximo de tres especies (un número mayor de especies resulta en un cálculo complicado), o por métodos computacionales. En este trabajo, para el cálculo del número de especies en

disolución se usó el programa en lenguaje fortran, TRIANG<sup>[78]</sup>, cuya función consiste en determinar el rango de la matriz de absorbancias (**A**); el rango de una matriz determina el número de variables linealmente independientes. Para el caso de que la matriz esté constituida por absorbancias, el rango de la matriz determina el número de especies cromofóricas o lo que es lo mismo el número de especies presentes, véase el apéndice A para mayores detalles acerca del funcionamiento de TRIANG.

Los datos obtenidos a través del programa TRIANG son el número de especies y errores totales; magnitudes que al ser graficadas, una contra otra, nos brindan curvas como las mostradas a continuación y que son representativas del conjunto de equilibrios estudiados aquí.

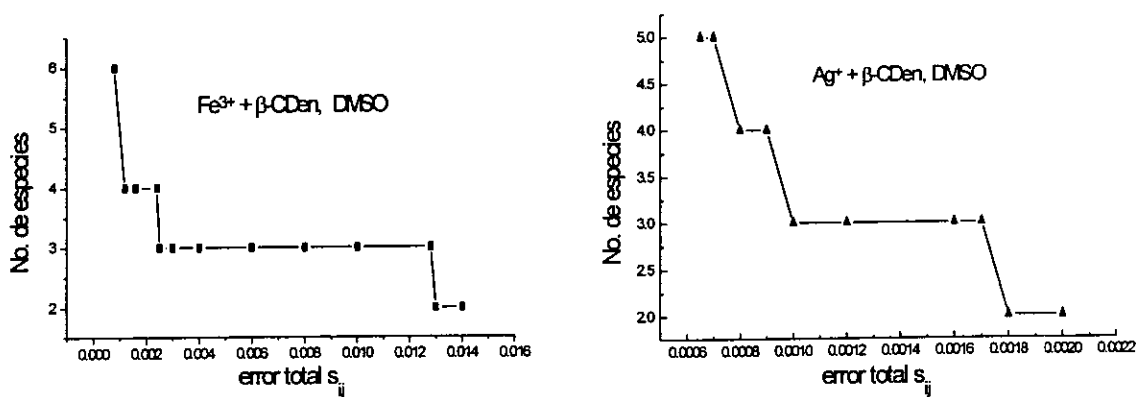


Fig. 26. El gráfico de error contra número de especies muestra el número más probable de especies cromofóricas.

Los valores encontrados con el programa TRIANG para las diferentes combinaciones de metales y ligantes restantes aparecen en las siguientes tablas:

Tabla 4. Intervalo de valores de  $S_{ij}$  y número de especies en disolución para los sistemas  $Cu^{2+} + \beta\text{-CDen}$  y  $Cu(\beta\text{-CDen})_2^{2+} + TTM^{2-}$ , ambos en DMSO y  $T=25^\circ\text{C}$ .

$Cu^{2+} + \beta\text{-CDen}$		$Cu(\beta\text{-CDen})_2^{2+} + TTM^{2-}$	
$S_{ij}$	No. especies	$S_{ij}$	No. especies
$1 \times 10^{-4}$	6	$2.2 \times 10^{-4}$	5
$2 \times 10^{-4}$ a $4 \times 10^{-4}$	4	$2.4 \times 10^{-4}$ a $2.2 \times 10^{-3}$	4
$5 \times 10^{-4}$ a 0.0015	3	$2.3 \times 10^{-3}$ a 0.017	3
0.00152	2	0.018	2

Tabla 5. Intervalo de valores de  $S_{ij}$  y número de especies en disolución para los sistemas  $Cu^{2+} + \beta\text{-CDen}$  y  $[Cu\beta\text{-CD(en)}_2]^{2+} + TTM^{2-}$ , ambos en buffer de  $\text{pH}=7.6$ .  $T=25^\circ\text{C}$ .

$Cu^{2+} + \beta\text{-CD(en)}_2$		$(Cu\beta\text{-CD(en)}_2)^{2+} + TTM^{2-}$	
$S_{ij}$	No. especies	$S_{ij}$	No. especies
— 0.0019	4	— $8E-4$	4
$2 \times 10^{-3}$ a 0.016	3	$9 \times 10^{-4}$ a $4 \times 10^{-3}$	3
0.0165 —	2	$4.5 \times 10^{-3}$ a 0.02	2

Tabla 6. Intervalo de valores de  $S_{ij}$  y número de especies en disolución para los sistemas  $Ag^+ + \beta\text{-CDen}$  y  $[Ag(\beta\text{-CDen})_2]^+ + TTM^{2-}$ , ambos en DMSO y  $T=25^\circ\text{C}$ .

$Ag^+ + \beta\text{-CDen}$		$Ag(\beta\text{-CDen})_2^+ + TTM^{2-}$	
$S_{ij}$	No. especies	$S_{ij}$	No. especies
— $7 \times 10^{-4}$	5	— $9 \times 10^{-4}$	5
$8 \times 10^{-4}$ a $9 \times 10^{-4}$	4	0.001 a 0.003	4
$1E-3$ a 0.0017	3	0.0035 a 0.007	3
0.0018 —	2	0.0078	2

Tabla 7. Intervalo de valores de  $S_{ij}$  y número de especies en disolución para los sistemas  $Fe^{2+} + \beta\text{-CDen}$  y  $Fe(\beta\text{-CDen})_2^{2+} + TTM^{2-}$ , ambos en DMSO y  $T=25^\circ\text{C}$ .

$Fe^{2+} + \beta\text{-CDen}$		$Fe(\beta\text{-CDen})_2^{2+} + TTM^{2-}$	
$S_{ij}$	No. especies	$S_{ij}$	No. especies
— 0.0082	4	— 0.0003	5
0.0083 a 0.0151	3	0.00094 a 0.0035	4
0.0152 —	2	0.004 a 0.022	3
		0.023 —	2

Tabla 8. Intervalo de valores de  $S_{ij}$  y número de especies en disolución para el sistema  $Fe(\beta\text{-CDen})_2^{3+} + TTM^{2-}$ , en DMSO y  $T=25^\circ\text{C}$ .

$Fe(\beta\text{-CDen})_2^{3+} + TTM^{2-}$	
$S_{ij}$	No. especies
— 0.0095	4
0.0096 a 0.0171	3
0.0172 —	2

Al analizar las gráficas y tablas anteriores, figura 26 y tablas de la 4 a la 8, y sabiendo que  $S_{ij}$  debe quedar comprendido entre los valores 0.0059 y 0.00219 (véase la ecuación 2 del apéndice A) se puede decir que en la mayoría de los casos el número de especies absorbentes es 3. Un rango aparente de 4 o mayor

se debe a fluctuaciones aleatorias en la matriz de absorbancia y no al número de especies presentes. Estos resultados están acorde con las absorbancias de los reactivos y productos, esto es, en la mayoría de los casos uno de los dos reactivos es prácticamente invisible en la región del espectro Uv-vis y los restantes (el otro reactivo y dos nuevas especies) producen un cambio de absorbancia con la variación de su concentración.

### 5.7 Determinación de la relación estequiométrica

Para encontrar las relaciones estequiométricas de las especies resultantes del mezclado de reactivos conforme a las ecuaciones 5.5.1 y 5.5.2, también se usaron los métodos espectrofotométricos de fracción molar y de Job,. Para ello se graficaron las absorbancias correspondientes a una longitud de onda elegida, la cual generalmente es aquella donde se da el máximo cambio de absorbancia, contra la relación molar de los reactantes. En la figura 27 aparecen las gráficas de fracción molar contra absorbancia, para dos sistemas de reacción.

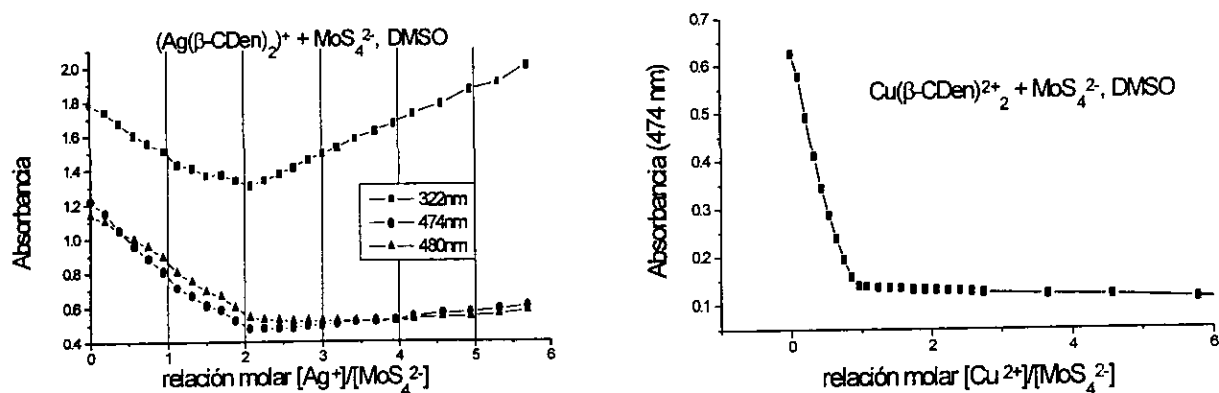


Fig. 27. Gráficas para la determinación de la relación estequiométrica por el método de la fracción molar.

Graficando de la misma manera que en la figura 27 para los casos restantes, se encontraron los siguientes resultados:

Tabla 9. Relaciones estequiométricas encontradas al graficar relación molar contra absorbancia.

Reacción	relación	Reacción	relación
$\text{Cu}^{2+} + \beta\text{-CDen}$	1:2	$\text{Ag}^+(\beta\text{-CDen})_2 + \text{TTM}^{2-}$	2:1
$(\text{Cu}(\beta\text{-CDen})_2)^{2+} + \text{TTM}^{2-}$	1:1	$\text{Fe}^{2+} + \beta\text{-CDen}$	1:2
$\text{Cu}^{2+} + \beta\text{-CD(en)}_2$	1:1	$(\text{Fe}(\beta\text{-CDen})_2)^{2+} + \text{TTM}^{2-}$	2:1
$(\text{Cu}(\beta\text{-CD(en)}_2)^{2+} + \text{TTM}^{2-}$	1:1	$\text{Fe}^{3+} + \beta\text{-CDen}$	1:2
$\text{Ag}^+ + \beta\text{-CDen}$	1:2	$(\text{Fe}(\beta\text{-CDen})_2)^{3+} + \text{TTM}^{2-}$	2:1

### 5.8 Determinación de las constantes de equilibrio

Una vez que se determinó el número de especies en disolución y la relación estequiométrica de los productos formados, se procedió a determinar el valor de las constantes de equilibrio. Los datos para la determinación de las constantes de estabilidad fueron adquiridos espectrofotométricamente en la región UV-vis a través de los métodos ya mencionados de fracción molar y de variaciones continuas. Una primera determinación de las constantes de formación se realizó usando un método gráfico y puesto que en la mayoría de los casos existen dos estados termodinámicos complejos (1:1 y 1:2) se aplicaron las siguientes ecuaciones de enlace<sup>[87]</sup>:

$$\frac{\Delta A}{b} = \frac{S_t(\beta_{11}\Delta\varepsilon_{11}[L] + \beta_{12}\Delta\varepsilon_{12}[L]^2)}{1 + \beta_{11}[L] + \beta_{12}[L]^2} \dots(5.8.1)$$

La ecuación 5.8.1 puede ser reescrita a la forma siguiente:

$$Z = \Delta\varepsilon_{12} + \frac{(\Delta\varepsilon_{11} - \Delta\varepsilon_{12})\beta_{11}[L] - \Delta\varepsilon_{12}}{1 + \beta_{11}[L] + \beta_{12}[L]^2} \dots(5.8.2)$$

De donde  $S_t$  = concentración total del metal;  $\Delta A = A - A_0$ ; con  $A_0 = \varepsilon_s b S_t$ ;  $\varepsilon_{ij}$  = coeficiente de extinción molar;  $b$  = camino óptico = 1;  $[L]$  = concentración del ligante en el equilibrio =  $[\beta\text{-CDen}]$ ;  $\Delta\varepsilon_{11} = \varepsilon_{11} - \varepsilon_L - \varepsilon_S$ ;  $\Delta\varepsilon_{12} = \varepsilon_{12} - \varepsilon_{11} - \varepsilon_L - \varepsilon_S$ .

Además;  $\beta$  = constante de enlace total;  $\beta_{11} = K_{11}$  y  $\beta_{12} = K_{11}K_{12}$ .

De la ecuación 5.8.1, el gráfico de  $Z$  ( $Z = \Delta A / bS_f$ ) contra  $[L]$  a  $[L]=0$  tiene una pendiente igual a:  $\beta_{11}\Delta\varepsilon_{11}$ , véase la figura 28.

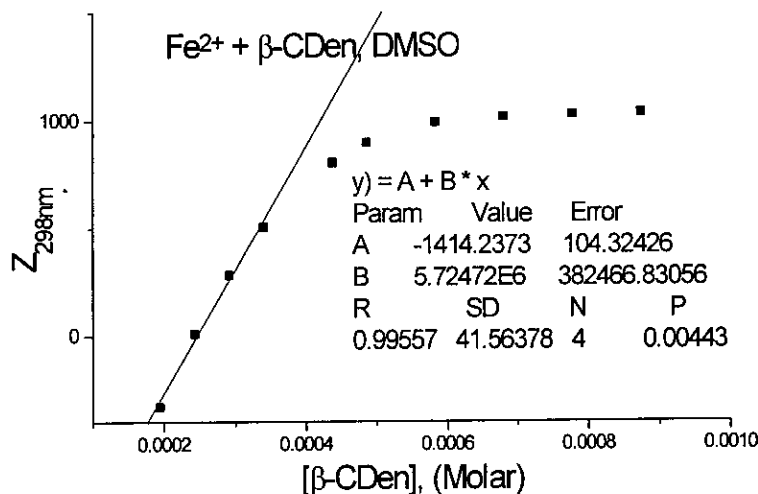


Fig. 28. Aplicando la ecuación 5.8.1 se obtiene el gráfico de  $Z$  contra  $[L]$ , y en la aproximación de  $[L]=0$ , la pendiente es igual a  $\beta_{11}\Delta\varepsilon_{11}$ . A es la intersección; B el valor de la pendiente; R coeficiente de correlación; SD desviación estándar; N número de puntos; P probabilidad de error al aceptar los datos como válidos.

En el límite cuando  $[L] \rightarrow \infty$  la ecuación 5.8.2 toma la siguiente forma:

$$Z = \Delta\varepsilon_{12} + \frac{(\Delta\varepsilon_{11} - \Delta\varepsilon_{12})\beta_{11}}{\beta_{12}[L]} \dots(5.8.3)$$

un gráfico de  $Z$  contra  $1/[L]$  cuando  $1/[L]=0$ , da el valor de  $\Delta\varepsilon_{12}$  como la intersección de la curva en el eje de las ordenadas, véase la figura 29.

Usando los valores calculados de los parámetros  $\beta_{11}\Delta\varepsilon_{11}$  y  $\Delta\varepsilon_{12}$  en la ecuación 5.8.4, que es otra forma de la ecuación 5.8.1, la pendiente y la intersección proporcionan  $\beta_{11}$  y  $\beta_{12}$ .

$$\frac{1}{[L]} - \frac{\beta_{11}\Delta\varepsilon_{11}}{Z} = \beta_{12}[L] \left( \frac{\Delta\varepsilon_{12}}{Z} - 1 \right) - \beta_{11} \dots(5.8.4)$$

Las gráficas de la figuras 28 y 29 son un ejemplo del tratamiento que se aplicó a todos los sistemas aquí mencionados.



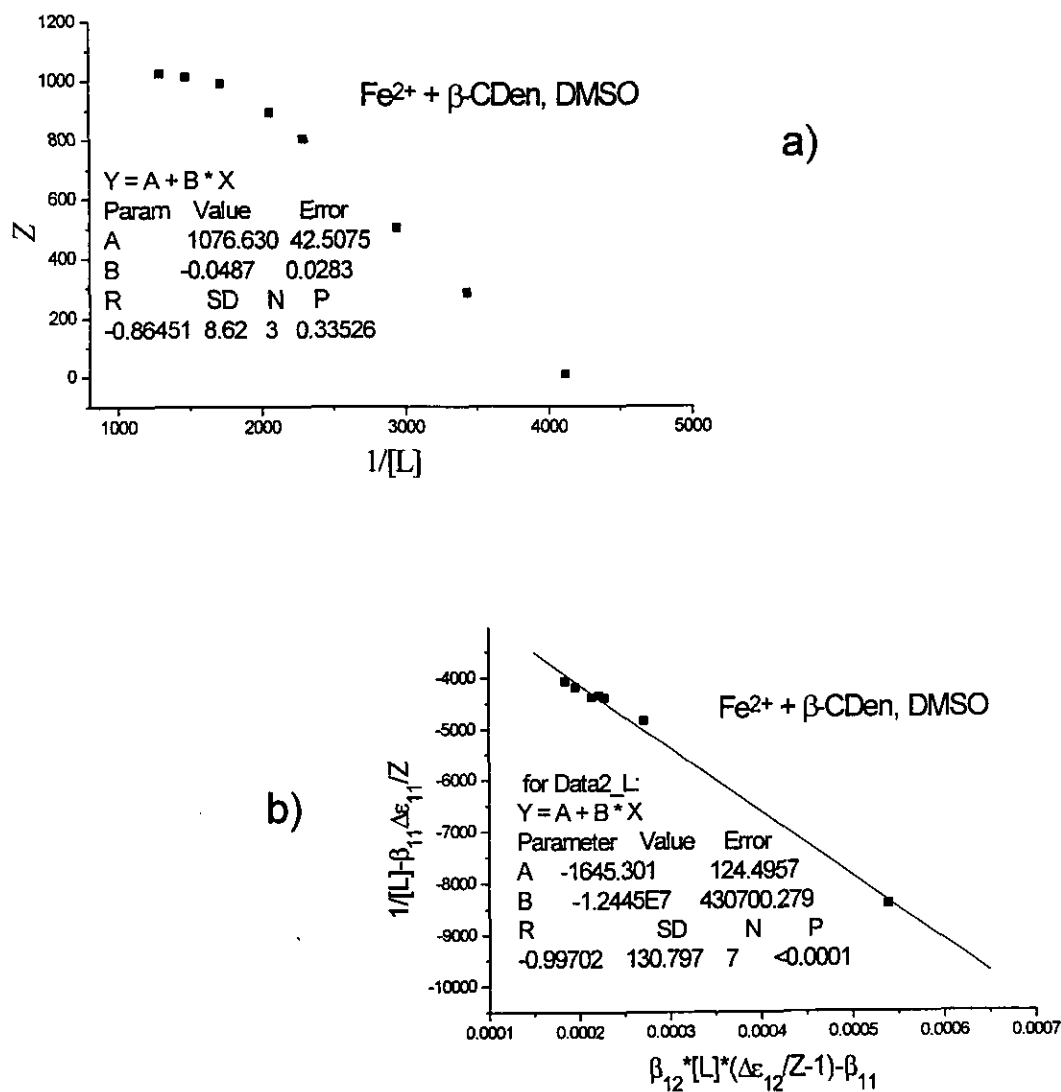


Fig. 29. Estimación gráfica de  $\Delta\epsilon_{12}$  ( $Z$  contra  $1/[L]$ ) y de  $\beta_{11}$  y  $\beta_{12}$ , conforme a las ecuaciones a) 5.8.3 y b) 5.8.4.

Este método gráfico requiere el conocimiento del valor de  $[L]$ , el cual en las ecuaciones anteriores ha sido aproximado, por lo tanto, los valores estimados de  $\beta_{11}$  y  $\beta_{12}$  deben ser usados como valores iniciales en una regresión no lineal o bien pueden ser refinados gráficamente mediante la ecuación 5.8.5 que es una forma más de la 5.8.1.

$$Z(1 + \beta_{11}[L] + \beta_{12}[L]^2)[L]^{-1} = \beta_{11}\Delta\varepsilon_{11} + \beta_{12}\Delta\varepsilon_{12}[L] \quad \dots(5.8.5)$$

Al graficar el lado izquierdo de la ecuación 5.8.5 contra  $[L]$  se tienen nuevas estimaciones de  $\beta_{11}\Delta\varepsilon_{11}$  y  $\Delta\varepsilon_{12}$ . Estos valores pueden ser usados iterativamente en el gráfico conforme a la ecuación 5.8.4 para el refinamiento de los valores de las constantes de equilibrio.

En este trabajo para el refinamiento de las constantes de formación se usó el programa *SQUAD*, el cual realiza el proceso a través de una aproximación de mínimos cuadrados no lineales, algoritmo Gauss-Newton; véase el apéndice B para mayores detalles sobre el programa *SQUAD*. Los valores calculados de las constantes de formación son los siguientes:

*Tabla 10. Constantes de formación totales de las especies complejas resultantes, 1:1 y 1:2, de la reacción entre  $M^{n+}$  y  $\beta$ -CDen, en disolución de DMSO y a  $T = 25^\circ\text{C}$ .*

especies	$\log\beta_1$	especies	$\log\beta_2$
$\text{Ag}^{1+}(1) \beta\text{-CDen}(1)$	$4.37 \pm 0.14$	$\text{Ag}^{1+}(1) \beta\text{-CDen}(2)$	$7.16 \pm 0.161$
$\text{Cu}^{2+}(1) \beta\text{-CDen}(1)$	$9.62 \pm 0.21$	$\text{Cu}^{2+}(1) \beta\text{-CDen}(2)$	$15.8 \pm 0.302$
$\text{Cu}^{2+}(1) \beta\text{-CD}(\text{en})_2(1)$	$4.77 \pm 0.015$		
$\text{Fe}^{2+}(1) \beta\text{-CDen}(1)$	$3.44 \pm 0.32$	$\text{Fe}^{2+}(1) \beta\text{-CDen}(2)$	$7.61 \pm 0.242$
$\text{Fe}^{3+}(1) \beta\text{-CDen}(1)$	$5.77 \pm 0.047$	$\text{Fe}^{3+}(1) \beta\text{-CDen}(2)$	$11.44 \pm 0.001$

*Tabla 11. Constantes de formación totales de las especies complejas resultantes, 1:1 y 1:2, de la reacción entre  $(M_n\beta\text{-CDen}_m)^{y+}$  y  $\text{MoS}_4^{2-}$ , en disolución de DMSO y a  $T = 25^\circ\text{C}$ .*

especies	$\log\beta_1$	especies	$\log\beta_2$
$\text{Ag}^+(1) \beta\text{-CDen}(2) \text{TTM}(1)$	$3.956 \pm 0.08$	$\text{Ag}^+(2) \beta\text{-CDen}(2) \text{TTM}(1)$	$9.36 \pm 0.173$
$\text{Cu}(\beta\text{-CDen})_2(1) \text{TTM}(1)$	$9.63 \pm 0.0436$		
$\text{Cu}\beta\text{-CD}(\text{en})_2(1) \text{TTM}(1)$	$4.369 \pm 0.008$		
$\text{Fe}^{2+}(1) \beta\text{-CDen}(2) \text{TTM}(1)$	$5.13 \pm 0.2488$	$\text{Fe}^{2+}(2) \beta\text{-CDen}(2) \text{TTM}(1)$	$10.2 \pm 0.34$
$\text{Fe}^{3+}(1) \beta\text{-CDen}(2) \text{TTM}(1)$	$6.11 \pm 0.1868$	$\text{Fe}^{3+}(2) \beta\text{-CDen}(2) \text{TTM}(1)$	$12.06 \pm 0.281$

Los valores de las constantes de estabilidad para  $\text{Ag}^+ + \text{en}$ ;  $\mu = 0.1\text{M}$  de  $\text{KClO}_4$  en DMSO encontrados en la bibliografía son:  $\log\beta_1 = 6.27 \pm 0.10$  y  $\log\beta_2 = 9.54 \pm 0.04$ . En

nuestro caso ( $\text{Ag}^+ + \beta\text{-CDen}$ ) las constantes son aproximadamente 1.4 veces menores en comparación con las antes mencionadas. En cambio si se comparan con las constantes de formación de  $\text{Ag}_1\text{en}_1$  y  $\text{Ag}_1\text{en}_2$  medidas en agua ( $\log\beta_1=4.693$  y  $\log\beta_2=7.71$ ), sólo existe una diferencia de 0.323 y 0.54 respectivamente <sup>[91,93 a), b)]</sup>.

Las constantes de estabilidad de los complejos formados en DMSO deben ser menores a las correspondientes en agua, debido a que este disolvente orgánico tiene un número de donación mayor que el agua ( $\text{DN} = 29.8$  y agua  $\text{DN}=18.0$ ) <sup>[95]</sup>. Esto es, la solvofilia de los cationes metálicos en DMSO es mayor que en agua, por lo tanto, el ligante entrante competirá con el DMSO por los sitios de coordinación. No se debe pasar por alto que se conocen algunos complejos del tipo  $[\text{M}(\text{DMSO})_x]^{n+}$  <sup>[95]</sup>

Como segundo factor que debe causar una disminución en el valor de las constantes de formación puede ser el volumen molecular de la  $\beta\text{-CDen}$  así como el pequeño tamaño del sustituyente orgánico de la  $\beta\text{-CD}$  (es decir del tamaño de la  $\text{en}$ ) ambos producen un efecto de impedimento estérico que dificulta la unión con el metal.

Por otro lado, en la literatura encontramos que cuando se comparan las constantes de estabilidad de los complejos  $\text{Ag}^+$  y alguna amina, formados en DMSO, con los valores correspondientes en agua, en lugar de haber una disminución de la(s) constante(s) ( $\beta_{ij}$ ), existe un aumento. Se ha sugerido que este comportamiento puede estar relacionado con una gran solvatación de los complejos de  $\text{Ag}^+$ , vía los enlaces de hidrógeno de las aminas en agua, a diferencia de lo que sucede en DMSO <sup>[89,94]</sup>. Algunos otros autores prefieren la explicación de que los complejos plata-amina, en agua y en DMSO, tienen diferentes estructuras <sup>[90]</sup>. No obstante, parece ser que en nuestros compuestos son mas determinantes los factores estructurales y en particular el impedimento estérico.

Los valores de las constantes de formación para la reacción  $\text{Cu}^{2+} + \text{en}$ , medidos en agua a  $25^\circ\text{C}$  y fuerza iónica  $\mu=0.1$ , son de  $\log \beta_{11}= 10.54$  y  $\log \beta_{12} = 19.6$ . Mientras que los valores encontrados para el mismo catión metálico y la  $\beta\text{-CDen}$  son menores; en ellos se reflejan los efectos del DMSO (solvofilia) y del volumen de la ciclodextrina modificada.

Por otro lado, para la formación de los complejos de  $\text{Fe}^{2+}$  con  $\beta$ -CDen, se tienen constantes de estabilidad también menores al correspondiente para la reacción  $\text{Fe}^{2+} + \text{en}^{[93]}$  determinada en agua ( $\log \beta_1=4.34$ ). Para  $\text{Fe}^{3+}$  y ciclodextrina modificada no tenemos referencia en la literatura (ni en agua, ni en DMSO). Sin embargo, los valores de sus constantes son mas grandes que los de  $\text{Fe}^{2+}$ , como se espera para un ion mas pequeño y de mayor carga.

En un análisis del conjunto de constantes de estabilidad se tienen las siguientes observaciones:

a) todas las constantes de formación siguen una tendencia congruente con el tamaño de los iones de los metales de transición y con el campo de los ligantes, véase la tabla 10.

b) Por otro lado, se observa que los valores de las constantes  $\beta_{12}$  de la tabla 11 son relativamente altos si se comparan con los valores de las  $\beta_{11}$  de la misma tabla. Una posible explicación a este hecho, es la existencia de más de dos equilibrios simultáneos en los sistemas referidos y que corresponden a las reacciones del tipo descrito por la ecuación 6.5.2, donde el  $\text{MoS}_4^{2-}$  funciona como un ligante. En la literatura se encuentra que los sistemas polinucleares que contienen el tetratiomolibdato, tienden a formar cadenas con centros metálicos tetragonales o bien a formar cúmulos en arreglos cúbicos o cuasi-cúbicos<sup>[96]</sup>; algunos dibujos representativos se pueden ver en la figura 2, pág. 18.

c) Debido al carácter donador del disolvente, todos los complejos formados podrían tener coordinadas moléculas del disolvente (DMSO). Además, se sabe que los iones metálicos usados en este trabajo ( $\text{Fe}^{(2+,3+)}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Ag}^+$ ) tienen gran afinidad hacia el oxígeno y el azufre, lo cual se refleja en su existencia en la Naturaleza como elementos litófilos y calcófilos<sup>[107]</sup>.

d) En todas las reacciones descritas por la ecuación 6.5.2, se pasa de una especie  $\text{M}_1(\beta\text{-CDen})_2$  a otra con fórmula mínima general del tipo  $[\text{MoS}_4\text{M}\beta\text{-CDen}]$ ; en este proceso está involucrada la desvinculación de una molécula de  $\beta$ -CDen.

## 5.9 Consideraciones estructurales

### Complejos de plata I ( $\text{Ag}^+$ )

Una evidencia de la reacción entre  $\text{Ag}^+$  y  $\beta\text{-CDen}$  la proporciona RMN protónica; ahí se observa como las bandas correspondientes a los  $\text{CH}_2$  de la amina se desplazan hacia campos más bajos cuando se agrega  $\text{Ag}^+$ . Además los dos tipos de protones antes diferenciables ahora tienen el mismo desplazamiento, figura 30.

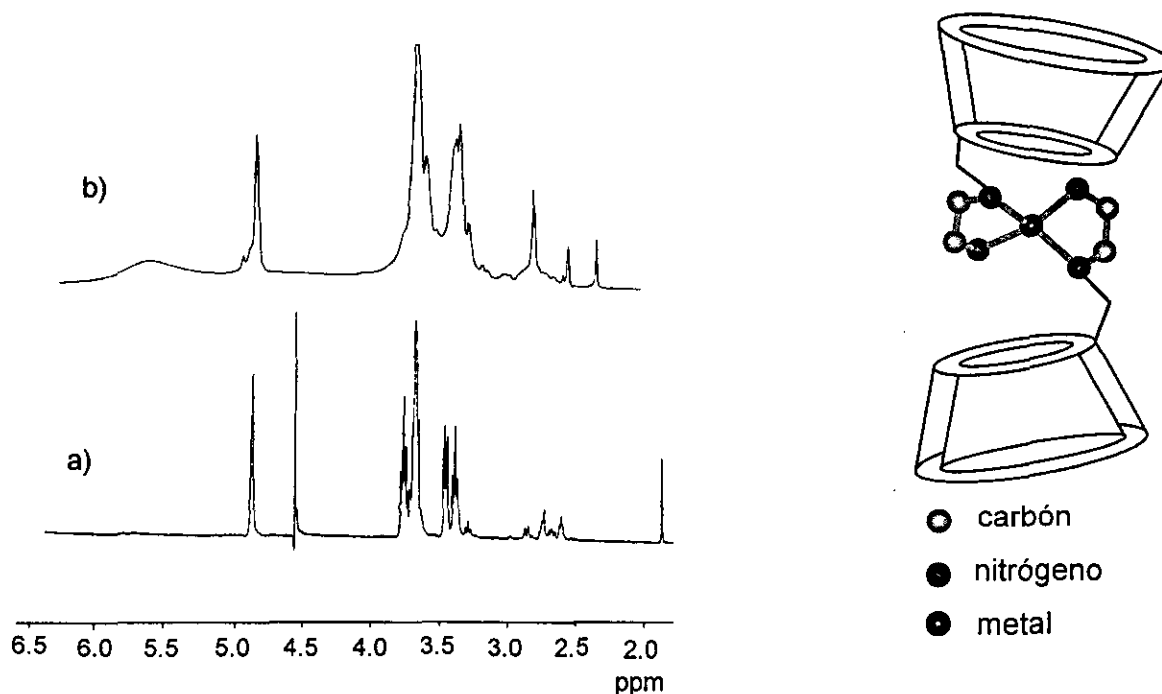


Fig. 30. a)  $\beta\text{-CDen}$ , b)  $\beta\text{-CDen}$  mas  $\text{AgNO}_3$ . Espectro  $1\text{H}$  a 300 MHz, ventana espectral 7246.38 Hz, tiempo de adquisición 2.000 s, referencia TMS, disolvente  $\text{DMSO-d}_6$ .

En los complejos de  $\text{Ag}^+$  ( $d^{10}$ ), por razones de configuración electrónica, no debe haber absorción en la región de Uv-vis. Sin embargo, en la mezcla de reacción de este catión metálico con la  $\beta\text{-CDen}$  aparece una banda de absorción en la longitud de onda de 454nm, figura 31. Esto puede deberse al acoplamiento de los momentos de espín y orbital. Otra fuente de desdoblamiento de los términos espectrales deriva de la distorsión estructural molecular.

L. E. Orgel ha señalado que como los orbitales  $(n-1)d$  de los metales con configuración  $d^{10}$  tienen casi la misma energía que los orbitales  $ns$  y  $np$ , entonces el

orbital  $d_{z^2}$ , puede participar en una hibridación para disminuir la densidad electrónica en la región de los ligantes y, en consecuencia, ayudar a estabilizar al complejo. <sup>[104]</sup>

En la literatura se encuentran algunos trabajos de A. Heinglein<sup>[120]</sup> sobre plata coloidal en medio acuoso, los cuales muestran que cuando las partículas del cúmulo de Ag son menores que las longitudes de onda de la luz visible, aparecen intensas bandas de absorción en el intervalo de 380 a 400 nm. Estas bandas son atribuidas a la oscilación colectiva del gas de electrones en las partículas, con un cambio periódico en la densidad electrónica en la superficie, a esto se le conoce como una **absorción debida al plasmón superficial**<sup>[121]</sup>. En nuestro sistema de reacción constituido por  $\text{Ag}^+$  y  $\beta\text{-CDen}$ , parece existir alguna similitud con los resultados de Heinglein, aunque en este caso el máximo de absorción se presenta en 454 nm, situación que puede deberse a la interacción con el DMSO.

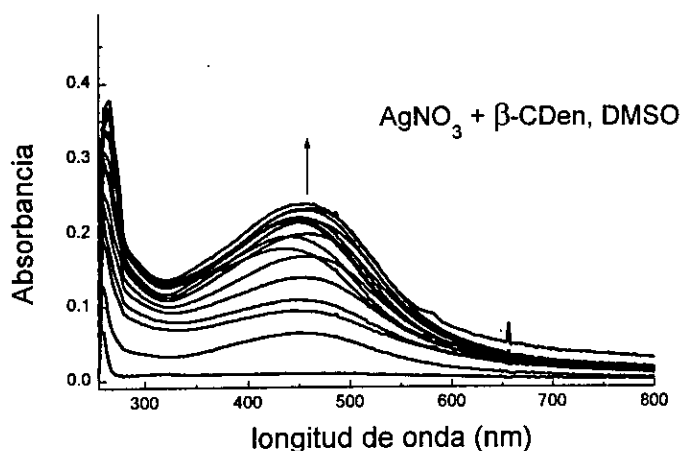


Fig. 31. Titulación de  $\text{AgNO}_3$  con  $\beta\text{-CDen}$ , 25°C de temperatura y DMSO como disolvente.

También podría suponerse que esta banda que aparece en 454 nm es debida al ion nitrato, sin embargo este ion presenta una banda de absorción en la región ultravioleta, situada demasiado lejos para interferir con el espectro y además, hay otras bandas mas débiles en la región de 333.4 nm que tienen valores de  $\epsilon_{\text{max}}$  de 10 unidades, comparables con las típicas  $d\text{-d}$ <sup>[92]</sup>. Los espectros de disoluciones en

DMSO, de los nitratos de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Be}^{2+}$  y  $\text{Ag}^+$  todos tienen un máximo de absorción en 312.5 nm que se atribuye a la transición  $\pi \leftarrow n$  del ion nitrato.<sup>[91]</sup>

El segundo tipo de reacciones, descrito por la ecuación (5.5.2) corresponde a la reacción de  $\text{TTM}^{2-}$  con el ion  $\text{Ag}(\beta\text{-CDen})^+$ . El  $\text{TTM}^{2-}$  presenta las siguientes transiciones electrónicas debidas a la transferencia de carga de los átomos de azufre al metal: 469 nm  $2e \leftarrow 1t_1$ , 319 nm  $4t_2 \leftarrow 1t_1$  y  $2e \leftarrow 3t_2$ , y 242 nm  $4t_2 \leftarrow 3t_2$ <sup>[103]</sup>, véase la figura 5 a. La reacción tiene, en

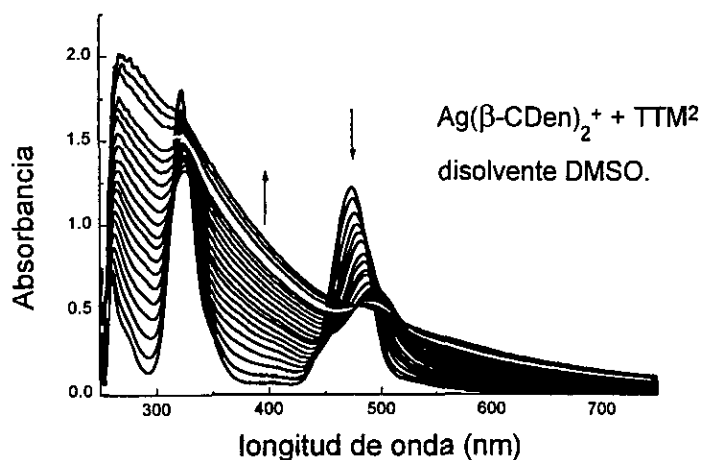


Fig. 32. Reacción a una concentración fija del TTM y aumento paulatino de la concentración de la especie  $Ag(\beta\text{-CDen})_2^+$ ;  $25^\circ\text{C}$  de temperatura y DMSO como disolvente.

la región del espectro Uv-vis, un patrón de comportamiento como el mostrado en la figura 32, ahí se observa una disminución de la banda de absorción del  $\text{TTM}^{2-}$  correspondiente a la transición de mínima energía (474 nm) y ocurre simultáneamente un desplazamiento hacia 498 nm. En este caso no hay otras evidencias que den información acerca de estructura del complejo formado, solo se observa que hay una reacción.

### Complejos de hierro II ( $\text{Fe}^{2+}$ )

La mezcla de reacción de  $\text{Fe}^{2+} + \beta\text{-CDen}$  en DMSO, muestra en el espectro de absorción electrónico, la desaparición de la banda correspondiente al catión complejo  $[\text{Fe}(\text{DMSO})_6]^{2+}$  con máximo en 328 nm y un aumento de la intensidad de absorción en la región de transferencia de carga (270 nm), figura 33.

Para  $\text{Fe}^{2+}$  ( $d^6$ ) espín bajo octaédrico, campo fuerte, se tiene un estado fundamental  $t_2^6$ , término espectroscópico  $^1A_1$ , la primera configuración excitada es  $t_2^5 e^1$  a la cual le corresponden dos términos triplemente degenerados que son  $^1T_1$  y  $^1T_2$ ; esto implica la existencia de dos bandas de absorción.

Si el catión  $\text{Fe}^{2+}$  ( $d^6$ ) tiene

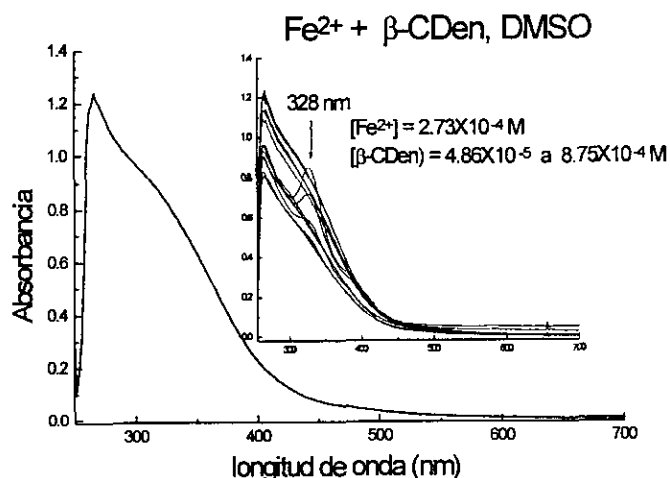


Fig. 33. Variaciones del espectro electrónico de absorbancia conforme al aumento de la concentración de  $\beta\text{-CDen}$ . El espectro final de la titulación se muestra en la parte externa de la figura.  $T = 25^\circ\text{C}$ .

una configuración electrónica de alto espín en una geometría octaédrica, entonces se tiene una transición que se asigna a  ${}^5T_2 \leftarrow {}^5E$ ; mientras que para un ambiente tetraédrico corresponde una transición del tipo  ${}^5E_1 \leftarrow {}^5T_2$ . Sin embargo para las configuraciones  $d^5$ ,  $d^6$  y  $d^7$  es poco probable una configuración de alto espín en una geometría octaédrica. <sup>[108]</sup>

En el espectro final de la reacción indicada anteriormente, figura 33, es difícil hacer una asignación espectroscópica debida a la banda de absorción asignada a una gran transferencia de carga.

Generalmente ocurre que los complejos  $d^6$  de bajo espín favorecen las estructuras con geometrías de pirámide cuadrada (PC) debido a que los orbitales e (de PC) son menores en energía que los e de los bipirámide trigonal BPT. De acuerdo a la tabla de caracteres para un grupo puntual  $C_{4v}$  (PC) existen tres transiciones posibles que originan un cambio en el momento dipolar y para los complejos con simetría  $D_{3h}$  (BPT) se tienen dos transiciones. La otra estructura de coordinación 5 es la bipirámide trigonal (BPT), aunque esta se presenta con mayor frecuencia en elementos de configuración  $d^0$  y  $d^1$ . <sup>[108]</sup>

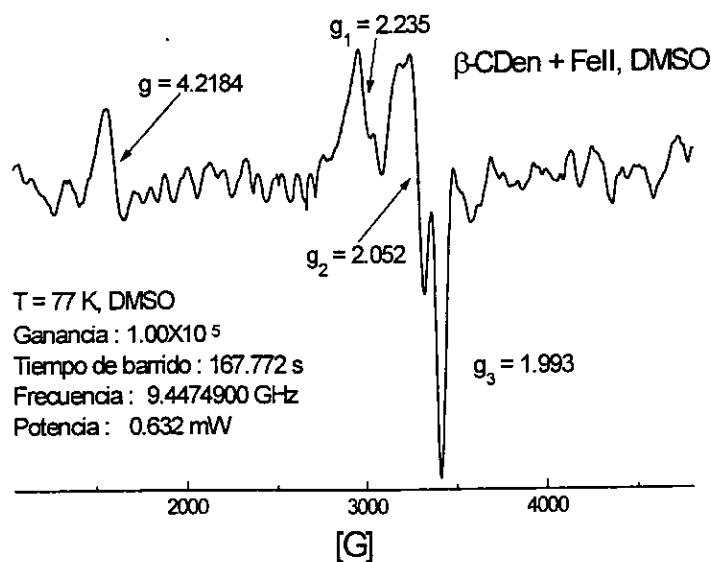


Fig. 34. Espectro de RPE para la reacción  $\beta$ -CDen + Fe(II) ( $[Fe^{2+}] = 1 \times 10^{-3}$  M). El ensayo se realizó de DMSO (95%) y tolueno (5%). La temperatura fue de 77 K y tomado en banda X.



El espectro de resonancia paramagnética electrónica (RPE) correspondiente a la misma reacción,  $\text{Fe(II)} + \beta\text{-CDen}$ , figura 34, tiene una señal rómbica con valores de  $g$  de 2.235, 2.054 y 1.993 que corresponde a un campo cristalino fuerte. [100,101]

También hay una señal con  $g = 4.2184$  que como en el caso de  $\text{Fe(III)}$  (ver mas adelante), corresponde a una especie de alto espín.

Parece ser entonces, que una estructura octaédrica con distorsión tetragonal, es la mas adecuada para el caso de la reacción entre el  $\text{Fe}^{2+}$  y la  $\beta\text{-CDen}$ . Como se había mencionado, el cociente de concentraciones ( $\text{Fe}^{2+}/\beta\text{-CDen}$ ) es uno a dos, las otras dos posiciones pueden estar ocupadas con moléculas del disolvente.

En el segundo tipo de reacción (de acuerdo con la ecuación 5.5.2;  $\text{Fe}(\beta\text{-CDen})_2^{2+} + \text{TTM}$ ) se observa en el espectro electrónico de absorbancia en la región del UV-vis, una disminución de las absorbancias debidas a las transiciones espectrales del TTM (469 nm  $2e \leftarrow 1t_1$ , 319 nm  $4t_2 \leftarrow 1t_1$  y  $2e \leftarrow 3t_2$ , y 242 nm  $4t_2 \leftarrow 3t_2$  [103], para el TTM en agua). Al mismo tiempo, se observa un incremento de la banda, con máximo de absorción en 268 nm.

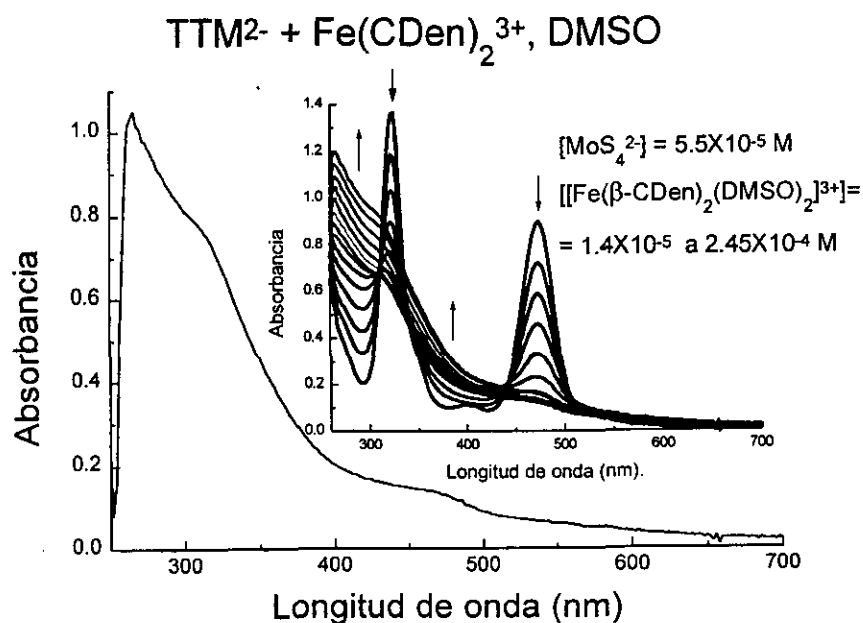


Fig. 35. La gráfica interior muestra la variación de la absorbancia con el aumento de la concentración de  $[\text{Fe}(\beta\text{-CDen})_2]^{2+}$ . La gráfica exterior corresponde a la última curva de la reacción.

Dos hombros apenas perceptibles en las longitudes de onda de 318 y 458 nm sugieren una estructura octaédrica de espín bajo, véase la figura 35.

### Complejos de hierro III ( $\text{Fe}^{3+}$ )

Si bien los cationes metálicos con configuración  $d^5$  forman complejos de alto espín, como causa de que sus energías de apareamiento electrónico son altas (capa semi-llena), en el caso de este ion dada su carga eléctrica es frecuente encontrar complejos con configuración electrónica espín bajo, como lo muestran los espectros de la reacción entre el  $[\text{Fe}(\text{DMSO})_6](\text{NO}_3)_3$  y la  $\beta$ -CDen, figura 36.

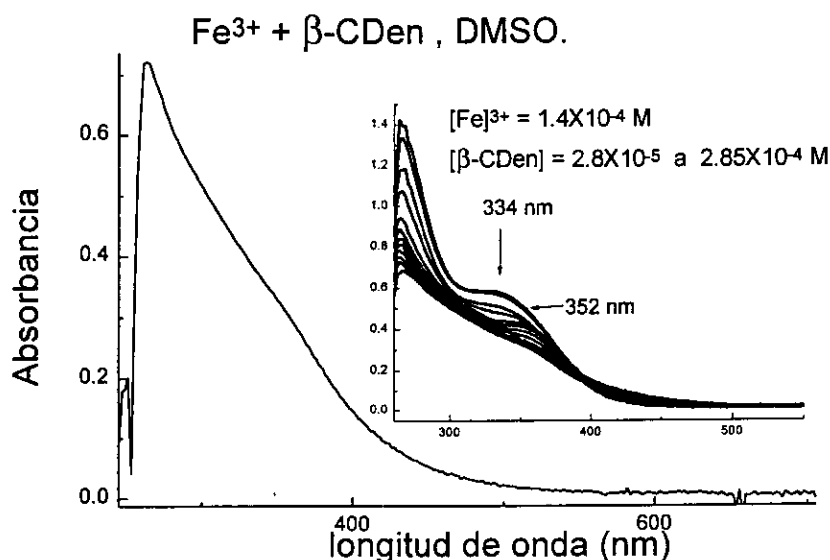


Fig. 36. Variaciones del espectro electrónico de absorción conforme al aumento de la concentración de  $\beta$ -CDen. El espectro final de la titulación se muestra en la curva exterior.

La mezcla de reacción anterior muestra en RPE un sextuplete (cuyo valor del factor  $g$  es 1.9582) que no corresponde a  $\text{Fe}(\text{III})$ , figura 37. Vale la pena señalar que en las sales de metales de transición es común la contaminación con iones metálicos que son vecinos en la tabla periódica<sup>[102]</sup>. En consecuencia es probable que la señal observada sea debida al ion  $\text{Mn}(\text{II})$  ( $I = 5/2$ ), los valores de la constante de acoplamiento hiperfino,  $A$ , son cercanos a 100 gauss con una pequeña

variación conforme aumenta el campo magnético, esto nuevamente nos hace pensar en Mn II.

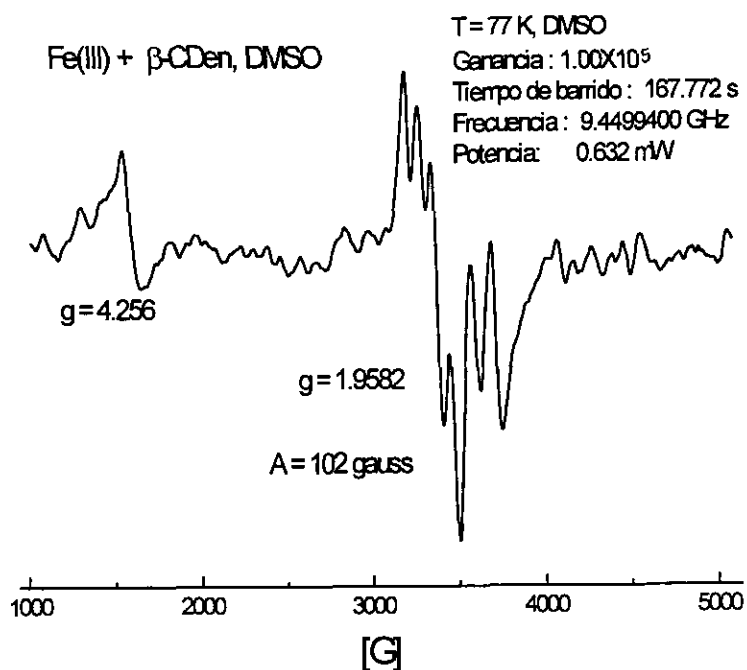


Fig. 37. Espectro RPE de la reacción  $\text{Fe}^{3+} + \beta\text{-CDen}$  ( $[\text{Fe}^{3+}] = 1 \times 10^{-3} \text{M}$ ), tomado en banda X, en un cristal de DMSO (95%) y tolueno (5%). Temperatura de 77 K.

A pesar de lo anterior, es posible observar una señal con  $g = 4.256$  que corresponde a un Fe(III) en un campo octaédrico débil ( $S=5/2$ ) y la asimetría del sextuplete podría significar la existencia del complejo de espín bajo; la segunda derivada de esta señal demuestra la presencia de picos dobles en las señales de mayor intensidad (3409 y 3501 G). En otras palabras, podría haber un equilibrio entre los dos estados de espín de Fe (III).

Nuevamente, el segundo tipo de reacción del tipo mostrado en la ecuación 5.5.2, para el Fe (III) coordinado a la ciclodextrina monosustituida con *en*, mas TTM, tiene espectros similares a los obtenidos para Fe (II) y también las transiciones espectrales se esbozan como hombros en 310 y 460 nm, figura 38.

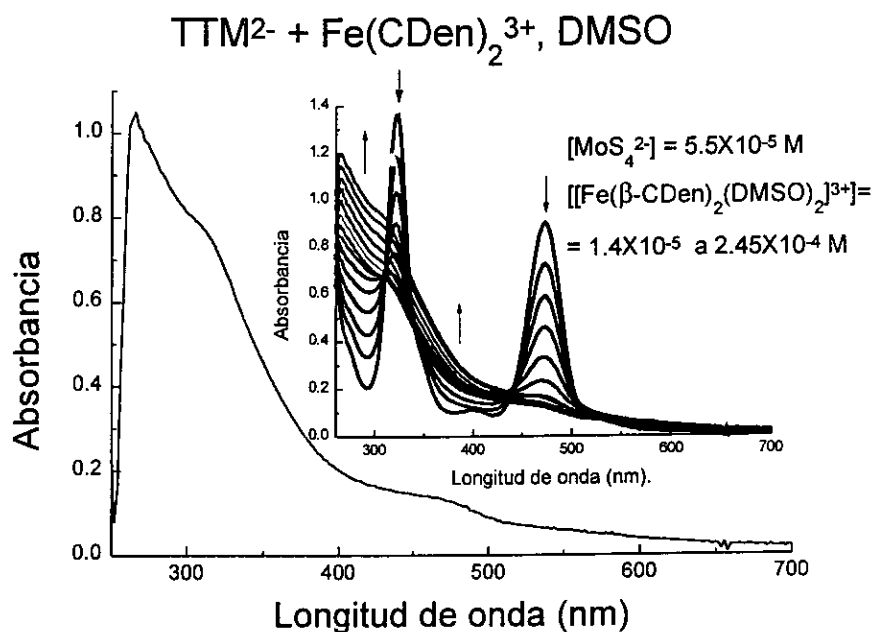


Fig. 38. La gráfica interior muestra la variación de la absorbancia con el aumento de la concentración de  $[\text{Fe}(\beta\text{-CDen})_2]^{3+}$ . La gráfica exterior corresponde a la última curva de la reacción.

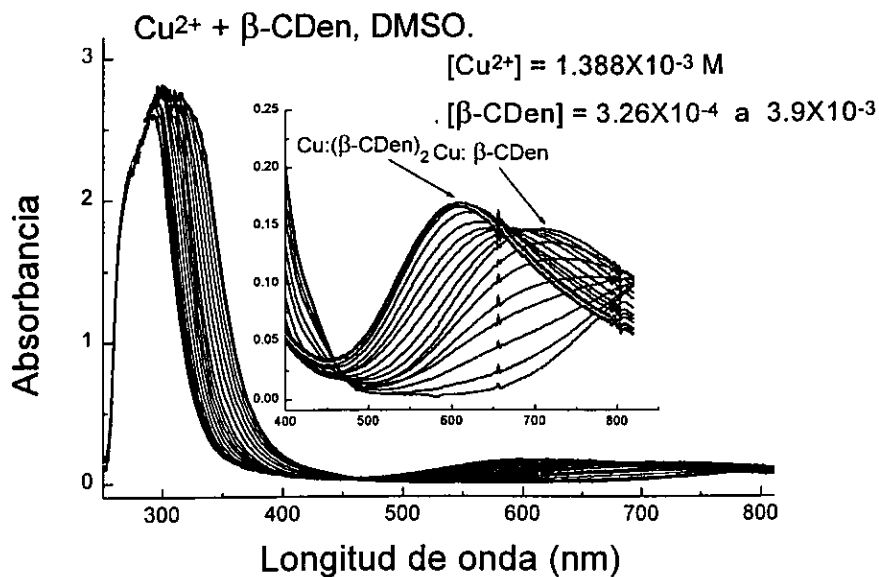


Fig. 39. Variaciones del espectro electrónico de absorbancia conforme al aumento de la concentración de  $\beta\text{-CDen}$ . Temperatura de  $25^\circ\text{C}$ .

### Complejos de Cu II ( $\text{Cu}^{2+}$ )

La reacción del ion  $\text{Cu}^{2+}$  con la  $\beta$ -CDen, seguida en la región del espectro UV-vis usando los métodos ya mencionados, presenta la aparición de dos bandas como se observa en la figura 39. La primera banda en aparecer es aquella con un máximo de absorbancia en 710 nm; cuando se llega al ratio de concentraciones ( $\beta$ -CDen/ $\text{Cu}^{2+}$ ) con valor de 1:1, esta banda comienza a desaparecer y al mismo tiempo la segunda banda con máximo de absorbancia alrededor de 600 nm se hace evidente con una absorbancia creciente.

El espectro de resonancia paramagnética electrónica de la reacción entre  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\beta$ -CDen, se muestra en la gráfica de la figura 40. Se obtienen dos valores de  $g$  cuyas magnitudes son:  $g_{\parallel} = 2.2636$  y  $g_{\perp} = 2.056$ , la estructura hiperfina que se observa corresponde a una  $A_{\parallel} = 161.08$  gauss (o  $150.6 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ ). La estructura hiperfina perpendicular, situada alrededor de 3200 G, no se observa, situación que se presenta frecuentemente.

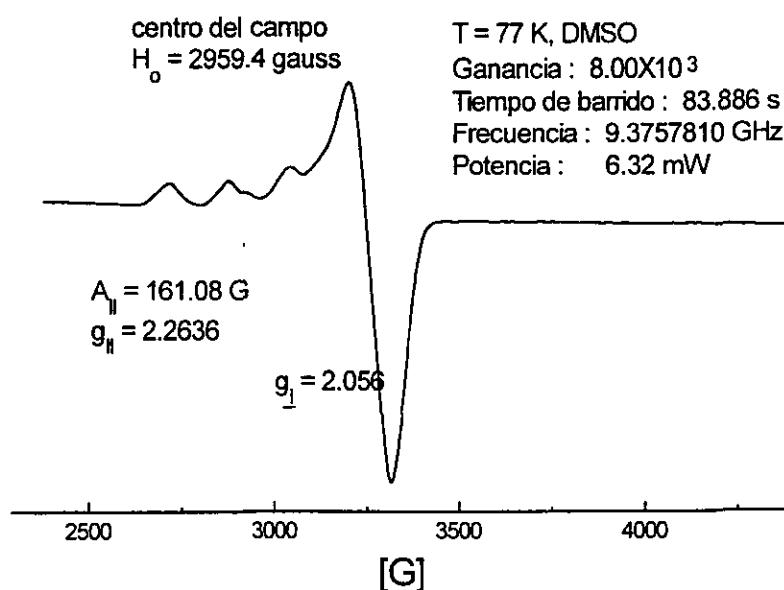


Fig. 40. Espectro de RPE para la reacción de  $\text{Cu}^{2+} + \beta$ -CDen ( $[\text{Cu}^{2+}] = 1 \times 10^{-3}$ ), DMSO (95%) y tolueno (5%) a 77 K. Tomado en banda X.

La correlación entre los valores de  $g$  y  $A$  paralelos encontrados, cae fuera de las diagonales de la gráfica de la figura 33; lugar donde se espera que caigan

la mayoría de los compuestos hexacoordinados o con simetría cuadrada.<sup>[98]</sup> La simetría axial puede corresponder a una geometría tetraédrica distorsionada y dado que  $g_{\parallel} > g_{\perp}$  el electrón desapareado permanece en el orbital  $d_{x^2-y^2}$ <sup>[97, 98]</sup>.

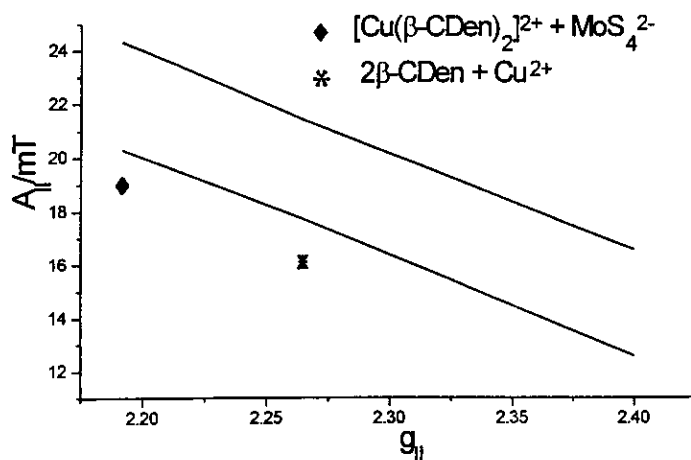


Fig. 41. Gráfica de correlación entre la constante de acoplamiento hiperfino ( $A$ ) y el factor giromagnético ( $g$ ) para los compuestos del ion  $\text{Cu}^{2+}$ .<sup>[98]</sup>

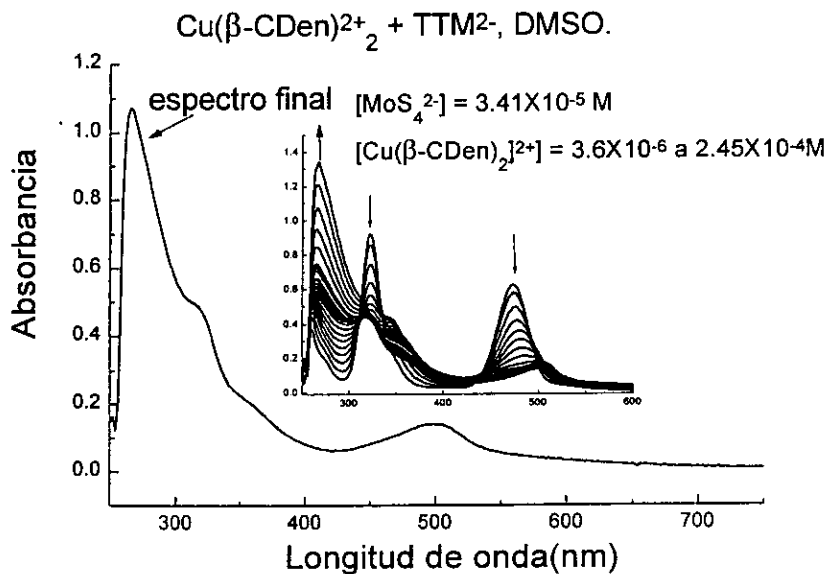
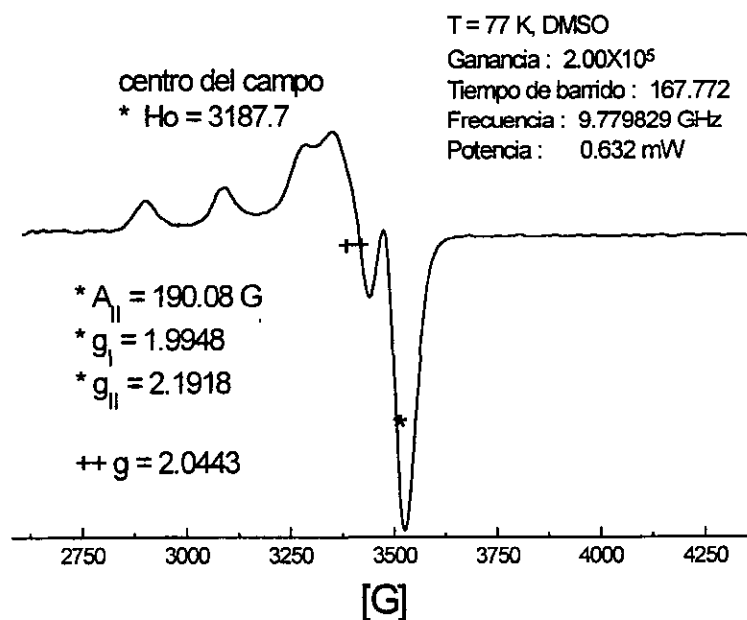


Fig. 42. Espectro de absorción electrónica para la reacción entre  $[\text{Cu}(\beta\text{-CDen})_2]^{2+}$  y  $(\text{MoS}_4)^{2-}$ . Temperatura de  $25^\circ\text{C}$

Una vez formado el complejo entre el ion  $\text{Cu}^{2+}$  y la  $\beta\text{-CDen}$ , se realizó la reacción con el compuesto  $(\text{NH}_4)_2\text{MoS}_4$  (una vez más, conforme a la ecuación 5.5.2). El espectro de absorción electrónica que resulta del ensayo se muestra en la figura 42. Ahí se observa la desaparición de los máximos correspondientes al  $\text{TTM}^{2-}$  (330 y 474 nm) y el aumento en la absorbancia debida a la transferencia de carga.

El gráfico de RPE de la figura 43 corresponde al precipitado que resulta de la reacción entre  $(2 \beta\text{-CDen} + \text{Cu}^{2+}) + \text{MoS}_4^{2-}$  realizada en disolución acuosa. En el se pueden observar dos tipos de átomos de Cu, uno con valores de  $g_{\parallel} = 2.1918$  ( $A_{\parallel} = 190.08$  gauss ó  $177.6 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ ), y  $g_{\perp} = 1.9948$ . El otro átomo de Cu tiene una  $g = 2.0443$ .



*Fig. 43. Espectro de RPE para el precipitado de la reacción entre  $[\text{Cu}(\beta\text{-CDen})_2]^{2+}$  y  $(\text{MoS}_4)^{2-}$ . Tomado en banda X en vidrio de DMSO (95%) y tolueno (5%) Temperatura de 77 K.*

Al igual que en el espectro de RPE mostrado en la figura 40, la correlación entre los valores de la constante de acoplamiento hiperfino ( $A_{\parallel}$ ) y el factor giromagnético ( $g_{\parallel}$ ), ambos paralelos, cae fuera de las líneas diagonales de la gráfica de correlación<sup>[98]</sup> (vea la

figura 41). Por lo que, los dos tipos de cobre podrían estar en un ambiente tetraédrico distorsionado o bien en uno pentacoordinado. El dibujo de la figura 44 puede dar una idea acerca de los dos tipos de ambiente que rodean a los átomos de cobre en el precipitado mencionado.

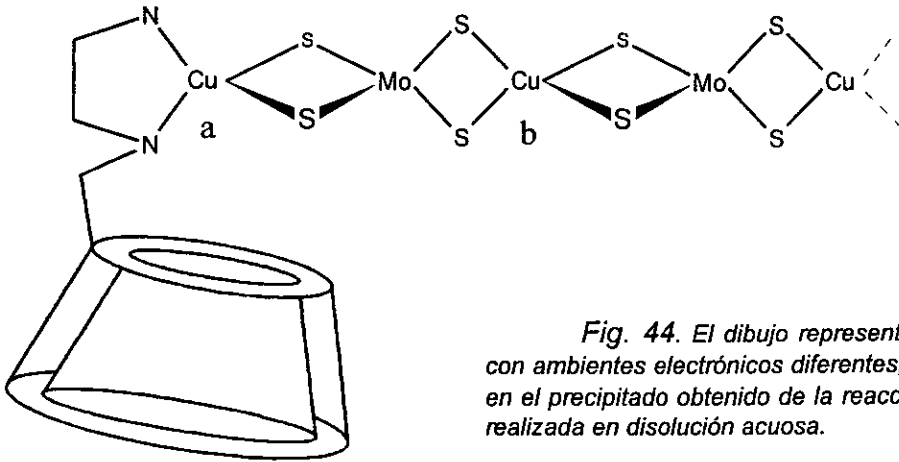


Fig. 44. El dibujo representa a dos átomos de cobre, a y b, con ambientes electrónicos diferentes, situación que podría presentarse en el precipitado obtenido de la reacción  $(2 \beta\text{-CDen} + \text{Cu}^{2+}) + \text{MoS}_4^{2-}$  realizada en disolución acuosa.

Al comparar los valores encontrados en los 2 espectros de RPE anteriores, se observa una disminución de  $g$  y un aumento de  $A_{||}$ , lo cual se ha interpretado como un

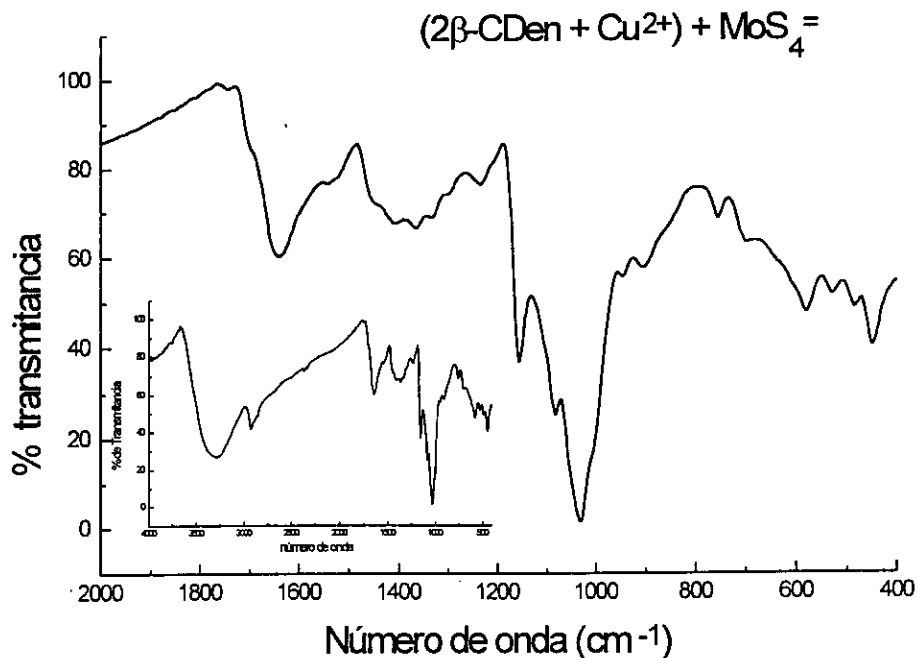


Fig. 45. Espectro de transmitancia en la región del IR medio para el precipitado de la reacción entre  $[\text{Cu}(\beta\text{-CDen})_2]^{2+}$  y  $(\text{MoS}_4)^{2-}$ .



aumento en el carácter covalente de los enlaces entre el metal y los ligantes.<sup>[99]</sup>

Para el caso de la reacción  $(\text{Cu}^{2+} + \beta\text{-CDen}) + \text{TTM}$ , realizada en agua (buffer pH=7.48 y fuerza iónica 0.1 M) se produce un precipitado de color marrón-rojo muy oscuro. Su espectro (pastillas de KBr) de transmitancia en la región infrarroja se muestra en la figura 45.

En esta gráfica se pueden observar las bandas vibracionales correspondientes a la ciclodextrina modificada y la de enlaces puente de azufre ( $456 \text{ cm}^{-1}$ ). Por lo tanto si bien existe la desvinculación de  $\beta\text{-CDen}$ , como se ha mencionado antes (pág. 54), sólo es parcial.

Un análisis de absorción atómica para el  $\text{Cu}^{2+}$  en una muestra del precipitado ( $1.256 \times 10^{-5} \text{ g/mL}$ ) da como resultado 1.856 ppm de este metal.

El resultado anterior significa que 1.856 ppm ( $\text{ppm} = (P_{\text{se}} / (P_{\text{s}} + P_{\text{d}}))$ );  $1.856 \times 10^{-6} = (P_{\text{se}} / (1.25 \times 10^{-5} + 1\text{g}))$ , por lo tanto,  $P_{\text{se}} = 1.856024 \times 10^{-6} \text{ g}$  equivalen a  $1.856024 \times 10^{-6} \text{ g}$  de  $\text{Cu}^{2+}$  por cada mL de disolución y como cada mL de la disolución tiene  $1.256 \times 10^{-5} \text{ g}$  de muestra, esto implica un **14.41% de Cu**; el resto está compuesto de  $\text{MoS}_4^{2-}$  y  $\beta\text{-CDen}$  principalmente, es decir el 85.59%.

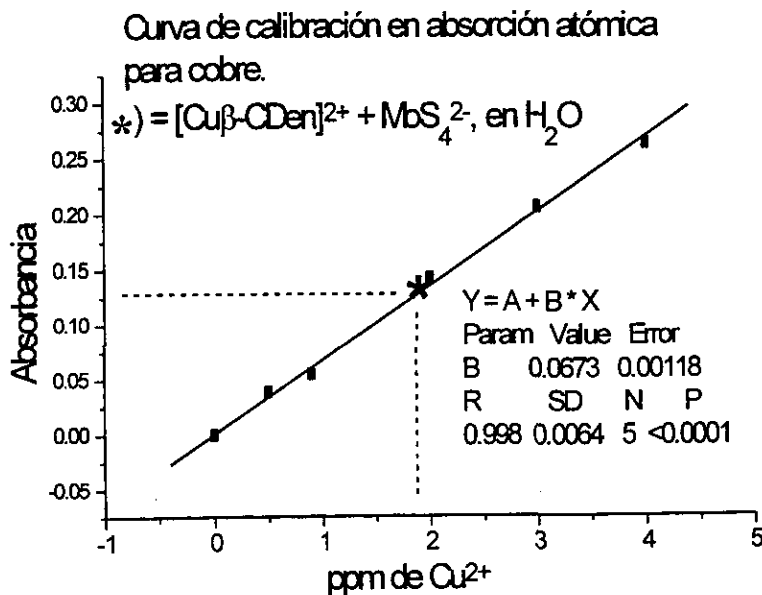


Fig. 46. Curva de calibración en AA usada en la cuantificación de  $\text{Cu}^{2+}$  presente en el precipitado de la reacción entre  $[\text{Cu}(\beta\text{-CDen})_2]^{2+}$  y  $(\text{MoS}_4)^{2-}$ . El asterisco, \*, representa el valor determinado en la muestra.

El precipitado también mostró la presencia de cloruros, de manera que una alícuota de 200  $\mu\text{L}$  de la disolución de 0.0132g de la muestra problema disuelta en 10.54 mL de  $\text{HNO}_3$  0.7 M, fueron titulados con 320  $\mu\text{L}$  de una disolución de  $\text{AgNO}_3$  de concentración  $1.67 \times 10^{-3}$  M.

El resultado anterior corresponde a una cantidad de  $2.677 \times 10^{-6}$  moles de cloruros por mL de disolución del precipitado. Para el total de la muestra se tienen  $9.965 \times 10^{-4}$  g de  $\text{Cl}^-$  es decir el 7.5% en peso.

Por espectrometría de masas (método FAB+) se encuentran algunos fragmentos como:

a) 1177.0, b) 1311, c) 1831, d) 1918, e) 2444, f) 2500.

Estas fracciones moleculares podrían tener las siguientes combinaciones de los compuestos de partida:

**a) PM = 1177.08;  $\beta$ -CDen**

$\text{C}_{44}\text{H}_{76}\text{O}_{34}\text{N}_2$ ;

H 6.51%, C 44.90%, N 2.38%, O 46.21%

**b) PM = 1311.68;  $\beta$ -CDen + Cu1 + Cl2**

$(\text{C}_{44}\text{H}_{76}\text{O}_{34}\text{N}_2)_1\text{Cu}_1\text{Cl}_2$ .

H 5.84%, C 40.30%, N 2.14%, O 41.48%, Cl 5.41%, Cu 4.85%.

**c) PM = 1831.32,  $\beta$ -CDen + Cu3 + (MoS4)2 + Cl3 (NH<sub>3</sub>)2**

$(\text{C}_{44}\text{H}_{76}\text{O}_{34}\text{N}_2)_1\text{Cu}_4(\text{Mo}_1\text{S}_4)_1\text{Cl}_4(\text{H}_3\text{N}_1)_2(\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_2)_0$

H 4.51%, C 28.86%, N 3.06%, O 29.70%, S 7.00%, Cl 7.74%, Cu 13.88%, Mo 5.24%.

**d) PM = 1918.98:  $\beta$ -CDen + Cu3 + (MoS4)2 + Cl2**

$(\text{C}_{44}\text{H}_{76}\text{O}_{34}\text{N}_2)_1\text{Cu}_3(\text{Mo}_1\text{S}_4)_2\text{Cl}_2$

H 3.99%, C 27.54%, N 1.46%, O 30.01%, S 13.37%, Cl 3.69%, Cu 9.93%, Mo 10.00%.

**e) PM = 2444.24  $\beta$ -CDen + Cu6 + (MoS4)3 + Cl5 + (NH<sub>4</sub>)2**

$(\text{C}_{44}\text{H}_{76}\text{O}_{34}\text{N}_2)_1\text{Cu}_6(\text{Mo}_1\text{S}_4)_3\text{Cl}_5(\text{H}_4\text{N}_1)_2(\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_2)_0$

H 3.46%, C 21.62%, N 2.29%, O 22.26%, S 15.74%, Cl 7.25%, Cu 15.60%, Mo 11.78%.

**f) PM = 2500.31;  $\beta$ -CDen + Cu6 + (MoS4)3 + Cl5 (NH<sub>3</sub>)2 + en1**

$(\text{C}_{44}\text{H}_{76}\text{O}_{34}\text{N}_2)_1\text{Cu}_6(\text{Mo}_1\text{S}_4)_3\text{Cl}_5(\text{H}_3\text{N}_1)_2(\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_2)_1$

H 3.55%, C 22.10%, N 3.36%, O 21.76%, S 15.39%, Cl 7.09%, Cu 15.25%, Mo 11.51%.

Una muestra del precipitado en análisis elemental da los siguientes valores:

Nitrógeno (%)	2.42733
Carbón (%)	20.55987
Hidrógeno (%)	3.34529
Oxígeno (%) no analizado	
Azufre (%)	16.615

De acuerdo con todos estos resultados (análisis elemental, AA, espectrometría de masas y turbidimetría) la proporción de reactantes en el precipitado podría ser como la mostrada en los incisos c) y f) anteriores. Sin embargo, no es posible determinar el valor del peso molecular del precipitado y por lo tanto no se puede afirmar cual es la extensión de la reacción entre  $\beta$ -CDen,  $\text{CuCl}_2$  y  $(\text{NH}_4)_2\text{MoS}_4$ .

Otros ensayos en agua para Fe (II y III) y Ag(I) en las mismas condiciones de  $\text{Cu}^{2+}$ , también nos proporcionan precipitados, aunque estos últimos no fueron analizados.

## 6 Conclusiones

De este trabajo se tienen las siguientes conclusiones:

■ La modificación estructural de la  $\beta$ -CD mediante los métodos de síntesis aquí usados, resulta muy sensible a la presencia de agua, razón por la cual, los rendimientos de los productos son bajos. En el caso de la disustitución, la formación la  $\beta$ -CDC presenta un 20% de rendimiento en el mejor de los casos, y para los otros tres derivados de la  $\beta$ -CD aquí sintetizados, los rendimientos son mejores pero no muy diferentes.

Una segunda consecuencia de la presencia de agua (humedad del medio ambiente) durante la síntesis de las CD's modificadas, en conjunto con las características físicas y químicas de los reactivos —como son la solubilidad en agua, la reactividad con el agua, la presencia de dos o mas centros de reacción equivalentes en un mismo reactivo— es la formación de isómeros.

■ Los métodos de purificación propuestos aquí, recristalización y cromatografía en columna abierta, nos permitieron obtener productos suficientemente puros; según lo muestran los resultados de los análisis realizados por las diferentes técnicas espectrofotométricas. A pesar de esto, no es posible diferenciar los regioisómeros de posición esperados para la  $\beta$ -CD disustituida (isómeros AD y AE).

■ Por otro lado, el conjunto de reacciones de complejación involucra un total de 17 equilibrios en disolución y el cálculo de sus respectivas constantes de estabilidad. De todos ellos, los procesos de complejación de los iones de metales de transición con la  $\beta$ -CD modificada con etilendiamina (una y dos sustituciones), realizados en DMSO, siguen un comportamiento muy similar al observado para la etilendiamina (sin  $\beta$ -CD) y los mismos iones metálicos en un medio de reacción acuoso. Los valores de las constantes de formación respectivos sugieren que hay esa correspondencia.

- De lo anterior, se puede decir que la estructura electrónica de las CD's modificadas no contribuye de manera significativa al proceso de enlazado de los iones metálicos. Sin embargo, el volumen y la forma del ligante si influyen, como era de esperarse, en el valor de las constantes de estabilidad, debido al efecto estérico.
- En el otro grupo de reacciones, las cuales involucran al ion  $\text{MoS}_4^{2-}$  y a las especies  $[(\text{M})_x(\beta\text{-CDen})_y]^{n+}$  (ecuación 5.5.2 , pág. 45) se establecen equilibrios cuya tendencia, al cambiar de ion metálico ( $\text{M}^{n+}$ ), es similar a la mostrada por aquellas reacciones generalizadas en la ecuación 6.5.1 ( $\text{M}^{n+} + \beta\text{-CDen}$ ), aunque por supuesto, debido a que  $\text{MoS}_4^{2-}$  es un ligante más coordinante que  $\beta\text{-CDen}$ , los valores de las constantes de equilibrio son mayores.
- Además, dentro del grupo de reacciones descritas por la ecuación 5.5.2 (pág. 45), las constantes  $K_{11}$  y  $K_{12}$  tienen valores comparables o no son muy diferentes entre sí, de ahí que no se descarte la existencia de otros equilibrios que involucran coeficientes estequiométricos diferentes a 1:1 y 1:2 (por ejemplo: 2:2, 2:3, 3:5 y las demás). En el caso de los complejos de cobre (nuevamente ecuación 5.5.2) los resultados de RPE y FAB+ nos indican que la estequiometría es diferente de 1:1 y 1:2 (proporción cobre/molibdeno) y que la más probable sea 2:3; véase el dibujo de la figura 44, pág. 66.

## 7 Apéndices

### Apéndice A. Fundamentos del programa *TRIANG*.

El método usado en esta tesis para la determinación del número de especies en disolución, es matricial y tiene como base los siguientes fundamentos:

El rango (**R**) de una matriz representa el número de variables linealmente independientes; en este caso, cada elemento de la matriz es una absorbancia y el rango representa el número de especies absorbentes en disolución.

Los datos leídos del espectrofotómetro son ordenados de manera matricial (**A**), cada elemento  $a_{ij}$  perteneciente a la matriz **A** es una absorbancia de la disolución *j* a la longitud de onda *i*.

El programa *TRIANG*<sup>[78]</sup> (escrito en lenguaje *FORTRAN*) tiene como función principal la de triangularizar la matriz **A**, usando para ello, el método de eliminación *Gaussiana*; cada elemento diferente de cero que resulta de este procedimiento y que se encuentre sobre la diagonal principal (por debajo de esta diagonal todos los elementos son cero) representa una especie absorbente.

El método está sujeto a los errores cometidos experimentalmente, errores que resultan de la lectura en el propio equipo y por manipulación. Esto origina que se tengan valores de **R** mayores a los esperados, de manera que, es necesario eliminar la influencia de estos errores sobre los resultados.

Con ese propósito, se establecen varias matrices de error total de absorbancia (**S**). Los elementos de una matriz de error tienen los valores  $s_{11} = s_{12} = s_{mn} = \kappa_1$ , donde  $\kappa_1$  es un valor constante. Para una segunda matriz de error (**S'**) sus elementos toman otro valor constante  $s'_{11} = s'_{ii} = \kappa_2$ . El rango de la matriz, es determinado por comparación directa de los elementos correspondientes de la diagonal principal de la matriz reducida originada de **A** y de las matrices reducidas que resultan de las matrices de error propuestas.

El criterio para decidir si un elemento de la diagonal de la matriz triangularizada es cero o no, según Varga<sup>[79]</sup>, es el siguiente:

$$\text{si } |a_{mn}| \leq 3 \cdot (s_{mn}) \text{ entonces } a_{mn} = \text{cero.} \dots(1)$$

Para establecer que valores deben tomar los elementos de las matrices **S** propuestas, se hace lo siguiente:

A partir de la relación para el cálculo del error relativo de la concentración  $((\Delta c/c) = (0.4343 \cdot \Delta T) / (T \log T))$  y de la ley espectrofotométrica de Beer ( $A = \ln(1/T)$ ) es posible derivar la expresión para el error estándar de la absorbancia **S** como una función del error fotométrico y de la absorbancia medida<sup>[79,80]</sup>.

$$S = 0.4343 \cdot \Delta T \cdot \text{antilog}(a_{ij}) \dots(2)$$

Las características del espectrofotómetro usado (HP 8452A) nos muestra una exactitud fotométrica de 0.005 U.A. Este valor convertido a transmitancia equivale a 0.5% o  $\Delta T = 0.005$ .

Sustituyendo en la ecuación (2) con valores de absorbancia entre 1 y 0.01, el error estándar toma los valores entre 0.0059 y 0.00219. En otras palabras, para este caso los valores que toma  $s_{mn}$  en la ecuación (1) deben estar comprendidos entre 0.0059 y 0.00219; estos mismas magnitudes se toman en consideración para determinar visualmente (con ayuda de las gráficas de error contra número de especies) el número de especies cromofóricas presentes en el sistema en equilibrio estudiado.

## Apéndice B. Principios matemáticos y aspectos técnicos del programa SQUAD.

**A) Aspectos técnicos del programa SQUAD.** La abreviación SQUAD proviene de su nombre en inglés *Stability Quotients from Absorbance Data*, y su objetivo principal es el de recalcular (refinar) constantes de estabilidad de diferentes especies complejas a través de datos espectrofotométricos.

El método matemático aplicado para este propósito es el de mínimos cuadrados con una aproximación no lineal. El algoritmo usado para este propósito, es el conocido como *Gauss-Newton* y se encuentra localizado dentro del programa (escrito en FORTRAN) en la sub-rutina REFINE, la cual se considera por lo tanto, como la parte medular del programa. La magnitud que debe ser minimizada por REFINE es  $U$ , la suma de los residuales al cuadrado; el menor valor de  $U$  significa el mínimo de los errores aleatorios u observacionales y el mejor de los ajustes al modelo propuesto.<sup>[109]</sup>

$$U = \sum_{i=1}^I \sum_{k=1}^{NW} (A_{i,k}^{calc} - A_{i,k}^{obs})^2$$

Otra parte del programa se encarga de la construcción de las matrices Jacobianas y Hessianas (que resultan del mismo algoritmo de *Gauss-Newton*) mediante la diferenciación numérica usando el método de *Diferencia Central de Stirling*.<sup>[110]</sup>

Para el cálculo de las constantes de estabilidad es necesario conocer las concentraciones de todas las especies que contribuyen a cada espectro. La mejor técnica para localizar raíces de las ecuaciones algebraicas no lineales, es el método de *Newton-Raphson* (método abierto, basado en una expansión en series de Taylor, de las funciones no lineales alrededor de una estimación inicial de las raíces) que en el programa SQUAD está aplicado en las sub-rutinas CCSCC y COGSNR.<sup>[111]</sup>

Una vez calculadas las concentraciones de las especies, entonces se resuelven las ecuaciones derivadas de la ley de Beer con la finalidad de conocer los valores de los coeficientes de extinción molar  $\epsilon_{j,k}$ ; esto se hace para cada una de las longitudes de onda. La sub-rutina que realiza este proceso es la nombrada como SOLVE y resuelve el sistema de ecuaciones lineales, generado con la



aplicación de la ley de Beer, mediante cualquiera de los dos posibles algoritmos incluidos en el programa, ya sea por regresión múltiple (MR) o por mínimos cuadrados no negativos NNLS para el caso en que se encuentren valores de absorbancias negativas. <sup>[111]</sup>

Una vez que se han calculado los valores de  $\epsilon_{j,k}$ , la matriz de  $A_{i,k}^{calc}$ , es evaluada para el conjunto de constantes propuestas. El control regresa a REFINE y se pasa a la sub-rutina SEARCH donde son calculados los desplazamientos de las constantes. Si el proceso va en buena dirección entonces se tendrán nuevos valores de  $U$  más pequeños que los anteriores. <sup>[112]</sup>

Con relación a la entrada de datos necesarios para el funcionamiento del programa, se deben incluir las siguientes magnitudes:

a) los valores de absorbancia para cada espectro y para cada una de las longitudes de onda propuestas; b) la concentración total del (los) ligante(s), del (los) metal(es), el pH de la disolución (si es acuosa) y el valor del ancho de la celda, o trayectoria recorrida en la disolución por el haz de luz incidente; c) las absorptividades molares  $\epsilon_{j,k}$ , previamente calculadas para las  $j$  ésimas especies a las longitudes de onda  $k$  ésimas; d) la estequiometría y el valor de las constantes para las  $j$  ésimas especies con la indicación de que constantes van a ser refinadas. <sup>[112]</sup>

A pesar de lo accesible que es la introducción de datos al programa, estos requieren un formato de programación que de no seguirse fielmente SQUAD no podría leerlos. Resulta aún más engorroso el proceso cuando el número de absorbancias en promedio, por archivo, es de alrededor de 100 a 500 (diez disoluciones y 10 longitudes de onda como mínimo). Esto hizo necesario la elaboración de un pequeño programa que nos permitiera el ordenamiento de nuestros datos, véase el apéndice C.

**B) Principios matemáticos en los que se fundamenta el programa SQUAD.** En esta parte, se expone el aspecto general de los procedimientos matemáticos usados por SQUAD.

En la determinación de las constantes de estabilidad la primera aproximación que se hace consiste en suponer que existe una relación lineal entre las variables dependientes e independientes, esto es:

$$y = xp + q \dots (1), \text{ en donde los parámetros a evaluar son } p \text{ y } q.$$

Aplicando la misma ecuación a la ley de Beer y usando letras minúsculas para indicar que la función únicamente depende de una sola variable, tenemos:

$$a = \varepsilon cl + q \dots (2), \text{ con } l = \text{ constante y generalmente es igual a uno.}$$

Si la relación es cierta y todas las medidas experimentales estuvieran libres de error, entonces todos los puntos  $(C_1, a_1)$   $(C_2, a_2)$  ...  $(C_n, a_n)$  graficados en coordenadas cartesianas caerían exactamente sobre una línea recta.

En la práctica tanto  $C$ , como  $a$ , tienen errores aleatorios<sup>†</sup> y el problema consiste en encontrar la recta que dé las mejores estimaciones de  $\varepsilon$  y  $q$ . De ahí que para cada valor de  $c$ , existe un valor verdadero de la variable observable  $a'_i = a_i^{cal}$ . La diferencia entre el valor experimental y esta variable verdadera define el residual:

$$r_i = a_i^{obs} - a_i^{cal} = a_i^{obs} - \varepsilon_i c_i - q \dots (3)$$

Para un conjunto de valores de  $a$  hay varios residuales.<sup>[113]</sup>

Si  $r = 0$ , entonces:  $a_i^{obs} = \varepsilon_i c_i + q$  y por lo tanto el valor mas pequeño de  $r$  representa el mejor de los ajustes o el mejor de los modelos propuesto.

La cantidad a ser minimizada es  $u$ , la suma de los cuadrados de los residuales:

<sup>†</sup> El error aleatorio está constituido por dos componentes. Uno es debido a la dispersión en los datos experimentales y el otro es debido a la falta de ajuste del modelo. Con el propósito de probar la adecuación del ajuste del modelo debe realizarse un *análisis de varianza*.<sup>[113]</sup>

$$u = \sum_{i=1}^N r_i^2 \quad \dots(4)$$

De la ecuación (4) resulta el nombre aparente de mínimos cuadrados.

Para el caso en que se requiera que estimar más de dos parámetros:

$$\text{Si } a_i = \varepsilon_{i1} c_1 + \dots + \varepsilon_{im} c_m + e_i \quad \dots(5)$$

En la ecuación (5): la variable  $a_i$  (absorbancia a una longitud de onda) es función de los coeficientes de extinción y las concentraciones de varias especies. Adicionalmente, en (5) se han incluido  $e_i$ , los errores aleatorios.

Un número N de observaciones  $a_i$  significan N ecuaciones del tipo (5), lo cual puede ser expresado en la notación matricial como:

$$\mathbf{A} = \mathbf{E}\mathbf{C} + \mathbf{E} \quad \dots(6)$$

Si el vector  $\mathbf{C}^*$  es el valor del mejor ajuste de  $\mathbf{C}$  a la regresión lineal, entonces el vector residual puede ser definido por la siguiente ecuación:

$$\mathbf{R} = \mathbf{A} - \mathbf{E}\mathbf{C}^* \quad \dots(7)$$

La cantidad a ser minimizada es otra vez la suma de los cuadrados de los residuales. Para un conjunto de longitudes de onda de 1 hasta NW y de 1 a I disoluciones se tiene:

$$\mathbf{U} = \sum_{i=1}^{NW} \sum_{k=1}^I (\mathbf{A}_{i,k} - \mathbf{A}_{i,k}^*)^2 \quad \dots(8)$$

La forma cuadrática (8) puede ser escrita de otra manera aplicando el producto de matrices rectangulares.<sup>[116]</sup>

$$\mathbf{U} = \mathbf{R}^T \mathbf{R} \quad \dots(9) \text{ donde: } \mathbf{R}^T \text{ es la transpuesta de } \mathbf{R}.$$

Cuando se resuelven estas ecuaciones se obtienen las estimaciones de mínimos cuadrados.<sup>[114]</sup>

Dos de las suposiciones básicas que se deben de cumplir para la estimación de parámetros, es: (a) Que la varianza de la distribución de los residuales sea constante e independiente de  $\mathbf{C}$ .

(b) El rango de la matriz  $\mathbf{C}$  debe ser igual a  $k$  ( $k$  es el número de variables linealmente independientes) y  $k < n$  (en donde  $n$  es el número de observaciones). La condición  $k < n$  requiere que el número de observaciones sea mayor al número de parámetros que se desea calcular.<sup>[113]</sup>

La matriz  $\mathbf{R}^T \mathbf{R}$  es una matriz simétrica y con la suposición (b) se garantiza que sea **no degenerada** (es decir, el valor del determinante es diferente de cero), por lo tanto, también se asegura la existencia de su matriz inversa.

De la consideración (a), si la varianza de los residuales no son iguales se puede introducir una matriz de ponderación:

$$\mathbf{U} = \mathbf{R}^T \mathbf{W} \mathbf{R} \quad \dots(10a)$$

$\mathbf{W}$  es el inverso de la matriz momento  $M^{[78]}$ , donde la forma general de  $M$  es:

$$M = \sum_{j=1}^N \frac{(x_j)^r f(x_j)}{N} \quad \dots(10b). \text{ Un ejemplo es el momento respecto a la media}$$

$$M' = \sum_{j=1}^N \frac{(x_j - \bar{x})^r f(x_j)}{N} \quad \dots(10c), \text{ si } r = 2 \text{ entonces } M' \text{ es la varianza}^{[115]} \text{ que funciona para valores discretos de las variables.}$$

Si la función  $f(x)$  es continua y se le aplica el teorema de Taylor se tiene:

$$f(x) = f(y) + \sum_{i=1}^n (x_i - y_i) \left. \frac{\partial f}{\partial x_i} \right|_y + \sum_{i,j=1}^n (x_i - y_i)(x_j - y_j) \left. \frac{\partial^2 f}{\partial x_i \partial x_j} \right|_y + \dots(10d)$$

Cuando  $y$  (un valor que toma la función  $f(x)$ ) es un punto crítico (un máximo o un mínimo) todas las derivadas parciales de primer orden se anulan, y nos queda:

$$f(x) - f(y) = \sum_{i,j=1}^n (x_i - y_i)(x_j - y_j) \left. \frac{\partial^2 f}{\partial x_i \partial x_j} \right|_y + \dots(10e),$$

$$\text{o bien; } f(x) - f(y) = (\mathbf{x} - \mathbf{y})^T \mathbf{H}(\mathbf{x}; \mathbf{y})(\mathbf{x} - \mathbf{y}) \quad \dots(10f).$$

La ecuación (10f) es similar a las (8) y (10a), con  $\mathbf{H}(x; y) = \frac{\partial^2 f}{\partial x_i \partial x_j}$ , matriz definida

como una Hessiana de  $f$  en el punto  $y^{[17]}$ . De (10f) se puede ver que  $\mathbf{W} = \mathbf{H}(x; y)$ .

Los elementos sobre la diagonal de  $\mathbf{W}$  son las varianzas de los residuales y los elementos que quedan fuera de la diagonal representan la covarianza.

$$\mathbf{U} = (\mathbf{A} - \mathbf{E}\mathbf{C}^*)^T \mathbf{W} (\mathbf{A} - \mathbf{E}\mathbf{C}^*) \dots (11a), \text{ en donde } (\mathbf{E}\mathbf{C}^*)^T = \mathbf{C}^{*T} \mathbf{E}^T \dots (11b)$$

Desarrollando la ecuación (11a) y haciendo uso de la igualdad (11b), se obtiene:

$$\mathbf{U} = \mathbf{A}^T \mathbf{W} \mathbf{A} + \mathbf{C}^{*T} \mathbf{E}^T \mathbf{W} \mathbf{E} \mathbf{C}^* - \mathbf{A}^T \mathbf{W} \mathbf{E} \mathbf{C}^* - \mathbf{C}^{*T} \mathbf{E}^T \mathbf{W} \mathbf{A} \dots (12)$$

también  $\mathbf{A}^T \mathbf{W} \mathbf{E} \mathbf{C}^* = \mathbf{A} \mathbf{W} \mathbf{E}^T \mathbf{C}^{*T} \dots (13)$ , y por lo tanto:

$$\mathbf{U} = \mathbf{A}^T \mathbf{W} \mathbf{A} + \mathbf{C}^{*T} \mathbf{E}^T \mathbf{W} \mathbf{E} \mathbf{C}^* - 2\mathbf{C}^{*T} \mathbf{E}^T \mathbf{W} \mathbf{A} \dots (14)$$

Diferenciando respecto de cada uno de los parámetros  $\mathbf{C}$  e igualando a cero:

$$\partial \mathbf{U} = 2(\partial \mathbf{C}^{*T})(\mathbf{E}^T \mathbf{W} \mathbf{E} \mathbf{C}^* - \mathbf{E}^T \mathbf{W} \mathbf{A}) \dots (15)$$

$$(\mathbf{E}^T \mathbf{W} \mathbf{E}) \mathbf{C}^* = \mathbf{E}^T \mathbf{W} \mathbf{A} \dots (16)$$

$$\mathbf{C}^* = (\mathbf{E}^T \mathbf{W} \mathbf{E})^{-1} \mathbf{E}^T \mathbf{W} \mathbf{A} \dots (17).$$

De esta manera queda calculada  $\mathbf{C}^*$ .

La extensión de la teoría de mínimos cuadrados al caso del comportamiento no lineal, es decir, la situación en donde las variables dependientes son una función no lineal de las variables independientes, se puede hacer de la siguiente forma:

tomamos la ecuación (5) y expresamos la variable dependiente  $a_i$  como una función  $f_i$  de las  $m$  variables desconocidas mediante una expansión en serie de Taylor.

$$a_i = f_i(c_1^0 \dots c_m^0) + \frac{\partial f_i}{\partial c_1} (c_1 - c_1^0) + \dots + \frac{\partial f_i}{\partial c_m} (c_m - c_m^0) \dots (18).$$

$$a_i = f_i(c_1^0 \dots c_m^0) + \sum_{j=1}^m \left( \frac{\partial f_i}{\partial c_j} \right)_0 \Delta c_j \dots (19)$$

En la aproximación de *Gauss-Newton*, la expansión se trunca en el término de primer orden<sup>†</sup>; los coeficientes de la transformación lineal generan una matriz *Jacobiana*  $\mathbf{J} = \frac{\partial f_i}{\partial x_k}$ .

El cambio de la observable  $\Delta a_i$  sobre las correcciones de  $\Delta c_j$  están dados por:

$$\Delta a_i = a_i - f_i(c_1^0 \dots c_m^0) = \sum_{j=1}^m \left( \frac{\partial f_i}{\partial c_j} \right)_0 \Delta c_j \dots (20)$$

$$\mathbf{A} = \mathbf{E}\mathbf{C} \dots (21)$$

En esta etapa el problema se ha linealizado con  $\mathbf{A}$ ,  $\mathbf{E}$  y  $\mathbf{C}$  conteniendo los elementos

$\Delta a_i$ ,  $\frac{\partial f_i}{\partial c_j}$  y  $\Delta c_j$  respectivamente.

Asumiendo la existencia de errores en cada observable experimental, entonces se tiene para la estimación de  $\mathbf{C}^*$ , el mismo tipo de ecuaciones como la (17). En este caso  $\mathbf{C}^*$ , no proporciona las estimaciones de los parámetros en una iteración, sino solamente el vector de corrección  $\Delta \mathbf{C}$ , el cual teóricamente produce el mínimo valor de la suma de los cuadrados de los errores. Esto es debido a que la expansión en serie de Taylor no es estrictamente válida, esto es,  $\frac{\partial f_i}{\partial c_j}$  varía con  $c_j$ .<sup>[78]</sup>

El valor mejorado del vector calculado de la forma anterior, es usado para la siguiente estimación. Si la función es bien comportada y el vector inicial no está muy lejos de el valor final, el proceso convergerá en las estimaciones de mínimos cuadrados en un número finito de iteraciones.

<sup>†</sup> Algunas otras aproximaciones toman en consideración el siguiente término (la derivada de segundo orden) como lo hace el algoritmo de *Newton-Rapheson*.<sup>[78]</sup>

### Apéndice C. Rutina de ordenamiento de datos de entrada para *SQUAD*.

Desde un punto de vista práctico, trabajar con diez disoluciones y con 10 a 50 valores de longitud de onda, representa un total de 100 a 500 valores de absorbancia, por archivo de entrada al programa *SQUAD*. Estos archivos deben de cumplir también, con un formato (un orden y secuencia) que exige el programa, sin este formato correcto el archivo no será leído por *SQUAD*. Esto hace tediosa la introducción de datos, para lo cual se generó un programa escrito en FORTRAN cuya estructura se describe a continuación:

```

CHARACTER* 15 FILE1,FILE2
DIMENSION R(150,150)
WRITE(*,10)
10  FORMAT(' NOMBRE DE ARCHIVO DE ENTRADA :',\ )
    READ(*,20) FILE1
20  FORMAT(A)
    WRITE(*,30)
30  FORMAT(' NOMBRE DEL ARCHIVO DE SALIDA :',\ )
    READ(*,20) FILE2
    OPEN(1,FILE=FILE1)
    OPEN(2,FILE=FILE2)
    OPEN(5,FILE='CON')
    WRITE(*,*) 'No.L de onda, No.Disln..'
    READ(5,40) NWAVE,NSOLN
40  FORMAT(2I4)
    DO 45 I=1,NWAVE
    READ(1,*) (R(I,J),J=1,NSOLN)
45  CONTINUE
    DO 90 J=1,NSOLN
    WRITE(2,85) (R(I,J),I=1,NWAVE)
85  FORMAT(8(F10.4))
    WRITE(2,87)
87  FORMAT('...')
90  CONTINUE
    STOP
    END

```

Otro programa similar, fue usado para ordenar los datos de entrada del programa *TRIANG* y aparece a continuación.

*Programa para el ordenamiento de datos para el archivo de entrada al programa triang<sup>[118]</sup>.*

```
CHARACTER* 15 FILE1,FILE2
DIMENSION R(25,25)
WRITE(*,10)
10  FORMAT(' NOMBRE DE ARCHIVO DE ENTRADA :',\ )
   READ(*,20) FILE1
20  FORMAT(A)
   WRITE(*,30)
30  FORMAT(' NOMBRE DEL ARCHIVO DE SALIDA :',\ )
   READ(*,20) FILE2
   OPEN(1,FILE=FILE1)
   OPEN(2,FILE=FILE2)
   OPEN(5,FILE='CON')
   WRITE(*,*) 'No.L de onda, No.Disln.: '
   READ(5,40) NWAVE,NSOLN
40  FORMAT(2I4)
   DO 45 I=1,NWAVE
   READ(1,*) (R(I,J),J=1,NSOLN)
45  CONTINUE
   DO 90 J=1,NSOLN
   WRITE(2,89) (R(I,J),I=1,NWAVE)
89  FORMAT(16(F8.5))
90  CONTINUE
STOP
END
```



## 7 Bibliografia

- [1] **W. Saenger** *Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1980), **19**, 344.
- [2] **D.W. Breck** *Cristalline Molecular Sieves*. *J. Chem. Educ.*, (1964), **41**, 678.
- [3] **J. M. Lehn** *La Química Supramolecular*. *Mundo científico*, (1982), **2(10)**, 20.
- [4] **I. Tabushi** *Design and Synthesis of Artificial Enzymes*. *Tetrahedron*, (1984), **40 (2)**, 269.
- [5] **D. J. Cram; J. M. Cram** *Host-Guest Chemistry (Complexes Between Organic Compounds Simulate the Substrate Selectivity of Enzymes)*. *Science*, (1974), **182**, 803.
- [6] **J. M. Lehn** *Supramolecular Chemistry Scope and Perspectives Molecules, Supramolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture)*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1988), **27**, 89.
- [7] a) **R. Breslow** *Adjusting the Lock and Key in Cyclodextrin Chemistry*. Editors Dolphin, McKenna, Murakami and Tabushi. *Adv. in Chem. Series Biomimetic Chemistry, ACS*, (1980), **191**, 1.  
b) **R. Breslow; S. D.** *Doing Biomimetic Reactions Catalyzed by Cyclodextrins and their Derivatives*. *Chem. Rev.*, (1998), **98**, 1997.
- [8] **M. W. Hosseini** *La Catálisis Supramolecular*. *Mundo Científico*, (1989), **9 (89)**, 247.
- [9] **R. J. Bergeron** *Cycloamiloses*. *J. Chem. Educ.*, (1977), **54 (4)**, 204.
- [10] **I. Finar** *Organic Chemistry Vol 1; Longman Scientific & Technical*, 6th edition, Singapur, (1986), 515.
- [11] **D. French; M.L. Levine; J.H. Jazur; E. Norberg** *Studies on the Schädinger Dextrins. the Preparation and Solubility Characteristics, of Alpha, Beta and Gamma Dextrins*. *J. Am. Chem. Soc.*, (1949), **71**, 353.
- [12] **A. K. Kchatjigakis; C. Donze; A. W. Coleman; P. Cardot** *Solubility Behavior of  $\beta$ -Cyclodextrin in Water/Cosolvents Mixtures*. *Anal. Chem.*, (1992), **64**, 1634.
- [13] **I. Tabushi** *Cyclodextrin Catalysis as a Model for Enzyme Action*. *Acc. Chem. Res*, (1982), **15**, 66.
- [14] **M. L. Bender; M. Kamiyama** *Cyclodextrin Chemistry*. Springer-Verlag, Weinheim (1978).
- [15] **K. K. Chacko; W. Saenger**, *Topography of Cyclodextrin Inclusion Complexes. 15. Crystal and Molecular Structure of the Cyclohexaamylose-7.57 Water Complexes, From III. Four- and Six- Membered Circular Hydrogen Bonds*. *J. Am. Chem. Soc.*, (1981), **103**, 1708.
- [16] **K. Lindner; W. Saenger**  *$\beta$ -Cyclodextrin Dodecahydrate: Crowding of Water Molecules within a Hydrophobic Cavity*. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.*, (1978), **17**, 694.
- [17] **K. Harata** *Crystal Structure of  $\gamma$ -Cyclodextrin at Room Temperature*. *Chem. Lett.*, (1984), **641**.
- [18] **F. Vögtle** *Supramolecular Chemistry an Introduction*. John Wiley & Sons, Great Britain. (1991).
- [19] **J. Szejtö** *Cyclodextrin and Their Inclusion Complexes*. Akademiai Kiado, Budapest (1982).
- [20] **D. French; M.L. Levine; J.H. Pazur; E. Norenberg**. *J. Am. Chem. Soc.*, (1949), **71**, 353.
- [21] a) **G. Wenz** *Cyclodextrins as building Blocks for Supramolecular Structures and Functional Units*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1994), **33**, 803.  
b) **A. R. Khan; P. Forgo; K. J. Stine; V. T. D'Souza** *Methods for Selective Modifications of Cyclodextrins*. *Chem. Rev.*, (1998), **98**, 1977.
- [22] **P. Mischnick** *Determination of the Patterns of Substitution of Hydroxyethyl and Hydroxypropyl Cyclomaltoheptaoses*. *Carbohydr. Res.*, (1989), **192**, 233.
- [23] **Y. Kubota; T. Tamimoto; S. Horiyama** *Isolation and Characterization of Heptakis(2, 6 -Di- O - methyl) Cyclomaltoose and over Methylated*. *Carbohydr. Res.*, (1989), **192**, 159.
- [24] **J. Pitha; L. Szabo; H. M. Fales** *Reaction of Cyclodextrins with Propylene Oxide or with Glycidol: Analysis of Product Distribution*. *Carbohydr. Res.*, (1987), **168**, 191.

- [25] C. M. Spencer; J. F. Stoddart; R. Zarzycki *Structural Mapping og an Unsymmetrical Chemically Modified Cyclodextrin by High-field Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, (1987), 1323.
- [26] A. P. Croft *Synthesis of Chemically Modified Cyclodextrins*. *Tetrahedron* (1983), 39, 1417; M. Yalpani, *Ibidem*, (1985), 41, 2957.
- [27] H. Parrot-López *Self Assembling Systems of the Amphiphilic Cationic Per 6° Amino-β-Cyclodextrin 2,3-Di-O alkyl Ethers*. *J. Am. Chem. Soc.* (1992), 114, 5479.
- [28] S. Kamitori; K. Hirotsu . *Structural Study of Monosubstituted β -Cyclodextrins. Crystal Structure of Phenylthio-β-cyclodextrin and Phnylsulphiryl- β -Cyclodextrin and Spectroscopic Study of Related Compounds in Aqueous Solution*. *J. Chem. Soc. Perkins Trans. 2*, (1987), 7.
- [29] D. A. Gabelle *Branched, Thiomalto-Oligosaccharides: Synthesis and Properties Of 6-S-6 and 6-S-B-D-Glucopyranosyl-6-Thiocyclomaltoheptaose*. *Carbohydr. Res.* (1989), 192, 251.
- [30] R. C. Petter *Cooperative Binding by Aggregated Mono-6-(alkylamino)- β Cyclodextrins*. *J. Am. Chem. Soc.* (1990), 112, 3860.
- [31] P. Mischnick *Determination Of the Patterns Ofsubstitution of Hydroxyethyl and Hydroxy Propyl-Cyclomaltoheptaoses*. *Carbohydr.Res.*, (1989), 192, 233.
- [32] A. Hernández *Synthesis, NMR, and Preliminary Binding Studies of a new Chiral Macrocycle from β-Cyclodextrin*. *Tetrahedron*, (1987), 43, 5457.
- [33] D. Rong; V.T. D'souza *A Convenient Method for Functionalization of the 2-position of Cyclodextrins*. *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 4275.
- [34] G. Wenz *Synthesis and Characterisation of Some Lipophilic per(2,6-di-O-alkylcyclomalto-oligosaccharides*. *Carbohydr.Res.*, (1991), 214, 257.
- [35] K. Takahashi, *Monotosylated α- and β-Cyclodextrins Prepared in an Alkaline Aqueous Solution*. *Tetrahedron Lett.*, (1984), 25, 3331.
- [36] H. Ikeda, *Modifications of the Secondary Hydroxyl Side of α-Cyclodextrin and NMR Studies of them*. *Tetrahedron Lett.*, (1990), 31, 5045.
- [37] A. Ueno; R. Breslow *Selective Sulfonation of a Secondary Hydroxyl group of β-Cyclodextrin*. *Tetrahedron Lett.*, (1982), 23, 3451.
- [38] K. Fujita, S. Nagamura *Regiospecific Sulfonation of Secondary Hydroxyl Groups of α-Cyclodextrin. Its Application to Preparation of 2A 2B-, a 2C-, a 2D-Disulfonatos*. *J. Am.Chem. Soc.*, (1985), 107, 3233.
- [39] K. Fujita; T. Tahara *Regiospecific Sulfonation onto C-3Hydroxyls of β-Cyclodextrins. Preparation and Enzyme-Based Structural Assignment of 3A, 3C and 3A, 3D-Disulfonates*. *J. Am.Chem. Soc.*, (1986), 108, 2030.
- [40] I. Tabushi *Specific Bifunctionalization on Cyclodextrins*. *Tetrahedron Lett.*, (1977), 18, 1527.
- [41] I. Tabushi *Characterization of regiospecific, A, C- and A, D-Disulfonate Capping of β-Cyclodextrin. Capping as an Efficient Production Technique*. *J. Am. Chem. Soc.*, (1984), 106, 5267.
- [42] C. Tanford *The hidrophobic effect: Formation of Micells and Biological Membranes*; *Wiley-Interscience, N. Y.*, (1980), Chapter 1.
- [43] I. Tabushi *Cyclodextrin Catalysis as a Model for Enzyme Action*. *Acc. Chem. Res.* (1982), 15, 66.
- [44] I. Tabushi *Design and Synthesis of Artifitial Enzymes*. *Tetrahedron Lett.*, (1984), 40, 269.
- [45] R. Breslow *Chem. in Brit.*, (1983), 128.
- [46] M. Komiyama *Selective Synthesis of 4-hidroxyethylphenol by Cyclodextrins Having Hydroxipropil Residues*. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1988), 651.

- [47] R. Breslow *Diels-Alder Reactions in Nonaqueous Polar Solvents. Kinetics Effects of Chaotropic and Antichaotropic Agents and of  $\beta$ -Cyclodextrin*. *J. Am. Chem. Soc.*, (1988), **110**, 5613.
- [48] R. Breslow, *Transaminations by Pyridoxamine Selectively Attached at C-3 in  $\beta$ -Cyclodextrin*. *J. Am. Chem. Soc.*, (1983), **105**, 1390.
- [49] N. Hennrich; F. Cramer, *Inclusion Compound. XVIII. The Catalysis of the Fission of Pyrophosphates by Cyclodextrin. A Model Reaction for the Mechanisms of Enzymes*. *J. Am. Chem. Soc.*, (1965), **87**, 1121.
- [50] a) R. Breslow *How Do Imidazole Groups Catalyze the Cleavage of RNA. Enzyme Models and in Enzymes? Evidence from Negative Catalysis*. *Acc. Chem. Res.*, (1991), **24**, 317.  
b) Y. Matsumoto; M. Komiyama  *$\beta$ -Cyclodextrin Attached with Metal Complex as Catalyst for the Clavage of Ribonucleoside Cyclic Phosphates and Ribonucleotide Dimers*. *J. Mol. Cat.*, (1990), **61**, 129.
- [51] W. Tagaki; H. Yamamoto, *Poli-amino- $\beta$ -Cyclodextrin as a Model of Aldolase*. *Tetrahedron Lett.* (1991), **32**, 1207.
- [52] W. Tagaki *Poli-aminocyclodextrins as Remarkably Active Catalysis for the Decarboxylation of Oxalacetate*. *Tetrahedron Lett.* (1990), **27**, 3897.
- [53] Y. Matsui *Catalytic Properties of a Cu(II) Complex with Modified Cyclodextrin*. *Chem. Lett.*, (1976), 1037.
- [54] R. Breslow *An Artificial Enzyme Combining a Metal Catalytic Group and Hydrophobic Binding Cavity*. *J. Am. Chem. Soc.*, (1970), **92**, 1076.
- [55] I. Tabushi; Y. Kuroda *Bis (histamino) Cyclodextrin-Zn-Imidazole Complex as an Artificial Carbonic Anhydrase*. *J. Am. Chem. Soc.*, (1984), **106**, 4580.
- [56] I. Tabushi *The First Successful Carbonic Anhydrase Model Prepared Through a New Route to Regiospecifically Bifunctionalized Cyclodextrin*. *J. Am. Chem. Soc.*, (1980), **102**, 1152.
- [57] E. U. Akkaya; A. W. Czarnik *Synthesis and Reactivity of Cobalt(III) Complexes Bearing Primary- and Secondary- Side Cyclodextrin Binding Sites. A Tale of Two CD's*. *J. Am. Chem. Soc.*, (1988), **110**, 8553.
- [58] I. Tabushi *Cyclodextrin Flexibly Capped with Metal Ion*. *J. Am. Chem. Soc.*, (1977), **99**, 7100.
- [59] a) H-J Schneider; F. Xiao *Binding and Catalysis with a Induced Ternary Complex of an Ethylenediamine-Substituted Cyclodextrin*. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, (1992), 387.  
b) F. Sallas; A. Marsura; V. Petot *Synthesis and Study of New  $\beta$ -Cyclodextrin Dimer Having a Metal Coordination Center and Carboxamide or Urea Linkers*. *Helv. Chim. Acta*, (1998), **81**, 632  
c) K. D. Zoh; S. H. Lee; J. Suh *Cooperation of  $\beta$ -Cyclodextrin with Macrocyclic Metal Centers in the Action of Artificial Metalloesterases Built on Poly(ethylenimine)*. *Bioorg. Chem.*, (1994), **22**, 242.
- [60] I. Tabushi *Functionalized Cyclodextrins as Artificial Receptors*. *Tetrahedron Lett.* (1984), **40**, 545.
- [61] A. Vogler; H. Kunkely *Chemistry of Tetrasulfido Complexes of Molybdenum (VI), Tungsten (VI), Vanadium (V), and Rhenium (VII)*. *Inorg. Chem.*, (1988), **27**, 504.
- [62] a) S. Sarkar; S. B. S. Mishra *Synthetic Aspects of Cu-MoS Systems and their Possible Relevance to Copper-Molibdenum Antagonism*. *Coord Chem. Rev.*, (1984), **59**, 239.  
b) J. A. Cowan *Inorganic Biochemistry: an introduction*; VCH Publishers, Inc. N.Y., (1993).
- [63] A. Müller; E. Dieman *Sulfides*; *Comprehensive Coordination Chemistry*, Vol 2, 16.1, 515.
- [64] A. Müller; E. Dieman; H. Bögge *Transition Metal Thiometalates: Properties and Significance in Complex and Bioinorganic Chemistry*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1981), **20**, 934.

- [65] E. Diemann; A. Müller *Thio and Seleno Compounds of the Transition Metals with the  $d^0$  Configuration*. *Coord. Chem. Rev.*, (1973), 10, 79.
- [66] S.H. Laurie; D.E. Pratt; J. B. Raynor *The Copper Molybdenum Antagonism in Ruminants III. Reaction of Copper(II) with Tetrathiomolybdate(VI)*. *Inorg. Chim. Acta*, (1986), 123, 193.
- [67] J. L. Atwood; J. E. D. Davies *Inclusion Compounds Vol. 3. Physical properties and Applications*. Editorial Academic Press, Inc. London, (1984), 454.
- [68] J. Feldmann *Neue Derivate des Diphenyls*. *Helv. Chim. Acta* (1931), 14, 751.
- [69] K. Randerath *Cromatografia de capa fina*; Ediciones URMO (1978), 242.
- [70] a) Y. Matsui; A. Okimoto *The Binding and Catalytic Properties of a Positively Charged Cyclodextrin*. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1978), 51(10), 3030.  
b) L. D. Melton y K. N. Slessor *Synthesis of Monosubstituted Cyclohexaamyloses*. *Carbohydr. Res.*, (1971), 18, 29.
- [71] A. Müller; B. Krebs *Studies in Inorganic Chemistry, It's Significance for Chemistry, for Geo-Bio- and Cosmophere and Technology. Chapter II Wedd. A.G. Editorial Elsevier*.
- [72] I. Tabushi; Y. Yamamura; K. Shimocawa. *Duplex Cyclodextrin*. *J. Am. Chem. Soc.*, (1979), 101, 1614.
- [73] K. Nakanishi ; Ph. H. Solomon. *Infrared Absorption Spectroscopy*, Second Edition. Holden-Day Inc., (1977).
- [74] Ch. J. Pouchet. *The Aldrich Library of NMR spectra Edition II, Vol. 2, espectro 839c*. Editorial Aldrich Chemical Company Inc., (1985).
- [75] J. B. Lambert; H. F. Shurvel; G. H. Stout. *Organic Structural Analysis*. Macmillan Publishing Co. Inc., N. Y., (1976), Cap. 3, 43.
- [76] Y. Matsui; T. Yoyoi; Z. Mochida *Catalytic Properties of a Cu(II) complex with a modified Cyclodextrin*. *Chem. Lett.*, (1976), 1037.
- [77] B. Zsador; K.H. Otta; F. Tüdös; J. Szejtli *Separation of cyclodextrins by high-performance liquid chromatography*. *Journal of Chromatography*, (1979), 172, 490.
- [78] a) E.F. Hartley; C. Burgess; R.M. Alcock *Solution Equilibria*. Editorial John Wiley & Sons N. Y., (1980), 33 y 313.  
b) *Ibidem*, 92.
- [79] Lois P. Varga; Fred C. Veatch *Nature of Hafnium-Chloranilic Acid Metallochrome by Matrix Rank, Contour Mapping, and Iterative Analysis of Absorption Spectra*. *Anal. Chem.*, (1967). 39 (10), 1101.
- [80] H. A. Strobel *Chemical Instrumentation (a Systematic Approach to Instrumental Analysis)*. Editorial Eddison Wesley Publishing Company, N. Y., (1973), 444.
- [81] Jesús Gracia Mora *Propiedades catalíticas de los compuestos del tipo  $[M(bipi)_nS_2M'X_2]$  en la reacción de hidrólisis del acetonitrilo*. Tesis de doctorado, UNAM México (1997).
- [82] T. G. Spiro. *Molibdenum Enzymes*; John Wiley & Sons, N. Y., (1985).
- [83] S. J. N Burgmayer; E. I Stiefel *Molibdenum Enzyme, Cofactors, and Model System*. *J. Chem. Ed.* (1985), 62, 943.
- [84] H. Vahrenkamp *Sulfur Atoms as ligands in Metal Complexes*. *Angew. Chem. Internat. Edit.*, (1975), 14 (5), 322.
- [85] M. N. Hughes, *The Inorganic Chemistry of Biological Process*, Wiley & Sons, London 1972.
- [86] E. J. Baran, *Química Bioinorgánica*; McGraw-Hill/Interamericana de España, España, (1995), 137.

- [87] **K. A. Connors** *Binding Constants, The measurement of Molecular Complex Stability*, John Wiley & Sons, N. Y. (1987), Cap. 4.
- [88] **Y. Morigushi; K. Sakata; K. Kobiro; Y. Tobe** *Acid dissociation behavior of 2,3- and 2,3,9,10-methyl- or cyclohexyl-substituted cyclams, their complexation behavior with copper(II) and the axial solvent interaction effect on the ligand-field spectrum of their complexes.* *J. Coord. Chem.* (1997), 42, 143.
- [89] **A. Cassol; P. Di Bernardo** *Thermodynamics of Complex Formation in Dimethyl Sulphoxide Silver (Y) with quadridentate polyamines.* *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, (1990), 86(16), 2841.
- [90] **I. Persson; B. Schneider** *Thermodynamics of the Formation of some Mercury (II) Amin Complexes in Dimethylsulfoxide.* *Inorg. Chim. Acta*, (1989), 158, 245.
- [91] **W. L. Reynolds** *Dimethyl Sulfoxide in Inorganic Chemistry.* *Progress in Inorganic Chemistry* vol. 12, (VIII. A.) 46.
- [92] **D. Sutton** *Espectros electrónicos de los complejos de los metales de transición.* Editorial REVERTE S.A., España, (1984), 16.
- [93] a) **D. D. Perrin** compilador, *IUPAC Stability Constants of Metal ion Complexes: Part B (Organic Ligands)*. 53, 65. Pergamon Press (1983).  
b) **R. M. Smith; A. E. Martell** *Critical Stability Constants, vol. 2, Amines* Plenum Press, N.Y., (1975)
- [94] **C.C. Addison; D. Sutton** *Ultraviolet Spectra of Anhydrous Metal Nitrates.* *J. Chem. Soc. A.*, (1966), 1524.
- [95] **V. Gutman** *The Donor-Acceptor Approach to Molecular Interactions.* Ed. Plenum Press N. Y. (1978), 20.
- [96] **C. David Garner** *Molibdenum: Special Topics. Comprehensive Coordination Chemistry, Vol. 3, Cap. 36.6, 1421.*
- [97] **J. Ribas; C. Díaz; M. Monfort; M. Corbella; X. Solans; M. Font-Altaba** *Cristal Structure and Spectroscopy Properties of N,N'-bis(8quinolilathylenediamine) Monochloro Copper(II) Perchlorate.* *Inorg. Chim. Acta* (1986), 117, 49.
- [98] **R.V. Parish** *NQR, EPR and Mössbauer Spectroscopy In Inorganic Chemistry.* Ellis Horwood series in inorganic chemistry, (1991), p168.
- [99] **J. A. Weil.; J. R. Bolton; J. E. Wertz** *Electron Paramagnetic Resonance, Elementary Theory and Practical Applications*, John Wiley & Sons, Inc, N. Y., (1994), 231.
- [100] **J. McMillan** *Paramagnetismo Electrónico; Organización de los Estados Americanos, Washington DC (1975), 71.*
- [101] **G. Richard; J. Nan; J. D. Mascharak; K. Pradip** *The Secondary Amine Group of Bleomycin is not Involved in Intramolecular Hydrogen Bonding in "Activated Bleomycin".* *Inorg. Chem.*, (1994), 33, (13), 2838.
- [102] **R.G. Burs** *Mineralogical Applications of Crystal Field Theory, 2nd Ed. Cambridge Press (1993), Cap. 8, 300.*
- [103] **J. Bernholc; E. I. Stiefel** *Electronic Structure of  $MoS_4^{2-}$  and  $Mo_3S_9^{2-}$ .* *Inorg. Chem.* (1985), 24, 1323.
- [104] **L. E. Orgel** *Stereochemistry of Metals of the B Subgroups. Part I. Ions with Filled d Electron Shells.* *Chem. Soc.* (1958), 4186.
- [105] **Z. D. Hill; P. MacCarthy** *Novel Approach to Job's Method.* *J. Chem. Ed.* (1986), 63(2), 162.
- [106] **Seddon E. y Seddon K.** *The Chemistry of Ruthenium monograph 19* Ed. Elsevier, N.Y., 1984.

- [107] **R. Cox** *The elements their origin, abundance, and distribution*; Ed. Oxford University Press, N. Y., (1989).
- [108] **J. E. Huheey** *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*. Harper Collins College Publishers, N. Y., (1993).
- [109] **D. J. Leggett; W. A. A .E. McBryde** *General Computer Program for the Computation of Stability Constants from Absorption Data*. *Anal. Chem.*, (1975), 47 (7), 1065.
- [110] **W. Kaplan** *Advanced Mathematics for Engineers*. Adison-Wesley, N. Y., (1981), 415.
- [111] **D. J. Leggett** *Numerical Analisis of Multicomponent Spectra*. *Anal. Chem.*, (1977), 49 (2), 276.
- [112] **D. J. Leggett; S.L. Kelly; L. R. Shiue; Y. T. Wu, D. Chang; K.M. Kadish** *A Computational Approach to the Spectrophotometric Determination of Stability Constants - II*. *Talanta* (1983), vol 30 (8), 579.
- [113] **A. Constantinides** *Applied Numerical Methods with Personal Computers*. McGraw Hill Book Company, Singapur, (1987).
- [114] **N. R. Draper; H. Smith** *Applied Regression Analysis*. Second Edition, John Wiley & Sons, N. Y., (1981), 74.
- [115] **M. R. Spiegel** *Statistitcs* McGraw-Hill Book Co., N. Y. (1961).
- [116] **A.G. Kuroch** *Curso de Algebra Superior*; Editorial Mir, Moscú (1977).
- [117] **R. A. Horn; Ch. R. Johnson** *Matrix Analysis*; Cambridge University Press, N Y, (1985), 167
- [118] **F. L. Friedman; E. B. Koffman** *Fortran, introducción al lenguaje y resolución de problemas con programación estructurada*; Fondo Educativo Interamericano, México, (1984).
- [119] **J. Robles-García; D. Díaz; N. A. Kotov**. *Cálculo Ab initio MP2, Many Body Perturbation Möller-Flesset second-order Theory, MP2 con correlación. MP2/3-216(\*)//MP2/3-216(\*)*.
- [120] a) **M. Gutierrez; A. Henglein** *Formation of Colloidal Silver by Push-Pull Reduction of Silver*. *J. Phys. Chem.* (1993), 97, 11368.  
b) **A. Henglein** *Small-Particle Research, Physicochemical Properties of Extremely Small Colloidal Metal and Semiconductor Partucles*. *Chem. Revs.*, (1989), 89(8), 1861.
- [121] *McGraw-Hill Encyclopedia of Science & Technology*, vol. 14, 7a. Edition, Mc Graw-Hill Inc., N.Y., (1992), 28