



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

UNIDAD ZACATENCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**Efectos estéricos y electrostáticos en los procesos dinámicos de
*pseudo-rotaxanos***

T E S I S

Que presenta:

Q.I. Anayeli Pascuala Carrasco Ruiz

Para obtener el grado de:

DOCTORA EN CIENCIAS

En la especialidad de:

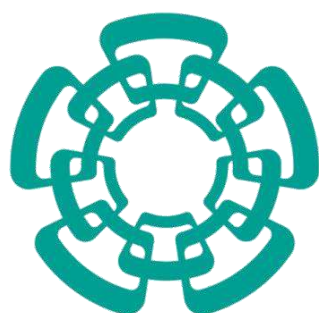
CIENCIAS QUÍMICAS

Director de Tesis:

Dr. Jorge Tiburcio Báez

Ciudad de México

Julio, 2016



Cinvestav

El presente trabajo se realizó en el Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (Cinvestav), bajo la dirección del Dr. Jorge Tiburcio Báez y con el apoyo económico otorgado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) a través de la beca con número de registro: 22192 y los proyectos con números 128411 y 128419.

Dedicatoria

Dedico este trabajo con todo mi amor y cariño a:

Mis padres Joaquina Ruiz Guarneros y Maximino Juan Carrasco Pérez, por todo su amor, por inculcarme valores y darme las herramientas necesarias para lograr cada una de mis metas y llegar hasta donde estoy ahora.

A mis hermanos María de los Ángeles, Omar y José Luis por todo su cariño y su apoyo moral, los quiero mucho.

A esa persona tan especial Edgar Trejo Hernández que me acompañó en momentos complicados y que siempre encontró las palabras adecuadas para hacerme sentir bien.

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi asesor el Dr. Jorge Tiburcio Báez por la orientación y paciencia a lo largo de estos años, por compartir sus conocimientos y por sembrar la semilla de innovar y mejorar continuamente. Gratitud infinita Dr. Jorge. Sabemos que esta experiencia de aprendizaje no ha sido fácil, pero constituye un tesoro de valor incalculable.

Al Dr. Ruy F. Cervantes por el tiempo invertido en todas aquellas discusiones académicas, por sus consejos y recomendaciones siempre de gran utilidad. Muchas gracias Dr. Ruy. Los alumnos siempre necesitamos a alguien que además de ver nuestros errores también nos ayude a enmendarlos y nos anime a seguir en el camino.

Al Dr. Stephen J. Loeb y a su grupo de investigación por el apoyo brindado durante la estancia académica realizada en la Universidad de Windsor.

A los miembros del jurado, por el tiempo invertido en la revisión de la tesis, por la aportación de ideas y por sus valiosos comentarios.

Al M. en C. Marco Antonio Leyva, por su enseñanza en el uso del equipo de difracción de rayos X y su ayuda en la elucidación y refinamiento de estructuras cristalinas.

A la Q. F. B. Teresa Cortez Picasso y al M. en C. Víctor M. González Díaz por su enseñanza en el uso de los equipos de RMN y su valioso apoyo en la ejecución de los experimentos.

Al I. Q. Geiser Cuéllar, por su apoyo en la obtención de los espectros de masas ESI-TOF.

Al personal de la Biblioteca de Química, Alicia Hernández Monroy, Gonzalo Trejo Santamaria y Alejandra Rodríguez García, por su excelente apoyo en la búsqueda bibliográfica. A Gloria León Maturano por el apoyo secretarial en la Coordinación Académica.

Finalmente, a mis compañeros de trabajo Denhy Hernández Melo, Miguel Angel Soto Muñoz, Aldo Catalán Brito, Ruby Luna Ixmatlahua, y Octavio Cruz Vázquez, con quienes pasé un sin fin de experiencias buenas y malas; a los que recurrí en momentos de duda y siempre tuvieron una respuesta a mis innumerables preguntas, quienes hicieron mi estancia mucho más amena y me brindaron su ayuda en todo momento. Agradezco su amistad sincera y su apoyo incondicional.

Resumen

Esta tesis se enfoca al estudio de los procesos dinámicos en particular al proceso de asociación/disociación, así como su modificación por efectos estéricos y/o electrostáticos en complejos supramoleculares tipo [2]*pseudo*-rotaxano.

Los [2]*pseudo*-rotaxanos fueron estudiados en disolución acuosa y están constituidos por moléculas rígidas catiónicas lineales basadas en el fragmento bis(bipiridinio)etano (eje) y el macrociclo aniónico di(sulfobencen)24-corona-8 (rueda). Los procesos dinámicos y la estabilidad de los complejos fueron determinados para diferentes grupos terminales ubicados en la molécula que funciona como eje (ver esquema en la página siguiente).

El capítulo 1 de esta tesis hace referencia a los conceptos básicos y trabajos afines que nos permiten entender de forma general la estructura, la termodinámica y la cinética intrínseca de los sistemas tipo [2]*pseudo*-rotaxano.

Posteriormente en el capítulo 2 se describe a detalle el diseño y comportamiento dinámico de un par de complejos que varían en cuanto al tamaño de los grupos ubicados en cada extremo del eje para la evaluación del efecto estérico. Los grupos bencilo y propilo fueron adecuados para este propósito, ya que poseen diferencias significativas en cuanto a su tamaño y estructura.

Una vez comprobado que el proceso de asociación/disociación puede ser alterado por diferencias en el tamaño de los grupos terminales, se procedió a la búsqueda de un sistema en el que la modificación del proceso dinámico se llevara a cabo reversiblemente.

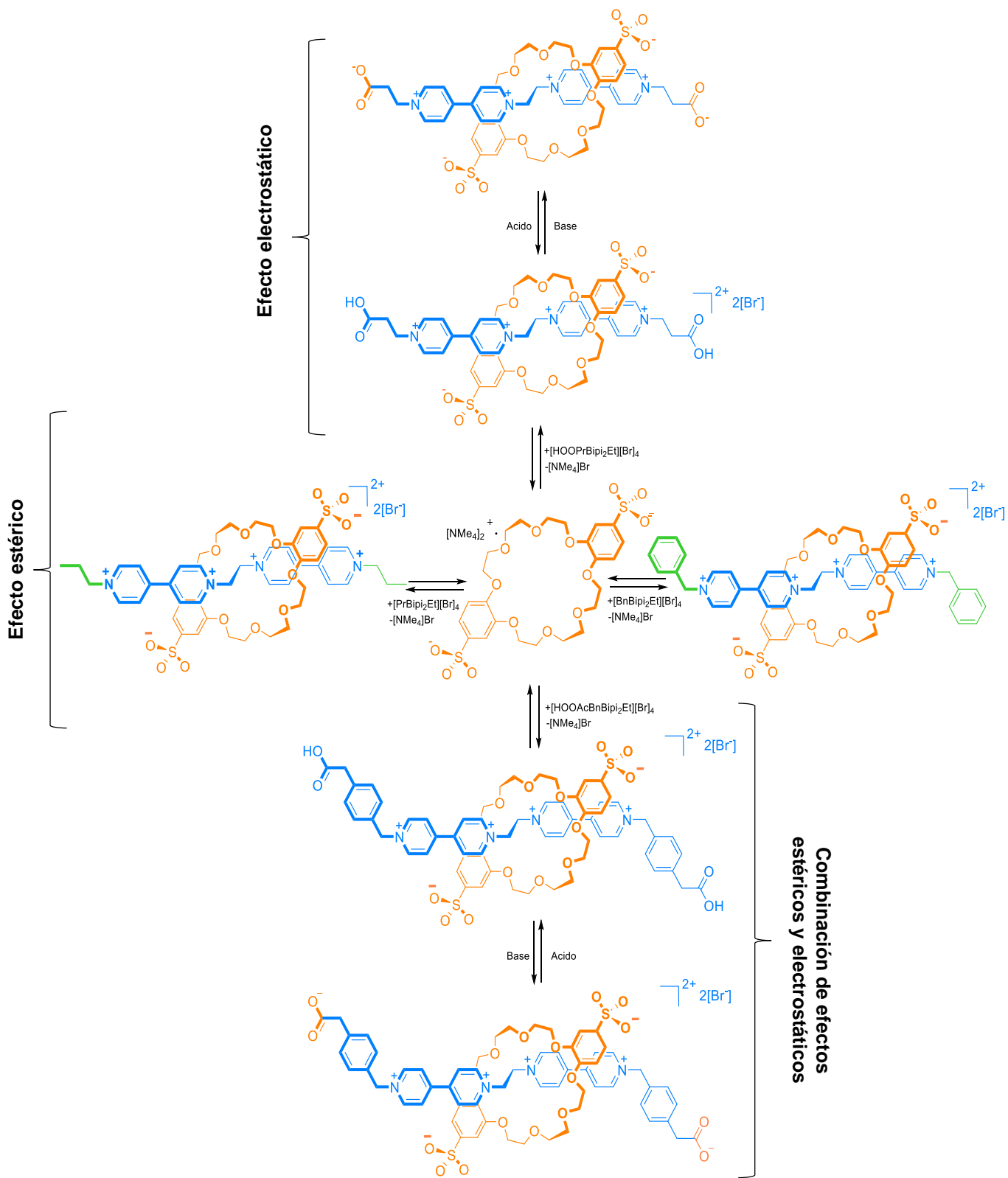
Así, en el capítulo 3, la investigación se enfoca al estudio de un [2]*pseudo*-rotaxano con un proceso dinámico controlado por un estímulo ácido-base sin afectar la estabilidad del complejo. Se presenta la síntesis y autoensamble de un complejo que contiene grupos propiónico en los extremos, se obtienen parámetros termodinámicos y cinéticos que

demuestran que es posible controlar la rapidez de asociación/disociación en complejos autoensamblados tipo [2]*pseudo*-rotaxano de manera reversible.

Con los resultados obtenidos se elaboró la propuesta para el capítulo 4 en el que se estudia la combinación de efectos estéricos y electrostáticos en la cinética de formación de un [2]*pseudo*-rotaxano. Se muestra el estudio detallado de un huésped que contiene un grupo terminal voluminoso y que responde a cambios en la acidez del medio. El grupo bencilacético resultó adecuado y mediante la comparación de parámetros cinéticos con los complejos análogos permitió la cuantificación de ambas contribuciones.

Para la caracterización de los complejos se utilizaron diversas técnicas, tales como Resonancia Magnética Nuclear, espectroscopía electrónica, espectrometría de masas de alta resolución y difracción de rayos-X de monocristal. Además, se realizaron experimentos en *stopped-flow* y Resonancia Magnética Nuclear a diversas temperaturas en combinación con modelos físicos para obtener parámetros termodinámicos y cinéticos de cada uno de los sistemas.

En la última parte se presentan los comentarios finales con las conclusiones de la investigación realizada y se proponen posibles direcciones en las que se puede continuar el proyecto.



Esquema. Estructura química de los [2]pseudo-rotaxanos estudiados en esta tesis.

Abstract

This thesis focuses on the study of dynamic processes, mainly threading/dethreading process, and its modification by steric and/or electrostatic effects in [2]*pseudo*-rotaxane supramolecular complexes.

The *pseudo*-rotaxanes studied consist of linear threads based on the cationic bis(bipyridinium)ethane motif (thread) and di(sulfobenzo)24-crown-8 anionic macrocycle (wheel) in aqueous solution. Dynamic processes and the stability of the complexes were determined for different end groups located on the thread molecule (see scheme on the next page).

Chapter 1 of this thesis refers to the basic concepts and related studies that allow us to understand the general structure, the thermodynamics and the intrinsic kinetics of the [2]*pseudo*-rotaxane complexes.

Subsequently, in chapter 2 the design and dynamic behavior of a couple of complexes that vary in the size of groups located at the end of the thread (steric effect evaluation) is described in detail. Propyl and benzyl groups were suitable for this purpose because they have significant differences in their size and structure.

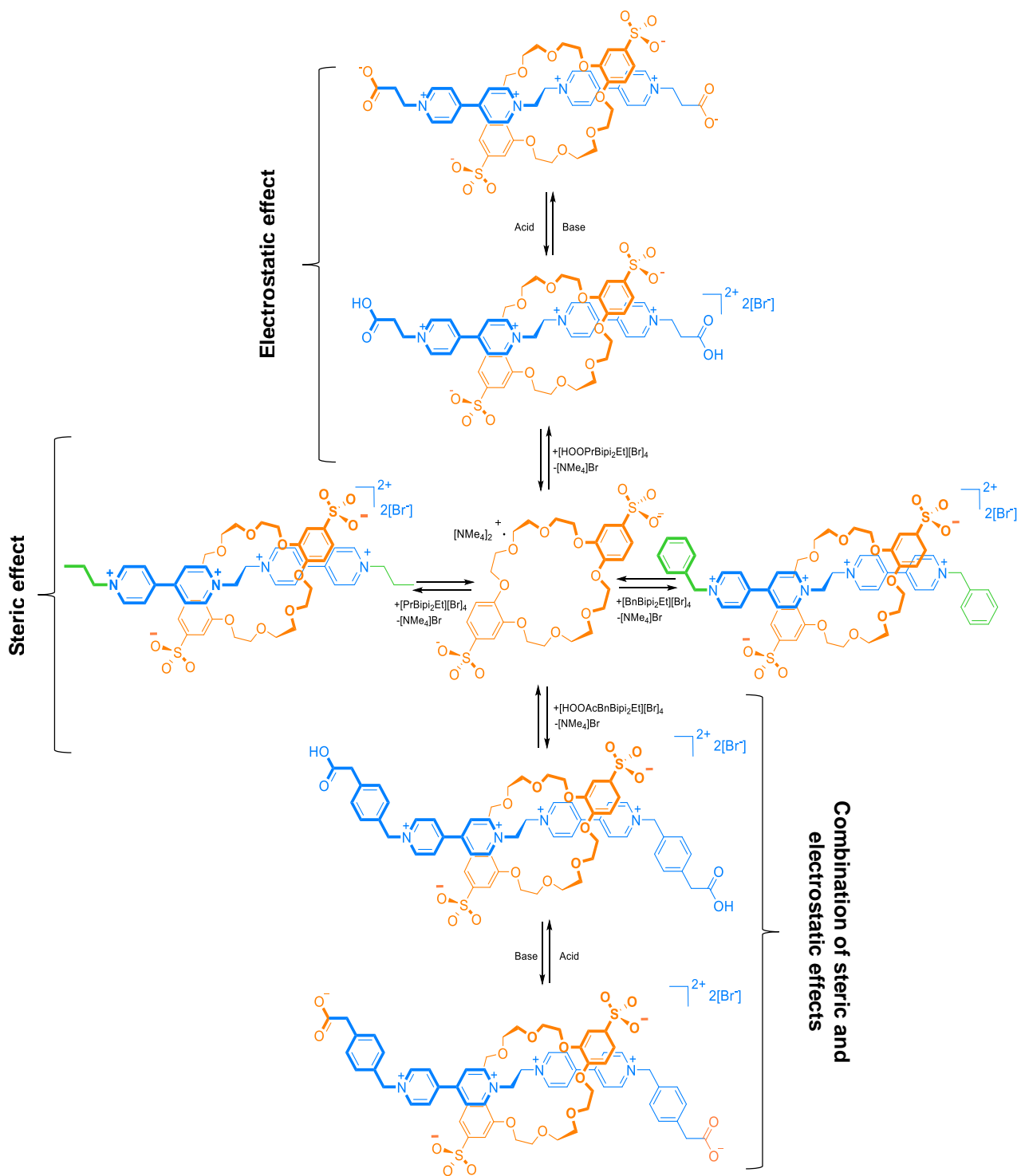
After setting that the threading/dethreading process can be altered by differences in the size of the terminal groups, we proceed to the search of a system in which dynamic process modification could be carried out reversibly.

Thus, in Chapter 3, investigation was focused in studying a [2]*pseudo*-rotaxane with a dynamic process controlled by an acid-base stimulus without affecting the stability of the complex. Synthesis and self-assembly of a complex bearing propionic end groups is presented, thermodynamic and kinetic parameters show that it is possible to control the rate of threading/dethreading process in self-assembled [2]*pseudo*-rotaxane complexes reversibly.

With these results, the proposal for chapter 4 was the combination of steric and electrostatic effects on the kinetics of [2] *pseudo*-rotaxane formation. A detailed study of a guest containing bulky terminal groups that respond to changes in the acidity of the medium is shown. The benzylacetic group was suitable and the comparison of the kinetic parameters with analogous complexes allowed the quantification of both contributions.

For the complex characterization several techniques such as Nuclear Magnetic Resonance, electronic spectroscopy, high resolution mass spectrometry, single-crystal X-ray diffraction were used. Furthermore, stopped flow and Nuclear Magnetic Resonance experiments were performed at various temperatures in combination with physical models for the determination of thermodynamic and kinetic parameters of each of the systems.

In the last part, final remarks and conclusions are shown, also possible directions in which this investigation could be continued are presented.



Scheme. Chemical structure of the [2]pseudo-rotaxanes studied in this thesis.

Índice

Introducción.....	1
Capítulo 1	
Antecedentes	
1.1 Química supramolecular.....	5
1.2 Sistemas supramoleculares entrecruzados.....	6
1.3 Interacciones no covalentes en complejos <i>pseudo-rotaxano</i>	10
1.4 Proceso de autoensamble.....	16
1.5 Procesos dinámicos en <i>pseudo-rotaxanos</i>	19
1.6 Mediciones termodinámicas y cinéticas	25
Capítulo 2	
Efecto estérico en el comportamiento dinámico de [2]<i>pseudo-rotaxanos</i>	
2.1 Introducción.....	35
2.2 Antecedentes	36
2.3 Propuesta de investigación	45
2.4 Resultados y discusión.....	51
2.4.1 Síntesis y caracterización del huésped con grupos bencilo	51
2.4.2 Síntesis y caracterización del receptor aniónico.....	54
2.4.3 Autoensamble y caracterización del [2] <i>pseudo-rotaxano</i> del huésped con grupos bencilo	59
2.4.3.1 Estudio termodinámico y cinético	66
2.4.3.2 Efecto de la temperatura sobre el equilibrio	67
2.4.3.3 Determinación de parámetros cinéticos	70
2.4.4 Modificación del tamaño del grupo terminal: [2] <i>pseudo-rotaxano</i> con grupos propilo.....	74
2.4.4.1 Estudio termodinámico y cinético	80
2.4.4.2 Determinación de constantes de equilibrio.....	80
2.4.4.3 Efecto de la temperatura sobre el equilibrio	82
2.4.4.4 Determinación de parámetros cinéticos	83
2.4.5 Evaluación del efecto estérico del grupo terminal	86

2.5	Conclusiones	89
2.6	Parte experimental	91

Capítulo 3

Reversibilidad del proceso dinámico en un [2]*pseudo*-rotaxano por estímulos ácido-base

3.1	Introducción	99
3.2	Antecedentes	100
3.3	Propuesta de investigación	107
3.4	Resultados y discusión	111
3.4.1	Síntesis y caracterización del huésped lineal con grupos terminales derivados del ácido propiónico	111
3.4.2	Comportamiento ácido-base en disolución y determinación del pK_a	114
3.4.3	Autoensamble y caracterización del [2] <i>pseudo</i> -rotaxano a diferentes valores de acidez.....	116
3.4.4	Determinación de constantes de equilibrio	123
3.4.5	Efecto de la temperatura sobre el equilibrio.....	124
3.4.6	Determinación de parámetros cinéticos por análisis de la forma de la línea en RMN.....	126
3.4.7	Determinación de parámetros cinéticos por <i>stopped-flow</i>	129
3.4.8	Evaluación del efecto electrostático del grupo terminal	133
3.5	Conclusiones	135
3.6	Parte experimental	136

Capítulo 4

Combinación de efectos estéricos y electrostáticos en la cinética de formación de [2]*pseudo*-rotaxanos

4.1	Introducción	143
4.2	Antecedentes	144
4.3	Propuesta de investigación	148
4.4	Resultados y discusión	152
4.4.1	Síntesis de los huéspedes y autoensamble del [2] <i>pseudo</i> -rotaxano con grupos terminales derivados del ácido bencilacético	152
4.4.2	Efecto de la temperatura sobre el equilibrio.....	160
4.4.3	Determinación de parámetros cinéticos por <i>stopped-flow</i>	163

4.4.4	Determinación de parámetros cinéticos por experimentos de asociación en RMN	166
4.4.5	Combinación de los efectos estéricos y electrostáticos.....	170
4.5	Conclusiones.....	173
4.6	Parte experimental	174
	Comentarios finales	181
	Referencias	183
	Anexo 1. Determinación de constantes de rapidez	190
	Anexo 2. Datos cristalográficos	192
	Anexo 3. Artículo publicado	198

Introducción

En la naturaleza es posible encontrar diversos sistemas que operan a escala nanoscópica y actúan como máquinas haciendo posible una gran variedad de funciones biológicas. Estas máquinas biológicas muestran elegantemente como las moléculas pueden ser organizadas y ensambladas de forma precisa y eficiente convirtiendo energía en trabajo.

Una máquina molecular se define como el ensamble de un número discreto de componentes moleculares diseñado para llevar a cabo una función específica, las partes que lo componen pueden cambiar sus posiciones relativas como resultado de un estímulo externo.¹

Entre los ejemplos más interesantes encontramos a la ATP sintetasa que funciona como un motor rotatorio en la síntesis e hidrólisis de ATP; así como las fibras de miosina y filamentos de actina que actúan como un motor lineal y permiten la contracción y extensión muscular.

Sin duda, el funcionamiento de las máquinas biológicas es fuente de inspiración para la construcción de máquinas moleculares artificiales. La imaginación y creatividad de los investigadores ha hecho posible la construcción de pinzas,² hélices,³ rotores,⁴ giroscopios,⁵ engranes,⁶ interruptores,⁷ ascensores,⁸ músculos⁹ y válvulas;¹⁰ obtenidas a partir de distintas estructuras químicas y controladas por diferentes estímulos.

El diseño, síntesis y operación de máquinas moleculares; con funciones específicas y capaces de realizar movimientos mecánicos predecibles bajo la acción de un impulso externo; constituye un importante desarrollo en el área de la química supramolecular.

La operación de máquinas moleculares artificiales está directamente relacionada con las propiedades fisicoquímicas y el arreglo espacial de los fragmentos o componentes que la constituyen. Por lo tanto, la capacidad de un dispositivo molecular para llevar a cabo una función particular tiene que ser evaluada experimentalmente mediante la adquisición de parámetros cinéticos y termodinámicos asociados a su funcionamiento.

Una máquina molecular puede ser controlada mediante la modulación de las distintas barreras energéticas involucradas en el ciclo de operación; además es deseable que las máquinas moleculares perduren durante varios ciclos, por lo tanto, estas barreras deben ser completamente reversibles bajo las condiciones de operación.

Entre los sistemas más prometedores para la obtención de máquinas moleculares encontramos aquellos que se basan en moléculas entrecruzadas e interpenetradas; tales como rotaxanos y *pseudo*-rotaxanos.

El proceso de autoensamble de complejos *pseudo*-rotaxano, así como el papel que juegan los factores estéricos y electrostáticos en su comportamiento dinámico, son el objeto de estudio de esta tesis.

Capítulo 1

Antecedentes

“La humanidad se puede dividir en dos grandes clases: anfitriones y huéspedes”

Max Beerbohm

1.1 Química supramolecular

Las interacciones no covalentes juegan un papel fundamental en el funcionamiento de los sistemas biológicos, las propiedades físicas de los materiales y la reactividad de los compuestos. La observación, estudio y utilización de estas interacciones no covalentes ha abierto las puertas hacia un elegante y moderno campo de la ciencia, conocido como química supramolecular.

La química supramolecular fue definida por Lehn como “la química de los ensamblajes moleculares y de los enlaces intermoleculares.”¹¹ Mas tarde, el mismo Lehn planteó como objetivo “desarrollar sistemas químicos altamente ordenados a partir de componentes que interactúan mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.”¹² A estos sistemas químicos se les conoce como complejos supramoleculares.

Un complejo supramolecular se compone mínimamente por un receptor y un huésped. El componente que actúa como receptor es una molécula que contiene sitios de enlace que convergen, mientras que el huésped es cualquier molécula o ion que tiene sitios de enlace que divergen¹³ (figura 1.1).

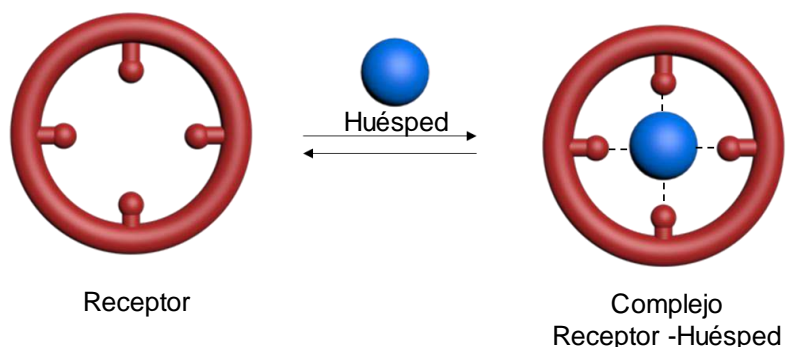


Figura 1.1 Representación esquemática de la formación de un complejo supramolecular tipo receptor-huésped.

El receptor puede ser una molécula de gran tamaño (como una enzima) o una molécula pequeña con una cavidad (por ejemplo, una ciclodextrina). Los huéspedes pueden ser moléculas neutras o poseer carga eléctrica (aniones o cationes). Las fuerzas intermoleculares que se encargan de mantener unido al sistema receptor-huésped

pueden ser de distinta naturaleza, incluyendo interacciones electrostáticas (ion-ion, ion-dipolo, dipolo-dipolo), enlaces de hidrógeno, apilamiento π , fuerzas de inducción o de dispersión y efectos hidrofóbicos o solvatofóbicos.¹⁴

1.2 Sistemas supramoleculares entrecruzados

Entre los complejos receptor-huésped se encuentran los sistemas entrecruzados. En estos sistemas, los componentes moleculares se rodean mutuamente o se encuentran interpenetrados, a consecuencia de su topología.¹⁵ En la figura 1.2 se muestran algunos ejemplos representativos.^{16,17,18,19,20}

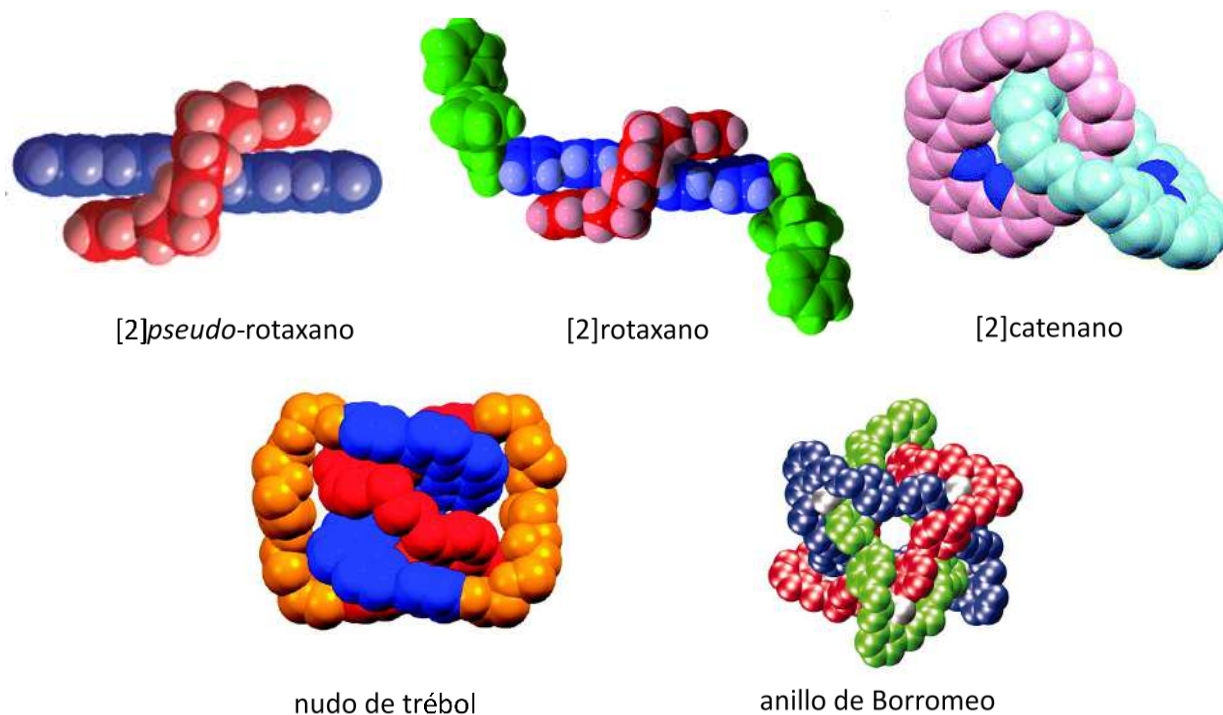
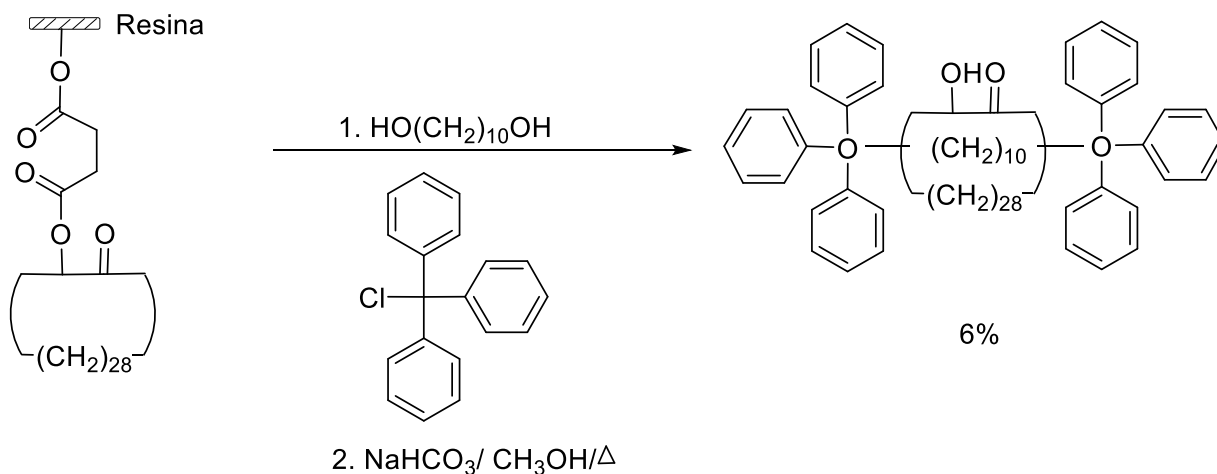


Figura 1.2 Estructuras cristalinas de sistemas supramoleculares entrecruzados.

Las estrategias de síntesis de moléculas entrecruzadas han evolucionado, desde la aproximación *estadística* hasta la síntesis dirigida por *plantilla*, ambos métodos se discutirán a continuación.

El método *estadístico* fue originalmente propuesto en 1967 por Harrison y Harrison para la preparación de rotaxanos.²¹ En este reporte se preparó un rotaxano en un rendimiento del 6% con ayuda de una resina (esquema 1.1), haciendo uso de una molécula lineal funcionalizada en ambos extremos, la cual atravesaba la cavidad de un macrociclo de tamaño adecuado. La obtención de moléculas entrecruzadas por este método está basada en un proceso puramente estadístico sin una aparente interacción atractiva entre las especies, debido a esto los rendimientos son relativamente bajos.



Esquema 1.1 Síntesis de una molécula entrecruzada por el método estadístico.

La síntesis dirigida por *plantilla* involucra el reconocimiento molecular de dos o más componentes a través de interacciones no covalentes, estas interacciones se establecen entre un motivo central o *plantilla* que actúa como molde para posicionar los componentes libres en un arreglo molecular entrecruzado.²²

Existen diversos tipos de moléculas que pueden ser utilizadas como plantillas para la formación de sistemas entrecruzados. Las especies pueden ser de naturaleza aniónica, catiónica o neutra. La estructura de los complejos entrecruzados depende tanto del tipo de interacciones como de la complementariedad entre las especies que se combinan, es decir, existe una íntima relación de tamaño, forma (geometría) y sitios de enlace.¹³

En la figura 1.3 se esquematizan algunas de las estrategias utilizadas para la obtención de moléculas entrecruzadas tipo rotaxano. La estrategia más utilizada consiste

en atravesar la cavidad de un receptor cíclico o rueda con un huésped lineal o eje para generar un aducto supramolecular que se conoce como [2]*pseudo*-rotaxano, el número que se encuentra entre paréntesis cuadrados indica la cantidad de componentes presentes en el complejo. El receptor cíclico se coloca preferentemente en el fragmento del huésped lineal donde las interacciones no covalentes entre el eje y la rueda son favorecidas, a este fragmento de la molécula lineal se le conoce como sitio de reconocimiento.

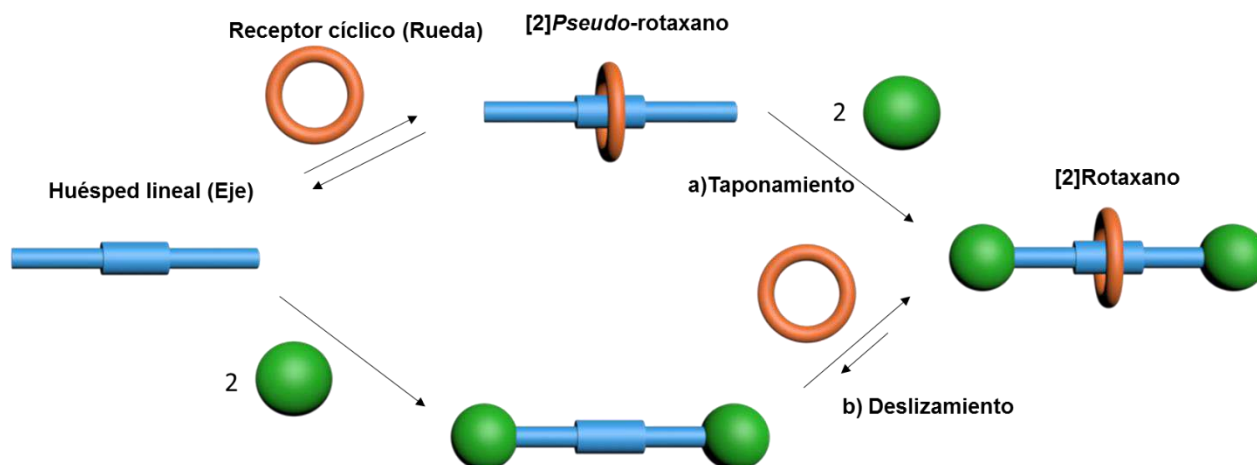


Figura 1.3 Representación esquemática de la síntesis de un [2]rotaxano por a) taponamiento y b) deslizamiento.

En los *pseudo*-rotaxanos se observa un equilibrio de asociación/disociación en disolución a temperatura ambiente ya que la energía de activación para este proceso suele ser relativamente pequeña. Un *pseudo*-rotaxano puede convertirse en un sistema permanentemente entrecruzado al enlazar los dos extremos de la molécula lineal generando un [2]catenano, o al adicionar grupos voluminosos o tapones en los extremos, formando así un [2]rotaxano (figura 1.3a). Estos dos sistemas entrecruzados poseen un enlace mecánico.

Se han informado varios métodos sintéticos para llevar a cabo el proceso de taponamiento, tales como alquilación, esterificación, acoplamiento oxidativo, cicloadición, reacciones de Wittig, química *click* y química de coordinación.¹⁴

Un procedimiento alternativo para la obtención de rotaxanos es la técnica de deslizamiento (figura 1.3b) que consiste en sintetizar por separado los componentes (rueda y eje con grupos terminales voluminosos, complementarios en tamaño con la cavidad de la rueda) y después colocarlos juntos en condiciones adecuadas, tales que permitan al sistema superar la energía libre de activación, provocando que el macrociclo se deslice a través de los tapones de la molécula eje. Cuando las condiciones adecuadas son modificadas, la energía libre de activación para la disociación no puede ser superada y los dos componentes quedan cinéticamente atrapados en un sistema entrecruzado.¹⁴

Sin duda alguna, el diseño de estos sistemas representa un desafío sintético importante, y más allá de la belleza topológica que en ellos se pueda encontrar, están las aplicaciones descubiertas día con día.

Los *pseudo*-rotaxanos son intensamente estudiados ya que pueden actuar como interruptores moleculares¹⁴ y muchos de ellos son promisorios en la preparación de máquinas moleculares,²³ sensores moleculares,²⁴ acarreadores de fármacos²⁵, materiales supramoleculares poliméricos²⁶ y redes metal-orgánicas.^{27,28} En la actualidad se siguen desarrollando diversas investigaciones relacionadas con *pseudo*-rotaxanos constituidos por numerosas entidades químicas. Los ejes pueden contener derivados de éteres aromáticos,²⁹ unidades de tetratriafulvaleno,³⁰ amidas,³¹ aminas³² o viológenos,^{16,33} de igual manera se han utilizado una diversidad de moléculas cíclicas tales como ciclodextrinas,³⁴ calixarenos,^{35,36} ciclofanos,³⁷ cucurbiturilos,^{38,39} pilararenos⁴⁰ o éteres corona.⁴¹

Los *pseudo*-rotaxanos pueden clasificarse tomando en cuenta la naturaleza química de los componentes, las reacciones utilizadas para su síntesis o tal como se discutirá en seguida, por el tipo de interacciones que dirigen el proceso de asociación. De esta manera, se mostrará la importancia de cada tipo de interacción en el diseño de *pseudo*-rotaxanos y, además que, la combinación de las mismas permite incrementar la constante de asociación (K_a), un parámetro relevante que será discutido en secciones posteriores.

1.3 Interacciones no covalentes en complejos *pseudo-rotaxano*

Algunos átomos electronegativos *i.e.* nitrógeno y oxígeno, en receptores cíclicos o huéspedes lineales, forman interacciones del tipo enlace de hidrógeno con grupos donadores tales como N-H, O-H y N⁺-H. Estas interacciones son utilizadas ampliamente en la preparación de sistemas tipo *pseudo-rotaxano*.

Sistemas que se mantienen unidos por una serie de enlaces de hidrógeno del tipo N-H···O han sido preparados por Hunter,⁴² Vögtle⁴³ y Leigh.⁴⁴ Los *pseudo-rotaxanos* están constituidos por receptores cíclicos neutros amídicos con espaciadores de distinta naturaleza química, los cuales rodean a huéspedes lineales que contienen grupos carbonilo (figuras 1.4a y 1.4b).

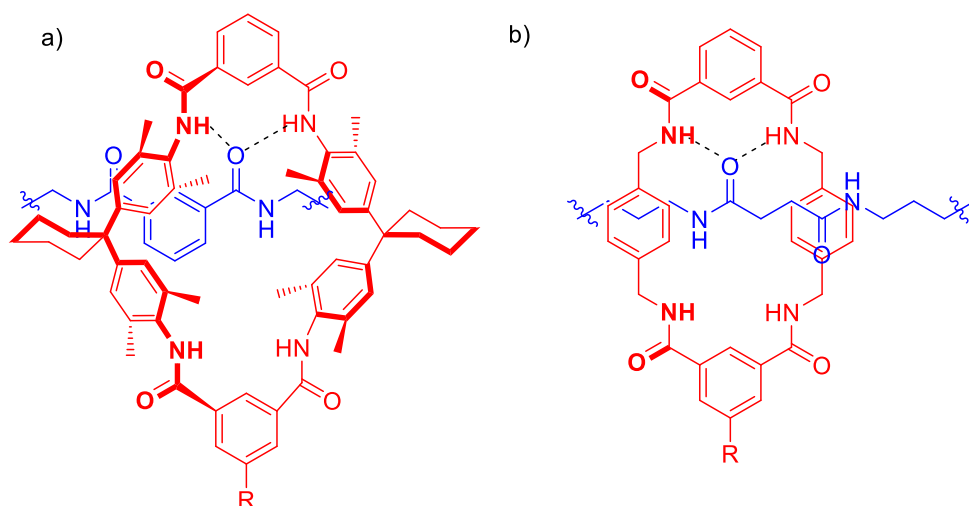


Figura 1.4 Ruedas cíclicas amídicas y amidas lineales como ejes en la formación de *pseudo-rotaxanos* preparados por a) Hunter, Vögtle y b) Leigh.

Las sales de amonio también han sido utilizadas como plantillas para la formación de complejos con éteres corona como receptores. Las interacciones que mantienen unidos a los componentes son del tipo N⁺-H···O, esta interacción es conocida como enlace de hidrógeno asistido por carga. Uno de los grupos pioneros en la preparación de moléculas interpenetradas de este es el de Stoddart y colaboradores, ellos demostraron que el éter corona dibencen-24-corona-8 (**DB24C8**) y el bis(parafenilén)-34-corona-10 (**BPP34C10**) pueden formar complejos del tipo [2]*pseudo-rotaxano* con iones dialquilamonio.⁴⁵

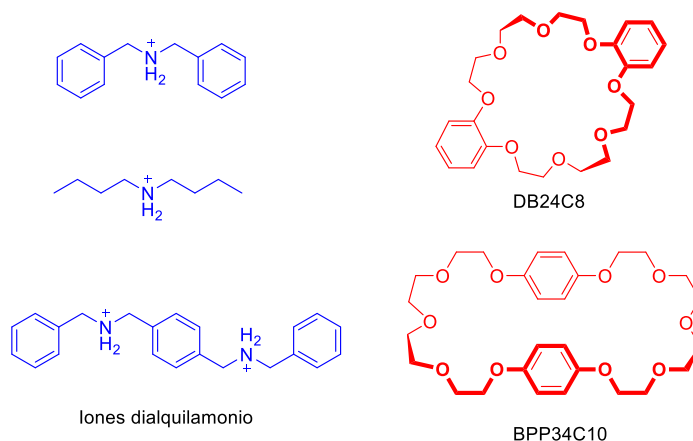


Figura 1.5 Sales de amonio y éteres corona utilizados en la formación de [2]*pseudo*-rotaxanos.

Entre la diversidad de moléculas sintetizadas, una de las familias de compuestos que han captado especial atención son aquellos que contienen unidades viológeno. Las unidades viológeno pueden ser parte del eje o estar presentes como parte de un ciclofano tetracatiónico que actúa como rueda.

Se ha reportado la síntesis de *pseudo*-rotaxanos constituidos por ejes que contienen éteres aromáticos o unidades de tetratiafulvaleno, como sitios de reconocimiento, estos fragmentos donadores de densidad electrónica facilitan la formación de *pseudo*-rotaxanos al combinarse con la molécula cíclica tetracatiónica aceptora de densidad electrónica ciclobis(paraquat-*p*-fenileno)⁴⁶ (Figura 1.6). Los complejos se mantienen unidos por interacciones de transferencia de carga y enlaces de hidrógeno [C-H...O]. Estos sistemas han sido la base de trabajos más recientes del mismo grupo los cuales se discutirán posteriormente.

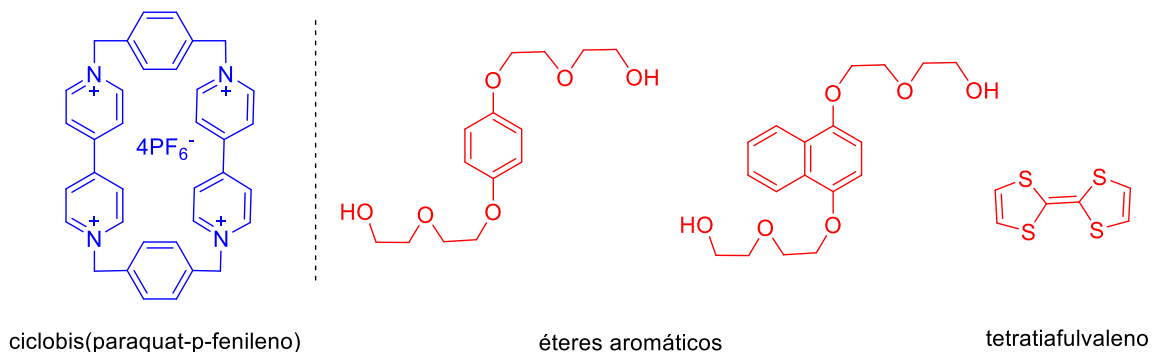


Figura 1.6 Aceptor y donadores de densidad electrónica, utilizados en sistemas preparados por Stoddart *et al.*⁴⁶

Stoddart⁴⁷ también ha diseñado sistemas utilizando unidades viológeno como huéspedes lineales. La molécula de paraquat (**PQT**)²⁺ se asocia con la cavidad del receptor bis(*p*-fenileno)-34-corona-10 (**BPP34C10**) formando el [2]*pseudo*-rotaxano [**PQT**⊂**BPP34C10**], donde el símbolo ⊂ representa la unión de los componentes, en este caso la inclusión del **PQT** en la cavidad del macrociclo. En la estructura de rayos X de este aducto supramolecular, el dicatión paraquat se encuentra inclinado y de forma perpendicular a la cavidad del anillo con un ángulo de 62° (figura 1.7). Este arreglo es presumiblemente adecuado para maximizar las interacciones electrostáticas [N⁺⋯O] y formar enlaces de hidrógeno [CH⋯O] acompañados de una contribución significativa de interacciones por apilamiento π.

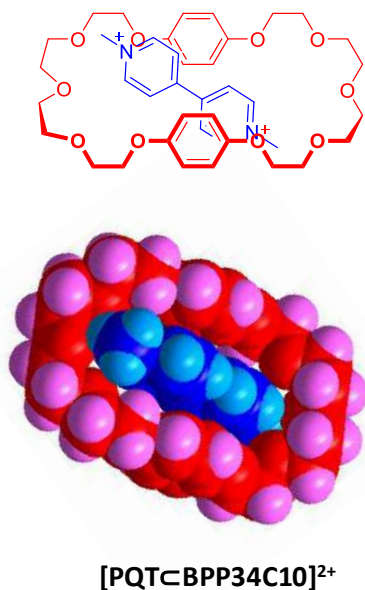


Figura 1.7 Estructura en el estado sólido del huésped dicatiónico lineal (**PQT**)²⁺ que se asocia con el receptor cíclico **BPP34C10** para formar el *pseudo*-rotaxano [**PQT**⊂**BPP34C10**]²⁺.

Esta estructura inspiró las investigaciones de Loeb y Wisner,⁴⁸ quienes observaron que la distancia [N⁺⋯N⁺] en el (PQT)²⁺ es ~7.00 Å mientras que en la estructura isomérica bis(piridinio)etano (**BPE**)²⁺ es considerablemente más corta ~3.75 Å. Las estructuras de rayos X muestran que la interacción de este eje con éteres corona de 24 miembros, de menor tamaño que el macrociclo bis(*p*-fenileno)-34-corona-10, dan origen a una estructura interpenetrada tal como se muestra en la figura 1.8a.⁴⁹

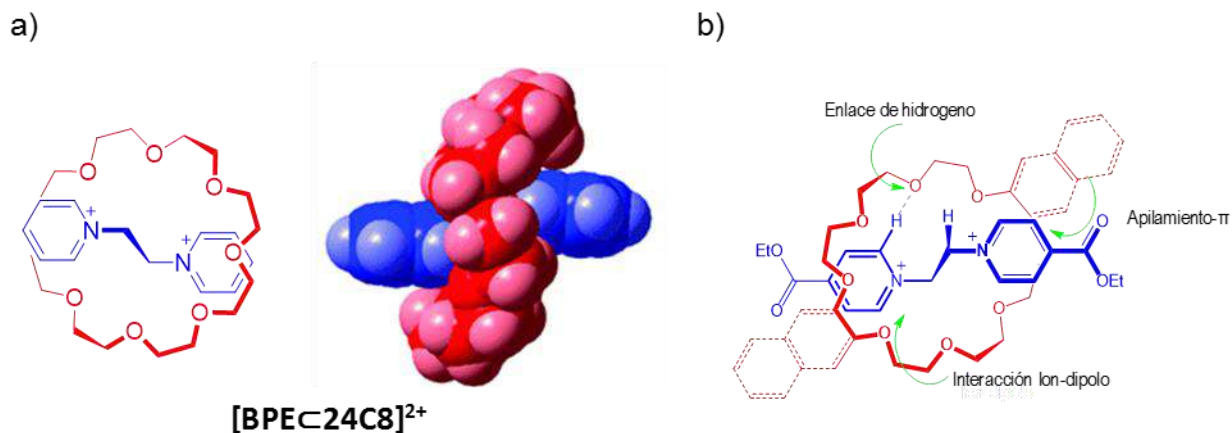


Figura 1.8 a) Estructura en el estado sólido del huésped dicatiónico lineal $(\text{BPE})^{2+}$ que se asocia con el receptor cíclico **24C8** para formar un $[2]pseudo\text{-rotaxano}$ $[\text{BPE}\subset\text{24C8}]^{2+}$; b) Interacciones no covalentes entre los ejes que contiene el fragmento **BPE** y éteres corona en un aducto interpenetrado.

Posteriormente se reportó un estudio más detallado de la combinación de ejes que contienen 1,2-bis(piridinio)etano, como sitio de reconocimiento, y las ruedas de 24-miembros (24-corona-8, **24C8**; dibencen-24-corona-8, **DB24C8**; dinafto-24-corona-8, **DN24C8**) demostrando la versatilidad y eficiencia de la plantilla 1,2-bis(piridinio)etano para la formación de $[2]pseudo\text{-rotaxanos}$, tanto en disolución como en el estado sólido. Los aductos interpenetrados se mantienen unidos por interacciones ion-dipolo $[\text{N}^+\cdots\text{O}]$, una serie de enlaces de hidrogeno $[\text{CH}\cdots\text{O}]$ e interacciones de apilamiento π entre los anillos de piridina pobres en electrones y los anillos de catecol ricos en densidad electrónica en algunos casos (Figura 1.8b).

La magnitud de las interacciones no covalentes puede ser controlada por la variación de los sustituyentes unidos a los anillos de bipiridina del eje. Los grupos electroattractores proveen un incremento en la magnitud de las interacciones por enlace de hidrógeno y electrostáticas, esto se ve reflejado en un incremento en la estabilidad de los complejos. El equilibrio entre los componentes libres y el $[2]pseudo\text{-rotaxano}$ está sujeto a un intercambio lento o rápido con referencia a la escala de tiempo de la RMN, dependiendo de los grupos terminales en el huésped lineal.¹⁶

Existen algunos sistemas constituidos por huéspedes y receptores de naturaleza iónica, a estos sistemas se les conoce como pares iónicos supramoleculares. En los

pares iónicos supramoleculares las cargas se compensan y las constantes de asociación se incrementan considerablemente, ya que los componentes se mantienen fuertemente atraídos por interacciones ión-ión.⁵⁰

Un sistema en el que se evaluó de forma cuantitativa la contribución de las interacciones ión-ión fue preparado en nuestro grupo de investigación. Mediante la comparación de las constantes de asociación de complejos obtenidos por la combinación de ejes derivados de 1,2-bis(bipiridinio)etano y éteres corona de 24 miembros, se observó que aquellos sistemas que contienen el macrociclo aniónico di(sulfobencen)24-corona-8 son más estables que sus análogos con éteres corona neutros. En la figura 1.9 se muestra un ejemplo representativo de estos complejos. Los resultados reflejan que hay una contribución importante como resultado de la adición de grupos sulfonato al éter **DB24C8**. Para la evaluación cuantitativa de esta nueva interacción electrostática se utilizó la estrategia de ciclos de doble mutante propuesta por Hunter para extraer la magnitud de una interacción no-covalente, estimando así un valor de $\Delta G = -5.1 \text{ kJ mol}^{-1}$ para las interacciones ion-ion.⁵¹

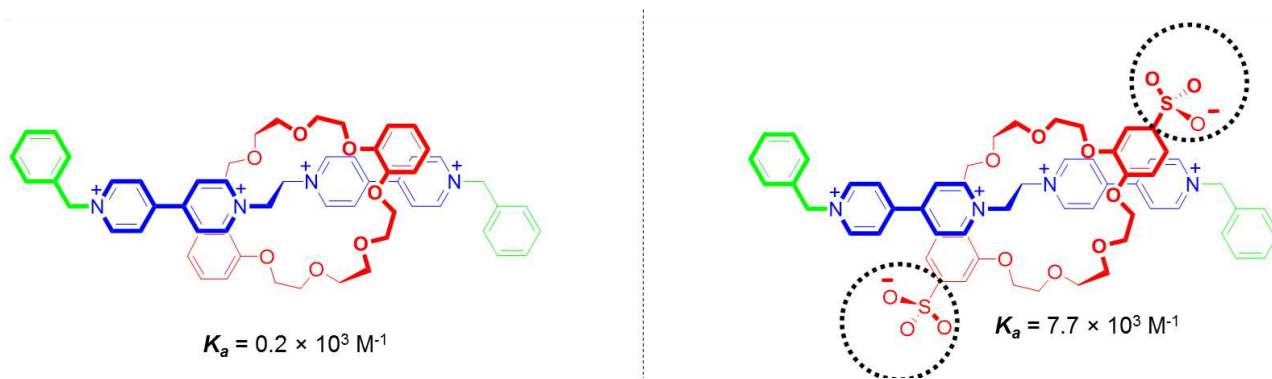


Figura 1.9 Complejos [2]*pseudo*-rotaxano que difieren por contribuciones electrostáticas.

Otro tipo de interacciones intermoleculares para inducir la asociación en *pseudo*-rotaxanos en medios acuosos son las interacciones hidrofóbicas. Es bien sabido que en medios acuosos las moléculas hidrofóbicas tienden a establecer interacciones de London o de tipo π entre ellas al mismo tiempo que provocan un aumento de la entropía del disolvente, lo que se conoce como efecto hidrofóbico.⁵²

El efecto hidrofóbico es de crucial importancia en la asociación de huéspedes orgánicos con receptores basados en ciclodextrinas y cucurbiturilos en agua.^{53,52} Puesto que la cavidad de éstos es hidrofóbica las moléculas de agua dentro no pueden establecer interacciones fuertes con las paredes internas del receptor. El huésped orgánico puede atravesar la cavidad del receptor para formar un complejo, resultando en una menor perturbación de la estructura del disolvente y por lo tanto reduciendo la energía global del sistema.

Los receptores del tipo cucurbiturilo, han sido extensamente estudiados por Kim,⁵⁴ Nau⁵³ y Kaifer,⁵⁵ quienes han reportado la síntesis y la obtención de complejos de cucurbit[n]urilos, (donde $n = 5, 6, 7$ y 8).

Los complejos supramoleculares que contienen cucurbit[6]urilo **CB[6]** como receptor de diversas aminas han sido ampliamente investigados por Nau; por otro lado Kaifer ha desarrollado el estudio de complejos constituidos por cucurbit[7]urilo **CB[7]** y su combinación con viológenos o sus derivados catiónicos. Los componentes de este tipo de sistemas se mantienen unidos por interacciones ion-dipolo y efectos hidrofóbicos. Las constantes de asociación son del orden de 10^5 M^{-1} , además presentan dos modos distintos de complejación, dependiendo de la longitud de la cadena ubicada en los extremos del viológeno (figura 1.10).

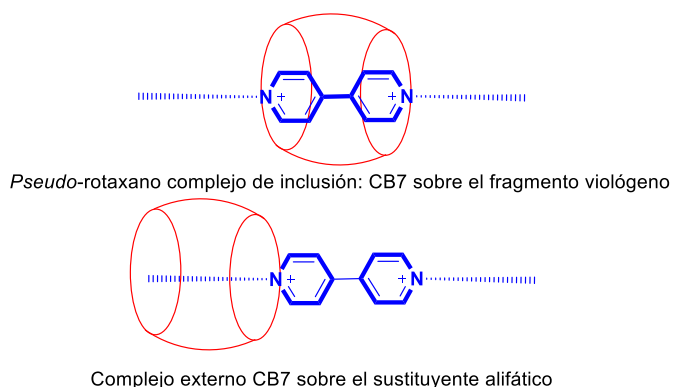


Figura 1.10 Modos de enlace entre el receptor **CB[7]** y un huésped que contiene una unidad viológeno.

1.4 Proceso de autoensamble

La asociación espontánea y reversible de dos o más entidades complementarias (receptor-huésped) da origen a un sistema autoensamblado. En los ejemplos presentados a lo largo de este trabajo se demuestra que a partir del autoensamble, dirigido termodinámicamente por las interacciones no covalentes, entre un receptor cíclico y un huésped lineal se generan especies estables en disolución (*pseudo*-rotaxanos). La estabilidad del *pseudo*-rotaxano se relaciona con el valor de la energía libre de Gibbs. El cambio en dicha energía (ΔG^0) durante el proceso de autoensamble de acuerdo con la ecuación 1.1, involucra el cambio en entalpía ΔH^0 , la temperatura absoluta, y el cambio en la entropía ΔS^0 , esto también puede ser relacionado en una constante de equilibrio K_a la cual es afectada por el disolvente y la temperatura.⁵⁶

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T \Delta S^0 = -RT \ln K_a \quad (1.1)$$

La obtención de los ensambles supramoleculares se efectúa generalmente a temperatura ambiente, pues el aumento en la temperatura provoca una disminución de la K_a . El incremento de la temperatura no sólo perturba la constante de asociación, también suministra energía cinética a las moléculas para que alcancen el estado de transición que conduce a la formación del ensamble.

En casos específicos, los complejos de asociación difícilmente habrían sido obtenidos sin modificaciones razonables de la temperatura. Esto sucede con los complejos obtenidos por la estrategia de deslizamiento (los sistemas serán discutidos detalladamente en los antecedentes del capítulo 2). En este tipo de complejos es fundamental que los grupos terminales en el huésped lineal tengan el tamaño apropiado. Si el huésped tiene grupos terminales de tamaño complementario con las dimensiones de la cavidad del receptor, el receptor se deslizará a través de ellos sólo con el aumento de la temperatura, lo cual permite superar la energía de activación para la asociación. Para estos sistemas la disociación de los componentes es posible, pero requiere superar una energía de activación ($\Delta G^{\ddagger}_{dis}$) más alta que la implicada en el proceso de asociación (figura 1.11); por lo tanto, a temperatura ambiente los sistemas se comportan como

rotaxanos. Esto muestra que los *pseudo*-rotaxanos pueden tener un menor o mayor carácter rotaxano dependiendo de la naturaleza de los componentes y las condiciones de autoensamble.⁵⁷

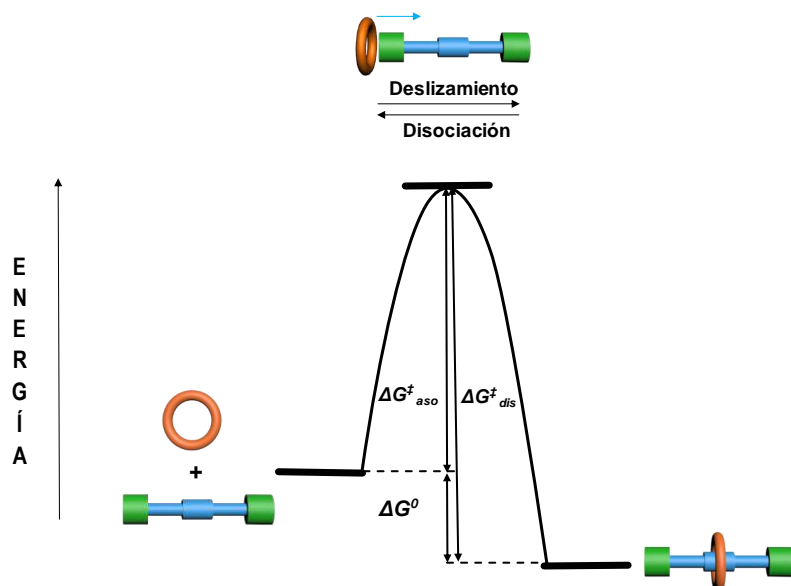


Figura 1.11 Representación esquemática del autoensamble de un pseudo-rotaxano mediante la estrategia de deslizamiento.

El medio en el cual se lleva a cabo el proceso de autoensamble también juega un papel importante. El proceso de autoensamble de los complejos tipo *pseudo*-rotaxano considerando moléculas de disolvente se ilustra en la figura 1.12.

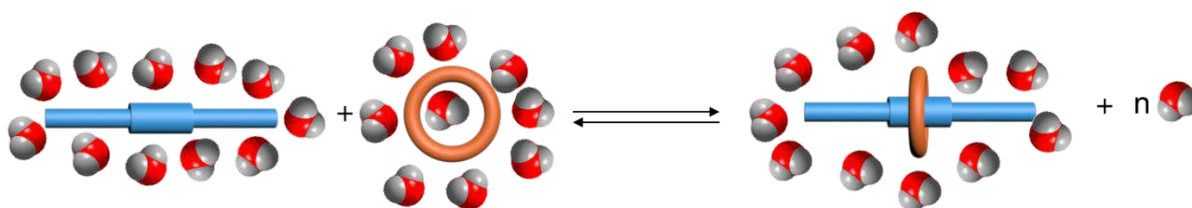


Figura 1.12 Representación esquemática de la desolvatación después de la formación del complejo receptor-huésped.

La cantidad y localización/posición de las moléculas de disolvente, así como la fuerza de las interacciones receptor-disolvente y huésped-disolvente, varía críticamente dependiendo de la naturaleza del disolvente empleado. Además, la superficie disponible en el receptor y el huésped para interactuar con el disolvente se reduce

sustancialmente después de la asociación, limitando el número de moléculas de disolvente que pueden interactuar con el complejo. Al mismo tiempo un número (n) de moléculas de disolvente son cedidas a la disolución después de la formación del complejo de esta forma las interacciones disolvente-disolvente también juegan un papel crucial durante el proceso de asociación.⁵⁸ Las interacciones de solvatación siempre estarán en competencia con la formación del complejo receptor-huésped.

Como consecuencia de las interacciones huésped-disolvente, el proceso de asociación para la obtención del *pseudo*-rotaxano puede ser dramáticamente alterado o totalmente distinto dependiendo de la naturaleza del disolvente empleado.

Las interacciones por enlace de hidrógeno son consideradas de gran importancia en la formación de complejos tipo *pseudo*-rotaxano, los disolventes coordinantes, particularmente agua, pueden competir por los sitios de enlace, provocando la disociación del complejo huésped-receptor.

La constante de asociación K_a para este tipo de complejos aumenta cuando disminuye el número donador de Gutmann del disolvente. Por ejemplo, el receptor cíclico **DB24C8** forma complejos supramoleculares con sales de dialquilamonio en distintos disolventes orgánicos. En CHCl_3 , el valor de K_a alcanza un valor máximo ($2.7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$), mientras en DMSO no se observa la formación del complejo.⁵⁹ El caso contrario sucede en la mayoría de los complejos que involucran cavidades hidrofóbicas o interacciones aromáticas, las cuales se refuerzan en disolventes polares, ya que estos no tienen la habilidad para solvatar la superficie no polar de los componentes. En resumen, no tiene sentido discutir la magnitud de las constantes de asociación sin hacer mención del disolvente.

Para que suceda el proceso de autoensamble es absolutamente necesario que el valor de (ΔG^0) sea negativo. Durante este proceso selectivamente se promueve la especie termodinámicamente más estable, por consiguiente, las contribuciones entálpicas y entrópicas hacia las especies finales deben ser consideradas. Si el autoensamble de los componentes involucra la formación de interacciones nuevas y

convenientes, entonces, el proceso es entálpicamente favorecido. El factor entrópico generalmente decrece con la formación del complejo (restricción de los grados de libertad), por lo que la entalpía debe ser lo suficientemente grande para contrarrestar este decremento. El decremento entrópico también puede compensarse en parte por la liberación de moléculas de disolvente que estaban previamente interaccionando con los sitios de enlace de los componentes que se autoensamblan.¹³

Los *pseudo*-rotaxanos, además de ser estructural y químicamente interesantes, también son especies dinámicas, esta característica los convierte en prototipos promisorios para el diseño de máquinas moleculares. Para tener control sobre el comportamiento de estos sistemas es necesario conocer en detalle cuáles son los procesos dinámicos involucrados y qué factores los afectan.

1.5 Procesos dinámicos en *pseudo*-rotaxanos

Los *pseudo*-rotaxanos son especies dinámicas autoensambladas que se encuentran en equilibrio dinámico con sus componentes libres en disolución, al proceso dinámico que describe a este equilibrio se le conoce como proceso de asociación/disociación (1.13a). Cuando existe más de un sitio de reconocimiento en el huésped lineal es posible tener un proceso dinámico alternativo que se refiere a la movilidad del macrociclo a través de dos o más sitios de reconocimiento presentes en el huésped lineal, a éste se le denomina proceso de traslación (figura 1.13b).

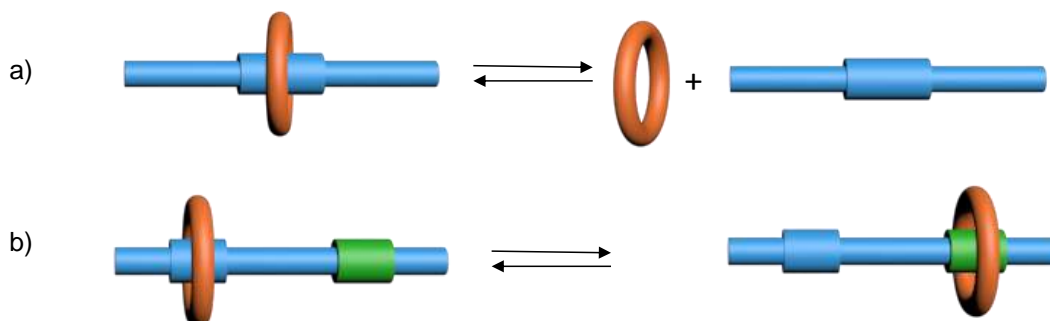


Figura 1.13 Procesos dinámicos en pseudo-rotaxanos a) asociación/disociación y b) traslación.

El proceso de asociación/disociación del sistema receptor-huésped puede ser esquematizado en un diagrama de energía como el que se muestra en la figura 1.14.

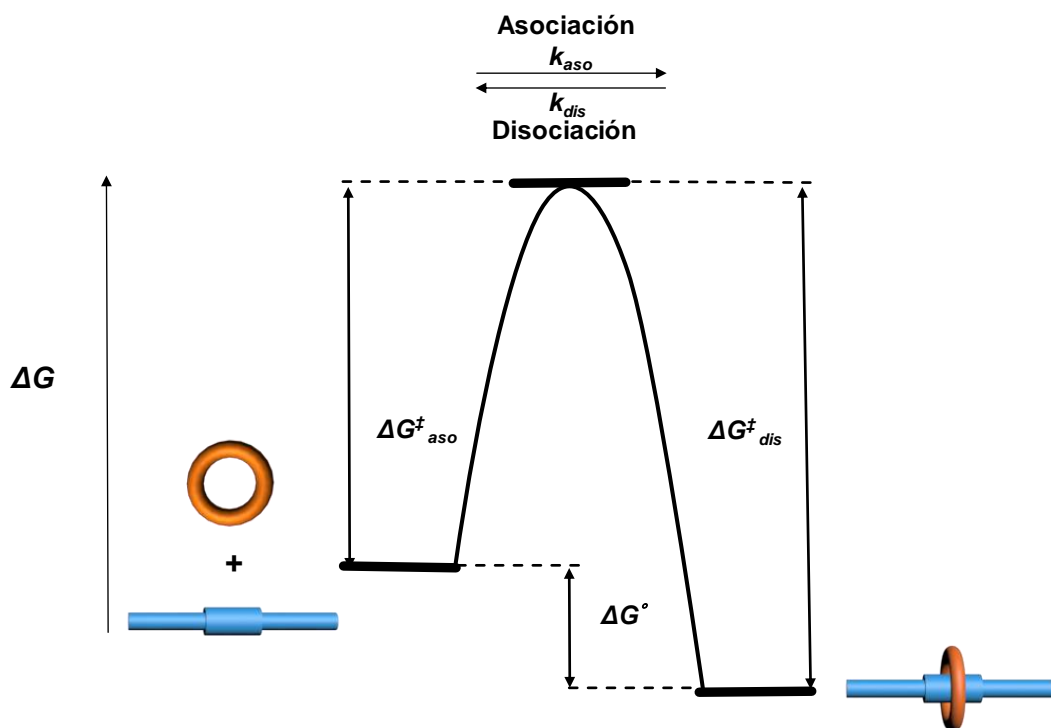


Figura 1.14 Diagrama de energía representativo del proceso de asociación/disociación.

En el diagrama se puede observar al receptor y al huésped en su forma libre (toroide naranja y cilindro azul) con un estado de mayor energía que el de la especie *pseudo-rotaxano*, la diferencia entre los estados energéticos de las especies libres y el complejo tipo *pseudo-rotaxano* corresponde al valor de la energía libre de Gibbs (ΔG°).

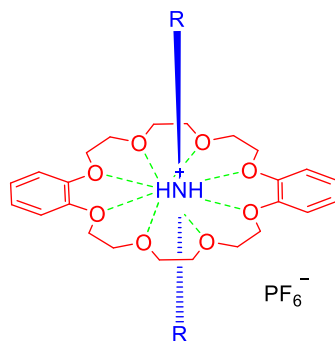
Al colocar los componentes juntos en disolución se puede llevar a cabo el proceso de asociación, el valor de energía necesario para la formación del *pseudo-rotaxano* es la energía de activación para la asociación ($\Delta G^{\ddagger}_{aso}$) con una constante de rapidez de asociación (k_{aso}). El valor de energía para llevar a cabo la disociación del complejo ($\Delta G^{\ddagger}_{dis}$) corresponde a la suma de ΔG° y $\Delta G^{\ddagger}_{aso}$, para este proceso también existe una constante de rapidez relacionada (k_{dis}).⁶⁰

Las especies se encuentran en equilibrio y tanto la estabilidad del complejo como la rapidez de intercambio en disolución entre las especies libres y asociadas dependerán

de la naturaleza y estructura de los componentes. La estabilidad y la rapidez del proceso de asociación/disociación puede ser afectada por diversos factores, tales como: cambios de disolvente, variación de la temperatura y estímulos químicos, electroquímicos o fotoquímicos.

En la sección 1.4 se discutió el efecto de la temperatura y del disolvente sobre la constante de asociación. Es claro que al modificarse el valor de K_a se afecta directamente la estabilidad del complejo (ΔG° en el diagrama de energía de la figura 1.14) y esto se traduce en cambios inmediatos de las energías de activación (ΔG^\ddagger_{aso} y ΔG^\ddagger_{dis}).

El proceso de asociación/disociación puede ser controlado por la modulación de las fuerzas atractivas y repulsivas entre el huésped lineal y el receptor cíclico en un *pseudo*-rotaxano, diversos estímulos han sido empleados para controlar a voluntad este proceso dinámico, entre ellos se encuentran: estímulos químicos,⁶¹ fotoquímicos⁶² y electroquímicos.⁶³ En cuanto a estímulos químicos el control puede efectuarse por intervención de aniones y cationes, por adición de otros huéspedes o receptores competitivos y por modificación de pH. El proceso de asociación/disociación de los complejos constituidos por **DB24C8** y sales secundarias de amonio (figura 1.15) puede ser químicamente controlado por modificaciones en el pH del medio. La protonación del sitio de reconocimiento permite la formación de un mayor número de interacciones.⁶⁴



R = PhCh₃, nBu

Figura 1.15 Complejos preparados entre **DB24C8** y sales que contiene un sitio de reconocimiento sensible al pH.

La adición de un ácido y una base permite controlar el proceso de asociación/disociación en complejos estudiados por nuestro grupo de investigación,

constituidos por cationes 1,2-bis(bencimidazolil)etano y el receptor DB24C8.⁶⁵ El eje neutro es incapaz de asociarse con DB24C8, mientras que el eje protonado se autoensambla para formar un complejo tipo [2]*pseudo*-rotaxano con una $K_a = 1.2 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ en acetonitrilo. La adición alternada de ácido triflico y trietilamina permite un control de aproximadamente 95% del proceso de asociación/disociación en presencia de cuatro equivalentes de éter corona (figura 1.16). Después de 4 ciclos no se observa evidencia significativa de descomposición por RMN ^1H ; este comportamiento es similar al que ha sido observado para los huéspedes dibencilamonio⁶⁶ y bencilanilinio.⁶⁷

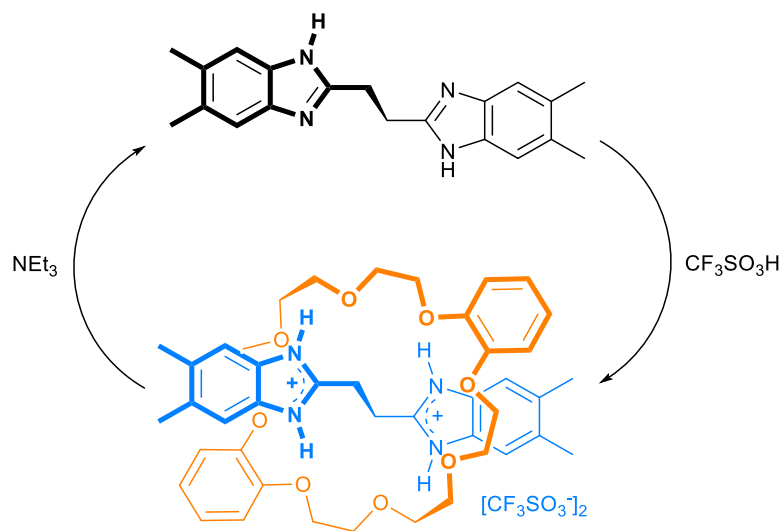


Figura 1.16 Control ácido-base en un compuesto tipo [2]*pseudo*-rotaxano.

Los sistemas mencionados anteriormente son manipulados por modificaciones directas de la molécula huésped como respuesta a un cambio en el pH del medio. No obstante, también se ha estudiado el control del proceso de asociación/disociación por cambios en el receptor al adicionar un ácido o una base.

En el complejo constituido por un receptor de tipo criptando el cual contiene un anillo de piridina en su estructura y viológeno como molécula huésped. La adición de ácido trifluoroacético resulta en la protonación del átomo de nitrógeno de la piridina en el receptor y la subsecuente disociación del complejo. La adición de trietilamina reestablece la asociación de los componentes (figura 1.17).⁶⁸

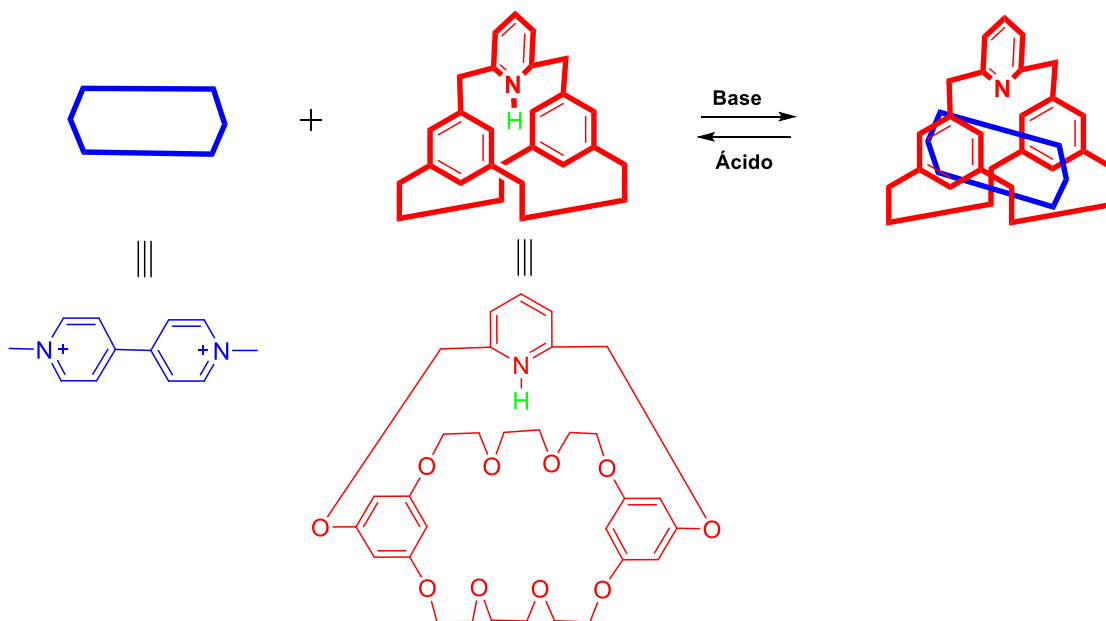


Figura 1.17 Control ácido-base vía protonación-desprotonación del receptor en un [2]*pseudo-rotaxano*.

En los ejemplos anteriores el estímulo ácido-base modifica el proceso de asociación/disociación, por interacción directa con algún sitio específico del huésped o el receptor (cambio en el valor de K_a), el efecto sobre la cinética del proceso no fue explorado en estos casos. Sin embargo, es sobreentendido que un cambio en la constante de asociación modificaría necesariamente la rapidez.

En algunos otros ejemplos los cambios en el pH del medio afectan a grupos sensibles ubicados en los extremos de la molécula huésped (los sistemas de este tipo serán discutidos en los capítulos 3 y 4), esto resulta en un aumento o disminución de las interacciones entre el receptor y los grupos terminales del huésped lineal, durante el paso a través del receptor sobre los grupos terminales, lo que provoca un cambio en los valores de ΔG_{aso}^\ddagger y ΔG_{dis}^\ddagger

Una vez que se ha descrito en que consiste el proceso de asociación/disociación y cuáles son los factores que lo afectan, también se discutirán a continuación algunos aspectos del proceso de traslación. Tal como se dijo al inicio de la sección 1.5, el proceso de traslación se presenta en aquellos *pseudo-rotaxanos* que contienen un huésped lineal

con dos o más sitios de reconocimiento; tanto el proceso de asociación/disociación, como el de traslación coexisten en este tipo de complejos.

El sistema constituido por cucurbit[6]uril **CB[6]** como receptor cíclico y un huésped lineal fluorenil triamina (figura 1.18) lleva a cabo un proceso de traslación por medio de un estímulo ácido base. Cuando todos los átomos de nitrógeno se encuentran protonados, la unidad de **CB[6]** reside en la porción diaminohexano, debido a la formación de un complejo más estable. Cuando el nitrógeno de la anilina se desprotona por adición de una base, la unidad de **CB[6]** migra hacia la porción diaminobutano ya que las interacciones entre el **CB[6]** y el fragmento monoprotonado diaminohexano se debilitan. El traslado del receptor **CB[6]** de un sitio hacia el otro se detectó fácilmente por cambios en el color y en la fluorescencia del sistema.⁶⁹

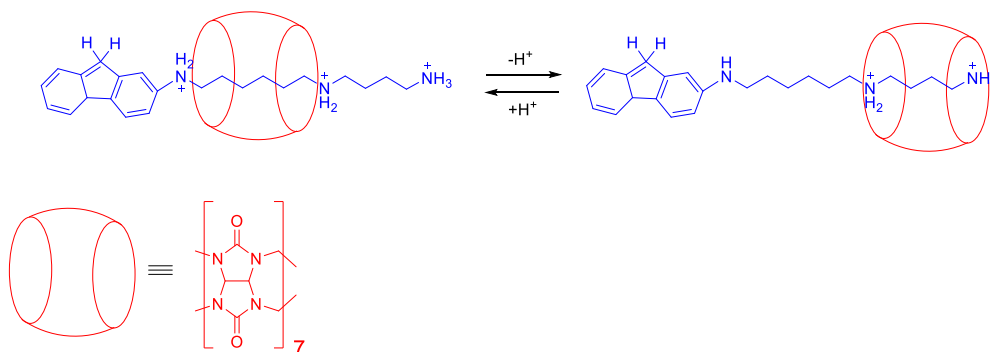


Figura 1.18 Proceso de traslación modulado por un estímulo químico en un [2]*pseudo*-rotaxano.

Mediante un estímulo electroquímico, el [2]*pseudo*-rotaxano basado en cucurbit[7]uril **CB[7]** muestra un movimiento de traslación desde el centro dicatiónico hexametilamonio hacia el grupo terminal ferrocenilo (figura 1.19).

La complejación entre el huésped catiónico y **CB[7]** es cuantitativa debido a la alta constante de asociación ($K_a > 10^{12} \text{ M}^{-1}$) entre el receptor **CB[7]** y la unidad ferrocenilo. Por oxidación de la unidad ferroceno, el complejo se desestabiliza y el anillo **CB[7]** regresa a la unidad central hexametilamonio, describiendo un movimiento de traslación reversible del receptor **CB[7]** a través del huésped lineal que contiene grupos terminales electroactivos.⁶⁰

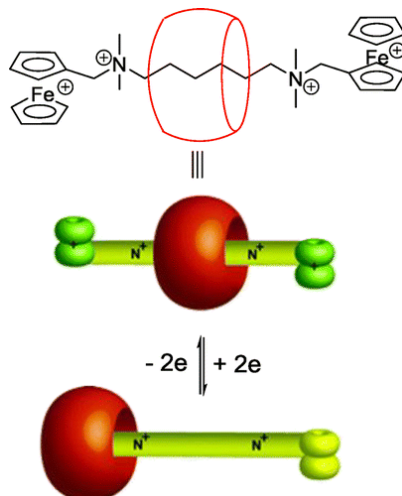


Figura 1.19 Proceso de traslación modulado por un estímulo electroquímico en un [2]*pseudo-rotaxano*.

El proceso de traslación también ocurre por adición de un ácido o una base en los complejos tipo [2]*pseudo-rotaxano* constituidos por el receptor CB[7] y huéspedes que contienen 4,4' bipiridina (los procesos dinámicos de este y otros sistemas similares serán detallados en el capítulo 3).

1.6 Mediciones termodinámicas y cinéticas

La información termodinámica de los sistemas autoensamblados se obtiene a partir de la determinación de las constantes de asociación (K_a) y a través de su relación con la energía libre de Gibbs $\Delta G^0 = \Delta H^0 - T \Delta S^0 = -RT \ln K_a$. El producto con la K_a más alta generalmente es el más favorecido. Existen varias metodologías para cuantificar la constante de asociación, la elección de la técnica, es dictada por su magnitud y la diferencia observable entre las especies libres y asociadas en el complejo. Entre los ejemplos encontramos el notable cambio de color observado durante una titulación o dilución seguida por espectroscopía electrónica; cambios en los espectros de emisión por fluorimetría, la observación de un cambio significativo en los desplazamientos químicos en RMN de ^1H o el uso de un método directo como lo es la titulación isotérmica calorimétrica. Las técnicas que fueron utilizadas para el desarrollo de este trabajo – RMN ^1H (*single point determination*) y el método de dilución por UV/Vis– se explican a continuación.

RMN ^1H (Método de lectura única)

Cuando existe un intercambio lento en la escala de tiempo de la RMN las especies libres y asociadas se distinguen por su diferencia en los desplazamientos químicos. La constante de asociación puede ser calculada conociendo las concentraciones iniciales de los componentes y la abundancia de las especies determinadas por la integración de las señales en el espectro de RMN ^1H como se indica en la siguiente ecuación.

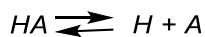
$$K_a = \frac{\left(\frac{\int_a}{\int_a + \int_{na}} \right) (C_0)}{\left(\left(\frac{\int_{na}}{\int_a + \int_{na}} \right) (C_0) \right)^2}$$

Donde \int_a y \int_{na} representan la integral de las señales para la especie asociada y no asociada en el espectro de RMN de ^1H , respectivamente y C_0 es la concentración inicial. La aplicación de esta ecuación requiere el uso de disoluciones equimolares del receptor y el huésped.

La constante de asociación, así como el componente entálpico y entrópico pueden ser obtenidos realizando experimentos a diferentes temperaturas por medio de una gráfica de van't Hoff ($R \ln K_a$ versus T^{-1}) que resulta en una línea recta con una pendiente de $-\Delta H^\circ$ y una ordenada al origen ΔS° .

Dilución por espectroscopía electrónica

La constante de asociación también puede determinarse por el método de dilución obteniendo espectros de absorción por espectroscopía UV-visible.^{70,50} En este método se obtiene una constante de disociación, las concentraciones y absorbancias de cada especie están relacionadas por una ecuación específica para el sistema en estudio. La ecuación usada para la determinación de la constante está basada en las leyes de Lambert-Beer y de acción de masas usando disoluciones equimolares del huésped (H) y anfitrión (A) asumiendo una estequiometría 1:1 en el complejo, el proceso de disociación y K_d pueden expresarse de la siguiente forma:



$$K_d = \frac{|H||A|}{|HA|}$$

La disociación del complejo eléctricamente neutro garantiza una concentración equimolar del huésped y el anfitrión. Combinando las ecuaciones de absorbancia y equilibrio se obtiene la siguiente ecuación:

$$\frac{C_0}{A_{obs}} = \left(\frac{K_d}{\epsilon_{HA} l} \right)^{1/2} \frac{1}{A_{obs}^{1/2}} + \frac{1}{\epsilon_{HA} l}$$

La pendiente (m) de una gráfica de C_0/A_{obs} versus $1/(A_{obs})^{1/2}$ nos da $(K_d/\epsilon_{HA} l)^{1/2}$, mientras que el intercepto (b) de la misma nos da $(1/\epsilon_{HA} l)$. La constante de asociación (K_a) es simplemente el inverso de la constante de disociación global (K_d).

$$K_d = \frac{m^2}{b}$$

Los parámetros termodinámicos proveen información del sistema en el equilibrio, mientras que la cinética nos proporciona información sobre como el sistema evoluciona en el tiempo. La información cinética no puede ser determinada de estudios estructurales o termodinámicos, dado que una constante de equilibrio por sí sola no incluye ninguna información sobre qué tan rápido se forma o se disocia el complejo.⁷¹ En contraste, el conocimiento de las constantes de rapidez de asociación y de disociación puede ser usado para derivar parámetros termodinámicos mediante la relación.

$$K_a = \frac{k_{aso}}{k_{dis}}$$

La elección de una técnica para estudiar la dinámica de los sistemas entrecruzados depende de varios factores, tales como la naturaleza química de las especies presentes en el complejo, el tipo de señal que será seguida durante el experimento, la escala de tiempo del proceso de relajación, número de procesos de relajación presentes, magnitud de los cambios de concentración y la cantidad de muestra disponible.

Cada técnica cinética tiene un dominio de tiempo específico en el cual puede ser utilizada. Las técnicas de cinética rápida tienen que ser empleadas cuando la escala de tiempo está en el intervalo de unos pocos segundos ya que las disoluciones no pueden ser mezcladas manualmente.

La espectroscopía electrónica es utilizada como una herramienta analítica para seguir la cinética de una reacción ya que está relacionada con las concentraciones de los reactivos y productos, por ejemplo, en *laser flash photolysis (LFP)*, *laser temperature jump (LTJ)* y *stopped-flow (SF)*. La espectroscopía de fluorescencia puede ser usada en el mismo sentido en experimentos de LTJ y SF. El límite inferior de la escala de tiempo de cada técnica está determinado por qué tan rápido se puede llevar a cabo la perturbación del equilibrio. En los experimentos *LTJ* y *TJ* la perturbación es el cambio en la temperatura del sistema, las escalas de tiempo están en nanosegundos (ns) y microsegundos (μ s) respectivamente. En la técnica *SF* las disoluciones son mezcladas rápidamente cuando se aplica una presión en las jeringas mezcladoras y el tiempo de resolución para esta técnica está en la escala de milisegundos (ms). La espectroscopía de correlación por fluorescencia (ECF) y Resonancia Magnética Nuclear Dinámica (RMND) también son técnicas usadas para medir la dinámica de moléculas entrecruzadas, estas técnicas no requieren la perturbación del equilibrio. La técnica EFC es sensible a dos propiedades diferentes: 1) los coeficientes de difusión distintos para el huésped y el complejo anfitrión-huésped y 2) rendimientos cuánticos distintos para el huésped y el complejo asociado, la escala de tiempo es de ns. En el caso de RMND, la información cinética está relacionada con la forma de la línea del espectro. En seguida se explican con mayor detalle las técnicas elegidas para el estudio cinético de los sistemas presentados en este trabajo.^{72,73}

Resonancia Magnética Nuclear Dinámica

La forma de la línea de las señales en RMN de los núcleos que están involucrados en un intercambio químico contiene información sobre las constantes de rapidez para aquellos procesos que ocurren con tiempos de vida media comparables al recíproco de la diferencia de frecuencia entre los sitios de intercambio. Se han reportado un gran número de métodos de aproximación para extraer las constantes de rapidez a partir de los espectros modificados por la dinámica de los sistemas. Uno de los métodos ampliamente utilizados es el método de coalescencia. Este método es óptimo para un sistema en donde hay dos sitios igualmente poblados formado por núcleos no acoplados, con una diferencia en el desplazamiento químico ($\delta\nu$) mucho mayor que el ancho de la línea en

ausencia del intercambio y sometidos a intercambio con una constante de rapidez ($k_{aso} = k_{dis}$) más pequeña que el tiempo intrínseco de relajación transversal.⁷⁴

La temperatura de coalescencia es medida al observar los cambios en el ancho de la forma de la línea o la intensidad de la señal mayor en el espectro de RMN (figura 1.20). En la temperatura de coalescencia el ancho de la señal alcanza un máximo mientras que la intensidad es mínima. Las variaciones de temperatura pueden cambiar las diferencias en desplazamientos químicos, las poblaciones de los sitios, y las velocidades de relajación.

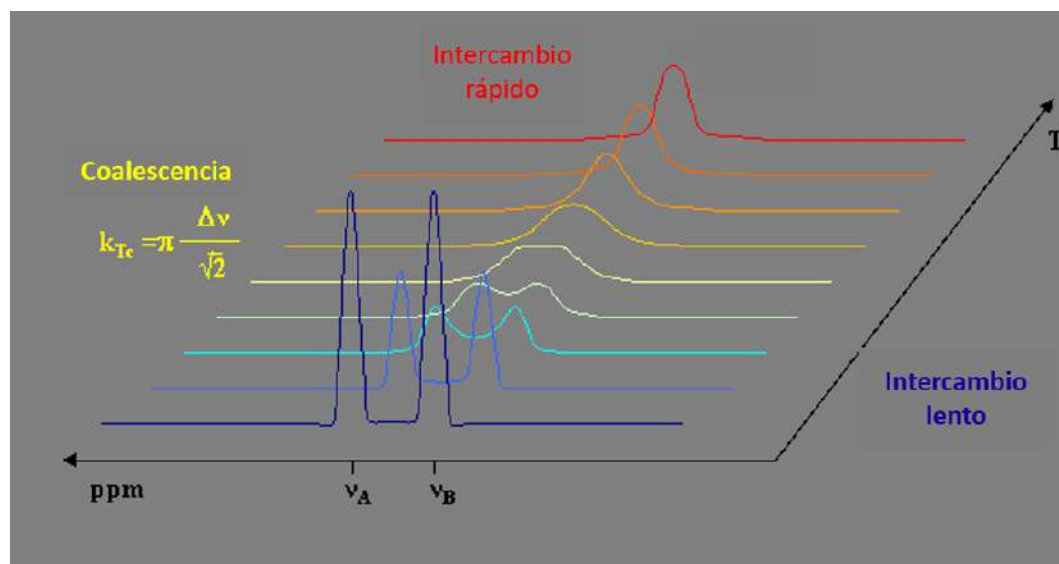


Figura 1.20 Situación particular de núcleos (AB) involucrados en un intercambio químico que resulta en señales anchas, estos núcleos con señales de intensidad similar exhiben un intercambio lento o rápido respecto a la escala de tiempo de RMN ^1H al variar la temperatura.

Es posible calcular la constante de rapidez cuando se tienen poblaciones distintas siempre y cuando se conozca la diferencia en el desplazamiento químico y la diferencia entre las poblaciones de los sitios que se encuentran en equilibrio dinámico. Las constantes de rapidez estimadas bajo la suposición de poblaciones iguales podrían tener un error hasta del 21%.⁷⁴ Existe un amplio margen de error en los valores de constantes de rapidez obtenidos por el método de coalescencia. Por lo tanto, si se quieren comparar datos con cierta exactitud es más recomendable un análisis completo de la forma de la línea.

En esta aproximación los espectros experimentales de RMN son comparados con espectros calculados (figura 1.21) usando diferentes grupos de parámetros cinéticos y espectroscópicos hasta un ajuste perfecto de la forma de la línea en un intervalo de temperaturas. Es necesario proporcionar a un programa una matriz cinética que describa los detalles de proceso dinámico y mediante un proceso iterativo se obtendrá un espectro calculado idéntico al espectro experimental; la simulación exitosa del espectro proporcionará el valor de una constante de rapidez observada k_{obs} esta constante puede ser desglosada como k_{aso} y k_{dis} proponiendo un modelo matemático acorde con el orden de reacción.

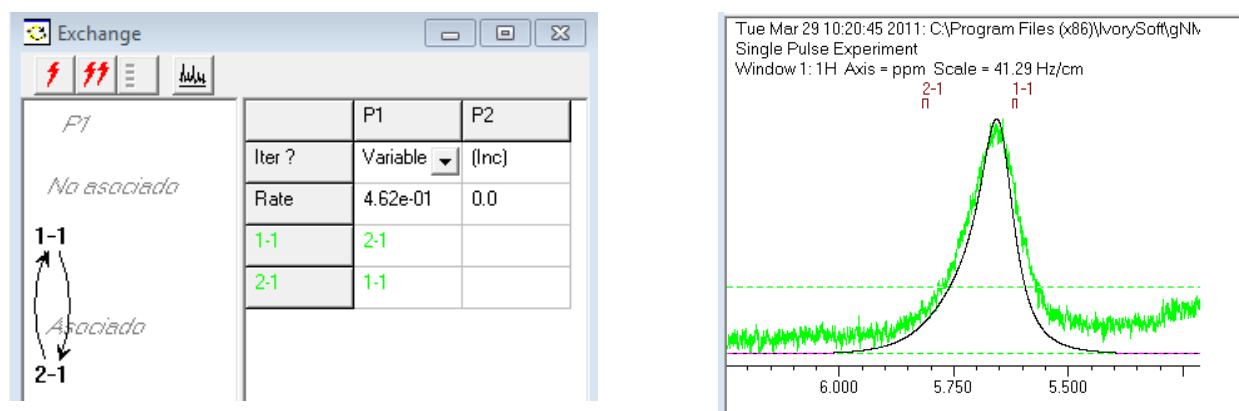


Figura 1.21 Análisis de la forma de la línea, espectro experimental (línea negra) y espectro calculado (línea verde).

Stopped Flow

Stopped flow es una técnica en la cual las disoluciones son mezcladas rápidamente por dos (o más) jeringas a alta presión en un mezclador y entonces el flujo es detenido de forma abrupta (figura 1.22A).

Las transformaciones en la composición química del sistema después de detener el flujo son seguidos a través del tiempo, por la detección de cambios en la absorbancia o fluorescencia (figura 1.22B). El uso de esta técnica requiere que haya una diferencia significativa en las propiedades de absorción o fluorescencia de las especies libres y las especies asociadas. El tiempo de resolución es determinado por el tiempo requerido para

mezclar las disoluciones y detener el flujo, para la mayoría de los sistemas el tiempo de resolución es de 1 – 2 ms.

Los experimentos de *stopped flow* producen un gradiente de concentraciones, esto es empleado para el estudio de la formación o disociación de los sistemas supramoleculares, el huésped y el receptor son colocados en distintas jeringas, mientras en otros casos la solución con el complejo se coloca en una de las jeringas y la segunda jeringa contiene únicamente el disolvente.

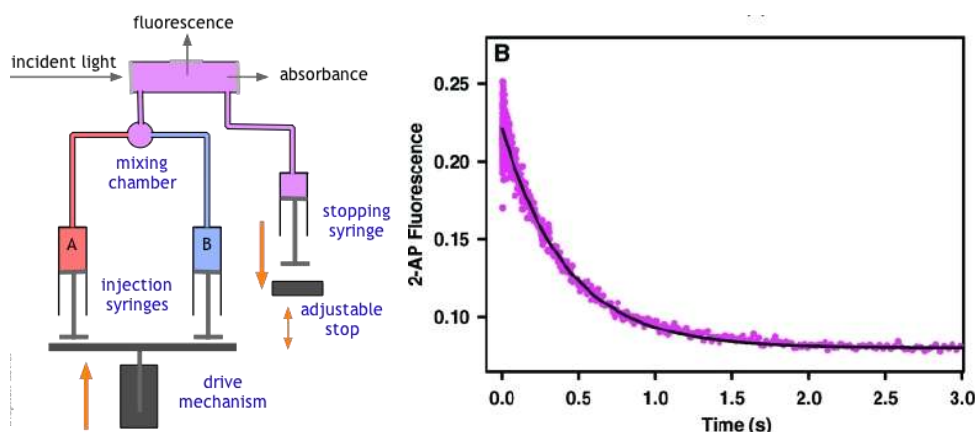


Figura 1.22 A) Representación esquemática para el experimento de *stopped flow*. Dos disoluciones son colocadas en las jeringas A y B y después rápidamente inyectadas por un aplicador de presión en un dispositivo mezclador (esfera lila). La cinética es observada en la celda (rectángulo lila) después de que el flujo se ha detenido.

Como se mostró en este capítulo, el estudio de *pseudo-rotaxanos* implica una extensa revisión y entendimiento de los conceptos y principios de la química supramolecular. Los *pseudo-rotaxanos* son complejos autoensamblados del tipo receptor-huésped que se encuentran en equilibrio dinámico con sus componentes libres. Este equilibrio depende primordialmente de la magnitud de las interacciones que mantienen unidos a los componentes, y puede ser cuantificable por la obtención de una constante de equilibrio comúnmente conocida como constante de asociación. La dirección de este equilibrio puede ser alterada de acuerdo al principio de Le Chatelier. El valor de K_a es fuertemente afectado por la temperatura y la elección del disolvente es de gran importancia. Los aspectos cinéticos juegan un papel relevante en el comportamiento de los complejos, los parámetros cinéticos (ΔG_{aso}^\ddagger , ΔG_{dis}^\ddagger) pueden ser

modificados por la naturaleza de los componentes (tamaño y estructura) efecto de la temperatura o del disolvente y por la acción de estímulos externos. Existen técnicas confiables para la medición de los parámetros cinéticos y termodinámicos, el tipo de interacciones y las características físicas y químicas de los complejos dictan el tipo de técnica que debe ser utilizada. Con base en la información presentada en este capítulo y en adición a la recopilación de trabajos reportados en la literatura (específicos e íntimamente relacionados con cada uno de los capítulos siguientes) se diseñaron las propuestas de investigación, se interpretaron resultados y se emitieron criterios y conclusiones a lo largo de este trabajo.

Capítulo 2

Efecto estérico en el comportamiento dinámico de [2]*pseudo*-rotaxanos

“El efecto estérico es como un portero gordo en un juego de hokey”

James Norton

2.1 Introducción

Los *pseudo*-rotaxanos son complejos supramoleculares del tipo receptor-huésped formados por un huésped lineal (eje) atravesando la cavidad de un receptor cíclico (rueda) que se encuentran en un proceso continuo de asociación/disociación en disolución a temperatura ambiente. El tamaño de los grupos terminales en el eje influye en este proceso dinámico ya que ejerce efectos estéricos distintos durante el proceso de autoensamble del [2]*pseudo*-rotaxano. Los tamaños relativos, tanto de los grupos terminales en los extremos del huésped lineal como de la cavidad del receptor cíclico, pueden ser variados de un complejo a otro siguiendo un diseño cuidadoso para tener un control sobre las barreras energéticas asociadas al proceso de asociación/disociación.

El propósito de este capítulo es mostrar la investigación estructural y el estudio cinético de sistemas tipo [2]*pseudo*-rotaxano que varían en cuanto al efecto estérico por la presencia de grupos terminales de la molécula lineal con diferente tamaño, sin alteración significativa de la magnitud de la interacción entre sus componentes en medio acuoso. Se prepararon un par de complejos del tipo [2]*pseudo*-rotaxano los cuales fueron estudiados haciendo uso de distintas técnicas de caracterización tales como: RMN, espectroscopía electrónica, espectrometría de masas de alta resolución y difracción de rayos-X. Una vez que se determinó el arreglo espacial de las moléculas se recurrió a la realización de experimentos combinando algunas de las técnicas antes mencionadas y modelos físicos para obtener parámetros termodinámicos y cinéticos del sistema seleccionado.

En el presente capítulo se describe el diseño, caracterización, estudio cinético y termodinámico de compuestos catiónicos lineales que contienen bis(bipiridinio)etano como sitio de reconocimiento. Estos compuestos actúan como un eje rígido que puede atravesar la cavidad de un éter corona dianiónico, di(sulfobencen)₂₄-corona-8 para formar [2]*pseudo*-rotaxanos en disolución acuosa. Se prepararon ejes simétricos colocando grupos bencilo o propilo en los extremos de la molécula eje, los cuales debido a su diferencia en tamaño demandan un efecto estérico distinto, modificando así la rapidez del proceso de asociación/disociación del complejo supramolecular.

2.2 Antecedentes

Anteriormente se mencionó que los complejos del tipo *pseudo*-rotaxano exhiben procesos dinámicos característicos, siendo uno de ellos el de asociación/disociación. A continuación, se describirán algunos de los trabajos más significativos en los que se ha modificado la rapidez de este proceso mediante efectos estéricos.

Uno de los sistemas estudiados está constituido por dibencen-24-corona-8 (**DB24C8**) y cationes secundarios de amonio⁵⁷ (figura 2.1). Los cationes con grupos terminales isopropilo **1⁺**, ciclopentilo **2⁺** y ciclohexilo **3⁺** llevan a cabo el proceso de asociación/disociación con **DB24C8** en una mezcla CDCl₃/CD₃CN (3:1), con variación significativa de la constante de asociación entre el sistema preparado con el catión **1⁺** ($K_a = 2.5 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ a 40°C) y sus análogos **2⁺** y **3⁺** ($K_a = 1.1 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ a 40°C). Esto es debido a la acidez de los protones CH₂ bencílicos con respecto a los protones CH₂ de sus contrapartes con grupos cicloalquilo, en adición a la presencia de interacciones estabilizantes de apilamiento π - π .

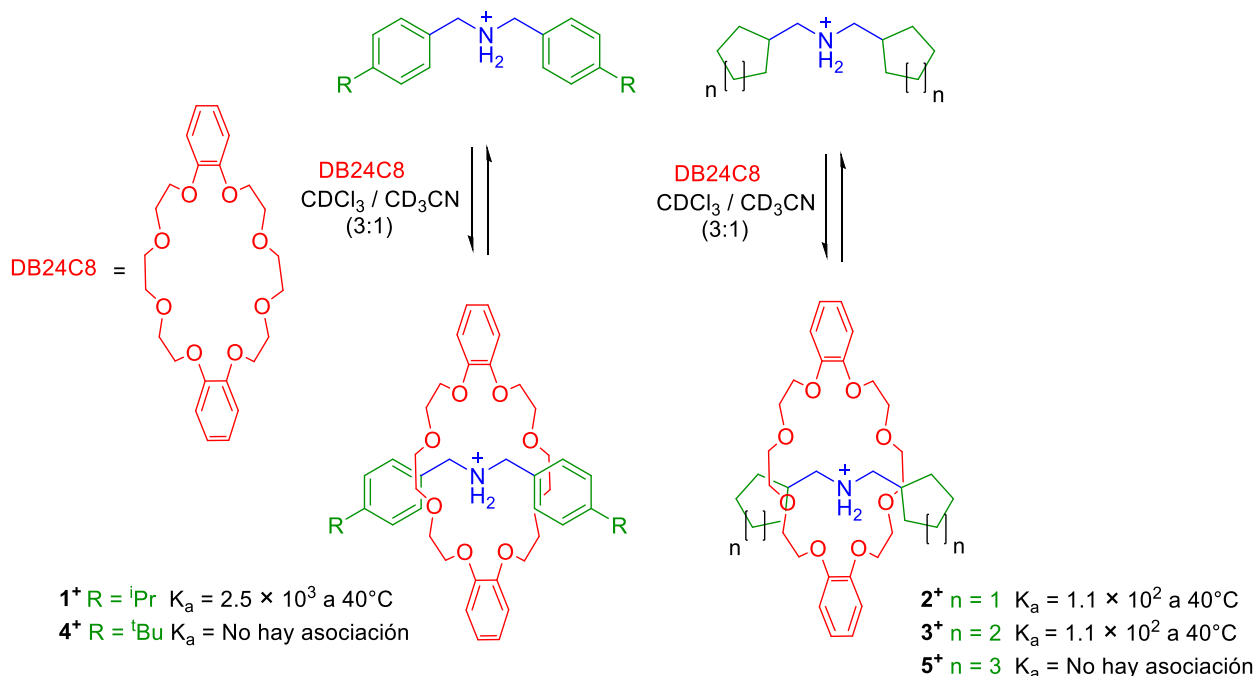


Figura 2.1 Estructura química y de sistemas entrecruzados preparados con cationes secundarios de amonio como huéspedes y **DB24C8** como receptor.

La barrera energética para el proceso de asociación/disociación del macrociclo va de un valor de $\Delta G^{\ddagger}_{aso} = 88.3 \text{ kJ mol}^{-1}$ a 40°C para el complejo que contiene el catión 1^{+} hasta un $\Delta G^{\ddagger}_{aso} = 104.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ a la misma temperatura cuando se trata del catión 3^{+} ; estos valores indican que el proceso de asociación es más lento a medida que aumenta el tamaño de los grupos terminales. Los grupos *terbutilo* en el catión 4^{+} , así como el *cicloheptilo* en el catión 5^{+} son demasiado voluminosos para permitir el paso del macrociclo a través de ellos.

Un comportamiento similar fue observado en sistemas que contienen 1,2-bis(piridinio)etano como sitio de reconocimiento en el eje y ésteres de etilo 6^{2+} , isopropilo 7^{2+} , ciclohexilo 8^{2+} y cicloheptilo 9^{2+} como grupos terminales (figura 2.2).⁷⁵

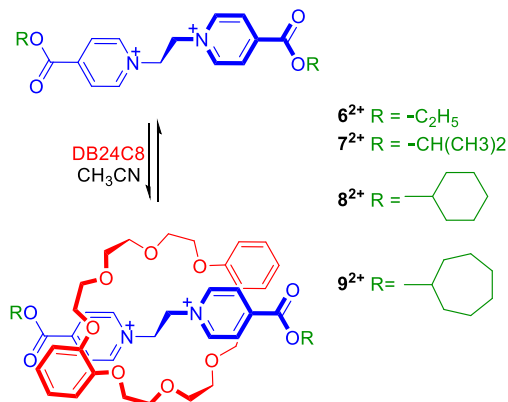


Figura 2.2 Formación de *pseudo*-rotaxanos preparados a partir de ejes derivados de 1,2-bis(piridinio)etano con grupos éster en la posición-4 del anillo de piridina.

Los dicaciones 6^{2+} y 7^{2+} con grupos terminales relativamente pequeños respecto al tamaño de la cavidad del receptor, se asocian con el macrociclo DB24C8 en acetonitrilo, formando especies del tipo $[2]pseudo$ -rotaxano alcanzando el equilibrio de forma inmediata. El dicatión 8^{2+} se asocia de forma gradual, con una constante de rapidez de asociación de $4.3 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ y un $\Delta G^{\ddagger}_{aso} = 86.5 \text{ kJ mol}^{-1}$, tomando más de 55 días a 25°C para alcanzar el equilibrio en el mismo disolvente, actuando como un tapón de deslizamiento. Finalmente, el dicatión 9^{2+} contiene un grupo terminal demasiado voluminoso que no permite la obtención del complejo correspondiente en las mismas condiciones que los demás dicaciones. A diferencia del sistema previo la constante de asociación del complejo con 8^{2+} ($2.6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$) no difiere significativamente de la constante determinada para sus análogos con grupos más pequeños ($1.9 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$).

Los sistemas con grupos ciclohexilo se comportan como rotaxanos a temperatura ambiente y fueron obtenidos mediante la estrategia de síntesis por deslizamiento (capítulo 1). En esta estrategia es esencial que los grupos terminales del huésped lineal tengan un tamaño muy similar al de la cavidad del receptor: grupos muy pequeños le confieren al complejo un menor carácter rotaxano, grupos muy voluminosos evitan el deslizamiento del receptor una vez que se han removido las condiciones adecuadas para la asociación (e.g. temperatura) observándose entonces un mayor carácter rotaxano.

Stoddart y colaboradores⁷⁶ utilizan la estrategia de deslizamiento para preparar rotaxanos entre un receptor con unidades de hidroquinona y huéspedes lineales que contienen 4,4'-bipiridinio (figura 2.3).

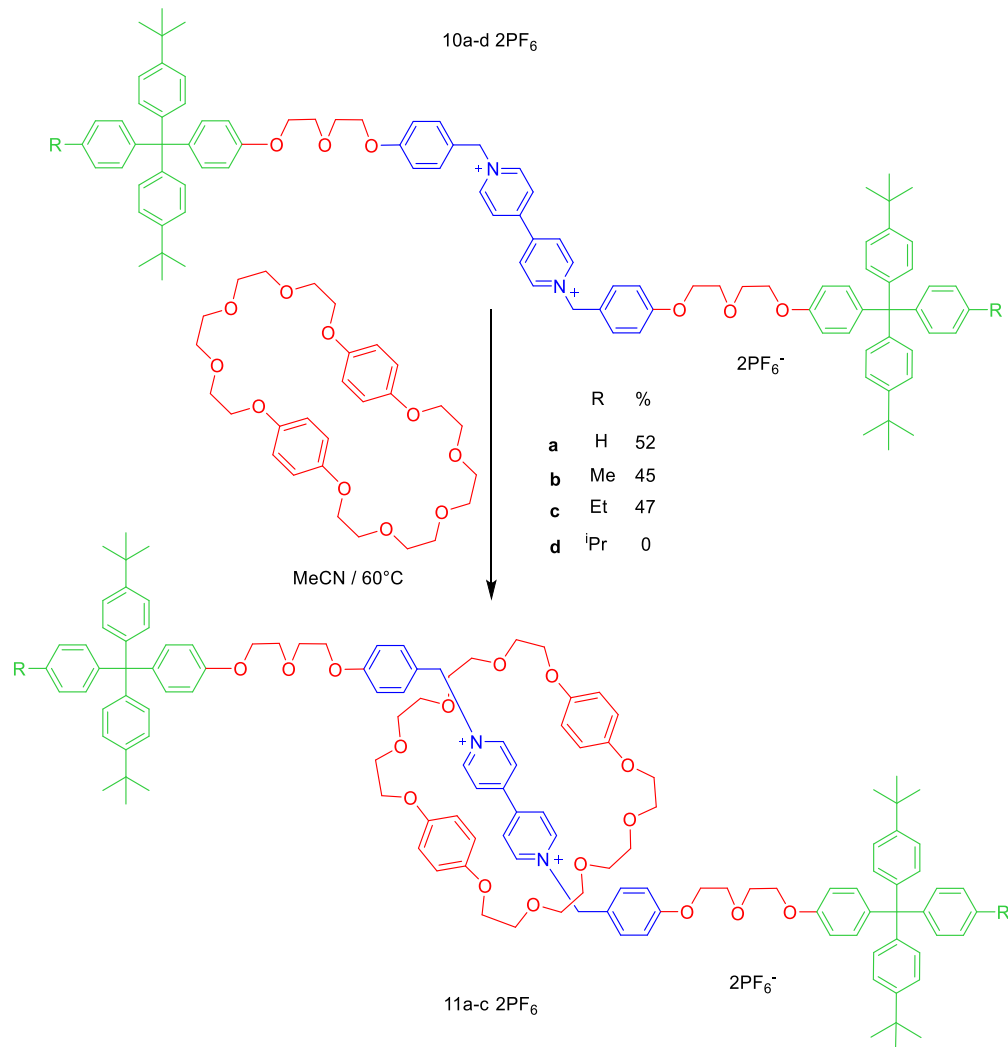


Figura 2.3 Estructura de complejos entrecruzados obtenidos por deslizamiento.

Para los dicaciones (**10a-10d**), en los que se varía sistemáticamente el tamaño de los grupos terminales, se observó que es posible vencer la energía de activación de asociación después de calentar a 60°C en acetonitrilo por algunos días para obtener especies entrecruzadas (**11a-11c**). Un grupo terminal demasiado voluminoso (**10d**) impide el proceso de deslizamiento por lo que es imposible superar la energía de activación y obtener el rotaxano correspondiente. En años posteriores se analizó con mayor detalle la cinética ligada al proceso de asociación/disociación de este tipo de sistemas, variando sistemáticamente tanto el tamaño del macrociclo como el tamaño de los grupos terminales de la molécula lineal.⁷⁷ Adicionalmente se ha estudiado el proceso de disociación de los complejos obtenidos por deslizamiento, observando que al igual que el proceso de asociación, éste también es afectado por cambios en la arquitectura molecular y en la demanda estérica de los componentes.

Macrociclos basados en tetralactamas que se combinan con ejes del tipo diéster para generar sistemas entrecruzados han sido investigados por el grupo de Schalley,⁷⁸ en estos sistemas se ha demostrado que cambios extremadamente pequeños pueden causar sorprendentes efectos en la cinética de asociación/disociación de *pseudo*-rotaxanos (figura 2.4).⁷⁹

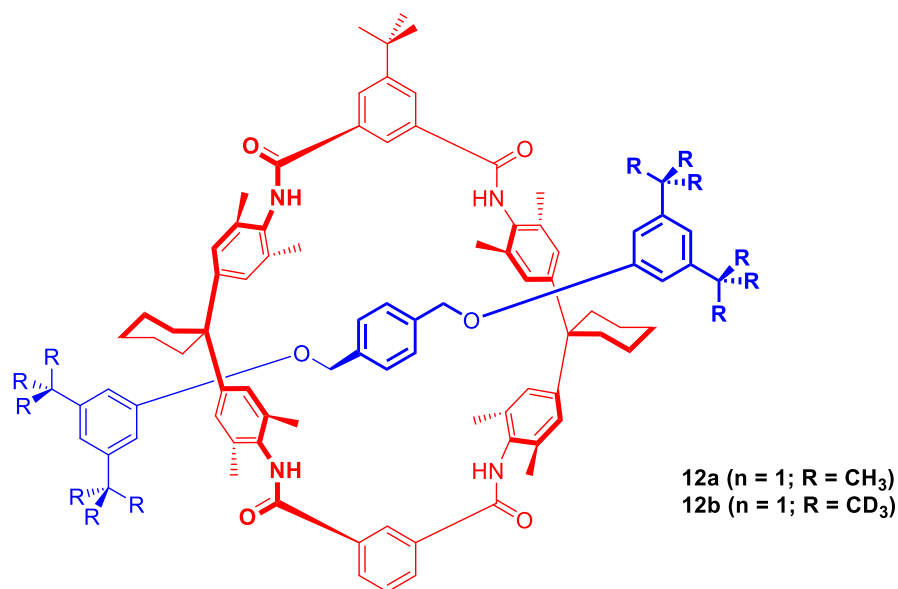


Figura 2.4 Estructura general de los rotaxanos deuterados y no-deuterados.

El hecho de reemplazar los átomos de hidrógeno por átomos de deuterio en el grupo terminal de un receptor lineal conlleva a cambios significativos en la cinética de disociación del complejo. En su trabajo se describen los resultados de experimentos de disociación en tetracloroetano- d_2 con un *pseudo*-rotaxano sin marcaje **12a** y su isotópologo **12b** que tiene grupos terminales deuterados. La disociación del rotaxano deuterado es ~ 10% más rápida que la de su análogo no deuterado.

Para explicar el comportamiento cinético del complejo, los autores se basan en estudios previos de sistemas distintos en los que se han observado diferencias características entre compuestos que contienen enlaces C-H y sus isotópologos con enlaces C-D. De acuerdo con estudios teóricos y de difracción electrónica, la longitud de enlace C-D es aproximadamente 0.005 Å más corta que la longitud del enlace C-H. Además, el enlace C-D tiene una frecuencia y una amplitud vibracional más pequeña que la del enlace C-H, esta diferencia se refleja en un radio de van del Waals más pequeño.

La presencia de enlaces C-D en una estructura también se ve reflejada en un empaquetamiento cristalino más eficiente (*i.e.* mayor densidad en la estructura cristalina)⁸⁰ así como en diferencias positivas o negativas (dependiendo del tipo de sustituyente) en los desplazamientos químicos en RMN de ^{13}C de los grupos localizados en la proximidad de sustituyentes con enlaces de este tipo.⁸¹ Con base en la información previa se puede explicar que la disociación de **12b** (deuterado) sea más rápida que la de su análogo **12a** (no deuterado).

Kaifer y colaboradores⁸² reportaron el estudio cinético y termodinámico en agua y DMSO de complejos formados a partir del receptor cíclico cucurbit[7]uril (**CB[7]**) y dos huéspedes derivados de viológeno con grupos terminales que difieren en tamaño **13²⁺** y **14²⁺**. El cambio en el desplazamiento (8.4 a 6.9 ppm) de la señal correspondiente al protón *orto* al N^+ del huésped libre con respecto al del complejo en los espectros de RMN de ^1H apoya la idea de que se trata de un complejo del tipo [2]*pseudo*-rotaxano (figura 2.5).

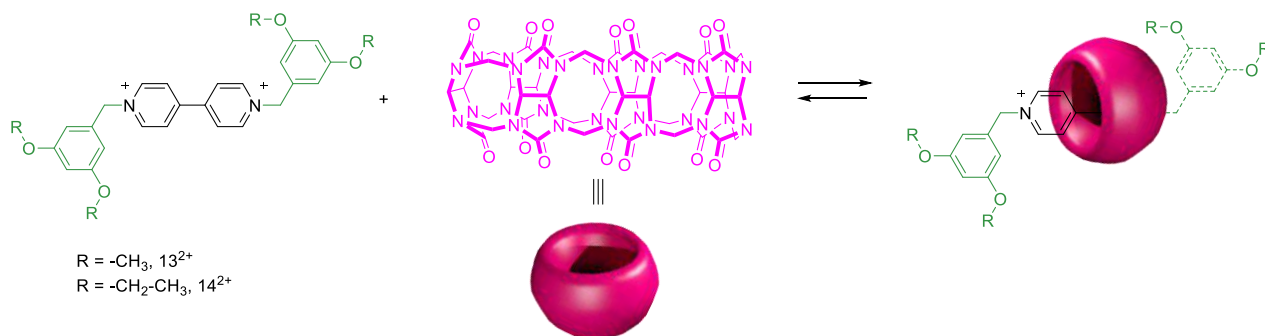


Figura 2.5 Complejos con el receptor **CB[7]** y los huéspedes lineales **13²⁺** y **14²⁺**.

La diferencia en tamaño entre el grupo terminal dimetoxibencilo y dietoxibencilo es pequeña, pero de una magnitud suficiente para marcar una sustancial diferencia en la cinética de asociación con **CB[7]**. A 25°C en medio acuoso los datos indican que el proceso de asociación de **CB[7]** con **13²⁺** es más rápido (k_{aso} no medible por RMN ¹H) que con **14²⁺** ($k_{aso} = 0.9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$), sin observarse una variación de la constante de asociación ($K_a = 8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$) entre los dos complejos. Esta constante de asociación disminuye significativamente ($K_a = 3.4 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$) en el caso de **13²⁺** y se hace nula para el huésped **14²⁺** al realizar el estudio en DMSO. El proceso de asociación de **13²⁺** es termodinámicamente más favorable y cinéticamente más rápido en medio acuoso que en DMSO.

Recientemente, Stoddart⁸³ demostró que es posible controlar la cinética de asociación/disociación en *pseudo*-rotaxanos constituidos por huéspedes simétricos que contienen dioxinaftaleno **DNP** como sitio de reconocimiento y el receptor catiónico ciclobis(paraquat-*p*-fenileno) **CBPQT⁴⁺**. La unidad **DNP** se encuentra flanqueada por cadenas de oligo-etilenglicol las cuales pueden variar en su longitud o en el tamaño del grupo terminal (Figuras 2.6b y 2.6c). En las terminaciones de la molécula lineal se colocaron grupos arilo con distintos sustituyentes en la periferia **15a-15q** (Figura 2.6c).

Las interacciones por enlace de hidrógeno entre la cadena de oligo-etilenglicol y el anillo de **CBPQT⁴⁺** contribuyen de forma positiva al valor de la constante de asociación, por lo que un aumento en la longitud de la cadena conlleva a un incremento en la constante de asociación desde una $K_a = 8.5 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ en el complejo con $n = 2$ hasta un

valor de $K_a = 17.6 \times 10^3$ cuando $n=6$ en CD_3CN . En la serie con grupos terminales 2-isopropilfenilo **15h-15k** los parámetros cinéticos revelaron una disminución de 4.2 kJ mol^{-1} en la energía de activación al pasar de una cadena de dietilenglicol a sus análogos extendidos, esto es consistente con la estabilización del estado de transición por contacto $CH \cdots O$ entre los átomos de oxígeno en el eje y los hidrógenos de la piridina en la rueda. La posición de los sustituyentes y la naturaleza de los mismos afectan significativamente las barreras energéticas de asociación cubriendo un intervalo de 70 a 111 kJ mol^{-1} .

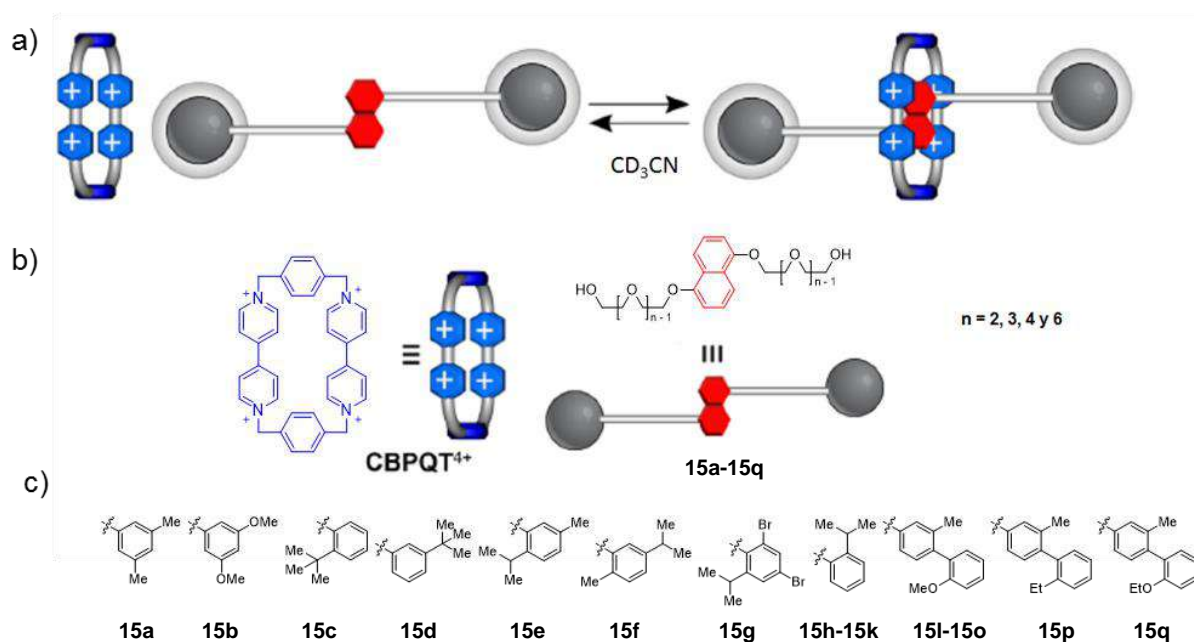


Figura 2.6 a) Representación gráfica de la formación *pseudo*-rotaxanos entre el anillo **CBPQT⁴⁺** y un eje que contiene **DNP** como sitio de reconocimiento; b) Fórmulas estructurales del anillo **CBPQT⁴⁺** y una serie de ejes **15a-15q**; c) Grupos terminales en la molécula eje.

Los receptores con unidades tetralactama se asocian con huéspedes lineales que contiene escuaraina como sitio de reconocimiento y cadenas de polietilenglicol (PEG) como grupos terminales. Recientemente Smith y colaboradores⁸⁴ reportaron el comportamiento cinético de *pseudo*-rotaxanos constituidos por el receptor **16** y los huéspedes **17a**, **17b** y **18a-c** (figura 2.7).

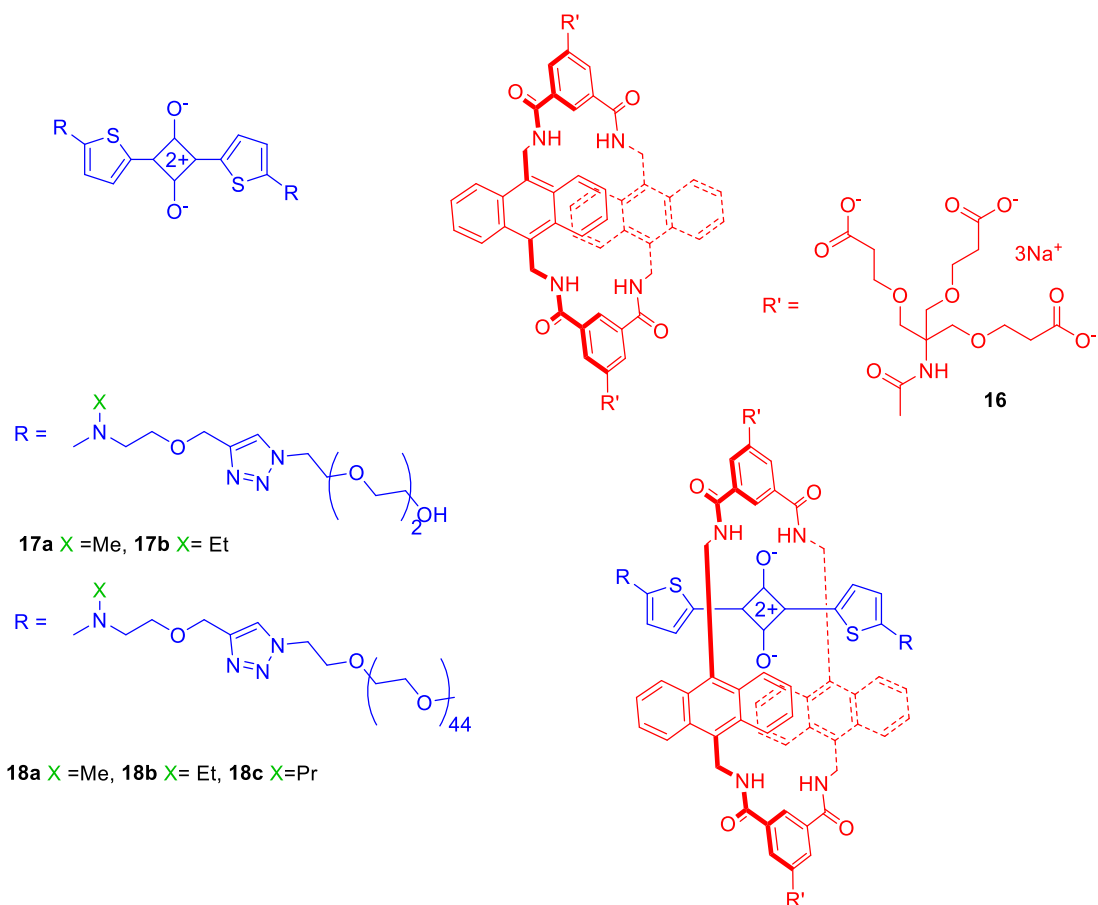


Figura 2.7 Estructuras químicas de los compuestos preparados por Smith y colaboradores.

En el estudio comparativo se demostró que los cambios estructurales en la cadena *N*-alquil-PEG (*R*) y del tamaño del grupo *N*-alquilo (*X*) en el huésped, conlleva a cambios significativos en la cinética de asociación en disolventes como cloroformo, metanol, agua y un disolvente bifásico fluorado. Para dar una idea de cuan grandes son esos cambios nos enfocaremos al estudio en disolución acuosa, cabe mencionar que se observan comportamientos similares en los disolventes restantes.

Al comparar los *pseudo*-rotaxanos constituidos por el receptor **16** y los huéspedes **17a**; $k_{aso} = 1.1 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ y **18a**; $k_{aso} = 7.2 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ podemos ver que un aumento en la longitud de la cadena (127 átomos de carbono) conduce a una disminución de la rapidez en un orden de magnitud, el mismo comportamiento se observó para sus análogos *N*-etilo (**17b** versus **18b**).

El aumento en el tamaño del sustituyente *N*-alquilo por adición de un átomo de carbono (**17a** versus **17b**; $k_{aso} = 1.2 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) implica una disminución de la rapidez en dos órdenes de magnitud. Este comportamiento indica que el tamaño de los grupos *N*-alquilo determina la rapidez de formación del *pseudo*-rotaxano.

Para ratificar esta afirmación se hizo la comparación entre los *pseudo*-rotaxanos que contienen en su estructura a los huéspedes **18a**; $k_{aso} = 7.2 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, **18b**; $k_{aso} = 4.3 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ y el análogo **18c**; $k_{aso} = 1.4 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. De acuerdo con los valores de k_{aso} se confirma dicho efecto.

2.3 Propuesta de investigación

Con los sistemas descritos previamente, se demostró que el proceso dinámico de asociación/disociación en los complejos [2]*pseudo*-rotaxano son modificados por el tamaño de los grupos ubicados en cada extremo de la molécula lineal. Las barreras energéticas que determinan el comportamiento dinámico del complejo son características de cada sistema, ya que además de la influencia del tamaño de los grupos terminales, también existen otros factores que pueden modificarlas tales como: el tamaño de la cavidad del anillo, la flexibilidad y estructura del grupo terminal, la longitud de los grupos espaciadores en la molécula eje, el disolvente y los parámetros termodinámicos del complejo de asociación.

Algunos de los sistemas referidos fueron estudiados en disolventes orgánicos y los parámetros cinéticos se determinaron mediante la técnica de RMN, ya que los grupos ubicados en los extremos de la molécula lineal son de tamaño adecuado para permitir un proceso dinámico lento, el cual se encuentra en la escala de tiempo de esta técnica. Sin embargo, en algunos casos donde hay una diferencia considerable entre el tamaño de la cavidad de la molécula cíclica y el grupo terminal en la molécula lineal, el equilibrio dinámico se torna rápido y supera la escala de tiempo de RMN complicando el estudio cinético.

Con base en estos antecedentes se propone el estudio en disolución acuosa de complejos tipo [2]*pseudo*-rotaxano que difieran en el tamaño de los grupos ubicados en cada extremo de la molécula huésped. La finalidad de este estudio es la obtención de complejos que presenten una diferencia en la rapidez del proceso de asociación/disociación dependiente únicamente del efecto estérico que ejerzan los grupos terminales, sin alterar sustancialmente la estabilidad de los complejos. La diferencia en el tamaño de los grupos terminales debe ser tal que nos permita evaluar procesos dinámicos rápidos o lentos respecto a la escala de tiempo de la RMN. La propuesta planteada puede ser visualizada en el diagrama energético que se muestra en la figura 2.8.

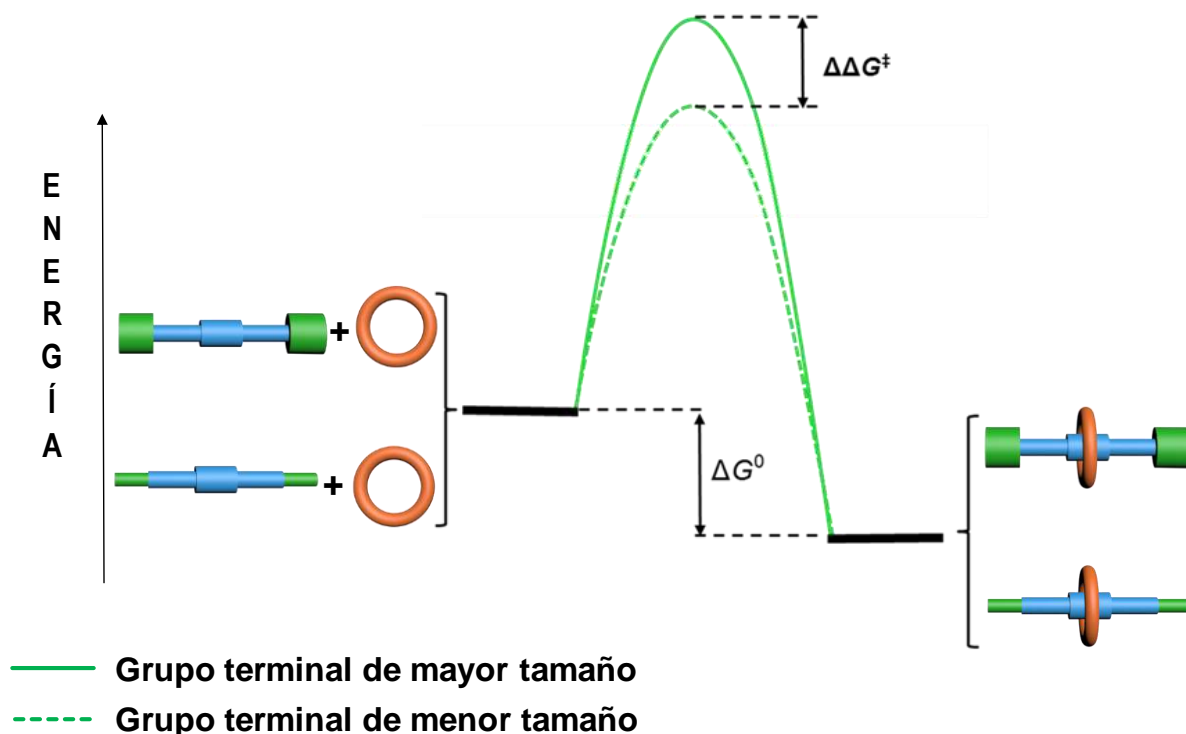


Figura 2.8 Diagrama energético cualitativo representativo del proceso de asociación/disociación que se modifica por efectos estéricos.

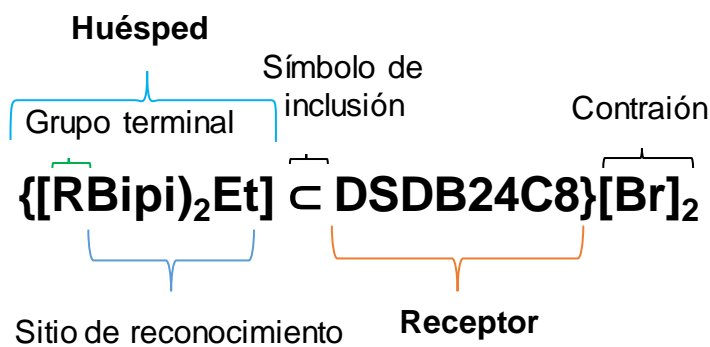
En el diagrama en primer lugar encontramos a las especies disociadas, se trata de un receptor cíclico (toroide en color naranja) que se combina de forma individual ya sea con un huésped lineal que contiene grupos terminales de tamaño menor (mancuerna con cilindros verdes de volumen menor) o con un huésped lineal que contiene grupos terminales de mayor tamaño (mancuerna con cilindros verdes de volumen mayor), ambos huéspedes con un sitio de reconocimiento y espaciadores iguales (cilindros azules); la rueda experimentará una demanda estérica distinta al deslizarse a través de los grupos terminales de la molécula lineal, requiriendo una mayor energía de activación con el sustituyente de mayor tamaño (línea verde continua). Mientras que la barrera energética para el sustituyente de menor tamaño será de menor energía (línea verde discontinua). En ambos casos se obtiene un complejo supramolecular del tipo [2]*pseudo*-rotaxano con estabilidad similar pero más estable que los componentes libres.

La elección de los componentes del [2]*pseudo*-rotaxano debe basarse en características particulares. La rueda debe presentar una estructura química y una

cavidad apropiadas que le permitan deslizarse a través de los grupos terminales y moverse a través del eje para interactuar con el sitio de reconocimiento en el eje; el eje debe tener un sitio adecuado de reconocimiento molecular que le permita asociarse fuertemente con la rueda mediante interacciones no covalentes; así como espaciadores convenientes que permitan que el sitio de reconocimiento y los grupos terminales actúen de manera independiente y, finalmente, las dimensiones y estructura de los grupos ubicados en los extremos deben permitir el paso de la rueda a través de ellos.

Dicho todo lo anterior proponemos una estrategia a seguir para la preparación de los componentes de nuestro sistema. En el capítulo 1 se describieron sistemas tipo [2]*pseudo*-rotaxano obtenidos mediante la combinación de huéspedes lineales derivados de 1,2-bis(bipiridinio)etano **[(Bipi)₂Et]²⁺** y éteres corona de 24 miembros, tales como dibencen-24-corona-8, **(DB24C8)**.¹⁶ La constante de asociación se incrementa más de un orden de magnitud cuando se adicionan grupos aniónicos, tales como grupos sulfonato al macrociclo para formar el éter corona dianiónico di(sulfobencen)24-corona-8 **[NMe₄]₂[DSDB24C8]**.⁵¹ De esta forma, se han obtenido [2]*pseudo*-rotaxanos incluso en disolventes altamente competitivos como metanol y agua, debido a las interacciones electrostáticas entre la rueda y el eje.

Basados en estos sistemas, se seleccionaron los componentes para el autoensamble y estudio del proceso de asociación/disociación de una pareja de sistemas supramoleculares **{[BnBipi]₂Et}⊂DSDB24C8}[Br]₂** y **{[PrBipi]₂Et}⊂DSDB24C8}[Br]₂** ambos con estructura tipo [2]*pseudo*-rotaxano (figura 2.9). La nomenclatura utilizada para estos sistemas se describe a continuación:



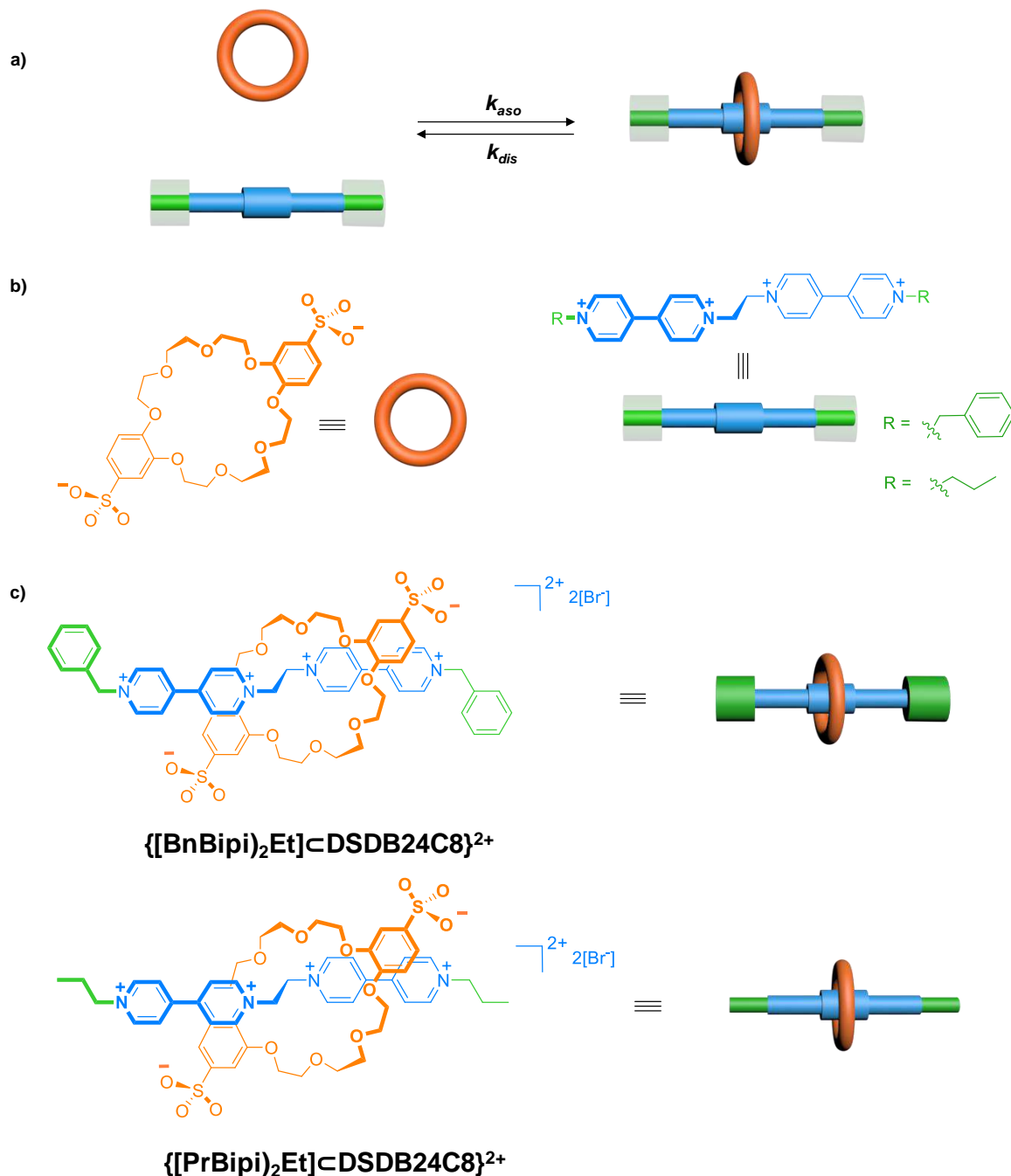


Figura 2.9 a) Representación gráfica del proceso de asociación/disociación en [2]*pseudo*-rotaxanos constituidos por el receptor cíclico **[DSDB24C8]²⁻** y huéspedes lineales con **[(Bipi)₂Et]²⁺** como sitio de reconocimiento; estructura química y representación gráfica de b) receptor cíclico **[DSDB24C8]²⁻** y de los huéspedes lineales derivados de **[(Bipi)₂Et]²⁺** con grupos terminales que difieren en tamaño; c) [2]*pseudo*-rotaxanos con bencilo y propilo como grupo terminal.

Estos dos sistemas se diferencian estructuralmente por el tamaño de los grupos terminales en el huésped lineal, el estudio cinético y termodinámico nos dirá si esta diferencia en tamaño es suficiente para observar cambios en los procesos dinámicos en esta pareja de complejos.

El fragmento 1,2-bis(bipiridinio)etano fue elegido como sitio de reconocimiento ya que es capaz de generar complejos estables con el éter di(sulfobencen)24-corona-8 y además es lo suficientemente rígido para prevenir re-arreglos moleculares.⁵¹ Los grupos bencilo y propilo son una buena opción como grupos terminales ya que son sustituyentes neutros que no interactúan fuertemente con el componente cíclico y debido a sus diferencias en tamaño y rigidez deben presentar una demanda estérica distinta durante el proceso de asociación/disociación de los componentes del [2]*pseudo*-rotaxano.

Como componente cíclico se optó por éter el di(sulfobencen)24-corona-8, ya que los grupos sulfonato permanecen totalmente disociados y con carga negativa en disolución acuosa como consecuencia de su alto carácter ácido; además de su selectividad y habilidad para generar complejos estables con los derivados de 1,2-bis(piridinio)etano en medio acuoso.⁵¹

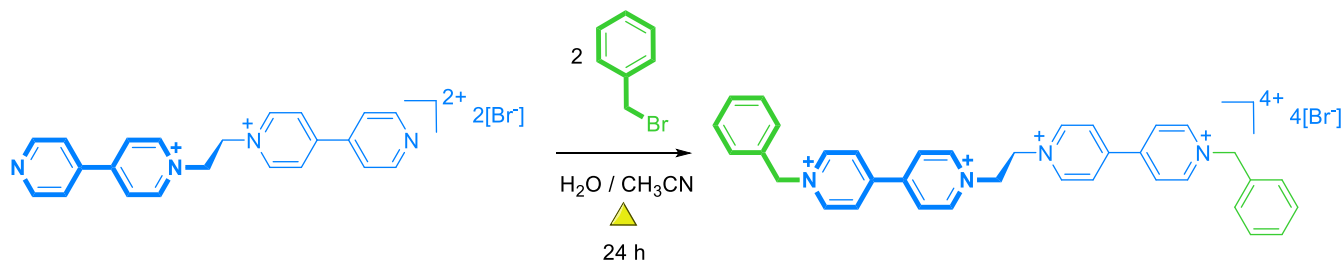
Con estos componentes, se espera obtener una pareja de complejos receptor-huésped con una geometría tipo [2]*pseudo*-rotaxano con estabilidad similar, que presenten un equilibrio de asociación/disociación con diferencia en su rapidez debido a los efectos estéricos que puedan estar involucrados.

2.4 Resultados y discusión

2.4.1 Síntesis y caracterización del huésped con grupos bencilo

Mediante la reacción de Menshutkin se preparó un huésped catiónico lineal (eje) con grupos bencílicos en cada extremo $[(\text{BnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$. Tanto el compuesto precursor $[(\text{Bipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_2$ como el eje completo $[(\text{BnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$ fueron sintetizados con algunas modificaciones del método previamente reportado por Loeb y colaboradores.¹⁶

La reacción entre la sal $[(\text{Bipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_2$ y un exceso de bromuro de bencilo en condiciones de reflujo, en una mezcla acetonitrilo-agua con relación 1:1, permitió la obtención del eje con un rendimiento del 60% después de su recristalización por difusión de acetona en agua (Esquema 2.1).



Esquema 2.1. Esquema de síntesis del huésped lineal $[(\text{BnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$.

El compuesto puro fue caracterizado por distintas técnicas espectroscópicas entre las cuales se encuentran RMN de ^1H y ^{13}C ; experimentos de RMN en 2D (COSY, NOESY y HETCOR) y espectrometría de masas. En la figura 2.10 se muestra la asignación del espectro de RMN de ^1H para el compuesto $[(\text{BnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$. Es evidente que el compuesto tiene un centro de inversión y por lo tanto existen protones químicamente equivalentes; por esa razón se observan señales únicamente para la mitad de la molécula. La integración de las señales concuerda perfectamente con el número de protones existentes.

Para la asignación completa e inequívoca del espectro de ^1H también se realizaron experimentos de RMN en 2D. En el espectro *t*-ROESY se observan claramente las

señales correlacionadas indicando el acoplamiento a través del espacio por Efecto Nuclear Overhauser entre las parejas de protones (**a,b**); (**e,f**) y (**f,g**) (Figura 2.11). La asignación de los protones **c** y **d** se realizó mediante experimentos de RMN Espectroscopía de Correlación (COSY). En la figura 2.12 observamos la correlación a tres enlaces de los núcleos **b** y **c**, así como los núcleos **d** y **e**.

En el espectro de ^1H se puede observar que los protones del fragmento biperidinio en la posición *orto* (**b y e**) aparecen a mayor frecuencia que los de la posición *meta* (**c y d**), ambos como señales y con desplazamientos químicos característicos de protones pertenecientes a un anillo aromático; los protones **g, h e i** aparecen en un desplazamiento muy similar como una señal simple en 7.4 ppm, la señal simple en 5.8 corresponde a los protones **f** del metileno unido directamente al N^+ del piridinio y finalmente el singulete alrededor de 5.5 ppm correspondiente a los protones **a** del etano puente.

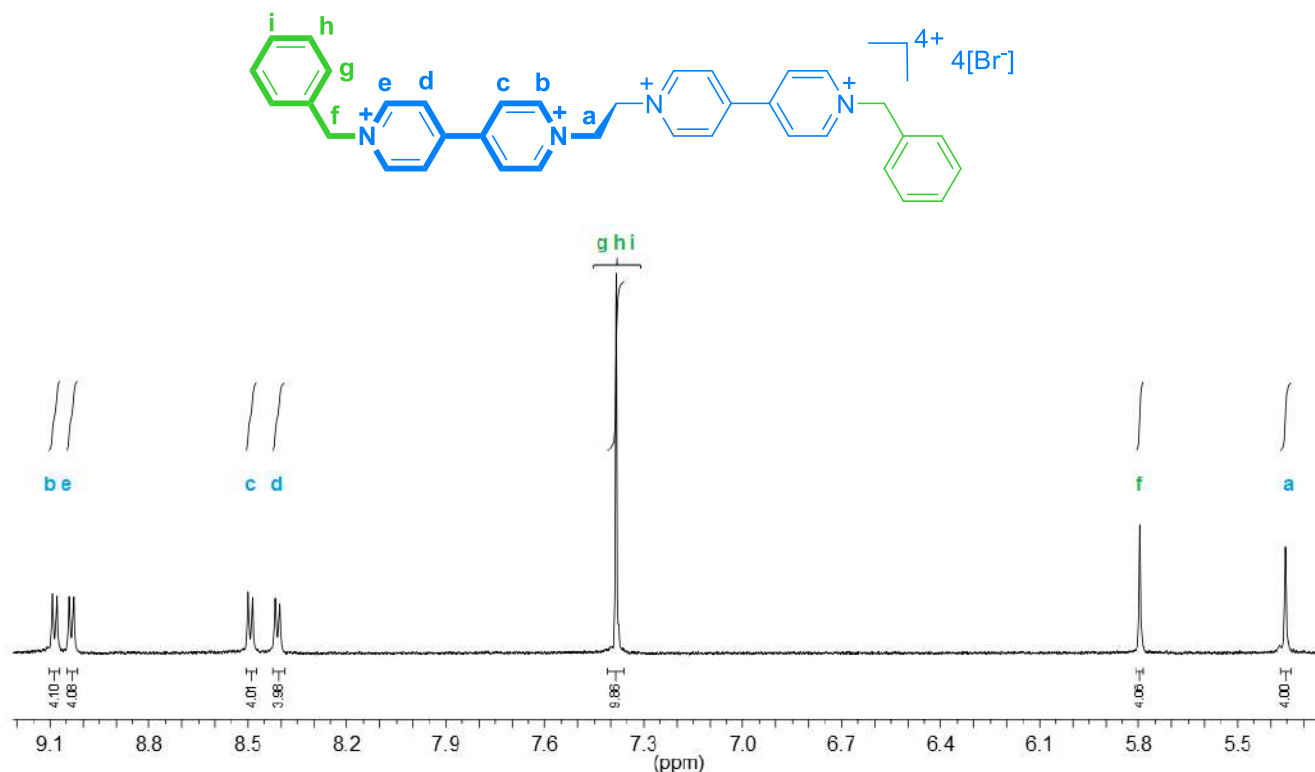


Figura 2.10 Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) a 298 K en D_2O del eje $[(\text{BnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$.

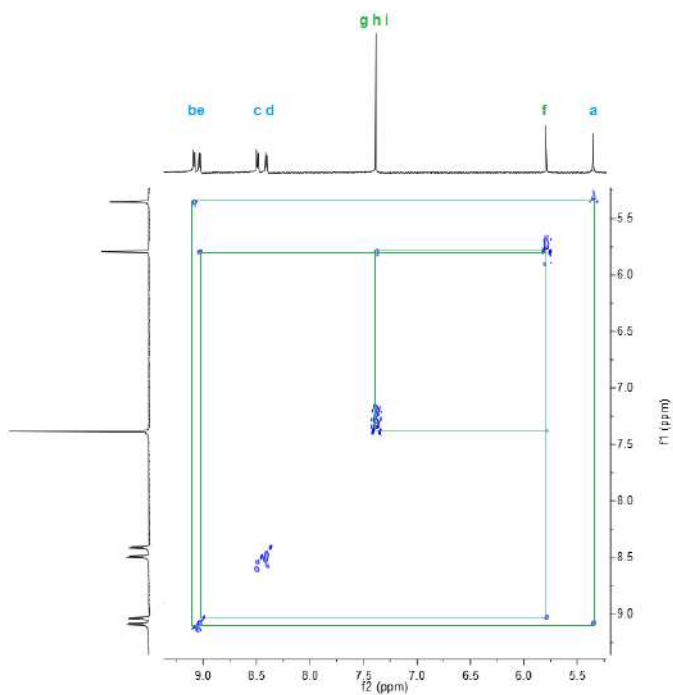


Figura 2.11 Espectro de RMN *t*-ROESY (500 MHz) a 298 K en D₂O del eje [(BnBipi)₂Et][Br]₄.

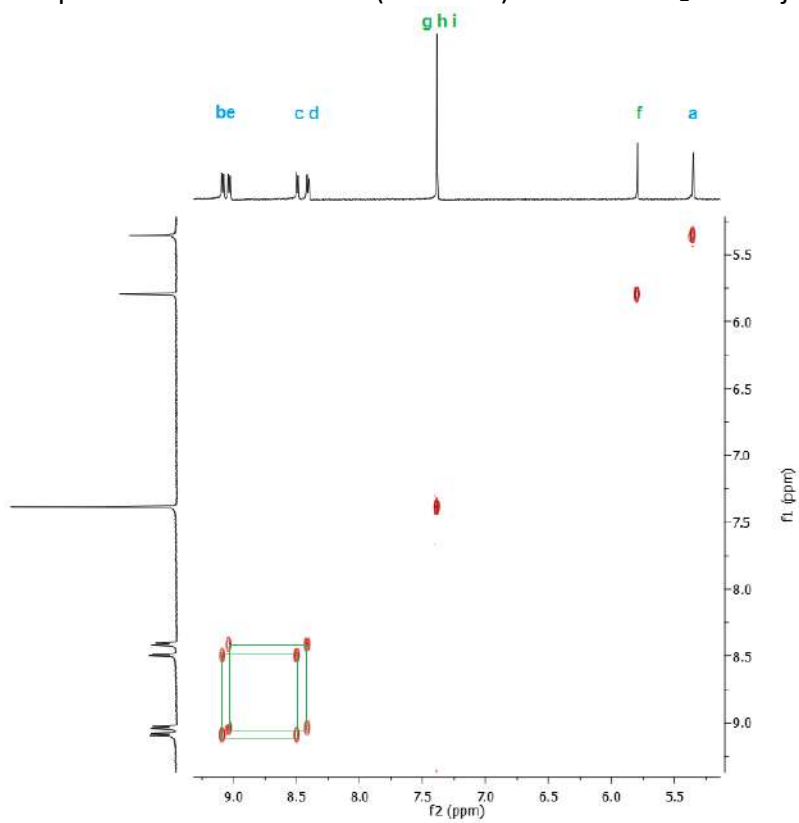


Figura 2.12 Espectro de RMN 2D COSY (500 MHz) a 298 K en D₂O del eje [(BnBipi)₂Et][Br]₄.

El eje también fue caracterizado utilizando Espectrometría de Masas de Ionización por Electrospray EM-IES; observándose el catión con carga 2⁺. En la figura 2.13 se muestra el espectro de la especie con carga 2⁺ (líneas continuas) del eje, así como, la comparación con el perfil isotópico calculado (líneas discontinuas). Como se puede observar el perfil isotópico calculado ajusta adecuadamente con el perfil experimental con un mínimo margen de error.

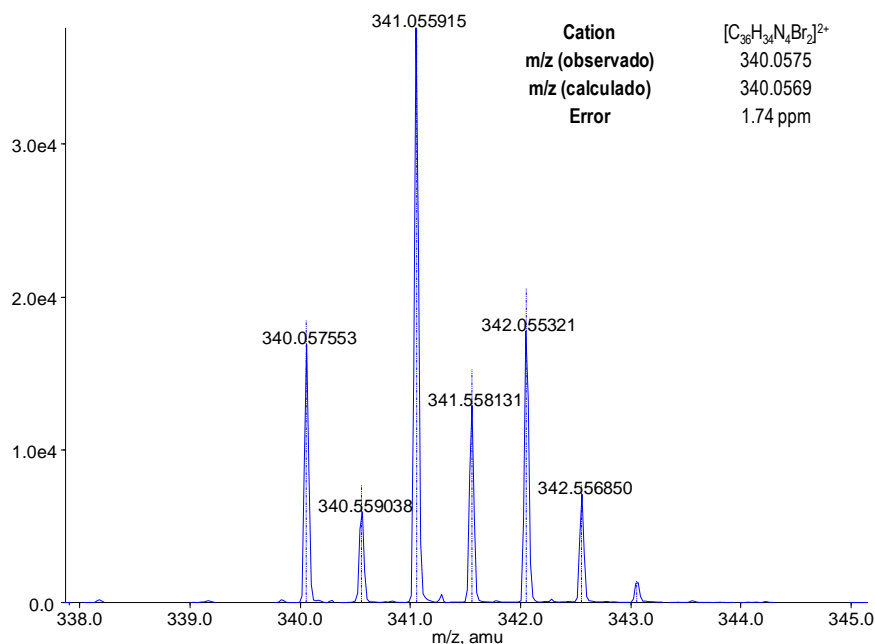


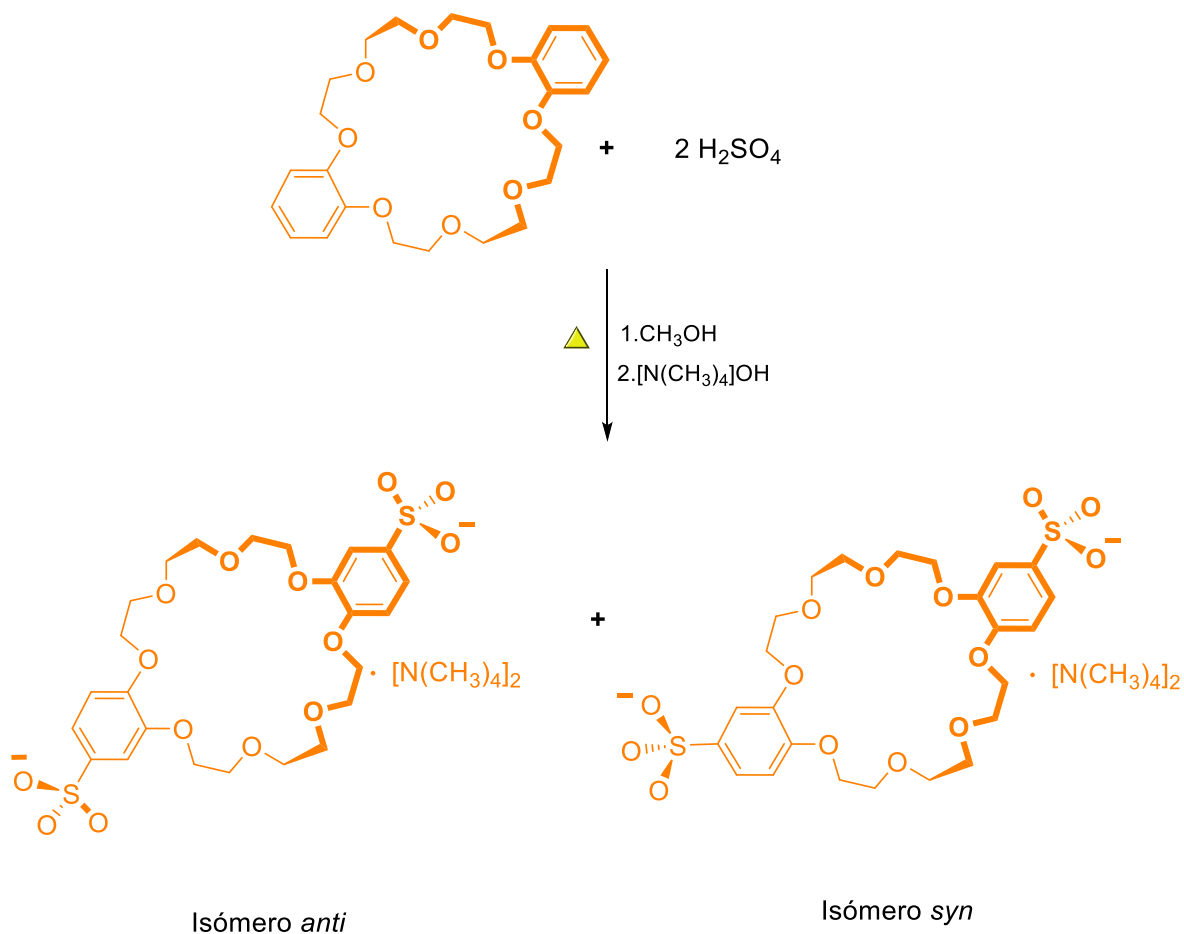
Figura 2.13 Ion molecular observado (líneas continuas) y calculado (líneas discontinuas) por EM-IES para el compuesto **[(BnBipi)₂Et][Br]₄**.

2.4.2 Síntesis y caracterización del receptor aniónico

La preparación de distintas sales del anion **[DSDB24C8]²⁻** fue reportada a finales de los años noventa por Yoshida y colaboradores,⁸⁵ este procedimiento no considera la separación de los isómeros *anti* y *syn* los cuales se generan en una proporción 50:50 debido a la sustitución de los hidrógenos que se encuentran en posiciones equivalentes, pero en distintos anillos aromáticos. La separación exitosa de los isómeros fue reportada en 2008 por nuestro grupo de investigación⁵¹ con un rendimiento mayor 40% para el isómero *anti*.

El receptor cíclico **[NMe₄]₂[DSDB24C8]** se sintetizó de acuerdo con el esquema 2.2. La separación de los isómeros fue modificada con respecto a la previamente reportada.

El aceite amarillo obtenido de la reacción entre dibencen-24-corona-8 y ácido sulfúrico se neutraliza con hidróxido de tetrametilamonio para obtener un polvo de color blanco. Este polvo resulta ser la mezcla de los isómeros *anti:syn* en una relación 50:50. La mezcla de isómeros se disuelve en metanol, el sólido insoluble es filtrado y separado de la disolución. Después de la evaporación lenta de la mitad del disolvente se observa un precipitado de aspecto cristalino.



Esquema 2.2. Esquema de síntesis del receptor cíclico (rueda) **[NMe₄]₂[DSDB24C8]**.

El receptor cíclico fue caracterizado en medio acuoso por RMN de ^1H y experimentos de RMN en 2D (COSY y NOESY). En la figura 2.14 se muestra la

asignación del espectro de RMN de ^1H para $[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$ con las señales características del compuesto sintetizado. Las operaciones de simetría presentes en la molécula, permiten tener protones químicamente equivalentes, por lo tanto, en el espectro únicamente se observan las señales correspondientes a los protones químicamente no equivalentes, con integrales que ajustan para el número total de protones esperado.

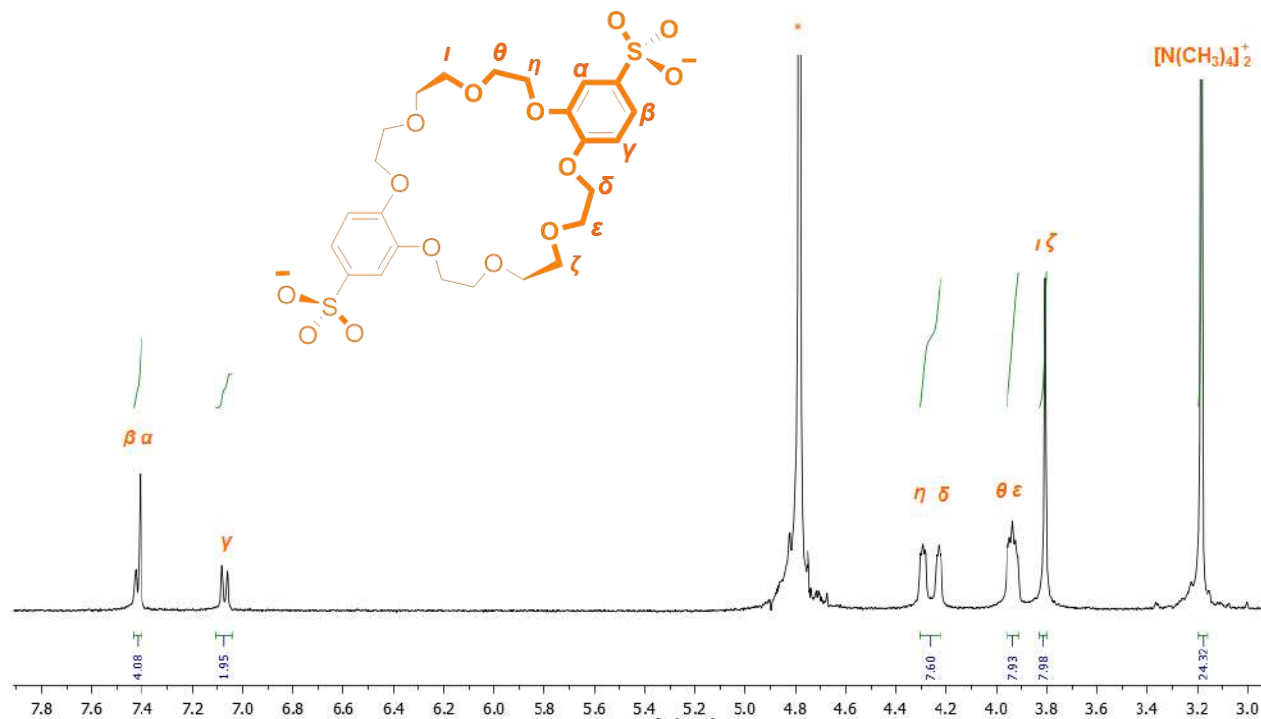


Figura 2.14 Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) a 298 K en D_2O de $[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$.

La asignación completa e inequívoca del espectro de ^1H se realizó con ayuda de experimentos de RMN en 2D. En el espectro *NOESY* son visibles las señales correlacionadas indicando el acoplamiento a través del espacio por *Efecto Nuclear Overhauser* entre las parejas de protones (α, η) y (γ, δ) (Figura 2.15a). El experimento *COSY* (figura 2.15b) permite observar el acoplamiento a tres enlaces entre los protones β, η y δ con γ, θ y ϵ lo cual confirma la asignación propuesta en el espectro de 1D.

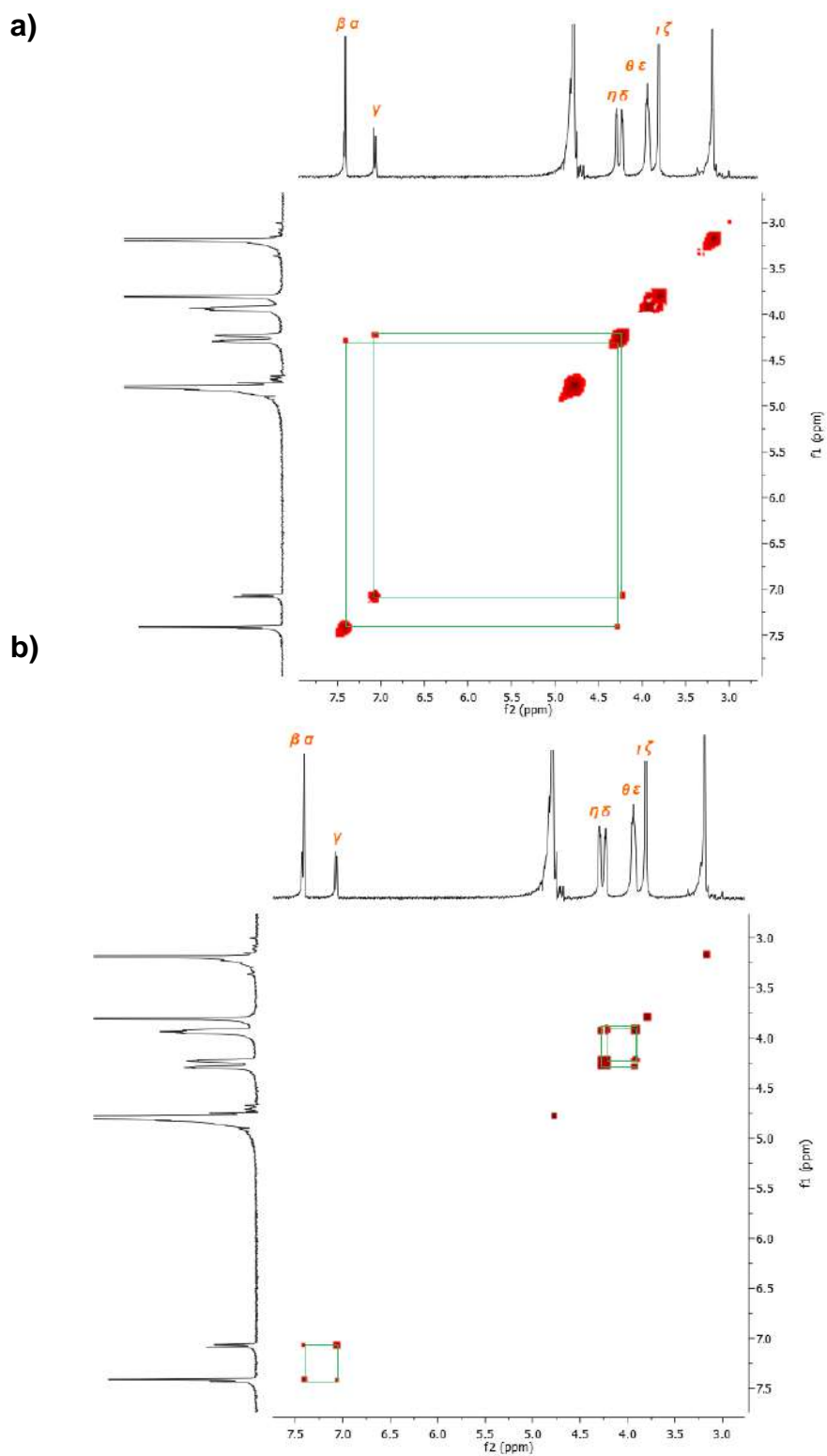


Figura 2.15 Espectros de RMN 2D a) NOESY y b) COSY (400 MHz) a 298 K en D₂O.

La evaporación lenta de una disolución del compuesto $[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$ en una mezcla metanol:acetona 4:1, permitió la obtención de cristales adecuados para la determinación de la estructura del receptor en el estado sólido mediante difracción de rayos-X de monocristal. En la figura 2.16 se muestra el arreglo de los átomos; se puede verificar que existe una cavidad libre de moléculas de disolvente y con un tamaño considerable para llevar a cabo el proceso de autoensamble con la molécula lineal. Seis de los átomos de oxígeno apuntan hacia el interior de la cavidad, así que se trata de una cavidad rica en densidad electrónica. Los grupos sulfonato se encuentran convenientemente alejados uno del otro para evitar interacciones del tipo repulsivo, además de maximizar la energía de estabilización de red cristalina por interacciones electrostáticas con el catión $[\text{N}(\text{CH}_3)_4]^+$.

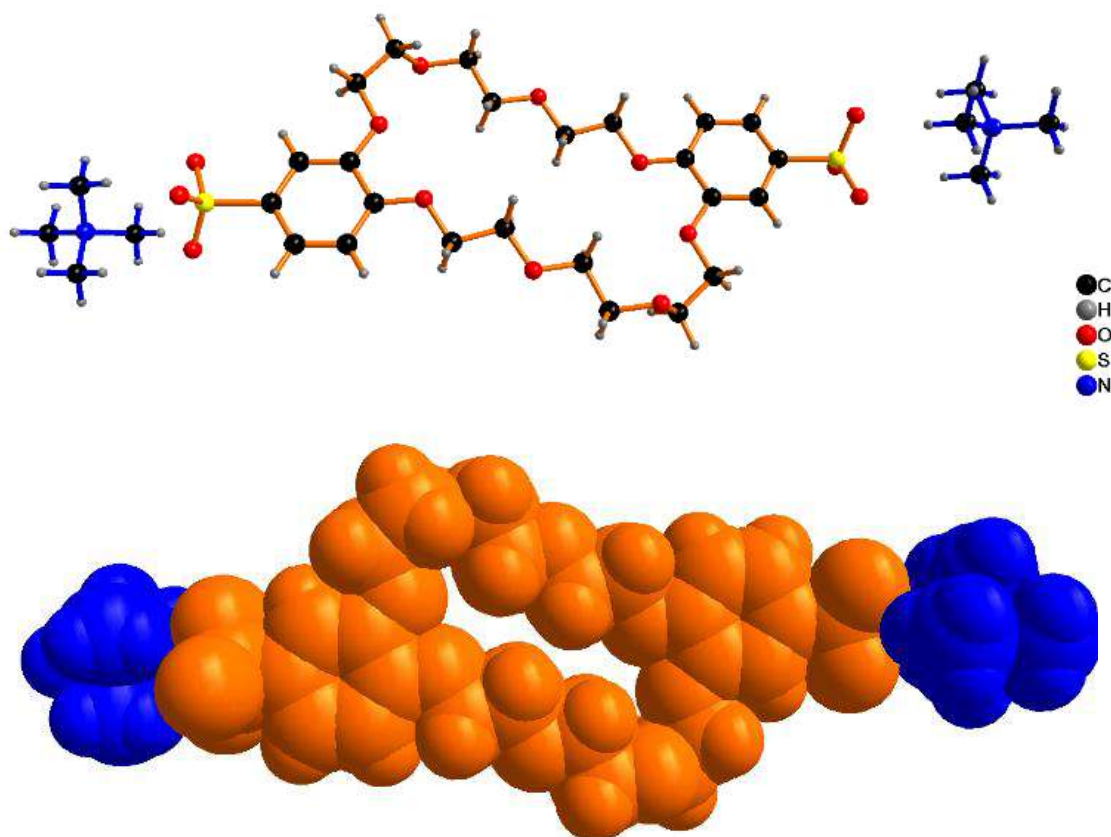


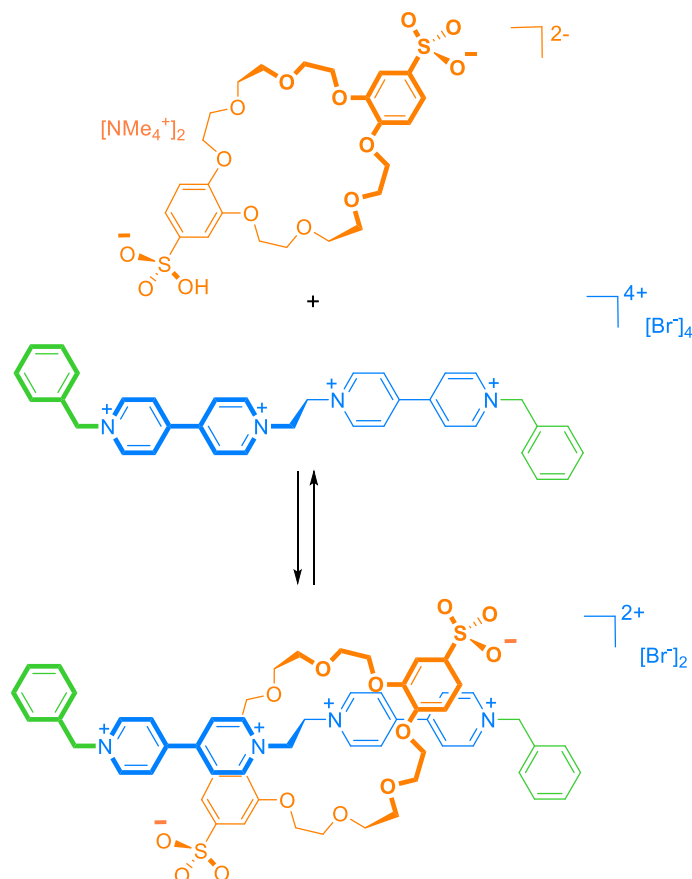
Figura 2.16 a) Representación *ball-stick* y *space-filling* de la estructura cristalina del compuesto $[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$.

La caracterización tanto en disolución como en el estado sólido del huésped lineal y del receptor cíclico constituyen una parte muy importante del estudio ya que, además

de proporcionarnos información acerca de la estructura de los compuestos, también nos permitirá establecer el tipo de interacciones no-covalentes presentes en los complejos de asociación.

2.4.3 Autoensamble y caracterización del [2]*pseudo*-rotaxano del huésped con grupos bencilo

Para el proceso de autoensamble se combinaron en disolución acuosa el eje $[(\text{BnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$ y el éter corona $[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$ en cantidades estequiométricas dando lugar al complejo receptor-huésped $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ del tipo [2]*pseudo*-rotaxano en equilibrio con las especies sin complejar. Este complejo fue aislado por precipitación como un polvo de color amarillo (Esquema 2.3).



Esquema 2.3 Autoensamble del [2]*pseudo*-rotaxano $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ en disolución acuosa a temperatura ambiente.

El estudio en disolución haciendo uso de RMN en 1D y 2D, así como EM-IES proporcionó evidencias suficientes que soportan la existencia de una especie

interpenetrada del tipo [2]*pseudo*-rotaxano, la cual había sido previamente reportada por nuestro grupo de investigación.⁵¹

El equilibrio dinámico del compuesto $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ es lento con respecto a la escala de tiempo de RMN y por lo tanto es posible distinguir señales para las especies libres, además de un grupo de señales correspondientes al [2]*pseudo*-rotaxano. En la figura 2.17 se muestra la asignación de los espectros de RMN de ^1H para los compuestos $[(\text{BnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$, $[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$ y $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ en D_2O .

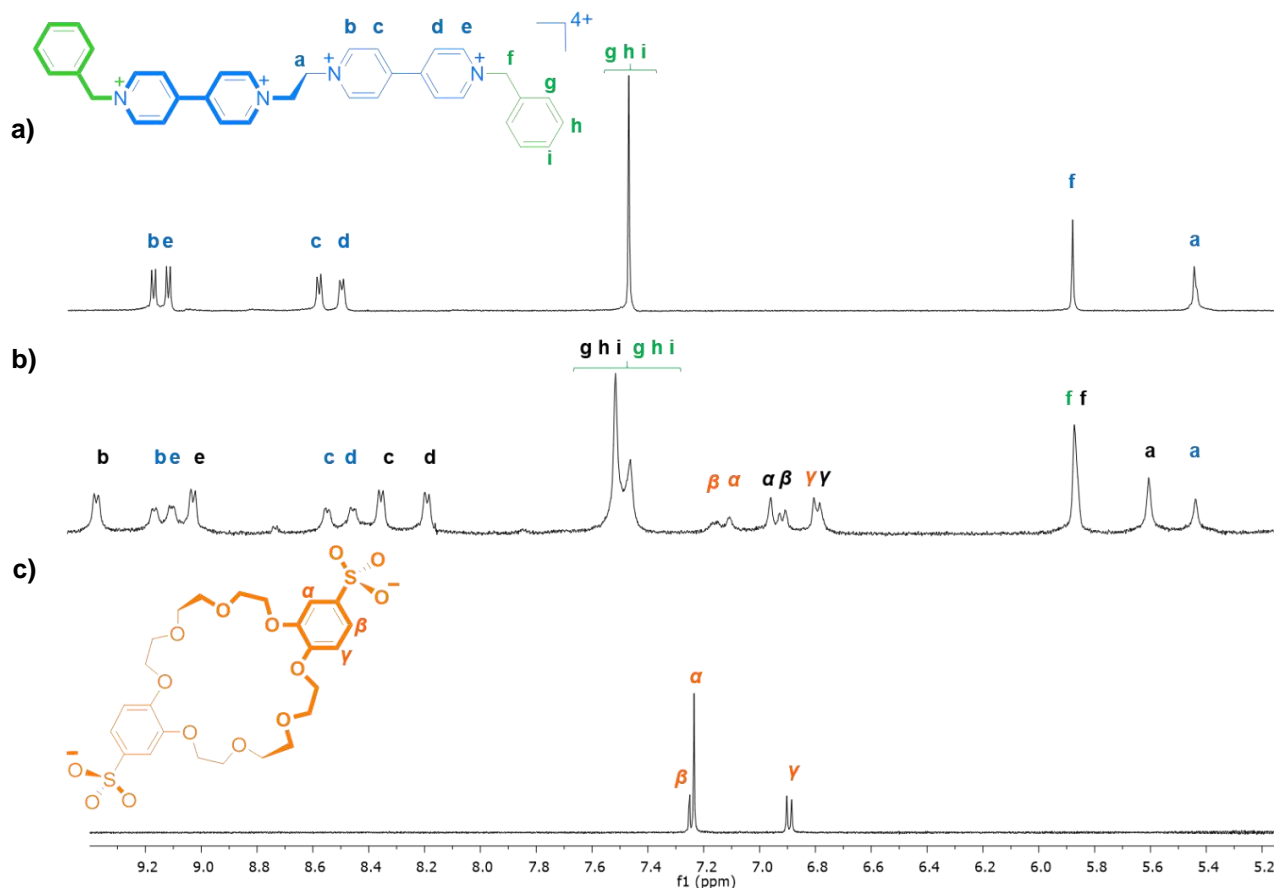


Figura 2.17 Espectros parciales de RMN de ^1H (400 MHz), 2 mM en D_2O a 298 K a) $[(\text{BnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$; b) $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$; c) $[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$.

Es posible apreciar claramente las señales características del complejo en equilibrio lento con los componentes libres. Los desplazamientos químicos de las señales

principales, así como las diferencias entre las especies libres y asociadas se encuentran resumidos en la tabla 2.1.

Tabla 2.1 Comparación de los desplazamientos químicos de las especies $[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$, $[(\text{BnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$, y $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$. Los números entre paréntesis representan la diferencia de los desplazamientos químicos de las especies en el complejo y libres.

Protones	$[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$	$[(\text{BnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$	$\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$
a	*	5.51	5.68 (+0.17)
b	*	9.23	9.42 (+0.19)
c	*	8.61	8.42 (-0.19)
d	*	8.52	8.23 (-0.29)
e	*	9.17	9.09 (-0.08)
f	*	5.94	5.94 (~ 0)
g, h, i	*	7.58	7.55 (-0.03)
α	7.18	*	7.03 (-0.15)
β	7.23	*	6.98 (-0.25)
γ	7.06	*	6.85 (-0.21)

*No presentes en esta especie

Los espectros muestran evidencia de la existencia de interacciones no-covalentes entre la rueda y el eje. El desplazamiento a frecuencias altas para la señal del etano central (**a**) es característico de los protones involucrados en interacciones del tipo $\text{C-H}\cdots\text{O}$, los protones en la posición orto- N^+ (**b**) se desplazan a frecuencias altas confirmando también la existencia de enlaces de hidrógeno del mismo tipo $\text{C-H}\cdots\text{O}$. Por otro lado, los protones meta- N^+ (**c** y **d**) se desplazan a frecuencias bajas como consecuencia de la protección generada por el anillo aromático del éter corona, indicando la existencia de una interacción del tipo apilamiento π .

El espectro de resonancia también revela la existencia de dos conjuntos de señales separadas para los protones aromáticos de la rueda (**α**, **β**, **γ**) en 7.03, 6.98 y 6.85 ppm comparada con 7.18, 7.23 y 7.06 ppm para la especie libre, lo cual también es

indicativo del apilamiento π entre los anillos de piridina deficientes en densidad electrónica del eje y los anillos ricos en densidad electrónica del catecol en la molécula cíclica.

Es importante mencionar que las señales correspondientes a las especies no asociadas en el espectro de ^1H presentan desplazamientos químicos ligeramente distintos con respecto a las señales observadas en los espectros de los compuestos aislados $[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$ y $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4\}$; este comportamiento puede ser atribuido a la presencia de otras especies asociadas las cuales adoptan una co-conformación distinta a la del complejo interpenetrado, en un equilibrio rápido en la escala de tiempo de RMN.⁵⁰

El proceso dinámico por el cual se relacionan las especies libres y asociadas fue confirmado por Espectroscopía de Intercambio (*EXSY* por sus siglas en inglés). Esta técnica permite identificar de forma simple la existencia de transferencia de magnetización cuando el intercambio químico es lento en la escala de tiempo de RMN. El espectro *EXSY* de $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ se muestra en la figura 2.18. Los recuadros en color verde relacionan los picos de intercambio fuera de la diagonal de las especies libres con los picos respectivos en el complejo de asociación.

El autoensamble del [2]*pseudo*-rotaxano también fue detectado utilizando EM-IES. El ion molecular observado corresponde a la especie con carga 2^+ ; como era de esperarse la relación m/z es distinta con respecto a la de los ejes. El éter corona reemplaza dos de los cuatro bromuros así que el patrón isotópico también presenta una gran diferencia con respecto al de la molécula lineal. La figura 2.19 muestra el ion molecular $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ con el perfil isotópico esperado, el cual concuerda de forma adecuada con los datos experimentales.

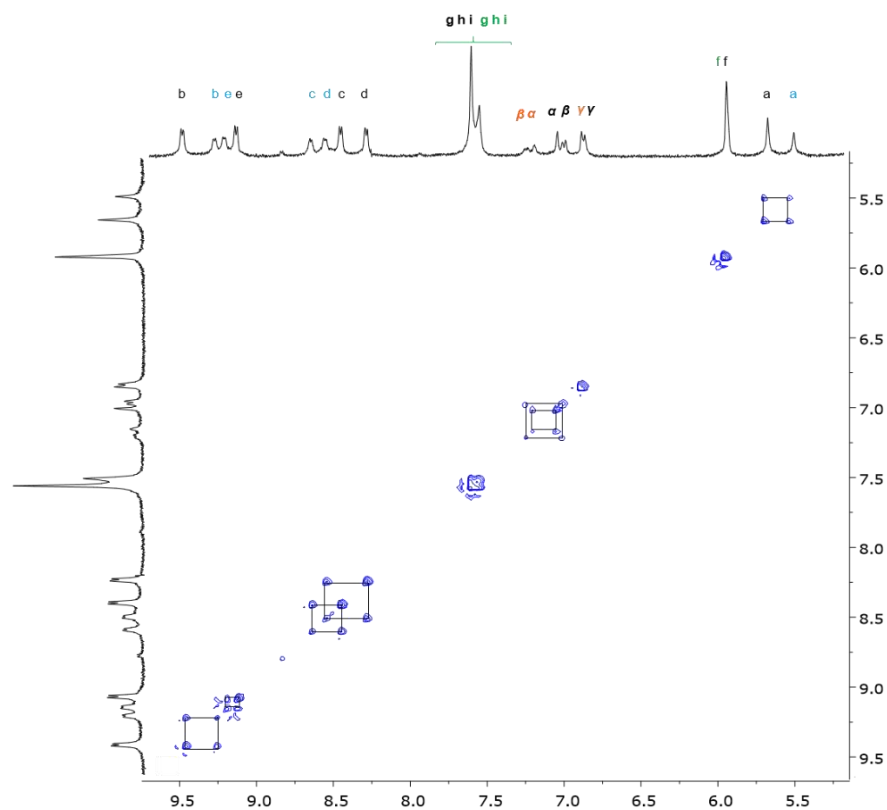


Figura 2.18 Espectro parcial EXSY de $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\subset\text{DSDB24C8}\}^{2+}$ mostrando picos de intercambio entre las especies libres (letras en color azul y naranja) y asociadas (letras en negro) a 298 K en D_2O .

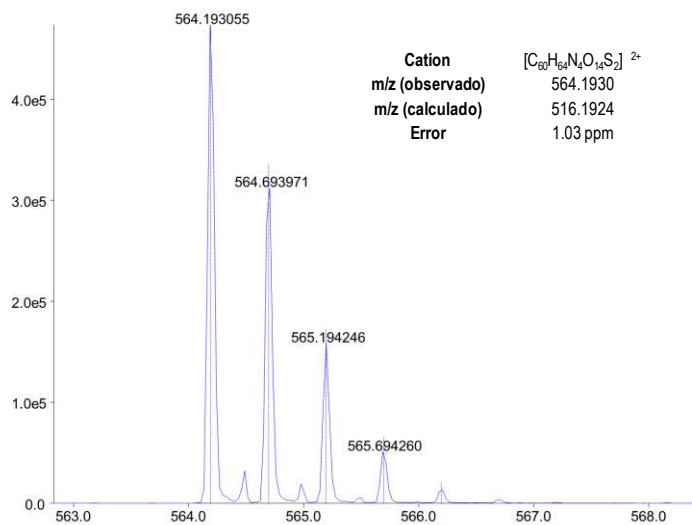


Figura 2.19 Ión molecular observado (líneas continuas) y calculado (líneas discontinuas) por EM-IES para el [2]pseudo-rotaxano $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\subset\text{DSDB24C8}\}^{2+}$.

Si bien la caracterización en disolución nos da una buena idea del comportamiento dinámico y geometría del [2]*pseudo*-rotaxano, la obtención de una estructura en el estado sólido permite visualizar de forma directa el arreglo y distribución de las moléculas en el complejo, apoyando en gran medida las interpretaciones hechas a partir de los experimentos en disolución.

La estructura del compuesto $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}] \subset \text{DSDB24C8}\}^{2+}$ fue determinada haciendo uso de la técnica de difracción de rayos-X de monocristal, a partir de cristales obtenidos por evaporación lenta de una disolución acuosa que contenía al complejo aislado. En la figura 2.20a se muestra la disposición de las moléculas en el estado sólido y se puede verificar la naturaleza interpenetrada del complejo obtenido por autoensamble.

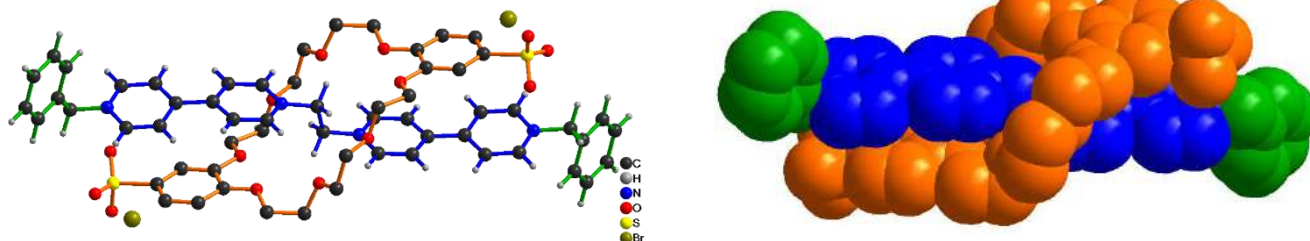
Es posible observar también que el eje y el éter corona están básicamente paralelos, el eje adopta una conformación *anti* en el fragmento etano central mientras que el éter corona presenta un arreglo en forma de S. En la figura 2.20b se puede observar que los componentes se mantienen unidos por interacciones π y una serie de enlaces de hidrógeno C-H \cdots O; las distancias C \cdots O varían en un intervalo de 3.35-3.70 (1) Å. En la estructura también se puede observar la presencia de iones bromuro actuando como contraiones para mantener el complejo eléctricamente neutro.

La representación en *space-filling* (figura 2.20a) nos permite ver que la cavidad del éter corona adopta un arreglo distinto al observado anteriormente para el compuesto cíclico en su forma aislada. La cavidad ajusta perfectamente y rodea el fragmento etano puente de la molécula lineal, favoreciendo interacciones no-covalentes para estabilizar el complejo del tipo [2]*pseudo*-rotaxano.

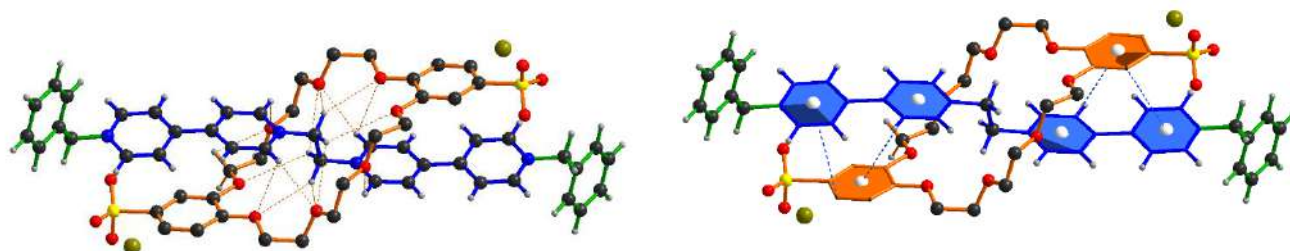
Además, el empaquetamiento permite que los anillos de piridina en el huésped lineal y el catecol en el receptor cíclico se encuentren separados a una distancia interplanar que varía entre 3.52-3.62 (3) Å (figura 2.20b y 2.20c) y en disposición adecuada para favorecer las interacciones por apilamiento. En adición algunas moléculas

de agua se encuentran formando enlaces de hidrógeno con los oxígenos pertenecientes al grupo sulfonato del éter corona, la distancia $O-H\cdots O$ es de 2.8146 (4) Å con un ángulo de 127.7 (3) grados, estas interacciones aunadas al apilamiento π - π entre los grupos bencílicos estabilizan la red cristalina del [2]*pseudo*-rotaxano (figura 2.20c)

a)



b)



c)

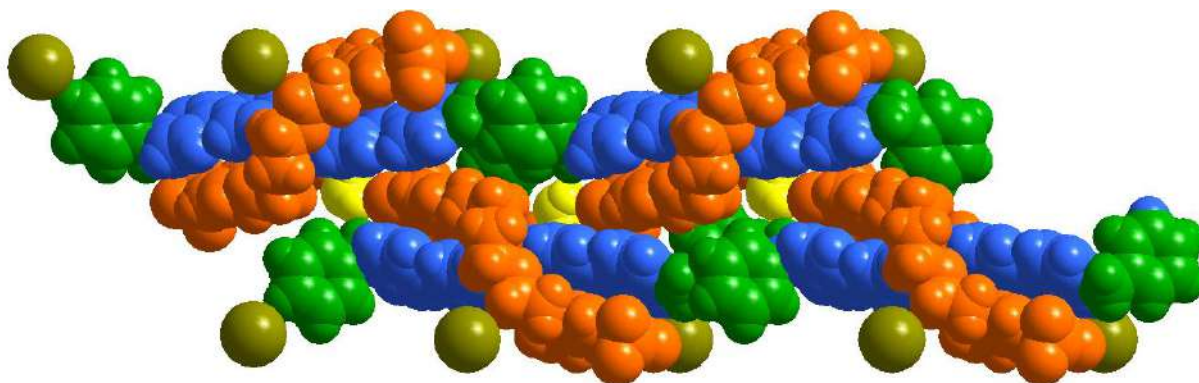


Figura 2.20 Representación a) *ball-stick* y *space-filling* de la estructura cristalina del [2]*pseudo*-rotaxano $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{cDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$; b) Interacciones por enlace de hidrógeno y apilamiento π en estado sólido; c) Representación *space-filling* del empaquetamiento en el estado sólido. Los hidrógenos en la molécula cíclica y las moléculas de disolvente fueron omitidos por claridad.

2.4.3.1 Estudio termodinámico y cinético

El primer paso después de la formación del complejo $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]_2\text{DSDB24C8}\}^{2+}$ la elucidación de su estructura, para esto se recurrió a técnicas comunes y efectivas como la cristalografía de rayos-X, espectrometría de masas y RMN, tal como se describió en las secciones anteriores.

En las secciones posteriores se discutirá el estudio termodinámico y cinético del sistema, pues la adquisición de información termodinámica además de complementar la caracterización, también permitió saber que tan estable era el [2]*pseudo*-rotaxano respecto a las especies no asociadas.

El estudio termodinámico proporcionó datos del sistema en el equilibrio. Pero también fue necesario obtener información acerca de cómo el sistema evolucionaba en el tiempo, esta respuesta la encontramos en el estudio cinético. Las constantes cinéticas nos dieron idea de la rapidez del proceso de asociación/disociación de $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]_2\text{DSDB24C8}\}^{2+}$ y a partir de ellas se determinó el tiempo de vida media, este valor fue relacionado con la estabilidad cinética y el carácter rotaxano del complejo.

Henry Taube⁸⁶ propuso en 1952 la existencia de una estabilidad cinética y sugiere una clasificación de los complejos metálicos refiriéndose al tiempo de vida en condiciones específicas. De acuerdo con la clasificación de Taube un complejo lábil es aquel cuyo tiempo de vida media es menor a un minuto en una disolución 0.1 M a temperatura ambiente y un complejo inerte es aquel que tiene un tiempo de vida media mayor a un minuto en las mismas condiciones. Por analogía con esta clasificación y dado que la frontera entre *pseudo*-rotaxanos y rotaxanos no se encuentra bien establecida, en este trabajo se propone referirse a complejos lábiles o con menor carácter rotaxano a aquellos cuyo tiempo de vida media sea menor a 1 minuto en una disolución 1 mM a 25°C y como complejos inertes o con mayor carácter rotaxano a aquellos con tiempo de vida media mayor a 1 minuto en condiciones idénticas.

2.4.3.2 Efecto de la temperatura sobre el equilibrio

Como ya se ha mencionado previamente, la rapidez del proceso de asociación/disociación del complejo $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ es lenta en la escala de tiempo de RMN, por lo tanto, es posible observar señales correspondientes a las especies libres y asociadas simultáneamente en el espectro de RMN de ^1H . Tomando este hecho en cuenta se determinó la constante de asociación K_a a una temperatura específica (298 K) por el método de lectura única (procedimiento descrito en el capítulo anterior).

La K_a fue determinada a partir de las integrales relativas correspondientes al fragmento etano en el eje ($-\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-}$) en un espectro de ^1H de una disolución 2mM de $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ en D_2O a 298 K. La constante de asociación calculada por este método fue de $2.7 (\pm 0.3) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, el valor obtenido concuerda con el reportado hace algunos años por nuestro grupo de investigación.⁵¹

Es bien sabido que la constante de equilibrio es afectada directamente por cambios en la temperatura y que su dependencia nos permite calcular variables termodinámicas como la entalpía (ΔH°) y entropía (ΔS°). Para determinar estas variables en el complejo $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$, se diseñaron experimentos de RMN de ^1H en un intervalo de temperatura de 278 - 318 K. En la tabla 2.2 se presentan los valores de K_a a diferentes temperaturas.

Tabla 2.2 Valores de K_a del complejo $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ a diferentes temperaturas. El error estimado para los valores de K_a es menor a 10%.

Temperatura (K)	278	288	298	308	318	328
$K_a (\text{M}^{-1})$	1.1×10^4	4.8×10^3	2.7×10^3	1.4×10^3	7.5×10^2	3.5×10^2

El efecto de la temperatura en la integral relativa de las señales correspondientes a los protones del fragmento ($-\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-}$) se puede observar en la figura 2.21. La flecha en color negro muestra como un incremento en la temperatura conlleva a un

aumento en la integral de la señal correspondiente a las especies disociadas y a una disminución de la integral del complejo, lo cual se refleja en un valor menor de K_a .

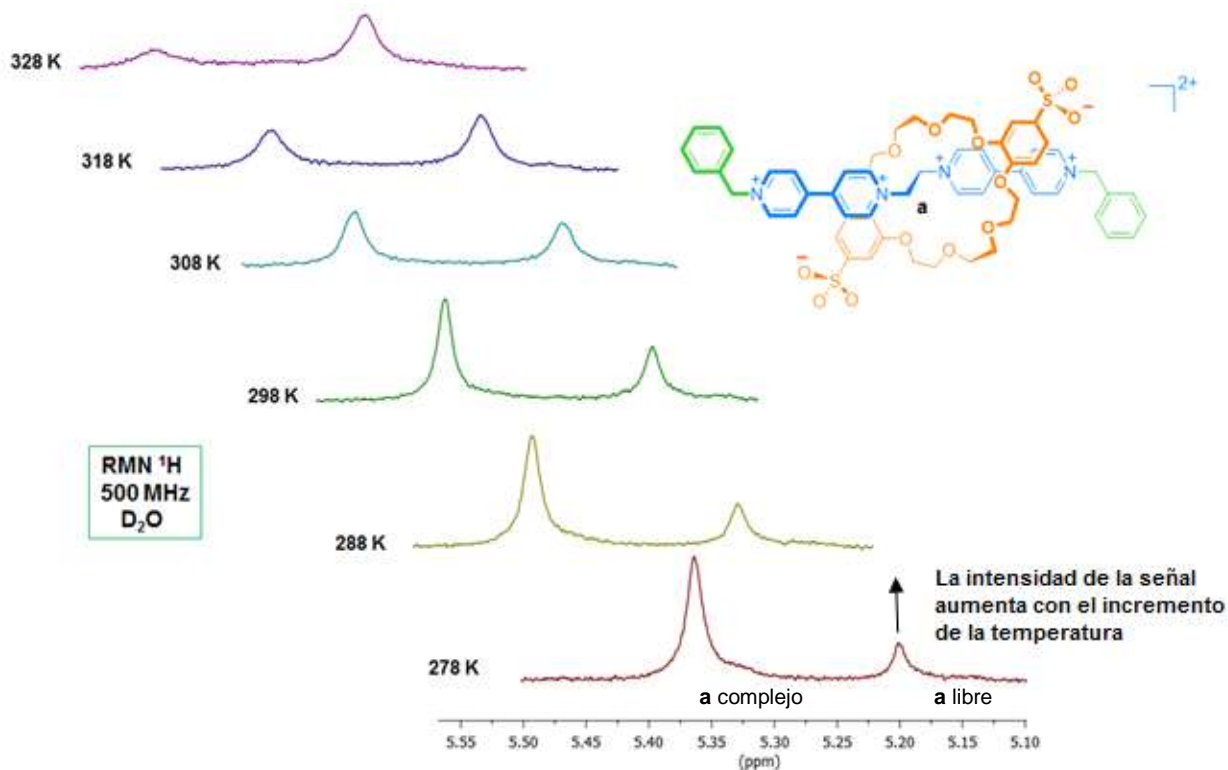


Figura 2.21 Efecto de la temperatura en la integral relativa de las señales correspondientes a los protones del fragmento ($-^+N-CH_2-CH_2-N^+$) proceso de asociación/disociación de $\{[(BnBipi)_2Et]CDSDB24C8\}^{2+}$.

Con los datos de constantes de asociación determinadas a partir de los experimentos de RMN de 1H a diferentes temperaturas, se construyó una gráfica de van't Hoff cuyo comportamiento es lineal y con un coeficiente de correlación de 0.9951 (figura 2.22).

La linealidad de la gráfica indica que la variación en la capacidad calorífica ΔC_p es cercana a cero. Los valores de la pendiente y ordenada al origen fueron utilizados para determinar los parámetros termodinámicos de entalpía (ΔH°) y entropía (ΔS°), a partir de estas dos últimas variables también se determinó el valor de la energía libre de Gibbs (ΔG°), en la tabla 2.3 se presentan los valores obtenidos.

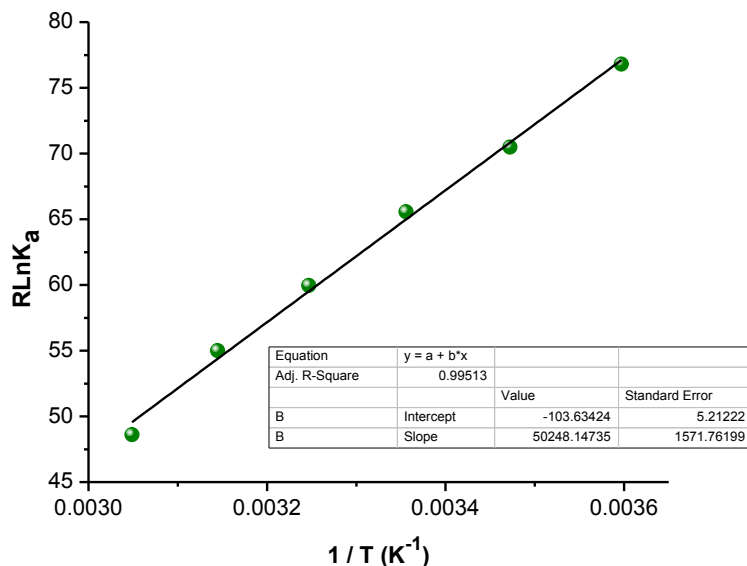


Figura 2.22 Gráfica de van't Hoff para el [2]pseudo-rotaxano $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$.

El valor de ΔH° es negativo, este valor indica una magnitud considerable de las interacciones y un proceso de reconocimiento molecular entre los componentes. El cambio en la entropía ΔS° no es favorable, su valor negativo puede ser atribuido a la disminución de grados de libertad al formarse la especie del tipo [2]pseudo-rotaxano. Esto indica que el proceso de asociación es controlado entálpicamente. Estas observaciones son consistentes con la formación de especies interpenetradas huésped-receptor; ya que se provoca una ruptura en las esferas de solvatación y se restringe la flexibilidad conformacional de los componentes individuales. El valor de ΔG° indica que el proceso de asociación es espontáneo.

Tabla 2.3 Parámetros termodinámicos para $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$.

Parámetros termodinámicos $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$	
ΔH° (kJ mol ⁻¹)	-50.2 (±1.6)
ΔS° (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	-103.6 (±5.2)
$T\Delta S^\circ$ (kJ mol ⁻¹ a 298 K)	-30.9 (±0.3)
K_a (M ⁻¹ a 298 K)	$2.7 (\pm 0.3) \times 10^3$
ΔG° (kJ mol ⁻¹ a 298 K)	-19.4 (±2.1)

2.4.3.3 Determinación de parámetros cinéticos

Se diseñaron experimentos de cinética por el método de aproximación al equilibrio después de la dilución (*concentration jump*)⁸⁷ haciendo uso de la técnica *stopped-flow* ya que el equilibrio entre las especies no asociadas y el complejo se alcanza de forma rápida (figura 2.23). En esta técnica se perturba el equilibrio del sistema y la cinética es medida como un proceso de relajación hasta que se alcanza un nuevo equilibrio entre los componentes, tomado en cuenta que la dilución conduce a una disminución de la concentración del complejo de acuerdo con el principio de Le Chatelier (los detalles de la técnica han sido descritos en el capítulo previo).

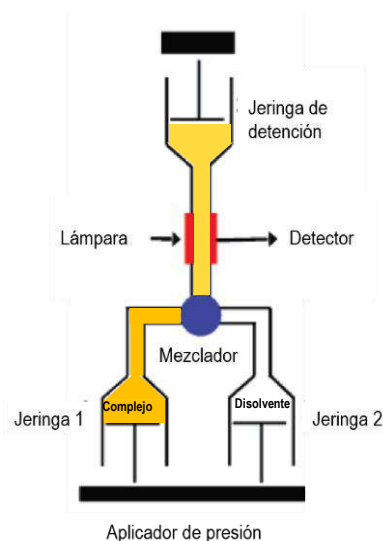


Figura 2.23 Representación esquemática de los experimentos de cinética por el método de aproximación al equilibrio después de la dilución (*concentration jump*) mediante la técnica de *stopped flow*.

La cinética de la reacción de disociación del complejo $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ se siguió mediante espectroscopía electrónica ya que el complejo presenta una banda característica en 388 nm. Por medio de los experimentos de *stopped-flow* y con el cambio en la absorbancia a 388 nm se obtuvieron gráficas de absorbancia *versus* tiempo para la disociación del complejo (figura 2.24). En esta gráfica de decaimiento se puede observar que el tiempo para alcanzar un nuevo equilibrio en el [2]*pseudo*-rotaxano después de la dilución es menor a 0.3 segundos a 298 K.

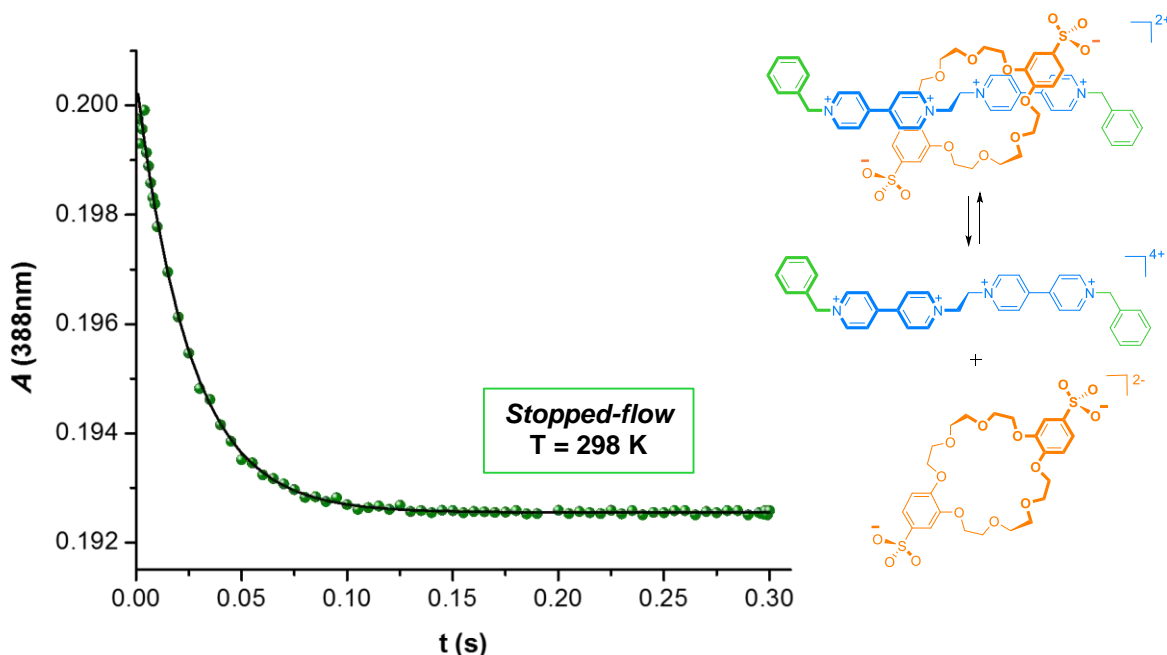


Figura 2.24 Gráfica de absorbancia *versus* tiempo del [2]*pseudo*-rotaxano (puntos) y el ajuste para una cinética de primer orden (línea continua). Los experimentos de dilución fueron realizados a 298 K registrando los cambios de absorbancia ($\lambda_{\text{max}} = 388 \text{ nm}$) al perturbar el equilibrio de una disolución $1 \times 10^{-3} \text{ M}$ de $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}] \subset \text{DSDb24C8}\}^{2+}$.

Los datos se ajustaron a un modelo cinético de reacción de primer orden utilizando el programa Pro-Data SX, con ese ajuste se obtuvieron tanto las constantes de rapidez observadas (k_{obs}) como los errores asociados a cada una de ellas.

Se realizaron experimentos similares a diferentes temperaturas desde 278 K hasta 318 K en intervalos de 10 K, para obtener los valores experimentales de k_{obs} . Mediante una adaptación del método de aproximación al equilibrio después de la dilución (ver anexo 1), se calcularon las constantes de rapidez para los procesos de asociación y disociación (k_{aso} y k_{dis}) respectivamente en cada temperatura (tabla 2.4). De acuerdo con la tabla el proceso de disociación es más lento ya que implica una perturbación de las interacciones no-covalentes del complejo receptor-huésped, además es posible observar que la rapidez del proceso de asociación/disociación aumenta con el incremento de la temperatura. Con el valor de la constante k_{dis} a 298 K se calculó un tiempo de vida media de 0.1 s para el complejo $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}] \subset \text{DSDb24C8}\}^{2+}$, por lo que sería considerado como un complejo lábil.

Tabla 2.4 Constantes de rapidez calculadas a partir de experimentos de *stopped-flow* para el complejo $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ a diferentes temperaturas. El error se obtiene directamente del ajuste en las gráficas de absorbancia *versus* tiempo y varía entre 8% y 10%.

Temperatura (K)	$k_{\text{aso}} (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$k_{\text{dis}} (\text{s}^{-1})$
278	6.8×10^3	0.7
288	1.1×10^4	2.4
298	1.8×10^4	6.8
308	2.4×10^4	17.8
318	3.2×10^4	43.4
328	4.8×10^4	138.7

Los valores de las constantes de rapidez fueron utilizados para construir gráficas de Eyring que muestran un comportamiento lineal y con coeficientes de correlación de 0.9908 para el proceso de asociación y 0.9973 para el de disociación (Figura 2.25).

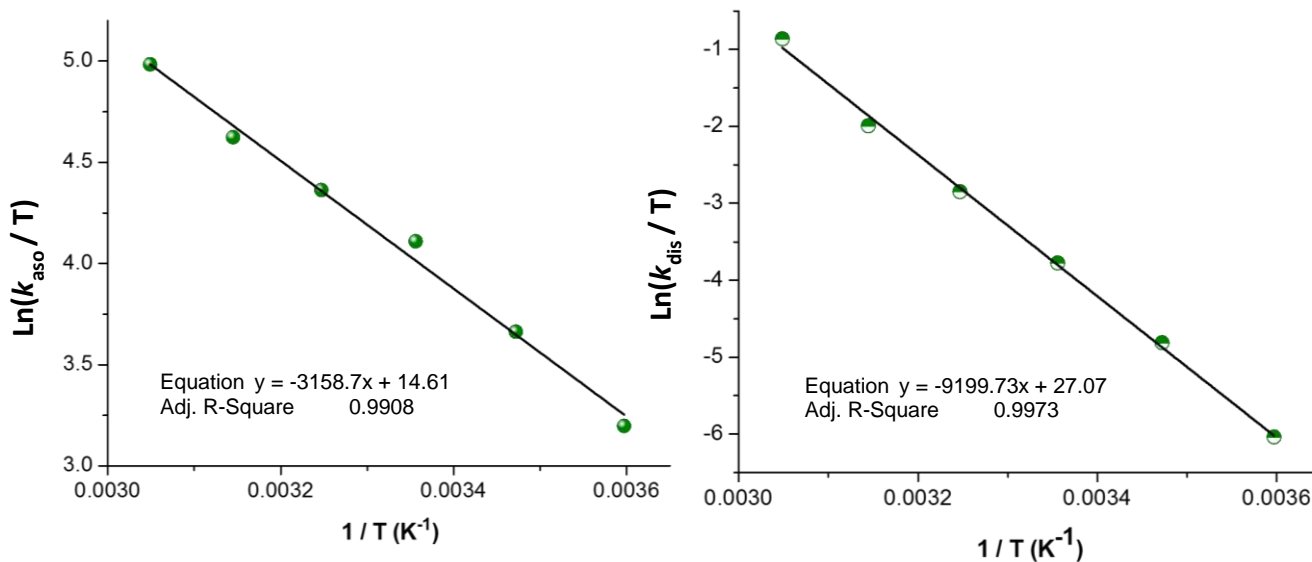


Figura 2.25 Gráficas de Eyring para los procesos de asociación/disociación de $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ con los valores de k_{dis} y k_{aso} obtenidos por el método de aproximación al equilibrio después de la dilución en *stopped-flow*.

Una vez que han sido calculadas la pendiente y la ordenada al origen en la regresión lineal, es posible calcular los valores para el cambio de entalpía y entropía de

activación (ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger respectivamente) y por supuesto también el valor de la energía de activación (ΔG^\ddagger). Los parámetros cinéticos y los errores asociados a los procesos de asociación/disociación se resumen en la tabla 2.5.

Tabla 2.5 Parámetros cinéticos del proceso de asociación/disociación del compuesto $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$. Los valores fueron determinados por el método de aproximación al equilibrio después de la dilución en *stopped-flow* con disoluciones acuosas 1×10^{-3} M en intervalos de temperatura de 10 K desde 278 K hasta 318 K.

Parámetros cinéticos $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$	Proceso de asociación (aso)	Proceso de disociación (dis)
ΔH^\ddagger (kJ mol ⁻¹)	26.3 (± 0.2)	76.5 (± 0.2)
ΔS^\ddagger (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	-76.1 (± 0.5)	27.5 (± 0.5)
$T\Delta S^\ddagger$ (kJ mol ⁻¹ a 298 K)	-22.7 (± 0.2)	8.2 (0.2)
k (M ⁻¹ s ⁻¹ ó s ⁻¹ a 298 K)	$1.8 (\pm 0.2) \times 10^4$	6.8 (± 0.7)
ΔG^\ddagger (kJ mol ⁻¹ a 298 K)	49.0 (± 0.4)	68.3 (± 0.4)

El proceso de disociación tiene un valor mayor de ΔH^\ddagger y ΔG^\ddagger , así como un cambio de entropía positivo. Esto va de acuerdo con la necesidad de alterar las interacciones no-covalentes en el complejo receptor-huésped para regresar hacia los componentes libres, lo que conlleva a un aumento en los grados de libertad al aumentar el número de especies en la disolución.

Los experimentos en *stopped-flow* proporcionaron información tanto de la rapidez del proceso de asociación/disociación como del tipo de cinética que describe al sistema. Se calculó el tiempo de vida media y se obtuvieron también los parámetros cinéticos relacionados con el proceso dinámico del complejo $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$. En el siguiente apartado se analizará un nuevo sistema con grupos propilo, más pequeños que los grupos bencilo, y se hará una comparación de los parámetros que caracterizan su comportamiento dinámico.

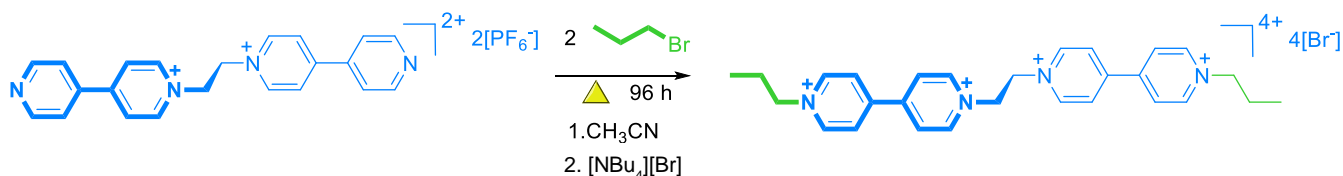
2.4.4 Modificación del tamaño del grupo terminal: [2]*pseudo*-rotaxano con grupos propilo

Los parámetros termodinámicos y cinéticos determinados para el complejo $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}] \subset \text{DSDB24C8}\}^{2+}$ pueden ser comparados con parámetros de compuestos análogos en los que se hagan modificaciones del grupo terminal.

La determinación de parámetros termodinámicos y cinéticos de un compuesto con un sustituyente alquílico de tamaño diferente permitirá evaluar el efecto que tienen los cambios estéricos en los procesos dinámicos de moléculas tipo [2]*pseudo*-rotaxano. La disminución en el tamaño del grupo terminal conllevaría a una disminución en la energía de activación, en la suposición de que no habrá algún otro factor adicional al cambio de tamaño que pudiera afectar el proceso de asociación/disociación del complejo.

El grupo propilo fue elegido ya que difiere en tamaño respecto a un sustituyente bencílico, además de ser mucho más flexible debido a su naturaleza alifática. Se preparó y caracterizó un compuesto simétrico con grupos propilo en cada extremo del huésped. La síntesis del huésped, así como el proceso de autoensamble con el receptor cíclico se describen a continuación.

La sal de bromuro de $[(\text{Bipi})_2\text{Et}]\text{Br}_2$ puede ser transformada a su correspondiente sal de hexafluorofosfato en una reacción de doble intercambio. Este anión incrementa su solubilidad en acetonitrilo y entonces puede reaccionar con un exceso de bromuro de propilo en condiciones de reflujo, para formar la correspondiente sal dialquilada con hexafluorofosfato actuando como contraion; después de un intercambio iónico con bromuro de tetrabutilamonio, se obtiene el eje catiónico lineal con grupos propilo, en cada extremo $[(\text{PrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$ el cual es soluble en agua con un rendimiento del 28% (Esquema 2.4).



Esquema 2.4 Síntesis del compuesto $[(\text{PrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$

Este compuesto fue caracterizado por RMN de ^1H y ^{13}C y experimentos en 2D (COSY, NOESY y HETCOR) en la figura 2.27a se muestra el espectro de ^1H asignado en D_2O . Es posible observar las cuatro señales esperadas para los protones aromáticos de la biperidina (**b**, **c**, **d**, **e**) en frecuencias altas y una señal sencilla para los protones del etano puente (**a**) en 5.52 ppm desplazamiento característico en este tipo de sistemas.

El compuesto también fue caracterizado por espectrometría de masas, observándose el ion molecular correspondiente a la especie con carga 2^+ con el patrón isotópico esperado (Figura 2.26).

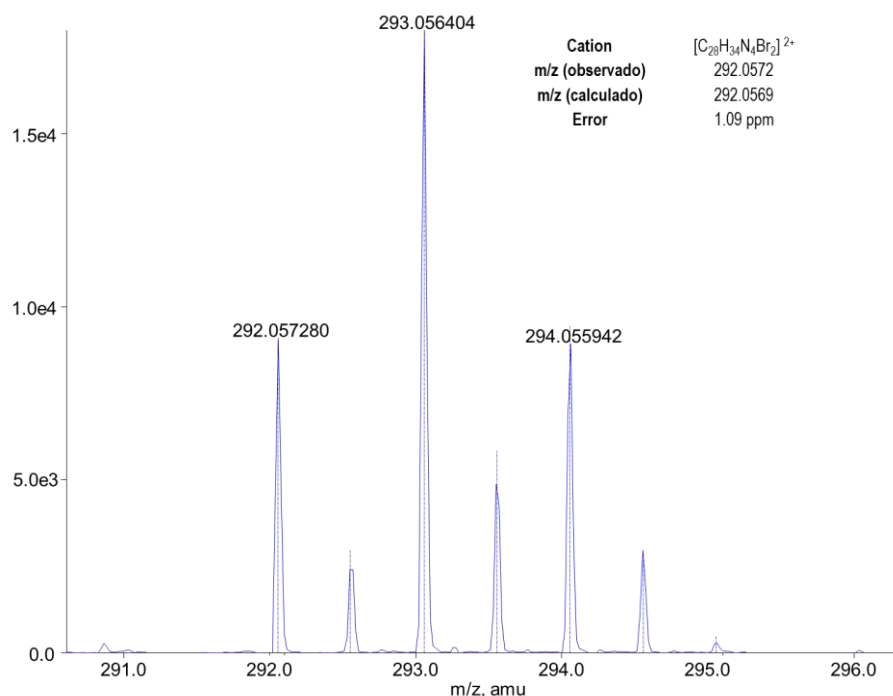
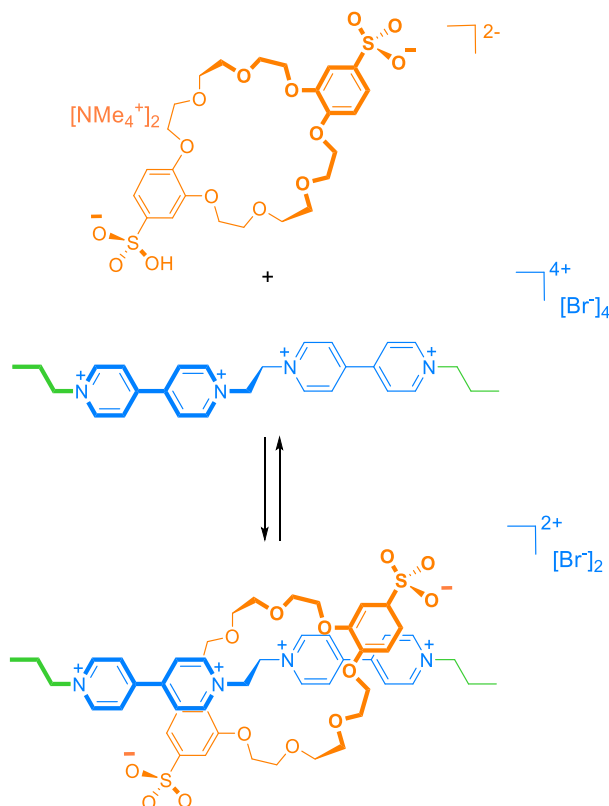


Figura 2.26 Ion molecular observado (líneas continuas) y calculado (líneas discontinuas) por EM-IES para el compuesto $[(\text{PrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$.

El huésped $[(\text{PrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$ se puede combinar en disolución acuosa con el receptor $[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$ en cantidades estequiométricas dando lugar a un complejo receptor-huésped $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]\text{cDSDB24C8}\}^{2+}$ del tipo $[2]pseudo\text{-rotaxano}$ que puede ser aislado como un polvo de color amarillo por precipitación con acetona (Esquema 2.5).

El estudio en disolución del compuesto $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]\text{cDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ mostró un equilibrio dinámico distinto al de $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{cDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$. El espectro de

RMN de ^1H del complejo $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}] \subset \text{DSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ exhibe un solo grupo de señales anchas en desplazamientos químicos distintos a los observados para las especies libres a 298 K (figura 2.27b).



Esquema 2.5 Proceso de autoensamble del [2]*pseudo*-rotaxano $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}] \subset \text{DSDB24C8}\}^{2+}$ en disolución acuosa a temperatura ambiente.

Este comportamiento fue interpretado como un equilibrio de intercambio rápido con respecto a la escala de tiempo de la RMN. Con la finalidad de hacer el equilibrio más lento también se adquirieron espectros a 288 K y 278 K sin observar desdoblamiento de las señales.

La adición de dos equivalentes de éter corona desplaza el equilibrio hacia la formación del complejo y permite obtener los desplazamientos químicos de la especie asociada. Los desplazamientos de las señales principales, así como las diferencias entre las especies libres y asociadas se encuentran resumidos en la tabla 2.6. La diferencia en los desplazamientos químicos apoya la existencia de un complejo tipo [2]*pseudo*-rotaxano en disolución.

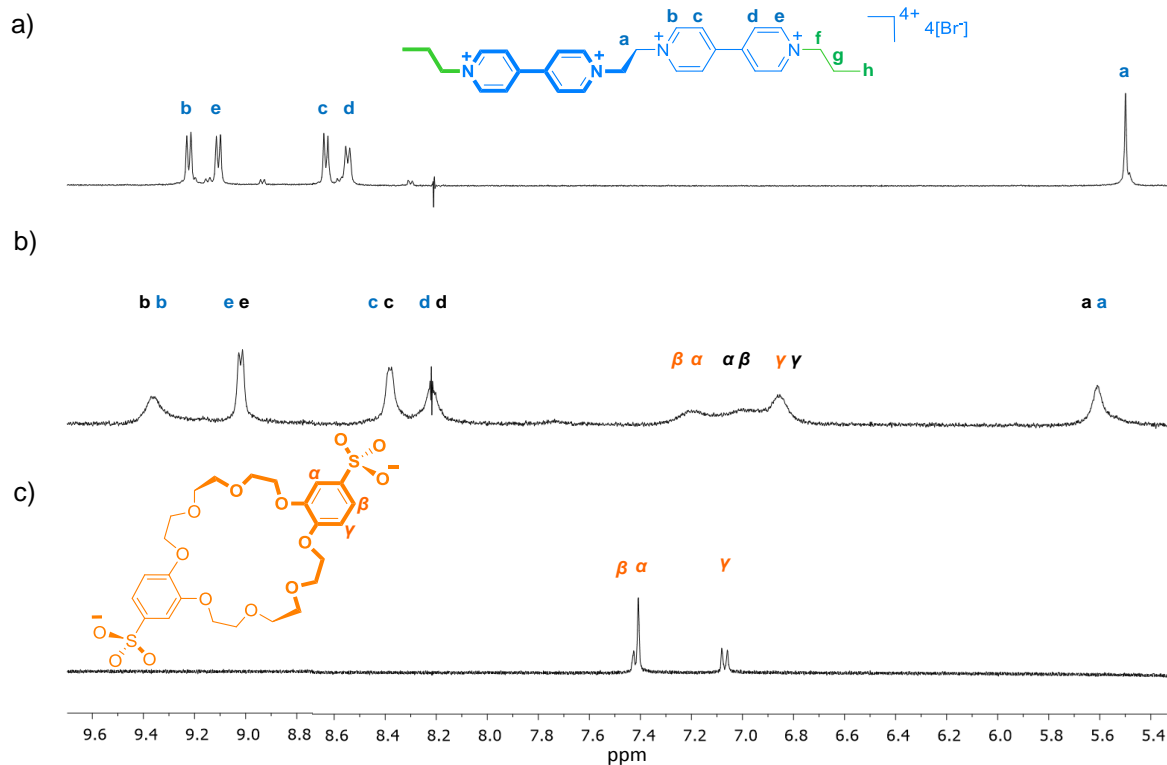


Figura 2.27 Espectros parciales de RMN de ^1H (400 MHz) 2 mM en D_2O de a) $[(\text{PrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$; b) $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]c\text{DSDB24C8}\}^{2+}$ y c) $[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$. Los espectros fueron adquiridos a 298 K.

Tabla 2.6 Comparación de los desplazamientos químicos de las especies libres $[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$, $[(\text{PrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$, y $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]c\text{DSDB24C8}\}^{2+}$. Los números entre paréntesis representan la diferencia entre los desplazamientos de las especies libres y asociadas.

Protones	$[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$	$[(\text{PrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$	$\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]c\text{DSDB24C8}\}^{2+}$
a	*	5.49	5.66 (+0.17)
b	*	9.21	9.40 (+0.19)
c	*	8.64	8.45 (-0.19)
d	*	8.62	8.29 (-0.33)
e	*	9.11	9.06 (-0.05)
α	7.18	*	7.04 (-0.14)
β	7.23	*	6.98 (-0.25)
γ	7.06	*	6.86 (-0.22)

*No presentes en esta especie

Los valores de la diferencia en los desplazamientos químicos entre las especies libres y asociadas son muy similares a las observadas en el caso del complejo $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$.

La presencia de la especie asociada $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ también fue detectada utilizando EM-IES. El ion molecular observado corresponde a la especie con carga 2^+ ; y tal como en el caso de $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ la relación m/z es distinta con respecto a la del eje (figura 2.28).

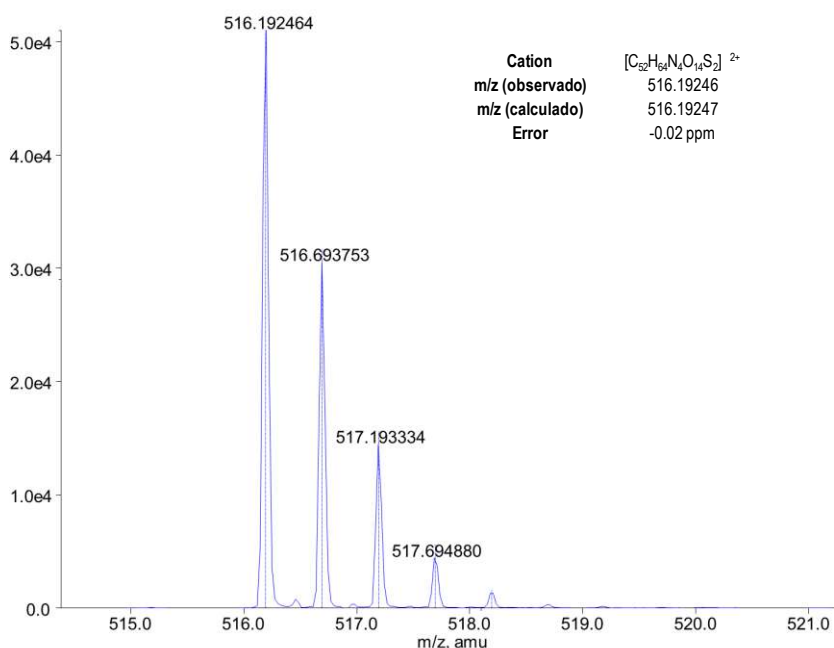


Figura 2.28 Ion molecular observado (líneas continuas) y calculado (líneas discontinuas) por EM-IES para el complejo $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$.

La estructura del compuesto $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ fue determinada haciendo uso de la técnica de difracción de rayos-X de monocristal. Los cristales fueron obtenidos por difusión lenta de acetona en una disolución acuosa del complejo aislado.

En la figura 2.29a se muestra el arreglo en el estado sólido confirmando la naturaleza entrecruzada del complejo de asociación, con un arreglo muy similar al del compuesto que contiene grupos bencílicos en cada extremo del huésped. El complejo $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ no ocupa un centro de simetría cristalográfico por lo que

aparece la molécula completa en la celda unitaria a diferencia del compuesto $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$.

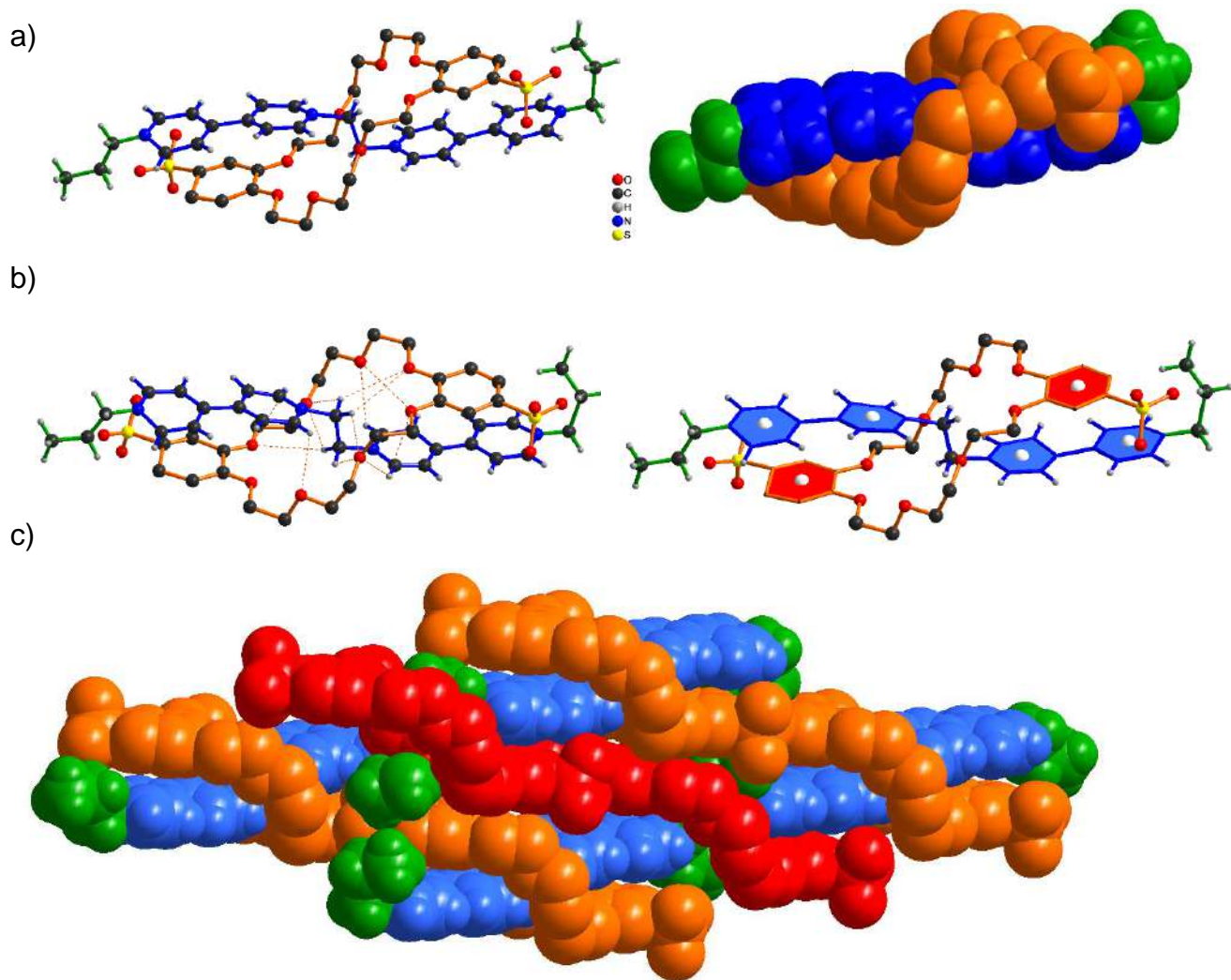


Figura 2.29 Representación a) *ball-stick* y *space-filling* de la estructura cristalina del [2]*pseudo*-rotaxano $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$; b) Interacciones por enlace de hidrógeno y apilamiento π en estado sólido; c) Representación *space-filling* del empaquetamiento. Los hidrógenos en la molécula cíclica y las moléculas de disolvente fueron omitidos por claridad.

En la figura 2.29b se puede observar que los componentes también se mantienen unidos por interacciones ión-dipolo, interacciones π y una serie de enlaces de hidrógeno $\text{C-H}\cdots\text{O}$; las distancias $\text{C}\cdots\text{O}$ varían en un intervalo de 3.36-3.60 (1) Å. Además, en el caso de $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ un éter corona DSDB24C8 actúa como contraión, en lugar de dos iones bromuro como sucede en el complejo

$\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ para mantener el complejo eléctricamente neutro (figura 2.29c).

El empaquetamiento permite que los anillos de piridina en el huésped lineal y el catecol en el receptor cíclico se encuentren separados a una distancia interplanar que varía entre 3.55 y 3.63 (2) Å (figura 2.29b) y en disposición adecuada para favorecer las interacciones por apilamiento π - π . Además, existen interacciones intermoleculares del tipo apilamiento π entre los anillos de piridina del receptor lineal perteneciente a un complejo y el catecol del éter corona que actúa como contraión (figura 2.29c).

2.4.4.1 Estudio termodinámico y cinético

En la sección anterior se mostró la preparación y caracterización del complejo $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ por las distintas técnicas espectroscópicas mencionadas en el inicio de este capítulo. En el estado sólido la estructura de este complejo tiene ciertas similitudes con el complejo análogo que contiene grupos bencilo $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$, sin embargo, su comportamiento en disolución difiere sustancialmente.

A continuación, se presenta el estudio termodinámico y cinético llevado a cabo en para el complejo $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$, los parámetros obtenidos en este estudio podrán ser comparados con aquellos obtenidos para el complejo $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ y permitirán realizar una comparación en cuanto a la estabilidad termodinámica y cinética de ambos complejos.

2.4.4.2 Determinación de constantes de equilibrio

Previamente se dijo que el proceso de asociación/disociación del complejo $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ es rápido con respecto a la escala de tiempo de la RMN, este comportamiento complica la determinación de su constante de asociación por el método de medición única por RMN. Un método alternativo que ya ha sido utilizado para calcular constantes de asociación en sistemas similares, es el método de dilución por espectroscopía electrónica (método descrito a detalle en el capítulo 1).

La disolución del compuesto aislado $\{[(PrBipi)_2Et] \subset DSDB24C8\} [Br]_2$ exhibe una banda característica de transferencia de carga, alrededor de 388 nm la cual está relacionada con las interacciones electrónicas entre el catecol del éter corona y el anillo de piridina en el eje. Tomando en cuenta esta banda, se diseñaron experimentos de dilución en disolución acuosa a 298 K en un intervalo de concentraciones entre 2.5 – 0.2 mM, observándose la disminución de la banda de transferencia por la dilución gradual (figura 2.30a). Los valores de absorbancia medidos a 380 nm fueron utilizados para la construcción de una gráfica de C_0/A versus $1/A^{1/2}$ (figura 2.30b).

$$\frac{C_0}{A_{obs}} = \left(\frac{K_d}{\epsilon_{HG} l} \right)^{1/2} \frac{1}{A_{obs}^{1/2}} + \frac{1}{\epsilon_{HG}} \dots (2.1)$$

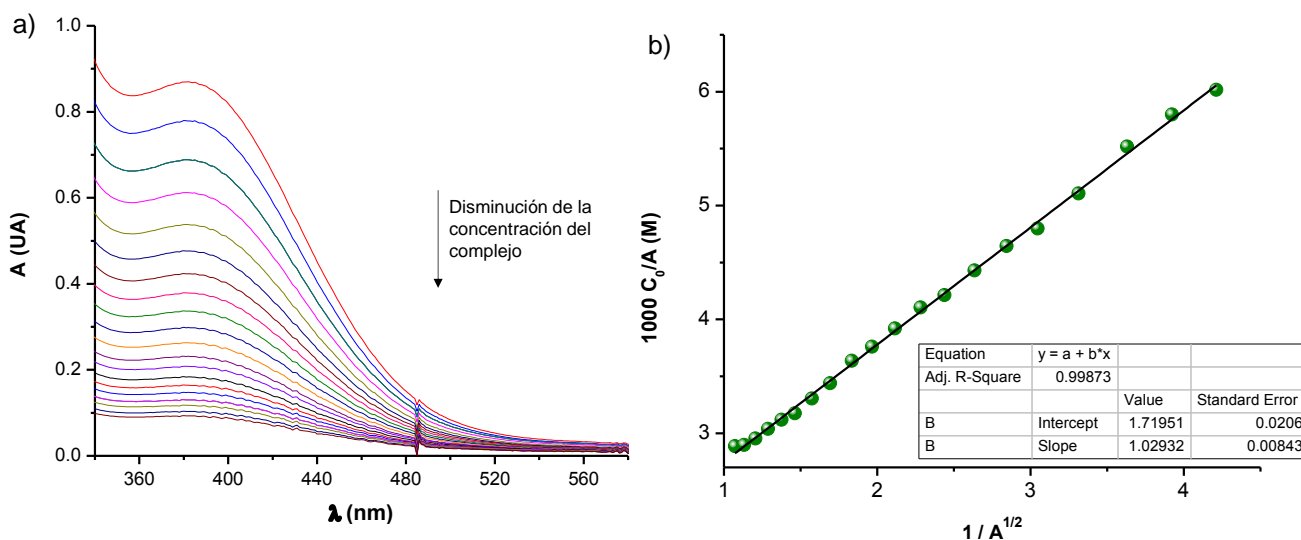


Figura 2.30 a) Espectros de absorción de $\{[(PrBipi)_2Et] \subset DSDB24C8\}^{2+}$ obtenidos por experimentos de dilución a 298 K, $\lambda_{max} = 388$ nm en agua desionizada; b) Gráfica C_0/A versus $1/A^{1/2}$ con ajuste lineal y errores estimados.

Los datos fueron ajustados a una ecuación lineal con un coeficiente de correlación de 0.9987, se calcularon los valores de la pendiente y ordenada al origen y haciendo uso de la ecuación 2.1 se determinó un valor de K_a de $1.6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ para el complejo.

Esta constante de asociación es del mismo orden de magnitud que la reportada para el complejo con grupos bencilo, lo que indica que la magnitud de las interacciones

entre el componente cíclico y la molécula lineal no son afectadas significativamente por un cambio en el tamaño del grupo terminal.

2.4.4.3 Efecto de la temperatura sobre el equilibrio

Se determinaron las constantes de asociación de $\{[(PrBipi)_2Et] \subset DSDB24C8\}^{2+}$ a diferentes temperaturas haciendo uso del método de dilución por espectroscopía electrónica (tabla 2.7).

Tabla 2.7 Valores de K_a del complejo $\{[(PrBipi)_2Et] \subset DSDB24C8\}^{2+}$ a diferentes temperaturas. El error estimado para los valores de K_a varía en un intervalo de 5% a 7%.

Temperatura (K)	278	283	288	290	393	398
$K_a (M^{-1})$	6.8×10^3	4.3×10^3	3.2×10^3	2.7×10^3	2.1×10^3	1.6×10^3

Con los valores de las constantes de asociación se elaboró una gráfica de van't Hoff en un intervalo de temperatura de 278 K a 298 K con un coeficiente de correlación de 0.9934 (Figura 2.31). A través de esta gráfica se determinaron los parámetros termodinámicos para el complejo, los cuales se encuentran resumidos en la tabla 2.8.

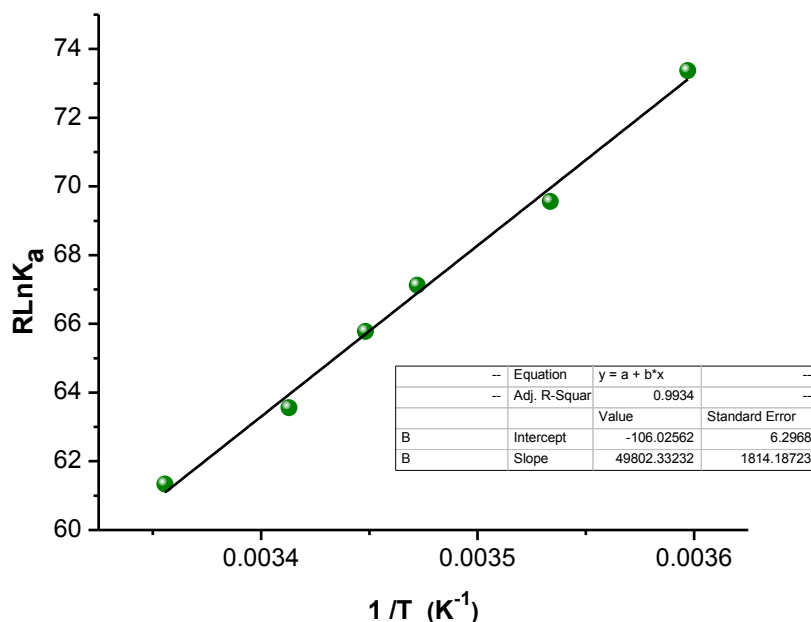


Figura 2.31 Gráfica de van't Hoff para el [2]pseudo-rotaxano $\{[(PrBipi)_2Et] \subset DSDB24C8\}^{2+}$

Tabla 2.8 Parámetros termodinámicos para $\{[(PrBipi)_2Et]CDsDB24C8\}^{2+}$

Parámetros termodinámicos $\{[(PrBipi)_2Et]CDsDB24C8\}^{2+}$	
ΔH° (kJ mol ⁻¹)	-49.8 (±1.6)
ΔS° (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	-106.0 (±6.3)
$T\Delta S^\circ$ (kJ mol ⁻¹ a 298 K)	-31.5 (±0.3)
K_a (M ⁻¹ a 298 K)	1.6 (±0.1) × 10 ³
ΔG° (kJ mol ⁻¹ a 298 K)	-18.2 (±2.1)

Los parámetros termodinámicos son similares a los del compuesto $\{[(BnBipi)_2Et]CDsDB24C8\}^{2+}$, ambos tienen un valor de entalpía negativo y un cambio de entalpía positivo, lo cual está en acuerdo con la formación del complejo receptor-huésped, esta similitud en los valores es de esperarse ya que el sitio de reconocimiento permanece invariante. El valor de ΔG° indica que se trata de un proceso espontáneo y que la estabilidad del complejo no se ve afectada por el cambio en el tamaño del grupo terminal en la molécula huésped.

2.4.4.4 Determinación de parámetros cinéticos

Para el estudio cinético del complejo $\{[(PrBipi)_2Et]CDsDB24C8\}^{2+}$ también se diseñaron experimentos por el método de aproximación al equilibrio después de la dilución haciendo uso de la técnica de *stopped-flow*. La disminución de la banda característica en 388 nm en principio permitiría establecer la cinética de decaimiento para este compuesto, sin embargo, el experimento de dilución a 298 K no resultó exitoso.

No fue posible encontrar las condiciones adecuadas que permitieran obtener una gráfica de absorbancia *versus* tiempo como sucedía en el caso del compuesto $\{[(BnBipi)_2Et]CDsDB24C8\}^{2+}$. Una posible explicación para este hecho es que el proceso de asociación/disociación a 298 K exceda la escala de tiempo de la técnica. Por esta razón se realizó el experimento a 293 K resultando una gráfica de absorbancia *versus* tiempo, en la cual es posible observar que el tiempo para alcanzar un nuevo equilibrio es menor a 0.04 s (figura 2.32).

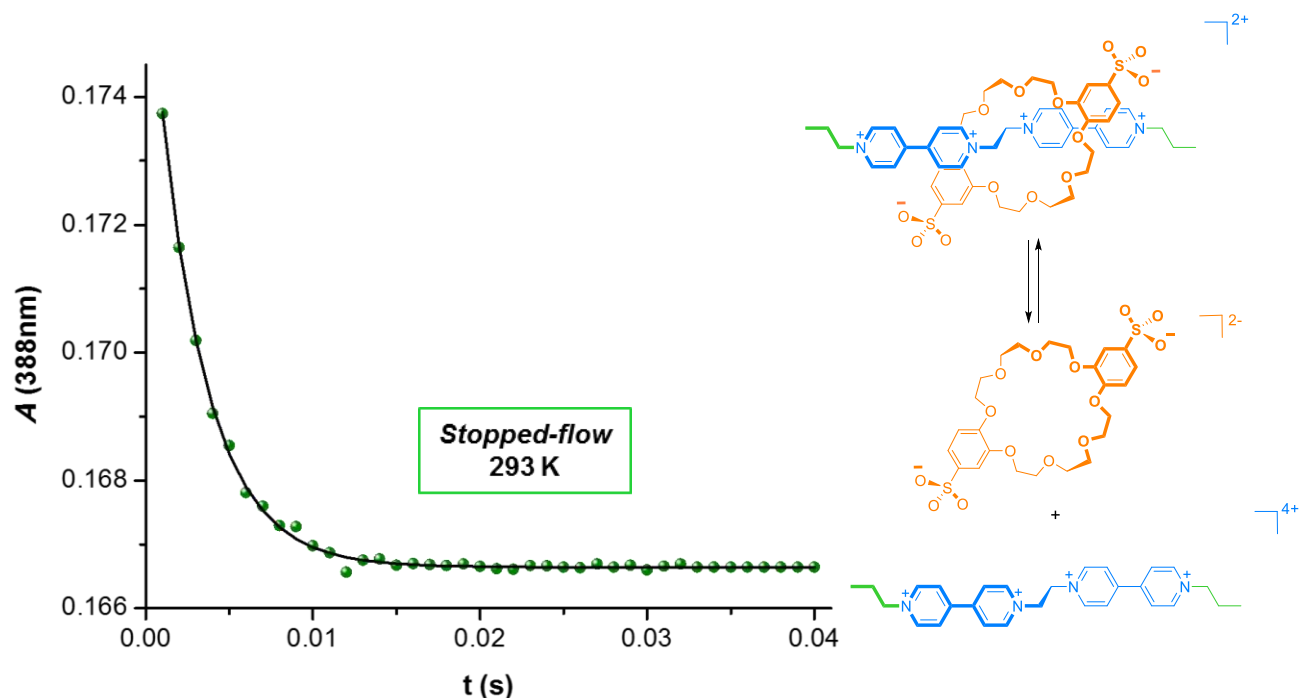


Figura 2.32 Gráfica de absorbancia *versus* tiempo del [2]*pseudo*-rotaxano (puntos) y ajuste con un modelo cinético de primer orden (línea continua). Los experimentos de dilución fueron realizados a 293 K registrando los cambios de absorbancia ($\lambda_{\max} = 388 \text{ nm}$) al perturbar el equilibrio de una disolución $1 \times 10^{-3} \text{ M}$ de $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$.

Se realizaron experimentos similares a cinco temperaturas distintas desde 278 K hasta 293 K, se obtuvieron los valores experimentales de k_{obs} y los errores estimados en cada uno de los casos. Mediante una adaptación del método de aproximación al equilibrio después de la dilución, se calcularon las constantes de rapidez k_{aso} y k_{dis} en cada temperatura (tabla 2.9).

Tabla 2.9 Constantes de rapidez calculadas a partir de experimentos de *stopped-flow* para el complejo $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ a diferentes temperaturas. El error se obtiene directamente del ajuste en las gráficas de absorbancia *versus* tiempo y varía entre 8% y 10%.

Temperatura (K)	$k_{\text{aso}} (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$k_{\text{dis}} (\text{s}^{-1})$
278	6.0×10^4	8.8
283	8.3×10^4	19.4
288	1.2×10^5	38.9
290	1.4×10^5	52.6
293	1.6×10^5	77.7

Por extrapolación se obtuvieron también los valores de k_{aso} y k_{dis} a 298 K y se determinó un tiempo de vida media para el complejo de 0.009 s, por lo que $\{[(PrBipi)_2Et] \subset DSDB24C8\}^{2+}$ es considerado un complejo lábil. Los valores de k_{aso} y k_{dis} aumentan en un orden de magnitud con respecto a los del complejo con grupos bencilo y siguen una tendencia similar a la de éstos.

Los valores de las constantes fueron utilizados para construir gráficas de Eyring que muestran un comportamiento lineal y con coeficientes de correlación de 0.9904 para el proceso de asociación y 0.9994 para el de disociación (Figura 2.33).

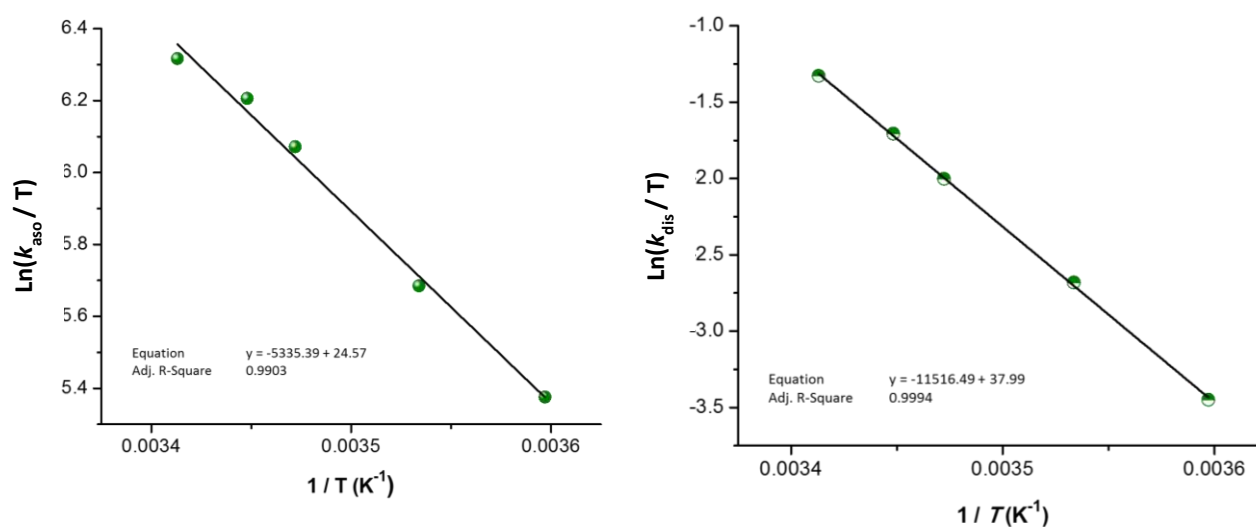


Figura 2.33 Gráficas de Eyring para los procesos de asociación/disociación de $\{[(PrBipi)_2Et] \subset DSDB24C8\}^{2+}$ con los valores de k_{dis} y k_{aso} obtenidos por el método de aproximación al equilibrio después de la dilución por la técnica de *stopped-flow*.

Una vez que fueron calculadas la pendiente y la ordenada al origen en la regresión lineal, es posible calcular los valores de entalpía y entropía de activación (ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger respectivamente) y también el valor de la energía de activación (ΔG^\ddagger).

Los valores de k_{aso} y k_{dis} a 298 K se muestran en la tabla 2.10 junto con los demás parámetros cinéticos determinados y sus errores asociados.

Tabla 2.10 Parámetros cinéticos del proceso de asociación/disociación del compuesto $\{[(PrBipi)_2Et] \cdot DSDB24C8\}^{2+}$. Los valores fueron determinados por el método de aproximación al equilibrio después de la dilución en *stopped-flow* con disoluciones acuosas 1×10^{-3} M en intervalos de temperatura desde 278 K hasta 293 K.

Parámetros cinéticos $\{[(PrBipi)_2Et] \cdot DSDB24C8\}^{2+}$.	Proceso de asociación (aso)	Proceso de disociación (dis)
ΔH^\ddagger (kJ mol ⁻¹)	44.5 (±0.3)	95.7 (±0.1)
ΔS^\ddagger (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	6.8 (±0.9)	118.3 (±0.5)
$T\Delta S^\ddagger$ (kJ mol ⁻¹ a 298 K)	2.0 (±0.1)	35.2 (0.2)
k (M ⁻¹ s ⁻¹ ó s ⁻¹ a 298 K)	*2.3 (±0.2) × 10 ⁵	*1.5 (±0.1) × 10 ²
ΔG^\ddagger (kJ mol ⁻¹ a 298 K)	42.5 (±0.5)	60.5 (±0.4)

*Valor obtenido por extrapolación.

2.4.5 Evaluación del efecto estérico del grupo terminal

Los parámetros cinéticos y termodinámicos obtenidos para los complejos $\{[(PrBipi)_2Et] \cdot DSDB24C8\}^{2+}$ y $\{[(BnBipi)_2Et] \cdot DSDB24C8\}^{2+}$ pueden ser comparados de forma directa, ya que se obtuvieron en las mismas condiciones en ambos complejos (tabla 2.11).

Tabla 2.11 Tabla comparativa de los parámetros termodinámicos y cinéticos del proceso de asociación/disociación de $\{[(BnBipi)_2Et] \cdot DSDB24C8\}^{2+}$ y $\{[(PrBipi)_2Et] \cdot DSDB24C8\}^{2+}$.

Parámetros	$\{[(BnBipi)_2Et] \cdot DSDB24C8\}^{2+}$	$\{[(PrBipi)_2Et] \cdot DSDB24C8\}^{2+}$
ΔH° (kJ mol ⁻¹)	-50.2 (±1.6)	-49.8 (±1.6)
ΔS° (Jmol ⁻¹ K ⁻¹)	-103.6 (±5.2)	-106.0 (±6.3)
K_a (M ⁻¹) at 298 K	2.7 (±0.3) × 10 ³	1.6 (±0.1) × 10 ³
ΔG°_{298K} (kJ mol ⁻¹)	-19.4 (±2.1)	-18.2 (±2.1)
ΔH^\ddagger_{aso} (kJ mol ⁻¹)	26.3 (±0.2)	44.5 (±0.3)
ΔS^\ddagger_{aso} (Jmol ⁻¹ K ⁻¹)	-76.1 (±0.5)	6.8 (±0.9)
k_{aso} (M ⁻¹ s ⁻¹) at 298 K	1.8 (±0.2) × 10 ⁴	2.3 (±0.2) × 10 ⁵
ΔG^\ddagger_{aso} (kJ mol ⁻¹) at 298 K	49.0 (±0.4)	42.5 (±0.5)

Los parámetros termodinámicos indican claramente que los complejos poseen estabilidad similar. Sin embargo, hay una diferencia sustancial al comparar los parámetros cinéticos. La rapidez de asociación se modifica significativamente y disminuye hasta un orden de magnitud al pasar de un grupo alifático a uno aromático.

Los complejos $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]_2\text{C}_8\}^{2+}$ y $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]_2\text{C}_8\}^{2+}$ son lábiles y tienen un bajo carácter rotaxano ya que presentan tiempos de vida media de 0.1s y 0.009s respectivamente. La energía de activación de asociación del complejo $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]_2\text{C}_8\}^{2+}$ es $\sim 7 \text{ kJ mol}^{-1}$ más pequeña que la del complejo $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]_2\text{C}_8\}^{2+}$ lo cual está en acuerdo con la observación de un proceso dinámico más rápido en el caso del complejo con los grupos propilo. Es evidente que un grupo terminal de menor tamaño ejerce un efecto estérico de menor magnitud durante el proceso de asociación/disociación.

El valor de entalpía parece indicar que el grupo propilo es tan pequeño que el estado de transición no puede ser estabilizado por algún tipo de interacción entre el grupo terminal y la cavidad de la molécula cíclico evitando así una disminución en el ΔH^\ddagger como sucede con $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]_2\text{C}_8\}^{2+}$.

2.5 Conclusiones

Se demostró que huéspedes catiónicos lineales derivados de bis(piridinio)etano con grupos propilo y bencilo en los extremos del huésped lineal y el receptor $[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$ se combinan en medio acuoso para generar $[2]pseudo\text{-rotaxanos}$ tanto en disolución como en el estado sólido.

La rapidez del proceso de asociación/disociación de los $[2]pseudo\text{-rotaxanos}$ es afectada por el tamaño del grupo terminal pasando de un intercambio lento en la escala de tiempo de la RMN de ^1H cuando existen grupos terminales voluminosos a uno rápido al modificar los grupos terminales por un sustituyente alifático de menor tamaño.

Los parámetros termodinámicos confirman que no hay diferencias estructurales significativas entre los $[2]pseudo\text{-rotaxanos}$, $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{-DSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ y $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]\text{-DSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ indicando que el sitio de reconocimiento no se modifica por cambiar un grupo propilo por un bencilo.

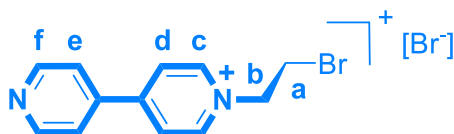
Los parámetros cinéticos muestran que existe una diferencia de significativa (~ 7 kJ mol^{-1}) en la energía de activación de asociación para $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{-DSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ y $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]\text{-DSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$, esto indica que se pueden modificar las barreras energéticas que controlan la rapidez del proceso de asociación/disociación por cambios en la demanda estérica de los grupos terminales en un $[2]pseudo\text{-rotaxano}$.

2.6 Parte experimental

Todos los reactivos químicos fueron adquiridos en Aldrich y utilizados sin purificación previa. Los espectros de RMN fueron adquiridos en los equipos Jeol Eclipse 400 y ECA 500 MHz. Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro de ionización por electrospray con tiempo de vuelo Agilent G1969A. Los cristales fueron irradiados en un difractómetro Enraf-Nonius Kappa CCD con radiación de $\text{MoK}\alpha$ (0.71073 Å). Los diagramas *ball-and-stick* y *space-filling* fueron preparados en DIAMOND 3.3. Los espectros UV/Vis fueron adquiridos en un espectrofotómetro Agilent Technologies Cary 8454. Los experimentos de *stopped-flow* fueron realizados en el equipo SX-20 de Applied Photophysics. Los gráficos fueron ajustados y editados utilizando Pro-Data SX y OriginPro 8. La temperatura en el espectrofotómetro y en el equipo de *stopped flow* fue controlada mediante un baño de circulación PolyScience, en los equipos Jeol Eclipse 400 y ECA 500 MHz se utilizó el controlador de temperatura incluido en los mismos, ambos con una precisión de $\pm 0.1^\circ\text{C}$.

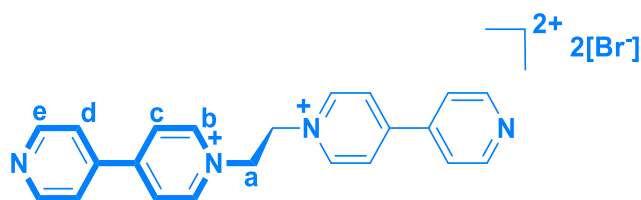
Síntesis de [N-(4,4'-bipiridinio)etano][Br]

El compuesto [N-(4,4'-bipiridinio)etano][Br]¹⁶ fue sintetizado a partir de 1.0 g (6.4 mmol) de bipiridina en 5 mL de 1,2-dibromoetano en condiciones de reflujo durante tres horas, observando la formación de un precipitado, el cual se filtra y se lava con 15 mL de cloroformo. El compuesto puro se obtiene como un polvo blanco después de secar en vacío. Rendimiento: 2.18 g, 98%. **RMN ¹H** (400 MHz D₂O) 298 K: δ (ppm) 9.01 (d, $^3J_{c-d} = 10.2$ Hz, 2 H, H_c), 8.74 (d, $^3J_{f-e} = 9.1$ Hz, 2 H, H_f), 8.42 (d, $^3J_{d-c} = 10.2$ Hz, 2 H, H_d), 7.89 (d, $^3J_{e-f} = 9.1$ Hz, 2 H, H_e), 5.08 (t, $^3J_{a-b} = 8.4$ Hz, 2 H, H_a), 4.03 (t, $^3J_{b-a} = 8.4$ Hz, 2 H, H_b).



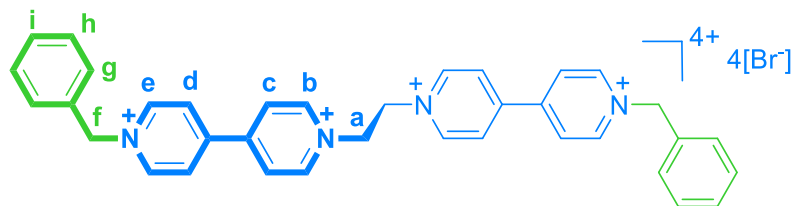
Síntesis de [1,2-bis(4,4'-bipiridinio)etano][Br]₂

El compuesto [1,2-bis(4,4'-bipiridinio)etano][Br]₂¹⁶ se obtiene mediante la reacción sustitución de 1.0 g (2.9 mmol) del precursor [N-(4,4'-bipiridinio)etano][Br] con 1.36g (8.7 mmol) de bipiridina en 10 mL de una mezcla etanol-agua 9:1 a reflujo durante 48 h. Se observa la formación gradual de un precipitado el cual se filtró y se lavó con 10 mL de cloroformo y 10 mL de acetonitrilo. Rendimiento: 0.9 g, 62%. **RMN ¹H** (400 MHz D₂O) 298 K: δ (ppm) 9.04 (d, ³J_{b-c} = 6.0 Hz, 4 H, H_b), 8.82 (d, ³J_{e-d} = 5.4 Hz, 4 H, H_e), 8.51 (d, ³J_{c-b} = 6.0 Hz, 4 H, H_c), 8.08 (d, ³J_{d-e} = 5.4 Hz, 4 H, H_d), 5.42 (s, 4 H, H_a).



Síntesis del huésped lineal [(BnBipi)₂Et][Br]₄

El compuesto [(BnBipi)₂Et][Br]₄⁵¹ fue obtenido a partir de 0.3 g (0.6 mmol) del precursor [1,2-bis(4,4'-bipiridinio)etano][Br]₂ y 1.1 g (6.4 mmol) de bromuro de bencilo en 5 mL de una mezcla acetonitrilo-agua con relación 1:1. La mezcla de reacción fue colocada en condiciones de reflujo durante 24 h. Después de enfriar se adicionan 10 mL de acetona y un sólido blanco precipita gradualmente de la disolución, el sólido es filtrado y lavado con 15 mL de acetonitrilo, el polvo resultante se recristaliza por difusión de acetona en agua. Rendimiento: 0.3 g, 59%. **RMN ¹H** (400 MHz D₂O) 298 K: δ (ppm) 9.23 (d, ³J_{b-c} = 5.2 Hz, 4 H, H_b), 9.17 (d, ³J_{e-d} = 5.6 Hz, 4 H, H_e), 8.61 (d, ³J_{c-b} = 5.2 Hz, 4 H, H_c), 8.52 (d, ³J_{d-e} = 5.6 Hz, 4 H, H_d), 7.53 (s, señales traslapadas, 10 H, H_g, H_h, H_i), 5.94 (s, 4H, H_f), 5.51 (s, 4 H, H_a). **¹³C RMN** (100.5 MHz D₂O) 298 K: δ (ppm) = 151.68 (C_{ipso}), 149.87 (C_{ipso}), 146.18 (C_b), 145.64 (C_e), 132.15 (C_{ipso}), 130.22 (C_g), 129.70 (C_h), 129.36 (C_i), 127.96 (C_c), 127.28 (C_d), 64.94 (C_f), 59.81 (C_a). **EM-IES:** *m/z* [(BnBipi)₂Et]²⁺ calc.: 340.0569, Exp.: 340.0575 (error: 1.18 ppm).

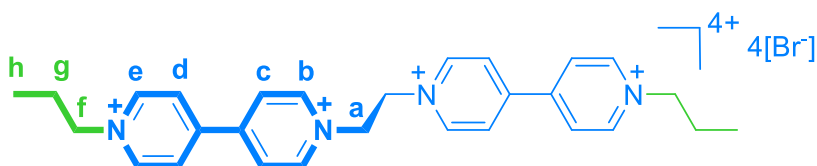


Síntesis del huésped lineal $[(\text{PrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$

El compuesto $[(\text{PrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$ fue obtenido a partir de 0.3 g (0.5 mmol) del precursor [1,2-Bis(4,4'-bipiridinio)etano][PF₆]₂ y 1.2 g (10 mmol) de bromuro de propilo en 6 mL de acetonitrilo. La mezcla de reacción fue colocada en condiciones de reflujo durante 96 h, observando la aparición gradual de un precipitado blanco el cual fue retirado y caracterizado, el polvo resulto ser la mezcla con mayor proporción del compuesto monoalquilado. El filtrado contenía el compuesto dialquilado en proporción mayoritaria, entonces se procedió a la evaporación de la mitad del disolvente y se adicionaron 0.52 g (4 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio, se observa la aparición de un precipitado blanco el cual se filtra y se lava con 15 mL de acetonitrilo frio. Rendimiento: 0.1 g, 28%.

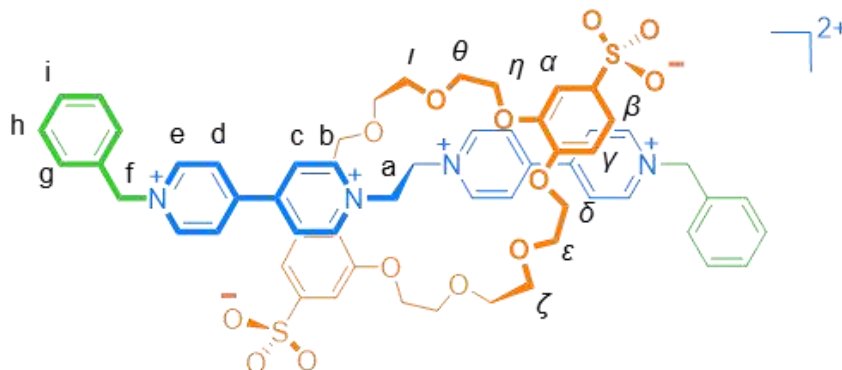
RMN ¹H (400 MHz D₂O) 298 K: δ (ppm) 9.23 (d, $^3J_{b-c} = 6.8$ Hz, 4 H, H_b), 9.11 (d, $^3J_{e-d} = 6.8$ Hz, 4 H, H_e), 8.63 (d, $^3J_{c-b} = 6.8$ Hz, 4 H, H_c), 8.55 (d, $^3J_{d-e} = 6.8$ Hz, 4 H, H_d), 5.79 (s, 4 H, H_a), 4.66 (t, $^3J_{f-g} = 7.4$, 4H, H_f), 2.06 (dt, $^3J_{g-f} = 7.4$ y $^3J_{g-h} = 7.4$, 4H, H_g), 0.95 (t, $^3J_{h-g} = 7.4$, H_h). **¹³C RMN** (100.5 MHz D₂O) 298 K: δ (ppm) = 151.03 (C_b), 150.35 (C_e), 145.61 (C_{ipso}), 144.42 (C_{ipso}), 121.23 (C_d), 121.42 (C_c), 56.61 (C_a), 56.02 (C_f), 23.32 (C_g), 12.01 (C_h).

EM-IES: m/z $[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]^{2+}$ calc.: 292.0569, Exp.: 292.0572 (error: 1.09 ppm).



Autoensamble del [2]*pseudo*-rotaxano $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}] \subset \text{DSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$

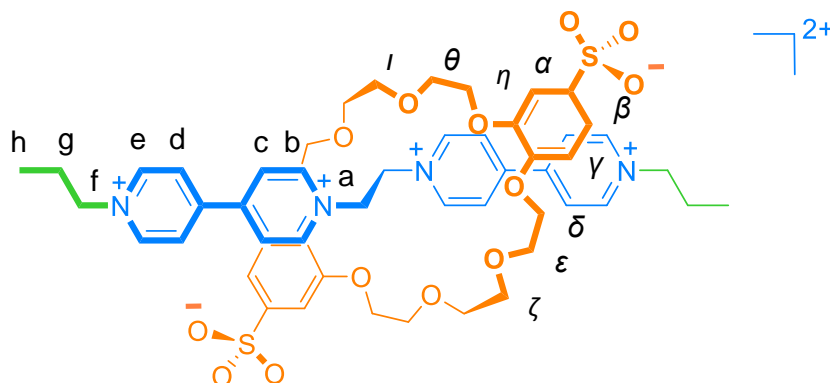
El [2]*pseudo*-rotaxano $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}] \subset \text{DSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ ⁴¹ se obtuvo al combinar 2.5 mL de una disolución acuosa (25 mM) de $[(\text{BnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$ con 2.5 mL de otra disolución (25 mM) de $[\text{NMe}_4][\text{DSDB24C8}]$. La disolución fue agitada y después colocada en reposo durante varias horas hasta observar la aparición de un precipitado de color amarillo. El producto fue aislado vía filtración y lavado con 10 mL de acetona. El [2]*pseudo*-rotaxano puro se obtuvo como un sólido cristalino después de secar en vacío. Rendimiento 0.06 g, 75%. **RMN ¹H** (400 MHz D₂O) 298 K: δ (ppm) 9.42 (d, ³*J*_{b-c} = 6.4 Hz, 4 H, H_b), 9.09 (d, ³*J*_{e-d} = 6.4 Hz, 4 H, H_e), 8.42 (d, ³*J*_{c-d} = 6.4, 4 H, H_c), 8.23 (d ³*J*_{d-c} = 6.4, 4 H, H_d), 7.55 (s, 10 H, H_g, H_h, H_i), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H_α), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H_β), 6.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H_γ), 5.94 (s, 4 H, H_f), 5.68 (s, 4 H, H_a), 4.02 - 3.60 (m, 24 H_ζ, - H_ι) señales anchas). **EM-IES**: *m/z* $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}] \subset \text{DSDB24C8}\}^{2+}$ calc.: 564.193, Exp.: 564.192 (error: 1.03 ppm).



Autoensamble del [2]*pseudo*-rotaxano $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}] \subset \text{DSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$

El [2]*pseudo*-rotaxano $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}] \subset \text{DSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ se obtuvo al combinar 2.5 mL de una disolución acuosa (25 mM) de $[(\text{PrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$ con 2.5 mL de otra disolución (25 mM) de $[\text{NMe}_4][\text{DSDB24C8}]$. La disolución fue agitada y después colocada en reposo durante varias horas hasta observar la aparición de un precipitado de color amarillo. El producto fue aislado por filtración y el *pseudo*-rotaxano puro se obtuvo como un sólido cristalino después de recristalizar por difusión de acetona en agua. Rendimiento 0.04 g, 54%. **RMN ¹H** (400 MHz D₂O) 298 K: δ (ppm) 9.34 (señal ancha, 4 H, H_b), 8.98 (señal

ancha, 4 H, H_e), 8.35 (señal ancha, 4 H, H_c), 8.20 (4 H, H_d), 7.1 (señal ancha, 2 H, H_a), 6.90 (señal ancha, 2 H, H_β), 6.77 (señal ancha, 2 H, H_γ), 5.57 (s, H_α), 4.76 (t, ³J_{f-g} = 7.4, 4H, H_f), 2.04 (dt, ³J_{g-f} = 7.4 y ³J_{g-h} = 7.4, 4H, H_g), 0.93 (t, ³J_{h-g} = 7.4, H_h). 4.02 - 3.60 (m, 24 H, H_δ, H_ζ, H_ε, señales anchas). **EM-IES:** *m/z* {[(PrBipi)₂Et]⊂DSDB24C8}²⁺ calc.: 516.19248, Exp.: 516.19247 (error: 0.0219 ppm).



Determinación de constantes de rapidez por experimentos en *stopped-flow*

Para los experimentos en *stopped-flow* se prepararon las disoluciones de la siguiente forma:

Disolución de {[(BnBipi)₂Et]⊂DSDB24C8}[Br]₂: Se pesaron 12.8 mg del [2]*pseudo-rotaxano* {[(BnBipi)₂Et]⊂DSDB24C8}[Br]₂ en un matraz volumétrico de 10 mL, se agregaron 7 mL de agua desionizada hasta disolver completamente, se adicionó más agua hasta alcanzar el aforo.

Disolución de {[(PrBipi)₂Et]⊂DSDB24C8}[Br]₂: Se pesaron 11.8 mg del [2]*pseudo-rotaxano* {[(PrBipi)₂Et]⊂DSDB24C8}[Br]₂ en un matraz volumétrico de 10 mL, se agregaron 7 mL de agua desionizada hasta disolver completamente, se adicionó más agua hasta alcanzar el aforo. Los experimentos de dilución se realizaron con agua desionizada.

Las disoluciones de cada compuesto, así como, el agua para dilución se colocó dentro de la unidad de manejo de muestras del equipo de *stopped-flow* con ayuda de jeringas de vidrio. El equipo se configuró con la celda de 20 μL , el regulador de volumen se mantuvo en 140 μL utilizando la jeringa *stop* de 2.5 mL.

Las mediciones fueron realizadas en la modalidad de absorción multi- λ vía *PDA* (arreglo de fotodiodos), el *bandwidth* en el monocromador se colocó en 3mm y se utilizó agua como liquido de referencia. Se adquirieron espectros de absorción en un intervalo de 278 K a 328 K para el caso de $\{[(\text{BnBipi})_2\text{Et}]\text{-DSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ y de 278 K a 293 K con $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]\text{-DSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ realizando tres mediciones a cada temperatura. La temperatura fue controlada mediante un baño de circulación Polyscience con una precisión de $\pm 0.1^\circ\text{C}$.

Determinación de constantes de asociación por el método de dilución

Las constantes de asociación fueron determinadas por el método de dilución, la disolución fue preparada de la siguiente forma. Se pesaron 6.57 mg del [2]*pseudo*-rotaxano $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]\text{-DSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ en un matraz volumétrico de 2 mL, se agregaron 1.5 mL de agua desionizada hasta disolver completamente, en seguida se adicionó agua hasta alcanzar el aforo. Los experimentos de dilución fueron monitoreados por la banda a 388 nm observada por espectroscopía electrónica a 298 K. Después de cada medición de los espectros de absorción, las disoluciones fueron diluidas removiendo 200 μL de la disolución con una micropipeta y reemplazando el mismo volumen con agua desionizada. La temperatura fue controlada mediante un baño de circulación Polyscience con una precisión de $\pm 0.1^\circ\text{C}$.

Capítulo 3

Reversibilidad del proceso dinámico en un [2]*pseudo*-rotaxano por estímulos ácido-base

“Todos los procesos fundamentales son reversibles”

Richard Feynman

3.1 Introducción

Los sistemas tipo *pseudo*-rotaxano son considerados como precursores de máquinas moleculares, particularmente debido a su capacidad de realizar movimientos predecibles bajo la acción de un estímulo externo.

En el capítulo 2 se demostró que es posible perturbar el movimiento de asociación/disociación en sistemas tipo [2]*pseudo*-rotaxano por cambios en el tamaño de los grupos terminales, observándose que a mayor tamaño del grupo terminal el proceso es más lento. Este estudio nos proporcionó elementos para la elección de un grupo terminal, químicamente modificable, capaz de responder de manera reversible a la acción de un estímulo ácido-base, como se mostrará a continuación.

El capítulo 3 está referido al estudio de un sistema, en el cual, los procesos dinámicos son controlados por efectos electrostáticos al variar el pH del medio, sin modificación significativa de las interacciones no covalentes entre el receptor y el huésped. La obtención de un sistema con estas características demuestra que es posible controlar la rapidez de asociación/disociación en complejos autoensamblados de forma reversible.

Se sintetizó un complejo tipo [2]*pseudo*-rotaxano con un huésped que posee grupos terminales carboxilo protonados (estado neutro); este complejo puede ser convertido a un análogo con los grupos carboxilo desprotonados (estado aniónico), por cambios en el pH del medio.

Ambos estados fueron estudiados haciendo uso de distintas técnicas de caracterización tales como: RMN, espectroscopía electrónica, espectrometría de masas de alta resolución y difracción de rayos X. Se determinó el arreglo espacial de las moléculas en el complejo y se recurrió a la realización e interpretación de experimentos para obtener parámetros termodinámicos y cinéticos.

3.2 Antecedentes

En el capítulo 1 se mostró que es posible tener un control del proceso de autoensamble en sistemas supramoleculares. A continuación, se muestran algunos sistemas en donde se ha intentado controlar la rapidez del proceso de asociación/disociación por modificación de las interacciones no covalentes entre el huésped (cambios en el sitio de reconocimiento o en los grupos terminales) y el receptor; tanto de forma no reversible (adición de un huésped competitivo) como reversible (estímulo químico, electroquímico o fotoquímico).

Masson y colaboradores⁸⁸ han informado que, en presencia de metales alcalinos o cationes orgánicos, la rapidez de disociación de un [2]*pseudo*-rotaxano constituido por la rueda cucurbit[7]urilo (**CB[7]**) y un eje poliamínico con éter bencen-15-corona-5 como grupos terminales (Figura 3.1a) puede incrementarse hasta 500 veces.

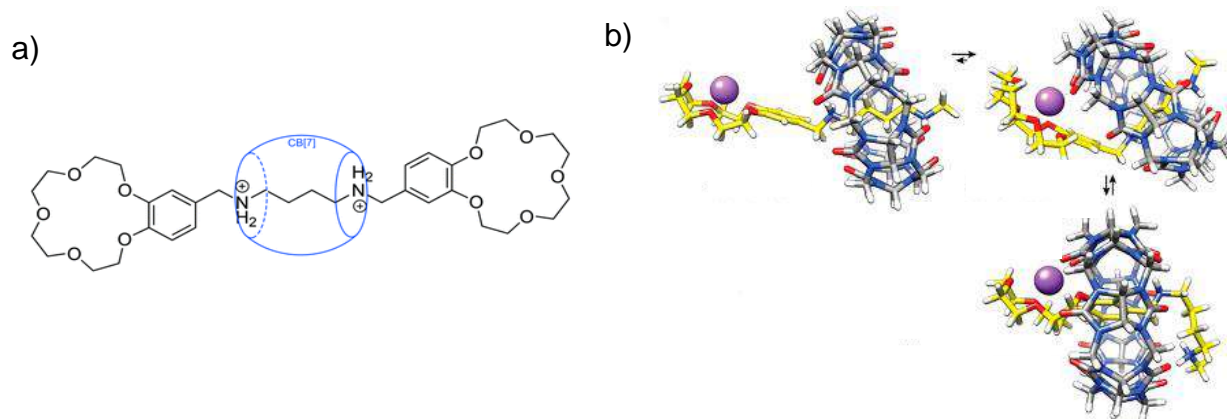


Figura 3.1 a) Estructura del [2]*pseudo*-rotaxano con **CB[7]** como receptor; b) Posible estado de transición para el proceso de disociación.

Los metales alcalinos o cationes orgánicos se unen a los éteres corona terminales, facilitando la traslación del receptor a través del huésped, por medio de la estabilización del estado de transición (figura 3.1b). La disociación es inducida por la adición de un huésped competitivo (xileno). La rapidez de la disociación depende tanto del radio, del estado de oxidación, del número de coordinación y de la dureza de los cationes, así como de la geometría del complejo.

En un sistema distinto, diseñado por el grupo de investigación de Stoddart,⁸⁹ se demuestra que el dicatión viológeno (bipiridinio) como grupo terminal en el huésped funciona como una barrera electrostática en complejos del tipo [2]*pseudo*-rotaxano. En particular, la energía de activación para el proceso de asociación del huésped neutro 1,5-dioxinaftaleno (**DNP**) con un anillo tetracatiónico ciclobis(paraquat-*p*-fenileno) **CBPQT**⁴⁺ es menor que la energía de activación del proceso de asociación del eje compuesto por **DNP** con unidades catiónicas de bipiridinio en los extremos (figura 3.2).

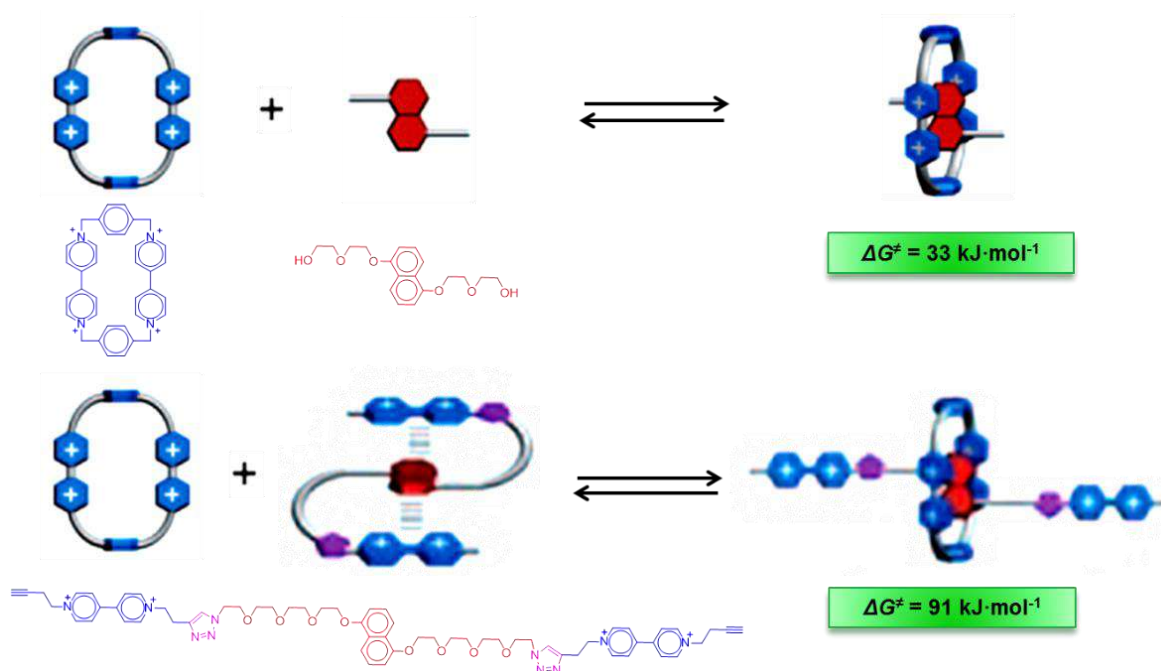


Figura 3.2 Diferencia en las barreras energéticas de [2]*pseudo*-rotaxanos compuestos por 1,5-dioxinaftaleno y ciclobis(paraquat-*p*-fenileno).

Los resultados obtenidos muestran que la barrera energética involucrada en el proceso de asociación del anillo **CBPQT**⁴⁺ incrementa en 58 kJ mol⁻¹ (y se reduce la rapidez por 10 órdenes de magnitud) para el huésped **DNP** con unidades bipiridinio en los extremos de la molécula respecto al huésped sin estos sustituyentes.

Esta diferencia tan notable se debe, tanto a efectos electrostáticos repulsivos por el paso del anillo catiónico sobre los grupos terminales también catiónicos, como a una interacción de apilamiento π intramolecular en el huésped que es necesario romper para la formación del complejo.

En los dos ejemplos anteriores existe un control del proceso dinámico de asociación/disociación involucrando especies competitivas o modificando covalentemente a la molécula huésped, en ambos casos es imposible conseguir que el proceso sea reversible. Con la finalidad de superar este inconveniente se ha propuesto la adición de grupos químicamente intercambiables en las terminaciones del huésped.

Nau^{90,91} encontró que la rapidez de inclusión de ciclohexilmetilamina en el anfitrión cucurbit[6]urilo (CB[6]) en disolución acuosa es dependiente del pH; disminuyendo hasta veinte veces por la protonación de la amina neutra. Los mecanismos propuestos para la asociación del complejo receptor-huésped (Figura 3.3) difieren con el pH del medio, la asociación del huésped protonado es más lenta ($k_{aso} = 6.5 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) debido a la formación de un complejo de asociación alterno, mientras que en la forma desprotonada el huésped puede ingresar de forma directa reflejándose en un valor de k_{aso} más alto ($k_{aso} = 140 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$).

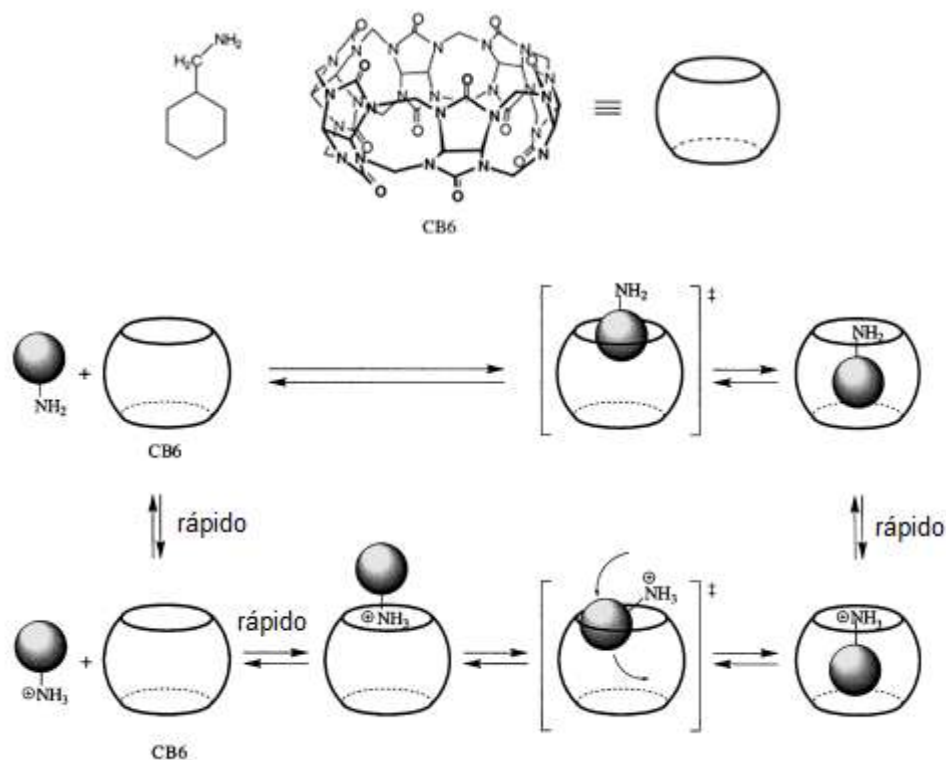


Figura 3.3 Mecanismo propuesto para la complejación de ciclohexilamina y su forma protonada con CB[6].

En un trabajo distinto, Kaifer^{39,92} indica que la presencia de ácidos carboxílicos en un eje lineal derivado de 4,4'-bipiridina conlleva a un incremento en la rapidez de entrada del receptor cucurbit[7]uril (**CB[7]**) por encima de 10^6 veces al disminuir el pH del medio, de 11 a 1. El cambio en la acidez del medio permite controlar la cinética de asociación/disociación en el sistema; sin embargo, también se induce una modificación en la estructura y estabilidad del complejo, pues el sistema lleva a cabo un proceso de traslación que también es característico de algunos complejos tipo [2]*pseudo*-rotaxano como fue descrito en el capítulo 1. En un pH bajo, el anillo **CB[7]** reside en las cadenas alifáticas mientras que a pH alto, el **CB[7]** se coloca sobre la unidad viológeno, simultáneamente la constante de asociación se reduce un orden de magnitud (figura 3.4).

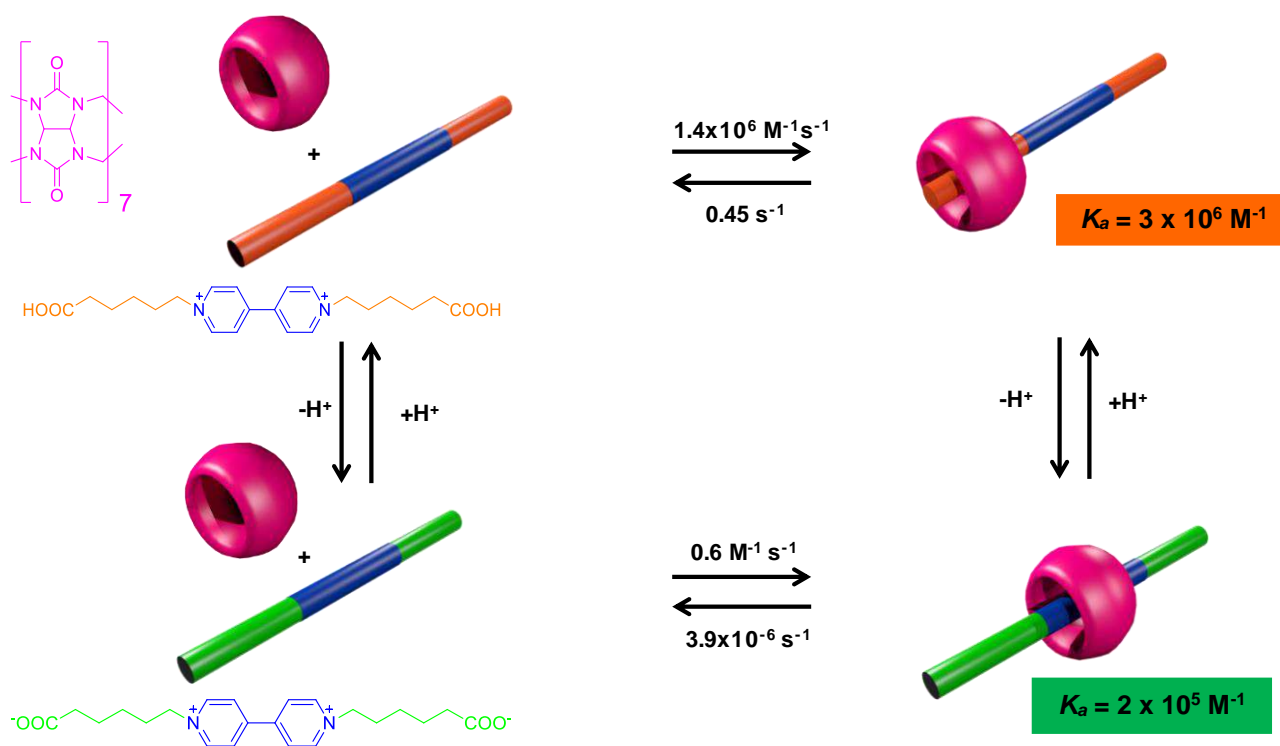


Figura 3.4 Modulación del proceso de asociación/disociación por un estímulo ácido-base.

Por otro lado, Credi⁹³ ha investigado sistemas en los que se puede modificar el proceso de asociación/disociación al cambiar la conformación de los grupos terminales del huésped lineal. El sistema está constituido por **DB24C8** y un eje que contiene dibencilamonio como sitio de reconocimiento y dos unidades azobenceno en los extremos, las fórmulas estructurales de los componentes se presentan en la figura 3.5.

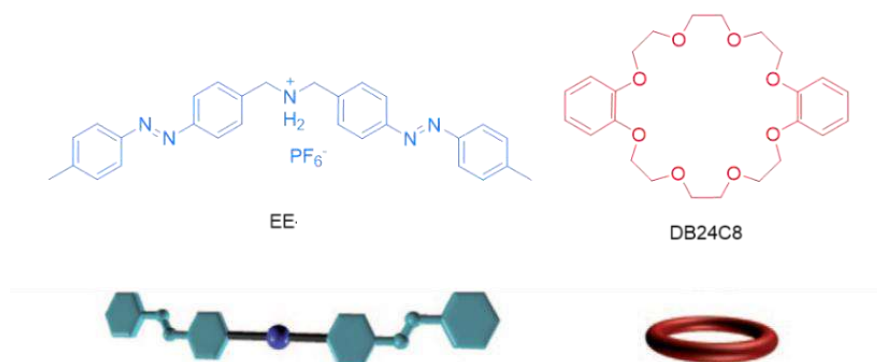


Figura 3.5 Estructura y representación gráfica de los componentes eje-rueda.

En acetonitrilo a temperatura ambiente, el eje en su forma **EE** se asocia con **DB24C8** formando un complejo [2]*pseudo*-rotaxano que alcanza el equilibrio en pocos segundos con una $k_{aso} \geq 80 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, la isomerización fotoquímica **E**→**Z** de los grupos en los extremos del eje disminuye la rapidez del proceso de asociación/disociación de la rueda hasta un valor de $k_{aso} = 2.9 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, prácticamente pasando a una especie cinéticamente inerte debido a que el isómero **ZZ** presenta un mayor efecto estérico. Además, hay un cambio significativo de la constante de asociación del isómero **EE** (820 M^{-1}) respecto a la del isómero **ZZ** (400 M^{-1}) (figura 3.6).

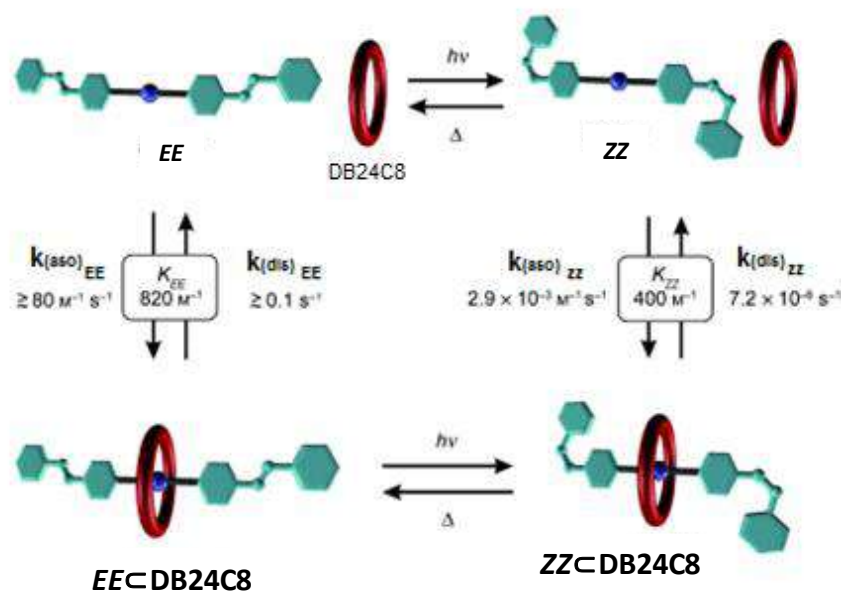


Figura 3.6 Representación del equilibrio dinámico y reacciones fotoquímicas de las especies **EE**⊂**DB24C8** y **ZZ**⊂**DB24C8**.

El proceso de asociación/disociación también puede ser modulado por modificaciones en el receptor cíclico, este método ha sido menos explorado, ya que exige la síntesis de moléculas con una mayor complejidad estructural. Un ejemplo interesante fue reportado por Hirose,⁹⁴ en este trabajo se demostró que existen diferencias en la rapidez de asociación/disociación en un sistema constituido por la molécula lineal dibencilammonio (**DBA**) y un macrociclo fotoactivo derivado de 24-corona-8 con unidades de antraceno que le permiten modificar el tamaño de la cavidad mediante un estímulo externo. Las estructuras químicas y el funcionamiento del sistema se presentan en la figura 3.7.

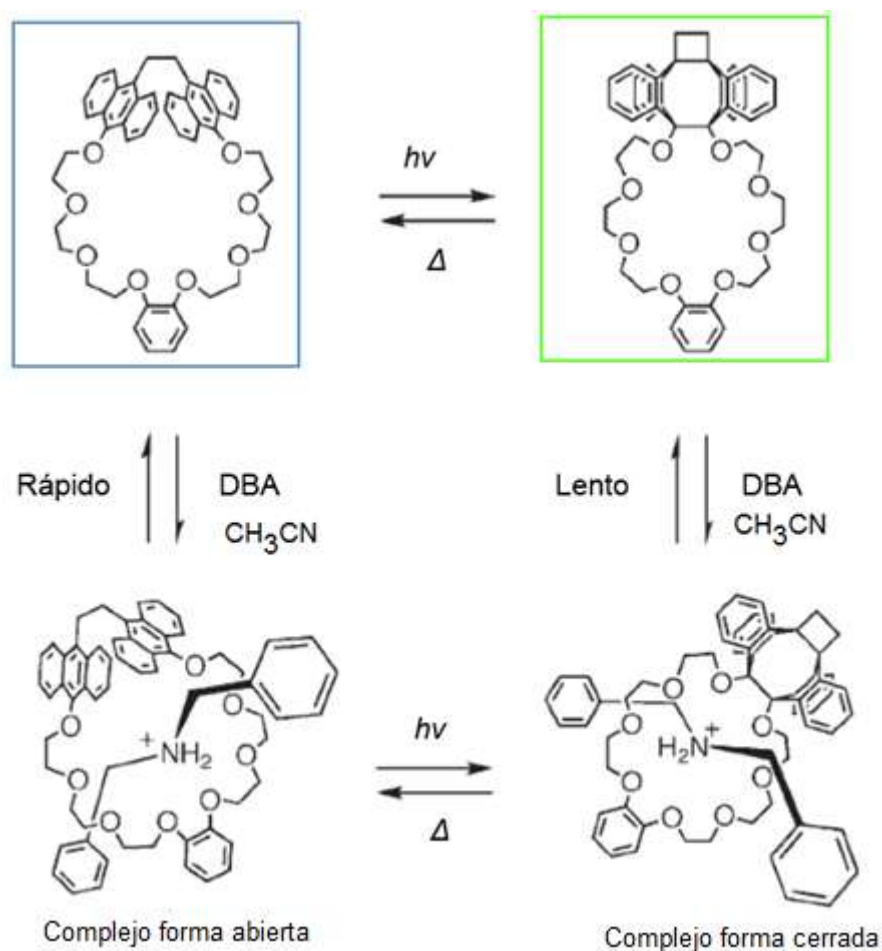


Figura 3.7 a) Estructuras del macrociclo fotocromico 24-corona-8 con unidades de antraceno en su forma abierta; forma cerrada y comportamiento dinámico de sus complejos correspondientes con dibencilammonio.

La fotodimerización y la reversión térmica de las unidades de antraceno entre la forma abierta y la forma cerrada cambian sustancialmente el tamaño de la cavidad del anillo. Las constantes de asociación determinadas mediante RMN de ^1H en acetonitrilo difieren considerablemente. En cuanto al proceso de intercambio, se observó que para el compuesto abierto; el equilibrio es rápido en la escala de tiempo de la RMN mientras que en el compuesto cerrado muestra un intercambio lento. La rapidez de asociación/disociación depende del balance entre los cambios de una energía de estabilización (macrociclo sobre el sitio de reconocimiento) y la desestabilización (macrociclo sobre los grupos que bloquean su salida). Tanto la estabilización por interacciones con el sitio de reconocimiento como la desestabilización por la disminución de tamaño de la cavidad actúan sinérgicamente para modificar la energía libre de activación ($\Delta G^{\ddagger}_{aso}$) de asociación del compuesto cerrado.

En estos ejemplos, aunque la rapidez del proceso dinámico puede ser intercambiada de forma reversible, la estabilidad y la estructura de los complejos son simultáneamente modificadas con el estímulo; básicamente, porque el sitio de reconocimiento y los grupos que controlan la rapidez se encuentran cercanos y electrónicamente conectados. Por lo tanto, una nueva propuesta es necesaria con la finalidad de cumplir ambos requerimientos: reversibilidad del proceso dinámico y preservación de las interacciones no covalentes en el [2]*pseudo*-rotaxano, lo cual intrínsecamente conservará la estabilidad del sistema.

3.3 Propuesta de investigación

La idea principal en este capítulo es mostrar el diseño y la formación por autoensamble de un complejo [2]*pseudo*-rotaxano, en el cual, la rapidez del proceso de asociación/disociación es controlada por efectos electrostáticos. Estos efectos serán inducidos por cambios en la acidez del medio buscando no perturbar la estructura del complejo ni la magnitud de las interacciones no covalentes presentes. La propuesta de investigación se muestra esquemáticamente en la figura 3.8.

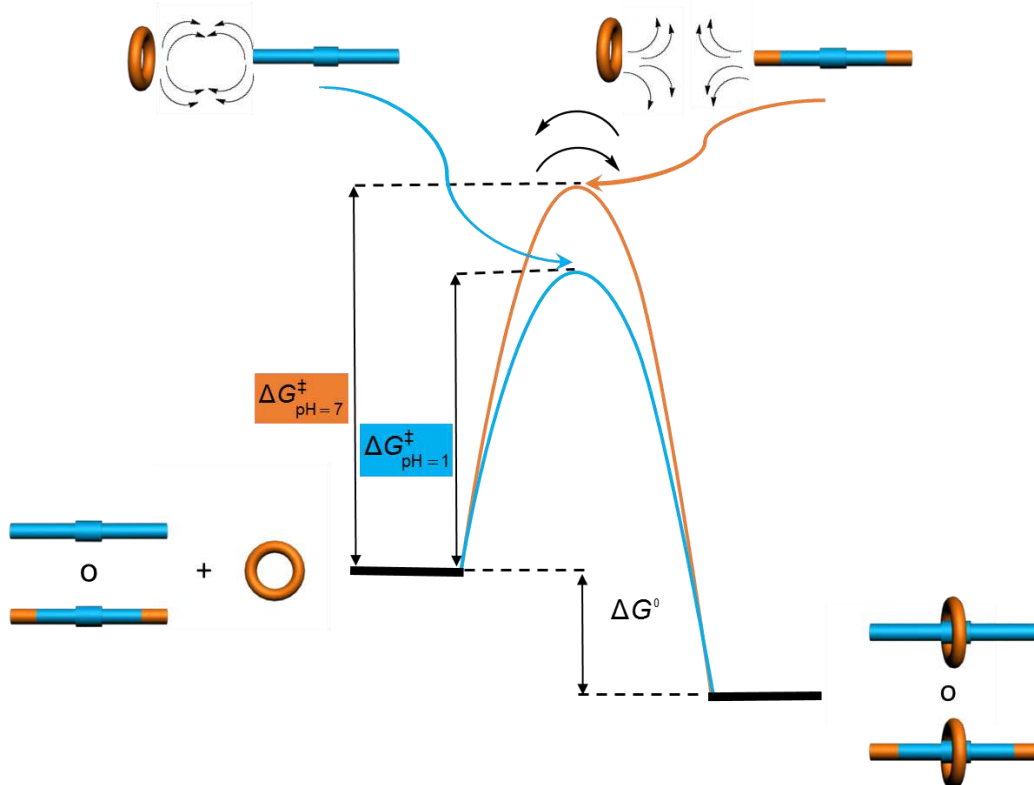


Figura 3.8 Diagrama energético del proceso de asociación/disociación modulado por efectos electrostáticos. Las flechas ubicadas entre los componentes indican atracción o repulsión electrostática entre los mismos.

En el diagrama energético iniciamos con un receptor aniónico (toroide naranja) y un eje lineal catiónico simétrico el cual contiene grupos ionizables en los extremos (cilindro azul cuando los extremos son neutros); cuando el eje y la rueda se mezclan en medio acuoso ácido ($\text{pH} = 1$), se lleva a cabo el proceso de autoensamble con la consecuente formación de un [2]*pseudo*-rotaxano (la barrera energética está representada en línea color azul).

La adición de una base hasta alcanzar un $\text{pH} = 7$ permite intercambiar las terminaciones del eje del estado neutro al estado aniónico (cilindro con extremos en color naranja), en este caso la barrera energética (línea en color naranja) será mayor debido al fenómeno de repulsión electrostática.

El intercambio en la barrera energética no altera de manera significativa las interacciones entre el sitio de reconocimiento y la rueda así que debe ser posible regresar al estado inicial.

Para lograr el objetivo propuesto es necesario elegir apropiadamente los componentes del [2]*pseudo*-rotaxano. Los requerimientos en la rueda y el sitio de reconocimiento son muy similares a los que se describieron en el capítulo 2. Los grupos ubicados en los extremos son una parte esencial ya que deben funcionar como una llave que permita modular la rapidez del proceso de asociación/disociación de la rueda de manera reversible.

Con base en los sistemas descritos en los capítulos 1 y 2 se seleccionaron los componentes para el autoensamble y estudio del proceso de asociación/disociación de un complejo supramolecular del tipo [2]*pseudo*-rotaxano.

Un eje lineal rígido, para prevenir cualquier cambio conformacional, con un sitio de reconocimiento independiente del pH , que permite mantener constante la magnitud de las interacciones entre la rueda y el eje; dos grupos idénticos en cada extremo del eje, aislados del sitio de reconocimiento y que presentan una respuesta a los cambios de pH del medio, lo que podría modificar la rapidez de asociación/disociación sin afectar la estabilidad del complejo; y finalmente un macrociclo soluble en agua, químicamente no sensible al pH del medio (figura 3.9).

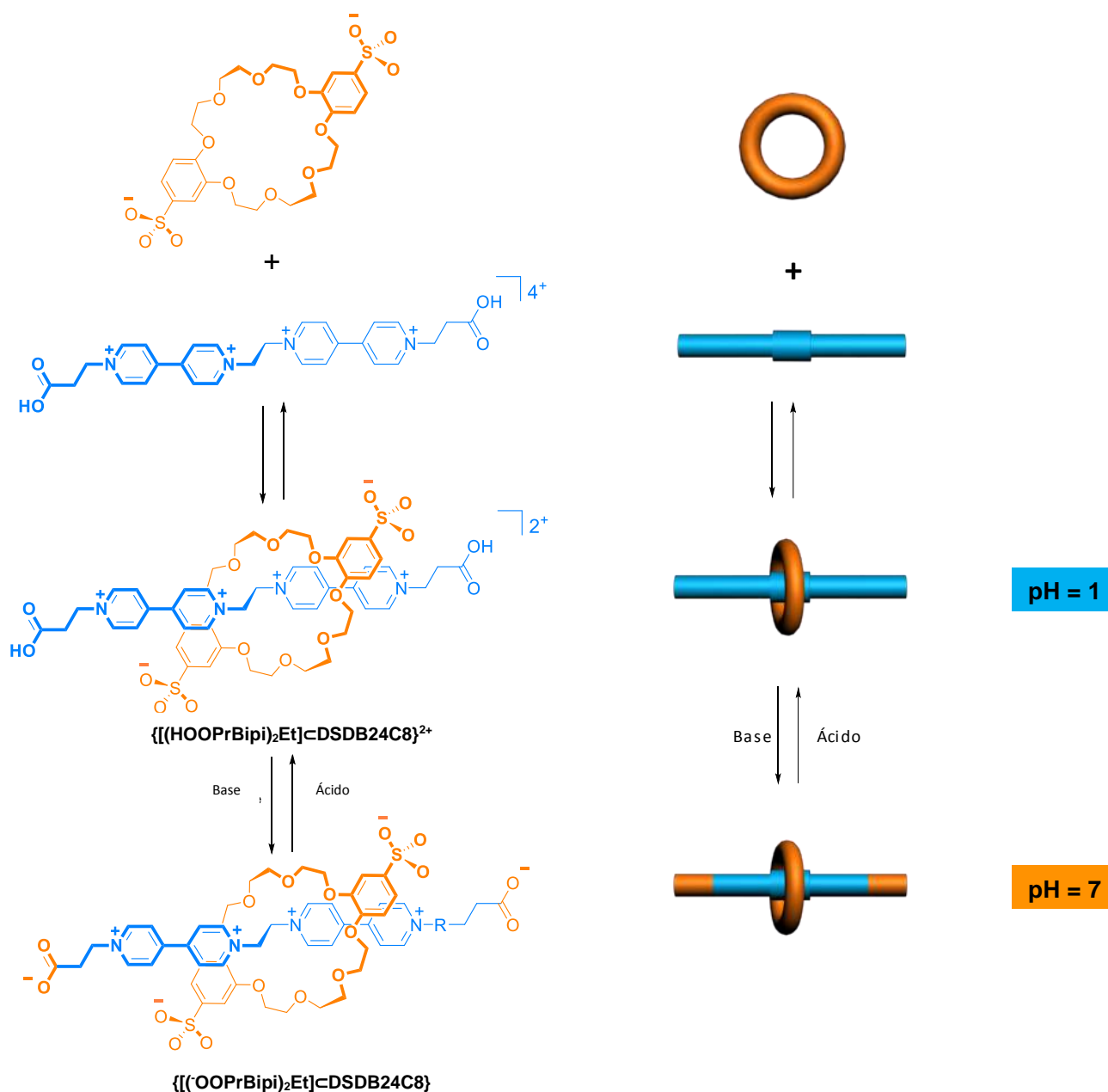


Figura 3.9 Estructura química y representación gráfica de los componentes y del [2]*pseudo*-rotaxano a pH = 1, $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}]\text{cDSDB24C8}\}^{2+}$ y su análogo a pH = 7, $\{[(\text{OOPrBipi})_2\text{Et}]\text{cDSDB24C8}\}$

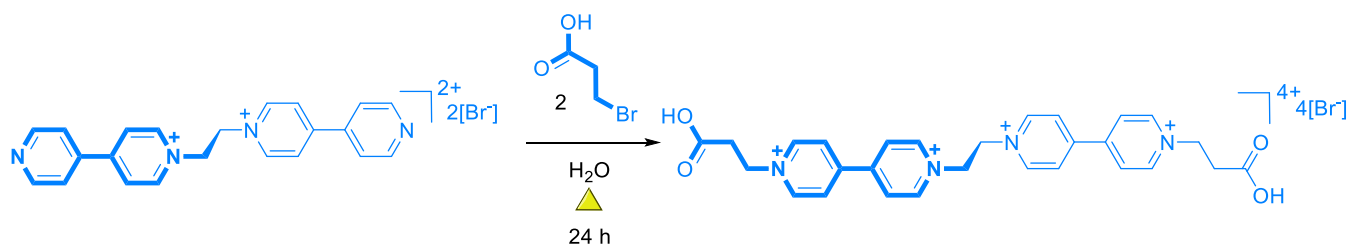
El complejo $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}]\text{cDSDB24C8}\}^{2+}$ contiene grupos derivados del ácido propiónico en las terminaciones de eje, estos grupos pueden ser intercambiados de forma reversible entre su estado neutro (pH = 1) y aniónico (pH = 7) obteniéndose así un complejo con carga global neutra $\{[(\text{OOPrBipi})_2\text{Et}]\text{cDSDB24C8}\}$. Debido a su cadena alifática, los grupos carboxilo estarían alejados y desconectados electrónicamente del sitio de

reconocimiento. Con estos componentes, se espera obtener un complejo receptor-huésped con una geometría tipo [2]*pseudo*-rotaxano, de estabilidad constante en disolución, pero con una marcada diferencia en la rapidez del proceso de asociación/disociación a diferentes valores de pH. Cualquier diferencia observada en la rapidez será consecuencia de las interacciones electrostáticas entre los grupos terminales del eje (neutros o aniónicos) y el macrociclo durante el proceso de asociación/disociación.

3.4 Resultados y discusión

3.4.1 Síntesis y caracterización del huésped lineal con grupos terminales derivados del ácido propiónico

El huésped simétrico lineal $[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$ contiene el fragmento bis(bipiridinio)etano $[(\text{Bipi})_2\text{Et}]^{2+}$ unido a grupos derivados del ácido propiónico. Este compuesto fue sintetizado mediante una reacción de Menshutkin entre $[(\text{Bipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_2$ y un exceso del ácido 3-bromopropiónico en condiciones de reflujo en agua. El compuesto fue aislado en un 90% de rendimiento (Esquema 3.1).



Esquema 3.1. Esquema de síntesis de la molécula lineal $[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$

El compuesto fue caracterizado por distintas técnicas espectroscópicas entre las cuales se encuentran RMN de ^1H y ^{13}C ; experimentos de RMN en 2D (COSY, NOESY y HETCOR) así como espectrometría de masas. En la figura 3.10 se muestra la asignación del espectro de RMN de ^1H para el compuesto $[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$. El compuesto tiene un centro de inversión y por lo tanto existen protones químicamente equivalentes; por esa razón en el espectro de ^1H se observan señales sólo para la mitad de la molécula.

La integración de las señales concuerda con el número de protones existentes en el compuesto. Para la asignación completa e inequívoca del espectro de ^1H también se realizaron experimentos de RMN en 2D. En el espectro *NOESY* se observan claramente las señales correlacionadas indicando el acoplamiento a través del espacio por Efecto Nuclear Overhauser entre las parejas de protones (**a,b**); (**e,f**) (Figura 3.11). La asignación de los protones **c** y **d** se realizó mediante experimentos de RMN Espectroscopía de correlación (COSY). En la figura 3.12 observamos la correlación a tres enlaces de los núcleos **b** y **c**, así como los núcleos **c** y **d**.

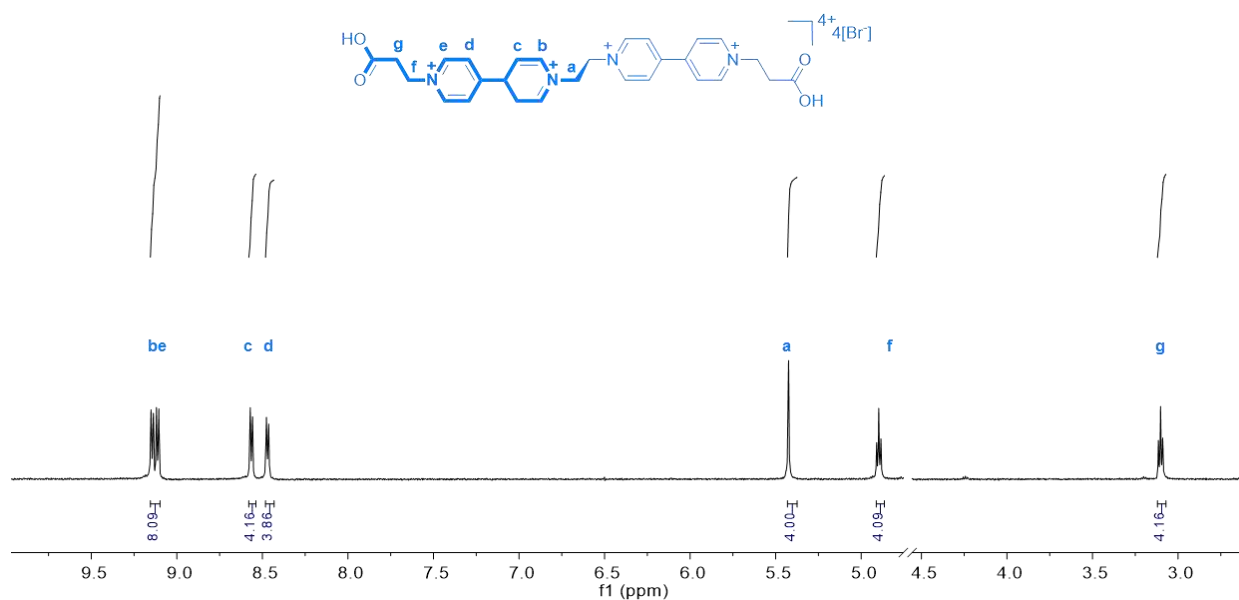


Figura 3.10 Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) a 298 K, pH = 2.95 en D_2O del eje $[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$

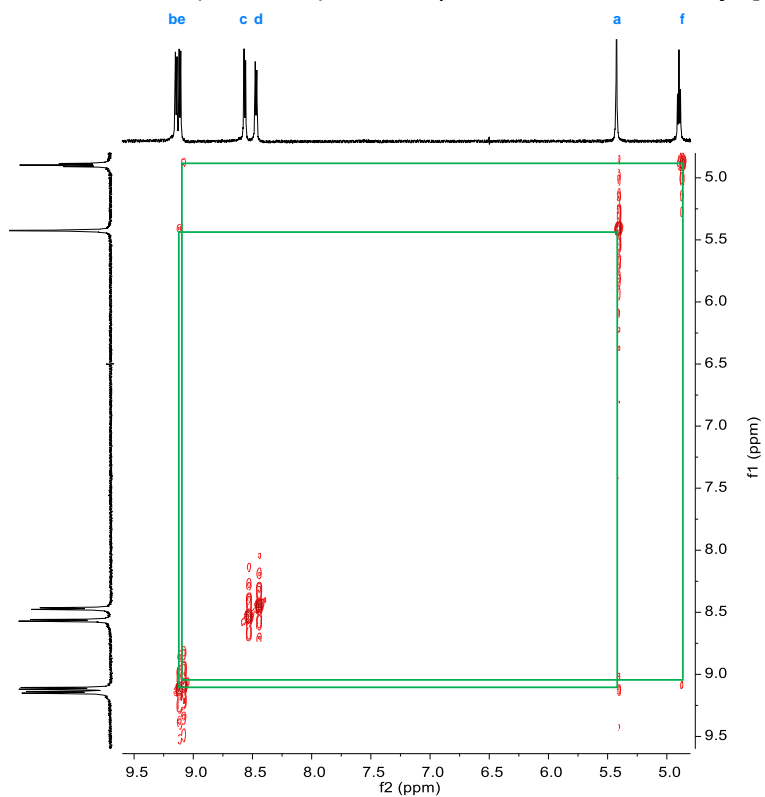


Figura 3.11 Espectro de RMN de 2D NOESY (500 MHz) a 298 K, pH = 2.95 en D_2O del eje $[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$.

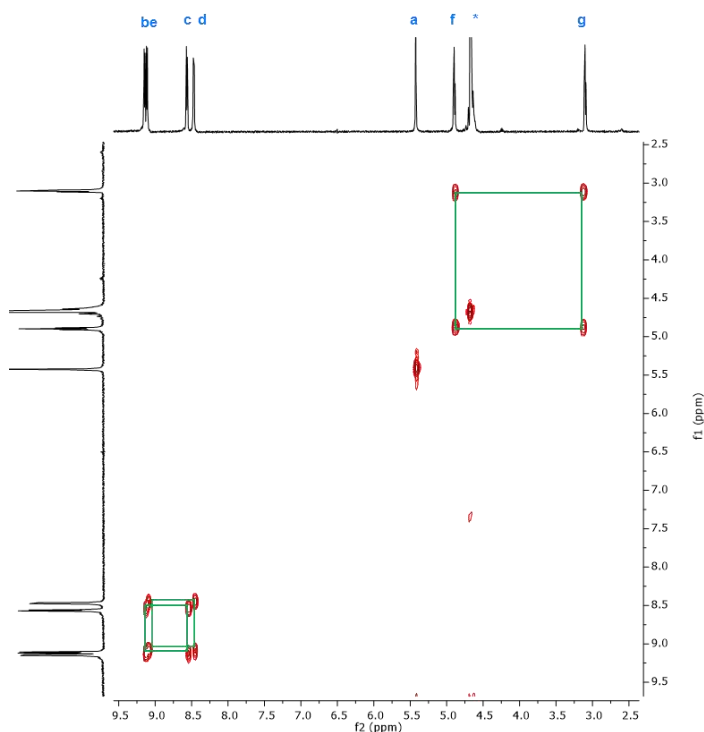


Figura 3.12 Espectro de RMN de 2D COSY (500 MHz) a 298 K, pH = 2.95 en D₂O del eje [(HOOPrBipi)₂Et][Br]₄.

En el espectro de RMN de ¹H se puede observar que los protones (**b**, **c**, **d**, **e**) aparecen como señales dobles en frecuencias altas con desplazamientos característicos de protones pertenecientes a un anillo aromático, los protones en la posición *orto* a mayor frecuencia que los protones en posición *meta*; una señal sencilla alrededor de 5.4 ppm corresponde a los protones **a** del etano puente, los protones **f** que corresponden al CH₂ unido directamente al N⁺ y los **g** correspondientes al CH₂ enlazado al grupo carboxílico, se observan como señales triples a frecuencias menores con desplazamiento de 4.9 y 3.1 ppm, respectivamente.

El compuesto también fue caracterizado utilizando Espectrometría de Masas de Ionización por Electrospray **EM-IES**; el ion molecular corresponde a una especie dicatiónica. En la figura 3.13 se muestra el espectro de la especie {[HOOPrBipi)₂Et][Br]₂}²⁺ con fórmula molecular [C₂₈H₃₀N₄Br₂O₄]²⁺ (líneas continuas), así como la comparación con el perfil isotópico calculado (líneas discontinuas). Es posible observar que el perfil isotópico calculado ajusta adecuadamente con el perfil experimental con un mínimo margen de error.

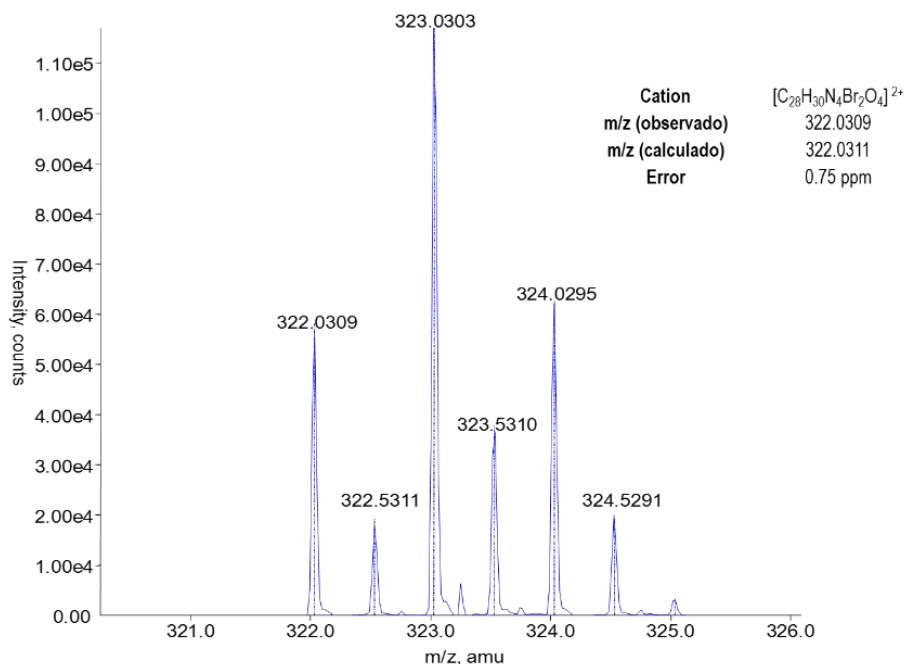


Figura 3.13 Ion molecular observado (líneas continuas) y calculado (líneas discontinuas) por EM-IES para el compuesto $[(HOOPrBipi)_2Et][Br]_4$.

3.4.2 Comportamiento ácido-base en disolución y determinación del pK_a

El huésped lineal $[(HOOPrBipi)_2Et][Br]_4$ contiene dos grupos carboxílicos idénticos de naturaleza alifática en cada uno de sus extremos. En medio acuoso se espera que los protones de los grupos carboxílicos en ambos extremos del eje se disocien en un mismo valor de pK_a .

El pK_a del huésped lineal $[(HOOPrBipi)_2Et][Br]_4$ fue determinado mediante la titulación potenciométrica (ácido débil-base fuerte). Partiendo de un volumen de 2 mL de una disolución 0.002 M del huésped $[(HOOPrBipi)_2Et][Br]_4$, se adicionaron volúmenes sucesivos de una disolución valorada de NaOH de concentración 0.02 N.

Con los datos obtenidos se construyó una gráfica de pH *versus* [NaOH] (figura 3.14) el ajuste de los datos mostrados en la gráfica permitió obtener un valor de $pK_a = 3.7$ que no difiere en gran medida del pK_a reportado para el ácido 3-bromopropiónico ($pK_a = 4.0$) esto refleja el carácter ácido débil de los grupos propiónicos presentes en el huésped lineal.

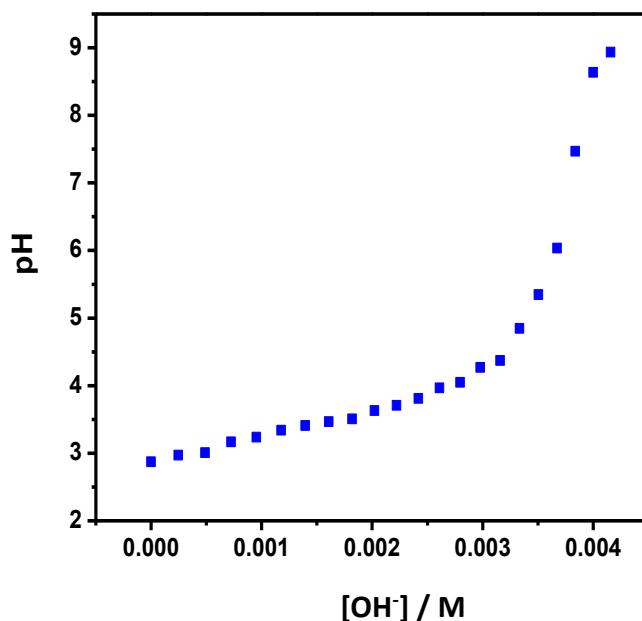


Figura 3.14 Titulación potenciométrica de una disolución acuosa (2 mL, 2×10^{-3} M) de $[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$ con una disolución valorada 0.02 N de NaOH.

La adición de una base como la piridina o un ácido fuerte como HBr permite el ajuste del pH sin provocar alteraciones en la estructura química del eje. Esto fue confirmado al comparar los espectros de RMN de ^1H del compuesto a $\text{pH} = 1$ y $\text{pH} = 7$.

Considerando el $\text{p}K_a$ de 3.7 estimado para $[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$; con base en el equilibrio que se muestra a continuación y utilizando la ecuación (3.1) se calculó la fracción mol $[\text{HA}]/[\text{A}^-]$ y el porcentaje de eje protonado presente a diferentes valores de pH (Tabla 3.1). Para una concentración inicial de 1×10^{-3} M a $\text{pH} = 1$ el 99.83% del huésped se encuentra en su estado protonado, mientras que a $\text{pH} = 7$ únicamente el 0.05%.



$[\text{HA}]$ = Concentración de ácido (huésped protonado)

$[\text{A}^-]$ = Concentración de la base conjugada (huésped desprotonado)

$$[\text{HA}] = \frac{C_0}{10^{\text{pH}-\text{p}K_a} + 1} \dots (3.1)$$

Tabla 3.1 Fracción mol y porcentaje de huésped protonado y desprotonado 1×10^{-3} M a distintos valores de pH.

pH	[HA] (mM)	[A ⁻] (mM)	% [HA]	% [A ⁻]
1	0.9983	0.0017	99.83	0.17
2	0.9836	0.0164	98.36	1.64
3	0.8532	0.1468	85.32	14.68
4	0.3416	0.6584	34.16	65.84
5	0.0462	0.9538	4.62	95.38
6	0.0048	0.9952	0.48	99.52
7	0.0005	0.9995	0.05	99.95

3.4.3 Autoensamble y caracterización del [2]*pseudo*-rotaxano a diferentes valores de acidez

Para el proceso de autoensamble se combinaron en disolución acuosa el eje **[(HOOPrBipi)₂Et][Br]₄** con el éter corona **[NMe₄]₂[DSDB24C8]** en cantidades equimolares, la disolución se torna de color amarillo inmediatamente después de mezclar los componentes; por adición de acetona seguido de filtración es posible aislar un polvo cristalino amarillo. En el espectro de RMN de ¹H en D₂O a pH = 7 (figura 3.15b), ajustado por la adición de una disolución de C₅D₅N, es posible observar dos juegos de señales, indicando un equilibrio lento con respecto a la escala de tiempo de la RMN entre el complejo y las especies libres.

Los desplazamientos químicos observados son consistentes con la formación de un complejo con geometría tipo [2]*pseudo*-rotaxano, *i.e.* desplazamientos químicos a frecuencias altas para los protones *orto*-N⁺ y protones del etano; así como un desplazamiento a frecuencias bajas para los protones *meta*-N⁺ indicando que el éter corona se encuentra rodeando la parte central del huésped lineal. Las señales atribuidas al complejo son anchas, esto es una probable manifestación de la naturaleza dinámica del [2]*pseudo*-rotaxano.

En contraste, el espectro de RMN ^1H de la misma disolución ahora a $\text{pH} = 1$ (figura 3.15b), ajustado usando una disolución de DBr en D_2O al 48%, muestra un sólo grupo de señales; este hecho fue interpretado como un equilibrio de asociación/disociación rápido con respecto a la escala de tiempo de la RMN. Este equilibrio se torna lento al disminuir la temperatura a 278 K (figura 3.15d).

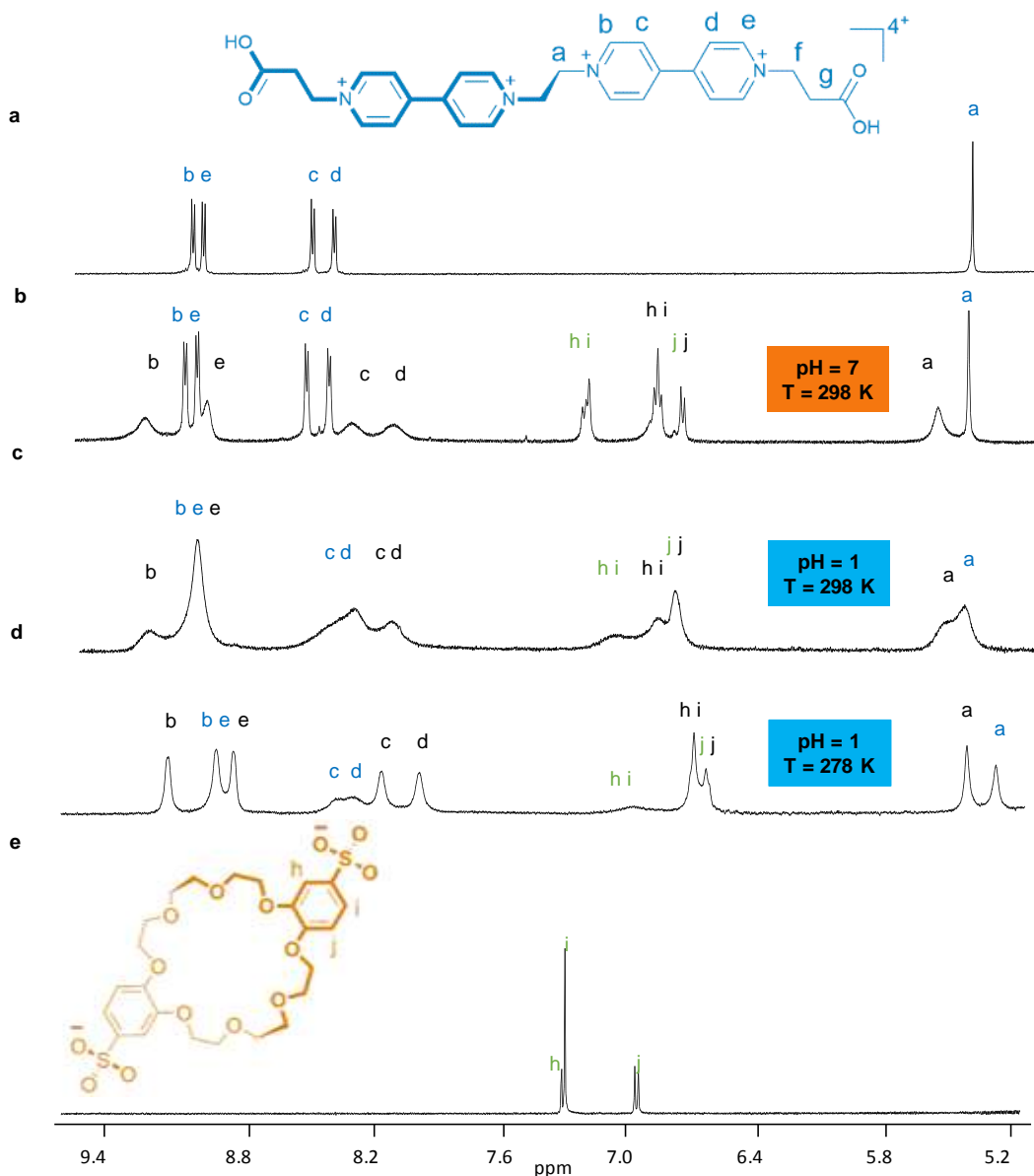


Figura 3.15 Espectros parciales de RMN de ^1H (500 MHz, 5 mM en D_2O , 298 K) del huésped lineal $[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$ (a); complejo $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ a 298 $\text{pH} = 7$ (b) y $\text{pH} = 1$ (c); $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ a 278 K $\text{pH} = 1$ (d); y receptor cíclico $[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$ (e).

La comparación de estos espectros constituye una prueba experimental cualitativa de que la rapidez del proceso de asociación/disociación del complejo es marcadamente distinta al variar el pH del medio. Es de remarcar que esta diferencia no fue observada en los complejos discutidos en el capítulo 2 con grupos insensibles al cambio de pH.

El comportamiento de este compuesto permite evidenciar que la diferencia observada en el espectro de RMN de ^1H a diferentes valores de pH es debido al comportamiento ácido-base de los grupos ubicados en los extremos del eje. La comparación de los desplazamientos químicos en ambos valores de pH, claramente indica que la estructura del complejo en disolución no es perturbada por la acidez del medio (tabla 3.2).

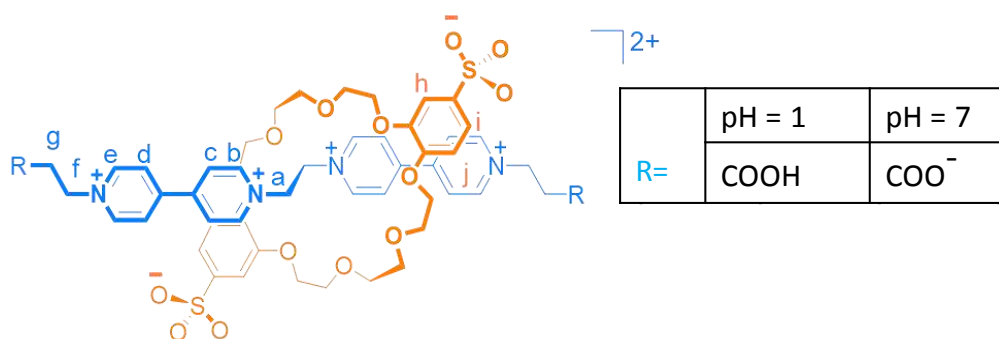


Tabla 3.2 Desplazamientos químicos del complejo a pH = 1 and pH = 7

Protones	Desplazamiento químico (ppm)	
	pH = 1	pH = 7
b	9.21	9.26
e	8.90	8.90
c	8.20	8.23
d	8.03	8.03
α	7.01	7.09
β	7.01	7.06
γ	6.66	6.68
a	5.43	5.48
f	*	*
g	3.10	2.80

* H_f – traslapada con HDO

El proceso dinámico rápido/lento puede ser revertido por adición de un ácido y una base al menos en tres ocasiones, sin observarse descomposición de los componentes en los espectros de RMN de ^1H (figura 3.16).

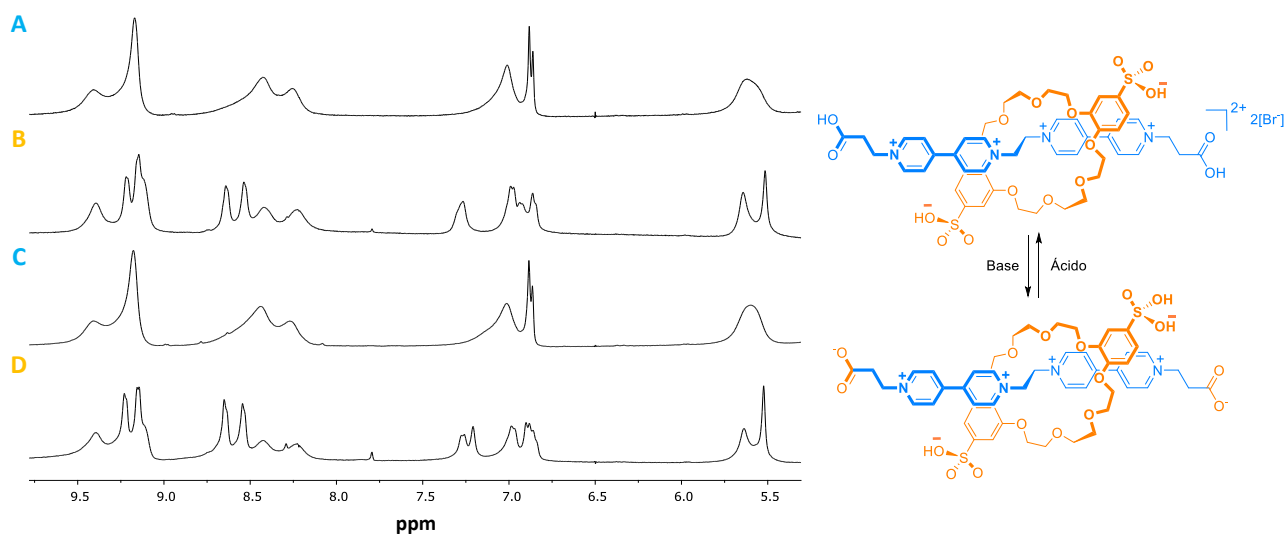


Figura 3.16 Espectros de RMN ^1H (400 MHz, 298 K) de A) $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$; B) $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2 + 2 \text{ eq. C}_5\text{D}_5\text{N}$; C) $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2 + 2 \text{ eq. C}_5\text{D}_5\text{N} + 2 \text{ eq. DBr (48\% D}_2\text{O)}$; D) $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2 + 4 \text{ eq. C}_5\text{D}_5\text{N} + 2 \text{ eq. DBr (48\% D}_2\text{O)}$.

El autoensamble del $[2]pseudo\text{-rotaxano}$ también fue detectado utilizando Espectrometría de Masas de Ionización por Electro spray (**EM-IES**). El ion molecular observado corresponde a la especie con carga 2^+ ; como era de esperarse la relación m/z es distinta con respecto a la del eje. El éter corona reemplaza dos de los cuatro bromuros así que el patrón isotópico también presenta una gran diferencia con respecto al de la molécula lineal. La figura 3.17 muestra el ion molecular para la especie $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ con el perfil isotópico esperado que concuerda de forma adecuada con los datos experimentales.

Con la finalidad de confirmar la prevalencia de la estructura del complejo, se aislaron cristales adecuados para el estudio estructural por difracción de rayos-X a $\text{pH} = 1$ y $\text{pH} = 7$.

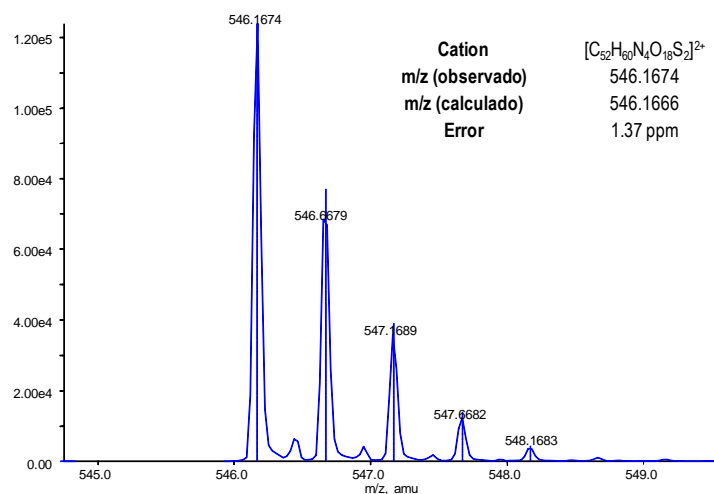


Figura 3.17 Ion molecular observado (líneas continuas) y calculado (líneas discontinuas) por EM-IES para el [2]*pseudo*-rotaxano $\{[(HOOPrBipi)_2Et] \subset DSDB24C8\}^{2+}$.

En estado sólido, el complejo $\{[(HOOPrBipi)_2Et] \subset DSDB24C8\}^{2+}$ y su análogo neutro desprotonado $\{[(\text{OOPrBipi})_2Et] \subset DSDB24C8\}$, presentan arreglos espaciales similares (Figura 3.18a). Ambos forman estructuras interpenetradas con una geometría tipo [2]*pseudo*-rotaxano. En los dos casos el eje y el éter corona se encuentran esencialmente paralelos, el eje adopta una conformación *anti* en el fragmento etano central y el éter corona en una conformación en forma S. La principal diferencia entre ambas estructuras es la presencia de contraiones (iones bromuro) para el complejo aislado a pH bajo y la orientación relativa de los grupos propiónicos terminales. En la representación *space-filling* (figura 3.18b) se puede observar que la cavidad del anillo ajusta perfectamente y envuelve al fragmento etano puente favoreciendo la formación de interacciones no covalentes.

En la figura 3.19a y 3.19b se observa que los componentes se mantienen unidos por interacciones π y una serie de enlaces de hidrógeno C-H \cdots O entre el fragmento etano central y los átomos de hidrógeno *orto*-N⁺ con diferentes átomos de oxígeno en el éter. Las distancias C-H \cdots O varían en un intervalo de 3.01-3.56 Å en ambas estructuras. Este arreglo permite que los anillos aromáticos de los componentes se encuentren convenientemente separados en un intervalo de distancia interplanar entre 3.58-3.69 Å para facilitar las interacciones por apilamiento π .

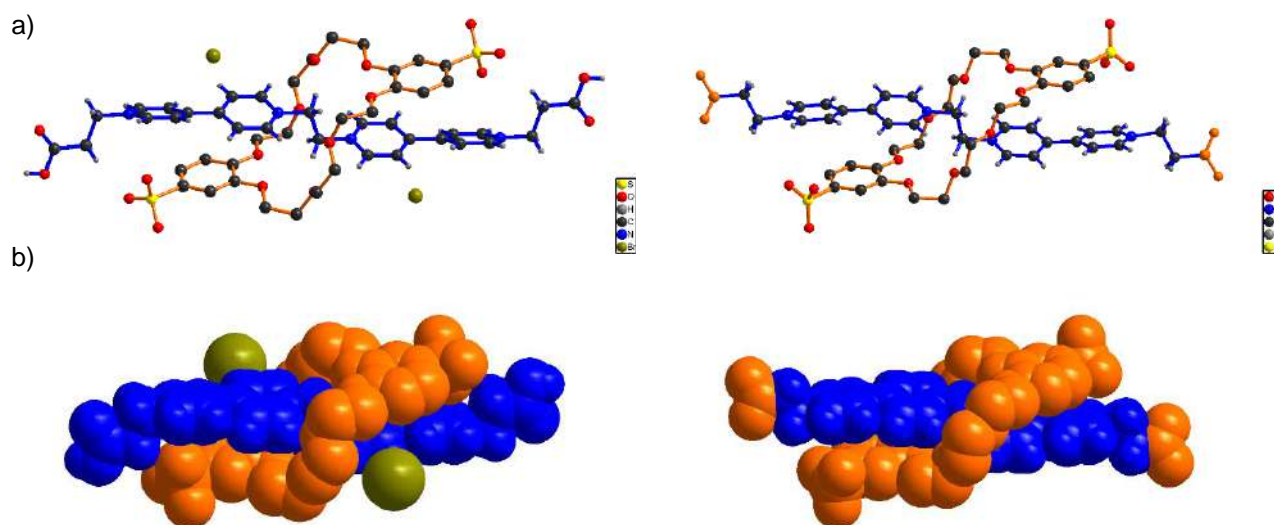


Figura 3.18 Representación a) *ball-stick* y b) *space-filling* de la estructura cristalina del [2]*pseudo*-rotaxano a pH = 1, $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ (izquierda) y su análogo desprotonado a pH = 7, $\{[(-\text{OOPrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}$ (derecha).

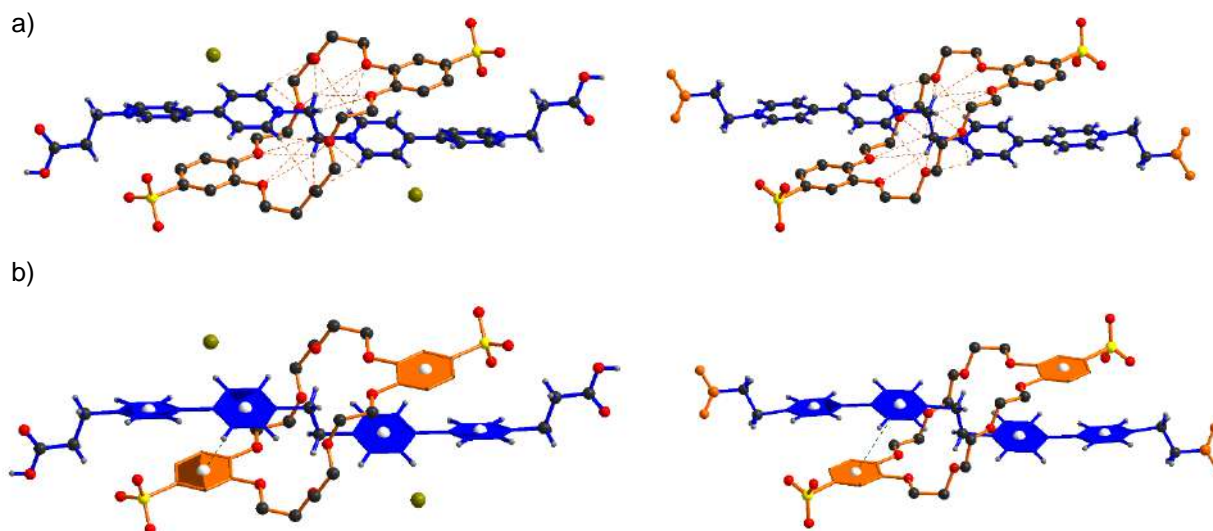


Figura 3.19 Interacciones por: a) enlace de hidrógeno y b) apilamiento π en estado sólido del [2]*pseudo*-rotaxano a pH = 1, $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ (izquierda) y su análogo desprotonado a pH = 7, $\{[(-\text{OOPrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}$ (derecha). Los hidrógenos en la molécula cíclica y las moléculas de disolvente fueron omitidos por claridad.

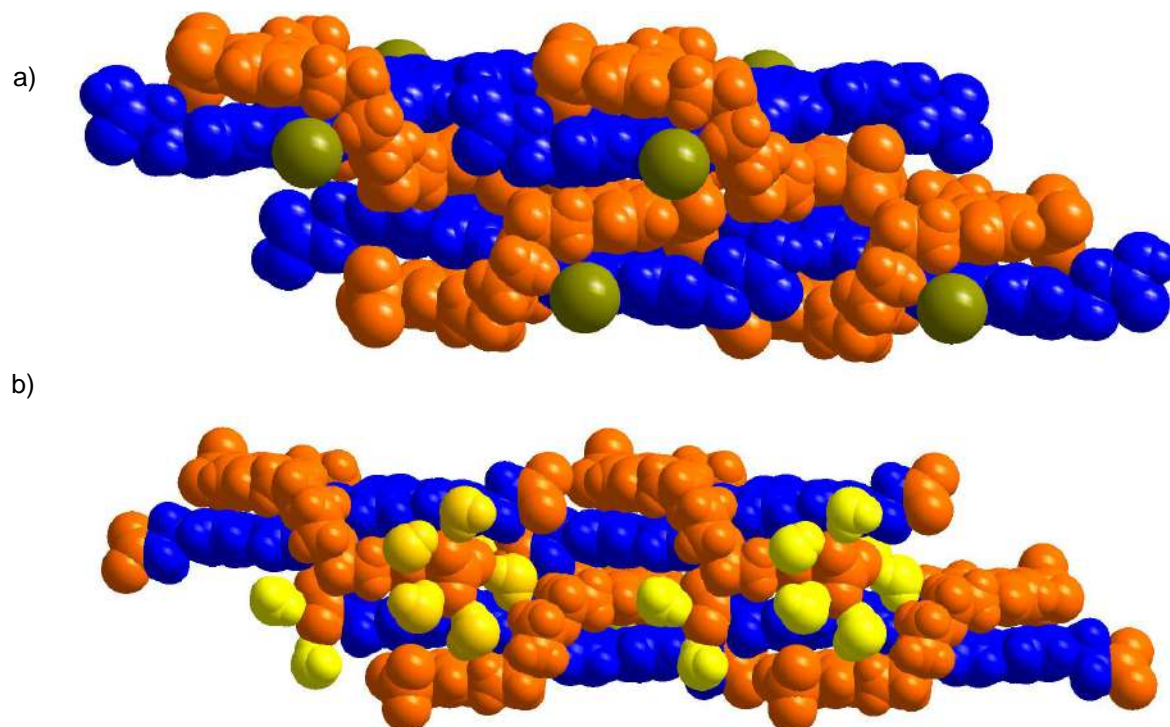


Figura 3.20 a) Representación *space-filling* del empaquetamiento cristalino [2]*pseudo-rotaxano* a) pH = 1, $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ (omisión de disolvente desordenado) y su análogo desprotonado b) pH = 7, $\{[(\text{OOPrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}$.

En el empaquetamiento cristalino (figura 3.20) las estructuras muestran un arreglo similar de los componentes, tanto el éter corona como el eje se colocan de forma alternada evitando interacciones del tipo repulsivo entre los grupos con cargas negativas. Ambos arreglos contienen moléculas de agua, en el caso de $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ las moléculas fueron omitidas ya que presentan un alto grado de desorden (figura 3.20a). En el complejo $\{[(\text{OOPrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}$ dos moléculas de agua se encuentran muy cercanas al grupo terminal COO^- y las demás rodean al grupo sulfonato favoreciendo así la formación de enlaces de hidrógeno (3.20b).

Una vez que se comprobó que en el estado sólido las estructuras de los complejos $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ y $\{[(\text{OOPrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}$ no son significativamente diferentes, se procedió a cuantificar la magnitud de las interacciones en disolución por determinación de las constantes de asociación de los complejos mediante espectroscopía electrónica.

3.4.4 Determinación de constantes de equilibrio

Los espectros de absorción por espectrofotometría UV-visible de los compuestos $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}]\text{-DSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ y $\{[(\text{-OOPrBipi})_2\text{Et}]\text{-DSDB24C8}\}$ son muy similares. En ambos espectros es posible observar una banda característica debida a la transferencia de carga centrada alrededor de 384 nm a pH = 7 y a 390 a pH = 1, asociada con la interacción electrónica entre el catecol del éter corona y el anillo de piridina en el eje.

Como se dijo anteriormente, fue posible obtener tanto la especie protonada como su análogo desprotonado, ambas especies fueron aisladas en una estequiometría 1:1. La disociación garantiza una solución equimolar de eje y rueda, partiendo de este hecho se diseñaron experimentos de disociación cuyo fundamento ya ha sido descrito en los capítulos 1 y 2. Los experimentos de dilución para los compuestos fueron realizados en agua a 298 K en un intervalo de concentraciones entre 2.5-0.2 mM, monitoreando la banda a 390 ó 384 nm y ajustando el pH para garantizar que el grupo terminal esté en la forma totalmente protonada (-COOH) o totalmente desprotonada (-COO⁻) según sea el caso (figura 3.21).

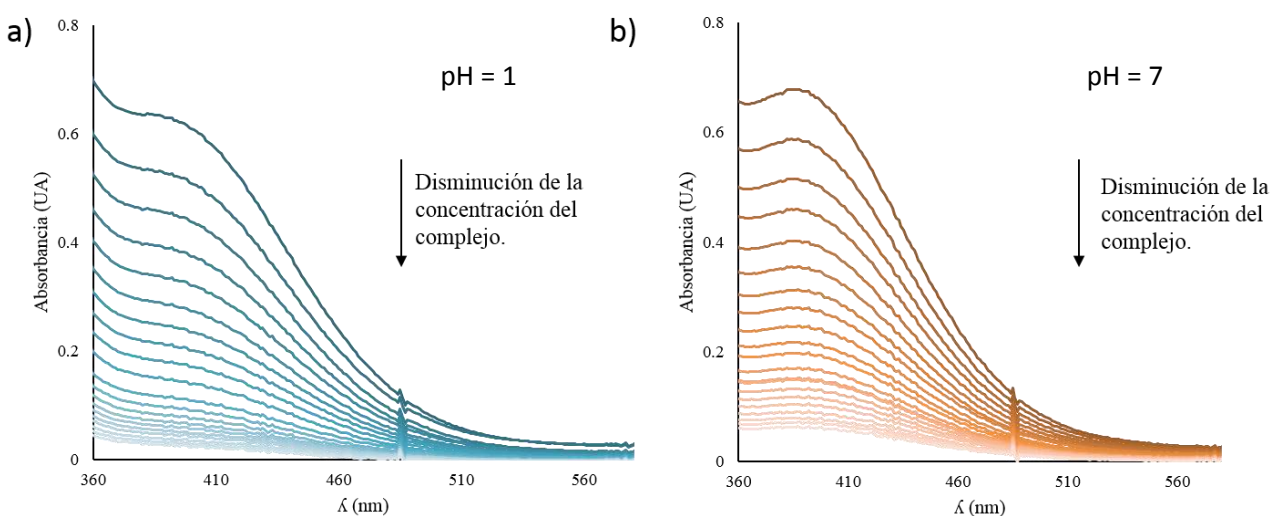


Figura 3.21 Espectros electrónicos obtenidos mediante los experimentos de dilución de los [2]pseudo-rotaxanos a) $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}]\text{-DSDB24C8}\}^{2+}$ b) $\{[(\text{-OOPrBipi})_2\text{Et}]\text{-DSDB24C8}\}$. Los espectros fueron adquiridos a 298 K, $\lambda_{\text{max}} = 390$ nm y 384 nm en agua desionizada.

Después de obtener cada espectro de absorción, las soluciones fueron diluidas por remoción de 250 μL de la disolución con una micropipeta reemplazando con el mismo volumen de agua a $\text{pH} = 1$ en el caso de la disociación de la especie protonada y a $\text{pH} = 7$ cuando se trata de la especie desprotonada. Todas las mediciones fueron realizadas utilizando agua desionizada como blanco.

Los valores de C_0/A_{obs} fueron colocados en una gráfica *versus* $A^{-1/2}$ (figura 3.22). Se calcularon los parámetros en una regresión lineal con coeficientes de correlación de 0.9964 para $\text{pH} = 1$ y 0.9982 para $\text{pH} = 7$; mediante estas gráficas se calcularon los valores de la pendiente y ordenada al origen y haciendo uso de la ecuación mostrada previamente se determinó un valor de constante de asociación de $1.3 (\pm 0.1) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ para el [2]*pseudo*-rotaxano a $\text{pH} = 1$ y $1.2 (\pm 0.1) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ para el análogo a $\text{pH} = 7$. Ambas constantes son prácticamente equivalentes indicando que la estabilidad del complejo es independiente del estado (protonado o desprotonado) de los grupos terminales.

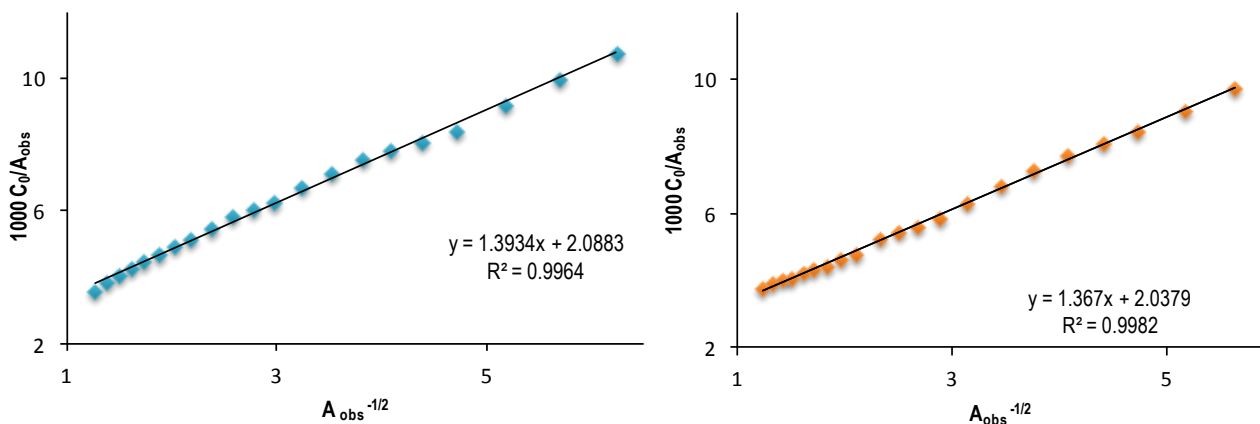


Figura 3.22 Gráficas lineales de C_0/A *versus* $A^{-1/2}$ a $\text{pH} = 1$ (izquierda); y C_0/A *versus* $A^{-1/2}$ a $\text{pH} = 7$ (derecha).

3.4.5 Efecto de la temperatura sobre el equilibrio

Se calcularon las constantes de asociación a $\text{pH} = 1$ y $\text{pH} = 7$ a diferentes temperaturas haciendo uso del método de dilución por espectroscopía electrónica (tabla 3.3). Con los valores de las constantes calculadas se elaboraron gráficas de van't Hoff en un intervalo de

temperatura de 278 a 328 K con coeficientes de correlación de 0.9913 para el complejo a pH = 1 y 0.9932 a pH = 7 (Figura 3.23).

Tabla 3.3 Valores de K_a del complejo a pH = 1 y pH = 7 en un intervalo de temperatura entre 278- 328 K. El error estimado para los valores de K_a varía en un intervalo de 5% a 7%.

Temperatura (K)	278	288	298	308	318	328
K_a (M^{-1}) a pH = 1	5.2×10^3	2.1×10^3	1.3×10^3	8.2×10^2	4.1×10^2	2.6×10^2
K_a (M^{-1}) a pH = 7	4.9×10^3	2.1×10^3	1.2×10^3	6.3×10^2	4.4×10^2	2.3×10^2

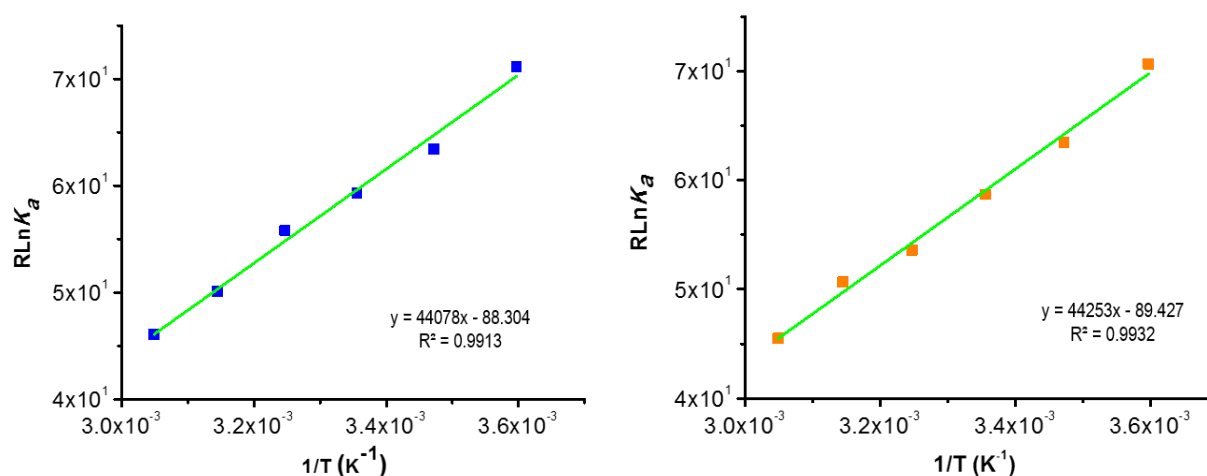


Figura 3.23 Graficas de van't Hoff para el complejo a pH = 1 (izquierda) y pH = 7 (derecha).

A través de estas gráficas se determinaron las contribuciones entálpicas y entrópicas para cada complejo, los parámetros termodinámicos se resumen en la tabla 3.4.

Tabla 3.4 Parámetros termodinámicos a pH = 1 y pH = 7.

Parámetros	pH = 1	pH = 7
ΔH° ($kJ mol^{-1}$)	-44.1 (± 1.6)	-44.3 (± 1.7)
ΔS° ($J mol^{-1}K^{-1}$)	-88.3 (± 6.1)	-89.4 (± 6.1)
$T\Delta S^\circ$ (a 298 $kJ mol^{-1}$)	-26.2 (± 0.3)	-26.5 (± 0.3)
K_a (M^{-1} a 298 K)	$1.3 (\pm 0.1) \times 10^3$	$1.2 (\pm 0.1) \times 10^3$
ΔG° ($kJ mol^{-1}$ a 298 K)	-17.9 (± 1.9)	-18.1 (± 2.1)

Los valores en esta tabla muestran claramente que las constantes de asociación y adicionalmente los términos entálpicos y entrópicos no son significativamente diferentes en ambos valores de pH, confirmando que el sitio de reconocimiento en el eje permanece sin perturbación alguna y las interacciones entre el eje y la rueda no son modificados por la presencia o ausencia de una carga negativa en los extremos del eje ($-\text{COO}^-$ o COOH).

Una vez establecido experimentalmente y de forma cuantitativa que no existe diferencia en el modo de asociación de los componentes tanto en disolución como en el estado sólido, se procedió al diseño de experimentos que permitieran medir los cambios en el proceso de asociación/disociación.

3.4.6 Determinación de parámetros cinéticos por análisis de la forma de la línea en RMN

Con la obtención de los parámetros termodinámicos se pudo confirmar que el complejo a $\text{pH} = 1$ y $\text{pH} = 7$ tiene la misma estabilidad, tal como fue planteado en la propuesta de investigación. Ahora quedaba la tarea de comprobar si existe una diferencia significativa entre las energías libres de activación para el proceso de asociación/disociación en ambos valores de pH.

En una primera aproximación se optó por hacer experimentos de temperatura variable por RMN de ^1H , con estos experimentos se evaluó el comportamiento dinámico y se establecieron las temperaturas de coalescencia para ambos complejos. En la figura 3.24 se muestran espectros parciales a $\text{pH} = 1$ (azul) y $\text{pH} = 7$ (anaranjado) en un intervalo de 278 a 358 K. Tomando en cuenta las señales del fragmento $[(^+\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+)]$, se observó que hay una diferencia significativa en las temperaturas de coalescencia; $T_c = 308$ K a $\text{pH} = 1$ y $T_c = 338$ K a $\text{pH} = 7$. Mediante un proceso iterativo se simularon cada uno de los espectros experimentales obtenidos a distintas temperaturas y por análisis de la forma de la línea, fue posible calcular parámetros cinéticos a $\text{pH} = 1$ y $\text{pH} = 7$. Con el ajuste adecuado se obtuvieron valores de constantes de rapidez (k_{obs}) y estos valores fueron desglosados para obtener las constantes de rapidez de asociación (k_{aso}) y disociación (k_{dis}).

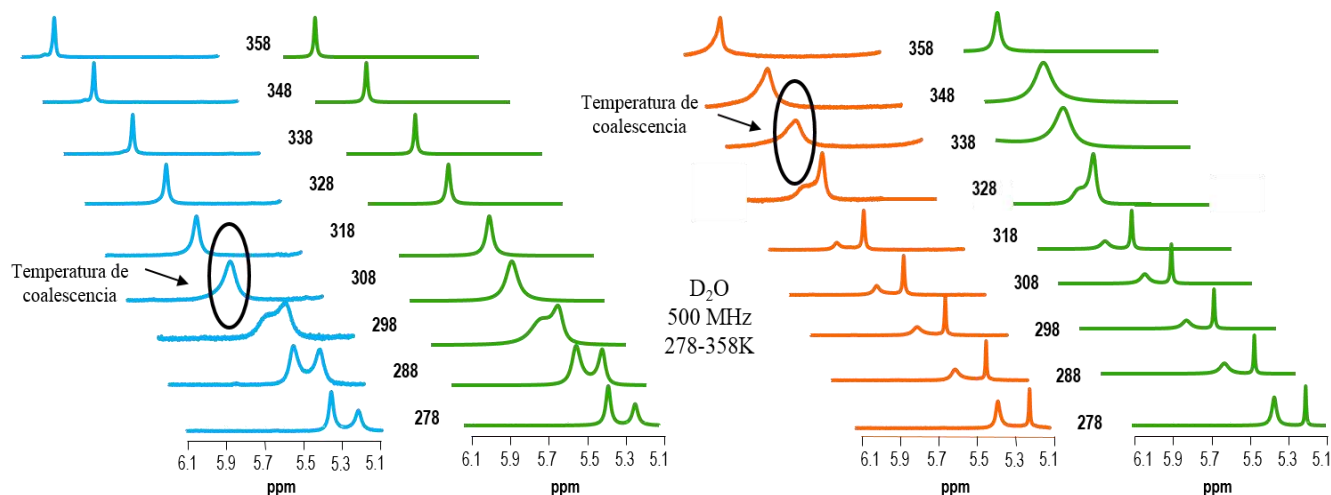


Figura 3.24 Espectros de ^1H 500 MHz del fragmento ($^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$) adquiridos en D_2O con una concentración 4 mM del complejo a pH = 1 (azul) y pH 7 (naranja). Los espectros calculados a través del análisis de la forma de la línea se muestran en color verde.

Tabla 3.5 Constantes de rapidez k_{aso} y k_{dis} a pH = 1 y pH = 7 calculadas por el método de análisis de la forma de la línea. Los errores estimados oscilan entre el 10% y el 12%.

T (K)	pH = 1		pH = 7	
	$k_{aso} (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$k_{dis} (\text{s}^{-1})$	$k_{aso} (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$k_{dis} (\text{s}^{-1})$
278	3.36×10^4	6.47×10^0	9.29×10^1	1.90×10^{-2}
288	6.48×10^4	3.15×10^1	2.90×10^2	1.41×10^{-1}
298	6.14×10^4	4.91×10^1	1.39×10^3	1.19×10^0
308	1.05×10^5	1.29×10^2	1.90×10^3	3.02×10^0
318	1.82×10^5	4.41×10^2	2.61×10^3	5.89×10^0
328	2.73×10^5	1.07×10^3	6.57×10^3	2.77×10^1
338	2.77×10^5	1.75×10^3	3.80×10^4	2.58×10^2
348	5.18×10^5	5.14×10^3	1.04×10^5	1.11×10^3
358	9.23×10^5	1.40×10^3	2.04×10^5	3.35×10^3

La entalpía y entropía de activación para el proceso de disociación del [2]pseudo-rotaxano a pH = 1 y pH = 7 fueron calculadas a partir de gráficas de Eyring que muestran un comportamiento lineal y con coeficientes de correlación de 0.9909 y 0.9841 respectivamente (Figura 3.25). Una vez calculadas la pendiente y la ordenada al origen en

la regresión lineal, se procedió a la determinación de los valores de ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger y por supuesto también del valor de ΔG^\ddagger .

Los parámetros cinéticos para el proceso de asociación fueron calculados tomando en cuenta el valor de k_{dis} y K_a . En la tabla 3.6 se muestran los parámetros cinéticos para el proceso de asociación/disociación con los respectivos errores estimados utilizando el principio de mínimos cuadrados.

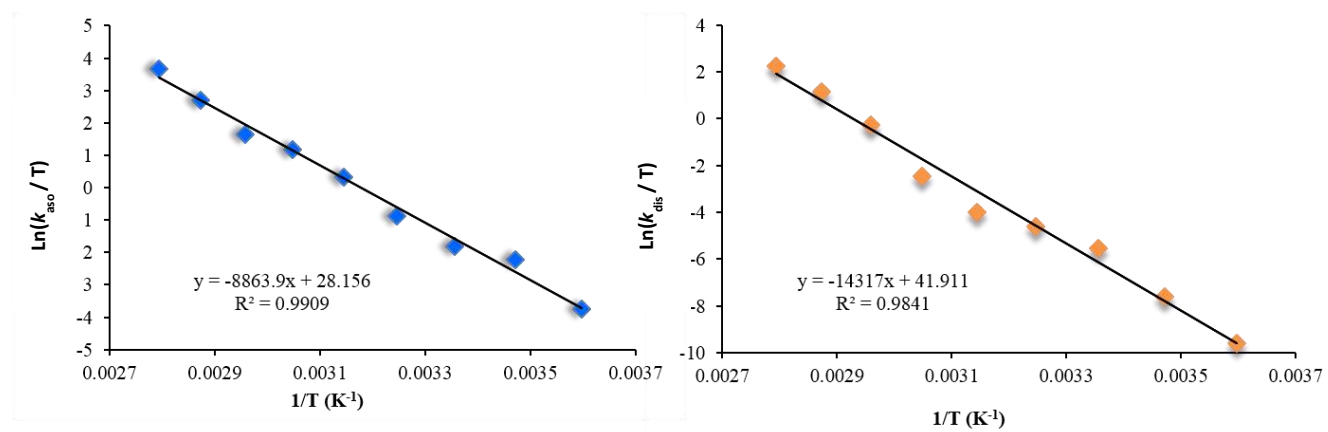


Figura 3.25 Gráficas de Eyring para el *pseudo*-rotaxano a pH = 1 y pH = 7 construidas con los valores de k_{dis} obtenidos por el método de análisis de la forma de la línea de espectros adquiridos en RMN de ^1H .

Tabla 3.6 Parámetros cinéticos del proceso de asociación y disociación de a pH = 1 y pH = 7. Los valores fueron determinados por el método de análisis de la forma de la línea de espectros adquiridos por RMN de ^1H en D_2O 4 mM en un intervalo de temperatura desde 278 K hasta 358 K.

Parámetros cinéticos	Proceso de asociación (aso)		Proceso de disociación (dis)	
	pH = 1	pH = 7	pH = 1	pH = 7
ΔH^\ddagger (kJ mol $^{-1}$)	29.7 (± 0.3)	75 (± 0.6)	73.7 (± 0.3)	119 (± 0.8)
ΔS^\ddagger (J mol $^{-1}$ K $^{-1}$)	-51.8 (± 0.9)	61.5 (± 2)	36.5 (± 1)	150.9 (± 2.5)
k (M $^{-1}$ s $^{-1}$ ó s $^{-1}$ a 298 K)	6.1 (± 0.6) $\times 10^4$	1.4 (± 0.1) $\times 10^3$	50.3 (± 5.0)	1.9 (± 0.2)
ΔG^\ddagger (kJ mol $^{-1}$ a 298 K)	45.1 (± 0.5)	56.7 (± 1.3)	62.8 (± 0.7)	74 (± 1.6)

Los parámetros cinéticos para ambos procesos (asociación/disociación) a 298 K son significativamente diferentes y tal como se esperaba los valores de constantes de rapidez

reflejan un proceso mucho más lento para el [2]*pseudo*-rotaxano a pH = 7. La energía libre de activación para el proceso de asociación es 11.6 kJ mol^{-1} más alta para la formación del *pseudo*-rotaxano a pH = 7 que a pH = 1 por lo tanto, el proceso de asociación/disociación se hace más lento al existir un efecto de repulsión entre el eje con grupos negativos en sus extremos y la rueda que contiene un grupo sulfonato de naturaleza negativa también.

Con estos resultados, podemos decir que el sistema tiene un comportamiento dinámico distinto dependiente del pH del medio y que éste puede ser intercambiado sin modificar la estabilidad de los complejos. Los parámetros cinéticos obtenidos por RMN de ^1H nos permitieron comparar cuantitativamente las energías de activación del [2]*pseudo*-rotaxano a pH = 1 y a pH = 7, no obstante, es sabido que esta metodología genera errores considerables en los valores de las constantes de rapidez.⁷⁴ Con la finalidad de constatar y comparar los valores obtenidos recurrimos a una técnica diferente que nos permitiera determinar, de una manera más confiable las constantes k_{aso} y k_{dis} en reacciones rápidas.

3.4.7 Determinación de parámetros cinéticos por *stopped-flow*

Se diseñaron experimentos de cinética por el método de aproximación al equilibrio después de la dilución para el complejo a pH = 1 y pH = 7 haciendo uso de la técnica *stopped-flow*. Mediante estos experimentos y con el cambio en la absorbancia de la banda observada a 390 nm se obtuvieron gráficas de absorbancia *versus* tiempo para la disociación del complejo (figura 3.26).

En valores bajos de pH, cuando ambas unidades de $-\text{COOH}$ se encuentran protonadas, el tiempo para restablecer el equilibrio después de la perturbación es menor a 0.1 s, mientras que en condiciones neutras (pH = 7), cuando ambos grupos propionato se encuentran con carga negativa, el tiempo para alcanzar el equilibrio es alrededor de 10s.

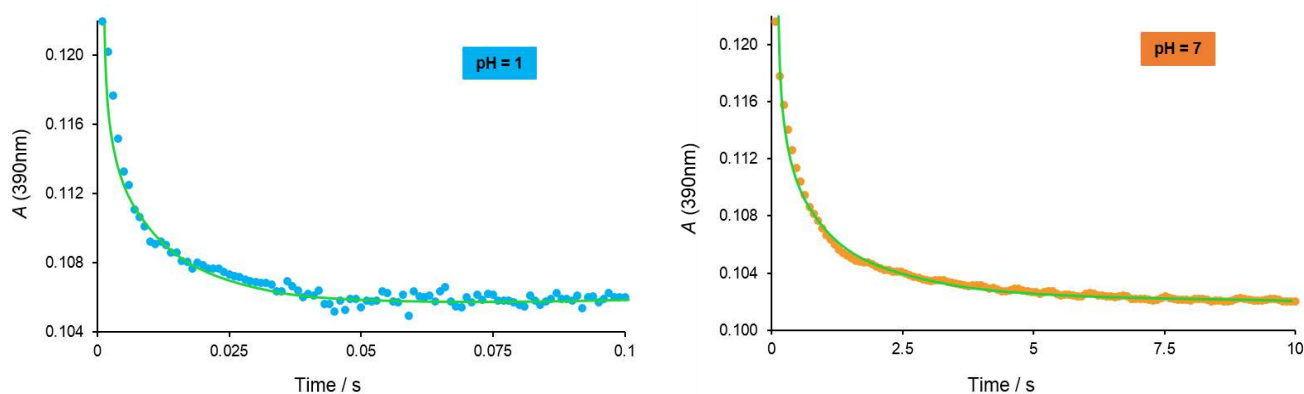


Figura 3.26 Gráficas de absorbancia *versus* tiempo a pH = 1 (azul) y pH = 7 (naranja). El ajuste del modelo cinético de primer orden se muestra en una línea continua. Los experimentos de dilución fueron realizados a 298 K registrando los cambios de absorbancia ($\lambda_{\max} = 390 \text{ nm}$).

Los datos fueron evaluados y se ajustaron a un modelo cinético de primer orden utilizando el programa Pro-Data SX, este programa, mediante un análisis numérico, permite el ajuste de los datos experimentales cuando la concentración del eje y la rueda son equivalentes, con ese ajuste se obtuvieron tanto las constantes de rapidez observadas k_{obs} como los errores estimados asociados a cada una de ellas. Se realizaron experimentos similares a diferentes temperaturas desde 278 hasta 318 K en intervalos de 10 K, se calcularon las constantes de rapidez k_{aso} y k_{dis} a cada temperatura (tabla 3.7).

Tabla 3.7 Constantes de rapidez calculadas a partir de experimentos *stopped-flow* para el complejo a pH = 1 y pH = 7 a diferentes temperaturas. El error se obtiene directamente del ajuste en las gráficas de absorbancia *versus* tiempo y varía entre 8% y 10%.

T /K	pH = 1		pH = 7	
	$k_{\text{aso}} (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$k_{\text{dis}} (\text{s}^{-1})$	$k_{\text{aso}} (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$k_{\text{dis}} (\text{s}^{-1})$
278	48.64×10^3	9.41×10^0	2.63×10^2	1.31×10^{-1}
288	55.93×10^3	2.72×10^1	4.27×10^2	2.43×10^{-1}
298	89.73×10^3	7.31×10^1	9.55×10^2	1.91×10^0
308	15.44×10^4	1.88×10^2	1.92×10^3	3.12×10^0
318	17.39×10^4	4.21×10^2	2.68×10^3	6.15×10^0
328	19.31×10^4	7.57×10^3	3.08×10^3	1.30×10^1

Los valores de las constantes de rapidez a pH = 1 y pH = 7 fueron utilizados para construir gráficas de Eyring que muestran un comportamiento lineal y con coeficientes de correlación alrededor de 0.99 para los procesos de asociación y disociación (Figura 3.27).

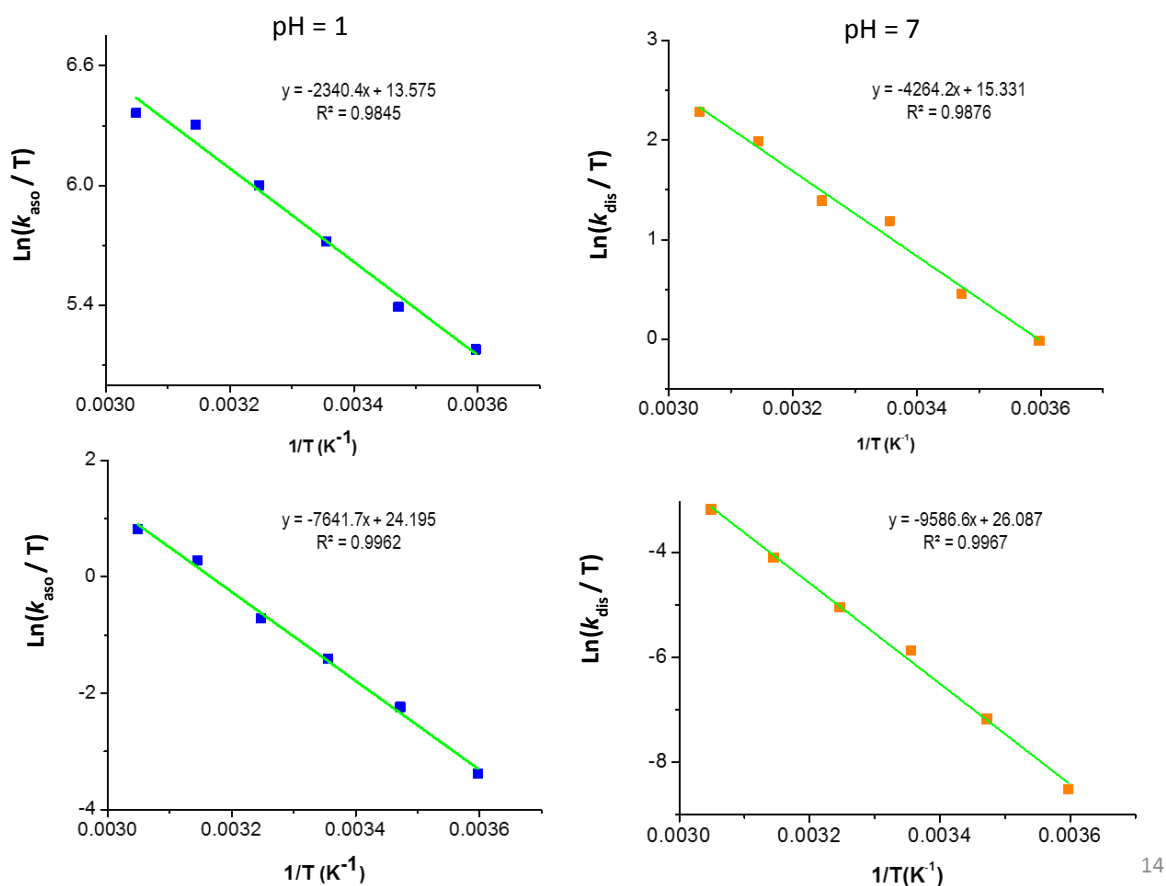


Figura 3.27 Gráficas de Eyring para los procesos de asociación/disociación de $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ a pH = 1 (azul) y pH = 7 (naranja) con los valores de k_{aso} y k_{dis} obtenidos por el método de aproximación al equilibrio después de la dilución en *stopped-flow*.

Una vez que se calculan la pendiente y la ordenada al origen en la regresión lineal, es posible calcular los valores de ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger y al mismo tiempo el valor de ΔG^\ddagger . Los parámetros cinéticos y los errores asociados a los procesos de asociación/disociación obtenidos para pH = 1 y pH = 7 se resumen en la tabla 3.8.

En los datos de la tabla podemos observar un incremento de dos órdenes de magnitud en la rapidez de asociación al pasar de un pH = 7 a un pH = 1; esta variación en el pH también induce una reducción de la entalpía de activación a la mitad de su valor,

probablemente por la reducción de las interacciones electrostáticas repulsivas en el complejo activado, resultando en una diferencia en la energía de activación de 12 kJ mol^{-1} entre los dos valores de pH.

Tabla 3.8 Parámetros cinéticos del proceso de asociación/disociación a pH = 1 y pH = 7. Los valores fueron determinados por el método de aproximación al equilibrio después de la dilución en *stopped-flow* con disoluciones acuosas $1 \times 10^{-3} \text{ M}$ en intervalos de temperatura de 10 K de 278 K hasta 318 K.

Parámetros cinéticos	Proceso de asociación (aso)		Proceso de disociación (dis)	
	pH = 1	pH = 7	pH = 1	pH = 7
ΔH^\ddagger (kJ mol^{-1})	19.0 (± 0.3)	38.0 (± 0.5)	63.5 (± 0.4)	79.7 (± 0.6)
ΔS^\ddagger ($\text{J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$)	-86.1 (± 2.1)	-61.3 (± 1.6)	3.6 (± 0.3)	19.0 (± 1.1)
k ($\text{M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ó s^{-1} a 298 K)	$9.0 (\pm 0.1) \times 10^4$	$1.0 (\pm 0.1) \times 10^3$	73.2 (± 8.1)	1.9 (± 0.1)
ΔG^\ddagger (kJ mol^{-1} a 298 K)	44.6 (± 0.6)	56.4 (± 0.9)	62.5 (± 0.6)	74 (± 1)

Esta diferencia es consistente con la fuerte repulsión electrostática durante el proceso de asociación a pH neutro, entre los grupos aniónicos en cada extremo del eje y la cavidad del éter corona rica en densidad electrónica, comparado con la rapidez de asociación en un valor bajo de pH, cuando los grupos en el eje se encuentran totalmente protonados, finalmente esto confirma el comportamiento previamente observado por espectroscopía de RMN mediante el análisis de la forma de la línea. Los valores de constantes de rapidez y de energía libre de activación obtenidos son similares por ambas técnicas; sin embargo, los errores estimados reflejan que la técnica de *stopped flow* resulta ser más precisa.

Una prueba adicional de que los grupos terminales del eje son los que controlan la rapidez de asociación/disociación del complejo fue obtenida por comparación entre la variación de la fracción molar del eje protonado y las constantes de rapidez medidas experimentalmente a diferentes niveles de acidez del medio.

Efectivamente, un gráfico de \log de k_{aso} versus pH muestra una tendencia similar a la mostrada por la variación de la fracción molar del eje protonado como una función del pH (Figura 3.28); este comportamiento indica que las cargas electrostáticas en los grupos terminales del eje (neutros versus aniónicos) son responsables de la rapidez del proceso de asociación/disociación.

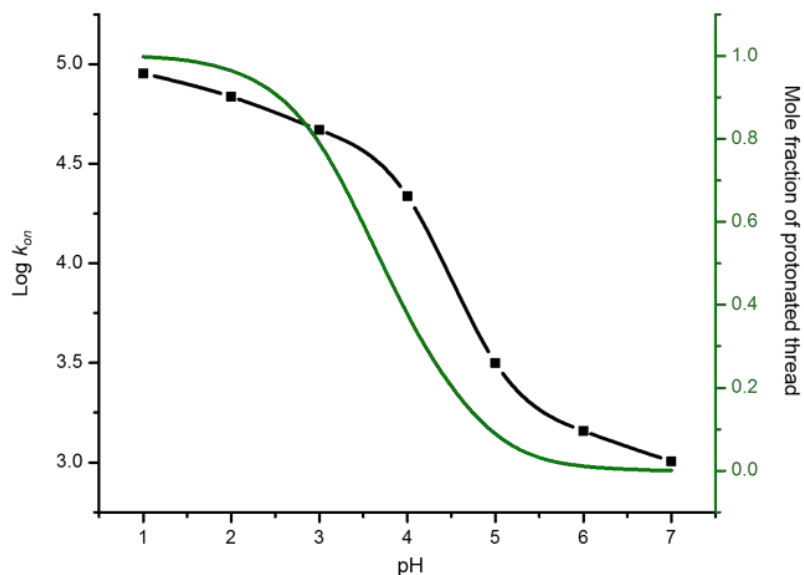


Figura 3.28 Fracción molar de eje protonado (línea verde) y $\log k_{aso}$ (línea negra) como función de la acidez del medio (pH).

3.4.8 Evaluación del efecto electrostático del grupo terminal

En la propuesta de investigación se presentó un diagrama energético que nos permitió visualizar y explicar los objetivos fundamentales de este capítulo. Finalmente, con los resultados obtenidos a partir de los experimentos, es posible cuantificar todos los términos involucrados.

Los valores de ΔG° para el [2]pseudo-rotaxano son idénticos, independientemente del pH, $-17.9 (\pm 1.9) \text{ kJ mol}^{-1}$ a $\text{pH} = 1$ y $-18.1 (\pm 2.0) \text{ kJ mol}^{-1}$ para un $\text{pH} = 7$. Sin embargo, las energías de activación ΔG_{aso}^\ddagger y ΔG_{dis}^\ddagger difieren significativamente, esto es interpretado como un efecto electrostático al cambiar la carga eléctrica en las terminaciones del eje (figura 3.29).

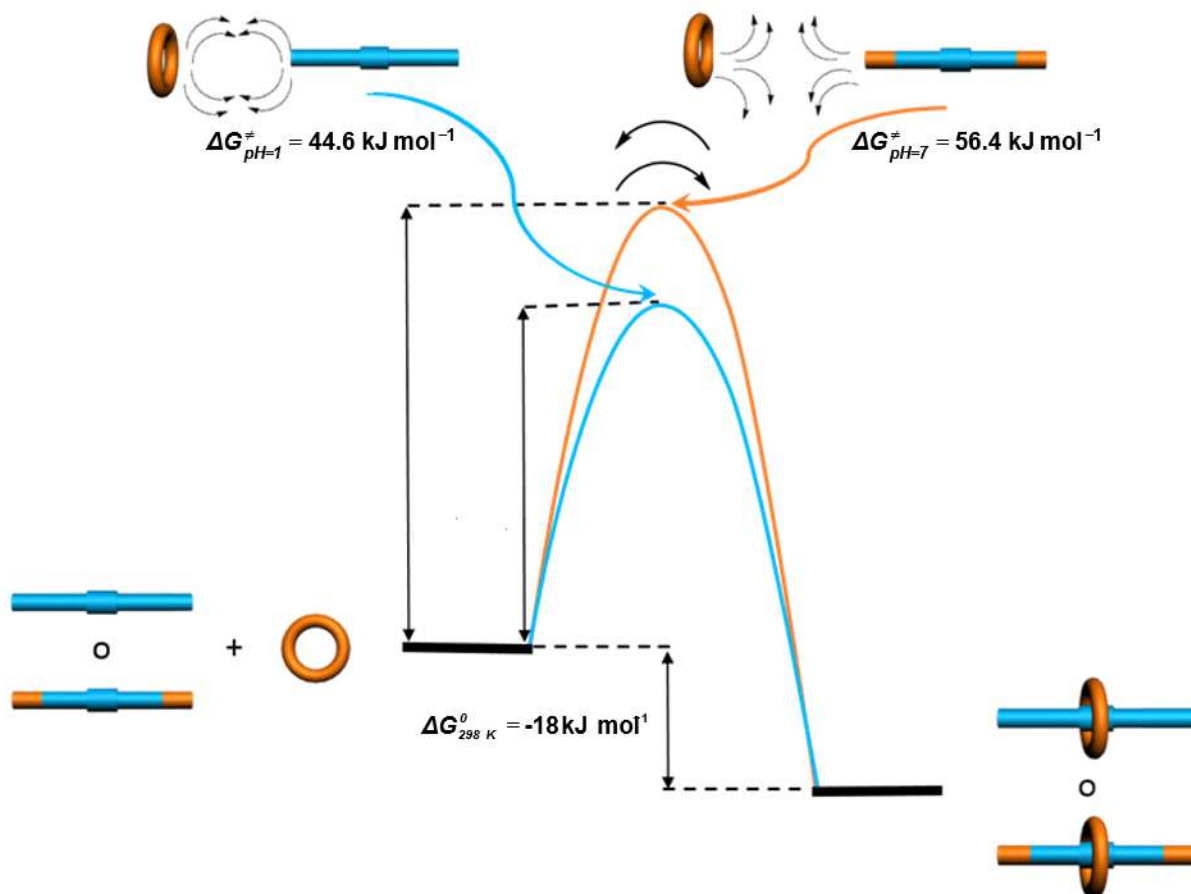


Figura 3.29 Diagrama energético cuantitativo del proceso de asociación/disociación modulado por efectos electrostáticos.

3.5 Conclusiones

Se demostró que la combinación del eje catiónico lineal con grupos carboxílicos en los extremos $[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$ y la rueda aniónica $[\text{NMe}_4][\text{DSDB24C8}]$ generan $[2]pseudo\text{-rotaxanos}$

tanto en disolución acuosa, a $\text{pH} = 1$ y $\text{pH} = 7$, como en el estado sólido.

La caracterización estructural y los parámetros termodinámicos confirman que no hay diferencia significativa entre el $[2]pseudo\text{-rotaxano}$ a $\text{pH} = 1$ y $\text{pH} = 7$, indicando que el sitio de reconocimiento no se modifica por la presencia o ausencia de la carga en los extremos ($-\text{COO}^-$ o COOH) de los ejes.

Los parámetros cinéticos muestran que sí hay una diferencia significativa entre la energía de activación a $\text{pH} = 1$ y su análogo desprotonado a $\text{pH} = 7$, entonces el proceso de asociación/disociación es dependiente de la presencia de una carga electrostática (neutra/negativa) en el grupo terminal del huésped (propiónico/propionato) cuando cambia el pH de la disolución.

La rapidez del proceso de asociación/disociación puede ser controlada por la fracción molar del huésped protonado, esto indica que las cargas en los grupos terminales son las responsables de la rapidez de este equilibrio dinámico.

Es posible completar más de un ciclo de asociación/disociación por intercambio del pH de la disolución, lo cual nos indica que se trata de un sistema reversible.

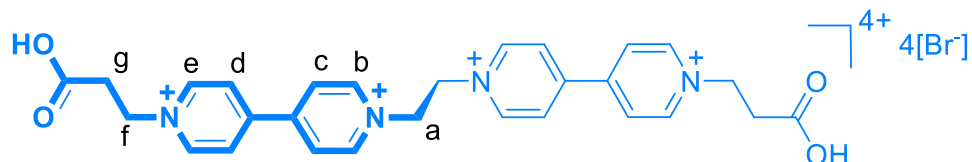
3.6 Parte experimental

Todos los reactivos químicos fueron adquiridos en Aldrich y utilizados sin purificación adicional. Los espectros de RMN fueron adquiridos en los equipos Jeol Eclipse 400 y ECA 500 MHz. Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro de ionización por electrospray con tiempo de vuelo Agilent G1969A. Los cristales fueron irradiados en un difractómetro Enraf-Nonius Kappa CCD con radiación de $\text{MoK}\alpha$ (0.71073 Å). Los diagramas *ball-and-stick* y *space-filling* fueron preparados en DIAMOND 3.3. Los espectros UV/Vis fueron adquiridos en un espectrofotómetro Agilent Technologies Cary 8454. Los experimentos de *stopped-flow* fueron realizados en el equipo SX-20 de Applied Photophysics. Los gráficos fueron ajustados y editados utilizando Pro-Data SX y OriginPro 8. La temperatura en los espectrofotómetros fue controlada mediante un baño de circulación PolyScience; en los equipos de RMN se utilizó el controlador de temperatura incluido en los mismos, ambos con un margen de error de $\pm 0.1^\circ\text{C}$.

Síntesis del huésped $[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$

El compuesto $[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$ se sintetizó mezclando 0.5 g (1 mmol) de [1,2-bis(bipiridinio)etano] $[\text{Br}]_2$ con 1.5 g (10 mmol) de ácido 3-bromopropiónico en 1 mL de agua, a reflujo durante 24 h; una vez alcanzada la temperatura ambiente se adicionaron 15 mL de acetonitrilo, observando la formación de un precipitado el cual se filtró y lavó con 10 mL de acetonitrilo y 5 mL de alcohol isopropílico. El producto puro se obtuvo como un polvo de color beige después de secar en vacío. Rendimiento: 0.73 g, 90%. **RMN ^1H** (500 MHz, D_2O) 298 K: δ (ppm) = 9.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 4 H, H_b), 9.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 4 H, H_e), 8.62 (d, $J = 7.0$ Hz, 4 H, H_d), 8.54 (d, 4 H, $J = 6.8$ Hz, H_c), 5.51 (s, 4 H, H_a), 4.96 (t, $J = 6.1$ Hz, 4 H, H_f), y 3.25 (t, $J = 6.1$ Hz, 4 H, H_g). **RMN ^1H** (500 MHz) en D_2O a 278 K: δ (ppm) = 9.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 4 H, H_b), 9.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 4 H, H_e), 8.47 (d, $J = 7.0$ Hz, 4 H, H_d), 8.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 4 H, H_c), 5.33 (s, 4 H, H_a), 4.78 (Hf – traslapada con HDO), and 3.01 (t, $J = 6.1$ Hz, 4 H, H_g). **RMN ^{13}C** (125.76 MHz D_2O) 298 K: δ (ppm) = 173.85 ($\text{C}_{\text{carbonilo}}$), 151.98 (C_{ipso}), 150.18 (C_{ipso}), 146.45 (C_b , C_e), 128.29 (C_d), 127.35 (C_c), 60.10 (C_a), 57.68 (C_f), 34.74 (C_g). **EM-IES:** m/z $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_2\}^{+2}$ calc.: 322.0311, Exp.: 322.0309 (error: 0.75 ppm).

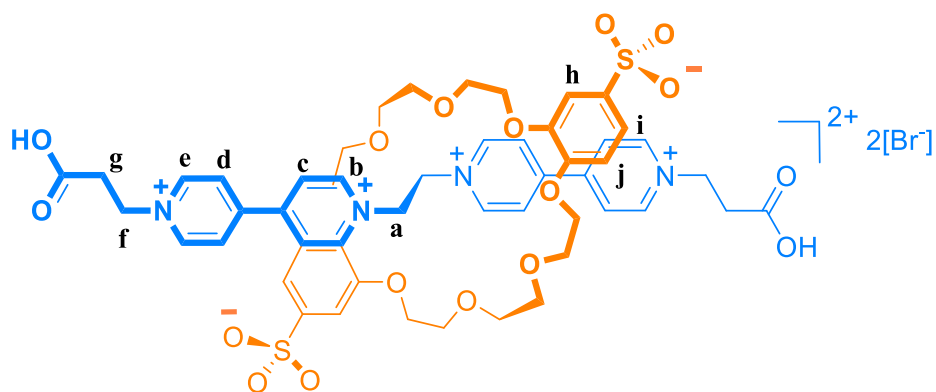
Anal. Elem. Calc. $C_{28}H_{30}Br_4N_4O_4 \cdot H_2O$: N, 6.80; C, 40.80; H, 3.91. Experimental: N, 6.59; C, 40.55; H, 3.86.



Preparación del [2]*pseudo-rotaxano* $\{[(HOOPrBipi)_2Et] \subset DSDB24C8\} [Br]_2$

El [2]*pseudo-rotaxano* $\{[(HOOPrBipi)_2Et] \subset DSDB24C8\} [Br]_2$ se obtuvo al combinar 2.5 mL de una disolución acuosa (50 mM) de $[(HOOPrBipi)_2Et][Br]_4$ con 2.5 mL de otra disolución (50 mM) de $[NMe_4]_2[DSDB24C8]$. La disolución fue agitada y después colocada en reposo durante varios días hasta observar la aparición de un precipitado de color amarillo. El producto fue aislado vía filtración y lavado con 10 mL de metanol. El *pseudo-rotaxano* puro se obtuvo como un sólido cristalino después de secar en vacío. Rendimiento 0.13 g, 84%.

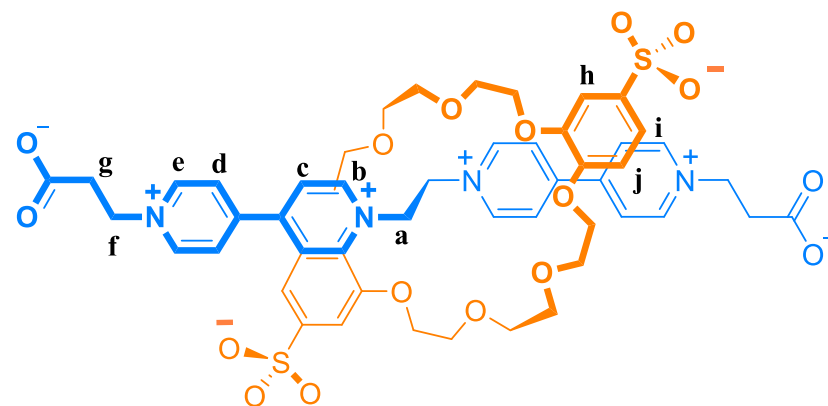
RMN 1H (500 MHz, D_2O) 298 K: δ (ppm) 9.21 (ancha, 4 H, H_b), 8.90 (ancha, 4 H, H_e), 8.20 (ancha, 4 H, H_c), 8.03 (ancha, 4 H, H_d), 6.72 y 6.76 (ancha, 6 H, H_h, H_i, H_j) 5.42 (ancha, 4 H, H_a), 4.78 (H_f *traslapada con HDO*), 4.10-3.55 (m, 24 H, H_k, H_l, H_m grupo de señales anchas) y 3.02 (ancha, 4H, H_g). **EM-IES:** m/z $\{[(HOOPrBipi)_2Et] \subset DSDB24C8\}^{+2}$ calc.: 546.1666, Exp.: 546.1674 (error: 1.37 ppm).



Preparación del [2]*pseudo-rotaxano* $\{[{}^-\text{OOPrBipi}]_2Et \subset DSDB24C8\}$

Para la obtención del complejo $\{[{}^-\text{OOPrBipi}]_2Et \subset DSDB24C8\}$ se combinaron 0.13 g (0.39mmol) de piridina con 0.05 g (0.63mmol) de $\{[(HOOPrBipi)_2Et] \subset DSDB24C8\} [Br]_2$ en

5 mL de agua. La disolución fue agitada y colocada en reposo durante varios días hasta que el complejo $\{[(\text{OOPrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}$ precipita como un sólido cristalino de color amarillo. El producto es aislado por filtración y lavado con acetonitrilo con la finalidad de remover los residuos de piridina. El [2]*pseudo*-rotaxano puro se obtiene después de secar en vacío. Rendimiento 0.03 g, 68%. **RMN ^1H** (500 MHz D_2O) 278 K: δ (ppm) 9.26 (ancha, 4 H, H_b), 8.90 (ancha, 4 H, H_e), 8.23 (ancha, 4 H, H_c), 8.04 (ancha, 4 H, H_d), 7.09 (ancha, 2 H, H_h), 7.06 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz, H_i), 6.78 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz, H_j) 5.48 (ancha, 4 H, H_a), 4.79 (H_f – traslapada con HDO), 4.02 - 3.60 (m, 24 H, $\text{H}_k, \text{H}_l, \text{H}_m$, grupo de señales anchas) y 2.80 (ancha, 4 H, H_g).



Temperatura variable RMN ^1H

Las disoluciones utilizadas para los experimentos de temperatura variable fueron preparadas de la siguiente forma:

Disolución a pH 1: Se pesaron 5.01 mg del [2]*pseudo*-rotaxano $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ en un matraz volumétrico de 1 mL, se agregaron 700 μL de agua deuterada hasta disolver completamente, se adicionó más agua hasta alcanzar el aforo y en seguida se colocaron 2 μL de DBr. El valor de pH medido por el potenciómetro fue de 1.012. Se colocaron 500 μL de la disolución preparada en un tubo de resonancia y se procedió a la adquisición de espectros a distintas temperaturas.

Disolución a pH 7: Se pesaron 4.36 mg del [2]*pseudo*-rotaxano $\{[(\text{OOPrBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}$ en un matraz volumétrico de 1 mL, se agregaron 700 μL de agua deuterada hasta disolver completamente el compuesto, se adicionó más agua hasta

alcanzar el aforo y en seguida se colocaron 2 μL de piridina- d_5 . El valor de pH medido por el potenciómetro fue de 7.021. Se colocaron 500 μL de la disolución preparada en un tubo de resonancia y se procedió a la adquisición de espectros a distintas temperaturas.

Los espectros de RMN de ^1H fueron colectados en el equipo Jeol Eclipse 500 MHz desde 278 K hasta 338 K en intervalos de 10 K y esperando 10 minutos después de alcanzar la temperatura requerida para la colección del espectro. La temperatura fue controlada mediante el controlador incluido en el equipo de RMN con una precisión de $\pm 0.1^\circ\text{C}$.

Experimentos de *stopped-flow* de $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}]\text{-DSDB24C8}\}^{2+}$ a pH = 1 y pH = 7

Para los experimentos en *stopped-flow* se prepararon las disoluciones de la siguiente forma:

Disolución a pH 1: Se pesaron 12.5 mg del [2]*pseudo*-rotaxano $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}]\text{-DSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ en un matraz volumétrico de 10 mL, se agregaron 7 mL de agua desionizada hasta disolver completamente, se adicionó más agua hasta alcanzar el aforo y en seguida se colocaron 20 μL de HBr. El valor de pH medido por el potenciómetro fue de 1.072.

Disolución a pH 7: Se pesaron 10.9 mg del [2]*pseudo*-rotaxano $\{[(\text{OOPrBipi})_2\text{Et}]\text{-DSDB24C8}\}$ en un matraz volumétrico de 10 mL, se agregaron 7 mL de agua desionizada hasta disolver completamente, se adicionó más agua hasta alcanzar el aforo y en seguida se colocaron 20 μL de piridina. El valor de pH medido por el potenciómetro fue de 7.016.

Los experimentos de dilución se realizaron con agua (pH = 1) en el caso del compuesto $\{[(\text{HOOPrBipi})_2\text{Et}]\text{-DSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ y con agua (pH = 7) en el caso de $\{[(\text{OOPrBipi})_2\text{Et}]\text{-DSDB24C8}\}$. Las disoluciones de cada compuesto, así como, el agua de dilución fueron colocadas dentro de la unidad de manejo de muestras del equipo de *stopped-flow* con ayuda de jeringas de vidrio. El equipo se configuró con la celda de 20 μL , el regulador de volumen se mantuvo en 140 μL utilizando la jeringa *stop* de 2.5 mL.

Las mediciones fueron realizadas en la modalidad de absorción multi- λ vía *PDA* (arreglo de fotodiodos), el *bandwidth* en el monocromador se colocó en 3mm y se utilizó agua como liquido de referencia. Se adquirieron espectros de absorción desde 278 K hasta

328 K en intervalos de 10 K, realizando tres mediciones a cada temperatura. La temperatura fue controlada mediante un baño de circulación Polyscience con una precisión de 0.1°C.

Determinación de constantes de asociación

Las constantes de asociación fueron determinadas por el método de dilución, las disoluciones se prepararon de la siguiente forma:

Disolución a pH 1: Se pesaron 6.27 mg del [2]*pseudo*-rotaxano **{[(HOOPrBipi)₂Et]⊂DSDB24C8}[Br]₂** en un matraz volumétrico de 2 mL, se agregaron 1.5 mL de agua desionizada hasta disolver completamente, se adicionó agua hasta alcanzar el aforo y en seguida se colocaron 4 μL de HBr. El valor de pH medido por el potenciómetro fue de 1.052.

Disolución a pH 7: Se pesaron 5.96 mg del [2]*pseudo*-rotaxano **{[(⁻OOPrBipi)₂Et]⊂DSDB24C8}** en un matraz volumétrico de 2 mL, se agregaron 1.5 mL de agua desionizada hasta disolver completamente, se adicionó agua hasta alcanzar el aforo y en seguida se colocaron 4 μL de piridina. El valor de pH medido por el potenciómetro fue de 7.022.

Los experimentos de dilución fueron monitoreados siguiendo la banda a 390 nm observada por espectroscopía electrónica a 298 K. Después de cada medición de los espectros de absorción, las disoluciones fueron diluidas removiendo 200 μL de la disolución con una micropipeta y remplazando el mismo volumen con agua acidulada (pH = 1) en el caso del compuesto **{[(HOOPrBipi)₂Et]⊂DSDB24C8}²⁺** y con agua (pH = 7) en el caso de **{[(⁻OOPrBipi)₂Et]⊂DSDB24C8}**.

Para la construcción de las gráficas de van'Hoff se determinaron las constantes de asociación por el método de dilución a diferentes temperaturas desde 278 K hasta 328 K en intervalos de 10 K. Los experimentos se realizaron por triplicado. La temperatura fue controlada mediante un baño de circulación Polyscience con una precisión de 0.1°C.

Capítulo 4

Combinación de efectos estéricos y electrostáticos en la cinética de formación de [2]*pseudo*-rotaxanos

4.1 Introducción

En los capítulos previos de esta tesis se han discutido dos de los factores que afectan la rapidez de los procesos dinámicos en [2]*pseudo*-rotaxanos; estos factores son el tamaño (efecto estérico) y la naturaleza eléctrica (efecto electrostático) de los grupos ubicados en los extremos de la molécula huésped.

Se determinaron experimentalmente las energías de activación de sistemas supramoleculares específicamente diseñados con el propósito de evaluar, de manera independiente, tanto el efecto estérico como el efecto electrostático. Se encontró que ambos efectos modifican sustancialmente la rapidez de los procesos dinámicos y además se demostró que, para el efecto electrostático, esta modificación puede ser controlada de forma reversible.

Con base en los resultados expuestos en los capítulos 2 y 3, se propone el estudio de un [2]*pseudo*-rotaxano en el que sea posible modular la rapidez del proceso de asociación/disociación de manera reversible por combinación de efectos estéricos y electrostáticos.

Con el propósito de obtener el sistema idóneo se prepararon un par de huéspedes que difieren en el sustituyente del grupo terminal y que permiten la existencia de dos estados (neutro/aniónico). El grupo terminal seleccionado es tipo bencilo ya que este grupo ralentiza el proceso de asociación/disociación. El fragmento bencílico a su vez, está unido a un sustituyente carboxílico que por modificaciones en el pH permite intercambiar la carga del grupo terminal de manera reversible. Los nuevos compuestos fueron estudiados haciendo uso de distintas técnicas de caracterización tales como: RMN, espectroscopía electrónica, espectrometría de masas de alta resolución y difracción de rayos-X. Una vez que se determinó el arreglo espacial de las moléculas en el complejo se recurrió a la realización de experimentos combinando algunas de las técnicas antes mencionadas y modelos físicos para obtener parámetros termodinámicos y cinéticos del sistema seleccionado.

4.2 Antecedentes

En algunos sistemas se ha observado que la combinación de efectos estéricos y electrostáticos conduce a modificaciones sustanciales en el proceso de autoensamble. En seguida se discutirán estos sistemas ya que resultan de interés para esta investigación.

Chen y colaboradores⁹⁵ informaron un sistema en el cual la dirección de la asociación y la orientación final del receptor cíclico puede ser controlada por la estructura del huésped lineal. El sistema emplea un receptor del tipo oxocalixareno con un borde mayor formado por dos unidades de naftiridina y un borde menor conformado por unidades de tripticeno. Este receptor se asocia con huéspedes lineales no simétricos que contienen iones piridinio. Todos los huéspedes contienen inicialmente un grupo voluminoso en uno de los extremos. En el extremo contrario se evaluaron los grupos hidroxipropilo, hidroxihexilo y finalmente se reemplazó uno de los anillos de piridina por un grupo fenilo *p*-sustituido con un grupo electrodonador alcóxido (Figura 4.1).

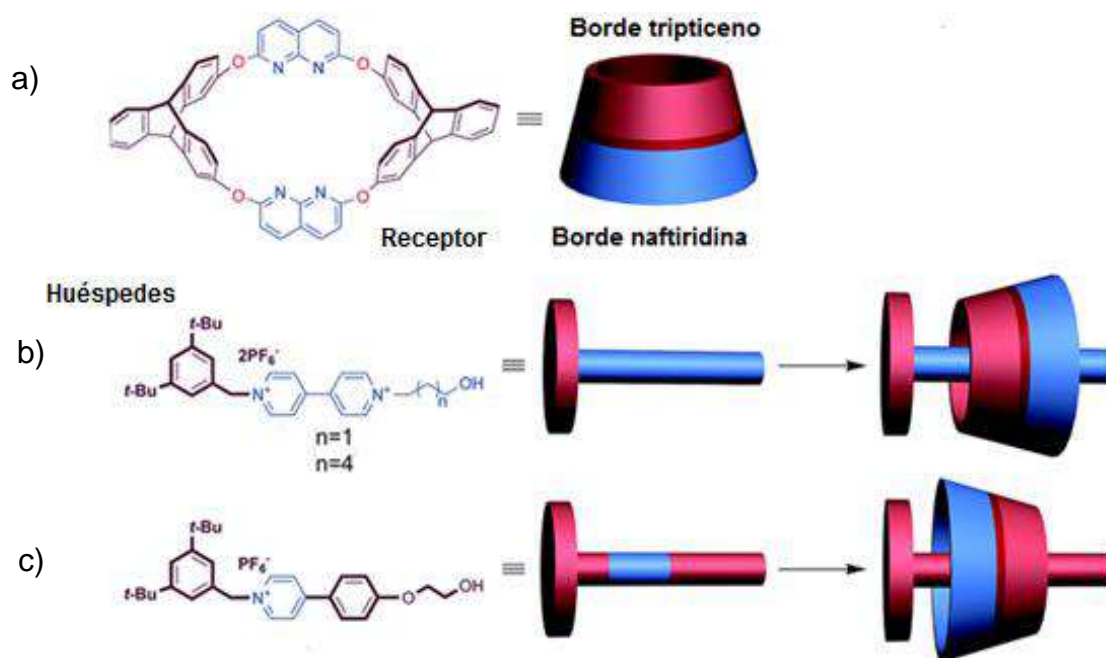


Figura 4.1 Estructura y representación gráfica de a) receptor oxocalixareno b) y c) huéspedes con unidades piridinio y la asociación direccional de los componentes.

El equilibrio de los [2]*pseudo*-rotaxanos es rápido con respecto a la escala de tiempo de la RMN. Para obtener información acerca de la orientación del receptor, se obtuvieron las especies entrecruzadas tipo [2]rotaxano. La asociación del receptor con los huéspedes bipyridinio se lleva a cabo en mayor rendimiento por el borde menor, en una relación isomérica 4:1; de forma contraria a lo que se esperaría, ya que existe un mayor impedimento estérico al tener una cavidad de menor tamaño, sin embargo, la unidad de tripticeno es más rica en densidad electrónica que el fragmento naftiridina predominando así el efecto electrostático. La presencia de un fragmento con mayor densidad electrónica en el huésped fenilpiridinio, modifica el proceso de asociación, observándose ahora la entrada del receptor por el borde mayor con un rendimiento cuantitativo. La orientación del receptor fue favorecida tanto estérica (al asociarse por la cavidad menos obstruida) como electrostáticamente (grupos con densidad electrónica complementaria).

La combinación de los efectos estérico y electrostático ha sido aprovechada en el diseño de bombas moleculares artificiales. Recientemente, Stoddart y su grupo⁹⁶ informaron un sistema constituido por un huésped lineal que contiene un fragmento viológeno, el cual responde a un estímulo redox, este fragmento se une a la 3,5-dimetilpiridina (tope electrostático) por uno de los extremos y en el otro a un grupo isopropilfenilo (tope estérico). La unidad de isopropilfenilo está conectada a través de un grupo triazol a una cadena oligometilénica que finaliza en un grupo voluminoso 2,6-diisopropilfenilo. Este diseño permite controlar el proceso de asociación del receptor cíclico tetracatiónico ciclobis(paraquat-*p*-fenileno) (figura 4.2).

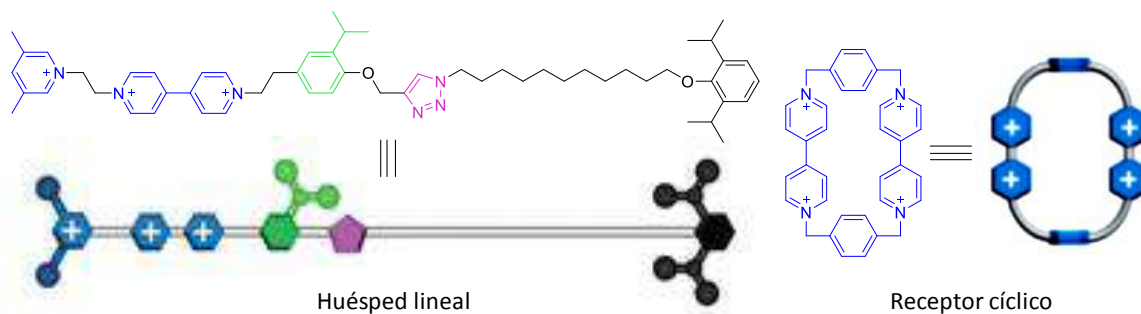


Figura 4.2 Formula estructural y representación gráfica de los componentes de la bomba molecular artificial.

El ciclo de operación de la bomba molecular artificial inicia con la combinación del huésped y el receptor ciclobis(paraquat-*p*-fenileno) (figura 4.3a). Las fuerzas de repulsión coulombica entre el receptor y los grupos con carga positiva en la molécula huésped impiden la asociación de los componentes.

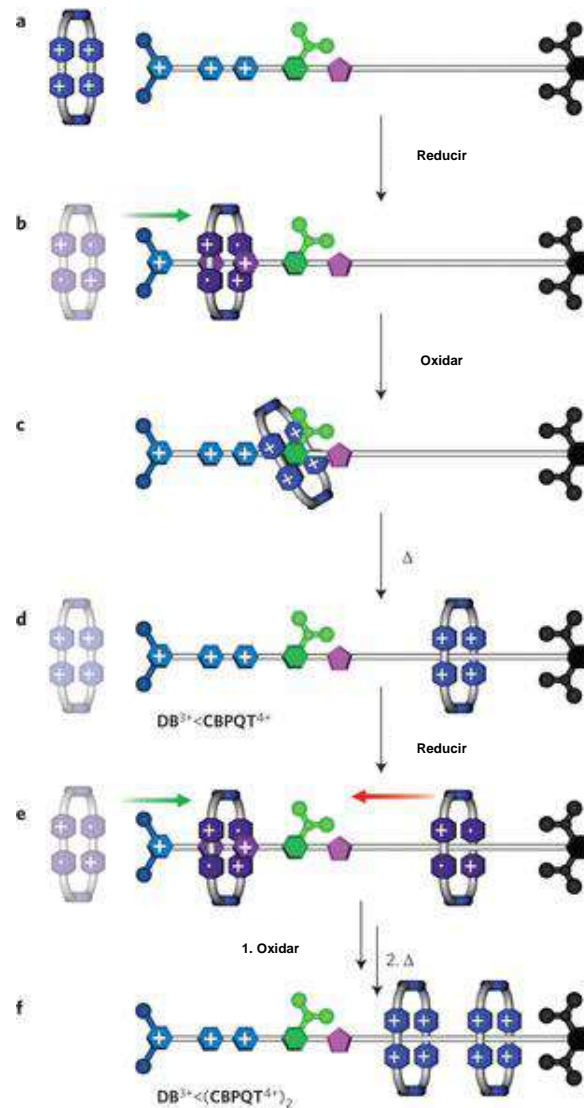


Figura 4.3 Representaciones gráficas del ciclo de operación de una bomba molecular artificial. a) Inicialmente el huésped y el receptor se repelen mutuamente; b) la reducción favorece la asociación cinética y termodinámica; c) La oxidación de las unidades piridinio reestablece la repulsión entre los componentes y d) provoca que el receptor se deslice a través del grupo isopropilfenilo formándose un [2]rotaxano. Al repetir el ciclo de operación e) y f) un segundo receptor queda cinéticamente atrapado obteniéndose un [3]rotaxano.

El mismo grupo de investigación informó previamente que las interacciones repulsivas pueden revertirse a interacciones atractivas en condiciones adecuadas que permitan la reducción de las unidades de bipyridinio, tanto en el huésped como en el receptor. La reducción química de estas unidades atenúa la repulsión coulombica entre el receptor y el huésped, permitiendo la entrada del radical catión a través del anillo de piridinio para formar un complejo triradical tricatiónico termodinámicamente más estable que las especies libres (figura 4.3b).

La subsecuente oxidación de los componentes permite el regreso a las especies totalmente cargadas desestabilizando el complejo de inclusión, impartiendo una cantidad significativa de energía potencial hacia el sistema, colocando el receptor tetracatiónico lo más alejado posible de la unidad viológeno (figura 4.3c).

Al aumentar la temperatura, aunque la disociación de los componentes sería termodinámicamente más estable, este proceso es impedido cinéticamente por la presencia de carga sobre el grupo terminal. El efecto aditivo por la cercanía de los fragmentos piridinio y bipyridinio se traduce en un aumento de la energía de activación para el proceso de disociación. Como resultado, el receptor prefiere superar la barrera energética debida al efecto estérico, deslizándose a través del grupo isopropilfenilo ($\Delta G^\ddagger = 97 \text{ kJ mol}^{-1}$) colocándose sobre la cadena oligometilénica, formando un [2]rotaxano a temperatura ambiente (figura 4.3d). De esta forma el receptor queda atrapado y es posible repetir del ciclo de oxidación-reducción, para transportar un segundo anillo a través del eje formando ahora un [3]rotaxano (figura 4.3e y 4.3f).

4.3 Propuesta de investigación

En los trabajos discutidos previamente se demostró que al combinar efectos electrostáticos y estéricos se tiene un control en la síntesis de rotaxanos con isomería orientacional y también se hace posible el diseño y preparación de bombas moleculares artificiales. En cada uno de estos trabajos fue necesario estudiar por separado ambos efectos en sistemas modelo. En ambos trabajos los complejos finalmente son convertidos a sistemas permanentemente entrecruzados, sin embargo, los precursores de naturaleza [2]*pseudo*-rotaxano fueron piezas clave en la investigación.

La modificación de los procesos dinámicos en [2]*pseudo*-rotaxanos formados por ejes con grupos bipyridinio y ruedas de éter corona ha sido discutida a lo largo de esta tesis. En el capítulo 2 se analizó el efecto estérico en el comportamiento cinético de un par de complejos [2]*pseudo*-rotaxano, encontrando que la rapidez del proceso de asociación/disociación disminuye al aumentar el volumen de los grupos en las terminaciones del huésped lineal.

Por otro lado, el estudio de un sistema tipo [2]*pseudo*-rotaxano, en el que es posible controlar de forma reversible la rapidez del proceso de asociación/disociación por cambios en el pH del medio, fue discutido en el capítulo 3 y reportado recientemente por nuestro grupo de investigación.⁹⁷ Los cambios en el pH permiten modificar la carga en los grupos ubicados en cada extremo del huésped lineal, haciendo más lento el proceso dinámico cuando los grupos terminales se encuentran en estado aniónico. Novedosamente, en todos los complejos estudiados fue posible modificar los procesos dinámicos sin alterar sustancialmente la estabilidad de los sistemas en disolución acuosa.

Con base en la información presentada en los capítulos 2 y 3, ahora se propone un diagrama de energía como el que se muestra en la figura 4.4. En este diagrama se encuentran representados sistemas adecuados para poder estudiar la combinación de efectos estéricos y electrostáticos en la cinética de formación de [2]*pseudo*-rotaxanos.

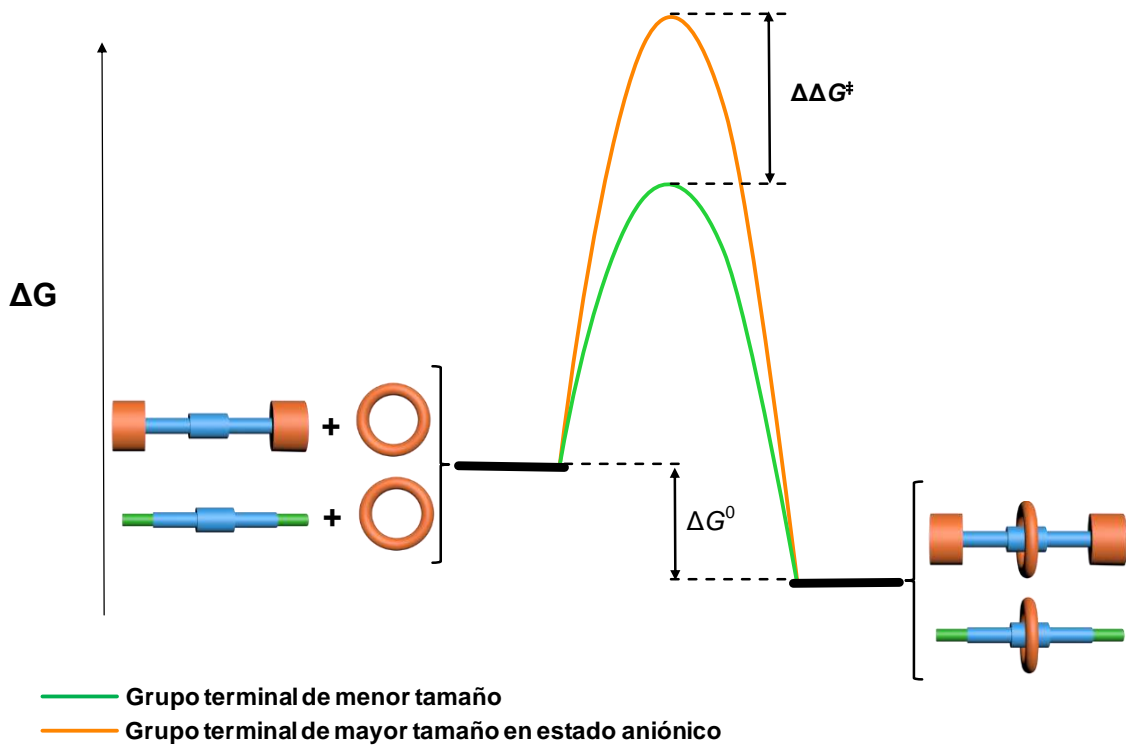


Figura 4.4 Diagrama energético representativo del proceso de asociación/disociación que se modifica por efectos estéricos y electrostáticos.

Al igual que en los sistemas descritos en capítulos anteriores, en el diagrama de energía partimos de las especies disociadas, un receptor cíclico de naturaleza aniónica (toroide naranja) y dos huéspedes catiónicos lineales con idéntico sitio de reconocimiento pero que difieren tanto en la naturaleza química como en el tamaño de los grupos terminales.

El receptor puede llevar a cabo el proceso de autoensamble ya sea con un huésped que contiene grupos terminales de menor tamaño (mancuerna con cilindros verdes) o con un huésped que contiene un sitio de reconocimiento y espaciadores idénticos al anterior, pero con grupos terminales en estado aniónico de mayor tamaño (mancuerna con cilindros naranja). El receptor experimentará una demanda estérica y efectos coulómicos distintos al pasar a través de los grupos terminales del huésped, con una mayor energía de activación en el caso del grupo terminal de mayor tamaño y en estado aniónico (curva en línea naranja) que con el huésped que contiene grupos terminales neutros de menor tamaño (curva en línea verde).

En los dos procesos de autoensamble se obtienen complejos tipo [2]*pseudo*-rotaxano con mayor estabilidad que las especies libres y que son invariables entre ellos en cuanto a sus parámetros termodinámicos.

El sistema con un grupo terminal de menor tamaño ya ha sido preparado y estudiado en el capítulo 2, se trata del complejo que contiene grupos propilo en las terminaciones del eje. El diseño del sistema con grupos en estado aniónico y de mayor tamaño está basado en huéspedes que contienen grupos bencilo y un sustituyente carboxilo. Los grupos bencílicos ejercen un mayor efecto estérico respecto a los sustituyentes propilo tal como se demostró en el capítulo 2 y el fragmento carboxílico permite el intercambio de un estado neutro a un estado aniónico por modificación del pH, confiriendo reversibilidad al sistema.

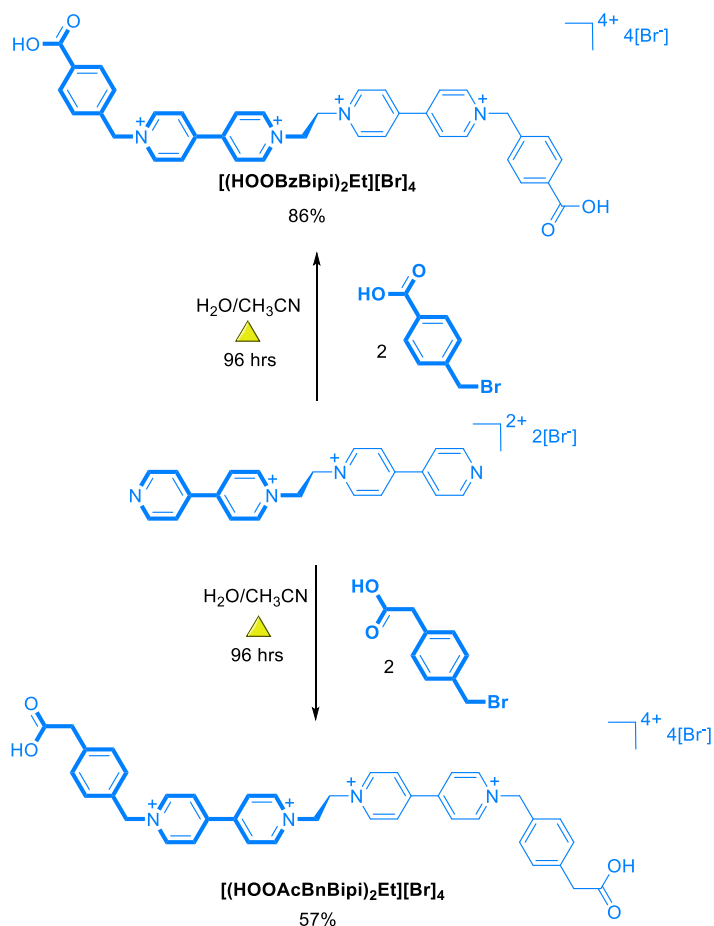
De esta manera, se presentan en la figura 4.5 la estructura y representación gráfica de los componentes para el [2]*pseudo*-rotaxano propuesto, un eje lineal que contiene grupos terminales con la combinación bencilo-carboxilo, los cuales muestran un estado neutro a $\text{pH} = 1$ y un estado aniónico en un $\text{pH} = 7$.

Las diferencias en tamaño y el tipo de interacciones coulómbicas que se establezcan entre los grupos terminales y el receptor, permitirán tener una diferencia sustancial en la rapidez del proceso de asociación/disociación de los complejos sin alterar la estabilidad de los mismos ya que contendrán sitios de reconocimiento y espaciadores idénticos.

4.4 Resultados y discusión

4.4.1 Síntesis de los huéspedes y autoensamble del [2]pseudo-rotaxano con grupos terminales derivados del ácido bencilacético

Se prepararon dos huéspedes simétricos que varían en cuanto a los sustituyentes unidos al sitio bis(bipiridinio)etano, uno de ellos con el grupo ácido bencílico **[(HOObzBipi)₂Et][Br]₄** y en el otro un grupo bencilacético **[(HOOAcBnBipi)₂Et][Br]₄**. Ambos ejes fueron sintetizados por la reacción de Menshutkin. La reacción entre el precursor **[(Bipi)₂Et]Br₂** y un exceso del bromuro correspondiente en condiciones de reflujo en una mezcla acetonitrilo-agua permitió la obtención de los ejes en rendimientos de 86% y 57% respectivamente (Esquema 4.1).



Esquema 4.1 Esquema de síntesis de huéspedes **[(HOObzBipi)₂Et][Br]₄** y **[(HOOAcBnBipi)₂Et][Br]₄**

Los huéspedes fueron caracterizados mediante distintas técnicas espectroscópicas tales como RMN de ^1H y ^{13}C ; experimentos de RMN en 2D (COSY, NOESY y HETCOR) y espectrometría de masas. En la figura 4.6 se pueden apreciar los espectros de RMN de ^1H en D_2O a 298 K de los dos ejes sintetizados. En los espectros se observan los protones aromáticos (**b**, **c**, **d**, **e**, **g** y **h**) con señales características en frecuencias altas, una señal simple en 5.8 ppm que corresponde a los protones **f** del metileno unido directamente al N^+ de piridina, el singulete alrededor de 5.5 ppm para los protones **a** del etano puente y adicionalmente para el compuesto $[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$ la señal del protón **i** en 3.8 ppm del metileno enlazado al grupo carboxilo.

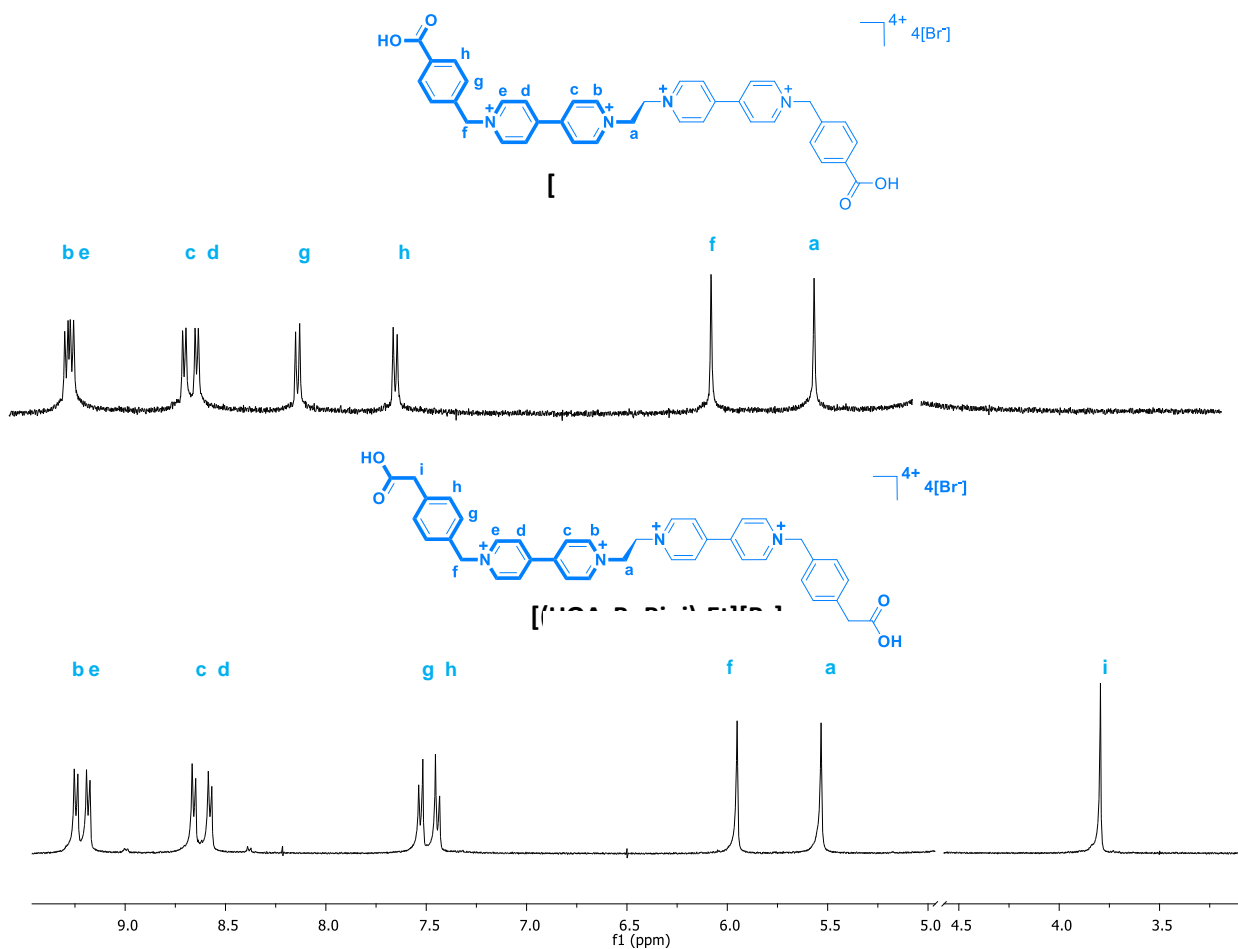


Figura 4.6 Espectros de RMN de ^1H (400 MHz) a 298 K en D_2O de los ejes $[(\text{HOOBzBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$ (superior) y $[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$ (inferior). La señal del disolvente fue omitida.

Los compuestos también fueron caracterizados utilizando Espectrometría de Masas de Ionización por Electrospray; en todos los casos se observa la especie con carga 2^+ . En la figura 4.7 se muestran los espectros de la especie con carga 2^+ (líneas continuas), así como la comparación con el perfil isotópico calculado (líneas discontinuas). Como se puede observar el perfil isotópico calculado ajusta adecuadamente con el perfil experimental con un mínimo margen de error.

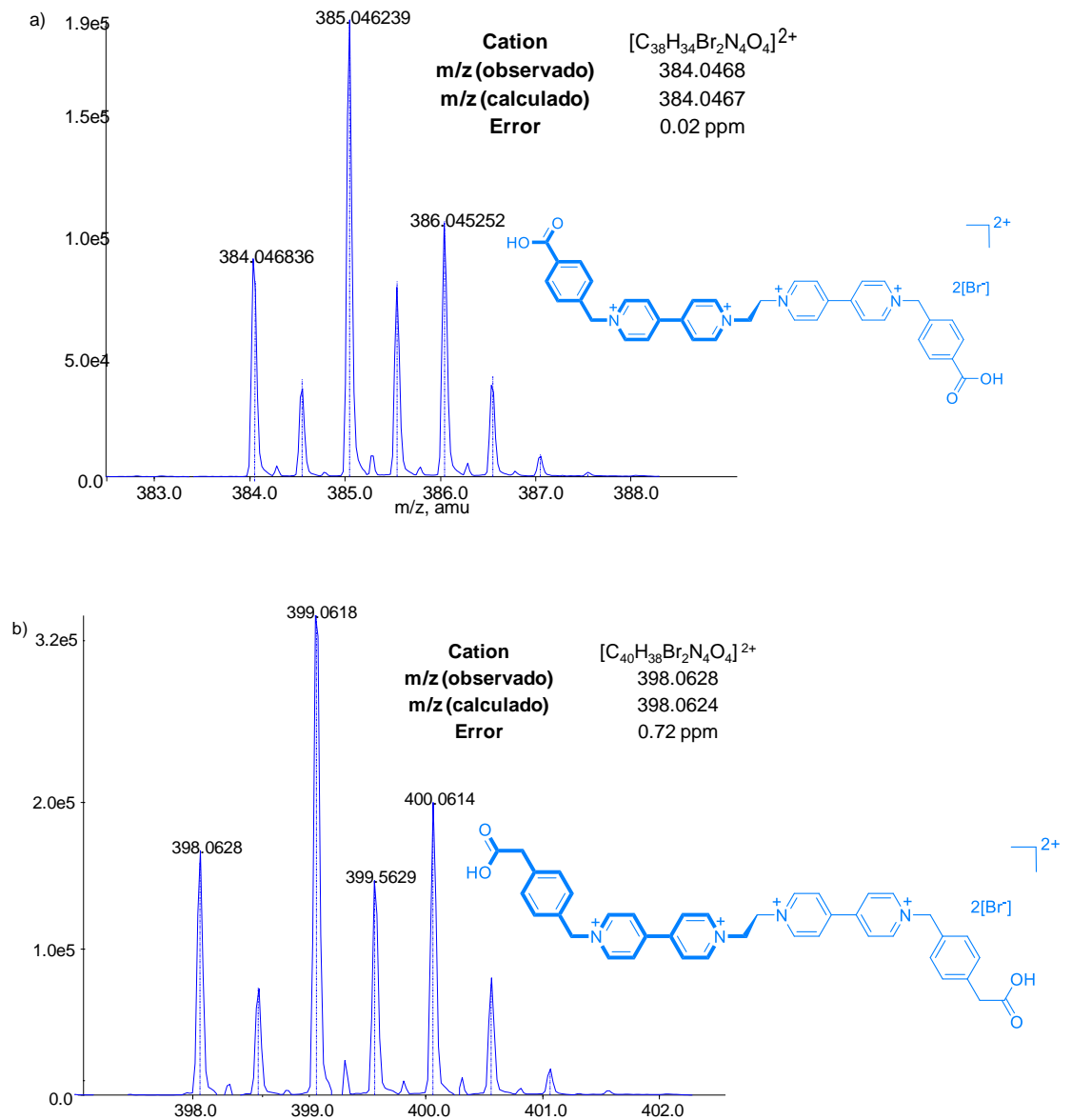
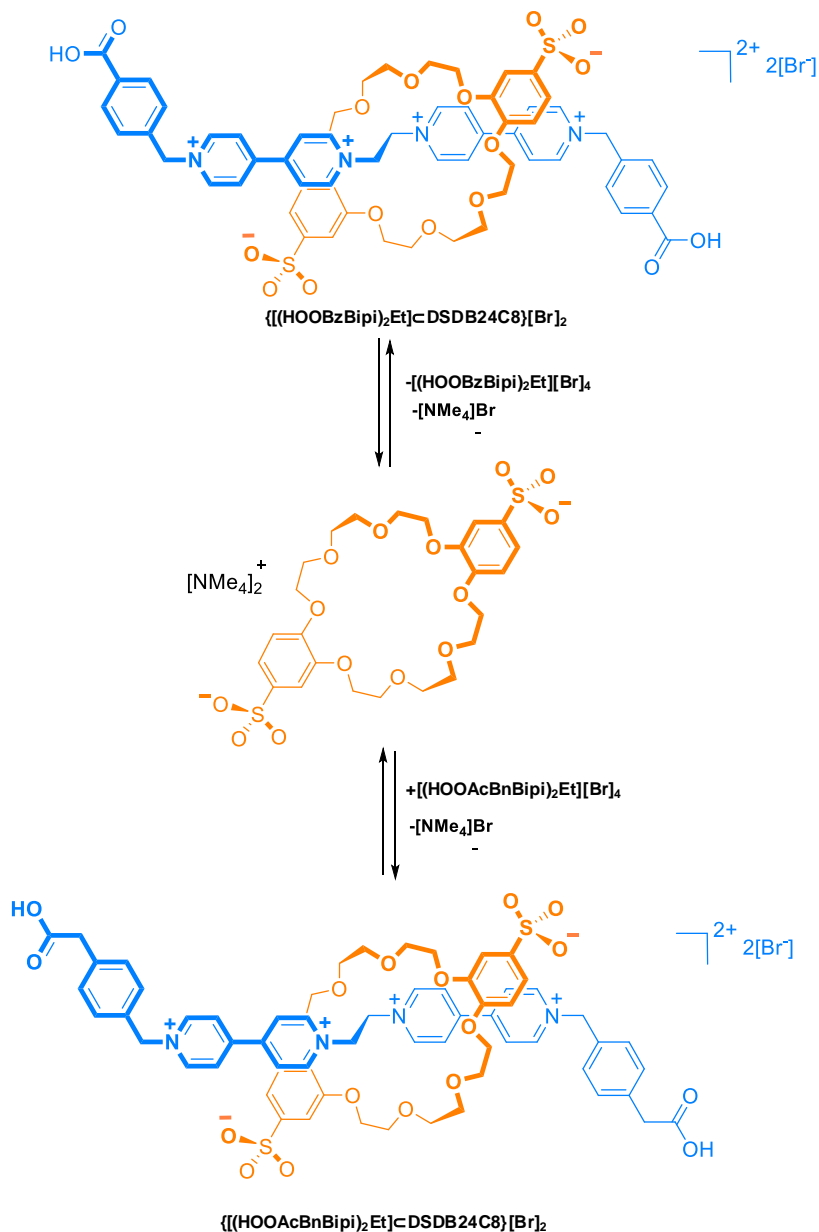


Figura 4.7 Ion molecular observado (líneas continuas) y calculado (líneas discontinuas) por EM-IES para las especies $\{[(HOObzBipi)_2Et][Br]_2\}^{2+}$ (superior) y $\{[(HOoAcBnBipi)_2Et][Br]_2\}^{2+}$ (inferior).

Para el proceso de autoensamble se combinaron en disolución acuosa cada uno de los ejes $[(\text{HOObzBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$ y $[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$ con el éter corona $[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$ en cantidades estequiométricas (Esquema 4.2).



Esquema 4.2 Autoensamble de los [2]*pseudo*-rotaxanos $\{[(\text{HOObzBipi})_2\text{Et}]\subset\text{DSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ y $\{[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}]\subset\text{DSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ en disolución acuosa a temperatura ambiente.

Para el caso del huésped con grupos benzóico se formó un sólido amarillo insoluble en todos los disolventes disponibles. Por esta razón este huésped no fue

utilizado para estudios posteriores. En el caso del huésped con grupos bencilacético se obtuvo una nueva especie en disolución cuyo espectro de la RMN ^1H indica la formación de un $[2]pseudo$ -rotaxano. El equilibrio del complejo $\{[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}]_2\text{cDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ es lento con respecto a la escala de tiempo de RMN y por lo tanto es posible distinguir las señales para las especies libres y las señales correspondientes al $[2]pseudo$ -rotaxano. El estudio en disolución se llevó a cabo a $\text{pH} = 1$ y $\text{pH} = 7$. En la figura 4.8 se muestran los espectros asignados de RMN de ^1H en una concentración 2 mM para los compuestos $[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$, $[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$ y para el complejo a $\text{pH} = 1$ y $\text{pH} = 7$ en agua deuterada. Los desplazamientos químicos de las señales principales, así como las diferencias entre las especies libres y asociadas se encuentran resumidos en la tabla 4.1. La similitud de los desplazamientos químicos en ambos valores de pH , indica que la estructura del complejo en disolución no es perturbada por la acidez del medio.

Tabla 4.1 Comparación de los desplazamientos químicos de las especies $[\text{DSDB24C8}]^{2-}$, $[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}]^{4+}$ y el complejo a $\text{pH} = 1$ y $\text{pH} = 7$. Los números entre paréntesis representan la diferencia entre los desplazamientos químicos de las especies libres y asociadas.

Protones	$[\text{DSDB24C8}]^{2-}$	$[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}]^{4+}$	Complejo	
			$\text{pH} = 1$	$\text{pH} = 7$
b	*	9.23	9.42 (+0.19)	9.42 (+0.19)
e	*	9.16	9.07 (-0.09)	9.07 (-0.09)
c	*	8.62	8.41 (-0.19)	8.43 (-0.21)
d	*	8.52	8.23 (-0.29)	8.22 (-0.28)
f	*	5.93	5.93 (~ 0)	5.93 (~ 0)
a	*	5.52	5.66 (+0.14)	5.68 (+0.16)
g	*	7.56	7.52 (-0.06)	7.50 (-0.08)
h	*	7.46	7.42 (-0.04)	7.42 (-0.04)
α	7.18	*	7.04 (-0.14)	7.04 (-0.14)
β	7.23	*	6.98 (-0.25)	6.98 (-0.25)
γ	7.06	*	6.86 (-0.20)	6.86 (-0.20)

*No presentes en esta especie

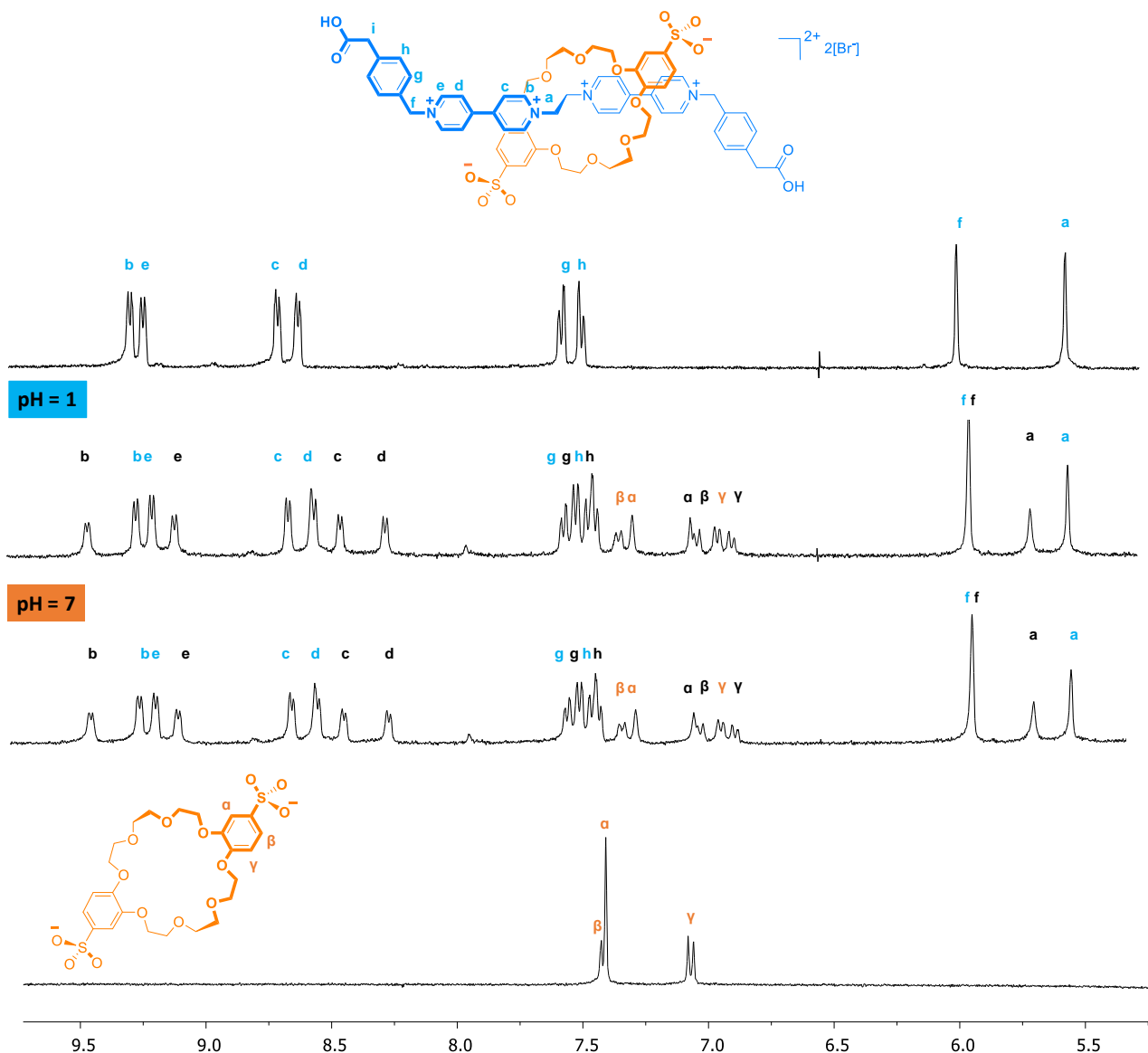


Figura 4.8 Espectros parciales de RMN de ^1H (400 MHz, 2mM en D_2O) de a) $[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$, b) Mezcla $[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4 + [\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$ pH = 1; c) Mezcla $[(\text{OAcBnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_2 + [\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$ pH = 7; d) $[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$. Todos los espectros fueron adquiridos en D_2O a 298 K.

La formación del $[2]$ pseudo-rotaxano también fue detectada utilizando Espectrometría de Masas de Ionización por Electrospay. El ion molecular observado corresponde a la especie con carga 2^+ ; En la figura 4.9 se muestra el ion molecular $\{[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}]\text{cDSDB24C8}\}^{2+}$ con un perfil isotópico similar al calculado.

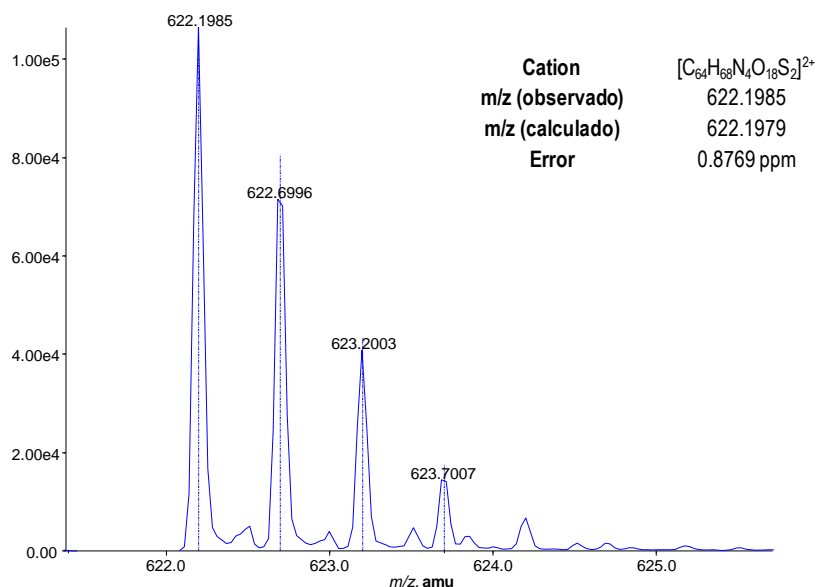


Figura 4.9 Ion molecular detectado por EM-IES para el complejo $\{[(HOOAcBnBipi)_2Et]cDSDB24C8\}^{2+}$

La estructura del complejo $\{[(HOOAcBnBipi)_2Et]cDSDB24C8\}^{2+}$ fue determinada mediante difracción de rayos-X de monocristal. En la figura 4.10a se muestra el arreglo de las moléculas en el estado sólido y se puede verificar la naturaleza interpenetrada de las especies. Es posible observar que el eje y el éter corona se encuentran en disposiciones paralelas, el eje adopta una conformación *anti* en el fragmento etano central mientras que el éter corona presenta un arreglo en forma de *S* muy similar al de los complejos análogos discutidos en los capítulos previos. Las distancias C-H \cdots O varían en un intervalo de 3.11-3.58 (7) Å. Este arreglo permite que los anillos aromáticos de los componentes se encuentren convenientemente separados en un intervalo de distancia interplanar entre 3.57-3.71 (3) Å para facilitar las interacciones por apilamiento π (figura 4.10b y 4.10c).

Los ácidos carboxílicos en los extremos de la molécula lineal se encuentran protonados, por lo tanto, hay un éter corona $[DSDB24C8]^{2-}$ actuando como contraión para mantener el cristal eléctricamente neutro

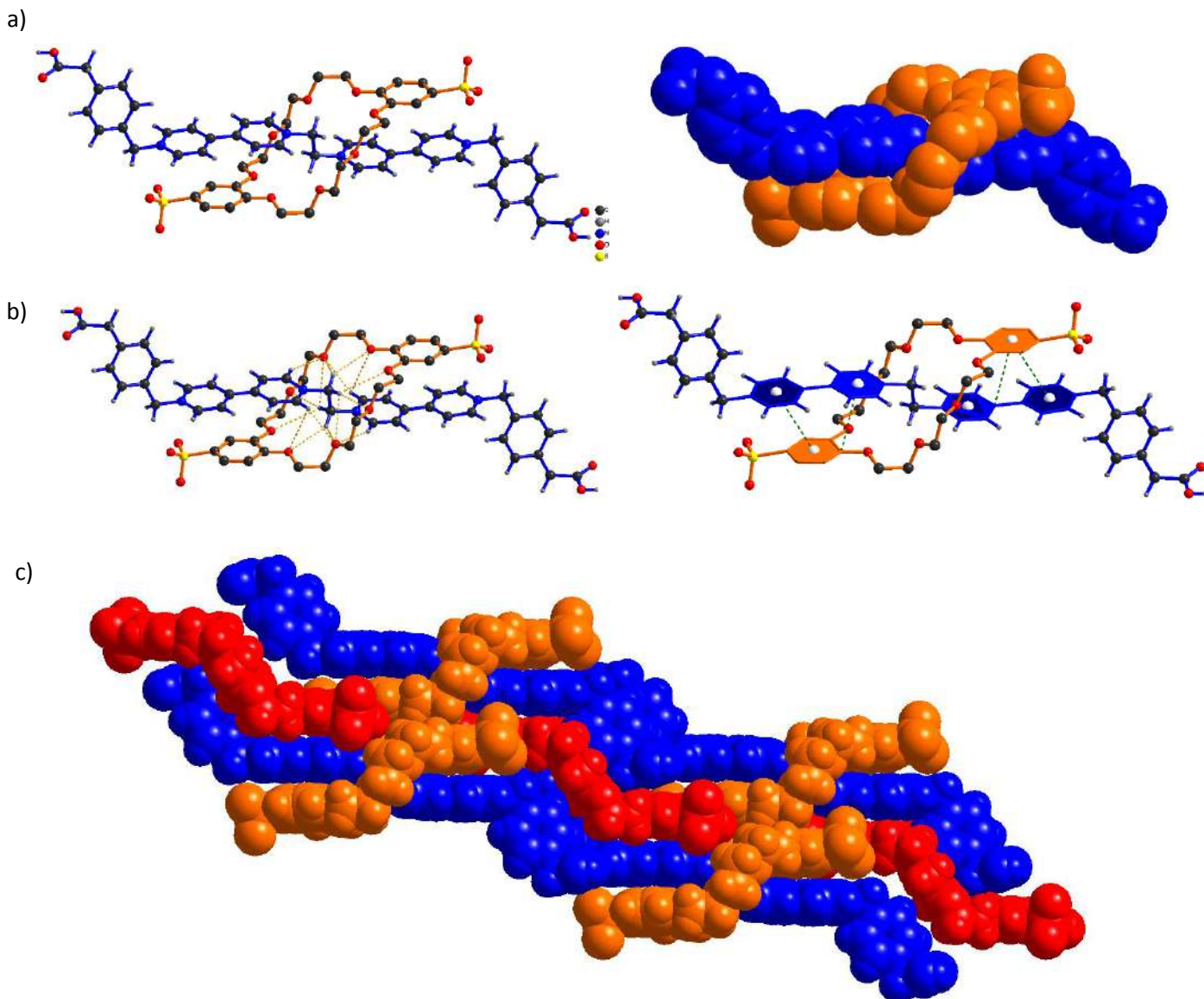
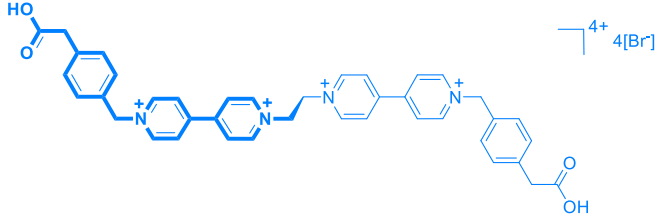
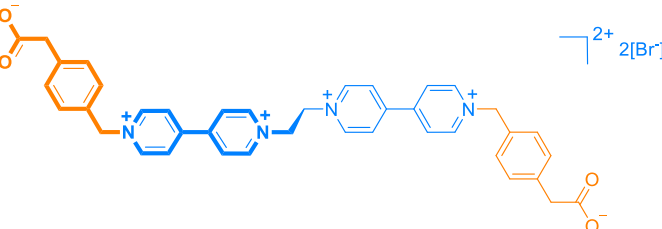


Figura 4.10 Representación a) *ball-stick* y *space-filling* de la estructura cristalina del [2]*pseudo-rotaxano* $\{[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}] \subset \text{DSDB24C8}\}[\text{DSDB24C8}]$; b) Interacciones por enlace de hidrógeno y apilamiento π ; c) Representación *space-filling* del empaquetamiento cristalino, el éter corona que actúa como contraión aparece en color rojo. Los hidrógenos en la molécula cíclica y las moléculas de disolvente fueron omitidos por claridad.

Considerando el pK_a del ácido 4-bromobencilacético ($pK_a = 4.17$) y que su valor no se modifica sustancialmente en el compuesto huésped (tal como sucedió para el huésped análogo con grupos derivados de ácido bromopropiónico) se puede deducir que el 99.98% de las moléculas huésped en disolución se encuentran en su forma protonada a

pH = 1 y el 0.0005% lo estará a pH = 7 (tabla 4.2). Estos cambios de pH harán posible la modificación del equilibrio dinámico del [2]*pseudo*-rotaxano.

Tabla 4.2 Porcentaje de huésped protonado y desprotonado 1×10^{-3} M a distintos valores de pH

Especie	pH = 1	pH = 7
	99.98%	~0%
	0.02%	~100%

4.4.2 Efecto de la temperatura sobre el equilibrio

El equilibrio dinámico observado en el complejo con grupos bencilacético tanto a pH = 1 como a pH = 7, es lento respecto a la escala de tiempo de la RMN de ^1H (figura 4.8). Este comportamiento contrasta con el observado para su análogo que contiene ácido propiónico el cual exhibe un equilibrio rápido. Esta diferencia entre los estos dos complejos es un primer indicio de que el efecto estérico puede ser añadido al efecto electrostático para ralentizar el proceso de asociación/disociación en un [2]*pseudo*-rotaxano.

Las constantes de asociación para el complejo a pH = 1 y a pH = 7 fueron determinadas a partir de las integrales correspondientes al fragmento etano en el eje libre y en el complejo ($^+\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$) en espectros de RMN de ^1H . Las disoluciones empleadas contienen concentraciones iguales del huésped **[(HOOAcBnBipi)₂Et][Br]₄** y del receptor **[NMe₄]₂[DSDB24C8]** en D₂O. El pH de las disoluciones se ajustó con DBr al 47% o con piridina-d₅ según fuera el caso. Las constantes de asociación calculadas por este método fueron de $8.7 (\pm 0.9) \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ y $8.5 \times 10^2 \text{ M}^{-1} (\pm 0.8)$ respectivamente, los valores provienen del promedio de tres experimentos independientes. Estos valores no

difieren de manera significativa y son comparables con aquellos obtenidos para complejos análogos mostrados en los capítulos previos. Para la estimación de las variables termodinámicas (ΔH° , ΔS° y ΔG°) del complejo, se diseñaron experimentos de RMN de ^1H en un intervalo de temperatura de 278 K - 328 K. A partir de los espectros adquiridos se calcularon los valores de constantes de asociación a cada temperatura (tabla 4.3).

Tabla 4.3 Valores de constantes de asociación (K_a) del complejo $\{[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ a pH = 1 y a pH = 7 a diferentes temperaturas. El error estimado para los valores es menor a 10%.

Temperatura (K)	278	288	298	308	318	328
K_a (M^{-1}) a pH = 1	3.4×10^3	2.0×10^3	8.7×10^2	5.3×10^2	3.1×10^2	1.9×10^2
K_a (M^{-1}) a pH = 7	3.0×10^3	1.6×10^3	8.5×10^2	5.9×10^2	3.3×10^2	1.7×10^2

En la figura 4.11 se presentan los espectros parciales mostrando la modificación en la intensidad de las señales del fragmento etano en las especies libres y en el complejo a pH = 1 (espectros en color azul) y a pH = 7 (espectros en color naranja).

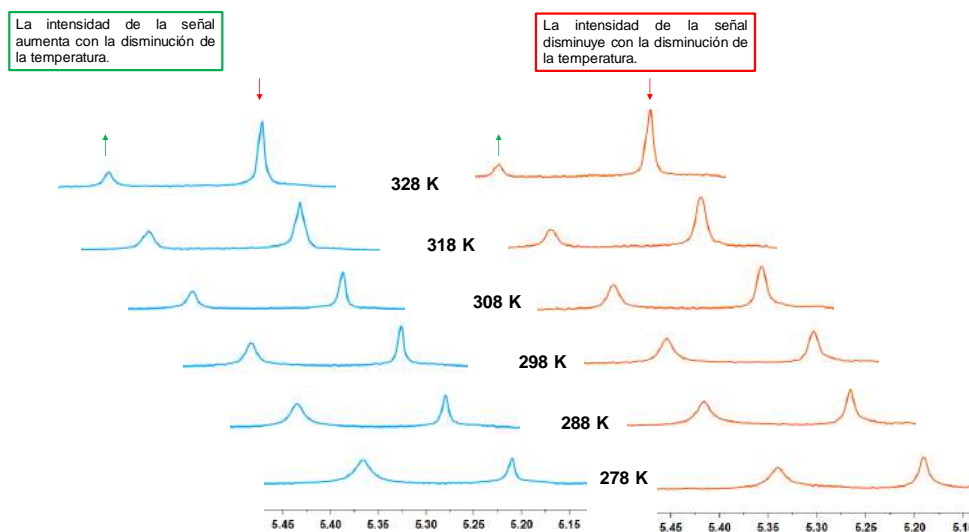


Figura 4.11 Efecto de la temperatura en los espectros de RMN de ^1H en la zona del etano puente a pH = 1 (espectros color azul) y pH = 7 (espectros color naranja).

La tendencia en ambos valores de pH es idéntica; disminución de la intensidad de la señal correspondiente a la especie libre al disminuir la temperatura (flechas en color

rojo) y aumento de la intensidad de la señal de la especie asociada con la disminución de temperatura (flechas en color verde).

Con los valores de constantes de asociación calculados a partir de los experimentos de RMN de ^1H a diferentes temperaturas, se construyeron gráficas de van't Hoff cuyo comportamiento es lineal y con un coeficiente de correlación de 0.9942 tanto a $\text{pH} = 1$ como $\text{pH} = 7$ respectivamente (figura 4.12). A través de estas gráficas se determinaron los valores de ΔH° , ΔS° y ΔG° a $\text{pH} = 1$ y $\text{pH} = 7$, los parámetros termodinámicos se encuentran resumidos en la tabla 4.4.

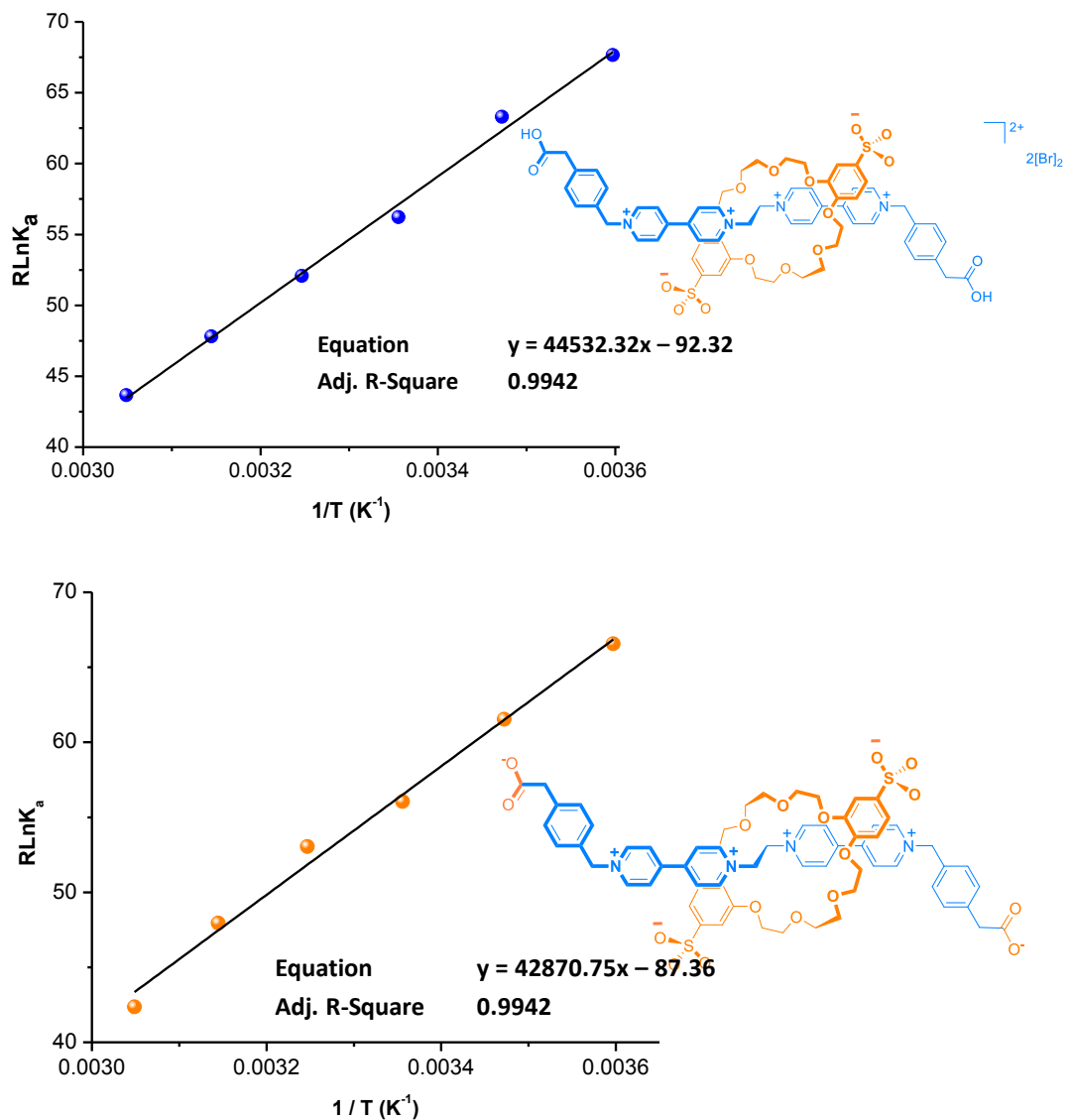


Figura 4.12 Gráficas de van't Hoff del [2]pseudo-rotaxano a $\text{pH} = 1$ (azul) y $\text{pH} = 7$ (naranja).

Tabla 4.4 Parámetros termodinámicos para el complejo [2]*pseudo*-rotaxano a pH = 1 y pH = 7.

Parámetros	pH = 1	pH = 7
ΔH° (kJ mol ⁻¹)	-44.5 (± 1.5)	-42.9 (± 1.9)
ΔS° (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	-92.3 (± 5)	-87.3 (± 6.2)
$T\Delta S^\circ$ (kJ mol ⁻¹ a 298 K)	-27.5 (1.0)	26.0 (1.1)
K_a (M ⁻¹ a 298 K)	$8.7 (\pm 0.8) \times 10^2$	$8.5 (\pm 0.8) \times 10^2$
ΔG° (kJ mol ⁻¹ a 298 K)	-17.1 (± 2)	-16.9 (± 2.2)

Los valores en esta tabla muestran claramente que las constantes de asociación y adicionalmente las variables termodinámicas no difieren significativamente en ambos valores de pH, confirmando que el sitio de reconocimiento en el eje permanece sin perturbación alguna y las interacciones entre el eje y la rueda nos son modificados por la presencia o ausencia de una carga negativa en los extremos del eje (-COO⁻ o COOH) tal como sucede con él complejo que contiene grupos ácido propiónico/propionato.

4.4.3 Determinación de parámetros cinéticos por *stopped-flow*

Los parámetros termodinámicos derivados de los experimentos de RMN de ¹H nos permitieron comparar la estabilidad de los complejos en sus dos estados (grupos terminales neutros, pH = 1 *versus* grupos terminales aniónicos, pH = 7) y demostrar que no hay diferencias significativas. Ahora es importante revisar que sucede con los parámetros cinéticos. Los espectros de RMN de ¹H del complejo a pH = 1 y pH = 7 son prácticamente idénticos en un intervalo amplio de temperatura (desde 273 K hasta 338 K), tal como fue discutido en la sección anterior. El método de análisis de la forma de la línea queda descartado puesto que no se observa coalescencia de las señales en este intervalo de temperatura, por lo que se procedió directamente a la determinación de parámetros cinéticos por aproximación al equilibrio después de la dilución.

Para los experimentos de dilución se utilizó una disolución 1×10^{-3} M de la mezcla del huésped [(HOOAcBnBipi)₂Et][Br]₄ y el receptor [NMe₄]₂DSDB24C8. El valor de pH = 1 fue ajustado por adición de ácido bromhídrico al 48% y el de pH = 7 por adición de piridina. La banda de absorción característica del complejo a 388 nm difiere con los

cambios de pH. La banda de absorción se observa como un hombro a pH = 1 sin embargo a pH = 7 es obstruida por el ensanchamiento de bandas pertenecientes a las especies libres (figura 4.13) por lo tanto, únicamente se procedió a realizar los experimentos de aproximación al equilibrio después de la dilución para el complejo a pH = 1.

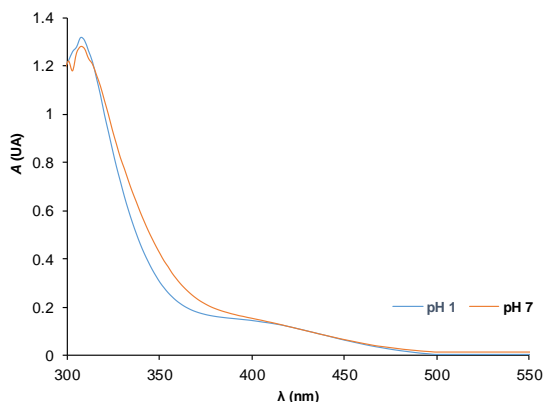


Figura 4.13 Espectros de absorción del complejo a pH = 1 (azul) y pH = 7 (naranja) a 298 K en agua desionizada.

Mediante experimentos de *stopped-flow* y con el cambio en la absorbancia a 388 nm se obtuvo una gráfica de absorbancia *versus* tiempo para la disociación del complejo $\{[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ a pH = 1 (figura 4.14).

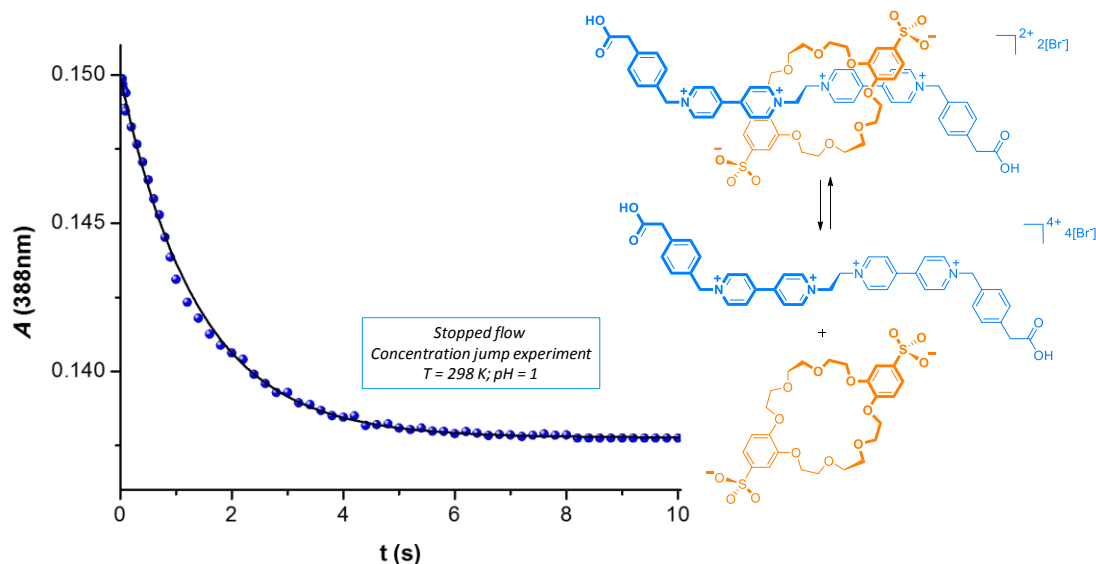


Figura 4.14 Gráfica de absorbancia *versus* tiempo del complejo a pH = 1 (puntos). El ajuste del modelo cinético de primer orden se muestra en una línea continua. El experimento fue realizado a 298 K registrando los cambios de absorbancia ($\lambda_{\text{max}} = 388 \text{ nm}$) de una disolución $1 \times 10^{-3} \text{ M}$.

En la gráfica de decaimiento de la absorbancia se puede observar que el tiempo para alcanzar un nuevo equilibrio en el [2]*pseudo*-rotaxano después de la dilución es aproximadamente de 10 segundos a 298 K. Los datos fueron ajustados a un modelo cinético de primer orden utilizando el programa Pro-Data SX tal como se hizo para sus análogos presentados en los capítulos previos. Se realizaron experimentos a diferentes temperaturas desde 278 hasta 318 K en intervalos de 10 K, se obtuvieron los valores experimentales de k_{obs} y los errores estimados en cada uno de los casos. Se calcularon las constantes de rapidez k_{aso} y k_{dis} a cada temperatura (tabla 4.5).

Tabla 4.5 Constantes de rapidez calculadas a partir de experimentos de *stopped-flow* para el complejo $\{[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ a pH = 1 a diferentes temperaturas. El error se obtiene directamente del ajuste en las gráficas de absorbancia *versus* tiempo y varía entre 8% y 10%.

Temperatura (K)	k_{aso} ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$)	k_{dis} (s^{-1})
278	6.2×10^1	1.8×10^{-2}
288	1.3×10^2	6.3×10^{-2}
298	2.0×10^2	2.3×10^{-1}
308	3.8×10^2	7.3×10^{-2}
318	6.3×10^2	2.0×10^0
328	1.1×10^3	5.5×10^0

Los valores de las constantes de rapidez a pH = 1 fueron utilizados para construir gráficas de Eyring que muestran un comportamiento lineal y con coeficientes de correlación de 0.9958 y 0.9997 para los procesos de asociación y disociación, respectivamente (Figura 4.15).

Con el ajuste lineal fueron obtenidas las ecuaciones que describen el comportamiento de los datos para el proceso de asociación/disociación, a partir de los valores de pendiente y ordenada al origen, se calcularon los parámetros cinéticos ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger y ΔG^\ddagger para el complejo $\{[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ a pH = 1. Los parámetros cinéticos determinados mediante este método y sus errores asociados se

muestran en la tabla 4.6. Los parámetros obtenidos serán analizados junto con los valores del complejo a pH = 7 en las secciones siguientes.

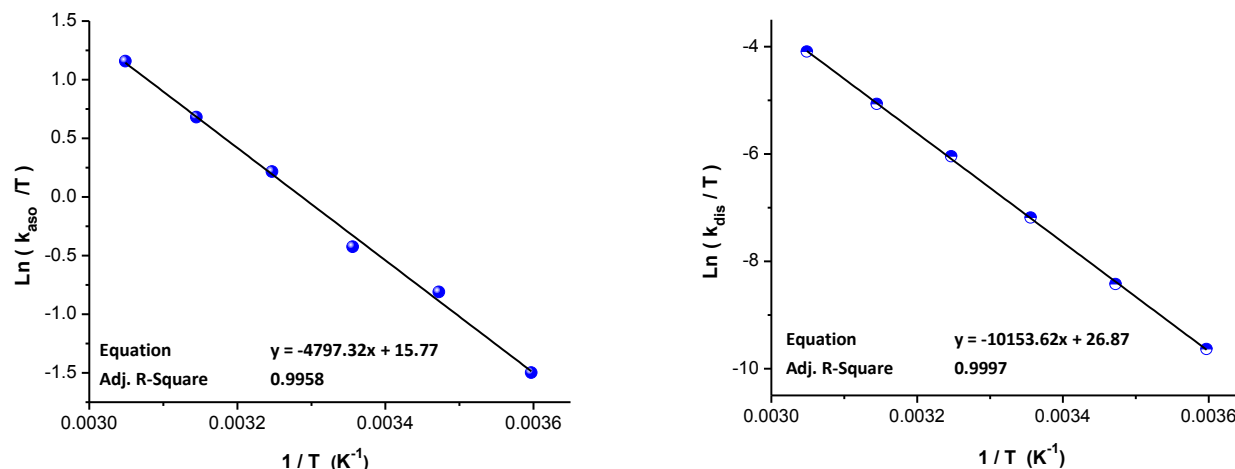


Figura 4.15 Gráficas de Eyring para los procesos de asociación/disociación de $\{[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}^{2+}$ a pH = 1 con los valores de k_{dis} y k_{aso} obtenidos por el método de aproximación al equilibrio después de la dilución por la técnica de *stopped-flow*.

Tabla 4.6 Parámetros cinéticos del proceso de asociación/disociación del compuesto $\{[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}]\text{CDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ a pH = 1. Los valores fueron determinados por el método de aproximación al equilibrio después de la dilución en *stopped-flow*.

Parámetros cinéticos	Proceso de asociación (aso)	Proceso de disociación (dis)
ΔH^\ddagger (kJ mol ⁻¹)	40.1 (±0.1)	84.4 (±0.1)
ΔS^\ddagger (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	-66.4 (±0.5)	25.9 (±0.2)
k (M ⁻¹ s ⁻¹ ó s ⁻¹ a 298 K)	2.0 (±0.2) × 10 ²	2.3 (±0.1) × 10 ⁻¹
ΔG^\ddagger (kJ mol ⁻¹ a 298 K)	59.8 (±0.3)	76.7 (±0.2)

4.4.4 Determinación de parámetros cinéticos por experimentos de asociación en RMN

El método de aproximación al equilibrio después de la dilución resultó de gran utilidad para la obtención de parámetros cinéticos en los complejos estudiados hasta el momento, sin embargo, este método no pudo ser utilizado en el caso particular del *pseudo*-rotaxano

con grupos bencilacetato a pH = 7 puesto que la banda de transferencia en 388 nm sufre algunos cambios (ver sección anterior), por lo tanto, para el estudio cinético de este *pseudo*-rotaxano se emplearon experimentos de asociación seguidos por RMN ^1H .

Una disolución a pH = 7 con la mezcla equimolar del huésped $[(-\text{OOAcBnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_2$ y el receptor $[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$ en D_2O a 298 K a una concentración 1×10^{-3} M inmediatamente después de su preparación fue colocada dentro del equipo de RMN (400 MHz), se adquirieron espectros de RMN de ^1H a intervalos regulares de tiempo hasta que el equilibrio entre las especies fue alcanzado.

Las concentraciones al tiempo t para las especies libres y asociadas fueron calculadas por evaluación de las integrales relativas de los protones pertenecientes al fragmento etano puente ($-\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$). La constante de rapidez para el proceso de asociación (k_{aso}) fue calculada a través del ajuste no lineal de una gráfica de concentración del complejo $[\text{C}]_t$ versus tiempo (t) (figura 4.16). En la gráfica podemos observar que se requieren más de 50 minutos a 298 K para alcanzar el equilibrio en el *pseudo*-rotaxano a pH = 7. Este valor nos da una idea de lo lento que es el proceso de asociación/disociación respecto a la rapidez de los procesos en los demás *pseudo*-rotaxanos discutidos a lo largo de este trabajo.

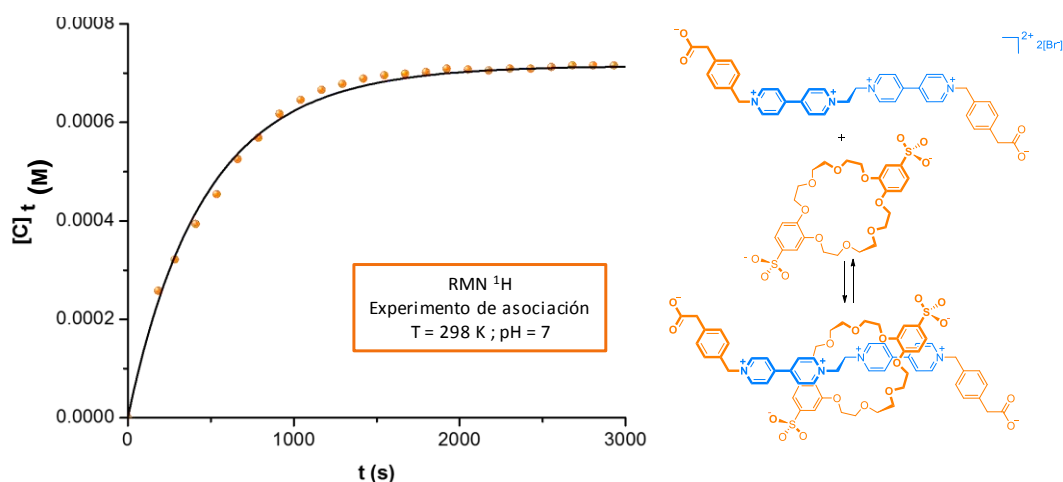


Figura 4.16 Gráfica de concentración del complejo $[\text{C}]_t$ versus tiempo (t) para el complejo con grupos bencilacetato a pH = 7 (puntos); ajuste para una cinética de segundo orden (línea continua). El experimento de asociación fue realizado a 298 K en D_2O .

El ajuste de la gráfica se realizó en *Origin-pro* 8.0 haciendo uso de la ecuación 4.1.

$$[C]_t = \frac{[C]_0^2 [C]_e e^{\left(\frac{k_{aso} t ([C]_0^2 - [C]_e^2)}{[C]_e}\right)} - [C]_0^2 [C]_e}{[C]_0^2 e^{\left(\frac{k_{aso} t ([C]_0^2 - [C]_e^2)}{[C]_e}\right)} - [C]_e^2} \quad (4.1)$$

La ecuación 4.1 proviene de la ecuación integrada (4.2) planteada para una reacción de segundo orden.⁹⁸

$$k_{aso} t = \left(\frac{[C]_e}{[C]_0^2 - [C]_e^2}\right) \ln \left(\frac{[C]_e ([C]_0^2 - [C]_e [C]_t)}{[C]_0^2 ([C]_e - [C]_t)}\right) \quad (4.2)$$

Donde $[C]_0$ corresponde a la concentración inicial del huésped mientras que $[C]_t$ y $[C]_e$ son la concentración del [2]*pseudo*-rotaxano al tiempo t y al equilibrio respectivamente.

Una vez alcanzado el equilibrio entre las especies libres y conociendo la constante de equilibrio para el [2]*pseudo*-rotaxano es posible utilizar la ecuación 4.3 para calcular la constante de rapidez correspondiente al proceso de disociación k_{dis}

$$K_a = \frac{k_{aso}}{k_{dis}} \quad (4.3)$$

Se realizaron experimentos de asociación en RMN 1H a diferentes temperaturas desde 278 hasta 308 K en intervalos de 10 K. En la tabla 4.7 se muestran los valores de constantes de rapidez para el proceso de asociación k_{aso} y de disociación k_{dis} .

Tabla 4.7 Constantes de rapidez calculadas a partir de experimentos de asociación en RMN 1H para el complejo a pH = 7 a diferentes temperaturas. Los errores estimados oscilan entre el 10% y el 15%.

Temperatura (K)	k_{aso} ($M^{-1}s^{-1}$)	k_{dis} (s^{-1})
278	0.1	3.4×10^{-5}
288	0.2	1.5×10^{-4}
298	0.5	5.9×10^{-4}
308	1.3	2.2×10^{-3}

Los valores de las constantes de rapidez a pH = 7 fueron utilizados para construir gráficas de Eyring que muestran un comportamiento lineal y con coeficientes de correlación de 0.9912 y 0.9997 para los procesos de asociación y disociación, respectivamente (Figura 4.17).

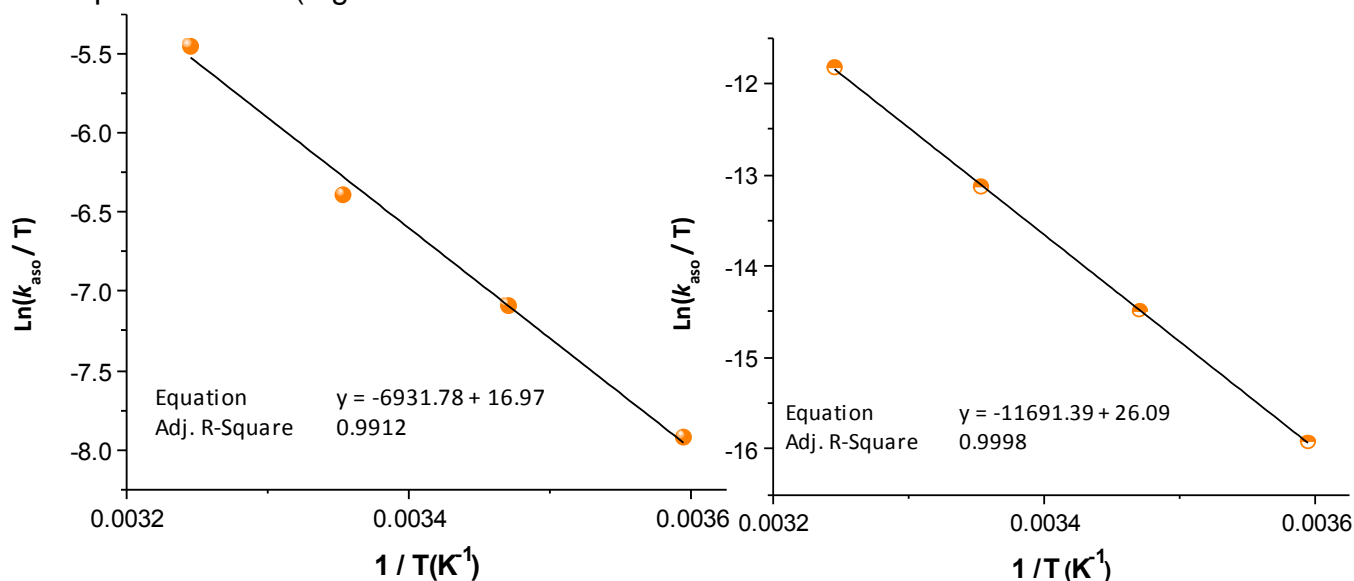


Figura 4.17 Gráficas de Eyring para los procesos de asociación/disociación de $\{[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}]\text{cDSDB24C8}\}^{2+}$ a pH = 7 con los valores de k_{dis} y k_{aso} obtenidos por RMN ^1H .

El ajuste de los datos permitió calcular los parámetros cinéticos ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger y ΔG^\ddagger para el complejo $\{[(\text{OOAcBnBipi})_2\text{Et}]\text{cDSDB24C8}\}^{2+}$ a pH = 7. Los parámetros cinéticos se muestran en la tabla 4.8.

Tabla 4.8 Parámetros cinéticos del proceso de asociación/disociación del compuesto $\{[(\text{OOAcBnBipi})_2\text{Et}]\text{cDSDB24C8}\}^{2+}$ a pH = 7. Los valores fueron determinados por experimentos de RMN de ^1H .

Parámetros cinéticos $\{[(\text{OOAcBnBipi})_2\text{Et}]\text{cDSDB24C8}\}$	Proceso de asociación (aso)	Proceso de disociación (dis)
ΔH^\ddagger (kJ mol $^{-1}$)	57.8 (± 0.1)	97.2 (± 0.1)
ΔS^\ddagger (J mol $^{-1}$ K $^{-1}$)	-56.5 (± 0.5)	19.4 (± 0.2)
k (M $^{-1}$ s $^{-1}$ ó s $^{-1}$ a 298 K)	5.0 (± 0.3) $\times 10^{-1}$	5.9 (± 0.6) $\times 10^{-4}$
ΔG^\ddagger (kJ mol $^{-1}$ a 298 K)	74.7 (± 0.3)	91.4 (± 0.2)

Si comparamos los parámetros cinéticos para el proceso de asociación/disociación del complejo [2]*pseudo*-rotaxano a pH = 1 y a pH = 7 podemos decir que hay diferencias importantes:

- La constante de rapidez para la asociación a 298 K varía significativamente (hasta tres órdenes de magnitud) al pasar de la especie a pH = 1 ($k_{aso} = 2.0 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) a la especie a pH = 7 ($k_{aso} = 5.0 \times 10^{-1} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$)
- El valor de ΔG^\ddagger del complejo con grupos bencilacetato a pH = 1 es significativamente menor ($\sim 15 \text{ kJ mol}^{-1}$) que a pH = 7; estas diferencias son atribuidas a la repulsión electrostática entre el macrociclo y los grupos terminales de huésped, que se encuentran cargados negativamente durante el proceso de asociación.

La comparación del comportamiento del complejo [2]*pseudo*-rotaxano en sus dos valores de pH (1 y 7) nos permitió determinar la magnitud de la contribución electrostática, sin embargo, entre los objetivos de este capítulo también está el de cuantificar la contribución estérica, para éste propósito se compararán los parámetros cinéticos del *pseudo*-rotaxano $\{[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}]_2\text{cDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ con su análogo que contiene grupos propilo $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]_2\text{cDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$.

4.4.5 Combinación de los efectos estéricos y electrostáticos

La combinación de los efectos estéricos y electrostáticos se puede cuantificar al comparar los parámetros cinéticos de los complejos con grupos propilo $\{[(\text{PrBipi})_2\text{Et}]_2\text{cDSDB24C8}\}^{2+}$, bencilacético $\{[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}]_2\text{cDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ y bencilacetato $\{[(\text{OOAcBnBipi})_2\text{Et}]_2\text{cDSDB24C8}\}$ tal como se planteó en la propuesta para este capítulo (figura 4.18).

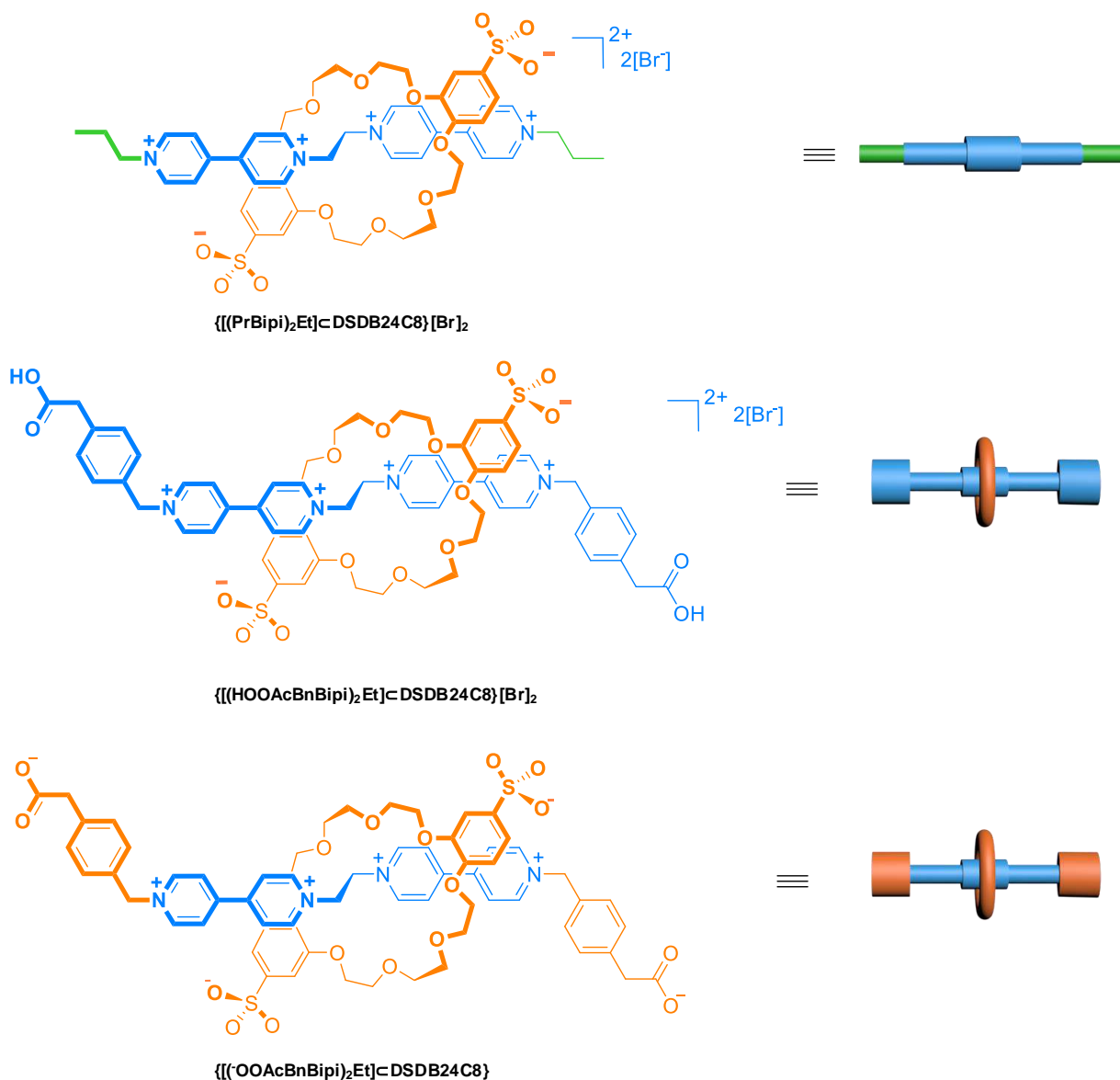


Figura 4.18 Estructura química y representación esquemática de los *pseudo*-rotaxanos estudiados

Las constantes de rapidez para la asociación de estos complejos difieren en seis órdenes de magnitud, esta diferencia sustancial indica que podemos controlar la rapidez de asociación/disociación por modificaciones en el tamaño del grupo terminal y en la carga eléctrica de los componentes.

Ahora analizaremos los valores de energía de activación de los *pseudo*-rotaxanos estudiados, estos valores se muestran en la tabla 4.9.

Tabla 4.9 Energías de activación para la asociación y disociación a 298 K de los [2]*pseudo*-rotaxanos estudiados en este trabajo.

[2] <i>pseudo</i> -rotaxano	ΔG_{aso}^\ddagger (kJ mol ⁻¹)	ΔG_{dis}^\ddagger (kJ mol ⁻¹)
$\{[(PrBipi)_2Et] \subset DSDB24C8\}^{2+}$	42.5 (± 0.5)	60.5 (± 0.4)
$\{[(HOOAcBnBipi)_2Et] \subset DSDB24C8\}^{2+}$	59.8 (± 0.3)	76.7 (± 0.2)
$\{[(-OOAcBnBipi)_2Et] \subset DSDB24C8\}$	74.7 (± 0.3)	91.5 (± 0.2)

La energía de activación para la formación del complejo *pseudo*-rotaxano con grupos propilo ($\Delta G_{aso}^\ddagger = 42.5$ kJ mol⁻¹) es menor que la observada para sus análogos. Este comportamiento es el esperado ya que este grupo es el más pequeño de los sustituyentes terminales estudiados y además se mantiene en un estado neutro independientemente del pH. El aumento de la energía de activación (~ 17 kJ mol⁻¹) al pasar del complejo con grupos propilo al complejo que contiene grupos bencilacético (estado neutro) está relacionado con el aumento del tamaño del sustituyente terminal (efecto estérico).

El efecto electrostático fue discutido en el apartado anterior comparando los parámetros cinéticos de los complejos con grupos bencilacético y bencilacetato, cuya diferencia en energía es de ~ 15 kJ mol⁻¹, este valor es similar al observado para los complejos con grupos ácido propiónico/propionato cuyo valor es ~ 12 kJ mol⁻¹.

Finalmente, en el complejo $\{[(-OOAcBnBipi)_2Et] \subset DSDB24C8\}$ que contiene grupos bencilacetato (estado aniónico) hay un incremento sustancial de la energía de activación (~ 32 kJ mol⁻¹), respecto al complejo $\{[(PrBipi)_2Et] \subset DSDB24C8\}^{2+}$ con grupos propilo, esto es una prueba de la aditividad de los efectos estéricos y electrostáticos por la energía de activación.

Es de suma importancia resaltar que los cambios en los parámetros cinéticos suceden sin afectar significativamente a los parámetros termodinámicos, este hecho no había sido observado en los sistemas químicos investigados por otros grupos de investigación.

4.5 Conclusiones

Se demostró que la combinación del huésped catiónico lineal con grupos bencilacético/bencilacetato en los extremos y la rueda aniónica **[NMe₄]₂[DSDB24C8]** genera un complejo en disolución acuosa tanto a pH = 1 como a pH = 7, así como en estado sólido.

Los parámetros termodinámicos del complejo con grupos bencilacético se mantienen invariantes con el cambio de pH, tal como sucede con el análogo que contiene grupos ácido propiónico.

Se demostró que es posible combinar de manera aditiva los efectos electrostáticos y estéricos para incrementar la energía de activación del proceso de asociación/disociación, hasta un valor de 32 kJ mol⁻¹, en sistemas del tipo [2]*pseudo*-rotaxano.

Es posible modular la energía de activación por combinación de efectos estéricos y electrostáticos en sistemas tipo [2]*pseudo*-rotaxano sin modificar la estabilidad de los sistemas.

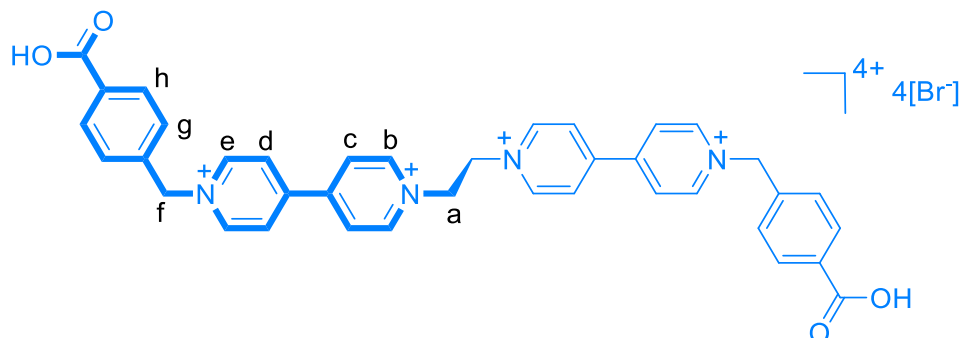
4.6 Parte experimental

Todos los reactivos químicos fueron adquiridos en Aldrich y utilizados sin purificación previa. Los espectros de RMN fueron adquiridos en los equipos Jeol Eclipse 400 y ECA 500 MHz. Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro de ionización por electrospray con tiempo de vuelo Agilent G1969A. Los cristales fueron irradiados en un difractómetro Enraf-Nonius Kappa CCD con radiación de $\text{MoK}\alpha$ (0.71073 Å). Los diagramas *Ball-and-stick* y *space-filling* fueron preparados en DIAMOND 3.3. Los espectros UV/Vis fueron adquiridos en un espectrofotómetro Agilent Technologies Cary 8454. Los experimentos de *stopped-flow* fueron realizados en el equipo SX-20 Applied Photophysics. Los gráficos fueron ajustados y editados utilizando Pro-Data SX y OriginPro 8. La temperatura en los equipos Agilent Technologies Cary 8454 y SX-20 Applied Photophysics fue controlada mediante un baño de circulación PolyScience; en los equipos Jeol Eclipse 400 y ECA 500 MHz se utilizó el controlador de temperatura incluido en los mismos, ambos con precisión de temperatura de $\pm 0.1^\circ\text{C}$.

Síntesis de $[(\text{HOOBzBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$

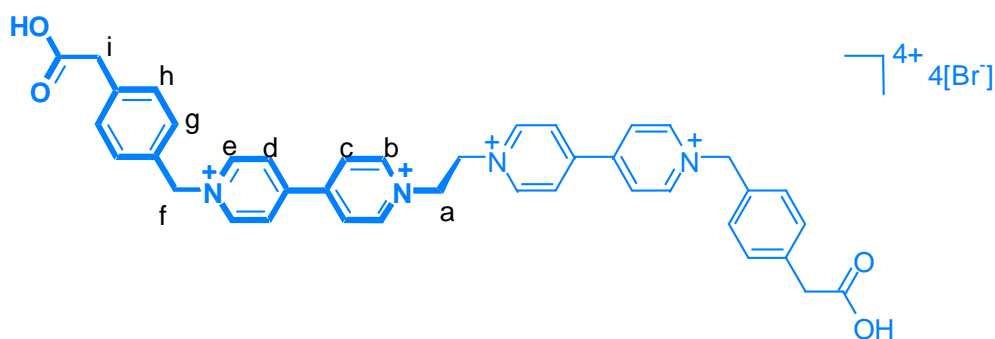
El compuesto $[(\text{HOOBzBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$ fue sintetizado a partir de 0.5 g (1 mmol) de $[1,2\text{-bis}(\text{bipiridinio})\text{etano}][\text{Br}]_2$ con 1.1 g (5 mmol) de ácido 4-(bromoetil)benzoico en 10 mL de una mezcla acetonitrilo/agua 2:1. La mezcla de reacción fue colocada a reflujo durante 48 h; después a temperatura ambiente se adicionaron 10 mL de acetona. Se observó la formación de un precipitado el cual se filtró en vacío y fue lavado con 10 mL de acetonitrilo y 5 mL de alcohol isopropílico. El producto puro se obtuvo como un polvo de color beige después de evaporar en vacío. Rendimiento: 0.80 g, 86%. **RMN ^1H** (400 MHz D_2O) 298K: δ (ppm) = 9.20 (d, $J = 6.6$ Hz, 4 H, H_b), 9.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 4 H, H_e), 8.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 4 H, H_c), 8.58 (d, 4 H, $J = 6.7$ Hz, H_d), 8.04 (d; $J = 8.2$ Hz 4H, H_h), 7.55 (d; $J = 8.04$ Hz 4H, 8.2 H_g), 5.97 (s, 4 H, H_f), 5.45 (s, 4 H, H_a). **RMN ^{13}C** (100.5 MHz D_2O) 298K: δ (ppm) = 170.05 ($\text{C}_{\text{carbonilo}}$), 151.53 (C_{ipso}), 150.02 (C_{ipso}), 146.12 (C_b), 145.82 (C_e), 137.03 (C_{ipso}), 131.92

(C_{ipso}), 130.55 (C_h), 129.16 (C_g), 127.88 (C_c), 127.34 (C_d), 67.78 (C_f), 59.72 (C_a). **EM-IES:** $m/z [(2 \cdot H_2) (Br)_2]^{2+}$ calc.: 384.0467, Exp.: 384.0468 (error: 0.02 ppm).



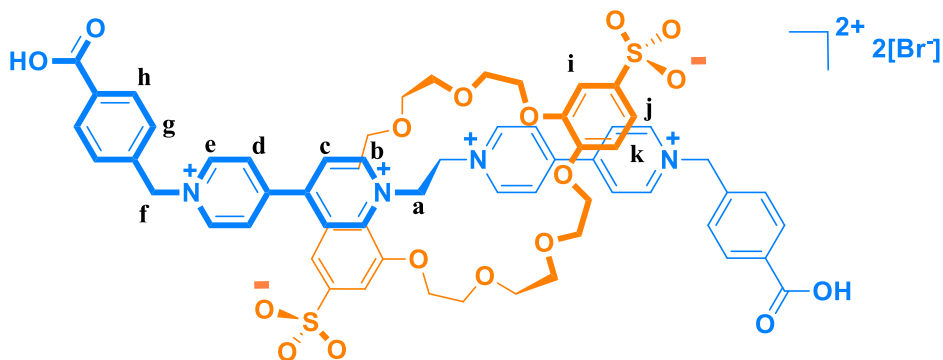
Síntesis de $[(HOOAcBnBipi)_2Et][Br]_4$

El compuesto $[(HOOAcBnBipi)_2Et][Br]_4$ fue sintetizado a partir de 0.5 g (1 mmol) de [1,2-bis(bipiridinio)etano][Br]₂ con 1.14 g (5 mmol) de ácido 2-(4-(bromoetil)fenil) acético en 10 mL de una mezcla acetonitrilo/agua 1:1. La mezcla de reacción fue colocada a reflujo durante 96 h; después a temperatura ambiente se adicionaron 15 mL de acetona. Se observó la formación de un precipitado el cual se filtró en vacío y fue lavado con 10 mL de acetonitrilo y 5 mL de alcohol isopropílico. El producto puro se obtuvo mediante cristalización por evaporación lenta de una mezcla etanol/agua 1:1, como cristales blancos con forma de aguja. Rendimiento: 0.55 g, 57%. **RMN ¹H** (400 MHz D₂O) 298 K: δ (ppm) = 9.23 (d, J = 6.6 Hz, 4 H, H_b), 9.16 (d, J = 6.9 Hz, 4 H, H_e), 8.62 (d, J = 6.6 Hz, 4 H, H_c), 8.52 (d, 4 H, J = 6.9 Hz, H_d), 7.56 (d; J = 8.0 Hz 4H, H_g), 7.46 (d; J = Hz 4H, 8.0 H_h), 5.93 (s, 4 H, H_f), 5.52 (s, 4 H, H_a), 3.79 (s, 4 H, H_i). **RMN ¹³C** (100.5 MHz D₂O) 298 K: δ (ppm) = 177.20 (C_{carbonilo}) 152.01 (C_{ipso}), 150.17 (C_{ipso}), 146.48 (C_b), 145.94 (C_e), 136.90 (C_{ipso}), 131.31 (C_{ipso}), 131.04 (C_g), 130.04 (C_h), 128.24 (C_c), 127.55 (C_d), 64.90 (C_f), 60.09 (C_a), 40.78 (C_i). **EM-IES:** $m/z [(3 \cdot H_2) (Br)_2]^{2+}$ calc.: 398.0624, Exp.: 398.0628 (error: 0.72 ppm).



Autoensamble del [2]pseudo-rotaxano $\{[(\text{HOOBzBipi})_2\text{Et}]\text{cDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$

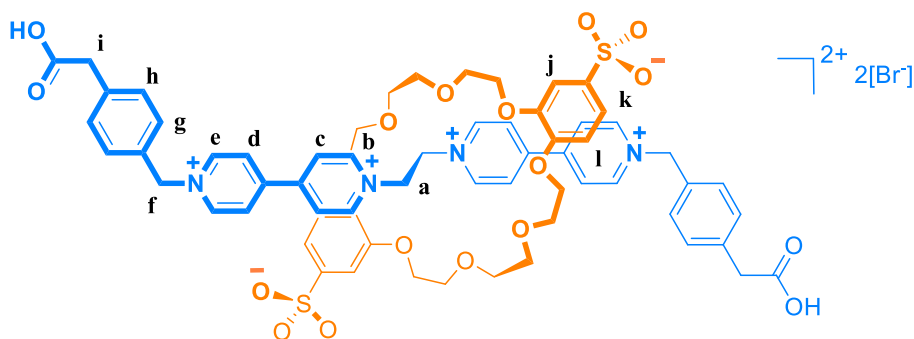
El [2]pseudo-rotaxano $\{[(\text{HOOBzBipi})_2\text{Et}]\text{cDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ se obtuvo al combinar 2.5 mL de una disolución acuosa (25 mM) de $[(\text{HOOBzBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_2$ con 2.5 mL de otra disolución (25 mM) de $[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$. La disolución fue agitada observando la aparición gradual de un precipitado de color amarillo. El pseudo-rotaxano puro se obtuvo como un sólido amarillo después de secar en vacío. Rendimiento 0.10 g, 61%. **RMN ^1H** (400 MHz D_2O) 298K: δ (ppm) = 9.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 4 H, H_b), 9.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 4 H, H_e), 8.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 4 H, H_d), 8.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 4 H, H_c), 7.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 4 H, H_g), 6.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 4 H, H_j), 5.99 (s, 4 H, H_f), 5.64 (s, 4 H, H_a).



Autoensamble del [2]pseudo-rotaxano $\{[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}]\text{cDSDB24C8}\}^{2+}$

El [2]pseudo-rotaxano $\{[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}]\text{cDSDB24C8}\}[\text{Br}]_2$ se obtuvo al combinar 2.5 mL de una disolución acuosa (25 mM) de $[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$ con 2.5 mL de otra

disolución (25 mM) de **[NMe₄]₂[DSDB24C8]**. La disolución fue agitada observando la aparición gradual de un precipitado de color naranja. El *pseudo*-rotaxano puro se obtuvo como un sólido después de secar en vacío. Rendimiento 0.11 g, 59%. **RMN ¹H** (400 MHz D₂O) 298K: δ (ppm) = 9.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 4 H, H_b), 9.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 4 H, H_e), 8.41 (d, *J* = 6.6 Hz, 4 H, H_c), 8.23 (d, 4 H, *J* = 6.9 Hz, H_d), 7.50 (d; *J* = 8.0 Hz 4H, H_h), 7.42 (d; *J* = Hz 4H, 8.0 H_g), 7.04 s, (2H, H_i), 6.98 (d; *J* = 8.3 Hz 2H, 8.0 H_j), 6.86 (d; *J* = 8.3 Hz 2H, 8.0 H_k) 5.93 (s, 4 H, H_f), 5.66 (s, 4 H, H_a), 4.27 - 3.81 (grupo de señales anchas, 24 H, metilenos del éter corona), 3.79 (s, 4 H, H_i). EM-IES: *m/z* **{[(HOOAcBnBipi)₂Et]cDSDB24C8}²⁺** calc.:622.1979, Exp.:622.1979 (error: 0.88 ppm).



Experimentos de temperatura variable por RMN de ¹H

Las disoluciones utilizadas para los experimentos de temperatura variable fueron preparadas de la siguiente forma:

Disolución a pH 1: Se pesaron 1.92 mg del eje **[(HOOAcBnBipi)₂Et][Br]₄** y 1.51 mg de **[NMe₄]₂[DSDB24C8]** en un matraz volumétrico de 1 mL, se agregaron 700 μL de agua deuterada hasta disolver completamente, se adicionó más agua hasta alcanzar el aforo y en seguida se colocaron 2 μL de DBr. El valor de pH medido por el potenciómetro fue de 1.032. Se colocaron 500 μL de la disolución preparada en un tubo de resonancia y se procedió a la adquisición de espectros a distintas temperaturas.

Disolución a pH 7: Se pesaron 1.92 mg de **[(HOOAcBnBipi)₂Et][Br]₄** y 1.51 mg de **[NMe₄]₂[DSDB24C8]** en un matraz volumétrico de 1 mL, se agregaron 700 μL de agua deuterada hasta disolver completamente, se adicionó más agua hasta alcanzar el aforo y

en seguida se colocaron 2 μL de piridina deuterada. El valor de pH medido por el potenciómetro fue de 7.042. Se colocaron 500 μL de la disolución preparada en un tubo de resonancia y se procedió a la adquisición de espectros a distintas temperaturas.

La temperatura fue controlada mediante el controlador incluido en el equipo de RMN con una precisión de $\pm 0.1^\circ\text{C}$. Los espectros de RMN de ^1H fueron colectados en el equipo Jeol Eclipse 500 MHz desde 278 K hasta 338 K en intervalos de 10 K, el sistema fue monitoreado a cada temperatura y el espectro fue adquirido una vez que las especies se encuentran en equilibrio.

Experimentos de *stopped-flow* a pH = 1 y pH = 7

Para los experimentos en *stopped-flow* se prepararon las disoluciones de la siguiente forma:

Disolución a pH 1: Se pesaron 9.58 mg del eje $[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$ y 7.56 mg de la rueda $[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$ en un matraz volumétrico de 10 mL, se agregaron 7 mL de agua desionizada hasta disolver completamente, se adicionó más agua hasta alcanzar el aforo y en seguida se colocaron 20 μL de HBr. El valor de pH medido por el potenciómetro fue de 1.062.

Disolución a pH 7: Se pesaron 9.58 mg del eje $[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}][\text{Br}]_4$ y 7.56 mg de la rueda $[\text{NMe}_4]_2[\text{DSDB24C8}]$ en un matraz volumétrico de 10 mL, se agregaron 7 mL de agua desionizada hasta disolver completamente, se adicionó más agua hasta alcanzar el aforo y en seguida se colocaron 20 μL de piridina. El valor de pH medido por el potenciómetro fue de 7.086.

Los experimentos de dilución se realizaron con agua acidulada (pH = 1) en el caso del compuesto a $\{[(\text{HOOAcBnBipi})_2\text{Et}]\text{cDSDB24C8}\}^{2+}$ y con agua (pH = 7) en el caso de $\{[(\text{OOAcBnBipi})_2\text{Et}]\text{cDSDB24C8}\}$. Las disoluciones de cada compuesto, así como, el agua de dilución fueron colocadas dentro de la unidad de manejo de muestras del equipo de *stopped-flow* con ayuda de jeringas de vidrio. El equipo se configuró con la celda de 20 μL , el regulador de volumen se mantuvo en 140 μL utilizando la jeringa *stop* de 2.5 mL. Las mediciones fueron realizadas en la modalidad de absorción multi- λ vía PDA (arreglo de fotodiodos), el *bandwidth* en el monocromador se colocó en 3 mm y se utilizó agua como

liquido de referencia. Se adquirieron espectros de absorción desde 278 K hasta 328 K en intervalos de 10 K, realizando tres mediciones a cada temperatura. La temperatura fue controlada mediante un baño de circulación Polyscience con una precisión de 0.1°C.

Determinación de la constante de rapidez por RMN

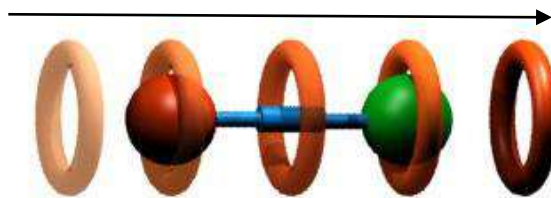
Se preparó una mezcla equimolar 1 mM a partir del compuesto **[NMe₄]₂[DSDB24C8]** y el eje **[(HOOAcBnBipi)₂Et][Br]₄** en D₂O (el pH de la disolución fue ajustado previamente con piridina-d₅). La muestra fue colocada inmediatamente en el equipo de RMN 400 MHz donde se adquirieron diversos espectros en intervalos regulares de tiempo hasta alcanzar el equilibrio, manteniendo la temperatura constante mediante el controlador incluido en el equipo, durante todo el experimento. Por evaluación de las integrales relativas de los protones pertenecientes al etano puente se obtuvieron las concentraciones de las especie asociada y no asociada a un tiempo t . Este procedimiento fue realizado a diferentes temperaturas (desde 278 K hasta 308 K).

Comentarios finales

El trabajo de investigación presentado en esta tesis permitió demostrar que es posible modificar la rapidez del movimiento de asociación/disociación en sistemas autoensamblados tipo rotaxano a través de la elección de los grupos terminales en la molécula huésped. Adicionalmente, se demostró que las características estéricas y electrostáticas de los grupos terminales permiten controlar la energía de activación del proceso de asociación; esto indica que en el estado de transición la rueda se encuentra interactuando con las terminaciones del eje.

También se concluyó que la combinación de efectos estéricos y electrostáticos conduce a un incremento en la energía de activación; una posible alternativa a este comportamiento es la introducción de grupos fosfonato en la molécula huésped, estos grupos pueden intercambiarse de un estado neutro a uno dianiónico aumentando así el efecto de repulsión electrostática durante el proceso de deslizamiento de la rueda en el eje.

Se considera que el movimiento unidireccional requiere de la modificación secuencial de las barreras energéticas involucradas en el proceso y de la obtención de especies más estables que sus precursores; para conseguirlo es necesario incluir grupos de naturaleza química distinta y que puedan ser intercambiados en al menos dos estados energéticos diferentes mediante la aplicación de un estímulo. En este sentido, esta tesis representa una contribución importante al diseño de un sistema entrecruzado no simétrico en el cual se lleve a cabo el tránsito unidireccional de los componentes, imitando así el comportamiento de las máquinas moleculares biológicas.



Representación gráfica del movimiento unidireccional en un [2]*pseudo*-rotaxano.

Referencias

- (1) Balzani, V.; Credi, A.; Venturi, M. *Molecular devices and machines. Concepts and perspectives for the nanoworld*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2008.
- (2) Shinkai, S.; Nakaji, T.; Ogawa, T.; Shigematsu, K.; Manabe, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 111–115.
- (3) Mislow, K.; Iwamura, H. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 175–182.
- (4) Shinkai, S.; Ikeda, M.; Sugasaki, A.; Takeuchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *34*, 494-503.
- (5) Dominguez, Z.; Dang, H. D.; Strouse, M. J.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2398–2399.
- (6) Koga, N.; Kawada, Y.; Iwamura, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5498–5499.
- (7) Kelly, T. R.; Bowyer, M. C.; Bhaskar, K. V.; Bebbington, D.; Garcia, A.; Lang, F.; Kim, M. H.; Jette, M. P.; Massachusetts, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3657–3658.
- (8) B.L. Feringa. *Molecular Switches*; Wiley-VCH, Weinheim, 2001.
- (9) Jiménez, M. C.; Dietrich-Buchecker, C.; Sauvage, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3284–3287.
- (10) Saha, B. S.; Leung, K. C.; Nguyen, T. D.; Stoddart, J. F.; Zink, J. I. *Adv. Funct. Mater.* **2007**, *17*, 685–693.
- (11) Lehn, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 89–112.
- (12) Lehn, J.-M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 4763–4768.
- (13) Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. J. *Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry*; John Wiley & Sons Ltd, 2007.
- (14) Xue, M.; Yang, Y.; Chi, X.; Yan, X.; Huang, F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7398–7501.

- (15) Breault, G. A.; Hunter, C. A.; Mayers, P. C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5265–5293.
- (16) Loeb, S. J.; Tiburcio, J.; Vella, S. J.; Wisner, J. a. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 667-680.
- (17) Chichak, K. S.; Cantrill, S. J.; Pease, A. R.; Chiu, S.; Cave, G. W. V; Atwood, J. L.; Stoddart, J. F. *Science* **2004**, *304*, 1308–1312.
- (18) Ashton, P. R.; Goodnow, T. T.; Kaifer, P. A. E.; Reddington, M. V.; Slawin, A. M. Z.; Spencer, D. N.; Stoddart, D. J. F.; Vicent, C.; Williams, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1396–1399.
- (19) Tramontozzi, D. a; Suhan, N. D.; Eichhorn, S. H.; Loeb, S. J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4466–4476.
- (20) Pentecost, C. D.; Chichak, K. S.; Peters, A. J.; Cave, G. W. V; Cantrill, S. J.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 218–222.
- (21) Harrison, I. T.; Shuyen Harrison. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5723–5724.
- (22) Lindoy, L. F.; Atkinson, I. M. *Self-Assembly in Supramolecular Systems*; Royal Society of Chemistry, 2000.
- (23) Erbas-Cakmak, S.; Leigh, D.; McTernan, C. T.; Nussbaumer, A. L. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 10081–10206.
- (24) Isurika, R. F.; Semere, G. B.; Guda, R.; Gellert, M. *New J. Chem.* **2010**, *34*, 2097-2100.
- (25) Li, J. J.; Zhao, F.; Li, J. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2011**, *90*, 427–443.
- (26) Harada, A. *Supramolecular Polymer Chemistry*; Wiley-VCH, 2012.
- (27) Vukotic, V. N.; Harris, K. J.; Zhu, K.; Schurko, R. W.; Loeb, S. J. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 456–460.
- (28) Gong, H.-Y.; Rambo, B. M.; Cho, W.; Lynch, V. M.; Oh, M.; Sessler, J. L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5905–6172.

- (29) Hernandez, R.; Tseng, H. R.; Wong, J. W.; Stoddart, J. F.; Zink, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 3370–3371.
- (30) Philp, D.; Slawin, A. M. Z.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1584–1586.
- (31) Altieri, A.; Gatti, F. G.; Kay, E. R.; Leigh, D. a; Martel, D.; Paolucci, F.; Slawin, A. M. Z.; Wong, J. K. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8644–8654.
- (32) Rowan, S. J.; Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 164–165.
- (33) Loeb, S. J.; Wisner, J. A. *Chem. Commun.* **2000**, 1939–1940.
- (34) Dodziuk, H. *Cyclodextrins and Their Complexes*; Wiley-VCH, 2006.
- (35) Credi, A.; Dumas, S.; Silvi, S.; Venturi, M.; Arduini, A.; Pochini, A.; Secchi, A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5881–5887.
- (36) Arduini, A.; Bussolati, R.; Masseroni, D.; Royal, G.; Secchi, A. *European J. Org. Chem.* **2012**, 1033–1038.
- (37) Jeppesen, J. O.; Nielsen, K. a.; Perkins, J.; Vignon, S. a.; Di Fabio, A.; Ballardini, R.; Gandolfi, M. T.; Venturi, M.; Balzani, V.; Becher, J.; Stoddart, J. F. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2982–3007.
- (38) Sinha, M. K.; Reany, O.; Yefet, M.; Botoshansky, M.; Keinan, E. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 5589–5605.
- (39) Sindelar, V.; Silvi, S.; Kaifer, A. E. *Chem. Commun.* **2006**, 2185–2187.
- (40) Xia, D.; Wei, P.; Shi, B.; Huang, F. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 513–516.
- (41) Sharma, S.; Davidson, G. J. E.; Loeb, S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 582–584.
- (42) Hunter, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5303–5311.
- (43) Vögtle, F.; Dünwald, T.; Schmidt, T. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 451–460.
- (44) Johnston, A. G.; Leigh, D. A.; Murphy, A.; Smart, J. P.; Deegan, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10662–10663.

- (45) Glink, P. T.; Schiavo, C.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *Chem. Commun.* **1996**, 1483–1490.
- (46) Asakawa, M.; Dehaen, W.; Gerrit, L.; Menzer, S.; Nouwen, J.; Raymo, M.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *J. Org. Chem* **1996**, *61*, 9591–9595.
- (47) Allwood, B. L.; Spencer, N.; Shahriari-Zavareh, H.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1064–1066.
- (48) Loeb, S. J.; Wisner, J. a. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (20), 2838–2840.
- (49) Loeb, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 226–235.
- (50) Cervantes, R.; Sánchez, R. I.; Tiburcio, J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4051–4057.
- (51) Hoffart, D. J.; Tiburcio, J.; De La Torre, A.; Knight, L. K.; Loeb, S. J. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47*, 97–101.
- (52) Biedermann, F.; Nau, W. M.; Schneider, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* , 11158–11171.
- (53) Assaf, K. I.; Nau, W. M. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 394–418.
- (54) Kim, J.; Jung, I.-S.; Kim, S.-Y.; Lee, E.; Kang, J.-K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K.; Hyojadong, S.; Korea, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 540–541.
- (55) Moon, K.; Kaifer, A. E. *Org. Lett.* **2004**, *6* 185–188.
- (56) Hausmann, P. C.; Stoddart, J. F. *Japan Chem. J.* **2009**, *9*, 136–154.
- (57) Ashton, P. R.; Baxter, I.; Fyfe, M. C. T.; Raymo, F. M.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2297–2307.
- (58) J. L. Atwood, J. W. S. *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry, Volume 2*; CRC Press, 2004; pp 1322–1329.
- (59) Peter R. Ashton, Paul J. Campbell, Peter T. Glink, Douglas Philp, Neil Spencer, J. Fraser Stoddart, Ewan J. T. Chrystal, Stephan Menzer, David J. Williams, P. A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1865–1869.

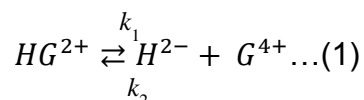
- (60) Sobransingh, D.; Kaifer, A. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3247–3250.
- (61) Ma, X.; Sun, R.; Li, W.; Tian, H. *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 1068.
- (62) Clemente-León, M.; Marchioni, F.; Silvi, S.; Credi, A. *Synth. Met.* **2003**, *139*, 773–777.
- (63) Horie, M.; Suzuki, Y.; Osakada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3684–3685.
- (64) Ashton, P. R.; Chrystal, E. J. T.; Glink, P. T.; Menzer, S.; Schiavo, C.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Tasker, P. A.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 709–728.
- (65) Castillo, D.; Astudillo, P.; Mares, J.; González, F. J.; Vela, A.; Tiburcio, J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2252–2256.
- (66) Cantrill, S. J.; Pease, A. R.; Stoddart, J. F. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 3715–3734.
- (67) Loeb, S. J.; Tiburcio, J.; Vella, S. J. *Org. Lett.* **2005**, *7* (22), 4923–4926.
- (68) Huang, F.; Switek, K. A.; Gibson, H. W. *Chem. Commun.* **2005**, 3655–3657.
- (69) Jun, S. I.; Lee, W.; Sakamoto, S.; Kim, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 471–475.
- (70) Ray, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 7146–7149.
- (71) Bohne, C. *Langmuir* **2006**, *22*, 9100–9111.
- (72) Bohne, C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4037–4050.
- (73) Ramamurthy, V.; Inoue, Y. *Supramolecular Photochemistry: Controlling Photochemical Processes*; 2011.
- (74) Pons, M.; Millet, O. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2001**, *38*, 267–324.
- (75) Bolla, M. a.; Tiburcio, J.; Loeb, S. J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8423–8427.
- (76) Ashton, P. R.; Bělohradský, M.; Philp, D.; Stoddart, J. F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1269–1274.
- (77) Asakawa, M.; Ashton, P. R.; Ballardini, R.; Balzani, V.; Bělohradský, M.; Gandolfi, M.

- T.; Kocian, O.; Prodi, L.; Raymo, F. M.; Stoddart, J. F.; Venturi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 302–310.
- (78) Linnartz, P.; Bitter, S.; Schalley, C. a. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4819–4829.
- (79) Felder, T.; Schalley, C. a. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2258–2260.
- (80) Heimer, N. E.; Mattern, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2217–2220.
- (81) Ibrom, K.; Kohn, G.; Boeckmann, K.; Kraft, R.; Holba-schulz, P.; Ernst, L. *Org. Lett.* **2000**, *2* (25), 4112–4113.
- (82) Senler, S.; Cheng, B.; Kaifer, A. E. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5834–5837.
- (83) McGonigal, P. R.; Li, H.; Cheng, C.; Schneebeli, S. T.; Frasconi, M.; Witus, L. S.; Stoddart, J. F. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3591–3594.
- (84) Liu, W.; Peck, E. M.; Hendzel, K. D.; Smith, B. D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5268–5271.
- (85) Sasaki, T.; Shigeo, U.; Matsui, M.; Tsurubou, S.; Kimura, T.; Yoshida, Z. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 371–377.
- (86) Taube, H. *Chem. Rev.* **1952**, *50* (1), 69–126.
- (87) Kristjánssdóttir, S. S.; Moody, A. E.; Norton, J. R. *Int. J. Chem. Kinet.* **1992**, *24*, 895–902.
- (88) Ling, X.; Masson, E. *Org. Lett.* **2012**, *14* (18), 4866–4869.
- (89) Hmadeh, M.; Fahrenbach, A. C.; Basu, S.; Trabolsi, A.; Benítez, D.; Li, H.; Albrecht-Gary, A. M.; Elhabiri, M.; Stoddart, J. F. *Chem. Eur. J. Eur. J.* **2011**, *17*, 6076–6087.
- (90) Asgedom, M.; Dibo, G.; Int, J.; Marquez, C.; Nau, W. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, No. 17, 3155–3160.
- (91) Márquez, C.; Hudgins, R. R.; Nau, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5806–5816.
- (92) Kaifer, A. E.; Li, W.; Sindelar, V. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (53), 6693–6695.
- (93) Baroncini, M.; Silvi, S.; Venturi, M.; Credi, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11580–11587.

- (94) Hirose, K.; Shiba, Y.; Ishibashi, K.; Doi, Y.; Tobe, Y. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 981-986.
- (95) Wang, H.-X.; Meng, Z.; Xiang, J.-F.; Xia, Y.-X.; Sun, Y.; Hu, S.-Z.; Chen, H.; Yao, J.; Chen, C.-F. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 469–474.
- (96) Cheng, C.; Mcgonigal, P. R.; Schneebeli, S. T.; Li, H.; Vermeulen, N. A.; Ke, C.; Stoddart, J. F. *Nat. Nanotechnol.* **2015**, *10*, 547–553.
- (97) Carrasco-Ruiz, A.; Tiburcio, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *17*, 1858–1861.
- (98) Laidler, K. J. *Chemical Kinetics*; McGraw-Hill, Inc, 1965, pp 19-21.

Anexo 1. Determinación de constantes de rapidez

En el método de dilución mediante *stopped flow* para la determinación de las constantes de rapidez en complejos receptor-huésped (HG^{2+}) con concentraciones iguales de receptor (H^{2-}) y huésped (G^{4+}). Asumiendo un complejo con estequiometría 1:1, el proceso de disociación podría ser definido como se describe en la ecuación (1)



La disociación del complejo asegura una concentración equimolar receptor-huésped

$$[H^{2-}] = [G^{4+}]$$

La constante de equilibrio es definida de la siguiente forma:

$$K_{eq} = \frac{[H^{2-}]_{eq}^2}{[HG^{2+}]_{eq}} \dots (2)$$

Las ecuaciones de velocidad son definidas como:

$$-\frac{d[HG^{2+}]}{dt} = k_1 [HG^{2+}] - k_2 [H^{2-}]^2 \dots (3)$$

$$-\frac{d[H^{2-}]}{dt} = k_2 [H^{2-}]^2 - k_1 [HG^{2+}] \dots (4)$$

Si HG^{2+} y H^{2-} están relacionadas por el equilibrio mostrado en la ecuación (1), y la perturbación está representada por $\delta(t)$ entonces la concentración del complejo HG^{2+} y del receptor H^{2-} se define en las ecuaciones (5) y (6),

$$[HG^{2+}]_t = [HG^{2+}]_{eq} + \delta(t) \dots (5)$$

$$[H^{2-}]_t = [H^{2-}]_{eq} - 2\delta(t) \dots (6)$$

Al sustituir (5) y (6) en (4) el decaimiento de $-\frac{d[\delta(t)]}{dt}$ esta dado por la ecuación (7)

$$-\frac{d[\delta(t)]}{dt} = -\frac{d[H^{2-}]}{dt} = k_2 \{ [H^{2-}]_{eq} - 2\delta(t) \}^2 - k_1 \{ [HG^{2+}]_{eq} + \delta(t) \}$$

$$-\frac{d[\delta(t)]}{dt} = -\frac{d[H^{2-}]}{dt} = k_2 \{ [H^{2-}]_{eq}^2 - 4[H^{2-}]_{eq}\delta(t) + 4\delta(t)^2 \} - k_1 \{ [HG^{2+}]_{eq} + \delta(t) \}$$

$$-\frac{d[\delta(t)]}{dt} = -\frac{d[H^{2-}]}{dt} = k_2 [H^{2-}]_{eq}^2 - 4k_2 [H^{2-}]_{eq}\delta(t) + 4k_2 \delta(t)^2 - k_1 [HG^{2+}]_{eq} - k_1 \delta(t)$$

Si se considera que en el equilibrio la rapidez de aparición de H^{2-} es igual a la rapidez de desaparición de HG^{2+} se obtiene

$$-\frac{d[\delta(t)]}{dt} = -\frac{d[H^{2-}]}{dt} = -4k_2[H^{2-}]_{eq}\delta(t) + 4k_2\delta(t)^2 - k_1\delta(t)$$

$$-\frac{d[\delta(t)]}{dt} = -\frac{d[H^{2-}]}{dt} = -\{k_1 + 4k_2[H^{2-}]_{eq}\}\delta(t) + 4k_2\delta(t)^2 \dots (7)$$

Si la perturbación $\delta(t)$ es suficientemente pequeña tal que el término $\delta(t)^2$ en la ecuación (7) pueda ser despreciado, nosotros podemos obtener la ecuación integrada (8)

$$-\frac{1}{\delta(t)}d\delta(t) = -\{k_1 + 4k_2[H^{2-}]_{eq}\}\delta(t)dt$$

$$-\ln\delta(t) = -\{k_1 + 4k_2[H^{2-}]_{eq}\}t \dots (8)$$

Donde $-\{k_1 + 4k_2[H^{2-}]_{eq}\}$ es igual a $-k_{obs}$ por lo tanto es posible obtener la ecuación (9)

$$-k_{obs} = -\{k_1 + 4k_2[H^{2-}]_{eq}\} \dots (9)$$

Para determinar $[H^{2-}]_{eq}$ se utiliza la ecuación (2) si resolvemos $[H^{2-}]^2$

$$[H^{2-}]^2_{eq} = K_{eq} * [HG^{2+}]_{eq} \dots (10)$$

La concentración inicial C_0 está dada por

$$C_0 = [HG^{2+}]_{eq} + [H^{2-}]_{eq} \dots (11)$$

Si resolvemos $[HG^{2+}]_{eq}$

$$[HG^{2+}]_{eq} = C_0 - [H^{2-}]_{eq} \dots (12)$$

Cuando sustituimos (12) en (10) obtenemos

$$[H^{2-}]^2_{eq} = K_{eq} * \{C_0 - [H^{2-}]_{eq}\} \dots (13)$$

$$[H^{2-}]^2_{eq} = K_{eq}C_0 - K_{eq}[H^{2-}]_{eq} \dots (14)$$

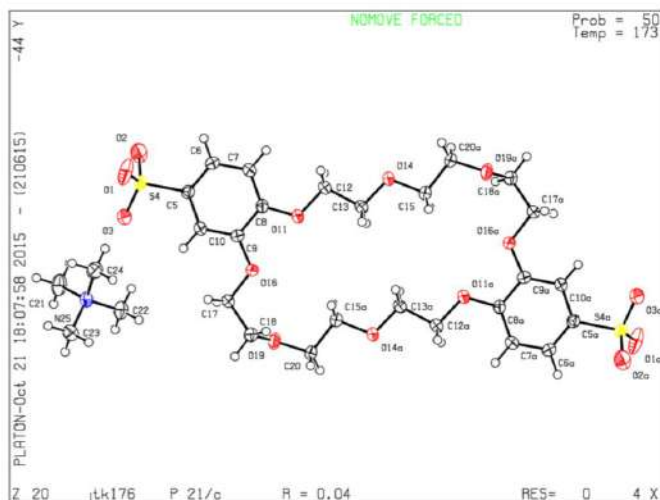
Si resolvemos la ecuación de segundo orden podemos calcular $[H^{2-}]_{eq}$ mediante la ecuación (15)

$$[H^{2-}]^2_{eq} + K_{eq}[H^{2-}]_{eq} - K_{eq}C_0 = 0$$

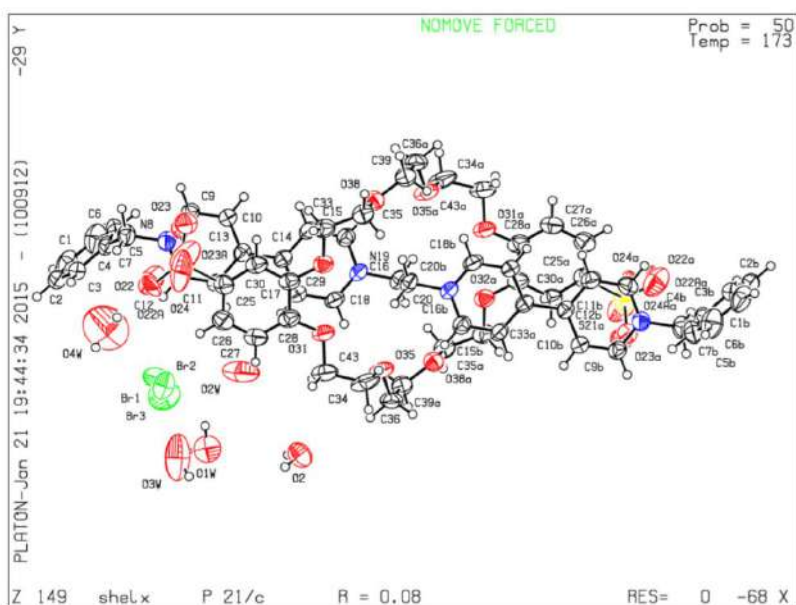
$$[H^{2-}]_{eq} = \frac{-K_{eq} \pm \sqrt{K_{eq}^2 + 4K_{eq}[HG^{2+}]_0}}{2} \dots (15)$$

Referencia: S. S. Kristjánssdóttir, A. E. Moody and J. R. Norton, *Int. J. Chem. Kinet.*, 1992, **24**, 895.

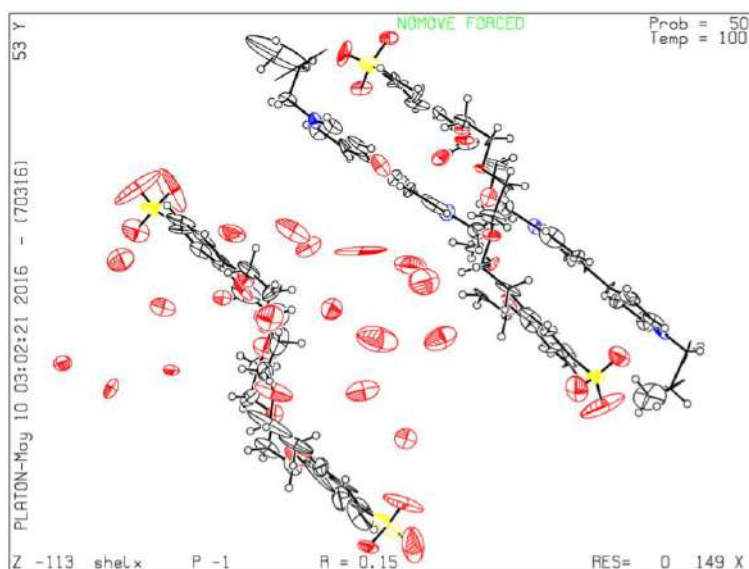
Anexo 2. Datos cristalográficos



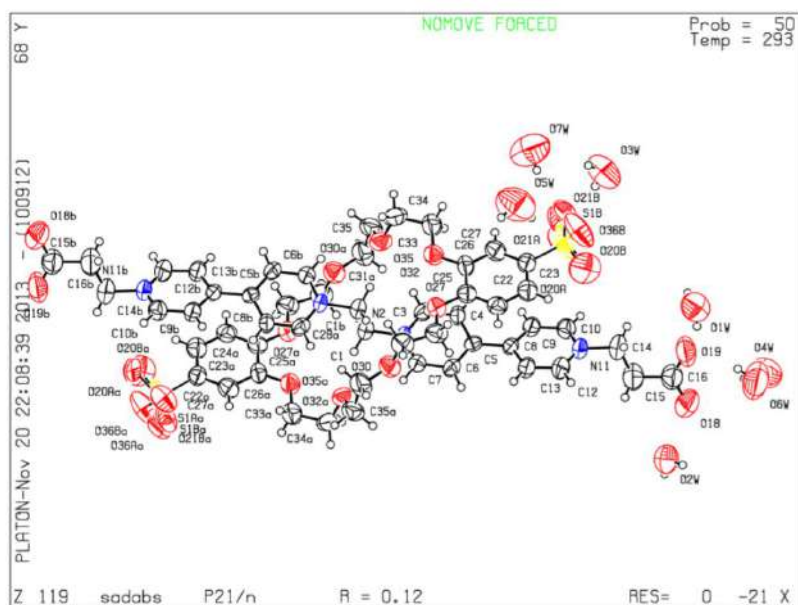
Identification code	[NMe ₄] ₂ [DSDB24C8]	
Empirical formula	C ₃₂ H ₅₄ N ₂ O ₁₄ S ₂	
Formula weight	754.89	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/c	
Unit cell dimensions	a = 20.2454(3) Å	α = 90°
	b = 9.7418(6) Å	β = 99.184 (3)
	c = 9.5151(4) Å	γ = 90°
Volume	1852.57(18) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.353 mg/m ³	
Absorption coefficient	0.212 mm ⁻¹	
F(000)	808	
Crystal size	0.25 x 0.15 x 0.10 mm ³	
Theta range for data collection	3.013 to 27.609°.	
Index ranges	-26 ≤ h ≤ 26, -12 ≤ k ≤ 10, -12 ≤ l ≤ 12	
Reflections collected	13794	
Independent reflections	4171 [R(int) = 0.0884]	
Completeness to theta = 25.242°	96.7 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Goodness-of-fit on F ²	1.041	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0441, wR2 = 0.1061	
R indices (all data)	R1 = 0.0658, wR2 = 0.1180	



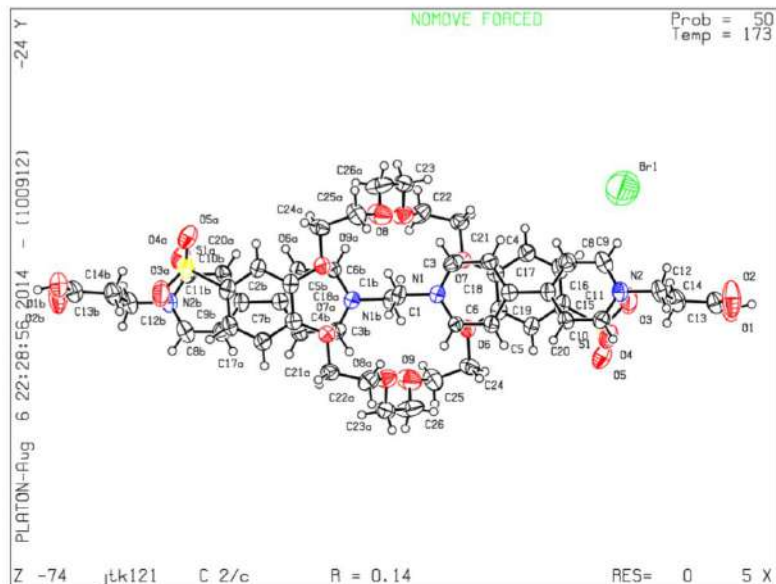
Identification code	{[(BnBipi) ₂ Et]CDSDB24C8}[Br] ₂	
Empirical formula	C ₆₀ H ₈₀ Br ₂ N ₄ O ₂₄ S ₂	
Formula weight	1465.22	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/c	
Unit cell dimensions	a = 12.2417(4) Å	α = 90°.
	b = 15.2880(3) Å	β = 107.6110(10)°.
	c = 18.6164(6) Å	γ = 90°.
Volume	3320.79(17) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.465 mg/m ³	
Absorption coefficient	1.365 mm ⁻¹	
F(000)	1524	
Crystal size	0.175 x 0.175 x 0.125 mm ³	
Theta range for data collection	3.186 to 27.444°.	
Index ranges	-15 ≤ h ≤ 15, -19 ≤ k ≤ 19, 0 ≤ l ≤ 24	
Reflections collected	14009	
Independent reflections	7510 [R(int) = 0.0406]	
Completeness to theta = 25.242°	99.1 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Goodness-of-fit on F ²	0.988	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0787, wR2 = 0.2166	
R indices (all data)	R1 = 0.1374, wR2 = 0.2554	



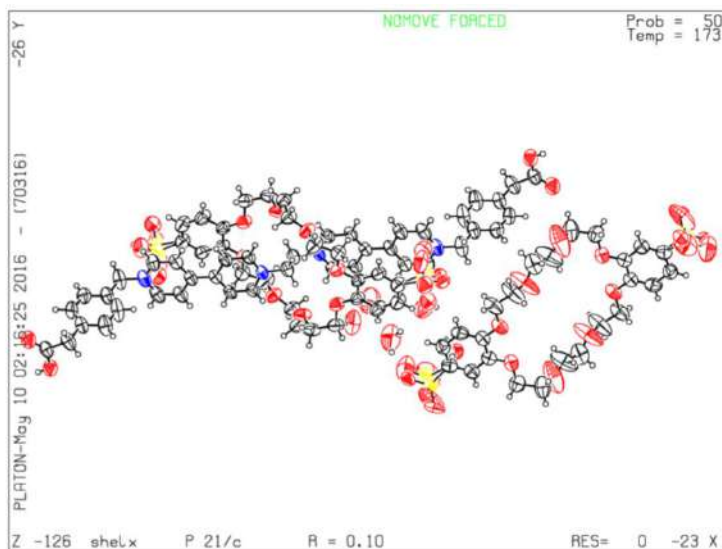
Identification code	{[(PrBipi) ₂ Et]-DSDB24C8}[DSDB24C8]	
Empirical formula	C ₆₀ H ₁₃₄ N ₄ O ₂₆ S ₂	
Formula weight	1391.82	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	a = 14.543(3) Å	a = 103.487(6)°.
	b = 18.577(3) Å	b = 95.757(7)°.
	c = 19.512(3) Å	g = 110.551(6)°.
Volume	4702.8(14) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.966 mg/m ³	
Absorption coefficient	0.235 mm ⁻¹	
F(000)	3048	
Crystal size	0.540 x 0.500 x 0.200 mm ³	
Theta range for data collection	2.180 to 18.848°.	
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -16 ≤ k ≤ 16, -17 ≤ l ≤ 16	
Reflections collected	15020	
Independent reflections	7311 [R(int) = 0.1671]	
Completeness to theta = 25.242°	98.9 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Goodness-of-fit on F ²	1.198	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.1481, wR2 = 0.3480	
R indices (all data)	R1 = 0.2993, wR2 = 0.4167	



Identification code	{[(OOPrBipi) ₂ Et]-DSDB24C8}	
Empirical formula	C ₅₂ H ₈₆ N ₄ O ₃₂ S ₂	
Formula weight	1343.36	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/n	
Unit cell dimensions	a = 11.8381(3) Å	α = 90°
	b = 23.4128(6) Å	β = 107.3390 (10)
	c = 11.8991(4) Å	γ = 90°
Volume	3148.12(16) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.417 mg/m ³	
Absorption coefficient	0.180 mm ⁻¹	
F(000)	1428	
Crystal size	0.2 x 0.15 x 0.15mm ³	
Theta range for data collection	2.498 to 27.894°.	
Index ranges	-15 ≤ h ≤ 13, -25 ≤ k ≤ 25, -15 ≤ l ≤ 11	
Reflections collected	13794	
Independent reflections	6874 [R(int) = 0.0644]	
Completeness to theta = 25.242°	94.5 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Goodness-of-fit on F ²	1.076	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.1216, wR2 = 0.3136	
R indices (all data)	R1 = 0.2381, wR2 = 0.3745	



Identification code	{[(HOOPrBipi) ₂ Et]-DSDB24C8}[Br] ₂	
Empirical formula	C ₅₂ H ₆₀ Br ₂ N ₄ O ₁₈ S ₂	
Formula weight	1173.07	
Temperature	273(2) K	
Wavelength	71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C 2/c	
Unit cell dimensions	26.6011(10)	α = 90°
	19.0370 (9)	β = 114.731(2)
	14.4208 (5)	γ = 90°
Volume	6633.0(5) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.175 mg/m ³	
Absorption coefficient	0.746 mm ⁻¹	
F(000)	2444	
Crystal size	0.27 x 0.20 x 0.75 mm ³	
Theta range for data collection	2.546 to 27.105°.	
Index ranges	-34 ≤ h ≤ 34, -24 ≤ k ≤ 22, -18 ≤ l ≤ 18	
Reflections collected	35888	
Independent reflections	7269 [R(int) = 0.0795]	
Completeness to theta = 25.242°	99.1 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Goodness-of-fit on F²	1.302	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.1353, wR2 = 0.3612	
R indices (all data)	R1 = 0.1888, wR2 = 0.3904	



Identification code	{[HOOAcBnBipi] ₂ Et}·[DSDB24C8]·[DSDB24C8]	
Empirical formula	C ₄₄ H ₅₅ N ₂ O ₂₀ S ₂	
Formula weight	996.02	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/c	
Unit cell dimensions	a = 10.2784(3) Å	α = 90°.
	b = 24.2289(9) Å	β = 105.826(2)°.
	c = 19.4193(8) Å	γ = 90°.
Volume	4652.8(3) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.422 mg/m ³	
Absorption coefficient	0.197 mm ⁻¹	
F(000)	2100	
Crystal size	0.225 x 0.175 x 0.050 mm ³	
Theta range for data collection	3.062 to 27.481°.	
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 12, -31 ≤ k ≤ 24, -25 ≤ l ≤ 24	
Reflections collected	29801	
Independent reflections	10203 [R(int) = 0.0578]	
Completeness to theta = 25.242°	96.1 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Goodness-of-fit on F²	1.016	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0999, wR2 = 0.2474	
R indices (all data)	R1 = 0.2023, wR2 = 0.3072	

Anexo 3. Artículo publicado

Título: *Electrostatic Kinetic Barriers in the Threading/Dethreading Motion of a Rotaxane-like Complex*
Autores: Anayeli Carrasco-Ruiz, Jorge Tiburcio
Revista: *Organic Letters*
Año: 2015
Volumen: 17
Páginas: 1858 – 1861

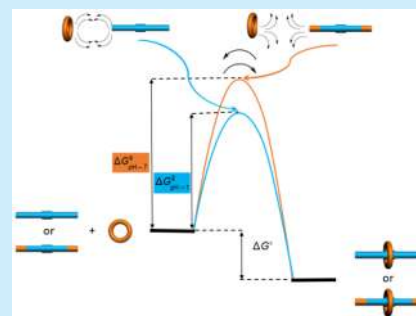
Electrostatic Kinetic Barriers in the Threading/Dethreading Motion of a Rotaxane-like Complex

Anayeli Carrasco-Ruiz and Jorge Tiburcio*

Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav), México D. F., México

Supporting Information

ABSTRACT: A new rigid cationic thread, based on the 1,2-bis(bipyridinium)ethane motif, and a 24-crown-8 anionic macrocycle self-assemble into a *pseudo*-rotaxane complex in aqueous solution. The presence of pH-responsive end groups on the thread, remote from the recognition motif, allows controlling the threading/dethreading rate without perturbing the complex structure or stability. The difference in the rate is attributed to the activation or deactivation of electrostatic barriers on the thread during the sliding process at different pH values.



A fundamental step toward the development of molecular machines is the precise control of the relative motions between its diverse components. This control can be achieved by regulating the different energy barriers involved in the working cycle; furthermore, because molecular machines are expected to perform during many cycles, these barriers must be fully reversible under operational conditions.¹ In addition, preserving the integrity of the molecular assembly while performing assures a more efficient machine operation by minimizing any energy losses due to molecular rearrangements.²

Interlocked and interpenetrated supramolecular systems, such as rotaxanes and *pseudo*-rotaxanes, are considered prototypes of molecular machines due to their ability to perform a variety of motions in response to external stimuli.³ In the case of *pseudo*-rotaxane complexes, several efforts have been devoted toward controlling the rate of the threading/dethreading motion.

Masson⁴ reported that, in the presence of alkaline metals, the dethreading rate of a cucurbit[7]uril (CB7) ring from a polyamine thread with crown ethers as end groups can be 500 times increased. In a different approach, Stoddart⁵ increased the energy barrier during the threading of a positively charged ring in 58 kJ/mol (and reduced the rate by 10 orders of magnitude) by adding viologen units as end groups on the thread. In both examples, nonreversible electrostatic barriers are involved during the sliding process.

To overcome this issue, the addition of chemically reversible groups on the thread has been proposed. Nau⁶ found that the rate of inclusion of cyclohexylmethylamine in CB6 is pH-dependent; a 20 times decrease is observed by protonating the neutral amine. Using aliphatic carboxylic acid groups joined to a viologen-based thread, Kaifer⁷ could increase the CB7 sliding rate up to 10⁶ times by varying the medium pH, from 11 to 1; however, this change induces a modification in the complex

structure and stability: at low pH the CB7 ring resides on the aliphatic chains, and at high pH the ring shifts to the central viologen unit, simultaneously reducing the association constant by 1 order of magnitude. More recently, Credi⁸ reported on the use of photoactive groups on the thread that can be isomerized between *Z* and *E* states in a reversible manner by the use of UV-light. In the *E*-form, threading proceeds at a rate $\geq 80 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ($K_a = 820 \text{ M}^{-1}$), and in the *Z*-form, the rate is reduced to $3 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ($K_a = 400 \text{ M}^{-1}$).

In these last examples, although the rate can be reversibly changed, the stability and structure of the complexes are simultaneously modified with the stimulus (pH or light), basically, because the recognition motif and the rate-controlling groups are in close proximity and electronically connected. Therefore, a new approach is needed in order to fulfill both requirements: reversibility and structure/stability conservation.

Herein, we present our design, preparation, structure, stability, and kinetics of a [2]*pseudo*-rotaxane system with a threading/dethreading motion rate that is pH-controlled, reversible behavior, and invariant stability and structure in aqueous solution (Figure 1).

Our complex has been designed to include the following: (i) a rigid linear cationic thread to prevent any conformational change, and with a pH-independent recognition motif, allowing the binding strength between the thread and wheel to remain constant; (ii) two identical end groups on the thread, isolated from the recognition site and displaying pH responsiveness, that could modify the rate of the threading/dethreading process without affecting binding with the wheel; and (iii) a water-soluble macrocycle, chemically not sensitive to the pH.

Received: February 20, 2015

Published: March 30, 2015

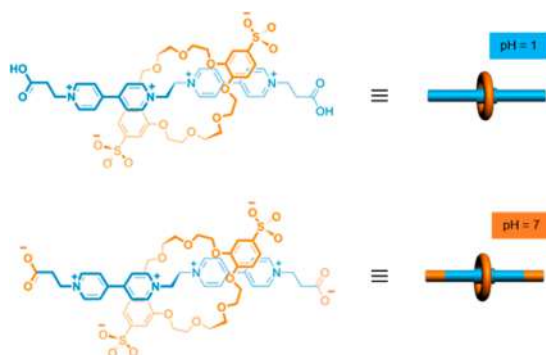


Figure 1. Schematic representation of the [2]*pseudo*-rotaxane complex at pH = 1, $[1 \cdot H_2][DSDB24C8]^{2+}$, and pH = 7, $[1][DSDB24C8]$.

As a recognition motif on the thread, we chose a bis(bipyridinium)ethane cationic moiety because it is capable of generating stable interpenetrated complexes with 24-crown-8 macrocycles⁹ and is rigid enough to prevent any molecular rearrangement. As end units on the thread, we select propionic acid groups; these can be reversibly switched between neutral and anionic states, depending on the pH of the media and, because of its aliphatic chain, would be remote and electronically disconnected from the recognition site. As a macrocyclic wheel, we opt for *anti*-disulfo-dibenzo-24-crown-8 ether $[DSDB24C8]^{2-}$, because of its highly acidic sulfonate groups,¹⁰ which remains fully dissociated and negatively charged in aqueous solution; in addition, its selectivity and ability to generate stable interpenetrated complexes with bis(bipyridinium)ethane derivatives in aqueous media is well established.¹¹ Based on these components, we expect a host-guest complex with a *pseudo*-rotaxane geometry and steady stability in solution but markedly different rates of threading/dethreading at different pH values. Any observed difference in the rate must be a consequence of electrostatic interactions between the thread terminal groups (neutral or anionic) and the macrocycle electron-rich cavity during the sliding process.

A symmetrical thread based on a propionic-*N*-substituted bis(bipyridinium)ethane bromide salt, compound $[1 \cdot H_2][Br]_4$, was prepared in quantitative yield from the reaction between 1,2-bis(bipyridinium)ethane,⁹ and an excess of 3-bromopropionic acid in water and was fully characterized by ¹H (Figure 2A) and ¹³C NMR spectroscopy, elemental analysis, and high resolution mass spectrometry. An experimental estimation of its pK_a provided an average value of 3.7 for both propionic groups (see Figure S16), reflecting its weak acid character; for an initial concentration of 1×10^{-3} M, the percentage of the protonated thread at pH = 1 is 99.83%, while at pH = 7 it is only 0.05% (see Table S1). It is important to note that the appearance of the ¹H NMR spectra is not significantly modified with the pH (see Figure S15). On the other hand, the macrocycle $[NMe_4]_2[DSDB24C8]$ was prepared following a reported procedure,¹¹ and its ¹H NMR is shown in Figure 2D. Based on an estimated pK_a value of -0.7 and an initial concentration of 1×10^{-3} M, 98% and 99% of the crown ether would be fully dissociated at pH = 1 and pH = 7, respectively (see Figure S17 and Table S2).

An aqueous solution of compound $[1 \cdot H_2][Br]_4$ and $[NMe_4]_2[DSDB24C8]$ in water turns yellow immediately after mixing, indicating interaction between both components. Its UV/vis spectrum displays a charge-transfer band centered at 384 nm at pH = 7 and at 390 nm at pH = 1 (see Figure S20),

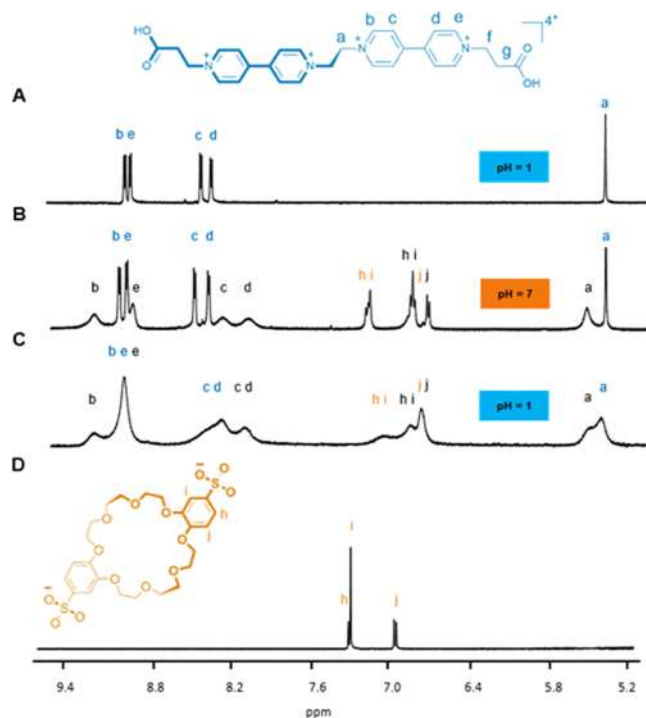


Figure 2. Partial ¹H NMR spectra (500 MHz, D₂O, 298 K) of thread $[1 \cdot H_2][Br]_4$ (A); a 1:1 mixture (5 mM) of thread and macrocycle (B–C); and macrocycle $[NMe_4]_2[DSDB24C8]$ (D).

associated with the electronic interaction between electron-rich catechol units in the crown ether and the electron-poor pyridinium rings on the thread.⁹ The ¹H NMR spectrum in D₂O at pH = 7 (Figure 2B), adjusted using a C₅D₅N solution, displays two sets of signals, indicating a slow exchange rate between complexed and uncomplexed species. The observed chemical shifts for the complex are consistent with a *pseudo*-rotaxane geometry, i.e. a higher frequency shift for the *ortho*-N⁺ and ethylene protons, and a lower frequency shift for *meta*-N⁺ protons, with the crown ether encircling the central part of the linear molecule.^{9,11} An additional feature of the resonances attributed to the *pseudo*-rotaxane is the broadness; this is probably a manifestation of the complex dynamic nature. In sharp contrast, a ¹H NMR spectrum of the same mixture but at pH = 1 (Figure 2C), adjusted using a solution of 48% DBr in D₂O, displays only broad signals; this was interpreted as fast threading/dethreading motion in the NMR time scale. The comparison of these spectra provides a qualitative picture of the supramolecular system kinetics, with markedly different rates in the threading/dethreading at both pH values. Remarkably, this difference is not observed in a closely related compound with pH-insensitive propyl end groups (see Figure S18). This model compound proves that the difference observed in the ¹H NMR spectra at different pH values for the *pseudo*-rotaxane complex must be due to the acid/base behavior of the end groups on the thread.

Interestingly, this fast/slow movement can be reversed upon addition of an acid or base, for up to three cycles, without decomposition (see Figure S19). A comparison of the chemical shifts, at both pH values, clearly indicates that the structure of the complex in solution is not disturbed by the medium acidity (see Table S3). In order to confirm the prevalence of the complex structure, single crystals were isolated at pH = 1 and pH = 7 and studied by X-ray diffraction (Figure 3).

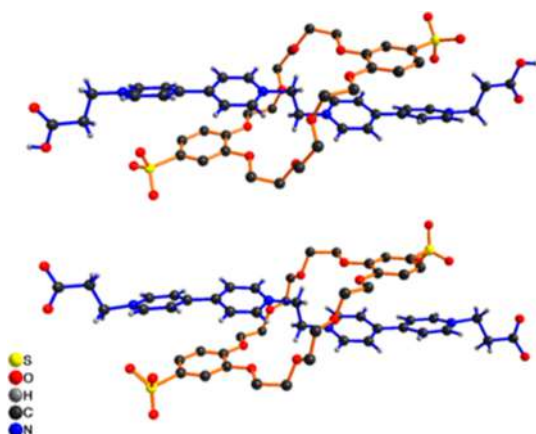


Figure 3. Ball-and-stick representations of the X-ray structure of complexes $[1 \cdot H_2CDSDB24C8]^{2+}$ and $[1CDSDB24C8]$; hydrogen atoms on the crown and counterions are omitted for clarity.

A close resemblance between $[1 \cdot H_2CDSDB24C8][Br]_2$ and $[1CDSDB24C8]$ structures is observed in the solid state. Both compounds are interpenetrated species with a [2]pseudo-rotaxane geometry. In both structures, the thread and the crown ether are essentially parallel, with the thread adopting an *anti*-conformation in the central ethylene fragment and the crown ether in an S-shape conformation. This arrangement allows the aromatic rings of both components to be conveniently separated by 3.6 Å to facilitate π -stacking interactions. A series of hydrogen bonds between the central ethylene and *ortho*-N⁺ hydrogen atoms on the thread with the different oxygen atoms in the crown ether are observed. The main difference between both structures is the presence of counterions for the complex isolated at low pH and the relative orientation of the propionic end groups.

Once the structure of the pseudo-rotaxane complex was proven to be unmodified despite the medium's acidity, we aimed to obtain a quantitative picture of association in solution by UV/vis spectrophotometry. Association constants (K_a) at two different pH values (1 and 7) were determined by using an adapted method previously reported by Ray.¹² The slope of linear plots of C_0/A_{obs} versus $(A_{obs})^{-1/2}$ yields $(1/K_a \epsilon l)^{1/2}$, and the intercept is equivalent to $1/\epsilon l$ (see Figure S21). Association constants and related thermodynamic parameters are summarized in Table 1. Measured association constants are in the same range as those determined for related systems.¹³ van't Hoff plots in the temperature range of 278 to 328 K, at both pH values, show linear behavior and allowed derivation of the enthalpic and entropic contributions (see Figure S22).

Table 1. Thermodynamic and Kinetic Parameters for the [2] pseudo-Rotaxane Complex at Two Different pH Values

parameter	pH = 1 ^a	pH = 7 ^a
ΔH° (kJ mol ⁻¹)	-44.1 (±1.6)	-44.3 (±1.7)
ΔS° (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	-88 (±6)	-89 (±6)
K_a (M ⁻¹) at 298 K	$1.3 (\pm 0.1) \times 10^3$	$1.2 (\pm 0.1) \times 10^3$
$\Delta G^\circ_{298\text{ K}}$ (kJ mol ⁻¹)	-17.9 (±1.9)	-18.1 (±2.0)
ΔH^\ddagger_{on} (kJ mol ⁻¹)	19.0 (±0.3)	38.0 (±0.5)
ΔS^\ddagger_{on} (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	-86.2 (±1.2)	-61.3 (±1.6)
k_{on} (M ⁻¹ s ⁻¹) at 298 K	$9.0 (\pm 0.1) \times 10^4$	$1.0 (\pm 0.1) \times 10^3$
ΔG^\ddagger_{on} (kJ mol ⁻¹) at 298 K	44.6 (±0.6)	56.4 (±0.9)

^aCalculated uncertainties are shown in brackets.

Interestingly, association constants, in addition to enthalpic and entropic terms, are not significantly different at both pH values, confirming that the recognition site in the thread is chemically unchanged and the noncovalent interactions between thread and wheel are not modified by the presence or absence of a negative charge on the ends of the thread ($-COO^-$ or $-COOH$). After establishing that no difference is observed in solution and solid state structures, as well as no differences are indicated by thermodynamic parameters, we proceeded to perform quantitative kinetic measurements.

Concentration-jump kinetic experiments¹⁴ were carried out in the pH range 1 to 7, by using stopped-flow methodology. At low pH values, when both $-COOH$ units are protonated, the time to re-establish equilibrium after perturbation is less than 0.1 s, while, under neutral conditions (pH = 7), when both propionate end groups on the thread are negatively charged, the time for reaching equilibrium is around 10 s (Figure 4).

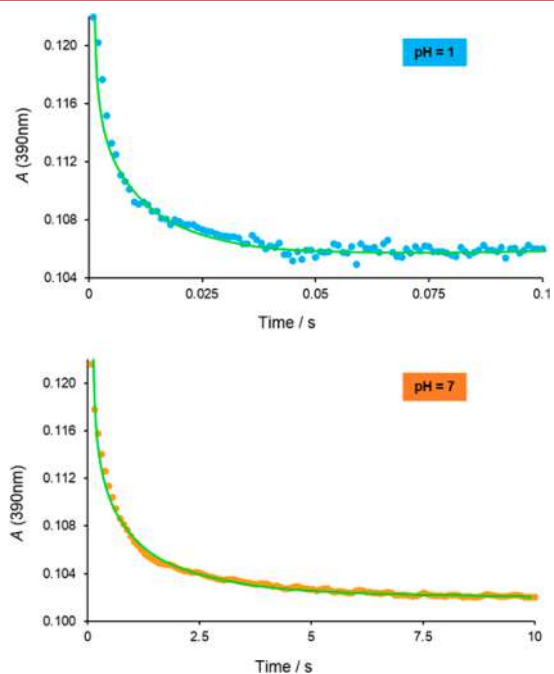


Figure 4. Kinetic traces obtained from stopped-flow concentration-jump experiments recorded at 298 K. Absorption changes are monitored at 390 nm upon diluting a 1×10^{-3} M solution of [2] pseudo-rotaxane complex in aqueous solution.

From these experiments, threading and dethreading rate constants were derived at temperatures between 278 and 328 K following a modified methodology,¹⁵ and Eyring plots allowed determination of the enthalpy and entropy activation parameters (see Figure S23). Activation free energy was calculated from the equation $\Delta G^\ddagger_{298} = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$. Rate constants and related kinetic parameters are summarized in Table 1.

A 2 orders of magnitude increase in the rate of threading (k_{on}) from pH = 7 to 1 is clearly observed; this pH variation also induces a reduction of the activation enthalpy to half its value, probably due to a reduction of the electrostatic repulsive interactions on the activated complex, resulting in an ~ 12 kJ/mol difference in ΔG^\ddagger_{298} between these pH values.

This difference is consistent with a stronger electrostatic repulsion during the threading process at neutral pH, between anionic end groups on the thread and the electron-rich crown

ether cavity, compared to under acidic conditions, when the end groups on the thread are fully protonated, finally confirming the behavior previously observed in the NMR spectroscopy.

Further evidence that the thread end groups control the threading/dethreading rate of the *pseudo*-rotaxane complex was provided by comparing the variation of the protonated thread mole fraction and the experimentally measured rate constants at different levels of media acidity. Effectively, a graph of $\log k_{\text{on}}$ versus pH shows a similar trend to the one displayed by the variation of the protonated thread mole fraction as a function of the pH (Figure 5); this behavior indicates that electrostatic charges on the thread end groups (neutral versus anionic) are responsible of the threading/dethreading process rate.

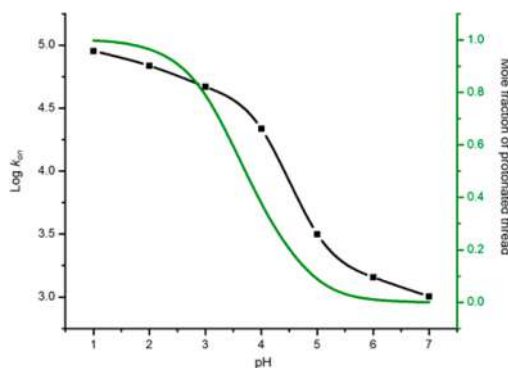


Figure 5. Protonated thread mole fraction (green line) and $\log k_{\text{on}}$ (black line) as a function of the medium acidity (pH).

In summary, we have shown that the utilization of a rigid thread, with a pH-insensitive recognition motif, jointly with an anionic macrocycle wheel, allowed the self-assembly of a *pseudo*-rotaxane complex in aqueous solution. This complex presents identical structures and binding at both, neutral, and acidic pH values. Because of the inclusion of pH-responsive groups on the thread, the threading/dethreading rate can be fine-tuned by the solution acidity, achieving an ~ 100 times increase by a pH change from 7 to 1. The difference in the rate has been attributed to the activation or deactivation of electrostatic barriers on the thread during the sliding process. The rational selection and inclusion of two different end groups on the thread could lead to achieving unidirectional motion on interpenetrated supramolecular systems.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

Experimental and synthetic details; NMR and HR-MS spectra; equilibrium and rate constants measurements; van't Hoff and Eyring plots; crystallographic CIF files. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: jtiburcio@cinvestav.mx.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by Conacyt Project 128419. Stopped-flow equipment was financed by Conacyt Project 128411. A.C. acknowledges support for a Ph.D. scholarship from Conacyt (22192). We thank Marco Leyva and Geiser Cuellar from Cinvestav for obtaining X-ray data and HRMS measurements. We also thank Dr. Ruy Cervantes from Cinvestav for helpful discussions.

■ REFERENCES

- (1) (a) Kay, E. R.; Leigh, D.; Zerbetto, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 72–191. (b) Balzani, V.; Venturi, M.; Credi, A. *Molecular Devices and Machines: A Journey into the Nanoworld*; Wiley-VCH: Bologna, 2003; pp 1–14.
- (2) (a) Bustamante, C.; Liphardt, J.; Ritort, F. *Phys. Today* **2005**, *58*, 43–48. (b) Schneider, T. D. *Nucleic Acids Res.* **2010**, *38*, 5995–6006.
- (3) See for example: (a) Coskun, A.; Banaszak, M.; Astumian, R. D.; Stoddart, J. F.; Grzybowski, B. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 19–30. (b) Gong, H.-Y.; Rambo, B. M.; Karnas, E.; Lynch, V. M.; Keller, K. M.; Sessler, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1526–1533.
- (4) Ling, X.; Masson, E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4866–4869.
- (5) (a) Li, H.; Cheng, Ch.; McGonigal, P. R.; Fahrenbach, A. C.; Frascioni, M.; Liu, W.-G.; Zhu, Z.; Zhao, Y.; Ke, C.; Lei, J.; Young, R. M.; Dyar, S. M.; Co, D. T.; Yang, Y.-W.; Botros, Y. Y.; Goddard, W. A., III; Wasielewski, M. R.; Astumian, R. D.; Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18609–18620. (b) Hmadeh, M.; Fahrenbach, A. C.; Basu, S.; Trabolsi, A.; Benítez, D.; Li, H.; Albrecht-Gary, A.-M.; Elhabiri, M.; Stoddart, J. F. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 6076–6087.
- (6) (a) Marquez, C.; Nau, W. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3155–3160. (b) Marquez, C.; Hudgins, R. R.; Nau, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5806–5816.
- (7) (a) Kaifer, A. E.; Li, W.; Silvi, S.; Sindelar, V. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6693–6695. (b) Sindelar, V.; Silvi, S.; Kaifer, A. E. *Chem. Commun.* **2006**, *20*, 2185–2187.
- (8) (a) Baroncini, M.; Silvi, S.; Venturi, M.; Credi, A. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 11580–11587. (b) Baroncini, M.; Silvi, S.; Venturi, M.; Credi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4223–4226.
- (9) (a) Loeb, S. J.; Wisner, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2838–2840. (b) Loeb, S. J.; Tiburcio, J.; Vella, S. J.; Wisner, J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 667–680.
- (10) Guthrie, J. P. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 2342–2354.
- (11) Hoffart, D. J.; Tiburcio, J.; De la Torre, A.; Knight, L. K.; Loeb, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 97–101.
- (12) Ray, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 7146–7149.
- (13) (a) Lestini, E.; Nikitin, K.; Müller-Bunz, H.; Fitzmaurice, D. *Chem.—Eur. J.* **2008**, *14*, 1095–1106. (b) Cervantes, R.; Sanchez, R. I.; Tiburcio, J. *Chem.—Eur. J.* **2013**, *19*, 4051–4057.
- (14) Bohne, C. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *43*, 4037–4050.
- (15) Kristjánssdóttir, S. S.; Moody, A. E.; Norton, J. R. *Int. J. Chem. Kinet.* **1992**, *24*, 895–902.