



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Microcalorimetría de la interacción entre ciclodextrinas nativas y  
Octil beta-D-glucopiranosido en solución acuosa

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
Q U Í M I C O  
P R E S E N T A  
GARCÍA LORENZO ABEL



MÉXICO, D.F.



EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUÍMICA

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

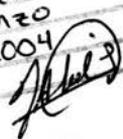
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Abel García Lorenzo

FECHA: 21-Sept-2004

FIRMA: 

**JURADO ASIGNADO:**

PRESIDENTE    **PROF. SUSANA ALICIA FLORES ALMAZÁN**

VOCAL        **PROF. RAMIRO DOMINGUEZ DANACHE**

SECRETARIO   **PROF. SILVIA DEL SOCORRO PÉREZ CASAS**

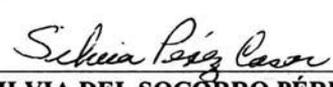
1er. SUPLENTE   **PROF. LUIS MIGUEL TREJO CANDELAS**

2º SUPLENTE    **PROF. TERESA ELIZABETH DELGADO HERRERA**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

Laboratorio de Termofísica  
Departamento de Fisicoquímica  
Facultad de Química  
Universidad Nacional Autónoma de México

ASESOR:

  
\_\_\_\_\_  
**DRA. SILVIA DEL SOCORRO PÉREZ CASAS**

SUSTENTANTE:

  
\_\_\_\_\_  
**ABEL GARCÍA LORENZO**

*Este trabajo lo dedico...*

A la fuente de mi amor y de la lucha por la vida...  
Mi madre, Teresa Lorenzo M.

Al pilar de mis conocimientos, muralla inquebrantable de la verdad...  
Mi padre, Abel García P.

Al amigo incondicional y compañero de toda la vida...  
Mi hermano, Francisco García L.

A esa fuente de risa, de alegría, de comprensión y tolerancia...  
Mi hermana, Marbella García L.

A aquellos quienes nunca dejarán de existir...

Abel Gamboa N.  
Julián P. Reyes S.  
Fam. Vázquez Sánchez.

A la Dra. Silvia Pérez C. ...  
Por darme tanto de sí y por darme la oportunidad  
de estar a su lado.

A mis amigos y amigas del Lab. 102 de Termofísica...  
Por comprenderme y aceptarme como soy.

A todos mis amigos Químicos, I.Q's, Q.A's, Q.F.B's, e I.Q.M's...  
Por darme su amistad y lo más valioso... su tiempo.

NO SON MUERTOS  
LOS QUE EN PAZ DESCANSAN  
EN LA TUMBA FRÍA

MUERTOS SON AQUELLOS  
QUE TIENEN MUERTA EL ALMA  
Y AÚN VIVEN TODAVÍA.

**PANTERAS... ¡SIEMPRE VENCEREMOS!**

Este trabajo fue realizado con el apoyo de  
CONACYT (proyectos 32253-E y 41328) y de  
la Dirección General de Personal Académico de la UNAM  
(proyecto IN113302)

## **INTRODUCCIÓN**

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que pueden actuar como anfitriones de otras moléculas albergándolas en su interior. Debido a que las ciclodextrinas nativas pueden ser modificadas y además las cavidades donde albergan a otras moléculas son diferentes, esto las hace altamente selectivas y por ello han sido utilizadas en comida, cosméticos, farmacia, química, pesticidas y química analítica. Es aquí en la última aplicación, donde reside mi interés por estas moléculas, ya que se ha encontrado que las ciclodextrinas pueden ser utilizadas en bastantes técnicas de separación quiral de enantiómeros, aunando en este tema, la separación quiral de enantiómeros se hace aún más selectiva cuando las ciclodextrinas están en presencia de otra molécula como es el caso de un tensoactivo. Este último es una molécula que está constituida por dos partes, una cabeza hidrofílica y una cola o cuerpo hidrofóbico el cual puede ser soluble en agua pero llega un momento que al juntarse tantas moléculas de éstas en el seno de la disolución pueden formar colmenas de moléculas a las cuales se les ha denominado micelas, y el rango de concentración en el cual se forman se ha denominado concentración micelar crítica, abreviadamente CMC. En la actualidad existe información acerca de las ciclodextrinas y diferentes moléculas huésped pero casi no hay información reportada cuando el huésped es un tensoactivo, y para dar una idea del por qué de la eficiencia de la separación con la mezcla ciclodextrina y tensoactivo es necesario conocer primero cuáles son las fuerzas que rigen este comportamiento además de la energía que involucra la formación del complejo tensoactivo-ciclodextrina si es que lo hay, y es necesario conocer también qué es lo que ocurre con la CMC, cuando están las ciclodextrinas presentes. Hace algún tiempo estos estudios se habían realizado pero con poca efectividad debido a que los calorímetros empleados eran poco sensibles, sin embargo hoy en día, existen calorímetros que permiten medir  $\mu$ Watt como es el caso del TAM (Thermal Activity Monitor), Thermometric, Suecia. Con este tipo de calorímetro y la meticulosidad que ha inspirado en mí el Profesor Luis Pasteur tengo como

objetivos determinar la constante de equilibrio  $K_{11}$ , la entalpía de formación  $\Delta H^{\circ}_{11}$ , la energía libre de Gibbs  $\Delta G^{\circ}_{11}$  y la contribución entrópica,  $T\Delta S^{\circ}_{11}$ , de la formación del posible complejo de inclusión entre las ciclodextrinas nativas y el tensoactivo octil- $\beta$ -D-glucopiranosido. Para la parte que corresponde a la formación de micelas, los objetivos son determinar la CMC del tensoactivo cuando las ciclodextrinas nativas interaccionan con él, la entalpía, la energía libre de Gibbs y la contribución entrópica, para la formación de micelas.

Los anteriores parámetros se pueden determinar si es que se puede llevar a cabo la interacción entre las ciclodextrinas nativas y el octil- $\beta$ -D-glucopiranosido en solución acuosa, lo que conlleva a poder elucidar el tipo de leyes que gobiernan la formación de complejos de inclusión para este caso.

# ÍNDICE

## **CAPÍTULO 1 FUNDAMENTOS DE ENLACE 1**

## **CAPÍTULO 2 TENSOACTIVOS 6**

Tipos de tensoactivos, generalidades y aplicaciones	6
Tensoactivos aniónicos	6
Tensoactivos catiónicos	7
Tensoactivos no iónicos	7
Tensoactivos anfóteros o anfólitos	9
Diferentes grupos hidrofílicos y su clasificación	9
Concentración micelar crítica (CMC)	10
Número de agregación	13
Factores que afectan el valor de la CMC en medio acuoso	13
Estructura y forma de las micelas	15
El n-octil- $\beta$ -D-glucopiranosido	17

## **CAPÍTULO 3 CICLODEXTRINAS 19**

Derivados de las ciclodextrinas	25
Complejos de inclusión de las ciclodextrinas	26
La energética y el mecanismo de la interacción anfitrión-huésped	28
El equilibrio asociación-disociación	29

**CAPÍTULO 4 METODOLOGÍA EXPERIMENTAL 31**

Material y equipo utilizado	31
Descripción del equipo	31
Procedimiento experimental	36

**CAPÍTULO 5 RESULTADOS 38**

Resultados del proceso 1 (formación del complejo de inclusión 1:1)	45
Resultados del proceso 2 (formación de micelas)	50
Determinación de la CMC	54
Determinación de los parámetros termodinámicos de micelización	55

**CAPÍTULO 6 DISCUSIÓN 57**

Proceso 1	57
Constante de equilibrio para la formación del complejo CD-OGP	57
Parámetros termodinámicos para la formación del complejo de inclusión	58
Proceso 2	61
Valores numéricos de la CMC	61
Parámetros termodinámicos para la formación de micelas	64

**CAPÍTULO 7 CONCLUSIONES 66****BIBLIOGRAFÍA 68**

*“La química actual está a punto de enloquecerme. Se me figura como un bosque tropical primigenio lleno de las cosas más notables, una selva infinita y terrible en la que uno no se atreve a penetrar porque parece que no hay salida”  
(Friedrich Wöhler, 1835.)*

Es indispensable tener muy claros algunos de los conceptos que se utilizan para abordar un tema o darle explicación a un hecho, por tanto el objetivo de este capítulo es mencionar cuáles son los tipos de fuerzas que mantienen unificada a la materia. Como lo menciona Prausnitz (2000), las propiedades termodinámicas de una sustancia pura dependen de las fuerzas intermoleculares que actúan entre las moléculas de esa sustancia. Análogamente, las propiedades termodinámicas de una mezcla dependen de las fuerzas intermoleculares que actúan entre las moléculas de la mezcla. Sin embargo el caso de la mezcla es necesariamente más complicado porque debemos considerar no sólo las interacciones entre moléculas que corresponden al mismo componente, sino además, las interacciones entre moléculas distintas. Por tanto, para interpretar y correlacionar las propiedades de las disoluciones es necesario tener algunos conocimientos sobre la naturaleza de las fuerzas intermoleculares

Las propiedades configuracionales de la materia pueden considerarse como un compromiso entre las fuerzas que tienden a acercar las moléculas y las que tienden a apartarlas; se denominan propiedades configuracionales a las propiedades que dependen de las interacciones entre las moléculas más que las características de las moléculas aisladas. Por ejemplo, la energía de vaporización de un líquido es una propiedad configuracional, pero el calor específico de un gas a baja presión no lo es.

Hay muchos tipos distintos de fuerzas intermoleculares, las cuales se pueden clasificar en los siguientes tipos, una clasificación arbitraria pero conveniente.

- *Fuerzas electrostáticas* entre partículas cargadas (iones) y entre dipolos permanentes, cuadrípolos y multipolos de orden superior.

- *Fuerzas de inducción* entre un dipolo permanente (o cuadrupolo) y un dipolo inducido, es decir, un dipolo inducido en una molécula con electrones polarizables.
- *Fuerzas de atracción (fuerzas de dispersión)* y de repulsión entre moléculas no polares.
- *Fuerzas específicas* (químicas), responsables de asociaciones y solvataciones, es decir, de la formación de enlaces químicos muy débiles. Los enlaces de hidrógeno y los complejos de transferencia de carga son quizá los mejores ejemplos de estas fuerzas.

Para los fines de este trabajo describo en términos de Morrison (1990) las fuerzas que hacen posible que se lleve cabo la formación del complejo ciclodextrina-tensoactivo.

De acuerdo con Morrison se establecen las siguientes definiciones:

#### *INTERACCIÓN DIPOLO-DIPOLO:*

Es la atracción que ejerce el extremo positivo de una molécula polar por el negativo de la otra semejante, por ejemplo, en el cloruro de hidrógeno, el hidrógeno relativamente positivo de una molécula es atraído por el cloro relativamente negativo de otra, tal interacción se puede ver en la Figura 1.1.

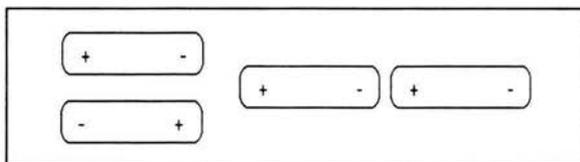


Figura 1.1. Interacción dipolo-dipolo entre dos moléculas.

Como resultado de esta interacción dipolo-dipolo, las moléculas polares por lo general se unen entre sí más firmemente que las no polares de peso molecular comparable; esta diferencia entre la intensidad de las fuerzas intermoleculares se refleja en las propiedades físicas de los compuestos implicados.

#### *ENLACE POR PUENTE DE HIDRÓGENO:*

Surge cuando *un átomo de hidrógeno sirve como puente entre dos átomos electronegativos, sujetando a uno con un enlace covalente, y al otro, con fuerzas puramente electrostáticas.* Cuando

el hidrógeno se encuentra unido a un átomo muy electronegativo, la nube electrónica se distorsiona considerablemente hacia éste, exponiendo el núcleo del hidrógeno. La fuerte carga positiva del escasamente protegido núcleo del hidrógeno es atraída por la carga negativa del átomo electronegativo de una segunda molécula. Este tipo de enlace es más fuerte que otras atracciones dipolo-dipolo. En las fórmulas, los enlaces por puentes de hidrógeno se indican generalmente por una línea de puntos como se puede ver en la figura 1.2.

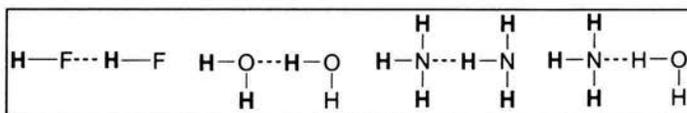


Figura 1.2. Enlace por puente de hidrógeno y los distintos átomos que pueden participar en ello

Para que un enlace por puente de hidrógeno sea importante, ambos átomos electronegativos deben ser del grupo **F, O, N**. Sólo es suficientemente positivo un hidrógeno enlazado a uno de estos elementos y solo estos tres elementos son suficientemente negativos para que exista la atracción necesaria. Estos tres elementos deben su efectividad especial a la carga negativa concentrada sobre sus átomos pequeños.

#### FUERZAS DE VAN DER WAALS:

Son fuerzas que existen entre las moléculas de un compuesto no polar, puesto que aún estas sustancias se pueden solidificar. Se puede describir su origen aproximadamente como sigue: la distribución promedio de carga en torno a una molécula de metano, por ejemplo, es simétrica, por lo que no hay un momento dipolar neto. Sin embargo, los electrones se desplazan, de modo que en un instante cualquiera, esa distribución probablemente se distorsionará y habrá un pequeño dipolo. Este dipolo momentáneo afectará a la distribución de electrones en otra molécula cercana de metano; el extremo negativo del dipolo tiende a repeler electrones, y el positivo, a atraerlos, es decir, el dipolo *induce* un dipolo de orientación opuesta en la molécula vecina como se puede ver en la figura 1.3.

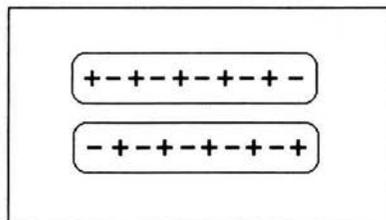


Figura 1.3. Interacción del tipo van der Waals.  
Formación de dipolos momentáneos

A pesar de que los dipolos momentáneos y los inducidos cambian constantemente, resulta una atracción neta entre ambas moléculas.

Estas fuerzas de van der Waals son de muy corto alcance: sólo actúan entre las partes de moléculas diferentes que están en contacto íntimo, es decir, entre sus superficies.

#### ENLACES ION-DIPOLO:

Es el tipo de enlace que se forma entre iones y un disolvente polar. Por definición, una molécula polar tiene un extremo positivo y otro negativo; por tanto, hay atracción electrostática entre un ion positivo y el extremo negativo de una molécula de disolvente, y entre un ion negativo y la parte positiva de la molécula de disolvente. Cada uno de estos enlaces ion-dipolo es relativamente débil, pero en conjunto aportan suficiente energía para vencer las fuerzas interiónicas del cristal. En la solución, cada ion está rodeado por muchas moléculas de disolvente, por lo que se dice que está *solvatado*; si el disolvente es agua, se dice que el ion está *hidratado*, esto se puede apreciar en la figura 1.4.

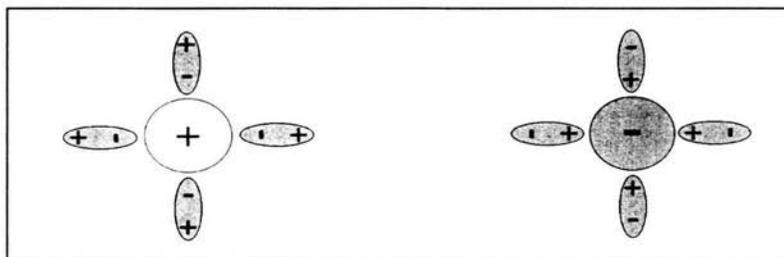


Figura 1.4. Enlaces ión-dipolo entre iones y moléculas polares

Para que un disolvente pueda disolver compuestos iónicos, debe tener también una constante dieléctrica elevada, es decir, debe poseer propiedades altamente aislantes para disminuir la atracción entre iones de carga opuesta cuando están solvatados.

*En este capítulo se abordan temas relacionados con los tensoactivos, ya que se ha trabajado con uno de ellos y por consiguiente es necesario conocer su naturaleza y comportamiento, además de sus propiedades en solución acuosa.*

### **TIPOS DE TENSOACTIVOS, GENERALIDADES Y APLICACIONES**

De acuerdo con Garfias y col. (1978), un tensoactivo es un agente que contiene en su molécula, uno o varios grupos hidrofílicos, de naturaleza de tipo iónico o no iónico y generalmente una estructura hidrocarbonada lipofílica no polar que es hidrofóbica.

En vista de estas consideraciones es importante examinar algunos de los tipos más usuales de grupos hidrofóbicos e hidrofílicos así como también el tipo de clases de agentes tensoactivos que existen, pero antes que nada cabe mencionar que las propiedades generales y comportamiento de los agentes tensoactivos se deben al carácter dual de sus moléculas (grupo hidrofóbico y grupo hidrofílico); es así como el antagonismo entre las dos secciones de la molécula y el equilibrio entre ellas es la que da al compuesto sus propiedades activas de superficie.

El grupo hidrofílico ejerce un efecto solubilizante y tiende a llevar a la molécula a disolución completa. El grupo hidrofóbico, en cambio, y debido a su insolubilidad en solución acuosa, tiende a contrarrestar la tendencia del otro. Si se logra el equilibrio adecuado entre los dos grupos se ve que la sustancia no se disuelve por completo, ni queda sin disolver del todo en la interface líquido-líquido, con sus moléculas orientadas de tal forma que los grupos hidrofílicos se orientan hacia la fase acuosa, mientras que los hidrofóbicos, hacia la no acuosa.

Los tensoactivos están clasificados en cuatro grupos de acuerdo con sus propiedades fisicoquímicas en la forma siguiente:

**TENSOACTIVOS ANIÓNICOS:** Son aquellos que en solución se ionizan, pero teniendo en cuenta el comportamiento de sus miembros en solución, el grupo hidrofílico queda cargado negativamente. Estos tensoactivos tienen cationes orgánicos e inorgánicos en su molécula que sirven

como contraiones del grupo hidrofílico ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^+$ ,  $\text{Ba}^+$ ,  $\text{Mg}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ , etc.). La parte hidrofílica contiene los grupos aniónicos ( $-\text{COO}^-$ ,  $-\text{SO}_3^-$ ,  $-\text{O-PO}_3^{2-}$ , etc.) unidos a la fracción orgánica.

Dentro de la clasificación, exceptuando los jabones, los alquilarilsulfatos y alcoholes sulfatados, son de la mayor importancia por su empleo en la formulación de detergentes de uso doméstico e industrial

**TENSOACTIVOS CATIONICOS:** Son aquellos que en solución forman iones, donde el grupo hidrofílico de la molécula queda cargado positivamente; estos tensoactivos son compuestos que contienen por lo menos una cadena de 8 a 25 átomos de carbono, derivada de un ácido graso o de un derivado petroquímico y un nitrógeno cargado positivamente, el anión suele ser un  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{OH}^-$  o  $\text{SO}_4^{2-}$

La mayoría de los agentes cationicos están constituidos por una cadena larga de sales de amonio cuaternarios o sales de alquilaminas. La cadena larga constituye el grupo hidrofóbico, en tanto que el grupo hidrofílico, pequeño y altamente ionizado, lo constituye el nitrógeno tetravalente en forma de sales cuaternarias de amonio. Estos tensoactivos son de menor interés que los agentes aniónicos y no iónicos, pero reside su importancia en la industria por su eficiencia bactericida, germicida, algicida, etc.

La fórmula general de estos tensoactivos es  $[\text{R}_4\text{N}]^+ \text{X}^-$ ; en el catión, el radical **R**, representa la cadena larga (grupos alquílicos o arílicos); los otros radicales pueden estar reemplazados por átomos de hidrógeno u otros radicales alquílicos

**TENSOACTIVOS NO IONICOS:** Son aquellos que sin ionizarse, se solubilizan mediante un efecto combinado de un cierto número de grupos solubilizantes débiles, tales como enlaces de tipo éter o grupos hidroxilos en sus moléculas. Este tipo de tensoactivos se refiere principalmente a los derivados polioxietilenados y polioxipropilenados, también se incluyen en esta categoría los derivados de anhídridos del sorbitán, alcanolamidas, grasas, etc.

Los tensoactivos no iónicos tienen la ventaja de que son estables en presencia de la mayoría de los productos químicos en las concentraciones usuales de empleo. Al no ionizarse en agua, no forman sales con los iones metálicos y son igualmente efectivos en aguas blandas y duras. Su naturaleza química los hace compatibles con otros agentes tensoactivos catiónicos, aniónicos y coloides cargados positiva y negativamente.

Por otra parte, las características tensoactivas especiales de cada uno los hace altamente valiosos como materia prima base para la formulación de diversos productos para la industria, algunos de los usos son los siguientes:

*Agricultura:* concentrados emulsionables y polvos mojables.

*Curtido:* desengrase, teñido, engrasado, etc.

*Látex:* emulsionantes primarios y coemulsionantes.

*Textiles:* macerizado, blanqueado, teñido, descrude, etc.

*Procesos de metales:* limpiadores alcalinos y ácidos, etc.

*Pinturas en emulsión:* humectación y dispersión de pigmentos.

*Petróleo:* tratamientos de pozos de gas, agentes desemmulsificantes, aditivos para lodos de perforación.

*Pulpa y papel:* lavado de pulpa, destintado de papel, humectantes y suavizantes.

*Química:* intermediarios de síntesis de otros tensoactivos aniónicos y catiónicos.

*Limpiadores en general:* limpiadores de pisos, detergentes de lavandería, etc.

En los tensoactivos no iónicos el grupo hidrofóbico está formado por una cadena larga que contiene una serie de grupos débilmente solubilizantes (hidrofilicos), tales como enlaces etéreos o grupos hidroxilo en sus moléculas. La repetición de estas unidades débiles tiene el mismo efecto que un hidrófilo fuerte, salvo que no hay ninguna ionización. Caso similar es el de los azúcares que a pesar de su estructura hidrocarbonada contienen un alto número de hidroxilos, haciendo soluble a la molécula en agua, lo cual es debido a los numerosos grupos hidroxilos que contienen.

**TENSOACTIVOS ANFÓTEROS O ANFOLITOS:** Estos materiales presentan en su molécula grupos aniónicos y catiónicos. Su comportamiento iónico será de acuerdo al medio de disolución, según sea éste ácido o alcalino, dichos tensoactivos están principalmente constituidos por una cadena grasa y un nitrógeno cuaternario conteniendo un radical aniónico, son productos completamente estables en sistemas ácidos y alcalinos, son básicos en el área cosmética por su buena tolerancia cutánea, también tienen aplicación en la formulación de limpiadores alcalinos, inhibidores de corrosión, puesto que son compatibles con otros agentes aniónicos y catiónicos.

Al examinar los grupos hidrofóbicos e hidrofílicos de los tensoactivos, se puede observar que en los primeros, la parte lipofílica de la molécula puede estar constituida por una variedad de estructuras alifáticas o alifático-aromáticas, puesto que las materias primas utilizadas en su preparación son hidrocarburos alifáticos, saturados o insaturados, ramificados o lineales e hidrocarburos aromáticos formados por anillos simples o condensados. Los de mayor uso en la industria de productos de tensoactivos, son los de cadena ramificada y que por requisito de nuestras sociedades dedicadas al cuidado y conservación de los sistemas ecológicos, se han venido sustituyendo por hidrocarburos de cadena lineal.

### **DIFERENTES GRUPOS HIDROFÍLICOS Y SU CLASIFICACIÓN**

Por lo que respecta a los grupos hidrofílicos, estos pueden estar cargados eléctricamente, debido a la presencia de un par de iones de carga opuesta, o presentar cargas residuales, positivas y negativas que ponen de manifiesto la presencia de un dipolo. Es importante tomar en consideración los grupos hidrofílicos no iónicos, conteniendo uniones de tipo éter, hidroxilos, etc., como los que se muestran a continuación:

#### *GRUPOS ÁCIDOS*

-COOH (grupo carboxilo), -OSO<sub>2</sub>OH (grupo monoéster sulfúrico), -SO<sub>3</sub>H (grupo sulfónico) y -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> (grupo fosfato).

*GRUPOS BÁSICOS*

Amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio cuaternario y piridinio.

*GRUPOS NO IÓNICOS*

-COO-, -CONH-, -NH-, -O- y -CH(OH)-

**CONCENTRACIÓN MICELAR CRÍTICA (CMC)**

Hasta ahora he mencionado los diferentes tipos de tensoactivos existentes, así como también he mencionado los grupos hidrofílicos e hidrofóbicos de que están compuestos y algunos de sus usos, sin embargo es necesario entender qué es lo que pasa con ellos en soluciones acuosas para poder abordar los propósitos de este trabajo.

Una de las características más importantes de los tensoactivos, como lo menciona Moroi (1992), es su capacidad para formar agregados en solución. Los procesos de agregación dependen del tipo de tensoactivo y de las condiciones del sistema en el cual es disuelto dicho tensoactivo. El cambio abrupto de muchas propiedades fisicoquímicas, visto en soluciones acuosas de tensoactivos con largas cadenas hidrofóbicas, es atribuido a la concentración excedida para la formación de agregados coloidales orientados. El estrecho rango de concentración sobre el cual estos cambios ocurren ha sido llamado *concentración micelar crítica (CMC)*, y los agregados moleculares que se forman alrededor de la CMC son conocidos como micelas. Por otra parte, Rosen (1989), afirma que el proceso de micelización es un fenómeno importante, no sólo por el número importante de fenómenos interfaciales, tales como la detergencia y la solubilización los cuales dependen de la existencia de micelas en solución, sino también por otros fenómenos interfaciales como la reducción de la tensión interfacial, lo cual no involucra directamente a las micelas. Últimamente, las micelas han sido objeto de gran interés para la química orgánica y la bioquímica; en la química orgánica por sus inusuales reacciones orgánicas y en bioquímica por su similitud a las membranas biológicas y a las proteínas globulares.

Moroi denomina a la CMC como *el estrecho rango de concentración en el cual las soluciones de tensoactivo muestran un cambio abrupto en las propiedades fisicoquímicas*. Se han utilizado varios métodos para determinar la CMC, esto se puede observar en la figura 2.1 como lo muestra Rosen para el lauril sulfato de sodio:

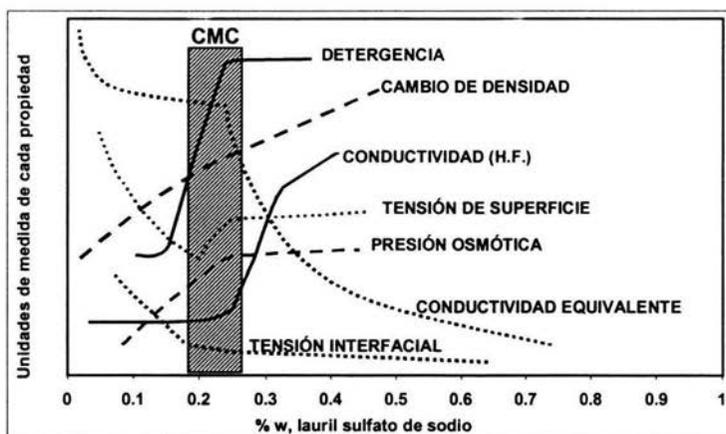


Figura 2.1. Variación de algunas propiedades físicas en medio acuoso de lauril sulfato de sodio en las vecindades de la CMC

La determinación del valor de la CMC puede hacerse por el uso de cualquiera de las propiedades fisicoquímicas de la figura anterior, pero es más común la determinación por conductividad eléctrica, tensión superficial, dispersión de luz o índice de refracción, como lo sugiere Moroi.

Retomando las formas de definir a la CMC, de acuerdo con Corrin (1948), dice que la CMC es *la concentración total de tensoactivo a la cual un pequeño y constante número de moléculas de éste están en forma de agregados*. El número de tensoactivos agregados en la CMC para series homólogas de tensoactivo es independiente de la longitud de la cadena hidrocarbonada. Pero en 1955, al tomar en consideración el cambio abrupto de la propiedad Fisicoquímica en la solución Phillips (1955), definió la CMC como *la concentración que corresponde al cambio máximo en una pendiente de la propiedad de la solución contra la concentración ( $\phi$  vs. C)*.

La ecuación 2.1 muestra que la CMC es la concentración a la cual la tercera derivada de la propiedad física con respecto a la concentración es igual a cero. En este caso se trata de la conductividad específica  $\phi$ .

$$(d^3\phi/dC^3) = 0 \tag{2.1}$$

Donde  $\phi = \alpha[S] + \beta [M]$ ;  $\alpha$  y  $\beta$  son constantes de proporcionalidad y  $[S]$  y  $[M]$  son las concentraciones de los monómeros de tensoactivo y de micelas respectivamente. Lo anterior se puede observar en la figura 2.2.

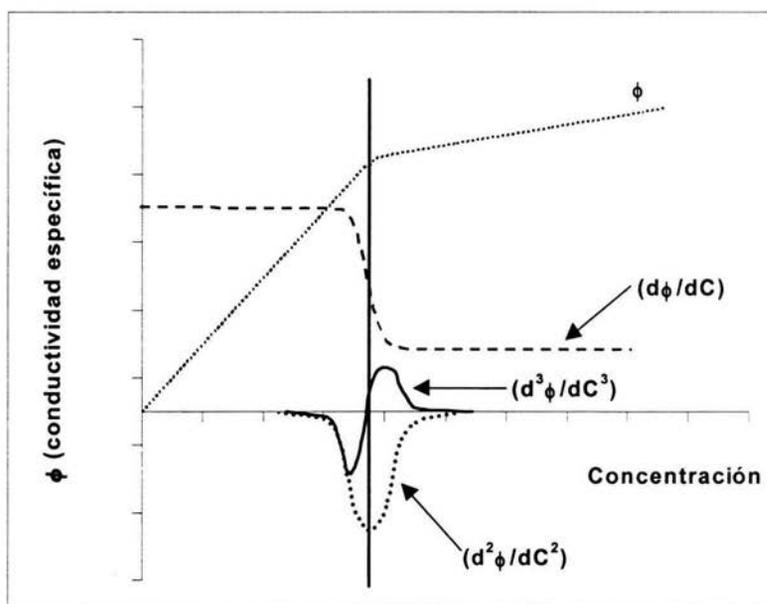


Figura 2.2. Ilustración esquemática de la determinación de la CMC de acuerdo con la definición de Phillips

Existe una extensa recopilación de los valores de CMC de tensoactivos en medio acuoso los cuales han sido publicados por Mukerjee y Mysels, (1971) y Rosen (1989), entre otros.

## NÚMERO DE AGREGACIÓN

El número de agregación  $n$  es el número de moléculas de tensoactivo presentes en una micela, es decir, son las moléculas que conforman la estructura micelar.

Este número ha sido determinado en varios tipos de tensoactivos clásicamente por dispersión de luz, actualmente se ha determinado por coeficientes de difusión de RMN y por pruebas de fluorescencia.

De las consideraciones geométricas, el número de agregación  $n$  de las micelas en medio acuoso se incrementa rápidamente con el incremento de la longitud del grupo hidrofóbico,  $l_c$ , de la molécula de tensoactivo y decrece cuando el área de la sección transversal,  $a_0$ , de los grupos hidrofílicos se incrementa, o también decrece cuando se incrementa el volumen del grupo hidrofóbico. Un incremento en la temperatura parece causar un pequeño decremento en el número de agregación en soluciones acuosas de tensoactivos iónicos probablemente porque  $a_0$  se incrementa debido a la agitación térmica.

## FACTORES QUE AFECTAN EL VALOR DE LA CMC EN MEDIO ACUOSO

Como lo menciona Rosen, entre los factores conocidos que afectan la CMC en solución acuosa se encuentran:

- a) **La estructura de tensoactivo:** La CMC en medio acuoso decrece a medida que se incrementa el carácter hidrofóbico del tensoactivo.
- b) **La presencia de electrolitos en la solución:** El efecto del electrolito es más pronunciado para tensoactivos iónicos posteriormente para anfólitos y por último para no iónicos. Datos experimentales indican que para los tensoactivos iónicos el efecto de la concentración del electrolito está dado por la ecuación 2.2.

$$\log \text{CMC} = -a \log C_i + b \quad (2.2)$$

Donde  $a$  y  $b$  son constantes para un grupo iónico dado a una temperatura determinada y  $C_i$  es la concentración total de contraiones en equivalentes por litro. El decremento de la CMC en este

caso es debido principalmente a la disminución de la densidad de la atmósfera iónica que rodea las cabezas de los grupos en presencia de la adición del electrolito y como consecuencia decrece la repulsión eléctrica entre el electrolito y la micela.

Para tensoactivos no iónicos y anfóteros el efecto de la presencia de electrolito está dado por la ecuación 2.3.

$$\log \text{CMC} = -K C_s + \text{constante} \quad (2.3)$$

donde K es una constante para un tensoactivo, electrolito y temperatura en particular y  $C_s$  es la concentración del electrolito en moles por litro; en este caso el electrolito al estar disociado puede reacomodarse entre o afuera de los grupos hidrofóbicos, entonces cuando sucede el primer caso la CMC se incrementa y en el segundo caso la micelización es favorecida y la CMC disminuye.

- e) **La presencia de compuestos orgánicos en la solución:** Pequeñas cantidades de materiales orgánicos pueden producir cambios marcados en la CMC en medio acuoso. Algunos de estos materiales pueden estar presentes como impurezas o como productos de la manufactura de los tensoactivos.

Existen dos clases de materiales orgánicos que afectan marcadamente la CMC, la primera clase se incorpora dentro de la micela y la segunda clase cambia la CMC modificando las interacciones micela-solvente o solvente-tensoactivo.

*Los materiales de la primera clase* son generalmente compuestos orgánicos polares tales como alcoholes y amidas y afectan la CMC a concentraciones mucho más bajas en la fase líquida que los de la segunda clase. Estos materiales tienen la cualidad de disminuir el valor de la CMC, ya que al adsorberse entre las moléculas de tensoactivo disminuyen el trabajo requerido para la micelización.

*Los materiales de la segunda clase* modifican la estructura del agua, su constante dieléctrica o su parámetro de solubilidad, dentro de esta clase se incluye la urea, formamida, N-

metilacetamida, sales de guanidinio, alcoholes de cadena corta, ésteres solubles en agua, dioxano, etilenglicol y otros alcoholes polihídricos como fructosa y xilosa. Estos compuestos pueden incrementar el grado de hidratación del grupo hidrofílico y esto ocasiona que se formen micelas incrementándose así la CMC.

- d) **La presencia de una segunda fase líquida:** la CMC cambia muy poco por la presencia de una segunda fase, en donde pueden ocurrir dos cosas, una, que el tensoactivo se disuelva poco y otra es que no se disuelva nada, para el primer caso el resultado es que el valor de la CMC aumente y para el segundo caso el valor de la CMC puede disminuir un poco en comparación cuando sólo existe la interfase líquido – aire.
- e) **La temperatura de la solución:** Este efecto es un tanto complejo ya que el valor parece disminuir con la temperatura a algún mínimo y entonces se incrementa con el incremento de temperatura. Cuando la temperatura aumenta decrece la hidratación del grupo hidrofílico el cual favorece a la micelización, sin embargo, cuando la temperatura aumenta también se ocasiona la ruptura de la estructura del agua que rodea al grupo hidrofílico lo cual desfavorece la micelización. La complejidad de estos dos efectos opuestos, ha ocasionado que se determine la CMC en un rango particular de temperatura.

## ESTRUCTURA Y FORMA DE LAS MICELAS

La forma de las micelas producida en medio acuoso es de gran importancia para determinar varias propiedades de la solución del tensoactivo, tales como su viscosidad y su capacidad para solubilizar material insoluble en agua.

En la actualidad, como lo menciona Rosen, los diferentes tipos de micelas más conocidas son las siguientes:

- Esféricas ( número de agregación  $< 100$ )
- Cilindro elongado (micelas en forma de vara con los extremos semiesféricos).
- Lámina ( son como emparedados)

- d) Micela cilíndrica inversa
- e) Vesículas ( son estructuras esféricas que consisten en micelas laminares colocadas en una o más esferas concéntricas)

En la figura 2.3 se muestran algunas de ellas.

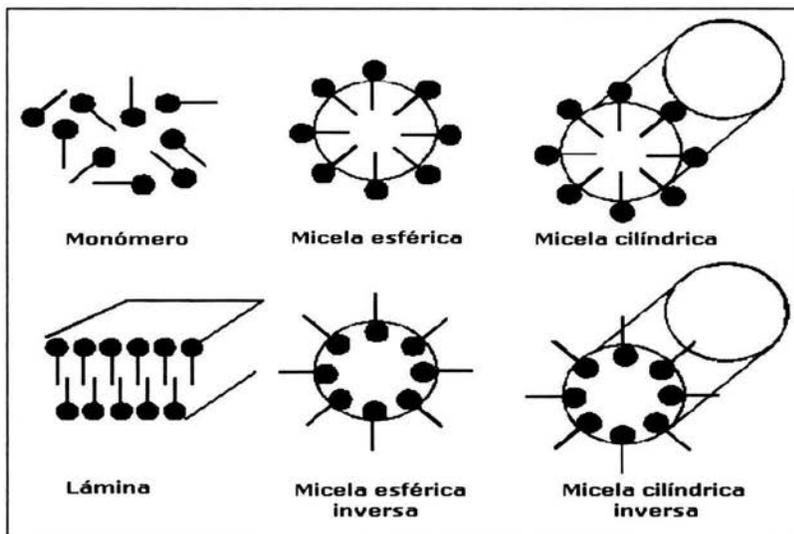


Figura 2.3. Diferentes estructuras de las micelas en solución.

En medio acuoso, las moléculas de tensoactivo son orientadas, en todas estas estructuras, con su cabeza polar hacia la fase acuosa y sus grupos hidrofóbicos fuera de dicha fase. En las vesículas, habrá también una fase acuosa en el interior de la estructura. En las micelas iónicas la región acuosa interfacial micela-solución contiene a los grupos de las cabezas iónicas.

La región interior de la micela, contiene los grupos hidrofóbicos, donde el radio es aproximadamente igual a la longitud de la cadena hidrofóbica extendida.

En medios no polares la estructura de la micela es similar pero en forma inversa, es decir, con las cabezas hidrofílicas comprimidas en la parte interna las cuales están rodeadas por una región que contiene los grupos hidrofóbicos y el solvente no polar.

Los cambios en la temperatura, la concentración del tensoactivo, los aditivos en la fase líquida y los grupos estructurales en el tensoactivo pueden, todos estos factores, causar cambios en el tamaño,

forma, y número de agregación de la micela. Ya que como lo menciona Moroi, la secuencia de cambio es: esférica-cilíndrica-hexagonal-laminar. Y para micelas no iónicas, se observa que la estructura cambia directamente de esférica a laminar incrementando la concentración.

Ahora, una teoría de la estructura micelar basada en la geometría de varias formas de micelas y el espacio ocupado por los grupos hidrofóbicos e hidrofílicos de las moléculas de tensoactivo, ha sido descubierta por Israelachvili, Mitchell y Ninham (1976, 1977) y Mitchell y Ninham (1981). El volumen,  $V_H$ , ocupado por los grupos hidrofóbicos en el centro de la micela, la longitud del grupo hidrofóbico en el centro,  $l_C$ , y la sección del área,  $a_O$ , ocupada por el grupo hidrofílico en la interfase micela-solución, son usados para calcular el parámetro,  $V_H/(l_C a_O)$ , el cual determina la forma de la micela.

Tanford (1980) menciona que  $V_H = 27.4 + 26.9n \text{ \AA}^3$ , donde  $n$  es el número de átomos de carbono contenidos en el centro de la micela;  $l_C \leq 1.5 + 1.26n \text{ \AA}$ , dependiendo de la extensión de la cadena.

En la tabla 2.1 se resume lo anterior.

Tabla 2.1. Predicción de la estructura de la micela.

VALOR DEL PARÁMETRO $V_H/(l_C a_O)$	ESTRUCTURA DE LA MICELA
0 - 1/3	Esférica en medio acuoso
1/3 - 1/2	Cilíndrica en medio acuoso
1/2 - 1	Laminar en medio acuoso
> 1	Micela inversa en medio no polar

Cuando el valor del parámetro  $V_H/(l_C a_O)$  cae en valores de aproximadamente 1, el tensoactivo puede formar tanto micelas laminares en medios acuosos como micelas invertidas en medios no polares.

### EL n-OCTIL-β-D-GLUCOPIRANÓSIDO

Ya que he hablado de los tensoactivos y sus características, ahora es tiempo de mencionar las características del tensoactivo utilizado en este trabajo ya que es uno de los protagonistas principales de esta obra.

El n-octil- $\beta$ -D-glucopiranosido el cual para fines prácticos lo abreviaré dentro de este escrito como OGP, tiene un peso molecular de  $292.38 \text{ g mol}^{-1}$ , una fórmula molecular  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_6$ , una composición molecular de C 57.51%, H 9.65%, O 32.83% y su estructura se puede ver en la figura 2.4.

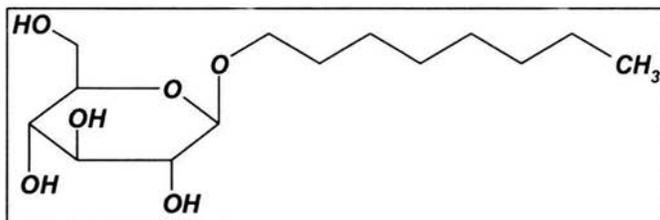


Figura 2.4. Estructura del n-octil- $\beta$ -D-glucopiranosido

Una de las principales aplicaciones para el uso de este tensoactivo es, como lo menciona Rosenow (2002), su capacidad para solubilizar proteínas membranales.

Las ciclodextrinas son las otras protagonistas principales en este trabajo, es por ello que en este capítulo se hace referencia a ellas destacando sus características, propiedades y aplicaciones.

Las bases de este capítulo se han extraído de Frömring (1994) a menos que se especifique lo contrario. De acuerdo con Frömring, la degradación enzimática del almidón generalmente da como productos a la glucosa, maltosa, maltotriosa, etc., y una serie de maltoligómeros lineales o ramificados conocidos como dextrinas.

Las dextrinas son sustancias heterogéneas, amorfas e higroscópicas las cuales son utilizadas en la industria del papel, la comida y los textiles.

El tipo de degradación enzimática del almidón es meramente hidrolítico, ya que el producto primario de la ruptura de la unión glucosídica reacciona con una molécula de agua.

Si, como siempre, el almidón es degradado por la enzima glucosiltransferasa (CGT), el producto primario de la cadena fracturada sufre una reacción intramolecular sin la participación de la molécula del agua, produciéndose compuestos cíclicos con uniones  $\alpha$ -1,4 los cuales son conocidos como *ciclodextrinas*. Tal proceso se muestra en la figura 3.1.

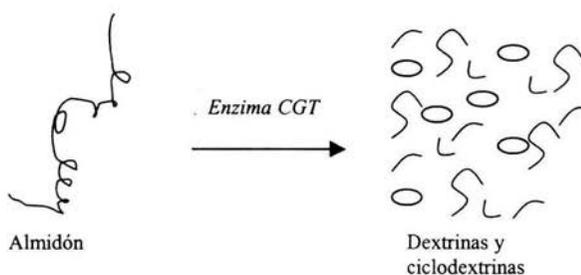


Figura 3.1. Formación de dextrinas cíclicas y acíclicas a partir del almidón.

Schneiderman (2000), menciona las siguientes aplicaciones analíticas:

- Cromatografía de capa fina.
- Cromatografía de gases.

- Cromatografía de fluidos supercríticos.
- Cromatografía a contracorriente.
- Cromatografía líquida.
- Isotactoforesis.
- Electroforesis en gel.
- Isoelectroenfoque.
- Electroforesis capilar y cromatografía micelar electrocinética.
- Extracción líquido – líquido y sólido – líquido.

Entre otras. Siguiendo con Frömring, existe una familia de tres ciclodextrinas muy conocida y que es producida industrialmente, son cristalinas, homogéneas y no son higroscópicas, las cuales tienen la forma de un anillo construido de unidades de glucopiranosas, en la figura 3.2 se muestra una estructura de glucopiranosas:

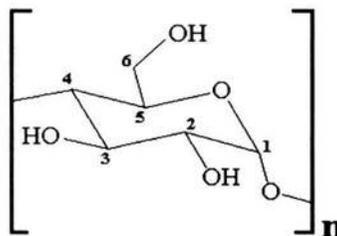


Figura 3.2. Unidad de glucopiranosas, sillar de las ciclodextrinas.

Esta familia comprende a la  $\alpha$ -ciclodextrina la cual es también conocida como ciclomaltohexosa, ciclohexaglucano, ciclohexamilosa,  $\alpha$ CD, ACD y C6A, la cual comprende seis unidades de glucopiranosas; la  $\beta$ -ciclodextrina que es también conocida como ciclomaltoheptosa, cicloheptaglucano, cicloheptamilosa,  $\beta$ CD, BCD y C7A, esta está constituida por siete unidades de glucopiranosas y por último a la  $\gamma$ -ciclodextrina, es también conocida como ciclomaltooctosa, ciclooctaglucano, ciclooctatamilosa,  $\gamma$ CD, GCD y C8A, esta está constituida por ocho unidades de glucopiranosas. Las estructuras de cada una de ellas se muestran en la figura 3.3.

Las ciclodextrinas con menos de seis unidades de glucopiranososa no se pueden formar por razones de impedimento estérico.

De las ciclodextrinas homólogas sólo se ha caracterizado la de nueve miembros de glucopiranososa,  $\delta$ CD, pero no se ha producido industrialmente y no se conoce aún su utilidad.

La  $\epsilon$ CD y las ciclodextrinas superiores fueron llamadas ciclodextrinas ramificadas las cuales son extremadamente solubles en agua y durante la producción de  $\beta$ CD éstas aparecen como subproductos lo cual ocasiona que el aislamiento y purificación de la  $\beta$ CD sean extremadamente laboriosos y por consecuencia la obtención de  $\beta$ CD sea cara.

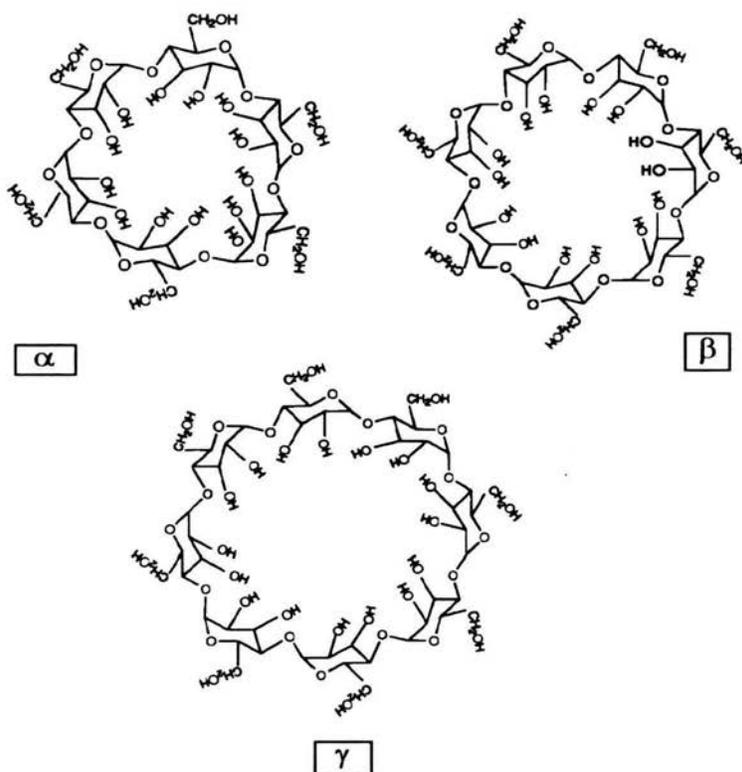


Figura 3.3. Estructura de  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -ciclodextrinas.

Como una consecuencia de la conformación del C1 de las unidades de la glucopiranososa, todos los hidroxilos secundarios están situados en alguno de los bordes del anillo y los hidroxilos primarios en el otro borde. La cavidad se encuentra forrada, por así decirlo, de los átomos de hidrógeno de los enlaces glucosídicos de oxígeno. Los pares de electrones no apareados de los oxígenos están dirigidos hacia el interior de la cavidad produciendo una alta densidad electrónica lo cual le da al interior de la ciclodextrina un carácter de base de Lewis.

El grupo C2-OH de una unidad de glucopiranososa puede formar un puente de hidrógeno con el grupo C3-OH de una unidad de glucopiranososa adyacente. En la molécula de ciclodextrina se forma un cinturón secundario debido a estos puentes de hidrógeno ocasionando así una estructura rígida. Esta es probablemente la explicación del por qué la  $\beta$ CD tiene una baja solubilidad en comparación con todas las demás ciclodextrinas.

El cinturón de puentes de hidrógeno es muy completo en la  $\alpha$ CD, debido a que una unidad de glucopiranososa se encuentra en una posición torcida, sólo cuatro de los seis posibles puentes de hidrógeno pueden estabilizarse. La  $\gamma$ CD tiene una estructura más flexible y por ende es la más soluble de las tres. La siguiente figura muestra las características estructurales de las ciclodextrinas. Cuando se forma un complejo de inclusión las ciclodextrinas tienden a adoptar la forma de un cono truncado en lugar de un cilindro, tal estructura se puede apreciar en la figura 3.4.

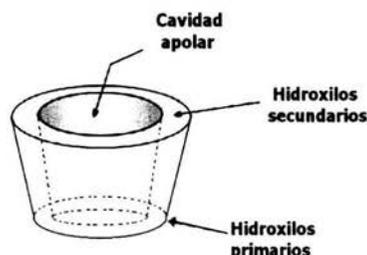


Figura 3.4. Estructura funcional de las ciclodextrinas.

La libre rotación de los hidroxilos primarios reducirá el diámetro efectivo de la cavidad del lado en el cual están situados. En la figura 3.5 se pueden observar las dimensiones aproximadas de las ciclodextrinas.

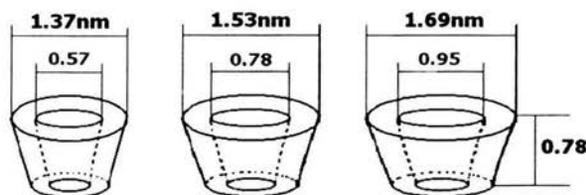


Figura 3.5. Dimensiones geométricas aproximadas de las ciclodextrinas en nm.

Cabe mencionar que las moléculas huésped pueden ser alojadas dentro de las cavidades de los canales que se forman cuando las ciclodextrinas se alinean. En la figura 3.6 se puede observar la alineación de las ciclodextrinas, la cual puede ser cabeza-cabeza o cabeza-cola, pero también puede ocurrir que las ciclodextrinas se acomoden de una manera aleatoria cruzándose unas con otras formando una estructura semejante a una pared de ladrillos.

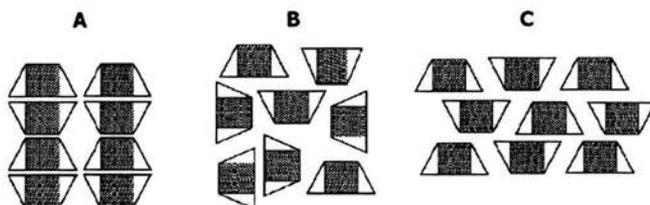


Figura 3.6. Acomodamiento de las ciclodextrinas. A ( en forma de canal); B ( forma aleatoria); C ( forma de pared de ladrillos)

Las cavidades de las ciclodextrinas cristalizadas no están vacías, sino que contienen moléculas de agua. Algunas están en la cavidad de la ciclodextrina, otras se encuentran en las partes integrales de la estructura cristalina. Los complejos de inclusión que forman las ciclodextrinas están formados por una molécula huésped donde esta molécula desplaza las moléculas de agua como se puede ver en la figura 3.7.

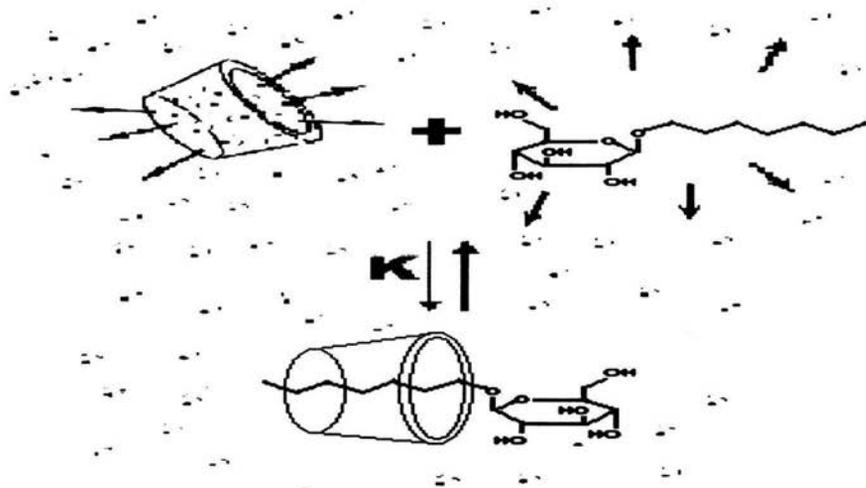


Figura 3.7. Formación de un complejo de inclusión por la interacción de una ciclodextrina con una molécula huésped desplazando las moléculas de agua del interior de la ciclodextrina.

Las ciclodextrinas no tienen un punto de fusión definido, pero comienzan a descomponerse por arriba de los 200°C. las propiedades termodinámicas observadas dependen de la cantidad de agua contenida, estructura cristalina, grado de calentamiento y condiciones atmosféricas.

En la tabla 3.1 se muestran algunas propiedades de las ciclodextrinas:

Tabla 3.1. Características de las ciclodextrinas nativas.

PROPIEDAD	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$
Número de unidades de glucopiranosas	6	7	8
Peso molecular (g/mol)	972	1135	1297
Solubilidad en agua (g / 100 ml)	14.5	1.85	23.2
$[\alpha]_D^{25}$	$150 \pm 0.5$	$162.5 \pm 0.5$	$177.4 \pm 0.5$
Profundidad (Å)	$7.9 \pm 0.1$	$7.9 \pm 0.1$	$7.9 \pm 0.1$
Vol. aprox. de la cavidad (Å <sup>3</sup> )	174	262	427
Punto de ebullición en K	551	572	540
Hidrólisis por <i>A. Oryzae</i> $\alpha$ -amilasa	Despreciable	Baja	Rápida
pK (por potenciometría) a 25°C	12.332	12.202	12.081
Volúmenes molares parciales en solución (ml mol <sup>-1</sup> )	611.4	703.8	801.2

La solubilidad de las ciclodextrinas generalmente decrece con la presencia de moléculas orgánicas.

Las ciclodextrinas no tienen grupos reducibles, ya que al hacerles pruebas de reducción éstas salen negativas y tienen una reacción colorida con antrona la cual es utilizada para su determinación cuantitativa.

### **DERIVADOS DE LAS CICLODEXTRINAS.**

Debido a que en este trabajo se han usado sólo las ciclodextrinas nativas, mencionaré muy pocos aspectos de las ciclodextrinas modificadas.

Las ciclodextrinas contienen 18 ( $\alpha$ CD), 21 ( $\beta$ CD) y 24 ( $\gamma$ CD) grupos hidroxilos los cuales pueden ser modificados químicamente. Los grupos C<sub>6</sub>-OH son los más reactivos y los C<sub>3</sub>-OH son los menos reactivos. La diferencia de esta reactividad no es muy grande y depende principalmente de las condiciones de reacción. Ya que la producción de derivados homogéneos de las ciclodextrinas no es fácil, éstos no son producidos a escala industrial, pero cabe destacar que son de gran utilidad ya que si se logra sustituir uno o más de sus grupos hidroxilos por un grupo apropiado, éstas ciclodextrinas modificadas pueden catalizar reacciones donde se incruste en ellas una molécula huésped. En la figura 3.8 se muestra la estructura de algunas ciclodextrinas modificadas.

Con respecto a las ciclodextrinas modificadas se puede resumir que sus modificaciones se pueden hacer por:

- a) Sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de los hidroxilos primarios y / o secundarios (éteres, ésteres, glucosil-CD's)
- b) Sustitución de uno o más hidroxilos primarios o secundarios (desoxi-halógenos, amino, etc.)
- c) Rotura de uno o más enlaces C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> por oxidación con periodato.

Como lo menciona Castagnino (1999), las reacciones con los grupos hidroxilos alteran las propiedades de las ciclodextrinas como sigue:

- Cambia la solubilidad de la ciclodextrina.
- Formación de diferentes uniones con analitos que pueden mejorar la complejación.

- Análisis de isómeros ópticos sin carga.

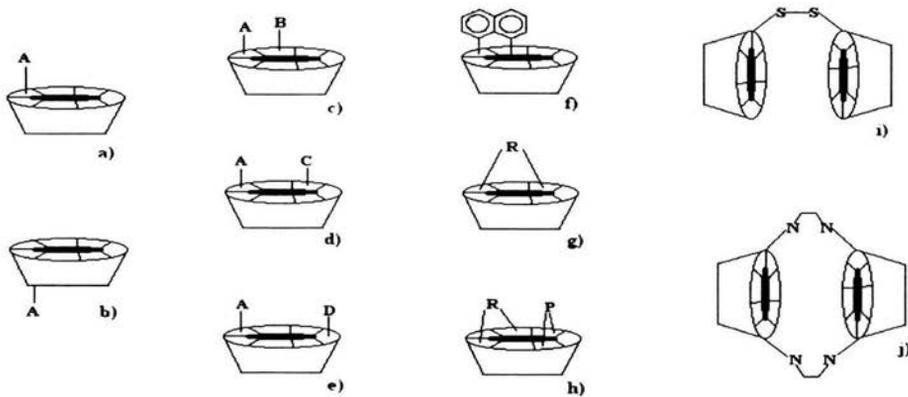


Figura 3.8. Estructuras de los derivados de las ciclodextrinas: a) monosustituido sobre el lado de los hidroxilos secundarios; b) monosustituido sobre el lado de los hidroxilos primarios; c) disustituido A-B; d) disustituido A-C; e) disustituido A-D; f) anexado; g) coronado; h) doblemente coronado; i) doble con un solo puente; j) doble con dos puentes.

## COMPLEJOS DE INCLUSIÓN DE LAS CICLODEXTRINAS

Las ciclodextrinas pueden ser consideradas como cápsulas de un tamaño molecular conocido. Cuando en la cavidad se aloja una molécula de otra sustancia esto es llamado complejo de inclusión, como se muestra en la figura 3.7. Los complejos de inclusión son entes que comprenden dos o más moléculas, en la cual una de las moléculas, el anfitrión, incluye a una molécula huésped total o parcialmente sólo con fuerzas físicas sin un enlace covalente. Como lo menciona Castagnino, las interacciones químicas entre el huésped y el anfitrión, que en este caso es la ciclodextrina, son:

- I. Interacciones del tipo van der Waals
- II. Uniones por puente de hidrógeno
- III. Interacciones dipolo-dipolo
- IV. Liberación de agua de mayor energía desde la cavidad
- V. Desprendimiento de energía de tensión del anillo
- VI. Efectos de tensión solvente-superficie

Los puntos anteriores ponen en evidencia las distintas fuerzas que rigen la incorporación del huésped a la ciclodextrina. Las ciclodextrinas son anfitriones típicos y pueden incluir una gran variedad de moléculas las cuales pueden tener el tamaño de uno o dos anillos de benceno o incluso más largos teniendo de un lado una cadena de tamaño comparable a la cavidad de la ciclodextrina.

Casi todas las aplicaciones de ciclodextrinas en formulación de drogas comprenden procesos de complejación. En muchos casos los complejos son separados en una forma no tan pura y son utilizados en forma de sustancias cristalinas.

La geometría en lugar de los factores químicos es un factor decisivo y determinante en el tipo de moléculas huésped que pueden penetrar en la cavidad de la ciclodextrina. Para mencionar un ejemplo, el naftaleno es demasiado voluminoso para la  $\alpha$ CD y el antraceno se acomoda solamente en la  $\gamma$ CD. Las moléculas incluidas se orientan en el anfitrión en una posición tal que permita el máximo contacto entre la parte hidrofóbica del huésped y la cavidad apolar de la ciclodextrina, en este caso, el anfitrión.

Lo antes expuesto explica un proceso de complejación 1:1 de CD:huésped, pero existen también los complejos 2:1 de CD:huésped, esto ocurre principalmente cuando el huésped es demasiado largo para encontrar un alojamiento adecuado en la cavidad de la ciclodextrina y por tanto como sale una parte de él, de la ciclodextrina, se puede llevar a cabo otro proceso de complejación con una nueva ciclodextrina. Tales complejos se pueden formar, por ejemplo con la vitamina D<sub>3</sub> y  $\beta$ CD y con cadenas alifáticas de n-alcanos y  $\alpha$ CD.

En solución la  $\alpha$ CD y  $\beta$ CD están altamente asociadas con el ácido benzoico pero sólo el complejo de la  $\beta$ CD puede ser cristalizado rápidamente. Un complejo cristalino 2:1 de  $\alpha$ CD y ácido benzoico dará un rendimiento bajo ya que el anillo de la  $\alpha$ CD es probablemente demasiado pequeño para acomodar la molécula de ácido y dos moléculas de ciclodextrina se deben unir para formar una cápsula para el ácido benzoico. En solución los requerimientos estéricos son menos exigentes y los

complejos pueden ser formados, de hecho se puede formar un complejo 1:1 de  $\alpha$ CD y ácido benzoico.

La magnitud de la formación del complejo depende también de la polaridad de la molécula huésped, ya que moléculas muy hidrofílicas (muy solubles en agua) fuertemente hidratadas forman complejos muy débiles. Sólo moléculas que son menos polares que el agua pueden formar complejos con las ciclodextrinas.

Las fuerzas cohesivas entre las moléculas del huésped impiden su separación lo cual es una precondición para la inclusión. Una medida de la cohesión entre moléculas de una sustancia cristalina es su punto de fusión, cuando este es más de 250° C no se puede preparar un complejo con ciclodextrina.

### **LA ENERGÉTICA Y EL MECANISMO DE LA INTERACCIÓN ANFITRIÓN-HUÉSPED**

Como ya lo he mencionado, la inclusión de un huésped en la cavidad de la ciclodextrina es esencialmente una sustitución de las moléculas de agua incluidas por el huésped menos polar. Este proceso es una interacción favorecida energéticamente entre un huésped no polar y una cavidad hidrofóbica imperfectamente solvatada. Los cambios de entalpía y entropía juegan un papel en este proceso.

Los efectos existentes por parte del huésped y la ciclodextrina, para que se lleve a cabo la inclusión son los siguientes:

- Sustitución de la interacción polar/apolar desfavorecida energéticamente entre el agua incluida y la cavidad de la ciclodextrina por una más favorecida apolar/apolar entre el huésped y la cavidad.
- La distensión del anillo en la complejación
- Las interacciones del tipo van der Waals y en el caso de algunos huéspedes el enlace por puente de hidrógeno entre el anfitrión y éstos.

El papel de la sustitución de agua por un huésped de tamaño apropiado, forma y polaridad parece ser un aspecto universal para que se lleve a cabo la formación del complejo.

Las ciclodextrinas pueden ser consideradas como moléculas hidrofóbicas en el sentido de que su solubilidad mejora un poco cuando una pequeña cantidad de un solvente relativamente apolar, como el etanol es agregado al agua. Esto muestra que la cavidad de la ciclodextrina es hidrofóbica en comparación con el agua.

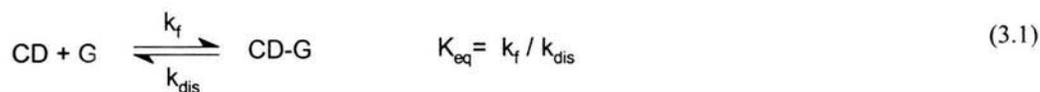
Es muy importante saber que los parámetros termodinámicos, entalpía ( $\Delta H$ ) y entropía ( $\Delta S$ ) pueden ser obtenidos de la dependencia de la constante de disociación con la temperatura. El valor de  $\Delta H$  es casi siempre negativo, y el complejo se disocia cuando la temperatura es incrementada. Los valores de  $\Delta S$  pueden ser positivos o negativos. Esto indica que, dependiendo de la molécula huésped, varias fuerzas son involucradas en el proceso de formación del complejo. Los valores de  $\Delta H$  y  $\Delta S$  pueden ser calculados desde datos espectrofotométricos pero, ¡esto es importante!, *los valores más confiables son los obtenidos por determinaciones calorimétricas.*

### **EL EQUILIBRIO ASOCIACIÓN-DISOCIACIÓN**

Los efectos que pueden ser logrados por medio de la formación de complejos de ciclodextrinas son cambio en la solubilidad, aceleración o retardo de la absorción, estabilización en solución o en fase sólida, formación selectiva de complejos con cierto componente de una mezcla, etc., todos estos efectos dependen de la estabilidad y solubilidad de los complejos formados.

La estabilidad y la solubilidad son propiedades enteramente independientes, como se puede ver a continuación: Un complejo muy estable puede ser muy soluble y por tanto difícil de obtener en forma cristalina. Alternamente un complejo de baja estabilidad puede tener baja solubilidad y puede ser aislado fácilmente de una solución acuosa con un buen rendimiento en forma cristalina con casi una composición estequiométrica.

El estado de equilibrio de un sistema 1:1 anfitrión: huésped y las constantes de velocidad,  $k_{dis}$  para la disociación y  $k_f$  para la formación del complejo de inclusión (CD-G) entre la ciclodextrina (CD) con una molécula huésped (G) están dadas por la ecuación química 3.1.



Se puede expresar la constante de equilibrio ( $K_{eq}$ ), que da lugar a la formación del complejo de inclusión, en función de los reactantes y los productos como se muestra en la ecuación química 3.2.

$$K_{eq} = \frac{[CD-G]}{[CD] [G]} \quad (3.2)$$

También se puede expresar por medio del recíproco de  $K_{eq}$  la destrucción, por así decirlo, del complejo de inclusión formado, esto es representado por la ecuación química 3.3.

$$(K_{eq})^{-1} = \frac{[CD] [G]}{[CD-G]} \quad (3.3)$$

En solución diluida prevalece la estequiometría 1:1 pero a altas concentraciones de la molécula huésped o con huéspedes específicos se han observado estequiometrías 1:2, 2:1 o 2:2.

En este capítulo se enlista el material utilizado, posteriormente se da una breve descripción del equipo usado para las determinaciones calorimétricas y por último se describe el procedimiento experimental.

### **MATERIAL Y EQUIPO UTILIZADO**

- Matraces Erlenmeyer de 50 mL
- Agitadores magnéticos.
- Espátula.
- Balanza analítica OHAUS, Analytical Plus, Mod. AP250D, Capacidad: 210g/52g x 0.01mg/0.1g
- Jeringas de 5 mL
- Parrilla de agitación magnética.
- Piseta con agua destilada.
- Piseta con acetona.
- Desionizador de agua Nanopure Infinity Mod. D8961
- TAM de Thermometric, Suecia.
- Bomba de vacío.
- Tanque de N<sub>2</sub>

### **DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO**

El equipo utilizado para las determinaciones calorimétricas es el Thermal Activity Monitor (TAM) de Thermometric, Suecia equipado con una unidad calorimétrica 2201, de alta sensibilidad. Este es un calorímetro de titulación continua a presión constante, en él se puede variar la temperatura de la reacción que está ocurriendo en su interior. En este calorímetro se puede monitorear una gran variedad de reacciones químicas y biológicas. Este aparato puede monitorear y cuantificar procesos exotérmicos y endotérmicos; a manera de ejemplo se puede obtener información de la

estequiometría y extensión de una reacción química, cambios de fase o de estructura o del metabolismo de sistemas vivos.

Las reacciones pueden ser estudiadas variando la temperatura del aparato desde 5 hasta 80°C. En la figura 4.1 se muestra el TAM y sus componentes principales.

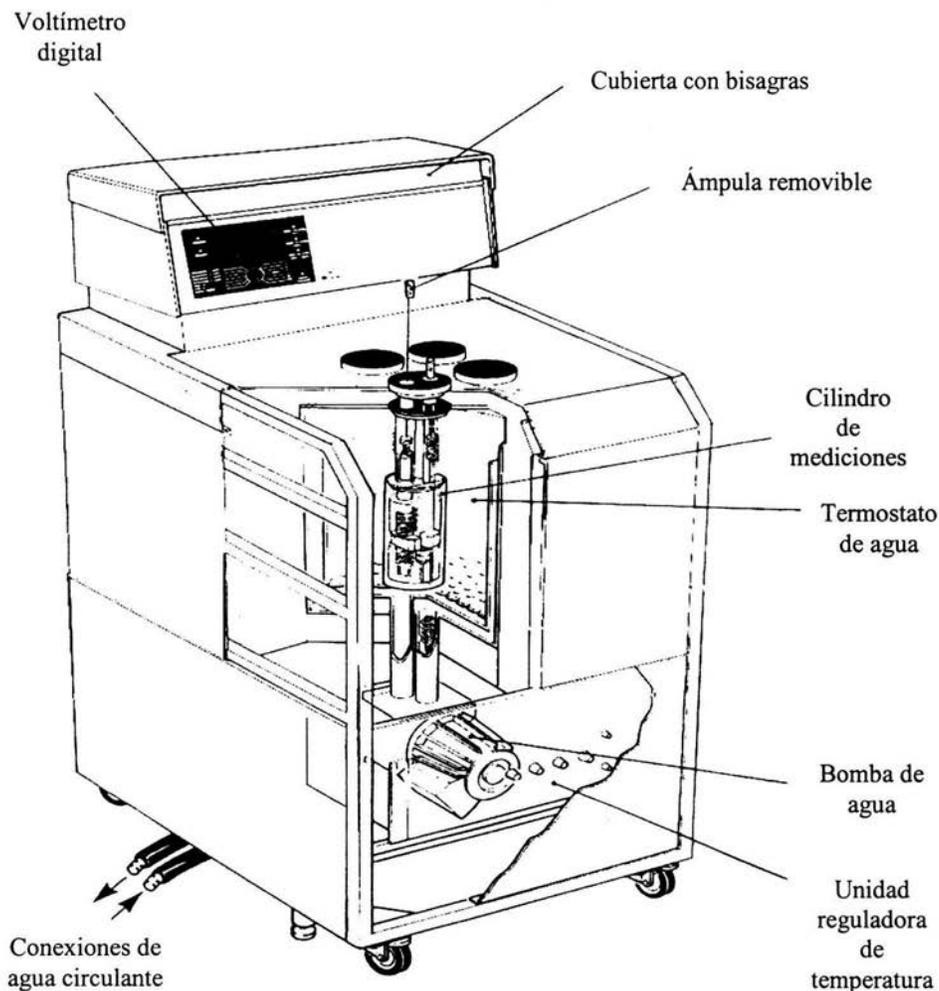


Figura 4.1. Representación esquemática del TAM

Este aparato cuenta con 4 cilindros individuales de medición las cuales pueden ser colocadas en el baño de agua que mantiene la temperatura constante con una incertidumbre de  $\pm 2 \times 10^{-4}$  °C dentro del TAM, esto quiere decir que en dicho aparato se pueden medir, monitorear y caracterizar hasta cuatro reacciones químicas diferentes simultáneamente a la misma temperatura.

La energía calorífica de una muestra activa en el cilindro de medición es canalizada por medio de unas termopilas extremadamente sensibles las cuales se denominan elementos Peltier y actúan como generadores termoeléctricos, estos elementos son construidos de materiales semiconductores capaces de responder a gradientes de temperatura de menos de una millonésima de grado Celsius, los cuales se pueden apreciar en la figura 4.2. La función de estos elementos, extraordinarios detectores sensitivos, es convertir la energía calorífica en una señal de voltaje proporcional al calor que fluye y los resultados son presentados como una medida de la energía térmica producida por la muestra por unidad de tiempo.

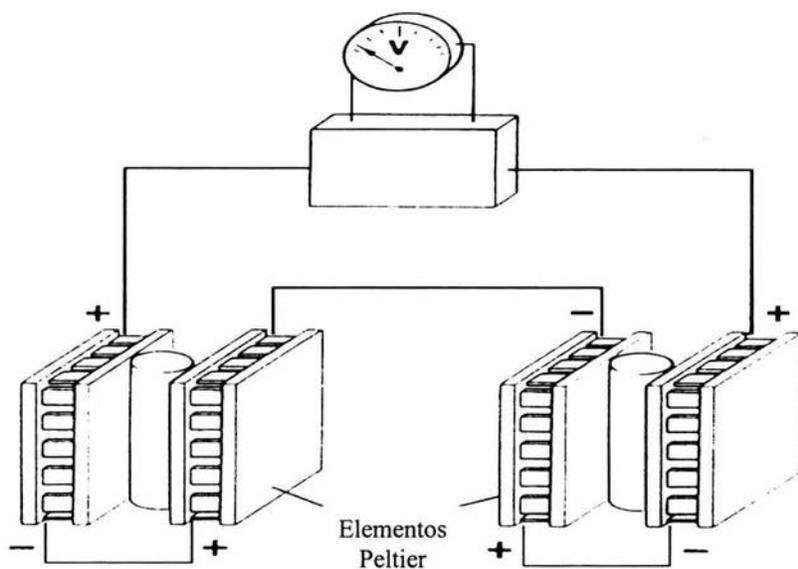


Figura 4.2. Elementos Peltier

El TAM tiene un panel de visualización en el frente y un switch multiposición, los cuales al utilizarse juntos permiten el acceso a toda la información necesaria sin interrumpir las mediciones.

Las dos condiciones principales del sistema son:

- El control preciso de las condiciones isotérmicas en el baño de agua.
- La detección de los eventos térmicos por el sistema.

Las funciones de los componentes principales del TAM son las siguientes:

**Voltímetro digital:** en sí este es parte de la pantalla visualizadora, en ella se puede ver el avance del experimento seleccionando el canal donde se ha insertado la muestra, la temperatura del sistema, y los indicadores de la eficiencia con la cual está trabajando el baño térmico.

**Cubierta con bisagras:** su función principal es proteger el panel de control en el cual se encuentra un switch con 7 posiciones el cual permite seleccionar en un rango de 3 a 3000  $\mu$ Watt, un potenciómetro para un posible ajuste de cero o un ajuste fino, switch y potenciómetro para cada canal, una unidad digital de calibración con la cual se puede conectar el TAM a una PC y un seleccionador de canales.

**Ámpula removible:** estas ámpulas son remplazadas por unas flechas las cuales tienen un motor en la parte superior para poder mover el agitador que se encuentra en la parte inferior de las mismas, en la parte inferior se colocan las celdas de muestra y de referencia, para cada flecha, y por último cada flecha tiene un estrecho canal por el cual pasa una cánula exterior que va a dar al interior de las celdas, esto con el fin de que pueda ser inyectado uno de los reactivos a la celda y se efectúe la reacción.

**Cilindro de mediciones:** en el interior de este cilindro se encuentran los elementos peltier y es también el lugar donde quedan insertadas las celdas de muestra y de referencia listas para que sea inyectado el reactivo desde el exterior y comience la medición del calor de la reacción.

**Termostato de agua:** este está constituido por un baño de agua de 25 litros, el agua circula continuamente por una bomba en un tanque de acero inoxidable en el cual esta contenido el cilindro de mediciones.

**Bomba de agua:** esta es la que permite que el agua circundante al cilindro de mediciones en el tanque de acero inoxidable recircule hacia fuera y dentro para mantener la temperatura constante de trabajo.

**Unidad reguladora de temperatura:** en esta se puede seleccionar el rango de temperatura a la cual se desea trabajar en el TAM por medio de una combinación de perillas

**Conexiones del agua que circula del exterior:** estas conexiones están unidas a dos bombas de agua externas las cuales ayudan a mantener la temperatura del interior del TAM constante.

En la figura 4.3 se muestra el cilindro de mediciones junto con los elementos Peltier para su mejor observación y comprensión del equipo.

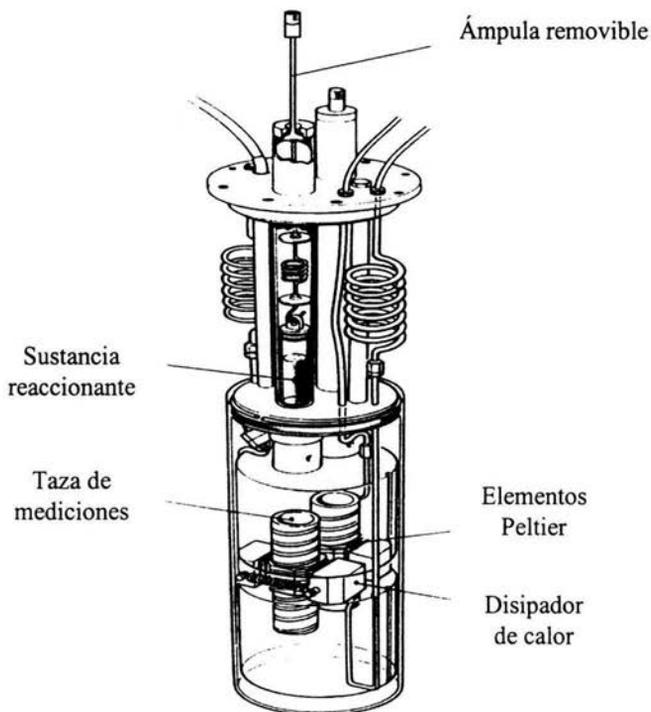


Figura 4.3. Representación interna del cilindro de mediciones, con la sustancia a reaccionar.

**PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL**

En este trabajo se utilizaron sin previa purificación la  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  ciclodextrinas nativas y el tensoactivo octil- $\beta$ -D-glucopiranosido. La  $\alpha$  y  $\beta$  ciclodextrinas fueron obtenidas de Aldrich, el tensoactivo se obtuvo de Sigma y la  $\gamma$ -ciclodextrina se obtuvo de Cerestar USA, INC. La cantidad de agua, expresada como por ciento de peso en peso, contenida en la cavidad de cada ciclodextrina fue determinada en un Karl Fisher Metrohm, Mod. 701 KF Titrimo.

Los matraces donde fueron preparadas las soluciones así como las celdas de medición, los agitadores de dichas celdas y los agitadores magnéticos de los matraces fueron lavados con agua destilada solamente, enjuagados con acetona y secados con corriente de nitrógeno, esto con el fin de asegurar que ningún otro tipo de tensoactivo estuviera presente en el experimento. Por otra parte, las jeringas de inyección donde se coloca el tensoactivo fueron enjuagadas por lo menos cinco veces con agua destilada.

Una vez lavado y secado el material se prepararon las soluciones de ciclodextrina y tensoactivo, este proceso se llevó a cabo por pesada en una balanza analítica con una incertidumbre de  $2 \times 10^{-4}$  g. El agua utilizada para la preparación de las soluciones, tanto de ciclodextrina nativa como de tensoactivo, fue destilada y desionizada hasta obtener una resistividad de  $17 \mu\Omega$  cm y desgasificada mediante una bomba de vacío. En la tabla 5.1 se muestran las concentraciones de ciclodextrina que fueron preparadas para este trabajo.

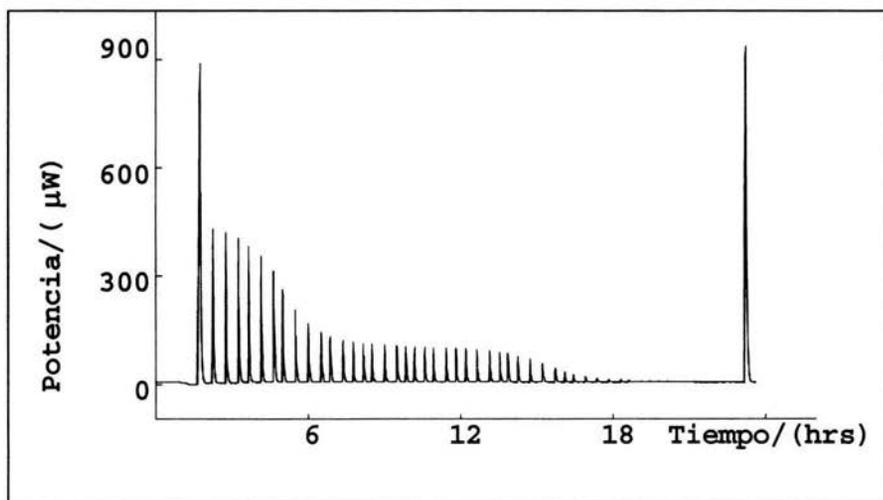
Las jeringas utilizadas para las titulaciones, las cuales se introducen hasta el interior de la celda de mediciones, cuentan con cánulas de acero inoxidable, estas jeringas, que contenían al tensoactivo y agua previamente desionizada y desgasificada, fueron llenadas de tales sustancias insertando con una jeringa de 5 mL el tensoactivo y el agua en dichas jeringas y era necesario sacar el aire de dichas jeringas y limpiar el exceso de solución de la punta de la cánula, sólo así estaban listas para ser utilizadas e introducidas en el TAM.

Después de preparar las soluciones de ciclodextrina y tensoactivo, se procedió a realizar las titulaciones calorimétricas, las cuales se llevaron a cabo en el TAM. Ya que la celdas de mediciones tienen un volumen máximo de 3.6 mL, se adicionó en la celda de muestra y de referencia ciclodextrina y agua desionizada respectivamente en una cantidad de  $1.8 \pm 0.2$  g, y posteriormente fueron conectadas a la flecha cerrándolas con sus respectivos empaques. Las flechas fueron introducidas en el TAM, en el canal correspondiente, poco a poco hasta observar en el monitor de la PC que la línea base del sistema fuera constante y por último fueron introducidas completamente hasta llegar a la parte inferior de la taza de mediciones. Una vez hecho esto, fueron introducidas las jeringas con cánulas que contenían al tensoactivo y al agua, posteriormente se prendieron los agitadores de las celdas de muestra y de referencia. Era necesario que antes de empezar el experimento se seleccionara la sensibilidad a la cual se correría el experimento. Las sensibilidades óptimas para hacer este trabajo fueron de  $1000\mu\text{W}$  para experimentos con  $\alpha\text{CD}$  y de  $300\mu\text{W}$  para experimentos con  $\beta$  y  $\gamma$  CD. Se programaba el TAM utilizando el software Digitam 4.1 para realizar el experimento automáticamente con las condiciones mostradas en la tabla 4.1.

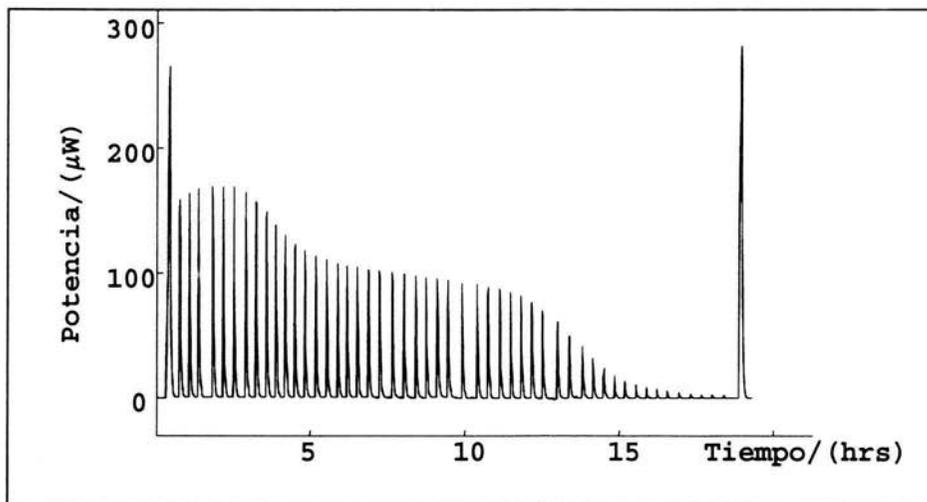
Tabla 4.1. Condiciones experimentales entre el OGP y las ciclodextrinas nativas

No de titulaciones	Vol. por titulación / $\mu\text{L}$	Sensibilidad / $\mu\text{W}$	Celda de muestra	Celda de referencia	Jeringa de muestra	Jeringa de referencia
50	10	1000	$\alpha\text{CD}$	$\alpha\text{CD}$	OGP	$\text{H}_2\text{O}$
50	10	300	$\beta\text{CD}$	$\beta\text{CD}$	OGP	$\text{H}_2\text{O}$
75	10	300	$\gamma\text{CD}$	$\gamma\text{CD}$	OGP	$\text{H}_2\text{O}$

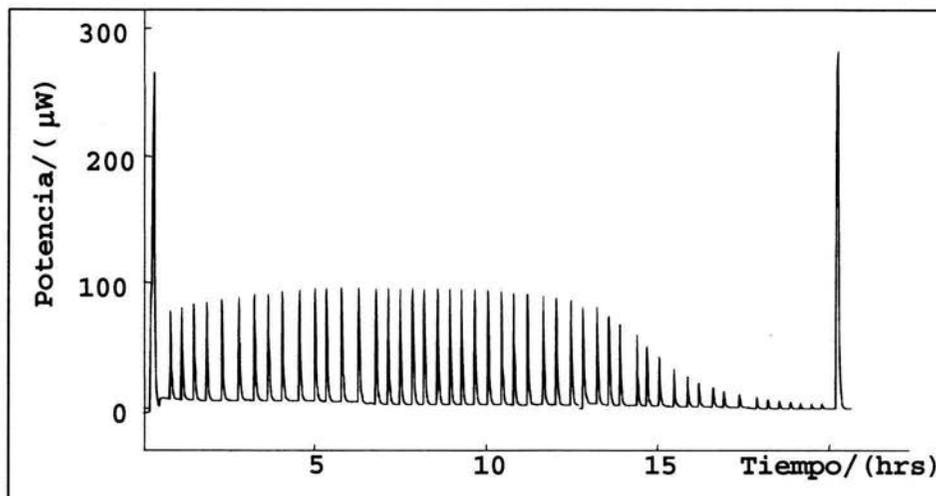
Los experimentos realizados en el TAM (Thermometric Activity Monitor) proporcionaron una señal al momento de haber adicionado el OGP, el cual tenía una concentración de aproximadamente 10 veces su CMC, a la celda donde se contenía cada una de las ciclodextrinas nativas. La figura 5.1 muestra tres potenciogramas, cada uno característico de una ciclodextrina con OGP. A este conjunto de señales lo denomino potenciograma porque representa la potencia en función del tiempo transcurrido. La primera y la última señales representan calibraciones del calorímetro, que debido a su diseño, son procesos exotérmicos, por tanto, en esta figura se observa que en cada adición de solución de OGP se libera calor.



a)



b)



c)

Figura 5.1. Potenciogramas característicos de cada una de las ciclodextrinas nativas cuando se está agregando OGP. a)  $\alpha\text{CD}$  10mM; b)  $\beta\text{CD}$  12mM y c)  $\gamma\text{CD}$  8 mM

En los potenciogramas anteriores, cada señal, a excepción de la primera y la última, representa una adición o una titulación de una cantidad conocida de OGP en solución, al realizarse estas adiciones, ocurren diferentes fenómenos en la celda de reacción que se enlistan a continuación:

1. Al adicionar OGP a una concentración muy alta, casi todo él se encuentra en forma de micelas, por tanto, conforme se inyecta ocurre un proceso de desmicelización al tocar la solución acuosa.
2. Cuando se desmicela el OGP los monómeros resultantes son complejados por las moléculas de ciclodextrina presentes en la celda de reacción, así se continúa hasta que las moléculas de ciclodextrina se saturan de moléculas de OGP.
3. Una vez que ha ocurrido la saturación, puesto que se sigue inyectando el OGP, éste al tocar la solución acuosa continúa desmicelándose y los monómeros resultantes se van acumulando en solución acuosa.
4. Cuando se han acumulado suficientes monómeros de OGP llega un momento en que se unen formando las primeras micelas en la solución acuosa.
5. Conforme se sigue inyectando OGP pueden ocurrir dos cosas, la primera es que el OGP inyectado en forma de micela al hacer contacto con el agua la micela ya no se destruya o, la segunda es que la micela al hacer contacto con el agua se disocie en monómeros e inmediatamente se formen de nuevo micelas puesto que la solución acuosa ya está saturada de monómeros. Pero lo que sí se puede deducir es que en todo momento hay micelas formadas.

De aquí en adelante llamaré **proceso 1** a los puntos 1 y 2 que se acaban de mencionar, los cuales representan el proceso de la formación del complejo de inclusión entre el tensoactivo OGP y las ciclodextrinas nativas, los puntos 3, 4 y 5 corresponden al proceso de formación de micelas y, a esto lo denominaré **proceso 2**.

La figura 5.2 muestra la identificación de estos procesos en un entalpograma, en el cual se encuentran representadas las áreas de cada una de las señales del potenciograma que corresponden al calor desprendido en cada adición. Para determinar el área bajo la curva de cada titulación se utilizó el programa iTam (Chávez, H) el cual se probó comparando sus resultados con los valores que proporciona el software Digitam 4.1 de Thermometric. Se pudo apreciar que los valores

obtenidos son muy confiables, y en comparación con dicho software el programa iTam proporciona los valores mucho más rápido.

Cuando se obtuvieron los valores del área bajo la curva, fueron divididos por el número de moles inyectados en cada titulación y por tanto se obtienen valores de energía en joules por mol inyectado de OGP, estos fueron graficados contra la concentración de tensoactivo presente en cada titulación y así se obtuvieron entalpogramas como el mostrado en la figura 5.2. De acuerdo con la aproximación de que a concentraciones muy bajas la concentración molar prácticamente es igual a la concentración molal, en algunas gráficas se encontrarán las unidades de concentración molar.

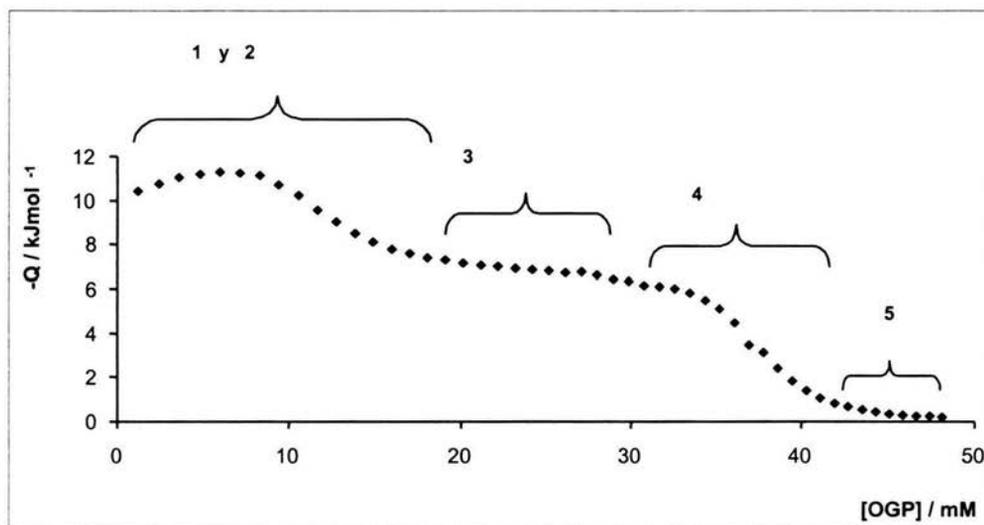
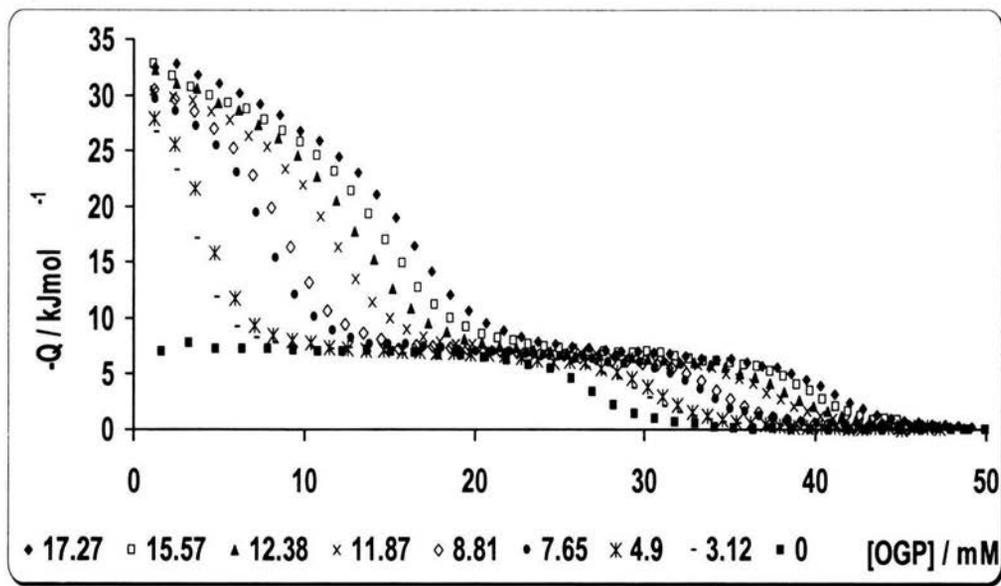


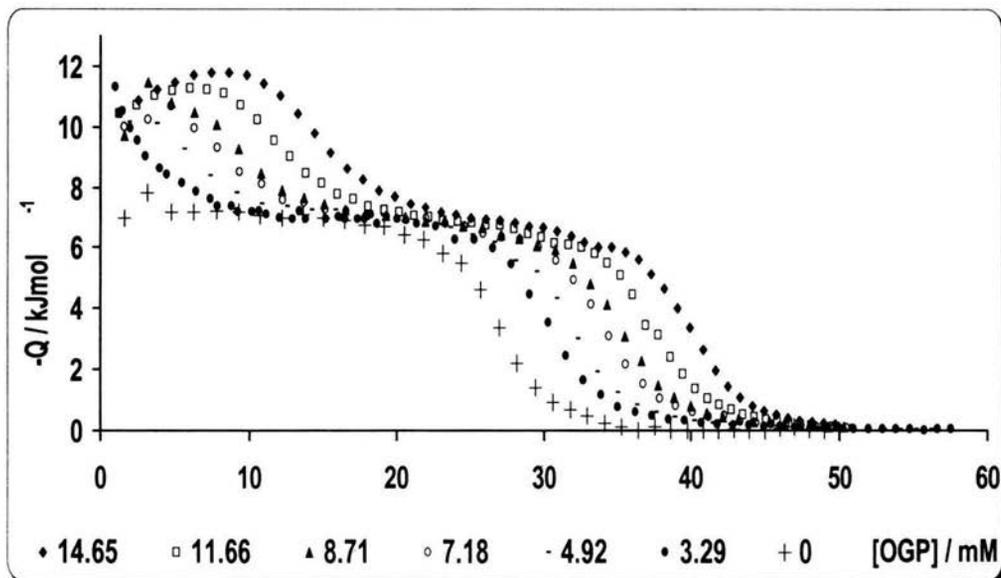
Figura 5.2. Entalpograma que muestra los fenómenos involucrados en un experimento de titulación continua, con OGP como titulante y ciclodextrina como especie titulada.

La figura 5.3 muestra los entalpogramas agrupados de cada una de las ciclodextrinas nativas, esto con el fin de poder observar la variación de la respuesta conforme se va aumentando la concentración de ciclodextrina. En dicha figura también se muestra el entalpograma cuando en la celda no se encuentra ninguna ciclodextrina nativa y sólo se está agregando el OGP al agua.

En la figura 5.4 se puede observar un entalpograma en el que se presenta el comportamiento del OGP en presencia de las tres ciclodextrinas aproximadamente a las mismas concentraciones.



a)



b)

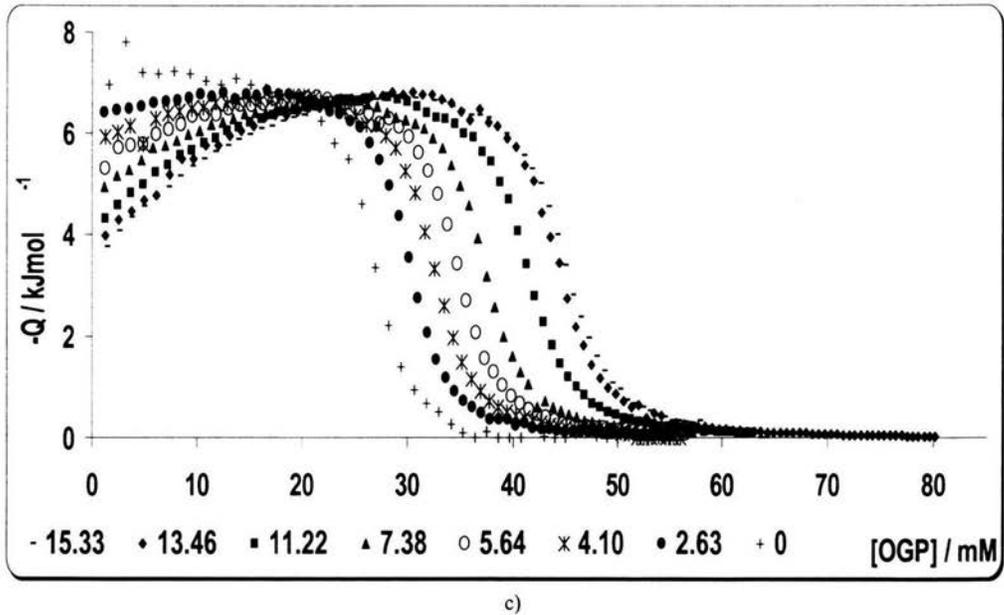


Figura 5.3. Entalpogramas de cada una de las ciclodextrinas nativas: a)  $\alpha$ CD; b)  $\beta$ CD; c)  $\gamma$ CD. En cada uno de ellos se muestran las concentraciones que se utilizaron en los experimentos, la concentración de 0 es la corresponde a experimento en ausencia de ciclodextrina.

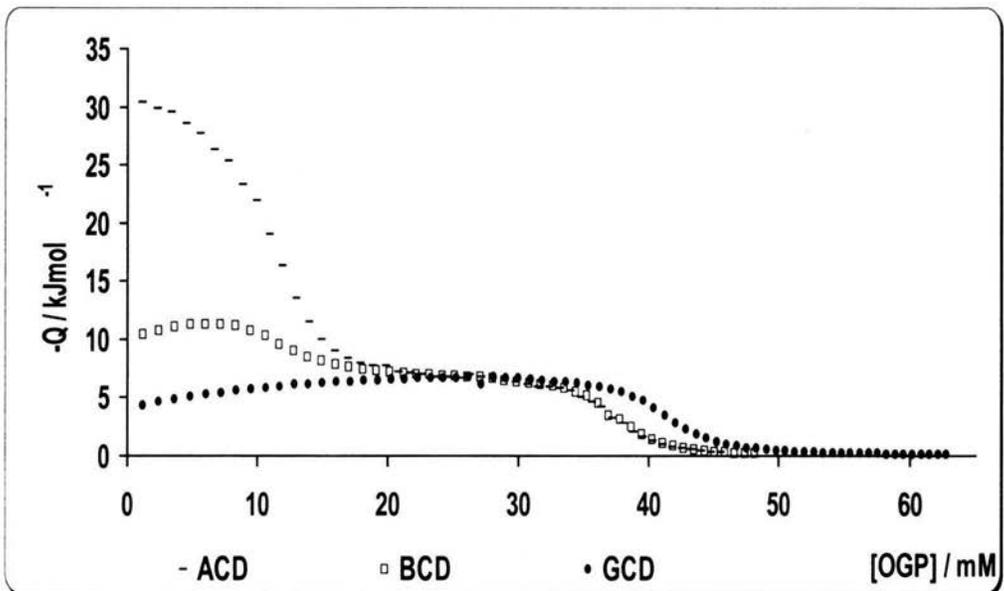


Figura 5.4. Comparación de los entalpogramas de las ciclodextrinas nativas, sus concentraciones son 11.87, 11.66 y 11.22 para la ACD, BCD y GCD respectivamente.

A partir de los entalpogramas se calcularon los parámetros termodinámicos de cada una de las etapas que comprende un experimento. En la tabla 5.1 se muestran las concentraciones que se utilizaron para los experimentos de cada una de las ciclodextrinas nativas. Aquellas concentraciones con el supraíndice (\*) son las utilizadas para determinar los parámetros termodinámicos del proceso 1; por otra parte, todos los entalpogramas de todas las concentraciones se utilizaron para determinar los parámetros termodinámicos del proceso 2. Cabe señalar que debido a la baja solubilidad de la  $\beta$ CD (16.29 mM) los experimentos realizados se hicieron con concentraciones de ciclodextrina en un rango de 0 a 16 mM aproximadamente.

Tabla 5.1. Concentraciones utilizadas de las ciclodextrinas nativas en los experimentos de la interacción ciclodextrina-tensoactivo.

CONCENTRACIÓN EN mM										
[ $\alpha$ CD]	17.27 *	15.57 *	12.38 *	11.87 *	8.81 *		7.65 *		4.90	3.12
[ $\beta$ CD]		14.65 *		11.66 *	8.71 *		7.18 *		4.92	3.30
[ $\gamma$ CD]		15.33 *	13.46 *	11.22 *	8.78 *	8.06 *	7.38 *	5.64	4.10	2.63

**RESULTADOS DEL PROCESO 1**

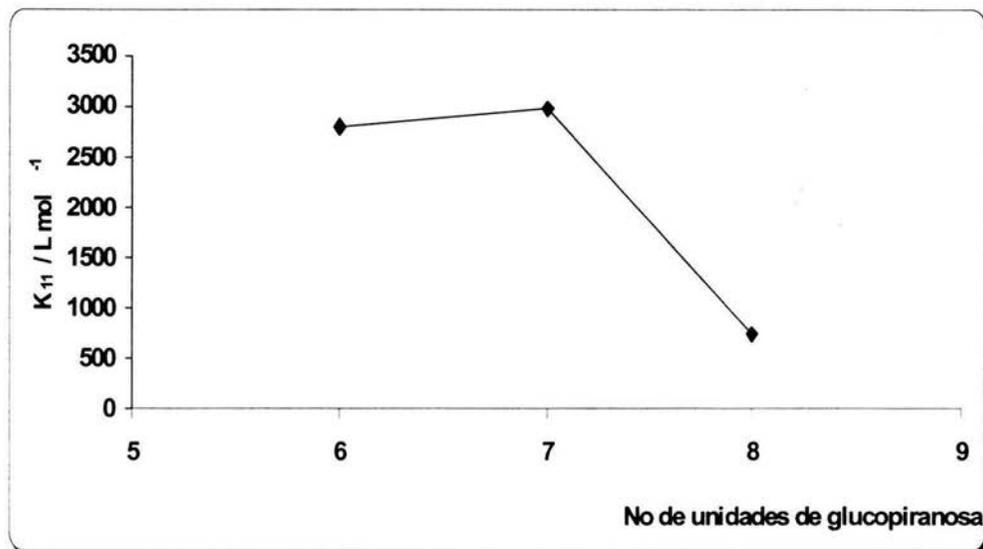
Por medio del software Digitam 4.1 de Thermometric y los entalpogramas mencionados anteriormente en la tabla 5.1 se determinaron los parámetros termodinámicos para el proceso de formación del complejo 1:1 que se muestran en la tabla 5.2. Tales parámetros son el promedio de los parámetros obtenidos en los experimentos señalados en la tabla 5.1 y su respectivo error (e).

Tabla 5.2. Parámetros termodinámicos del proceso 1

Ciclodextrina	$K_{11} \pm e /$ $L \text{ mol}^{-1}$	$\Delta H^{\circ}_{11} \pm e /$ $\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta G^{\circ}_{11} \pm e /$ $\text{kJ mol}^{-1}$	$T\Delta S^{\circ}_{11} \pm e /$ $\text{kJ mol}^{-1}$
$\alpha$ CD	2790 $\pm$ 505	-22.9 $\pm$ 0.5	-19.7 $\pm$ 0.5	-3.2 $\pm$ 0.0
$\beta$ CD	2980 $\pm$ 1118	-4.3 $\pm$ 0.2	-19.8 $\pm$ 1.0	15.6 $\pm$ 0.8
$\gamma$ CD	737 $\pm$ 196	2.1 $\pm$ 0.1	-16.4 $\pm$ 0.7	18.5 $\pm$ 0.6

e es el error de cada parámetro

En la figura 5.5 se puede apreciar la representación gráfica de los valores de  $K_{11}$  en función de las ciclodextrinas nativas para la formación del complejo de inclusión con cada una de ellas. En dicha figura, en el eje de las abscisas, se ha colocado el número de unidades de glucopiranososa que componen a cada ciclodextrina en lugar de su nombre.

Figura 5.5. Variación de  $K_{11}$ . Factibilidad de formación de los complejos de inclusión.

En la figura 5.6 se puede apreciar una gráfica de contribuciones para los parámetros termodinámicos obtenidos en el proceso 1, en función del número de unidades de glucopiranososa que componen a cada ciclodextrina.

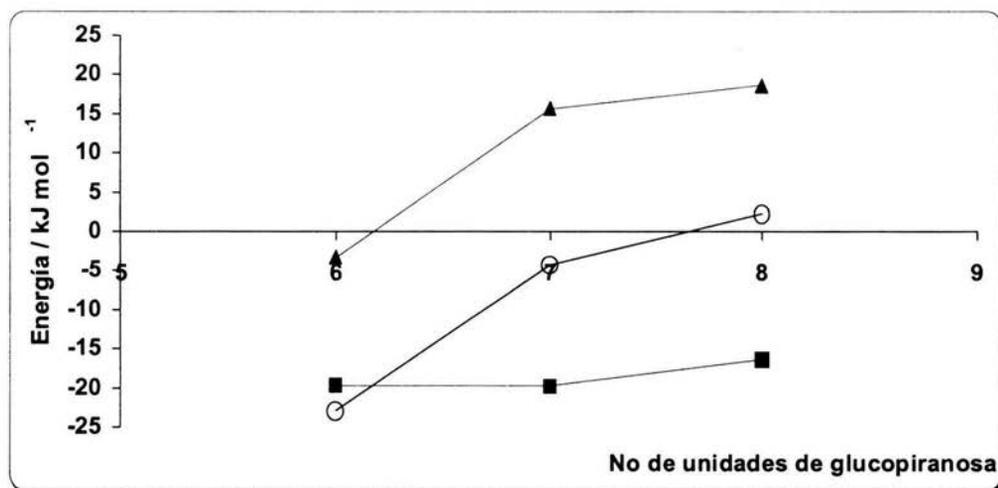


Figura 5.6. Contribuciones energéticas para la formación de los complejos de inclusión.  
 ○ ΔH°<sub>11</sub>; ■ ΔG°<sub>11</sub>; ▲ TΔS°<sub>11</sub>

La constante de equilibrio la defino como se muestra en la ecuación 5.1

$$K_{11} = \frac{[CD-OGP]}{[OGP][CD]} \tag{5.1}$$

En donde [CD-OGP] es la concentración del complejo de inclusión formado entre la ciclodextrina y el tensoactivo, y [OGP] y [CD] son las concentraciones del tensoactivo y la ciclodextrina respectivamente en equilibrio. K<sub>11</sub> la puedo nombrar también como constante de formación del complejo de inclusión CD-OGP.

Los parámetros termodinámicos fueron obtenidos haciendo uso de las siguientes ecuaciones como lo menciona Eftink (1980). El estudio de la formación de un complejo de inclusión 1:1 entre una ciclodextrina nativa y el OGP puede ser representado por la ecuación 5.2



Ahora haciendo uso de las siguientes consideraciones:

La entalpía es una propiedad extensiva, por tanto depende de la cantidad de material presente en el sistema. La ecuación 5.3 proporciona un valor de  $\Delta H^{\circ}_{total}$  que comprende los procesos de formación del complejo de inclusión y dilución de la ciclodextrina y el tensoactivo.

$$\Delta H^{\circ}_{total} = \Delta H^{\circ}_{11} + \Delta H^{\circ}_{dilución\ CD} + \Delta H^{\circ}_{dilución\ OGP} \quad (5.3)$$

Las pruebas realizadas en el laboratorio indicaron que el  $\Delta H^{\circ}_{dilución\ OGP}$  es prácticamente cero, y por otro lado el  $\Delta H^{\circ}_{dilución\ CD}$  no es tan despreciable. Esto se puede ver en la figura 5.7.

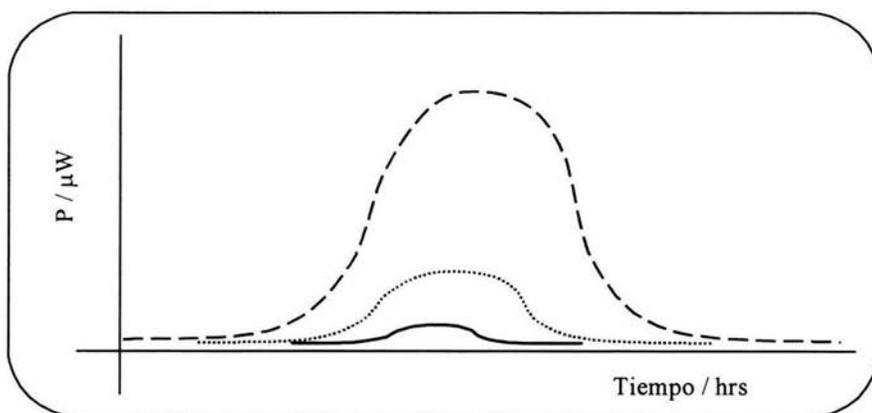


Figura 5.7. Potenciograma que muestra como se desprecia el  $\Delta H^{\circ}_{dilución\ OGP}$ .

— — —  $\Delta H^{\circ}_{11}$  cuando se mezcla CD y OGP; • • •  $\Delta H^{\circ}_{dilución\ CD}$ ; \_ \_ \_  $\Delta H^{\circ}_{dilución\ OGP}$ .

Rearreglando la ecuación 5.3, se tiene un nuevo valor para  $\Delta H^{\circ}_{11}$  como lo muestra la ecuación 5.4.

$$\Delta H^{\circ}_{11} = \Delta H^{\circ}_{total} - \Delta H^{\circ}_{dilución\ CD} \quad (5.4)$$

El TAM está diseñado de tal manera que cuando en la celda de muestra y de referencia se coloca CD y se inyecta OGP y  $H_2O$  a cada celda respectivamente, el aparato hace la resta para dar respuestas de potencia como lo muestra ecuación 5.4. Ahora, el calor en cada titulación está representado por el balance de energía de la ecuación 5.5.

$$\Delta H^{\circ}_{neto} = [CD-OGP] * \Delta H^{\circ}_{11} / [CD]_0 \quad (5.5)$$

Donde  $[CD]_0$  es la concentración total de CD en cada adición y el  $\Delta H^\circ_{\text{neto}}$  es el calor involucrado en cada titulación a medida que avanza el experimento.

Al hacer un balance de masa con respecto a la CD como se muestra en la ecuación 5.6 y sustituir ese valor en la ecuación 5.5 se obtiene una nueva expresión dada por la ecuación 5.7.

$$[CD]_0 = [CD] + [CD\text{-OGP}] \quad (5.6)$$

$$\Delta H^\circ_{\text{neto}} = [CD\text{-OGP}] * \Delta H^\circ_{11} / ([CD] + [CD\text{-OGP}]) \quad (5.7)$$

Expresando la concentración del complejo de inclusión en términos de la constante de equilibrio como lo muestra la ecuación 5.8 y sustituyendo en la ecuación 5.7 surge la ecuación 5.9.

$$[CD\text{-OGP}] = K_{11} * [CD] * [OGP] \quad (5.8)$$

$$\Delta H^\circ_{\text{neto}} = (K_{11} * [CD] * [OGP] \Delta H^\circ_{11}) / ([CD] + K_{11} * [CD] * [OGP]) \quad (5.9)$$

Rearreglando la ecuación 5.9 al sacar como factor común a  $[CD]$  del numerador y denominador se tiene la ecuación 5.10.

$$\Delta H^\circ_{\text{neto}} = (K_{11} * [OGP] * \Delta H^\circ_{11}) / (1 + K_{11} * [OGP]) \quad (5.10)$$

Tomando el recíproco se obtiene la ecuación 5.11, y reorganizando se obtiene la 5.12 que es la ecuación de una línea recta donde la ordenada al origen y la pendiente son:

$(1 / \Delta H^\circ_{11})$  y  $(1 / K_{11} \Delta H^\circ_{11})$  respectivamente, como se muestra en la figura 5.8.

$$1 / \Delta H^\circ_{\text{neto}} = (1 + K_{11} * [OGP]) / (K_{11} * [OGP] * \Delta H^\circ_{11}) \quad (5.11)$$

$$1 / \Delta H^\circ_{\text{neto}} = (1 / (K_{11} * [OGP] * \Delta H^\circ_{11})) + 1 / \Delta H^\circ_{11} \quad (5.12)$$

Ahora, todo sería muy fácil pero hay un parámetro que no conocemos y es  $1 / [OGP]$ , el cual puede ser expresado en términos de masa y energía como lo muestra la ecuación 5.13.

$$[OGP] = [OGP]_0 - (\Delta H^\circ_{\text{neto}} [CD]_0) / \Delta H^\circ_{11} \quad (5.13)$$

al resolver las ecuaciones 5.12 y 5.13 de forma iterativa empezando con la consideración de la ecuación 5.14 se obtienen los parámetros de  $K_{11}$  y  $\Delta H^\circ_{11}$

$$\Delta H^\circ_{\text{máximo}} / [CD]_0 = \Delta H^\circ_{11} \quad (5.14)$$

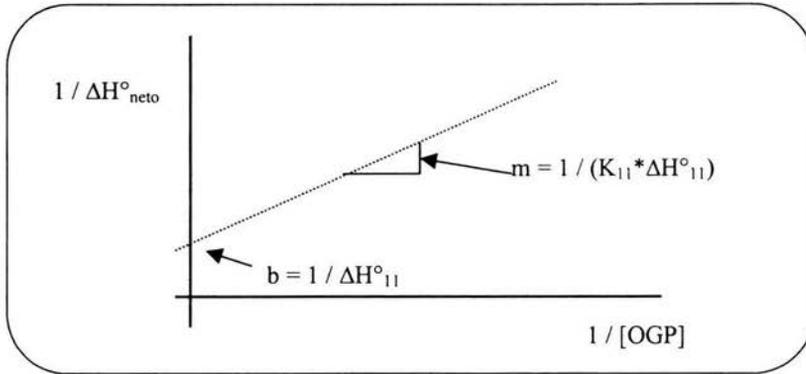


Figura 5.8.obtención de los parámetros  $K_{11}$  y  $\Delta H^{\circ}_{11}$  como lo hace el TAM.  
 Ordenada al origen  $b = 1 / \Delta H^{\circ}_{11}$  y pendiente  $m = 1 / K_{11}$  y  $\Delta H^{\circ}_{11}$

Una vez obtenidos los valores de  $K_{11}$  y  $\Delta H^{\circ}_{11}$  se utilizaron las ecuaciones 5.15 y 5.16 para obtener  $\Delta G^{\circ}_{11}$  y el  $T\Delta S^{\circ}_{11}$  respectivamente.

$$\Delta G^{\circ}_{11} = - RT \ln K_{11} \tag{5.15}$$

$$T\Delta S^{\circ}_{11} = \Delta H^{\circ}_{11} - \Delta G^{\circ}_{11} \tag{5.16}$$

Es así como se obtuvieron los valores de los parámetros termodinámicos involucrados en el proceso

1.

**RESULTADOS DEL PROCESO 2**

En la tabla 5.3, 5.4 y 5.5 se muestran los valores de los parámetros termodinámicos y de la CMC obtenidos del proceso de micelización del OGP cuando éste se encuentra frente a diversas concentraciones de ciclodextrina nativa.

Tabla 5.3 Valores de los parámetros termodinámicos para la formación de micelas del OGP en presencia de  $\alpha$ CD

$[\alpha\text{CD}] / \text{mM}$	CMC $\pm e / \text{mM}$	$\Delta H_{\text{mic}} \pm e / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta G_{\text{mic}} \pm e / \text{kJ mol}^{-1}$	$T\Delta S_{\text{mic}} \pm e / \text{kJ mol}^{-1}$
0	26.63 $\pm$ 0.09	7.00 $\pm$ 0.07	-18.94 $\pm$ 0.01	25.94 $\pm$ 0.06
3.12	29.46 $\pm$ 0.06	6.76 $\pm$ 0.06	-18.69 $\pm$ 0.01	25.45 $\pm$ 0.05
4.91	30.45 $\pm$ 0.09	6.61 $\pm$ 0.09	-18.61 $\pm$ 0.01	25.21 $\pm$ 0.08
7.65	33.40 $\pm$ 0.09	6.36 $\pm$ 0.11	-18.38 $\pm$ 0.01	24.74 $\pm$ 0.11
8.81	34.27 $\pm$ 0.09	6.61 $\pm$ 0.10	-18.31 $\pm$ 0.01	24.92 $\pm$ 0.10
11.88	37.10 $\pm$ 0.11	6.56 $\pm$ 0.15	-18.12 $\pm$ 0.01	24.68 $\pm$ 0.14
12.39	38.35 $\pm$ 0.05	6.32 $\pm$ 0.07	-18.03 $\pm$ 0.00	24.36 $\pm$ 0.07
15.57	39.75 $\pm$ 0.12	6.84 $\pm$ 0.13	-17.95 $\pm$ 0.01	24.78 $\pm$ 0.12
17.27	40.78 $\pm$ 0.10	6.64 $\pm$ 0.15	-17.88 $\pm$ 0.01	24.53 $\pm$ 0.14

“e” es el error de cada parámetro

Tabla 5.4 Valores de los parámetros termodinámicos para la formación de micelas del OGP en presencia de  $\beta$ CD

$[\beta\text{CD}] / \text{mM}$	CMC $\pm e / \text{mM}$	$\Delta H_{\text{mic}} \pm e / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta G_{\text{mic}} \pm e / \text{kJ mol}^{-1}$	$T\Delta S_{\text{mic}} \pm e / \text{kJ mol}^{-1}$
0	26.63 $\pm$ 0.09	7.00 $\pm$ 0.07	-18.94 $\pm$ 0.01	25.94 $\pm$ 0.06
3.29	30.25 $\pm$ 0.07	6.86 $\pm$ 0.05	-18.62 $\pm$ 0.01	25.48 $\pm$ 0.05
4.92	31.67 $\pm$ 0.08	6.74 $\pm$ 0.08	-18.51 $\pm$ 0.01	25.25 $\pm$ 0.08
7.18	33.98 $\pm$ 0.11	6.62 $\pm$ 0.11	-18.33 $\pm$ 0.01	24.96 $\pm$ 0.10
8.72	34.92 $\pm$ 0.10	6.71 $\pm$ 0.11	-18.27 $\pm$ 0.01	24.98 $\pm$ 0.10
11.66	37.20 $\pm$ 0.10	6.67 $\pm$ 0.11	-18.11 $\pm$ 0.01	24.78 $\pm$ 0.10
14.66	39.75 $\pm$ 0.11	6.67 $\pm$ 0.13	-17.95 $\pm$ 0.01	24.62 $\pm$ 0.13

“e” es el error de cada parámetro

Tabla 5.5 Valores de los parámetros termodinámicos para la formación de micelas del OGP en presencia de  $\gamma$ CD

$[\gamma\text{CD}] / \text{mM}$	CMC $\pm e / \text{mM}$	$\Delta H_{\text{mic}} \pm e / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta G_{\text{mic}} \pm e / \text{kJ mol}^{-1}$	$T\Delta S_{\text{mic}} \pm e / \text{kJ mol}^{-1}$
0	26.63 $\pm$ 0.09	7.00 $\pm$ 0.07	-18.94 $\pm$ 0.01	25.94 $\pm$ 0.06
2.63	30.27 $\pm$ 0.05	6.61 $\pm$ 0.05	-18.62 $\pm$ 0.00	25.23 $\pm$ 0.05
4.10	32.52 $\pm$ 0.07	6.54 $\pm$ 0.06	-18.44 $\pm$ 0.01	24.98 $\pm$ 0.06
5.65	34.77 $\pm$ 0.06	6.49 $\pm$ 0.05	-18.28 $\pm$ 0.00	24.77 $\pm$ 0.05
7.39	37.31 $\pm$ 0.06	6.40 $\pm$ 0.05	-18.10 $\pm$ 0.00	24.50 $\pm$ 0.05
8.07	37.06 $\pm$ 0.07	6.51 $\pm$ 0.06	-18.12 $\pm$ 0.00	24.63 $\pm$ 0.05
8.78	37.76 $\pm$ 0.05	6.29 $\pm$ 0.05	-18.07 $\pm$ 0.00	24.36 $\pm$ 0.05
11.22	41.39 $\pm$ 0.07	6.38 $\pm$ 0.06	-17.85 $\pm$ 0.00	24.23 $\pm$ 0.06
13.46	44.28 $\pm$ 0.06	6.67 $\pm$ 0.05	-17.68 $\pm$ 0.00	24.35 $\pm$ 0.04
15.33	44.86 $\pm$ 0.07	6.48 $\pm$ 0.06	-17.65 $\pm$ 0.00	24.12 $\pm$ 0.06

“e” es el error de cada parámetro

Cabe destacar que cuando me refiero a las concentraciones de las ciclodextrinas 0 mM me estoy refiriendo a los valores de los parámetros del OGP en ausencia absoluta de las ciclodextrinas nativas.

La figura 5.9 muestra como varía la CMC del OGP cuando éste está en presencia de las ciclodextrinas nativas.

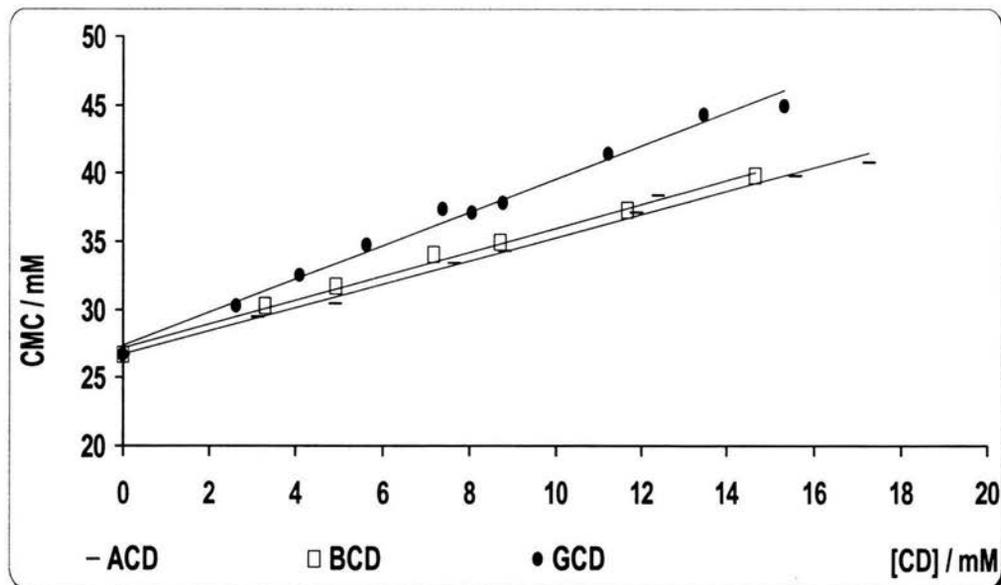


Figura 5.9. Variación de la CMC cuando la concentración de las ciclodextrinas aumenta.

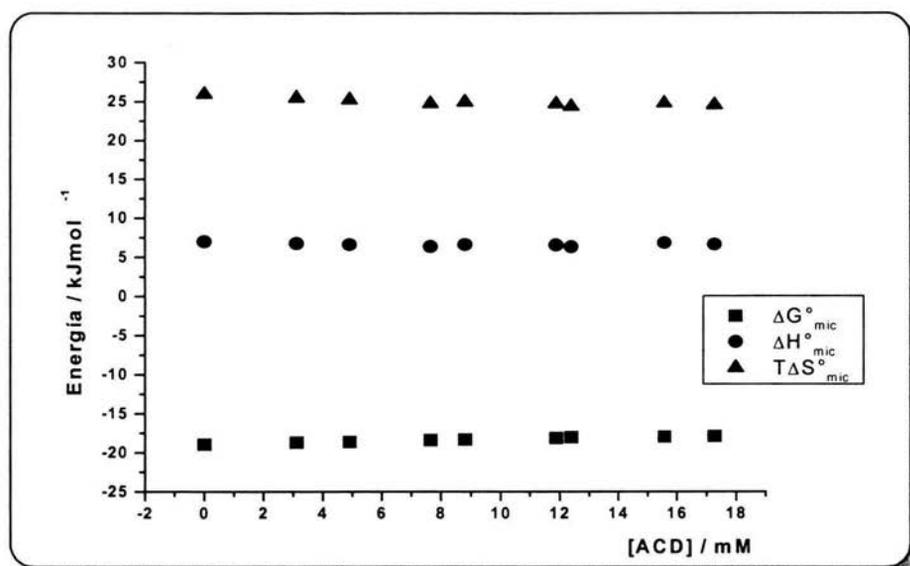
Los resultados demuestran que en un rango de concentración de ciclodextrinas nativas de 0 a 17.27 mM la CMC varía linealmente. Las ecuaciones 5.17, 5.18 y 5.19 describen matemáticamente la variación de la CMC del OGP en función de la  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  ciclodextrinas nativas respectivamente.

$$CMC = 0.8498 [\alpha CD] + 26.76; \quad r^2 = 0.9899 \quad (5.17)$$

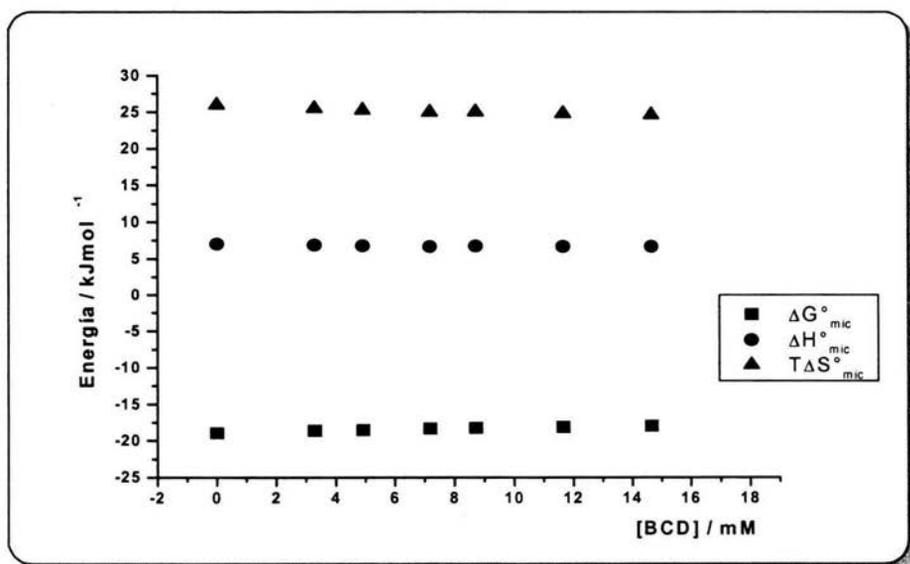
$$CMC = 0.8765 [\beta CD] + 27.17; \quad r^2 = 0.9936 \quad (5.18)$$

$$CMC = 1.2187 [\gamma CD] + 27.35; \quad r^2 = 0.9881 \quad (5.19)$$

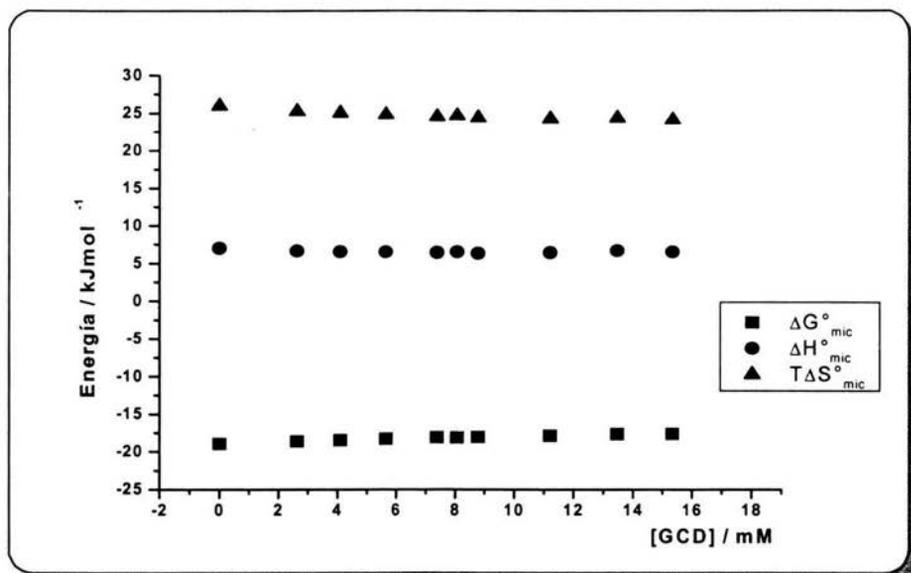
En la figura 5.10 se pueden observar los parámetros termodinámicos obtenidos.



a)



b)



c)

Figura 5.10. Variación de los parámetros termodinámicos del proceso de formación de micelas cuando el OGP se encuentra frente a diversas concentraciones de ciclodextrinas nativas.  
a) OGP frente a ACD; b) OGP frente a BCD y c) OGP frente a GCD.

Se puede observar en la figura 5.10 que los valores de los parámetros termodinámicos prácticamente son constantes y se presentan en la figura 5.11.

Para determinar los anteriores parámetros termodinámicos se trabajó solamente con la parte que corresponde al proceso 2 de los entalpogramas, y como lo menciona Cooper (1998), “se ha demostrado cómo la CMC y la entalpía de micelización pueden ser obtenidas de medidas de dilución calorimétricas”. A continuación se explica cómo se obtuvieron tales parámetros.

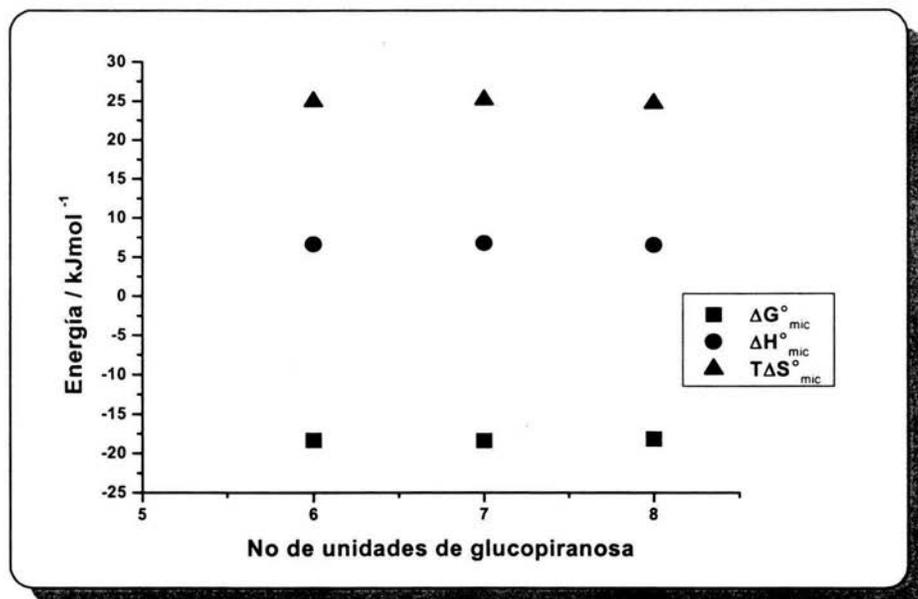


Figura 5.11. Contribuciones energéticas para el proceso de micelización.

### DETERMINACIÓN DE LA CMC

En un entalpograma que muestre solamente el proceso 2 como lo muestra la figura 5.12, ahora puedo renombrar como **etapa 1** a los fenómenos 3 y 4 antes mencionados (desmicelización de OGP y acumulación de monómeros con formación de las primeras micelas) y como **etapa 2** al fenómeno 5 (existencia de micelas formadas).

A este entalpograma le ajusté la ecuación de Boltzmann como se muestra en la figura 5.12 (curva sobre los puntos experimentales).

Tal y como lo mencioné en el capítulo 2 con respecto a la figura 2.2, es necesario conocer la ecuación matemática de la curva que describe a la propiedad fisicoquímica medida, como lo menciona Phillips (1955), y entonces será posible, por medio de derivadas sucesivas de esa ecuación matemática determinar el valor de la CMC, en este caso la ecuación matemática que

describe a la propiedad fisicoquímica es la ecuación de Boltzmann, que para este proceso se puede escribir como se muestra en la ecuación 5.20.

$$Q = Q_{\min} + \frac{Q_{\max} - Q_{\min}}{1 + \exp \frac{[OGP] - CMC}{dX}} \quad (5.20)$$

$Q_{\max}$ ,  $Q_{\min}$  y la CMC se obtienen directamente del ajuste y este se realizó con el software Origin 5.1.

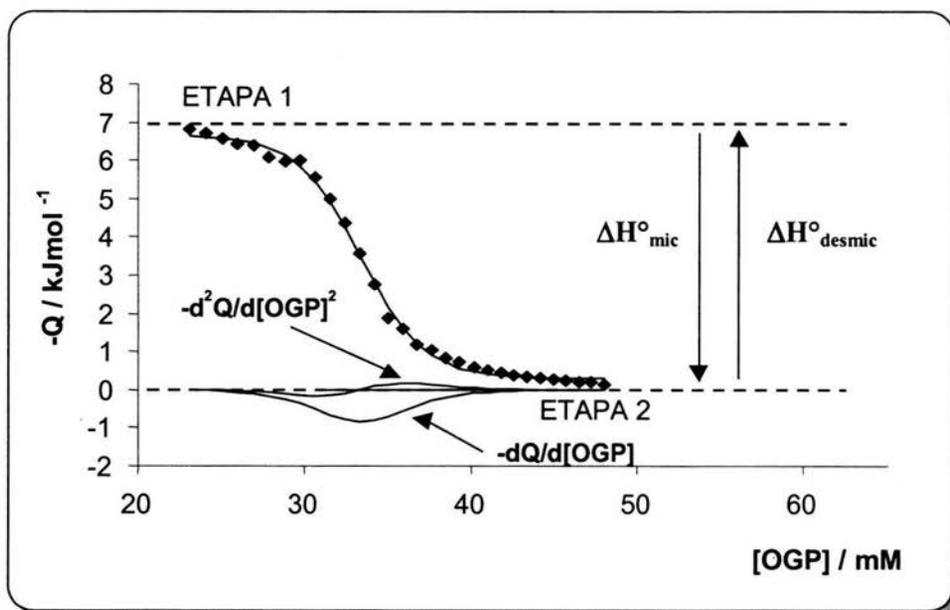


Figura 5.12 Entalpograma característico para determinar los parámetros involucrados en el proceso 2. En el se muestran la 1ª y 2ª derivada de la curva de la ecuación de Boltzmann.

### DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS TERMODINÁMICOS DE MISCELIZACIÓN

Para calcular  $\Delta G^{\circ}_{mic}$  utilicé la ecuación 5.21 con los valores de CMC de cada experimento en fracción mol.

$$\Delta G^{\circ}_{mic} = RT \ln x_f \quad (5.21)$$

Ya que como lo menciona Molyneux (1964), “el cambio de energía libre de Gibbs de micelización,  $\Delta G^{\circ}_{mic}$ , puede derivarse de la CMC ...” “si  $\mu_f$  y  $\mu_m$  son los potenciales químicos del tensoactivo y de la micela en estado libre respectivamente, entonces estos dos están en equilibrio como lo muestra la ecuación 5.22.

$$\mu_f = \mu_m \quad (5.22)$$

Ya que la concentración del material libre es baja, entonces su actividad termodinámica se iguala en términos de fracción mol  $x_f$  como lo muestra la ecuación 5.23.

$$\mu_f = \mu^{\circ}_f + RT \ln x_f \quad (5.23)$$

Desde que el material micelar está en su estado estándar entonces se hace la consideración de la ecuación 5.24.

$$\mu_m = \mu^{\circ}_m \quad (5.24)$$

Y por tanto, si  $\Delta G^{\circ}_{mic}$  es el cambio de energía por la transferencia de una mol de material desde el estado libre al estado micelar se tiene la ecuación 5.25.

$$\Delta G^{\circ}_{mic} = \mu^{\circ}_m - \mu^{\circ}_f = \mu_m - \mu_f + RT \ln x_f = \mathbf{RT \ln x_f} \quad (5.25)$$

Para calcular  $T\Delta S^{\circ}_{mic}$  se utilizó la ecuación 5.26

$$T\Delta S^{\circ}_{mic} = \Delta H^{\circ}_{mic} - \Delta G^{\circ}_{mic} \quad (5.26)$$

Es así como se obtuvieron los valores de los parámetros termodinámicos que engloban el proceso 2.

La discusión de los resultados será tratada en dos partes, la primera será la que corresponda al proceso 1 (formación del complejo de inclusión), y la segunda corresponderá al proceso 2 (formación de micelas).

### **PROCESO 1**

#### **CONSTANTE DE EQUILIBRIO PARA LA FORMACIÓN DEL COMPLEJO CD-OGP**

De acuerdo con los resultados mostrados en la tabla 5.2, referidos a la constante  $K_{11}$  se puede observar que existe la formación de un complejo del tipo CD-OGP, lo cual es atribuido a que las ciclodextrinas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  pueden albergar en su interior a una molécula de OGP, pues éste cuenta con las características necesarias para que se pueda llevar a cabo la unión con el interior hidrofóbico de la ciclodextrina, las cuales son:

- Tamaño apropiado de la cadena del OGP
- Hidrofobicidad de la cadena del OGP

Como lo muestra la figura 5.5, el valor de  $K_{11}$  aumenta en el orden  $\gamma$ CD,  $\alpha$ CD,  $\beta$ CD lo cual es atribuido a los diferentes tamaños de las cavidades de las ciclodextrinas, es decir, cuando se forma el complejo  $\alpha$ CD-OGP, el OGP entra en la cavidad de la  $\alpha$ CD pero con un esfuerzo mayor a cuando entra en la  $\beta$ CD, esto lo atribuyo al poco espacio que tiene la cavidad de la  $\alpha$ CD comparada con la  $\beta$ CD, como consecuencia el OGP tiene que entrar en dicha cavidad de una manera forzada. El valor más alto de  $K_{11}$  correspondiente al complejo  $\beta$ CD-OGP es atribuido a que existe más espacio para que se pueda introducir el OGP en la  $\beta$ CD, la cadena hidrofóbica del OGP y el interior de la  $\beta$ CD interaccionan más eficientemente que en el caso del complejo anterior. Para el caso del complejo  $\gamma$ CD-OGP, el valor de su  $K_{11}$  y la figura 5.5 muestran que la formación de este complejo es poco favorecida lo cual se debe al gran tamaño de su cavidad hidrofóbica, en comparación con las otras dos ciclodextrinas, esto implica que cuando el OGP es albergado en su interior no se llevan a cabo

las interacciones tan eficientemente como con las otras dos ciclodextrinas, pues el interior de la  $\gamma$ CD es sumamente amplio para la cadena hidrofóbica del OGP y este queda un tanto a la deriva en ese interior hidrofóbico.

Cabe recalcar que los valores de las  $K_{11}$  para la formación de los complejos de inclusión de las  $\alpha$ CD y  $\beta$ CD ciclodextrinas nativas son prácticamente iguales considerando el error.

### **PARÁMETROS TERMODINÁMICOS PARA LA FORMACIÓN DEL COMPLEJO DE INCLUSIÓN**

Los valores de la tabla 5.2 y la figura 5.6 muestran valores negativos del parámetro  $\Delta G^{\circ}_{11}$  para los complejos con cada ciclodextrina, lo cual indica que la formación de los complejos de inclusión entre las ciclodextrinas nativas y el OGP se llevan a cabo espontáneamente, sin embargo en dicha tabla se puede apreciar que existe una diferencia en el valor de  $\Delta G^{\circ}_{11}$  para la formación con cada complejo de inclusión, lo cual es atribuido, como en el caso de las diferencias de  $K_{11}$ , al tamaño de las cavidades hidrofóbicas de las ciclodextrinas, y la compatibilidad de estas cavidades con la cadena hidrofóbica del OGP para que se puedan llevar a cabo las interacciones entre ambas moléculas.

La figura 5.6 y los valores de  $\Delta G^{\circ}_{11}$  muestran que la espontaneidad de la formación de los complejos de inclusión aumenta en el orden  $\gamma$ CD-OGP,  $\alpha$ CD-OGP,  $\beta$ CD-OGP, así mismo la figura 5.6 y los valores presentados de  $\Delta H^{\circ}_{11}$  en la tabla 5.2 señalan que la energía necesaria para la formación de los complejos de inclusión aumenta en el sentido  $\alpha$ CD-OGP,  $\beta$ CD-OGP,  $\gamma$ CD-OGP, también se puede observar que la formación de los complejos con  $\alpha$  y  $\beta$  ciclodextrina son exotérmicos, liberan energía en su formación o interpretado de otra manera, necesitan energía para su disociación. Cabe recalcar que un complejo necesita más energía que otro para romperse, en este caso quien más energía necesita es el complejo  $\alpha$ CD-OGP, posteriormente  $\beta$ CD-OGP, por el

contrario, el complejo formado por  $\gamma$ CD y OGP, necesita energía para que su complejo se forme o visto de otra manera, libera energía cuando su complejo se disocia.

Hasta ahora he mencionado que existen interacciones entre las ciclodextrinas nativas y el OGP pero no he dicho cuáles son esas interacciones, si se recuerda lo expuesto en el capítulo 3 en el subtema “COMPLEJOS DE INCLUSIÓN DE LAS CICLODEXTRINAS” y se complementa con lo expuesto por Rekharsky (1998), las interacciones se pueden enlistar de la manera siguiente:

- I. Interacciones del tipo van der Waals
- II. Uniones por puente de hidrógeno
- III. Interacciones dipolo-dipolo
- IV. Liberación de agua de mayor energía desde la cavidad
- V. Desprendimiento de energía debido a la distensión del anillo
- VI. Efectos de tensión solvente-superficie

Rekharsky menciona que “las contribuciones más importantes para la termodinámica de la complejación de las ciclodextrinas son originadas por a) penetración de la parte hidrofóbica de la molécula huésped en la cavidad de la ciclodextrina, b) deshidratación de la molécula huésped c) enlaces por puentes de hidrógeno, los cuales contribuyen a la estabilización de las ciclodextrinas con sus moléculas huésped (en el caso donde el huésped es el OGP, los puentes de hidrógeno se pueden estar llevando a cabo entre los OH de la cabeza de glucopiranososa del OGP y los OH secundarios que se encuentran en el anillo más grande de las ciclodextrinas). Existen dos factores más que contribuyen a la termodinámica de complejación de las ciclodextrinas que difieren de los efectos hidrofóbicos clásicos, estos son d) la liberación de moléculas de agua, que originalmente están incluidas en la cavidad de la ciclodextrina, hacia el seno de la disolución y e) los cambios conformacionales y la liberación de tensión de la molécula de ciclodextrina en la complejación”.

De acuerdo con la ecuación 6.1.

$$\Delta G^{\circ}_{11} = \Delta H^{\circ}_{11} - T\Delta S^{\circ}_{11} \quad (6.1)$$

$\Delta G^{\circ}_{11}$  puede ser gobernado por dos contribuciones diferentes que son la contribución entálpica ( $\Delta H^{\circ}_{11}$ ) y la contribución entrópica ( $T\Delta S^{\circ}_{11}$ ), estas contribuciones se pueden observar de igual manera en la figura 5.6 en donde se muestra que para el caso del complejo  $\alpha$ CD-OGP la contribución que gobierna el valor de  $\Delta G^{\circ}_{11}$  es la entálpica, para el complejo  $\beta$ CD-OGP ambas contribuciones hacen que  $\Delta G^{\circ}_{11}$  resulte negativo, pero se observa claramente que la contribución entrópica es la más importante puesto que tiene un valor numérico más grande que la contribución entálpica. Para el caso del complejo  $\gamma$ CD-OGP la contribución que gobierna es la entrópica. De esta manera se puede observar cómo la espontaneidad de la formación de los complejos de inclusión es atribuida a uno u otro parámetro aunque los valores de  $\Delta G^{\circ}_{11}$  sean negativos y un tanto similares.

El parámetro  $T\Delta S^{\circ}_{11}$  tiene varias contribuciones: la deshidratación de las moléculas de OGP, la liberación de moléculas de agua de la cavidad de la ciclodextrina, el aumento de moléculas de agua en el seno de la disolución. La tabla 5.2 muestra que el valor más alto de  $T\Delta S^{\circ}_{11}$  lo tiene el complejo  $\gamma$ CD-OGP, lo cual se debe a que cuando el OGP entra en la cavidad hidrofóbica de la ciclodextrina, éste desplaza una mayor cantidad de moléculas de agua en comparación con los otros dos complejos de inclusión, así mismo, el cambio de entropía causado por las moléculas de agua en el seno de la disolución aumenta, pues está aumentando el desorden molecular. El cambio de entropía asociado a la deshidratación de las moléculas de OGP podría considerarse constante para los tres complejos de inclusión, puesto que se trata siempre del mismo huésped. La figura 5.6 muestra claramente esta tendencia pues la entropía aumenta en el orden  $\alpha$ CD-OGP,  $\beta$ CD-OGP,  $\gamma$ CD-OGP, lo cual es congruente con las razones expuestas.

**PROCESO 2****VALORES NUMÉRICOS DE LA CMC**

Ahora parto del valor de la CMC del OGP cuando no está en presencia de las ciclodextrinas nativas, tal valor es de 26.63 mM, a medida que aumenta la concentración de las ciclodextrinas, la CMC del OGP aumenta y esto ocurre con las tres ciclodextrinas nativas, pero se puede observar en los valores de las tablas 5.3, 5.4 y 5.5 que la CMC aumenta en una cantidad aproximadamente igual al valor de la concentración de la ciclodextrina en cada experimento lo cual ocurre también con las tres ciclodextrinas. Esto pone de manifiesto que en el seno de la disolución se están llevando a cabo interacciones entre las ciclodextrinas y el OGP con una relación estequiométrica de casi 1:1 (como lo mencioné en la discusión de los resultados del proceso 1) lo cual se puede ejemplificar de la siguiente manera: si existiesen 20 moles de ciclodextrina, entonces estas 20 moles pueden interaccionar con 20 moles de OGP y como se parte de la premisa de que la interacción tiene una estequiometría muy cercana a 1:1 se puede deducir que hasta que se termine la formación de complejos será cuando se comiencen a acumular los monómeros de OGP y posteriormente se formarán las micelas, lo que dará como resultado el desplazamiento de la CMC del OGP.

Debido a que el valor de la CMC no aumenta exactamente en el valor que corresponde a la concentración de la ciclodextrina presente, se puede pensar que, como lo mencioné en el capítulo 3 en el subtema “EL EQUILIBRIO ASOCIACIÓN-DISOCIACIÓN”, en solución diluida prevalece la estequiometría 1:1 pero a altas concentraciones de la molécula huésped o con huéspedes específicos se han observado estequiometrías 1:2, 2:1 o 2:2, y como en este caso el OGP es el huésped el cual fue inyectado en una concentración de aproximadamente 10 veces su valor de CMC es probable que en algún momento se puedan dar estas estequiometrías.

Las ecuaciones 6.2, 6.3 y 6.4 muestran el comportamiento teórico de la CMC cuando se están llevando a cabo relaciones estequiométricas 2:1, 1:1 y 1:2 respectivamente entre las ciclodextrinas y el OGP.

$$CMC_F = CMC_{OGP} + \frac{1}{2} [CD] \tag{6.2}$$

$$CMC_F = CMC_{OGP} + [CD] \tag{6.3}$$

$$CMC_F = CMC_{OGP} + 2 [CD] \tag{6.4}$$

donde  $CMC_{OGP}$  es la concentración micelar crítica cuando hay ausencia de ciclodextrinas,  $CMC_F$ , es la concentración micelar crítica cuando las ciclodextrinas están presentes. Cuando se hace una tabla de la  $CMC_F$  teórica para un caso de complejación 1:1 y se compara con la  $CMC_F$  obtenida experimentalmente, (véase tabla 6.1), se puede observar que para el caso donde la molécula anfitrión es la  $\alpha$ CD, todas las  $CMC_F$  experimentales son menores que las  $CMC_F$  teóricas, lo cual indica la posibilidad de que exista la estequiometría 2:1.

Tabla 6.1. Comparación de las CMC's teóricas y experimentales del OGP en presencia de las ciclodextrinas nativas.

[ $\alpha$ CD]	$CMC_F$ Teórica	$CMC_F$ Experimental	[ $\beta$ CD]	$CMC_F$ Teórica	$CMC_F$ Experimental	[ $\gamma$ CD]	$CMC_F$ Teórica	$CMC_F$ Experimental
0.00	26.63	26.63	0.00	26.63	26.63	0.00	26.63	26.63
3.12	29.75	29.46	3.29	29.92	30.25	2.63	29.26	30.27
4.91	31.54	30.45	4.92	31.55	31.67	4.10	30.73	32.52
7.65	34.28	33.40	7.18	33.81	33.98	5.65	32.28	34.77
8.81	35.44	34.27	8.72	35.35	34.92	7.39	34.02	37.31
11.88	38.51	37.10	11.66	38.29	37.20	8.07	34.70	37.06
12.39	39.02	38.35	14.66	41.29	39.75	8.78	35.41	37.76
15.57	42.20	39.75				11.22	37.85	41.39
17.27	43.90	40.78				13.46	40.09	44.28
						15.33	41.96	44.86

En el otro caso donde el anfitrión es la  $\beta$ CD se puede observar que en la concentración de 3.29 mM de  $\beta$ CD la  $CMC_F$  experimental es mayor que la  $CMC_F$  teórica, esto lo atribuyo a que el interior hidrofóbico de esta ciclodextrina pudiera albergar a dos moléculas de OGP, pues en el seno de la disolución existen tan pocas moléculas de ciclodextrina que no hay tantos choques moleculares entre ellas mismas lo cual permite este tipo de inclusión y que en este caso pudiera existir la interacción

1:2 representada por la ecuación 6.4 (esto no ha sido demostrado con métodos calorimétricos) pero en concentraciones de 4.92 y 7.18 la  $CMC_F$  experimental es casi igual a la  $CMC_F$  teórica, lo cual es atribuido a que la interacción 1:1 es la más favorecida, en este intervalo de concentración se estaría aproximando al caso donde el desplazamiento de la CMC del OGP está regido por la ecuación 6.3. Siguiendo con la discusión, a concentraciones de  $\beta$ CD de 8.72, 11.66 y 14.66, la  $CMC_F$  experimental es menor que la  $CMC_F$  teórica es aquí en donde pueden existir relaciones estequiométricas 2:1.

Por último el caso donde el anfitrión es la molécula de  $\gamma$ CD se puede observar en los datos de la tabla 6.1 que en todas las concentraciones de esta ciclodextrina, la  $CMC_F$  experimental es mayor que la  $CMC_F$  teórica, lo cual conduce a pensar en la existencia de la estequiometría 1:2 CD:OGP representada por la ecuación 6.4, pues esta ciclodextrina tiene un interior hidrofóbico lo suficientemente grande como para experimentar tal estequiometría lo cual tampoco ha sido demostrado por métodos calorimétricos.

Como hasta ahora lo he mencionado, la estequiometría dominante para la formación de complejos de inclusión es la 1:1 representada por la ecuación 6.3, lo que lleva a un desplazamiento de la CMC del OGP.

Con las ecuaciones 5.17, 5.18 y 5.19 y con la gráfica 5.9. se puede aclarar lo antes mencionado. En el caso de las ecuaciones, se puede observar su gran similitud con la ecuación 6.3 donde el valor de la pendiente es 0.8498, 0.8765 y 1.2187 cuando la CMC del OGP es desplazada por  $\alpha$ CD,  $\beta$ CD y  $\gamma$ CD respectivamente. Los valores de las pendientes mencionadas pueden respaldar la existencia de las estequiometrías 2:1 y 1:2 antes mencionadas.

En la figura 5.9 se puede observar como los valores de  $CMC_F$  experimental con  $\alpha$ CD y  $\beta$ CD se traslapan mientras que los valores con  $\gamma$ CD tienen una pendiente mucho mayor con lo cual también se justifica lo anterior.

**PARÁMETROS TERMODINÁMICOS PARA LA FORMACIÓN DE MICELAS**

Como lo mencioné en el capítulo 5, se puede observar que los valores de los parámetros termodinámicos para la formación de micelas son casi constantes y se muestran en la figura 5.11 que es la que analizaré en este momento. Al observar la figura 5.11, junto con los valores de las tablas 5.3, 5.4 y 5.5, es notorio que los valores de  $\Delta G^{\circ}_{mic}$ ,  $\Delta H^{\circ}_{mic}$  y  $T\Delta S^{\circ}_{mic}$  son los mismos para la formación de micelas con las tres ciclodextrinas nativas lo que parece indicar que el proceso de micelización es independiente del tipo de ciclodextrina nativa que se esté utilizando, pues con las tres ciclodextrinas se necesita la misma cantidad de energía para su formación, las micelas se forman con la misma espontaneidad y en el seno de la disolución ocurre el mismo desorden molecular.

Los valores negativos de  $\Delta G^{\circ}_{mic}$  indican que las micelas se forman espontáneamente y dado que los valores de  $T\Delta S^{\circ}_{mic}$  son más grandes que los valores de  $\Delta H^{\circ}_{mic}$  el proceso de formación de micelas es un proceso controlado por la entropía.

Los valores de  $\Delta H^{\circ}_{mic}$  son positivos, esto indica que la formación de micelas es un proceso endotérmico, y por consiguiente se necesita energía para que la formación de micelas se lleve a cabo o visto de otra manera, la destrucción de micelas libera energía, esto puede ser interpretado desde el punto de vista del efecto hidrofóbico, ya que como lo menciona Costas (1987), “la baja solubilidad de los hidrocarburos en agua no se debe a una repulsión entre estos dos tipos de moléculas sino a que las moléculas de agua prefieren, energéticamente hablando, mantenerse juntas. En conclusión, no existe hidrofobia entre el agua y los hidrocarburos; sólo no existe suficiente hidrofilia como para separar las moléculas de agua que están unidas por puentes de hidrógeno” con base a lo mencionado por Costas, los valores de  $\Delta H^{\circ}_{mic}$  positivos indican que se tiene que suministrar energía para forzar al sistema a formar micelas y así evitar que las moléculas de agua se mantengan juntas y hacer que las moléculas de OGP y agua sean hidrofílicas.

Con respecto a los valores de  $T\Delta S^{\circ}_{mic}$ , ya se vio que son prácticamente iguales para la formación de micelas con las tres ciclodextrinas nativas presentes, y además positivos, esto indica un desorden molecular, pero ¿de quién?

El valor de  $T\Delta S^{\circ}_{mic}$  también puede ser analizado desde el punto de vista del efecto hidrofóbico y por otra parte también tiene una contribución muy notoria la cual ya he mencionado anteriormente a la cual consideré como una contribución constante, ésta es la deshidratación del OGP y por tanto la migración de moléculas de agua que surgen de su deshidratación se van al seno de la disolución.

Los valores de  $T\Delta S^{\circ}_{mic}$  indican que cuando las moléculas de OGP caen a la disolución, después de haberse llevado a cabo el proceso de complejación, lo que ocurre es que éstas moléculas se deshidratan, las moléculas de agua resultante migran al seno de la disolución y por tanto se crea un desorden molecular lo cual es de esperarse pues al entrar más moléculas de agua a la disolución éstas se tienen que reacomodar lo cual ocasiona un rearrreglo de estructura. Ahora, cabe recordar que cuando se forman micelas se está obligando al sistema a hacerlas, o visto desde otra perspectiva, se está obligando a las moléculas de agua a romper sus puentes de hidrógeno para acomodar en el seno de la disolución a las moléculas de OGP pero enseguida se formarán más puentes de hidrógeno y como se puede observar, estos procesos de rearrreglo y desarreglo en realidad implican movimiento de las moléculas de agua, desorden molecular de las mismas y como consecuencia un alto valor del parámetro  $T\Delta S^{\circ}_{mic}$ .

Las conclusiones obtenidas a partir de los resultados de la interacción entre las ciclodextrinas nativas y el OGP en disolución acuosa son las siguientes:

- El OGP es albergado en el interior hidrofóbico de las ciclodextrinas nativas y existe la formación de complejos de inclusión entre las ciclodextrinas nativas y el OGP.
- La relación estequiométrica dominante en el proceso de complejación entre las tres ciclodextrinas nativas y el OGP es la 1:1
- Es más favorecida la formación del complejo  $\beta$ CD-OGP, un poco menos favorecida la formación del complejo  $\alpha$ CD-OGP y la formación del complejo menos favorecido de los tres es el de  $\gamma$ CD-OGP.
- El requerimiento de energía para la formación de complejos de inclusión aumenta en el orden  $\alpha$ CD-OGP,  $\beta$ CD-OGP,  $\gamma$ CD-OGP, siendo la formación de los dos primeros complejos un proceso exotérmico y para el último un proceso endotérmico.
- El orden de espontaneidad de formación de los complejos aumenta en el sentido  $\gamma$ CD-OGP,  $\alpha$ CD-OGP,  $\beta$ CD-OGP, y los tres se forman espontáneamente.
- El desorden molecular en el seno de la disolución aumenta en el sentido  $\alpha$ CD-OGP,  $\beta$ CD-OGP,  $\gamma$ CD-OGP.
- La formación del complejo  $\alpha$ CD-OGP es un proceso dirigido por la contribución entálpica mientras que la formación de los complejos  $\beta$ CD-OGP y  $\gamma$ CD-OGP están dirigidos por la contribución entrópica.
- La CMC del OGP sí es desplazada cuando las ciclodextrinas nativas están presentes a valores más altos de concentración en una cantidad aproximadamente igual al valor de la concentración de la ciclodextrina añadida.

- El desplazamiento de la CMC del OGP depende del tipo de ciclodextrina presente, quien más desplaza la CMC es la  $\gamma$ CD, posteriormente la  $\beta$ CD y por último quien menos la desplaza es la  $\alpha$ CD.
- En un rango de concentración de 0 a 17.27 mM de  $\alpha$ CD la CMC del OGP varía linealmente.
- En un rango de concentración de 0 a 14.66 mM de  $\beta$ CD la CMC del OGP varía linealmente.
- En un rango de concentración de 0 a 15.33 mM de  $\gamma$ CD la CMC del OGP varía linealmente
- La formación de micelas es un proceso espontáneo y ocurre en la misma magnitud independientemente de la ciclodextrina presente.
- Para que ocurra la formación de micelas se necesita energía y se necesita aproximadamente la misma cantidad de energía para su formación no importando el tipo de ciclodextrina presente en la disolución.
- La formación de micelas ocasiona un aumento del desorden en las moléculas de agua del seno de la disolución y ocurre el mismo desorden no importando el tipo de ciclodextrina presente lo cual es asociado a la contribución entrópica que es la que dirige el proceso de micelización.

## BIBLIOGRAFIA

- Castagnino, J. M. Bioquímica VOL. 25 No. 1, 98, 2000.
- Corrin, M. L. J. Colloid. Sci. 3, 333 (1948).
- Costas, M. Boletín de Educación Bioquímica, Vol 6, No 4, 91 (1987).
- Eftink, M., Biltonen, R. en : A. E. Bezzer (Ed.), Biological Microcalorimetry, Academic Press, London, 1980, p. 343.
- Frömming K. H. and Szejtli, J. Cyclodextrins in Pharmacy, V.5, Kluwer Academic Publishers, Netherlands, 1994.
- Garfias. F. J., et al., Tensoactivos y su aplicación en la industria, Sociedad Química de México, México, 1978.
- Israelachvili, J. N., Mitchell, D. J. and Ninham, B.W. J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1 72, 1525 (1976); Biochim. Biophys. Acta 470, 185 (1977)
- Mitchell, D. J. and Ninham, B.W. J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2 77, 601 (1981).
- Molineux, P., Rhodes, C. T. and Swarbrick, J. Trans. Faraday Soc., 61, 1043 (1965).
- Morrison, R. T., y Boyd, R. N. Química Orgánica, 5ª ed., Addison Wesley Iberoamericana, U.S.A. 1990.
- Mukerjee, P. and Mysels, K. J. Critical Micelle Concentrations of Aqueous Surfactant Systems, NSRDS.NBS 36, U.S. Dept. of Commerce, Washington, DC, 1971.
- Phillips, J. N. Trans. Faraday Soc. 51, 561 (1955).
- Prausnitz, J. M., Lichtenthaler, R. N. y Azevedo, E. G. Termodinámica Molecular de los equilibrios de fases, 3ª ed., Prentice Hall, Madrid, 2000.
- Rekharsky: M. V. and Ivone, Y. Chem. Rev., 98, 1875 (1998).
- Rosen, M. J. Surfactants and interfacial Phenomena, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, 1989.
- Rosenow, M. A., Magee, C. L., Williams, J. C. and Allen, J. P. Acta Cryst. D 58, 2076 (2002).
- Schneiderman, E. J. Of Chromatography B. 745, 83 (2000).
- Tanford, C. The Hidrofobic Effect, 2<sup>nd</sup> ed., Wiley, New York, 1980.
- Yoshikiyo, M. Micelles: theoretical and applied aspects, Plenum Press, New York, 1992.