

UCH-FC
DOC-Q
A 473
C.1



**ORIENTACIÓN Y DINÁMICA DE SUSTRATOS
DISUELTOS EN CRISTALES LÍQUIDOS
LIÓTROPOS NEMÁTICOS**

Tesis

**Entregada A La
Universidad De Chile
En Cumplimiento Parcial De Los Requisitos
Para Optar Al Grado De**



Doctor en Química

Facultad De Ciencias

Por

Hernán Raúl Ahumada Gutiérrez

Septiembre, 2007

Director de Tesis Dr. Boris Weiss López

ORIENTACIÓN Y LINGÜÍSTICA DE LOS ESTUDIOS
EN LA LINGÜÍSTICA Y EN LA LINGÜÍSTICA
DE LOS ESTUDIOS EN LA LINGÜÍSTICA

1954

En el Departamento de Lenguas y Letras
de la Universidad de Chile
en Santiago de Chile

Doctor en Letras

Facultad de Ciencias

Por

Ilustre Rector de la Universidad de Chile

Santiago, Chile, 1954

Director de la Biblioteca de la Universidad de Chile

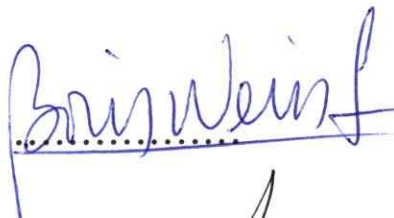
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD DE CHILE
INFORME DE APROBACION
TESIS DE DOCTORADO

Se informa a la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias que la Tesis de Doctorado presentada por el candidato.

Hernán Raúl Ahumada Gutiérrez

Ha sido aprobada por la comisión de Evaluación de la tesis como requisito para optar al grado de Doctor en Química, en el examen de Defensa de Tesis rendido el 19 de abril 2007.

Director de Tesis:
Dr. Boris Weiss



Comisión de Evaluación de la Tesis

Dr. Guillermo González Moraga, Presidente

Dr. Ricardo Letelier Dominguez

Dr. Hernán Pessoa Mahana

Dr. Carlos Aguilera Jorquera

Dr. Danilo González Nilo



REPUBLICA DE CHILE

UNIVERSIDAD DE CHILE

INFORME DE APROBACION

TESIS DE DOCTORADO

El presente informe es el resultado de la evaluación de la tesis de doctorado presentada por el Sr. ... en la fecha de ...

Ilustre Sr. Rector Universidad de Chile

La tesis presentada por el Sr. ... para optar al grado de Doctor en Ciencias de la Educación, en el área de Pedagogía, ha sido sometida a un proceso de evaluación que se ha concluido el día 20 de mayo de 1967.

Director de Tesis:

D. Boris Viera

Comisión de Evaluación de la Tesis:

Dr. ...

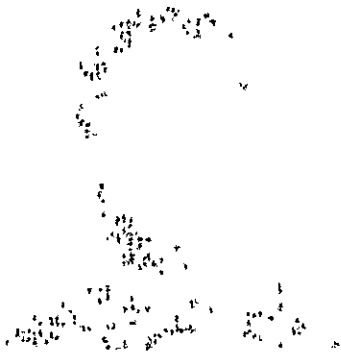
Dr. ...

Dr. ...

Dr. ...

Dr. ...

DEDICATORIA



Esta tesis esta dedicada a toda la gente que confió en mí, a todo aquel que me apoyó en el desarrollo personal y científico por que sin ellos ésta tesis no hubiese sido posible.

“No se lo que pareceré a los ojos del mundo, pero a los míos es como si hubiese sido un muchacho que juega en la orilla del mar y se divierte de tanto en tanto encontrando un guijarro más pulido o una concha más hermosa, mientras el inmenso océano de la verdad se extendía, inexplorado frente a mi.”

Isaac Newton (1642-1727).



Hernán Ahumada Gutiérrez ingresa a la Universidad de Chile el año 1997 a la carrera de Licenciatura en Ciencias con mención en Química, obtiene la beca Juan Gómez Millas. En el año 2002 gana la beca de Doctorado e ingresa al programa de Doctorado en Química. Gana la Beca de apoyo a la realización de Tesis Doctoral en el año 2004 y en el año 2006 la Beca de Término de Tesis otorgadas por Conicyt. En el año 2007 dirige su Primera cátedra de Química General y Orgánica en la Universidad Nacional Andrés Bello. A la edad de 29 años tiene seis publicaciones científicas ISI y numerosos congresos nacionales, como internacionales.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecerles a mis viejos, los quiero mucho. Ellos me apoyaron sin que yo se los pidiera, a mi hermana Eva, gracias a ella di uno de los pasos mas importante de mi vida, por supuesto a la Evita que es el reflejo de su madre en todo sentido. A mi querida hermana Sandra por escuchar solo escuchar cuando la he necesitado; a mi querido sobrino Camilo, maestro, eres una persona muy pero muy especial para mi, de hecho agradezco de corazón todo tu cariño; a mi querida sobrina Ámbar Emilia. Por supuesto a todo el resto de mis familiares y sus respectivas tribus tía Lili (madrina), tío Gaby (tutor), tía Marina, tío Armando, primos y primas.

No puedo dejar de dedicar esta tesis a mis amigos, quienes me apoyaron con un abrazo, una palabra, un beso, largas discusiones. Gracias por entregarme su amistad: Irma, Pato, Romi, Pancho, Mati, Alvaro, Rodrigo (fanta), Rocio, Guille, Sandra, Karina, Carmencha, Ronnie, Richard, Ale, Carlin, Dionne, Profe Consuelo, Pable, Vitoco, Gaby. Por supuesto no puedo olvidarme de ella, Karen, niña un beso grande y gracias por todo.

Gracias Rodrigo, Profesor Boris y Sergio Alegría por las largas discusiones, ha sido un excelente viaje. Víctor, Cote, Mónica gracias por el apoyo. No puedo dejar de agradecer a la gente de la biblioteca en especial a don Marco y don Juan Carlos.



INDICE DE MATERIAS

Materia	Página
Dedicatoria.....	ii
Agradecimiento.....	iii
Indice de Materia.....	iv
Indice de Tablas.....	vii
Indice de Figuras.....	vii
Lista de Abreviaciones.....	ix
Resumen.....	xii
Abstract.....	xiv
I Introducción.....	1
1.1-Cristales Líquidos.....	8
1.2-Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear.....	13
1.2.1-Espines nucleares momento angular de espín y niveles de energía.....	14
1.2.2-Condición de Resonancia.....	17
1.2.3-Pulsos y Transformada de Fourier.....	19
1.2.4-Tiempo de relajación.....	21
1.2.4.1-Determinación de T_1	23
1.2.5-DOSY.....	26
1.2.6-Interacción Cuadrupolar y Dipolar.....	28
1.2.6.1-Interacción Dipolar.....	28
1.2.6.2-Interacción Cuadrupolar.....	29
1.2.7-Parámetros de orden.....	34
1.3-Simulaciones Computacionales.....	35
1.3.1-Mecánica molecular y campo de fuerza.....	37
1.3.2-Dinámica Molecular (DM).....	39
1.3.2.1-Generación de la configuración de partida.....	40



1.3.2.2-Obtención de la trayectoria.....	42
1.3.2.3-Análisis de los resultados.....	43
1.3.2.3.1-Funciones de correlación independientes del tiempo.....	43
1.3.2.3.2-Funciones de correlación dependientes del tiempo.....	44
1.3.2.3.3-Perfiles de densidades.....	46
1.4-Hipótesis.....	48
1.5-Objetivos.....	49
1.5.1-Objetivos Generales.....	49
1.5.2-Objetivos Específicos.....	49
II Estudio de la diferencia en el desdoblamiento cuadrupolar del agua entre cristales líquidos liótropos discoidales nemáticos aniónicos y catiónicos.....	51
2.1-Materiales y Métodos.....	52
2.1.1-Preparación de la mesofase.	52
2.1.2-RMN.....	52
2.1.3-Dinámica Molecular.	52
2.2-Resultados.....	53
2.2.1- ² H-RMN.....	54
2.2.2-Dinámica Molecular.....	56
2.3-Discusión.....	62
2.4-Conclusiones.....	65
III Estudio de la dinámica reorientacional de alcohol bencilico y éteres derivados disueltos en cristales líquidos liótropos nemáticos.....	66
3.1-Materiales y Métodos.....	67
3.1.1-Síntesis de los alquil bencil-d ₅ éteres.....	67
3.1.2-Preparación de la muestra.....	68
3.1.3-RMN.....	69
3.1.4-Dinámica Molecular.....	69
3.2-Resultados.....	71
3.2.1- ² H-RMN.....	71
3.2.2-Dinámica molecular.....	74



	3.3-Discusión.....	82
	3.3.1- ² H-RMN.....	82
	3.3.2-Dinámica molecular.....	84
	3.4-Conclusiones.....	90
IV	Estudio de la enantiodiscriminación de huéspedes quirales disueltos en cristales líquidos liótropos nemáticos colestéricos.....	92
	4.1-Materiales y Método.....	93
	4.1.1-Síntesis del N-dodecanoil-L-alaninato de Potasio y Cesio.	93
	4.1.2-Síntesis del N-dodecanoil-D-alaninato de Cesio.....	94
	4.1.3-Síntesis de la mezcla racémica de 2,2,2-trideutero-1-fenil-etanol (FNE-d ₃) y 1-deutero-1-fenil-etanol (FNE-d ₁).....	95
	4.1.4-Síntesis de los ácidos N-octil-DL-alaninico-d ₃ , N-octanoil-L-alaninico-d ₃ y N-decanoil-L-alaninico-d ₃	97
	4.1.5-Preparación de la mesofase.....	98
	4.1.6-RMN.....	100
	4.2-Resultados.....	101
	4.3 Discusión.....	107
	4.4-Conclusiones.....	111
V	Conclusiones Generales.....	113
IV	Referencias.....	115



INDICE DE TABLAS

	Página.
<i>Tabla 2.1 Desdoblamientos cuadrupolares y tiempos de relajación longitudinal...</i>	55
<i>Tabla 3.1 Valores experimentales para los $\Delta\nu_Q$, T_1 y parámetros de orden (S).....</i>	73
<i>Tabla 3.2 Muestra los valores calculados de π y T_1</i>	79
<i>Tabla 3.3 Angulo promedio (θ_1, θ_2) del anillo aromático.....</i>	80
<i>Tabla 4.1 Composición de cada una de las mesofases preparadas.....</i>	99
<i>Tabla 4.2 Composición de las distintas mesofases.....</i>	100
<i>Tabla 4.3 Composición de las distintas mesofases.....</i>	100
<i>Tabla 4.4 Desdoblamientos cuadrupolares ($\Delta\nu_Q$).....</i>	102
<i>Tabla 4.5 Estudio de temperatura de la fase 1 con FEN-d_1.....</i>	103
<i>Tabla 4.6 $\Delta\nu_Q$ en Hz de los distintos componentes.....</i>	105
<i>Tabla 4.7 Valores experimentales para los $\Delta\nu_Q$, T_1.....</i>	106

INDICE DE FIGURAS

	Página.
<i>Figura 1.1.1 Distintas estructuras de organización.....</i>	11
<i>Figura 1.1.2 Cristales líquidos liótropos Esmécticos y Nemáticos.....</i>	12
<i>Figura 1.2.1 Situación de una partícula aislada con espín = $\frac{1}{2}$ y con espín = 1.....</i>	16
<i>Figura 1.2.2 Estados de presesión $\alpha\rangle$ y $\beta\rangle$</i>	18
<i>Figura 1.2.3 Número de partículas en el estados n_α y n_β.....</i>	19
<i>Figura 1.2.4 FID</i>	21
<i>Figura 1.2.5 Serie de espectros que se obtienen con el experimento TIIR</i>	24
<i>Figura 1.2.6 Esquema del experimento TIIR.....</i>	25



<i>Figura 1.2.7 Diagrama de la secuencia de pulsos DOSY</i>	26
<i>Figura 1.2.8 Acoplamiento dipolar</i>	28
<i>Figura 1.2.9 Acoplamiento cuadrupolar</i>	29
<i>Figura 1.2.10 Niveles de energía para un núcleo de deuterio</i>	33
<i>Figura 1.3.1 Representación de cada uno de los términos en la ecuación de $V(r^N)$.</i>	38
<i>Figura 1.3.2 Condiciones periódicas de borde</i>	41
<i>Figura 1.3.3 Método de integración leap-frog</i>	43
<i>Figura 1.3.4 Función de distribución radial</i>	44
<i>Figura 1.3.5. Función de auto-correlación rotacional</i>	45
<i>Figura 1.3.6 Perfil de densidad de masa (a) del sistema</i>	46
<i>Figura 1.3.7 Densidad de carga</i>	47
<i>Figura 2.1 Experimento TIIR para determinar T_1</i>	54
<i>Figura 2.2 Imagen del sistema TTAC (a) y del Sistema CsDAla (b)</i>	57
<i>Figura 2.3 Energía total de los sistemas estudiados en función del tiempo</i>	57
<i>Figura 2.4 Densidades parciales del sistema catiónico (TTAC)</i>	59
<i>Figura 2.5 Densidades parciales del sistema aniónico (CsDAla)</i>	59
<i>Figura 2.6 Densidad de carga de la mesofase de TTAB a lo largo del eje Z</i>	61
<i>Figura 2.7 Densidad de carga de la mesofase de CsDAla a lo largo del eje Z</i>	61
<i>Figura 2.8 Orientación del momento dipolar del agua</i>	64
<i>Figura 3.1. Esquema de la síntesis de alquil bencil-d_5 éteres</i>	68
<i>Figura 3.2 Diagrama de todos los espectros del experimento TIIR</i>	72
<i>Figura 3.3 Desdoblamientos cuadrupolares experimentales ($\Delta\nu_Q$)</i>	72
<i>Figura 3.4 Imagen del sistema C6 después de 7 ns de trayectoria</i>	74
<i>Figura 3.5 Perfiles de densidad a lo largo del eje Z de la caja</i>	75
<i>Figura 3.6 Distribución de una de las moléculas huésped a lo largo del eje Z</i>	77
<i>Figura 3.7 Función de correlación rotacional del enlace C-D</i>	78
<i>Figura 3.8 Gráficos del ángulo más probable para la muestra C0 y C12</i>	81
<i>Figura 3.9 Movimientos internos del anillo,</i>	82
<i>Figura 3.10 Formación de puente de Hidrogeno entre el huésped (C0) el solvente.</i>	87
<i>Figura 3.11 Puente de Hidrogeno entre la molécula C1 y el solvente</i>	88

Figura 3.12 Valores experimentales y calculados de T_1	89
Figura 4.1 Espectro de ^1H -RMN de CsLAla.....	94
Figura 4.2 Espectro de ^1H -RMN de CsDALa.....	94
Figura 4.3 Espectro de ^1H -NMR de 1-fenil-(2- d_3)-etanol.....	96
Figura 4.4 Espectro de ^1H -NMR de 1-fenil-(1- d_1)-etanol.....	96
Figura 4.5 Espectro de protones del ácido N-octanoil-DL-alanínico.....	97
Figura 4.6 Espectro de protones del ácido N-octanoil-L-alanínico (C8L).....	98
Figura 4.7 Espectro de protones del ácido N-decanoil-L-alanínico (C10L).....	98
Figura 4.8 Espectro de ^2H -RMN de la fase 1-3.....	102
Figura 4.9 Fase 4 sin KCl se observan tres señales para el agua deuterada.....	104
Figura 4.10 Fotografía de las texturas utilizando microscopia de luz polarizada.....	105
Figura 4.11 Espectro sin aplicar gradiente y con gradiente de pulso.....	106
Figura 4.12 Serie de espectros para determinar el coeficiente de difusión.....	107
Figura 4.13 Moléculas de 1-feniletanol (FEN) deuterado.....	108

Lista de Abreviaturas

Abreviaturas

Significado

C8L	ácido N-octanoil-L-alanínico- d_3
C10L	ácido N-decanoil-L-alanínico- d_3
C8DL	ácido N-octanoil-DL-alanínico- d_3
HDO	Agua parcialmente deuterada
TTAB	Bromuro de tetradeciltrimetilamonio
C-D	Carbono- Deuterio
B_0	Campo magnético
TTAC	Cloruro de tetradeciltrimetilamonio
M_0	Vector de magnetización macroscópica
M_x, M_y, M_z	Componentes x,y,z de M_0
I_z	Componente z del momento angular



\hbar	Constante de Planck sobre 2π
<i>cl</i>	Cristal Líquido
<i>clnd</i>	Cristales líquidos liótropos nemáticos discoidales
<i>DeOH-d₂</i>	Decanol deuterado en la posición α al OH
$\Delta\nu_Q$	Desdoblamiento cuadrupolar
$\Delta\nu_{o,m}$	$\Delta\nu_Q$ de las posiciones orto y meta
$\Delta\nu_p$	$\Delta\nu_Q$ de la posición para
^2H	Deuterio
<i>DM</i>	Dinámica Molecular
<i>P30</i>	Duración del pulso de gradiente (δ)
$V(r^N)$	Energía potencial en función de las posiciones (r)
$\Gamma(T)$	Espacio de fase en función del tiempo
<i>TIIR</i>	Experimento Inversion Recovery
<i>FNE-d₃</i>	1-feniletanol deuterado en el metilo
<i>FNE-d₁</i>	1-feniletanol deuterado en el CH
<i>FID</i>	Free Induction Decay
TTA^+	Ión tetradeciltrimetilamonio
<i>gpz6</i>	Magnitud del pulso de gradiente
<i>M.M.</i>	Masa Molecular
<i>I</i>	Momento angular de espín nuclear
<i>LAla⁻</i>	N-Dodecanoil-L-alaninato
<i>CsDAla</i>	N-dodecanoil-D-alaninato de Cesio
<i>KDAla</i>	N-dodecanoil-L-alaninato de Potasio
<i>CsLAla</i>	N-dodecanoil-L-alaninato de Cesio
<i>ns</i>	Nanosegundos
m_l	Número cuántico magnético
<i>S</i>	Parámetro de Orden
<i>Scd</i>	Parámetro de Orden Carbono-Deuterio
<i>Rf</i>	Radio Frecuencia

γ	<i>Razón magnetogírica</i>
<i>RMN</i>	<i>Resonancia Magnética Nuclear</i>
$^2\text{H-RMN}$	<i>Resonancia Magnética Nuclear de deuterio</i>
<i>D20</i>	<i>Tiempo de difusión (Δ)</i>
<i>TF</i>	<i>Transformada de Fourier</i>
\vec{B}	<i>Vector de campo magnético</i>
\vec{I}	<i>Vector de momento angular</i>
$\vec{\mu}$	<i>Vector de momento magnético</i>
<i>M</i>	<i>Vector de magnetización macroscópica</i>
<i>T1</i>	<i>Tiempo de relajación longitudinal</i>

RESUMEN

Se estudió la distribución, orientación promedio y dinámica de alcohol bencílico- d_5 (C0) y una serie de sus éteres alquílicos lineales (C1-C12) disueltos en un cristal líquido preparado con TTAC/Decanol/NaCl/H₂O. Empleando ²H-RMN se midieron los desdoblamientos cuadrupolares ($\Delta\nu_Q$) y los tiempos de relajación longitudinal de deuterio (T_1). Los $\Delta\nu_Q$ de la posición *para* ($\Delta\nu_p$) de C1 es un 30% menor que en C0 esto se atribuye a la formación de puente de hidrógeno entre C0 y el solvente. Para el resto de los éteres $\Delta\nu_p$ es constante entre C2 y C4, aumenta progresivamente entre C5 y C7 y permanece constante hasta C12. Los $\Delta\nu_Q$ para la posición *orto* y *meta* ($\Delta\nu_{o,m}$) son resueltos solo para C0 y aumenta progresivamente al aumentar el largo de la cadena. Los T_1 de las posiciones *orto* y *meta* ($T_{1o,m}$) son mayores que el de la posición *para* (T_{1p}) y ambos decrecen al aumentar el largo de la cadena. Mediante Dinámica Molecular se calculó la trayectoria de 11 de los sistemas estudiados. Se representó el agregado como un fragmento de bicapa y se colocaron 3 moléculas huésped en cada sistema. Se calculó la distribución del anillo aromático, orientación promedio, T_1 y parámetros de orden de todos los enlaces C-D. Los resultados concuerdan cualitativamente con los experimentos y proveen una descripción detallada de los observables. También se estudió el origen de la diferencia en $\Delta\nu_Q$ de agua entre cristales líquidos aniónicos y catiónicos. La diferencia tiene su origen en una orientación preferencial de las moléculas de agua, inducida por el fuerte campo eléctrico generado en la interfase aniónica. Finalmente, para estudiar interacciones en sistemas quirales, se midieron T_1 y $\Delta\nu_Q$ de moléculas quirales disueltas

en mesofases colestéricas. No se observaron diferencias en los Δv_Q de los distintos enantiómeros deuterados en ninguna las mesofases estudiadas.

ABSTRACT

The distribution, average orientation, and dynamics of benzyl alcohol (C0) and a series of linear alkyl ethers (C1-C12) dissolved in a liquid crystal made of TTAC/Decanol/NaCl/H₂O was studied. ²H-NMR quadrupole splittings ($\Delta\nu_Q$) and longitudinal relaxation times (T_1) were measured. $\Delta\nu_Q$ from position *para* ($\Delta\nu_p$) in C1 is 30% smaller than in C0; it is attributed to an H-bond between C0 and the solvent. For the rest of the ethers $\Delta\nu_p$ is constant between C2 and C4, progressively increases between C5 and C7 and remains constant until C12. The $\Delta\nu_Q$ from *ortho* and *meta* ($\Delta\nu_{o,m}$) are resolved only for C0 and progressively increases with the chain length. T_1 from positions *ortho* and *meta* ($T_{1o,m}$) are longer than those from position *para* (T_{1p}), and both decrease when increasing the chain length. Molecular Dynamics calculations of 11 systems were carried out. The aggregate was represented as a bilayer fragment and 3 guest molecules were deposited in each system. Aromatic ring distribution, ring average orientation, T_1 and order parameters of all C-D bonds were calculated. The results qualitatively agree with the experiments and provide a detailed description of observables. The origin of the difference in the quadrupole splitting of water between cationic and anionic lyomesophases was also investigated. The difference arises from a preferential orientation of water in the strong electric field generated at the anionic interface. Finally, to study interactions in chiral systems, T_1 and $\Delta\nu_Q$ of chiral guests dissolved in cholesteric lyomesophases were measured. No differences were observed in $\Delta\nu_Q$ between enantiomers in any system studied.

I.-Introducción

El interés por estudiar la dinámica de moléculas con actividad biológica, disueltas en sistemas moleculares organizados, nace de la necesidad de entender cuales son los procesos que rigen el movimiento molecular de los huéspedes y cual es la interacción con el entorno, en este caso los sistemas a estudiar corresponden a cristales líquidos liótropos nemáticos discoidales (clnd), los cuales están formados por un anfifilo, agua, sales y en algunos caso decanol, los clnd forman agregados con simetría oblato, los que pueden ser considerados como modelos simples de membranas biológicas [1].

Ya que prácticamente todos los fármacos tienen que atravesar algún tipo de membrana para llegar a su destino final, entender mejor el comportamiento de estas moléculas en miméticos de membranas puede entregar información de vital importancia en el diseño de fármacos. La interacción que se produce entre membranas y moléculas es determinante en distintos procesos biológicos; como son el transporte pasivo, mecanismos generales de anestesia, formación de vesículas, interacción y transporte de proteínas relacionadas con el metabolismo, entre otros. Distintas metodologías tanto teóricas como experimentales, son usadas para estudiar distintas propiedades de estos sistemas.

Aspectos como la estructura, tamaño del agregado, distribución, orientación promedio, dinámica reorientacional, difusión, y permeabilidad de huéspedes a lo largo de la membrana han sido estudiados utilizando distintas metodologías como son

espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN), fluorescencia, y Dinámica Molecular (DM).

Ocupando DM se ha calculado la distribución de moléculas de aguas, moléculas pequeñas o péptidos en bicapas lipídicas, como por ejemplo dihidropiridinas, ubiquinonas, triptofano, pentaclofenol, alquilpiridinos, fenilisopropilaminas, entre otras. [2-5].

La quiralidad juega un papel de suma importancia en procesos biológicos, debido a que existen interacciones específicas entre los distintos constituyentes del sistema. Un cambio en la distribución espacial de los componentes de una molécula puede inducir cambios en las características morfológicas de su entorno. Por otro lado, el rol fundamental de la quiralidad en el reconocimiento molecular enzima-sustrato es ampliamente estudiado y se manifiesta en gran cantidad de procesos naturales. Por ejemplo, los sistemas olfatorios humano y animal pueden discriminar entre dos estereoisómeros [6]. Uno de los primeros estudios realizado por Tracy y Dhiel en 1975 mostraron experimentalmente diferencias en los desdoblamientos cuadrupolares de la d,l-alanina disuelta en un clnd donde el surfactante tenía un centro quiral [7].

Surfactantes con aminoácidos han sido extensamente estudiados en los últimos años, en distintas ramas de la química y la biología [8,9]. El uso de soluciones quirales orgánicas de polipéptidos parece ser uno de los métodos generales más prominentes para la evaluación del exceso enantiomérico empleando RMN [10,11]. Varios acil aminoácidos han sido usados para preparar fases orientadas. La mayoría de estas fases usan alcoholes de cadena largas como co-surfactantes y sales para estabilizar la formación de estos sistemas [12].

La espectroscopia de RMN es una técnica comúnmente aplicada al análisis estructural de biomoléculas como son proteínas y ácidos nucleicos. Sin embargo el estudio de asociaciones entre membrana y moléculas huésped es un tópico en constante desarrollo. Los agregados lipídicos son sistemas complejos y dinámicos donde la información que se puede obtener directamente del espectro no es mucha ya que se observan líneas anchas, por lo tanto las técnicas tradicionales de RMN no entregan información acerca de la relación que se produce entre el huésped y la membrana. Se han realizado estudios en los cuales se ven las asociaciones que se producen entre péptidos y micelas. Las micelas, sin embargo, no son un buen modelo de membrana, debido a su gran curvatura [13].

La resonancia magnética en estado sólido es una alternativa para obtener información estructural de sistemas grandes, ya que se pueden obtener varios parámetros espectrales asociados con la movilidad, orientación y localización de los componentes del sistema. Sin embargo esta técnica tiene sus limitaciones como por ejemplo si la muestra sólida queda dispersa aleatoriamente entorno al campo magnético la información que se obtiene no es precisa. Para evitar esto una de las técnicas es trabajar con muestras que se orienten espontáneamente entorno al campo magnético. Los sistemas de estudio en esta tesis corresponden a sistemas que forman agregados lipídicos los cuales tiene mayor semejanza a membranas, ya que forman agregados de simetría discoidal y tienen la característica de orientarse espontáneamente entorno al campo magnético, por lo tanto se puede obtener información estructural y dinámica de los sistemas, sin tener que tomar un espectro de sólidos [13].

La espectroscopía ^2H -RMN de sistemas anisótropos entrega información acerca de la orientación promedio y la movilidad de substratos disueltos en sistemas ordenados [14].

Existen a lo menos dos interacciones que dependen de la orientación promedio y movilidad de ciertos ejes moleculares con respecto a la dirección del campo magnético. Estas son la interacción cuadrupolar y la interacción dipolar. La interacción cuadrupolar, presente en núcleos que poseen momento cuadrupolar eléctrico (espín $I \geq 1$), es de gran importancia para este estudio. Esta se produce entre la gradiente del campo eléctrico generado por el entorno electrónico del núcleo y el momento cuadrupolar eléctrico nuclear [15]. El espectro de RMN de una solución isótropa no muestra esta interacción ya que ella depende directamente del promedio $\langle 3\cos^2\theta - 1 \rangle$. Si todas las posibles orientaciones tienen igual probabilidad la interacción se promedia a cero.

En el caso de la interacción cuadrupolar, θ es el ángulo formado entre el campo magnético y el eje principal de la gradiente del campo eléctrico en torno al núcleo. Para todos los efectos prácticos, en el caso de enlaces σ carbono deuterio (C-D), la gradiente del campo eléctrico experimentada por el núcleo de ^2H es prácticamente co-lineal al enlace C-D. El valor $(1/2)\langle 3\cos^2\theta - 1 \rangle$ se conoce como parámetro de orden (S) y toma valores que van desde -0,5 (gradiente del campo eléctrico perpendicular al campo magnético) hasta +1 (gradiente del campo eléctrico paralelo al campo magnético). El valor 0 en el parámetro de orden corresponde a libre rotación o bien θ es igual al ángulo mágico ($54,7^\circ$).

Moléculas en solución isótropa tienen libre rotación y todos los posibles valores de θ están presentes con igual probabilidad, promediando la interacción cuadrupolar a cero. Por otra parte, en una solución anisótropa, como es un cristal líquido, donde no todas las direcciones del espacio son equivalentes, esta interacción no se promedia a cero manifestándose en el espectro como un desdoblamiento de señales, conocido como desdoblamiento cuadrupolar residual ($\Delta\nu_Q$) [16]. El otro observable experimental de nuestro interés, que se puede obtener empleando espectroscopía ^2H -RMN, es el tiempo de relajación longitudinal (T_1). T_1 es el tiempo característico correspondiente al restablecimiento de las desigualdades de Boltzmann después de un pulso de energía, y depende de la movilidad del enlace C-D y de la magnitud del campo magnético. $\Delta\nu_Q$ es proporcional al parámetro de orden del enlace C-D, S_{CD} , y por lo tanto ambos dependen simultáneamente de dos variables: la orientación promedio de la gradiente del campo eléctrico y la movilidad [17]. Midiendo los observables experimentales antes mencionados, $\Delta\nu_Q$ y T_1 , es posible separar ambas contribuciones y obtener información acerca de la localización, orientación y movilidad molecular.

El impresionante desarrollo de las capacidades de los micro-computadores modernos, permite realizar simulaciones mecano-clásicas de sistemas moleculares de varias decenas de miles de átomos, en una escala de tiempo de decenas de nanosegundos en unas pocas semanas. Esta herramienta teórica, que se conoce como Dinámica Molecular (DM), se basa en la existencia un potencial mecano-clásico simple, al que están sometidas todas las partículas del sistema. Integrando la segunda ley de Newton dos veces en la variable tiempo se obtiene la trayectoria. A pesar de la simplicidad del

modelo, permite obtener una descripción detallada del sistema en estudio a nivel atómico. En muchas instancias las simulaciones han sido de incalculable ayuda para interpretar resultados experimentales [18,19].

Con el propósito de lograr un mejor entendimiento del comportamiento de pequeñas moléculas disueltas en cristales líquidos y desarrollar las técnicas que nos permitan posteriormente estudiar las interacciones involucradas en sistemas quirales, se realizó un estudio acerca de la distribución, orientación promedio y dinámica reorientacional de alcohol bencílico y una serie de sus éteres de cadena lineal de 1 a 12 átomos de carbono disueltos en cristal líquido liótrofo nemático discoidal. El alcohol bencílico combinado con epinefrina es usado como anestésico, como alternativa a la mezcla lidocaina-epinefrina, ya que en algunos casos esta mezcla conduce a reacciones alérgicas [20,21]. También es usado como preservante y co-solvente en mezclas inyectables de drogas anti-inflamatorias no-esteroidales, como el diclofenaco y el piroxicam, además es utilizado en solución de complejos de vitamina B inyectables [22].

Para realizar este estudio se ocuparon principalmente dos metodologías, resonancia magnética nuclear de deuterio (^2H -RMN) y dinámica molecular (DM). A partir de ^2H -RMN se midieron los desdoblamientos cuadrupolares ($\Delta\nu_Q$) y los tiempos de relajación longitudinal de deuterio (T_1) para alcohol bencílico- d_5 (C0) y la serie de alquil bencil- d_5 éteres derivados de él, con cadena lineal de uno a doce carbonos (C1-C12). Toda las moléculas en la serie fueron disueltas en una solución de clind constituido por una mezcla de cloruro de tetradeciltrimetilamonio (TTAC)/Decanol (enriquecido en un 15 % con 1,1-dideuterodecanol, DeOH-d_2)/ $\text{NaCl}/\text{H}_2\text{O}$ (enriquecida

en un 0,2 % con D₂O, HDO). Los valores de T₁ y Δv_Q para DeOH-d₂ y HDO también fueron medidos [23].

El estudio de las interacciones entre los diferentes componentes de agregados moleculares, tales como micelas, vesículas, bicapas y cristales líquidos liótropos, entre otros, es un tópico en constante desarrollo. Todos los agregados de anfifilos presentan a lo menos tres regiones características; la primera región corresponde a la región acuosa, formada por iones y moléculas de agua; la segunda corresponde a la interfase, donde se encuentran las cabezas polares de los anfifilos, contraiones, iones agregados y agua. La tercera región corresponde al centro hidrofóbico. En esta región se encuentran todas las colas hidrofóbicas de las moléculas anfifílicas.

Quizás la región más interesante de todos estos sistemas, es la interfase. Según una de las definiciones de interfase esta corresponde a la región donde la densidad del agua disminuye, desde un 90% a un 10%, con respecto a la densidad del agua en la región acuosa, a lo largo del eje normal a la superficie de la bicapa [24]. Esta región presenta una gran densidad de carga donde las interacciones electrostáticas presentes en está juegan un papel muy importante en la estabilización y la forma del agregado. La interacción del solvente y los iones con las cabezas polares, también son muy importantes en la estabilización del agregado [25,26].

En el caso particular de los cristales líquidos liótropos discoidales es más importante aun, ya que en este tipo de agregados la superficie es plana y las cabezas cargadas de los surfactantes están mas cercas unas con otras, con lo cual existe una mayor repulsión.

Se ha observado que el $\Delta\nu_Q$ del HDO en mesofases aniónicas es varias veces mas grandes que en mesofases catiónicas. Por ejemplo, en mesofases catiónicas formadas por cloruro de hexadecilpiridinius y otras de TTAB los valores de $\Delta\nu_Q$ se encuentran alrededor de 34Hz y de 17 Hz, respectivamente [27]. En mesofases aniónica formadas por decilsulfato de sodio o cesio se observa un valor muchas veces más grande para el $\Delta\nu_Q$ del agua, alrededor de 442 Hz y 270 Hz respectivamente [14]. Otra fase aniónica característica es la formada por N-dodecanoil-L-alaninato de cesio o potasio, en este caso los $\Delta\nu_Q$ del agua, corresponden a 180Hz y 450Hz respectivamente [9,28]. Tanto los valores de $\Delta\nu_Q$ y T_1 en mesofases catiónicas como aniónicas son dependientes de las variaciones en la concentración de los distintos componentes del sistema.

Es fundamental para esta tesis entender las características morfológicas que presentan nuestros sistemas de estudios, los cuales son Cristales Líquidos Liótropos Nemáticos discoidales.

1.1-Cristales Líquidos

Los cristales líquidos (cl) corresponden a un estado de la materia intermedio entre líquidos y sólidos, con mayor orden que un líquido pero más dinámico que un sólido. Éstos corresponden a fluidos anisótropos, los cuales son capaces de desviar el plano de la luz polarizada. Poseen dos índices de refracción de la luz, fenómeno que se conoce como birrefringencia óptica. Los cl se pueden clasificar según su origen en termotrópicos (materiales con más de un punto de fusión, donde la unidad básica es una molécula o polímero) [29] y liótropos (se forman al mezclar concentraciones específicas de sus componentes, la unidad básica es un agregado de moléculas) [16].

La primera documentación científica acerca de los cristales líquidos fue del doctor alemán R. Virchow en 1854. En aquel artículo, Virchow da una descripción de una mesofase formada por mielina y agua, la cual denomina "Figuras de mielina". Hasta el día de hoy éste tipo de estructuras se conocen con este nombre, y corresponde a las capas de fosfolípidos que recubren el axon. Estas estructuras presentan características de cristal líquido, específicamente de fases lamelares. En 1857 C. Mettenheimer descubre que este tipo de sustancias presenta birrefringencia óptica. Posteriormente en 1861 un gran número de tejidos de plantas y animales fueron estudiados con luz polarizada por G. Valentine [1].

El termino Cristal Líquido fue originalmente acuñado para describir las fases termotrópicas. El primero en analizar las fases termotrópicas fue el austríaco, Friedrich Reinitzer quien al sintetizar benzoato de colesterilo. Friedrich encontró que este compuesto presentaba dos puntos de fusión. Más específicamente, observó que al calentar los cristales de esta sustancia a 145° C, el sólido se transformaba en un líquido turbio; pero éste a su vez, se convertía en un líquido totalmente claro y transparente precisamente a 179° C. Como los cambios observados iban acompañados de absorción o emisión de calor dependiendo de si la temperatura aumentaba o disminuía, y como el volumen del sistema cambiaba en forma abrupta, Reinitzer concluyó que la sustancia en realidad exhibía dos cambios o transiciones de fase sucesivas. Al poco tiempo de estas primeras observaciones (1889), el cristalógrafo alemán Otto Lehmann descubrió que el líquido turbio intermedio, entre los cristales y el líquido transparente poseía propiedades de birrefringencia óptica y una estructura molecular muy parecida a la de un cristal sólido. Fue Lehmann quien acuñó el nombre de cristal líquido para este tipo de

sustancias, aún sin darse plena cuenta de lo que en realidad había descubierto era un nuevo estado de la materia: las fases intermedias o mesofases [29].

Una de las características de las mesofases liotrópicas (mesofases) es que estas están conformada por sustancias anfifílicas, esto quiere decir que existe una separación espacial de la molécula en una parte hidrofílica que corresponde a la parte polar (ésta puede estar conformada por grupos catiónicos aniónicos, polares o grupos zwitterionicos), y otra parte, la porción hidrofóbica la que corresponde a las cadenas alquílicas apolares, de un gran número de átomos de carbono saturados [1]. En la naturaleza existen una gran cantidad de sustancias anfifílicas, entre ellas podemos destacar los principales componentes de las membranas lipídicas, los fosfolípidos y los glicolípidos. Este tipo de compuesto se organiza en solución acuosa siempre con la parte polar hacia el agua y la cadena hacia el interior.

Al ir variando la concentración de anfifilo se van alcanzando distintas formas de auto organización. Podemos destacar las monocapas, bicapas, micelas esféricas, micelas cilíndricas, entre otras (Figura 1.1.1).

A bajas concentraciones de anfifilo se forman estructuras micelares o vesiculares. A altas concentraciones de anfifilo el comportamiento es diferente ya que las estructuras que se forman a bajas concentraciones se organizan entre si formando otros tipos de estructuras, un ejemplo de estas son las fases hexagonales. Estas fases se forman por el ordenamiento hexagonal de largas barras cilíndricas formadas por moléculas anfifílicas (Figura 1.1.1e). A similares concentraciones se pueden formar fases del tipo lamelar, estas corresponden a bicapas muy extendidas en formas de laminas, las cuales presentan una cantidad uniforme de agua entre cada una de las capas (Figura 1.1.1b). Bajo

concentraciones adecuadas, o por la adición de sales y alcoholes de cadenas largas se forman micelas que no presentan simetría esférica. Algunas de las estructuras que se forman son las que presentan simetría del tipo oblato y prolato (Figura 1.1.1c y 1.1.1f). Las fases de cristal líquido liótropos que están conformadas por agregados que presentan este tipo de simetría se conoce como cristal líquido discoidal o calamítico, respectivamente.

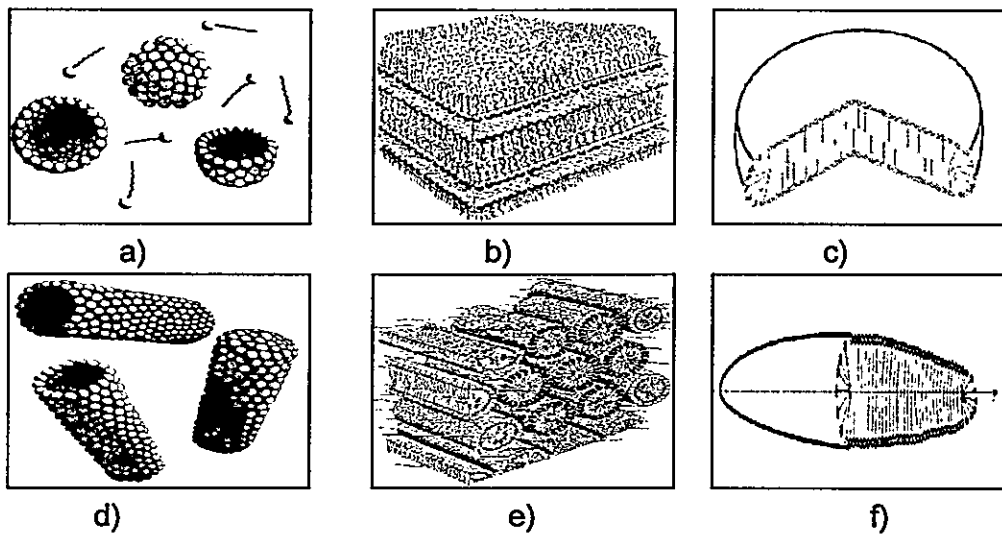


Figura 1.1.1 Distintas estructuras de organización que se puede alcanzar al variar la concentración de anfifilo.

Además, los cristales líquidos se pueden clasificar según el tipo y grado de orden en, a lo menos tres familias generales: 1) Esmécticos, donde el orden es máximo y se presentan capas con poca movilidad dentro de cada capa y donde el intercambio de moléculas entre capas vecinas es prácticamente nulo, 2) Nemáticos, que no forman capas o láminas, solo presentan un orden orientacional y 3) Colestéricos, donde como consecuencia de la quiralidad de algunos de sus componentes, el eje director de capas sucesivas describe una trayectoria helicoidal (Figura 1.1.2) [30]. Por ejemplo todos los

componentes de una membrana biológica son quirales, donde comunmente solo se encuentra el enantiómero natural.

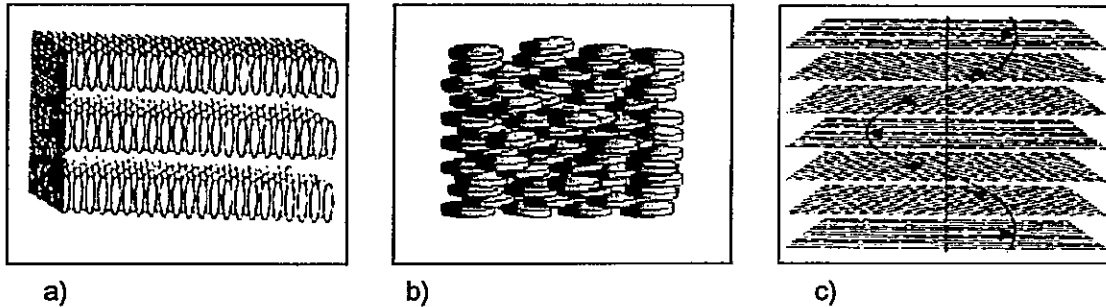


Figura 1.1.2 Cristales líquidos liótropos con un ordenamiento del tipo a) Esméticos b) nemáticos y c) colestéricos

Los cristales líquidos liótropos nemáticos discoidales forman agregados con simetría oblato, los cuales, pueden ser considerados como análogos a membranas biológicas, por lo tanto el estudio de compuestos disueltos en este tipo de sistemas permite dar una primera aproximación de lo que ocurre en sistemas biológicos.

Debido a que estos sistemas corresponden a fluidos anisótropos, la información que se puede obtener a partir de espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) es mucho mayor que la que se puede obtener del espectro de una solución isótropa. A partir del espectro de RMN de una solución anisótropa se puede obtener información acerca de la movilidad y la orientación de los distintos componentes del sistema. Una de las características especiales de los sistemas nemáticos es que éstos se orientan espontáneamente entorno a un campo magnético externo con el eje normal del agregado perpendicular al campo magnético. Como el sistema es bastante dinámico, la forma y el ancho de la línea del espectro de RMN permiten la obtención de los parámetros experimentales antes mencionados.

1.2-Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear

La espectroscopía es ampliamente utilizada en las distintas áreas de la ciencia. Esta se basa en la interacción que se produce entre la materia y la radiación electromagnética. Desde este punto de vista la espectroscopía sirve para entender de mejor manera el comportamiento de la materia, y cual es su interacción con el entorno. Este campo de la ciencia se encuentra en constante desarrollo.

Específicamente la técnica que estudia las relaciones energéticas que se producen entre núcleos con espín distinto de cero y un campo magnético externo, se conoce como Resonancia Magnética Nuclear (RMN). La RMN es una técnica donde sus fundamentos y/o aplicaciones abarcan transversalmente las distintas áreas de las ciencias básicas experimentales como Física, Química y Biología, y aplicadas como la medicina.

La primera detección de una señal de RMN fue conseguida en el año 1945 paralelamente por dos grupos de investigación, el primer equipo constituido por Purcell, Torrey y Pound todos de la Universidad de Havard, Massachusetts y el segundo, el equipo liderado por Felix Bloch, Universidad de Standford, California. Ambos experimentos, completamente independientes entre si, fueron publicados en el mismo número de la revista Physical Reviews [31,32].

Para poder entender de mejor manera el fenómeno de RMN, a continuación se describirá los conceptos y fundamentos básicos de este tipo de espectroscopia.

1.2.1-Espines nucleares, momento angular de espín y niveles de energía

Todo núcleo con momento angular intrínseco o espín tiene asociado un momento magnético. I se designa al momento angular de espín nuclear, el cual es un vector cuantizado que tiene su componente z y magnitud en unidades de \hbar [15]. La magnitud del vector de momento angular de espín es igual a:

$$[I(I+1)]^{1/2}\hbar \quad (1.2.1)$$

El momento angular de espín puede ser visualizado clásicamente como proveniente de la rotación de la partícula en torno a un eje ubicado sobre si mismo. I puede tomar valores enteros y semi-enteros, y el número total de estados accesibles para un cierto valor de I es igual a $2I+1$. Estos estados u orientaciones corresponden a las distintas proyecciones a lo largo del eje de cuantización, en este caso el eje Z definido por la dirección del campo magnético externo. La componente z del momento angular de espín se denota como I_z y es igual a:

$$I_z = m_l \hbar \quad (1.2.2)$$

Donde m_l , es el número cuántico magnético, el cual tiene $2I+1$ posibles orientaciones, las cuales toman valores que van desde $+I$ hasta $-I$, variando en unidades de \hbar .

$$m_l = I, I-1, I-2, \dots, 0, -1, -2, -3, \dots, -I \quad (1.2.3)$$

Ahora bien, si visualizamos el núcleo de una forma clásica, como una partícula cargada que rota sobre un eje, esta rotación genera un momento magnético. El momento

magnético, al igual que el momento angular, también es un vector que está cuantizado, y se le asigna la letra μ . $\vec{\mu}$, es directamente proporcional al momento angular de espín nuclear, I . La constante de proporcionalidad entre el momento angular y el momento magnético se conoce como la razón magnetogirica (γ) la cual se define como momento magnético dividido por el momento angular. Su valor es característico de cada isótopo nuclear [15]:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I} \quad (1.2.4)$$

La energía del momento magnético $\vec{\mu}$ sometido a un campo magnético \vec{B} es igual al negativo del producto escalar entre ambos vectores:

$$E = -\vec{\mu} \cdot \vec{B} = -\mu_z B_{z0} \quad (1.2.5)$$

La última expresión corresponde al caso particular en que el campo magnético se considera orientado en el eje z. μ_z es la componente z del vector μ y B_0 es la fuerza del campo. Si consideramos que $\mu_z = \gamma I_z$ y $I_z = m_I \hbar$ podemos expresar la energía en términos de m_I y B_0 . Por lo tanto la energía para cada estado es [15]:

$$E = -m_I \hbar \gamma B_0 \quad (1.2.6)$$

En ausencia de campos externos las $2I+1$ posibles orientaciones de m_I , poseen la misma energía, y en este caso se dice que los niveles de energía son degenerados. Al someter la partícula a la acción de un campo magnético externo, ocurre la separación en los niveles de energía degenerados, esto quiere decir que los estados del momento magnético tienen valores de energía diferentes. Este fenómeno se conoce como efecto Zeeman.[15]

Las reglas de selección para RMN ($\Delta m_I = \pm 1$) permiten que un cuanto de radiación electromagnética con la energía correspondiente a la separación entre los niveles sea capaz de reorientar el vector de momento magnético nuclear en las diferentes direcciones disponibles, con respecto al campo. En el caso de núcleos con $I=1/2$ hay dos estados de energía disponibles, y que se encuentran caracterizados por el valor de la componente z del momento angular, que puede tomar los valores $m_I = +1/2, -1/2$. Estos estados están descritos por dos funciones $|\alpha\rangle$ y $|\beta\rangle$, donde se designa a $|\alpha\rangle$ como el estado de menor energía, con μ en la misma dirección del campo magnético, y el estado $|\beta\rangle$, como el de mayor energía, con μ en dirección contraria al campo magnético externo (Figura 1.2.1). El desdoblamiento de los niveles de energía se produce por presencia de un campo magnético B_0 (Efecto Zeeman) [33].

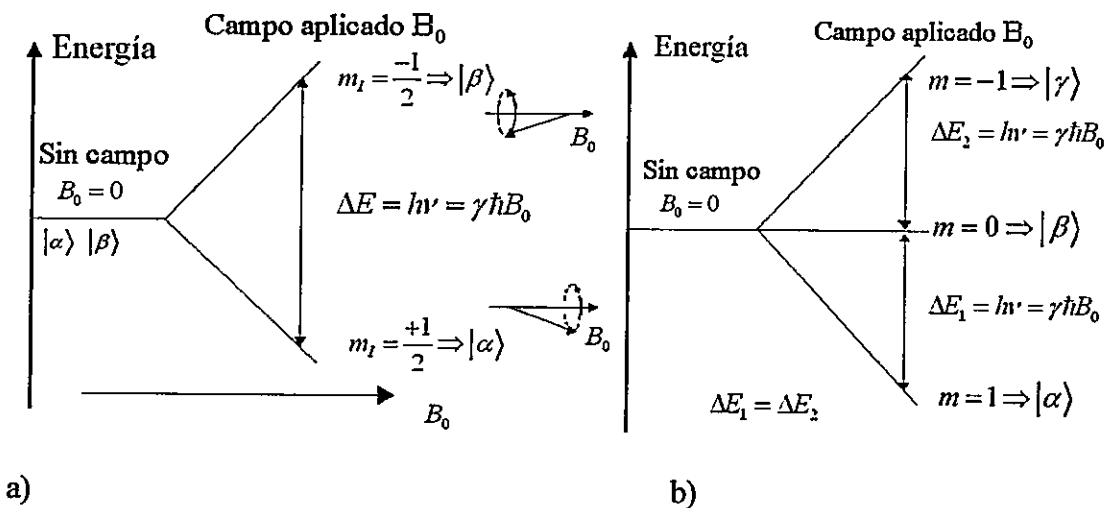


Figura 1.2.1 La Figura a) representa la situación de una partícula aislada con espín = 1/2 en. La figura b) derecha representa la situación de una partícula aislada con espín = 1.

Por lo tanto la resonancia magnética nuclear se basa en la ruptura energética de los distintos estados del vector del momento magnético nuclear por la presencia de un

campo magnético externo, generándose diferencias de energía entre los distintos niveles. Estas diferencias de energías entre los niveles son proporcionales al campo aplicado. Por lo tanto, al ser mayor B_0 mayores son las diferencias de energía entre los estados. Transiciones de los momentos magnéticos nucleares, entre los diferentes estados de energía, inducidas por radiación electromagnéticas en la escala de las radiofrecuencias (Rf), dan origen a las señales en el espectro de RMN.

1.2.2-Condición de Resonancia

La orientación del momento angular de espín, I , no es una simple alineación del vector de momento angular, \vec{I} , respecto del campo magnético externo, es más bien una precesión del vector, entorno al campo magnético. Esta rotación es una consecuencia del principio de incertidumbre de Heisenberg, que determina que solo una de las tres componentes que describen al momento angular puede ser conocida.

La precesión del momento magnético nuclear entorno al campo magnético externo tiene asociada una frecuencia (ν_0) la cual se conoce como frecuencia de Larmor. Si consideramos que la diferencia de energía (ΔE) entre los dos niveles es igual a $h\nu$, donde ν es la frecuencia de la radiación, y que ΔE en presencia de campo magnético es igual a $\gamma\hbar B_0$ (ecuación 1.2.6), se obtiene que las transiciones permitidas para un núcleo aislado están descritas por:

$$\Delta E = h\nu = \gamma\hbar B_0 \quad \nu = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \quad (1.2.7)$$

Por lo tanto para inducir transiciones entre ambos estados, lo que en el modelo clásico implica que la partícula se reoriente entorno el campo magnético pasando de $|\alpha\rangle$

a $|\beta\rangle$, se debe aplicar un pulso electromagnético, a la frecuencia adecuada. Este pulso debe ser en el plano perpendicular al eje del cono de precesión (Figura 1.2.2). Cuando la frecuencia del pulso de radiación, ν , es igual a la frecuencia de Larmor, ν_0 , las partículas se van a transferir del estado $|\alpha\rangle$, de menor energía, al estado $|\beta\rangle$, de mayor energía. Esta situación se conoce como “condición de resonancia”. La frecuencia de Larmor es distinta para cada núcleo, ya que depende de γ , la cual es característica de cada núcleo.

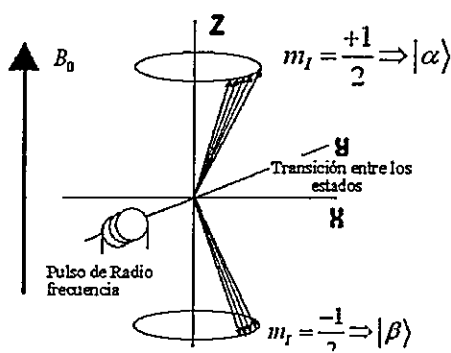


Figura 1.2.2 Estados de precesión $|\alpha\rangle$ y $|\beta\rangle$ para una partícula de espín $1/2$ en presencia de un campo magnético B_0 .

En el caso de núcleos de igual espín, presentes en una molécula, el campo magnético experimentado por cada uno de ellos difiere levemente del campo magnético externo. Por lo tanto, la frecuencia de Larmor para cada núcleo presente en la molécula puede ser distinta, lo cual da origen al desplazamiento químico. Estas diferencias son atribuidas a la naturaleza de la densidad electrónica en torno al núcleo. Este es el origen del apantallamiento químico en RMN. Es esta propiedad la que produce que la resonancia magnética nuclear sea una herramienta analítica tan importante, ya que cada molécula va a tener un espectro característico [15].

1.2.3-Pulsos y Transformada de Fourier

La diferencia de energía producida por el rompimiento energético de los estados degenerados tiende a provocar una pequeña diferencia en la población de los distintos estados. Estas diferencias están gobernadas por la ley de distribución de Boltzmann. Para un núcleo con espín $\frac{1}{2}$ dos estados son accesibles, la distribución de Boltzmann para estos estados tiene la siguiente forma:

$$\frac{n_{\beta}}{n_{\alpha}} = e^{-\Delta E/kT} = e^{-\gamma \hbar B_0/kT} \quad (1.2.8)$$

Donde n_{α} y n_{β} son las poblaciones de los estados de espín [15]. La diferencia de población entre estos estados es causal de un vector magnético, al cual se le conoce como vector de magnetización macroscópica (M_0) (Figura 1.2.3). La orientación de M_0 se puede manejar a voluntad con pulsos de radiofrecuencia.

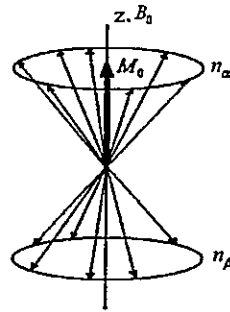


Figura 1.2.3 Se observa los distintos estados n_{α} n_{β} , según la distribución de Boltzmann y como la diferencia entre los distintos genera un vector de magnetización macroscópica M_0

Por lo tanto el cambio en la orientación del vector M_0 va a depender del tiempo de duración del pulso, su amplitud y la dirección en la que se está aplicando. Cuando el vector magnetización es sacado de su posición de equilibrio mediante un pulso de

radiofrecuencia se rompe el equilibrio en las poblaciones de los estados de espín. Al apagar el pulso de radiofrecuencia los espines retornan a la distribución de equilibrio restableciendo las desigualdades de Boltzmann, mediante distintos mecanismos de relajación. El tiempo que se demora en restablecerse las desigualdades de Boltzmann entre los distintos estados de energía se conoce como tiempo de relajación.

Estos mecanismos de relajación producen la liberación del exceso de energía de los espines expuestos al pulso y se manifiesta como un voltaje el cual oscila y decae en el tiempo. La relajación es estimulada por componentes perpendiculares al campo de radiación electromagnética generado por el movimiento Browniano de las partículas que componen el sistema, y se introducen como un factor de probabilidad de emisión para un sistema que contenga interacciones con componentes de frecuencia, a la frecuencia de Larmor. El decaimiento del voltaje que restablece la magnetización macroscópica a su posición de equilibrio se conoce como "Free Induction Decay" (FID). Dependiendo de la posición relativa de la frecuencia del pulso respecto a la frecuencia de Larmor, esta puede aparecer como un decaimiento exponencial simple o una oscilación amortiguada. En la Figura 1.2.4 se muestra una FID y el espectro que se obtiene de esta.

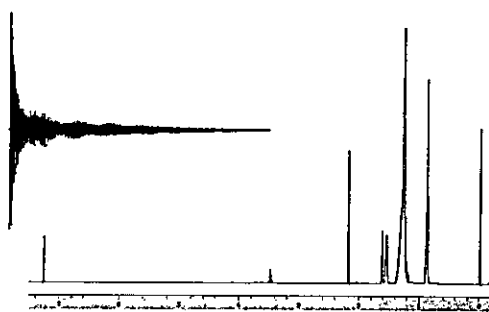


Figura 1.2.4 FID y el correspondiente espectro obtenido del N-dodecanoil-L-alaninato de cesio.

Richard R. Ernst (premio Nóbel de Química 1991) implementó la transformada de Fourier (TF) a los equipos de resonancia magnética nuclear, con lo cual logró un notable aumento en la cantidad y calidad de información disponible en el espectro. La TF es un procedimiento que transforma una función matemática de dominio x , a otra función de dominio $1/x$, de esta forma transforma funciones a su espacio inverso. La función que se registra en una FID tiene como dominio la variable tiempo, al aplicar la transformada de Fourier a la FID, ésta pasa al inverso de su dominio, $1/\text{tiempo}$, la cual corresponde al dominio de las frecuencias, generando el espectro en frecuencias.

1.2.4-Tiempo de relajación

El decaimiento del vector de magnetización macroscópica (M_0) a su posición de equilibrio, tiene asociada dos componentes con respecto a B_0 , una longitudinal (M_z) y otra transversal (M_x, M_y) las cuales alcanzan el equilibrio con diferentes constantes de tiempo T_1 y T_2 respectivamente. El tiempo de relajación T_1 es el tiempo que se demora en restablecerse la magnetización a lo largo del eje Z , y es conocido como tiempo de relajación longitudinal o de espín-red. T_2 es conocido como el tiempo de relajación transversal o de espín-espín y corresponde a la velocidad de desfase de las componentes x e y de los espines originalmente alineados después del pulso.

El proceso de relajación para espines nucleares no es un proceso espontáneo, sino que es un proceso inducido por la radiación electromagnética, generada por campos magnéticos fluctuantes dentro de la muestra. Existen distintos mecanismos físicos que proveen las condiciones necesarias para inducir la relajación, por ejemplo, para espines $1/2$ el principal mecanismo que induce la relajación es la interacción que se produce

entre dipolos magnéticos nucleares (interacción dipolar) cuyas orientaciones se modulan con el movimiento y la difusión molecular, modulando la interacción dipolar, causando la relajación.

Los núcleos con número cuántico de espín ≥ 1 presentan cuadrupolo eléctrico. En estos casos la relajación ocurre principalmente por interacción del cuadrupolo eléctrico nuclear con la gradiente del campo eléctrico entorno al núcleo, usualmente generada por la densidad electrónica. En el caso particular de moléculas que poseen átomos de deuterio, es posible relacionar el tiempo de relajación longitudinal, T_1 , con el tiempo de correlación re-orientacional del enlace C-D (τ_c), de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\frac{1}{T_1} = \left(\frac{3}{80}\right) \left(1 + \frac{\eta^2}{3}\right) \left(\frac{2\pi eQ}{h} \left(\frac{\partial^2 V}{\partial z^2}\right)\right)^2 (J(\omega_0) + J(2\omega_0)) \quad (1.2.9)$$

$$J(\omega_0) = \frac{2\tau_c}{(1 + \omega_0^2 \tau_c^2)} \quad J(2\omega_0) = \frac{2\tau_c}{(1 + 4\omega_0^2 \tau_c^2)}$$

Aquí η es el parámetro de asimetría de la gradiente del campo eléctrico en torno al núcleo, igual a 0,05 en el caso del enlace C-D de un anillo aromático, e igual a 0 en el caso del enlace C-D de cadenas alifáticas y el enlace O-D del agua. $\{(2\pi eQ/h)(\partial^2 V/\partial z^2)\}$ es la constante de acoplamiento cuadrupolar en unidades de frecuencia angular. Valores informados para la constante de acoplamiento cuadrupolares son 185 kHz para el enlace C-D del anillo aromático, 167 kHz para el enlace C-D de cadenas alifáticas y 308 kHz para el enlace O-D del agua [23]. $J(\omega_0)$ y $J(2\omega_0)$ son las densidades espectrales a la frecuencia de Larmor y al doble de esta frecuencia. Las densidades espectrales corresponden al campo de radiación electromagnética generado por el movimiento

Browniano de las partículas que componen el sistema, y se introducen como un factor de probabilidad de emisión inducida para un sistema que contenga interacciones fluctuantes con componentes de frecuencia, a la frecuencia de Larmor. La densidad espectral se obtiene de la transformada de Fourier de la función de auto correlación de la orientación del enlace C-D [33].

1.2.4.1-Determinación de T_1

El experimento que se utiliza para determinar T_1 se denomina INVERSION RECOVERY (T_1 IR). Este experimento consiste en la siguiente secuencia de pulsos. Primero se aplica un pulso de 180° en el eje x o y , se esperar un tiempo τ y luego se aplica un pulso de 90° en el mismo eje anterior, inmediatamente se abre el detector y se registra la FID. Al ir variando el tiempo τ se van obteniendo varios espectros con distinta intensidad como se muestra en la Figura 1.2.5.

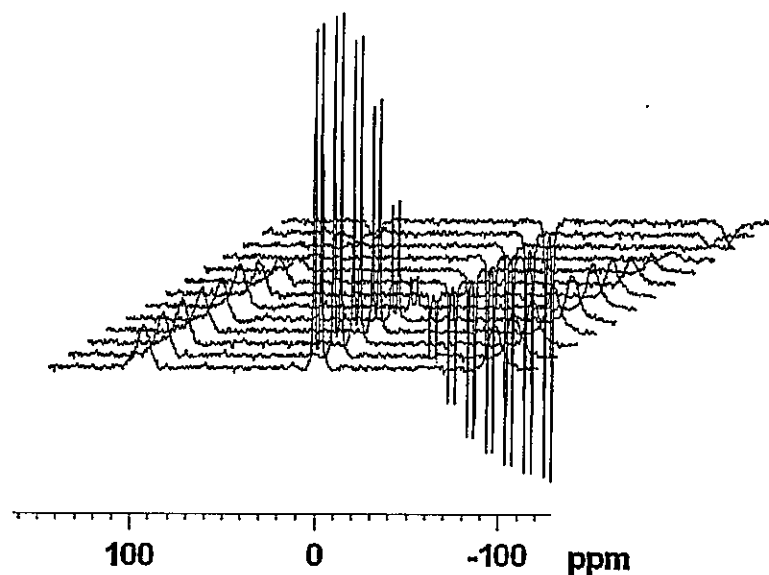


Figura 1.2.5 Serie de espectros que se obtienen con el experimento T1IR.

La Figura 1.2.6 muestra un esquema del experimento T1IR. La magnetización (M_0) en el equilibrio es invertido por el primer pulso de 180° (a), dejando M_0 a lo largo del eje $-Z$ (b). Mientras pasa el tiempo de espera τ M_0 experimenta relajación espín red parcial (c) para dar un vector $M_z(\tau)$. Lo cual al aplicar el pulso de 90° rota M_0 en el eje Y (d) y se registra la FID. La serie de espectros que se obtiene a distintos τ tiene intensidades $I(\tau)$ que son proporcionales a $M_z(\tau)$. Asumiendo una relajación exponencial se puede determinar T_1 [33].

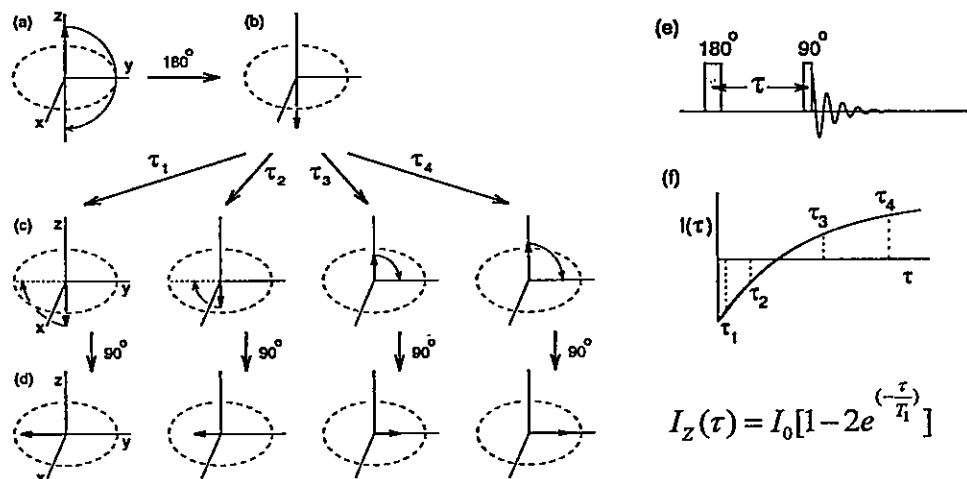


Figura 1.2.6 Esquema del experimento inversion recovery (TIIR).

A partir de T_1 podemos calcular el tiempo de correlación rotacional (τ_c) del enlace C-D (ecuación 1.2.9) el cual se puede relacionar con la viscosidad de la solución y por último con el coeficiente de difusión (D) a través de las ecuaciones de Debye y Stokes-Einstein (ecuación 1.2.10 y 1.2.11).

$$\tau_c = \frac{4\pi\eta r_s^3}{3KT} \quad (1.2.10)$$

$$D = \frac{KT}{6\pi\eta r_s} \quad (1.2.11)$$

En la ecuación 1.2.10 y 1.2.11, η corresponde al factor de fricción, para partículas esféricas y r_s corresponde al radio hidrodinámico (radio de Stokes). Para poder hacer uso de estas relaciones, el sistema debe cumplir varias condiciones, pero posiblemente la más importante es que la dinámica rotacional sea propiamente descrita por un solo tiempo de correlación rotacional [34]. Por último, para aplicar estas ecuaciones se debe conocer el radio de Stokes de la molécula.

El otro método, más directo, para obtener el coeficiente de difusión traslacional a través de RMN corresponde al experimento DOSY (Diffusional Ordered Spectroscopy).

1.2.5-DOSY

La difusión es el desplazamiento espacial de las partículas debido al movimiento Browniano molecular. El coeficiente de difusión traslacional, D , es una medida de este desplazamiento. Uno de los métodos empleados para medir esta propiedad es el experimento de espín-eco con gradiente de campo pulsado (PGF-SE). Este método se basa en una secuencia de pulsos similar a la de espín echo, (medición de T_2) [34,35], con la diferencia que en esta secuencia se agregan dos pulsos de gradiente de campo magnético en el eje a estudiar la difusión. Estos pulsos de gradiente están separados por un tiempo de difusión (Δ). Además ambos pulsos de gradientes son de igual magnitud (g) y de igual duración (δ) (Figura 1.2.7) [36].

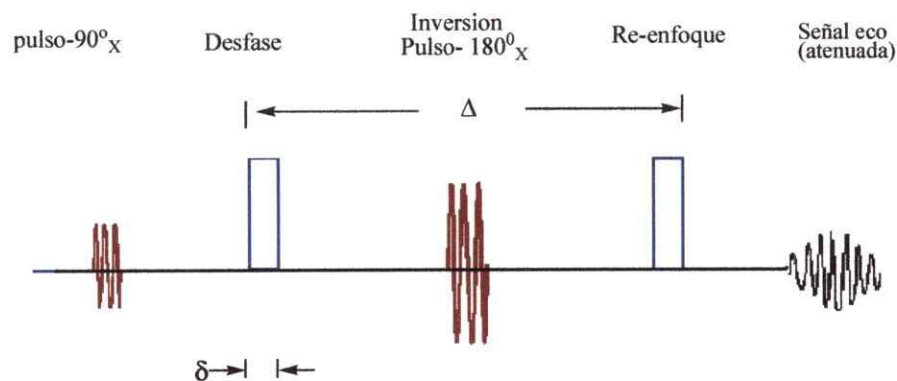


Figura 1.2.7 Diagrama de la secuencia de pulsos utilizada en la determinación del coeficiente de difusión

Al aplicar el pulso de 90° al sistema, los espines se desfasan con diferente frecuencia de precesión en el plano xy . La función del primer pulso de gradiente es desfasar la magnetización de los vectores de espín, los que evolucionan o difunden durante el periodo de tiempo Δ .

Los vectores de espín son invertidos en su dirección de precesión por el pulso de 180 grados, lo que provoca un retorno a la coherencia de fase. Al final del periodo Δ , los espines se han desfasado aleatoriamente, pero producto de la difusión, al aplicar el segundo pulso en gradiente, los espines difundidos no re-enfozan, produciéndose una disminución en la señal. Los espines estacionarios no son afectados por los pulsos de gradiente de campo, por lo tanto lo que se observa en el espectro son los que no difunden. La disminución en la intensidad de la señal es dependiente del tiempo de difusión (Δ), de la fuerza del gradiente (g), del coeficiente de difusión (D) y de la longitud del gradiente (δ). El cambio en la intensidad de la señal esta descrito por la ecuación 1.2.12.

$$I = I_0 e^{-D\gamma^2 g^2 \delta^2 \left(\frac{\Delta - \delta}{3}\right)} \quad (1.2.12)$$

En la ecuación 1.2.12 I_0 e I corresponden a las intensidades de las señales en ausencia y presencia de gradiente de campo magnético respectivamente [34]. La longitud del gradiente (δ) y el tiempo de difusión (Δ) están limitados por los tiempo de relajación transversal (T_2) y longitudinal (T_1), así la sensibilidad del método depende de un compromiso entre cuanto difunde y de cuan rápido relaja la magnetización [36]. Además, si la relajación transversal, caracterizada por T_2 , es muy rápida, pueden aparecer deformaciones en la señal que impiden la obtención del coeficiente de difusión.

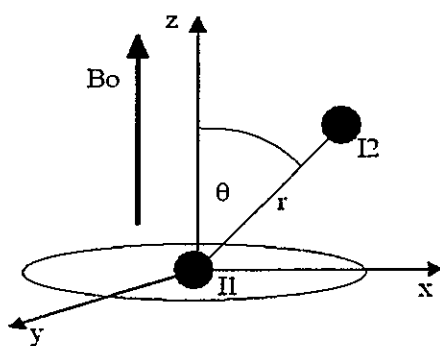
1.2.6-Interacción Cuadrupolar y Dipolar

La emisión espontánea y la emisión por colisiones no son posibles en RMN. Los mecanismos de desactivación son a través de interacciones magnéticas entre los distintos núcleos, podemos destacar entre lo mecanismos mas importante, los que van a través de las interacciones cuadrupolares y dipolares [15].

1.2.6.1-Interacción dipolar

Todo núcleo que tenga número cuántico de espín nuclear igual a 1/2 tiene asociado un dipolo magnético. Las interacciones dipolares son del mismo tipo de las que se observan microscópicamente entre dos magnetos. Un modelo simple para cuantificar esta interacción es visualizar el eje que se forma entre dos núcleos que presentan momento dipolar magnético (Figura 1.2.8). El valor de la interacción es proporcional a $1/r^3$ y ésta se relaciona directamente con el ángulo θ , formado entre el campo magnético B_0 y el eje que une los dos núcleos, el eje de interacción dipolar.

Por lo tanto, el valor de esta interacción fluctúa con el movimiento molecular afectado por las interacciones intra e intermoleculares.



$$\text{Acoplamiento dipolar} \propto \frac{\gamma_1 \gamma_2}{r_{12}^3} \langle 3 \cos^2 \theta - 1 \rangle$$

Figura 1.2.8 Acoplamiento dipolar entre dos núcleos (I1 e I2), a una distancia r

1.2.6.2-Interacción Cuadrupolar

Núcleos que tienen número cuántico de espín nuclear mayor o igual a 1 poseen cuadrupolo eléctrico además del dipolo magnético. Este cuadrupolo eléctrico no interactúa con campos eléctricos uniformes si no que interactúa con gradientes de campos eléctricos originados por la distribución de cargas que lo rodean. En el caso particular de deuterio ($I=1$) cuando se encuentra enlazado a un átomo de carbono, la gradiente de campo eléctrico es provista por los electrones que componen el enlace σ carbono-deuterio. Este gradiente define un eje que es co-lineal al enlace C-D (Figura 1.2.9). Este eje corresponde al eje de interacción cuadrupolar y en el caso de moléculas con anillos aromáticos está siempre fijo en el anillo. Al igual que la interacción dipolar la interacción cuadrupolar depende del promedio de un cierto ángulo θ , que en este caso corresponde al ángulo formado entre el eje principal de la gradiente del campo eléctrico y el campo magnético externo. En general la magnitud de ambas interacciones depende de la movilidad o espacio configuracional que tengan las moléculas.

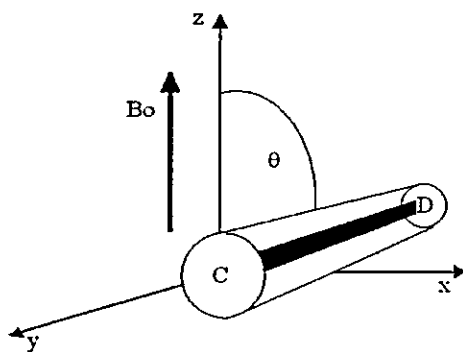


Figura 1.2.9 Acoplamiento cuadrupolar. El eje de interacción cuadrupolar es prácticamente co-lineal al enlace C-D.

En soluciones poco viscosas las moléculas presentan libre rotación, por lo tanto el ángulo θ está presente con igual probabilidad en todas las direcciones del espacio. La consecuencia de esto es que ambas interacciones, dipolar y cuadrupolar, promedian a cero, con lo cual éstas no se observan en el espectro de RMN de una solución isótropa de baja viscosidad. Esta situación es muy afortunada puesto que la magnitud de estas interacciones, varios kHz, enmascara completamente los acoplamientos escalares, decenas de Hz. En el caso de soluciones anisótropas, como son los cristales líquidos, la movilidad de la molécula se ve restringida a solamente algunas direcciones del espacio, hay una disminución del espacio configuracional disponible. Bajo estas circunstancias, el promedio $\langle 3\cos^2\theta - 1 \rangle$ es diferente de cero y ambas interacciones se harán evidentes en el espectro manifestándose como un desdoblamiento residual de las señales. Por lo tanto queda en evidencia que la magnitud del desdoblamiento dependerá de la orientación promedio del eje de interacción con respecto al campo magnético externo y de su movilidad.

Como se aprecia en la Figura 1.2.10 las transiciones de energía en una solución anisótropas no son energeticamente iguales lo cual se manifiesta en el espectro como la aparición de dos señales. En el caso de la interacción cuadrupolar en núcleos con espín igual a 1, la separación entre las dos señales se conoce como desdoblamiento cuadrupolar y se denota como $\Delta\nu_Q$. Para entender de mejor manera de donde aparece el desdoblamiento de señales debido a la interacción cuadrupolar para núcleo de deuterio, analizaremos las causas físicas de este desdoblamiento [15].

La expresión para la energía total (E_T) viene dada por la siguiente expresión:

$$E_T = E_z + E_Q \quad (1.2.13)$$

Donde E_z corresponde a la energía involucrada en la interacción del núcleo con el campo magnético, interacción Zeeman, y E_Q es la energía de la interacción cuadrupolar. Cada uno de los términos están definidos de la siguiente manera:

$$E_z^{m_i} = -m_i \gamma \hbar B_0 \quad (1.2.14)$$

$$E_Q^{(m_i)} = \frac{\hbar \omega_Q (3 \cos^2 \theta - 1)(m_i^2 - a/3)}{4} \quad (1.2.15)$$

Donde γ es la razón magnetogirica de deuterio, \hbar es la constante de Planck sobre 2π , B_0 es la magnitud del campo magnético externo, m_i es el número cuántico magnético, ω_Q es un valor proporcional a la constante de acoplamiento cuadrupolar de deuterio, θ es el ángulo formado entre el eje de interacción cuadrupolar y la dirección del campo magnético externo B_0 , y $a = I(I+1)$ donde I es el número cuántico de espín nuclear, igual a 1 en el caso de deuterio. La componente z del momento angular de un núcleo de deuterio puede tomar $(2I+1)$ orientaciones posibles en un campo magnético externo, caracterizadas por el número cuántico magnético $m_i = +1, 0, -1$. Como se ha mencionado, en soluciones isótropas el ángulo θ está presente con igual probabilidad en todas las direcciones del espacio con lo cual, el valor de $\langle 3 \cos^2 \theta - 1 \rangle$ se promedia a cero y por lo tanto E_Q es igual a cero. Si remplazamos los valores de m_i , la energía total en un sistema isotrópico es:

$$E_T^{\pm 1} = E_z + E_Q = -\gamma \hbar B_0 (\pm 1) + 0 = \mp \gamma \hbar B_0 \quad (1.2.16)$$

$$E_T^0 = E_Z + E_Q = 0 \quad (1.2.17)$$

Como se observa en la Figura 1.2.10 la diferencia de energías entre los distintos niveles de energía es la misma y si tomamos en cuenta las reglas de selección $\Delta m_i = \pm 1$, en el espectro de RMN solo se observará tan sólo una señal.

Ahora bien si consideramos la molécula en un medio anisótropo, la energía correspondiente a la interacción cuadrupolar no promedia a cero, donde $I(I+1)=2$. Al remplazar en la ecuación 1.2.15, la energía cuadrupolar en función de m_i queda definida de la siguiente manera:

$$E_Q^{m_i} = K(m_i^2 - 2/3) \quad (1.2.18)$$

Donde K es una constante igual a:

$$K = \frac{\hbar\omega_Q(3\cos^2\theta - 1)}{4\pi} \quad (1.2.19)$$

Evaluando los valores de $m_i=0, \pm 1$, se obtiene que la energía total para un sistema anisótropo:

$$E_T^{\pm 1} = E_Z + E_Q = -\gamma\hbar B_0(\pm 1) + K((\pm 1)^2 - 2/3) = \mp\gamma\hbar B_0 + 1/3K \quad (1.2.20)$$

$$E_T^0 = E_Z + E_Q = -\gamma\hbar B_0(0) + K((0)^2 - 2/3) = -2/3K \quad (1.2.21)$$

Para la diferencia de energía entre $m_i=0$ y $m_i=+1$, da lo siguiente:

$$\Delta E = \gamma\hbar B_0 - K \quad (1.2.22)$$

Para la diferencia entre $m_i=-1$ y $m_i=0$

$$\Delta E = \gamma\hbar B_0 + K \quad (1.2.23)$$

Podemos apreciar que las diferencias de energía entre los 3 niveles no son la misma. El espectro de deuterio en solución isótropa da solamente una señal, en tanto que en solución anisótropa aparecen dos señales dando origen al $\Delta\nu_Q$.

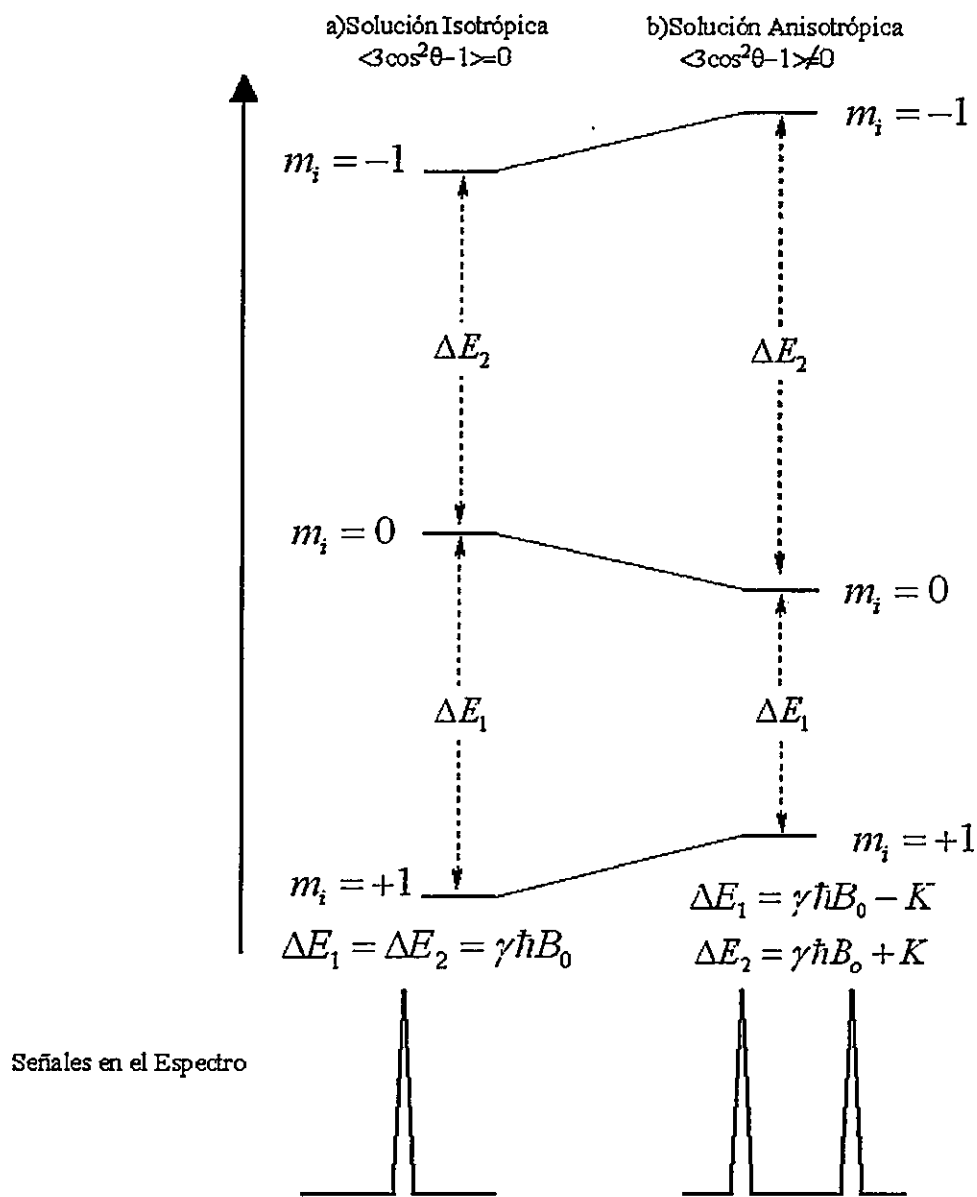


Figura 1.2.10. a) Niveles de energía para un núcleo de deuterio en presencia de un campo magnético externo B_0 . b) Debido a la anisotropía de la solución la energía de los niveles $m_i = -1, 0, +1$, varía, haciendo variar también ΔE_1 y ΔE_2 .

1.2.7-Parámetros de orden

El parámetro de orden del enlace C-D (S_{CD}), es igual a $(1/2)\langle 3\cos^2\theta - 1 \rangle$, donde θ es el ángulo entre el enlace C-D y el campo magnético, y el promedio es tomado sobre todas las posibles orientaciones del enlace [37].

El parámetro de orden puede tomar valores entre -0.5 y 1. Cuando el eje de interacción cuadrupolar es paralelo a la dirección del campo magnético, el valor de S_{CD} es 1, y para un eje perpendicular a la dirección del campo es -0.5. El valor 0.0 es posible tanto para un eje que rota libremente con igual probabilidad en todas las direcciones del espacio, como para un eje que esté orientado con un ángulo promedio θ de 54.7° (ángulo mágico) respecto del campo magnético.

El parámetro de orden es proporcional al desdoblamiento cuadrupolar y se define como:

$$|\Delta\nu_Q| = \frac{3}{2}A \left| \frac{1}{2} \langle 3\cos^2\theta - 1 \rangle \right| \quad (1.2.24)$$

El desdoblamiento cuadrupolar también se puede expresar en función de dos ángulos: uno el ángulo que se forma entre el campo magnético y el eje normal del agregado y el otro ángulo es el que se forma entre la normal del agregado y el eje de interacción cuadrupolar.

$$|\Delta\nu_Q| = \frac{3}{2}A |S_{CD}^{(Q)}| |P_2(\cos\beta)| \quad (1.2.25)$$

Aquí A es la constante de acoplamiento cuadrupolar y $P_2(\cos\theta) = \langle 3\cos^2\theta - 1 \rangle / 2$ es el polinomio de Legendre de segundo orden. Cuando $\theta = 0^\circ$, $P_2(\cos\theta)$ es igual a 1 y si $\theta = 90^\circ$ $P_2(\cos\theta) = -1/2$.

Entonces, como el agregado se orienta con su eje director perpendicular a la dirección del campo magnético, el ángulo θ promedio es 90° , por lo tanto, el valor de $\Delta\nu_Q$ resulta ser:

$$|\Delta\nu_Q| = -\frac{3}{4} A |S_{CD}^{(i)}| \quad (1.2.26)$$

Con el valor de $\Delta\nu_Q$ es posible calcular directamente el valor del parámetro de orden del enlace, S_{CD} . Por lo tanto la obtención de los parámetros de orden nos puede dar una medida de la dinámica reorientacional de la molécula con respecto al campo magnético [26].

Entonces, empleando la espectroscopía de ^2H -RMN se puede obtener información acerca de la localización, orientación promedio, dinámica reorientacional y difusión de sustratos deuterados disueltos en sistemas moleculares anisótropos, a través de los desdoblamientos cuadrupolares, los tiempos de relajación longitudinal T_1 y los coeficientes de difusión.

1.3-Simulaciones Computacionales

El vertiginoso desarrollo de los computadores a partir de la década de los '70 y la creación de nuevos programas y algoritmos de paralelización, han permitido aplicar la computación a la resolución de problemas científicos muy complejos. Esta nueva metodología, que es de carácter complementario al resultado experimental, se le conoce como simulación computacional y ha tenido un gran impacto en prácticamente todos los campos de la ciencia.

El objetivo de la simulación computacional empleando dinámica molecular es resolver numéricamente las ecuaciones involucradas en modelos teóricos complejos relacionados con la problemática en estudio. En el ámbito de la física, las simulaciones computacionales, fueron usadas en sus inicios por Metropolis et. al. [38] para tratar sistemas de muchos cuerpos. Resultados iniciales auspiciosos empleando mecánica estadística clásica, particularmente en la simulación de líquidos, dieron credibilidad a las simulaciones computacionales, extendiendo su uso a otros ámbitos de la ciencia como por ejemplo la biología y la química.

En el caso de la química, la simulación computacional nos permite modelar sistemas moleculares pequeños, ocupando modelos teóricos complejos basados en la aplicación de la mecánica cuántica, o nos permite modelar sistemas moleculares complejos compuestos por decenas de miles de átomos, usando modelos teóricos mas simples basados en las leyes de la mecánica clásica. Más recientemente se han desarrollado metodologías que permiten emplear una mezcla de ambas formulaciones. Sin embargo todos estos cálculos requieren de considerable tiempo computacional, aún en las maquinas más poderosas.

Un concepto importante en toda simulación computacional clásica es el concepto de *espacio de fase*. Para un sistema que contiene N átomos, $6N$ valores son requeridos para definir el estado del sistema ($3N$ coordenadas de átomos y las $3N$ componentes del momento), cada combinación de las $3N$ posiciones y las $3N$ del momento definen un punto en un espacio de fase $6N$ dimensional. Entonces obtener las posiciones y las velocidades de las partículas a cada instante significa obtener la trayectoria de un punto, Γ , del espacio de fase en función del tiempo $\Gamma(t)$ [39].

1.3.1-Mecánica molecular y campo de fuerza

La mecánica molecular se basa en la existencia de un campo de fuerza que gobierna las interacciones, tanto enlazantes (estiramientos de enlace, torsiones de ángulos, etc) como no-enlazantes (interacciones electrostáticas y de Van der Waals) de los átomos constituyentes del sistema. La mecánica molecular ignora el movimiento de los electrones y calcula la energía del sistema en función solo de la posición nuclear de los átomos. Este tipo de modelación puede entregar información acerca de sistemas constituidos por cientos de miles de átomos, pero no da ninguna información que dependa de la distribución electrónica del sistema. De hecho, los electrones no son considerados como tales en el modelo, solo se considera su efecto sobre las distintas interacciones.

La Modelación Molecular se basa en un modelo simple que describe todas las interacciones dentro del sistema, a través de una función potencial. La función que se usa para describir la energía potencial del sistema tiene la siguiente forma [40]:

$$\begin{aligned}
 V(r^N) = & \sum_{\text{Estiramientos}} \frac{k_r}{2} (r_i - r_{i,0})^2 + \sum_{\text{Ángulos}} \frac{k_\theta}{2} (\theta_i - \theta_{i,0})^2 + \sum_{\text{impropios}} k_\epsilon (\epsilon_i - \epsilon_{i,0})^2 + \sum_{\text{Torsiones}} \frac{V_n}{2} (1 + \cos(n\omega - \gamma))^2 \\
 & + \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (1.3.1)
 \end{aligned}$$

$V(r^N)$ corresponde a la energía potencial del sistema en función de las posiciones (r) de las N partículas. El significado físico de cada término que contribuye a la energía potencial se observa en la Figura 1.3.1. El primer término de la ecuación 1.3.1, describe la interacción entre pares de átomos enlazados. Ésta interacción esta modelada por una función potencial armónica cuya variable es la longitud de enlace, r_i , con respecto a la

posición de equilibrio, $r_{i,0}$. El segundo término corresponde a la variación de los ángulos con respecto a la posición de equilibrio. El tercer término describe las variaciones en los ángulos diédricos impropios o deformaciones fuera del plano, presentes en los átomos con hibridación sp^2 de la molécula, a través de un potencial armónico. El cuarto término corresponde a los ángulos diédricos propios, con la definición usual para un ángulo de torsión y representados por potenciales periódicos dados por series de Fourier. El quinto y sexto término corresponde a las interacciones no enlazantes del tipo electrostática y Van der Waals, respectivamente, para cada par de átomos no enlazados presente en el sistema.

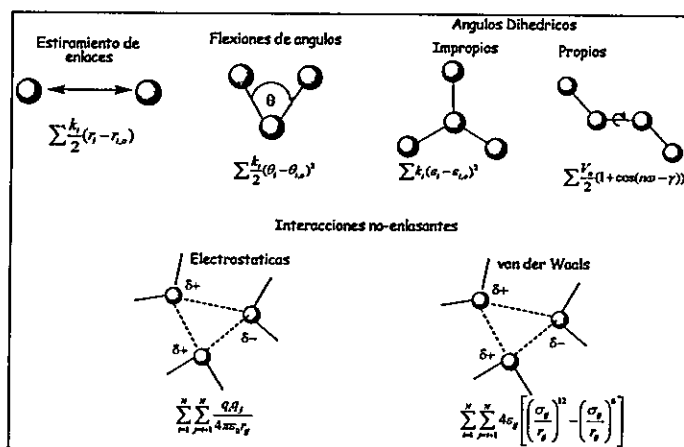


Figura 1.3.1 Representación de cada uno de los términos en la ecuación de energía potencial $V(r^N)$.

La mecánica molecular nos permite calcular propiedades físicas microscópicas como por ejemplo el valor de la constante de unión enzima sustrato, o minimizar la energía de un sistema. Sin embargo para obtener propiedades dinámicas, como por ejemplo viscosidad de líquidos, procesos de difusión en membranas, tiempos de relajación, cambios de fases, etc. es necesario introducir la variable tiempo.

Para generar conjuntos de datos representativos del equilibrio en sistemas moleculares complejos, la Dinámica Molecular (DM) es capaz de proveer información acerca de propiedades dinámicas de los sistemas moleculares.

1.3.2-Dinámica Molecular (DM)

La DM es una simulación mecano-clásica la cual nos permite modelar sistemas constituidos por cientos de miles de átomos. Esta se basa en la existencia de un campo potencial como el presentado anteriormente, que gobierna todas las interacciones del sistema, tanto las enlazantes como las no enlazantes.

En la DM se van generando consecutivas configuraciones del sistema en el tiempo. Estas configuraciones se obtienen integrando la segunda ley de movimiento de Newton con respecto al tiempo. El resultado de esta simulación en el tiempo se le denomina trayectoria, y esta contiene toda la información del sistema. La trayectoria se obtiene a través de la resolución de la ecuación diferencial presente en la segunda ley de Newton ($F=ma$):

$$\frac{\partial^2 r_i}{\partial t^2} = \frac{F_i}{m_i} \quad (1.3.2)$$

Esta ecuación describe el movimiento en el tiempo de una partícula de masa m , a lo largo del eje de coordenadas (r_i) con una fuerza inicial F_i . Como el sistema es conservativo la fuerza es el gradiente negativo de la función potencial $V(r^N)$ (ecuación 1.3.3). Si se conocen las coordenadas y momentos iniciales del sistema, podemos calcular fuerzas iniciales. Integrando la ecuación 1.3.2 dos veces con respecto al tiempo se calculan nuevas posiciones y con esto se obtienen las nuevas fuerzas. Integrando

nuevamente se obtienen nuevas posiciones y así sucesivamente se obtiene la trayectoria del sistema.

$$F_i = -\nabla V(r^N) = -\left(i \frac{\partial V}{\partial x} + j \frac{\partial V}{\partial y} + k \frac{\partial V}{\partial z}\right) \quad (1.3.3)$$

A partir de la DM se pueden calcular propiedades del sistemas tanto del equilibrio, como propiedades dependiente del tiempo, es en este punto donde la DM es de gran ayuda ya que permite calcular observables experimentales, tales como parámetros de orden, tiempos de correlación rotacional, coeficientes de difusión, entre otros [39].

Lo que corresponde a la simulación computacional se puede resumir básicamente en 3 partes:

1.3.2.1-Generación de la configuración de partida

Antes de realizar el cálculo de la trayectoria es necesario seleccionar la configuración de partida del sistema. Escoger un buen punto de partida es muy importante ya que una mala elección de ésta conlleva a errores en los resultados obtenidos a partir de la dinámica. Existen técnicas que entregan información experimental de la estructura del sistema, por ejemplo: Cristalografía de rayos-X y RMN, en estos casos esta información nos permite obtener el punto inicial para realizar la dinámica.

Como la simulación computacional y el cálculo de propiedades macroscópicas, se realiza con un número pequeño de partículas (decenas de miles de átomos), comparado con la situación real (varios números de Avogadro de átomos), el correcto

tratamiento de las condiciones de borde es crucial para el resultado de la simulación. La manera clásica de reducir al mínimo los efectos de borde en un sistema finito es aplicar condiciones de borde periódicas (PBC). Imaginémos una caja cúbica, la cual contiene una fracción microscópica del sistema en estudio y que está rodeada de varias copias de si misma en todas las direcciones del espacio (Figura 1.3.2). Como ya no existen bordes en el sistema los problemas relacionado con la ausencia de bordes en un sistema aislado es reemplazado por artefactos en las condiciones de borde, donde el error es menor que los errores resultantes de un límite artificial con vacío.

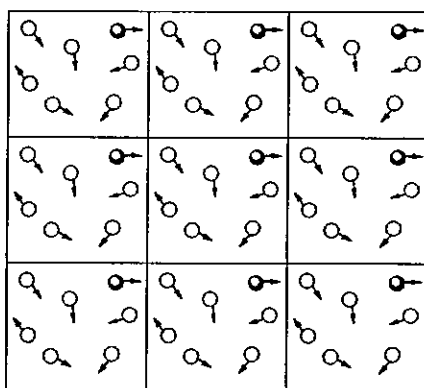


Figura 1.3.2 Condiciones periódicas de borde en dos dimensiones.

Para cada una de las moléculas que compone el sistema es necesario describir su topología. La topología define el espacio conformacional de cada molécula. Aquí también se definen todas las interacciones enlazante como no-enlazante, que tiene cada átomo en una molécula, y cada una de las interacciones se relaciona con los parámetros de referencia en el campo de fuerza.

Elegido el punto de partida del sistema es necesario minimizar su energía, empleando mecánica molecular, para asegurarse que el sistema se encuentra en un

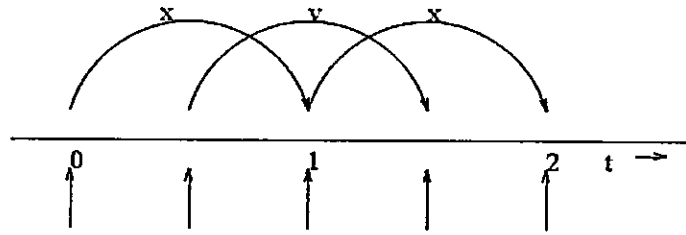
mínimo de la superficie de energía potencial, evitando así los malos contactos provenientes de la superposición de las distintas moléculas.

Luego de obtener el archivo con las coordenadas y el archivo de la topología, se procede con el siguiente paso el cual corresponde a la obtención de la trayectoria.

1.3.2.2-Obtención de la trayectoria

Una parte importante en todos los programas de DM corresponde a los algoritmos de integración. Las ecuaciones diferenciales que se obtienen a partir de la segunda ley de Newton, deben ser resueltas numéricamente. Dadas las posiciones y velocidades iniciales a un tiempo inicial t_0 , el programa debe ser capaz de entregar las posiciones y velocidades a un tiempo $t_0 + \Delta t$. Existen distintos algoritmos de integración, entre ellos podemos destacar los algoritmos de Verlet, de Beeman's, y de Leap Frog [39]. Todos ellos transforman las ecuaciones diferenciales en ecuaciones de diferencias finitas. En el caso del paquete de programas GROMACS, ocupa el algoritmo de Leap Frog para generar las trayectorias (Figura 1.3.3). El algoritmo de Leap Frog ocupa las posiciones r a tiempo t y las velocidades a tiempo $t - \Delta t$, actualiza las posiciones y velocidades utilizando las fuerzas $F(t)$ determinadas con las posiciones, r , al tiempo t .

Claramente una de las desventajas de este algoritmo es que las posiciones y las velocidades no van sincronizadas, esto significa que la contribución de la energía cinética a la energía total no se puede calcular al mismo tiempo que las posiciones.



$$r(t + \Delta t) = r(t) + v(t + \frac{\Delta t}{2})\Delta t, \quad v(t + \frac{\Delta t}{2}) = v(t - \frac{\Delta t}{2}) + \frac{F(t)}{m} \Delta t$$

Figura 1.3.3 Método de integración leap-frog, Obtención de las coordenadas en un tiempo $t + \Delta t$.

Obtención de las velocidades en un tiempo $t + \Delta t/2$

1.3.2.3-Análisis de los resultados

El último paso en la simulación computacional corresponde al análisis de los resultados. La trayectoria obtenida contiene toda la información del sistema. A partir de ésta se pueden calcular, propiedades que permiten describir la estructura del sistema, como son la función de distribución radial y los perfiles de densidad además de propiedades dinámicas como son los tiempos de correlación rotacional, la viscosidad y el coeficiente de difusión. Además de explorar la distribución de enlaces y formación de puentes de hidrógeno en el tiempo, es posible calcular una serie de otras propiedades a partir de la trayectoria empleando las leyes de la mecánica estadística.

1.3.2.3.1.-Funciones de correlación independientes del tiempo

Función de distribución radial

La función de distribución radial o función de correlación de pares, $g_{AB}(r)$ es el camino más usado para describir la estructura microscópica de un sistema,

especialmente en el caso de líquidos. Esta función permite calcular la probabilidad de encontrar una partícula B, en el entorno de una partícula A, a una distancia r.

$$g_{AB} = \frac{\langle \rho_B(r) \rangle}{\langle \rho_B \rangle} \quad (1.3.4)$$

$$g_{AB} = \frac{1}{\langle \rho_B \rangle} \frac{1}{N_A} \sum_{i \in A} \sum_{j \in B} \frac{\delta(r_{ij} - r)}{4\pi r^2} \quad (1.3.5)$$

$\langle \rho_B(r) \rangle$ corresponde a la densidad de partículas B a una distancia r alrededor de las partículas A y $\langle \rho_B \rangle$ la densidad de partículas B promediadas sobre todas las esferas alrededor de la partícula A. N_A corresponde al número de partículas A, $\delta(r_{ij}-r)=0$ cuando $r \neq r_{ij}$ y 1 para todo el resto. En la práctica GROMACS calcula g_{AB} dividiendo el sistema en capas esféricas, y gráfica $g_{AB}(r)$ en función de r. En la Figura 1.3.4 se observa un gráfico representativo de la función de distribución radial.

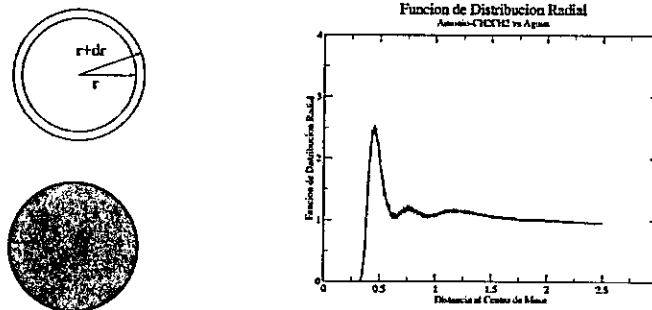


Figura 1.3.4 Esferas de integración. Función Distribución radial.

1.3.2.3.2-Funciones de correlación dependientes del tiempo

Función de auto-correlación rotacional

La función de auto correlación o llamada función memoria permite expresar la persistencia en el tiempo de una cierta propiedad, la cual es función del movimiento Browniano de los componentes del sistema. Por lo tanto esta función es independiente

del origen del tiempo. La función de auto-correlación se calcula como el promedio del producto punto del vector cuya dinámica reorientacional se quiere calcular, a tiempo cero y a tiempo t :

$$G(t) = \langle f(t) \cdot f(t + \tau) \rangle_t \quad (1.3.6)$$

El Valor de la función de correlación es 1 cuando $\tau=0$ y 0 cuando τ tiende a infinito. En la Figura 1.3.5 se observa el gráfico de la función de auto-correlación de la orientación del enlace C-D.

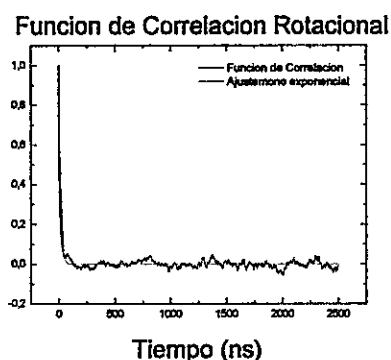


Figura 1.3.5 Función de auto-correlación rotacional

La rotación de una molécula es influenciada por las moléculas vecinas. Si suponemos el ajuste de la función de auto-correlación a un decaimiento mono-exponencial obtenemos el tiempo de correlación τ_c el cual es una medida de la movilidad molecular y este se puede obtener experimentalmente a través de RMN.

$$G(\tau) = e^{-|\tau|/\tau_c} \quad (1.3.7)$$

1.3.2.3.3 Perfiles de densidades.

Densidad de Masa

El perfil de densidad de masa es una de las formas más convenientes de estudiar la distribución de moléculas a lo largo de un eje. El eje que se ocupa para calcular los perfiles de densidad es el eje que es normal a la superficie de la bicapa (eje Z). Para este cálculo se divide la caja del sistema en capas perpendiculares a lo largo del eje normal y se calcula la densidad de masa de cada uno de los constituyentes del sistema en cada corte y se grafica un promedio en el tiempo de la densidad en función de la posición del centro de masa de cada uno de los grupos. A partir de este gráfico se puede calcular el ancho de la interfase, la cual se define como la región donde la densidad del agua decrece de 90% a un 10% del valor máximo [41].

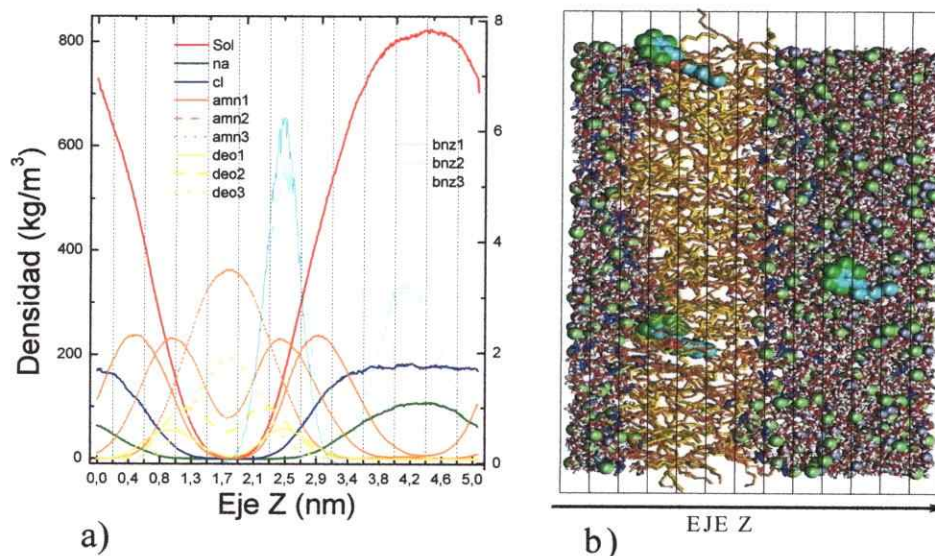


Figura 1.3.6 Perfil de densidad de masa (a) del sistema (b).

Podemos apreciar en la Figura 1.3.6.b) un cuadro en la dinámica de la cual se calculó el perfil de densidad de masa, este se observa de la Figura 1.3.6 a). En la figura

b) el agua está representada con los oxígenos rojos y los hidrógenos en blanco, podemos apreciar en la Figura 1.3.6.b) que el agua se encuentra ubicada en los extremos de la caja y en el centro de la bicapa no hay agua. Esto se observa de la misma manera en la Figura 1.3.6 a) donde el agua está representada con color rojo se aprecia que la densidad del agua tiene valores máximos en los extremos y luego disminuye hasta ser cero en el interior de la bicapa, lo mismo se representa con el resto de los componentes.

Densidad de carga

En el caso de sistemas que presentan átomos o moléculas cargadas, el perfil de densidad de carga permite dar una interpretación del comportamiento de las especies cargadas en el sistema. Este cálculo es muy parecido al perfil de densidad de masa, se divide la caja del sistema en capas a lo largo de un eje arbitrario del sistema, en el caso de bicapas el eje Z, y se suman la carga de todos los átomos de un grupo por cada corte y se grafica un promedio en el tiempo de las cargas en función de la posición del centro de masa de cada uno de los grupos a lo largo del eje Z.

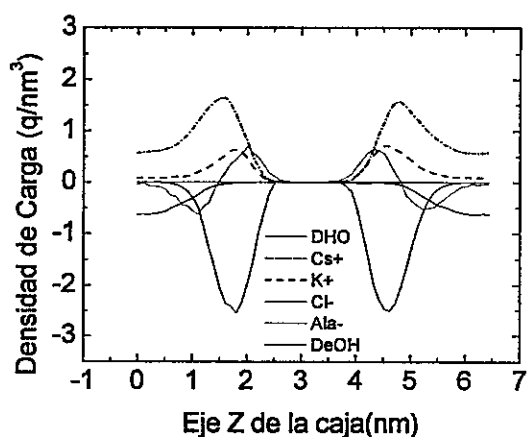


Figura 1.3.7 Densidad de carga de los componentes de una bicapa.

1.4-Hipótesis

Se postula que propiedades tales como la distribución, orientación promedio, dinámica reorientacional del alcohol bencílico y alanina selectivamente deuteradas disueltas en cristales líquidos liótropos nemáticos, son modificadas al realizar transformaciones químicas que afecten la hidrofobicidad de los huéspedes.

-El alcohol bencílico en comparación al resto de la serie de éteres, se deberá ubicar en la región de la interfase del agregado, ya que en esta zona existe la posibilidad de formar puentes de hidrógenos entre el grupo hidroxilo y el agua. Esta interacción sería lo suficientemente fuerte para mantener a la molécula de alcohol en la región de la interfase. Al variar la hidrofobicidad del alcohol las interacciones de Van der Waals entre las cadenas aumentan, produciendo un cambio en las propiedades antes mencionadas.

-El efecto producido por la quiralidad del huésped y la quiralidad de la superficie del agregado se verá reflejado en cambios en las propiedades asociadas con la movilidad debido a que existen interacciones preferenciales por un enantiómero u otro.

1.5-Objetivos

1.5.1-Objetivos Generales.

Para esta tesis se proponen como objetivos estudiar la distribución, orientación promedio y dinámica reorientacional de alcohol bencílico y de una serie de sus éteres alifáticos lineales disueltos en clnd. Realizar el estudio de las propiedades relacionadas con la movilidad molecular y ver como la quiralidad afecta a estas propiedades. Para esto se deben estudiar las interacciones entre sustratos quirales y clnd colestéricos, preparados a partir de aminoácidos quirales.

. Para cumplir los objetivos planteados se deben cumplir los siguientes objetivos específicos.

1.5.2-Objetivos Específicos

1. Validar la DM como herramienta teórica complementaria, la cual nos permite describir correctamente los sistemas estudiados experimentalmente, para esto se realizara la dinámica molecular de dos sistemas uno aniónico y otro catiónico.
2. Preparar el cristal líquido de TTAC. Sintetizar la serie de éteres derivados del alcohol bencílico, de 1 a 12 carbonos de cadena lineal. Medir $\Delta\nu_Q$ y T_1 de todos los huéspedes deuterados disueltos en clnd empleando $^2\text{H-RMN}$.
3. Realizar la dinámica molecular de los sistemas estudiados experimentalmente en el punto uno, utilizando el paquete de programas GROMACS. Calcular distintas propiedades del sistema como por ejemplo, funciones de distribución

radial y de correlación rotacional, T_1 (medible), parámetros de orden (medible), orientación y distribución promedio, distribución de cargas.

4. Para el estudio de la quiralidad se debe sintetizar N-dodecanoil-L-alaninato de Cesio y de Potasio, N-dodecanoil-D-alaninato de cesio, decanol- α - d_2 (DeOH), preparar una serie de compuestos quirales deuterados; ácido N-octil-DL-alanínico- d_3 , ácido N-octanoil y N-decanoil-L-alanínico- d_3 , 2,2,2-trideutero-1-fenil-etanol y 1-deutero-1-fenil-etanol.
5. Preparar los cristales líquidos colestéricos, medir $\Delta\nu_Q$ y T_1 de deuterio de la serie de compuestos quirales (2,2,2-trideutero-1-fenil-etanol, 1-deutero-1-fenil-etanol, DL-alanina- d_3 , L-alanina- d_3 , N-octil-DL-alanínico- d_3 , ácido N-octanoil y N-decanoil-L-alanínico- d_3). de decanol y agua empleando 2H -RMN. Puesta a punto del experimento DOSY para medir coeficiente de difusión traslacional en estos sistemas.
6. Realizar la simulación del sistema colestérico. En este caso será necesario parametrizar el átomo de cesio. Puesto que los parámetros que definen a este átomo no se encuentran en el campo de fuerza original del programa GROMACS se deben transferir los parámetros de cesio del potencial OPLS [42-46].

II

Estudio de la diferencia en el desdoblamiento cuadrupolar del agua entre cristales líquidos liótropos discoidales nemáticos aniónicos y catiónicos.

Posiblemente la región más interesante, en todos los tipos de agregados de anfifilos corresponde a la región de la interfase. Se ha observado que en todos los clnd aniónicos el desdoblamiento cuadrupolar del agua es varias veces más grande que el valor observado en mesofases catiónicas. Para entender el origen de esta diferencia se realizó un estudio empleando ^2H -RMN y DM. La DM provee una representación adecuada de estos sistemas y permite dar una explicación racional de los fenómenos observados experimentalmente. Este capítulo de la tesis nos permite validar la DM como herramienta teórica la cual nos permite describir correctamente los sistemas estudiados experimentalmente. Las diferencias observadas en los desdoblamientos cuadrupolares del agua, en mesofases formadas por TTAC y CsLAla, es atribuido mayoritariamente a la orientación preferencial del agua en la mesofase aniónica, debido al fuerte campo eléctrico generado por la bicapa eléctrica en la interfase. La dinámica reorientacional del agua o el ancho de la interfase no explican estas diferencias.

2.1 Materiales y Métodos

2.1.1-Preparación de la mesofase

El cristal líquido catiónico se preparó disolviendo 0,210 g de bromuro de tetradeciltrimetilamonio (TTAB), 0,100 g de NaBr y 38 μ L de decanol (DeOH, 15% DeOH-d₂) en 0,50 mL de H₂O [17,26]. La mesofase aniónica se preparó por disolución de 0,264 g de N-dodecanoil-L-alaninato de cesio (CsLAla), 0,025g de KCl y 60 μ L de DeOH (15% DeOH-d₂) [9].

2.1.2-RMN

Los espectros de RMN fueron tomados a 300K con un espectrómetro Bruke Avance 400. Los espectros de ²H fueron obtenidos sintonizado el equipo a la frecuencia del deuterio (61,4 MHz). El pulso de 90° para deuterio fue de 19 μ s. Los T₁ fueron obtenidos a través del experimento T1IR, los $\Delta\nu_Q$ fueron medidos directamente del espectro. Se estimaron los errores en los $\Delta\nu_Q$ y T₁ estos fueron de ± 2 Hz para el HDO, y ± 10 Hz para el DeOH-d₂, los errores para T₁ fueron estimados en ± 5 Hz para el HDO, y ± 15 Hz para el DeOH-d₂.

2.1.3-Dinámica Molecular.

Las estructura de todas las moléculas de partida (TTA⁺, DeOH, Ala⁻) fueron construida con le programa Hyperchem, la construcción de la bicapa y el cálculo de la trayectoria fue realizado con el programa GROMACS [47,48], se utilizó el campo de fuerza GROMOS [49,50]. Para las cadenas lipídicas se ocuparon los parámetros de Berger et al.[51], para la visualización de la trayectoria se ocupó el programa VMD [52].

Como el campo de fuerza de GROMACS no incluye parámetros de cesio y bromuro, los parámetros de cesio fueron transferido del campo de fuerza de OPLS [42-46] y en lugar de Br^- se ocupó Cl^- .

Las cargas de todas las moléculas se obtuvieron a través de un cálculo de optimización de geometría ab-initio 6-31G* seguido por un cálculo Merz y Kollman (MK) para las cargas. La construcción de los sistemas teóricos en ambos casos se realizó de la siguiente manera. Se creó una celda unitaria que contenía dos moléculas del surfactante y una molécula de DeOH, la celda fue copiada en el eje x e y para formar una monocapa. La monocapa generada, se rotó en 180° entorno al eje y , se copió y se desplazó 1,7 nm en el eje Z . La bicapa formada se colocó en una caja con condiciones de borde periódicas en todas las direcciones del espacio. El sistema final en el caso catiónico tenía dimensiones de $6.5 \times 7.1 \times 6.1 \text{ nm}^3$ y contenía 192 moléculas de (TTA^+) , 96 moléculas de decanol (DEOH), 4192 moléculas de H_2O , 288 iones de Na^+ y 480 iones de Cl^- con lo cual se reprodujeron las condiciones experimentales. La simulación de CsLAla incluye 120 iones Ala^- , 60 moléculas de DeOH, 3347 moléculas de H_2O , 120 iones Cs^+ y 38 KCl, todas distribuidas en una caja de dimensiones $6,0 \times 4,6 \times 6,6 \text{ nm}^3$, con condiciones de borde periódicas. Se calcularon 15 ns después de la minimización de energía. Todos los cálculos posteriores se realizaron en los últimos 10 ns de trayectoria.

2.2 Resultados

El valor de Δv_Q del agua, en cristales líquidos litrópicos nemáticos discoidales aniónicos, es siempre mayor que en mesofases con surfactantes catiónicos. Para dar una explicación a este fenómeno se realizó un estudio en dos mesofases una catiónica y otra

aniónica. Se prepararon dos mesofases de cuatro componentes, la mesofase catiónica se preparó con bromuro de tetradeciltrimetilamonio (TTAB), decanol (DeOH), NaBr y H₂O parcialmente deuterada, y los componentes de la mesofase aniónica fueron CsLAla, DeOH, KCl, y agua parcialmente deuterada se midieron los $\Delta\nu_Q$ y los T_1 del agua parcialmente deuterada, HDO (H₂O 0,2% D₂O) y del decanol deuterado en la posición α al grupo OH,

Para explicar los resultados obtenidos experimentalmente, se realizó la simulación computacional de ambos sistemas utilizando DM. Se calcularon 15 ns de trayectoria para cada caso.

2.2.1 ²H-RMN

En la Figura 2.1 se observa la serie de espectros de deuterio obtenidos por el experimento T1IR a partir de esta serie de espectros se obtienen los valores de T_1 del HDO y del DeOH-d₂.

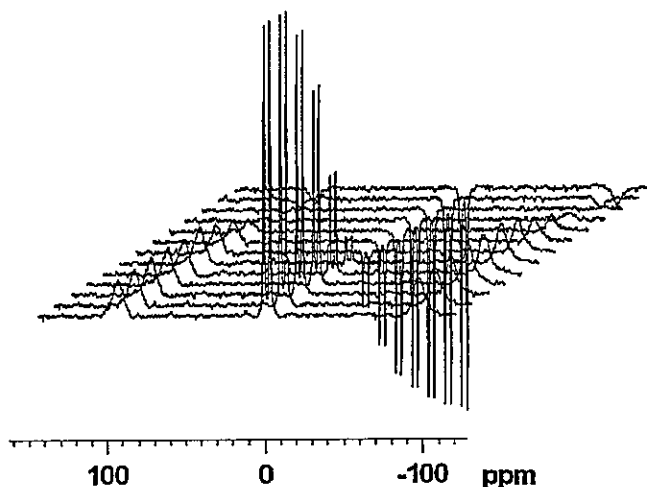


Figura 2.1 Experimento T1IR para determinar T_1 del HDO y el DeOH en la mesofase de CsLAla, el $\Delta\nu_Q$ se puede medir directamente del espectro.

En la Tabla 2.1 se exponen los valores de T_1 y los valores de $\Delta\nu_Q$ para ambas mesofases. Se puede apreciar que el valor de $\Delta\nu_Q$ del HDO en la mesofase de CsLAla es casi 15 veces mayor que el de la fase de TTAB. Sin embargo el valor de T_1 es solo un 30 % mayor en el caso del sistema de CsLAla. El valor de $\Delta\nu_Q$ y de T_1 del decanol son funciones que dependen de la dinámica interna y del tamaño del agregado.

Tabla 2.1 Desdoblamientos cuadrupolares y tiempos de relajación longitudinal para el HDO y el DeOH, para los cristales líquidos liótropos nemáticos formados por TTAB y CsLAla

	TTAB		CsLAla	
	HDO	DeOH	HDO	DeOH
$\Delta\nu_Q$ (Hz)	15	17456	230	12750
T_1 (ms)	240	90	328	72

El origen de las diferencias observadas pueden atribuirse a lo menos a tres diferentes razones: (1) el grosor de la interfase aniónica es significativamente mayor que en la interfase catiónica, por lo cual retiene mayor cantidad de agua; (2) el agua en la mesofase aniónica tiene significativamente menor movilidad; (3) el agua intersticial en la interfase aniónica tiene una orientación preferencial más marcada, comparada con la mesofase catiónica.

2.2.2-Dinámica Molecular.

Ambos agregados fueron representados como un fragmento de bicapa. En el caso de TTAC todos los átomos y moléculas fueron colocados en una caja de tamaño de 6,5 x 7,1x 6,1 nm³ con condiciones de borde periódicas en todas las direcciones del espacio.

Este sistema está constituido por 192 moléculas de TTA⁺, 96 moléculas de DeOH, 4192 moléculas de agua, 288 moléculas de NaCl y 192 iones Cl⁻. En el caso del sistema aniónico, este contiene 120 moléculas del ión N-Dodecanoil-L-alaninato (LAla⁻), 60 moléculas de DeOH, 3347 moléculas de agua, 120 iones de Cs⁺ y 38 moléculas de KCl, todos en una caja de tamaño de 6,0 x 4,6 x 6,6 nm³, también con condiciones de borde periódicas.

En ambos casos la energía del sistema se minimizó, para evitar los malos contactos. Se calcularon 15 ns de trayectoria y toda la información que se obtuvo a partir de la trayectoria se calculó empleando los 10 ns finales, para asegurar que el sistema estuviese completamente equilibrado.

En la Figura 2.2 se observa un cuadro de la trayectoria de TTAC y un cuadro de la trayectoria de CsLAla, ambos a los 7 ns.

Se calculó la energía total en función del tiempo para ambos sistemas. En la Figura 2.3 se observa un gráfico de las energías. La fluctuación de la energía en el sistema de TTAC es alrededor de un 1% y en el caso del sistema aniónico la fluctuación en la energía es de un 2%. También se exploraron las otras componentes de la energía y todas permanecieron constantes en el tiempo.

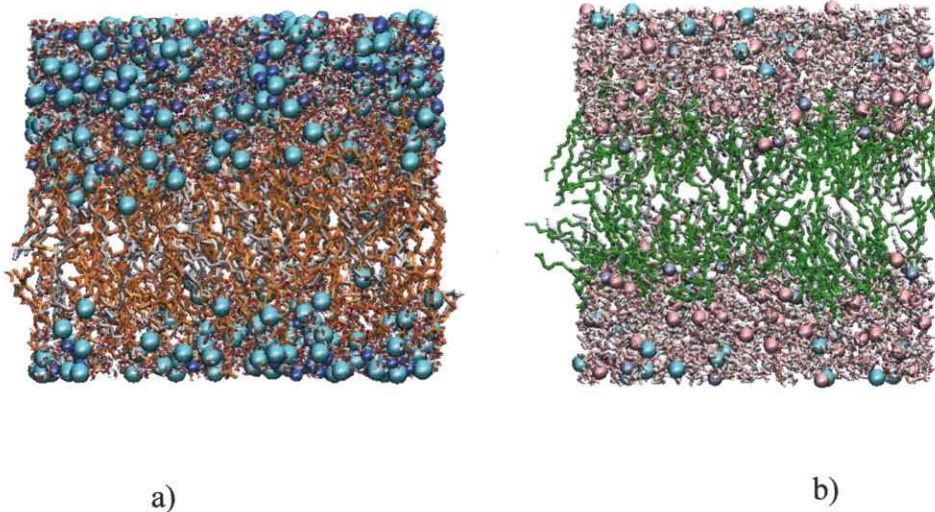


Figura 2.2 Imagen del sistema TTAC (a) y del Sistema CsLAla (b). En el caso de (a) el TTA⁺ es de color naranja, el DeOH es color gris, el color celeste corresponde a los átomos de Cl⁻ y los azules son átomos de Na⁺, (b) verde son las moléculas de DALa⁻, los DeOH son grises, Cs⁺ es rosa, el K⁺ es violeta y los átomos de Cl⁻ son celestes.

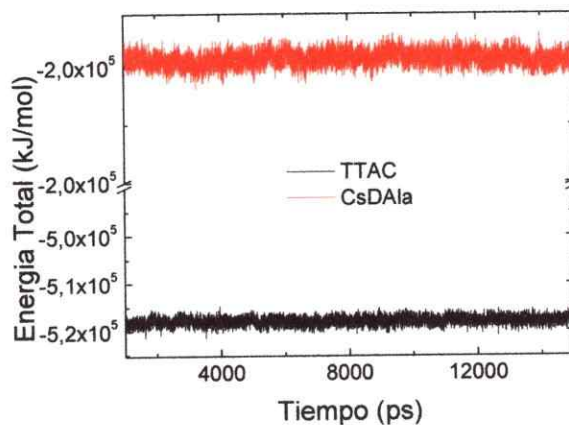


Figura 2.3 Energía total de los sistemas estudiados en función del tiempo se puede estimar una fluctuación de la energía 1% para el TTAC y del 2 % para CsLAla

Con el fin de conocer la localización de cada uno de los componentes del sistema a lo largo del eje Z, eje normal a la superficie de la bicapa se graficaron la densidad de masa de los distintos componentes del sistema catiónico y aniónico. Estos gráficos se observan en las Figuras 2.4 y 2.5. Para entender de mejor forma el comportamiento de los anfifilos (DeOH, TTA⁺, DAla⁻), cada uno fue dividido en tres fragmentos. En el caso de DeOH, el primer fragmento corresponde al grupo hidroxilo mas los dos primeros metilenos (deo1), la parte central de la cadena hidrofóbica es el segundo (deo2) y los últimos dos carbonos corresponden al tercer fragmento (deo3). En el caso de TTA⁺, la cabeza de amonio mas el primer metileno, corresponde al primer fragmento (amn1), la parte central de la cadena hidrofóbica al segundo fragmento (amn2), y los últimos 2 carbonos al tercer fragmento (amn3). En el caso de DAla⁻, el primer fragmento corresponde al aminoácido completo mas el grupo carbonilo (Ala1), el centro hidrofóbico corresponde a Ala2, y Ala3 indica los últimos dos carbonos de la cadena alifática. Los valores graficados corresponden a la posición del centro de masa de cada fragmento.

La interfase está conformada por iones, moléculas de agua y las cabezas polares de los anfifilos. El ancho de la interfase en el sistema catiónico es de 1,50 nm en cambio en el sistema aniónico es de 0,90 nm. En ambos casos la bicapa está orientada de forma correcta a lo largo del eje Z con las colas hidrofóbicas en el interior y las cabezas polares hacia el agua.

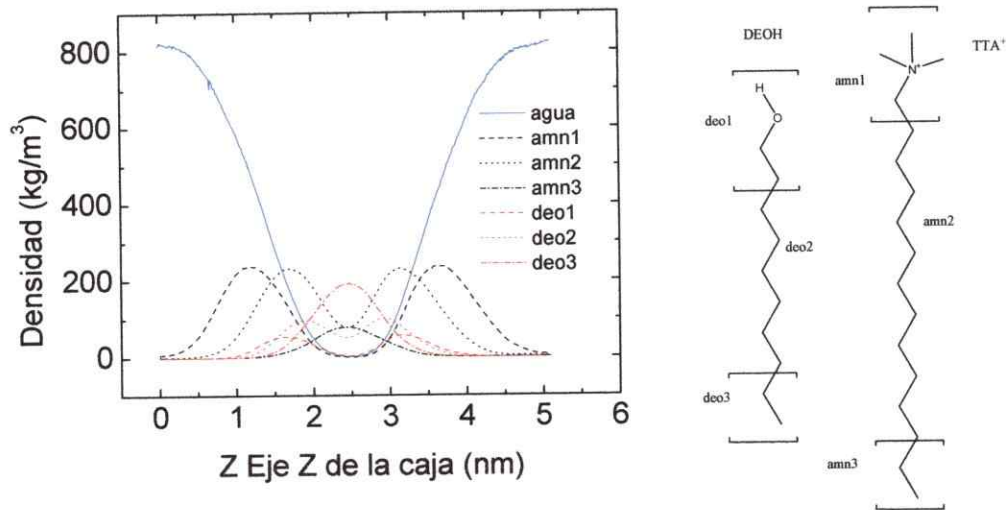


Figura 2.4 Densidades parciales de algunos componentes de sistema catiónico (TTAC), las moléculas de DeOH y TTA⁺ se dividieron en 3 partes.

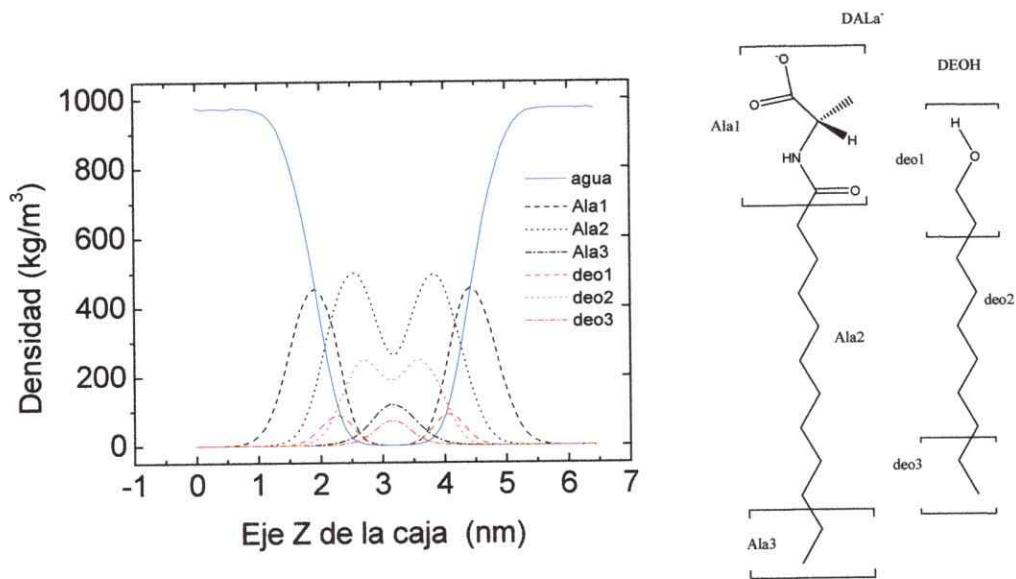


Figura 2.5 Densidades parciales de algunos componentes de sistema aniónico (CsLAla), las moléculas de DeOH y DALa⁻ se dividieron en 3 partes.

Para estudiar el comportamiento de las especies iónicas a lo largo del eje Z de la caja se calcularon los perfiles de densidad de carga para ambos sistemas. Las Figuras 2.6 y 2.7 muestran estos resultados. Al analizar el comportamiento de las especies cargadas a lo largo del eje Z se visualiza en el caso catiónico que los iones presentan un gradiente de carga entorno a la interfase: esto quiere decir que presentan mayor concentración de carga en la región acuosa y luego ésta disminuye progresivamente hasta ser cero en el interior de la bicapa.

En el caso del sistema aniónico el comportamiento de los iones es distinto. Los iones Cs^+ y K^+ se encuentran muy polarizados en el entorno del aminoácido en la interfase éstos presentan un máximo de concentración de carga. Esta polarización de los iones Cs^+ , K^+ , en torno al grupo carboxilato de la alanina dan origen a la formación de una bicapa eléctrica en la interfase.

Podemos apreciar que el agua en ambos casos se encuentra polarizada en la interfase. En el caso del sistema aniónico el agua se encuentra mucho mas polarizada que en el sistema catiónico, la cantidad de carga (q) por nm^3 es casi el doble en el sistema aniónico.

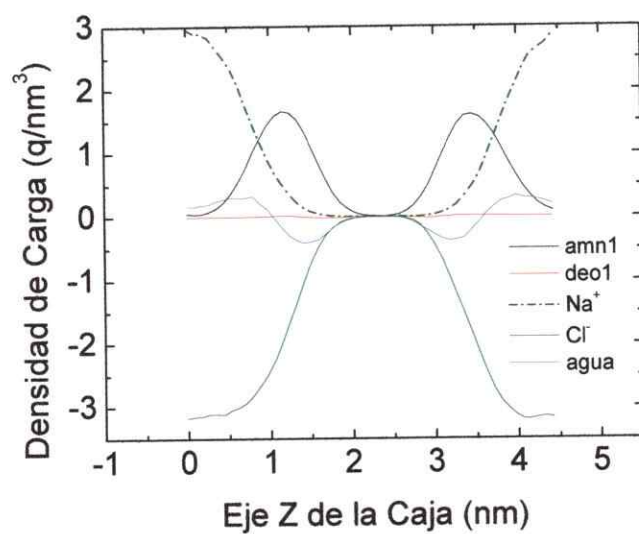


Figura 2.6 Densidad de carga de los componentes de la mesofase de TTAB a lo largo del eje Z.

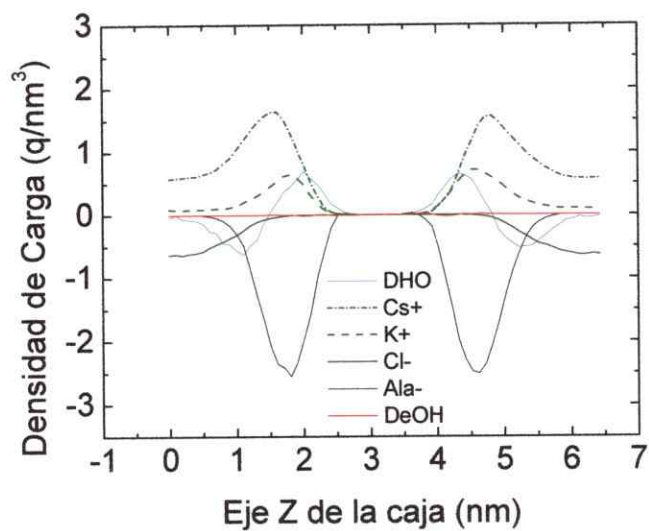


Figura 2.7 Densidad de carga de los componentes de la mesofase de CsLAla a lo largo del eje Z.

2.3-Discusión

El valor de $\Delta\nu_Q$ es casi 15 veces mayor en el caso de la mesofase aniónica comparado con la mesofase catiónica. $\Delta\nu_Q$ es una propiedad compuesta, por lo cual los valores observados dependen de dos variables: (1) La orientación promedio del eje de interacción cuadrupolar y (2) de la movilidad del eje de interacción cuadrupolar. El valor de T_1 solo depende de la movilidad molecular, ya que este se puede relacionar con el tiempo de correlación rotacional (τ_C). Por lo tanto, una medida simultánea de ambas propiedades permiten discriminar entre ambos efectos, dinámica u orientación promedio.

La diferencia en los valores de T_1 de ambas mesofases es de un 30% aproximadamente, de acuerdo a esto las diferencias que se producen entre los valores de τ_C de las moléculas de agua entre los dos sistemas no son significativas. Estas diferencias no permiten explicar las diferencias observadas experimentalmente. De hecho al aumentar T_1 el valor de τ_C disminuye, lo cual nos indica que la dinámica reorientacional en la mesofase catiónica es más lenta que en la mesofase aniónica. Esto implicaría que los valores de $\Delta\nu_Q$ en la mesofase catiónica fuesen mayores que los observados en la mesofase aniónica, lo cual se contradice con lo observado experimentalmente. Por lo tanto la dinámica reorientacional no sería la responsable de las diferencias observadas en los $\Delta\nu_Q$.

Entonces si la diferencia observada experimentalmente no se puede atribuir a un cambio en la movilidad molecular, el efecto responsable de esta diferencia se puede atribuir (1) al ancho de la interfase, la cual sería capaz de albergar mayor número de

moléculas de solvente en la mesofase aniónica, o (2) que las moléculas de agua en esta estuviesen más orientadas, o ambos efectos simultáneamente.

A partir de los perfiles de densidad (Figura 2.4 y 2.5) obtenidos en la dinámica molecular se puede decir que las diferencias observadas en los Δv_Q no se pueden atribuir a diferencias en el ancho de la interfase, ya que la interfase en el sistema catiónico es más ancha que la interfase en el sistema aniónico, en contraste al comportamiento que se esperaría si fuese este el origen de la diferencia en el Δv_Q .

Debido a que el agua posee un gran dipolo eléctrico, es muy posible que éstas se orienten espontáneamente entorno a un campo eléctrico. Las Figuras 2.6 y 2.7 muestran los perfiles de densidad de carga a lo largo del eje z de la caja. Como se observa en estos gráficos, en el caso del sistema aniónico existe una bicapa eléctrica que se forma en la interfase. Esto no se observa en el sistema catiónico.

Sin embargo, la diferencia más importante es la polarización que presenta el agua en la interfase en torno a la bicapa eléctrica. En el caso del sistema aniónico el agua se encuentra mas polarizada, con el extremo positivo del dipolo hacia los grupos carboxilatos de la alanina, y la parte negativa apuntando hacia los contraiones Cs^+ y K^+ , debido principalmente al fuerte campo eléctrico formado por la bicapa eléctrica que se genera en este caso. En el caso del sistema catiónico, el agua también se encuentra polarizada en la interfase, con el extremo positivo hacia el contra ión y la parte negativa hacia las cabezas polares del TTA^+ . Sin embargo en el sistema catiónico la densidad de carga del agua polarizada es aproximadamente la mitad del sistema aniónico, lo cual nos indica que las moléculas de agua están rotando mas aleatoriamente en la fase catiónica.

Por lo tanto, como consecuencia de esta rotación aleatoria de las moléculas de agua se observa un desdoblamiento cuadrupolar menor, lo cual está de acuerdo a lo observado experimentalmente. Esto se observa claramente en la Figura 2.8.

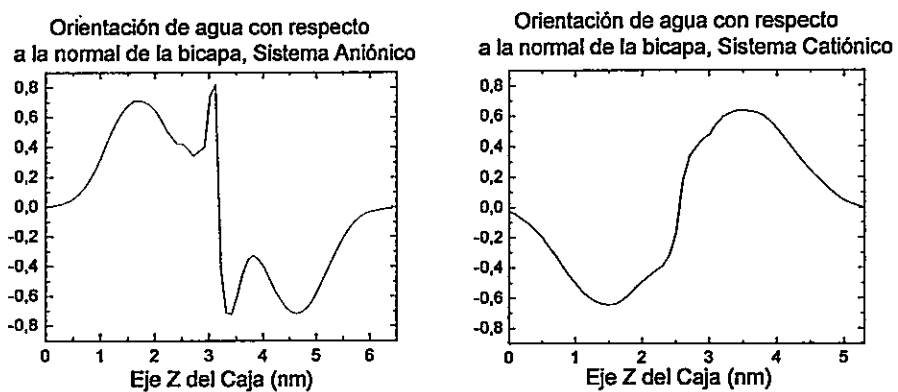


Figura 2.8 Orientación del momento dipolar del agua con respecto al eje Z.

2.4-Conclusiones

Las diferencias observadas en los desdoblamientos cuadrupolares del agua, de las mesofases de TTAC y CsLAla, son atribuidas mayoritariamente a la orientación preferencial del agua en la mesofase aniónica, debido al fuerte campo eléctrico generado por la bicapa eléctrica en la interfase, formada por los grupos carboxilatos de la alanina y los iones Cs^+ y K^+ . Diferencias en el grosor de la interfase o restricciones en la dinámica reorientacional del solvente, no explican las observaciones experimentales.

Frente a resultados obtenidos experimentalmente la DM provee una representación adecuada de estos sistemas y permite dar una explicación racional de estos fenómenos.

III

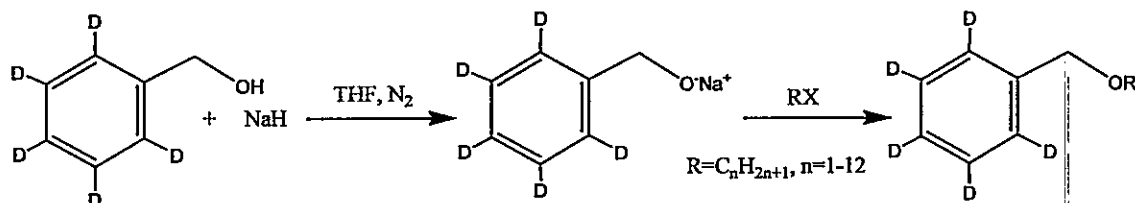
Estudio de la dinámica reorientacional de alcohol bencílico y éteres derivados disueltos en cristales líquidos liótropos nemáticos.

En este capítulo se describe la distribución, orientación y dinámica del alcohol bencílico (C0) y una serie de derivados etéreos, deuterados en el anillo, de largo de cadena de uno a doce carbonos (C1-C12). Este estudio se realizó a través de ^2H -RMN y dinámica molecular. Los valores de T_1 y los de desdoblamiento cuadrupolar ($\Delta\nu_Q$) obtenidos experimentalmente para el agua (HDO) y para el decanol deuterado en la posición α , sirvieron como medida de estabilidad de la mesofase. A partir de los resultados obtenidos en este trabajo se puede decir que todas las moléculas estudiadas se encuentran interactuando fuertemente con el agregado. Tanto los resultados experimentales como teóricos sugieren que desde un largo de cadena alifática de ocho o nueve carbonos, es lo suficientemente hidrofóbico para alinear completamente la molécula huésped dentro del agregado.

3.1-Materiales y Métodos

3.1.1-Síntesis de los alquil bencil-d₅ éteres

Se sintetizaron doce alquil bencil-d₅ éter a partir de alcohol bencilico-d₅ (99,5%) y el correspondiente halogenuro de alquilo de largo de cadena lineal de 1 a 12 carbonos. Se preparó primero la sal sódica del alcohol bencilico-d₅; para esto se hizo reaccionar el alcohol con hidruro de sodio en un 15% en exceso (en moles), como solvente se ocupó THF anhídrido y la reacción se llevó acabo en atmósfera de nitrógeno. Luego se agregó a la solución el halogenuro de alquilo en un 10% en exceso (en moles); en el caso de los derivados con uno y dos carbonos (C1 y C2) en la cadena alifática la síntesis se realizó utilizando ioduro de alquilo y para las moléculas restantes (C3-C12) se utilizó el correspondiente bromuro de alquilo. La mezcla de reacción se dejó con agitación y a temperatura ambiente por un periodo de 5 días. Transcurrido el tiempo, se agregó a la solución HCl al 5% a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con CHCl₃ (3 veces con 10 mL); la fase orgánica se lavó dos veces con NaHCO₃ al 5%, luego con dos porciones de una solución Na₂S₂O₄ al 5%, por último se lavó con una solución saturada de NaCl. El residuo orgánico se secó con Na₂SO₄ anhídrido, se filtró y se evaporó el solvente en un rotavapor. Se obtuvo un rendimiento entre un 75% y 80% de un residuo oleoso. Por último se purificó el producto por medio de cromatografía en placa preparativa y se ocupó CHCl₃ como eluyente. Las estructuras fueron corroboradas por ¹H-RMN.



Molécula	Abreviatura	Molécula	Abreviatura	Molécula	Abreviatura
Alcohol Bencílico	C0	Bencil Pentileter	C5	Bencil Nonileter	C9
Bencil Metileter	C1	Bencil Hexileter	C6	Bencil Decileter	C10
Bencil etileter	C2	Bencil Heptileter	C7	Bencil Undecileter	C11
Bencil Propileter	C3	Bencil Octileter	C8	Bencil Dodecileter	C12
Bencil Butileter	C4				

Figura 3.1 Esquema de la síntesis de alquil bencil-d₅ éteres de largo de cadena R que va desde 1 a 12 carbonos.

3.1.2-Preparación de la muestra.

TTAC fue preparado a partir de TTAB, según la metodología reportada por Sepúlveda et al. [53]. Las muestras de cristal líquido fueron preparadas por disolución de 3,64 g de TTAC, 1,14 g de NaCl, 760 μ L de decanol (DeOH al 15 % decanol-d₂) en 10 mL de H₂O (0.2% D₂O). Después de formado el cl, por sucesivas homogenizaciones, se tomaron 0,7 mL de solución de cl. Dependiendo de la masa molecular del huésped, se agregaron entre 5 a 12 μ L de alcohol bencílico-d₅ (C₀) o éteres lineales derivados del alcohol con un largo de cadena lineal entre uno y doce carbono (C₁-C₁₂). Las muestras fueron homogenizadas nuevamente desgasadas exhaustivamente y se dejaron equilibrar por 4 días. Con el objetivo de verificar la estabilidad de la mesofases de las distintas muestras, el H₂O contenía un 0,2% de D₂O y el decanol contenía un 15% de decanol-d₂.

3.1.3-RMN

Los valores de tiempos de relajación longitudinal (T_1) y los valores de desdoblamientos cuadrupolares ($\Delta\nu_Q$) para el anillo aromáticos- d_5 , para el HDO, y para el DeOH- d_2 fueron medidos en un equipo de RMN Bruker Avance 400 a 300K, sintonizado a la frecuencia del deuterio (61,4 MHz). El pulso de 90° para deuterio fue de $19\mu s$. Los valores de T_1 fueron obtenidos ocupando la secuencia de pulsos T1IR, y los $\Delta\nu_Q$ fueron medidos directamente del espectro completamente relajado. Se estimaron los errores de $\Delta\nu_Q$ y T_1 a partir de 3 muestras de C_0 preparadas independientemente, los valores de $\Delta\nu_Q$ de las posiciones *orto*, *meta* y *para* ($\Delta\nu_{o,m}$, $\Delta\nu_p$) del anillo tiene un error asociado de ± 5 Hz, ± 5 Hz y ± 10 Hz respectivamente, ± 1 Hz para el HDO, y ± 25 Hz para el DeOH- d_2 . Los errores para T_1 fueron estimados en ± 4 ms para las posiciones *orto* y *meta*, ± 6 ms para la posición *para*, ± 23 ms para el HDO y ± 10 ms para el DeOH- d_2 .

3.1.4-Dinámica Molecular.

Las estructura de todas las moléculas de partida (TTA+, DeOH, alcohol bencílico y éteres derivados) fueron dibujadas utilizando el programa Hyperchem. La preparación de la bicapa, el cálculo de la trayectoria y análisis fue realizado con el programa GROMACS, v3.0 [47,48]. El Programa VMD [52] se utilizó para visualizar la trayectoria y gráficos moleculares.

La mayoría de los parámetros que describen la función potencial para las interacciones tanto enlazante como no enlazantes de todos los átomos provienen del campo de fuerza GROMOS [49,50]. El potencial de Leonard-Jones para las cadenas alifáticas fue evaluado ocupando los parámetros de Berger et al. [51]. Los parámetros

empleados para deuterio fueron los parámetros de GROMOS para hidrógeno, pero se le aumentó al doble la masa:

Las cargas de todas las moléculas se obtuvieron a través de un cálculo de optimización de geometría ab-initio 6-31G* seguido por un cálculo Merz y Kollman (MK) para las cargas [54]. El modelo empleado para el agua fue SPC [55]. Se ocupó 1 nm de corte para el potencial de Lennard-Jones y para las interacciones electrostáticas de corto alcance. Para las interacciones electrostáticas de largo alcance se utilizó el modelo PME (Particle Mesh Ewald) [56,57]. La lista de vecinos se actualizó cada 10 pasos. La temperatura y presión se mantuvieron constantes a 300K y 1 bar respectivamente, para esto se ocupó el algoritmo de Berendsen [58]. El intervalo de integración para la variable tiempo en cada paso fue de 2 fs, para todas las simulaciones. Todos los cálculos fueron realizados en un cluster de 22 procesadores Pentium III.

El agregado fue representado como una bicapa. Para construir la bicapa se creó una celda unitaria que contenía dos moléculas del ión tetradeciltrimetilamonio (TTA^+) y una molécula de DeOH, esta celda fue copiada 4 veces en el eje x y 12 veces en el eje y . La monocapa generada contenía, 96 moléculas de TTA^+ y 48 DeOH. Esta monocapa, se rotó en 180° entorno al eje y , se copió, y se desplazó 1,7 nm en el eje z . La bicapa formada se colocó en una caja rectangular con dimensiones de $6.5 \times 7.1 \times 6.1 \text{ nm}^3$, con condiciones de borde periódicas en todas las direcciones del espacio. El sistema final contenía 4192 moléculas de H_2O , 288 iones de Na^+ y 480 iones de Cl^- con lo cual se reprodujeron las condiciones experimentales. Se minimizó la energía del sistema y se realizaron 11 simulaciones correspondientes a los sistemas con los distintos huéspedes C0, C1, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9, C10 y C12.

En todos los caso se colocaron dos moléculas del huésped en la interfase surfactante agua y una en la región acuosa. Colocadas las moléculas huéspedes se minimizó la energía del sistema nuevamente. Posteriormente se calcularon 10 ns de trayectoria para cada sistema. Todo el análisis posterior se realizó en los últimos 5 ns de trayectoria.

3.2-Resultados

Para dar una mejor interpretación a los resultados, primero se expondrán los obtenidos experimentalmente a partir de ^2H -RMN, luego se analizarán lo obtenido a partir de la dinámica molecular.

3.2.1- ^2H -RMN

En la Figura 3.2 se observa la serie de espectros de ^2H -RMN resultantes del experimento de T1IR para la muestra C6. De esta serie de espectros se determinan los valores de T_1 y $\Delta\nu_Q$. El valor de $\Delta\nu_Q$ se mide directamente del espectro completamente relajado. Al observar los espectros podemos identificar cada una de las señales. El mayor desdoblamiento cuadrupolar corresponde a DeOH-d_2 , el siguiente desdoblamiento corresponde a las posiciones *orto* y *meta* del anillo, el que sigue, menos intenso, corresponde a la posición *para*, y por último el doblete más intenso, corresponde al HDO. Solo para la muestra C0 se observaron diferencias en los $\Delta\nu_Q$ entre las posiciones *orto* y *meta* del anillo. Esto sugiere que el comportamiento dinámico para C0 es distinto en comparación al resto de la serie.

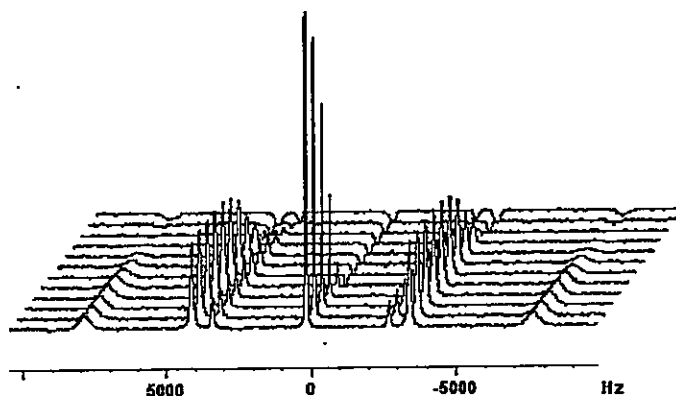


Figura 3.2 Diagrama de todos los espectros del experimento T1R de la muestra C6

En el Figura 3.3 se grafican los desdoblamiento cuadrupolares experimentales en función del largo de la cadena alquílica del huésped. Se observan valores aproximadamente constantes para los valores de $\Delta\nu_Q$ del DeOH-d₂ y el HDO en toda la serie, lo cual indica que la mesofase permanece relativamente inalterada a lo largo de la serie.

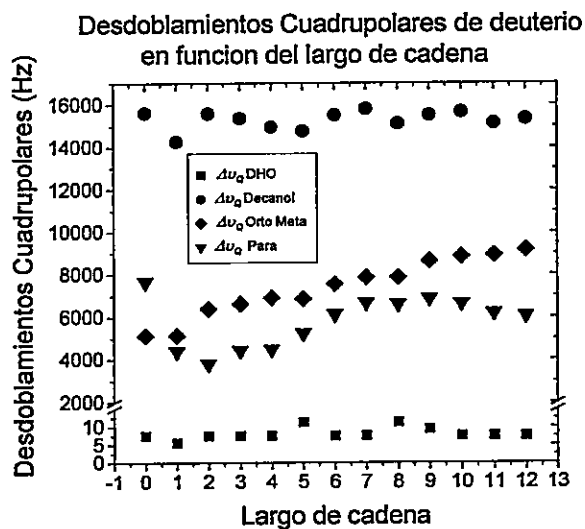


Figura 3.3 Desdoblamiento cuadrupolares experimentales ($\Delta\nu_Q$) de todos los compuestos deuterados

El cálculo de T_1 se hizo usando la integral de las señales de la derecha del espectro. Para el agua se consideró la integral de ambas señales. En el caso de la muestra C0, se consideró la integral de la señal de la posición *orto* independiente la de la posición *meta*. En la tabla 3.1 se muestran los valores de T_1 y $\Delta\nu_Q$ obtenidos para toda la serie. El valor promedio de T_1 para el HDO y DeOH-d₂ fue de 326 ± 23 ms y 91 ± 10 ms respectivamente. También se observan en la Tabla 3.1 los valores de los parámetros de orden S_{CD} para el enlace C-D de las moléculas huéspedes, con respecto a la normal de la bicapa.

Tabla 3.1 Valores experimentales para los $\Delta\nu_Q$, T_1 y parámetros de orden (S) con respecto a la normal de la bicapa, para las posiciones orto, meta y para del anillo-d₃ para todas la serie de moléculas

	Desdoblamientos Cuadrupolares (HZ)				Tiempos de Relajación (ms)				Parámetros de orden	
	HDO	DeOH	$\Delta\nu_o,m$	$\Delta\nu_p$	HDO	DeOH-d ₂	$T_{1o,m}$	T_{1p}	$ S_{o,m} $	$ S_p $
C0	7.5	15620	5096-4961	7687	301	103	50	31	0.0185	0.0277
C1	5.0	14950	5820	5320	293	98	52	33	0.0210	0.0192
C2	6.0	15592	6392	3804	301	77	45	32	0.0230	0.0137
C3	7.5	15360	6617	4434	285	81	43	29	0.0238	0.0160
C4	7.5	14950	6900	4486	347	78	46	31	0.0249	0.0162
C5	11.2	14760	6850	5231	332	99	46	31	0.0247	0.0189
C6	7.5	15500	7553	6122	335	81	45	28	0.0272	0.0221
C7	7.5	15800	7870	6665	343	93	41	27	0.0284	0.0240
C8	11.2	15110	7870	6598	336	86	41	27	0.0284	0.0238
C9	9.4	15505	8635	6864	349	97	36	21	0.0311	0.0247
C10	7.5	15650	8856	6643	343	94	37	19	0.0319	0.0239
C11	7.5	15124	8917	6192	345	101	38	19	0.0321	0.0223
C12	7.5	15320	9155	6059	336	102	34	21	0.0330	0.0218

3.2.2-Dinámica molecular

Se realizó la simulación computacional de todos los sistemas estudiados experimentalmente, excepto C4 y C11. Tres moléculas huésped fueron colocadas en cada sistema, dos en la interfase y una en la región acuosa. En la mayoría de los casos, la molécula colocada en la región acuosa se introdujo en la interfase, varios nanosegundos (ns) después del inicio de la dinámica, esta molécula al parecer nunca alcanzó el equilibrio, ya que la función de correlación rotacional nunca se pudo ajustar a un decaimiento exponencial. Para todos los cálculos posteriores se considerará solo las moléculas que fueron colocadas inicialmente en la interfase. En la Figura 3.4 se observa una imagen del sistema C6 transcurridos 7 ns de dinámica. Se puede apreciar que una de las moléculas huésped permanece en la región acuosa.

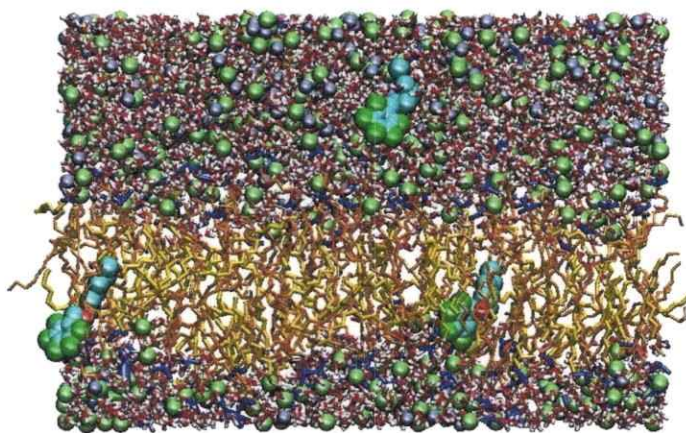


Figura 3.4 Imagen del sistema C6 después de 7 ns de trayectoria. La parte polar del TTA^+ están representados en azul y la colas apolares en naranja, el oxígeno y el hidrógeno del DeOH y del H_2O son rojos y blancos respectivamente, la cadena apolar del DeOH es amarilla. Los iones Sodios son azules y los Cloruros son verde oscuro, los átomos de carbono en los éteres son celestes y los deuterios son verdes.

A partir de las simulaciones computacionales se obtuvo información acerca de la orientación promedio, distribución, y dinámica de todos los sistemas estudiados experimentalmente. El agregado fue representado como una bicapa, lo cual requiere menos costo computacional. Para dar una descripción de la localización de los distintos componentes de la bicapa se calcularon los perfiles de densidad de masa. En la Figura 3.5 se observa el perfil de densidad de masa a lo largo del eje Z de todos los componentes de la mesofase. En este caso el sistema es C0. La escala de la derecha corresponde a la densidad de las 3 moléculas de alcohol bencílico (C0) y la escala del lado izquierdo corresponde al resto de los componentes del sistema.

Los resultados mostrados en ésta figura para los distintos componentes del sistema, son representativos de todos los perfiles de densidad de los componentes de la mesofase en todos los sistemas simulados (Figura 3.5).

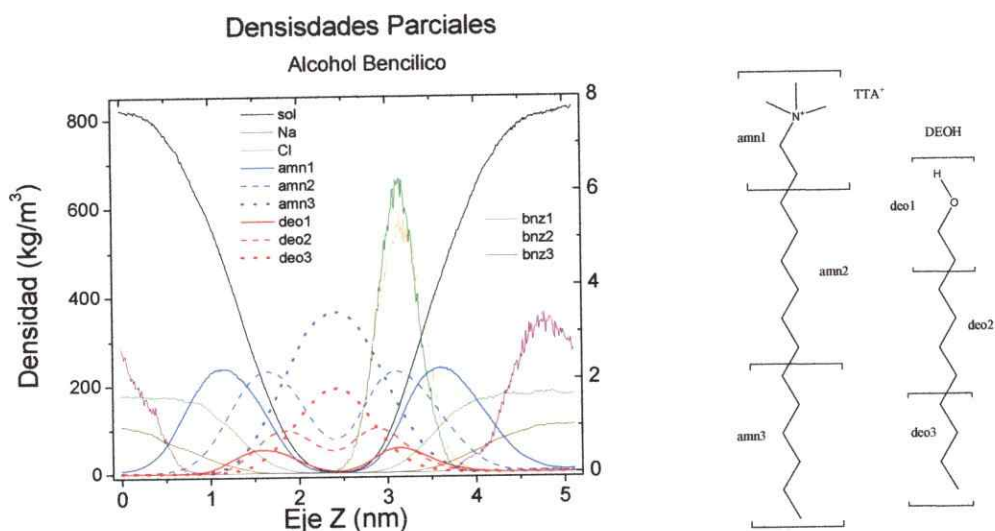


Figura 3.5 Perfiles de densidad a lo largo del eje Z de la caja para todos los componentes del sistema.

Las moléculas de DeOH y TTA⁺ fueron divididas en tres fragmentos.

Para entender de mejor forma el comportamiento de DeOH y TTA⁺, éstos fueron divididos en tres fragmentos. En el caso de DeOH, el primer fragmento corresponde al grupo hidroxilo mas los dos primeros metilenos (deo1), la región central de la cadena hidrofóbica corresponde al segundo (deo2) y los últimos 4 carbonos corresponde al tercer fragmento (deo3). En el caso de TTA⁺, la cabeza de amonio mas los dos primeros metilenos, corresponde al primer fragmento (amn1), la parte central de la cadena hidrofóbica al segundo fragmento (amn2), y los últimos 6 carbonos al tercer fragmento (amn3).

Las curvas en la Figura 3.5 representan la posición del centro de masa de cada grupo, ión o molécula, se puede apreciar claramente que DeOH y TTA⁺ son las moléculas constituyentes de la bicapa. Estas se encuentran orientadas con la parte polar hacia el solvente (amn1 y deo1) y las cadenas alquílicas hacia el interior (amn3 y deo3). Las moléculas de DeOH se encuentran 0,5 nm más al interior de la bicapa en comparación con las moléculas de TTA⁺.

Se calculó el ancho de la interfase y resultó ser de 1,5 nm aproximadamente. Se observa en la Figura 3.5 que una de las tres moléculas de alcohol bencílico se encuentra desplazada hacia la región acuosa y las otras dos se mantienen en la interfase.

Se obtuvo la misma información, a través del cálculo de densidades parciales, para el resto de la serie. Se graficó, la distribución del anillo aromático de cada una de las moléculas huéspedes en función del largo de cadena. Para todos los cálculos se tomó la molécula que se colocó inicialmente en la interfase en cada uno de los sistemas simulados. Los resultados de este cálculo se observan en la Figura 3.6. El eje y del gráfico, corresponde al eje z de la caja. La línea roja denota el límite superior e inferior

de la interfases con el agua, la línea azul denota el límite de la interfase con la parte hidrofóbica, la línea continua muestra el centro de la bicapa, las líneas verticales denotan la amplitud de la distribución y los puntos corresponden al máximo de la distribución en los perfiles de densidades. Donde hay mas de un punto, éstos indican que existen dos regiones preferenciales y el tamaño del punto es proporcional a la magnitud del máximo. Por lo tanto los puntos más grandes corresponden a la región más probable.

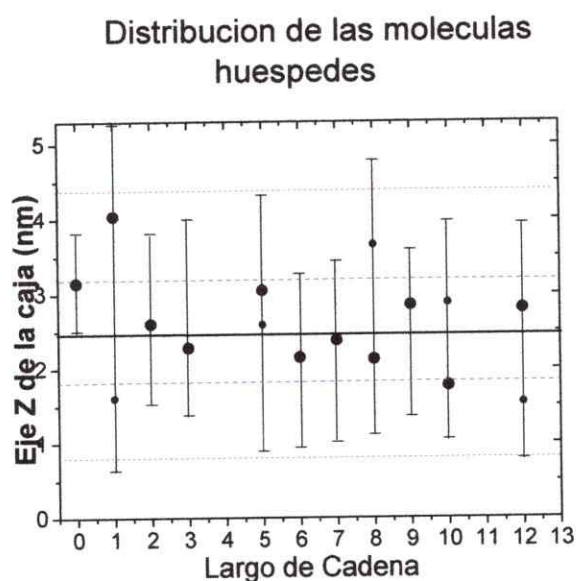


Figura 3.6 Distribución de una de las moléculas huésped a lo largo del eje Z para todos los sistemas simulados la línea roja denota el límite superior e inferior de la interfases con el agua, la línea azul denota el límite de la interfase con la parte hidrofóbica, la línea continua muestra el centro de la bicapa.

A partir de la trayectoria se calculó las funciones de correlación rotacional de todos los enlaces C-D en todos los anillos aromáticos de toda la serie, para el DeOH y para el enlace O-H del H₂O. En el caso de las moléculas huéspedes se calculó a partir de la trayectoria la función de correlación rotacional para cada uno de los enlaces C-D de

las posiciones *orto*, *meta* y *para* del anillo aromático. Esta fue ajustada a un decaimiento mono-exponencial, del cual se obtuvo el valor de τ_c .

Con este valor se calculó el tiempo de relajación T_1 a partir de la ecuación 1.2.9. En el caso del DeOH la función de correlación no se pudo ajustar a un decaimiento mono-exponencial. En la Figura 3.7 se observa la función de auto-correlación rotacional y su correspondiente ajuste para el enlace C-D de una de la posiciones *orto* del anillo aromático del alcohol bencílico para el sistema C0.

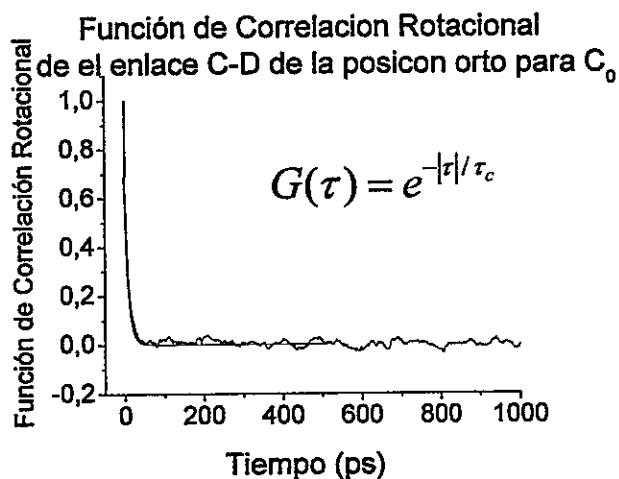


Figura 3.7 Función de correlación rotacional del enlace C-D de la posición orto para el sistema C0. La línea negra es la función de correlación rotacional la línea roja corresponde al ajuste con un decaimiento mono-exponencial.

Ya que experimentalmente sólo se obtuvo un valor de T_1 para las posiciones *orto* y *meta* del anillo aromático, los valores de τ_c calculados para estas posiciones se promediaron en ambas moléculas. El valor de τ_c para la posición *para* en ambas moléculas también se promedió. En la Tabla 3.2 se muestran los valores de τ_c promediados, los parámetros de orden y los valores de T_1 calculados para toda la serie,

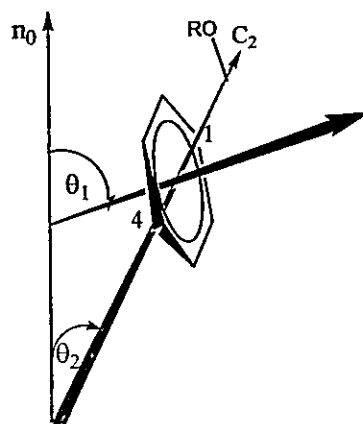
Tabla 3.2 Valores calculados de τ_c y T_1 calculados a partir de la dinámica y los valores de parámetro de orden para la posición para S_p

	Tiempos de Correlación		Tiempos de Relajación		Parámetros de orden
	$\tau_c^{o,m}$ (ps)	τ_c^p (ps)	$T_{1o,m}$ (ms)	T_{1p} (ms)	$ S_p $
C0	11,0±2,4	25,1±0,9	179	79,5	0,0318±0,45
C1	10,3±0,4	25,8±8,4	192,2	76,5	0,0222±0,45
C2	10,8±1,8	25,4±3,4	182	77,7	0,0284±0,45
C3	16,5±2,0	66,5±17	119,8	29,7	0,0891±0,43
C5	16,6±1,6	66,6±16	119,2	29,7	0,0805±0,44
C6	16,8±1,7	55,0±4,1	117,1	35,9	0,0602±0,45
C7	11,8±1,0	87,6±51	166,7	22,6	0,0841±0,46
C8	19,3±5,5	99,4±52	102	19,9	0,0863±0,45
C9	20,5±3,1	74,7±7,5	96,3	26,5	0,0892±0,43
C10	16,3±2,9	61,2±19	121,4	32,2	0,1019±0,45
C12	24,2±9,1	80,6±15	81,6	24,5	0,0824±0,47

Para describir la orientación del anillo aromático en la bicapa fue necesario calcular dos ángulos θ_1 y θ_2 . θ_1 el ángulo formado entre el vector perpendicular al plano del anillo y el eje normal a la bicapa, y θ_2 el ángulo formado entre el eje de simetría C2 del anillo aromático y el eje normal a la bicapa. En el caso del alcohol bencílico se obtuvo solo un valor para ambos ángulos. En cambio para todos los éteres se encontraron dos valores para el segundo ángulo, θ_{2a} y θ_{2b} . Todos los ángulos calculados se muestran en la Tabla 3.3.

Tabla 3.3 Angulo promedio (θ_1 , θ_2) del anillo aromático, con respecto a la normal de la bicapa n_0 .

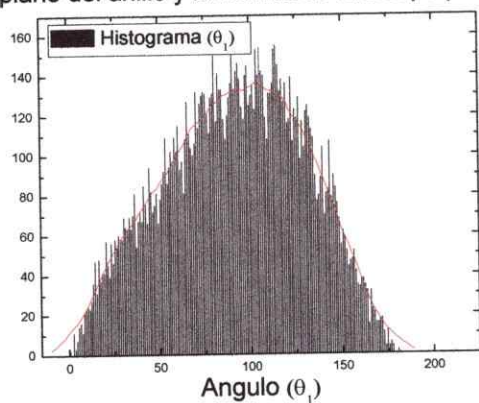
	Angulos promedios		
	$\langle\theta_1\rangle$	$\langle\theta_{2a}\rangle$	$\langle\theta_{2b}\rangle$
C0	105±39	115±36	-----
C1	81±38	103±40	71±41
C2	85±39	117±36	64±36
C3	84±40	129±44	68±43
C5	85±38	118±42	51±43
C6	87±37	115±38	76±37
C7	87±38	133±44	71±45
C8	86±40	140±46	73±45
C9	87±40	137±42	71±41
C10	97±38	141±46	58±45
C12	95±37	135±44	56±43



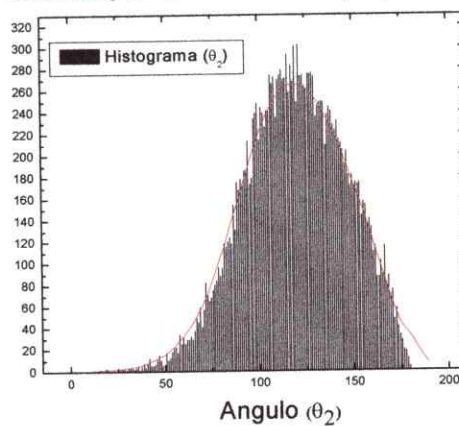
En la Figura 3.8 se aprecia el histograma de la distribución de ángulos para los casos de las muestras C0 y C12. Los ángulos θ_1 y θ_2 se obtienen directamente del gráfico. Se observa claramente solo un máximo para cada ángulo en el caso de C0. Para todas las otras muestras se observan dos máximos en el histograma de la distribución de ángulos θ_2 , y solo un máximo para el caso de θ_1 .

Los parámetros de orden para el enlace C-D de la posición *para* del anillo aromático con respecto a la normal de la bicapa también se calculó a partir de la trayectoria (Tabla 3.2). Para el cálculo de los parámetros de orden la escala de tiempo de unos pocos nanosegundos es claramente insuficiente cuando se compara con la escala de tiempo del experimento, esto se ve reflejado en la magnitud del error asociado a los parámetros de orden.

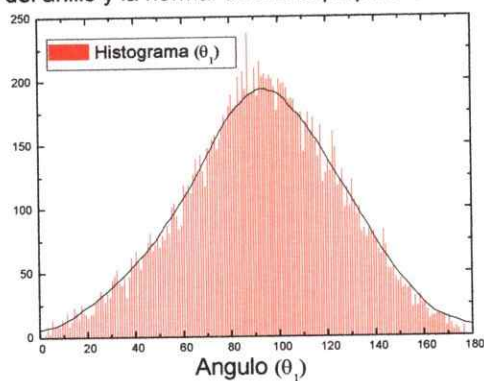
Histograma del ángulo formado entre el eje normal al plano del anillo y la normal de la bicapa para C0



Histograma del ángulo entre el eje de simetría del anillo y la normal de la bicapa para C0



Histograma del ángulo entre el eje normal al plano del anillo y la normal de la bicapa para C12



Histograma del ángulo entre el eje de simetría del anillo y el eje normal de la bicapa para C12

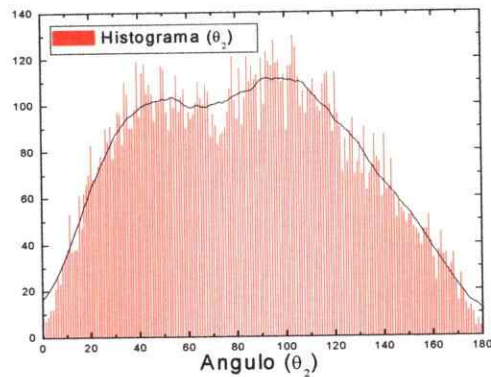


Figura 3.8 Gráficos del ángulo más probable para la muestra C0 y C12.

3.3-Discusión

3.3.1-²H-RMN

A través de los valores de $\Delta\nu_Q$ se puede apreciar que todas las moléculas huéspedes están asociadas al agregado.

Al analizar el movimiento interno del anillo y como éste se relaciona con los $\Delta\nu_Q$ del enlace C-D de las distintas posiciones del anillo aromático, se puede apreciar que el valor de $\Delta\nu_Q$ correspondiente a la posición *para*, $\Delta\nu_p$, está relacionado directamente con el parámetro de orden del eje de simetría local C_2 del anillo aromático (S_p), el cual es co-lineal con el enlace C-D de la posición *para* (Tabla 3.1). Este valor no se ve afectado por el movimiento torsional del anillo. Los cuatros átomos que definen el movimiento torsional del anillo aromático son el oxígeno (1), el metileno unido directamente al fenilo (2), el carbono del anillo aromático unido al metileno (3) y el carbono en la posición orto del anillo aromático (4) (Figura 3.9). Por otro lado el $\Delta\nu_{o,m}$ se ve afectado por ambos movimientos, la oscilación torsional del fenilo y los movimientos del eje de simetría del anillo.

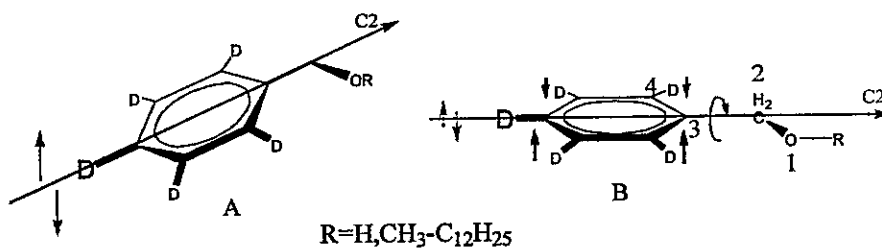


Figura 3.9 Movimientos internos del anillo, en la figura A se aprecia el movimiento relacionado con eje C₂ del anillo y en la figura B se aprecia el movimiento torsional del anillo y los respectivos átomos relacionado con este movimiento.

El comportamiento que presentan los valores de Δv_p y $\Delta v_{o,m}$, reflejan el proceso de incorporación del anillo aromático dentro del agregado, como consecuencia del aumento de la hidrofobicidad por el incremento de la cadena alquílica. La progresiva incorporación del anillo aromático hacia el interior del agregado aumenta las restricciones en el movimiento torsional del fenilo, lo cual se ve reflejado en un aumento en el valor de $\Delta v_{o,m}$. El comportamiento de Δv_p es más interesante, ya que el valor decrece cerca de un 30% al pasar de C0 a C1 luego permanece relativamente constante de C1 a C4, incrementa desde C5 a C7 y finalmente se mantiene relativamente constante desde C8 a C12 (Figura 3.3).

La disminución del valor de Δv_p al pasar de C0 a C1 puede ser atribuido a dos factores: (1) Un cambio en la dinámica reorientacional del enlace C-D de la posición *para* del anillo aromático, (2) un cambio en la orientación promedio del enlace C-D, o ambos. Si el origen en la disminución en el valor fuese un cambio en la dinámica reorientacional del anillo, esto debería verse reflejado en los valores de T_{1p} . Si observamos la tabla 3.1 podemos darnos cuenta que los valores de T_{1p} para C0 y C1 son esencialmente los mismos, no se observa ninguna diferencia que no caiga dentro del error experimental. Esto nos indica que las diferencias observadas se pueden atribuir principalmente a un cambio en la orientación promedio del anillo aromático.

Este cambio en la orientación podría atribuirse a la formación de puentes de hidrógeno entre el protón del alcohol C0 y el solvente, inexistente en los éteres. Los parámetros de orden de la posición *para* calculados a partir de la DM presentan también diferencias al pasar de C0 a C1, a pesar de la poca confiabilidad de estos datos.

El resultado de Δv_p para el resto de la serie nos indica que desde C5 el anillo empieza a modificar el grado de alineamiento en el interior del agregado. En el caso de los huéspedes con cadena alquílica de ocho o más átomos de carbono, éstos parecen estar completamente incorporados como parte integral del agregado, con igual orientación y dinámica. Un largo mayor en la cadena alquílica no modifica el comportamiento del Δv_p . Este resultado sugiere que la orientación y dinámica del eje de simetría del anillo no sufre posteriores modificaciones al incrementar el largo de la cadena.

A partir de los datos de relajación podemos ver que los valores de $T_{10,m}$ son siempre mayores que T_{1p} , y ambos decrecen cuando aumenta el largo de la cadena alquílica (Tabla 3.1). Estas diferencias pueden ser explicadas a través del movimiento torsional del anillo, como se dijo anteriormente el movimiento torsional del anillo no afecta la dinámica de la posición *para*. Esto se traduce en que el tiempo de correlación rotacional sea mas largo para esta posición, por lo tanto T_{1p} resulta ser más pequeño. El decrecimiento en ambos valores al aumentar la longitud de la cadena alquílica, se debe a una disminución general del movimiento molecular, producido por los fenómenos de incorporación y alineamiento con la bicapa.

3.3.2-Dinámica molecular.

Podemos observar a partir de la Figura 3.6, que C0 permanece en el límite entre la interfase y la región hidrofóbica con un pequeño desplazamiento en torno a la ubicación más probable. C0 permanece esencialmente en la interfase. Sin embargo C1, a pesar de localizar el máximo en el interior de la bicapa, es la molécula mas ampliamente

distribuida a lo largo del eje Z. De hecho C1 es la única molécula huésped capaz de cruzar la bicapa de lado a lado en la simulación. Desde C2 a C7, los éteres permanecen la mayor parte del tiempo en el centro hidrofóbico, con solo un máximo en la distribución, excepto C5 que presenta dos máximos, ambos en la región hidrofóbica. Esto sugiere que el anillo aromático de estas moléculas residen en promedio, cerca del centro de la bicapa, sin una orientación preferencial en el interior del agregado.

Por otra parte, para las moléculas con largo de cadena alquílica entre ocho y doce carbonos, se observan dos máximos para la localización del anillo aromático, ambos ubicados cerca del límite entre la interfase y el centro hidrofóbico. El éter C9 es la excepción con sólo un máximo en la distribución; sin embargo éste está ubicado en la misma región de la interfase. Este resultado sugiere que estas moléculas son parte integral del agregado y están ubicadas con el anillo aromático hacia la interfase y la cadena alquílica hacia el interior del agregado.

La Figura 3.6 representa cualitativamente la tendencia manifestada por los desdoblamientos cuadrupolares del anillo. El importante decrecimiento de $\Delta\nu_p$ al pasar de C0 a C1 es consistente con el gran desplazamiento que presenta C1 a lo largo de la normal de la bicapa, cuando se compara con C0 en la misma fracción de tiempo. Valores constantes de $\Delta\nu_Q$ para los éteres derivados, C9-C12, sugieren que todas estas moléculas están ubicadas en la misma región del agregado, lo cual se observa en la Figura 3.6.

Teoría y experimentos sugieren que los derivados de cadena larga son parte integral del agregado con el anillo aromático orientado hacia la interfase y las cadenas

alifáticas hacia el interior de este. Las diferencia entre teoría y experimento podrían deberse a la falta de muestreo, limitado por la extensión de la simulación.

Los dos ángulos que definen la orientación promedio del anillo aromático en la bicapa se muestran en la Tabla 3.3. Los valores indican que el alcohol bencílico presenta una orientación única en la bicapa. Por otro lado el eje de simetría del anillo aromático, en toda la serie de éteres, está intercambiando entre dos posibles orientaciones.

El eje de simetría C2 del alcohol bencílico tiene un ángulo de 115° con respecto a la normal de la bicapa. Sin embargo al pasar a C1 el ángulo decrece y se observan dos posibles valores, 103° o 71° . En el caso de alcohol Bencílico, el vector normal a la superficie del anillo forma un ángulo de 105° con respecto a la normal de la bicapa, y decrece a 81° al pasar a C1. Esta diferencias denotan un cambio en la orientación promedio del anillo y deberían ser las responsable de las diferencias observadas en los desdoblamientos cuadrupolares.

Para la serie de éteres los ángulos θ_1 y θ_{2a} aumentan progresivamente al aumentar el largo de cadena alquílica, hasta un valor máximo de 97° y 140° respectivamente. Los valores de θ_{2b} permanecen relativamente constantes a lo largo de la serie. El proceso dinámico responsable de que el eje de simetría C2 del anillo aromático se intercambie entre dos posibles orientaciones, sería el responsable de que el $\Delta\nu_Q$ para las posiciones *orto* y *meta*, se promedien y solo se observe un valor en el espectro de RMN. Aun cuando los errores calculados para los parámetros de orden son altos, las diferencias entre C0 y C1 son reproducidas cualitativamente por la DM. La posible existencia de un puente de hidrógeno entre C0 y el solvente se estimó a partir de la trayectoria. Se calculó

la distribución de distancias donor-aceptor para todos los sistemas simulados y se graficó el número total de puente de hidrógeno en función del tiempo (Figura 3.10).

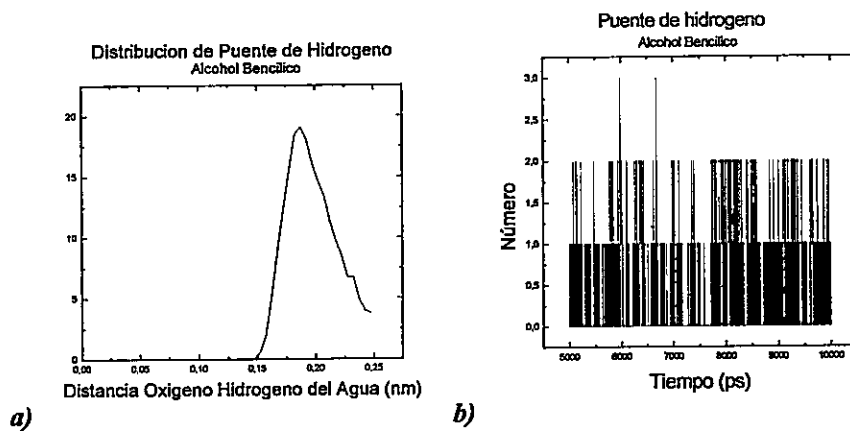


Figura 3.10 Formación de puente de Hidrógeno entre la molécula C0 y el solvente: a) Distancia preferencial entre el oxígeno de C0 y el hidrógeno del agua; b) número de puente de hidrógeno formados en el tiempo.

Como se observa en la Figura 3.10 la existencia de una distancia preferencial de 0,18 nm y la formación entre uno hasta tres puentes de hidrógeno en el tiempo indican que alcohol bencílico la mayor parte del tiempo está formando puente de hidrógeno con el solvente. En cambio, al calcular la distribución de distancia y el número de puente de hidrógeno en el tiempo para el resto de la serie, no se observa una distancia preferencial y la formación de puente de hidrógeno en el tiempo es muy improbable. Esto se aprecia en la Figura 3.10 y 3.11 donde se comparan los dos gráficos C0 y los dos gráficos para el C1, respectivamente.

La Tabla 3.2 muestra los valores calculados de τ_c y T_1 , de las posiciones *orto-meta* y *para*, de los anillos aromáticos de todas las moléculas. Se estimó T_1 a partir del cálculo de la función de correlación rotacional del enlace O-H de 10 moléculas de H₂O

en la muestra C6. El valor promedio de τ_c fue de $3,4 \pm 0,7$ ps y el valor de T_1 fue de 210 ms, cercano al doble del valor experimental.

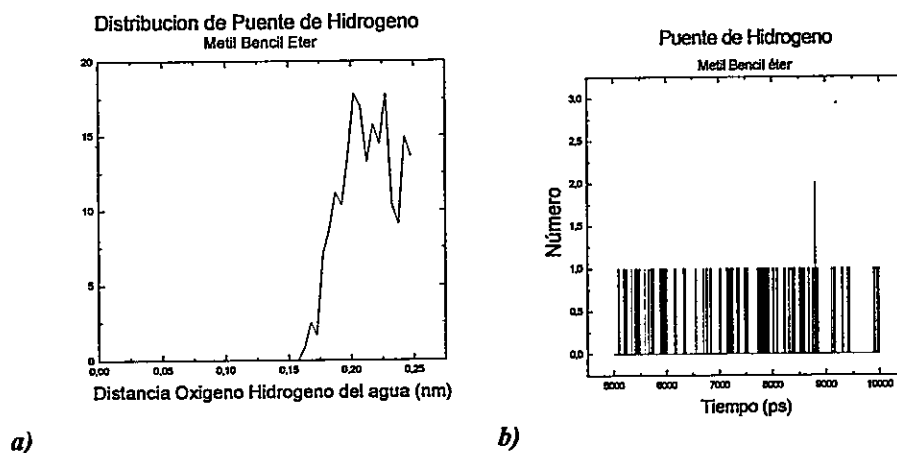


Figura 3.11 Puente de Hidrógeno entre la molécula C1 y el solvente: a) Distancia preferencial entre el oxígeno de C1 y el hidrógeno del agua; b) Número de puente de hidrógeno en el tiempo

La Figuras 3.12 grafican los valores experimentales y calculados de $T_{10,m}$ y T_{1p} , como función del largo de cadena alquílica. A partir de los gráficos se puede observar que los valores calculados reproducen la magnitud y tendencia de los valores experimentales. Sin embargo, en el caso de $T_{10,m}$ los valores siempre están sobre estimados. Esto se podría deber a que los valores de las constantes de fuerza que describen el movimiento torsional del anillo están subestimados, con lo cual se obtienen tiempos de correlación mas cortos.

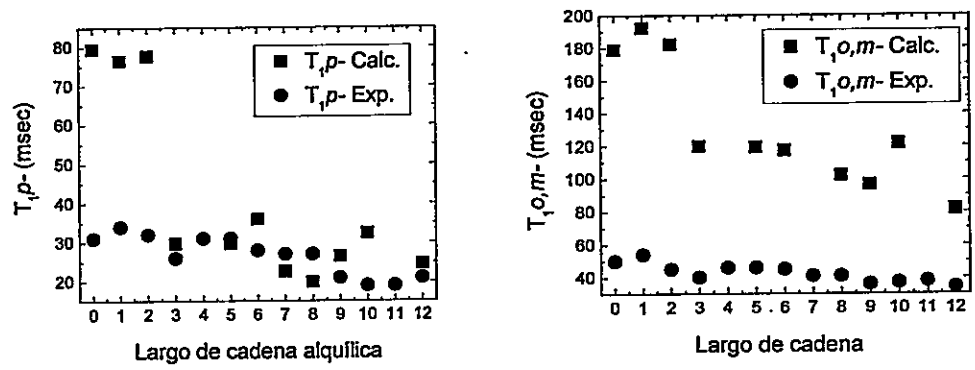


Figura 3.12 Valores experimentales y calculados de T_1 .

3.4-Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos en este trabajo se puede concluir que todas las moléculas estudiadas se encuentran interactuando fuertemente con el agregado, ya que los valores del Δv_Q son mayores que el del agua y los perfiles de densidad dan cuenta de que todas las moléculas están incorporadas en la bicapa. La dinámica molecular da una descripción cualitativa de la distribución, orientación promedio y dinámica del anillo aromático de las moléculas huéspedes disueltas en la solución de cristal líquido. Tanto los resultados experimentales como teóricos sugieren que desde un largo de cadena alifática de ocho o nueve carbonos, es lo suficientemente hidrofóbico para alinear completamente a la molécula huésped dentro del agregado.

La disminución del valor de Δv_p al pasar de C0 a C1 se debe principalmente a un cambio en la orientación promedio del anillo aromático y no a un cambio en la movilidad del anillo aromático ya que el valor de T_1 permanece constante al pasar de C0 a C1.

El movimiento torsional del anillo no afecta la dinámica de la posición *para* lo cual se traduce en que el tiempo de correlación rotacional sea mas largo para esta posición, por lo tanto T_{1p} resulta ser más pequeño.

El decrecimiento en valores de T_1 en ambas posiciones al aumentar la longitud de la cadena alifática, se debe a una disminución general del movimiento molecular, producido por los fenómenos de incorporación y alineamiento de la molécula con respecto a la bicapa.

Los valores en los tiempos de relajación calculados a partir de la trayectoria, reproducen la tendencia de lo observado experimentalmente. La DM provee evidencia de la formación de puentes de hidrógenos entre C0 y el solvente. En el caso del resto de la serie de éteres ésto no se observa.

La ruptura del puente de hidrógeno al pasar de C0 a C1 es el responsable en el cambio de la orientación promedio del anillo aromático en los éteres. La existencia de un proceso dinámico que reorienta el eje de simetría del anillo aromático es el responsable de que los $\Delta\nu_Q$ de las posiciones *orto* y *meta*, para los éteres, se promedien lo cual se observa un solo $\Delta\nu_Q$.

IV

Estudio de la enantiodiscriminación de huéspedes quirales disueltos en cristales líquidos liótropos nemáticos colestéricos.

La quiralidad en sistemas biológicos es muy importante debido a que existe una interacción preferencial entre las distintas moléculas quirales constituyentes del sistema [6,8]. En este capítulo se estudian a través de ^2H -RMN, sistemas colestéricos formados por surfactantes quirales y la interacción que éstos tienen con huéspedes quirales [10].

Debido a que el fenómeno del reconocimiento molecular involucra interacciones débiles, para poder observar la enantiodiscriminación, la mesofase debe satisfacer varios criterios. Por ejemplo el agregado debe orientarse homogénea y uniformemente entorno al campo magnético.

4.1-Materiales y Método

4.1.1-Síntesis del N-dodecanoil-L-alaninato de Potasio y Cesio.

En un balón de 500 mL se colocan 30 g de alanina (0.337 moles, M.M.=89g/mol), los cuales se disuelven en 222 mL de agua. A la solución fría se le agrega una cantidad equimolar de NaOH (13.48g) y se ajusta el pH a 10. El balón que contiene la mezcla, se coloca en un baño de hielo-sal. Cuando la solución alcance la temperatura del baño se le agregan 85.57 mL de cloruro de dodecanoilo (0.370 moles M.M.=219g/mol y $\rho=0.946\text{g/mL}$) gota a gota controlando el pH, el cual no debe bajar de 10, la temperatura se mantiene bajo los 5°C y se deja la reacción aproximadamente por cuatro horas.

La reacción se detiene agregando a la mezcla de reacción una solución de H_2SO_4 al 10 %, hasta que alcance $\text{pH} = 3$. Se extrae el producto de la fase acuosa, con tres porciones de éter etílico, la fase orgánica se lava con dos porciones de agua destilada, se seca la solución con Na_2SO_4 anhidro y se evapora el solvente. El sólido se recristaliza tres veces desde una mezcla de éter de petróleo y gotas etanol, se obtienen cristales blancos los cuales corresponden al ácido N-dodecanoil-L-alanínico. Se obtuvieron 65,3 g de ácido lo cual corresponde a un 71.5% de rendimiento.

Se neutralizan 20 g de ácido N-dodecanoil-L-alanínico con 12.39 g de $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ hasta pH siete. Se evapora el agua y el sólido obtenido se recristaliza tres veces a partir de acetato de etilo con gotas de etanol. Se obtuvo un rendimiento de 92,6 % equivalente a 27.5 g de N-dodecanoil-L-alaninato de cesio (CsLAla).

El N-dodecanoil-L-alaninato de potasio (KLAla) se prepara usando el procedimiento antes descrito, excepto que la neutralización se realiza con hidróxido de potasio. Se obtuvo 89.9 % de rendimiento.

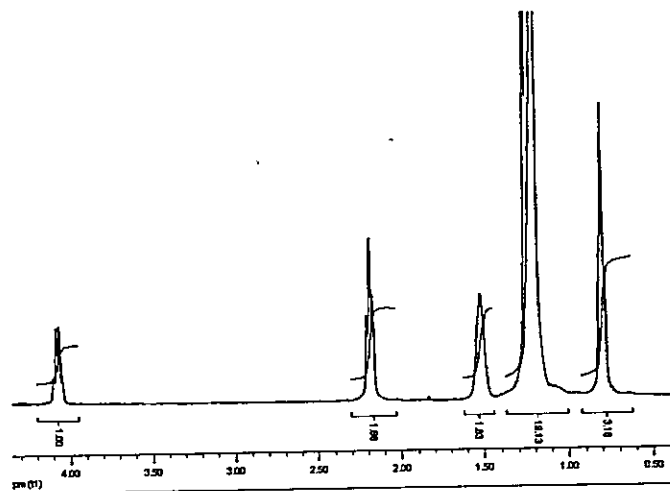


Figura 4.1 Espectro de ¹H-RMN de CsLAla.

4.1.2-Síntesis del N-dodecanoil-D-alaninato de Cesio

La síntesis del N-dodecanoil-D-alaninato de Cesio (CsDAla) se realiza de igual manera que la síntesis de CsLAla, pero en este caso se trabaja con D-Alanina. Se obtuvo un 71.4% de rendimiento. La Figura 4.2 muestra el espectro del producto.

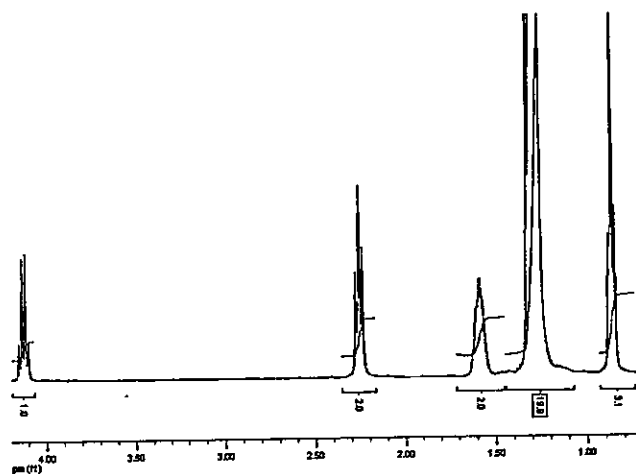


Figura 4.2 Espectro de ¹H-RMN de CsDAla.

4.1.3-Síntesis de las mezclas racémicas de 2,2,2-trideutero-1-fenil-etanol (FNE-d₃) y 1-deutero-1-fenil-etanol (FNE-d₁).

En un balón de 25 mL se disuelven 250 mg de acetofenona-d₃ (2,03 mmoles) en 3 mL de una solución metanol/cloroformo al 30%. La solución se coloca en un baño de hielo-sal hasta que alcance la temperatura del baño. A la solución se le agregan 77.04 mg de borohidruro de sodio NaBH₄ (2,03 mmoles), cuidando de que la temperatura no suba mas allá de 10 °C. Se deja reaccionar por 1 hora.

La reacción se detiene agregando a la mezcla HCl al 10% hasta pH cuatro. Se evapora el solvente hasta que la mezcla se separe en dos fases, se extrae el compuesto con 3 porciones de 5 mL de cloroformo. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El líquido que se obtiene corresponde al FNE-d₃. Para la síntesis FNE-d₁ se sigue el mismo procedimiento pero se ocupa acetofenona sin deutarar y como agente reductor se ocupa borodeuteruro de sodio (NaBD₄). La pureza de los compuestos se verifica por espectroscopia de ¹H-RMN (Figura 4.3 y 4.4). El rendimiento en ambos casos fue aproximadamente 95%.

Se intentó sintetizar el pentil-(feniletíl) éter, a partir del 1-feniletanol pero esta síntesis no tuvo éxito.

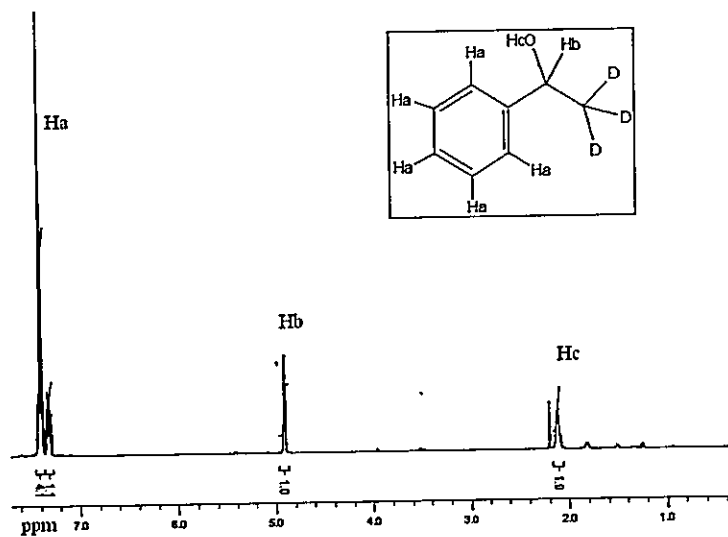


Figura 4.3 Espectro de $^1\text{H-NMR}$ de 1-fenil-(2- d_3)-etanol (FEN- d_3)

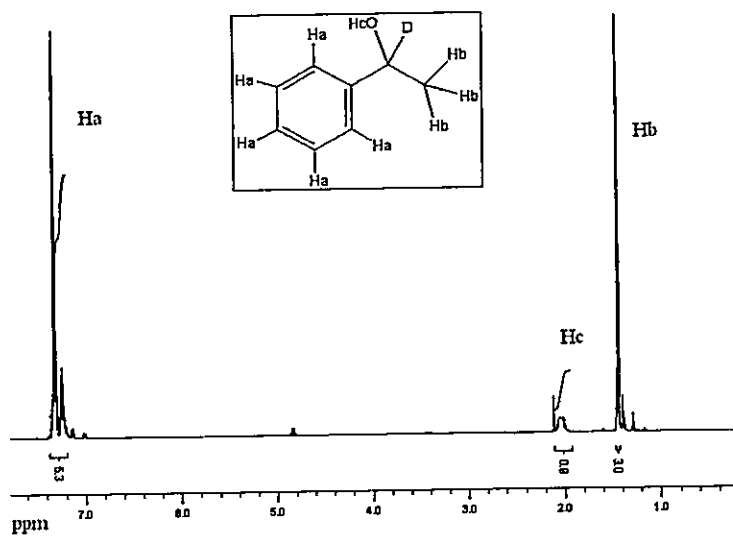


Figura 4.4 Espectro de $^1\text{H-NMR}$ de 1-fenil-(1- d_1)-etanol

4.1.4-Síntesis de los ácidos N-octil-DL-alanínico-d₃ (C8DL), N-octanoil-L-alanínico-d₃ (C8L) y N-decanoil-L-alanínico-d₃ (C10L).

Todos los ácidos se sintetizaron empleando el mismo método usado para sintetizar el CsLAla (sección 4.1.1). En el caso de C8DL se ocupó cloruro de octanoilo y DL-alanina-d₃. Para la síntesis de C8L y C10L se trabajó con L-alanina-d₃ y los cloruros de octanoil y decanoilo, respectivamente. Fue muy importante en esta síntesis controlar el pH de la reacción (pH mayor igual a 10), ya que el grupo amino de alanina debe estar desprotonado para que reaccione rápidamente con el cloruro de ácido, ya que éste reacciona con el agua. Por esta misma razón, la reacción debe ocurrir a baja temperatura. Para aumentar el rendimiento fue necesario agregar un exceso del cloruro de ácido. El porcentaje de rendimiento en esta síntesis fue de un 75% para todos los compuestos. En las Figuras 4.5 4.6 y 4.7 se observan los espectros de ¹H-RMN de cada uno de los compuestos sintetizados.

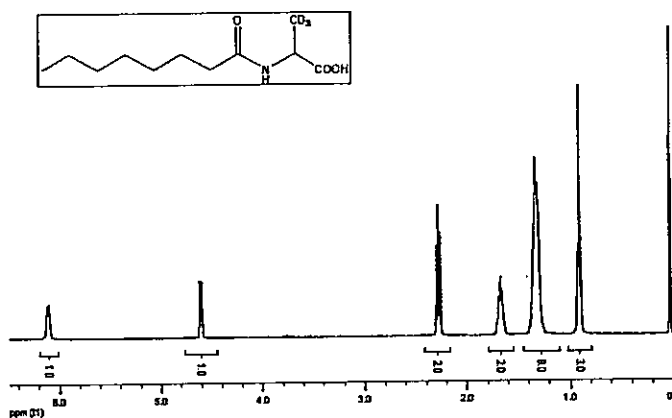


Figura 4.5 Espectro de protones del ácido N-octanoil-DL-alanínico

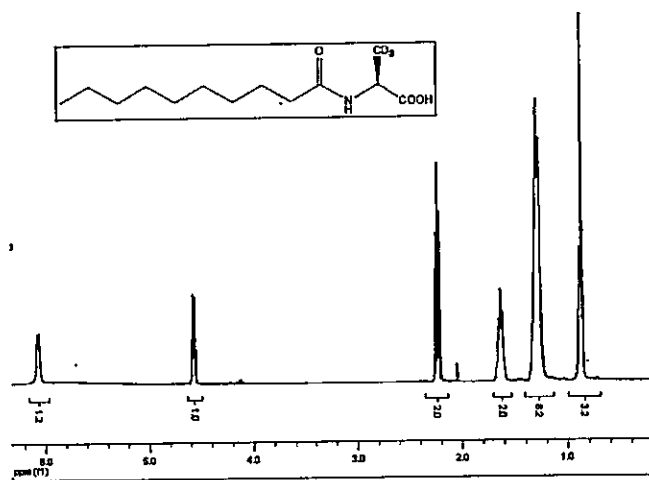


Figura 4.6 Espectro de protones del ácido N-octanoil-L-alanínico (C8L)

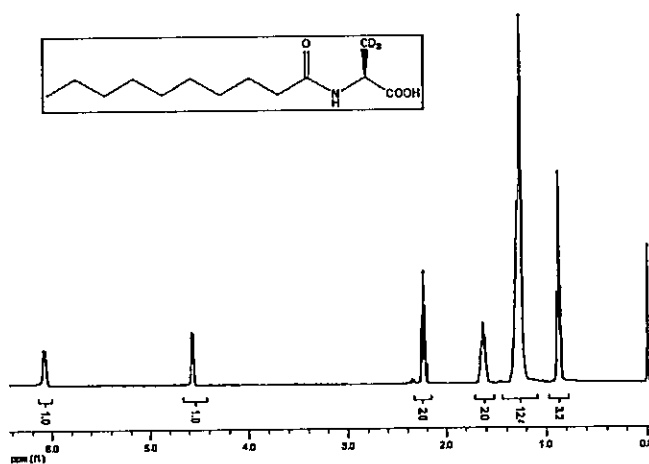


Figura 4.7 Espectro de protones del ácido N-decanoil-L-alanínico (C10L)

4.1.5-Preparación de la mesofase.

Con el objetivo de detectar la existencia de reconocimiento molecular se realizaron dos estudios. Para ambos estudios, la mesofase se preparó por mezcla de los distintos constituyentes del sistema. Para asegurar su homogeneidad éstas se agitaron y centrifugaron en sucesivas ocasiones, hasta obtener una mezcla homogénea y transparente, la cual presenta birrefringencia óptica.

En el primer estudio se prepararon cinco mesofases colestéricas de distinta composición. La composición de cada una de ellas se detalla en la tabla 4.1. Los surfactantes para las distintas muestras fueron N-dodecanoil-L-alaninato de cesio (CsDAIa), N-dodecanoil-L-alaninato de potasio (KDAIa) y N-dodecanoil-L-treoninato de cesio (CsDTreo). A cada una de las mesofases se le agregó entre 5 y 8 mg de las mezclas racémicas de diferentes huéspedes deuterados. Los huéspedes deuterados con los que se trabajó fueron FEN-d₁, FEN-d₃, DL-Alanina-d₃ y C8DL.

Tabla 4.1 Composición de cada una de las mesofases preparadas

	CsDAIa (mg)	KDAIa (mg)	CsDTreo (mg)	DeOH(μL)	KCl (mg)	H ₂ O (0.1% D ₂ O) (mL)
Fase 1	264	----	----	60	25	0.480
Fase 2	----	199	----	54	16.8	0.450
Fase 3	----	----	284	60	25	480
Fase 4	----	299	----	90	----	0.620
Fase 5	215	----	----	54	----	0.500

En una segunda etapa se trabajó con dos mesofases distintas, en una el surfactante fue N-dodecanoil-L-alaninato de Cesio (CsLAIa) y en la otra fue N-dodecanoil-D-alaninato de Cesio (CsDAIa). En este caso se ocupó solo un enantiómero deuterado y no se trabajó con la mezcla racémica como en el caso anterior. Los huéspedes deuterados estudiados fueron L-alanina-d₃, C8L y C10L.

Para determinar la concentración de huésped precisa, en la cual la mesofase permanece inalterada y donde la señal en el espectro de deuterio es la correcta para realizar los experimentos de difusión, se prepararon 3 muestras a distintas concentraciones de L-alanina-d₃. En la tabla 4.8 se resume la composición de cada una de las mesofases.

Tabla 4.2 Composición de las distintas mesofases para determinar la concentración de L-alanina-d₃ que da mejor señal en el espectro de ²H-RMN

Muestra	CsAla (mg)	DeOH (mg)	KCl(mg)	HDO(mg)	L-alanina-d ₃ (mg)
Fase L pura	308,1	57,0	29,3	562,5	
Fase D pura	308,2	57,5	29,2	562,5	
a)CsLAla-1	308,1	57,0	29,3	562,5	6,1
b)CsDAIa-1	308,4	57,5	29,2	562,5	6,3
a)CsLAla-2	308,5	59,6	29,3	560	12,4
b)CsDAIa-2	308,4	59,8	28,9	560	12,2
a)CsLAla-3	304,6	59,5	28,9	560	15,1
b)CsDAIa-3	304,7	58,7	29	560	15,2

Se prepararon 6 muestras en total, con los distintos huéspedes deuterados (L-alanina-d₃, C8L y C10L). Tres muestras fueron preparadas con el surfactante L (CsLAla) y las otras tres corresponden al enantiómero D (CsDAIa). Las concentraciones de las distintas muestras se detallan en la tabla 4.3.

Tabla 4.3 Composición de las distintas mesofases con los distintos huéspedes deuterados

	CsAla(mg)	DEOH(mg)	KCl(mg)	HDO(mg)	Huésped(mg)	CsOH(mg)
1a)CsLAla-3	304,6	59,5	28,9	560	15,1	
1b)CsDAIa-3	304,7	58,7	29	560	15,2	
2a)CsLAla-C8L	270,4	66,3	33,1	561,2	20,4	15,7
2b)CsDAIa-C8L	270,5	65,7	33,1	562,7	20,3	15,6
3a)CsLAla-C10L	267,6	60,4	29,3	561,3	27,6	15,6
3b)CsDAIa-C10L	267	61	29,4	561,1	27,5	15,6

4.1.6-RMN

Los T₁ y Δv_Q de las moléculas huéspedes, DeOH y HDO fueron medidos en un espectrómetro Bruker avance 400 NMR sintonizado a la frecuencia de deuterio (61.4MHz). Se midieron los valores de T₁ empleando la secuencia de pulso T1IR, el pulso de radio frecuencia de 90° fue 19 μs se acumularon 256 scan para cada punto en la

curva de relajación, entre cada espectro se ocupó un tiempo de delay de 1.5 s. Los $\Delta\nu_Q$ fueron medidos directamente del espectro completamente relajado.

Para medir los coeficientes de difusión se ocupó la secuencia de pulso STEGP1S (Stimulated Echo Gradient Pulse whit one Spoil gradient). El tiempo de difusión (Δ), fue definido por el parámetro D20, la magnitud del pulso de gradiente (g), por el parámetro gpz6 y la duración del pulso de gradiente (δ) por P30. Según la muestra con la que se trabajó se ajustaron los valores de P30 y D20. La magnitud del pulso de gradiente se varió desde un 2 a 95 % en 8 pasos.

4.2-Resultados

En la primera etapa se trabajó con cuatro mezclas racémicas como huéspedes (FNE-d₃, FNE-d₁, DL-alanina-d₃ y ácido C8DL). Se disolvieron entre 5 y 8 mg de cada huésped en las 5 distintas mesofases (Tabla 4.1).

Se midieron los $\Delta\nu_Q$ de todos los componentes deuterados en un total de 18 muestras. Los resultados se detallan en la tabla 4.4. No se observaron diferencias en los $\Delta\nu_Q$ entre los enantiómeros de ninguna de las mezclas racémicas estudiadas.

La Figura 4.8 muestra el espectro de la fase 1-3. En esta figura se aprecian los $\Delta\nu_Q$ de todos los componentes deuterados de la mezcla. La señal mas ancha y externa corresponde al DeOH-d₂, la siguiente hacia el centro del espectro corresponden a la mezcla racémica de FEN-d₁, el doblete central mas fino corresponde al $\Delta\nu_Q$ del agua parcialmente deuterada. Como se aprecia en esta figura no se observan diferencias en los $\Delta\nu_Q$ de la mezcla racémica del huésped.

Tabla 4.4 Desdoblamientos cuadrupolares ($\Delta\nu_Q$) en unidades de frecuencia (Hz) de los distintos componentes deuterados en las cinco fases estudiadas

	FEN-d ₁		FEN-d ₃		dl-Alanina-d ₃		C8DL	
	$\Delta\nu_Q$ DeOH-d ₂	$\Delta\nu_Q$ HDO	$\Delta\nu_{Qr}$	$\Delta\nu_{Qs}$	$\Delta\nu_{Qr}$	$\Delta\nu_{Qs}$	$\Delta\nu_{Qd}$	$\Delta\nu_{Ql}$
fase 1-1	11086	166,6			1982	1982		
1-2	19467	204,1	4645	4645				
1-3	12405	226,5	5019	5019				
1-4	9814	175,9						
1-5	9937	142,3					181,6	181,6
1-6	9031	168,5						
1-7	----	194,7						1645,7
1-8	11585	211,6						1780
fase 2-1	----	33						
2-2	----	73					97	97
2-3	----	87						
2-4	7423	155,4						1310,6
fase 3-1	12405	191						
3-2	12598	146					220,9	220,9
fase 4-1	----	507,4						
4-2	14790	512,95					689	689
fase 5-1	----	445,6						
5-2	15157	451,2					612	612

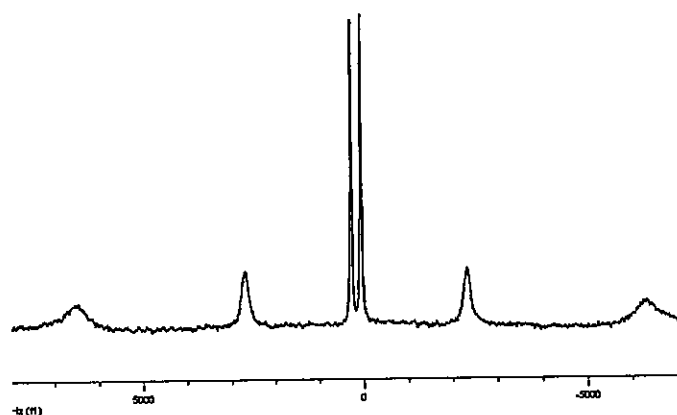


Figura 4.8 Espectro de ²H-RMN de la fase 1-3

Se realizaron experimentos a diferentes temperaturas con el fin de verificar la estabilidad de la mesofase además de la forma de la señal del huésped en el espectro de deuterio. Para esto se trabajó con la fase 1 y con FEN-d₁ como huésped. Se midieron los $\Delta\nu_Q$ de todos los componentes deuterados a diferentes temperaturas. Los resultados se detallan en la tabla 4.5.

Tabla 4.5 Estudio de temperatura de de la fase 1 con FEN-d₁

T° (K)	$\Delta\nu_Q$ DeOH (Hz)	$\Delta\nu_Q$ HDO (Hz)	$\Delta\nu_Q$ r (Hz)	$\Delta\nu_Q$ s (Hz)
298	12478	234	5031	5031
300	12365	233,2	5010	5010
302	12231	230,3	4963	4963
304	11991	228,4	4969	4969
306	11857	226,5	4872	4872

Se observa una dependencia de los valores de $\Delta\nu_Q$ con la temperatura de todos los componentes deuterados de la mesofase, la señal del huésped no presentó deformaciones atribuibles a diferencias en los desdoblamientos cuadrupolares de cada uno de los enantiómeros de la mezcla racémica.

Se prepararon mesofases (fase 5-1) con y sin KCl. No se observó la diferenciación entre ambos enantiómeros, pero si se observó un aumento en el valor de los $\Delta\nu_Q$ de los componentes deuterados de la mesofase, lo cual nos indica que las propiedades dinámicas del sistema se modificaron. En el espectro de la fase sin sal se observaron dos tipos de agua, una isotropa, para la cual no se observa desdoblamiento cuadrupolar, y otra orientada. Por lo tanto, en este caso coexisten dos fases. Esto se aprecia en la Figura 4.9.

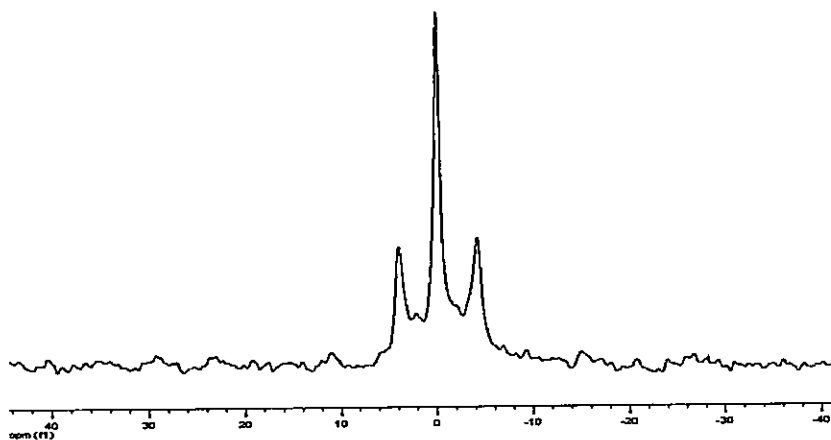


Figura 4.9 Fase 4 sin KCl se observan tres señales para el agua deuterada una banda central la mas intensa corresponde a agua isótropa, la dos señales laterales corresponde a la anisótropa.

Ya que no se observó la enantiodiscriminación a través de los $\Delta\nu_Q$ de cada uno de los enantiómeros de la mezcla racémica, se realizó, en una segunda etapa el estudio de la incorporación de L-alanina- d_3 y de derivados acíclicos de largo de cadena de ocho y diez carbonos (C8L y C10L) disueltos, en dos mesofases enantioméricas entre si, utilizando como surfactante quiral, CsLAla y CsDAIa. Esto se realizó, con el objetivo de analizar si algunas de las propiedades asociadas con la movilidad molecular, como son T_1 , $\Delta\nu_Q$ y el coeficiente de difusión, dependen de alguna manera con la quiralidad de la mesofase.

Se varió la cantidad de la L-alanina- d_3 entre 6 y 15 mg, para verificar la integridad de la mesofase con respecto a la cantidad de L-alanina- d_3 (Tabla 4.2). Se capturó una fotografía de los sistemas utilizando microscopía de luz polarizada las texturas fueron obtenidas usando un microscopio MOTIC B3 (Figura 4.10). Podemos apreciar que la textura entre las distintas mesofase es la misma. Lo cual indica que la mesofase permanece inalterada.

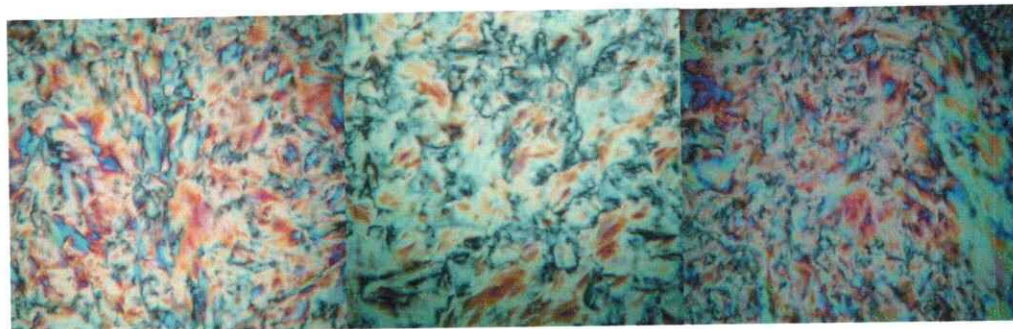


Figura 4.10 Fotografía de las texturas observadas a través de microscopia de luz polarizada de los sistemas CsLAla-1, CsLAla-2 y CsLAla-3 se utilizó un aumento 10x y una apertura numérica de 0,25 .

En la Tabla 4.7 se resumen los valores de los $\Delta\nu_Q$ de cada una de las moléculas deuteradas, constituyentes de los sistemas detallados en la tabla 4.2.

Se aprecia que los $\Delta\nu_Q$ del decanol y el agua, entre las mesofases enantioméricas puras son diferentes. Los valores de $\Delta\nu_Q$ de L-alanina también varían de una mesofase quiral a otra. Se observó un aumento en los $\Delta\nu_Q$ al aumentar la concentración en la muestra. En el espectro de ^2H no se observa un aumento considerable de la señal.

Tabla 4.6 $\Delta\nu_Q$ en Hz de los distintos componentes, al aumentar la concentración de L-alanina- d_3 .

Muestra	$\Delta\nu_Q$ DEOH	$\Delta\nu_Q$ HDO	$\Delta\nu_Q$ L-alanina	Muestra	$\Delta\nu_Q$ DEOH	$\Delta\nu_Q$ HDO	$\Delta\nu_Q$ L-alanina
Fase L Pura*	7900	127		Fase D Pura*	7200	103	
CsLAla-1*	8900	113	147	CsDAla-1*	8100	94	134
CsLAla-2**	9494	127	171	CsDAla-2**	10600	134	197
CsLAla-3**	10487	142	191	CsDAla-3**	11000	132	190

* Espectro tomado a 300 K ** Espectros tomado a 304 K.

Se prepararon 6 muestras con los distintos huéspedes quirales; L-alanina- d_3 , C8L y C10L. Tres corresponden al surfactante L (CsLAla) y las otras tres corresponden al enantiómero D (CsDAla). Las concentraciones de las distintas muestras se detallan en la tabla 4.3.

Se determinaron los valores de T_1 y $\Delta\nu_Q$ de los seis sistemas 1a, 1b, 2a, 2b, 3a y 3b. Los valores obtenidos se resumen en la tabla 4.7. Podemos observar que los sistemas CsLAla-3 y CsDAla-3 presentan diferencias en los valores de $\Delta\nu_Q$ del agua y de decanol. Además los valores de T_1 son distintos en ambos casos. Esto indica que el comportamiento dinámico de ambos sistemas es diferente.

Tabla 4.7 Valores experimentales para los $\Delta\nu_Q$, T_1 , para las distintas mesofase.

	$\Delta\nu_{QDEOH}$ (Hz)	$\Delta\nu_{QHDO}$ (Hz)	$\Delta\nu_{QL-ala}$ (Hz)	T_{1HDO} (ms)	T_{1L-ala} (ms)	τ_{CHDO} (ps)	τ_{CL-ala} (ps)
1a)CsLAla-3**	10487	142	191	330	234	5,98	8,42
1b)CsDAla-3**	11000	132	190	321	218	6,14	9,04
2a)CsLAla-C8L*	11000	175	1500	237	57	8,32	34,6
2b)CsDAla-C8L*	11000	180	1690	235	55	8,39	35,9
3a)CsLAla-C10L**	10679	192	2261	337	104	5,85	19,0
3b)CsDAla-C10L**	11000	207	2458	398	66	4,95	29,9

*297K; ** 304K.

Se realizaron experimentos DOSY para medir coeficientes de difusión en la muestra que contenía L-alanina- d_3 . En la Figura 4.11 se observa el espectro de la muestra CsLAla-3 con y sin pulso de gradiente. Como se observa en la figura, la cantidad de ruido aumenta considerablemente cuando se le aplica gradiente de campo magnético a la muestra.

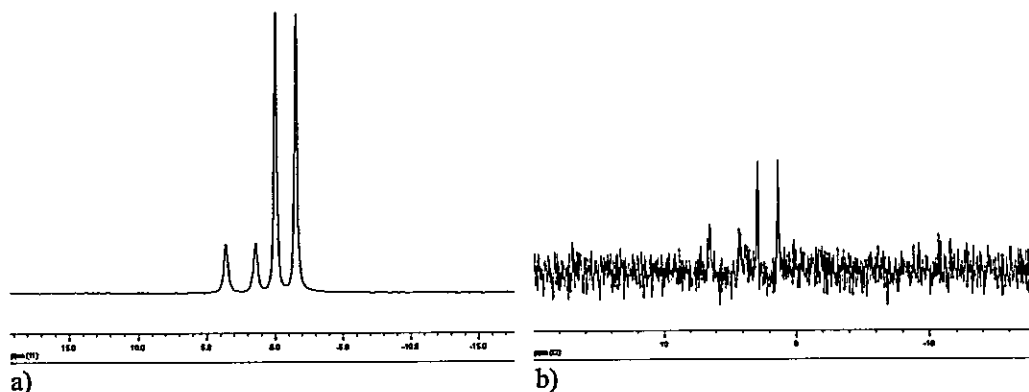


Figura 4.11 Espectros de 2H del cristal líquido sin aplicar gradiente (a) y del espectro al aplicar un pulso de gradiente de 1.3 ms y de magnitud del 5% (b)

Se tomaron los espectros con diferentes intensidades de gradiente de campo magnético; el cual se varió desde un 5% a un 95% en 8 pasos para así poder determinar el coeficiente de difusión. La serie de espectros obtenidos se muestra en la Figura 4.12.

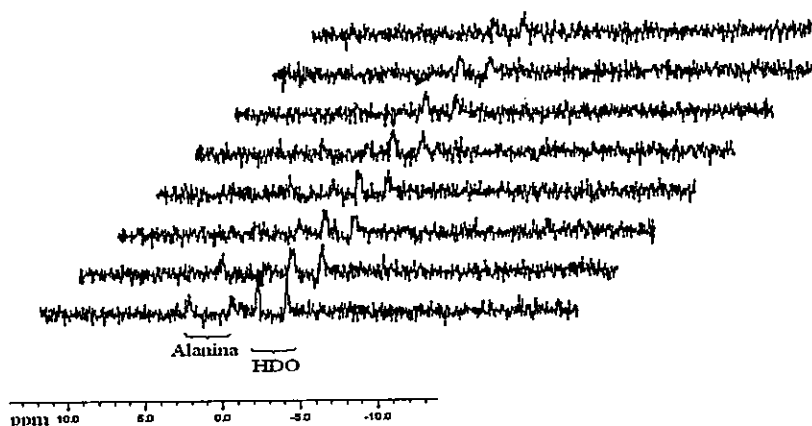


Figura 4.12 Serie de espectros para determinar el coeficiente de difusión.

4.3 Discusión

Lamentablemente no se observaron diferencias en los $\Delta\nu_Q$ de los distintos enantiómeros estudiados en ninguna de las distintas muestras. El derivado de largo de cadena de 8 carbonos aumenta su $\Delta\nu_Q$ lo cual indica que posiblemente éste se encuentra incorporado al agregado, variando su orientación y dinámica, debido al efecto hidrofóbico.

En el caso del FEN-d₁ y FEN-d₃ éstos se encuentran ubicados en la región de la interfase. En el caso de FEN-d₁ el $\Delta\nu_Q$ es una medida directa de la dinámica de la molécula. En cambio el FEN-d₃, el cual tiene deuterado el grupo metilo, el $\Delta\nu_Q$ está relacionado con la movilidad molecular y la rotación interna del grupo CD₃. Estos dos

efectos serían el responsable de que el $\Delta\nu_Q$ disminuya casi 3kHz en el caso del FEN-d₃, siendo que ambos fueron disueltos en la misma mesofase.

En la figura 4.13 se aprecia las moléculas de FEN deuteradas en distintas posiciones. Podemos apreciar en el caso de FEN-d₃ que la rotación interna del metilo deuterado en comparación con la molécula deuterada en el grupo metino, tiene menos impedimento estérico, lo cual se ve reflejada en valores de $\Delta\nu_Q$ menores.

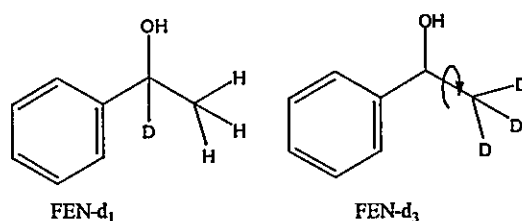


Figura 4.13 Moléculas de 1-feniletanol (FEN) deuterado en distintas posiciones.

Para verificar la integridad de la mesofase, se realizó el estudio acerca de la dependencia de las propiedades con la temperatura. Los resultados se muestran en la tabla 4.6. En particular, los $\Delta\nu_Q$ de esta mesofase son muy dependientes de la temperatura. La temperatura se varió en ocho grados kelvin y el valor de $\Delta\nu_Q$ del decanol disminuyó casi 1 kHz lo cual indica que el sistema se encuentra menos rígido. Según el valor del $\Delta\nu_Q$ del huésped, éste se encuentra incorporado en el agregado. Al aumentar la temperatura también aumenta la movilidad del huésped, lo que se refleja como una disminución en $\Delta\nu_Q$.

Debido a que el fenómeno del reconocimiento molecular involucra interacciones débiles, para poder observar la enantiodiscriminación, la mesofase debería cumplir algunas restricciones. Por ejemplo el agregado debe orientarse homogénea y

uniformemente entorno al campo magnético, si esto no es así es mucho más complicado observar diferenciación en el espectro de ^2H -RMN.

La composición de la fase también juega un rol importante. El uso de surfactantes con grupos carboxilatos puede inducir cierta inestabilidad en el sistema ya que este tipo de surfactantes son susceptibles a la protonación por parte del solvente. Al preparar la mesofase con muchos componentes el fenómeno de reconocimiento puede verse afectado. Sin embargo la presencia de sales ayuda a la estabilización del agregado [8].

En el caso del estudio de las distintas propiedades como $\Delta\nu_Q$, con la quiralidad de la mesofase, se decidió trabajar con la mesofase que contenía mayor cantidad de alanina (CsDAIa-3 y CsLAla-3). La fase cristalina líquida permanece inalterada y es la que da mejor señal de las tres mesofases estudiadas.

En el caso de huéspedes con distinto largo de cadena también se observan diferencias en los $\Delta\nu_Q$ y entre los componentes deuterados de los distintos sistemas enantioméricos. Se observan diferencias en los $\Delta\nu_Q$ del agua y diferencia en los $\Delta\nu_Q$ del decanol, casi de un kHz entre las mesofases enantioméricas puras (sin huésped). Estas diferencias se pueden atribuir a dos efectos: (1) que exista una interacción preferencial que gobierna la formación del cristal líquido que es dependiente de la quiralidad del detergente, la cual involucra interacciones preferenciales con un enantiómero, o (2) pequeñas variaciones en la composición del cristal líquido sean capaz de producir cambios en la dinámica interna la cual se expresa en diferencias en los $\Delta\nu_Q$ y los T_1 .

Para poder discriminar cual de los dos efectos son responsables de estas diferencias se prepararon 4 parejas de muestras enantioméricas. En la tabla 4.9 se detalla

la composición de cada una de ellas. Tres parejas tenían variaciones en la composición del cristal líquido en no mayor que un miligramo (1a)LCS, 1b)DCS, 2a)LCSA, 2b)DCSA, 3a)LCSB, 3b)DCSB) y a la última pareja (4a)LCSD, 4b)DCSD) se aumentó la cantidad de decanol en aproximadamente un 5%. Se midieron los Δv_Q del agua y del DeOH, y los resultados se observan en la tabla 4.9.

Tabla 4.9 Dependencia de los Δv_Q según la composición del cristal líquido

	CsAla (mg)	DeOH (mg)	KCl (mg)	HDO (mg)	Δv_Q DeOH (Hz)	Δv_Q HDO (Hz)
1a)LCS	308,1	59,1	29,3	563,4	8802	154
1b)DCS	308,2	59,2	29,3	564,1	9394	166
2a)LCSA	308,6	58,4	29,1	564,6	8840	142
2b)DCSA	308,6	58,4	29,1	564,5	8900	139
3a)LCSB	308,7	58,7	29,1	563,2	8914	152
3b)DCSB	308,8	58,8	29	563,3	8874	124
4a)LCSD	309,3	61,9	29,2	562,4	11587	204
4b)DCSD	309,4	61,7	29,4	562,8	11327	206

Como se aprecia en la tabla 4.9 los valores de los Δv_Q de decanol de las primeras 6 muestras se encuentran entre 8800 y 9400 Hz. En el caso del agua deuterada va desde 124 a 166 Hz. Esto nos indica, que pequeñas variaciones en la composición del sistema inducen grandes cambios en la dinámica del sistema. Esto se expresa de mejor manera en las dos últimas muestras, donde se aumentó la concentración de decanol en un 5 % (3mg). En este caso el valor del Δv_Q del decanol aumentó en 2 kHz y el agua aumentó en 50 Hz aproximadamente, lo cual indica que el sistema se rigidiza al aumentar la concentración de decanol. Según lo obtenido podríamos decir que la dinámica interna de estos sistemas es muy sensible a pequeñas variaciones en la concentración.

Por lo tanto, las diferencias observadas entre los dos sistemas enantioméricos, fases puras y fases con huéspedes, no se podría atribuir a una interacción preferencial

entre los componentes quirales, si no más bien debería corresponder a cambios en la dinámica del sistema inducidas por pequeñas variaciones en la composición.

No se pudo determinar el coeficiente de difusión de la L-alanina- d_3 y de los derivados acílicos, ya que al aplicar la gradiente de campo magnético la relación señal ruido disminuye considerablemente (Figura 4.10), con lo cual resulta imposible determinar un valor confiable del coeficiente de difusión. Al parecer la alanina está relajando muy rápido (T_2 muy corto), y esto sería el responsable en la disminución de la señal al aplicar gradiente de campo magnético [34,35]. Para poder registrar espectros con mayor señal se deben ocupar pulsos de gradientes más cortos. Al aplicar pulsos de gradiente cortos aparecen problemas asociados con corrientes eléctricas, las cuales se denominan corrientes de Eddy. Este tipo de corrientes produce que el espectro se distorsione, perdiendo señal, lo cual dificulta la determinación de el coeficiente de difusión.

4.4-Conclusión

No se observaron diferencias en los $\Delta\nu_Q$ entre los distintos enantiómeros deuterados, disueltos en las distintas mesofases estudiadas.

En los sistemas conformados por CsLAla, los valores de $\Delta\nu_Q$ y T_1 son dependientes de la concentración y son muy sensibles a las variaciones de temperatura. Esto indica que la dinámica estructural de la mesofase es muy dependiente de estas variables.

Como los valores de $\Delta\nu_Q$ y T_1 obtenidos son promedios en el tiempo de distintas propiedades asociadas con la orientación promedio y movilidad molecular, y las diferencias de energías involucradas en el reconocimiento molecular son muy pequeñas variaciones en la dinámica estructural del sistema debido a pequeñas modificaciones en la composición, impide observar la enantiodiscriminación en el espectro de deuterio.

Los huéspedes deuterados con largo de cadenas de 8 y 10 carbonos derivados de la L-alanina- d_3 varían su orientación y dinámica en el agregado, en comparación con la L-alanina- d_3 .

Poder obtener el coeficiente de difusión usando gradientes de pulso de campo magnético es una metodología que recién se está implementando a sistemas viscosos, como son los cristales líquidos. Existen problemas asociados con la intensidad de la señal y con la forma de la línea, lo cual impide obtener valores precisos para el coeficiente de difusión.

V Conclusiones Generales

En esta tesis se trabajó principalmente con dos técnicas, la resonancia magnética nuclear y la dinámica molecular. Éstas técnicas son de carácter complementarias las cuales permiten dar un descripción adecuada a nivel molecular del comportamiento dinámico de sustratos disueltos en cristales líquidos liótropos nemáticos discoidales. Por un lado, la espectroscopia de RMN nos permitió obtener información acerca de la orientación localización y movilidad de huéspedes deuterados selectivamente a partir de los $\Delta\nu_Q$ y los T_1 y, por otro la dinámica molecular nos permitió explicar a nivel molecular los resultados obtenidos experimentalmente a través de cálculos asociados con la movilidad (función de correlación rotacional), la orientación (distribución de ángulos), localización (Perfiles de densidad), entre otras.

Los cristales líquido liótropos nemáticos discoidales pueden ser considerados como modelos simples de membranas, gracias a la anisotropía que presenta pudimos estudiar experimentalmente las interacciones que se produce entre el agregado y una molécula huésped selectivamente deuterada.

Al variar la hidrofobicidad del huésped el comportamiento dinámico de la molécula varía considerablemente cambiando su orientación y localización en torno al agregado. En el caso del alcohol bencílico, éste se encuentra ubicado en la región de la interfase del agregado, la cual presenta solo una orientación preferencial debido a la existencia de puentes de hidrógenos entre el alcohol y las moléculas de agua, el cual mantiene a la molécula con solo una orientación preferencial y menor movilidad. Al variar progresivamente la hidrofobicidad de la molécula realizando transformaciones

químicas todas las propiedades dinámicas varían, como se postula en la hipótesis. Uno de los aspectos relevantes es que desde un largo de cadena lineal de ocho carbonos el huésped pasa a ser parte integral del agregado con igual orientación y localización que los anfifilos constituyentes de éste. En el caso de los huéspedes de cadena mas corta, específicamente C1, ésta molécula es la única capaz de atravesar de lado a lado la bicapa, al cambiar el hidrogeno del hidroxilo por un metilo varió radicalmente el comportamiento dinámico de la molécula a lo largo del agregado. El resto de los huéspedes no interactúa con la interfase ubicándose preferencialmente en el interior del agregado y van variando progresivamente su orientación y ubicación con respecto a éste.

No se observaron diferencias en los $\Delta\nu_Q$ de cada uno de los enantiómeros en una mezcla racémica, disuelta en un cristal líquido. Para poder observar estas diferencias el sistema debe cumplir varias restricciones como por ejemplo, el sistema debe ser estable con la temperatura y no se deben observar grandes cambios en los $\Delta\nu_Q$ cuando se varían las concentraciones de los componentes del cristal líquido. Si esto no se cumple es imposible ver diferencias atribuidas a interacciones preferenciales entre el sustrato quiral y la superficie del agregado. Específicamente en este caso, sistemas constituidos por un anfifilo quiral /DeOH/H₂O/KCl son muy susceptibles a cambios de temperatura y con pequeñas variaciones en la concentración de los componentes del sistema.

VI Referencias

- [1] Petrov, A. 1999. *Lyotropic State of Matter: Molecular Physics and Living Matter Physics*. Gordon and Breach Science Publisher.
- [2] López Cascales, J. J.; Hernández Cifre J.G.; Garcia de la Torre, J. 1998. *J. Phys. Chem. B* 102: 625 -631
- [3] Mukhopadhyay, P.; Vogel, H. J.; Tieleman, P. 2004. *Biophys. J.* 86: 337-345.
- [4] Radley, K.; McLay, N; Gicquel, K. 1997. *J.Phys.Chem. B* 101: 7404-7407.
- [5] Saito, S.; Nuckolls, C.; Rebek, J. Jr. 2000. *J.Am.Chem.Soc.* 122: 9628-9630.
- [6] Pathirana, S.; Nelly, W.; Myers, L. 1992. *J. Am. Chem. Soc.* 114: 1404-1405.
- [7] Tracey, A.; Diehl, P. 1975 *FEBS Letters* 59: 131-132.
- [8] Baczko, K.; Lesot, P. 2004. *tetrahedron: Asymmetry* 15: 971-982.
- [9] Weiss-Lopez, B.; Azocar, M.; Araya-Maturana, R.; Montecinos, R.; Cassels, B. 2001. *Langmuir* 17: 6910-6914.
- [10] Canet, I.; Meddour, A.; Courtieu, J. 1994. *J. Am. Chem. Soc.* 116: 2155-2156.
- [11] Lesot, P.; Sarfati, M.; Merlet, D.; Ancian B.; Emsley, J.W.; Timimi, B.A. 2003. *J. Am. Chem. Soc.* 125: 7689-7695.
- [12] Weiss-Lopez, B.; Vicencio-Gonzalez, J.; Gamboa, C. 1996. *Langmuir* 12: 4324-4328.
- [13] Sanders, C.; Prestengard, J.; Howard, K. 1994 *Progress in NMR Spectroscopy* 26: 421-444
- [14] Weiss-Lopez, B.; Miño, G.; Araya-Maturana, R.; Tracey, A. 2000. *Langmuir* 16: 4040-4044 .

- [15] Harris, R. 1986. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. Longman Scientific and technical. England; Abragam, A. 1985 *Principles of Nuclear Magnetism*. Oxford University Press. *International Series of Monographs on Physics*. England.
- [16] Diehl, p.; Khetrapal, C.L.; Jones, R.G. 1969. *Nuclear Magnetic Resonance: Basic principles and Progress*. P.Dhiel, E. Fluck R. Kosfeld., Volumen 1, Springer-Verlag., Germany.
- [17] Bloom, M; Morrison, C. 1994. *J. Chem. Phys.* 101: 749-762.
- [18] Ahumada, H.; Montecinos, R.; Martínez, R.; Araya-Maturana R.; Weiss-López, B. 2004. *J. Chil. Chem. Soc.* 49: 209-213.
- [19] Hoff, B.; Stranderberg, E.; Ulrich, A.S.; tieleman, D.P.; Posten, C. 2005: *Biophys. J.* 88: 1818-1827.
- [20] Bartfield, J.M.; May-Wheeling, H.E.; Raccio-Robak, N.; Lai, S Y. 2001. *J. Emerg. Med.* 21: 375- 379.
- [21] Wilson, L.; Martin, S. 1999. *Ann.Emerg.Med.* 33: 495-499.
- [22] Kazemifard, A.G.; Moore, D.E.; Mohammadi, A.; Kebriyaezadeh, A. 2003. *J. Pharmaceut. Biomed.* 31: 685-691.
- [23] Ahumada H.; Montecinos, R.; tieleman, D. P.; Weiss-López B.; 2005. *J. of Physical Chemistry A* 109: 6644-6651.
- [24] Tieleman, D.P.; Van der Spoel, D.; Berendsen, H.J.C. 2000. *J. Phys. Chem. B* 104: 6380-6388.
- [25] Filho, M.; Laverde, A.; Fujiwara, F. 2003. *Langmuir* 19: 1127-1132.
- [26] Weiss-Lopez, B.; Gamboa, C.1995. *Langmuir* 11: 4844-4847.

- [27] Weiss-Lopez, B.; Saldaño, D.; Araya-Maturana, R.; Gamboa, C. 1997. *Langmuir* 13, 7265-7269.
- [28] Tracey, A.S.; Radley, K. 1984. *J. Phys. Chem.* 88: 6044-6048.
- [29] Collings, P.; Hird, M. 1997. *Introduction to Liquid Crystals*, London, Bristol, Taylor and Francis.
- [30] Tracey, A.; Radley, K. 1990. *Langmuir* 6:1221-1224.
- [31] Bloch, F.; Hansen, W.W; Packard, M.; 1946. *Phys. Rev.* 69: 127-127
- [32] Purcell, E.M.; Torrey, H.C.; Pound, R.V. 1946. *Phys. Rev.* 69: 37-38
- [33] Hore, P.J. 2002. *Nuclear Magnetic Resonance*. Oxford Chemistry Primers.
- [34] Price, W.S. 1997. *Concepts Magn. Reson.* 9: 299-336.
- [35] Price, W.S. 1998. *Concepts Magn. Reson.* 10: 197-237.
- [36] Dvinskikh, S.V.; Furo, I. 2001. *J. Magn. Reson.* 153: 83-91.
- [37] Brown, M. F.; Thurmond, R. L. 2002. *J. Am. Chem. Soc.* 124: 8471-8484.
- [38] Allen, M.P.; Tildesley, D.J. 1987. *Computer Simulations of Liquids*, Oxford Science Publications.
- [39] Leach, A. 2001. *Molecular Modelling : Principles and applications*, Prentice hall 2nd ed.
- [40] Price, D. J.; Brooks III C.L. 2002. *Journal of Computational Chemistry* 23: 1045-1057.
- [41] Tieleman, D.P.; Van der Spoel, D.; Berendsen, H.J.C. 2000. *J. Phys. Chem. B* 104: 6380-6388.
- [42] Rizzo, R.C.; Jorgensen, W.L. 1999. *J. Am. Chem. Soc.* 121: 4827-4836.

- [43] Jorgensen, W. L.; Maxwell, D. S.; Tirado-Rives, J. 1996. *J. Am. Chem. Soc.* 118: 11225-11236.
- [44] Kaminski, G.A.; Friesner, R.A.; Tirado-Rives, J.; Jorgensen, W.L. 2001. *J. Phys. Chem. B* 105: 6474-6487.
- [45] Watkins, E.K.; Jorgensen, W.L. *J. Phys. Chem. A* 105: 4118-4125 (2001).
- [46] W. L. Jorgensen and N. A. McDonald, 1998. *J. Phys. Chem. B* 102, 8049-8059.
- [47] Berendsen, H.J.C.; van der Spoel, D.; van Drunen, R.; 1995. *Comput. Phys. Commun.* 91: 43-56.
- [48] Lindahl, E.; Hess, B.; van der Spoel, D. 2001. *J. Mol. Model.* 7: 306-317.
- [49] Van Gunsteren, W. F.; Berendsen, H. J. C.; *Gromos Software Package*, Biomos, Nijenborgh 4, 9747AG, Groningen, The Netherlands.
- [50] Van Gunsteren, W. F. and Berendsen, H. J. C. 1990. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29: 992-1023.
- [51] Berger, O.; Edholm, O.; Jhaning, F. 1997. *Biophys. J.* 72: 2002-2013.
- [52] Humphrey, W.; Dalke, A.; Schulten, K.; 1996. *J. Mol. Graph.* 14: 33-38.
- [53] Sepúlveda, L.; Cabrera, W.; Gamboa, C.; Meyer, M. 1986. *J. Colloid. Interface Sci.* 117: 460-463.
- [54] Besler, B.H.; Merz, K.M.; Kollman, P.A. 1990. *J. Comput. Chem.* 11: 431-439.
- [55] Berendsen, H.J.C.; Postma, J.P.M.; Gunstere, W.F.; Hermans J. *Interaction Models for Water in Relation to Protein Hydration. In Intermolecular Forces*; Pullman, B., Ed.; Reidel: Dordrecht, The Netherlands, 1981: 331-342.
- [56] Darden, T.; York, D.; Pedersen, L. 1993. *J. Chem. Phys.* 98: 10089- 10092.

[57] Essmann, U.; Perera, L.; Berkowitz, M.L.; Darden, T.; Lee, H.; Pedersen, L.G.

1995. *J. Chem. Phys.* 103: 8577-8592.

[58] Berendsen, H.J.C.; Postma, J.P.M.; van Gunsteren, W.F.; Dinola, A.; Haak, J.R.

1984. *J. Chem Phys.* 81, 3684-3690.