

**DESARROLLO EXPERIMENTAL Y TEÓRICO DE
COMPLEJOS DE CICLODEXTRINA Y DERIVADOS
FENÓLICOS DE LA BIOMASA**

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

Magíster en Ciencias Químicas

Facultad De Ciencias
Por Elizabeth Carolina Vergara Aguilera
Junio, 2021
Directores de Tesis: Dr Fernando Mendizábal Emaldía
Dra Lorena Barrientos Poblete

Agradecimientos

A mis dos hijos Martín y Julieta

A Juan de La Figuera

Al Proyecto Fondecyt No 1180158 (responsable Prof. Fernando Mendizabal)

Al Núcleo Milenio de Procesos Catalíticos hacia la Química Sustentable, CSC (prof. Lorena Barientos)

Índice de Contenidos

Agradecimientos	ii
Índice de Contenidos	iii
Lista de Tablas	iv
Lista de Figuras	v
Lista de Abreviaturas	vi
Resumen	7
Abstract..	8
Capítulo 1 : Introducción	9
Hipótesis de Trabajo.....	17
Objetivos.....	17
Metodología.....	18
Capítulo 2: Desarrollo Experimental.....	22
Capitulo 3: Resultados y Discusión.....	24
Capitulo 4: Conclusiones.....	44
Anexos.....	45
Antecedentes Bibliográficos.....	50

Lista de Tablas

Tabla 1. Características de guaiacol y sus derivados.....	11
Tabla 2: ^1H -RMN corrimientos químicos, δ (ppm), de la β -CD en D_2O y DMSO-d_6	25
Tabla 3: ^1H -RMN corrimientos químicos, δ (ppm) del 2-MF en D_2O y DMSO-d_6	26
Tabla 4: ^1H -RMN desplazamientos químicos, δ (ppm) de la β -CD, del 2-MF y del complejo β -CD/2-MF y el $\Delta\delta$ para ambas especies en D_2O	27
Tabla 5: ^1H -RMN desplazamientos químicos, δ (ppm) de la β -CD, del 2-MF y del complejo β -CD/2-MF y el $\Delta\delta$ para ambas especies en DMSO-d_6	29
Tabla 6: ^1H -RMN desplazamientos químicos, δ (ppm) de β -CD, 3-MF y β -CD/3-MF y el $\Delta\delta$ de ambas especies en D_2O	30
Tabla 7: ^1H -RMN desplazamientos químicos, δ (ppm) de β -CD, 3-MF y β -CD/3-MF y el $\Delta\delta$ de ambas especies en DMSO-d_6	31
Tabla 8: ^1H -RMN desplazamientos químicos, δ (ppm) de β -CD, 4-MF y β -CD/4-MF y el $\Delta\delta$ de ambas especies en D_2O	33
Tabla 9: ^1H -RMN desplazamientos químicos, δ (ppm) de la β -CD, 4-MF y β -CD/4-MF y el $\Delta\delta$ de ambas especies en DMSO-d_6	34
Tabla 10: Energía de interacción en la formación del complejo supramolecular ΔE_{int} en kcal/mol y distancia en Å que corresponde a la distancia de mas corta entre el huésped y el anfitrión.....	41
Tabla 1-A: Distancias de los enlaces de H (HB) (en Å), energías HB (en kcal/mol) y el error en la estimación de la energía molecular para los alcanosetrioles utilizando fragmentos similares, $\Delta E = EM - Ee $. Las correspondientes frecuencias de estiramiento O-H (cm^{-1}) y el valor de la densidad electrónica molecular (MED) en el punto crítico de enlace (BCP) (3, -1) (a.u.) también se muestran. Los cálculos se realizaron en el nivel teórico MP2 (completo)/6-311++G(2d,2p). ⁸⁸	49

Lista de figuras

Figura 1: A) Estructura de la biomasa lignocelulósica y sus tres principales componentes, (imagen Ref.4) B) Estructura de la lignina y sus principales monómeros.....	11
Figura 2: Representación esquemática de las CDs (A) y el proceso [H/G] constituido por β -CD y p-xileno en agua (B).....	15
Figura 3: Espectro ^1H -RMN de la β -CD en D_2O	25
Figura 4: Espectro ^1H -RMN del 2-MF en D_2O	26
Figura 5: Espectro ^1H -RMN del complejo β -CD/2-MF en D_2O	27
Figura 6: Espectro ^1H -RMN del complejo β -CD/2-MF en DMSO-d_6	29
Figura 7: Espectro 2D ROESY del complejo β -CD/2-MF en D_2O	35
Figura 8: Conformación más estable de los complejos calculada por DFT. Visión lateral y frontal de A) y B) β -CD/2-MF, C) y D) β -CD/3-MF y E) y F) β -CD/4MF.....	38
Figura 9: Representación de las interacciones intermoleculares de los complejos A) β -CD/2-MF, B) β -CD/3-MF y C) β -CD/4MF usando visualizador de interacciones débiles NCI.....	39
Figura 10: Representación del mapa de potencial electrostático. Visión lateral y frontal de A) β -CD/2-MF, B) β -CD/3-MF y C) β -CD/4M.....	40
Figura 1-A: Espectro ^1H -RMN del 2-MF en DMSO-d_6	45
Figura 2-A: Espectros de ^1H -RMN de los huéspedes 3-MF y su respectivo complejo en D_2O y DMSO-d_6	46
Figura 3-A: Espectros ^1H -RMN del 4MF y de su complejo β -CD/4-MF en D_2O y en DMSO-d_6	47
Figura 4-A: Modelación con AutodockVina para cada complejo A) β -CD/2-MF, B) β -CD/3-MF y C) β -CD/4-MF.....	48

Lista de Abreviaturas

CDs: Ciclodextrinas

β -CD: beta-ciclodextrina

2-MF: 2-metoxifenol

3-MF: 3-metoxifenol

4-MF: 4-metoxifenol

PDH: Puentes de hidrógeno

D₂O: Agua deuterada

DMSO-d₆: Dimetilsulfoxido deuterado

¹H-RMN: Resonancia Magnética Nuclear para Hidrógeno

PDH: Puente de hidrógeno

vdW: Fuerzas de Van der Waals

Resumen

La búsqueda de controlar de manera eficiente los niveles de contaminación que hoy en día afectan al planeta es algo por lo que la comunidad científica trabaja incansablemente. La biomasa abarca un amplio conjunto de materias orgánicas, dentro de las cuales el 2-metoxifenol (guaiacol) forma parte de las unidades básicas que componen la lignina, segundo componente más abundante de la biomasa. Basándose en lo anterior, la presente propuesta de tesis centra su interés en esta molécula y sus derivados, ya que además las posiciones de sus grupos funcionales permitirían una conversión a moléculas de valor agregado para la industria mediante fotocatalisis.

Por otra parte, las Ciclodextrinas han demostrado tener una química amplia, debido a su estructura tronco-cónica, en cuyo interior existe una cavidad estable de naturaleza hidrofóbica que puede atrapar o encapsular otras moléculas. Esta propiedad da lugar a la formación de interacciones débiles de tipo anfitrión-huésped, modificando y/o mejorando las características físicas, químicas y/o biológicas de la molécula encapsulada. Aprovechando estas características, se funcionalizará con los compuestos fenólicos, para determinar el o los tipos de interacciones débiles que se establecen al formarse la supramolécula y evaluar su capacidad como agente encapsulante para la futura conversión selectiva de la biomasa. En ese sentido, se busca lograr elucidar tanto empírica como teóricamente el tipo de interacción que se establece entre la ciclodextrina y una variedad de huéspedes como 2-metoxifenol (guaiacol), 3-metoxifenol y 4-metoxifenol. Estos complejos han sido estudiados mediante las técnicas de ^1H -RMN y ROESY. Además, a través de modelos teóricos se ha establecido la naturaleza de puentes de hidrógeno existente en los complejos propuestos. Esto permite explorar nuevas rutas "verdes" para la síntesis de productos de alto valor agregado a partir de derivados de la biomasa, contribuyendo hacia una química sustentable.

Abstract

The scientific community is working tirelessly to control efficiently the pollution levels that nowadays affect the planet. Biomass encompasses a wide range of organic matter, among which 2-methoxyphenyl (guaiacol) is one of the basic units that make up lignin, the second most abundant biomass component. Based on the above, the present thesis proposal focuses on this molecule and its derivatives; since the positions of its functional groups would also allow conversion to added value molecules for the industry through photocatalysis.

Cyclodextrins have shown to present a rich chemistry, due to their truncated conical structure; inside which there is a stable cavity of hydrophobic nature that can trap or encapsulate other molecules. This property results in the formation of weak host-host interactions, modifying and/or improving the physical, chemical and/or biological characteristics of the encapsulated molecule. We have used these characteristics of cyclodextrin, combining it with phenolic compounds; to determine the type(s) of weak interactions established upon formation of the supramolecule and evaluate its use as an encapsulating agent for future selective biomass conversion. For such end we elucidate empirically and theoretically the type of interaction established between cyclodextrin and a variety of hosts such as 2-methoxyphenyl (guaiacol), 3-methoxyphenyl and 4-methoxyphenyl. These complexes have been studied by $^1\text{H-NMR}$ and ROESY techniques. In addition, and through theoretical models, the nature of hydrogen bridges in the proposed complexes has been established. This paves the way to explore new "green" routes to synthesize high value-added products from biomass derivatives, contributing towards sustainable chemistry.

1. INTRODUCCIÓN

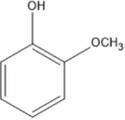
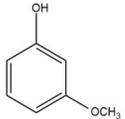
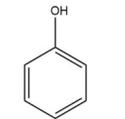
La contaminación es uno de los problemas más graves a nivel mundial que afecta tanto a seres humanos, plantas y animales. Cada año, millones de personas se ven perjudicadas, causándoles diversos padecimientos y hasta la muerte. El rápido aumento en la población, la industrialización, la urbanización y en general las actividades antropogénicas son la principal causa del dramático incremento de contaminantes en el ambiente.¹

En los últimos años, el desarrollo de procesos industriales sostenibles, incluyendo a la biomasa, ha llamado fuertemente la atención de la sociedad y de la comunidad científica, ya que destaca especialmente como recurso versátil y renovable para producir productos valiosos utilizando residuos orgánicos en lugar de productos de refinería de petróleo.² La agricultura y la industria del papel producen 170.000 millones de toneladas de biomasa al año en todo el mundo, y sólo una pequeña cantidad se emplea en procesos técnicos.³ Como se observa en la Fig. 1A la biomasa se compone de celulosa (35-50% en peso), hemicelulosa (20-30% en peso), lignina (20-30% en peso) y algunos componentes inorgánicos (hasta el 10% en peso).⁴

A lo largo del tiempo, la biomasa y sus productos derivados se han utilizado en la combustión para obtener energía; sin embargo, estos procesos tienen una baja eficiencia y producen altas cantidades de gases de efecto invernadero, debido a la necesidad de evaporar una gran cantidad de agua presente en la biomasa (lo que hace que el balance energético sea aún menos favorable para la combustión). Esta situación hace aún más necesario el desarrollo de nuevos métodos de procesamiento sostenible de esta sustancia para obtener productos más valiosos para la química y la industria.³ Sin embargo, la mayoría de los trabajos relacionados con este tema han sido sobre la conversión selectiva de derivados de furfural, dejando de lado los estudios relacionados con derivados de lignina.⁵ Actualmente, Hulteberg y colaboradores⁶ mencionaron que la valorización de la lignina en químicos de valor agregado presenta un gran desafío y su facilitación es clave en el desarrollo de procesos lignocelulósicos viables, permitiendo el reemplazo de material derivado de combustibles fósiles. Hoy en día, la lignina ha llamado la atención debido a su estructura, lo que sugiere que puede ser una buena fuente de valiosos compuestos

químicos fenólicos o intermediarios para la síntesis de fármacos, o como monómeros de polímeros, ⁷⁻⁹ como se muestra en Fig. 1B. Algunas iniciativas más sustentables han intentado convertir estos derivados de la biomasa en productos químicos valiosos a través de diferentes métodos para producir combustibles y productos químicos.^{5,6 y 10} Para evaluar la posible conversión de lignina el examen de compuestos modelo, es una práctica común.¹¹⁻¹³ Los compuestos modelo de lignina más activamente investigados son típicamente de dos tipos, monómeros y dímeros, entre los cuales los monómeros más investigados suelen incluir grupos funcionales hidroxilo, metoxilo y alquilo. Para obtener una aproximación más cercana en términos de estructura se utilizan dímeros de lignina, sin embargo, el mecanismo de reacción es complejo. En este sentido, para una mejor comprensión del mecanismo de reacción se requiere una primera aproximación usando monómeros.^{11,12} El guaiacol (2-metoxifenol, 2-MF), anisol (metoxibenceno, MeBz) y fenol (F) se consideran compuestos modelo clásicos de lignina.¹³ Estos monómeros contienen grupos funcionales hidroxilo y/o metoxilo, que son los principales elementos funcionales de la matriz de lignina. Esta situación hace que el desarrollo de nuevos métodos para el procesamiento sostenible y eficaz de esta sustancia, para obtener productos de mayor valor para la química y la industria, sea extraordinariamente necesario.⁵ En la **Tabla 1** se describen las principales características de algunas de las moléculas orgánicas derivadas de la lignina:

Tabla 1. Características de guaiacol y sus derivados.

Molécula	Nombre IUPAC, abreviatura	Características	Solubilidad en agua (g/100mL)	Referencia
	2 -metoxifenol, 2-MF	Utilizado como sedante en odontología. Es un tercio igual de tóxico que el fenol, causando los mismos efectos en los humanos.	18.7 a 25°C	13
	3-metoxifenol, 3-MF	Utilizado como catalizador y como bloques de construcción en la síntesis de compuestos orgánicos antioxidantes. Veneno por ingestión y tóxico por contacto con la piel.	0,5 a 37°C	14
	4-metoxifenol, 4MF	Se utiliza como producto químico intermedio en la fabricación de antioxidantes, productos farmacéuticos, plastificantes y colorantes. Agente despigmentante a largo plazo en contacto con la piel.	Insoluble	15

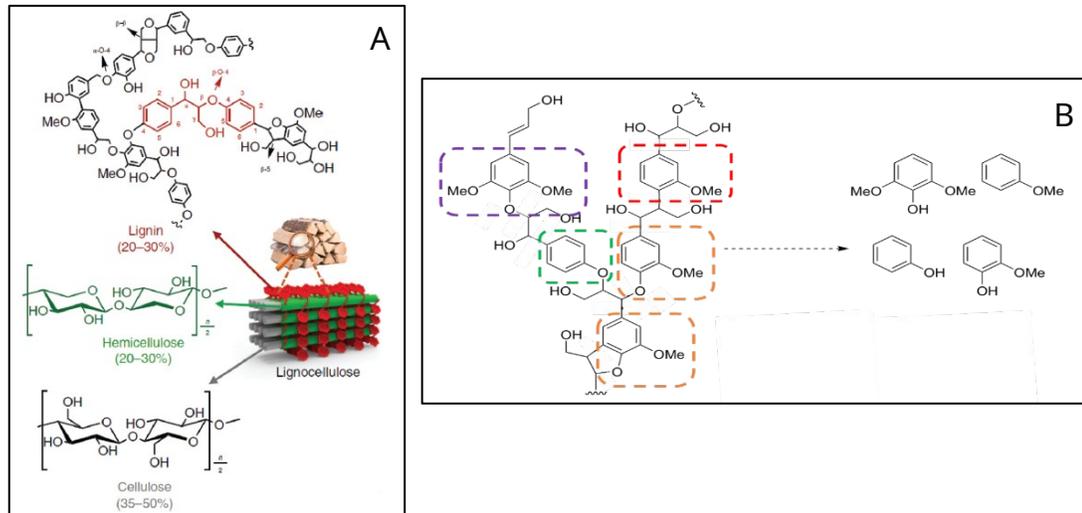


Figura 1: A) Estructura de la biomasa lignocelulósica y sus tres principales componentes, (imagen Ref.4) B) Estructura de la lignina y sus principales monómeros.

Sin embargo, muchas de las vías actuales para producir estos productos de alto valor son perjudiciales para el medio ambiente, requieren altas temperaturas y presiones, y a menudo ofrecen una baja tasa de conversión, y tienen una selectividad menor a la deseada con respecto a su producción.¹⁶ En este contexto, la conversión fotocatalítica de compuestos modelo lignocelulósicos para obtener compuestos fenólicos de valor agregado ha surgido como una tecnología sostenible y prometedora que proporciona una tecnología simple, de bajo costo y vía ambientalmente amigable.¹⁶ No obstante, las reacciones fotocatalíticas presentan algunas desventajas en términos de oxidación parcial, baja selectividad (especialmente cuando se usa agua como solvente), la imposibilidad de usar soluciones concentradas y la necesidad de luz ultravioleta para la activación de algunos fotocatalizadores.^{17,18} Por lo tanto, la optimización de los parámetros fotocatalíticos pueden dar como resultado una mayor actividad y modulación de los productos deseados.

En este contexto, los esfuerzos de investigación deben dedicarse a desarrollar nuevos fotocatalizadores con mayor absorción de luz en la región visible, vida útil prolongada en el estado excitado y alto potencial redox, ii) los mecanismos de reacción deben realizarse a nivel molecular mediante la utilización de técnicas *in situ* y cálculos teóricos, y iii) foto-reactores a gran escala, idealmente reactores de flujo, para evidenciar la perspectiva real de cualquier tecnología fotocatalítica desarrollada para aplicaciones prácticas bajo luz solar.^{5,19}

Cong y colaboradores²⁰ mencionaron la importancia de mejorar la estabilidad y la transmisión de electrones fotogenerados entre la molécula aceptora de electrones y la banda de conducción de un semiconductor mediante la formación de quimi- o fisisorción. También mencionaron que las dificultades como el bajo rendimiento cuántico (asociado con la rápida recombinación de pares de electrones y huecos fotogenerados), la baja capacidad de adsorción y las dificultades para recuperar el fotocatalizador entorpecen la aplicación generalizada de semiconductores. En este sentido, Wang et al²¹ informaron del primer ensamblaje de un semiconductor de g-C₃N₄ y CDs para mejorar la adsorción de la molécula aromática (anaranjado de metilo), atribuida a un incremento en el número de sitios funcionales de g-C₃N₄ anclando a CD (rico en grupos -OH) por enlaces de

hidrógeno tipo puente. Sin embargo, no realizaron un estudio fotocatalítico de este novedoso y versátil sistema. La unión entre β -CD y semiconductores puede potenciar significativamente la actividad fotocatalítica mejorando la tasa de transferencia de carga (reduciendo consecuentemente la recombinación de carga) y aumentando la cantidad de compuesto orgánico absorbido, en consecuencia estos orgánicos de biomasa y las especies reactivas de oxígeno formados por el semiconductor, se encuentran en estrecha proximidad favoreciendo su oxidación directa.²²⁻²⁴

Como se mencionó anteriormente, las CDs ofrecen una forma nueva de mejorar la respuesta fotocatalítica de estos materiales, a través de una modificación de la superficie. En los últimos años, se han realizado recientemente un número limitado de estudios utilizando diferentes semiconductores no tóxicos ($\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{-CD}$ o $\text{g-C}_3\text{N}_4/\text{-CD}$), donde las macromoléculas actúan como agentes albergantes para capturar moléculas orgánicas del medio acuoso mediante la formación de complejos [anfitrión-huésped] en la superficie del semiconductor.²⁵⁻²⁸ Estos huéspedes orgánicos (potencialmente derivados fenólicos de biomasa) tienen restos hidrófobos, que tienen una alta afinidad con las cavidades de las CDs que forman asociaciones no covalentes, lo que da como resultado un estado de menor energía que es más estable. Estos restos hidrófobos de compuestos orgánicos son los responsables de su escasa solubilidad en agua, lo que reduce su disponibilidad en la superficie del fotocatalizador. En este sentido, cuando las CDs se absorben en la superficie del semiconductor, se logra una mejora en la tasa de transferencia de carga del semiconductor fotoexcitado a la molécula huésped. Este fenómeno ocurre porque las moléculas huésped tienen grupos aceptores de electrones o zonasceptoras, lo que reduce la tasa de recombinación y mejora el proceso de fotorreacción. La β -CD ha sido la CD nativa más utilizada para capturar contaminantes orgánicos, por su óptimo ancho de cavidad para albergar a huéspedes como 2-MF, 3-MF y 4-MF, por su baja solubilidad, que favorece la formación de complejos [H/G] y porque se considera la macromolécula más accesible y menos costosa entre su tipo.²⁹

En cuanto a las interacciones no covalentes, son cruciales para comprender muchos procesos químicos. La formación de conglomerados a través de interacciones no

covalentes afecta las propiedades de moléculas aisladas, y estos cambios son importantes como demostración de la formación de asociaciones moleculares.³⁰ Esto es de suma importancia para la comprensión de una amplia cantidad de aplicaciones, como los materiales fotocatalíticos, detección y almacenamiento molecular, entre otros.³¹⁻³³ En este sentido, la orientación molecular y el empaquetamiento determinan propiedades como la movilidad de la carga a través de la interfaz entre el sistema huésped y el anfitrión. En la literatura es posible encontrar varios trabajos teóricos/experimentales sobre moléculas incluidas en CDs. Por ejemplo, se observó un sinergismo entre experimentos (espectros Raman) y cálculos teóricos, en un trabajo sobre sistemas de inclusión formados por derivados fenólicos y CDs, lo que permitió proponer las estructuras más estables a través de geometrías y cálculos de vibración de estructuras monoméricas y diméricas de las moléculas.³⁴ Un trabajo más complejo, en términos de simulaciones computacionales, es el estudio DFT de eliminación de contaminantes orgánicos e inorgánicos usando g-C₃N₄/-CD, que llevó a calcular las energías de adsorción e identificar la interacción electrostática de superficie de Pb (II) en el g-C₃N₄/-CD, mientras que para el anaranjado de metilo la interacción con g-C₃N₄/-CD fue a través de enlaces de hidrógeno e interacciones π - π .³⁵ Más recientemente, en la literatura, también es posible encontrar varios trabajos teóricos sobre moléculas incluidas en CDs soportadas en semiconductores.³⁶⁻³⁸

A continuación, se mencionará brevemente los siguientes trabajos publicados en los últimos años, con sistemas similares: Se estudió el estudio de unión teórico de Fe₃O₄/-CD y la interacción entre -CD y PCBs (bifenilos policlorados) con DFT. Las energías totales y las geometrías de equilibrio se obtuvieron mediante aproximación de densidad local (LDA). Los resultados teóricos se correlacionaron muy bien con los datos experimentales.³⁹ Los resultados mostraron una relación cualitativa estructura-propiedad, que podría establecerse por un contacto hidrofóbico dentro de la cavidad de las CDs y los enlaces de hidrógeno establecidos entre las moléculas huésped y anfitrión.⁴⁰ Otro modelo corresponde al tinte merocianina de Brooker (4-[(1-metil-4 (1H)-piridiniliden)etiliden]-2,5-ciclohexadien-1-ona), que formó un complejo con CD. Se obtuvieron las propiedades

estructurales y termodinámicas calculadas y se compararon con los resultados experimentales.⁴¹

Química supramolecular e Interacciones débiles como herramienta para mejorar los procesos fotocatalíticos

Las CDs son oligosacáridos cíclicos no tóxicos, que consisten en 6 o más unidades de D-glucopiranososa conectadas por enlaces $\alpha(1 \rightarrow 4)$.⁴²⁻⁴³ El borde superior consta de los grupos funcionales OH secundarios y el inferior de los grupos funcionales OH primarios. Esta gran cantidad de grupos OH hidrofílicos alrededor de los bordes y la naturaleza hidrofóbica de la cavidad, les da a estas moléculas su capacidad única de formar complejos anfitrión/huésped [H/G] con moléculas que tienen restos hidrofóbicos.⁴⁴ Por ejemplo, p-xileno forma un complejo 1: 1 con β -CD, como se observa en la fig. 2:

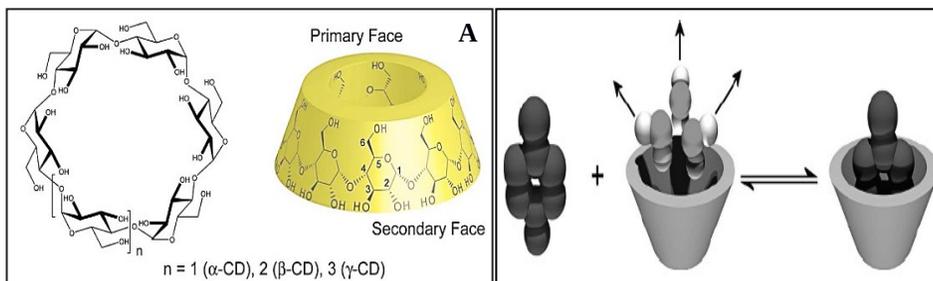


Figura 2: Representación esquemática de las CDs (A) y el proceso [H/G] constituido por β -CD y p-xileno en agua (B)

Existen varios mecanismos posibles para los ensamblajes supramoleculares que se dan en las CDs.⁴⁵ El estudio de las fuerzas impulsoras correspondientes involucradas en el proceso de complejación, así como los factores responsables involucrados en su estabilidad, se convierten en un problema de gran interés.⁴⁶⁻⁴⁸ El proceso de inclusión de un huésped dentro de las CDs depende no solo de la forma y el tamaño de el, sino también de las constantes de equilibrio y del solvente usado en el proceso de complejación.⁴⁹

El reconocimiento molecular depende de la complementariedad geométrica y electrónica, de esta manera, la formación del complejo supramolecular depende de las moléculas

involucradas así como de los parámetros que influyen en la fijación del huésped tales como: conformación, hidratación, propiedades electrónicas, factores estéricos y fuerzas intermoleculares o interacciones débiles,⁵⁰ estableciéndose enlaces del tipo no covalentes; permitiendo que la unión sea reversible. La compatibilidad geométrica entre la cavidad hidrofóbica de las CDs y la molécula a encapsular, su estructura, carga y polaridad, así como el efecto del medio de reacción y la temperatura son factores importantes en la formación de un complejo de inclusión.⁵¹

Una de las técnicas más utilizadas para estudiar estos sistemas, que ha proporcionado una comprensión de la estructura y la energía del proceso de inclusión es la espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN),⁴⁹⁻⁵² la cual se ha convertido en una herramienta de rutina para el estudio de complejos [H/G].⁵³ Estos estudios no consideran la dimerización de las CDs u otros fenómenos de agregación.⁵³ Varios métodos han sido propuestos para obtener complejos [H/G]; sin embargo, no hay un método general, puesto que cada molécula es un caso particular y las condiciones óptimas dependen de ambas moléculas, huésped y CD.⁵⁰

En base a todo lo anteriormente expuesto, la búsqueda de una alternativa amigable para nuestro ecosistema, que proporcione una ruta de condiciones no invasivas para la conversión de la biomasa y/o sus derivados y un diseño adecuado, y estrategias de aplicación para mejorar la degradación fotoquímica de compuestos peligrosos y su eliminación es un desafío que se encuentra actualmente vigente, por lo tanto el poder elucidar desde un punto de vista teórico-experimental como se establece la interacción de estos contaminantes dentro de agentes encapsulantes como la CD, aporta nuevos conocimientos al área de la química supramolecular con una visión sustentable.

La importancia de esta tesis radica en la obtención de sistemas que permitan generar estas rutas sintéticas verdes más selectivas y menos dañinas para nuestro ecosistema. Desde el punto de vista experimental que permite caracterizar la estructura y desde el punto de vista teórico que permite obtener parámetros geométricos y electrónicos, como la estructura química para elucidar un mecanismo de reacción y ensamblaje.

La innovadora combinación de fotocatalisis y utilización de biomasa representa un nuevo y prometedor enfoque para lograr un mayor grado de sostenibilidad en los procesos químicos³

HIPÓTESIS DE TRABAJO

H1. “La posición 2 del grupo metoxilo en el anillo aromático de la molécula huésped, debiera favorecer tanto por un efecto estérico, como por las interacciones por puentes de hidrógeno (PDH) y por fuerzas de dispersión de London, una inclusión de manera que los grupos funcionales -OH y O-CH₃ quedaran dispuestos por fuera de la cavidad de la β-CD, en comparación con las otras dos posiciones, 3 y 4 de los otros dos huéspedes, favoreciendo la potencial selectividad y mejorando la fotodegradación”.

H2. “Las geometrías obtenidas en los modelos propuestos, reflejarán la forma de como la molécula huésped será incluida dentro de la β-CD y como los grupos funcionales quedarán expuestos a la fotodegradación, elucidando cuál de estas tres moléculas se incluirá de manera más estable”.

OBJETIVOS:

- **Objetivo general:**

Elucidar la estructura supramolecular mediante un estudio teórico y experimental la interacción de la β-CD con la variedad de huéspedes para determinar su potencial aplicación como agente encapsulante de estos contaminantes.

- **Objetivos específicos:**

A. Sintetizar tres complejos supramoleculares utilizando CD como matriz y huéspedes de guaiacol (2-MF) y sus derivados 3-MF y 4-MF.

B. Caracterizar la estructura química mediante estudios de RMN monodimensional y bidimensional tipo ROESY.

C. Determinar la naturaleza de las interacciones y geometría de los sistemas incluidos, mediante cálculos *Ab initio*.

D. Correlacionar los resultados teóricos con los experimentales para comprender de mejor forma la estructura química de los sistemas propuestos.

I. METODOLOGÍA

Para probar la hipótesis y alcanzar los objetivos propuestos, se desarrollará la siguiente metodología:

A *Síntesis del Complejo Supramolecular.*

- Inclusión de la molécula orgánica en la cavidad de β -CD.

La síntesis de los complejos supramoleculares (β -CD/2-metoxifenol (2-MF), β -CD/3-metoxifenol (3-MF), β -CD/4-metoxifenol (4-MF)), se llevará a cabo según métodos reportados⁵⁴⁻⁶⁶, utilizando una mezcla saturada de β -CD en agua deuterada a la cual se le agregará el huésped orgánico-contaminante y se dejará agitando por 48 horas para inducir la inclusión. La caracterización para identificar la inclusión debe ser seguida por ^1H -RMN monodimensional⁶⁷ y bidimensional de tipo ROESY⁶⁸ debido a que se trata de interacciones débiles.

- Caracterización del complejo [H/G] β -CD/moléculas orgánicas.

Para determinar la formación del complejo de inclusión, la estequiometría, estabilidad, mecanismo de reacción y la geometría del complejo, es necesario variar la concentración de uno de los participantes de la adsorción a partir del método de variación continua (gráfico de Job). Estos efectos serán seguidos por ^1H -RMN. La observación de los desplazamientos de los protones H-3 y H-5 de la cavidad de la CD indicará la formación del complejo de inclusión.

B Resonancia magnética nuclear

La espectroscopia de RMN es una de las técnicas experimentales más eficaces que se utilizan para investigar las interacciones moleculares⁶⁹. Así pues, la interpretación de los cambios químicos observados de las especies anfitrión y huésped, permite determinar la formación y la estequiometría de un complejo de inclusión. Se han utilizado muchas técnicas para la caracterización de los complejos de inclusión, pero sólo la RMN proporciona datos concluyentes sobre la complejación a nivel molecular⁴⁸. Sneider y sus colaboradores mencionaron que la espectroscopia de RMN proporciona una imagen detallada de los complejos de inclusión, al menos a través de tres conjuntos de información diferentes. En primer lugar, la RMN puede utilizarse para medir los desplazamientos de la complejación, es decir, la diferencia entre la frecuencia de resonancia libre y la limitada (en ppm) para el mismo núcleo. En segundo lugar, la proximidad “a través del espacio” de los núcleos del anfitrión y del huésped, se puede vigilar cuantitativamente, por medio de los efectos intermoleculares de la sobreexplotación, medidos a través de la ROESY.

C Métodos, Detalles y Modelos Teóricos

Para el estudio de la interacción de las moléculas de 2-MF, 3-MF y 4-MF en β -CD se usará la aproximación de supermolécula. Los cálculos fueron realizados en el marco de la teoría de funcionales de la densidad (DFT), utilizando la funcional M06L. La interacción de cada huésped incluido en β -CD se obtendrá a partir de cálculos de optimización de geometría. Luego, tomando las geometrías optimizadas, se realizan cálculos *single point* incorporando la corrección de superposición de base (BSSE)⁷⁰⁻⁷³ usando la ecuación 1:

$$\Delta E^{int} = E(AB) - [E(A) + E(B)] \quad (1)$$

Dónde E(A), E(B) y E(AB) corresponden a las energías totales de las moléculas AB (MF-CD), A (CD) y B (MF) respectivamente. En todos los cálculos se utilizaron funciones base

de tipo 6-31(d)+g.⁷⁹⁻⁸¹ Todos los cálculos se realizarán utilizando los programas Turbomole 7.2⁸² y Gaussian 16⁸³.

Por otro lado, la metodología de DFT convencional no describe adecuadamente las interacciones de dispersión que se originan debido a fluctuaciones de origen cuántico. Diversos métodos han sido propuestos para incluir dichas interacciones, por lo que tienen distintas ventajas y limitaciones. Los métodos basados en la función de onda⁷⁴ son precisos, pero computacionalmente muy costosos. Para el estudio de sistemas más extensos, se requiere un método que sea de baja complejidad numérica y que entregue una descripción adecuada de interacciones dispersivas que tienen una dependencia con la distancia R^{-6} ⁷⁵⁻⁷⁶. Nosotros hemos usado el funcional M06L, el cual introduce empíricamente las correcciones en la dispersión y ha sido probado con éxito en sistemas que contienen PDH⁷⁷⁻⁷⁸.

Índice de Interacción No Covalente

Con la intención de tener una representación gráfica de las interacciones en las moléculas, se utilizará el índice de interacción no covalente (NCI). Este índice permite identificar las interacciones de largo alcance a partir del gradiente de densidad reducido (s) y de la densidad electrónica (ρ); lo cual es posible mediante la definición de las regiones de baja densidad donde s tiende a cero⁸⁴⁻⁸⁵. A partir de este análisis, es posible obtener una representación en el espacio real de las interacciones no covalentes que tienen lugar entre la β -CD y las moléculas incluidas. Además, permite distinguir entre interacciones atractivas y repulsivas dentro de los complejos estudiados. Para fines interpretativos, las regiones de la superficie coloreadas en azul denotarán fuertes interacciones estabilizadoras; el verde indica interacciones más débiles generalmente asociadas con interacciones del tipo dispersión, y el color en rojo indica interacciones repulsivas.

D Mecánica Molecular

Los métodos de mecánica molecular siguen la mecánica Newtoniana clásica. Usa como modelo una molécula compuesta por átomos unidos por enlaces que se pueden comparar con resortes. Estos métodos predicen geometrías en el equilibrio y energías relativas ⁸⁶. Utilizaremos el método de acoplamiento molecular o Docking a través del programa AutoDock que es un conjunto de herramientas de acoplamiento automatizado, diseñado para predecir de que forma se unen pequeñas moléculas, como sustratos o candidatos a fármacos, a un receptor de estructura 3D conocida. ⁸⁷

2. Desarrollo Experimental

Todos los reactivos y disolventes utilizados en este trabajo estaban disponibles comercialmente en la Compañía Aldrich

1. Síntesis del complejo supramolecular β -CD/2-MF:

Para la síntesis del complejo se prepararon tres soluciones saturadas de 0,068 g de β -CD en 5 mL de D₂O y se agitaron por un tiempo de media hora para la disolución completa del sólido, luego se agregó una cantidad de 7, 10 y 13 μ L de 2-MF (en razón de 1:1, 1:1,5 y 1:2) a cada vaso precipitado respectivamente, y se dejó en agitación continua durante 48 horas para asegurar una completa inclusión. Las muestras fueron analizadas por Espectroscopía de RMN 1D y 2D tipo ROESY.

Por otra parte también se prepararon soluciones de β -CD en D₂O y de 2-MF en D₂O, las que también fueron estudiadas por el método de RMN 1D.

2. Síntesis del complejo supramolecular β -CD/3-MF:

Para la síntesis del complejo se prepararon tres soluciones saturadas de 0,068 g de β -CD en 5 mL de D₂O y se agitaron por un tiempo de media hora para la disolución completa del sólido, luego se agregó una cantidad de (7, 10 y 13 μ L de 3-MF (razón de 1:1, 1:1,5 y 1:2) a cada vaso precipitado respectivamente, y se dejó en agitación continua durante 48

horas. Las muestras fueron analizadas por Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear 1D.

Se preparó una solución de 3-MF en D₂O y se analizó por RMN 1D.

3. Síntesis del complejo supramolecular β-CD/4-MF:

Para la síntesis del complejo se prepararon tres soluciones saturadas de 0,068 g de β-CD en 5 mL de D₂O y se agitaron por un tiempo de media hora para la disolución completa del sólido, luego se agregó una cantidad de 0,0035, 0,007 y 0,01 g de 4-MF (razón de 1:0,5, 1:1 y 1:1,5) a cada vaso precipitado respectivamente, y se dejó en agitación continua durante 48 horas.

Se preparó una solución de 4-MF en D₂O y se analizó por Espectroscopía de RMN 1D.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros se obtuvieron a temperatura ambiente en un espectrómetro superconductor de RMN Bruker Advance de 400 MHz en D₂O y DMSO-d₆. Todos los espectros se registraron a 400 MHz. La resonancia a 2.5 ppm se utilizó como referencia interna debido al disolvente residual DMSO-d₆ y la resonancia de 4.7 ppm como referencia interna para el disolvente D₂O. La complejación se investigó mediante el método de RMN 2D ROESY, utilizando la secuencia de pulsos wg-Roesy (watergate ROESY).

La **figura 3** muestra el espectro ¹H-RMN para la β-CD prístina disuelta en D₂O, observándose en la zona de 3 ppm a 5.5 ppm las señales características de la matriz, correspondientes a los protones interiores H-3 y H-5, y los exteriores H-1, H-2, H-4 y H-6. Sin embargo, las señales de los O-H no se pueden apreciar, debido al intercambio isotópico con el solvente. Para determinar la cantidad de protones correspondientes a un balde de β-CD, se realizó el cálculo tomando como referencia la integral de la señal de los protones H-1 (5.02 ppm) que corresponden a 7. En la **tabla 2**, se presentan la asignación de los corrimientos químicos de todas las señales observadas para la macromolécula, tanto en D₂O como también en DMSO-d₆ (ver el espectro en anexos). Se puede apreciar que los valores de los corrimientos son semejantes para la macromolécula en los dos solventes, siendo el Δδ ligeramente desplazados hacia campo alto en todas sus señales. Esto se puede atribuir a que DMSO-d₆ genera un efecto de apantallamiento y de densidad electrónica, necesitando un mayor campo magnético aplicado.

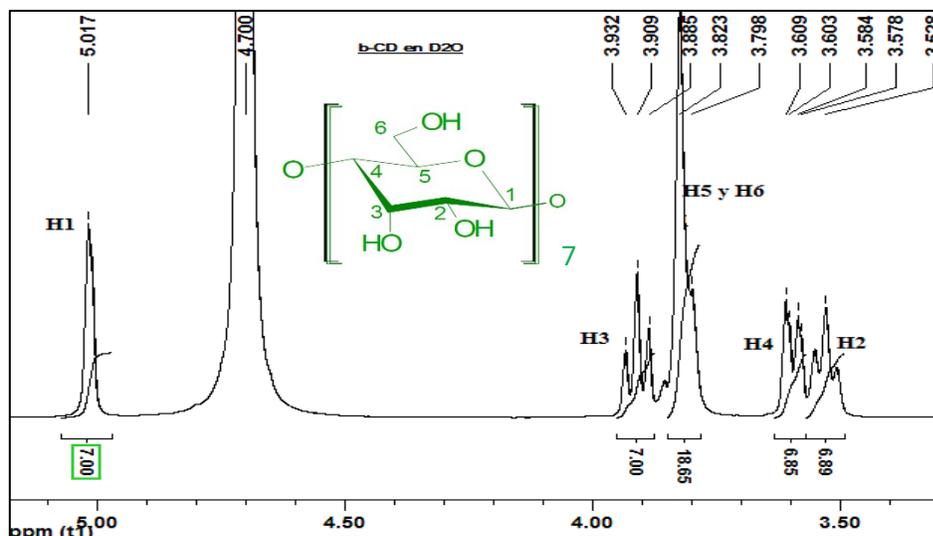


Figura 3: Espectro ^1H -RMN de la β -CD en D_2O

Tabla 2: ^1H -RMN corrimientos químicos, δ (ppm), de la β -CD en D_2O y DMSO-d_6 .

β -CD	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	OH-2	OH-3	OH-6
en D_2O	5.02	3.53	3.91	3.59	3.82	3.80	-	-	-
en DMSO-d_6	4.79	3.27	3.76	3.38	3.58	3.65	5.51	5.43	4.48
$\Delta\delta$ (solvente)	0.23	0.26	0.15	0.21	0.24	0.15	-	-	-

Los corrimientos químicos del huésped 2-MF son mostrados en la **figura 4** y detallados en la **tabla 3** para los dos solventes estudiados, donde se observan las señales características correspondientes a los grupos funcionales O-CH_3 , OH y los protones del anillo aromático Ha, Hb, Hc y Hd. La diferencia de las señales se debe a que los protones Ha, Hb y Hc integran para una misma señal a campo mas alto con respecto a Hd, por su entorno químico equivalente, y Hd a campo mas bajo con respecto a los otros protones del anillo, debido a la cercanía del grupo aceptor de electrones OH que aparece a 8.88 ppm (en DMSO-d_6). Al analizar las señales del compuesto en ambos solventes, se evidencia el

mismo comportamiento que para la β -CD, en donde los corrimientos químicos en DMSO- d_6 aparecen todos a campo mas alto que con respecto al solvente D_2O .

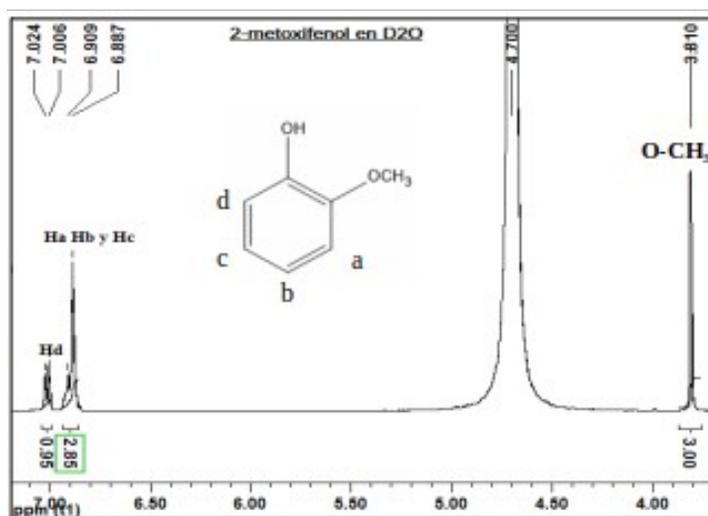


Fig. 4: Espectro 1H -RMN del 2-MF en D_2O

Tabla 3: 1H -RMN corrimientos químicos, δ (ppm) del 2-MF en D_2O y DMSO- d_6

2-MF	H_a	H_b	H_c	H_d	O- CH_3	OH
en D_2O	6.90	6.90	6.90	7.01	3.81	-
en DMSO- d_6	6.75	6.75	6.75	6.90	3.74	8.88
$\Delta\delta$ (solvente)	0.15	0.15	0.15	0.11	0.07	-

Al analizar la espectro 1H -RMN del complejo obtenido en D_2O (ver **figura 5**) y los datos de la **tabla 4** se pueden apreciar significativos cambios químicos hacia alto campo, tanto en el huésped como en el anfitrión, siendo mas notorio en el protón H-3 (ubicado al interior del balde de β -CD) con un $\Delta\delta$ de 0.03 ppm y en el protón Hd del 2-MF con un $\Delta\delta$ 0.05 ppm. Este comportamiento es atribuido al mayor apantallamiento y cambio en el entorno químico de estos protones, debido a su entorno electrónico lo que genera formación de interacciones intermoleculares débiles que se establecen al ingresar el

huésped dentro de la cavidad del anfitrión. La señal del grupo OH no aparece debido al intercambio isotópico del protón del grupo OH con deuterio del D₂O.

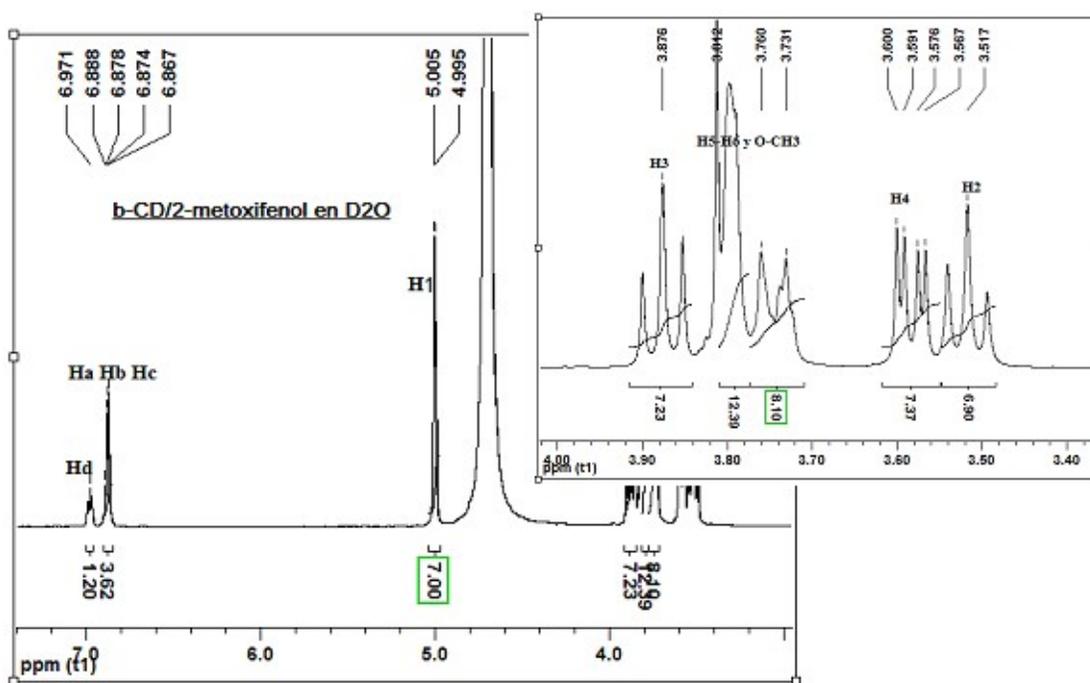


Figura 5: Espectro ¹H-RMN del complejo β-CD/2-MF en D₂O

Tabla 4: ¹H-RMN desplazamientos químicos, δ (ppm) de la β-CD, del 2-MF y del complejo β-CD/2-MF y el Δδ para ambas especies en D₂O.

Compuesto	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
β-CD	5.02	3.53	3.91	3.59	3.82	3.80
β-CD/2-MF	5.00	3.52	3.88	3.58	-	-
Δδ	0.02	0.01	0.03	0.01	-	-
	Ha	Hb	Hc	Hd	O-CH ₃	
2-MF	6.90	6.90	6.90	7.02	3.81	
β-CD/2-MF	6.88	6.88	6.88	6.97	-	
Δδ	0.02	0.02	0.02	0.05	-	

Por otra parte, la estequiometría del complejo corresponde a la razón de 1:1, y fue determinada considerando como referencia la integración del protón Hd del huésped, que aparece a 7.02 ppm. La polarizabilidad y tamaño de los grupos funcionales del huésped (el radio de Van der Waals de carbono y de oxígeno es de 170 pm y de 140 pm respectivamente), fuerzan a la molécula huésped a desplazarse hacia fuera de la cavidad de la β -CD, quedando sus grupos funcionales expuestos e interactuando con los grupos OH primarios del macrociclo, debido a efectos estéricos. Los protones del grupo O-CH₃ no presentan cambios en su entorno químico por lo que se puede deducir que queda hacia fuera del balde.

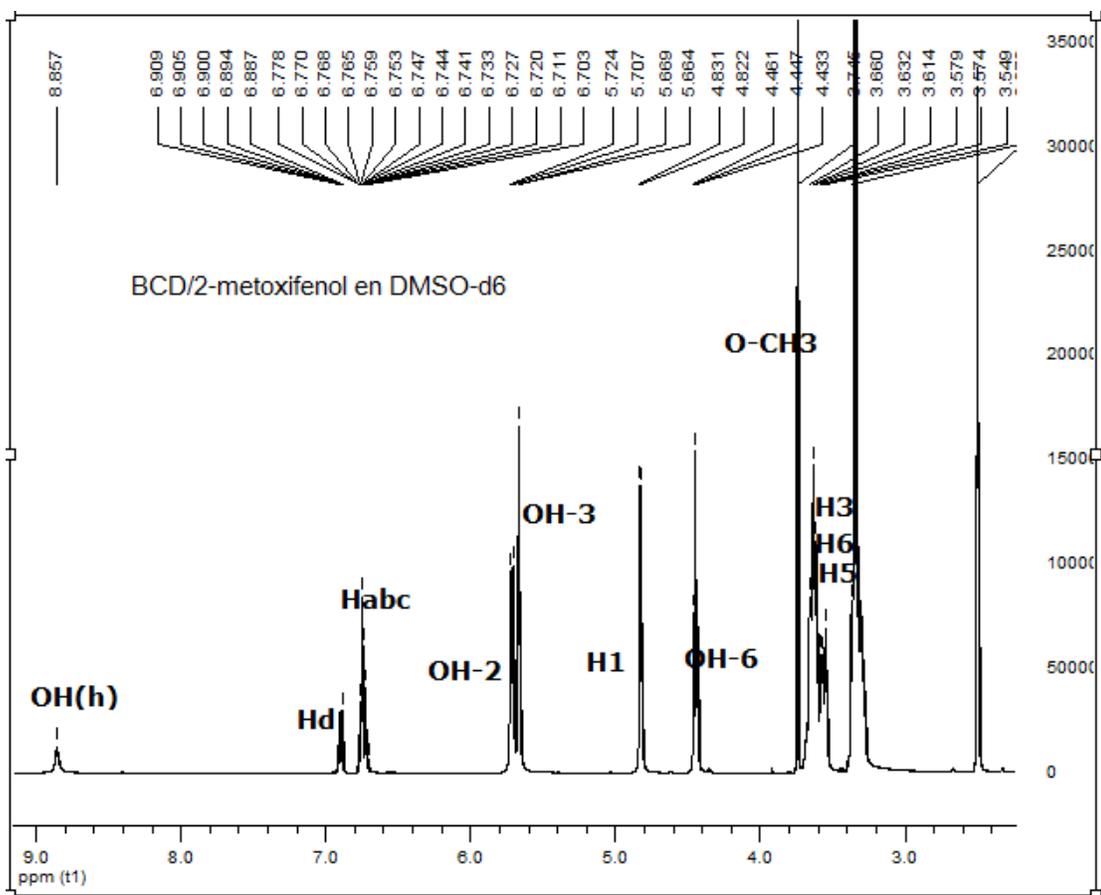


Figura 6: Espectro ^1H -RMN del complejo β -CD/2-MF en DMSO- d_6 .

Tabla 5: ^1H -RMN desplazamientos químicos, δ (ppm) de la β -CD, del 2-MF y del complejo β -CD/2-MF y el $\Delta\delta$ para ambas especies en DMSO- d_6 .

Compuesto	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	OH-2	OH-3	OH-6
β -CD	4.79	3.27	3.76	3.38	3.58	3.65	5.51	5.43	4.48
β -CD/2-MF	4.83	-	3.64	-	-	-	5.72	5.67	4.45
$\Delta\delta$	-0.04	-	0.12	-	-	-	-0.21	-0.24	0.03
	OH	Hd	Ha	Hb	Hc	O-CH ₃			
2-MF	8.88	6.88	6.75	6.75	6.75	3.74			
β -CD/2-MF	8.86	6.90	6.74	6.74	6.74	3.75			
$\Delta\delta$	0.02	-0.02	0.01	0.01	0.01	-0.01			

El espectro del complejo en DMSO-d₆ (ver figura 6) y los datos de los desplazamientos químicos se muestran en la **tabla 5**. De acuerdo con estos valores y a partir de la estructura de la β-CD libre, está claro nuevamente que el protón interno H-3, experimenta cambios significativos en las señales de los desplazamientos químicos de la RMN, no es posible observar las señales de los protones H-5 y H-6, debido a que hay un acoplamiento con la señal del grupo O-CH₃ del huésped. Así pues, los corrimientos químicos observados del protón H-3 de la β-CD y del protón del OH del huésped indican inequívocamente que se obtuvieron los complejos y que el lugar por donde se produce la complejación es por la parte angosta (*tail*) del balde de β-CD, ingresando el huésped por esa zona, con sus protones del anillo aromático e interactuando con los protones de la cavidad, atribuibles a las interacciones intermoleculares débiles.

Los grupos hidroxilo secundarios OH-2 y OH-3 de la β-CD, ubicados en el extremo ancho del balde (*Head*), se desplazan a menor campo con un $\Delta\delta$ de -0.2 ppm, estos valores revelan que estos protones están cediendo densidad electrónica al huésped. Por el otro extremo del balde, el hidroxilo primario OH-6 posee un $\Delta\delta$ de 0.03 ppm hacia campo alto; de igual forma, el protón H-3 tiene un $\Delta\delta$ hacia campo alto de 0.12 ppm con respecto a la β-CD pura, por lo tanto, al resonar esos protones de esos grupos funcionales a un campo mas alto, demuestran que ambas especies se encuentran apantalladas. El protón del OH del 2-MF tiene un $\Delta\delta$ de 0.02 ppm a campo alto, atribuido a la formación del complejo que actúa como un efecto apantallante.

Para estudiar la influencia que tienen la posición de los grupos funcionales del anillo aromático con respecto a 2-MF, se analizaron los espectros de ¹H-RMN para 3-MF y 4-MF en los dos solventes, como se observan en los anexos. La principal diferencia radica en que los protones Ha, Hb y Hc de 3-MF y 4-MF presentan señales diferentes que para 2-MF, debido a un cambio de su entorno químico y a la cercanía del grupo OH. La caracterización es la misma que para 2-MF, por lo que se resumen los resultados en las **tablas 6-9**, y se analizarán en mayor detalle solamente las señales y corrimientos del complejo con cada huésped.

Tabla 6: ¹H-RMN desplazamientos químicos, δ (ppm) de β -CD, 3-MF y β -CD/3-MF y el $\Delta\delta$ de ambas especies en D₂O.

Compuesto	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
β -CD	5.02	3.53	3.91	3.59	3.82	3.80
β -CD/3-MF	5.10	3.62	3.96	3.70	3.82	-
$\Delta\delta$	-0.08	-0.09	-0.05	-0.09	0.01	-
	Ha	Hb	Hc	Hd	O-CH ₃	
3-MF	6.45	6.49	7.18	6.54	3.75	
β -CD/3-MF	6.50	6.56	7.23	6.59	3.82	
$\Delta\delta$	-0.05	-0.07	-0.05	-0.06	-0.07	

Los datos de los desplazamientos químicos del complejo supramolecular β -CD/3-MF se muestran en la **tabla 6**. De acuerdo con estos valores y a partir de la estructura de la β -CD libre, está claro nuevamente que el protón interno H-3, experimenta cambios significativos en las señales de los desplazamientos químicos de la RMN, esta vez a campo bajo y su $\Delta\delta$ es de -0.05 ppm. Los protones aromáticos del huésped muestran un $\Delta\delta$ de 0.05 ppm hacia campo alto, a excepción del protón Hb con un $\Delta\delta$ a campo bajo de -0.07 ppm. La complejación es por la parte angosta del balde de β -CD, ingresando el huésped por esa zona, con sus protones del anillo aromático e interactuando con los protones de la cavidad.

Tabla 7: ^1H -RMN desplazamientos químicos, δ (ppm) de β -CD, 3-MF y β -CD/3-MF y el $\Delta\delta$ de ambas especies en DMSO- d_6 .

Compuesto	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	OH-2	OH-3	OH-6
β -CD	4.79	3.27	3.76	3.38	3.58	3.65	5.51	5.43	4.48
β -CD/3-MF	4.83	-	-	-	-	-	5.71	5.67	4.44
$\Delta\delta^a$	-0.04	-	-	-	-	-	-0.2	-0.24	0.04
Compuesto	OH	Ha	Hb	Hc	Hd	O-CH ₃			
3-MF	9.36	6.33	6.34	7.04	6.36	3.68			
β -CD/3-MF	8.85	6.73	6.74	6.90	6.76	3.75			
$\Delta\delta^a$	0.51	-0.4	-0.4	0.14	-0.4	-0.07			

Al analizar el complejo β -CD/3-MF en DMSO- d_6 se puede apreciar en la **tabla 7** que los protones de OH-2 y OH-3 del balde se desplazan a campo bajo y los protones OH-6 a campo alto, mismo comportamiento que en el caso del complejo anterior β -CDD/2-MF. El protón del OH del huésped en el caso de este complejo se desplaza a campo alto en 0.5 ppm. Los grupos hidroxilo secundarios OH-2 y OH-3 de la β -CD, ubicados en el extremo ancho del balde, se desplazan a menor campo con un $\Delta\delta$ de -0.2 ppm, estos valores revelan que estos protones resuenan a un campo mas bajo, están cediendo densidad electrónica al huésped. Por el otro extremo del balde, el hidroxilo primario OH-6 posee un $\Delta\delta$ de 0.04 ppm hacia campo alto, atribuido a una interacción del huésped generando una mayor apantallamiento y variación de su entorno químico. El protón del grupo OH que se observa en el complejo que se encuentra en DMSO- d_6 se desplaza a campo alto con un $\Delta\delta$ de 0.51 ppm.

Tabla 8: ^1H -RMN desplazamientos químicos, δ (ppm) de β -CD, 4-MF y β -CD/4-MF y el $\Delta\delta$ de ambas especies en D_2O .

Compuesto	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
β-CD	5.02	3.53	3.91	3.59	3.82	3.80
β-CD/4-MF	4.99	3.51	3.84	3.58	3.80	-
$\Delta\delta$	0.02	0.02	0.07	0.01	0.02	-
Compuesto	Ha	Hb	Hc	Hd	O-CH ₃	
4-MF	6.77	6.77	6.77	6.77	3.66	
β-CD/4-MF	6.80	6.80	6.80	6.80	3.73	
$\Delta\delta$	-0.03	-0.03	-0.03	-0.03	-0.07	

Los datos de los desplazamientos químicos del complejo de inclusión β -CD/4-MF se muestran en detalle en la **tabla 8**. De acuerdo con estos valores y a partir de la estructura de la β -CD libre, queda claro que los protones H-3 y H-5, experimentan cambios significativos en las señales de los desplazamientos químicos de la RMN. Siendo este cambio mucho mayor en H-3 que en H-5. Por el contrario, H-1, H-2 y H-4, que se encuentren fuera de la cavidad, experimentan cambios menores al complejarse. El protón del grupo O-CH₃ se desplazan a campo bajo con un $\Delta\delta$ de -0.07 ppm. Estos desplazamientos químicos observados indican inequívocamente que se obtuvo el complejo supramolecular intracavitario. Se puede obtener su estequiometría al integrar las señales que nos muestra el espectro corresponde a la razón de 1:1, la cual se determinó considerando como referencia la integración de los protones aromáticos del huésped, que aparece a 6.8 ppm. Este resultado se debe a que al estar los grupos funcionales OH y O-CH₃ uno en cada extremo del anillo aromático del huésped, el grupo metoxilo ingresa a la cavidad del anfitrión interactuando con los protones internos, lo que se refleja en el gran desplazamiento hacia campo bajo que sufren esos protones, en el orden de -0.06 ppm,

quedando el OH expuesto e interactuando intermolecularmente con los grupos OH primarios de la β -CD.

Tabla 9: $^1\text{H-RMN}$ desplazamientos químicos, δ (ppm) de la β -CD, 4-MF y β -CD/4-MF y el $\Delta\delta$ de ambas especies en DMSO-d_6 .

Compuesto	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	OH-2	OH-3	OH-6
β -CD	4.79	3.27	3.76	3.38	3.58	3.65	5.51	5.43	4.48
β -CD/4-MF	4.83	-	-	-	-	-	5.71	5.66	4.43
$\Delta\delta$	-0.04	-	-	-	-	-	-0.20	-0.23	0.05
	OH	Ha	Hb	Hc	Hd	O-CH ₃			
4-MF	-	-	-	-	-	-			
β -CD/4-MF	8.86	6.70	6.70	6.70	6.70	3.33			
$\Delta\delta$	-	-	-	-	-				

Los datos de los desplazamientos químicos del complejo supramolecular se muestran en la **tabla 9**. De acuerdo a los valores y a partir de la estructura de la β -CD libre, se observa que los protones de los grupos OH-2 y OH-3 secundarios experimentan un desplazamiento químico hacia campo bajo, de -0.2 ppm, perdiendo densidad electrónica y quedando mas desapantallados, a diferencia de los protones OH-6 primarios del borde inferior que se desplazan hacia campo alto, en 0.05 ppm, adquieren densidad electrónica y que se encuentran mas apantallados. Todos estos datos espectroscópicos demuestran que se obtiene el complejo intracavitario, y que el huésped ingresa con su grupo O-CH₃ e interactúa con los protones H-3 y H-5 del interior del balde mediante Fuerzas de London.

Basándonos en la hipótesis de trabajo, y sabiendo que el huésped que nos interesa transformar en moléculas de interés industrial es el 2-MF, realizamos espectroscopia ROESY al complejo supramolecular que contiene como huésped a esta molécula, para elucidar como se disponen sus grupos funcionales y como realmente interactúa con la β -CD. Ambas mediciones fueron en ambiente de D₂O.

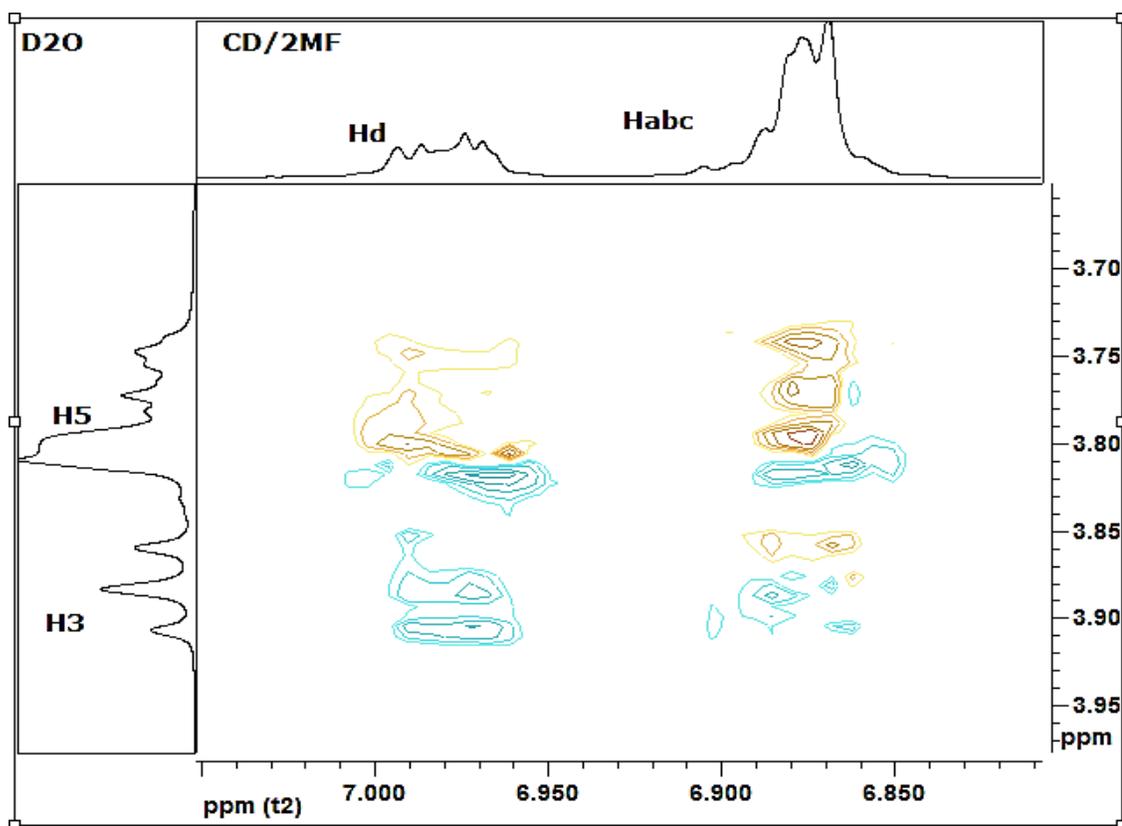


Figura 7: Espectro 2D ROESY del complejo β -CD/2-MF en D_2O .

Las señales de pico cruzado intermoleculares 2D ROESY se obtienen cuando la distancia entre los núcleos de hidrocarburos funcionalizados y la β -CD es superior a 0.5 nm^{49} . La **figura 7** muestra un gráfico de contorno de una sección del espectro ROESY en donde los protones Ha, Hb, Hc y Hd del huésped, están correlacionados principalmente con el protón H-5 de la β -CD, lo que comprueba que el huésped se dispone dentro de la β -CD por la parte angosta de esta (*tail*) con sus protones aromáticos.

Se observó la correlación intermolecular entre los protones internos H-3 y H-5 de la β -CD con los protones del anillo aromático del huésped. Estas correlaciones prueban la total complejación entre la molécula y la β -CD. Lo que indica que la porción no polar de la estructura huésped fue encapsulada.

Los análisis de ROESY proporcionan información sobre proximidad espacial entre protones y es especialmente recomendable para estudiar el tipo de interacciones entre moléculas de gran tamaño como las que se dan dentro del balde de la β -CD. Permite también establecer su disposición espacial debido a que proporciona un espectro 2D de correlación entre las señales de protones próximas en el espacio. Esta espectroscopia permite verificar las interacciones entre los protones del anillo aromático del 2-MF con los protones H-3 y H-5 de la β -CD, donde se observa una mayor interacción con el protón H₅. Estos resultados inducen a pensar que el 2-MF dispone su grupo O-CH₃ por el lado angosto de la β -CD, mientras que los protones del anillo aromático, estarían dispuestos dentro del balde. Como se devela en el espectro ROESY de la figura que muestra picos de correlación entre los protones del anillo aromático y los protones H-3 y H-5 del interior de la CD, siendo estos picos de correlación mucho más notorios en el protón H-5 que se encuentra cercano a la parte angosta del balde, por lo que se concluye que la molécula huésped ingresa dentro de la ciclodextrina con los protones de su anillo por la parte angosta de esta, disponiendo sus grupos OH y O-CH₃ hacia el exterior también por la parte angosta del balde. Lo que se puede corroborar observando los corrimientos químicos de los OH de la β -CD en la **tabla 8**, donde el OH-6 que se encuentra en la parte angosta del balde hacia afuera de él, se desplaza hacia un campo alto, ya que adquiere mayor densidad electrónica otorgada por los grupos funcionales de la molécula huésped y los grupos OH-2 y OH-3 que se encuentran al otro extremo del balde, por la parte ancha de este, se desplazan hacia un campo bajo, perdiendo densidad electrónica debido a que al estar el anillo aromático dentro de la cavidad, absorbe la densidad electrónica de estos grupos funcionales.

Respecto de las interacciones intermoleculares, estas se encuentran presentes a través de los PDH entre los OH de la β -CD y los grupos funcionales del 2-MF (guaiacol) además de interacciones entre los protones aromáticos del guaiacol y los protones internos de la cavidad de la β -CD, mayoritariamente con H-5.

Con el fin de racionalizar los resultados experimentales tanto de ^1H -RMN y 2D de ROESY descritos anteriormente, se realizaron estudios de cálculos de primeros principios de los tres complejos con β -CD.

3.2 PARTE TEÓRICA

El estudio del modelo bajo la química cuántica reveló una orientación preferente para las moléculas incluidas en la CD. Cabe señalar que durante los estudios de inclusión no se imponen distancias fijas a los complejos. Los resultados están en buen acuerdo con las distancias obtenidas por los espectros de RMN de ROESY 2D. Se pueden observar diferencias entre los complejos, siendo la orientación de los grupos funcionales al unirse dentro de la molécula de β -CD uno de los aspectos más relevantes. La fracción de O-CH₃ de la molécula huésped está orientada hacia el borde angosto del balde, que muestra interacciones del tipo PDH con un protón de los OH del borde angosto del balde.

La figura 8 representa la conformación más estable obtenida mediante DFT para cada uno de los complejos supramoleculares con la variedad de huéspedes incluidos en la cavidad de β -CD. En la imagen **A**, la geometría del complejo β -CD/2-MF logra estabilizarse por la formación de PDH. La energía de interacción estimada tiene el valor característico de este tipo de interacciones intermoleculares que corresponde a -12.51 kcal/mol. La línea punteada muestra la interacción intermolecular y la distancia entre estos átomos, el oxígeno del grupo O-CH₃ del huésped y el protón del OH-6 del anfitrión β -CD, esta distancia corresponde a de 1.88 Å. Los protones del anillo aromático de la molécula huésped interactúan con más intensidad con los protones H-5 de la cavidad de la β -CD dada la orientación que adopta la molécula estabilizada.

La imagen **B** representa la interacción del complejo β -CD/3-MF, en este caso la molécula huésped tiene sus grupos funcionales más separados y el efecto estérico que se ejerce al interactuar con el anfitrión es mayor. El modelo químico cuántico nos muestra dos moléculas que interactúan pero con una magnitud menor al modelo descrito anteriormente, con una energía de interacción de -5.63 Kcal/mol. Dada a la distancia interatómica entre el

oxígeno glicosídico del interior del balde de β -CD y el protón del OH del huésped, 3.46 Å, estas interacciones son atribuidas a Fuerzas de London

En la imagen C el modelo basado en la química cuántica propone una interacción que se da entre el protón del C-6 de la β -CD y el oxígeno del OH del huésped con una distancia interatómica de 3.40 Å. La energía de interacción corresponde a -12.47 kcal/mol, atribuible a una sumatoria de las interacciones débiles que se generan principalmente por Fuerzas de London.

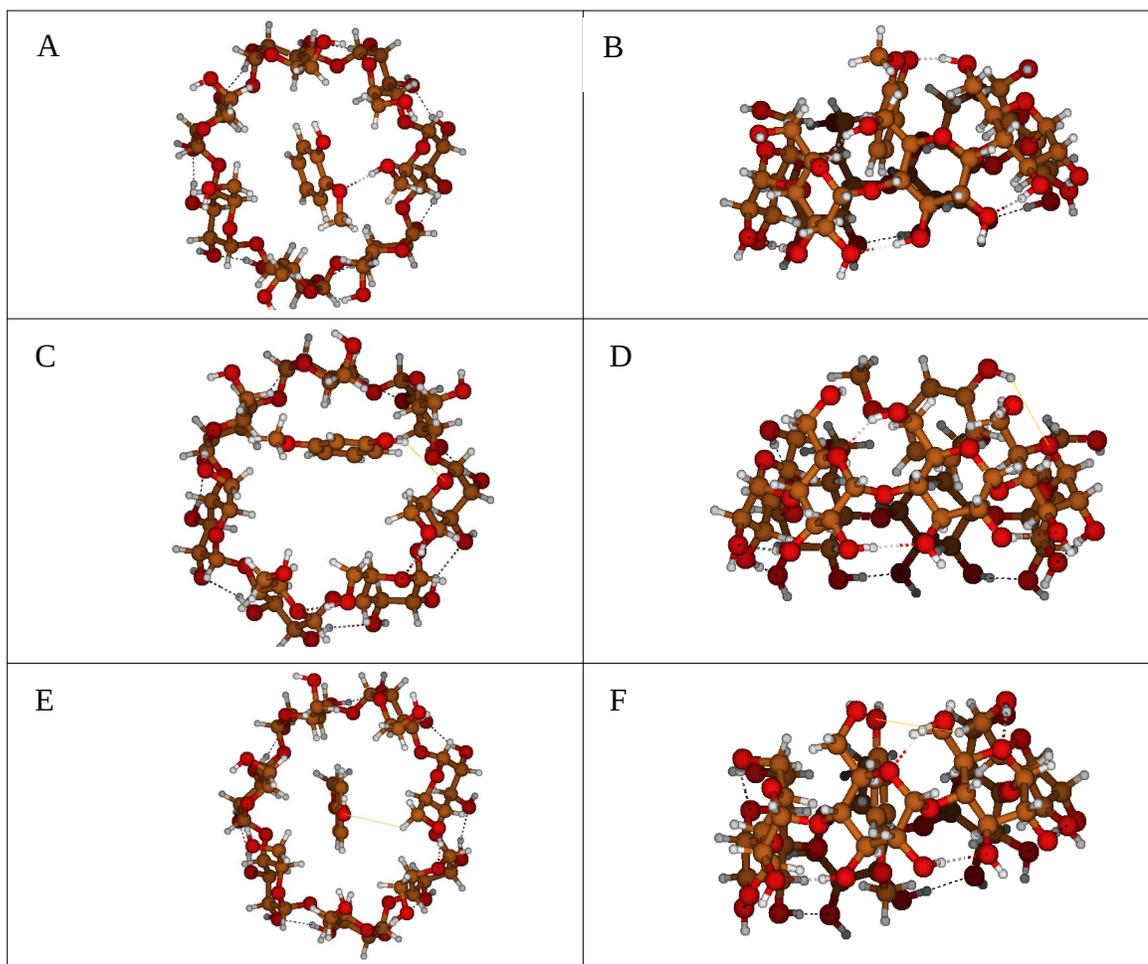


Figura 8: Conformación más estable de los complejos calculada por DFT. Visión lateral y frontal de A) y B) β -CD/2-MF, C) y D) β -CD/3-MF y E) y F) β -CD/4MF

El análisis por NCI enseña una representación en el espacio real de las interacciones intermoleculares entre la β -CD y la variedad de huéspedes incluidos. En la **figura 9** podemos ver que en la imagen **A** del complejo β -CD/2-MF las regiones de la superficie coloreadas en azul denotan interacciones estabilizadoras fuertes que se dan entre el protón del OH-6 de la β -CD y el oxígeno del grupo O-CH₃ del huésped, esta interacción es de PDH. El color verde indica interacciones débiles normalmente asociadas a fuerzas de London, estas son las interacciones entre los protones internos H-3 y H-5 de la β -CD y los protones del anillo aromático del huésped.

En la imagen **B**, el NCI para el complejo β -CD/3-MF refleja interacciones más débiles, representadas por el color verde. Las interacciones son entre el protón del OH del huésped y el oxígeno glicosídico del interior del balde de β -CD. También esta coloración se debe a las interacciones por fuerzas de London entre los protones del interior de la β -CD y los del anillo aromático del huésped.

Por último, en la imagen **C**, el NCI del complejo β -CD/4-MF al igual que el complejo en **B**, muestra solo zonas coloreadas de verde, por lo tanto tampoco se visualizan interacciones más importantes, si no que nuevamente interacciones del tipo Fuerzas de London.

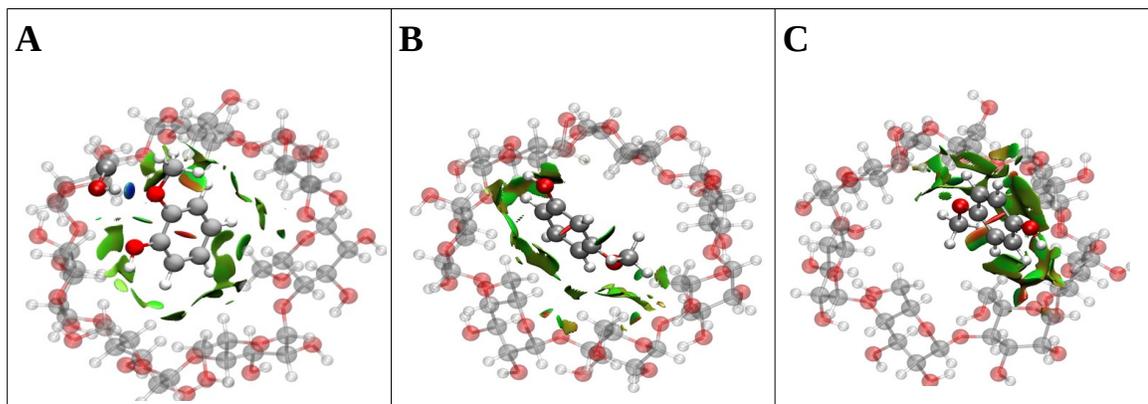


Figura 9: Representación de las interacciones intermoleculares de los complejos A) β -CD/2-MF, B) β -CD/3-MF y C) β -CD/4MF usando visualizador de interacciones débiles NCI.

Un mapa de potencial electrostático es una herramienta que se utiliza para identificar como se distribuyen los electrones dentro de la molécula. Las zonas que poseen una alta densidad electrónica son coloreadas de color rojo, mientras que las zonas pobres en densidad electrónica son coloreadas de color azul. Bajo esta herramienta, es posible identificar la polaridad de una molécula en particular. La **figura 10** muestra los resultados obtenidos del mapa de potencial electrostático de los tres complejos.

Se puede observar que para los tres complejos la distribución electrónica es homogénea, esto por la ubicación de los grupos OH electro-receptores en la macromolécula de β -CD. Mismo fenómeno se observa en el huésped, centrado en los grupos funcionales fenólico y metoxilo. Por lo tanto, estos resultados son concordantes para este tipo de sistemas, en donde se encuentran presentes varios grupos de electro-receptores.

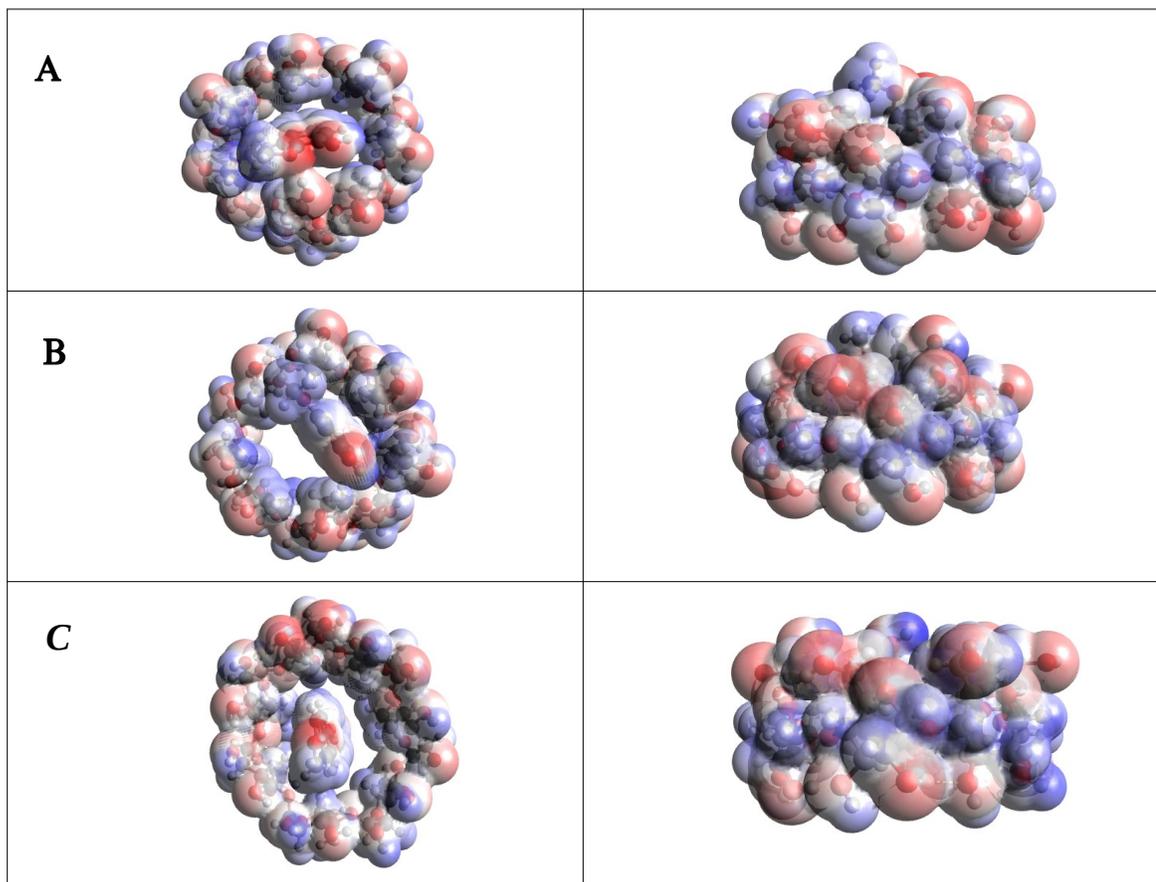


Figura 10: Representación del mapa de potencial electrostático. Visión lateral y frontal de A) β -CD/2-MF, B) β -CD/3-MF y C) β -CD/4M

El modelado a través de mecánica molecular refleja que la molécula huésped 2-MF ingresa en la cavidad de la β -CD por la parte angosta de esta, quedando sus grupos funcionales OH y O-CH₃ en el interior del balde, esto no es concordante con RMN. Los resultados para los complejos β -CD/3-MF y β -CD/4-MF son coherentes con los resultados experimentales, pero la energía de afinidad de la conformación más estable de cada complejo es la misma (-3.5 kcal/mol) por lo que no se consideran un aporte para esta tesis, las modelaciones se pueden ver en el anexo (figura 4-A)

Los datos espectroscópicos de los tres complejos estudiados indican que los protones internos y los de los grupos OH de ambos bordes de la β -CD y sus protones internos H-3 y H-5 están cambiando su entorno electrónico, esto por el ingreso del huésped y la interacción que tienen sus protones dentro de la cavidad de la molécula anfitrión.

En los tres complejos obtenidos el delta de corrimiento de los protones de los OH del borde ancho que se desplazan a campo bajo, es de -0.2 ppm, pierden densidad electrónica y al contrario los OH del borde angosto se desplazan a campo alto, adquiriendo mayor densidad electrónica con un delta de corrimiento de 0.03 ppm para el caso del complejo β -CD/2-MF y de 0.04 y 0.05 ppm para el caso de los otros dos complejos, β -CD/3-MF y β -CD/4-MF respectivamente. Los protones internos de la β -CD se desplazan a campo alto para el caso de los complejos β -CD/2-MF y β -CD/4-MF, pero en el caso del complejo β -CD/3-MF, esos protones se desplazan a campo bajo al formarse el complejo. La información RMN 1D y 2D es la que evidencia que existe la obtención de un complejo supramolecular y se corrobora con la modelación por mecánica cuántica, en donde DFT nos proporciona un método para obtener la modelación del complejo obtenido y posteriormente su estabilización en el espacio. La visualización de estas interacciones débiles entre los protones que nos enseña NCI fortalece la teoría de que el lugar por donde se produce el complejo es por la parte angosta del balde de β -CD (tail), ingresando el huésped con sus protones aromáticos por esa zona e interactuando con los protones de la cavidad, mediante Fuerzas de London. El estudio del modelo bajo la química cuántica revela una orientación preferente para los ligandos estudiados los que interactúan por PDH en el caso del 2-MF con una energía de interacción de -12.51 kcal/mol, valor característico de este tipo de interacciones.

Complejo	ΔE_{int} (kcal/mol)	Distancia Enlace (\AA)
β -CD/2-MF	-12.51	1.88
β -CD/3-MF	-5.63	3.46
β -CD/4-MF	-12.47	3.40

Tabla 10: Energía de interacción en la formación del complejo supramolecular ΔE_{int} en kcal/mol y distancia en \AA que corresponde a la distancia más corta entre el huésped y el anfitrión

La visualización de interacciones por NCI comprueba por las regiones de la superficie coloreadas de azul, interacciones estabilizadoras fuertes en el complejo supramolecular más estable, β -CD/2-MF, la distancia entre los átomos que componen el PDH es de 1.88 Å (O-H---O). Se pueden observar diferencias entre los complejos obtenidos, siendo la orientación de los ligandos al unirse dentro de la molécula de β -CD uno de los aspectos más relevantes. En el complejo β -CD/2-MF, la fracción de O-CH₃ de la molécula huésped queda ubicada por fuera del balde por la cola (tail), que muestra interacciones del tipo PDH con un protón de los OH del borde angosto del balde y no hay desplazamiento químico en sus protones.

Para el caso del complejo β -CD/4-MF la fracción de O-CH₃ de la molécula huésped queda dentro del balde de β -CD con un delta de corrimiento de -0.06 ppm aproximadamente. Lo anterior se demuestra con las modelaciones por mecánica cuántica. La energía de interacción estimada tiene el valor característico de este tipo de interacciones intermoleculares que corresponde a -12.51 kcal/mol para el caso de β -CD/2-MF, -5.63 kcal/mol para β -CD/3-MF y -12.47 kcal/mol para β -CD/4-MF, de los tres complejos, el que tiene la energía más estable es el complejo obtenido usando guaiacol como huésped. Si bien el complejo β -CD/4-MF tiene una energía muy similar, esta corresponde a una sumatoria de las interacciones de vdW y solo alcanzan a ser del tipo fuerzas de London, así se puede corroborar por NCI en donde vemos que el color verde es muy abundante pero no se alcanza una interacción mas fuerte, en cambio, para el caso del complejo β -CD/2-MF, se observan las regiones de la superficie coloreadas en azul que denotan interacciones estabilizadoras fuertes que se dan entre el protón del OH-6 de la β -CD y el oxígeno del grupo O-CH₃ del huésped.

4. CONCLUSIONES

Se ha logrado la elucidación estructural del complejo supramolecular entre la β -CD y el guaiacol, por medio de la espectroscopia de RMN y modelos químico cuánticos. Utilizando análisis espectroscópicos de RMN 1D y 2D ROESY fue posible dilucidar la estrecha interacción entre guaiacol y β -CD, formando complejos con estequiometría de 1:1. Los métodos de DFT utilizados nos han permitido inequívocamente determinar el tipo de interacciones que se dan al formarse estos complejos y están en completo acuerdo con la asignación de señal determinada por los experimentos de ROESY. La diferencia entre las energías de ambos complejos se puede explicar en términos de estabilidad y de efectos estéricos. La molécula de 3-metoxifenol es más voluminosa que la de 2-metoxifenol, al disponer sus grupos funcionales más separados, abarca un mayor volumen espacial y esta menos estable interactuando con la ciclodextrina que el 2-MF. La molécula 2-MF forma PDH con la molécula de β -CD, en comparación con 3-MF y 4-MF, que solo interaccionan por fuerzas de London.

La posición 2 del grupo metoxi en el anillo aromático de la molécula huésped, favorece la inclusión tanto por un efecto estérico, como por las interacciones por PDH y Fuerzas de London, de manera que los grupos funcionales OH y O-CH₃ de la molécula de guaiacol quedan expuestas por fuera de la cavidad de la β -CD, lo que beneficiará su fotoconversión en comparación con las otras dos posiciones, 3 y 4.

Las geometrías obtenidas en los modelos propuestos, reflejan la forma de como la molécula huésped es incluida dentro de la β -CD. En β -CD/3-MF el huésped ingresa debilmente a la cavidad de β -CD y en β -CD/4-MF el grupo funcional O-CH₃ queda dentro del balde, en cambio y de manera favorable en el caso del complejo β -CD/2-MF, el huésped ingresa firmemente con su anillo aromático, dejando sus grupos funcionales OH y O-CH₃ por fuera de la parte angosta del balde (tail), por lo que se concluye que el complejo formado con guaiacol el más estable, esto permitiría una fotodegradación efectiva del huésped, transformando al guaiacol en moléculas de valor agregado usando la mínima cantidad de recursos, dada la estequiometría del complejo y lo simple de su

síntesis. Finalmente, lo anteriormente expuesto permite confirmar las hipótesis planteadas en este trabajo de investigación.

ANEXOS

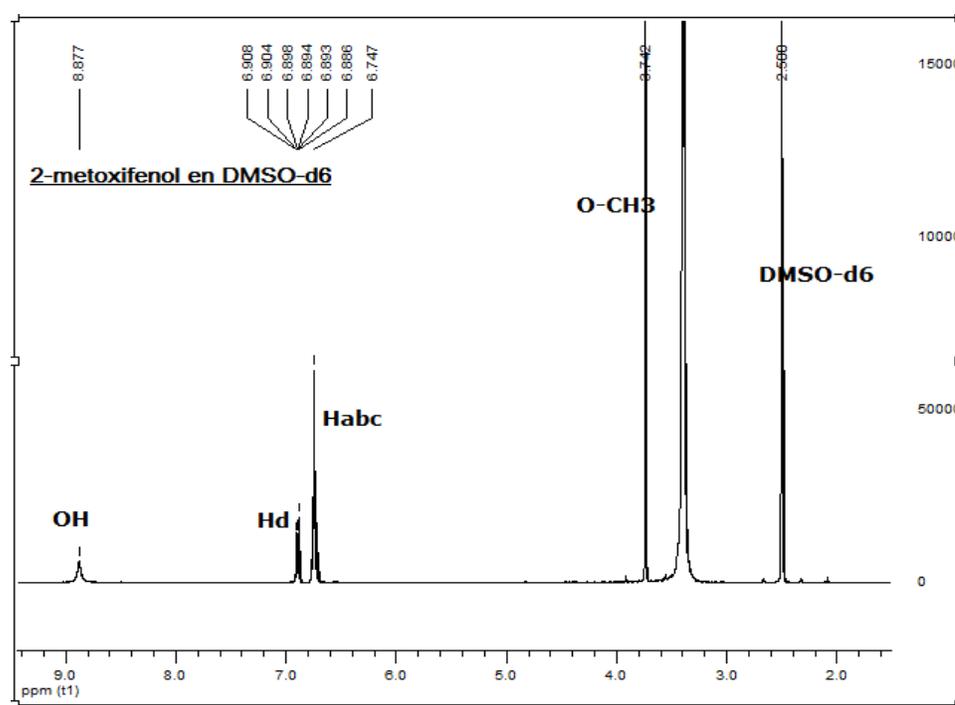


Figura 1-A: Espectro $^1\text{H-RMN}$ del 2-MF en DMSO-d_6 .

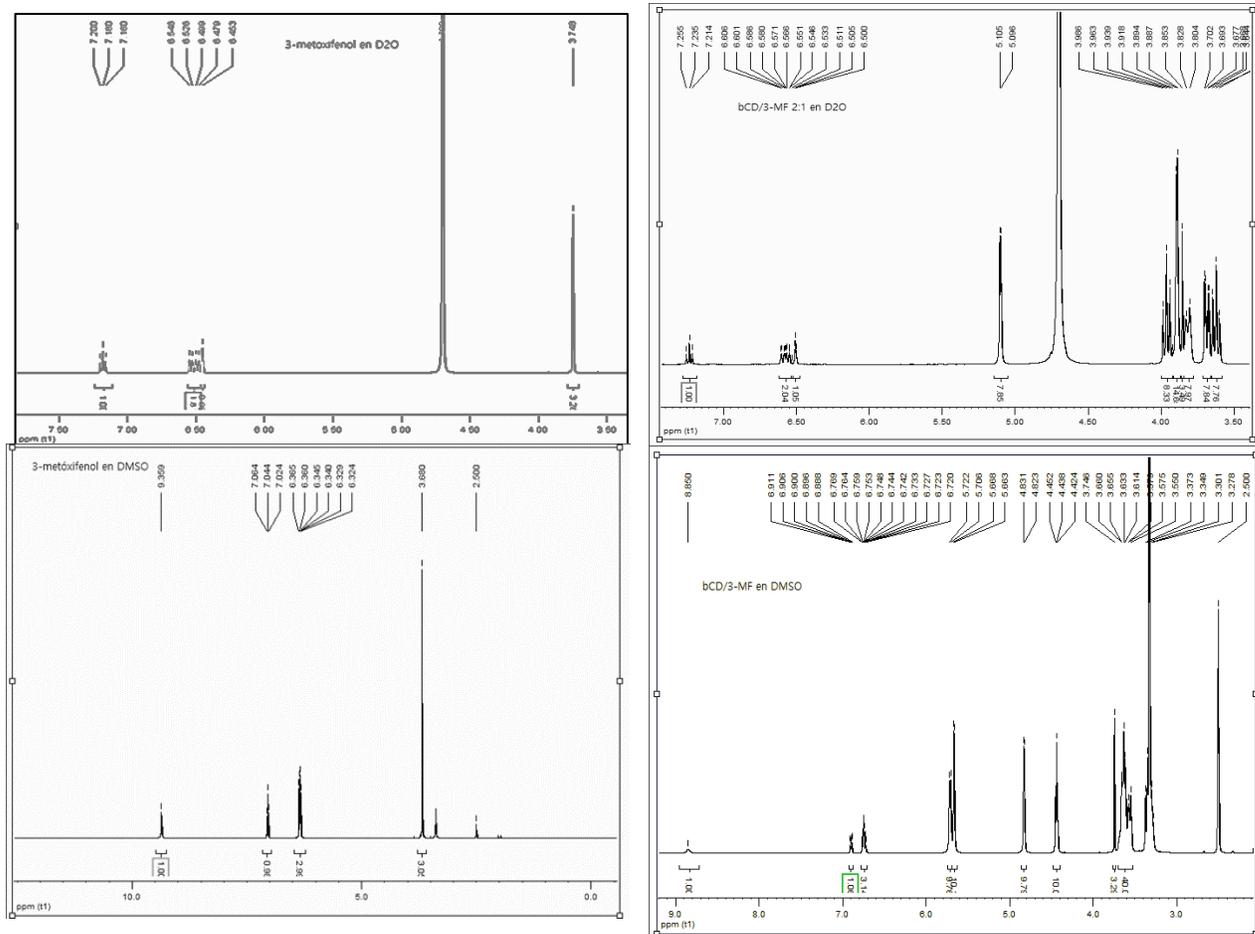


Figura 2-A: Espectros de ^1H -RMN de los huéspedes 3-MF y su respectivo complejo en D_2O y DMSO-d_6 .

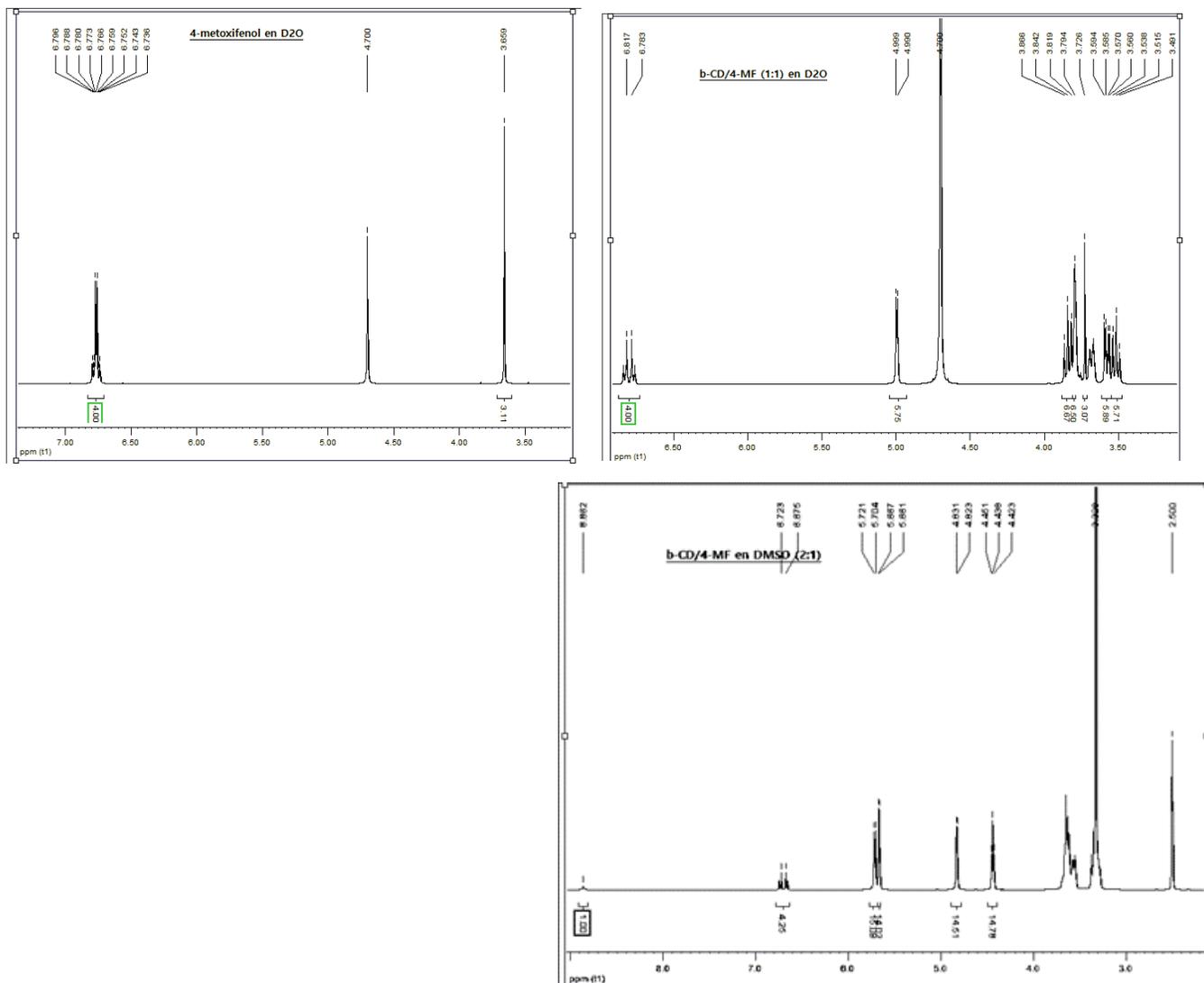


Figura 3-A: Espectros ¹HRMN del 4MF y de su complejo β-CD/4-MF en D₂O y en DMSO-d₆.

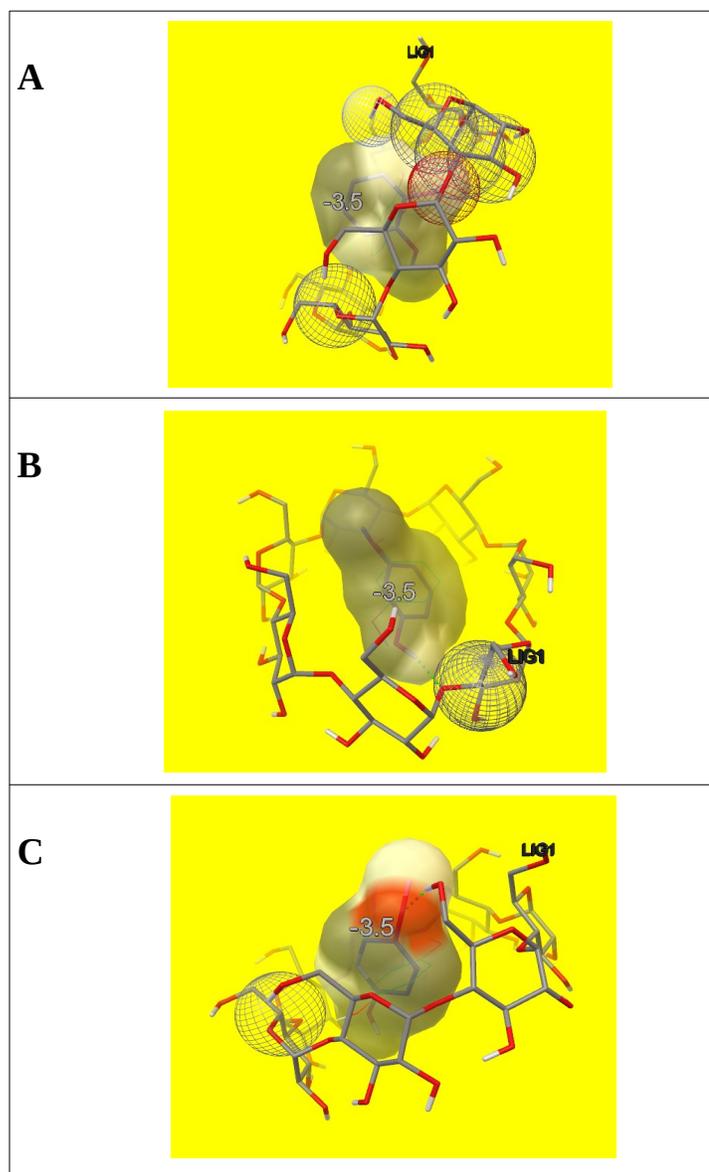


Figura 4-A: Modelación con AutodockVina para cada complejo A) β -CD/2-MF, B) β -CD/3-MF y C) β -CD/4-MF

Molecule	HB Label	HB Distances ^a (in Å)	HB Energy (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)	O-H Stretch Frequency (cm ⁻¹)	MED at (3, -1) BCP (a.u.)
1,2,3-propanetriol ^b	HB1	2.16	1.90	0.50	3784	0.0201
	HB2	2.08	2.47		3765	
	HB3	2.58	1.63		3845	
1,2,3-butanetriol ^b	HB1	2.13	2.13	0.50	3768	0.0211
	HB2	2.05	2.72		3745	
	HB3	2.58	1.60		3844	
1,2,4-butanetriol	HB1	1.98	2.90	0.40	3789	0.0219
	HB2	2.22	1.75		3828	
1,2,5-pentanetriol	HB1	1.80	4.97	0.55	3669	0.0334
	HB2	2.25	1.78		3825	
					3865	
1,3,5-pentanetriol	HB1	1.94	2.91	0.58	3763	0.0225
	HB2	1.96	2.90		3792	0.0239
2,3,4-pentanetriol ^b	HB1	2.12	2.18	0.52	3759	0.0223
	HB2	2.02	2.94		3731	
	HB3	2.56	1.50		3820	
2,4,6-heptanetriol	HB1	1.92	3.02	0.65	3753	0.0250
	HB2	1.93	2.94		3773	0.0242
					3857	

Tabla 1-A: Distancias de los enlaces de H (HB) (en Å), energías HB (en kcal/mol) y el error en la estimación de la energía molecular para los alcanosetrioles utilizando fragmentos similares, $\Delta E = |E_M - E_e|$. Las correspondientes frecuencias de estiramiento O-H (cm⁻¹) y el valor de la densidad electrónica molecular (MED) en el punto crítico de enlace (BCP) (3, -1) (a.u.) también se muestran. Los cálculos se realizaron en el nivel teórico MP2 (completo)/6-311++G(2d,2p).⁸⁸

Antecedentes Bibliográficos

1. Dulce Anahí Alarcón Payán, Diseño de nanopartículas de quitosano con actividad peroxidasa para la degradación de contaminantes, tesis de maestría, 2017, CICESE, México.
2. Phebe Asantewaa Owusu and Samuel Asumadu-Sarkodie, A review of renewable energy sources, sustainability issues and climate change mitigation, *Congent Engineering*, 2016, 3: 1167990
3. Granone, L. I., Sieland, F., Zheng, N., Dillert, R., & Bahnemann, D. W, Photocatalytic conversion of biomass into valuable products: a meaningful approach? *Green Chemistry*, 2018. 20(6), 1169–1192.
4. Xiaoqing Liu, Xiaoguang Duan, Wei Wei, Shaobin Wang and Bing-Jie Ni, *Green Chem.*, 2019, 21, 4266.
5. Jian-Hong Tang and Yujie Sun, *Mater. Adv.*, 2020, 1, 2155
6. Christian P. Hultberg et al. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2020, 8, 23, 8823–8829.
7. Pandey, M. P.; Kim, C. S. *Chem. Eng. Technol.* 2011, 34 (1), 29–41.
8. Bosque, I.; Magallanes, G.; Rigoulet, M.; Ka, M. D. *ACS Cent. Sci.* 2017, 3 (6), 621–628.
9. Shuai, L.; Amiri, M. T.; Questell-santiago, Y. M.; Héroguel, F.; Li, Y.; Kim, H.; Meilan, R.; Chapple, C.; Ralph, J.; Luterbacher, J. S. *Science* (80). 2016, 354 (6310), 329–333.
10. Liu, C.; Wu, S.; Zhang, H.; Xiao, R. *Fuel Process. Technol.* 2019, 191, 181–201.
11. Yang, L.; Seshan, K.; Li, Y. *Catal. Today* 2017, 298, 276–297.
12. An, J.; Zhang, G.; Zheng, R.; Wang, P. J. *Environ. Sci.* 2016, 48, 218–229.
13. o-Methoxyphenol. <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/rdbshsdb:@term+@rn+@rel+90-05-1>. Published 2010. Accessed February 21, 2019.
14. Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 22, Revision 1 (FGE.22Rev1): Ring-substituted phenolic substances from chemical groups 21 and 25. *EFSA J.* 2011, 9: 1990.
15. 4-Methoxyphenol. https://www.chemicalbook.com/ProductList_en.aspx?kwd=4-Methoxyphenol. Accessed February 21, 2019.
16. Parrino, F.; Bellardita, M.; García-López, E. I.; Marci, G.; Loddo, V.; Palmisano, L. *ACS Catal.* 2018, 8, 11191–11225.
17. Prévot, M. S., Guijarro, N., & Sivula, K. *ChemSusChem*, 8(8), 2015, 1359-1367.;
18. Sivula, K., & Van De Krol, R. *Nature Reviews Materials*, 1, 2016, 15010.
19. Qian Wang, Kazunari Domen, *Chem. Rev.* 2020, 120, 919–985.
20. Ye Cong, Xuanke Li, Yun Qin, Zhijun Dong, Guanming Yuan, Zhengwei Cui, Xiaojun Lai, *Applied Catalysis B: Environmental*, 107 2011, 128-134.

21. Zou, Y., Wang, X., Ai, Y., Liu, Y., Ji, Y., Wang, H., Wang, X. *Journal of Materials Chemistry A*, 4(37), 2016, 14170-14179.
22. Zhong-Guo Liu, Miao Xu, Ze Yang, Ying-Xi Wang, Shi-Quan Wang, and Hang-Xing Wang, *ChemistrySelect*, 2017, 2, 1753–1758.
23. Da Silva, E. S., Moura, N. M., Coutinho, A., Dražić, G., Teixeira, B. M., Sobolev, N. A., Faria, J. L. *ChemSusChem*, 11(16), 2018, 2681-2694.
24. Rajalakshmi Subramanian, Velusamy Ponnusamy, *J Mater Sci: Mater Electron*, 2017, 28:3440–3450.
25. Wang Zhang, Hua Chai, Guowang Diao, *Colloids and Surfaces A* 582, 2019, 123907.
26. Zhi-Wen Wang, Hong-Jin Liub, Chun-Yang Li, Xing Chena, Rohan Weerasooriya, Juan Wei, Jun Lv, Pin Lv, Yu-Cheng Wu, *Talanta* 208, 2020, 120410.
27. Jianrong Shi, Geyuan Li, Yanru Cui, Yan Zhang, Donghao Liu, Yi Shi, Hua He, *Microchimica Acta*, 186, 2019, 808.
28. Shanshan Liu, Wei Dong, Xiongfeng Zeng, Zhaoliang Guo, Peixiao Zong, Bingdong Li, Xianguang Meng, Guifu Zuo, *J Chem Technol Biotechnol* 2019; 94: 628–633.
29. P. Jansook, N. Oagua, T. Loftsson. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 535, 272-284
30. J. Mahanty, B.W. Ninham, *Dispersion Forces* Academic Press, 1976.
31. Raúl Guajardo-Maturana, Ximena Zarate, Francisca Claveria-Cadiz, Eduardo Schott. *RSC Adv.*, 2016,6, 103346-103356.
32. Thammarat Aree, Suchada Jongrungruangchok. *Carbohydrate Polymers* 199, 2018, 661–669
33. Holly J. Davis, Robert J. Phipps *Chem. Sci.*, 2017, 8, 864–877
34. Mariana Sardo, Ana M. Amado, Paulo J. A. Ribeiro-Claro. *J. Raman Spectrosc.* 2009, 40, 1624–1633.
35. Yidong Zou, Xiangxue Wang, Yuejie Ai, Yunhai Liu, Yongfei Ji, Hongqing Wang, Tasawar Hayat, Ahmed Alsaedi, Wenping Hu, Xiangke Wang. *J. Mater. Chem. A*, 2016, 4, 14170–14179.
36. X.S. Quan, S.F. Yi, X.Y. Wang, *Journal of Molecular Modeling* 24, 2018, 018-3595-x.
37. Y. Xuechao, Z. Xiaoping, L. Qian, *Environmental Science and Pollution Research*, 25, 2018, 018-2110-3
38. Y. Zou, X. Wang, Y. Ai, et al. *J. Mater. Chem. A*, 4, 2016, 14170-14179.
39. M.Wanga, P.Liub, Y.Wangc, D.Zhouc, C.Maa, D.Zhanga, J. Zhan, *Journal of Colloid and Interface Science* 447,2015, 1–7.
40. M. A. S. Costa, C.P.A. Anconi, H. F. Dos Santos, W. B. De Almeida, C. S. Nascimento Jr.,*Chemical Physics Letters* 626,2015, 80–84
41. J. Holt, *Journal of Molecular Structure* 965,2010, 31–38
42. Szejtli J., *Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry*, *Chem Rev*, 1998, 98: 1743

43. Greta Colombo, D. Maria, E.D. Pietro, M. Ferro, F. Castiglione, S. Ruellan, T. Moufawad, L. Moura, M. F. Costa-Gomes, S. Fourmentin, A. Mele, Effect of Water on Deep Eutectic Solvent/ β -Cyclodextrin Systems, ACS Publications, 2019, 7: 7277
44. Chernykh E, Brichkin S, Supramolecular complexes based on cyclodextrins. High Energy Chem, 2010, 44: 83
45. Mc Dermott S, Rooney D, Breslin C., Complexation study and spectrofluorometric determination of the binding constant for diquat and p-sulfonatocalix[4]arene, Tetrahedron, 2012, 68: 3815
46. Chen G, Jiang M., Cyclodextrin-based inclusion complexation bridging supramolecular chemistry and macromolecular selfassembly, Chem Soc Rev, 2011, 40: 2254
47. Ghasemi J, Salahinejad M, Rofouei M, Review of the quantitative structure-activity relationship modelling methods on estimation of formation constants of macrocyclic compounds with different guest molecules, Supramol Chem, 2011, 23: 615
48. Schneider HJ, Hacket F, Rudiger V, Ikeda H, NMR studies of cyclodextrins and cyclodextrin complexes, Chem Rev, 1998, 98: 1755
49. Maria Josefa Bernard Bernard, Ciclodextrinas y su uso como excipiente en farmacia, <https://docplayer.es/89300572-Acarreadores-farmaceuticos-ciclodextrinas-y-su-uso-como-excipiente-en-farmacia-ma-josefa-bernad-bernad.html>
50. José Antonio Pellicer Balsalobre, Aplicación de ciclodextrinas en distintos sectores industriales: biotecnología enzimática, industria alimentaria y descontaminación de agua, Tesis Doctoral, 2016, Universidad Católica de Murcia, España
51. Connors KA, The stability of cyclodextrin complexes in solution. Chem Rev, 1997, 97: 1325
52. Fielding L, Determination of association constants (K_a) from solution NMR data, Tetrahedron 2000, 56: 6151
53. Sardo M, Amado AM, Ribeiro-Claro PJA, Inclusion compounds of phenol derivatives with cyclodextrins: A combined spectroscopic and thermal analysis, J Raman Spectrosc. 2009, 40: 1624
54. Attarchi N, Montazer M, Toliyat T, Ag/TiO₂/ β -CD nano composite : Preparation and photo catalytic properties for methylene blue degradation. "Applied Catal A, Gen, 2013, 467: 107
55. Zhang X, Wu F, Wang Z, Guo Y, Deng N, Photocatalytic degradation of 4,4'-biphenol in TiO₂ suspension in the presence of cyclodextrins: A trinity integrated mechanism, J Mol Catal A Chem. 2009, 301: 134
56. Velusamy P, Pitchaimuthu S, Rajalakshmi S, Kannan N. Modification of the photocatalytic activity of TiO₂ by β -cyclodextrin in decoloration of ethyl violet dye, J Adv Res, 2014, 5: 19
57. Mohammadi A, Mousavi SH, Enhanced Photocatalytic Performance of TiO₂ by β -Cyclodextrin for the Degradation of Organic Dyes, J Water Environ Nanotechnol. 2018, 3: 254
58. Bernard Ng CH, Yang J, Fan WY, Synthesis and self-assembly of one-dimensional sub-10 nm Ag nanoparticles with cyclodextrin, J Phys Chem C, 2008, 112: 4141

59. Pande S, Ghosh SK, Praharaj S, et al, Synthesis of Normal and Inverted Gold–Silver Core–Shell Architectures in β -Cyclodextrin and Their Applications in SERS, *J Phys Chem C*, 2007, 111: 10806
60. Willner I, Eichen Y, Titanium dioxide and cadmium sulfide colloids stabilized by beta-cyclodextrins: tailored semiconductor-receptor systems as a means to control interfacial electron-transfer processes, *J Am Chem Soc*. 1987, 109: 6862
61. Zhou Y, Sun L, Wang H, et al. Investigation on the uptake and release ability of β -cyclodextrin functionalized Fe₃O₄ magnetic nanoparticles by methylene blue, *Mater Chem Phys*, 2016, 170: 83
62. Zhang D, Sun B, Duan L, Tao Y, Xu A, Li X, Photooxidation of Guaiacol to Organic Acids with Hydrogen Peroxide by Microwave Discharge Electrodeless Lamps, *Chem Eng Technol*, 2016, 39: 97
63. Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Center, Japan. Tsūshō Sangyōshō, Chemicals Inspection & Testing Institute (Japan), Biodegradation and Bioaccumulation Data of Existing Chemicals Based on the CSCL Japan. Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Center, 1992
64. Banisharif A, Khodadadi AA, Mortazavi Y, et al. Highly active Fe₂O₃-doped TiO₂ photocatalyst for degradation of trichloroethylene in air under UV and visible light irradiation: Experimental and computational studies, *Appl Catal B Environ*, 2015, 165: 209.
65. Song LX, Wang HM, Yang Y, Xu P. Preparation and characterization of two solid supramolecular inclusion complexes of guaiacol with β - And γ -cyclodextrin, *Bull Chem Soc Jpn*, 2007, 80: 2185
67. Mura P. Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in aqueous solution: A review, *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 101: 238
68. Patricia Verónica Aulestia-Viera & Sávio Morato Lacerda Gontijo & Alinne Damásia Martins Gomes & Rubén Dario Sinisterra & Rodney Garcia Rocha & Maria Esperanza Cortés & Marinilce Fagundes dos Santos & Maria Aparecida Borsatti, Guaiacol/ β -cyclodextrin for rapid healing of dry socket: antibacterial activity, cytotoxicity, and bone repair—an animal study, *Oral and Maxillofacial Surgery*, 2019, 23: 53
69. Wassel R, Credo G, Fuierer R, Feldheim D, Gorman C, Attenuating negative differential resistance in an electroactive self-assembled monolayer-based junction. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 295
70. Politzer, P. and D.G. Truhlar, Chemical applications of atomic and molecular electrostatic potentials: reactivity, structure, scattering, and energetics of organic, inorganic, and biological systems, Springer Science & Business Media, 2013
71. Piela, L., Ideas of quantum chemistry 2013: Elsevier.
72. Waller, M. and S. Grimme, Weak intermolecular interactions: a supermolecular approach, in *Handbook of Computational Chemistry*, 2017, 593
73. Boys, S.F. and F.d. Bernardi, The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors, *Molecular Physics*, 1970. 19: 553

74. Hermann, J., R.A. DiStasio Jr, and A. Tkatchenko, First-principles models for Van der Waals interactions in molecules and materials: Concepts, theory, and applications. *Chemical reviews*, 2017, 117: 4714
75. Risthaus, T. and S. Grimme, Benchmarking of London dispersion-accounting density functional theory methods on very large molecular complexes. *Journal of chemical theory and computation*, 2013, 9: 1580
76. Grimme, S., Density functional theory with London dispersion corrections. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 2011, 1: 211
77. Y. Zhao, N.E. Schultz, D.G. Truhlar, Design of Density Functionals by Combining the Method of Constraint Satisfaction with Parametrization for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions. *J. Chem. Theory Comput.* 2 (2006) 364-382.
78. Y. Zhao, D.G. Truhlar, Density functionals with broad applicability in chemistry. *Theor. Chem. Acc.* 120 (2008) 215-241.
79. Schäfer, A., H. Horn, and R. Ahlrichs, Fully optimized contracted Gaussian basis sets for atoms Li to Kr, *The Journal of chemical physics*, 1992, 97: 2571
80. Eichkorn, K., et al., Auxiliary basis sets to approximate Coulomb potentials, *Chemical physics letters*, 1995, 240: 283
81. Eichkorn, K., et al., Auxiliary basis sets for main row atoms and transition metals and their use to approximate Coulomb potentials, *Theoretical Chemistry Accounts*, 1997, 97: 19
82. Ahlrichs, R., et al., Electronic structure calculations on workstation computers: The program system turbomole, *Chemical Physics Letters*, 1989, 162: 165
83. Gaussian16: Frisch MJ; et al. 2016, Pittsburgh, PA.
84. E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A. J. Cohen and W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, 6498-6506.
85. J. Contreras-García, E. R. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J.-P. Piquemal, D. N. Beratan and W. Yang, *J. Chem. Theory Comp.*, 2011, 7, 625-632.
86. Gabriel Cuevas, Fernando Cortés, *Introducción a la Química Computacional*
87. <http://vina.scripps.edu/manual.html>
88. Milind M. Deshmukh, Shridhar R. Gadre, Tailoring Approach for the Estimation of Intramolecular Hydrogen Bond Energy

Publicación reciente:

“Role of β -CD macromolecule anchored to α -Fe₂O₃TiO₂ on the selectivity and partial oxidation of guaiacol to add-value products” Authors: Espinoza-Villalobos, Nicole; Rojas, Susana; Contreras, David; Escalona, Néstor; Salazar, Ricardo; Vergara , Elizabeth ; Laguna-Bercero, Miguel; Mendizabal, Fernando; Barrientos, Lorena