

**Universidad Nacional de Rio Cuarto**  
Facultad de Ciencias Exactas, Físico-químicas y Naturales.

Departamento de Química



Tesis Doctoral

**EN LA BÚSQUEDA DE SISTEMAS ORGANIZADOS  
INTELIGENTES PARA SER UTILIZADOS COMO  
“NANOREACTORES”**

Tesista: **Cristian Camilo Villa Zabala**

Director: **Dr. R. Darío Falcone**

Co-Director: **Dr. Mariano Correa**

**Doctorado en Ciencias Químicas**

**2014**



**Universidad Nacional de Rio Cuarto**  
Facultad de Ciencias Exactas, Físico-químicas y Naturales.

Departamento de Química



CREER...CREAR...CRECER

Director:

.....  
Dr. Ruben Dario Falcone

Co-Director:

.....  
Dr. Nestor Mariano Correa

**Miembros de la Comisión de Tesis**

.....  
Dra. Rita Hoyos de Rossi

.....  
Dr. Norman A. Garcia

.....  
Dr. Fernando Fungo

***Cristian Camilo Villa Zabala***



"Baila por Amor"  
*Pina Bausch*

*Para la Luna*  
(*Luna, lunita lunera*)



---

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

---

Dicen que los agradecimientos son el único lugar de una tesis doctoral en el que el autor puede librarse del rigor de la escritura científica, para dejar plasmado algo de su propia personalidad. Es por eso que espero que en las líneas que van a leer a continuación, no solo quede expresado mi agradecimiento sino también reflejado un poco de mí.

En primer lugar quiero agradecer a mi familia. A mis padres y mi hermana por todo su apoyo durante estos años; por sus invaluable consejos; por siempre inculcarme que en la vida las oportunidades hay que buscarlas y sobre todo aprovecharlas. A Luna y Lukas dos fieles compañeros y dos miembros más de mi familia. A mis tías y primos por todos sus buenos deseos.

Quiero agradecer a mi director de tesis, el Dr. Darío Falcone por el tiempo, la dedicación y la paciencia que me brindó a largo de la tesis. Por sus consejos y enseñanzas que seguiré en lo que viene de mi vida profesional. A mi codirector de tesis y director de beca, el Dr. Mariano Correa por abrirme las puertas de su grupo de investigación y su ayuda en la realización de este trabajo.

También agradezco a los integrantes de la comisión de tesis y jurados de la misma, la Dra. Rita Hoyos de Rossi, el Dr. Norman García y el Dr. Fernando Fungo, por sus excelentes aportes y consejos en el desarrollo de esta tesis, por el tiempo y disposición brindados en todo momento.

De igual manera quiero expresar mi agradecimiento a las Dras. Juana Silber y Patricia Molina y al Dr. Fernando Moyano, por sus importantes consejos y aportes durante el desarrollo de esta tesis.

En este momento no puedo evitar pensar en mis nuevos amigos y en mis viejos amigos. En aquellos como Julieth, Angélica, Cristian, Daniel y Juan que desde la distancia siempre han estado presentes. A Luis Felipe por todas esas conversaciones, chistes y consejos que fueron tan importantes en estos años, también porque junto con Migue

***Cristian Camilo Villa Zabala***

formamos el equipo Fílmicas; un proyecto que nació paralelo a esta tesis, que siempre estará asociado con esta tesis y del cual me siento igual de orgulloso.

También a esos amigos que hicieron todo lo posible para que nunca me sintiera fuera de mi casa. A los gran becarios II, los originales: Laura, Javier D, Cecilia, Juanse; a los que fueron llegando: Valeria, Matias, Chikis, Dario, Luciano, Albana, Rebeca, Rusbel, Ezequiel, Emmanuel, Mariel, Evelina, Natalia, Laura H, Lorena, Victoria, Daniela, Nahir, Federico, Jime M y todos los demás. Por los viernes de postres, las noches de mojitos y las risas compartidas.

A los G.S.O por el apoyo constante, el compañerismo, los consejos y aportes que hicieron durante esta tesis. En especial a Valeria y Matías por todas las risas, lagrimas, chistes y rabias que compartimos en estos años y sobre todo por estar siempre dispuestos a escuchar la lista completa de quejas y reclamos. También a Silvina por brindarme su amistad sincera, sus consejos, sus bromas y sus palabras de apoyo.

A la little Colombia: Jorge, Diana, Juanse, Paulo y Adriana, por esos domingos de bandeja paisa, cargados de recuerdos, risas y momentos de terapia grupal. A Diana por su amistad y apoyo en todos estos años compartidos, desde que deshidratábamos frutas hasta la redacción de esta tesis, sin olvidar la búsqueda desesperada de becas y trabajos.

También quiero agradecer a los docentes y no docentes del Departamento de Química por su disposición y colaboración en estos años de formación y a la Universidad Nacional de Rio Cuarto por permitirme formarme como doctor.

A CONICET y al Estado Argentino por la financiación total de mi doctorado; por darme la oportunidad de continuar mi formación personal y profesional y por permitirme conocer Argentina un país de paisajes hermosos y gente amable y acogedora.

A todas las personas que de alguna u otra contribuyeron al desarrollo de esta tesis y que aportaron algo en mi vida para llegar a esta instancia. Mil Gracias!

Por último y parafraseando al gran Sidney Lumet en su discurso de aceptación del Oscar. Como se supone que le agradezca a Jonze, Miyasaki y Scorsese? Como le agradezco a Chaplin; a Morris; a Lee; a Nolan; a Disney; a Lasseter y a Bird? .... como le



---

## **En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”**

---

puedes agradecer a Cuarón por escribir que “la vida es como la espuma por eso hay que darse como el mar”; o a Kauffman por “eres lo que amas, no lo que te ama a ti”; o a Stanton por “define dancing”... al final creó que solo queda agradecerle a las películas, por más general que parezca.

***Cristian Camilo Villa Zabala***



## **Resumen**

---

En este trabajo de tesis se propuso el estudio y caracterización de los sistemas organizados (micelas inversas y vesículas unilaminares) formados por dos nuevos surfactantes del tipo catiónico, 1,4-bis (2-etil-hexil) sulfosuccinato de bencil-dimetil-n-hexadecilamonio, AOT-BHD y 1,4-bis (2-etil-hexil) sulfosuccinato de cetiltrimetilamonio, AOT-CTA. Estos surfactantes resultaron de la mezcla del surfactante aniónico 1,4-bis (2-etil-hexil) sulfosuccinato de sodio, NaAOT y los surfactantes catiónicos: cloruro de bencil-dimetil-n-hexadecilamonio, BHDC y bromuro de cetiltrimetilamonio, CTAB eliminando la sal inorgánica formada por sus contraiones, obteniendo dos surfactantes catiónicos que a su vez presentan características de líquido iónico. En primer lugar se estudió la capacidad de ambos surfactantes de formar micelas inversas en benceno y de encapsular agua en su interior. Mediante las técnicas de dispersión dinámica (DLS) y estática (SLS) de la luz, se demostró que tanto AOT-BHD como AOT-CTA forman micelas inversas esféricas y no interactuantes en benceno. De igual manera, se estudió la interacción entre el agua encapsulada y la interfaz micelar empleando las espectroscopias de FTIR y <sup>1</sup>H RMN, encontrando que en las micelas inversas de AOT-BHD el agua interacciona más fuertemente con la interfaz que en las de AOT-CTA. Por último se estudiaron propiedades fisicoquímicas de la interfaz como la capacidad donora de electrones, micropolaridad y microviscosidad, utilizando espectroscopias de absorción UV-Vis y de emisión de fluorescencia, mediante la inclusión de una molécula prueba (HC). En estos estudios se observó que AOT-BHD ofrece una interfaz polar y no donora de electrones que puede controlar procesos de transferencia de carga de moléculas fotoactivas, mientras que AOT-CTA presenta una interfaz polar y rica en electrones. Una vez caracterizadas las micelas inversas formadas por estos surfactantes, se estudió su aplicación como nanoreactores en una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular. Los resultados obtenidos mostraron la gran importancia de la estructuración del agua encapsulada alrededor de la interfaz micelar para controlar la velocidad de este tipo de reacciones. También se estudió la formación de sistemas organizados en agua, en donde se encontró que AOT-CTA forma micelas directas, mientras que AOT-BHD forma vesículas unilaminares de manera espontánea. Debido a lo novedosas que llegan a ser estas vesículas se caracterizaron diferentes propiedades fisicoquímicas de su bicapa como la microviscosidad, micropolaridad y capacidad donora de electrones utilizando las moléculas pruebas HC y PRODAN. Estos estudios permitieron determinar que dicha bicapa ofrece un ambiente polar y rico en electrones que permite una mayor incorporación de moléculas catiónicas y neutras con respecto a las vesículas tradicionales. Por último se evaluó la toxicidad de las vesículas formadas por AOT-BHD en sistemas *in-vitro* e *in-vivo*, encontrando escasa toxicidad y un gran potencial de estos sistemas para ser utilizados como sistemas de liberación controlada de fármacos.

## Abstract

---

On this thesis we propose the study and characterization of the organized systems formed by two new surfactants of the catanionic type, n-hexadecyldimethylammonium 1,4-bis (2-ethylhexyl) sulfosuccinate, AOT-BHD, and cetyltrimethylammonium 1,4-bis (2-ethylhexyl) sulfosuccinate, AOT-CTA. Both surfactants resulted from the mixture of the anionic surfactant sodium 1,4-bis (2-ethylhexyl) sulfosuccinate, AOT and the cationic surfactants: n-hexadecyldimethylammonium chloride, BHDC and cetyltrimethylammonium bromide, CTAB, the inorganic salt formed by its counter ions was eliminated, obtaining two catanionic surfactants with ionic liquids properties. Firstly the capability of these surfactants to form reverse micelles systems in benzene was studied using the dynamic (DLS) and static (SLS) light scattering techniques. The results showed that both surfactants form espheric reverse micelles that can entrap water in their polar heart. Also, the interaction between the entrapped water and the micelar interface using the FTIR and  $^1\text{H}$  NMR spectroscopies. These studies showed that in the AOT-BHD reverse micelles the interaction water-interface is stronger that in the AOT-CTA reverse micelles. Finally different physicochemical properties of the interfaces, like electron donor capability, micropolarity and microviscosity were studied, using the UV-Vis absorption and fluorescence emission spectroscopies by the inclusion of a molecular probe (HC). These studies showed that AOT-BHD forms a polar and non electron donor interface that can control the charge transfer process of photoactive molecules, while the AOT-CTA interface is rich in electrons. After the characterization of the reverse micelles formed by these surfactants its application nanoreactors in a bimolecular nucleophilic substitution reaction were studied. The results showed the importance of the structure of the water around the micelle encapsulated to control the rate of these reactions interface. The capability of both catanionic surfactants to form organized systems in water was studied using the DLS and SAXS techniques. The results showed that AOT-CTA forms micelles, while AOT-BHD can form unillamemar vesicles without adding energy to the system (spontaneously). Due to the novelty of these vesicles, different physicochemical properties of their bilayer (micropolarity, microviscosity and electron donor capability) were studied using HC and PRODAN as molecular probes. These molecules showed that the bilayer formed by AOT-BHD is more polar and richer in electrons that the one formed by traditional vesicles. These characteristics allowed it to incorporate more cationic and neutral molecules that traditional vesicle. Finally we evaluated the toxicity of the unilamellar vesicles formed by AOT-BHD both *in-vitro* and *in-vivo*. Our studies showed little evidence of the toxicity of these systems demonstrating the great potential of these systems to be used as nanocarriers.

## **Contenido**

---

Motivación .....	1
<b>1. Objetivos.....</b>	<b>2</b>
<b>2. Introducción.....</b>	<b>6</b>
2.I Interacciones Moleculares .....	7
2.II Sistemas Organizados.....	14
2.II.1 Surfactantes.....	15
2.II.2 Parámetro de Empaquetamiento.....	18
2.II.2 Micelas.....	20
2.II.3 Micelas Inversas .....	21
2.II.3.1 Procesos de Solubilización de Solutos en Micelas Inversas .....	24
2.II.3.2 Micelas Inversas de AOT.....	27
2.II.3.3 Micelas Inversas de BHDC .....	29
2.II.3.4 Micelas Inversas de CTAB.....	31
2.II.4 Vesículas .....	31
2.III Surfactantes Catiónicos .....	37
2.III.1 Micelas Inversas Catiónicas .....	40
2.III.2 Vesículas Catiónicas .....	43
2.IV Líquidos Iónicos .....	46
2.IV.1 Líquidos Iónicos con Propiedades Anfífilas .....	47
2.V. Cinéticas de Reacciones Químicas.....	49
2.V.1 Reacciones de Sustitución Nucleofílica del tipo $S_n2$ .....	52
2.V.2 Micelas Inversas como Nanoreactores .....	54

---

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

---

2.V.2.1 Modelos Cinéticos para reacciones en Micelas Inversas.....	57
2.VI Sistemas de Liberación Controlada de Fármacos (Nanotransportadores).....	61
2.VI.1 Vesículas como Nanotransportadores .....	62
2.VI.2 Vesículas Catiónicas como Nanotransportadores.....	64
2.VII Fundamentos Teóricos de las Técnicas Utilizadas .....	65
2.VII.1 Técnicas de Dispersión de Luz .....	66
2.VII.1.1 Dispersión Dinámica de la Luz (DLS) .....	66
2.VII.1.2 Dispersión Estática de la Luz (SLS) .....	69
2.VII.1.3 Dispersión de Rayos X a Bajos Ángulos (SAXS).....	72
2.VII.2 Espectroscopias de FTIR y Resonancia Magnética Nuclear .....	74
2.VII.2.1 Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR).....	74
2.VII.2.2 Resonancia Magnética nuclear de proton ( <sup>1</sup> H RMN) .....	79
2.VII.3 Espectroscopias de Absorción y Emisión.....	80
2.VII.3.1 Fluorescencia Estacionaria y Resuelta en el Tiempo.....	82
2.VII.3.2 Efecto del Solvente Sobre los Espectros de Absorción y Emisión. ....	83
2.VII.3.3 Tiempo de Vida de Fluorescencia ( $\tau$ ).....	84
2.VII.3.4 Cambio en los Espectros de Emisión al Excitar al Rojo del Máximo de la Banda de Absorción (Red-edge excitation shifts, REES).....	85
2.VII.4 Seguimiento de cinéticas de reacción.....	88
2.VIII Moléculas Pruebas.....	90
2.VIII.1 Ioduro de trans-4-[4-(dimetilamino)-etil]-1-metilpiridinio (HC) .....	91
2.VIII.1.1 Antecedentes de HC en Medio Micelar.....	96
2.VIII.1.2 Antecedentes de HC en Vesículas Unilaminares.....	98
2.VIII.2 6-propionil-2-(N, N dimetil) aminonaftaleno (PRODAN).....	99
2.VIII.2.1 Antecedentes de PRODAN en Vesículas .....	101

---

**En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como  
“Nanoreactores”**

---

<b>3. Parte Experimental.....</b>	<b>104</b>
3.I Materiales.....	105
3.II Métodos.....	106
3.II.1 Formación surfactantes cataniónicos .....	106
3.II.2 Preparación soluciones micelares.....	108
3.II.3 Formación de vesículas unilaminares .....	109
3.II.4 Estudios Cinéticos.....	109
3.II.4.1 Síntesis de trifluorometanosulfonato de dimetil- 4-nitrofenilsulfonio.....	110
3.II.4.2 Determinación de las constantes de reparto ( $K_A$ ) de n-butilamina.....	111
3.II.5 Estudios de Toxicidad de las Vesículas Formadas por AOT-BHD.....	112
3.II.5.1 Estudios In-vitro .....	112
3.II.5.2 Estudios In-vivo .....	113
3.III Equipamiento utilizado.....	114
<b>4. Resultados y Discusión.....</b>	<b>122</b>
Sección I .....	122
Test de solubilidad.....	127
Determinación del tamaño y morfología micelar.....	129
Estudios de la interacción agua-interfaz micelar .....	138
Estudios del agua encapsulada en micelas inversas cataniónicas .....	138
Estudios del microentorno de la cabeza polar de los surfactantes cataniónicos	147
Estudios de las propiedades fisicoquímicas de la interfaz micelar. Micropolaridad, capacidad donora de electrones y microviscosidad .....	172
Conclusiones .....	187
Sección II .....	190
Estudios sobre la formación de sistemas organizados en agua .....	190

***Cristian Camilo Villa Zabala***

---

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

---

Estudios de mezclas catiónicas en agua.....	194
Determinación del tamaño y morfología de las vesículas formadas por AOT-BHD	196
Estudio de propiedades fisicoquímicas de las vesículas de AOT-BHD.....	198
Caracterización de la bicapa utilizando la molécula prueba HC.....	198
Caracterización de la bicapa utilizando la molécula prueba PRODAN.....	206
Incorporación de moléculas pruebas en vesículas de AOT-BHD .....	214
Conclusiones .....	218
Sección III.....	221
Empleo de micelas inversas catiónicas de AOT-BHD y AOT-CTA como “nanoreactores” .....	221
Estudios en medio homogéneo .....	224
Estudios en medio micelar.....	229
Evaluación de las vesículas catiónicas formadas por AOT-BHD para ser aplicadas como vehículos de liberación controlada de medicamentos.....	247
Conclusiones .....	252
<b>5. Conclusiones generales.....</b>	<b>256</b>
<b>6. Referencias bibliográficas.....</b>	<b>260</b>
<b>7. Anexos.....</b>	<b>274</b>
Anexo A.....	273
Anexo B.....	273
Glosario.....	282



## ***Índice de Figuras***

---

Figura 1. Interacción ion-dipolo.....	8
Figura 2. Interacción dipolo-dipolo.....	9
Figura 3. Esquema de la interacción dipolo-dipolo inducido.....	9
Figura 4 Esquema de la interacción dipolo instantáneo – dipolo inducido. ....	10
Figura 5. Esquema de la interacción por puente de hidrogeno. ....	11
Figura 6. Agregación de dos moléculas hidrofóbicas en agua. ....	13
Figura 7. Representación esquemática de varios tipos de sistemas organizados.....	15
Figura 8. Estructura del dodecilsulfato de sodio (SDS).....	15
Figura 9. Clasificación de los surfactantes según su estructura.....	16
Figura 10. Magnitudes que definen el parámetro de empaquetamiento de un surfactante.....	18
Figura 11. Representación esquemática de una micela directa.....	20
Figura 12. Representación esquemática de una micela inversa.....	21
Figura 13. Representación esquemática de los sitios de solubilización de solutos en micelas inversas.. ....	25
Figura 14. Modelos de pseudofases para la localización de solutos a micelas inversas.....	26
Figura 15. Estructura del surfactante bis-(2-etil-hexil) sulfosuccinato de sodio (NaAOT).....	28
Figura 16. Estructura de cloruro de bencil-hexadecil-dimetilamonio, (BHDC).....	30
Figura 17. Estructura de bromuro de cetiltrimetilamonio, CTAB.....	31
Figura 18. Estructura de algunos de los fosfolípidos más utilizados en la formación de vesículas.....	32
Figura 19. Representación esquemática de una vesícula.....	33
Figura 20. Clasificación de las vesículas según su estructura y tamaño. Adaptado de la referencia 108.....	35
Figura 21. Proceso de formación de vesículas unilaminares.....	36
Figura 22. Representación esquemática de los sistemas catiónicos.....	38
Figura 23. Representación esquemática de las micelas inversas formadas por surfactantes catiónicos (a) mezcla equimolar, (b) mezcla no equimolar.....	42
Figura 24. Representación esquemática del cambio en el parámetro de empaquetamiento en la formación de surfactantes catiónicos.....	43
Figura 25. Diagrama de fases para mezclas catiónicas de surfactantes.....	44
Figura 26. Esquema de la bicapa formada por surfactantes catiónicos.....	45
Figura 27. Estructura de los iones más utilizados en la formación los líquidos iónicos (LIs).....	47
Figura 28. Estructura de algunos de los SAILS reportados en la literatura.....	49
Figura 29. Esquema general del mecanismo de reacción $S_N2$ .....	52
Figura 30. Diagrama de energía para una reacción del tipo $S_N2$ .....	53
Figura 31. Esquema de una reacción química en medio micelar en la que no ocurre reparto entre las pseudofases.....	58
Figura 32. Esquema de una reacción química en medio micelar en la que ocurre el reparto de uno de los reactivos.....	59

---

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

---

Figura 33. Esquema de una reacción química en medio micelar en la que ocurre el reparto de ambos reactivos. ....	60
Figura 34. Representación esquemática de los sitios de solubilización de fármacos en vesículas. ....	63
Figura 35. Esquema general de un equipo de DLS. ....	69
Figura 36. Representación de un gráfico de Debye. ....	71
Figura 37. Representación de un haz de luz incidiendo en partículas (a) pequeñas y (b) grandes. ....	72
Figura 38. Tipos de vibraciones moleculares. ....	76
Figura 39. Corrimiento de la frecuencia de absorción del estiramiento del grupo carbonilo (C=O) para diferentes grupos funcionales. ....	77
Figura 40. Representación de los estiramientos simétrico y asimétrico del grupo sulfonato. ....	77
Figura 41. Posibles estados de momento magnético del <i>spin</i> nuclear. ....	79
Figura 42. Diagrama de Jablonski donde se representa los diferentes procesos que ocurren entre el estado fundamental y el estado excitado. ....	80
Figura 43. Representación del efecto REES (Red-Edge Excitation Shift). ....	86
Figura 44. Estados de energía para un fluoróforo en solventes muy viscosos. ....	86
Figura 45. Estados de energía para un fluoróforo en un solvente fluido. ....	87
Figura 46. Estados de energía para un fluoróforo en un solvente donde $1/\tau \approx k_s$ . ....	87
Figura 47. Estructura de la molécula prueba HC. ....	92
Figura 48. Localización de la carga en el estado fundamental (E.F) y el estado excitado (E.E) de HC. ....	92
Figura 49. Representación esquemática de los diferentes estados excitados de HC. ....	95
Figura 50. Representación esquemática de la interacción agua-interfaz en micelas inversas de AOT (a) y BHDC (b). ....	98
Figura 51. Estructura de la molécula prueba PRODAN. ....	99
Figura 52. Posibles estados de emisión de PRODAN. ....	101
Figura 53. Esquema de reacción de formación del surfactante AOT-BHD. ....	106
Figura 54. Esquema de reacción de formación del surfactante AOT-CTA. ....	107
Figura 55. Estructuras de trifluorometanosulfonato de 4-nitrofenil-dimetilsulfonio y n-butilamina. ....	109
Figura 56. Reacción de síntesis de trifluorometanosulfonato de dimetil- 4-nitrofenilsulfonio. ....	110
Figura 57. Estructuras de (a) ferricianuro de potasio y (b) cloruro de tris (2,2'-bipiridina) Rutenio (II) ....	112
Figura 58. Representación del probable histograma de cuentas vs canales de tiempo en un experimento de conteo de fotón único. ....	117
Figura 59. Estructura de los surfactantes catiónicos AOT-BHD y AOT-CTA. ....	122
Figura 60. Bandas de los estiramientos del grupo carbonilo (C=O), estiramiento asimétrico del grupo sulfonato (S=O <sub>AS</sub> ) y estiramiento simétrico del grupo sulfonato (S=O <sub>S</sub> ) de los surfactantes NaAOT, AOT-BHD y AOT-CTA en pastilla de KBr. ....	123
Figura 61. Espectro de <sup>1</sup> H RMN del surfactante catiónico AOT-BHD en Cl <sub>3</sub> CD. ....	124
Figura 62. Espectro de <sup>1</sup> H RMN del surfactante catiónico AOT-CTA en Cl <sub>3</sub> CD. ....	125
Figura 63. Diámetros aparentes de las micelas inversas de benceno/AOT-BHD en función del W <sub>0</sub> . ....	130
Figura 64. Diámetros aparentes de las micelas inversas de benceno/AOT-CTA en función del W <sub>0</sub> . ....	131

---

**En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como  
“Nanoreactores”**

---

Figura 65. Gráfico de Debye para el sistema benceno/AOT-BHD/H <sub>2</sub> O.....	133
Figura 66. Gráfico de Debye para el sistema benceno/AOT-CTA/H <sub>2</sub> O.....	134
Figura 67. Representación esquemática de las micelas inversas de AOT-BHD y AOT-CTA.....	137
Figura 68. Espectros FT-IR del sistema benceno/AOT-BHD/HOD en la región de 2640 cm <sup>-1</sup> a 2420 cm <sup>-1</sup> a diferentes W <sub>0</sub> .....	139
Figura 69. Espectros FT-IR del sistema benceno/AOT-CTA/HDO en la región de 2630 cm <sup>-1</sup> a 2440 cm <sup>-1</sup> a diferentes W <sub>0</sub> .....	140
Figura 70. Máximos de la banda del estiramiento O-D del sistema benceno/AOT-CTA/HDO y benceno/AOT-BHD/HDO a diferentes W <sub>0</sub> .....	141
Figura 71. Máximos de la banda del estiramiento O-D de los sistemas benceno/BHDC/HOD y benceno/NaAOT/HOD a diferentes W <sub>0</sub> .....	142
Figura 72. Espectros de RMN de <sup>1</sup> H del sistema benceno/AOT-BHD/H <sub>2</sub> O a diferentes W <sub>0</sub> .....	144
Figura 73. Espectros de RMN de <sup>1</sup> H (ppm) del sistema benceno/AOT-CTA/H <sub>2</sub> O a diferentes W <sub>0</sub> .....	144
Figura 74. Desplazamientos químicos de RMN de <sup>1</sup> H (ppm) de H <sub>2</sub> O en el sistema benceno/AOT-BHD/H <sub>2</sub> O (■) y benceno/AOT-CTA/H <sub>2</sub> O (●) en función del W <sub>0</sub> .....	146
Figura 75. Proyecciones de Newman de las configuraciones <i>gauche</i> y <i>trans</i> de NaAOT.....	148
Figura 76. Espectro de FT-IR de AOT-BHD, AOT-CTA y AOT en benceno en la región de 1770 cm <sup>-1</sup> a 1690 cm <sup>-1</sup> . W <sub>0</sub> = 0.....	149
Figura 77. Espectros FT-IR del sistema benceno/AOT-CTA/H <sub>2</sub> O en la región de 1770 cm <sup>-1</sup> a 1700 cm <sup>-1</sup> a diferentes W <sub>0</sub> .....	150
Figura 78. Espectros FT-IR del sistema benceno/AOT-BHD/H <sub>2</sub> O en la región de 1770 cm <sup>-1</sup> a 1700 cm <sup>-1</sup> a diferentes W <sub>0</sub> .....	151
Figura 79. Espectro de FT-IR de AOT-BHD, AOT-CTA y NaAOT en benceno en la región de 1350 cm <sup>-1</sup> a 1100 cm <sup>-1</sup> . W <sub>0</sub> = 0.....	153
Figura 80. Espectros FTIR del sistema benceno/AOT-BHD/H <sub>2</sub> O en la región de 1330 cm <sup>-1</sup> a 1110 cm <sup>-1</sup> a diferentes W <sub>0</sub> .....	154
Figura 81. Espectros FTIR del sistema benceno/AOT-CTA/H <sub>2</sub> O en la región de 1330 cm <sup>-1</sup> a 1110 cm <sup>-1</sup> a diferentes W <sub>0</sub> .....	155
Figura 82. Representación esquemática de los acoplamientos vibracionales del estiramiento simétrico del grupo sulfonato de AOT.....	157
Figura 83. Espectro de FTIR de AOT-BHD, AOT-CTA y NaAOT en clorobenceno en la región de 1080 cm <sup>-1</sup> a 1000 cm <sup>-1</sup> . W <sub>0</sub> = 0.....	158
Figura 84. Espectro de FTIR para el sistema clorobenceno/AOT-BHD/H <sub>2</sub> O en la región de 1080 cm <sup>-1</sup> a 1000 cm <sup>-1</sup> . W <sub>0</sub> = variable.....	160
Figura 85. Espectro de FTIR para el sistema clorobenceno/AOT-CTA/H <sub>2</sub> O en la región de 1080 cm <sup>-1</sup> a 1000 cm <sup>-1</sup> . [Surfactante] = 0,05 M. W <sub>0</sub> = variable.....	161
Figura 86. Asignación de los protones de la cabeza polar de AOT-BHD y AOT-CTA.....	161
Figura 87. Espectros de RMN de <sup>1</sup> H de los sistemas benceno/AOT-BHD (a) y benceno/AOT-CTA (b) en la región de 5,25 a 2,75 ppm. W <sub>0</sub> = 0.....	162

---

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

---

Figura 88. Desplazamientos químicos de RMN de $^1\text{H}$ (ppm) de los protones correspondientes al anión AOT en el sistema benceno/AOT-BHD/ $\text{H}_2\text{O}$ en función del $W_0$ .	165
Figura 89. Desplazamientos químicos de $^1\text{H}$ RMN (ppm) de los protones correspondientes al anión AOT en el sistema benceno/AOT-CTA/ $\text{H}_2\text{O}$ en función del $W_0$ .	166
Figura 90. Desplazamientos químicos de $^1\text{H}$ RMN (ppm) de los protones correspondientes al catión BHD en el sistema benceno/AOT-BHD/ $\text{H}_2\text{O}$ en función del $W_0$ .	167
Figura 91. Desplazamientos químicos de $^1\text{H}$ RMN (ppm) del proton $\text{H}_\alpha$ correspondiente al catión BHD $^+$ en el sistema benceno/AOT-BHD/ $\text{H}_2\text{O}$ en función del $W_0$ .	168
Figura 92. Desplazamientos químicos de $^1\text{H}$ RMN (ppm) de los protones correspondientes al catión CTA en el sistema benceno/AOT-CTA/ $\text{H}_2\text{O}$ en función del $W_0$ .	169
Figura 93. Representación de la interacción agua-interfaz en el sistema benceno/AOT-BHD	170
Figura 94. Representación de la interacción agua-interfaz en el sistema benceno/AOT-CTA.	171
Figura 95. Espectros de absorción de HC en micelas inversas de benceno/AOT-BHD variando la $[\text{AOT-BHD}]$ a $W_0 = 0$ .	173
Figura 96. Espectros de emisión de HC en micelas inversas de benceno/AOT-BHD variando la $[\text{AOT-BHD}]$ a $W_0 = 0$ .	173
Figura 97. Corrimientos de los máximos de absorción y de emisión de HC en micelas inversas de benceno/AOT-BHD variando la $[\text{AOT-BHD}]$ .	174
Figura 98. Espectros de absorción de HC en micelas inversas de benceno/AOT-CTA variando la $[\text{AOT-CTA}]$ .	176
Figura 99. Espectros de emisión de HC en micelas inversas de benceno/AOT-CTA variando la $[\text{AOT-CTA}]$ a $W_0 = 0$ .	177
Figura 100. Corrimientos de los máximos de absorción y de emisión de HC en micelas inversas de benceno/AOT-CTA variando la $[\text{AOT-CTA}]$ . $W_0 = 0$ .	177
Figura 101. Valores del REES de HC en micelas inversas de benceno/AOT-BHD y benceno/AOT-CTA variando la $[\text{surfactante}]$ a $W_0 = 0$ .	179
Figura 102. Corrimientos de los máximos de absorción y de emisión de HC en micelas inversas de benceno/AOT-BHD/ $\text{H}_2\text{O}$ variando la $[\text{AOT-BHD}]$ . $W_0 = 1.5$ .	182
Figura 103. Corrimientos de los máximos de absorción y de emisión de HC en micelas inversas de benceno/AOT-CTA/ $\text{H}_2\text{O}$ variando la $[\text{AOT-CTA}]$ . $W_0 = 2$ .	184
Figura 104. Esquema de los sistemas organizados formados por AOT-BHD y AOT-CTA en agua.	193
Figura 105. Patrón de difracción de rayos X (SAXS) del sistema AOT-BHD/ $\text{H}_2\text{O}$ .	196
Figura 106. Espectros de absorción de HC en vesículas de AOT-BHD a media que aumenta la $[\text{AOT-BHD}]$ .	199
Figura 107. Espectros de emisión de HC en vesículas de AOT-BHD a media que aumenta la $[\text{AOT-BHD}]$ .	200
Figura 108. Máximos de emisión de HC en las vesículas de AOT-BHD y DOPC a medida que aumenta la $[\text{surfactante}]$ .	201

---

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

---

Figura 109. Valores de REES de la molécula HC en vesículas de AOT-BHD (■) y DOPC (●) al variar la [surfactante]. .....	202
Figura 110. Tiempos de vida de fluorescencia ( $\tau$ ) de HC en vesículas de AOT-BHD y DOPC a diferentes $\lambda_{Emis}$ .....	205
Figura 111. Representación esquemática de HC incorporada en las vesículas de AOT-BHD y DOPC. ....	205
Figura 112. Espectro de emisión de PRODAN en vesículas de AOT-BHD/H <sub>2</sub> O a medida que aumenta la [AOT-BHD]. .....	208
Figura 113. Relación de intensidades a 448 nm y 525 nm del espectro de emisión de PRODAN en las vesículas de AOT-BHD a medida que aumenta la [AOT-BHD]. .....	209
Figura 114. Representación esquemática del reparto de PRODAN en las vesículas de DOPC y AOT-BHD .....	210
Figura 115. Valores de REES de la molécula PRODAN en vesículas de AOT-BHD y DOPC al variar la [Surfactante]. .....	211
Figura 116. Representación esquemática de PRODAN incorporada en las vesículas de AOT-BHD y DOPC. ....	213
Figura 117. Intensidad de emisión de HC en las vesículas de AOT-BHD a medida que aumenta la [AOT-BHD]. .....	216
Figura 118. Intensidad de emisión de PRODAN en las vesículas de AOT-BHD a medida que aumenta la [AOT-BHD]. .....	218
Figura 119. Esquema de la reacción de sustitución nucleofílica entre n-butilamina y trifluorometanosulfonato de 4-nitrofenil-dimetilsulfonio. ....	222
Figura 120. Espectros de absorción en etanol de trifluorometanosulfonato de dimetil- 4-nitrofenilsulfonio y 4-nitrofenil-metil sulfuro. ....	222
Figura 121. Mecanismo de reacción de la sustitución nucleofílica entre n-butilamina y trifluorometanosulfonato de 4-nitrofenil-dimetilsulfonio. ....	223
Figura 122. Espectros de absorción en la región de 300 a 430 nm para la cinética de reacción entre n-butilamina y sulfonio en benceno. ....	225
Figura 123. Cambios en la absorbancia en función del tiempo ( $\lambda = 342$ nm) para la cinética de reacción entre n-butilamina y sulfonio en benceno. ....	226
Figura 124. Variación de la $k_{Obs}$ en función de la [amina] para la reacción entre n-butilamina y sulfonio en benceno. [.....]	227
Figura 125. Variación de la $k_{Obs}$ en función de la [amina] para la reacción entre n-butilamina y sulfonio en benceno saturado con agua.....	228
Figura 126. Variación de la $k_{Obs}$ en función de la [n-butilamina] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/NaAOT $W_0 = 0$ . ....	230
Figura 127. Variación de la $k_{Obs}$ en función de la [NaAOT] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/ AOT. $W_0 = 0$ .....	231
Figura 128. Esquema del reparto de los sustratos para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en medio micelar. ....	233

---

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

---

Figura 129. Variación de la $k_{obs}$ en función de la [NaAOT] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/NaAOT; $W_0 = 0$ .....	235
Figura 130. Variación de la $k_{obs}$ en función de la [NaAOT] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/NaAOT. ....	236
Figura 131. Variación de la $k_{obs}$ en función de la [NaAOT] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/NaAOT; $W_0 = 10$ .. ....	236
Figura 132. Variación de la $k_{obs}$ en función de la [n-butilamina] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/AOT-BHD $W_0 = 0$ .....	237
Figura 133. Variación de la $k_{obs}$ en función de la [n-butilamina] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/AOT-CTA $W_0 = 0$ .....	238
Figura 134. Variación de la $k_{obs}$ en función de la [AOT-BHD] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/ AOT-BHD. $W_0 = 0$ . ....	239
Figura 135. Variación de la $k_{obs}$ en función de la [AOT-CTA] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/ AOT-CTA. $W_0 = 0$ .....	239
Figura 136. Variación de la $k_{obs}$ en función de la [AOT-BHD] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/AOT-BHD; $W_0 = 0$ .....	240
Figura 137. Variación de la $k_{obs}$ en función de la [AOT-CTA] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/AOT-CTA; $W_0 = 0$ .....	241
Figura 138. Variación de la $k_{obs}$ en función de la [AOT-BHD] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/AOT-BHD; $W_0 = 1,5$ .. ....	242
Figura 139. Variación de la $k_{obs}$ en función de la [AOT-CTA] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/AOT-CTA; $W_0 = 1,5$ .....	242
Figura 140. Representación esquemática de la solvatación de sulfonio en el sistema benceno/AOT-CTA/H <sub>2</sub> O .....	246
Figura 141. Representación esquemática de la solvatación de sulfonio en el sistema benceno/AOT-BHD/H <sub>2</sub> O.....	247
Figura 142. Porcentaje de Hemólisis de las vesículas de AOT-BHD a diferentes concentraciones de surfactante a pH fisiológico (7.4) .....	249
Figura 143. Fotos representativas de la necropsia de ratones en grupo control y grupo experimental sometido a la inyección de vesículas de AOT-BHD. ....	251

## ***Índice de Tablas***

---

Tabla 1. Clasificación de surfactantes según la carga de su cabeza polar. ....	17
Tabla 2. Representación de algunos sistemas organizados formados por los surfactantes de acuerdo a su parámetro de empaquetamiento.....	19
Tabla 3. Desplazamientos químicos <sup>1</sup> H RMN de los surfactantes BHDC, NaAOT y AOT-BHD en Cl <sub>3</sub> CD.....	124
Tabla 4. Desplazamientos químicos <sup>1</sup> H RMN de los surfactantes CTAB, NaAOT y AOT-CTA en Cl <sub>3</sub> CD.....	125
Tabla 5. Test Solubilidad de NaAOT, BHDC, CTAB, AOT-BHD y AOT-CTA en diferentes solventes orgánicos alifáticos y aromáticos. ....	128
Tabla 6. Desplazamientos químicos de <sup>1</sup> H RMN de los surfactantes AOT, BHDC y AOT-BHD en benceno a W <sub>0</sub> = 0.....	163
Tabla 7. Desplazamientos químicos de <sup>1</sup> H RMN de los surfactantes NaAOT y AOT-CTA en benceno a W <sub>0</sub> = 0. ....	164
Tabla 8. Valores del λ <sub>Max</sub> de absorción, λ <sub>Max</sub> de emisión y REES de HC en micelas inversas de AOT-BHD y AOT-CTA a diferentes W <sub>0</sub> . [Surfactante].....	185
Tabla 9. Diámetros aparentes (d <sub>ap</sub> ) e índices de polidispersidad (IPD) de los sistemas formados por el surfactante AOT-BHD en agua a distintas concentraciones de surfactante. ....	191
Tabla 10. Diámetros aparentes (d <sub>ap</sub> ) e índices de polidispersidad (IPD) de los sistemas formados por el surfactante AOT-CTA en agua a distintas concentraciones de surfactante.. ....	192
Tabla 11. Diámetros aparentes (d <sub>ap</sub> ) de los sistemas formados por la mezcla de surfactantes NaAOT y BHDC en agua, en distintas proporciones de mezcla y concentración total de surfactante.. ....	195
Tabla 12. Diámetros aparentes (d <sub>ap</sub> ) de los sistemas formados por la mezcla de surfactantes NaAOT y CTAB en agua, en distintas proporciones de mezcla y concentración total de surfactante.. ....	195
Tabla 13. Resultados extraídos del ajuste gaussiano del patrón de difracción de rayos X (SAXS) del sistema AOT-BHD/H <sub>2</sub> O a 24 °C.....	197
Tabla 14. Tiempos de vida de fluorescencia de HC en vesículas de AOT-BHD a diferentes λ <sub>Emis</sub> .....	203
Tabla 15. Tiempos de vida de fluorescencia de PRODAN en vesículas de AOT-BHD a diferentes [AOT-BHD]. ....	212
Tabla 16. Constante de velocidad bimolecular (k <sub>2</sub> ) para la reacción de sustitución nucleofílica entre n-butilamina y sulfonio en diferentes solventes.....	229
Tabla 17. Parámetros cinéticos y constantes de reparto (K <sub>A</sub> ) para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en diferentes medios.....	243
Tabla 18. Control de ingesta de alimentos y peso de ratas y ratones sometidos a la inyección de vesículas de AOT-BHD. ....	250
Tabla 19. Actividad enzimática de transaminasas y fosfatasa alcalina de ratas y ratones sometidos a la inyección de vesículas de AOT-BHD. ....	251





## ***Motivación***

---

La química supramolecular tiene como objetivo el desarrollo y estudio de sistemas altamente complejos formados por la interacción de varios componentes a través de fuerzas intermoleculares no covalentes.<sup>1</sup> Dentro de la química supramolecular, el estudio de los llamados sistemas organizados ha cobrado una gran relevancia en los últimos años.<sup>2</sup> Estos sistemas, dentro de los que se destacan las micelas, micelas inversas y vesículas, constituyen un grupo de agregados supramoleculares que presentan un rango muy amplio de aplicaciones.<sup>1</sup> Estas soluciones organizadas han sido empleadas en varias ramas de la ciencia moderna y la tecnología,<sup>3-7</sup> la industria de los colorantes, los detergentes y cosméticos, extracción líquido-líquido, electrosíntesis orgánica, catálisis, almacenamiento de energía fotoquímica, sustitutos de la sangre, simulación de membranas biológicas, síntesis de nanopartículas y química analítica.<sup>2-6,10</sup> Debido a las similitudes estructurales que presentan con las membranas biológicas, los sistemas organizados han sido utilizados como agentes imitadores de membrana. De hecho gran parte del conocimiento de la estructura de las membranas biológicas se obtuvo a través del estudio de sistemas organizados, especialmente vesículas y liposomas.<sup>2,9</sup>

Teniendo en cuenta todo lo mencionado anteriormente; en los últimos años se ha intensificado el desarrollo de nuevos sistemas organizados que permitan ampliar el rango de acción y aplicación de los mismos. Esta es precisamente la motivación de este trabajo de tesis doctoral, la formación, estudio y aplicación de nuevos sistemas organizados con nuevas propiedades fisicoquímicas. Es fundamental el poder entender el abanico de posibilidades que ofrecen estos nuevos sistemas organizados, sobre todo si se los quiere utilizar en forma correcta en cualquier aplicación. También es necesario mencionar que la generación de estos nuevos sistemas permitirá avanzar el conocimiento en la química supramolecular y en el de la fisicoquímica en general.

---

# 1. *Objetivos*

---

Para el desarrollo de esta tesis doctoral se planteó como objetivo, la formación y caracterización fisicoquímica de nuevos sistemas organizados, específicamente micelas inversas y vesículas formadas por surfactantes del tipo catiónico. En este sentido se llevó a cabo la caracterización mediante el empleo de técnicas invasivas (espectroscopia UV-Visible de absorción y emisión) y no invasivas (espectroscopias FTIR,  $^1\text{H}$  RMN y de dispersión dinámica y estática de la luz, DLS y SLS), de propiedades tales como la micropolaridad, microviscosidad, propiedades aceptoras y dadoras de puente de hidrógeno y de electrones de dichos sistemas organizados. De esta manera, se puso énfasis en descubrir múltiples funciones que los medios organizados pueden ofrecer para su aplicación como nanoreactores tanto para el estudio de mecanismo de reacción y catálisis en el caso de las micelas inversas y como sistemas de liberación controlada de fármacos en las vesículas.

Con el fin de desarrollar los objetivos planteados, fue necesario establecer una serie de objetivos específicos a lo largo de la tesis doctoral:

- Sintetizar y caracterizar dos nuevos surfactantes catiónicos, en los que el componente aniónico es el surfactante 1,4-bis (2-etil-hexil) sulfosuccinato de sodio (AOT) y los componentes catiónicos son los surfactantes bencildimetil-hexadecil amonio (BHD) y cetiltrimetil amonio (CTA).
- Estudiar mediante las técnicas de dispersión dinámica (DLS) y estática de la luz (SLS), los sistemas formados por dos nuevos surfactantes catiónicos: 1,4-bis (2-etil-hexil) sulfosuccinato de bencil-hexadecil amonio (AOT-BHD) y 1,4-bis (2-etil-hexil) sulfosuccinato de cetiltrimetil amonio (AOT-CTA) en un solvente no polar como benceno.
- Explorar mediante las técnicas no invasivas FTIR y RMN de  $^1\text{H}$  la interacción entre el agua encapsulada y la cabeza polar de los surfactantes catiónicos AOT-BHD y AOT-CTA en los sistemas micelares formados en benceno.
- Estudiar mediante las técnicas espectroscopias de absorción UV-visible y emisión de fluorescencia propiedades fisicoquímicas (micropolaridad,

---

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

---

capacidad donadora de electrones y microviscosidad) de la interfaz micelar en los sistemas benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O y benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O. Para esto se utilizara como sonda óptica de emisión y absorción la molécula ioduro de trans-4-[4-(dimetil-amino)-estiril]-1-metilpiridinio (HC).

- Evaluar la capacidad de AOT-BHD y AOT-CTA de formar distintos sistemas organizados en agua, mediante el uso de la técnica de DLS y dispersión de rayos X a bajos ángulos (SAXS).
- Caracterizar mediante el uso de las sondas ópticas HC y 6-propionil-2-(N, N dimetil) aminonaftaleno (PRODAN), propiedades fisicoquímicas de la bicapa (micropolaridad, capacidad donadora de electrones y microviscosidad) en las vesículas formadas de manera espontánea por AOT-BHD y comparar los resultados obtenidos con los antecedentes existentes para vesículas unilaminares formadas por fosfolípidos.
- Utilizar las micelas inversas formadas por AOT-BHD en benceno como nanoreactores para estudiar la reacción de sustitución nucleofílica entre trifluorometanosulfonato de 4-nitrofenil-dimetilsulfonio y n-butilamina.
- Evaluar el posible uso de las vesículas unilaminares formadas por AOT-BHD como sistemas candidatos para su uso en liberación controlada de fármacos; estudiando su toxicidad en medios *in-vitro* e *in-vivo*.



---

## *2. Introducción*

---

## 2.1 Interacciones Moleculares

---

Como se mencionó anteriormente, la química supramolecular abarca el estudio de los sistemas formados por interacciones intermoleculares no covalentes, entre varios componentes. Es por esto que antes de ahondar en el estudio de los sistemas organizados es necesario entender los diferentes tipos de interacciones moleculares que pueden llegar a aparecer en dichos sistemas.

Se puede decir que las interacciones moleculares, llevan a que un solvente no deba ser considerado como un continuo macroscópico caracterizado solamente por constantes físicas tales como densidad, constante dieléctrica, índice de refracción, entre otras,<sup>11</sup> sino como un discontinuo que consiste en moléculas de solvente interactuando entre sí. De acuerdo a estas interacciones, aparecen solventes con una estructura interna muy ordenada, como es el caso del agua. También hay solventes que presentan interacciones intermoleculares débiles y por tanto una estructura interna menos ordenada, como los hidrocarburos.<sup>11</sup>

Las interacciones moleculares pueden ser clasificadas en tres categorías diferentes:<sup>12</sup>

- **Interacciones no específicas.**
- **Interacciones específicas.**
- **Interacciones hidrofóbicas.**

• **Interacciones no específicas:** Son interacciones atractivas entre moléculas, que operan a distancias “grandes”, de varios radios de Van Der Waals. Estas interacciones intermoleculares pueden ser clasificadas, a su vez, en cuatro categorías distintas.<sup>13</sup>

I) *Interacción ion-dipolo:*

Este tipo de interacciones se da entre iones y moléculas polares. Una molécula es polar si su centro de carga negativa (-q), no coincide con su centro de carga positiva (+q), es decir, si tiene un momento dipolar ( $\mu$ ) distinto de cero. Esta propiedad se define por la ecuación  $\mu = q \times d$ , donde d es la distancia de separación entre ambas cargas. Si la molécula contiene varios dipolos, entonces el momento dipolar neto estará dado por el vector suma de los momentos dipolares de cada uno. Cuando estos dipolos se encuentran dentro del campo eléctrico que genera el ión, se orientan de manera tal que su carga atractiva respecto del ión (es decir el dipolo con carga opuesta), queda cerca de éste en tanto que la carga repulsiva queda alejada. Este tipo de interacciones son importantes en soluciones de compuestos iónicos en solventes dipolares.<sup>11,14</sup> En la Figura 1 se muestra un esquema de la interacción ion-dipolo.

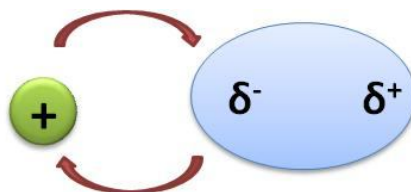


Figura 1. Interacción ion-dipolo

II) *Interacción dipolo-dipolo:*

Este tipo de interacciones se presentan cuando dos moléculas polares (dipolos) se aproximan entre sí, esto produce una interacción entre las cargas opuestas. Esta fuerza de atracción dipolo-dipolo es mayor cuando la polarización de las moléculas es más grande.<sup>13</sup> En la Figura 2 se muestra un esquema de la interacción dipolo-dipolo.



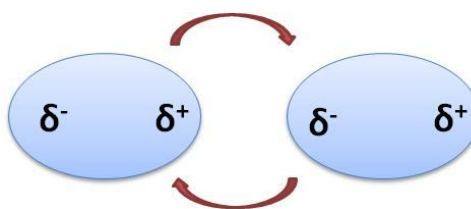


Figura 2. Interacción dipolo-dipolo.

III) *Interacción dipolo-dipolo inducido:*

En este caso, el campo eléctrico de una molécula A con un momento dipolar permanente,  $\mu$ , puede inducir un momento dipolar en una molécula B vecina no polar. El dipolo inducido se encuentra siempre en la dirección del vector  $\mu_A$  y, por lo tanto, siempre existe atracción entre las dos moléculas. El momento dipolar inducido será mayor cuanto mayor sea la polarizabilidad  $\mu_B$  (capacidad de distorsionar sus orbitales moleculares) de la molécula no polar. De la misma manera, una partícula cargada puede inducir un momento dipolar en una molécula vecina. En este caso, la fuerza de la interacción, ión–dipolo inducido, dependerá de la polarizabilidad de la molécula no polar y del campo polarizante ejercido por la carga del ión.<sup>11,14</sup> En la Figura 3 se muestra el esquema de la interacción dipolo-dipolo inducido.

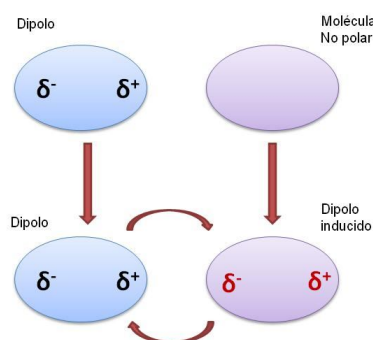


Figura 3. Esquema de la interacción dipolo-dipolo inducido.

IV) *Interacción dipolo instantáneo – dipolo inducido (Interacciones dispersivas o fuerzas de interacción de London):*

Estas fuerzas de dispersión son de corto alcance y son las responsables de la agregación de moléculas que no poseen cargas ni momentos dipolares permanentes. El continuo movimiento de los electrones puede resultar, en un dado instante, en un momento dipolar pequeño que puede polarizar, o inducir, otro momento dipolar en una molécula vecina. Este acoplamiento sincronizado de los movimientos electrónicos resulta en una atracción neta de las moléculas. En moléculas con electrones  $\pi$ , las fuerzas dispersivas son bastante fuertes. En la Figura 4 se muestra una representación de la interacción dipolo instantáneo – dipolo inducido.

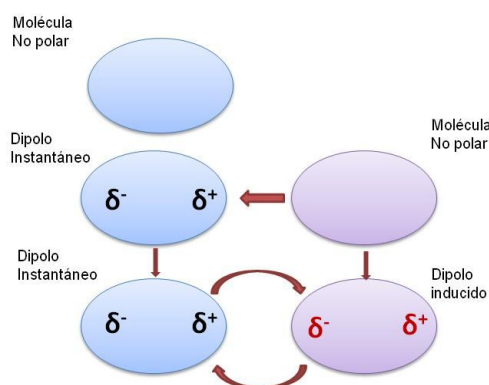
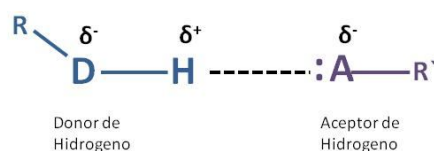


Figura 4 Esquema de la interacción dipolo instantáneo – dipolo inducido.

• **Interacciones específicas:** Las interacciones específicas incluyen el puente de hidrógeno y los complejos electrón - dador -aceptor (EDA). Estas interacciones son efectivas únicamente cuando las moléculas interactuantes tienen sitios específicos que pueden ponerse en contacto, es decir, a diferencia de las interacciones no específicas, requieren una aproximación mucho mayor entre las moléculas. Son direccionales y conducen a compuestos moleculares con estequiometría definida.

l) *Puente de hidrógeno:*

Los líquidos que poseen grupos hidroxilo u otros grupos con un átomo de hidrógeno unido a un átomo electronegativo X están fuertemente asociados y tienen puntos de ebullición anormales. Estas características han sido atribuidas a la ocurrencia de fuerzas intermoleculares particulares. Designadas como puentes de hidrógeno o enlaces de hidrógeno, este tipo de interacción está caracterizada por la divalencia coordinativa del átomo de hidrógeno involucrado. Una definición general de enlace puente de hidrógeno es: cuando un átomo de hidrógeno unido covalentemente forma un segundo enlace con otro átomo.<sup>15-17</sup> En la Figura 5 se muestra una representación de la interacción puente de hidrógeno entre una molécula dadora de puente de hidrógeno (R-D-H) y una molécula aceptora de puente de hidrógeno (A-R').



**Figura 5.** Esquema de la interacción por puente de hidrogeno.

El puente de hidrógeno puede ser *intermolecular* o *intramolecular*. Ambos tipos de puente de hidrógeno se pueden encontrar simultáneamente en un dado sistema, dependiendo de las características del soluto y del solvente.<sup>16,17</sup> Los dadores del par de electrones (o aceptores de hidrógeno) más importantes son los átomos de oxígeno en alcoholes, éteres y compuestos carbonílicos; y los átomos de nitrógeno en las aminas alifáticas y heterociclos.<sup>18</sup> Asimismo, los electrones  $\pi$  de los compuestos aromáticos, alquenos y alquinos, en algunos casos pueden actuar como aceptores débiles de hidrógenos.<sup>11</sup>

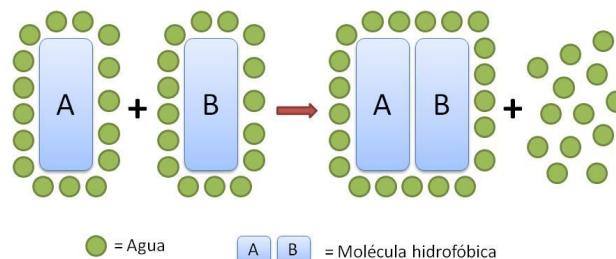
II) *Complejos electrón dador-aceptor (EDA):*

Los complejos EDA se establecen entre una molécula dadora de electrones (D), es decir, con potencial de ionización bajo, y otra molécula aceptora de electrones (A), es decir, con afinidad electrónica alta. Generalmente es aceptado que las características de la banda de absorción de mayor longitud de onda (banda de transferencia de carga) de esos complejos están asociadas a la transferencia de electrones desde la molécula dadora hacia la aceptora.<sup>11</sup> En las Ecuaciones 1 y 2 se muestra la representación de una interacción EDA, entre un donador (D) y un aceptor (A). Los complejos EDA requieren una estequiometría y geometría definida. Su formación (Ecuación 1), es un proceso de equilibrio y el complejo formado presenta la estructura mostrada en la Ecuación 2.<sup>11</sup>



• **Interacciones hidrofóbicas:** Este tipo de interacciones ocurren en sistemas donde los componentes tienen muy poca tendencia a interactuar físicamente y por lo tanto la disolución de uno en el otro es desfavorable.<sup>11,14</sup> Por definición, una sustancia es hidrofóbica si no es miscible con el agua. Básicamente las interacciones hidrofóbicas ocurren cuando la molécula en cuestión no es capaz de interactuar con las moléculas de agua ni por interacciones ión dipolo ni mediante puentes de hidrógeno. Un ejemplo típico es la disolución de hidrocarburos en agua donde son muy poco solubles. En este caso, se genera un alto ordenamiento de las moléculas de agua alrededor del hidrocarburo que conlleva una disminución de la entropía del sistema. Como consecuencia de esto, el número de coordinación de las moléculas de agua aumenta de 3 en agua pura a 4 cuando se encuentra hidratando al hidrocarburo.<sup>11,13,16</sup>

En la Figura 6 se muestra el proceso de solvatación de dos moléculas hidrofóbicas en agua.



**Figura 6.** Agregación de dos moléculas hidrofóbicas (A y B) en agua. Adaptado de la referencia 2.

Tal como se muestra en la Figura 6, al ponerse en contacto las moléculas A y B, disminuye el número de moléculas de agua que están en contacto directo con aquellas. La disolución de un compuesto hidrocarbonado en agua está normalmente asociado con un aumento en la energía de Gibbs del sistema ( $\Delta G > 0$ ). Como se conoce experimentalmente que al disolver un hidrocarburo en agua el proceso es exotérmico ( $\Delta H < 0$ ) entonces la entropía del sistema debería disminuir ( $\Delta G = \Delta H - T \Delta S$ ). Esto puede ser interpretado como una consecuencia de una estructura muy ordenada de las moléculas de agua alrededor de las moléculas hidrofóbicas. Es decir, las moléculas de agua se encuentran más empaquetadas alrededor de las moléculas hidrofóbicas que en el agua pura. En la Figura 6 debido al contacto entre las moléculas hidrofóbicas A y B, son pocas moléculas de agua las que están ahora en contacto directo con estas. Por lo tanto debido a este ordenamiento la entropía del sistema será mayor ( $\Delta S > 0$ ). Además, se requiere de energía térmica para la desestructuración de la capa de hidratación alrededor de A y B ( $\Delta H > 0$ ) y la energía libre disminuye luego de la agregación ( $\Delta G < 0$ ). Por esto, para moléculas hidrofóbicas disueltas en agua es energéticamente favorable agregarse y expulsar moléculas de agua de su capa de hidratación. Este fenómeno se suele llamar *interacción hidrofóbica* y refleja la desventaja termodinámica de poner en contacto grupos hidrofílicos con grupos hidrofóbicos.<sup>16,19</sup> Este efecto juega un rol muy importante en la estabilización de conformaciones particulares de polipéptidos y proteínas en agua, en la unión bioquímica entre enzima y sustrato y en la formación de agregados micelares en agua.<sup>20</sup>

Como se mencionó anteriormente, todas estas interacciones intermoleculares juegan un papel fundamental dentro de la química supramolecular; en especial en la formación de los llamados sistemas organizados.

## **2.II Sistemas Organizados**

---

Los sistemas organizados representan un conjunto de agregados supramoleculares, que aunque difieren entre sí, comparten características concernientes a la orientación, agregación y formación de estructuras. Generalmente estos sistemas se forman por la asociación de moléculas en un medio fluido, que en la mayoría de los casos es agua.<sup>21-23</sup> También pueden formarse por el agregado de un tercer o cuarto componente, resultando en sistemas binarios, terciarios o cuaternarios, respectivamente. Las soluciones que contienen sistemas organizados, son soluciones “microheterogéneas” ya que aunque a simple vista presentan una sola fase, a nivel microscópico están formadas por dos o más fases. Asimismo es importante destacar que la mayoría de los sistemas microheterogéneos, son soluciones ópticamente transparentes, isotrópicas y termodinámicamente estables,<sup>20</sup> requerimientos necesarios para el desarrollo de estudios espectroscópicos. En la Figura 7 se muestra la representación simplificada de algunos de los sistemas organizados más estudiados.

Los sistemas organizados mencionados anteriormente, tienen en su mayoría moléculas tensoactivas o anfífilas como componente principal. Estas moléculas son capaces de alterar el comportamiento interfacial de dos o más fases inmiscibles en contacto, actuando como una barrera.

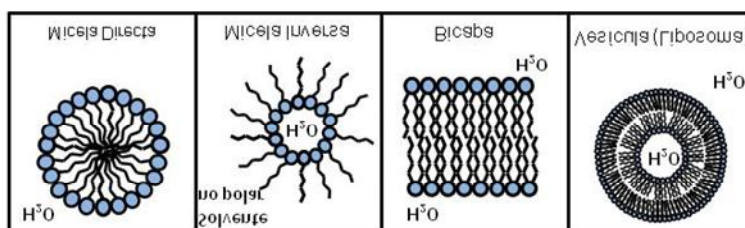


Figura 7. Representación esquemática de varios tipos de sistemas organizados.

## 2.II.1 Surfactantes

Los surfactantes, del inglés *surfactant* (*surface active agent*), son moléculas anfifílicas que se identifican por tener dos grupos que difieren marcadamente en la propiedad de solubilizarse en solventes de diferente polaridad. Cuando se trata de soluciones acuosas estos dos grupos se conocen como hidrofílico e hidrofóbico dependiendo de su afinidad con el agua.<sup>24 - 26</sup> Estas dos partes también reciben comúnmente el nombre de cabeza y cola, para indicar respectivamente la parte polar y no polar de la molécula. En la Figura 8 se muestra la estructura de un anfifilo típico, dodecilsulfato de sodio (SDS), en ella se demarcan las zonas de diferente polaridad de la molécula.

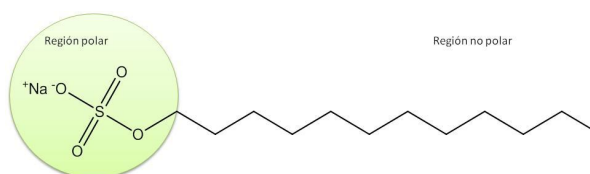
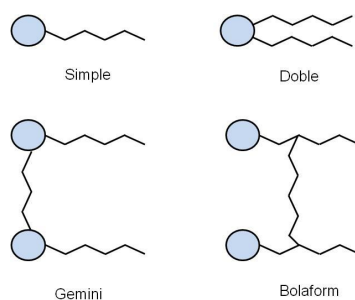


Figura 8. Estructura del dodecilsulfato de sodio (SDS) en la que se demarcan sus diferentes zonas

Según el caso y el uso, los surfactantes pueden ser nombrados como jabón, detergente, tensoactivo, emulsionante, dispersante, espumante, humectante, inhibidor de corrosión, etc.<sup>2</sup> Generalmente la parte no polar de los surfactantes está constituida por cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas usualmente mayores a 8 átomos de carbono, en ocasiones asociadas a anillos aromáticos. Por otro lado, la parte polar de la

estructura está constituida habitualmente por grupos con carga eléctrica neta, tales como los grupos carboxilato y aminos o en el caso de los surfactantes no iónicos por cadenas de polióxido de etileno, entre otros. Debido a que las interacciones que presenta un grupo polar iónico son típicamente diez veces más intensas que las presentes entre la parte no polar de la molécula de surfactante,<sup>20</sup> es necesario que en la molécula anfifílica el grupo no polar sea netamente más grande que el grupo polar de carácter iónico; por esto es común esquematizar la molécula de surfactante con una pequeña cabeza polar y una larga cola no polar. Los surfactantes pueden clasificarse según su estructura química en agua en cuatro grupos:<sup>25,27,28</sup> surfactantes aniónicos, catiónicos, no iónicos y zwitteriónicos. En la Tabla 1 se muestran algunas de las estructuras más representativas de cada uno de estos grupos de surfactantes.

Dentro de los surfactantes iónicos también es posible realizar una clasificación de acuerdo a su complejidad<sup>29-34</sup>. En la Figura 9 se pueden observar la representación de cada una de estas clasificaciones:



**Figura 9.** Clasificación de los surfactantes según su estructura.

**Simples:** una cabeza polar y una cadena hidrocarbonada no polar.

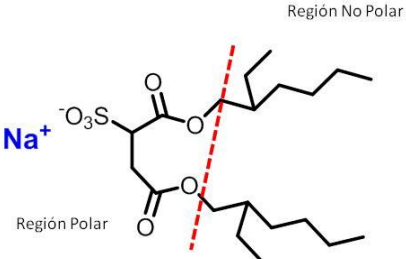
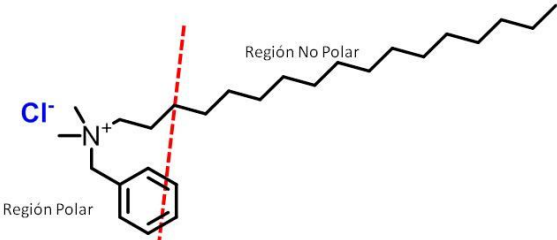
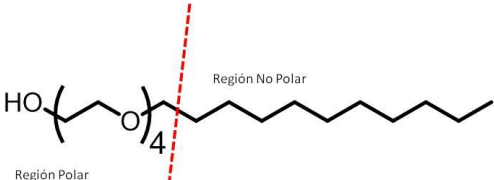
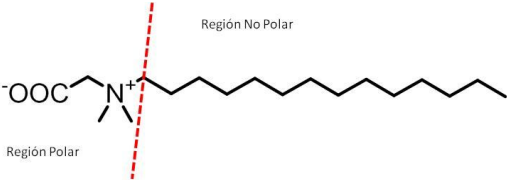
**Dobles:** una cabeza polar y dos cadenas hidrocarbonadas no polares.

**Gemini:** dos surfactantes de cadena simple, cuyas cabezas polares están conectadas por medio de una cadena espaciadora.

**Bolaform:** dos surfactantes de cadena simple, cuyas colas están conectadas por medio de una cadena espaciadora.



Tabla 1. Clasificación de surfactantes según la carga de su cabeza polar.

Clasificación de surfactantes según la carga de su cabeza polar.	Surfactante más representativo
<p><b>Surfactante aniónico:</b> Presentan una carga (-) en su cabeza polar.</p>	 <p>Región No Polar</p> <p>Región Polar</p> <p><math>\text{Na}^+</math></p> <p>diocilsulfosuccinato de sodio (AOT).</p>
<p><b>Surfactante catiónico:</b> Presentan una carga (+) en su cabeza polar.</p>	 <p>Región No Polar</p> <p>Región Polar</p> <p><math>\text{Cl}^-</math></p> <p>cloruro de bencildimetilhexadecil amonio (BHDC)</p>
<p><b>Surfactante no ionico:</b> No presentan una carga neta en su cabeza polar.</p>	 <p>Región No Polar</p> <p>Región Polar</p> <p>polietilenglicol dodecil eter (Brij - 30)</p>
<p><b>Surfactante zwiteriónicos:</b> Presentan cargas (-) y (+) en su cabeza polar.</p>	 <p>Región No Polar</p> <p>Región Polar</p> <p>dimetil-dodecilamonio acetato. (DDAA)</p>

## 2.II.2 Parámetro de Empaquetamiento

Teniendo en cuenta la estructura de cada surfactante se puede asignar una forma geométrica con la cual se puede predecir el tipo de sistemas organizados que tiende a formar el surfactante dependiendo del solvente utilizado. El parámetro de empaquetamiento ( $p$ ) define la geometría molecular de un surfactante de acuerdo a su estructura.<sup>20</sup> Dicho parámetro está definido en función del largo de la cadena hidrocarbonada ( $l_c$ ), el área de la cabeza polar ( $a_0$ ) y volumen de la parte hidrofóbica ( $V$ ). En la Figura 10 se muestra una representación esquemática de las variables que definen el parámetro de empaquetamiento.

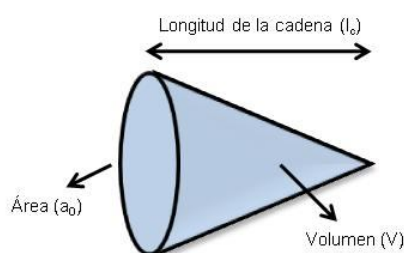


Figura 10. Magnitudes que definen el parámetro de empaquetamiento de un surfactante.


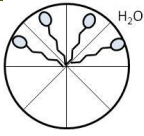
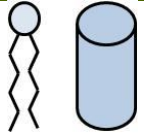
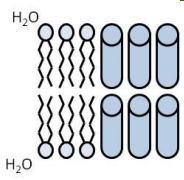

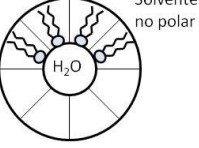

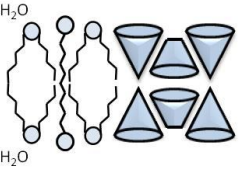
Matemáticamente el valor de  $p$  está definido por la Ecuación 3.

$$p = \frac{V}{l_c a_0} \quad 3.$$

En la Ecuación 3 el valor de  $a_0$  está regido por interacciones repulsivas entre las cabezas polares e interacciones atractivas entre la cabeza y el solvente polar utilizado. Los valores de  $V$  y  $l_c$  están determinados por la interacción estérica entre las cadenas hidrocarbonadas del surfactante.<sup>35</sup> En la Tabla 2 se muestran los sistemas formados por surfactantes con diferentes valores de  $p$ , de acuerdo al medio en el que se encuentre disuelto el surfactante. Como se puede observar en dicha tabla, por ejemplo en solventes

polares los surfactantes con un valor de  $p$  inferior a  $1/3$  tienden a formar micelas directas esféricas, mientras que en solventes no polares los surfactantes con  $p$  mayor a  $1$  tienden a formar micelas inversas.

**Tabla 2.** Representación de algunos sistemas organizados formados por los surfactantes de acuerdo a su parámetro de empaquetamiento. Adaptado de la referencia 2.

Forma	Estructura	Forma	Estructura
 Cono invertido $p < 1/3-2/3$	 Micela Directa	 Cilindro $p \sim 1$	 Bilaminar
 Cono truncado $p > 1$	 Micela Inversa	 $p \sim 1$	 Bilaminar

Como se ha mencionado anteriormente, todos estos sistemas organizados han sido ampliamente utilizados en diferentes áreas.<sup>2,3,7,8</sup> Estas aplicaciones incluyen la síntesis de nanopartículas y la catálisis de reacciones químicas en el caso de las micelas inversas.<sup>36,37</sup> Mientras que las vesículas o liposomas pueden llegar a ser utilizadas como agentes imitadores de membranas biológicas y sistemas de transportes de fármacos.<sup>4,5,9</sup> Este trabajo de tesis está enfocado en el estudio tanto de micelas inversas como vesículas, por lo que a continuación se detallan algunas de las características más importantes de estos dos tipos de sistemas organizados.

## 2.II.2 Micelas

Las moléculas de surfactantes, se autoagregan espontáneamente en una variedad de estructuras (Figura 7) en las cuales las moléculas están asociadas físicamente y no químicamente.<sup>38</sup> Los agregados más simples y mejores conocidos son las micelas que se forman en agua, particularmente las llamadas micelas directas o normales. En ellas, los grupos polares se orientan hacia el agua mientras que las cadenas hidrocarbonadas lo hacen hacia el interior de la micela, tal como se muestra en la Figura 11.

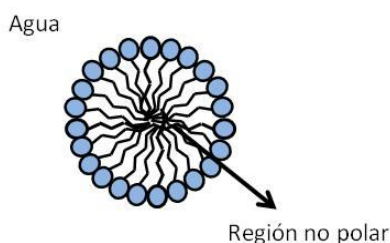


Figura 11. Representación esquemática de una micela directa.

La formación de las micelas directas es un proceso de asociación cooperativa donde, a partir de una cierta concentración llamada concentración micelar crítica (CMC), experimentalmente accesible y detectable por diferentes técnicas, se produce la formación del agregado. Las técnicas empleadas para determinar la CMC experimentalmente se basan en los cambios de las propiedades fisicoquímicas del medio al formarse las micelas.<sup>39</sup> Estos cambios pueden ser en la presión osmótica, turbidez, solubilización, tensión superficial, conductancia equivalente, etc. En las micelas directas los valores de la CMC dependen fundamentalmente del tipo de surfactante.<sup>40</sup> En este tipo de sistema organizado también es posible conocer el número de moléculas de surfactante que forman parte de la misma, lo que se conoce como “número de agregación” ( $N_{ag}$ ), el cual determina el tamaño y estructura del agregado.<sup>41</sup>

### 2.II.3 Micelas Inversas

El proceso de agregación de los surfactantes en solventes no polares es complejo y depende de la naturaleza y concentración del surfactante, del parámetro de empaquetamiento,<sup>28</sup> de la naturaleza del contraíón,<sup>42-47</sup> de la temperatura,<sup>43,46</sup> como así también de las propiedades del solvente orgánico externo.<sup>48-50</sup> En los solventes no polares la agregación es consecuencia principalmente de interacciones dipolo-dipolo y de par iónico entre las moléculas anfifílicas. Esto es diferente a lo que ocurre en un solvente polar como el agua en donde las fuerzas predominantes son repulsiones electrostáticas e interacciones hidrofóbicas. En las micelas inversas el grupo polar se encuentra ubicado hacia el interior, mientras que sus cadenas hidrocarbonadas se extienden hacia el exterior, donde se encuentra el solvente no polar externo. Es decir, estructuralmente las micelas inversas se asocian de manera opuesta a las micelas directas (Figura 12).

Debido a la manera en que se asocian las moléculas de surfactante, en las micelas inversas es posible diferenciar tres zonas o regiones: una región polar interna la cual también es conocida como “laguna o corazón polar” (pool); la interfaz (que es la región donde se ubican las cabezas polares de los surfactantes) y la fase orgánica externa. En la Figura 12 se muestra la representación esquemática de una micela inversa y las tres regiones que la conforman.

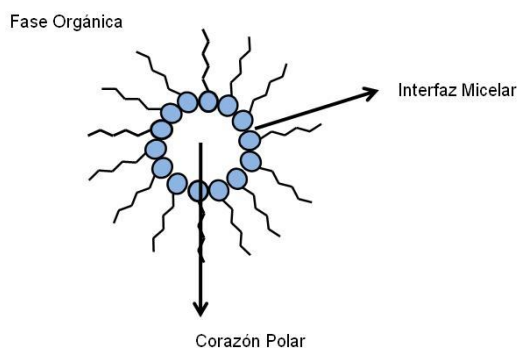


Figura 12. Representación esquemática de una micela inversa.

**Corazón Polar:** Es la región formada por el solvente polar encapsulado en el interior de la micela inversa. Por lo general, el solvente encapsulado es agua y el corazón polar es conocido como “*pool*” acuoso (water pool). En los últimos años se ha avanzado en el estudio de las llamadas micelas inversas no acuosas, en las que el agua encapsulada es reemplazada por otros solventes polares insolubles en el solvente orgánico externo.<sup>42</sup> Entre los solventes polares que pueden ser encapsulados en el corazón polar de las micelas inversas se encuentra: etilenglicol, formamida, glicerol, propilenglicol, N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida,<sup>42,51-60</sup> además de distintos líquidos iónicos.<sup>61,62.</sup>

**Interfaz Micelar:** En esta región se encuentran las moléculas de surfactante y algunas moléculas de agua o solvente polar, las cuales en la interfaz tienen propiedades que están condicionadas por la presencia del surfactante. De este modo, las propiedades de la interfaz varían según las condiciones del medio.<sup>42,63,64</sup>

**Fase Orgánica:** Por lo general, la fase orgánica externa está compuesta por un solvente que presenta en su estructura una extensa cadena hidrocarbonada como n-hexano, n-heptano, octano, isooctano, etc.<sup>65</sup> También es posible utilizar solventes aromáticos, como benceno, clorobenceno, tolueno y mezclas de solventes.<sup>65,50</sup> En los últimos años también se ha avanzado en el uso de solventes biocompatibles como laureato de metilo y miristato de isopropilo, entre otros.<sup>66-68</sup>

Dentro de los surfactantes capaces de formar micelas inversas, hay ciertos surfactantes, que sufren un proceso de auto asociación del tipo mostrado en la Ecuación 4:



Donde n es el número de moléculas de surfactante (monómero S) que forman el agregado (número de agregación,  $N_{ag}$ )

Sin embargo, existe otro tipo de surfactantes para los cuales el proceso de agregación ocurre en forma secuencial, tal como se muestra en Ecuación 5:



Para los surfactantes que cumplen el modelo de la Ecuación 4, se puede hablar de un proceso de asociación de moléculas que ocurre en forma cooperativa, donde a partir de una cierta concentración de monómero de surfactante sin micelizar, se produce la formación de la CMC. El valor de la CMC de un surfactante se puede determinar experimentalmente utilizando distintas técnicas que se basan en su mayoría en los cambios de las propiedades del medio al formarse las micelas.<sup>28,69</sup> Es por este motivo que se le conoce como CMC operacional ya que su valor depende del método empleado en su determinación.

El número de moléculas de surfactante que forman parte de las micelas inversas también es conocido como “numero de agregación” ( $N_{ag}$ ) y es uno de los factores determinante en el tamaño y la morfología de las micelas inversas.<sup>69,70</sup> En este sentido, existe una relación inversa entre el  $N_{ag}$  y la concentración de micelas dada por la Ecuación 6, la cual sugiere que un aumento en el  $N_{ag}$  de las micelas inversas, provocara una disminución en la cantidad de las mismas y por ende una disminución en la concentración de micelas inversas en el solvente orgánico.

$$[\text{Micelas}] = \frac{[\text{surfactante}] - \text{CMC}}{N_{ag}} \quad 6.$$

Las micelas inversas pueden permitir la solubilización de cantidades sustanciales de agua en diferentes solventes orgánicos, tales como hidrocarburos y solventes aromaticos.<sup>71</sup> Es importante destacar que las micelas inversas son capaces de solubilizar moléculas biológicas hidrofílicas, como por ejemplo enzimas,<sup>72</sup> en solventes orgánicos donde no serían solubles sin la presencia del surfactante. El contenido acuoso se puede variar experimentalmente en la micela inversa al cambiar la relación molar entre el agua encapsulada y el surfactante. Esta relación puede definirse como  $W_0$ , tal como se muestra en la Ecuación 7.

$$W_0 = \frac{[\text{agua}]}{[\text{surfactante}]}$$

7.

El  $W_0$  relaciona la cantidad de moléculas de agua incorporadas en el corazón de la micela con la cantidad de moléculas de surfactante presentes en la misma.

Es importante de destacar que el agua solubilizada en el corazón acuoso exhibe propiedades fisicoquímicas que difieren de aquellas que se presentan en agua pura (neta), que incluye la micropolaridad, la constante dieléctrica, la actividad, el punto de congelación, la eficiencia de la transferencia del protón, y las interacciones puente de hidrógeno, entre otras.<sup>42,50,73-76</sup> Las propiedades del agua encapsuladas en micelas inversas dependen, entre otras cosas, del valor de  $W_0$ <sup>74-76</sup> y de tipo de cabeza polar del surfactante empleado.<sup>74,76,77</sup>

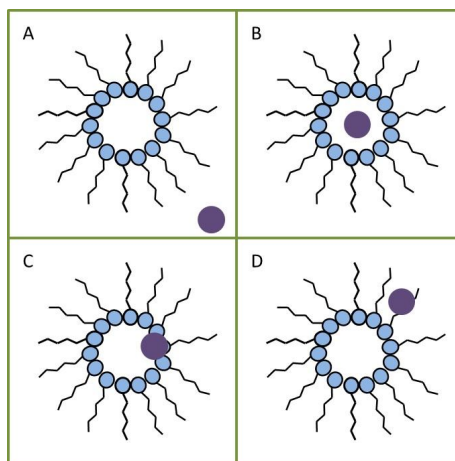
La estructura del agua encapsulada en el interior de las micelas inversas ha sido discutida por muchos investigadores, y la mayoría de ellos proponen que el agua adopta dos o más estructuras claras en el interior micelar.<sup>78</sup> A valores de  $W_0$  bajos, todas las moléculas del agua interactúan con la cabeza polar del surfactante incluyendo sus contraíones. Esto cambia a valores de  $W_0$  altos en los cuales las cabezas polares y contraíones de las moléculas de surfactante se encuentra totalmente solvatados por el agua encapsulada. En este caso es posible hablar de agua “unida” correspondiente a las moléculas de agua que se encuentran interactuando con la interfaz micelar y de agua “libre” que corresponde a las moléculas de agua ubicadas en una región más lejana a la interfaz micelar. El agua “libre” presenta características más similares a las del solvente puro.

### **2.II.3.1 Procesos de Solubilización de Solutos en Micelas Inversas**

Las micelas inversas puede incrementar considerablemente la solubilidad de una sustancia, normalmente insoluble o poco soluble en un medio homogéneo.<sup>78,79</sup> Debido a esto, es necesario entender las características de los procesos de solubilización de



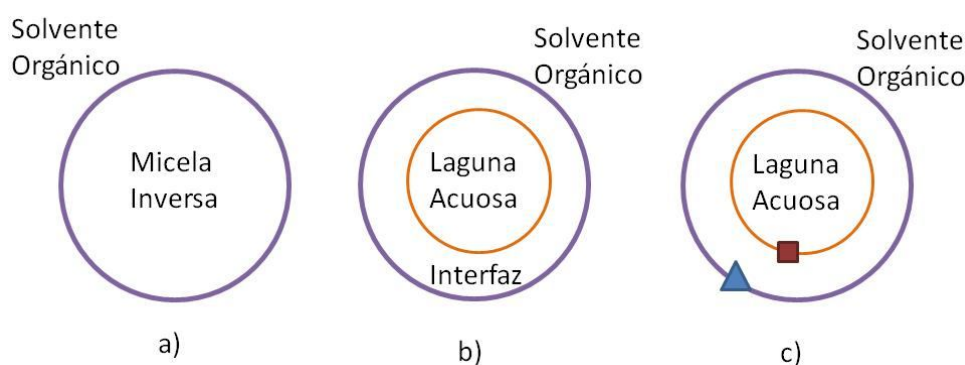
diferentes solutos en los sistemas de micelas inversas. La solubilización de un soluto en una micela inversa es un proceso de equilibrio dinámico y depende tanto de la naturaleza del soluto como del medio micelar empleado.<sup>24,78</sup> Se puede decir de forma cualitativa que el soluto se localizará en el sitio que presente interacciones moleculares más favorables. En la Figura 13 se puede visualizar la posible localización de pequeñas moléculas solubilizadas en micelas inversas.



**Figura 13.** Representación esquemática de los posibles sitios de solubilización de solutos en micelas inversas. Adaptado de la referencia<sup>79</sup>.

Para moléculas que sólo son solubles en el solvente no polar representado en el caso a de la Figura 13, el soluto permanecerá soluble en la fase dispersante y por lo tanto, no perturbará la estructura de la micela. Se espera que las propiedades físicas y químicas de solutos localizados en este entorno, sean similares a las que presenta en el solvente orgánico puro.<sup>79</sup> La micela inversa no muestra cambios en el tamaño del agregado con la adición de este tipo de solutos. Asimismo solutos localizados en la laguna acuosa (caso B), sienten propiedades similares a las del solvente neto aunque no iguales, siendo éstas aún más semejantes a medida que aumenta el contenido de solvente polar. Por otro lado, las propiedades fisicoquímicas son notablemente diferentes para solutos localizados en la interfaz micelar (caso C y D), se espera que las propiedades sensadas por el soluto en este entorno sean muy diferentes a las del solvente neto, especialmente en el caso C.<sup>79-81</sup>

Tal como se ha venido mencionado, en los sistemas microheterogéneos un soluto puede estar localizado en una variedad de microentornos y su comportamiento puede ser difícil de comprender. Para simplificar el estudio de estos sistemas, se puede establecer el *modelo de dos pseudofases*.<sup>82</sup> Este modelo considera que el sistema microheterogéneo está conformado por solo dos fases; la primera formada por el solvente externo y la segunda por el agregado supramolecular.<sup>82</sup> De esta manera, en el caso de micelas inversas, el soluto solo puede estar ubicado en dos sitios. En la Figura 14a, se muestra una representación de este modelo, el cual considera que las propiedades de los sistemas micelares son independientes de la concentración de surfactante empleada y que sólo dependen del parámetro  $W_0$ .<sup>79</sup>



**Figura 14.** Modelos de pseudofases para la localización de solutos a micelas inversas: (a) modelo de dos pseudofases, (b) modelo de tres pseudofases, (c) modelo de cuatro pseudofases. El soluto puede estar en la fase orgánica, en la laguna acuosa, en el lado externo ( $\blacktriangle$ ) o en el lado interno ( $\blacksquare$ ) de la interfaz. Adaptado de la referencia 82.

Consideraciones energéticas simples permiten concluir que solutos pequeños, muy polares, podrían estar preferentemente incorporado al interior micelar; mientras que solutos menos polares o anfipáticos podrían estar principalmente localizados en la interfaz. En este caso se tendría que considerar un *modelo de tres pseudofases*: solvente orgánico externo, interfaz micelar y laguna acuosa, tal como lo muestra la Figura 14 b. En presencia de distintos tipos de agua (agua unida y agua libre), como podría ser en

micelas de AOT con un  $W_0 > 10$ , podemos considerar hasta cuatro diferentes localizaciones: el solvente orgánico, la interfaz solvente orgánico/micela, la región cercana a las cabezas polares del surfactante en la interfaz y la laguna acuosa (Figura 14 c).

Como se han mencionado anteriormente, las propiedades de la interfaz micelar y del solvente encapsulado en su interior dependen considerablemente del tipo de surfactante que forme las micelas inversas. Teniendo en cuenta esto, a continuación detallaremos las características de las micelas inversas formadas por algunos de los surfactantes más ampliamente utilizados.

### **2.II.3.2 Micelas Inversas de AOT**

Uno de los surfactantes más utilizados en la formación de micelas inversas es el surfactante aniónico, bis-(2-etil-hexil) sulfosuccinato de sodio (NaAOT). El gran interés en este surfactante reside en la habilidad de estas micelas inversas para solubilizar cantidades relativamente grandes de agua y otros solventes polares en una variedad de solventes orgánicos.<sup>42</sup> La cantidad máxima de agua que puede ser encapsulada en estas micelas depende, en principio de la temperatura y de la naturaleza química del solvente orgánico externo. Por ejemplo, en un solvente aromático como el benceno se puede alcanzar un  $W_0$  máximo = 12, mientras tanto en un solvente alifático como el n-heptano el  $W_0$  al que se puede llegar es cercano a 50.<sup>83</sup>

En la Figura 15 se muestra que la estructura de NaAOT posee dos cadenas de hidrocarburo ramificadas. Esta característica permite que AOT presente una alta relación entre el volumen de la región hidrofóbica y el área superficial de cabeza polar, llevando a que este surfactante tenga un parámetro de empaquetamiento ( $p > 1$ ) ideal para la formación de este tipo de micelas.<sup>42</sup> El NaAOT es atractivo como surfactante modelo porque no requiere de co-surfactantes para formar micelas inversas.<sup>72</sup>

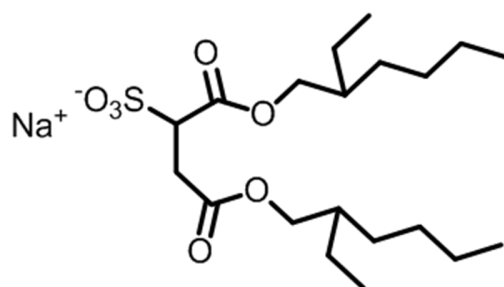


Figura 15. Estructura del surfactante bis-(2-etil-hexil) sulfosuccinato de sodio (NaAOT).

Las micelas inversas de NaAOT han sido ampliamente estudiadas.<sup>42,48-50,53,54-60,65,72,74,75,77</sup> Estos estudios han permitido establecer que las micelas inversas de AOT, son relativamente monodispersas y esféricas a bajas concentraciones de surfactante, en la mayoría de solventes orgánicos evaluados.<sup>84</sup> De igual manera, se ha encontrado que en sistemas como el formado por isoocetano/NaAOT/H<sub>2</sub>O existe una relación lineal entre el radio del corazón polar ( $R_w$ ) y el  $W_0$ . Dicha relación puede expresarse con la Ecuación 8.<sup>85</sup>

$$R_w \text{ (nm)} = 0,15 W_0 \quad 8.$$

Si además se incluye en la ecuación anterior la longitud de las cabezas polares del surfactante, se obtiene el llamado radio hidrodinámico ( $R_h$ ) de las micelas de NaAOT. (Ecuación 9).

$$R_h \text{ (nm)} = 1,17 + 0,15 W_0 \quad 9.$$

Mediante el uso de técnicas como las espectroscopias de infrarrojo (FTIR) y Raman, además de la resonancia magnética nuclear (RMN), se ha establecido que las propiedades del agua en la interfaz micelar de AOT difieren de las del agua neta.<sup>86-88</sup> Estos estudios han mostrado que las propiedades del agua encapsulada dependen considerablemente del  $W_0$ . En el caso de  $W_0 < 10$  se puede hablar de un agua

fuertemente estructurada alrededor de la interfaz, mientras que a  $W_0 > 10$ , la proporción de moléculas de agua que están interactuando con otras moléculas de agua aumenta con respecto a aquellas que lo hacen con la interfaz micelar. Esto lleva a que a esos valores de  $W_0$  el agua encapsulada presente características más similares a las del solvente neto.

Por otro lado, mediante la inclusión de distintas sondas moleculares se ha podido establecer que la micropolaridad de la interfaz micelar incrementa con el aumento del contenido acuoso, hasta  $W_0 \approx 10$ . A partir de dicho  $W_0$ , la micropolaridad de la interfaz se estabiliza, llegando a ser similar a la de un solvente polar como el glicerol.<sup>73</sup> De igual manera, también se ha podido establecer que debido al tipo de interacción entre el agua y la interfaz micelar, la micropolaridad y capacidad donora de electrones del agua encapsulada es superior a la del solvente neto.<sup>74,77,78</sup>

De igual manera, se ha establecido que la atracción entre las micelas inversas de NaAOT depende tanto del tamaño como de la fluidez de la interfaz.<sup>89-92</sup> Por ejemplo, se ha estudiado el efecto del solvente externo sobre la interacción entre las micelas de NaAOT para el sistema n-heptano:benceno/NaAOT/H<sub>2</sub>O. Para dicho sistema se ha encontrado que aumentar la proporción de benceno, se puede disminuir el tamaño de las micelas y “rigidizar” la interfaz micelar. Esto permite que la interacción entre micelas inversas disminuya considerablemente.<sup>36,90-92</sup>

### **2.II.3.3 Micelas Inversas de BHDC**

Otro surfactante ampliamente utilizado en la formación de micelas inversas es el surfactante catiónico, cloruro de bencil-hexadecil-dimetilamonio, (BHDC). (Figura 16). Este surfactante presenta un rango de solubilidades más limitado que el mencionado anteriormente para AOT. Es bien sabido que BHDC es insoluble en solventes alifáticos, pero que en solventes aromáticos como benceno, clorobenceno y tolueno tiene la capacidad de formar micelas inversas. En dichos solventes, las micelas inversas de BHDC puede llegar a encapsular agua hasta un  $W_0 \approx 25$ , sin la necesidad de adicionar un cosurfactante.<sup>50,93,94</sup>

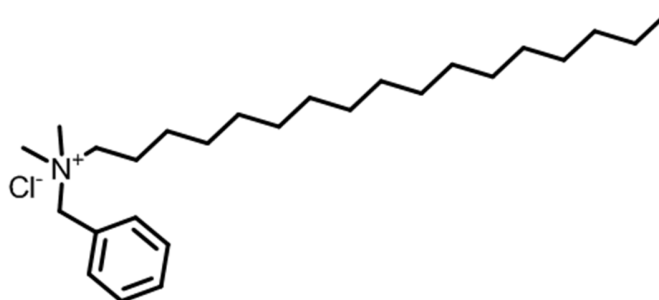


Figura 16. Estructura de cloruro de bencil-hexadecil-dimetilamonio, (BHDC).

Es necesario mencionar que es muy poco lo que se ha avanzado en el estudio de las propiedades fisicoquímicas de los sistemas formados por este surfactante. Estudios de FTIR y Raman, han demostrado que al igual que en las micelas inversas de AOT, en los sistemas formados por BHDC, el agua encapsulada solo muestra características a las del agua neta a valores de  $W_0$  relativamente altos ( $W_0 > 10$ ).<sup>93</sup> Por otro lado, estudios de  $^1\text{H}$  RMN han mostrado que el grupo bencilo de BHDC (Figura 16) se ubica hacia el solvente externo y no hacia el corazón polar de las micelas inversas.<sup>93</sup>

Por otro lado, se ha estudiado el comportamiento de las micelas inversas de BHDC en mezclas de solventes.<sup>50</sup> En el sistema n-heptano:benceno/BHDC/ $\text{H}_2\text{O}$  se observó que a un  $W_0$  fijo se puede aumentar el tamaño de las micelas inversas, aumentando la proporción de n-heptano. De igual manera se observó que la micropolaridad de la interfaz cambia drásticamente con el aumento de la proporción de n-heptano.<sup>50</sup> Estos resultados fueron atribuidos a que el n-heptano desplaza las moléculas de benceno cercanas a la cabeza polar del surfactante. Esto favorece la interacción agua-interfaz y permite un aumento en la micropolaridad y la interacción entre las micelas inversas. También se ha encontrado que el aumento de la proporción de n-heptano puede llegar a favorecer el reparto y los procesos de transferencia de carga de moléculas fotoactivas.<sup>95</sup>

### 2.II.3.4 Micelas Inversas de CTAB

Otro surfactante catiónico que ha sido utilizado en la formación de micelas inversas es bromuro de cetiltrimetilamonio, CTAB. En la Figura 17 se muestra la estructura de este surfactante.

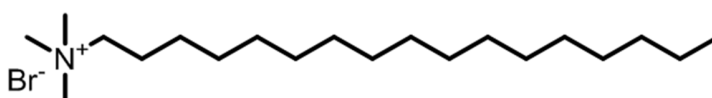


Figura 17. Estructura de bromuro de cetiltrimetilamonio, CTAB.

A diferencia de los surfactantes mencionados anteriormente, CTAB no es soluble en la mayoría de solventes orgánicos, esto lleva a que para la formación de micelas inversas es necesario la utilización de un cosurfactante.<sup>96-98</sup> Los cosurfactantes más utilizados incluyen el n-pentanol y n-hexanol.<sup>96</sup> Aunque, las micelas inversas de CTAB han sido ampliamente utilizadas en la síntesis de nanopartículas de oro, platino, CdS y otros metales;<sup>99-103</sup> al igual que como nanoreactores en diferentes tipos de reacciones químicas y enzimáticas<sup>97,104-106</sup> es poco lo que se conoce sobre la estructura de la interfaz micelar y su interacción con el agua encapsulada en su interior.

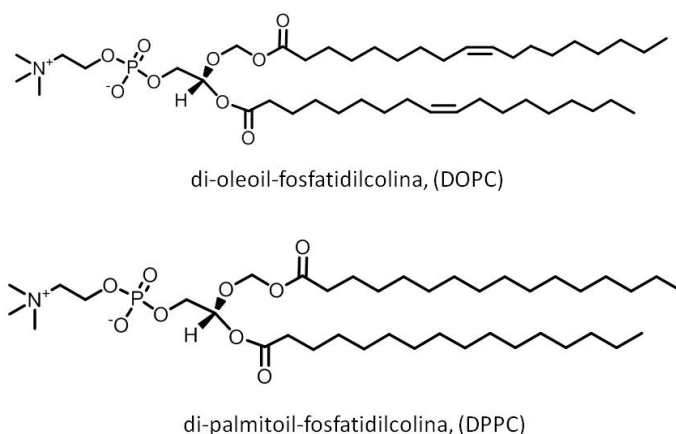
### 2.III.4 Vesículas

En los sistemas biológicos, las vesículas son pequeñas burbujas que se forman al interior de la célula, por lo que pueden ser consideradas organelas. Estas vesículas están formadas por una bicapa lipídica que se puede formar naturalmente durante varios procesos como el de la endocitosis. En 1961, A.D. Bangham reportó el descubrimiento de sistemas artificiales muy similares a las vesículas celulares.<sup>107</sup> Bangham descubrió que los fosfolípidos pueden formar esferas en soluciones acuosas diluidas.<sup>107</sup> Desde entonces estos sistemas que han pasado a ser conocidos como vesículas o liposomas, han sido el objeto varios estudios sistemáticos que han permitido entender su composición y comportamiento, además de permitir su aplicación en varias ramas de la química, biología

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

y medicina.<sup>108</sup> Es necesario aclarar que en lo que se refiere a estos sistemas organizados, suele utilizarse el termino liposoma para los sistemas formados por moléculas anfifílicas de origen natural, mientras que el termino vesícula se aplica a los sistemas formados por anfífilos de origen artificial; los surfactantes más utilizados en la preparación de vesículas son los fosfolípidos. En la Figura 18 se muestra la estructura de algunos de los fosfolípidos más utilizados en la formación de vesículas.

Cuando moléculas de fosfolípidos son disueltas en agua, forman espontáneamente una bicapa lipídica, la cual queda completamente cerrada al suministrar energía a sistema.<sup>108</sup> De esta manera se obtiene un sistema esférico y cerrado constituido por una bicapa lipídica que atrapa parte del agua en la que se encuentran dispersas. En la Figura 19 se muestra la representación esquemática de una vesícula.



**Figura 18.** Estructura de algunos de los fosfolípidos más utilizados en la formación de vesículas.



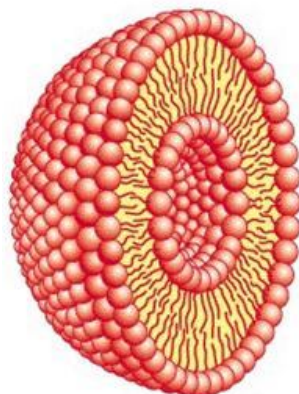


Figura 19. Representación esquemática de una vesícula.

Las vesículas pueden ser clasificadas por su carga superficial, forma y tamaño. La primera clasificación incluye vesículas catiónicas, aniónicas y no iónicas; estas últimas son conocidas como liposomas.<sup>109</sup> En cuanto a su estructura y tamaño, las vesículas pueden clasificarse en varios grupos. Una primera clasificación tiene que ver con el número de bicapas que conforma la vesícula. Las llamadas vesículas unilaminares están conformadas por una única bicapa, mientras que las vesículas multilaminares están conformadas por múltiples bicapas. De acuerdo a su tamaño las vesículas pueden clasificarse de la siguiente manera:

**Vesículas Multilaminares Grandes (M.L.V):** Usualmente consisten en una población de vesículas en un amplio rango de tamaños (100-1000 nm), generalmente formadas por cinco o más bicapas concéntricas.<sup>108</sup>

**Vesículas Unilaminares Pequeñas (S.U.V):** Estas se encuentran en el límite de menor tamaño posible. Este límite varía con la fuerza iónica del medio y con la composición del lípido. La distribución de los fosfolípidos en estos sistemas organizados es de 1/3 en la parte interna y 2/3 en la monocapa externa por razones geométricas. El tamaño de estas vesículas es menor a 100 nm.<sup>108</sup>

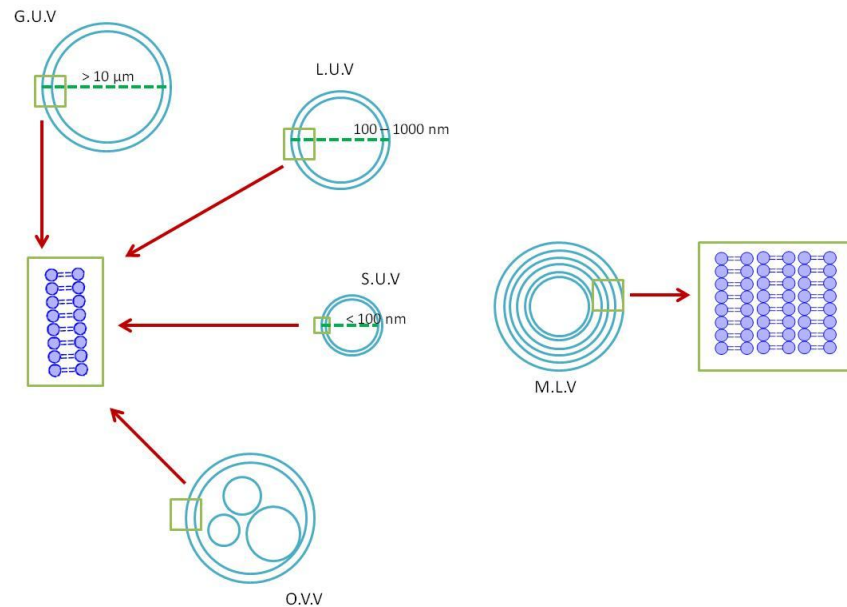
**Vesículas Unilaminares Grandes (L.U.V):** El diámetro de éstas está comprendido entre 100 y 500 nm. La distribución de los fosfolípidos es equitativa, así que la mitad de las moléculas se distribuyen en cada monocapa.<sup>108</sup>

**Vesículas Unilaminares Gigantes (G.U.V):** El diámetro de éstas está comprendido entre 10 y 500  $\mu\text{m}$ .<sup>108</sup>

**Vesículas Oligovesiculares (O.V.V):** Son estructuras en las que un grupo de vesículas pequeñas están incorporadas en una vesícula más grande.<sup>108,110</sup>

Es necesario mencionar que a través de cambios en la temperatura y presión; además del uso de fuerzas mecánicas, eléctricas y magnéticas, es posible alterar la forma y tamaño de las vesículas.<sup>108</sup> En la Figura 20 se muestra la representación esquemática de la clasificación de vesículas, según su estructura y tamaño.

El tamaño, la polidispersidad, el potencial de superficie, el grado de ionización, la permeabilidad, la estabilidad y otras propiedades de las vesículas, dependen considerablemente del método de formación.<sup>108,111,112</sup> La mayoría de las aplicaciones en las que se usan las vesículas requieren un intervalo de distribución de tamaños pequeño y estabilidad física por largos periodos de tiempo.<sup>108</sup>



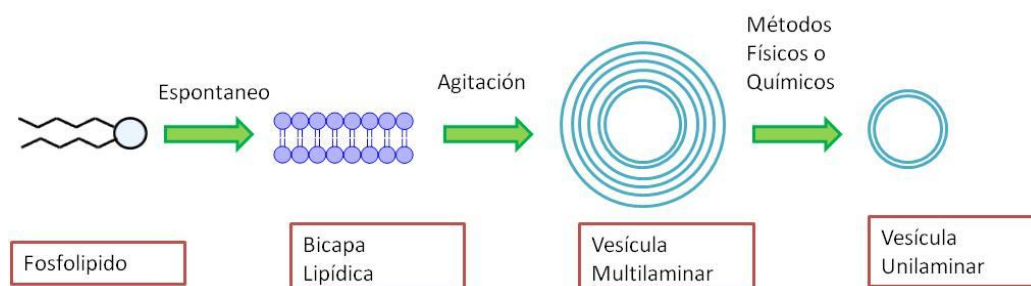
**Figura 20.** Clasificación de las vesículas según su estructura y tamaño. Adaptado de la referencia 108

La mayoría de los fosfolípidos, naturales o sintéticos, forman una bicapa de manera espontánea a ser disueltos en agua y esta bicapa se cierra formando sistemas multilaminares grandes.<sup>108, 113</sup> Se han desarrollado varios métodos para transformar vesículas multilaminares en unilaminares; la mayoría de estos métodos requieren de equipamientos especiales y son difíciles de llevar a escalas más grandes que el laboratorio.<sup>108</sup> Los métodos utilizados para la formación de vesículas unilaminares incluyen:

- *Sonicación*
- *Evaporación reversa desde un solvente orgánico*
- *Diálisis*
- *Métodos de filtración a altas presiones.*

En general, el proceso de formación de vesículas unilaminares puede resumirse de acuerdo con el esquema mostrado en la Figura 21.

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”



**Figura 21.** Proceso de formación de vesículas unilaminares.

Aún con la “dificultad” que puede llegar a tener sus métodos de formación, las vesículas han sido ampliamente utilizadas en diferentes ramas de la ciencia. Debido a su similitud con los sistemas biológicos, las vesículas han sido ampliamente utilizadas como agentes imitadores de membrana.<sup>20,108</sup> Las vesículas presentan la capacidad de encapsular tanto sustancias hidrofílicas en el pool acuoso interno, como sustancias lipofílicas en la bicapa.<sup>114</sup> Además de esto la bicapas de estas vesículas puede ser modificada fácilmente para hacerlas más estables ante las condiciones corporales. También es posible añadir modificaciones que permitan una interacción más fácil con la membrana celular. Esta característica ha convertido a las vesículas en uno de los agentes más estudiados en el campo de la nanomedicina.<sup>115</sup> Sin embargo, todavía hay aspectos en los que las vesículas formadas por fosfolípidos todavía no han podido ser aplicadas. Debido a que los fosfolípidos son metabolizados fácilmente por el organismo, es muy poco lo que se ha avanzado en el uso de vesículas como transportadores de medicamentos por vía oral.<sup>115</sup> Para mejorar esta situación se ha hecho necesario utilizar recubrimientos poliméricos que den más estabilidad a las vesículas frente a las condiciones del sistema digestivo.<sup>116</sup> La dificultad de estas modificaciones ha llevado a que se busquen desarrollar nuevos surfactantes con la capacidad de formar vesículas que no sean metabolizadas por los organismos vivos.

Todos los antecedentes mostrados hasta ahora, tanto para micelas inversas, como para vesículas, corresponden al uso de surfactantes tradicionales. Sin embargo, desde

hace algunos años, nuevos tipos de surfactantes han sido sintetizados a un ritmo relativamente rápido. Este crecimiento en el desarrollo de nuevos surfactante es debido a su amplio uso en las tecnologías de tensoactivos y otra amplia gama de disciplinas.<sup>117,118</sup> Hoy en día la ciencia de los surfactantes es una de las disciplinas más importantes que está en continuo desarrollo, diseñando nuevas moléculas para propósitos específicos y nuevas aplicaciones tales como síntesis de nanopartículas, y una amplia variedad de productos amigables con el medio ambiente.<sup>119</sup> Precisamente dentro de este grupo de nuevos tipos de surfactantes, entran los llamados surfactantes cataniónicos; un tipo de moléculas anfifílicas que han sido poco estudiadas y que presentan una serie de propiedades muy interesantes para futuras aplicaciones. El objetivo principal de este trabajo de tesis es el desarrollo y estudio de nuevos sistemas organizados conformados por surfactantes del tipo cataniónico.

### **2.III Surfactantes Cataniónicos**

---

Los llamados surfactantes cataniónicos son mezclas de un surfactante aniónico y un surfactante catiónico.<sup>120,121</sup> En general este tipo de surfactantes puede clasificarse en dos categorías: la primera es el de las *mezclas catanionicas*, en donde la mezcla de los surfactantes catiónicos y aniónicos se mantiene en presencia de la sal inorgánica formada por sus contraiones originales.<sup>122,123</sup> La segunda categoría es la de los "*verdaderos*" *surfactantes cataniónicos*, en donde se han mezclado el surfactante aniónico y catiónico y se ha eliminado la sal proveniente de los contraiones originales. Se puede decir que los surfactantes cataniónicos son sales complejas del tipo  $C_m^+C_n^-$ , que resultan de la mezcla equimolar de un surfactante catiónico ( $C_m^+X^-$ ) y un surfactante aniónico ( $C_n^-Y^+$ ).<sup>124</sup> Se diferencian de las mezclas cataniónicas en que la sal inorgánica ( $X^-Y^+$ ) ha sido eliminada; los surfactantes cataniónicos también son conocidos como mezclas cataniónicas "*salt free*" (libres de sal).<sup>125,126</sup> En la Figura 22 se muestra una representación esquemática de ambos sistemas.

En general el estudio de los surfactantes cataniónicos se ha reducido a aquellos formados a partir de una neutralización ácido – base, en la que el surfactante cataniónico

tiene como contraion un grupo hidroxilo ( $\text{OH}^-$ ) y el contraion del surfactante aniónico es un protón ( $\text{H}^+$ ). De esta manera se obtiene el surfactante catiónico en medio acuoso. Un ejemplo típico de esto es la mezcla surfactantes del tipo hidróxidos de alquiltrimetilamonio y ácidos grasos.<sup>127</sup> Es necesario mencionar que en este trabajo de tesis nos enfocamos en el estudio de surfactantes catiónicos formados a partir de la mezcla de surfactantes iónicos que tienen como contraion metales o halógenos.

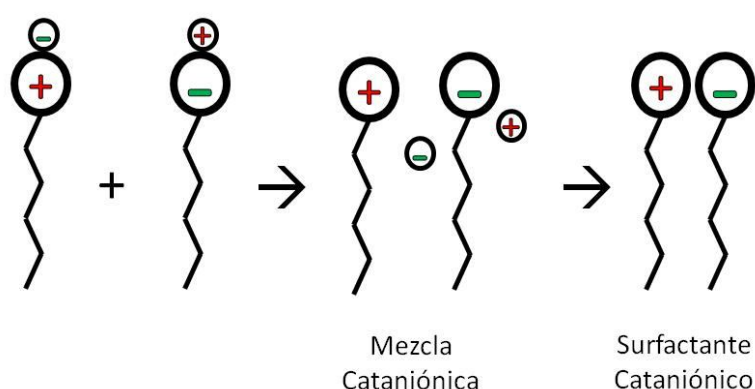


Figura 22. Representación esquemática de los sistemas catiónicos.

Durante los procesos de formación de surfactantes catiónicos pueden presentarse impurezas provenientes del exceso de uno de los surfactantes iónicos predecesores o de la sal inorgánica formada por los contraiones originales.<sup>120</sup> El tipo de agregación y el equilibrio de fase de los surfactantes catiónicos se ve afectado por la presencia de impurezas de surfactantes iónicos. Mientras que la presencia de sales inorgánicas afectara la estabilidad de los sistemas organizados formados por estas mezclas. En general los métodos de formación o síntesis de los surfactantes catiónicos tienen como fin evitar y eliminar alguna de estas impurezas.<sup>120</sup> A continuación se describen los tres métodos de formación de surfactantes catiónicos más ampliamente utilizados:

**Método de Intercambio de Iones:** En este método, tanto el surfactante a catiónico como el aniónico son disueltos separadamente en un solvente apropiado (generalmente agua o mezclas acuosas) y utilizando resinas de intercambio, el surfactante catiónico es llevado a su forma básica y el surfactante aniónico a su forma ácida. Posteriormente se neutraliza ambas soluciones mediante titulación, utilizando una de ellas como agente titulante de la otra.<sup>120</sup> El surfactante catiónico puro se obtiene una vez que se evapora la solución mediante liofilización o utilizando vacío.<sup>120</sup>

**Método de Neutralización:** Este método se utiliza en caso que los surfactantes a mezclarse sean un ácido y una base. Ambos surfactantes son disueltos en agua y posteriormente se neutraliza ambas soluciones mediante titulación, utilizando una de ellas como agente titulante de la otra. En caso de ser necesario el surfactante catiónico puro se obtiene mediante la evaporación del medio acuoso. Es necesario mencionar que la mayoría de estudios en los que se utiliza este método están enfocados al estudio del surfactante catiónico en medio acuoso, por lo que no se lleva a cabo el último paso de evaporación.<sup>128</sup>

**Método de Precipitación:** Este método consiste en formar la sal de plata del surfactante aniónico (con contraión  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , o  $\text{Li}^+$ ) precipitándola en una solución acuosa. El precipitado es separado, purificado y redissuelto en un solvente apropiado, que generalmente es agua o una mezcla acuosa. Posterior a esto la solución de la sal de plata es titulada con una solución del surfactante catiónico (contraión  $\text{Cl}^-$  o  $\text{Br}^-$ ) hasta el punto de equivalencia, el precipitado halogenado de plata es separado de la solución. El surfactante catiónico es obtenido mediante evaporación del solvente.<sup>120</sup>

**Método de Extracción:** En este método los surfactantes aniónico y catiónico son disueltos en agua y luego mezclados. Una vez se obtiene la mezcla catiónica, el surfactante catiónico es extraído utilizando un solvente orgánico adecuado. Una vez terminada la extracción se evapora el solvente orgánico para obtener el surfactante catiónico puro.<sup>120</sup> En este trabajo de tesis se utilizó una variación de este método, la cual será explicada en la sección experimental.

El uso de cada uno de estos métodos depende en gran medida de las características químicas de cada uno de los surfactantes originales.<sup>120</sup>

La mayoría de los estudios realizados hasta este trabajo de tesis se han centrado principalmente en las mezclas catiónicas. Se ha demostrado que distintos tipos de mezclas catiónicas puede formar vesículas multilaminares de manera espontánea en agua<sup>129-137</sup> y en otros solventes polares<sup>138, 139</sup>. Además de esto diferentes mezclas catiónicas han mostrado la capacidad de formar varios tipos de sistemas organizados en agua como micelas en forma de rodillo conectadas entre sí y con características reológicas interesantes<sup>140,141</sup> y discos<sup>142-144</sup>. Todos los estudios mencionados anteriormente se han enfocado en las mezclas catiónicas y no en los surfactantes catiónicos.<sup>128</sup>

En cuanto a los surfactantes catiónicos, estos han mostrado la capacidad de formar sistemas organizados con distintas características tales como: micelas elipsoidales<sup>145</sup>, agregados icosaédricos huecos<sup>146</sup>, vesículas uni y multilaminares<sup>147-149</sup> en agua, además de micelas inversas<sup>150</sup> y vesículas inversas<sup>128</sup> en solventes no polares.

En general es poco lo que se conoce sobre los sistemas organizados formados por los surfactantes y mezclas catiónicas. La mayoría de los estudios se han centrado en comprender las diferentes fases que pueden formar estos sistemas y no en las propiedades fisicoquímicas de estos sistemas organizados. Es precisamente en este sentido donde radica la importancia de realizar un estudio sistemático que permita entender mejor este tipo de sistemas y así ampliar su rango de aplicación.

A continuación detallaremos algunos de los detalles que se conocen sobre las micelas inversas y vesículas formadas por surfactantes y mezclas catiónicas.

### **2.III.1 Micelas Inversas Catiónicas**

Como se mencionó anteriormente es poco lo que se ha estudiado sobre las propiedades anfífilas de los surfactantes catiónicos en medios no polares. Jokela y colaboradores<sup>151</sup> fueron los primeros en reportar la formación de micelas inversas para el sistema octano/octilamonio-octanoato/agua. Ellos observaron que a bajas concentraciones de surfactante este sistema forma micelas inversas esféricas. Este



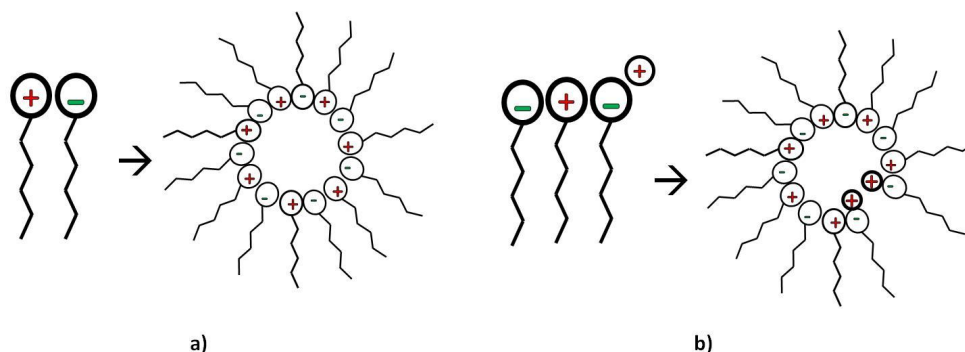
mismo sistema fue estudiado por Abecassis y colaboradores<sup>152</sup>, quienes mediante el uso de las técnicas de DLS, y la de dispersión de neutrones a bajos ángulos (SANS) observaron cambios en la morfología de estas micelas al aumentar el contenido de agua en el sistema. En ausencia de agua la mezcla entre octilamina y ácido octanoico forma micelas inversas esféricas pequeñas, con el aumento del  $W_0$  dichas micelas inversas se transforman en sistemas cilíndricos que finalmente terminan siendo micelas inversas en forma de gusano.<sup>152</sup>

De igual manera Khan y Mendoca<sup>153</sup> realizaron un estudio de fases para el sistema hexano\hexilamonio-hexanoato\agua; ellos observaron la formación de micelas inversas cilíndricas a bajas concentraciones de surfactante. Desde entonces se han realizado algunos estudios enfocados a entender los diagramas de fase de los sistemas formados por estos surfactantes. Otros autores han estudiado los diagramas de fase de diferentes surfactantes catanionicos, pero ninguno de ellos ha profundizado en el estudio específico de las micelas inversas.<sup>154,155</sup>

También se han realizado estudios en el que se utilizan micelas inversas formadas por surfactantes catanionicos en la síntesis de nanopartículas. Abecassis y colaboradores<sup>156</sup> utilizaron las micelas inversas del sistema octano\octilamonio-octanoato\agua para sintetizar nanopartículas de oro. Ellos observaron que sin importar la morfología de las micelas inversas cataniónicas se obtienen nanopartículas esféricas. Otros autores han utilizado micelas inversas cataniónicas en la síntesis de nanoalambres de  $BaWO_4$ <sup>157</sup> y nanopartículas esféricas de  $CeF_3$ .<sup>158</sup>

Khurana y colaboradores<sup>159</sup> utilizaron las micelas inversas formadas en el sistema de hexano\hexilamonio-hexanoato\agua para la síntesis de nanopartículas de CdS. Estos autores observaron que es posible sintetizar *quantum dots* (nanopartículas con diámetro menor a 10 nm) en el corazón acuoso de estas micelas. Por otro lado ellos proponen que en el caso de las micelas inversas cataniónicas es muy importante mantener la relación equimolar entre ambos surfactantes predecesores. El exceso de uno de los surfactantes iónicos puede llevar a la formación de una interfaz inestable que no permite la formación de micelas inversas, tal como se representa en la Figura 23.

Es necesario mencionar que todos los antecedentes encontrados corresponden a surfactantes catiónicos formados por mezclas ácido-base y que no se ha avanzado en los estudios de surfactantes catiónicos formados por mezcla de surfactantes iónicos convencionales.



**Figura 23.** Representación esquemática de las micelas inversas formadas por surfactantes catiónicos (a) mezcla equimolar, (b) mezcla no equimolar. Adaptado de la referencia 159.

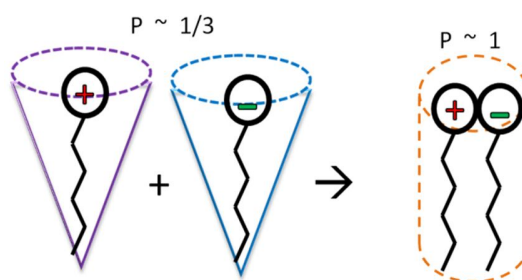
Como se ha mencionado anteriormente, la catiónicos en solventes no polares, se han centrado en estudios de fases o aplicaciones en la síntesis de nanopartículas. Esto ha llevado a que sea muy poco lo que se conoce sobre las propiedades fisicoquímicas de la interfaz micelar formada por estos surfactantes. Entre los interrogantes que quedan por resolver están ¿Cuál es el tipo de interacción entre el solvente encapsulado y la interfaz micelar?, ¿Cómo afecta la estructura de los componentes del surfactante catiónico las propiedades fisicoquímicas (polaridad, capacidad donora de electrones, fluidez...) de la interfaz micelar?, ¿Cómo interactúan los componentes del surfactante catiónico en la interfaz micelar?, entre otros; interrogantes que buscan ser respondidos en este trabajo de tesis.

### 2.III.2 Vesículas Catiónicas

Desde que Kaler y colaboradores<sup>160</sup> reportaran el primer caso de formación espontánea de vesículas, en la mezcla de surfactantes aniónicos y catiónicos de una sola cadena: dodecil-benceno sulfonato de sodio (DDAB) y bromuro de cetil trimetil amonio p-toluenosulfonato (CTAT) respectivamente, el estudio de los sistemas vesiculares formados por mezclas catiónicas en medio acuoso ha sido bien documentado.<sup>108,161</sup> Este tipo de vesículas es conocido como “vesículas catiónicas” y en la gran mayoría de los casos son multilaminares y estables por largos periodos de tiempo.<sup>161,162</sup>

La formación de vesículas de manera espontánea en las mezclas catiónicas de surfactantes se explica teniendo en cuenta la interacción electrostática entre las cabezas polares con carga opuesta.<sup>128</sup> Esta interacción lleva a una reducción efectiva del área de la cabeza polar y le confiere una alta actividad superficial al par iónico formado por los surfactantes de carga opuesta.<sup>128</sup> Este fenómeno trae consigo un cambio en el parámetro de empaquetamiento del surfactante catiónico formado, con respecto a los surfactantes que forman la mezcla.<sup>128,162</sup>

Tal como se muestra en la Figura 24, en el caso de mezclas de surfactantes de una sola cola, el surfactante catiónico formado, tiende a comportarse como una molécula anfifílica de dos colas, que favorece la formación de bicapas y por consiguientes la formación de vesículas en soluciones acuosas diluidas.<sup>139</sup>



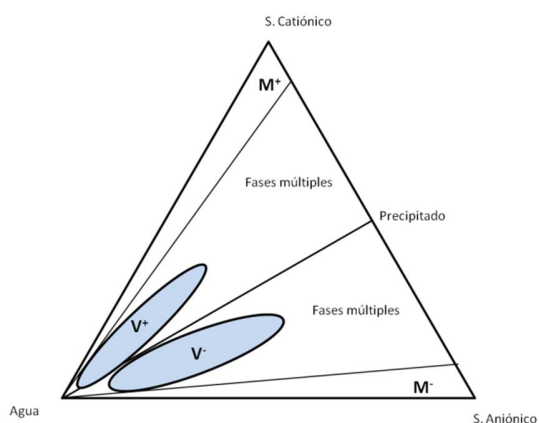
**Figura 24.** Representación esquemática del cambio en el parámetro de empaquetamiento en la formación de surfactantes catiónicos. Adaptado de la referencia 139.

---

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

---

Se ha encontrado que la formación espontánea de vesículas en mezclas catiónicas es favorecida cuando la mezcla de los surfactantes de carga opuesta no es equimolar.<sup>108</sup> Diferentes estudios de fases, para distintas mezclas catiónicas en solución acuosa han mostrado que cuando la relación de concentraciones de los surfactantes de la mezcla se acerca a 1 se forma un precipitado.<sup>108,162</sup> Sin embargo cuando uno de los surfactantes se encuentra en un pequeño exceso es normal que se observe la formación espontánea de vesículas. En la Figura 25 se muestra un diagrama de fase típico para una mezcla catiónica acuosa en el que se demarcan las dos zonas en las que ocurre la formación espontánea de vesículas.

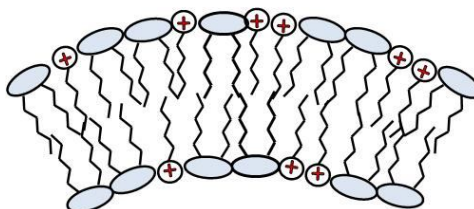


**Figura 25.** Diagrama de fases para mezclas catiónicas de surfactantes ( $V^+$  zona en la que se forman vesícula en exceso de surfactante catiónico;  $V^-$  zona en la que se forman vesículas en exceso de surfactante aniónicos;  $M^+$  zona en la que se forman micelas directas del surfactante catiónico;  $M^-$  zona en la que se forman micelas directas del surfactante aniónico). Adaptado de la referencia163.

Si bien la reducción en el área de la cabeza polar y el subsecuente cambio en el parámetro de empaquetamiento de la mezcla catiónica explicarían la formación de una bicapa, la posterior curvatura de esta para la formación espontánea de vesículas se explica teniendo en cuenta el exceso de uno de los surfactantes originales. En la Figura 26 se muestra un esquema de cómo la repulsión entre las cabezas polares del surfactante

en exceso (en este caso el catiónico) hace que la bicapa formada se curve hasta formar vesículas.<sup>108,162</sup>

Bealle y colaboradores<sup>164</sup> utilizaron nanopartículas de óxido de hierro para recubrir las vesículas formadas en la mezcla entre cloruro de cetiltrimetilamonio y ácido mirístico. Ellos observaron que es posible suspender nanopartículas sobre la superficie de estas vesículas y dependiendo del pH en el que se formen las vesículas también es posible encapsularlas en su interior. Este estudio mostró que es posible “decorar” vesículas catiónicas con nanopartículas metálicas en su superficie.



**Figura 26.** Esquema de la bicapa formada por surfactantes catiónicos en exceso del surfactante catiónico. Adaptado de la referencia 108

Por otro lado se han estudiado los diagramas de fase de varias mezclas catiónicas, incluyendo la mezcla entre los surfactantes CTAB y SDS.<sup>165</sup> Para esta mezcla se observó que al aumentar la temperatura, el diámetro de los agregados formados aumenta considerablemente. Esto fue atribuido a una transición de vesículas unilaminares a vesículas multilaminares. Estos autores observaron que la temperatura de esta transición depende de la composición de la mezcla, siendo más alta cuando la mezcla tiene como componente mayoritario al componente aniónico. Este tipo de comportamiento hace pensar que es posible controlar el tamaño y carga de las vesículas catiónicas modificando su composición y temperatura.

Hongguang y colaboradores<sup>128</sup> han estudiado la mezcla catiónica entre hidróxido de tetradeciltrimetilamonio y ácido laurico. Ellos observaron que al disolver esta mezcla de surfactantes en solventes orgánicos como tolueno y agregar una pequeña cantidad de agua, esta mezcla de surfactante forma soluciones opalescentes estables en el tiempo. A través de estudios de microscopias electrónicas y de fluorescencia estos autores pudieron

concluir que los sistemas formados son vesículas inversas multilaminares.<sup>128,166</sup> Este tipo de sistemas están compuestos por una serie de bicapas en el que las colas hidrocarbonadas del solvente se encuentran ubicadas hacia el solvente orgánico externo. Estos son agregados de gran tamaño, generalmente más grandes que las vesículas multilaminares comunes. Estos autores observaron que el tamaño y estabilidad de estas vesículas inversas dependen considerablemente de la proporción de la mezcla de surfactantes utilizada, siendo más grandes cuando se presenta un exceso del componente catiónico.

También se ha avanzado en la aplicación de las vesículas catiónicas como sistemas de liberación controlada de fármacos y nutrientes. Este tipo de aplicaciones serán explicados con mayor profundidad en la sección 2.VI.2.

## **2.IV Líquidos Iónicos**

---

La introducción de nuevas tecnologías, más limpias, ha sido una preocupación de la industria y el ambiente académico, la búsqueda de alternativas para reemplazar los solventes más dañinos se ha convertido en un tema de alta prioridad.<sup>167</sup> Es debido a esto que el estudio y desarrollo de los llamados líquidos iónicos (LIs) ha ido aumentando en los últimos años. De acuerdo a la definición general los LIs son sustancias, compuestas exclusivamente por iones, que funden a temperaturas inferiores a 100°C, en la mayoría de los casos son líquidas a temperatura ambiente y tienen una presión de vapor despreciable.<sup>167-170</sup> Esta definición separa a los LIs de las *sales fundidas* en donde la temperatura de fusión es de aproximadamente 1000°C.<sup>171</sup> Los LIs son considerados compuestos amigables para el ambiente, dadas las características de que no son inflamables y son compuestos no volátiles.<sup>167,170</sup> Otra característica importante es que tienen la capacidad de disolver un gran número de materiales orgánicos, inorgánicos y poliméricos.<sup>170,172</sup> En la Figura 27 se muestran las estructuras de algunos de iones más ampliamente utilizados en la formación de LIs.

Algunos LIs también han sido utilizados en la formación de diferentes sistemas organizados, especialmente como solvente externo no polar para la formación de micelas inversa.<sup>173-175</sup> De igual manera, algunos LIs también han sido encapsulados en el corazón polar de micelas inversas.<sup>176-181</sup> También, se ha encontrado que algunos fosfolípidos pueden formar vesículas multilaminares en diferentes LIs.<sup>182-185</sup>

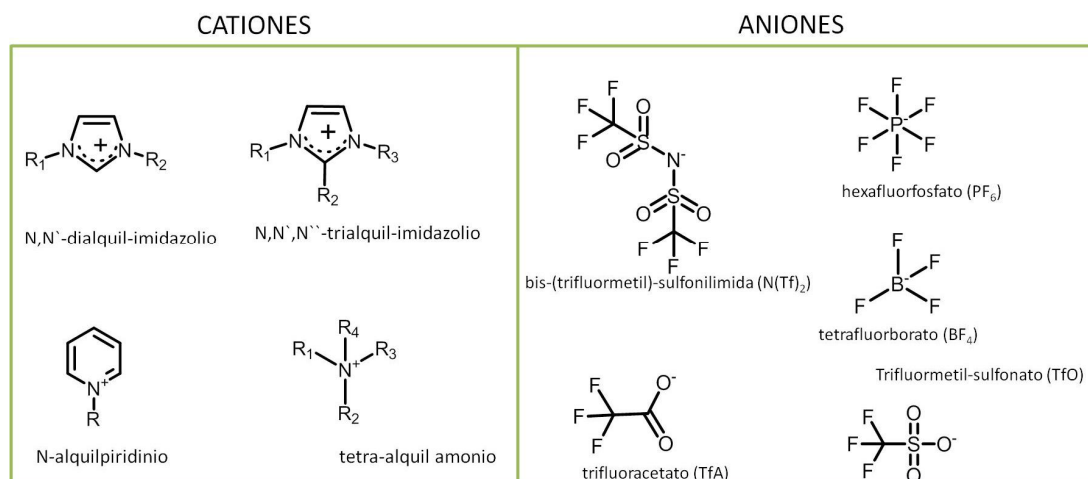


Figura 27. Estructura de los iones más utilizados en la formación de los líquidos iónicos (LIs).

En todos los casos anteriores los LIs fueron utilizados como solventes polares o no polares permitiendo la formación de distintos sistemas organizados. Más recientemente se ha iniciado el estudio y desarrollo de nuevos LIs con propiedades anfífilas, que puedan formar por sí solos sistemas como micelas directas, micelas inversas y vesículas. Estos nuevos LIs son conocidos como Líquidos Iónicos con Propiedades Anfífilas o *Surfactant Ionic Liquids* (SAILS) en inglés.

### 2.IV.1 Líquidos Iónicos con Propiedades Anfífilas

Los SAILS pueden definirse como LIs con propiedades anfífilas o surfactantes con características de líquidos iónicos. Galano y colaboradores<sup>186</sup> reportaron las propiedades anfífilas de una serie de SAILS, en donde el componente catiónico presentaba características de surfactante.<sup>186</sup> Ellos observaron que estos SAILS tienen la capacidad de

formar micelas directas en agua y que los diámetros y CMC de dichos sistemas son comparables a los formados por surfactante tradicionales.<sup>186</sup>

Por otro lado, Brown y colaboradores<sup>187</sup> reportaron la formación de SAILS en donde el componente aniónico era el surfactante AOT; para esto ellos reemplazaron el catión  $\text{Na}^+$  con diferentes amonios cuaternarios simétricos de cadenas cortas.<sup>187</sup> De igual manera, estos mismos autores también reportaron la formación de SAILS al reemplazar el  $\text{Na}^+$  por diferentes cationes del tipo imidazolio.<sup>188</sup> En ambos casos, ellos observaron que las propiedades anfílicas de estos SAILS difieren considerablemente de las reportadas para el surfactante AOT. Estos SAILS pueden formar diferentes tipos de bicapas y vesículas multilaminares y micelas directas, dependiendo de la concentración.<sup>187,188</sup> En todos los casos ellos observaron que las características físicas y químicas de estos SAILS dependen considerablemente de los iones que los conforman.<sup>187,188</sup>

Rao y colaboradores<sup>176,179,189,190</sup> han estudiado la capacidad de estos SAILS de formar micelas inversas en diferentes solventes orgánicos. Ellos reemplazaron el catión  $\text{Na}^+$  de NaAOT por el catión 1-butil-3-metil imidazolio obteniendo el SAIL bmin-AOT. Entre los sistemas estudiados se encuentra benceno/bmin-AOT/[bmim][ $\text{BF}_4$ ] en el que se encontró que el uso de bmin-AOT mejora la estabilidad térmica de los sistemas formados. Recientemente también se ha reportado la formación de nuevos SAILS que pueden formar vesículas unilaminares en agua.<sup>191-193</sup> En la Figura 28 se muestra la estructura de algunos de los SAILS reportados en la literatura.

Tal como se observa en la Figura 28, en todos estos SAILS solo uno de sus componentes tiene características anfílicas por sí solo, mientras que el otro componente es un contraión sin propiedades anfílicas. Es necesario mencionar que hasta el inicio de este trabajo de tesis no se encontraban reportados en la literatura ningún SAIL del tipo catiónico, en donde sus dos componentes presenten propiedades anfílicas por separado.



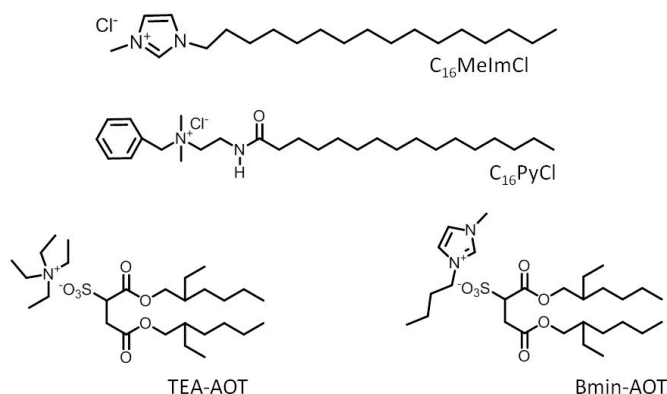


Figura 28. Estructura de algunos de los SAILS reportados en la literatura.

## 2.V. Cinéticas de Reacciones Químicas

La cinética química puede definirse como el estudio de la velocidad con la que ocurren los procesos químicos. Dentro de este campo se encuentra el estudio del efecto de diferentes condiciones experimentales sobre la velocidad de reacción.<sup>194, 195</sup> La velocidad de una reacción se puede ver afectada por factores como: la naturaleza de los reactivos, la presión, el uso de catalizadores, la temperatura y la concentración. Siendo estas dos últimas las que muestran un mayor efecto.<sup>196</sup>

Uno de los factores más importantes en la cinética de una reacción es la concentración de los reactivos.<sup>196</sup> Al existir un mayor número de partículas en un volumen determinado, existe más probabilidad que haya colisiones entre las partículas a lo largo del tiempo. Al inicio de una reacción, cuando la concentración de reactivos es mayor, también es mayor la probabilidad de que dos moléculas colisionen, y la rapidez de reacción es mayor.<sup>196</sup> A medida que la reacción avanza, va disminuyendo la concentración de los reactivos y disminuye la probabilidad de colisión. Esto lleva a que disminuya la velocidad de reacción. Las medidas de la velocidad de una reacción se hacen siguiendo la concentración de uno de los reactivos o productos a lo largo del tiempo. Es decir, se mide la cantidad de reactivo que desaparece o la cantidad de

producto que aparece a lo largo del tiempo.<sup>196</sup> Es así que para una reacción en la que A y B producen a P, la velocidad de reacción (v) puede definirse según la Ecuación 10.



En donde  $-dA/dt$  y  $-dB/dt$ ; representan la disminución de la concentración de A y B en el tiempo y  $dP/dt$  representa el aumento de la concentración de P en el tiempo.

Para las reacciones químicas se pueden formular ecuaciones que indiquen cuantas moléculas de reactivo reaccionan entre ellas para formar un producto. De acuerdo a estas ecuaciones, al tipo de reacción y a su estequiometría es posible asignarle a las reacciones químicas un orden de reacción. Como se mostrara en la sección de resultados, en este trabajo de tesis se siguió la cinética de una reacción de segundo orden, por lo que a continuación se muestran algunas características de las cinéticas de este tipo de reacción.

**Reacciones de Segundo Orden:** En estas reacciones la velocidad de reacción depende de la concentración de los dos reactivos (reacciones bimoleculares).<sup>196</sup> En este tipo de reacciones se puede tener un reactivo de segundo orden o dos reactivos de primer orden. La ecuación de velocidad para esta tipo de reacciones está planteada según la Ecuación 11.

$$-\frac{dA}{dt} = k[A]^2 \quad \text{o} \quad -\frac{dA}{dt} = k[A][B] \quad 11.$$

En donde k es una constante de velocidad de segundo orden. Esta constante es independiente de la concentración de A, pero dependiente de la temperatura. Se puede integrar la Ecuación 11, lo que permite obtener la ecuación que relaciona la concentración de los reactivos y el tiempo (Ecuación 12)

$$\therefore \frac{1}{[A]} = \frac{1}{[A]_0} + kt \quad \text{O} \quad \frac{[A]}{[B]} = \frac{[A]_0}{[B]_0} e^{([A]_0 - [B]_0)kt} \quad 12.$$

En donde  $[A]_0$  y  $[B]_0$  representan las concentraciones iniciales de A y B, respectivamente. Algunos ejemplos de estas reacciones incluyen las reacciones de sustitución nucleofílica bimolecular,  $S_N2$ .

**Reacciones de Pseudo Primer Orden:** Debido a la dificultad que puede llegar a presentar medir experimentalmente los cambios en la concentración de dos reactivos; es posible simplificar los cálculos para las reacciones de segundo orden, llevándolas a condiciones de un pseudo primer orden. En una reacción de segundo orden del tipo  $A + B \rightarrow P$ , se puede aumentar la concentración de uno de los reactivos de tal manera que permanezca constante durante toda la reacción. En ese caso la velocidad pasa de depender de la concentración de los dos reactivos a depender solamente del reactivo que está en menor proporción. En condiciones de pseudo primer orden se puede expresar la velocidad de reacción según la Ecuación 13

$$-\frac{dA}{dt} = k[A][B] = k_{\text{Obs}}[A] \quad 13.$$

Al hacer que la concentración del reactivo B sea constante durante la cinética de reacción, la velocidad de reacción pasa a depender de la concentración de A y  $k[B]$  se hacen constantes. Entonces  $k[B]$  pasa a ser la constante de pseudo primer orden  $k_{\text{Obs}}$ . A esta constante se le conoce como k observada debido a que es la constante de velocidad obtenida experimentalmente.

Teniendo en cuenta que la última parte de este trabajo de tesis incluye el estudio de una reacción química de sustitución, específicamente del tipo  $S_N2$ , a continuación detallaremos algunos de las características generales de este tipo de reacción química.

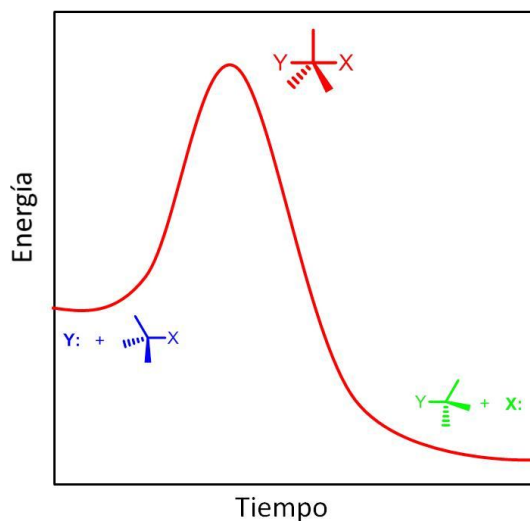
## 2.V.1 Reacciones de Sustitución Nucleofílica del tipo $S_n2$

Las reacciones del tipo  $S_n2$ , también conocidas como *reacciones de sustitución nucleofílica bimolecula*, en este tipo de reacciones un grupo nucleofílico (dador de electrones) realiza un ataque sobre un centro electrofílico (aceptor de electrones) de otra molécula.<sup>194</sup> El ataque del grupo nucleofílico conlleva la expulsión de uno de los grupos enlazados originalmente a la molécula electrofílica, este grupo es conocido como grupo saliente. El ataque del grupo entrante y la expulsión del grupo saliente ocurren en un solo paso, llegándose a formar un estado de transición en el cual mientras se forma el enlace con el grupo entrante, el enlace con el grupo saliente se rompe parcialmente.<sup>194,195</sup> En la Figura 29 se muestra el esquema del mecanismo de reacción de una reacción del tipo  $S_n2$ .



Figura 29. Esquema general del mecanismo de reacción  $S_n2$ .

Tal como se mencionó anteriormente, las reacciones del tipo  $S_n2$ , son reacciones concertadas en las que la formación y ruptura de enlaces ocurre simultáneamente. El diagrama de energía de estas reacciones solo muestra un estado de transición, sin intermediarios entre los reactivos y productos.<sup>194</sup> En la Figura 30 se muestra un diagrama de energía típico de una reacción  $S_n2$ . En dicha figura se puede observar como los reactivos aparecen con más energía que los productos, correspondiendo a una reacción exotérmica. En la Figura 30 también se observa como el estado de transición aparece con mucha mayor energía que los productos y reactivos, esto corresponde a la inestabilidad química de dicho estado de transición.



**Figura 30.** Diagrama de energía para una reacción del tipo  $S_n2$ .

En el caso de las reacciones del tipo  $S_n2$  es posible variar la velocidad de reacción modificando la concentración de alguno de los reactivos; es decir, es posible duplicar la velocidad de reacción duplicando la concentración de la molécula con el grupo nucleófilo o la que contiene el grupo electrófilo. Por lo tanto la reacción es de primer orden con respecto a cada uno de los reactivos, y de segundo orden global. La ecuación de velocidad puede expresarse tal como se muestra en la Ecuación 14.

$$\frac{dP}{dt} = k_2[N][E] \quad 14.$$

En donde  $dP/dt$  representa la velocidad de formación de un producto P; [N] y [E] representan las concentraciones del nucleófilo y del electrófilo, respectivamente y  $k_2$  corresponde a una constante de velocidad de segundo orden.<sup>194</sup> Esta ecuación de velocidad es coherente con el mecanismo de reacción en un solo paso mostrado en la Figura 29. Dicho mecanismo requiere la colisión entre una molécula de nucleófilo y una del electrófilo. Estas dos especies están presentes en el estado de transición y la frecuencia de colisión es proporcional a la concentración de ambas. La constante de velocidad,  $k_2$ , depende de varios factores, incluyendo la energía del estado de transición y la temperatura.<sup>194</sup>

Como se ha mencionado anteriormente las micelas inversas han sido ampliamente utilizadas como medios de reacción en distintos tipos de reacciones químicas y enzimáticas. A continuación explicaremos algunos aspectos del estudio de las reacciones químicas en sistemas de micelas inversas.

## **2.V.2 Micelas Inversas como Nanoreactores**

En el medio micelar se pueden presentar dos efectos sobre las velocidades de reacción. Un primer efecto del medio ocurre sobre la energía de transición (ET) de la reacción.<sup>197</sup> En este sentido se puede modificar la micropolaridad, la microviscosidad, la fuerza iónica y la constante dieléctrica del lugar donde se realiza la reacción, modificando aspectos como el solvente externo, solvente polar encapsulado y carga de la interfaz micelar. De esta manera se aumenta o disminuye la ET con la consiguiente disminución o aumento de la velocidad de reacción.<sup>197</sup> El segundo efecto tiene que ver con la posibilidad de puede atraer o alejar a los reactivos hacia una misma zona. Asimismo, la solubilización de los reactivos en la interfaz micelar puede hacer que la concentración efectiva de los mismos aumente debido a la disminución en el volumen efectivo aumentando así las probabilidades de reacción.<sup>197</sup>

Las micelas inversas pueden influenciar considerablemente la velocidad de las reacciones que involucran moléculas orgánicas e inorgánicas. Se han reportado aumento de velocidades de cerca de  $10^7$  en estos sistemas.<sup>197,205</sup> De igual manera las micelas inversas han sido utilizadas como modelo para reacciones catalizadas por enzimas.<sup>197,198</sup> Esto se debe al hecho que la interfaz micelar es capaz de unir a sustratos en concentraciones y orientaciones específicas tal cual lo hacen las enzimas. Como resultado, los aumentos en la velocidad de reacción obtenidos en los sistemas micelares pueden ser comparables a los obtenidos en sistemas naturales, con la diferencia que los primeros son mucho menos complejos.<sup>20</sup>

La aceleración o inhibición de la velocidad de reacciones orgánicas en sistemas micelares, depende principalmente de la distribución del sustrato en diferentes sitios de

las micelas. Básicamente, la mayoría de estos efectos pueden atribuirse a las interacciones electrostáticas e hidrofóbicas entre el sustrato y la interfaz micelar, y en algunos del solvente externo. En este sentido empleando simples consideraciones electrostáticas, puede llegar a ocurrir que, por ejemplo, micelas catiónicas aumenten la velocidad de reacción de aniones nucleofílicos con sustratos neutros, mientras que micelas aniónicas la disminuyan y micelas no iónicas tengan un pequeño o ningún efecto sobre la velocidad de reacción.<sup>199</sup>

Oh y colaboradores<sup>200</sup> reportaron que la adición de pequeñas cantidades de surfactante aniónico SDS a micelas inversas no iónicas, aumenta la velocidad de reacción entre bromuro de decilo y sulfito de sodio. Por otro lado, la adición de pequeñas cantidades del surfactante catiónico tetradeciltrimetilamonio puede aumentar o disminuir la velocidad de dicha reacción dependiendo de tipo de contraión del surfactante. Un contraión poco polarizable, como acetato, acelera la reacción; mientras, un contraión altamente polariizable, como bromuro, disminuye ligeramente la velocidad de reacción.

Hänger y colaboradores<sup>201</sup> estudiaron la reacción entre bromuro de 4-terbutil bencilo y ioduro de potasio en micelas inversas formadas por el surfactante no iónico penta(etilenglicol) monodecil éter ( $C_{12}E_5$ ). Empleando  $I^{125}$  RMN, los autores encontraron que el ion ioduro interacciona más fuertemente con la interfaz a temperaturas bajas, lo cual explicaría la relación inversa de la reactividad con la temperatura. Otros estudios de reacciones de sustitución nucleofílica en micelas<sup>205</sup> como la reacción de 1-bromooctano y fenóxido de sodio, no mostraron acumulación del nucleófilo en la interfaz en los resultados cinéticos, lo que coincide con el hecho que solo en iones polarizables se observa el efecto de la acumulación de iones en la interfaz.

Recientemente, García-Rio y colaboradores<sup>202</sup> estudiaron una serie de reacciones de transferencia del grupo nitroso del N-metil-N-nitroso-p-toluensulfamina a distintas aminas secundarias (piperazina, N-metilbencilamina, piperidina, dimetilamina) en micelas de isooctano/NaAOT/Agua. En todos los casos, los autores encontraron que los procesos químicos tienen lugar en la interfaz micelar. Las constantes de velocidad calculadas son del orden de 20-50 veces menores en micelas inversas que en agua, lo cual, según los autores se debe a que la polaridad del medio en el sistema micelar es más baja que la del agua pura.

Correa y colaboradores<sup>203</sup> Investigaron la reacción de sustitución nucleofílica aromática entre 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno con varias aminas alifáticas en n-hexano y en micelas inversas de n-hexano/NaAOT/Agua. Estos autores reportaron que la velocidad de la reacción se incrementa cuando aumenta la concentración de AOT, es decir, hay efecto catalítico de las micelas inversas. Por otro lado, encontraron que la velocidad depende del contenido acuoso presente en el sistema ( $W_0$ ). A  $W_0 < 10$ , la cuantificación de los resultados cinéticos considerando las constantes de partición de los reactivos entre las pseudofase micelar y orgánica, mostraron que la velocidad de reacción aumenta al menos dos órdenes de magnitud en el medio micelar. En este sentido, el efecto de la micela se explicó por la mayor polaridad en la interfaz y porque NaAOT estabiliza el intermediario zwitterionico (característico de estas reacciones) en la interfaz y asiste la salida del grupo  $H^+$  en el intermediario. A  $W_0$  mayores que 10 las velocidades de reacción disminuyen debido a la dilución de los reactivos en el centro polar de la micela y a la disminución de la nucleofilicidad de la amina por hidratación.

Esto mismos autores estudiaron el efecto de las micelas inversas aniónicas y catiónicas de NaAOT y BHDC en benceno, sobre la reacción de sustitución nucleofílica aromática entre 1-fluor-2-3-dinitrobenceno y piperidina.<sup>204</sup> Ellos observaron que en micelas inversas de AOT en ausencia de agua ( $W_0 = 0$ ) no existe efecto catalítico. Esto es debido a que la reacción se desarrolla principalmente en el solvente orgánico externo. En dicho sistema la distribución de los reactivos a través de la interfaz es insignificante e indetectable cinéticamente. Cuando se incluye agua en el sistema ( $W_0 = 10$ ) se observó un leve incremento de la velocidad de reacción al aumentar la concentración de NaAOT a bajas concentración de Piperidina. Esto fue explicado en base al aumento en la micropolaridad del medio, no obstante a altas concentraciones de piperidina, la catálisis básica en la pseudofase orgánica predomina sobre la reacción en la interfaz. En las micelas formadas por BHDC los autores encontraron que al aumentar la concentración de surfactante, la reacción es más rápida, al menos 3 órdenes de magnitud en comparación con benceno puro sugiriendo que la reacción ocurre en la interfaz micelar. Los autores sugirieron un cambio en el mecanismo de la reacción de sustitución nucleofílica aromática. La reacción, que es totalmente catalizada por base en benceno, en las micelas



inversas no lo es, y por lo tanto, la velocidad de reacción depende de la formación de un intermediario zwitterionico producto de la mayor polaridad de la interfaz micelar en comparación con la del solvente puro.

Para los estudios de cinéticas de reacción en medios micelares es necesario tener en cuenta la ubicación de los sustratos en las distintas pseudofases de las micelas inversas. Es por esto que se ha hecho necesario desarrollar modelos que permitan un estudio adecuado de las cinéticas de reacción según el reparto de los sustratos en las distintas pseudofases micelares.

### ***2.V.2.1 Modelos Cinéticos para reacciones en Micelas Inversas***

Uno de los modelos cinéticos más utilizados para explicar la reactividad química en sistemas micelares es el llamado modelo de pseudofase micelar.<sup>205</sup> Inicialmente este modelo fue utilizado exclusivamente para sistemas de micelas directas, pero posteriormente se ha ampliado su aplicación a micelas inversas. Como se mencionó en la sección 2.II.2.1, el modelo de pseudofase considera las micelas dispersas en una fase no polar, como una fase independiente de esta. En el modelo más simple se habla de dos pseudofases, la formada por la fase polar externa y la pseudofase micelar. Por lo tanto, una reacción que se desarrolla en un sistema de micelas inversas puede tener lugar, en principio, en dos fases distintas. No obstante, la o las fases en las que se da un proceso químico determinado dependerán de la distribución en el sistema micelar de los participantes en la reacción. Teniendo en cuenta el reparto de los sustratos participantes en la reacción química se pueden plantear diferentes modelos cinéticos que permitan medir la velocidad de reacción en las dos pseudofases presentes.

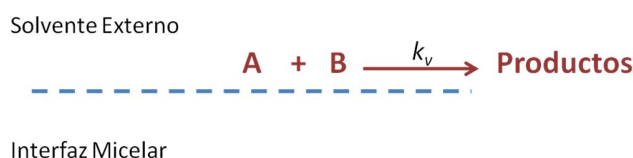
Para ejemplificar los posibles modelos cinéticos que se pueden presentar en medio micelar usaremos una reacción del tipo **A + B → Productos**; esta es una reacción de segundo orden en donde la velocidad de reacción depende de la concentración de ambos reactivos A y B y está dada por la Ecuación 11. Teniendo en cuenta lo anterior y aplicando el modelo de las dos pseudofases se pueden plantear los siguientes modelos cinéticos:

---

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

---

I) *No hay reparto entre las pseudofases:* En este caso los reactivos se ubican exclusivamente en el solvente externo por lo que la reacción ocurre únicamente en esta pseudofase, tal como se ejemplifica en la Figura 31.



**Figura 31.** Esquema de una reacción química en medio micelar en la que no ocurre reparto entre las pseudofases.

En caso de no presentarse ningún tipo de interacción específica entre los reactivos y los componentes del sistema micelar que pueda alterar la velocidad de reacción, puede asumirse que la constante de velocidad ( $k_v$ ) está dada por la Ecuación 11.

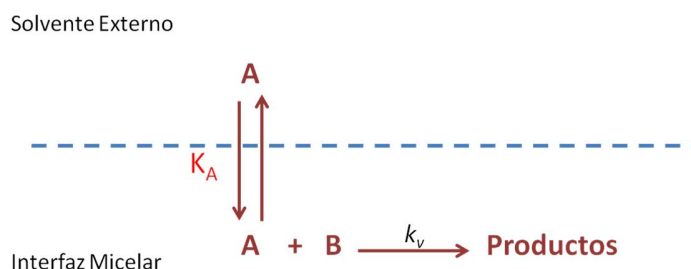
II) *Reparto simple:* En este caso uno de los reactivos se reparte entre ambas pseudofases, pero la reacción química ocurre solo en una de ellas. En la Figura 32 se muestra un esquema en el que el reactivo A se reparte entre el solvente externo y la interfaz micelar, sin embargo la reacción química solo ocurre en la interfaz.

En este caso se puede plantear un equilibrio entre las moléculas de A ubicadas en la interfaz micelar y el solvente externo, según la Ecuación 15.



En donde  $A_s$  y  $A_i$  representan a las moléculas de A en el solvente externo y la interfaz micelar, respectivamente y Surf son las moléculas de surfactantes. A partir de este equilibrio se puede calcular la constante de reparto de A ( $K_A$ ) según la Ecuación 16.

$$K_A = \frac{[A_i]}{[A_s][\text{Surf}]} \quad 16.$$



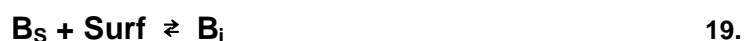
**Figura 32.** Esquema de una reacción química en medio micelar en la que ocurre el reparto de uno de los reactivos.

Teniendo en cuenta que solo las moléculas de A ubicadas en la interfaz micelar reaccionaran con B, la ecuación de velocidad para la reacción estudiada se puede plantear según la Ecuación 17.

$$\frac{dP}{dt} = -\frac{dB}{dt} = k_v [A]_i [B]_i \quad 17.$$

En donde  $k_v$  representa la constante de velocidad de segundo orden en la interfaz micelar.

*III) Reparto doble:* En este tercer caso ambos reactivos se reparten entre las dos pseudofases por lo que la reacción química ocurre en ambas. En la Figura 33 se muestra un esquema en el que los reactivos A y B se reparten entre el solvente externo y la interfaz micelar. En este caso se pueden plantear dos equilibrios diferentes. El primero ocurre entre las moléculas de A repartidas entre la interfaz micelar y el solvente externo y el segundo es el de las moléculas de B repartidas entre la interfaz y el solvente externo. (Ecuaciones 18 y 19).



En donde  $A_s$  y  $B_s$  representan a los reactivos en el solvente externo;  $A_i$  y  $B_i$  representan a los reactivos en la interfaz micelar y Surf son las moléculas de surfactante.

---

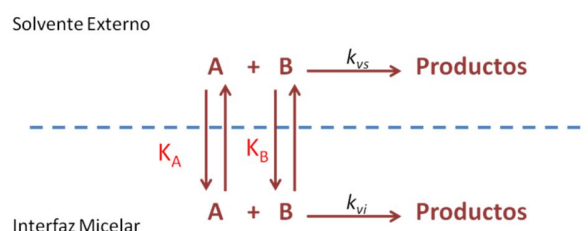
**En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”**

---

Es posible calcular las constantes de reparto de A y B ( $K_A$  y  $K_B$ ) según las ecuaciones 20 y 21.

$$K_A = \frac{[A_i]}{[A_s][Surf]} \quad 20.$$

$$K_B = \frac{[B_i]}{[B_s][Surf]} \quad 21.$$



**Figura 33.** Esquema de una reacción química en medio micelar en la que ocurre el reparto de ambos reactivos.

Teniendo en cuenta que en este caso la reacción ocurre paralelamente entre las moléculas de A y B ubicadas en el solvente externo y la interfaz micelar la velocidad de reacción está dada por la Ecuación 22.

$$\frac{dP}{dt} = k_{vs} [A]_s [B]_s + k_{vi} [A]_i [B]_i \quad 22.$$

En donde  $k_{vs}$  es la constante de velocidad de segundo orden de la reacción que ocurre en el solvente externo, mientras que  $k_{vi}$  es la constante de velocidad de la reacción que ocurre en la interfaz micelar.

Como se mencionó anteriormente en los tres casos expuestos se trabaja bajo el modelo de dos pseudofases que permite simplificar en gran medida los cálculos cinéticos. Sin embargo, este tipo de cálculos puede ampliarse a modelos más complejos

en el que se tienen en cuenta pseudofases como la del solvente externo, la interfaz micelar y el solvente encapsulado. Por ejemplo, García-Río y colaboradores<sup>202</sup> desarrollaron un modelo cinético para explicar cuantitativamente el efecto de las micelas inversas sobre la velocidad de reacción, dicho modelo considera: la distribución de los reactivos a través de las diferentes pseudofases micelares y que la reacción ocurre simultáneamente en dichas fases donde los reactivos hacen contacto unos con otros. Este tipo de modelos requiere cálculos matemáticos complejos en conjunto con la evidencia experimental.

## ***2.VI Sistemas de Liberación Controlada de Fármacos (Nanotransportadores)***

---

El estudio de los sistemas de liberación controlada de fármacos, “nanotransportadores”, es un campo emergente que está enfocado en la liberación de medicamentos en sistemas vivos en cantidades y periodos de tiempo determinados.<sup>206</sup> De igual manera estos sistemas buscan el transporte de medicamentos a sitios específicos del organismo, como tumores y tejidos enfermos. Con el uso de estos sistemas se busca minimizar el efecto de estos medicamentos en otros tejidos circundantes y a su vez mejorar la acción del medicamento sobre el tejido u órgano afectado.<sup>207</sup> Los sistemas de nanotransporte tiene un tamaño que varía entre los 1 -100 nm, esta característica les permite viajar fácilmente por el organismo y llegar al lugar de liberación deseado.<sup>207</sup>

En general las ventajas de este tipo de sistemas se pueden resumir en<sup>208</sup>:

- Mejoran la estabilidad de los medicamentos hidrofóbicos, facilitando su aplicación.
- Protegen al fármaco de condiciones adversas en el organismo.
- Mejoran la biodistribución del fármaco.
- Reducen los efectos colaterales en el tejido no afectado.
- Disminuyen la toxicidad del medicamento.

En este tipo de sistemas se puede hablar de dos tipos de enfoques. El primero es el llamado *Targeting* pasivo, en el que se espera que los sistemas se distribuyan por el cuerpo acumulándose en el tejido enfermo. Por otro lado, en el *Targeting* activo se hacen modificaciones sobre el sistema de liberación controlada para se dirija exclusivamente al tejido enfermo y no se distribuya por la totalidad del organismo. Las modificaciones empleadas incluyen sistemas sensibles a la temperatura, pH y enzimas específicas.

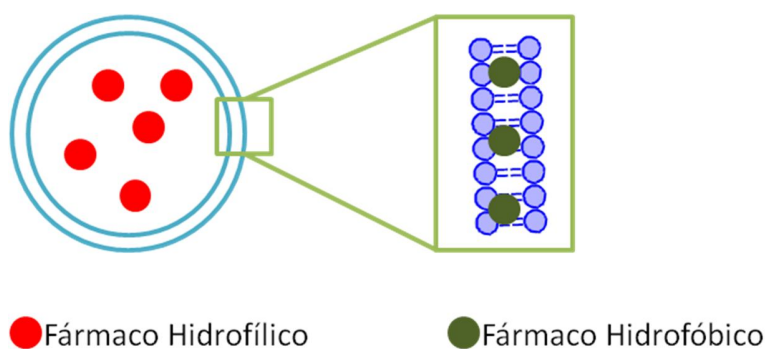
Entre los sistemas de liberación controlada de medicamentos más empleados en la actualidad se encuentran los dendrimeros, micelas poliméricas, nanopartículas, quantum dots y especialmente las vesículas y liposomas.<sup>209</sup>

### **2.VI.1 Vesículas como Nanotransportadores**

Uno de los sistemas de nanotransporte que ha recibido mayor atención en los últimos años son las vesículas.<sup>209</sup> Ha sido reportado que las vesículas pueden mejorar la solubilidad y propiedades farmacocinéticas de los medicamentos.<sup>210</sup> También se sabe que las vesículas formadas por fosfolípidos presentan baja toxicidad y pueden ser asimilados por los organismos fácilmente lo que les da una ventaja en su aplicación sobre otros nanotransportadores como las nanopartículas y dendrimeros. Una de las ventajas que ofrecen las vesículas es su capacidad de encapsular tanto drogas hidrofóbica, en su bicapa lipídica, e hidrofílicas en su corazón acuoso. En la Figura 34 se muestra una representación esquemática de los sitios de solubilización de fármacos en vesículas.

La incorporación de medicamentos en los sistemas de vesículas se logra principalmente a través de tres métodos.<sup>209</sup> El método de la encapsulación es útil con fármacos hidrosolubles y consiste en hidratar los fosfolípidos con una solución que contenga el medicamento. De esta manera al formarse la vesícula las moléculas del fármaco quedarán atrapadas en el espacio entre las bicapas. Este método tiene como desventaja que al emplearse algún método para la disminución del tamaño vesicular, la incorporación del fármaco puede reducirse.<sup>209</sup> El segundo método es el de la partición; en este método se disuelven tanto los fosfolípidos como el fármaco en un solvente orgánico,

el cual es evaporado. El residuo de fármaco y fosfolípidos es hidratado y al formarse la vesícula las moléculas del fármaco se repartirán entre la fase acuosa y la bicapa lipídica de acuerdo a sus características de solubilidad. Este método es utilizado para la incorporación de moléculas liposolubles.<sup>209</sup> Un tercer método conocido como incorporación inversa utiliza un gradiente de pH para lograr la mayor incorporación de fármacos en las vesículas. En este método, una vez formadas las vesículas se ajusta el pH de la solución de tal manera que se cree un gradiente de pH con la bicapa lipídica. Las moléculas del fármaco se moverán a través de la bicapa de acuerdo a su carga.<sup>209</sup>



**Figura 34.** Representación esquemática de los sitios de solubilización de distintitos tipos de fármacos en vesículas.

Las vesículas han sido utilizadas como nanotransportadores de enzimas, antibióticos, compuestos antimicrobiales y antifúngicos.<sup>208-210</sup> De igual manera se ha avanzado en el uso de las vesículas como nanotransportadores de medicamentos anticancerígenos y antitumorales.<sup>210, 211</sup> En los últimos años se ha avanzado en el desarrollo de medicamentos incorporados en vesículas para el tratamiento de afecciones cutáneas y oculares.<sup>212</sup> Actualmente, en el mercado se encuentran una serie de productos que utilizan vesículas como nanotransportadores.<sup>209,210</sup> El número de estos productos que sale al mercado ha ido aumentando considerablemente con el paso del tiempo.

Aun con todas las ventajas que pueden llegar a presentar las vesículas, todavía existe una serie de obstáculos por superar para lograr su mayor aplicación.<sup>209,213</sup> Estos

obstáculos incluyen su baja estabilidad en largos periodos de almacenamiento; la tendencia de los fosfolípidos a oxidarse bajo ciertas condiciones fisiológicas, como los fluidos gástricos e intestinales.<sup>209</sup> Además se ha observado que las vesículas tienden a filtrar las moléculas de fármacos de manera muy rápida, lo que evita su aplicación en tratamientos en los que se requiere una liberación sostenida.<sup>212</sup> Para evitar estas desventajas es común que se realicen modificaciones sobre la bicapa de las vesículas que permitan mayor estabilidad y un mejor transporte por el organismo.<sup>209</sup> Sin embargo, este tipo de modificaciones puede aumentar la dificultad de escalar el uso de las vesículas a nivel industrial y a su vez aumentar los costos de producción.<sup>210</sup> Teniendo en cuenta esto es que en los últimos años se ha avanzado en el desarrollo de vesículas formadas por otro tipo de moléculas diferentes a los fosfolípidos, como lo son las vesículas catiónicas.<sup>108,137,209</sup>

### ***2.VI.2 Vesículas Catiónicas como Nanotransportadores***

El estudio de las vesículas formadas en mezclas catiónicas de surfactantes ha ido incrementando en los últimos años. Tah y colaboradores<sup>214</sup> estudiaron el diagrama de fases de la mezcla entre el surfactante catiónico CTAB y el aniónico SDS. Estos autores observaron la formación de vesículas multilaminares en una región amplia del diagrama, la cual va desde una proporción entre CTAB:SDS de 65:35 a 35:65. Posteriormente Tah y colaboradores<sup>137</sup> estudiaron la incorporación de insulina en estas vesículas catiónicas. Los resultados obtenidos mostraron que es posible incorporar insulina en la bicapa formada por esos surfactantes y que dicha incorporación puede ocurrir a pH neutro y básico. Por otro lado a pH ácidos la estructura de la bicapa se ve afectada lo que no permite la incorporación de la insulina en su interior.

Las vesículas formadas por esta misma mezcla de surfactantes también fueron evaluadas como posibles nanotransportadores de material genético a través de la membrana celular.<sup>215</sup> Se evaluó la capacidad de incorporar m-ARN en estas vesículas, encontrando que el material genético puede ubicarse fácilmente en la bicapa. Por otro



lado, se observó que estas vesículas presentan baja toxicidad y que son estables por largos periodos de tiempo a temperatura ambiente.<sup>215</sup> Otros autores han evaluó la capacidad de encapsular ADN en las vesículas formadas por hidróxido de tetradeciltrimetil amonio y ácido laurico.<sup>216</sup> Se observó que es posible encapsular este material genético en dichas vesículas y que el nivel de encapsulamiento depende considerablemente de la proporción de la mezcla de los surfactantes.

Más recientemente se ha iniciado el estudio de mezclas catiónicas entre surfactantes y fármacos con propiedades anfífilas. Algunas de estas mezclas tienen la capacidad de formar vesículas multilaminares que son conocidas como farmacomas catiónicas.<sup>217,218</sup> Este tipo de sistemas disminuye la toxicidad del fármaco y se ha observado que mejora la liberación del mismo en largos periodos de tiempo.<sup>217</sup> Se ha reportado la formación de estas vesículas utilizando antibióticos, polielectrolitos y vacunas, entre otros.<sup>219-221</sup> Es necesario mencionar que los antecedentes mostrados hasta ahora corresponden a vesículas formadas en mezclas catiónicas y que no existen estudios sobre la aplicación de vesículas formadas por surfactantes catiónicos como sistemas de liberación controlada de medicamentos.

## ***2.VII Fundamentos Teóricos de las Técnicas Utilizadas***

---

Para el estudio de las micelas inversas y vesículas catiónicas, propuestas en este trabajo de tesis, se utilizaron diferentes técnicas que permitieron entender las características y propiedades fisicoquímicas de estos nuevos sistemas. A continuación se detallan los fundamentos teóricos de las técnicas empleadas.

### **2.VII.1 Técnicas de Dispersión de Luz**

Como su nombre lo indican las técnicas de dispersión de luz se basan en la capacidad de las partículas de dispersar un rayo de luz incidente. De acuerdo al tipo de luz utilizada y el ángulo en el que se realicen las medidas, estas técnicas pueden brindar mucha información sobre la partícula estudiada. Específicamente en el estudio de los sistemas organizados estas técnicas han sido empleadas para conocer aspectos como tamaño, morfología, peso, número de agregación y cambios de fase. En este trabajo de tesis se emplearon tres de estas técnicas, la dispersión dinámica de la luz (DLS), dispersión estática de la luz (SLS) y dispersión de rayos X a bajos ángulos (SAXS).

#### **2.VII.1.1 Dispersión Dinámica de la Luz (DLS).**

Utilizando esta técnica se pueden determinar varias propiedades entre las que se pueden mencionar: el radio hidrodinámico (que es el radio de la esfera rígida que difunde con la misma velocidad que la partícula en estudio) y el coeficiente de difusión, entre otras. El equipo permite monitorear la intensidad de la luz difractada de la muestra en el tiempo. Las fluctuaciones de la intensidad de la luz dispersada por un pequeño volumen de solución pueden ser del orden de los microsegundos y está directamente relacionado con el movimiento browniano del soluto. Es por esto que realizando medidas de intensidad en esta escala de tiempo, se puede extraer una vasta información de las propiedades dinámicas del soluto.

En la técnica de DLS se miden fluctuaciones en el tiempo de la luz dispersada causada por los movimientos de los sistemas organizados o partículas en solución, es decir cuando una onda electromagnética incide sobre una partícula en solución esta pasa a ser una fuente secundaria de emisión de radiación. Como la partícula se está moviendo con relación al observador, la frecuencia de la radiación emitida por las mismas cambia a valores mayores o menores dependiendo de su velocidad y dirección (Efecto Doppler).

<sup>222,223</sup> El cambio en el espectro de luz emitido por estos sistemas está relacionado con el movimiento Browniano, y por lo tanto, con su coeficiente de difusión (D), que a su vez está relacionado con su tamaño y forma. El valor de D puede ser calculado empleando una función de autocorrelación G(t), que es la transformada de Fourier del espectro de energía de la luz dispersada (Ecuación 23)

$$G(t) = [i(t) * i(t + \psi)] \quad 23.$$

Siendo i(t) la intensidad de la luz dispersada en el tiempo t y  $\psi$  el tiempo de espera entre dos lecturas consecutivas que normalmente es de pocos microsegundos.

El coeficiente de rotación translacional está relacionado con G(t) mediante la Ecuación 24.

$$G(t) = C(1 + Be^{-2q^2Dt}) \quad 24.$$

Donde C corresponde al cuadrado de la media de intensidad de la luz dispersada, B es un término empírico relacionado con el instrumental y q el vector determinado por la Ecuación 25.

$$q = \frac{4\pi\gamma}{\lambda} \text{sen} \frac{\theta}{2} \quad 25.$$

Donde  $\gamma$  es el índice de refracción de la solución y  $\theta$  el ángulo de observación de la luz dispersada.

Una muestra polidispersa hace que G(t) sea una función exponencial. Para el análisis de esa función se utiliza por ejemplo el método de los cumulantes<sup>222</sup> en donde se ajusta el  $\ln G(t)$  a una ecuación polinomial de segundo o tercer orden. El método de los cumulantes no es adecuado para analizar distribuciones polimodales, donde deben ser empleados otros métodos tal como Contin.<sup>222</sup>

Finalmente el radio hidrodinámico  $R_H$ , de las partículas en solución puede ser calculado utilizando el valor de  $D$ , según la ecuación de Stokes-Einstein suponiendo partículas esféricas (Ecuación 26).

$$R_H = \frac{k_B \cdot T}{6 \cdot \eta \cdot \pi \cdot D} \quad 26.$$

Siendo  $k_B$  la constante de Boltzmann,  $T$  la temperatura en grados Kelvin (K);  $\eta$  la viscosidad del solvente.

Actualmente todos los equipos utilizan un láser como fuente de luz, la intensidad de la luz dispersada es inversamente proporcional a la longitud de onda de irradiación, siendo en este aspecto mejor las fuentes que emitan a baja longitud de onda. Normalmente los detectores presentan un conjunto de obturadores (*pin hole*) que dimensionan la ventana de observación de la muestra. Cuando se realizan medidas dinámicas, en donde generalmente la lectura se realiza a  $90^\circ$ , la muestra se puede colocar en celdas de fluorescencia. La celda en algunos equipos se coloca inmersa en un líquido, cuyo índice de refracción es conocido (agua o decalina). Este líquido reduce la diferencia entre los índices de refracción entre el medio externo y las paredes de la celda. Como detectores se utilizan celdas fotomultiplicadoras de diodos fotosensitivos. Los correlacionadores son parte obligatoria de los equipos destinados a dispersión de luz, y son unidades de hardware que implementan una función de autocorrelación. En la Figura 35 se muestra el esquema general de un equipo de DLS.

Los correlacionadores modernos se caracterizan, por el número de canales y el tiempo de espera entre dos lecturas consecutivas de muestra, que debe ser lo menor posible, también se conoce como tiempo de muestreo, muchas veces del orden de microsegundos. Cuanto menor sea el tiempo de muestreo, menor será el tamaño de la partícula que ese equipo puede medir.

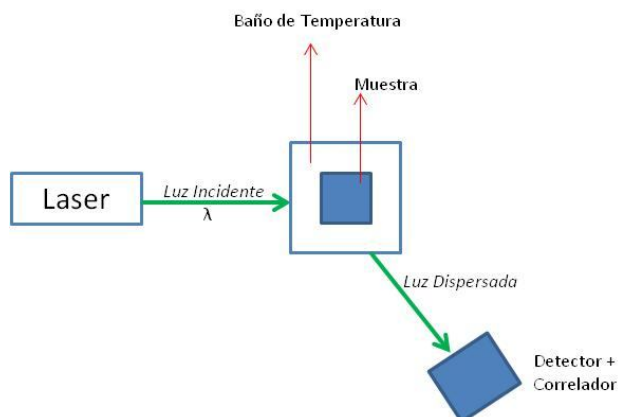


Figura 35. Esquema general de un equipo de DLS.

### 2.VII.1.2 Dispersión Estática de la Luz (SLS)

La técnica de dispersión estática de la luz (Static light scattering, SLS) está basada en la dispersión de la luz y puede ser utilizada para la caracterización fisicoquímica de diferentes sistemas supramoleculares (polímeros, micelas directas y micelas inversas). Utilizando esta técnica se pueden determinar varias propiedades entre las que se pueden mencionar: masa molar media y el radio de giro, entre otras.<sup>224</sup> Aunque está basada en el mismo principio físico que la técnica de DLS descrita anteriormente, en la técnica de SLS se mide la intensidad de luz dispersada por una muestra en un tiempo fijo, mientras que en la técnica de DLS se miden las fluctuaciones de la luz dispersada en un tiempo variable.<sup>225-229</sup>

La ecuación de Raylight describe la relación entre el peso molecular y la luz dispersada (Ecuación 27)

$$\frac{KC}{R_{\theta}} = \left( \frac{1}{M_w} + 2A_2C \right) \frac{1}{P_{\theta}} \quad 27.$$

En la que C es la concentración del analito,  $R_{\theta}$  es la relación Raylight entre la luz que incide en la muestra y la luz dispersada,  $M_w$  es la masa molar media del sistema

estudiado,  $A_2$  es el segundo coeficiente virial del sistema,  $P_\theta$  es la dependencia angular de la intensidad de luz dispersada por la muestra y  $K$  es la constante óptica del sistema.

Como se mencionó anteriormente el término  $P_\theta$  denota la dependencia de la luz dispersada por una muestra con el ángulo de lectura. Esta dependencia aparece debido a la interferencia en la luz dispersada por dos posiciones de la misma molécula. Este fenómeno conocido como dispersión de Mie ocurre en sistemas con moléculas lo suficientemente grandes para lograr la dispersión de múltiples fotones. Sin embargo la dispersión de Mie no ocurre en soluciones en las que los agregados son mucho más pequeños que la longitud de onda del láser utilizado para las medidas de SLS. En estos casos no existe dependencia de la intensidad de la luz dispersada con el ángulo de medida y el término  $P_\theta$  es igual a 1. Obteniendo la ecuación de Raylight simplificada (Ecuación 28)

$$\frac{KC}{R_\theta} = \left( \frac{1}{M_w} + 2A_2C \right) \quad 28.$$

La constante óptica del sistema ( $K$ ) puede calcularse según la Ecuación 29:

$$K = \frac{4\pi^2 n^2 (dn/dc)^2}{\lambda^4 N} \quad 29.$$

En la que  $n$  es el índice de refracción del solvente,  $\lambda$  es la longitud de onda del láser,  $N$  es el número de Avogadro y  $dn/dc$  es el diferencial del índice de refracción de la muestra en función de la concentración, cuyo valor se haya experimentalmente.

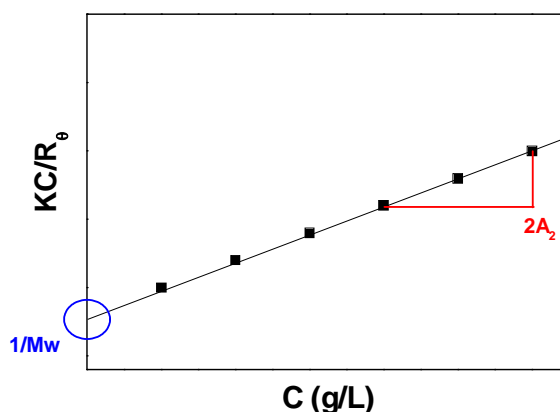
El valor de la relación Raylight ( $R_\theta$ ) se obtiene al comparar la dispersión del analito o solvente puro con la de un estándar con un factor de Raylight conocido en la longitud de onda de trabajo, según la Ecuación 30:

$$R_\theta = \frac{I_a n_a^2}{I_s n_s^2} R_s \quad 30.$$

En donde  $I_a$  es la intensidad de luz dispersada por el analito o solvente puro,  $n_0$  es el índice de refracción del solvente,  $I_s$  y  $n_s$  son la intensidad de la luz dispersada y el índice de refracción del estándar y  $R_s$  es su factor de Raylight. El estándar más comúnmente utilizado para realizar medidas de SLS es el tolueno, debido a que es uno de los pocos solventes para los que se conoce el factor de Raylight en un gran número de longitudes de onda y temperaturas.

En sistemas donde el valor de  $P_\theta$  es igual a 1 y por consiguiente no existe dependencia de la intensidad de luz dispersada con el ángulo de medida, se puede obtener experimentalmente un gráfico de Debye en el que la intensidad de luz dispersada será proporcional a la concentración del analito. En la Figura 36 se puede observar un típico gráfico de Debye en el que se grafica  $KC/R_\theta$  en función de la concentración de analito.

Tal como se observa en la Figura 36 al graficar  $KC/R_\theta$  en función de la concentración es posible obtener una línea recta cuyo intercepto con el eje Y ( $C = 0$ ) será igual a  $1/M_w$  permitiendo así calcular el valor del peso molecular del analito. A partir de la pendiente del gráfico se puede obtener el segundo coeficiente virial del sistema ( $A_2$ ). El equipamiento para medidas de SLS es igual al utilizado para las medidas de DLS (Figura 35). Las medidas de SLS pueden hacerse a un único ángulo ( $90^\circ$ ) o a varios ángulos.

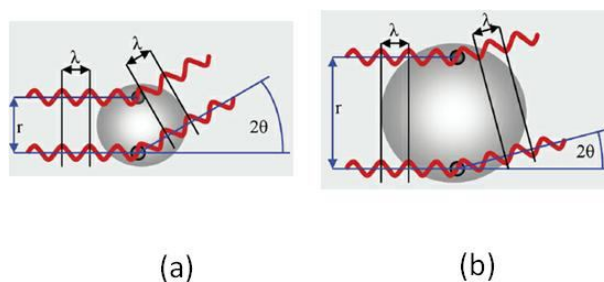


**Figura 36.** Representación de un gráfico de Debye típico en donde se demarcan el intercepto y la pendiente del gráfico.

### 2.VII.1.3 Dispersión de Rayos X a Bajos Ángulos (SAXS)

La técnica de dispersión de rayos X a bajos ángulos, *Small Angle X-ray Scattering* (SAXS) permite el estudio de las características estructurales de sistemas coloidales.<sup>230</sup> Se basa en analizar la dispersión de rayos X producidas por un material al paso del haz, a ángulos muy próximos a cero. Al igual que otras técnicas de dispersión de luz, SAXS se basa en la ley recíproca entre el tamaño de la partícula y el ángulo de dispersión. La radiación electromagnética incidente interactúa con los electrones en una muestra. Una parte de ellos emitirá radiación coherente. Donde las ondas interfieren constructivamente existirá un máximo, que es la intensidad de luz detectada. El máximo de la intensidad estará en la dirección de  $2\theta$  (siendo  $\theta$  el ángulo de incidencia). Si se considera un objeto de longitud del orden del Å, la interferencia constructiva ocurrirá cuando la diferencia de camino sea igual a una longitud de onda  $\lambda$ .<sup>230</sup>

Para un objeto de mayor tamaño la interferencia constructiva de las ondas producidas por dos electrones ubicados en extremos opuestos del objeto ocurrirá para un ángulo  $2\theta$  menor que antes, ya que la diferencia de camino es menor.<sup>230</sup> En la Figura 37 se muestra la representación de un haz de luz incidiendo en partículas de diferentes tamaños y el ángulo de luz dispersada.



**Figura 37.** Representación de un haz de luz incidiendo en partículas (a) pequeñas y (b) grandes.  
Adaptado de la referencia 230.



Las estructuras con dimensiones en el orden de los nanómetros mostraran máximos de ángulos muy pequeños.<sup>230</sup> La forma de la curva de dispersión puede ser calculada si se conoce la forma del ente dispersante. Si se conoce la función distribución de electrones  $p(r)$  en el ente dispersante, la curva de dispersión estará dada según la Ecuación 31.

$$I(k) = 4\pi \int_0^{\infty} P(r) \frac{\text{sen } kr}{kr} dr \quad 31.$$

En donde  $k$  está definida por la Ecuación 32:

$$k = 4\pi \frac{\text{sen}\theta}{\lambda} \quad 32.$$

Para partículas pequeñas se considera que tienen densidad electrónica uniforme. Cuando se trata con materiales reales se debe considerar que el ente dispersante está inmerso en otro. Es por eso que la densidad electrónica que dará la curva de dispersión es la diferencia entre las densidades de los dos medios. Si no existiese diferencia entre las densidades, no habría dispersión. A esta densidad electrónica efectiva se la suele llamar "contraste".<sup>230</sup>

En los sistemas muy diluidos el análisis es sencillo, ya que las intensidades producidas por cada ente dispersante simplemente se suman. No es ese el caso donde los sistemas son más densos. El problema del SAXS es deducir forma, tamaño, masa y densidad electrónica de un sistema a partir de una curva de dispersión. Se debe proponer un modelo que pueda describir al sistema y que su curva de dispersión coincida con la obtenida experimentalmente.<sup>230</sup>

De una fuente de luz sincrotrón, en la que se aprovecha la luz emitida por la aceleración de electrones, es posible obtener un haz de rayos X monocromático, bien colimado, puntual e intenso, cualidades que lo hacen ideal para hacer medidas a bajos ángulos. Otra ventaja adicional es que se puede cambiar la longitud de onda con facilidad.

## **2.VII.2 Espectroscopias de FTIR y Resonancia Magnética Nuclear**

En el estudio de los sistemas organizados, las espectroscopias de FTIR y RMN entran dentro del grupo de las llamadas técnicas no invasivas, al igual que DLS, SLS y SAXS. Para aplicar este tipo de técnicas no es necesario incorporar ningún tipo de molécula prueba o sonda, por lo que la información obtenida no requiere la modificación del sistema estudiado. Estas técnicas han sido ampliamente utilizadas, dado que permiten obtener información sobre los microentornos de distintas partes de la interfaz micelar.<sup>56,57,60</sup> De igual manera, han sido empleadas para identificar la ubicación de diferentes sustratos en las micelas inversas; estudiar el efecto de los contraiones en diferentes surfactantes y entender la interacción entre el solvente encapsulado y la interfaz micelar.<sup>56,57,60</sup>

### **2.VII.2.1 Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR)**

Cuando se excita una molécula con radiación infrarroja, esta pasa a un nivel excitado mayor, al igual que cuando se excita con otros tipos de energías. El proceso de absorción de radiación infrarroja esta cuantizado, por lo que la molécula absorbe la energía correspondiente para pasar al estado excitado.<sup>231</sup> En el proceso de absorción, las frecuencias de la radiación infrarroja se absorben cuando coincide con la frecuencia natural vibracional de la molécula y esta energía absorbida sirve para incrementar la amplitud del movimiento de los enlaces en las moléculas. Sin embargo, no todos los enlaces de una molécula son capaces de absorber la energía infrarroja, incluso si la frecuencia de radiación coincide perfectamente con el movimiento del enlace, ya que solo aquellos enlaces que tienen un momento dipolar que cambia en función del tiempo son capaces de absorber la radiación infrarroja.<sup>231</sup>

En esta técnica lo que se registra es la cantidad de energía absorbida en cada longitud de onda, escaneando el espectro con un haz monocromático, el cual cambia de longitud de onda a través del tiempo, o usando una Transformada de Fourier para medir todas las longitudes de onda a la vez. A partir de esto, se puede trazar un espectro de transmitancia o absorbancia, el cual muestra a cuales longitudes de onda la muestra absorbe, y permite una interpretación de qué enlaces están presentes.<sup>231</sup>

Hay dos formas de vibraciones moleculares: estiramiento y flexión. Una vibración de estiramiento es un movimiento rítmico a lo largo del eje de enlace de tal manera que la distancia interatómica este aumentado o disminuyendo. La vibración por flexión consiste en un cambio en el ángulo de los enlaces que tienen un átomo en común. En la Figura 38 se muestra una representación gráfica de los tipos de vibraciones moleculares.

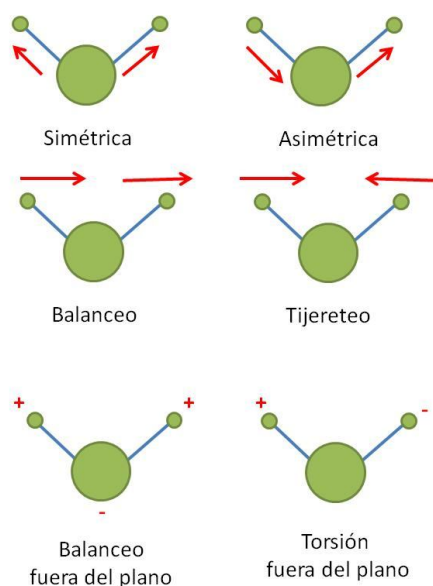
La espectroscopia FTIR se divide en tres regiones según la frecuencia que se analice:

**Infrarrojo lejano (aproximadamente 200-10  $\text{cm}^{-1}$ ):** posee baja energía y puede ser usado en espectroscopia rotacional.

**Infrarrojo medio: (aproximadamente 4000-200  $\text{cm}^{-1}$ ):** usado para estudiar las vibraciones fundamentales y la estructura rotacional vibracional.

**Infrarrojo cercano: (aproximadamente 13000-4000  $\text{cm}^{-1}$ ):** útil para excitar sobretonos y vibraciones armónicas.

La espectroscopia FTIR es una técnica muy útil para monitorear interacciones entre moléculas, y en este sentido resulta ser una herramienta muy eficiente que permite determinar las propiedades estructurales de un solvente y como estas propiedades cambian en confinamiento. En este trabajo de tesis nos enfocamos en el estudio mediante FTIR de tres grupos funcionales específicos. Los estiramientos de los grupos carbonilo y sulfonato de los diferentes surfactantes estudiados y el estiramiento del enlace oxígeno-hidrógeno del agua encapsulada en micelas inversas.

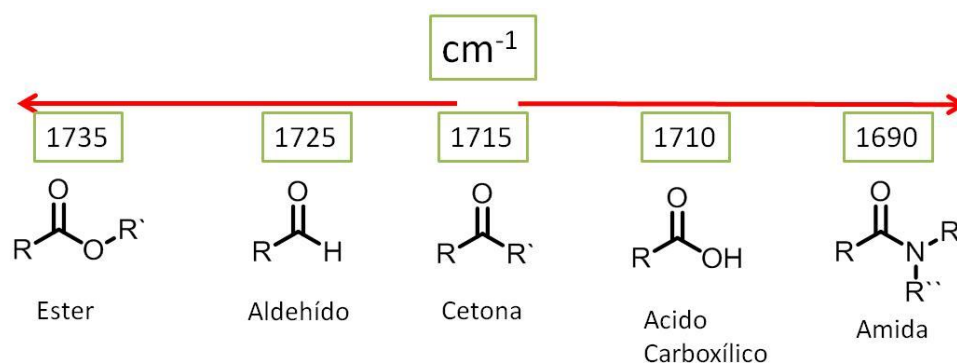


**Figura 38.** Tipos de vibraciones moleculares. + indica un movimiento desde el plano de la página hacia el lector y – indica un movimiento desde el plano de la página alejándose del lector.

Adaptado de la referencia 231.

• **Estiramiento del grupo carbonilo (C=O):** El grupo carbonilo se encuentra en aldehídos, cetonas, ácidos, ésteres, amidas y anhídridos y debido a la gran variación del momento dipolar, este grupo presenta una fuerte absorbancia en el intervalo de 1850 a 1650  $\text{cm}^{-1}$ . El enlace C=O absorbe a una frecuencia característica dependiendo del átomo o grupo de átomos que este unido al mismo como puede observarse en la Figura 39.

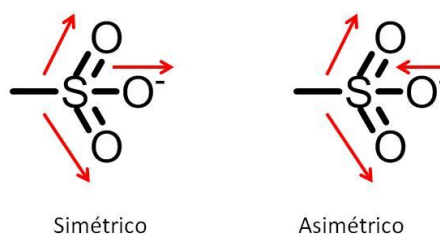
El rango de valores observado en la Figura 39 puede explicarse por efecto inductivo, efecto de resonancia y por formación de puente de hidrógeno. En este sentido, un átomo electronegativo va a tender a atraer los electrones que se encuentran entre los átomos de carbono y de oxígeno por efecto inductivo, provocando que el enlace entre estos átomos se acorte y sea más fuerte, y se observará un aumento en la frecuencia de absorción.<sup>231</sup> En el caso de los ésteres, al ser los oxígenos más electronegativos que el carbono, este es el efecto predominante y aumentando la frecuencia por encima de las cetonas.



**Figura 39.** Corrimiento de la frecuencia de absorción del estiramiento del grupo carbonilo (C=O) para diferentes grupos funcionales.

Como se mencionó anteriormente, la formación de puente de hidrógeno es uno de los factores que afecta la frecuencia de absorción del grupo carbonilo. Frente a la presencia de un grupo capaz de dar protones (X-H), la formación de puente de hidrógeno reduce la fuerza del enlace C=O, y en consecuencia disminuye la frecuencia de estiramiento del grupo carbonilo.<sup>232</sup>

• **Estiramientos del grupo sulfonato (SO<sub>3</sub><sup>-</sup>):** El grupo sulfonato (SO<sub>3</sub><sup>-</sup>) posee dos modos vibracionales del estiramiento en la región del IR, uno simétrico alrededor de 1055 cm<sup>-1</sup> y otro asimétrico que es un doblete en la región de los 1300-1200 cm<sup>-1</sup>. En la Figura 40 se muestra una representación esquemática de los estiramientos de simétricos y asimétricos del grupo sulfonato.<sup>232</sup>



**Figura 40.** Representación de los estiramientos simétrico y asimétrico del grupo sulfonato.

Dichos modos de vibración son muy sensibles al entorno y se desplazan a menores frecuencias debido a la interacción tipo puente de hidrógeno y la interacción con diferentes cationes.<sup>232</sup> Se ha observado que la frecuencia de la banda del estiramiento simétrico del grupo sulfonato es inversamente proporcional a la relación radio-carga (polarizabilidad) de diferentes cationes metálicos.<sup>233</sup> Es decir cuanto mayor sea la interacción entre el grupo sulfonato y su contraión metálico, dicha banda aparecerá a una frecuencia mucho más alta. También se ha reportado que el ancho medio de dicha banda disminuye a medida que disminuye la interacción entre el grupo sulfonato y su contraión. Este comportamiento puede atribuirse a que una menor interacción entre ambos componentes permite una relajación vibracional más rápida.<sup>233</sup>

En el caso del estiramiento asimétrico, se conoce que un grupo sulfonato libre presenta una estructura piramidal en la que todos los enlaces S-O son iguales y presenta una simetría molecular del tipo  $C_{3v}$ .<sup>233,234</sup> El estiramiento asimétrico para un grupo con simetría  $C_{3v}$  está doblemente degenerado, esto significa que hay dos modos vibracionales con la misma energía lo que lleva a la aparición de una única banda en  $1200\text{ cm}^{-1}$ .<sup>234</sup> Sin embargo, una vez el grupo sulfonato interactúa con un contraión esta banda se desdobra en dos picos en la región de los  $1300\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$ . Esto ha sido atribuido a que la interacción entre los oxígenos del grupo sulfonato y su respectivo contraión no es simétrica lo que conlleva a un cambio en la simetría molecular de  $C_{3v}$  a  $C_s$ . En este tipo de simetría los enlaces S-O no son iguales y la degeneración de los modos vibracionales desaparece y por consiguiente se observa el desdoblamiento de la banda correspondiente a este estiramiento.<sup>233</sup> Este comportamiento lleva a que la magnitud del desdoblamiento de dicha banda, esté relacionada con la fuerza de la interacción entre el grupo sulfonato y su contraión. Esto fue observado con diferentes contraiones metálicos, en donde al aumentar el radio del metal y disminuir la interacción con el sulfonato, disminuye el desdoblamiento de la banda.<sup>234,235</sup>

### 2.VII.2.2 Resonancia Magnética nuclear de proton ( $^1\text{H}$ RMN)

La resonancia magnética nuclear (RMN) es un fenómeno físico basado en las propiedades mecano-cuánticas de los núcleos atómicos. El hidrógeno ( $^1\text{H}$ ) posee un número impar de protones o neutrones, es decir, tienen un número spin  $I = \frac{1}{2}$ , este spin tiene dos posibles estados del momento magnético:  $+\frac{1}{2}$  y  $-\frac{1}{2}$ , que también se les llama arriba y abajo o estados  $\alpha$  y  $\beta$ .<sup>232</sup> En la Figura 41 se muestran los posibles estado magnéticos del *spin* nuclear.

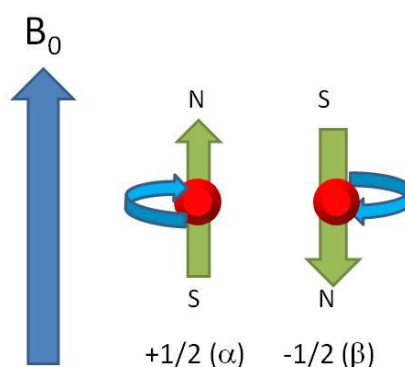


Figura 41. Posibles estados de momento magnético del *spin* nuclear.

Como se puede observar en la Figura 41 los estados están en direcciones opuestas, uno alineado con el campo magnético externo  $B_0$  (estado de menor energía  $+z$ ), y el otro en dirección opuesta (estado de mayor energía  $-z$ ). La diferencia de energía entre estos dos estados diverge linealmente a medida que el campo magnético externo aumenta y esto es un factor clave en la resolución de los espectros de resonancia magnética nuclear.<sup>232</sup>

Los electrones circundantes en las moléculas generan perturbaciones en las frecuencias de RMN ejerciendo un efecto de “apantallamiento”. Este apantallamiento electrónico reduce el campo magnético del núcleo, lo cual determina la frecuencia de la RMN. Como resultado, la brecha energética se reduce y la frecuencia requerida para alcanzar la resonancia también se reduce, esto genera un desplazamiento de la

frecuencia dado por el ambiente químico llamado “desplazamiento químico o  $\delta$ ”, por lo tanto si un núcleo esta apantallado, estará desplazado hacia “campo alto” (menor  $\delta$ ) y si esta desapantallado, entonces estará desplazado hacia “campo bajo” (mayor  $\delta$ ).<sup>232</sup>

### 2. VII.3 Espectroscopias de Absorción y Emisión

Los procesos donde ocurre absorción y emisión de luz por parte de una molécula pueden ser ilustrados mediante un diagrama de Jablonski.<sup>236, 237</sup> En la Figura 42 se muestra un diagrama típico del mismo. En dicho diagrama es posible observar los estados electrónicos  $S_0$ ,  $S_1$  y  $S_2$  para los singlete y  $T_1$ , para el triplete.

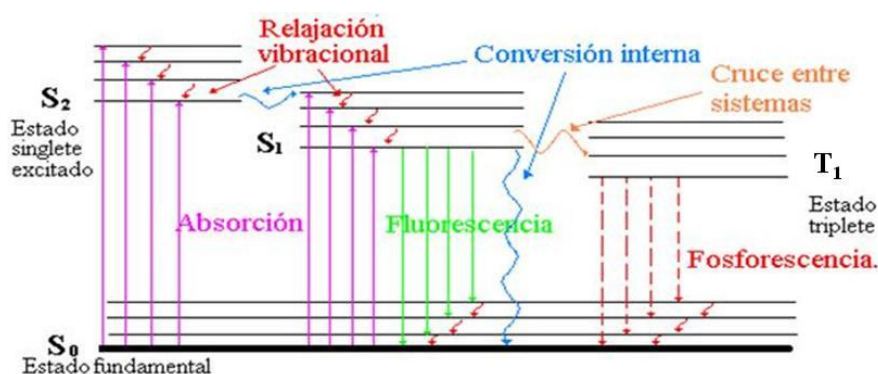


Figura 42. Diagrama de Jablonski donde se representa los diferentes procesos que ocurren entre el estado fundamental y el estado excitado.

A temperatura ambiente, la energía térmica no es suficiente para poblar significativamente los estados vibracionales superiores del estado fundamental y por lo tanto, la absorción generalmente ocurre desde los niveles con energía vibracional más baja. Normalmente las moléculas son excitadas desde el estado electrónico  $S_0$  a algún nivel rotacional de un estado vibracional de un estado electrónico singlete superior ( $S_1$ ,  $S_2$ )



en un tiempo de  $10^{-15}$  s. Esto es mucho más rápido que el reordenamiento de los núcleos, es decir, cumple con el principio de Franck-Condon el cual postula que la transición electrónica más probable es aquella que tiene lugar sin cambios en la posición de los núcleos de la entidad molecular y de sus alrededores. Luego las mismas se relajan al nivel vibracional más bajo de  $S_1$ . Este proceso que es no radiativo (no emite luz y la energía se pierde como calor) es llamado *conversión interna* y generalmente ocurre en  $10^{-12}$  s o menos. Debido a que el tiempo en que la mayoría de las moléculas permanece en estado excitado es cercano a  $10^{-8}$  s, la conversión interna se completa generalmente previa a la emisión.<sup>236,237</sup> Por lo tanto, la emisión de fluorescencia generalmente proviene desde un estado excitado equilibrado térmicamente, es decir, del estado vibracional de energía más baja de  $S_1$ . El retorno al estado fundamental típicamente ocurre hacia un nivel vibracional de energía superior de dicho estado, luego rápidamente ( $10^{-12}$  s) se alcanza el equilibrio térmico. Una consecuencia interesante de la emisión a altos niveles vibracionales del estado fundamental, es que el espectro de emisión es generalmente la imagen especular del espectro de absorción de la transición  $S_0 \rightarrow S_1$ .<sup>236,237</sup> Además de emitir radiación, las moléculas en el estado  $S_1$  pueden cambiar de spin electrónico al primer estado triplete,  $T_1$ , a través de un proceso conocido con el nombre de cruce de sistemas. El fluoróforo pasa al nivel vibracional más alto del  $T_1$  y posteriormente ocurre la conversión interna, conduciendo al fluoróforo al nivel vibracional más bajo del  $T_1$ . Desde  $T_1$  se observa también emisión de luz a través de un proceso poco probable de ocurrir en solución, llamado fosforescencia. La transición de  $T_1$  a  $S_0$  es prohibida por spin y como resultado, las constantes de velocidad para la emisión del triplete son varios órdenes de magnitud más pequeñas que para aquellas de fluorescencia.<sup>236,237</sup>

El proceso de fluorescencia muestra algunas características generales:

1) *Corrimiento de Stokes*: Examinando el diagrama de Jablonski (Figura 42), es posible observar que la energía de la emisión es generalmente menor que la de absorción. Por lo tanto, la fluorescencia siempre ocurre a menores energías o mayores longitudes de onda que la absorción. Esta pérdida de energía se debe a una variedad de procesos dinámicos, que ocurren luego de la absorción de luz y se denomina corrimiento de Stokes.<sup>236,237</sup> Matemáticamente puede definirse como  $\nu_{\text{Stokes}} = \nu_{\text{Abs}} - \nu_{\text{Emi}}$ .

II) *Regla de Kasha*: Los espectros de emisión son típicamente independientes de la longitud de onda de excitación. Tras la excitación a niveles vibracionales y electrónicos altos, el exceso de energía desaparece rápidamente conduciendo al fluoróforo al nivel vibracional más bajo de  $S_1$ . Esta relajación no radiativa ocurre a los  $10^{-12}$  s y es, probablemente, resultado de un fuerte solapamiento de numerosos estados de similar energía. Debido a esta rápida relajación, los espectros de emisión son usualmente independientes de la longitud de onda de excitación ( $\lambda_{exc.}$ ).<sup>236,237</sup>

III) *Excepción a la regla de la imagen especular*: El hecho de que el espectro de emisión no sea la imagen especular del espectro de absorción, usualmente indica un diferente arreglo geométrico del núcleo en el estado excitado comparado con el estado fundamental. Los desplazamientos nucleares pueden ocurrir previos a la emisión permitiendo el movimiento seguido al proceso instantáneo de la absorción. Como resultado, el espectro de emisión es menos estructurado que el de absorción.<sup>236,237</sup>

### **2.VII.3.1 Fluorescencia Estacionaria y Resuelta en el Tiempo**

Los estudios de fluorescencia pueden ser clasificados en: medidas en estado estacionario y resueltas en el tiempo. Las primeras son aquellas realizadas con intensidad de iluminación y observación constante. Este es el tipo más común de medida. La muestra es iluminada con un haz de luz de intensidad continua y se registra la intensidad o espectro de emisión.<sup>236</sup>

El segundo tipo de medida, las resueltas en el tiempo, es usado para medir los decaimientos de la intensidad con el tiempo después de la excitación. Para estas medidas, la muestra es expuesta a un pulso de luz, donde el ancho del pulso es típicamente más corto que el tiempo de decaimiento de la muestra. Este decaimiento de la intensidad es registrado con un sistema de detección de alta velocidad que permite que la intensidad sea medida en la escala de tiempo que, según el equipo usado, puede ser de hasta los femtosegundos. Es importante entender que existe una simple relación entre

ambas medidas. La observación en estado estacionario es, simplemente, un promedio del fenómeno resuelto en el tiempo sobre el decaimiento de intensidad de la muestra.<sup>236,238.</sup>

### **2.VII.3.2 Efecto del Solvente Sobre los Espectros de Absorción y Emisión.**

La posición, forma e intensidad de las bandas de absorción y emisión de la mayoría de los compuestos, sufren importantes cambios con el cambio del solvente. Esto se puede explicar teniendo en cuenta las interacciones moleculares débiles como soluto-solvente, solvente-solvente y/o soluto-soluto, estas interacciones tienden a modificar la diferencia de energía entre el estado fundamental y el estado excitado de la molécula que absorbe o emite.<sup>239</sup> Una de las formas para estudiar el efecto del solvente sobre el espectro electrónico es comparar el espectro que genera un solvente con el observado en otro solvente. Este efecto del solvente en el espectro electrónico de una molécula es denominado *solvatocromismo*.<sup>238</sup> Los corrimientos solvatocrómicos permiten detectar, separar y cuantificar las interacciones en las que puede participar un compuesto determinado. Estos corrimientos pueden ser hacia menor longitud de onda o hipsocrómicos, llamado comúnmente como *solvatocromismo negativo*, y cuando los corrimientos son a mayor longitud de onda o batocrómicos, es llamado *solvatocromismo positivo*.<sup>240</sup>

Dado que la fluorescencia no es un proceso instantáneo luego de la absorción, el solvente que rodea al fluoróforo tiene tiempo para reorganizarse, estabilizando de esta manera al estado excitado.<sup>239</sup> El grado de estabilización del estado excitado depende del momento dipolar de dicho estado y de la polaridad del solvente (denominado efecto general del solvente). El solvente puede presentar interacciones específicas con el estado excitado, si hay más de un posible estado, dichas interacciones pueden cambiar la estabilidad relativa de los estados excitados y generar cambios dramáticos en el espectro (denominado efectos específicos del solvente).

Tanto el espectro de absorción como el espectro de emisión son muy sensibles a la polaridad del solvente, entre otras cosas. Una de las ventajas de esto como se mencionó

anteriormente es que se puede obtener información valiosa acerca del entorno del fluoróforo.<sup>241</sup>

El efecto del solvente sobre el espectro de absorción, depende fundamentalmente de la naturaleza de la transición. En este sentido, las transiciones electrónicas de mayor interés corresponden a las  $n \rightarrow \pi^*$ ,  $\pi \rightarrow \pi^*$  y a los procesos de transferencia de carga. Experimentalmente se ha establecido que las moléculas que exhiben un pronunciado corrimiento solvatocrómico son aquellas cuya distribución de cargas en el estado fundamental difiere considerablemente de la distribución en el estado excitado. En otras palabras, aquéllas cuyo momento dipolar ( $\mu$ ) en el estado excitado ( $\mu_e$ ) es diferente del  $\mu$  en el estado fundamental ( $\mu_g$ ).<sup>238</sup> A medida que el estado excitado es más polar que el estado fundamental ( $\mu_g < \mu_e$ ), se produce un corrimiento batocrómico del máximo de la banda de absorción cuando se incrementa la polaridad del solvente. En cambio, si el estado fundamental es más polar que el excitado ( $\mu_g > \mu_e$ ), se produce un corrimiento hipsocrómico del máximo de absorción.

Según la teoría, el efecto del solvente sobre la espectroscopia de un soluto se considera como una perturbación física de la especie que absorbe y que emite. De este modo, el efecto de solvente puede ser utilizado para obtener información sobre las interacciones soluto – solvente.<sup>240,241</sup>

### **2.VII.3.3 Tiempo de Vida de Fluorescencia ( $\tau$ )**

El tiempo de vida de fluorescencia es una de las características más importantes de un fluoróforo y se refiere al tiempo promedio que éste permanece en el estado excitado previo a retornar al estado fundamental (por cualquier vía). Determina el tiempo disponible para que el fluoróforo interactúe con el ambiente (difunda, rote, se desactive, etc.) y por lo tanto determina la información que pueda brindar en su espectro de emisión. Este tiempo promedio está determinado por la Ecuación 33.

$$\tau = \frac{1}{(\Gamma + k_{nr} + k_{isc})} \quad 33.$$

En donde:  $\Gamma$  es la velocidad emisiva del fluoróforo,  $k_{nr}$  es su velocidad de decaimiento no radiativo a  $S_0$  y  $k_{isc}$  es la velocidad del cruce entre sistemas. Es sabido que la emisión de fluorescencia es un proceso al azar, y sólo unas pocas moléculas emiten sus fotones precisamente a  $t = \tau$ .<sup>236</sup> El tiempo de vida del fluoróforo, en ausencia de procesos no radiativos, es llamado tiempo de vida intrínseco o natural y está dado por la Ecuación 34.

$$\tau = 1/\Gamma \quad 34.$$

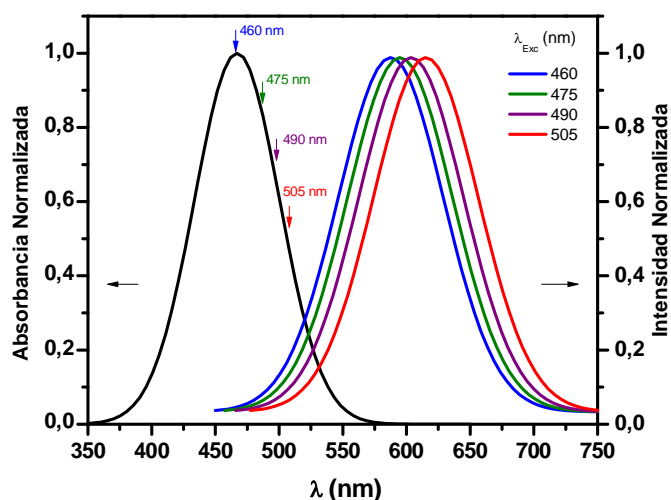
El tiempo de vida puede ser modificado por factores que afectan sus constantes de velocidad ( $\Gamma$ ,  $k_{nr}$  o  $k_{isc}$ ). Por ejemplo, una molécula puede ser no fluorescente como resultado de una rápida velocidad de conversión interna, una rápida velocidad de cruce entre sistemas o una lenta velocidad de emisión.<sup>236</sup>

#### **2.VII.3.4 Cambio en los Espectros de Emisión al Excitar al Rojo del Máximo de la Banda de Absorción (Red-edge excitation shifts, REES)**

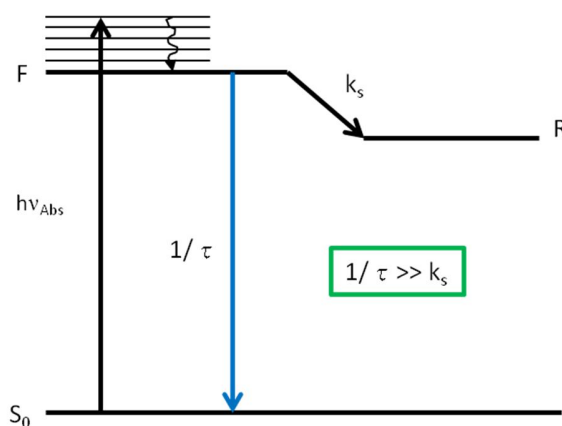
Cuando un fluoróforo está disuelto en un solvente fluido y a temperatura ambiente, los espectros de emisión son independientes de la longitud de onda de excitación, tal como lo dice la regla de Kasha.<sup>236</sup> Sin embargo, esto no es así en solventes moderadamente viscosos o a temperaturas muy bajas. Para fluoróforos polares en condiciones donde la relajación del solvente no es completa, los espectros de emisión se corren a longitudes de onda mayores cuando se excita sobre el borde rojo del máximo de la banda de absorción. Este efecto es conocido como *Red-Edge Excitation Shift* o *REES*. En la Figura 43 se muestra una representación esquemática del efecto REES.

Para entender el comportamiento de estos fluoróforos polares con efecto REES deben considerarse tres casos particulares que dependen de la velocidad de fluorescencia ( $1/\tau$ ) y la velocidad de relajación del solvente ( $k_s$ ).

1) Suponiendo que el fluoróforo está en un solvente muy viscoso o más restringido en su movimiento donde  $1/\tau \gg k_s$ , y se excita con una energía  $h\nu_{abs}$ , la velocidad con que las moléculas de solvente se reordenan es muy lenta, por lo tanto la emisión será siempre desde el estado no relajado de Franck-Condon (F) como se observa en la Figura 44.

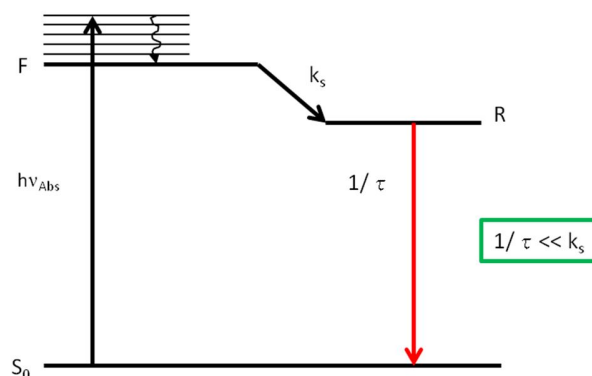


**Figura 43.** Representación del efecto REES (Red-Edge Excitation Shift).



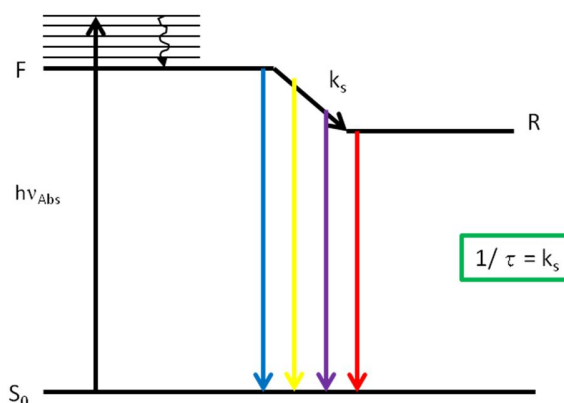
**Figura 44.** Estados de energía para un fluoróforo en solventes muy viscosos. Las flechas negra y azul representan la energía absorbida y emisión desde el estado de Franck-Condon (F) respectivamente.

II) En solventes fluidos donde  $1/\tau \ll k_s$  el reordenamiento de las moléculas de solvente alrededor del fluoróforo ahora es muy rápido y la emisión será siempre desde el estado relajado R, tal como se observa en la Figura 45.



**Figura 45.** Estados de energía para un fluoróforo en un solvente fluido. Las flechas negra y roja representan la energía absorbida y emisión desde el estado relajado (R) respectivamente.

III) Por otro lado, cuando se tiene una situación intermedia o sea que  $1/\tau \approx k_s$  es posible observar la emisión de los diferentes estados relajados del solvente como lo muestra la Figura 46, y es aquí donde se puede observar efecto REES.



**Figura 46.** Estados de energía para un fluoróforo en un solvente donde  $1/\tau \approx k_s$ . Las líneas sólidas azul y roja representan la emisión desde los estados F (Franck-Condon) y R (Relajado) respectivamente. Las líneas sólidas morada y amarilla representan la emisión desde los diferentes estados intermedios relajados del solvente.

Como se puede observar en la Figura 46, cuando el solvente experimenta un reordenamiento lento, se generan diferentes máximos de emisión dependiendo de la longitud de onda de excitación, esto es característico de medios organizados como las micelas inversas y las vesículas.<sup>58,59,74</sup>

Para determinar la magnitud del efecto REES se debe determinar el valor de un  $\Delta\lambda_{\text{Emi}}^{\text{Max}}$ , esto se hace calculando la diferencia entre la longitud de onda correspondiente al máximo de emisión cuando se excita al máximo y al rojo de la banda de absorción. Este efecto ha sido observado para una amplia variedad de fluoróforos.<sup>236</sup> El valor del REES puede ir desde  $\Delta\lambda_{\text{Emi}}^{\text{Max}} = 0$  nm para medios muy fluidos hasta  $\Delta\lambda_{\text{Emi}}^{\text{Max}} = 10-15$  nm para fluoróforos en medios más limitados de movilidad como los que brindan los sistemas organizados. Debido a que la interfaz de los diferentes sistemas organizados ofrece un microentorno con movimiento restringido, esta técnica es una herramienta muy útil para estudiar la estructura y microviscosidad de este tipo de sistemas, tal como se verá a lo largo de la presente tesis.

## **2.VII.4 Seguimiento de cinéticas de reacción**

Es posible medir la velocidad de una reacción química utilizando diferentes técnicas experimentales. Estas técnicas incluyen las espectroscopias de absorción UV-vis, FTIR y RMN; además de técnicas electroquímicas, calorimétricas y las cromatografías de gases y líquida (HPLC). Tal como se explicó en la sección 2.V.1 es posible relacionar la velocidad de reacción con la concentración de los reactivos y productos. Es por esto que la mayoría de estas técnicas están basadas en medir la concentración de los reactivos o productos a lo largo del tiempo de reacción.

En este trabajo de tesis se utilizó la técnica de espectroscopia de absorción UV-vis para el seguimiento de cinéticas de reacción en medio micelar. Para hacer uso de esta técnica es necesario que al menos una de las especies envueltas en la reacción química



(reactivo o producto) tenga una banda de absorción definida que tenga suficiente diferencia con el espectro de absorción de las otras especies.

Suponiendo que se analiza una reacción del tipo  $A + B \rightarrow C$  y que es de primer orden (o que se trabaja condiciones de pseudo primer orden), en donde la velocidad de reacción está dada por la concentración del reactivo **A**; es posible conocer la concentración de A en algún momento de la reacción química de acuerdo a la Ecuación 35.

$$[A] = [A]_0 e^{-kt} \quad 35.$$

En donde [A] representa la concentración de A en un tiempo, t, determinado;  $[A]_0$  es la concentración inicial de A y k es la constante de velocidad de primer orden. Asumiendo que A tiene una banda de absorción definida con un máximo en una  $\lambda$  determinada, es posible relacionar la absorbancia de A con su concentración de acuerdo a la ley de Lambert-Beer (Ecuación 36).

$$\text{Abs} = \varepsilon * b * [A] \quad 36.$$

En donde Abs es la absorbancia de A en un  $\lambda$  determinado;  $\varepsilon$  es su coeficiente de absorción molar y b representa la longitud del paso óptico de la luz. Despejando [A] de la Ecuación 34 se obtiene la Ecuación 37.

$$[A] = \frac{\text{Abs}}{\varepsilon * b} \quad 37.$$

Reemplazando las concentraciones de A en la Ecuación 35 se obtiene la Ecuación 38

$$\frac{\text{Abs}}{\varepsilon * b} = \left( \frac{\text{Abs}}{\varepsilon * b} \right)_0 e^{-kt} \quad 38.$$

Teniendo en cuenta que  $\epsilon$  y  $b$  son iguales en ambos lados de la ecuación, es posible obtener finalmente la Ecuación 39 que relación a la absorbancia de A en un tiempo determinado ( $Abs$ ), con la absorción inicial de A ( $Abs_0$ ) y la constante de velocidad de primer orden,  $k$ .

$$Abs = Abs_0 e^{-kt} + C \quad 39.$$

En donde  $C$  representa una constante del ajuste. Experimentalmente es posible seguir los cambios en la absorbancia de A durante la reacción química y de esta manera determinar parámetros cinéticos como la velocidad de reacción y la constante de velocidad de primer orden.

## **2.VIII Moléculas Pruebas**

---

El microentorno en los sistemas organizados, particularmente en micelas inversas y vesículas puede ser caracterizado usando moléculas pruebas. La ubicación y las interacciones de las mismas con el microentorno son de gran utilidad para la comprensión de muchos fenómenos que ocurren dentro de estos sistemas. La posibilidad de interpretar los resultados obtenidos depende fundamentalmente de tres factores.<sup>242</sup> I) La localización de la molécula prueba debe ser conocida, para poder así tener precisión de la información obtenida, II) la concentración de la molécula debe de ser mínima para evitar procesos de agregación de la molécula prueba y de esta manera ocasionar la mínima perturbación del sistema, III) la molécula utilizada como prueba debe ser sensible a los cambios en las propiedades del microentorno.<sup>243</sup>

Los cambios solvatocrómicos son solo uno de los aspectos de la influencia del medio sobre la molécula prueba y son importantes no solo para la descripción de las energías relativas de los estados electrónicos, sino también para la determinación experimental de algunas propiedades físicas importantes como el momento dipolar, la

polarizabilidad, y efectos de relajación de las moléculas de solvente, además, de los cambios que proveen información específica sobre las interacciones del tipo donor/aceptor de electrones y puente de hidrogeno.<sup>244</sup>

El uso de moléculas pruebas en la caracterización de sistemas organizados ha sido ampliamente reportado.<sup>42,50,54,55,58,59,64,73-77,82,94,95</sup> En micelas inversas, este tipo de estudios ha permitido comprender propiedades fisicoquímicas como la micropolaridad, microviscosidad y capacidad donora de electrones de la interfaz micelar formada por diferentes surfactantes.<sup>55,58,59,64</sup> De igual manera el uso de moléculas pruebas ha permitido entender como la interacción entre el solvente encapsulado y la interfaz micelar afecta las propiedades fisicoquímicas de ambos. En el caso de las vesículas, las moléculas pruebas han sido utilizadas para estudiar propiedades de la bicapa como, permeabilidad, carga superficial, micropolaridad, microviscosidad, entre otras. De igual manera las moléculas pruebas pueden ser utilizadas como modelo en el estudio de la incorporación de distintos tipos de compuestos en la bicapa.

En este trabajo de tesis se presentan los resultados del uso de dos moléculas pruebas: ioduro de trans-4-[4-(dimetilamino)-etil]-1-metilpiridino (HC) y 6-propionil-2-(N, N dimetil) aminonaftaleno (PRODAN), en la caracterización de las micelas inversas y vesículas formadas por surfactantes catanionicos. A continuación explicaremos algunos antecedentes sobre estas moléculas pruebas.

## **2.VIII.1 Ioduro de trans-4-[4-(dimetilamino)-etil]-1-metilpiridinio (HC)**

La molécula prueba HC es una molécula catiónica, que tiene un grupo amino en un extremo y un grupo alquilpiridinio en el otro, tal como se muestra en la Figura 47. Dicha molécula pertenece a la familia de las hemicianinas del tipo estiril donde la anilina, un grupo donador de electrones, está unida al piridinio, un grupo aceptor de electrones separado por uno, dos, o tres doble enlaces conjugados C-C.<sup>245</sup>

A diferencia de otras moléculas pruebas, todas las hemicianinas presentan características espectroscópicas anómalas.<sup>246</sup> Es decir, los corrimientos de los máximos de absorción y emisión son opuestos con el aumento de la polaridad del solvente. Los

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

corrimientos de los espectros de absorción son hacia longitudes de ondas menores (corrimiento hipsocrómico), mientras que los de emisión son hacia longitudes de ondas mayores (corrimiento batocrómico). Este cambio espectral simétricamente divergente refleja un desplazamiento intramolecular de la carga eléctrica por excitación electrónica del anillo piridinio hacia el anillo anilino del cromóforo.<sup>247,248</sup>

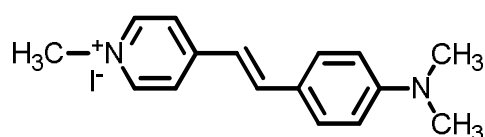


Figura 47. Estructura de la molécula prueba HC.

Fromherz y colaboradores<sup>247-249</sup> estudiaron una serie de hemicianinas zwitteriónicas y determinaron que la localización de la carga positiva en el estado fundamental y estado excitado no es la misma. En el estado fundamental se ubica sobre el N del anillo piridinio, mientras que en el estado excitado está sobre el N de la amina terciaria (Figura 48). Se demostró que el valor absoluto del momento dipolar permanece prácticamente constante, solo cambia la orientación luego de la excitación.

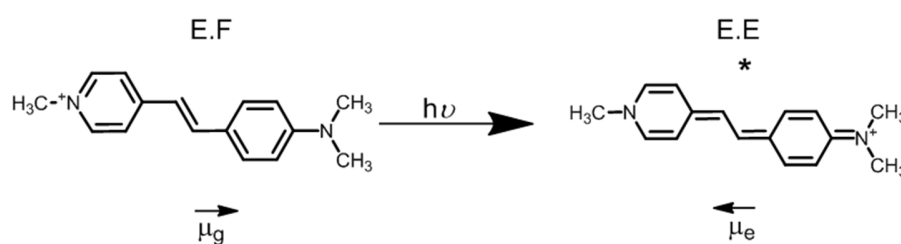


Figura 48. Localización de la carga en el estado fundamental (E.F) y el estado excitado (E.E) de HC.

Por otro lado, Fromherz y colaboradores también utilizaron la banda 00 ( $\nu_{00}$ ), definida como el promedio de la  $\nu_{Abs}$  y  $\nu_{Emi}$ , y observaron que la misma permanece constante con el aumento de la constante dieléctrica (D), concluyendo que esto se puede deber a que, tanto el estado excitado como el fundamental están siendo solvatados de manera similar con el aumento de la polaridad.

Más recientemente fue utilizado el método de Kamlet y Taft<sup>250-252</sup> para estudiar el comportamiento de HC en medio homogéneo,<sup>253</sup> donde se correlacionaron las bandas de absorción y emisión de dicha molécula con diferentes propiedades del solvente. Según este método, se toman por ejemplo los espectros de absorción y/o de emisión de la molécula a estudiar en varios solventes orgánicos con distintas características fisicoquímicas como polaridad/polarizabilidad ( $\pi^*$ ) y capacidad dadora ( $\alpha$ ) y aceptora ( $\beta$ ) de puente de hidrógeno. Luego se realiza una regresión lineal múltiple entre la frecuencia del máximo de absorción o emisión con los parámetros de solventes.

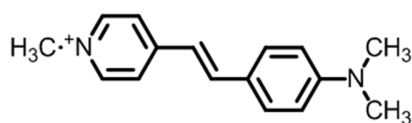
De los corrimientos hallados en las frecuencias de absorción ( $\nu_{Abs}$ ), emisión ( $\nu_{Emi}$ ) y la banda cero-cero ( $\nu_{00}$ ) con el aumento de la polaridad/polarizabilidad, se observó que la  $\nu_{Abs}$  y  $\nu_{Emi}$  aumentan y disminuyen respectivamente al aumentar la polaridad del medio, mientras que la  $\nu_{00}$  permanece constante. Por lo que, al no variar la  $\nu_{00}$  con el aumento de la polaridad, tanto el estado excitado como el fundamental estaban siendo solvatados en forma similar, tal cual lo observado por Fromherz y colaboradores<sup>249</sup> con las hemicianinas zwitteriónicas.

Como HC posee una carga positiva en su estructura se investigó el efecto dador de electrones del medio (parámetro  $\beta$ ) sobre su solvatocromismo.<sup>253</sup> Las Ecuaciones 40 y 41 correlacionan la frecuencia de absorción y emisión con el parámetro  $\beta$ , respectivamente. De ellas se observó la disminución de  $\nu_{Abs}$  (Ecuación 40) y el aumento de  $\nu_{Emi}$  (Ecuación 41) con el aumento de  $\beta$ , lo que se ve reflejado en los signos de cada una de las ecuaciones.

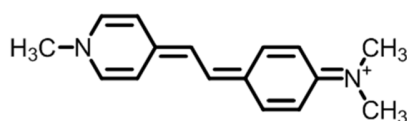
---

**En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como  
“Nanoreactores”**

---



$$v_{\text{abs}} = 21,87 - (1,37 \pm 0,09)\beta \quad (n = 16; r = 0,90) \quad 40.$$

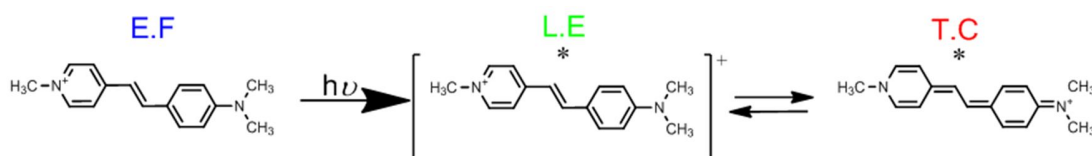


$$v_{\text{emi}} = 15,61 + (0,88 \pm 0,12)\beta \quad (n = 16; r = 0,92) \quad 41.$$

En donde, n = número de solventes utilizados, r = coeficiente de correlación.

Las correlaciones obtenidas a partir de las Ecuaciones 40 y 41 demostraron que la molécula HC es sensible al parámetro  $\beta$ , lo que indica la habilidad de la misma a aceptar electrones y que la carga positiva localizada en el anillo piridinio (estado fundamental, E.F.) se encuentra mejor solvatada que cuando se ubicaba en el nitrógeno de grupo anilino (estado excitado, E.E.) al aumentar el parámetro  $\beta$ .

Un hecho muy interesante que se ha encontrado utilizando este tipo de molécula prueba es que la emisión de las hemicianinas como HC puede provenir de diferentes estados<sup>254,255</sup> tal como se muestra en la Figura 49. El primero de los estados es un estado localmente excitado (LE) plano que proviene directamente de la transición  $S_0 \rightarrow S_1$  y que posee tiempos de vida de fluorescencia cortos. Un segundo estado de emisión que también es plano pero que posee un alto carácter de transferencia de carga (TC) y por último un tercer estado de emisión proveniente de un estado excitado de transferencia de carga por rotación intramolecular (TCT), el cual usualmente es no-radiativo.



**Figura 49.** Representación esquemática de los diferentes estados excitados desde los cuales puede emitir la hemicianina HC.

Se conoce que un aumento en la polaridad del solvente produce un corrimiento hipsocrómico de la banda de absorción y un corrimiento batocrómico de la banda de emisión, comportamiento que ha sido asignado por diferentes autores al proceso de transferencia de carga intramolecular (TC). En este proceso concretamente la excitación parte del estado fundamental donde la carga positiva del HC se encuentra localizada principalmente sobre el átomo de N del anillo piridinio, y la emisión proviene desde un estado excitado de TC donde la carga positiva se localiza en el átomo de nitrógeno del grupo anilino y permanece luego de la excitación (Figura 49). De los estudios en medio homogéneo<sup>255</sup> se conoce que los corrimientos anómalos de las bandas de absorción y emisión de HC ocurren en solventes con valores de  $\beta$  considerables como para poder solvatar la carga positiva de la molécula prueba tanto en el estado fundamental como en el excitado.

Por otro lado, cálculos cuánticos muestran que el momento dipolar del primer estado de excitación (LE) es más bajo que el del estado fundamental.<sup>256</sup> Por lo que, un aumento en la polaridad del solvente estabiliza mucho más el estado fundamental que el estado excitado (LE). Debido a esto la banda de emisión de HC no debería ser sensible a los cambios en las propiedades del solvente.<sup>256</sup> Sin embargo, cabe mencionar que la emisión de HC desde el estado de excitación LE no se puede comprobar en medio homogéneo, debido a que HC no se disuelve o forma agregados en solventes con donde el parámetro  $\beta$  es nulo.<sup>255,257</sup>

### **2.VIII.1.1 Antecedentes de HC en Medio Micelar**

Dada las características fotofísicas de HC explicadas anteriormente, esta molécula prueba ha sido utilizada en el estudio de diferentes sistemas organizados, entre ellos micelas inversas.<sup>74,77</sup> Moyano y colaboradores<sup>74</sup> estudiaron el comportamiento de HC en las micelas inversas formadas por el surfactante aniónico NaAOT (Figura 15) en benceno. Ellos encontraron que al aumentar la concentración de surfactante en el sistema benceno/NaAOT ( $W_0 = 0$ ) los máximos de absorción y emisión de la molécula se desplazaban de forma hipsocrómica (25 nm y 40 nm respectivamente).<sup>77</sup> El desplazamiento de la banda de absorción indica un aumento en la polaridad del entorno. Por otro lado, teniendo en cuenta que las hemicianinas usualmente presentan corrimientos opuestos, los resultados obtenidos para la banda de emisión resultaron inesperados. Dicho comportamiento fue explicado teniendo en cuenta que en el estado fundamental de HC, la carga (+) se encuentra localizada en el átomo de nitrógeno del anillo piridinio (Figura 47) e interacciona con la carga negativa del grupo  $\text{SO}_3^-$  de NaAOT a través de interacciones electrostáticas.<sup>74,77</sup> Luego de la excitación, la carga (+) de HC se desplaza hacia el átomo de nitrógeno del grupo anilino alejándose de la carga negativa del  $\text{SO}_3^-$  de NaAOT y acercándose al grupo éster, donde sensa un entorno de menor polaridad y con mayor capacidad donora de electrones. Este hecho genera el corrimiento hipsocrómico de la banda de emisión de HC. Este entorno donador de electrones permite que HC estabilice su carga positiva y que a  $W_0=0$  emita desde un estado de transferencia de carga (TC).

De igual manera, Quintana y colaboradores<sup>74</sup> estudiaron el comportamiento de HC en las micelas inversas formadas por el surfactante BHDC (Figura 16) en benceno ( $W_0 = 0$ ). Ellos encontraron que a medida que aumenta la concentración de BHDC, el máximo de absorción de HC se desplazó de manera hipsocrómica alrededor de 13 nm, mientras que la banda de emisión permaneció prácticamente constante, desplazándose alrededor de 3 nm de manera batocrómica.<sup>74</sup> El desplazamiento de la banda de absorción fue atribuido al aumento de la polaridad del sistema a medida que aumentó la concentración



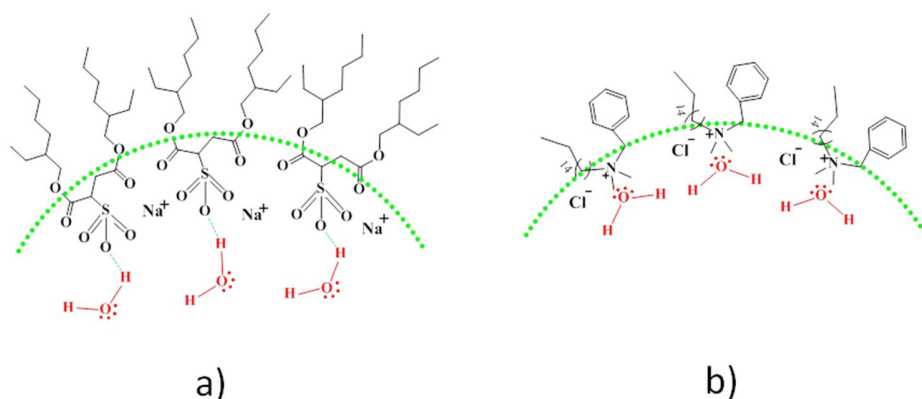
de BHDC. Por otro lado, el comportamiento de la banda de emisión fue explicado teniendo en cuenta que el sistema benceno/BHDC a  $W_0 = 0$  es un sistema de alta polaridad, pero con una capacidad donora de electrones nula. Tal como se mencionó anteriormente los corrimientos anómalos de HC se atribuyen a la emisión desde un estado de transferencia de carga (TC) y se observan especialmente cuando se tienen solventes de alta capacidad donora de electrones ( $\beta$ ). En el caso de las micelas inversas de BHDC, la molécula prueba HC no logra cambiar la localización de su carga (+) luego de la excitación como sí lo hace en medio homogéneo y en micelas inversas de benceno/NaAOT. Es decir, la falta de carácter donador de electrones en esta interfaz desestabiliza el estado TC de HC, por lo que la emisión en este sistema ocurre principalmente desde el estado localmente excitado (LE), que resulta ser insensible a los cambios de la micropolaridad del entorno.<sup>74</sup>

Una situación diferente se observó en las micelas inversas de NaAOT y BHDC una vez que se agrega agua al sistema ( $W_0 > 0$ ). Quintana y colaboradores<sup>74</sup> estudiaron el comportamiento de HC en los sistemas benceno/AOT/H<sub>2</sub>O y benceno/BHDC/H<sub>2</sub>O a medida que se aumentó la concentración de surfactante a un  $W_0$  constante ( $W_0 = 10$ ). Para las micelas inversas de NaAOT, ellos encontraron que a medida que se aumentó la concentración de surfactante la banda de absorción se desplazó de manera hipsocrómica alrededor de 20 nm, mientras que la banda de emisión se desplazó cerca de 15 nm de manera batocrómica. Dichos desplazamientos corresponden con los esperados para HC a medida que aumenta la polaridad ( $\pi^*$ ) y disminuye la capacidad donora de electrones del medio ( $\beta$ ) y HC se encuentra emitiendo desde el estado TC. Los resultados obtenidos en el sistema benceno/NaAOT/H<sub>2</sub>O indicaron que el agua encapsulada penetra la interfaz micelar e hidrata el grupo succinato de AOT, esto teniendo en cuenta que HC sensa la presencia del agua, la cual tiene un mayor  $\pi^*$  y menor  $\beta$  que el grupo succinato de AOT.<sup>77</sup>

En el caso del sistema benceno/BHDC/H<sub>2</sub>O, ( $W_0 = 10$ ), Quintana y colaboradores<sup>74</sup> observaron que al aumentar la concentración de BHDC, el máximo de absorción de HC se desplazó de manera hipsocrómica alrededor de 25 nm, mientras que el máximo de emisión se mantuvo constante. El corrimiento de la banda de absorción fue mayor al observado a  $W_0 = 0$ , indicando un aumento de la polaridad del medio debido a presencia del agua encapsulada. Por otro lado, el comportamiento de la banda de emisión indicó

que HC seguía emitiendo desde L.E. aun cuando la polaridad del sistema aumentó considerablemente.<sup>74</sup> Estos resultados fueron explicados de la siguiente manera; en las micelas inversas de BHDC el agua encapsulada solvata la cabeza del surfactante a través de una interacción ion-dipolo entre los pares de electrones libres del oxígeno del agua y el nitrógeno cuaternario de BHDC. Dicha interacción hace que el agua encapsulada conserve su polaridad, pero pierda su capacidad donora de electrones, por consiguiente evitando que la carga (+) de HC sea estabilizada en el estado excitado y la emisión siga ocurriendo desde el estado L.E.<sup>74</sup>

En la Figura 50 se muestran representaciones esquemáticas de la interacción agua-interfaz en micelas inversas de AOT y BHDC.



**Figura 50.** Representación esquemática de la interacción agua-interfaz en micelas inversas de AOT (a) y BHDC (b).

### 2.VIII.1.2 Antecedentes de HC en Vesículas Unilaminares

De igual manera HC ha sido utilizada como molécula prueba en el estudio de vesículas unilaminares formadas por fosfolípidos. Moyano y colaboradores<sup>253</sup> utilizaron HC en la caracterización de la bicapa en vesículas del fosfolípido di-oleoil-fosfatidilcolina (DOPC). En la Figura 18 se muestra la estructura de DOPC. Ellos encontraron que al aumentar la concentración de surfactante, el máximo de la banda de absorción presentó

un leve desplazamiento hipsocrómico de cerca de 3 nm. Por otro lado, el máximo de la banda de emisión también mostró un desplazamiento hipsocrómico de cerca de 23 nm. Estos resultados fueron explicados teniendo en cuenta que un corrimiento hipsocrómico en el máximo de emisión de HC indica que la molécula está sensando un entorno menos polar y con mayor capacidad de dar electrones. Es decir, este comportamiento indicaría que HC se va incorporando en la bicapa a medida que crece la concentración de fosfolípido. Como se mencionó anteriormente una vez incorporada en la bicapa HC sensa un ambiente donador de electrones por lo que fue posible pensar que se localiza cercano al grupo fosfato de DOPC, ubicándose entonces en un microentorno menos polar que el agua y capaz de donar electrones.

## 2.VIII.2 6-propionil-2-(N, N dimetil) aminonaftaleno (PRODAN)

La molécula prueba PRODAN (Figura 51), ha sido empleada en muchos estudios en las últimas dos décadas debido a su alta sensibilidad al microentorno, lo que lo hace útil como molécula prueba fluorescente, para diferentes tipos de medios tales como las micelas inversas y otros mimetizadores de membranas.<sup>94,95,258-264</sup>

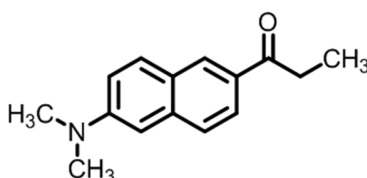


Figura 51. Estructura de la molécula prueba PRODAN.

El comportamiento espectroscópico de PRODAN, ha sido estudiado previamente<sup>265, 266</sup> y se ha encontrado que la molécula prueba es extremadamente sensible tanto a la polaridad como a la capacidad del solvente de formar puente de hidrógeno.

De las correlaciones realizadas mediante el método de comparación solvatocrómica de Kamlet y Taft<sup>250,251</sup> se encontró que PRODAN sufre un corrimiento batocrómico con el aumento de la polaridad y la capacidad dadora de puente hidrógeno del medio, tanto en el

---

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

---

estado fundamental (E.F) como en el estado excitado (E.E)<sup>94,95,258</sup> Las Ecuaciones 42 y 43 muestran las correlaciones multiparametricas de las bandas de absorción y emisión con diferentes parámetros del solvente, respectivamente.

$$\nu_{\text{abs}} = 29,13 - (1,4 \pm 0,2)\pi^* - (1.1 \pm 0,1)\alpha \quad n = 26; r = 0,97 \quad 42.$$

$$\nu_{\text{emi}} = 25,2 - (2,6 \pm 0,2)\pi^* - (2.5 \pm 0,2)\alpha - (1,0 \pm 0,1)\beta \quad (n = 26; r = 0,98) \quad 43.$$

En donde, n = número de solventes utilizados, r = coeficiente de correlación.

A partir de estas ecuaciones se pudo determinar que el E.F de PRODAN es ligeramente más sensible a la polaridad/polarizabilidad ( $\pi^*$ ) que a la capacidad de donar puente de hidrógeno del medio ( $\alpha$ ). Por otro lado, en el E.E. esta molécula, es aproximadamente dos veces más sensible a los mismos parámetros ( $\pi^*$  y  $\alpha$ ) que en el E.F.<sup>95</sup>

A diferencia del E.F, en el E.E. PRODAN correlaciona con el parámetro  $\beta$  (capacidad donora de electrones) y esto podría ser debido a la transferencia de carga que sufre la molécula con la excitación. PRODAN puede emitir desde un estado localmente excitado, (LE), y también desde un estado de transferencia de carga intramolecular, (TC) cuando se encuentra en solventes polares. El estado TC fotoinducido de varias moléculas orgánicas que poseen en su estructura grupos dadores de electrones (generalmente un grupo dialquilamonio) y grupos aceptores de electrones, ha sido objeto de estudio de recientes investigaciones ya que es un posible mecanismo de conversión de energía biológica y química. Entre ellos, aquellos que puedan experimentar un proceso de carga intramolecular (TC), son los más interesantes. El estado TC es formado a partir del estado excitado planar. La formación del estado de TC podría producir un fenómeno de fluorescencia dual donde dos bandas de emisión serían observadas: la emisión normal desde el estado LE y una nueva banda de baja energía, que corresponde al estado TC. Algunas veces, este estado puede involucrar una torsión de la estructura planar, y se lo llama estado de transferencia de carga torsionado (TICT).

En la Figura 52 se pueden observar los posibles estados de emisión del PRODAN.

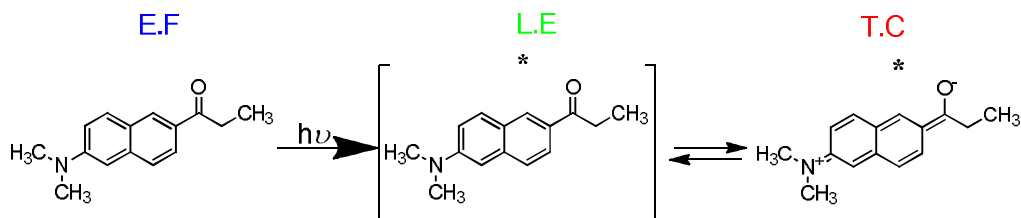


Figura 52. Posibles estados de emisión de PRODAN.

### 2.VIII.2.1 Antecedentes de PRODAN en Vesículas

Como se mencionó anteriormente PRODAN ha sido utilizada en el estudio de distintos tipos de sistemas organizados; entre ellos se encuentran las vesículas unilaminares formadas por el fosfolípido DOPC (Figura18). Moyano y colaboradores<sup>259</sup> reportaron que a medida que aumenta la concentración de fosfolípido, el máximo de emisión de PRODAN se desplaza de manera hipsocrómica pasando de 525 nm en agua pura a 494 nm en concentraciones altas de DOPC. Ellos observaron además la aparición de un hombro a 430 nm. Estos resultados indicaron que PRODAN se incorpora en la bicapa de DOPC, sensando un ambiente menos polar y por consiguiente mostrando un desplazamiento hipsocrómico de la banda de emisión. Además de esto, el hombro a 430 nm fue asignado a moléculas de PRODAN ubicadas en otra región de la vesícula. Es decir la emisión a 495 nm corresponde a PRODAN ubicado en una región más polar de la bicapa, cerca al agua externa, mientras que la emisión a 430 nm se atribuye a PRODAN ubicado en una región menos polar de la bicapa.<sup>259</sup>

PRODAN también ha sido utilizada en el estudio de vesículas multilaminares formadas por mezclas catiónicas. Karukstis y colaboradores<sup>266</sup> estudiaron el comportamiento de PRODAN en las vesículas formadas en la mezcla de surfactantes didodecil-dimetilamonio (DDAB) y AOT. Mediante la deconvulación de la banda de emisión de PRODAN, estos autores plantearon que la molécula prueba se reparte en cuatro microentornos diferentes. Una parte de las moléculas de PRODAN no se incorpora en las bicapas de estas vesículas quedándose en el agua utilizada como solvente. Otras

moléculas de PRODAN se encuentran cercanas a la esfera de hidratación de la bicapa interactuando mediante fuerzas de Van der Waals. Un tercer grupo de moléculas de PRODAN interactúa a través de sus nubes  $\pi$  con la cabeza polar del surfactante catiónico DDAB. El último grupo de moléculas se incorpora dentro de la bicapa sensando un ambiente menos polar que en el solvente externo. Ellos también observaron que la proporción de la mezcla catiónica no afecta considerablemente el reparto de las moléculas de PRODAN en los diferentes microentornos.<sup>266</sup>



---

## *3. Parte Experimental*

---



### 3.1 Materiales

---

Los solventes utilizados en la formación de los surfactantes catiónicos, cloroformo y dicloroetano fueron de calidad HPLC (Sintorgan). Los solventes utilizados para la formación de sistemas micelares, benceno, clorobenceno, heptano, hexano, isooctano y tolueno, también de calidad HPLC se obtuvieron de Merck. Los solventes se usaron como se los recibió comercialmente. El agua utilizada es ultrapura y se la obtuvo de un equipo Labonco 90901-01.

Para la formación de los surfactantes catiónicos se utilizaron los surfactantes: 1,4-bis (2-etil-hexil) sulfosuccinato de sodio (NaAOT) (Sigma >99% pureza), bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) (Sigma >99% pureza) y cloruro de bencil-dimetil-n-hexadecilamonio (BHDC) (Sigma >99% pureza), los cuales fueron utilizados tal cual se los recibió. Los tres surfactantes se guardaron bajo vacío sobre  $P_2O_5$  con el fin de minimizar la presencia de agua.

La molécula prueba yoduro de trans-4-[4-(dimetilamino)-estiril]-1-metilpiridinio (HC), fue sintetizada por miembros del grupo de investigación, a través de modificaciones<sup>267,268</sup> del procedimiento descrito en bibliografía.<sup>269</sup> Por otro lado, la molécula prueba 6-propionil-2-(N, N dimetil) aminonaftaleno (PRODAN), fue adquirida en Molecular Probes con una pureza del 99%.

Para la síntesis del trifluorometanosulfonato de 4-nitrofenil-dimetilsulfonio, sustrato utilizado en los estudios de cinética de reacción, se utilizaron los reactivos: 4-nitrofenil metil sulfuro y trifluorometanosulfonato de metilo (calidad analítica, Sigma). El nucleófilo n-butylamina (Sintorgan) utilizado en los estudios de cinética de reacción fue destilada sobre NaOH previo a su uso.

## 3.II Métodos

### 3.II.1 Formación surfactantes catiónicos

Para la formación del surfactante catiónico 1,4-bis (2-etil-hexil) sulfosuccinato de bencil-dimetil-n-hexadecilamonio, AOT-BHD se utilizó una adaptación del método de síntesis de surfactantes catiónicos por extracción.<sup>120</sup> Para esto se pesaron cantidades equimolares del surfactante aniónico NaAOT y del surfactante catiónico BHDC, que fueron disueltos en diclorometano (solvente en el que ninguno de los dos surfactantes forma micelas inversas). Las soluciones de ambos surfactantes fueron mezcladas y la mezcla se dejó con agitación constante por 3 días a temperatura ambiente.

La aparición de un precipitado blanco, que corresponde a la formación del cloruro de sodio, proveniente del ion cloruro del BHDC y del ion sodio del AOT, indica que el surfactante aniónico termina siendo el contraión del surfactante catiónico y viceversa, según la reacción que se muestra en la Figura 53

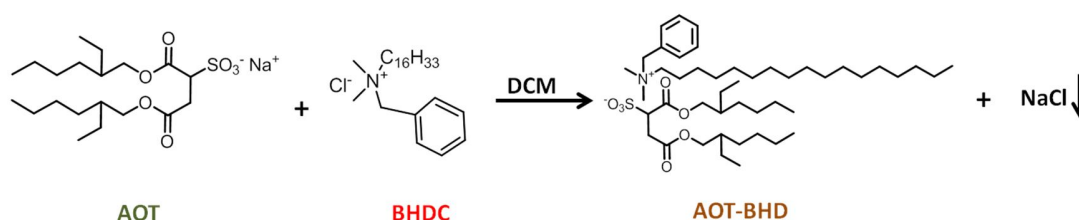
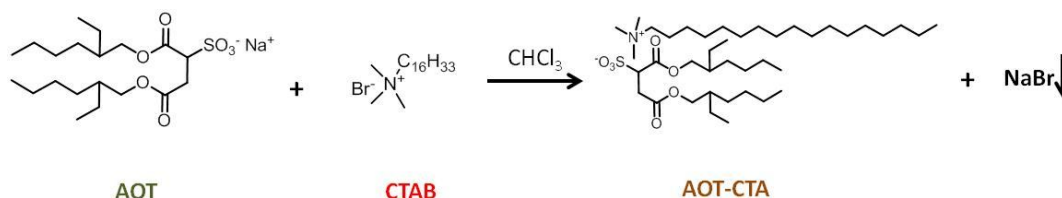


Figura 53. Esquema de reacción de formación del surfactante AOT-BHD.

Con el fin de eliminar el cloruro de sodio formado se dejó decantar la solución y posteriormente se centrifugó la solución de tal manera que se separara completamente la sal formada. Continuando con la purificación del surfactante catiónico, el sobrenadante obtenido se pasó a una ampolla de decantación, donde se realizaron varias extracciones con agua, manteniendo siempre una relación de volúmenes de 1:100 con la fase

orgánica. Esto con el fin de obtener un mayor rendimiento, dada la alta solubilidad de los surfactantes predecesores en agua. Las extracciones fueron realizadas hasta que al agregarle una pequeña cantidad de nitrato de plata a la fase acuosa no se manifestara la presencia de iones  $\text{Cl}^-$ , evidenciados por la formación de un precipitado de  $\text{AgCl}$ . Una vez terminada la purificación del surfactante se procedió a evaporar el diclorometano utilizando a presión reducida, obteniéndose un líquido transparente, altamente viscoso. Se dejó secar el surfactante obtenido utilizando vacío, durante varios días, hasta registrar peso constante, teniendo un rendimiento promedio del 88%.

Para la formación del surfactante 1,4-bis (2-etil-hexil) sulfosuccinato de cetiltrimetilamonio, AOT-CTA, se siguió la misma adaptación del procedimiento de formación de surfactantes catiónicos por extracción descrito anteriormente,<sup>120</sup> pesando cantidades equimolares de los surfactantes NaAOT y CTAB, que fueron disueltas en cloroformo; esto teniendo en cuenta que CTAB no es soluble en diclorometano. En este caso el precipitado blanco que apareció después de la mezcla de las dos soluciones, correspondería al bromuro de sodio formado por los iones  $\text{Br}^-$  del CTAB y  $\text{Na}^+$  del AOT, como se muestra en la Figura 54.



**Figura 54.** Esquema de reacción de formación del surfactante AOT-CTA.

Para eliminar el bromuro de sodio formado se dejó decantar la solución varios días y se centrifugó para separar la totalidad de la sal formada. De igual manera la purificación del surfactante catiónico se realizó por extracción líquido-líquido con agua, manteniendo siempre una relación de volúmenes de 1:100 con la fase orgánica. Para comprobar la eliminación total del ion  $\text{Br}^-$  se realizaron pruebas con nitrato de plata a la fase acuosa, hasta que dejó de formarse el precipitado blanco correspondiente al  $\text{AgBr}$ . Con la solución del surfactante AOT-CTA libre de iones  $\text{Br}^-$  y  $\text{Na}^+$ , se procedió a evaporar el solvente, utilizando vacío, hasta obtener un sólido blanco no cristalino con punto de fusión de 63-64 °C. Para el surfactante AOT-CTA se obtuvo un rendimiento promedio del 91%.

Para confirmar la formación de los surfactantes catiónicos se realizaron espectros de FTIR en pastilla de KBr y espectros de  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{CDCl}_3$ , tal como se mostrara en el capítulo de resultados. Estos espectros permitieron confirmar la formación de AOT-BHD y AOT-CTA. Los cambios en los espectros de FTIR y  $^1\text{H}$  RMN de los surfactantes catiónicos con respecto a sus precursores serán explicados en el capítulo de resultados.

### ***3.II.2 Preparación soluciones micelares***

Las soluciones de AOT-BHD y AOT-CTA en todos los solventes orgánicos, fueron preparadas por pesada y dilución. Con el fin de obtener soluciones ópticamente transparentes, las mismas fueron agitadas en un baño de sonicación. Para la adición de agua se utilizó una micropipeta calibrada. El contenido de agua presente en el sistema es expresado, tal como se comentó anteriormente, como la relación molar entre agua y el surfactante ( $W_0 = [\text{H}_2\text{O}] / [\text{Surfactante}]$ ).

Se determinó el  $W_0$  máximo que alcanzan ambos surfactantes en benceno; para esto se prepararon soluciones 0,1 M de cada surfactante, a las cuales se les agregó agua hasta que la solución dejó de ser ópticamente clara. Se prepararon soluciones de cada surfactante en benceno abarcando un rango desde  $W_0 = 0$  hasta el  $W_0$  máximo que se alcanzó en cada sistema.

#### *Incorporación de HC en los Sistemas Micelares.*

Para introducir la molécula prueba HC en los sistemas micelares, se preparó una solución concentrada de HC en acetonitrilo. Se transfirió la cantidad apropiada de la solución para obtener una concentración de HC igual a  $3 \times 10^{-6}$  M en el medio micelar, a un matraz y el acetonitrilo fue evaporado burbujeando  $\text{N}_2$  seco. Se agregó benceno al residuo y la solución resultante fue utilizada para preparar las muestras de AOT-BHD y AOT-CTA. En la adición de agua se utilizó una micropipeta calibrada.

### 3.II.3 Formación de vesículas unilaminares

Las soluciones de AOT-BHD y AOT-CTA en agua fueron preparadas por pesada y dilución. Se pesó una cantidad determinada de surfactante la cual fue diluida al volumen necesario. Las soluciones fueron agitadas manualmente sin recibir ningún otro tipo de tratamiento.

#### Incorporación de moléculas pruebas en las vesículas de AOT-BHD.

Para introducir la molécula prueba HC, se preparó una solución concentrada de HC en acetonitrilo. Se transfirió la cantidad apropiada de la solución para obtener una concentración de HC igual a  $1 \times 10^{-5}$  M en el medio vesicular, a un matraz y el acetonitrilo fue evaporado burbujando  $N_2$  seco. Se pesó la cantidad suficiente de AOT-BHD para obtener una concentración final de 5 mg/mL y se agregó el agua necesaria. Las soluciones fueron agitadas manualmente sin recibir ningún otro tratamiento físico. Este mismo procedimiento se utilizó para los estudios realizados con la molécula prueba PRODAN, manteniendo una concentración de molécula prueba igual a  $5 \times 10^{-6}$  M en el medio vesicular.

### 3.II.4 Estudios Cinéticos

Para el estudio cinético de una reacción del tipo  $S_n2$  en medio homogéneo y medio micelar se utilizó la reacción entre trifluorometanosulfonato de dimetil- 4-nitrofenilsulfonio y n-butilamina, cuyas estructuras se muestran en la Figura 55.

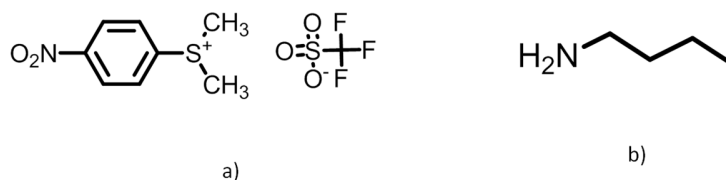


Figura 55. Estructura de a) trifluorometanosulfonato de 4-nitrofenil-dimetilsulfonio y b) n-butilamina.

Tanto los estudios en medio homogéneo como en medio micelar fueron desarrollados bajo condiciones de pseudo primer orden donde la concentración del nucleófilo (n-butilamina) fue mucho mayor (0.01 – 0.05 M) que la del electrófilo (trifluorometanosulfonato de dimetil- 4-nitrofenilsulfonio). La concentración del electrófilo se mantuvo constante en  $5 \times 10^{-5}$  M.

### 3.II.4.1 Síntesis de trifluorometanosulfonato de dimetil- 4-nitrofenilsulfonio

La síntesis de trifluorometanosulfonato de 4-nitrofenil-dimetilsulfonio Figura 55 a) fue realizada mediante la modificación del método descrito por Ranieri y colaboradores.<sup>270</sup> En la Figura 56 se muestra la reacción de síntesis de trifluorometanosulfonato de 4-nitrofenil-dimetilsulfonio. Para esta síntesis se tomó un volumen determinado (0.01 mol aprox) de trifluorometanosulfonato de metilo (Figura 56), el cual se mantuvo a 4 °C hasta el momento de su uso. Por otro lado, se pesó una cantidad determinada ( $3 \times 10^{-3}$  mol aprox) de metil-4-nitrofenil-metil sulfuro (Figura 56) que fue disuelta en 5 mL de dicloroetano. Dicha solución fue agregada gota a gota y con agitación constante al recipiente que contenía el trifluorometanosulfonato de metilo. Para lograr una reacción completa, se mantuvo una relación molar de 2:1 entre trifluorometanosulfonato de metilo y metil-4-nitrofenil-metil sulfuro. La mezcla de ambos reactivos fue dejada con agitación constante a una temperatura de 37 °C durante una hora.

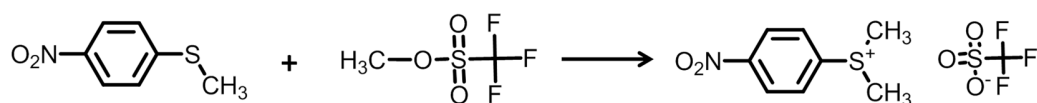


Figura 56. Esquema de la reacción de síntesis de trifluorometanosulfonato de dimetil- 4-nitrofenilsulfonio.

Una vez transcurrido el tiempo de agitación, el exceso de trifluorometanosulfonato de metilo y el dicloroetano utilizado como solvente fueron evaporados bajo presión reducida,

obteniéndose un líquido oscuro altamente viscoso. El producto final de la síntesis fue cristalizado utilizando pequeñas cantidades de isopropanol. El sólido obtenido fue purificado mediante varias recristalizaciones en isopropanol obteniéndose un sólido amarillento con un rendimiento del 80%. Para confirmar la formación de trifluorometanosulfonato de 4-nitrofenil-dimetilsulfonio se obtuvo su espectro de UV-visible en agua observándose una única banda de absorción con máximo en 242 nm. Dicho espectro corresponde con el reportado en bibliografía<sup>270</sup> para el trifluorometanosulfonato de 4-nitrofenil-dimetilsulfonio.

### **3.II.4.2 Determinación de las constantes de reparto ( $K_A$ ) de n-butilamina**

Como se explicará en la sección III del capítulo de resultados, en los estudios cinéticos en medio micelar se hizo necesario calcular la constante de reparto ( $K_A$ ) de n-butilamina entre la interfaz micelar y el solvente externo. Para esto se utilizó el método indirecto de Encinas-Lissi,<sup>81,271,272</sup> en el cual se estudia el efecto de n-butilamina sobre la inactivación fotoquímica del ferricianuro de potasio ( $\text{Fe}(\text{CN})_6^{-3}$ ) sobre la emisión cloruro de tris (2,2'-bipiridina) Rutenio (II), ( $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{+2}$ ), cuyas estructuras se muestran en Figura 57. Debido a su poca solubilidad en solventes orgánicos no polares y alta solubilidad en agua; en medios micelares, ( $\text{Fe}(\text{CN})_6^{-3}$ ) se ubica en el corazón polar de las micelas e inhibe la fluorescencia de ( $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{+2}$ ) que se encuentra anclado en la interfaz micelar formando una cupla con una intensidad de fluorescencia determinada ( $I_0$ ). La presencia de moléculas de n-butilamina cambia la intensidad de fluorescencia de dicha cupla obteniéndose una nueva intensidad de fluorescencia ( $I$ ). La relación  $I_0/I$  cambia a medida que aumenta la concentración de surfactante y más moléculas de n-butilamina se incorporan en la interfaz.

El desarrollo experimental y matemático que permitió la determinación de  $K_A$  en los sistemas benceno/AOT/ $\text{H}_2\text{O}$ , benceno/AOT-BHD/ $\text{H}_2\text{O}$  y benceno/AOT-CTA/ $\text{H}_2\text{O}$  a  $W_0 = 1.5$  se muestra en el Anexo A.

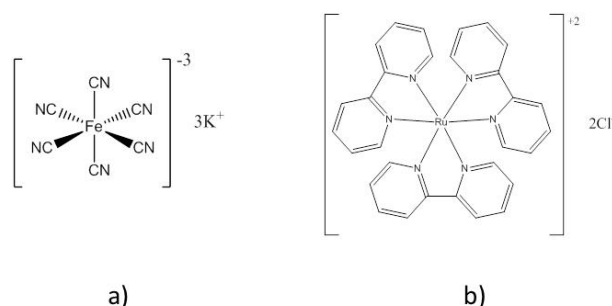


Figura 57. Estructuras de (a) ferricianuro de potasio y (b) cloruro de tris (2,2'-bipiridina) Rutenio (II)

### 3.II.5 Estudios de Toxicidad de las Vesículas Formadas por AOT-BHD

#### 3.II.5.1 Estudios In-vitro

Teniendo en cuenta que la mayoría de los sistemas de liberación controlada de medicamentos son utilizados por vía sanguínea, se realizaron estudios que permitieran establecer el efecto de las vesículas de AOT-BHD sobre los eritrocitos (glóbulos rojos) presentes en el plasma sanguíneo. Para estos ensayos se utilizó sangre completa del Grupo 0, Factor Rh (+), extraída por punción venosa de donantes sanos asistentes al Centro de Salud de la UNRC. La sangre con anticoagulante (citrato), fue centrifugada a 3000 rpm durante 5 min con el fin de extraer por aspiración la delgada capa de leucocitos y el plasma. Los eritrocitos fueron lavados con PBS salino y centrifugados nuevamente. Después de retirar el sobrenadante, 500  $\mu\text{L}$  de glóbulos rojos fueron resuspendidos en una solución de NaCl 0,9% (50 ml), para obtener una concentración de  $10^6$  eritrocitos/mL. En cinco tubos de ensayo, se pusieron 3 mL de la solución de eritrocitos, el primero fue denominado control (-) y no se le realizó ningún tipo de tratamiento; el segundo fue denominado control (+) y se agregó suficiente agua destilada para lograr el rompimiento de la membrana de todos los eritrocitos en solución. A los siguientes tres tubos de ensayo se les agregó un volumen determinado de una solución stock de AOT-BHD/agua



con el fin de alcanzar concentraciones finales de AOT-BHD iguales a 0.05; 1 y 2 mg/mL. Todos los tubos de ensayo fueron centrifugados a 3000 rpm durante 5 minutos y se separó el sobrenadante. El porcentaje de hemolisis fue calculado en el sobrenadante midiendo la absorbancia de todas las muestras a  $\lambda = 545$  nm. El porcentaje de hemolisis fue calculado según la Ecuación 44.

$$\% \text{ de Hemolisis} = \frac{\text{Abs M} - \text{Abs (-)}}{\text{Abs (+)} - \text{Abs (-)}} \times 100 \quad 44.$$

En donde Abs M, Abs (-) y Abs (+), representan la absorbancia de las muestras, el control (-) y el control (+), respectivamente.

### **3.II.5.2 Estudios *In-vivo***

Para los estudios de toxicidad de las vesículas de AOT-BHD *in-vivo* se utilizaron 20 ratones de la cepa *Balb-c* y 8 ratas de la cepa *Wistar*. Los animales de laboratorio fueron divididos en dos grupos, uno experimental y otro de control. Al grupo experimental se le inyectó una solución de AOT-BHD en 0.2% de NaCl vía intraperitoneal. Se mantuvo una relación entre la cantidad de AOT-BHD inyectada y el peso de los animales de 6.7 mg/Kg en el caso de los ratones y 3.4 mg/Kg para las ratas. Al grupo control se le inyectó una solución control de NaCl al 0.2%. A ambos grupos se les realizó inyecciones diarias durante un periodo de 12 días consecutivos. Se realizó un seguimiento del comportamiento y hábitos alimenticios de los animales durante todo este periodo de tiempo. Al final de tratamiento los animales fueron sacrificados por decapitación.

Una vez sacrificados se hicieron estudios de necropsia en los que se observó el estado del hígado, pulmones y riñones. De igual manera se tomaron muestras de sangre a las que se le realizaron análisis de actividad enzimática para transaminasas y fosfatasa alcalina. La actividad de la fosfatasa alcalina del suero se determinó mediante el método Benson, basado en la velocidad de hidrólisis de varios ésteres del ácido fosfórico. Los resultados se expresan en unidades de enzima activa por litro de solución (U/L). La actividad de la enzima transaminas (GPT) se determinó según el método colorimétrico de

Reitman y Frankel. Los resultados se expresan en unidades de enzima activa por litro de solución (U/L).

Los estudios de toxicidad *in-vivo* fueron realizados en colaboración con las Dres. Ana Niebylski, Nora Bensi y Raul Yaciuk; miembros de los departamentos de Biología Molecular y Patología Animal de la UNRC.

### **3.III Equipamiento utilizado.**

---

Los estudios de DLS, fueron realizados en un equipo Malvern 4700 a  $25 \pm 0,1$  °C con un laser de  $\lambda = 488$  nm y detector a  $90^\circ$ , utilizando una celda con paso óptico de 1 cm. Se realizaron 30 medidas de cada uno de los sistemas estudiados y se reportó el resultado que presentara un menor índice de polidispersidad. Antes de cada medida las soluciones fueron filtradas con el fin de eliminar cualquier partícula que causara error en la medición; para las soluciones micelares en solventes orgánicos, se utilizaron filtros con membrana de PTFE con poros de  $0.2 \mu\text{m}$ , mientras que para las soluciones acuosas se utilizaron filtros de Nylon con poros de  $0.45 \mu\text{m}$ .

Los estudios de SLS, fueron realizadas en el mismo equipo que para DLS, utilizando en este caso una celda cilíndrica con paso óptico de 3 cm. Con el fin de obtener los gráficos de Debye de cada sistema estudiado, se midieron varias soluciones en las que se varió la concentración de surfactante a un  $W_0$  constante. A cada solución se le realizaron 120 medidas de intensidad de luz dispersada a un tiempo fijo de 0,5 segundos a una temperatura de 35 °C. Antes de cada medida las soluciones fueron filtradas con el fin de eliminar cualquier partícula que causara error en la medición, de igual manera que se realizó para las medidas de DLS.

Para poder obtener los gráficos de Debye de cada sistema fue necesario calcular su constante óptica (K) según la Ecuación 28. El valor del diferencial del índice de refracción en función de la concentración ( $dn/dc$ ) fue obtenido utilizando un refractómetro diferencial

BI-DNDCW a  $35 \pm 0,1$  con una lámpara de longitud fija a 470 nm. Se midieron varias soluciones en las que se varió la concentración de surfactante a un  $W_0$  constante. Antes de cada medida las soluciones fueron filtradas con el fin de eliminar cualquier partícula que causara error en la medición tal cual se hizo para las mediciones de DLS y SLS. El equipo fue calibrado utilizando soluciones de KCl en un rango de concentración entre 1 y 10 mg/mL cuyo  $dn/dc$  es conocido.

Las medidas de dispersión de rayos x a bajos ángulos (SAXS) fueron realizadas con un instrumento de laboratorio. La fuente de rayos x fue un tubo de rayos x (Panalytical) que emite radiación Cu-K $\alpha$  con una longitud de onda de 1.54 Å. La radiación dispersada por la muestra en el vacío fue determinada utilizando un detector "multiwire" bidimensional (Molecular Metrology) a una distancia de la muestra de 150 cm obteniendo un amplio rango de vectores de dispersión  $0.08 \text{ nm}^{-1} < q < 2.5 \text{ nm}^{-1}$ . Las muestras fueron mantenidas a una temperatura constante de 24 °C. Muestras de vesículas catanionicas de AOT-BHD con una concentración de 5 mg/ml fueron enviadas al Laboratorio del Profesor Bernd Stühn de la Facultad de Física de la Universidad Tecnológica de Darmstadt en Alemania, donde fueron medidas según las condiciones reportadas anteriormente.

Los espectros FT-IR se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet IMPACT 400. Se obtuvieron espectros en modo de absorbancia mediante la co-adición de 200 espectros con una resolución de  $0,5 \text{ cm}^{-1}$ . Se utilizó una celda de WilmandGlass (Buena, NJ) modelo Irtan-2 (0,5 mm) de ZnS. Para estas medidas se prepararon soluciones micelares en benceno de cada uno de los surfactantes catanionicos (0,05 M) a diferentes  $W_0$ . Se utilizó como blanco benceno puro. Debido a razones que serán explicadas con detalle en la discusión de resultados de este trabajo de tesis, para el estudio del agua encapsulada en el interior micelar se realizó el seguimiento de la banda del estiramiento O-D de agua monodeuterada (HDO), para esto se preparó una solución al 10% de D<sub>2</sub>O en H<sub>2</sub>O. Se prepararon soluciones micelares de cada uno de los surfactantes cataniónicos en benceno (0,2 M) a diferentes  $W_0$  de HDO. La concentración elegida permitió aumentar la cantidad de agua agregada a los medios micelares en el rango de  $W_0$  estudiado y de esta manera obtener una banda correspondiente al estiramiento O-D más prominente. Como blanco de cada muestra se utilizó una solución micelar de igual concentración y de igual

---

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

---

$W_0$  encapsulando  $H_2O$ . Esto con el fin de obtener un espectro sin las interferencias de las bandas de los surfactantes.

Los experimentos de RMN de  $^1H$  fueron realizados en un espectrómetro Bruker 400. Los espectros fueron obtenidos con una resolución digital de 0,06 Hz. Dado que las medidas en los sistemas micelares no fueron realizadas en benceno deuterado ( $C_6D_6$ ) fue necesario utilizar una referencia externa de  $D_2O$ , para esto fue introducido un capilar con  $D_2O$  en el tubo de RMN siendo usado este como un “lock” de frecuencia. Los desplazamientos químicos fueron medidos con respecto a tetrametilsilano y los valores fueron reproducibles dentro de 0,01 ppm. Todos los datos de RMN fueron procesados utilizando el software MestReC 4.8.6 para Windows y graficados utilizando OriginPro 7. Todas estas medidas fueron hechas a  $25 \pm 0.5$  °C.

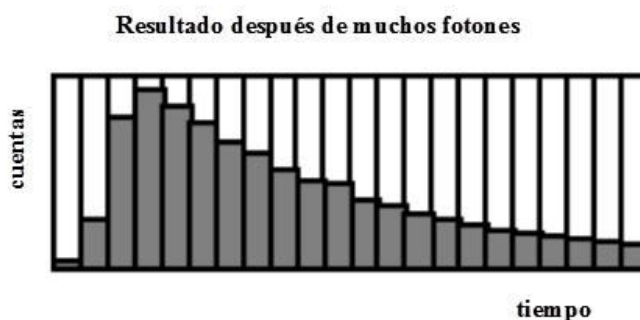
Las experiencias de absorción fueron realizadas en un equipo Shimadzu 2401 a  $25.0 \pm 0.1$  °C. Mientras que para las medidas de fluorescencia se utilizó un equipo Spex Fluoromax a la misma temperatura que las medidas de absorción. Los espectros de fluorescencia corregidos fueron obtenidos usando el archivo de corrección del equipo. El paso óptico utilizado en las experiencias de absorción y emisión fue de 1 cm. La longitud de onda máxima ( $\lambda_{max}$ ) fue obtenida tomando el punto medio entre las dos posiciones del espectro donde la absorbancia es igual a  $0.9 \times A_{max}$ . La incertidumbre del  $\lambda_{max}$  es alrededor de 0.1 nm.

Para las experiencias de absorción realizadas en vesículas se acopló una celda de espectroscopia difusa (esfera integradora) que permitió eliminar el efecto de dispersión de la luz causado por las soluciones vesiculares de alta turbidez.

Los estudios de cinética de reacción fueron llevados a cabo en un espectrofotómetro UV-VIS con arreglo de diodos, HP/Agilent 8453 con una celda termostata a  $25 \pm 0,2$  °C. En todos los casos el desarrollo de la reacción se estudió siguiendo espectrofotométricamente la aparición en el tiempo del producto demetilado a 342 nm. Todos los estudios fueron seguidos hasta el final de la reacción.

Conteo de Fotón Único (Single Photon Counting, SPC).

La técnica de conteo de fotón único es una técnica digital, donde los fotones son correlacionados en tiempo con relación al pulso de excitación.<sup>236</sup> La parte principal del método está en el convertidor tiempo – amplitud (TAC). La muestra se excita repetidamente usando una fuente de luz pulsada, frecuentemente de un láser o lámpara flash. Cada pulso es monitoreado ópticamente, por un fotodiodo de alta velocidad o fotomultiplicador, para producir una señal inicial utilizada para comenzar la rampa de voltaje del TAC. La rampa de voltaje es detenida cuando se detecta el primer fotón fluorescente de la muestra. El TAC provee un pulso de salida cuyo voltaje es proporcional al tiempo entre las señales de inicio y detención. Un analizador multicanal (MCA) convierte este voltaje en un canal de tiempo mediante un convertidor análogo-digital (ADC). Sumando sobre muchos pulsos, el MCA construye un probable histograma de cuentas vs canales de tiempo, tal como se observa en la Figura 58.



**Figura 58.** Representación del probable histograma de cuentas vs canales de tiempo en un experimento de conteo de fotón único.

Este experimento se continúa hasta que se tiene colectado un número significativo de cuentas en el canal de pico (5000-10000 cuentas). Bajo estas condiciones, el histograma del fotón que arriba en el tiempo, representa el decaimiento de la intensidad de la muestra. Aunque estas observaciones referidas al principio de funcionamiento son complicadas a primera vista, son muy eficientes y exactas por la siguiente razón: la certeza de la medida del tiempo no está limitada por el ancho del pulso del detector.

Así, entonces, la resolución en el tiempo es mejor que el utilizado en un osciloscopio u otro dispositivo lineal de adquisición de la señal.<sup>236</sup> Hay típicamente tres curvas asociadas con el decaimiento de la intensidad. Éstas son: los datos medidos  $N(t_k)$ , la función respuesta del instrumento  $L(t_k)$  y el decaimiento calculado  $N_c(t_k)$ . Estas funciones están en términos de tiempos discretos ( $t_k$ ) porque el conteo de fotones es colectado en canales, cada uno con un tiempo ( $t_k$ ) y ancho ( $\Delta t$ ) conocidos. La función respuesta del equipo, algunas veces llamada función de la lámpara, es la respuesta del equipo a una muestra de tiempo de vida cero. Esta curva se obtiene generalmente, usando una solución diluida de dispersante, tal como sílica coloidal (ludox). Este decaimiento representa el perfil de tiempo más corto que puede ser medido por el instrumento.

La curva que se mide a continuación es el decaimiento de intensidad de la misma muestra [ $N(t_k)$ ]. La última curva es el dato calculado [ $N_c(t_k)$ ], que es la función ajustada. Esta función es el perfil de tiempo esperado para una dada ley de decaimiento, cuando se considera la forma de la función respuesta del instrumento. El tiempo de decaimiento  $\tau$ , se obtiene del mejor ajuste entre los datos medidos  $N(t_k)$  y las intensidades dependientes del tiempo calculadas  $N_c(t_k)$  SPC es una técnica para registrar bajos niveles de señales de luz con resolución de tiempo que pueden llegar al orden del femtosegundo.

Los tiempos de vida de fluorescencia de HC y PRODAN fueron medidos a través de la técnica de conteo de fotón único utilizando un equipo Edinburgh FL-9000. La calidad del ajuste fue determinada a través de los valores de  $\chi^2$ , donde el mejor ajuste corresponde a un  $\chi^2 \sim 1$ .<sup>273</sup> Es necesario mencionar que en el análisis de estos resultados fueron probados todos los ajustes exponenciales (mono o bi) posibles. Sin embargo la correlación para estos ajustes nunca fue mejor que para el valor informado.

---

# ***4. Resultados y Discusión***

---

Tal como se ha mencionado anteriormente, el objetivo principal de este trabajo de tesis es la caracterización de los sistemas organizados formados por dos nuevos surfactantes catiónicos AOT-BHD y AOT-CTA. Para cumplir este objetivo se realizó un estudio sistemático, dividido en varias secciones de trabajo experimental y análisis de resultados que permitieron estudiar sistemas formados en solventes no polares y también en medio acuoso, además de buscar la aplicación de algunos de estos sistemas como medio de reacción.

Los resultados mostrados en esta tesis doctoral y la discusión de los mismos están divididos en tres secciones que reflejan la manera en la que se llevó a cabo el desarrollo de este trabajo de tesis:

**Sección I: Estudio de las propiedades fisicoquímicas de las micelas inversas catiónicas formadas por AOT-BHD y AOT-CTA:** Esta sección se enfoca en el estudio de las micelas inversas formadas por estos dos surfactantes catiónicos en benceno. Para realizar estos estudios se emplearon las técnicas de DLS y SLS que permitieron conocer diferentes aspectos sobre la morfología y tamaño de estos agregados micelares. Como segunda parte, se estudió la interacción entre el agua encapsula y la interfaz micelar de ambos sistemas, mediante espectroscopias de FTIR y <sup>1</sup>H RMN. Por último, la utilización de la molécula prueba HC y las espectroscopias de absorción y emisión; permitió estudiar propiedades de la interfaz micelar, tales como: microviscosidad, capacidad donora de electrones y micropolaridad.

**Sección II: Estudio de las vesículas catiónicas unilaminares formadas por AOT-BHD:** En esta sección mostramos evidencias sobre la capacidad del surfactante AOT-BHD de formar vesículas unilaminares de manera espontánea. Para esto se utilizaron técnicas de dispersión de luz como DLS y SAXS. De igual manera se estudió la capacidad de estas vesículas de incorporar diferentes moléculas (HC y PRODAN) en su bicapa. El uso de estas moléculas pruebas también permitió obtener información sobre propiedades de la bicapa, tales como su micropolaridad, microviscosidad y capacidad donora de electrones. Estos resultados fueron comparados con los reportados previamente para vesículas formadas por fosfolípidos tradicionales.

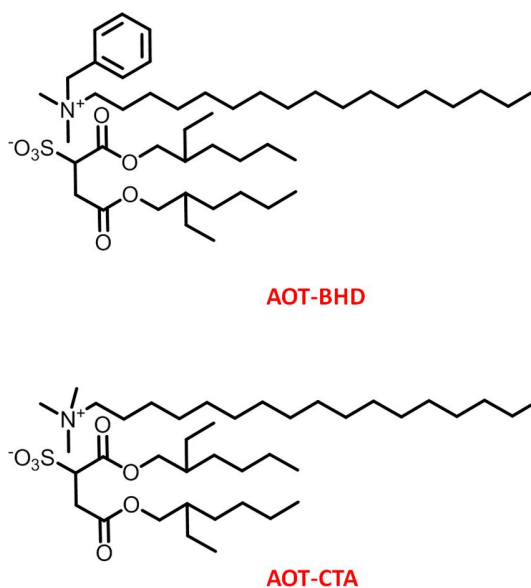


**Sección III: Aplicaciones:** Esta última sección está dedicada a estudiar la aplicación como nanoreactores de las micelas inversas formadas por AOT-BHD y AOT-CTA y como nanotransportadores de las vesículas unilaminares formadas por AOT-BHD. La primera parte de esta sección está dedicada al estudio de la cinética de una reacción del tipo  $S_n2$  en medio micelar. Para entender los resultados obtenidos en esta parte del trabajo de tesis doctoral fue necesario emplear el conocimiento adquirido en la caracterización de dichos sistemas, la cual fue mostrada en la Sección II. Por otro lado, la segunda parte de esta sección está enfocada en evaluar las vesículas catiónicas formadas por AOT-BHD como posibles candidatas para ser aplicadas como sistemas de liberación controlada de medicamentos. Para esto se mostrarán resultados de estudios sobre la toxicidad in-vitro e in-vivo de estos sistemas.

## Sección I

### *Estudio de las propiedades fisicoquímicas de las micelas inversas catiónicas formadas por AOT-BHD y AOT-CTA*

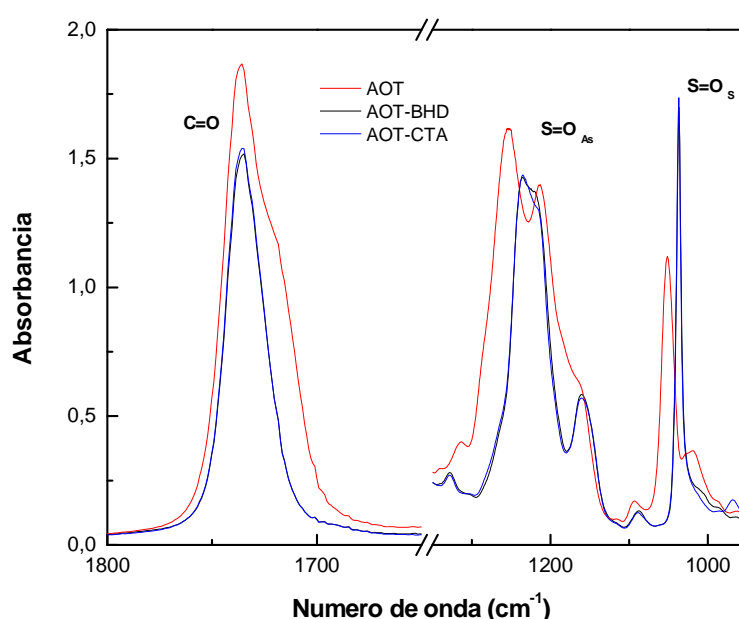
Tal como se explicó en la parte experimental, en este trabajo de tesis se realizó la síntesis de dos nuevos surfactantes catiónicos: 1,4-bis (2-etil-hexil) sulfosuccinato de bencil-dimetil-n-hexadecilamonio, AOT-BHD y 1,4-bis (2-etil-hexil) sulfosuccinato de cetiltrimetilamonio, AOT-CTA. La estructura de estos dos surfactantes se muestra en la Figura 59.



**Figura 59.** Estructura de los surfactantes catiónicos AOT-BHD y AOT-CTA.

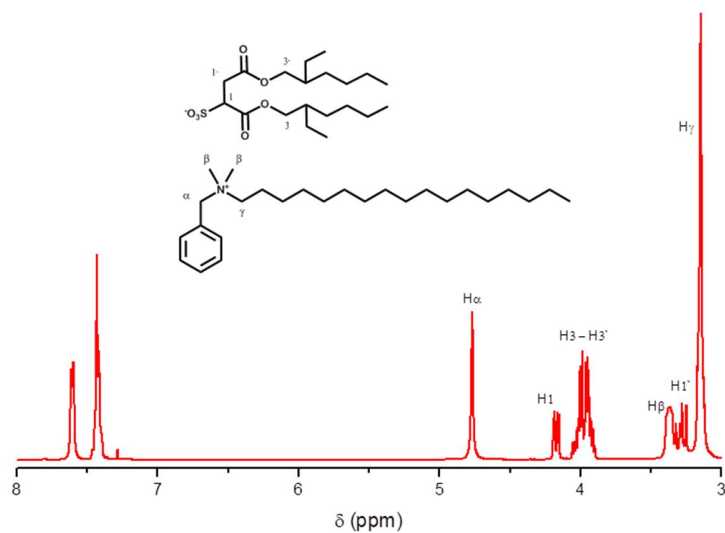
Para confirmar la formación de ambos surfactantes se tomaron sus espectros de FTIR, los cuales fueron comparados con el de NaAOT, tal como se muestra en la Figura

60. Como se puede observar en dicha figura las tres bandas características de AOT (estiramiento del grupo carbonilo (C=O) y los estiramientos simétrico (S=O<sub>S</sub>) y asimétrico (S=O<sub>As</sub>) del grupo sulfonato) aparecen en el espectro de FTIR de ambos surfactantes catiónicos, indicando la presencia del anión AOT. Los cambios en la forma y posición de estas bandas en los surfactantes catiónicos será explicada más adelante en esta sección.



**Figura 60.** Bandas de los estiramientos del grupo carbonilo (C=O), estiramiento asimétrico del grupo sulfonato (S=O<sub>As</sub>) y estiramiento simétrico del grupo sulfonato (S=O<sub>S</sub>) de los surfactantes NaAOT, AOT-BHD y AOT-CTA en pastilla de KBr.

De igual manera se obtuvieron los espectros de <sup>1</sup>H RMN de ambos surfactantes catiónicos en CDCl<sub>3</sub>, tal como se muestra en la Figura 61 para AOT-BHD y la Figura 62 para AOT-CTA. La posición de las señales de los protones de la cabeza polar de ambos surfactantes catiónicos fue comparada con la posición de estas mismas señales para los surfactantes precursores NaAOT, BHDC y CTAB, tal como se muestra en las tablas 3 y 4.



**Figura 61.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del surfactante catiónico AOT-BHD en  $\text{Cl}_3\text{CD}$ .  $[\text{AOT-BHD}] = 0,05 \text{ M}$ .

**Tabla 3.** Desplazamientos químicos  $^1\text{H}$  RMN (ppm) de los surfactantes BHDC, NaAOT y AOT-BHD en  $\text{Cl}_3\text{CD}$ .  $[\text{AOT-BHD}] = 0,05 \text{ M}$ .

	BHDC/ $\text{Cl}_3\text{CD}$	AOT-BHD/ $\text{Cl}_3\text{CD}$
H $\alpha$	4,96	4,76
H $\beta$	3,27	3,14
H $\gamma$	3,42	3,36
H aromático	7,64	7,60
H aromático	7,43-7,41	7,43-7,41

	NaAOT/ $\text{Cl}_3\text{CD}$	AOT-BHD/ $\text{Cl}_3\text{CD}$
H1	4.29	4.17
H3	4.08	3.99
H3´	3.95	3.95
H1´	3.17, 3.15	3.26, 3.30

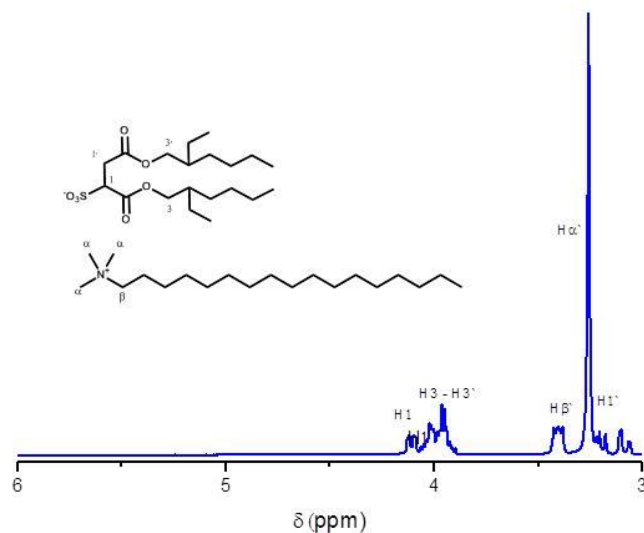


Figura 62. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del surfactante catiónico AOT-CTA en  $\text{Cl}_3\text{CD}$ .  $[\text{AOT-CTA}] = 0,05 \text{ M}$ .

Tabla 4. Desplazamientos químicos  $^1\text{H}$  RMN (ppm) de los surfactantes CTAB, NaAOT y AOT-CTA en  $\text{Cl}_3\text{CD}$ .  $[\text{AOT-CTA}] = 0,05 \text{ M}$ .

	CTAB/ $\text{Cl}_3\text{CD}$	AOT-CTA/ $\text{Cl}_3\text{CD}$
$\text{H}\alpha'$	3,48	3,25
$\text{H}\beta'$	3,64	3,40
	NaAOT/ $\text{Cl}_3\text{CD}$	AOT-CTA/ $\text{Cl}_3\text{CD}$
H1	4,29	4,10
H3	4,08	3,08
H3'	3,95	3,95
H1'	3,17; 3,15	3,17; 3,16

Como se mencionó en la sección experimental la síntesis de ambos surfactantes catiónicos mostró que AOT-BHD es líquido a temperatura ambiente, mientras que AOT-CTA tiene un punto de fusión de 63-64°. Estas características permiten clasificar a estos dos nuevos surfactantes como líquidos iónicos.<sup>167</sup> Teniendo en cuenta que tanto el componente aniónico (AOT<sup>-</sup>) como los componentes catiónicos (CTA<sup>+</sup> y BHD<sup>+</sup>) de estos líquidos iónicos tienen propiedades anfífilas por separado, es posible clasificar a estas dos moléculas, dentro de la categoría más específica de líquidos iónicos con propiedades anfífilas, SAILS.<sup>274</sup>

Es importante resaltar que ninguno de los surfactantes predecesores utilizados en la formación de AOT-BHD y AOT-CTA tiene características de líquido iónico. Tanto NaAOT como BHDC y CTAB presentan puntos de fusión muy superiores a los 100°C. Esto demuestra que la formación del par catiónico tiene un efecto considerable en las propiedades físicas de los surfactantes predecesores. También es necesario observar que existen diferencias en las características físicas de ambos surfactantes catiónicos. AOT-CTA presenta un punto de fusión más elevado que de AOT-BHD.

Brown y colaboradores<sup>188,275</sup> estudiaron el efecto de distintos contraiones en el punto de fusión del surfactante AOT. En primer lugar ellos intercambiaron el catión Na<sup>+</sup> de AOT por diferentes amonios cuaternarios simétricos y observaron que a medida que aumenta el tamaño del contraión disminuye considerablemente el punto de fusión del surfactante obtenido. Mientras que para AOT con tetrametilamonio como contraión se reportó un punto de fusión superior a los 150 °C; para AOT con tetrapropilamonio como contraión el punto de fusión encontrado está por debajo de los 0°C.<sup>188</sup>

Estos mismos autores estudiaron el efecto de usar amonios cuaternarios no simétricos como contraión de AOT. Para esto utilizaron una serie análoga de amonios cuaternarios que va desde trimetil-butilamonio hasta trimetil-decilamonio. Ellos observaron que al aumentar el largo de la cadena hidrocarbonada del contraión de AOT, el punto de fusión del surfactante obtenido disminuye. Para AOT con trimetil-butilamonio como contraión el punto de fusión obtenido es ligeramente superior a los 100 °C, cuando se aumenta el largo de la cadena hidrocarbonada a 10 carbonos, el punto de fusión

disminuye por debajo de los 50 °C.<sup>275</sup> Todos estos resultados fueron atribuidos a que al aumentar el tamaño del contraión se hace más difícil el empaquetamiento entre AOT y su contraión. Esto lleva a que disminuya el punto de fusión de los surfactantes sintetizados con respecto a los de NaAOT.

Tal como se observa en la Figura 59 la única diferencia entre las estructuras de AOT-CTA y AOT-BHD es el grupo bencilo unido al amonio cuaternario del catión BHD<sup>+</sup>. Podría pensarse que la presencia de este grupo cercano a la cabeza polar del catión BHD<sup>+</sup> dificulta el empaquetamiento entre este catión y el anión AOT. Esto permite que AOT-BHD sea líquido a temperatura ambiente, mientras que en el caso de AOT-CTA el punto de fusión este por encima de los 60 °C.

### ***Test de solubilidad***

Teniendo en cuenta que AOT-BHD y AOT-CTA son dos surfactantes sintetizados por primera vez, fue necesario probar su solubilidad en diferentes solventes no polares con el fin de determinar si podrían ser utilizados en la formación de micelas inversas. Se estudió la solubilidad de ambos surfactantes catiónicos en una serie de solventes orgánicos no polares; tres solventes alifáticos: hexano, heptano e isooctano y tres solventes aromáticos: benceno, clorobenceno y tolueno. En la Tabla 5 se muestra el test de solubilidad de AOT-BHD, AOT-CTA y los surfactantes precursores NaAOT, BHDC y CTAB en distintos solventes orgánicos no polares.

Como se puede observar de la Tabla 5 la solubilidad de ambos surfactantes catiónicos, en solventes no polares, difiere considerablemente. Mientras que AOT-CTA resulto ser soluble en todos los solventes probados, AOT-BHD solo es soluble en los solventes aromáticos. Al comparar la solubilidad de los surfactantes catiónicos con sus precursores puede verse como AOT-BHD presenta características similares a las de BHDC. En cambio para AOT-CTA su solubilidad es similar a la de NaAOT siendo soluble en los todos los solventes orgánicos probados. Este hecho podría indicar que en estos surfactantes catiónicos uno de los surfactantes precursores tiene mayor influencia que el otro sobre las propiedades del sistema. En el caso de AOT-BHD sería el surfactante catiónico, mientras que en el caso de AOT-CTA sería el surfactante aniónico.

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

**Tabla 5.** Test Solubilidad de NaAOT, BHDC, CTAB, AOT-BHD y AOT-CTA en diferentes solventes orgánicos alifáticos y aromáticos. [Surfactante] = 0.1 M.

Solvente	NaAOT	BHDC	CTAB	AOT-BHD	AOT-CTA
Hexano	Si	No	No	No	Si
Heptano	Si	No	No	No	Si
Isooctano	Si	No	No	No	Si
Benceno	Si	Si	No	Si	Si
Clorobenceno	Si	Si	No	Si	Si
Tolueno	Si	Si	No	Si	Si

Teniendo en cuenta que ambos surfactantes catiónicos resultaron ser solubles en diferentes solventes orgánicos no polares y las características anfífilas de su estructura, se estudió su capacidad de formar micelas inversas. Para estos estudios se eligió como solvente externo benceno, dado que como se muestra en la Tabla 5 es uno de los solventes que permite un mayor rango de comparaciones entre los surfactantes catiónicos, AOT-BHD y AOT-CTA; y los surfactantes precursores, NaAOT, BHDC. En primer lugar se determinó la cantidad de agua máxima que podía soportar cada sistema, teniendo en cuenta el parámetro  $W_0$  ( $W_0 = [\text{agua}]/[\text{surfactante}]$ ). En el caso del sistema benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O se alcanzó un  $W_0 = 1,6$ , mientras que para el sistema benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O, se alcanzó un  $W_0 = 2.1$ . Por debajo de estos  $W_0$  no se presenta separación de fases y las soluciones son ópticamente transparentes. Es necesario mencionar que este valor de  $W_0$  difiere considerablemente con el reportado para los surfactantes precursores NaAOT y BHDC en este mismo solvente, los cuales llegan a ser de aproximadamente 15 y 20, respectivamente.<sup>42,50</sup> Mientras que el surfactante CTAB es insoluble en benceno.

El hecho que los sistemas benceno/AOT-BHD y benceno/AOT-CTA acepten agua no necesariamente significa la formación de micelas inversas. Puede llegar a presentarse el caso en el que las soluciones de surfactante y agua en el solvente orgánico formen una solución ópticamente transparente, pero que no ocurra una organización de las moléculas

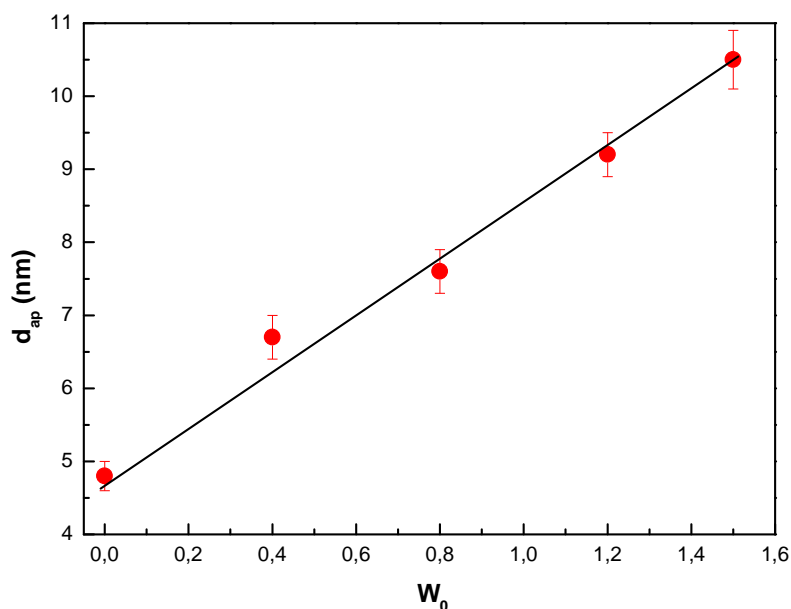


de surfactante en forma de micelas inversas.<sup>59,54,68,73</sup> Es por esto que para confirmar la formación de micelas inversas es necesario el uso de diferentes técnicas la dispersión dinámica (DLS) y estática de la luz (SLS). Estas técnicas no solo permiten confirmar la formación de micelas inversas sino también pueden brindar información sobre el tamaño y morfología de dichos sistemas.<sup>59,63</sup>

### ***Determinación del tamaño y morfología micelar.***

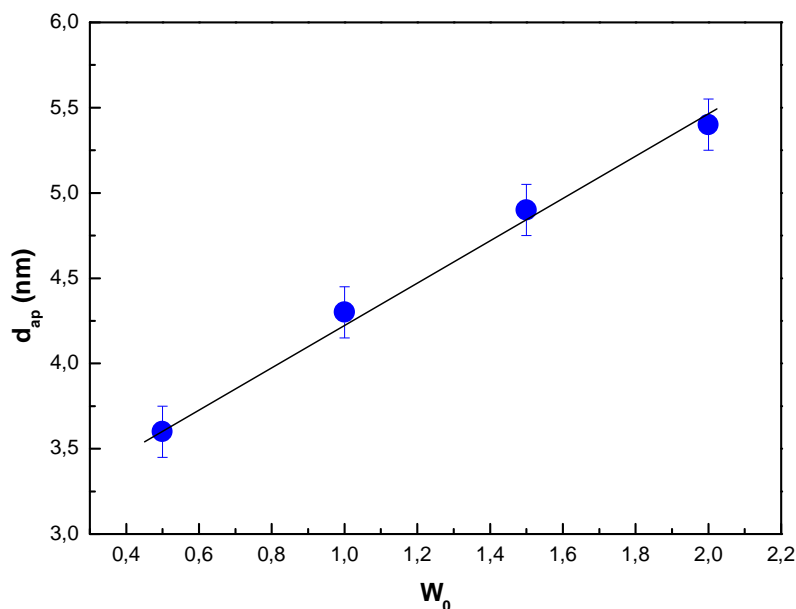
La determinación de diámetros hidrodinámicos de micelas inversas en solución, utilizando la Ecuación 26, es válida cuando las medidas se realizan en condiciones de dilución infinita. En el caso de soluciones concentradas, donde pueden existir interacciones entre los agregados, el diámetro hidrodinámico no puede relacionarse directamente con el coeficiente de difusión mediante la Ecuación 26. Estrictamente, en tal situación, el coeficiente  $D_0$  se debería obtener por extrapolación a dilución infinita. Los resultados de DLS mostrados en esta tesis fueron obtenidos para soluciones concentradas de micelas inversas de AOT-BHD y AOT-CTA. Por lo tanto, se decidió introducir un término denominado diámetro hidrodinámico aparente ( $d_{ap}$ ) para hacer referencia a los tamaños de los agregados determinados en estas soluciones.<sup>59,61,73</sup>

En la Figura 63 se muestran los diámetros aparentes ( $d_{ap}$ ) obtenidos para el sistema benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O cuando se varía el  $W_0$ . Para este sistema se observó que el aumento del  $W_0$  conduce a un aumento en el diámetro de las micelas, lo cual permite comprobar que el agua presente es encapsulada dentro de los agregados formados. En dicha figura se puede observar como las micelas inversas de AOT-BHD pasan de tener un diámetro de 4,8 nm a  $W_0 = 0$  a llegar a un diámetro de 10.2 nm a  $W_0 = 1,5$ . También es importante resaltar que el crecimiento de las micelas en función del  $W_0$  es lineal lo que indicaría que las micelas formadas son discretas y no están interaccionando entre ellas.<sup>222, 276</sup>



**Figura 63.** Diámetros aparentes de las micelas inversas de benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O, en función del  $W_0$ .  
[AOT-BHD] = 0,02 M.

Análogamente en la Figura 64 se muestran los diámetros obtenidos al variar el  $W_0$  para el sistema benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O. Al igual que lo mostrado para AOT-BHD, el diámetro de los agregados formados por AOT-CTA en benceno creció a medida que aumentó el  $W_0$ . Sin embargo los diámetros de las micelas inversas formadas por AOT-CTA difieren de los observados para AOT-BHD, pasando de un diámetro de 3.6 nm a  $W_0 = 0,5$  hasta 5.4 nm a  $W_0 = 2.0$ . Aunque para las micelas de AOT-CTA el crecimiento observado fue menor que para AOT-BHD en el mismo rango de  $W_0$ , dicho crecimiento del diámetro es lineal indicando el encapsulamiento efectivo del agua dentro de las micelas inversas y que estas son discretas y no están interactuando entre ellas.



**Figura 64.** Diámetros aparentes de las micelas inversas de benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O en función del  $W_0$ .  
[AOT-CTA] = 0,02 M.

Para ambos surfactantes catiónicos los estudios de DLS mostraron un crecimiento lineal del diámetro de las micelas inversas a medida que aumenta el  $W_0$ , comportamiento que puede dar algunas claves sobre la morfología de los sistemas formados. Este comportamiento ha sido observado tanto para los sistemas benceno/NaAOT/H<sub>2</sub>O y benceno/BHDC/H<sub>2</sub>O y se ha atribuido a la formación de micelas inversas esféricas.<sup>42,50,59</sup>

Continuando con la caracterización de las micelas inversas formadas por estos surfactantes catiónicos en benceno, se realizaron estudios utilizando la técnica de SLS. Utilizando dicha técnica es posible determinar la masa molar media de las micelas inversas formadas por los sistemas benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O y benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O y así conocer su número de agregación.

En primer lugar fue necesario determinar el diferencial del índice de refracción en función de la concentración de surfactante ( $dn/dc$ ). Para el sistema

benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O los estudios se realizaron a  $W_0 = 1,0$ . Para este sistema se determinó un valor de  $dn/dc = 0,1131 \text{ mL/g}$ , con el cual se pudieron obtener los valores de la constante óptica (K) (Ecuación 28) necesarios para determinar el valor de  $KC/R_\theta$  a diferentes concentraciones de surfactante. En la Figura 65 se muestra un gráfico de Debye típico obtenido para este sistema.

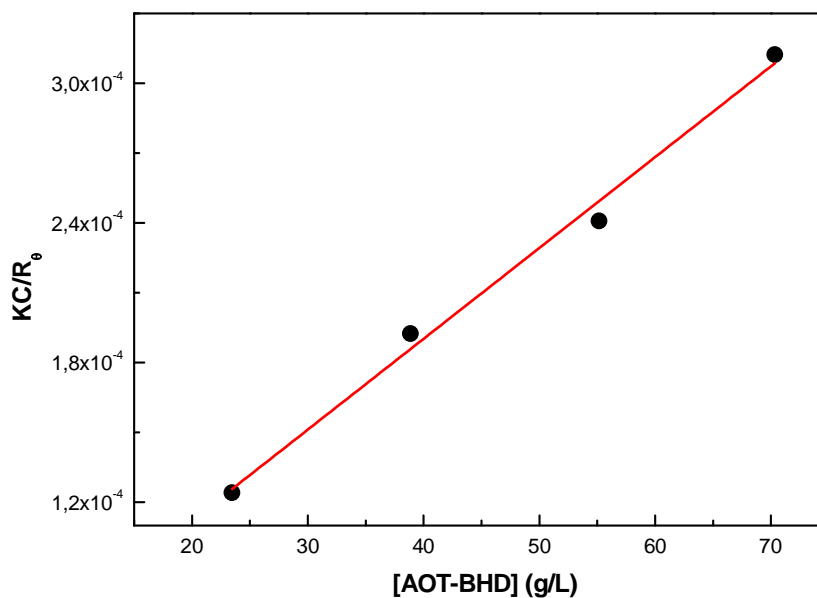
A partir de la regresión lineal del gráfico de Debye para el sistema benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O mostrado en la Figura 65 se pudo obtener el valor del intercepto en el eje Y, punto en el cual  $KC/R_\theta$  corresponde a la inversa de la masa molar ( $1/M_w$ ) del sistema formado, en este caso micelas inversas. El número de agregación ( $N_{ag}$ ) de las micelas inversas se define como el número de moléculas que forma cada uno de esos agregados, por lo que conociendo la masa molar de la micela inversa se puede calcular su  $N_{ag}$  según la Ecuación 45.

$$N_{ag} = \frac{\text{Masa Molar de las Micelas Inversas } (M_w)}{\text{Masa Molar Monomero de Surfactante } (M_s)} \quad 45.$$

Teniendo en cuenta que las medidas para el sistema benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O se realizaron a  $W_0 > 0$  el  $M_w$  obtenido a partir de la inversa del intercepto de la Figura 65 no solo correspondería a la masa molar de las moléculas de surfactante que forman la micela inversa, sino también a las del agua que esta encapsulada dentro de la misma. Teniendo en cuenta esto, para el sistema medido el  $N_{ag}$  se calculó según la Ecuación 46.

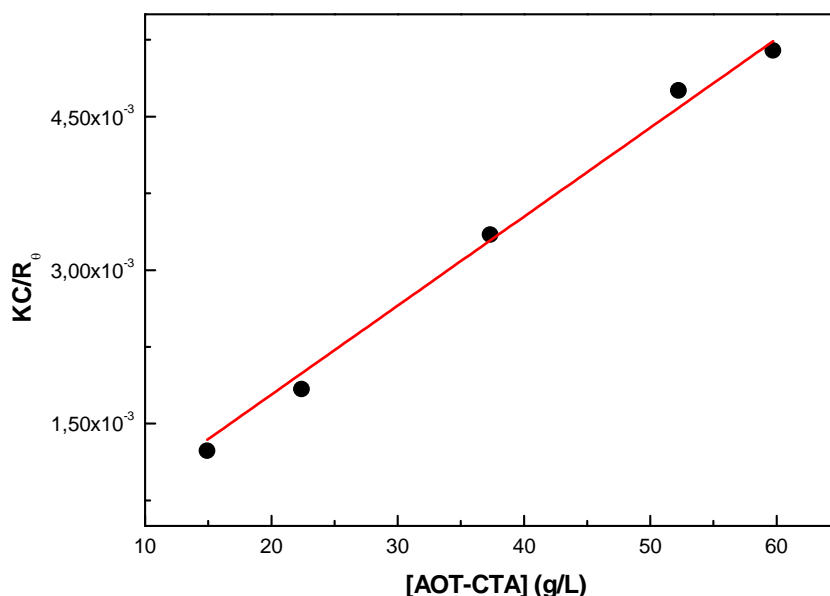
$$N_{ag} = \frac{M_w}{M_s + (W_0 \times \text{Peso Molecular Agua})} \quad 46.$$

Teniendo en cuenta lo anterior a partir de los datos de la Figura 65 se obtuvo que las micelas inversas formadas por AOT-BHD en benceno a  $W_0 = 1$  tiene una masa molecular aproximado de  $29285 \pm 500 \text{ g/mol}$ , considerando que la masa molecular de AOT-BHD es de  $787,16 \text{ g/mol}$ , el  $N_{ag}$  calculado fue de  $36 \pm 5$ .



**Figura 65.** Gráfico de Debye para el sistema benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O.  $KC/R_0$  en función de la concentración de surfactante (g/L).  $W_0 = 1,0$ .

Un estudio similar se llevó a cabo para el sistema benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O el cual fue realizado a  $W_0 = 1,5$ . Para dicho sistema se encontró un valor de  $dn/dc = 0,1382$  mL/g. En la Figura 66 se muestra un gráfico de Debye obtenido para el sistema benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O. Al igual que se explicó para la experiencia con el surfactante AOT-BHD, a partir del gráfico de Debye del sistema benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O (Figura 66) se pudo calcular una masa molar aproximada para las micelas inversa alrededor de  $22658 \pm 450$  g/mol, teniendo en cuenta que el peso molecular de AOT-CTA es de 746,46 g/mol se pudo calcular un  $N_{ag} = 29 \pm 7$  según la Ecuación 48.



**Figura 66.** Gráfico de Debye para el sistema benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O.  $KC/R_0$  en función de la concentración de surfactante (g/L).  $W_0 = 1,5$ .

De esta forma, los estudios realizados por las técnicas de dispersión de luz dinámica y estática para las micelas inversas formadas por ambos surfactantes catiónicos en benceno permiten inferir varias características de dichos sistemas. Como se mencionó anteriormente la tendencia lineal en el crecimiento de los diámetros obtenidos por DLS para ambos surfactantes catiónicos indicarían que dichos sistemas no interactúan entre sí. Asimismo ha sido reportado para micelas inversas formadas por surfactantes iónicos y no iónicos tradicionales que la linealidad en el crecimiento del diámetro en función del  $W_0$  indicaría la formación de agregados esféricos.<sup>42,50,59</sup>

Al comparar los diámetros obtenidos para las micelas inversas formadas por AOT-BHD en benceno con los de los sistemas formados por los surfactantes predecesores NaAOT y BHDC en este mismo solvente, se observa que las micelas

inversas cataniónicas son más grandes. Tanto para las micelas inversas formadas por NaAOT como BHDC en benceno no existen reportes de diámetros medidos en el mismo rango de  $W_0$  estudiado para el surfactante AOT-BHD, sin embargo, por ejemplo ha sido reportado que el diámetro de las micelas inversas de NaAOT en benceno a  $W_0 = 12$  es de 5.3 nm y que para las micelas inversas de BHDC a  $W_0 = 10$  es de 8.3 nm;<sup>50,277,278</sup> ambos valores son inferiores al diámetro determinado por las micelas inversas de AOT-BHD a  $W_0 = 1.6$  (10.2 nm). En el caso del surfactante cataniónicos AOT-CTA aunque las micelas inversas formadas son más chicas que las de AOT-BHD, estas siguen siendo más grandes que las formadas por los surfactantes predecesores. Por ejemplo, a  $W_0 = 1$  las micelas inversas de AOT-CTA tienen un diámetro aproximado de 4,3 nm, el cual solo sería comparable con el diámetro de los agregados formados por NaAOT a  $W_0 = 10$ . Vale la pena recordar que el otro surfactante predecesor de AOT-CTA, CTAB, no es soluble en benceno por lo que solo es posible realizar comparaciones con AOT.

Es sabido<sup>243</sup> que los tamaños de las micelas inversas dependen, entre otras variables, del parámetro de empaquetamiento  $p$  del surfactante (Ecuación 3). Las micelas inversas son más grandes cuando los valores de  $p$  se hacen más chicos.<sup>279,280</sup> En este sentido, los resultados obtenidos por DLS para las micelas inversas cataniónicas nos permiten hacer dos consideraciones: la primera tiene que ver con las diferencias en el tamaño entre las micelas inversas de AOT-BHD y AOT-CTA con los reportados para sus surfactantes precursores; la segunda está relacionada con las diferencias en los diámetros de las micelas inversas de ambos surfactantes catanionicos.

Al formarse los surfactantes catanionicos la fuerte interacción electrostática entre las cabezas polares de sus componentes conllevan a un cambio notorio en el valor de  $p$  con respecto a la de los surfactantes predecesores.<sup>162</sup> Este cambio en el parámetro  $p$  ha servido de explicación para el hecho que las mezclas cataniónicas tengan la capacidad de formar vesículas de manera espontánea aun cuando los surfactantes que la conforman no lo hagan.<sup>162</sup> Al comparar la estructura de AOT con las de los surfactantes cataniónicos AOT-BHD y AOT-CTA, se puede observar que los surfactantes cataniónicos son pseudoestructuras de tres colas hidrocarbonadas, las cuales tendría valores de volumen ( $V$ ), área de la cabeza polar ( $a_0$ ) y longitud de la cadena hidrocarbonada ( $l_c$ ) diferentes a los surfactantes predecesores. Dado que los diámetros obtenidos para las micelas

inversas de los surfactantes catiónicos son mayores que los reportados para las micelas inversas de NaAOT es posible pensar que tanto AOT-BHD como AOT-CTA tienen un valor de  $p$  más pequeño que NaAOT lo que conlleva a un mayor diámetro en las micelas inversas formadas por ellos.

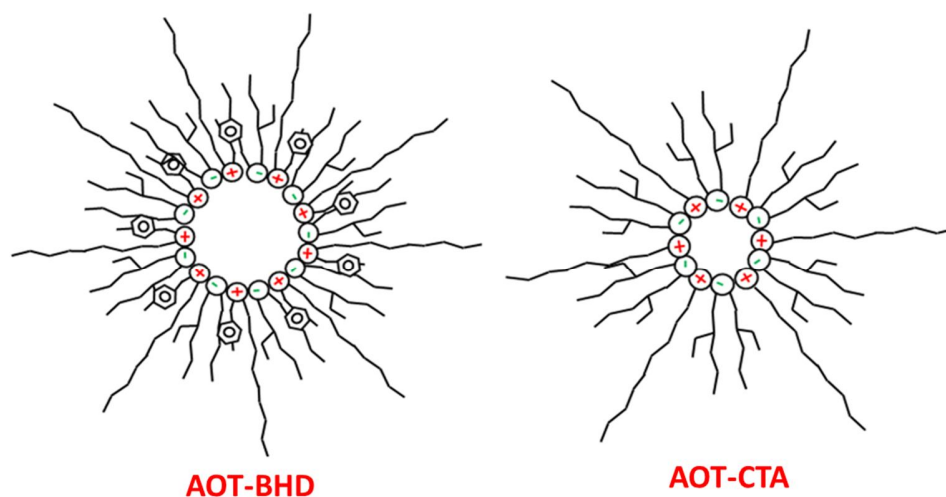
También es posible observar que aun cuando la estructura de ambos surfactantes catiónicos es bastante similar entre ellos, los diámetros de las micelas inversas formadas por estos difieren notablemente entre sí. En todo el rango de  $W_0$  estudiado las micelas inversas de AOT-BHD mostraron mayor diámetro que las de AOT-CTA (Figuras 63 y 64) aun cuando sus  $N_{ag}$  son similares, esta diferencia podrían estar indicando que no solo estos surfactantes tienen un parámetro de empaquetamiento diferente al de los surfactantes predecesores sino también que este parámetro difiere entre ellos.

Teniendo en cuenta que el componente catiónico de ambos surfactantes tiene cadena hidrocarbonadas de igual longitud ( $l_c$ ), se podría atribuir la diferencia en el parámetro de empaquetamiento a una diferente relación entre el volumen y el área de la cabeza polar ( $V/a_0$ ). Es posible que en AOT-BHD el grupo bencilo del catión BHD se ubique cerca de la cabeza polar del surfactante, aumentando el tamaño de la cabeza polar de AOT-BHD con respecto a la de AOT-CTA. Este aumento en la cabeza polar disminuiría la relación  $V/a_0$  del parámetro de empaquetamiento, llevando a la formación sistemas micelares con mayor diámetro.

Al igual que con lo mostrado anteriormente con los diámetros de las micelas inversas catiónicas, los  $N_{ag}$  calculados para estos sistemas mediante SLS son mas pequeños que los reportados para sus surfactantes precursores.<sup>281,282</sup> En el caso de AOT-BHD se calculó un  $N_{ag}$  de 36, mientras que para AOT-CTA el valor obtenido fue de 29; estos valores son inferiores a los reportados para micelas inversas de NaAOT.<sup>283,284</sup> Sin embargo, hay que tener en cuenta que cada molécula de surfactante catiónico está formada a su vez por dos moléculas de surfactante iónico. Teniendo en cuenta los diámetros y  $N_{ag}$  obtenidos mediante las técnicas de DLS y SLS es posible pensar que las micelas inversas formadas por ambos surfactantes catiónicos tienen forma esférica. Asumiendo un intercalamiento de los componentes catiónicos y aniónicos de ambos



surfactantes en la interfaz micelar, las micelas inversas de AOT-BHD y AOT-CTA pueden representarse esquemáticamente tal como se muestra en la Figura 67.



**Figura 67.** Representación esquemática de las micelas inversas de AOT-BHD y AOT-CTA.

Al comparar el crecimiento de las micelas formadas por AOT-BHD y AOT-CTA a medida que aumenta el  $W_0$  (Figuras 63 y 64) es posible observar una diferencia notoria entre ambos. Mientras que las micelas inversas de AOT-BHD crecen alrededor de 6 nm en un rango de  $W_0$  que va desde 0 hasta 1,6; las micelas inversas de AOT-CTA, crecen alrededor de 2,3 nm en ese mismo rango de  $W_0$ . Se ha demostrado que en las micelas inversas de NaAOT y BHDC la interacción entre el solvente polar encapsulado y la interfaz micelar es un factor determinante en el crecimiento de los sistemas micelares.<sup>42,59,61,177,285</sup> Una fuerte interacción entre el solvente encapsulado y la cabeza polar del surfactante aumenta el valor de  $a_0$ , disminuyendo el valor del parámetro de empaquetamiento y por consiguiente aumentando el tamaño de las micelas inversas.<sup>42, 285</sup> De acuerdo a lo anterior, es posible pensar que el agua encapsulada en las micelas inversas formadas por ambos surfactantes catiónicos interactuaría de manera diferente con cada una de las interfaces micelares y por ende se observe una diferencia marcada en el crecimiento de las mismas.

Si bien las técnicas de DLS y SLS nos permiten hacer una primera deducción sobre la interacción agua-interfaz en este tipo de sistemas, es necesario utilizar otras técnicas

que permitan entender de manera más clara las diferencias mostradas entre las micelas inversas formadas por ambos surfactantes cataniónicos. Específicamente, en este trabajo de tesis se emplearon las espectroscopias de FTIR y  $^1\text{H}$  RMN para estudiar la forma en ocurre la interacción agua-interfaz en las micelas inversas de AOT-BHD y AOT-CTA.

### ***Estudios de la interacción agua-interfaz micelar***

Este estudio está dividido en dos partes; en la primera estudiamos el microentorno sentido por el agua encapsulada siguiendo los cambios en la banda del estiramiento O-D mediante FTIR y las señales de sus protones en  $^1\text{H}$  RMN, a medida que aumenta el  $W_0$ . En la segunda parte de este estudio se muestran los cambios en el microentorno de la cabeza polar de ambos surfactantes catanionicos a medida que aumenta el  $W_0$ . Para esto se siguieron las bandas de los estiramientos del grupo carbonilo (C=O) y los estiramientos simétricos y asimétricos del grupo sulfonato ( $\text{SO}_3^-$ ) del anión AOT. De igual manera se siguieron las señales de los protones de la cabeza polar de ambos surfactantes.

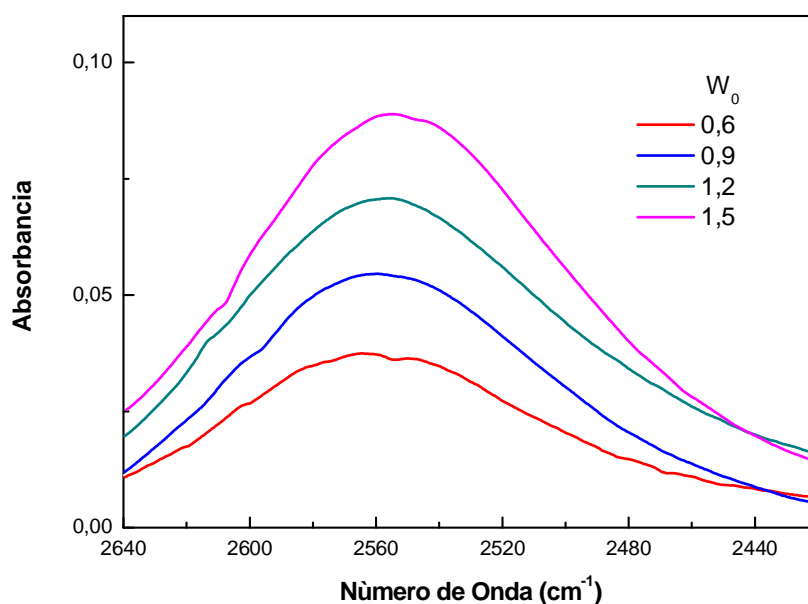
### ***Estudios del agua encapsulada en micelas inversas cataniónicas***

#### ***Seguimiento de la banda del estiramiento O-D del agua encapsulada***

Es sabido que el agua presenta una banda muy amplia en la región de los  $3200 - 3500 \text{ cm}^{-1}$  del espectro infrarrojo, la cual corresponde al estiramiento del enlace O-H. En fase líquida esta banda no solo corresponde al estiramiento O-H sino también a los acoplamientos vibracionales de los enlaces H-O-H.<sup>286,287</sup> De igual manera ocurre con el agua deuterada ( $\text{D}_2\text{O}$ ) en el que la banda que aparece en la región de los  $2570 - 2350 \text{ cm}^{-1}$  corresponde no solo al estiramiento O-D sino también a acoplamientos vibracionales de los enlaces D-O-D.<sup>286,287</sup> En nuestros estudios utilizamos agua monodeuterada (HDO) cuya banda del estiramiento O-D aparece entre  $2570 - 2350 \text{ cm}^{-1}$  y corresponde únicamente estiramiento de este enlace sin ningún acoplamiento vibracional. Esta

metodología ha sido utilizada anteriormente en el estudio de micelas de NaAOT, ya que permite evitar los acoplamientos vibracionales y simplificar el análisis de datos.<sup>288,289</sup>

En la Figura 68 se muestran los espectros de infrarrojo en la región de la banda del estiramiento O-D para el sistema benceno/AOT-BHD/HDO a medida que aumenta el  $W_0$ .



**Figura 68.** Espectros FT-IR del sistema benceno/AOT-BHD/HOD en la región de  $2640\text{ cm}^{-1}$  a  $2420\text{ cm}^{-1}$  a diferentes  $W_0$ .  $[\text{AOT-BHD}] = 0,2\text{ M}$ .

Tal como se observa en la Figura 68 a medida que aumenta el  $W_0$  del sistema benceno/AOT-BHD/HDO, la banda correspondiente al estiramiento O-D sufre un pequeño desplazamiento a menores frecuencias del espectro infrarrojo. Un comportamiento similar fue observado para el sistema benceno/AOT-CTA/HDO cuyo espectros de FTIR en la zona del estiramiento del O-D se muestran en la Figura 69.

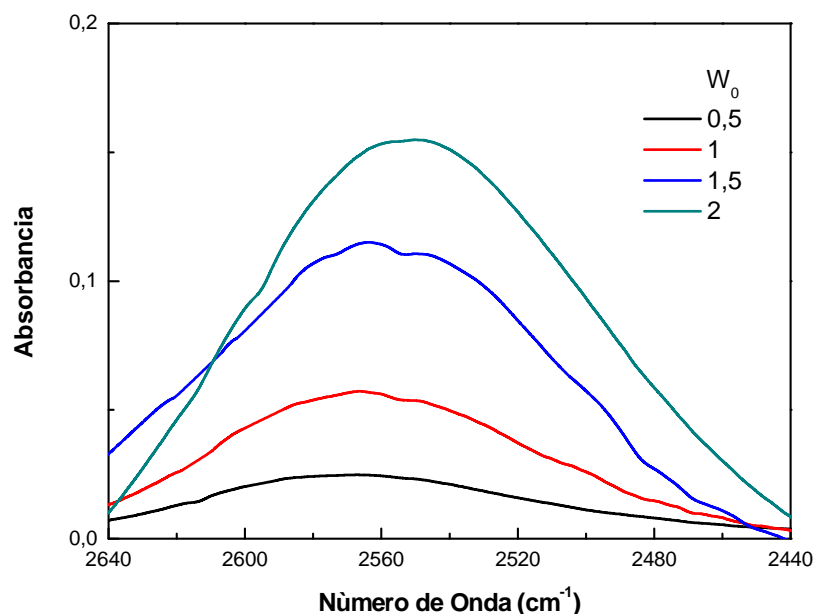
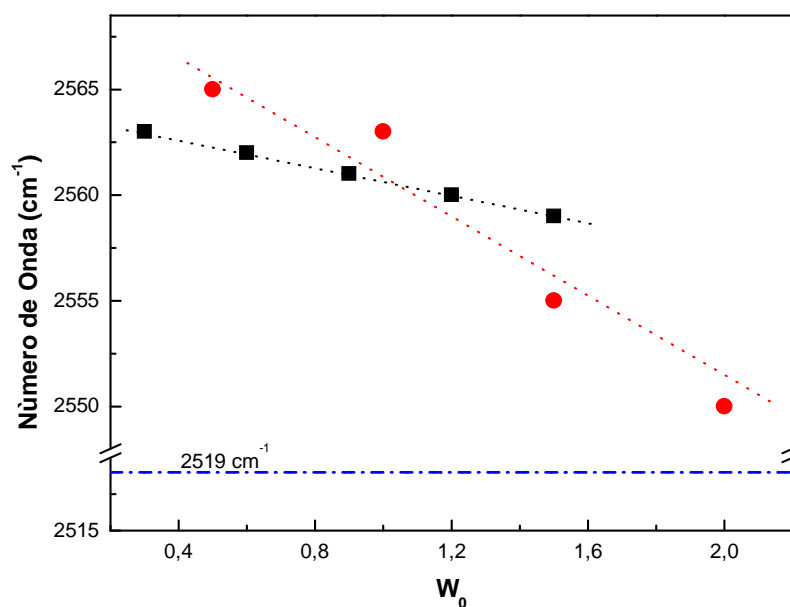


Figura 69. Espectros FT-IR del sistema benceno/AOT-CTA/HDO en la región de  $2630\text{ cm}^{-1}$  a  $2440\text{ cm}^{-1}$  a diferentes  $W_0$ .  $[\text{AOT-CTA}] = 0,2\text{ M}$ .

En la Figura 70 se muestran los máximos de la banda correspondiente al estiramiento O-D para los sistemas benceno/AOT-BHD/HDO y benceno/AOT-CTA/HDO a medida que se aumenta el  $W_0$ . Para el sistema benceno/AOT-BHD/HDO el máximo de dicha banda se ubica en  $2563\text{ cm}^{-1}$  a  $W_0 = 0,3$ , llegando a  $2559\text{ cm}^{-1}$  a  $W_0 = 1,5$ , mostrando un desplazamiento de aproximadamente  $4\text{ cm}^{-1}$ . Mientras que para el sistema benceno/AOT-CTA/HDO el máximo de la banda aparece en  $2565\text{ cm}^{-1}$  a  $W_0 = 0,5$  desplazándose cerca de  $15\text{ cm}^{-1}$  a  $W_0 = 2$  ( $2550\text{ cm}^{-1}$ ). Es necesario mencionar que en ninguno de los dos sistemas el máximo de dicha banda llegó al valor reportado para el HDO neta, el cual está en  $2519\text{ cm}^{-1}$ .<sup>290</sup>

Como se observa en la Figura 70, los máximos de banda del estiramiento O-D en ambos sistemas de micelas inversas catiónicos aparecen a mayores frecuencias que el

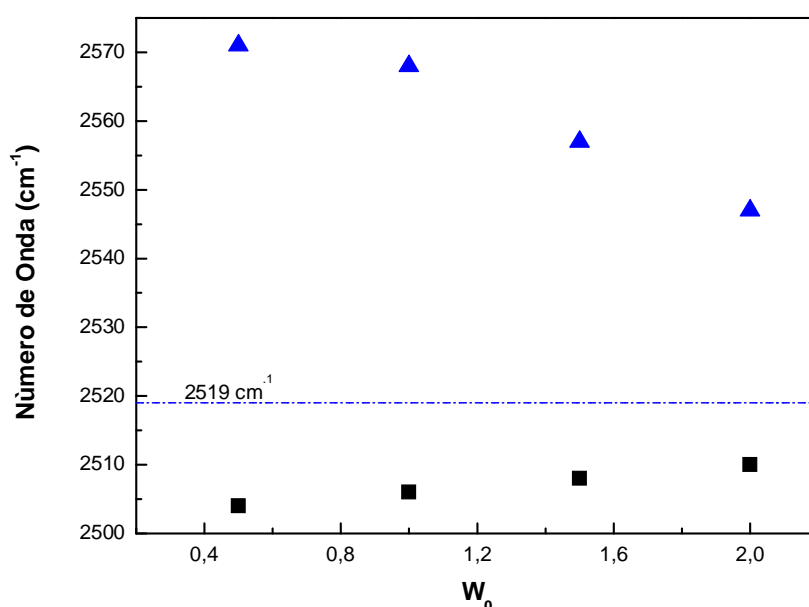
agua neta. Este comportamiento indicaría que las moléculas de agua encapsulada están interactuando con la interfaz micelar, lo que rompe la estructura de puente de hidrógeno del agua.<sup>74,76</sup> Para comprender mejor el tipo de interacción del agua encapsulada en el interior de las micelas inversas de AOT-BHD y AOT-CTA resultó interesante comparar el desplazamiento de la banda del estiramiento O-D con el observado en las micelas inversas formadas por los surfactantes predecesores NaAOT y BHDC en el mismo rango de  $W_0$ ; cabe aclarar nuevamente que debido a que el surfactante CTAB no es soluble en benceno no es posible tener como referencia estos datos.



**Figura 70.** Máximos de la banda del estiramiento O-D del sistema benceno/AOT-CTA/HDO (●) y benceno/AOT-BHD/HDO (■) a diferentes  $W_0$ . [Surfactante] = 0,2 M. El valor correspondiente al máximo para HDO neta (---), se incluye como referencia.

En la Figura 71 se muestra el desplazamiento de la posición de la banda del estiramiento O-D para los sistemas benceno/NaAOT/HDO y benceno/BHDC/HDO a medida que se aumenta el  $W_0$ . Como se observa en dicha figura el desplazamiento de la banda del estiramiento O-D en función del  $W_0$  es marcadamente diferente en las micelas

inversas de NaAOT y BHDC. En el caso de las micelas inversas de BHDC dicha banda aparece a menor frecuencia que en HDO neta, pasando de  $2504 \text{ cm}^{-1}$  en  $W_0 = 0,5$  a  $2509 \text{ cm}^{-1}$  en  $W_0 = 2,0$ . Por otro lado, en las micelas inversas de AOT se observó que dicha banda aparece a mayores frecuencias que en HDO neta, pasando de  $2570 \text{ cm}^{-1}$  en  $W_0 = 0,5$  a  $2546 \text{ cm}^{-1}$  en  $W_0 = 2,0$ .



**Figura 71** Máximos de la banda del estiramiento O-D de los sistemas benceno/BHDC/HOD (■) y benceno/NaAOT/HOD (▲) a diferentes  $W_0$ . [Surfactante] = 0,2 M. El valor correspondiente al máximo para HDO neta (---), se incluye como referencia.

Como se mencionó anteriormente la interacción entre el agua y la interfaz de AOT rompe la estructura de puente de hidrógeno del agua haciendo que la banda del estiramiento O-D se desplace a mayores frecuencias en el espectro infrarrojo. En el caso de las micelas inversas de BHDC la interacción del tipo ion-dipolo entre el oxígeno del agua y el amonio cuaternario del surfactante le confiere al enlace O-D una menor constante de fuerza y por tanto aparece a menor frecuencia que en agua neta. Teniendo

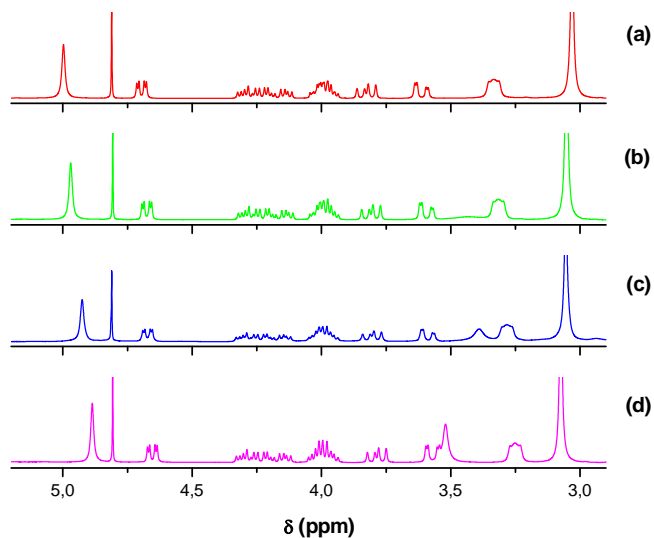
en cuenta que el comportamiento mostrado por ambos surfactantes catiónicos es similar al observado para NaAOT, es posible pensar que la interacción entre el agua encapsulada y las interfaces de AOT-BHD y AOT-CTA es mediante puente de hidrogeno con el grupo sulfonato del anión AOT.

En la Figura 70 también se observa que la magnitud de los desplazamientos del máximo de la banda de estiramiento O-D es diferente en las micelas inversas de ambos surfactantes catiónicos. En benceno/AOT-BHD el máximo de la banda del estiramiento O-D solo se desplaza cerca de  $4\text{ cm}^{-1}$  a menores frecuencias mientras que en benceno/AOT-CTA lo hace cerca de  $15\text{ cm}^{-1}$  en un rango similar de  $W_0$ . El pequeño desplazamiento observado para AOT-BHD puede atribuirse a una fuerte interacción del agua encapsulada con la cabeza polar del surfactante. Esto produce que el agua encapsulada tenga una estructura de puente de hidrógeno más "rota" en este sistema. Por otro lado para AOT-CTA la magnitud del desplazamiento observado, hace pensar que la interacción entre el agua y la cabeza polar del surfactante es más débil que la observada para AOT-BHD. Esto hace que a medida que aumenta el  $W_0$ , la estructura de puente de hidrógeno del agua encapsulada tienda más al valor del agua neta.

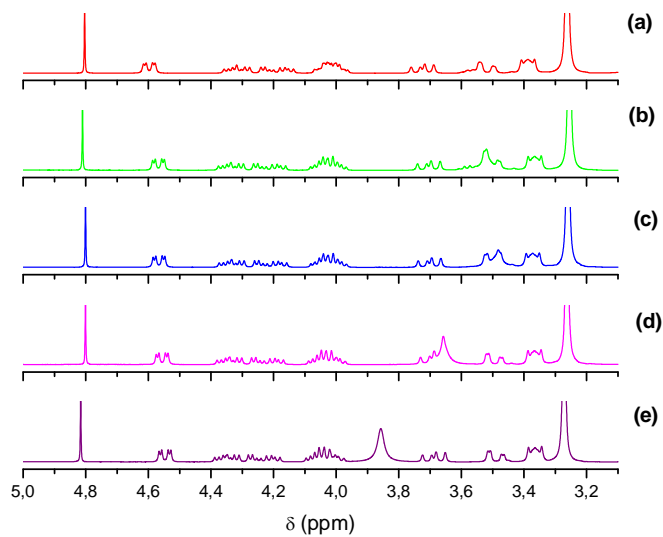
Para complementar el estudio de los sistemas benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O y benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O se utilizó además la técnica de RMN de <sup>1</sup>H. Esta técnica también permite seguir los cambios en el microentorno del agua encapsulada a medida que aumenta el  $W_0$ .

### ***Seguimiento de la señal de los protones del agua encapsulada***

En las Figuras 72 y 73 se muestran los espectros de <sup>1</sup>H RMN a medida que aumenta el  $W_0$ , para los sistemas benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O y benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O, respectivamente. En primer lugar nos enfocaremos en analizar los cambios en la señal correspondiente a los protones del agua encapsulada. La asignación de las señales correspondientes a los picos del surfactante y sus cambios a medida que aumenta el  $W_0$  serán explicados más adelante en esta sección.



**Figura 72.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  del sistema benceno/AOT-BHD/ $\text{H}_2\text{O}$  a diferentes  $W_0$ . [AOT-BHD] = 0,05 M. (a)  $W_0 = 0$ ; (b)  $W_0 = 0,4$ ; (c)  $W_0 = 0,8$ ; (d)  $W_0 = 1,2$

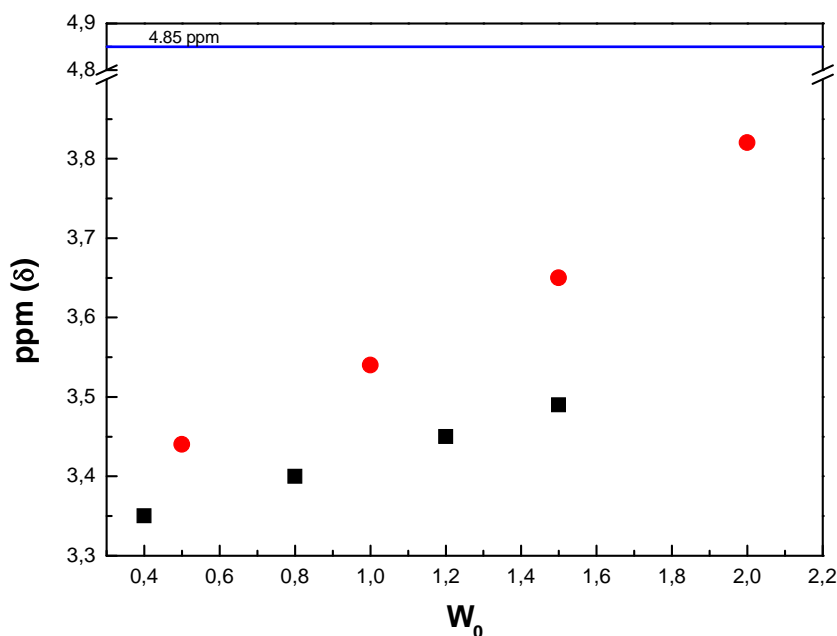


**Figura 73.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (ppm) del sistema benceno/AOT-CTA/ $\text{H}_2\text{O}$  a diferentes  $W_0$ . [AOT-CTA] = 0,05 M. (a)  $W_0 = 0$ ; (b)  $W_0 = 0,5$ ; (c)  $W_0 = 1,0$ ; (d)  $W_0 = 1,5$ ; (e)  $W_0 = 2,0$ .



En la Figura 74 se muestran los desplazamientos en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de las señales asignadas a los protones del agua encapsulada en las micelas inversas de AOT-BHD y AOT-CTA. Tal como se observa en dicha figura, los protones del agua encapsulada en las micelas inversas formadas tanto por AOT-BHD y AOT-CTA mostraron un desplazamiento hacia campos más bajos del espectro a medida que se aumentó el  $W_0$ . Sin embargo, la magnitud del desplazamiento fue diferente en ambos surfactantes. Para AOT-BHD dicho pico apareció en 3,36 ppm a  $W_0 = 0,4$ , llegando a 3,51 ppm a  $W_0 = 1,5$ . Para AOT-CTA este pico paso de 3,44 ppm a  $W_0 = 0,5$  a 3.83 ppm a  $W_0 = 2,0$ . Cabe aclarar que en ninguno de los dos casos se alcanzó el valor del agua neta (4,85 ppm).<sup>291</sup> También es necesario notar que en todos los casos el pico correspondiente al agua encapsulada en las micelas inversas de AOT-CTA apareció a campos más bajos que el del agua encapsulada en las micelas inversas de AOT-BHD. Por ejemplo a  $W_0 = 1,5$  la señal del agua encapsulada en AOT-BHD aparece 0,4 ppm a campo más bajo que en AOT-CTA.

Este comportamiento fue observado por Heatly<sup>291</sup> para el sistema benceno/AOT/ $\text{H}_2\text{O}$  y por Stahla<sup>292</sup> para el sistema ciclohexano/AOT/ $\text{H}_2\text{O}$ . En ambos casos dicho comportamiento fue explicado teniendo en cuenta que a medida que aumenta el  $W_0$ , el agua encapsulada recupera su estructura de puente de hidrogeno. Una interacción fuerte entre el agua encapsulada y la interfaz micelar, conlleva a que menos moléculas de agua estén interactuando consigo mismas y la estructura de puente de hidrógeno del agua neta se vea "rota". Tal como habíamos observado en nuestro estudio del estiramiento de la banda O-D, en las micelas inversas formadas por AOT-BHD y AOT-CTA la interacción agua-interfaz rompe la estructura de puente de hidrógeno del agua encapsulada. Esta interacción hace que el máximo de dicha banda aparezca a mayores frecuencias y que las señales de sus protones aparezcan a campos más altos que en el agua neta.



**Figura 74.** Desplazamientos químicos de RMN de  $^1\text{H}$  (ppm) de  $\text{H}_2\text{O}$  en el sistema benceno/AOT-BHD/ $\text{H}_2\text{O}$  (■) y benceno/AOT-CTA/ $\text{H}_2\text{O}$  (●) en función del  $W_0$ . [Surfactante] = 0,05 M. El valor correspondiente al máximo para  $\text{H}_2\text{O}$  neta (---) se incluye como referencia.

También es importante observar que la magnitud del desplazamiento a campos más bajos de la señal asignada a los protones del agua es diferente en ambos sistemas catanionicos. Como se observa en la Figura 74 el desplazamiento de esta señal en las micelas inversas de AOT-BHD es más pequeño que en las micelas inversas de AOT-CTA. Mientras en los sistemas de AOT-BHD el desplazamiento es cercano a 0.1 ppm, en las micelas inversas de AOT-CTA es cercano a 0.5 ppm, en todo el rango de  $W_0$  estudiado. Estos resultados son similares a los mostrados anteriormente en el estudio de la banda del estiramiento O-D e indican que la interacción agua-interfaz es más fuerte en las micelas inversas de AOT-BHD que en las de AOT-CTA. Estos resultados concuerdan con lo que se había observado por DLS en donde se encontró que las micelas inversas de AOT-BHD tienen un mayor diámetro que las de AOT-CTA en el mismo rango de  $W_0$ . Tal

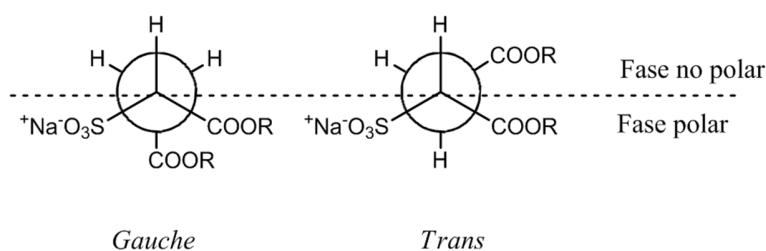
como se explicó anteriormente, una fuerte interacción entre el solvente encapsulado y la cabeza polar del surfactante aumenta el valor de  $a_0$ , disminuyendo el valor del parámetro de empaquetamiento y por consiguiente aumentando el tamaño de las micelas inversas. Mediante las técnicas de FTIR y  $^1\text{H}$  RMN pudo establecerse que la interacción agua-interfaz es más fuerte en las micelas inversas de AOT-BHD que en las de AOT-CTA lo que conlleva la diferencia en el tamaño de ambos sistemas.

Resulta interesante continuar el estudio de las micelas inversas de AOT-BHD y AOT-CTA siguiendo los efectos de la interacción agua-interfaz sobre la cabeza polar de ambos surfactantes. Para esto se estudiaron los cambios en las bandas características del anión AOT y las señales de los protones de las cabezas polares de dicho anión y de los cationes BHD<sup>+</sup> y CTA<sup>+</sup>.

### ***Estudios del microentorno de la cabeza polar de los surfactantes catiónicos***

#### ***Estiramiento del grupo carbonilo (C=O) de AOT***

Una de las principales características del espectro de FTIR del NaAOT es que presenta una banda asimétrica en la región correspondiente al estiramiento del grupo carbonilo. Para este estiramiento se observa una banda predominante en  $1735\text{ cm}^{-1}$  y un hombro en  $1724\text{ cm}^{-1}$ . Esta banda ha sido ampliamente estudiada tanto en estado sólido<sup>233,287</sup> como en medio micelar.<sup>60,293-295</sup> En la literatura se encuentran tres posibles explicaciones sobre la forma de esta banda, pero ninguna de ellas es concluyente.<sup>293,296</sup> La primera explicación atribuye la deformación de la banda a una mezcla de dos isómeros rotacionales de NaAOT. En esta explicación el hombro a  $1724\text{ cm}^{-1}$  se atribuye a la configuración *gauche* y la banda en  $1735\text{ cm}^{-1}$  a la configuración *trans*.<sup>293,296</sup> En la Figura 75 se muestra un esquema de ambas configuraciones.

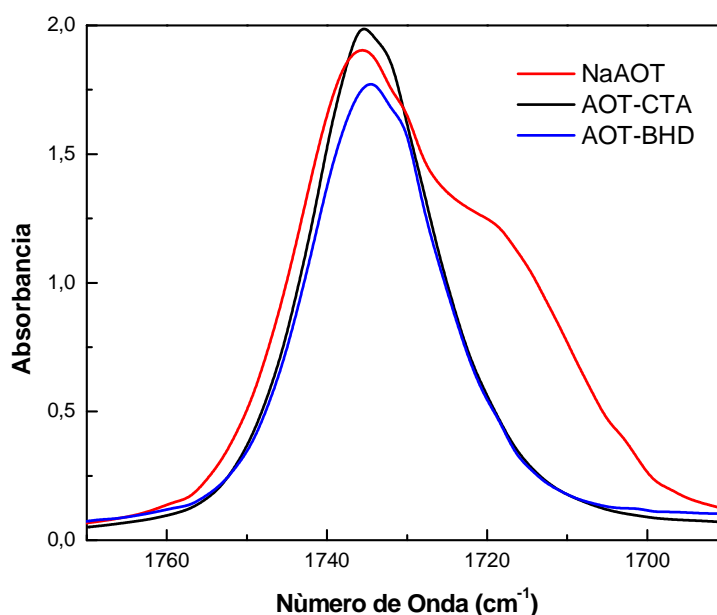


**Figura 75.** Proyecciones de Newman de las configuraciones *gauche* y *trans* de NaAOT. Adaptado de la referencia 296.

Se ha propuesto que en medio micelar la relación entre ambos conformeros debería cambiar con la naturaleza del microentorno. Se espera que en medios polares la configuración *gauche* sea favorecida dado que en esta configuración todo el grupo polar se encuentra ubicado hacia el corazón polar de la micela inversa. Por otro lado, en medios no polares el conformero *trans* debería ser favorecido debido a que el grupo carbonilo vecinal al grupo sulfonato se desplazaría de la zona polar a la región no polar de la interfase.<sup>60</sup> Sin embargo, cuando se encapsula solventes polares en las micelas inversas de NaAOT el hombro a  $1724\text{ cm}^{-1}$  no disminuye como es de esperarse para un cambio en el equilibrio de los conformeros.<sup>42,60</sup> Una segunda explicación para la forma de esta banda considera que la aparición del hombro a  $1724\text{ cm}^{-1}$  se debe que los dos grupos carbonilos de AOT (Figura 15) no se encuentran ubicados de manera simétrica con respecto al grupo sulfonato de este surfactante.<sup>233</sup> Por último, la tercera explicación atribuye la forma de la banda a la presencia del contraión  $\text{Na}^+$  cerca de los grupos carbonilos de AOT. Moran y colaboradores<sup>293</sup> observaron que al formar micelas inversas de NaAOT, la intensidad del hombro en  $1724\text{ cm}^{-1}$  disminuye con respecto al espectro de NaAOT sólido. En su forma cristalina el contraión  $\text{Na}^+$  se ubica cerca a los grupos carbonilos, pero al formarse las micelas inversas pasar a ubicarse cerca al grupo sulfonato alejándose de los grupos carbonilos. Sin embargo, hasta ahora no se ha estudiado de manera exhaustiva el efecto de cambiar el contraión de AOT, sobre esta banda. Moran y colaboradores<sup>233</sup> estudiaron intercambiaron el contraión  $\text{Na}^+$  de AOT por

diferentes contraiones metálicos, sin embargo no hubo resultados concluyentes sobre su efecto en la banda del estiramiento del grupo carbonilo.

En la Figura 76 se muestran la banda del estiramiento del grupo carbonilo de los surfactantes NaAOT, AOT-BHD y AOT-CTA en benceno a  $W_0 = 0$ .

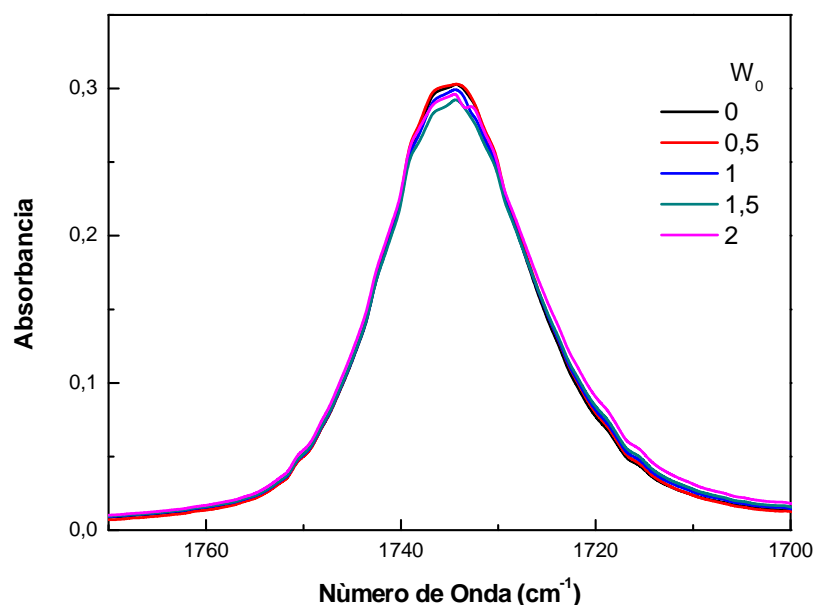


**Figura 76.** Espectro de FT-IR de AOT-BHD, AOT-CTA y AOT en benceno en la región de  $1770 \text{ cm}^{-1}$  a  $1690 \text{ cm}^{-1}$ . [Surfactante] = 0,05 M.  $W_0 = 0$ .

En la Figura 76 se puede observar que existen diferencias notables entre la banda del estiramiento de los grupos carbonilos de NaAOT y la de los surfactantes catiónicos AOT-BHD y AOT-CTA. Como se había discutido anteriormente, para el surfactante AOT esta banda aparece con pico principal en  $1735 \text{ cm}^{-1}$  y un hombro en  $1724 \text{ cm}^{-1}$ . En el caso de los surfactantes catiónicos dicha banda aparece prácticamente simétrica con un pico alrededor de  $1735\text{-}1734 \text{ cm}^{-1}$ . En el caso de los surfactantes catiónicos, puede pensarse que el tamaño de los cationes  $\text{BHD}^+$  y  $\text{CTA}^+$  hace que se ubiquen más alejados de la cabeza polar del anión AOT que el catión  $\text{Na}^+$ . Esta diferente localización permite que la banda del estiramiento del grupo carbonilo aparezca totalmente simétrica. Estos

resultados sugieren que efectivamente la presencia del catión  $\text{Na}^+$  influye en la deformación de la banda en el surfactante AOT.

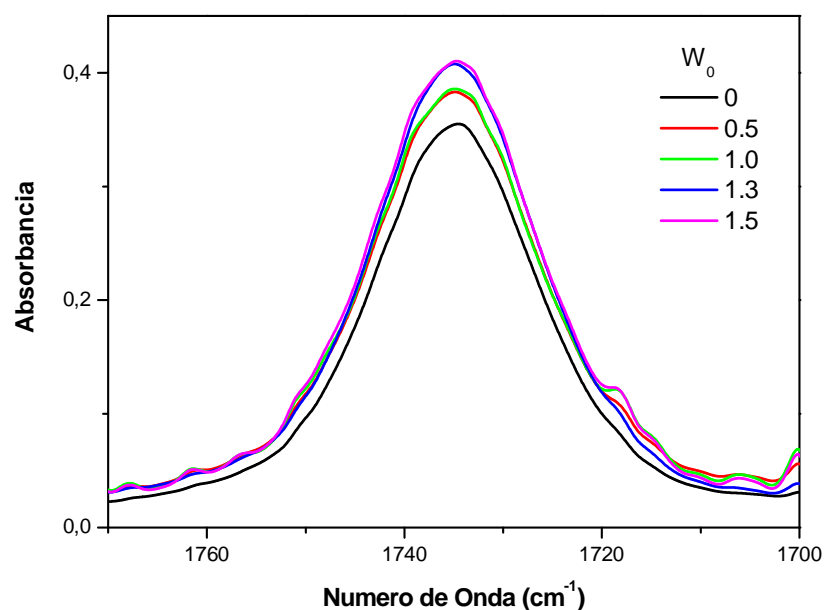
También se estudió el efecto del agua encapsulada sobre la banda de este estiramiento. En la Figura 77 se muestra la banda del grupo carbonilo de AOT-CTA a medida que se aumenta el  $W_0$ . Como se puede observar en dicha figura esta banda no mostró cambios en su posición, forma o absorbancia con el agregado de agua. Este mismo comportamiento fue observado en los sistemas formados por AOT-BHD, cuyos espectros se muestran en la Figura 78.



**Figura 77.** Espectros FT-IR del sistema benceno/AOT-CTA/ $\text{H}_2\text{O}$  en la región de  $1770\text{ cm}^{-1}$  a  $1700\text{ cm}^{-1}$  a diferentes  $W_0$ .  $[\text{AOT-CTA}] = 0,05\text{ M}$ .

Es sabido que muchos factores pueden influenciar la posición de la banda del estiramiento del grupo carbonilo, entre ellas la formación de puente de hidrógeno y las

interacciones iónicas.<sup>287</sup> Dichas interacciones conllevan a un desplazamiento de la banda a menores frecuencias.<sup>287</sup> Por otro lado, la interacción de puente de hidrógeno no solo induce un desplazamiento de la banda sino que tiene un efecto notable sobre la intensidad de la misma. El coeficiente de absorción de la banda puede aumentar varias unidades cuando el grupo carbonilo forma puente de hidrógeno.<sup>293</sup>



**Figura 78.** Espectros FT-IR del sistema benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O en la región de 1770 cm<sup>-1</sup> a 1700 cm<sup>-1</sup> a diferentes W<sub>0</sub>. [AOT-BHD] = 0,05 M.

Durantini y colaboradores<sup>60</sup> estudiaron la formación de micelas inversas de NaAOT/n-heptano encapsulando propilenglicol y etilenglicol en el corazón polar de dichos agregados. Ellos encontraron que estos dos solventes no solo interaccionan fuertemente con el grupo sulfonato sino que penetran la interfaz micelar lo suficiente para interaccionar a través de puente de hidrógeno con los grupos carbonilos del surfactante. Esta interacción se ve reflejada en un gran aumento en la intensidad de la banda correspondiente al estiramiento del grupo carbonilo. Como se puede observar en las Figuras 77 y 78, en los surfactantes catiónicos no se observan cambios en la

absorbancia de esta banda, lo que estaría indicando que el agua encapsulada no penetra la interfaz micelar lo suficiente para interactuar con los grupos carbonilos del anión AOT.

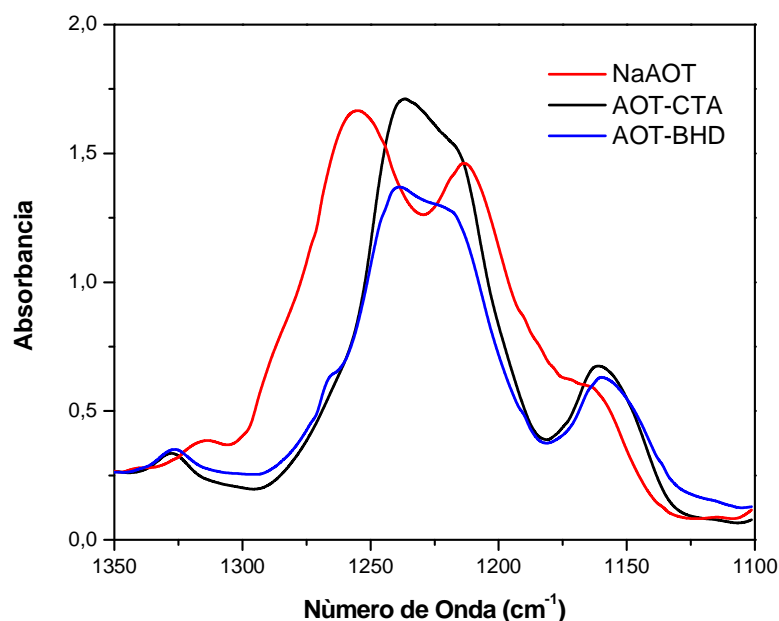
### ***Estiramiento asimétrico del grupo sulfonato ( $\text{SO}_3^-$ ) de AOT***

Como se explicó en la sección 2.VII.2.1, la banda asignada al estiramiento asimétrico del grupo sulfonato de AOT aparece como un doblete. En el caso del NaAOT solido los dos picos de esta banda aparecen alrededor de 1214 and 1242  $\text{cm}^{-1}$ . Este comportamiento ha sido atribuido a un cambio en la simetría molecular del grupo sulfonato debido a la interacción con el catión  $\text{Na}^+$ .<sup>233</sup> La magnitud del desdoblamiento de estas dos bandas definida como  $\Delta_{\nu_a}\text{SO}_3$ , es un indicador de la fuerza de la interacción entre el grupo sulfonato y su contraíón. Cuando la interacción es fuerte el valor de  $\Delta_{\nu_a}\text{SO}_3$  es más grande.<sup>233</sup> En micelas inversas este doblete aparece con picos alrededor de 1255  $\text{cm}^{-1}$  and 1213  $\text{cm}^{-1}$  a  $W_0 = 0$ , con el  $\Delta_{\nu_a}\text{SO}_3$  pasando de 28  $\text{cm}^{-1}$  en NaAOT solido a 42  $\text{cm}^{-1}$  en el sistema benceno/NaAOT. Este aumento del  $\Delta_{\nu_a}\text{SO}_3$  refleja el cambio en la fuerza de la interacción entre el grupo sulfonato y el catión  $\text{Na}^+$  al formarse las micelas inversas.<sup>233,287,293</sup> A medida que se aumenta el  $W_0$  de los sistemas micelares, la magnitud del  $\Delta_{\nu_a}\text{SO}_3$  disminuye considerablemente. Esto se debe a que la hidratación de la interfaz micelar y la formación de puentes de hidrógeno entre el agua encapsulada y el grupo sulfonato, debilitan la fuerza de la interacción entre el catión  $\text{Na}^+$  y la cabeza polar del surfactante.<sup>293</sup>

En la Figura 79 se muestran las bandas correspondientes al estiramiento asimétrico del grupo sulfonato AOT-BHD, AOT-CTA y NaAOT en benceno a  $W_0 = 0$ . Como se puede observar en dicha figura el  $\Delta_{\nu_a}\text{SO}_3$  disminuye considerablemente en los surfactantes catiónicos con respecto a AOT. Mientras en el sistema benceno/AOT se observa un  $\Delta_{\nu_a}\text{SO}_3$  alrededor de 43  $\text{cm}^{-1}$ , en los surfactantes catiónicos el valor obtenido es de aproximadamente 18  $\text{cm}^{-1}$ . Este resultado indica una interacción más débil entre el grupo sulfonato y los nuevos contraíones. Esta interacción más débil puede ser atribuida a la separación espacial entre los dos componentes del surfactante catiónico, debido al

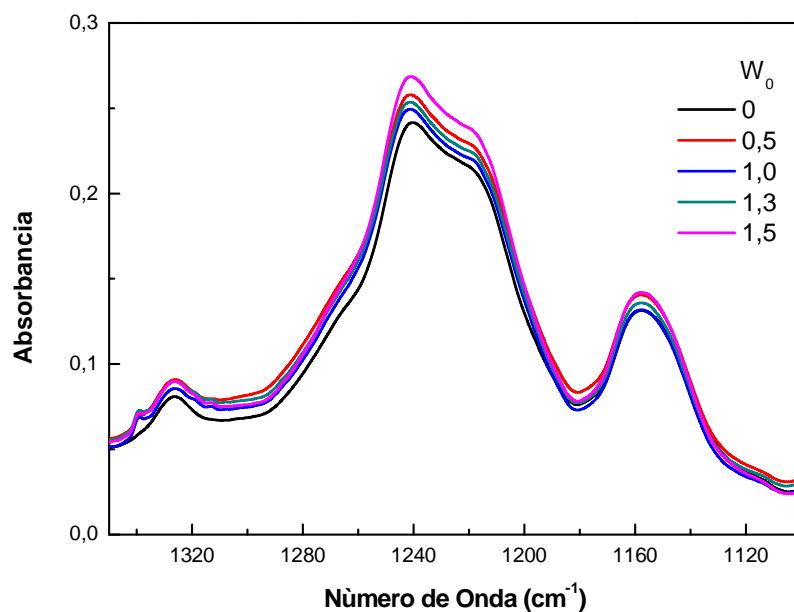


efecto estérico alrededor de las cabezas polares de ambos iones. Otro hecho importante es que en esta zona se puede observar la aparición de una banda a  $1159\text{ cm}^{-1}$  en los surfactantes catiónicos, que en el NaAOT aparece como un hombro cerca de  $1164\text{ cm}^{-1}$ . Esta banda corresponde a una combinación de los estiramientos C-O y C-C del grupo ester del esqueleto succinato de AOT.<sup>233</sup> En el caso del NaAOT, la magnitud del  $\Delta v_a\text{SO}_3$  no permite la definición de la banda del grupo ester mostrándose como un hombro.<sup>233</sup> En el caso de los surfactantes catiónicos la disminución del  $\Delta v_a\text{SO}_3$  permite que la banda del grupo ester se defina mejor y aparezca como una pequeña banda en  $1159\text{ cm}^{-1}$ .



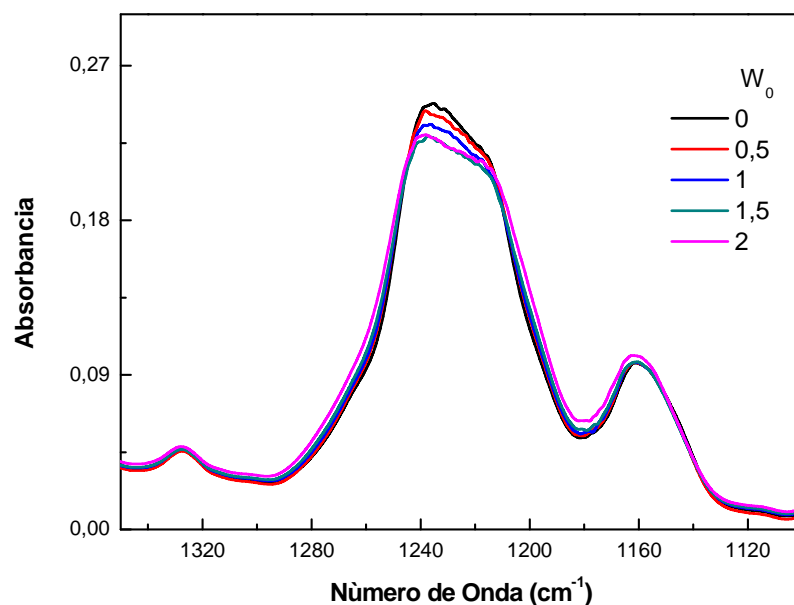
**Figura 79.** Espectro de FT-IR de AOT-BHD, AOT-CTA y NaAOT en benceno en la región de  $1350\text{ cm}^{-1}$  a  $1100\text{ cm}^{-1}$ . [Surfactante] =  $0,05\text{ M}$ .  $W_0 = 0$ .

En la Figura 80 se muestran los espectros de FTIR correspondientes a la banda del estiramiento asimétrico del grupo sulfonato de AOT para el sistema benceno/AOT-BHD/ $\text{H}_2\text{O}$  a medida que aumenta el  $W_0$  del sistema respectivamente.



**Figura 80.** Espectros FTIR del sistema benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O en la región de 1330 cm<sup>-1</sup> a 1110 cm<sup>-1</sup> a diferentes W<sub>0</sub>. [AOT-BHD] = 0,05 M.

En la Figura 80 se puede observar que el  $\Delta_{\nu_a}\text{SO}_3$  permanece prácticamente constante a medida que se aumenta el W<sub>0</sub> en el sistema benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O. Este mismo comportamiento fue observado para el sistema benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O, cuyos espectros se muestran en la Figura 81. Estos resultados son muy diferentes a los reportados para micelas inversas de NaAOT, en donde el  $\Delta_{\nu_a}\text{SO}_3$  disminuye considerablemente a medida que aumenta el W<sub>0</sub> debido a la interacción entre las moléculas de agua y la cabeza polar del surfactante.<sup>60,293,294</sup>



**Figura 81.** Espectros FTIR del sistema benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O en la región de 1330 cm<sup>-1</sup> a 1110 cm<sup>-1</sup> a diferentes W<sub>0</sub>. [AOT-CTA] = 0,05 M.

En el caso de los surfactantes catiónicos el hecho que el  $\Delta\nu_{\text{aSO}_3}$  se mantenga constantes con el aumento del  $W_0$  indicaría que las moléculas de agua no afectan la interacción entre el grupo sulfonato y los cationes BHD<sup>+</sup> y CTA<sup>+</sup>. Como se mencionó anteriormente en ausencia de agua ( $W_0 = 0$ ) existe una interacción débil entre el anión AOT y sus contraiones debido a la separación espacial entre ambos. Esto hace que la banda del estiramiento asimétrico del grupo sulfonato sea insensible a las moléculas de agua interactuando con la interfaz micelar. Sin embargo, esto no puede ser interpretado como una ausencia de interacción entre el agua encapsulada y la interfaz micelar. Nuestros estudios del microentorno del agua encapsulada demostraron que existe una interacción agua-interfaz que rompe la estructura de puente de hidrógeno del agua. A diferencia de lo que ocurre en las micelas inversas de NaAOT, en las micelas inversas

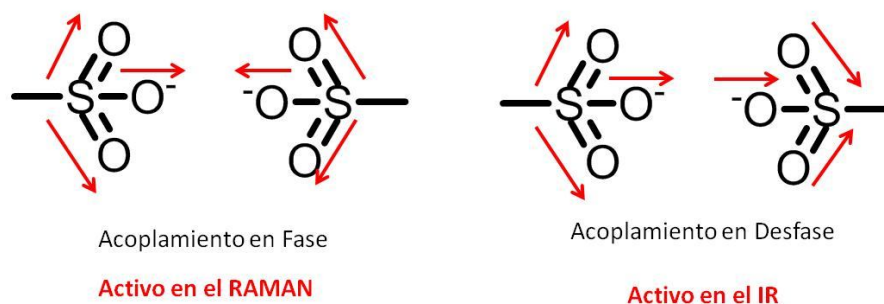
catiónicas la banda del estiramiento asimétrico del grupo sulfonato no puede ser utilizada como sensor del agua encapsulada.

### ***Estiramiento simétrico del grupo sulfonato ( $\text{SO}_3^-$ ) de AOT***

La banda asignada al estiramiento simétrico del grupo sulfonato de AOT aparece en la región de los  $1100 - 1000 \text{ cm}^{-1}$ . En esta región también aparecen las bandas correspondientes a la torsión en el plano de los enlaces C-H de benceno. Debido a la aparición de estas bandas intensas es imposible estudiar el estiramiento simétrico del grupo sulfonato en las micelas inversas formadas en este solvente. Para realizar el seguimiento de esta banda fue necesario utilizar clorobenceno como solvente no polar en la formación de las micelas inversas catiónicas.

Se ha reportado que la banda asignada al estiramiento simétrico del grupo sulfonato se desplaza a menor frecuencia a medida que disminuye la fuerza de la interacción entre el grupo sulfonato de AOT y su contraión. Morán y colaboradores<sup>233</sup> estudiaron el efecto de intercambiar el catión  $\text{Na}^+$  de AOT en estado sólido por distintos contraiones metálicos. Ellos observaron que al disminuir el tamaño y aumentar la relación carga/radio del contraión, existe una mayor interacción de este con el grupo sulfonato del AOT. Este aumento en la interacción no permite una relajación vibracional rápida, observada por un ensanchamiento de la banda simétrica y disminución en la intensidad de la misma, además de un desplazamiento a mayor frecuencia. Ellos también observaron que la banda aparece en diferentes posiciones en el espectro FTIR y Raman de AOT. Para NaAOT sólido la banda de infrarrojo aparece alrededor  $1050 \text{ cm}^{-1}$ , mientras que la del Raman aparece alrededor  $1063 \text{ cm}^{-1}$ . La diferencia en la posición de estas dos bandas disminuye al aumentar el tamaño del contraión. Este comportamiento indicaría que existe un acoplamiento vibracional entre los grupos sulfonato de las moléculas de AOT vecinas; un acoplamiento en fase observado en el Raman y un acoplamiento fuera de fase observado en el espectro infrarrojo.<sup>233</sup> Al aumentar el tamaño del contraión este acoplamiento se dificulta por lo que la diferencia entre la posición de las bandas

disminuye.<sup>293</sup> En la Figura 82 se muestra una representación esquemática de los acoplamientos en fase y fuera de fase del estiramiento simétrico del grupo sulfonato de AOT.

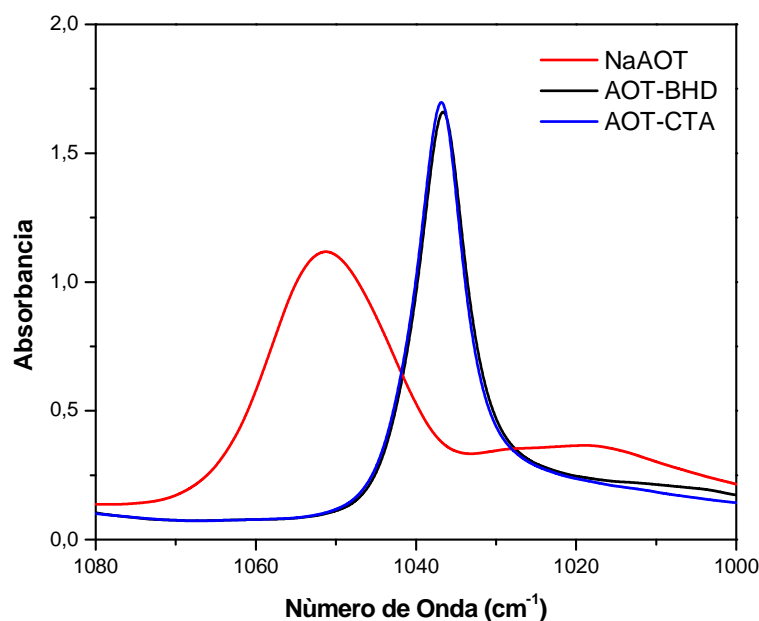


**Figura 82.** Representación esquemática de los acoplamientos vibracionales del estiramiento simétrico del grupo sulfonato de AOT.

De igual manera, se ha estudiado el comportamiento de esta banda a medida que aumenta el  $W_0$  en micelas inversas.<sup>293</sup> Se observó que al aumentar el  $W_0$  la banda se desplaza a menores frecuencias debido a que la formación de puentes de hidrógeno entre el agua encapsulada y el grupo sulfonato disminuye la interacción entre este y el catión  $\text{Na}^+$ . En las micelas inversas también se observó una diferencia entre las posiciones de esta banda en los espectros Raman e infrarrojo. Esta diferencia fue atribuida al acoplamiento vibracional de los grupos sulfonatos vecinos.<sup>293</sup> Esta diferencia disminuye a medida que aumenta el  $W_0$  debido a que la interacción agua-interfaz dificulta dicho acoplamiento vibracional.

En la Figura 83 se muestran las bandas correspondientes al estiramiento simétrico del grupo sulfonato de AOT-BHD, AOT-CTA y NaAOT en clorobenceno a  $W_0 = 0$ . En la dicha figura puede observarse que la banda correspondiente al estiramiento simétrico del grupo sulfonato de los dos nuevos surfactantes catiónicos sufrió cambios notorios en su posición y forma con respecto a NaAOT. Mientras que NaAOT esta banda aparece en  $1050 \text{ cm}^{-1}$ ; en AOT-BHD y AOT-CTA la posición de la misma se desplaza a menor número de onda, apareciendo a  $1036 \text{ cm}^{-1}$ . También en dicha figura se puede observar un aumento en la intensidad de la banda y una disminución en el ancho de la misma para los surfactantes catiónicos con respecto a NaAOT. Adicionalmente, en el caso de NaAOT

puede observarse una pequeña banda con un máximo cercano a los  $1017 \text{ cm}^{-1}$  atribuida al acoplamiento vibracional en fase (activo en el Raman) de los grupos sulfonato vecinos. En el caso de los surfactantes catiónicos el estiramiento simétrico del grupo sulfonato aparece una única banda simétrica en  $1036 \text{ cm}^{-1}$ .



**Figura 83.** Espectro de FTIR de AOT-BHD, AOT-CTA y NaAOT en clorobenceno en la región de  $1080 \text{ cm}^{-1}$  a  $1000 \text{ cm}^{-1}$ . [Surfactante] = 0,05 M.  $W_0 = 0$ .

Teniendo en cuenta las características de esta banda explicadas anteriormente, cambios los observados en la Figura 83 para los surfactantes catiónicos con respecto a NaAOT pueden explicarse de dos maneras. En primer lugar, el efecto estérico entre las cabezas polares de los dos componentes del surfactante catiónico hace que exista una interacción más débil entre el grupo sulfonato y los contraiones  $\text{CTA}^+$  y  $\text{BHD}^+$ . Este efecto hace que el estiramiento simétrico del grupo sulfonato sea más libre y su banda característica se desplace a menor frecuencia, además de hacerse más intensa y angosta. Este es el mismo efecto que hace que el  $\Delta\nu_{\text{a}}\text{SO}_3$  del estiramiento asimétrico de

este grupo disminuya considerablemente en los surfactantes catiónicos con respecto a NaAOT. En segundo lugar, teniendo en cuenta que los cationes BHD<sup>+</sup> y CTA<sup>+</sup> presentan propiedades anfífilas, estos tienden a ubicarse en la interfaz micelar, posiblemente intercalándose entre moléculas de AOT, tal como se representó en la Figura 67. Esta distribución hace que los grupos sulfonatos de AOT estén separados entre sí por moléculas de gran tamaño que impiden el acoplamiento vibracional entre ellos. Esto haría que para las micelas inversas de AOT-BHD y AOT-CTA se observe una única banda en esta región del espectro de infrarrojo y no las dos que se observan para las micelas inversas de NaAOT, en donde sí ocurre acoplamiento vibracional.

Por otro lado, se realizaron estudios sobre el efecto del agua encapsulada sobre la banda del estiramiento simétrico del grupo sulfonato. En la Figura 84 se muestran los espectros de FT-IR correspondientes a la banda del estiramiento simétrico del grupo sulfonato de AOT para el sistema clorobenceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O a medida que aumenta el  $W_0$  del sistema. En dicha figura se observa que la posición y la forma de la banda asignada a este estiramiento no cambian a medida que aumenta la cantidad de agua encapsulada. Este mismo comportamiento fue observado para el sistema clorobenceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O cuyo espectros se muestran en la Figura 85.

Tal como se explicó anteriormente existe una débil interacción entre los componentes de ambos surfactantes catiónicos, debido a la separación espacial entre ambos. Esto hace que la banda del estiramiento simétrico del grupo sulfonato sea insensible a las moléculas de agua interactuando con la interfaz micelar. Al igual que se había observado con la banda del estiramiento asimétrico de este grupo, la banda del estiramiento simétrico no puede ser utilizada como sensor del agua encapsulada.

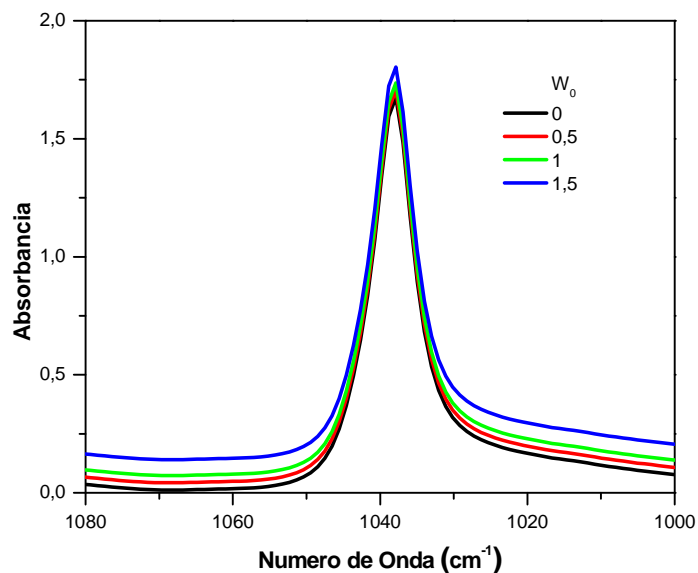
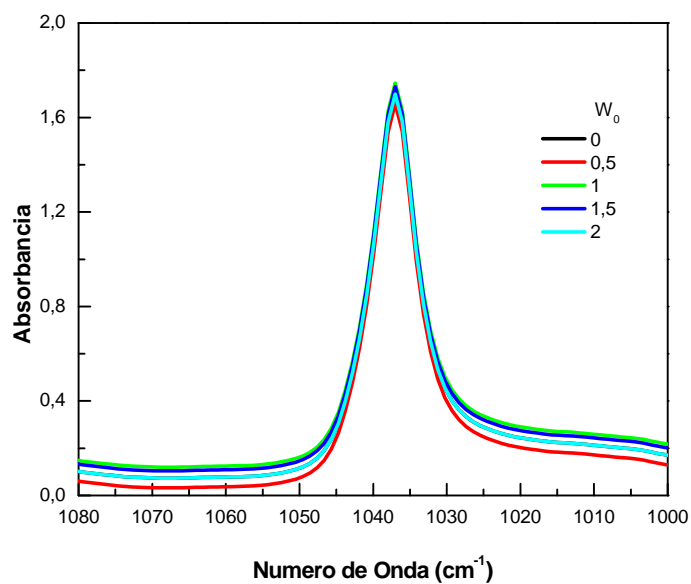


Figura 84. Espectro de FTIR para el sistema clorobenceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O en la región de 1080 cm<sup>-1</sup> a 1000 cm<sup>-1</sup>. [Surfactante] = 0,05 M. W<sub>0</sub> = variable.



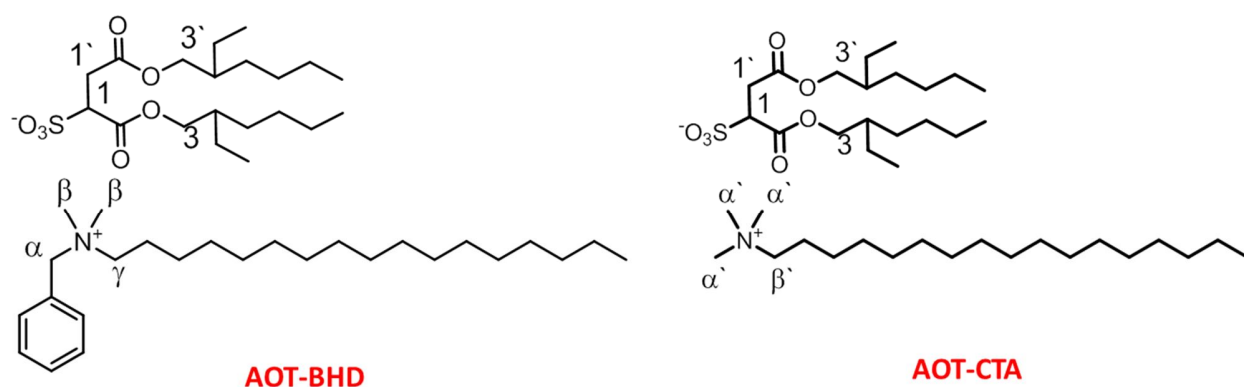


**Figura 85.** Espectro de FTIR para el sistema clorobenceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O en la región de 1080 cm<sup>-1</sup> a 1000 cm<sup>-1</sup>. [Surfactante] = 0,05 M. W<sub>0</sub> = variable.

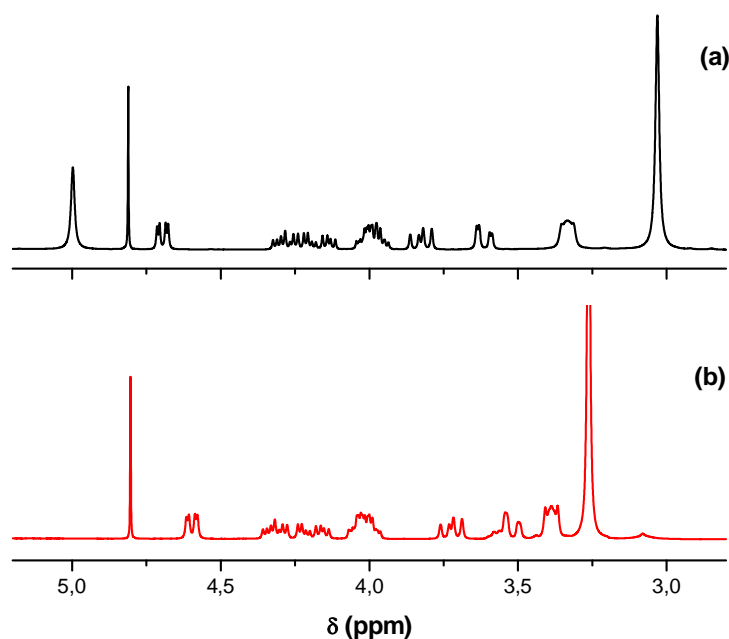
Para complementar el estudio del microentorno de la cabeza polar del surfactante en los sistemas benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O y benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O se utilizó la técnica de <sup>1</sup>H RMN. Esta técnica permite seguir los cambios en el entorno de cada uno de los componentes del surfactante catiónico a medida que aumenta el W<sub>0</sub> y no solo del anión AOT como ocurre con FTIR.

### **Seguimiento de la señal de los protones de la cabeza polar de los surfactantes catiónicos**

En primer término se evaluó el efecto que tiene la formación de micelas inversas sobre los protones de los surfactantes AOT-BHD y AOT-CTA en ausencia de agua (W<sub>0</sub> = 0). Para esto se estudiaron los cambios observados entre los espectros de <sup>1</sup>H RMN de los sistemas benceno/AOT-BHD y benceno/AOT-CTA y se los comparó con respecto a los reportados para los surfactantes predecesores NaAOT<sup>291</sup> y BHDC<sup>297</sup> en este mismo solvente. En la Figura 86 se muestra la asignación de los protones de la cabeza polar de ambos surfactantes catiónicos. Los protones designados H1, H1', H3 y H3' corresponden al anión AOT, mientras que los protones designados H $\alpha$ , H $\beta$  y H $\gamma$  corresponden al cation BHD y H $\alpha'$  y H $\beta'$  al cation CTA. En la Figura 87 se muestran los espectros de <sup>1</sup>H RMN de AOT-BHD y AOT-CTA en benceno a W<sub>0</sub> = 0.



**Figura 86.** Asignación de los protones de la cabeza polar de AOT-BHD y AOT-CTA



**Figura 87.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los sistemas benceno/AOT-BHD (a) y benceno/AOT-CTA (b) en la región de 5,25 a 2,75 ppm.  $W_0 = 0$ . [surfactante] = 0,05 M.

Tanto las señales correspondientes a la cabeza polar de AOT-BHD y AOT-CTA fueron asignadas de acuerdo a los estudios realizados en medio homogéneo (ver sección experimental). En la Tabla 6 se muestran las posiciones de las señales correspondientes a la cabeza polar de AOT-BHD, NaAOT y BHDC. En el caso de AOT-BHD tanto las señales correspondientes a los protones de la cabeza polar del anión AOT como el catión BHD mostraron desplazamientos, en su mayoría considerables, cuando se les compara con los reportados para los surfactantes predecesores. En el caso de los picos correspondientes al catión BHD tanto la señal correspondiente al  $\text{H}_\alpha$  como al  $\text{H}_\beta$  mostraron desplazamientos a campos más altos del espectro, mientras que el pico asignado al  $\text{H}_\gamma$  permanece constante.

**Tabla 6.** Desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  RMN (ppm) de los surfactantes AOT, BHDC y AOT-BHD en benceno a  $W_0 = 0$ .  $[\text{AOT-BHD}] = 0,05 \text{ M}$ .

	<b>NaAOT/benceno<sup>a</sup></b>	<b>AOT-BHD/benceno</b>
<b>H1</b>	4,83	4,69
<b>H3</b>	4,17	4,23
<b>H3'</b>	4,39	3,98
<b>H1'</b>	3,62	3,61
	<b>BHDC/benceno<sup>b</sup></b>	<b>AOT-BHD/benceno</b>
<b>H<math>\alpha</math></b>	5,42	4,99
<b>H<math>\beta</math></b>	3,51	3,32
<b>H<math>\gamma</math></b>	3,01	3,02

<sup>a</sup>Valores tomados de la referencia 291. <sup>b</sup>Valores tomados de la referencia 297

Por otro lado, tal como se muestra en la Tabla 6 las señales asignadas a los protones H1 y H3' del anión AOT se desplazaron a campos altos del espectro, mientras que la señal correspondiente a H3 y H1' se mantuvieron constantes. Se realizó una comparación similar entre las señales asignadas a la cabeza polar del surfactante AOT-CTA con las asignadas a la cabeza polar de NaAOT<sup>291</sup> tal como se muestra en la Tabla 7. Las señales de los protones H1 y H3' del anión AOT se desplazaron a campos altos del espectro, mientras que las señales correspondientes a H3 y H1' lo hicieron en menor medida hacia campos más bajos del espectro.

Stahla y colaboradores<sup>292</sup> estudiaron el desplazamiento de las señales del espectro de RMN de  $\text{H}^1$  para el anión AOT con diferentes contraiones metálicos. Ellos observaron que a medida que aumentaba el tamaño del contraion y se reducía la interacción de este con el grupo sulfonato las señales correspondientes a los protones de la cabeza polar de AOT se desplazaban a mayores campos del espectro con respecto a AOT. Esto nos llevaría a confirmar algo ya observado al estudiar la banda del estiramiento asimétrico del

---

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

---

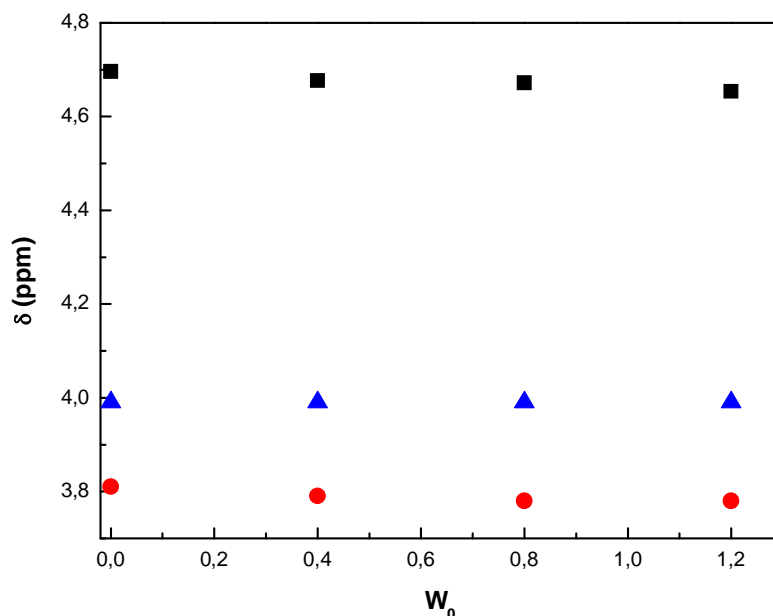
grupo sulfonato por FTIR, en cuanto a que la interacción entre el anión AOT y los cationes CTA<sup>+</sup> y BHD<sup>+</sup> es más débil que la mostrada por Na<sup>+</sup> y AOT. Las señales asignadas a los protones cercanos a la cabeza polar de los componentes catiónicos de ambos surfactantes catiónicos también mostraron desplazamientos. Por ejemplo, en el caso de AOT-BHD los protones H $\alpha$  y H $\beta$  se desplazaron a campos más altos del espectro en comparación con los valores reportados para BHDC.<sup>291</sup>

**Tabla 7.** Desplazamientos químicos de <sup>1</sup>H RMN (ppm) de los surfactantes NaAOT y AOT-CTA en benceno a W<sub>0</sub> = 0. [AOT-CTA] = 0,05 M.

	NaAOT/benceno <sup>a</sup>	AOT-CTA/benceno
<b>H1</b>	4,83	4,59
<b>H3</b>	4,17	4,25
<b>H3´</b>	4,39	4,00
<b>H1´</b>	3,62	3,71

<sup>a</sup>Valores tomados de la referencia 291

Una vez asignados todos los picos de la cabeza polar de los surfactantes catiónicos AOT-BHD y AOT-CTA, se realizaron estudios variando la cantidad de agua encapsulada. En las Figuras 72 y 73 se muestran los espectros de <sup>1</sup>H RMN para los sistemas benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O y benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O a medida que se aumenta el W<sub>0</sub>. En la Figura 88 se muestran los desplazamientos de las señales asignadas a los protones de la cabeza polar del anión AOT en el sistema benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O obtenidos a partir de la Figura 72. A medida que se aumentó el W<sub>0</sub> en las micelas inversas de benceno/AOT-BHD ninguna de las señales de los protones correspondientes a la cabeza polar del anión AOT mostró desplazamientos significativos. Previamente<sup>61</sup>, ha sido reportado que las señales correspondientes a los protones H1´, H3 y H3´ son poco sensibles a la interacción con el agua encapsula en micelas inversas de AOT.

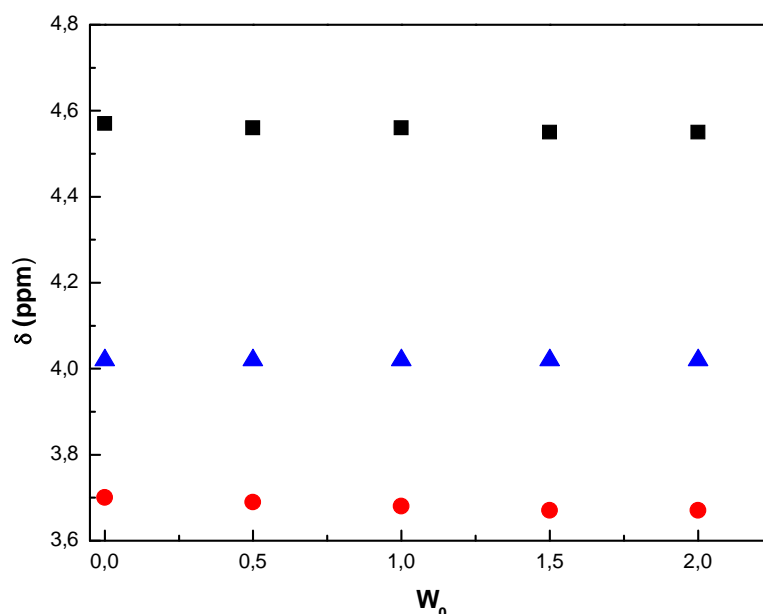


**Figura 88.** Desplazamientos químicos de RMN de  $^1\text{H}$  (ppm) de los protones correspondientes al anión AOT en el sistema benceno/AOT-BHD/ $\text{H}_2\text{O}$  en función del  $W_0$ . H1 (■); H3' (▲); H1' (●). [AOT-BHD] = 0,05 M.

Este mismo comportamiento fue observado en el sistema benceno/AOT-CTA/ $\text{H}_2\text{O}$  en donde ninguna de las señales asignadas a los protones de la cabeza polar del anión AOT mostró un desplazamiento significativo. En la Figura 89 se muestran los desplazamientos de las señales asignadas a los protones de la cabeza polar del anión AOT en el sistema benceno/AOT-CTA/ $\text{H}_2\text{O}$  obtenidos a partir de la Figura 73.

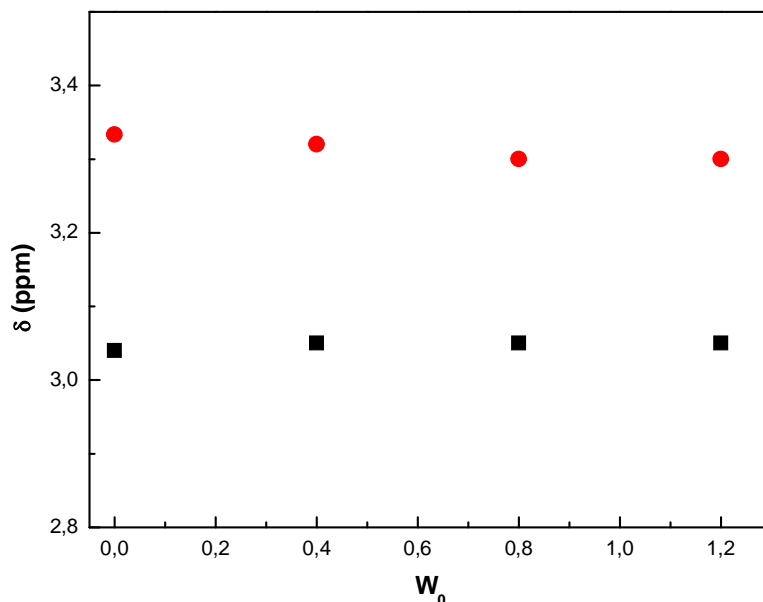
Heatly<sup>291</sup> observó que al aumentar el  $W_0$  en el sistema benceno/NaAOT/ $\text{H}_2\text{O}$ , la única señal que mostraba un desplazamiento significativo era la correspondiente al H1. Dicha señal se desplazaba a campos más altos del espectro a medida que aumentaba el  $W_0$ . Este comportamiento fue atribuido a que a medida que aumenta el  $W_0$  existe una menor interacción entre el surfactante y su contraión debido a que la formación de puente de hidrógeno entre el sulfonato y el agua encapsulada, separa al contraión de la cabeza polar del surfactante. Como hemos explicado anteriormente en los surfactantes catiónicos existe una interacción débil entre AOT y su contraión debido a la separación

espacial que existe entre ambos componentes. Dado que a  $W_0 = 0$  los cationes CTA y BHD se encuentran muy separados del anión AOT las señales asignadas a los protones de la cabeza polar del anión AOT se vuelven insensibles al agregado de agua al sistema micelar.



**Figura 89.** Desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  RMN (ppm) de los protones correspondientes al anión AOT en el sistema benceno/AOT-CTA/ $\text{H}_2\text{O}$  en función del  $W_0$ . H1 (■); H3' (▲); H1' (●). [AOT-CTA] = 0,05 M.

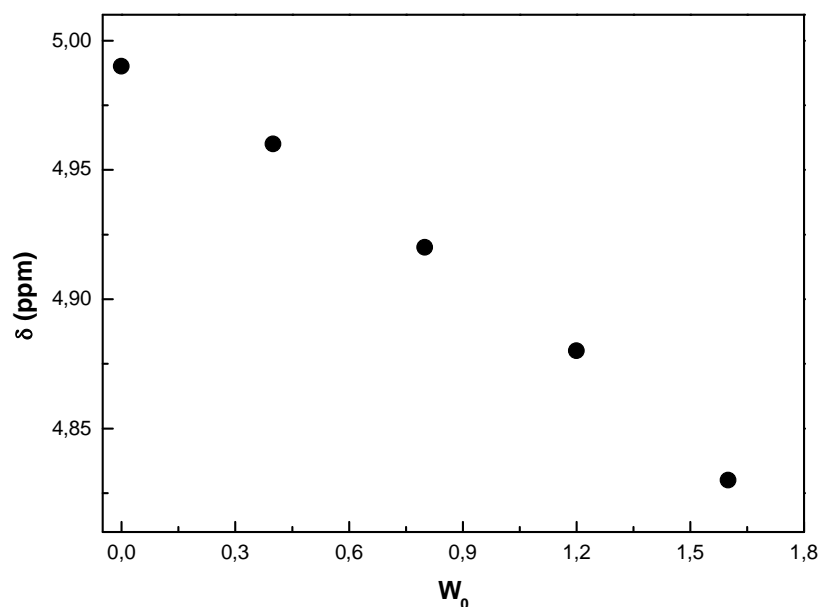
De igual manera se estudiaron los cambios en la señales de los protones correspondientes a la cabeza polar de los componentes catiónicos, BHD<sup>+</sup> y CTA<sup>+</sup> de ambos surfactantes catiónicos al variar el  $W_0$ . En la Figura 90 se muestran los cambios en la señales de H $\beta$  y H $\gamma$  de BHD<sup>+</sup> a medida que se aumenta el  $W_0$  en el sistema benceno/AOT-BHD/ $\text{H}_2\text{O}$ .



**Figura 90.** Desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  RMN (ppm) de los protones correspondientes al catión BHD en el sistema benceno/AOT-BHD/ $\text{H}_2\text{O}$  en función del  $W_0$ . ;  $\text{H}\beta$  (●);  $\text{H}\gamma$  (■).  $[\text{AOT-BHD}] = 0,05 \text{ M}$ .

Las señales asignadas a  $\text{H}\gamma$  y  $\text{H}\beta$  permanecieron constantes a medida que se aumentó el  $W_0$  del sistema. Por otro lado, la señal asignada a  $\text{H}\alpha$  mostró un corrimiento considerable teniendo en cuenta el pequeño rango en el que se varió el  $W_0$ . La señal de  $\text{H}\alpha$  pasó de 4.99 ppm ( $W_0 = 0$ ) a 4.82 ppm ( $W_0 = 1.2$ ), tal como se muestra en la Figura 91.

McNeil y colaboradores<sup>297</sup> estudiaron los corrimientos de las señales de los protones de la cabeza polar del surfactante BHDC en el sistema benceno/BHDC/ $\text{H}_2\text{O}$  a medida que aumentaba el  $W_0$ . Ellos encontraron que la señal del  $\text{H}\alpha$  es la más sensible a la presencia de agua en corazón micelar. Dicha señal mostró un desplazamiento a campos más altos a medida que se aumentaba el  $W_0$  del sistema. Estos resultados fueron atribuidos a un cambio en la capacidad aceptora de electrones del grupo bencilo debido a la hidratación de la cabeza polar del surfactante.

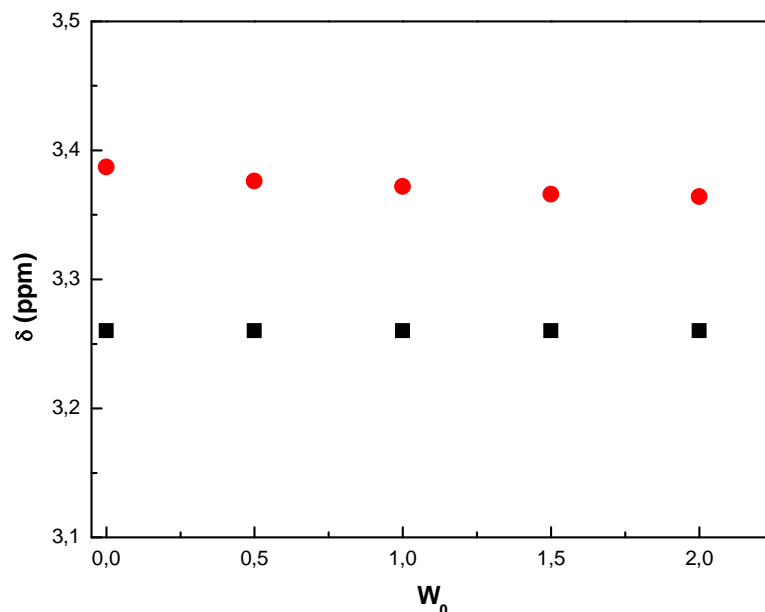


**Figura 91.** Desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  RMN (ppm) del proton  $\text{H}\alpha$  correspondiente al catión  $\text{BHD}^+$  en el sistema benceno/AOT-BHD/ $\text{H}_2\text{O}$  en función del  $W_0$ .  $[\text{AOT-BHD}] = 0,05 \text{ M}$ .

Por otro lado las señales de los protones  $\text{H}\beta$  y  $\text{H}\gamma$  solo mostraron desplazamientos considerables cuando la cabeza polar de BHDC se encontraba totalmente hidratada ( $W_0 > 10$ ). En el caso de las micelas inversas de AOT-BHD el desplazamiento mostrado por la señal de  $\text{H}\alpha$  puede ser atribuida a que el agua encapsulada interactúa con el catión  $\text{BHD}^+$  y la insensibilidad de las señales de  $\text{H}\beta$  y  $\text{H}\gamma$  se debe al bajo nivel de hidratación de la interfaz micelar. Como se ha explicado anteriormente, en las micelas inversas de AOT-BHD la estructura de puente de hidrógeno del agua encapsulada se rompe debido a la interacción con la interfaz micelar. Los resultados obtenidos mediante la técnica de  $^1\text{H}$  RMN indicarían que el agua encapsulada también interacciona con el catión  $\text{BHD}^+$ . Se puede pensar que la cabeza polar de  $\text{BHD}^+$  participa en la interacción agua interfaz al igual que el anión AOT $^-$ .



También se estudió el desplazamiento de las señales asignadas a los protones de la cabeza polar del catión CTA<sup>+</sup> en el sistema benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O. En la Figura 92 se muestra el desplazamiento de los protones H $\alpha$ ' y H $\beta$ ' a medida que aumenta el W<sub>0</sub>.



**Figura 92.** Desplazamientos químicos de <sup>1</sup>H RMN (ppm) de los protones correspondientes al catión CTA en el sistema benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O en función del W<sub>0</sub>. H $\alpha$ ' (■); H $\beta$ ' (●). [AOT-CTA] = 0,05 M.

Como se observa en la Figura 92 las señales correspondientes a la cabeza polar del catión CTA no mostraron ningún cambio significativo a medida que se aumentó el W<sub>0</sub> del sistema. Esto nos indicaría que el ambiente alrededor de la cabeza polar del catión no cambia a medida que aumenta la cantidad de agua encapsulada en el sistema micelar. El hecho que ninguno de los protones de la cabeza polar del surfactante catiónico AOT-CTA sienta la presencia de agua podría indicar una interacción muy débil entre el agua encapsulada y la interfaz micelar.

Los resultados obtenidos en el estudio del microentorno de la cabeza polar de ambos surfactantes mediante la técnica de <sup>1</sup>H RMN concuerdan con los mostrados

anteriormente por las técnicas de DLS y FTIR. En todos los casos se observó que la interacción agua-interfaz es más fuerte en los sistemas formados por AOT-BHD que en AOT-CTA. De igual manera se observó que en ambos surfactantes catiónicos dicha interacción rompe la estructura de puente de hidrógeno del agua encapsula, posiblemente debido a su interacción con el grupo sulfonato del anión AOT<sup>-</sup>. De igual manera se observó que en los sistemas de AOT-BHD el grupo bencilo del catión BHD<sup>+</sup> también contribuye a la interacción con el agua. Teniendo en cuenta esto, en las Figuras 93 y 94 se muestran representaciones esquemáticas de la interfaz micelar para los sistemas formados por AOT-BHD y AOT-CTA respectivamente.

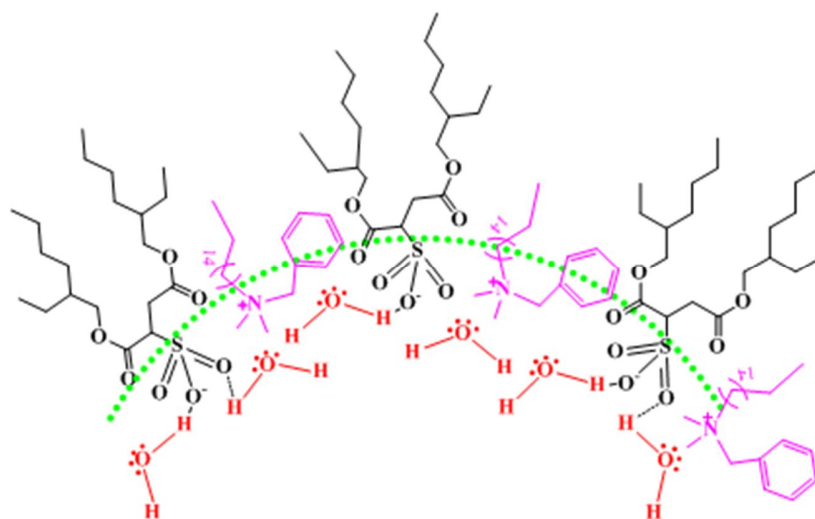
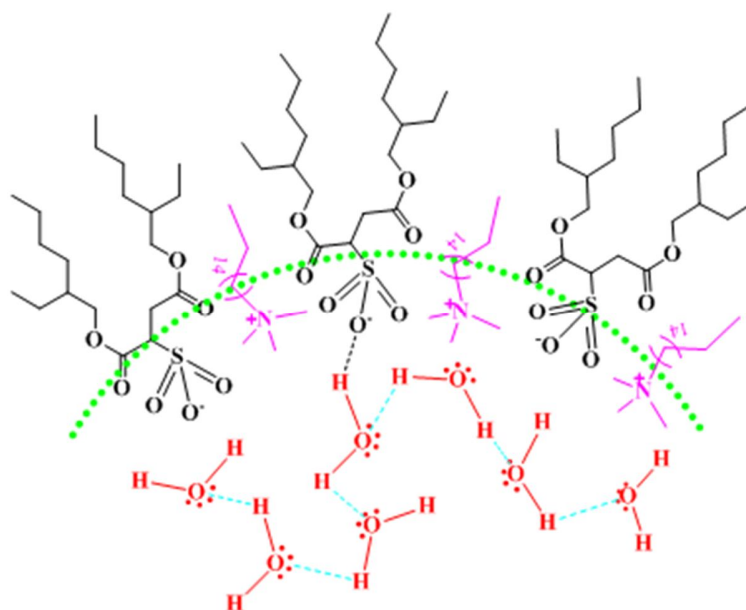


Figura 93. Representación esquemática de la interacción agua-interfaz en el sistema benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O



**Figura 94.** Representación esquemática de la interacción agua-interfaz en el sistema benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O

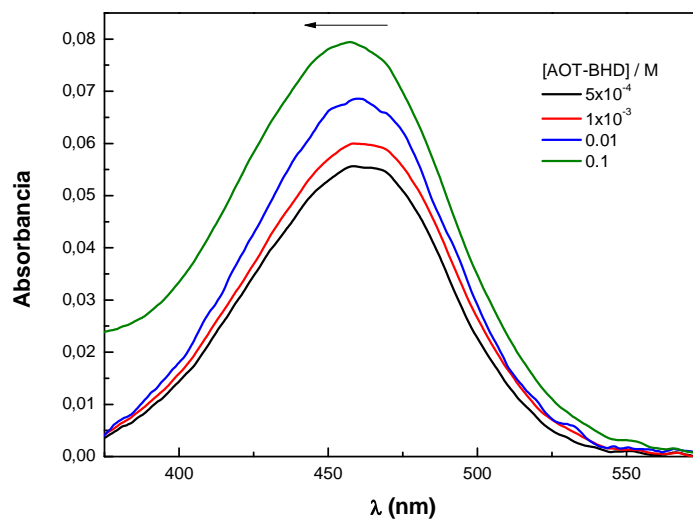
Hasta ahora, hemos encontrado que a pesar de la similitud estructural de ambos surfactantes catiónicos, las micelas inversas formadas por AOT-BHD y AOT-CTA presentan características, tales como el tamaño y la interacción agua-interfaz, diferentes entre sí. Es por esto que continuando con la caracterización de las micelas inversas formadas por AOT-BHD y AOT-CTA en benceno y con el objetivo de entender como las diferencias encontradas hasta ahora en ambos sistemas afectan algunas propiedades fisicoquímicas de la interfaz micelar, se utilizó la molécula prueba HC (Figura 47). Dicha molécula permite sensor cambios en la micropolaridad, capacidad donora de electrones y microviscosidad de la interfaz.

***Estudios de las propiedades fisicoquímicas de la interfaz micelar.  
Micropolaridad, capacidad donora de electrones y  
microviscosidad***

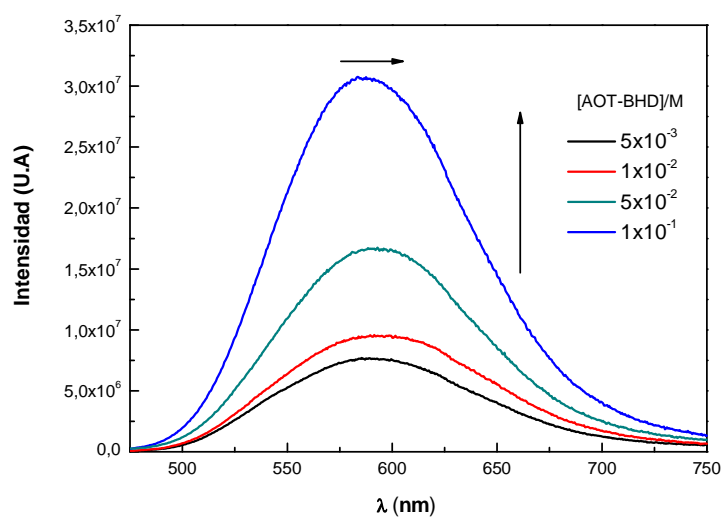
Los resultados mostrados en esta sección estarán divididos en dos partes; la primera dedicada a la caracterización de los sistemas micelares en ausencia de agua ( $W_0 = 0$ ) y una segunda parte realizada en presencia de agua ( $W_0 > 0$ ). Es necesario aclarar que debido a que el parámetro  $\beta$  para benceno es muy bajo ( $\beta = 0,1$ )<sup>253</sup>, la molécula HC se encuentra agregada a concentraciones mayores a  $10^{-5}$  M.<sup>253</sup> Teniendo en cuenta que el interés de este trabajo reside en el hecho de investigar el comportamiento de la molécula prueba HC en micelas inversas formadas por los surfactantes catanionicos AOT-CTA y AOT-BHD la concentración de HC elegida fue de  $3 \times 10^{-6}$  M, concentración a la cual la molécula se encuentra desagregada.<sup>74,77</sup>

***Estudios en ausencia de agua ( $W_0 = 0$ ).***

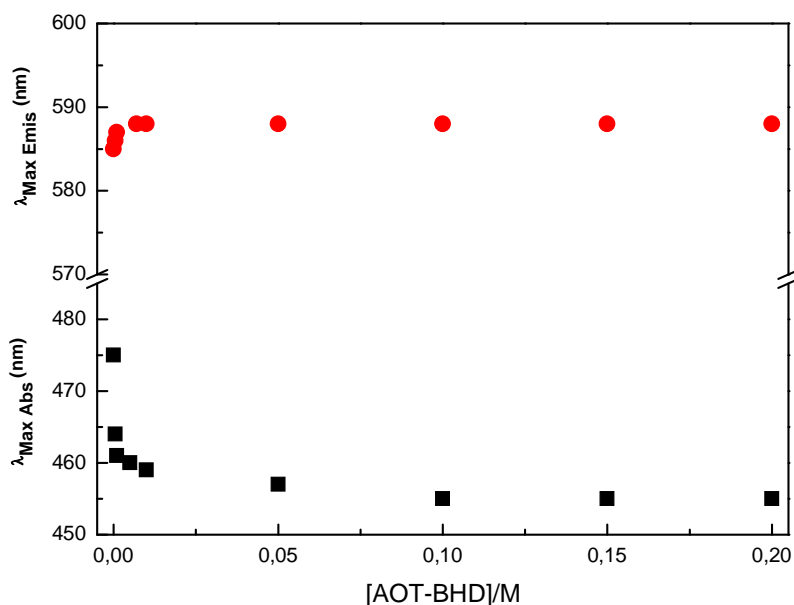
En las Figuras 95 y 96 se muestran los espectros de absorción y de emisión de la molécula prueba HC a medida que se aumenta la concentración de AOT-BHD, respectivamente. En la Figura 97 se muestran los máximos de absorción y emisión para el sistema benceno/AOT-BHD a distintas concentraciones de surfactante.



**Figura 95.** Espectros de absorción de HC en micelas inversas de benceno/AOT-BHD variando la [AOT-BHD] a  $W_0 = 0$ .  $[HC] = 3 \times 10^{-6}$  M.



**Figura 96.** Espectros de emisión de HC en micelas inversas de benceno/AOT-BHD variando la [AOT-BHD] a  $W_0 = 0$ .  $[HC] = 3 \times 10^{-6}$  M,  $\lambda_{Exc} = \lambda_{Max}$  Abs



**Figura 97.** Corrimientos de los máximos de absorción (■) y de emisión (●) de HC en micelas inversas de benceno/AOT-BHD variando la [AOT-BHD].  $W_0 = 0$ .  $[HC] = 3 \times 10^{-6}$  M,  $\lambda_{\text{exc}} = \lambda_{\text{máx. Abs}}$ .

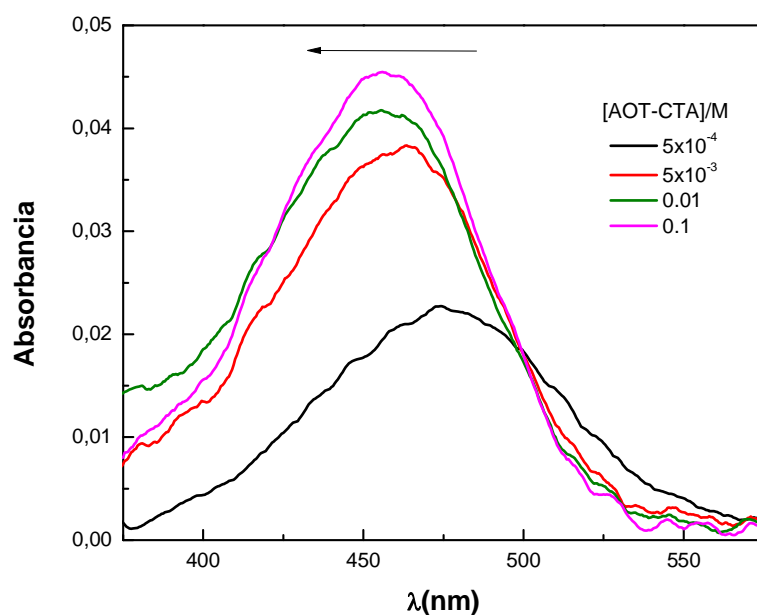
Para explicar los resultados obtenidos para el máximo de la banda de emisión de HC hay que tener en cuenta los antecedentes que existen sobre el comportamiento de esta molécula prueba en las micelas inversas de los surfactantes predecesores NaAOT y BHDC. Como se explicó anteriormente (ver sección 2.VIII.1.1) en el sistema benceno/NaAOT la banda de emisión de HC se desplaza de manera hipsocrómica con el aumento de la concentración de surfactante.<sup>77</sup> Este comportamiento ha sido explicado teniendo en cuenta que en el estado fundamental la carga (+) de HC interactúa con el grupo sulfonato de AOT y que una vez excitada la molécula dicha carga se mueve desde el anillo piridinio hacia el anillo anilino de HC (Figura 48). Esta transferencia de carga permite que en el estado excitado la carga (+) de HC se acerque al grupo succinato de AOT, sensando un ambiente menos polar y más donador de electrones que en el estado fundamental. En el caso del sistema benceno/BHDC, la banda de emisión resultó

insensible al aumento de la concentración de surfactante.<sup>74</sup> En dicho sistema la carga (+) de HC no presenta interacción electrostática con la interfaz micelar en el estado fundamental, mientras que en el estado excitado la capacidad donora de electrones nula que presenta la interfaz, no permite que HC establezca su carga (+). Se ha planteado que en dicho sistema, HC presenta una interacción específica con el grupo bencilo de la cabeza polar de BHDC. Estas características hacen que no se lleve a cabo el proceso de transferencia de carga y en el sistema benceno/BHDC, HC emita desde el estado L.E el cual es insensible a los cambios en la polaridad del medio. Teniendo en cuenta estos antecedentes explicados anteriormente, es posible pensar que la insensibilidad de la banda de emisión de HC al aumento de la concentración de AOT-BHD se deba a que en dicho sistema la molécula prueba emite desde un estado L.E. En este caso HC no siente ni la carga negativa del grupo sulfonato, ni los electrones de los oxígenos de grupo succinato del anión AOT. Esto lleva a que el efecto dominante sea una interacción específica entre HC y el grupo bencilo de BHD. Estos resultados indicarían que al igual que en el sistema benceno/BHDC, en las micelas inversas formadas por AOT-BHD, la interfaz micelar evita el proceso de transferencia de carga de la molécula prueba HC, haciéndola emitir desde el estado L.E.

Una situación diferente fue observada para HC en las micelas inversas formadas por el surfactante catiónico AOT-CTA. Los espectros de absorción y de emisión de HC en el sistema benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O se muestran en las Figuras 98 y 99, respectivamente. Por otro lado en la Figura 100 se muestran el desplazamiento de los máximos de absorción y emisión de HC a medida que se aumentó la concentración de AOT-CTA en ausencia de agua ( $W_0 = 0$ ).

Para este sistema se observó que tanto la banda de absorción como de emisión sufren desplazamientos con el aumento de la concentración de surfactante. Al igual que para el sistema benceno/AOT-BHD en el sistema benceno/AOT-CTA el máximo de la banda de absorción de HC mostró un desplazamiento hipsocrómico con el aumento de la concentración de surfactante. De igual manera el máximo de la banda de emisión de HC también mostró un desplazamiento hipsocrómico a medida que aumentó la concentración de surfactante. También se observó un aumento considerable de la intensidad de emisión

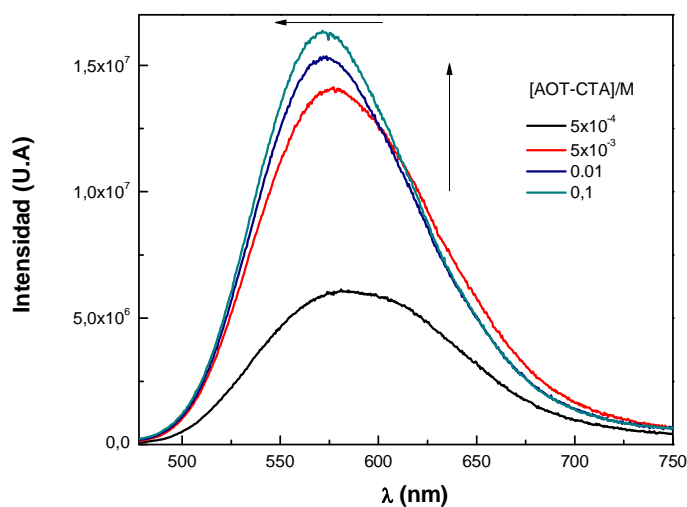
de HC, este comportamiento indicaría que la molécula no sufre ningún proceso de inactivación en presencia del surfactante.



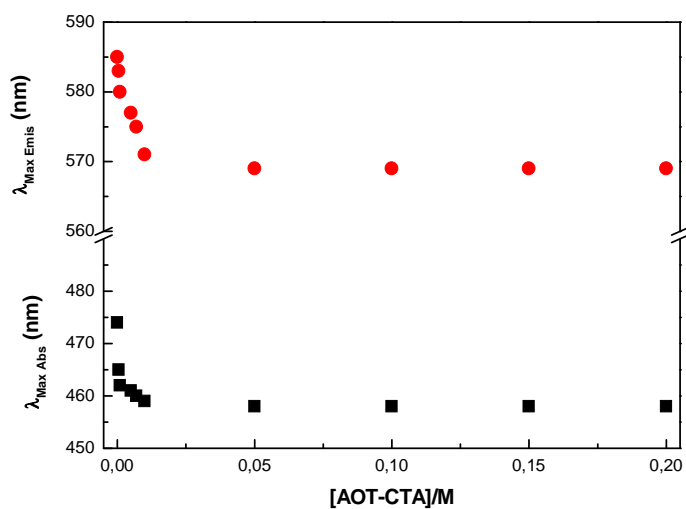
**Figura 98.** Espectros de absorción de HC en micelas inversas de benceno/AOT-CTA variando la [AOT-CTA] a  $W_0 = 0$ . [HC] =  $3 \times 10^{-6}$  M.

Tal como se observa en la Figura 100, el máximo de absorción de HC muestra un desplazamiento hipsocrómico a medida que crece la concentración de surfactante. Dicho máximo se desplaza cerca de 15 nm, pasando de 475 nm en benceno puro a 459 nm en una concentración de AOT-CTA de 0,2 M. De igual manera en la Figura 100 se observa que el máximo de la banda de emisión de HC también tiene un desplazamiento hipsocrómico en el rango de concentraciones de surfactante estudiados. Dicho desplazamiento es de alrededor de 16 nm, en los que el máximo de la banda de emisión pasa de 585 nm en benceno puro a 569 nm a una concentración de AOT-CTA de 0.2 M.





**Figura 99.** Espectros de emisión de HC en micelas inversas de benceno/AOT-CTA variando la [AOT-CTA] a  $W_0 = 0$ .  $[HC] = 3 \times 10^{-6} M$ ,  $\lambda_{Exc} = \lambda_{Max Abs}$



**Figura 100.** Corrimientos de los máximos de absorción (■) y de emisión (●) de HC en micelas inversas de benceno/AOT-CTA variando la [AOT-CTA].  $W_0 = 0$ .  $[HC] = 3 \times 10^{-6} M$ ,  $\lambda_{exc} = \lambda_{máx. Abs}$ .

El desplazamiento hipsocrómico de la banda de absorción indicaría que HC sensa un ambiente más polar que en el solvente puro a medida que crece la concentración de

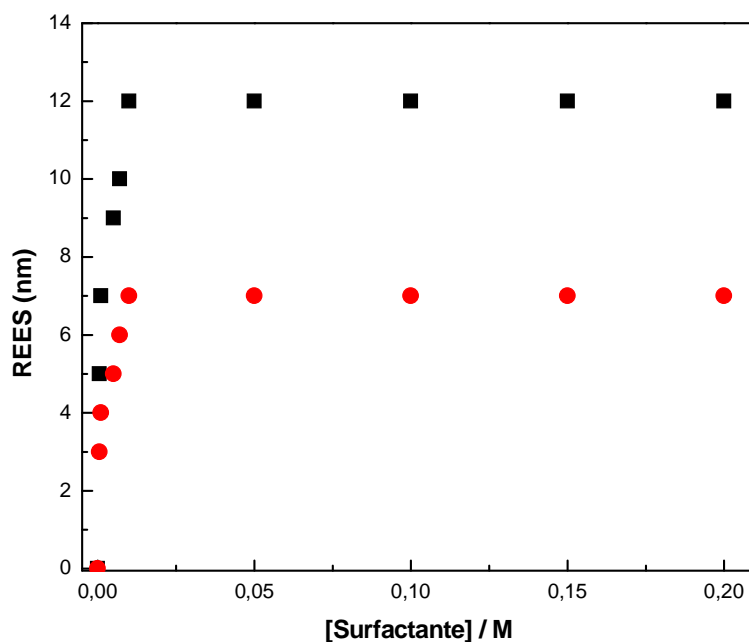
AOT-CTA. En cuanto al comportamiento de la banda de emisión de nuevo se hace necesario hacer una comparación con los resultados obtenidos previamente en el estudio de los sistemas formados por el surfactante predecesor NaAOT. También es necesario recordar que el otro surfactante predecesor CTAB, no es soluble en benceno y no se pueden hacer comparaciones con los sistemas formados por este surfactante. El comportamiento de la banda de emisión de HC en el sistema benceno/AOT-CTA es similar al observado para el sistema benceno/NaAOT y al igual que en dicho sistema es posible atribuir el desplazamiento hipsocrómico de la banda de emisión a las diferentes interacciones electrostáticas entre HC y la interfaz micelar.

Los resultados obtenidos permiten pensar que en las micelas inversas de AOT-CTA, HC interacciona electrostáticamente con la interfaz micelar. Es decir la carga (-) del anión AOT se encuentra disponible para interactuar con la carga (+) de HC en el estado fundamental, contrario a lo observado en los sistemas formados por AOT-BHD. Por otro lado, en el estado excitado HC si sufre un proceso de transferencia de carga en los sistemas formados AOT-CTA. En dicho estado la carga (+) de HC es estabilizada por los electrones libres de los oxígenos presentes en el grupo succinato del anión AOT, el cual es un ambiente poco polar y muy donador de electrones. Es decir, en la micelas inversas de AOT-CTA HC sensa tanto la carga (-) del grupo sulfonato en el estado fundamental como el grupo succinato del anión AOT, lo que le permite emitir desde el estado TC. Este hecho es contrario a lo observado en el sistema AOT-BHD en donde HC no sufre procesos de transferencia de carga y no sensa la presencia del anión AOT.

Además del seguimiento de los máximos de absorción y emisión de HC en los sistemas benceno/AOT-BHD y benceno/AOT-CTA, también se llevaron a cabo experiencias usando la técnica de excitación al rojo de la banda de absorción (REES). REES es una técnica que permite monitorear directamente el microentorno y la dinámica del solvente en torno a un fluoróforo en un medio restringido de movimiento como lo son las micelas inversas (ver sección 2.VII.3.2).

En la se Figura 101 muestran los valores de REES de HC en micelas inversas de benceno/AOT-BHD y benceno/AOT-CTA al variar la concentración de surfactante a  $W_0$  constante, ( $W_0 = 0$ ). El valor de REES fue calculado según la Ecuación 47.

$$\text{REES} = \Delta\lambda_{\text{Emi}} = (\lambda_{\text{Emi}}^{\text{max}} (\lambda_{\text{exc}} = 550\text{nm})) - (\lambda_{\text{Emi}}^{\text{max}} (\lambda_{\text{exc}} = \lambda_{\text{max Abs}})) \quad 47.$$



**Figura 101.** Valores del REES de HC en micelas inversas de (●) benceno/AOT-BHD y (■) benceno/AOT-CTA variando la [surfactante] a  $W_0 = 0$ .  $[\text{HC}] = 3 \times 10^{-6} \text{M}$ .

Tal como se observa en la Figura 101, la magnitud del REES aumenta en ambos sistemas a medida que crece la concentración de surfactante hasta una concentración de  $5 \times 10^{-3} \text{ M}$  y a partir de esa concentración no presenta cambios en ninguno de los dos sistemas estudiados. En el caso del sistema benceno/AOT-BHD se alcanzan un valor de REES de cerca de 7 nm, mientras que para el sistema benceno/AOT-CTA el valor máximo alcanzado es de 12 nm. Estos resultados podrían indicar que HC sensa ambientes con distinta microviscosidad en ambos sistemas micelares. Sin embargo, es necesario mencionar que debido a que en ambos sistemas HC emite desde estados excitados diferentes no es posible hacer una comparación directa entre las magnitudes

del REES encontradas para HC en AOT-BHD y AOT-CTA. De igual manera si es posible comparar nuestros resultados con aquellos que habían sido obtenidos para el sistema benceno/NaAOT.

Quintana y colaboradores<sup>74</sup> encontraron que al aumentar la concentración de NaAOT, HC alcanzaba magnitudes de REES cercanas a los 25 nm. Estos valores resultaron anormalmente altos y no pudieron ser explicados sólo teniendo en cuenta la rigidez del microentorno, ya que se ha visto que valores por encima de 10-15 nm son muy elevados para fenómenos usuales de relajación de solvente. Se propuso entonces que la interacción entre la molécula prueba y la carga (-) de AOT era responsable de estos valores inusuales de REES. Es necesario observar que los valores de REES alcanzados por HC en los sistemas formados por AOT-BHD y AOT-CTA, se encuentran dentro del rango de valores que normalmente se atribuyen a un medio restringido. En el caso de AOT-BHD, tal como fue explicado anteriormente, HC no muestra interacción electrostática con la cabeza polar del surfactante, por lo que los valores de REES encontrados son fácilmente atribuibles al aumento microviscosidad del medio a medida que HC se ubica en la interfaz micelar.

Por otro lado, los resultados obtenidos en este estudio sugieren que en el sistema benceno/AOT-CTA existe una interacción electrostática entre HC y el grupo sulfonato del anión AOT, dicha interacción permite que HC emita desde un estado de TC. Sin embargo, los valores de REES mostrados por HC en este sistema difieren considerablemente de los reportados para micelas inversas de benceno/NaAOT. En el caso de las micelas inversas de AOT-CTA los valores de REES cercanos a los 12 nm pueden atribuirse a la rigidez del medio en el que se encuentra ubicada HC en la interfaz micelar. Esta diferencia de comportamiento puede explicarse de la siguiente manera: en el sistema benceno/NaAOT el catión  $\text{Na}^+$  puede ser desplazado fácilmente de la cabeza polar del surfactante debido a su pequeño tamaño; esto permite que HC interactúe fuertemente con el grupo sulfonato de dicho surfactante y por ende los altos valores de REES encontrados. En el caso del sistema benceno/AOT-CTA el nuevo contraion ( $\text{CTA}^+$ ) es una molécula de gran tamaño, comparada con HC, cuya cabeza polar no puede ser desplazada fácilmente de la

cercanía del grupo sulfonato del anión AOT. Esto conlleva a que HC no pueda interactuar fuertemente con la cabeza polar del anion AOT y no se observen mayores efectos en los valores de REES. Estos resultados indican que si bien en el sistema benceno/AOT-CTA la carga (-) del anión AOT se encuentra disponible para interactuar con HC, no lo está de la misma manera que en los sistemas formados por el surfactante predecesor NaAOT.

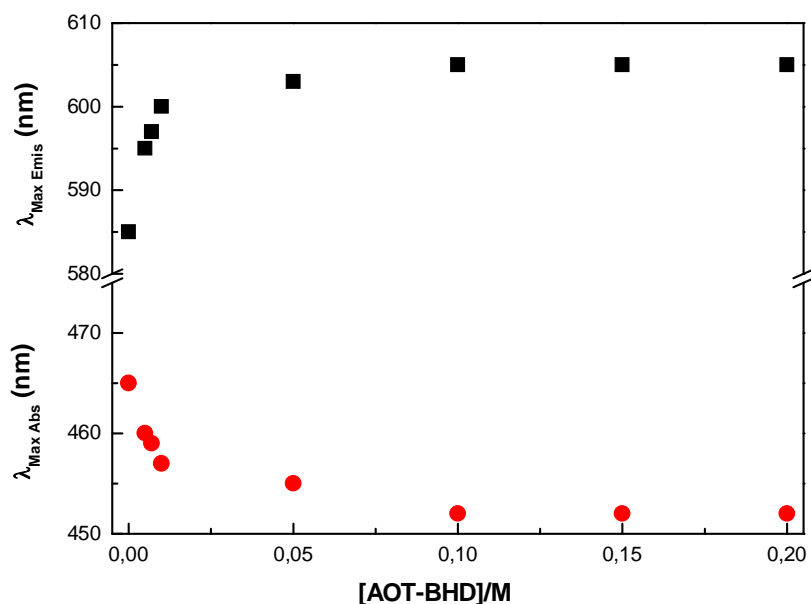
El uso de la molécula prueba HC en la caracterización de de la micelas inversas formadas por los surfactantes catiónicos AOT-BHD y AOT-CTA, permitió establecer que sus propiedades fisicoquímicas no solo difieren con las de sus surfactantes predecesores sino también entre sí. A  $W_0 = 0$ , AOT-BHD forma una interfaz polar y poco donora de electrones, mientras que la interfaz de AOT-CTA es rica en electrones. Por otro lado HC sensa una mayor microviscosidad en las micelas inversas de AOT-CTA que en la de AOT-BHD.

Una vez concluido el estudio de los sistemas formado por AOT-BHD y AOT-CTA en benceno a  $W_0 = 0$ , utilizando HC como molécula prueba; se continuaron los estudios a  $W_0 > 0$ . A continuación detallan los resultados obtenidos en dichos estudios.

### ***Estudios en presencia de agua ( $W_0 > 0$ )***

En la Figura 102 se muestran el desplazamiento de los máximos de absorción y emisión de HC a medida que se aumentó la concentración de AOT-BHD en el sistema benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O,  $W_0 = 1.5$ . Tal como se observa en dicha figura, el máximo de absorción de HC muestra un desplazamiento hipsocrómico a medida que crece la concentración de surfactante. Dicho máximo se desplaza cerca de 22 nm, pasando de 475 nm en benceno puro a 453 nm en una concentración de AOT-BHD de 0,2 M. Es necesario notar que nunca se alcanza el valor del máximo de absorción de HC en agua pura 450 nm. De igual manera en la Figura 102 se observa que el máximo de la banda de emisión de HC tiene un desplazamiento batocrómico en el rango de concentraciones de surfactante estudiados. Dicho desplazamiento es de alrededor de 20 nm, en los que el máximo de la banda de emisión pasa de 585 nm en benceno puro a 605 nm a una concentración de AOT-BHD de 0.2 M. También es necesario mencionar que el máximo de

la banda de emisión de HC en el sistema benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O no alcanza el valor reportado para dicha molécula en agua pura, 615 nm.<sup>259</sup>



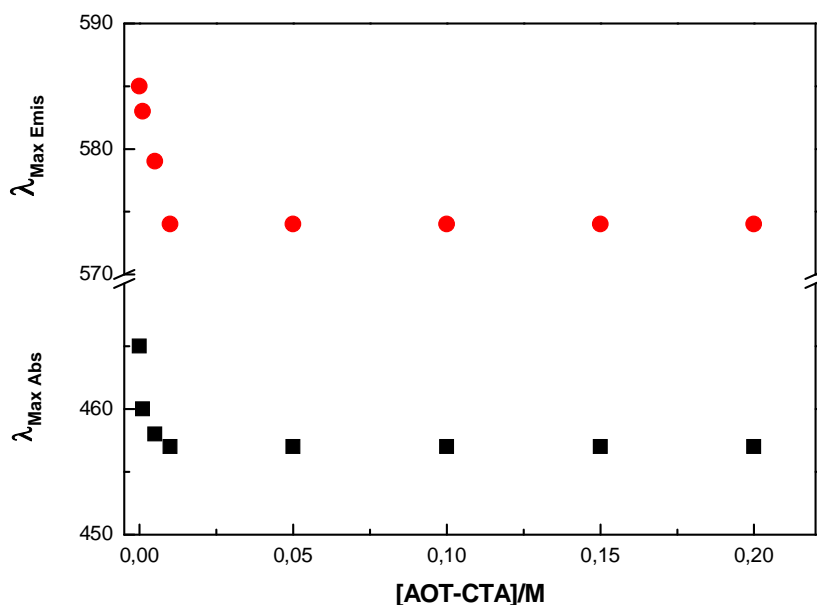
**Figura 102.** Corrimientos de los máximos de absorción (●) y de emisión (■) de HC en micelas inversas de benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O variando la [AOT-BHD].  $W_0 = 1.5$ .  $[HC] = 3 \times 10^{-6}$  M,  $\lambda_{\text{exc}} = \lambda_{\text{máx. Abs}}$ .

Al comparar estos resultados con los obtenidos para este mismo sistema a  $W_0 = 0$  (Figura 97), se encontró que mientras el desplazamiento de la banda de absorción es similar, el desplazamiento de la banda de emisión mostró un perfil totalmente diferente. En el sistema benceno/AOT-BHD a  $W_0 = 0$  dicha banda permaneció prácticamente constante, indicando que HC emite desde un estado L.E. Por otro lado, en el sistema que contiene agua, HC muestra los desplazamientos típicos de una molécula emitiendo desde el estado de TC. Como se ha mencionado anteriormente HC, muestra desplazamientos opuestos a medida que aumenta la polaridad del medio ( $\pi^*$ ) y disminuye la capacidad donora de electrones del mismo ( $\beta$ ), indicando que en este sistema HC sensa un

ambiente más polar y menos donador de electrones que a  $W_0 = 0$ . Este comportamiento es similar al reportado por Quintana y colaboradores<sup>74</sup> para el sistema benceno/AOT/H<sub>2</sub>O a  $W_0 = 10$ , ellos encontraron que a medida que la interfaz micelar es hidratada, HC es solvatada por las moléculas de agua que presentan mayor polaridad y menor capacidad donadora de electrones que el grupo succinato de AOT. En este sentido el comportamiento observado para HC en el sistema benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O puede atribuirse al agua solvatando a HC y por tanto sensando un ambiente más polar que en el que se encontraba a  $W_0 = 0$ , lo que permite que emita desde T.C.

Por otro lado, HC mostró un comportamiento diferente al ser estudiada en las micelas inversas de AOT-CTA a  $W_0 > 0$ . En la Figura 103 se muestran los desplazamientos de los máximos de emisión de HC en el sistema benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O a  $W_0 = 2$ . En dicha Figura se puede observar que tanto el máximo de absorción como el de emisión se desplazan de manera hipsocrómica. En el caso del máximo de absorción este desplazamiento de cerca de 23 nm puede atribuirse al aumento de la polaridad del sistema con el aumento de la concentración de surfactante, tal como se ha observado en los demás sistemas estudiados. Por otro lado, la banda de emisión sufre un desplazamiento de 11 nm.

El comportamiento observado para el máximo de emisión de HC en las micelas inversas de AOT-CTA a  $W_0 = 2$  es similar al encontrado para este sistema a  $W_0 = 0$  (Figura 100). En ese caso explicamos que HC probablemente interacciona electrostáticamente con el grupo sulfonato del anión AOT en el estado fundamental y que en el estado excitado su carga (+) es estabilizada por los electrones de los oxígenos del grupo succinato de ese anión. Los resultados obtenidos a  $W_0 = 2$  indicarían que la presencia del agua encapsulada no cambia mucho el microentorno en el que se encuentra ubicada HC. Es posible pensar que el agua no solvata la interfaz lo suficiente como para romper la interacción entre HC y el anión AOT lo que conlleva a que se siga observando un desplazamiento hipsocrómico de la banda de emisión de HC. Estos resultados son muy diferentes a los encontrados en las micelas inversas de NaAOT, en donde como hemos explicado anteriormente HC es muy sensible a la presencia de agua.



**Figura 103.** Corrimientos de los máximos de absorción (●) y de emisión (■) de HC en micelas inversas de benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O variando la [AOT-CTA].  $W_0 = 2$ .  $[HC] = 3 \times 10^{-6} M$ ,  $\lambda_{\text{exc}} = \lambda_{\text{máx. Abs}}$ .

A modo de resumen, en la Tabla 8 se muestran los valores de REES y los máximos de las bandas de absorción y emisión de HC en las micelas inversas de AOT-BHD y AOT-CTA. Tal como se observa en dicha tabla el desplazamiento del máximo de la banda de absorción de HC difiere en cada uno de los sistemas estudiados. Mientras que en las micelas inversas de AOT-BHD a  $W_0 = 0$  dicho máximo llegó a 455 nm, en las micelas inversas de AOT-CTA se observó un desplazamiento hasta 459 nm. Estas diferencias indicarían que HC sensa un interfaz ligeramente más polar en los sistemas formados por AOT-BHD que en AOT-CTA. De igual manera es necesario mencionar que a  $W_0 = 0$  ninguno de los dos surfactantes catiónicos HC mostró el mismo desplazamiento que el reportado en micelas inversas de NaAOT, en las cuales el máximo de absorción de la molécula prueba llega a 452 nm. Estos resultados nos permiten pensar que la interfaz de AOT-BHD y AOT-CTA es menos polar que la formada por AOT. Por otro lado, como se



explicó anteriormente HC emite desde estados diferentes en cada uno de los sistemas estudiados. Mientras que en AOT-BHD lo hace desde un estado LE, en AOT-CTA lo hace desde el estado TC. Esta diferencia hace que no sea posible realizar una comparación directa entre los desplazamientos del máximo de emisión de HC en ambos sistemas.

**Tabla 8.** Valores del  $\lambda_{Max}$  de absorción,  $\lambda_{Max}$  de emisión y REES de HC en micelas inversas de AOT-BHD y AOT-CTA a diferentes  $W_0$ . [Surfactante] = 0.2 M. [HC] =  $3 \times 10^{-6}$  M.

Sistema	$W_0$	$\lambda_{Max}$ Absorción (nm)	$\lambda_{Max}$ Emisión (nm)	REES (nm)
Benceno	-	475	585	0
Agua	-	450	615	0
benceno/NaAOT <sup>a</sup>	0	452	556	24
benceno/BHDC <sup>a</sup>	0	454	588	6
benceno/AOT-BHD	0	455	588	6
benceno/AOT-BHD/H <sub>2</sub> O	1,5	452	605	4
benceno/AOT-CTA	0	459	569	12
benceno/AOT-CTA/H <sub>2</sub> O	2,0	457	574	6

<sup>a</sup> Valores tomados de la referencia 74.

De igual manera en la Tabla 8 se puede observar cómo cambian los máximos de absorción de HC una vez se agrega agua a las micelas inversas formadas por los surfactantes estudiados. En las micelas inversas de AOT-BHD el máximo de la banda de absorción pasa de 455 nm a  $W_0 = 0$  a 452 nm a  $W_0 = 1.5$ . Por otro lado en las micelas inversas de AOT-CTA este máximo pasa de 459 nm a  $W_0 = 0$  a 457 nm a  $W_0 = 2.0$ . Estos desplazamientos pueden atribuirse a HC sensando un microentorno más polar alrededor de la interfaz micelar. De igual manera es necesario notar que el máximo de la banda de absorción de HC sigue apareciendo a mayor longitud de onda en las micelas inversas de AOT-CTA que en las de AOT-BHD. Este comportamiento indicaría que aun con la presencia de agua, HC sigue sensando una interfaz menos polar en AOT-CTA que en AOT-BHD.

En la Tabla 8 también se puede observar como en ambos sistemas micelares los valores de REES observados cambian con el aumento del  $W_0$ . En el caso de AOT-BHD los valores de REES obtenidos pasaron de 6 nm a  $W_0 = 0$  a 4 nm a  $W_0 = 6$ . Sin embargo, tal como se mencionó anteriormente HC en las micelas inversas de AOT-BHD, HC emite desde dos estados diferentes en los  $W_0$  estudiados. Mientras que a  $W_0 = 0$  la emisión ocurre desde el estado LE, a  $W_0 = 1.5$  ocurre desde el estado TC. Esta diferencia en los estados en la que ocurre la emisión hace imposible hacer una comparación directa entre los valores de REES obtenidos para ambos sistemas. Sin embargo, la disminución de los valores de REES con el aumento del  $W_0$ , coincide con un esperado aumento en la fluidez de la interfaz. Una situación diferente ocurre en el caso de AOT-CTA; en las micelas inversas formadas por este surfactante, HC emite desde el estado TC tanto a  $W_0 = 0$  como a  $W_0 = 2$ . En la Tabla 8 puede observarse que los valores de REES de HC disminuyen considerablemente con el aumento de  $W_0$  en el sistema benceno/AOT-CTA, pasando de 12 nm en ausencia de agua a 6 nm a  $W_0 = 2$ . Esta disminución de los valores de REES puede atribuirse a que a medida que aumenta el  $W_0$ , la interfaz micelar se hace más fluida, permitiendo a HC sentir un entorno con menor microviscosidad.

Los resultados obtenidos en el estudio de las micelas inversas de AOT-BHD y AOT-CTA mediante el uso de HC a  $W_0 > 0$  están en concordancia con nuestros estudios previos a través de las técnicas no invasivas FTIR y  $^1\text{H}$  RMN. Como se mencionó anteriormente existen diferencias en la fuerza de la interacción agua-interfaz en cada uno de estos sistemas. En las micelas inversas de AOT-BHD encontramos que el agua encapsulada interacciona fuertemente con la interfaz micelar, mientras que en AOT-CTA se observó un agua que interactúa menos con la interfaz y más consigo misma (Figuras 93 y 94). Tal como explicamos anteriormente en el sistema benceno/AOT-BHD/ $\text{H}_2\text{O}$  la molécula prueba HC es fácilmente solvatada por el agua encapsulada, sensando un ambiente más polar y menos donador de electrones que a  $W_0 = 0$ . Mientras que en el sistema benceno/AOT-CTA/ $\text{H}_2\text{O}$ , el agua encapsulada no rompe la interacción entre HC y el anión AOT, lo que indicaría que el agua encapsulada no interacciona fuertemente con la interfaz. Es decir en AOT-BHD observamos un agua más ligada a la interfaz, capaz de

solvatar a HC mientras que en AOT-CTA el agua está menos ligada a la interfaz micelar y por lo tanto HC no es solvatada por las moléculas de agua.

## **Conclusiones**

Se sintetizaron dos nuevos surfactantes catanionicos AOT-BHD y AOT-CTA, sistemas catanionicos en los cuales las mezclas de los surfactantes es equimolar y se ha eliminado la sal formada por los contraiónes originales. Estos surfactantes mostraron tener características de líquidos iónicos, estando formados solo por iones y siendo líquidos a temperatura ambiente o con punto de fusión inferior a 100 °C.

En este primera sección se analizó como la presencia del grupo bencilo en la cabeza polar del catión BHD<sup>+</sup> afecta algunas propiedades físicas del surfactante cataniónico AOT-BHD. La presencia de este grupo dificulta el empaquetamiento entre los componentes de esta surfactante cataniónico haciendo que sea líquido a temperatura ambiente mientras que en AOT-CTA tiene un punto de fusión de 63°.

De igual manera se estudió la solubilidad de ambos surfactantes cataniónicos en diferentes solventes orgánicos no polares y agua. Se observó que en AOT-BHD presenta características de solubilidad similares a las de su precursor catiónico, BHDC, siendo solo solubles en solventes aromáticos. Por otro lado AOT-CTA presentó una solubilidad similar a la del precursor anionico, AOT, siendo soluble tanto en solventes aromáticos como alifáticos.

El estudio de las micelas inversas formadas por los surfactantes cataniónicos AOT-BHD y AOT-CTA en benceno, realizado mediante las técnicas DLS y SLS permitió determinar que efectivamente se forman este tipo de agregados, que son esféricos y que el agua se encapsula en su interior. Dichos estudios sugieren que el parámetro de empaquetamiento de los surfactantes cataniónicos AOT-BHD y AOT-CTA difiere de los surfactantes predecesores NaAOT y BHDC.

La caracterización por FTIR y RMN de <sup>1</sup>H permitió establecer que en las micelas inversas formadas por ambos surfactantes cataniónicos, la interacción entre el agua y la interfaz micelar se lleva a cabo mediante la formación de puente de hidrógeno con el

grupo sulfonato del AOT. Dichos estudios también permiten establecer que la interacción entre el agua y la interfaz de las micelas inversas de AOT-BHD es más fuerte que en las micelas inversas de AOT-CTA. Aparentemente, el grupo bencilo del catión BHD se ubicaría cerca de la cabeza polar del surfactante fortaleciendo dicha interacción.

En esta sección también se presentaron los resultados del estudio de las micelas inversas formadas por los surfactantes catiónicos AOT-BHD y AOT-CTA mediante el uso de la molécula prueba HC. Dichos resultados permitieron establecer que a  $W_0 = 0$  las micelas inversas de AOT-BHD ofrecen un entorno polar y poco donador de electrones, que evita el proceso de transferencia de carga de HC. En el caso de las micelas inversas de AOT-CTA, HC presenta una interacción electrostática con el anión AOT que permite que la molécula sienta un ambiente polar y donador de electrones. Estas características hacen que su carga (+) sea estabilizada tanto en el estado fundamental como excitado. Las diferencias en la interfaz micelar permiten que HC emita desde estados distintos en cada uno de los sistemas, en AOT-BHD emite desde un estado localmente excitado y en AOT-CTA desde uno de transferencia de carga.

Por otro lado, cuando se realizaron estudios a  $W_0 > 0$  se encontró que el agua encapsulada solvata de distintas maneras a la molécula prueba HC. En el sistema benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O a  $W_0 = 1.5$ , HC siente un ambiente más polar y menos donador de electrones que a  $W_0 = 0$ , emitiendo desde el estado de transferencia de carga. Por otro lado en el sistema benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O a  $W_0 = 2$  las bandas de emisión y absorción de HC no muestran cambios significativos con la presencia del agua. Estos resultados indicarían que en el sistema formado por AOT-BHD, HC se encuentra solvatada por las moléculas de agua. En el sistema formado por AOT-CTA el agua no solvata a HC por lo que la interacción electrostática con el anión AOT observada a  $W_0 = 0$  no se debilita. Estos resultados concuerdan con los obtenidos a través de técnicas no invasivas (FTIR y <sup>1</sup>H RMN) en donde observamos que el agua en las micelas inversas de AOT-BHD interactúa más fuertemente con la interfaz micelar que en las micelas de AOT-CTA.

Los resultados obtenidos permiten pensar que en los surfactantes catiónicos pequeñas diferencias estructurales en alguno de sus componentes cambian las propiedades de las micelas inversas formadas. En el caso del surfactante AOT-BHD la presencia de un grupo bencilo unido a la cabeza polar del catión BHD permite controlar procesos de carga en una molécula como HC, además de crear un ambiente en donde el agua puede interactuar fuertemente con la interfaz micelar. Estas características son importantes a la hora de estudiar el uso de las micelas inversas como nanoreactores.

*Parte de los resultados mostrados en esta sección fueron publicados en:*

- Villa. C.C., Moyano. F., Ceolin. M., Silber. J.J., Falcone. R.D., Correa. N.M, *Chem-Eur J.* **2012.** 49. 15598.
- Villa. C.C., Silber. J.J., Correa. N.M., Falcone. R.D, *ChemPhysChem.* **2014.** DOI:10.1002/cphc.201402307.

*Además de haber sido presentados en distintos eventos científicos de carácter nacional e internacional.*

## **Sección II**

---

### ***Estudio de las vesículas catiónicas unilaminares formadas por AOT-BHD***

Como se mostró en la sección anterior ambos surfactantes catiónicos tienen la capacidad de formar micelas inversas en benceno. Teniendo en cuenta eso, se exploró la posibilidad que tanto AOT-BHD como AOT-CTA formaran sistemas organizados en agua. En primer lugar se probó la solubilidad de ambos surfactantes en agua. En primer lugar, el surfactante AOT-BHD mostró ser soluble en agua incluso a concentraciones superiores a 10 mg/mL (0,012 M). Por otro lado, AOT-CTA resultó ser menos soluble llegando a una concentración máxima de 5 mg/mL (0,007 M). Resulta interesante mencionar que a concentraciones superiores a 1 mg/mL ambos surfactantes catiónicos forman soluciones opalescentes estables en el tiempo. Este tipo de soluciones opalescentes pueden indicar la formación de agregados de un tamaño considerable y con gran capacidad de difractar la luz. También es importante mencionar que a esta misma concentración los tres surfactantes precursores, NaAOT, BHDC y CTAB forman soluciones ópticamente claras.

### ***Estudios sobre la formación de sistemas organizados en agua***

En primer lugar se realizaron estudios de DLS que permitieron determinar la formación de algún tipo de agregado en medio acuoso. En la Tabla 9 se muestran los diámetros obtenidos ( $d_{ap}$ ) y los índices de polidispersidad (IPD) para los sistemas AOT-BHD/agua a diferentes concentraciones de surfactante. En dicha tabla se puede observar la formación de agregados con un diámetro alrededor de los 80 nm y que al disminuir la concentración de la solución aun en concentraciones tan diluidas como 0.0001 mg/mL, el

diámetro de los sistemas formados no cambio drásticamente y los IPD se mantuvieron relativamente bajos.

**Tabla 9.** Diámetros aparentes ( $d_{ap}$ ) e índices de polidispersidad (IPD) de los sistemas formados por el surfactante AOT-BHD en agua a distintas concentraciones de surfactante. T = 25 °C.

[AOT-BHD] (mg/mL)	$d_{ap}$ (nm)	IPD
0,5	93 ± 5	0,1
0,1	88 ± 5	0,3
0,05	79 ± 4	0,3
0,0001	81 ± 5	0,4

Teniendo en cuenta que las vesículas presentan una concentración de agregación crítica muy baja (alrededor de  $1 \times 10^{-9}$  mg/mL),<sup>298-300</sup> los resultados mostrados en la Tabla 9 indicarían que AOT-BHD tiene la capacidad de formar vesículas. Es necesario mencionar que en ningún momento se agregó energía al sistema o se empleó algún método físico o químico de los que tradicionalmente se utilizan en la formación de vesículas tradicionales. Además de esto, los valores de IPD obtenidos son relativamente bajos lo que nos sugeriría que las vesículas formadas son unilaminares. Estos resultados convertirían a AOT-BHD en el primer surfactante catiónico reportado en la literatura, con la capacidad de formar vesículas unilaminares de manera espontánea.<sup>274</sup>

Se realizó un estudio similar para el sistema AOT-CTA/agua, en la Tabla 10 se muestran los diámetros obtenidos ( $d_{ap}$ ) y los índices de polidispersidad (IPD) para dicho sistema a diferentes concentraciones de surfactante. Como se puede observar en la Tabla 10 los diámetros obtenidos para este sistema disminuyen a medida que se diluye la solución. Así una concentración de 0,5 mg/mL los diámetros obtenidos están alrededor de 54 nm, mientras que a una concentración de 0,05 mg/mL el diámetro obtenido fue de 10 nm. En esta tabla también es posible ver que a concentraciones por debajo de los 0,05 mg/mL el equipo no detecta sistemas que dispersen la luz. Otro aspecto interesante es que el IPD de estos sistemas aumenta a medida que disminuye la concentración,

---

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

---

pasando de un IPD de 0,2 en la solución más concentrada a un IPD de 0,6 en la solución más diluida.

**Tabla 10.** Diámetros aparentes ( $d_{ap}$ ) e índices de polidispersidad (IPD) de los sistemas formados por el surfactante AOT-CTA en agua a distintas concentraciones de surfactante. T = 25 °C.

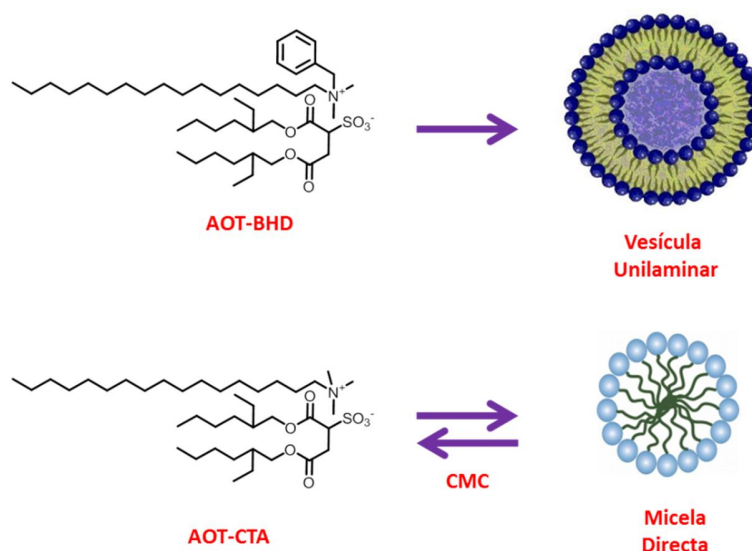
<b>[AOT-CTA] (mg/mL)</b>	<b><math>d_{ap}</math> (nm)</b>	<b>IPD</b>
0,5	54 ±7	0,2
0,1	24 ±7	0,4
0,05	10 ± 7	0,6
0,0001	No se detectó la formación de ningún sistema organizado	

Teniendo en cuenta que los diámetros y el índice de polidispersidad de los sistemas formados por AOT-CTA en agua son afectados por la concentración de surfactante, es posible pensar que los sistemas formados son micelas directas y no vesículas. Es sabido<sup>20</sup> que el tamaño y la forma de estos agregados dependen considerablemente de la concentración de surfactante. También es sabido que estos sistemas presentan una concentración micelar crítica (CMC) por debajo de la cual las moléculas de surfactante se encuentran como monómeros. En este sentido el hecho de que para AOT-CTA no se detectaron sistemas a concentraciones inferiores a 0,05 mg/mL indicaría que las medidas fueron hechas por debajo de la CMC de este surfactante, lo que efectivamente nos lleva a pensar que efectivamente se están formando micelas directas. En general los resultados obtenidos en esta primera parte pueden resumirse según el esquema mostrado en la Figura 104.

Resulta interesante mencionar que para ninguno de los surfactantes precursores fue posible detectar la formación de sistemas organizados en el mismo rango de concentración en el que se estudiaron los surfactantes catiónicos. Aunque existen trabajos que sugieren que AOT y CTAB tienen la capacidad de formar micelas directas en



agua, sus CMC son superiores a  $1 \times 10^{-3}$  M ( $> 1$  mg/mL)<sup>301, 302</sup> por lo que en las concentraciones estudiadas estos surfactantes se encuentran como monómero.



**Figura 104.** Esquema de los sistemas organizados formados por AOT-BHD y AOT-CTA en agua.

En el estudio de las micelas inversas formadas por ambos surfactantes catiónicos planteamos que ambos surfactantes tienen parámetros de empaquetamientos ( $p$ ) diferentes. En el caso de las micelas inversas de AOT-BHD estas presentaron mayor diámetro que las formadas por AOT-CTA y esto fue atribuido a que la presencia del grupo bencilo en AOT-BHD cambia la relación  $V/a_0$  (Ecuación 3) lo que conlleva la formación de agregados micelares más grandes. La diferencia en la estructura de ambos surfactantes también puede ser responsable del tipo de sistemas que forman en medio acuoso. En el caso de AOT-BHD la presencia del grupo bencilo unido a la cabeza polar de BHD<sup>+</sup> hace que este surfactante tenga un valor de  $p$  más cercano a 1, valor en el que se espera los surfactantes formen bicapas y por consiguiente vesículas.

Teniendo en cuenta lo novedosas que resultan las vesículas formadas por AOT-BHD en esta sección nos centraremos en estudiar su morfología y algunas propiedades fisicoquímicas de la bicapa, respectivamente. Sin embargo, antes de mostrar esos resultados, es interesante estudiar si los sistemas organizados (micelas directas y

vesículas) en agua son exclusivos de los surfactantes catiónicos o si las mezclas catiónicas de los surfactantes predecesores muestran estas mismas características. Para esto se estudiaron mezclas de NaAOT y BHDC y NaAOT y CTAB sin eliminar la sal inorgánica formada por sus contraiones originales.

### ***Estudios de mezclas catiónicas en agua***

En la Tabla 11 se muestran los diámetros aparentes de los sistemas formados por la mezcla catiónica de NaAOT y BHDC en diferentes relaciones de mezcla: 25:75, 50:50 y 75:25, respectivamente, evaluadas además a diferentes concentraciones totales de surfactante. Tal como se muestra en dicha tabla, a concentraciones superiores a 0,05 mg/mL en todas las proporciones de la mezcla de surfactantes estudiadas se detectó la formación de sistemas cuyos diámetros varían entre los 20 y 100 nm de acuerdo a la proporción de la mezcla. Sin embargo, dichos sistemas el equipo no detectó sistemas con la capacidad de dispersar luz en soluciones diluidas (0,0001 mg/mL) como si se hizo para el surfactante catiónico AOT-BHD (ver Tabla 9). Aun cuando existen precedentes de la formación de vesículas cuando se realizan mezclas de AOT con surfactantes catiónicos derivadas de sales de amonio cuaternario<sup>144</sup>, los resultados obtenidos permiten pensar que en la mezcla catiónica NaAOT + BHDC no se forman vesículas por lo menos de manera espontánea.

A partir de estos resultados se puede inferir que para que la mezcla de surfactantes NaAOT y BHDC formen vesículas catiónicas unilaminares, es necesario remover el NaCl formado por los contraiones.

De igual manera en la Tabla 12 se muestran los diámetros aparentes de los sistemas formados por la mezcla catiónica de NaAOT y CTAB en diferentes relaciones de mezcla: 25:75, 50:50 y 75:25, respectivamente, evaluadas además a diferentes concentraciones totales de surfactante.

**Tabla 11.** Diámetros aparentes ( $d_{ap}$ ) de los sistemas formados por la mezcla de surfactantes NaAOT y BHDC en agua, en distintas proporciones de mezcla y concentración total de surfactante. T = 25 °C.

[NaAOT+ BHDC] (mg/mL)	$d_{ap}$ (nm)		
	25:75	50:50	75:25
0,1	104 ± 5	107 ± 5	51 ± 3
0,05	90 ± 4	102 ± 5	23 ± 5
0,0001	No se detectó la presencia de sistemas organizados		

Tal como se muestra en la Tabla 12, a concentraciones superiores a 0,05 mg/mL en todas las proporciones de la mezcla de surfactantes estudiadas se detectó la formación de sistemas cuyos diámetros varían entre los 10 y 70 nm de acuerdo a la proporción de la mezcla. Sin embargo, en soluciones diluidas (0,0001 mg/ml) el equipo no detecto sistemas con que dispersen la luz, tal como ocurrió con el surfactante cataniónico AOT-CTA (ver Tabla 10). Estos resultados indican que al igual que ocurre con el surfactante cataniónico AOT-CTA, la mezcla de surfactantes NaAOT + CTAB forma micelas directas en medio acuoso. Se puede decir que en el caso de este par de surfactantes la eliminación de NaBr formado por los contraiones originales no afecta el tipo de sistemas organizados formados en agua.

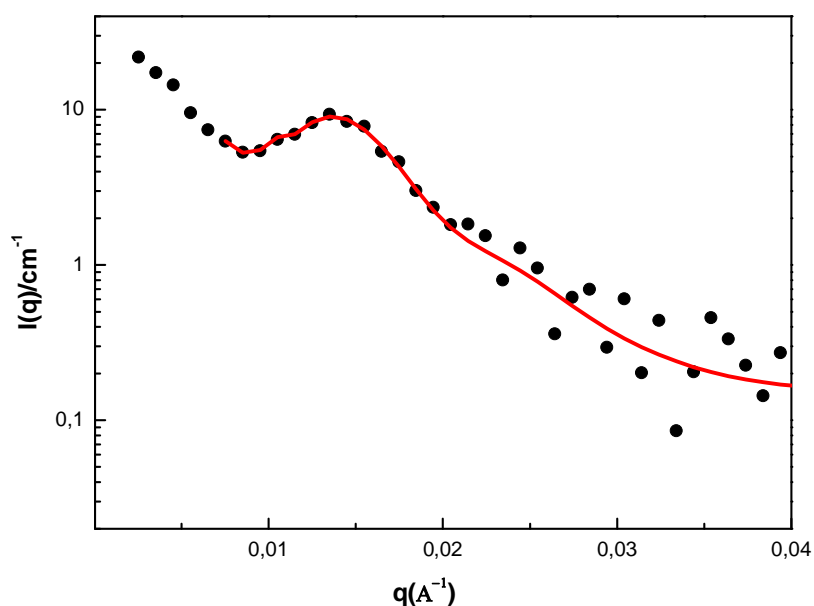
**Tabla 12.** Diámetros aparentes ( $d_{ap}$ ) de los sistemas formados por la mezcla de surfactantes NaAOT y CTAB en agua, en distintas proporciones de mezcla y concentración total de surfactante. T = 25 °C.

[NaAOT+ CTAB] (mg/mL)	$d_{ap}$ (nm)		
	25:75	50:50	75:25
0,1	24 ± 3	47 ± 3	70 ± 4
0,05	10 ± 3	26 ± 4	67 ± 5
0,0001	No se detectó la presencia de sistemas organizados		

Los próximos incisos de esta sección de resultados estarán enfocadas en el estudio de las vesículas formadas por AOT-BHD de manera espontánea.

### ***Determinación del tamaño y morfología de las vesículas formadas por AOT-BHD***

Aunque los datos obtenidos por DLS (ver Tabla 9) dan una idea clara que AOT-BHD puede formar vesículas de manera espontánea, para evaluar si las mismas eran efectivamente unilaminares fue necesario recurrir a la técnica de dispersión de rayos X a bajos ángulos (SAXS). En la Figura 105 se muestra el patrón de dispersión de rayos X de las vesículas formadas por AOT-BHD en agua a 24 °C.



**Figura 105.** Patrón de difracción de rayos X (SAXS) del sistema AOT-BHD/H<sub>2</sub>O a 24 °C.  
[AOT-BHD] = 5 mg/mL.

Los datos experimentales se ajustaron usando varios modelos, siendo el de vesícula con una única bicapa “single Gaussian-diffuse lamellar shell” descrito por Gradelski y colaboradores<sup>303</sup>, el que presentó mejor ajuste. El modelo utilizado para el ajuste de estos datos será explicado en el Anexo B. La estructura de la bicapa fue simulada asumiendo un perfil gaussiano para el exceso de la densidad electrónica. El perfil gaussiano de la bicapa sugiere un comportamiento blando de la pared de la vesícula, probablemente por la penetración del agua externa. En la Tabla 13 se muestran los parámetros más relevantes de las vesículas de AOT-BHD obtenidos a partir del mencionado ajuste (Figura 105).

**Tabla 13.** Resultados extraídos del ajuste gaussiano del patrón de difracción de rayos X (SAXS) del sistema AOT-BHD/H<sub>2</sub>O a 24 °C. [AOT-BHD] = 5 mg/mL.

Parámetro	Valor Ajustado	Desviación Estándar
Diámetro de la Vesícula (nm)	62,6	14,0
Espesor de la capa (nm)	3,3	1,7
Polidispersidad del radio	0,15	0,04

Los resultados obtenidos con la técnica de SAXS confirman el análisis hecho de los resultados obtenidos por DLS, mostrando que efectivamente AOT-BHD tiene la capacidad de formar vesículas de manera espontánea en agua y que dichas vesículas son esféricas y unilaminares. La diferencia en los tamaños encontrados entre DLS y SAXS puede atribuirse a que el modelo utilizado para el ajuste de los resultados de SAXS es para una bicapa difusa, que no contempla todo el espesor de la bicapa, tal como se explica en el Anexo B.

Las vesículas unilaminares formadas por AOT-BHD ofrecen una bicapa novedosa que debe ser caracterizada y estudiada a profundidad para poder pensar en la aplicación de estos sistemas en diferentes aspectos de la ciencia y la industria.

## ***Estudio de propiedades fisicoquímicas de las vesículas de AOT-BHD***

Continuando con la caracterización de las vesículas unilaminares formadas por AOT-BHD, se realizaron estudios mediante las técnicas invasivas de espectroscopia de absorción y emisión, cuyos resultados serán descritos a continuación. Para realizar dichos estudios se utilizaron las moléculas pruebas HC (Figura 47) y PRODAN (Figura 51), las cuales como se mencionó en la introducción pueden brindar información sobre las propiedades fisicoquímicas de la bicapa (micropolaridad, microviscosidad, capacidad donora de electrones) de estos sistemas. En primer lugar se detallan los resultados obtenidos para la molécula prueba HC y seguidamente los estudios con la molécula prueba PRODAN.

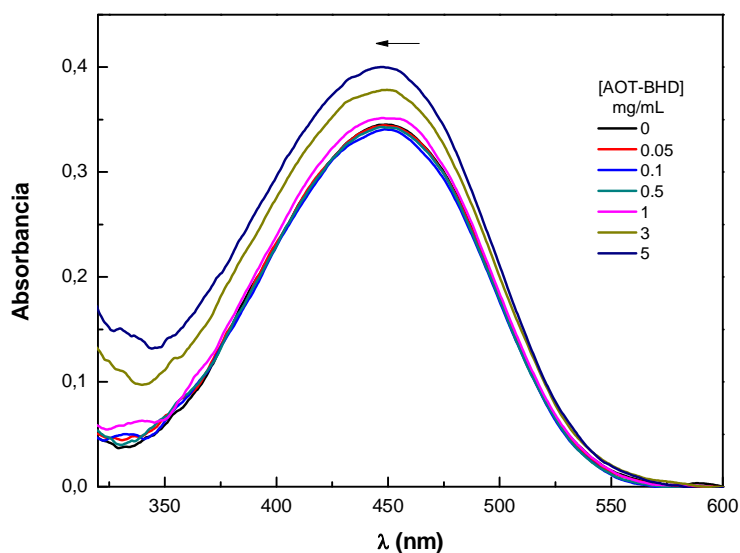
### ***Caracterización de la bicapa utilizando la molécula prueba HC***

Las experiencias de DLS y SAXS permitieron establecer que por lo menos hasta una concentración de 5 mg/mL no existen cambios de fase que podrían esperarse al aumentar la concentración de surfactante. Debido a esto todos los estudios detallados a continuación en los que se varió la concentración de AOT-BHD fueron realizados hasta un máximo de 5 mg/mL asegurándonos que en todo momento nos encontramos estudiando vesículas unilaminares.

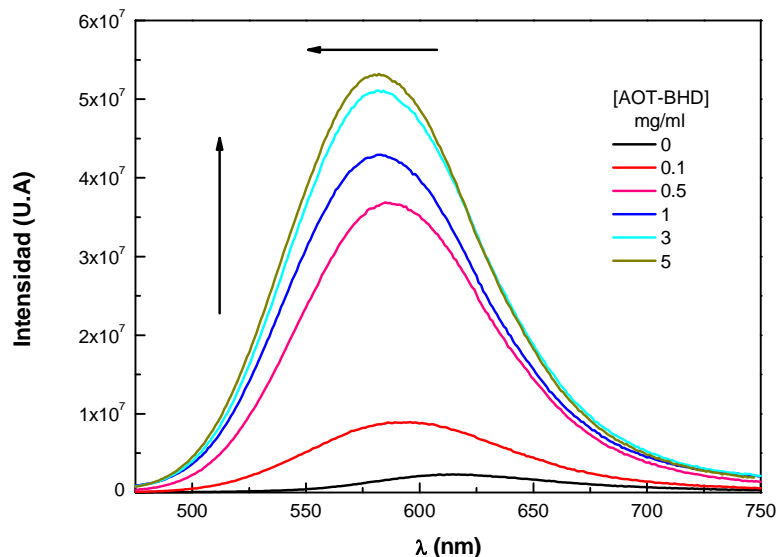
En las Figuras 106 y 107 se muestran los espectros de absorción y de emisión de HC, respectivamente, a medida que se aumentó la concentración de surfactante. Tal como se observa en la Figura 106 el máximo de absorción de HC se mantiene prácticamente constante al aumentar la concentración de AOT-BHD, mostrando un leve corrimiento hipsocrómico de solo 3 nm. Por otro lado, los espectros de emisión (Figura 107) mostraron un aumento considerable de la intensidad de emisión y un desplazamiento

hipsocrómico con el aumento de la concentración de surfactante. El desplazamiento de dicho máximo fue de alrededor de 31 nm, pasando de estar en 615 nm en agua pura a 584 nm en la concentración máxima de surfactante estudiada.

Resulta interesante hacer una comparación entre los resultados obtenidos en las vesículas catiónicas de AOT-BHD, con aquellos previamente reportados para vesículas tradicionales formadas por el fosfolípido di-oleoil-fosfatidilcolina, DOPC (Figura 18). En la Figura 108 se muestran los desplazamientos del máximo de emisión de HC en vesículas de AOT-BHD y DOPC.



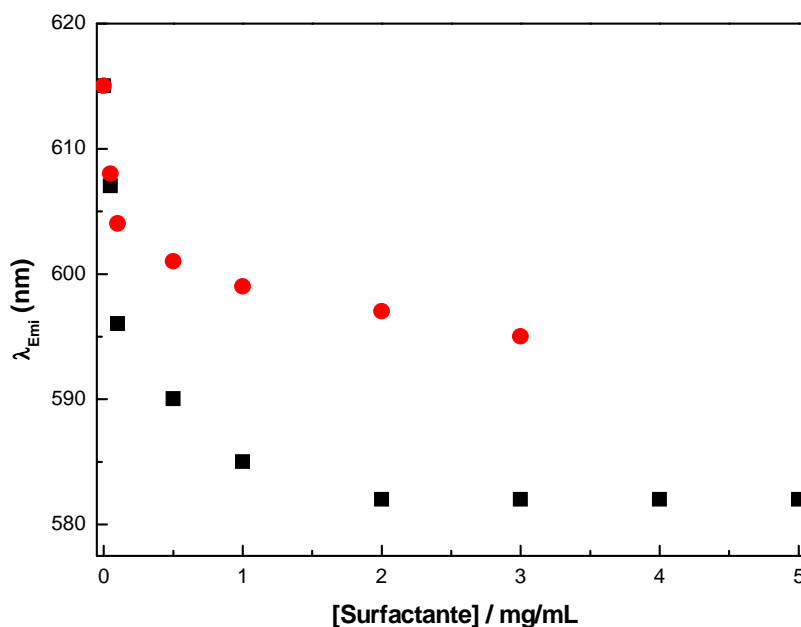
**Figura 106.** Espectros de absorción de HC en vesículas de AOT-BHD a media que aumenta la [AOT-BHD]. [HC] =  $1 \times 10^{-5}$  M.



**Figura 107.** Espectros de emisión de HC en vesículas de AOT-BHD a medida que aumenta la [AOT-BHD].  $\lambda_{Exc} = \lambda_{Max Abs. [HC] = 1 \times 10^{-5} M$ .

Tal como se muestra en la Figura 108 los desplazamientos de los máximos de la banda de emisión en las vesículas de AOT-BHD difieren con los informados por Moyano y colaboradores<sup>253</sup> en el estudio de las vesículas formadas por DOPC. Ellos encontraron que el espectro de absorción no mostraba ningún cambio con el aumento de la concentración de DOPC. Por otro lado, los espectros de emisión tuvieron un desplazamiento hipsochrómico de 20 nm en el rango de concentraciones estudiadas. Estos resultados fueron explicados de la siguiente manera; a medida que aumenta la concentración de DOPC, HC se va incorporando en la bicapa sensando un ambiente menos polar que en el agua pura.<sup>253</sup> De igual manera HC también sensa un ambiente rico en electrones, probablemente porque se ubica cerca al grupo fosfato de la molécula de DOPC.<sup>259</sup>

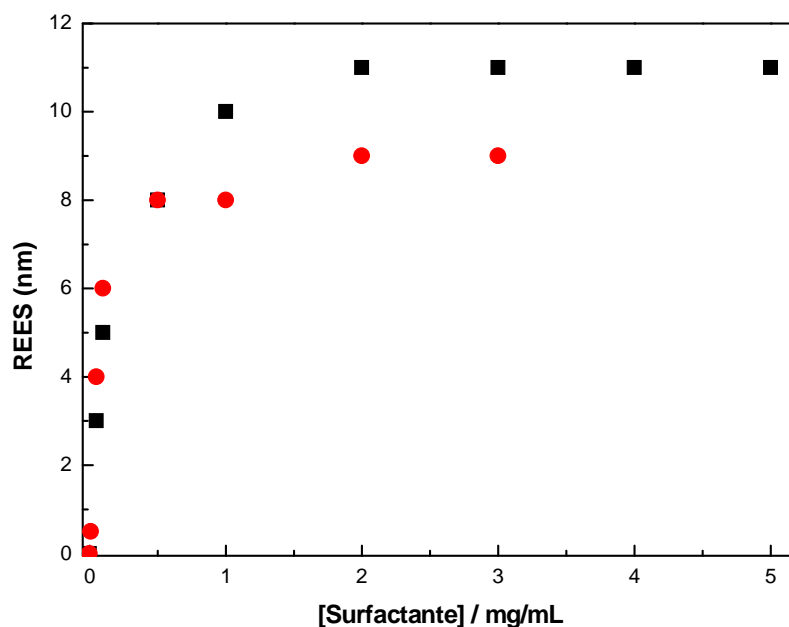




**Figura 108.** Máximos de emisión de HC en las vesículas de (■) AOT-BHD y (●) DOPC a medida que aumenta la [surfactante]. [HC] =  $1 \times 10^{-5}$  M. Valores en DOPC tomados de la referencia 253

Teniendo en cuenta los estudios reportados para HC en medio homogéneo y los antecedentes explicados en vesículas de DOPC, se puede pensar que en las vesículas de AOT-BHD, la molécula prueba se incorpora dentro de la bicapa, llevando al aumento en la intensidad en los espectros de emisión de HC. En la bicapa HC sensa un ambiente menos polar que en el agua pura y por ende mostrando un desplazamiento hipsocrómico de la banda de emisión. De igual manera es posible que una vez incorporada en la bicapa, HC se ubique en una zona rica en electrones posiblemente cerca al grupo succinato del anión AOT.

Continuando con la caracterización de las vesículas formadas por AOT-BHD mediante el uso de la molécula prueba HC, se utilizó la técnica de REES. En la Figura 109 se muestran los valores de REES de HC en vesículas de AOT-BHD y DOPC a medida que se aumenta la concentración de surfactante.



**Figura 109.** Valores de REES de la molécula HC en vesículas de AOT-BHD (■) y DOPC (●) al variar la [surfactante].  $REES = \Delta\lambda_{Emi} = (\lambda_{Emi}^{max} (\lambda_{Exc} = 510nm)) - (\lambda_{Emi}^{max} (\lambda_{Exc} = \lambda_{max\ Abs}))$  [HC] =  $1 \times 10^{-5}$  M. Valores DOPC tomados de la referencia 253.

Como se observa en la Figura 109, HC experimenta REES a medida que se incorpora en las vesículas de AOT-BHD. Los valores de REES alcanzados llegan a ser aproximadamente de 11 nm y son característicos de una molécula prueba en un medio restringido. Moyano y colaboradores<sup>253</sup> también observaron que HC experimenta REES a medida que se incorpora en las vesículas de DOPC. Ellos reportaron valores cercanos a los 9 nm, similares a los encontrados para las vesículas de AOT-BHD. Esto indicaría que a pesar de las diferencias encontradas en cuanto a la polaridad y capacidad donora de electrones entre ambas bicapas, su microviscosidad parece ser similar.

Se sabe que los tiempos de vida de fluorescencia ( $\tau$ ) de HC aumentan considerablemente una vez que la molécula prueba se encuentra incorporada en un sistema organizado (vesícula).<sup>259</sup> Mientras que en agua el  $\tau$  de HC es cercano a los 11 ps<sup>304</sup> en las vesículas de DOPC es cercano 1,5 ns.<sup>253</sup> También se sabe que una vez incorporada en una vesícula los  $\tau$  de algunas hemicianinas como HC muestran dependencia del  $\lambda_{Emis}$ .<sup>253</sup> Teniendo en cuenta lo anterior, resultó interesante estudiar los  $\tau$  HC una vez incorporada en las vesículas de AOT-BHD.

En la Tabla 14 se muestran los  $\tau$  de HC incorporada en vesículas de AOT-BHD a diferentes  $\lambda_{Emis}$ . En dicha tabla se puede observar que todos los decaimientos obtenidos ajustaron con una ecuación biexponencial indicando la presencia de dos tiempos de vida de fluorescencia. Sin embargo en todos los ajustes obtenidos claramente se puede ver una población mayoritaria, con % por encima de 90, cuyos  $\tau$  se encuentran por encima de 1 ns y otra población minoritaria que presenta  $\tau$  inferiores a 0,1 ns. Teniendo en cuenta que el límite de resolución del equipo utilizado es cercano a 0,1 ns, la aparición de la población minoritaria puede atribuirse al ajuste matemático necesario al momento de calcular los  $\tau$  y no al tiempo de vida de fluorescencia de HC. De acuerdo a esto el análisis de resultados se hizo utilizando únicamente los  $\tau$  de la población mayoritaria.

**Tabla 14.** Tiempos de vida de fluorescencia de HC en vesículas de AOT-BHD a diferentes  $\lambda_{Emis}$ .  $\lambda_{Exc} = 450$  nm. [AOT-BHD] = 2 mg/mL. [HC] =  $1 \times 10^{-5}$  M.

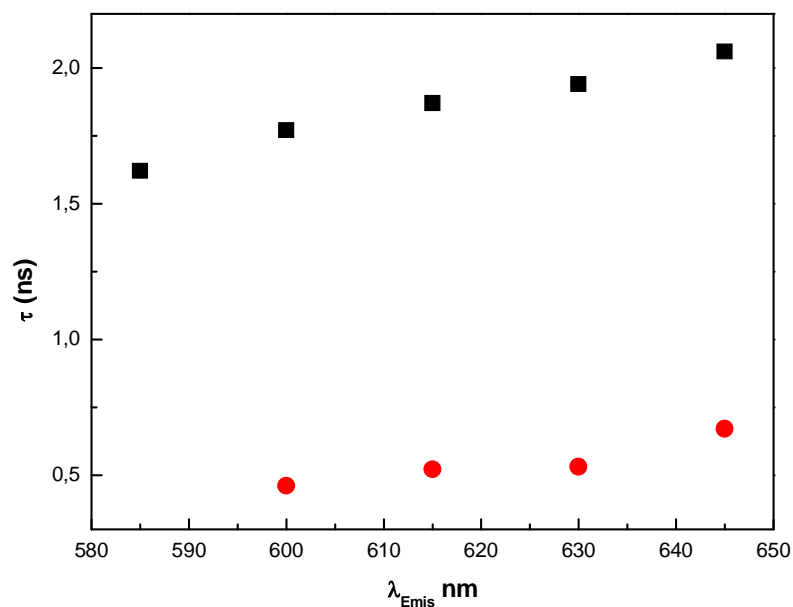
$\lambda_{Emis}$ (nm)	$\tau_1$	%	$\tau_2$	%	$\chi^2$
585	0,08	5,78	1,5	94,22	1,07
600	0,08	4,82	1,7	95,18	1,18
615	0,07	3,99	1,8	96,01	1,22
630	0,01	4,86	1,9	95,14	1,20
645	0,01	6,88	2,1	93,12	1,25

En la Tabla 14 se puede observar que los tiempos de vida de HC incorporada en las vesículas de AOT-BHD son mucho más largos que el valor reportado para HC en agua

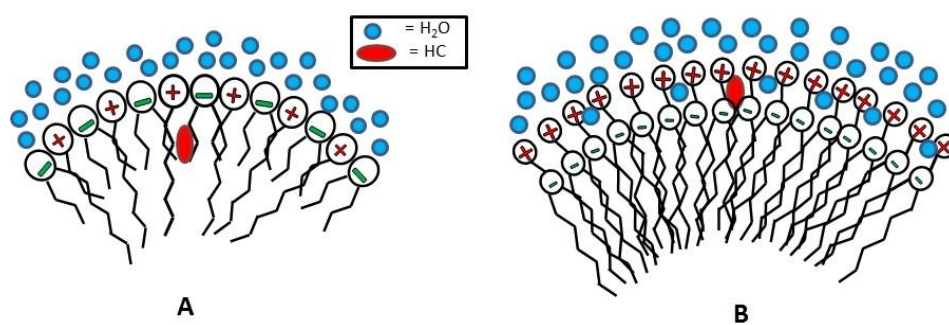
pura.<sup>304</sup> El  $\tau$  de HC en agua es de 0.01 ns, mientras que nuestros resultados muestran  $\tau$  superiores a 1.5 ns. Como se ha mencionado anteriormente, una vez incorporada en la vesícula HC se encuentra en un ambiente mucho menos polar que el agua, lo que conlleva al aumento del  $\tau$ . De igual manera se puede observar como el  $\tau$  de HC aumenta a medida que se mueve la  $\lambda_{\text{Emis}}$  al rojo de la banda de emisión. Este comportamiento ya fue observado por Moyano y colaboradores<sup>253</sup> para HC en vesículas de DOPC y fue atribuido a que la bicapa ofrece un medio con movimiento restringido para HC.

En la Figura 110 se muestran los  $\tau$  a diferentes  $\lambda_{\text{Emis}}$ , de HC incorporada en vesículas de AOT-BHD y DOPC a  $\lambda_{\text{Exc}}$  fija (450 nm). Tal como se observa en la Figura 110, HC presenta  $\tau$  más largos en las vesículas de AOT-BHD que en las de DOPC. Mientras en AOT-BHD observamos  $\tau$  cercanos al 1,5 ns en DOPC los  $\tau$  obtenidos están alrededor del 0.5 ns. Estas diferencias pueden atribuirse al microentorno que rodea a HC en cada una de las bicapas. En las vesículas de DOPC, HC se encuentra interactuando con el grupo fosfato del fosfolípido en una zona más cercana al agua externa.<sup>253</sup> Esto causa una inhibición de la emisión de HC y por ende  $\tau$  cortos. En el caso de AOT-BHD hemos observado que HC se encuentra en un ambiente menos polar y más donador de electrones que en DOPC, probablemente cercana al grupo succinato del anión AOT. Dicho microentorno se encontraría más alejado del agua externa lo que disminuye la inhibición de la fluorescencia y permite obtener  $\tau$  más largos.

El estudio de las vesículas formadas por AOT-BHD mediante el uso de la molécula prueba HC nos permitió establecer que la bicapa formada por AOT-BHD ofrece un ambiente poco polar y muy donador de electrones en el que la molécula prueba se puede incorporar fácilmente. Además estos estudios permitieron establecer diferencias con las vesículas formadas por fosfolípidos tradicionales como DOPC. En las vesículas de AOT-BHD, HC se ubica cerca al grupo succinato de AOT alejada del agua externa, mientras que en las vesículas de DOPC se encuentra cerca al grupo fosfato de la cabeza polar del fosfolípido en una región más acuosa. En la Figura 111 se muestran representaciones esquemáticas de la ubicación de HC en las vesículas formadas por AOT-BHD y DOPC.



**Figura 110.** Tiempos de vida de fluorescencia ( $\tau$ ) de HC en vesículas de (■) AOT-BHD y (●) DOPC a diferentes  $\lambda_{Emis}$ .  $\lambda_{Exc} = 450\text{nm}$ .  $[\text{HC}] = 1 \times 10^{-5} \text{ M}$ . Valores DOPC tomados de la referencia 253.



**Figura 111.** Representación esquemática de HC incorporada en las vesículas de (A) AOT-BHD y (B) DOPC.

Continuando con la caracterización de las vesículas formadas por AOT-BHD, se decidió utilizar la molécula prueba PRODAN, la cual nos puede dar información sobre la micropolaridad de la bicapa.

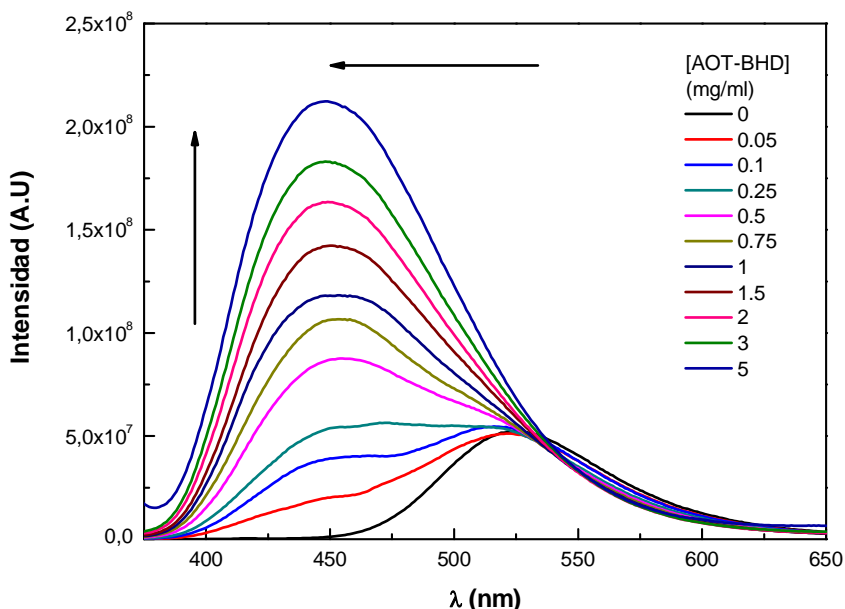
### ***Caracterización de la bicapa utilizando la molécula prueba PRODAN***

Antes de presentar los resultados obtenidos en este estudio es necesario aclarar algunos aspectos sobre la molécula prueba PRODAN. Tal como se explicó en la sección 2.VIII.2.1, PRODAN puede ser utilizada como molécula en el estudio de distintos sistemas organizados. Los estudios en medio homogéneo a través de las correlaciones de Kamlet y Taft establecieron que PRODAN permite sensor la micropolaridad de su entorno, mostrando corrimientos hipsocromicos a medida que esta propiedad disminuye.<sup>259</sup> Además de esto se conoce que PRODAN sufre procesos de agregación en agua a concentraciones mayores a  $1 \times 10^{-5}$  M.<sup>259</sup> Este agregado se evidencia con la aparición de una banda de emisión con máximo a 430 nm, mientras que PRODAN como monómero presenta un máximo de emisión a 525 nm. Moyano y colaboradores<sup>259</sup> reportaron que no existe un claro punto isoemisivo a medida que aumenta la concentración de PRODAN agregado con respecto al monómero. Esto estaría indicando que el agregado formado es de orden superior en el que varias moléculas de PRODAN participan en su formación. Ellos también observaron que este agregado presenta un  $\tau$  superior a los 14 ns, mientras que en caso de PRODAN como monómero los  $\tau$  encontrados son inferiores a los 2 ns. Teniendo en cuenta esto último la concentración de trabajo utilizada en los estudios de PRODAN en las vesículas de AOT-BHD fue de  $5 \times 10^{-6}$  M.

La banda de absorción de PRODAN no mostró ningún cambio a medida que se aumentó la concentración de AOT-BHD. En todo el rango de concentraciones estudiado el máximo de la banda de absorción se mantuvo en 355 nm. Por otro lado, la banda de emisión de PRODAN si mostró cambios considerables a medida que se aumentó la concentración de surfactante. En la Figura 112 se muestran los espectros de emisión de PRODAN a medida que aumenta la concentración de AOT-BHD. En la dicha figura se

puede observar que existen cambios notorios en la banda de emisión de PRODAN a medida que aumenta la concentración de surfactante. En agua pura PRODAN presenta una banda de emisión simétrica con un máximo a 525 nm. Con la primera adición de AOT-BHD, la banda empieza a deformarse, apareciendo un hombro a 452 nm. A medida que aumenta la concentración de surfactante el hombro aumenta en intensidad hasta que a una concentración de 0.5 mg/mL de AOT-BHD pasa a ser la banda principal. Por último a una concentración de 5 mg/mL de AOT-BHD, PRODAN presenta una banda de emisión simétrica con un máximo a 448 nm, indicando que no solo la intensidad de la banda aumenta sino que también su máximo se desplaza de manera hipsocrómica.

En un estudio análogo en el que se utilizó PRODAN como molécula prueba en vesículas de DOPC, Moyano y colaboradores<sup>259</sup> obtuvieron resultados diferentes. Ellos observaron que la banda de emisión de PRODAN se desplazaba hipsocromicamente con el aumento de la concentración de DOPC, pasando de 525 nm a 494 nm, además de la aparición de un hombro a 430 nm. Estos resultados indicaron que PRODAN se incorpora en la bicapa de DOPC, sensando un ambiente menos polar y por consiguiente mostrando un desplazamiento hipsocrómico de la banda de emisión. Además de esto, el hombro a 430 nm fue asignado a moléculas de PRODAN ubicadas en otra región de la vesícula. Es decir la emisión a 495 nm corresponde a PRODAN ubicado en una región más polar de la bicapa, mientras que la emisión a 430 nm se atribuye a PRODAN ubicado en una región menos polar de la bicapa.<sup>259</sup>



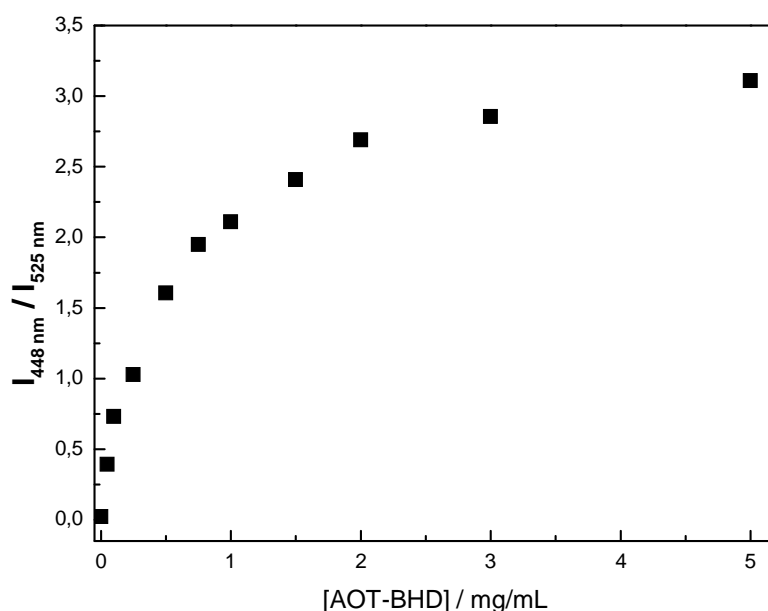
**Figura 112.** Espectro de emisión de PRODAN en vesículas de AOT-BHD/H<sub>2</sub>O a medida que aumenta la [AOT-BHD]. [PRODAN] = 5x10<sup>-6</sup> M.

En el caso de los resultados obtenidos para AOT-BHD es posible asignar la banda a 448 nm a las moléculas de PRODAN que se van incorporando a la bicapa, mientras que la banda a 525 nm corresponde a las moléculas de PRODAN que siguen en el agua. En la Figura 113 se muestra la relación de intensidades entre las bandas a 448 nm y 525 nm ( $I_{448} / I_{525}$ ) en función de la concentración de surfactante.

Como se observa en dicha figura a concentraciones inferiores a 0,5 mg/mL de AOT-BHD la relación de intensidad de emisión entre ambas bandas es inferior a 1 indicando una contribución mayoritaria de la banda a 525 nm indicando que no todas las moléculas de PRODAN se han incorporado a la bicapa. A concentraciones más altas que 0,5 mg/mL la relación de intensidades pasa a ser mucho mayor que 1 indicando una contribución mayoritaria de la banda 448 nm que se atribuye a la incorporación de un mayor número de moléculas de PRODAN en la bicapa. A concentraciones mayores a 2 mg/mL la



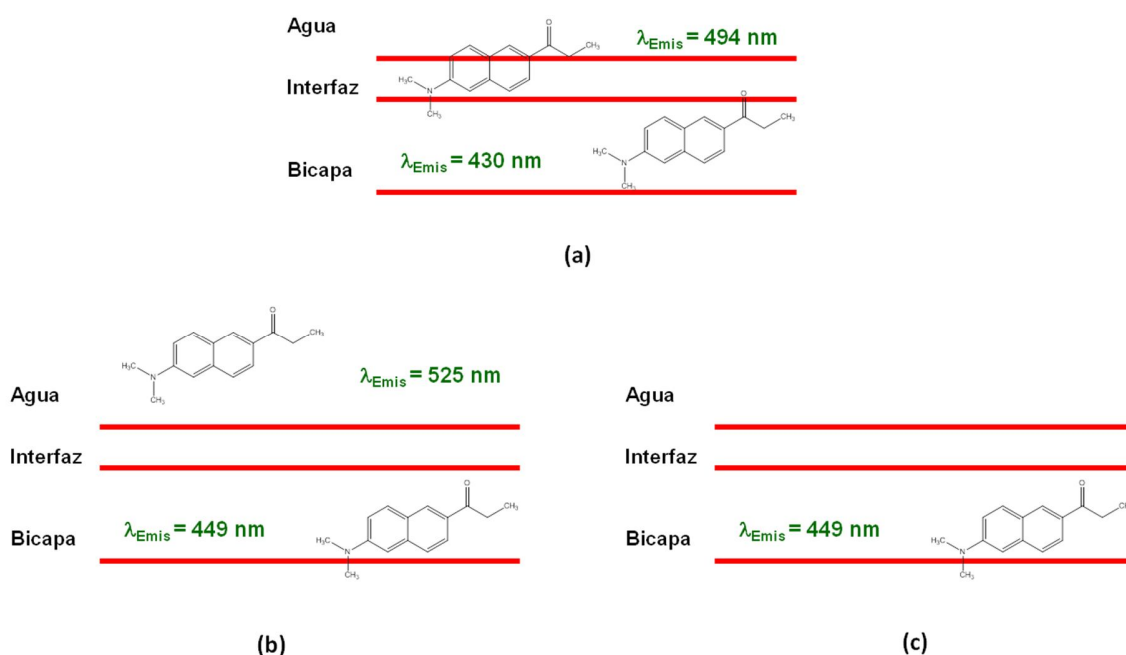
intensidad de la banda en 448 nm es 2 veces mayor que la intensidad a 525 nm indicando la incorporación total de PRODAN en la bicapa. Es necesario indicar que a concentraciones altas de AOT-BHD la banda de emisión de PRODAN aparece simétrica, indicando que PRODAN se ubica en una única zona de la bicapa y no en dos como ocurre en las vesículas de DOPC. Teniendo en cuenta que el máximo de emisión de PRODAN en AOT-BHD se encuentra a una  $\lambda$  menor que el observado en DOPC, es posible pensar que la molecular prueba se ubica en la región menos polar de la bicapa.



**Figura 113.** Relación de intensidades a 448 nm y 525 nm ( $I_{448} / I_{525}$ ) del espectro de emisión de PRODAN en las vesículas de AOT-BHD a medida que aumenta la [AOT-BHD]. [PRODAN] =  $5 \times 10^{-6}$  M.

En la Figura 114 se muestra una representación esquemática del reparto de PRODAN en vesículas de DOPC y de AOT-BHD a distintas concentraciones de surfactante.

**En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”**

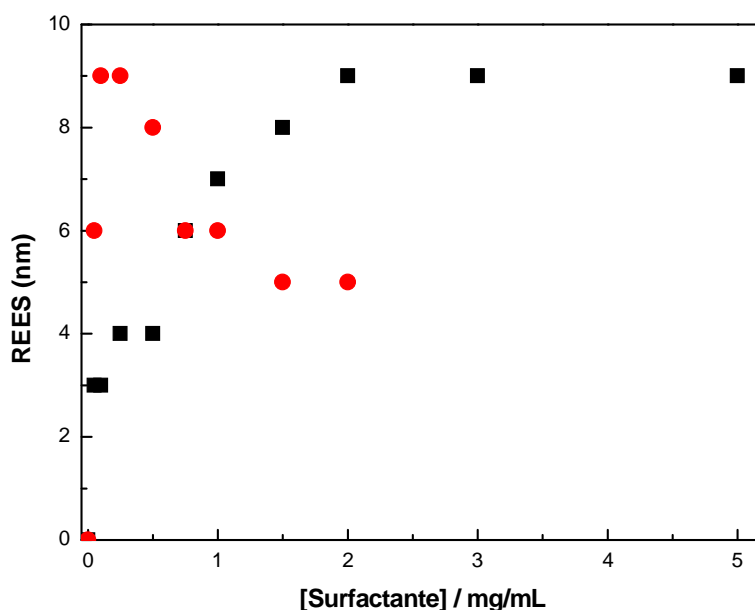


**Figura 114.** Representación esquemática del reparto de PRODAN en las vesículas de (a) DOPC (1 mg/mL); (b) AOT-BHD (< 0,5 mg/mL) (c) AOT-BHD (> 2 mg/mL). Esquema (a) adaptado de la referencia 259.

También se realizaron estudios de REES con el fin de obtener información sobre la microviscosidad del microentorno en el que se ubica PRODAN en las vesículas de AOT-BHD. En la Figura 115 también se muestran los resultados de REES obtenidos en un estudio similar en vesículas de DOPC.<sup>259</sup> En dicha figura se puede observar como a medida que crece la concentración de surfactante los valores de REES experimentados por PRODAN aumentan considerablemente, llegando a alcanzar un valor de 9 nm. Esto confirma aún más que al incorporarse en la bicapa PRODAN se encuentra en un microentorno con movimiento restringido.

Tal como se observa en la Figura 115 el comportamiento difiere considerablemente del obtenido en vesículas de AOT-BHD. Moyano y colaboradores<sup>259</sup> que el REES experimentado por PRODAN aumenta hasta 9 nm a concentraciones inferiores a 0,15

mg/mL de DOPC y luego disminuye hasta 5 nm con el aumento de la concentración de fosfolípido. Este comportamiento fue explicado teniendo en cuenta dos efectos que ocurren durante la incorporación de PRODAN a la bicapa. El primero tiene que ver con la incorporación gradual de la molécula prueba desde el agua hacia la bicapa, lo que conlleva un reparto de la molécula entre el agua y la bicapa. Es decir existen dos especies que emiten de diferentes entornos y el segundo tiene que ver con el fenómeno de REES propiamente dicho en donde la microviscosidad del medio afecta la relajación del solvente alrededor de PRODAN. A concentraciones inferiores a 0,15 mg/mL el primer efecto es dominante lo que lleva a un crecimiento pronunciado del REES, mientras que a concentraciones más altas es el segundo efecto el que domina llevando a una disminución del REES observado.



**Figura 115.** Valores de REES de la molécula PRODAN en vesículas de (■) AOT-BHD y (●) DOPC al variar la [Surfactante].  $REES = \Delta\lambda_{Emi} = (\lambda_{Emi}^{max} (\lambda_{Exc} = 410nm)) - (\lambda_{Emi}^{max} (\lambda_{Exc} = \lambda_{max Abs}))$ . [PRODAN] =  $5 \times 10^{-6}$  M. Valores de DOPC tomados de la referencia 259.

En el caso de AOT-BHD se observó que el REES crece paulatinamente hasta estabilizarse en 9 nm a concentraciones mayores a 1 mg/mL. Esto puede atribuirse a la

---

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

---

incorporación de PRODAN a la bicapa en donde sensa un ambiente de mayor viscosidad que conlleva el aumento del REES. Una vez que PRODAN se incorpora en la bicapa el valor de REES se estabiliza.

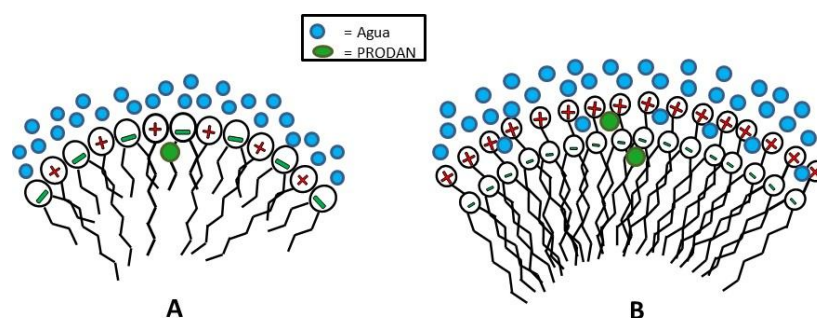
Por último se estudiaron los tiempos de vida de fluorescencia,  $\tau$ , de PRODAN en las vesículas de AOT-BHD. En la Tabla 15 se muestran los  $\tau$  medidos para PRODAN a diferentes concentraciones de AOT-BHD.

**Tabla 15.** Tiempos de vida de fluorescencia de PRODAN en vesículas de AOT-BHD a diferentes [AOT-BHD].  $\lambda_{Exc} = 378$  nm.  $\lambda_{Emis} = 525$  nm. [PRODAN] =  $5 \times 10^{-6}$  M.

[AOT-BHD] mg/mL	$\tau_1$	%	$\tau_2$	%	$\chi^2$
0	0,7	50,63	2,1	40,37	1,13
0,5	0,6	39,11	3,8	60,89	1,12
1,5	0,7	9,43	3,8	90,57	1,15
3			4,1	100	1,14
5			4,0	100	1,31

En la Tabla 15 se puede observar que los  $\tau$  de PRODAN presentan un ajuste biexponencial en agua pura ([AOT-BHD] = 0). A partir de este ajuste se pudieron determinar dos tiempos de vida de 0,71 y 2,12 ns con porcentajes de contribución similares. Estos valores corresponden a los reportados en la literatura<sup>259, 305</sup> y fueron asignados a PRODAN emitiendo desde dos estados distintos, uno localmente excitado y otro de transferencia de carga.<sup>259</sup> Por otro lado, se puede observar que a bajas concentraciones de AOT-BHD se obtienen ajustes biexponenciales con una población mayoritaria que presenta  $\tau$  superior a los 3,5 ns. Esta población puede atribuirse a PRODAN incorporado en la bicapa de AOT-BHD en donde el ambiente menos polar y con mayor restricción de movimiento permite  $\tau$  más largos. A medida que aumenta la

concentración de surfactante el porcentaje de contribución de dicha población aumenta considerablemente hasta que a concentraciones mayores a 1,5 mg/mL los ajustes pasan a ser monoexponenciales indicando la incorporación total de la molécula a la bicapa. En las concentraciones más altas de surfactante estudiadas los  $\tau$  se encuentran alrededor de 4 ns, valores similares a los reportados por Moyano y colaboradores para vesículas de DOPC.<sup>259</sup> Es necesario notar que en ninguna de las concentraciones de AOT-BHD estudiadas aparece el  $\tau$  asignado a PRODAN agregado el cual es cercano a los 14 ns en agua. Estos resultados nos confirman que PRODAN se incorpora completamente en la bicapa de AOT-BHD en forma de monómero y que lo hace en un solo sitio de la bicapa y no repartido en dos regiones como ocurre en vesículas de DOPC. En la Figura 116 se muestra una representación esquemática de la ubicación de PRODAN en las vesículas de AOT-BHD y DOPC.



**Figura 116.** Representación esquemática de PRODAN incorporada en las vesículas de (A) AOT-BHD y (B) DOPC.

El empleo de las moléculas pruebas HC y PRODAN nos permitió estudiar características fisicoquímicas como la micropolaridad, microviscosidad y capacidad donora de electrones de las vesículas formadas por AOT-BHD. Estos estudios también nos dieron una idea aproximada de la manera en la que estas vesículas pueden incorporar moléculas catiónicas (HC) y neutras (PRODAN). Teniendo en cuenta que las vesículas tradicionales han sido ampliamente utilizadas como sistemas de nanotransporte de medicamentos; resultó interesante cuantificar la incorporación de estas moléculas pruebas de tal manera que sirvan como modelo para el estudio de la incorporación de fármacos en las vesículas de AOT-BHD.

### ***Incorporación de moléculas pruebas en vesículas de AOT-BHD***

HC se incorpora desde el agua a la bicapa por lo que se puede suponer un proceso de reparto entre las vesículas y el solvente externo. Para evaluar el reparto sufrido por HC se calculó su constante de reparto ( $K_p$ ) en este sistema. Para calcular dicha constante se hizo uso del modelo de la pseudofase (ver sección 2.III.3.1). Este modelo considera el reparto de HC entre la vesícula y el agua, es decir se considera a las vesículas como una pseudo-fase distinta cuyas propiedades son independientes de la concentración de AOT-BHD. En este modelo solo se consideran dos sitios de solubilización, el solvente externo y la bicapa del surfactante por lo que el equilibrio del reparto puede representarse según la Ecuación 48.



A partir de dicho equilibrio se puede definir la  $K_p$  según la Ecuación 49.

$$K_p = \frac{[HC]_U}{[HC]_A [AOT-BHD]} \quad 49.$$

En donde  $[HC]_U$ ,  $[HC]_A$  y  $[AOT-BHD]$  representan las concentraciones de: HC incorporada a la vesícula, HC en el agua y del surfactante, respectivamente. Es posible calcular la  $K_p$  a partir de los cambios en la intensidad de emisión de la molécula prueba a una  $\lambda$  fija a medida que se varía la concentración de AOT-BHD.<sup>259</sup> Para esto se debe mantener constante la concentración de molécula prueba y tener en cuenta que la absorbancia en la  $\lambda$  de excitación elegida sea constante.<sup>242</sup> En este caso la intensidad de la fluorescencia está dada por la Ecuación 50.

$$I = I_A + I_U \quad 50.$$

En donde  $I_A$  representa la intensidad de emisión de HC en el agua e  $I_U$  la intensidad de emisión de HC incorporada en la bicapa. Si se reemplazan  $I_A$  e  $I_U$  por sus respectivas expresiones (Ecuaciones 51 y 52) se obtiene la Ecuación 53.

$$I_A = 2,303 I_0 \Phi_A \epsilon_A [HC]_A \quad 51.$$

$$I_U = 2,303 I_0 \Phi_U \epsilon_U [HC]_U \quad 52.$$

$$I = 2,303 I_0 \Phi_U \epsilon_U [HC]_U + 2,303 I_0 \Phi_A \epsilon_A [HC]_A \quad 53.$$

Donde  $I_0$  es la intensidad de la luz incidente y  $\Phi_A$ ,  $\Phi_U$ ,  $\epsilon_A$  y  $\epsilon_U$ , son los rendimientos cuánticos de fluorescencia y los coeficientes de absorción molar de HC en el agua e incorporadas en la bicapa vesicular, respectivamente. Si se divide el lado derecho de la Ecuación 53 por la absorbancia total de la solución,  $A_T$ , se obtiene la fracción de luz incidente absorbida por cada especie. De esta manera se obtiene, la Ecuación 54.

$$I^\lambda = \frac{2,303 (I_0 \Phi_U \epsilon_U [HC]_U + I_0 \Phi_A \epsilon_A [HC]_A)}{A_T} \quad 54.$$

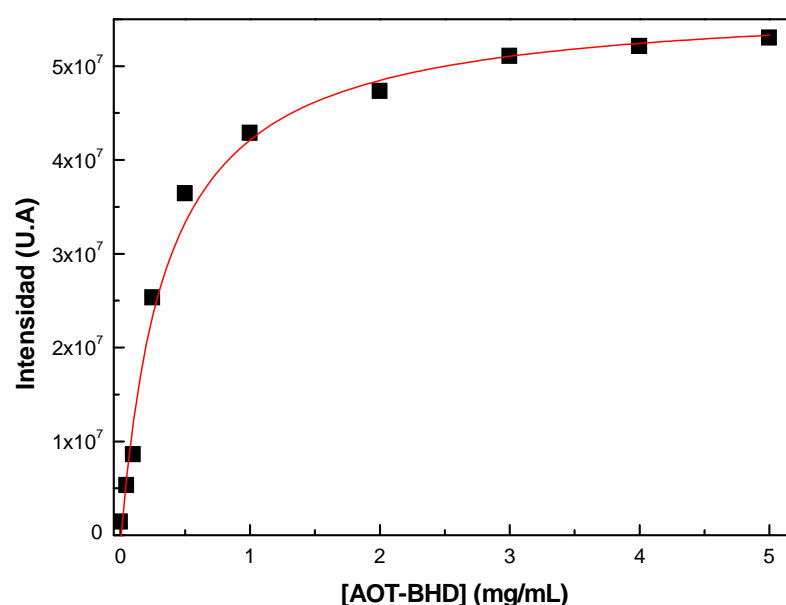
Los espectros de emisión se determinan a una longitud de onda de excitación que corresponde a la longitud de onda donde los  $\epsilon_A$  y  $\epsilon_U$  son iguales, lo que permite independizarse de los valores de ambos coeficientes de absorción molar. Entonces a partir de las Ecuaciones 49 y 54 se deduce la Ecuación 55.

$$I^\lambda = \frac{I_0 (\Phi_U + \Phi_A K_p [AOT-BHD])}{1 + K_p [AOT-BHD]} \quad 55.$$

Con esta ecuación se puede conocer el valor de la constante de reparto variando la concentración de surfactante y observando el cambio de la intensidad de fluorescencia de la molécula prueba,  $I^\lambda$ , a una misma longitud de onda.

En la Figura 117 se muestra la intensidad de emisión de HC a 584 nm ( $\lambda_{Exc} = 450$  nm) en función de la concentración de surfactante. Dichos valores fueron ajustados,

mediante un ajuste no lineal aplicando la Ecuación 54. Para esto se consideró que  $I_0$ ,  $\Phi_U$  y  $\Phi_A$  son parámetros constantes en el ajuste, lo que permitió establecer el valor de la  $K_p$ . A partir del ajuste de la Figura 117, según lo explicado anteriormente, se pudo establecer que la  $K_p$  de HC en las vesículas formadas por AOT-BHD es de  $18,9 \pm 0.1 \text{ (mg/mL)}^{-1}$  o  $18900 \text{ M}^{-1}$ .



**Figura 117.** Intensidad de emisión de HC en las vesículas de AOT-BHD a medida que aumenta la [AOT-BHD].  $\lambda_{Exc} = 450 \text{ nm}$   $\lambda_{Emis} = 584 \text{ nm}$ .  $[HC] = 1 \times 10^{-5} \text{ M}$ .

El valor de  $K_p$  obtenida para HC en las vesículas de AOT-BHD es más grande que la reportada para esta misma molécula prueba en vesículas de DOPC.<sup>259</sup> Moyano y colaboradores<sup>259</sup> calcularon el valor de  $K_p$  para HC en vesículas de DOPC; ellos encontraron que dicha  $K_p$  es de  $2,35 \pm 0,13 \text{ (mg/mL)}^{-1}$  o  $1850 \text{ M}^{-1}$ . Es decir que a una concentración de 1 mg/mL el 80% de HC se encuentra incorporado en las bicapa de DOPC, mientras que a esa misma concentración de AOT-BHD se ha incorporado el 95% de molécula prueba. La diferencia entre los valores de ambas  $K_p$  podría atribuirse a que



las vesículas de AOT-BHD ofrecen un ambiente menos polar y más donador de electrones que las de DOPC. Este ambiente permite una mayor incorporación de la molécula prueba y por ende una mayor  $K_p$ .

De igual manera se calculó la constante de reparto ( $K_p$ ) de PRODAN en las vesículas de AOT-BHD. El equilibrio del reparto puede representarse según la Ecuación 56.

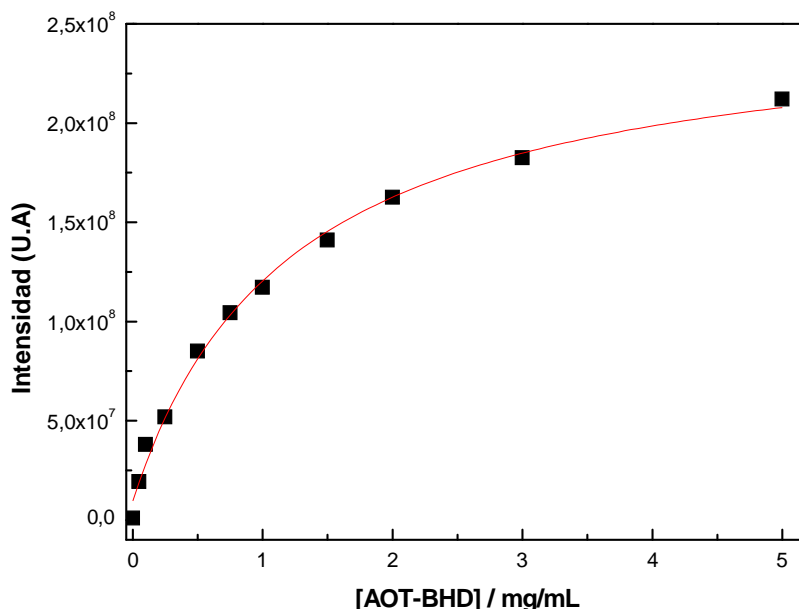


A partir de este equilibrio se plantea la Ecuación 57

$$K_p = \frac{[\text{PRODAN}]_U}{[\text{PRODAN}]_A [\text{AOT-BHD}]} \quad 57.$$

En donde  $[\text{PRODAN}]_U$  y  $[\text{PRODAN}]_A$  representan las concentraciones de PRODAN incorporado en la bicapa y en el agua, respectivamente. Es posible calcular  $K_p$  a partir de los cambios en la intensidad de emisión de la molécula prueba con el aumento de la concentración de surfactante.

En la Figura 118 se muestran las intensidades de emisión de PRODAN a 448 nm ( $\lambda_{\text{Exc}} = 350$ ) en función de la concentración de surfactante. Dichos valores fueron ajustados, mediante un ajuste no lineal aplicando la Ecuación 55 que permitió establecer el valor de la  $K_p$ . A partir de dicha figura se pudo calcular que la  $K_p$  de PRODAN en vesículas de AOT-BHD es de  $25,4 \pm 2 \text{ (mg/mL)}^{-1}$  o  $19800 \text{ M}^{-1}$ . Moyano y colaboradores<sup>259</sup> encontraron que la  $K_p$  de PRODAN en vesículas de DOPC es de  $16,4 \text{ (mg/mL)}^{-1}$  o  $12900 \text{ M}^{-1}$ . Estos resultados confirman que PRODAN se incorpora más en la bicapa de AOT-BHD que en la de DOPC, probablemente porque la primera ofrece un microentorno menos polar que facilita la entrada de la molécula prueba.



**Figura 118.** Intensidad de emisión de PRODAN en las vesículas de AOT-BHD a medida que aumenta la [AOT-BHD].  $\lambda_{Exc} = 350 \text{ nm}$   $\lambda_{Emis} = 448 \text{ nm}$ . [PRODAN] =  $5 \times 10^{-6} \text{ M}$ .

Nuestros estudios sobre la incorporación de las moléculas HC y PRODAN en la bicapa de AOT-BHD, muestran que la bicapa formada por este surfactante permite una mayor incorporación de las moléculas pruebas que las vesículas tradicionales de DOPC.

## Conclusiones

Se determinó mediante el uso de las técnicas de DLS y SAXS que el surfactante catiónico AOT-BHD tiene la capacidad de formar vesículas de manera espontánea y que las mismas son efectivamente unilaminares. El estudio de la mezcla catiónica formada por los surfactantes NaAOT y BHDC en diferentes proporciones de mezcla,

permitió establecer que para formar vesículas catiónicas es necesario eliminar el NaCl formado por las contracciones originales.

En este capítulo también se reportaron los resultados del estudio de las vesículas unilaminares formadas por AOT-BHD de manera espontánea mediante el uso de diferentes moléculas pruebas. En primer lugar, utilizando HC como sonda encontramos que la bicapa formada por este surfactante ofrece un ambiente poco polar y muy donador de electrones que permite la incorporación de la molécula prueba. Al comparar nuestros resultados con los antecedentes existentes para vesículas formadas por el fosfolípido DOPC, encontramos que HC sensa un ambiente menos polar y más donador de electrones en la bicapa de AOT-BHD que en la bicapa de DOPC, posiblemente por ubicarse cercano al esqueleto succinato del anión AOT. Estas características de la bicapa de AOT-BHD permiten que HC presente tiempos de vida de fluorescencia mucho más largos que en el agua y que en la bicapa de DOPC.

De igual manera se estudió la incorporación de la molécula prueba PRODAN en la bicapa de AOT-BHD. En estos estudios observamos que PRODAN se incorpora totalmente a las vesículas formadas por este surfactante, sensando un entorno con baja micropolaridad. Además de esto se observó que PRODAN se ubica en un solo lugar de la bicapa y no repartido en distintas zonas como ya ha sido reportado en vesículas formadas por DOPC.

De acuerdo a los resultados obtenidos puede decirse que las vesículas formadas por AOT-BHD presentan una bicapa totalmente diferente a la de las vesículas tradicionales, con una menor polaridad y una mayor capacidad donadora de electrones. Estas propiedades permiten la mayor incorporación de moléculas cargadas como HC o moléculas neutras como PRODAN. Estas características son de vital importancia a la hora de estudiar la incorporación de distintas moléculas con interés farmacológico, cosmético y alimenticio en estas vesículas.

---

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

---

*Parte de los resultados mostrados en esta sección fueron publicados en:*

- Villa. C.C., Moyano. F., Ceolin. M., Silber. J.J., Falcone. R.D., Correa. N.M, *Chem-Eur J.* **2012.** 49, 15598.

*Además de haber sido presentados en distintos eventos científicos de carácter nacional e internacional.*

## Sección III

---

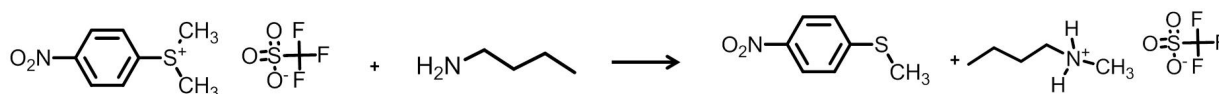
### Aplicaciones

#### ***Empleo de micelas inversas catiónicas de AOT-BHD y AOT-CTA como “nanoreactores”***

Uno de los pilares más importantes en la química orgánica es el proceso de síntesis a través del cual se han obtenido innumerables sustancias de gran beneficio para la academia y la industria. En la actualidad los esfuerzos se han centrado en el estudio de nuevos procedimientos y métodos que permitan obtener mayor productividad y que al mismo tiempo ayuden a disminuir los índices de contaminación. Las reacciones de sustitución nucleofílica ( $S_n2$ ) son un componente vital de la síntesis orgánica y con frecuencia muchos de los compuestos que se utilizan en estas reacciones necesitan de otras sustancias para que lleguen a reaccionar o aumentar la velocidad de estos procesos, en este sentido el uso de micelas inversas como medios para la catálisis de estas reacciones presentan una de las opciones más interesantes.

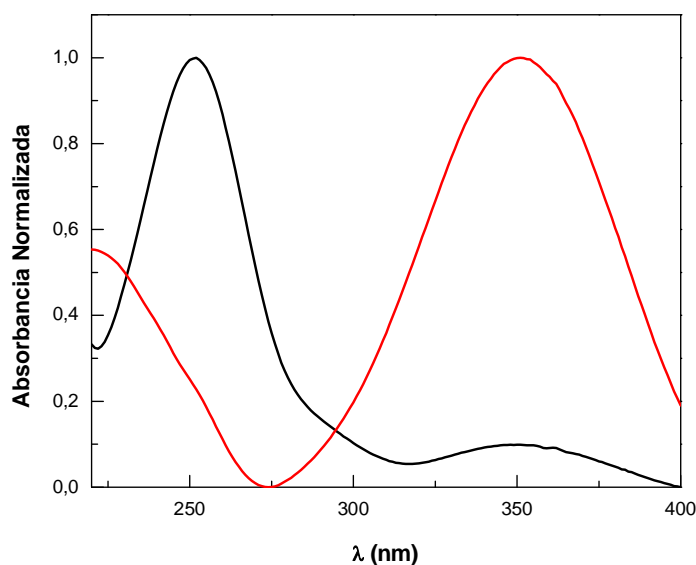
En este trabajo de tesis se decidió explorar la utilización de micelas inversas catiónicas como nanoreactores en una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular ( $S_n2$ ). La reacción elegida fue la sustitución nucleofílica entre n-butilamina y trifluorometanosulfonato de 4-nitrofenil-dimetilsulfonio, tal como se muestra en la Figura 119. Esta reacción fue elegida teniendo en cuenta que su cinética de reacción puede ser fácilmente seguida utilizando espectroscopia UV-Vis.<sup>270</sup>

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como "Nanoreactores"



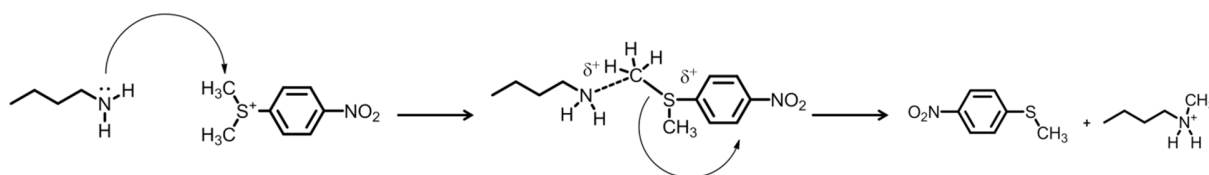
**Figura 119.** Esquema de la reacción de sustitución nucleofílica entre n-butilamina y trifluorometanosulfonato de 4-nitrofenil-dimetilsulfonio.

Espectroscópicamente es posible seguir esta reacción ya sea por la desaparición del trifluorometanosulfonato de dimetil- 4-nitrofenilsulfonio ( $\lambda_{\text{Max Abs}} = 252 \text{ nm}$ ) o por la aparición de 4-nitrofenil-metil sulfuro ( $\lambda_{\text{Max Abs}} = 348 \text{ nm}$ ). En la Figura 120 se muestran los espectros de absorción de estos dos compuestos en etanol. Vale la pena aclarar que en este trabajo de tesis todas las cinéticas estudiadas se hicieron siguiendo la aparición de la banda del producto, debido a que se utilizó benceno como solvente mayoritario y este solvente presenta una fuerte absorción a  $\lambda < 280 \text{ nm}$  que interfiere en el seguimiento de la banda de absorción del reactivo.



**Figura 120.** Espectros de absorción en etanol de (-) trifluorometanosulfonato de dimetil- 4-nitrofenilsulfonio y (-) 4-nitrofenil-metil sulfuro.

El mecanismo propuesto para esta reacción consiste en un ataque nucleofílico por parte del par de electrones libres del nitrógeno de la n-butilamina sobre uno de los grupos metilos unidos al azufre del sulfonio. Una vez realizado el ataque nucleofílico, se forma un complejo de transición entre ambas moléculas, tal como se muestra en la Figura 121. Una vez formado el complejo de transición, el grupo sulfuro actúa como grupo saliente, formándose finalmente n-butilmetilamino y 4-nitrofenil metil sulfuro.



**Figura 121.** Mecanismo de reacción de la sustitución nucleofílica entre n-butilamina y trifluorometanosulfonato de 4-nitrofenil-dimetilsulfonio.

La cinética de esta reacción ha sido estudiada previamente en diferentes solventes moleculares y líquidos iónicos. Ranieri y colaboradores<sup>270</sup> observaron que existe una gran dependencia entre la velocidad de reacción y la capacidad donora de electrones ( $\beta$ ) del medio en el que ocurre. Por ejemplo, en un solvente con un parámetro  $\beta$  bajo como tolueno (0,11)<sup>306</sup> la constante de velocidad bimolecular ( $k_2$ ) obtenida fue  $0,23 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , mientras que en etanol que presenta un parámetro  $\beta$  mucho más alto (0,66) la  $k_2$  obtenida fue de  $0,64 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . Este efecto fue atribuido a la alta capacidad donora de puente de hidrogeno de los grupos metilos unidos al azufre del sulfonio. Los solventes con un alto valor de  $\beta$  pueden formar puentes de hidrógeno con estos grupos metilos, atenuando la electrofilicidad del ion sulfonio. La desactivación de este sustrato hace que todo el proceso de reacción se haga más lento.<sup>270</sup> De igual manera se observó una dependencia entre la velocidad de reacción y la capacidad donora de puente de hidrogeno del solvente ( $\alpha$ ). A medida que aumenta el parámetro  $\alpha$  del solvente disminuye la  $k_2$  de la reacción. Esto se debe a que los solventes con parámetro  $\alpha$  alto pueden formar puente de hidrogeno con el nitrógeno de la n-butilamina y por consiguiente disminuir su nucleofilicidad y desacelerar el proceso de reacción.<sup>270</sup> Sin embargo, el efecto del parámetro  $\alpha$  parece ser menor que el encontrado para el parámetro  $\beta$ . La suma de los efectos de los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  hace que esta reacción no ocurra en agua ( $\alpha = 1,17$  y  $\beta =$

0,47).<sup>306</sup> De igual manera, estos autores no encontraron que la polaridad ( $\pi^*$ ) afecte la velocidad de reacción.<sup>270</sup>

En este trabajo de tesis se estudió la cinética de esta reacción en los sistemas micelares formados por NaAOT, AOT-BHD y AOT-CTA en benceno, tanto en ausencia ( $W_0 = 0$ ) y presencia de agua ( $W_0 > 0$ ). Todo esto con el fin de entender como las diferencias estudiadas entre estas tres interfaces afectan la cinética de una reacción tan sensible al medio en el que ocurre. Sin embargo, teniendo en cuenta que los estudios reportados previamente no incluían resultados en benceno, en primer lugar nos centraremos en estudiar el comportamiento de la cinética de reacción en este solvente y posteriormente en los medios micelares. Es necesario mencionar que no fue posible estudiar esta cinética de reacción en micelas inversas de BHDC, debido a que el contraion,  $Cl^-$ , actúa como nucleófilo con el sulfonio, dificultando el seguimiento de la reacción entre sulfonio y n-butilamina.

### ***Estudios en medio homogéneo***

Dado que esta es una reacción de segundo orden, la velocidad de aparición del producto depende tanto de la concentración de la amina como del sustrato, según la Ecuación 58.

$$\frac{dP}{dt} = k_2[A][S] \quad 58.$$

Con el propósito de calcular la constante de velocidad ( $k_2$ ) para esta reacción en benceno, se siguió la cinética de reacción a una concentración fija de sulfonio y una concentración variable de amina. Es necesario mencionar que en todos los casos se trabajó en condiciones de pseudo primer orden en donde  $[amina] \gg [sustrato]$ . En la Figura 122 se muestran los espectros de absorción de una cinética típica en benceno. En dicha figura se observa la aparición de la banda a 342 nm correspondiente al producto 4-

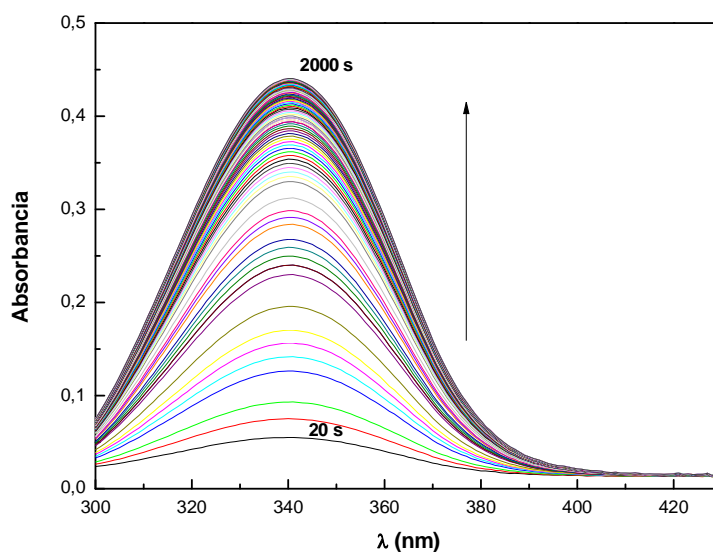


nitrofenil metil sulfuro; el aumento en la absorbancia de dicha banda con el tiempo evidencia el progreso de la sustitución nucleofílica alifática en este medio.

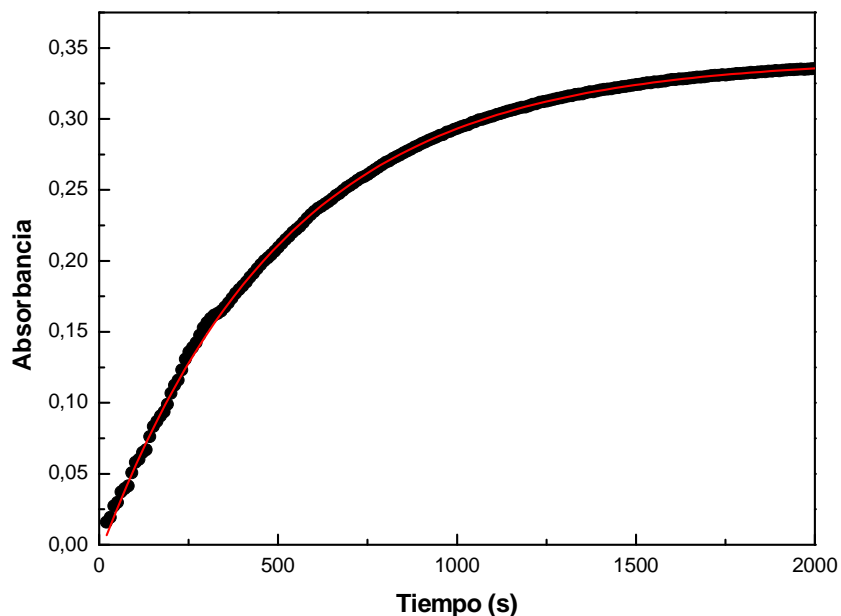
A partir de los cambios en los espectros de absorción fue posible graficar los valores de absorbancia ( $\lambda = 342 \text{ nm}$ ) en función del tiempo. En la Figura 123 se muestra un gráfico representativo de absorbancia en función del tiempo para estas cinéticas de reacción. Los datos de absorbancia en función del tiempo fueron ajustados según la Ecuación 59.

$$[P] = [P]_{\infty} (1 - e^{k_{\text{obs}}t}) + C \quad 59.$$

En donde  $[P]$  y  $[P]_{\infty}$  representan la concentración del producto (P) en cualquier momento de la reacción y la concentración final de producto, respectivamente; C es una constante resultante del ajuste.

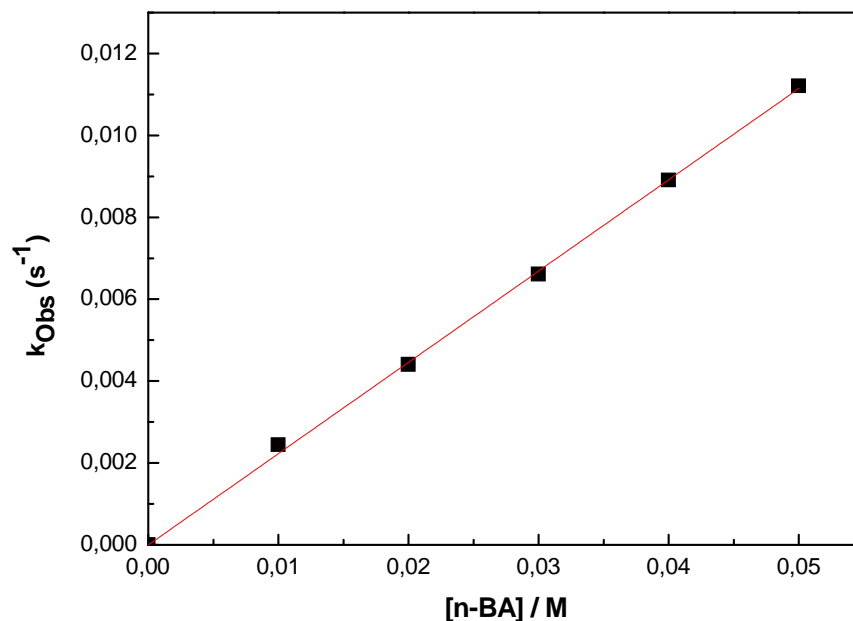


**Figura 122.** Espectros de absorción en la región de 300 a 430 nm para la cinética de reacción entre n-butilamina y sulfonio en benceno.  $[amina] = 0,03 \text{ M}$ .  $[sulfonio] = 5 \times 10^{-5} \text{ M}$ .  $T = 25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .



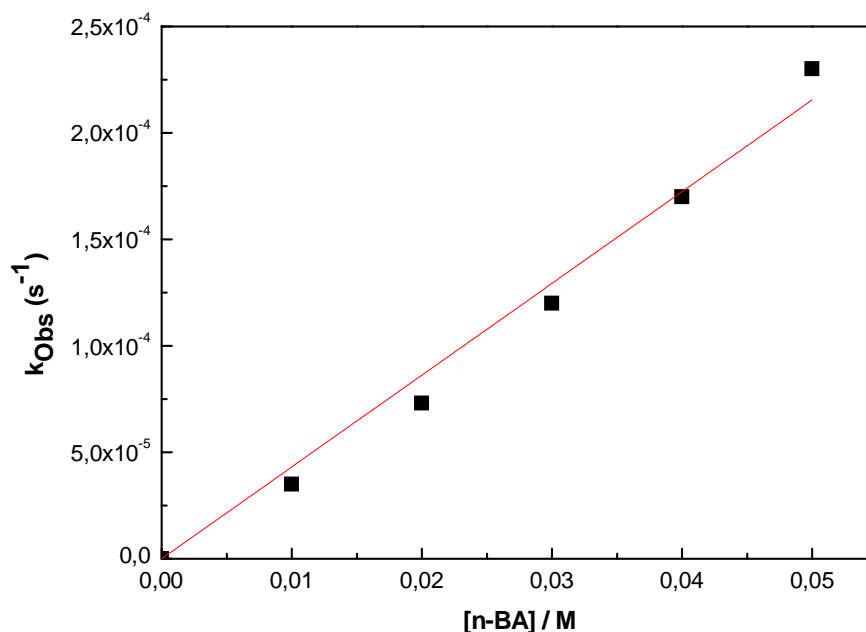
**Figura 123.** Cambios en la absorbancia en función del tiempo ( $\lambda = 342 \text{ nm}$ ) para la cinética de reacción entre n-butilamina y sulfonio en benceno.  $[\text{amina}] = 0,03 \text{ M}$ .  $[\text{sulfonio}] = 5 \times 10^{-5} \text{ M}$ .  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ .

A partir del ajuste no lineal de los gráficos de absorbancia en función del tiempo se obtuvieron los valores de la constante de velocidad de pseudo primer orden ( $k_{\text{Obs}}$ ) para la reacción a diferentes concentraciones de amina. En la Figura 124 se muestran los valores de  $k_{\text{Obs}}$  en función de la concentración de n-butilamina. Como se observa en dicha figura los valores de  $k_{\text{Obs}}$  aumentan linealmente con la concentración de amina por lo que a partir del ajuste lineal de estos datos es posible calcular una  $k_2$  para esta reacción en benceno es  $0,22 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . Este valor es similar al reportado previamente para esta reacción en tolueno.<sup>270</sup>



**Figura 124.** Variación de la  $k_{Obs}$  en función de la [amina] para la reacción entre n-butilamina y sulfonio en benceno. [sulfonio] =  $5 \times 10^{-5}$  M. T = 25 °C.

Teniendo en cuenta que uno de los objetivos de este trabajo de tesis es estudiar la cinética de esta reacción en micelas inversas en ausencia ( $W_0 = 0$ ) y presencia de agua ( $W_0 > 0$ ), resultó interesante ver el efecto del agua en la velocidad de esta reacción en benceno. Para esto se preparó una solución de benceno saturada con agua y se siguió la cinética de reacción en este solvente. Siguiendo el mismo procedimiento anteriormente se obtuvieron los valores de la  $k_{Obs}$  a diferentes concentraciones de amina. En la Figura 125 se muestran los valores de  $k_{Obs}$  en función de la concentración de amina. A partir del ajuste lineal de dicho gráfico se obtuvo que el valor de la  $k_2$  en este solvente es aproximadamente  $7,8 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ .



**Figura 125.** Variación de la  $k_{obs}$  en función de la [amina] para la reacción entre n-butilamina y sulfonio en benceno saturado con agua. [sulfonio] =  $5 \times 10^{-5}$  M. T = 25 °C.

Al comparar los valores de la  $k_2$  en benceno puro y benceno saturado con agua, puede verse que esta constante disminuye cuatro órdenes de magnitud en presencia de trazas de agua. Este valor es incluso menor que el reportado para un solventes con valores altos de  $\beta$ . En la Tabla 16 se muestra el valor de  $k_2$  para esta reacción en diferentes solventes. Tal como se observa en dicha tabla el agua tiene un gran efecto sobre la velocidad de esta reacción. Para la solución de benceno saturado con agua el valor de  $k_2$  obtenido es incluso un orden de magnitud menor al reportado para metanol, solvente con valores altos de los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$ .

**Tabla 16.** Constante de velocidad bimolecular ( $k_2$ ) para la reacción de sustitución nucleofílica entre n-butilamina y sulfonio en diferentes solventes.

Solvente	$k_2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$\alpha$	$\beta$
Metanol <sup>a</sup>	$0,64 \times 10^{-3}$	0,98 <sup>a</sup>	0,66 <sup>a</sup>
Acetonitrilo <sup>a</sup>	0,016	0,19 <sup>a</sup>	0,4 <sup>a</sup>
Diclorometano <sup>a</sup>	0,15	0,13 <sup>a</sup>	0,1 <sup>a</sup>
Tolueno <sup>a</sup>	0,24	0 <sup>a</sup>	0,11 <sup>a</sup>
Benceno	0,22	0 <sup>a</sup>	0,1 <sup>a</sup>
Benceno:Agua	$0,78 \times 10^{-4}$	-	-

<sup>a</sup> Valores tomados de la referencia 270

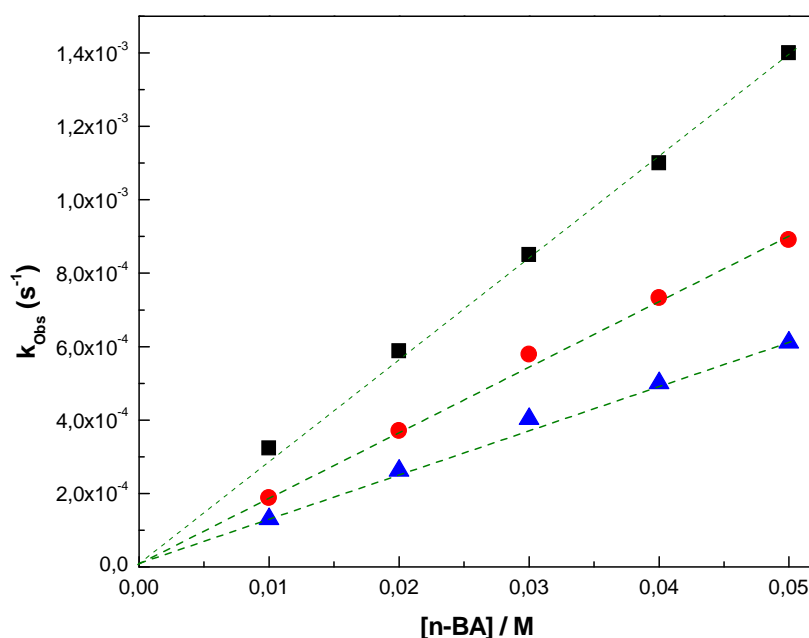
Teniendo en cuenta que en los sistemas de micelas inversas el agua encapsulada presenta características diferentes a las del solvente neto, resulta interesante estudiar como la interacción agua-interfaz afecta la velocidad de reacción en distintos sistemas micelares. Es por esto que a continuación se mostraran los resultados en medio micelar para los sistemas formados por NaAOT, AOT-BHD y AOT-CTA en ausencia ( $W_0 = 0$ ) y presencia ( $W_0 > 0$ ) de agua.

### ***Estudios en medio micelar***

Dado que esta reacción nunca ha sido estudiada en medio micelar, en primer lugar mostraremos los resultados en las micelas inversas de NaAOT para luego compararlos con los obtenidos en las micelas inversas catiónicas. En todos los casos se evaluó la estabilidad de sulfonio en los sistemas a estudiar, encontrándose que es estable en el tiempo y que no presenta signos de reacción con ninguno de los sistemas micelares estudiados. Esto es particularmente importante en el caso de los surfactantes catiónicos en los que cuales podría llegar a existir presencia de  $\text{Cl}^-$  y  $\text{Br}^-$  procedentes de los surfactantes predecesores. Sin embargo, la estabilidad de sulfonio en estos sistemas demuestra que la totalidad de esos aniones fue eliminada en el proceso de síntesis y purificación de ambos surfactantes catiónicos.

Micelas Inversas de NaAOT

En la Figura 126 se muestran los valores de  $k_{Obs}$  en función de la concentración de amina a diferentes concentraciones de NaAOT y  $W_0 = 0$ . Como se observa en dicha figura a todas las concentraciones de NaAOT estudiadas existe una relación lineal entre la  $k_{Obs}$  y la concentración de n-butilamina. Estos resultados indicarían que la reacción presenta una cinética de primer orden con respecto a la amina en medio micelar.

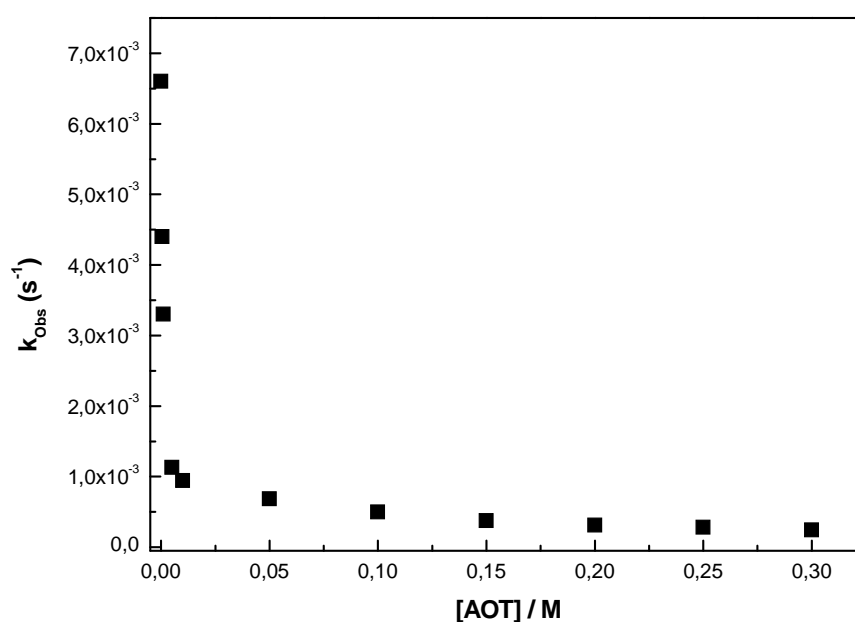


**Figura 126.** Variación de la  $k_{Obs}$  en función de la [n-butilamina] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/NaAOT  $W_0 = 0$ . [AOT] = (■) 0,01; (●) 0,1; (▲) 0,2. [sulfonio] =  $5 \times 10^{-5}$  M. T = 25 °C.

A partir de los datos de la Figura 126 también es posible observar como la  $k_{Obs}$  de esta reacción disminuye considerablemente en las micelas inversas de AOT con respecto al benceno puro. Mientras que a  $[n-BA] = 0,03$  la  $k_{Obs}$  en benceno es cercana a

$6 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  a una concentración de AOT = 0,01 M la  $k_{\text{Obs}}$  disminuye un orden de magnitud teniendo un valor cercano a  $8 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ . De igual manera en dicha figura se puede observar que la  $k_{\text{Obs}}$  disminuye a medida que aumenta la concentración de surfactante. Es sabido<sup>74,76</sup> que la interfaz de las micelas inversas de NaAOT tiene un valor de  $\beta$  más alto que el del benceno. Teniendo que en cuenta que la velocidad de esta reacción es inhibida en presencia de solventes con valores altos de  $\beta$ , la disminución de los valores de  $k_{\text{Obs}}$  en el benceno/NaAOT con respecto al benceno puro indicaría que la reacción ocurre principalmente en la interfaz micelar y no en el solvente externo.

Para observar mejor el efecto de la concentración de NaAOT sobre la velocidad de esta reacción se obtuvieron los valores de  $k_{\text{Obs}}$  a una concentración fija de n-butilamina en un amplio rango de concentración de NaAOT, tal como se muestra en la Figura 127



**Figura 127.** Variación de la  $k_{\text{Obs}}$  en función de la [NaAOT] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/ AOT.  $W_0 = 0$ . [n-butilamina] = 0,03 M. [sulfonio] =  $5 \times 10^{-5}$  M.  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ .

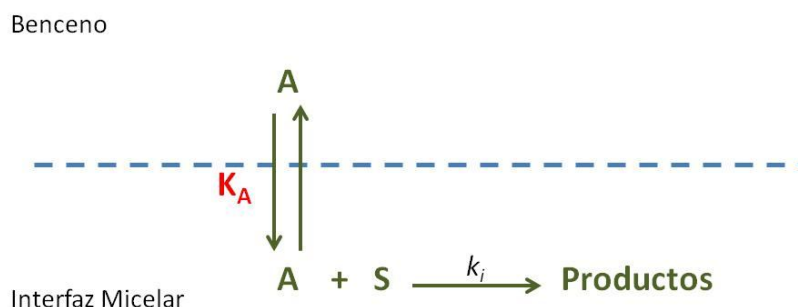
---

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

---

En la Figura 127 puede observarse como la  $k_{Obs}$  disminuye considerablemente a medida que aumenta la concentración de surfactante. A concentraciones de AOT menores a  $5 \times 10^{-3}$  M la  $k_{Obs}$  disminuye marcadamente, mientras que a concentraciones superiores a  $5 \times 10^{-3}$  M muestra una disminución más paulatina con el aumento de la concentración de surfactante. Este mismo comportamiento fue observado por Correa y colaboradores<sup>307</sup> en el estudio de la sustitución nucleofílica aromática entre el ácido 4-fluor-3-nitrobenzoato (FNBA) y piperidina (PIP) en micelas inversas de BHDC/hexano. Ellos observaron que a medida que aumenta la concentración de surfactante la  $k_{Obs}$  disminuye considerablemente a concentraciones de surfactante inferiores a 0,05 M, mientras que a concentraciones altas de surfactante el valor de la  $k_{Obs}$  permanece prácticamente constante. Este comportamiento fue atribuido al reparto de los sustratos entre la interfaz micelar y el solvente externo. Mientras que las moléculas de FNBA se encuentran ubicadas principalmente en la interfaz micelar, las moléculas de PIP se reparten entre las dos pseudofases.<sup>307</sup>

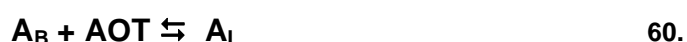
En el caso de la reacción en n-butilamina y sulfonio es posible pensar, debido a la baja solubilidad de sulfonio en benceno, que las moléculas de este reactivo se encuentren ubicadas completamente en la interfaz micelar. Además de esto hay que tener en cuenta que la cabeza polar de AOT tiene una carga (-) que puede interactuar fácilmente con la carga (+) de sulfonio anclándolo en la interfaz. Por otro lado, las moléculas de n-butilamina pueden repartirse entre las dos pseudofases. De acuerdo a este razonamiento es posible plantear un sistema como el que se esquematiza en la Figura 128.





**Figura 128.** Esquema del reparto de los sustratos para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en medio micelar.

En este esquema, A representa las moléculas de n-butilamina repartidas entre la interfaz micelar y benceno. Por otro lado, S representa las moléculas de sulfonio ubicadas exclusivamente en la interfaz micelar;  $k_i$  representa la constante de velocidad de segundo orden en la interfaz micelar ( $M^{-1} s^{-1}$ ) y  $K_A$  es la constante de reparto de n-butilamina ( $M^{-1}$ ). De acuerdo a este esquema es posible plantear el equilibrio del reparto de n-butilamina según la Ecuación 60.



En donde  $A_B$  y  $A_I$  representan a las moléculas de amina en benceno y la interfaz micelar respectivamente. Teniendo en cuenta la Ecuación 60 es posible plantear  $K_A$  de acuerdo a la Ecuación 61.

$$K_A = \frac{[A]_I}{[A]_B [AOT]} \quad 61.$$

Teniendo en cuenta que la concentración analítica de amina,  $[A]_T$ , puede definirse según la Ecuación 62, es posible realizar un balance de masa sencillo que permite calcular  $[A]_i$  según la Ecuación 63.

$$[A]_T = [A]_I + [A]_B \quad 62.$$

$$[A]_i = \frac{K_A [AOT] [A]_T}{(1 + K_A [AOT])} \quad 63.$$

Por otro lado, como se explicó en la sección 2.V.3.1, para este tipo de sistemas en los que solo uno de los sustratos se reparte entre las dos pseudofases se puede plantear una ecuación de velocidad como la siguiente Ecuación 64.

$$\frac{dP}{dt} = -\frac{dS}{dt} = k_i [A]_i [S] \quad 64.$$

Al trabajar en condiciones de pseudo primer orden, en donde  $[A] \gg [S]$ , es posible definir la velocidad de reacción según la Ecuación 65.

$$\frac{dP}{dt} = -\frac{dS}{dt} = k_{Obs}[S] \quad 65.$$

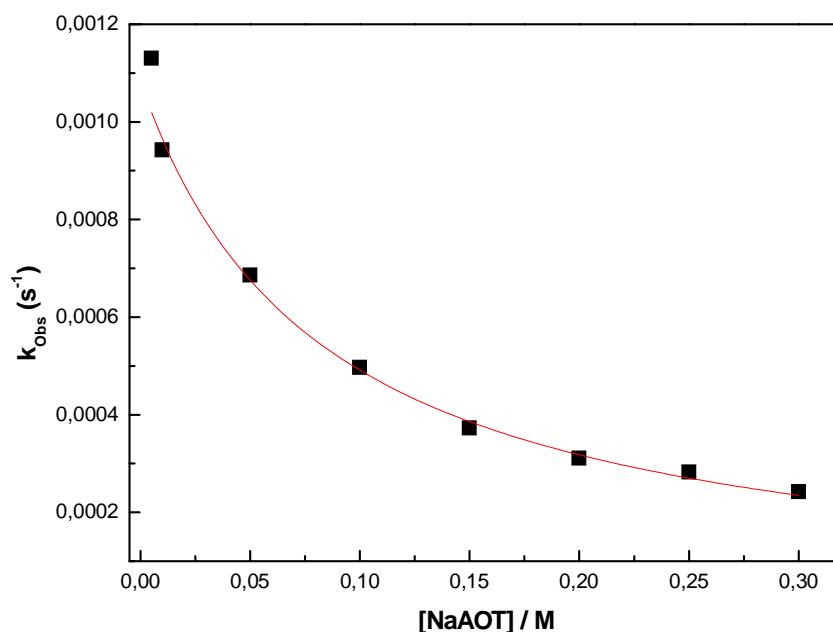
Igualando las Ecuaciones 64 y 65 es posible obtener una ecuación que relación la  $k_i$  con la  $k_{Obs}$  obtenida experimentalmente (Ecuación 66)

$$k_{Obs} = \frac{k_i K_A [A]_T}{(1 + K_A [AOT])} \quad 66.$$

Como se explicó en la sección experimental es posible calcular experimentalmente la constante de reparto de n-butilamina en los sistemas micelares utilizando el método de Encinas-Lissi.<sup>271,272</sup> En la Figura A2 del Anexo A se muestra el ajuste lineal que permitió establecer que para el sistema benceno/NaAOT/H<sub>2</sub>O a  $W_0 = 1.5$  el valor de  $K_A$  es de  $11,03 \text{ M}^{-1}$ . Por lo que haciendo un ajuste no lineal de los datos mostrados en la Figura 127 con la Ecuación 66 es posible obtener el valor de  $k_i$  para esta reacción en las micelas inversas de NaAOT. Sin embargo, para hacer uso de esa ecuación es necesario asegurarse que la totalidad de las moléculas de sulfonio se encuentren ubicadas en la interfaz micelar. Para conseguir esto es necesario realizar los ajustes lineales con los datos de  $k_{Obs}$  obtenidos a concentraciones de surfactante superiores a  $5 \times 10^{-3} \text{ M}$ , es decir muy por encima de la CMC de los surfactantes estudiados.<sup>58,59</sup> En la Figura 129 se muestran los valores de  $k_{Obs}$  en función de la concentración de surfactante ajustados según la Ecuación 65.

A partir de los datos mostrados en la Figura 129 fue posible obtener el valor de la constante de velocidad de segundo orden para esta reacción en el sistema NaAOT/benceno ( $W_0 = 0$ ), siendo dicho valor  $3,2 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . Siguiendo este mismo razonamiento se calcularon los valores de la constante de velocidad de segundo orden para los sistemas benceno/NaAOT/H<sub>2</sub>O a  $W_0 = 1,5$  y  $10$ , cuyos ajustes no lineales se muestran en las Figuras 130 y 131, respectivamente. Es necesario mencionar que para el

ajuste de los valores a  $W_0 = 10$  se obtuvo el valor de  $K_A$  a este  $W_0$  el cual resulto ser igual que el obtenido para  $W_0 = 1,5$  ( $K_A = 11,03 \text{ M}^{-1}$ )



**Figura 129.** Variación de la  $k_{\text{obs}}$  en función de la  $[\text{NaAOT}]$  para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/NaAOT;  $W_0 = 0$ .  $[\text{n-butilamina}] = 0,03 \text{ M}$ .  $[\text{sulfonio}] = 5 \times 10^{-5} \text{ M}$ .  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ .

A partir de los ajustes de las Figuras 130 y 132, se obtuvieron que las constantes de velocidad en el sistema benceno/NaAOT/ $\text{H}_2\text{O}$  a  $W_0 = 1,5$  y  $10$  son  $8,4 \times 10^{-4}$  y  $1,3 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-1}$ , respectivamente. Estos resultados muestran el efecto del agua sobre la velocidad de esta reacción, disminuyendo el valor de la constante de velocidad un orden de magnitud al pasar de  $W_0 = 0$  a  $1,5$ . De igual manera puede observarse como al aumentar la cantidad de agua encapsulada el valor de la constante de velocidad disminuye.

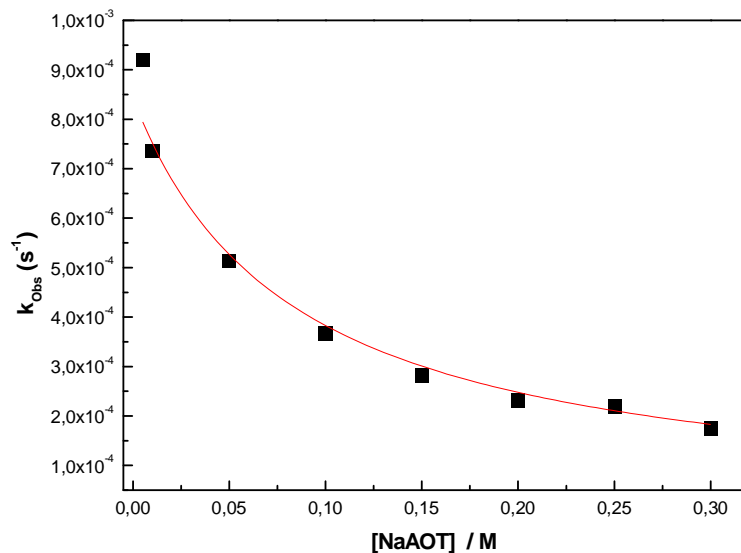


Figura 130. Variación de la  $k_{Obs}$  en función de la [NaAOT] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/NaAOT;  $W_0 = 1,5$ . [n-butilamina] = 0.03 M. [sulfonio] =  $5 \times 10^{-5}$  M.

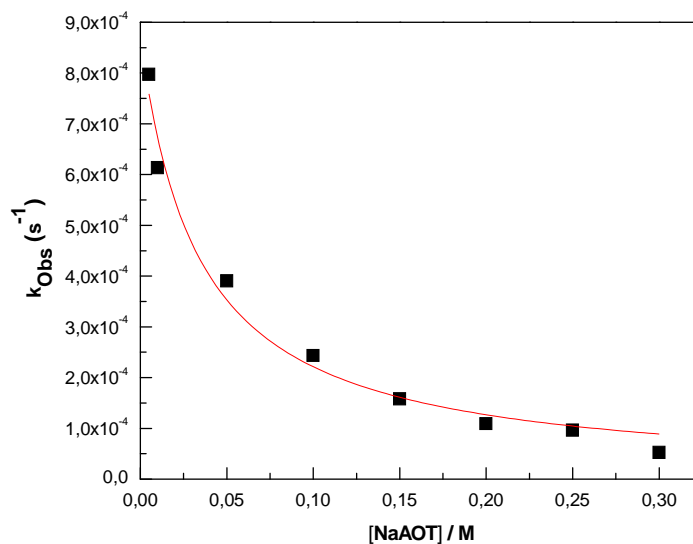
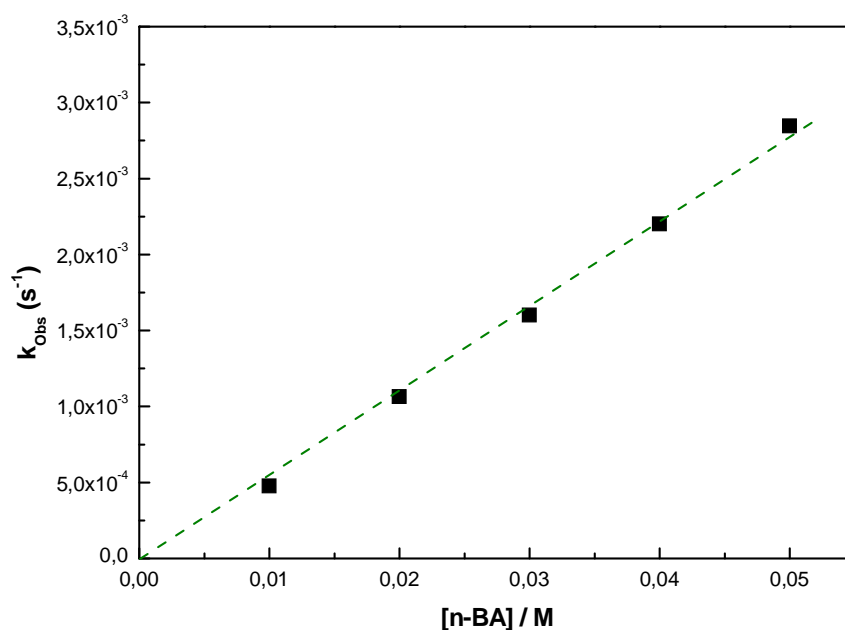


Figura 131. Variación de la  $k_{Obs}$  en función de la [NaAOT] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/NaAOT;  $W_0 = 10$ . [n-butilamina] = 0,03 M. [sulfonio] =  $5 \times 10^{-5}$  M.

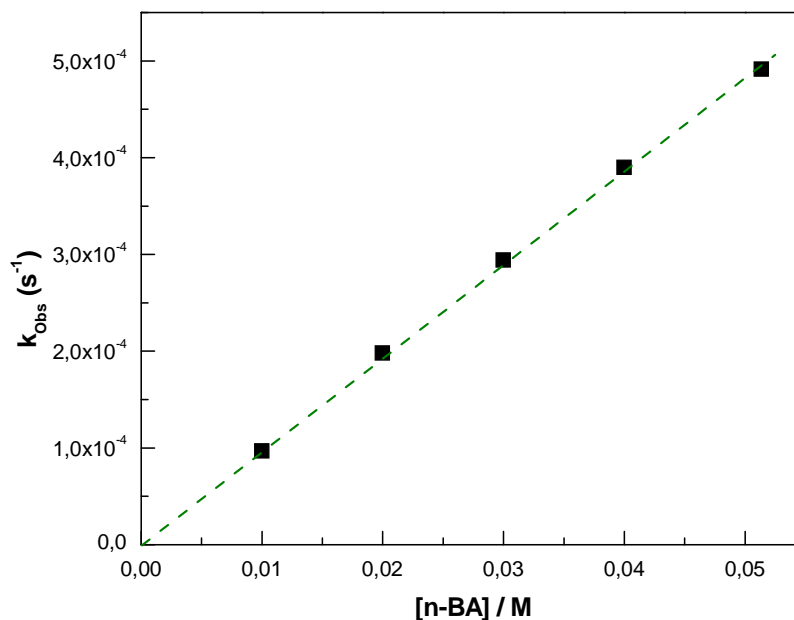
n-

Micelas Inversas de AOT-BHD y AOT-CTA:

Se realizaron estudios similares en los sistemas benceno/AOT-BHD y benceno/AOT-CTA a  $W_0 = 0$ . En la Figuras 132 y 133 se muestran la variación de los valores de  $k_{\text{Obs}}$  en función de la concentración de amina para los sistemas AOT-BHD/benceno y AOT-CTA/benceno, respectivamente. En ambos sistemas se observó una relación lineal entre la  $k_{\text{Obs}}$  y la concentración de n-butilamina al mantener la concentración de surfactante constante. Estos resultados indicarían que la reacción presenta una cinética de primer orden con respecto a la amina en medio micelar.

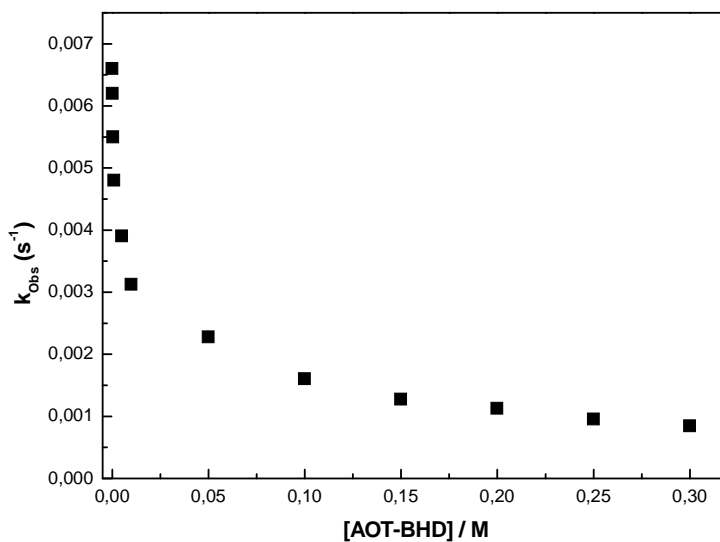


**Figura 132.** Variación de la  $k_{\text{Obs}}$  en función de la [n-butilamina] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/AOT-BHD  $W_0 = 0$ . [AOT-BHD] = 0,1 M. [sulfonio] =  $5 \times 10^{-5}$  M. T = 25 °C.

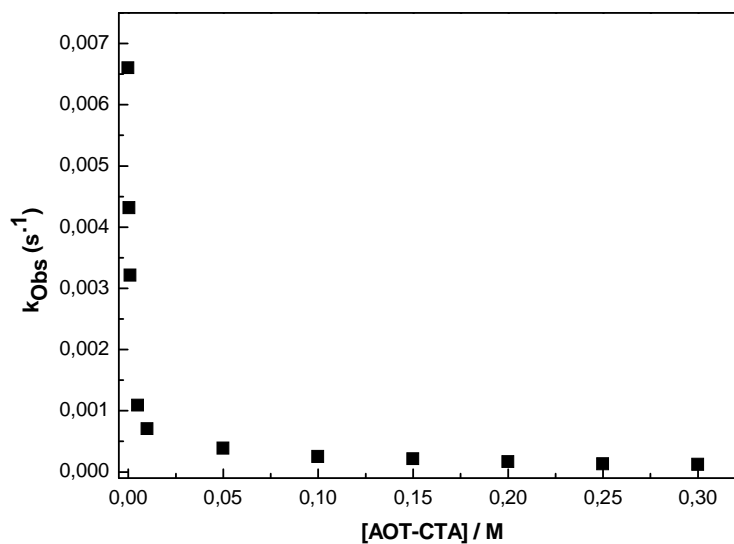


**Figura 133.** Variación de la  $k_{obs}$  en función de la [n-butilamina] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/AOT-CTA  $W_0 = 0$ . [AOT-CTA] = 0,1 M. [sulfonio] =  $5 \times 10^{-5}$  M. T = 25 °C.

De igual manera, para ambos sistemas se observó una disminución considerable de la  $k_{obs}$  a medida que aumenta la concentración de surfactante, tal como se muestra en las Figuras 134 y 135. Al igual que lo observado para las micelas inversas de NaAOT, en los surfactantes catiónicos se observó una disminución considerable de la  $k_{obs}$  a concentraciones bajas de surfactante ( $< 5 \times 10^{-3}$  M) mientras que a concentraciones altas los valores de  $k_{obs}$  se hacen prácticamente constantes. De igual manera para ambos surfactantes catiónicos se puede pensar en un reparto de los sustratos como el esquematizado en la Figura 128 En ambos casos las moléculas de sulfonio se ubican por completo en la interfaz micelar, mientras que las moléculas de n-butilamina se reparten en ambas pseudofases.



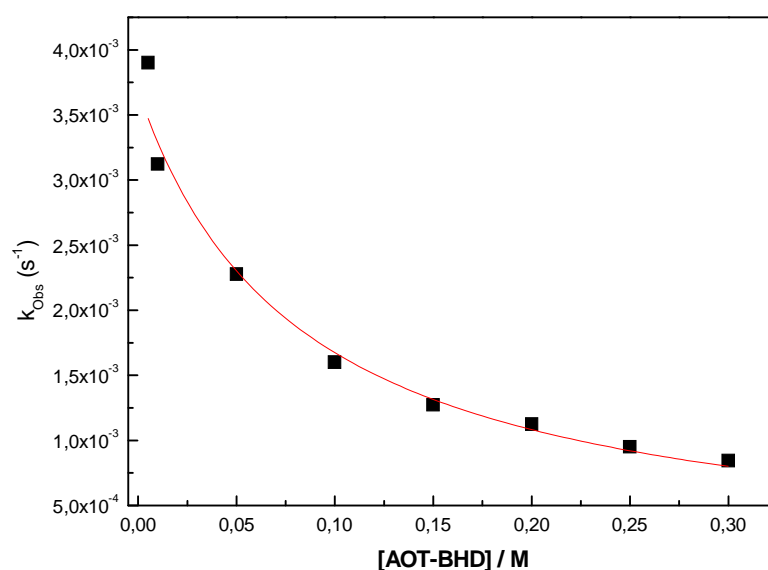
**Figura 134.** Variación de la  $k_{Obs}$  en función de la [AOT-BHD] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/ AOT-BHD.  $W_0 = 0$ . [n-butilamina] = 0,03 M. [sulfonio] =  $5 \times 10^{-5}$  M.



**Figura 135.** Variación de la  $k_{Obs}$  en función de la [AOT-CTA] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/ AOT-CTA.  $W_0 = 0$ . [n-butilamina] = 0,03 M. [sulfonio] =  $5 \times 10^{-5}$  M.

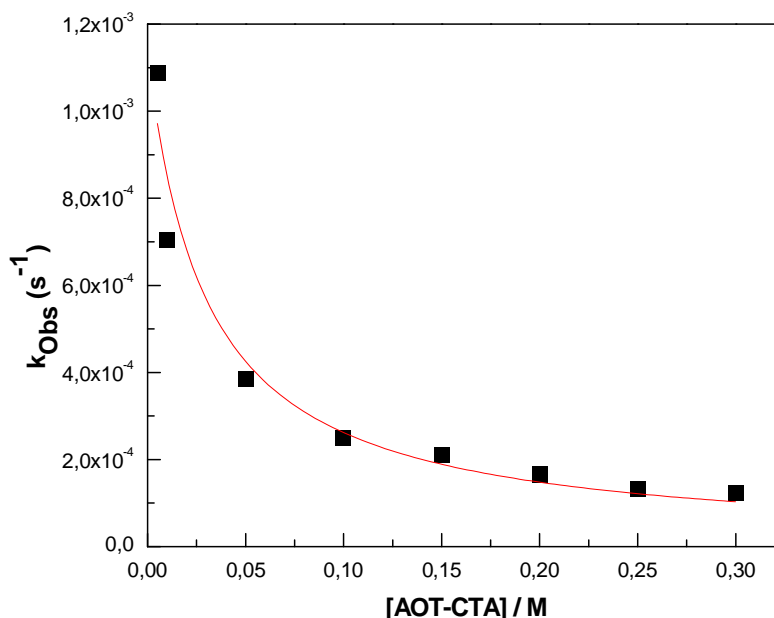
Teniendo en cuenta lo explicado anteriormente para el sistema benceno/NaAOT los datos de  $k_{Obs}$  en función de la concentración de surfactante fueron utilizados para obtener la constante de velocidad de segundo orden en los sistemas benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O y benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O a  $W_0 = 1,5$ . Para esto se realizó un ajuste no lineal de los datos mostrados en las Figuras 134 y 135 utilizando la Ecuación 66. Los valores de  $K_A$  en ambos sistemas fueron obtenidos experimentalmente, tal como se muestra en el Anexo A, a partir del ajuste lineal de las Figuras A4 y A6 se obtuvieron valores de  $K_A$  iguales a  $9,08 \text{ M}^{-1}$  y  $8,06 \text{ M}^{-1}$  para los sistemas benceno/AOT-BHD y benceno/AOT-CTA, respectivamente.

En las Figuras 136 y 137 se muestran los valores de  $k_{Obs}$  en función de la concentración de surfactante ajustados según la Ecuación 66, para los sistemas benceno/AOT-BHD y benceno/AOT-CTA, respectivamente.



**Figura 136.** Variación de la  $k_{Obs}$  en función de la [AOT-BHD] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/AOT-BHD;  $W_0 = 0$ . [n-butilamina] =  $0,03 \text{ M}$ . [sulfonio] =  $5 \times 10^{-5} \text{ M}$ .  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ .





**Figura 137.** Variación de la  $k_{Obs}$  en función de la [AOT-CTA] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/AOT-CTA;  $W_0 = 0$ . [n-butilamina] = 0,03 M. [sulfonio] =  $5 \times 10^{-5}$  M.  $T = 25$  °C.

A partir del ajuste de la Figura 136 fue posible obtener el valor de la constante de velocidad de segundo orden para esta reacción en el sistema benceno/AOT-BHD ( $W_0 = 0$ ), siendo dicho valor  $12 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . De igual manera se obtuvo el valor de la constante de velocidad de segundo orden de esta reacción para el sistema benceno/AOT-CTA ( $W_0 = 0$ ) a partir del ajuste de la Figura 137, siendo el valor de la constante igual a  $5,8 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . Siguiendo este mismo razonamiento se calcularon los valores de la constante de velocidad de segundo orden para los sistemas benceno/AOT-BHD/ $\text{H}_2\text{O}$  y benceno/AOT-CTA/ $\text{H}_2\text{O}$  a  $W_0 = 1,5$ ; a partir de los ajustes no lineales de las Figuras 138 y 139, respectivamente.

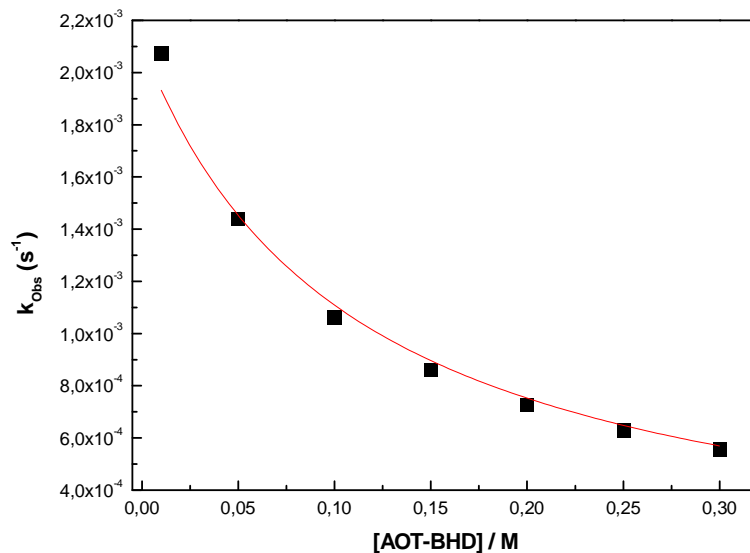


Figura 138. Variación de la  $k_{obs}$  en función de la [AOT-BHD] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/AOT-BHD;  $W_0 = 1,5$ . [n-butilamina] = 0,03 M. [sulfonio] =  $5 \times 10^{-5}$  M.

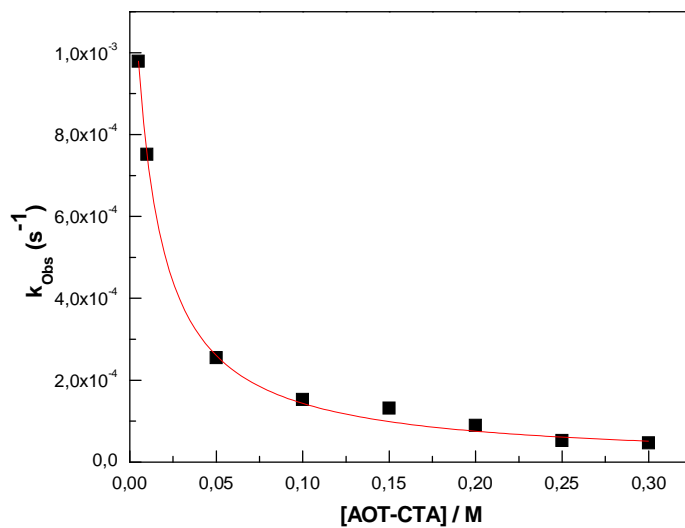


Figura 139. Variación de la  $k_{obs}$  en función de la [AOT-CTA] para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en benceno/AOT-CTA;  $W_0 = 1,5$ . [n-butilamina] = 0,03 M. [sulfonio] =  $5 \times 10^{-5}$  M.

En la Tabla 17 se muestran los valores de la constante de velocidad de segundo orden obtenido para todos los sistemas estudiados.

**Tabla 17.** Parámetros cinéticos y constantes de reparto ( $K_A$ ) para la reacción entre sulfonio y n-butilamina en diferentes medios. T = 25 °C

Sistema	$W_0$	$k_2 (M^{-1}s^{-1}) \times 10^{-3}$	$k_i (M^{-1}s^{-1}) \times 10^{-3}$	$K_A (M^{-1})$
benceno <sup>a</sup>	-	222	-	-
benceno:agua <sub>(s)</sub> <sup>b</sup>	-	0,078	-	-
Agua	No se observa reacción.			
	0	-	3,2	
benceno/NaAOT/H <sub>2</sub> O <sup>c</sup>	1,5	-	0,84	11,03 <sup>f</sup>
	10	-	0,13	
	0	-	12	
benceno/AOT-BHD/H <sub>2</sub> O <sup>d</sup>	1,5	-	7,6	9,08 <sup>f</sup>
	0	-	5,8	
benceno/AOT-CTA/H <sub>2</sub> O <sup>e</sup>	1,5	-	0,96	8,06 <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Calculado a partir del ajuste de la Figura 123

<sup>b</sup> Calculado a partir del ajuste de la Figura 125.

<sup>c</sup> Calculados a partir del ajuste de las Figuras 129,130 y 131

<sup>d</sup> Calculados a partir del ajuste de las Figuras 136 y 138

<sup>e</sup> Calculados a partir de los ajustes de las Figuras 137 y 139.

<sup>f</sup> Calculados a partir del ajuste de las Figuras A2, A4 y A6 del Anexo A.

A partir de los resultados mostrados en la Tabla 17 se pueden analizar varios aspectos de las cinéticas de esta reacción en medio micelar. Se puede observar un efecto catalítico del medio micelar al comparar los resultados de estos sistemas con el obtenido en benceno saturado con agua. En todos los sistemas micelares estudiados tanto a  $W_0 = 0$  como a  $W_0 > 0$ , la cinética de reacción fue como mínimo un orden de magnitud más rápida que en la mezcla benceno:agua. Como se mencionó anteriormente esta reacción no ocurre en medio acuoso debido a los valores altos de los parámetros  $\beta$  y  $\alpha$  de este solvente. El efecto del agua sobre esta reacción es notorio en la gran reducción de la velocidad de reacción cuando se pasa de benceno puro a la mezcla benceno:agua. En

una mezcla del tipo benceno:agua las moléculas de agua se encuentran dispersas en el solvente sin ningún tipo de orden, por lo que es posible encontrar micro dominios del solvente polar en los que la reacción va a ser mucho más lenta que en el benceno puro. Por otro lado, es sabido que en medios micelares el agua encapsulada presenta una estructura definida, en la que la interacción agua-interfaz cambia considerablemente las propiedades del agua encapsulada. Este tipo de interacción hace que incluso en sistemas en los que hay una cantidad considerable de agua ( $W_0 = 10$ ) la velocidad de reacción sea mayor que en la mezcla benceno:agua y que en agua pura. Estos resultados son particularmente interesantes teniendo en cuenta que a nivel industrial el proceso de secado y purificación de solventes puede llegar a ser largo y costoso, por lo que las micelas inversas pueden ser una alternativa para evitar este tipo de procesos.

Es necesario mencionar que ninguna de las cinéticas en medio micelar es igual o más rápida que en benceno puro, lo que indica que las micelas inversas no ofrecen un medio catalítico en comparación con este solvente. Es sabido que las micelas inversas de NaAOT ofrecen un ambiente como mayor  $\beta$  que el benceno puro.<sup>74,76,77</sup> Por otro lado, nuestros estudios de la interfaz micelar de AOT-BHD y AOT-CTA con la molécula prueba HC mostraron que la interfaz micelar de ambos surfactantes ofrece microentorno con mayor  $\beta$  que el benceno puro, por lo que era de esperarse que la reacción fuera más lenta en medio micelar que en benceno puro.

Por otro lado, es interesante observar las diferencias que existen entre las velocidades de reacción en los diferentes medios micelares estudiados. En primer lugar a  $W_0 = 0$ , se observó que la velocidad de reacción en las micelas de AOT-BHD es un orden de magnitud superior que la obtenida en NaAOT y AOT-CTA. Mientras que en estos dos últimos surfactantes la reacción es ligeramente más rápida en AOT-CTA que en NaAOT. Estos resultados pueden explicarse teniendo en cuenta nuestros estudios de la interfaz micelar de los surfactantes catiónicos mediante la incorporación de HC. En dichos estudios encontramos que la interfaz de AOT-BHD ofrece un ambiente polar y poco donador de electrones. Estos mismos estudios mostraron que la interfaz de AOT-CTA es rica en electrones por lo que el sulfonio puede ser estabilizado fácilmente y la velocidad de

reacción disminuye con respecto a AOT-BHD. También Los estudios con HC mostraron que la interfaz de AOT-CTA es menos donador de electrones que la de NaAOT y que esta diferencia puede atribuirse a la presencia del catión CTA<sup>+</sup> en la interfaz micelar. La diferencia en la capacidad donora de electrones de ambas interfaces se ve reflejada en que la velocidad de reacción en AOT-CTA es ligeramente mayor que en NaAOT.

En la Tabla 17 también es posible observar que una vez se ha encapsulado agua en el corazón polar de las micelas inversas formadas por estos tres surfactantes, se siguen presentando diferencias significativas en la velocidad de la reacción estudiada. Por ejemplo a  $W_0 = 1,5$ , la constante de velocidad de segundo orden para el sistema benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O es 8 veces más grande que en el sistema benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O y también casi 50 veces más grande que en benceno/NaAOT/H<sub>2</sub>O. Estas diferencias pueden explicarse teniendo en cuenta la manera en la que interactúa el agua encapsulada con la interfaz micelar en cada uno de estos sistemas.

Es sabido que en las micelas inversas de NaAOT el agua encapsulada interactúa con la interfaz micelar mediante la formación de puentes de hidrógeno con el grupo sulfonato del surfactante (Figura 50).<sup>77</sup> Esta interacción hace que los pares de electrones libre del oxígeno del agua queden libres y puedan solvatar al sulfonio ubicado en la interfaz micelar. En el caso de las micelas AOT-CTA nuestros estudios mediante la técnicas de FTIR y <sup>1</sup>H RMN mostraron que el agua encapsulada interactúa con la interfaz mediante la formación de puentes de hidrógeno con el grupo sulfonato del anión AOT (Figura 94), por ende al igual que ocurre en los sistemas formados por NaAOT, la interacción agua-interfaz permite que los pares de electrones libres del agua solvatan al sulfonio presente en dicha interfaz. Dichos estudios también mostraron que el agua encapsula en las micelas de AOT-CTA interacción más débilmente con la interfaz micelar que en AOT-BHD, esto permite tener agua más libre que no solo puede solvatar al sulfonio en la interfaz micelar sino también disminuir la nucleofilicidad de n-butilamina. Estos dos efectos conllevan a que en las micelas inversas de AOT-CTA la reacción estudiada sea más lenta que en las micelas inversas de AOT-BHD.

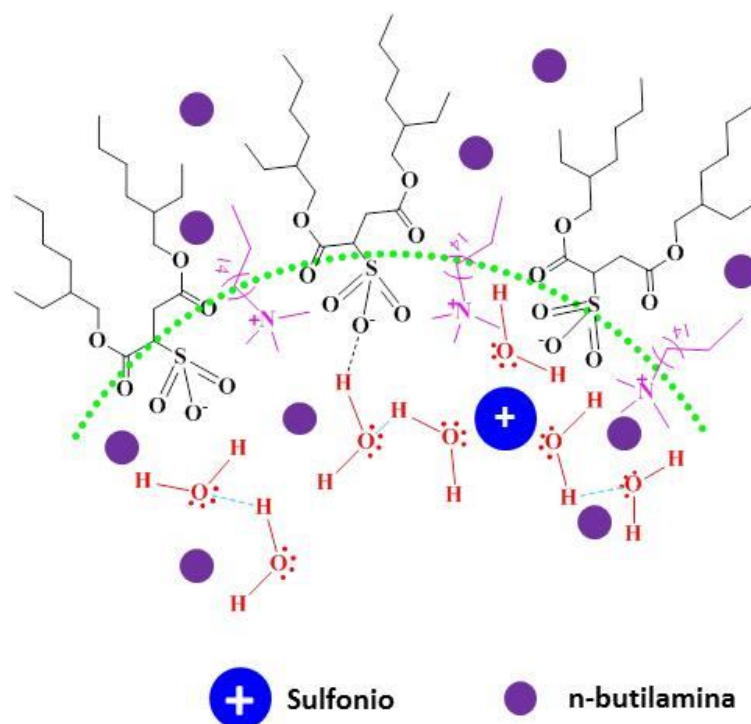
En la Figura 140 se muestra una representación esquemática de la solvatación de sulfonio en el sistema benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O. En dicha figura se representa como los

---

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

---

pares de electrones libres del agua encapsulada están libres para solvatar las moléculas de sulfonio en la interfaz micelar, mientras que n-butilamina se reparte entre las dos pseudofases.



**Figura 140.** Representación esquemática de la solvatación de sulfonio en el sistema benceno/AOT-CTA/H<sub>2</sub>O

Un caso diferente es el de las micelas inversas formadas por AOT-BHD. En este sistema los resultados expuestos en la sección 2 mostraron que el agua encapsulada interactúa mediante la formación de puente de hidrógeno con el grupo sulfonato del anión AOT y también lo hace mediante ion-dipolo con la cabeza polar del catión BHD<sup>+</sup> (Figura 93). Este tipo de interacción hace que gran parte de los electrones libres del agua encapsulada estén comprometidos en la interacción con la interfaz micelar y no puedan

solvatar al ion sulfonio. Debido a esto es posible obtener velocidades de reacción más grandes en los sistemas de AOT-BHD que en los de los otros surfactantes estudiados.

En la Figura 141 se representa la solvatación de sulfonio en el sistema benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O. En esta figura puede verse como los pares de electrones libres del agua encapsulada están comprometidos en la interacción con la cabeza polar del catión BHD<sup>+</sup> y no pueden solvatar al sulfonio en la interfaz.

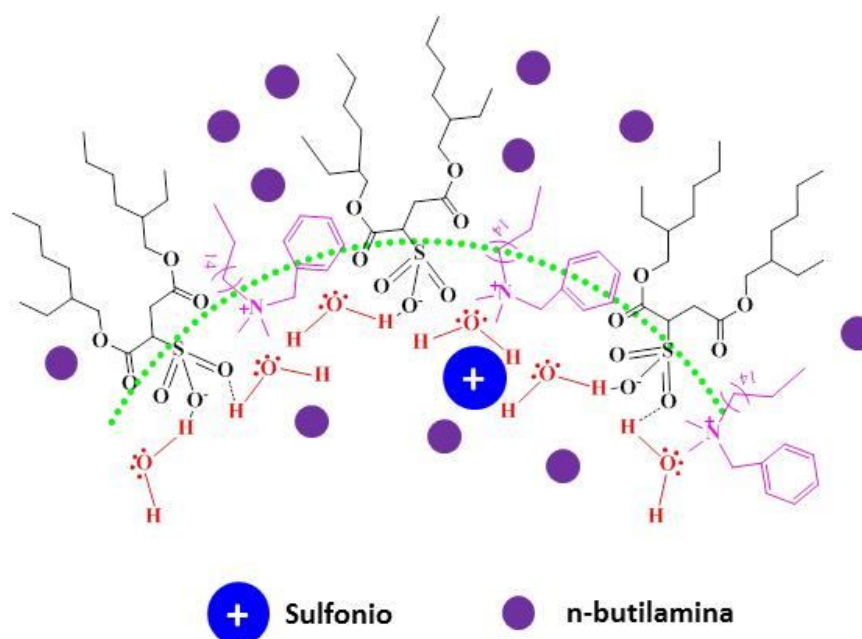


Figura 141. Representación esquemática de la solvatación de sulfonio en el sistema benceno/AOT-BHD/H<sub>2</sub>O

### ***Evaluación de las vesículas catiónicas formadas por AOT-BHD para ser aplicadas como vehículos de liberación controlada de medicamentos***

Teniendo en cuenta lo novedosas que llegan a ser las vesículas formadas por AOT-BHD y que nuestros resultados anteriores mostraron que se pueden incorporar distintos

tipos de moléculas en la bicapa, resultó interesante evaluar la posibilidad de utilizar estos sistemas como vehículos en la liberación controlada de fármacos. Para esto, es necesario conocer aspectos como la toxicidad, distribución y eliminación en los sistemas vivos. Este tipo de estudios se requiere el uso de diferentes técnicas y conocimientos que sobrepasan este trabajo de tesis. Sin embargo, en esta última parte del capítulo de resultado se plantea dar un primer paso hacia la aplicación de estos sistemas en organismos vivos. Para esto se realizaron estudios de toxicidad de las vesículas formadas por AOT-BHD *in-vitro* e *in-vivo*.

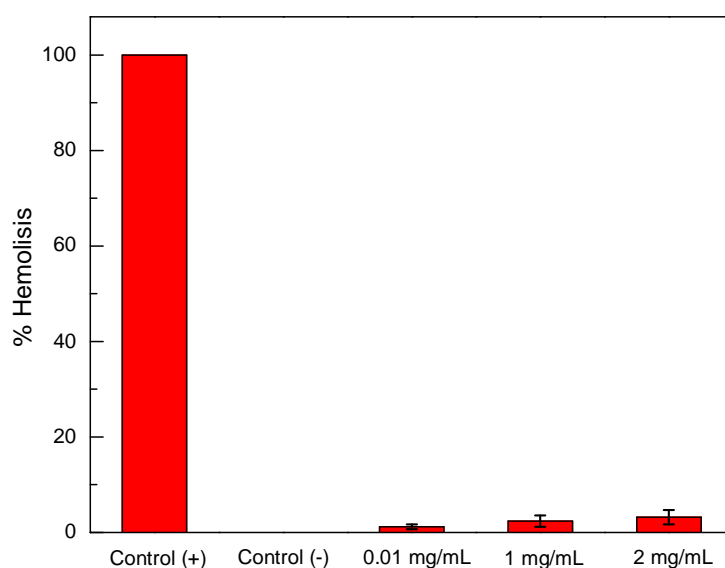
En primer lugar se estudió la biocompatibilidad de estas vesículas con el medio sanguíneo. Para estos se realizaron estudios de hemólisis en los que se estudia la capacidad de estas vesículas de romper los glóbulos rojos de la sangre humana y liberar la hemoglobina de los mismos. A mayor % de hemólisis mayor ruptura de los glóbulos rojos. En la Figura 142 se muestran los % de hemólisis de las vesículas formadas por AOT-BHD a diferentes concentraciones de surfactante, además de un control positivo (100 % de hemólisis) y un control negativo (0 % de hemólisis).

Es sabido que cualquier muestra con un % de hemólisis inferior a 5 puede considerarse en primera instancia como no tóxica.<sup>308,309</sup> Como puede observarse en la Figura 142 se muestra que en ninguna de las concentraciones estudiadas supera el 5 % de hemólisis por lo que puede considerarse que las vesículas formadas por AOT-BHD no causan daños considerables a los glóbulos rojos del medio sanguíneo. En dicha figura puede observarse como al aumentar la concentración de surfactante aumenta ligeramente su % de hemólisis. Para una concentración de 0.1 mg/mL de AOT-BHD el porcentaje de hemólisis fue de 1.2, mientras que para una concentración de 2 mg/mL el % obtenido es de 3.2.

Los resultados obtenidos del estudio *in-vitro* mostraron que es posible utilizar las vesículas de AOT-BHD como nanotransportadores de fármacos en medio sanguíneo, por lo que resultó interesante estudiar su toxicidad en sistemas vivos. Para los estudios *in-vivo* se eligió un diseño experimental agresivo en la que se utilizó una concentración alta de surfactante con inyecciones continuas en un periodo relativamente largo (12 días). Se



eligió este tipo de tratamiento para tener una idea clara sobre la toxicidad de estas vesículas en condiciones extremas. En primer lugar es importante mencionar que todas las ratas y ratones utilizados en este estudio sobrevivieron al tratamiento. Teniendo en cuenta la agresividad del tratamiento utilizado, este resultado sería un primer indicio que las vesículas formadas por AOT-BHD no presentan altos niveles de toxicidad.



**Figura 142.** Porcentaje de Hemolisis de las vesículas de AOT-BHD a diferentes concentraciones de surfactante a pH fisiológico (7.4)

Por otro lado, ninguno de los animales sometidos al tratamiento mostró signos de decaimiento o estrés durante el periodo de tiempo estudiado. En la Tabla 18 se muestran los valores de la ingesta de agua y alimentos de los animales sometidos a tratamiento con vesículas de AOT-BHD. Como puede observarse en dicha tabla tanto las ratas y los ratones utilizados mostraron una menor ingesta de alimento y agua que el grupo control durante el tratamiento. De igual manera en la Tabla 18 puede observarse que tanto los animales del grupo control como los del grupo experimental perdieron peso a lo largo del tratamiento. Teniendo en cuenta que ambos grupos de animales mostraron tendencia a

## En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como “Nanoreactores”

perder peso, no es posible atribuir esto a la toxicidad de las vesículas de AOT-BHD sino más bien al estrés sufrido por los animales debido a la severidad del tratamiento.

**Tabla 18.** Control de ingesta de alimentos y peso de ratas y ratones sometidos a la inyección de vesículas de AOT-BHD.

Estudio	Ratas		Ratones	
	Control	Experimental	Control	Experimental
Ingesta de Agua*	39,5	35	5,9	4,5
Ingesta de Alimento*	30	23	5,5	4,0
Ganancia de Peso**	-6	-18	-1	-2,5

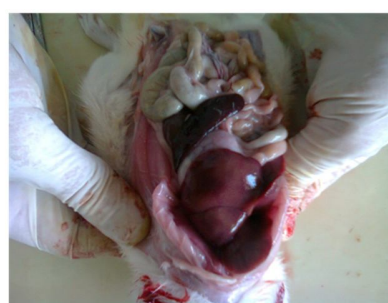
\* mL o mg promedio / día

\*\* g promedio / día

Una vez terminado el tratamiento los animales fueron sacrificados y se les realizaron necropsias que revelaron que ninguno de las ratas y ratones sometidos a tratamiento tuvo daños en sus órganos principales, pulmones, hígado y riñones. En la Figura 143 se muestra una foto representativa de la necropsia de un ratón del grupo control y del grupo experimental.



a)



b)

**Figura 143.** Fotos representativas de la necropsia de ratones en a) grupo control y b) grupo experimental sometido a la inyección de vesículas de AOT-BHD.

En la Figura 143 se puede observar que el hígado de los animales en el grupo experimental no tiene diferencias a nivel macroscópico con los del grupo control. Esto mismo fue observado en los pulmones y riñones. A nivel microscópico se observaron pequeñas lesiones inflamatorias difusas en el hígado de los animales en el grupo experimental que pueden atribuirse a la severidad del tratamiento.

Por último se realizaron estudios de actividad enzimática de la transaminasa, GPT y fosfatasa alcalina. Estas dos enzimas se encuentran en el fluido sanguíneo y sirven como indicadores del estado del hígado en los animales estudiados. En la Tabla 19 se muestran los valores de la actividad enzimática para las ratas y ratones del grupo control y experimental. Como puede observarse en dicha tabla los valores de la actividad enzimática de GPT y fosfatasa alcalina fue más elevado en el grupo experimental que en el grupo control. Esto indicaría que existe un leve daño hepático en los animales a los que se les inyectó las vesículas formadas por AOT-BHD. Sin embargo, en dicha tabla también puede observarse como los valores de actividad de fosfatasa alcalina tanto en los grupos control como experimental están por encima de los valores de referencia. Esto estaría indicando que el aumento de la actividad enzimática no solo se debe a la presencia de las vesículas de AOT-BHD sino que también pueden atribuirse a la severidad del tratamiento elegido en este estudio.

**Tabla 19.** Actividad enzimática de transaminasas y fosfatasa alcalina de ratas y ratones sometidos a la inyección de vesículas de AOT-BHD.

Estudio	Ratas		Ratones	
	Control	Experimental	Control	Experimental
GPT (U/L)*	31,7	56	20,7	38,9
Fosfatasa Alcalina (U/L)**	133	250	304	365

\*Valores de referencia: ratas 17.5-32 U/L, ratones: 15-20 U/L

\*\*Valores de referencia: ratas 56.8-130 U/L, ratones: 250-300 U/L

Teniendo en cuenta la agresividad del tratamiento elegido, los resultados obtenidos en esta capítulo no muestran que las vesículas formadas por AOT-BHD tengan niveles de toxicidad. Sin embargo, es necesario ampliar los estudios biológicos sobre el comportamiento de estas vesículas en organismos vivos para pensar sobre su posible aplicación como sistemas de liberación controlada de fármacos.

Los estudios de toxicidad *in-vivo* fueron realizados en colaboración con las Dres. Ana Niebylski, Nora Bensi y Raul Yaciuk; miembros de los departamentos de Biología Molecular y Patología Animal de la UNRC.

## **Conclusiones**

En esta sección se estudió la cinética de reacción de sustitución nucleofílica entre trifluorometanosulfonato de dimetil- 4-nitrofenilsulfonio y n-butilamina, en medio homogéneo y medio micelar. Teniendo en cuenta que la presencia de agua disminuye considerablemente la velocidad de esta reacción; resulto interesante ver como en todos los medios micelares estudiados ( $W_0 > 0$ ) la velocidad de reacción fue mayor que en una solución benceno:agua. Los resultados obtenidos muestran como la estructuración del agua alrededor de la interfaz micelar cambia las propiedades del solvente encapsulado disminuyeron su efecto sobre la velocidad de esta reacción.

Por otro lado se pudo observar como las diferencias encontradas entre la interfaz de ambos surfactantes catiónicos tiene un efecto considerable sobre la velocidad de reacción. Los estudios previos habían mostrado que la interfaz de AOT-BHD ofrece un ambiente poco donador de electrones en la que la interacción agua-interfaz se lleva a cabo mediante la formación de puente de hidrógeno con el anión AOT y por ion-dipolo con el catión BHD<sup>+</sup>. Esta tipo de interacción hace que los pares de electrones libres del agua encapsulada no puedan solvatar a las moléculas de sulfonio en la interfaz y la reacción se vea acelerada. En el caso de AOT-CTA conocemos que la interacción agua-interfaz ocurre exclusivamente por formación de puente de hidrógeno con el anión AOT lo que

permite que los pares de electrones libres del agua puedan solvatar a las moléculas de sulfonio y desacelerar la reacción.

Al igual que lo mostrado en otras secciones, los resultados de estos estudios cinéticos dejan claro como un cambio en la estructura de alguno de los componentes del surfactante catiónico puede afectar las propiedades fisicoquímicas de la interfaz formada. Esto muestra gran relevancia en el momento de utilizar estas micelas inversas como nanoreactores de una reacción química ya que permiten controlar velocidades de reacción modificando solo los componentes del par catiónico.

Por último, se evaluó la toxicidad in-vitro e in-vivo de las vesículas unilaminares formadas de manera espontánea por el surfactante AOT-BHD. En primer lugar se observó que estas vesículas causan % de hemólisis inferiores al 5% lo que indicaría que no son tóxicas en medio sanguíneo. Por otro lado, se encontró que estas vesículas no presentan toxicidad en animales de laboratorio (ratas y ratones).



---

# *5. Conclusiones Generales*

---

En este trabajo de tesis se realizó la síntesis y caracterización de dos nuevos surfactantes cataniónicos AOT-BHD y AOT-CTA; además se estudiaron las propiedades anfífilas de estos dos surfactantes en benceno y agua. Se encontró que ambos surfactantes tienen la capacidad de formar micelas inversas en benceno encapsulando agua en su interior y que AOT-BHD puede formar vesículas unilaminares de manera espontánea en agua. Estos sistemas organizados fueron estudiados a través de la combinación de diferentes técnicas como DLS, SLS, SAXS, FTIR,  $^1\text{H}$  RMN y la incorporación de moléculas prueba como HC y PRODAN. Por último se estudió la aplicación de las micelas inversas formadas por ambos surfactantes como nanoreactores en una reacción de sustitución nucleofílica del tipo  $\text{S}_\text{n}2$ . Además se evaluó la toxicidad de las vesículas formadas por AOT-BHD para una futura aplicación como sistemas de liberación controlada de fármacos.

De los estudios realizados en este trabajo de tesis se pueden realizar las siguientes conclusiones generales:

Se observó que la presencia del grupo bencilo en la cabeza polar del catión  $\text{BHD}^+$  hace que el surfactante AOT-BHD tenga características físicas diferentes a las de AOT-CTA. El primero es líquido a temperatura ambiente, mientras que el segundo tiene un punto de fusión de  $63\text{ }^\circ\text{C}$ . Esto puede atribuirse a que el grupo bencilo dificulta el empaquetamiento entre los dos componentes del surfactante cataniónico, disminuyendo considerablemente su punto de fusión. Por otro lado se observó que AOT-BHD tiene propiedades de solubilidad similares a las del surfactante precursor catiónico (BHDC), mientras que la solubilidad de AOT-CTA es similar a la del precursor aniónico (AOT). Esto muestra como cambios en la estructura de uno de los componentes del par cataniónico puede afectar propiedades físicas del nuevo surfactante.

Se encontró que tanto AOT-BHD como AOT-CTA pueden formar micelas inversas en benceno y que estas micelas inversas son esféricas y no interactuantes. Dichas micelas inversas resultaron ser más grandes que las formadas por los surfactantes predecesores, lo que se debe al cambio del parámetro de empaquetamiento del nuevo surfactante cataniónico con respecto a sus precursores. De igual manera se observó que



el grupo bencilo de AOT-BHD cambia el parámetro de empaquetamiento de este surfactante con respecto a AOT-CTA lo que conlleva la formación de micelas inversas de mayor tamaño. De igual manera, se estudió la interacción agua-interfaz en ambos sistemas micelares, encontrando que en las micelas inversas de AOT-CTA el agua interacciona formando puente de hidrógeno con el grupo sulfonato del anión AOT rompiendo la estructura de puente de hidrógeno del agua encapsulada. En el caso de las micelas de AOT-BHD, se observó que el agua interactúa por puente de hidrógeno con el anión AOT y también lo hace por ion-dipolo con la cabeza polar del anión BHD<sup>+</sup>. Estas diferencias hacen en los sistemas de AOT-BHD el agua está ligada a la interfaz micelar, mientras en AOT-CTA hay agua más libre que interactúa consigo misma. Por último se estudiaron distintas propiedades fisicoquímicas de ambas interfaces; AOT-BHD ofrece una interfaz poco donora de electrones que puede interrumpir los procesos de transferencia de carga de una molécula como HC. En el caso de AOT-CTA la interfaz es rica en electrones en donde el grupo sulfonato de AOT está disponible para interactuar con la molécula catiónica HC.

Por otro lado se encontró que AOT-BHD puede formar vesículas unilaminares de manera espontánea en agua, mientras que AOT-CTA forma solo micelas directas. Los estudios de SAXS permitieron confirmar que estas vesículas son esféricas, unilaminares y presentan un diámetro inferior a 100 nm. De igual manera se estudiaron las propiedades fisicoquímicas de la bicapa de estas vesículas, encontrando que son capaces de incorporar moléculas catiónicas como HC y neutras como PRODAN. A partir del uso de estas moléculas se pudo concluir que las vesículas formadas por AOT-BHD presentan una bicapa totalmente diferente a la de las vesículas tradicionales, con una menor polaridad y una mayor capacidad donora de electrones. Estas propiedades permiten la mayor incorporación de moléculas cargadas y neutras.

También se estudió la aplicación de las micelas inversas formadas por AOT-BHD y AOT-CTA como nanoreactores de la reacción de sustitución nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) entre sulfonio y n-butilamina. En estos estudios se pudo observar el gran efecto que tiene la estructuración del agua alrededor de la interfaz micelar. Al comparar las velocidades de reacción en medio micelar con las obtenidas para una mezcla benceno:agua se encontró que las micelas inversas cambian lo suficiente las propiedades del solvente encapsulado

para acelerar esta reacción en presencia de agua. De igual manera, se observó como las diferencias en la interacción agua-interfaz pueden afectar la velocidad de esta reacción. Para los surfactantes catiónicos se encontró que las micelas inversas de AOT-BHD aceleran la reacción con respecto a las de AOT-CTA. Esto se debe a que en AOT-BHD los pares de electrones del agua encapsulada están comprometidos en la interacción con el agua encapsula por lo que no puede solvatar a las moléculas de sulfonio. Por otro lado, en las micela inversas de AOT-CTA los pares de electrones del agua encapsula se encuentran libres y pueden solvatar a las moléculas de sulfonio en la interfaz.

Por último se evaluó la toxicidad de las vesículas unilaminares formadas por AOT-BHD. Para esto se realizaron estudios *in-vitro* e *in vivo* que permitieron establecer que estas vesículas no causan ruptura de los glóbulos rojos sanguíneos (hemolisis). De igual manera se encontró que en concentraciones elevadas de AOT-BHD y tratamiento continuo por largos periodos de tiempo, estas vesículas no muestran gran toxicidad en sistemas vivos. Sin embargo, para pensar en la aplicación de dichas vesículas como sistemas transportadores de medicamentos es necesario realizar más estudios biológicos que permitan entender su distribución y efectos a largo plazo.

---

## *6. Referencias Bibliográficas*

---

- [1] Lehn, J.-M., Toward Self-Organization and Complex Matter. *Science*, **2002**, 295 (5564), 2400.
- [2] MacRitchie, F., *Chemistry at Interfaces*. **1990** Academic Press, Inc.
- [3] Mozafari, M.R., Johnson, C. Hatziantoniou, S., Demetzos, C. *J Liposome Res.* **2008**, 18, 309.
- [4] Oksztulska-Kolanek, E., *Curr Issues Pharm Med Sci*, **2013**, 26, 203.
- [5] Xia, S., Tan, C., Xue, J., Lou, X., Zhang, X., Feng, B. *Int J Food Sci Tech.* **2013**, 5, 1367.
- [6] Shinoda, K., *J. Phys. Chem.*, **1985**, 89; 2429.
- [7] Georges, J., *Spectrochim Acta. Rev.*, **1990**, 13; 27.
- [8] Djeghaba, Z., Deleuze, H., B. Dejeso *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32(6); 761.
- [9] N. Azuma, S. Furuuchi, H. Takahara. D. Koide. *J Dairy Sci.*, 81(1); 64-68 (1998).
- [10] Z. Djeghaba, H. Deleuze, B. Maillard, F. Zana, *B Soc Chi Bel.* **1995**. 104. 161
- [11] Reichardt, C., *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 3rd Ed. **2003**, VCH Weinheim, Germany.
- [12] Bissantz, C., Kuhn, B., Stahl, M., *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 5061.
- [13] Israelachvili, J. N., 6 - *Van der Waals Forces*. In *Intermolecular and Surface Forces*, 3rd Ed, **2011**, Academic Press: San Diego.
- [14] Israelachvili, J. N., 3 - *Strong Intermolecular Forces: Covalent and Coulomb Interactions*. In *Intermolecular and Surface Forces*, 3rd Ed, **2011**, Academic Press: San Diego.
- [15] Joesten, M.D., Schaad. L.J. *Hydrogen Bonding*, **1974**. Dekker, New York.
- [16] Israelachvili, J. N., 8 - *Special Interactions: Hydrogen-Bonding and Hydrophobic and Hydrophilic Interactions*. In *Intermolecular and Surface Forces* 3rd Ed, **2011**, Academic Press: San Diego.
- [17] Maréchal, Y., 1 - *The Hydrogen Bond: Formation, Thermodynamic Properties, Classification*. In *The Hydrogen Bond and the Water Molecule*, **2007**, Elsevier: Amsterdam.
- [18] Ahmed, M.; Jelsch, C.; Guillot, B.; Lecomte, C.; Domagala, S., *Crystal Growth & Design*, **2012**, 13. 315.
- [19] Stillwell, W., *Water and the Hydrophobic Effect*. In *An Introduction to Biological Membranes*, **2013**, Elsevier: San Diego.
- [20] Myers, D., *Surfactant Science and Technology*. 3rd Ed., **2006**, Jhon Wiley and Sons Inc.: Hoboken New Jersey.
- [21] Djeghaba, Z., Deleuze, H., Dejeso, B., Balvin., *J Tetrahedron Lett.*, **1991** 32 (6), 761.
- [22] Laia, C. A. T.; López-Cornejo, P.; Costa, S. M. B.; D'Oliveira, J.; Martinho, J. M. G., *Langmuir*. **1998**, 14 (13), 3531.

- [23] Djeghaba, Z.; Deleuze, H.; De Jeso, B.; Messadi, D.; Maillard, B., *Tetrahedron Lett*, **1991**, 32 (6), 761.
- [24] Bourrel, M., Schechter, R.S., *Microemulsions and related systems. Formulation, solvency and physical properties.*, Surfactant Sci. Ser., Vol. 30. **1988**. Marcel Dekker, New York.
- [25] Mehta, S. K.; Bhasin, K. K.; Chauhan, R.; Dham, S., *Colloid Surf A*. **2005**, 255, 153.
- [26] Biermann, C. J., *Colloid Surface Chemistry*. In Handbook of Pulping and Papermaking 2nd Ed. **1996**, Academic Press, San Diego.
- [27] Menger, F.M, Keiper, J.K. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2000**, 39, 1906.
- [28] Pletnev, M. Y., 1. *Chemistry of surfactants*. In Studies in Interface Science, **2001**, Elsevier. Stocolmo.
- [29] Esumi, K., Taguma, K., Koide, Y., *Langmuir.*, **1996**, 12; 4039.
- [30] Kim, T.S., Kida, T., Nakatsuji, Y., Ikeda, I., *Langmuir.*, **1996**, 12; 6304.
- [31] Zana, R., Levy, H., Papoutsis, D., Beinert, G., *Langmuir.*, **1995**, 11; 3694.
- [32] Xie, D.H., Zhao, J., *Langmuir*, **2013**, 29, 545.
- [33] Hubbard, F.P., Abbott, N.L., *Langmuir*. **2007**, 23, 4819.
- [34] Kusano, T., Iwase, H., Yoshimura, T., Shibayama M., *Langmuir*, **2012**, 28, 16798.
- [35] Fendler, J.H., *Membrane Mimetic Chemistry*, 1982 Wiley—Interscience, New York.
- [36] Gutierrez, J. A., Falcone, R. D., Lopez-Quintela, M. A., Buceta, D., Silber, J. J., Correa, N. M., *European Journal of Inorganic Chemistry*. **2014**. 12, 2095.
- [37] Orlich, B., Schomacker, R., *Adv Biochem Eng Biotechnolo*. **2005**. 75, 185.
- [38] Evans, D.F., Wennerström, H., *The Colloidal Domain Where Physics, Chemistry, Biology, and Technology Meet*. **1994**. VCH, Estocolmo.
- [39] Gennis, R., *Biomembranes, molecular structures and functions*. **1989**. Springer. New York.
- [40] Rosen, M. J., *Surfactants and Interfacial Phenomena*. **2004**. Wiley: New York.
- [41] Bourrel, M., Schechter, R.S., *Microemulsions and related systems. Formulation, solvency, and physical properties. Surfactant science series*. **1988**. Marcel Dekker. Berlin.
- [42] Correa, N.M., Silber, J.J., Riter, R.E., Levinger. N.E., *Chem. Rev*. **2012**, 112, 4569.
- [43] Pileni, M.P., *Structure and Reactivity in Reversed Micelles*, **1989**, Elsevier, Estocolomo.
- [44] Camardo, M., D' Angelo, M., Mannaioli, S., Onori, G., Santucci, A., *Colloids Surf. A*. **1986**, 119, 183.
- [45] Mantegazza, F., Degiorgio, V., Giardini, M.E., Price, A.L., Steyler, D.C., Robinson, D.H., *Langmuir*, **1998**. 14, 1.
- [46] Bardez, E., Cao Vy, N., Zemb, Th., *Langmuir*, **1995**. 11, 3374.
- [47] Caboi, F., Capuzzi, G., Baglioni, P., Monduzzi, M., *J. Phys. Chem. B*. **1997**. 101, 10205.
- [48] Din, K.U., Koya. P. A., *Langmuir*. **2010**. 26, 7905.

- [49] Yue, X., Chen, X., Li, Q., *J. Phys. Chem. B* **2012**. 116, 9439.
- [50] Agazzi, F.M., Falcone, R.D., Silber, J.J., Correa, N.M., *J. Phys. Chem. B*, **2011**. 115, 12076
- [51] Ray, S., Moulik, S.P., *Langmuir*, **1994**. 10, 2511
- [52] Fletcher, P.D.I., Grice, D.D., Haswell, S.J., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**. 3, 1067.
- [53] Laia, C.A.T., Lopez-Cornejo, P., Costa, S.M.J., D' Oliveira, J., Martinho, J.M.G., *Langmuir*. **1998**. 14, 3531.
- [54] Falcone, R.D., Correa, N.M., Biasutti, M.A., Silber, J.J., *Langmuir*. **2000**. 16, 3070.
- [55] Silber, J.J., Falcone, R.D., Correa, N.M., Biasutti, M.A., Abuin, E., Lissi, E., Campodonico, P., *Langmuir*. **2003**. 19, 2067.
- [56] Novaki, L.P., Correa, N.M., Silber, J.J., El Seoud, O.A., *Langmuir*. **2000**. 16, 5573.
- [57] El Seoud, O.A., Correa, N.M., Novaki, L.P., *Langmuir*. **2001**. 17, 1847.
- [58] Correa, N.M., Levinger, N.E., *J. Phys. Chem. B* **2006**. 110, 13050
- [59] Durantini, A.M., Falcone, R.D., Silber, J.J., Correa, N.M., *J. Phys. Chem. B* **2011**. 115, 5894.
- [60] Durantini, A.M., Falcone, R.D., Silber, J.J., Correa, N.M., *ChemPhysChem*. **2009**. 10, 2034.
- [61] Ferreyra, D.D., Correa, N.M., Silber, J.J., Falcone, R.D., *Phys. Chem. Chem. Phys*, **2012**. 14, 3460.
- [62] Gao, Y., Li, N., Zheng, L., Bai, X., Yu, L., Zhao, X., Zhang, J., Zhao, M., Li, Z., *J. Phys. Chem. B* **2007**. 111, 2506.
- [63] Silber, J.J., Biasutti, A., Abuin, E., Lissi, E., *Adv. Colloid Interface Sci.* **1999**. 82, 189.
- [64] Abuin, E., Lissi, E., Duarte, R., Silber, J.J., Biasutti, M.A., *Langmuir*. **2002**. 18, 8340.
- [65] Da, T.K., Maitra, A., *Adv. Colloid. Interface. Sci.* **1995**. 59, 95.
- [66] Zhang, X., Chen, Y., Liu, J., Zhao, C., Zhang, H., *J Phys Chem B*, **2012**. 116, 3723.
- [67] Mandal, S., Ghosh, S., Banerjee, C., Kuchlyan, J., Banik, D., Sarkar, N., *J Phys Chem B*. **2013**. 117, 3221.
- [68] Girardi, V.R., Silber, J. J., Correa, N. M., Falcone, R.D., *Colloids Surf A*. **2014**, DOI: 10.1016/j.colsurfa.2014.05.077.
- [69] O'Connor, C. J., Eicke, H.G., Parfitt, G.D., *Interfacial Phenomena in Aqueous Media, Surfactant Sci.* **1987**. Marcel Dekker, New York.
- [70] Bourrel, M., Schechter, R.S., *Microemulsions and related systems. Formulation, solvency and physical properties.* **1988**. Marcel Dekker, New York.
- [71] Caboi, F., Capuzzi, G., Baglioni, P., Monduzzi, M., *J. Phys. Chem. B*. **1997**. 101, 10205.
- [72] De, T.K., Maitra, A., *Adv. Colloid Interfaz Sci.*, **1995**. 59, 95.

- [73] Correa, N.M., Biasutti, M.A., Silber, J.J., *J. Colloid Interf Sci.* **1996.** 172, 71.
- [74] Quintana, S.S., Moyano, F., Falcone, R.D., Silber, J.J., Correa, N.M., *J. Phys. Chem. B.* **2009.** 113, 6718.
- [75] Moyano, F., Falcone R.D., Mejuto, J.C., Silber, J.J., Correa, N.M., *Chem.–Eur. J.* **2010.** 16, 8887.
- [76] Blach, D., Correa, N.M., Silber, J.J., Falcone R.D., *J Colloid Interface Science,* **2011.** 355, 124.
- [77] Moyano, F., Quintana, S.S., Falcone, R.D., Silber, J.J., Correa, N.M., *J. Phys. Chem. B,* **2009,** 113, 4284.
- [78] Sechler, T. D., DelSole, E. M., Deák, J. C., *J Colloid Interf Sci.* **2010,** 346 (2), 391.
- [79] Pileni, M.P., Zemb, T., Petit, C., *Chem Phys. Letter.* **1985.** 118, 414.
- [80] A Lissi, E.A., Engel, D.; *Langmuir.* **1992.** 8, 452..
- [81] Encinas, V., Lissi, E.A., *Chem Phys. Lett.* **1986.** 132, 545.
- [82] Silber, J.J., Biasutti, M.A., Abuin A., Lissi. E., *Adv. Colloid Interface Sci.* **1999.** 82, 189.
- [83] Eicke, H.F., Rehak, J., *Helv. Chim. Acta.* **1976.** 59, 2883.
- [84] Eastoe, J., Robinson, B. H., Heenan, R. K., *Langmuir.* **1993.** 9, 2820.
- [85] Pileni, M. P., *J. Phys. Chem.* **1993,** 97, 6961.
- [86] Li, Q., Weng, S., Wu, J., Zhou, N., *J. Phys. Chem B.* **1998,** 102, 3168.
- [87] Bey Temsamani, M., Maeck, M., El Hassani, I., Hurwitz, H. D., *J. Phys Chem B.* **1998,** 102, 3335.
- [88] MacDonald, H., Bedwell, B., Gulari, E., *Langmuir.* **1986,** 2, 704.
- [89] Hou, M. J., Kim, M., Shah, D. O., *J. Colloid Interface Sci.* **1988,** 123, 398.
- [90] Hollamby, M. J., Tabor, R., Mutch, K. J., Trickett, K., Eastoe, J., Heenan, R. K., Grillo, I., *Langmuir.* **2008,** 24, 12235.
- [91] Salabat, A., Eastoe, J., Mutch, K. J., Tabor, R. F., *J. Colloid Interface Sci.* **2008,** 318, 244.
- [92] Myakonkaya, O., Eastoe, J., Mutch, K. J., Rogers, S., Heenan, R., Grillo, I., *Langmuir.* **2009,** 25, 2743.
- [93] McNeil, R., Thomas, J. K., *J. Colloid Interface Sci.* 1981, 83, 57.
- [94] Novaira, M., Biasutti, M. A., Silber, J. J., Correa, N. M., *J.Phys Chem B.* **2007,** 111, 748.
- [95] Novaira, M., Biasutti, M. A., Silber, J. J., Correa, N. M., *J. Phys Chem B.* **2007,** 111, 748.
- [96] Curri, M.L., Agostiano, A., Manna L., Della Monica, M., Catalano, M., Lucca, C., Spagnolo V., Lugara., M., *J. Phys. Chem. B.* **2000,** 104, 8391.
- [97] Dasmandal, R., Mandal, H.K., Kundu. A., Mahapatra, A., *J.Mol. Liquids.* **2014.** 193, 123.
- [98] Rodenas E., Valiente M., *Colloid Surfac.* **1992.** 62, 285.
- [99] Jai. L., Zhou. W., O'Connor. J., *Material Lett.* **2001.** 49, 282.
- [100] Shokufhar. A., Afghani. S.S., *Nanoscale Resear. Lett.* **2013.** 8, 1.

- [101] Graeve, O.A., Fathi, H., Kelly, J.P., Saterlie, M.S., Sinha, K., Rojas-George, G., Kanakala, R., Brown, D.R., Lopez, E.A., *J Colloid Sci Interf.* **2013.** 407. 302.
- [102] Liu. Z., Fang. X., Chen. C., Zheng. N., *Acta Chim Sinica.* **2013.** 71, 334.
- [103] Emin, S., Sogoshi, N., Nakabayashi, S., Villeneuve, M., Dushkin, C., *J. Photochem Photobio.* **2009.** 207, 173.
- [104] Rusling, J.F., Schweizer, S., Zhang, S., Kamau, G.N., *Colloid Surfac. A.* **1994.** 88, 41.
- [105] Chen, J., Xia, C., Niu, J., Li, S-B., *Biochem Biophys Research Comm.* **2001.** 282, 1220.
- [106] Das, P.K., Chaudhuri, A., *Langmuir.* **2000.** 16, 76.
- [107] Bangham. A.D., Home. R.W., *J. Molecular Biology.* **1964.** 8, 68.
- [108] Segota. S., Tezac. D., *Adv. Colloid Interf Sci.* 2006. 121, 51
- [109] Dou, Y., Long, P., Dong, S., Hao, J., *Langmuir.* **2013.** 29. 12901.
- [110] Menger. F.M., Lee. S.J., Keiper. J.S., *Langmuir.* **1996.** 12, 4479.
- [111] Feitosa. E., Barreleiro. P.C.A., Olofsson G., *Chem Phys Lipids.* **2000.** 105, 201.
- [112] Joannic. R., Auvray. L., Lasic. D.D., *Phys. Rev. Letters.* **1997.** 78, 3402.
- [113] Gabriel. N.E., Roberts. M.F., *Byochemistry,* **1984.** 23, 4011
- [114] Shubhika, K., *Intern. J. Drug Develop Resea.* **2013.** 5, 1.
- [115] Kraft, J.C., Freeling, J.P., Wang, Z., Ho, R.J.Y. *J. Pharma. Sci.* **2014.** 103, 25.
- [116] Plapied, L., Duhem, N., des Rieux, A., Pr eat, V., *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2011,** 228-237.
- [117] Balamohan, P., Anjali, C.H., Ravindran, A., *J. Bionanoscience.* **2013.** 7, 323.
- [118] Yue, K., Liu, C., Guo, K., Wu, K., Dong, X., Liu, H., Huang, M., Wesdemiotis, C., Cheng, S.D., Zhang, W., *Polym. Chem.* **2013.** 4 , 1056.
- [119] Nave, S., Eastoe, J., Heenan, R.K., Steyleer, D., Grillo, I., *Langmuir.* **2002.** 18, 1505.
- [120] Khan, A., Marques, E., *Specialist Surfactant,* . **1997.** Ed.; Blackie. Academic and Professional: London.
- [121] Abecassis, B., Testard, F., Arleth, L., Hansen, S., Grillo, I., Zemb. T., *Langmuir,* **2007.** 23, 9983.
- [122] Zemb, T., Carriere, D., Glinel, K., Hartmann, M., Meister, A., Vautrin, Cl., Delome, N., Fery, A., Dubois, M., *Colloids Surf., A.* **2007.** 303, 37.
- [123] Zemb, T., Dubois, M., *Aust. J. Chem.* **2003.** 56, 971.
- [124] Silva, B.F.B., Marques, E.F., Olsson, U., Pons, R., *Langmuir.* **2010.** 26, 3058.
- [125] Li, H., Hao, J., Wu. Z., *J. Phys. Chem. B.* **2008.** 112, 3705.



- [126] Jonsson, B., Jokela, P., Khan, A., Lindman, A., Sadaghiani, A., *Langmuir*. **1991**. 7, 889.
- [127] Song, S., Zheng, Q., Song, A., Hao, J. *Langmuir*, **2012**., 28, 219.
- [128] Hongguang. L., Jingcheng. H., Zhonghua. W., *J. Phys. Chem. B*. **2008**. 112. 3705.
- [129] Abecassis. B., Testard. F., Arleth. L., Hansen. S., Grillo. I., Zemb. T., *Langmuir*. **2007**. 23 9983
- [130] Talhout. R., Engberts. J.N., *Langmuir*. **1997**. 13. 5001.
- [131] Zemb. T., Carriere. D., Glinel. K., Hartmann. M., Meister. A., Vautrin. Cl., Delorme. N., Fery. A., Dubois. M., *Colloids Surf., A*. **2007**. 303. 37.
- [132] Li. H., Hao. J., Wu. Z., *J. Phys. Chem. B*. **2008**. 112. 3705.
- [133] Silva. B.F.B., Marques. E.F., Olsson. U., Pons. R., *Langmuir*. **2010**. 26, 3058.
- [134] Zhang, J., Xu, G., Zhou, Y., Zhou, T., Zhai, X. *J. Colloid Interf. Sci*. **2013**. 407, 318.
- [135] Pucci. C., Salvia. A., Ortore. M.G., La Mesa. C., *Soft Matter*, **2013**. 37, 9000.
- [136] Ghosh. S., Ambade. B., Ray. A., *Sci. Advan. Materials*. **2013**. 12. 1837.
- [137] Tah. B., Pal, P., Talapatra. G.B., *J Lumines*. **2014**. **87**
- [138] Roland. R., Stephanie, C., Isabelle. R-L., *Langmuir*. **2009**. 25. 12. 6733.
- [139] Huang. J. B., Zhu. B. Y., Mao. M., He. P., Wang. J., He. X., *Colloid Polym. Sci*. **1999**. 277. 354.
- [140] Youssry. M., Coppola. L., Marques. E. F., Nicotera. I., *J. Colloid Interface Sci.*, **2008**. 324. 192.
- [141] Abecassis. B., Testard. F. Zemb. T., *Soft Matter*. **2009**. 5. 974.
- [142] Meister. A., Dubois. M., Belloni. L., Zemb. T., *Langmuir*. **2003**. 19. 7259.
- [143] Antunes. F. E., Brito. R. O., Marques. E. F., Lindman. B., Miguel. M.J., *Phys. Chem. B*. **2009**. 111. 116.
- [144] Caria. A., Khan. A., *Langmuir*. **1996**, 12, 6282.
- [145] Zemb. Th., Dubois. M., Deme. B., Gulik-Krzywicki. Th., *Science*. **1999**. 283, 816.
- [146] Dubois. M., Deme. B., Gulik-Krzywichi. Th., Dedieu. J. C., Vautrin. C., Desert. S., Perez, E., Zemb. Th., *Nature*. **2001** 411. 672.
- [147] Hao. J., Hoffmann. H., Horbaschek. K., *Langmuir*. **2001**. 17. 4151.
- [148] Li. H., Hao. J., *J. Phys. Chem. B*. **2007**. 111. 7719.
- [149] Li. H., Jia. X., Li. Y., Shi. X., Hao. J., *J. Phys. Chem. B*. **2006**. 110. 68.
- [150] Jonsson. B., Jokela. P., Khan. A., Lindman. B., Sadaghiani. A., *Langmuir*. **1991**. 7. 889.
- [151] Jokela. P., Jonsson. B., Eichmuller. B., Fontell. K., *Langmuir*. 1998. 4. 187.
- [152] Abécassis. B., Testard. F., Arleth. L., Hansen. S., Grillo. I., Zemb. T., *Langmuir*. **2006**. 22. 8017.

- [153] Khan. A., Mendoca C., Khan, A. Mendonca, C. *J. Colloid Interface Sci.* **1995.** 169. 60.
- [154] Friman. R., Backlund. S., Hognesen. E., Austad. T., *Tenside Surfactants Deterg.* **2004.** 41. 190.
- [155] Li. X., Kunieda. H., *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2003.** 8. 327.
- [156] Abecassis. A., Testarda. F., Zemb. T., *Soft Matter.* **2009.** 5. 974.
- [157] Shi. H., Qi. L., Ma. J., Cheng. M., *Chem. Commun.* **2002.** 1704.
- [158] Zhang. H., Li. H., Li. D., Meng. S., *J Colloid Interfa Sci.* **2006.** 302. 509.
- [159] Khurana. R., Vaidya. S., Devi. M.M., Ganguli. A. K., *J Colloid Interfa Sci.* **2010.** 352. 470.
- 
- [160] Kaler. E. W., Murthy. A. K., Rodriguez. B., Zasadzinski. J. A. N., *Science.* **1989.** 245. 1371..
- [161] Yu. W-Y., Yang. Y-M., Chang. C-H., *Langmuir.* **2005.** 21. 6185.
- [162] Lioi. S.B., Xiang Wang W., Islam. M.R., Danoffd. E.J., English. S., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009.** 11. 9315.
- 
- [163] Kronberg. B., *Current Opin Colloid Interface Sci.* **1997.** 2. 456.
- [164] Bealle. G., Lartigue. L., Wilhelm. C., Ravaux. J., Gazeau. F., Podor. R., Carriere. D., Menager. C., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014.** 16. 4077.
- [165] Andreezzi. P., Funari. S.S., La Mesa. C., Mariani, P., Ortore. M.G., Sinibaldi, R., Spinozzi, F. *J Phys Chem B.* **2010.** 114. 8056
- [166] Hongguang. L., Xia. X., Tomasz. K., Ewelina. K., Niton. P., Hozyst. R., Jingcheng H. *Langmuir.* **2010.** 26. 15210.
- [167] Welton. T., *Chem Rev.* **1999.** 99, 2071.
- [168] Baker, G.A., Pandey, S., Baker, S.N., *Analyst.* **2004.** 129, 890.
- [169] Visser, A., Swaltowski, R.P., Reichert, R.M., Mayton, R., Sheff, S., Wierzbicki, A., Davis, A.H., Rogers, R.D., *Environ. Sci. Technol.* **2003.** 36. 2523.
- 
- [170] Łuczaka, J., Hupkaa, J., Thoming, J., Jungnickel, C., *Colloid Surface A.* **2008.** 32, 125.
- [171] Miskolczy, Z., Sebok-Nagy, K., Biczok, L., Gokturk, S. *Chem. Phys. Lett.* **2004.** 400, 296.
- [172] Fletcher, K., Pandey, S., *Langmuir* **2004.** 20, 33.
- [173] Xue, L., Qiu, H., Li, L., Lu, L., Huang, X., Qu, Y., *Colloid Surface*, **2011.** 82, 432.
- [174] Gao, Y., Han, S., Han, B., Li, G., Shen, D., Li, Z., Du, J., Hou, W., Zhang, G., *Langmuir.* **2005.** 21, 5681.

- [175] Gao, Y.A., Li, N., Zheng, L., Zhao, X., Zhang, S., Han, B., Hou, W., Li, G., *Green Chemistry*, **2006**. 43.
- [176] Rao, V., Ghosh, S., Ghatak, C., Mandal, S., Brahmachari, U., Sarkar N., *J. Phys. Chem. B*. **2012**. 116, 2850.
- [177] Mojumdar. S., Mondal. T., Das. A. K., Dey. S., Bhattacharyya. K., *J. Chem. Phys.*, **2010**. 132. 194505.
- [178] Wei. J., Su. B., Liang. R., Xing. H., Bao. Z., Yang. Q., Yang. Y., Ren. Q., *Colloid Surface A*, **2012**. 414. 82.
- [179] Rao. V. G., Banerjee. C., Ghosh. S., Mandal. S., Kuchlyan. J., Sarkar. N., *J. Phys. Chem. B*, **2013**. 117. 7472.
- [180] Rojas. O., Tiersch. B., Rabe. C., Stehle. R., Hoell. A., Arlt. B., Koetz. J., *Langmuir*. **2013**. 29. 6833.
- [181] Blach, D., Silber, J.J., Correa, N.M., Falcone, R.D. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**. 39, 16746.
- [182] Gayet. F., Marty, J-D., Brulet. A., Lauth-de Virguerie. N., *Langmuir*. **2011**.
- [183] Inouea. T., Aburai. K., Sakai. H., Abe. M., *J Colloid Interfa Sci* **2012**. 377. 262.
- [184] Liang. C-H., Hob. W-Y., Yeha. L-H., Chenga. Y-H., Choua. Y-Z., *Colloid Surface A*. **2013**. 436.1083.
- [185] Li. P., Dub. Z., Ma. X., Wang. G., Li. G., *J Mol Liquid*. **2014**. *Articulo en prensa*.  
doi.org/10.1016/j.molliq.2013.12.046.
- [186] Galano. P., Seoud., O.A, *J.Collod. Sci. and Inter.* 2010. 345. 1.
- [187] Brown. P., Butts. C., Eastoe. J., Fermin. D., Grillo. I., Lee, H-C., Parker. P., Plana. D., Richardson M., *Langmuir*. **2012**. 28, 2502.
- [188] Brown. P., Butts. C., Eastoe. J., Fermin. D., Grillo. I., Lee, H-C., Parker. P., Plana. D., Richardson M., *Langmuir*. **2012**. 28, 2502.
- [189] Rao. V. G., Banerjee. C., Ghosh. S., Mandal. S., Kuchlyan. J. , Sarkar. N., *J. Phys. Chem. B*, **2013**. 117. 7472.
- [190] Rao. V. G., Mandal. S., Ghosh. S., Banerjee. C., Sarkar. N., *J. Phys. Chem. B*. **2013**. 117. 1480.
- [191] Wang. H., Zhang. L., Wang. J., Li. Z., Zhang. S., *Chem. Comm*. **2013**. 49, 45.
- [192] Shi. L., Wei. Y. Sun. N., Zheng. L., *Chem. Comm*. **2013**. 49, 97.
- [193] Zhang. L., Liu. J., Tian. T., Gao. Y., Ji. X., Li Z., Luan. Y., *ChemPhysChem*. **2013**, 14. 15.
- [194] Wade. L.G. *Organic Chemistry*. **2004**. 5th Ed. Pearsons. New York.
- [195] Carey F.A., *Organic Chemistry*. **2003**. 6th Ed. Mc Graw Hill. Washington.
- [196] Atkins. P., De Paula., J., *Physical Chemistry*. **2006**. 8th Ed. Oxford Press. Oregon

- [197] Eicke. H. F., Parfitt. G. D., *Interfacial Phenomena in Apolar Media*. **1987**. Dekker. Amsterdam
- [198] Moyano. F., Setien. E., Silber. J.J., Correa. N. M., *Lagmuir*. **2013**. 29. 8245.
- [199] Holmberg. K., *Curr Opin Colloid Interface Sci*. **2003**. 8. 187.
- [200] Oh. S.-G., Kizling. J.; Holmberg, K., *Colloid Surfaces A*. **1995**. 97. 169.
- [201] Häger. M., Currie, F., Holmberg. K., *Colloid Chemistry II*. **2003**. Springer Berlin Heidelberg. Berlin.
- [202] Garcia-Rio. L., Leis. J. R., Pena. M. E., Iglesias. E., *J. Phys. Chem*. **1993**. 97. 3437.
- [203] Correa. N. M., Durantini. E. N., Silber. J. J., *J Organic Chem*. **1999**. 64. 5757.
- [204] Correa. N. M., Durantini. E. N., Silber. J. J., *J Organic Chem*. **2000**. 65. 6427.
- [205] Bloor. D., Wyn-Jones. E., *The structure, dynamics, and equilibrium properties of colloidal systems*. **1990**. Kluwer Academic Publishers. New York.
- [206] Jeong. B., Kim. S.W., Bae. Y.H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2002**. 54. 37.
- [207] Tran. P.A., Zhang. L., Webster. T.J., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2009**, 61. 1097.
- [208] Bamrungsa. S., Zhao. Z., Chen. T., Wang. L., Li. C., Fu. T., Tan. W., *Nanomedicine*. **2012**. 12. 1523.
- [209] Ranade. V. V., Canon. J. B., *Drug Delivery Systems*. **2011**. Taylor Francis Group. Boca Raton.
- [210] Agnieszka. Z., Niemirowicz. K., Markiewicz. H., Car H., *Pharml Reports*. **2012**. 64. 1020.
- [211] Gujrati. V., Kim. S., Kim. S-H., Min. M. J., Choy. H. E., Kim. S. H., Jon. S., *ACS Nano*. **2014**. 8. 1525.
- [212] Farokhzad. O. C., Langer. R., *ACS Nano*. **2009**. 3. 16.
- [213] Kumar. M.S., Balaji. A., *Indo American J of Pharm Research*. **2013**. 3. 6.
- [214] Tah. B., Pal. P., Mahato. M., Talapatra. G.B., *J. Phys. Chem. B*. **2011**. 115. 8493.
- [215] Russo. L., Berardi. V., Tardani. F., La Mesa. Camillo., Risuleo Gianfranco., *BioMed Research Inter*. **2013**. 6. 1350.
- [216] Xu. Lu., Li. F., Dong. R., Hao. J., Dong. S., *Biomacromolecules*. **2013**. 14. 2782.
- [217] Jiang. Y., Luan. Y., Qin. F., Zhao. L., Li. Z., *RCS Advances*. **2012**. 2. 6905
- [218] Tourne-Peteilh. C, Coasne. B., In. M., Brevet. D., Devoisselle. J-M., Vioux. D., Viau. L., *Lagmuir*. **2014**. *Articulo en Prensa*. dx.doi.org/10.1021/la404166y

- [219] Mauroy. C., Castagnos. P., Blache. M-C., Tessie. J., Rico-Lattes. I., Rols. M-P., Blazant. M., *Chemical Communications*. **2012**. 48. 6648.
- [220] Richard. K., Manm. B.J., Stocker. L., Barry. E.M., Quin. A., Cole. L.E., Hurley. M.T., Ernst. R.K., Michalesk. S.M., Stein. D.C., DeShong. P., Vogel. S.N., *Clinical and Vaccine Immunology*. **2014**. 21. 212.
- [221] Pucci. C., Salvia. A., Ortore. G., La Mesa. C., *Soft Mater*. **2013**. 9. 9000.
- [222] Djeghaba. Z., Deleuze, H., Dejeso. B., *Tetrahedron Lett*. **1991**. 32, 761.
- [223] Koppel. D., Schaefer, D., *Appl. Phys. Letter*. 1973. 22, 36.
- [224] Korgel B.A., van Zanten. J.A., Monbouquette. H.G., *Biophysical JI*. **1998**. 74, 3264.
- [225] Mitsuo. N., *Polymer*. **1998**. 38. 1.
- [226] Pisarcik M., Devinsky. F., Lacko. I., *Colloid Surface A*. **2000**. 172. 139.
- [227] Hoppe. C.C., Nguyen. L.T., Kirsch. L.E., Wiencek. J.M., *J Biological Engin*. **2008**. 2, 10.
- [228] Gracia. C.A., Gómez-Barreiro. S., González-Pérez. A., Nimo. J., Rodríguez. J.R., *J Colloid and Interfaz Science*. **2004**. 276. 408.
- [229] Oliveira. H.P., Gehlen. M.H., *Langmuir*. **2002**. 18. 3792.
- [230] Glatter. O., Kratky. M., *Small Angle X-ray Scattering*. **1982**. Academic Press. Nueva York.
- [231] Pavia, D.; Lampman, G.; Kriz, G.; Vyvyan, J., *Introduction to Spectroscopy*. **2008**. Cengage Learning. Nueva York
- [232] Silverstein. R.M., Webster. F., Kiemle. D.J., *Spectrometric identification of organic compounds*. **2005**. 7th Ed. John Wiley & Sons, New York.
- [233] Moran. P.D., Bowmaker. G.A., Cooney. G.A., Bartlett. J.R., Woolfrey. J., *J. Mater. Chem*. **1995**. 2. 295.
- [234] Zundel. G., *Hydration and Intermolecular Interaction; Infrared Investigations with polyelectrolyte Membranes*. **1969**. Academic Press. Nueva York.
- [235] Lowry. S.L., Mauritz K.A., *J. Am. Chem. Soc*. **1980**, 102, 4665.
- [236] Lakowicz. J. R., *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. **2006**. 3rd ed. Springer: New York.
- [237] Turro. N.J., Ramamurthy. V., Scaiano. J.C., *Principles of Molecular Photochemistry*. University Science Books. **2009**. California.
- [238] Lutskii. A.E., Prezhdo. V.V., Degtereva. L.I., Gordienko. V.G., *Usp. Khim*. **1982**. 51. 1398.
- [239] Reichardt. G., *Solvents and solvent Effects in Organic Chemistry*. **1990**. 2nd Ed. VCH, New York.
- [240] Lippert. E., *Elektrochem. Z., Ber. Bunsenges. Phys. Chem*. **1957**, 61, 962.
- [241] Chattopadhyay. A., Mukherjee. S., Raghuraman. H., *J. Phys. Chem. B*. **2002**, 106. 13002.

- [242] Hof. M., Lianos. P., Laschewsky. P., *Langmuir*, **1997**. 13. 2181.
- [243] Maitra. A., *J. Phys. Chem.***1984**. 88. 5122.
- [244] Noro. S.I., Yanai. N., Kitagawa. S., Akutagawa. T., Kakamura. T., *Inorg. Chem.* **2008**. 47. 7360.
- [245] Loew. L.M., Simpson. L., Hassner. A., Alexaxanin. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**. 101, 5439.
- [246] Ephardt. H., Fromherz. P., *J. Phys. Chem.*, **1993**. 97. 4540.
- [247] Kuhn B., Fromherz. P., *J. Phys. Chem. B.* **2003**. 107. 7903..
- [248] Hülbener. G., Lambacher A., Fromherz. P., *J. Phys. Chem. B.* **2003**. 107. 7896..
- [249] Fromherz. P., *J. Phys. Chem.*,**1995**. 99. 7188.
- [250] Kamlet. M.J., Abboud. J.L., Taft. K.W., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**. 99. 6027.
- [251] Kamlet. M.J., Abboud. J.L., Abraham. M.H., Taft. R.W., *J. Org. Chem.* **1983**. 48. 2877.
- [252] Taft. R.W., Abboud. J.L., Kamlet. M.J., Abraham. A.H., *J. Solution Chem.* **1985**. 14. 153.
- [253] Moyano. F., Silber. J.J., Correa. N.M., *J. Colloid. Int, Sci.* **2008**. 317. 332.
- [254] Strehmel. B., Seifert. H., Rettig. W., *J. Phys. Chem. B.*, **2007**. 101. 2232.
- [255] Rei. A., Hungerford. G., Ferreira. M.I.C., *J. Phys. Chem. B.* **2008**. 112. 8832.
- [256] Zhai. J., Huang. C.H., Wei. T.X., Yu. A.C., Zhao. X.S., *Solid State Commun.* **1999**. 109. 733.
- [257] Stathatos. E., Lianos. P., *Langmuir.* **1997**. 13. 259.
- [258] Agazzi. F.M., Rodriguez. J., Falcone. R.F., Silber. J.J., Correa. N.M., *Langmuir.* **2013**. 29. 3556.
- [259] Moyano. F., Biasutti. M. A., Silber. J.J., Correa. N.M., *J. Phys. Chem. B.* **2006**. 110. 11838.
- [260] Rowe. B.R., Neal. S.L., *J. Phys. Chem. B.* **2006**. 110. 15021.
- [261] Lissi. E.A., Abuin. E.B., Rubio. M.A., Ceron. A., *Langmuir.* **2000**. 16. 178.
- [262] Li. W., Zhang. J., Cheng. S., Han. B., *Langmuir.* **2009**. 25. 196.
- [263] Jurkiewicz. P.,Olzùynska. A., Langner. M., Hof. A., *Langmuir.* **2006**. 22. 8741.
- [264] Parisio. G., Marini. A., Biancardi. A., Ferrarini. A., Mennucci. A., *J. Phys. Chem. B.* **2011**. 115. 9980.
- [265] Karukstis. K.K., Frazier. A. Martula. D.S., Whiles. J.A., *J. Phys. Chem.* **2006**. 100. 11133.
- [266] Karukstis. K.K., Zieleniuk. C.A., Fox. M.J., *Langmuir.* **2003**. 19. 10054.
- [267] Ueda. M., Schelly. Z.A., *Langmuir.* **1989**. 5. 1005.
- [268] Binnemans. K., Bex. C., Venard. A., De Leebeeck. H., Görrler-Walrand. C., *J. Molec. Liquids.* **1999**. 83. 283.

- [269] Lunkenheimer. K., Laschewsky. A., *Prog. Colloid Polym. Sci.* **1992.** 89. 239.
- [270] Ranieri. G., Hallett. J.P., Welton. T., *Ind. Eng. Chem. Res.* **2008.** 47. 638.
- [271] Encinas. M.V., Lissi. E.A., *Chem Phys Lett.* **1986.** 132. 145.
- [272] Zingaretti. L., Correa. N.M., Boscatto. L., Chiacchiera. S.M., Durantini. E.N., Bertolotti. S. G., Rivarola. C.R., Silber. J.J., *Journal of Colloid and Interface Science.* **2005.** 286, 245.
- [273] O'Connor. D.V.O., Phillips. D., *Time-Correlated Single Photon Counting.* **1983.** Academic Press. New York.
- [274] Villa. C.C., Moyano. F., Ceolin. M., Silber. J.J., Falcone. R.D., Correa. N.M, *Chemistry A European Journal.* **2012.** 49. 15598.
- [275] Brown. P., Butts. C.P., Eastoe. J., Grillo. I., James. C., Khan. A., *Journal of Colloid and Interface Science* 395. **2013.** 185.
- [276] van de Hulst. H.C., *Light scattering by small particles.* **1981.** Dover. New York.
- [277] Day. R.A., Robinson. B.H., Clarke. J.H.R., Doherty. D.V.R., *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1979.** 1. 132.
- [278] Jada. A., Lang. J., Zana. R., Makhloufi. R., Hirsch. R., Candau. S. J., *J. Phys. Chem.* **1990,** 94. 381.
- [279] Li. Q., Li. T., Wu. J., *J. Colloid Interface Sci.* **2001.** 239. 522.
- [280] Evans. D. F., Ninham. B. W., *J. Phys. Chem.* **1986.** 90. 226.
- [281] Gorski, N., Ostanevich, Y. M. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1990,** 94, 737-741.
- [282] Jada, A., Lang, J., Zana, R., Makhloufi, R., Hirsch, E., Candau, S.J., *J. Phys. Chem.* **1990,** 94, 387-395.
- [283] Gorski. N., Ostanevich. Y.M., *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1990.** 94. 737.
- [284] Jada. A., Lang. L., Zana. R., Makhloufi. R., Hirsch. E., Candau. S. J., *J. Phys. Chem.* **1990.** 94. 387.
- [285] Falcone. R.D., Silber. J.J., Correa. N.M., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009.** 11. 11096.
- [286] Pacynko. W.F., Yarwood. J., Tiddy. G.J., *Liq. Cryst.* **1987.** 2. 201.
- [287] Christopher. D.J., Yarwood. J., Belton. P.S., Hills. B., *J. Colloid Interface Sci.* **1992.** 152. 465.
- [288] Novaki. L.P., Correa. N.M., Silber. J.J., El Seoud. O.A., *Langmuir.* **2000.** 16. 5573.
- [289] El Seoud. O.A., Correa. N.M., Novaki. L.P., *Langmuir.* **2001.** 17. 1847.
- [290] Falk. M., *J. Chem. Phys.* **1987.** 1. 87.
- [291] Heatly. F., *J. Chem. Soc. Faraday Trans. I.* **1988.** 84. 343.
- [292] Stahla. M.L., Baruah. B., James. D.M., Johnson. M.D., Levinger. N.E., Crans. D.C., *Langmuir.* **2008.** 24. 6027.

- [293] Moran. P.D., Graham. A., Bowmaker. A., Cooney. R.P., Barlett. J.R., Woolfrey. J.L., *Langmuir*. **1995**. 11. 738.
- [294] Li. Q., Weng. S., Wu. J., Zhou. N., *J. Phys. Chem.* **1998**. 102. 3168.
- [295] Calvarusso. G., Minore. A., Turco Liveri. A., *J. Colloid Interface Sci.* **2001**. 243. 227.
- [296] Jain. K., Varshney. M., Maitra. A., *J. Phys. Chem.* **1989**. 93. 7409.
- [297] McNeil. R., Thomas. J.K., *J. Colloid Interface Sci.* **1987**. 83. 1. 58.
- [298] Torchilin. V.P., Weissig. V., *New Liposomes. A practical approach*. **1997**. Oxford University Press Inc. New York.
- [299] Lasic. D.D., *Liposomes: from physics to applications*. **1995**. Elsevier Science B.V, Amsterdam.
- [300] Walde. P., Ichikawa. S., *Biomolecular Engineering*. **2001**. 18. 143.
- [301] Das. D., Dey. J., Chandra. A.K., Thapa. U., Ismail. K., **2012**. *Langmuir*. 28. 15762.
- [302] Bielawska. M., Chodzinska. A., Janczuk. B., Zdziennicka. A., *Colloid and Surfaces A*. **2013**. 424. 81.
- [303] Gradelski. M., Langevin. D., Magid. L., Strey. R., *J. Phys. Chem.* **1995**. 99. 13232.
- [304] Kim. J., Lee. M., *J. Phys. Chem. B*. **1999**. 103. 3378.
- [305] Ilich. P., Prendergast. F.G., *J. Phys. Chem.* **1989**. 93. 4441.
- [306] Marcus. Y., *Chem Soc Rev*. **1993**. 403.
- [307] Correa. N.M., Durantini. E. N., Silber. J.J., *Journal of Physical Organic Chemistry*. **2005**. 18, 121.
- [308] Gosh. S., Ambade B., Ray. A., *Sci Adv. Materials*. **2013**. 5. 1.
- [309] Rao. S.B., Sharma. S.P., *J. Biomed. Mater Res*. **1997**. 34. 21



---

# 7. Anexos

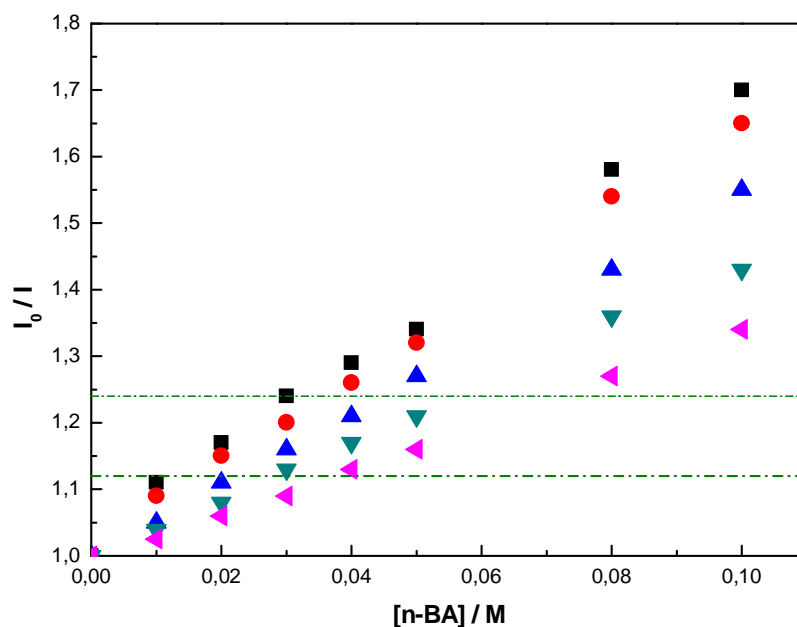
---

## **Anexo A**

---

Como se explicó en la sección III del capítulo de resultados, en los estudios cinéticos en medio micelar se hizo necesario calcular la constante de reparto ( $K_A$ ) de n-butilamina entre la interfaz micelar y el solvente externo. Para esto se utilizó el método indirecto de Encinas-Lissi en dicho método se estudia el efecto de n-butilamina sobre la inactivación fotoquímica del ferricianuro de potasio ( $\text{Fe}(\text{CN})_6^{-3}$ ) sobre la emisión cloruro de tris (2,2'-bipiridina) Rutenio (II), ( $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{+2}$ ) (Figura 58). Debido a su poca solubilidad en solventes orgánicos no polares y alta solubilidad en agua; en medios micelares, ( $\text{Fe}(\text{CN})_6^{-3}$ ) se ubica en el corazón polar de las micelas e inhibe la fluorescencia de ( $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{+2}$ ) que se encuentra anclado en la interfaz micelar formando una cupla con una intensidad de fluorescencia determinada ( $I_0$ ). La presencia de moléculas de n-butilamina cambia la intensidad de fluorescencia de dicha cupla obteniéndose una nueva intensidad de fluorescencia ( $I$ ). La relación  $I_0/I$  cambia a medida que aumenta la concentración de surfactante y más moléculas de n-butilamina se incorporan en la interfaz.

En primer lugar se determinó  $K_A$  para el sistema benceno/AOT/ $\text{H}_2\text{O}$  a  $W_0 = 1.5$ . En la Figura A1 se muestra la relación  $I_0/I$  a medida que aumenta la [n-butilamina], para diferentes concentraciones de surfactante.



**Figura A1.** Efecto de la adición de n-butilamina en la intensidad de fluorescencia de  $(Ru(bpy)_3^{2+})$  parcialmente inhibido por  $(Fe(CN)_6^{3-})$  en el sistema benceno/NaAOT/H<sub>2</sub>O a  $W_0 = 1.5$ .  $[NaAOT] = (\blacksquare) 0,05 M$ ;  $(\bullet) 0,1 M$ ;  $(\blacktriangle) 0,15 M$ ;  $(\blacktriangledown) 0,2 M$ ;  $(\blacktriangleleft) 0,2 M$ .  $[(Ru(bpy)_3^{2+})] = 6,5 \times 10^{-5} M$ .  $[(Fe(CN)_6^{3-})] = 1 \times 10^{-3} M$ .

Para el reparto de n-butilamina entre la interfaz micelar de AOT y el solvente externo se puede plantear un equilibrio como el de la Ecuación A1.



A partir de ese equilibrio se puede plantear la  $K_A$  según la Ecuación A2.

$$K_A = \frac{[A]_i}{[A]_s[AOT]} \tag{A2}$$

En donde  $[A]_i$  y  $[A]_s$  representan la concentración de n-butilamina en la interfaz micelar y en el solvente externo, respectivamente. La concentración de n-butilamina incorporada en las micelas inversas puede relacionarse con la concentración de surfactante a través del número de ocupación,  $n$ , según la Ecuación A3.

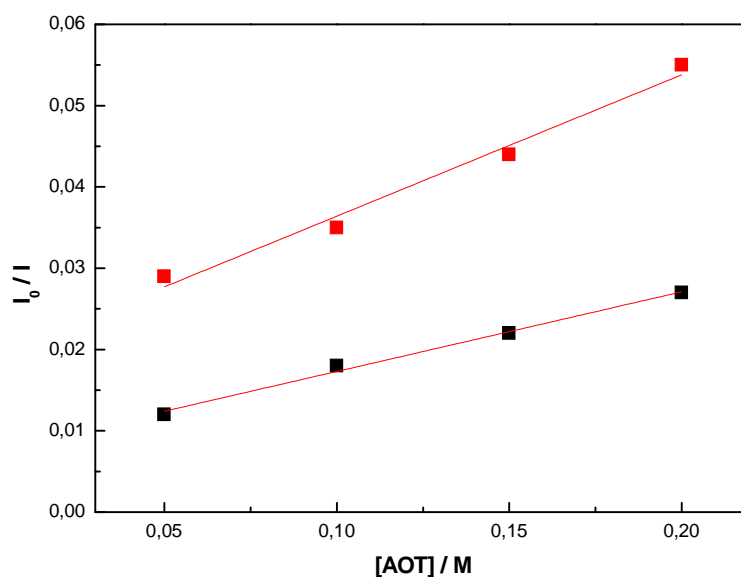
$$n = \frac{[A]_i}{[AOT]} \quad \text{A3.}$$

Teniendo en cuenta las ecuaciones anteriores y haciendo un balance de masa a partir de la concentración analítica de n-butilamina ( $[A]_T$ ) es posible relacionar esta concentración con el número de ocupación y  $K_A$  según la Ecuación A4.

$$[A]_T = n[AOT] + \frac{n}{K_A} \quad \text{A4.}$$

A partir de la Figura A1 es posible obtener la  $[A]_T$  necesaria para alcanzar un valor de  $I_0/I$  arbitrario de tal manera que el  $n$  permanezca constante en todas las concentraciones de surfactante, para esto se hace un corte horizontal a un dado valor de  $I_0/I$  y se toman los valores de corte con las rectas para las diferentes concentraciones de surfactante. En la A2 se muestra la  $[A]_T$  necesaria para alcanzar valores de  $I_0/I = 1,12$  y  $1,24$  en función de la concentración de surfactante.

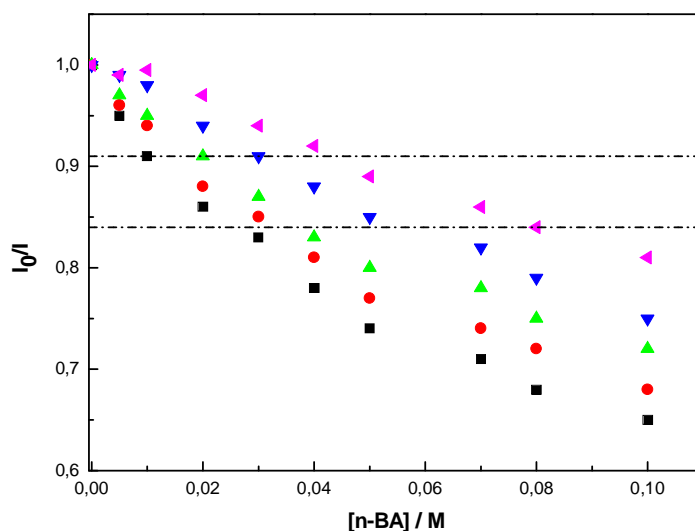
El intercepto de los ajustes lineales de la Figura A2 corresponde a la [n-butilamina] en el solvente externo, mientras que la pendiente es la relación de las moles de amina incorporadas en la interfaz por mol de surfactante. De esta manera el valor de  $K_A$  es igual a la relación entre la pendiente y el intercepto de estos ajustes. En el caso del sistema benceno/AOT/H<sub>2</sub>O el valor de  $K_A$  obtenido fue de  $11,03 \text{ M}^{-1}$



**Figura A2.** Concentración analítica de n-butilamina necesaria para alcanzar valores de  $I_0/I =$  (■) 1,12 y (●) 1,24 en función de la concentración de AOT.

Este mismo procedimiento fue utilizado para calcular los valores de  $K_A$  en el sistema benceno/AOT-BHD/ $H_2O$  a  $W_0 = 1,5$ . En la Figura A3 se muestra la relación  $I_0/I$  a medida que aumenta la [n-butilamina], para diferentes concentraciones de AOT-BHD y en la Figura A4 se muestra la [n-butilamina] $_T$  necesaria para alcanzar valores de  $I_0/I = 0,84$  y  $0,91$  en función de la concentración de surfactante. A partir del ajuste lineal de los datos en la Figura A4 se pudo determinar un valor de  $K_A = 9,08 M^{-1}$  para este sistema.

De igual manera se calculó el valor de  $K_A$  en el sistema benceno/AOT-CTA/ $H_2O$  a  $W_0 = 1,5$ . En la Figura A5 se muestra la relación  $I_0/I$  a medida que aumenta la [n-butilamina], para diferentes concentraciones de AOT-CTA y en la Figura A6 se muestra la [n-butilamina] $_T$  necesaria para alcanzar valores de  $I_0/I = 1,12$  y  $1,23$  en función de la concentración de surfactante. A partir del ajuste lineal de los datos en la Figura A6 se pudo determinar un valor de  $K_A = 8,06 M^{-1}$  para este sistema.



**Figura A3.** Efecto de la adición de n-butilamina en la intensidad de fluorescencia de  $(Ru(bpy)_3^{2+})$  parcialmente inhibido por  $(Fe(CN)_6^{3-})$  en el sistema benceno/AOT-BHD/ $H_2O$  a  $W_0 = 1,5$ .  
 [AOT-BHD] = (■) 0,1 M; (●) 0,15 M; (▲) 0,15 M; (▼) 0,2 M; (◄) 0,25 M.  $[(Ru(bpy)_3^{2+})] = 6,5 \times 10^{-5}$  M.  
 $[(Fe(CN)_6^{3-})] = 1 \times 10^{-3}$  M.

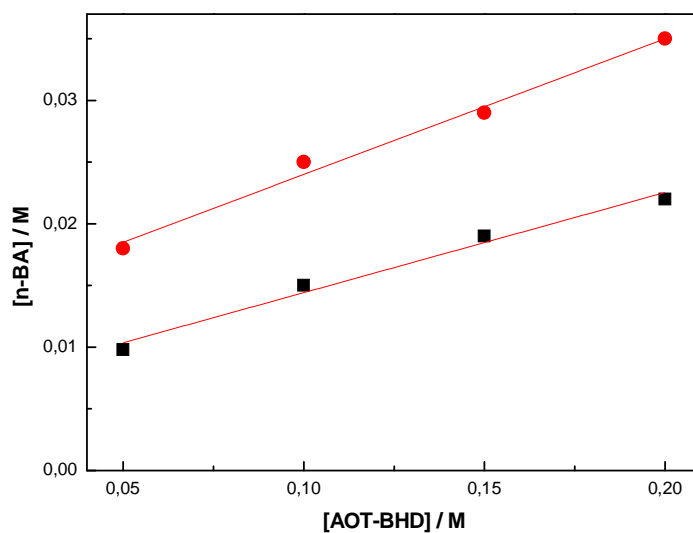


Figura A4. Concentración analítica de n-butilamina necesaria para alcanzar valores de  $I_0/I =$  (■) 0,84 y (●) 0,91 en función de la concentración de AOT-BHD

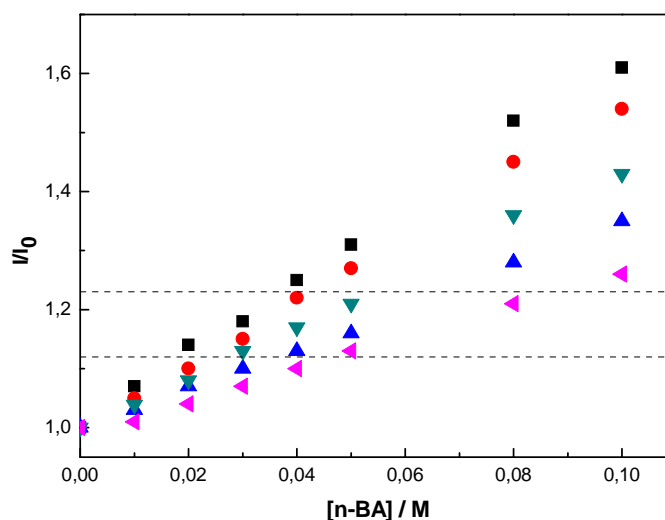


Figura A4. Efecto de la adición de n-butilamina en la intensidad de fluorescencia de  $(Ru(bpy)_3^{2+})$  parcialmente inhibido por  $(Fe(CN)_6^{3-})$  en el sistema benceno/AOT-CTA/ $H_2O$  a  $W_0 = .5$ .  $[AOT-CTA] =$  (■) 0,05 M; (●) 0,1 M; (▼) 0,15 M; (▲) 0,2 M; (▼) 0,25 M.  $[(Ru(bpy)_3^{2+})] = 6.5 \times 10^{-5}$  M.  $[(Fe(CN)_6^{3-})] = 1 \times 10^{-3}$  M.

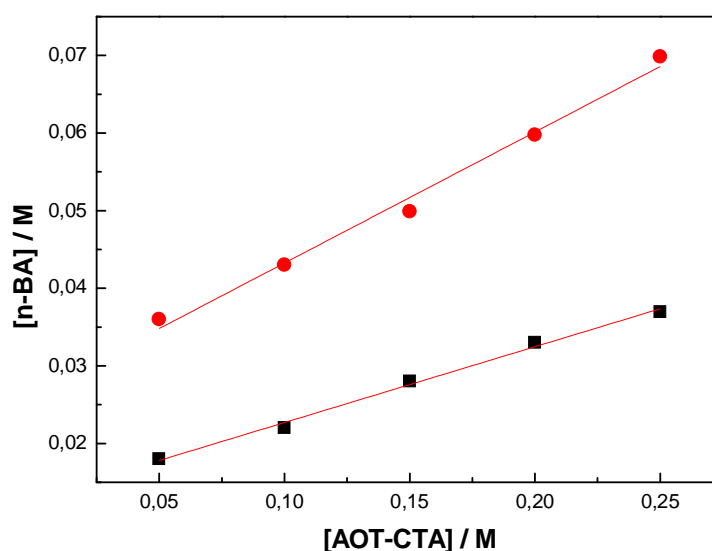
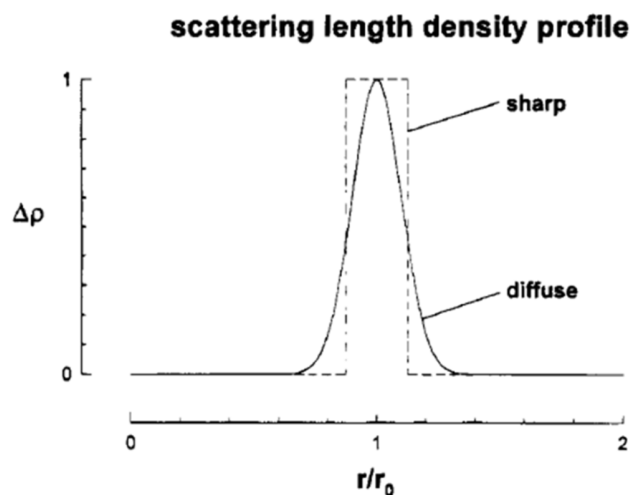


Figura A5. Concentración analítica de n-butilamina necesaria para alcanzar valores de  $I_0/I =$  (■) 1,12 y (●) 1,23 en función de la concentración de AOT-CTA

## Anexo B

Como se mencionó en la sección II del capítulo de resultados, las vesículas unilaminares formadas por AOT-BHD fueron caracterizadas utilizando la técnica de dispersión de rayos X a bajos ángulos (SAXS). En la Figura 105 se mostró el patrón de dispersión de rayos X de las vesículas formadas por AOT-BHD. El decaimiento obtenido en dicha figura fue ajustado según el modelo de vesícula con una única bicapa "single Gaussian-diffuse lamellar shell" descrito por Gradelski y colaboradores.<sup>303</sup> A continuación haremos una descripción sencilla de dicho modelo.

Este modelo considera el caso de una simetría esférica, en donde se asume que la dependencia  $q$  de la intensidad de luz dispersada de los *partículas* esféricas proviene de un ambiente difuso que los rodea.<sup>303</sup> En este caso el contraste varía a través de la partícula como se muestra en la figura C1. Para simplificar el modelo, se asume que el contraste es del tipo gaussiano.



**Figura C1.** Representación esquemática de la densidad de dispersión en sistemas de microemulsiones. La línea discontinua representa sistemas con límites definidos; la línea continua representa sistemas con límites difusos. Adaptado de la referencia 303.



Para estas condiciones la densidad de la dispersión puede definirse con por dos parámetros, el máximo contraste ( $\Delta Q$ ) y el parámetro de espesor de la función gaussiana, tal como se muestra en la Ecuación B1.

$$Q(r) = \Delta Q \exp\left(-\frac{(r-r_0)^2}{2r^2}\right) \quad \text{B1.}$$

## ***Glosario***

---

**NaAOT:** Bis (2-etil hexil) sulfosuccinato de sodio.

**BHDC:** Cloruro de bencil-hexadecil-dimetil amonio.

**CTAB:** Bromuro de cetiltrimetilamonio.

**AOT-BHD:** Bis (2-etil hexil) sulfosuccinato de bencil-hexadecil-dimetil amonio.

**AOT-CTA:** Bis (2-etil hexil) sulfosuccinato de cetiltrimetil amonio.

**DDAB:** Bromuro de didodecil-dimetil amonio

**SDS:** Dodecilsulfonato de sodio.

**SOS:** Octilsulfonato de sodio

**LIs:** Líquidos iónicos

**SAILs:** Líquidos iónicos con propiedades anfífilas

**FTIR:** Espectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier

**<sup>1</sup>H RMN:** Resonancia magnética nuclear de protón.

**DLS:** Dispersión dinámica de la luz

**SLS:** Dispersión estática de la luz

**SAXS:** Dispersión de rayos X a bajos ángulos

**CMC:** Concentración crítica micelar

**N<sub>ag</sub>:** Numero de agregación

**W<sub>0</sub>:** Relación molar agua / surfactante

**TC:** Estado de emisión de transferencia de carga.

**LE:** Estado de emisión localmente excitado.

$\pi^*$ : Escala empírica que mide la polaridad - polarizabilidad del solvente.

$\alpha$ : Escala empírica que mide la capacidad para donar hidrógeno en la formación del puente de hidrogeno

$\beta$ : Escala empírica que mide la capacidad del solvente para aceptar puente de hidrógeno