

# Divide y vencerás: reconocimiento molecular en agregados supramoleculares aislados, estudio mediante espectroscopía láser y espectrometría de masas

Bruno Martínez Haya

**Resumen:** La evolución de las técnicas de espectroscopía láser y espectrometría de masas ha hecho posible la caracterización de moléculas y complejos no covalentes, aislados o unidos a un número discreto de moléculas de disolvente. Estos experimentos proporcionan información fundamental sobre las interacciones y las propiedades conformacionales responsables del reconocimiento entre moléculas, y constituyen valiosas referencias para la Química Computacional. Describimos aquí experimentos sobre éteres cíclicos, cuyos complejos de inclusión con huéspedes catiónicos han constituido uno de los modelos centrales en el desarrollo de la Química Supramolecular a lo largo de las últimas décadas.

**Palabras clave:** Reconocimiento molecular, espectroscopía láser, espectrometría de masas, complejos de inclusión, química supramolecular.

**Abstract:** The development of laser spectroscopy and mass spectrometry techniques has made possible the characterization of supramolecular species under isolated conditions, or in the presence of a discrete number of solvent molecules. These experiments provide fundamental insights into the interactions and conformational properties that drive the recognition between molecules, and constitute valuable references for Computational Chemistry. We describe experiments on the cationic complexes of cyclic ethers, which have constituted one of the central models in the development of Supramolecular Chemistry in the last decades.

**Keywords:** Molecular Recognition, Laser Spectroscopy, Mass Spectrometry, Inclusion Complexes, Supramolecular Chemistry.

## Introducción

El reconocimiento molecular, entendido como la unión específica entre especies moleculares, es responsable de una extraordinaria variedad de procesos fisicoquímicos y bioquímicos. Su relación con la arquitectura molecular define una de las principales piedras angulares de la Química Supramolecular: la relación estructura-función. La elucidación de los mecanismos que rigen esta relación desde primeros principios sigue constituyendo un enorme reto en la actualidad.

Las estrategias de investigación más exitosas en este campo invariablemente combinan técnicas experimentales que proporcionan información estructural (espectroscopía, difracción) o de afinidad molecular (cromatografía), con métodos computacionales de distinto grado de sofisticación. El medio habitual en el que se desarrolla el reconocimiento molecular es una fase (o una interfase) condensada, esto es, una disolución o un sólido. La descripción microscópica de

las fases condensadas es tremendamente compleja, por lo que su tratamiento teórico requiere de métodos aproximados cuya fiabilidad debe ser validada frente a sistemas de referencia bien caracterizados experimentalmente.

Esta situación ha fomentado desarrollos experimentales basados en la preparación de complejos moleculares en entornos bien definidos, más accesibles a la modelización computacional.<sup>1</sup> Este tipo de estudios se realiza con sistemas moleculares aislados, generalmente en condiciones de alto vacío, y ha sido posible gracias a la rápida evolución de las técnicas de espectroscopía láser y espectrometría de masas. El potencial de estas técnicas reside en que permiten preparar y aislar una especie molecular, e incluso su conformero, enantiómero o tautómero de interés, así como su grado de solvatación. A modo de ejemplo, la Figura 1 representa uno de los sistemas moleculares que se discutirán en este artículo, el complejo entre un éter corona y un catión alcalino, con un número variable de moléculas de agua. Mediante técnicas de haces moleculares o de trampas de iones es asimismo posible regular la energía interna de las moléculas o complejos seleccionados en un amplio intervalo, esencialmente desde temperaturas efectivas de unos pocos Kelvin hasta temperatura ambiente. Se consiguen así condiciones idóneas para la espectroscopía con radiación láser, cuyas elevadas resolución espectral y temporal fundamentan la caracterización estructural detallada del sistema. El equipamiento necesario para realizar este tipo de experimentos, aunque sofisticado, está al alcance de un laboratorio de investigación de tamaño medio con vocación de desarrollo de sistemas experimentales propios (no existen dispositivos comerciales). De hecho, son varios los grupos españoles<sup>2,3,4,5</sup> y muchos los grupos internacionales<sup>1</sup> implicados en el campo.

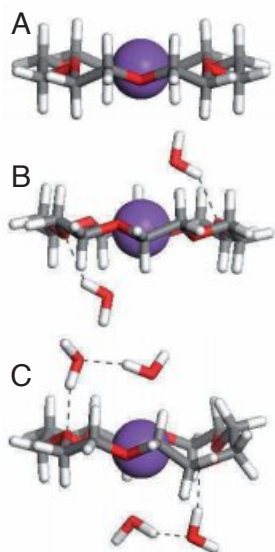
El estudio de moléculas complejas en fase gaseosa no siempre es bien entendido por la comunidad científica especializada en fases condensadas. Inevitablemente nos debemos enfrentar



B. Martínez Haya

Departamento de Sistemas Físicos, Químicos y Naturales.  
Universidad Pablo de Olavide, 41013 Sevilla.  
C-e: [brunomh@upo.es](mailto:brunomh@upo.es)

Recibido: 07/06/2011. Aceptado: 15/07/2011.



**Figura 1.** Complejos de inclusión entre el éter cíclico 18-corona-6 y el catión potasio  $K^+$ . A) Complejo aislado y complejos parcialmente hidratados B) por 2 moléculas de agua y C) por 4 moléculas de agua. El código de colores es rojo para el oxígeno, gris para el carbono y blanco para el hidrógeno. Las técnicas actuales de espectrometría de masas permiten seleccionar y aislar cada uno de estos compuestos y modular su energía interna. La estructura de los complejos se puede entonces caracterizar mediante espectroscopía láser. Se consigue así enlazar de forma secuencial las propiedades del complejo en fase gaseosa con las del complejo en disolución.

a la cuestión de si la información obtenida es realmente representativa de las propiedades moleculares en una disolución o un sólido. La reflexión es pertinente. Evidentemente, no podemos pretender describir la Química de fases condensadas, y mucho menos la Bioquímica, exclusivamente a partir de estudios sobre moléculas aisladas. No obstante, se obtiene un rédito científico considerable al perseguir esta aparente quimera: el profundo conocimiento adquirido por el camino sobre el tratamiento de sistemas moleculares complejos. El estudio por separado de las interacciones intramoleculares e intermoleculares, de las ligaduras conformacionales y estéricas del sistema, y de los efectos del disolvente, proporciona un marco microscópico intuitivo para entender la Química Supramolecular: dividir para vencer. Especialmente relevante es el estrecho maridaje entre la Química Cuántica y los resultados experimentales, que se deriva de la definición precisa del sistema molecular en estudio. La Química Cuántica utiliza estos sistemas moleculares como modelos para poner a prueba y optimizar métodos *ab initio*, o basados en funcionales de densidad. Dichos métodos idealmente realizarán predicciones fiables de procesos que tengan lugar en entornos más complejos y realistas, a los que la experimentación no tenga fácil acceso.

Con el fin de ilustrar el potencial del estudio de complejos moleculares aislados, hacemos referencia a algunas de las cuestiones abordadas en los últimos años, y para las que los experimentos, combinados con cálculos cuánticos, han aportado información fundamental:<sup>1</sup>

- ¿Cuántas moléculas de disolvente hacen una disolución?

- ¿Qué similitudes existen entre la estabilidad y estructura de los complejos supramoleculares en fase gaseosa y en disolución?
- ¿Cuáles son los dominios preferentes de hidratación de una molécula compleja?
- ¿Cuántas moléculas de agua son necesarias para estabilizar la separación de carga *zwitteriónica* en los aminoácidos?
- ¿Qué número de aminoácidos es necesario para estabilizar una  $\alpha$ -hélice en una cadena peptídica?

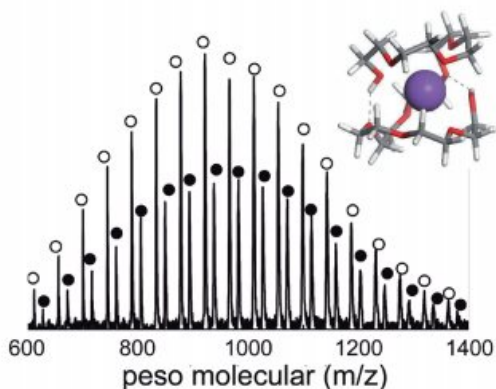
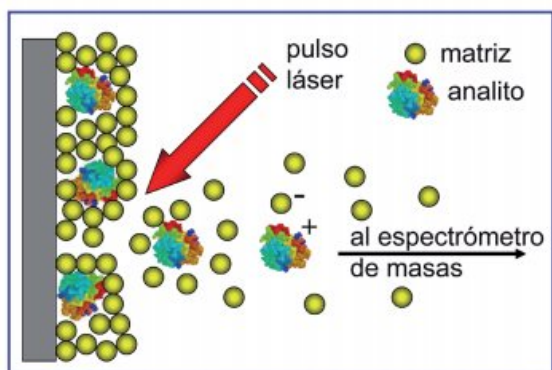
Esta es sólo una pequeña selección de los problemas que se pueden abordar. En este artículo haremos referencia a posibles nuevas cuestiones surgidas a partir del estudio de complejos catiónicos de inclusión llevado a cabo por nuestro grupo de la Universidad Pablo de Olavide. Previamente, realizaremos un breve repaso de las técnicas experimentales empleadas para la preparación de complejos iónicos aislados y para su caracterización estructural mediante espectroscopía láser.

## Técnicas Experimentales

### Transferencia de moléculas a la fase gaseosa

Las últimas décadas han sido protagonistas del desarrollo de diversos métodos de transferencia no destructiva de macromoléculas y complejos no covalentes desde una disolución o un sólido a la fase gaseosa. Dos de las técnicas más consolidadas en la actualidad son la desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI)<sup>6,7</sup> y la electronebulización (ESI).<sup>7</sup> Estas técnicas son capaces de volatilizar especies moleculares con masas superiores a  $10^6$  unidades de masa atómica, y dotarlas de forma suave y relativamente poco fragmentativa. El desarrollo de las técnicas MALDI y ESI abrió las puertas a la aplicación de la espectrometría de masas al análisis de materiales moleculares en ámbitos tradicionalmente vetados, como la Química de Coloides y Polímeros o la Bioquímica Macromolecular. La relevancia y potencial de tales aplicaciones se tradujo en la concesión del premio Nobel de Química de 2002 a K. Tanaka<sup>8</sup> y J. Fenn.<sup>9</sup> La metáfora incluida en el título de la ponencia de Fenn “*wings for molecular elephants*” se ha constituido en una cita habitual para describir el avance que supuso la introducción de estas técnicas.

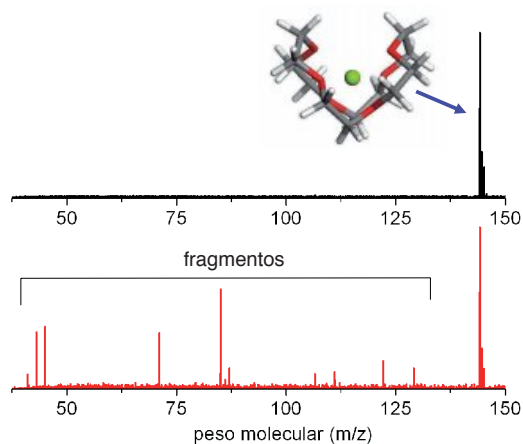
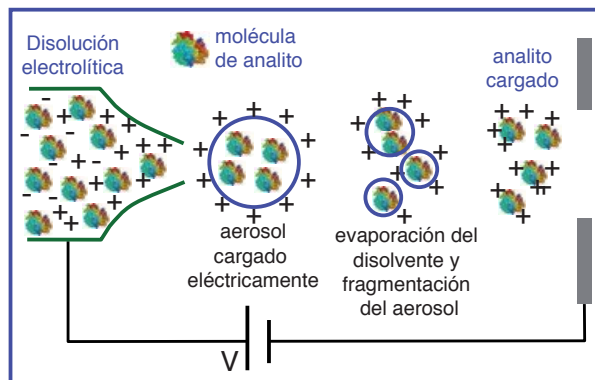
Las Figuras 2 y 3 representan los fundamentos de las técnicas MALDI y ESI, respectivamente, y muestran sendos ejemplos de análisis de especies iónicas de relativo bajo peso molecular realizados por nuestro grupo. Ambas técnicas transfieren a la fase gas tanto especies neutras como iónicas, aunque en este artículo nos centraremos en estas últimas. La técnica MALDI se basa en la excitación resonante con pulsos láser de un cromóforo orgánico ácido (la matriz) que se encuentra en exceso en la muestra respecto del analito de interés. El pulso láser es corto (de unos pocos nanosegundos) produciendo una rápida sublimación y expansión del material. La ionización suave del analito se produce mediante reacciones de intercambio de carga con moléculas excitadas de la matriz ácida, aunque los mecanismos dominantes son todavía hoy en día motivo de discusión. En la Figura 2 se ilustra la capacidad de la técnica MALDI para caracterizar la distribución de longitudes de cadena de un polímero polidisperso, aprovechando su cationización por potasio y sodio introducidos en la muestra. El espectro



**Figura 2. Panel superior:** Representación esquemática del fundamento de la técnica MALDI. Un pulso láser excita de forma resonante una matriz orgánica ácida calentando localmente la muestra. El material se sublima y durante la expansión se produce la ionización del analito de interés por intercambio de carga con la matriz. **Panel inferior:** Espectro de masas MALDI-TOF de cadenas lineales de polietilenglicol polidisperso. La doble distribución indicada por círculos blancos y negros es debida a la cationización del polímero por  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , respectivamente. A partir de la intensidad relativa de ambas distribuciones se puede determinar la afinidad relativa del polímero por los cationes.

fue obtenido mediante espectrometría de masas por tiempo de vuelo (TOF), en unos pocos segundos de acumulación.

La técnica ESI, representada esquemáticamente en la Figura 3, se fundamenta en la nebulización de una disolución en presencia de un campo eléctrico intenso. Se genera así un fino aerosol de microgotas cargadas en una atmósfera de fondo de nitrógeno. La rápida evaporación del disolvente conduce a una concentración de la carga en las gotas y, eventualmente, a su fragmentación explosiva. Como resultado de este proceso, los solutos de interés quedan liberados de disolvente y adquieren distintos estados de carga. En la Figura 3 se muestra un espectro de masas de un complejo producido por ESI entre un éter corona y un catión alcalinotérreo. Dicho complejo se almacenó posteriormente en una trampa iónica, y se fragmentó mediante irradiación láser sintonizada con uno de sus modos vibracionales, tal y como se ilustra en el panel inferior de la misma Figura 3. A continuación describimos los principales aspectos de la metodología empleada para almacenar iones y caracterizarlos mediante espectroscopia láser.



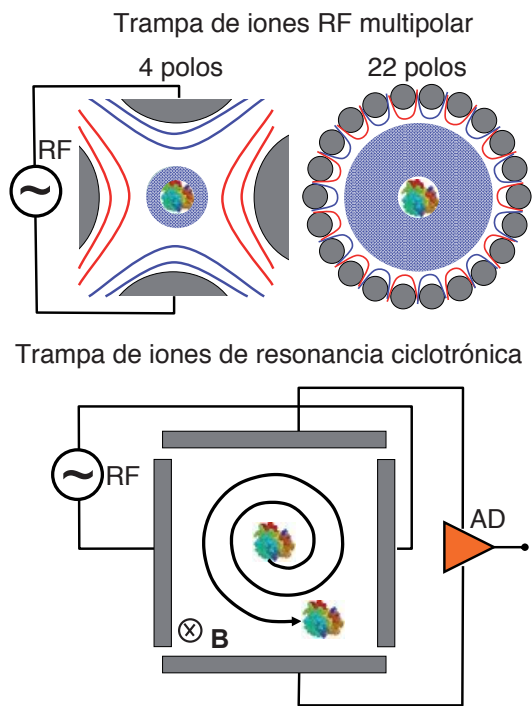
**Figura 3. Panel superior:** Fundamento de la técnica ESI. La electronebulización de una disolución produce un aerosol de microgotas, que van reduciendo su tamaño por la rápida evaporación del disolvente. La concentración de la carga eléctrica produce la descomposición explosiva de las gotas, liberando moléculas de soluto con distinto estado de carga. **Panel inferior:** La señal del espectro de masas superior se corresponde con el complejo producido por ESI entre el éter cíclico 18-corona-6 y un catión  $\text{Mg}^{2+}$ . El espectro inferior muestra el patrón de fragmentación del complejo tras absorber múltiples fotones de un pulso láser infrarrojo intenso sintonizado con uno de sus modos de vibración.

### Trampas de iones

El uso de trampas iónicas es hoy en día habitual en equipamientos analíticos comerciales de alta gama para la preconcentración y fragmentación controlada de analitos. Describiremos aquí dos de los principales tipos de trampas iónicas: las trampas multipolares de radiofrecuencia y las trampas de resonancia ciclotrónica. En la Figura 4 se ilustran esquemáticamente algunas de sus características más importantes.

El confinamiento de iones en trampas multipolares se basa en la aplicación de un voltaje de radiofrecuencia para modular la polaridad relativa de electrodos consecutivos. La rápida oscilación de la polaridad induce un potencial efectivo atractivo, que es tanto más plano en la zona central de la trampa cuanto mayor es el número de polos empleados. El potencial de una trampa cuadrupolar (la más común en los dispositivos comerciales) crece cuadráticamente desde el centro, mientras que una trampa de una veintena de polos mantiene un voltaje esencialmente nulo en toda la región central, creciendo rápi-

damente en la proximidad de los polos. Este aspecto no es demasiado relevante para la mayor parte de las aplicaciones analíticas, pero sí lo es para los estudios de Espectroscopía y Cinética Química, ya que permite regular la temperatura de los iones de forma eficiente. Los iones pueden ser enfriados hasta temperaturas de unos pocos Kelvin, típicamente con pulsos de gas de helio refrigerado. En la Figura 4 se representan las curvas equipotenciales y la región libre de campo para una trampa de 22 polos. Este tipo de trampa multipolar fue desarrollado por Gerlich y Schlemmer,<sup>10</sup> y ha sido incorporado en diversos laboratorios de investigación europeos, incluido nuestro propio laboratorio de la Universidad Pablo de Olavide.



**Figura 4. Panel superior:** El atrapamiento de iones con trampas multipolares de radiofrecuencia (RF) se basa en la aplicación de un voltaje oscilante para modular la polaridad relativa de electrodos consecutivos. Las curvas rojas y azules representan líneas equipotenciales de distinto signo. La zona sombreada en la zona central de cada trampa representa la región en la que el potencial es menor de un diez por ciento del voltaje aplicado a los polos: se puede apreciar la amplia zona libre de campo que proporciona la trampa de 22 polos, lo cual favorece el enfriamiento de los iones. **Panel inferior:** En la trampa de resonancia ciclotrónica los iones se almacenan igualmente mediante electrodos con voltajes oscilantes. La detección de los iones se produce excitando los iones a trayectorias resonantes alrededor de un campo magnético intenso B (perpendicular al plano de la imagen) y registrando la corriente alterna inducida por dicha trayectoria, a través de un amplificador diferencial (AD).

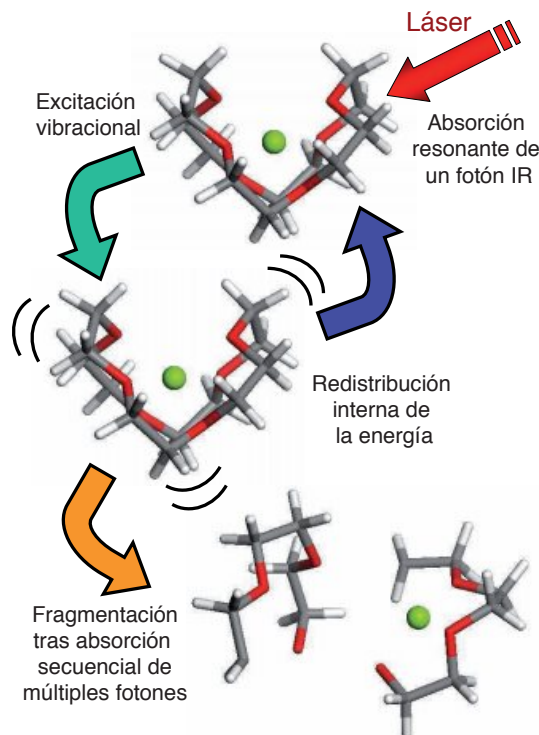
Las trampas de resonancia ciclotrónica (ICR) han cobrado una especial notoriedad en la espectrometría de masas moderna debido a su excepcional resolución. La técnica fue desarrollada por A. G. Marshall,<sup>11</sup> y se fundamenta en el confinamiento cuadrupolar de iones en presencia de un campo magnético intenso (de hasta 10 Tesla o superior). Los iones se excitan mediante un

pulso corto de voltaje a trayectorias resonantes circulares, perpendiculares al campo magnético, cuya frecuencia es inversamente proporcional al cociente carga/masa de los analitos. Las frecuencias asociadas con los iones presentes son registradas a partir de la corriente inducida por las propias trayectorias en las placas de la trampa. El espectro de masas se obtiene finalmente por transformación de Fourier del espectro de frecuencias.

### Espectroscopía láser de iones

Los iones confinados en una trampa pueden ser sometidos a estudios cinéticos y espectroscópicos. En el primer caso, los iones son expuestos a un gas de fondo reactivo, en escalas de tiempo que van desde el sub-milisegundo a varios segundos. En el segundo caso, en el que nos centraremos en este artículo, un láser sintonizable actúa sobre los iones e induce procesos reactivos o fragmentativos cuando se produce absorción resonante de uno o varios fotones. Esta metodología se denomina “Espectroscopía de Acción”. En cualquiera de los casos, los productos (o fotoproductos) iónicos resultantes son extraídos de la trampa y analizados por espectrometría de masas.

La Espectroscopía láser de Acción se puede aplicar de muy distintas maneras. Por ejemplo, se puede utilizar espectroscopía multifotónica resonante (REMPI) con uno o varios pulsos láser



**Figura 5.** Representación esquemática de la espectroscopía de absorción secuencial resonante de fotones (IRMPD). Un láser intenso de infrarrojo (IR) interacciona con el complejo iónico, el cual se excita vibracionalmente por absorción resonante de un fotón. La energía de excitación se redistribuye rápidamente entre todos los modos de vibración del complejo, relajándose el modo inicialmente excitado. De esta forma, es posible la absorción secuencial de un elevado número de fotones dentro de un mismo pulso láser. Cuando se supera el umbral fragmentativo, la molécula se descompone, analizándose los fotoproductos iónicos producidos mediante espectrometría de masas (ver Figura 3).



ultravioleta para inducir la ionización fragmentativa de los iones. La combinación de pulsos ultravioleta e infrarrojo permite con esta técnica incluso seleccionar conformeros específicos del ion.<sup>1</sup> Otra ingeniosa aproximación consiste en detectar el brusco incremento que se produce en la velocidad de reacción con un gas de fondo, al excitarse algunas especies vibracionalmente. S. Schlemmer y colaboradores han utilizado este tipo de procesos para realizar espectroscopía infrarroja de alta resolución de hidrocarburos de bajo peso molecular (por ejemplo, el exótico CH<sub>5</sub><sup>+</sup>).<sup>12</sup> Una tercera aproximación se basa en la fragmentación molecular inducida por la absorción secuencial resonante de un elevado número de fotones de infrarrojo (IRMPD, *infrared resonant multiple photon dissociation*).<sup>13</sup> Esta última es la técnica utilizada en nuestros experimentos, por lo que la describimos en cierto detalle a continuación.

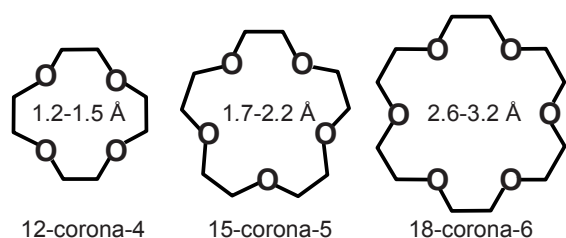
La Figura 5 describe el fundamento de la técnica de espectroscopía infrarroja IRMPD. Un láser intenso se sintoniza hasta entrar en resonancia con un modo de vibración de la especie iónica de interés. Se produce entonces la absorción resonante de un fotón. La energía de excitación se redistribuye rápidamente entre todos los modos de vibración del complejo, relajándose el modo inicialmente excitado. El ciclo se repite, produciéndose de esta forma una absorción secuencial de fotones del pulso láser, que va elevando la energía interna de la molécula hasta alcanzarse el umbral fragmentativo. Los fotofragmentos iónicos producidos se analizan mediante espectrometría de masas, tal y como se ilustra en el ejemplo de la Figura 3, tomándose su intensidad como medida de la absorbancia óptica de la molécula. En los siguientes apartados se mostrarán diversos espectros vibracionales IRMPD obtenidos en los estudios de nuestro grupo sobre distintos complejos iónicos de inclusión.

## Complejos de inclusión en fase gas

### Los Éteres Corona

Los éteres corona, en su forma elemental, son moléculas cíclicas de estequiometría (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>. Los componentes relevantes más simples de la familia son las especies con n=4, 5 y 6, representadas en la Figura 6.

Los éteres corona se han erigido como sistemas de referencia para el estudio del reconocimiento molecular mediado por complejos de inclusión. El desarrollo de sus rutas de síntesis y la demostración de su capacidad de unión selectiva con cationes hizo merecedor a C. J. Pedersen, junto con D. J. Cram y J. M. Lehn, del premio Nobel de Química de 1987,<sup>14</sup> y tuvo un importante impacto en el desarrollo posterior de la Química Supramolecular.<sup>15</sup> En la actualidad, los éteres corona constituyen las unidades básicas de una amplia



**Figura 6.** Éteres corona de bajo peso molecular y diámetros característicos de la cavidad.

gama de materiales moleculares modernos con aplicaciones catalíticas y analíticas.<sup>16</sup>

La afinidad de los éteres corona por los cationes metálicos<sup>2,17,18</sup> y por cationes moleculares,<sup>19</sup> como H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup> o aminas primarias y secundarias, se sustenta en la densidad de carga negativa que proporcionan los pares solitarios de los oxígenos a la región interior del anillo. El esqueleto cíclico es capaz de adoptar tanto estructuras abiertas como plegadas, en función del tamaño y estructura del huésped, dando lugar a un rico comportamiento conformacional. Ilustramos estas propiedades a continuación, sobre la base de los estudios realizados en nuestro grupo. Previamente, proporcionamos algunos detalles relevantes sobre la metodología empleada.

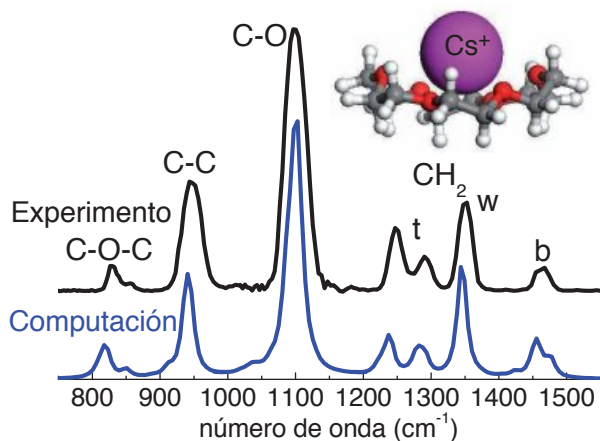
### Metodología experimental y computacional

En la última parte de este artículo presentaremos algunos de los resultados más relevantes obtenidos por nuestro grupo sobre los complejos formados por los éteres corona 15-corona-5 y 18-corona-6 con los cationes de las series alcalina y alcalinotérrica.<sup>2,17,18</sup> Los complejos se formaron mediante la técnica ESI descrita anteriormente, a partir de una disolución 1 mM del éter y de una sal precursora del catión. Los complejos producidos se almacenaron y seleccionaron en masa en una trampa ICR a temperatura ambiente. La caracterización estructural de los complejos confinados en la trampa se llevó a cabo mediante espectroscopía vibracional en el infrarrojo (500-2000 cm<sup>-1</sup>). Se aplicó para ello la técnica de fotofragmentación resonante IRMPD utilizando los pulsos de un láser infrarrojo de electrones libres<sup>20</sup> al que tuvimos acceso por colaboración con el instituto holandés FOM. Los pulsos láser tienen una energía total de unos 30 mJ y una resolución espectral del 0,5% de la frecuencia aplicada. No se trata por tanto de un láser de alta resolución, pero sí de elevada potencia en una región del infrarrojo para la que hoy en día no existen otros láseres sintonizables.

Cuando la frecuencia infrarroja del láser entra en resonancia con un modo vibracional del complejo, se produce la absorción secuencial de fotones hasta su fragmentación (ver Figuras 3 y 5). El espectro IRMPD se construye representando la intensidad de la señal de fotofragmentos en función de la frecuencia láser aplicada. La Figura 6 muestra un espectro IRMPD típico de los registrados en nuestros experimentos. Se pueden apreciar bandas debidas a distintos modos de vibración del esqueleto del éter (perturbados por el enlace con el catión): tensiones C-O y C-C, flexión de los ángulos C-O-C, así como flexiones y deformaciones (torsión y cabeceo) de los grupos CH<sub>2</sub>.

La asignación de la geometría conformacional del complejo estudiado pasa inevitablemente por la realización de cálculos de Química Cuántica.<sup>21</sup> A partir de los cálculos se obtiene una jerarquía de estructuras moleculares ordenadas según su energía libre, y una predicción de los espectros de absorción infrarroja asociados. Los espectros computacionales se contrastan con el espectro IRMPD para dilucidar qué conformero o conformeros contribuyen al experimento. La Figura 7 muestra un ejemplo del buen acuerdo entre teoría y experimento que se alcanza para los éteres corona.

El estudio computacional comienza con una búsqueda conformacional exhaustiva en la que las interacciones intere intramoleculares se tratan con campos de fuerza clásicos. Las estructuras más estables (varias decenas de conformeros



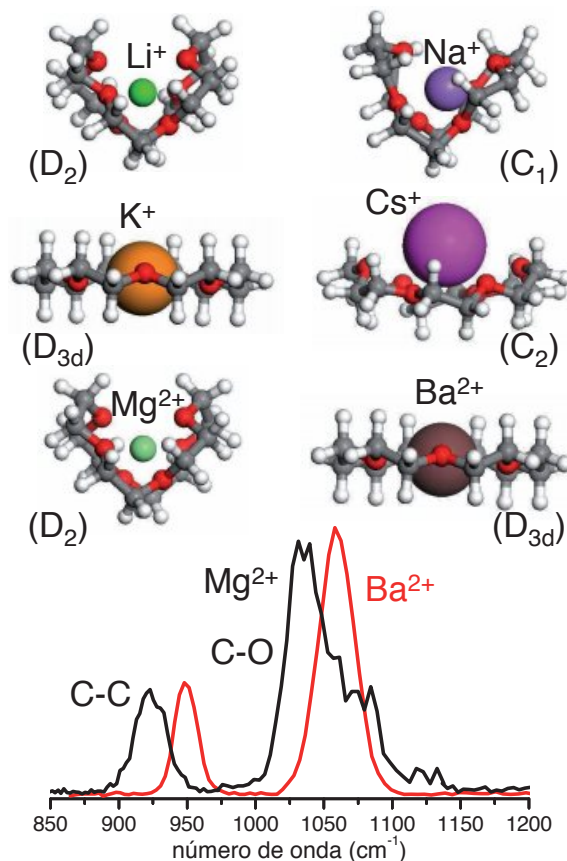
**Figura 7.** Espectro infrarrojo típico de un complejo entre un éter corona y un catión metálico (en este caso, 18-corona-6 y  $\text{Cs}^+$ ), obtenido mediante la técnica de absorción secuencial resonante de fotones (IRMPD).<sup>2</sup> El espectro experimental (curva negra superior) muestra una progresión de bandas asociadas con los modos de vibración del esqueleto del éter: tensión de las distancias de enlace C-O y C-C, flexión de los ángulos C-O-C, y flexión (b), torsión (t) y cabeceo (w) de los grupos  $\text{CH}_2$ . El espectro computacional (curva azul inferior) se obtuvo por el método DFT B3LYP/6-31++G(d,p) y corresponde a la estructura del complejo de simetría  $\text{C}_2$  representada en la parte superior de la figura.

en nuestro caso) son seleccionadas para una primera fase de cálculos cuánticos en la que se reoptimiza su geometría y se calculan las energías de enlace. Utilizamos para ello teoría del funcional de la densidad (DFT) que da buenos resultados para sistemas polares. En nuestra investigación aplicamos el popular funcional B3LYP y bases de orbitales atómicos gaussianos de distinto tamaño, siendo la mayor base utilizada en el presente estudio la 6-311++G(2d,2p). Finalmente, llevamos a cabo cálculos propiamente *ab initio*, con el método perturbativo Møller-Plesset MP2. Este método es computacionalmente mucho más costoso que el DFT, y en cada investigación se debe valorar en qué medida aporta información nueva de relevancia y es necesario para describir los sistemas moleculares de interés.<sup>21</sup>

### Complejos con cationes metálicos: tamaño del catión y plegamiento del éter

Los complejos con cationes alcalinos y alcalinotérreos constituyen los modelos más sencillos posibles con los que evaluar el comportamiento supramolecular de los éteres corona. Las propiedades conformacionales del éter quedan expuestas en la coordinación con cationes de distinto tamaño. Los cationes más pequeños ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) inducen estructuras de coordinación plegadas del éter. Los cationes de mayor tamaño ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ) dan lugar a estructuras abiertas. Este tipo de conformaciones aparecen representadas en la Figura 8 para distintos complejos del 18-corona-6 investigados en nuestro grupo. En la misma Figura 8 se muestran los espectros IRMPD registrados para los complejos con  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Ba}^{2+}$ , los cuales sirven de ilustración del apreciable cambio que se produce en el espectro vibracional al pasar de una configuración plegada a una abierta.

En disolución acuosa, los éteres corona se asocian de manera preferente con ciertos cationes de la serie alcalina y alcalinotérrea. Por ejemplo el 18-corona-6 forma los complejos más estables con  $\text{K}^+$  y  $\text{Ba}^{2+}$ , respectivamente.<sup>22</sup> El argumento más habitual para explicar este comportamiento apela a la coincidencia entre los diámetros iónicos de estos cationes (2,7-2,8 Å) y el tamaño de la cavidad del éter (ver Figura 6), lo que conllevaría una eficiente coordinación con los oxígenos de la cadena. Efectivamente, en la Figura 8 se puede apreciar que tanto el  $\text{K}^+$  como el  $\text{Ba}^{2+}$  ocupan el centro de la cavidad del 18-corona-6 y forman complejos planos y altamente simétricos (grupo puntual  $\text{D}_{3d}$ ). A menudo se ha dado por resuelta de esta manera algo superficial la cuestión. Sin embargo, los estudios de estos sistemas en fase gaseosa pusieron de manifiesto una aparente paradoja: en ausencia de disolvente, la estabilidad de los complejos aumenta invariablemente al disminuir el tamaño del catión.<sup>2</sup> Es decir, los éteres corona se unen más fuertemente al  $\text{Li}^+$  y al  $\text{Mg}^{2+}$  que al resto de cationes de su serie. Esto es debido a que la flexibilidad del éter permite un plegamiento que proporciona una



**Figura 8.** Conformeros más estables de los complejos formados por el éter 18-corona-6 y los cationes alcalinos y alcalinotérreos.<sup>2,18</sup> La flexibilidad del esqueleto permite al éter adoptar estructuras de coordinación plegadas o abiertas, dependiendo del radio iónico del catión. El grado de plegamiento del éter se refleja en el espectro infrarrojo en forma de un desplazamiento y mayor estructuración de las bandas vibracionales, tal y como se ilustra con los espectros experimentales IRMPD de los complejos con  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Ba}^{2+}$ . Cabe resaltar el notable grado de simetría conformacional de los complejos del 18-corona-6.

coordinación con el catión muy compacta. De esta manera, aumenta la fuerza electrostática del enlace ya que disminuyen las distancias de enlace, a la vez que aumenta la densidad de carga del ión (ver la Figura 8).

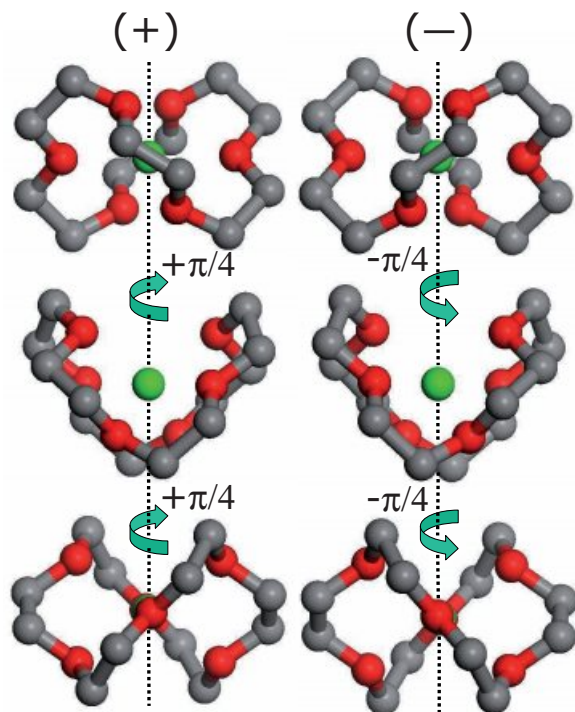
Cabe preguntarse por qué las conformaciones plegadas, tan estables en los complejos aislados, no son favorecidas en disolventes polares. La principal razón de la preferencia del éter por las configuraciones abiertas en estos disolventes reside en la mayor exposición del catión al medio, lo cual permite su solvatación sin modificar la estructura original del complejo. Este aspecto queda ilustrado en la Figura 1 para el complejo del 18-corona-6 con  $K^+$ . En los complejos plegados, por el contrario, el disolvente no tiene acceso al catión salvo que la estructura del complejo se distorsione significativamente, debilitando la coordinación entre el éter y el catión. En definitiva, la especificidad de la asociación no covalente de los éteres corona con cationes resulta del compromiso entre la distorsión del complejo y la energía de la solvatación parcial del catión.<sup>22</sup> La situación varía en disolventes no polares, en los que la encapsulación del catión resulta beneficiosa, y se recupera la tendencia observada en fase gas.

Las consideraciones hechas en los párrafos anteriores toman como punto de partida la estructura de los complejos éter-metal aislados para racionalizar su estabilidad en disolución. Es un buen ejemplo de cómo la caracterización de las estructuras moleculares aisladas permite validar y calibrar los métodos computacionales para, en combinación con éstos, trazar predicciones fiables sobre el comportamiento en entornos complejos.

### Simetría y emergencia de quiralidad en los complejos

La estequiometría  $(CH_2CH_2O)_6$  del 18-corona-6 es compatible con estructuras moleculares con simetrías de orden 2 y 3. Es interesante observar que los experimentos y cálculos cuánticos realizados indican que los complejos catiónicos que forma este éter aprovechan al máximo esta posibilidad. Tal y como se ilustra en la Figura 8, todos los complejos del 18-corona-6 con metales que hemos estudiado presentan algún grado de simetría en su conformero más estable con la excepción del complejo de  $Na^+$ .<sup>2</sup> Las estructuras abiertas son cuasiplanas de simetría  $D_{3d}$  si el catión entra en la cavidad, o piramidales de simetría  $C_2$  si el catión es mayor que la cavidad. Las estructuras plegadas más estables son de simetría  $D_2$ , aunque existen varios conformeros excitados de simetría  $C_2$  (no mostrados aquí). Estudios recientes de los complejos formados con los cationes moleculares  $H_3O^+$  y  $NH_4^+$  también explotan la simetría del 18-corona-6 para formar estructuras de coordinación piramidales, en este caso de simetría  $C_{3v}$ .<sup>19</sup>

Un aspecto fundamental en este contexto y que podría inspirar aplicaciones prácticas es el hecho de que las conformaciones de simetría  $D_2$  y  $C_2$  poseen atropoisomería, lo cual les confiere propiedades quirales. La atropoisomería es una propiedad emergente, asociada con la quiralidad conformacional que surge al formarse el complejo, aunque ninguna de las especies implicadas sea quiral. A modo de ejemplo, en la Figura 9 se representan los dos atropoisómeros del complejo entre el 18-corona-6 y el  $Li^+$ . Cada uno de los atropoisómeros presentará interacciones distintas con especies o sustratos quirales presentes en el medio.



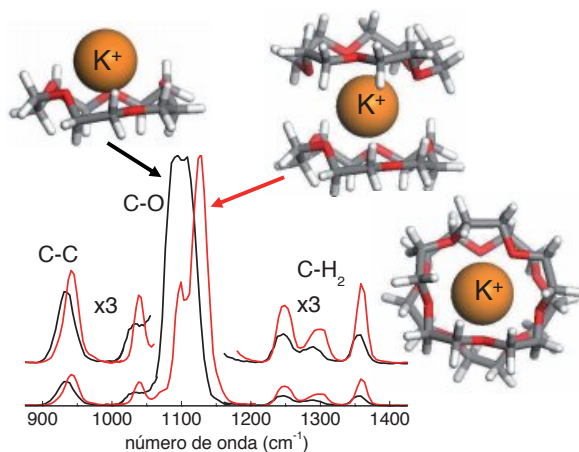
**Figura 9.** Atropoisomería del complejo (18-corona-6)- $Li^+$ , asociada con su simetría conformacional  $D_2$ .<sup>2</sup> Los hidrógenos de los grupos  $CH_2$  no se muestran para mejor visualización de la representación. La atropoisomería está asociada con la quiralidad que emerge al formarse el complejo, sin que ninguna de las especies implicadas sea quiral. A diferencia de los enantiómeros, los atropoisómeros se pueden convertir el uno en el otro mediante cambios conformacionales. Su estabilidad reside en las elevadas barreras energéticas asociadas con dicha conversión.

### Complejos ternarios: pinzas moleculares

Los éteres corona tienen también la habilidad de formar complejos ternarios con especies catiónicas. En estos complejos dos moléculas de éter se asocian con un catión que queda atrapado entre ellas. Este tipo de configuraciones se ha investigado con el objeto de diseñar “pinzas moleculares” selectivas de cationes.<sup>17</sup> Los cationes que forman complejos binarios con el éter de estructura abierta piramidal, son también los más proclives a estabilizar los complejos ternarios.

La Figura 10 muestra espectros vibracionales registrados por nuestro grupo mediante la técnica IRMPD para los complejos binario y ternario entre el 15-corona-5 y el catión potasio  $K^+$ . La asignación de las estructuras moleculares de los complejos fue posible gracias a la apreciable diferencia de posición y forma de las bandas vibracionales, especialmente en la tensión C-O, que se derivan de la distinta coordinación del éter con el catión en cada caso. El complejo binario (15-corona-5)- $K^+$  tiene una estructura piramidal idónea para la incorporación de una segunda unidad de 15-corona-5 y formación del complejo ternario. Se puede apreciar que los dos éteres del complejo ternario están girados uno respecto del otro, de manera que los oxígenos quedan intercalados para minimizar las repulsiones entre sus pares de electrones solitarios. Este aspecto se debe tener en cuenta en el diseño de pinzas moleculares.





**Figura 10.** Espectros vibracionales IRMPD de los complejos binario (curva negra) y ternario (curva roja) entre el 15-corona-5 y el catión  $K^+$ .<sup>17a</sup> Se muestran también las conformaciones más estables obtenidas computacionalmente para los dos tipos de complejo.

## Conclusiones

Espero haber conseguido transmitir en este artículo la relevancia de la investigación de sistemas moleculares y supramoleculares aislados en fase gas mediante técnicas de espectroscopía láser y espectrometría de masas de nueva generación. Por un lado, la caracterización detallada de moléculas aisladas, o unidas a un número discreto de moléculas de disolvente, proporciona valiosos modelos de referencia para el desarrollo de métodos computacionales. Por otra parte, la elucidación de las interacciones y propiedades conformacionales de los sistemas aislados sirve de guía para la comprensión del comportamiento en fases condensadas. Aunque pueda resultar una estrategia excesivamente reduccionista, su gran ventaja es que proporciona un marco microscópico intuitivo sobre el que construir una aproximación a los fenómenos supramoleculares desde primeros principios.

Hemos ilustrado el potencial de esta metodología a partir de los estudios realizados por nuestro grupo de los complejos formados por los éteres corona con cationes metálicos. Estos sistemas siguen jugando un papel fundamental en el desarrollo de la Química Supramolecular. Los estudios de complejos aislados nos han permitido explorar las restricciones conformacionales, energéticas, estéricas y de simetría del sustrato que controlan su unión preferente con ciertos cationes en fase gas, así como explicar el cambio que se produce en dicha selectividad en disolución acuosa.

Se pueden encontrar numerosos ejemplos en la literatura de estudios realizados con este tipo de metodologías sobre sistemas moleculares de distinta naturaleza. El lector interesado puede encontrar una excelente recopilación de investigaciones en este campo en la reciente monografía de J. P. Schermann.<sup>1</sup>

## Agradecimientos

Quiero mostrar mi reconocimiento a los estudiantes de doctorado que han contribuido a lo largo de los últimos años al crecimiento científico del grupo de Espectroscopía

Láser y Espectrometría de Masas de la Universidad Pablo de Olavide. En este sentido, estoy especialmente agradecido a Ana R. Hortal, Paola Hurtado y Francisco Gámez. Debo asimismo resaltar la importancia de la sinergia generada por los grupos de investigación españoles integrados en la red QUIMILASER (Láseres y Espectroscopía Avanzada en Química). Finalmente, mi agradecimiento al Ministerio de Ciencia e Innovación, a la Junta de Andalucía y a fondos FEDER por la financiación de nuestra actividad a través de diversos proyectos.

## Bibliografía

- J. P. Schermann, *Spectroscopy and Modelling of Biomolecular, Building Blocks* Elsevier, Amsterdam, **2008**.
- B. Martínez-Haya, P. Hurtado, A. R. Hortal, S. Hamad, J. D. Steill, J. Oomens, *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 7048–7054.
- J. L. Alonso, C. Pérez, M. E. Sanz, J. C. López, S. Blanco, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 617–627.
- L. Rubio-Lago, G. A. Amaral, A. N. Oldani, J. D. Rodríguez, M. G. González, G. A. Pino, L. Bañares, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 1082–1091.
- E. J. Cocinero, A. Lesarri, P. Écija, J. U. Grabow, J. A. Fernández, F. Castaño, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 6076–6083.
- F. Hillenkamp, J. Peter-Katalinic, *MALDI-MS*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- R. B. Cole, *Electrospray and MALDI Mass Spectrometry*, Wiley, Hoboken, **2010**.
- K. Tanaka, *The Origin of Macromolecule Ionization by Laser Irradiation*. Nobel Lecture, **2002**.
- J. Fenn, *Electrospray Wings for Molecular Elephants*, Nobel Lecture, **2002**.
- a) D. Gerlich, *Adv. Chem. Phys.* **1992**, *82*, 1–72; b) D. Gerlich, S. Schlemmer, *Planet. Space Sci.* **2002**, *50*, 1287–1297; c) O. Asvany, F. Bielau, D. Moratschke, J. Krause, S. Schlemmer, *Rev. Sci. Instrum.* **2010**, *81*, 076102, 1–3.
- A. G. Marshall, F. R. Verdun, *Fourier Transforms in NMR, optical and Mass Spectrometry*, Elsevier, Nueva York, **1990**.
- S. Schlemmer, O. Asvany, *J. Physics: Conference Series* **2005**, *4*, 134–141.
- N. C. Polfer, J. Oomens, *Mass Spectrom. Rev.* **2009**, *28*, 468–494.
- C. J. Pedersen, *The Discovery of Crown Ethers*, Nobel Lecture, **1987**.
- G. W. Gokel, *Crown Ethers and Cryptands*, Royal Society of Chemistry, **1994**.
- S. Higson, F. Davis, *Macrocycles: Construction, Chemistry and Nanotechnology Applications*, Wiley-Blackwell, **2010**.
- a) B. Martínez-Haya, P. Hurtado, A. R. Hortal, J. D. Steill, J. Oomens, P. J. Merklung, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 7748–7752. b) P. Hurtado, A. R. Hortal, F. Gámez, S. Hamad, B. Martínez-Haya, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 13752–13758.
- F. Gámez, P. Hurtado, B. Martínez-Haya, G. Berden, J. Oomens, *Int. J. Mass Spectrom.* **2011**, *308*, 217–222.
- P. Hurtado, F. Gámez, S. Hamad, B. Martínez-Haya, J. D. Steill, J. Oomens, *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 7275–7282.
- <http://www.rijnhuizen.nl/felix>
- A. R. Leach, *Molecular Modelling-Principles and Applications* 2<sup>nd</sup> ed., Pearson, Dorchester, **2001**.
- a) E. D. Glendening, D. Feller, M. A. Thomson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10657–10669; b) E. D. Glendening, D. Feller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6052–6059.