

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

**Polimerización supramolecular de PBIs N-cicladas: relación
estructura - propiedad**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Manuel Ángel Martínez Orosa

Director

Luis Sánchez Martín

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

Polimerización supramolecular de PBIs N-cicladas.
Relación estructura – propiedad.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Manuel Ángel Martínez Orosa

DIRECTOR

Luis Sánchez Martín



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
PROGRAMA DE DOCTORADO EN QUÍMICA ORGÁNICA

TESIS DOCTORAL

**POLIMERIZACIÓN SUPRAMOLECULAR DE PBI_s
N-CICLADAS. RELACIÓN ESTRUCTURA –
PROPIEDAD.**

Manuel Ángel Martínez Orosa

Director:

Luis Sánchez Martín

Madrid

Octubre 2022

Los resultados científicos presentados a lo largo de esta Tesis Doctoral se encuentran recogidos en las siguientes publicaciones:

- ❖ Martínez, M. A.; Greciano, E. E.; Sánchez, L. Consecutive Supramolecular Polymerization of a Rylene-Based Twistacene. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 16012 – 16016.
- ❖ Martínez, M. A.; Doncel-Giménez, A.; Cerdá, J.; Calbo, J.; Rodríguez, R.; Aragón, J.; Crassous, J.; Ortí, E.; Sánchez, L. Distance Matters: Biasing Mechanism, Transfer of Asymmetry, and Stereomutation in *N*-Annulated Perylene Bisimide Supramolecular Polymers. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (33), 13281 – 13291.
- ❖ Martínez, M. A.; Greciano, E. E.; Cuéllar, J.; Valpuesta, J. M.; Sánchez, L. Globular Aggregates Stemming from the Self-Assembly of an Amphiphilic *N*-Annulated Perylene Bisimide in Aqueous Media. *Nanomaterials* **2021**, *11* (6), 1457 – 1468.
- ❖ Martínez, M. A.; Greciano, E. E.; López, L.; Sánchez, L. An *N*-Annulated, Rylene-Based Twistacene as Scaffold for Long Supramolecular Polymers. *ChemNanoMat* **2022**, e202200417.

*A mi hermana,
futura gran científica*

AGRADECIMIENTOS

La presente Tesis Doctoral ha sido llevada a cabo en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Complutense de Madrid bajo la dirección del profesor Luis Sánchez.

En primer lugar, me gustaría agradecer enormemente a Luis la oportunidad que me dio hace ya tiempo al preguntarme si quería hacer la tesis en su grupo de investigación. Desde entonces han sido cuatro años de confianza, ayuda, chascarrillos y refranero español. Gracias por descubrirme el mundo de la Química Supramolecular, he aprendido un montón acerca de un tema mucho más interesante de lo que imaginaba.

Quiero agradecer también a Rafa todos sus consejos y ayuda, y el buen rollo que transmitía siempre al entrar al laboratorio durante estos años. Igualmente, agradezco a Fátima, recién incorporada a nuestro grupo, los consejos que ha podido darme en lo poquito que hemos coincidido.

Además, en la construcción de este trabajo han participado otros grupos de investigación, a los que me gustaría agradecer su colaboración:

Al profesor Enrique Ortí, a los doctores Juan Aragón, Joaquín Calbo, Jesús Cerdá y Daniel Aranda y a Azahara Doncel-Giménez del ICMol, de la Universidad de Valencia, por la realización e interpretación de los estudios teóricos correspondientes a las *N*-PBI's descritas en los Capítulos 1 y 2.

A la profesora Jeanne Crassous y al doctor Rafael Rodríguez, de la Universidad de Rennes, por la realización e interpretación de los estudios con luz polarizada presentados en el Capítulo 2.

También me gustaría agradecer su colaboración en trabajos que quedan fuera de esta tesis, pero han formado parte de mi formación estos cuatro años: al grupo del profesor Gustavo Fernández, de la Universidad de Münster; al grupo del profesor Bartolomé Soberats, de la Universidad de las Islas Baleares; y al grupo del profesor Juan Luis Delgado, del Instituto Polymat del País Vasco.

Asimismo, me gustaría mostrar mi agradecimiento a aquellas personas que han hecho posible la realización de muchos de los experimentos indispensables a lo largo de esta Tesis Doctoral:

A los profesores Francisco Ortega, José Luis Segura y Guillermo Orellana por hacer posible la realización de las medidas de espectroscopía de fluorescencia.

Al Departamento de Química Analítica por hacer posible la realización de las medidas de espectroscopía FTIR en disolución.

Al ICTS Centro Nacional de Microscopía Electrónica, en especial a los doctores Mainer Virumbrales y Miguel Tinoco (TEM) y a Ana Soubrié (AFM) por la realización de las correspondientes imágenes de microscopía.

Al profesor José María Valpuesta y al doctor Jorge Cuellar del Centro Nacional de Biotecnología por la realización de imágenes de TEM.

A la Unidad de Espectroscopía y Correlación de la UCM, en especial a los doctores José Emilio Fernández y Laura Fernández, por la realización e interpretación de medidas de AFM y DLS.

Al CAI de RMN de la Facultad de Ciencias Químicas de la UCM, en especial a Ángel, Lola, Elena y Marga, por su gran dedicación y amabilidad a la hora de realizar experimentos de RMN, así como por su interés y ayuda en su interpretación.

Al CAI de Espectrometría de Masas, especialmente a las doctoras Estefanía García y Cristina Gutiérrez por la realización de las medidas incluidas en esta tesis.

A los técnicos Fco. Javier García y Laura García por la realización de algunos espectros FTIR incluidos en este trabajo.

A los técnicos Fco. Javier García, Laura García, Javier Cornejo y Ester Bravo por su ayuda y disposición en todo momento.

De igual forma, me gustaría dar también las gracias a todas aquellas personas que me han formado y aconsejado antes y durante esta etapa: Paula, Paloma, Matías, Sergio, Jorge, MJ Mancheño, JL Segura y, en especial, a Carlos Seoane, mi profesor de Química Orgánica I, por enseñarme y transmitirme la pasión por esta rama de la Química.

Por último, pero no por ello menos importante, me gustaría dar las gracias a todas esas personas que me han ayudado y acompañado a lo largo de estos cuatro años, llenando esta etapa de recuerdos inolvidables:

A toda la gente del departamento con la que he coincidido, por los buenos ratos, las cenas del mundo, las risas y las cervecitas: Paloma y Matías, los vecinos (y antiguos compañeros) de enfrente; Jon y Nora, de los “Mariluz”; el dúo dinámico de Sergio y Patri; Juan, Chus, Laura y el resto de “Nazarios” por su inestimable ayuda. Además, de forma muy especial y con mucho cariño, a Andrea, a Manu y a la recién doctorada Eider, que llevan conmigo mucho tiempo y con los que he tenido la suerte de compartir grandes momentos, dentro y fuera del departamento, y que espero sean muchos más.

A los “Mesclaitos”, por tantas risas y tonterías que han hecho del último tramo de esta tesis algo más llevadero y un gran recuerdo: Diego, Sara, Canario, Cris, Lucía, Adrián, Fátima y, en especial, a Marquitos, que empecé confundándome con un TFM y bueno, aquí estamos... por cierto, nos debemos un día de escalada.

A todos los TFGs y TFM's que han pasado por nuestro labo y que me han tenido que sufrir, de cerca o de lejos, pero a los que he tenido el gusto de transmitir mi sabiduría y mis consejos, espero que hayáis podido aprender algo: a mi Silvia; a Sergio y Young Seo, los primeros niños; a Ruth, que aún me debe un "Exploding Kittens"; a Ceci, que, a pesar de sus inseguridades, sé que podrá con todo; y por supuesto, y con mucho cariño, al pelota de Adrián y al calvo de Miguel. Pero, de entre todos ellos, me gustaría dar las gracias especialmente a Lucía, que se ha llevado el combo completo de aguantarme en TFG, TFM y Tesis Doctoral. Gracias por haberme permitido enseñarte desde cero, por tu paciencia y por el buen rollo que traías siempre. Espero haberte preparado bien para esta etapa que acabas de comenzar. Sé que llegarás lejos.

A Yeray por todos sus consejos y sabiduría. Y, sobre todo, a Elisa, quién me enseñó casi todo lo que sé desde el primer día que pisé el laboratorio. Gracias por guiarme, aconsejarme y haber logrado que llegue hasta aquí. Por las conversaciones frikis y por todos los buenos ratos.

Y a Cris, a la que no sé expresar con palabras todo lo que le estoy agradecido. La chica de TFM del labo de al lado que no saludaba y que se ha convertido en la persona que más voy a echar de menos. Todas las tonterías que hemos hecho juntos, las peleas de patos y de taburetes. Las risas y los buenos ratos. Los marujeos, las pelis de Marvel a las que te he enganchado y la música horrible que ahora tarareo inconscientemente gracias a ti. Pero sobre todo quiero agradecerte toda tu ayuda y consejos dentro y fuera del labo, y también todo lo que hemos aprendido juntos desde que entramos el primer día. Has sido la mejor compi de labo que se puede pedir.

A mis amigos de toda la vida, en especial a Alex, Palao, Lidia y Sara, por aguantarme tantos años y espero que alguno que otro más. Por preguntarme por la tesis, aunque muchas veces no os supiera aclarar las dudas. Por apoyarme en todo momento y compartir tantos buenos ratos, anécdotas y risas.

A Silvia, a la que conocí por segunda "primera" vez al empezar la tesis, y que ya forma parte de mi familia. Gracias por haberme apoyado tanto todos estos años, por estar ahí siempre para escucharme y por quererme tan incondicionalmente. Pero también por haberme aguantado también estos últimos meses de escritura. Como pone en alguna parte de mi cuaderno de laboratorio, te quiero mucho.

Y finalmente, también estoy enormemente agradecido a mi familia. A mis padres, por haberme apoyado siempre, y a mi hermana, por tantos ratos compartidos y por la portada tan bonita que me ha diseñado. Por estar ahí siempre después de un duro día de laboratorio con ánimos y sonrisas. Por haberme ayudado a conseguir superar esta dura etapa y por interesaros por mi trabajo, aunque no entendierais bien qué estaba haciendo. Gracias.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Se han utilizado las abreviaturas y acrónimos comunes en Química Orgánica, siguiendo las recomendaciones de “Author Guidelines”, *J. Org. Chem.* (2022) que se pueden encontrar en la página web de la revista:

https://pubs.acs.org/paragonplus/submission/joceah/joceah_authguide.pdf

Además, se han empleado las abreviaturas y acrónimos listados a continuación:

ACQ	Desactivación por agregación
AFM	Microscopía de fuerza atómica
BTA	1,3,5-Bencenotricarboxamida
<i>c.c.</i>	Control cinético
<i>c.t.</i>	Control termodinámico
CD/ECD	Dicroísmo circular electrónico
CPL	Luminiscencia circularmente polarizada
CV	Concentración variable
Dec	Decalina
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
DMF	Dimetilformamida
DOSY	Espectroscopía ordenada por difusión
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
EtOH	Etanol
FTIR	Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier
HBC	Hexabenzocoroneno
HBTU	Hexafluorofosfato de 2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía
HOPG	Grafito pirolizado altamente ordenado
HRP	Penalización por inversión de helicidad
ITC	Calorimetría de valoración isotérmica
LCST	Temperatura de solución crítica más baja
LUMO	Orbital molecular desocupado de menor energía
MCH	Metilciclohexano
MeOH	Metanol
MMP	Penalización por incompatibilidad
MR	Reglas de mayoría
NBI	Naftalenbisimida
<i>N</i> -PBI	Perilenbisimida <i>N</i> -ciclada
<i>N</i> -PTA	Perilentetracarboxamida <i>N</i> -ciclada
OEG	Oligoetilenglicol
OPE	Oligo(feniletinilen)benceno

OPE-TA	Oligo(feniletinilen)bencenotricarboxamida
OPV	Oligofenilvinileno
PBI	Perilenbisimida
RMN	Resonancia magnética nuclear
ROESY	Espectroscopía rotatoria de efecto Overhauser
SaS	Sargentos y soldados
SEM	Microscopía electrónica de barrido
T _e	Temperatura de elongación
TEG	Trietilenglicol
TEM	Microscopía de transmisión electrónica
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
Tol	Tolueno
TPBA	1,3,5-Trifenilbencenotricarboxamida
UHF	Frecuencias de ultra alta intensidad
VCD	Dicroísmo circular vibracional
VT	Temperatura variable

ÍNDICE


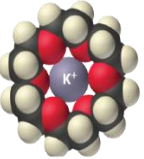
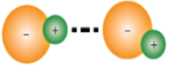
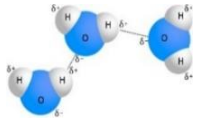

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1. <i>N-PBIs anfílicas. Contribuciones termodinámicas en los procesos de polimerización supramolecular</i>	9
ANTECEDENTES.....	11
OBJETIVOS	27
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	31
Síntesis de las cadenas periféricas	33
Síntesis de los núcleos aromáticos.....	34
Autoensamblaje de la <i>N-PBI 16</i>	36
Autoensamblaje y aspectos termodinámicos de las <i>N-PBIs 16 – 19</i>	41
CONCLUSIONES	55
PARTE EXPERIMENTAL	59
CAPÍTULO 2. <i>Flexibilidad conformacional en polímeros supramoleculares de N-PBIs quirales</i>.....	71
ANTECEDENTES.....	73
OBJETIVOS	85
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	89
Síntesis de las cadenas periféricas	91
Síntesis del núcleo aromático central.....	92
Autoensamblaje de las <i>N-PBIs (S)-49 y (R)-49</i>	93
Autoensamblaje de las <i>N-PBIs 50, (S)-51 y (R)-51</i>	101
CONCLUSIONES	111
PARTE EXPERIMENTAL	115
CAPÍTULO 3. <i>Polimerización supramolecular de sistemas π-extendidos basados en PBIs fusionadas</i>	127
ANTECEDENTES.....	129
OBJETIVOS	143
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	147
Síntesis de las cadenas periféricas	149
Síntesis de los núcleos aromáticos.....	149
Autoensamblaje de la <i>PBI fusionada 77</i>	151

Autoensamblaje de la <i>N</i> -PBI fusionada 78	159
CONCLUSIONES	167
PARTE EXPERIMENTAL	171
RESUMEN	181
SUMMARY	187
BIBLIOGRAFÍA	191

INTRODUCCIÓN

La noche del 5 de febrero de 1909, el químico belga Leo H. Baekeland presentó, en una conferencia ante la sección de Nueva York de la *American Chemical Society*, el primer polímero creado de forma totalmente sintética por el ser humano, el poli(anhídrido de oxibencilmetilenglicol).¹ La baquelita, como se la conoce comúnmente, es un copolímero termoestable de carácter covalente formado por la condensación de fenol y formaldehído. Dada su baja conductividad térmica y eléctrica y la baja reactividad química que posee, se convirtió en un invento revolucionario que encontró infinidad de aplicaciones en la industria eléctrica y automovilística.² Este primer polímero sintético supuso una pieza clave para lo que sería la “Era de los Polímeros”. Veinte años más tarde, el trabajo desarrollado por el premio nobel alemán Hermann Staudinger y la consecuente definición del concepto de *polímero*, dieron comienzo a la misma. Así, un *polímero* o *macromolécula* es una sustancia de alto peso molecular formada por la repetición de unidades moleculares más pequeñas, *monómeros*, unidas entre sí a través de enlaces covalentes.³

Tabla 1. Energía de los enlaces covalentes y las interacciones no-covalentes más representativas.

Interacción	Energía (kJ.mol ⁻¹)	Ilustración
C-H	410	
C-C	350	
C=C	620	
C≡C	840	
Ion – ion	40 – 400	
Ion – dipolo	50 – 200	
Dipolo – dipolo	5 – 50	
Enlace de hidrógeno	4 – 120	
Interacciones π – π	4 – 20	

A partir de ese momento, la química y el desarrollo de nuevos polímeros creció exponencialmente, hasta que en 1987 se concedió el Premio Nobel de Química a C. J. Pedersen, J. M. Lehn y D. J. Cram por “el desarrollo y uso de moléculas con interacciones específicas de su estructura con alta selectividad”.⁴ El trabajo desarrollado por J. M. Lehn,

¹ New Chemical Substance. *The New York Times* (New York City, NY), February 6, 1909.

² Meikle, Jeffrey L. *American Plastic: A Cultural History*; Rutgers University Press, 1995.

³ Staudinger, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1924**, *57*, 1203 – 1208.

⁴ *The Nobel Prize in Chemistry 1987*. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1987/summary/> (Consultado el 03 de febrero de 2022)

junto al presentado por T. Aida en 1998,⁵ condujo al descubrimiento de una nueva clase de estructuras, los *polímeros supramoleculares*. Estas nuevas moléculas, por analogía con lo descrito por Staudinger sesenta años antes, podrían definirse como “entidades de alto peso molecular formadas por la repetición de moléculas más pequeñas que se unen entre sí mediante interacciones no-covalentes”. La principal diferencia entre estos nuevos polímeros y los polímeros covalentes clásicos reside en la naturaleza de sus enlaces. Estos enlaces o fuerzas *no-covalentes* abarcan un amplio espectro de interacciones de distinta naturaleza, donde las más representativas se recogen en la tabla 1 junto a algunos de los enlaces covalentes más comunes en química orgánica.

Son precisamente estos enlaces, energéticamente más débiles, los que hacen del ensamblaje de agregados supramoleculares un proceso dinámico y reversible. Mientras que el proceso de agregación de estos polímeros está condicionado por factores como la temperatura, la concentración o el disolvente (figura 1); en el caso de los polímeros covalentes, la ruptura de los enlaces para obtener los monómeros de partida implicaría un coste energético muy elevado, propiciando en la mayoría de los casos la degradación del polímero.

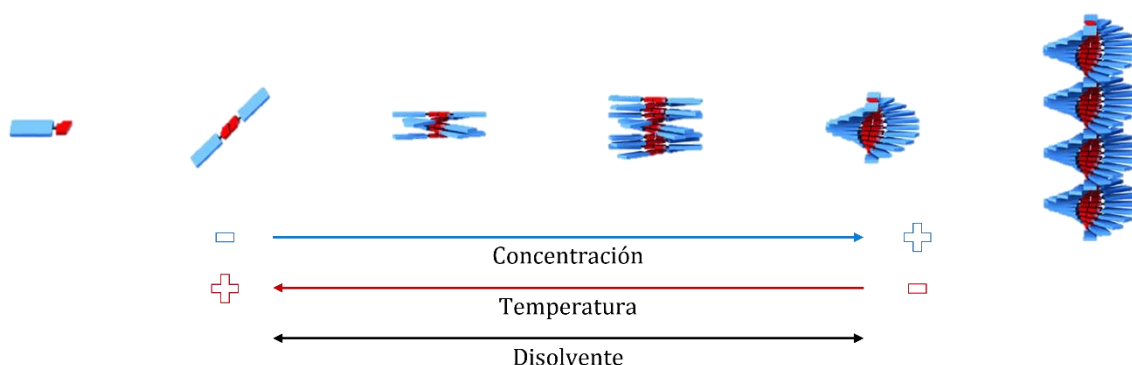


Figura 1. Variación del grado de polimerización en función de factores externos.

Un ejemplo ilustrativo y actual de polímero supramolecular lo encontramos en el interior del patógeno que es responsable de una de las grandes pandemias del siglo XXI, el SARS-CoV-2 o *coronavirus*. En el interior de la envoltura proteica externa de este virus encontramos su ARN⁶ (figura 2a), una estructura compleja estabilizada por la suma de interacciones supramoleculares. Está formado por bases púricas (adenina y guanina) y pirimidínicas (citosina y uracilo), las cuales, mediante interacciones aromáticas, estabilizan la única hebra sencilla de ARN (figura 2b). Además, en algunos puntos del ARN, existen enlaces de hidrógeno múltiples entre bases complementarias (A = U, G ≡ C) lejanas en su secuencia, pero cercanas en el espacio, lo que hace que la cadena de ARN se pueda plegar de diferentes maneras. Este es el caso del ARN transferente (ARNt), cuya forma recuerda a la de un trébol (figura 2b). Por último, la parte externa de la hebra de ARN está formada por ribosas, unidas entre sí a través de enlaces fosfodiéster. Son precisamente estos grupos fosfato cargados los que, para estabilizar la estructura del ácido nucleico, interactúan mediante fuerzas electrostáticas con moléculas de agua, cationes

⁵ Aida, T.; Takemura, A.; Fuse.; Inoue, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 391 – 393.

⁶ Lu, R.; Zhao, X.; Li, J.; Niu, P.; Yang, B.; Wu, H. *et al. Lancet* **2020**, 395, 565 – 574.

o incluso proteínas, en el caso del coronavirus, la proteína de nucleocápside N (figura 2a).⁶

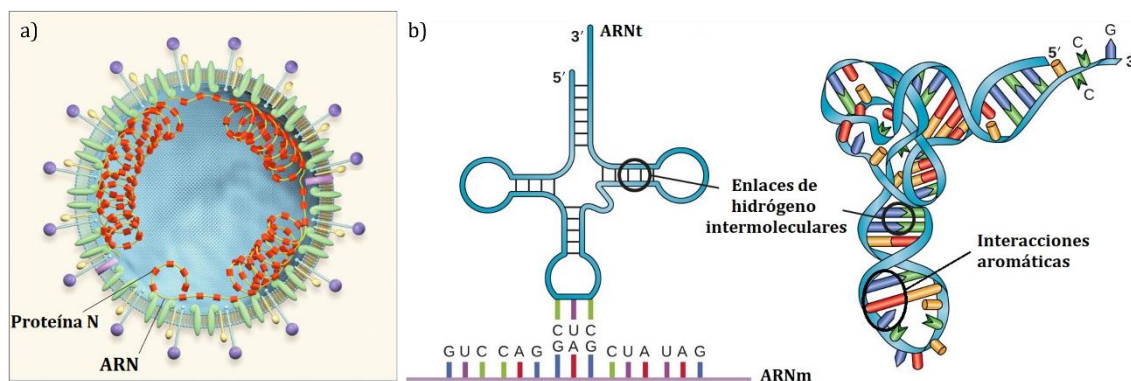


Figura 2. (a) Estructura interna del SARS-CoV-2 en la que se aprecia la unión ARN – proteína. (b) Representaciones esquemáticas del ARNt con las interacciones de tipo enlace de hidrógeno y aromáticas.

Existen numerosos criterios para clasificar los polímeros supramoleculares: según las interacciones no-covalentes que se dan entre los monómeros, según el tipo de unidad monomérica, según la morfología que adquieren, etc. Sin embargo, un método preciso de clasificación es el que atiende al mecanismo de polimerización supramolecular que da lugar a la formación de los agregados. En primer lugar, es necesario recordar que debido a la reversibilidad de las interacciones que se dan en un polímero supramolecular, podemos considerar el proceso de polimerización como la suma de todos los equilibrios químicos en los que un monómero se adiciona a la cadena principal (figura 3a). Por lo tanto, cada una de estas etapas viene regida por una constante de equilibrio, K_{eq} .

En la bibliografía encontramos, principalmente, dos mecanismos de agregación: isodésmico y cooperativo.⁷ El primero de ellos, el mecanismo isodésmico (de *isos-*, ‘igual’; y *-desmos*, ‘enlace’) se da cuando la unión sucesiva de las unidades monoméricas a la cadena principal tiene lugar bajo la misma constante de equilibrio, K . Es decir, las consecutivas uniones están igualmente favorecidas en términos termodinámicos. Si, por el contrario, se pueden diferenciar dos etapas en la polimerización: (i) una primera de nucleación, termodinámicamente desfavorecida, en la cual se empiezan a formar núcleos de pequeño tamaño; seguida de (ii) una segunda etapa más favorecida energéticamente, en la que se da la elongación de la cadena polimérica por la adición de monómeros a dichos núcleos, el mecanismo será cooperativo. En este segundo mecanismo se pueden distinguir, por lo tanto, dos constantes de equilibrio: K_n y K_e , donde $K_e \gg \gg K_n$. El grado de cooperatividad σ es el parámetro que relaciona ambas constantes y se define como el cociente entre ambas, $\sigma = K_n/K_e$. Por lo tanto, cuanto más cercano a la unidad sea este cociente, más carácter isodésmico tendrá. En las últimas décadas se han desarrollado distintos modelos matemáticos^{7,8,9} que permiten extraer información de los aspectos

⁷ de Greef, T. F. A.; Smulders, M. M. J.; Wolfs, M.; Schenning, A. P. H. J.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (11), 5687 – 5754.

⁸ Chen, Z.; Lohr, A.; Saha-Möller, C. R.; Würthner, F. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 564 – 584.

termodinámicos más importantes de estos procesos de polimerización supramolecular (entalpías de formación, constantes de equilibrio, etc.).

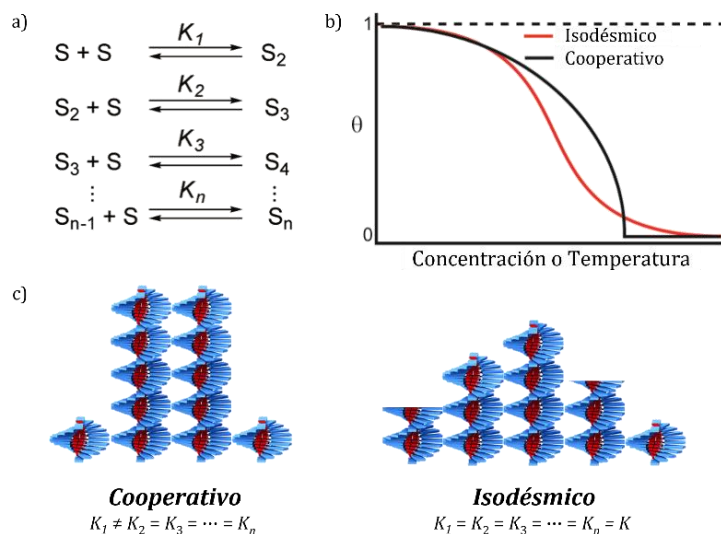


Figura 3. (a) Representación esquemática del proceso de polimerización supramolecular. (b) Perfiles de la variación de los distintos procesos de polimerización en función de la concentración o la temperatura. (c) Representación de la polidispersidad según el tipo de mecanismo de polimerización.

El mecanismo de agregación que siga un polímero supramolecular va a influir directamente en sus propiedades. De este modo, los polímeros que sigan un mecanismo isodésmico darán lugar a cadenas más cortas y poseerán una amplia distribución de tamaños. Por el contrario, aquellos que sigan un mecanismo cooperativo, darán lugar a polímeros más largos y con un índice de polidispersidad más cercano a la unidad (figura 3c). El tipo de interacciones intermoleculares o la geometría de la molécula son factores directamente relacionados con el mecanismo de polimerización.⁹ De este modo, es posible predecir o diseñar monómeros para que sigan un mecanismo específico y así obtener un polímero final con unas propiedades u otras.

Una manera sencilla de identificar el mecanismo de agregación que sigue un polímero supramolecular consiste en la representación de la variación de una propiedad intrínseca de la molécula en función de la concentración o la temperatura. Así, se diseñan monómeros provistos de sistemas conjugados que absorban en el UV-Vis o se introducen elementos quirales de modo que se puedan observar y monitorizar cambios mediante técnicas analíticas como la espectroscopía UV-Vis o el dicroísmo circular (CD), respectivamente. Si la representación obtenida tiene forma sigmoideal, el mecanismo será isodésmico; si, por el contrario, se observa una curva con dos regímenes: (i) una recta de pendiente “cero” (nucleación), seguida de (ii) una hipérbola (elongación), el mecanismo que sigue el polímero será de tipo cooperativo (figura 3b).

⁹ Brunsveld, L.; Folmer, B. J. B.; Meijer, E. W.; Sijbesma, R. P. *Chem. Rev.* **2001**, *101* (12), 4071 – 4097.

Existen, además, otros mecanismos menos comunes en la literatura, como el de apertura de anillo, donde un monómero en equilibrio entre dos estados abierto-cerrado, se abre para iniciar la polimerización;^{8,10} o el mecanismo anticooperativo, una variante del cooperativo, donde la etapa de nucleación está termodinámicamente más favorecida que la etapa de elongación y que suele dar lugar a pequeñas estructuras diméricas u oligoméricas en vez de a largas cadenas de polímero.¹¹

Dada la gran variedad de polímeros supramoleculares que se han desarrollado a lo largo de todos estos años, no es raro encontrarlos formando parte de numerosos campos de aplicación.¹² Sin duda, uno de los ejemplos más llamativos es el de los materiales autorreparables, con una potencial aplicación como plásticos sostenibles y reciclables. Debido al dinamismo de las interacciones no-covalentes, se han diseñado materiales basados en estos polímeros que, una vez partidos o dañados, se autorreparan al volver a poner en contacto las superficies fracturadas. Los trabajos de los profesores Ludwik Leibler¹³ y Takuzo Aida¹⁴ muestran algunos ejemplos sin precedentes de polímeros basados en enlaces de hidrógeno de tipo urea y tiourea, respectivamente, que son capaces de autorrepararse incluso a temperatura ambiente. En concreto, en el año 2018, el grupo del Prof. Aida desarrolló el primer polímero autorreparable de carácter poroso basado en enlaces de hidrógeno poco comunes tipo C-H ··· N.¹⁵ Otro campo en el que han encontrado numerosas aplicaciones es el de la optoelectrónica. Las investigaciones de los profesores Aida¹⁶ y Percec¹⁷ han aportado importantes ejemplos en los que la procesabilidad y la cristalinidad conviven en un mismo material basado en polímeros supramoleculares, uno de los grandes retos para poder incorporarlos en dispositivos electrónicos. Por último, en un área tan importante como el de la medicina también tienen cabida este tipo de polímeros. Nanofibras que ayudan en la regeneración ósea y nerviosa basadas en péptidos anfifílicos autoensamblados¹⁸ y nanocontenedores moleculares basados en complejos de chaperoninas para la liberación de fármacos¹⁹ son algunos de los ejemplos más relevantes en este campo. Sin lugar a duda, el avance y estudio de este tipo de polímeros llevará al desarrollo de nuevas y valiosas aportaciones a la sociedad en el futuro.

¹⁰ Hirao, T.; Hisano, N.; Akine, S.; Kihara, S.; Haino, T. *Macromolecules* **2019**, *52* (16), 6160 – 6168.

¹¹ (a) Gershberg, J.; Fennel, F.; Rehm, T. H.; Lochbrunner, S.; Würthner, F. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1729 – 1737. (b) Vonhausen, Y.; Lohr, A.; Stolte, M.; Würthner, F. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 12302 – 12314. (c) Dorca, Y.; Naranjo, C.; Ghosh, G.; Soberats, B.; Calbo, J.; Ortí, E.; Fernández, G.; Sánchez, L. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 81 – 89.

¹² (a) Aida, T.; Meijer, E. W.; Stupp, S. I. *Science* **2012**, *335*, 813 – 817. (b) Aida, T.; Meijer, E. W. *Isr. J. Chem.* **2020**, *60*, 33 – 47.

¹³ Cordier, P.; Tournilhac, F.; Soulié-Ziakovic, C.; Leibler, L. *Nature* **2008**, *451*, 977 – 980.

¹⁴ Yanagisawa, Y.; Nan, Y.; Okuro, K.; Aida, T. *Science* **2018**, *359*, 72 – 76.

¹⁵ Yamagishi, H.; Sato, H.; Hori, A.; Sato, Y.; Matsuda, R.; Kato, K.; Aida, T. *Science* **2018**, *361*, 1242 – 1246.

¹⁶ Tayi, A. S.; Kaeser, A.; Matsumoto, M.; Aida, T.; Stupp, S. I. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 281 – 294.

¹⁷ Percec, V.; Glodde, M.; Bera, T. K.; Miura, Y.; Shiyanovskaya, I.; Singer, K. D.; Balagurusamy, V. S. K. *et al. Nature* **2002**, *419*, 384 – 387.

¹⁸ Cui, H.; Webber, M. J.; Stupp, S. I. *Biopolymers* **2010**, *94*, 1 – 18.

¹⁹ Biswas, S.; Kinbara, K.; Niwa, T.; Taguchi, H.; Ishii, N.; Watanabe, S.; Miyata, K.; Kataoka, K.; Aida, T. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 613 – 620.

CAPÍTULO 1

N-PBIs anfílicas. Contribuciones termodinámicas en los procesos de polimerización supramolecular.

ANTECEDENTES

Porfirinas, coronenos, triarilaminas y oligofenilvinileno (OPVs) son ejemplos de moléculas que presentan distintas propiedades en función de su grado de polimerización. Esto se debe, precisamente, a la formación de agregados supramoleculares a través de las interacciones que se establecen entre los distintos sistemas. En concreto, las fuerzas no-covalentes responsables de que estas moléculas exhiban distintas características según su estado polimérico son las interacciones aromáticas. El solapamiento de los orbitales p de unos sistemas conjugados con otros tiene como resultado la deslocalización de la nube electrónica. Esta deslocalización es lo que confiere a los sistemas atractivas propiedades optoelectrónicas (emisión, conductividad, transporte de carga, etc.) y los hace interesantes candidatos para su aplicación como dispositivos optoelectrónicos.²⁰

En el campo de la Química Supramolecular es común hacer uso de sistemas π -conjugados con una gran superficie aromática para favorecer la polimerización a través de estas interacciones.²¹ Uno de estos sistemas conjugados, y en el que se va a centrar esta memoria a lo largo de sus tres capítulos, es la perilenbisimida (PBI). Se trata de un hidrocarburo aromático policíclico derivado del perileno en el que se introducen grupos imida en las posiciones 3,4- y 9,10-, conocidas como posiciones *peri* (figura 4). Lo que hace interesante esta estructura es la fuerte conjugación que existe entre el núcleo de perileno, rico en electrones; y los grupos imida, de carácter aceptor. Esto crea una distribución electrónica tipo aceptor – dador – aceptor, que desplaza la banda de absorción del UV-Vis hasta los ~ 525 nm y consigue que estructuras basadas en este cromóforo tengan rendimientos cuánticos de emisión muy cercanos a la unidad.²² Estas características, reproducibles también en disolventes práticos como el agua,²³ han dado lugar a una gran cantidad de aplicaciones como colorantes,²⁴ semiconductores orgánicos²⁵ e, incluso, marcadores biológicos.²⁶

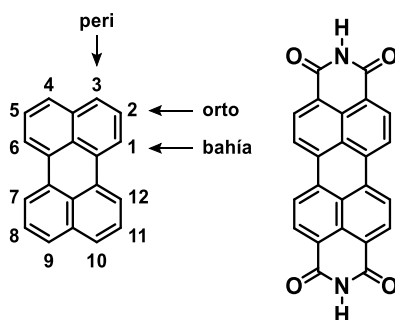


Figura 4. Estructuras químicas del perileno (izqda.) y de la PBI (dcha.), junto a los nombres comunes de sus distintas posiciones.

²⁰ (a) Haedler, A. T.; Kreger, K.; Issac, A.; Wittmann, B.; Kivala, M.; Hammer, N.; Köhler, J.; Schmidt, H.-W.; Hildner, R. *Nature* **2015**, *523*, 196 – 199. (b) Hill, J. P.; Jin, W.; Kosaka, A.; Fukushima, T.; Ichihara, H.; Shimomura, T.; Ito, K.; Hashizume, T.; Ishii, N.; Aida, T. *Science* **2004**, *304*, 1481 – 1483.

²¹ (a) Zhao, D.; Moore, J. S. *Chem. Commun.* **2003**, 807 – 818. (b) Kastler, M.; Pisula, W.; Wasserfallen, D.; Pakula, T.; Müllen, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (12), 4286 – 4296.

²² Langhals, H. *Heterocycles* **1995**, *40* (1), 477 – 500.

²³ Rehm, S.; Stepanenko, V.; Zhang, X.; Rehm, T. H.; Würthner, F. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3372 – 3382.

²⁴ Herbst, W.; Hunger, K. *Industrial Organic Pigments: Production, Properties, Applications*, 3rd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.

²⁵ Huang, C.; Barlow, S.; Marder, S. R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2386 – 2407.

²⁶ Görl, D.; Zhang, X.; Würthner, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6328 – 6348.

En las últimas décadas, se ha mostrado un gran interés por la expansión del núcleo aromático de las PBIs con el fin de modular sus propiedades. Una manera sencilla de funcionalizar estas estructuras es a través de los grupos imida. La incorporación de largas cadenas alquílicas lineales o ramificadas aumenta su solubilidad en la gran mayoría de disolventes polares, mientras que otros sustituyentes de carácter aromático pueden ser capaces de desactivar la emisión de los propios cromóforos.²⁷ Sin embargo, ya que los sustituyentes unidos al nitrógeno de las posiciones imida no están conectados electrónicamente con el núcleo aromático, apenas son capaces de modificar los niveles HOMO–LUMO, ni la distribución de densidad electrónica del núcleo aromático. En contraposición con este tipo de sustitución, los sustituyentes introducidos en las posiciones *bahía* y *orto* sí ejercen una enorme influencia sobre las propiedades de las PBIs. Este tipo de sustitución afecta directamente a la planaridad de las moléculas, lo que produce un cambio en las características fotofísicas y redox, e incluso en la capacidad de autoensamblaje. Mientras que los sustituyentes en las posiciones *bahía* producen grandes distorsiones del núcleo aromático,²⁸ aquellos situados en las posiciones *orto* originan pequeñas desviaciones de la planaridad.²⁹

Es interesante destacar que la introducción de heteroátomos, como el azufre o el nitrógeno, mediante ciclaciones en las posiciones *bahía* de derivados de PBI, dan lugar a sistemas aromáticos con interesantes propiedades optoelectrónicas.³⁰ La inclusión de un átomo de nitrógeno mediante *N*-ciclación va a ser la estrategia principal utilizada a lo largo de esta tesis. Esta modificación de la PBI clásica da lugar a sistemas aromáticos más ricos en electrones y, además, hace posible aumentar su solubilidad en distintos disolventes a través de la post-funcionalización mediante *N*-sustitución.³¹

Como se mencionaba al inicio de esta sección, el comportamiento y propiedades de muchas moléculas orgánicas varía en función de su grado de polimerización. Las PBIs no son una excepción. Cuando se encuentran en estados monoméricamente disueltos, tienen las propiedades optoelectrónicas ya mencionadas, lo que las hace idóneas, por ejemplo, como sondas fluorescentes.³² Sin embargo, estas propiedades cambian drásticamente cuando estas moléculas forman especies agregadas. Las bandas de absorción en el UV-Vis se desplazan *hipsocrómicamente*, hacia longitudes de onda más bajas, con el consecuente ensanchamiento y disminución en la intensidad; o de manera

²⁷ (a) Beckers, E. H. A.; Meskers, S. C. J.; Schenning, A. P. H. J.; Chen, Z.; Würthner, F.; Janssen, R. A. J. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108* (34), 6933 – 6937. (b) Hippus, C.; van Stokkum, I. H. M.; Zangrando, E.; Williams, R. M.; Würthner, F. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111* (37), 13988 – 13996.

²⁸ (a) Schmidt, R.; Ling, M. M.; Oh, J. H.; Winkler, M.; Konemann, M.; Bao, Z.; Würthner, F. *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 3692 – 3695. (b) Oswald, P.; Würthner, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (46), 14319 – 14326.

²⁹ (a) Nakazono, S.; Easwaramoorthi, S.; Kim, D.; Shinokubo, H.; Osuka, A. *Org. Lett.* **2009**, *11* (23), 5426 – 5429. (b) Eaton, S. W.; Shoer, L. E.; Karlen, S. D.; Dyar, S. M.; Margulies, E. A.; Veldkamp, B. S. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (39), 14701 – 14712.

³⁰ (a) Qian, H.; Liu, C.; Wang, Z.; Zhu, D. *Chem. Commun.* **2006**, 4587 – 4589. (b) Qian, H.; Yue, W.; Zhen, Y.; Di Motta, S.; Di Donato, E.; Negri, F. *et al. J. Org. Chem.* **2009**, *74* (16), 6275 – 6282.

³¹ (a) Zhen, Y.; Qian, H.; Xiang, J.; Qu, J.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3084 – 3087. (b) Li, Y.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1385 – 1387. (c) Chen, H.; He, C.; Yu, G.; Zhao, Y.; Huang, J.; Zhu, M. *et al. J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 3696 – 3698.

³² Süßmeier, F.; Langhals, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 607 – 610.

batocrómica, hacia longitudes de onda mayores, produciéndose un efecto de estrechamiento y aumento de la intensidad de la banda. Este fenómeno ya fue descrito por M. Kasha en 1965 bajo el nombre de “teoría del acoplamiento excitónico”.³³

De acuerdo con esta teoría, cuando dos o más cromóforos son fotoexcitados, su disposición espacial influye directamente en la interacción de los momentos dipolares de transición. Tomando como ejemplo un dímero de PBI (figura 5), el acoplamiento entre los momentos dipolares de ambos cromóforos provoca que el estado excitado dé lugar a dos nuevos estados deslocalizados (par de Frenkel), correspondientes al estado simétrico (en fase) y asimétrico (fuera de fase). Geométricamente, encontramos dos situaciones límite en la disposición espacial de los cromóforos: (i) aquella en la que se encuentran dispuestos de forma paralela, formando un ángulo entre los momentos dipolares $\theta = 0^\circ$; y (ii) aquella en la que se encuentran uno sobre el otro, formando un ángulo $\theta = 90^\circ$. En la primera, la transición permitida se dará hasta el estado excitado menos energético, mientras que en el segundo lo hará hasta el más energético. La consecuencia de esto es el desplazamiento de los máximos de absorción de manera batocrómica o hipsocrómica, respectivamente. A los agregados cuyos momentos dipolares forman un ángulo $\theta = 0^\circ$ se les denomina “agregados de tipo J” y a los que forman un ángulo $\theta = 90^\circ$, “agregados de “tipo H”.³⁴ Cabe destacar también que, además del desplazamiento lateral, el ángulo de torsión entre cromóforos adyacentes influye en el desplazamiento de los espectros de absorción.

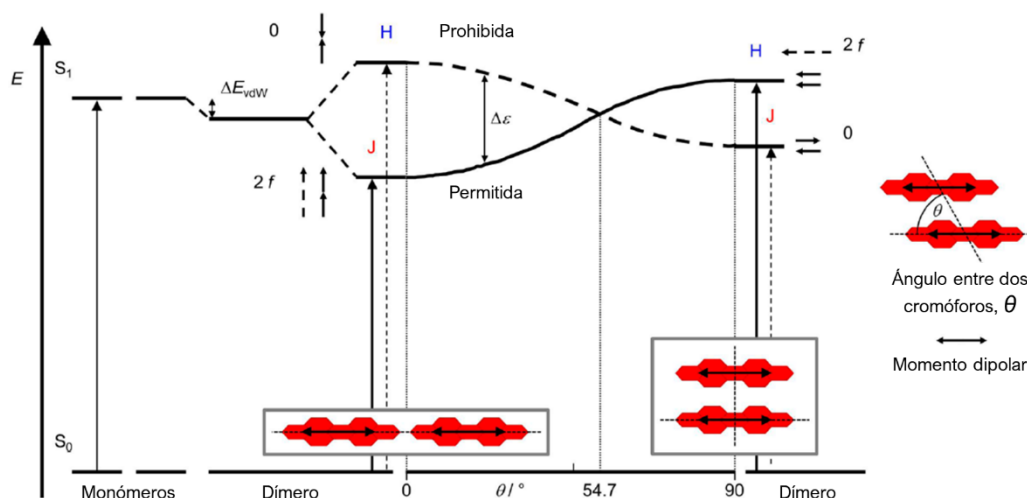


Figura 5. Diagrama esquemático de los niveles energéticos para el acoplamiento excitónico de un dímero de PBI donde se muestran los agregados de tipo J (izqda.) y H (dcha.) ideales.

Un ejemplo muy ilustrativo de un compuesto que es capaz de autoensamblar dando lugar a estos diferentes agregados ha sido descrito recientemente por nuestro grupo de investigación.³⁵ El trabajo es un estudio comparativo entre las dos PBIs *N*-cicladas (*N*-PBIs) **1** y **2** (figura 6a), donde la presencia de fuerzas no-covalentes direccionales es clave

³³ Kasha, M.; Rawls, H. R.; Ashraf El-Bayoumi, M. *Pure Appl. Chem.* **1965**, *11*, 371 – 392.

³⁴ (a) Würthner, F.; Saha-Möller, C. R.; Fimmel, B.; Ogi, S.; Leowanawat, P.; Schmidt, D. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (3), 962 – 1052. (b) Hestand, N. J.; Spano, F. C. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (15), 7069 – 7163.

³⁵ Greciano, E.E.; Calbo, J.; Ortí, E.; Sánchez, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 17517 – 17524.

en el proceso de polimerización supramolecular. La *N*-PBI **1**, con grupos éster en las cadenas periféricas, agrega principalmente mediante interacciones aromáticas no direccionales, con una pequeña contribución dipolo-dipolo entre carbonilos de moléculas contiguas. Estas características dan lugar a una polimerización de tipo cooperativo, formando únicamente agregados fibrilares de tipo J, como demuestran los correspondientes espectros de absorción (figura 6b). Es interesante destacar que la formación de agregados de tipo J en derivados de PBI sólo se había observado para estructuras contorsionadas³⁶ o quirales,³⁷ y a través de interacciones³⁶ direccionales de tipo enlace de hidrógeno.

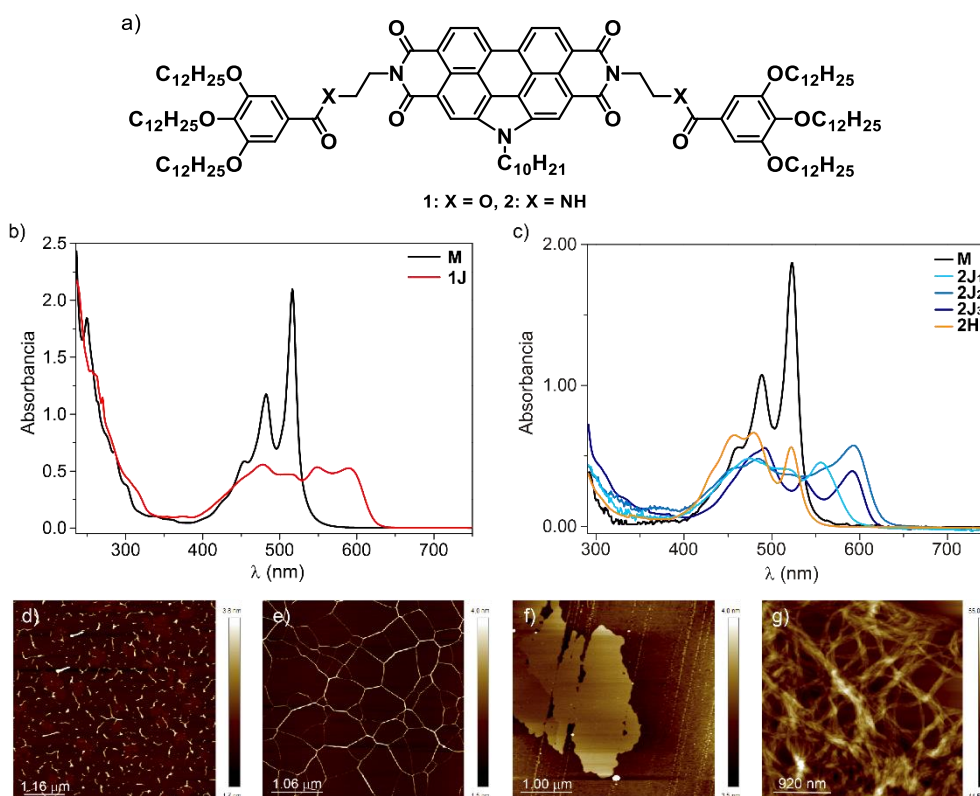


Figura 6. Estructura química de las *N*-PBIs **1** y **2** (a). Espectros de absorción UV-Vis de las distintas especies formadas por las *N*-PBI **1** (b) y **2** (c) en disolución (MCH (b) y MCH/Tol 1:1 (c), $c_T = 30 \mu\text{M}$). Imágenes de AFM de los agregados **2J**₁ (d), **2J**₂ (e), **2J**₃ (f) y **2H** (g) formados por la *N*-PBI **2** (MCH (d-f) y MCH/Tol 1:1 (g), $c_T = 10 \mu\text{M}$, HOPG, *spin coating*).

Por otro lado, en la *N*-PBI **2** se han sustituido los grupos éster por grupos amida, lo que introduce interacciones no-covalentes fuertemente direccionales. Este pequeño cambio es capaz de generar un mecanismo de polimerización supramolecular mucho más complejo, a lo largo del cual se han podido detectar hasta cuatro agregados distintos. Una disolución recién preparada de este compuesto en metilciclohexano (MCH) forma el más accesible de ellos, un agregado de tipo J, denominado **2J**₂, con un gran desplazamiento batocrómico

³⁶ (a) Kaiser, T. E.; Stepanenko, V.; Würthner, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (19), 6719 – 6732. (b) Wagner, W.; Wehner, M.; Stepanenko, V.; Ogi, S.; Würthner, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16008 – 16012.

³⁷ (a) Ghosh, S.; Li, X. Q.; Stepanenko, V.; Würthner, F. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11343 – 11357. (b) Sarbu, A.; Biniek, L.; Guenet, J.-M.; Mésini, P. J.; Brinkmann, M. *J. Mater. Chem. C* **2015**, *3*, 1235 – 1242.

(figura 6c). Al calentar esta disolución hasta el estado monoméricamente disuelto y enfriar rápidamente con hielo, se obtiene un agregado J, **2J₁**, con un patrón de absorción desplazado a menores longitudes de onda (figura 6c). Además, con el tiempo, este agregado **2J₁** evoluciona hacia el agregado **2J₂**. Por último, dejando enfriar la anterior disolución de manera más lenta, se obtiene un tercer agregado J, **2J₃**, que presenta un patrón UV-Vis muy parecido al de **2J₂**, pero con diferente relación de intensidades entre sus máximos (figura 6c). Este último agregado no evoluciona y se puede obtener también a partir de una disolución envejecida del agregado **2J₂**. Los tres agregados de tipo J presentan un color rojizo muy parecido en disolución, pero dan lugar a distintas morfologías: fibras cortas, fibras largas entrelazadas y nanoláminas, respectivamente (figura 6d-f). Además, los cálculos teóricos muestran que estos tres agregados se forman a través de un gran desplazamiento lateral de los monómeros. Para poder llevar a cabo estudios de carácter cinético, se incorporó tolueno (Tol) como codisolvente. Se observó que, en mezclas de hasta un 50 % de Tol, el comportamiento de la *N*-PBI **2** es muy similar al obtenido en MCH. Curiosamente, durante el transcurso de los experimentos cinéticos, se detectó un cuarto agregado al someter a ultrasonidos (UHF) una disolución de **2J₂**, observándose un cambio de color de rojo a naranja en la disolución. Se trata de un agregado de tipo H, **2H**, que presenta un desplazamiento hipsocrómico en UV-Vis respecto a las especies monoméricas (figura 6c) y que también se puede obtener a partir de disoluciones MCH/Tol 1:1 de **2J₃** tras varios días de reposo. Este último agregado forma una densa red de fibras interconectadas (figura 6g) y presenta un desplazamiento lateral entre monómeros muy pequeño.

Como ya se ha mencionado, una de las características más destacables de estos sistemas son sus propiedades emisivas, incluso en disolventes como el agua. Sin embargo, para que éste y otros sistemas conjugados se solubilizan en medios acuosos, se requiere de modificaciones estructurales. Una de las estrategias más empleadas es la introducción de cadenas de oligoetilenglicol (OEG) lineales o dendriméricas. Uno de los ejemplos más interesantes de materiales funcionales con carácter anfifílico fue descrito en el año 2004 por el grupo del Prof. Aida.^{20b} Se trata del derivado de hexabenzocoroneno (HBC) **3** (figura 7a), que cuenta tanto con cadenas hidrofóbicas de dodecilo, como con cadenas hidrofílicas de trietilenglicol (TEG). Estas características lo convierten en una molécula de carácter anfifílico, capaz de disolverse tanto en medios orgánicos como acuosos. En experimentos preliminares, se pudo observar la formación de agregados y organogeles tras enfriar suspensiones de HBC **3** en THF. Las imágenes obtenidas por microscopía electrónica de barrido (SEM) y de transmisión (TEM) muestran la formación de una extensa red de nanotubos huecos discretos que no se entrelazan (figura 7b,c). Las paredes de estos nanotubos están formadas por una bicapa curvada de moléculas de **3**, donde los HBCs contiguos de cada capa interactúan mediante empaquetamiento aromático, mientras que la bicapa se mantiene unida por la interdigitación entre cadenas alifáticas vecinales (figura 7e).

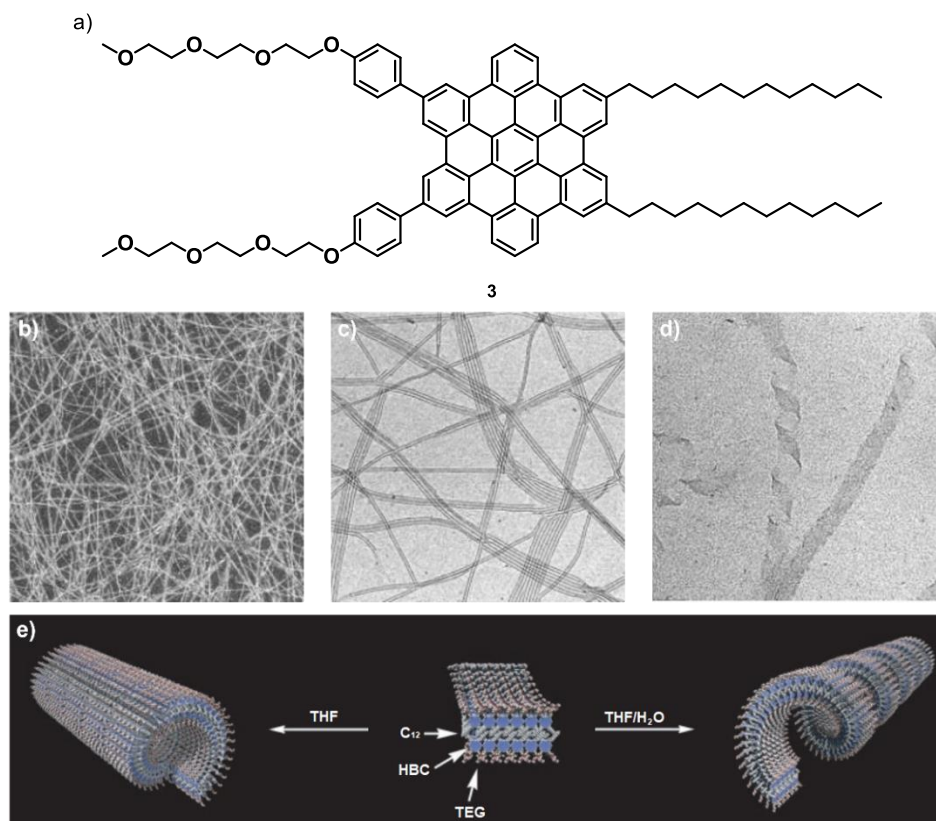


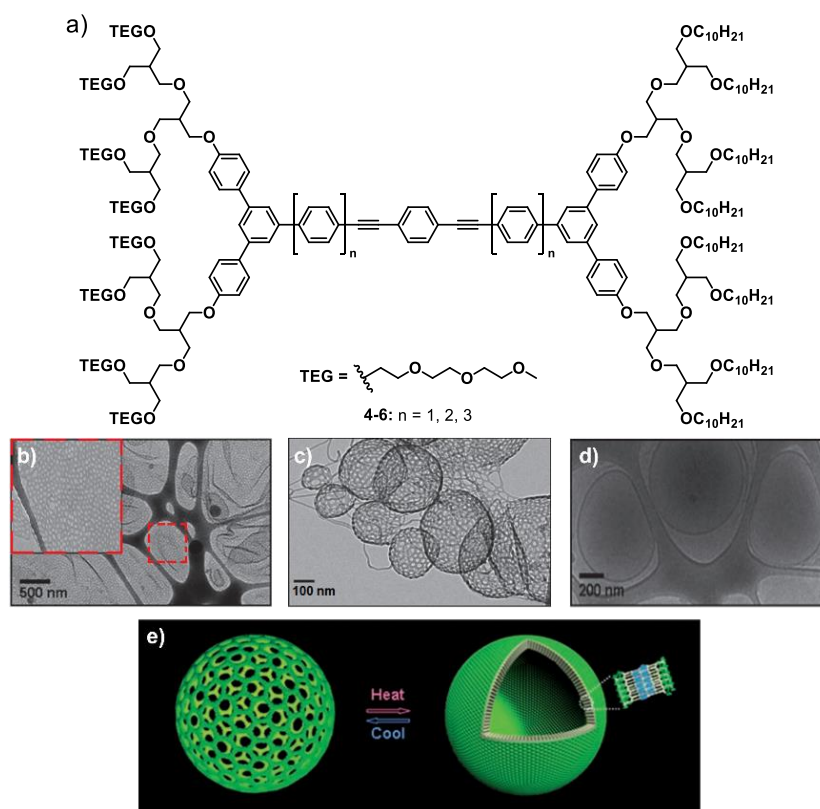
Figura 7. Estructura química del HBC **3** (a). Imagen de SEM del HBC **3** en THF (b). Imágenes de TEM del HBC **3** en THF (c) y THF/H₂O (d). Representación esquemática de la formación de las nanoestructuras supramoleculares por parte del HBC **3** en distintos medios (e).

Sin embargo, al introducir agua en el medio (20 % v/v), los nanotubos cerrados que forma el HBC **3** en THF puro se transforman en estructuras helicoidales abiertas (figura 7d). La bicapa de HBCs, con las cadenas de TEG apuntando hacia el exterior e interior de la estructura y su interacción con el agua del medio, favorecen estas estructuras abiertas (figura 7e). Por último, dado el carácter electroactivo del sistema de HBC presente en la molécula, se llevaron a cabo experimentos que demostraron el carácter semiconductor de estas estructuras. También, se pudo comprobar que los nanotubos conservaban su estructura tras su oxidación y que, únicamente las especies oxidadas tenían propiedades semiconductoras, comparables a las de algunos nanotubos de carácter inorgánico.³⁸

En el ejemplo anterior, la solubilización de las moléculas orgánicas en medios acuosos se lograba mediante la introducción de cadenas de TEG de carácter lineal. El profesor Myongsoo Lee, actualmente en la Universidad de Fudan (China), lleva más de 25 años trabajando con sistemas π -extendidos, decorados con cadenas anfifílicas de carácter dendrimérico de diferente orden. Con ello, consigue estructuras solubles en agua que pueden adoptar multitud de morfologías diferentes (nanotoroides, nanocápsulas, nanotubos, etc.), y que han encontrado aplicación en campos como el de la electrónica o

³⁸ Goldberger, J.; He, R.; Zhang, Y.; Lee, S.; Yan, H.; Choi, H. J.; Yang, P. *Nature* **2003**, 422, 599 – 602.

el de los biomateriales.³⁹ Un ejemplo destacado, publicado en el año 2008, describía las propiedades y el comportamiento en medios acuosos de una familia de moléculas anfifílicas de tamaño creciente.⁴⁰ Dichas moléculas tenían forma de varillas alargadas similares a “mancuernas”, con sistemas conjugados centrales de distinta extensión (figura 8a). Para el sistema anfifílico de menor tamaño **4**, las imágenes de TEM y crio-TEM en disoluciones acuosas mostraron estructuras planas en forma de láminas de varias micras de longitud. Al aumentar la resolución de estas imágenes, se puede observar cómo dichas láminas están formadas por una extensa red de estructuras cilíndricas interconectadas, con tamaños de poro de 25 nm (figura 8b). Esta morfología de carácter laminar se curvaba al aumentar el espaciador de *p*-fenileno en los sistemas **5** y **6**. En el caso de la molécula con un espaciador de bifenilo **5**, las estructuras adoptaban forma de esferas huecas y perforadas, con tamaños de poro a lo largo de su superficie de 25 nm de diámetro (figura 8c). El cambio en la morfología de estas estructuras se atribuye a la mayor asociación entre los núcleos aromáticos, que en ambos casos forman una bicapa donde las cadenas hidrófilicas apuntan hacia el interior y el exterior de las estructuras. Finalmente, las estructuras con un espaciador de *p*-terfenilo **6** adoptan la misma morfología esférica que sus congéneres de **5**, pero no presentan un carácter poroso (figura 8d). Esto dio pie a pensar que las estructuras perforadas formadas por **5** son una fase intermedia entre las láminas planas observadas para **4** y las cápsulas cerradas para **6**.



³⁹ (a) Kim, Y.; Li, W.; Shin, S.; Lee, M. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46* (12), 2888 – 2897. (b) Sun, M.; Lee, M. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54* (14), 2959 – 2968.

⁴⁰ Kim, J. K.; Lee, E.; Lim, Y. B.; Lee, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4662 – 4666.

Figura 8. Estructura química de los sistemas anfifílicos **4** – **6** (a). Imágenes de crio-TEM de las distintas morfologías formadas por **4** (b), **5** (c) y **6** (d). Representación esquemática del proceso de apertura y cierre de poros en las estructuras esféricas formadas por **5** (e).

Curiosamente, al calentar una disolución de **5** por encima de su temperatura de solución crítica más baja (LCST), punto en el que los componentes de una mezcla dejan de ser miscibles; las esferas perforadas se transforman en estructuras globulares cerradas (figura 8e). Se trata de un proceso reversible, donde se recupera la estructura porosa original al dejar enfriar la disolución durante varios días. Esta respuesta a un estímulo externo como la temperatura dio lugar a una serie de experimentos *in vitro* como nanocontenedores. En estos experimentos se encapsularon moléculas como la calceína o incluso largos fragmentos de ADN, que eran liberadas progresivamente en el medio intracelular tras el cese del estímulo.

En este campo de la biomedicina y, en concreto, el transporte intracelular de (bio)fármacos, los polímeros supramoleculares son grandes candidatos debido a su carácter reversible y dinámico. En el año 2016, el grupo de investigación del profesor Bert Meijer sintetizó una familia de derivados anfifílicos de 1,3,5-bencenotricarboxamidas (BTAs) para el transporte de fragmentos de ARNsi.⁴¹ Estas moléculas de ARN son de gran interés terapéutico debido a su capacidad de regular selectivamente la expresión de genes.⁴² Sin embargo, el ARNsi es muy susceptible a la degradación y tiene poca permeabilidad en la membrana celular. Por ello, en los últimos años, se han desarrollado “vehículos” moleculares capaces de ayudar a proteger esta molécula y permitirle atravesar la membrana.⁴³ Las BTAs **7** – **10** descritas están formadas por cadenas de carácter anfifílico y sustituidas por diversos grupos funcionales (figura 9), actuando la BTA **7** como un monómero inerte y la BTA **10** (BTA-Cy5) como sonda fluorescente. A partir de esta serie de moléculas se prepararon sistemas multicomponente formados por un copolímero de la BTA **7**, junto a **8** (BTA⁺) ó **9** (BTA³⁺) en distintas proporciones, además de la BTA **10** como marcador fluorescente.

⁴¹ Bakker, M. H.; Lee, C. C.; Meijer, E. W.; Dankers, P. Y. W.; Albertazzi L. *ACS Nano* **2016**, *10* (2), 1845 – 1852.

⁴² Kanasty, R.; Dorkin, J. R.; Vegas, A.; Anderson, D. *Nat. Mater.* **2013**, *12*, 967 – 977.

⁴³ Gavrilov, K.; Saltzman, W. M. *Yale J. Biol. Med.* **2012**, *85* (2), 187 – 200.

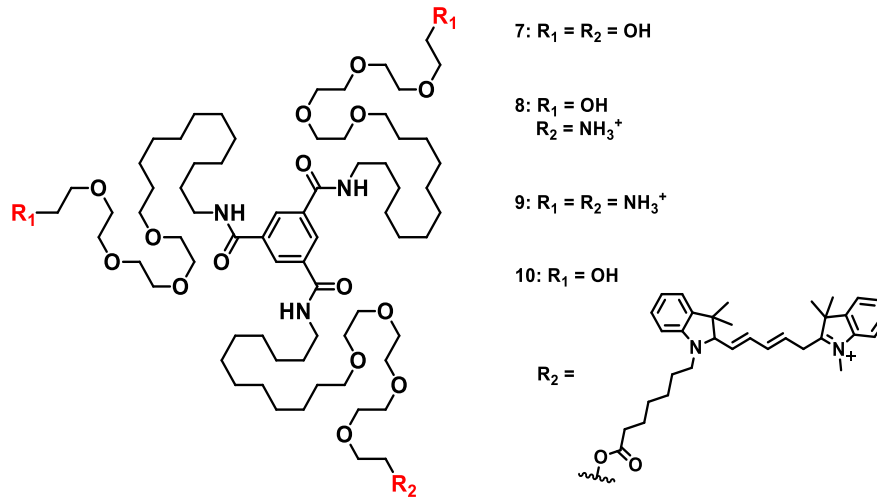


Figura 9. Estructura química de las BTAs 7 – 10.

Una vez obtenidas, se realizaron pruebas *in vitro* en tejido renal con los sistemas de BTA^{3+} . Se observó que, únicamente los sistemas cargados ($> 0\%$ BTA^{3+}), eran capaces de interactuar eficientemente con la pared celular y, tras unas horas, se pudo observar la migración del polímero hacia el interior (figura 10a). Asimismo, se comprobó la citotoxicidad de los sistemas de BTAs, concluyendo que el factor decisivo era la densidad de carga, no presentando ninguna toxicidad los sistemas con contenidos de hasta el 25 % de BTA^{3+} o 35 % de BTA^+ . Tras estos primeros ensayos, se incorporaron fragmentos de un ARNsi inerte y fluorescente a los polímeros supramoleculares, mediante interacciones electrostáticas. También se encapsularon moléculas fluorescentes de Rojo Nilo (NR) entre núcleos de BTA, de modo que se pudiera seguir el mecanismo de transporte mediante imagen de microscopía confocal de dos colores (figura 10b). Los experimentos con estos nuevos sistemas demostraron que el NR migraba muy rápidamente, mientras que el complejo BTA-ARNsi se adhería primero a la pared, para luego introducirse en el interior celular tras unas horas. Además, la migración era muy superior a la observada con NR o ARNsi libres (figura 10b, *insets*).

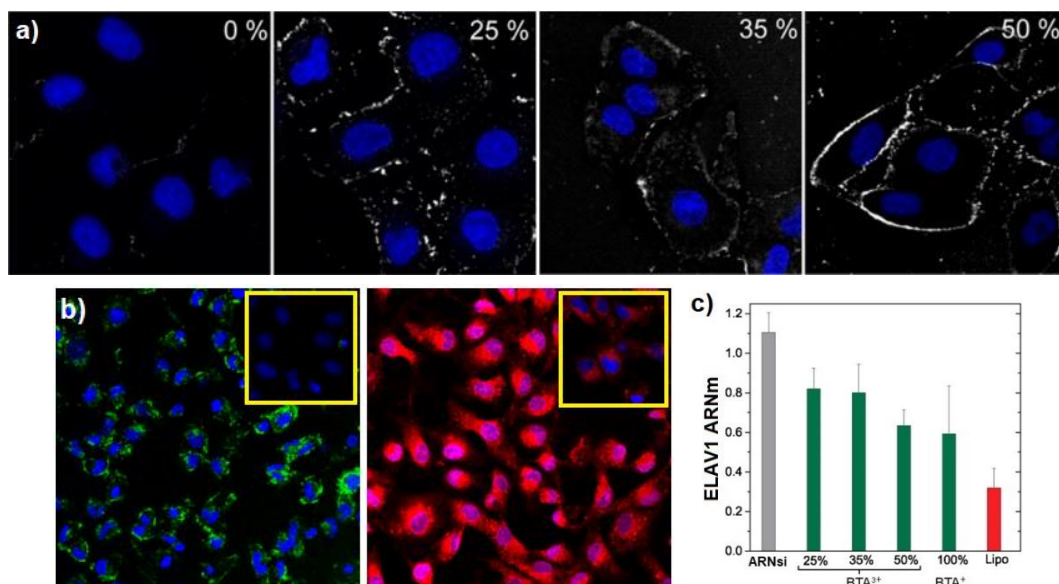
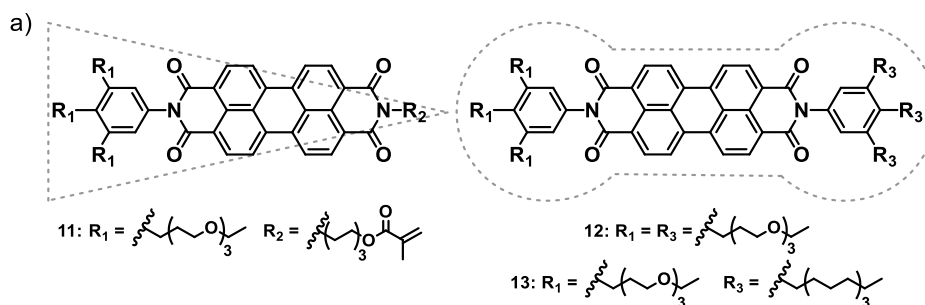


Figura 10. (a) Imágenes de microscopía confocal de la internalización celular de los copolímeros de BTA a distintos porcentajes de BTA³⁺ (azul: núcleos, blanco: polímeros de BTA). (b) Imágenes de microscopía confocal de la internalización celular de los sistemas BTA-NR-ARNsi (izqda.: canal de ARNsi, en verde; dcha.: canal de NR, en rojo; azul: núcleos). Los *insets* muestran la internalización celular de ARNsi y NR libres. (c) Disminución en la expresión del gen ELAV1 al añadir los copolímeros de BTA en comparación con ARNsi libre y el medicamento Lipo.

Finalmente, se sustituyó el ARNsi inerte por un fragmento funcional y se comprobó su capacidad para silenciar un gen codificado en el ARNm. Los experimentos llevados a cabo demostraron una reducción significativa en la expresión del gen ELAV1, mostrando resultados comparables a los obtenidos por medicamentos como el Lipofectamine-2000 (Lipo) (figura 10c). Estos resultados demuestran la capacidad de estas BTAs como vehículos para transportar y liberar ARNsi, siendo capaz de silenciar eficazmente un gen concreto. Sin embargo, es necesario optimizar este sistema para obtener un mejor balance entre la densidad de carga, la toxicidad y la capacidad de transferencia de fármacos.

En lo que se refiere a PBIs anfífilicas, el grupo del profesor Frank Würthner, en Alemania, describió en el año 2007 el interesante comportamiento de una serie de PBIs al copolimerizar, dando lugar a estructuras susceptibles de tener aplicaciones como nanocontenedores.⁴⁴ En este trabajo se presentan las PBIs anfífilicas **11** y **12**, con topologías de “cuña” y “mancuerna”, respectivamente (figura 11a). Al añadir agua a disoluciones de estas PBIs en THF, los espectros de emisión cambian drásticamente, dándose la aparición de una banda excimérica a 600 – 800 nm correspondiente a agregados multimoleculares fluorescentes. En las imágenes de TEM obtenidas para la PBI **11** se puede observar la formación de un gran número de agregados micelares compactos de 4 – 6 nm de diámetro (figura 11b). La forma cónica de la PBI **11** favorece un alto grado de curvatura, con la parte hidrofóbica apuntando hacia dentro de la micela y la parte hidrofílica en contacto con el agua del medio. Por otro lado, las imágenes de TEM correspondientes a la PBI **12** muestran estructuras en forma de varillas alargadas con un diámetro de ~ 4 nm (figura 11c), donde los núcleos de PBI interaccionan mediante empaquetamiento aromático, protegidos del medio acuoso por las cadenas hidrofílicas. Para llevar a cabo la copolimerización de ambas moléculas, se introdujo un cambio estructural en la PBI **12**, donde se sustituyeron las cadenas de OEG de uno de los extremos por cadenas de dodecilo, dando lugar la PBI **13** (figura 11a).



⁴⁴ Zhang, X.; Chen, Z.; Würthner, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (16), 4886 – 4887.

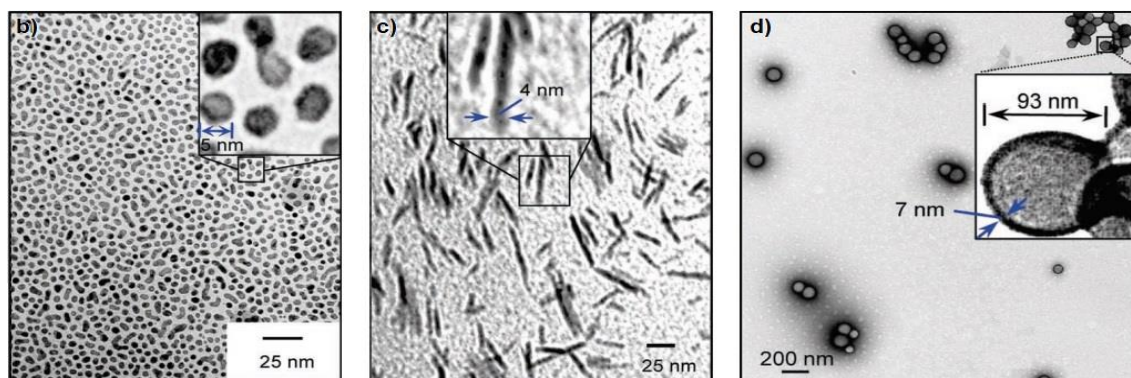


Figura 11. Estructuras químicas de las PBIs **11** – **13** (a). Imágenes de TEM en mezclas THF/H₂O (2 % v/v) la morfología de las PBIs **11** (b), **12** (c) y del copolímero formado por **11** y **13** (d).

Las imágenes de TEM para la copolimerización de las PBIs **11** y **13** muestran un cambio significativo respecto a las pequeñas micelas observadas para la PBI **11**. En este caso, la intercalación de **13** da lugar a una curvatura más plana, de modo que se produce la formación de vesículas huecas con paredes de 7 – 8 nm de espesor, coincidente con el tamaño de una bicapa del copolímero (figura 11d). Además, al aumentar la proporción de PBI **13**, el tamaño de las vesículas aumenta, pasando de 94 nm de diámetro para proporciones molares de [PBI **11**]/[PBI **13**] = 8/1 a 133 nm de diámetro para [PBI **11**]/[PBI **13**] = 4/1. La naturaleza de estas vesículas se puede justificar por el aumento de la parte hidrofóbica que aporta **13** al coensamblar. Esto proporciona una curvatura más plana que disminuye la tensión en las paredes de las micelas iniciales, dando lugar a su crecimiento y a la formación espontánea de las vesículas. Es interesante destacar que este mecanismo se produce de forma similar en la naturaleza. Un ejemplo típico son las membranas lipídicas planas de algunas micelas, que se deforman al ser recubiertas por proteínas, resultando en vesículas capaces de transportar moléculas en su interior.⁴⁵ Finalmente, se llevó a cabo una fotopolimerización de las vesículas, consiguiendo que al añadir más cantidad de PBI **13**, la morfología no cambiara. Esto podría ser utilizado para diferentes aplicaciones de transporte de moléculas.

Finalmente, otro trabajo publicado por el grupo del Prof. Würthner en 2016, y en el que está inspirado este primer capítulo, habla de los aspectos termodinámicos y el comportamiento en medios acuosos de una serie de PBIs de carácter anfifílico.⁴⁶ En este trabajo se estudia el papel del “efecto hidrofóbico” sobre la agregación de PBIs anfifílicas. El efecto hidrofóbico es la tendencia por la cual los hidrocarburos o las sustancias lipofílicas forman agregados intermoleculares en medios acuosos, minimizando así el área de contacto con el agua. Este fenómeno se da debido al efecto de los grupos no polares sobre las interacciones entre moléculas de agua.⁴⁷ Además, tiene un papel muy importante, por ejemplo, en el plegamiento de proteínas o en la formación de vesículas. Sin embargo, los cambios entálpicos y entrópicos que acompañan al autoensamblaje, al

⁴⁵ (a) Bigay, J.; Gounon, P.; Robineau, S.; Antony, B. *Nature* **2003**, *426*, 563 – 566. (b) Lippincott-Schwartz, J.; Liu, W. *Nature* **2003**, *426*, 507 – 508.

⁴⁶ Görl, D.; Würthner, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12094 – 12098.

⁴⁷ Muller, P. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66* (5), 1077 – 1184.

igual que el papel de las moléculas de agua en las interacciones intermoleculares, no están del todo claras.

En un trabajo anterior del mismo grupo de investigación, describían el comportamiento de la PBI **14** (figura 12a), que mostraba una relación lineal entre la energía libre de Gibbs (ΔG) del proceso de agregación y el parámetro de polaridad microscópica en distintos disolventes, salvo en agua, donde se observaba una agregación excepcionalmente fuerte.⁴⁸ Con el fin de entender esta anomalía, llevaron a cabo la síntesis de la PBI **15** (figura 12a), muy similar a la anterior PBI, pero con cadenas de OEG más largas, aumentando su solubilidad en medios acuosos. Al igual que su congénere, mientras que en condiciones diluidas en THF las interacciones aromáticas son muy débiles, en agua forma agregados de tipo H muy estables en el mismo rango de concentraciones. Para estudiar esta fuerte agregación, se determinó ΔG para mezclas de THF/H₂O a distintas concentraciones (CV). A porcentajes de agua de hasta un 70 %, el aumento de concentración daba lugar a la formación de las especies agregadas (figura 12b), ajustándose a un mecanismo de polimerización isodésmico. Sin embargo, para porcentajes mayores, la fuerte agregación impide la obtención de las especies monoméricas (figura 12c). Además, en agua pura, no se observan apenas cambios en los espectros de absorción (figura 12d). La representación de ΔG frente al porcentaje de agua presenta una relación lineal hasta contenidos del 50 %. Para porcentajes superiores, la energía de asociación crece drásticamente, indicativo de la presencia de un fuerte efecto hidrofóbico (figura 12e).

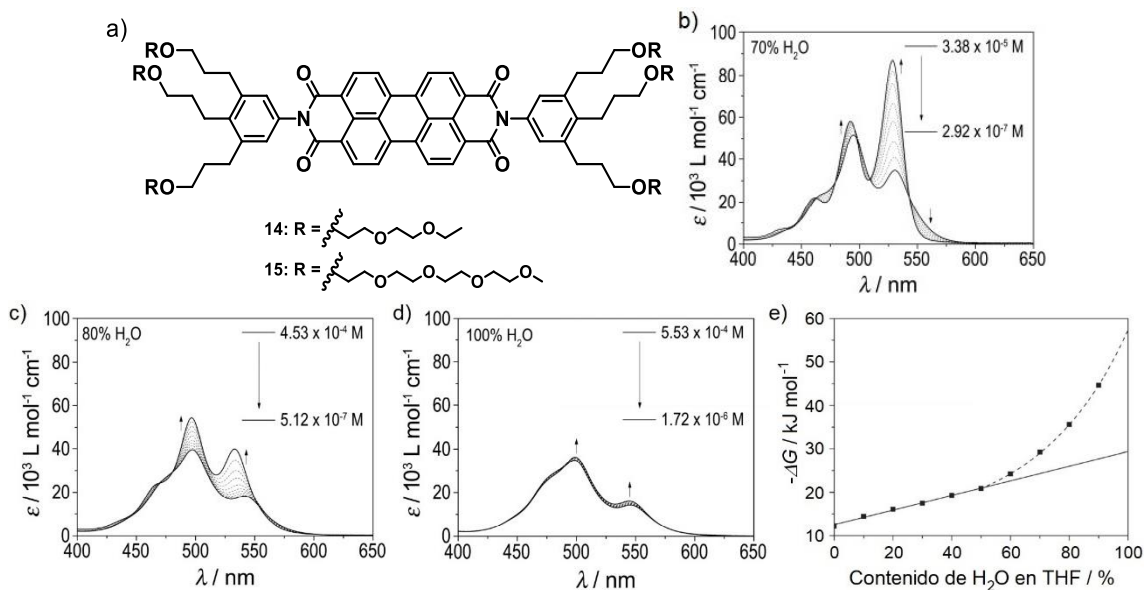
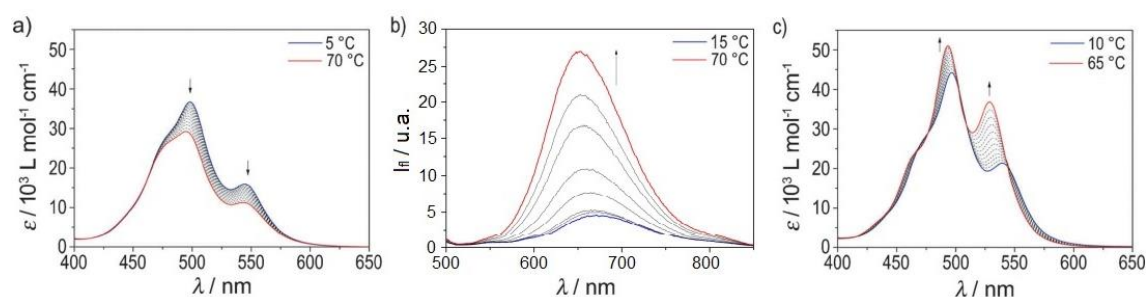


Figura 12. Estructura química de las PBIs anfífilas **14** y **15** (a). Experimentos de UV-Vis a concentración variable (CV) de la PBI **15** en mezclas de H₂O/THF (b) 70:30, (c) 80:20 y (d) 100:0 (T = 22 °C). (e) Variación de ΔG en el autoensamblaje de la PBI **15** en distintas mezclas de THF/H₂O (T = 22 °C).

⁴⁸ Chen, Z.; Fimmel, B.; Würthner, F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5845 – 5855.

Para estudiar la influencia de este fenómeno, se llevaron a cabo estudios de absorción y emisión a temperatura variable (VT), observándose un efecto hipocrómico en UV-Vis (figura 13a) y un aumento en la fluorescencia al aumentar la temperatura (figura 13b). Esto es indicativo del aumento en el grado de agregación, formándose estructuras de mayor tamaño, demostrando que la agregación se ve favorecida a temperaturas elevadas. Este hecho ha sido reportado en muy pocas ocasiones para sistemas conjugados,⁴⁹ donde lo más común es que precipiten al superar su LCST.⁵⁰ Esta conducta se revierte a su comportamiento habitual al añadir THF como codisolvente, observándose la transición hacia el estado monomérico al aumentar la temperatura (figura 13c). Dado que la respuesta a la temperatura de un proceso está codificada en su termodinámica, estos experimentos sugieren que el autoensamblaje en agua pura está dirigido entrópicamente, mientras que en medios orgánicos está gobernado por la entalpía, al igual que en la mayoría de sistemas de carácter conjugado.

Para entender mejor la termodinámica de este proceso, se llevó a cabo un estudio de calorimetría de valoración isotérmica (ITC) de disoluciones con distinto contenido de THF (0 – 20 % THF). En agua pura, la disociación de los agregados formados por la PBI **15** produce un flujo de calor de carácter exotérmico (figura 13d), lo que indica que el autoensamblaje está, no sólo dirigido entrópicamente sino, además, desfavorecido entálpicamente, algo sorprendente debido a las interacciones aromáticas presentes. Por otro lado, para las mezclas H₂O/THF 9:1 no se observa ningún flujo de calor, mientras que para porcentajes del 20 % de THF, se observa la señal habitual para sistemas π -conjugados (figura 13e). Por lo tanto, ya que la mayoría de los ejemplos de PBIs descritos corresponden con sistemas dirigidos y favorecidos entálpicamente, la fuerza entrópica observada en el caso de las PBIs **14** y **15** debe tener su origen en las cadenas de OEG, contrarrestando la contribución entálpica de las interacciones aromáticas.



⁴⁹ (a) Huang, Z.; Lee, H.; Lee, E.; Kang, S.-K.; Nam, J.-M.; Lee, M. *Nat. Commun.* **2011**, *2*, 459 – 463. (b) Wei, P.; Cook, T. R.; Yan, X.; Huang, F.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (44), 15497 – 15500. (c) Hariharan, M.; Siegmund, K.; Zheng, Y.; Long, H.; Schatz, G. C.; Lewis, F. D. *J. Phys. Chem. C* **2010**, *114* (48), 20466 – 20471.

⁵⁰ (a) Baumstark, D.; Wagenknecht, H.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2612 – 2614. (b) Echue, G.; Lloyd-Jones, G. C.; Faul, C. F. J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5118 – 5128.

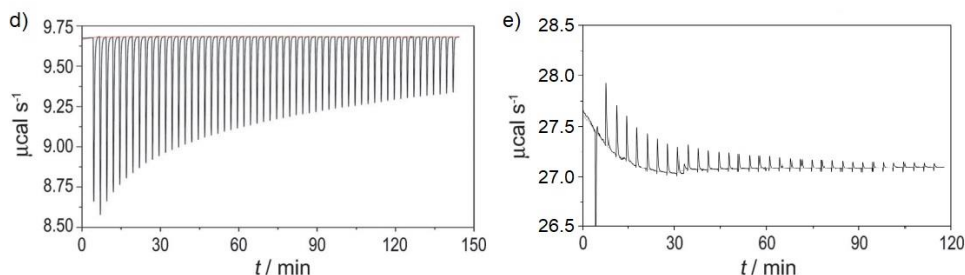


Figura 13. Espectros de absorción (a) y emisión (b) a temperatura variable de la PBI **15** en agua pura ($c_T = 3.3 \times 10^{-5}$ M). (c) Espectros de absorción a temperatura variable de la PBI **15** en una mezcla de H₂O/THF 80:20 ($c_T = 2.2 \times 10^{-5}$ M). Experimentos de ITC de la PBI **15** en (d) agua pura y (e) H₂O/THF 80:20 (5.1×10^{-5} M).

En este sentido, la longitud de las cadenas de OEG y, por lo tanto, el número de posibles enlaces de hidrógeno con moléculas de agua, es un factor determinante en las contribuciones termodinámicas. Al aumentar el tamaño de las cadenas, aumenta también la LCST, ya que las estructuras son capaces de albergar un mayor número de moléculas de agua. Cuando se produce el autoensamblaje, se libera al medio una gran cantidad de moléculas de agua, un proceso altamente favorecido entrópicamente, que excede en gran medida la contribución entálpica de las interacciones aromáticas. Esto resulta en un proceso entálpicamente desfavorecido. Además, el aumento de temperatura debilita los enlaces de hidrógeno, favoreciendo la agregación, como se observa en los experimentos de UV-Vis. Por último, la adición sucesiva de un codisolvente, como el THF, compite con las moléculas de PBI por los enlaces de hidrógeno con el agua, reduciendo el impedimento estérico que dificultaba la polimerización.

OBJETIVOS

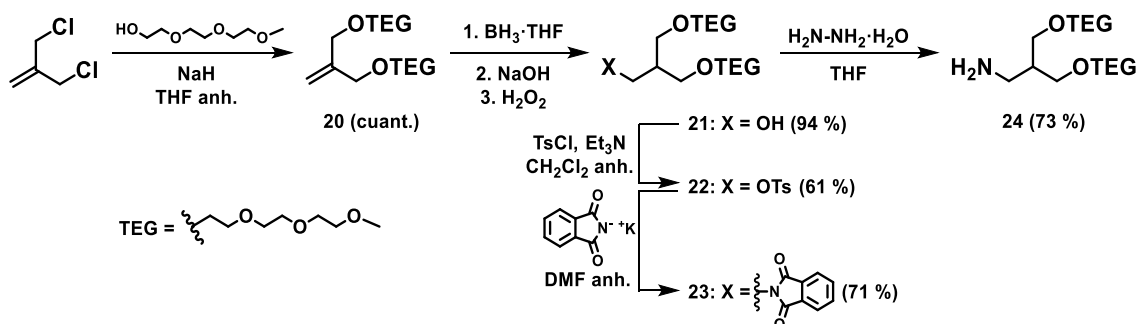
De este modo, se estudiará la influencia que ejercen las diferentes modificaciones estructurales sobre la relación hidrofilia/hidrofobia de las moléculas sintetizadas y su agregación en disolventes orgánicos y acuosos. El estudio a través de las diferentes técnicas espectroscópicas, junto a la aplicación de modelos matemáticos, facilitará la comprensión de estos procesos de agregación. Adicionalmente, con el apoyo de estudios y cálculos teóricos, se estudiarán las diferentes contribuciones energéticas que rigen la termodinámica de los procesos de agregación. La sinergia entre estos estudios experimentales y teóricos permitirá establecer una serie de relaciones entre las características estructurales y las propiedades exhibidas por las distintas *N*-PBIs. Por último, se utilizarán técnicas microscópicas de cara a entender la relación entre la topología de la molécula y la morfología adoptada por los agregados formados.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como se ha comentado previamente, los derivados de *N*-PBI de este primer capítulo se han diseñado de manera que puedan ser solubles tanto en disolventes orgánicos como acuosos. Para ello, la estrategia principal será la introducción de estructuras hidrofílicas de tipo TEG como cadenas periféricas, unidas al cromóforo central a través de espaciadores de distinta rigidez. Adicionalmente, se introducirán cadenas hidrofílicas laterales unidas al núcleo aromático para aumentar su solubilidad en agua. Para ello, se llevará a cabo un diseño convergente en el que se sintetizarán las cadenas periféricas y las unidades centrales por separado, para después unir las dando lugar a los correspondientes derivados de *N*-PBI.

Síntesis de las cadenas periféricas

Para el diseño de las cadenas periféricas se han elegido espaciadores de distinta rigidez. El primero de ellos, de naturaleza más flexible, está basado en moléculas dendriméricas de tipo oligoéter ya utilizadas por nuestro grupo de investigación.⁵¹ La obtención de la amina **24** (esquema 1) comienza con la doble sustitución nucleófila del producto comercial 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno con trietilenglicolmonometil éter en presencia de hidruro sódico como base. La hidrobioración en medio básico y posterior oxidación con agua oxigenada del alqueno **20** obtenido da lugar al alcohol **21** que, mediante tratamiento con cloruro de tosilo, permite obtener el derivado tosilado **22**. Por último, tras una sustitución nucleófila S_N2 con ftalimida potásica y una reacción de adición-eliminación con hidrazina, se obtiene la amina final **24**.

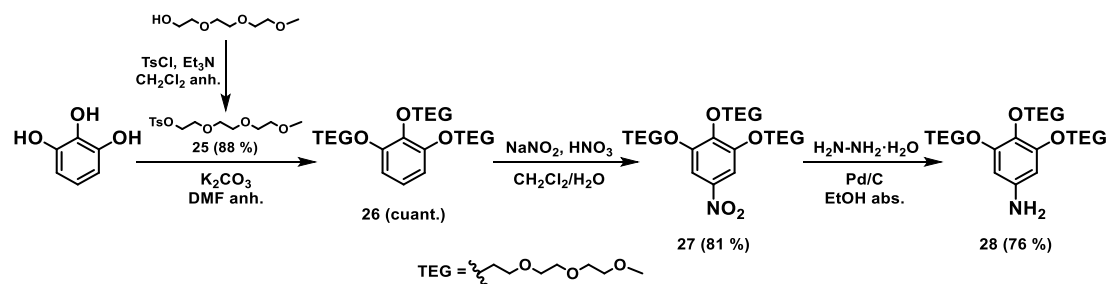


Esquema 1. Síntesis de las cadenas periféricas hidrofílicas con el espaciador de carácter flexible.

En el caso del espaciador rígido, la síntesis comienza con la triple *O*-alquilación de Williamson de pirogalol comercial con tres unidades de TEG tosilado **25**. La nitración en la posición 5 del areno **26** con una mezcla de nitrito sódico y ácido nítrico da lugar al nitroderivado **27**, que finalmente se reduce a la anilina **28** mediante tratamiento con hidrazina y paladio sobre carbono (esquema 2).⁵²

⁵¹ Buendía, J.; García, F.; Yélamos, B.; Sánchez, L. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 8830 – 8833.

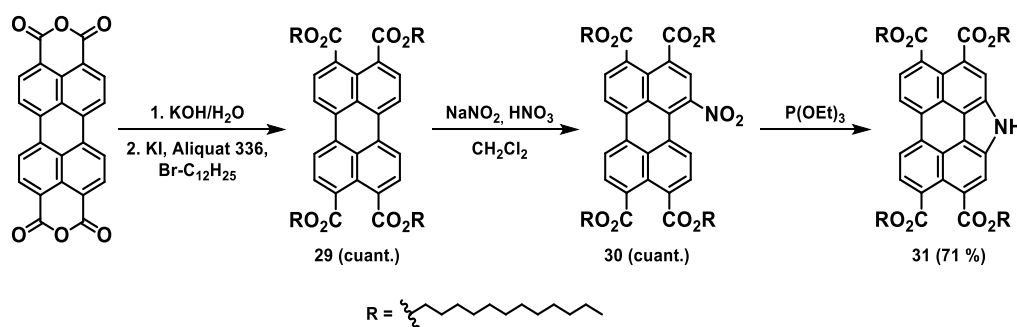
⁵² Truong, T. N. B.; Savagatrup, S.; Jeon, I.; Swager, T. M. *Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2018**, 56, 1133 – 1139.



Esquema 2. Síntesis de las cadenas periféricas hidrofílicas con el espaciador de carácter rígido.

Síntesis de los núcleos aromáticos

Paralelamente, se han sintetizado dos núcleos centrales de *N*-PBI, de manera que se puedan establecer interacciones de tipo aromático entre los monómeros. Además, se ha incorporado una cadena de TEG en el nitrógeno central para añadir más solubilidad a la molécula. Para la síntesis de los núcleos centrales se parte de dianhídrido perilen-3,4,9,10-tetracarboxílico comercial. Mediante tratamiento en medio básico, se transforma en el correspondiente tetracarboxilato, que se esterifica *in situ* con 1-bromododecano, usando yoduro potásico como catalizador y Aliquat 336 como agente de transferencia. A continuación, se lleva a cabo la nitración del tetraéster **29** en una de las posiciones bahía para obtener el producto mononitrado **30**. Finalmente, mediante tratamiento con trietilfosfito, se reduce a la correspondiente amina cíclica **31** siguiendo un mecanismo de tipo Cadogan.⁵³ Se obtiene de este modo la estructura común aromática para los dos núcleos basados en PBI (esquema 3).⁵⁴



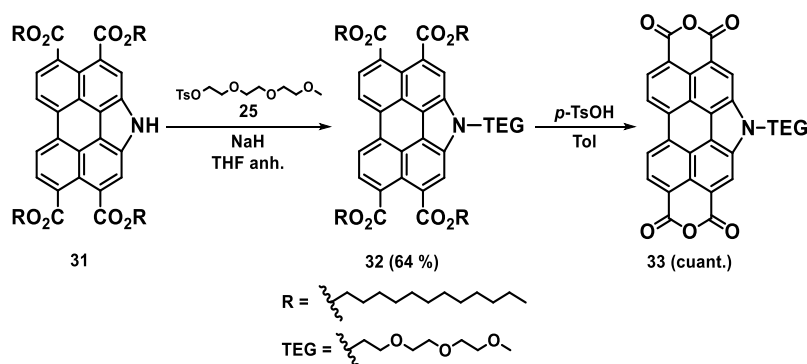
Esquema 3. Síntesis de la parte común del núcleo central aromático.

A continuación, para el primer núcleo de *N*-PBI, se hace reaccionar la amina carbazólica **31** con el derivado tosilado **25** en presencia de hidruro sódico como base, dando una sustitución nucleófila S_N2 . En un segundo paso, el correspondiente producto *N*-alquilado **32** se trata con ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TSA) para obtener el dianhídrido **33** (esquema 4),⁵⁴ que posteriormente se hará reaccionar con las distintas cadenas periféricas. Para el segundo de los núcleos aromáticos (esquema 5), se hace reaccionar la amina aromática

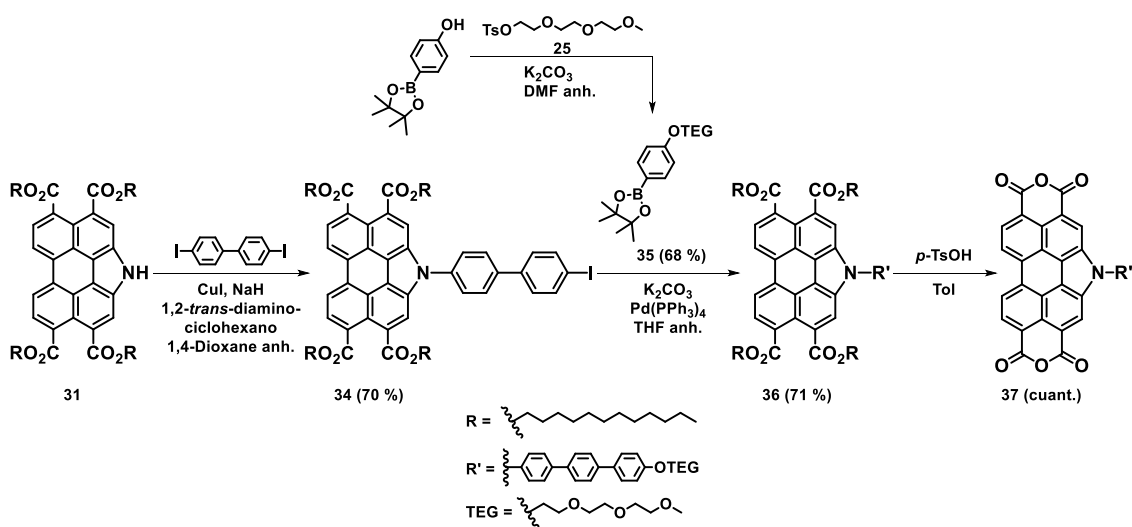
⁵³ Cadogan, J. I. G.; Cameron-Wood, M.; Mackie, R. K.; Searle, R. J. G. *J. Chem. Soc.* **1965**, 4831 – 4837.

⁵⁴ (a) Gupta, R. K.; Pathak, S. K.; Pradhan, B.; Rao, D. S. S.; Prasad, S. K.; Achalkumar, A. S. *Soft Matter* **2015**, *11*, 3629 – 3636. (b) Gupta, R. K.; Rao, D. D. S.; Prasad, S. K.; Achalkumar, A. S. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3566 – 3575.

31 con 4,4'-diyodo-1,1'-bifenilo a través de una reacción de Goldberg, en presencia de yoduro de cobre (I) y 1,2-*trans*-diaminociclohexano, formándose el producto monosustituido **34**. Por otra parte, se hace reaccionar el pinacol-éster del ácido 4-hidroxifenilborónico comercial con el producto tosilado **25** para dar el derivado borónico **35**. A continuación, a través de un acoplamiento C–C tipo Suzuki entre el producto yodado **34** y el derivado borónico **35**, y utilizando Pd(PPh₃)₄ como catalizador, se obtiene el tetraéster **36**.⁵⁵ Finalmente, mediante tratamiento en medio ácido, se obtiene el correspondiente dianhídrido **37**.



Esquema 4. Síntesis del núcleo central aromático **33**.



Esquema 5. Síntesis del núcleo central aromático **37**.

Una vez sintetizadas las distintas partes centrales y periféricas, se hace reaccionar cada uno de los núcleos aromáticos, **33** y **37**, con cada una de las cadenas periféricas, **24** y **28**. Para ello, mediante una reacción de doble adición–eliminación a los carbonilos de los anhídridos y usando como catalizador acetato de zinc, se sintetizan las *N*-PBIs **16** – **19** (esquemas 6 y 7).⁵⁶

⁵⁵ Moon, K.-S.; Kim, H.-J.; Lee, E.; Lee, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6807 – 6810.

⁵⁶ Würthner, F.; Sautter, A. *Chem. Commun.* **2000**, 445 – 446.

correspondientes a los metilenos unidos a los grupos imida ($\delta \sim 4.4$ ppm, en marrón), así como aquellas atribuibles a las cadenas de TEG, no experimentan un desplazamiento significativo, sugiriendo que no tienen un papel decisivo en el proceso de agregación.

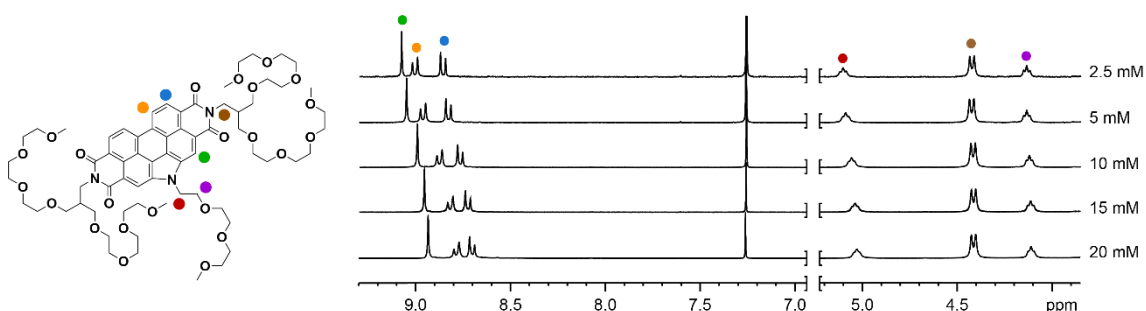


Figura 15. Espectros parciales de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , 298 K) de la *N*-PBI anfífila **16** a distintas concentraciones.

Para extraer más información acerca de este proceso de polimerización, y de cómo se disponen las unidades de *N*-PBI **16**, se ha llevado a cabo un experimento de espectroscopía rotatoria de efecto Overhauser (ROESY) en condiciones concentradas (figura 16). Este experimento bidimensional en CDCl_3 no muestran ninguna señal de acoplamiento a través del espacio entre los protones aromáticos. Sin embargo, sí que aparecen señales de acoplamiento entre las distintas cadenas de TEG y los protones del núcleo aromático. Los resultados obtenidos en este experimento sugieren que en estas condiciones se pueden formar pequeños agregados en los que las unidades pirrólicas se encuentran dispuestas de forma paralela.³⁵ Además, las señales de acoplamiento sugieren, a su vez, que las cadenas de TEG se encuentran recubriendo las unidades aromáticas (figura 16, izqda.).

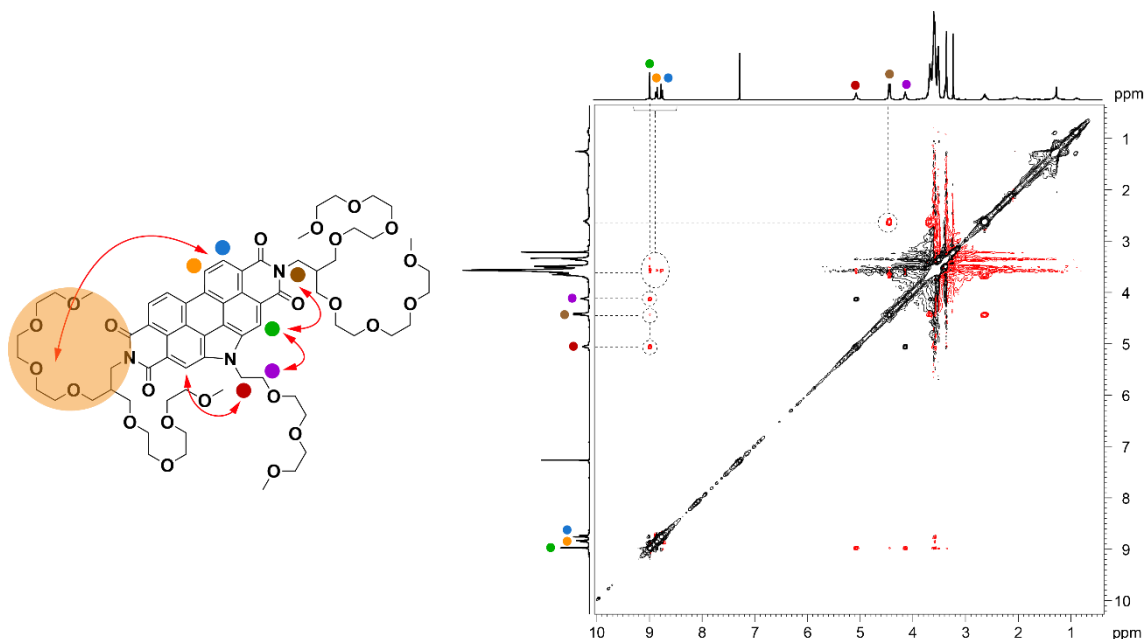


Figura 16. Espectro 2D-ROESY RMN de *N*-PBI **16** (300 MHz, CDCl_3 , $c_T = 20$ mM, 298 K). Los círculos punteados (dcha.) indican los acoplamientos intermoleculares a través del espacio señalados mediante flechas en la estructura de *N*-PBI **16** contigua (izqda.).

Tras investigar el comportamiento de la *N*-PBI anfifílica **16** en CHCl_3 , un “buen” disolvente capaz de solvatar eficientemente las moléculas, se estudió la influencia de la polaridad del disolvente en la formación de distintas especies organizadas. De este modo, se registraron espectros UV-Vis de **16** en diferentes disolventes y en condiciones diluidas ($c_T = 10 \mu\text{M}$). Tanto en CHCl_3 como en 1,4-dioxano, “buenos” disolventes, el espectro de absorción presenta el patrón típico de especies molecularmente disueltas de derivados de PBI,^{34a,35a} con dos bandas intensas a 495 y 525 nm, y un hombro a 465 nm (figura 17a). El solvatocromismo observado para la *N*-PBI **16** en estos dos disolventes viene dado por el carácter aceptor-dador-aceptor del propio sistema.⁵⁸ Los espectros UV-Vis obtenidos en disolventes de mayor polaridad como isopropanol o agua muestran un desplazamiento hipso- e hipocrómico respecto a las especies molecularmente disueltas, con máximos de absorción a 503 y 543 nm, y un hombro a 478 nm (figura 17a). Este desplazamiento es indicativo de la formación de agregados de tipo H, en la que las unidades de *N*-PBI **16** se colocan una encima de otra.⁵⁹ De nuevo, se aprecia un ligero efecto solvatocrómico en los espectros de estos disolventes. Asimismo, la formación de agregados de tipo H se corroboró mediante espectroscopía de fluorescencia. El espectro de emisión de una disolución de 1,4-dioxano es la imagen especular de su espectro de absorción, con dos máximos a 552 y 596 nm, y un hombro a 649 nm (figura 17b). La adición consecutiva de cantidades crecientes de agua sobre esta disolución mostró la reducción significativa de la intensidad de emisión, observándose su desactivación completa en agua pura, incluso a simple vista (figura 17c).

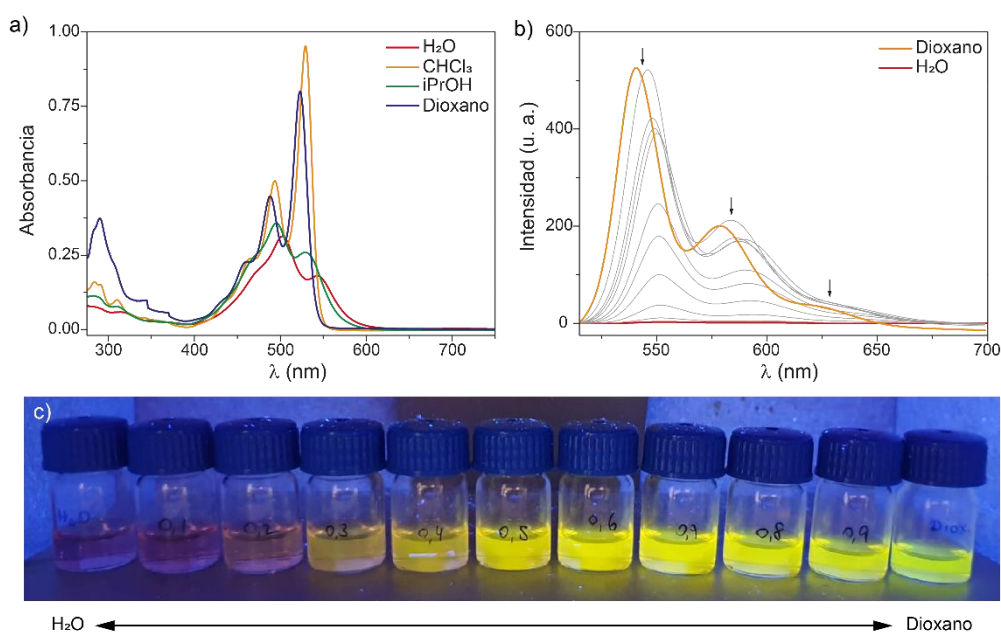


Figura 17. (a) Espectros UV-Vis de *N*-PBI **16** en diferentes disolventes. (b) Espectros de emisión de *N*-PBI **16** en distintas mezclas de 1,4-dioxano/agua. (c) Imagen del carácter emisivo de las disoluciones de *N*-PBI **16** bajo irradiación a 365 nm en las distintas mezclas de 1,4-dioxano/agua empleadas en fluorescencia ($c_T = 10 \mu\text{M}$, 20 °C).

⁵⁸ Rest, C.; Philips, D.S.; Dennebacke, T.; Sutar, P.; Sampedro, A.; Droste, J.; Stepanenko, V.; Hansen, M.R.; Albuquerque, R.Q.; Fernández, G. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 10005 – 10013.

⁵⁹ Würthner, F.; Kaiser, T.E.; Saha-Möller, C.R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3376 – 3410.

Teniendo en cuenta la importancia de la formación de agregados altamente organizados a partir de la *N*-PBI anfifílica **16** en medios acuosos, junto a los resultados derivados de los estudios de emisión; se estudió el proceso de polimerización en agua mediante diversas técnicas. Inicialmente, se llevó a cabo un estudio de VT- ^1H -RMN utilizando D_2O como disolvente y condiciones diluidas (figura 18a). A temperatura ambiente, el espectro de *N*-PBI **16** muestra bandas muy anchas para todas las señales de la estructura, indicativo de una fuerte interacción supramolecular entre las unidades de *N*-PBI. Al aumentar la temperatura, se produce un desapantallamiento de todas las señales, especialmente de las correspondientes a protones aromáticos. Además, se observa un estrechamiento de las señales, lo que implica una interacción más eficiente entre las unidades de *N*-PBI **16** a través de empaquetamiento aromático entre los núcleos y fuerzas de van der Waals entre las cadenas de TEG. Cabe destacar que, debido al movimiento de la señal correspondiente al disolvente con la temperatura, su desplazamiento químico ha sido corregido considerando el efecto de la misma.⁶⁰ Adicionalmente, mediante un experimento de espectroscopía ordenada por difusión (DOSY), se compararon los tamaños de los agregados formados en disolventes deuterados de distinta naturaleza, CDCl_3 y D_2O (figuras 18b,c). A partir de este experimento se obtuvieron valores de coeficientes de difusión, D (expresado como $\log D$), de -8.19 para una disolución 20 mM en CDCl_3 y -9.43 para una disolución 1 mM en D_2O . Estos valores demuestran la formación de agregados de mayor tamaño en agua respecto a cloroformo, a pesar de la diferencia de concentración.

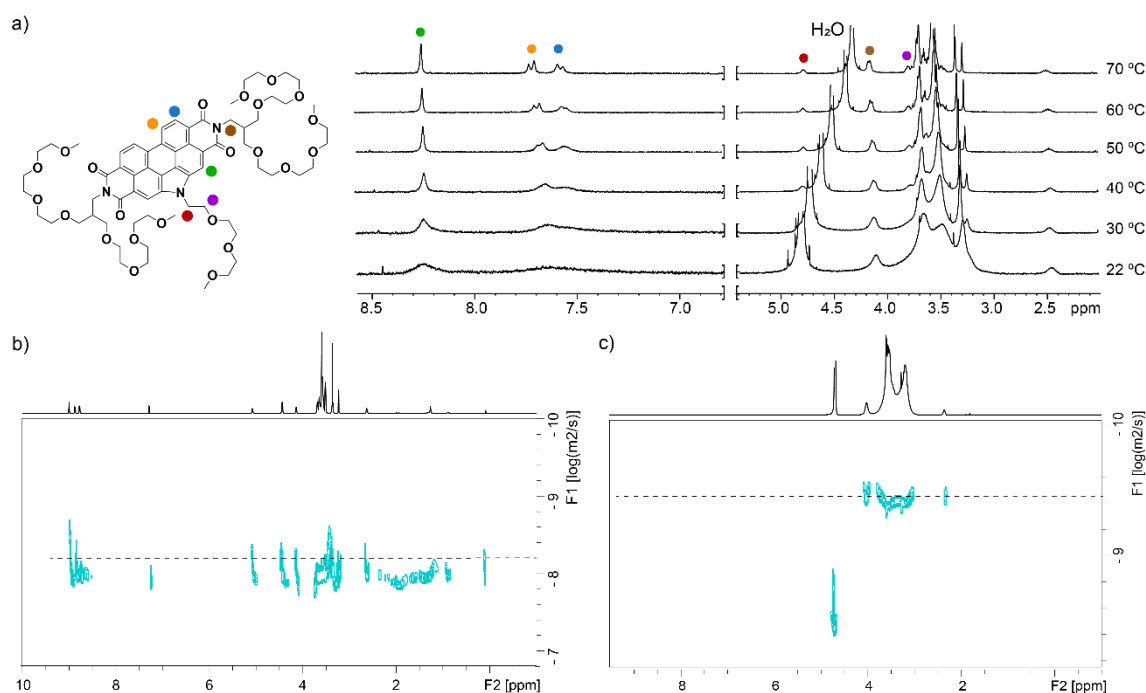


Figura 18. (a) Espectros de ^1H -RMN de *N*-PBI **16** a distintas temperaturas (300 MHz, D_2O , $c_T = 1$ mM). Espectros parciales de ^1H -DOSY RMN ($\Delta = 160$ ms, $t = 3$ ms) de *N*-PBI **16** en (b) CDCl_3 (300 MHz, $c_T = 20$ mM, 298 K) y (c) D_2O (300 MHz, $c_T = 1$ mM, 298 K).

⁶⁰ Gottlieb, H.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (21), 7512 – 7515.

Dada la alta estabilidad de los agregados formados por *N*-PBI **16** en agua en las condiciones de trabajo de RMN, se estudió el autoensamblaje de *N*-PBI **16** a través de espectroscopía UV-Vis. Para ello se registraron espectros de absorción en agua en condiciones diluidas y a diferentes temperaturas. El aumento de la temperatura hasta 95 °C produjo un cambio despreciable en el máximo de absorción, descartando cualquier proceso de desensamblaje de las especies agregadas formadas por la *N*-PBI **16** (figura 19a). Además, cabe destacar que, al calentar las disoluciones acuosas de **16**, no se aprecia ninguna turbidez ni efecto de dispersión, de modo que no se alcanza la LCST.⁶¹ Estos estudios de VT-UV-Vis demuestran, de nuevo, la alta estabilidad de los agregados formados por *N*-PBI **16** en medios acuosos, dificultando la obtención de los parámetros termodinámicos asociados mediante este experimento.

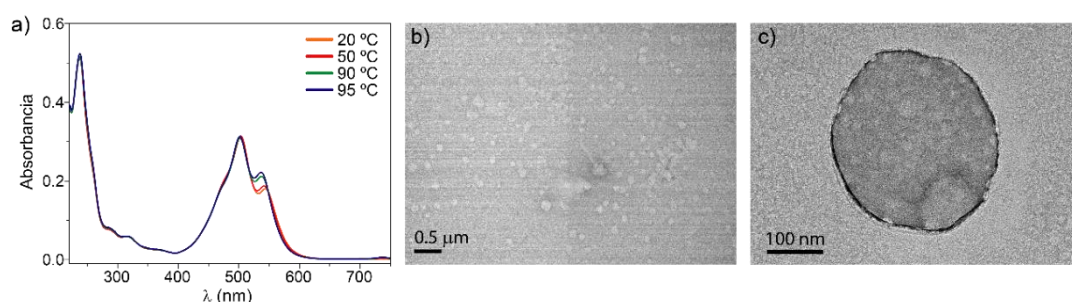


Figura 19. (a) Espectros UV-Vis de *N*-PBI **16** en agua a distintas temperaturas ($c_T = 10 \mu\text{M}$). Imágenes de TEM de los agregados globulares formados por *N*-PBI **16** en medios acuosos utilizando aumentos de (b) 4000x y (c) 40000x ($c_T = 10 \mu\text{M}$).

Por último, se investigó la morfología de los agregados formados por la *N*-PBI anfifílica **16** en agua mediante microscopía TEM. Para ello, se depositaron pequeñas alícuotas de una disolución acuosa $10 \mu\text{M}$ sobre rejillas de cobre recubiertas por carbón que, posteriormente, se tiñeron con acetato de uranilo 1 % w/w. En las imágenes obtenidas se puede observar la formación de agregados globulares con un diámetro promedio de 250 nm (figura 19b,c). Considerando la geometría y las dimensiones de las unidades moleculares (0.5 y 1.4 nm para los ejes longitudinales y transversales del núcleo aromático y 3.0 nm para la longitud máxima de la molécula considerando la distribución de las cadenas de TEG), se postula que estos agregados globulares de naturaleza hueca podrían estar delimitados por una bicapa de moléculas de **16**. Como se ha comentado, el efecto hidrofóbico generado por los medios acuosos favorece el empaquetamiento aromático entre los sistemas aromáticos. Por ello, un posible escenario de la distribución de las *N*-PBIs para evitar interacciones desfavorables entre la pared hidrofóbica y este medio acuoso consistiría en una disposición antiparalela entre moléculas, con las unidades de pirrol apuntando hacia dentro y fuera del agregado globular. Sin embargo, esta distribución antiparalela de las *N*-PBIs **16** difiere de los resultados obtenidos en cloroformo mediante técnicas de RMN y de lo observado para otros derivados de perileno y PBI *N*-ciclados ya descritos.^{35,57} Desafortunadamente, todos los intentos para demostrar una distribución antiparalela llevando a cabo experimentos ROESY en agua o metanol deuterados han resultado ser insatisfactorios. Las fuertes interacciones supramoleculares

⁶¹ Smith, G.D.; Bedrov, D. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 3095 – 3097.

que se dan en estos disolventes producen señales muy anchas que impiden observar contactos intermoleculares a través del espacio.

Finalmente, cabe destacar que la naturaleza hueca de los agregados formados por *N*-PBI **16** en medios acuosos podría encontrar aplicaciones biotecnológicas. Estas estructuras pueden servir como nanocontenedores capaces de liberar fármacos mediante su desensamblaje controlado. Además, este proceso de desensamblaje podría ser seguido fácilmente debido al incremento en la intensidad de fluorescencia atribuible al estado molecularmente disuelto de *N*-PBI **16**.

Autoensamblaje y aspectos termodinámicos de las *N*-PBIs **16** – **19**

Una vez estudiado el proceso de autoensamblaje de **16** en medios acuosos, se abordó el estudio para sus congéneres **17** – **19**. De manera similar a la *N*-PBI **16**, en primer lugar, se realizaron estudios del proceso de autoensamblaje de las *N*-PBIs anfifílicas **17** – **19** en RMN. Los espectros en CDCl₃ a distintas concentraciones (figura 20) mostraron una tendencia análoga a **16**. Al aumentar la concentración, las señales aromáticas sufrían un apantallamiento debido a la interacción entre las nubes electrónicas de los sistemas conjugados. Además, cabe destacar que los espectros de las *N*-PBIs con espaciadores derivados de anilina, **18** y **19**, presentan señales muy anchas, características de la formación de especies de gran tamaño (figura 20a,c). De forma complementaria, los experimentos bidimensionales de ROESY muestran señales de acoplamiento análogas a las de la *N*-PBI **16** en CDCl₃. Este comportamiento común en RMN hace plausible un empaquetamiento aromático con las unidades de pirrol orientadas de forma paralela.³⁵

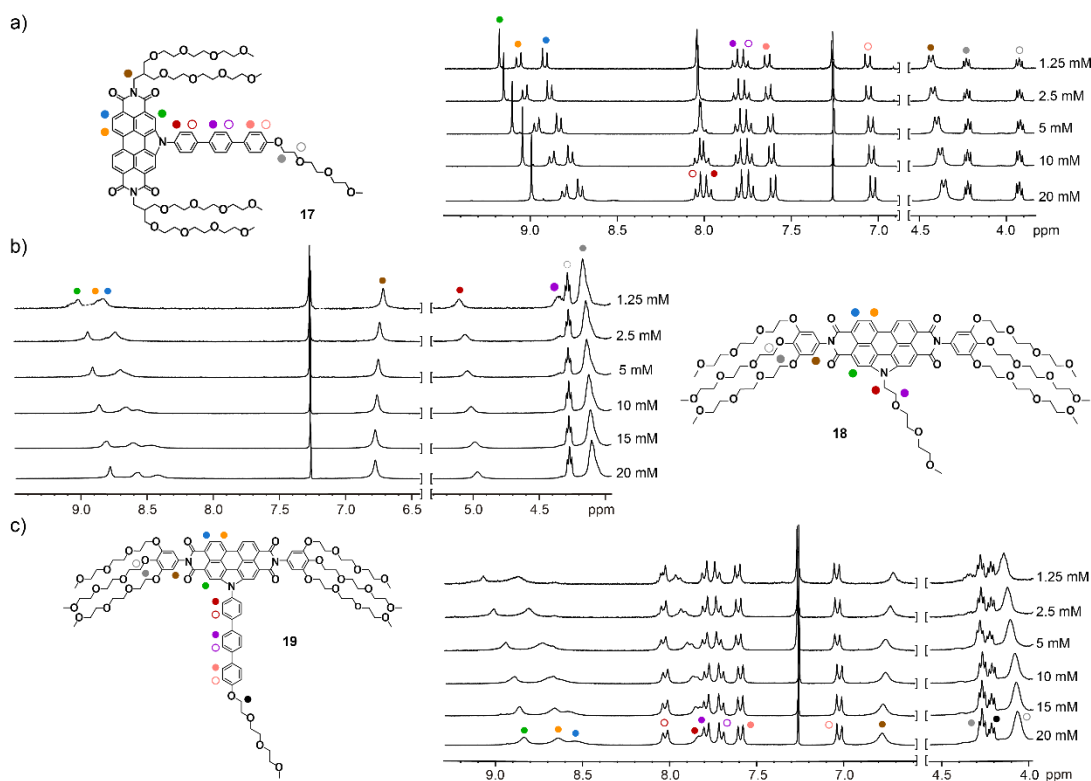


Figura 20. Espectros parciales de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 298 K) de las *N*-PBI anfifílicas **17** (a), **18** (b) y **19** (c) a distintas concentraciones.

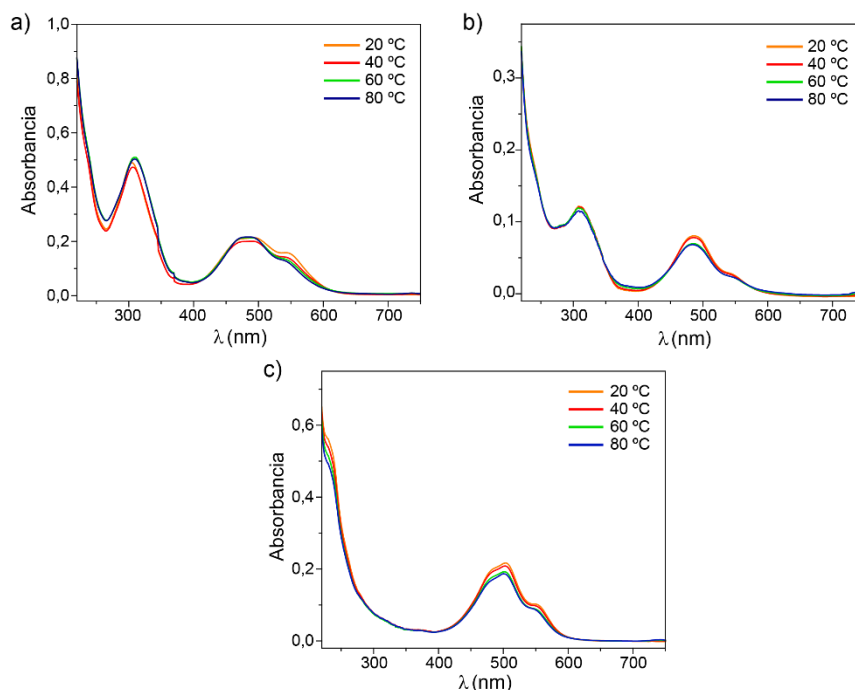


Figura 21. Espectros UV-Vis de las *N*-PBI **17** (a), **18** (b) y **19** (c) en agua a distintas temperaturas ($c_T = 10 \mu\text{M}$).

Una vez llevados a cabo estos experimentos iniciales, se procedió a estudiar el autoensamblaje en medios acuosos, así como las contribuciones entrópicas y entálpicas que rigen la termodinámica del proceso de polimerización supramolecular. Los estudios previos de la *N*-PBI **16** en distintos disolventes demostraron la obtención del estado molecularmente disuelto en 1,4-dioxano y la formación de agregados de tipo H en agua, como se observa en los correspondientes espectros de absorción mostrados anteriormente (figura 17a). Para obtener los parámetros termodinámicos derivados del autoensamblaje de las *N*-PBIs anfifílicas **16** – **19** en medios acuosos, se llevaron a cabo experimentos de VT-UV-Vis en agua. Sin embargo, la alta estabilidad de las especies agregadas en este disolvente resultó en cambios apenas apreciables en los máximos de absorción, descartando cualquier proceso de desensamblaje debido a la temperatura (figuras 19a y 21). En algunos ejemplos de la bibliografía, los parámetros termodinámicos se obtienen a través de experimentos de CV-UV-Vis o ITC.^{46,62} Sin embargo, en este caso se optó por llevar a cabo una aproximación mediante el ajuste al modelo de desnaturalización por disolvente (SD) descrito por el grupo del Prof. Meijer.⁶³ Para ello, se mezclaron disoluciones de H₂O y 1,4-dioxano con la misma concentración de **16**, de modo que la concentración total de la mezcla permaneciera invariable. Así, los cambios observados en los espectros UV-Vis se pueden ajustar a este modelo SD. La adición de cantidades crecientes de una disolución de *N*-PBI **16** en 1,4-dioxano sobre otra análoga en H₂O produce el desensamblaje gradual de los agregados, como demuestra la aparición de

⁶² (a) Syamala, P. P. N.; Soberats, B.; Görl, D.; Gekle, S.; Würthner, F. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 9358 – 9366.

(b) Syamala, P. P. N.; Würthner, F. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 8426 – 8434.

⁶³ Korevaar, P. A.; Schaefer, C.; de Greef, T. F. A.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (32), 13482 – 13491.

máximos a 495 y 525 nm, correspondientes a las especies molecularmente disueltas (figura 22a).

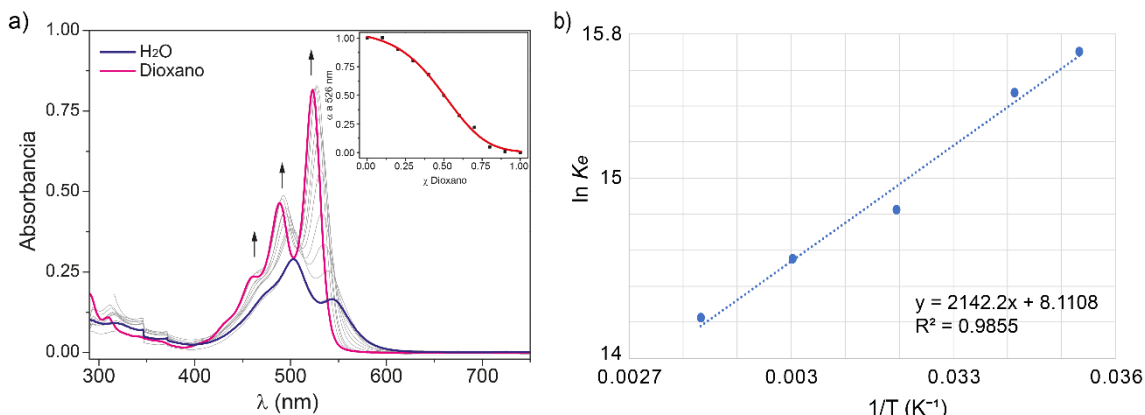


Figura 22. (a) Espectros UV-Vis de *N*-PBI **16** en distintas mezclas H₂O/dioxano ($c_T = 10 \mu\text{M}$, 20 °C). El *inset* muestra el ajuste de la variación del grado de agregación α a 525 nm al modelo SD. (b) Análisis de van't Hoff para **16** en agua pura, donde se muestra la ecuación de la curva utilizada para determinar los parámetros termodinámicos ΔH y ΔS ($c_T = 10 \mu\text{M}$, $\chi = 0.00$).

A partir del modelo SD y la aplicación de las ecuaciones 1 – 3 es posible calcular el aumento de la energía libre de Gibbs por la unión de monómeros (ΔG); el parámetro m , que relaciona la habilidad del disolvente para solvatar las moléculas y, por lo tanto, desestabilizar las estructuras autoensambladas; el grado de cooperatividad σ ; y las constantes K_n y K_e . Representando la variación del grado de agregación (α), obtenido a partir de la variación de absorbancia a una longitud de onda determinada;^{37a} frente a la fracción molar (χ) del disolvente bueno (figura 22a, *inset*), se obtiene una curva sigmoideal que puede ser ajustada al modelo SD. El grado de cooperatividad $\sigma = 1$ obtenido es característico de mecanismos isodésimicos,⁷ donde el proceso de polimerización supramolecular está definido por una única constante de equilibrio. Por otro lado, la mayor estabilidad de las especies agregadas al aumentar la temperatura es indicativo de una polimerización entrópicamente dirigida.^{43,62} En la tabla 2 se recogen los valores de los parámetros correspondientes al ajuste de las curvas obtenidas para *N*-PBI **16** a distintas temperaturas.

$$\Delta G' = \Delta G + m\chi \quad (1)$$

$$\Delta G' = -RT \ln K_e \quad (2)$$

$$\sigma = K_n/K_e \quad (3)$$

Los experimentos de desnaturalización se llevaron a cabo a cuatro temperaturas diferentes, permitiendo obtener, mediante el modelo SD, los correspondientes valores de $\Delta G'$ en agua pura ($\chi = 0$). Aplicando la ecuación 2 y 3 se derivan las constantes de asociación de elongación, K_e , y de nucleación, K_n , correspondientes a los procesos de agregación a cada una de las temperaturas de trabajo. Con estos datos, se puede realizar un análisis de van't Hoff para obtener las contribuciones entrópica y entálpica que condicionan la termodinámica del proceso de agregación (figura 22b). El conjunto de

datos obtenido para *N*-PBI **16** indican que el proceso de autoensamblaje en agua está entrópicamente dirigido y entálpicamente favorecido (tabla 3).

Tabla 2. Parámetros termodinámicos asociados al autoensamblaje de *N*-PBI **16** en agua al ajustar los correspondientes datos al modelo SD.

Temp. (°C)	ΔG (kJ.mol ⁻¹)	m (-)	σ (-)
20	-37.7 ± 8	16.3	1
40	-38.5 ± 1	16.8	1
60	-40.3 ± 2	19.5	1
80	-41.7 ± 3	20.7	1

Tabla 3. Parámetros termodinámicos globales de las *N*-PBIs **16** – **19** obtenidos mediante el análisis de van't Hoff de los datos obtenidos a partir de los experimentos de desnaturalización.

Compuesto	ΔG (kJ.mol ⁻¹)	K_e (L.mol ⁻¹)	ΔH (kJ.mol ⁻¹)	ΔS (J.K ⁻¹ .mol ⁻¹)
16	-37.7 ± 8	5.3x10 ⁶	-17.8	67.4
17	-37.6 ± 6	5.1x10 ⁶	-21.0	79.0
18	-33.5 ± 1	9.4x10 ⁵	20.4	184.2
19	-33.6 ± 1	9.8x10 ⁵	36.4	244.1

Siguiendo esta metodología, se estudió el proceso de agregación de las *N*-PBIs anfífilas **17** – **19**. La formación de agregados de tipo H en medios acuosos queda demostrada por los desplazamientos hipso- e hipocrómicos que presentan los espectros de absorción de las especies agregadas respecto a las monoméricas en la zona de 450 – 550 nm (figura 23a-c). En el caso de las estructuras con “forma de T” **17** y **19**, provistas de una unidad de terfenilo lateral, la banda centrada a 300 nm también experimenta desplazamiento al aumentar el porcentaje de agua en las mezclas (figura 23a,c). Esto es indicativo de la participación de este segmento en el proceso de autoensamblaje mediante interacciones de empaquetamiento aromático. Llevando a cabo experimentos de desnaturalización en agua y 1,4-dioxano, y aplicando el modelo SD, se obtuvieron los correspondientes parámetros termodinámicos derivados del proceso de polimerización (tabla 4). El análisis detallado de estos parámetros indica que los valores de ΔG aumentan al elevar la temperatura, una tendencia característica de procesos dirigidos entrópicamente. Además, el incremento en la energía libre de Gibbs ($\Delta\Delta G$) es mayor en los sistemas **17** y **19**, decorados con las unidades de terfenilo laterales, 13 y 17 kJ.mol⁻¹, respectivamente; que el calculado para las *N*-PBIs **16** y **18**, decoradas con el derivado de TEG lateral, 4 y 11 kJ.mol⁻¹, respectivamente. Estas diferencias se pueden justificar debido al mayor efecto hidrofóbico ejercido por la extensa superficie π de las moléculas con “forma de T” **17** y **19** respecto a las *N*-PBIs **16** y **18**. Por otro lado, los valores de ΔG son mayores para los sistemas anfífilos **18** y **19**, donde las cadenas laterales unidas a las imidas consisten en fragmentos de trialcóxifenilo, en comparación con los compuestos **16** y **17**.

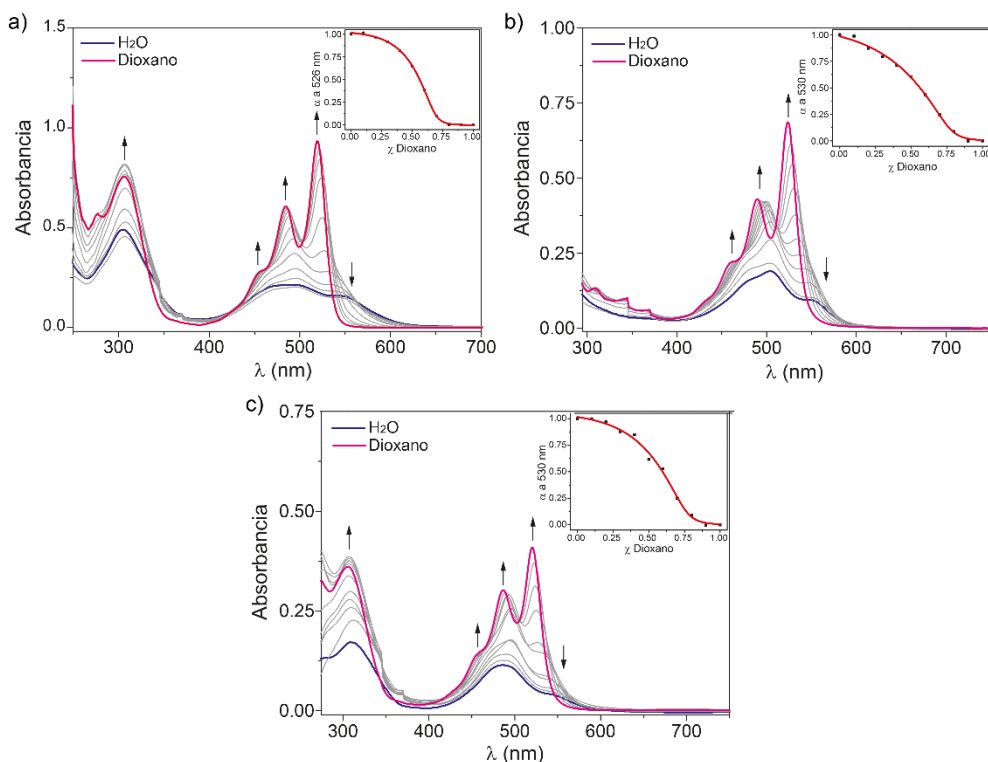


Figura 23. Espectros UV-Vis de las *N*-PBIs **17** (a), **18** (b) y **19** (c) en distintas mezclas H₂O/dioxano ($c_T = 10 \mu\text{M}$, 20 °C). Los *insets* muestran el ajuste de la variación del grado de agregación a 526 (a) y 530 nm (b,c) al modelo SD.

La inspección en detalle de los datos termodinámicos extraídos del modelo SD también revela que el grado de cooperatividad σ es muy similar para los compuestos estudiados **17** – **19** y menor para **16**. Los valores de σ indican que la cooperatividad durante el proceso de autoensamblaje, aunque sea baja, crece ligeramente conforme aumenta la superficie aromática y, por lo tanto, con el efecto hidrofóbico. En todos los casos, σ aumenta hasta alcanzar el valor de la unidad al elevarse la temperatura. Este hecho contrasta con lo reportado para sistemas anfífilos basados en naftalenbisimidias (NBIs),^{62a} pero concuerda con lo observado en otros sistemas derivados PBIs anfífilas.⁴⁶

Tabla 4. Parámetros termodinámicos asociados al autoensamblaje de las *N*-PBIs **17** – **19** en agua al ajustar los correspondientes datos al modelo SD.

Compuesto	Temp. (°C)	ΔG (kJ.mol ⁻¹)	m (-)	σ (-)
17	20	-37.6 ± 6	14.7	1.5x10 ⁻²
	40	-38.6 ± 1	14.5	1.0x10 ⁻²
	60	-47.9 ± 2	32.5	1
	80	-50.6 ± 5	40.1	1
18	20	-33.5 ± 1	7.3	4.9x10 ⁻³
	40	-37.1 ± 2	9.5	1.6x10 ⁻²
	60	-41.6 ± 3	21.5	1
	80	-44.1 ± 8	24.5	1
19	20	-33.6 ± 1	10.4	1.3x10 ⁻²
	40	-39.1 ± 1	10.3	3.2x10 ⁻³
	60	-45.8 ± 14	27.2	1
	80	-50.0 ± 16	32.2	1

Al igual que en el caso de *N*-PBI **16**, se han calculado los correspondientes valores de K_e para los compuestos **17** – **19** y se ha realizado el análisis de van't Hoff en función del inverso de la temperatura. Sorprendentemente, mientras que la pendiente de estos ajustes es positiva para los sistemas **16** y **17**, para las *N*-PBIs **18** y **19**, es negativa. La tendencia de esta pendiente está directamente relacionada con la entalpía del proceso e indica, para el caso de las estructuras **16** y **17**, con las cadenas dendriméricas unidas a las imidas, que la agregación está entálpicamente favorecida (figuras 22b y 24a). En el caso de las *N*-PBIs **18** y **19**, con cadenas de tipo triaroxifenilo, la polimerización está desfavorecida entálpicamente (figura 24b,c). Por otro lado, los valores crecientes de ΔG al aumentar la temperatura indican, para los cuatro sistemas anfifílicos descritos, que se trata de procesos dirigidos por la entropía. Estos resultados contrastan con la mayoría de los sistemas basados en PBI, donde el eficiente empaquetamiento aromático hace del autoensamblaje un proceso entálpicamente controlado y, por lo tanto, favorecido.^{46,35,62}

Sin embargo, al llevar a cabo experimentos de VT-UV-Vis con las *N*-PBIs anfifílicas **16** y **17** en decalina (Dec), un disolvente más apolar (figura 25); se observó un proceso de agregación energéticamente acorde con lo descrito para la mayoría de PBIs. En el caso de los compuestos **18** y **19**, no se pudo llevar a cabo este experimento dada la insolubilidad debida al mayor número de cadenas hidrofílicas de los sistemas. Estos estudios demuestran la formación de agregados de tipo H, donde los monómeros se encuentran rotados entre sí, dado el leve desplazamiento batocrómico de los espectros de absorción. El ajuste de los datos obtenidos al modelo de equilibrio de un componente (EQ) desarrollado por ten Eikelder,⁶⁴ devolvió valores de ΔG similares a los obtenidos en medios acuosos (tabla 5). Sin embargo, en este disolvente, el autoensamblaje sigue un mecanismo de carácter más cooperativo. Además, las contribuciones entálpica y

⁶⁴ ten Eikelder, H. M. M.; Markvoort, A. J.; de Greef, T. F. A.; Hilbers, P. A. J. *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116* (17), 5291 – 5301.

entrópica demuestran que se trata de un proceso tanto dirigido como favorecido entálpicamente (tabla 5).

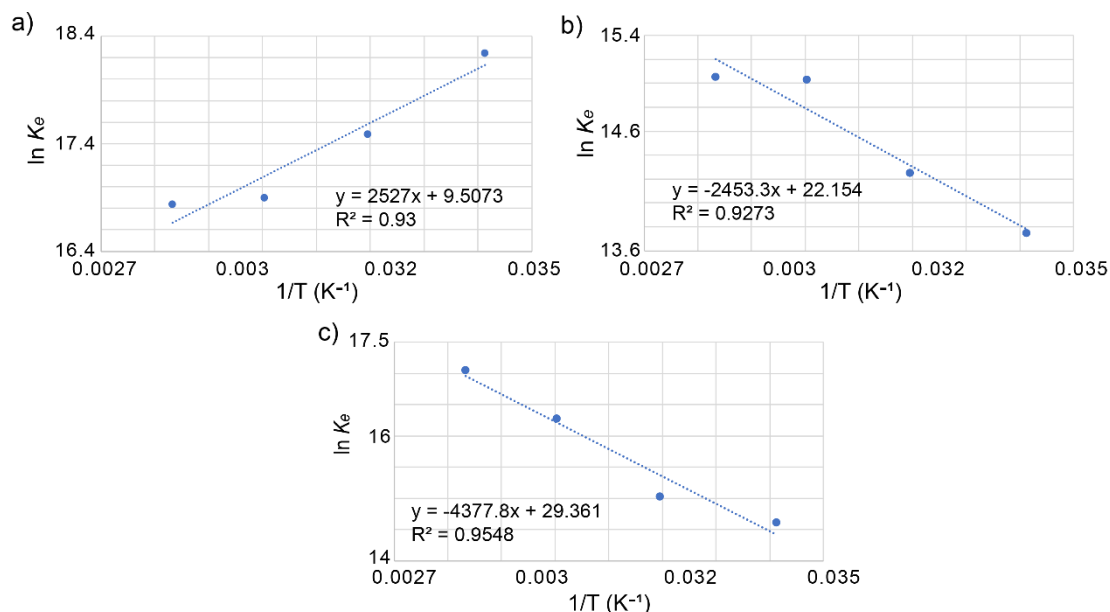


Figura 24. Análisis de van't Hoff para las *N*-PBIs **17** (a), **18** (b) y **19** (c) en agua pura, donde se muestra la ecuación de la curva utilizada para determinar los parámetros termodinámicos ΔH y ΔS ($c_T = 10 \mu\text{M}$, $\chi = 0.00$).

En la bibliografía, las características termodinámicas del proceso de polimerización supramolecular de PBIs y NBIs en medios acuosos se justifican teniendo en cuenta dos aspectos: (i) las cadenas laterales de OEG originan un efecto estérico importante que dificulta en gran medida las interacciones aromáticas; y (ii) el proceso de agregación provoca la liberación de moléculas de agua enlazadas a las cadenas de OEG hacia el medio, un proceso favorecido entrópicamente. Analizados de forma conjunta, la contribución entálpica debida al empaquetamiento aromático de los núcleos de PBI o NBI resulta menor que la pérdida entrópica debida a la ruptura de los enlaces de hidrógeno entre las cadenas de OEG y las moléculas de agua. El resultado global en el proceso de autoensamblaje de estos sistemas anfífilos es una agregación entrópicamente dirigida, pero entálpicamente desfavorecida. Este mismo razonamiento se puede aplicar para las *N*-PBIs **18** y **19**, pero no para los sistemas **16** y **17**, donde, a pesar de su carácter más flexible, el número y longitud de las cadenas hidrofílicas no es suficiente para dificultar el empaquetamiento aromático en medios acuosos, resultando en un proceso entálpicamente favorecido.

Tabla 5. Parámetros termodinámicos asociados al autoensamblaje de las *N*-PBIs **16** y **17** en Dec.

	ΔH_e (kJ.mol ⁻¹)	ΔH_n (kJ.mol ⁻¹)	ΔS (J.K ⁻¹ .mol ⁻¹)	ΔG (kJ.mol ⁻¹)	K_e (L ⁻¹ .mol)	K_n (L ⁻¹ .mol)	σ (-)
16	-113.9 ± 1	-9.9 ± 1	-262 ± 2	-37.1 ± 1	1.9×10^6	3.6×10^4	1.8×10^{-2}
17	-122.5 ± 2	-12.0 ± 1	-264 ± 3	-45.1 ± 2	4.9×10^7	3.7×10^5	7.6×10^{-3}

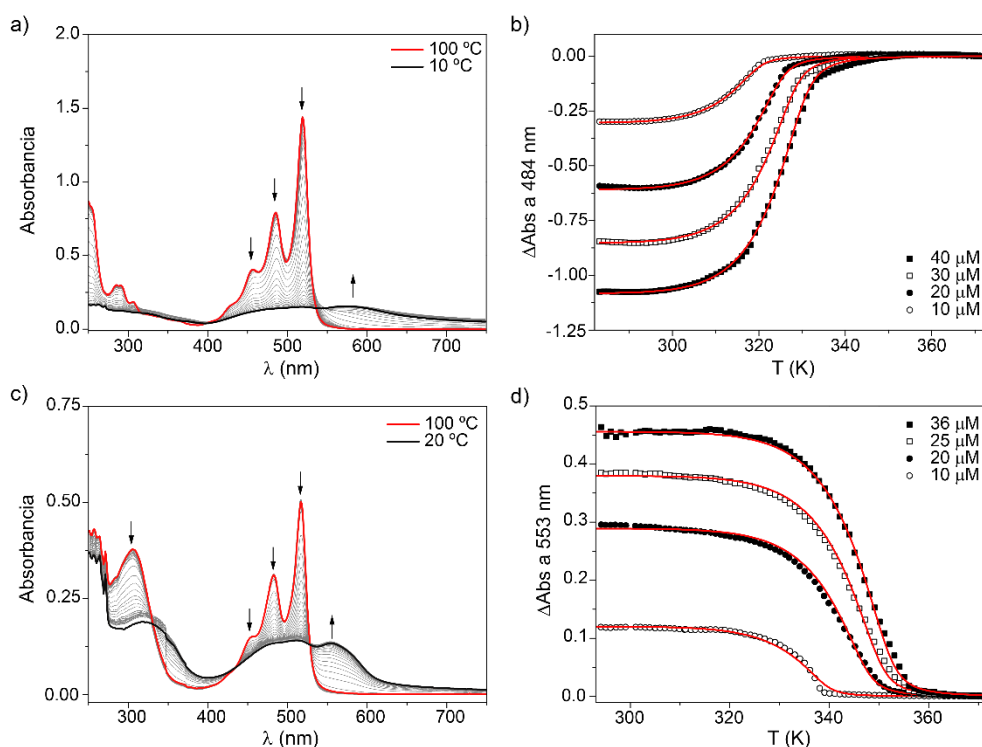


Figura 25. (a, c) Espectros UV-Vis a distintas temperaturas de las *N*-PBIs **16** (a) y **17** (c). Las flechas indican los cambios en la absorción al disminuir la temperatura (Dec, $c_T = 10 \mu\text{M}$). (b, d) Curvas de enfriamiento de las *N*-PBIs **16** (b) y **17** (d) en Dec a diferentes concentraciones. Las líneas rojas se corresponden con el ajuste al modelo EQ.

Complementariamente, en colaboración con el grupo del Prof. Ortí, se ha llevado a cabo una serie de cálculos teóricos para tratar de explicar las diferentes contribuciones entálpicas y entrópicas en el proceso de polimerización de las *N*-PBIs **16** – **19**. Para ello, se ha modelizado el autoensamblaje de los compuestos **16** y **18** en agua como ejemplos representativos de procesos entálpicamente favorables y desfavorables, respectivamente; aplicando simulaciones de Dinámica Molecular (MD) usando el programa GROMACS 2021.3 y condiciones de frontera periódicas.⁶⁵ Tras optimizar la geometría de las unidades moleculares mediante cálculos teóricos TD-DFT (figura 26a), se estudió el autoensamblaje de dímeros de **16** y **18** mediante simulaciones MD, tomando como punto de partida una separación de 20 \AA entre los centroides de los núcleos de *N*-PBI (figura 26b). La evolución de la distancia entre estos centroides (d) muestra, para *N*-PBI **18**, la formación de un estado enlazado en el mismo instante que los dos monómeros comienzan a interactuar ($> 3 \text{ ns}$), con los núcleos de *N*-PBI a distancias de $d \approx 3.6 - 3.8 \text{ \AA}$. Por el contrario, en el caso de *N*-PBI **16**, la simulación inicial presenta un estado intermedio metaestable a $d \approx 9 - 10 \text{ \AA}$ en el cual algunas cadenas de TEG unidas a las imidas se intercalan entre las *N*-PBIs. Este tipo de estructura sólo puede formarse en el caso de **16**, debido a la flexibilidad del espaciador que une estas cadenas laterales con el núcleo aromático. Después, conforme se reduce la distancia entre los núcleos de *N*-PBI, esta

⁶⁵ Abraham, M. J.; Murtola, T.; Schulz, R.; Páll, S.; Smith, J. C.; Hess, B.; Lindahl, E. *SoftwareX*, **2015**, 1–2, 19 – 25.

estructura metaestable evoluciona hacia un agregado supramolecular con interacciones más fuertes, a distancias $d \approx 3.3 - 3.4 \text{ \AA}$, no presentando ninguna disociación posterior.

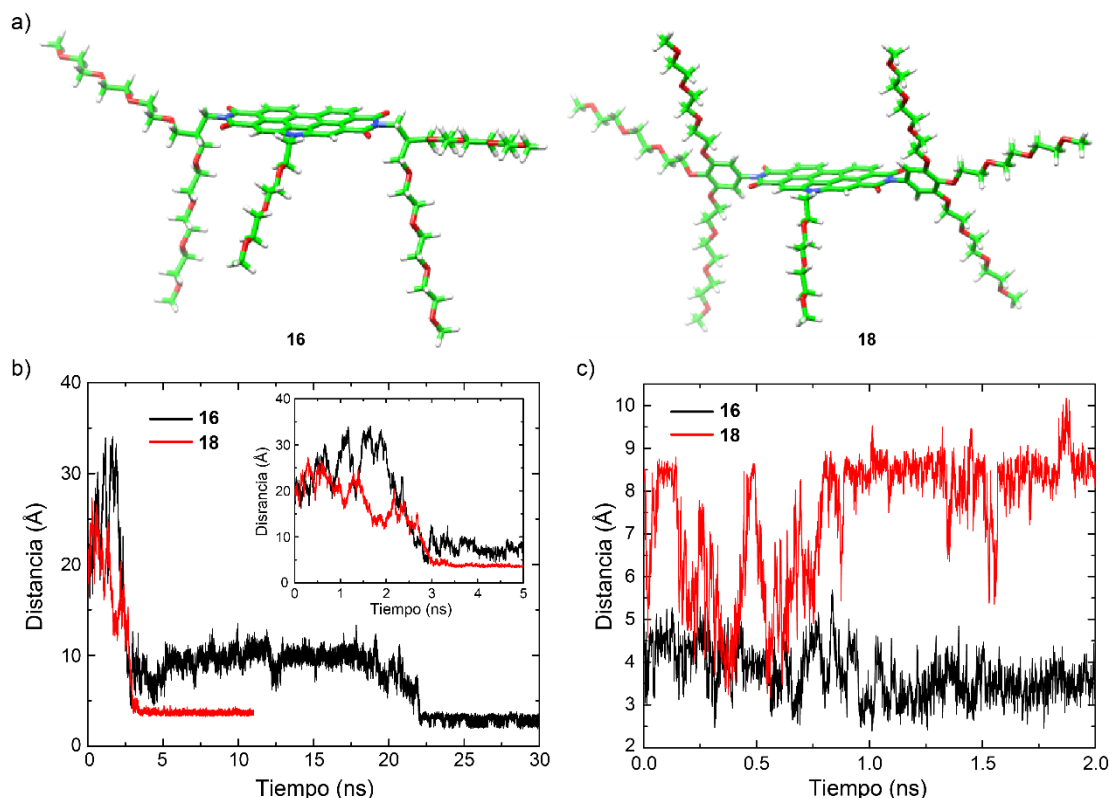


Figura 26. (a) Optimización de la geometría de las unidades monoméricas mediante cálculos teóricos TD-DFT. (b) Evolución de la distancia entre los centroides de dos *N*-PBIs a lo largo de las trayectorias MD de dímeros de *N*-PBI **16** (en negro) y *N*-PBI **18** (en rojo). El *inset* destaca los primeros 5 ns de simulación. (c) Evolución de la distancia mínima entre el centroide de las *N*-PBIs y los átomos de las cadenas de TEG periféricas a lo largo de las trayectorias MD de los monómeros de **16** (en negro) y **18** (en rojo).

Para ambos sistemas **16** y **18**, el empaquetamiento aromático es la fuerza principal que guía la interacción supramolecular entre los núcleos de *N*-PBI. A pesar de ello, las cadenas laterales unidas a los grupos imida se pliegan sobre los sistemas conjugados, reduciendo la superficie de contacto entre los núcleos y el disolvente. En este sentido, se ha simulado la evolución de la distancia mínima entre cualquier átomo de las cadenas de TEG periféricas y el centroide de los núcleos de *N*-PBI (figura 26c). En el caso de la *N*-PBI **16**, estas cadenas son lo suficientemente flexibles para proteger parte del núcleo central del medio acuoso mediante interacciones $\text{CH} \cdots \pi$ con contactos en el rango de $3.5 - 4.0 \text{ \AA}$ para todas las MD (figura 26c, en negro). Por otro lado, el carácter rígido del anillo aromático lateral presente en *N*-PBI **18** impide que las cadenas de TEG sean capaces de alcanzar eficientemente el núcleo de *N*-PBI, con distancias centroide – TEG periféricas de $\sim 8.5 \text{ \AA}$ tras 1 ns de simulación (figura 26c, en rojo), dejándolo más expuesto al disolvente. Además, la disposición de las estructuras supramoleculares finales obtenidas mediante cálculos MD concuerda con lo descrito en trabajos anteriores para *N*-PBIs con cadenas laterales alifáticas, donde la estructura más estable es una hélice con los fragmentos unidos al N central en posición *sin*.³⁵

Antes de calcular las distintas contribuciones energéticas, se analizaron algunos aspectos estructurales a lo largo de las trayectorias obtenidas por MD. En concreto, se examinaron las distancias d entre los centroides y el ángulo de giro (α) que se forma entre dos N -PBIs adyacentes, tomando como referencia la dirección definida por el centroide de los núcleos aromáticos y los átomos de nitrógeno de las imidas (figura 27). En promedio, d se encuentra entre 3.3 y 3.4 Å para un dímero de N -PBI **16**, una distancia típica para el empaquetamiento aromático. Sin embargo, este sistema se puede encontrar, ocasionalmente, a valores de d superiores debido a un desplazamiento entre las unidades de N -PBI. Por el contrario, el dímero N -PBI **18** muestra un empaquetamiento aromático menos eficiente, dados los valores obtenidos para d (3.6 – 3.8 Å) debidos al impedimento estérico que producen las cadenas laterales de las posiciones imida. Respecto al ángulo de giro α , para los dímeros de N -PBI **16**, se sitúa en torno a 45°, tomando valores desde 40° hasta 60°. Por su parte, para los dímeros de N -PBI **18**, este ángulo es más pequeño, de 25°, y presenta una menor desviación. Estos valores concuerdan con lo reportado en trabajos de N -PBIs similares y sugieren una mayor rigidez para la estructura de N -PBI **18**. Este carácter rígido puede ser debido a interacciones π adicionales entre los anillos trialcoxisustituídos, interacciones $\text{CH}_{\text{fenil}} \cdots \text{O}$ entre estos anillos laterales o interacciones dispersivas entre los grupos de OEG.

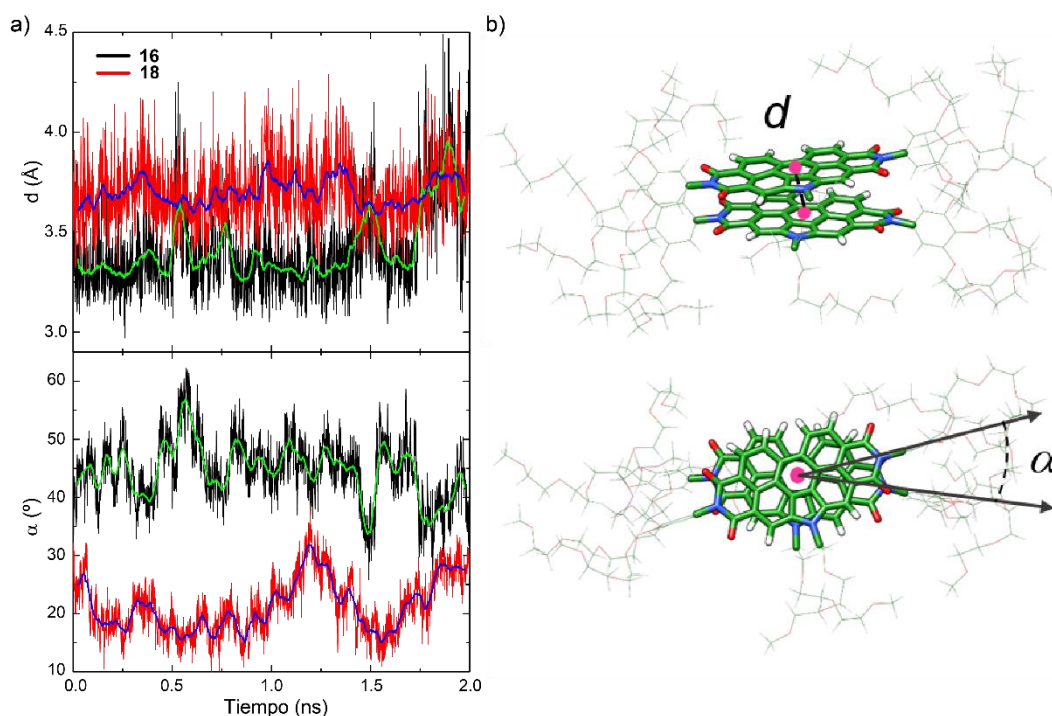


Figura 27. (a) Evolución de los parámetros d y α a lo largo de las trayectorias MD para los dímeros de N -PBI **16** (en negro) y N -PBI **18** (en rojo). (b) Representación esquemática de la distancia entre dos centroides (arriba) y el ángulo relativo entre dos N -PBIs (abajo).

A continuación, y de cara a llevar a cabo un análisis energético detallado, se preparó una nueva serie de simulaciones MD con las estructuras mono-, di- y tetraméricas de **16** y **18**. Inicialmente, se dispusieron los dímeros y tetrámeros en su estado enlazado de acuerdo con las simulaciones MD previas y se usó una concentración equivalente a la de una “caja

de disolvente” en la que el monómero se encuentra separado 1 nm de sus fronteras. Además, basado en trabajos anteriores, los dímeros y tetrameros se construyeron con los fragmentos *N*-sustituídos en orientación *sin*. Después, se repitió el protocolo computacional para estimar las correspondientes entalpías de agregación de las *N*-PBIs **16** y **18**. Las medidas experimentales indican que el autoensamblaje de **16** está entálpicamente favorecido, mientras que, en el caso de **18**, está entálpicamente desfavorecido. Mediante las simulaciones MD se calculó la entalpía de agregación promedio $\Delta\bar{H}_{aggr}$ para los dímeros y tetrameros de **16** y **18** como $\Delta\bar{H}_{aggr} = \bar{H}_b - n\bar{H}_{nb}$, donde \bar{H}_b y \bar{H}_{nb} se corresponden con las entalpías promedio de los estados enlazado (agregado) y no-enlazado (monómero), respectivamente; y *n* indica el número de moléculas de *N*-PBI. En ambos casos, la naturaleza endo- o exotérmica de $\Delta\bar{H}_{aggr}$ calculada experimentalmente se ve reproducida teóricamente para cada uno de los sistemas de *N*-PBI (tabla 6). En concreto, los resultados teóricos predicen una entalpía de agregación exotérmica para *N*-PBI **16** y un proceso de agregación endotérmico en el caso de *N*-PBI **18**.

Tabla 6. Entalpías de agregación promedio $\Delta\bar{H}_{aggr}$ (en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) obtenidas a partir de las simulaciones MD para dímeros y tetrameros de **16** y **18** ($T = 300 \text{ K}$, $p = 1 \text{ bar}$).

Compuesto	$\Delta\bar{H}_{aggr}$ (dímero)	$\Delta\bar{H}_{aggr}$ (tetramero)
16	-169 ± 29	-111 ± 41
18	43 ± 4	50 ± 6

Para justificar de manera teórica la diferencia entre estas dos tendencias opuestas, se llevó a cabo un análisis en el que la entalpía de agregación se descompuso en varias contribuciones. En termodinámica clásica, la entalpía de un sistema se puede calcular como $H = E_{kin} + E_{pot} + pV$, donde E_{kin} y E_{pot} se refieren a las energías cinética y potencial, respectivamente, en términos de energía interna; y el último término hace alusión al producto entre la presión y el volumen. En este contexto, se puede asumir que los cambios en la entalpía durante el proceso de agregación dependen únicamente de E_{pot} , despreciando los términos de E_{kin} y pV . Por lo tanto, la entalpía de agregación se puede estimar como una energía de interacción ($\Delta\bar{E}_{int}$) y, por lo tanto, $\Delta\bar{H}_{aggr} \approx \Delta\bar{E}_{int} = \bar{E}_b - \bar{E}_{nb}$, donde \bar{E}_b y \bar{E}_{nb} se corresponden con las contribuciones de energía potencial promedio para los estados enlazado (agregado) y no-enlazado (monomérico). En la situación más sencilla, la energía potencial media para un sistema (mono-, di- o tetramérico) se puede descomponer como la suma de tres energías $\bar{E} = \bar{E}_{pot}^{N\cdot PBI} + \bar{E}_{pot}^{H_2O} + \bar{E}_{pot}^{N\cdot PBI-H_2O}$, donde $\bar{E}_{pot}^{N\cdot PBI}$ y $\bar{E}_{pot}^{H_2O}$ hacen referencia respectivamente a la energía potencial promedio de las interacciones *N*-PBI $\cdot\cdot$ *N*-PBI y $\text{H}_2\text{O} \cdot\cdot \text{H}_2\text{O}$, mientras que $\bar{E}_{pot}^{N\cdot PBI-H_2O}$ corresponde a la energía potencial promedio debida a las interacciones soluto-disolvente. A partir de esto, se analizará la energía promedio de las interacciones $\Delta\bar{E}_{int}$ para cada contribución como $\Delta\bar{E}^i = \bar{E}_b^i - n\bar{E}_{nb}^i$, donde *i* hace referencia a cada uno de los subsistemas (*N*-PBI, H_2O o *N*-PBI – H_2O).

Tabla 7. Contribuciones energéticas promedio (en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) de las diferentes interacciones en el estado dímérico respecto al monomérico de **16** y **18**.

Compuesto	$\Delta\bar{E}_{pot}^{N\cdot PBI}$	$\Delta\bar{E}_{pot}^{H_2O}$	$\Delta\bar{E}_{pot}^{N\cdot PBI-H_2O}$	$\Delta\bar{E}_{int}$
16	-275	-176	286	-165
18	-311	-131	467	25

De este modo, se han estimado las contribuciones energéticas de interacción para los dímeros de **16** y **18** a partir de las trayectorias en los cálculos de MD (tabla 7). Para ambas moléculas, los términos $\Delta\bar{E}_{pot}^{N\cdot PBI}$ y $\Delta\bar{E}_{pot}^{H_2O}$ son negativos, indicando que las interacciones $N\cdot PBI \cdots N\cdot PBI$ y $H_2O \cdots H_2O$ que se establecen durante la agregación son de carácter favorable. $\Delta\bar{E}_{pot}^{N\cdot PBI}$ hace referencia a la suma de las interacciones atractivas por empaquetamiento aromático entre los núcleos de $N\cdot PBI$ y de las fuerzas dispersivas entre las cadenas laterales. Por otro lado, $\Delta\bar{E}_{pot}^{H_2O}$ se refiere a la formación de nuevos enlaces de hidrógeno entre las moléculas de agua que previamente se encontraban interaccionando con los monómeros de $N\cdot PBI$. Sin embargo, el término $\Delta\bar{E}_{pot}^{N\cdot PBI-H_2O}$ es positivo, debido al pequeño número de nuevas interacciones que se establecen entre el agua y las $N\cdot PBI$ s en el dímero respecto de los monómeros en disolución. Notablemente, la suma de los términos $\Delta\bar{E}_{pot}^{N\cdot PBI}$ y $\Delta\bar{E}_{pot}^{H_2O}$ para ambos dímeros **16** y **18** es muy parecida, $-451 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $-442 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, respectivamente. Consecuentemente, será el factor $\Delta\bar{E}_{pot}^{N\cdot PBI-H_2O}$ el que determine el signo de $\Delta\bar{E}_{int}$ y, por lo tanto, de $\Delta\bar{H}_{aggr}$. En concreto, este término es 1.6 veces mayor para $N\cdot PBI$ **18** que para $N\cdot PBI$ **16**, resultando en el carácter opuesto de la contribución entálpica al proceso de autoensamblaje, calculado tanto teórica, como experimentalmente. Esta diferencia en $\Delta\bar{E}_{pot}^{N\cdot PBI-H_2O}$ se puede justificar debido al mayor número de enlaces de hidrógeno perdidos, como causa de la agregación, entre las cadenas de TEG y las moléculas de agua en $N\cdot PBI$ **18** en comparación con $N\cdot PBI$ **16** (tabla 8). En concreto, el número promedio de enlaces de hidrógeno perdidos por monómero de $N\cdot PBI$ calculado para los dímeros de **16** y **18** es de 1.5 y 2.7, respectivamente. Este número es mayor para las estructuras tetraméricas (3.1 y 4.8 enlaces de hidrógeno, respectivamente) debido al mayor impedimento estérico de los monómeros centrales en el agregado supramolecular.

Tabla 8. Número promedio de enlaces de hidrógeno (EdH) por unidad monomérica entre cadenas de TEG y moléculas de H_2O calculado a lo largo de la trayectoria MD para los diferentes agregados de las $N\cdot PBI$ s **16** y **18** en comparación con sus monómeros.

Especie	$N\cdot PBI$ 16		$N\cdot PBI$ 18	
	EdH totales	EdH perdidos	EdH totales	EdH perdidos
Monómero	20.0	-	27.9	-
Dímero	18.5	1.5	25.2	2.7
Tetramero	16.9	3.1	23.1	4.8

Finalmente, al igual que en el caso de la *N*-PBI anfifílica **16**, se ha visualizado la morfología de los agregados formados en medios acuosos mediante microscopía TEM. Para ello, se depositaron pequeñas alícuotas de las disoluciones acuosas de las *N*-PBIs **17** – **19** sobre rejillas de cobre cubiertas por carbón y se tiñeron con ácido fosfotúngstico 1 % w/w. Previamente, se había demostrado la formación de agregados globulares en agua por parte de *N*-PBI **16**. Sin embargo, aumentando la concentración un orden de magnitud, se han conseguido visualizar también entrelazados fibrilares (figura 28a). En el caso de los anfífilos **18** y **19**, con espaciadores de tipo trialcoxifenilo, se observa la formación exclusiva de estructuras globulares de diversos tamaños, independientemente de la concentración de las disoluciones (figura 28c,d). Por último, el compuesto **17**, forma estructuras fibrilares de varias micras de longitud tanto en condiciones diluidas, como concentradas (figura 28b). Al igual que en el caso de la *N*-PBI **16**, las estructuras globulares formadas por **18** y **19**, podrían ser usadas como nanovehículos en biomedicina.

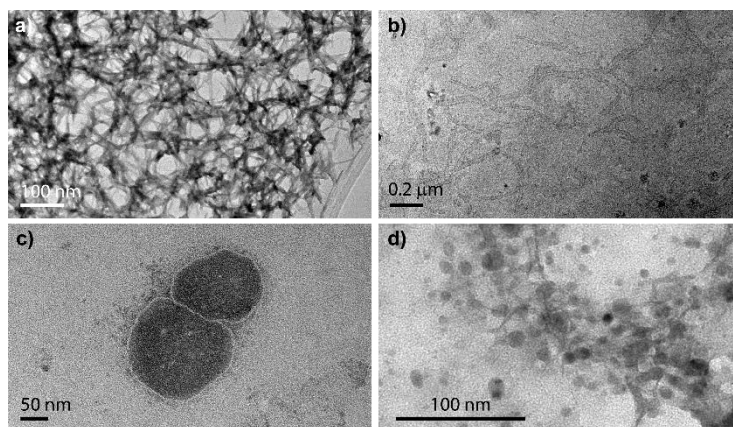


Figura 28. Imágenes de TEM de los distintos agregados formados por las *N*-PBI **16** (a), **17** (b), **18** (c) y **19** (d) en medios acuosos ($c_T = 100 \mu\text{M}$).

CONCLUSIONES

En este primer capítulo se describe la síntesis y el estudio de cuatro sistemas de *N*-PBI anfifílicos (**16** – **19**) decorados con un número variable de cadenas hidrofílicas de OEG que favorecen la solubilidad de los compuestos en disolventes de distinta polaridad, especialmente en agua. El diferente ratio hidrofilia/hidrofobia, derivado de la presencia de distintos fragmentos polares, influye directamente sobre los aspectos termodinámicos del proceso de autoensamblaje. Los diferentes estudios espectroscópicos realizados indican la formación de agregados de tipo H. Dadas las características estructurales de los compuestos **16** – **19**, las interacciones responsables de esta agregación en medios acuosos son: (i) el empaquetamiento aromático entre los núcleos de *N*-PBI, y (ii) las fuerzas de van der Waals entre las distintas cadenas laterales y periféricas. Además, la agregación se ve altamente favorecida en estos medios debido al efecto hidrofóbico. El estudio del mecanismo de polimerización supramolecular y el cálculo de los parámetros termodinámicos asociados se ha llevado a cabo utilizando experimentos de desnaturalización, usando agua y 1,4-dioxano como disolventes. En medio acuosos, estos ajustes demuestran que el proceso de autoensamblaje de los compuestos **16-19** está dirigido entrópicamente. Además, este estudio indica que el proceso de agregación está entálpicamente favorecido en el caso de **16** y **17**, mientras que se encuentra desfavorecido en el caso de **18** y **19**.

Complementariamente, se ha investigado de manera teórica el proceso de autoensamblaje entrópicamente dirigido de las *N*-PBIs **16** – **19**. Para arrojar luz acerca del origen de las contribuciones entrópicas y entálpicas de estos procesos, se han llevado a cabo simulaciones de dinámica molecular, incluyendo moléculas de agua, con las *N*-PBIs **16** y **18**. Estos cálculos teóricos demuestran la influencia de la distribución inicial de las cadenas hidrofílicas, además del número de enlaces de hidrógeno con moléculas de agua formados, en la naturaleza de la contribución entálpica. Así, las simulaciones muestran que el autoensamblaje de **18** va acompañado de la ruptura de un gran número de interacciones estabilizantes *N*-PBI – H₂O en comparación con **16**. La pérdida de estas interacciones condiciona el signo de la contribución entálpica y, por lo tanto, la estabilidad global de las especies agregadas en medios acuosos.

Finalmente, se visualizó mediante microscopía TEM la morfología que adquieren los agregados de las *N*-PBIs **16** – **19**. Únicamente en los agregados de **16**, se observó una dependencia de la morfología con la concentración, pasando de agregados globulares huecos a entramados fibrilares interconectados al aumentar la concentración. En el caso de **17** se observaron grandes estructuras fibrilares y, para los compuestos **18** y **19**, la formación exclusiva de estructuras globulares. Cabe destacar que las estructuras globulares pueden resultar útiles como nanocontenedores de diversas sustancias, siguiéndose el proceso de liberación dado el carácter emisor de las *N*-PBIs.

Los resultados termodinámicos presentados contribuyen a la comprensión de los aspectos energéticos, incluyendo la entalpía, entropía y energía libre, del autoensamblaje de las *N*-PBIs en medios acuosos (figura 29). Además, ayudan a establecer relaciones estructura-

propiedad en los procesos de agregación entrópicamente dirigidos, donde la distribución y el plegamiento de las cadenas periféricas de OEG juegan un papel determinante.

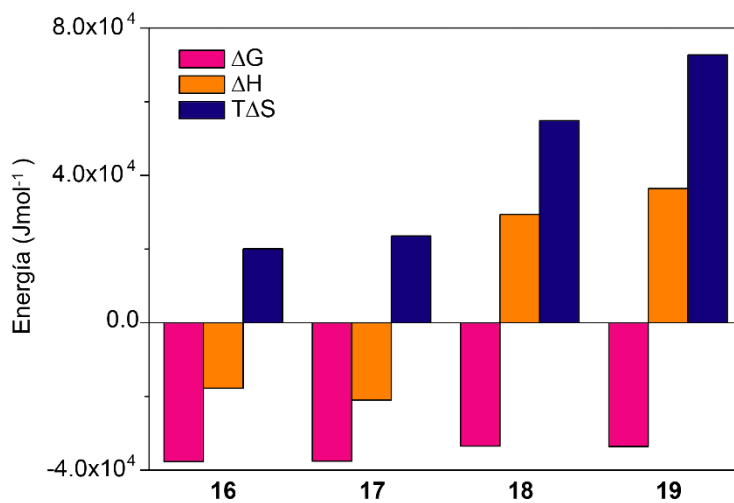


Figura 29. Perfil termodinámico para el proceso de autoensamblaje de las *N*-PBIs **16** – **19** al aplicar el modelo SD y el análisis de van't Hoff correspondientes.

PARTE EXPERIMENTAL

Técnicas generales utilizadas

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN). Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se han realizado en equipos Bruker AVIII 300 MHz BACS-60, Bruker AV 500 MHz y Bruker AV 700 MHz a 298 K utilizando disolventes parcialmente deuterados como referencia. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Herzios (Hz) y según su multiplicidad de la siguiente forma: s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, c = cuadruplete, q = quintuplete, br = señal ancha.

Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR). Los espectros de FTIR en *film* se han registrado en un espectrómetro Bruker Tensor 27 equipado con un dispositivo ATR.

Espectrometría de masas. Los espectros de masas han sido obtenidos por ionización por electroespray (ESI) en un espectrómetro de masas de trampa de iones Bruker (modelo Esquire-LC) y en un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo MALDI/TOF Bruker (modelo ULTRAFLEX). Las masas de alta resolución han sido realizadas por análisis de tiempo de vuelo MALDI-TOF/TOF, en un equipo Bruker (modelo ULTRAFLEX). Los espectros con la técnica MALDI-TOF se han registrado utilizando ditranol como matriz.

Espectroscopía ultravioleta-visible (UV-Vis). Las medidas de UV-Vis se han llevado a cabo con un espectrofotómetro Jasco-V630 equipado con un accesorio Peltier y un baño termostatzado acoplado para los experimentos a temperatura variable.

Fluorescencia. Las medidas de fluorescencia han sido realizadas en un espectrofluorímetro Jasco FP-6300.

Microscopía de fuerza atómica (AFM). La visualización de las muestras por AFM se ha realizado en la ICTS Centro Nacional de Microscopía Electrónica (CNME) adscrito a la Universidad Complutense de Madrid. Las medidas se han llevado a cabo en un microscopio multimodal SPM Nanoscope IIIa en modo *tapping* con puntas RTESPA y TESPSS (Veeco) a una frecuencia de trabajo de ~ 235 kHz. Las muestras se han preparado mediante la deposición de una alícuota (20 μL) de las correspondientes disoluciones sobre soportes de HOPG o mica mediante *spin coating* o *drop casting*.

Microscopía electrónica de transmisión (TEM). La visualización de las muestras por TEM se ha realizado en la ICTS Centro Nacional de Microscopía Electrónica (CNME) adscrito a la Universidad Complutense de Madrid. Las medidas se han llevado a cabo en microscopios JEOL JEM-1400 y JEOL JEM-2100 operando a un voltaje de 120 kV. Las imágenes se registraron mediante una cámara OneView GATAN. Las muestras fueron depositadas directamente en rejillas de cobre recubiertas de carbón y fueron negativamente teñidas con una disolución de acetato de uranilo 1 % w/w o ácido fosfotúngstico 1 % w/w.

Cálculos teóricos. Las simulaciones de Dinámica Molecular usando agua como disolvente se llevaron a cabo mediante el software GROMACS 2021.3 y en condiciones

de frontera periódicas.⁶³ Para las *N*-PBIs, se usó un campo de fuerza OPLS-AA con una selección de tipo de átomo asignada por la herramienta PolyParGen⁶⁶ para una estructura con cadenas laterales totalmente extendidas y previamente optimizada a nivel semiempírico GFN2-xTB.⁶⁷ Los puntos de carga se calcularon siguiendo el procedimiento RESP, con Antechamber, a nivel B3LPY/6-31G**. Para las moléculas de agua, se seleccionó el modelo TIP4P, ampliamente utilizado.⁶⁵ El protocolo estándar para las simulaciones MD fue el siguiente: (i) minimización de energía, (ii) equilibrio del disolvente alrededor del soluto, y (iii) ejecución.

Para la minimización de energía, se usó un algoritmo de descenso muy pronunciado con un tamaño de paso de 0.01 nm, hasta que todas las fuerzas se encontraron por debajo de 1000 kJ.mol⁻¹.nm⁻¹. El equilibrio del disolvente consistió en dos etapas de 0.1 ps con intervalos de 2 fs, en los que el soluto se mantuvo inmóvil: un volumen y temperatura (300 K) de esquema fijo inicial NVT, seguido de un esquema NPT donde la presión (1 bar) y la temperatura (300 K) se mantuvieron constantes. Finalmente, la ejecución (esquema NPT) consistió en cálculo de 2 ns en intervalos de 2 fs. En todos los casos, se usó un termostato *V-rescale* con una constante de *damping* de 2 ps. Los enlaces de hidrógeno se restringieron con un algoritmo LINCS de cuarto orden. El radio de cierre para las interacciones electrostáticas de corto alcance y de van der Waals se fijó en 1.0 nm y se usó un método de Malla de Partículas Ewald de orden 4 para las interacciones electrostáticas de largo alcance.

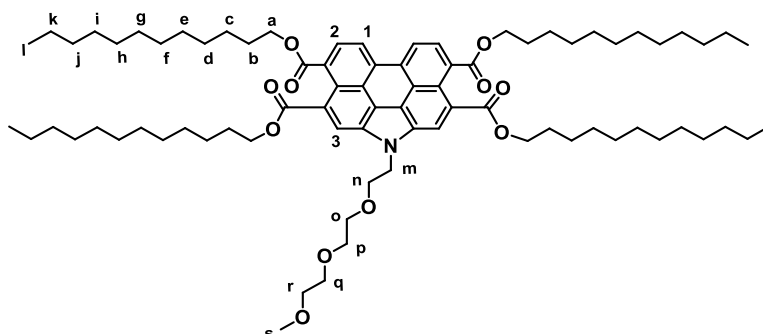
Las propiedades termodinámicas se calcularon promediando los valores obtenidos para 2001 estructuras, extraídas de la trayectoria MD ejecutada, una cada picosegundo. Para este paso, se prepararon una nueva serie de cálculos para los monómeros, dímeros y tetrámeros, manteniendo constante la concentración al fijar un ratio *N*-PBI/H₂O de 1:3466 para **16** y de 1:5406 para **18**. Las entalpías de agregación ($\Delta\bar{H}_{aggr}$) se estimaron como la diferencia de la entalpía promedio del estado enlazado \bar{H}_b de *n* *N*-PBIs (*n* = 2 para los dímeros y *n* = 4 para los tetrámeros) menos *n* veces la entalpía promedio del estado no-enlazado \bar{H}_{nb} (monomérico); es decir, $\Delta\bar{H}_{aggr} = \bar{H}_b + n \cdot \bar{H}_{nb}$. Los cambios en las interacciones intermoleculares entre las estructuras enlazadas y no-enlazadas se analizaron mediante la descomposición de la energía potencial del sistema completo *N*-PBI/H₂O (\bar{E}_{pot}) en tres términos: (i) la energía potencial de las *N*-PBIs ($\bar{E}_{pot}^{N \cdot PBI}$), la energía potencial de las moléculas de agua ($\bar{E}_{pot}^{H_2O}$), y (iii) la interacción *N*-PBI/H₂O de las *N*-PBIs con el agua ($\bar{E}_{int}^{N \cdot PBI-H_2O}$). Los dos primeros términos se calcularon extrayendo, de forma separada, las *N*-PBIs y las moléculas de agua de las trayectorias MD del sistema completo y recalculando la energía potencial promedio para el subsistema correspondiente, mientras que $\bar{E}_{int}^{N \cdot PBI-H_2O}$ se calculó como la diferencia entre las dos primeras y la energía potencial promedio de todo el sistema \bar{E}_{pot} , es decir, $\bar{E}_{int}^{N \cdot PBI-H_2O} = \bar{E}_{pot} - \bar{E}_{pot}^{N \cdot PBI} - \bar{E}_{pot}^{H_2O}$.

⁶⁶ Yabe, M.; Mori, K.; Takeda, M. *J. Comput. Chem. Jpn. Int. Ed.* **2019**, *5*, 2018 – 2034.

⁶⁷ Bannwarth, C.; Ehlert, S.; Grimme, S. *J. Chem. Theor. Comput.* **2019**, *15* (3), 1652 – 1671.

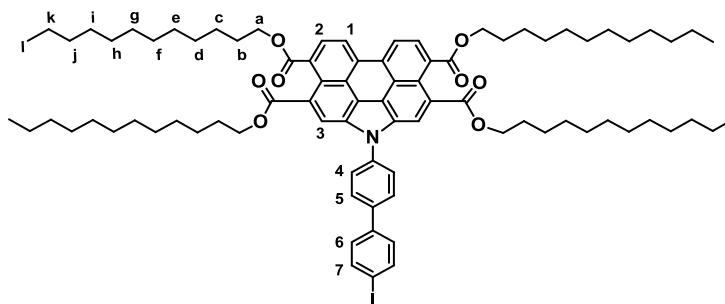
Síntesis y caracterización

1-(2-(2-(2-Metoxietoxi)etoxi)etil)-1*H*-fenantro[1,10,9,8-*cdefg*]carbazol-3,4,9,10-tetracarboxilato de tetradodecilo (32)



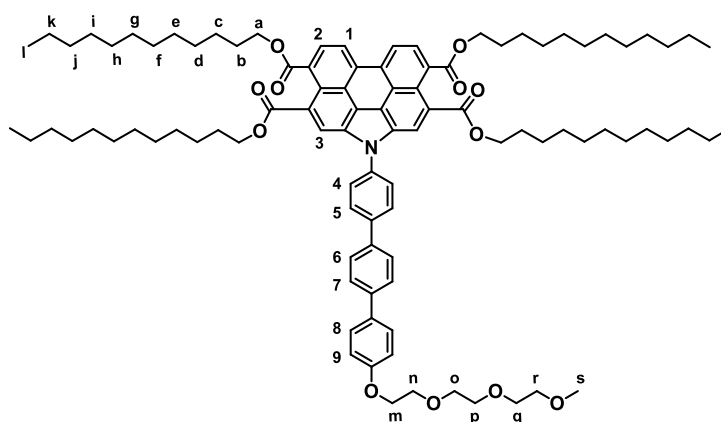
Sobre una disolución de los compuestos **31** (500 mg, 0.45 mmol) y **25** (200 mg, 0.61 mmol) en 11 mL de THF anhidro, se añade NaH (25 mg, 0.61 mmol) poco a poco. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante toda la noche bajo atmósfera de argón. Transcurrido ese tiempo, se enfría la mezcla a 0 °C, se añaden 3 mL de agua gota a gota y se agita durante 30 minutos para eliminar el exceso de NaH. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se redissuelve en Et₂O. Se lava con H₂O y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se redissuelve en CHCl₃ y se precipita con MeOH para obtener el compuesto **32** como un sólido naranja. Rendimiento: 64 %. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.46 (2H, H₁, d, *J* = 8.0 Hz), 8.24 (2H, H₃, s), 8.16 (2H, H₂, d, *J* = 8.0 Hz), 4.84 (2H, H_m, t, *J* = 5.0 Hz), 4.42 (8H, H_a, c, *J* = 6.9 Hz), 3.91 (2H, H_n, t, *J* = 5.0 Hz), 3.44 – 3.34 (4H, H_{o+p}, m), 3.31 – 3.26 (2H, H_q, m), 3.18 – 3.13 (2H, H_r, m), 3.12 (3H, H_s, s), 1.86 (8H, H_b, q, *J* = 6.9 Hz), 1.55 – 1.17 (72H, H_{c-k}, m), 0.87 (12H, H_l, t, *J* = 6.9 Hz). ¹³C- RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 169.6, 169.2, 132.1, 131.8, 129.1, 128.0, 127.7, 124.2, 123.3, 121.8, 118.4, 117.9, 77.4, 71.8, 71.2, 71.1, 70.7, 70.6, 65.9, 65.8, 58.9, 46.2, 32.1, 29.9, 29.8, 29.8, 29.6, 29.6, 29.5, 28.9, 26.3, 22.8, 14.3; FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) 2953, 2916, 2850, 1723, 1670, 1558, 1490, 1469, 1423, 1378, 1348, 1309, 1261, 1201, 1185, 1151, 1129, 1061, 1047, 1023, 994, 889, 837, 802, 750, 718, 667. HRMS (MALDI-TOF) *m/z* para C₇₉H₁₂₁NO₁₁ [M]⁺ calculada, 1259.8940; encontrada, 1259.8912.

1-(4'-Yodo-[1,1'-bifenil]-4-il)-1*H*-fenantro[1,10,9,8-*cdefg*]carbazol-3,4,9,10-tetracarboxilato de tetradodecilo (34)



Sobre una disolución del compuesto **31** (200 mg, 0.18 mmol), 4,4'-diyodobifenilo (405 mg, 0.90 mmol), CuI (17 mg, 0.09 mmol) y *trans*-1,2-diaminociclohexano (105 mg, 0.90 mmol) en 20 mL de 1,4-dioxano anhidro se añade NaH (36 mg, 0.90 mmol) poco a poco. La mezcla resultante se calienta a reflujo bajo atmósfera de argón durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, se enfría a temperatura ambiente y se vierte sobre una mezcla de agua/hielo a 0 °C y se extrae con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secan sobre MgSO₄, se filtran y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, Hex/CH₂Cl₂, 1/4) dando lugar al derivado yodado **34** como un sólido amarillo. Rendimiento: 70 %. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.78 (2H, H₁, d, *J* = 8.0 Hz), 8.57 (2H, H₃, s), 8.35 (2H, H₂, d, *J* = 7.9 Hz), 8.02 – 7.80 (6H, H₄₊₅₊₇, m), 7.46 (2H, H₆, d, *J* = 8.4 Hz), 4.44 – 4.33 (8H, H_a, m), 1.89 – 1.72 (8H, H_b, m), 1.50 – 1.16 (72H, H_{c-k}, m), 0.90 – 0.82 (12H, H_l, m). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 169.4, 169.0, 139.6, 138.3, 137.7, 132.7, 132.0, 129.8, 129.5, 129.1, 129.0, 128.6, 125.4, 125.0, 124.4, 122.3, 119.7, 119.0, 93.9, 66.0, 65.9, 32.1, 29.8(3), 29.8(0), 29.7(7), 29.7(5), 29.7(1), 29.5, 28.8, 28.7, 26.2, 22.8, 14.3. FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) 2955, 2923, 2853, 1721, 1608, 1589, 1580, 1521, 1505, 1481, 1456, 1409, 1373, 1340, 1262, 1187, 1153, 1120, 1099, 1018, 1001, 935, 874, 838, 799, 752, 727, 667. HRMS (MALDI-TOF) *m/z* para C₈₄H₁₁₄INO₈ [M]⁺ calculada, 1391.759; encontrada, 1391.636.

1-(4''-(2-(2-(2-Metoxietoxi)etoxi)etoxi)-[1,1':4',1''-terfenil]-4-il)-1*H*-fenantro [1,10,9,8-*cdefg*]carbazol-3,4,9,10-tetracarboxilato de tetradodecilo (36**)**



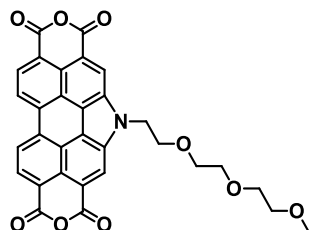
Sobre una disolución de los compuestos **31** (391 mg, 0.28 mmol), **35** (308 mg, 0.84 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (71 mg, 0.06 mmol) en 60 mL de THF anhidro se añade otra disolución de K₂CO₃ (194 mg, 1.40 mmol) en 1 mL de H₂O bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante toda la noche. Pasado este tiempo, el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo obtenido se redissuelve en CH₂Cl₂ y se lava con H₂O. Las fases orgánicas se secan sobre MgSO₄, se filtran y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CHCl₃/MeOH, 10/0.1) dando lugar al compuesto **36** como un sólido naranja. Rendimiento: 71 %. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.62 (2H, H₁, d, *J* = 8.0 Hz), 8.54 (2H, H₃, s), 8.28 (2H, H₂, d, *J* = 8.0 Hz), 7.99 (2H, H₅, d, *J* = 8.6 Hz), 7.94 (2H, H₄, d, *J* = 8.6 Hz), 7.79 (2H, H₆, d, *J* = 8.5 Hz), 7.71 (2H, H₇, d, *J* = 8.5 Hz), 7.60 (2H, H₈, d, *J* = 8.8 Hz), 7.03 (2H, H₉, d, *J* = 8.8 Hz), 4.39 (8H, H_a, m), 4.24 – 4.17 (2H, H_m, m), 3.94

– 3.88 (2H, H_n, m), 3.81 – 3.76 (2H, H_o, m), 3.75 – 3.70 (2H, H_p, m), 3.70 – 3.66 (2H, H_q, m), 3.61 – 3.55 (2H, H_r, m), 3.40 (3H, H_s, s), 1.91 – 1.72 (8H, H_b, m), 1.54 – 1.14 (72H, H_{c-k}, m), 0.92 – 0.78 (12H, H_i, m). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169.3, 168.9, 158.7, 140.4, 140.1, 138.2, 137.2, 133.2, 132.4, 131.9, 129.5, 129.2, 128.8, 128.4, 128.1, 127.5, 127.3, 125.2, 124.8, 124.2, 122.0, 119.4, 119.1, 115.1, 72.1, 71.0, 70.8, 70.7, 69.9, 67.7, 65.9, 65.8, 59.2, 32.0, 29.8, 29.7(7), 29.7(5), 29.7(1), 29.5, 29.4, 28.8, 28.7, 26.2, 26.2, 22.8, 22.7, 14.2. FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) 2922, 2853, 1715, 1668, 1608, 1590, 1534, 1492, 1467, 1423, 1378, 1351, 1317, 1258, 1209, 1187, 1153, 1047, 1015, 1003, 952, 890, 839, 820, 800, 765, 751, 721, 670, 621. HRMS (MALDI-TOF) m/z para C₉₇H₁₃₃NO₁₂ [M]⁺ calculada, 1503.982; encontrada, 1503.549.

Síntesis de derivados de anhídrido pirroloperilencarboxílico **33** y **37**. Procedimiento general.

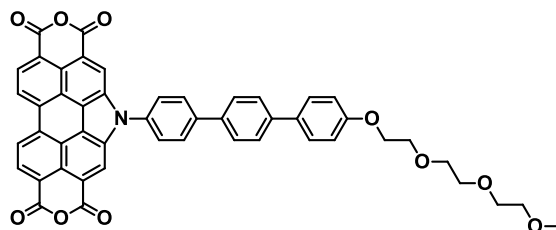
Una mezcla del compuesto **32** ó **36** (1.0 eq.) y ácido *p*-toluensulfónico (5.0 eq.) en Tol (25 mL/mmol) se calienta a reflujo durante toda la noche. El crudo de reacción se enfría a temperatura ambiente y se precipita con MeOH, sin necesidad de purificación adicional.

5-(2-(2-(2-Metoxietoxi)etoxi)etil)-1*H*-pirano[3',4',5':4,5]nafto[2,1,8-*cde*]pirano[3',4',5':4,5]-nafto[8,1,2-*ghi*]isoindol-1,3,7,9(5*H*)-tetraona (**37**)



El anhídrido **37** se obtuvo como un sólido rojo. Rendimiento: cuantitativo. FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) 2922, 2853, 1776, 1601, 1558, 1544, 1483, 1458, 1425, 1397, 1378, 1352, 1328, 1279, 1229, 1180, 1127, 1077, 1059, 1020, 945, 918, 854, 800, 784, 742, 728, 699, 624. HRMS (MALDI-TOF) m/z para C₃₁H₂₁NO₉ [M+H]⁺ calculada, 552.130; encontrada, 552.126.

5-(4''-(2-(2-(2-Metoxietoxi)etoxi)etoxi)-[1,1':4',1''-terfenil]-4-il)-1*H*-pirano[3',4',5':4,5]nafta[2,1,8-*cde*]pirano[3',4',5':4,5]nafto[8,1,2-*ghi*]isoindol-1,3,7,9(5*H*)-tetraona (**37**)



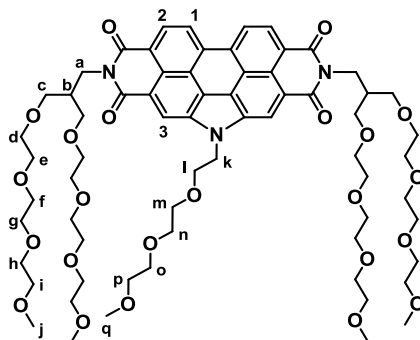
El anhídrido **37** se obtuvo como un sólido morado oscuro. Rendimiento: cuantitativo. FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) 2924, 2854, 1752, 1601, 1561, 1539, 1494, 1458, 1413, 1385, 1325,

1267, 1209, 1175, 1121, 1066, 1041, 1023, 999, 944, 903, 821, 798, 752, 744, 727, 685. HRMS (MALDI-TOF) m/z para $C_{49}H_{33}NO_{10}$ $[M]^+$ calculada, 795.210; encontrada, 795.145.

Síntesis de los derivados de *N*-PBI 16-19. Procedimiento general.

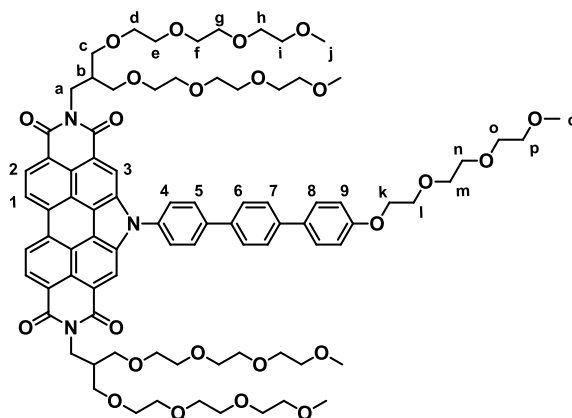
Una mezcla del anhídrido **33** ó **37** (1.0 eq.), la amina **24** ó **28** (2.4 eq.), $Zn(OAc)_2$ (4.0 eq.) e imidazol (30 g/mmol) se calienta a 110 °C bajo atmósfera de argón durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se extrae con CH_2Cl_2 , se lava con HCl 1 M y una disolución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna.

2,8-Bis(13-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-il)-5-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)etil)-1*H*-pirido[3',4',5':4,5]nafto[2,1,8-*cde*]pirido[3',4',5':4,5]nafto[8,1,2-*ghi*]isoindol-1,3,7,9(2*H*,5*H*,8*H*)-tetraona (**16**)



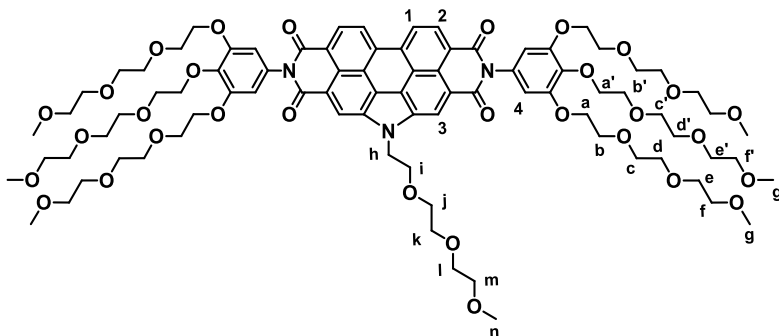
La *N*-PBI **16** se obtuvo como un sólido rojo tras su purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, $CH_2Cl_2/MeOH$, 10/0.2). Rendimiento: 46 %. 1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 8.95 (2H, H_3 , s), 8.81 (2H, H_1 , d, $J = 8.0$ Hz), 8.72 (2H, H_2 , d, $J = 8.0$ Hz), 5.04 (2H, H_k , t, $J = 4.5$ Hz), 4.42 (4H, H_a , d, $J = 6.9$ Hz), 4.11 (2H, H_l , t, $J = 4.5$ Hz), 3.67 – 3.47 (64H, $H_{(c-i)+(m-p)}$, m), 3.33 (12H, H_j , s), 3.20 (3H, H_q , s), 0.85 (2H, H_b , q, $J = 6.0$ Hz). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 165.3, 164.2, 135.3, 132.9, 127.7, 124.6, 123.9, 122.2, 121.8, 121.7, 119.7, 119.6, 77.6, 77.2, 72.0, 71.9, 71.1, 71.0, 70.8, 70.7, 70.6, 59.1, 59.0, 47.3, 43.3, 41.0, 38.9. FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 2868, 1689, 1653, 1602, 1558, 1521, 1444, 1427, 1400, 1375, 1352, 1325, 1305, 1251, 1222, 1199, 1105, 1039, 999, 936, 877, 849, 804, 741, 631. HRMS (MALDI-TOF) m/z para $C_{67}H_{95}N_3O_{23}$ $[M]^+$ calculada, 1309.6356; encontrada, 1309.6368.

2,8-Bis(13-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-il)-5-(4''-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-[1,1':4',1''-terfenil]-4-il)-1*H*-pirido[3',4',5':4,5]nafto[2,1,8-*cde*]pirido[3',4',5':4,5]nafto[8,1,2-*ghi*]isoindol-1,3,7,9(2*H*,5*H*,8*H*)-tetraona (17)



La *N*-PBI **17** se obtuvo como un sólido viscoso rojo tras su purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 10/0.1). Rendimiento: 47 %. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.99 (2H, H₃, s), 8.80 (2H, H₁, d, *J* = 8.0 Hz), 8.71 (2H, H₂, d, *J* = 8.0 Hz), 8.03 (2H, H₅, d, *J* = 8.4 Hz), 7.97 (2H, H₄, d, *J* = 8.4 Hz), 7.80 (2H, H₆, d, *J* = 8.4 Hz), 7.73 (2H, H₇, d, *J* = 8.4 Hz), 7.60 (2H, H₈, d, *J* = 8.8 Hz), 7.03 (2H, H₉, d, *J* = 8.8 Hz), 4.36 (4H, H_a, d, *J* = 6.9 Hz), 4.25 – 4.19 (2H, H_k, m), 3.95 – 3.89 (2H, H_l, m), 3.82 – 3.77 (2H, m, m), 3.75 – 3.72 (2H, H_n, m), 3.71 – 3.66 (2H, H_o, m), 3.65 – 3.44 (62H, H_{p+(c-i)}, m), 3.40 (3H, H_q, s), 3.31 (12H, H_j, s), 2.56 (2H, H_b, m). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 165.0, 163.9, 158.7, 140.9, 140.6, 137.9, 136.7, 134.3, 133.1, 132.8, 129.2, 128.2, 127.6, 127.5, 125.0, 124.8, 124.1, 122., 121.8, 120.2, 119.9, 115.2, 72.1, 72.0, 71.0, 70.9, 70.8, 70.7, 70.6(4), 70.6(2), 70.5(4), 70.5(2), 69.9, 67.7, 59.2, 59.1. FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) 2871, 1692, 1656, 1604, 1560, 1534, 1494, 1473, 1457, 1446, 1425, 1393, 1368, 1351, 1314, 1258, 1200, 1106, 1042, 1003, 940, 877, 844, 821, 805, 741, 709, 666, 655, 624. HRMS (MALDI-TOF, masas exactas) *m/z* para C₈₅H₁₀₇N₃O₂₄Na [M+Na]⁺ calculada, 1576.7142; encontrada, 1576.7217.

5-(2-(2-(2-Metoxietoxi)etoxi)etil)-2,8-bis(3,4,5-tris(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)fenil)-1*H*-pirido[3',4',5':4,5]nafto[2,1,8-*cde*]pirido[3',4',5':4,5]nafto[8,1,2-*ghi*]isoindol-1,3,7,9(2*H*,5*H*,8*H*)-tetraona (18)



70.7(9), 70.7(5), 70.7(1), 70.6(7), 70.6(5), 70.5(8), 69.9, 69.7, 68.9, 67.7, 59.2, 59.1(4), 59.0(7). FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) 2922, 2873, 1698, 1663, 1602, 1559, 1532, 1493, 1472, 1455, 1436, 1422, 1391, 1363, 1303, 1245, 1199, 1182, 1109, 1004, 945, 849, 822, 804, 740, 725, 711, 698, 667, 628. HRMS (MALDI-TOF, masas exactas) m/z para C₁₀₃H₁₂₇N₃O₃₂Na [M+Na]⁺ calculada, 1940.8300; encontrada, 1940.8279.

CAPÍTULO 2

*Flexibilidad conformacional en polímeros
supramoleculares de N-PBIs quirales.*

ANTECEDENTES

En todos los organismos vivos encontramos aminoácidos y carbohidratos formando parte de hormonas, enzimas o ácidos nucleicos. Sin embargo, lo más sorprendente es que estas estructuras químicas se encuentran casi exclusivamente en sus formas enantiopuras *L*- y *D*-, respectivamente. Los descriptores *L*- y *D*- hacen alusión a las distintas formas en las que se pueden presentar algunas moléculas en la naturaleza atendiendo a la disposición espacial de sus átomos. Esta propiedad se conoce como *quiralidad*, y es la característica que hace que un objeto no sea superponible con su imagen especular.

Una simple variación en esa disposición espacial origina propiedades diferentes en la molécula final (figura 30). Un ejemplo popular es el limoneno, un monoterpene cíclico que cuando se encuentra en su forma *D*- es el responsable del olor de los cítricos, mientras que su forma *L*- desprende aroma a pino.⁶⁸ Otro clásico ejemplo con peor fama es el de la talidomida, un medicamento diseñado originalmente para aliviar las náuseas durante el embarazo, que provocó malformaciones en los recién nacidos. Mientras que la forma *D*- de esta molécula tiene los efectos buscados; la forma *L*- tiene carácter teratogénico. La causa de esta tragedia fue la distribución del medicamento en forma de mezcla racémica y la existencia de mecanismos biológicos que interconvierten un enantiómero en otro.⁶⁹

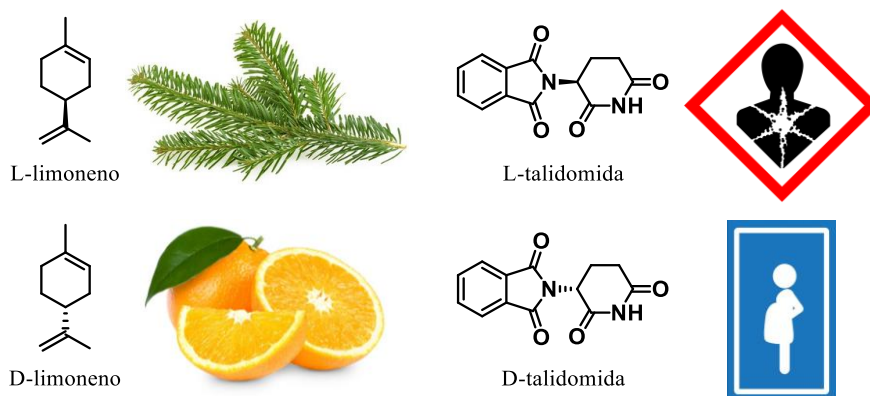


Figura 30. Ejemplos de moléculas cuyos enantiómeros poseen propiedades distintas.

Curiosamente, la quiralidad presente en muchas moléculas naturales se transfiere también a las macroestructuras que forman al autoensamblarse. Así, encontramos las fibras de colágeno helicoidales, la doble hélice del ADN o los fragmentos en forma de α -hélice de las proteínas. A su vez, algunas de estas macroestructuras quirales son capaces de discriminar y reconocer moléculas con una quiralidad concreta.

El origen de la homoquiralidad en la naturaleza, es decir, la ruptura de la simetría por la cual se da una preferencia de unos enantiómeros sobre otros en sistemas naturales; es una cuestión que se investiga desde numerosas áreas científicas y sobre la que aún se conoce muy poco. En las últimas décadas, la ciencia ha tratado de reproducir este proceso para poder comprenderlo mejor. Con el fin de imitar a la naturaleza, se han logrado obtener estructuras helicoidales enantioméricamente enriquecidas a partir de moléculas más

⁶⁸ (a) Sell, C. S. *Chem. Biodivers.* **2004**, *1*, 1899 – 1920. (b) Kvittingen, L.; Sjursnes, B. J.; Schmid, R. J. *Chem. Educ.* **2021**, *98* (11), 3600 – 3607.

⁶⁹ Erikson, T.; Björkman, S.; Roth, B.; Fyge, Å.; Höuglund, P. *Chirality*, **1995**, *7*, 44 – 52.

pequeñas, logrando desarrollar sistemas artificiales capaces de exhibir funciones observadas por sistemas biológicos.⁷⁰

Una de las áreas que estudia estos procesos, y en la que está enmarcada esta tesis, es la *Química Supramolecular*. En este sentido, un concepto básico es el de *autoensamblaje*. El autoensamblaje se puede definir como el proceso en el cual un sistema desordenado de moléculas sencillas da lugar a estructuras altamente organizadas debido a interacciones específicas. Por ello, la polimerización supramolecular de pequeñas unidades monoméricas es un campo idóneo para tratar de imitar estructuras naturales complejas y, a la vez, una buena herramienta para el desarrollo de materiales con interesantes propiedades.^{12a}

Salvo contados ejemplos en los que se produce una ruptura de la simetría a partir de unidades aquirales,⁷¹ la mayoría de los polímeros supramoleculares quirales están formados por moléculas que poseen elementos de asimetría. Por ello, una de las estrategias más utilizadas es la introducción de estos elementos en los monómeros de partida para favorecer la obtención de estructuras helicoidales. Este proceso de transmisión de la quiralidad desde las moléculas hasta los sistemas autoensamblados se conoce con el nombre de *transferencia de asimetría*. Este fenómeno, como hemos visto al principio de esta sección, lo podemos encontrar en sistemas biológicos como la doble hélice de ADN, pero también en numerosos ejemplos de polímeros supramoleculares artificiales.^{37a,72}

Aunque existen algunos ejemplos de polímeros supramoleculares formados a partir de monómeros con quiralidad axial,⁷³ la inmensa mayoría están constituidos por unidades monoméricas que incorporan centros estereogénicos en sus cadenas periféricas.⁷⁴ Un factor significativo para conseguir una transferencia de asimetría eficiente es la distancia entre esos elementos quirales y el núcleo central. En los últimos años, se han publicado algunos trabajos en los que se demuestra incluso la influencia de un efecto par–impar, en referencia al número de posiciones que separan los elementos quirales del cromóforo.⁷⁵ Recientemente, nuestro grupo de investigación desarrolló una serie de perilentetracarboxamidas *N*-cicladas (*N*-PTAs) en las que el núcleo central de perileno se

⁷⁰ Yashima, E.; Ousaka, N.; Taura, D.; Shimomura, K.; Ikai, T.; Maeda, K. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (22), 13752 – 13990.

⁷¹ Ribó, J. M.; Crusats, J.; Sagués, F.; Claret, J.; Rubires, R. *Science* **2001**, *292*, 2063 – 2066.

⁷² (a) Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8948 – 8968. (b) Kim, H.-J.; Kang, S.-K.; Lee, Y.-K.; Seok, C.; Lee, J.-K.; Zin, W.-C.; Lee, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8471 – 8475.

⁷³ (a) Xie, Z.; Stepanenko, V.; Radacki, K.; Würthner, F. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7060 – 7070. (b) Buendía, J.; Greciano, E. E.; Sánchez, L. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (24), 12444 – 12452. (c) Valera, J. S.; Gómez, R.; Sánchez, L. *Org. Lett.* **2018**, *20* (7), 2020 – 2023. (d) Rodríguez, R.; Naranjo, C.; Kumar, A.; Matozzo, P.; Kumar Das, T.; Zhu, Q.; Vanthuyn, N.; Gómez, R.; Naaman, R.; Sánchez, L.; Crassous, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (17), 7709 – 7719.

⁷⁴ Dorca, Y.; Greciano, E. E.; Valera, J. S.; Gómez, R.; Sánchez, L. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 5848 – 5864.

⁷⁵ (a) Henze, O.; Feast, W. J.; Gardebien, F.; Jonkheijm, P.; Lazzaroni, R.; Leclère, P.; Meijer, E. W.; Schenning, A. P. H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (17), 5923 – 5929. (b) Smulders, M. M. J.; Stals, P. J. M.; Mes, T.; Paffen, T. F. E.; Schenning, A. P. H. J.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (2), 620 – 626. (c) Aparicio, F.; Matesanz, E.; Sánchez, L. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14599 – 14603.

encuentra separado de las cadenas periféricas quirales por espaciadores de tipo metileno de distinta longitud.⁷⁶ Siguiendo un procedimiento ya descrito para sus análogos aquirales,^{57b} se sintetizaron las *N*-PTAs **38** – **41**, provistas de cadenas laterales quirales separadas del núcleo aromático a través de espaciadores de dos, tres, cuatro y cinco metilenos, respectivamente (figura 31a). Su extensa superficie aromática, sumada a la formación de cuatro enlaces de hidrógeno, favorecen el autoensamblaje de este tipo de moléculas. Además, la presencia de grupos benzamida unidos al núcleo por este tipo de espaciadores, permite la formación de *pseudociclos* intramoleculares (figura 31b) que generan monómeros metaestables y, además, mecanismos complejos controlados cinéticamente. Los estudios de VT-UV-Vis, VT-¹H-RMN y FTIR realizados para las *N*-PTAs **38** – **40** demostraron la formación de estos pseudociclos intramoleculares y de las consecuentes especies intermedias que evolucionan hacia agregados energéticamente más estables. Sin embargo, estos estudios señalaron que la *N*-PTA **41** no formaba especies intermedias, debido a la baja estabilidad de los ciclos de diez eslabones. Los experimentos de CD apoyaron estos datos al mostrar una disminución de la respuesta dicroica conforme aumentaba la longitud del espaciador, no observándose en el caso de **41**. Este hecho se vio reflejado también en la morfología de los polímeros finales. Se observó, mediante técnicas microscópicas, la disminución del número y del tamaño de los agregados helicoidales formados. Los estudios acerca de estas *N*-PTAs ponen de manifiesto la influencia que ejerce la distancia de los centros estereogénicos para producir una eficiente transferencia de asimetría que finalmente dé lugar a polímeros supramoleculares helicoidales.

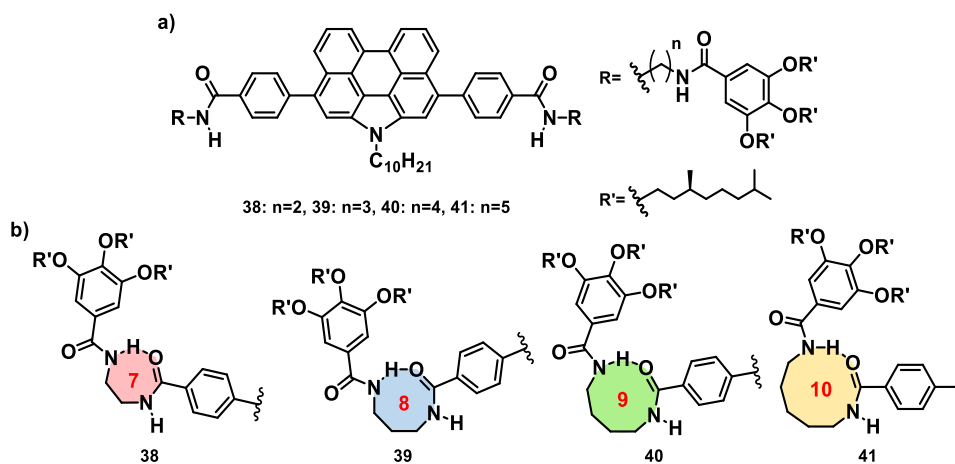


Figura 31. (a) Estructura de las *N*-PTAs **38** – **41** con espaciadores de distinta longitud. (b) Posibles pseudociclos intramoleculares formados en las distintas *N*-PTAs **38** – **41**.

Una de las hipótesis más aceptadas para explicar el origen de la homoquiralidad en la naturaleza fue propuesta a finales del siglo XIX por Le Bel⁷⁷ y van't Hoff.⁷⁸ En ella se plantea que la ruptura de la simetría para obtener muestras enantioenriquecidas se diera

⁷⁶ Greciano, E. E.; Martínez, M. A.; Alsina, S.; Laguna, A.; Sánchez, L. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 5328 – 5334.

⁷⁷ Le Bel, J. A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, *22*, 337 – 347.

⁷⁸ van't Hoff, J. H. *Arch. Neerl. Sci. Exact. Nat.* **1874**, *9*, 445 – 454.

por la influencia de luz circularmente polarizada. Recientemente, nuestro grupo de investigación, en colaboración con el grupo del profesor Katsuhiko Maeda, describió un ejemplo de polimerización supramolecular de una *N*-PTA aquiral capaz de formar hélices enantiopuras.⁷⁹ Esto se logró mediante la irradiación con luz polarizada de la *N*-PTA aquiral **38**, consiguiendo, además, un control sobre la helicidad de los agregados finales (figura 32b). En este trabajo se sintetizó la *N*-PTA **38** aquiral, ya descrita en trabajos anteriores,^{57a} además de sus análogos quirales (*S*)-**42** y (*R*)-**42** (figura 32a). Como se ha detallado anteriormente, se trata de moléculas que interaccionan entre sí debido a su gran superficie aromática sumada a la formación de una red de cuatro enlaces de hidrógeno. Estas características estructurales hacen que su mecanismo de polimerización supramolecular sea complejo, no siendo atribuible a los mecanismos clásicos de nucleación-elongación o isodésmico. Para tratar de arrojar luz sobre el mecanismo de agregación, se realizaron experimentos de VT-UV-Vis en condiciones diluidas de (*S*)-**42** y (*R*)-**42** utilizando MCH como disolvente. Representando la variación de absorbancia en función de la temperatura se observó la presencia de dos transiciones, lo cual implica la formación de especies intermedias. Mediante experimentos cinéticos en UV-Vis se determinó un mecanismo de polimerización supramolecular de tipo consecutivo; en el que los monómeros forman un primer agregado que, con el tiempo, evoluciona a una especie termodinámicamente más estable. Los agregados fueron aislados y caracterizados y presentaron propiedades análogas a las descritas anteriormente para el compuesto aquiral **38**.^{57a}

Por otro lado, se caracterizaron los agregados de las dos moléculas quirales mediante técnicas de dicroísmo circular electrónico (ECD) y vibracional (VCD). Los agregados formados por ambos enantiómeros presentan características similares, difiriendo únicamente en la intensidad de las señales. Por último, se realizaron medidas de luminiscencia circularmente polarizada (CPL) en condiciones de agregación (10 μ M, 20 °C, MCH), observándose la emisión de luz polarizada, *l*-CPL y *r*-CPL, por cada una de las moléculas quirales (*S*)-**42** y (*R*)-**42**, respectivamente.

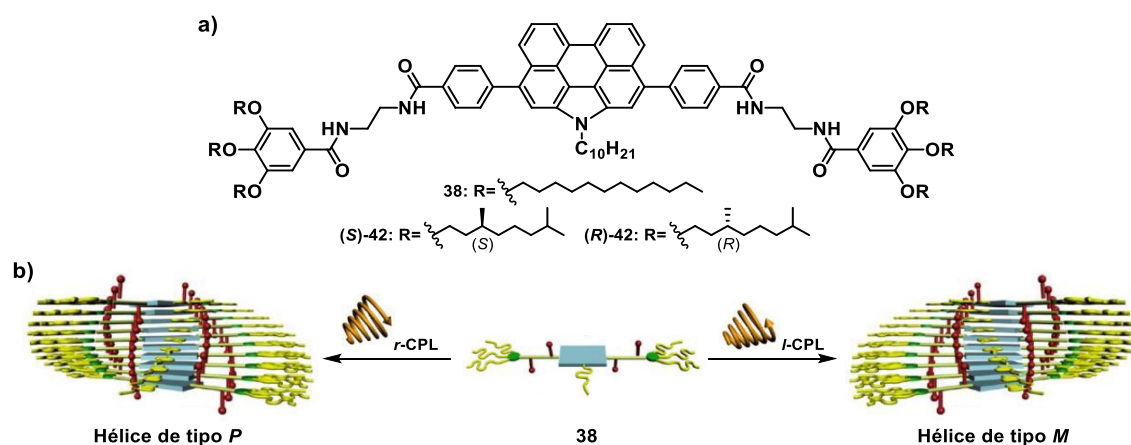


Figura 32. (a) Estructura química de la *N*-PTA **38**. (b) Polimerización supramolecular de la *N*-PTA **38** controlada por irradiación CPL de distinta naturaleza.

⁷⁹ Greciano, E. E.; Rodríguez, R.; Maeda, K.; Sánchez, L. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 2244 – 2247.

Con todos estos datos, se diseñó un experimento en el que una disolución de la especie aquiral **38** (10 μ M, 20 °C, MCH) se irradiaría con luz polarizada *l*-CPL o *r*-CPL. En primera instancia, el espectro de ECD registrado mostró una señal nula, lo cual es indicativo de que en estas condiciones la luz polarizada no es capaz de inducir quiralidad en la especie ya agregada. A continuación, se calentó la disolución a 95 °C, logrando la total desagregación del polímero, y se dejó enfriar a temperatura ambiente mientras se irradiaba con luz polarizada. En este caso, los espectros de ECD realizados sí mostraron patrones idénticos a los registrados para las especies quirales correspondientes. De este modo, las muestras irradiadas con *l*-CPL y *r*-CPL dieron lugar a agregados helicoidales de tipo *M* y *P*, respectivamente. Estos resultados demuestran la posibilidad de conseguir macroestructuras quirales a partir de moléculas sin elementos de asimetría modulando el carácter polarizante de la luz y aportan un ejemplo más para respaldar una de las hipótesis acerca del origen de la homoquiralidad.

Otro fenómeno muy interesante relacionado con el ejemplo anterior y el origen de la homoquiralidad en la naturaleza es el de la *amplificación de asimetría*. Este fenómeno permite obtener estructuras helicoidales enantioenriquecidas a partir de mezclas racémicas de componentes. Los experimentos relacionados con este fenómeno tienen su origen en los trabajos llevados a cabo a finales del siglo XX por Green *et al.* sobre poli(alquilisocianatos).⁸⁰ Los polímeros basados en estas estructuras se enrollan adoptando morfologías de tipo helicoidal formadas por mezclas racémicas de hélices dextrógiras y levógiras. En uno de estos trabajos se describen por primera vez los experimentos de *sargentos y soldados* (SaS).^{80a} Este estudio consiste en la adición de cantidades crecientes de un polímero quiral (sargento) sobre una disolución de un polímero análogo formado por unidades aquirales (soldados). Lo que se observa en este experimento es como, al igual que un *sargento* es capaz de dirigir a sus *soldados*; una pequeña cantidad del polímero quiral es capaz de intercalarse con el polímero aquiral, haciendo que toda la mezcla adopte una misma helicidad preferente (figura 33a).

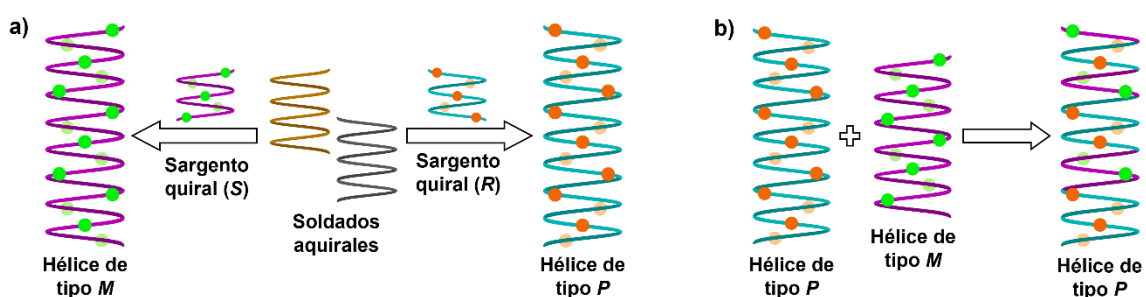


Figura 33. Representación esquemática de los experimentos de amplificación de asimetría de *sargentos y soldados* (a) y *reglas de mayoría* (b).

En el segundo trabajo, el profesor Mark Green describió el experimento de *reglas de mayoría* (MR).^{80b} Este experimento consiste en la adición de cantidades crecientes de un polímero con una helicidad concreta sobre una disolución de un polímero con la helicidad

⁸⁰ (a) Green, M. M.; Reidy, M. P.; Johnson, R. J.; Darling, G.; O'Leary, D. J.; Willson, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111* (16), 6452 – 6454. (b) Green, M. M.; Garetz, B. A.; Muñoz, B.; Chang, H.; Hoke, S.; Cooks, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117* (14), 4181 – 4182.

opuesta. De esta manera, cuando se alcance un determinado exceso enantiomérico (ee), el polímero quiral que esté en mayor proporción “obligará” al minoritario a orientarse en su mismo sentido, independientemente de la configuración de este último (figura 33b).

En estos sistemas existen dos factores termodinámicos que condicionan la homoquiralidad del polímero supramolecular: (i) la penalización por incompatibilidad (*mismatch penalty*, MMP), que hace referencia a la incorporación de un monómero quiral a un agregado con una helicidad distinta a la preferida por dicho monómero; y (ii) la penalización por inversión de helicidad (*helix reversal penalty*, HRP), que es el coste energético del cambio de helicidad en fragmentos dentro del agregado. Numerosos estudios han determinado que a valores bajos de MMP y altas HRP, la amplificación de asimetría se ve favorecida.⁷⁴

Si hay un arquetipo de molécula de la que se han estudiado en profundidad los procesos de transferencia y amplificación de asimetría, es sin duda la BTA. La polimerización supramolecular de este tipo de moléculas implica la formación de una red de tres enlaces de hidrógeno entre grupos amida de monómeros adyacentes separados por 2.1 Å. Además, esta secuencia permite que los anillos centrales se sitúen a 3.5 Å, lo que favorece el empaquetamiento aromático (figura 34b). La combinación de estas fuerzas no-covalentes da lugar a agregados columnares donde los monómeros están girados ~60° entre sí, formando estructuras helicoidales. Si, además, se introducen centros estereogénicos en las cadenas periféricas, estos agregados formarán hélices enantiopuras de tipo P o M, según se introduzcan centros (*R*) o (*S*), respectivamente. El grupo del Prof. Meijer lleva estudiando asiduamente esta clase de moléculas desde hace más de dos décadas y ha publicado numerosos trabajos en los que demuestra su gran versatilidad mediante la introducción de distintos residuos orgánicos en los grupos amida.⁸¹

⁸¹ (a) Kulkarni, C.; Meijer, E. W.; Palmans, A. R. A. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50* (8), 1928 – 1936. (b) Cantekin, S.; de Greef, T. F. A.; Palmans, A. R. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6125 – 6137.

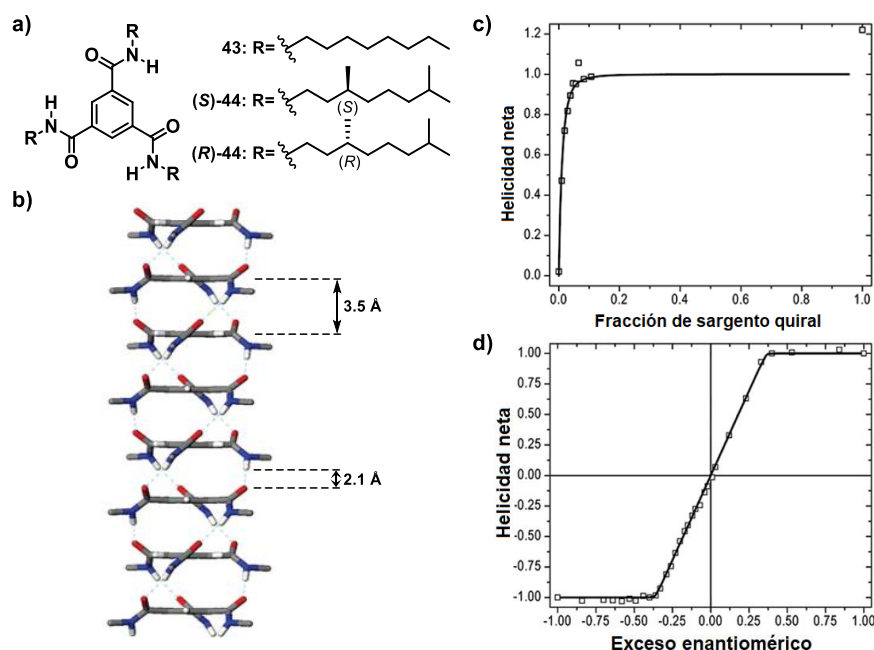


Figura 34. (a) Estructuras químicas de las BTAs **43**, **(S)-44** y **(R)-44**. (b) Modelo de un agregado helicoidal de BTA basado en su estructura de rayos-X. (c) Variación de la señal dicroica en función de la fracción de sargento quiral en un experimento de SaS. (d) Variación de la señal dicroica en función del *ee* en un experimento de MR.

En el ejemplo más sencillo se sintetizaron la BTA con cadenas aquirales de *n*-octilo **43** y BTAs quirales con cadenas derivadas de citronelol **(S)-44** y **(R)-44** (figura 34a).⁸² Tras una serie de experimentos de UV-Vis y CD a temperatura variable se determinó un mecanismo de tipo cooperativo para las tres estructuras. A continuación, se llevaron a cabo experimentos de SaS y MR para estudiar el fenómeno de amplificación de asimetría. Para el primero de ellos, se observó un crecimiento no lineal de la respuesta dicroica, alcanzando el máximo de intensidad a una concentración del sargento de tan solo el 20 % (figura 34c). Esto demuestra que una pequeña fracción de los monómeros quirales es capaz de producir un efecto de amplificación de asimetría, dando lugar a una mezcla homoquiral. Por otro lado, mediante experimentos de MR, se añadieron cantidades crecientes de uno de los enantiómeros sobre una disolución del otro, observándose de nuevo un crecimiento no lineal en CD. A partir de un 40 % de *ee*, se resuelve la preferencia de helicidad y la mezcla se vuelve homoquiral (figura 34d).

Durante el transcurso de los experimentos con BTAs, observaron que la amplificación de asimetría variaba con la temperatura. Esto se debe al carácter dinámico y reversible de las interacciones no-covalentes. Por ello, llevaron a cabo los experimentos de SaS y MR a distintas temperaturas. Los estudios realizados demostraron que un aumento de la temperatura requiere de un mayor porcentaje de sargento quiral para la completa formación de una mezcla homoquiral. Por su parte, en las MR se observó el suceso contrario, a mayores temperaturas, el *ee* necesario para la formación de un sistema homoquiral era menor. Los datos extraídos permiten explicar estos fenómenos a través de

⁸² Smulders, M. M. J.; Filot, I. A. W.; Leenders, J. M. A.; van der Schoot, P.; Palmans, A. R. A.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (2), 611 – 619.

los parámetros HRP y MMP. El aumento de temperatura debilita los enlaces de hidrógeno, resultando en un mayor espaciado de las unidades monoméricas. Sin embargo, la pequeña disminución de la HRP al aumentar la temperatura indica que los enlaces de hidrógeno continúan dirigiendo la helicidad preferente, siendo energéticamente desfavorable el cambio de helicidad. El mayor espaciado entre moléculas adyacentes permite que la inserción de monómeros con distinta helicidad esté menos desfavorecida y, por lo tanto, la MMP disminuya. De este modo, en el experimento de SaS se necesitará mayor proporción del sargento quiral, ya que puede formar agregados con la helicidad opuesta más fácilmente. Por el contrario, en un experimento de MR, el enantiómero más abundante sería capaz de alojar un número mayor de moléculas del enantiómero minoritario, traduciéndose en un menor *ee* necesario para la amplificación de asimetría.

En los últimos años, en nuestro grupo de investigación, se han estudiado otros sistemas discóticos con simetría C_3 similares a las BTAs (figura 35). Se trata de estructuras con núcleos aromáticos de mayor tamaño, las trifenilbencenotricarboxamidas (TPBAs) y las oligo(feniletinilen)tricarboxamidas (OPE-TAs). Al igual que las BTAs, se organizan en agregados supramoleculares mediante la formación de tres enlaces de hidrógeno e interacciones aromáticas entre los núcleos centrales. La presencia de centros estereogénicos en las cadenas laterales generan estructuras helicoidales enantioenriquecidas *P* y *M*, en función de que los centros sean (*S*) o (*R*), respectivamente. Además, con el apoyo de cálculos teóricos desarrollados por el grupo del profesor Enrique Ortí, se ha demostrado que tanto las dimensiones de las moléculas, como el ángulo de giro entre estas unidades, influyen directamente en la congestión estérica de las cadenas periféricas y, por lo tanto, en el ensamblaje del polímero supramolecular.⁸³ Los ángulos calculados para estas moléculas son de $\theta = 55^\circ$ para las BTAs, $\theta = 26^\circ$ para las TPBAs y $\theta = 18^\circ$ para las OPE-TAs. Los cálculos teóricos han demostrado también la influencia del tamaño de las moléculas en los procesos de amplificación de asimetría, encontrándose una mayor eficiencia para los derivados de TPBAs.

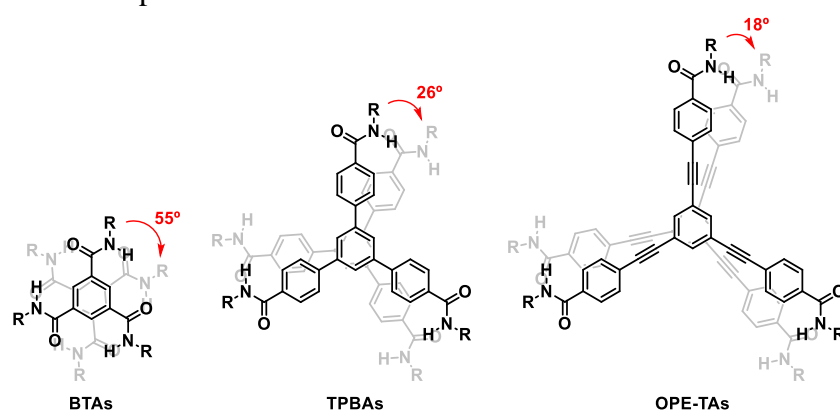


Figura 35. Estructuras químicas y ángulos de giro de distintas unidades discóticas con simetría C_3 .

⁸³ (a) Díaz-Cabrera, S.; Dorca, Y.; Calbo, J.; Aragón, J.; Gómez, R.; Ortí, E. Sánchez, L. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 2826 – 2831. (b) Greciano, E. E.; Calbo, J.; Buendía, J.; Cerdá, J.; Aragón, J.; Ortí, E. Sánchez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (18), 7463 – 7472. (c) Dorca, Y.; Sánchez-Naya, R.; Cerdá, J.; Calbo, J.; Aragón, J.; Gómez, R.; Ortí, E. Sánchez, L. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 14700 – 14707.

Otro factor que influye en la amplificación de asimetría es el número de elementos de asimetría que poseen las unidades monoméricas. Por ello, en el año 2012, nuestro grupo de investigación sintetizó una familia de OPE-TAs con un número variable de centros estereogénicos (figura 36a).⁸⁴ La síntesis de los compuestos simétricos **45** y **48** se llevó a cabo mediante un triple acoplamiento C–C tipo Sonogashira catalizado por paladio entre el 1,3,5-trietinilbenceno y las correspondientes 4-yodobenzamidas. En el caso de las moléculas con una o dos cadenas periféricas quirales, la síntesis requiere la desimetrización del núcleo central. Esto se consiguió mediante una secuencia de acoplamientos consecutivos de tipo Sonogashira en los que se van insertando las distintas cadenas periféricas. El primer indicio de formación de polímeros supramoleculares va ligado a los valores observados en FTIR para las bandas de tensión N-H, idénticos para las OPE-TAs **45** – **48**. Al mismo tiempo, los espectros obtenidos en CD muestran respuestas idénticas para los compuestos **46** – **48** y los estudios de VT demuestran que siguen mecanismos de polimerización de tipo cooperativo similares. Además, se observa que la T_e sigue una tendencia descendiente conforme disminuye el número de centros estereogénicos (figura 36b). Esto es debido a una interdigitación menos eficiente entre las cadenas periféricas quirales y aquirales. El conjunto de estos datos demuestra que, análogamente a lo reportado para BTAs,⁸⁵ un solo centro estereogénico es capaz de controlar la helicidad del agregado final.

Complementariamente, se llevaron a cabo experimentos de amplificación de asimetría de tipo SaS con esta familia de compuestos. Los resultados obtenidos demostraron que la cantidad necesaria de OPE-TAs quirales **46** – **48** para dar lugar a este fenómeno de amplificación en una disolución de *soldado* aquiral **45** aumenta conforme disminuye el número de centros estereogénicos de las moléculas. Así, se necesitará un 20 % de la OPE-TA con tres centros, **48**, y un 40 % para la OPE-TA con dos centros, **47**. En el caso de la OPE-TA con un solo centro estereogénico, **46**, la relación es prácticamente lineal, por lo que la amplificación de asimetría es casi inapreciable (figura 36b). Por último, se estudió la capacidad de estas moléculas para formar organogeles, observándose una mejor capacidad para los compuestos que menos centros estereogénicos tienen, debido a la peor interdigitación de esas cadenas quirales.

⁸⁴ García, F.; Sánchez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (1), 734 – 742.

⁸⁵ Stals, P. J. M.; Smulders, M. M. J.; Martín-Rapun, R.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2071 – 2080.

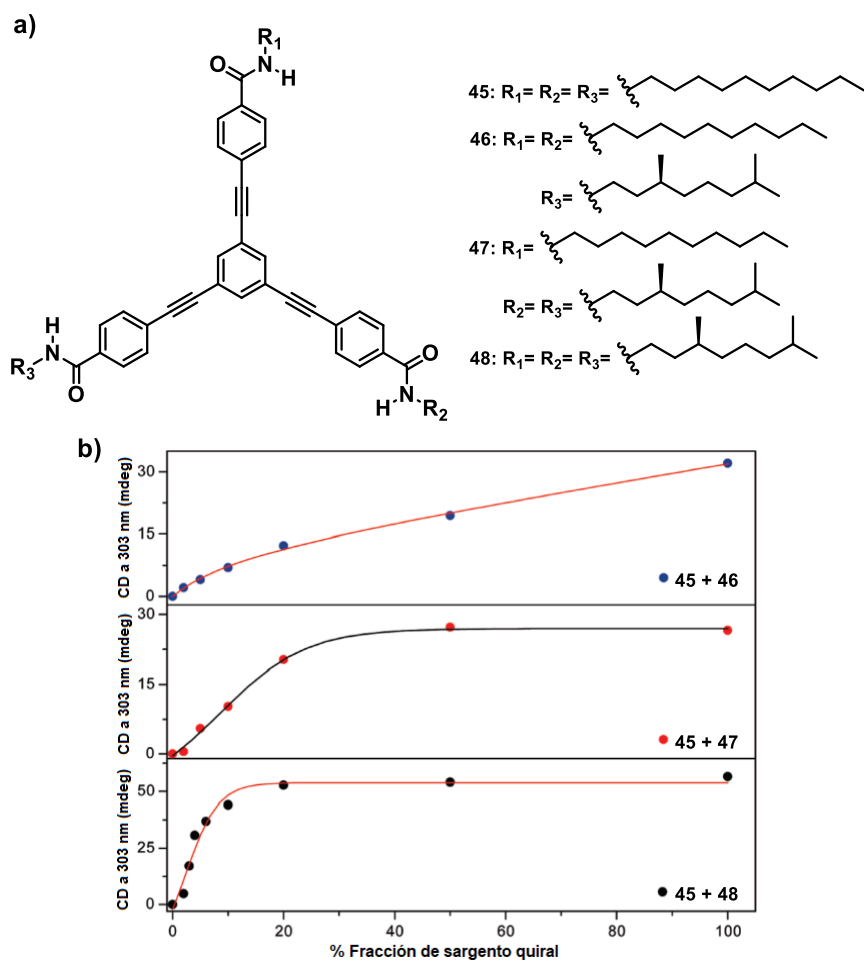


Figura 36. (a) Estructura química de las OPE-TAs simétricas **45** y **48**, y asimétricas **46** y **47**. (b) Variación de la señal dicróica en el experimento de SaS para las distintas mezclas de OPE-TAs.

OBJETIVOS

En el segundo capítulo de la presente Tesis Doctoral se estudiará el comportamiento de dos familias de *N*-PBIs de carácter hidrofóbico derivadas de la molécula **1**, recientemente descrita por nuestro grupo de investigación.³⁵ Así, se sintetizarán estructuras químicas donde no sea posible la formación de enlaces de hidrógeno, interacciones no-covalentes fuertemente direccionales. De este modo, el objetivo principal de este capítulo consistirá en investigar procesos de polimerización supramolecular donde, en principio, el autoensamblaje esté dirigido únicamente por interacciones de empaquetamiento aromático.

Para el desarrollo de estas estructuras se seguirán dos aproximaciones distintas (figura 37). En la primera serie de moléculas se sustituirá el grupo amida por el grupo éster, quedando así un espaciador de naturaleza flexible incapaz de formar enlaces de hidrógeno en las *N*-PBIs (**S**)-**49** y (**R**)-**49**. Por otro lado, mediante una segunda aproximación, se eliminará por completo el espaciador alquílico, dando lugar a las *N*-PBIs **50**, (**S**)-**51** y (**R**)-**51**; estructuras más rígidas donde las cadenas periféricas están más próximas al núcleo central. Mediante técnicas espectroscópicas y microscópicas y con el apoyo de cálculos teóricos, se compararán ambas familias de *N*-PBIs y se estudiará la influencia de las modificaciones estructurales sobre el proceso de polimerización supramolecular y la morfología de los agregados.

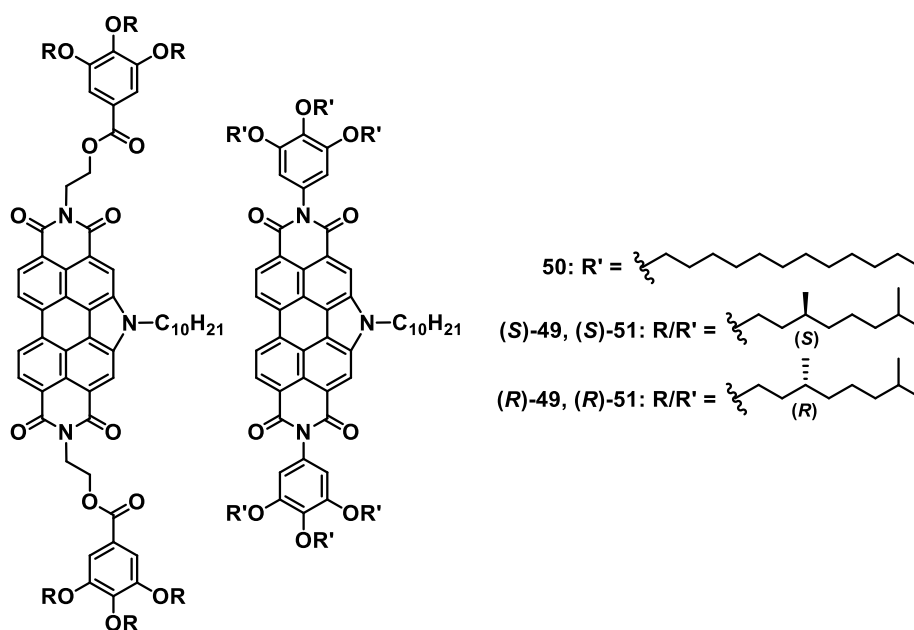
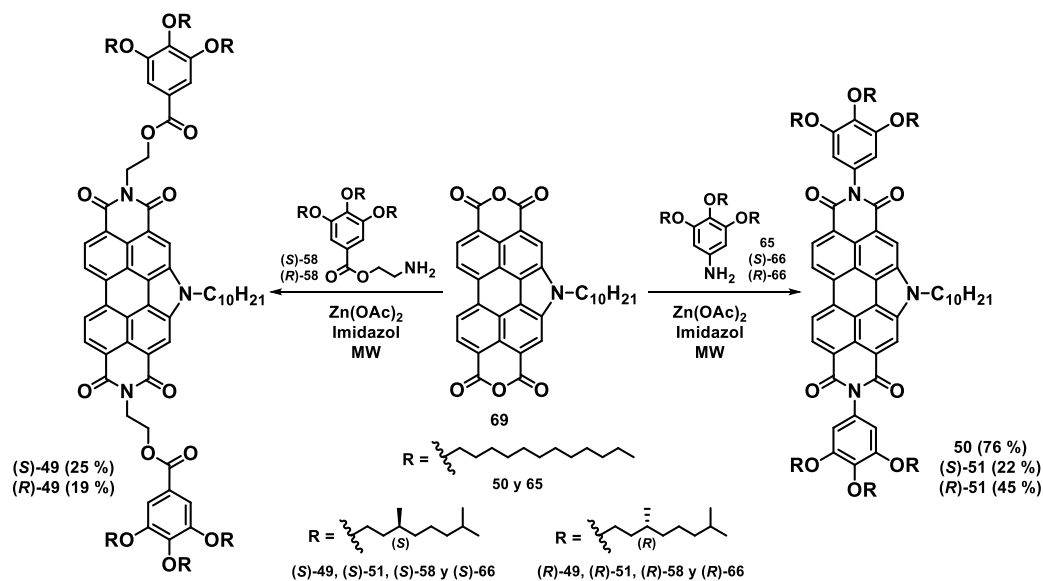


Figura 37. Estructuras de los derivados de *N*-PBI estudiados en el Capítulo 2.

Adicionalmente, se estudiarán las distintas propiedades quirópticas derivadas de estas modificaciones. Para ello, se incorporarán elementos de asimetría en estas estructuras con el fin de estudiar los procesos de agregación mediante experimentos con luz polarizada. Además, debido al diseño de los espaciadores, se estudiará también la influencia de la distancia de los centros estereogénicos sobre la transferencia de asimetría desde la molécula a la especie agregada. Por último, se realizarán experimentos de SaS y MR para estudiar los procesos de amplificación de asimetría.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS



Esquema 11. Síntesis de las *N*-PBIs (*S*)-49, (*R*)-49, 50, (*S*)-51 y (*R*)-51.

La estructura química de todos los compuestos no descritos previamente en la bibliografía ha sido determinada mediante las correspondientes técnicas espectroscópicas y espectrométricas y se encuentra recogida en la parte experimental de este capítulo.

Autoensamblaje de las *N*-PBIs (*S*)-49 y (*R*)-49

En base a la descripción de su congénere aquiral en trabajos anteriores³⁵ se ha llevado a cabo un estudio detallado sobre el comportamiento de (*S*)-49 y (*R*)-49, decorados con espaciadores flexibles, que alejan las cadenas periféricas del núcleo aromático. La sinergia entre los estudios experimentales y teóricos para **1**, demostraron la formación de agregados de tipo J gracias a las interacciones por empaquetamiento aromático entre los núcleos de *N*-PBI, donde los fragmentos pirrólicos apuntaban en la misma dirección.

Estas fuerzas no-covalentes también están presentes en (*S*)-49 y (*R*)-49, y la primera indicación de la formación de agregados supramoleculares lo encontramos en los espectros de RMN (figura 38). A través de un estudio de CV-RMN en CDCl₃ se aprecia un desplazamiento a campos más altos de las señales correspondientes a los protones aromáticos del núcleo de *N*-PBI ($\delta \sim 9.0, 8.9$ y 8.8 ppm; en verde, amarillo y azul). Esto se debe a la interacción entre las nubes aromáticas de monómeros contiguos, añadiendo densidad de carga a dichos protones y apantallándolos. Un efecto análogo sufre la señal correspondiente al metileno contiguo al anillo de pirrol ($\delta \sim 4.9$ ppm, en rojo), debido a interacciones de tipo van der Waals entre las cadenas de decilo unidas al *N* central.

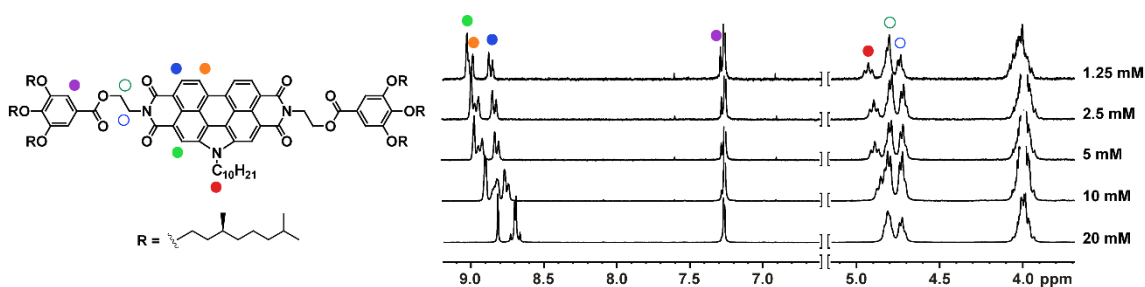


Figura 38. Espectros parciales de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , 298 K) de la *N*-PBI (*S*)-49 a distintas concentraciones.

Con el fin de investigar más en profundidad el tipo de agregados que se forman debido a estas interacciones, se llevó a cabo un estudio detallado mediante espectroscopía UV-Vis. Los experimentos a temperatura variable en MCH demostraron, en el caso de la *N*-PBI **1**, que la formación de estructuras supramoleculares ordenadas se daba a través de un mecanismo de nucleación-elongación bajo control termodinámico, dada la ausencia de histéresis entre las curvas calentando y enfriando. Sus análogos quirales (*S*)-49 y (*R*)-49 presentan propiedades optoelectrónicas similares. Así, al calentar disoluciones diluidas en MCH, se obtiene un patrón atribuible al estado monomérico, con dos bandas a 485 y 519 nm, correspondientes a las transiciones electrónicas A_{0-0}/A_{0-1} del cromóforo de la *N*-PBI (figura 39a).^{29a} Este patrón coincide con el obtenido en CHCl_3 y presenta la misma relación de intensidades entre estas dos bandas. El enfriamiento de estas disoluciones provoca un desplazamiento al rojo de los máximos de absorción hasta 557 y 602 nm, característico de agregados de tipo J (figura 39a). Monitorizando la variación de la absorbancia a 602 nm en función de la temperatura se obtiene una curva no-sigmoidea atribuible a un mecanismo cooperativo (figura 39b). El ajuste del grado de polimerización (α) frente a la temperatura al modelo EQ de un solo componente descrito por ten Eikelder *et al.*⁶⁴ permite obtener la serie completa de parámetros termodinámicos asociados con el proceso de polimerización supramolecular que son muy similares a los obtenidos para **1** (tabla 9).

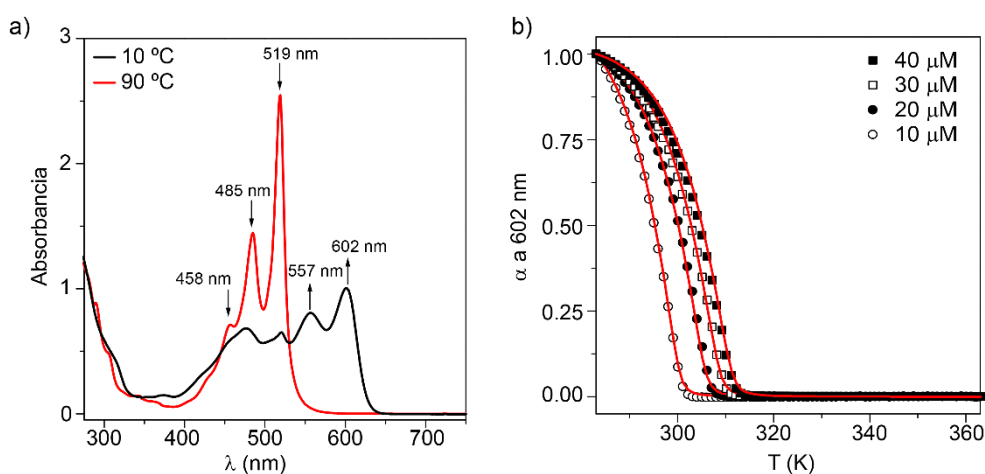


Figura 39. (a) Espectros UV-Vis de (*S*)-49 a diferentes temperaturas (MCH, $c_T = 10 \mu\text{M}$). (b) Variación del grado de polimerización α de (*S*)-49 a 602 nm en función de la temperatura a distintas concentraciones. La línea roja corresponde al ajuste del modelo EQ.

Tabla 9. Parámetros termodinámicos derivados del ajuste del modelo EQ aplicado a las curvas por temperatura de **(S)-49** y **(R)-49** en MCH.

	(S)-49	(R)-49
ΔH_e (kJ.mol ⁻¹)	-91.4 ± 0.5	-93.9 ± 0.4
ΔH_n (kJ.mol ⁻¹)	-16.2 ± 0.2	-16.5 ± 0.2
ΔS (J.K ⁻¹ .mol ⁻¹)	-211 ± 1	-219 ± 1
K_e (L.mol ⁻¹) ^a	1.9x10 ⁵	2.0x10 ⁵
K_n (L.mol ⁻¹) ^a	2.4x10 ²	2.2x10 ⁵
σ^a	1.2x10 ⁻³	1.1x10 ⁻³

^aLas constantes de equilibrio para la elongación (K_e) y nucleación (K_n), así como el factor de cooperatividad, fueron calculados a 298 K.

La agregación de estos compuestos es apreciable a simple vista debido al cambio de color en disolución, pasando de naranja en CHCl₃ a rojo intenso en MCH bajo irradiación UV (figura 40b). La formación de agregados de tipo J se ha confirmado también mediante espectroscopía de fluorescencia. El espectro de emisión obtenido en MCH (figura 40a) muestra una banda intensa a 626 nm, con un hombro a 684 nm y un desplazamiento de Stokes entre los espectros de absorbancia y emisión de tan solo 24 nm, característico de los agregados de tipo J.⁵⁹ Los valores estimados para el rendimiento cuántico de fotoluminiscencia (Φ_{lum}) y el tiempo de vida (τ) para las especies agregadas en MCH son de 0.716 y 5.7 ns, respectivamente. Estas características emisivas contrastan con los resultados obtenidos en CHCl₃ (figura 40a), que muestran un espectro menos intenso con máximos a 543 y 581 nm y unos valores de Φ_{lum} y τ de 0.191 y 1.91 ns, respectivamente.

La morfología de los agregados formados por **(S)-49** y **(R)-49** se visualizó mediante AFM, empleando superficies de HOPG. Sobre ellas se depositaron alícuotas de 20 μ L de disoluciones en MCH mediante la técnica de *spin coating*. Las imágenes registradas muestran que estas *N*-PBIs agregan formando estructuras helicoidales que se asocian entre sí para formar tiras fibrilares de ~2.5 nm de altura (figura 40c,d).

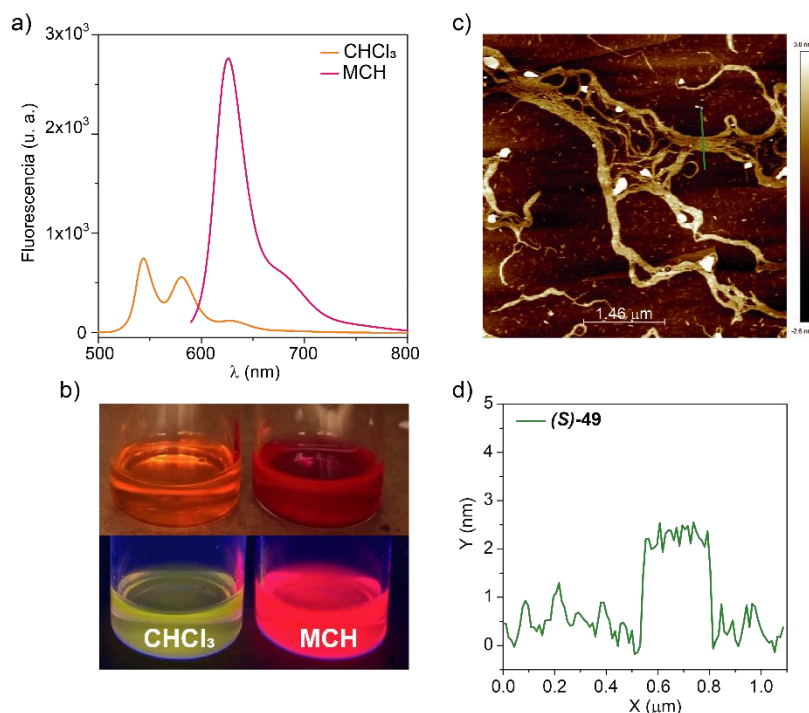


Figura 40. (a) Espectros de emisión de (*S*)-**49** en CHCl₃ ($\lambda_{exc} = 495$ nm) y MCH ($\lambda_{exc} = 555$ nm) ($c_T = 10$ μM, 298 K). (b) Imágenes de las disoluciones usadas en fluorescencia de (*S*)-**49** bajo irradiación UV (abajo) y sin ella (arriba). (c) Imagen de AFM de las fibras formadas por (*S*)-**49** ($c_T = 10$ μM, 298 K, HOPG, *spin coating*). (d) Perfil de altura de las fibras formadas por (*S*)-**49** correspondiente a la línea verde señalada en (c).

Con el fin de resolver la geometría que adoptan estos agregados de tipo J, el grupo del Prof. Ortí llevó a cabo un detallado estudio teórico sobre esta familia de *N*-PBIs. Para facilitar el coste computacional se sustituyó la cadena lateral de decilo por un grupo metilo y se eliminaron las cadenas periféricas de oxialcanos. En primer lugar, se optimizaron las distintas geometrías de los posibles confórmeros a un nivel semiempírico GFN2-xTB usando la herramienta de modelaje del conjunto confórmero-rotámero (CREST).⁶⁷ Entre todas las posibilidades estructurales, y a pesar de la mayor estabilidad del confórmero I, únicamente los estructuras II y III (figura 41a), con los grupos benzoato en posición *anti*, son capaces de autoensamblar de manera eficaz, debido a la presencia de largas cadenas alifáticas en la estructura real que dificultan el empaquetamiento aromático. Por lo tanto, a partir los confórmeros II y III, abreviados como **49A** y **49B**, se optimizaron los correspondientes pentámeros **49A₅** y **49B₅** utilizando el método GFN2-xTB. El agregado de menor energía, **49A₅**, crece de forma escalonada con un desplazamiento lateral de 2.90 Å a lo largo del eje longitudinal de la *N*-PBI y distancias entre monómeros de 3.20 Å (figura 41b). Esta estructura presenta la geometría típica de un agregado de tipo J, coincidiendo con lo observado experimentalmente. Por su parte, el agregado **49B₅** presenta un crecimiento helicoidal con un ángulo de rotación $\theta = 35.0^\circ$, un desplazamiento respecto al centro del núcleo aromático de 2.90 Å y una distancia entre monómeros de 3.25 Å, siendo 23.4 kJ.mol⁻¹ más inestable energéticamente (figura 41c). Este segunda estructura presenta características de agregados de tipo H y, al igual que su análogo formado por **49A**, está estabilizado por interacciones supramoleculares de

empaquetamiento aromático, como se evidenciaba en los estudios de CV-RMN (figura 38). Además, se observan interacciones $\text{CH}_{\text{fenil}} \cdots \text{O}$ entre grupo benzoato de monómeros adyacentes, con distancias de 2.40 Å para el agregado **49A**₅ y 2.73 – 2.94 Å para el agregado **49B**₅ e interacciones tipo dipolo – dipolo entre los carbonilos de los grupos benzoato.

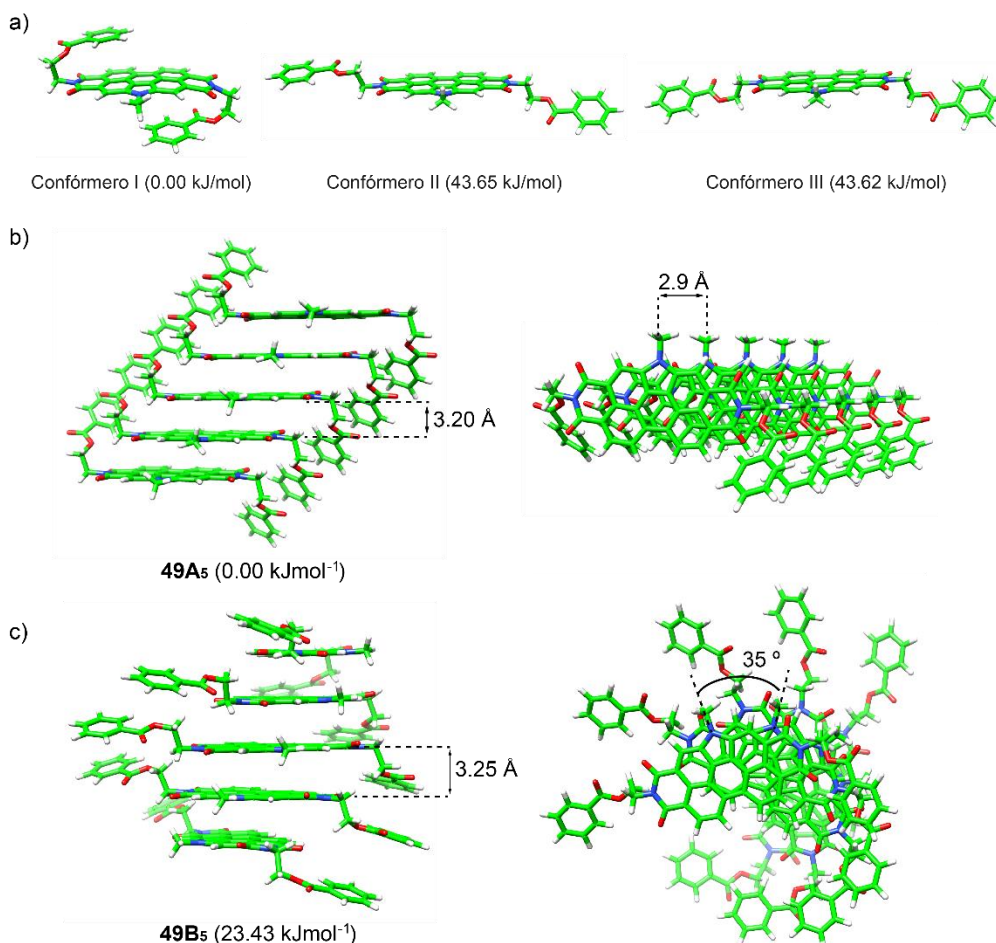


Figura 41. Geometrías de mínima energía optimizadas a nivel GFN2-xTB para los conformeros I, II y III más estables de las *N*-PBIs **49** (a) y sus respectivos pentámeros **49A**₅ y **49B**₅ (c,d).

Dada la mayor estabilidad de los agregados formados por **49A**, el estudio teórico se centró en las estructuras derivadas del mismo. Para comprender mejor el mecanismo de polimerización supramolecular presentado por este tipo de agregados, se llevaron a cabo cálculos de energías de enlace por par interaccionante ($\Delta G_{\text{enlace},n-1}$) a nivel GFN2-xTB. Los resultados obtenidos para **49A**₅, empleando *n*-hexano como disolvente y con un número *n* creciente de monómeros, muestran una rápida disminución desde el dímero ($-76.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) hasta el decámero ($-91.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). A partir de este punto, $\Delta G_{\text{enlace},n-1}$ se atenúa hasta converger en un valor de energía de $-94 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para $n = \infty$ (figura 42a). Esta tendencia demuestra el carácter cooperativo del mecanismo de polimerización supramolecular, donde la pronunciada disminución inicial corresponde con la etapa de *nucleación* y la posterior atenuación está relacionada con la etapa de *elongación*, cuando la adición de monómeros sucesivos no supone un efecto de estabilización sobre el proceso global.

Para estudiar más en detalle las propiedades optoelectrónicas de los agregados formados, se llevaron a cabo cálculos TD-DFT en conjunto con un modelo excitónico vibrónico, similar al propuesto por Spano *et al.*^{34b} Como se ha detallado anteriormente, los espectros de UV-Vis obtenidos experimentalmente muestran, para el estado molecularmente disuelto, dos bandas a 485 y 519 nm. Estas bandas corresponden a las transiciones vibrónicas A_{0-1}/A_{0-0} y se asocian con la excitación electrónica de menor energía $S_0 \rightarrow S_1$, de acuerdo con el espectro de absorción calculado para el núcleo aromático central en su estado monomérico. El espectro teórico predice dos bandas intensas a 460 y 500 nm (figura 42b), valores muy similares a los obtenidos experimentalmente, confirmando que las propiedades ópticas de **(S)-49** y **(R)-49** derivan del núcleo de *N*-PBI. Por otro lado, se ha calculado teóricamente el espectro de la especie agregada usando un modelo excitónico que considera tanto los estados de tipo Frenkel, como estados de transferencia de carga (CT). Este modelo ha demostrado ser de gran relevancia para comprender mejor las propiedades optoelectrónicas de agregados basados en PBIs.⁹⁰ El espectro calculado teóricamente para un decámero **49A**₁₀ presenta dos bandas bien diferenciadas a 430 y 600 nm, con sus correspondientes estructuras vibracionales resueltas (figura 42b). Estas características optoelectrónicas son propias de agregados de tipo J y permiten explicar la extensa banda obtenida experimentalmente en el rango de 400 a 650 nm (figura 39).

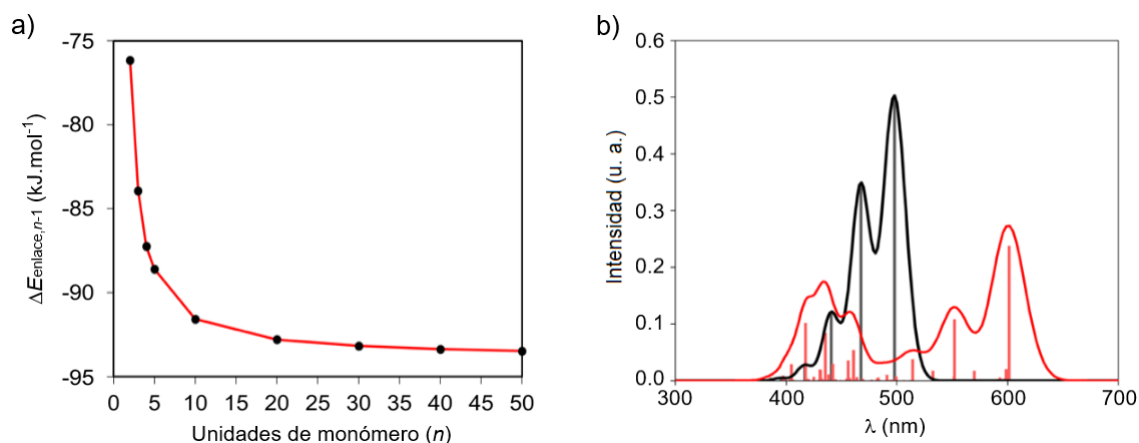


Figura 42. (a) Evolución de la energía de enlace por par interaccionante, calculada a nivel GFN2-xTB para los agregados **49A**_n en *n*-hexano, para oligómeros de hasta cincuenta unidades. (b) Espectros de absorción simulados mediante TD-DFT para el estado monomérico **49A** (en negro) y agregado **49A**₁₀ (en rojo).

Por otra parte, la decoración de los sistemas aromáticos con cadenas periféricas dotadas de elementos de asimetría permite estudiar también las propiedades quirópticas de las *N*-PBIs **(S)-49** y **(R)-49**. El mecanismo de polimerización de tipo cooperativo de estas estructuras dio pie a pensar que habría una eficiente transferencia de asimetría desde el estado monomérico al supramolecular. Además, se pueden encontrar numerosos ejemplos en la bibliografía de agregados de tipo J que dan lugar a estructuras helicoidales, como

⁹⁰ (a) Hestand, N. J.; Spano, F. C. *J. Chem. Phys.* **2015**, *143*, 244707. (b) Hong, Y.; Kim, J.; Kim, W.; Kaufmann, C.; Kim, H.; Würthner, F.; Kim, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (17), 7845 – 7857.

demuestran sus correspondientes espectros de ECD.^{71,91} Sin embargo, los resultados de ECD obtenidos para los agregados de tipo J de (*S*)-**49** y (*R*)-**49** en MCH muestran una respuesta dicróica muy débil que podría ser fácilmente confundida con ruido de fondo (figura 43a). El patrón obtenido, que presenta máximos a 260 y 591 nm y un factor de anisotropía $g_{abs} \sim 1 \times 10^{-4}$, se puede justificar con la geometría optimizada de los agregados formados por **49A**, que presenta una estructura no-helicoidal desplazada en su eje longitudinal (figura 41b). La pobre señal dicróica obtenida concuerda también con los resultados obtenidos en VCD (figura 43b), aunque contrasta con el espectro de FTIR en disolución obtenido para estas *N*-PBIs. El espectro de FTIR muestra bandas a 1714 y 1692 cm^{-1} , correspondientes a las tensiones de los carbonilos de imida y éster, respectivamente; además de bandas que se corresponden con los grupos arilalquiléter a 1218 y 1118 cm^{-1} (figura 43c). Sorprendentemente, a pesar de la fuerte emisión producida por los compuestos (*S*)-**49** y (*R*)-**49**, no se observa tampoco señal en CPL (figura 43d).

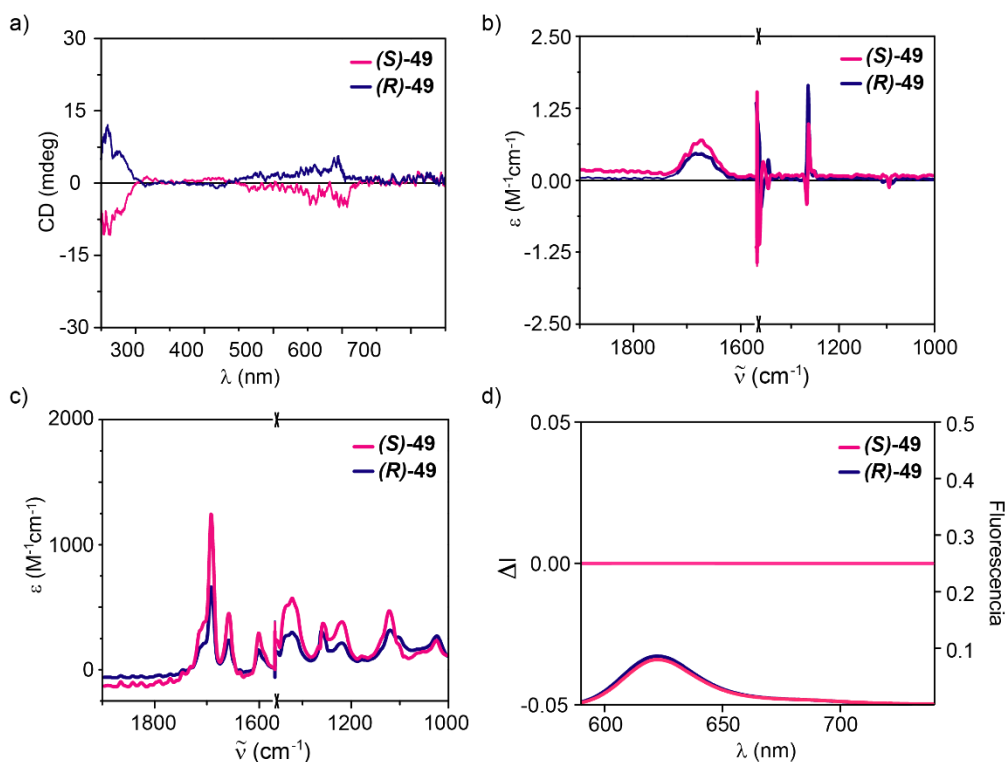


Figura 43. (a) Espectros de ECD de los enantiómeros (*S*)-**49** y (*R*)-**49** en MCH ($c_T = 50 \mu\text{M}$, 20 °C). Espectros de VCD (b), FTIR (c) y CPL (d) de los enantiómeros (*S*)-**49** y (*R*)-**49** en MCH ($c_T = 10 \mu\text{M}$, 20 °C).

Una vez llevados a cabo los estudios quirópticos, se realizaron experimentos de amplificación de asimetría para las *N*-PBIs (*S*)-**49** y (*R*)-**49**. Para los experimentos de MR, se mezclaron los enantiómeros (*S*)-**49** y (*R*)-**49** en diferentes proporciones, manteniendo la concentración constante. Los espectros registrados para las distintas mezclas (*S*)-**49**/*(R)*-**49** muestran el mismo patrón pobre y ruidoso que el obtenido para las disoluciones enantioméricamente puras (figura 44a). Además, la representación de la

⁹¹ Huber, V.; Sengupta, S.; Würthner, F. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7791 – 7807.

variación de señal dicroica a 602 nm frente al *ee* sigue una tendencia lineal (figura 44b), lo que indica la incapacidad de estas *N*-PBIs para amplificar la asimetría o la imposibilidad de detectar este fenómeno debido a la pobre respuesta dicroica obtenida. Por otro lado, los experimentos de SaS, en los que se adicionan cantidades crecientes de (*R*)-**49** sobre una disolución de **1**, mostraron un extraño efecto de estereomutación de la señal dicroica registrada para fracciones relativamente bajas de sargento quiral (figura 44c,d). La débil señal exhibida por estas moléculas podría dar a entender que este efecto puede ser un resultado aleatorio, sin embargo, se obtuvo un efecto análogo, pero opuesto, para el enantiómero (*S*)-**49**. Nuestro grupo de investigación describió un efecto similar para compuestos capaces de formar enlaces de hidrógeno intramoleculares, dando lugar a especies metaestables, que retardaban la polimerización.⁹² Sin embargo, las *N*-PBIs (*S*)-**49** y (*R*)-**49** no contienen grupos amida para formar este tipo de pseudociclos intramoleculares y su polimerización se da bajo control termodinámico. Un efecto similar se ha descrito para polímeros covalentes, donde la estereomutación se justifica considerando las diferentes preferencias energéticas de un sargento quiral cuando se encuentra adyacente a otro sargento quiral o a un soldado aquiral. La diferencia energética de estas dos situaciones puede condicionar el signo de la respuesta dicroica.⁹³

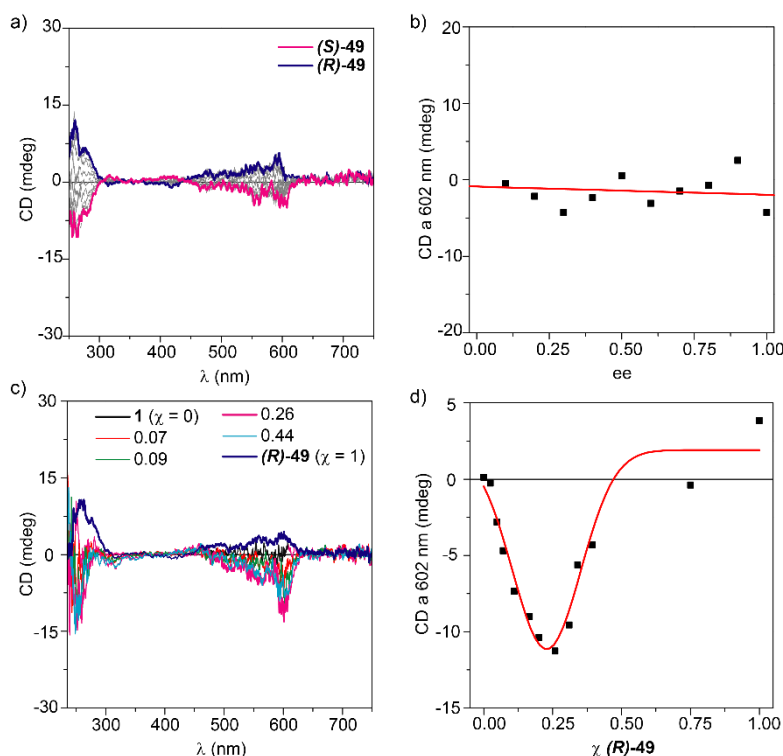


Figura 44. Espectros ECD registrados en el experimento de MR al mezclar (*R*)-**49** y (*S*)-**49** en distintas proporciones (a) junto a la variación lineal de la señal ECD a 602 nm en función del *ee* (b). Espectros ECD registrados en el experimento de SaS al mezclar **1** y (*R*)-**49** en distintas proporciones (c) junto a la variación de la señal ECD a 602 nm en función de la proporción de (*R*)-**49** (d) (MCH, $c_T = 50 \mu\text{M}$, 20°C).

⁹² (a) Valera, J. S.; Gómez, R.; Sánchez, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 510 – 514. (b) Dorca, Y.; Naranjo, C.; Ghosh, G.; Gómez, R.; Fernández, G.; Sánchez, L. *Org. Materials* **2020**, *2*, 41 – 46.

⁹³ (a) Sato, T.; Terao, K.; Teramoto, A.; Fujiki, M. *Macromolecules* **2002**, *35* (14), 5355 – 5357. (b) Nagata, Y.; Nishikawa, T.; Suginome, M. *ACS Macro Lett.* **2016**, *5* (4), 519 – 522.

Autoensamblaje de las *N*-PBIs **50**, (*S*)-**51** y (*R*)-**51**

A continuación, se estudió la familia de *N*-PBIs con el espaciador de carácter rígido y con las cadenas periféricas situadas a menor distancia del núcleo aromático. De nuevo, el primer indicio de interacción supramolecular lo encontramos en RMN (figura 45). Mediante un estudio de CV-RMN, se observa cómo, al aumentar la concentración, las señales correspondientes a los protones aromáticos del núcleo central ($\delta \sim 8.9$, 8.8 y 8.7 ppm; en verde, amarillo y azul) se desplazan a campos más altos. Igual que ocurría con las *N*-PBIs (*S*)-**49** y (*R*)-**49**, esto es indicativo de la interacción aromática entre las unidades derivadas de perileno. Además, se observa el apantallamiento del metileno adyacente al anillo pirrólico ($\delta \sim 4.9$ ppm, en rojo), consecuencia de interacciones de tipo van der Waals entre monómeros contiguos. Sin embargo, se aprecia también un leve desapantallamiento de la señal correspondiente al protón aromático de las cadenas periféricas ($\delta \sim 6.7$ ppm, en morado). Este comportamiento es debido a la proximidad entre el anillo y los carbonilos de la imida. Esto provoca una torsión del anillo, situando los oxígenos en posiciones 3 y 5 a ambos lados del plano y retirando densidad electrónica a los anillos de monómeros adyacentes.

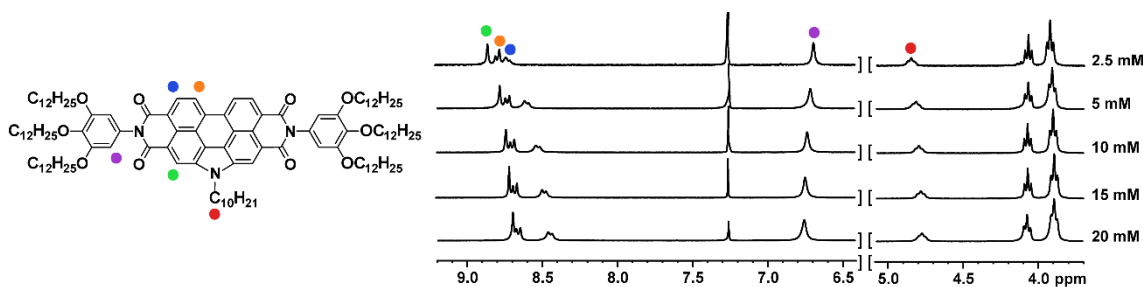


Figura 45. Espectros parciales ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , 298 K) de la *N*-PBI **50** a distintas concentraciones.

Para tratar de arrojar algo de luz sobre cómo están ordenados estos monómeros en el agregado supramolecular y el mecanismo que lleva a su formación, se estudió su comportamiento optoelectrónico por medio de espectroscopía UV-Vis. El espectro de absorción registrado en MCH ($c_T = 10 \mu\text{M}$, 20°C) presenta un aspecto totalmente diferente al observado para la anterior serie de compuestos (figura 46a). En este caso, se observa una banda más achatada centrada a 494 nm, con dos hombros a 463 y 537 nm, característica de agregados de tipo H. Al calentar esta disolución a 90°C se observa la aparición de dos bandas a 483 y 517 nm, propias del núcleo de *N*-PBI. Sin embargo, la relación de intensidad de estas bandas no coincide exactamente con la observada en disolventes buenos como el CHCl_3 o Tol, donde se alcanza un estado molecularmente disuelto (figura 46b). Esto se confirma mediante la monitorización de la absorbancia a 517 nm en función de la temperatura, que da lugar a una curva incompleta que se asemeja a una curva sigmoide, propia de mecanismos isodésmicos (figura 46a, *inset*).

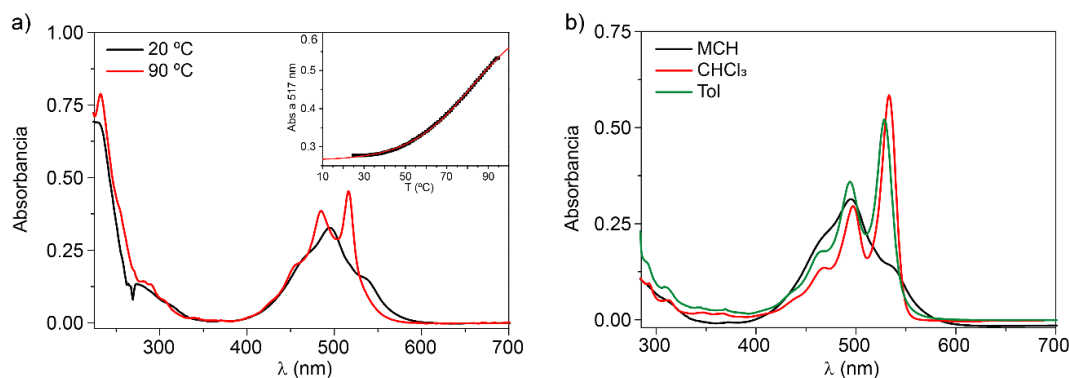


Figura 46. (a) Espectros UV-Vis de **50** a diferentes temperaturas (MCH, $c_T = 10 \mu\text{M}$). El *inset* muestra la curva incompleta de **50** correspondiente a la variación de la Abs a 517 nm. La línea roja corresponde al ajuste del modelo EQ. (b) Espectros UV-Vis de **50** en diferentes disolventes donde se observa la relación de las transiciones A_{0-1}/A_{0-0} ($c_T = 10 \mu\text{M}$, 20 °C).

Para lograr la completa desagregación de los agregados y así poder obtener los correspondientes parámetros termodinámicos derivados de su mecanismo de polimerización, se empleó Dec como disolvente, dado su mayor punto de ebullición. El espectro registrado a baja temperatura coincide con su análogo en MCH. Sin embargo, al aumentar la temperatura hasta los 100 °C, el patrón observado sí presenta la relación de intensidad característica de las especies desagregadas para las transiciones vibrónicas A_{0-1}/A_{0-0} (figura 47a).^{29a} Al igual que en el caso de las *N*-PBIs (**S**)-**49** y (**R**)-**49**, al registrar las curvas calentando y enfriando, no se aprecia histéresis, indicativo de que la polimerización supramolecular se da bajo condiciones de control termodinámico. Representando la variación de la absorbancia a 519 nm frente a la temperatura, se obtiene una curva sigmoideal propia de los mecanismos isodésmicos (figura 47b). Aplicando el modelo EQ antes mencionado⁶⁴ se obtuvieron los correspondientes parámetros termodinámicos asociados a la formación de agregados de tipo H (tabla 10). Aunque los valores de ΔH_e y ΔS son muy similares a los obtenidos para las *N*-PBIs (**S**)-**49** y (**R**)-**49**, cabe destacar que las constantes de asociación obtenidas, K_e , son un orden de magnitud superiores. Esto pone de manifiesto la mayor estabilidad de los agregados formados, debido a la penalización de la nucleación en monómeros ordenados de manera *cabeza-cola*, típica de agregados de tipo J.

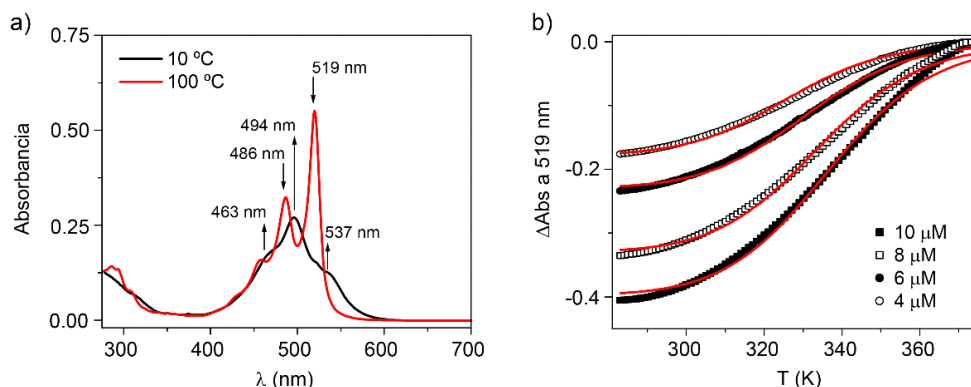


Figura 47. (a) Espectros UV-Vis de **50** a diferentes temperaturas (Dec, $c_T = 10 \mu\text{M}$). (b) Variación de la absorbancia a 519 nm de **50** en función de la temperatura a distintas concentraciones. La línea roja corresponde al ajuste del modelo EQ.

Tabla 10. Parámetros termodinámicos derivados del ajuste del modelo EQ aplicado a las curvas por temperatura de **50** y **(S)-51** en Dec.

	50	(S)-51
ΔH_e (kJ.mol ⁻¹)	-77.0 ± 0.7	-78.9 ± 0.6
ΔH_n (kJ.mol ⁻¹)	-77.0 ± 0.7	-78.9 ± 0.6
ΔS (J.K ⁻¹ .mol ⁻¹)	-137 ± 2	-141 ± 1
K_e (L.mol ⁻¹) ^a	3.7x10 ⁶	5.1x10 ⁶
K_n (L.mol ⁻¹) ^a	3.7x10 ⁶	5.1x10 ⁶
σ ^a	1	1

^aLas constantes de equilibrio para la elongación (K_e) y nucleación (K_n), así como el factor de cooperatividad, fueron calculados a 298 K.

En fluorescencia, el espectro de emisión registrado en CHCl₃ muestra las dos bandas características de los núcleos de *N*-PBIs a 586 y 630 nm, con un desplazamiento de Stokes de 53 nm. Por su parte, el espectro en MCH muestra una banda ancha, sin estructura definida y de baja intensidad centrada a 662 nm, con un gran desplazamiento de Stokes de ~160 nm (figura 48a). Este achatamiento de las bandas del espectro confirma la disposición tipo *cabeza-cabeza* de los monómeros, propia de agregados de tipo H. Además, se observa un efecto de pérdida de emisión (ACQ, *aggregation-caused quenching*) propio de estos agregados y que se puede apreciar también a simple vista (figura 48b).

La morfología de los agregados formados por **50** se visualizó mediante AFM. Para ello, se depositó una alícuota de 20 μL sobre una superficie de HOPG mediante la técnica de *spin coating*. En las imágenes obtenidas se observa la formación de nanoláminas circulares con diámetros de varias micras y alturas uniformes de ~1.6 nm. La formación de este tipo de topologías se justifica por la mayor rigidez de las cadenas periféricas respecto a las incorporadas en **1**, lo que permite una eficaz interdigitación de las cadenas alifáticas entre moléculas de hélices contiguas. Además, sobre estas estructuras laminares, se observan pequeños agregados micelares de ~450 nm de anchura y ~8.5 nm de altura (figura 48c,d).

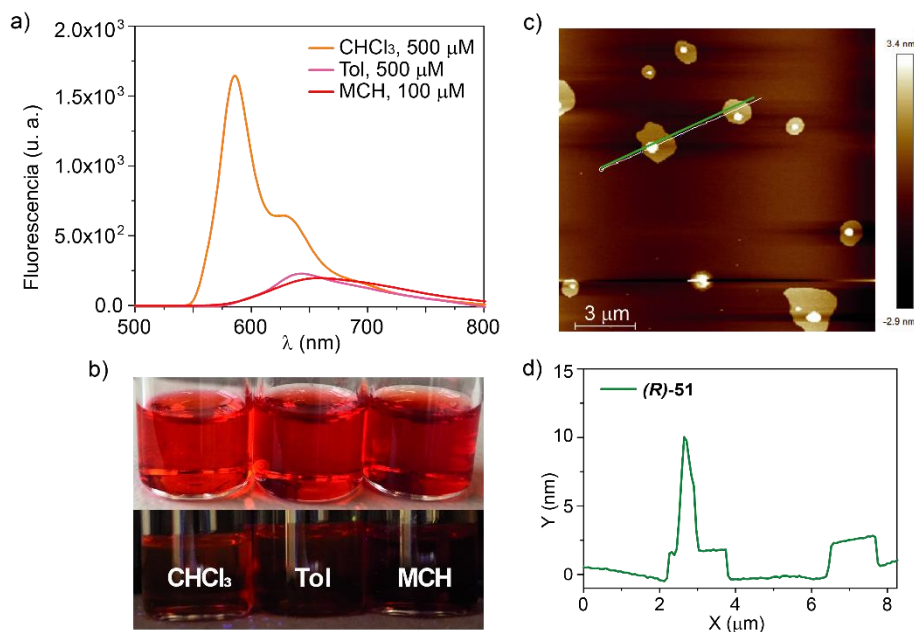


Figura 48. (a) Espectros de emisión de (*S*)-**51** en diferentes disolventes ($\lambda_{\text{exc}} = 380 \text{ nm}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$). (b) Imágenes de las disoluciones usadas en fluorescencia de (*S*)-**51** bajo irradiación UV (abajo) y sin ella (arriba) donde se aprecia el efecto de ACQ. (c) Imagen de AFM de las nanolaminas formadas por (*R*)-**51** ($c_T = 10 \text{ } \mu\text{M}$, 298 K , HOPG, *spin coating*). (d) Perfil de altura de las nanolaminas formadas por (*R*)-**51** correspondiente a la línea verde señalada en (c).

Para justificar el distinto comportamiento de esta nueva familia de *N*-PBIs con respecto a las descritas en primer lugar, el grupo del Prof. Ortí, llevó a cabo un estudio teórico acerca de las mismas. Como en el caso de los sistemas (*S*)-**49** y (*R*)-**49**, se optimizaron las geometrías de los estados monomérico y agregado a nivel GFN2-xTB⁶⁷ y, para reducir el coste computacional, se eliminaron las cadenas periféricas alquílicas presentes en las moléculas. Dado la mayor rigidez de las estructuras de **50**, (*S*)-**51** y (*R*)-**51**, únicamente se pueden dar dos confórmeros: **50A**, donde los anillos de benceno se colocan de forma eclipsada (figura 49a); y **50B**, donde se colocan de manera alternada respecto al eje longitudinal de la *N*-PBI (figura 49b). Además, los cálculos teóricos determinan que ambos confórmeros son prácticamente isoenergéticos.

A continuación, se optimizó la geometría de los pentámeros supramoleculares **50A₅** y **50B₅**, a nivel GFN2-xTB. En ambos oligómeros, los fragmentos *N*-ciclados del núcleo aromático se sitúan de la manera energéticamente más favorable, apuntando en la misma dirección, como se ha demostrado anteriormente.³⁵ El agregado **50B₅** crece de forma helicoidal con un ángulo de rotación entre monómeros de $\theta = 35.8^\circ$ y con un desplazamiento lateral de 2.90 \AA respecto al centro del núcleo aromático. Además, la distancia intermolecular entre monómeros adyacentes es de 3.20 \AA entre los sistemas de *N*-PBI, apuntando el fragmento pirrólico hacia el exterior de la hélice (figura 49d). Por su parte, **50A₅** crece de forma “lineal” con una separación de 2.43 \AA en el eje transversal de la molécula y con distancias intermoleculares de 3.35 \AA , algo superiores a su análogo formado por **50B**, (figura 49c). Además de las interacciones aromáticas entre los núcleos de *N*-PBI, la rotación de los anillos periféricos da lugar a interacciones de tipo $\text{CH}_{\text{fenil}} \cdots \text{O}$,

con distancias de 2.02 Å para **50A₅** y de 2.25 – 2.48 Å para **50B₅**. Estas interacciones explican el desapantallamiento observado en el estudio de CV-RMN para el protón aromático conforme aumenta la concentración (figura 45). Con el conjunto de estos datos, los cálculos teóricos para ambos agregados establecen que la estructura formada a partir **50B**, con los anillos colocados de manera alternada, es 18.61 kJ.mol⁻¹ más estable que su análogo formado por unidades de **50A**, con los anillos situados de forma eclipsada.

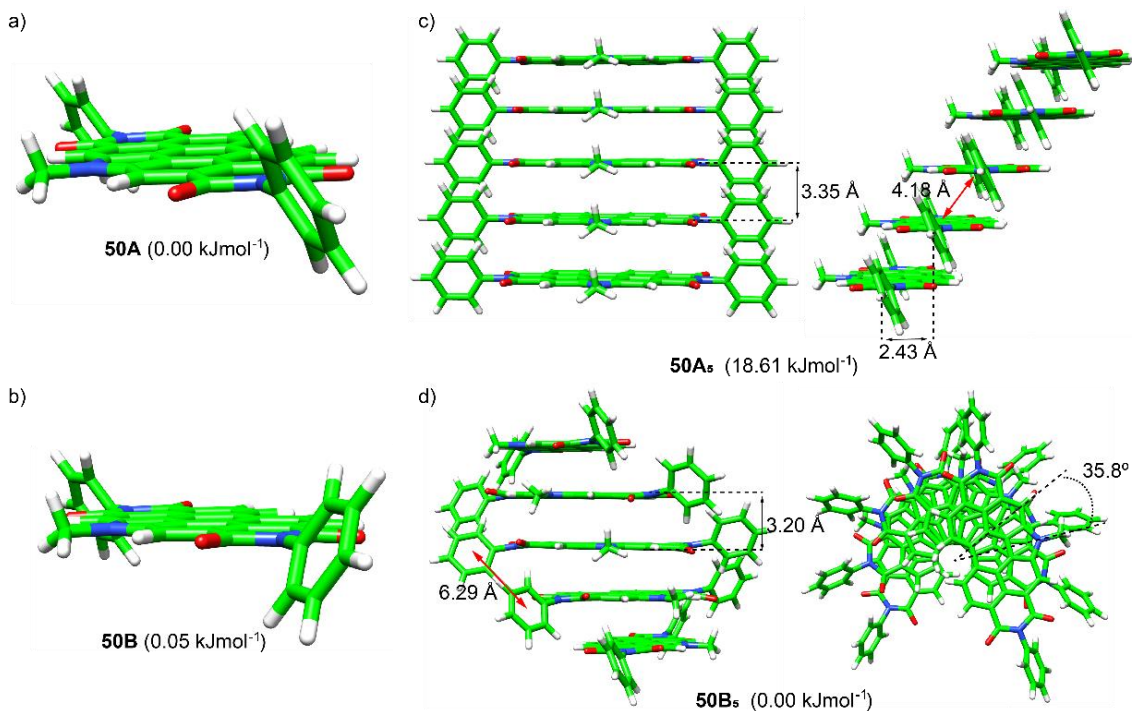


Figura 49. Geometrías de mínima energía optimizadas a nivel GFN2-xTB para los conformeros **50A** y **50B** más estables de las *N*-PBIs **x** (a,b) y sus respectivos pentámeros **50A₅** y **50B₅** (c,d).

Con el fin de indagar más en las propiedades optoelectrónicas de las *N*-PBIs **50**, (*S*)-**51** y (*R*)-**51**, se han llevado a cabo cálculos teóricos TD-DFT, junto con el modelo excitónico mencionado anteriormente^{34b} para simular los espectros de UV-Vis a partir de oligómeros de diez unidades. Para ambos decámeros **50A₁₀** y **50B₁₀**, se ha obtenido una banda de absorción ancha y con resolución vibracional. Sin embargo, el patrón obtenido para **50B₁₀** es más similar al registrado de forma experimental en Dec (figura 47a) y confirma la formación de agregados de tipo H por esta clase de estructuras (figura 50). Además, como se discutirá más adelante, los oligómeros de **50B** muestran mayor estabilidad en disolventes apolares que los formados por **50A**.

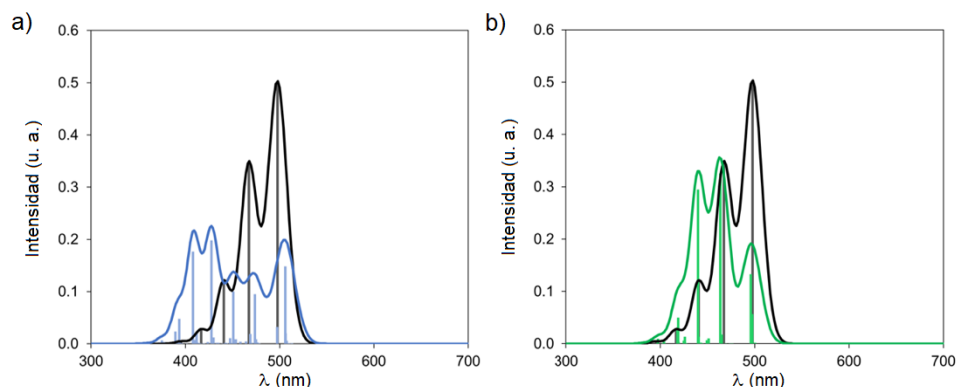


Figura 50. Espectros de absorción simulados mediante TD-DFT para los decámeros **50A**₁₀ (a, en azul) y **50B**₁₀ (b, en verde) junto al espectro optimizado de la especie monomérica de **50**.

Se ha investigado también el mecanismo de polimerización supramolecular de las *N*-PBIs **50**, (*S*)-**51** y (*R*)-**51** a través de cálculos computacionales acerca de la energía de interacción. Para ello se han simulado oligómeros de tamaño creciente de hasta cincuenta unidades monoméricas, a un nivel GFN2-xTB y en presencia de moléculas de disolvente (figura 51). Los resultados obtenidos para los agregados de tipo **50A** en tolueno muestran que $\Delta G_{\text{enlace},n-1}$ apenas varía con el tamaño del oligómero, una característica propia de mecanismos isodésimicos. Para los agregados derivados de **50B** en *n*-hexano se obtuvieron resultados similares, con una leve variación en la energía de asociación $\Delta G_{\text{enlace},n-1}$ de $\sim 5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ desde los oligómeros de $n = 2$ a $n = 5$. Esta ausencia de cooperatividad en los resultados obtenidos está provocada por la naturaleza no-direccional de las interacciones supramoleculares que estabilizan los agregados, principalmente de tipo aromático.

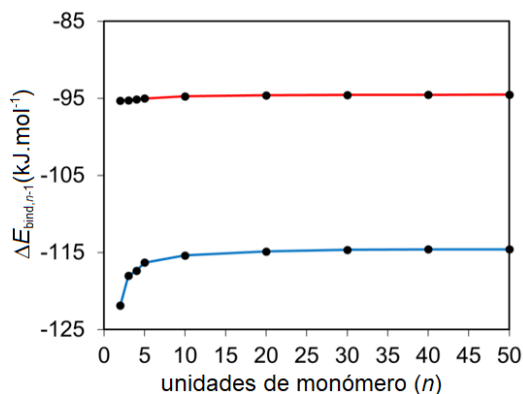


Figura 51. Evolución de la energía de enlace por par interaccionante calculada a nivel GFN2-xTB para los agregados **50A**_n en Tol (línea roja) y **50B**_n en *n*-hexano (línea azul) para oligómeros de hasta cincuenta unidades.

Al igual que en el caso de las *N*-PBIs (*S*)-**49** y (*R*)-**49**, la inclusión de elementos de asimetría en sus estructuras permite estudiar el comportamiento quirótico de (*S*)-**51** y (*R*)-**51**. La menor distancia entre los centros estereogénicos y el núcleo central respecto a los análogos quirales de **1**, permite una transferencia de asimetría más eficiente desde los monómeros al agregado. Esto se ve reflejado en la intensidad de la señal dicroica registrada en ECD usando MCH como disolvente (figura 52a). En el espectro se aprecia

un pronunciado efecto Cotton con máximos a 490 y 547 nm, puntos de corte en cero a 261, 278, 344 y 508 nm y un factor de anisotropía $g_{abs} = 3 \times 10^{-3}$. Esto implica la formación de agregados helicoidales de tipo P y M para los sistemas (**S**)-**51** y (**R**)-**51**, respectivamente.⁹⁴ El uso de espectroscopía VCD ha demostrado en los últimos años ser una herramienta quiróptica esencial para caracterizar polímeros supramoleculares helicoidales. Así, se ha confirmado la formación de este tipo de estructuras mediante VCD, donde se observa para los enantiómeros (**S**)-**51** y (**R**)-**51** un patrón vibracional que es imagen especular el uno del otro. Este patrón presenta bandas a 1700, 1665 y 1600 cm^{-1} , características de los sistemas aromáticos; y dos bandas situadas a 1233 y 1111 cm^{-1} , atribuibles a la tensión de los grupos *alcoxi* (figura 52b). Por otro lado, el fuerte efecto ACQ observado en fluorescencia resulta en una emisión de CPL nula para los agregados formados por (**S**)-**51** y (**R**)-**51** (figura 52c).

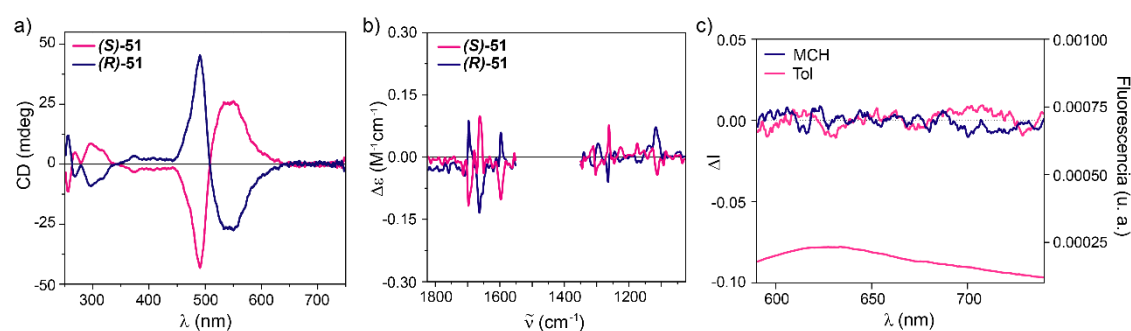


Figura 52. Espectros de ECD (a) y VCD (b) de los enantiómeros (**S**)-**51** y (**R**)-**51** en MCH ($c_T = 10 \mu\text{M}$, $20 \text{ }^\circ\text{C}$). (c) Espectros de CPL (superior) y fluorescencia (inferior) de (**S**)-**51** en MCH y Tol ($c_T = 10 \mu\text{M}$, $20 \text{ }^\circ\text{C}$).

Dada la eficiente *transferencia de asimetría* observada para los agregados de (**S**)-**51** y (**R**)-**51**, se ha estudiado la capacidad de estos sistemas para amplificar la asimetría. Llevando a cabo experimentos de MR, se ha observado una variación lineal de la señal dicróica en función del *ee* (figura 53a,b), lo que indica que estos sistemas no son capaces de dar este fenómeno de amplificación. Por otra parte, de los experimentos de SaS se han obtenido resultados similares, la adición de sargentos quirales sobre una disolución del polímero aquiral **50**, da lugar a un incremento lineal de la señal dicróica (figura 53c,d). El conjunto de estos experimentos quirópticos pone de manifiesto la buena capacidad de las *N*-PBIs (**S**)-**51** y (**R**)-**51** para dar una eficiente *transferencia de asimetría* a los agregados que forman, mientras que no son capaces de producir un efecto de *amplificación de asimetría*.

⁹⁴ Swathi, K.; Sissa, C.; Painelli, A.; Thomas, K. G. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 8281 – 8284.

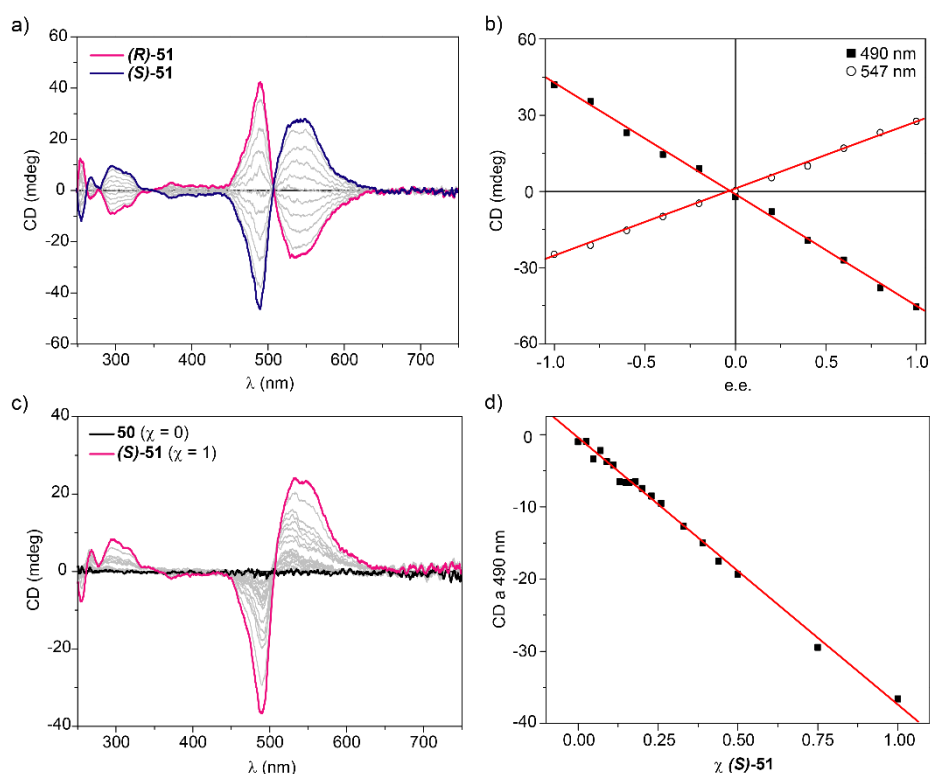


Figura 53. Espectros ECD registrados en el experimento de MR al mezclar **(R)-51** y **(S)-51** en distintas proporciones (a) junto a la variación lineal de la señal ECD a 490 y 547 nm en función del *ee* (b). Espectros ECD registrados en el experimento de SaS al mezclar **50** y **(S)-51** en distintas proporciones (c) junto a la variación lineal de la señal ECD a 490 nm en función de la proporción de **(S)-51** (d) (MCH, $c_T = 50 \mu\text{M}$, 20°C).

Complementariamente, se ha estudiado el papel del disolvente en las propiedades quirópticas de las *N*-PBIs **(S)-51** y **(R)-51**. Las interacciones soluto-disolvente influyen de manera directa en la solubilidad, reactividad y estructura de los compuestos orgánicos; y es de especial interés en el campo de los polímeros supramoleculares, ya que el disolvente es uno de los factores clave en el proceso de autoensamblaje.⁹⁵ Numerosos trabajos han descrito la gran influencia que ejercen los disolventes quirales sobre la helicidad de agregados supramoleculares formados por estructuras quirales o aquirales.⁹⁶ Sin embargo, existen pocos ejemplos en la literatura de estereomutación debida al disolvente de polímeros supramoleculares formados bajo control termodinámico.⁸⁸ En el caso de las moléculas **(S)-51** y **(R)-51**, la posible formación de dos conformeros **50A** y **50B**, prácticamente isoenergéticos, nos llevó a realizar un estudio sobre la influencia del disolvente en la helicidad de los agregados. Para investigar esta posible estereomutación, en primer lugar, se simularon las estructuras pentaméricas **50A₅** y **50B₅** incluyendo en los cálculos disolventes de diferente naturaleza, *n*-hexano, más sencillo, pero equiparable al MCH; y tolueno. Adicionalmente, se realizaron cálculos de frecuencias (tabla 11) para estimar la energía libre del proceso de agregación ($\Delta G_{\text{enlace},n-1}^{\text{disolvente}}$). En *n*-hexano, la

⁹⁵ Mabesoone, M. F. J.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (47), 19781 – 19798.

⁹⁶ (a) George, S. J.; Tomovic, Z.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3451 – 3453. (b) Isare, B.; Linares, M.; Zargarian, L.; Femandjian, S.; Miura, M.; Motohashi, S.; Vanthuyne, N.; Lazzaroni, R.; Bouteiller, L. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 173 – 177.

estabilidad relativa calculada en fase gas se conserva, siendo el agregado **50B₅** 8.30 kJ.mol⁻¹ más estable que su análogo **50A₅**. Sin embargo, los datos obtenidos en tolueno indican que el agregado formado por los monómeros en conformación eclipsada, **50A₅**, es ligeramente más estable que su congénere alternado, con una diferencia de 0.59 kJ.mol⁻¹. Estos resultados demuestran la dependencia de la estabilidad relativa de los agregados en función del disolvente. Además, al evaluar las energías libres del agregado más estable en cada uno de los disolventes, se observa que $\Delta G_{\text{enlace},n-1}^{n\text{-hexano}}$ es 3.0 kJ.mol⁻¹ más negativa que $\Delta G_{\text{enlace},n-1}^{\text{tolueno}}$, lo cual coincide con lo observado experimentalmente para MCH y Tol.

Tabla 11. Energías libres del proceso de agregación ($\Delta G_{\text{enlace},n-1}^{\text{disolvente}}$, en kJ.mol⁻¹) calculadas para los dos agregados más estables de **50** en *n*-hexano (**50B₅**) y tolueno (**50A₅**).

Agregado	$\Delta G_{\text{enlace},n-1}^{n\text{-hexano}}$	$\Delta G_{\text{enlace},n-1}^{\text{tolueno}}$
50A₅	-19.63	-24.94
50B₅	-27.93	-24.35

Por otro lado, mediante cálculos TD-DFT, se ha estudiado la influencia del tipo de agregado en el patrón de ECD de estas *N*-PBIs. Para estudiar el efecto del ángulo rotacional (θ) a lo largo de estas estructuras, se calcularon los espectros ECD para un dímero de núcleos de *N*-PBI tomando valores de θ entre 0° y 10° (figura 54). Los cálculos teóricos demuestran que, a partir de ángulos pequeños (> 2°), la señal dicroica producida es significativa. Esto sugiere que tanto los agregados helicoidales con θ grande derivados de **50B**, como aquellos agregados lineales con un valor neto de θ pequeño derivados de **50A**, son capaces de producir una señal dicroica intensa. Por lo tanto, las respuestas dicroicas opuestas observadas para las *N*-PBIs quirales (**S**)-**51** y (**R**)-**51** en MCH y Tol están respaldadas por las diferentes formas de agregar en dichos disolventes. En Tol, los cálculos teóricos han demostrado que **50A₅** autoensambla formando un agregado lineal de tipo H, dando lugar a una pequeña señal dicroica con una helicidad determinada (figura 55a); mientras que en *n*-hexano o MCH, el agregado más estable es **50B₅**, que se corresponde con una estructura helicoidal con un ángulo rotacional $\theta = 35^\circ$, y produce una señal dicroica intensa de helicidad contraria (figura 55a).

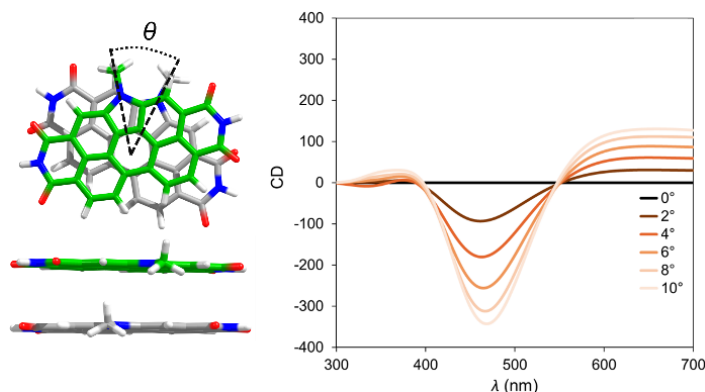


Figura 54. Espectros de ECD calculados a un nivel TD-DFT de un dímero de núcleos de *N*-PBI variando el ángulo rotacional θ .

Teniendo en cuenta todos los datos obtenidos teóricamente, se comprobó experimentalmente la existencia de estereomutación debida al disolvente de (*S*)-**51** y (*R*)-**51**. Para ello se registró un espectro de ECD en Tol en concentraciones similares a las utilizadas en MCH ($c_T = 10 \mu\text{M}$). En estas condiciones no se obtuvo respuesta dicroica, de acorde a lo observado en UV-Vis para concentraciones bajas de Tol. Por ello, se incrementó la concentración un orden de magnitud ($c_T = 100 - 500 \mu\text{M}$), observándose una señal dicroica débil, pero con un patrón contrario a la registrada en MCH (figura 55b,c), indicativo de una helicidad opuesta. Esto concuerda con los datos obtenidos en absorción y emisión en ese rango de concentraciones, donde se observa la completa agregación de estos sistemas debido al achatamiento de las bandas (figura 47a) y al efecto de ACQ (figura 48a), respectivamente.

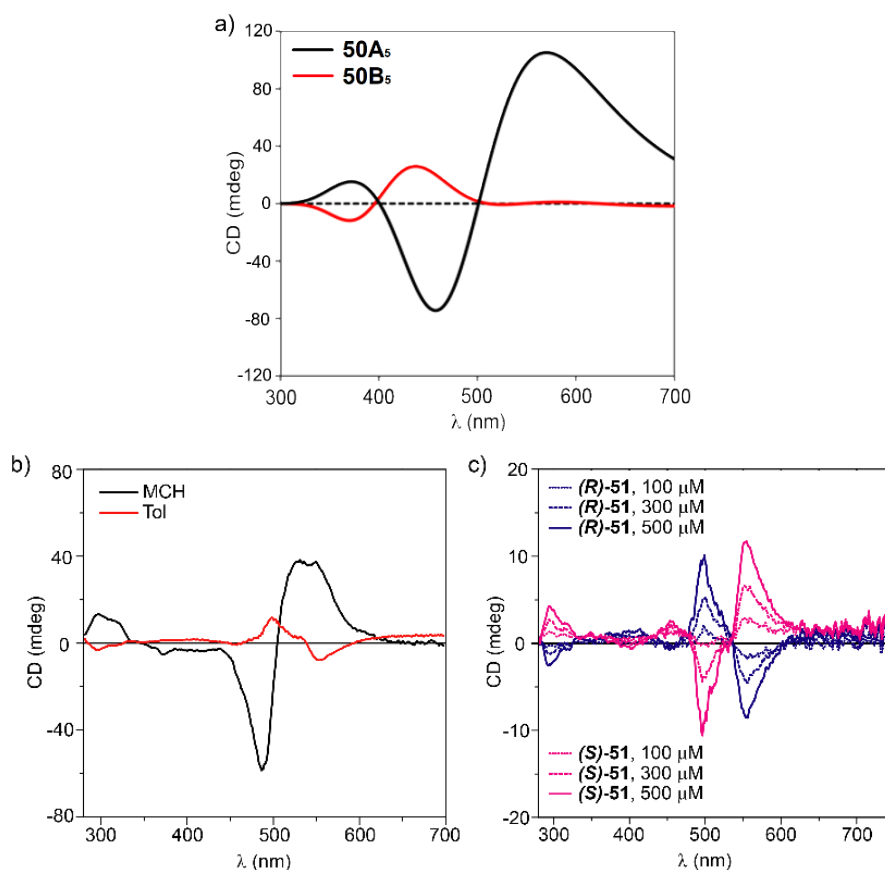


Figura 55. Espectros de ECD obtenidos teórica (a) y experimentalmente (b) para los agregados derivados de los conformeros **50A** en *n*-hexano/MCH y **50B** en Tol. (c) Espectros ECD de las *N*-PBIs (*S*)-**51** y (*R*)-**51** en Tol a distintas concentraciones ($T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$).

CONCLUSIONES

En el segundo capítulo de esta memoria se describe la síntesis y la polimerización supramolecular de las *N*-PBIs **49** – **51**. El proceso de autoensamblaje de estos compuestos está dirigido por interacciones supramoleculares no-direccionales. En el caso de los compuestos **50**, (*S*)-**51** y (*R*)-**51**, se introdujeron grupos trialcoxifenilo directamente unidos al N de las imidas; mientras que en el caso de las *N*-PBIs (*S*)-**49** y (*R*)-**49**, las cadenas periféricas se encontraban separadas por un espaciador de tipo propionato. Estas características estructurales favorecen interacciones aromáticas entre núcleos de *N*-PBI y fuerzas de van der Waals entre cadenas alquílicas vecinales. La presencia de centros estereogénicos en los compuestos (*S*)-**49**, (*R*)-**49**, (*S*)-**51** y (*R*)-**51** ha permitido estudiar las diferentes propiedades quirópticas resultantes de su polimerización supramolecular.

Los compuestos (*S*)-**49** y (*R*)-**49**, con las cadenas periféricas separadas del núcleo aromático, forman agregados supramoleculares de tipo J, muy luminiscentes, siguiendo un mecanismo cooperativo. Los experimentos con luz polarizada demuestran que no tiene apenas actividad quiróptica, debido a la ineficiente *transferencia de asimetría* desde los monómeros hasta los agregados. Además, los experimentos de SaS y MR demuestran que tampoco presenta *amplificación de simetría*. Los cálculos muestran que la libertad conformacional de las cadenas periféricas juega un papel clave en estos procesos de transferencia y amplificación de asimetría.

En contraposición, aproximar los grupos periféricos al núcleo de *N*-PBI cambia drásticamente las propiedades de los agregados formados por **50**, (*S*)-**51** y (*R*)-**51**. En este caso, la polimerización supramolecular está gobernada por un mecanismo de tipo isodésmico y da lugar a agregados de tipo H. Sin embargo, esta agregación de tipo cofacial produce un efecto de ACQ en las propiedades emisivas de estos polímeros. Las moléculas quirales, (*S*)-**51** y (*R*)-**51**, sí producen una eficiente *transferencia de asimetría*, formándose estructuras helicoidales de tipo P y M, respectivamente. Sin embargo, al igual que en el caso de (*S*)-**49** y (*R*)-**49**, los experimentos de SaS y MR demuestran que no se produce *amplificación de asimetría*.

Además, se ha descrito, experimental y teóricamente, una estereomutación controlada por el disolvente para las moléculas quirales (*S*)-**51** y (*R*)-**51**, producida por la orientación relativa de los grupos trialcoxifenilo. Por último, se ha observado por microscopía AFM las distintas morfologías que adoptan estos compuestos debido a la flexibilidad conformacional de las cadenas periféricas. Mientras que (*S*)-**49** y (*R*)-**49** producen agregados fibrilares, **50**, (*S*)-**51** y (*R*)-**51** dan lugar a estructuras bidimensionales en forma de nanoláminas.

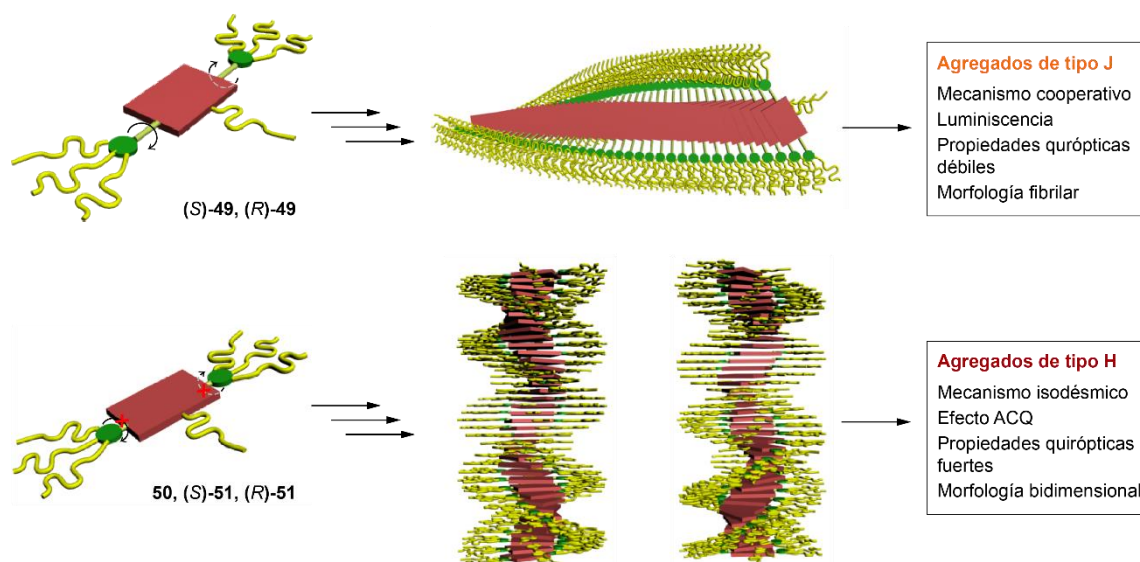


Figura 56. Resumen y comparación de las características exhibidas por los agregados de **(S)-49**, **(R)-49**, **50**, **(S)-51** y **(R)-51**.

El conjunto de estos estudios demuestra la enorme influencia que ejercen la distancia y la flexibilidad conformacional de las cadenas periféricas sobre las propiedades ópticas y quirópticas, así como sobre la morfología adoptada por los agregados, el mecanismo de polimerización o los efectos de transferencia y amplificación de asimetría. La sinergia entre los cálculos teóricos y la evidencia experimental presentados contribuyen a establecer relaciones estructura – propiedad útiles para predecir las propiedades más relevantes de nuevos polímeros supramoleculares.

PARTE EXPERIMENTAL

Técnicas generales utilizadas

Las técnicas comunes con el capítulo anterior se llevaron a cabo en los mismos equipos con el mismo procedimiento y se encuentran recogidos en la parte experimental del Capítulo 1.

Espectroscopía FTIR en disolución. Las medidas de FTIR en disolución han sido realizadas por el grupo de la Prof. Jeanne Crassous en la Universidad de Rennes. Los espectros se han realizado en un espectrómetro Jasco FSV-6000 en celdas de 200 micras a concentraciones de 0.02 – 0.03 M. Las señales se expresan en unidades de número de ondas (cm^{-1}).

Dicroísmo circular electrónico (ECD). Las medidas de ECD se han llevado a cabo con un espectrofotómetro Jasco-1500 equipado con un controlador de temperatura termoeléctrico Peltier (Jasco MCB-100).

Dicroísmo circular vibracional (VCD). Las medidas de VCD han sido realizadas por el grupo de la Prof. Jeanne Crassous en la Universidad de Rennes. Los espectros han sido recogidos en un espectrómetro Jasco FSV-6000 en celdas de 200 micras a concentraciones de 0.02 – 0.03 M.

Luminiscencia circularmente polarizada (CPL). Las medidas de CPL han sido realizadas por el grupo de la Prof. Jeanne Crassous en la Universidad de Rennes. Las medidas se han llevado a cabo usando un espectrofluoropolarímetro CPL de montaje “casero” (con la ayuda de la compañía Jasco). Las muestras han sido excitadas usando una lámpara de xenón libre de ozono 150 W LS de geometría 90° .

Fluorescencia. Las medidas de fluorescencia han sido realizadas por el grupo de la Prof. Jeanne Crassous en la Universidad de Rennes. Los espectros de fluorescencia se han llevado a cabo en un equipo Jasco FP-8300. Los cálculos de los rendimientos cuánticos y el tiempo de vida fueron realizados en la Plataforma ScanMat (UMS 2001) en Rennes. Los rendimientos cuánticos fueron calculados en un espectrómetro Hamamatsu C9920-03 equipado con una lámpara de xenón de 150 W y un detector PMA-12. Los tiempos de decaimiento fueron calculados por un detector Ocean Optics QEPro CCD. La fuente de excitación proviene de un diodo laser de picosegundos, a 375 nm operando en modo *burst* por debajo de los 10 kHz. Para las ventanas de detección, se registró la señal en el UV-Vis (350 – 950 nm) en función del tiempo, en el rango de 135 nm usando simultáneamente un detector Hamamatsu C10910-25 equipado con una unidad de *slow single sweep*. El rango de tiempos de vida medidos va desde 100 a 300 μs .

Cálculos teóricos. El espacio conformacional de las unidades simplificadas de **49** – **51**, donde se han eliminado las largas cadenas oxialquílicas de los bencenos periféricos y la cadena de decilo unida al anillo de pirrol, ha sido sustituida por una de metilo, se estudió mediante la herramienta de modelaje del conjunto confórmero-rotámero (CREST)

utilizando el programa xtb-6.3.3.⁹⁷ La geometría de los confórmeros más estables para las moléculas **49** – **51** en fase gas se llevó a cabo a un nivel teórico GFN2-xTB implementado en el programa xtb.⁶⁷ El método GFN2-xTB está basado en un Hamiltoniano similar al conocido DFTB3,⁹⁸ con una base mínima de valencia centrada en los átomos (STO-mG) e incluye una corrección por dispersión dependiente de la densidad D4. Las geometrías de mínima energía de los diferentes agregados se obtuvieron tras la relajación total de la geometría en fase gas a un nivel GFN2-xTB. Estas estructuras optimizadas se utilizaron para simular la geometría de otros agregados incluyendo el efecto del disolvente al mismo nivel teórico (GFN2-xTB) en base a la formulación generalizada de área de superficie Born (GBSA). Se llevaron a cabo cálculos de frecuencia adicionales para obtener la energía libre de Gibbs de los procesos de agregación. La energía libre por par interaccionante ($\Delta G_{\text{enlace},n-1}$) en los correspondientes disolventes se calcularon de acuerdo con la ecuación:

$$\Delta G_{\text{enlace},n-1} = \frac{G_{\text{agregado}} - n \cdot G_{\text{monómero}}}{n-1} \quad (4)$$

donde G_{agregado} es la energía libre del agregado compuesto por n unidades monoméricas y $G_{\text{monómero}}$ es la energía libre calculada para el monómero. Para comprender mejor el mecanismo de polimerización supramolecular de los compuestos **49** – **51**, se calcularon las energías de interacción en oligómeros regulares de tamaño creciente ($n = 1 - 50$ monómeros) en fase gas a un nivel GFN2-xTB. Los parámetros intermoleculares usados para construir los oligómeros regulares ideales se extrajeron de la parte central de un agregado optimizado de 50 unidades. La energía de enlace por par interaccionante $\Delta E_{\text{enlace},n-1}$ se calculó de manera similar a $\Delta G_{\text{enlace},n-1}$ según la ecuación:

$$\Delta E_{\text{enlace},n-1} = \frac{E_{\text{agregado}} - n \cdot E_{\text{monómero}}}{n-1} \quad (5)$$

donde E_{agregado} es la energía total de un agregado con n unidades monoméricas y $E_{\text{monómero}}$ es la energía calculada para el monómero.

Para entender los cambios observados experimentalmente en las propiedades ópticas de los polímeros supramoleculares formados por **49** – **51**, se usó un Hamiltoniano vibrónico similar al propuesto por Spano *et al.* para calcular los espectros UV-Vis de los agregados.^{34a} El Hamiltoniano vibrónico se puede descomponer como:

$$\hat{H} = \hat{H}_{\text{FE}} + \hat{H}_{\text{CT}} + \hat{H}_{\text{FE-CT}} \quad (6)$$

donde \hat{H}_{FE} es el Hamiltoniano para el excitón Frenkel:

$$\hat{H} = \sum_{i,\tilde{\nu}} (E_i - \Delta + \tilde{\nu} \hbar \omega_{\text{eff}}) |i, \tilde{\nu}\rangle \langle i, \tilde{\nu}| + \sum_{i,j \neq i} J_{ij} \langle \tilde{\nu}|0\rangle \langle 0|\tilde{\omega}\rangle |i, \tilde{\nu}\rangle \langle j, \tilde{\omega}| \quad (7)$$

⁹⁷ (a) Pracht, P.; Bohle, F.; Grimme, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, *22*, 7169 – 7192. (b) Bannwarth, C.; Caldeweyher, E.; Ehlert, S.; Hansen, A.; Pracht, P.; Seibert, J.; Spicher, S.; Grimme, S. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2021**; *11*:e1493.

⁹⁸ (a) Yang, Y.; Yu, H.; York, D.; Cui, Q.; Elstner, M. *J. Phys. Chem. A.* **2007**, *111* (42), 10861 – 10873. (b) Gaus, M.; Goez, A.; Elstner, M. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9* (1), 338 – 354.

donde $|i, \tilde{\nu}\rangle$ es un estado vibrónico en el que el monómero i se encuentra en el primer estado excitado (en su nivel vibracional $\tilde{\nu}$) y el resto en el estado fundamental vibracional. E_i es la energía de excitación localizada en la molécula i , donde se ha incluido la energía en el punto cero y es un desplazamiento energético de la disolución al agregado que cuenta para las interacciones de dispersión no-resonantes entre cromóforos en el agregado supramolecular. $\hbar\omega_{\text{eff}}$ es la frecuencia de la vibración efectiva intramolecular. J_{ij} corresponde al acoplamiento excitónico entre los estados excitados i y j , que está balanceado mediante integrales de Franck-Condon (FCIs) y $\langle \tilde{\nu}|0\rangle$ y $\langle 0|\tilde{\nu}\rangle$. Las FCIs dentro del modelo del oscilador armónico desplazado dependen de los factores Huang-Rhys (HR) entre los estados electrónicos involucrados.⁹⁹ En este caso, se usó el factor HR entre el estado fundamental y el primer estado electrónico S_{HR}^* .

\hat{H}_{CT} indica la diagonal hamiltoniana involucrando estados electrónicos de CT y se puede escribir como:

$$\hat{H}_{CT} = \sum_{i, \nu^+, \nu^-} (E_{CT} + (\nu^+ + \nu^-) \hbar\omega_{\text{eff}}^{CT}) (|i^+, \nu^+; (i+1)^-, \nu^-\rangle \langle i^+, \nu^+; (i+1)^-, \nu^-| + |i^-, \nu^-; (i+1)^+, \nu^+\rangle \langle i^-, \nu^-; (i+1)^+, \nu^+|) \quad (8)$$

donde $|i^+, \nu^+; (i+1)^-, \nu^-\rangle$ es un estado de CT de dos partículas con un catión (anión) localizado en la molécula i ($i+1$). E_{CT} es la energía de los estados excitados de CT entre monómeros vecinales, donde el catión (anión) se encuentra en el monómero i y el anión (catión) en $i+1$. $\hbar\omega_{\text{eff}}^{CT}$ es la frecuencia de una vibración efectiva para los estados catiónico y aniónico, asumiblemente equivalentes. ν^+ y ν^- corresponden a los niveles vibracionales de los estados catiónico y aniónico, respectivamente.

Finalmente, el término \hat{H}_{FE-CT} denota el Hamiltoniano de acoplamiento Frenkel/CT, que puede escribirse de la manera siguiente:

$$\hat{H}_{FE-CT} = \sum_{i, \tilde{\nu}} \sum_{\nu^+, \nu^-} t_e \langle \tilde{\nu}|\nu^+\rangle \langle 0|\nu^-\rangle |i, \tilde{\nu}\rangle \langle i^+, \nu^+; (i+1)^-, \nu^-| + h. c. \\ \sum_{i, \tilde{\nu}} \sum_{\nu^+, \nu^-} t_h \langle \tilde{\nu}|\nu^-\rangle \langle 0|\nu^+\rangle |i, \tilde{\nu}\rangle \langle i^-, \nu^-; (i+1)^+, \nu^+| + h. c. \quad (9)$$

donde t_e y t_h indican las integrales de transferencia de electrones y huecos, y las integrales Franck-Condon $\langle \tilde{\nu}|\nu^+\rangle$, $\langle \nu^+|\nu^-\rangle$, $\langle 0|\nu^+\rangle$ y $\langle 0|\nu^-\rangle$ dependen de los factores HR $S_{HR}^{*/+}$, $S_{HR}^{*/-}$, S_{HR}^+ y S_{HR}^- , respectivamente.

Los eigen-estados del Hamiltoniano en la ecuación 6, para los que se aplican condiciones de frontera cíclica, se pueden describir como una combinación lineal de los estados moleculares excitados de la forma siguiente:

$$|\psi_\alpha\rangle = \sum_{i, \tilde{\nu}} C_{i, \tilde{\nu}}^\alpha |i, \tilde{\nu}\rangle + \sum_i \sum_{\nu^+, \nu^-} C_{i^+, \nu^+; (i+1)^-, \nu^-}^\alpha |i^+, \nu^+; (i+1)^-, \nu^-\rangle \quad (10)$$

donde los coeficientes $C_{i, \tilde{\nu}}^\alpha$ y $C_{i^+, \nu^+; (i+1)^-, \nu^-}^\alpha$ se obtienen mediante la diagonalización del Hamiltoniano. El número máximo de niveles vibracionales ($\tilde{\nu}$, ν^+ y ν^-) se fijó en 5 porque produce una buena convergencia del espectro de absorción calculado sin comprometer el tamaño del Hamiltoniano vibrónico. El espectro de absorción homogéneo $A(E)$ se deriva de la suma de todos los eigen-estados $|\psi_\alpha\rangle$ del agregado Hamiltoniano como:

⁹⁹ May, V.; Kühn, O. *Charge and Energy Transfer Dynamics in Molecular Systems*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011.

$$A(E) = \sum_{\alpha} f_{\alpha} W_{LS}(E_{\alpha} - E) \quad (11)$$

donde el oscilador de fuerza f_{α} se evalúa como $f_{\alpha} = (2/3)E_{\alpha}|\langle\psi_{\alpha}|\hat{\mu}|G\rangle|^2$. E_{α} es la energía del eigen-estado $|\psi_{\alpha}\rangle$, $|G\rangle$ indica el estado donde todas las moléculas se encuentran en su estado fundamental, y $\hat{\mu}$ corresponde al operador momento dipolar eléctrico. Finalmente, $W_{LS}(E_{\alpha} - E)$ representa la función Gaussiana de forma.

Tabla 12. Parámetros (en eV) usados en el Hamiltoniano vibrónico empleado para calcular el espectro UV-Vis de los oligómeros supramoleculares **49A₁₀**, **50A₁₀** y **50B₁₀**.

Parámetros	49A₁₀	50A₁₀	50B₁₀
E_i	2.38	2.38	2.38
Δ	0.200	0.050	0.000
$\hbar\omega_{\text{eff}} = \hbar\omega_{\text{eff}}^{CT}$	0.161	0.161	0.161
J_{ij}	0.059	0.077	0.062
S_{HR}^{*a}	0.690	0.690	0.690
E_{CT}	2.58	2.58	2.58
t_e	0.101	-0.077	0.048
t_h	0.154	-0.070	0.002
$S_{HR}^{+} = S_{HR}^{-a}$	0.440	0.440	0.440
$S_{HR}^{*/+} = S_{HR}^{*/-a,b}$	0.028	0.028	0.028

^aLos factores HR son dimensionales. ^b $S_{HR}^{*/+}$ está computado como

$$S_{HR}^{*/+} = (\sqrt{S_{HR}^{*}} - \sqrt{S_{HR}^{+}})^2.$$

La tabla 12 presenta todos los parámetros usados para el Hamiltoniano vibrónico. La mayoría de estos parámetros están evaluados usando datos obtenidos a partir de cálculos DFT y TD-DFT en especies monoméricas y diméricas del núcleo de *N*-PBI. Los cálculos DFT se llevaron a cabo con el paquete de programa Gaussian 16 A.03.¹⁰⁰ La energía E_i de la primera transición electrónica $S_0 - S_1$ se ha estimado a partir de la optimización del monómero a un nivel TD-DFT con función B3LYP¹⁰¹ y con base 6-31G^{**}.¹⁰² La energía en fase gas se corrigió para tener en cuenta el efecto de los disolventes (*n*-hexano) mediante una aproximación PCM.¹⁰³ La energía adiabática E_{CT} no fue predicha correctamente mediante cálculos B3LYP y se fijó 0.2 eV sobre la transición energética $S_0 - S_1$ de acuerdo con los cálculos adiabáticos recientes llevados a cabo por Negri y

¹⁰⁰ Frisch, M. J *et al.* *Gaussian 16, Revision A.03*; Gaussian, Inc., 2016.

¹⁰¹ (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785 – 789. (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648 – 5652. (c) Chai, D.; Head-Gordon, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615 – 6620. (d) Stein, T.; Kronik, L.; Baer, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (8), 2818 – 2820.

¹⁰² Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; Defrees, D. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654 – 3665.

¹⁰³ (a) Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94* (7), 2027 – 2094. (b) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (8), 2999 – 3093.

colaboradores.¹⁰⁴ La frecuencia efectiva $\hbar\omega_{\text{eff}}$ y el factor S_{HR}^* se derivaron del espectro de absorción experimental de los compuestos **49** (monómero), de acuerdo con Spano y colaboradores.^{34a} $\hbar\omega_{\text{eff}}^{CT}$ se asumió igual a $\hbar\omega_{\text{eff}}$ y los factores HR iónicos (S_{HR}^+ y S_{HR}^-) se computaron para reproducir la energía de relajación de las especies iónicas (λ_{rel}^+ y λ_{rel}^-) a nivel B3LYP/6-31G^{**} de acuerdo con $\lambda_{\text{rel}}^+ = S_{HR}^+ \hbar\omega_{\text{eff}}^{CT}$ y $\lambda_{\text{rel}}^- = S_{HR}^- \hbar\omega_{\text{eff}}^{CT}$. Los parámetros intermoleculares (J_{ij} , t_e y t_h) fueron evaluados usando los dímeros centrales extraídos de los pentámeros (**49A₅**, **50A₅** y **50B₅**) previamente optimizados a un nivel GFN2-xTB. Ya que a un nivel GFN2-xTB se tiende a infravalorar la separación intermolecular en los agregados π , la separación intermolecular entre los núcleos de *N*-PBI se elongaron ligeramente hasta 3.5 Å manteniendo la misma orientación. Con la base de estos dímeros corregidos, se llevaron a cabo cálculos TD-DFT a un nivel B3LPY/6-31G^{**} en *n*-hexano para estimar el acoplamiento excitónico intermolecular usando la aproximación de Curutchet y Mennucci.¹⁰⁵ Las integrales de transferencia de electrones y huecos fueron computadas empleando el método de proyección propuesto por Baumeier *et al.* usando los datos obtenidos a partir de los cálculos B3LYP/6-31G^{**}.¹⁰⁶ En el método de proyección, los orbitales moleculares del dímero se proyectan en base a los orbitales moleculares de la molécula aislada.

Los espectros de ECD de los monómeros **49** – **51** y de los oligómeros relacionados se calcularon a nivel B3LYP/6-31G^{**} mediante la convolución de los estados excitados singlete más bajos con la función Gaussiana de ensanchamiento FWHM = 0.2 eV.

¹⁰⁴ Canola, S.; Bagnara, G.; Dai, Y.; Ricci, G.; Calzolari, A.; Negri, F. *J. Chem. Phys.* **2021**, *154*, 124101.

¹⁰⁵ Curutchet, C.; Mennucci, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (47), 16733 – 16744.

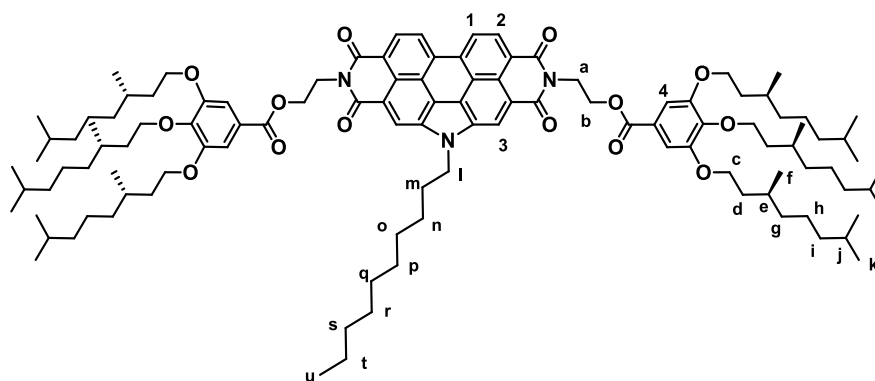
¹⁰⁶ Baumeier, B.; Kirkpatrick, J.; Andrienko, D. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 11103 – 11113.

Síntesis y caracterización

Síntesis de los derivados de *N*-PBI (*S*)-**49**, (*R*)-**49**, **50**, (*S*)-**51** y (*R*)-**51**. Procedimiento general.

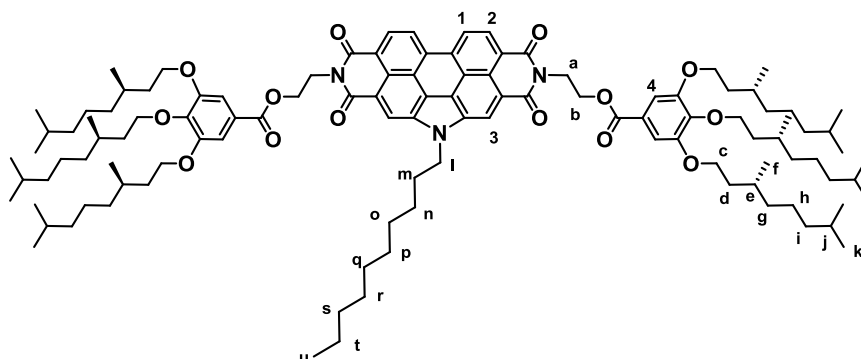
Se introduce una mezcla del anhídrido **69** (1.0 eq.), las aminas (*S*)-**58**, (*R*)-**58**, **65**, (*S*)-**66** o (*R*)-**66** (2.2 eq.), Zn(OAc)₂ (1.0 eq.) e imidazol (8 g/mmol) en un vial de microondas de 10 mL. Tras tres ciclos de argón/vacío, la mezcla de compuestos se hace reaccionar en un reactor de microondas (165 °C, 35 min). El crudo de reacción se redissuelve en CH₂Cl₂ y se lava con una disolución saturada de NaCl. Las fases orgánicas se secan sobre MgSO₄, se filtran y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna.

(*S,S,S*)-(5-Decil-1,3,7,9-tetraoxo-1*H*-pirido[3',4',5':4,5]nafto[2,1,8-*cde*]pirido[3',4',5':4,5]nafto[8,1,2-*ghi*]isoindol-2,8(3*H*,5*H*,7*H*,9*H*)-diil)bis(etano-2,1-diil)bis(3,4,5-tris(((*S*)-3,7-dimetiloctil)oxi)benzoato) ((*S*)-49**)**



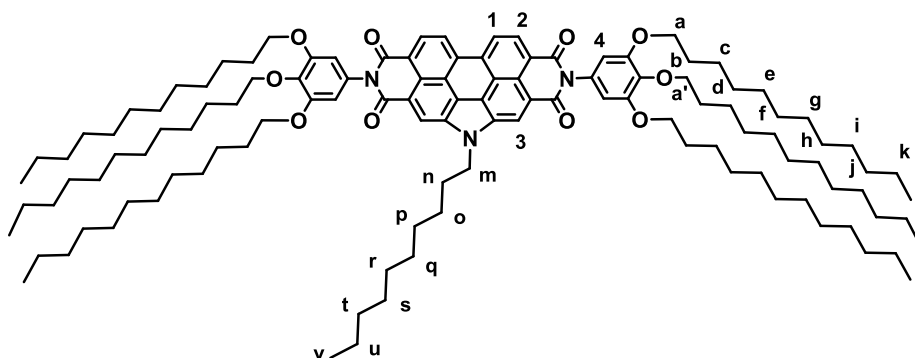
La *N*-PBI (*S*)-**49** se obtuvo como un sólido rojo tras su purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂). Rendimiento: 25 %. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.89 (2H, H₃, s), 8.81 (2H, H₁, d, *J* = 8.1 Hz), 8.74 (2H, H₂, d, *J* = 8.1 Hz), 7.25 (4H, H₄, s), 4.84 (2H, H_l, t, *J* = 7.2 Hz), 4.81 (4H, H_b, t, *J* = 5.1 Hz), 4.72 (4H, H_a, t, *J* = 5.1 Hz), 4.07 – 3.91 (12H, H_c, m), 2.21 – 2.08 (2H, H_m, m), 1.89 – 1.72 (6H, H_e, m), 1.71 – 1.40 (24H, H_{d+g}, m), 1.40 – 1.02 (44H, H_{(h-j)+(n-t)}, m), 0.95 – 0.76 (57H, H_{f+k+u}, m). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 166.5, 165.1, 163.9, 152.9, 142.3, 134.9, 132.9, 127.8, 124.7, 124.6, 124.0, 122.2, 121.9, 121.6, 119.6, 119.0, 108.1, 77.4, 71.8, 67.4, 62.7, 39.7, 39.5, 39.4, 37.6, 37.5, 37.4, 36.5, 31.9, 31.8, 30.0, 29.8, 29.6, 29.3, 28.1, 27.4, 24.9, 24.8, 22.8, 22.7(4), 22.7(1), 19.7, 14.2. FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) 2954, 2925, 2868, 1692, 1658, 1598, 1560, 1464, 1430, 1383, 1359, 1318, 1255, 1214, 1117, 1024, 869, 803, 763, 739. HRSM (MALDI-TOF, masas exactas) *m/z* para C₁₁₂H₁₆₅N₃O₁₄ [M]⁺ calculada, 1776.2292; encontrada, 1801.3782.

(*R,R,R*)-(5-Decil-1,3,7,9-tetraoxo-1*H*-pirido[3',4',5':4,5]nafto[2,1,8-*cde*]pirido[3',4',5':4,5]nafto[8,1,2-*ghi*]isoindol-2,8(3*H*,5*H*,7*H*,9*H*)-diil)bis(etano-2,1-diil)bis(3,4,5-tris((*R*)-3,7-dimetiloxtil)oxi)benzoato) ((*R*)-49)



La *N*-PBI (**R**)-49 se obtuvo como un sólido rojo tras su purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CHCl₃). Rendimiento: 19 %. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.89 (2H, H₃, s), 8.82 (2H, H₁, d, *J* = 8.1 Hz), 8.75 (2H, H₂, d, *J* = 8.1 Hz), 7.25 (4H, H₄, s), 4.84 (2H, H₁, t, *J* = 7.0 Hz), 4.81 (4H, H_b, t, *J* = 5.0 Hz), 4.72 (4H, H_a, t, *J* = 5.0 Hz), 4.06 – 3.92 (12H, H_c, m), 2.20 – 2.09 (2H, H_m, m), 1.89 – 1.75 (6H, H_e, m), 1.72 – 1.40 (24H, H_{d+g}, m), 1.40 – 1.01 (44H, H_{(h-j)+(n-t)}, m), 0.91 – 0.80 (57H, H_{f+k+u}, m). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 166.5, 165.1, 164.0, 152.9, 142.3, 134.9, 132.9, 127.8, 124.7, 124.0, 122.2, 121.9, 121.6, 119.6, 119.1, 108.1, 77.4, 71.8, 67.4, 62.8, 39.6, 39.5, 39.4, 37.6, 37.5, 37.4, 36.5, 31.9, 31.8, 30.0, 29.8, 29.6, 29.3, 28.1, 27.4, 24.9, 24.8, 22.8, 22.7(4), 22.7(1), 19.7, 14.2. FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) 2954, 2925, 2869, 1692, 1658, 1599, 1560, 1464, 1430, 1383, 1358, 1318, 1255, 1214, 1107, 1024, 869, 804, 763, 739. HRSM (MALDI-TOF, masas exactas) para C₁₁₂H₁₆₅N₃O₁₄ [M]⁺ calculada, 1776.2292; encontrada, 1776.2285.

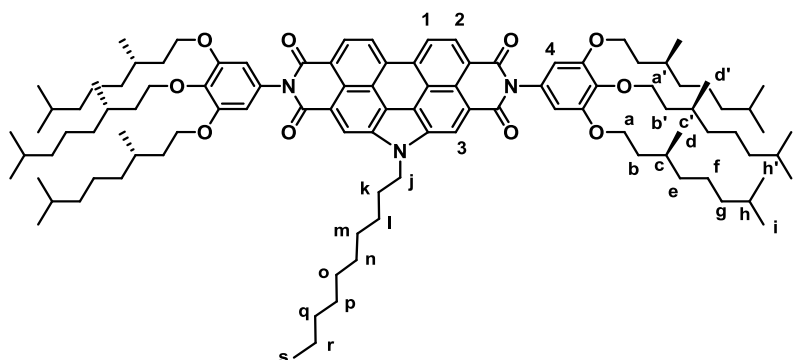
5-Decil-2,8-bis(3,4,5-tris(dodeciloxi)fenil)-1*H*-pirido[3',4',5':4,5]nafto[2,1,8-*cde*]pirido[3',4',5':4,5]nafto[8,1,2-*ghi*]isoindol-1,3,7,9(2*H*,5*H*,8*H*)-tetraona (50)



La *N*-PBI **50** se obtuvo como un sólido rojo oscuro tras su purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 10/0.05). Rendimiento: 76 %. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.76 (2H, H₃, s), 8.71 (2H, H₁, d, *J* = 8.0 Hz), 8.56 (2H, H₂, d, *J* = 8.0 Hz), 6.73 (4H, H₄, s), 4.80 (2H, H_m, t, *J* = 6.1 Hz), 4.07 (4H, H_a, t, *J*

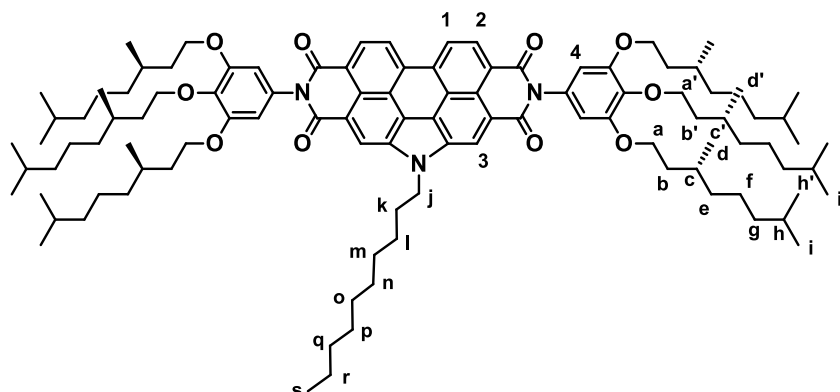
= 6.6 Hz), 3.91 (8H, H_a, t, *J* = 6.6 Hz), 2.12 – 2.00 (2H, H_n, m), 1.90 – 1.70 (12H, H_b, m), 1.49 – 1.11 (122H, H_{(c-k)+(o-u)}, m), 0.94 – 0.76 (21H, H_{l+v}, m). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 165.0, 163.7, 153.8, 138.2, 134.2, 132.0, 130.9, 127.5, 123.9, 123.5, 122.4, 121.7, 120.9, 118.6, 118.0, 107.3, 77.4, 73.6, 69.3, 32.1, 32.0, 31.9, 31.7, 30.7, 30.1, 30.0, 29.9, 28.8(9), 28.8(7), 29.7, 29.6(3), 29.6(1), 29.5, 29.4(9), 29.4(2), 29.3, 29.2, 27.2, 26.4, 26.3, 22.9, 22.8, 22.7, 14.3, 14.2, 14.1. FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) 2923, 2854, 1702, 1666, 1602, 1505, 1467, 1438, 1425, 1380, 1305, 1235, 1175, 1116, 804, 740, 711. HRSM (MALDI-TOF, masas exactas) para C₁₁₈H₁₈₂N₃O₁₀ [M+H]⁺ calculada, 1801.3747; encontrada, 1801.3782.

5-Decil-2,8-bis(3,4,5-tris(((S)-3,7-dimetiloxil)fenil)-1H-pirido[3',4',5':4,5]nafta [2,1,8-cde]pirido[3',4',5':4,5]nafto[8,1,2-ghi]isoindol-1,3,7,9(2H,5H,8H)-tetraona ((S)-51)



La *N*-PBI (**(S)-51**) se obtuvo como un sólido rojo oscuro tras su purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 10/0.05). Rendimiento: 22 %. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.83 (2H, H₃, s), 8.77 (2H, H₁, d, *J* = 8.0 Hz), 8.67 (2H, H₂, d, *J* = 8.0 Hz), 6.72 (4H, H₄, s), 4.83 (2H, H_j, t, *J* = 6.8 Hz), 4.17 – 4.03 (4H, H_{a'}, m), 3.97 (8H, H_a, t, *J* = 6.3 Hz), 2.14 – 2.03 (2H, H_k, m), 2.00 – 1.74 (8H, H_{b'+c'+h'}, m), 1.72 – 1.45 (16H, H_{b+c+h}, m), 1.43 – 1.07 (50H, H_{(e-g)+(l-r)}, m), 0.99 (6H, H_{d'}, d, *J* = 6.6 Hz), 0.93 – 0.87 (24H, H_{d+i'}, m), 0.85 (24H, H_i, d, *J* = 6.6 Hz), 0.8 (3H, H_s, t, *J* = 7.0 Hz). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 165.1, 163.8, 153.9, 138.2, 134.3, 132.2, 130.9, 127.6, 124.1, 123.6, 122.4, 121.8, 121.1, 118.8, 118.2, 107.2, 77.4, 71.8, 67.6, 39.6, 39.5, 37.8, 37.7, 37.6(4), 37.6(1), 36.6, 31.9, 31.7, 30.1, 30.0, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 28.2, 28.1, 27.2, 24.9, 24.8, 22.9, 22.8(6), 22.8(2), 22.7, 22.6, 19.8, 19.6, 14.2. FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) 2955, 2927, 2870, 1702, 1665, 1602, 1504, 1467, 1439, 1424, 1398, 1383, 1366, 1304, 1239, 1174, 1114, 804, 740, 712. HRSM (MALDI-TOF, masas exactas) para C₁₀₆H₁₅₇N₃O₁₀ [M+H]⁺ calculada, 1633.1869; encontrada, 1633.1792.

5-Decil-2,8-bis(3,4,5-tris(((*R*)-3,7-dimetiloxil)oxi)fenil)-1*H*-pirido[3',4',5':4,5]nafta [2,1,8-*cde*]pirido[3',4',5':4,5]nafto[8,1,2-*ghi*]isoindol-1,3,7,9(2*H*,5*H*,8*H*)-tetraona ((*R*)-51)



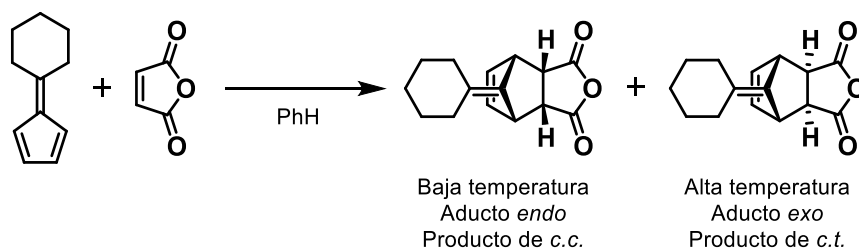
La *N*-PBI (***R***-51) se obtuvo como un sólido rojo oscuro tras su purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 10/0.05). Rendimiento: 45 %. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 8.82 (2H, H₃, s), 8.76 (2H, H₁, d, *J* = 8.0 Hz), 8.65 (2H, H₂, d, *J* = 8.0 Hz), 6.73 (4H, H₄, s), 4.83 (2H, H_j, t, *J* = 6.8 Hz), 4.17 – 4.03 (4H, H_a, m), 3.97 (8H, H_a, t, *J* = 6.3 Hz), 2.14 – 2.03 (2H, H_k, m), 2.00 – 1.75 (8H, H_{b'+c'+h'}, m), 1.73 – 1.44 (16H, H_{b+c+h}, m), 1.43 – 1.08 (50H, H_{(e-g)+(l-r)}, m), 0.99 (6H, H_{d'}, d, *J* = 6.6 Hz), 0.94 – 0.87 (24H, H_{d+i'}, m), 0.85 (24H, H_i, d, *J* = 6.6 Hz), 0.8 (3H, H_s, t, *J* = 7.0 Hz). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 165.2, 163.9, 153.9, 138.2, 134.5, 132.6, 131.0, 127.8, 124.3, 123.8, 122.5, 121.9, 121.4, 119.1, 118.5, 107.2, 77.4, 71.9, 67.6, 39.6, 39.5, 37.8, 37.7, 37.6(1), 37.6(0), 36.6, 31.9, 30.1, 30.0, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 28.2, 28.1, 27.2, 24.9, 24.8, 22.9, 22.8(6), 22.8(2), 22.7(5), 22.7(1), 19.8, 19.7, 14.2. FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) 2954, 2925, 2869, 1699, 1663, 1600, 1559, 1503, 1466, 1438, 1424, 1398, 1380, 1366, 1303, 1233, 1174, 1172, 1112, 1048, 999, 968, 902, 843, 804, 740, 711, 685. HRSM (MALDI-TOF, masas exactas) para C₁₀₆H₁₅₇N₃O₁₀ [M+H]⁺ calculada, 1633.1869; encontrada, 1633.1947.

CAPÍTULO 3

*Polimerización supramolecular de sistemas π -extendidos
basados en PBIs fusionadas.*

ANTECEDENTES

En 1935, Elmer P. Kohler y John Kable reportaron un ejemplo más¹⁰⁷ de la transformación que años antes habían descrito Otto Diels y Kurt Alder,¹⁰⁸ premios nobel de Química en 1950 por la reacción que llevaría sus nombres. Se trataba de la cicloadición entre el 6,6-pentametilfulveno y el anhídrido maleico (esquema 12) para dar lugar a un producto tricíclico que, sorprendentemente, se disociaba en los correspondientes productos de partida. Dos años más tarde, el propio Alder publicó, junto a Gerhard Stein, una revisión acerca de la geometría de las reacciones entre dienos y dienófilos, introduciendo los términos *endo* y *exo*.¹⁰⁹ Sin embargo, no fue hasta 1944, cuando Robert B. Woodward y Harold Baer profundizarían en la reacción de Kohler y Kable para establecer una relación entre ambas publicaciones.¹¹⁰ Al repetir el experimento, se dieron cuenta de que el aducto *endo* se formaba rápidamente cuando la reacción se llevaba a cabo a temperatura ambiente y que, con el paso del tiempo, este compuesto terminaba disociándose en los productos de partida. Por otro lado, si la reacción de condensación tenía lugar a temperaturas superiores, se formaba el aducto *exo*, que era estable a altas temperaturas y durante largos periodos de tiempo. También observaron que la formación del producto *exo* se favorecía con tiempos de reacción más largos utilizando condiciones de temperatura ambiente. Todo esto dio lugar a lo que hoy conocemos como productos de *control cinético (c.c.)* y *control termodinámico (c.t.)*.



Esquema 12. Aductos Diels-Alder obtenidos en función de las condiciones de reacción.

Controlar las reacciones cinéticas o termodinámicas que tienen lugar durante una transformación química implica también controlar la composición de la mezcla final de los productos de reacción. Esto es crucial cuando ambas rutas conducen a compuestos diferentes que dependen de las condiciones de reacción (temperatura, presión, disolvente, etc.). Como se puede observar en el correspondiente diagrama de energía (figura 57), siempre que la energía de activación de las dos rutas sea diferente, la reacción ocurrirá en el sentido del control cinético, ya que tiene una menor energía de activación. Si en el sistema existe suficiente energía para que este producto de *c.c.* se disocie en los productos de partida, también se formará una pequeña fracción de producto de *c.t.* Sin embargo, la energía necesaria para que el producto de *c.t.* se disocie es muy elevada, por lo que, al contrario que con el producto de *c.c.*, su formación es un proceso irreversible. De este modo, la formación de productos de *c.c.* está favorecida a bajas temperaturas y tiempos

¹⁰⁷ Kohler, E. P.; Kable, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57 (5), 917 – 918.

¹⁰⁸ Diels, O.; Alder, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, 62 (8), 2081 – 2087.

¹⁰⁹ Alder, K.; Stein, G. *Angew. Chem.* **1937**, 50 (8), 510 – 519.

¹¹⁰ Woodward, R. B.; Baer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66 (4), 645 – 649.

cortos de reacción, mientras que la de productos de *c.t.* se dará más favorablemente a altas temperaturas y tiempos de reacción largos.

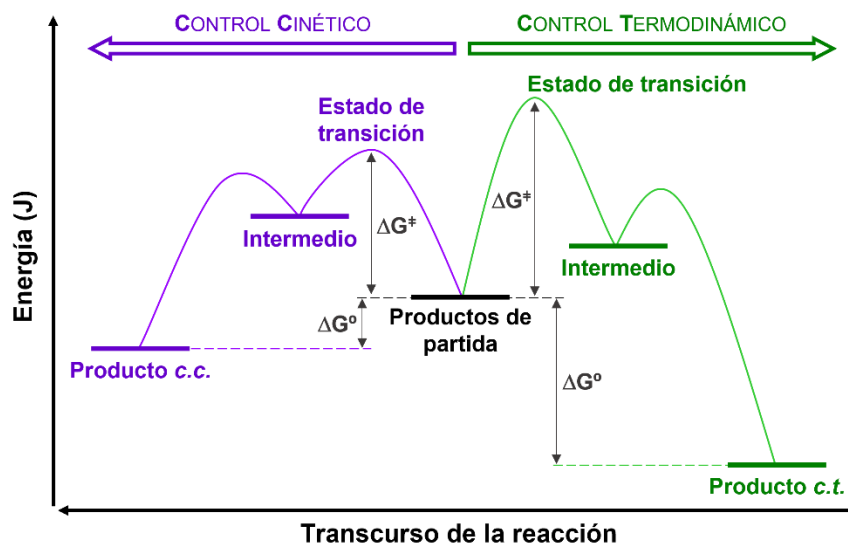


Figura 57. Diagrama de energía de una reacción donde se da el fenómeno de *pathway complexity*.

Este fenómeno, reportado por Woodward y Baer, no es exclusivo de las reacciones tipo Diels-Alder, sino que lo encontramos en un buen número de reacciones distintas. Algunos ejemplos significativos son las adiciones nucleófilas a carbonilos α,β -insaturados o las isomerizaciones de alquenos. También se encuentra presente en reacciones tan importantes como las que tienen que ver con la química de enolatos. En este último caso, es muy importante el control sobre las condiciones de reacción, tanto temperatura, como disolvente o, incluso, de las dimensiones del reactivo elegido. Este fenómeno por el que se pueden formar distintos compuestos a partir de los mismos productos de partida en función de las condiciones de reacción se le conoce como “complejidad de caminos” (*pathway complexity* en inglés). Este proceso está presente en otros ámbitos de la naturaleza, como la formación de distintas fases en semiconductores orgánicos o en el estudio del plegamiento incorrecto de proteínas, que puede desencadenar en enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson o el Alzheimer.

En el campo de la Química Supramolecular también encontramos este fenómeno tan interesante, y en la última década se ha convertido en un área muy prometedora de cara a establecer relaciones estructura-propiedad en los diferentes polímeros supramoleculares. Aunque ya se habían reportado ejemplos de agregados que cambiaban con el tiempo,¹¹¹ la formación de un polímero supramolecular controlada cinéticamente fue descrita por primera vez en el año 2012 por el grupo del Prof. Meijer.¹¹² En trabajos previos, estos autores habían descrito el comportamiento de un sistema basado en OPVs (*S*)-quirales

¹¹¹ (a) Ryu, J.-H.; Lee, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14170 – 14171. (b) Tidhar, Y.; Weissman, H.; Wolf, S. G.; Gulino, A.; Rybtchinski, B. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6068 – 6075.

¹¹² Korevaar, P. A.; George, S. J.; Markvoort, A. J.; Smulders, M. M. J.; Hilbers, P. A. J.; Schenning, A. P. H. J.; de Greef, T. F. A.; Meijer, E. W. *Nature* **2012**, *481*, 492 – 496.

(SOPVs **70**), que daba lugar a agregados helicoidales monodimensionales.¹¹³ Este tipo de sistemas lineales π -conjugados se utilizan como materiales funcionales en una amplia variedad de dispositivos electrónicos.¹¹⁴ El rendimiento de estos dispositivos está directamente relacionado con la morfología que adoptan los materiales que los componen y ésta viene determinada por el mecanismo de autoensamblaje que conduce a su polimerización. Los derivados de SOPV forman estructuras diméricas a través de enlaces de hidrógeno, las cuales crecen para dar lugar a agregados mediante interacciones aromáticas. En esos primeros trabajos se describía la formación de agregados helicoidales de tipo M bajo control termodinámico a través de un mecanismo de tipo nucleación-elongación. Sin embargo, años más tarde, observaron la formación de una mezcla de hélices M y P a partir de los mismos SOPVs **70** al enfriar rápidamente a 0 °C una disolución molecularmente disuelta. Además, a temperatura ambiente, los agregados helicoidales de tipo P se convertían en las correspondientes hélices de tipo M, termodinámicamente más estables, lo que confirmaba la formación de especies metaestables. La presencia de estos estados que evolucionan con el tiempo implica la existencia de dos rutas que conducen a diferentes agregados, una “en camino” (*on-pathway*) que lleva a los agregados termodinámicos de tipo M y otra “fuera de camino” (*off-pathway*) que da lugar a los agregados cinéticos de tipo P (figura 58).

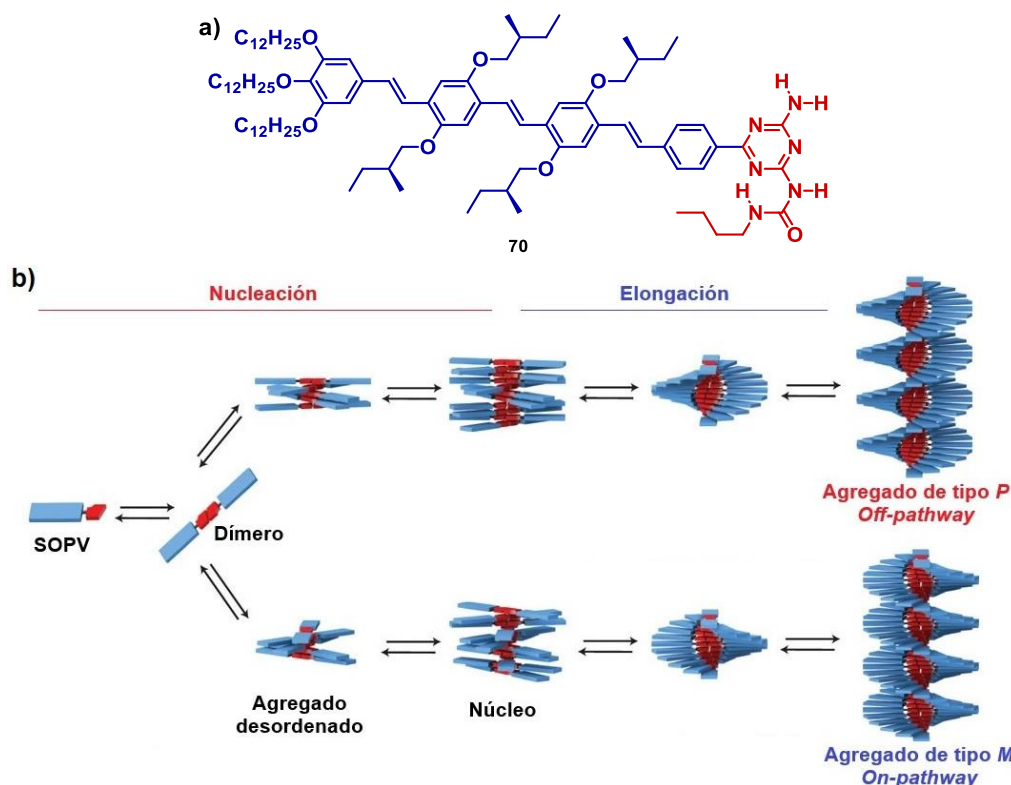


Figura 58. (a) Estructura química del SOPV. (b) Representación esquemática de las vías de agregación del SOPV.

¹¹³ (a) Schenning, A. P. H. J.; Jonkheijm, P.; Peeters, E.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (3), 409 – 416. (b) Jonkheijm, P.; van der Schoot, P.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. *Science* **2006**, *313*, 80 – 83.

¹¹⁴ Hoeben, F. J. M.; Jonkheijm, P.; Meijer, E. W.; Schenning, A. P. H. J. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (4), 1491 – 1546.

Tras una serie de experimentos cinéticos a distintas temperaturas y concentraciones determinaron, además, que la transformación de un agregado de helicidad opuesta ocurre a través de la despolimerización y, por lo tanto, del estado molecularmente disuelto. La elevada HRP obtenida a partir de experimentos de MR permite justificar este proceso, descartando la estereomutación dentro del propio agregado como mecanismo de transformación. Por último, y debido al descubrimiento de esta “complejidad de caminos” que da lugar a distintos agregados estructurales, estudiaron la manera de dirigir la polimerización de SOPV **70** exclusivamente hacia los agregados helicoidales de tipo P. Para ello utilizaron un auxiliar quiral (ácido dibenzoiltartárico, DTA) que, una vez formado el agregado tipo P, pudiera ser sustraído del medio, conservándose la helicidad. Una vez separado el DTA, la helicidad de tipo P se mantuvo mientras la temperatura fuera baja, sin embargo, dada la labilidad de estos agregados, al aumentar la temperatura, la muestra sufría una estereomutación hacia el agregado de helicidad opuesta. Estos estudios ponen de manifiesto la capacidad de la química supramolecular para modular las morfologías de los polímeros directamente desde sus monómeros de partida, lo que puede resultar de gran utilidad para la optimización de materiales funcionales en dispositivos electrónicos.

En el ejemplo anterior, la formación de los agregados helicoidales de tipo M a partir de los agregados cinéticos de tipo P es un proceso que ocurre a través de los correspondientes monómeros. Esta transformación se denomina “competitiva” o “paralela”. Sin embargo, cuando una especie se convierte de forma directa en otra, por ejemplo, mediante un reordenamiento estructural o la formación de estructuras más ordenadas, como *clústeres*, la conversión es de tipo “consecutivo” o “secuencial”. En el caso más sencillo de un diagrama energético con tres estados (monómero, agregado de *c.c.* y agregado de *c.t.*), la denominación del estado cinético como *on-* u *off-pathway* respecto al termodinámico, coincide con la caracterización de los sistemas como consecutivos o competitivos (figura 59a,b). Con el paso de los años, se han ido diseñando y estudiando sistemas capaces de dar procesos de polimerización supramolecular mucho más complejos, obteniendo numerosos agregados distintos a partir de un mismo monómero. En el ejemplo de la *N*-PBI **2**, mencionada en capítulos anteriores, se combinan mecanismos competitivos y consecutivos, dando lugar a un diagrama energético mucho más complejo (figura 59c).

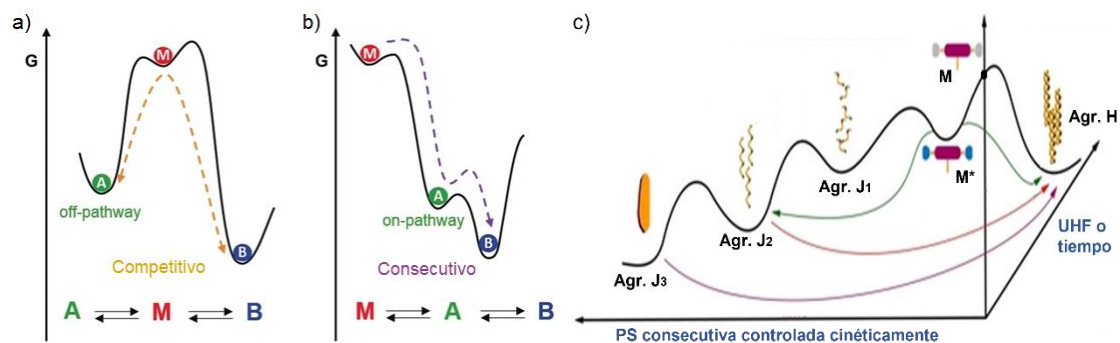


Figura 59. Diagramas energético de polimerizaciones supramoleculares sencillas de tipo consecutivo (a) y competitivo (b), donde M representa el estado monomérico y A y B las especies de *c.c.* y *c.t.*, respectivamente. (c) Diagrama energético del mecanismo de polimerización complejo exhibido por la *N*-PBI **2**.

Una manera sencilla de distinguir un proceso competitivo de uno consecutivo es monitorizar la interconversión de ambos agregados en diferentes condiciones experimentales de concentración o temperatura, mediante los correspondientes estudios cinéticos. Si la transformación se acelera al aumentar la concentración o disminuir la temperatura, se tratará de un proceso consecutivo, ya que en estas condiciones se favorecen los estados agregados. Si, por el contrario, se acelera cuando disminuye la concentración o aumenta la temperatura, donde se favorece el estado monomérico, será un proceso de tipo competitivo.

El grupo del profesor Shiki Yagai, en Japón, lleva casi dos décadas trabajando con derivados de azobenceno que autoensamblan formando estructuras toroidales. En un trabajo del año 2012,¹¹⁵ observaron cómo, al enfriar a temperatura ambiente una disolución del bis(diazobenceno) quirral **71** (figura 60a), se formaban agregados en forma de toroide debido a los enlaces de hidrógeno e interacciones aromáticas intramoleculares que se establecen entre los monómeros (figura 60b). Si se seguía enfriando esta disolución hasta los 0 °C, los nanotoroides quirales interaccionaban entre sí mediante empaquetamiento aromático, dando lugar a nanotubos cortos (figura 60c). Finalmente, si se dejaban estas disoluciones a 0 °C durante varios días, los nanotubos se unían en fibras super enrolladas e incluso podían dar lugar a dobles hélices (figura 60d). Este proceso de polimerización supramolecular jerárquica es un ejemplo muy ilustrativo de una agregación de tipo consecutivo.

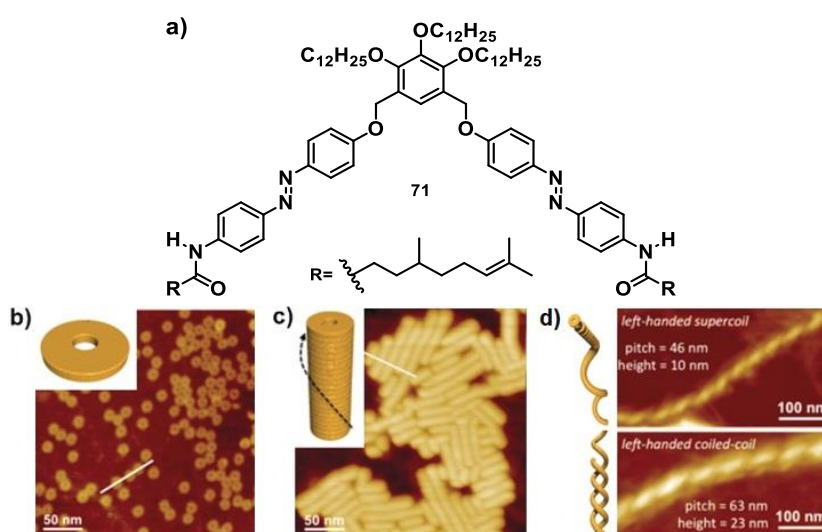


Figura 60. Estructura del derivado de azobenceno **71** (a) junto a las imágenes de AFM de los distintos agregados jerárquicos con forma de (b) toroides, (c) nanotubos y (d) hélices obtenidos en la polimerización supramolecular consecutiva.

Otro ejemplo muy ilustrativo, esta vez de procesos competitivos, es el descrito en 2014 por el grupo de investigación del profesor Masayuki Takeuchi.¹¹⁶ Se trata de la porfirina de Zn **72** (figura 61a). Ésta forma diferentes agregados que presentan distinta morfología.

¹¹⁵ Yagai, S.; Yamauchi, M.; Kobayashi, A.; Karatsu, T.; Kitamura, A.; Ohba, T.; Kikkawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (44), 18205 – 18208.

¹¹⁶ Ogi, S.; Sugiyasu, K.; Manna, S.; Samitsu, S.; Takeuchi, M. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 188 – 195.

Tras enfriar una disolución de estos compuestos, observaron la formación de agregados de tipo J con forma de nanopartículas, siguiendo un mecanismo isodésmico (figura 61b,c). Al monitorizar el proceso calentando y enfriando la disolución, observaron que no se producía histéresis térmica, lo que *a priori* parecía descartar la formación de especies intermedias que pudieran competir por los monómeros. Sin embargo, al dejar la disolución a temperatura ambiente durante varios días, estos agregados evolucionaron hacia agregados de tipo H. De forma complementaria, comprobaron que la transición era más lenta conforme aumentaban la concentración de las disoluciones, lo que indica que la transformación de un agregado a otro pasa por la desagregación de los polímeros supramoleculares, indicativo de un proceso competitivo. Sorprendentemente, al registrar la variación de absorbancia frente a la temperatura de forma creciente, determinaron que el autoensamblaje de estos agregados de tipo H era un proceso de tipo cooperativo (figura 61b). Además, las especies formadas agregaban en forma de fibras (figura 61c).

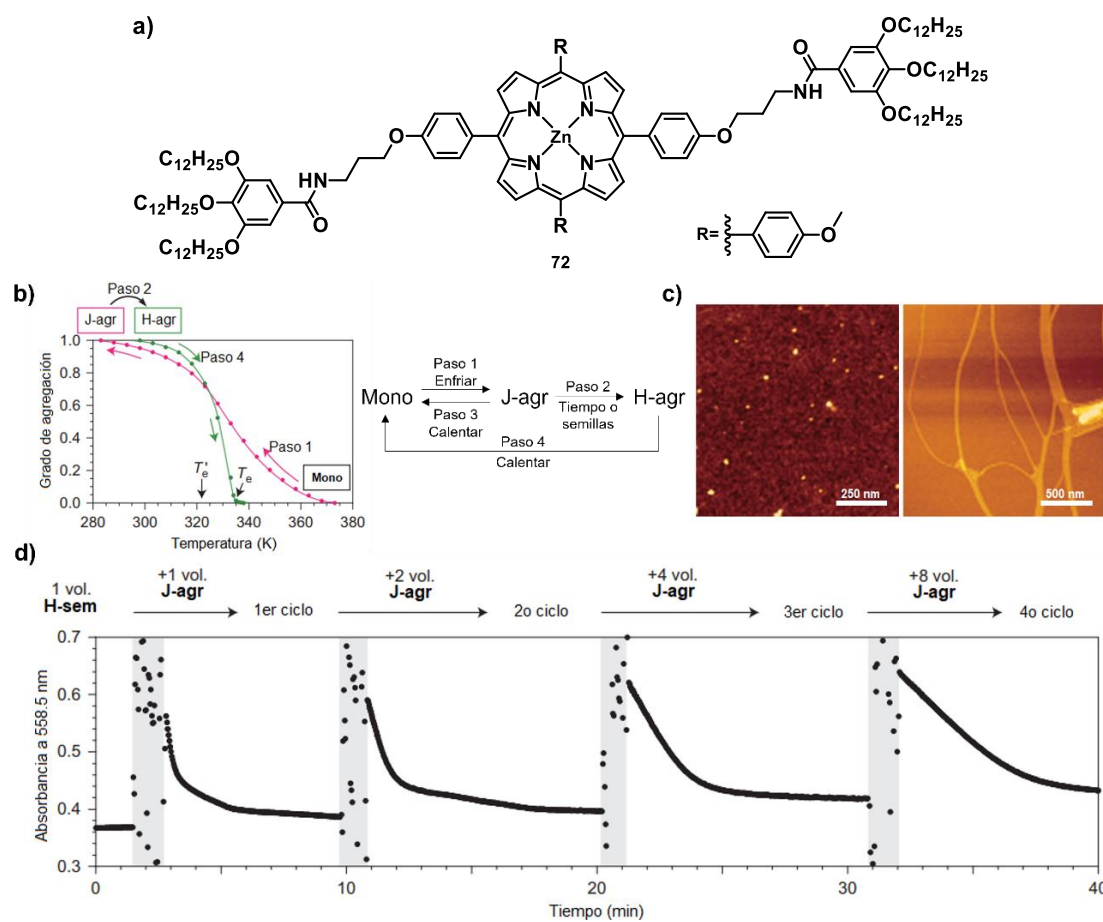


Figura 61. (a) Estructura química del sistema **72**. (b) Representación esquemática de la polimerización supramolecular competitiva de la porfirina **72** en agregados J y H. (c) Imágenes de AFM de los agregados J (izqda., nanopartículas) y H (dcha., fibras) formados por el compuesto **72**. (d) Proceso de LSP experimentado por la porfirina **72**.

La aplicación del modelo EQ al proceso de polimerización, sin tener en cuenta la presencia de los agregados cinéticos, determinó valores de la temperatura de elongación (T_e') inferiores a los obtenidos experimentalmente (T_e). Este hecho está justificado debido a la menor concentración real de núcleos del agregado de tipo H, ligado a la formación

de agregados de tipo J, que inhiben la formación de los agregados de *c.t.* Este comportamiento se asemeja a la formación de fibras amiloides, donde la coexistencia de proteínas correcta e incorrectamente plegadas conduce a la formación de estas fibras por el mal plegamiento de todo el sistema global.¹¹⁷

Basado en este proceso natural, desarrollaron estudios de “polimerización supramolecular viva” (*living supramolecular polymerization*, LSP). Estos experimentos tienen su analogía con las polimerizaciones covalentes de reacción en cadena y se usan como herramienta para tener un mayor control sobre la longitud y polidispersidad de polímeros. Consisten en la adición sucesiva de alícuotas (semillas) de agregados termodinámicos sobre disoluciones de especies cinéticas para acelerar su transformación. Además, tienen como prerrequisito la existencia de un retardo en la polimerización espontánea de las especies termodinámicas. En primer lugar, demostraron que la adición de semillas del agregado H, obtenidas mediante sonicación, sobre una disolución de agregados J, aceleraba la transformación $J \rightarrow H$, cuya cinética dependía de la proporción de semilla añadida. A continuación, al mezclar repetidamente volúmenes iguales de disoluciones de ambos agregados, demostraron el carácter “vivo” del proceso, ya que disminuía a la mitad la velocidad de transformación en cada ciclo (figura 61d).

Todos estos ejemplos se caracterizan por tener un diagrama de energía relativamente sencillo, donde existe un camino que conduce a un agregado cinético y otro a uno termodinámico. Sin embargo, con el paso de los años, se han ido desarrollando sistemas cada vez más complejos en los que conviven más de un camino cinético. Recientemente, en 2019, el grupo del Prof. Würthner desarrolló uno de los sistemas más complejos estudiados hasta la fecha.¹¹⁸ Se trata de la PBI **73** (figura 62a), capaz de autoensamblar generando tres polimorfos supramoleculares distintos bajo las mismas condiciones de disolvente y concentración y ser cinéticamente estables a temperatura ambiente durante largos periodos de tiempo. Esto es poco común, ya que la mayoría de las transformaciones se suelen obtener tras modificar alguna de estas condiciones.

Basándose en trabajos anteriores,^{11a,37a,119} estos autores diseñaron una PBI capaz de formar distintos dímeros que autoensamblaban en tres agregados distintos. El primero de ellos, **73agr₁**, se formaba directamente al enfriar una disolución concentrada en una mezcla de MCH/Tol (5:4). Este agregado era estable durante un periodo de tiempo relativamente amplio, transformándose en **73agr₂** tras dos semanas. Sin embargo, este agregado precipitaba en disolución. Con el fin de evitar esto, aplicaron UHF a la disolución, obteniendo **73agr₃**. La aplicación de UHF, además de evitar la precipitación de muestras, ha demostrado ser un método alternativo para aportar energía a los sistemas,

¹¹⁷ Powers, E. T.; Powers, D. L. *Biophys. J.* **2008**, *94*, 379 – 391.

¹¹⁸ Wehner, M.; Röhr, M. I. S.; Bühler, M.; Stepanenko, V.; Wagner, W.; Würthner, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (14), 6092 – 6107.

¹¹⁹ Li, X. Q.; Stepanenko, V.; Chen, Z.; Prins, P.; Siebbeles, L. D. A.; Würthner, F. *Chem. Commun.* **2006**, 3871 – 3873.

propiciando la superación de barreras de activación entre diferentes especies.¹²⁰ Además, se dieron cuenta de que, aplicando UHF a una disolución de **73agr₁**, podían obtener los otros dos agregados bajo distintas condiciones. Un análisis más exhaustivo usando técnicas de UV-Vis, CD, FTIR y AFM, junto a cálculos teóricos; permitió caracterizar cada uno de los agregados y comparar sus distintas propiedades. **73agr₁** se formaba de manera directa siguiendo un mecanismo anticooperativo, donde en primer lugar se forman dímeros girados 41° mediante enlaces de hidrógeno intermoleculares complementarios amida-imida (figura 62b). Estos dímeros crecen formando pequeños oligómeros mediante interacciones aromáticas. Sus características optoelectrónicas demuestran que forma agregados de tipo H y que autoensambla en forma de nanopartículas (figura 62c) constituidas por hasta 12 moléculas de PBI, según cálculos teóricos.

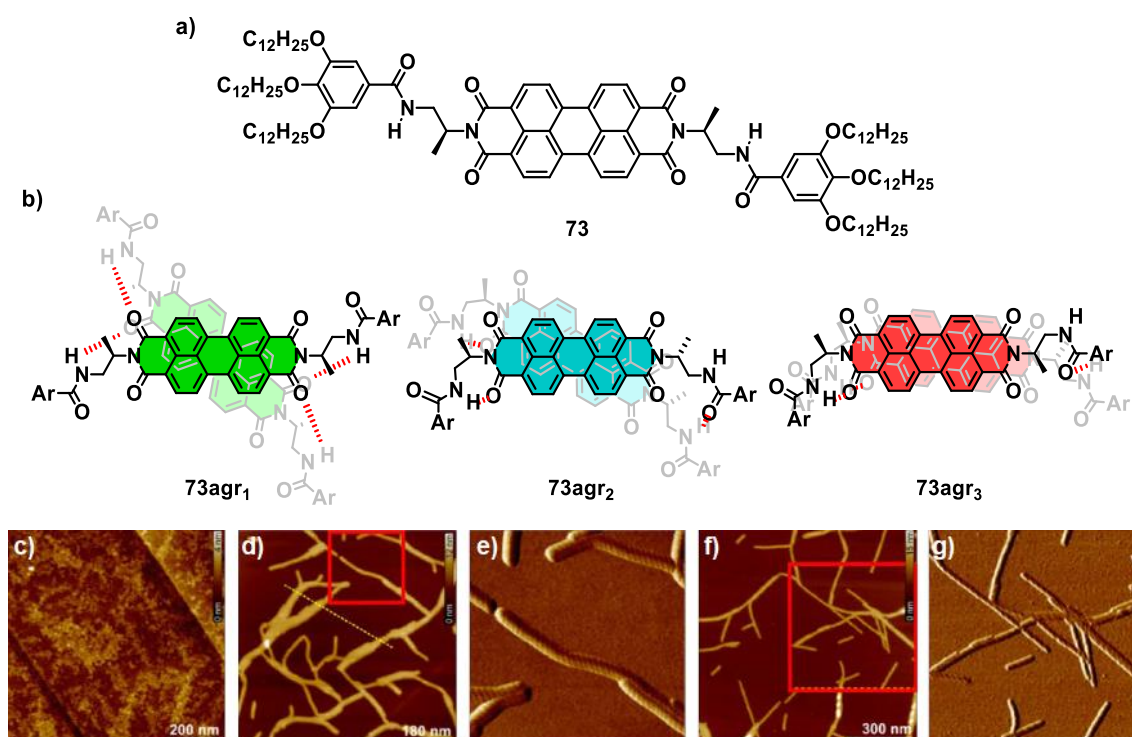


Figura 62. (a) Estructura química de la PBI **73**. (b) Representación geométrica de los distintos agregados formados por la PBI **73**. Imágenes de AFM de las morfologías adoptadas por **73agr₁** (c), **73agr₂** (d, e) y **73agr₃** (f, g).

Por su parte, **73agr₂** se forma al aplicar UHF a temperatura ambiente. Los cálculos teóricos, apoyados por la evidencia experimental en FTIR, demuestran que forma dímeros levemente desplazados longitudinal y transversalmente, y con un giro de 29°. Los dímeros se establecen mediante un enlace de hidrógeno intermolecular amida-amida entre monómeros adyacentes, además de un enlace de hidrógeno intramolecular amida-imida (figura 62b). Son los enlaces intermoleculares los que dirigen la polimerización supramolecular junto a las interacciones aromáticas, agregando como nanofibras

¹²⁰ Malicka, J. M.; Sandeep, A.; Monti, F.; Bandini, E.; Gazzano, M.; Ranjith, C.; Praveen, V. K.; Ajayaghosh, A.; Armaroli, N. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12991 – 13001.

helicoidales de hasta 600 nm de longitud (figura 62d,e) formadas mediante un mecanismo cooperativo. Por último, **73agr₃** se forma al aplicar UHF a temperaturas y tiempos más elevados. Los dímeros formados por este agregado se encuentran muy desplazados longitudinalmente y están estabilizados por los mismos tipos de enlace de hidrógeno que **73agr₂** (figura 62b). Presentan un gran desplazamiento batocrómico en UV-Vis y autoensamblan mediante un mecanismo de nucleación-elongación formando nanofibras más rígidas y cortas que sus análogas de **73agr₂** (figura 62f,g).

Experimentos cinéticos a diferentes concentraciones y cálculos teóricos determinaron que la transformación **73agr₁** – **73agr_{2,3}** es un proceso consecutivo. De este modo, no ocurre la despolimerización y posterior autoensamblaje de los distintos agregados, sino que se produce una reordenación espacial de los dímeros de **73agr₁**, formándose los consecutivos agregados. Esto indica también que **73agr₁** es un intermedio *on-pathway* hacia **73agr_{2,3}**. Complementariamente, se comprobó la posibilidad de usar semillas para acelerar y controlar las transformaciones. Para ello, se sometieron a UHF disoluciones de **73agr_{2,3}**, produciendo agregados más cortos que sirvieran de iniciador de la polimerización. Tras comprobar que estas semillas poseían las mismas características optoelectrónicas y morfológicas que los agregados de partida, se añadieron en distintas proporciones sobre disoluciones de **73agr₁**. Esto aceleró las transformaciones significativamente en comparación con la agregación espontánea de **73agr₁** a **73agr₂**, que ocurría al cabo de varios días; o incluso con la transformación de **73agr₁** a **73agr₃**, no observada en ausencia de UHF. Todo este proceso de agregación en tres polimorfos distintos da lugar a uno de los diagramas energéticos más complejo estudiados en el campo de la complejidad de caminos (figura 63).

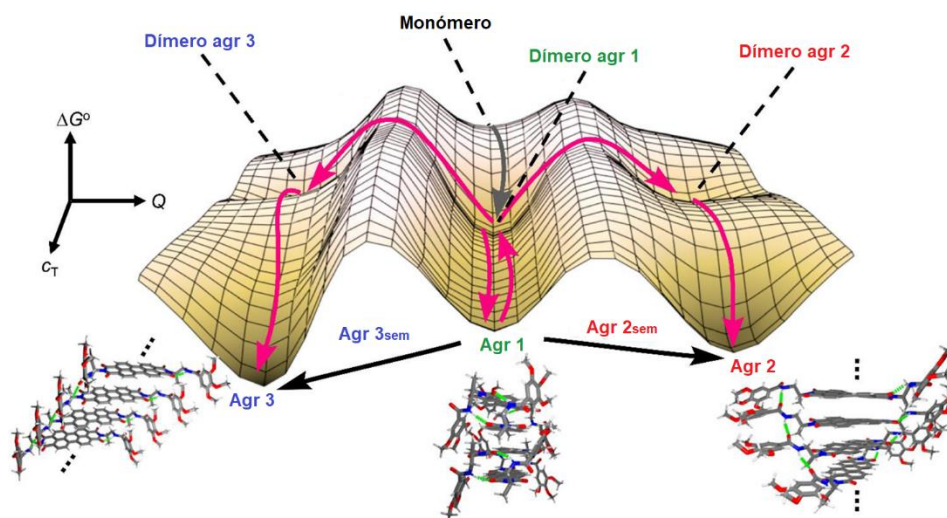


Figura 63. Diagrama energético cualitativo de la polimerización supramolecular de la PBI **73** en los tres polimorfos **73agr₁₋₃** al aumentar la concentración c_T . Q es la coordenada para el camino de reacción con menor energía entre las especies agregadas a una concentración c_T .

En este ejemplo del extraordinario comportamiento del sistema **73**, así como a lo largo de los dos capítulos anteriores de la presente memoria, el bloque de construcción para el autoensamblaje de los diferentes polímeros supramoleculares ha sido la (*N*-)PBI sencilla.

En los últimos años, se ha estudiado un amplio número de estructuras *rilénicas* basadas en este motivo estructural, que han demostrado una alta eficiencia como capas activas en dispositivos optoelectrónicos.¹²¹ La extensión de la conjugación en moléculas de tipo *terrilénico*, así como la introducción de curvatura en la superficie π de este tipo de sistemas, dan lugar a materiales con una elevada solubilidad y procesabilidad para su uso como materiales funcionales.¹²² Es precisamente esta curvatura en la superficie aromática la que da origen al nombre una familia de hidrocarburos policíclicos aromáticos, los *twistacenos*, y la que hace que sus propiedades optoelectrónicas sean tan demandadas.¹²³

En el año 2014, el grupo del profesor Colin Nuckolls describió la síntesis y propiedades optoelectrónicas de una serie de twistacenos, **74** – **76**, formados por unidades crecientes de PBI fusionadas.^{122a} Mediante cálculos DFT optimizaron la geometría de las estructuras y demostraron que todas ellas pueden adoptar diferentes conformaciones (figura 64a). Esto se debe a la repulsión estérica entre los hidrógenos situados en las posiciones *orto* de las unidades de PBI y produce una curvatura en los sistemas aromáticos similar a la de los [4]helicenos. Mientras que el dímero **74** únicamente adopta una sola conformación, para el trímero **75** y el tetrámero **76** existen dos y tres, respectivamente. Sin embargo, todas ellas resultan ser isoenergéticas para cada oligómero de PBI, no predominando ninguna. Por otro lado, los correspondientes estudios optoelectrónicos de estos sistemas demostraron que conforme aumentaba el número de unidades fusionadas, más se estrechaba el *gap* energético entre los niveles HOMO y LUMO. Esto resulta en un desplazamiento al rojo respecto al monómero de PBI, llegando a absorber en torno a 600 nm. Además, la presencia de sistemas olefínicos situados entre las PBIs origina una banda de absorción adicional centrada a 400 nm (figura 64c). Este rango de absorción de 400-600 nm hace que sean de naturaleza electroaceptora y, por lo tanto, complementarios a los polímeros electrodonadores de banda baja frecuentemente utilizados en células solares. Todas estas características hacen de ellos buenos candidatos como transistores de “efecto campo” de tipo *n* (figura 64b) para OLEDs y aplicaciones fotovoltaicas.

¹²¹ Jiang, W.; Li, Y.; Wang, Z. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (10), 3135 – 3147.

¹²² (a) Zhong, Y.; Kumar, B.; Oh, S.; Trinh, M. T.; Wu, Y.; Elbert, K.; Li, P.; Zhu, X.; Xiao, S.; Ng, F.; Steigerwald, M. L.; Nuckolls, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (22), 8122 – 8130. (b) Sisto, T. J.; Zhong, Y.; Zhang, B.; Trinh, M. T.; Miyata, K.; Zhong, X.; Zhu, X.-Y.; Steigerwald, M. L.; Ng, F.; Nuckolls, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (16), 5648 – 5651.

¹²³ (a) Pascal, R. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (12), 4809 – 4819. (b) Bedi, A.; Shimon, L. J. W.; Gidron, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (26), 8086 – 8090. (c) Bedi, A.; Gidron, O. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52* (9), 2482 – 2490.

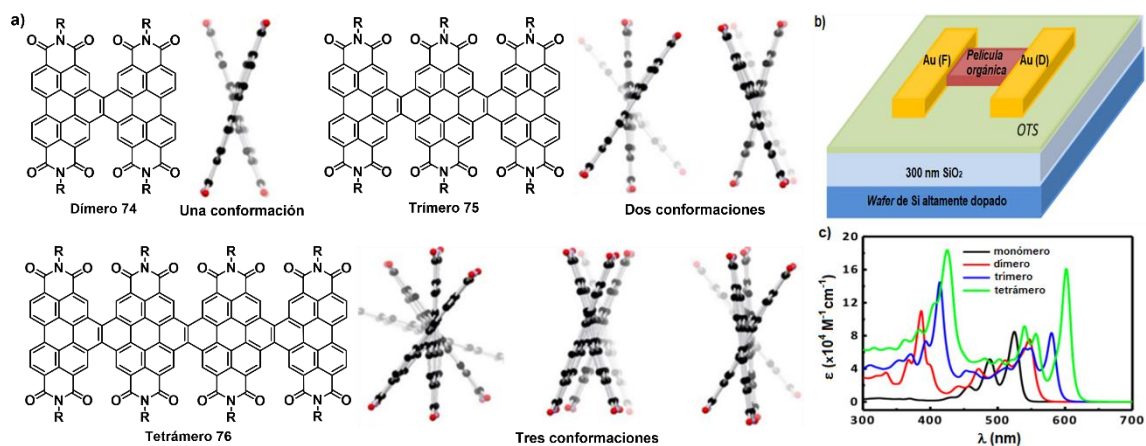


Figura 64. (a) Estructuras químicas de los twistacenos **74** – **76** junto a las conformaciones que pueden adoptar calculadas a nivel DFT. (b) Representación esquemática de un dispositivo FET. (c) Espectros parciales de absorción de los diferentes oligómeros de PBI fusionadas **74** – **76**.

OBJETIVOS

En el tercer y último capítulo de la presente Tesis Doctoral se estudiará el proceso de polimerización supramolecular de sistemas basados en PBI fusionadas a través de dos de sus posiciones bahía (figura 65). Esta unión permite extender la conjugación, haciendo que la superficie aromática sea más extensa, por lo que las interacciones de empaquetamiento aromático serán clave en el proceso de agregación. Además, se dotará a estos sistemas de unidades de trialcoxibenzamida, separadas del núcleo aromático mediante espaciadores en los que se incluirán grupos amida. Por lo tanto, la presencia de enlaces de hidrógeno, junto a las fuerzas de van der Waals entre las cadenas alquílicas periféricas, favorecerá aún más la agregación de estas moléculas. La introducción de este tipo de espaciadores favorece la formación de pseudociclos intramoleculares de siete eslabones, que pueden dar lugar a especies intermedias metaestables y mecanismos de agregación de mayor complejidad.

El objetivo principal de este capítulo será el estudio detallado de la influencia de una gran superficie aromática, sumada a la presencia de grupos dadores y aceptores de enlaces de hidrógeno, en el mecanismo de polimerización supramolecular. Se estudiarán, mediante las correspondientes técnicas espectroscópicas, la formación de especies intermedias que puedan dar lugar a diferentes agregados, así como su estabilidad en el tiempo. Además, se emplearán técnicas microscópicas para la visualización de las distintas morfologías. Complementariamente, se estudiará el papel que ejerce el disolvente en la estabilización de diferentes especies y cómo condiciona el proceso de polimerización supramolecular.

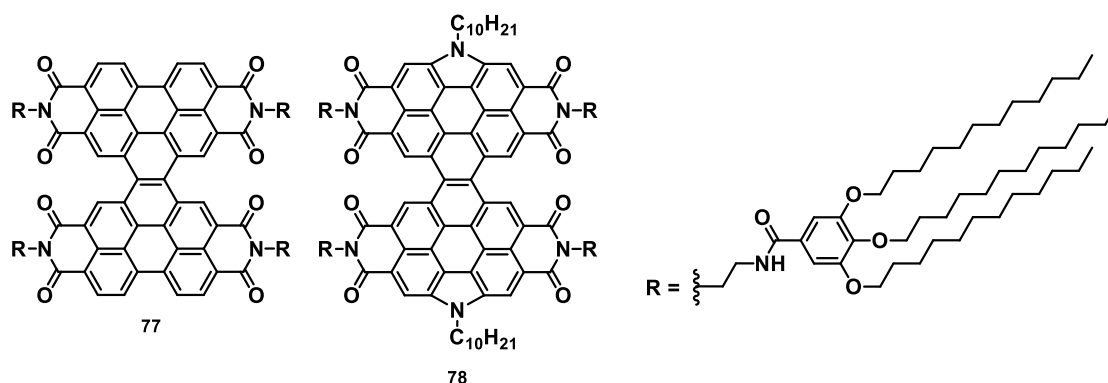
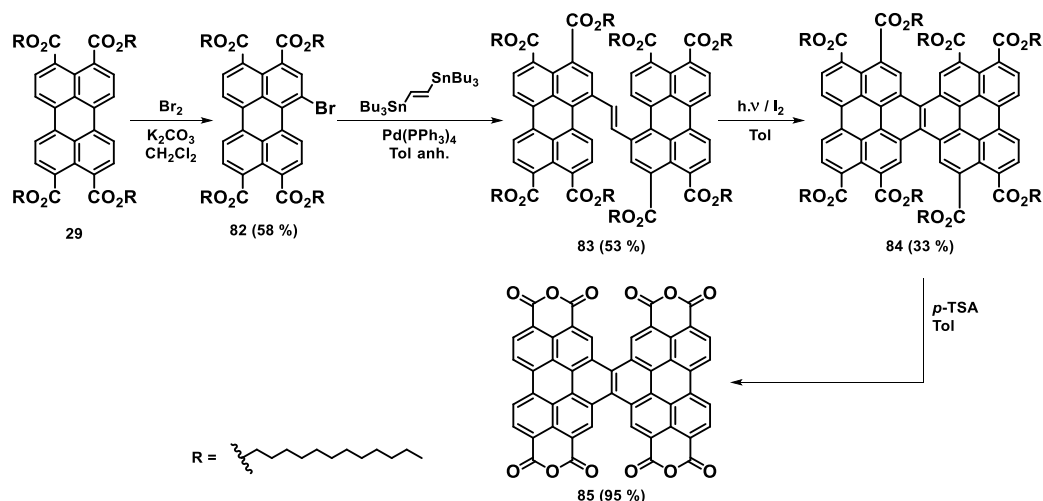


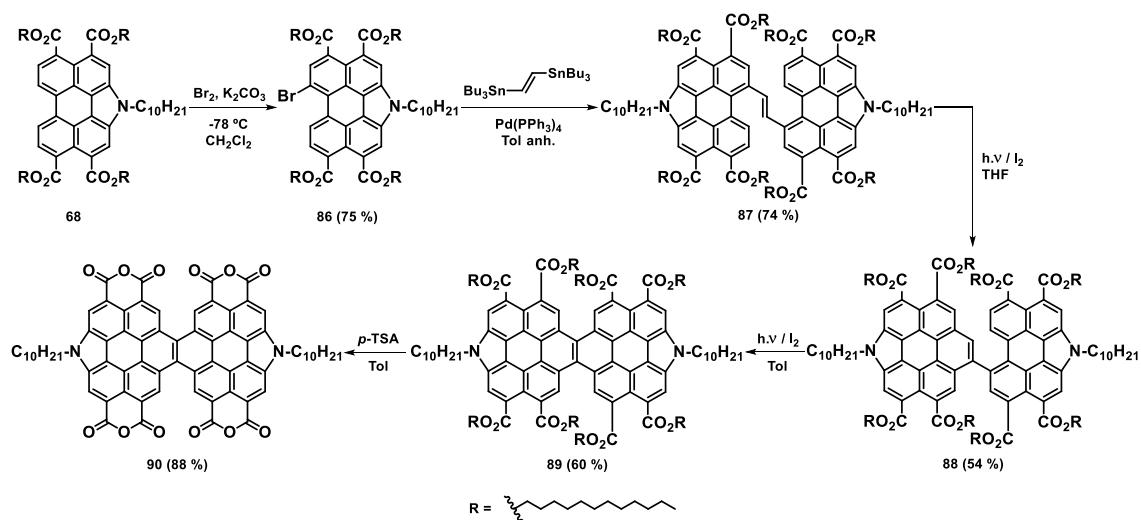
Figura 65. Estructura de los derivados de PBIs fusionadas estudiados en el Capítulo 3.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS



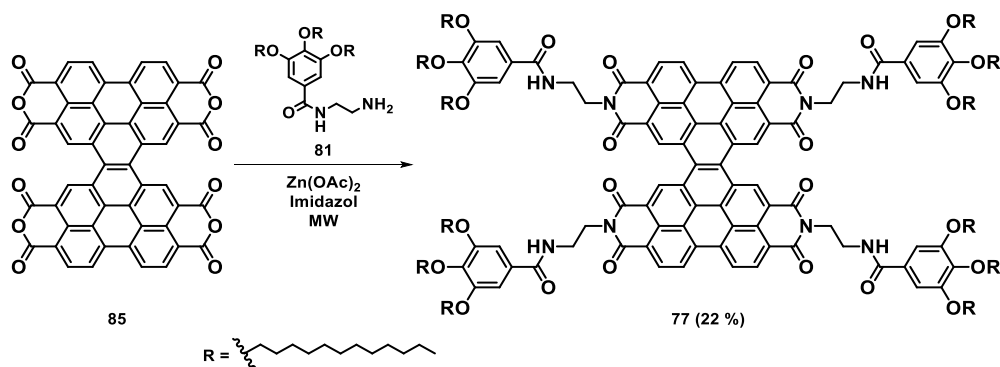
Esquema 14. Síntesis del tetraanhidrido **85** basado en PBIs fusionadas.

Por otro lado, la síntesis del segundo de los núcleos aromáticos comienza con la bromación a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ del tetraéster **68** descrito en el Capítulo 2. El acoplamiento C-C tipo Stille, análogo al detallado para el núcleo aromático anterior, da lugar al compuesto **87**.¹²² En este caso, la ciclodeshidrogenación tiene lugar en dos etapas, en las que el disolvente juega un papel clave para obtener el sistema π -extendido **89**. Finalmente, el tetraanhidrido **90** se obtiene tras tratamiento con ácido *p*-TSA (esquema 15).^{54b}

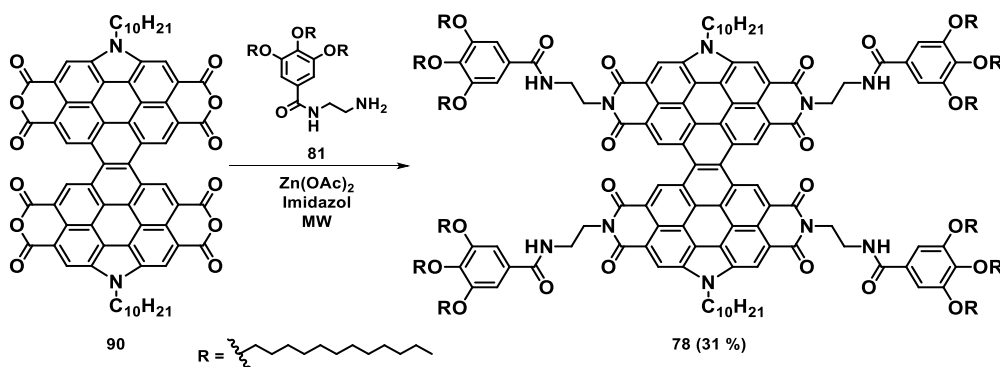


Esquema 15. Síntesis del tetraanhidrido **90** basado en dos *N*-PBIs fusionadas.

La última etapa de las síntesis consiste en la cuádruple imidación entre la monoamida **81** y los correspondientes anhídridos **85** y **90**, para obtener así las diferentes PBIs fusionadas **77** y **78**, respectivamente, que se estudiarán en este tercer y último capítulo (esquemas 16 y 17).³⁵



Esquema 16. Síntesis de la PBI fusionada 77.



Esquema 17. Síntesis de la N-PBI fusionada 78.

Autoensamblaje de la PBI fusionada 77

En primer lugar, se estudiará el comportamiento y propiedades del twistaceno **77**, basado en PBIs sencillas y diseñado para formar agregados supramoleculares gracias a la suma de cuatro enlaces de hidrógeno y una extensa superficie aromática. Además, el diseño de las cadenas periféricas incluidas en este sistema favorecerá la formación de pseudociclos intramoleculares y, por lo tanto, de especies intermedias metaestables. De este modo, la polimerización supramolecular se podrá dar a través de mecanismos de agregación complejos, debido a la formación de distintas especies agregadas, cuya estabilidad relativa dependerá de las condiciones (temperatura, concentración, disolvente, etc.) en las que se encuentre.

La primera sospecha de la operatividad de interacciones supramoleculares la encontramos en el espectro sencillo de $^1\text{H-RMN}$ en CDCl_3 (figura 66). Se trata de un disolvente ampliamente utilizado para la caracterización de muestras y, además, compite con los enlaces de hidrógeno, favoreciendo estados monoméricamente disueltos. Sin embargo, en el espectro obtenido a relativamente bajas concentraciones, se observa el ensanchamiento de las señales. Una vez descartados artefactos de la técnica y de la preparación de la muestra, este ensanchamiento puede ser indicativo de la presencia de especies de gran tamaño, en este caso, formadas por interacciones supramoleculares. Este ensanchamiento a bajas concentraciones dificulta el estudio mediante experimentos de CV-RMN, ya que aumentar la concentración provocaría una peor resolución de las

señales correspondientes. Pruebas en disolventes de distinta naturaleza (Tol-d₈, TCE-d₂, DMSO-d₆, etc.) dieron resultados similares.

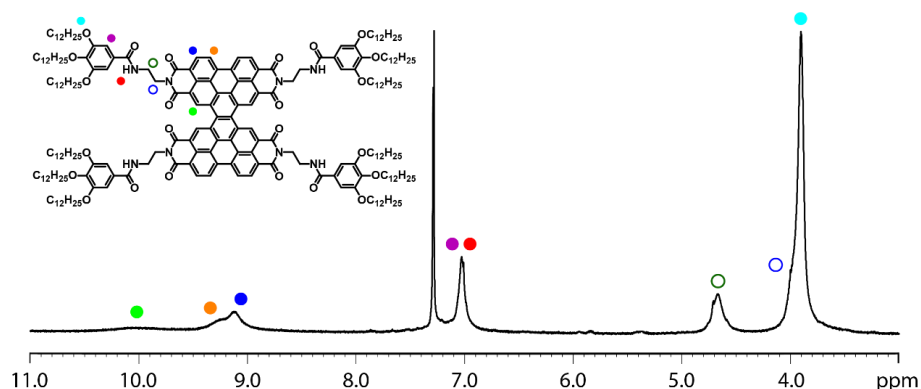


Figura 66. Espectro de ¹H-RMN parcial del compuesto **77** (300 MHz, CDCl₃, c_T = 1 mM, 298 K).

Para tratar de elucidar el mecanismo que gobierna el proceso de polimerización supramolecular del compuesto **77**, se utilizó la espectroscopía UV-Vis. Inicialmente, se prepararon disoluciones a bajas concentraciones (c_T = 10 μM) en disolventes capaces de favorecer estados monoméricos como el CHCl₃ y el 1,1,2,2-tetracloroetano (TCE). El espectro de absorción (figura 67a) obtenido muestra el patrón típico de las transiciones vibrónicas de PBIs^{29a} y de twistacenos similares reportados,¹²⁵ con máximos a 387, 474, 515 y 551 nm, característicos de especies molecularmente disueltas. Por otro lado, las disoluciones de **77** recién preparadas en MCH, un disolvente apolar, muestran un espectro de absorción en el que se ha perdido la estructura fina vibrónica. Además, presenta un perfil de absorción ancho y sin estructura definida, que abarca un rango de longitudes de onda comprendido entre 420 y 625 nm (figura 67a). Las propiedades optoelectrónicas correspondientes a este primer agregado, **77agr**₁, se pueden asignar a sistemas de PBIs que autoensamblan de forma desplazada.¹¹⁸

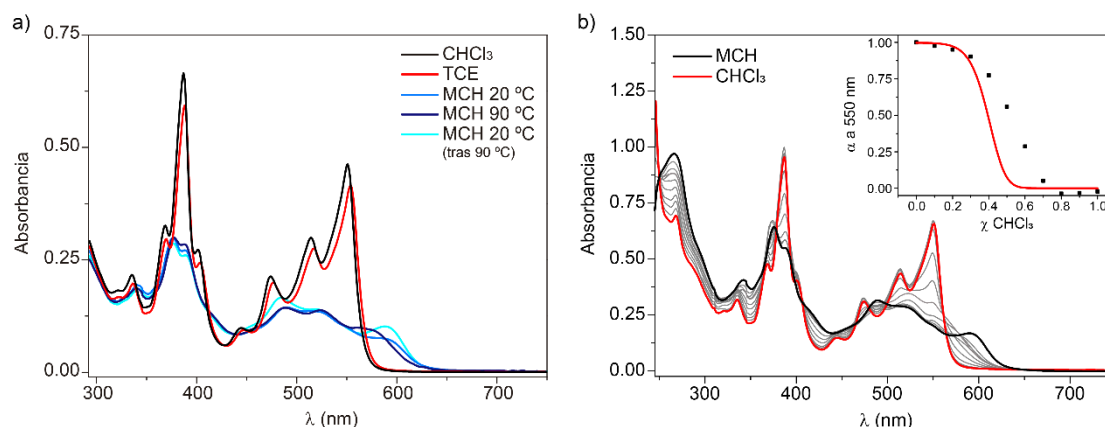


Figura 67. (a) Espectros UV-Vis del compuesto **77** en diferentes disolventes (c_T = 10 μM). (b) Espectros UV-Vis y curva de desnaturalización (*inset*) de **77** en mezclas MCH/CHCl₃ (c_T = 10 μM, 20 °C). La curva roja se corresponde con el ajuste de los datos al modelo SD.

¹²⁵ Li, Y.; Wang, C.; Li, C.; Di Motta, S.; Negri, F.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2012**, *14* (20), 5278 – 5281.

Para arrojar luz sobre el mecanismo de polimerización, se llevaron a cabo experimentos de UV-Vis a temperatura variable en MCH. El espectro de absorción en condiciones diluidas ($c_T = 10 \mu\text{M}$) a 90°C (figura 67a) no muestra la estructura vibracional propia de las especies monoméricas, lo que da una idea de la gran estabilidad de los agregados formados en este disolvente. Al enfriar lentamente esta disolución a 20°C , aplicando una velocidad de enfriamiento de $1^\circ\text{C}/\text{min}$, se obtiene un patrón similar al de **77agr₁** (figura 67a). Sin embargo, dado que a alta temperatura no se consigue la completa desagregación de los polímeros, no se pueden extraer los correspondientes parámetros termodinámicos a partir de este experimento. Por ello, se llevó a cabo un experimento de desnaturalización mezclando disoluciones de **77** en MCH y CHCl_3 en distintas proporciones y en condiciones diluidas (figura 67b). Al representar la variación del grado de agregación (α) en función de la fracción molar (χ) de CHCl_3 , se obtuvo una curva sigmoidal que, a primera vista, recuerda a las curvas características de mecanismos isodésmicos. Sin embargo, los datos obtenidos no proporcionan un ajuste preciso al aplicar el modelo SD descrito por Meijer y colaboradores (figura 67b, *inset*).⁶³

La dificultad para obtener un buen ajuste mediante estos experimentos puede ser indicativo de la presencia de procesos cinéticos y, por lo tanto, de un mecanismo de polimerización más complejo. De hecho, al aumentar la concentración un orden de magnitud, las disoluciones recién preparadas del twistaceno **77** en MCH presentan un patrón de absorción totalmente distinto al observado en condiciones más diluidas (figura 68a). Este segundo agregado, **77agr₂**, presenta máximos a longitudes de onda de 370, 486, 514 y 550 nm, un patrón asociado a agregados de PBIs rotacionalmente desplazados que interactúan por empaquetamiento aromático.¹¹⁸ En este caso, el desplazamiento de tipo hipsocrómico de las bandas de absorción es fácilmente asignable a agregados de tipo H. Además, este patrón de absorción coincide con el patrón en *film* descrito recientemente para algunos sistemas rilénicos complejos con forma de hélice.¹²⁶ Como se esperaba, el calentamiento de una disolución $100 \mu\text{M}$ de **77** en MCH tampoco produce la completa desagregación de **77agr₂**. Sin embargo, al enfriar lentamente la disolución a temperatura ambiente, el espectro obtenido presenta un patrón idéntico al exhibido por **77agr₁** en condiciones diluidas (figura 68a). Estos cambios observados en los espectros de absorción sugieren la formación de dos especies agregadas distintas, **77agr₁** y **77agr₂**, que pueden evolucionar con el tiempo. De hecho, se detectó que el perfil correspondiente a **77agr₁** se transformaba en el correspondiente de **77agr₂** tras largos periodos de tiempo (un mes), lo que demuestra la gran estabilidad de ambos agregados en MCH (figura 68b).

¹²⁶ Meng, D.; Fu, H.; Xiao, C.; Meng, X.; Winands, T.; Ma, W.; Wei, W.; Fan, B.; Huo, L.; Doltsinis, N. L.; Li, Y.; Sun, Y.; Wang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (32), 10184 – 10190.

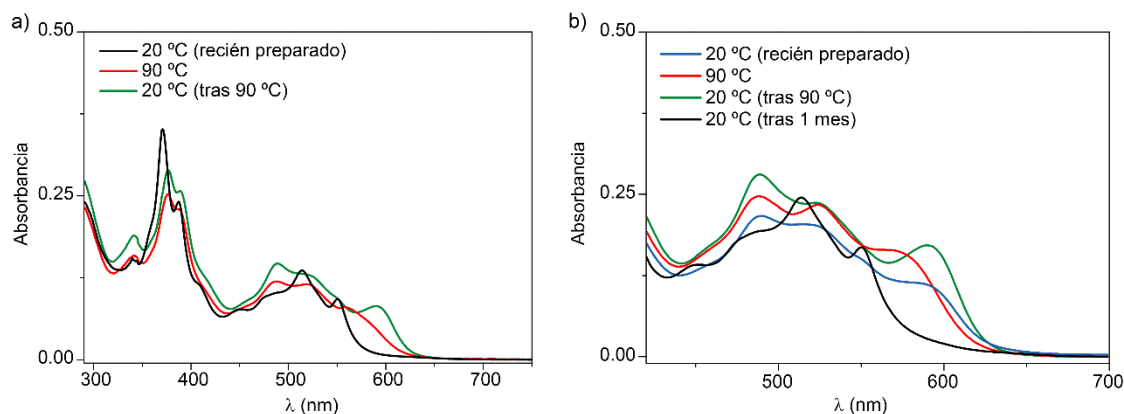


Figura 68. Espectros UV-Vis del compuesto **77** en condiciones (a) concentradas (MCH, $c_T = 100 \mu\text{M}$) y (b) diluidas (MCH, $c_T = 10 \mu\text{M}$), donde se aprecian los distintos agregados formados.

Aprovechando la buena estabilidad en MCH, se estudió la morfología de ambos agregados a través de microscopía AFM. Para ello, se depositaron alícuotas de las distintas disoluciones sobre una superficie de HOPG mediante la técnica de *drop casting*. Para el primero de los agregados, **77agr₁**, se utilizó una disolución de MCH $10 \mu\text{M}$ recién preparada. Las imágenes de AFM obtenidas muestran la formación de estructuras fibrilares cortas de 50 nm y con alturas de aproximadamente 2.5 nm (figura 69a). Por su parte, las imágenes de AFM del agregado **77agr₂** se obtuvieron a partir de una disolución $10 \mu\text{M}$ en MCH envejecida durante un mes, en la que se había completado la transformación a este agregado. Estas imágenes muestran la unión de las fibras cortas para formar nuevos agregados fibrilares más largos y gruesos, con una altura de 10 nm (figura 69b).

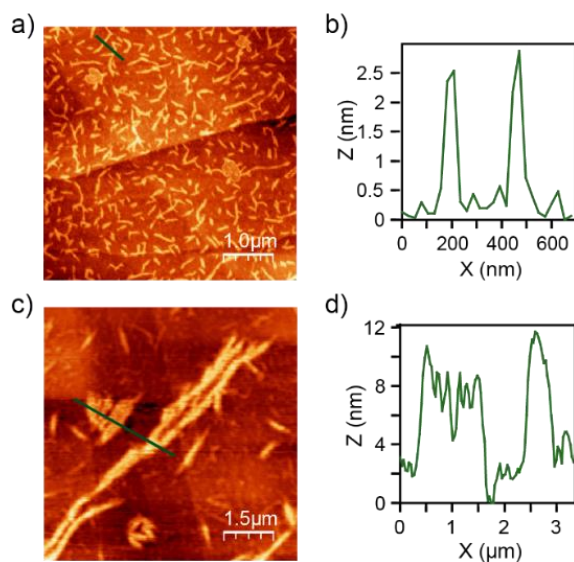


Figura 69. Imágenes de AFM de los agregados fibrilares formados por las especies **77agr₁** (a) y **77agr₂** (c) (HOPG, *drop casting*, $c_T = 10 \mu\text{M}$, 298 K), junto a los perfiles de altura (b,d) correspondientes a las líneas verdes señaladas en (a) y (c).

Para terminar de caracterizar los agregados **77agr₁** y **77agr₂**, se estudiaron y compararon sus propiedades emisivas en contraposición con las del estado monomérico mediante espectroscopía de fluorescencia. El espectro de emisión de las especies desagregadas en

CHCl_3 presenta dos máximos a 559 y 601 nm, con un patrón que se asemeja a la imagen especular del espectro de absorción (figura 70a, en rojo). Por su parte, el espectro de **77agr₁** en MCH muestra una banda muy ancha centrada a 620 nm, atribuible a especies exciméricas (figura 70a, en azul).¹¹⁸ Finalmente, en el espectro de emisión de **77agr₂** en MCH, se observa una fuerte desactivación de la fluorescencia, con dos bandas de baja intensidad centradas a 600 y 700 nm (figura 70a, en verde).

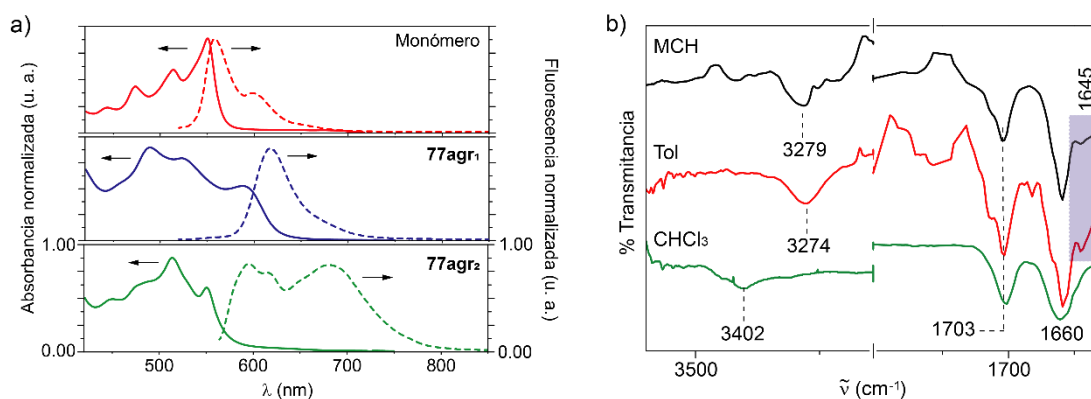


Figura 70. (a) Espectros de absorción (línea continua) y emisión (línea discontinua) de las especies monoméricas (arriba, en rojo), **77agr₁** (medio, en azul) y **77agr₂** (abajo, en verde) ($c_T = 10 \mu\text{M}$, 298 K). (b) Espectros de FTIR en disolución del twistaceno **77** en distintos disolventes ($c_T = 1 \text{ mM}$, 298 K).

Se han descrito recientemente ejemplos de sistemas provistos de unidades de 3,4,5-trialcoxi-*N*-(alcoxi)benzamida similares a **77** que favorecen la formación de especies monoméricas metaestables (M^*), dando lugar a fenómenos de “complejidad de caminos”.^{57a,87,118} Esto, sumado a la gran influencia que ejerce el disolvente en la estabilización de los niveles energéticos de diferentes especies involucradas en la polimerización,¹²⁷ permitió investigar el comportamiento del twistaceno **77** en un disolvente más polar y de naturaleza aromática como es el tolueno. Un primer estudio de VT-RMN en Tol- d_8 da un primer indicio de que las especies agregadas se forman por la suma de interacciones de empaquetamiento π entre las extensas superficies aromáticas y una red de cuatro enlaces de hidrógeno intermoleculares entre los grupos amida complementarios. De este modo, mientras que a 20 °C las señales correspondientes a estos protones no son visibles, al aumentar la temperatura hasta 60 °C, comienzan a observarse (figura 71). Adicionalmente, el espectro de FTIR en Tol muestra una banda de tensión N-H a 3274 cm^{-1} , además de una banda de amida I (C=O) a 1645 cm^{-1} (figura 70b). Estos valores se corresponden con enlaces de hidrógeno intermoleculares entre amidas y son muy similares a los obtenidos en MCH. Por el contrario, el espectro en disolución obtenido en CHCl_3 muestra una banda de tensión N-H a valores de 3402 cm^{-1} , indicativo de la presencia de amidas libres; y no presenta la banda de amida I a menores números de onda (figura 70b).

¹²⁷ (a) Fukui, T.; Kawai, S.; Fujinuma, S.; Matsushita, Y.; Yasuda, T.; Sakurai, T.; Seki, S.; Takeuchi, M.; Sugiyasu, K. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 493 – 499. (b) Valera, J. S.; Gómez, R.; Sánchez, L. *Small* **2018**, *14*, 1702437.

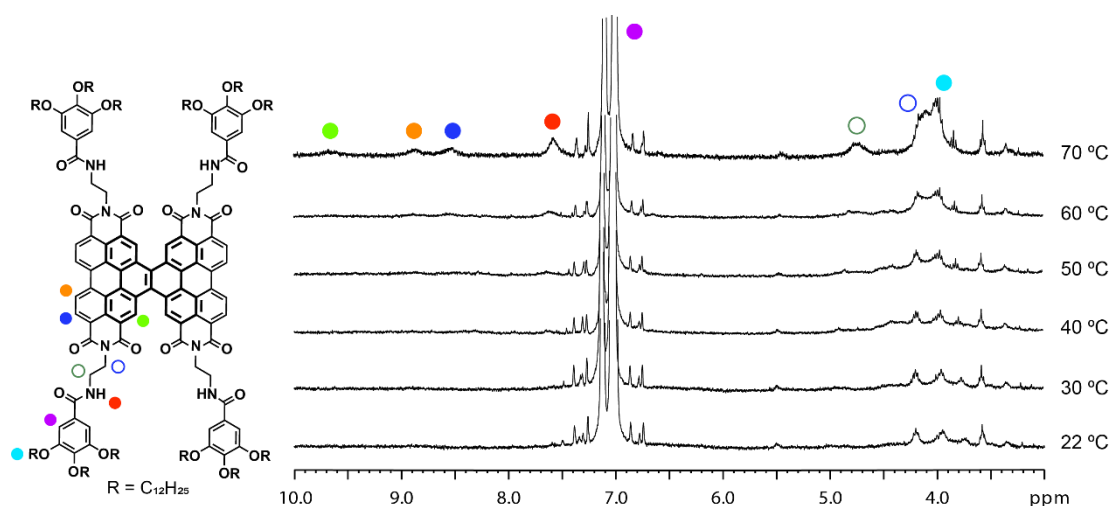


Figura 71. Espectros parciales de ^1H -RMN del twistaceno **77** a distintas temperaturas (300 MHz, Tol- d_8 , $c_T = 1$ mM).

Tras determinar las fuerzas no-covalentes que se establecen en la formación de agregados supramoleculares de **77** en Tol, se llevaron a cabo experimentos de VT-UV-Vis en este disolvente para tratar de arrojar luz sobre el mecanismo de polimerización que gobierna el autoensamblaje de **77**. Inicialmente, y de manera análoga a los estudios llevados a cabo en MCH, se estudió el comportamiento en condiciones diluidas ($10\ \mu\text{M}$). Sin embargo, el espectro a baja temperatura obtenido (figura 72a) difiere, tanto de los exhibidos en CHCl_3 y TCE (figura 67a, donde el compuesto **77** se encontraba molecularmente disuelto, como de los que se obtienen para los dos agregados supramoleculares observados en MCH (figura 68). Al calentar esta disolución a $100\ ^\circ\text{C}$, se observa la completa desagregación en las especies monoméricas y la aparición de la correspondiente estructura vibrónica resuelta (figura 72a). Este comportamiento parece indicar la existencia de un tercer agregado. Sin embargo, el espectro de emisión de esta disolución $10\ \mu\text{M}$ en Tol a baja temperatura muestra un patrón idéntico al observado para las especies monoméricas en disolventes halogenados. Esto indica que, a esta concentración, únicamente un pequeño porcentaje de las moléculas se encuentra interaccionando supramolecularmente entre sí y descarta la formación de una tercera especie agregada.

Con el fin de aumentar la estabilidad de las especies de **77** en Tol, se aumentó la concentración un orden de magnitud y se investigó la polimerización supramolecular en estas condiciones. Monitorizando la variación de absorbancia a $580\ \text{nm}$ enfriando y calentando disoluciones a varias concentraciones, se obtuvieron curvas no-sigmoidales que no se ajustan al modelo EQ de ten Eikelder⁶⁴ y, por lo tanto, no permiten obtener los correspondientes parámetros termodinámicos. Sin embargo, al comparar las curvas obtenidas al enfriar y calentar, se observa una fuerte histéresis, atribuible a la presencia de especies monoméricas metaestables, que pueden formar polímeros supramoleculares de *c.c.* (figura 72b, *inset*). Por ello, se registraron los espectros de absorción durante el proceso de calentamiento, mostrando cómo el patrón de **77agr**₂, obtenido a baja temperatura, evoluciona hacia el patrón de **77agr**₁, que finalmente da lugar a las especies

monoméricas (figura 72b). Al repetir el experimento en sentido contrario, es decir, enfriando la muestra, se puede observar la evolución inversa.

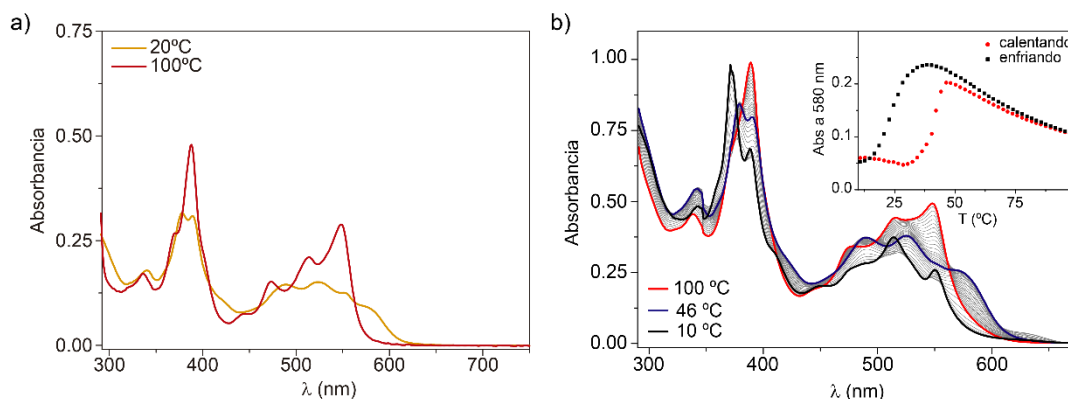


Figura 72. (a) Espectros UV-Vis del sistema **77** en condiciones diluidas (Tol, $c_T = 10 \mu\text{M}$). (b) Espectros UV-Vis de **77** en condiciones concentradas (Tol, $c_T = 200 \mu\text{M}$). El *inset* en (b) muestra la representación de la variación de absorción a 580 nm al calentar y enfriar la muestra.

La confirmación de la formación de especies monoméricas metaestables se obtuvo a través de un estudio de VT-RMN en TCE- d_2 . Los espectros obtenidos a partir de una disolución $100 \mu\text{M}$ muestran cómo, al aumentar la temperatura, la única señal que experimenta un desplazamiento es el triplete correspondiente al protón de la amida, mientras que las señales aromáticas no cambian (figura 73b). El movimiento de esta señal hacia campos más altos al calentar la muestra es indicativo de la ruptura de un enlace de hidrógeno, y ya que el resto de las señales no sufren ningún cambio, se descarta la naturaleza intermolecular de este enlace. De hecho, estos mismo cambios han sido descritos en la bibliografía y se atribuyen a la formación de especies monoméricas con enlaces de hidrógeno intramoleculares, en las que se forman pseudociclos de siete eslabones entre las amidas y uno de los carbonilos de las imidas (figura 73a).^{57a,87,127b,128} La extensa superficie aromática de estas especies metaestables favorece la formación de agregados mediante empaquetamiento π , que dan lugar a polímeros supramoleculares de *c.c.*^{36b,127b} La ausencia de enlaces de hidrógeno intermoleculares entre las amidas y la demanda estérica ejercida por los pseudociclos intramoleculares permiten justificar la agregación de forma desplazada lateralmente de los monómeros en **77agr**₁.

¹²⁸ Ogi, S.; Stepanenko, V.; Sugiyasu, K.; Takeuchi, M.; Würthner, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (9), 3300 – 3307.

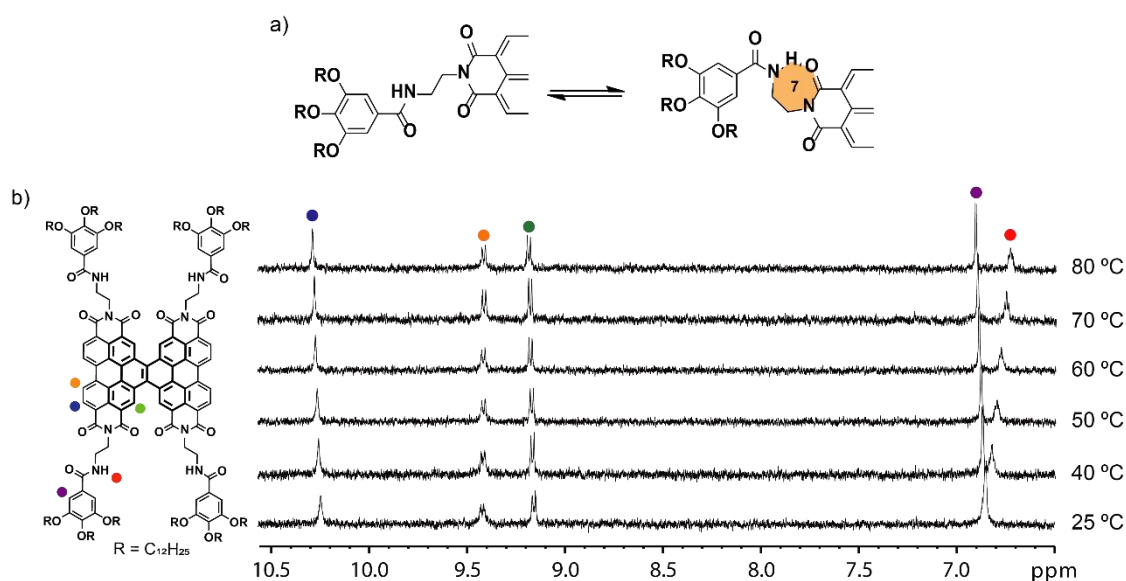


Figura 73. (a) Representación esquemática del pseudociclo de siete eslabones formado por el twistaceno **77**. (b) Espectros parciales de ¹H-RMN de **77** a distintas temperaturas mostrando el movimiento relativo de la señal correspondiente a la amida (500 MHz, TCE-d₂, c_T = 100 μM).

Los datos experimentales extraídos de estos experimentos de UV-Vis, FTIR y RMN sugieren que el autoensamblaje del twistaceno **77** ocurre a través de un proceso de tipo consecutivo. Con el fin de confirmar definitivamente este carácter secuencial de la polimerización supramolecular del compuesto **77**, se realizaron estudios cinéticos en Tol a distintas concentraciones y temperaturas. Para el primero de estos experimentos, se calentaron disoluciones de concentraciones comprendidas en un rango de 180 – 300 μM a 100 °C, condiciones a las que las muestras se encuentran en un estado molecularmente disuelto. A continuación, se enfriaron rápidamente (20 °C/min) hasta 28 °C, temperatura a la que el espectro de absorción se corresponde con el de **77agr**₁; e inmediatamente se monitorizó la absorbancia a 580 nm para observar la transformación hacia **77agr**₂ con el tiempo (figura 74a). Los perfiles cinéticos registrados demostraron que, conforme aumenta la concentración, más rápida es la conversión entre los dos agregados, lo que indica que el proceso no ocurre a través de la especie monomérica.

Como se comentó en secciones anteriores, la dependencia entre el tiempo de conversión y la concentración ha sido descrita previamente para otros sistemas conjugados^{118,127a} e implica, en este caso, que el proceso de polimerización es de tipo consecutivo, y que **77agr**₁ es un agregado *on-pathway* hacia las especies termodinámicas **77agr**₂. En el caso de los experimentos cinéticos dependientes de la temperatura, se estudió la transformación entre agregados a partir de una disolución 200 μM. Como en los experimentos anteriores, se calentó la disolución a 100 °C y se enfrió rápidamente hasta temperaturas comprendidas entre 28 y 32 °C. Los datos obtenidos demostraron que, cuanto mayor era la temperatura final a la que se realizaba el experimento, más lenta era la transformación (figura 74b). Análogamente al caso anterior, estos hechos demuestran el carácter consecutivo del proceso de polimerización del sistema **77**.

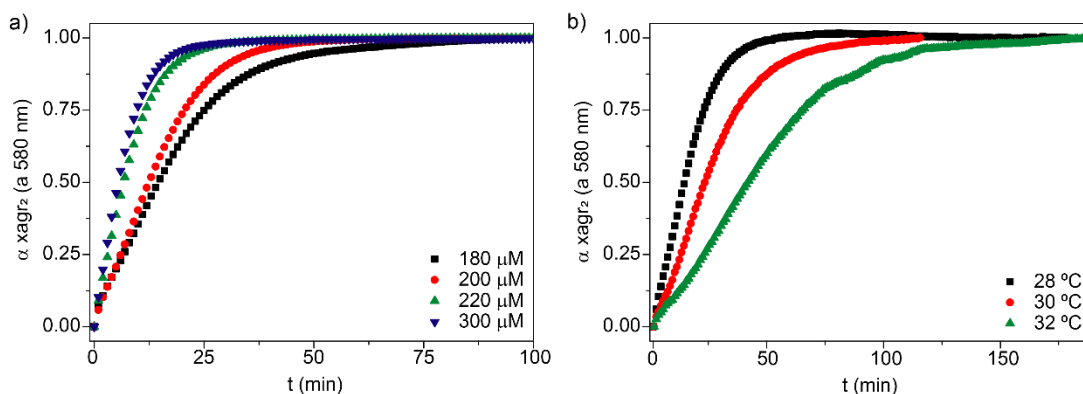


Figura 74. Perfiles cinéticos de la conversión $77agr_1 \rightarrow 77agr_2$ a diferentes (a) concentraciones (Tol, 28 °C) y (b) temperaturas (Tol, $c_T = 200 \mu$ M).

Finalmente, se estudió la posibilidad de acelerar la cinética de la conversión entre agregados mediante la adición de “semillas”, preparadas mediante la sonicación de una disolución de $77agr_2$ 200 μ M en Tol durante 5 minutos. La adición de estas semillas sobre una disolución en Tol de la especie cinéticamente atrapada $77agr_1$ en una proporción 1:20 no provocó ninguna aceleración en el proceso, que presenta un perfil cinético muy similar al de la conversión espontánea a 30 °C (figura 75a). Sin embargo, al aumentar la proporción de semillas hasta 1:5, se consigue acelerar el proceso casi un 25 % (figura 75a). Complementariamente, se llevaron a cabo los mismos experimentos en MCH, donde ambos agregados están más estabilizados y la conversión se da en tiempos mayores. Sin embargo, la adición de semillas preparadas a partir de una disolución 10 μ M de $77agr_2$, incluso en proporciones de 1:1, no es capaz de acelerar el proceso de transformación (figura 75b), lo que demuestra la gran estabilidad de los agregados en este disolvente.

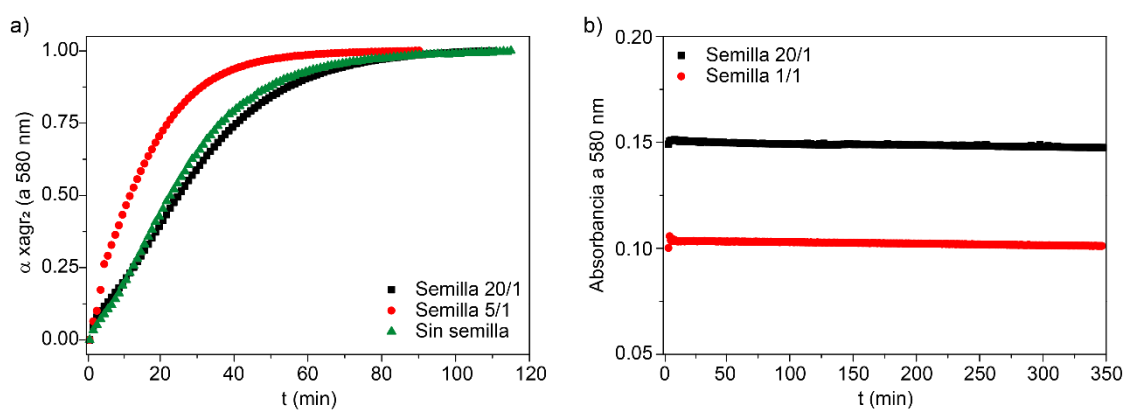


Figura 75. Perfiles cinéticos de la conversión $77agr_1 \rightarrow 77agr_2$ acelerada mediante la adición de semillas en (a) Tol ($c_T = 200 \mu$ M, 30 °C) y (b) MCH ($c_T = 10 \mu$ M, 20 °C).

Autoensamblaje de la N-PBI fusionada 78

En la segunda parte de este capítulo se van a estudiar las propiedades y el comportamiento de una doble N-PBI fusionada muy similar al twistaceno **77**, en la que se han introducido modificaciones estructurales. Así, se han incorporado anillos pirrólicos en las posiciones

bahía externas del sistema conjugado de manera similar a la descrita para los sistemas estudiados en los dos capítulos anteriores. La suma de la extensa superficie aromática, la red de cuatro enlaces de hidrógeno y la presencia de largas cadenas alquílicas laterales y periféricas en la estructura harán que el proceso de agregación sea el más complejo estudiado a lo largo de esta memoria.

Al igual que en el caso del compuesto **77**, el primer indicio de la fuerte tendencia del twistaceno **78** para interaccionar supramolecularmente lo encontramos en su caracterización espectroscópica. De este modo, en el espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 se observa un conjunto de señales muy anchas que dificultan la caracterización completa en este disolvente (figura 76a). Únicamente mediante la utilización de equipos más potentes y el uso de disolventes como el TCE- d_2 , con un punto de ebullición mayor, han permitido la distinción de las señales aromáticas que confirman la estructura de este extenso sistema aromático (figura 76b). De nuevo, estas características dan una pista acerca de la fuerte sinergia que existe entre las fuerzas intermoleculares que operan en el proceso de autoensamblaje del compuesto **78**.

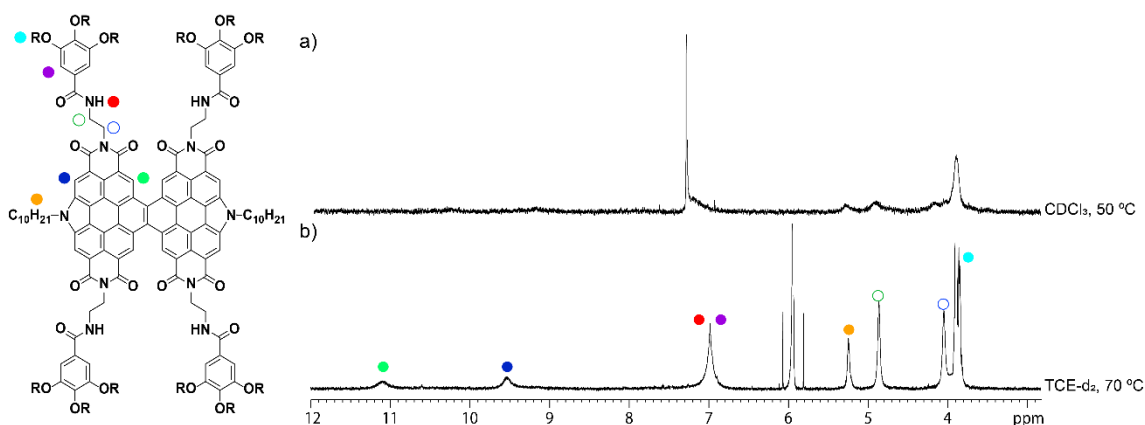


Figura 76. Espectros ^1H -RMN de **78** en (a) CHCl_3 (300 MHz, 1 mM, 323 K) y (b) TCE- d_2 (700 MHz, 100 μM , 343 K) donde se observan las señales anchas que dan lugar a los agregados supramoleculares y su resolución en función de las condiciones experimentales.

La utilización de técnicas espectroscópicas complementarias permitió comprender mejor el papel que desempeñan los distintos elementos estructurales en el autoensamblaje del compuesto **78**. En primer lugar, se registraron espectros de FTIR en distintos disolventes, ya que la posición de las bandas de tensión de las amidas aporta información esencial acerca de los enlaces de hidrógeno. Los disolventes clorados son ampliamente utilizados para obtener información sobre el estado molecularmente disuelto, debido a su capacidad para solvatar moléculas orgánicas.^{63,73b} Sin embargo, la tensión N-H de la amida muestra valores distintos en CHCl_3 y TCE. En CHCl_3 se pueden observar dos bandas correspondientes a esta tensión del grupo N-H. Una de estas bandas aparece a valores propios de amidas libres, a 3411 cm^{-1} , mientras que la otra banda aparece a 3331 cm^{-1} , un valor propio de amidas formando enlaces de hidrógeno (figura 77a). Esta última aparece a valores característicos de enlaces de hidrógeno intramoleculares y, al igual que en el caso del twistaceno **77**, se puede justificar por la formación de un pseudociclo de siete

eslabones entre la amida y uno de los carbonilos de la imida adyacente. Por otro lado, en TCE, se observa una única banda ancha centrada en 3420 cm^{-1} correspondiente a un grupo N-H libre (figura 77a). En ambos disolventes aparece también una banda de tensión amida I a 1658 cm^{-1} , correspondiente a grupos C=O libres (figura 77b).¹¹⁸ Estos datos sugieren la obtención del estado totalmente desagregado en TCE, mientras que en CHCl_3 está favorecida la formación de pseudociclos, que pueden dar lugar a especies metaestables. En disolventes de carácter más apolar como el Tol y, sobre todo, el MCH, la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares entre los grupo amida se justifica por la aparición de bandas de tensión N-H a menores valores de número de onda, a 3320 y 3305 cm^{-1} , respectivamente (figura 77a). Asimismo, la banda de tensión amida I aparece en torno a 1636 cm^{-1} , un valor que se relaciona con la participación del grupo C=O en enlaces de hidrógeno intermoleculares (figura 77b).^{57b,76,118}

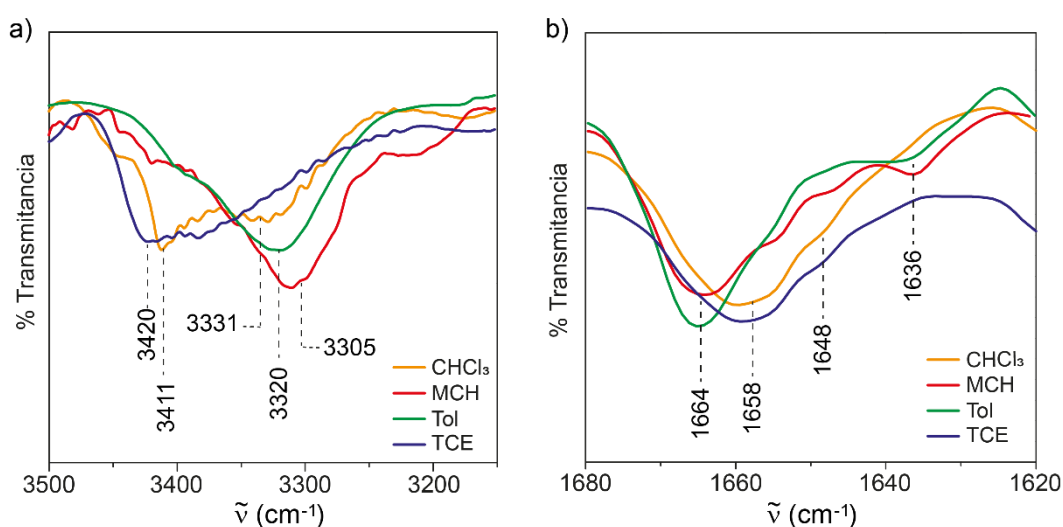


Figura 77. Espectros parciales de FTIR en distintos disolventes, donde se muestran las bandas de tensión (a) N-H y (b) C=O del compuesto **78** ($c_T = 1\text{ mM}$, 298 K).

Con la información extraída de su comportamiento en diferentes disolventes, se estudiaron sus características optoelectrónicas y la disposición espacial relativa de los cromóforos. Para ello, se registraron espectros UV-Vis en diferentes disolventes en condiciones diluidas. En disolventes halogenados, el espectro de absorción muestra dos bandas a 525 y 575 nm , con un hombro a 542 nm , atribuibles a las diferentes transiciones vibrónicas de las unidades de *N*-PBI;^{34a} y una banda intensa a 404 nm , característica de núcleos de twistaceno (figura 78a).¹²⁵ De acuerdo con lo observado en FTIR, estas características optoelectrónicas son las correspondientes al estado molecularmente disuelto para el twistaceno **78**. Por el contrario, disolventes menos polares, como Tol, MCH o Dec, muestran un patrón de absorción desplazado hipo- e hipsocrómicamente, indicativo de agregados de tipo H (figura 78a).^{37a} La formación de estos agregados de tipo H está corroborada por la fuerte desactivación de la luminiscencia en el correspondiente espectro de emisión (figura 78b). Este efecto es característico de cromóforos dispuestos *cara-a-cara*, de forma paralela, con un eficiente empaquetamiento aromático entre ellos, favorecido por la red de cuatro enlaces de hidrógeno que se establece entre los grupos amida. Sin embargo, la formación exclusiva de este tipo de

agregados de tipo H contrasta con los resultados reportados en la primera parte de esta sección, donde el twistaceno **77** era capaz de formar tanto agregados de tipo H, como de tipo J.

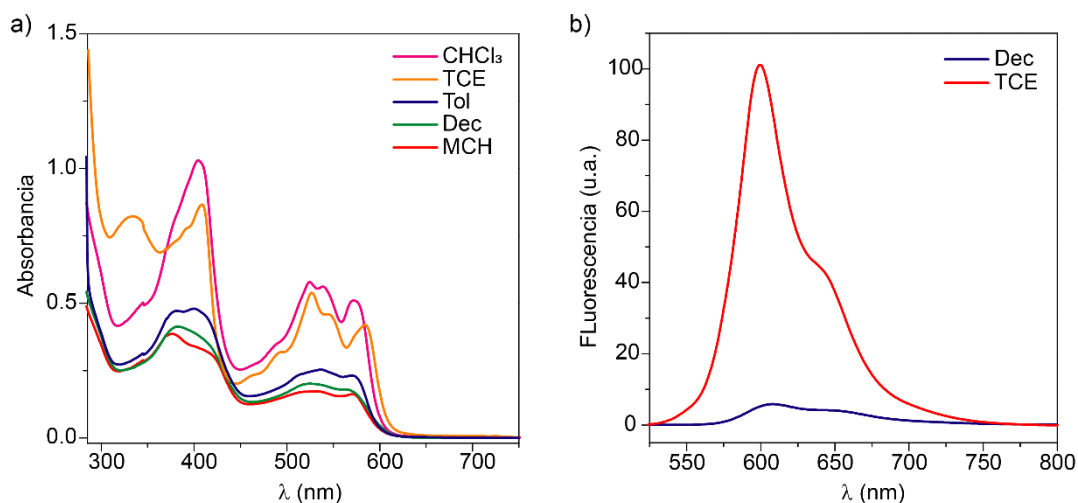


Figura 78. Espectros de (a) absorción y (b) emisión del twistaceno **78** en diferentes disolventes ($c_T = 10 \mu\text{M}$, $20 \text{ }^\circ\text{C}$).

Para tratar de determinar el mecanismo de agregación que gobierna el proceso de polimerización supramolecular de **78**, se llevaron a cabo experimentos de VT-UV-Vis en disolventes apolares. Sin embargo, diferentes intentos en MCH, Tol y Dec para alcanzar el estado molecularmente disuelto al calentar disoluciones diluidas a altas temperaturas resultaron infructuosas, como demuestran los espectros de absorción obtenidos (figura 79a,b) y las curvas correspondientes (figura 79b, *inset*). Esta inaccesibilidad del estado desagregado impide la caracterización del tipo de mecanismo de polimerización y, por lo tanto, la obtención de los parámetros termodinámicos asociados a este. Además, de nuevo se demuestra la gran estabilidad de las especies agregadas formadas por el autoensamblaje del compuesto **78**. Para reducir la estabilidad de estos agregados, se utilizaron mezclas de Dec y TCE, ya que ambos presentan temperaturas de ebullición elevadas ($> 140 \text{ }^\circ\text{C}$), lo que puede favorecer la desagregación al elevar la temperatura. Pese a las características de estos disolventes, no se pudo alcanzar el estado molecularmente disuelto al calentar disoluciones de **78** en mezclas Dec/TCE de hasta un 30 % del último. Adicionalmente, al enfriar las disoluciones, las especies agregadas comenzaban a flocular, como demuestra la dispersión observada en los espectros UV-Vis (figura 79c,d).

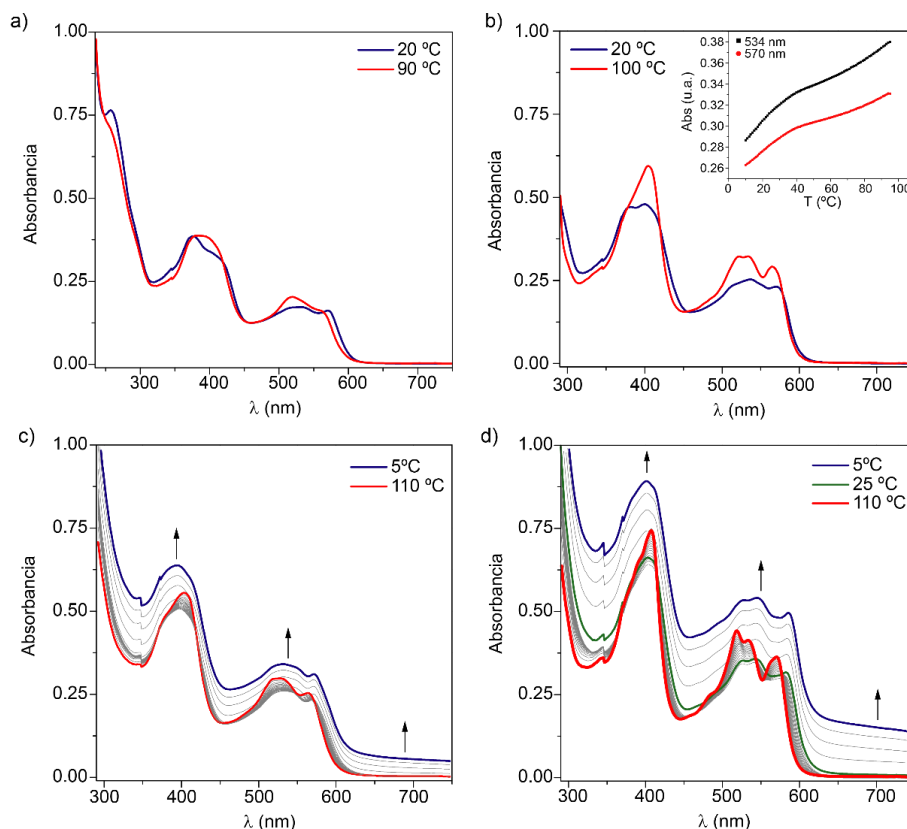


Figura 79. Espectros UV-Vis del compuesto **78** a bajas y altas temperaturas en función del disolvente: (a) MCH, (b) Tol, (c) Dec/TCE 9/1 y (d) Dec/TCE 7/3 ($c_T = 10 \mu\text{M}$). El *inset* en (b) muestra la variación de absorbancia a distintas longitudes de onda.

Dado que los experimentos de VT-UV-Vis no permitieron la obtención de un mecanismo de polimerización, se llevó a cabo un experimento de desnaturalización en mezclas de Dec y TCE, actuando como disolventes “malo” y “bueno”, respectivamente. Como ya se ha comentado anteriormente, estos experimentos, basados en la desnaturalización de proteínas, han sido ampliamente utilizados como alternativa para extraer información acerca del mecanismo de polimerización y de los parámetros termodinámicos derivados.^{63,73b} De este modo, la adición de cantidades crecientes de una disolución del twistaceno **78** en TCE sobre otra disolución análoga preparada en Dec produce cambios graduales hacia el estado molecularmente disuelto desde el patrón de absorción correspondiente a las especies agregadas (figura 80a). Al representar la absorbancia a 585 nm frente a la fracción molar de TCE se obtiene una curva que se asemeja a las propias de mecanismos cooperativos, sin embargo, los datos no se ajustan con el modelo SD descrito por el Prof. Meijer (figura 80b).⁶³ Análogamente a lo ocurrido en el caso del twistaceno **77**, este comportamiento puede estar justificado por la formación de pseudociclos intramoleculares de siete eslabones que favorecen la aparición de procesos controlados cinéticamente, produciendo mecanismos de polimerización muy complejos.^{57b,76,118} No obstante, a bajos porcentajes de TCE ($\chi_{\text{TCE}} = 0.1$) se puede observar una primera transición, sinónimo de un posible estado metaestable, que rápidamente evoluciona hacia las especies desagregadas. Al aislar los datos obtenidos entre fracciones molares de TCE de 0 a 0.1, se obtiene una curva que recuerda a las características de

mecanismos de tipo isodésmico (figura 80b, *inset*). Esto confirma la complejidad del mecanismo exhibida por este sistema de twistaceno.

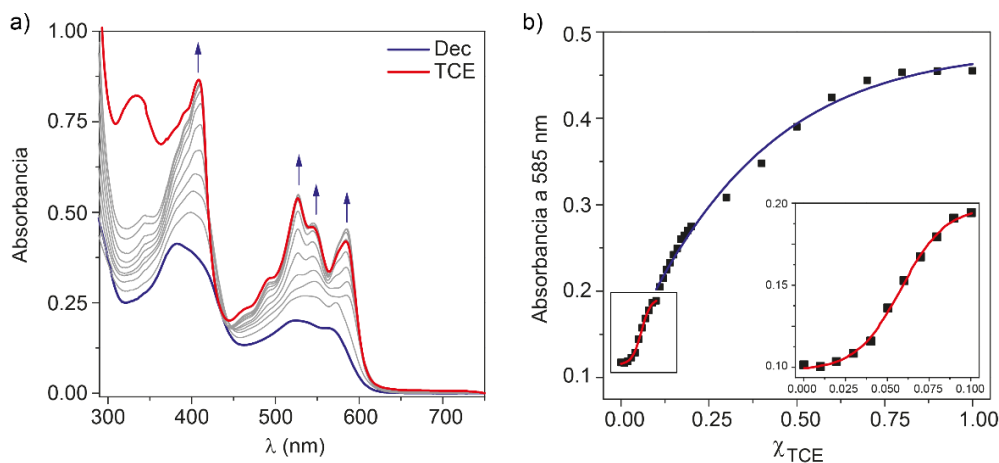


Figura 80. (a) Espectros UV-Vis y (b) curva de desnaturalización del twistaceno **78** en mezclas Dec/TCE. El *inset* en (b) muestra la curva obtenida para las fracciones molares de TCE entre $\chi = 0.0$ y $\chi = 0.1$ ($c_T = 10 \mu\text{M}$, $20 \text{ }^\circ\text{C}$).

Por último, basado en los resultados obtenidos en el experimento de desnaturalización, se ha realizado un estudio acerca de la morfología de los agregados formados a distintas fracciones molares de TCE mediante microscopía AFM. En primer lugar, se depositó una pequeña alícuota de una disolución en Dec ($\chi_{\text{TCE}} = 0.0$) sobre una superficie de mica mediante la técnica de *spin coating*. Las imágenes obtenidas en estas condiciones muestran la disposición 2D de las unidades de twistaceno en forma de nanoláminas perforadas, con una altura uniforme de 4 nm (figura 81a,b). Curiosamente, la adición de un mayor porcentaje de TCE cambia de forma gradual la morfología de las distintas especies. De este modo, las imágenes obtenidas a partir de una disolución con un 30 % de TCE muestran la coexistencia de agregados 2D de menor tamaño, constituidos por estructuras columnares, con algunas nanopartículas (figura 81c,d). Al igual que en el caso anterior, estos agregados tienen alturas medias de 4 nm. Finalmente, al incrementar el porcentaje del disolvente halogenado hasta un radio de 1/1 con Dec, permite visualizar una gran cantidad de nanopartículas, mientras que no se observa la formación de nanoláminas (figura 81e,f).

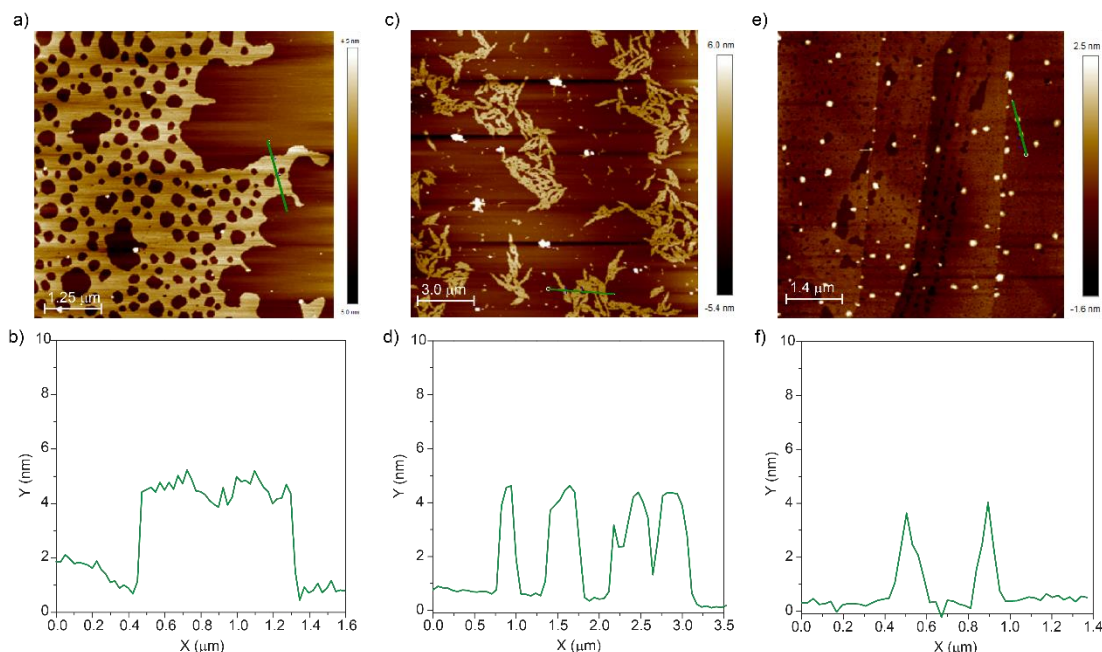


Figura 81. Imágenes de AFM de los agregados formados por el twistaceno **78** en forma de (a) nanoláminas perforadas (Dec, $c_T = 10 \mu\text{M}$, 298 K, mica, *spin coating*), (c) nanoláminas (mica, *spin coating*, Dec/TCE 7/3, $c_T = 10 \mu\text{M}$, 298 K) y (d, e) nanopartículas (Dec/TCE 1/1, $c_T = 10 \mu\text{M}$, 298 K, mica, *spin coating*), junto a los perfiles de altura (b, d y f) correspondientes a las líneas verdes señaladas en (a), (c) y (e).

Cambios en la morfología similares a los reportados en el caso del twistaceno **78** han sido descritos para la polimerización supramolecular controlada cinéticamente de porfirinas meso-tetrasustituidas.^{127a} En esos estudios se pone de manifiesto el papel de las cadenas alquílicas para interdigitar dando lugar a diferentes morfologías. De hecho, el espectro FTIR en *film* del compuesto **78** muestra, además de las bandas de tensión N-H y C=O ya mencionadas, bandas de vibración a 2922 y 2852 cm^{-1} correspondientes a las tensiones CH_2 asimétricas y simétricas, respectivamente; y una banda de vibración de *scissoring* a 1465 cm^{-1} (figura 82a). Esta banda es indicativa de la conformación *trans* en el empaquetamiento entre las cadenas alquílicas, lo que da lugar a una eficiente interdigitación entre estas cadenas, favoreciendo la formación de agregados 2D en forma de láminas.¹²⁹ Teniendo en cuenta esta interdigitación y las longitudes de los ejes longitudinal y transversal de la doble *N*-PBI **78** (figura 82b), es posible describir un escenario para justificar la formación de las estructuras laminares. Esto implica el autoensamblaje de **78** mediante la formación de una red de cuatro enlaces de hidrógeno intermoleculares entre los grupos amida, sumada a la fuerte interacción aromática entre los núcleos de twistaceno y la interacción de las cadenas de dodecilo con la superficie de mica (figura 82c). El carácter hidrofílico de la mica podría provocar un efecto de enrollamiento en estas cadenas periféricas, resultando en una serie de fenómenos. En primer lugar, la disminución de longitud de las unidades monoméricas a través de su eje

¹²⁹ (a) Debnath, S.; Shome, S.; Dutta, S.; Das, P. K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6870 – 6881. (b) Köhler, K.; Förster, G.; Hauser, A.; Dobner, B.; Heiser, U. F.; Ziethe, F.; Richter, W.; Steiniger, F.; Drechsler, M.; Stettin, H.; Blume, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16804 – 16813.

más largo, lo que justificaría la altura de las estructuras observadas por AFM. Por otro lado, la hidrofilia de la superficie dificulta la interdigitación de las cadenas en contacto con la superficie. Este impedimento da lugar a la formación de estructuras de gran tamaño, provocando un efecto estérico que puede derivar en los orificios observados en las nanoláminas. Complementariamente, las cadenas laterales de decilo, unidas al núcleo central a través de los nitrógenos pirrólicos, permiten que los agregados columnares interactúen entre sí a través de interacciones de van der Waals para formar las estructuras nanolaminares. La adición de TCE, en bajos porcentajes, solvataría parcialmente estas nanoestructuras para dar lugar a agregados más pequeños en forma de nanopartícula.

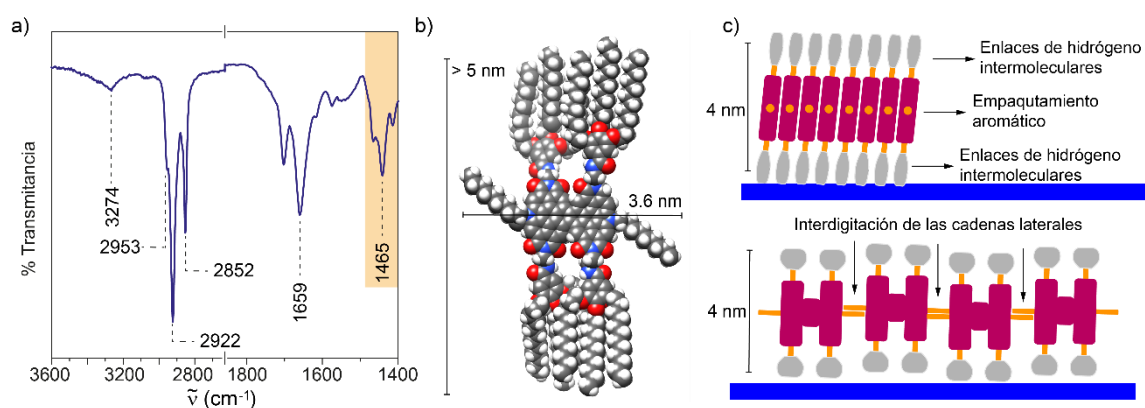


Figura 82. (a) Espectro parcial de FTIR en *film* del compuesto **78**, donde se observa la banda de “tijereteo”. (b) Geometría optimizada del twistaceno **78** a nivel PM3 donde se muestran los ejes longitudinal y transversal de la molécula. (c) Representación esquemática del posible modo de agregación de **78** en una superficie de mica.

CONCLUSIONES

En la primera parte del Capítulo 3 se describe la síntesis y propiedades del twistaceno **77**, dotado de una superficie aromática muy extensa y de unidades de benzamida en la periferia. Se establecen, así, interacciones de tipo aromático y una red de enlaces de hidrógeno que favorecen su autoensamblaje organizado. Además, la presencia de estos grupos amida hace posible la formación de pseudociclos intramoleculares, que originan procesos cinéticos y mecanismos de polimerización complejos.

Durante el proceso de agregación de **77** se han logrado detectar dos agregados diferentes: (i) **77agr₁**, un agregado de *c.c.* con una estructura desplazada lateralmente, y (ii) **77agr₂**, un agregado de *c.t.* en el que los monómeros se encuentran unos sobre otros con cierto ángulo de giro. Además, se ha demostrado que el disolvente cambia drásticamente el perfil energético de la polimerización supramolecular (figura 83). En MCH, los dos agregados son muy estables y la transformación **77agr₁** → **77agr₂** se da al cabo de largos periodos de tiempo. Por otro lado, el uso de Tol como disolvente favorece la interconversión en cuestión de minutos. Además, los experimentos cinéticos demuestran que **77agr₁** es un agregado metaestable y *on-pathway* que evoluciona en el agregado termodinámico **77agr₂** a través de un mecanismo de tipo consecutivo. También se ha demostrado que esta transformación puede ser acelerada mediante la adición de semillas de **77agr₂**.

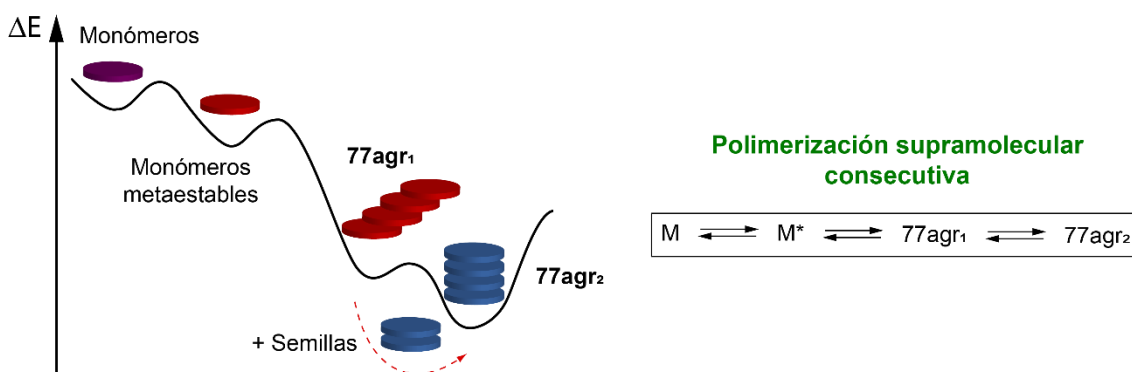


Figura 83. Diagrama energético del proceso de polimerización supramolecular consecutiva de la PBI **77** en Tol.

Finalmente, mediante técnicas de microscopía AFM se observó la morfología que adoptan los distintos agregados, observándose un gran número de fibras cortas para **77agr₁**, que se unen formando largas estructuras fibrilares en **77agr₂**.

Los resultados presentados permiten establecer una relación entre la formación de especies metaestables debida a características estructurales y la complejidad del mecanismo de polimerización, lo que puede contribuir al desarrollo de nuevos e interesantes materiales poliméricos mediante su modulación.

En la segunda parte del Capítulo 3, se describe la síntesis y el estudio preliminar de la doble *N*-PBI fusionada **78**. Se trata de un twistaceno estructuralmente similar a **77**, en el que, además, se han incluido largas cadenas alifáticas en los nitrógenos centrales. La suma

de estas características estructurales favorece un proceso de autoensamblaje muy complejo.

En disolventes apolares, donde la solvatación del estado monomérico se encuentra desfavorecido, el gran número de cadenas alquílicas laterales y periféricas favorece la interacción mediante fuerzas de van der Waals, dando lugar a estructuras bidimensionales. Sin embargo, esta morfología puede ser modificada mediante la adición de TCE, que es capaz de solvatar mejor las moléculas individuales, rompiendo estas interacciones de van der Waals. De este modo se puede observar la formación de estructuras bidimensionales más pequeñas, e incluso, nanopartículas.

El estudio sinérgico entre técnicas espectroscópicas y microscópicas ha permitido proponer un modelo de autoensamblaje para la *N*-PBI **78**. Sin embargo, este trabajo se encuentra aún en desarrollo, con el fin de sintetizar estructuras rilénicas más sencillas que ayuden a comprender mejor el proceso de polimerización tan complejo derivado de **78**. Esto podría ayudar a establecer relaciones estructura – propiedad de cara a desarrollar nuevos materiales supramoleculares bidimensionales.

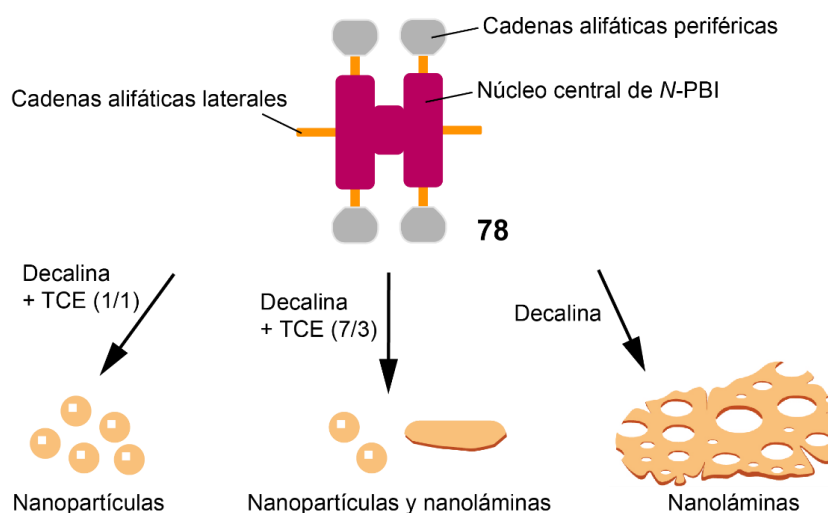


Figura 84. Representación esquemática de las distintas morfologías adoptadas por la *N*-PBI **78** en función de la proporción de codisolvente TCE.

PARTE EXPERIMENTAL

Técnicas generales utilizadas

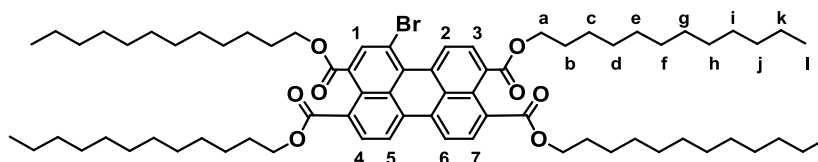
Las técnicas comunes con los capítulos anteriores se llevaron a cabo en los mismos equipos con el mismo procedimiento y se encuentran recogidos en la parte experimental del Capítulo 1.

Espectroscopía FTIR en disolución. Los espectros de FTIR en disolución se han realizado en espectrómetros Shimidazu-FTIR-8300 y Jasco-FTIR-6800, usando celdas de CaF₂ con un paso óptico de 0.1 mm. Las señales se expresan en unidades de número de ondas (cm⁻¹).

Fluorescencia. Las medidas de fluorescencia han sido realizadas en espectrofluorímetros Jasco FP-6300 y Jasco FP-6500.

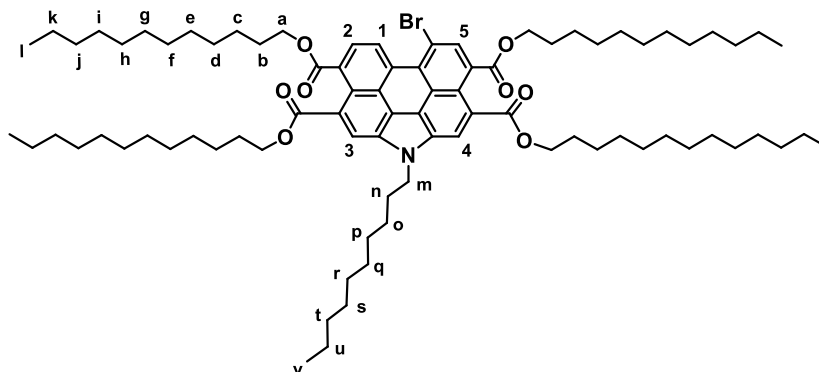
Síntesis y caracterización

1-Bromoperilen-3,4,9,10-tetracarboxilato de tetradodecilo (82)



Sobre una disolución del compuesto **29** (5.00 g, 4.54 mmol) y K₂CO₃ (3.14 g, 22.70 mmol) en 100 mL de CH₂Cl₂ se añade Br₂ (3.02 mL, 59.02 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agita durante 5 horas. El crudo se lava con una disolución saturada de Na₂S₂O₃ para neutralizar el exceso de bromo y las fases orgánicas se secan sobre MgSO₄ anhidro, se filtran y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, Hex/CH₂Cl₂, 4/6) obteniéndose el compuesto monobromado **82** como un sólido naranja. Rendimiento: 58 %. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 9.11 (1H, H₂, d, *J* = 8.0 Hz), 8.30 (1H, H₁, s), 8.25 – 8.17 (2H, H₅₊₆, m), 8.12 – 8.02 (3H, H₃₊₄₊₇, m), 4.33 (8H, H_a, t, *J* = 6.3 Hz), 1.86 – 1.73 (8H, H_b, m), 1.65 – 1.12 (80H, H_{c-k}, m), 0.88 (12H, H_i, t, *J* = 6.6 Hz). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 168.6, 168.5, 168.3, 167.3, 137.6, 132.8, 132.7, 132.4, 131.9, 131.1, 131.0, 130.6, 130.3, 130.2, 129.8, 129.5, 128.2, 127.6, 127.5, 122.7, 121.8, 118.8, 66.2, 65.9, 32.1, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 28.7, 26.2, 22.8, 14.3. FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) 2955, 2923, 2854, 1721, 1588, 1504, 1466, 1397, 1378, 1276, 1199, 1163, 1102, 1022, 908, 845, 803, 750, 733, 649. HRSM (MALDI-TOF) *m/z* para C₇₂H₁₀₇BrO₈ [M]⁺ calculada, 1178.715; encontrada, 1178.388.

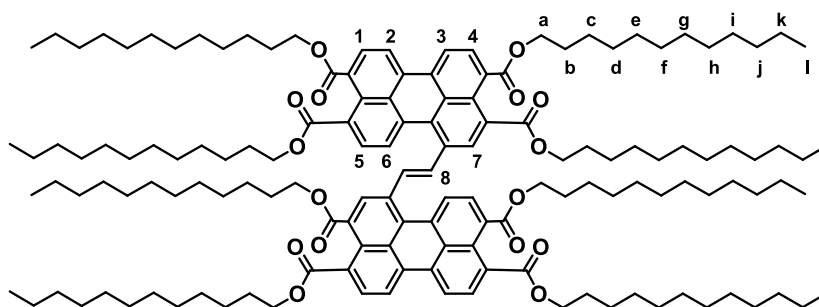
6-Bromo-1-decil-1*H*-fenantro[1,10,9,8-*cdefg*]carbazol-3,4,9,10-tetracarboxilato de tetradecilo (86)



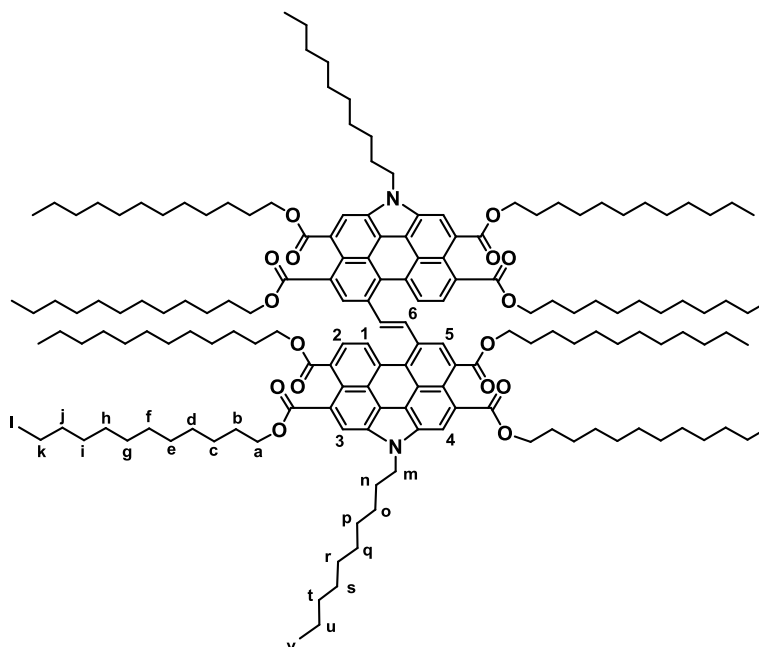
Sobre una disolución del compuesto **68** (400 mg, 0.32 mmol) y K_2CO_3 (66 mg, 0.48 mmol) en 3 mL de CH_2Cl_2 , previamente enfriada a $-78\text{ }^\circ C$; se añade una disolución de Br_2 (25 μL , 0.48 mmol) en 0.5 mL de CH_2Cl_2 gota a gota. Se agita durante 10 minutos a $-78\text{ }^\circ C$. Transcurrido este tiempo se lleva a temperatura ambiente y se deja agitando toda la noche. El crudo de reacción se lava con una disolución saturada de $Na_2S_2O_3$ para neutralizar el exceso de bromo. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, Hex/ CH_2Cl_2 , 1/1) para obtener el derivado monobromado **86** como un aceite anaranjado. Rendimiento: 75 %. 1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 9.90 (1H, H_1 , d, $J = 8.4$ Hz), 8.47 (1H, H_5 , s), 8.28 (1H, H_3 ó 4, s), 8.27 (1H, H_3 ó 4, s), 8.22 (1H, H_2 , d, $J = 8.4$ Hz), 4.67 (2H, H_m , t, $J = 7.0$ Hz), 4.49 – 4.38 (8H, H_a , m), 2.04 – 1.93 (2H, H_n , m), 1.93 – 1.79 (8H, H_b , m), 1.50 – 1.18 (86H, $H_{c-k+o-u}$, m), 0.87 (12H, H_i , t, $J = 6.6$ Hz), 0.83 (3H, H_v , t, $J = 7.0$ Hz). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 169.6, 169.3, 168.9, 167.8, 134.8, 131.7, 131.5, 131.3, 129.6, 129.6, 128.5, 127.7, 127.2, 126.4, 126.2, 124.7, 122.8, 122.1, 117.4, 117.2, 117.1, 116.8, 77.4, 66.1, 66.0, 65.9, 65.8, 45.9, 32.1, 32.0, 31.3, 29.8, 29.8, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 28.9, 28.8, 27.3, 26.3, 26.2, 22.8, 22.8, 14.2, 14.2; FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 2925, 2854, 1721, 1578, 1498, 1463, 1396, 1268, 1218, 1190, 1153, 1069, 1009, 798, 758, 722, 528, 473, 463. HRMS (MALDI-TOF) m/z para $C_{32}H_{126}BrNO_8$ $[M]^+$ calculada, 1331.867; encontrada, 1331.776.

Síntesis de los derivados de (*E*)-1,2-di(perilen-1-il)eteno **83 y **87**. Procedimiento general.**

Se disuelven, bajo atmósfera de argón, los derivados bromados **82** ó **86** (2.2 eq.), (*E*)-1,2-bis(tributylestannil)eteno (1.0 eq.) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.02 eq.) en Tol anhidro (20 mL/mmol). Se hace burbujear argón a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos y se calienta a reflujo durante toda la noche. Se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna.

(E)-1,1'-(eten-1,2-diil)-bis(perilen-3,4,9,10-tetracarboxilato) de octadodecilo (83)

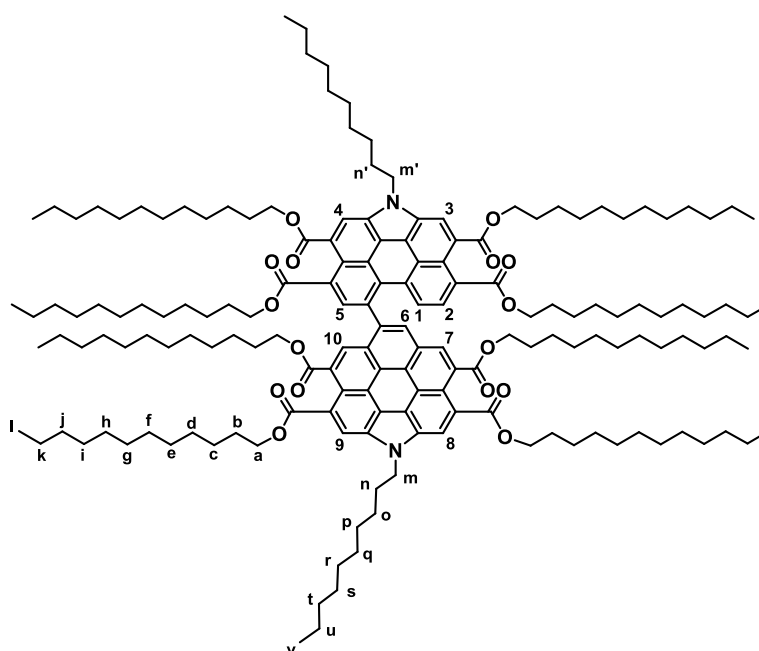
El compuesto **83** se obtuvo como un sólido rojo tras su purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH_2Cl_2). Rendimiento: 53 %. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 8.43 – 8.37 (6H, H_{2+3+7} , m), 8.27 (2H, H_6 , d, $J = 7.9$ Hz), 8.22 – 8.12 (6H, H_{1+4+5} , m), 7.85 (2H, H_8 , s), 4.39 – 4.28 (16H, H_a , m) 1.87 – 1.71 (16H, H_b , m), 1.51 – 1.09 (144H, H_{c-k} , m), 0.96 – 0.80 (24H, H_l , m). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 168.7, 168.6, 168.5, 168.2, 134.0, 133.4, 133.1, 131.9, 131.1, 130.5, 130.2, 130.1, 130.0, 129.1, 128.6, 127.8, 122.5, 121.7, 77.4, 66.0, 65.9, 65.9, 32.1, 32.0, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 28.7, 26.1, 26.1, 22.8, 22.8, 14.2, 14.2. FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 2922, 2853, 1714, 1586, 1510, 1464, 1399, 1275, 1166, 1104, 1022, 846, 804, 754, 722. HRSM (MALDI-TOF) m/z para $\text{C}_{146}\text{H}_{216}\text{O}_{16}$ $[\text{M}]^+$ calculada, 2225.609; encontrada, 2225.483.

(E)-6,6'-(Eten-1,2-diil)bis(1-decil-1H-fenantro[1,10,9,8-cdefg]carbazol-3,4,9,10-tetracarboxilato) de octadodecilo (87)

El compuesto **87** se obtuvo como un sólido naranja tras su purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, Hex/ CH_2Cl_2 , 1/4). Rendimiento: 74 %. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 9.04 (2H, H_1 , d, $J = 8.3$ Hz), 8.75 (2H, H_5 , s), 8.54 (2H, $\text{H}_{3 \text{ ó } 4}$, s), 8.53 (2H, $\text{H}_{3 \text{ ó } 4}$, s), 8.43 (2H, H_6 , s), 8.27 (2H, H_2 , d, $J = 8.3$ Hz), 4.84 (4H, H_m , t, J

= 7.0 Hz), 4.51 – 4.29 (16H, H_a, m), 2.18 (4H, H_n, q, *J*=6.9 Hz), 1.93 – 1.69 (16H, H_b, m), 1.45 – 1.18 (172H, H_{(c-k)+(o-u)}, m), 0.91 – 0.78 (30H, H_{l+v}, m). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 169.7, 169.7, 168.9, 135.9, 134.8, 133.3, 132.6, 132.3, 130.0, 129.7, 129.7, 129.4, 128.8, 128.5, 128.1, 128.0, 126.0, 125.8, 123.6, 123.1, 118.7, 118.6, 117.5, 77.4, 66.1, 66.0, 65.9, 65.8, 46.2, 32.0, 32.0, 31.5, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.4, 28.8, 28.8, 27.4, 26.2, 26.2, 26.1, 22.8, 14.2; FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) 2924, 2854, 1717, 1577, 1498, 1463, 1351, 1263, 1190, 1151, 1069, 1007, 796, 761, 726. HRMS (MALDI-TOF) *m/z* para C₁₆₆H₂₅₄N₂O₁₆ [M]⁺ calculada, 2531.912; encontrada, 2531.688.

1-Decil-6-(1-decil-3,4,9,10-tetrakis((dodeciloxi)carbonil)-1*H*-fenantro-[1,10,9,8-*cdefg*]carbazol-6-il)-1*H*-pireno[1,10,9,8-*cdefg*]carbazol-3,4,9,10-tetracarboxilato de tetradodecilo (88)



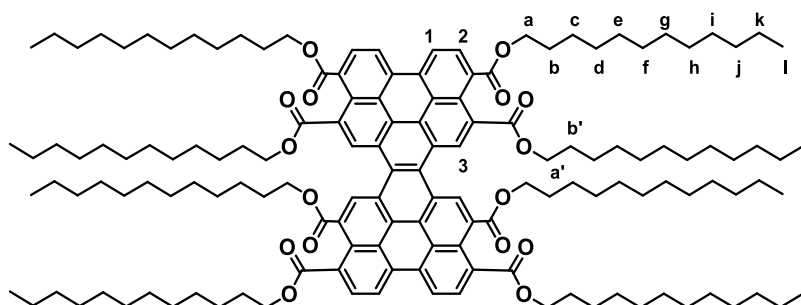
Una disolución del compuesto **87** (65 mg, 0.026 mmol) y yodo sólido (33 mg, 0.128 mmol) en 4 mL de THF se calienta a reflujo en presencia de una fuente de luz LED blanca (30 W) durante toda la noche. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, Hex/CH₂Cl₂, 1/4), dando lugar al compuesto **88** como un sólido naranja amarillento. Rendimiento: 54 %. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 9.20 (1H, H₆, s), 9.05 (1H, H_{5 ó 10}, s), 9.04 (1H, H₇, s), 9.01 (1H, H_{5 ó 10}, s), 8.72 (1H, H_{3,4,8 ó 9}, s), 8.66 (1H, H_{3,4,8 ó 9}, s), 8.50 (1H, H_{3,4,8 ó 9}, s), 8.47 (1H, H_{3,4,8 ó 9}, s), 7.22 – 7.15 (2H, H_{l+2}, m), 5.15 (2H, H_m, t, *J*=6.8 Hz), 4.89 (2H, H_{m'}, t, *J*=6.8 Hz), 4.61 – 4.05 (16H, H_a, m), 2.45 – 2.31 (2H, H_n, m), 2.29 – 2.16 (2H, H_{n'}, m), 1.98 – 1.65 (16H, H_b, m), 1.59 – 0.96 (172H, H_{(c-k)+(o-u)}, m), 0.91 – 0.78 (30H, H_{l'+v}, m). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm) 170.2, 169.9, 169.8, 169.6, 169.5, 169.1, 168.9, 168.6, 135.2, 132.6, 132.2, 130.5, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 127.8, 123.6, 119.7, 119.5, 118.7, 118.6, 77.4, 66.3, 66.2, 66.1, 66.1, 65.8, 65.5, 32.1, 32.0, 32.0, 31.6, 31.5, 29.9, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.5, 29.4, 29.4, 29.4, 29.3, 29.1, 28.9, 28.9, 28.8, 28.7, 28.5, 28.3, 27.5, 27.4, 26.3, 26.2, 26.1, 26.1,

25.9, 25.7, 22.8, 22.8, 22.8, 14.3, 14.2, 14.2, 14.2. FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 2922, 2853, 1767, 1718, 1585, 1495, 1462, 1375, 1335, 1246, 1148, 1070, 1004, 890, 799, 760, 724. HRMS (MALDI-TOF) m/z para $\text{C}_{166}\text{H}_{252}\text{N}_2\text{O}_{16}$ $[\text{M}]^+$ calculada, 2529.897; encontrada, 2529.909.

Síntesis de los derivados de naftodiperilencarboxilato **84** y **89**. Procedimiento general.

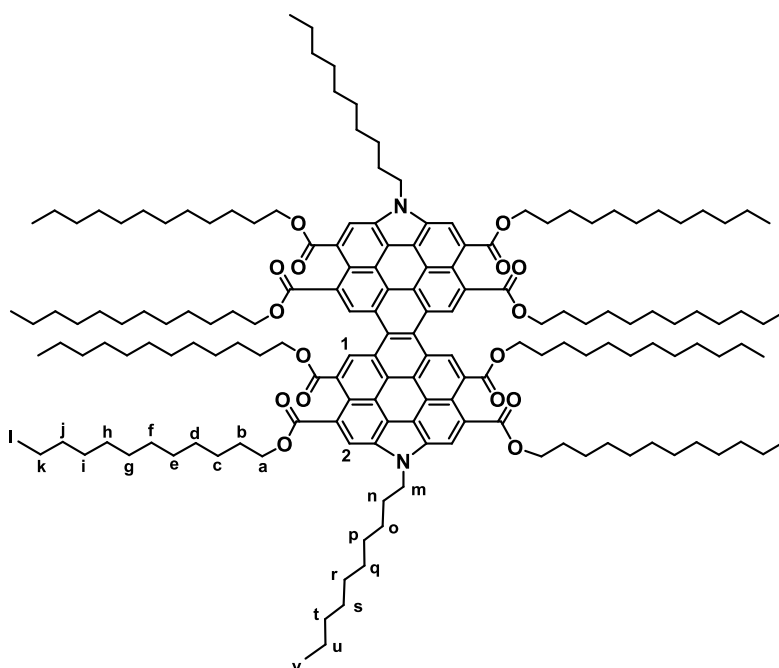
Una disolución del compuesto **83** ó **88** (1.0 eq.) y I_2 sólido (5.0 eq.) en Tol (30 mL/mmol) se calienta a 50 °C en presencia de una fuente de luz LED blanca (30 W) durante toda la noche. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en columna.

Nafto[1,2,3,4-*ghi*:5,6,7,8-*g'h'i'*]diperilen-1,6,7,10,11,16,17,20-octacarboxilato de octadecilo (**84**)



El compuesto **84** se obtuvo como un sólido amarillo tras su purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH_2Cl_2). Rendimiento: 33 %. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 9.8 (4H, H_3 , s), 9.22 (4H, H_1 , d, $J = 8.4$ Hz), 9.02 (4H, H_2 , d, $J = 8.4$ Hz), 4.50 (8H, H_a , t, $J = 7.0$ Hz), 4.44 (8H, $\text{H}_{a'}$, t, $J = 7.0$ Hz) 2.02 – 1.82 (16H, $\text{H}_{b+b'}$, m), 1.64 – 1.00 (144H, H_{c-k} , m), 0.93 – 0.78 (24H, $\text{H}_{l+l'}$, m). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 168.8, 168.4, 132.8, 130.5, 130.0, 129.6, 127.3, 127.1, 125.3, 125.2, 122.4, 120.8, 77.4, 66.1, 32.1, 32.0, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.5, 28.9, 26.3, 26.2, 22.9, 22.8, 14.3, 14.2. FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 2958, 2936, 2856, 2162, 1729, 1605, 1463, 1379, 1277, 1170, 1118, 1075, 1022, 966, 864, 801, 764, 699, 668. HRSM (MALDI-TOF) m/z para $\text{C}_{146}\text{H}_{212}\text{O}_{16}$ $[\text{M}]^+$ calculada, 2221.578; encontrada, 2221.644.

Compuesto 89

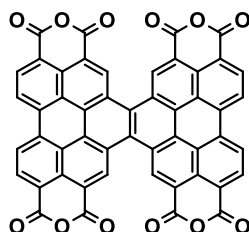


El compuesto **89** se obtuvo como un sólido amarillo tras su purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, Hex/CH₂Cl₂, 1/4). Rendimiento: 60 %. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 10.64 (4H, H₁, s), 9.09 (4H, H₂, s), 5.17 (4H, H_m, t, *J* = 7.0 Hz), 4.68 – 4.56 (16H, H_a, m), 2.41 (4H, H_n, q, *J* = 7.1 Hz), 2.09 – 1.92 (16H, H_b, m), 1.59 – 1.14 (172H, H_{(c-k)+(o-u)}, m), 0.93 – 0.73 (30H, H_{l+v}, m). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 170.1, 169.0, 134.8, 130.2, 129.8, 128.9, 127.6, 126.9, 124.2, 122.1, 120.3, 118.6, 116.2, 77.4, 66.3, 66.2, 47.1, 32.1, 32.0, 32.0, 31.9, 31.6, 29.9, 29.8, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4, 29.0, 29.0, 27.5, 26.4, 22.8, 22.8, 22.7, 14.2, 14.2. FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) 2921, 2853, 1718, 1583, 1494, 1462, 1375, 1263, 1206, 1147, 1099, 1016, 883, 800, 761, 727. HRMS (MALDI-TOF) *m/z* para C₁₆₆H₂₅₀N₂O₁₆ [M]⁺ calculada, 2527.881; encontrada, 2527.261.

Síntesis de los derivados de anhídrido naftodiperilencarboxílico 85 y 90. Procedimiento general.

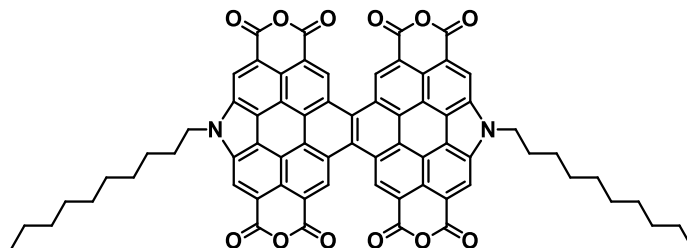
Una mezcla del compuesto **84** ó **89** (1.0 eq.) y ácido *p*-toluensulfónico (15.0 eq.) en Tol (100 mL/mmol) se calienta a reflujo durante toda la noche. El crudo de reacción se enfría a temperatura ambiente y se precipita con MeOH sin necesidad de purificación adicional.

Tetraanhídrido nafto[1,2,3,4-*ghi*:5,6,7,8-*g'h'i'*]diperilen-1,6,7,10,11,16,17,20-octa carboxílico (85)



El tetraanhídrido **85** se obtuvo como un sólido rojo oscuro. Rendimiento: 95 %. HRMS (MALDI-TOF) m/z para $C_{50}H_{12}O_{12}Na$ $[M+Na]^+$ calculada, 827.023; encontrada, 826.983.

Compuesto 90

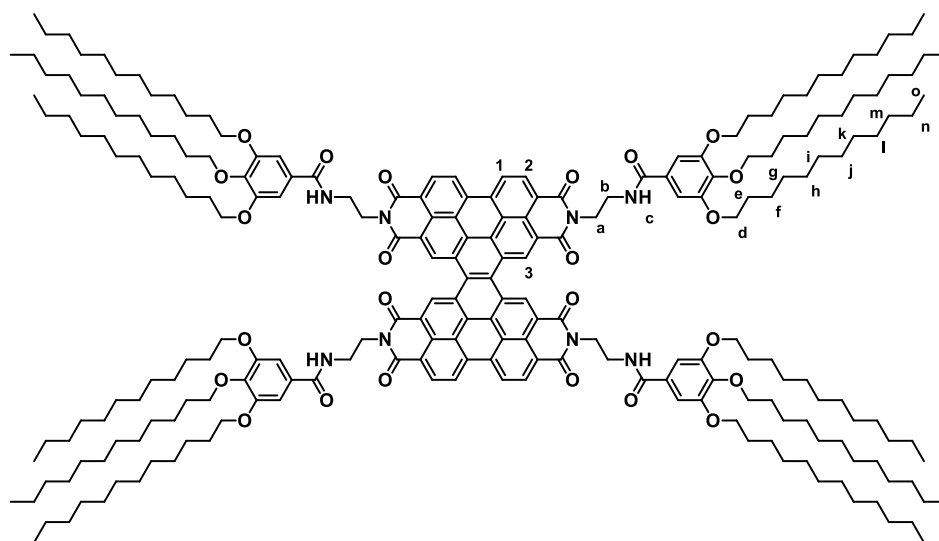


El tetraanhídrido **90** se obtuvo como un sólido rojo oscuro. Rendimiento: 88 %. FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 2923, 2853, 1725, 1601, 1462, 1366, 1177, 1125, 1051, 1035, 1004, 956, 917, 814, 760, 726, 666, 624, 575, 563. HRMS (MALDI-TOF) m/z para $C_{70}H_{51}N_2O_{12}$ $[M+H]^+$ calculada, 1111.344; encontrada, 1111.224.

Síntesis de los derivados de (N-)PBI 77 y 78. Procedimiento general.

Se introduce una mezcla del anhídrido **85** ó **90** (1.0 eq.), la amina **81** (5.0 eq.), $Zn(OAc)_2$ (1.0 eq.) e imidazol (8 g/mmol) en un vial de microondas de 10 mL. Tras tres ciclos de argón/vacío, la mezcla de compuestos se hace reaccionar en un reactor de microondas (165 °C, 35 min). El crudo de reacción se redisuelve en CH_2Cl_2 y se lava con una disolución saturada de NaCl. Las fases orgánicas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna.

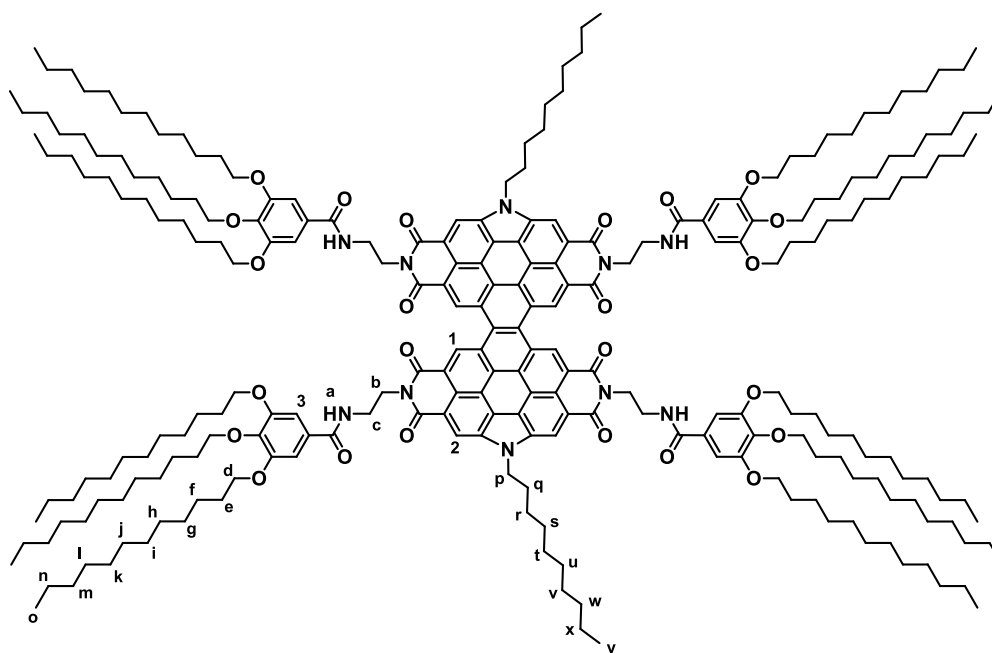
PBI 77



La PBI **77** se obtuvo como un sólido rojo tras su purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, $CH_2Cl_2/MeOH$, 10/0.05). Rendimiento: 22 %. 1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz, 323 K) δ (ppm) 10.19 (4H, H_3 , s), 9.36 (4H, H_1 , d, $J = 8.2$ Hz), 9.17 (4H, H_2 ,

t, $J = 8.2$ Hz), 6.99 (12H, H_{4+c} , br), 4.70 (16H, H_{a+b} , br), 4.00 – 3.86 (24H, H_d , m), 1.73 – 1.60 (24H, H_e , m), 1.42 – 1.16 (216H, H_{f-n} , m) 0.94 – 0.82 (36H, H_o , m). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 175 MHz, 298K) δ (ppm) 167.9, 153.0, 140.8, 130.7, 129.3, 124.0, 105.6, 73.5, 69.1, 39.4, 37.5, 37.2, 30.3, 30.2, 29.9, 29.8, 29.6, 29.5, 29.1, 28.1, 27.2, 26.8, 26.3, 26.2, 24.9, 23.8, 23.3, 22.9, 19.9, 19.7, 14.4, 14.3. FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 3320, 2923, 2854, 1706, 1665, 1592, 1538, 1495, 1464, 1337, 1232, 1187, 1115, 850, 810, 755, 723. HRSM (MALDI-TOF, masas exactas) m/z para $\text{C}_{230}\text{H}_{342}\text{N}_8\text{O}_{24}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada, 3599.5709; encontrada, 3599.5603.

N-PBI 78



La *N*-PBI **78** se obtuvo como un sólido rojo oscuro tras su purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CHCl_3). Rendimiento: 31 %. ^1H -RMN ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 700 MHz, 338 K) δ (ppm) 11.07 (4H, H_1 , s), 9.52 (4H, H_2 , s), 6.95 (8H, H_3 , s), 5.21 (4H, H_p , br), 4.83 (8H, H_b , br), 4.02 (8H, H_c , br), 3.90 – 3.77 (16H, H_d , m), 2.45 (4H, H_q , br), 1.68 – 1.61 (4H, H_r , m), 1.60 – 1.53 (16H, H_e , m), 1.36 – 1.28 (16H, H_f , m), 1.27 – 1.03 (240H, $H_{(g-n)+(s-x)}$, br), 0.86 – 0.77 (42H, H_{o+y} , m). FTIR (neto) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 3266, 2923, 2853, 1702, 1659, 1574, 1549, 1465, 1441, 1414, 1366, 1346, 1308, 1288, 1235, 1196, 1178, 1100, 1042, 1017, 897, 820, 802, 779, 751, 722, 682, 646, 632, 617. HRMS (MALDI-TOF, masas exactas) m/z para $\text{C}_{250}\text{H}_{378}\text{N}_{10}\text{O}_{24}$ $[\text{M}]^+$ calculada, 3904.8666; encontrada, 3904.8845.

RESUMEN

Polimerización supramolecular de PBIs *N*-cicladas. Relación estructura – propiedad.

Desde el desarrollo de los primeros polímeros supramoleculares a finales del siglo XX, ha surgido una gran variedad de sistemas de este tipo con excelentes e interesantes propiedades. El empaquetamiento aromático de sistemas π -conjugados, las interacciones coulombicas o los enlaces de hidrógeno son algunas de las fuerzas que dirigen la polimerización supramolecular que da lugar a las propiedades finales de los agregados. El grado de polidispersidad, la luminiscencia o la biocompatibilidad son características que tener en cuenta de cara a la fabricación de nuevos materiales que sean de utilidad para la sociedad. El desarrollo de células fotovoltaicas, marcadores biológicos o materiales autorreparables son algunos de los más novedosos ejemplos de aplicaciones de estos polímeros supramoleculares. Sin embargo, uno de los retos actuales, tanto en el sector académico, como en el industrial, es la comprensión de las distintas relaciones estructura – propiedad de los compuestos para desarrollar nuevos e interesantes materiales que puedan encontrar aplicación en distintos campos.

De este modo, el objetivo principal de esta Tesis Doctoral es establecer una serie de relaciones estructura – propiedad con el fin de modular las distintas propiedades de nuevos materiales supramoleculares. Para ello, se introducen modificaciones estructurales, lo suficientemente significativas como para producir características diferentes en las especies agregadas finales. A través de distintas técnicas espectroscópicas y microscópicas, y con el apoyo fundamental de cálculos y simulaciones teóricas, se estudia de qué manera repercuten estas modificaciones en aspectos clave de los procesos supramoleculares como su mecanismo, su disposición espacial o sus propiedades quirópticas.

En el primer capítulo de la tesis se estudia la influencia que ejercen, tanto el número, como la flexibilidad de las cadenas periféricas hidrofílicas sobre la termodinámica del proceso de polimerización supramolecular. Desde el principio, los estudios preliminares en RMN y UV-Vis muestran la gran estabilidad que poseen las especies agregadas de **16** – **19** en medios acuosos, dificultando, en gran medida, la comprensión del proceso de polimerización y la obtención de los parámetros termodinámicos asociados. Una serie de experimentos adicionales de desnaturalización y el uso de modelos matemáticos permiten obtener las contribuciones energéticas que rigen la termodinámica de este proceso. Así, se demuestra que la agregación está entrópicamente dirigida para todas las *N*-PBIs, debida a la liberación de un gran número de moléculas de agua, previamente enlazadas a las cadenas periféricas, al medio. Por su parte, la contribución entálpica favorece el autoensamblaje en **16** y **17**, pero es desfavorable en el caso de **18** y **19**, algo poco usual para este tipo de sistemas conjugados. La sinergia entre experimentos y cálculos teóricos demuestra que el carácter de esta contribución está relacionado directamente con la naturaleza del espaciador y el número de cadenas periféricas polares, sin importar el resto de características estructurales. Finalmente, mediante microscopía TEM se puede

observar la modulación de la morfología en función de la concentración para **16**, no así para las *N*-PBIs **17 – 19**.

En el segundo capítulo se describe la influencia que ejerce la distancia y la flexibilidad conformacional de distintas cadenas periféricas sobre el autoensamblaje de los compuestos **49 – 51**. La estructura química de estas *N*-PBIs hace que el proceso de autoensamblaje se dé a través de fuerzas no-direccionales. En primer lugar, a través de estudios espectroscópicos y teóricos, se estudia la influencia de un espaciador de carácter flexible entre las cadenas periféricas y el núcleo aromático. Es el caso de (*S*)-**49** y (*R*)-**49**, que dan lugar a agregados fibrilares de tipo J, con una alta capacidad emisiva y mediante un mecanismo de tipo cooperativo. Sin embargo, los estudios quirópticos demuestran que esta flexibilidad conformacional dificulta en gran medida los procesos de *transferencia* y *amplificación de asimetría*. Por otra parte, los estudios experimentales y teóricos indican que unir las cadenas periféricas directamente al N de las imidas, produce un proceso de rigidificación de las estructuras **50**, (*S*)-**51** y (*R*)-**51**. Esta modificación estructural da lugar a agregados de tipo H, mediante un mecanismo isodésmico, donde se pierden las propiedades emisivas debido a un efecto de ACQ. En este caso, los experimentos con luz polarizada demuestran la operatividad de procesos de *transferencia de asimetría* desde los monómeros a los agregados helicoidales, pero no se produce una eficiente *amplificación de asimetría*. Finalmente, las medidas experimentales, apoyadas por estudios teóricos, muestran una estereomutación condicionada por el disolvente, debida a la orientación espacial relativa de las cadenas periféricas.

En el tercer y último capítulo, se investiga la influencia de distintas fuerzas direccionales y no-direccionales en la complejidad del proceso de polimerización supramolecular. Además, se incluyen motivos estructurales capaces de generar especies cinéticas que contribuyen a esta complejidad. En la primera parte de este capítulo se estudia el twistaceno **77**, con una estructura que consiste en dos unidades de PBI sencilla fusionadas. A partir de estudios espectroscópicos en UV-Vis, se detectan dos agregados distintos **77agr₁** y **77agr₂**. En MCH, el primero de ellos, **77agr₁**, es un agregado desplazado lateralmente, capaz de evolucionar a **77agr₂**, un agregado clásico de tipo H, tras largos periodos de tiempo. Sin embargo, el uso de Tol como disolvente modifica los niveles energéticos produciendo la interconversión en cuestión de minutos. Los experimentos cinéticos llevados a cabo en Tol demuestran que **77agr₁** es un agregado de *control cinético* y *on-pathway* capaz de transformarse en **77agr₂**, un agregado de *control termodinámico*, a través de un proceso de polimerización de tipo consecutivo. Además, esta transformación se puede acelerar mediante la adición de semillas. Finalmente, la conversión **77agr₁** → **77agr₂** se observa también en microscopía AFM mediante el crecimiento de los agregados fibrilares.

En la segunda parte del capítulo, se intentan reproducir los estudios realizados con el compuesto **77** para el twistaceno **78**, formado por la fusión de dos PBIs *N*-cicladas. Este pequeño cambio estructural es capaz de aumentar la complejidad del proceso de polimerización mediante el establecimiento de fuerzas de van der Waals laterales, dando

lugar a grandes estructuras bidimensionales. Los diferentes experimentos en UV-Vis resultaron infructuosos respecto al mecanismo de agregación y los parámetros termodinámicos asociados. Sin embargo, mediante un experimento de desnaturalización con TCE y Dec, y a través de microscopía AFM, se pudo observar la modulación de la morfología en función de la proporción de TCE añadida, observándose la formación de estructuras bidimensionales de distinto tamaño.

Los resultados presentados en esta memoria ayudan a establecer relaciones estructura – propiedad a través de una serie de modificaciones sobre los derivados de *N*-PBIs. La comprensión de estas relaciones es clave a la hora de poder desarrollar nuevos materiales basados en polímeros supramoleculares de cara a su aplicabilidad en distintos campos como la optoelectrónica, la biotecnología o las energías renovables.

SUMMARY

Supramolecular polymerization of *N*-annulated PBIs. Structure – function relationship.

Since the development of the first supramolecular polymers in the last decades of the 20th century, a great variety of systems with outstanding features has emerged. π -Stacking of conjugated systems, coulombic interactions and hydrogen bonding are examples of intermolecular forces that governs self-assembly. Moreover, the supramolecular polymerization mechanism conditions the final features of the supramolecular aggregates. Polydispersity index, luminescence and biocompatibility are remarkable features to consider when conceiving new and useful materials. Solar cells, biological markers and self-healing materials are some cutting-edge examples of supramolecular polymers applications. However, one of the biggest challenges, both academic and industrial, is the establishment of structure – function relationships to attain novel and attracting materials suitable for a number of research fields.

Therefore, the aim of this Thesis is the establishment of new structure – function relationships to modulate the characteristics of new supramolecular materials. Thus, inserting moderate, but significant, structural modifications changes some of the final features of the aggregates. The utilization of several spectroscopic and microscopic techniques, along with theoretical calculations and simulations, allows us to investigate the influence of these modifications in key aspects of supramolecular processes as mechanism, arrangement or chiroptic features.

In the first chapter of the Thesis, the influence exerted by the number and flexibility of hydrophilic side chains in the energetics of supramolecular polymerization is investigated. Preliminary NMR and UV-Vis studies show the great stability of **16** – **19** species in aqueous media, entangling the comprehension of polymerization mechanism and the acquisition of thermodynamic parameters. A series of additional denaturation experiments, together with mathematical models, lead to the corresponding energetic contributions that run the aggregation process. Thus, we demonstrate that the self-assembly of all *N*-PBIs is entropically governed, due to the release of a great number of water molecules, previously bonded to side chains, to the aqueous media. On the other hand, enthalpic contribution is favourable for **16** and **17** assemblies, but unfavourable for *N*-PBIs **18** and **19**, an uncommon condition for conjugated systems. Synergy between experimental and theoretical calculations show that enthalpic contribution is directly related to the nature of spacers and number of OEG chains, no matter other structural motifs. Lastly, TEM microscopy shows a morphology modulation with concentration for **16**, but not for amphiphiles **17** – **19**.

Second chapter describes the influence exerted by the distance and conformational flexibility of peripheral side chains in the self-assembly of *N*-PBIs **49** – **51**. The structural features of these systems allow their supramolecular polymerization by means of non-directional interactions. Firstly, the effect of a flexible propionate spacer between side chains and aromatic core is investigated. This is the case of (*S*)-**49** and (*R*)-**49**, that self-

assemble into highly emissive, fibrillar J-type aggregates through a cooperative mechanism. However, chiroptical studies show that the conformational flexibility hinders an efficient transfer and amplification of asymmetry phenomena. Conversely, experimental and theoretical studies prove that setting side chains closer to the *N*-PBI core, attached directly to the imides, produces a rigidification effect of structures **50**, (*S*)-**51** and (*R*)-**51**. This structural modification results in H-type aggregates, *via* an isodesmic mechanism, with poor emissive features due to ACQ processes. Herein, polarized-light experiments show the operation of transfer of asymmetry phenomena from monomeric to aggregated species, but no asymmetry amplification. Finally, experimental studies, validated by theoretical reports, show a solvent-controlled stereomutation due to the relative orientation of peripheral side chains.

In the third and last chapter of this Thesis, the influence exerted by different directional and non-directional interactions in the complexity of the supramolecular polymerization process is investigated. In addition, structural motifs able to generate kinetic species are included. In the first section of Chapter 3, twistacene PBI-fused derivative **77** is investigated. Spectroscopic UV-Vis studies reveal two different aggregates **77agg₁** and **77agg₂**. In MCH, **77agg₁**, an aggregate with a slight J component, evolves to H-type aggregate **77agg₂** in several weeks. Nevertheless, the use of Tol as solvent drastically changes the energetic levels, provoking the interconversion of these both aggregated species in minutes. Kinetic experiments in Tol demonstrates that **77agg₁** is a *kinetically controlled* and *on-pathway* aggregate able to evolve to **77agg₂**, a *thermodynamically controlled* aggregate, *via* consecutive supramolecular polymerization. Also, this transformation can be accelerated by the addition of seeds. Finally, **77agr₁** → **77agr₂** conversion can be observed by AFM microscopy, where short fibrillar self-assemblies grow into larger ones.

In Section 2 of Chapter 3, a similar methodology is attempted for twistacene **78**, synthesized by merging two *N*-annulated PBIs. This minor structural modification complicates, even more, the supramolecular polymerization process by means of lateral van der Waals interactions, that originate large bidimensional assemblies. Most UV-Vis experiments result unsuccessful to understand the supramolecular polymerization mechanism. However, by denaturation studies in TCE/Dec mixtures, along with AFM microscopy visualization, a solvent-controlled morphology process can be described, where different bidimensional aggregates are reported.

The results present herein help establishing structure – function relationships by a series of *N*-PBI derivatives structural modifications. The comprehension of these associations is a key step in the development of novel supramolecular-based materials for different applications in distinct fields as optoelectronics, biotechnology, or renewable energies.

BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

- [1] New Chemical Substance. *The New York Times* (New York City, NY), February 6, 1909.
- [2] Meikle, Jeffrey L. *American Plastic: A Cultural History*; Rutgers University Press, 1995.
- [3] Staudinger, H. Über die Konstitution des Kautschuks. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1924**, *57*, 1203 – 1208.
- [4] *The Nobel Prize in Chemistry 1987*. <https://nobelprize.org/prizes/chemistry/1987/> (Consultado el 03 de febrero de 2022)
- [5] Aida, T.; Takemura, A.; Fuse, S.; Inoue, S. Synthesis of a Novel Amphiphilic Porphyrin Carrying Water-Soluble Polyether Side Chains of Controlled Chain Length. Formation of a Cofacial Molecular Assembly in Aqueous Media. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 391 – 393.
- [6] Lu, R.; Zhao, X.; Li, J.; Niu, P.; Yang, B.; Wu, H. et al. Genomic Characterisation and Epidemiology of 2019 Novel Coronavirus: Implications for Virus Origins and Receptor Binding. *Lancet* **2020**, *395*, 565 – 574.
- [7] de Greef, T. F. A.; Smulders, M. M. J.; Wolffs, M.; Schenning, A. P. H. J.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. Supramolecular Polymerization. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (11), 5687 – 5754.
- [8] Chen, Z.; Lohr, A.; Saha-Möller, C. R.; Würthner, F. Self-Assembled π -Stacks of Functional Dyes in Solution: Structural and Thermodynamic Features. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 564 – 584.
- [9] Brunsveld, L.; Folmer, B. J. B.; Meijer, E. W.; Sijbesma, R. P. Supramolecular Polymers. *Chem. Rev.* **2001**, *101* (12), 4071 – 4097.
- [10] Hirao, T.; Hisano, N.; Akine, S.; Kihara, S.; Haino, T. Ring-Chain Competition in Supramolecular Polymerization Directed by Molecular Recognition of the Bisporphyrin Cleft. *Macromolecules* **2019**, *52* (16), 6160 – 6168.
- [11] (a) Gershberg, J.; Fennel, F.; Rehm, T. H.; Lochbrunner, S.; Würthner, F. Anti-Cooperative Supramolecular Polymerization: A New K_2 - K Model Applied to the Self-Assembly of Perylene Bisimide Dye Proceeding *via* Well-Defined Hydrogen-Bonded Dimers. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1729 – 1737. (b) Vonhausen, Y.; Lohr, A.; Stolte, M.; Würthner, F. Two-Step Anti-Cooperative Self-Assembly Process into Defined π -Stacked Dye Oligomers: Insights into Aggregation-Induced Enhanced Emission. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 12302 – 12314. (c) Dorca, Y.; Naranjo, C.; Ghosh, G.; Soberats, B.; Calbo, J.; Ortí, E.; Fernández, G.; Sánchez, L. Supramolecular Polymerization of Electronically Complementary Linear Motifs: Anti-Cooperativity by Attenuated Growth. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 81 – 89.
- [12] (a) Aida, T.; Meijer, E. W.; Stupp, S. I. Functional Supramolecular Polymers. *Science* **2012**, *335*, 813 – 817. (b) Aida, T.; Meijer, E. W. Supramolecular Polymers – we've Come Full Circle. *Isr. J. Chem.* **2020**, *60*, 33 – 47.

- [13] Cordier, P.; Tournilhac, F.; Soulié-Ziakovic, C.; Leibler, L. Self-Healing and Thermoreversible Rubber from Supramolecular Assembly. *Nature* **2008**, *451*, 977 – 980.
- [14] Yanagisawa, Y.; Nan, Y.; Okuro, K.; Aida, T. Mechanically Robust, Readily Repairable Polymers *via* Tailored Noncovalent Cross-Linking. *Science* **2018**, *359*, 72 – 76.
- [15] Yamagishi, H.; Sato, H.; Hori, A.; Sato, Y.; Matsuda, R.; Kato, K.; Aida, T. Self-Assembly of Lattices with High Structural Complexity from a Geometrically Simple Molecule. *Science* **2018**, *361*, 1242 – 1246.
- [16] Tayi, A. S.; Kaeser, A.; Matsumoto, M.; Aida, T.; Stupp, S. I. Supramolecular Ferroelectrics. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 281 – 294.
- [17] Percec, V.; Glodde, M.; Bera, T. K.; Miura, Y.; Shiyanovskaya, I.; Singer, K. D.; Balagurusamy, V. S. K. *et al.* Self-Organization of Supramolecular Helical Dendrimers into Complex Electronic Materials. *Nature* **2002**, *419*, 384 – 387.
- [18] Cui, H.; Webber, M. J.; Stupp, S. I. Self-Assembly of Peptide Amphiphiles: From Molecules to Nanostructures to Biomaterials. *Biopolymers* **2010**, *94*, 1 – 18.
- [19] Biswas, S.; Kinbara, K.; Niwa, T.; Taguchi, H.; Ishii, N.; Watanabe, S.; Miyata, K.; Kataoka, K.; Aida, T. Biomolecular Robotics for Chemomechanically Driven Guest Delivery Fuelled by Intracellular ATP. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 613 – 620.

CAPÍTULO 1

- [20] (a) Haedler, A. T.; Kreger, K.; Issac, A.; Wittmann, B.; Kivala, M.; Hammer, N.; Köhler, J.; Schmidt, H.-W.; Hildner, R. Long-Range Energy Transport in Single Supramolecular Nanofibers at Room Temperature. *Nature* **2015**, *523*, 196 – 199. (b) Hill, J. P.; Jin, W.; Kosaka, A.; Fukushima, T.; Ichihara, H.; Shimomura, T.; Ito, K.; Hashizume, T.; Ishii, N.; Aida, T. Self-Assembled Hexa-peri-hexabenzocoronene Graphitic Nanotube. *Science* **2004**, *304*, 1481 – 1483.
- [21] (a) Zhao, D.; Moore, J. S. Shape-Persistent Arylene Ethynylene Macrocycles: Syntheses and Supramolecular Chemistry. *Chem. Commun.* **2003**, 807 – 818. (b) Kastler, M.; Pisula, W.; Wasserfallen, D.; Pakula, T.; Müllen, K. Influence of Alkyl Substituents on the Solution- and Surface-Organization of Hexa-peri-hexabenzocoronenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (12), 4286 – 4296.
- [22] Langhals, H. Cyclic Carboxylic Imide Structures as Structure Elements of High Stability. Novel Developments in Perylene Dye Chemistry. *Heterocycles* **1995**, *40* (1), 477 – 500.
- [23] Rehm, S.; Stepanenko, V.; Zhang, X.; Rehm, T. H.; Würthner, F. Spermine-Functionalized Perylene Bisimide Dyes-Highly Fluorescent Bola-Amphiphiles in Water. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3372 – 3382.
- [24] Herbst, W.; Hunger, K. *Industrial Organic Pigments: Production, Properties, Applications*, 3rd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.

- [25] Huang, C.; Barlow, S.; Marder, S. R. Perylene-3,4,9,10-tetracarboxylic Acid Diimides: Synthesis, Physical Properties, and Use in Organic Electronics. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2386 – 2407.
- [26] Görl, D.; Zhang, X.; Würthner, F. Molecular Assemblies of Perylene Bisimide Dyes in Water. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6328 – 6348.
- [27] (a) Beckers, E. H. A.; Meskers, S. C. J.; Schenning, A. P. H. J.; Chen, Z.; Würthner, F.; Janssen, R. A. J. Charge Separation and Recombination in Photoexcited Oligo(p-phenylene vinylene): Perylene Bisimide Arrays Close to the Marcus Inverted Region. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108* (34), 6933 – 6937. (b) Hippus, C.; van Stokkum, I. H. M.; Zangrando, E.; Williams, R. M.; Würthner, F. Excited State Interactions in Calix[4]arene–Perylene Bisimide Dye Conjugates: Global and Target Analysis of Supramolecular Building Blocks. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111* (37), 13988 – 13996.
- [28] (a) Schmidt, R.; Ling, M. M.; Oh, J. H.; Winkler, M.; Konemann, M.; Bao, Z.; Würthner, F. Core-Fluorinated Perylene Bisimide Dyes: Air Stable n-Channel Organic Semiconductors for Thin Film Transistors with Exceptionally High On-to-Off Current Ratios. *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 3692 – 3695. (b) Oswald, P.; Würthner, F. Effects of Bay Substituents on the Racemization Barriers of Perylene Bisimides: Resolution of Atropo-Enantiomers. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (46), 14319 – 14326.
- [29] (a) Nakazono, S.; Easwaramoorthi, S.; Kim, D.; Shinokubo, H.; Osuka, A. Synthesis of Arylated Perylene Bisimides through C–H Bond Cleavage under Ruthenium Catalysis. *Org. Lett.* **2009**, *11* (23), 5426 – 5429. (b) Eaton, S. W.; Shoer, L. E.; Karlen, S. D.; Dyar, S. M.; Margulies, E. A.; Veldkamp, B. S. *et al.* Singlet Exciton Fission in Polycrystalline Thin Films of a Slip-Stacked Perylenediimide. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (39), 14701 – 14712.
- [30] (a) Qian, H.; Liu, C.; Wang, Z.; Zhu, D. S-Heterocyclic Annelated Perylene Bisimide: Synthesis and Co-Crystal with Pyrene. *Chem. Commun.* **2006**, 4587 – 4589. (b) Qian, H.; Yue, W.; Zhen, Y.; Di Motta, S.; Di Donato, E.; Negri, F. *et al.* Heterocyclic Annelated Di(perylene bisimide): Constructing Bowl-Shaped Perylene Bisimides by the Combination of Steric Congestion and Ring Strain. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (16), 6275 – 6282.
- [31] (a) Zhen, Y.; Qian, H.; Xiang, J.; Qu, J.; Wang, Z. Highly Regiospecific Synthetic Approach to Monobay-Functionalized Perylene Bisimide and Di(perylene bisimide). *Org. Lett.* **2009**, *11* (14), 3084 – 3087. (b) Chen, H.; He, C.; Yu, G.; Zhao, Y.; Huang, J.; Zhu, M. *et al.* Phenanthro[1,10,9,8-*cdefg*]carbazole-Containing Copolymer for High Performance Thin-Film Transistors and Polymer Solar Cells. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 3696 – 3698.
- [32] Süßmeier, F.; Langhals, H. Novel Fluorescence Labels: The Synthesis of Perylene-3,4,9-tricarboxylic Imides. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 607 – 610.
- [33] Kasha, M.; Rawls, H. R.; Ashraf El-Bayoumi, M. The Exciton Model in Molecular Spectroscopy. *Pure Appl. Chem.* **1965**, *11*, 371 – 392.
- [34] (a) Würthner, F.; Saha-Möller, C. R.; Fimmel, B.; Ogi, S.; Leowanawat, P.; Schmidt, D. Perylene Bisimide Dye Assemblies as Archetype Functional Supramolecular

- Materials. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (3), 962 – 1052. (b) Hestand, N. J.; Spano, F. C. Expanded Theory of H- and J-Molecular Aggregates: The Effects of Vibronic Coupling and Intermolecular Charge Transfer. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (15), 7069 – 7163.
- [35] Greciano, E.E.; Calbo, J.; Ortí, E.; Sánchez, L. *N*-Annulated Perylene Bisimides to Bias the Differentiation of Metastable Supramolecular Assemblies into J- and H-Aggregates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 17517 – 17524.
- [36] (a) Kaiser, T. E.; Stepanenko, V.; Würthner, F. Fluorescent J-Aggregates of Core-Substituted Perylene Bisimides: Studies on Structure–Property Relationship, Nucleation–Elongation Mechanism, and Sergeants-and-Soldiers Principle. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (19), 6719 – 6732. (b) Wagner, W.; Wehner, M.; Stepanenko, V.; Ogi, S.; Würthner, F. Living Supramolecular Polymerization of a Perylene Bisimide Dye into Fluorescent J-Aggregates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16008 – 16012.
- [37] (a) Ghosh, S.; Li, X. Q.; Stepanenko, V.; Würthner, F. Control of H- and J-Type π Stacking by Peripheral Alkyl Chains and Self-Sorting Phenomena in Perylene Bisimide Homo- and Heteroaggregates. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11343 – 11357. (b) Sarbu, A.; Biniek, L.; Guenet, J.-M.; Mésini, P. J.; Brinkmann, M. Reversible J- to H-Aggregate Transformation in Thin Films of a Perylenebisimide Organogelator. *J. Mater. Chem. C* **2015**, *3*, 1235 – 1242.
- [38] Goldberger, J.; He, R.; Zhang, Y.; Lee, S.; Yan, H.; Choi, H. J.; Yang, P. Single-Crystal Gallium Nitride Nanotubes. *Nature* **2003**, *422*, 599 – 602.
- [39] (a) Kim, Y.; Li, W.; Shin, S.; Lee, M. Development of Toroidal Nanostructures by Self-Assembly: Rational Designs and Applications. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46* (12), 2888 – 2897. (b) Sun, M.; Lee, M. Switchable Aromatic Nanopore Structures: Functions and Applications. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54* (14), 2959 – 2968.
- [40] Kim, J. K.; Lee, E.; Lim, Y. B.; Lee, M. Supramolecular Capsules with Gated Pores from an Amphiphilic Rod Assembly. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4662 – 4666.
- [41] Bakker, M. H.; Lee, C. C.; Meijer, E. W.; Dankers, P. Y. W.; Albertazzi L. Multicomponent Supramolecular Polymers as a Modular Platform for Intracellular Delivery. *ACS Nano* **2016**, *10* (2), 1845 – 1852.
- [42] Kanasty, R.; Dorkin, J. R.; Vegas, A.; Anderson, D. Delivery Materials for siRNA Therapeutics. *Nat. Mater.* **2013**, *12*, 967 – 977.
- [43] Gavrillov, K.; Saltzman, W. M. Therapeutic siRNA: Principles, Challenges, and Strategies. *Yale J. Biol. Med.* **2012**, *85* (2), 187 – 200.
- [44] Zhang, X.; Chen, Z.; Würthner, F. Morphology Control of Fluorescent Nanoaggregates by Co-Self-Assembly of Wedge- and Dumbbell-Shaped Amphiphilic Perylene Bisimides. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (16), 4886 – 4887.
- [45] (a) Bigay, J.; Gounon, P.; Robineau, S.; Antonny, B. Lipid Packing Sensed by ArfGAP1 Couples COPI Coat Disassembly to Membrane Bilayer Curvature. *Nature* **2003**, *426*, 563 – 566. (b) Lippincott-Schwartz, J.; Liu, W. Coat Control by Curvature. *Nature* **2003**, *426*, 507 – 508.

- [46] Görl, D.; Würthner, F. Entropically Driven Self-Assembly of Bolaamphiphilic Perylene Dyes in Water. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12094 – 12098.
- [47] Muller, P. Glossary of Terms Used in Physical Organic Chemistry. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66* (5), 1077 – 1184.
- [48] Chen, Z.; Fimmel, B.; Würthner, F. Solvent and Substituent Effects on Aggregation Constants of Perylene Bisimide π -Stacks – A Linear Free Energy Relationship Analysis. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5845 – 5855.
- [49] (a) Huang, Z.; Lee, H.; Lee, E.; Kang, S.-K.; Nam, J.-M.; Lee, M. Responsive Nematic Gels from the Self-Assembly of Aqueous Nanofibers. *Nat. Commun.* **2011**, *2*, 459 – 463. (b) Wei, P.; Cook, T. R.; Yan, X.; Huang, F.; Stang, P. J. A Discrete Amphiphilic Organoplatinum(II) Metallacycle with Tunable Lower Critical Solution Temperature Behavior. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (44), 15497 – 15500. (c) Hariharan, M.; Siegmund, K.; Zheng, Y.; Long, H.; Schatz, G. C.; Lewis, F. D. Perylenediimide-Linked DNA Dumbbells: Long-Distance Electronic Interactions and Hydrophobic Assistance of Base-Pair Melting *J. Phys. Chem. C* **2010**, *114* (48), 20466 – 20471.
- [50] (a) Baumstark, D.; Wagenknecht, H.-W. Perylene Bisimide Dimers as Fluorescent “Glue” for DNA and for Base-Mismatch Detection. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2612 – 2614. (b) Echue, G.; Lloyd-Jones, G. C.; Faul, C. F. J. Chiral Perylene Diimides: Building Blocks for Ionic Self-Assembly. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5118 – 5128.
- [51] Buendía, J.; García, F.; Yélamos, B.; Sánchez, L. Transfer and Amplification of Chirality in Phe-Based C_3 -Symmetric Non-Ionic Amphiphiles. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8830 – 8833.
- [52] Truong, T. N. B.; Savagatrup, S.; Jeon, I.; Swager, T. M. Modular Synthesis of Polymers Containing 2,5-Di(Thiophenyl)-*N*-Arylpyrrole. *Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2018**, *56*, 1133 – 1139.
- [53] Cadogan, J. I. G.; Cameron-Wood, M.; Mackie, R. K.; Searle, R. J. G. The Reactivity of Organophosphorus Compounds. Part XIX. Reduction of Nitro-compounds by Triethyl Phosphite: a Convenient New Route to Carbazoles, Indoles, Indazoles, Triazoles, and Related Compounds. *J. Chem. Soc.* **1965**, 4831 – 4837.
- [54] (a) Gupta, R. K.; Pathak, S. K.; Pradhan, B.; Rao, D. S. S.; Prasad, S. K.; Achalkumar, A. S. Self-Assembly of Luminescent *N*-annulated Perylene Tetraesters into Fluid Columnar Phases. *Soft Matter* **2015**, *11*, 3629 – 3636. (b) Gupta, R. K.; Rao, D. S. S.; Prasad, S. K.; Achalkumar, A. S. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3566 – 3575.
- [55] Moon, K.-S.; Kim, H.-J.; Lee, E.; Lee, M. Self-Assembly of T-Shaped Aromatic Amphiphiles into Stimulus-Responsive Nanofibers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6807 – 6810.
- [56] Würthner, F.; Sautter, A. Highly Fluorescent and Electroactive Molecular Squares Containing Perylene Bisimide Ligands. *Chem. Commun.* **2000**, 445 – 446.
- [57] (a) Greciano, E.E.; Sánchez, L. Seeded Supramolecular Polymerization in a Three-Domain Self-Assembly of an *N*-Annulated Perylenetetracarboxamide. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 13724 – 13730. (b) Greciano, E.E.; Alsina, S.; Ghosh, G.; Fernández, G.;

Sánchez, L. Alkyl Bridge Length to Bias the Kinetics and Stability of Consecutive Supramolecular Polymerizations. *Small Methods* **2020**, *4*, 1900715 – 1900722.

[58] Rest, C.; Philips, D.S.; Dennebacke, T.; Sutar, P.; Sampedro, A.; Droste, J.; Stepanenko, V.; Hansen, M.R.; Albuquerque, R.Q.; Fernández, G. Tuning Aqueous Supramolecular Polymerization by an Acid-Responsive Conformational Switch. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 10005 – 10013.

[59] Würthner, F.; Kaiser, T.E.; Saha-Möller, C.R. J-Aggregates: From Serendipitous Discovery to Supra-molecular Engineering of Functional Dye Materials. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3376 – 3410.

[60] Gottlieb, H.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (21), 7512 – 7515.

[61] Smith, G.D.; Bedrov, D. Roles of Enthalpy, Entropy, and Hydrogen Bonding in the Lower Critical Solution Temperature Behaviour of Poly(ethylene oxide)/Water Solutions. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107* (14), 3095 – 3097.

[62] (a) Syamala, P. P. N.; Soberats, B.; Görl, D.; Gekle, S.; Würthner, F. Thermodynamic Insights into the Entropically Driven Self-Assembly of Amphiphilic Dyes in Water. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 9358 – 9366. (b) Syamala, P. P. N.; Würthner, F. Modulation of the Self-Assembly of π -Amphiphiles in Water from Enthalpy- to Entropy-Driven by Enwrapping Substituents. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 8426 – 8434.

[63] Korevaar, P. A.; Schaefer, C.; de Greef, T. F. A.; Meijer, E. W. Controlling Chemical Self-Assembly by Solvent-Dependent Dynamics. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (32), 13482 – 13491.

[64] ten Eikelder, H. M. M.; Markvoort, A. J.; de Greef, T. F. A.; Hilbers, P. A. J. An Equilibrium Model for Chiral Amplification in Supramolecular Polymers. *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116* (17), 5291 – 5301.

[65] Abraham, M. J.; Murtola, T.; Schulz, R.; Páll, S.; Smith, J. C.; Hess, B.; Lindahl, E. GROMACS: High Performance Molecular Simulations through Multi-Level Parallelism from Laptops to Supercomputers. *SoftwareX*, **2015**, *1–2*, 19 – 25.

[66] Yabe, M.; Mori, K.; Takeda, M. Development of PolyParGen Software to Facilitate the Determination of Molecular Dynamics Simulation Parameters for Polymers. *J. Comput. Chem. Jpn. Int. Ed.* **2019**, *5*, 2018 – 2034.

[67] Bannwarth, C.; Ehlert, S.; Grimme, S. GFN2-xTB – An Accurate and Broadly Parametrized Self-Consistent Tight-Binding Quantum Chemical Method with Multipole Electrostatics and Density-Dependent Dispersion Contributions. *J. Chem. Theor. Comput.* **2019**, *15* (3), 1652 – 1671.

CAPÍTULO 2

[68] (a) Sell, C. S. Scent through the Looking Glass. *Chem. Biodivers.* **2004**, *1*, 1899 – 1920. (b) Kvittingen, L.; Sjursnes, B. J.; Schmid, R. Limonene in Citrus: A String of Unchecked Literature Citings? *J. Chem. Educ.* **2021**, *98* (11), 3600 – 3607.

- [69] Erikson, T.; Björkman, S.; Roth, B.; Fyge, Å.; Höuglund, P. Stereospecific Determination, Chiral Inversion *in vitro* and Pharmacokinetics in Humans of the Enantiomers of Thalidomide. *Chirality*, **1995**, *7*, 44 – 52.
- [70] Yashima, E.; Ousaka, N.; Taura, D.; Shimomura, K.; Ikai, T.; Maeda, K. Supramolecular Helical Systems: Helical Assemblies of Small Molecules, Foldamers, and Polymers with Chiral Amplification and Their Functions. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (22), 13752 – 13990.
- [71] Ribó, J. M.; Crusats, J.; Sagués, F.; Claret, J.; Rubires, R. Chiral Sign Induction by Vortices During the Formation of Mesophases in Stirred Solutions. *Science* **2001**, *292*, 2063 – 2066.
- [72] (a) Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. Amplification of Chirality in Dynamic Supramolecular Aggregates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8948 – 8968. (b) Kim, H.-J.; Kang, S.-K.; Lee, Y.-K.; Seok, C.; Lee, J.-K.; Zin, W.-C.; Lee, M. Self-Dissociating Tubules from Helical Stacking of Noncovalent Macrocycles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8471 – 8475.
- [73] (a) Xie, Z.; Stepanenko, V.; Radacki, K.; Würthner, F. Chiral J-Aggregates of Atropo-Enantiomeric Perylene Bisimides and Their Self-Sorting Behaviour. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7060 – 7070. (b) Buendía, J.; Greciano, E. E.; Sánchez, L. Influence of Axial and Point Chirality in the Chiral Self-Assembly of Twin *N*-Annulated Perylenecarboxamides. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (24), 12444 – 12452. (c) Valera, J. S.; Gómez, R.; Sánchez, L. Supramolecular Polymerization of [5]Helicenes. Consequences of Self-Assembly on Configurational Stability. *Org. Lett.* **2018**, *20* (7), 2020 – 2023. (d) Rodríguez, R.; Naranjo, C.; Kumar, A.; Matozzo, P.; Kumar Das, T.; Zhu, Q.; Vanthuyn, N.; Gómez, R.; Naaman, R.; Sánchez, L.; Crassous, J. Mutual Monomer Orientation To Bias the Supramolecular Polymerization of [6]Helicenes and the Resulting Circularly Polarized Light and Spin Filtering Properties. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (17), 7709 – 7719.
- [74] Dorca, Y.; Greciano, E. E.; Valera, J. S.; Gómez, R.; Sánchez, L. Hierarchy of Asymmetry in Chiral Supramolecular Polymers: Toward Functional, Helical Supramolecular Structures. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 5848 – 5864.
- [75] (a) Henze, O.; Feast, W. J.; Gardebien, F.; Jonkheijm, P.; Lazzaroni, R.; Leclère, P.; Meijer, E. W.; Schenning, A. P. H. J. Chiral Amphiphilic Self-Assembled α,α' -Linked Quinque-, Sexi-, and Septithiophenes: Synthesis, Stability and Odd–Even Effects. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (17), 5923 – 5929. (b) Smulders, M. M. J.; Stals, P. J. M.; Mes, T.; Paffen, T. F. E.; Schenning, A. P. H. J.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. Probing the Limits of the Majority-Rules Principle in a Dynamic Supramolecular Polymer. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (2), 620 – 626. (c) Aparicio, F.; Matesanz, E.; Sánchez, L. Breaking the Odd–Even Effect in the Self-Assembly of Linear Bis(benzamides). *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14599 – 14603.
- [76] Greciano, E. E.; Martínez, M. A.; Alsina, S.; Laguna, A.; Sánchez, L. Unravelling the Limits of the Transfer of Asymmetry in Supramolecular Polymers. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 5328 – 5334.

[77] Le Bel, J. A. Sur les Relations qui Existent entre les Formules Atomiques des Corps Organiques et le Pouvoir Rotatoire de leurs Dissolutions. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, *22*, 337 – 347.

[78] van't Hoff, J. H. Voorstel tot Uitbreiding der Tegenwoordige in de Scheikunde gebruikte Structuurformules in de Ruimte, benevens een daarmee samenhangende Opmerking omtrent het Verband tusschen Optisch Actief Vermogen en chemische Constitutie van Organische Verbindingen. *Arch. Neerl. Sci. Exact. Nat.* **1874**, *9*, 445 – 454.

[79] Greciano, E. E.; Rodríguez, R.; Maeda, K.; Sánchez, L. Disclosing Chirality in Consecutive Supramolecular Polymerizations: Chiral Induction by Light in *N*-Annulated Perylenetetracarboxamides. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 2244 – 2247.

[80] (a) Green, M. M.; Reidy, M. P.; Johnson, R. J.; Darling, G.; O'Leary, D. J.; Willson, G. Macromolecular Stereochemistry: The Out-of-Proportion Influence of Optically Active Comonomers on the Conformational Characteristics of Polyisocyanates. The Sergeants and Soldiers Experiment. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111* (16), 6452 – 6454. (b) Green, M. M.; Garetz, B. A.; Muñoz, B.; Chang, H.; Hoke, S.; Cooks, R. G. Majority Rules in the Copolymerization of Mirror Image Isomers. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117* (14), 4181 – 4182.

[81] (a) Kulkarni, C.; Meijer, E. W.; Palmans, A. R. A. Cooperativity Scale: A Structure –Mechanism Correlation in the Self-Assembly of Benzene-1,3,5-tricarboxamides. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50* (8), 1928 – 1936. (b) Cantekin, S.; de Greef, T. F. A.; Palmans, A. R. A. Benzene-1,3,5-tricarboxamide: A Versatile Ordering Moiety for Supramolecular Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6125 – 6137.

[82] Smulders, M. M. J.; Filot, I. A. W.; Leenders, J. M. A.; van der Schoot, P.; Palmans, A. R. A.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. Tuning the Extent of Chiral Amplification by Temperature in a Dynamic Supramolecular Polymer. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (2), 611 – 619.

[83] (a) Díaz-Cabrera, S.; Dorca, Y.; Calbo, J.; Aragón, J.; Gómez, R.; Ortí, E. Sánchez, L. Hierarchy of Asymmetry at Work: Chain-Dependent Helix-to-Helix Interactions in Supramolecular Polymers. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 2826 – 2831. (b) Greciano, E. E.; Calbo, J.; Buendía, J.; Cerdá, J.; Aragón, J.; Ortí, E. Sánchez, L. Decoding the Consequences of Increasing the Size of Self-Assembling Tricarboxamides on Chiral Amplification. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (18), 7463 – 7472. (c) Dorca, Y.; Sánchez-Naya, R.; Cerdá, J.; Calbo, J.; Aragón, J.; Gómez, R.; Ortí, E. Sánchez, L. Impact of Molecular Size and Shape on the Supramolecular Co-Assembly of Chiral Tricarboxamides: A Comparative Study. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 14700 – 14707.

[84] García, F.; Sánchez, L. Structural Rules for the Chiral Supramolecular Organization of OPE-based Discotics: Induction of Helicity and Amplification of Chirality. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (1), 734 – 742.

[85] Stals, P. J. M.; Smulders, M. M. J.; Martín-Rapun, R.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. Asymmetrically Substituted Benzene-1,3,5-tricarboxamides: Self-Assembly and

- Odd–Even Effects in the Solid State and in Dilute Solution. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2071 – 2080.
- [86] Nieuwenhuizen, M. M. L.; de Greef, T. F. A.; van der Bruggen, R. L. J.; Paulusse, J. M. J.; Appel, W. P. J.; Smulders, M. M. J.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. Self-Assembly of Ureido-Pyrimidinone Dimers into One-Dimensional Stacks by Lateral Hydrogen Bonding. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1601 – 1612.
- [87] Greciano, E. E.; Matarranz, B.; Sánchez, L. Pathway Complexity Versus Hierarchical Self-Assembly in *N*-Annulated Perylenes: Structural Effects in Seeded Supramolecular Polymerization. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4697 – 4701.
- [88] Kulkarni, C.; Korevaar, P. A.; Bejagam, K. K.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W.; George, S. J. Solvent Clathrate Driven Dynamic Stereomutation of a Supramolecular Polymer with Molecular Pockets. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (39), 13867 – 13875.
- [89] García, F.; Buendía, J.; Ghosh, S.; Ajayaghosh, A.; Sánchez, L. Luminescent and Conductive Supramolecular Polymers Obtained from an *N*-Annulated Perylenedicarboxamide. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9278 – 9280.
- [90] (a) Hestand, N. J.; Spano, F. C. Interference between Coulombic and CT-Mediated Couplings in Molecular Aggregates: H- to J-Aggregate Transformation in Perylene-Based π -Stacks *J. Chem. Phys.* **2015**, *143*, 244707. (b) Hong, Y.; Kim, J.; Kim, W.; Kaufmann, C.; Kim, H.; Würthner, F.; Kim, D. Efficient Multiexciton State Generation in Charge-Transfer-Coupled Perylene Bisimide Dimers *via* Structural Control. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (17), 7845 – 7857.
- [91] Huber, V.; Sengupta, S.; Würthner, F. Structure–Property Relationships for Self-Assembled Zinc Chlorin Light-Harvesting Dye Aggregates. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7791 – 7807.
- [92] (a) Valera, J. S.; Gómez, R.; Sánchez, L. Kinetic Traps to Activate Stereomutation in Supramolecular Polymers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 510 – 514. (b) Dorca, Y.; Naranjo, C.; Ghosh, G.; Gómez, R.; Fernández, G.; Sánchez, L. Unconventional Chiral Amplification in Luminescent Supramolecular Polymers Based on Trisbiphenylamine-tricarboxamides. *Org. Materials* **2020**, *2*, 41 – 46.
- [93] (a) Sato, T.; Terao, K.; Teramoto, A.; Fujiki, M. On the Composition-Driven Helical Screw-Sense Inversion of Chiral–Achiral Random Copolymers. *Macromolecules* **2002**, *35* (14), 5355 – 5357. (b) Nagata, Y.; Nishikawa, T.; Suginome, M. Solvent Effect on the Sergeants-and-Soldiers Effect Leading to Bidirectional Induction of Single-Handed Helical Sense of Poly(quinoxaline-2,3-diyl)s Copolymers in Aromatic Solvents. *ACS Macro Lett.* **2016**, *5* (4), 519 – 522.
- [94] Swathi, K.; Sissa, C.; Painelli, A.; Thomas, K. G. Supramolecular Chirality: A Caveat in Assigning the Handedness of Chiral Aggregates. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 8281 – 8284.
- [95] Mabesoone, M. F. J.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. Solute–Solvent Interactions in Modern Physical Organic Chemistry: Supramolecular Polymers as a Muse. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (47), 19781 – 19798.

- [96] (a) George, S. J.; Tomovic, Z.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. Insight into the Chiral Induction in Supramolecular Stacks through Preferential Chiral Solvation. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3451 – 3453. (b) Isare, B.; Linares, M.; Zargarian, L.; Femandjian, S.; Miura, M.; Motohashi, S.; Vanthuyne, N.; Lazzaroni, R.; Bouteiller, L. Chirality in Dynamic Supramolecular Nanotubes Induced by a Chiral Solvent. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 173 – 177.
- [97] (a) Pracht, P.; Bohle, F.; Grimme, S. Automated Exploration of the Low-Energy Chemical Space with Fast Quantum Chemical Methods. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, *22*, 7169 – 7192. (b) Bannwarth, C.; Caldeweyher, E.; Ehlert, S.; Hansen, A.; Pracht, P.; Seibert, J.; Spicher, S.; Grimme, S. Extended Tight-Binding Quantum Chemistry Methods. *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* **2021**, *11*, e1493.
- [98] (a) Yang, Y.; Yu, H.; York, D.; Cui, Q.; Elstner, M. Extension of the Self-Consistent-Charge Density-Functional Tight-Binding Method: Third-Order Expansion of the Density Functional Theory Total Energy and Introduction of a Modified Effective Coulomb Interaction. *J. Phys. Chem. A.* **2007**, *111* (42), 10861 – 10873. (b) Gaus, M.; Goetz, A.; Elstner, M. Parametrization and Benchmark of DFTB3 for Organic Molecules. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9* (1), 338 – 354.
- [99] May, V.; Kühn, O. *Charge and Energy Transfer Dynamics in Molecular Systems*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011.
- [100] Frisch, M. J *et al.* *Gaussian 16, Revision A.03*; Gaussian, Inc., 2016.
- [101] (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colic-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785 – 789. (b) Becke, A. D. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648 – 5652. (c) Chai, D.; Head-Gordon, M. Long-Range Corrected Hybrid Density Functionals with Damped Atom–Atom Dispersion Corrections. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615 – 6620. (d) Stein, T.; Kronik, L.; Baer, R. Reliable Prediction of Charge Transfer Excitations in Molecular Complexes Using Time-Dependent Density Functional Theory. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (8), 2818 – 2820.
- [102] Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; Defrees, D. J.; Pople, J. A. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XXIII. A Polarization-Type Basis Set for Second-Row Elements. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654 – 3665.
- [103] (a) Tomasi, J.; Persico, M. Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent. *Chem. Rev.* **1994**, *94* (7), 2027 – 2094. (b) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (8), 2999 – 3093.
- [104] Canola, S.; Bagnara, G.; Dai, Y.; Ricci, G.; Calzolari, A.; Negri, F. Addressing the Frenkel and Charge Transfer Character of Exciton States with a Model Hamiltonian Based on Dimer Calculations: Application to Large Aggregates of Perylene Bisimide. *J. Chem. Phys.* **2021**, *154*, 124101.

[105] Curutchet, C.; Mennucci, B. Toward a Molecular Scale Interpretation of Excitation Energy Transfer in Solvated Bichromophoric Systems. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (47), 16733 – 16744.

[106] Baumeier, B.; Kirkpatrick, J.; Andrienko, D. Density-Functional Based Determination of Intermolecular Charge Transfer Properties for Large-Scale Morphologies. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 11103 – 11113.

CAPÍTULO 3

[107] Kohler, E. P.; Kable, J. The Diels – Alder Reaction in the Fulvene Series. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57* (5), 917 – 918.

[108] Diels, O.; Alder, K. Synthesen in der Hydroaromatischen Reihe, IV. Mitteilung: Über die Anlagerung von Maleinsäure-Anhydrid an Arylierte Diene, Triene und Fulvene. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62* (8), 2081 – 2087.

[109] Alder, K.; Stein, G. Untersuchungen über die Verlauf der Diensynthese. *Angew. Chem.* **1937**, *50* (8), 510 – 519.

[110] Woodward, R. B.; Baer, H. Studies on Diene-Addition Reactions. II. The Reaction of 6,6-Pentamethylenefulvene with Maleic Anhydride. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66* (4), 645 – 649.

[111] (a) Ryu, J.-H.; Lee, M. Transformation of Isotropic Fluid to Nematic Gel Triggered by Dynamic Bridging of Supramolecular Nanocylinders. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (41), 14170 – 14171. (b) Tidhar, Y.; Weissman, H.; Wolf, S. G.; Gulino, A.; Rybtchinski, B. Pathway-Dependent Self-Assembly of Perylene Diimide/Peptide Conjugates in Aqueous Medium. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6068 – 6075.

[112] Korevaar, P. A.; George, S. J.; Markvoort, A. J.; Smulders, M. M. J.; Hilbers, P. A. J.; Schenning, A. P. H. J.; de Greef, T. F. A.; Meijer, E. W. Pathway Complexity in Supramolecular Polymerization. *Nature* **2012**, *481*, 492 – 496.

[113] (a) Schenning, A. P. H. J.; Jonkheijm, P.; Peeters, E.; Meijer, E. W. Hierarchical Order in Supramolecular Assemblies of Hydrogen-Bonded Oligo(p-phenylene vinylene)s. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (3), 409 – 416. (b) Jonkheijm, P.; van der Schoot, P.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. Probing the Solvent-Assisted Nucleation Pathway in Chemical Self-Assembly. *Science* **2006**, *313*, 80 – 83.

[114] Hoeben, F. J. M.; Jonkheijm, P.; Meijer, E. W.; Schenning, A. P. H. About Supramolecular Assemblies of π -Conjugated Systems. *J. Chem. Rev.* **2005**, *105* (4), 1491 – 1546.

[115] Yagai, S.; Yamauchi, M.; Kobayashi, A.; Karatsu, T.; Kitamura, A.; Ohba, T.; Kikkawa, Y. Control over Hierarchy Levels in the Self-Assembly of Stackable Nanotoroids. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (44), 18205 – 18208.

[116] Ogi, S.; Sugiyasu, K.; Manna, S.; Samitsu, S.; Takeuchi, M. Living Supramolecular Polymerization Realized through a Biomimetic Approach. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 188 – 195.

- [117] Powers, E. T.; Powers, D. L. Mechanisms of Protein Fibril Formation: Nucleated Polymerization with Competing Off-Pathway Aggregation. *Biophys. J.* **2008**, *94*, 379 – 391.
- [118] Wehner, M.; Röhr, M. I. S.; Bühler, M.; Stepanenko, V.; Wagner, W.; Würthner, F. Supramolecular Polymorphism in One-Dimensional Self-Assembly by Kinetic Pathway Control. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (14), 6092 – 6107.
- [119] Li, X. Q.; Stepanenko, V.; Chen, Z.; Prins, P.; Siebbeles, L. D. A.; Würthner, F. Functional Organogels from Highly Efficient Organogelator Based on Perylene Bisimide Semiconductor. *Chem. Commun.* **2006**, 3871 – 3873.
- [120] Malicka, J. M.; Sandeep, A.; Monti, F.; Bandini, E.; Gazzano, M.; Ranjith, C.; Praveen, V. K.; Ajayaghosh, A.; Armaroli, N. Ultrasound Stimulated Nucleation and Growth of a Dye Assembly into Extended Gel Nanostructures. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12991 – 13001.
- [121] Jiang, W.; Li, Y.; Wang, Z. Tailor-Made Rylene Arrays for High Performance n-Channel Semiconductors. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (10), 3135 – 3147.
- [122] (a) Zhong, Y.; Kumar, B.; Oh, S.; Trinh, M. T.; Wu, Y.; Elbert, K.; Li, P.; Zhu, X.; Xiao, S.; Ng, F.; Steigerwald, M. L.; Nuckolls, C. Helical Ribbons for Molecular Electronics. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (22), 8122 – 8130. (b) Sisto, T. J.; Zhong, Y.; Zhang, B.; Trinh, M. T.; Miyata, K.; Zhong, X.; Zhu, X.-Y.; Steigerwald, M. L.; Ng, F.; Nuckolls, C. Long, Atomically Precise Donor–Acceptor Cove-Edge Nanoribbons as Electron Acceptors. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (16), 5648 – 5651.
- [123] (a) Pascal, R. A. Twisted Acenes. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (12), 4809 – 4819. (b) Bedi, A.; Shimon, L. J. W.; Gidron, O. Helically Locked Tethered Twistacenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (26), 8086 – 8090. (c) Bedi, A.; Gidron, O. The Consequences of Twisting Nanocarbons: Lessons from Tethered Twisted Acenes. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52* (9), 2482 – 2490.
- [124] García, F.; Viruela, P. M.; Matesanz, E.; Ortí, E.; Sánchez, L. Cooperative Supramolecular Polymerization and Amplification of Chirality in C₃-Symmetrical OPE-Based Trisamides. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7755 – 7759.
- [125] Li, Y.; Wang, C.; Li, C.; Di Motta, S.; Negri, F.; Wang, Z. Synthesis and Properties of Ethylene-Annulated Di(perylene diimides). *Org. Lett.* **2012**, *14* (20), 5278 – 5281.
- [126] Meng, D.; Fu, H.; Xiao, C.; Meng, X.; Winands, T.; Ma, W.; Wei, W.; Fan, B.; Huo, L.; Doltsinis, N. L.; Li, Y.; Sun, Y.; Wang, Z. Three-Bladed Rylene Propellers with Three-Dimensional Network Assembly for Organic Electronics. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (32), 10184 – 10190.
- [127] (a) Fukui, T.; Kawai, S.; Fujinuma, S.; Matsushita, Y.; Yasuda, T.; Sakurai, T.; Seki, S.; Takeuchi, M.; Sugiyasu, K. Control over Differentiation of a Metastable Supramolecular Assembly in One and Two Dimensions. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 493 – 499. (b) Valera, J. S.; Gómez, R.; Sánchez, L. Tunable Energy Landscapes to Control Pathway

Complexity in Self-Assembled *N*-Heterotriangulenes: Living and Seeded Supramolecular Polymerization. *Small* **2018**, *14*, 1702437.

[128] Ogi, S.; Stepanenko, V.; Sugiyasu, K.; Takeuchi, M.; Würthner, F. Mechanism of Self-Assembly Process and Seeded Supramolecular Polymerization of Perylene Bisimide Organogelator. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (9), 3300 – 3307.

[129] (a) Debnath, S.; Shome, S.; Dutta, S.; Das, P. K. Dipeptide-Based Low-Molecular-Weight Efficient Organogelators and Their Application in Water Purification. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6870 – 6881. (b) Köhler, K.; Förster, G.; Hauser, A.; Dobner, B.; Heiser, U. F.; Ziethe, F.; Richter, W.; Steiniger, F.; Drechsler, M.; Stettin, H.; Blume, A. Temperature-Dependent Behavior of a Symmetric Long-Chain Bolaamphiphile with Phosphocholine Headgroups in Water: From Hydrogel to Nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (51), 16804 – 16813.