

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica I



TESIS DOCTORAL

Quiralidad en polímeros supramoleculares: efectos estructurales en el autoensamblaje helicoidal de moléculas orgánicas sencillas

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Fátima Aparicio Hernández

Director

Luis Sánchez Martín

Madrid, 2014



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA I

**QUIRALIDAD EN POLÍMEROS
SUPRAMOLECULARES:
EFECTOS ESTRUCTURALES EN EL
AUTOENSAMBLAJE HELICOIDAL DE
MOLÉCULAS ORGÁNICAS SENCILLAS**

TESIS DOCTORAL

Fátima Aparicio Hernández

Madrid, 2014



**QUIRALIDAD EN POLÍMEROS
SUPRAMOLECULARES:
EFECTOS ESTRUCTURALES EN EL
AUTOENSAMBLAJE HELICOIDAL DE
MOLÉCULAS ORGÁNICAS SENCILLAS**

Director:

Luis Sánchez Martín

Memoria que para optar al grado de
DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

presenta

Fátima Aparicio Hernández

Madrid

Abril, 2014

D. Luis Sánchez Martín, profesor titular del departamento de Química Orgánica I de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICA:

Que la presente Memoria, titulada: **“QUIRALIDAD EN POLÍMEROS SUPRAMOLECULARES: EFECTOS ESTRUCTURALES EN EL AUTOENSAMBLAJE HELICOIDAL DE MOLÉCULAS ORGÁNICAS SENCILLAS”** se ha realizado bajo su dirección en el departamento de Química Orgánica I de la Universidad Complutense de Madrid, por la licenciada en Ciencias Químicas D^a Fátima Aparicio Hernández, y autoriza su presentación para ser calificada como tesis doctoral.

Y para que conste, firma el presente certificado en Madrid, a 31 de marzo de 2014.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and lines, positioned above the name of the signatory.

Fdo. Luis Sánchez Martín

Índice

1. Introducción	1
2. Antecedentes	9
3. Objetivos	39
4. Discusión de resultados	43
4.1 Moléculas radiales	45
4.1.1 <i>Moléculas de geometría rectangular</i>	46
-Síntesis de los oligo(fenilenetinilenos) (OPE) de geometría rectangular	47
-Autoensamblaje de los OPEs de geometría rectangular	49
-Transferencia de quiralidad de los OPEs de geometría rectangular	52
4.1.2 <i>Moléculas de geometría triangular</i>	54
-Síntesis de los oligo(fenilenetinilenos) (OPE) de geometría triangular	55
-Autoensamblaje de los OPEs de geometría triangular	57
-Transferencia de quiralidad de los OPEs de geometría triangular	60
4.1.3 <i>Moléculas de geometría triangular con grupos amida</i>	63
-Síntesis de las oligo(fenilenetinilen)trisamidas (OPE-TA) y bencenotrisamidas (BTA) de geometría triangular	65
-Autoensamblaje de las OPE-TAs y BTAs	66
Mecanismo de polimerización supramolecular:	
Influencia del disolvente	69
Gelificación: Influencia del disolvente	75
-Amplificación de quiralidad de las OPE-TAs y BTAs	79
4.2 Moléculas lineales	81
4.2.1 <i>Moléculas sin núcleo aromático central</i>	82
-Síntesis de las <i>bis</i> (benzamidas)	83
-Autoensamblaje de las <i>bis</i> (benzamidas)	84
-Amplificación de quiralidad de las <i>bis</i> (benzamidas)	87
4.2.2 <i>Moléculas con diferente balance de interacciones supramoleculares</i>	90
-Síntesis de los benzoésteres, benzamidas y naftalendiimidas (NDI)	91
-Autoensamblaje de los benzoésteres, benzamidas y NDIs	92

-Amplificación de quiralidad de los benzoésteres, benzamidas y NDIs	98
-Influencia de la quiralidad en el gel como medio para el crecimiento cristalino	101
4.2.3 <i>Moléculas derivadas de oligo-p-fenileno (OPP): atropoisomería molecular</i>	106
-Síntesis de los OPPs	107
-Autoensamblaje de los OPPs	108
-Inversión de helicidad en los OPPs: Influencia de la atropoisomería molecular	111
5. Parte experimental	119
6. Conclusiones	153
7. Summary	161
8. Bibliografía	177

1. INTRODUCCIÓN

La *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) define polímero o macromolécula como una entidad de elevada masa molecular relativa constituida por unidades repetitivas de baja masa molecular.¹ Hoy en día, la versatilidad de la química orgánica permite sintetizar prácticamente cualquier monómero y su correspondiente polímero proporcionando así un amplio repertorio de polímeros con diferentes propiedades físicas y químicas.

Existen varios criterios para clasificar los polímeros (composición química, forma, etc) pero también es posible clasificarlos en función de la naturaleza de las interacciones que unen las unidades monoméricas. Así, podemos encontrarnos con polímeros formados por interacciones covalentes, polímeros covalentes, o aquellos en los que las interacciones que participan son fuerzas no covalentes, polímeros supramoleculares.^{2,3} La Química Supramolecular se encarga del estudio de estos últimos y, por tanto, estudia las interacciones no covalentes entre las moléculas. Dentro de estas interacciones se incluyen desde las fuerzas solvofóbicas hasta los enlaces de hidrógeno. Sin embargo, solo la suma o la combinación de diversas interacciones supramoleculares da lugar a estructuras supramoleculares estables. Una consecuencia directa de la reversibilidad de dichas interacciones es el carácter dinámico del proceso de polimerización supramolecular. Esto resulta en una combinación de buenas propiedades (ópticas, mecánicas, eléctricas...) y una baja viscosidad, lo que conlleva a una mejor manipulación de estos materiales frente al de los polímeros covalentes convencionales.^{4,5}

Existe un gran número de ejemplos de sistemas biológicos en los que las interacciones supramoleculares juegan un papel determinante. Uno de ellos es el de la celulosa (Figura 1). Este biopolímero se encuentra constituido por monómeros de glucosa unidos mediante enlaces covalentes. La unión covalente entre unidades de glucosa da lugar a largas fibras, las cuales, a su vez, interactúan entre sí mediante multitud de enlaces de hidrógeno formando redes tridimensionales tan robustas que son capaces de conferir la consistencia mecánica que requieren las plantas para dar la necesaria rigidez a sus tallos.

¹ Hatada, K.; R. B. Fox, J. K.; Maréchal, E.; Mita, I.; Shibaev, V. P. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2313.

² Ciferri, A. *Supramolecular Polymers*; Taylor & Francis, **2010**.

³ Aparicio, F.; García, F.; Sánchez, L. *Supramolecular Polymers*; En *Encyclopedia of Polymer Science and Technology* Ed. Peterca, M.; John Wiley & Sons, Inc.: **2012**.

⁴ Aida, T.; Meijer, E. W.; Stupp, S. I. *Science* **2012**, *335*, 813.

⁵ Hong, Y.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5361.

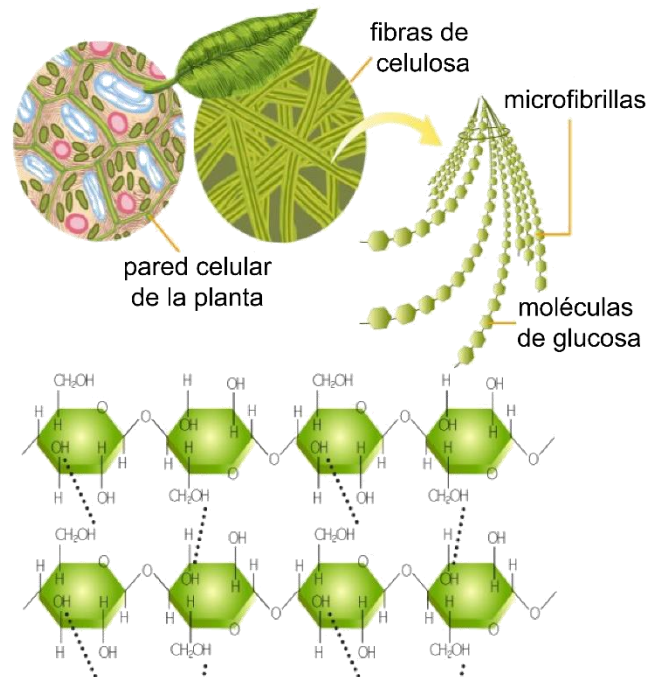


Figura 1. Estructura de la celulosa mostrando las uniones covalentes y las interacciones supramoleculares entre los grupo $-OH$ de las unidades de glucosa.

Otro ejemplo de la naturaleza en el que se manifiesta la importancia de las interacciones supramoleculares en un proceso de reconocimiento dirigido, es el de la vitamina biotina y la proteína avidina (Figura 2). La biotina es una vitamina esencial para la síntesis y degradación de grasas y para la degradación de ciertos aminoácidos, pero su unión a la avidina (presente en la clara de huevo) impide su absorción en la sangre. Esta unión se produce a través de fuerzas de van der Waals y enlaces de hidrógeno, por lo que la simple desnaturalización de la proteína avidina (al ser cocinada) impide la interacción supramolecular entre ésta y la biotina permitiendo que la biotina pueda cumplir su función en el organismo. Este ejemplo muestra cómo el conocimiento y el control de la química supramolecular permite modular la actividad de ciertos sistemas.

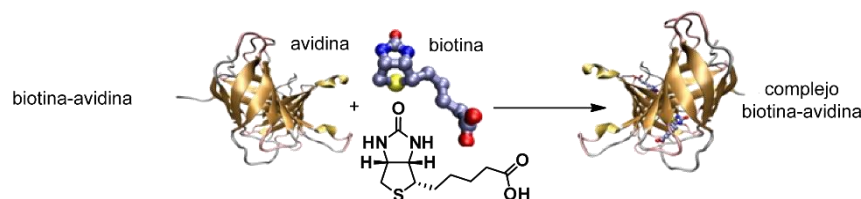


Figura 2. Estructuras de la biotina y avidina y de la interacción producida entre ellas.

De forma general, se puede decir que los agregados supramoleculares se forman a través de un proceso de autoensamblaje supramolecular, es decir, un reconocimiento dirigido y reversible de un número de unidades controlado por interacciones no covalentes.⁶ Puesto que este proceso de autoensamblaje viene gobernado por la presencia de fuerzas reversibles, la formación del agregado consiste en un equilibrio dinámico en el que variaciones en la concentración de monómero o en la temperatura conducen a cambios importantes en el grado de formación del polímero supramolecular y, como consecuencia, en la longitud de la cadena polimérica.⁷ El proceso de polimerización puede considerarse como la suma de múltiples equilibrios químicos derivados de la unión de cada unidad monomérica a la cadena polimérica. Cuando cada unidad repetitiva se adiciona a la cadena polimérica con la misma constante de equilibrio, se dice que el mecanismo de polimerización supramolecular es isodésmico.^{8,9,10} En cambio, si inicialmente el proceso está termodinámicamente desfavorecido hasta que se forma un núcleo que luego crece con una constante de equilibrio mayor, el mecanismo de polimerización supramolecular es cooperativo o de nucleación-elongación. Las diferencias en el mecanismo pueden afectar a las propiedades finales del polímero supramolecular. Un mecanismo isodésmico da lugar a polímeros más cortos y con una mayor distribución de tamaños. En cambio, el polímero formado mediante un mecanismo cooperativo presenta un mayor grado de polimerización y menor polidispersidad (Figura 3). Una forma inequívoca de asignar un mecanismo isodésmico o cooperativo a la formación de un polímero supramolecular consiste en la representación de la variación de una propiedad molecular intrínseca (absorbancia, desplazamiento químico, respuesta dicróica, etc) en función de la temperatura o la concentración. Si la curva resultante es

⁶ Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc., **2000**.

⁷ Whitesides, G. M.; Grzybowski, B. *Science* **2002**, *295*, 2418.

⁸ Brunsveld, L.; Folmer, B. J. B.; Meijer, E. W.; Sijbesma, R. P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4071.

⁹ 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*, 5687.

¹⁰ Chen, Z.; Lohr, A.; Saha-Moller, C. R.; Wurthner, F. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 564.

sigmoideal, el mecanismo será isodésmico; si se obtiene una hipérbola seguida de una recta de pendiente cero, el mecanismo será cooperativo (Figura 3). En la bibliografía es posible encontrar diferentes modelos matemáticos que permiten extraer información termodinámica muy importante (constante de asociación, entalpías, entropías, etc) de los procesos de polimerización supramolecular.⁹ En el apartado de Discusión de resultados se aplicarán algunos de estos modelos.

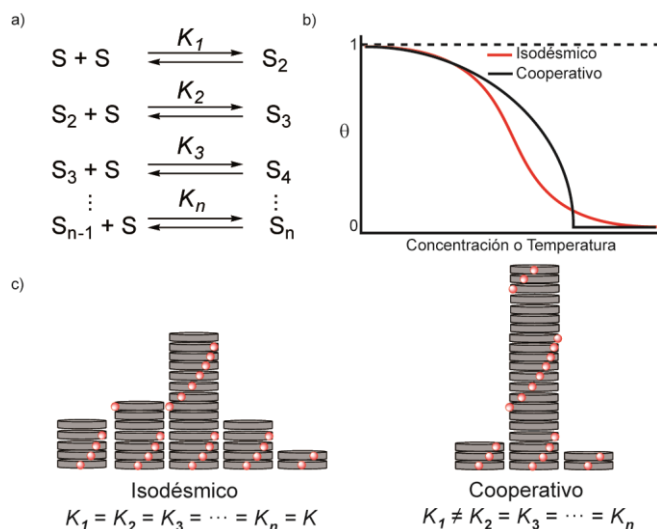


Figura 3. (a) Esquema de formación de un polímero supramolecular mediante los sucesivos equilibrios. (b) Representación esquemática de la variación de una propiedad intrínseca frente a la concentración o la temperatura de un mecanismo de polimerización supramolecular isodésmico o cooperativo. (c) Representación esquemática de la polidispersidad y grado de polimerización según el tipo de mecanismo y relación entre las constantes de los sucesivos equilibrios.

Un caso especial de polímero supramolecular es el de los geles supramoleculares. La propiedad que hace que estos sistemas sean realmente interesantes es que presentan una densidad similar a los líquidos y, sin embargo, su estructura se asemeja más a la de un sólido. La naturaleza direccional de las interacciones intermoleculares permite el autoensamblaje del gelador de forma ordenada en una dimensión, produciendo estructuras supramoleculares fibrosas alargadas que forman redes tridimensionales capaces de ocluir moléculas de disolvente en su interior. La naturaleza reversible de las interacciones supramoleculares que forman esta red tridimensional conduce a un proceso de gelificación completamente reversible, lo que supone una ventaja frente a los geles formados por interacciones covalentes ya que es posible pasar del estado disolución al estado gel mediante la influencia de un estímulo externo, como por ejemplo, la temperatura, el pH o la

luz.^{11,12} Recientemente, los gelificantes de bajo peso molecular (LMWGs) están siendo muy estudiados ya que poseen una gran versatilidad en lo que se refiere a la modificación de la estructura de estos compuestos. Esto permite un mayor control de las propiedades de los ensamblajes en fase gel. Muchas de las aplicaciones de los geles están originadas por su capacidad de atrapar e inmovilizar grandes cantidades de líquido con cantidades relativamente bajas de gelificante. Los geles se han aplicado en diversos ámbitos como el de la fotolitografía, la cosmética y las industrias petrolera y alimenticia. Además su uso está muy difundido en medicina, catálisis, como material de separación y también como componente activo en dispositivos emisores de luz.¹³ Un ejemplo interesante es el de los geles autorreparadores^{14,15} en los que la naturaleza reversible de las interacciones supramoleculares permite la construcción de polímeros supramoleculares que pueden autorrepararse por sí mismos sin la necesidad de formar nuevos enlaces covalentes, ni la adición de reactivos químicos o sustancias catalíticas. Las características de estos materiales hacen de ellos candidatos ideales para su incorporación como materiales con aplicaciones bio- o tecnológicas. Entre los diferentes ejemplos que pueden encontrarse en la bibliografía sobre geles autorreparadores cabe destacar el descrito por el grupo del profesor Sureshan¹⁶ donde un derivado sencillo de manitol actúa como superorganogelador a través de interacciones solvofóbicas y enlaces de hidrógeno (Figura 4). La fuerza y elasticidad de los organogeles formados por la agregación de este compuesto en numerosos disolventes permite su moldeado dando geles de múltiples formas. Cuando el bloque de gel es cortado en dos piezas y estas se mantienen juntas la una a la otra, se produce la autorreparación del material siendo posible suspender de nuevo el bloque por un solo extremo. Una prueba más de esta capacidad autorreparadora surge cuando se unen un gel dopado con pireno con otro gel sin dopar. A medida que transcurre el tiempo, es posible observar cómo el pireno difunde hacia el gel sin dopar, poniendo de manifiesto el intercambio dinámico de las moléculas disueltas de pireno a través de la superficie de unión entre los dos geles. La reversibilidad térmica, la transmisión de luz y el índice de refracción

¹¹ Sangeetha, N. M.; Maitra, U. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 821.

¹² Ajayaghosh, A.; Praveen, V. K.; Vijayakumar, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 109.

¹³ Terech, P.; Weiss, R. G. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3133.

¹⁴ Leibler, P. C. F. T. C. S.-Z. L. *Nature* **2008**, *451*, 977.

¹⁵ Mukhopadhyay, P.; Fujita, N.; Takada, A.; Kishida, T.; Shirakawa, M.; Shinkai, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6338.

¹⁶ Vidyasagar, A.; Handore, K.; Sureshan, K. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8021.

Introducción

(similar al cristal) de estos organogeladores hacen de este material un buen candidato para materiales ópticos flexibles como lentes plano convexas o doble convexas.

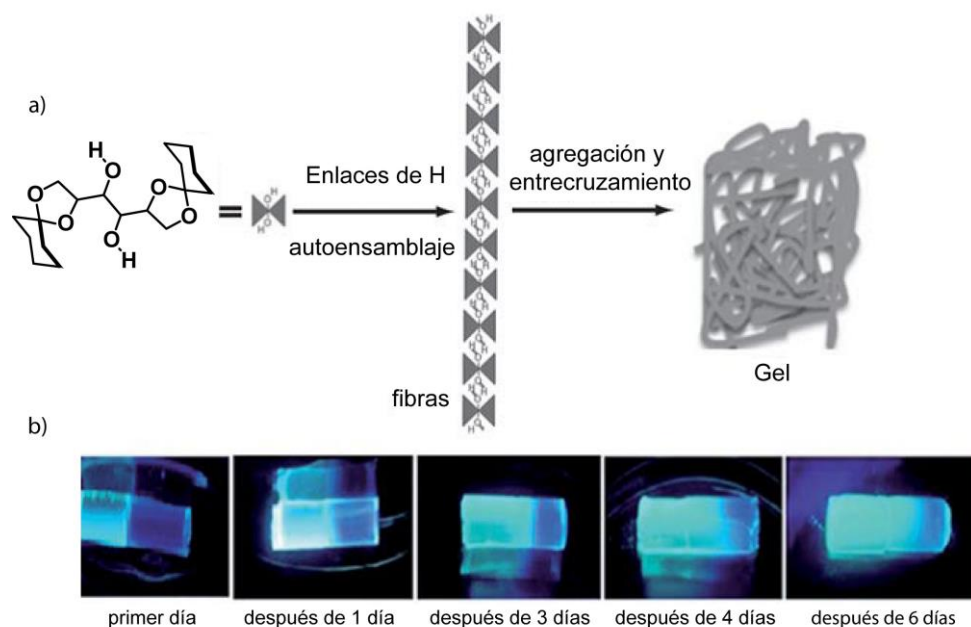


Figura 4. (a) Estructura química del derivado de manitol e ilustración esquemática del proceso de gelificación del mismo en disolventes apolares. (b) Gel dopado con pireno fusionado con gel no dopado, ambos formados con un 1% de organogelador.

Pequeños cambios en la estructura química o en las condiciones externas de autoensamblaje permiten interconvertir las estructuras supramoleculares. Por tanto, el estudio de nuevas moléculas puede contribuir al mayor conocimiento del proceso de autoensamblaje natural y a la obtención de estructuras altamente organizadas a partir de moléculas discretas.

2. ANTECEDENTES

2.1 HOMOQUIRALIDAD

La quiralidad puede definirse como la propiedad que hace que un objeto no sea superponible con su imagen especular. Un ejemplo sencillo lo constituyen las manos humanas, donde la mano izquierda no es superponible con su imagen especular, la mano derecha. A nivel molecular, dos sustancias son quirales cuando tienen la misma forma pero la distribución espacial de sus átomos es opuesta, dando lugar a dos enantiómeros que solamente se diferencian en que desvían de forma opuesta el plano de la luz polarizada (Figura 5).

Dentro de la naturaleza existe una multitud de ejemplos de estructuras supramoleculares con funciones específicas en los que la quiralidad juega un papel determinante. Algunas biomoléculas importantes asociadas a la vida son quirales como los aminoácidos que construyen las proteínas (Figura 5) y las unidades de ribosa y desoxirribosa en el ARN y ADN, respectivamente. Sin embargo, las razones por las que la naturaleza escoge solo los *L*-aminoácidos para sus proteínas, mientras que selecciona solo la *D*-ribosa y *D*-desoxirribosa para su ARN y ADN, respectivamente, son desconocidas. Es por esto que el origen de la homoquiralidad, es decir, cómo la naturaleza puede convertir mezclas racémicas en mezclas enantioméricamente enriquecidas, sigue siendo un tema de amplio estudio donde la síntesis de sistemas artificiales capaces de emular este comportamiento actuando como sistemas modelo presenta un gran interés.

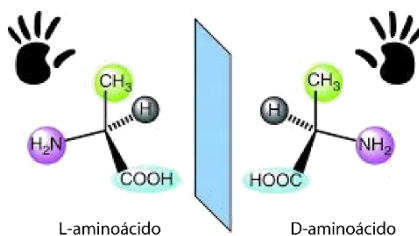


Figura 5. Representación esquemática de las imágenes especulares de los aminoácidos.

Las teorías para el origen de la quiralidad en la naturaleza pueden clasificarse en dos grandes grupos: bióticas y abióticas. La teoría biótica considera un origen racémico de la vida y una posterior evolución química de las moléculas hacia los enantiómeros más eficaces, como es el caso de los *L*-aminoácidos y *D*-azúcares. La selección y la homogeneidad quiral pudo conseguirse por medio de una evolución química producida por eventos ocasionales que determinaron la eliminación de uno de los enantiómeros. Por otro lado, la teoría abiótica considera

que la aparición de esta selección y homogeneidad quiral es anterior al origen de la vida, es decir, la vida se originó cuando en el medio se encontraban solo los enantiómeros quirales específicos. Existen experimentos que confirman que la presencia conjunta de moléculas *L* y *D* en un sistema impide la oligomerización de nucleóticos para dar lugar a polinucleótidos¹⁷ y por tanto es necesaria la presencia de solo uno de los dos enantiómeros quirales para que se produzca dicha oligomerización. Los minerales y los procesos asociados al crecimiento cristalino han sido propuestos como posibles agentes y posible mecanismo, respectivamente, para la selección quiral de un medio previamente racémico.¹⁸ Existen sustancias que cuando cristalizan presentan dos morfologías enantiomérica y ópticamente activas aunque la molécula no sea quiral.¹⁹ Esto es debido a la presencia de ejes helicoidales que confieren quiralidad a la estructura cristalina. Un ejemplo conocido es el de la molécula de NaClO₃. Aunque la molécula es aquiral, el proceso de cristalización por simple evaporación da lugar al mismo número de cristales *L* y *D* debido a que ambos enantiomorfos poseen la misma estabilidad térmica.^{20,21} Sin embargo, si la disolución es agitada durante la cristalización, se forma preferentemente solo uno de los dos tipos de cristales. Esta diferencia de quiralidad se debe a un proceso de ruptura de simetría especular cuyo mecanismo es todavía desconocido y sigue siendo ampliamente estudiado.^{22,23}

Dentro de este área, son de especial interés los trabajos llevados a cabo por el grupo del profesor Viedma.^{24,25} En uno de sus artículos se muestra cómo en una mezcla racémica de dos poblaciones de cristales de NaClO₃ o NaBrO₃ de quiralidad opuesta, una población de enantiómeros es devorada por la otra en escasas horas (Figura 6). La justificación de la desaparición de una de las poblaciones está ligada al proceso de cristalización-disolución.²⁶ En este caso, se logra un enantiómero a partir de una mezcla racémica. Sin embargo, en el ejemplo anterior para NaClO₃, se lograba la formación de un solo enantiómero cambiando

¹⁷ Joyce, G. F.; Visser, G. M.; van Boeckel, C. A. A.; van Boom, J. H.; Orgel, L. E.; van Westrenen, J. *Nature* **1984**, *310*, 602.

¹⁸ Weissbuch, I.; Lahav, M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3236.

¹⁹ Kondepudi, D. K.; Kaufman, R. J.; Singh, N. *Science* **1990**, *250*, 975.

²⁰ Kipping, F. S. P., W. J. *J. Chem. Soc., Trans* **1898**, *73*, 606.

²¹ Landolt, H. *Chem. Ber.* **1896**, *29*, 2404.

²² Viedma, C. *Phys. Rev. Lett.* **2005**, *94*, 065504.

²³ Uwaha, H. K. a. M. *Phys. Rev. E* **86** **2012**, 051608.

²⁴ Hein, J. E.; Huynh Cao, B.; Viedma, C.; Kellogg, R. M.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12629.

²⁵ Viedma, C.; McBride, J. M.; Kahr, B.; Cintas, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 10545.

²⁶ Viedma, C. *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 553.

las condiciones de cristalización de la disolución del compuesto. Ambos experimentos muestran la incapacidad de coexistencia de dos poblaciones de enantiómeros en un mismo medio y conducen a un planteamiento más general: aún partiendo de un sistema mixto en el que ambos enantiómeros están presentes, la pureza quiral absoluta constituiría una exigencia inexorable en el curso de algunos procesos naturales.

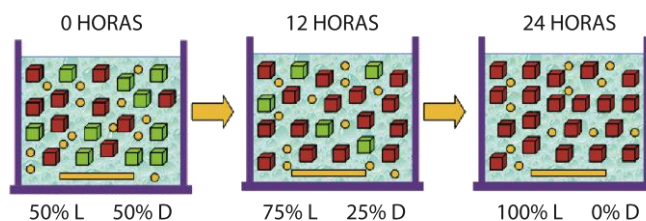


Figura 6. Representación esquemática de la evolución hacia una población cristalina enantioméricamente pura a partir de una mezcla racémica.

La adsorción selectiva sobre cristales podría constituir un mecanismo natural para la selección de moléculas en función de su quiralidad.²⁷ Uno de estos cristales enantiómeros podría actuar como adsorbente quiral selectivo de moléculas quirales produciendo la separación o resolución de mezclas racémicas en sus dos moléculas quirales constituyentes, quedando una adherida a la superficie del cristal y la otra en la disolución. Los minerales con capacidad selectiva quiral más estudiados son: el cuarzo, las arcillas y la calcita.

Una de las teorías más aceptadas sobre la evolución de la homoquiralidad postula tres etapas distintas: ruptura de la simetría especular, transmisión de quiralidad y amplificación de quiralidad. La ruptura de la simetría especular considera un desequilibrio enantiomérico. Existen diversas teorías acerca de cómo pudo producirse este desequilibrio enantiomérico y una de ellas tiene en cuenta la síntesis asimétrica absoluta espontánea. En la etapa de transmisión de quiralidad se produce una transferencia de quiralidad de unas moléculas a otras. Y la fase final de amplificación de quiralidad considera un proceso de enriquecimiento enantiomérico. El estudio detallado de cada una de estas etapas podría conducir a un mejor entendimiento del origen de la homoquiralidad en la naturaleza.

²⁷ Bonner, W.; Kavasmaneck, P.; Martin, F.; Flores, J. *Origins Life* **1975**, *6*, 367.

Quiralidad en ensamblajes supramoleculares

La función de muchas biomoléculas viene determinada por la morfología de su ensamblaje supramolecular y éste, a su vez, por la quiralidad de sus componentes. Esto demuestra la existencia de una relación directa entre estructura química y quiralidad supramolecular. La quiralidad en una molécula se puede alcanzar a través de la presencia de centros estereogénicos, planos quirales, ejes quirales y/o quiralidad helicoidal. Esta quiralidad helicoidal se puede conseguir a partir de fenómenos de polimerización supramolecular de moléculas con centros estereogénicos como elemento inductor de la quiralidad helicoidal dando lugar a hélices orientadas en un solo sentido, hélices *P* (orientadas hacia la derecha) o hélices *M* (orientadas hacia la izquierda). El control de la helicidad en ensamblajes supramoleculares presenta implicaciones importantes en la química supramolecular y está íntimamente relacionado con el fenómeno de la transferencia de quiralidad en la naturaleza.

Como ya se ha comentado, el proceso mediante el cual se produce la transferencia de quiralidad de una molécula o grupo de moléculas a una estructura supramolecular compleja constituye un ejemplo de amplificación de quiralidad que puede conducir a un desequilibrio enantiomérico.²⁸ Mediante este proceso, ligeros excesos enantioméricos conducen a una elevada selectividad hacia una forma quiral concreta. La evidencia de la existencia de amplificación de quiralidad se obtiene generalmente por medidas de dicroísmo circular electrónico (CD) o dispersión óptica rotatoria (medida de $[\alpha]_D$). Además, diversas técnicas de microscopía tales como la microscopía de fuerza atómica (AFM), la microscopía electrónica de barrido (SEM) o la microscopía de transmisión electrónica (TEM), pueden servir como apoyo en la Discusión de resultados sobre la helicidad de las morfologías obtenidas. Cabe distinguir en este punto los conceptos de amplificación e inducción de quiralidad. Mientras que el primer término hace referencia a un proceso supramolecular, el segundo está relacionado con los procesos moleculares de generación de centros estereogénicos.

Los procesos de amplificación de quiralidad empezaron a ser estudiados por el grupo del profesor Green en poliisocianatos, polímeros covalentes capaces de adoptar una conformación helicoidal (Figura 7). Estos estudios condujeron al

²⁸ Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8948.

descubrimiento de que solo una pequeña cantidad de agente quiral era capaz de dirigir la helicidad en la formación de un polímero homoquiral.^{29,30}

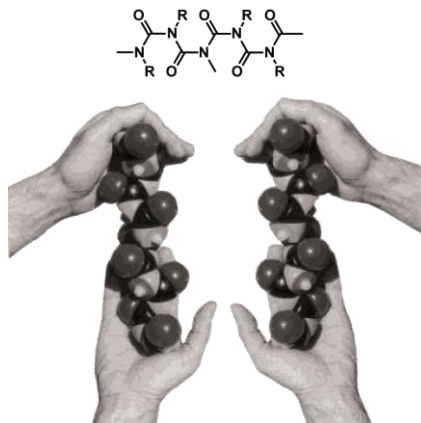


Figura 7. Estructura cis-trans del esqueleto de los poliisocianatos (parte superior) y hélices orientadas hacia la izquierda y hacia la derecha (parte inferior).

La investigación de la amplificación de quiralidad en polímeros covalentes helicoidales como los poli(fenilacetileno)s, poliisocianuros y polisilanos^{31,32} proporcionó información relevante acerca de la transferencia de información quiral a través de interacciones no covalentes hacia polímeros covalentes helicoidales y constituye un antecedente de gran importancia en el conocimiento del proceso de amplificación de quiralidad en sistemas no covalentes.

Tomando como referencia los estudios pioneros de amplificación de quiralidad sobre polímeros covalentes, hoy en día son muchos los grupos de investigación que tratan de entender el funcionamiento de estos procesos en sistemas dinámicos como son los polímeros supramoleculares. En este contexto, es posible encontrar en la bibliografía muchos ejemplos basados en la transferencia de la información quiral desde el nivel molecular al supramolecular.

²⁹ Green, M. M.; Park, J.-W.; Sato, T.; Teramoto, A.; Lifson, S.; Selinger, R. L. B.; Selinger, J. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3138.

³⁰ Green, M. M.; Cheon, K.-S.; Yang, S.-Y.; Park, J.-W.; Swansburg, S.; Liu, W. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 672.

³¹ Teramoto, A. *Prog. Polym. Sci.* **2001**, *26*, 667.

³² Takei, F.; Yanai, K.; Onitsuka, K.; Takahashi, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 983.

La incorporación de elementos quirales en la estructura de moléculas orgánicas puede inducir el ensamblaje supramolecular quiral de dicha molécula conduciendo a estructuras helicoidales supramoleculares de distinto sentido de hélice en función de la configuración del elemento quiral. Tal es el caso del trabajo realizado por el grupo del profesor Lee donde se describe el autoensamblaje de dos oligo-*p*-fenilenos ((**R,R**)-**1** y (**S,S**)-**1**, Figura 8) en los que un segmento quiral actúa de puente entre dos bloques de construcción en forma de varilla.³³

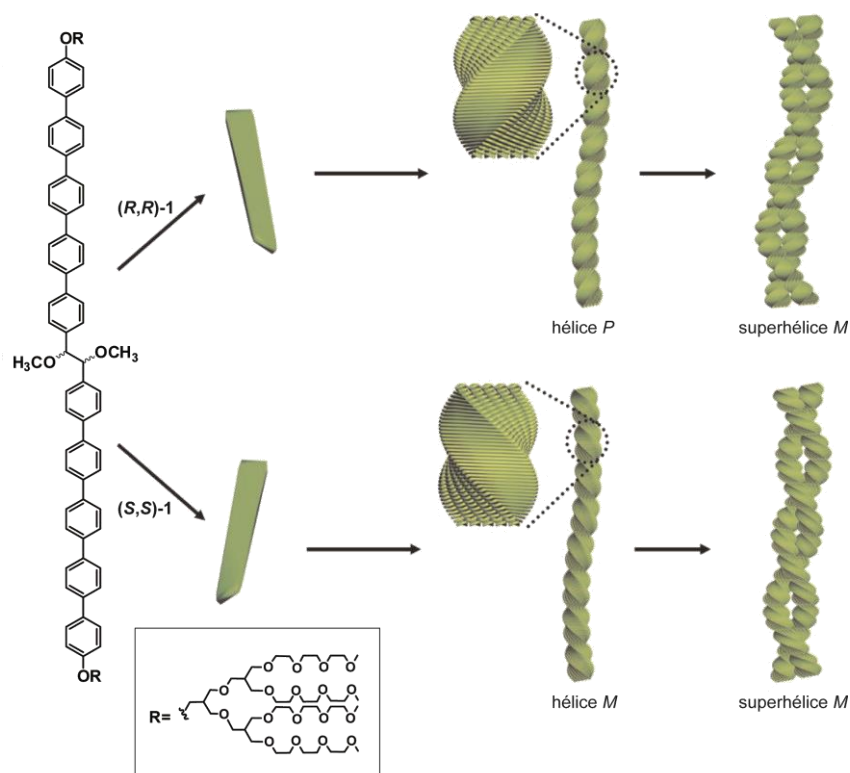


Figura 8. Representación esquemática de las hélices *P* y *M* formadas por el autoensamblaje de los compuestos (**R,R**)-**1** y (**S,S**)-**1**, respectivamente, y de la interacción entre dichas hélices para dar lugar a superhélices *M* en ambos casos.

La polimerización supramolecular de estos compuestos se produce principalmente a través de interacciones π - π entre las unidades aromáticas, por lo que la gran proximidad de los elementos quirales a las unidades de autoensamblaje ejerce una gran influencia en la helicidad supramolecular de los ensamblajes de dichos

³³ Ryu, J.-H.; Tang, L.; Lee, E.; Kim, H.-J.; Lee, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 871.

compuestos. El estudio en disolución por CD del ensamblaje supramolecular de estos oligo-*p*-fenilenos muestra efectos Cotton opuestos que indican la formación de objetos helicoidales de helicidad opuesta; hélices orientadas hacia la derecha (hélices *P*) para **(R,R)-1** y hélices orientadas hacia la izquierda (hélices *M*) para **(S,S)-1**.³⁴ La formación de estos agregados helicoidales es confirmada por experimentos de TEM a mayor concentración donde, sorprendentemente, se observan agregados de fibras orientadas hacia la izquierda para ambos compuestos, a pesar de que los experimentos de CD muestran agregados de helicidad contraria. Estos resultados indican que la agregación de las fibras individuales formadas inicialmente con helicidad *P* o *M* evoluciona en la misma dirección para dar lugar a superhélices orientadas exclusivamente hacia la izquierda (Figura 8).^{35,36} La formación de estas superhélices apoyaría la teoría biótica del origen de la homoquiralidad ya que muestra la evolución quiral de dos enantiómeros supramoleculares de helicidad opuesta hacia un solo enantiómero supramolecular de mayor escala cuya formación se ve más favorecida.

En este mismo trabajo se evalúa también la influencia de posibles diferencias presentes en la geometría de la molécula en la quiralidad de los objetos supramoleculares formados. En concreto, se lleva a cabo la síntesis del compuesto **(R,R)-2** de estructura similar pero en el que el puente quiral que une los dos fragmentos aromáticos se encuentra cerrado y por lo tanto rígido. Esto confiere a este compuesto una conformación plegada, a diferencia del compuesto **(R,R)-1** en el que dicho puente se encuentra abierto permitiendo el giro libre entre los carbonos del puente y adoptando una forma lineal. Es esta diferencia estructural la que condiciona el autoensamblaje de ambos compuestos, los cuales, aún presentando elementos quirales de la misma configuración, (*R,R*), sus estudios en disolución por CD muestran señales opuestas, helices de tipo *P* para **(R,R)-1** y de tipo *M* para **(R,R)-2**. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos a partir de los estudios por calorimetría diferencial de barrido (DSC) y dispersión de rayos X a bajos ángulos (SAXS), las diferencias estructurales entre ambos compuestos podrían dirigir el ensamblaje supramolecular de diferente forma (Figura 9).

³⁴ Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, **1994**.

³⁵ Ajayaghosh, A.; Vijayakumar, C.; Varghese, R.; George, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 456.

³⁶ Lohr, A.; Lysetska, M.; Würthner, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5071.

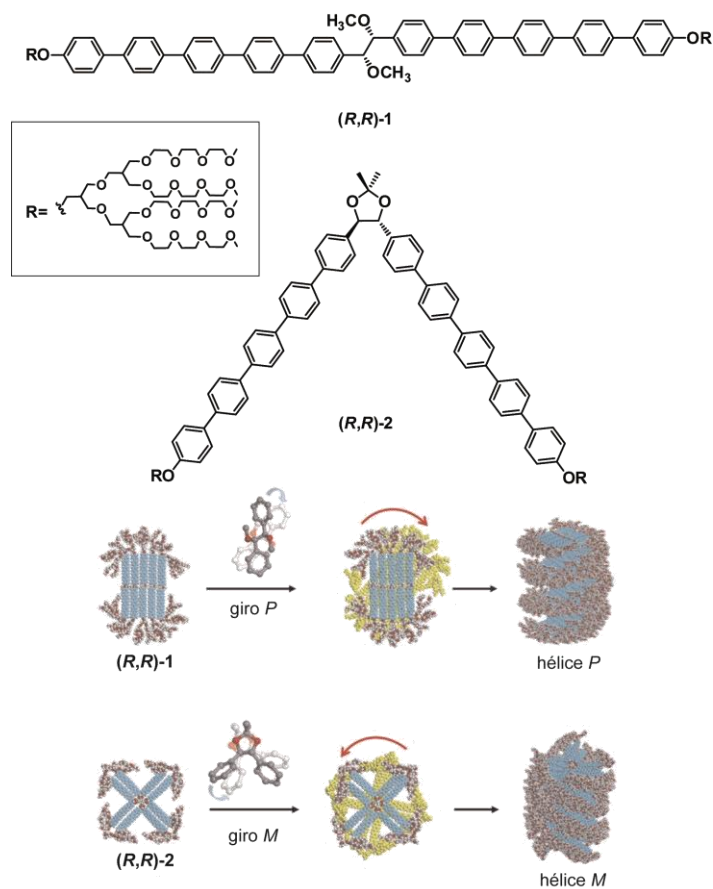


Figura 9. Estructura química de los compuestos (R,R) -1 y (R,R) -2 y representación esquemática del empaquetamiento según su estructura para dar lugar a hélices orientadas en sentido opuesto.

La geometría lineal de (R,R) -1 conduciría a un agregado en el que los fragmentos aromáticos interactúan dando lugar a una sección rectangular maximizándose así las interacciones π - π , con los dendrones flexibles orientados hacia el exterior.³⁷ A continuación, estos agregados rectangulares apilan para dar lugar a los objetos columnares que originan las hélices. El impedimento estérico entre los dendrones produce la rotación en la misma dirección conduciendo a hélices orientadas en un solo sentido, hélices P . Por el contrario, la geometría plegada del compuesto (R,R) -2 condicionaría su ensamblaje dando lugar a agregados formados por cuatro moléculas dispuestas formando discos. En esta conformación,

³⁷ Lee, M.; Cho, B.-K.; Kim, H.; Yoon, J.-Y.; Zin, W.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9168.

el anillo de fenilo se encontraría rotado respecto al enlace C-O del anillo de oxolano, lo que distorsionaría la estructura originando hélices *M* (Figura 9).

En la bibliografía se han descrito otros ejemplos de transferencia de quiralidad utilizando una sustancia quiral como agente quiral externo. Así, la interacción no covalente entre compuestos aquirales y pequeñas cantidades de moléculas auxiliares quirales, o bien la solvatación quiral por parte de ciertos disolventes, constituyen estrategias interesantes para el diseño de estructuras helicoidales. Dentro de la primera estrategia, se encuentra el trabajo del grupo del profesor Ajayaghosh basado en la polimerización supramolecular de dos oligo(fenilene-tinilenos) (OPEs) **3** y **4**, aquiral y quiral, respectivamente (Figura 10).³⁸ El autoensamblaje del OPE aquiral **3** en disolventes apolares conduce a la formación de organogeles emisores de luz azul.³⁹ Sin embargo, el OPE quiral **4** no forma agregados en disolventes apolares según los estudios de absorción y emisión. Cuando ambos compuestos se estudian separadamente por CD en decano, no se observa señal dicroica, por lo que se demuestra que ni el OPE aquiral **3** ni el quiral **4** son capaces de formar agregados helicoidales orientados en un solo sentido. Sin embargo, la adición del compuesto quiral **4** sobre una disolución del compuesto aquiral **3**, seguido de calentamiento y posterior enfriamiento, resulta en la obtención de señal dicroica. Teniendo en cuenta que ambos compuestos individualmente no muestran efecto Cotton, la señal dicroica obtenida es la resultante del coensamblaje entre ambos compuestos para dar lugar a hélices orientadas en un único sentido. Los estudios por AFM de **3** en decano muestran objetos esféricos que por TEM revelan un carácter vesicular (Figura 10). Por el contrario, los correspondientes estudios por AFM y TEM de **4** en decano no revelan objetos supramoleculares de morfología definida. Sorprendentemente, el coensamblaje de **3** y **4** en decano conduce a organizaciones helicoidales con una estructura tubular confirmada por TEM (Figura 10). Por tanto, se puede concluir que el coensamblaje del OPE aquiral **3** junto al OPE quiral **4** produce la transferencia de quiralidad molecular presente en **4** conduciendo a la evolución del ensamblaje supramolecular de vesículas a estructuras helicoidales tubulares orientadas en un solo sentido.

³⁸ Ajayaghosh, A.; Varghese, R.; Mahesh, S.; Praveen, V. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7729.

³⁹ Ajayaghosh, A.; Varghese, R.; Praveen, V. K.; Mahesh, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3261.

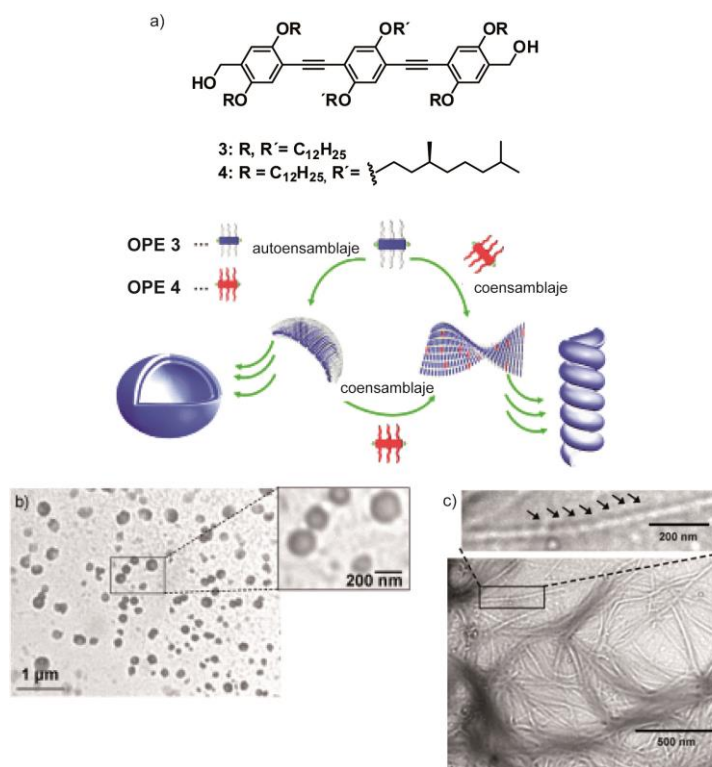


Figura 10. (a) Estructura química de los OPEs **3** y **4** y representación esquemática del autoensamblaje de **3** como vesículas y su coensamblaje con **4** como estructuras tubulares helicoidales orientadas en un solo sentido en decano. (b) Imagen de TEM de **3** en decano (1×10^{-6} M). (c) Imagen de TEM del coagregado de **3** y **4** (25%) en decano (1×10^{-5} M).

Otro ejemplo interesante dentro de esta misma estrategia es el publicado en nuestro grupo de investigación, el cual ha permitido conocer en gran detalle la repercusión de la estructura molecular en los fenómenos de transferencia de quiralidad.⁴⁰ Este trabajo se basa en el estudio de una serie de moléculas derivadas de OPE en las que los elementos quirales se encuentran unidos al sistema central mediante diferentes grupos funcionales. Los resultados más sorprendentes se obtienen al mezclar el compuesto aquiral **5** y su análogo **6** en el que las tres cadenas periféricas son quirales y una de ellas se encuentra unida al esqueleto aromático central mediante un grupo funcional éter en lugar de un grupo amida (Figura 11). Los correspondientes estudios de FTIR y CD demuestran que el

⁴⁰ García, F.; Sánchez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *134*, 734.

compuesto quiral **6** no es capaz de formar agregados helicoidales en disolución, lo que pone de manifiesto la importancia de los tres grupos amida en la estabilización de los agregados columnares mediante la formación de una serie de tres enlaces de hidrógeno intermoleculares entre moléculas adyacentes. Sin embargo, estudios teóricos DFT a nivel MPWB1K/6-31G**^{41,42} llevados a cabo demuestran la capacidad de la OPE **5** para formar estructuras helicoidales por medio de interacciones π - π y enlaces de hidrógeno intermoleculares.⁴³

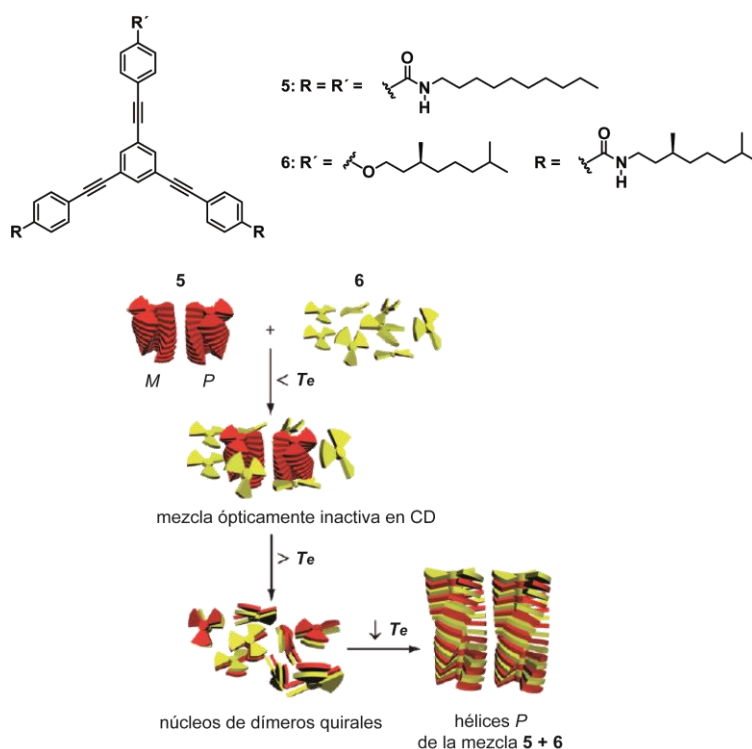


Figura 11. Estructura química de los OPEs **5** y **6** y representación esquemática de la formación del copolímero supramolecular a partir de la mezcla **5 + 6**, tras calentar a una temperatura superior a la temperatura de elongación (T_e).

La ausencia de señal dicroica en el compuesto **5** indica que los agregados helicoidales no presentan una helicidad preferente y, por lo tanto, un 50% de las hélices se encuentran orientadas hacia un sentido y el 50% restante en el sentido

⁴¹ López, J. L.; Pérez, E. M.; Viruela, P. M.; Viruela, R.; Ortí, E.; Martín, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4524.

⁴² Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 5656.

⁴³ García, F.; Viruela, P. M.; Matesanz, E.; Ortí, E.; Sánchez, L. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7755.

opuesto conduciendo a una señal dicroica nula. Sorprendentemente, aunque ninguno de los compuestos presenta efecto Cotton individualmente, la mezcla de ambos compuestos en metilciclohexano (MCH), su calentamiento hasta conseguir la ruptura de los correspondientes agregados, y su posterior enfriamiento, resulta en una señal dicroica clara. Por tanto, el coensamblaje de los monómeros de **5** (aquiral y helicoidal) y **6** (quiral y no helicoidal) se produce de manera eficaz a través de enlaces de hidrógeno intermoleculares e interacciones π - π generando agregados helicoidales estables (Figura 11). En este proceso de coensamblaje se produce una transferencia de helicidad de **5** a **6** y una transferencia de información quiral desde **6** a **5** generando copolímeros supramoleculares helicoidales quirales.

Los sistemas descritos hasta ahora, basados en moléculas estructuralmente similares pero no idénticas, ponen de manifiesto la importancia de pequeñas variaciones estructurales en la interacción supramolecular entre sustancias y en sus correspondientes fenómenos de transferencia de quiralidad.

Un buen ejemplo en el que la transferencia de información quiral se obtiene mediante la segunda estrategia anteriormente mencionada, es decir, por medio de la solvatación quiral de sustancias aquirales, es el descrito por el grupo del profesor Würthner en el que se estudia la formación de fibras helicoidales en el autoensamblaje de la perilendiimida (PBI) aquiral **7** en disolventes quirales (Figura 12).⁴⁴ Esta PBI autoensambla a través de interacciones π - π y enlaces de hidrógeno formando fibras helicoidales. En algunos disolventes apolares, como tolueno, estas fibras interactúan dando lugar a organogeles.⁴⁵ Las imágenes de AFM del gel diluido de la PBI **7** en tolueno muestran hélices orientadas en ambos sentidos, lo que demuestra que no hay una preferencia por un único sentido de hélice. Este grupo de investigación ha estudiado la influencia de la quiralidad del (*S*)- y (*R*)-limoneno como disolvente en el autoensamblaje de la PBI aquiral **7** (Figura 13). La red de fibras formada por el compuesto en tolueno constituye un material racémico al ser los fragmentos de construcción y el medio exterior aquirales. Sin embargo, la situación cambia al utilizar disolventes quirales.

⁴⁴ Stepanenko, V.; Li, X.-Q.; Gershberg, J.; Würthner, F. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4176.

⁴⁵ Li, X.-Q.; Stepanenko, V.; Chen, Z.; Prins, P.; Siebbeles, L. D. A.; Würthner, F. *Chem. Commun.* **2006**, 3871.

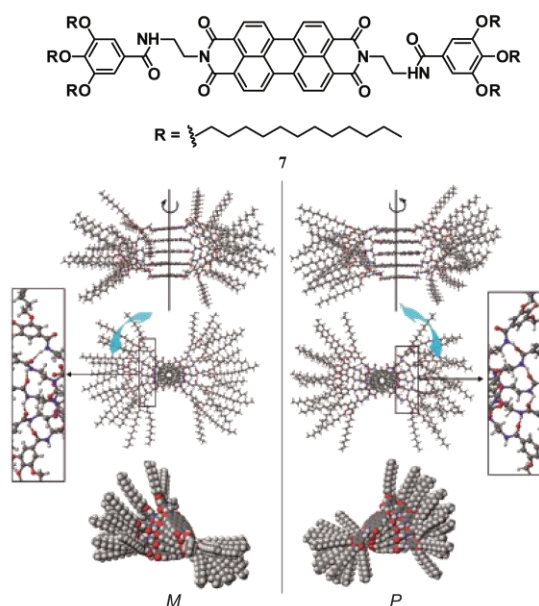


Figura 12. Estructura química de la PBI **7** y modelos de empaquetamiento a través de enlaces de H para dar lugar a hélices *M* y *P*.

Los experimentos de CD (5×10^{-6} M) a temperatura variable del compuesto **7** en ambos enantiómeros (*S*)- y (*R*)-limoneno conducen a la obtención de efecto Cotton al ir disminuyendo la temperatura. Esto demuestra la formación de agregados termodinámicamente estables con una helicidad definida, hélices *M* en (*R*)-limoneno y hélices *P* en (*S*)-limoneno. Los estudios realizados por AFM a mayor concentración (1×10^{-4} M) muestran una mayor proporción de hélices *M* que de hélices *P* en (*R*)-limoneno y al contrario en (*S*)-limoneno, con un exceso enantiomérico en torno a un 20% en ambos casos. Experimentos de CD utilizando diferentes rampas de enfriamiento y una concentración similar a la de los estudios AFM, muestran señales de hasta un 30% de intensidad menor y un aumento de dichas señales al disminuir la rampa de enfriamiento (Figura 13). Estos resultados demuestran que la preferencia por una sola helicidad es menos pronunciada a concentraciones más altas debido a la rápida nucleación y al rápido crecimiento de las fibras durante la gelificación lo que conduce a productos supramoleculares cinéticos en lugar de termodinámicos. Por tanto, estos datos muestran la formación preferente de hélices orientadas en un sentido a través del autoensamblaje de una

sustancia aquiral en un medio quiral y la modulación del exceso enantiomérico en función de las condiciones experimentales en las que se lleva a cabo la polimerización supramolecular.

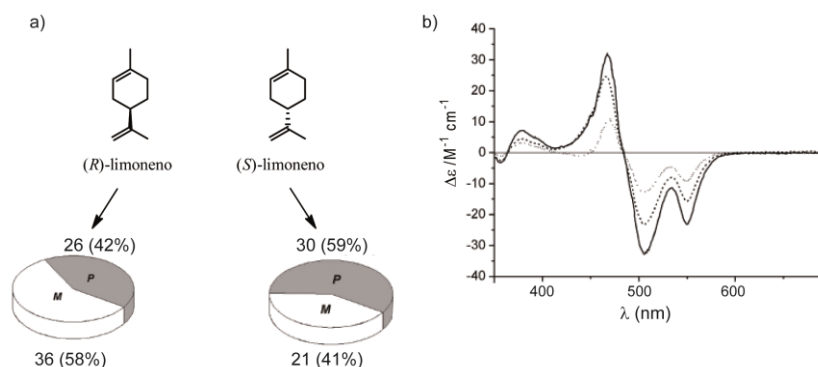


Figura 13. (a) Estructura química del disolvente quiral (*R*)-limoneno y (*S*)-limoneno y gráfico estadístico mostrando la proporción de hélices *P* y *M* presentes en el agregado formado en cada enantiómero de limoneno y observado por AFM. (b) Espectro CD dependiente de la velocidad de enfriamiento desde 100°C hasta 20°C a 80°C/h (línea continua) y 300°C/h (línea discontinua), y enfriamiento no controlado (línea de puntos) de la PBI **7** (1×10^{-4} M) en (*R*)-limoneno.

Junto a las estrategias ya mencionadas en esta Memoria para conseguir estructuras helicoidales en procesos supramoleculares, existen dos métodos muy utilizados para generar fenómenos de amplificación de quiralidad. Estos dos métodos se conocen por el nombre de “sargentos y soldados” (SaS) y “reglas de mayoría” (MR). En los experimentos de “sargentos y soldados”, la adición de un pequeño número de unidades quirales (sargentos) condiciona el ensamblaje de un gran número de unidades aquirales (soldados) dando lugar a hélices orientadas preferentemente en un solo sentido. En cambio, el proceso de “reglas de mayoría” se observa cuando en una mezcla de enantiómeros, un pequeño exceso de uno de ellos es capaz de dirigir la helicidad del otro. Como se ha dicho anteriormente, la detección de un fenómeno de amplificación de quiralidad se consigue generalmente mediante CD o $[\alpha]_D$. De esta manera, la intensidad de la señal de dicroica a una longitud de onda determinada o el $[\alpha]_D$, en función de la cantidad de entidad quiral añadida a una disolución, debe conducir a una relación no lineal.

El grupo del profesor Aida ha descrito un ejemplo de gran relevancia en el que se investiga la amplificación de quiralidad por medio de un experimento de sargentos

y soldados entre dos hexa-*peri*-benzocoronenos (HBC) **8** y **9** (Figura 14).⁴⁶ La incorporación de grupos norbornano en la estructura del HBC anfílico **8** conlleva la obtención de estructuras helicoidales supramoleculares como una mezcla de estructuras orientadas hacia la derecha y hacia la izquierda.⁴⁷ Sin embargo, el autoensamblaje del HBC **9**, dotado con un centro estereogénico adicional, da lugar a nanotubos e hilos sin helicidad.

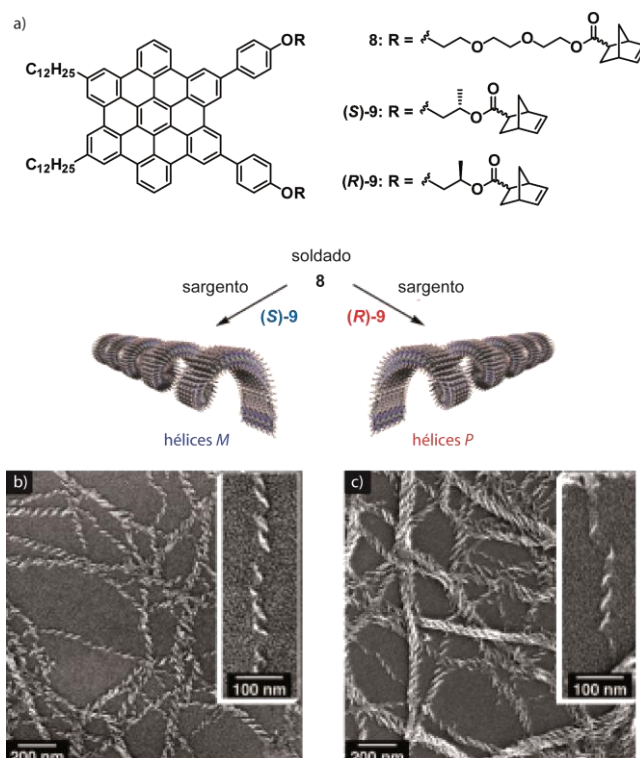


Figura 14. (a) Estructura química de los HBCs **8**, (S)-**9** y (R)-**9** e imágenes de SEM de los nanoserpentines obtenidos en el coensamblaje de **8** ($0.1 \mu\text{M}$) y un 20% de (S)-**9** (b) o 20% de (R)-**9** (c) en diclorometano, por difusión con dietiléter, enfriamiento y posterior ROMP.

Cuando se adicionan pequeñas cantidades del compuesto **9** sobre **8** es posible dirigir la quiralidad del proceso de autoensamblaje. Así, se observa que la adición del compuesto (S)-**9** sobre **8** da lugar a estructuras tubulares con helicidad *M*, obteniéndose la helicidad contraria cuando se adiciona el HBC (R)-**9** (Figura 14).

⁴⁶ Yamamoto, T.; Fukushima, T.; Kosaka, A.; Jin, W.; Yamamoto, Y.; Ishii, N.; Aida, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1672.

⁴⁷ Yamamoto, T.; Fukushima, T.; Yamamoto, Y.; Kosaka, A.; Jin, W.; Ishii, N.; Aida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14337.

Además, con el fin de mejorar la robustez de estas morfologías, el coensamblaje se polimeriza utilizando una metátesis con apertura de anillo (ROMP) comprobándose por SEM y TEM la preservación de la estructura del coensamblaje durante la polimerización (Figura 14). El coensamblaje de **8** con hasta un 20% de (*S*)- o (*R*)-**9** conduce a la formación de helices opuestas de acuerdo con la información quiral contraria presente en ambos compuestos. Sin embargo, al utilizar fracciones molares de **9** por encima del 50%, la presencia de agregados con un único sentido de hélice se mantiene pero también se forman productos indeseados como nanotubos y fibras.

Los experimentos de “sargentos y soldados” llevados a cabo en disolución y monitorizados por CD y UV-vis permiten obtener información muy útil acerca del proceso de amplificación de quiralidad (Figura 15). Las señales de CD resultan contrarias para el coensamblaje de **8** con (*S*)-**9** o con (*R*)-**9** y muestran un cambio en la intensidad de dichas señales en función de la fracción molar de **9**. La variación de esta intensidad presenta una tendencia no lineal con respecto a la fracción molar de **9** hasta un valor del 10% lo que indica que solo es necesario un 10% de sargento **9** para conseguir la agregación dirigida en un solo sentido (Figura 15). Este experimento pone de manifiesto la presencia de un proceso de amplificación de quiralidad en el que el compuesto **9** actuaría como sargento obligando a los soldados, compuesto **8**, a ordenarse preferentemente en un sentido.

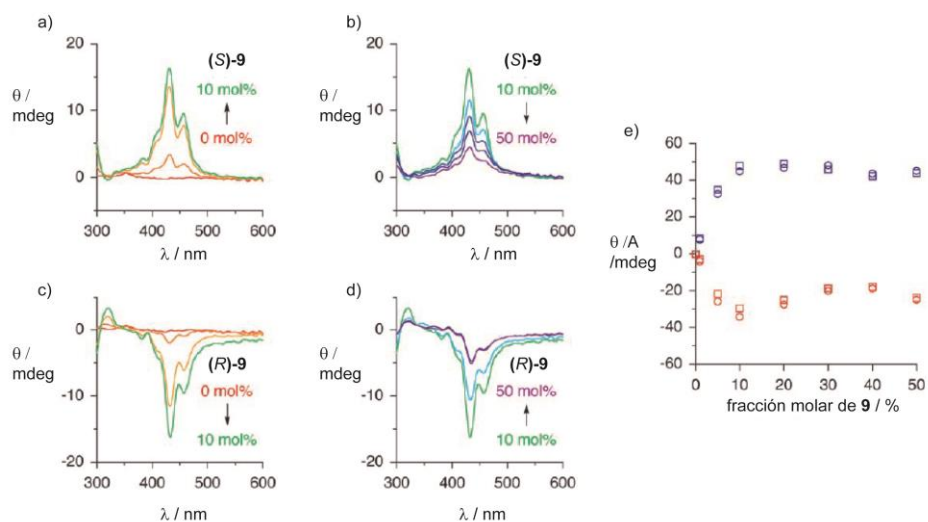


Figura 15. Espectros CD de los agregados supramoleculares obtenidos en el coensamblaje de **8** y (*S*)-**9** (a-b) o (*R*)-**9** (c-d) en dietileter/diclorometano (100:1; 30 μM) a 20°C, *l*=1 cm. (e) Variación de la relación entre la señal CD y la absorbancia en función de la fracción molar de (*S*)-**9** (azul) y (*R*)-**9** (rojo) a 431 nm (círculos) y 457 nm (cuadrados).

El mecanismo mediante el cual se produce la transferencia de información quiral desde el nivel molecular al supramolecular puede determinar las propiedades del polímero supramolecular y su posible función/aplicación, por lo que la investigación de la influencia de ciertos factores, como la concentración o la temperatura, en estos procesos es de gran importancia. En los polímeros supramoleculares sintéticos, la amplificación de quiralidad obtenida por experimentos de “sargentos y soldados” o “reglas de mayoría” se da principalmente en sistemas que siguen un mecanismo de polimerización supramolecular cooperativo. Sin embargo, existen excepciones en las que se han podido seguir estos experimentos en autoensamblajes formados a través de un mecanismo isodésmico.^{48,49,50} Tal es el caso de las coronenbisimidias (CBIs) **10** y **11**, aquiral y quiral, respectivamente, descritas por el grupo del profesor George (Figura 16).⁵¹ La presencia de centros quirales en las cadenas laterales dirige la organización de la CBI **11** en MCH hacia la formación de hélices orientadas en un solo sentido tal y como se demuestra por CD y AFM. Experimentos a temperatura variable en los que se monitoriza la fracción de agregado en función de la intensidad de señal dicroica, en el caso del compuesto quiral **11**, o la intensidad de absorbancia para el compuesto aquiral **10**, conducen a curvas sigmoidales que indican que la polimerización supramolecular de ambos compuestos sigue un mecanismo isodésmico.⁵²

En un experimento de “sargentos y soldados”, diferentes cantidades de la CBI quiral **11** son coensambladas con la aquiral **10**. Estudios de CD y UV-vis (2.5×10^{-5} M) muestran una variación no lineal del factor de anisotropía g en función de la cantidad de sargento **11** añadida y una señal dicroica máxima al añadir un 50% de sargento (Figura 16). Este valor tan alto sugiere que el proceso de amplificación de quiralidad entre estos dos compuestos es muy débil. Al llevar a cabo otro experimento de “sargentos y soldados” a mayor concentración (1×10^{-4} M), la cantidad necesaria para la ordenación quiral en un solo sentido resulta ser de un 30%. Este resultado indica que el grado de amplificación de quiralidad aumenta al

⁴⁸ Palmans, A. R. A.; Vekemans, J. A. J. M.; Havinga, E. E.; Meijer, E. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2648.

⁴⁹ Brunsveld, L.; Lohmeijer, B. G. G.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W. *Chem. Commun.* **2000**, 2305.

⁵⁰ van Gestel, J.; Palmans, A. R. A.; Titulaer, B.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5490.

⁵¹ Kulkarni, C.; Munirathinam, R.; George, S. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11270.

⁵² Smulders, M. M. J.; Nieuwenhuizen, M. M. L.; de Greef, T. F. A.; van der Schoot, P.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 362.

aumentar la concentración y demuestra la influencia de la concentración en el experimento de “sargentos y soldados” y, por tanto, en la transferencia de la información quiral.

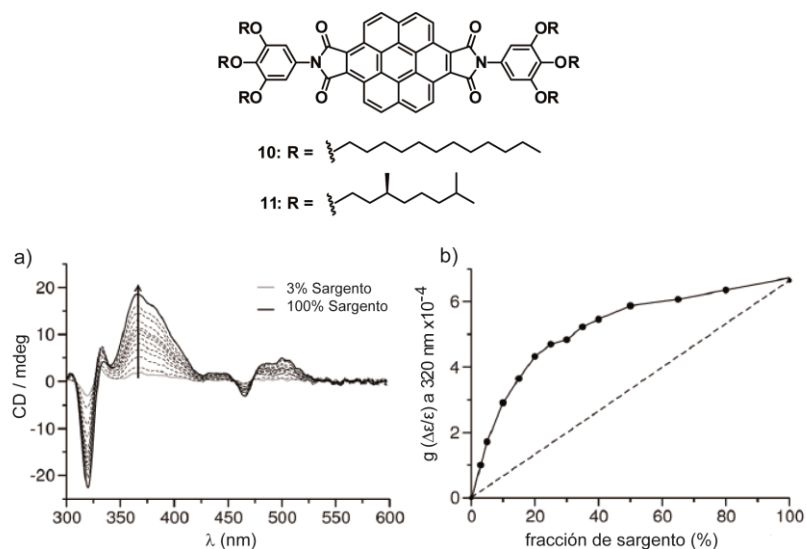


Figura 16. Estructura química de las CBI **10** y **11**. (a) Experimento de “sargentos y soldados” sobre el coensamblaje de **10** y **11** (MCH, 2.5×10^{-5} M) por CD. (b) Variación del factor de anisotropía (320 nm) en función de la fracción de sargento.

Otro factor a tener en cuenta en los procesos de polimerización supramolecular y en los estudios de amplificación de quiralidad es el de la temperatura. En este punto resultan de gran interés los trabajos realizados por el grupo del profesor Meijer.^{4,53} En uno de sus artículos más conocidos en este área se describe la dependencia del fenómeno de amplificación de quiralidad de ciertas bencenotricarboxamidas (BTAs) con la temperatura.⁵⁴ El estudio se realiza sobre las BTAs quirales (*S*)- y (*R*)-**12** y aquiral **13** (Figura 17), las cuales autoensamblan siguiendo un mecanismo cooperativo, al contrario que el ejemplo anteriormente descrito en el que el mecanismo era isodésmico. Para cuantificar el fenómeno de amplificación de quiralidad, en este grupo utilizan un modelo adaptado al descrito

⁵³ Smulders, M. M. J.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *130*, 606.

⁵⁴ Smulders, M. M. J.; Pilot, 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.* **2009**, *132*, 611.

por van Gestel⁵⁵ para fenómenos de “sargentos y soldados” y “reglas de mayoría”. En este modelo se tienen en cuenta dos penalizaciones energéticas: por un lado la penalización de hélice contraria (*helix reversal penalty*, HRP) que surge cuando se forma un fragmento de helicidad opuesta al fragmento de hélice ya formado, y por otro lado la penalización por incompatibilidad (*mismatch penalty*, MMP) que aparece cuando se da la incorporación de un monómero quiral en un agregado helicoidal de helicidad distinta a la preferida por este tipo de monómero. Mediante diferentes experimentos de “sargentos y soldados” y “reglas de mayoría” por CD con mezclas de las diferentes BTAs a distintas temperaturas, se extraen los correspondientes valores de HRP y MMP para cada temperatura (Figura 17). Combinando los resultados extraídos en los experimentos de SaS y MR a diferentes temperaturas se pueden obtener ciertas conclusiones. Por un lado, la pequeña disminución de la HRP con el aumento de la temperatura sugiere que los enlaces de hidrógeno intermoleculares continúan dirigiendo la helicidad de los agregados haciendo energéticamente desfavorable la formación de la hélice contraria. Sin embargo, la disminución de la MMP sugiere que las interacciones estéricas desfavorables de los centros estereogénicos presentes en las cadenas alquílicas laterales resultan menos importantes al aumentar la temperatura. A temperaturas altas, las moléculas están lo suficientemente lejos como para que se reduzcan las interacciones estéricas desfavorables entre las cadenas laterales, mientras los enlaces de hidrógeno permanecen operativos. En los “sargentos y soldados”, un menor valor de MMP sugiere que la incorporación de la molécula “sargento” en un agregado con helicidad contraria se ve desfavorecido. Esto implica que a temperaturas elevadas una fracción alta de moléculas “sargento” queda incapacitada en su papel de director quiral. Alternativamente, para las reglas de mayoría, un menor valor de MMP indica que una fracción grande del enantiómero en defecto es incorporado a un agregado del enantiómero en exceso con la correspondiente helicidad. Por lo tanto, un aumento de temperatura resulta perjudicial para la obtención de procesos de amplificación de quiralidad en los experimentos de “sargentos y soldados” pero beneficioso en los de “reglas de mayoría”.

Estos resultados, los más completos hasta el momento respecto a fenómenos de amplificación de quiralidad en polímeros supramoleculares, muestran el fuerte efecto de la temperatura en el grado de amplificación de quiralidad que además

⁵⁵ van Gestel, J.; van der Schoot, P.; Michels, M. A. J. *Macromolecules* **2003**, *36*, 6668.

resulta ser contrario en los dos fenómenos de amplificación: aumentando la temperatura se debilita el fenómeno de “sargentos y soldados” mientras que se ve reforzado el de las “reglas de mayoría”.

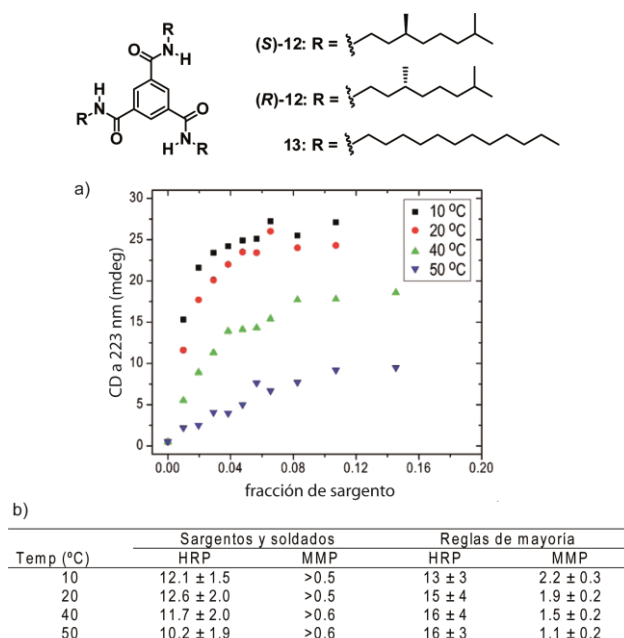


Figura 17. Estructura química de las BTAs (S)-12, (R)-12 y 13. (a) Intensidad de la señal dicroica a 223 nm en función de la fracción de sargento a cuatro temperaturas distintas y a una concentración 2.0×10^{-5} M en MCH. (b) HRP y MMP (ambas en kJmol^{-1}) obtenidas a partir de los correspondientes ajustes de los “sargentos y soldados” y las “reglas de mayoría”.

La obtención de polímeros supramoleculares con una función específica parte de un buen diseño molecular del esqueleto de autoensamblaje, por lo que resulta necesario conocer los factores estructurales implicados en el proceso de polimerización supramolecular y en los fenómenos de amplificación de quiralidad. Como consecuencia, es importante evaluar la influencia de la magnitud de las diferentes interacciones supramoleculares en el mecanismo de polimerización supramolecular para cuantificar así el balance necesario entre las diferentes fuerzas no covalentes, las cuales se encuentran relacionadas con la estructura molecular. Dentro de este contexto y relacionado estructuralmente con el ejemplo anterior, en nuestro grupo de investigación se ha realizado el estudio del ensamblaje supramolecular de una serie de OPEs radiales derivados de

tricarboxamidas (OPE-TAs), quirales (**S**)-**14** y (**R**)-**14**, y aquiral **5** (ya mencionada anteriormente en esta sección, ver figura 11 y 18).^{42,56} Al igual que las BTAs anteriormente descritas, la polimerización supramolecular de estos compuestos sigue un mecanismo cooperativo. Como ya se ha comentado para el caso de la OPE-TA aquiral **5**, los estudios teóricos DFT a nivel MPWB1K/6-31G** demuestran la capacidad de estas OPE-TAs para formar estructuras helicoidales por medio de interacciones π - π y enlaces de hidrógeno intermoleculares siguiendo un mecanismo de polimerización supramolecular cooperativo. Mediante experimentos de “sargentos y soldados” y “reglas de mayoría” se evalúa la capacidad de estos sistemas para inducir procesos de amplificación de quiralidad. En el experimento de “sargentos y soldados”, la adición de cantidades crecientes de (**S**)-**14** o (**R**)-**14** (sargento) sobre una disolución en MCH de la tricarbocamida aquiral **5** (soldado) manteniendo constante la concentración total conduce a una dependencia no lineal de la señal dicroica con la cantidad del sargento quiral (**S**)-**14** o (**R**)-**14** (Figura 18). Este resultado implica un fenómeno de amplificación de quiralidad en el que tan solo un 20% de la molécula quiral (**S**)-**14** o (**R**)-**14**, es suficiente para conseguir que la helicidad de los agregados columnares formados por la OPE-TA aquiral **5** sea de un solo tipo. Por otro lado, el experimento de “reglas de mayoría” de las dos OPE-TAs quirales (**S**)-**14** y (**R**)-**14**, muestra la dependencia no lineal observada en la variación de las dos bandas del espectro de CD (Figura 18). Esta variación es una prueba inequívoca de un fenómeno de amplificación de quiralidad. La formación de un tipo de helicidad se mantiene hasta un exceso enantiomérico tan bajo como del 43%). Esto significa que en una mezcla de los enantiómeros (**S**)-**14** y (**R**)-**14** con una composición 28.5% y 71.7%, respectivamente, solo un tipo de helicidad predomina. Por lo tanto, la participación de un esqueleto aromático de mayor tamaño en las OPE-TAs respecto de las BTAs proporciona de igual forma estructuras helicoidales formadas a través de un mecanismo cooperativo y capaces de producir fenómenos de amplificación de quiralidad. Esta diferencia estructural no condiciona en gran medida el proceso de polimerización supramolecular llevado a cabo, aunque una comparación en mayor detalle mediante estudios adicionales podría permitir obtener conclusiones interesantes acerca de la influencia del balance de interacciones supramoleculares en la polimerización supramolecular.

⁵⁶ Garcia, F.; Korevaar, P. A.; Verlee, A.; Meijer, E. W.; Palmans, A. R. A.; Sanchez, L. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8674.

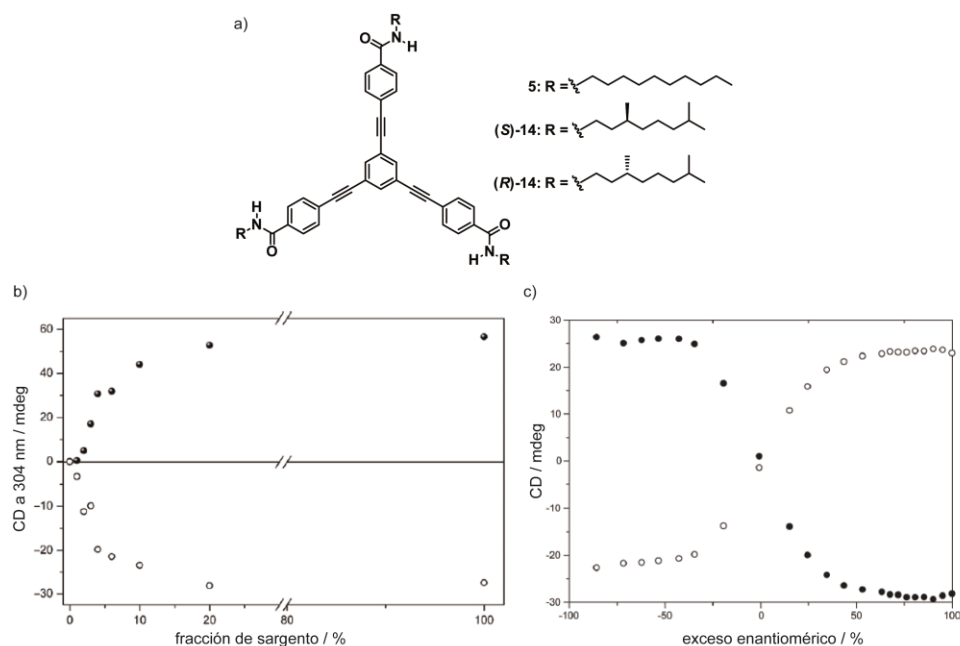


Figura 18. (a) Estructura química de las OPE-TAs. (b) Experimentos de “sargentos y soldados” (MCH, 298 K, 1×10^{-5} M) de las mezclas del compuesto aquiral **5** y el compuesto quiral (**S**)-**14** (parte superior) o (**R**)-**14** (parte inferior). (c) Experimentos de “reglas de mayoría” a 304 nm (círculos blancos) y 280 nm (círculos negros) a partir de la adición de (**S**)-**14** sobre (**R**)-**14** (MCH, 293 K, 1.2×10^{-5} M). El 100% de exceso enantiomérico corresponde a (**S**)-**14**.

2.2 ORGANOGELÉS

Otro objetivo de esta Tesis doctoral ha sido la síntesis de moléculas orgánicas capaces de formar geles. Los geles han sido ampliamente utilizados durante décadas en multitud de formas. Muchos de ellos, como el champú, la pasta de dientes o las lentes de contacto, se encuentran en la vida cotidiana y son altamente reconocidos. La mayor parte de los geles comercializados hoy en día se preparan a partir de polímeros covalentes. Sin embargo, como ya se ha dicho en la Introducción de esta Memoria, los geles formados a partir de polímeros supramoleculares presentan ciertas ventajas frente a los covalentes, derivadas principalmente de la reversibilidad del proceso de polimerización supramolecular.¹¹ Por este motivo, son muchos los investigadores que tratan de encontrar los fundamentos teóricos implicados en el proceso de gelificación supramolecular con el fin de modular las propiedades de estos geles y dirigir así su

formación hacia un uso concreto. Algunos ejemplos relevantes sobre la aplicación y estudio de organogeles se recogen a continuación.

Un uso interesante de los geles es su empleo como catalizador en ciertas reacciones. Los geles supramoleculares se presentan como candidatos ideales en el área de los catalizadores por diversas razones: 1) pueden comportarse como soportes catalíticos con grandes superficies activas y pueden ser eliminados del medio de reacción por simple filtración; 2) su formación es reversible lo que permite modular la capacidad catalítica; 3) las fibras que forman los geles presentan una disposición ordenada de moléculas de gelador, que en el caso de los grupos catalíticos puede resultar en una mejora de la eficiencia asociada con la cooperatividad a lo largo de las unidades catalíticas o con las restricciones conformacionales.

En un trabajo descrito por el grupo del profesor Miravet se muestra el empleo de los geles supramoleculares como catalizadores básicos en la reacción de Henry o reacción nitroaldólica.⁵⁷ Esta reacción de tipo aldólica transcurre entre un aldehído o una cetona y un nitroalcano primario o secundario y puede catalizarse en presencia de base. En este trabajo se lleva a cabo la reacción de Henry dentro del gel formado por el compuesto **15** a temperaturas por encima y por debajo de la temperatura de transición gel-disolución. Para su comparación, también se lleva a cabo esta reacción en presencia de una disolución de compuesto **16**. Este compuesto, análogo de **15**, es incapaz de formar geles pero es soluble en el medio de reacción (Figura 19). La elección de los compuestos **15** y **16** viene determinada por la presencia de grupos *L*-prolina, los cuales podrían actuar como catalizadores básicos de dicha reacción. Los resultados recogidos en la tabla (Figura 19) indican que la conversión cuantitativa del aldehído al correspondiente nitroaldol solo ocurre en presencia del gel. Cuando la reacción se realiza a una temperatura en la que el gel de **15** no se forma o en la disolución del compuesto **16**, la conversión se produce con un rendimiento mucho menor y se observa la aparición de dos productos secundarios resultado de la deshidratación y de la adición conjugada al nitroalqueno. Estos resultados son consecuencia de la capacidad catalítica de los derivados de *L*-prolina. Se deduce, por tanto, que la activación del compuesto **15** como catalizador para la reacción de Henry se genera a través de la formación del gel correspondiente, donde la disposición de los grupos de *L*-prolina dentro de las fibras del gel confiere una mayor basicidad a este compuesto aumentando su

⁵⁷ Rodríguez-Llansola, F.; Escuder, B.; Miravet, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11478.

capacidad catalítica. Este hecho muestra el aumento de la capacidad catalítica como resultado de la mejora de ciertas propiedades (basicidad en este caso) a través del fenómeno de agregación supramolecular. Además, la naturaleza reversible de los geles supramoleculares permite la regulación de la capacidad catalítica a través de pequeños cambios en la temperatura, los cuales producen la formación o disociación del gel. En este trabajo se demuestra cómo la gelificación supramolecular puede usarse en el desarrollo de sistemas con propiedades catalíticas, las cuales no se encuentran presentes en disolución.

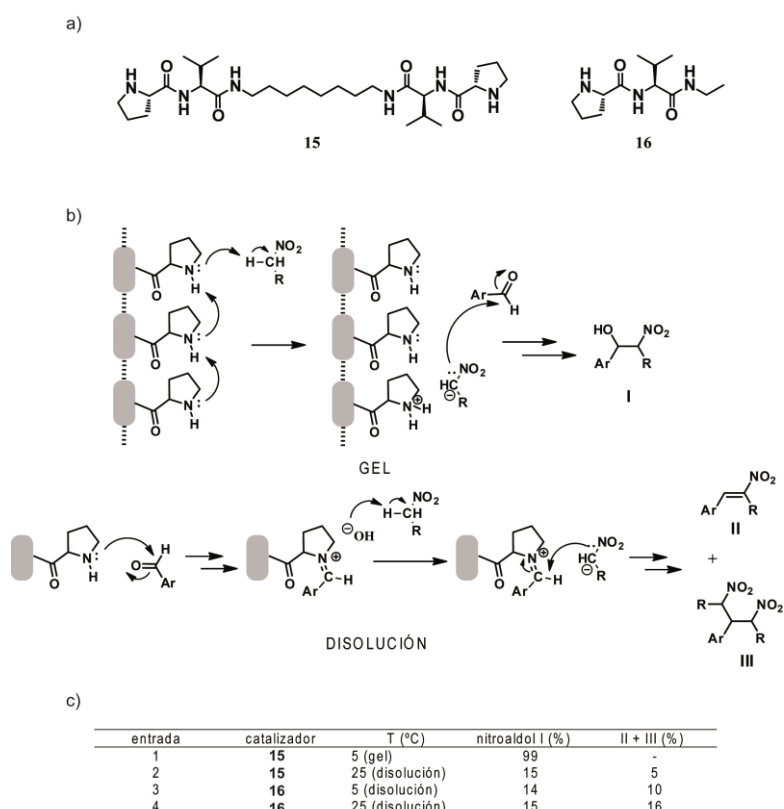


Figura 19. (a) Estructura química de los catalizadores derivados de L-prolina **15** y **16**. (b) Representación esquemática de la reacción de Henry en medio gel y en disolución. (c) Rendimientos obtenidos en la reacción de Henry entre nitroetano y 4-nitroaldehído (130 mM) en presencia del catalizador **15** (13 mM) o **16** (26 mM). Volumen total = 1.3 mL, tiempo de reacción = 48 h.

La incorporación de estructuras aromáticas en ciertas moléculas capaces de autoensamblar formando estructuras unidimensionales, posibilita la interacción

entre dichas estructuras originando geles útiles como materiales en electrónica orgánica o sensores. La presencia de sistemas π -conjugados facilita la transferencia de propiedades moleculares relevantes al nivel macroscópico a lo largo de la dirección en la que se producen las interacciones π - π . Por este motivo, la transición gel-disolución en estos sistemas puede repercutir de manera muy importante en las propiedades inherentes en cada uno de los estados, tanto gel como disolución, permitiendo así modular las características del material. En nuestro grupo de investigación se ha descrito un derivado de perilendicarboxamida ciclada (NPDC **17**) capaz de formar organogeles en tolueno (Figura 20).⁵⁸ La unidad de perileno ciclada proporciona propiedades emisoras de luz al material resultante. Con el fin de comprobar la influencia del estado de agregación en las propiedades de emisión de este compuesto, en nuestro grupo de investigación, en colaboración con el grupo del profesor Ajayaghosh, se ha estudiado la emisión de fluorescencia del compuesto **17** bajo diferentes condiciones experimentales (Figura 20).

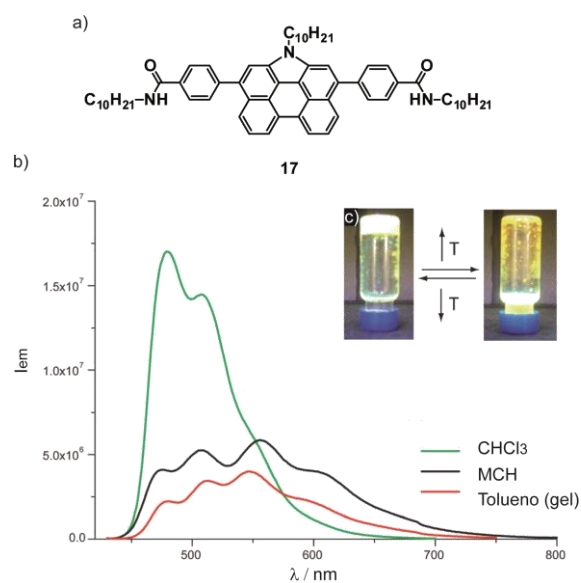


Figura 20. (a) Estructura química del NPDC **17**. (b) Espectro de emisión de **17** en CHCl₃ (línea verde), MCH (línea negra) y del gel en tolueno (línea roja). (c) Imagen de la transición gel-disolución del organogel formado por **17** e iluminado a 360 nm.

⁵⁸ Garcia, F.; Buendia, J.; Ghosh, S.; Ajayaghosh, A.; Sanchez, L. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 9278.

La emisión de fluorescencia en disoluciones diluidas de **17** en cloroformo o tolueno, condiciones en las que el compuesto **17** se encuentra molecularmente disuelto, muestra dos máximos intensos a 479 y 508 nm. Sin embargo, la agregación experimentada por este compuesto en MCH o en el organogel obtenido en tolueno, produce cambios drásticos en el correspondiente espectro de emisión. En estado agregado, la emisión cubre un rango muy amplio de la región espectral y exhibe tres máximos principales a 480, 512 y 546 nm junto con una emisión residual que se expande hasta los 700 nm. El rendimiento cuántico del agregado (0.12) junto con las coordenadas de cromaticidad (0.26; 0.40), muy próximas a la de la luz blanca (0.33; 0.33), hacen de este material un candidato muy interesante para la preparación de dispositivos emisores de luz.

Como ya se ha visto, las propiedades de los geles supramoleculares hacen de ellos buenos candidatos para multitud de aplicaciones, sin embargo, hoy en día no se conocen con exactitud los requisitos estructurales necesarios en el diseño de organogeladores. Por tanto, la investigación de los procesos de gelificación y de la influencia de la quiralidad en dichos procesos adquiere gran interés actualmente. Un ejemplo muy interesante es el descrito por el grupo del profesor Feringa en el que se estudia el fenómeno de amplificación de quiralidad en medio gel a través de un experimento de “sargentos y soldados”.⁵⁹ En este trabajo se describe el coensamblaje entre dos interruptores moleculares quirales de diariletano **18** ó **19** y uno aquiral, **20** (Figura 21). En experimentos separados, tanto el interruptor **18** como el **19** agregan formando hélices orientadas en un solo sentido en estado gel y de helicidad opuesta en ambos casos, mientras que en disolución no se observa helicidad.⁶⁰ Sin embargo, el autoensamblaje del compuesto aquiral **20** conduce a una mezcla racémica de hélices *P* y hélices *M* incluso en estado gel. Cuando se lleva a cabo el coensamblaje de **18** ó **19** con **20** en estado gel, la señal dicroica se amplifica con respecto a la obtenida en los geles de **18** ó **19** por separado, e incluso, respecto a la resultante del correspondiente coensamblaje en disolución (Figura 21). Una vez conseguida la amplificación de quiralidad en el coensamblaje de estos sistemas en estado gel, es posible bloquear esta información quiral a nivel molecular realizando un cierre fotoquímico de anillo. En un experimento de “sargentos y soldados” se añaden cantidades crecientes de **18** ó **19** a un gel de **20**

⁵⁹ de Jong, J. J. D.; Tiemersma-Wegman, T. D.; van Esch, J. H.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13804.

⁶⁰ de Jong, J. J. D.; Lucas, L. N.; Kellogg, R. M.; van Esch, J. H.; Feringa, B. L. *Science* **2004**, *304*, 278.

en tolueno y se miden los espectros de CD. Paralelamente, las mezclas se someten a ciclos de calentamiento-enfriamiento, seguido de un envejecimiento a -18°C . Los geles obtenidos son irradiados con luz UV, el disolvente es eliminado y los residuos se analizan por HPLC quiral. Según los resultados obtenidos por HPLC quiral, para una relación 1:1 entre aquiral **20**/quiral **18** ó **19**, se obtiene una estereoselectividad (94% ee para ambos) equivalente a la obtenida con los geles quirales solos (96% ee). Además, la disminución de la intensidad de la señal dicroica con el aumento de la proporción de **20** en la mezcla, concuerda con la disminución del exceso enantiomérico en el mismo sentido. Ambas disminuciones siguen una tendencia no lineal lo que pone de manifiesto un fenómeno de amplificación de quiralidad en el que la presencia de **18** ó **19** (sargentos) induce la agregación de **20** en una conformación helicoidal orientada en un solo sentido (Figura 21). Esto demuestra que la amplificación de la quiralidad puede extrapolarse más allá del polímero supramolecular, incluso en un gel supramolecular, por lo que la presencia de quiralidad podría determinar las propiedades del gel como material y por tanto sus posibles aplicaciones o usos.

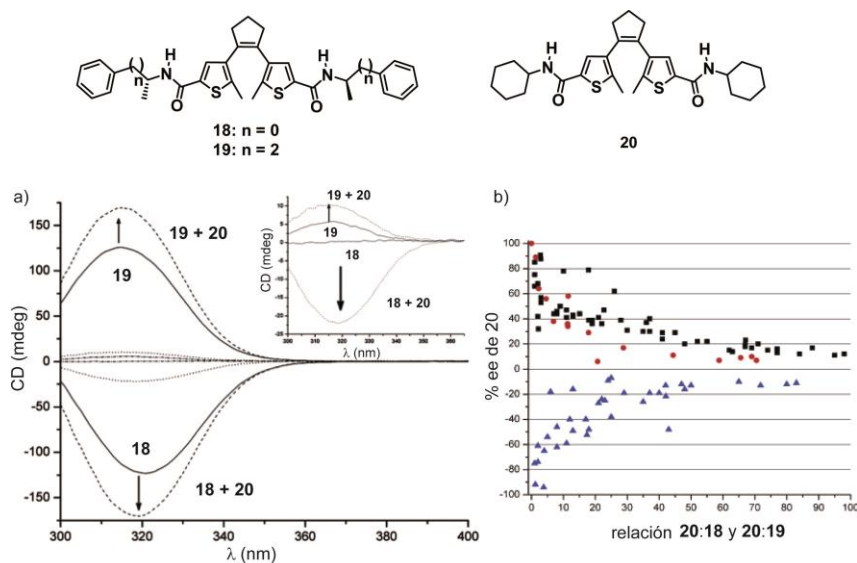


Figura 21. Estructura química de los interruptores moleculares **18**, **19** y **20**. (a) Espectro CD de la disolución 0.3 M (detalle) y el gel 1.2 M de **18** (línea continua, señal negativa) y de **19** (línea continua, señal positiva) en tolueno y adición de hasta 1 equivalente de **20** (el cambio se produce según el sentido de la flecha). (b) Exceso enantiomérico observado de **20** irradiado con luz para diferentes relaciones de soldado **20** y sargento **18** (■) o **19** (▲) determinado por HPLC quiral. La señal máxima de CD (●) se asigna como un 100% a una relación 1:1.

Antecedentes

Y así, la información extraída de los procesos de amplificación de quiralidad teniendo en cuenta el diseño estructural de los compuestos, el estudio de los mecanismos de autoensamblaje y los posibles procesos de gelificación de los mismos, podría contribuir a un mayor conocimiento de los fenómenos de transferencia de quiralidad y a la elucidación de la presencia de homoquiralidad en la naturaleza.

3. OBJETIVOS

El objetivo general de la presente Memoria consiste en el estudio del proceso de polimerización supramolecular de diversos compuestos capaces de autoensamblar formando agregados altamente organizados. Dentro de este objetivo general, un propósito más ambicioso se centra en el estudio de la influencia de la quiralidad molecular en la quiralidad supramolecular y, por tanto, en los procesos de transferencia y amplificación de quiralidad. Como ya se ha descrito anteriormente, estos fenómenos relacionados con la quiralidad están influidos por diversos factores. Así, el control de estos factores puede conducir a una mejor comprensión de dichos procesos. Las diferencias estructurales de los compuestos descritos en esta Memoria determinan la quiralidad presente en las moléculas y, como consecuencia, la transferencia de la quiralidad desde el nivel molecular al supramolecular. Tomando como referencia este criterio, el apartado de Discusión de resultados se ha dividido en dos partes atendiendo a la diferente geometría de las moléculas que se describen en cada una de ellas (Figura 22).

En ambas partes se describe la síntesis de una serie de moléculas que difieren en su geometría y/o la naturaleza o disposición de los elementos quirales. Estas diferencias, junto con el distinto balance de interacciones no covalentes participantes (entre las que se encuentran las interacciones π - π y los enlaces de hidrógeno) permiten realizar un estudio detallado de la repercusión de estos elementos en los procesos de autoensamblaje y en su correspondiente transferencia de quiralidad, tanto en disolución como sobre superficies.

En la primera parte, las moléculas que se plantean presentan una geometría radial, rectangular o triangular, mientras que en la segunda parte, las moléculas objeto de estudio corresponden a moléculas lineales.

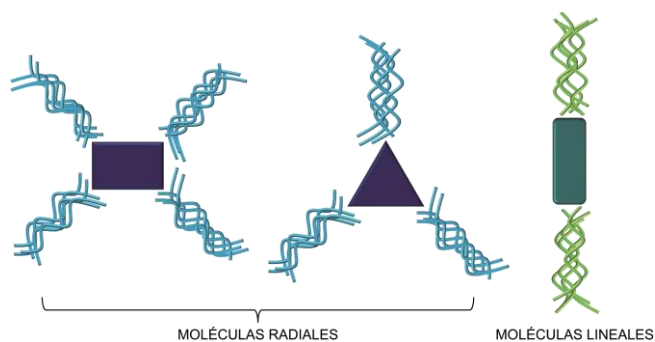


Figura 22. Representación esquemática de las moléculas radiales, rectangulares y triangulares, y de las moléculas lineales descritas en el apartado de Discusión de resultados. Las formas geométricas interiores simbolizan los esqueletos aromáticos centrales presentes en las moléculas de esta Memoria, y las líneas, las cadenas periféricas que los decoran.

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 MOLÉCULAS RADIALES

Como ya se ha mencionado en la Introducción, la obtención de polímeros supramoleculares requiere la participación de diversas interacciones no covalentes. La superficie π en los oligo(fenileno) (OPE) facilita su autoensamblaje a través de interacciones π - π dando lugar a sistemas π conjugados de interés en la integración de materiales orgánicos en dispositivos optoelectrónicos. Por este motivo, se ha escogido la unidad de 1,2-difenilacetileno como bloque de construcción de las tres familias de moléculas de esta sección dedicada a moléculas con geometría radial. En esta parte de la Memoria se pretende evaluar la influencia de la incorporación de sustituyentes quirales en estructuras de tipo OPE y su posición dentro de dichas estructuras, así como la influencia del balance de interacciones no covalentes, con el objetivo de estudiar su autoensamblaje y la transferencia de quiralidad desde el nivel molecular al supramolecular.

La primera familia consiste en una serie de moléculas anfifílicas derivadas de OPE con geometría rectangular en las que la información quiral se encuentra en cadenas parafínicas o en cadenas de naturaleza polar. En la segunda familia de compuestos, los OPEs presentan una geometría triangular y se encuentran funcionalizadas con cadenas alquílicas quirales. En estos OPEs se ha cambiado tanto la posición del centro estereogénico dentro de la cadena periférica como su configuración absoluta. Por último, la tercera familia de moléculas consiste en derivados de OPE con grupos amida (OPE-TA). Este tercer grupo capaz de formar enlaces de hidrógeno, se ha comparado con bencenotrisamidas (BTA) en las que la superficie π se ve disminuida y, como consecuencia, también la intensidad de las posibles interacciones π - π del correspondiente agregado (Figura 23).

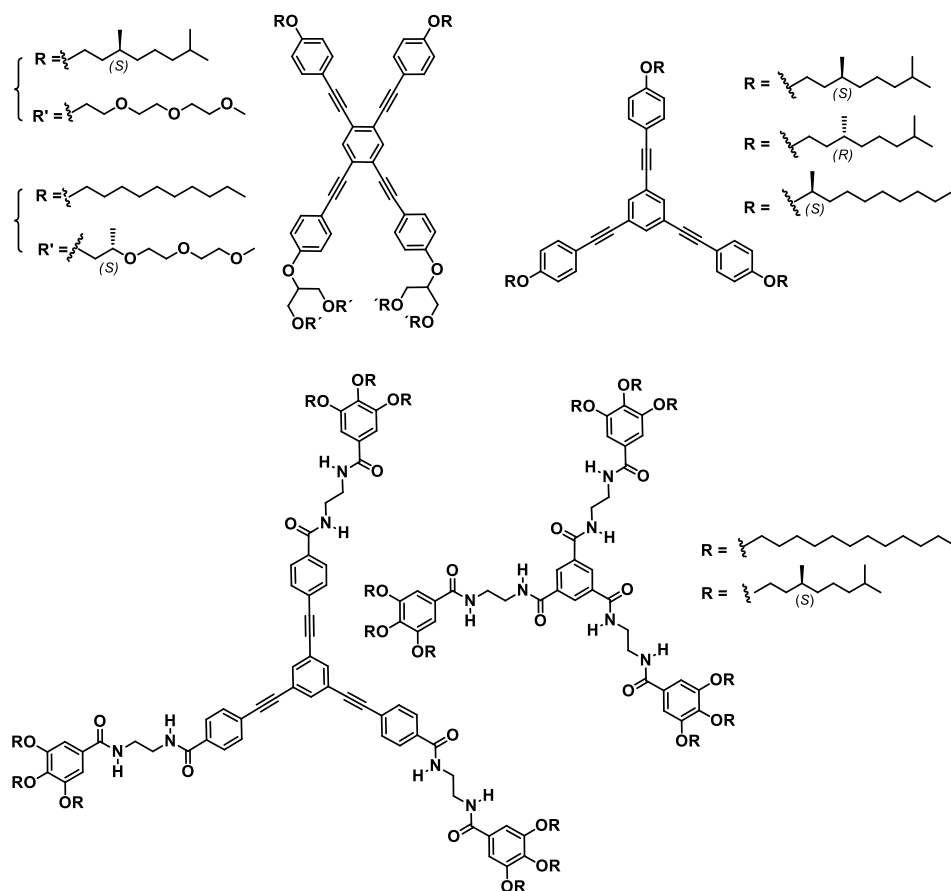


Figura 23. Estructura química de los OPEs rectangulares y triangulares, OPE-TAs y BTAs presentados en el apartado de moléculas radiales.

Las diferencias presentes en las tres familias de compuestos permiten comparar su autoensamblaje y su capacidad para transferir su quiralidad atendiendo a diferentes factores estructurales.

4.1.1 Moléculas de geometría rectangular.

La primera serie objeto de estudio en esta Memoria corresponde a los compuestos (S)-21 y (S)-22 (Figura 24). En estos compuestos, la información quiral se encuentra en cadenas de distinta naturaleza, apolar en (S)-21 o polar en (S)-22, con el propósito de estudiar las diferencias en el autoensamblaje de estas sustancias en medio acuoso.

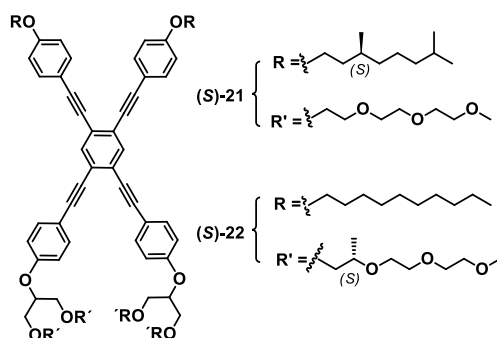


Figura 24. Estructura química de los OPEs rectangulares (S)-21 y (S)-22.

Síntesis de los oligo(fenilenetilenos) (OPE) de geometría rectangular

La obtención de los OPEs (S)-21 y (S)-22 comienza con la síntesis de los fragmentos que contienen las cadenas periféricas apolares derivadas de (*S*)-3,7-dimetiloctiloxilo o decilo (Esquema 1a). Para la síntesis del sustrato quiral, se lleva a cabo la hidrogenación catalítica de (*S*)-citronelol obteniéndose el alcohol quiral apolar (S)-23.⁶¹ Los yododerivados (S)-24 y 25,⁶² se preparan a partir de una reacción de sustitución nucleófila bimolecular (S_N2) de tipo Mitsunobu, entre el alcohol quiral (S)-23 o 1-decanol comercial, y el 4-yodofenol también comercial. A continuación, se sintetizan las cadenas periféricas polares. La cadena quiral polar (S)-28 se ha preparado utilizando el procedimiento descrito en la bibliografía (Esquema 1b)⁶³ utilizando (*S*)-2-hidroxiopropanoato de etilo como producto de partida. La síntesis de los alcoholes 31 y (S)-32 se ha llevado a cabo según un procedimiento anteriormente publicado (Esquema 1c).⁶⁴ A partir de 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno y por una doble sustitución nucleófila con trietilenglicolmonometil éter o con el alcohol quiral polar (S)-28, en presencia de hidruro sódico como base, se obtienen los compuestos 29 y (S)-30. Una hidroboración, seguida de oxidación con agua oxigenada del doble enlace conduce a los alcoholes 31 y (S)-32. Gracias a otra sustitución nucleófila entre los alcoholes previamente tosilados 33 y (S)-34 con 4-yodofenol, se obtienen los

⁶¹ van Hameren, R.; van Buul, A. M.; Castriciano, M. A.; Villari, V.; Micali, N.; Schon, P.; Speller, S.; Monsu Scolaro, L.; Rowan, A. E.; Elemans, J. A. A. W.; Nolte, R. J. M. *Nano Lett.* **2007**, *8*, 253.

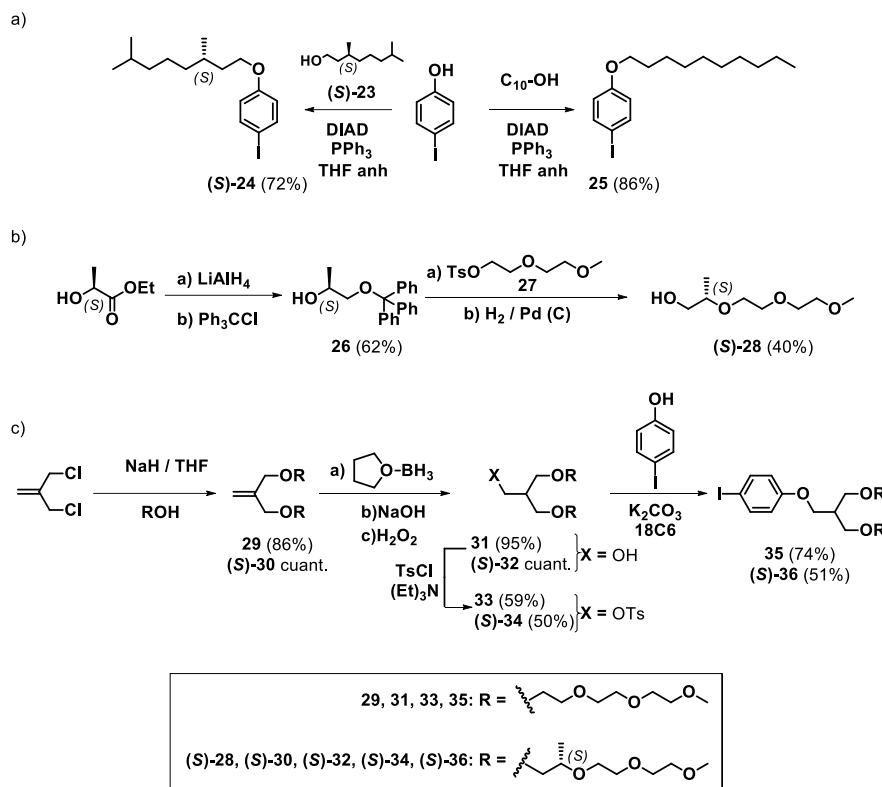
⁶² Borges, A. R.; Hyacinth, M.; Lum, M.; Dingle, C. M.; Hamilton, P. L.; Chruszcz, M.; Pu, L.; Sabat, M.; Caran, K. L. *Langmuir* **2008**, *24*, 7421.

⁶³ Peterca, M.; Percec, V.; Imam, M. R.; Leowanawat, P.; Morimitsu, K.; Heiney, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14840.

⁶⁴ Jayaraman, M.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12996.

Discusión de resultados

fragmentos aromáticos con cadenas derivadas de trietilenglicol aquiral **35** y quiral **(S)-36**.



Esquema 1. Síntesis de las cadenas periféricas apolares (a) y polares (b) y (c).

Por otro lado, la obtención del esqueleto aromático central **37** se ha llevado a cabo según el Esquema 2^{65,66} a partir de dos reacciones consecutivas de doble acoplamiento cruzado C-C catalizado por Pd de tipo Sonogashira.^{67,68} La desprotección selectiva de los alquinos terminales protegidos con el grupo trimetilsililo se realiza en medio básico siguiendo un procedimiento descrito en nuestro grupo de investigación (Esquema 2).⁶⁹ El siguiente acoplamiento cruzado

⁶⁵ Marsden, J. A.; Miller, J. J.; Shirtcliff, L. D.; Haley, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2464.

⁶⁶ Miljanić, O. Š.; Vollhardt, K. P. C.; Whitener, G. D. *Synlett* **2003**, *2003*, 0029.

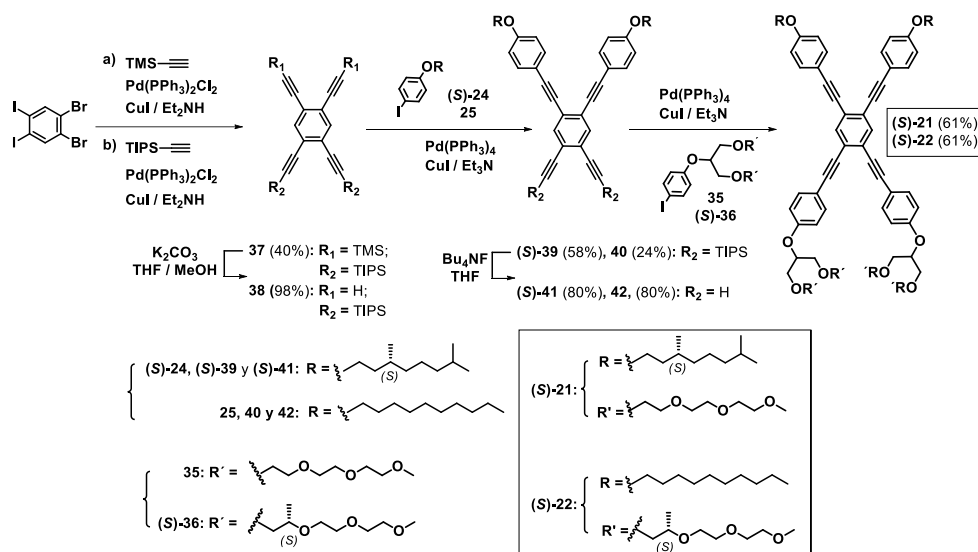
⁶⁷ Davies, A. G. *Appl. Organomet. Chem.* **1998**, *12*, 878.

⁶⁸ Uhl, W.; Bock, H. R.; Breher, F.; Claesener, M.; Haddadpour, S.; Jasper, B.; Hepp, A.

Organometallics **2007**, *26*, 2363.

⁶⁹ Fernandez, G.; Garcia, F.; Aparicio, F.; Matesanz, E.; Sanchez, L. *Chem. Commun.* **2009**, 7155.

C-C catalizado por Pd de tipo Sonogashira con el correspondiente yododerivado con cadena alifática quiral o aquiral (**(S)**-**24** y **25**, respectivamente, conduce a los compuestos (**(S)**-**39** y **40**. A continuación se desprotegen los alquinos terminales restantes para su utilización en un último acoplamiento C-C catalizado por Pd de tipo Sonogashira con los correspondientes yododerivados de trietilenglicol aquiral y quiral **35** y (**(S)**-**36**, respectivamente, para dar lugar a los compuestos finales (**(S)**-**21** y (**(S)**-**22**.



Esquema 2. Síntesis de los OPEs (**(S)**-**21** y (**(S)**-**22**.

La estructura química de todos aquellos compuestos no descritos previamente en la bibliografía ha sido confirmada mediante las técnicas espectroscópicas habituales (la caracterización completa se encuentra recogida en la parte experimental).

Autoensamblaje de los OPEs de geometría rectangular

Los estudios llevados a cabo por espectroscopía infrarroja (FTIR) revelan los primeros detalles acerca del autoensamblaje seguido por estos compuestos. En concreto, las bandas de tensión encontradas para los grupos CH_2 , proporcionan información relevante acerca del grado de interdigitación entre las cadenas parafínicas. En el OPE (**(S)**-**21** se distinguen dos vibraciones anchas a 2923 y 2869 cm^{-1} correspondientes a las bandas de tensión antisimétrica (ν_{as}) y simétrica (ν_{s}),

Discusión de resultados

respectivamente, del grupo CH₂, y en el compuesto (S)-22 estas tensiones aparecen a 2925 y 2857 cm⁻¹. Estas bandas indican que en ambos compuestos las cadenas no se encuentran en estado cristalino. Además, la banda a 1466 cm⁻¹ correspondiente a la flexión simétrica en el plano (δ) del grupo CH₂, en (S)-21 aparece desplazada a mayores ν que en (S)-22 (1462 cm⁻¹) lo que podría ser indicativo de una interdigitación más eficaz entre las cadenas alquílicas en este último compuesto (Figura 25).⁷⁰

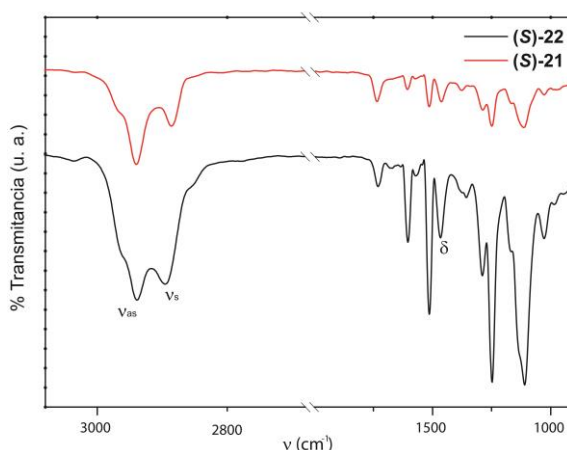


Figura 25. Espectro FTIR (neto) de los OPEs rectangulares (S)-21 y (S)-22 a temperatura ambiente.

Para conocer el mecanismo de polimerización supramolecular seguido por los compuestos (S)-21 y (S)-22, se han realizado experimentos UV-vis a concentración variable en acetonitrilo (MeCN) como disolvente. En los correspondientes espectros obtenidos se observa el aumento de dos bandas a 329 y 360 nm junto con la disminución de una banda a ~ 275 nm con el incremento de la concentración. Esto indica el empaquetamiento a través de interacciones π - π entre las moléculas (Figura 26). Representando la variación de la fracción molar de agregado α_{ag} , relacionada con la magnitud observable ϵ (coeficiente de extinción molar) según la Ecuación 1, frente a la concentración de compuesto y ajustando los datos al correspondiente modelo, se obtienen los mecanismos de polimerización para cada compuesto.

Por un lado, y tal como ocurría en otros OPEs descritos en nuestro grupo de

⁷⁰ Nakanishi, T.; Michinobu, T.; Yoshida, K.; Shirahata, N.; Ariga, K.; Möhwald, H.; Kurth, D. G. *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 443.

investigación,^{71,72,73} la representación de los valores de α_{ag} frente a la concentración para (S)-21 y (S)-22 conduce a una curva sigmoideal que se ajusta a un modelo isodésmico. En estos casos, α_{ag} y la fracción molar de especies monoméricas (α_{mon}) se encuentran relacionadas con la constante de asociación K a través de la Ecuación 2.^{9,10,74,75} Sustituyendo el valor de α_{ag} en la Ecuación 2 queda la Ecuación 3. El ajuste de la variación de ϵ a una longitud de onda determinada frente a la concentración utilizando esta última ecuación, permite obtener el valor de K correspondiente.

$$\alpha_{ag} = \frac{\epsilon(c) - \epsilon_m}{\epsilon_{ag} - \epsilon_m} \quad \text{Ecuación 1}$$

$$\alpha_{ag} = 1 - \frac{2Kc + 1 - \sqrt{4Kc + 1}}{2K^2 c^2} \quad \text{Ecuación 2}$$

$$\epsilon(c) = \frac{2Kc + 1 - \sqrt{4Kc + 1}}{2K^2 c^2} (\epsilon_m - \epsilon_{ag}) + \epsilon_{ag} \quad \text{Ecuación 3}$$

El análisis de los datos conduce a unos valores de las constantes de asociación de $\sim 5.4 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ para (S)-21 y $4.2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ para (S)-22 (Figura 26).

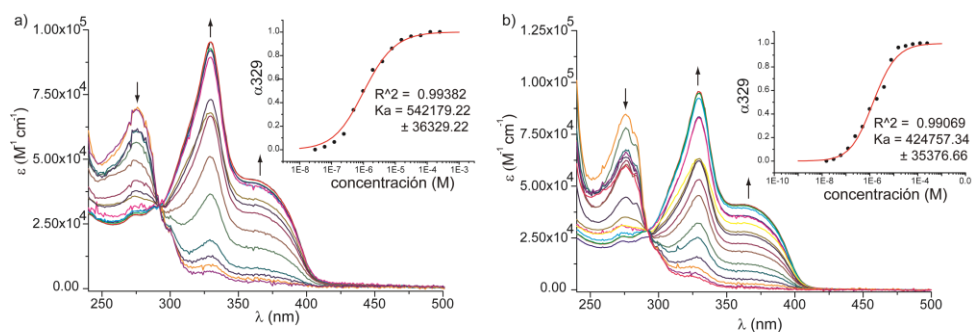


Figura 26. Espectro de absorción UV-vis normalizado (25°C, 2.5×10^{-4} - 2.25×10^{-7} M) de (S)-21 (a) y (S)-22 (b) en acetonitrilo. Las flechas indican el cambio con el aumento de la concentración. El detalle muestra el ajuste de la fracción molar de agregado según el modelo isodésmico a 329 nm.

⁷¹ Fernandez, G.; Garcia, F.; Sanchez, L. *Chem. Commun.* **2008**, 6567.

⁷² García, F.; Fernández, G.; Sánchez, L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6740.

⁷³ García, F.; Aparicio, F.; Fernández, G.; Sánchez, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2748.

⁷⁴ Martin, R. B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3043.

⁷⁵ García-Frutos, E. M.; Gómez-Lor, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9173.

Transferencia de quiralidad de los OPEs de geometría rectangular

Con el objetivo de comprobar si la quiralidad intrínseca de las moléculas descritas puede expresarse a un nivel microscópico, se han investigado estos sistemas anfifílicos utilizando distintas técnicas. En primer lugar, se han estudiado diferentes disoluciones de los OPEs a varias concentraciones y temperaturas por dicroísmo circular electrónico. Desafortunadamente, estos experimentos llevados a cabo sobre disoluciones de **(S)-21** muestran señales muy débiles e inestables en los rangos de concentración y temperatura estudiados (1×10^{-4} M - 2.5×10^{-5} , 5 – 30°C, H₂O). Además, el aumento de la temperatura por encima de 30°C provoca la aparición de turbidez en la disolución. La presencia de esta turbidez se manifiesta cuando la temperatura de estudio se encuentra por encima de la mayor temperatura crítica de disolución (LCTS) en medio acuoso. Esto resulta en la deshidratación de las cadenas polares generando ensamblajes supramoleculares de menor solubilidad en agua. Sorprendentemente, resultados similares se obtienen utilizando disoluciones del OPE quiral **(S)-22** en las mismas condiciones experimentales que para **(S)-21**, a pesar de que posee cuatro centros estereogénicos. De forma similar, la disolución de **(S)-22** se vuelve turbia a temperaturas superiores a 30°C.

A pesar de los resultados obtenidos por dicroísmo circular, la visualización de agregados supramoleculares organizados formados en disolución ha sido posible mediante la deposición de las correspondientes disoluciones sobre superficies y su observación por microscopía de transmisión electrónica (TEM). Las imágenes de TEM de disoluciones acuosas 1×10^{-4} M del OPE quiral **(S)-21** muestran estructuras helicoidales aisladas de tipo *P* (Figura 27). La naturaleza apolar de las cadenas parafínicas y del esqueleto aromático provoca la interdigitación de dichas cadenas quirales alifáticas y el empaquetamiento del compuesto a través de interacciones π - π . Estas interacciones no covalentes conducen a fibras quirales con una helicidad preferente debido a la presencia de centros estereogénicos en las cadenas laterales. La presencia del centro estereogénico en el núcleo hidrofóbico de los dímeros formados, obliga a estos dímeros a organizarse conservando el sentido helicoidal definido por dicho centro estereogénico (Figura 28).

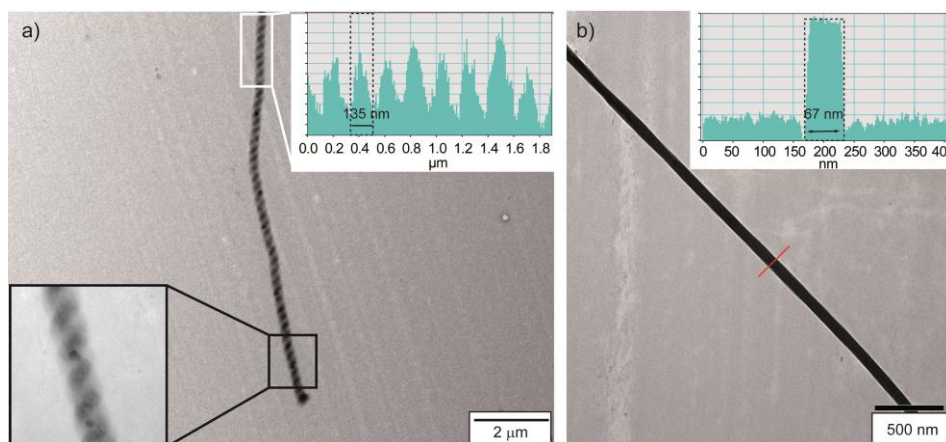


Figura 27. Imágenes TEM ($\sim 10^{-4}$ M, H₂O, 25°C) de las hélices *P* del compuesto (*S*)-**21** (a) y de las cintas del compuesto (*S*)-**22** (b). El detalle en la esquina inferior izquierda en (a) muestra una ampliación y el detalle en las esquinas superiores derechas en (a) y (b) muestran el perfil del agregado.

Las imágenes correspondientes a disoluciones acuosas (1×10^{-4} M) del compuesto (*S*)-**22** demuestran que este OPE no es capaz de formar estructuras quirales en estas condiciones (Figura 27) y, por el contrario, se observa la presencia de cintas. Considerando los datos de FTIR analizados anteriormente, la agregación de (*S*)-**22** condicionada por la interdigitación eficaz de las cadenas de decilo, evoluciona hacia la formación de cintas aquirales en las que la unidad constitutiva básica consistiría en un dímero con un plano de simetría (Figura 28). Estas cintas se ven estabilizadas por medio de interacciones π - π entre las unidades aromáticas y a través de las interacciones de van der Waals entre las cadenas de decilo. La estructura hidrofóbica constituye el núcleo central del agregado mientras las cadenas dendríticas hidrofílicas se disponen apuntando hacia el exterior de dicho núcleo en contacto con el disolvente polar. Las especies agregadas son, por tanto, intrínsecamente aquirales debido a la presencia de un plano de simetría en la unidad dimérica básica lo que impide la organización helicoidal (Figura 28). Al igual que en (*S*)-**21**, la disposición del núcleo hidrofóbico evita su contacto con el medio polar a través de la interacción entre las cadenas dendríticas polares, las cuales forman un empaquetamiento denso de cintas solvatadas por el disolvente que origina agregados con forma de cintas estrechas.

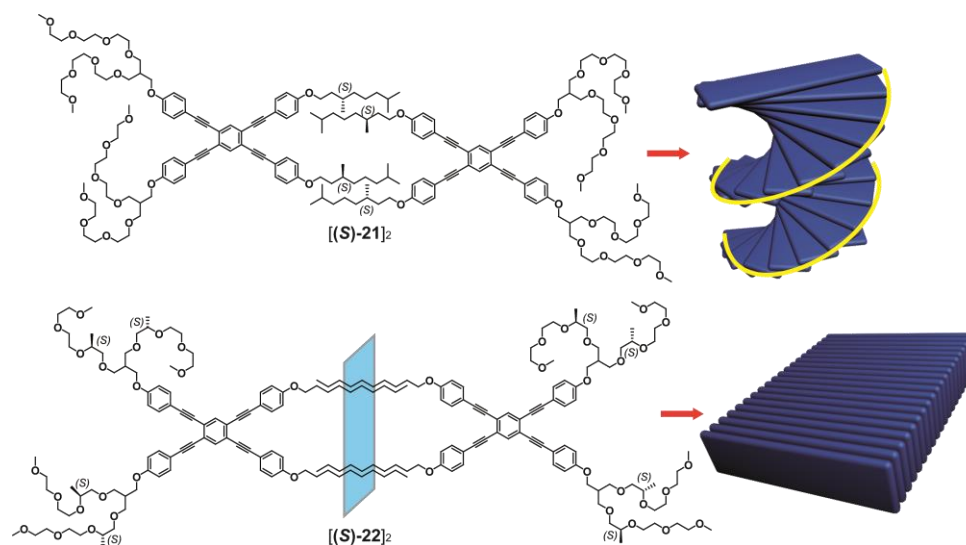


Figura 28. Representación esquemática de los dímeros (representados como láminas azules) formados por la interdigitación de (S)-21 y (S)-22 y la siguiente agregación. El plano de simetría en el dímero de (S)-22 se muestra en azul claro.

Cabe destacar como conclusión, que la presencia de centros estereogénicos dificulta el grado de interdigitación entre las cadenas alquílicas de estos OPEs lo que determina la agregación supramolecular de estos compuestos. De esta forma, los dos anfífilos quirales, aún presentando quiralidad molecular, evolucionan de manera distinta en el proceso de polimerización supramolecular, originando hélices en un caso (compuesto (S)-21) y cintas sin helicidad en el otro (compuesto (S)-22).

4.1.2 Moléculas de geometría triangular

En nuestro grupo de investigación se ha descrito recientemente el autoensamblaje del OPE de simetría C_3 con cadenas alquílicas de decilo **43** (Figura 29).^{73,76} En este compuesto el mecanismo de autoasociación en MCH, determinado mediante experimentos de UV-vis a concentración variable se ajusta a un modelo isodésmico.

⁷⁶ Haino, T.; Tanaka, M.; Fukazawa, Y. *Chem. Commun.* **2008**, 468.

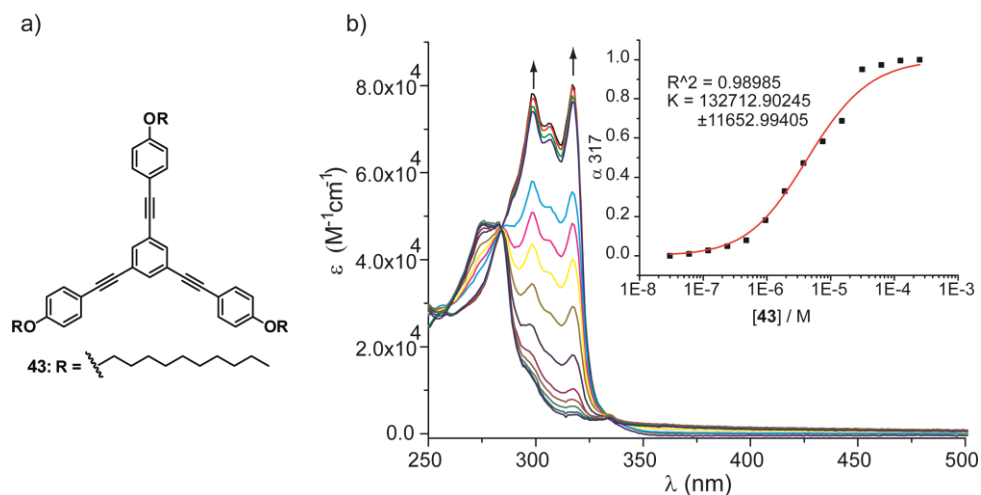


Figura 29. (a) Estructura química del OPE **43**. (b) Espectro UV-vis normalizado de **43** (298 K, 2.5×10^{-4} - 4.5×10^{-9} M, MCH). Las flechas indican el cambio de la absorbancia con el aumento de la concentración. El detalle muestra el ajuste de α_{agr} a 317 nm según el modelo isodésmico.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, se ha planteado la sustitución de las cadenas periféricas quirales por otras con diferente quiralidad con el fin de estudiar la implicación de los centros estereogénicos en el proceso de autoensamblaje. Así, se han sintetizado los OPEs con simetría C_3 que se muestran en la Figura 30. Estos OPEs poseen cadenas alquílicas quirales de (*S*)- o (*R*)-3,7-dimetiloctiloxilo en (*S*)-**44** y (*R*)-**44**, respectivamente, y cadenas quirales de (*S*)-(1-metil)-1-nonilo en (*S*)-**45**, donde el centro quiral se encuentra en una posición distinta respecto a los dos compuestos anteriores.

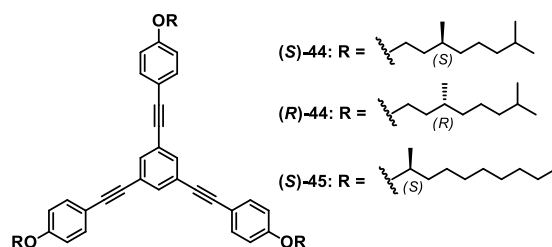


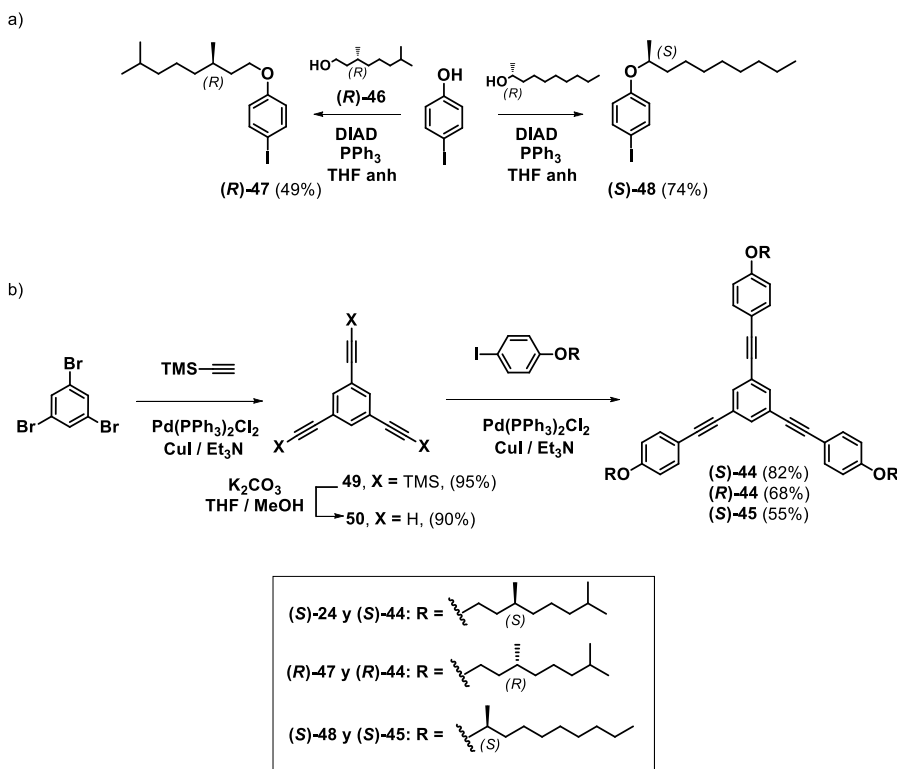
Figura 30. Estructura química de los OPEs triangulares (*S*)-**44**, (*R*)-**44** y (*S*)-**45**.

Síntesis de los oligo(fenilenetilenos) (OPE) de geometría triangular

La síntesis de estos compuestos quirales requiere una secuencia sintética en varias etapas. La primera de estas etapas consiste en la hidrogenación catalítica del doble

Discusión de resultados

enlace del (*R*)- o (*S*)-citronelol seguida de una reacción de sustitución nucleófila bimolecular (S_N2) de tipo Mitsunobu con 4-yodofenol de forma análoga a lo descrito para los compuestos (*S*)-**24** y **25**. Para el caso del compuesto (*S*)-**48**, la síntesis se lleva a cabo utilizando el compuesto comercial (*R*)-(1-metil)-1-nonanol utilizando también una reacción de tipo Mitsunobu. Cabe destacar en este punto el hecho de que al tratarse de una reacción S_N2 , la configuración absoluta del centro estereogénico se invierte.^{77,78} Una vez obtenidos los yoderivados (*S*)-**24**, (*R*)-**47** y (*S*)-**48**, se prepara el núcleo aromático central de 1,3,5-trietinilbenceno⁶⁷ mediante un triple acoplamiento de tipo Sonogashira catalizado por Pd y posterior desprotección del grupo trimetilsililo (TMS) con K_2CO_3 . Por último, otra triple reacción de acoplamiento cruzado C-C de tipo Sonogashira entre el compuesto **50** y los correspondientes yoderivados, permite obtener los OPEs (*S*)-**44**, (*R*)-**44** y (*S*)-**45** con buenos rendimientos (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de los OPEs (*S*)-**44**, (*R*)-**44**, (*S*)-**45**.

⁷⁷ But, T. Y. S.; Toy, P. H. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1340.

⁷⁸ Dandapani, S.; Curran, D. P. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3130.

Autoensamblaje de los OPEs de geometría triangular

El primer indicio de la capacidad de autoensamblaje mediante interacciones no covalentes de los OPEs **44-45** se obtiene a partir de la información suministrada por espectroscopía FTIR. En los correspondientes espectros se pueden extraer detalles acerca de las diferencias en el grado de interdigitación de las cadenas de los compuestos objeto de estudio a partir de ciertos modos de vibración del grupo CH₂ recogidos en la Tabla 1. En concreto, las bandas de tensión antisimétrica y simétrica del grupo CH₂ a 2928 y 2870 cm⁻¹ en los compuestos (**S**)-**44** y (**R**)-**44**, y a 2927 y 2856 cm⁻¹ en (**S**)-**45**, ponen de manifiesto el carácter no cristalino de las cadenas periféricas. Por otro lado, la banda de flexión simétrica en el plano de este mismo grupo a 1471cm⁻¹ en (**S**)-**44** y (**R**)-**44** y el desplazamiento de esta banda a menores frecuencias (1461 cm⁻¹) en (**S**)-**45**, podrían ser consecuencia de una interdigitación mucho más eficaz en este último compuesto.

Tabla 1. Algunas de las vibraciones en las estructuras de los OPEs (**S**)-**44**, (**R**)-**44** y (**S**)-**45** a temperatura ambiente.

Compuesto	$\nu_{as\ CH_2}$ (cm ⁻¹)	$\nu_s\ CH_2$ (cm ⁻¹)	δ_{CH_2} (cm ⁻¹)
(S)- 44	2928	2870	1471
(R)- 44	2928	2870	1471
(S)- 45	2927	2856	1461

El mecanismo de polimerización supramolecular en disolución seguido por los OPEs (**S**)- y (**R**)-**44**, y (**S**)-**45** ha sido obtenido a partir de experimentos UV-vis a concentración variable en metilciclohexano. Los espectros obtenidos presentan una disminución de la banda a 284 nm junto con el aumento de las bandas a 300 y 314 nm al incrementar la concentración, de forma similar a los compuestos (**S**)-**21** y (**S**)-**22** estudiados anteriormente (Figura 31). Esta variación es consecuencia de la interacción π - π entre los compuestos. Los datos obtenidos para (**S**)-**45** se ajustan a un modelo isodésmico utilizando las ecuaciones 1, 2 y 3, al igual que el análogo aquiral **43**. El correspondiente ajuste resulta en una R² de 0.99687 y una $K = 4.83 \times 10^4\ M^{-1}$ para (**S**)-**45**.

Sorprendentemente, los datos correspondientes a los compuestos (**S**)- y (**R**)-**44** no se ajustan a un modelo isodésmico por lo que es posible plantear la participación de un mecanismo de nucleación-elongación que gobierne el ensamblaje de estos dos OPEs (Figura 31). El modelo cooperativo más simple considera un primer

paso de nucleación en el que se forma un dímero –definido por K_2 – seguido de una etapa de elongación expresada por K . El grado de cooperatividad viene dado por el parámetro σ descrito como K_2/K . Por lo tanto, cuanto menor es el valor de σ , mayor es la cooperatividad de la polimerización supramolecular. La relación matemática que relaciona las constantes de enlace (K_2 y K), σ , y α_{mon} se expresa por la Ecuación cúbica 4. La imposibilidad de resolver dicha ecuación requiere la utilización de las ecuaciones 5 y 6 para la estimación de los valores σ , K_2 y K .⁷⁹

$$\alpha_{mon}^3 (Kc)^2 (\sigma - 1) + \alpha_{mon}^2 Kc (Kc - 2(\sigma - 1)) - \alpha_{mon} (2Kc + 1) + 1 = 0$$

Ecuación 4

$$Kc = (1 - \sigma)Kc_{mon} + \frac{\sigma Kc_{mon}}{(1 - Kc_{mon})^2}$$

Ecuación 5

$$\alpha_{ag} = 1 - \alpha_{mon} = 1 - \frac{Kc_{mon}}{Kc}$$

Ecuación 6

La representación de Kc_{mon} frente a Kc según el modelo de nucleación-elongación para varios valores de σ permite calcular los valores teóricos de α_{ag} para procesos cooperativos aplicando la Ecuación 6 (Figura 31). Los datos experimentales de α_{ag} de **(R)-44** se ajustan adecuadamente a la curva calculada para $\sigma = 0.2$, a partir de la cual se obtienen los valores de $K_2 = 1.06 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ y $K = 5.32 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$. Resultados similares se obtienen para el caso de **(S)-44** conduciendo a un valor de $\sigma = 0.2$, y unas constantes de asociación $K_2 = 1.06 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ y $K = 5.30 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ (Figura 31). Por tanto, los diferentes mecanismos para **(S)-** y **(R)-44**, y **(S)-45** indican que la agregación transcurre de diferente forma en ambos tipos de compuestos.

Considerando que todos los compuestos estudiados poseen el mismo esqueleto aromático y que no existen interacciones secundarias adicionales que puedan participar en la agregación de estos sistemas, el ensamblaje se produce principalmente a través de las interacciones π - π entre los anillos aromáticos. El carácter cooperativo del mecanismo supramolecular seguido por **(S)-** y **(R)-44** podría justificarse por la ramificación de las cadenas laterales. Los efectos estéricos ejercidos por las cadenas de 3,7-dimetiloxililo dificultan la interdigitación entre dichas cadenas por lo que es necesario un cambio

⁷⁹ Kaiser, T. E.; Stepanenko, V.; Würthner, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6719.

conformacional en estas unidades para superar esa barrera e inducir la formación del núcleo de dos moléculas a través de interacciones π - π .⁸⁰ Una vez formado el núcleo, el sistema elonga hasta formar el polímero supramolecular.

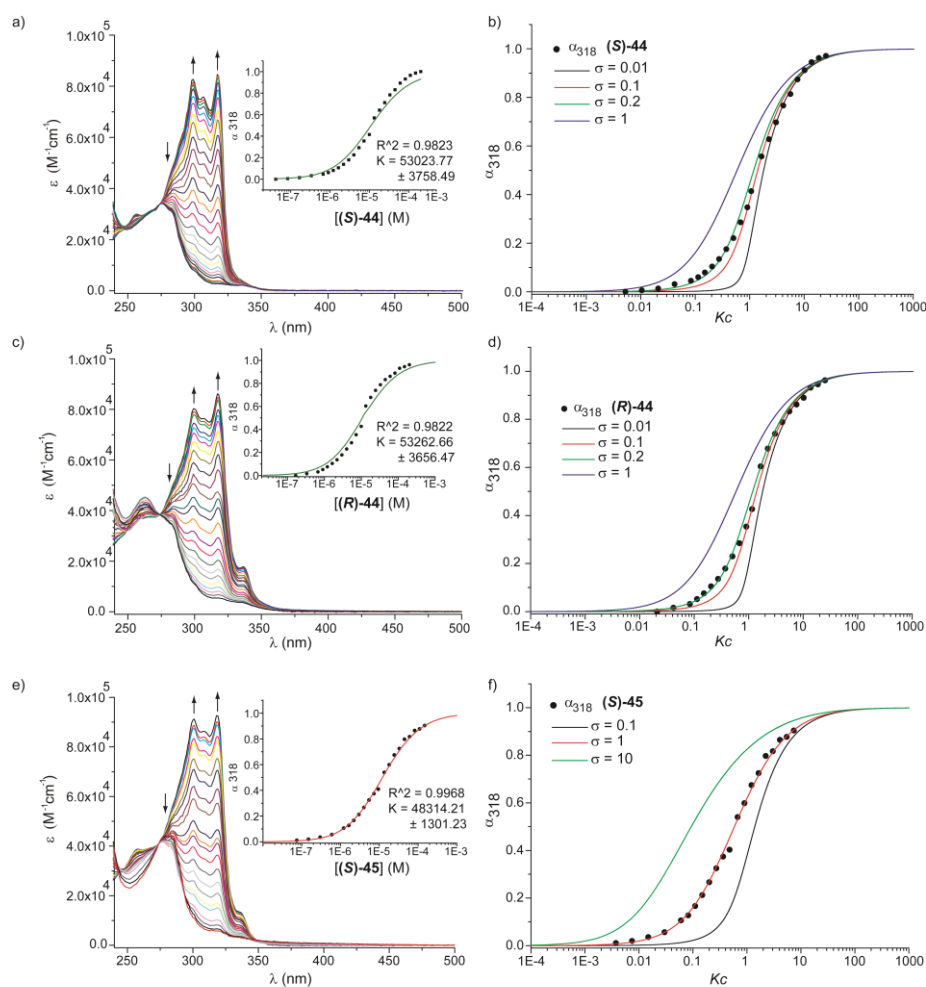


Figura 31. Espectro UV-vis normalizado (MCH, 298 K, 2×10^{-4} M - 1.6×10^{-7} M) para (a) (S)-44, (c) (R)-44 y (e) (S)-45. Las flechas indican el sentido del cambio con el incremento de la concentración. El detalle en (a), (c) y (e) muestra el ajuste de los valores de α_{ag} según el modelo cooperativo para (a) y (c) e isodésmico para (e). En (b), (d) y (f) se representan los correspondientes valores de α_{ag} en función de Kc para diferentes valores de σ a una longitud de onda determinada de acuerdo con el modelo de nucleación-elongación.

⁸⁰ Jonkheijm, P.; van der Schoot, P.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. *Science* **2006**, *313*, 80.

Transferencia de quiralidad de los OPEs de geometría triangular

Los estudios en disolución por CD de los compuestos quirales (**S**)-**44**, (**R**)-**44** y (**S**)-**45** (Figura 32) resultaron en la obtención de señales dicroicas muy débiles e inestables en el rango de concentraciones estudiado ($\sim 5 \times 10^{-4}$ - $\sim 10^{-5}$ M). La planaridad del esqueleto aromático –que dificulta la generación de un cambio conformacional durante el ensamblaje – y la ausencia de otra interacción secundaria no covalente –la cual podría dirigir la rotación de las unidades en un único sentido durante la agregación – podrían ser las causas por las que se forman estructuras columnares desordenadas sin ninguna helicidad preferente, justificando la ausencia de una señal dicroica clara.⁷⁹

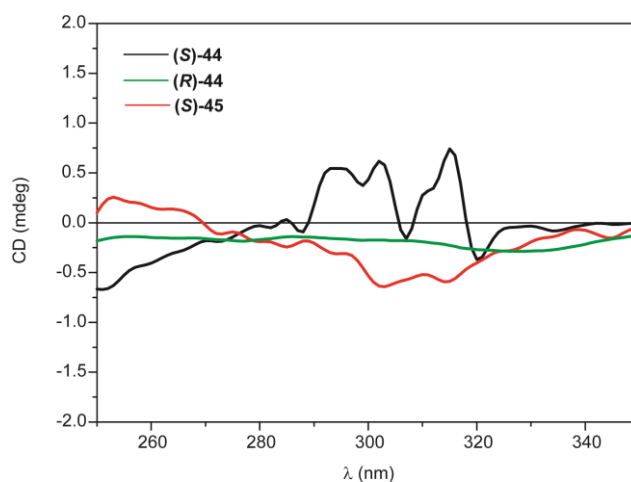


Figura 32. Espectros CD (MCH, 298 K, 2.5×10^{-5} M, $l=1$ cm) de (**S**)-**44** (línea negra), (**R**)-**44** (línea verde) y (**S**)-**45** (línea roja).

Como consecuencia y con el objetivo de estudiar la transferencia de quiralidad, se ha llevado a cabo el estudio del autoensamblaje de los OPEs sobre superficies por AFM. Las imágenes de AFM de una disolución de (**S**)-**44** en MCH ($\sim 10^{-4}$ M) sobre grafito pirolizado de alto ordenamiento (HOPG) muestran agregados aislados con forma de hilos de varios micrómetros de longitud (Figura 33) y con una altura de ~ 3.2 nm. Estas dimensiones se ajustan a las calculadas para estos OPEs triangulares utilizando el paquete PM3 semiempírico (HyperChem, edición 7.51; HyperCube Inc., Gainesville, 2002). Además, estos hilos presentan una

helicidad orientada exclusivamente hacia la izquierda (hélices *M*) y un paso de hélice de 35 nm, debido a la transferencia de la información quiral presente en las cadenas periféricas alquílicas hacia el agregado columnar. Un empaquetamiento óptimo entre las moléculas implica una interacción π - π cara a cara con todas las cadenas periféricas rotadas en la misma dirección conduciendo a agregados orientados en un solo sentido.²⁸

En el caso de (**R**)-**44** (MCH, $\sim 10^{-4}$ M) las hélices observadas presentan una altura de ~ 3 nm, un paso de hélice de ~ 32 nm y se encuentran orientadas hacia la derecha (hélices *P*), lo que resulta en imágenes especulares respecto a las encontradas para (**S**)-**44** (Figura 33) como consecuencia del cambio de quiralidad de las cadenas de *S* a *R*. Este cambio de helicidad indica que para obtener un empaquetamiento óptimo entre los anillos aromáticos, las cadenas quirales laterales deben disponerse rotadas de forma opuesta a las del compuesto (**R**)-**44** (Figura 33 y 34).

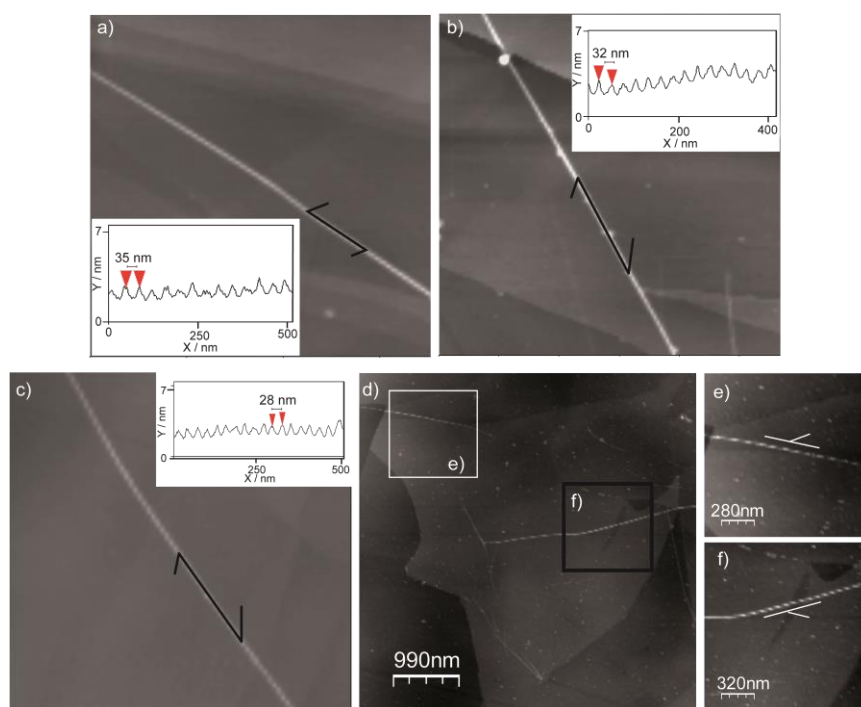


Figura 33. Imágenes de AFM de las disoluciones ($\sim 10^{-4}$ M, MCH, *spin-coated* 2000 r.p.m.) de (a) (**S**)-**44** mostrando hélices *M*, (b) (**R**)-**44** con hélices *P*, (c) (**S**)-**45** como hélices *P* y (d) **43** con mezcla de hélices *M* y *P*. (e) y (f) Ampliación de las hélices de **43** encontradas. El detalle en las figuras (a), (b) y (c) muestra el perfil de alturas y el paso de hélice a lo largo de la línea negra.

Discusión de resultados

Análogamente, las imágenes de AFM de una disolución de (*S*)-**45** (MCH, $\sim 10^{-4}$ M) también muestran hilos de unos 3 nm de altura, similares a los anteriormente encontrados pero con dos diferencias importantes: a) las hélices se encuentran orientadas hacia la derecha, y b) el paso de hélice es de unos 28 nm, un valor menor que el encontrado para (*S*)-**44**.

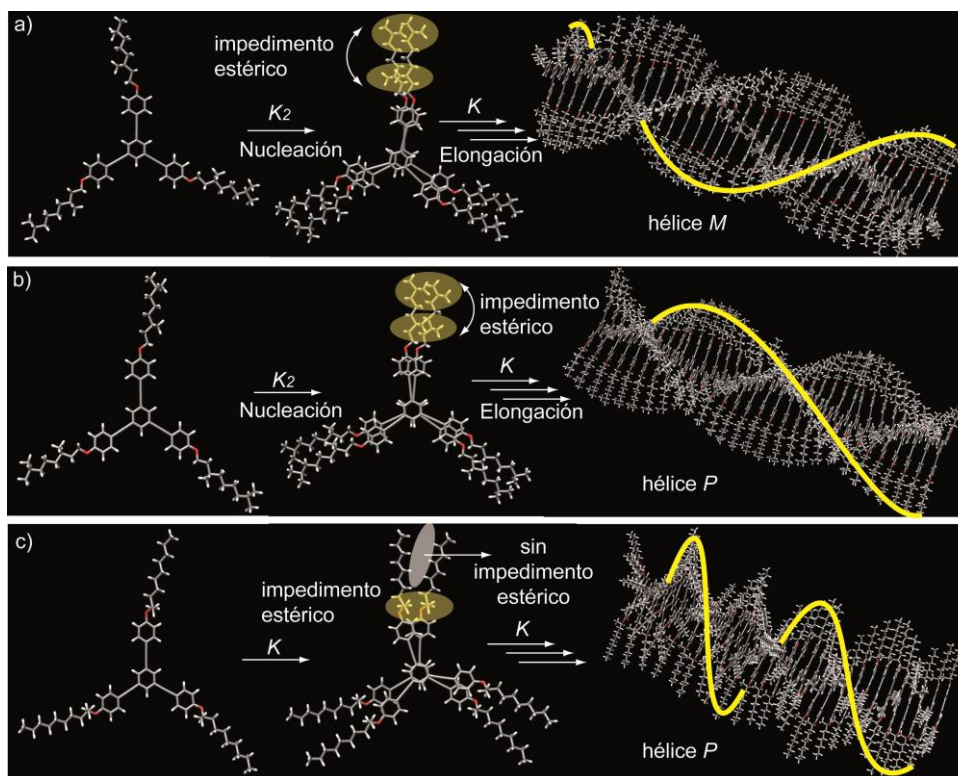


Figura 34. Representación esquemática del autoensamblaje de (a) (*S*)-**44**, (b) (*R*)-**44** y (c) (*S*)-**45**. Las líneas amarillas indican la helicidad de los agregados. Las elipses muestran las repulsiones estéricas entre los sustituyentes periféricos o la ausencia de dichas repulsiones.

La inversión de helicidad de (*S*)-**44** a (*S*)-**45** viene determinado por el cambio de la posición del sustituyente quiral en la cadena alquílica. Según la geometría molecular calculada (Figura 34), (*S*)-**45** presenta una distribución de los grupos metilo de los centros estereogénicos opuesta con respecto a (*S*)-**44** lo que produce la rotación en sentido contrario cuando un anillo aromático interacciona con otro para formar hélices estables (Figura 34). La diferencia en la magnitud del paso de hélice se atribuye a la mayor cercanía del centro quiral al esqueleto aromático en

(*S*)-**45** respecto a (*S*)-**44** y (*R*)-**44**. Este incremento en la proximidad del centro estereogénico, genera un efecto estérico más acusado al producirse el empaquetamiento π - π , lo que conlleva una mayor rotación de las unidades aromáticas generando estructuras helicoidales con menor paso de hélice (Figura 34). Al estudiar la morfología de los agregados formados por **43** (MCH, $\sim 10^{-4}$ M), se observan hélices al igual que en los casos anteriores pero orientadas en ambos sentidos, hacia la derecha y hacia la izquierda. El carácter aquiral de este OPE hace que se comporte como una mezcla racémica dando lugar a hilos con ambas helicidades. Teniendo en cuenta que **43** no presenta ninguna interacción secundaria adicional ni ningún sustituyente quiral que pudiera inducir helicidad en sus agregados, su organización helicoidal podría estar provocada por la presencia de momentos dipolares entre los enlaces C-O y las cadenas periféricas.⁸¹

Los estudios realizados sobre esta primera familia de OPEs demuestran que cuanto mayor es la distancia entre el centro estereogénico y el anillo aromático, mayor es la estabilidad del agregado formado. Además, el mecanismo de autoensamblaje se ve condicionado por los sustituyentes periféricos de forma que los compuestos (*S*)-**44** y (*R*)-**44** ensamblan de forma cooperativa, mientras que **43** y (*S*)-**45** lo hacen de forma isodésmica. Adicionalmente, la interacción entre las cadenas quirales laterales determina la helicidad y el paso de hélice del agregado supramolecular formado por estos OPEs.

4.1.3 Moléculas de geometría triangular con grupos amida

En este apartado se estudia la influencia de varios grupos amida capaces de interactuar mediante enlaces de hidrógeno en el autoensamblaje de estructuras de tipo OPE triangulares. De esta manera, se introduce una fuerza no covalente adicional susceptible de intervenir en el proceso de autoensamblaje. Así, se han sintetizado las tricarboxamidas derivadas de OPE (OPE-TAs) aquiral **51** y quiral (*S*)-**52** con simetría C_3 , y sus análogos de bencenotricarboxamidas (BTAs) aquiral **53** y quiral (*S*)-**54**, en las que la superficie π es menor (Figura 35). El propósito de este apartado consiste en el estudio de la participación de las diferentes unidades de autoensamblaje en la organización supramolecular. Además, la presencia de grupos estereogénicos permite investigar la repercusión de éstos en el ensamblaje supramolecular y en los procesos de amplificación de quiralidad.

⁸¹ Lee, C. C.; Grenier, C.; Meijer, E. W.; Schenning, A. P. H. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 671.

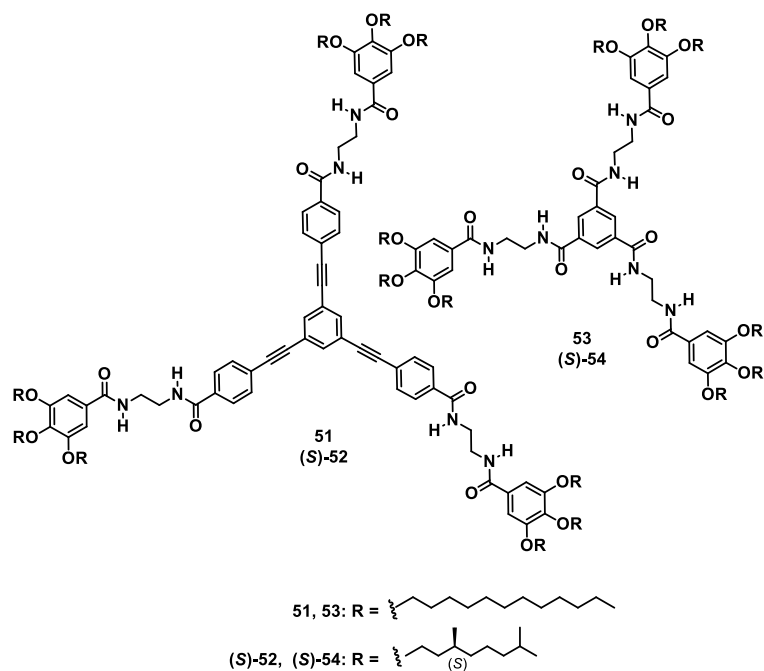


Figura 35. Estructura química de las OPE-TAs **51** y **(S)-52**, y de las BTAs **53** y **(S)-54**.

Para llevar a cabo una comparación más completa, se han incluido la OPE-TA **55** y la BTA **56**, descritas previamente (Figura 36).^{42,82}

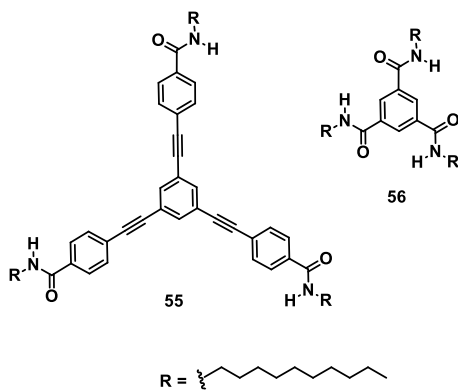
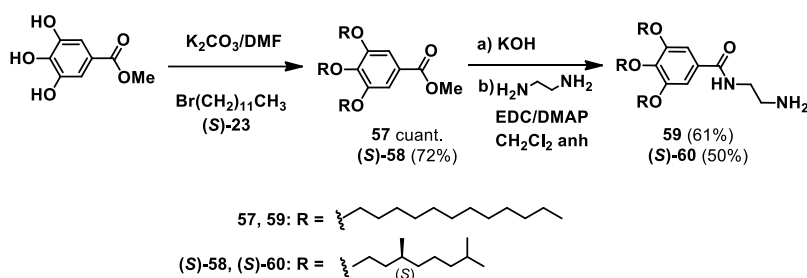


Figura 36. Estructura química de la OPE-TA **55** y de la BTA **56**.

⁸² Matsunaga, Y.; Miyajima, N.; Nakayasu, Y.; Sakai, S.; Yonenaga, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 207.

Síntesis de las oligo(fenilenetinilen)trisamidas (OPE-TAs) y de las benconotrisamidas (BTAs) de geometría triangular

La obtención de las OPE-TAs y BTAs comienza con la síntesis de las unidades de *N*-(2-aminoetil)-3,4,5-trialcoxibenzamidas **59** y (*S*)-**60**,⁸³ equipadas con cadenas acirales de dodecilo y quirales de (*S*)-3,7-dimetiloctiloxilo. Estas unidades se sintetizan en tres pasos sencillos a partir de 3,4,5-trihidroxibenzoato de metilo, bromuro de dodecilo o (*S*)-3,7-dimetiloctan-1-ol ((*S*)-**23**) y etilendiamina (Esquema 4).

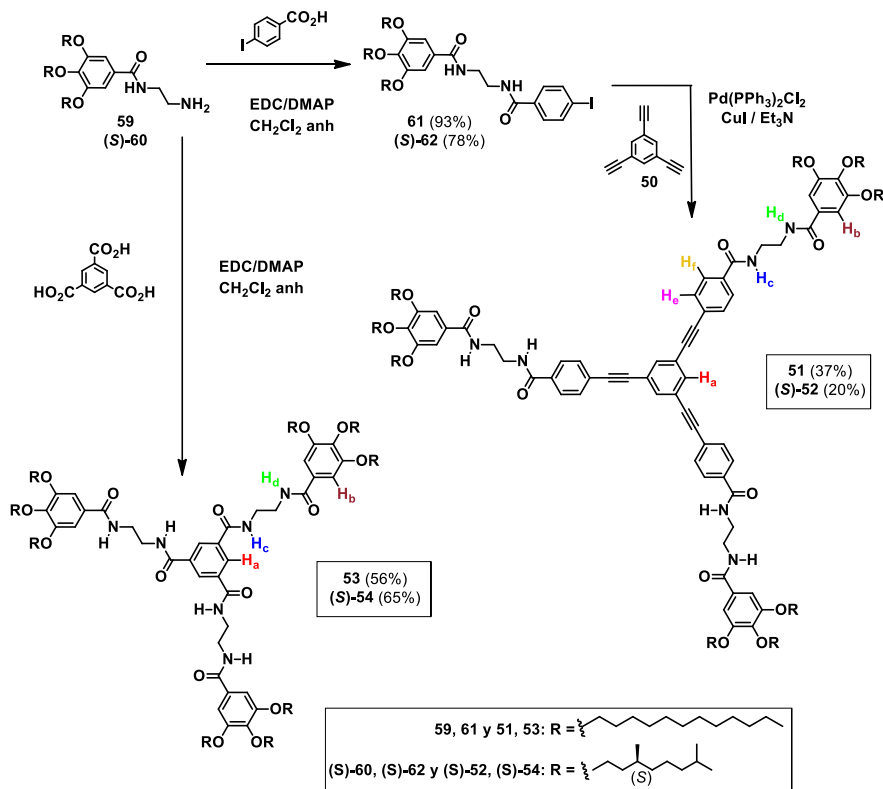


Esquema 4. Síntesis de las *N*-(2-aminoetil)-3,4,5-trialcoxibenzamidas **59** y (*S*)-**60**.

La reacción de las benzamidas aciral **59** y quiral (*S*)-**60** con ácido 4-yodobenzoico da lugar a los correspondientes yododerivados, los cuales, por acoplamiento C-C cruzado de tipo Sonogashira catalizada por Pd conducen a las OPE-TAs aciral **51** y quiral (*S*)-**52**. Por otro lado, las BTAs **53** y (*S*)-**54** se preparan haciendo reaccionar las *N*-(2-aminoetil)-3,4,5-trialcoxibenzamidas con ácido trimésico (Esquema 5).

La estructura química de todos aquellos compuestos no descritos previamente en la bibliografía ha sido confirmada mediante las técnicas espectroscópicas habituales (la caracterización completa se encuentra recogida en la parte experimental).

⁸³ Dawn, A.; Fujita, N.; Haraguchi, S.; Sada, K.; Shinkai, S. *Chem. Commun.* **2009**, 2100.



Esquema 5. Síntesis de las OPE-TAs **51** y (S)-**52** y BTAs **53** y (S)-**54**.

Autoensamblaje de las OPE-TAs y BTAs de geometría triangular

El autoensamblaje de las OPE-TAs y de las BTAs transcurre por medio de la formación de tres enlaces de hidrógeno intermoleculares entre las unidades de N-H y C=O, originando una disposición helicoidal entre las unidades discóticas.^{43,84} La formación de estos enlaces de hidrógeno ha sido analizada en primer lugar utilizando espectroscopía FTIR (Tabla 2). A partir de los espectros de los compuestos **51**, (S)-**52**, **53** y (S)-**54**, así como los de los compuestos previamente descritos **55** y **56**, se obtienen los respectivos valores de las bandas de tensión del grupo N-H y de la banda amida I, junto con la banda de deformación amida II (Tabla 2). Tomando como referencia la BTA **56**, las bandas de tensión del grupo N-H y amida I y la de deformación amida II de los compuestos **51**, (S)-**52**, **53** y

⁸⁴ Nakano, Y.; Hirose, T.; Stals, P. J. M.; Meijer, E. W.; Palmans, A. R. A. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 148.

(S)-54 aparecen a números de onda intermedios entre las correspondientes a hélices fuertemente enlazadas por medio de enlaces de hidrogeno y las propias de grupos funcionales amida completamente libres (como ejemplo, 3240 cm^{-1} y 3450 cm^{-1} para la banda de tensión del NH, respectivamente).⁸⁵ Estos valores indican que el grado de organización helicoidal en estos agregados es menor, especialmente en **53** y (S)-54. La estructura cristalina de la *N,N',N''*-tris(2-metoxietil)benceno-1,3,5-tricarboxamida demuestra que el autoensamblaje de este tipo de unidades discóticas se encuentra dirigido por una triple hélice de enlaces de hidrógeno, la cual determina la rotación de 60° de la siguiente unidad de BTA en la cadena polimérica.⁸⁶ Considerando esta organización supramolecular, en las BTAs **53** y (S)-54 el grupo amida más externo se encontraría demasiado lejos para formar un enlace de hidrógeno con la molécula adyacente situada encima de ella. Como consecuencia, y teniendo en cuenta además la diferencia entre los datos encontrados por FTIR para las BTAs **53** y (S)-54 y los de la BTA **56**, se deduce que ambos grupos amida se encuentran formando enlaces de hidrógeno pero no formando una estructura helicoidal. La organización supramolecular en las BTAs **53** y (S)-54 podría producirse a partir de la formación de dímeros que interaccionan para formar una red tridimensional tal como ocurre en la trimetil-1,3,5-bencenotricarboxamida.

Tabla 2. Algunas de las vibraciones en las estructuras de las OPE-TAs **51**, (S)-**52** y **55** y de las BTAs **53**, (S)-**54** y **56** a temperatura ambiente.

Compuesto	$\nu_{\text{N-H}} (\text{cm}^{-1})$	$\nu_{\text{Amida I}} (\text{cm}^{-1})$	$\nu_{\text{Amida II}} (\text{cm}^{-1})$
51	3283	1633	1579
(S)- 52	3283	1635	1578
53	3306	1645	1580
(S)- 54	3310	1643	1579
55	3286	1635	1579
56	3240	1638	1559

Junto a los experimentos FTIR, el autoensamblaje de estas moléculas también se ha estudiado a partir de experimentos de ^1H RMN a concentración variable. En estos experimentos realizados en CDCl_3 como disolvente, se observa el

⁸⁵ Hanabusa, K.; Koto, C.; Kimura, M.; Shirai, H.; Kakehi, A. *Chem. Lett.* **1997**, 26, 429.

⁸⁶ P. Lightfoot, M.; S. Mair, F.; G. Pritchard, R.; E. Warren, J. *Chem. Commun.* **1999**, 1945.

Discusión de resultados

desplazamiento a campos altos de las señales aromáticas de la unidad aromática central con el incremento de la concentración, indicativo de un empaquetamiento a través de interacciones π - π (Figura 37). Por el contrario, la señal aromática correspondiente a la unidad de trialcóxibenzamida experimenta un desplazamiento opuesto hacia campos bajos con el incremento de la concentración. Este efecto puede ser atribuido al carácter electrodonador de las cadenas de alcóxilo.

Otra prueba que corrobora el ensamblaje supramolecular de estos compuestos en disolución se desprende del desplazamiento de las señales de los grupos amida anisocronos (H_c y H_d en el Esquema 5). Ambos grupos aparecen a distinto desplazamiento químico y ambos se desapantallan con el aumento de la concentración, lo que demuestra la existencia de enlaces de hidrógeno en el agregado (Figura 37).

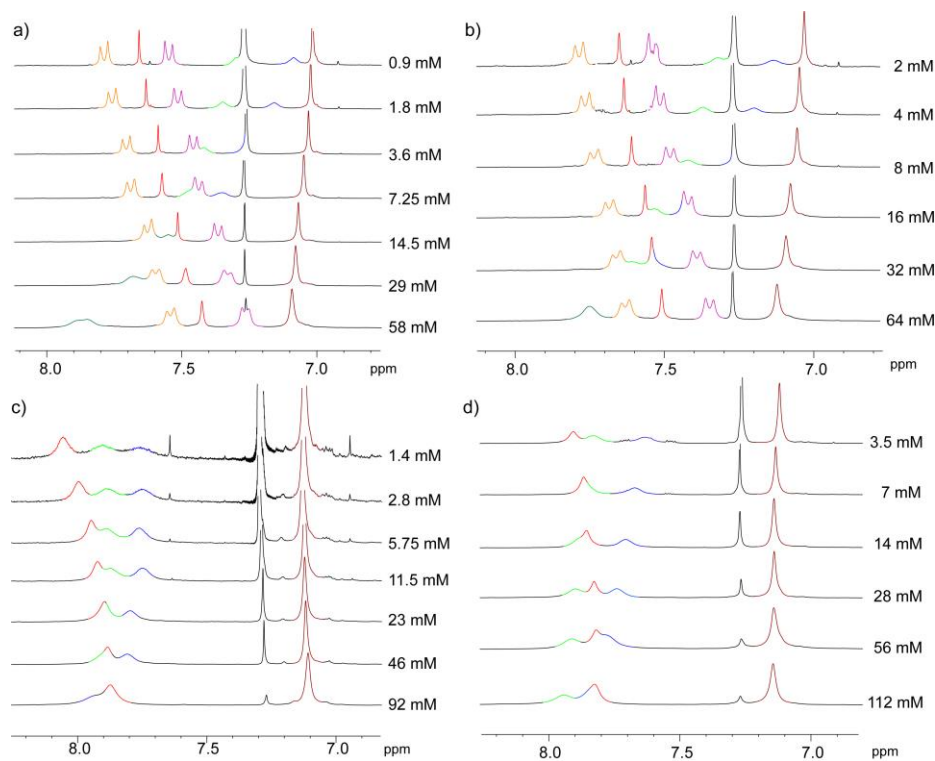


Figura 37. Espectro de ^1H RMN parcial a concentración variable (300 MHz, CDCl_3 , 298 K) de los compuestos **51** (a), **(S)-52** (b), **53** (c) y **(S)-54** (d). Los colores de las resonancias se corresponden con los de los protones representados en el Esquema 5.

Sin embargo, la agregación de las BTAs **53** y **(S)-54**, difiere considerablemente de la observada para las OPE-TAs **51** y **(S)-52**. Todos los protones de los compuestos **53** y **(S)-54** aparecen como señales muy anchas. El ensanchamiento progresivo y el ligero desplazamiento de las señales al aumentar la concentración podría ser indicativo de la fuerte tendencia a formar agregados.

Mecanismo de polimerización supramolecular: Influencia del disolvente

Con el objetivo de evaluar la influencia del disolvente en el mecanismo de polimerización supramolecular de estos compuestos, en primer lugar se ha utilizado CD para determinar el mecanismo de polimerización supramolecular de los correspondientes compuestos quirales en MCH como disolvente. La participación de los enlaces de hidrógeno en la agregación de compuestos en disolventes apolares conduce a mecanismos de polimerización altamente cooperativos para este tipo de compuestos discóticos de simetría C_3 . Además, la preferencia por una polimerización helicoidal ha sido descrita en ejemplos anteriores de BTAs a partir de la presencia de efectos Cotton en los respectivos espectros de CD.⁸⁴ Sorprendentemente, la disolución de la BTA **(S)-54** a 1×10^{-5} M en MCH no muestra señal dicroica y solo es posible obtener una respuesta muy débil y ruidosa cuando se aumenta la concentración a 1×10^{-4} M. Esta ausencia de señal dicroica implica que la BTA **(S)-54** no se organiza formando objetos columnares orientados en un solo sentido, lo que corrobora los resultados obtenidos por FTIR.

Por el contrario, la disolución de la OPE-TA quiral **(S)-52** a 1×10^{-5} M en MCH resulta en la obtención de un efecto Cotton intenso con una banda positiva y otra negativa a 280 y 303 nm, propio de hélices M .³⁴ Este efecto Cotton encontrado es opuesto al descrito anteriormente para el análogo quiral de OPE-TA **55** en el que el signo es contrario y más intenso. Este resultado ha sido observado también en compuestos discóticos de OPE N -sustituidos y ha sido atribuido a la influencia de la conexión del grupo amida en la distribución espacial de los centros estereogénicos.⁸⁷ Tras calentar la muestra a 90°C durante 1h, la intensidad de la señal dicroica del compuesto **(S)-52** se ve disminuida pero no desaparece, lo que manifiesta que este compuesto posee una gran tendencia a agregar en este disolvente apolar. Solo la disminución de la concentración hasta 2.5×10^{-6} M permite cancelar la respuesta dicroica al calentar la muestra a 90°C (Figura 38). La

⁸⁷ Wang, F.; Gillissen, M. A. J.; Stals, P. J. M.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11761.

curva de enfriamiento obtenida bajo estas condiciones experimentales presenta una forma no sigmoïdal, indicativa de un mecanismo de agregación cooperativo. El correspondiente ajuste de la intensidad de la señal dicróica con respecto a la temperatura siguiendo el modelo de van der Shoot,^{79,88} permite obtener parámetros termodinámicos, como la entalpía liberada en la elongación (h_e), la temperatura a la cual se produce el cambio de nucleación a elongación (T_e), y el grado de cooperatividad expresado por K_a .

Este modelo de nucleación-elongación considera la formación de un núcleo activo constituido por unas pocas unidades de moléculas, capaz de elongar rápidamente hasta formar estructuras unidimensionales más grandes. La formación del núcleo activo viene definida por K_a y tiene un valor pequeño. Solo cuando se alcanza la temperatura de elongación T_e el núcleo activo se forma y el proceso de elongación tiene lugar. El régimen de elongación está descrito por una constante K que se relaciona con la entalpía del proceso, h_e , mediante la Ecuación 7.

$$K = \exp\left(\frac{-h_e}{RT_e^2}(T - T_e)\right) \quad \text{Ecuación 7}$$

En el proceso de elongación es posible relacionar el grado de polimerización (o de agregación) ϕ_n con h_e y T_e aplicando la Ecuación 8.

$$\phi_n = \phi_{sat} \left(1 - \exp\left[\frac{-h_e}{RT_e^2}(T - T_e)\right]\right) \quad \text{Ecuación 8}$$

El régimen de nucleación, determinado por K_a , también se relaciona con ϕ_n , h_e y T_e por la Ecuación 9.

$$\phi_n = K_a^{1/3} \exp\left[\left(2/3 K_a^{-1/3} - 1\right) \frac{h_e}{RT_e^2}(T - T_e)\right] \quad \text{Ecuación 9}$$

El ajuste de los datos conseguidos para la OPE-TA (**S**)-**52** permite la obtención de los valores de $h_e = -67 \text{ kJmol}^{-1}$, $T_e = 358 \text{ K}$, y $K_a = 0.0023$ (Figura 38).

El segundo disolvente escogido para la evaluación de la influencia de éste en el mecanismo de autoasociación ha sido el tolueno. A pesar de que las características ópticas de este disolvente aromático impiden la obtención de un espectro CD

⁸⁸ van der Schoot, P. *Theory of Supramolecular Polymerization*; En *Supramolecular Polymers*; Ed. Press, C., **2005**.

completo para el compuesto **(S)-52**, permiten realizar experimentos de CD a temperatura variable (Figura 38). La mayor polaridad del tolueno comparada con el MCH conduce a una señal dicroica menos intensa a 1×10^{-5} M. Además, tras el calentamiento a 90°C de la muestra a esta concentración la señal dicroica se ve completamente cancelada. Al igual que en MCH, la curva de enfriamiento del compuesto **(S)-52** en tolueno presenta una forma no sigmoidal propia de un mecanismo cooperativo. Al ajustar los datos según las ecuaciones 7, 8 y 9, se obtienen los valores de h_e y K_a de -64 kJmol^{-1} y 0.00022, respectivamente. Un menor valor de T_e en este disolvente (305.1 K) respecto al obtenido en MCH, indica que el agregado presenta menor estabilidad en este disolvente a pesar de que la concentración es cuatro veces mayor.

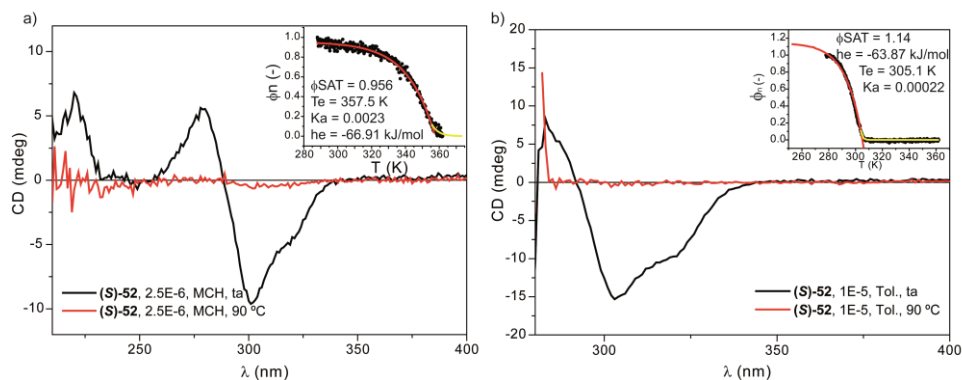


Figura 38. Espectro CD ($l=1$ cm) del compuesto **(S)-52**: (a) 2.5×10^{-6} M en MCH y (b) 1×10^{-5} M en tolueno. El detalle muestra las curvas de enfriamiento desde 363 hasta 288 K a una velocidad de 0.5 Kmin^{-1} . Las líneas roja y amarilla en el detalle representan el ajuste para la elongación y la nucleación, respectivamente.

Los siguientes disolventes escogidos en este estudio han sido el CHCl_3 y el acetato de etilo (EtOAc). Desafortunadamente, no se observa señal dicroica en ninguno de estos disolventes. Probablemente, su mayor polaridad debilita los enlaces de hidrógeno entre los grupos amida, cancelando la respuesta dicroica a esta concentración. En el caso del CHCl_3 , se podría utilizar la técnica de ^1H RMN para la determinación del mecanismo de polimerización supramolecular, pero el ensanchamiento progresivo de las señales con la concentración impide la realización de un ajuste preciso en este disolvente. Como alternativa, la valoración por calorimetría isoterma (ITC) supone una opción para el estudio en este disolvente. Esta técnica ha sido usada ampliamente en bioquímica y en química

supramolecular para describir la interacción entre distintos sistemas,^{89,90} sin embargo, existen pocos ejemplos en los que se use para investigar la formación de polímeros supramoleculares. Para la determinación del mecanismo de autoensamblaje mediante esta técnica, se inyecta una disolución concentrada del polímero supramolecular en una celda que contiene solo disolvente. Siguiendo el modelo de Arnaud y Bouteiller, es posible determinar las constantes de asociación y las entalpías molares de asociación del mecanismo de polimerización supramolecular a partir de experimentos ITC a concentración variable.⁹¹ Este modelo viene definido por la Ecuación 10 en la que $Q(i)$ corresponde al calor intercambiado, c_0^s y $c_0^c(i)$ son las concentraciones iniciales de agregado en la jeringa y en la celda, respectivamente, c_1^s y $c_1^c(i)$ son las concentraciones de monómero en la jeringa y en la celda, y V_i es el volumen inyectado. La Ecuación 10 contiene cuatro parámetros desconocidos, esto es, las entalpías asociadas a la etapa de elongación (ΔH) y de dimerización (ΔH_2) y las constantes de asociación de estas dos etapas (K y K_2 , respectivamente).⁹² En un mecanismo isodésmico $\Delta H = \Delta H_2$ y $K = K_2$, mientras que si $\Delta H > \Delta H_2$ y $K > K_2$, el autoensamblaje es cooperativo. Por último, si $\Delta H < \Delta H_2$ y $K < K_2$, el mecanismo resultante será anticooperativo.^{93,94}

$$Q(i) = -\Delta H K_2 K V_i \left\{ \frac{(c_1^s)^3}{(1 - K c_1^s)^2} - \frac{c_0^s [c_1^c(i)]^3}{c_0^c(i) [1 - c_1^c(i)]^2} \right\} - \Delta H_2 K_2 V_i \left\{ \frac{(c_1^s)^2}{1 - K c_1^s} - \frac{c_0^s [c_1^c(i)]^2}{c_0^c(i) [1 - c_1^c(i)]} \right\}$$

Ecuación 10

Las curvas de calor obtenidas al inyectar diferentes disoluciones de BTA **53** en CHCl_3 en una celda con CHCl_3 puro a 25°C se muestran en la Figura 39. La dilución de la disolución del compuesto **53** produce la ruptura de los enlaces de hidrógeno entre los grupos amida que forman el agregado generando curvas de calor endotérmicas. La intensidad de estos picos decrece a medida que la

⁸⁹ Bianconi, M. L. *Titration Calorimetry as a Tool to Determine Thermodynamic and Kinetic Parameters of Enzymes*; En *Biocalorimetry 2*; John Wiley & Sons, Ltd: **2005**, 175.

⁹⁰ Gale, P.; Steed, J. W. *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*; Wiley-VCH, **2012**.

⁹¹ Arnaud, A.; Bouteiller, L. *Langmuir* **2004**, *20*, 6858.

⁹² Bielejewski, M.; Łapiński, A.; Luboradzki, R.; Tritt-Goc, J. *Langmuir* **2009**, *25*, 8274.

⁹³ Morisue, M.; Morita, T.; Kuroda, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3457.

⁹⁴ Arnaud, A.; Belleney, J.; Boué, F.; Bouteiller, L.; Carrot, G.; Wintgens, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1718.

concentración de la BTA **53** disminuye dentro de la celda, hasta alcanzar el límite de disociación. La integración de estos picos a cada concentración estudiada proporciona los entalpogramas correspondientes, cuyo ajuste según el modelo isodésmico conduce a un valor de K de 496 M^{-1} (Tabla 3). De forma similar, los experimentos de ITC sobre la BTA **56** bajo las mismas condiciones muestran un mecanismo de polimerización supramolecular isodésmico con menor constante de asociación. La presencia de tres grupos amida adicionales en la BTA **53** aumenta el número de interacciones no covalentes participantes en la agregación, incrementando el valor de la constante de asociación respecto a **56**.

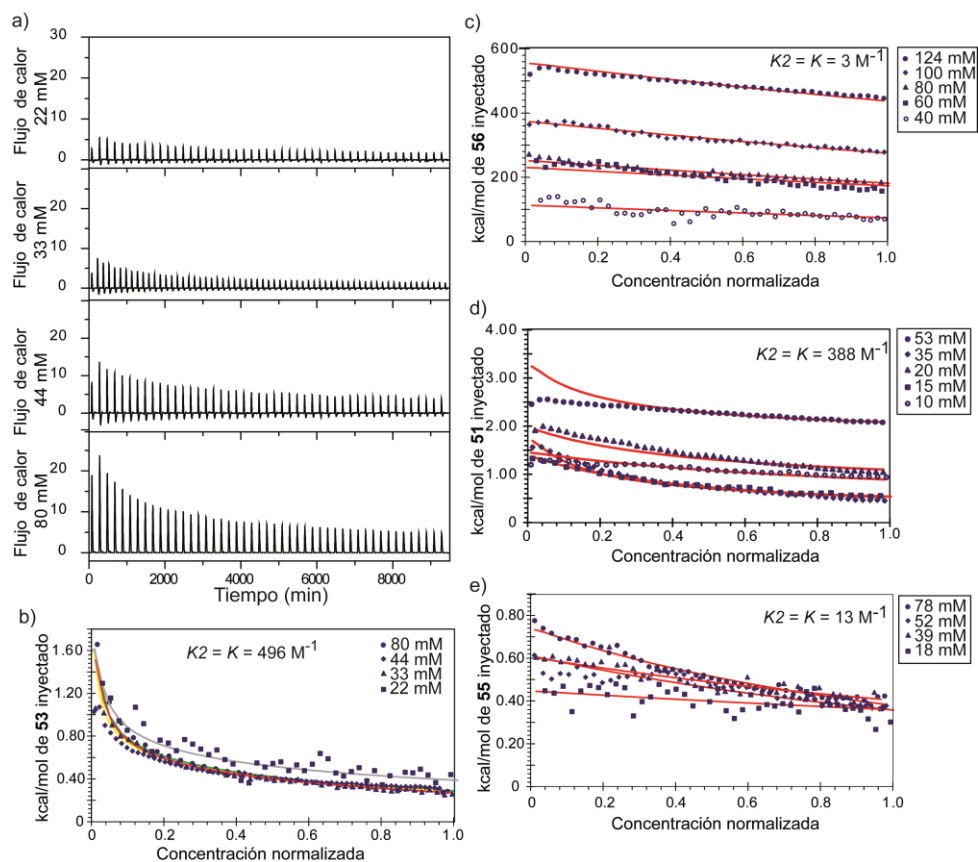


Figura 39. (a) Calor derivado de la inyección de alícuotas ($6 \mu\text{L}$) de diferentes disoluciones de **53** en CHCl_3 a 25°C . Entalpogramas de las disoluciones en CHCl_3 de diferentes concentraciones (concentración final de la celda normalizada, 25°C) de las BTAs **53** (b) y **56** (c), y de las OPE-TAs **51** (d) y **55** (e). Las curvas corresponden a los ajustes según la Ecuación 10.

Discusión de resultados

El carácter exotérmico de la polimerización supramolecular de las OPE-TAs y las BTAs se visualiza en los entalpogramas endotérmicos obtenidos en las medidas de ITC de estos compuestos en CHCl_3 (Figura 39). Los valores calculados de la constante de asociación de las OPE-TAs **51** y **55** son de 388 y 13 M^{-1} , respectivamente, obtenidos mediante el correspondiente ajuste al modelo isodésmico. Todos los parámetros termodinámicos obtenidos a partir de los respectivos ajustes de los compuestos estudiados se encuentran recogidos en la Tabla 3.

Tabla 3. Parámetros termodinámicos determinados a partir del ajuste de los datos de ITC de disoluciones en CHCl_3 de los compuestos **53**, **56**, **51** y **55** a 25°C.

Compuesto	K (M^{-1})	ΔH (kJ/mol)	Conc. (mM)
BTA 53	496	-5.64	80, 44, 33, 22
BTA 56	3	-12.88	124, 100, 80, 60, 40
OPE-TA 51	388	-8.07	53, 35, 20, 15, 10
OPE-TA 55	13	-8.15	78, 52, 39, 18

Al intentar utilizar esta técnica para la determinación del mecanismo de autoensamblaje en otros disolventes como MCH o tolueno, ya utilizados en los experimentos de CD, o incluso EtOAc, la concentración tan alta necesaria para estos experimentos condujo a la obtención de geles para algunos de los compuestos de estudio. Como consecuencia, los requisitos experimentales impiden el estudio del mecanismo en estos disolventes mediante esta técnica.

A pesar de ello, es posible extraer información importante de los experimentos descritos hasta este punto: el mecanismo de polimerización supramolecular de los compuestos estudiados depende de la polaridad del disolvente utilizado, siendo cooperativo en MCH y tolueno, e isodésmico en CHCl_3 , disolvente de mayor polaridad. Por otro lado, las diferencias estructurales presentes en dichos compuestos determinan la estabilidad del agregado, resultando mayor en los casos en los que existe mayor número de grupos amida debido a la presencia de más enlaces de hidrógeno en el agregado supramolecular.

Adicionalmente, y tras observar el proceso de gelificación de los compuestos estudiados, en el siguiente apartado se estudia el proceso de gelificación de éstos

en función de los disolventes utilizados en los estudios del mecanismo de polimerización supramolecular.

Gelificación: Influencia del disolvente

Aunque el proceso de gelificación es un fenómeno complejo, es posible establecer una serie de reglas para facilitar el diseño de organogeladores eficaces y funcionales: 1) deben estar presentes interacciones no covalentes unidireccionales para dirigir el ensamblaje en una dirección; 2) debe evitarse la cristalización controlando la energía interfacial entre la fibra y el disolvente; y 3) debe darse un entrecruzamiento entre las fibras para inducir la formación de una red tridimensional capaz de ocluir moléculas de disolvente en su interior.⁹⁵

Existen multitud de ejemplos en los que se correlaciona la formación de geles con diferentes parámetros propios de disolventes, tales como la constante dieléctrica $\epsilon_{T(30)}$, los parámetros de solubilidad de Hansen, los parámetros de Kamlet-Taft y los parámetros de disolución termodinámica. Estos ejemplos han demostrado la relevancia de las interacciones soluto-disolvente en los fenómenos de gelificación. Sin embargo, no ha sido estudiada la influencia de estas interacciones soluto-disolvente en las interacciones soluto-soluto. Estas últimas son las responsables de la formación de polímeros supramoleculares que se agregan formando el gel. Como ya se ha destacado anteriormente, tanto la morfología como las propiedades del polímero supramolecular están determinadas por el mecanismo desarrollado en la polimerización supramolecular.

Llegados a este punto, resulta de gran interés la investigación de los procesos de gelificación de las OPE-TAs y BTAs en los diferentes disolventes utilizados en el estudio de los mecanismos, con el objetivo de establecer una posible relación entre mecanismo de polimerización supramolecular —y, por tanto, interacciones soluto-soluto— y capacidad de gelificación. Los datos recogidos en la Tabla 4 muestran las concentraciones críticas de gelificación de cada uno de los compuestos en los diferentes disolventes utilizados. Esta concentración se estima a partir de varios experimentos reproducibles según el método de inversión de tubo y a una concentración máxima de 200 mg/mL.

⁹⁵ van Esch, J. H. *Langmuir* **2009**, *25*, 8392.

Discusión de resultados

Tabla 4. Capacidad de gelificación de los compuestos **51**, **(S)-52**, **53** y **(S)-54** en diferentes disolventes. La concentración de gelificación crítica [mgmL^{-1}] viene dada entre paréntesis. *I: Insoluble, S: Soluble, G: gel estable.

Disolvente	51 *	(S)-52 *	53 *	(S)-54 *
EtOH	I	I	I	I
CHCl₃	S	S	S	S
EtOAc	G (4mg/mL)	G (20mg/mL)	G (4mg/mL)	S
Tolueno	G (60mg/mL)	S	G (10mg/mL)	S
MCH	G (80mg/mL)	S	G (20mg/mL)	S

El análisis de estos datos permite obtener información relevante acerca de la influencia de la estructura química en la capacidad de gelificación de estos compuestos con simetría C_3 . En primer lugar, y puesto que la diferencia entre las OPE-TAs y las BTAs radica en el menor tamaño de la unidad aromática central en estas últimas, se desprende que la gelificación de las moléculas con mayor superficie π requiere una mayor cantidad de organogelador. Este hecho pone de manifiesto la importancia del tamaño del núcleo aromático central en el proceso de gelificación. En segundo lugar, se observa que la presencia de centros estereogénicos en los organogeladores disminuye la capacidad de gelificación de estos, a excepción de la OPE-TA **(S)-52** que es capaz de gelificar en EtOAc a una concentración de 20 mg/mL. Este dato revela la importancia de la quiralidad molecular en la quiralidad supramolecular a una escala mayor como es la de los geles supramoleculares.

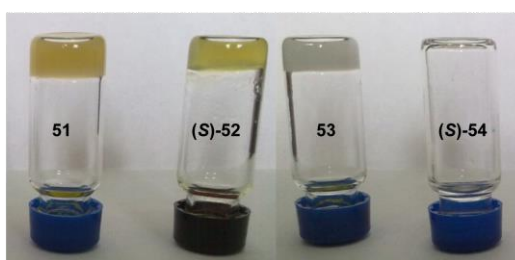
Tomando los datos de gelificación conseguidos para los compuestos estudiados, junto con los parámetros de Teas f_d , f_p y f_h (los cuales expresan las componentes de dispersión, la componente polar y de formación de enlace de hidrógeno de un disolvente, respectivamente)^{96,97} de los disolventes utilizados, es posible elaborar un diagrama de parámetros de Teas. En este diagrama los disolventes se encuentran agrupados como disolventes G (en los que se forma el gel), I (en los que los organogeladores son insolubles) y S (en los que los organogeladores son completamente solubles) (Figura 40). Este método puede ser utilizado para

⁹⁶ Miller-Chou, B. A.; Koenig, J. L. *Prog. Polym. Sci.* **2003**, *28*, 1223.

⁹⁷ Curcio, P.; Allix, F.; Pickaert, G.; Jamart-Grégoire, B. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13603.

predecir los disolventes en los que un organogelador determinado gelifica. En nuestro caso, el área de gelificación de los compuestos estudiados comprende la esquina inferior derecha del diagrama, y aquellos disolventes cuyos parámetros de Teas encajen en ese área darán lugar a geles (Figura 40). Además, a partir de este diagrama se extrae una conclusión importante: los compuestos estudiados son capaces de gelificar en los disolventes en los que los estudios por CD demuestran que el mecanismo de polimerización supramolecular es cooperativo, y no lo hacen en disolventes de mayor polaridad, como el CHCl_3 en el que los estudios por ITC muestran un mecanismo isodésmico.

a)



b)

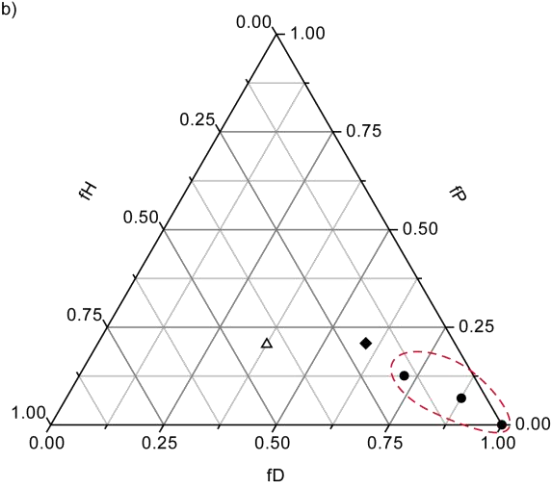


Figura 40. (a) Imágenes de los organogeles formados por las OPE-TAs **51** y **(S)-52** y las BTAs **53** y **(S)-54** en EtOAc. (b) Diagrama de Teas de los parámetros de solubilidad de los compuestos **51** y **53** y los disolventes de los estudios de gelificación (\blacktriangle I, \blacklozenge S, \bullet G). La línea de puntos muestra la región de gelificación.

Por otro lado, considerando las reglas 1) y 3) para la formación de geles, se ha analizado la morfología de los agregados obtenidos por el ensamblaje

Discusión de resultados

supramolecular de los compuestos de interés por AFM utilizando diluciones de los geles formados en tolueno depositadas sobre HOPG (Figura 41). La simple deposición por *drop-casting* de una disolución 1×10^{-5} M de la OPE-TA aquiral **51** muestra estructuras con forma de alambre que se empaquetan formando dominios de estructuras fibrilares. Las imágenes de AFM de la BTA aquiral **53** también muestran agregados de fibras. Sin embargo, el pequeño tamaño de estas estructuras formadas por **53** corrobora la baja tendencia de este compuesto a autoensamblar en condiciones diluidas. Por el contrario la OPE-TA aquiral **51** revela una tendencia mayor a autoensamblar formando estructuras fibrilares que posteriormente se agregan originando largos filamentos. Estos agregados son estables incluso a altas diluciones (5×10^{-6} M).

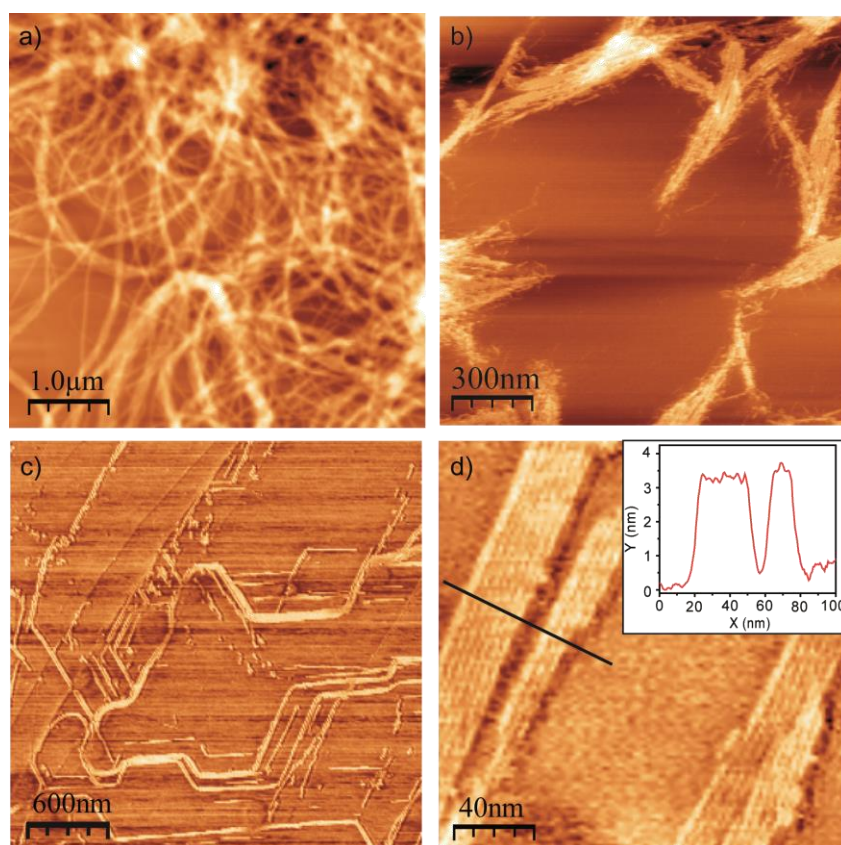


Figura 41. Imágenes AFM de las disoluciones (1×10^{-5} M en tolueno) de los compuestos **51** (a), **53** (b) y (*S*)-**54** (c) y (d) sobre HOPG. La escala z para (a), (b), (c) y (d) es de 75, 15, 10 y 7 nm, respectivamente.

La BTA quiral (**S**)-**54** posee menor tendencia aún a formar estructuras fibrilares, probablemente debido a que las cadenas ramificadas en el compuesto quiral interaccionan más debilmente en comparación con las no ramificadas del compuesto aquiral. En este caso, solo es posible obtener imágenes cuando se deposita la disolución sobre HOPG y se expone la muestra a vapores de tolueno durante 12h a 25°C. Las imágenes correspondientes muestran agregados de fibras largas y estrechas (Figura 41).

Amplificación de quiralidad de las OPE-TAs y BTAs de geometría triangular

La primera evidencia de un fenómeno de transferencia de quiralidad desde la molécula al objeto supramolecular formado surge en los correspondientes estudios por CD. El carácter dinámico de los polímeros supramoleculares permite intercalar cantidades pequeñas de especies quirales en la estructura supramolecular formada por unidades monoméricas aquirales. Esta amplificación de quiralidad resulta en la conversión de una mezcla equimolecular de hélices *P* y *M* en una mezcla enantioméricamente enriquecida, en la que una de las dos hélices predomina.

Como se ha discutido en la parte del estudio del autoensamblaje en disolución, el ensamblaje supramolecular del compuesto (**S**)-**52** da lugar a hélices *M* según la señal dicroica obtenida en MCH y tolueno. Teniendo en cuenta que se dispone del análogo correspondiente aquiral, es posible llevar a cabo el coensamblaje de ambos compuestos permitiendo estudiar un posible efecto de amplificación de quiralidad en la coagregación. Para realizar este estudio, se recurre a un experimento de “sargentos y soldados” en el que la OPE-TA aquiral **51** actúa de “soldado” mientras que la OPE-TA quiral (**S**)-**52** actúa de “sargento”. Según los estudios anteriores, el compuesto **51** se organiza formando fibras pero la ausencia de señal dicroica indica que no poseen una helicidad preferente, por lo que un 50% se encontrarían orientadas hacia un sentido y el otro 50% orientadas hacia el sentido opuesto, produciendo una señal dicroica nula. En el correspondiente experimento de “sargentos y soldados” en MCH, cantidades crecientes de disolución quiral (**S**)-**52** se van añadiendo a una disolución de compuesto aquiral **51** manteniendo la concentración final constante (2.5×10^{-6} M) y se calienta por encima de la T_e . La variación de la señal dicroica con respecto a la cantidad de compuesto quiral añadido presenta una tendencia no lineal (Figura 42). El máximo de señal dicroica es obtenido con una cantidad pequeña de sargento quiral (**S**)-**52** (10%). Estos resultados ponen de manifiesto un fenómeno de amplificación de quiralidad en el que las unidades de “sargento” obligan a los “soldados” a

Discusión de resultados

ordenarse en un sentido preferente. De esta forma, es necesario solo un 10% de compuesto quiral en el coensamblaje con el compuesto aquiral, para la obtención de una señal dicroica equivalente a la correspondiente al 100% de compuesto quiral a la misma concentración.

Este experimento se lleva a cabo también en tolueno, disolvente en el que las hélices *M* del compuesto **51** son menos estables según el valor de T_c calculado en los estudios de CD a temperatura variable descritos anteriormente (Figura 42). La amplificación de quiralidad de este sistema en este disolvente, se visualiza en la variación no lineal de la señal dicroica respecto de la cantidad de sargento añadido a una disolución de soldado 1×10^{-5} M. En este caso, es necesario añadir un 20% de compuesto quiral para obtener la señal dicroica máxima. Esta cantidad necesaria resulta dos veces mayor a la necesaria en MCH, disolvente de polaridad menor. Por tanto, la mayor polaridad del disolvente impide la formación del coagregado ya que debilita los enlaces de hidrógeno, haciendo necesaria la adición de mayor cantidad de “sargento” para que se forme el coagregado correspondiente orientado en un solo sentido.

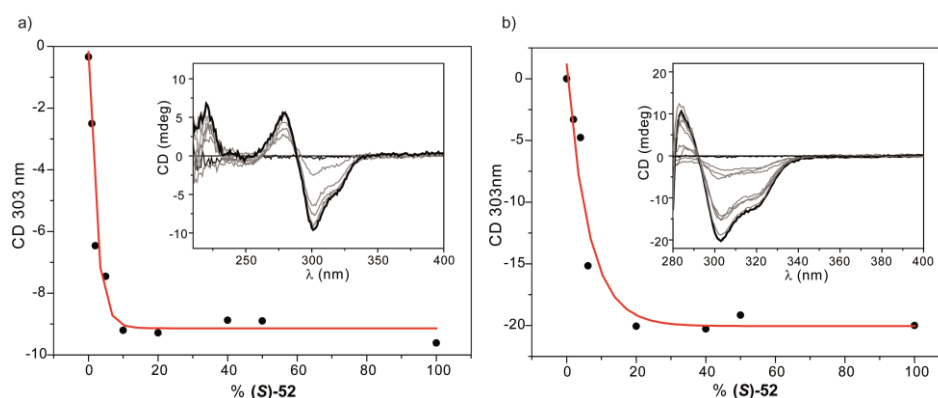


Figura 42. Experimentos de amplificación de quiralidad del compuesto aquiral **51** al mezclarlo con compuesto quiral (S)-52 (298 K, concentración total 2.5×10^{-6} M) en MCH (a) y en tolueno (298 K, concentración total 1×10^{-5} M).

Los resultados aquí expuestos confirman la fuerte influencia de: 1) la naturaleza del disolvente; 2) la superficie π del anillo aromático central y/o el número de enlaces de hidrógeno; 3) la presencia de centros estereogénicos en las cadenas laterales, en la polimerización supramolecular, y como consecuencia en los procesos de gelificación y amplificación de quiralidad. Además, los experimentos

de “*sargentos y soldados*” muestran la influencia del disolvente en los fenómenos de amplificación de quiralidad.

4.2 MOLÉCULAS LINEALES

En esta segunda parte de la Discusión de resultados se trata el autoensamblaje de una serie de moléculas de geometría lineal. Aunque todas ellas presentan una estructura basada en los mismos motivos estructurales (anillos de benceno, grupos amida y cadenas alquílicas) las pequeñas diferencias entre ellas permiten estudiarlas desde distintos puntos de vista pero siempre atendiendo a la modulación de la quiralidad supramolecular a través de la estructura química de los bloques de ensamblaje supramolecular. Por esta razón, se ha comenzado con el estudio de estructuras derivadas de *bis*(benzamida) sin núcleo aromático central (Figura 43). A continuación, la siguiente serie de compuestos comprende benzoésteres, benzamidas y naftalendiimidias (NDIs), como sistema aromático central de diferente tamaño y con distinto número de grupos amida presentes, lo que modifica el balance de interacciones no covalentes participantes en el autoensamblaje supramolecular. La presencia de centros estereogénicos en estas moléculas posibilita el estudio de la quiralidad en la autoasociación y en los procesos de amplificación de quiralidad producidos por el coensamblaje de compuestos aquirales y quirales (Figura 43). Por último, se ha escogido la investigación de una serie de oligo-*p*-fenilenos (OPPs) quirales con diferente número de unidades de fenilo y, por tanto, diferente superficie π , con el fin de estudiar la repercusión de la atropisomería molecular en el ensamblaje supramolecular (Figura 43).

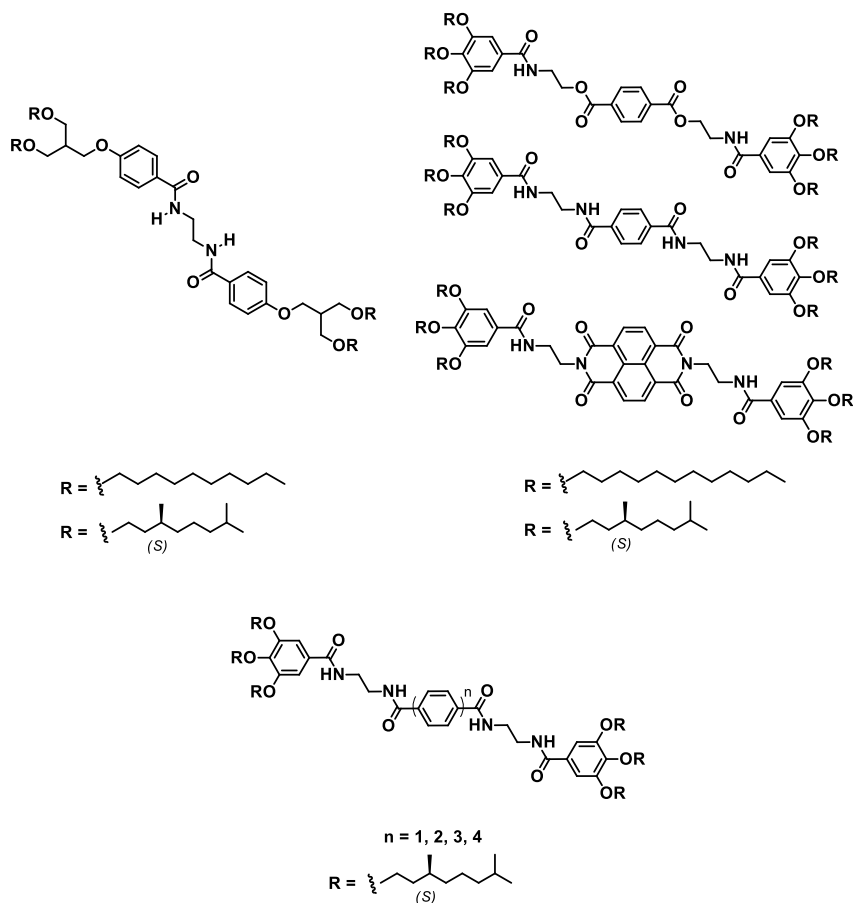


Figura 43. Estructura química de las bis(benzamidas), benzoésteres, benzamidas y NDIs, y OPPs presentados en el apartado de moléculas lineales.

4.2.1 Moléculas sin núcleo aromático central

En este apartado dedicado a moléculas con geometría lineal se describe, en primer lugar, la síntesis de dos bis(benzamidas) decoradas con cadenas periféricas aquirales y quirales, **63** y **(S)-64**, respectivamente (Figura 44). La ausencia de esqueleto aromático central en estas moléculas y la presencia de solo dos grupos amida aporta información relevante acerca de la importancia de las interacciones π - π y los enlaces de hidrógeno en la agregación supramolecular de este tipo de compuestos. Además, la síntesis de los compuestos aquiral y quiral permite estudiar cómo la quiralidad molecular puede afectar a la quiralidad supramolecular.

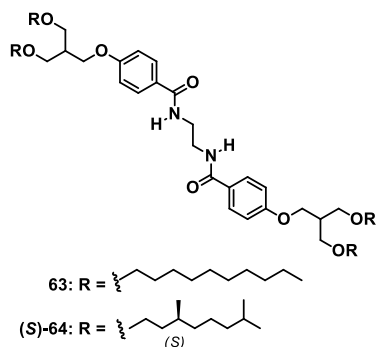


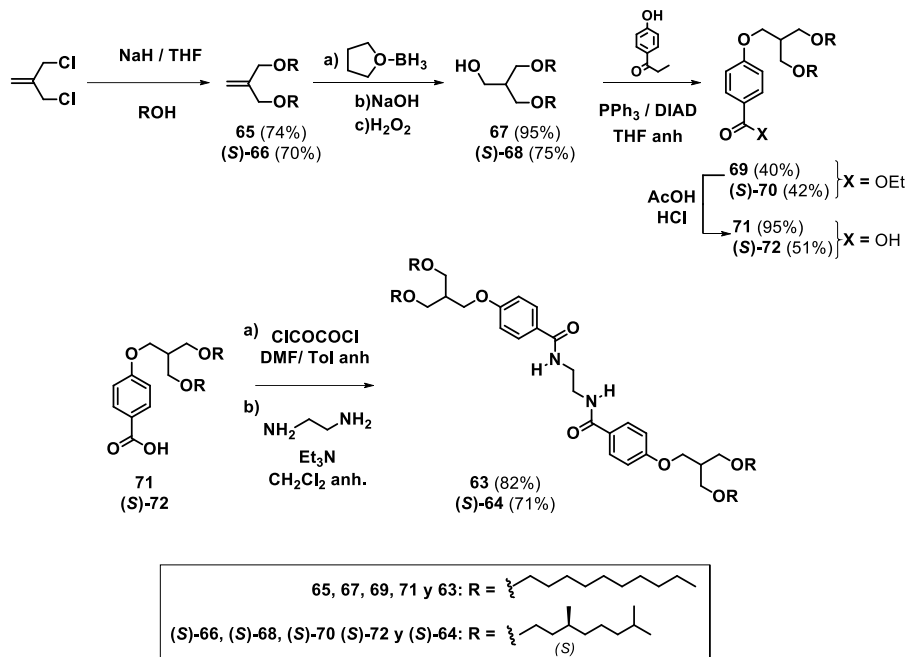
Figura 44. Estructura química de las *bis*(benzamidias) **63** y (S)-**64**.

Síntesis de las bis(benzamidias)

La síntesis de los compuestos **63** y (S)-**64** comienza con la preparación de las cadenas periféricas (Esquema 6). La formación de estas cadenas se lleva a cabo de forma similar a la de las cadenas dendriméricas descritas en el Esquema 1. De este modo, utilizando como alcoholes 1-decanol o (S)-3,7-dimetiloctanol ((S)-**23**) y siguiendo el Esquema 6 se obtienen los alcoholes dendriméricos **67** y (S)-**68**. La reacción de Mitsunobu entre el correspondiente alcohol dendrimérico y 4-hidroxibenzoato de etilo conduce a los ésteres **69** y (S)-**70**. A continuación, la hidrólisis ácida de estos ésteres proporciona los ácidos **71** y (S)-**72**. En un último paso, la formación *in situ* del cloruro de ácido a partir del correspondiente ácido por tratamiento con cloruro de oxalilo y su reacción con etilendiamina, proporcionan las *N,N'*-1,2-etanodiil*bis*benzamidias **63** y (S)-**64** (Esquema 6).

La estructura química de todos aquellos compuestos no descritos previamente en la bibliografía ha sido confirmada mediante las técnicas espectroscópicas habituales (la caracterización completa se encuentra recogida en la parte experimental).

Discusión de resultados



Esquema 6. Síntesis de las bis(benzamidas) **63** y **(S)-64**.

Autoensamblaje de las bis(benzamidas)

La primera evidencia sobre la participación de fuerzas no covalentes en la agregación de las bis(benzamidas) **63** y **(S)-64** se obtiene mediante la técnica de FTIR (Figura 45). Por un lado, se observa una banda ancha a 3330 cm^{-1} correspondiente a la banda de tensión del grupo N-H enlazado (ν_{NH}), lo que confirma la contribución de los grupos amida en los enlaces de hidrógeno.^{98,99} Además, las bandas de tensión de la amida I ($\nu_{\text{Amida I}}$) y de deformación de la amida II ($\nu_{\text{Amida II}}$) a 1637 y 1545 cm^{-1} , respectivamente, corroboran la participación del C=O y del N-H en el enlace de hidrógeno.¹⁰⁰ Por otro lado, las bandas de tensión a 2925 y 2865 cm^{-1} del grupo CH_2 (ν_{as} , ν_{s} , respectivamente) demuestran que estos grupos no se encuentran en estado cristalino.

⁹⁸ van den Hout, K. P.; Martín-Rapún, R.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8111.

⁹⁹ Yang, Y.; Yang, Z.-Y.; Yi, Y.-P.; Xiang, J.-F.; Chen, C.-F.; Wan, L.-J.; Shuai, Z.-G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4936.

¹⁰⁰ Puigmartí-Luis, J.; Laukhin, V.; Pérez del Pino, Á.; Vidal-Gancedo, J.; Rovira, C.; Laukhina, E.; Amabilino, D. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 238.

Adicionalmente, la banda de flexión simétrica en el plano (δ) del CH₂ a 1464 cm⁻¹ confirma la interdigitación de estos sustituyentes parafínicos.

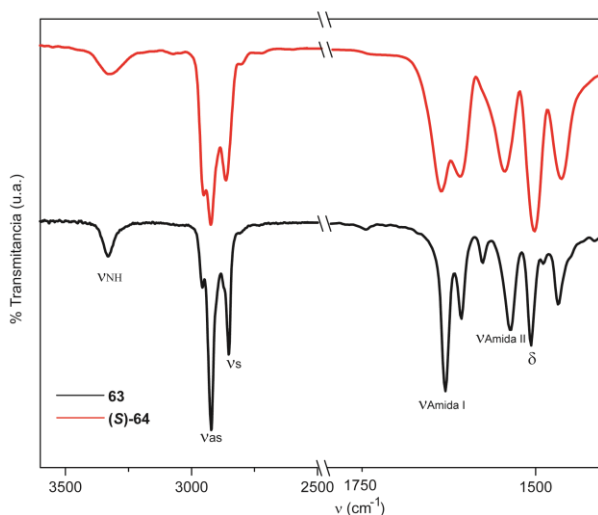


Figura 45. Espectro FTIR parcial de las *bis*(benzamidias) **63** y *(S)*-**64**.

El mecanismo de polimerización supramolecular seguido por estas *bis*(benzamidias) se ha obtenido a partir de experimentos de ¹H RMN a concentración variable. Estos estudios revelan un claro desapantallamiento de las señales correspondientes a los protones N-H con el aumento de la concentración (resonancias en rojo en la Figura 46), lo que pone de manifiesto la interacción intermolecular a través de enlaces de hidrógeno.

Representando la variación del desplazamiento frente a la concentración, se obtiene una curva que puede ser ajustada a un modelo isodésmico definido por la Ecuación 11.⁷³ En esta ecuación se asume que el intercambio entre las especies agregadas y desagregadas es rápido y, por tanto, el desplazamiento químico observado (δ) es un promedio de todas las especies presentes. En esta ecuación, δ_m , es el desplazamiento químico de la especie sin agregar o monomérica (a dilución ∞) y δ_{ag} el desplazamiento químico de la especie agregada. El ajuste no lineal de la variación de δ frente a la concentración (c), resulta en el correspondiente valor de la constante de asociación, K .

$$\delta = \delta_m + (\delta_{ag} - \delta_m) \left(1 + \frac{(1 - \sqrt{1 + 4cK})}{(2Kc)} \right) \quad \text{Ecuación 11}$$

Discusión de resultados

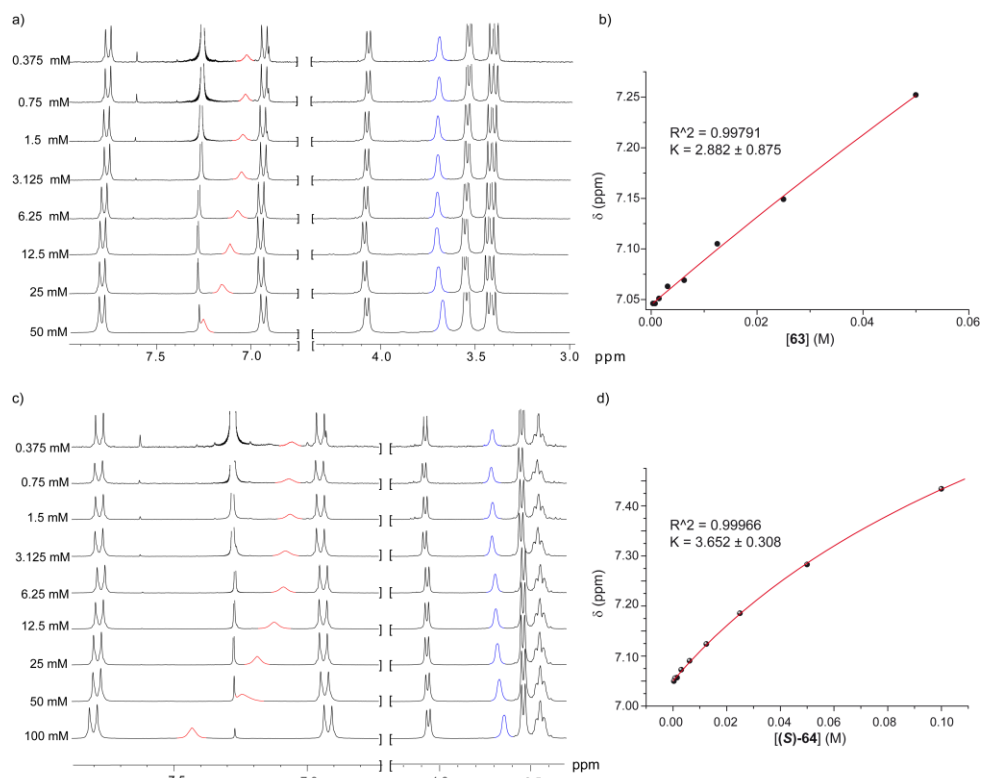


Figura 46. Espectro ¹H RMN parcial (300 MHz, 298 K) de **63** (a) y **(S)-64** (c) a diferentes concentraciones en CDCl₃, y variación de la resonancia del protón N-H con la concentración y su ajuste con la Ecuación 11 para **63** (b) y **(S)-64** (d). Las resonancias en rojo y azul corresponden a los protones del N-H y del espaciador alifático, respectivamente.

Los valores de K calculados para los compuestos **63** y **(S)-64** resultan bastante bajos (2.88 y 3.65 M⁻¹, respectivamente), lo que sugiere que la presencia de solo dos enlaces de hidrógeno no es suficiente para la creación de agregados altamente estables en disolución. El escaso desplazamiento de las señales aromáticas demuestra una interacción π - π muy débil entre las unidades de benceno. Sin embargo, se detecta una pequeña interacción entre el espaciador de etileno. Este efecto es indicativo de la gran proximidad de los protones de este espaciador en las especies agregadas.

La formación de las estructuras supramoleculares formadas por la agregación de las *bis*(benzamidas) **63** y **(S)-64** se ha estudiado mediante microscopía de barrido electrónico (SEM) sobre vidrio. Por un lado, una suspensión de **63** (1 x 10⁻³ M) en acetonitrilo depositada sobre vidrio da lugar a grandes objetos laminares con forma de copos. Imágenes de suspensiones a mayor dilución (1 x 10⁻⁴ M) muestran

agregados estratificados formados por láminas microcristalinas producto de la superposición de láminas delgadas (Figura 47). Estas láminas se forman gracias a las débiles interacciones π - π entre los anillos de fenilo, enlaces de hidrógeno entre los grupos amida e interacciones de van der Waals entre las cadenas periféricas. Las interacciones π - π inducen la formación de agregados monodimensionales capaces de propagarse a lo largo de una dirección a través de los enlaces de hidrógeno. Además, la interdigitación de las cadenas parafínicas posibilita la obtención de estructuras bidimensionales. Por el contrario, las imágenes SEM del compuesto quiral (*S*)-**64** no muestran ninguna estructura supramolecular organizada probablemente debido a la interdigitación de menor eficacia de las cadenas quirales ramificadas.

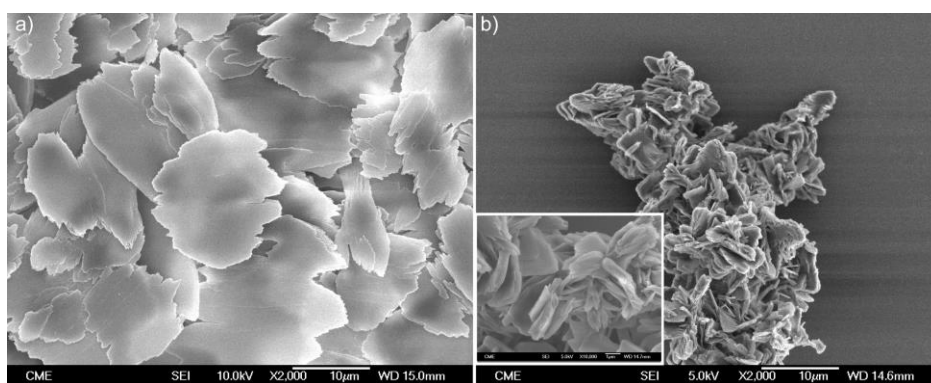


Figura 47. Imágenes de SEM de las láminas planas microcristalinas formadas por el autoensamblaje de la *bis*(benzamida) **63** en acetonitrilo a 1×10^{-3} M (a) y 1×10^{-4} M (b). En el detalle se muestra una zona ampliada de la imagen (b).

Amplificación de quiralidad de las bis(benzamidas)

La primera estrategia utilizada para comprobar la existencia de agregados formados en disolución de carácter helicoidal y por lo tanto de posibles fenómenos de amplificación de quiralidad ha sido la realización de medidas de dicroísmo circular. Para estos estudios se ha escogido el MCH como disolvente puesto que tanto los enlaces de hidrógeno como las interacciones π - π se ven estabilizadas en este disolvente. Desafortunadamente, el espectro CD de (*S*)-**64** a 1×10^{-3} M ($l=1$ cm) presenta un efecto Cotton demasiado débil para poder realizar un posible fenómeno de “*sargentos y soldados*” en disolución mediante esta técnica, lo que

Discusión de resultados

corroborar la baja tendencia de este compuesto a formar estructuras organizadas en disolución.

Sin embargo, el resultado es diferente cuando se utiliza la técnica SEM para analizar los resultados del coensamblaje entre la *bis*(benzamida) aquiral y la quiral. Según lo descrito en el apartado anterior, el compuesto aquiral **63** forma estructuras laminares en acetonitrilo mientras que el compuesto (*S*)-**64** no es capaz de agregar de forma ordenada. Sorprendentemente, la situación cambia cuando se autoensamblan diferentes cantidades de compuesto quiral (*S*)-**64** con el compuesto aquiral **63** en acetonitrilo (1×10^{-4} M) en un experimento de “sargentos y soldados” y se depositan sobre vidrio (Figura 48). La presencia de solo un 5% de “sargento” (*S*)-**64** es capaz de transferir la quiralidad presente en las cadenas periféricas al 95% de “soldados” **63** según se muestra en las imágenes de SEM.

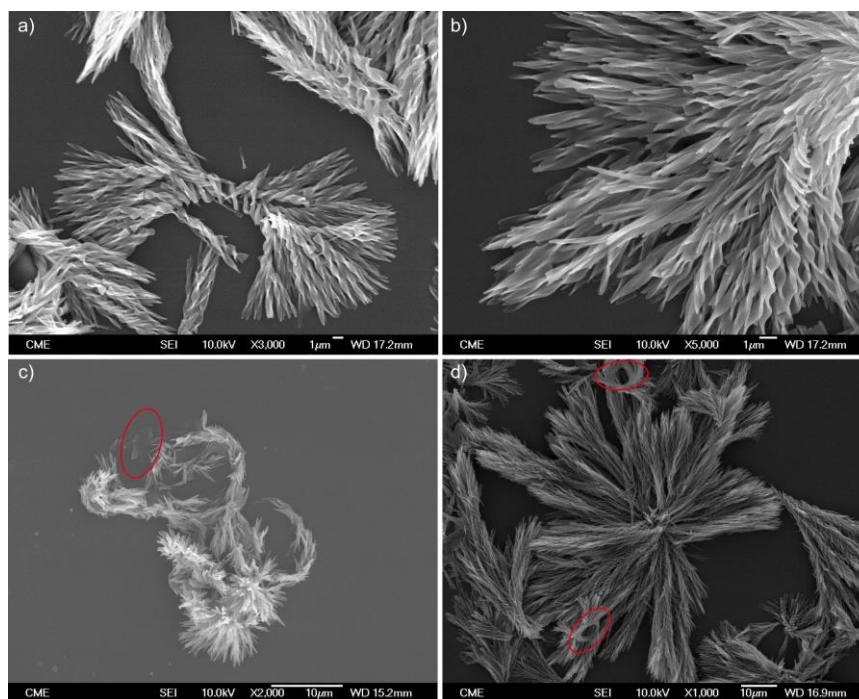


Figura 48. Imágenes de SEM (298 K, 1×10^{-4} M en acetonitrilo, soporte de vidrio) de las estructuras helicoidales formadas por el coensamblaje del “soldado” aquiral **63** y “sargento” quiral (*S*)-**64** con diferentes porcentajes de componente quiral: 95/5 (a) y (b), 90/10 (c), y 85/15 (d). Las elipses rojas en (c) y (d) subrayan las zonas con material amorfo.

Esta transferencia de quiralidad transforma las láminas observadas para **63** en largas cintas retorcidas en forma de espirales. Al igual que ocurría en el caso de **63**, la presencia de interacciones π - π , enlaces de hidrógeno e interacciones de van der Waals dirigen el ensamblaje supramolecular hacia agregados bidimensionales. Sin embargo, la presencia de centros estereogénicos en el coensamblaje de la sustancia aquiral **63** y de la quiral (*S*)-**64** provoca la propagación quiral de los enlaces de hidrógeno conduciendo a la obtención de estructuras helicoidales. Al aumentar el porcentaje de “sargento” quiral en el coensamblaje (10% y 15% de compuesto quiral (*S*)-**64**), se sigue observando la presencia de cintas retorcidas pero junto a ellas aparece material desorganizado lo que indica que solo una pequeña cantidad de “sargento” quiral (5%) es capaz de transferir la quiralidad a todas las estructuras coensambladas (Figura 48 y 49).

La Figura 49 recoge de forma muy esquemática el proceso de autoensamblaje de las *bis*(benzamid) **63** y (*S*)-**64**. El compuesto aquiral **63** agrega mediante enlaces de hidrógeno, interacciones π - π , y de van der Waals entre las cadenas, formando estructuras laminares planas. La adición de una pequeña cantidad de la *bis*(benzamid) quiral (*S*)-**64** retuerce estas láminas planas dando lugar a estructuras helicoidales.

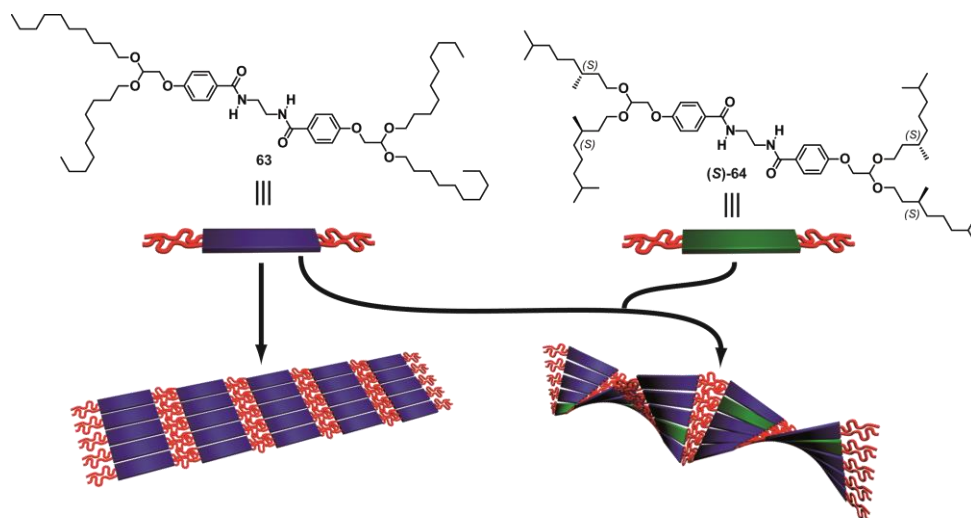


Figura 49. Representación esquemática del autoensamblaje de las *bis*(benzamid) **63** y (*S*)-**64**.

En este trabajo se demuestra la aplicación del principio de “*sargentos y soldados*” al autoensamblaje de las *N,N'*-1,2-etanodiil*bis*benzamid) a pesar de su baja

constante de asociación y su baja respuesta dicróica en disolución. Los experimentos llevados a cabo sobre superficies muestran un fenómeno de amplificación de quiralidad capaz de transformar láminas planas en cintas retorcidas.

4.2.2 Moléculas con diferente balance de interacciones supramoleculares

En este segundo apartado de la sección dedicada a moléculas lineales se estudia una serie de compuestos en los que el número y/o tipo de grupos funcionales presentes determinan el grado de participación de diferentes interacciones no covalentes en la polimerización supramolecular. El propósito consiste, por tanto, en averiguar la repercusión de esta diferente participación en el autoensamblaje y en los procesos relacionados con la quiralidad molecular. Así, se han sintetizado las moléculas que se muestran en la Figura 50. De izquierda a derecha se muestran derivados de benzoésteres, derivados de benzamidas y naftalendiimidias, y todos ellos en su forma aquiral y quiral. Los benzoésteres presentan dos grupos amida menos y el mismo esqueleto central que las benzamidas. Éstas, a su vez, están constituidas por dos grupos amida más respecto a las naftalendiimidias pero con una unidad aromática central de menor tamaño.

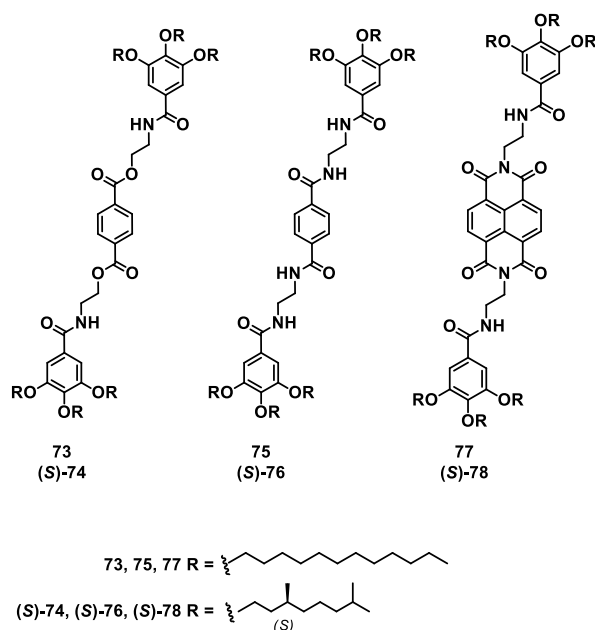


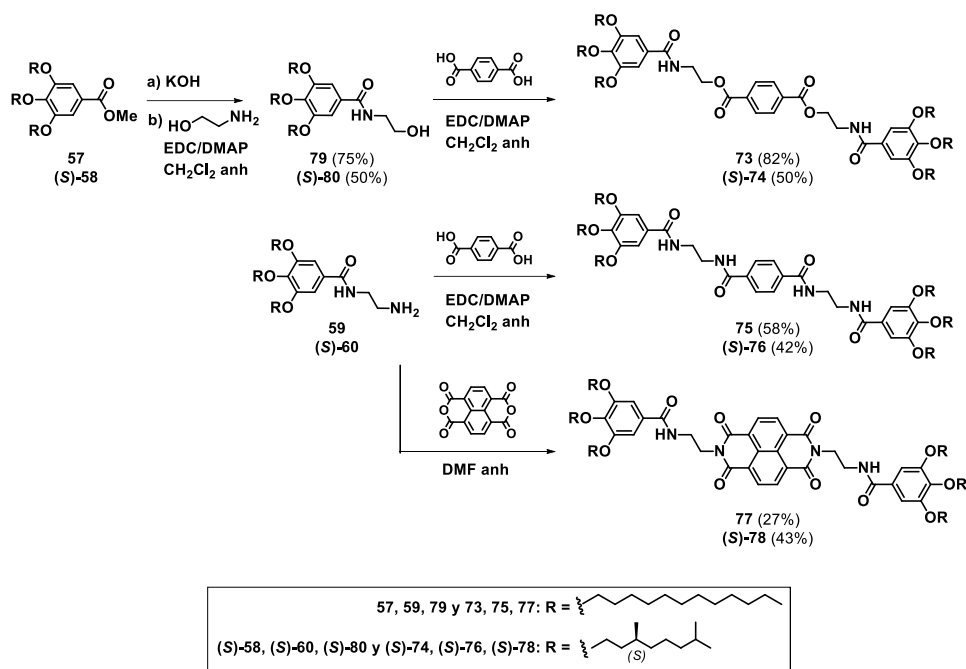
Figura 50. Estructura química de los benzoésteres, benzamidas y naftalendiimidias aquirales y quirales descritas en esta Memoria.

Síntesis de los benzoésteres, benzamidas y naftalendiimidias (NDI)

Para la obtención de los compuestos de este apartado es necesaria la síntesis de las cadenas periféricas ya descritas anteriormente en la Memoria (ver Esquema 4) hasta la obtención del correspondiente ácido 3,4,5-trialcoxibenzoico, y hasta las *N*-(2-aminoetil)-3,4,5-trialcoxibenzamidas (**59** y (*S*)-**60**). Por un lado, la correspondiente reacción entre el ácido 3,4,5-trialcoxibenzoico, aquiral o quiral,⁸² con 2-aminoetanol conduce al derivado de *N*-(2-hidroxi)etil)benzamida (**79**¹⁰¹ y (*S*)-**80**), que por reacción con ácido tereftálico da lugar a los compuestos **73** y (*S*)-**74**. Por otro lado, el acoplamiento entre las *N*-(2-aminoetil)-3,4,5-trialcoxibenzamida aquiral y quiral con ácido tereftálico o dianhídrido de 1,4,5,8-naftalentetracarboxílico, permite la obtención de los compuestos **75** y (*S*)-**76**, y **77** y (*S*)-**78**, respectivamente (Esquema 7).

¹⁰¹ Yeardley, D. J. P.; Ungar, G.; Percec, V.; Holerca, M. N.; Johansson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1684.

Discusión de resultados



Esquema 7. Síntesis de los compuestos **73** y **(S)-74**, **75** y **(S)-76**, y **77** y **(S)-78**.

La estructura química de todos aquellos compuestos no descritos previamente en la bibliografía ha sido confirmada mediante las técnicas espectroscópicas habituales (la caracterización completa se encuentra recogida en la parte experimental).

Autoensamblaje de los benzoésteres, benzamidas y NDIs

Aunque los compuestos mostrados son estructuralmente similares, difieren en el número y/o tamaño de las unidades de autoensamblaje. Estas diferencias determinan su ensamblaje supramolecular a través de interacciones no covalentes hacia la formación de estructuras organizadas.

El primer indicio de la capacidad de estos compuestos de originar ensamblajes supramoleculares se desprende de su capacidad para gelificar algunos disolventes orgánicos. Tanto el benzoéster aquiral **73** como las benzamidas y NDIs aquirales y quirales **75** y **(S)-76**, y **77** y **(S)-78**, forman geles con diferentes concentraciones mínimas de gelificación (*critical gel concentration*, CGC) en disolventes no polares como MCH y tolueno (Tabla 5). Esto implica que estas sustancias son capaces de formar estructuras supramoleculares organizadas capaces de agregarse reteniendo moléculas de disolvente en su interior.

Tabla 5. Concentración mínima de gelificación (CGC) de los benzoésteres, benzamidas y NDIs en tolueno. * Los ensayos se han llevado a cabo hasta una concentración máxima de 75 mg/mL.

Compuesto	73	(S)-74	75	(S)-76	77	(S)-78
CGC (mg/mL)	7	-*	2.5	2.8	7	34

La morfología de los geles ha sido visualizada por SEM. Las imágenes de SEM de los geles depositados sobre vidrio muestran hilos largos y enredados para **73**, **75** y **77**, mientras que en el caso de los compuestos quirales **(S)-76** y **(S)-78** aparecen agregados globulares (Figura 51). A pesar de que el benzoéster **(S)-74** no es capaz de formar geles, la deposición de una disolución concentrada en tolueno sobre vidrio y la exposición a vapores de tolueno permite la obtención de imágenes de los agregados formados.

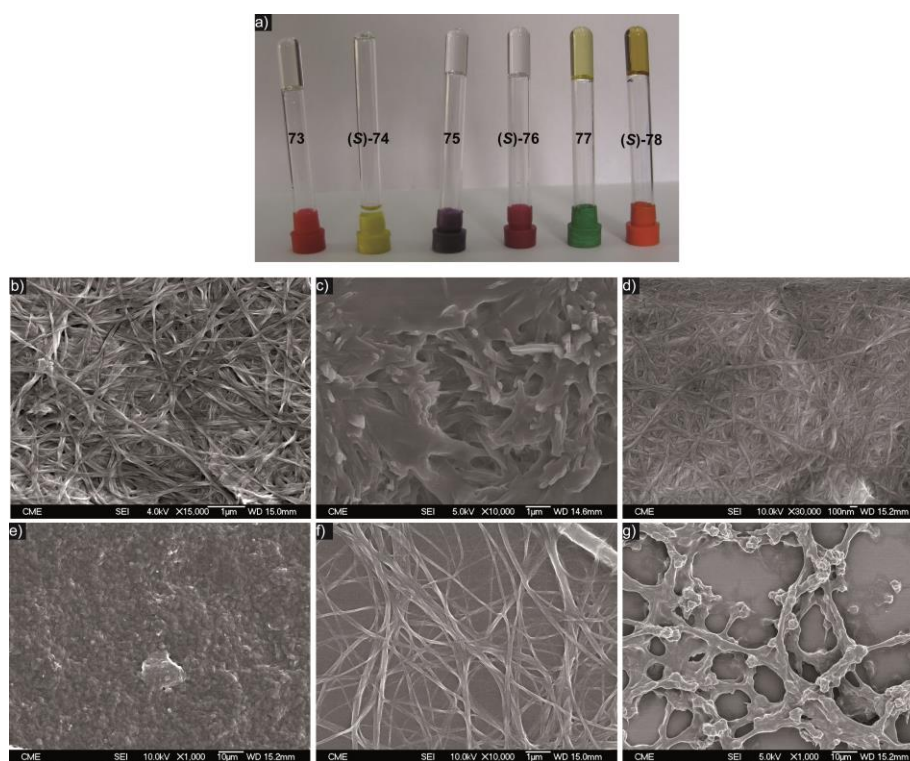


Figura 51. (a) Fotografía de los geles formados por los compuestos **73** y **(S)-74**, **75** y **(S)-76**, y **77** y **(S)-78** en tolueno. Imágenes de SEM (tolueno, vidrio, 298 K) de los geles formados por **73** (b), **75** (d), **(S)-76** (e), **77** (f) y **(S)-78** (g) y del agregado de **(S)-74** (53mM) (c).

Discusión de resultados

La estructura detallada de estas organizaciones supramoleculares se ha analizado por AFM (Figura 52). Los derivados de éster **73** y (*S*)-**74** exhiben una menor tendencia a formar estructuras organizadas a concentraciones bajas como 1×10^{-5} M. El autoensamblaje del compuesto aquiral **73** origina hilos rectos de varios micrómetros de longitud pero el compuesto quiral (*S*)-**74** forma fibras más pequeñas y entrelazadas junto con delgados agregados cilíndricos. Tanto los compuestos **75** y (*S*)-**76** como los **77** y (*S*)-**78**, muestran una tendencia mayor a agregar que los ésteres dando lugar a estructuras fibrilares bien definidas a altas diluciones. Un análisis detallado de las imágenes obtenidas demuestra el carácter helicoidal de las fibras formadas tanto por las benzamidas como por las NDIs. Los respectivos compuestos aquirales dan lugar a hélices orientadas en ambos sentidos, mientras que las cadenas quirales de los compuestos (*S*)-**76** y (*S*)-**78** condicionan su ensamblaje originando hélices en un solo sentido (hélices *M*) para (*S*)-**76**. Sin embargo, esta asignación es más difícil para el caso de (*S*)-**78**.

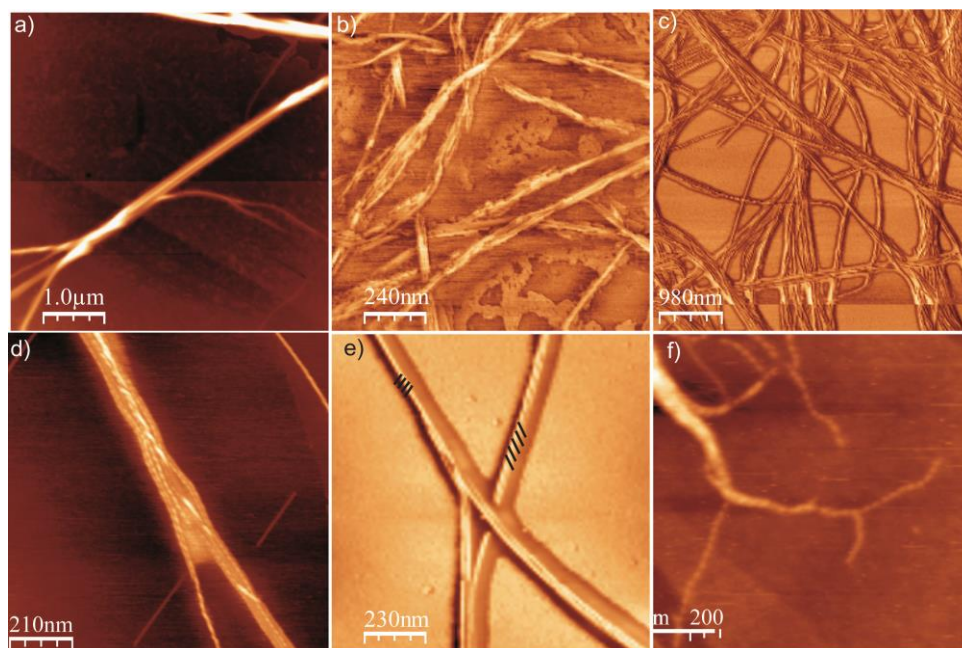


Figura 52. Imágenes AFM de los agregados formados por **73** (a), (*S*)-**74** (b), **75** (c), (*S*)-**76** (d), **77** (e) y (*S*)-**78** (f) (HOPG, 1×10^{-5} M, tolueno). La escala z para (a), (b), (c), (d), (e) y (f) es de 25, 50, 200, 15, 20 y 8 nm, respectivamente.

Los diferentes valores de CGC necesarios para formar los correspondientes organogeles junto con las diferencias observadas en las imágenes de AFM,

sugieren la enorme influencia ejercida por el número y/o magnitud de interacciones no covalentes en el proceso de agregación.

Con el objetivo de evaluar la influencia de las pequeñas variaciones estructurales presentes en los compuestos en los parámetros termodinámicos implicados en la polimerización supramolecular, se ha investigado dicho fenómeno en disolución mediante dicroísmo circular. Para este estudio se ha utilizado un modelo de equilibrio descrito muy recientemente para sistemas basados en BTAs. La formación de manera cooperativa de los polímeros supramoleculares aparece simplificada como un modelo en dos etapas: la nucleación y la elongación, definidas por su propia constante de equilibrio K_a y K , respectivamente, y el parámetro σ que expresa el grado de cooperatividad. Si $\sigma = 1$, el mecanismo es isodésmico, mientras que es cooperativo cuando $\sigma \neq 1$. La ecuación de Arrhenius, $K = e^{-\Delta G_0/RT}$, relaciona estas constantes de equilibrio con la entalpía de elongación $\Delta H^0_{\text{elong}}$ y la entropía ΔS^0 , la penalización de nucleación ΔH^0_{nucl} y la penalización por incompatibilidad (*mismatch*) ΔH^0_{mm} . Se considera que ΔS^0 es independiente del proceso supramolecular, pero el valor de $\Delta H^0_{\text{elong}}$ se encuentra penalizado por ΔH^0_{nucl} y/o ΔH^0_{mm} . De estos dos últimos términos, el primero es independiente de la quiralidad del agregado y manifiesta el coste energético requerido para generar el núcleo activo, mientras el segundo penaliza la incompatibilidad al añadirse un monómero quiral dentro de un agregado de helicidad contraria. Las tres ecuaciones que relacionan estos parámetros son las siguientes:

$$K_a = e^{-(\Delta H^0 - T\Delta S^0)/(RT)} \quad \text{Ecuación 12}$$

$$K = K_a e^{\Delta H^0_{\text{mm}}/(RT)} \quad \text{Ecuación 13}$$

$$\sigma = e^{\Delta H^0_{\text{nucl}}/(RT)} \quad \text{Ecuación 14}$$

El nuevo modelo descrito por ten Eikelder, Meijer y colaboradores^{102,103} permite llevar a cabo un análisis detallado de la polimerización supramolecular de los

¹⁰² Markvoort, A. J.; ten Eikelder, H. M. M.; Hilbers, P. A. J.; de Greef, T. F. A.; Meijer, E. W. *Nat. Comm.* **2011**, 2, 509.

¹⁰³ ten Eikelder, H. M. M.; Markvoort, A. J.; de Greef, T. F. A.; Hilbers, P. A. J. *J. Phys. Chem. B* **2012**, 116, 5291.

Discusión de resultados

compuestos de este apartado. Las curvas de enfriamiento en MCH obtenidas por dicroísmo circular a temperatura variable de los correspondientes compuestos quirales y a través de la fracción molar de agregado (φ_n) relacionada con la magnitud de la señal dicroica observada (de forma similar a la relación entre la fracción molar de agregado α_{ag} y la magnitud observable ϵ en la Ecuación 1 para experimentos de UV-vis), conducen a los respectivos valores de ΔH^0_{elong} , ΔS^0 , ΔH^0_{nucl} (Figura 53).

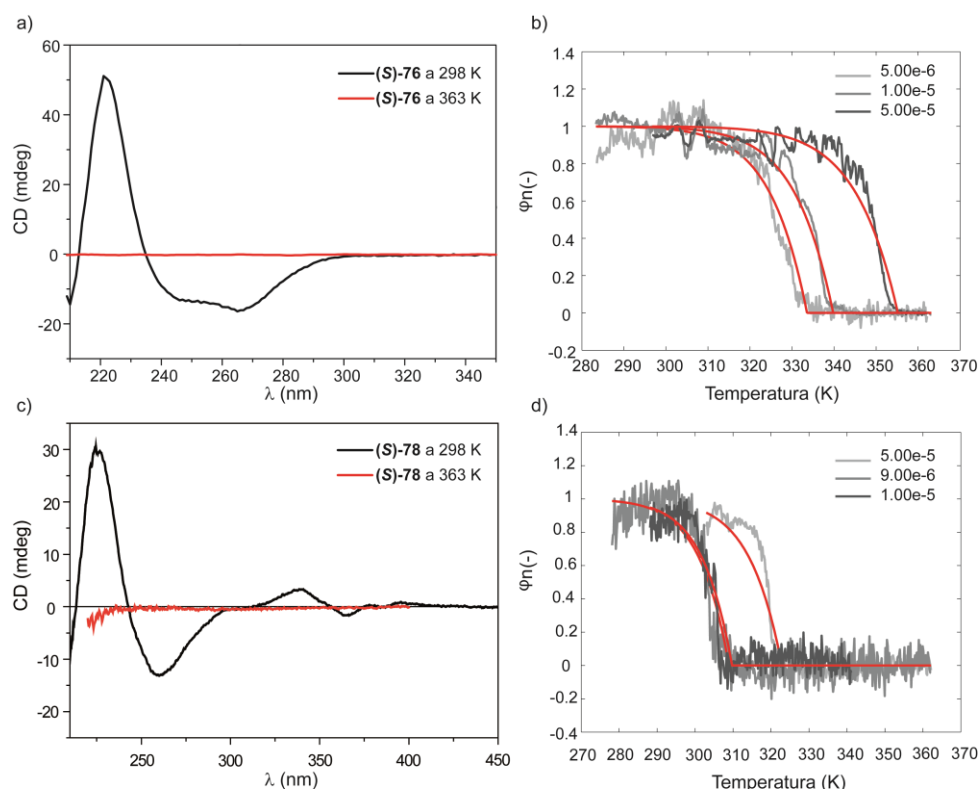


Figura 53. Espectro CD a 298 K y 363 K (MCH, 1×10^{-5} M, $l=1$ cm) de (S)-76 (a) y (S)-78 (c) y variación de la fracción molar de agregado de (S)-76 (b) (266 nm) y (S)-78 (d) (250 nm) frente a la temperatura y correspondiente ajuste según el modelo de ten Eikelder y Meijer.

Desafortunadamente, el compuesto (S)-74 no exhibe señal dicroica a concentraciones altas como 1×10^{-4} M ($l=1$ cm). Por el contrario, su análogo con grupos amida (S)-76 sí muestra un efecto Cotton (efecto que sugiere la presencia de hélices M , corroborando los resultados de las imágenes de AFM) lo que

demuestra la importancia de la presencia de dos enlaces de hidrógeno adicionales en (S)-76 respecto a (S)-74 en el autoensamblaje de ambos compuestos. Las curvas de enfriamiento obtenidas a partir de los experimentos de CD a temperatura variable para los compuestos (S)-76 y (S)-78 (el cual también muestra efecto Cotton correspondiente a hélices *M*) se ajustan a un modelo cooperativo. El análisis global de las curvas de cada compuesto a diferentes concentraciones conduce a los respectivos valores de $\Delta H^0_{\text{elong}}$, ΔS^0 y ΔH^0_{nucl} mostrados en la Tabla 6.

Tabla 6. Parámetros termodinámicos calculados para el mecanismo de polimerización supramolecular de los compuestos (S)-76 y (S)-78 en metilciclohexano.

Comp.	ΔH^0_{elo} (kJmol ⁻¹)	ΔS^0 (kJmol ⁻¹)	ΔH^0_{nucl} (kJmol ⁻¹)	σ	T_e (K)
(S)-76	-104.95	-0.210	-36.75	3.6 x 10 ⁻⁷	355.1 (5E-5)
	(± 0.96)	(±0.002)	(±2.06)		339.7 (1E-5)
					333.5 (5E-6)
(S)-78	-101.99	-0.230	-36.43	4.1 x 10 ⁻⁷	322.8 (5E-5)
	(±1.84)	(±0.005)	(±6.05)		309.7 (1E-5)
					308.9 (9E-6)

Los valores obtenidos para (S)-76 y (S)-78 resultan similares, lo que sugiere que el autoensamblaje de ambas estructuras posee una tendencia similar a formar agregados supramoleculares a pesar del diferente grado de participación de las interacciones no covalentes. Aparentemente, la sustitución de dos grupos amida capaces de formar enlaces de hidrógeno por una mayor superficie π susceptible de dar lugar a interacciones π - π más eficaces, no influye en los parámetros termodinámicos ni en el grado de cooperatividad, pero cambia sensiblemente la estabilidad de los agregados tal como indica el correspondiente valor de T_e . Según este valor, los agregados de (S)-76 son más estables que los de (S)-78 ya que su T_e es mayor.

Amplificación de quiralidad de los benzoésteres, benzamidas y NDIs

Los datos termodinámicos expuestos anteriormente indican una influencia muy pequeña de los diferentes tipos/número de interacciones no covalentes que dirigen el autoensamblaje de las benzamidas y NDIs. Sin embargo, la clara diferencia estructural existente entre estas dos familias de compuestos parece indicar que, de alguna manera, su autoensamblaje debe estar influido por este balance de fuerzas no covalentes. Por ello, para profundizar en este estudio, se han llevado a cabo experimentos de “sargentos y soldados” con el fin de comprobar la existencia de alguna influencia en los procesos de amplificación de quiralidad.

La ausencia de señal dicroica en el compuesto **(S)-74** impide llevar a cabo el correspondiente experimento en los derivados de éster. Incluso la mezcla del compuesto aquiral **73** con el quiral **(S)-76** o viceversa conduce a señales dicroicas nulas, poniendo de manifiesto el fuerte efecto que la presencia de dos grupos amida capaces de formar enlaces de hidrógeno ejerce sobre la formación de agregados helicoidales orientados en un solo sentido.³⁹ Afortunadamente, la presencia de efecto Cotton en los compuestos **(S)-76** y **(S)-78** hace que sea posible llevar a cabo este experimento a través del coensamblaje entre el correspondiente derivado aquiral y su análogo quiral. La adición de cantidades crecientes de compuesto quiral (**(S)-76** o **(S)-78**) a una disolución de su análogo aquiral **75** ó **77**, respectivamente, manteniendo la concentración final constante, provoca la aparición de una señal dicroica cuya intensidad aumenta de forma no lineal respecto a la cantidad de compuesto quiral añadido (Figura 54). Esta variación no lineal es inherente a un fenómeno de amplificación de quiralidad en el que solo es necesaria la adición de un 30% o un 10% de compuesto quiral (**(S)-76** y **(S)-78**, respectivamente), para la obtención del efecto Cotton máximo. La diferente cantidad de “sargento” requerida para alcanzar la respuesta dicroica máxima indica que la estructura interna de los agregados formados por las tetraamidas **75** y **(S)-76** o las NDIs **77** y **(S)-78** es diferente y que, por tanto, la intercalación del “sargento” quiral en los agregados formados por **75** se encuentra más impedida que en los agregados de **77**.

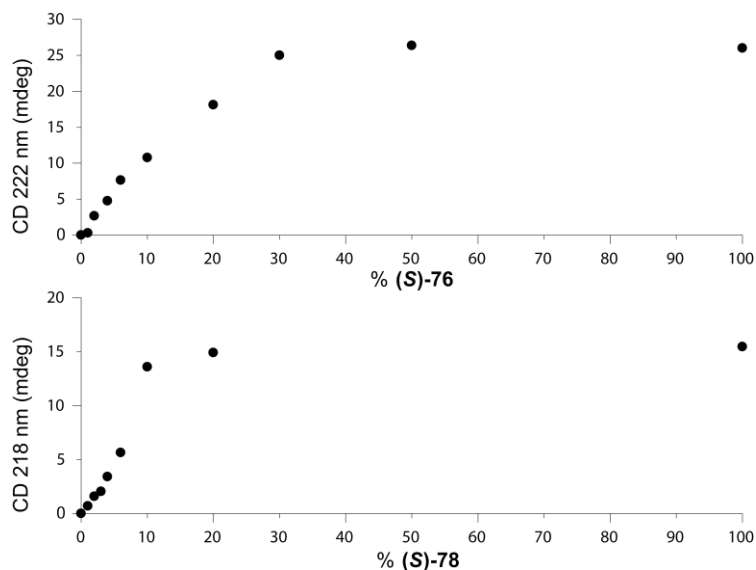


Figura 54. Experimentos de “sargentos y soldados” de las mezclas de los compuestos aquiral **75** y quiral (**S**)-**76** (a), y aquiral **77** y quiral (**S**)-**78** (b) (MCH, 298 K, 1×10^{-5} M, $l=1$ cm).

Para elucidar la organización molecular de las benzamidas y naftalendiimidias durante la agregación, se han realizado experimentos NOE selectivos sobre disoluciones de **75** y **77** a diferentes concentraciones.^{104,105} La irradiación de los protones correspondientes al espaciador de etileno en una disolución concentrada en CDCl_3 de **75** (20 mM) genera un efecto NOE claro en ambos protones aromáticos, tanto de la unidad central como del anillo periférico, y como es de esperar, en los grupos amida. Estos efectos NOE sugieren la agregación de la benzamida como agregados columnares rotados formados principalmente a través de enlaces de hidrógeno y en los que la interacción π - π entre las unidades aromáticas resulta menos importante. La irradiación de esos mismos protones en una disolución más diluida de **75** (2 mM) conduce a efectos NOE solo en los N-H de las amidas, siendo nulos los de las unidades aromáticas, lo que demuestra el carácter intermolecular de estas interacciones (Figura 55).

¹⁰⁴ Rehm, T.; Stepanenko, V.; Zhang, X.; Wurthner, F.; Grohn, F.; Klein, K.; Schmuck, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1469.

¹⁰⁵ Gavara, R.; Llorca, J.; Lima, J. C.; Rodriguez, L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 72.

Discusión de resultados

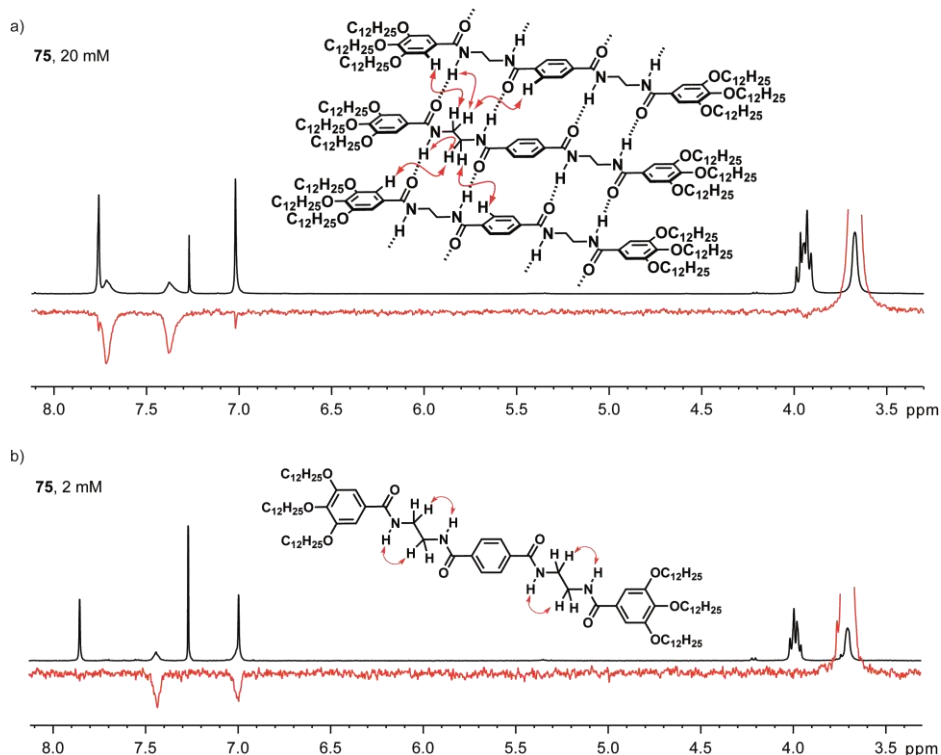


Figura 55. Espectro ^1H RMN parcial (300 MHz, CDCl_3 , 298 K) (negro) y experimento NOE (rojo) irradiando a $\delta=3.7$ ppm, de una disolución 20 mM (a) y 2 mM (b) de **75**. Se muestra también un modelo esquemático de la agregación del compuesto donde los contactos NOE se representan con flechas curvas.

Por otro lado, la irradiación de una disolución concentrada de **77** (20 mM en CDCl_3) a 8.7 ppm, correspondiente a los protones aromáticos de la unidad de NDI, muestra un efecto NOE en las resonancias a 6.9 y 3.9 ppm, correspondientes a la señal aromática de trialcoxibenceno y al grupo metileno unido al oxígeno en las cadenas periféricas (Figura 56). Estos efectos NOE desaparecen al usar una disolución más diluida (2 mM) lo que pone de manifiesto, de nuevo, la naturaleza intermolecular de estos efectos. La proximidad espacial entre las unidades de NDI y de trialcoxibenceno se justifica considerando la formación de agregados lineales en disposición cabeza-cola a través de enlaces de hidrógeno entre los grupos amida. Además, la interacción π - π entre los fragmentos aromáticos produciría la agregación de estas unidades lineales para dar lugar a las largas fibras entrecruzadas observadas por AFM.

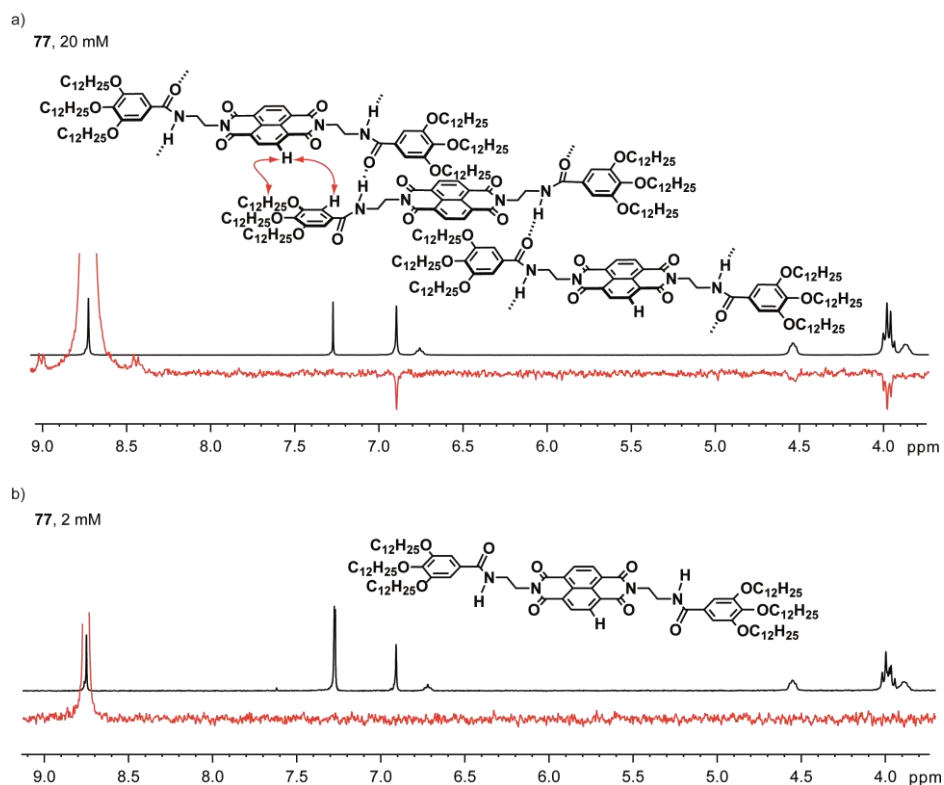


Figura 56. Espectro ^1H RMN parcial (300 MHz, CDCl_3 , 298 K) (negro) y experimento NOE (rojo) irradiando a $\delta=8.7$ ppm, de una disolución 20 mM (a) y 2 mM (b) de **77**. Se muestra también un modelo esquemático de la agregación del compuesto donde los contactos NOE se representan con flechas.

La diferente organización interna de los agregados formados por las benzamidas y las naftalendiimidias justifica las diferencias encontradas en la incorporación de “sargentos” quirales en los correspondientes agregados helicoidales y demuestra la fuerte influencia ejercida por el número y tipo de interacciones no covalentes participantes en la formación del polímero supramolecular.

Influencia de la quiralidad en el gel como medio para el crecimiento cristalino

Actualmente resulta de gran interés la aplicación de los geles supramoleculares como medio para el crecimiento cristalino de especies moleculares. En concreto, adquiere gran importancia en la industria farmacéutica la obtención controlada de diferentes polimorfos y hábitos cristalinos.¹⁰⁶ La ventaja que supone la utilización

¹⁰⁶ Desiraju, G. R. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 3.

Discusión de resultados

de los geles supramoleculares frente a los hidrogeles convencionales -ampliamente utilizados para el crecimiento de cristales de diferente naturaleza- radica en el carácter dinámico de estos, lo que posibilita la modulación de la transición gel-disolución a través de diferentes estímulos, como son el pH, la sonicación, la luz o la adición de aniones.^{107,108}

Dada la capacidad de los compuestos descritos en este apartado para formar organogeles, se ha evaluado la utilización de dichos geles como medio de cristalización de diferentes especies en colaboración con el doctor Emilio Matesanz del CAI de Difracción de Rayos X. El propósito de esta investigación consiste en la evaluación de la influencia de la quiralidad en el crecimiento cristalino y, por tanto, en el polimorfismo. Como ya se ha visto anteriormente, los procesos de polimerización supramolecular que incluyen estructuras quirales pueden constituir herramientas interesantes para un mayor conocimiento de los fenómenos de amplificación de quiralidad, por lo que su estudio dentro del área de la cristalización de especies resulta de gran relevancia.

Teniendo en cuenta que en la pareja de compuestos derivados de benzoésteres el compuesto quiral no es capaz de formar geles, se han escogido los geles formados por los compuestos de las dos parejas restantes, benzamidas y naftalendiimidaz, como plataforma para la cristalización de ciertas especies. En concreto, los respectivos geles obtenidos en tolueno han sido utilizados para la cristalización de aspirina (ASP), indometacina (IND), cafeína (CAF), y carbamacepina (CBZ) (Figura 57). Teniendo en cuenta que el experimento de “*sargentos y soldados*” llevado a cabo en el apartado anterior sobre las mezclas entre compuesto aquiral y análogo quiral conduce a un fenómeno de amplificación de quiralidad, también se ha utilizado un gel formado por la mezcla de ambos organogeladores, aquiral y quiral, para analizar la repercusión que la quiralidad ejerce en el crecimiento cristalino.

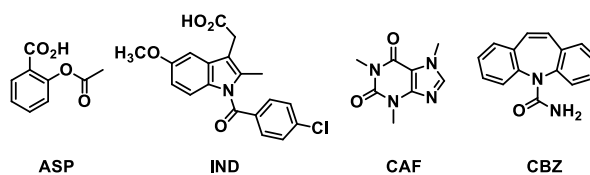


Figura 57. Estructura química de las sustancias utilizadas en los experimentos de cristalización dentro de los geles.

¹⁰⁷ Piepenbrock, M.-O. M.; Lloyd, G. O.; Clarke, N.; Steed, J. W. *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 1960.

¹⁰⁸ Hirst, A. R.; Escuder, B.; Miravet, J. F.; Smith, D. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8002.

Para llevar a cabo la cristalización dentro del gel, se forma el gel correspondiente, se añade el fármaco a cristalizar y se calienta hasta romper el gel y disolver el fármaco. Al dejar enfriar la muestra, se recupera el gel y el fármaco cristaliza dentro de él. Para comprobar la reproducibilidad de los experimentos, éstos se realizan por duplicado. Los cristales obtenidos pueden ser recuperados fácilmente añadiendo más disolvente en frío, agitando y filtrando. Los análisis de los cristales obtenidos se han llevado a cabo por difracción de rayos X en polvo tanto de las muestras con los cristales dentro de los geles como de los cristales aislados después de la cristalización dentro del gel. Los resultados obtenidos con ambas muestras son reproducibles, lo que corrobora que el método para el aislamiento de los cristales no modifica la estructura cristalina de éstos y, de este modo, se evita la adición de cualquier otra especie química para su recuperación (Figura 58).¹⁰⁹

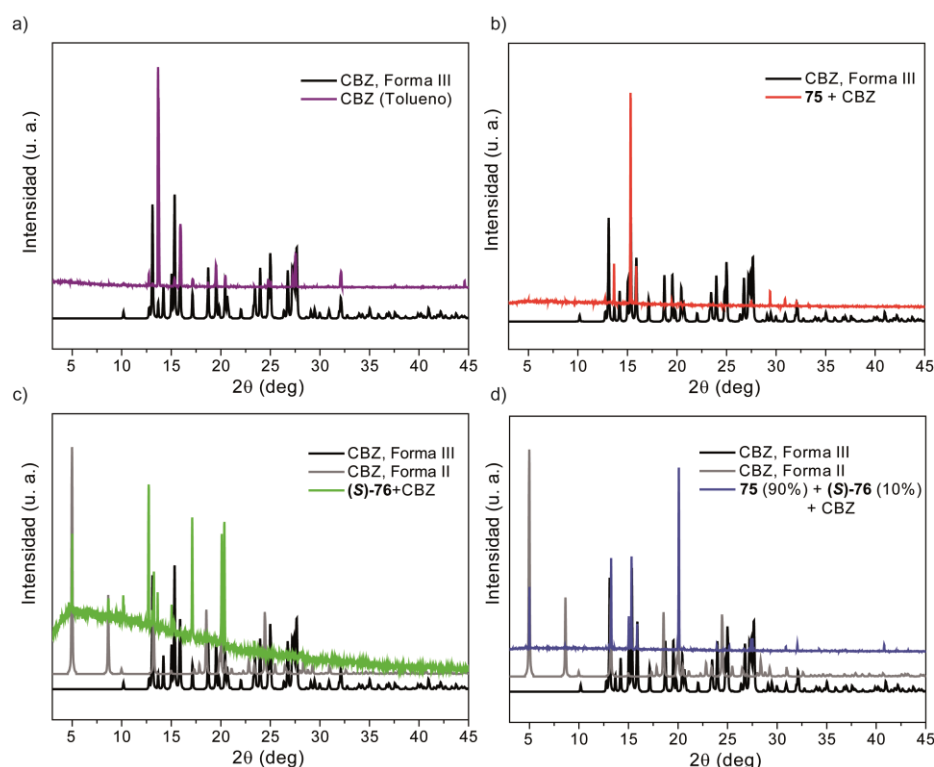


Figura 58. Comparación de los difractogramas de los cristales de CBZ obtenidos en tolueno (a), en el gel de 75 (b), en el gel de (S)-76 (c) y en el gel formado por la mezcla 9/1 de 75/ (S)-76 (d) con los difractogramas calculados por CSD (entradas CBZPN01 para la forma III, y CBMZPN03 para la forma II) usando el software X'Pert HighScore Plus.

¹⁰⁹ Foster, J. A.; Piepenbrock, M.-O. M.; Lloyd, G. O.; Clarke, N.; Howard, J. A. K.; Steed, J. W. *Nat. Chem.* **2010**, 2, 1037.

Discusión de resultados

En la Tabla 7 se muestran los resultados obtenidos en la utilización de los distintos geles para la cristalización de los diferentes fármacos. Desafortunadamente, los experimentos realizados en los geles formados por los derivados de naftalendiimida no condujeron a distintos polimorfos en función del gel utilizado para ninguna de las sustancias cristalizadas en comparación con los obtenidos en disolvente puro, por lo que estos datos se han omitido en la Tabla 7.

Tabla 7. Cristalización de las sustancias (1% en peso) en los geles de **75** y **(S)-76**, y en tolueno puro. Entre paréntesis se incluye la nomenclatura en alfabeto griego de los polimorfos.

Fármaco	Comp. 75	Comp. (S)-76	Tolueno
ASP	I	I	I
IND	III (β)	III (β)	III (β)
CAF	II (β)	II (β)	II (β)
CBZ	III	II+III	III

Por el contrario, el análisis de los resultados obtenidos utilizando los geles de la pareja de compuestos **75** y **(S)-76** permite extraer conclusiones relevantes. Como se observa en la Tabla 7, la cristalización de ASP y CAF (capaces de cristalizar en dos polimorfos distintos)^{110,111} e IND (que puede cristalizar dando cuatro polimorfos diferentes)¹¹² dentro de estos geles en comparación con la cristalización en tolueno conduce a la obtención de las mismas formas cristalinas en todos los casos, lo que indica que estas sustancias no exhiben ninguna diferencia polimórfica en función del medio de cristalización aquí utilizado. La única diferencia observada se detecta en el tamaño de los cristales obtenidos, siendo de mayor tamaño los cristales de CAF conseguidos dentro del gel que los hallados en tolueno. Sorprendentemente, cuando se lleva a cabo la cristalización de la CBZ en los respectivos geles se observan diferencias en el polimorfismo de esta sustancia. Al realizar la cristalización dentro del gel del compuesto aquiral **75** se forma el polimorfo III, al igual que la cristalización en tolueno.^{113,114} Sin embargo, los cristales obtenidos dentro del gel formado por el organogelador

¹¹⁰ Bond, A. D.; Boese, R.; Desiraju, G. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 615.

¹¹¹ Enright, G. D.; Terskikh, V. V.; Brouwer, D. H.; Ripmeester, J. A. *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 1406.

¹¹² Kaneniwa, N.; Otsuka, M.; Hayashi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3447.

¹¹³ Grzesiak, A. L.; Lang, M.; Kim, K.; Matzger, A. J. *J. Pharm. Sci.* **2003**, *92*, 2260.

¹¹⁴ Arlin, J.-B.; Price, L. S.; Price, S. L.; Florence, A. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7074.

quiral (*S*)-**76** corresponden a una mezcla de polimorfos II y III (Tabla 7 y Figuras 58 y 59). Los cambios observados en el polimorfismo de la CBZ podrían ser debidos a la disminución de la velocidad de difusión, nucleación y a corrientes de convección presentes en el medio de crecimiento cristalino y/o el fenómeno de heteronucleación. Estos factores podrían ser resultado de las diferencias encontradas en la morfología de los organogeles formados por el compuesto aquiral **75** y los formados por el compuesto quirale (*S*)-**76**, tal como se demostraba en las correspondientes imágenes de SEM (ver Figura 51).

En un último experimento, al cristalizar la CBZ dentro del gel formado por la mezcla de organogelador aquiral **75** y solo un 10% de organogelador quiral (*S*)-**76** se originan los mismos polimorfos que los conseguidos en el gel formado por el compuesto quiral (*S*)-**76** exclusivamente (Figuras 58 y 59). Estos resultados indican que la presencia de una pequeña cantidad de compuesto quiral en el ensamblaje del compuesto aquiral condiciona la morfología del gel formado y, por lo tanto, su comportamiento como medio para el crecimiento cristalino. De esta forma este cambio en la morfología del gel formado por la mezcla de organogeladores conduce a los mismos resultados que los obtenidos en el gel del compuesto quiral solo. Este resultado en la morfología posibilita la obtención de las mismas estructuras cristalinas con la utilización de menor cantidad de componente quiral, el cual suele requerir mayor esfuerzo sintético.

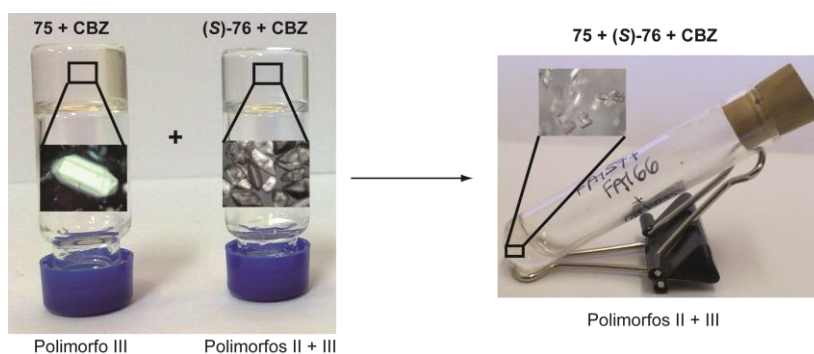


Figura 59. Fotografía de los geles formados por los compuestos **75**, (*S*)-**76** y la mezcla 9/1 **75**/ (*S*)-**76**, y de los cristales de CBZ obtenidos dentro de cada uno de los geles.

De esta sección se concluye que la diferencia en el número y/o tipo de interacciones no covalentes influye en la polimerización supramolecular y en el proceso de amplificación de quiralidad. Además la presencia de quiralidad

molecular puede determinar la morfología de los geles formados y por lo tanto su comportamiento como medio para el crecimiento cristalino de ciertas especies.

4.2.3 Moléculas derivadas de oligo-*p*-fenileno (OPP): atropisomería molecular

En la última parte de la Memoria se ha planteado la incorporación de un elemento de quiralidad adicional hasta ahora no utilizado como es la atropisomería molecular para estudiar su posible influencia en la generación de agregados supramoleculares quirales. Tomando como referencia el compuesto (*S*)-**76** ya estudiado, el cual presenta quiralidad gracias a los centros estereogénicos de sus cadenas alquílicas periféricas, se ha planteado la síntesis de sistemas con una mayor conjugación gracias a la unión de varios anillos aromáticos que dan lugar a unidades derivadas de oligo-*p*-fenilenos (OPPs). En estos derivados de OPP el potencial giro impedido de los diferentes anillos de benceno puede originar atropisomería molecular. De esta forma, en los compuestos aquí descritos (Figura 60) se presentan dos posibles elementos de quiralidad molecular, por un lado la quiralidad *S* de los centros estereogénicos de las cadenas periféricas y, por otro lado, la atropisomería molecular derivada de la unión de diferentes anillos de benceno en posición *para*. El objetivo fundamental consiste, por tanto, en el estudio de la participación de los diferentes elementos de quiralidad molecular presentes en estos OPPs en la quiralidad supramolecular resultante del autoensamblaje de estos compuestos. Para ello se han sintetizado una serie de OPPs (*S*)-**81**, (*S*)-**82** y (*S*)-**83** con cadenas periféricas alquílicas con quiralidad (*S*) y diferente número de unidades de fenilo constituyendo el esqueleto aromático central. Así, es posible llevar a cabo una comparación bastante completa entre diferentes OPPs con un número variable *n* de unidades de fenilo desde 1 hasta 4.

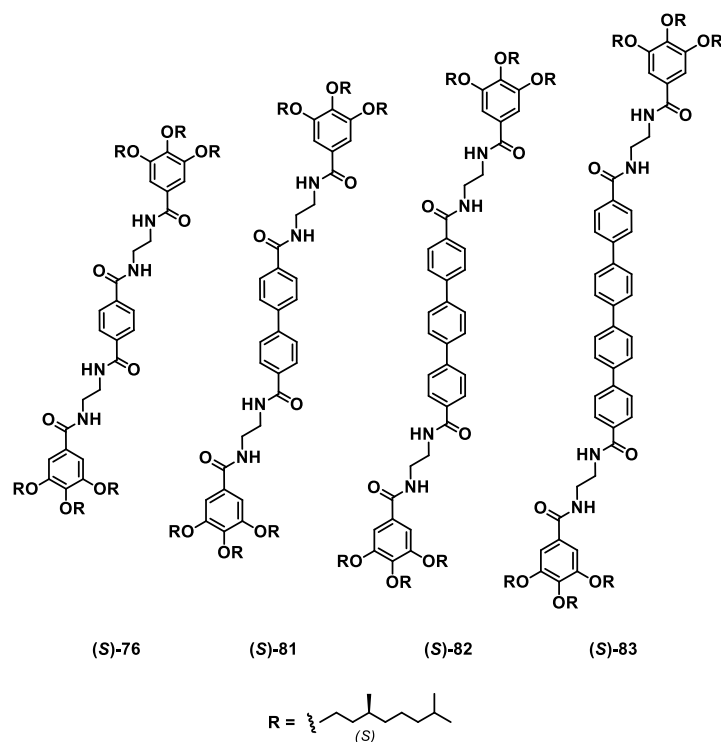
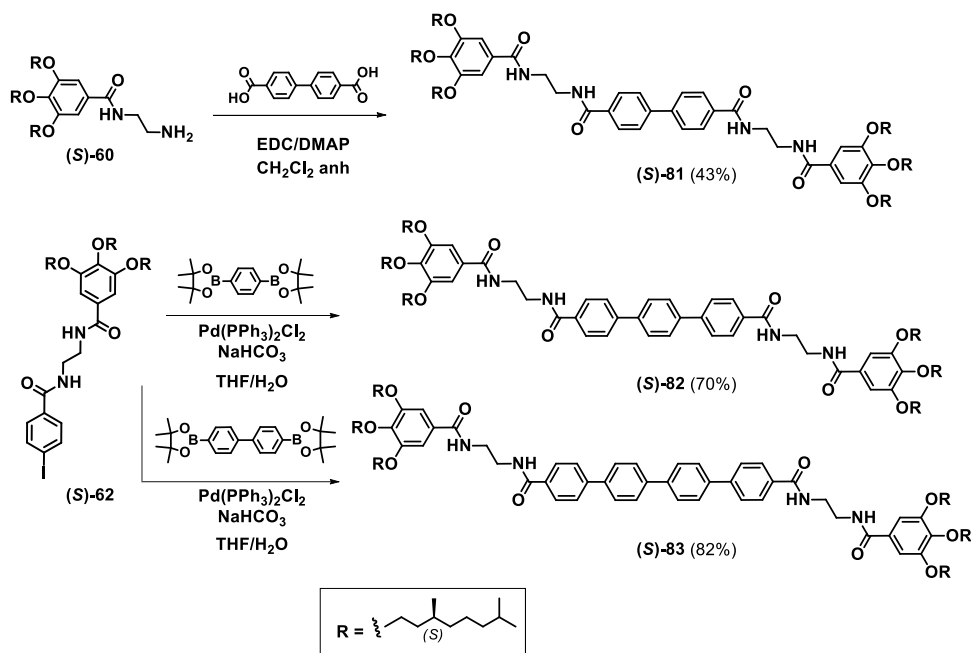


Figura 60. Estructura química de los OPPs (S)-76, (S)-81, (S)-82 y (S)-83.

Síntesis de los OPPs

La preparación de los oligo-*p*-fenilenos requiere la síntesis previa de los intermedios (S)-60 y (S)-62, cuya síntesis ya ha sido descrita en el Esquema 4. La síntesis de los nuevos compuestos se realiza, por un lado, a través de un acoplamiento entre la *N*-(2-aminoetil)-3,4,5-tri-((S)-3',7'-dimetiloctil)-oxibenzamida (S)-60 y el ácido bifenil-4,4'-dicarboxílico comercial, originando el OPP (S)-81. Por otro lado, el doble acoplamiento cruzado C-C de tipo Suzuki¹¹⁵ entre la yodobisamida (S)-62 y el ácido bencenodiborónico *bis*(pinacol) éster o el ácido 4,4'-bifenildiborónico *bis*(pinacol) éster, ambos comerciales, en presencia de catalizador de Pd proporciona los OPPs (S)-82 y (S)-83, respectivamente (Esquema 8).

¹¹⁵ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.



Esquema 8. Síntesis de los OPPs (S)-81, (S)-82 y (S)-83.

La estructura química de todos aquellos compuestos no descritos previamente en la bibliografía ha sido confirmada mediante las técnicas espectroscópicas habituales (la caracterización completa se encuentra recogida en la parte experimental).

Autoensamblaje de los OPPs

Los estudios realizados sobre esta serie de oligo-*p*-fenilenos han sido llevados a cabo en colaboración con el grupo de los profesores Juan Teodomiro López Navarrete y Juan Casado.

El primer indicio de la capacidad de autoensamblaje de los OPPs (S)-81, (S)-82 y (S)-83 se obtiene a partir de su habilidad para la formación de organogeles. Tanto los compuestos nuevos descritos en este apartado (S)-81, (S)-82 y (S)-83, como el compuesto ya estudiado anteriormente (S)-76, son capaces de formar geles en disolventes apolares como metilciclohexano y tolueno (Figura 61). La formación de estos geles es indicativa de la formación de estructuras columnares cuya agregación forma un entramado de fibras que impide que el disolvente fluya. Las imágenes de AFM de las diluciones de los correspondientes geles depositadas

sobre HOPG, muestran estructuras supramoleculares enantioméricamente enriquecidas (Figura 61). Los tres organogeles se encuentran organizados formando agrupamientos de hélices con alturas de unos 3-5 nm (Figura 61). Estas fibras presentan una helicidad de tipo *M*. Sin embargo, la observación en detalle de las imágenes de AFM del organogelador (*S*)-**81** muestra la presencia de dominios de tipo cadena en los que no es posible distinguir una helicidad específica.

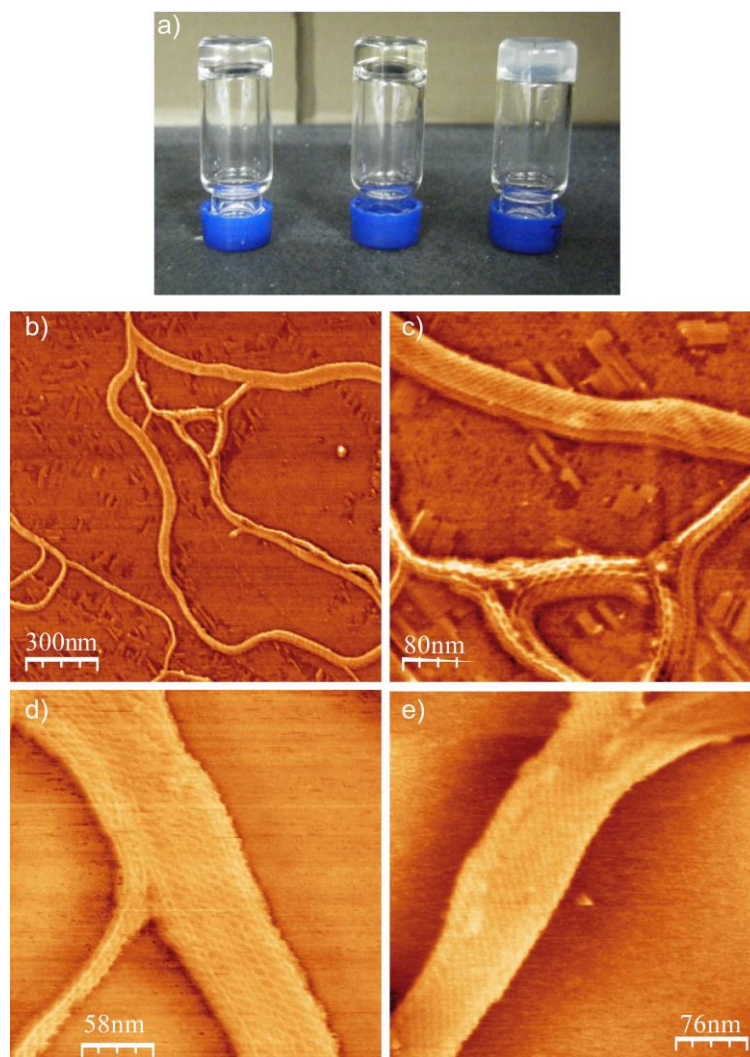


Figura 61. (a) Fotografía de los geles formados por (*S*)-**81**, (*S*)-**82** y (*S*)-**83** en tolueno. Imágenes AFM de los geles diluidos de (*S*)-**81** (b) y (c), (*S*)-**82** (d) y (*S*)-**83** (e) sobre HOPG (1×10^{-5} M, tolueno, 298 K)

La helicidad de los agregados formados por los OPPs (**S**-81, **S**-82 y **S**-83 en disolución ha sido investigada en primer lugar a través del CD a temperatura ambiente. En estas condiciones, y al igual que ocurría en el compuesto (**S**-76, todos los compuestos generan una señal dicroica positiva a ~220 nm, que puede atribuirse a la excitación de las unidades periféricas de trialcoxibenzamida. Al aumentar el número de grupos fenilo conjugados en (**S**-82 y (**S**-83, la señal dicroica se desplaza hacia el rojo y aumenta en intensidad originando un efecto Cotton (+/-) que pasa por el cero y que corresponde a hélices orientadas hacia la izquierda (hélices *M*) (Figura 62), corroborando los resultados obtenidos por AFM. Sin embargo, el compuesto (**S**-81 muestra un efecto Cotton con una banda positiva clara pero con una banda negativa no muy definida, lo que sugiere una organización helicoidal de tipo *M* al igual que sus análogos (**S**-82 y (**S**-83 (Figura 62).

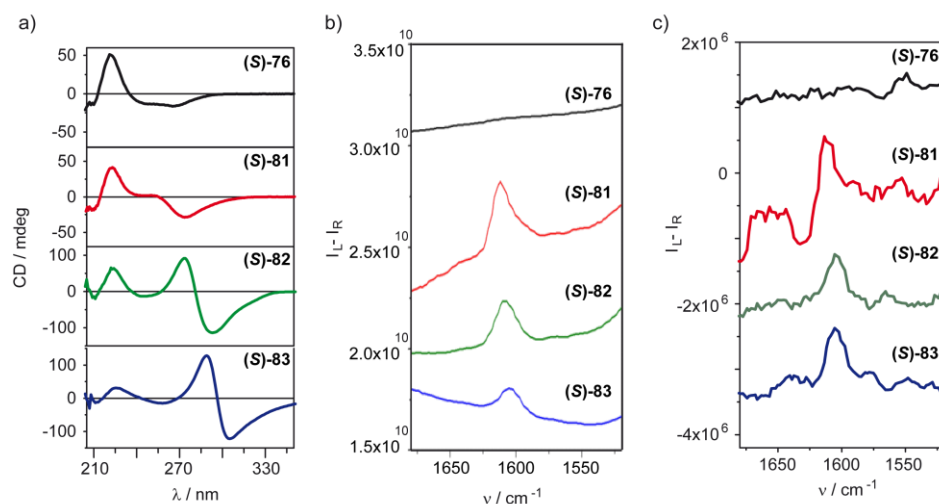


Figura 62. (a) Espectro de CD (MCH, 1×10^{-5} M, 25°C , $l=1\text{cm}$); (b) espectro Raman (MCH, 3×10^{-3} M, 25°C , $l=4$ mm); y (c) espectro de actividad óptica Raman (ROA) (MCH, 3×10^{-3} M, 25°C , $l=4$ mm) de los compuestos (**S**-76, (**S**-81, (**S**-82 y (**S**-83.

Los respectivos experimentos de CD a temperatura variable conducen a curvas de enfriamiento con forma no sigmoideal que demuestran el carácter cooperativo de la polimerización supramolecular de estos compuestos (Figura 63). El aumento del número de unidades aromáticas en los esqueletos de (**S**-82 y (**S**-83 conduce a interacciones π - π más eficaces, las cuales estabilizan los agregados helicoidales, tal como se deduce de los correspondientes valores de T_c (Figura 63).

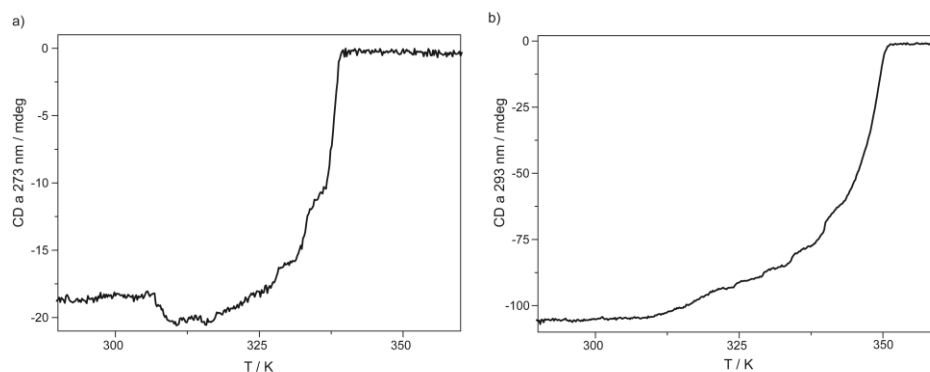


Figura 63. Variación no sigmooidal de la señal dicróica electrónica de los compuestos (*S*)-**81** (a) y (*S*)-**82** (b) con la disminución de la temperatura (MCH, 1×10^{-5} M, $l=1$ cm).

El estudio del autoensamblaje de estos compuestos también se ha llevado a cabo utilizando las espectroscopías Raman y ROA (actividad óptica Raman) (298 K, 3×10^{-3} M). En los espectros Raman de los compuestos (*S*)-**81**, (*S*)-**82** y (*S*)-**83** aparece una banda Raman a ~ 1610 cm^{-1} que se desplaza ligeramente hacia menores longitudes de onda desde (*S*)-**81** hasta (*S*)-**83**. Este desplazamiento surge como resultado de la mayor eficacia en la conjugación de los esqueletos aromáticos con mayor número de unidades de benceno (Figura 62). Esta conjugación restringe la flexibilidad de la estructura de oligofenilo y facilita la interacción π - π intermolecular. La banda Raman (y ROA) encontrada en los compuestos (*S*)-**81**, (*S*)-**82** y (*S*)-**83** no es detectada en el compuesto (*S*)-**76** debido a la ausencia de conjugación en su estructura. Sin embargo, los espectros ROA de los compuestos (*S*)-**82** y (*S*)-**83** resultan en la obtención de bandas positivas a ~ 1600 cm^{-1} . Por el contrario, el espectro ROA de (*S*)-**81** no sigue la tendencia observada en (*S*)-**82** y (*S*)-**83**, mostrando una señal negativa y otra positiva a 1627 y 1622 cm^{-1} , respectivamente, lo que pone de relieve su diferencia de comportamiento respecto a sus análogos de mayor longitud (Figura 62).

Inversión de helicidad en los OPPs: Influencia de la atropisomería molecular

Como ya se ha venido comentando a lo largo de la Memoria, el control de la helicidad en ensamblajes supramoleculares tiene implicaciones mecánicas importantes y además se encuentra íntimamente relacionado con el fenómeno de transmisión de quiralidad. Por este motivo, resulta de gran interés el estudio de la repercusión de los diferentes elementos de quiralidad molecular en la quiralidad supramolecular. Hasta ahora, estos elementos consistían principalmente en centros estereogénicos presentes en la estructura molecular. Adicionalmente, en este

último apartado dentro de la Discusión de resultados, se incluye además la atropoisomería con el fin de evaluar la influencia de este elemento de quiralidad en la helicidad supramolecular.

Para realizar este estudio, se ha recurrido a las técnicas de FTIR y dicroísmo circular vibracional (VCD), técnica que proporciona información muy útil a nivel molecular de los agregados supramoleculares. Las medidas vibracionales de los compuestos (S)-76, (S)-81, (S)-82 y (S)-83 han requerido una concentración mayor (3×10^{-3} M) y una temperatura menor (248 K) a las utilizadas para la preparación de los respectivos geles. La aparición de la banda de tensión de la amida I a ~ 1631 cm^{-1} indica que la agregación se produce a través de fuertes enlaces de hidrógeno que estabilizan el objeto supramolecular (Figura 64). En los compuestos (S)-76, (S)-82 y (S)-83, esta banda aparece en el espectro VCD con un patrón (-/+). Sin embargo, la banda correspondiente al compuesto (S)-81 presenta el patrón opuesto (+/-). Este cambio de perfil VCD implica una inversión de quiralidad desde el compuesto (S)-81 a los compuestos (S)-76/(S)-82/(S)-83 a esta concentración y temperatura (Figura 64).

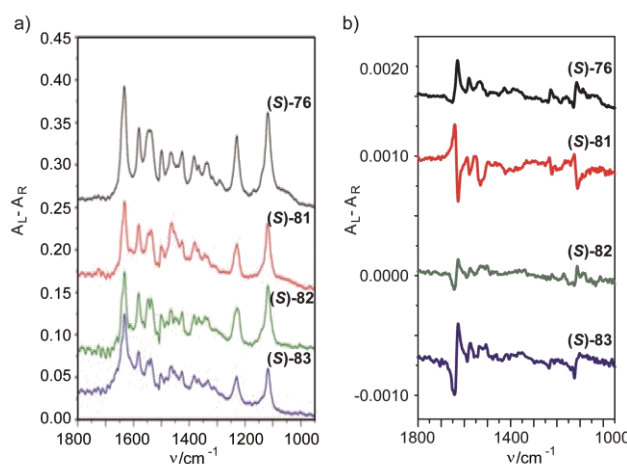


Figura 64. (a) Espectro FTIR (a) y VCD (b) de los compuestos (S)-76, (S)-81, (S)-82 y (S)-83 (MCH, 3×10^{-3} M, - 25°C, $l=0.015$ mm para VCD).

Asumiendo que las cuatro muestras poseen la misma quiralidad *S* en sus cadenas periféricas, este comportamiento atípico encontrado en los estudios de VCD podría ser resultado de la formación de agregados de helicidad opuesta en condiciones

cinéticas o termodinámicas.¹¹⁶ Considerando que la competencia entre el producto termodinámico y el cinético depende de las condiciones experimentales, la polimerización supramolecular de los compuestos **(S)-81**, **(S)-82** y **(S)-83** ha sido seguida a través de espectroscopía VCD a diferentes concentraciones, temperaturas y tiempos (parámetros que determinan el equilibrio entre dichos productos). El espectro VCD del compuesto **(S)-81**, con un patrón (+/-) de la amida I a 3×10^{-3} M y -25°C , exhibe el mismo patrón a la misma concentración pero a 0°C , mientras que la señal se ve cancelada a 25°C (Figura 65). Aumentando la concentración hasta 1.2×10^{-2} M, el patrón de la señal se invierte (-/+) a -25°C y se mantiene a 0°C y 25°C , patrón similar al encontrado para los compuestos **(S)-82** y **(S)-83** a todas las concentraciones y temperaturas. Estos resultados demuestran que **(S)-81** puede formar estructuras supramoleculares helicoidales enantioméricamente enriquecidas en un sentido u otro en función de la concentración de la muestra. Además, las hélices son estables con el paso del tiempo bajo estas condiciones.

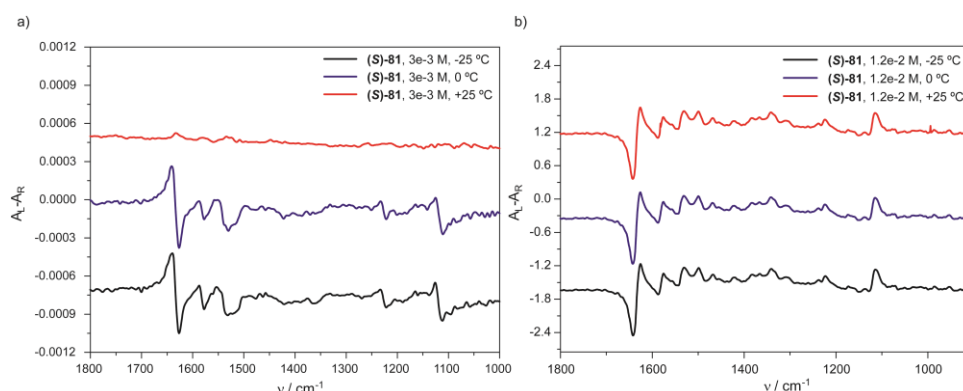


Figura 65. Espectro VCD del compuesto **(S)-81** (MCH) a temperatura variable y a una concentración de 3×10^{-3} M (a), y 1.2×10^{-2} M (b) ($l=0.015$ mm).

Para corroborar la presencia de un agregado supramolecular controlado cinética o termodinámicamente en el autoensamblaje del compuesto **(S)-81**, se han realizado experimentos de VCD a una concentración intermedia de 8×10^{-3} M en función del tiempo (Figura 66). A 25°C y 8×10^{-3} M, el compuesto **(S)-81** muestra el mismo patrón (+/-) que el observado en condiciones de mayor dilución (Tabla 8). Sorprendentemente, conservando este gel a esta temperatura durante 24h, se obtiene la banda con el patrón inverso (-/+) (Tabla 8). Este hecho demuestra que la

¹¹⁶ 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.

polimerización supramolecular de (**S**)-**81** puede seguir ambos caminos, cinético o termodinámico, dependiendo de las condiciones experimentales.

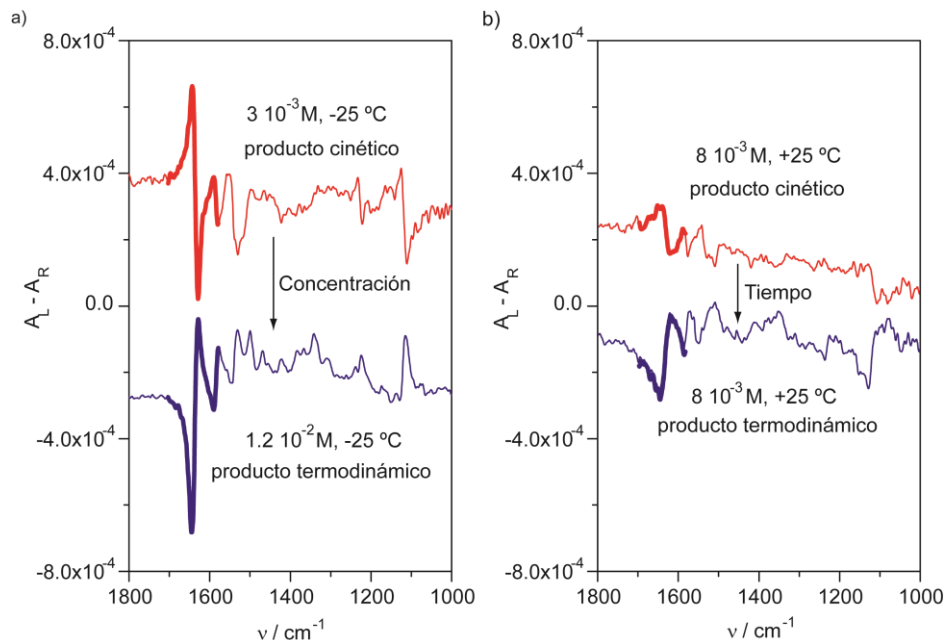


Figura 66. (a) Espectro VCD del compuesto (**S**)-**81** (MCH, $l=0.015$ mm) a diferentes concentraciones (3×10^{-3} M, línea roja; 1.2×10^{-2} M, línea azul, mismo tiempo de formación y temperatura) y (b) a diferentes tiempos (8×10^{-3} M, $+25$ °C, $t_0 = 0$, línea roja y $t_f = 24$ h, línea azul, misma concentración y temperatura).

Experimentos similares llevados a cabo sobre (**S**)-**82** y (**S**)-**83** modificando la concentración y la temperatura, no producen cambios en el signo de la banda de VCD de estos dos compuestos (Tabla 8).

Teniendo en cuenta que la diferencia estructural entre estos derivados de OPP radica únicamente en el número de anillos aromáticos que constituyen el esqueleto aromático central, este fenómeno de inversión de helicidad podría deberse al impedimento estérico entre los protones en posición *orto* de los anillos de fenilo adyacentes en el bifenilo del compuesto (**S**)-**81**. Este impedimento estérico predomina sobre la coplanaridad inducida por la conjugación π y resulta en una conformación no planar de los dos anillos aromáticos internos. Como resultado, los dos atropoisómeros *P* y *M* pueden coexistir.^{117,118} Sin embargo, en los compuestos (**S**)-**82** y (**S**)-**83**, este efecto estérico se encuentra compensado por la

¹¹⁷ Pasco, S. T.; Baker, G. L. *Synth. Met.* **1997**, *84*, 275.

¹¹⁸ Lunazzi, L.; Mazzanti, A.; Minzoni, M.; Anderson, J. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1291.

ganancia de planaridad y, por tanto, de conjugación debida a la presencia de un mayor número de anillos aromáticos.

Tabla 8. Signo de la banda VCD de la amida I para los compuestos (S)-81, (S)-82 y (S)-83 a diferentes concentraciones, temperaturas y tiempos en MCH.

Concentración	Temp.	(S)-81	(S)-82	(S)-83
3 10 ⁻³ M	+25 °C	no señal	-/+	-/+
	0 °C	+/-	-/+	-/+
	-25 °C	+/-	-/+	-/+
8 10 ⁻³ M	+25 °C	+/- (t ₀ = 0 h)	-/+	-/+
		-/+ (t=24 h)		
	0 °C	+/- (t ₀ = 0 h)	-/+	-/+
		(a)		
-25 °C	+/- (t ₀ = 0 h)	-/+	-/+	
	(a)			
1.2 10 ⁻² M	+25 °C	-/+	-/+	-/+
	0 °C	-/+	-/+	-/+
	-25 °C	-/+	-/+	-/+

(a) No se observan cambios a las 24 h. Posiblemente sean necesarios mayores tiempos de espera.

Con el propósito de predecir los espectros VCD de los atropoisómeros de (S)-81, se han realizado cálculos teóricos DFT a nivel B3LYP/6-31G** (los centros estereogénicos *S* han sido omitidos en los modelos usados). La señal VCD correspondiente a la amida I calculada para el enantiómero *M*, presenta un signo (-/+), mientras que la calculada para el enantiómero *P* presenta el signo opuesto (+/-). Estos datos confirman que la atropoisomería de las unidades de oligofenilo condicionan el signo de la banda de tensión de la amida I (Figura 67). Además, los cálculos sobre la conformación plana del bifenilo predicen una señal VCD nula.

En una etapa posterior, se ha considerado la presencia de los 6 centros estereogénicos periféricos *S* para la simulación, con lo que es posible predecir los espectros VCD de los diastereoisómeros *M,S* y *P,S*. Según estos cálculos, el espectro VCD del diastereoisómero *P,S* coincide con el obtenido experimentalmente para el compuesto (S)-81 a baja temperatura (-25°C) y baja concentración (3 x 10⁻³ M) (Figura 68).

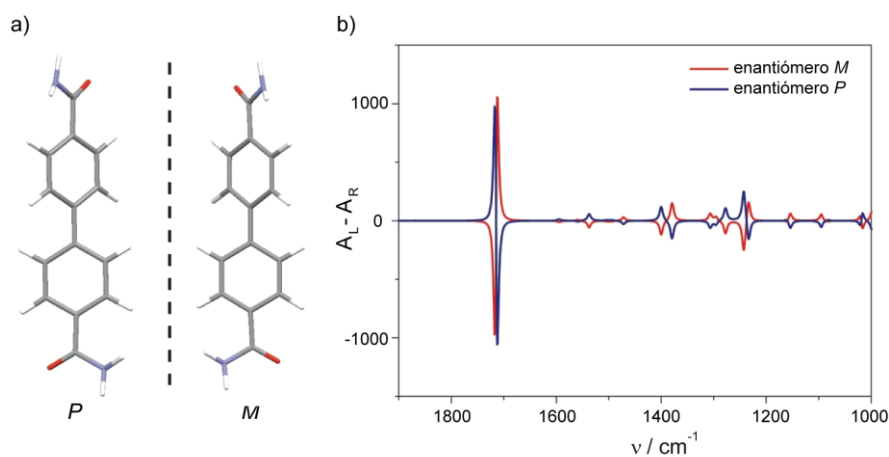


Figura 67. (a) Geometría optimizada de los dos posibles atropisómeros *M* y *P* del modelo de la bifenyldicarboxamida. (b) Espectro VCD calculado para los atropisómeros *M* y *P*.

Adicionalmente, estos cálculos revelan una barrera de rotación de $2.09 \text{ kcal mol}^{-1}$ para la interconversión entre los diferentes diastereoisómeros *M,S* y *P,S* del compuesto (**S**)-**81**.

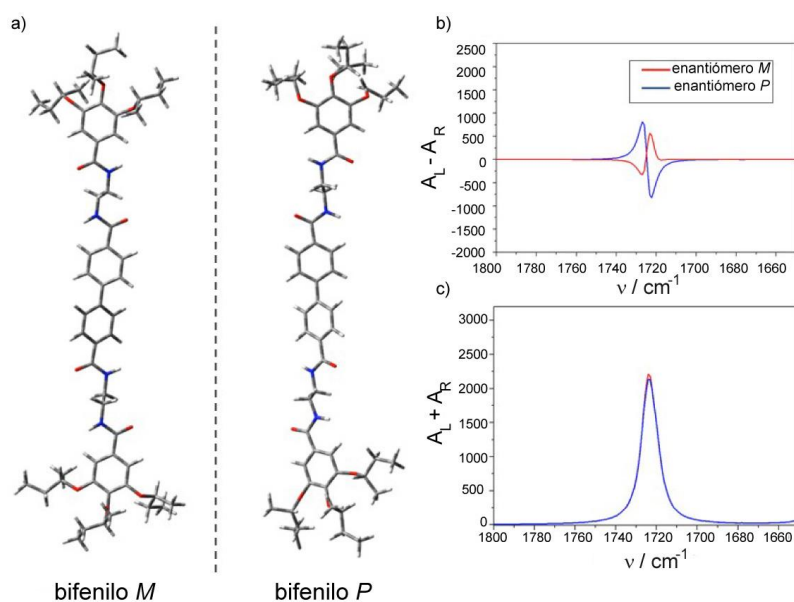


Figura 68. (a) Geometría optimizada; y (b) espectro VCD parcial calculado y (c) espectro IR parcial calculado en la región de la banda de tensión de la amida I de los dos posibles diastereoisómeros (*M,S*; rojo) y (*P,S*; azul) del compuesto (**S**)-**81**.

Con todos estos datos experimentales y teóricos, se deducen dos escenarios diferentes para la polimerización supramolecular de los organogeladores descritos en este apartado. El primero tiene en cuenta la organización helicoidal de los compuestos **(S)-82** y **(S)-83**, en los cuales la helicidad viene determinada exclusivamente por los centros estereogénicos periféricos *S* (Figura 69). En estos agregados no existe inversión de helicidad debido a la conformación plana del esqueleto de oligofenilo. El segundo escenario comprende solo al compuesto **(S)-81**, el cuál presenta un ángulo de torsión entre los dos anillos de fenilo internos. Esto posibilita la participación de dos posibles atropoisómeros en la polimerización supramolecular de este compuesto. A bajas concentraciones y bajas temperaturas, se forma el diastereoisómero *P,S* que agrega de forma eficaz generando una situación cinéticamente controlada donde el núcleo de helicidad *P* se forma inicialmente (t_0 en Tabla 8). Este núcleo *P* elonga hasta formar el polímero supramolecular metaestable *P* con una señal VCD (+/-) de la amida I. A concentraciones altas (las interacciones π - π ayudan a planarizar el bifenilo) y a temperaturas mayores (se sobrepasa la energía de activación o barrera de rotación de la unidad de bifenilo) la atropoisomería de **(S)-81** se ve cancelada y, como consecuencia, únicamente los centros estereogénicos periféricos *S* dictan la helicidad de los agregados supramoleculares, la cual corresponde a la del producto termodinámicamente controlado *M*. A concentraciones intermedias (8×10^{-3} M), 25°C, y tiempos cortos ($t_0=0$ h) la polimerización supramolecular conduce al producto de control cinético *P*, que invierte su helicidad después de 24 h ($t_f=24$ h) hacia el producto de control termodinámico *M* (Figura 69). Esta inversión helicoidal *P/M* pone de manifiesto la modulación del equilibrio entre productos de control termodinámico y cinético en la polimerización supramolecular de **(S)-81**.

Como conclusión se desprende que la inclusión de un elemento de quiralidad adicional como es la atropoisomería molecular en la estructura de los OPPs descritos, condiciona la polimerización supramolecular de estos compuestos. Las condiciones experimentales (concentración, temperatura y tiempo) determinan la participación de los distintos elementos de quiralidad, centros estereogénicos y atropoisomería, produciendo la inversión de helicidad supramolecular de hélices *P* a hélices *M*.

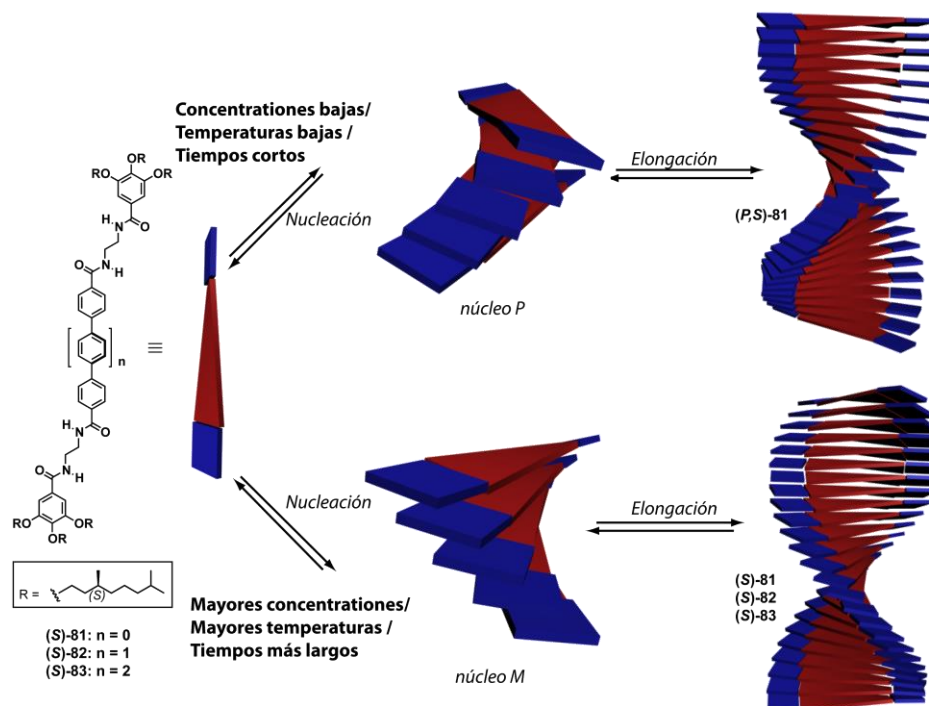


Figura 69. Representación esquemática de los escenarios de agregación de los compuestos **(S)-81**, **(S)-82** y **(S)-83**. A concentraciones bajas, temperaturas bajas y tiempos cortos, la organización helicoidal viene determinada por la atropisomería de la unidad central de bifenilo, y se forman hélices *P*. A mayores concentraciones, mayores temperaturas, y tiempos más largos, **(S)-81**, **(S)-82** y **(S)-83** autoensamblan originando estructuras de helicidad contraria (hélices *M*).

5. PARTE EXPERIMENTAL

Técnicas generales utilizadas

- *Espectroscopía de resonancia magnética nuclear*: los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se han realizado en equipos Bruker Avance-300 a 298 K y 318 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, dd = doble doblete, c = cuadruplete, q = quintuplete, br = señal ancha.

- *Espectroscopía infrarroja*: los espectros de IR se han registrado en un espectrofotómetro Bruker Tensor 27 equipado con un dispositivo ATR. Las señales se expresan en unidades de número de ondas (cm^{-1}).

- *Espectrometría de masas*: los espectros de masas han sido realizados en el servicio de espectrometría de masas de la Universidad Complutense de Madrid. 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) o en un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo MALDI/TOF Bruker (modelo ULTRAFLEX). Las masas de alta resolución por ESI FTMS han sido realizadas en un espectrómetro Bruker APEX Q IV, o 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.

- *UV-vis*: las medidas de UV-vis se han llevado a cabo con un espectrofotómetro Varian Cary 50.

- *Dicroísmo circular*: los espectros de dicroísmo circular han sido recogidos en un espectrofotómetro JASCO J-715 y para las medidas a diferentes temperaturas se ha usado un baño termostatzado NESLAB RTE-111.

- *TEM*: las imágenes de TEM se han llevado a cabo en un microscopio JEOL 2000-FX, trabajando a un voltaje de aceleración de 120 kV. Para la observación de los agregados se ha depositado una gota de la disolución en una rejilla de cobre recubierta de carbono. Las rejillas fueron teñidas con acetato de uranilo para aumentar el contraste.

- *SEM*: las imágenes de SEM se han recogido en un microscopio JEOL JSM 6335F a 10kV. Las disoluciones fueron depositadas sobre un soporte de vidrio, se dejaron evaporar y se recubrieron con una película de oro.

- *AFM*: la microscopía de AFM se ha llevado a cabo en un microscopio SPM Nanoscope IIIa multimode trabajando en modo “*tapping*” con puntas OMLC-AC200TN-R3 (Olympus) a frecuencia de ~150 kHz.

- *ITC*: los experimentos de ITC se han realizado con un VP-ITC de Microcal, Inc. (Northampton, MA). Inyecciones de 6 μ l de la disolución de polímero supramolecular fueron añadidas automáticamente desde una microjeringa en intervalos de 5 min a una celda con disolvente puro a 25°C (volumen de la celda = 1.453 ml). La solución en la celda de valoración se agitó a una velocidad de 307 rpm durante todo el experimento.

- *Difracción de rayos X*: las medidas de difracción de rayos X sobre polvo cristalino han sido llevadas a cabo en el CAI de rayos X de la Facultad de Ciencias Químicas de la UCM por el doctor Emilio Matesanz. Las medidas de difracción de rayos X sobre polvo cristalino se han llevado a cabo en un difractómetro Panalytical X’Pert PRO con tubo de Cu ($\lambda_{K\alpha} = 1.54187 \text{ \AA}$) de 45 kV, 40 mA, filtro β de Ni, divergencia programable y rendija antidispersión en modo fijo y un detector lineal fijo (X’Celerator) en modo scanning. Las muestras fueron depositadas en portamuestras de silicio y se midieron en modo reflexión. Para evitar la evaporación del disolvente en las muestras de gel, los portamuestras fueron introducidos en una celda con una ventana de rayos X cubierta con cinta Kapton.

- *VCD*: los espectros de dicroísmo circular vibracional han sido realizados por el grupo del Prof. Juan Teodomiro López Navarrete en la Universidad de Málaga. Los espectros han sido recogidos en un espectrofotómetro con mesa óptica Bruker PMA50 acoplado a un espectrómetro Vertex 70. La radiación infrarroja se focaliza con lentes de BaF₂ a través de un filtro óptico (rango de 3800-600 cm⁻¹) y un modulador fotoelástico (PM, 50 kHz de frecuencia). El haz de luz se recoge en un detector D313/QMTC con una ventana no dicroica de BaF₂. Las medidas se han llevado a cabo en celdas para líquidos de paso óptico variable de 0.015 mm con ventanas de KBr. Los espectros IR se han registrado a temperatura ambiente usando un espectrómetro Vertex 70 Transformada de Fourier (FT) purgado con gas N₂. Los espectros IR y VCD se han registrado simultáneamente. La medida y el tratamiento de los espectros vibracionales se ha llevado a cabo usando el software espectroscópico OPUS 6.5 ©.

- *RAMAN*: los espectros Raman y ROA han sido realizados por el grupo del Prof. Juan Teodomiro López Navarrete en la Universidad de Málaga. Estos espectros se

han medido utilizando un espectrómetro ChiralRAMAN© de BioTools con una resolución de 4 cm⁻¹, basado parcialmente en el diseño de Werner Hug. Se han usado celdas de cuarzo de 4 mm de paso óptico. El tiempo de adquisición ha sido de aproximadamente 15 h para una muestra con una radiación láser de 532 nm y 800 mW.

- *Cálculos Computacionales DFT*: los cálculos teóricos han sido realizados por el grupo del Prof. Juan Teodomiro López Navarrete en la Universidad de Málaga. Estos cálculos han sido realizados mediante la aproximación de la teoría de densidad funcional (DFT) usando del paquete de programas Gaussian 09.¹¹⁹ Se han usado el funcional de intercambio de gradiente corregido de los tres parámetros de Becke (B3)¹²⁰ y el funcional de correlación de Lee-Yang-Parr (LYP).¹²¹ Para tener en cuenta las excitaciones debidas a transferencias de carga se ha utilizado “Coulomb-attenuating hybrid method” (CAM-B3LYP),¹²² el cual incluye los intercambios de Hartree-Fock y los intercambios de Becke como una relación variable dependiente de la distancia intermolecular. Las optimizaciones estructurales y características espectroscópicas fueron calculadas usando el conjunto de bases 6-31G(d) de valencia desdoblada.¹²³

¹¹⁹ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R. H., J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J.; Gaussian, I., Ed. Wallingford CT, 2009.

¹²⁰ Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

¹²¹ Kim, K.; Jordan, K. D. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 10089.

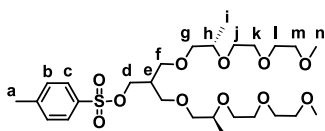
¹²² Yanai, T.; Tew, D. P.; Handy, N. C. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51.

¹²³ Clark, T.; Chandrasekhar, J.; Spitznagel, G. W.; Schleyer, P. V. R. *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 294.

Síntesis de moléculas radiales

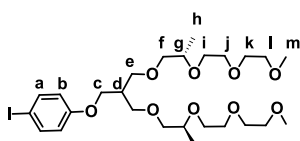
Moléculas de geometría rectangular

3-(((S)-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)propoxi)-2-(((S)-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)propoxi)metil)propil 4-metilbencenosulfonato ((S)-34)



Se disuelven cloruro de tosilo (0.67 g, 3.51 mmol) y trietilamina (0.8 mL, 5.74 mmol) en diclorometano anhidro bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añade 3-(((S)-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)propoxi)-2-(((S)-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)propoxi)metil)propan-1-ol ((S)-32, 1.36 g, 3.19 mmol)⁶³ gota a gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. El crudo de reacción se lava con HCl 1M y agua. El extracto orgánico se seca sobre MgSO₄ y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo:metanol 40:1) obteniéndose (S)-34 como un aceite amarillo. Rendimiento: 50%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.73 (2H, H_c, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (2H, H_b, d, J = 8.3 Hz), 4.05 (2H, H_d, d, J = 5.8 Hz), 3.62-3.16 (32H, H_{f+g+h+j+k+l+m+n}, br), 2.39 (3H, H_a, s), 2.16 (1H, H_e, q, J = 5.8 Hz), 1.03 (6H, H_i, d, J = 6.3 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 144.6, 133.0, 129.8, 127.9, 75.0, 74.8, 71.9, 70.8, 70.5, 68.6, 68.5, 68.4, 58.9, 39.6, 21.6, 17.1; FTIR (neto) 668, 828, 970, 1029, 1105, 1179, 1250, 1297, 1363, 1458, 1599, 2874 cm⁻¹. HRMS (MALDI-TOF) m/z: calculada para C₂₇H₄₈O₁₁S [M]⁺, 580.2917; encontrada, 580.2920.

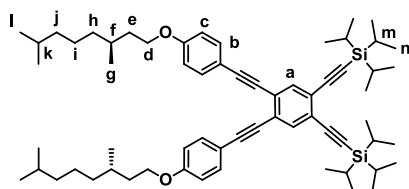
(3-(((R)-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)propoxi)-2-(((R)-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)propoxi)metil)propoxi)-4-yodobenceno ((S)-36)



4-Yodofenol (0.27 g, 1.22 mmol), carbonato potásico (0.84, 6.11 mmol) y una cantidad catalítica de 18C6 se disuelven en acetonitrilo anhidro bajo atmósfera de argón. (S)-34 (0.92 g, 1.59 mmol) se disuelve en acetonitrilo anhidro y se añade a la mezcla de reacción gota a gota. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante

toda la noche. El disolvente se elimina a presión reducida, y el residuo se redissuelve en cloroformo y se lava con HCl, agua y una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida, y el residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, dietil éter:metanol 50:1) obteniéndose (*S*)-**36** como un aceite amarillo. Rendimiento: 51%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.46 (2H, H_a, d, *J* = 8.9 Hz), 6.63 (2H, H_b, d, *J* = 8.9 Hz), 3.94 (2H, H_c, d, *J* = 5.5 Hz), 3.64-3.32 (26H, H_{e+f+g+i+j+k+l}, br), 3.31 (6H, H_m, s), 2.30 (1H, H_d, m), 1.08 (6H, H_h, d, *J* = 6.3 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 159.0, 138.1, 117.0, 82.5, 75.2, 74.9, 71.8, 70.9, 70.5, 69.3, 68.6, 66.2, 59.0, 39.9, 17.3; FTIR (neto) 754, 824, 1029, 1106, 1244, 1285, 1372, 1480, 1582, 2872 cm⁻¹. HRMS (MALDI-TOF) *m/z*: calculada para C₂₆H₄₅IO₉ [M]⁺, 628.2108; encontrada, 628.2111.

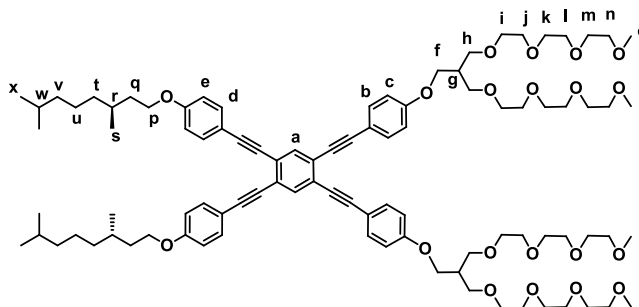
1-((*S*)-3,7-dimetiloctiloxi)-4-(2-(2-(2-(4-((*S*)-3,7-dimetiloctiloxi)fenil)etinil)-4,5-bis(2-(triisopropilsilil)etinil)fenil)etinil)benzeno ((*S*)-39**)**



Los compuestos **38** (1.39 g, 2.86 mmol)⁶⁸ y (*S*)-**24** (2.26 g, 6.29 mmol)⁶¹ se disuelven en trietilamina (30 mL). La mezcla se somete a ciclos argón/vacío y sobre la disolución se añaden *tetrakis*-(trifenilfosfino)-paladio (0) (0.33 g, 0.28 mmol) e ioduro de cobre (I) (0.03 g, 0.15 mol) y se calienta a reflujo toda la noche. El disolvente se elimina a presión reducida, y el residuo se redissuelve en cloroformo y se lava con HCl 1M y NH₄Cl, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, hexano:cloroformo 1:1) obteniéndose (*S*)-**39** como un aceite marrón. Rendimiento: 24%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.63 (2H, H_a, s), 7.51 (4H, H_b, d, *J* = 8.8 Hz), 6.88 (4H, H_c, d, *J* = 8.8 Hz), 4.01 (4H, H_d, m), 1.84 (2H, H_f, m), 1.74-1.50 (6H, H_{e+k}, br), 1.40-1.16 (54H, H_{h+i+j+m+n}, br), 0.93 (6H, H_g, d, *J* = 6.4 Hz), 0.89 (12H, H_l, d, *J* = 6.4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 159.7, 136.4, 133.4, 125.5, 124.7, 114.9, 114.7, 104.8, 97.0, 95.7, 86.5, 66.6, 39.4, 37.4, 36.3, 30.0, 28.1, 24.8, 22.9, 22.8, 19.8, 18.9, 11.4; FTIR (neto) 737, 802, 887, 1019, 1168, 1260, 1378, 1464, 1510, 1603, 1666, 2853, 2920 cm⁻¹. HRMS

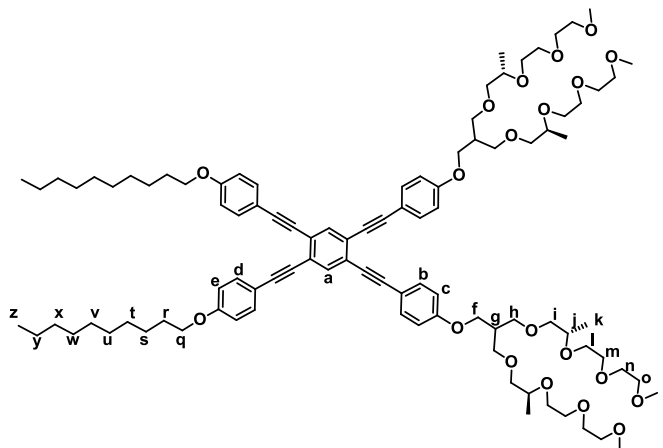
columna cromatográfica (gel de sílice, hexano:cloroformo 1:1) obteniéndose (S)-**21** y (S)-**22** como aceites marrones.

1-(3-(2-(2-(2-Metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-etoxi)metil)propil)-4-(2-(4,5-bis(2-(4-((S)-3,7-dimetiloctiloxi)fenil)etinil)-2-(2-(4-(3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)etoxi)metil)propil)fenil)etinil)fenil)etinil)bencono ((S)-21**)**



Rendimiento: 61%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.68 (2H, H_a , s), 7.48 (8H, H_{b+d} , m), 6.90 (4H, H_c , d, $J = 8.6$ Hz), 6.87 (4H, H_e , d, $J = 8.6$ Hz), 4.07-3.97 (8H, H_{f+p} , br), 3.66-3.50 (56H, H_{h-n} , br), 3.36 (12H, H_o , s), 2.42 (2H, H_g , m), 1.80-1.47 (8H, H_{q+r+w} , br), 1.39-1.10 (12H, H_{t-v} , br), 0.95 (6H, H_s , d, $J = 6.4$ Hz), 0.87 (12H, H_x , d, $J = 6.4$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 159.7, 133.3, 133.2, 125.1, 125.2, 115.2, 114.8, 114.7, 95.5, 95.4, 86.8, 86.7, 72.1, 70.8, 70.7, 70.6, 69.4, 66.6, 66.3, 59.2, 40.0, 39.4, 37.5, 36.2, 30.0, 28.1, 24.8, 22.8, 19.8; FTIR (neto) 773, 835, 1028, 1110, 1248, 1288, 1357, 1466, 1513, 1569, 1604, 1729, 2207, 2869, 2924 cm^{-1} . HRMS (MALDI-TOF) m/z: calculada para $\text{C}_{94}\text{H}_{134}\text{O}_{20}$ $[\text{M}]^+$, 1582.9468; encontrada, 1582.9470.

1-(2-(4,5-Bis(2-(4-(3-((S)-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)propoxi)-2-(((S)-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)propoxi)metil)propoxi)fenil)etnil)-2-(2-(4-(deciloxi)fenil)etnil)fenil)etnil)-4-(deciloxi)benceno ((S)-22)



Rendimiento: 61%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.69 (2H, H_a , s), 7.49 (8H, H_{b+d} , d, $J = 8.6$ Hz), 6.89 (8H, H_{c+e} , m), 4.07 (4H, H_f , d, $J = 5.6$ Hz), 3.98 (4H, H_q , t, $J = 6.5$ Hz), 3.70-3.46 (52H, $\text{H}_{h+i+j+l+m+n+o}$, br), 3.37 (12H, H_p , s), 2.40 (2H, H_g , m), 1.80 (4H, H_r , m), 1.43-1.29 (28H, H_{s-y} , br), 1.15 (12H, H_k , d, $J = 6.5$ Hz), 0.90 (6H, H_z , t, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 159.6, 159.5, 134.5, 133.2, 133.1, 125.1, 125.0, 115.2, 115.0, 114.7, 114.6, 95.4, 95.3, 86.7, 86.6, 75.24, 74.9, 72.0, 70.9, 70.6, 69.4, 68.6, 68.2, 66.2, 59.0, 40.0, 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 26.0, 22.7, 17.3, 14.1; FTIR (neto) 669, 735, 773, 832, 1027, 1114, 1250, 1287, 1377, 1462, 1514, 1606, 1734, 2208, 2858, 2925 cm^{-1} . HRMS (ESI-FT) m/z : calculada para $\text{C}_{98}\text{H}_{142}\text{NaO}_{20}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1661.99867; encontrada, 1662.99293.

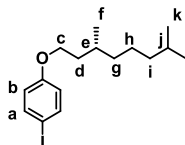
Moléculas de geometría triangular

Síntesis de los 4-yodo-O-alkilbenzoéteres (R)-47 y (S)-48. Procedimiento general

Sobre una disolución previamente enfriada (0°C) de 4-yodofenol (1 eq), trifenilfosfina (1.5 eq) y el correspondiente alcohol ((R)-46⁶⁰ y (R)-(1-metil)-1-nonanol) (1.1 eq) en THF anhidro (4 mL/mmol 4-yodofenol) y bajo atmósfera de argón, se añade gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (1.2 eq). La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se agita durante toda la

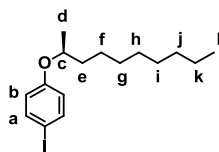
noche. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el óxido de trifenilfosfina generado en la reacción se precipita en una mezcla hexano:éter dietílico (1:1) y el residuo líquido se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, hexano:cloroformo 20:1) obteniéndose (**R**)-**47** y (**S**)-**48** como aceites amarillos.

1-((R)-3,7-dimetiloxi)-4-yodobenceno ((R)-47)



Rendimiento: 49%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.55 (2H, H_a , d, $J = 8.9$ Hz), 6.69 (2H, H_b , d, $J = 8.9$ Hz), 3.94 (2H, H_c , m), 1.78 (1H, H_e , m), 1.70-1.46 (3H, H_{j+d} , br), 1.37-1.10 (6H, H_{g-i} , br), 0.94 (3H, H_f , d, $J = 6.4$ Hz), 0.88 (6H, H_k , d, $J = 6.6$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75MHz) δ 159.3, 138.4, 117.2, 82.7, 66.7, 39.5, 37.6, 36.4, 30.1, 28.3, 25.0, 23.0, 22.9, 20.0; FTIR (neto) 631, 819, 1007, 1055, 1107, 1173, 1242, 1283, 1386, 1480, 1515, 1583, 1732, 2868, 2926, 2952 cm^{-1} .

1-((S)-decan-2-iloxi)-4-yodobenceno ((S)-48)

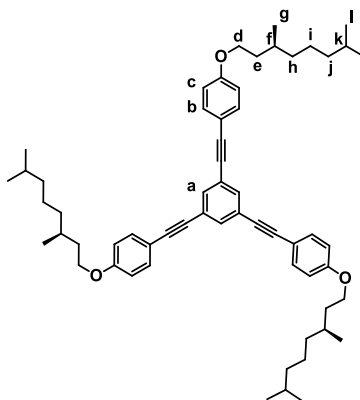


Rendimiento: 74%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.54 (2H, H_a , d, $J = 9.0$ Hz), 6.67 (2H, H_b , d, $J = 9.0$ Hz), 4.29 (1H, H_c , sxt, $J = 6.0$ Hz), 1.78-1.52 (2H, H_e , m), 1.44 (3H, H_d , d, $J = 6.2$ Hz), 1.29-1.26 (12H, H_{f-k} , br), 0.89 (3H, H_l , t); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 158.5, 138.6, 118.6, 82.6, 74.5, 36.7, 32.3, 30.0, 29.9, 29.6, 25.9, 23.1, 20.0, 14.5; FTIR (neto) 630, 723, 770, 819, 942, 1001, 1057, 1112, 1176, 1240, 1280, 1379, 1482, 1516, 1581, 1710, 2856, 2926 cm^{-1} . ESI-MS m/z : 360.

Síntesis de los oligo(fenilenetilenos) (S)-44, (R)-44 y (S)-45. Procedimiento general

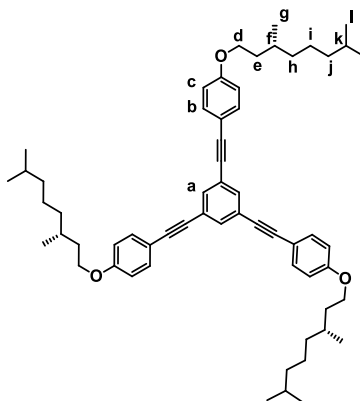
El correspondiente yodobenzoéter (S)-24⁶¹, (R)-47 y (S)-48 (3.3 eq), diclorobis(trifenilfosfino)paladio (II) (0.06 eq) y yoduro de cobre (I) (0.05 eq) se disuelven en trietilamina (20 mL/mmol 1,3,5-trietinilbenceno). La mezcla se somete a ciclos argón/vacío. Se añade 1,3,5-trietinilbenceno (50)⁶⁷ (1 eq) a la mezcla de reacción, se vuelve a someter a ciclos argón/vacío y se agita toda la noche a 60°C. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, hexano:cloroformo 2:1) obteniéndose los correspondientes oligo(fenilenetilenos) (S)-44, (R)-44 y (S)-45 como aceites amarillos.

1,3,5-Tris(2-(4-((S)-3,7-dimetiloctiloxi)fenil)etinil)benceno ((S)-44)



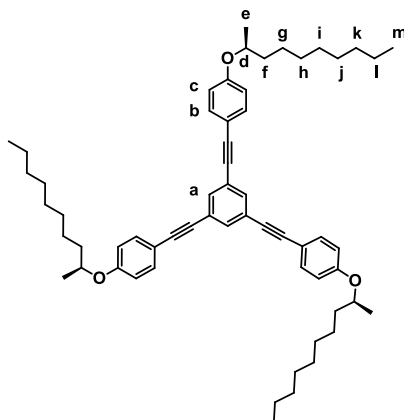
Rendimiento: 82%; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.58 (3H, H_a, s), 7.46 (6H, H_b, d, *J* = 8.8 Hz), 6.88 (6H, H_c, d, *J* = 8.8 Hz), 4.01 (6H, H_d, m), 1.83 (3H, H_f, m), 1.75- 1.48 (9H, H_{k+e}, br), 1.40-1.12 (18H, H_{h-j}, br), 0.96 (9H, H_g d, *J* = 6.4 Hz), 0.89 (18H, H_{l+m}, d, *J* = 6.6 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz) δ 159.5, 133.4, 133.2, 124.3, 114.8, 114.6, 90.5, 86.7, 66.5, 39.3, 37.3, 36.2, 29.9, 28.0, 24.7, 22.7, 22.6, 19.7; FTIR (neto) 683, 832, 878, 1020, 1051, 1109, 1174, 1249, 1292, 1385, 1471, 1510, 1580, 1608, 2211, 2870, 2928, 2955 cm⁻¹. HRMS (MALDI-TOF) m/z: calculada para C₆₀H₇₈O₃ [M]⁺, 846.595; encontrada, 846.594.

1,3,5-Tris(2-(4-((R)-3,7-dimetiloxiloxi)fenil)etnil)benzeno ((R)-44)



Rendimiento: 68%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.58 (3H, H_a , s), 7.46 (6H, H_b , d, $J = 8.8$ Hz), 6.88 (6H, H_c , d, $J = 8.8$ Hz), 4.01 (6H, H_d , m), 1.83 (3H, H_f , m), 1.75-1.48 (9H, H_{k+e} , br), 1.40-1.12 (18H, H_{h-j} , br), 0.96 (9H, H_g , d, $J = 6.4$ Hz), 0.89 (18H, H_i , d, $J = 6.6$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75MHz) δ 159.5, 133.4, 133.2, 124.3, 114.8, 114.6, 90.5, 86.7, 66.5, 39.3, 37.3, 36.2, 29.9, 28.0, 24.7, 22.7, 22.6, 19.7; FTIR (neto) 683, 832, 878, 1020, 1051, 1109, 1174, 1249, 1292, 1385, 1471, 1510, 1580, 1608, 2211, 2870, 2928, 2955 cm^{-1} . HRMS (MALDI-TOF) m/z : calculada para $\text{C}_{60}\text{H}_{78}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$, 846.595; encontrada, 846.594.

1,3,5-Tris(2-(4-((S)-decan-2-iloxi)fenil)etnil)benzeno ((S)-45)



Rendimiento: 55%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.60 (3H, H_a , s), 7.47 (6H, H_b , d, $J = 8.8$ Hz), 6.88 (6H, H_c , d, $J = 8.8$ Hz), 4.40 (3H, H_d , sxt, $J = 6.0$ Hz), 1.82-

Parte experimental

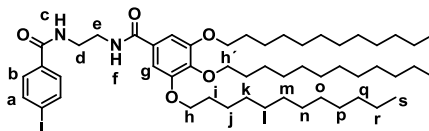
1.30 (51H, H_{e-l}, br), 0.91 (9H, H_m, t, $J = 6.6$ Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz) δ 159.0, 133.7, 133.6, 124.7, 116.1, 114.9, 90.9, 87.1, 74.4, 36.8, 32.3, 30.0, 29.9, 29.7, 25.9, 23.1, 20.1, 14.5; FTIR (neto) 684, 745, 832, 878, 915, 1011, 1063, 1123, 1173, 1246, 1287, 1377, 1461, 1506, 1576, 1606, 2210, 2856, 2927 cm⁻¹. HRMS (ESI-FT) m/z: calculada para C₆₀H₇₈O₃ [M]⁺, 846.59455; encontrada, 846.59808.

Moléculas de geometría triangular con grupos amida

Síntesis de las yodobenzamidas **61** y (*S*)-**62**. Procedimiento general

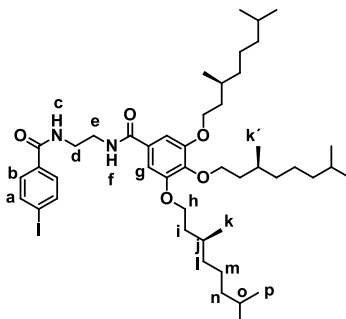
Se disuelve ácido 4-yodobenzoico (1.0 eq) en CH₂Cl₂ anhidro (8 mL/mmol ácido 4-yodobenzoico) bajo atmósfera de argón a 0°C. A esta disolución se añaden hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1.1 eq) y 4-dimetilaminopiridina (1.1 eq) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita a 0°C durante 15 minutos y se añade la correspondiente amina **59**⁸² o (*S*)-**60**⁸² (1.1 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La fase orgánica se lava con HCl 1M, NaHCO₃ 1M y agua, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose las correspondientes yodobenzamidas **61** y (*S*)-**62** como sólidos blancos sin necesidad de purificación adicional.

4-Yodo-(2-(3,4,5-tris(dodeciloxi)benzamido)etil)cabamoil)benceno (**61**)



Rendimiento: 78%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.94 (1H, H_c, br), 7.72 (1H, H_f, br), 7.68 (2H, H_a, d, $J = 8.4$ Hz), 7.54 (2H, H_b, d, $J = 8.4$ Hz), 7.0 (2H, H_g, s), 3.98 (2H, H_{h'}, t, $J = 6.5$ Hz), 3.90 (4H, H_h, $J = 6.3$ Hz), 3.59 (4H, H_{d+e}, br) 1.73 (6H, H_i, m), 1.41 (6H, H_j, m), 1.25 (48H, H_{k-r}, br), 0.87(9H, H_s, t, $J = 6.9$ Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 168.9, 168.0, 153.2, 141.2, 137.8, 133.3, 128.9, 105.7, 98.7, 73.6, 69.3, 41.0 32.0, 30.4, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.2, 26.1, 22.8, 14.2; FTIR (neto) 676, 721, 844, 1007, 1065, 1122, 1234, 1304, 1345, 1386, 1428, 1467, 1499, 1542, 1584, 1634, 2853, 2922, 3279 cm⁻¹.

4-Yodo-2-(3,4,5-tris((S)-3,7-dimetiloxtiloxi)benzamido)etil)cabamoil)benceno ((S)-62)

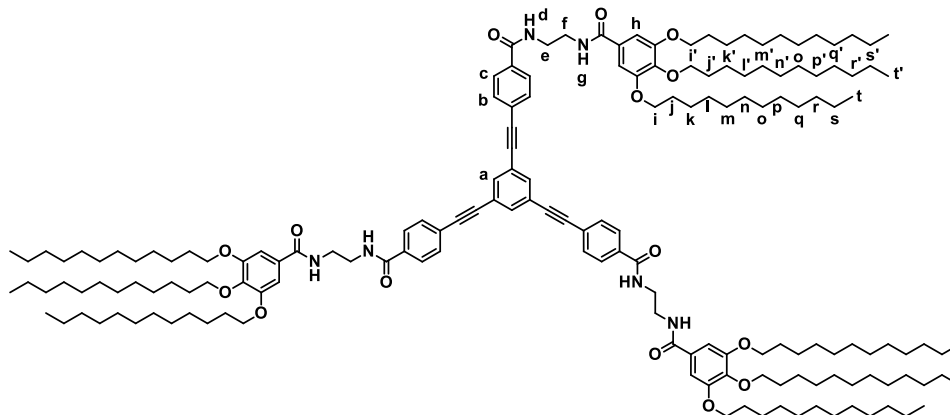


Rendimiento: 97%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.74 (2H, H_a , d, $J = 8.5$ Hz), 7.66 (3H, H_{b+c} , d, $J = 8.5$ Hz), 7.24 (1H, H_f , br), 7.01 (2H, H_g , s), 4.01 (6H, H_h , m), 3.65 (4H, H_{d+e} , br), 1.84 (3H, H_j , m), 1.67 (3H, H_o , br), 1.52 (6H, H_i , m), 1.38-1.08 (18H, H_{l-n} , br), 0.92 (6H, H_k , d, $J = 6.4$ Hz), 0.91 (3H, $\text{H}_{k'}$, d, $J = 6.4$ Hz), 0.86 (18H, H_p , d, $J = 6.6$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 169.1, 168.0, 153.3, 137.9, 133.4, 128.8, 128.7, 105.7, 98.8, 71.9, 67.7, 41.4, 41.0, 39.5, 39.4, 37.6, 37.5, 36.5, 30.0, 29.8, 28.1, 24.9, 22.8, 22.7, 19.7. FTIR (neto) 742, 864, 1006, 1116, 1235, 1301, 1342, 1384, 1498, 1548, 1583, 1632, 1733, 2867, 2926, 2954, 3083, 3277 cm^{-1} .

Síntesis de los oligo(fenilnetinilenos) 51 y (S)-52. Procedimiento general

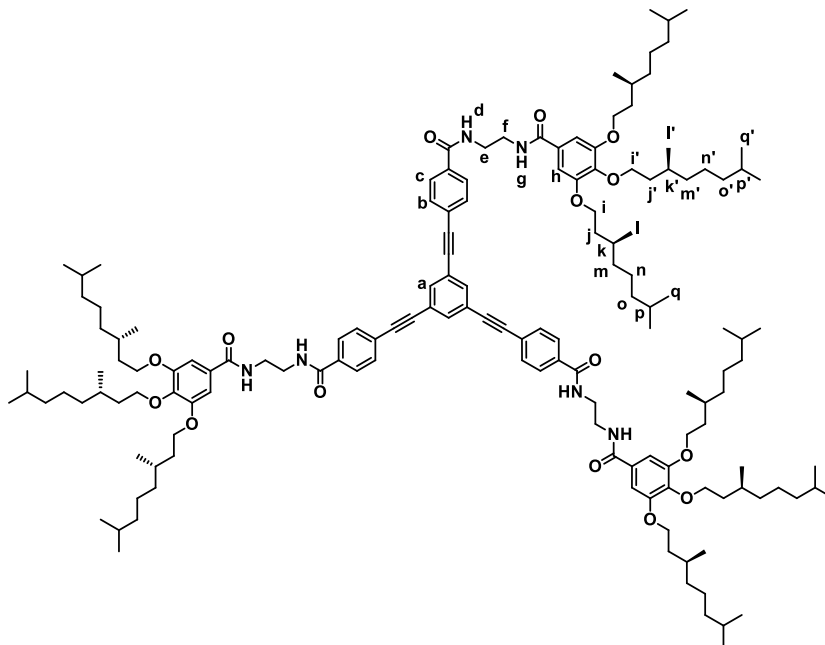
La correspondiente yodobenzamida (**61** y **(S)-62**) (3.3 eq), 1,3,5-trietinilbenceno (**50**) (1 eq), diclorobis(trifenilfosfino)paladio (II) (0.06 eq) y yoduro de cobre (I) (0.05 eq) se disuelven en THF anhidro (70 mL/mmol 1,3,5-trietinilbenceno). La mezcla se somete a ciclos argón/vacío y se añade trietilamina (18 mL/mmol 1,3,5-trietinilbenceno) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se vuelve a someter a ciclos argón/vacío y se agita toda la noche a 70°C. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se redissuelve en diclorometano y se lava con HCl 1M, NH_4Cl , se seca sobre MgSO_4 y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo:metanol 100:1) obteniéndose los correspondientes oligo(fenilnetinilenos) **51** y **(S)-52** como sólidos naranjas.

1,3,5-Tris(2-((4-(2-(3,4,5-tris(dodeciloxi)benzamido)etil)cabamoil)fenil)etnil)bencono (51)



Rendimiento: 37%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.60 (6H, H_c , d, $J = 8.2$ Hz), 7.49 (3H, H_a , s), 7.43 (3H, $\text{H}_{d\text{ o }g}$, br), 7.35 (9H, $\text{H}_{b+d\text{ o }g}$, br), 6.97 (6H, H_h , s), 3.90 (18H, $\text{H}_{t+t'}$, m), 3.62 (12H, H_{e+f} , br), 1.69 (18H, $\text{H}_{j+j'}$, m), 1.38-1.17 (162H, $\text{H}_{k-s+k'-s'}$, br), 0.79 (27H, $\text{H}_{t+t'}$, m); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 169.5, 168.4, 153.5, 141.5, 133.9, 132.1, 129.1, 127.5, 126.5, 124.3, 105.9, 90.4, 90.2, 73.9, 69.6, 41.4, 41.2, 32.3, 30.7, 30.0, 29.9, 29.8, 26.5, 23.1, 14.5; FTIR (neto) 672, 723, 761, 853, 962, 1011, 1118, 1232, 1303, 1339, 1382, 1430, 1464, 1498, 1542, 1580, 1636, 1719, 2362, 2854, 2924, 3078, 3293 cm^{-1} . HRMS (MALDI-TOF) m/z : calculada para $\text{C}_{168}\text{H}_{265}\text{N}_6\text{O}_{15}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 2607.0158; encontrada, 2607.0166.

1,3,5-Tris(2-((4-(2-(3,4,5-tris((S)-3,7-dimetiloxiloxi)benzamido)etil)cabamoil)-fenil)etnil)benceno ((S)-52)



Rendimiento: 20%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.70 (6H, H_c, d , $J = 8.3$ Hz), 7.58 (3H, H_a , s), 7.52 (3H, $\text{H}_{d, o, g}$, br), 7.43 (6H, H_b , d, $J = 8.3$ Hz), 7.41 (3H, $\text{H}_{d, o, g}$, br), 7.08 (6H, H_h , s), 4.03 (18H, $\text{H}_{i+i'}$, m), 3.71 (12H, H_{e+f} , br), 2.05-1.13 (90H, $\text{H}_{j+j'+k+k'+m+m'+n+n'+o+o'+p+p'}$, br), 0.92 (27H, $\text{H}_{l+l'}$, m), 0.86 (54H, $\text{H}_{q+q'}$, d, $J = 6.6$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 168.8, 168.1, 153.2, 141.2, 134.3, 133.6, 131.7, 128.7, 127.2, 126.1, 105.7, 90.0, 89.8, 71.7, 67.5, 40.9, 40.8, 39.4, 37.6, 37.4, 37.3, 36.4, 31.9, 29.9, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 28.0, 24.9, 24.8, 24.7, 24.6, 22.7, 22.6, 19.6, 19.6; FTIR (neto) 642, 671, 733, 853, 964, 1116, 1232, 1304, 1339, 1381, 1429, 1464, 1498, 1542, 1580, 1636, 1714, 2856, 2925, 2954, 3293 cm^{-1} . HRMS (MALDI-TOF) m/z : calculada para $\text{C}_{150}\text{H}_{229}\text{N}_6\text{O}_{15}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 2354.7262; encontrada, 2354.7452.

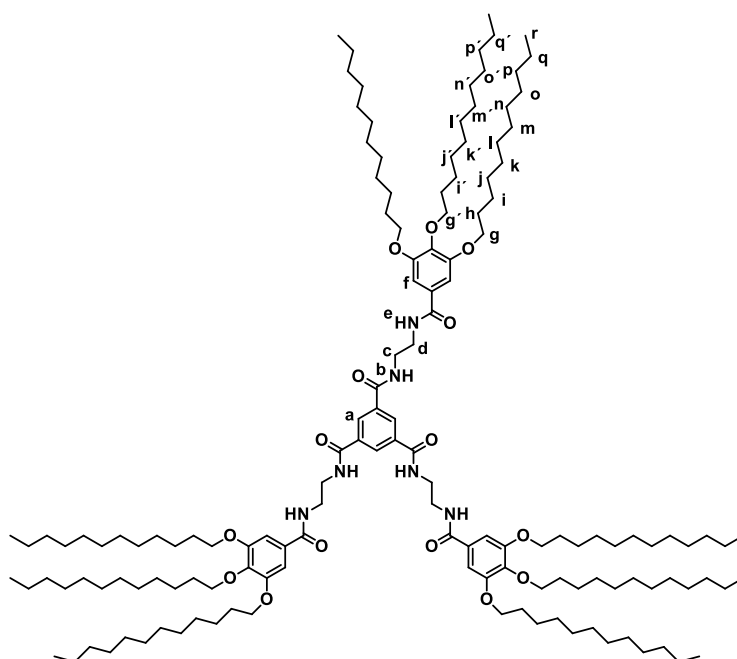
Síntesis de las bencenotricarboxamidas 53 y (S)-54. Procedimiento general

Se disuelve ácido trimésico (1.0 eq) en THF anhidro (18 mL/mmol ácido trimésico) bajo atmósfera de argón a 0°C . A esta disolución se añaden hidrócloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (3.2 eq) y 4-dimetilaminopiridina (3.2 eq) en diclorometano anhidro (6 mL/mmol carbodiimida) bajo atmósfera de

Parte experimental

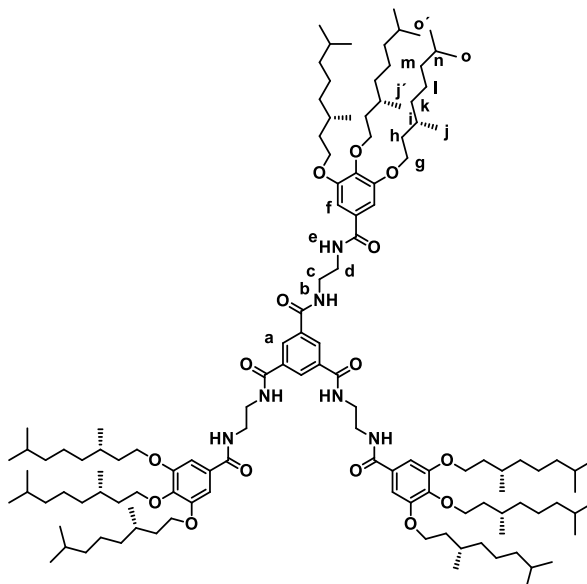
argón. La mezcla se agita a 0°C durante 15 minutos y se añade la correspondiente amina **59** o (**S**)-**60** (3.2 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La fase orgánica se lava con HCl 1M, NaHCO₃ 1M y agua, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo:metanol 98:2) obteniéndose las correspondientes benzenotricarboxamidas **53** y (**S**)-**54** como sólidos blancos.

*N*¹,*N*³,*N*⁵-*tris*(2-(3,4,5-*tris*(dodeciloxi)benzamido)etil)benzeno-1,3,5-tricarboxamida (**53**)



Rendimiento: 56%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.90 (6H, H_{b+e}, br), 7.78 (3H, H_a, br), 7.09 (6H, H_f, s), 3.92 (6H, H_{g'}, t, *J* = 6.5 Hz), 3.88 (12H, H_g, t, *J* = 6.0 Hz), 3.49 (6H, H_c, br), 3.45 (6H, H_d, br), 1.69 (18H, H_h, m), 1.43 (6H, H_{i'}, m), 1.38 (12H, H_i, m), 1.25 (48H, H_{j'-q'}, br), 1.24 (96H, H_{j-q}, br), 0.87 (27H, H_r, t, *J* = 6.9 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz) δ 168.6, 166.8, 153.1, 141.2, 134.8, 128.9, 106.0, 73.6, 69.4, 40.8, 40.6, 32.1, 30.5, 29.9, 29.8, 29.6, 29.5, 29.3, 26.2, 22.8, 14.2; FTIR (neto) 720, 1118, 1231, 1293, 1338, 1379, 1432, 1463, 1497, 1542, 1580, 1646, 2855, 2924, 3310 cm⁻¹. HRMS (MALDI-TOF): calculada para C₁₄₄H₂₅₂N₆O₁₅ [M]⁺, 2307.9157; encontrada, 2307.9141.

***N*¹,*N*³,*N*⁵-tris(2-(3,4,5-tris(*S*)-3,7-dimetiloxiloxi)benzamido)etil)benceno-1,3,5-tricarboxamida ((*S*)-54)**



Rendimiento: 65%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.90 (3H, H_b, br), 7.84 (3H, H_a, s), 7.74 (3H, H_e, br) 7.13 (6H, H_f, s), 3.95 (18H, H_g, m), 3.46 (12H, H_{c+d}, br), 1.78 (9H, H_i, m), 1.64 (9H, H_n, br), 1.49 (18H, H_h, m), 1.37-1.01 (54H, H_{k-m}, br), 0.89 (9H, H_j, d, *J* = 6.5 Hz), 0.87-0.80 (18H, H_j, br), 0.85 (18H, H_o, d, *J* = 6.6 Hz), 0.84 (36H, H_o, d, *J* = 6.6 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz) δ 168.6, 166.8, 153.0, 141.1, 134.8, 128.8, 128.3, 105.8, 71.7, 67.4, 40.9, 40.5, 39.4, 39.3, 37.6, 37.4, 36.4, 29.8, 29.7, 28.0, 24.8, 22.7, 22.6, 19.5, 19.4 ; FTIR (neto) 763, 862, 994, 1114, 1230, 1290, 1335, 1377, 1430, 1465, 1496, 1541, 1580, 1644, 2872, 2926, 2954, 3311 cm⁻¹. HRMS (ESI-FT): calculada para C₁₂₆H₂₁₇N₆NaO₁₅ [M+H+Na]⁺, 2077.62490; encontrada, 2077.62531.

Síntesis de moléculas lineales

Moléculas sin núcleo aromático central

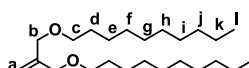
Síntesis de las olefinas 65 y (*S*)-66. Procedimiento general

3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno (1.0 eq) y el correspondiente alcohol (1-decanol o (*S*)-3,7-dimetiloxtan-1-ol (*S*)-23) (3.0 eq) se añaden sobre una disolución de NaH (5.0 eq) en THF anhidro (1 mL/mmol 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno). La

Parte experimental

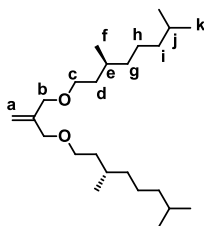
mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante toda la noche. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se disuelve en diclorometano, se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 y se filtra. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo:hexano 4:6) obteniéndose las correspondientes olefinas **65** y (*S*)-**66** como aceites amarillos.

1-(2-((Deciloxi)metil)aliloxi)decano (**65**)



Rendimiento: 74%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.16 (2H, H_a , s), 3.96 (4H, H_b , s), 3.41 (4H, H_c , t, $J = 6.5$ Hz), 1.56 (4H, H_d , m), 1.26 (28H, H_{e-k} , m), 0.87 (6H, H_l , t, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 143.6, 113.4, 71.7, 70.8, 32.1, 29.9, 29.7, 29.5, 26.4, 22.8, 14.5; FTIR (neto) 655, 721, 912, 1103, 1271, 1348, 1377, 1466, 1658, 2854, 2924 cm^{-1} .

(*S*)-1-(2-(((*S*)-3,7-dimetiloxtiloxi)metil)aliloxi)-3,7-dimetiloctano ((*S*)-**66**)



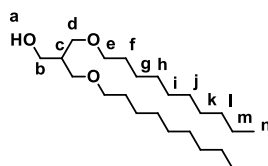
Rendimiento: 70%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.16 (2H, H_a , s), 3.95 (4H, H_b , s), 3.44 (4H, H_c , m), 1.69-1.46 (6H, H_{d+e} , br), 1.45-1.04 (14H, H_{g-j} , br), 0.88 (6H, H_f , d, $J = 6.5$ Hz), 0.86 (12H, H_k , d, $J = 6.6$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 143.6, 113.3, 71.7, 69.0, 39.4, 37.6, 36.9, 30.1, 28.1, 24.8, 22.8, 22.7, 19.8; FTIR (neto) 733, 849, 913, 1035, 1101, 1242, 1375, 1462, 1658, 1727, 2864, 2925, 2954 cm^{-1} .

Síntesis de los alcoholes **67** y (*S*)-**68**. Procedimiento general

La olefina **65** o (*S*)-**66** (1.0 eq) y una disolución de complejo de borano-THF 1M (1.1 eq) se disuelven en THF anhidro (1 mL/mmol de olefina). La mezcla de reacción se agita a 0°C bajo atmósfera de argón durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, se añade gota a gota una disolución de NaOH 3M (1 mL/mmol de olefina) y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos. Después, se añade una

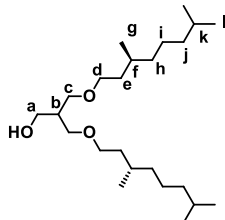
disolución de H₂O₂ (1 mL/mmol de olefina) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se disuelve en diclorometano, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo:metanol 95:5) obteniéndose los correspondientes alcoholes **67** y (*S*)-**68** como aceites amarillos.

3-(Deciloxi)-2-((deciloxi)metil)propan-1-ol (67)



Rendimiento: 95%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.76 (2H, H_b, d, *J* =5.0 Hz), 3.52 (4H, H_d, m), 3.41 (4H, H_e, t, *J* =6.5 Hz), 2.56 (1H, H_a, s), 2.10 (1H, H_c, m), 1.55 (4H, H_f, m), 1.26 (28H, H_{g-m}, m), 0.87 (6H, H_n, t, *J* =6.5 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 71.6, 71.0, 64.9, 41.3, 31.9, 29.6, 29.4, 29.3, 26.2, 22.7, 14.1; FTIR (neto) 722, 986, 1041, 1108, 1261, 1302, 1373, 1463, 1677, 2363, 2856, 2925, 3452 cm⁻¹.

3-((*S*)-3,7-dimetiloxiloxi)-2-(((*S*)-3,7-dimetiloxiloxi)metil)propan-1-ol ((*S*)-68)

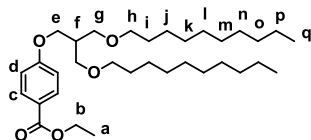


Rendimiento: 75%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.76 (2H, H_a, d, *J* =4.9 Hz), 3.52 (4H, H_c, m), 3.44 (4H, H_d, t, *J* =6.6 Hz), 2.09 (1H, H_b, m), 1.67-1.45 (6H, H_{e+f}, br), 1.42-1.05 (14H, H_{h-k}, br), 0.87 (6H, H_g, d, *J* =6.5 Hz), 0.86 (12H, H_i, d, *J* =6.5 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 71.3, 70.1, 65.1, 41.4, 39.4, 37.5, 36.8, 30.1, 28.1, 24.8, 22.8, 22.7, 19.8; FTIR (neto) 771, 833, 1041, 1106, 1221, 1373, 1463, 2866, 2924, 2953, 3438 cm⁻¹.

Síntesis de los ésteres **69** y (*S*)-**70**. Procedimiento general

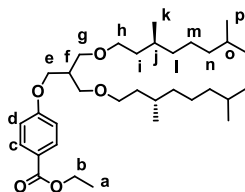
A una mezcla del correspondiente alcohol **67** o (*S*)-**68** (1.0 eq), 4-hidroxibenzoato de etilo (1.1 eq) y trifenilfosfina (1.2 eq) en THF anhidro (6 mL/mmol de alcohol) a 0°C y bajo atmósfera inerte, se añade gota a gota azadicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (1.2 eq). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el óxido de trifenilfosfina se precipita tras añadir una mezcla de dietiléter/hexano (1:1). Se filtra el sólido y el residuo líquido se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, hexano:acetato de etilo 9:1) obteniéndose los correspondientes ésteres **69** y (*S*)-**70** como aceites incoloros.

4-(3-(Deciloxi)-2-((deciloxi)metil)propoxi)benzoato de etilo (**69**)



Rendimiento: 40%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.97 (2H, H_c , d, $J = 8.9$ Hz), 6.92 (2H, H_d , d, $J = 8.9$ Hz), 4.34 (2H, H_b , c, $J = 7.1$ Hz), 4.09 (2H, H_e , d, $J = 5.7$ Hz), 3.53 (4H, H_g , d, $J = 5.9$ Hz), 3.40 (4H, H_h , t, $J = 6.5$ Hz), 2.37 (1H, H_f , m), 1.54 (4H, H_i , m), 1.37 (3H, H_a , t, $J = 7.1$ Hz), 1.21 (28H, H_{j-p} , m), 0.87 (6H, H_q , t, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 166.5, 163.1, 131.6, 123.0, 114.2, 71.5, 68.9, 66.6, 60.7, 40.2, 32.0, 29.7, 29.6, 29.5, 26.3, 22.8, 14.5, 14.2; FTIR (neto) 663, 698, 771, 1028, 1109, 1168, 1257, 1311, 1371, 1464, 1511, 1607, 1717, 2857, 2926 cm^{-1} .

4-(3-((*S*)-3,7-dimetiloxi)-2-(((*S*)-3,7-dimetiloxi)metil)propoxi)benzoato de etilo ((*S*)-**70**)



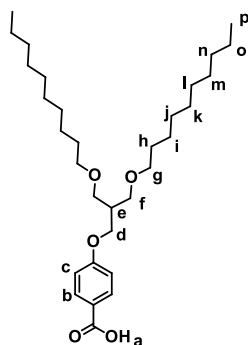
Rendimiento: 32%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.98 (2H, H_c , d, $J = 9.0$ Hz), 6.92 (2H, H_d , d, $J = 9.0$ Hz), 4.34 (2H, H_b , c, $J = 7.1$ Hz), 4.09 (2H, H_e , d, $J = 5.7$ Hz), 3.53 (4H, H_g , d, $J = 6.0$ Hz), 3.44 (4H, H_h , m), 2.36 (1H, H_f , m), 1.66-1.44

(6H, H_{i+j} , br), 1.37 (3H, H_a , t, $J = 7.1$ Hz), 1.41-1.03 (14H, H_{l-o} , br), 0.86 (18H, H_{k+p} , d, $J = 6.7$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 166.5, 163.0, 131.6, 122.9, 114.2, 69.8, 69.0, 66.6, 60.7, 40.2, 39.4, 37.5, 36.8, 30.1, 28.1, 24.8, 22.8, 22.7, 19.8, 14.5; FTIR (neto) 656, 695, 734, 770, 849, 1027, 1107, 1167, 1256, 1311, 1372, 1464, 1511, 1607, 1717, 2866, 2925 cm^{-1} .

Síntesis de los ácidos **71** y (*S*)-**72**. Procedimiento general

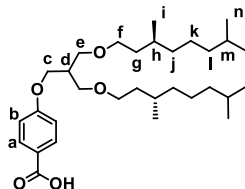
A una disolución del correspondiente éster **69** o (*S*)-**70** (1.0 eq) en tolueno (5 mL) se añade ácido clorhídrico (111 mL/mmol de éster) y ácido acético glacial (44 mL/mmol de éster). La mezcla de reacción se calienta a reflujo toda la noche. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se disuelve en cloroformo, se lava con H_2O , se seca sobre MgSO_4 y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo) obteniéndose los correspondientes ácidos **71** y (*S*)-**72** como aceites amarillos.

Ácido 4-(3-(deciloxi)-2-((deciloxi)metil)propoxi)benzoico (**71**)



Rendimiento: 95%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 12.25 (1H, H_a , s), 8.04 (2H, H_b , d, $J = 8.9$ Hz), 6.94 (2H, H_c , d, $J = 8.9$ Hz), 4.11 (2H, H_d , d, $J = 5.7$ Hz), 2.40 (1H, H_e , m), 3.55 (4H, H_f , d, $J = 5.9$ Hz), 3.42 (4H, H_g , t, $J = 6.5$ Hz), 1.55 (4H, H_h , m), 1.25 (28H, H_{i-o} , m), 0.87 (6H, H_p , t, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.7, 163.6, 132.3, 121.9, 114.3, 71.4, 68.7, 66.5, 40.1, 31.9, 29.7, 29.3, 29.5, 26.2, 22.7, 14.1; FTIR (neto) 644, 721, 774, 848, 1028, 1112, 1169, 1255, 1374, 1423, 1463, 1512, 1606, 1687, 2857, 2926 cm^{-1} .

Ácido 4-(3-((S)-3,7-dimetiloctiloxi)-2-(((S)-3,7-dimetiloctiloxi)metil)propoxi)-benzoico ((S)-72)

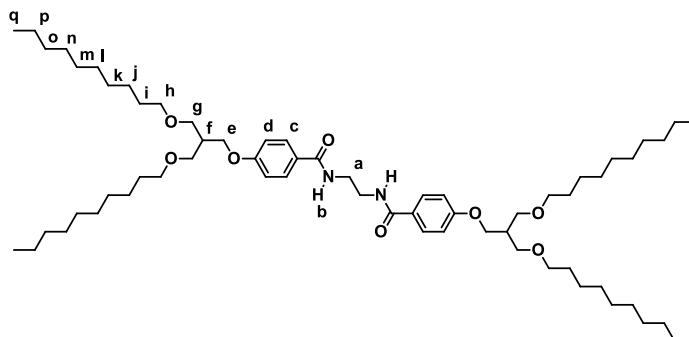


Rendimiento: 51%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.05 (2H, H_a , d, $J = 8.9$ Hz), 6.96 (2H, H_b , d, $J = 8.9$ Hz), 4.12 (2H, H_c , d, $J = 5.3$ Hz), 3.55 (4H, H_e , d, $J = 5.9$ Hz), 3.46 (4H, H_f , m), 2.40 (1H, H_d , m), 1.67-1.44 (6H, H_{g+h} , br), 1.43-1.03 (14H, H_{j-m} , br), 0.86 (18H, H_{i+n} , d, $J = 6.6$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 172.0, 163.8, 132.4, 121.7, 114.4, 69.9, 68.9, 66.7, 40.2, 39.4, 37.5, 36.8, 30.1, 28.1, 24.8, 22.8, 22.7, 19.8; FTIR (neto) 647, 698, 734, 775, 847, 911, 1026, 1109, 1168, 1255, 1289, 1375, 1422, 1464, 1513, 1578, 1606, 1686, 2867, 2925, 2954 cm^{-1} .

Síntesis de las *bis*(benzamidás) 63 y (S)-64. Procedimiento general

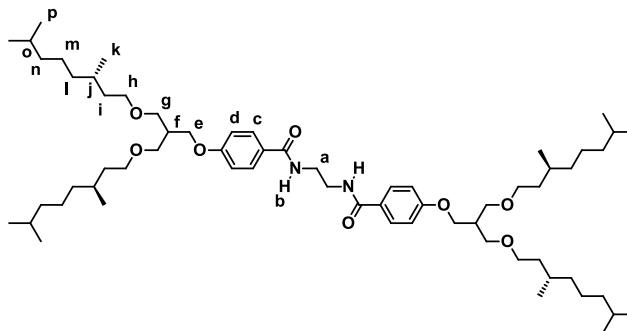
A una disolución previamente preparada del correspondiente ácido **71** o (S)-**72** (2.2 eq) en tolueno anhidro (3 mL/mmol de ácido), se añaden DMF (9 μL /mmol de ácido) y una disolución de cloruro de oxalilo (3.3 eq) en tolueno anhidro (3 mL/mmol de cloruro de oxalilo) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a 50°C durante 3 horas. El disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo se eliminan a presión reducida y el residuo se redissuelve en diclorometano anhidro (2 mL/mmol de ácido) y se añade a una disolución de etano-1,2-diamina (1 eq) y trietilamina (136 μL /mmol de ácido) en diclorometano anhidro (2 mL/mmol de ácido) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a 50°C toda la noche. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por precipitación en etanol obteniéndose las correspondientes *bis*(benzamidás) **63** y (S)-**64** como sólidos blancos.

Bis(4-(3-(deciloxi)-2-((deciloxi)metil)proxi)-N-etilenbenzamida) (63)



Rendimiento: 82%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.76 (4H, H_c , d, $J = 8.9$ Hz), 7.04 (2H, H_b , s), 6.94 (4H, H_d , d, $J = 8.9$ Hz), 4.10 (4H, H_e , d, $J = 5.7$ Hz), 3.69 (4H, H_a , br), 3.53 (8H, H_g , d, $J = 5.9$ Hz), 3.41 (8H, H_h , t, $J = 6.5$ Hz), 2.36 (2H, H_f , m), 1.55 (8H, H_i , m), 1.25 (56H, H_{j-p} , m), 0.87 (12H, H_q , t, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 168.3, 162.0, 128.8, 126.1, 114.4, 71.4, 68.8, 66.6, 40.1, 31.9, 29.7, 29.6, 29.3, 26.2, 22.7, 14.1; FTIR (neto) 757, 802, 845, 885, 1024, 1110, 1180, 1256, 1336, 1372, 1465, 1505, 1538, 1574, 1630, 2855, 2923, 3331 cm^{-1} . HRMS (ESI-FT) m/z : calculada para $\text{C}_{64}\text{H}_{112}\text{N}_2\text{O}_8$ $[\text{M}+1]^+$ 1037.84168; encontrada, 1037.84915.

Bis(4-(3-((S)-3,7-dimetiloxtiloxi)-2-(((S)-3,7-dimetiloxtiloxi)metil)proxi)-N-etilenbenzamida) ((S)-64)



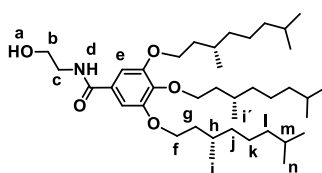
Rendimiento: 71%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.78 (4H, H_c , d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 (2H, H_b , s), 6.94 (4H, H_d , d, $J = 8.8$ Hz), 4.07 (4H, H_e , d, $J = 5.8$ Hz), 3.68 (4H, H_a , br), 3.54 (8H, H_g , d, $J = 6.0$ Hz), 3.45 (8H, H_h , t, $J = 6.0$ Hz), 2.37 (2H, H_f , m), 1.66-1.44 (12H, H_{i+j} , br), 1.42-1.03 (28H, H_{l-o} , br), 0.86 (36H, H_{k+p} , d, $J = 6.6$ Hz).

Parte experimental

Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 168.5, 162.0, 129.0, 126.2, 114.4, 69.8, 69.0, 66.6, 41.1, 40.2, 39.4, 37.5, 36.8, 30.1, 28.1, 24.8, 22.8, 22.7, 19.8. FTIR (neto) 656, 766, 845, 1030, 1111, 1180, 1252, 1300, 1373, 1464, 1503, 1545, 1610, 1637, 2865, 2925, 2953, 3331 cm^{-1} . HRMS (ESI-FT) m/z : calculada para $\text{C}_{64}\text{H}_{112}\text{N}_2\text{O}_8$ $[\text{M}+1]^+$ 1037.84168; encontrada, 1037.84915.

Moléculas con diferente balance de interacciones supramoleculares

3,4,5-Tris((S)-3,7-dimetiloctiloxi)-N-(2-hidroxiethyl)benzamida ((S)-80)

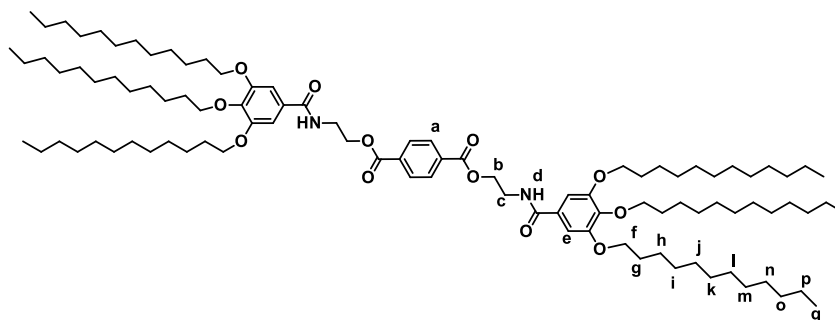


Se añaden 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0.11 g, 0.60 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0.07 g, 0.60 mmol) a una disolución previamente preparada del ácido (3,4,5-tris((S)-3,7-dimetiloctiloxi) benzoico (0.30 g, 0.54 mmol)⁸² en diclorometano anhidro (7 mL) a 0°C y bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 15 minutos. Después, se añade gota a gota 2-aminoetanol (0.04 g, 0.60 mmol) y se agita a temperatura ambiente toda la noche. El crudo de reacción se lava con HCl 1M, NaHCO₃ 1M y agua, y se seca sobre MgSO₄ y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, hexano:acetato de etilo 4:1) obteniéndose (S)-80 como un sólido blanco. Rendimiento: 50%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.98 (2H, H_e, s), 6.66 (1H, H_d, br), 4.02 (6H, H_f, m), 3.81 (2H, H_b, t, J = 4.3 Hz), 3.59 (2H, H_c, q, J = 4.3 Hz), 2.68 (1H, H_a, br), 1.83 (3H, H_h, m), 1.67 (3H, H_m, m), 1.52 (6H, H_g, m), 1.38-1.08 (18H, H_{j-i}, br), 0.92 (6H, H_i, d, J = 6.4 Hz), 0.91 (3H, H_{i'}, d, J = 6.4 Hz), 0.86 (18H, H_n, d, J = 6.5 Hz); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 153.2, 141.4, 129.1, 105.8, 71.9, 67.8, 62.6, 43.2, 39.5, 39.4, 37.6, 37.5, 37.4, 36.5, 30.0, 29.8, 28.1, 25.8, 25.6, 24.8, 22.8, 22.7, 19.7. FTIR (neto) 668, 770, 848, 994, 1056, 1117, 1236, 1382, 1426, 1465, 1499, 1543, 1580, 1631, 2871, 2925, 2956, 3289 cm^{-1} .

Síntesis de los benzoésteres **73** y (*S*)-**74**, y benzamidas **75** y (*S*)-**76**. **Procedimiento general**

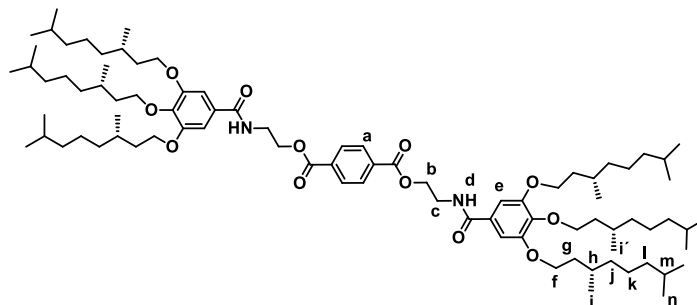
A una disolución previamente preparada de ácido tereftálico (1 eq) en diclorometano anhidro (5 mL/mmol de ácido tereftálico) a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añaden 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (2.2 eq) y 4-dimetilaminopiridina (2.2 eq). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 15 minutos. Después, se añade gota a gota el correspondiente alcohol (**79**¹⁰⁰ o (*S*)-**80**) o la correspondiente amina (**59** o (*S*)-**60**) (2.2 eq) y se agita a temperatura ambiente toda la noche. El crudo de reacción se lava con HCl 1M, NaHCO₃ 1M y agua, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, hexano:acetato de etilo 7:3 para **73** y (*S*)-**74**, cloroformo:metanol 95:5 para **75** y (*S*)-**76**) obteniéndose los correspondientes compuestos **73**, (*S*)-**74**, **75** y (*S*)-**76** como sólidos blancos.

Bis(2-(3,4,5-tris(dodeciloxi)benzamido)etil) tereftalato (73**)**



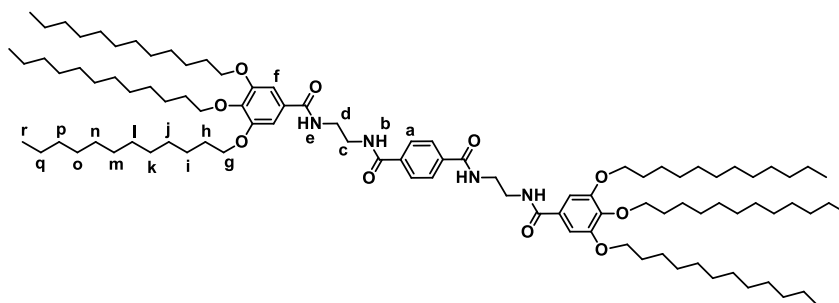
Rendimiento: 82%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.11 (4H, H_a, s), 6.95 (4H, H_e, s), 6.50 (2H, H_d, t, *J* = 5.4 Hz), 4.59 (4H, H_b, t, *J* = 5.3 Hz), 3.98 (12H, H_f, m), 3.85 (4H, H_c, c, *J* = 5.3 Hz), 1.76 (12H, H_g, m), 1.46 (12H, H_h, m), 1.26 (96H, H_{i-p}, br), 0.87 (18H, H_q, t, *J* = 6.5 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz) δ 167.8, 166.3, 153.3, 141.4, 133.9, 129.9, 129.2, 105.8, 73.7, 69.5, 40.7, 32.1, 30.5, 30.0, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.2, 22.8, 14.3; FTIR (neto) 554, 582, 625, 725, 1028, 1120, 1235, 1345, 1384, 1427, 1464, 1500, 1544, 1581, 1639, 1728, 2852, 2921, 3273cm⁻¹. HRMS (ESI-FT) *m/z*: calculada para C₉₈H₁₆₉N₂NaO₁₂ [M+H+Na]⁺, 1589.25732; encontrada, 1589.25357.

Bis(2-(3,4,5-tris((S)-3,7-dimetiloxiloxi)benzamido)etil)tereftalato ((S)-74)



Rendimiento: 50%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.11 (4H, H_a , s), 6.97 (4H, H_e , s), 6.50 (2H, H_d , t, $J=5.3$ Hz), 4.58 (4H, H_b , t, $J=5.3$ Hz), 4.02 (12H, H_f , m), 3.85 (4H, H_c , c, $J=5.3$ Hz), 1.86 (6H, H_h , m), 1.67 (6H, H_m , m), 1.51 (12H, H_g , m), 1.38-1.08 (36H, H_{j-k} , br), 0.93 (12H, H_i , d, $J=6.3$ Hz), 0.91 (6H, $\text{H}_{i'}$, d, $J=6.3$ Hz), 0.86 (36H, H_n , d, $J=6.6$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75MHz) δ 167.8, 166.2, 153.3, 141.4, 133.9, 129.9, 129.1, 105.7, 71.9, 67.6, 64.4, 39.9, 39.5, 37.6, 37.5, 37.4, 36.5, 30.0, 29.9, 28.3, 25.8, 25.6, 24.9, 22.8, 22.7, 19.7; FTIR (neto) 728, 769, 848, 994, 1027, 1118, 1239, 1268, 1340, 1384, 1427, 1465, 1498, 1542, 1580, 1634, 1726, 2870, 2926, 2956, 3287 cm^{-1} . HRMS (ESI-FT) m/z : calculada para $\text{C}_{86}\text{H}_{144}\text{N}_2\text{NaO}_{12}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1420.06170; encontrada, 1420.06426.

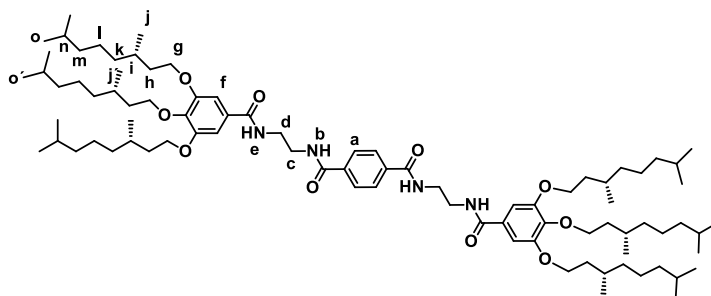
N^1, N^4 -bis(2-(3,4,5-tridecilo)benzamido)etil)tereftalamida (75)



Rendimiento: 58%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.77 (4H, H_a , s), 7.65 (2H, H_b , br), 7.28 (2H, H_e , br), 7.00 (4H, H_f , s), 3.95 (12H, H_g , m), 3.67 (8H, H_{c+d} , br), 1.74 (12H, H_h , m), 1.43 (12H, H_i , m), 1.25 (96H, H_{j-q} , br), 0.87 (18H, H_r , t, $J=6.8$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75MHz) δ 169.0, 167.8, 153.3, 141.6, 136.9, 128.7, 127.5, 105.9, 73.7, 69.5, 41.5, 41.0, 32.1, 30.5, 29.8, 29.5, 26.3, 22.8, 14.2; FTIR (neto) 712, 792, 821, 1168, 1232, 1286, 1345, 1386, 1427, 1468, 1546, 1581, 1633,

2853, 2922, 3274 cm^{-1} . HRMS (ESI-FT) m/z : calculada para $\text{C}_{98}\text{H}_{170}\text{N}_4\text{O}_{10}$ $[\text{M}]^+$, 1563.38165; encontrada, 1563.38256.

***N*¹,*N*⁴-bis(2-(3,4,5-tri-((*S*)-3',7'-dimetiloctil)oxibenzamido)etil)tereftalamida ((*S*)-76)**

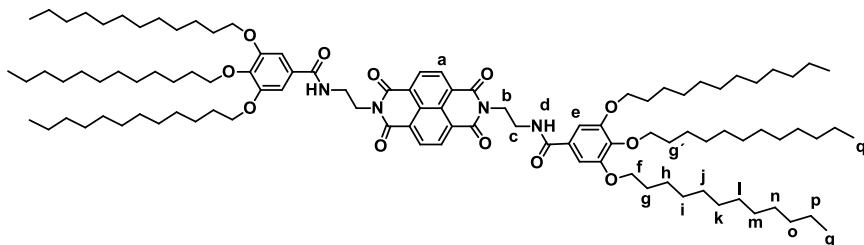


Rendimiento: 42%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.74 (6H, $\text{H}_{\text{a+b}}$, br), 7.44 (2H, H_{e} , br) 7.04 (4H, H_{f} , s), 3.98 (12H, H_{g} , m), 3.66 (8H, $\text{H}_{\text{c+d}}$, br), 1.82 (6H, H_{i} , m), 1.67 (6H, H_{n} , br), 1.50 (12H, H_{h} , m), 1.38-1.04 (36H, $\text{H}_{\text{k-m}}$, br), 0.90 (6H, H_{j} , d, $J = 6.5$ Hz), 0.89 (12H, H_{j} , d, $J = 6.5$ Hz), 0.85 (12H, H_{o} , d, $J = 6.6$ Hz), 0.84 (24H, H_{o} , d, $J = 6.6$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75MHz) δ 168.8, 168.0, 153.2, 141.3, 136.8, 128.8, 127.5, 105.7, 71.9, 67.6, 41.1, 41.0, 39.5, 39.4, 37.7, 37.5, 36.5, 29.9, 29.8, 28.1, 24.9, 22.8, 22.7, 19.7, 19.6; FTIR (neto) 704, 859, 1118, 1232, 1296, 1342, 1380, 1431, 1466, 1498, 1543, 1581, 1635, 2925, 2953, 3288 cm^{-1} . HRMS (ESI-FT) m/z : calculada para $\text{C}_{86}\text{H}_{146}\text{N}_4\text{NaO}_{10}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1418.09312; encontrada, 1419.09799.

Síntesis de las naftalendiimidias 77 y (S)-78. Procedimiento general

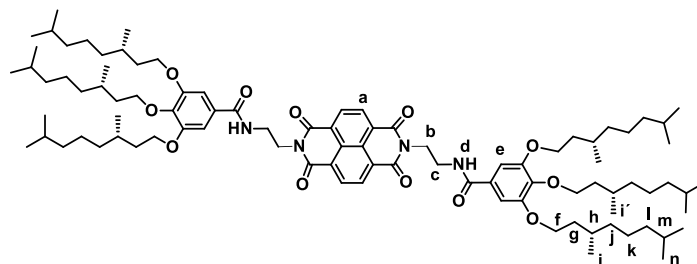
Se disuelven la correspondiente amina (**59** o (*S*)-**60**) (2.2 eq) y dianhídrido 1,4,5,8-naftalentetracarboxílico (1 eq) en DMF anhidra (10 mL/mmol dianhídrido) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante toda la noche. Se filtra el sólido a vacío lavándolo con metanol, y se seca obteniéndose las correspondientes naftalendiimidias **77** y (*S*)-**78** como sólidos amarillos.

***N*¹,*N*⁴-bis(2-(3,4,5-trideciloxybenzamido)etil)naftalendiimida (77)**



Rendimiento: 27%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.69 (4H, H_a, s), 6.87 (4H, H_e, s), 6.79 (2H, H_d, t, *J* = 4.7 Hz), 4.51 (4H, H_b, br), 3.95 (12H, H_f, m), 3.85 (4H, H_c, br), 1.79 (8H, H_g, m), 1.71 (4H, H_{g'}, m), 1.45 (12H, H_h, br), 1.25 (96H, H_{i-p}, br), 0.87 (6H, H_{q'}, t, *J* = 7.1 Hz), 0.86 (12H, H_q, t, *J* = 6.8 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz) δ 167.7, 163.6, 153.1, 141.2, 131.2, 129. 1, 127.0, 126.7, 105.6, 73.6, 69.4, 40.4, 39.9, 32.1, 30.5, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.3, 22.8, 14.2; FTIR (neto) 759, 1116, 1188, 1242, 1339, 1461, 1542, 1584, 1667, 1707, 2855, 2924, 3421 cm⁻¹. HRMS (ESI-FT) *m/z*: calculada para C₁₀₄H₁₆₉N₄O₁₂ [M+H]⁺, 1665.26587; encontrada, 1665.25900.

***N*¹,*N*⁴-bis(2-(3,4,5-tri-((*S*)-3',7'-dimetilooctil)oxibenzamido)etil)naftalendiimida ((*S*)-78)**

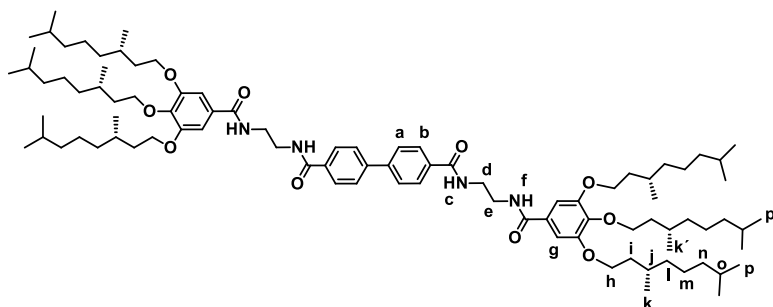


Rendimiento: 43%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.72 (4H, H_a, s), 6.92 (4H, H_e, s), 6.74 (2H, H_d, br), 4.53 (4H, H_b, br), 4.01 (12H, H_f, m), 3.87 (4H, H_c, br), 1.84 (6H, H_h, m), 1.69 (6H, H_m, br), 1.52 (12H, H_g, m), 1.42-1.07 (36H, H_{j-l}, br), 0.95 (12H, H_i, d, *J* = 6.5 Hz), 0.91 (6H, H_{i'}, d, *J* = 6.5 Hz), 0.86 (36H, H_n, d, *J* = 6.6 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz) δ 167.7, 163.6, 153.2, 141.1, 131.2, 129. 1, 127.0, 126.7, 105.5, 71.8, 67.6, 40.4, 39.5, 39.4, 37.6, 37.5, 37.4, 36.5, 30.0, 29.8, 28.1, 24.9, 24.8, 22.8, 22.7, 19.7; FTIR (neto) 766, 863, 1113, 1190, 1242, 1339, 1376, 1430, 1462, 1496, 1543, 1582, 1668, 1706, 2868, 2926, 2955, 3339 cm⁻¹. HRMS

(ESI-FT) m/z: calculada para C₉₂H₁₄₄N₄O₁₂ [M]⁺, 1497.07808; encontrada, 1497.07955.

Moléculas derivadas de oligo-*p*-fenileno: atropoisomería molecular

***N*¹,*N*⁴-bis(2-(3,4,5-tri-((*S*)-3',7'-dimetiloctil)oxibenzamido)etil)bifenil-4,4'-diamida ((*S*)-81)**

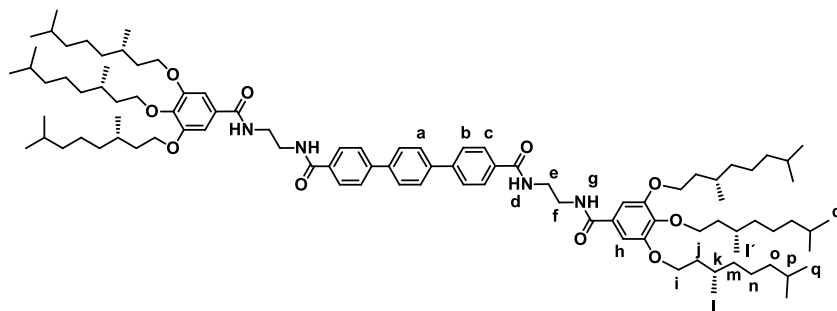


A una disolución previamente preparada de ácido bifenil-4,4'-dicarboxílico (0.04 g, 0.18 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añaden 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0.08 g, 0.39 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0.05 g, 0.39 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 15 minutos. Después, se añade gota a gota la amina (*S*)-60 (0.25 g, 0.39 mmol) y se agita a temperatura ambiente toda la noche. El crudo de reacción se lava con HCl 1M, NaHCO₃ 1M y agua, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo:metanol 8:2) obteniéndose el compuesto (*S*)-81 como un sólido blanco. Rendimiento: 43%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz, 318 K) δ 7.85 (4H, H_b, d, *J* = 8.3 Hz), 7.60 (2H, H_c, br), 7.53 (6H, H_{a+f}, d, *J* = 8.4 Hz), 7.09 (4H, H_g, s), 4.00 (12H, H_h, m), 3.71 (8H, H_{d+e}, br), 1.82 (6H, H_j, m), 1.66 (6H, H_o, br), 1.51 (12H, H_i, m), 1.37-1.05 (36H, H_{l-n}, br), 0.90 (6H, H_k, d, *J* = 6.5 Hz), 0.89 (12H, H_k, d, *J* = 6.5 Hz), 0.85 (12H, H_{p'}, d, *J* = 6.6 Hz), 0.84 (24H, H_p, d, *J* = 6.6 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz, 318 K) δ 168.8, 168.4, 153.2, 143.1, 141.2, 133.4, 128.8, 127.9, 127.3, 105.6, 71.8, 67.6, 41.1, 39.5, 39.4, 37.6, 37.5, 36.5, 29.9, 29.8, 28.1, 24.9, 22.8, 22.7, 19.6; FTIR (neto) 621, 671, 730, 758, 802, 844, 964, 1003, 1117, 1231, 1307, 1339, 1380, 1428, 1465, 1497, 1541, 1580, 1634, 1719, 2870, 2926, 2955, 3285 cm⁻¹. HRMS (ESI-FT) m/z: calculada para C₉₂H₁₄₉N₄O₁₀ [M-H]⁺, 1470.12737; encontrada, 1470.12705.

Síntesis de los oligo-*p*-fenilenos (S)-82 y (S)-83. Procedimiento general

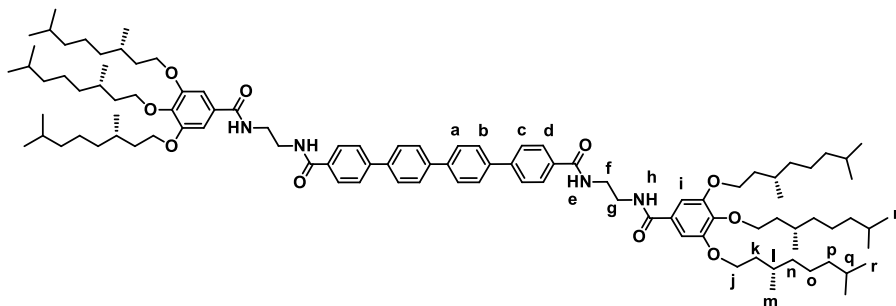
Se disuelve la yodobenzamida (S)-62 (2.2 eq) en THF/agua 1:1 (18 mL/mmol compuesto organoborado). Sobre esta disolución se añaden el correspondiente compuesto organoborado (ácido *bis*(pinacol) éster 1,4-bencenodiborónico o ácido *bis*(pinacol) éster 4,4'-bifenildiborónico) (1 eq), cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (0.04 eq) y NaHCO₃ (42 eq) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a reflujo toda la noche. El THF se evapora a presión reducida y el precipitado se filtra a vacío, se redisuelve en THF y se filtra sobre celita. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se lava con CHCl₃/acetona 1:1 obteniéndose los correspondientes oligo-*p*-fenilenos (S)-82 y (S)-83 como sólidos blancos.

*N*⁴,*N*^{4'}-*bis*(2-(3,4,5-tri-((*S*)-3',7'-dimetiloctil)oxibenzamido)etil)-[1,1':4',1''-terfenil]-4,4''-dicarboxamida ((S)-82)



Rendimiento: 70%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz, 318 K) δ 7.88 (4H, H_c, d, *J* = 8.3 Hz), 7.65 (4H, H_a, s), 7.64 (4H, H_b, d, *J* = 8.3 Hz), 7.33 (2H, H_d, br), 7.05 (6H, H_{g+h}, br), 4.03 (12H, H_i, m), 3.73 (8H, H_{e+f}, br), 1.83 (6H, H_k, m), 1.73-1.44 (18H, H_{j+p}, br), 1.58-1.05 (36H, H_{m-o}, br), 0.92 (12H, H_l, d, *J* = 6.4 Hz), 0.91 (6H, H_{l'}, d, *J* = 6.4 Hz), 0.85 (12H, H_{q'}, d, *J* = 6.6 Hz), 0.84 (24H, H_q, d, *J* = 6.6 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz, 318 K) δ 168.8, 168.6, 153.2, 143.5, 141.2, 139.5, 133.0, 128.9, 127.9, 127.7, 127.1, 105.8, 71.8, 67.6, 41.2, 41.0, 39.5, 39.4, 37.6, 37.5, 37.5, 36.5, 30.0, 29.8, 28.1, 24.9, 24.8, 22.8, 22.7, 19.7, 19.6; FTIR (neto) 700, 728, 763, 830, 1117, 1230, 1340, 1376, 1428, 1464, 1497, 1542, 1580, 1634, 1736, 2860, 2925, 2955 cm⁻¹. HRMS (ESI-FT) *m/z*: calculada para C₉₈H₁₅₃N₄O₁₀ [M-H]⁺, 1546.15867; encontrada, 1546.15762.

***N*⁴,*N*^{4''}-bis(2-(3,4,5-tri-((*S*)-3',7'-dimetiloctil)oxibenzamido)etil)-[1,1':4',1''-quaterfenil]-4,4''-dicarboxamida ((*S*)-83)**



Rendimiento: 82%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz, 318 K) δ 7.92 (2H, H_e, br), 7.70 (6H, H_{d+h}, d, *J* = 7.8 Hz), 7.44 (12H, H_{a-c}, m), 7.15 (4H, H_i, s), 3.97 (12H, H_j, m), 3.72 (8H, H_{f+g}, br), 1.78 (6H, H_l, br), 1.65 (6H, H_q, br), 1.49 (12H, H_k, m), 1.36-1.05 (36H, H_{n-p}, br), 0.89 (18H, H_m, m), 0.85 (24H, H_r, d, *J* = 4.0 Hz), 0.83 (12H, H_{r'}, d, *J* = 4.0 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz, 318 K) δ 168.8, 168.4, 153.2, 143.1, 141.2, 139.8, 138.9, 133.4, 129.1, 128.8, 127.9, 127.3, 105.6, 71.8, 67.6, 41.1, 39.5, 39.4, 37.6, 37.5, 36.5, 29.9, 29.8, 28.1, 24.9, 22.8, 22.7, 19.6; FTIR (neto) 485, 672, 766, 818, 863, 1116, 1231, 1338, 1489, 1544, 1580, 1635, 2949, 3297 cm⁻¹. HRMS (MALDI-TOF) *m/z*: calculada para C₁₀₄H₁₅₉N₄O₁₀ [M+H]⁺, 1624.2056; encontrada, 1624.1799.

6. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en esta Memoria pueden resumirse en las siguientes conclusiones:

Se ha llevado a cabo la síntesis de un grupo de moléculas orgánicas capaces de autoensamblar en disolución gracias a la participación de diversas interacciones no covalentes como las interacciones π - π , los enlaces de hidrógeno o las interacciones de van der Waals. A partir de esta habilidad, se ha determinado el mecanismo de polimerización supramolecular seguido por estos compuestos. Adicionalmente, la presencia de elementos quirales en estas moléculas ha posibilitado el estudio de la influencia de dichos elementos en el mecanismo del proceso de agregación y, principalmente, en la transmisión de la quiralidad desde el nivel molecular al supramolecular atendiendo a diferentes factores estructurales. Además, la formación de polímeros supramoleculares unidimensionales ha permitido el estudio del proceso de gelificación de algunos de los sistemas recogidos en esta Memoria y, particularmente, en uno de los casos, su posible aplicación en la cristalización de fármacos.

De forma concreta, se detallan las ideas más importantes extraídas a partir de los resultados obtenidos para cada una de las series de compuestos.

Moléculas radiales

La presencia de información quiral en cadenas laterales de distinta naturaleza, parafínicas o polares, en estructuras de tipo OPE rectangular condiciona la interdigitación entre dichas cadenas al originarse el autoensamblaje. De este modo, el autoensamblaje en los anfífilos (**S**)-**21** y (**S**)-**22** evoluciona según las mismas interacciones supramoleculares en un medio polar, pero la interdigitación entre las cadenas apolares de ambos compuestos provoca la formación de distintos objetos supramoleculares. En (**S**)-**22** esta interdigitación comprende cadenas alifáticas quirales lo que provoca la propagación quiral en el objeto supramolecular generando hélices, mientras que en (**S**)-**21**, la ausencia de quiralidad en estas cadenas origina cintas planas.

La configuración absoluta del centro estereogénico y la posición de éste dentro de la estructura determinan el mecanismo de polimerización y la quiralidad supramolecular de los objetos formados por ciertos OPEs radiales. Los efectos estéricos provocados por los grupos metilo de las posiciones 3 y 7 de las cadenas de 3,7-dimetiloxiloxilo en los compuestos (**S**)- y (**R**)-**44**, impiden la interdigitación eficaz entre los compuestos haciendo necesario un cambio

conformacional en estas unidades para facilitar la formación del núcleo mediante interacciones π - π e interacciones de van der Waals. Superado ese paso, la elongación resulta más favorable lo que conduce a un mecanismo cooperativo. Por el contrario, la polimerización supramolecular del compuesto **(S)-45** transcurre a través de un mecanismo isodésmico. Además, la formación de hélices con helicidad contraria en **(S)-** y **(R)-44** se explica a partir de la quiralidad opuesta de ambos compuestos. Por otro lado, la obtención de hélices con la misma helicidad para **(R)-44**, y **(S)-45** a pesar de que la configuración absoluta de sus centros estereogénicos es opuesta, viene determinada por la disposición espacial de los grupos metilo de dichos centros, siendo más parecida en éstos que en **(S)-44** y **(S)-45**. Por último, la ausencia de centros estereogénicos en el OPE **43** hace que se comporte como una mezcla racémica generando hilos que muestran ambos tipos de helicidad.

El mecanismo de polimerización supramolecular en ciertos sistemas puede verse influido por la polaridad del disolvente utilizado. Este es el caso de las OPE-TAs y BTAs presentadas en esta Memoria. Así, en la OPE-TA **(S)-52**, el mecanismo seguido en MCH y tolueno es cooperativo. Sin embargo en disolventes de mayor polaridad como el cloroformo, el mecanismo de las OPE-TAs **51** y **55**, y de las BTAs **53** y **56**, es isodésmico. Además, las diferencias estructurales también ejercen un papel importante en la estabilidad del agregado formado, siendo más estable el compuesto con mayor número de grupos amida ya que genera mayor número de enlaces de hidrógeno. Los estudios de gelificación en estos sistemas permiten extraer una conclusión relevante: los compuestos de esta serie son capaces de gelificar en los disolventes en los que el mecanismo de polimerización supramolecular es cooperativo, mientras que no lo hacen en disolventes de mayor polaridad en los que el mecanismo seguido es isodésmico. La presencia de centros estereogénicos en este tipo de moléculas, en general disminuye la capacidad de gelificación de los mismos debido a la interdigitación menos eficaz entre sus cadenas laterales. Además, los estudios de amplificación de quiralidad llevados a cabo entre las OPE-TAs **51** y **(S)-52** en MCH y tolueno muestran que la mayor polaridad de este último disolvente debilita el objeto supramolecular en formación, haciendo necesaria una mayor cantidad de sargento quiral para la obtención del coagregado correspondiente orientado en un solo sentido.

Moléculas lineales

En esta sección, la utilización de compuestos sin sistema aromático central y con solo dos grupos amida **63** y (*S*)-**64** debilita la agregación supramolecular de éstos originando objetos supramoleculares en disolución con una constante de asociación baja y una respuesta dicroica prácticamente nula. Sin embargo, fenómenos de amplificación de quiralidad sobre superficies posibilitan observar cambios en la morfología desde láminas planas formadas por el compuesto aquiral **63**, hasta cintas retorcidas en el coagregado formado por el compuesto aquiral **63** y el quiral (*S*)-**64**. Este resultado pone de manifiesto un fenómeno de transmisión de quiralidad molecular desde (*S*)-**64** hasta el coagregado de **63**/*S*)-**64**.

La inclusión de esqueletos aromáticos centrales de diferente naturaleza unidos mediante distintos grupos funcionales al resto de la molécula, facilitan el estudio de la influencia del diferente balance de interacciones supramoleculares en el ensamblaje supramolecular. La primera conclusión se deduce de la ausencia de señal dicroica en el benzoéster quiral (*S*)-**74**. Este dato pone de relieve la importancia de la presencia de dos enlaces de hidrógenos adicionales en la benzamida quiral (*S*)-**76** (compuesto que sí exhibe señal dicroica en las mismas condiciones) respecto de (*S*)-**74**, en el autoensamblaje de estos compuestos. Los parámetros termodinámicos obtenidos para el autoensamblaje supramolecular cooperativo de la benzamida quiral (*S*)-**76** y de la naftalendiimida quiral (*S*)-**78**, indican que la sustitución de dos grupos amida por una mayor superficie π no repercute en gran medida en los parámetros termodinámicos ni en el grado de cooperatividad, aunque cambia sensiblemente la estabilidad del agregado. Según las T_c obtenidas, los agregados de (*S*)-**76** son más estables que los de (*S*)-**78**.

Por otro lado, los experimentos de “sargentos y soldados” entre las benzamidas **75**/*S*)-**76** y las NDI **77**/*S*)-**78** muestran que la cantidad de “sargento” necesaria para la obtención de la señal dicroica máxima es distinta en ambos sistemas, lo que pone de manifiesto una agregación supramolecular diferente. Los experimentos NOE correspondientes permiten elucidar esta ordenación supramolecular. En el caso de **75**, las moléculas se disponen una encima de la otra con una cierta rotación e interaccionando principalmente a través de enlaces de hidrógeno. Sin embargo, el compuesto **77** agrega en una disposición cabeza-cola por medio de enlaces de hidrógeno e interacciones π - π .

La formación de geles a partir de estos compuestos, permite el estudio de la influencia de la quiralidad en el gel como medio para el crecimiento cristalino. Los

Conclusiones

resultados más interesantes se obtienen en la comparación de los cristales de CBZ obtenidos en tolueno y dentro del gel en tolueno de **75**, de **(S)-76** y de la mezcla 9/1 de **75/(S)-76**. Los cristales obtenidos en tolueno y en gel de **75** corresponden al polimorfo III. Sin embargo, la distinta morfología del gel de **(S)-76** determina el crecimiento cristalino, generándose los polimorfos II y III. La cristalización dentro del gel formado por la mezcla 9/1 de **75/(S)-76** conduce a los mismos polimorfos que en el gel de **(S)-76**, lo que indica que la morfología del gel formado por la mezcla de organogeladores conduce a los mismos resultados que los obtenidos en el gel del compuesto quiral solo. Esto posibilita la obtención de las mismas estructuras cristalinas con la utilización de menor cantidad de componente quiral, el cual suele requerir mayor esfuerzo sintético.

La participación de un elemento de quiralidad adicional como es la atropoisomería molecular en los compuestos lineales **75** y **(S)-76** influye en el ensamblaje supramolecular de este tipo de compuestos. La mayor conjugación en los esqueletos con mayor número de unidades de benceno **(S)-82** y **(S)-83** restringe la flexibilidad de la estructura de oligofenilo. Por el contrario, el impedimento estérico entre los protones en posición orto de los anillos de fenilo adyacentes en el bifenilo del compuesto **(S)-81**, predomina sobre la coplanaridad inducida por la conjugación π y resulta en una conformación no planar de los dos anillos aromáticos internos. Como consecuencia, es posible la existencia de dos atropoisómeros *P* y *M*. Las condiciones experimentales (concentración, temperatura y tiempo) determinan la participación de los distintos elementos de quiralidad, centros estereogénicos y atropoisomería, en la polimerización supramolecular de **(S)-81** según los estudios de VCD. Así, en condiciones cinéticas la helicidad *P* del agregado viene dirigida por la atropoisomería a través del diastereoisómero *P,S*, mientras que en condiciones termodinámicas la atropoisomería de **(S)-81** se ve cancelada y son los centros estereogénicos periféricos *S* los que dirigen el autoensamblaje supramolecular hacia hélices *M*. Por lo tanto, las condiciones experimentales desplazan el equilibrio produciendo la inversión de helicidad supramolecular en función de la participación de las distintas herramientas de quiralidad molecular.

La conclusión final implica que pequeñas diferencias estructurales que determinan la participación de diferente número de interacciones no covalentes o la eficacia de éstas, y/o de distintos elementos de quiralidad molecular, ejercen una enorme influencia tanto en el transcurso del proceso de polimerización supramolecular

(mecanismo) como en el resultado de dicho proceso (helicidad supramolecular), repercutiendo, finalmente, en su uso como material final (gel).

7. SUMMARY

Introduction

The *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) defines a *polymer molecule or macromolecule* as “A molecule of high relative molecular mass, derived, actually or conceptually, from molecules of low relative molecular mass”.¹ Nowadays, the versatility of organic synthesis to prepare practically any monomer and the corresponding polymer as well as the detailed knowledge of a number of polymerization processes yield a huge repertoire of polymers with different physical and chemical properties.

Supramolecular polymers are those polymers constituted by repetitive units of low relative molecular mass linked together by non-covalent forces,^{2,3} and Supramolecular Chemistry is the field of science that studies them. A direct consequence of the reversibility exhibited by non-covalent forces is the dynamic character of the supramolecular polymerization process. A remarkable advantage of supramolecular polymers in comparison to conventional covalent polymers is that the dynamic nature of the former allows combining good properties (optical, mechanical, electrical, etc) with low viscosity melts that facilitates the handling of these materials.^{4,5} The extension of the formation of supramolecular polymers (that is, the degree of polymerization) and, hence, the length of the polymeric chains, strongly depends on the concentration of monomer and temperature. The properties exhibited by supramolecular polymers can be directly related to the mechanism governing its dynamic growth.⁷ Therefore, a detailed understanding of the self-assembly process is required to optimize its ability to exert different functions.

A specific and interesting kind of supramolecular polymers are those capable to form supramolecular gels which are constituted by an interconnected three-dimensional network spanning the entire sample and able to immobilize the solvent. The solid-like properties featured by supramolecular gels, despite they are mainly constituted by a liquid component, and the systematic variation of the gelator structure are prompting the application of these organized structures in an ample repertoire of applications like drug delivery systems, biomaterials, electronic devices, self-healing materials and templates for nanostructures.^{11,12,14,15}

Additionally, the function of many biomolecules depends on the morphology of the supramolecular assembly that, in turn, is governed by the chirality of its components. This fact demonstrates a direct relationship between chemical structure and supramolecular chirality. An example of supramolecular chirality is

the helical chirality which is usually originated in supramolecular processes involving molecules with stereogenic centres. There are two types of helical chirality, *M*-type or left handed helices, and *P*-type or right handed helices. The control of helicity in supramolecular assemblies is a very important topic due to its implication in the transference of chirality in biomolecules. Therefore, the incorporation of stereogenic centres in the monomeric subunits constitutive of the supramolecular polymer is a powerful tool to study the mechanism in which the chiral information is transferred from the molecular to the supramolecular level.²⁸ This approach is a very important strategy to investigate the origin of homochirality in Nature.

Aim and outline

The general aim of this Thesis is based on the detailed investigation of the self-assembling processes of relative simple organic molecules. This self-assembly process, which leads to highly ordered supramolecular polymers, is investigated in solution as well as onto surfaces. Additionally, a more ambitious objective consists in the study of the influence of molecular chirality in supramolecular chirality. Key factors in this investigation are the differences in the chemical structure that govern the transference of chirality from the molecular to the supramolecular level. With that idea in mind, the results in this Thesis have been divided in two sections depending on the geometry of the molecules described.

The first part focuses on radial molecules with a rectangular or triangular geometry (Figure 1). These molecules possess a π -conjugated aromatic skeleton derived from oligo(phenylene ethynylene) (OPE) moieties capable of self-assemble through π - π interactions. The attachment of stereogenic centres at side chains of different nature, paraffinic or polar, the enantiomerism and position of the stereogenic centre, and the variable balance of non-covalent interactions, allow studying their ability to form supramolecular structures and the influence of the chiral elements in the supramolecular polymerization. Another task directly related to the supramolecular polymerization includes the investigation of the gelation process and the rules controlling this phenomenon.

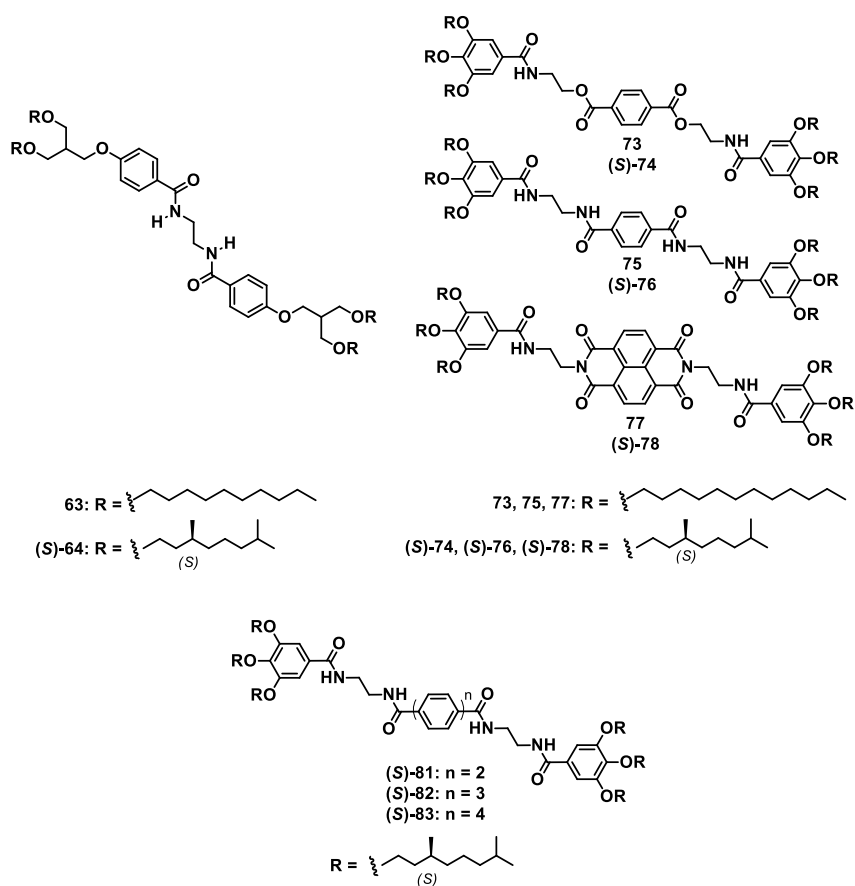


Figure 2. Chemical structure of the *bis*(benzamides), benzoesters, benzamides and naphthalendiimides, and oligo-*p*-phenylenes used in the Thesis.

Results and conclusions

Radial molecules

The presence of stereogenic centres at side chains of different nature, paraffinic or polar, in rectangular OPE structures impedes their efficient interdigitation. Thus, the self-assembly of rectangular OPEs (*S*)-21 and (*S*)-22 evolves by the operation of identical non-covalent interactions to different supramolecular objects in polar media (Figure 3). In (*S*)-21 this interdigitation includes chiral aliphatic chains that leads to helical supramolecular structures. However, the lack of stereogenic centres in the corresponding aliphatic chains of (*S*)-22 originates achiral ribbons.

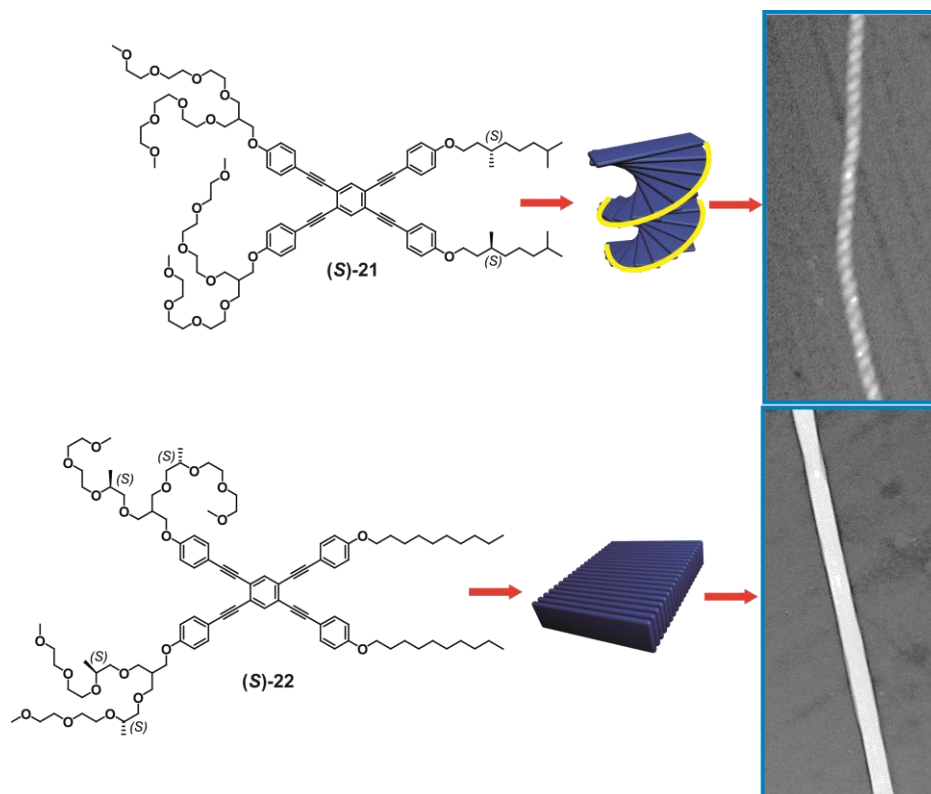


Figure 3. Chemical structure (left), schematic illustration of the self-assembly (middle) and TEM images (right) of rectangular OPEs (S)-21 and (S)-22 ($\sim 10^{-4}$ M, H₂O, 25°C) onto carbon-coated copper grids.

The enantiomerism of the stereogenic centres and its position within the chemical structure conditions the supramolecular polymerization mechanism and the chirality of the supramolecular objects obtained. Concentration-dependent UV-vis investigations in triangular OPEs demonstrate that the supramolecular polymerization mechanism depends upon the chemical nature of the peripheral, paraffinic chains. An isodesmic aggregation mechanism applies for the case of chiral (S)-45 and achiral 43. Contrary to that, chiral (S)-44 and (R)-44 self-assemble by following a cooperative nucleation-elongation mechanism (Figure 4). The dissimilar aggregation mechanism followed by the studied triangular-shape OPEs could be explained by considering the steric demand exerted by the 3,7-dimethyloctyloxy groups that decorate the periphery of (S)-44 and (S)-45 and impedes the efficient interdigitation between the peripheral side chains. In

Summary

addition, chiral (**S**)-**44** and (**R**)-**44** self-assemble into supramolecular polymers of mirror helicity because of the opposite stereoconfiguration of the stereogenic centres, being left-handed for (**S**)-**44** and right-handed for (**R**)-**44** (Figure 4). Interestingly, a helical switch is observed for chiral (**S**)-**45** despite it possesses the same stereoconfiguration as (**S**)-**44**. This result is justified by the similarities in the spacial position of the methyl group of (**S**)-**45** respecting to compound (**R**)-**44**. Moreover, the closer proximity of the chiral centre to the aromatic framework in (**S**)-**45** results in a smaller value for the pitch of the *P*-helix.

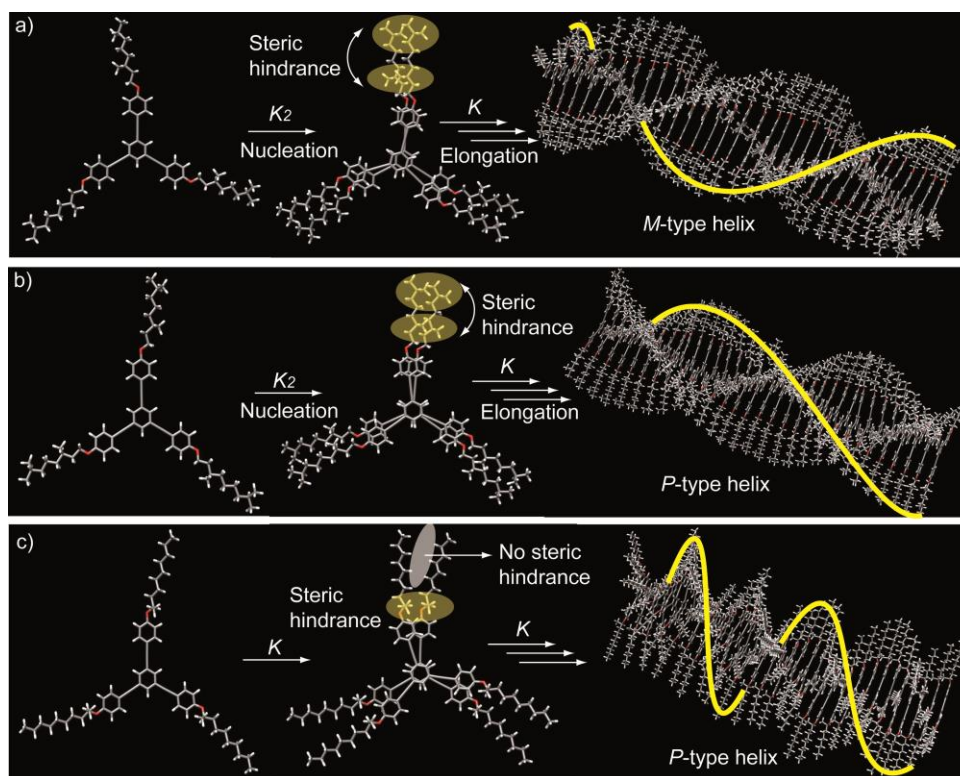


Figure 4. Schematic illustration of the self-assembly of (**S**)-**44** (a), (**R**)-**44** (b) and (**S**)-**45** (c). The yellow line depicts the helicity of the aggregates. The ellipsoids indicate the steric hindrance between the peripheral substituents or the lack of such steric interaction.

The polarity of the solvent used in the supramolecular polymerization of related systems can determine the mechanism followed by the supramolecular aggregation process. This is the case of the triangular OPE-TAs and BTAs with amide groups described in this Dissertation (Figure 5). Thus, chiral OPE-TA (**S**)-**52** self-assembles cooperatively in apolar MCH or toluene as establishes the corresponding VT-CD experiments. On the other hand, the ITC experiments

completed for OPE-TA **51** and BTA **53** in CHCl_3 , with higher polarity than MCH, indicate that these compounds follow an isodesmic mechanism to aggregate in this solvent.

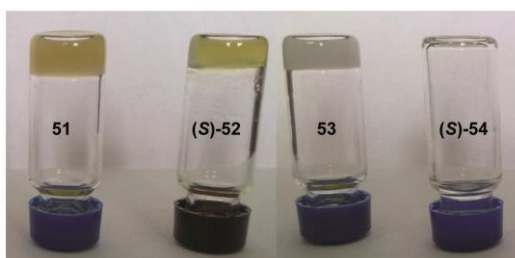
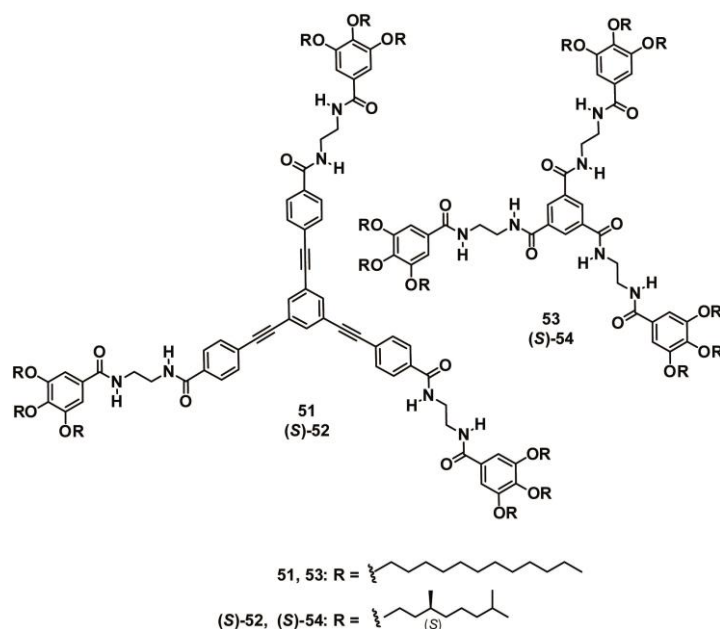


Figure 5. Chemical structure of the OPE-TAs and BTAs described in Radial Molecules section and optical images of organogels that were formed from OPE-TAs and BTAs in EtOAc.

The gelation studies carried out in these OPE-TAs and BTAs demonstrate that the studied compounds are able to gelify in solvents in which the supramolecular polymerization mechanism is cooperative, but they don't form gels in solvents in which the mechanism is isodesmic (Figure 5). Moreover, the presence of stereogenic centres decreases the gelation ability due to the less interdigitation of the peripheral side chains (Table 1). Additionally, amplification of chirality experiments of OPE-TAs **51** and (*S*)-**52** in MCH and toluene show that the higher polarity of toluene weakens the coaggregate formed. Therefore, a larger quantity

Summary

of chiral “sergeant” is required to originate the supramolecular object oriented in a preferred sense.

Table 1. Gelation behavior of OPE-TAs and BTAs in different solvents. The critical gelation concentration [mgmL⁻¹] is given in parentheses. * I: Insoluble, S: Soluble, G: stable gel.

Solvent	51 *	(S)-52 *	53 *	(S)-54 *
EtOH	I	I	I	I
CHCl₃	S	S	S	S
EtOAc	G (4mg/mL)	G (20mg/mL)	G (4mg/mL)	S
Toluene	G (60mg/mL)	S	G (10mg/mL)	S
MCH	G (80mg/mL)	S	G (20mg/mL)	S

Linear molecules

In this section, the use of compounds without aromatic central core and only two amide groups **63** y **(S)-64** results in a very weak supramolecular polymerization in solution. However, amplification of chirality experiments carried out on surfaces allow observing changes in the morphology of the aggregates obtained (Figure 6). Thus, the self-assembly of achiral *bis*(benzamide) **63** forms microcrystalline lamellae due to the synergy of H-bonding, π - π stacking and van der Waals interactions. The addition of **(S)-64**, which acts as chiral sergeant in the coassembly of both *bis*(benzamides), provokes the transcription of the chirality embedded in the stereogenic centres at the peripheral chains generating the formation of twisted ribbons of high aspect ratio (Figure 6).

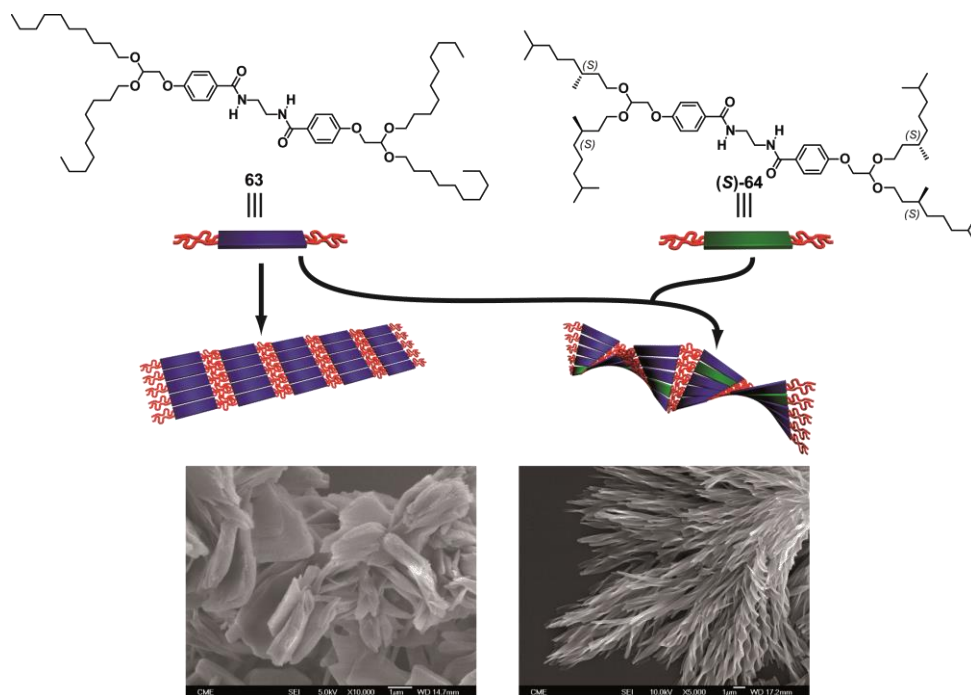


Figure 6. Chemical structure of *bis*-benzamides **63** and *(S)*-**64** (top), schematic illustration of the self-assembly of **63** into sheets and the coassembly of **63** and *(S)*-**64** into twisted ribbons (middle), and SEM images of the aggregates (298 K, 1×10^{-4} M in acetonitrile, glass substrate).

The participation of aromatic cores of different nature attached to the rest of the structure by different functional groups, enable to quantify the influence of the different number and/or types of non-covalent forces on the supramolecular polymerization of simple linear molecules (Figure 2). The presence of only two H-bonding units allows the aggregation into fibrillar structures of benzoesters **73** and *(S)*-**74**. However, the self-assembly of these compounds in solution is so weak that it cannot be investigated by CD. Compounds **73**, **75**, *(S)*-**76**, **77** and *(S)*-**78** also form fibers that further interact to constitute gels. The elongation and nucleation thermodynamic parameters of the cooperative self-assembly of the benzamide *(S)*-**76** and the naftalendiimide (NDI) *(S)*-**78** determined by temperature-dependent CD experiments are very similar. This result means that the substitution of two amide groups for a bigger π surface doesn't change the thermodynamic parameters of the supramolecular polymerization process. In contrast, the corresponding SaS experiments between the benzamides **75**/*(S)*-**76** and the NDIs **77**/*(S)*-**78** show that an increasing amount of the chiral sergent with increasing the number of H-bonds

Summary

functionalities is required to achieve the maximum handedness of the helical supramolecular structures. The experimental data extracted from the amplification of chirality studies, together with NOE experiments, demonstrate a very different organization of the constitutive self-assembling molecules to yield the final helical aggregates. In the case of **75**, the molecules stacks one on top of the other in a head to head array mainly through H-bonding. However, NDI **77** self-assembles in a head to tail array through H-bonding and π - π interactions (Figure 7).

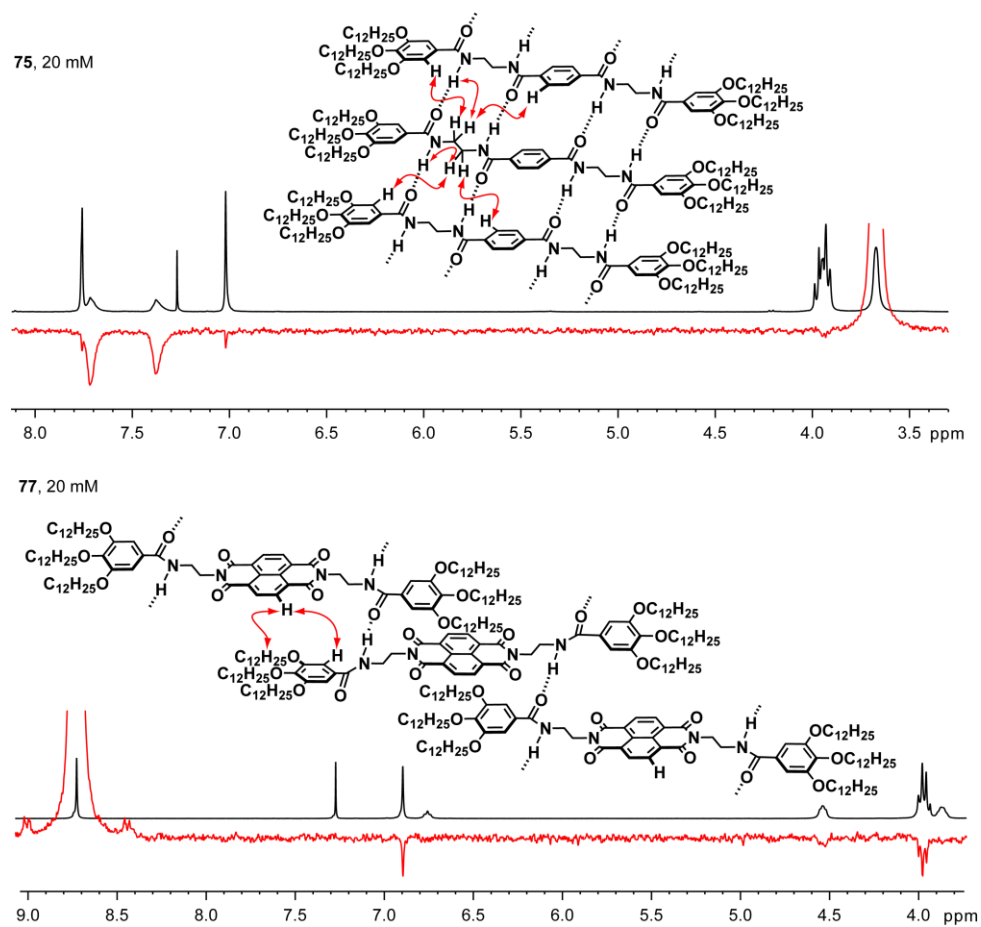


Figure 7. Partial ^1H NMR spectra (300 MHz, CDCl_3 , 298 K) (black) and NOE experiments (red) of **75** (top) and **76** (bottom) irradiating at $\delta=3.7$ and 8.7 ppm for **75** and **77**, respectively (298 K, CDCl_3 , 20 mM). Curved arrows represent the NOE contacts and a schematic model of the aggregation of **75** and **76** is depicted.

The ability of these compounds to form gels allows investigating the influence of the chirality in gels as a crystallization media. The toluene organogels formed have been utilized as crystal growth media for common drugs like aspirin, caffeine, indomethacin and carbamazepine (CBZ). Surprising results are found for the crystallization of the latter in gels formed by benzamides **75** and (*S*)-**76** in toluene. When pure toluene or a gel of **75** is used, the CBZ crystals obtained correspond to polymorph III. However, when the substance is crystallized inside the gel of chiral compound (*S*)-**76**, the polymorphs II and III are generated (Figure 8). The different morphology of the organogels formed from achiral **75** and chiral (*S*)-**76**, demonstrated by the corresponding SEM images, could induce changes in the crystal growth conditioning the polymorphic outcome of CBZ. Thus, the coassembly of **75** and (*S*)-**76** (9/1) leads to a gel with a morphology similar to gel formed by (*S*)-**76** generating the same polymorphs in both cases, II and III (Figure 8).

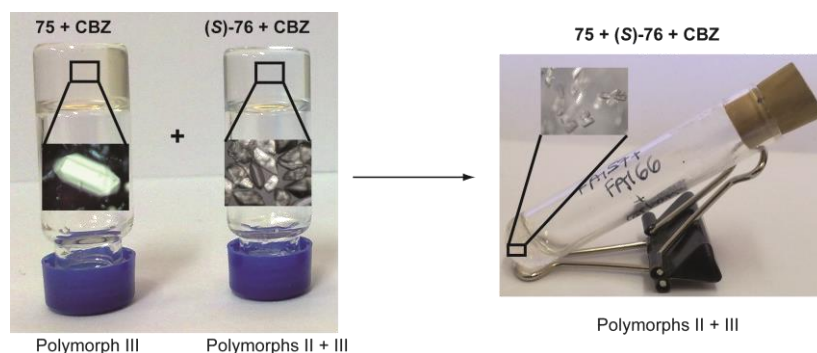


Figure 8. Picture of the gels formed by **75**, (*S*)-**76**, and a mixture 9/1 of **75**/*S*)-**76** and the crystal forms of CBZ obtained inside the corresponding gels.

Finally, the incorporation of an additional chiral element, like the molecular atropisomerism, in the chemical structure of linear compound (*S*)-**76** has an influence in the self-assembly of this kind of molecules. The increasing number of conjugated phenyl groups in (*S*)-**82** and (*S*)-**83** limits the flexibility of the unit of oligophenylene (Figure 2 and 10). In contrast, the steric hindrance exerted by the *ortho* protons of adjacent phenyl rings in (*S*)-**81** prevails over the coplanarity induced by π -conjugation resulting in a non-planar conformation of the two inner aromatic units. As a result, the two atropisomers *P* and *M* can exist. The experimental conditions (concentration, temperature and time) determine the participation of the different chiral elements, stereogenic centres at the side chains

Summary

or molecular atropisomerism, in the supramolecular polymerization of (**S**)-**81** (Figure 9).

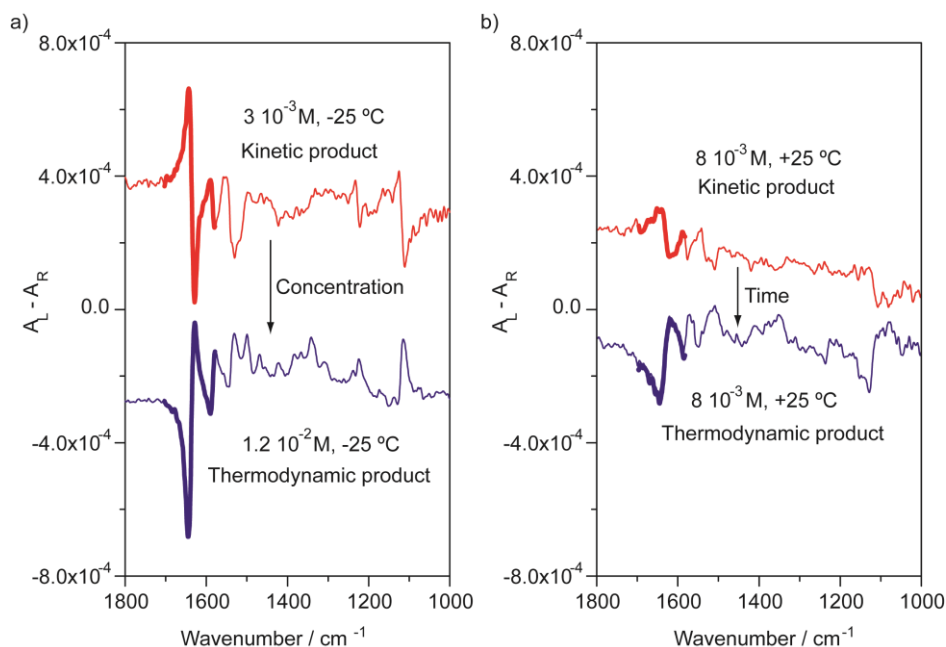


Figure 9. VCD spectra of (**S**)-**81** ($l=0.015\text{ mm}$) (a) at high and low concentration (same formation time and temperature), (b) as formed ($t_0=0\text{ h}$) and after 24 h ($t_f=24\text{ h}$) at the same concentration and temperature.

Thus, under kinetic conditions, atropisomerism through the *P,S* diastereomer is effective and generates a kinetically controlled situation where *P*-handed nuclei are initially formed that further elongate yielding metastable *P*-type supramolecular polymers (Figure 10). However, under thermodynamic conditions the molecular atropisomerism of (**S**)-**81** is cancelled, and only the chiral, peripheral *S*-stereocenters dictate the helicity of the supramolecular aggregates corresponding to the thermodynamically controlled *M*-type helical supramolecular polymerization. Supramolecular polymerization of (**S**)-**81** is highly sensitive to the initial conditions, which yields either a kinetic or thermodynamic pathway producing helical structures of opposite handedness (Figure 10).

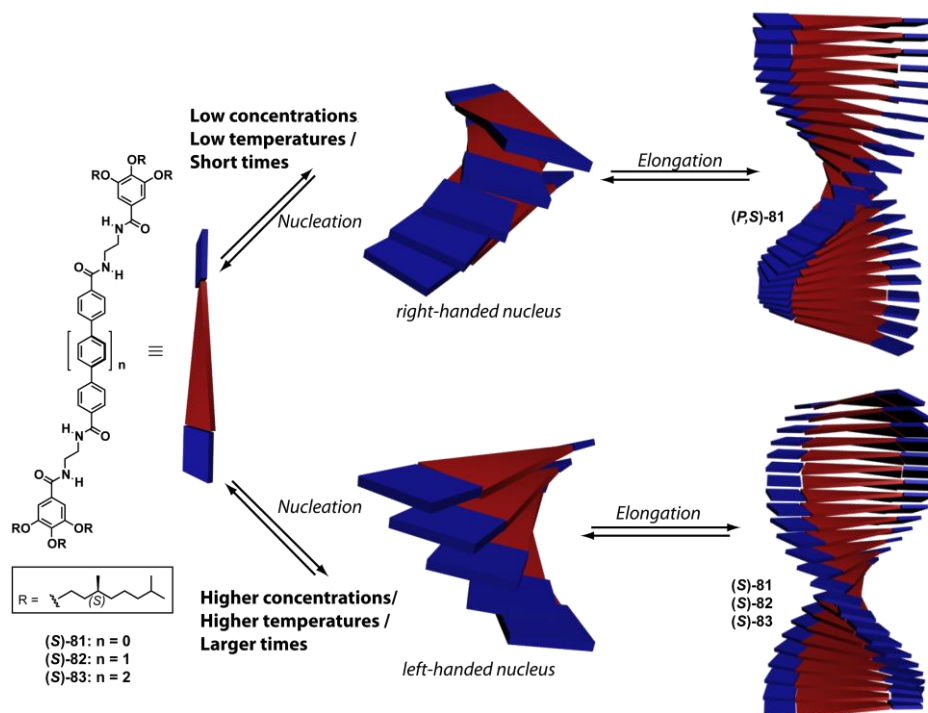


Figure 10. Schematic illustration of the aggregation pathways of (S)-81, (S)-82 and (S)-83. At low concentrations, low temperatures, and short times, the helical organization of (S)-81 is dominated by the atropisomerism of the central biphenyl unit, and metastable *P*-type helices are formed. (S)-82 and (S)-83, and also (S)-81 at higher concentrations, higher temperatures, and longer times, self-assemble into supramolecular structures of the opposite helicity (*M*-type).

Concluding remarks

The studies presented in this Thesis contribute to shed light into the self-assembly of simple organic molecules joint together by non-covalent forces like π - π interactions, H-bonds and van der Waals interactions. The presence of chiral elements in the compounds described in this Dissertation has provided valuable information about the influence of molecular chirality in the supramolecular polymerization mechanism and in the transference of chirality from the molecular to the supramolecular level. Moreover, the formation of one-dimensional supramolecular polymers has allowed the investigation of the gelation process of some of the reported compounds.

Summary

As a general conclusion, small chemical differences determine the degree of participation of non-covalent forces, and/or of different chirality elements in the self-assembly process. This different participation has an enormous influence in the course of the supramolecular polymerization (mechanism) and in the result of this process (supramolecular helicity) thus affecting the specific use of the final material (gel). The studies presented herein about chirality could contribute to elucidate the rules used by Nature to control homochirality.^{17,18,19,25,2}

8. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Hatada, K.; R. B. Fox, J. K.; Maréchal, E.; Mita, I.; Shibaev, V. P. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2313.
- ² Ciferri, A. *Supramolecular Polymers*; Taylor & Francis, **2010**.
- ³ Aparicio, F.; García, F.; Sánchez, L. *Supramolecular Polymers*; En *Encyclopedia of Polymer Science and Technology* Ed. Peterca, M.; John Wiley & Sons, Inc.: **2012**.
- ⁴ Aida, T.; Meijer, E. W.; Stupp, S. I. *Science* **2012**, *335*, 813.
- ⁵ Hong, Y.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5361.
- ⁶ Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc., **2000**.
- ⁷ Whitesides, G. M.; Grzybowski, B. *Science* **2002**, *295*, 2418.
- ⁸ Brunsveld, L.; Folmer, B. J. B.; Meijer, E. W.; Sijbesma, R. P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4071.
- ⁹ 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*, 5687.
- ¹⁰ Chen, Z.; Lohr, A.; Saha-Moller, C. R.; Wurthner, F. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 564.
- ¹¹ Sangeetha, N. M.; Maitra, U. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 821.
- ¹² Ajayaghosh, A.; Praveen, V. K.; Vijayakumar, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 109.
- ¹³ Terech, P.; Weiss, R. G. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3133.
- ¹⁴ Leibler, P. C. F. T. C. S.-Z. L. *Nature* **2008**, *451*, 977.
- ¹⁵ Mukhopadhyay, P.; Fujita, N.; Takada, A.; Kishida, T.; Shirakawa, M.; Shinkai, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6338.
- ¹⁶ Vidyasagar, A.; Handore, K.; Sureshan, K. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8021.
- ¹⁷ Joyce, G. F.; Visser, G. M.; van Boeckel, C. A. A.; van Boom, J. H.; Orgel, L. E.; van Westrenen, J. *Nature* **1984**, *310*, 602.
- ¹⁸ Weissbuch, I.; Lahav, M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3236.
- ¹⁹ Kondepudi, D. K.; Kaufman, R. J.; Singh, N. *Science* **1990**, *250*, 975.
- ²⁰ Kipping, F. S. P., W. J. *J. Chem. Soc., Trans* **1898**, *73*, 606.
- ²¹ Landolt, H. *Chem. Ber.* **1896**, *29*, 2404.
- ²² Viedma, C. *Phys. Rev. Lett.* **2005**, *94*, 065504.
- ²³ Uwaha, H. K. a. M. *Phys. Rev. E* **2012**, *86*, 051608.
- ²⁴ Hein, J. E.; Huynh Cao, B.; Viedma, C.; Kellogg, R. M.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12629.
- ²⁵ Viedma, C.; McBride, J. M.; Kahr, B.; Cintas, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 10545.
- ²⁶ Viedma, C. *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 553.
- ²⁷ Bonner, W.; Kavasmaneck, P.; Martin, F.; Flores, J. *Origins Life* **1975**, *6*, 367.
- ²⁸ Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8948.

- ²⁹ Green, M. M.; Park, J.-W.; Sato, T.; Teramoto, A.; Lifson, S.; Selinger, R. L. B.; Selinger, J. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3138.
- ³⁰ Green, M. M.; Cheon, K.-S.; Yang, S.-Y.; Park, J.-W.; Swansburg, S.; Liu, W. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 672.
- ³¹ Teramoto, A. *Prog. Polym. Sci.* **2001**, *26*, 667.
- ³² Takei, F.; Yanai, K.; Onitsuka, K.; Takahashi, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 983.
- ³³ Ryu, J.-H.; Tang, L.; Lee, E.; Kim, H.-J.; Lee, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 871.
- ³⁴ Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, **1994**.
- ³⁵ Ajayaghosh, A.; Vijayakumar, C.; Varghese, R.; George, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 456.
- ³⁶ Lohr, A.; Lysetska, M.; Würthner, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5071.
- ³⁷ Lee, M.; Cho, B.-K.; Kim, H.; Yoon, J.-Y.; Zin, W.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9168.
- ³⁸ Ajayaghosh, A.; Varghese, R.; Mahesh, S.; Praveen, V. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7729.
- ³⁹ Ajayaghosh, A.; Varghese, R.; Praveen, V. K.; Mahesh, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3261.
- ⁴⁰ García, F.; Sánchez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *134*, 734.
- ⁴¹ López, J. L.; Pérez, E. M.; Viruela, P. M.; Viruela, R.; Ortí, E.; Martín, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4524.
- ⁴² Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 5656.
- ⁴³ García, F.; Viruela, P. M.; Matesanz, E.; Ortí, E.; Sánchez, L. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7755.
- ⁴⁴ Stepanenko, V.; Li, X.-Q.; Gershberg, J.; Würthner, F. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4176.
- ⁴⁵ Li, X.-Q.; Stepanenko, V.; Chen, Z.; Prins, P.; Siebbeles, L. D. A.; Würthner, F. *Chem. Commun.* **2006**, 3871.
- ⁴⁶ Yamamoto, T.; Fukushima, T.; Kosaka, A.; Jin, W.; Yamamoto, Y.; Ishii, N.; Aida, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1672.
- ⁴⁷ Yamamoto, T.; Fukushima, T.; Yamamoto, Y.; Kosaka, A.; Jin, W.; Ishii, N.; Aida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14337.
- ⁴⁸ Palmans, A. R. A.; Vekemans, J. A. J. M.; Havinga, E. E.; Meijer, E. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2648.
- ⁴⁹ Brunsveld, L.; Lohmeijer, B. G. G.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W. *Chem. Commun.* **2000**, 2305.
- ⁵⁰ van Gestel, J.; Palmans, A. R. A.; Titulaer, B.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5490.
- ⁵¹ Kulkarni, C.; Munirathinam, R.; George, S. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11270.
- ⁵² Smulders, M. M. J.; Nieuwenhuizen, M. M. L.; de Greef, T. F. A.; van der Schoot, P.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 362.

- ⁵³ Smulders, M. M. J.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *130*, 606.
- ⁵⁴ 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.* **2009**, *132*, 611.
- ⁵⁵ van Gestel, J.; van der Schoot, P.; Michels, M. A. J. *Macromolecules* **2003**, *36*, 6668.
- ⁵⁶ Garcia, F.; Korevaar, P. A.; Verlee, A.; Meijer, E. W.; Palmans, A. R. A.; Sanchez, L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8674.
- ⁵⁷ Rodríguez-Llansola, F.; Escuder, B.; Miravet, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11478.
- ⁵⁸ Garcia, F.; Buendia, J.; Ghosh, S.; Ajayaghosh, A.; Sanchez, L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9278.
- ⁵⁹ de Jong, J. J. D.; Tiemersma-Wegman, T. D.; van Esch, J. H.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13804.
- ⁶⁰ de Jong, J. J. D.; Lucas, L. N.; Kellogg, R. M.; van Esch, J. H.; Feringa, B. L. *Science* **2004**, *304*, 278.
- ⁶¹ van Hameren, R.; van Buul, A. M.; Castriciano, M. A.; Villari, V.; Micali, N.; Schon, P.; Speller, S.; Monsu Scolaro, L.; Rowan, A. E.; Elemans, J. A. A. W.; Nolte, R. J. M. *Nano Lett.* **2007**, *8*, 253.
- ⁶² Borges, A. R.; Hyacinth, M.; Lum, M.; Dingle, C. M.; Hamilton, P. L.; Chruszcz, M.; Pu, L.; Sabat, M.; Caran, K. L. *Langmuir* **2008**, *24*, 7421.
- ⁶³ Peterca, M.; Percec, V.; Imam, M. R.; Leowanawat, P.; Morimitsu, K.; Heiney, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14840.
- ⁶⁴ Jayaraman, M.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12996.
- ⁶⁵ Marsden, J. A.; Miller, J. J.; Shirtcliff, L. D.; Haley, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2464.
- ⁶⁶ Miljanić, O. Š.; Vollhardt, K. P. C.; Whitener, G. D. *Synlett* **2003**, *2003*, 0029.
- ⁶⁷ Davies, A. G. *Appl. Organomet. Chem.* **1998**, *12*, 878.
- ⁶⁸ Uhl, W.; Bock, H. R.; Breher, F.; Claesener, M.; Haddadpour, S.; Jasper, B.; Hepp, A. *Organometallics* **2007**, *26*, 2363.
- ⁶⁹ Fernandez, G.; Garcia, F.; Aparicio, F.; Matesanz, E.; Sanchez, L. *Chem. Commun.* **2009**, 7155.
- ⁷⁰ Nakanishi, T.; Michinobu, T.; Yoshida, K.; Shirahata, N.; Ariga, K.; Möhwald, H.; Kurth, D. G. *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 443.
- ⁷¹ Fernandez, G.; Garcia, F.; Sanchez, L. *Chem. Commun.* **2008**, 6567.
- ⁷² García, F.; Fernández, G.; Sánchez, L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6740.
- ⁷³ García, F.; Aparicio, F.; Fernández, G.; Sánchez, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2748.
- ⁷⁴ Martin, R. B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3043.
- ⁷⁵ García-Frutos, E. M.; Gómez-Lor, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9173.
- ⁷⁶ Haino, T.; Tanaka, M.; Fukazawa, Y. *Chem. Commun.* **2008**, 468.

- ⁷⁷ But, T. Y. S.; Toy, P. H. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1340.
- ⁷⁸ Dandapani, S.; Curran, D. P. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3130.
- ⁷⁹ Kaiser, T. E.; Stepanenko, V.; Würthner, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6719.
- ⁸⁰ Jonkheijm, P.; van der Schoot, P.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. *Science* **2006**, *313*, 80.
- ⁸¹ Lee, C. C.; Grenier, C.; Meijer, E. W.; Schenning, A. P. H. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 671.
- ⁸² Matsunaga, Y.; Miyajima, N.; Nakayasu, Y.; Sakai, S.; Yonenaga, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 207.
- ⁸³ Dawn, A.; Fujita, N.; Haraguchi, S.; Sada, K.; Shinkai, S. *Chem. Commun.* **2009**, 2100.
- ⁸⁴ Nakano, Y.; Hirose, T.; Stals, P. J. M.; Meijer, E. W.; Palmans, A. R. A. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 148.
- ⁸⁵ Hanabusa, K.; Koto, C.; Kimura, M.; Shirai, H.; Kakehi, A. *Chem. Lett.* **1997**, *26*, 429.
- ⁸⁶ P. Lightfoot, M.; S. Mair, F.; G. Pritchard, R.; E. Warren, J. *Chem. Commun.* **1999**, 1945.
- ⁸⁷ Wang, F.; Gillissen, M. A. J.; Stals, P. J. M.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11761.
- ⁸⁸ van der Schoot, P. *Theory of Supramolecular Polymerization*; En *Supramolecular Polymers*; Ed. Press, C., **2005**.
- ⁸⁹ Bianconi, M. L. *Titration Calorimetry as a Tool to Determine Thermodynamic and Kinetic Parameters of Enzymes*; En *Biocalorimetry 2*; John Wiley & Sons, Ltd: **2005**, 175.
- ⁹⁰ Gale, P.; Steed, J. W. *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*; Wiley-VCH, **2012**.
- ⁹¹ Arnaud, A.; Bouteiller, L. *Langmuir* **2004**, *20*, 6858.
- ⁹² Bielejewski, M.; Łapiński, A.; Luboradzki, R.; Tritt-Goc, J. *Langmuir* **2009**, *25*, 8274.
- ⁹³ Morisue, M.; Morita, T.; Kuroda, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3457.
- ⁹⁴ Arnaud, A.; Belleney, J.; Boué, F.; Bouteiller, L.; Carrot, G.; Wintgens, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1718.
- ⁹⁵ van Esch, J. H. *Langmuir* **2009**, *25*, 8392.
- ⁹⁶ Miller-Chou, B. A.; Koenig, J. L. *Prog. Polym. Sci.* **2003**, *28*, 1223.
- ⁹⁷ Curcio, P.; Allix, F.; Pickaert, G.; Jamart-Grégoire, B. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13603.
- ⁹⁸ van den Hout, K. P.; Martín-Rapún, R.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8111.
- ⁹⁹ Yang, Y.; Yang, Z.-Y.; Yi, Y.-P.; Xiang, J.-F.; Chen, C.-F.; Wan, L.-J.; Shuai, Z.-G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4936.
- ¹⁰⁰ Puigmartí-Luis, J.; Laukhin, V.; Pérez del Pino, Á.; Vidal-Gancedo, J.; Rovira, C.; Laukhina, E.; Amabilino, D. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 238.

- ¹⁰¹ Yeardley, D. J. P.; Ungar, G.; Percec, V.; Holerca, M. N.; Johansson, G. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1684.
- ¹⁰² Markvoort, A. J.; ten Eikelder, H. M. M.; Hilbers, P. A. J.; de Greef, T. F. A.; Meijer, E. W. *Nat. Comm.* **2011**, *2*, 509.
- ¹⁰³ ten Eikelder, H. M. M.; Markvoort, A. J.; de Greef, T. F. A.; Hilbers, P. A. J. *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116*, 5291.
- ¹⁰⁴ Rehm, T.; Stepanenko, V.; Zhang, X.; Wurthner, F.; Grohn, F.; Klein, K.; Schmuck, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1469.
- ¹⁰⁵ Gavara, R.; Llorca, J.; Lima, J. C.; Rodriguez, L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 72.
- ¹⁰⁶ Desiraju, G. R. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 3.
- ¹⁰⁷ Piepenbrock, M.-O. M.; Lloyd, G. O.; Clarke, N.; Steed, J. W. *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 1960.
- ¹⁰⁸ Hirst, A. R.; Escuder, B.; Miravet, J. F.; Smith, D. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8002.
- ¹⁰⁹ Foster, J. A.; Piepenbrock, M.-O. M.; Lloyd, G. O.; Clarke, N.; Howard, J. A. K.; Steed, J. W. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 1037.
- ¹¹⁰ Bond, A. D.; Boese, R.; Desiraju, G. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 615.
- ¹¹¹ Enright, G. D.; Terskikh, V. V.; Brouwer, D. H.; Ripmeester, J. A. *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 1406.
- ¹¹² Kaneniwa, N.; Otsuka, M.; Hayashi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3447.
- ¹¹³ Grzesiak, A. L.; Lang, M.; Kim, K.; Matzger, A. J. *J. Pharm. Sci.* **2003**, *92*, 2260.
- ¹¹⁴ Arlin, J.-B.; Price, L. S.; Price, S. L.; Florence, A. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7074.
- ¹¹⁵ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- ¹¹⁶ 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.
- ¹¹⁷ Pasco, S. T.; Baker, G. L. *Synth. Met.* **1997**, *84*, 275.
- ¹¹⁸ Lunazzi, L.; Mazzanti, A.; Minzoni, M.; Anderson, J. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1291.
- ¹¹⁹ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R. H., J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.;

Bibliografía

Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J.; Gaussian, I., Ed. Wallingford CT, 2009.

¹²⁰ Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

¹²¹ Kim, K.; Jordan, K. D. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 10089.

¹²² Yanai, T.; Tew, D. P.; Handy, N. C. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51.

¹²³ Clark, T.; Chandrasekhar, J.; Spitznagel, G. W.; Schleyer, P. V. R. *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 294.

¹²⁴ García, F.; Sánchez, L. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3138.