

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica I



TESIS DOCTORAL

**Polimerización supramolecular de moléculas sencillas.
Transferencia y amplificación de quiralidad**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Julia Buendía Lucas

Director

Luis Sánchez Martín

Madrid, 2018



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

**POLIMERIZACIÓN SUPRAMOLECULAR DE
MOLÉCULAS SENCILLAS. TRANSFERENCIA Y
AMPLIFICACIÓN DE QUIRALIDAD**

TESIS DOCTORAL

Julia Buendía Lucas

Madrid, 2016



POLIMERIZACIÓN SUPRAMOLECULAR DE MOLÉCULAS SENCILLAS. TRANSFERENCIA Y AMPLIFICACIÓN DE QUIRALIDAD

Director:

Luis Sánchez Martín

Memoria que para optar al grado de
DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

presenta

Julia Buendía Lucas

Madrid

Noviembre, 2016

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

CERTIFICA:

Que la presente Memoria, titulada: **“POLIMERIZACIÓN SUPRAMOLECULAR DE MOLÉCULAS 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 Julia Buendía Lucas, y autoriza su presentación para ser calificada como tesis doctoral.

Y para que conste, firma el presente certificado en Madrid, a 17 de Noviembre de 2016.

Fdo. Luis Sánchez Martín

PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS DOCTORAL

Los resultados científicos conseguidos a lo largo de esta tesis doctoral se encuentran recogidos en las siguientes publicaciones.

- García, F.; Buendía, J.; Sánchez, L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6271.
- García, F.; Buendía, J.; Samrat, G.; Ayyappanpillai, A.; Sánchez, L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9278.
- Buendía, J; Sanchez, L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5746.
- Buendía, J; Matesanz, E.; Smith, D. K.; Sanchez, L. *CrystEngComm.* **2015**, *17*, 8146
- Buendía, J; Greciano, E. E.; Sanchez, L. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12444.
- Buendía, J; Calbo, J; García, F.; Aragón, J.; Viruela, P. M.; Ortí, E.; Sanchez, L. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6907.
- Buendía, J; García, F.; Yélamos, B.; Sanchez, L. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8830.

Esta Tesis se ha llevado a cabo en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Complutense de Madrid bajo la dirección del profesor Luis Sánchez, al cual quiero dar las gracias por haberme dado la oportunidad de unirme a su grupo de investigación, por la confianza depositada en mi y por toda su ayuda durante estos años.

En la realización de este trabajo han participado otros grupos de investigación, a los que agradezco su contribución:

Al Prof. Enrique Ortí, al Dr. Juan Aragón, al Dr. Pedro Viruela y a Joaquín Calbo, de la Universidad de Valencia, por la realización de los cálculos teóricos correspondientes a las tricarboxamidas derivadas de OPE *N*- y *CO*- sustituidas, así como por los derivados de perileno *N*-ciclado.

Al Prof. David K. Smith, de la Universidad de York por el trabajo correspondiente al Capítulo 3, así como por darme la oportunidad de realizar una estancia breve en su laboratorio.

Al doctor Emilio Matesanz del CAI de Rayos X por los experimentos de Difracción de Rayos X de la parte dedicada a la utilización de geles derivados de lisina como medio para el crecimiento cristalino, presentada en el Capítulo 3.

También quiero agradecer a otras personas que gracias a su amabilidad han hecho posible la realización de muchos de los experimentos que han sido indispensables para la realización de esta Tesis Doctoral:

Al Prof. Nazario Martín por su ayuda y generosidad.

Al Prof. Francisco Gavilanes, a la Prof. Belén Yélamos y al Prof. Julián Gómez del departamento de Bioquímica de la UCM por hacer posible la realización de los experimentos de dicroísmo circular.

Al Prof. Guillermo Orellana por hacer posible la realización de los experimentos de Uv-vis de los anfífilos triangulares no iónicos sin espaciadores parafínicos.

Al Centro Nacional de Microscopía Electrónica, especialmente a Alfonso Rodríguez Muñoz (SEM) y a Ana Soubrié (AFM) por la realización de las imágenes de microscopía.

Al CAI de RMN de la Facultad de Ciencias Químicas de la UCM, y especialmente a Ángel Sánchez y a las Dras. Dolores Molero y Elena Sáez por su gran ayuda y dedicación en la realización de los experimentos de RMN.

Al CAI de Espectroscopía de Infrarrojo-Raman-Correlación (UCM), especialmente al Prof. Francisco Ortega y al Dr. José Emilio Fernández por la realización de los experimentos de DLS.

Al CAI de Espectrometría de Masas de la Facultad de Ciencias Químicas de la UCM por las medidas incluidas en esta Tesis.

A Francisco Javier García Pereira por la realización de los espectros de FTIR incluidos en esta Tesis.

A los técnicos de laboratorio Francisco Javier García Pereira, Javier Cornejo y Laura García por su ayuda y disposición en todo momento.

A la profesora Rocío Cuervo por su amabilidad.

A todos los miembros del grupo del Prof. David K. Smith, y en especial a Ana, por su ayuda prestada durante mi estancia en York y por haber hecho tan agradables esos tres meses allí.

Por otro lado, querría agradecer a todos aquellos que han estado ahí haciendo que me sintiese tan a gusto todo este tiempo:

A todos los Nazarios, desde aquellos que conocí hace mucho cuando empecé en el laboratorio, hasta los que habéis comenzado estos últimos años. A todos vosotros, muchas gracias por recibirme tan bien cada vez que pasaba por vuestro laboratorio, por vuestra ayuda desinteresada y por todos esos reactivos prestados. Y en especial a Carmen, Laura, Marina, Mikiko, y Sonia, por su amistad, por los buenos consejos y por todos los momentos tanto dentro como fuera del laboratorio.

A mis vecinos de enfrente, Alberto y Paula, por vuestra ayuda, vuestras visitas, vuestra música y por contribuir siempre al buen ambiente.

Al grupo de comida (aunque ya no esté), Carmen, Chusa, Fatimuchi, Fati, Isa, Jorge, Laura Larrad, Laura Rodríguez y Marina por las buenas conversaciones y los ratos de desconexión.

A Elisa, por la colaboración en el trabajo de las *bis*-carboxamidas derivadas de perilenos *N*-ciclados y por ser la primera en dejarse guiar por mí. Y a todos los que

vineron después, Álvaro, Alberto y Dani. Gracias por dejarme aprender con vosotros.

A aquellos a los que he visto llegar al laboratorio, Rafa, Elisa, Sandra, Yeray, Bea, Roberto, Manu y en especial a Jorge, por su interés y su disposición siempre para hablar de química. Gracias a todos por haberlo hecho todo más fácil.

A mis compañeras, Fátima García y Fátima Aparicio, por la amistad que ha surgido tras todos esos momentos compartidos, por haberme enseñado tanto y por haber estado siempre disponibles para lo que necesitase. No puedo haber tenido mejores “maestras”. Gracias por estos años.

Gracias a mis amigos de la Universidad, Paula, Jorge, Valle, Darío, Alberto, Marina, Claudia, Juanjo, Nines, Carlos y Dani por todo vuestro interés y vuestro apoyo en la escritura de esta Tesis, por haber hecho que me sintiera siempre en familia y por enseñarme lo que es la amistad.

A mi gente de Cuenca, en especial a Noelia, Carlos, Gema y a Laura, porque a pesar de los años y la distancia estáis siempre ahí.

Al grupo de “Arganzuela”, Ana, Fran, Pablo, Víctor, Ramón, Alberto, Sofía, Nuria y Patri, por todo vuestro apoyo, por acogerme tan bien en vuestros brazos y hacerme sentir una más de vosotros.

Por supuesto a mi familia y en concreto a mi hermana y a mis padres por apoyarme en todas mis decisiones y por haberos sacrificado tanto por mí todos estos años. Esta Memoria va dedicada a vosotros.

A Carlos, por haber estado a mi lado en la distancia y ahora que estamos cerca, por no haber dudado de mí y apoyar siempre mis decisiones y por hacerme sentir la persona más querida del mundo. Eres mi ejemplo a seguir. Gracias por todo.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Se han utilizado las abreviaturas y acrónimos comunes en química orgánica siguiendo las recomendaciones de “Guidelines for authors”, J. Org. Chem., 2013, que se pueden encontrar en la página web de la revista (http://pubs.acs.org/paragonplus/submission/joceah/joceah_authguide.pdf).

Además, se han empleado las abreviaturas indicadas a continuación:

AFM	microscopía de fuerza atómica
API	ingrediente farmacéutico activo
ASP	aspirina
BTA	bencenotricarboxamida
BNPC	<i>bis</i> -carboxamidas derivadas de perileno <i>N</i> -ciclado
CAF	cafeína
CBZ	carbamacepina
CCDC	centro de datos cristalográficos de Cambridge
CD	dicroísmo circular
HBC	hexabenzocoroneno
HOPG	grafito pirolizado de alto ordenamiento
IND	indometacina
LCST	mayor temperatura crítica de disolución
LD	dicroísmo lineal
LMWG	gelificante de bajo peso molecular
MCH	metilciclohexano
MMP	penalización por incompatibilidad
MR	reglas de mayoría
NDI	naftalendiimida

NPDC	carboxamidas derivadas de perileno <i>N</i> -ciclado
OPE	oligo(fenilnetinileno)
OPE-TA	oligo(fenilnetinilen)tricarboxamida
OPP	oligo- <i>p</i> -fenileno
OPV	oligofenilenvinileno
PBI	perilenbisimida
SaS	sargentos y soldados
TEG	trietilenglicol
TEM	microscopía de transmisión electrónica
TTF	tetratíafulvaleno
UPy	ureidopirimidinona

Índice

Resumen	1
Summary	7
Introducción	13
Capítulo 1	
<i>Polimeización supramolecular de moléculas anfifílicas no iónicas con simetría C₃</i>	21
1.1 Antecedentes	23
1.2 Objetivos	39
1.3 Discusión de resultados	43
1.3.1 Anfífilos triangulares no iónicos sin espaciadores parafínicos	45
- Síntesis	46
- Autoensamblaje	47
- Autoensamblaje sobre superficies. Amplificación de quiralidad	53
1.3.2 Anfífilos triangulares no iónicos con espaciadores parafínicos de diferente naturaleza	55
- Anfífilos triangulares con espaciadores parafínicos aquirales	56
Síntesis	56
Autoensamblaje	59
- Anfífilos triangulares con espaciadores parafínicos quirales	67
Síntesis	67
Autoensamblaje	69
Amplificación de quiralidad	76
1.4 Parte experimental	79

Capítulo 2	
<i>Transferencia y amplificación de quiralidad en polímeros supramoleculares derivados de moléculas sencillas</i>	101
2.1 Antecedentes	103
2.2 Objetivos	123
2.3 Discusión de resultados	127
2.3.1 Moléculas derivadas de OPE <i>N</i> -sustituidas	129
- Síntesis	130
- Autoensamblaje	131
2.3.2 Moléculas derivadas de perileno <i>N</i> -ciclado	144
- Moléculas con un núcleo de perileno <i>N</i> -ciclado	145
Síntesis	145
Autoensamblaje	147
- Moléculas con dos núcleos de perileno <i>N</i> -ciclado	168
Síntesis	168
Autoensamblaje	169
Amplificación de quiralidad	177
2.4 Parte experimental	183
Capítulo 3	
<i>Empleo de geles multicomponente como medio para el crecimiento cristalino</i>	201
3.3 Antecedentes	203
3.4 Objetivos	217
3.3 Discusión de resultados	221
3.3.1. Síntesis de los dendrones derivados de <i>Lys</i>	224
3.3.1. Empleo de geles multicomponente como medio para el crecimiento cristalino	225
3.4 Parte experimental	237
Conclusiones	241
Bibliografía	247

RESUMEN

El objetivo general de la presente Tesis Doctoral consiste en el estudio de los procesos de polimerización supramolecular de moléculas orgánicas relativamente sencillas capaces de autoensamblar formando agregados supramoleculares altamente organizados. La combinación de estudios en disolución, junto con la visualización de los agregados formados mediante diferentes técnicas microscópicas, permitirá obtener los parámetros termodinámicos que definen el proceso de agregación y, a su vez, comprobar la morfología de las estructuras supramoleculares formadas. La presencia de distintos tipos de quiralidad en estas moléculas debe dirigir su organización en estructuras supramoleculares helicoidales, que permitirán llevar a cabo el estudio de la influencia de la quiralidad molecular en la quiralidad supramolecular. Además, abre nuevas vías para la investigación del origen de la homoquiralidad en la naturaleza.

Con esta idea en mente, la primera parte de esta Tesis se centra en el estudio de dos tricarboxamidas anfifílicas radiales derivadas de oligofenilenoetileno (OPE). Experimentos de UV-vis a temperatura variable demuestran la polimerización supramolecular cooperativa de estas tricarboxamidas que autoensamblan mediante enlaces de hidrógeno $C=O \cdots H-N$ entre los grupos amida e interacciones $\pi-\pi$ entre las unidades aromáticas. La organización helicoidal de los agregados formados se ha demostrado mediante dicroísmo circular en acetonitrilo. La tricarboxamida aquiral **18** autoensambla en estructuras con forma de cintas planas que experimentan una amplificación de quiralidad mediante la adición de una pequeña cantidad del compuesto quiral (*S*)-**19**, generando tiras retorcidas.

Un objetivo más ambicioso consiste en la creación de un bolsillo solvofóbico capaz de proteger los enlaces de hidrógeno de disolventes polares. Para aislar los grupos amida de las cadenas periféricas derivadas de trietilenglicol, se han diseñado diferentes espaciadores parafínicos que separen estas dos funcionalidades. La estabilidad de los enlaces de hidrógeno intermoleculares formados entre los tres grupos amida que induce la formación de los agregados supramoleculares en disolución se ha estudiado mediante diferentes técnicas. La adición de pequeñas cantidades de agua rompe los enlaces $C=O \cdots H-N$ de los grupos amida pero induce la formación de agregados estables mediante un efecto solvofóbico. La pérdida de las interacciones por enlace de hidrógeno, altamente direccionales, se traduce en una polimerización supramolecular isodésmica. La estabilidad de los agregados formados por los compuestos **35** y **37** se ha investigado cuantitativamente aplicando el modelo dependiente del disolvente

descrito recientemente para la disociación de polímeros supramoleculares en mezclas de un “buen” y un “mal” disolvente. La presencia de unidades de *Phe* en los compuestos (**S**)-**55** y (**R**)-**58** confiere un carácter quiral que se transfiere de manera eficiente a un nivel supramolecular mediante la formación de agregados columnares helicoidales. Experimentos de “reglas de mayoría” muestran que la respuesta dicroica de la mezcla de (**S**)-**55** y (**R**)-**58**, manteniendo constante la concentración, cambia de manera no lineal con el aumento del *ee*.

La segunda parte de esta Tesis se basa en la investigación de la influencia de la presencia de diferentes elementos de asimetría (quiralidad puntual y quiralidad axial) en la quiralidad supramolecular. Los procesos de polimerización supramolecular cooperativa de las tricarbamidias derivadas de OPE *N*- y *CO*-sustituidas (**77**, (**S**)-**78** y (**R**)-**79** y **61**, (**S**)-**75** y (**R**)-**76**, respectivamente) originan agregados helicoidales orientados hacia la derecha o hacia la izquierda dependiendo de la configuración absoluta (*S* o *R*) de los centros estereogénicos presentes en las cadenas laterales. El estudio conjunto de los datos experimentales y teóricos muestra que la conectividad de los grupos amida no afecta a la helicidad de los agregados formados.

En esta parte de la presente Tesis también se describe una serie de carboxamidias derivadas de perileno *N*-ciclado **88**, (**S**)-**89** y (**R**)-**90** que forman polímeros supramoleculares de manera cooperativa con una gran tendencia a agruparse. La unión de estas fibras genera una anisotropía espontánea en el medio que condiciona las características quirópticas de dichas moléculas. El movimiento browniano de los agregados se ve reducido dando lugar a un claro efecto de dicroísmo lineal. Además, la respuesta de CD aumenta al aplicar una agitación mecánica y depende del sentido de giro, siendo opuesta para el sentido de giro horario y antihorario. Sorprendentemente, la quiralidad puntual presente en las cadenas laterales de (**S**)-**89** y (**R**)-**90** no ejerce ninguna influencia obteniéndose las mismas características quirópticas que para el compuesto aquiral **88**. Cálculos teóricos indican que el autoensamblaje de **88-90** origina atropoisómeros gracias a la rotación restringida de las unidades de benzamida laterales. La fácil estereomutación de los agregados helicoidales formados por dichos atropoisómeros origina una mezcla racémica que justifica la insignificante contribución de la quiralidad molecular presente en las cadenas laterales.

La unión de dos unidades de perileno *N*-ciclado (**102**, (**S**)-**103** y (**R**)-**104**) resulta en la formación de atropoisómeros que se pueden separar mediante HPLC quiral.

Los espectros de CD de los seis estereoisómeros en un “buen” disolvente muestran un patrón dicroico que cambia drásticamente con la adición de un “mal” disolvente que favorece la agregación. El carácter cooperativo de los mecanismos de polimerización supramolecular seguidos por los compuestos **102-104** se ha determinado mediante el empleo de experimentos de disociación, que revelan que la formación de agregados homquirales está favorecida sobre la formación de agregados heteroquirales. Un conjunto completo de experimentos de amplificación de quiralidad revelan la supremacía de la quiralidad axial sobre la quiralidad puntual.

En el tercer capítulo de esta Tesis se describe el trabajo realizado durante una estancia predoctoral en el grupo del profesor David K. Smith de la universidad de York. Durante este periodo, se ha llevado a cabo el estudio de la formación de geles supramoleculares estables obtenidos mediante la combinación de dendrones de segunda generación derivados del aminoácido *Lys* y alquilaminas. Estos geles, formados por dos componentes, se han aplicado como medio para el crecimiento cristalino de fármacos activos (APIs) que no presenten un grupo ácido carboxílico en su estructura. Así, la presencia de carbamacepina en la mezcla G2-*Lys* y decilamina favorece la formación de geles a temperatura ambiente. Por otro lado, fármacos como aspirina (ASP) o indometacina (IND), que contienen un grupo ácido carboxílico en su estructura, no son capaces de cristalizar en el interior del organogel formado por el dendrón G2-*Lys* y la amina. El mayor valor de K_a para el complejo IND-decilamina justifica que este par está termodinámicamente favorecido, impidiendo la formación del complejo G2-*Lys*-amina.

SUMMARY

The overall aim of this Thesis is based on the detailed study of the supramolecular polymerization processes of relatively simple organic molecules that self-assemble into highly organized aggregates. The combination of these studies in solution together with the visualization of the aggregates formed by different microscopic techniques allow obtaining the thermodynamic parameters that define the aggregation process and, at the same time, confirming the morphology of the supramolecular structures. Additionally, the presence of different types of chirality in these molecules directs the supramolecular organization into helical structures, which allows to carry out the study of the influence of molecular chirality on the supramolecular chirality and opens new avenues for the investigation of the origin of homochirality in Nature.

With that idea in mind, the first part of this Thesis focuses on the study of two radial amphiphilic C_3 -symmetric oligo(phenylene ethynylene) (OPE) based tricarboxamides. Variable temperature UV-vis experiments demonstrate the cooperative supramolecular polymerization of these tricarboxamides that self-assemble by the operation of triple C=O...H-N H-bonding arrays between the amide functional groups and π - π stacking between the aromatic units. The helical organization of the aggregates has been demonstrated by circular dichroism in acetonitrile. Achiral tricarboxamide **18** self-assembles into flat ribbon-like structures that experience an amplification of chirality by the addition of a small amount of chiral (*S*)-**19** that generates twisted stripes.

A more ambitious objective consists in the creation of a solvophobic pocket capable to protect the hydrogen bonds from polar solvents like water. In order to isolate the amide groups from the TEG peripheral chains, different paraffinic linkers separate these two functionalities. The stability of the intermolecular H-bonding arrays formed between the three amide functional groups, that induce the formation of supramolecular aggregates in solution, has been studied by different techniques. The addition of a small amount of water breaks the C=O...NH amide H-bonds but induces the formation of stable aggregates by a solvophobic effect. The lack of highly directional H-bonding interactions results in an isodesmic supramolecular polymerization. The stability of the aggregates formed by compounds **35** and **37** has been quantitatively investigated by applying the folding-unfolding model recently reported for the disassembly of supramolecular polymers in mixtures of “good” and “poor” solvents. The presence of *Phe* segments in compounds (*S*)-**55** and (*R*)-**58** confers a chiral character that is

efficiently transferred to the supramolecular level by the formation of helical columnar stacks. “Majority rules” experiments show that the dichroic response of the mixture of (*S*)-**55** and (*R*)-**58**, keeping constant c_T , changes non-linearly upon increasing the ee .

The second section of this Thesis is based on the investigation of the influence of the presence of different elements of asymmetry (point and axial chirality) on the supramolecular chirality. The cooperative supramolecular polymerization processes of *N*- and *CO*-centred OPE-based tricarboxamides (**77**, (*S*)-**78** and (*R*)-**79** and **61**, (*S*)-**75** and (*R*)-**76**, respectively) yields right- or left-handed helical aggregates depending on the absolute configuration (*S* or *R*) of the stereogenic centres attached to the side chains. A joint experimental and theoretical investigation shows that the connectivity of the amide group does not affect the handedness of the helical aggregates.

In this part of the Thesis, we also describe *N*-annulated perylenedicarboxamides (NPDCs) **88**, (*S*)-**89** and (*R*)-**90** that form cooperatively supramolecular polymers with a strong tendency to bundle. The bundles of fibers generate a spontaneous anisotropy in the environment that conditions the chiroptical features of the described molecules. The Brownian motion of the aggregates is strongly reduced affording a clear linear dichroism effect. In addition, the CD response increases upon mechanical rotatory stirring and the observed dichroic sign depends on the rotational direction being the opposite for a CW and CCW rotation. Surprisingly, there is no influence of the punctual chirality present at the side chains of (*S*)-**89** and (*R*)-**90** that exhibit the same chiroptical features than achiral **88**. Theoretical calculations indicate that the self-assembly of **88-90** generates atropisomers by the restricted rotation of the H-bonded benzamide units. The feasible intrastack stereomutation of the helical aggregates formed by these atropisomers causes a racemic mixture of supramolecular aggregates supporting the negligible contribution of the molecular chirality embedded in the paraffinic side chains.

The junction of two *N*-annulated perylene moieties (**102**, (*S*)-**103** and (*R*)-**104**) results in the formation of atropisomers that can be separated by chiral HPLC. The CD spectra of the six stereoisomers show a dichroic pattern in a good solvent that changes drastically upon adding a poor solvent that favors the aggregation. The cooperative character of the supramolecular polymerization mechanism of **102-104** has been determined by denaturation experiments, which reveal that the formation of homochiral aggregates is favored over the formation of heterochiral

aggregates. A complete set of amplification of chirality experiments have been carried out, revealing the preponderance of axial chirality over point chirality.

In the third chapter of this Thesis we describe the work performed during a pre-doctoral research stay in the group of Professor David K. Smith from University of York. During this period, the study of the formation of stable supramolecular gels obtained by the combination of a second-generation dendron lysine amino acid derivative and alkyl amines was carried out. These two-component supramolecular gels have been applied as crystal growth media of active pharmaceutical ingredients (APIs) with no carboxylic acid in their structure. Thus, the presence of carbamazepine (CBZ) in the mixture of G2-*Lys* and decylamine allows efficient gelation at room temperature. On the other hand, aspirin (ASP) or indomethacine (IND), that possess a carboxylic acid in their structure, do not crystallize inside the organogel formed by G2-*Lys* dendron and the amine. The higher K_a value for the complex IND...decylamine justifies that this pair is thermodynamically favoured thus preventing the formation of the complex between the *Lys*-based dendron and the amine.

INTRODUCCIÓN

La obtención de estructuras altamente organizadas a partir de moléculas discretas que se autoensamblan por medio de interacciones no covalentes es un fenómeno muy común en la naturaleza y en los seres vivos. Para entender adecuadamente estas estructuras es necesario recurrir a un área de investigación muy importante como es la Química Supramolecular. Esta área fue definida por el Premio Nobel J. M. Lehn como “una rama de la ciencia altamente interdisciplinar que abarca la química de especies complejas que se mantienen unidas y organizadas gracias a interacciones intermoleculares (no covalentes)”.^{1,2} Estas especies complejas, formadas por un gran número de unidades monoméricas unidas entre sí a través de fuerzas no covalentes, son lo que se conoce como polímeros supramoleculares.^{3,4,5} Las interacciones solvofóbicas, interacciones π - π , interacciones metal ligando o múltiples enlaces de hidrógeno, son fuerzas no covalentes muy utilizadas para crear bloques de construcción que den lugar a estos polímeros.⁶ Las energías liberadas en la formación de un enlace covalente carbono-hidrógeno o carbono-carbono son muy superiores, en términos energéticos, a las implicadas en la formación de estructuras supramoleculares (410 kJmol⁻¹ para un enlace C-H frente a una variación de entre 4 a 120 kJmol⁻¹ para un enlace de hidrógeno). Debido a esto, sólo la suma o la combinación de varias interacciones no covalentes dará lugar a estructuras supramoleculares estables.

La capacidad que poseen un gran número de compuestos naturales de asociarse mediante interacciones intermoleculares permite la formación de estructuras más complejas que juegan un papel decisivo en la naturaleza. Un ejemplo de esto es la estructura secundaria de las proteínas. En ella, la α -hélice está estabilizada mediante enlaces de hidrógeno intramoleculares entre el hidrógeno del grupo amida (dador) y el oxígeno del grupo carbonilo (aceptor) y todos los grupos NH y CO participan en los enlaces de hidrógeno. En cambio, una β -lámina está estabilizada mediante enlaces de hidrógeno intermoleculares entre las distintas cadenas polipeptídicas que se encuentran prácticamente extendidas como se muestra en la Figura 1.

¹ Lehn, J. M. *Science* **1993**, 260, 1762.

² Lehn, J. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **2002**, 99, 4763.

³ Ciferri, A. *Supramolecular Polymers*, Taylor & Francis, **2010**.

⁴ Aparicio, F.; García, F.; Sánchez, L. *Supramolecular Polymers*. En *Encyclopedia of Polymer Science and Technology* Ed. Peterca, M., John Wiley & Sons, Inc., **2012**.

⁵ Yang, L.; Tan, X.; Wang, Z.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 7196.

⁶ Biedermann, F.; Schneider, H.-J. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 5216.

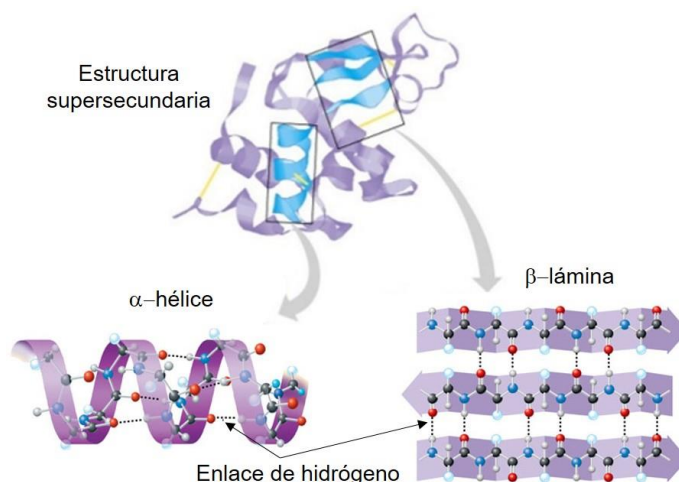


Figura 1. Estructura secundaria de una proteína mostrando las interacciones por medio de enlaces de hidrógeno que participan en la formación de una α -hélice y una β -lámina.

Una de las áreas más importantes en Química Supramolecular es la que estudia los denominados procesos de autoensamblaje, es decir, la asociación supramolecular entre una o varias especies para formar un agregado de mayor tamaño. Esto significa que en el autoensamblaje tiene lugar un proceso de reconocimiento dirigido, espontáneo y reversible de un número controlado de componentes mediante interacciones no covalentes.⁷ Una consecuencia directa de la reversibilidad de las interacciones supramoleculares es el carácter dinámico del proceso de polimerización supramolecular, que puede considerarse como la suma de múltiples equilibrios químicos derivados de la unión de cada monómero a la cadena polimérica (Figura 2a). Dependiendo de la constante de asociación que define cada uno de esos equilibrios, es posible clasificar los polímeros supramoleculares en función de su mecanismo de formación. Si cada unidad repetitiva se adiciona a la cadena polimérica con la misma constante de equilibrio, se trata de un mecanismo de polimerización supramolecular isodésmico.^{8,9,10} En cambio, si la polimerización presenta dos etapas diferenciadas, en las que inicialmente el proceso está termodinámicamente desfavorecido hasta que se forma un núcleo que luego crece con una constante de equilibrio mayor, se trata de

⁷ Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., **2000**.

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.

un mecanismo de polimerización supramolecular cooperativo o de nucleación-elongación (Figura 2c). 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 sigmoidea, el mecanismo será isodésmico; si se obtiene una hipérbola seguida de una recta de pendiente cero, el mecanismo será cooperativo (Figura 2b). 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 los apartados de discusión de resultados se aplicarán algunos de estos modelos.

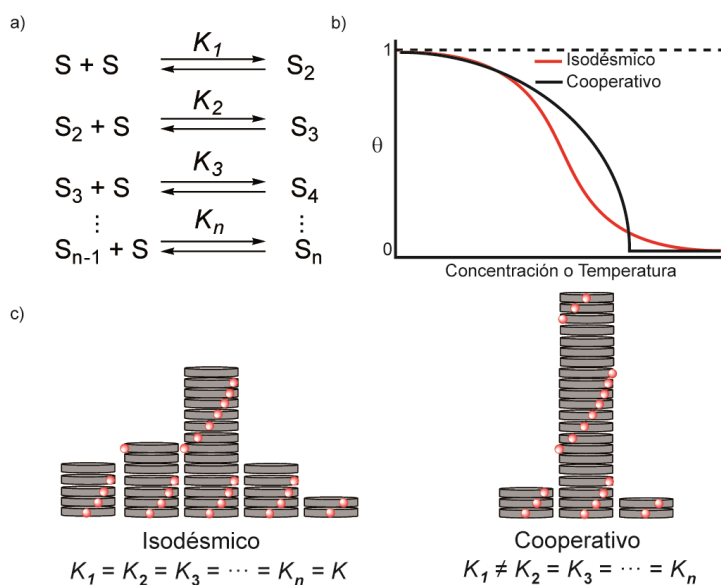


Figura 2. (a) Esquema de formación de un polímero supramolecular mediante los sucesivos equilibrios. (b) Representación esquemática de la variación de una propiedad intrínseca frente a la concentración o la temperatura de un mecanismo de polimerización supramolecular isodésmico o cooperativo. (c) Representación esquemática de la polidispersidad y grado de polimerización según el tipo de mecanismo y relación entre las constantes de los sucesivos equilibrios.

La determinación del mecanismo de autoensamblaje es un factor clave a la hora de obtener un polímero supramolecular con unas determinadas propiedades. Así, un proceso de polimerización 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 2c).

A diferencia de los polímeros covalentes, la formación de un polímero supramolecular queda determinada por factores termodinámicos como la concentración, la temperatura o la naturaleza del disolvente (Figura 3). De este modo, la dilución, el calentamiento de una disolución o el aumento de la proporción de un determinado disolvente dan lugar a su desagregación. Esto no sucede con los polímeros covalentes, donde la formación de los enlaces está controlada cinéticamente. El proceso de ruptura de estos polímeros involucra mucha más energía que la aplicada en su síntesis y diluyendo o calentando no se disminuye el tamaño del polímero.

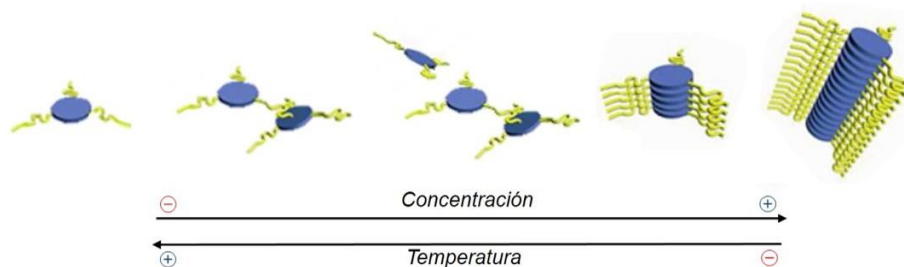


Figura 3. Ilustración esquemática de la formación de un polímero supramolecular. El grado de polimerización aumenta con el aumento de concentración o la disminución de temperatura.

El origen de la homquiralidad en la naturaleza es un fenómeno que ha intrigado a numerosos científicos desde hace mucho tiempo. La introducción de quiralidad en las subunidades monoméricas que forman estos polímeros, así como el empleo de aditivos o disolventes quirales, es una técnica muy útil para estudiar los mecanismos de transferencia de la quiralidad del nivel molecular a todo el polímero supramolecular.^{11,12} Además, es una estrategia muy importante para introducir orden en el agregado y obligar a las subunidades monoméricas a que se dispongan de una manera muy determinada en el polímero. Un ejemplo de lo

¹¹ Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8948.

¹² Liu, M.; Zhang, L.; Wang, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7304.

mencionado anteriormente es el descrito por el grupo del profesor Ajayaghosh en el que la presencia de centros estereogénicos en las cadenas periféricas de una serie de oligofenilvinilenos (OPVs) favorece el autoensamblaje helicoidal en un sentido determinado.¹³ Además de los centros quirales en las cadenas laterales, estas moléculas están dotadas de grupos alcohol en los extremos capaces de formar enlaces de hidrógeno, dando lugar a fibras helicoidales que, a su vez, se entrelazan para formar un gel supramolecular (Figura 4).¹⁴

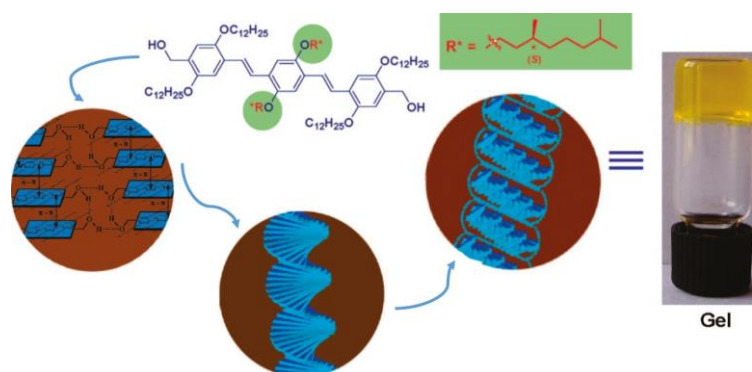


Figura 4. Representación esquemática del autoensamblaje helicoidal del OPV y de la unión de las fibras para la posterior formación del gel.

Hoy en día, gracias a la versatilidad de la química orgánica es posible sintetizar prácticamente cualquier monómero y, por lo tanto, su correspondiente polímero supramolecular proporcionando un amplio abanico de polímeros con diferentes propiedades físicas y químicas. La reversibilidad de la Química Supramolecular es la responsable de la aparición de nuevas y mejores propiedades comparadas con las que ofrecen los polímeros covalentes. De este modo, es posible obtener, por ejemplo, polímeros supramoleculares con las propiedades mecánicas de los plásticos y elastómeros pero con la ventaja de poseer una gran capacidad de procesado, reciclado y autoreparación.^{15,16} Además, la existencia de interacciones direccionales como los enlaces de hidrógeno, no sólo confiere a estos polímeros un comportamiento dinámico sino también un grado de orden que no poseen los polímeros covalentes. Todas estas características hacen que los polímeros

¹³ George, S. J.; Ajayaghosh, A.; Jonkheijm, P.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3422.

¹⁴ Ajayaghosh, A.; Praveen, V. K. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 644.

¹⁵ Aida, T.; Meijer, E. W.; Stupp, S. I. *Science* **2012**, *335*, 813.

¹⁶ Rybtchinski, B. *ACS Nano* **2011**, *5*, 6791.

supramoleculares constituyan un área emergente dentro de distintos campos como la química farmacéutica, en la aplicación de geles supramoleculares como medio para el crecimiento cristalino de especies moleculares;¹⁷ la medicina, en la creación de biomateriales y geles autorreparadores^{18,19} o la electrónica orgánica, como componentes activos en dispositivos emisores de luz.²⁰

¹⁷ Aparicio, F.; Matesanz, E.; Sanchez, L. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5757.

¹⁸ Vidyasagar, A.; Handore, K.; Sureshan, K. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8021.

¹⁹ Babu, S. S.; Praveen, V. K.; Ajayaghosh, A. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 1973.

²⁰ Terech, P.; Weiss, R. G. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3133.

CAPÍTULO 1

*Polimerización supramolecular de moléculas anfifílicas no iónicas con
simetría C_3*

ANTECEDENTES

Las moléculas anfifílicas constituyen un área de estudio muy activa dentro de la química supramolecular. Una molécula anfifílica es aquella formada por un grupo hidrofílico y otro hidrofóbico. Así, la presencia en su estructura de grupos funcionales de diferente polaridad hace que su orientación varíe en función de la naturaleza del disolvente, interaccionando la parte hidrofóbica con disolventes apolares y la parte hidrofílica con los polares. De este modo, las moléculas anfifílicas son capaces de formar estructuras tan cotidianas como las pompas de jabón, constituidas por una doble capa de moléculas de oleato sódico en las que las cabezas polares del grupo carboxilato están enfrentadas hacia el interior interaccionando con una fina película de moléculas de agua o algo más complejas, como son la doble capa de fosfolípidos que constituyen la membrana celular o los liposomas naturales que se encargan de transportar principios activos, nutrientes o incluso los genes en los seres vivos (Figura 5).^{21,22}

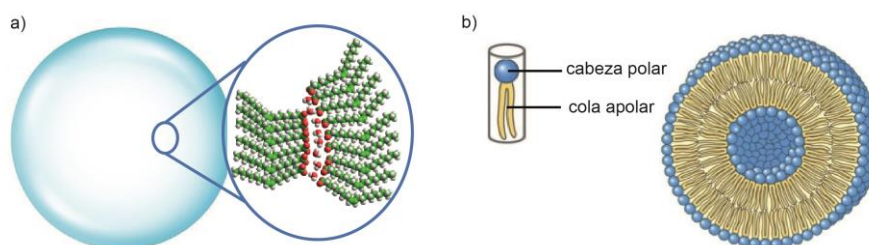


Figura 5. (a) Esquema de una pompa de jabón y de la autoagregación de moléculas de oleato que forman su membrana. (b) Representación esquemática de un fosfolípido (izquierda) y de un liposoma (derecha).

Con el fin de imitar a la naturaleza en la construcción de arquitecturas supramoleculares complejas capaces de ejercer una función específica, se ha impulsado la síntesis y el estudio de sistemas anfifílicos artificiales que actúan como sistemas modelo. La función de muchas biomoléculas no sólo viene determinada por la morfología de su ensamblaje supramolecular sino también por la quiralidad de sus componentes. Por lo tanto, dado que uno de los objetivos más ambiciosos de muchos científicos es esclarecer el origen de la homoquiralidad en la naturaleza, es necesario estudiar la relación directa que existe entre la estructura química y la quiralidad supramolecular. La quiralidad en una molécula está determinada por uno o varios elementos de asimetría (centros estereogénicos,

²¹ Gelbart, W. M.; Ben-Shaul, A.; Roux, D. *Micelles, Membranes, Microemulsions, and Monolayers*, Springer-Verlag, **1994**.

²² Karp, G. *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments*, John Wiley & Sons, **2009**.

planos quirales, ejes quirales, etc.). La estrategia más utilizada a la hora de obtener quiralidad helicoidal es la polimerización supramolecular de moléculas con centros estereogénicos dando lugar a hélices orientadas en un solo sentido, hélices *P* (orientadas hacia la derecha) o hélices *M* (orientadas hacia la izquierda). El modo por el cual se produce la transmisión de quiralidad de una molécula o grupo de moléculas a una estructura supramolecular más compleja constituye un proceso de transferencia de quiralidad.¹¹ La demostración de la existencia de quiralidad se obtiene generalmente por medidas de dicroísmo circular electrónico (CD) o dispersión óptica rotatoria (medida de $[\alpha]_D$). Asimismo, diversas técnicas de microscopía tales como la microscopía de fuerza atómica (AFM), la microscopía de barrido electrónico (SEM) o la microscopía de transmisión electrónica (TEM), sirven de gran apoyo a la hora de discutir la helicidad de las morfologías obtenidas.

Los procesos de amplificación de quiralidad comenzaron a investigarse en polímeros vinílicos equipados con grupos quirales cuya actividad óptica mostraba una relación no lineal con el contenido de grupos enantioméricamente enriquecidos.^{23,24} En trabajos posteriores, el grupo del profesor Green utilizó polímeros covalentes helicoidales, como los poliisocianatos, para estudiar este fenómeno donde el empleo de una escasa cantidad de un elemento quiral podía dirigir la helicidad en la obtención de un polímero homoquiral.^{25,26} Teniendo en cuenta estos antecedentes, se está dedicando un gran esfuerzo para entender el funcionamiento de estos procesos en sistemas dinámicos unidos por medio de interacciones no covalentes. Así, es posible encontrar en la bibliografía un gran número de ejemplos en los que se observa este fenómeno para sistemas no covalentes donde se transfiere la información quiral desde el nivel molecular al nivel supramolecular.

²³ Pino, P.; Lorenzi, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4745.

²⁴ Green, M. M.; Jha, S. K. *Chirality* **1997**, 9, 424.

²⁵ Green, M. M.; Andreola, C.; Munoz, B.; Reidy, M. P.; Zero, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4063.

²⁶ 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.

Si se trata de emular a la naturaleza mediante moléculas anfifílicas en la construcción de arquitecturas complejas capaces de ejercer una actividad biológica, un ejemplo muy adecuado es el de los oligopéptidos.^{27,28} Un ejemplo que ilustra la capacidad de este tipo de compuestos de autoensamblar de manera quiral, es el caso de los compuestos **1-3** descritos por el grupo del profesor Stupp (Figura 6).²⁹ Estas moléculas poseen una sal de tetraalquilamonio como cabeza polar y un fragmento oligopeptídico con cadenas hidrofóbicas. La estructura helicoidal primaria que forma el compuesto **1** no puede resolverse adecuadamente mediante AFM, presumiblemente, debido a la presencia de múltiples láminas β dentro de las fibras y a los sustituyentes alquílicos flexibles en la superficie. En cambio, el compuesto **2** es capaz de formar hélices con un paso regular de 22 nm. Este cambio tan significativo en la morfología de ambos autoensamblajes, cuando el grupo acetato en **1** es reemplazado por un grupo dimetilacetato en **2**, sugiere que la presencia de grupos voluminosos terminales puede generar una tensión torsional que provoca que el ensamblaje cilíndrico inicial se retuerza para dar lugar a una súper hélice.

Aunque lo más interesante de este trabajo es el compuesto **3**, en el que el grupo R es un fragmento de diazobenceno capaz de isomerizarse por vía fotoquímica cuando se irradia con luz ultravioleta a una longitud de onda de 360 nm. Si dicho diazobenceno está en una conformación *trans*, el paso de la hélice es de 78 nm (Figura 6a), mientras que si se isomeriza al derivado *cis* el paso de hélice es de 56 nm dada la mayor demanda estérica (Figura 6b).

²⁷ Palmer, L. C.; Stupp, S. I. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1674.

²⁸ Lim, Y.-b.; Moon, K.-S.; Lee, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 925.

²⁹ Li, L.; Jiang, H.; Messmore, B. W.; Bull, S. R.; Stupp, S. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5873.

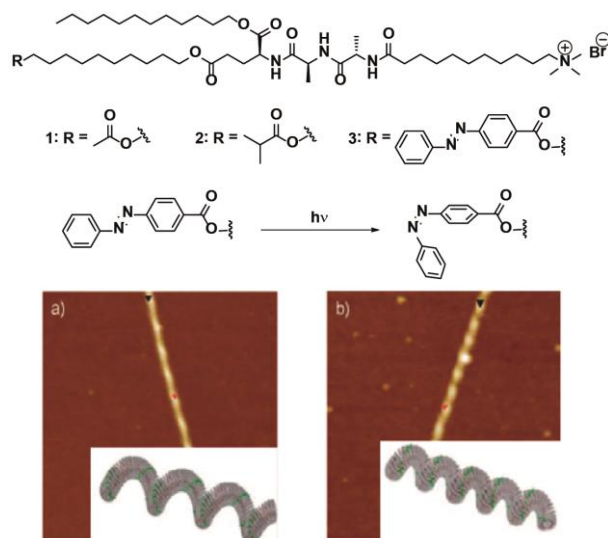


Figura 6. Estructura química de los oligopéptidos 1-3. Imágenes de AFM del compuesto 3 en su configuración *trans* (a) y *cis* (b). En el interior de las imágenes se muestra una representación de las súper hélices formadas.

Este ejemplo no sólo muestra la capacidad de este tipo de compuestos de autoensamblar sino también que este proceso de autoagregación se produce de forma quiral y con un paso de hélice específico para cada sustituyente. La obtención de homoquiralidad tras el autoensamblaje de estos sistemas oligopeptídicos supone un modelo muy útil para el estudio del origen de la quiralidad en las biomoléculas.¹¹

Dentro de este grupo de moléculas anfifílicas discretas, aquellas en las que el fragmento hidrofóbico es una unidad de carácter aromático están desempeñando un papel relevante. Considerando dicho carácter hidrofóbico, los disolventes polares favorecen el apilamiento de la superficie plana del sistema aromático, minimizando así el contacto con las moléculas de dicho disolvente. Es decir, la componente solvofóbica de las interacciones π - π juega un papel determinante en los procesos naturales de autoensamblaje ya que las estructuras supramoleculares unidas por enlaces de hidrógeno no serían estables en medio acuoso.^{30,31} Un ejemplo muy destacado de la influencia de ese componente hidrofóbico en el medio natural es la estabilización de la doble hélice del ADN en la cual las bases púricas y pirimidínicas no sólo interactúan por pares mediante enlaces de

³⁰ Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525.

³¹ Hunter, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5310.

hidrógeno sino también por apilamiento de sus núcleos aromáticos. Debido a las grandes ventajas que presenta el autoensamblaje de moléculas anfifílicas en agua, una estrategia para obtener estructuras supramoleculares altamente organizadas en este disolvente es el uso de moléculas con segmentos aromáticos rígidos en forma de varilla y decoradas con cadenas hidrofílicas flexibles.^{32,33,34} Tal es el caso de algunos trabajos realizados por el grupo del profesor Lee donde se describe el autoensamblaje de varios oligo-*p*-fenilenos (OPPs) (**4** y **5**, Figura 7) equipados con cadenas flexibles y voluminosas derivadas de trietilenglicol (TEG) que poseen una geometría de doble-T.

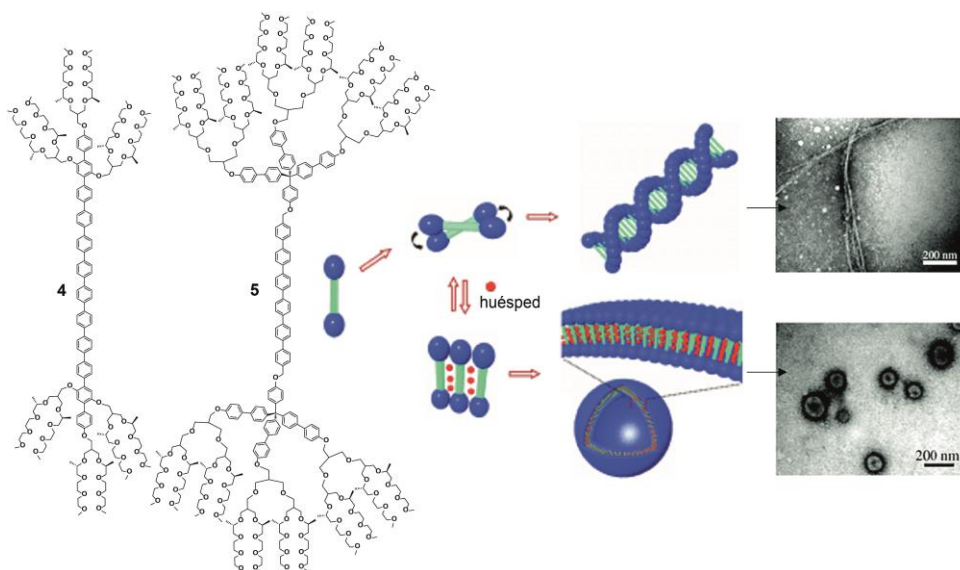


Figura 7. Estructura química de los derivados de OPP **4** y **5**, y representación de la transformación reversible de hélices fibrilares en cápsulas esféricas para el autoensamblaje del derivado **5**.

En disolución acuosa, los segmentos hidrofóbicos del compuesto **4** no pueden disponerse de forma paralela debido a la repulsión estérica creada por los extremos dendríticos voluminosos. Esto hace que se produzca un apilamiento rotado para minimizar esta repulsión y formar, por tanto, un agregado monodimensional con carácter helicoidal. Introduciendo centros estereogénicos en las cadenas flexibles es posible inducir la transferencia de información quiral desde el nivel molecular

³² Ryu, J.-H.; Hong, D.-J.; Lee, M. *Chem. Commun.* **2008**, 1043.

³³ Kim, H.-J.; Kim, T.; Lee, M. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 72.

³⁴ Krieg, E.; Bastings, M. M. C.; Besenius, P.; Rybtchinski, B. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2414.

hasta el nivel supramolecular.³⁵ Más interesante es el caso del compuesto **5**, capaz de formar fibras helicoidales en disolución acuosa que se transforman en cápsulas esféricas huecas cuando se encuentran en presencia de una molécula huésped aromática (Figura 7). En un medio acuoso, la molécula huésped queda atrapada entre las unidades aromáticas a través de interacciones intermoleculares no covalentes. La presencia de esta molécula, intercalada entre los fragmentos oligoméricos, genera una mayor distancia entre los derivados de OPP lo que disminuye la repulsión entre los dendrones hidrofílicos y conduce a un empaquetamiento paralelo, no rotado, de las moléculas anfífilas. Tras la retirada de la molécula huésped por extracción simple mediante el uso de disolventes orgánicos, las cápsulas huecas se transforman de nuevo en fibras helicoidales (Figura 7).³⁶ En un trabajo más reciente, los mismos autores describen el autoensamblaje de una serie de compuestos con segmentos aromáticos también con forma de varilla, pero en este caso doblada, con un ángulo interno de 120° y dendrones hidrofílicos derivados de oligoéter insertados en su vértice (Figura 4a).³⁷ El compuesto (*S*)-**6** autoensambla en forma de túbulos huecos en disolución acuosa diluida. El estudio mediante CD de esas disoluciones muestra un efecto Cotton significativo por encima de ciertas concentraciones (0.002 % en peso), lo que indica que los túbulos forman un objeto helicoidal orientado en un solo sentido. Combinando medidas de osmometría de presión de vapor con modelos CPK, los autores proponen que el compuesto (*S*)-**6** autoensambla a través de un empaquetamiento totalmente solapado en macrociclos hexaméricos que, a su vez, apilan uno encima de otro rotados en una única dirección para formar túbulos helicoidales. Cuando una unidad de piridina se introduce en el lado cóncavo de la varilla doblada (compuesto (*S*)-**7**) se produce un desplazamiento entre las unidades aromáticas en los macrociclos para alojar moléculas de agua que forman enlaces de hidrógeno con el fragmento de piridina. En este caso, las disoluciones acuosas de (*S*)-**7** exhiben una respuesta térmica debido a la deshidratación que sufren las cadenas de oligoéter y las unidades de piridina al aumentar la temperatura (Figura 8c). Esta deshidratación permite el deslizamiento de los segmentos aromáticos para maximizar, en este caso, las interacciones π - π . Lo más sorprendente de este trabajo es que el movimiento de expansión-contracción de los túbulos, originado

³⁵ Bae, J.; Choi, J.-H.; Yoo, Y.-S.; Oh, N.-K.; Kim, B.-S.; Lee, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9668.

³⁶ Ryu, J.-H.; Kim, H.-J.; Huang, Z.; Lee, E.; Lee, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5304.

³⁷ Huang, Z.; Kang, S.-K.; Banno, M.; Yamaguchi, T.; Lee, D.; Seok, C.; Yashima, E.; Lee, M. *Science* **2012**, *337*, 1521.

por los cambios de temperatura, viene acompañado por una inversión de helicidad (Figura 8d). Estos ejemplos demuestran que la geometría de las moléculas en su conjunto y la proporción relativa hidrofilia/hidrofobia condicionan la morfología, la dimensionalidad y la helicidad de los objetos supramoleculares formados como consecuencia del diferente balance de fuerzas no covalentes.

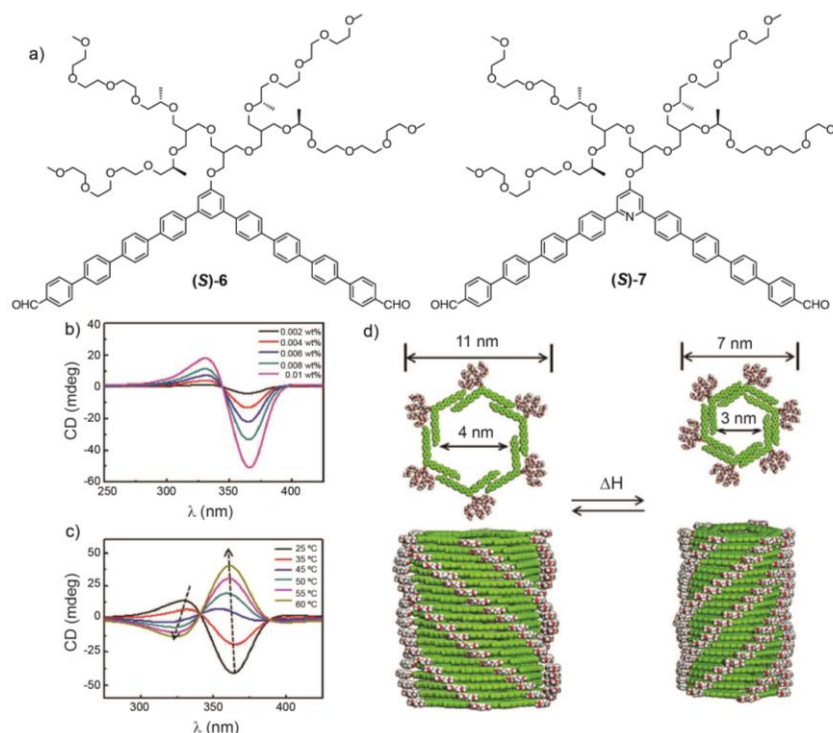


Figura 8. (a) Estructura química de (S)-6 y (S)-7. (b) Espectros de CD de (S)-7 en disolución acuosa a diferentes concentraciones. (c) Espectros de CD a diferentes temperaturas de (S)-7 (0.01 % en peso) en disolución acuosa. (d) Representación esquemática del cambio reversible que experimentan los túbulos helicoidales formados por (S)-7 entre los estados expandido y contraído con inversión de la helicidad.

Además de las estrategias mencionadas para conseguir estructuras helicoidales en procesos supramoleculares, existen dos métodos muy utilizados para generar fenómenos de amplificación de quiralidad. Estos dos métodos se denominan “sargentos y soldados” (SaS) y “reglas de mayoría” (MR). El proceso de “sargentos y soldados” consiste en la adición de un pequeño número de unidades quirales (sargentos) que condicionan la helicidad de un gran número de unidades aquirales (soldados) para dar lugar a hélices orientadas en un solo sentido. Es necesario destacar el hecho de que dichas unidades aquirales son capaces de

formar estructuras helicoidales sin ninguna preferencia (50% de hélices *P* y 50% de hélices *M*). En cambio, el proceso de “reglas de mayoría” se consigue cuando en una mezcla de enantiómeros, un pequeño exceso de uno de ellos es capaz de dirigir la helicidad del otro enantiómero. De este modo, la intensidad de la señal 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 muy relevante en el que se investiga la amplificación de quiralidad por medio de un experimento de “reglas de mayoría” entre dos hexa-*peri*-benzocoronenos (HBCs) con dos cadenas derivadas de trietilenglicol en un lado y dos cadenas alquílicas en el otro (compuestos **9** y **10** en la Figura 9a). El compuesto aquiral **8** autoensambla en disolventes polares dando lugar a nanotubos que se forman por enrollamiento helicoidal de una bicapa constituida por dos columnas de HBCs ensambladas por interacciones π - π , en las que las cadenas parafínicas están orientadas hacia la parte interior de la cinta, mientras que las cadenas polares están hacia el interior y el exterior de la superficie del nanotubo (Figura 9b).³⁸

³⁸ Hill, J. P.; Jin, W.; Kosaka, A.; Fukushima, T.; Ichihara, H.; Shimomura, T.; Ito, K.; Hashizume, T.; Ishii, N.; Aida, T. *Science* **2004**, *304*, 1481.

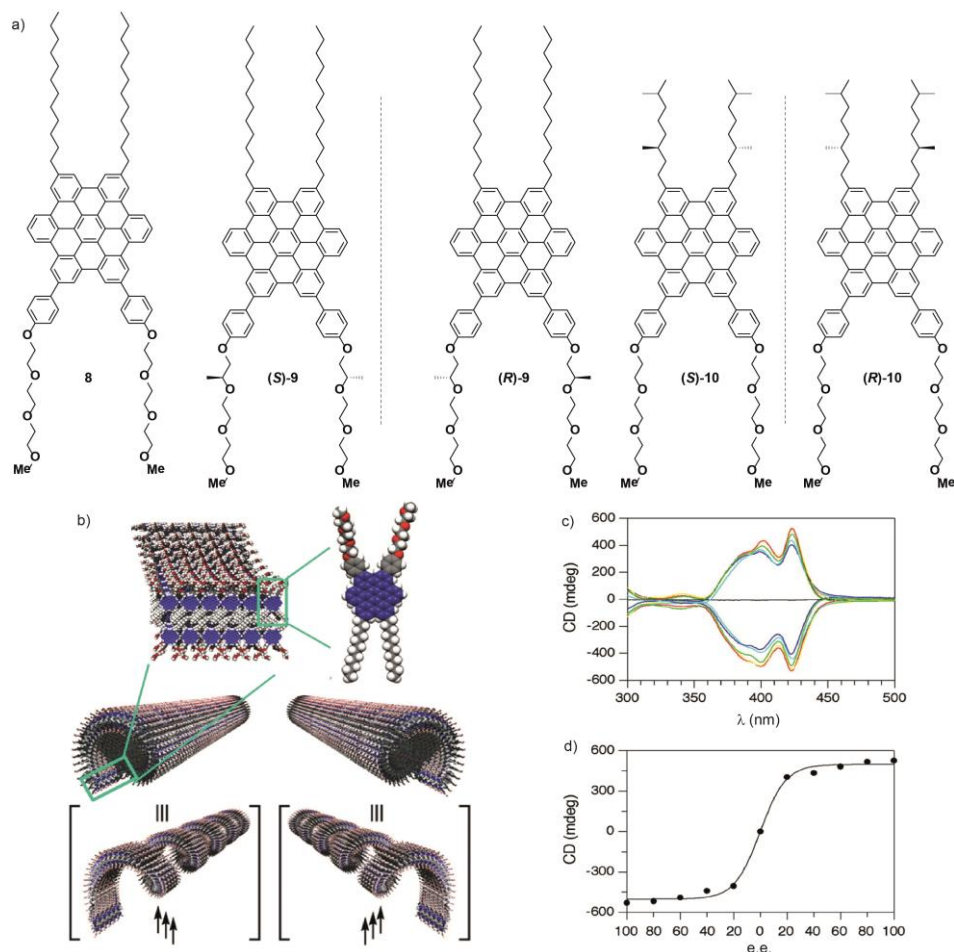


Figura 9. (a) Estructura química de los HBCs anfífilos **8-10**. (b) Representación esquemática del proceso de autoasociación de los HBCs para formar nanotubos helicoidales. (c) Espectros de CD del autoensamblaje de los HBCs anfífilos quirales (*S*)-**9** y (*R*)-**9** para diferente relación molar de cada enantiómero. (d) Dependencia no lineal de la señal dicroica a 423 nm con el aumento del exceso enantiomérico.

Estas estructuras 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 opuesto, conduciendo a una señal dicroica nula. Sin embargo, si se introduce un centro estereogénico en las cadenas derivadas de trietilenglicol se obtiene una señal dicroica para (*S*)-**9** que, gradualmente, se intensifica con el tiempo y que es imagen especular de la señal obtenida para su enantiómero (*R*)-**9** (Figura 9c). Este resultado indica que la disposición helicoidal de **9** viene determinada por la configuración absoluta de los centros estereogénicos de las

cadena hidrofílica. Por el contrario, el anfífilo **10**, que posee los centros estereogénicos en las cadenas parafínicas, no es capaz de autoensamblar en forma de nanotubos. Este hecho se justifica considerando el impedimento estérico del grupo metilo, que dificulta la formación de la bicapa y el sucesivo enrollamiento de las columnas de HBCs. El experimento de reglas de mayoría entre los dos HBCs (*S*)-**9** y (*R*)-**9** muestra la dependencia no lineal observada en la variación de las dos bandas del espectro de CD (Figura 9d). Esta variación es una prueba inequívoca de un fenómeno de amplificación de quiralidad. La formación de un tipo de helicidad crece rápidamente hasta un exceso enantiomérico tan bajo como del 20%.³⁹ Una vez estudiado el autoensamblaje de estas moléculas se han hecho modificaciones en las cadenas hidrofílicas para conseguir que los HBCs presenten distintas propiedades.⁴⁰ Una de ellas es la introducción de un anillo de piridina en el extremo terminal de cada cadena de trietilenglicol (compuesto **11** en la Figura 10). De este modo, es posible la coordinación de un metal de transición como es el Pd(II) a las piridinas terminales y a un ligando quiral (*S*)- o (*R*)-BINAP fácilmente “desmontable”, formando nanotubos helicoidales orientados en un solo sentido dependiendo del auxiliar quiral. Estos nanotubos, ópticamente activos, no racemizan después de la eliminación del auxiliar quiral mediante la adición de etilendiamina. Además, una vez que la estructura tubular helicoidal se forma, la adición de (BINAP)Pt(II) con una configuración absoluta opuesta a la original no provoca la inversión de helicidad. Estos resultados demuestran un excelente ejemplo de un efecto de memoria estereoquímica en una arquitectura nanotubular helicoidal formada por HBCs.⁴¹

³⁹ Jin, W.; Fukushima, T.; Niki, M.; Kosaka, A.; Ishii, N.; Aida, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 10801.

⁴⁰ Zhang, W.; Jin, W.; Fukushima, T.; Saeki, A.; Seki, S.; Aida, T. *Science* **2011**, *334*, 340.

⁴¹ Zhang, W.; Jin, W.; Fukushima, T.; Ishii, N.; Aida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 114.

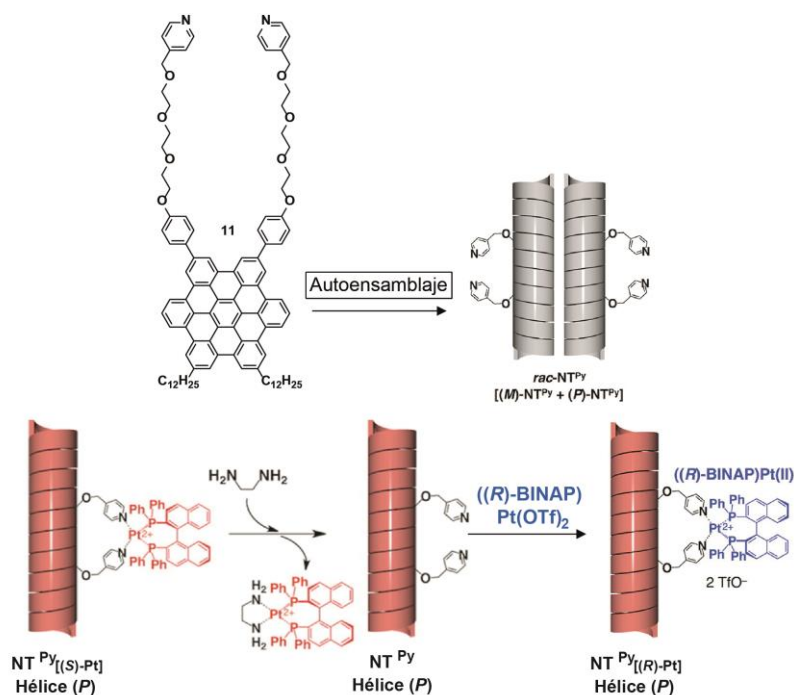


Figura 10. Estructura química del HBC anfílico **11** y representación esquemática de los diferentes experimentos realizados en la investigación de la naturaleza dinámica de los nanotubos formados.

El uso de enlaces de hidrógeno para el autoensamblaje de polímeros supramoleculares se ha convertido en una estrategia dominante desde el trabajo publicado por el grupo del profesor Meijer en 1997.⁴² Usando cuádruples enlaces de hidrógeno entre unidades de 2-ureido-4[1*H*]-pirimidinona (Upy) se consigue el ensamblaje de materiales con propiedades mecánicas que hasta entonces estaban asociadas exclusivamente a polímeros covalentes. Además, la combinación de enlaces de hidrógeno con distintos tipos de interacciones no covalentes, como interacciones π - π , es la herramienta más comúnmente utilizada hasta el momento para la construcción de polímeros supramoleculares altamente ordenados que autoensamblan mediante un mecanismo cooperativo.^{43,44} Como se ha comentado anteriormente, varios ejemplos de moléculas artificiales utilizan cadenas derivadas de etilenglicol para obtener estructuras supramoleculares organizadas en medios acuosos. Desafortunadamente, estas cadenas compiten en la formación de enlaces

⁴² Sijbesma, R. P.; Beijer, F. H.; Brunsveld, L.; Folmer, B. J. B.; Hirschberg, J. H. K. K.; Lange, R. F. M.; Lowe, J. K. L.; Meijer, E. W. *Science* **1997**, 278, 1601.

⁴³ González-Rodríguez, D.; Schenning, A. P. H. J. *Chem. Mater.* **2011**, 23, 310.

⁴⁴ Rest, C.; Kandaneli, R.; Fernandez, G. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 2543.

de hidrógeno con grupos polarizables NH, de amidas o ureas, disminuyendo significativamente la correspondiente constante de asociación. Meijer y colaboradores han demostrado este hecho evaluando el efecto que causan las cadenas de etilenglicol en el autoensamblaje de dos sistemas supramoleculares usados muy frecuentemente por su grupo de investigación; una ureidopirimidinona (UPy) y una unidad de 1,3,5-benzenotricarboxamida (BTA).⁴⁵ En el primer caso, el compuesto **12a** (Figura 11) posee un valor de K_{dim} aproximadamente 1000 veces menor que el calculado para una ureidopirimidinona sustituida con cadenas alifáticas. En cambio el compuesto **12b**, que posee un espaciador con seis unidades metilénicas, junto con el fragmento de etilenglicol, no experimenta ninguna disminución de la constante de dimerización.

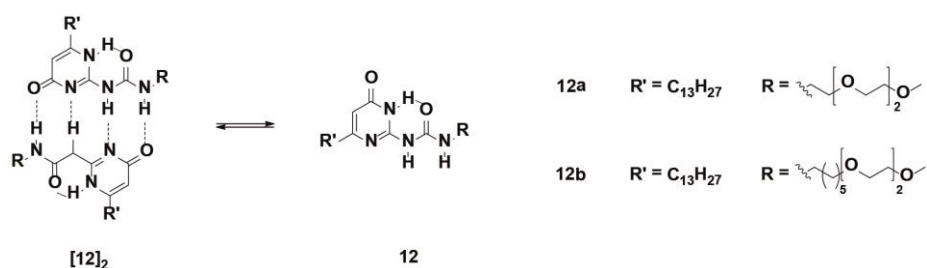


Figura 11. Equilibrio entre las formas dimérica y monomérica de las unidades de UPy **12a** y **12b** sustituidas con cadenas de etilenglicol.

En el segundo caso, la desimetrización de las unidades de BTA mediante la sustitución de una cadena alquímica por una cadena de etilenglicol provoca la pérdida total de la señal dicroica, diagnóstica de una organización helicoidal para el compuesto **13a** (Figura 12). Esto no ocurre con el sistema de BTA totalmente simétrico y equipado con cadenas parafínicas, cuya señal dicroica es de $\Delta\epsilon = 44 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Estos datos indican que el empleo de sólo una cadena de etilenglicol dificulta el empaquetamiento helicoidal, y origina una disminución significativa de la correspondiente constante de asociación.⁴⁵

⁴⁵ de Greef, T. F. A.; Nieuwenhuizen, M. M. L.; Stals, P. J. M.; Fitie, C. F. C.; Palmans, A. R. A.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. *Chem. Commun.* **2008**, 4306.

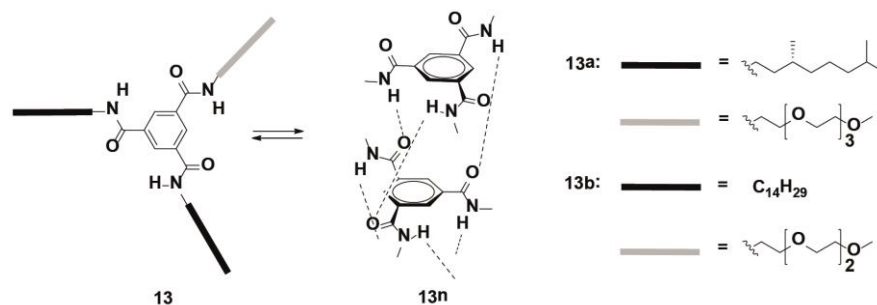


Figura 12. Estructura química de las unidades de BTU **13** y representación de la triple secuencia de enlaces de hidrógeno que origina el empaquetamiento.

En trabajos posteriores, los mismo autores demostraron que la disminución de la constante de asociación entre las unidades de UPy equipadas con cadenas de etilenglicol se debe al plegamiento que sufren dichas cadenas para formar enlaces de hidrógeno con los grupos NH polarizables.⁴⁶ En estos ejemplos, solamente la separación de los fragmentos dadores y aceptores de enlaces de hidrógeno intermoleculares y las cadenas de etilenglicol mediante segmentos parafínicos, permite la estabilización de las estructuras supramoleculares finales.^{47,48,49} Un trabajo que subraya la importancia del cuidadoso diseño de dichos espaciadores alifáticos, es el descrito para una serie de BTAs con grupos alcohol terminales que proporcionan mayor solubilidad en agua.⁵⁰ El compuesto **14** y el compuesto (*S*)-**15** difieren en el centro estereogénico de la cadena parafínica. En cambio, el compuesto **16** presenta los grupos amida metilados para evaluar la importancia de los enlaces de hidrógeno intermoleculares en la formación del agregado supramolecular (Figura 13a). Imágenes de crio-TEM de disoluciones acuosas de **14** y (*S*)-**15** revelan diferencias significativas en el autoensamblaje. En particular, **14** presenta un diámetro ligeramente más grande y una sutil variación periódica en el contraste que no es observado en (*S*)-**15**. El espectro de UV-vis de **14** en agua a 20°C muestra dos bandas de absorción diferentes a 211 nm y 226 nm (Figura 13b).

⁴⁶ de Greef, T. F. A.; Nieuwenhuizen, M. M. L.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 598.

⁴⁷ Obert, E.; Bellot, M.; Bouteiller, L.; Andrioletti, F.; Lehen-Ferrenbach, C.; Boue, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15601.

⁴⁸ Besenius, P.; Portale, G.; Bomans, P. H. H.; Janssen, H. M.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, *107*, 17888.

⁴⁹ Brizard, A.; Stuart, M.; van Bommel, K.; Friggeri, A.; de Jong, M.; van Esch, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2063.

⁵⁰ Leenders, C. M. A.; Albertazzi, L.; Mes, T.; Koenigs, M. M. E.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1963.

En el caso del análogo quiral (*S*)-**15**, sólo se observa un máximo de absorción a 192 nm, lo que indica un empaquetamiento diferente para ambos compuestos (Figura 13c). Cuando un pequeño volumen de una disolución concentrada de **14** en metanol se inyecta en agua, directamente después de la inyección, el espectro de absorción muestra un máximo a 192 nm exactamente igual que el registrado para (*S*)-**15**. Con el tiempo, sin embargo, el espectro sufre un desplazamiento hacia el rojo a través de un punto isobéptico (Figura 13d). Ese máximo a 192 nm sugiere que, inicialmente, el compuesto **14** es capaz de formar agregados columnares helicoidales que, posteriormente, se transforman en las estructuras observadas por crio-TEM (Figura 13e). Como resultado de metilar los grupos amida, el compuesto **16** no es capaz de autoensamblar en agua, ni siquiera a pesar de su naturaleza anfifílica, presentando un espectro de ultravioleta propio de la especie molecularmente disuelta. Este trabajo muestra cómo pequeñas variaciones estructurales pueden originar grandes cambios en el autoensamblaje supramolecular.

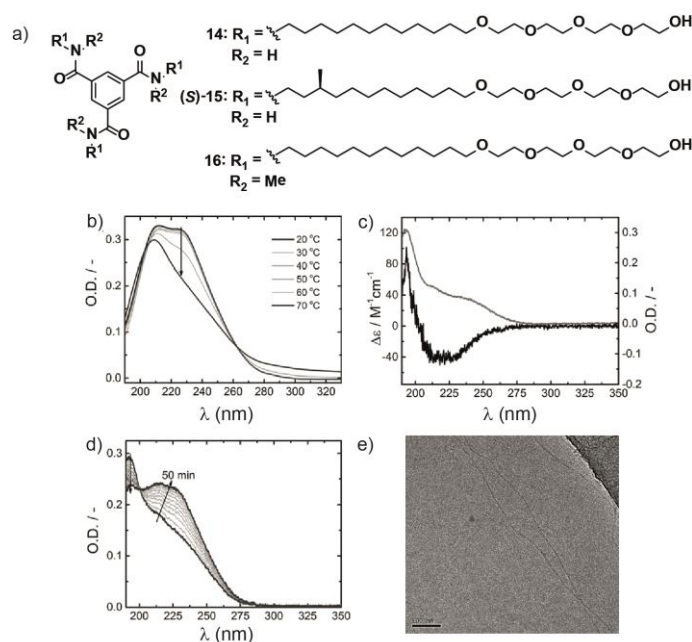


Figura 13. (a) Estructura química de las unidades de BTA **14-16**. (b) Espectros de UV-vis de **14** en agua (1×10^{-5} M) a temperaturas entre 20 y 70°C. La flecha indica la variación de absorbancia con el aumento de la temperatura. (c) Espectro de UV-vis (gris) y CD (negro) de (*S*)-**15** en agua (1×10^{-5} M). (d) Evolución del espectro de UV-vis de **14** en agua (1×10^{-5} M). La flecha indica la tendencia con el tiempo. (e). Imagen de crio-TEM de **14** en agua, donde se ven agregados fibrilares largos y estrechos.

OBJETIVOS

El objetivo general de la presente Tesis Doctoral consiste en el estudio detallado de los procesos de polimerización supramolecular de moléculas orgánicas relativamente sencillas capaces de autoensamblar formando agregados altamente organizados. La combinación de estos estudios en disolución, junto con la visualización de los agregados formados mediante diferentes técnicas de microscopía, permitirá obtener los parámetros termodinámicos que definen el proceso de agregación y, a su vez, comprobar la morfología de las estructuras supramoleculares formadas. La presencia de distintos tipos de quiralidad en estas moléculas debe dirigir su organización en estructuras supramoleculares helicoidales que permitirán llevar a cabo estudios sobre la influencia de la quiralidad molecular en la quiralidad supramolecular.

En el primer Capítulo de esta Memoria se plantea la síntesis de distintos tipos de moléculas anfífilas no iónicas con simetría C_3 , derivadas de oligofenileneitileno (OPE) y dotadas con grupos amida que permitirán el establecimiento de una red de enlaces de hidrógeno intermoleculares. Estos compuestos poseen cadenas derivadas de TEG en su periferia para favorecer su disolución en disolventes polares (Figura 14).

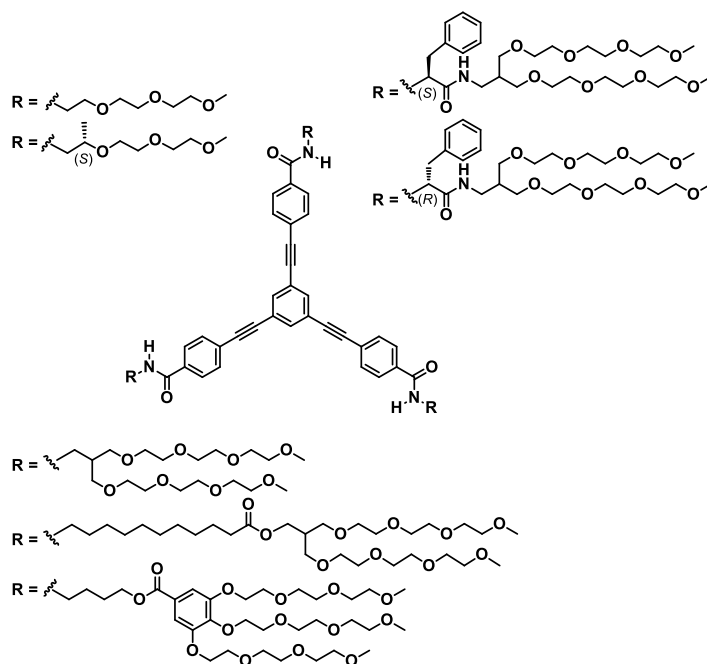


Figura 14. Estructura de los anfífilos no iónicos propuestos en el Capítulo 1.

Estas moléculas anfifílicas serán capaces de autoensamblar por medio de interacciones π - π , entre su fragmento aromático central, y de enlaces de hidrógeno que favorecerán una fuerte interacción en la dirección del crecimiento del agregado. Un propósito más ambicioso será la creación de un bolsillo solvofóbico, mediante diferentes espaciadores parafínicos, capaz de proteger los enlaces de hidrógeno de un disolvente polar y/o de las cadenas de TEG. Por otra parte, la presencia de centros estereogénicos en las cadenas periféricas de algunos de los compuestos hará posible el estudio de procesos de amplificación de quiralidad. De este modo, el Capítulo 1 se ha dividido en dos familias de moléculas que difieren en los distintos espaciadores parafínicos presentes en las cadenas periféricas. En la primera familia, el fragmento aromático central está unido directamente a las cadenas de TEG mediante un grupo amida. En la segunda familia, se estudiarán una serie de compuestos equipados con distintos espaciadores parafínicos tanto aquirales como quirales. Estos últimos permitirán llevar a cabo estudios de amplificación de quiralidad mediante experimentos de “reglas de mayoría”.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1.3.1 Anfífilos triangulares no iónicos sin espaciadores parafínicos

La estructura π conjugada de los oligofenileneinilenos (OPEs) hace que este tipo de compuestos sean excelentes candidatos para el estudio de su agregación organizada por medio de interacciones de tipo π - π . En nuestro grupo de investigación se ha descrito el autoensamblaje de un OPE de simetría C_3 con cadenas anfifílicas derivadas de trietilenglicol (compuesto **17** en Figura 15). En este compuesto se determinó el mecanismo de autoasociación en acetonitrilo (CH_3CN) mediante experimentos de UV-vis a concentración variable, obteniéndose un mecanismo isodésmico. Además, este sistema es capaz de autoensamblar formando estructuras supramoleculares cuya morfología depende de la polaridad del disolvente empleado. Así, es posible formar vesículas en acetonitrilo, redes en cloroformo o hilos en benceno.⁵¹

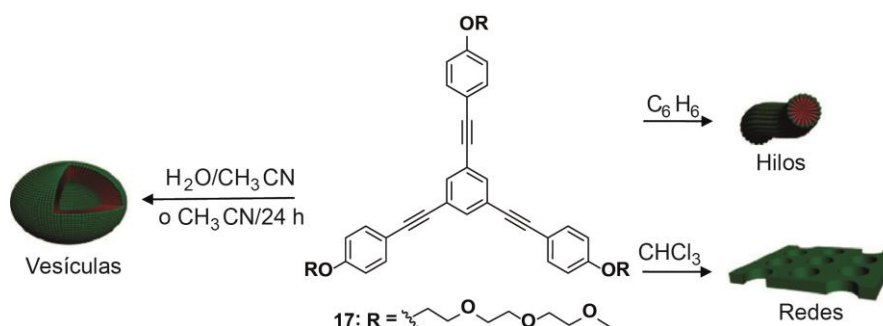


Figura 15. Estructura química del OPE anfílico **17** y mecanismo propuesto para su autoorganización en acetonitrilo, cloroformo y benceno.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, en este Capítulo se ha introducido una fuerza no covalente altamente direccional, como son los enlaces de hidrógeno, que permite una fuerte interacción en la dirección del crecimiento del agregado. Así, se ha llevado a cabo la sustitución de los grupos éter por grupos amida dando lugar a las tricarboxamidas derivadas de OPE (OPE-TAs) **18** y (*S*)-**19** que se muestran en la Figura 16. Estas OPE-TAs presentan cadenas hidrofílicas aquirales (**18**) o cadenas quirales con centros estereogénicos (*S*) ((*S*)-**19**).

⁵¹ Fernandez, G.; Garcia, F.; Sanchez, L. *Chem. Commun.* **2008**, 6567.

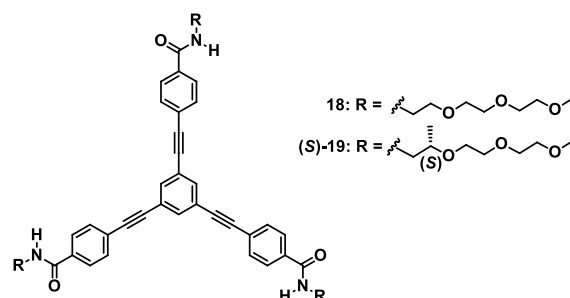


Figura 16. Estructura química de las OPE-TAs C_3 -simétricas **18** y **(S)-19**.

La unión de tres cadenas de TEG al fragmento aromático central permite realizar el estudio de su autoensamblaje tanto en disolventes polares como apolares.

Síntesis de los anfífilos triangulares sin espaciadores parafínicos

La obtención de las OPE-TAs **18** y **(S)-19** comienza con la síntesis de la cadena quiral polar **(S)-24** siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía utilizando (*S*)-2-hidroxiopropanoato de etilo como producto de partida (Esquema 1).⁵² La síntesis de las aminas **29** y **(S)-30** se ha llevado a cabo según un procedimiento anteriormente publicado.⁵³ El producto comercial etilenglicol monometil éter o el alcohol quiral **(S)-24**, por medio de una reacción de sustitución nucleófila, se transforman en un grupo tosilato (**25** y **(S)-26**) que, mediante una segunda reacción de sustitución nucleófila con azida sódica (**27** y **(S)-28**) y posterior tratamiento con trifetilfosfina en medio acuoso permite obtener las aminas **29** y **(S)-30**. La activación del ácido 4-yodobenzoico con 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) y 4,4-dimetilaminopiridina (DMAP) y su reacción con las aminas anteriores origina las yodobenzamidas **31** y **(S)-32**. El fragmento aromático central **34** se ha preparado utilizando un procedimiento sintético previamente descrito que consiste en un triple acoplamiento cruzado C-C de tipo Sonogashira catalizado por paladio entre 1,3,5-tribromobenceno y trimetilsililacetileno.⁵⁴ Finalmente, otro acoplamiento de tipo Sonogashira entre el compuesto **34** y las yodobenzamidas **31** y **(S)-32** conduce a los compuestos finales **18** y **(S)-19**.

⁵² Peterca, M.; Percec, V.; Imam, M. R.; Leowanawat, P.; Morimitsu, K.; Heiney, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14840.

⁵³ De, S.; Ramakrishnan, S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 149.

⁵⁴ Uhl, W.; Bock, H. R.; Breher, F.; Claesener, M.; Haddadpour, S.; Jasper, B.; Hepp, A. *Organometallics* **2007**, *26*, 2363.

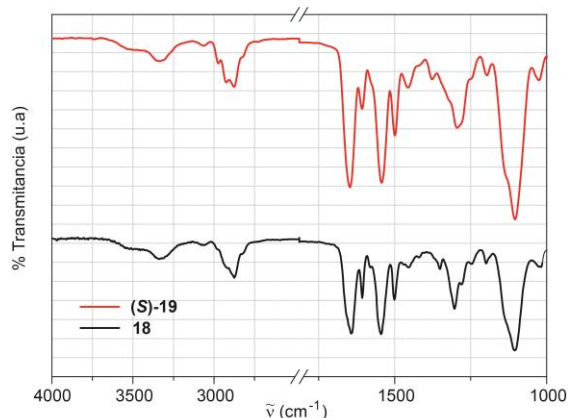


Figura 17. Espectros de FTIR parciales de las OPE-TAs anfífilas **18** y **(S)-19** a temperatura ambiente.

La estabilidad de estos enlaces $C=O \cdots H-N$ y, por tanto, la posible interacción entre las cadenas de TEG y los grupos amida se han estudiado mediante experimentos de 1H RMN a concentración variable y utilizando disolventes deuterados de distinta polaridad (cloroformo, acetonitrilo y metanol). En estos experimentos, se observa un desplazamiento a campos altos de las señales aromáticas con el aumento de la concentración, demostrando la existencia de interacciones de tipo $\pi-\pi$ (Figura 18).

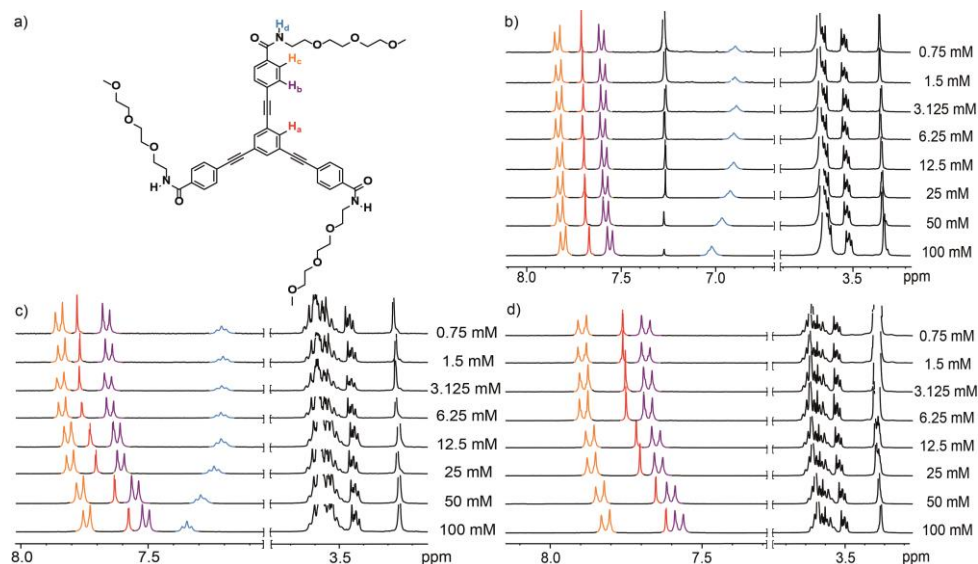


Figura 18. (a) Estructura química de la OPE-TA **18**. Espectros de 1H RMN parciales a concentración variable (300 MHz, 298 K) de **18** en $CDCl_3$ (b), CD_3CN (c) y CD_3OD (d).

Sin embargo, la señal correspondiente al protón de la amida a $\delta \sim 7.0$ sólo es visible en cloroformo deuterado (apolar) y en acetonitrilo deuterado (aprótico polar). En estos disolventes, el triplete del grupo amida se desplaza a campos más bajos con el aumento de la concentración lo que indica la autoasociación de **18** por medio de enlaces de hidrógeno entre los grupos amida. En metanol deuterado (disolvente prótico polar) la señal de la amida desaparece como consecuencia de la rotura de los enlaces de hidrógeno por el disolvente (Figura 18d). En cambio, las señales de los protones correspondientes a las cadenas de TEG no se ven afectadas al variar la concentración, posiblemente debido a una interacción despreciable de estas cadenas periféricas con los grupos amida. De esta manera, la superficie aromática del fragmento de OPE impide la formación de enlaces de hidrógeno entre los oxígenos de las cadenas de TEG y los grupos NH.

El papel ejercido en el proceso de autoensamblaje por el esqueleto aromático se ha demostrado mediante experimentos de ^1H RMN en mezclas de disolventes. En primer lugar, se ha utilizado una mezcla de CDCl_3 y CD_3OD manteniendo constante la concentración de **18**. La adición de una pequeña cantidad de CD_3OD sobre la disolución de CDCl_3 , un mal disolvente para los empaquetamientos aromáticos, hace desaparecer la señal correspondiente al grupo amida. Sin embargo, las señales aromáticas sufren un fuerte apantallamiento, indicando una mayor agregación por efecto solvofóbico (Figura 19).

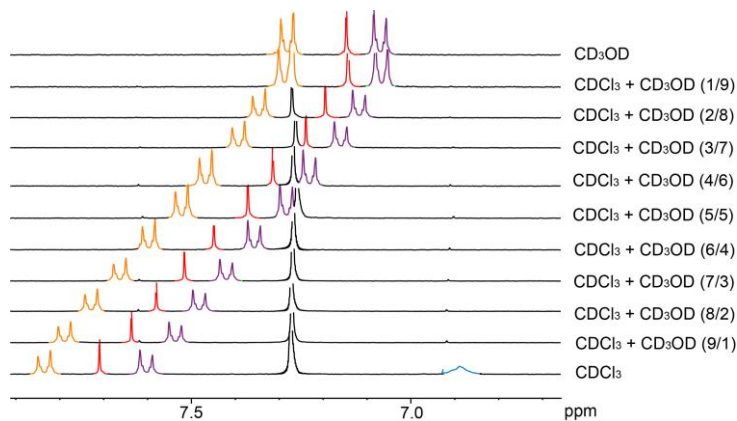


Figura 19. Espectros de ^1H RMN parciales (300 MHz, 298 K, 1 mM) de **18** en mezclas $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$.

Curiosamente, la adición de pequeñas cantidades de disolventes deuterados altamente polares como metanol o incluso agua a una disolución de **18** en acetonitrilo no rompe los enlaces de hidrógeno de los grupos amida (Figura 20). En estas condiciones, el efecto solvofóbico del CD₃CN induce un apilamiento π - π eficiente de las unidades aromáticas hidrofóbicas e impide la aproximación de las moléculas de disolvente más polar hacia los grupos amida. Por lo tanto, en estas condiciones polares, la agregación de la OPE-TA **18** se debe al conjunto de enlaces de hidrógeno intermoleculares entre los grupos amida, reforzada por el apilamiento π - π de los fragmentos aromáticos.

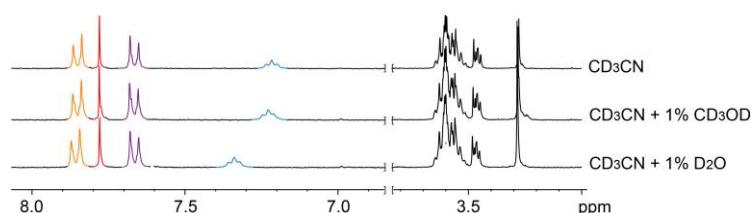


Figura 20. Espectros de ¹H RMN parciales (300 MHz, 298 K, 1 mM) de **18** en CD₃CN (arriba), CD₃CN+1% CD₃OD (centro), y CD₃CN+1% D₂O (abajo).

Para determinar el mecanismo de autoensamblaje de la tricarboxamida **18** en disolución se han realizado experimentos de UV-vis a temperatura variable utilizando un disolvente apolar como metilciclohexano (MCH). Debido a la baja solubilidad que presenta el compuesto **18** en MCH, sólo la disminución de la concentración hasta 5×10^{-6} M permite llevar a cabo estos experimentos. A elevadas temperaturas (363 K), estos espectros presentan dos bandas bien definidas centradas a 300 y 315 nm (Figura 21a). La disminución en intensidad de estas dos bandas y la aparición de un hombro a aproximadamente 340 nm es muy notable al disminuir la temperatura. Este cambio en los espectros de UV-vis al enfriar está relacionado con la agregación supramolecular. La variación en la intensidad de la banda centrada a 315 nm con la temperatura muestra una forma no sigmoideal, indicando la existencia de un mecanismo de polimerización supramolecular cooperativo (Figura 21a).⁹

Para calcular los parámetros termodinámicos que controlan este proceso de autoensamblaje, se ha llevado a cabo el análisis de estos datos aplicando el modelo propuesto por van der Schoot y Meijer para una polimerización supramolecular cooperativa.^{57,58} Este modelo de nucleación-elongación considera que un núcleo

⁵⁷ Jonkheijm, P.; van der Schoot, P.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. *Science* **2006**, *313*, 80.

activo constituido por unas pocas unidades de moléculas es capaz de elongar rápidamente hasta formar estructuras unidimensionales más grandes. Según este modelo, la formación del núcleo activo viene definida por K_a . Sólo 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 1.

$$K = \exp\left(\frac{-h_e}{RT_e^2}(T - T_e)\right) \quad \text{Ecuación 1}$$

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 2.

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

El régimen de nucleación, determinado por K_a , también se relaciona con ϕ_n , h_e y T_e por la Ecuación 3.

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

Para aplicar este modelo a los datos experimentales obtenidos es necesario normalizar la variación de la intensidad de la banda de UV-vis a 315 nm con el fin de obtener el grado de agregación ϕ_n , que se define igual a 1 si el sistema está totalmente agregado o igual a 0 si el sistema está molecularmente disuelto. En estas ecuaciones, ϕ_{sat} es el parámetro necesario para igualar el cociente ϕ_n/ϕ_{sat} a la unidad. El ajuste de los datos obtenidos para **18** permite la obtención de los valores de $h_e = -52 \text{ kJmol}^{-1}$, $T_e = 318 \text{ K}$, y $K_a = 6 \times 10^{-5}$ (Figura 21a). Teniendo en cuenta que cuanto menor sea el valor de K_a mayor es el carácter cooperativo del proceso de autoensamblaje, el valor calculado para K_a de 6×10^{-5} demuestra que el mecanismo de polimerización supramolecular del compuesto **18** es altamente cooperativo. El pequeño valor de la constante es indicativo de la dificultad que presentan estas moléculas para formar estructuras supramoleculares organizadas debido, probablemente, a la tendencia a plegarse que experimentan las cadenas de

⁵⁸ van der Schoot, P. *Theory of Supramolecular Polymerization*. En *Supramolecular Polymers* Ed. Press, C., 2005.

TEG en un medio apolar como es el MCH. Resultados similares se han obtenido utilizando una mezcla de MCH/1,2-dicloroetano 99/1 y a una concentración 1×10^{-5} M. La mayor polaridad del 1,2-dicloroetano hace aumentar el valor de la constante K_a hasta 5×10^{-4} (Figura 21b).

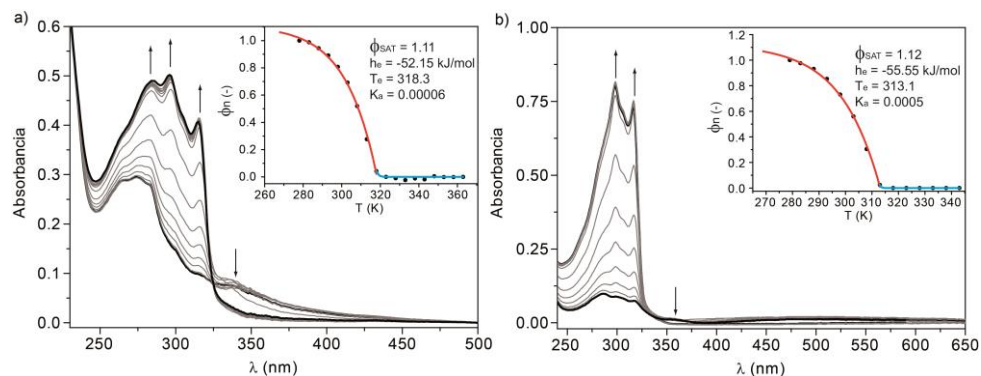


Figura 21. Experimentos de UV-vis a temperatura variable ($l=1$ cm) del compuesto **18** (a) 5×10^{-6} M en MCH y (b) 1×10^{-5} M en MCH/1,2-dicloroetano 99/1. El detalle muestra las curvas de enfriamiento desde 363 hasta 278 K en intervalos de 5 K. Las líneas roja y azul en el detalle representan el ajuste para la elongación y la nucleación, respectivamente. Las flechas indican la dirección del cambio con el aumento de la temperatura.

El mecanismo cooperativo que sigue la tricarboxamida **18** contrasta con el autoensamblaje isodésmico que experimenta el anfífilo triangular **17**. Este hecho pone de manifiesto y verifica la relevancia de los enlaces de hidrógeno para controlar los mecanismos de polimerización supramolecular.

Los ejemplos de estructuras supramoleculares helicoidales mediante enlaces de hidrógeno para moléculas anfífilas quirales son todavía escasos, siendo las BTAs el motivo estructural más utilizado.⁵⁹ En el caso de las OPE-TAs anfífilas **18** y (*S*)-**19**, la sinergia de las interacciones π - π entre las subunidades aromáticas y los enlaces de hidrógeno intermoleculares entre los grupos amida debe favorecer la formación de agregados columnares helicoidales.⁶⁰ La disposición helicoidal de la tricarboxamida quiral (*S*)-**19** se ha comprobado mediante CD en diferentes condiciones experimentales (Figura 22). Una disolución 1×10^{-4} M en acetonitrilo muestra una respuesta dicroica mucho menos intensa que la descrita en la

⁵⁹ Besenius, P.; van den Hout, K. P.; Albers, H. M. H. G.; de Greef, T. F. A.; Olijve, L. L. C.; Hermans, T. M.; de Waal, B. F. M.; Bomans, P. H. H.; Sommerdijk, N. A. J. M.; Portale, G.; Palmans, A. R. A.; van Genderen, M. H. P.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5193.

⁶⁰ García, F.; Viruela, P. M.; Matesanz, E.; Orti, E.; Sanchez, L. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7755.

bibliografía para BTAs anfifílicas.⁶¹ La respuesta dicroica de (*S*)-**19** se cancela al diluir hasta una concentración de 1×10^{-5} M. La dependencia de la señal dicroica con la concentración demuestra que esta propiedad se debe a un agregado supramolecular formado en esas condiciones y no a la quiralidad intrínseca del compuesto (*S*)-**19**. Como se ha observado en experimentos de ¹H RMN, la adición de una pequeña cantidad de agua (1%) no elimina los enlaces de hidrógeno entre los grupos amida. Sin embargo, aunque la débil respuesta dicroica también se aprecia con un 5% de agua, la adición de una cantidad superior (10%) rompe definitivamente el conjunto de enlaces de hidrógeno, originando la desagregación total de (*S*)-**19** que se traduce en la desaparición de la señal dicroica.

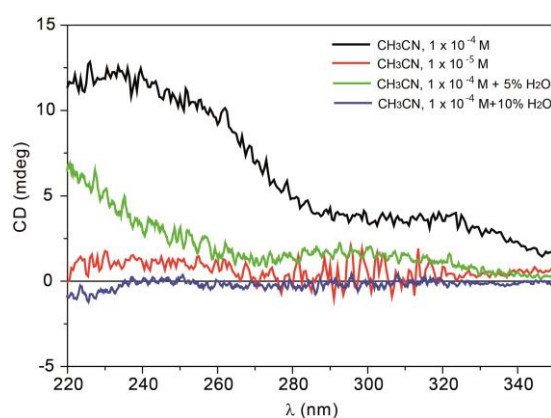


Figura 22. Espectros de CD (298 K) de la tricarboxamida quiral (*S*)-**19** en CH₃CN, CH₃CN+5% H₂O y CH₃CN+10% H₂O.

Autoensamblaje sobre superficies. Amplificación de quiralidad.

Una vez estudiada la capacidad de estas moléculas para autoensamblar en disolución, se ha evaluado la morfología de los agregados formados mediante SEM. La difusión lenta de vapores de MCH en una disolución de **18** en acetonitrilo permite crear estructuras supramoleculares organizadas. La suspensión de **18** originada mediante esta técnica y depositada sobre vidrio da lugar a fibras fuertemente apiladas y organizadas en estructuras con forma de cintas (Figura 23). Estas cintas se forman gracias a las interacciones π - π entre los anillos aromáticos que inducen la formación de agregados monodimensionales capaces de propagarse a lo largo de una dirección a través de los enlaces de hidrógeno. Además, la

⁶¹ de Greef, T. F. A.; Nieuwenhuizen, M. M. L.; Stals, P. J. M.; Fitie, C. F. C.; Palmans, A. R. A.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. *Chem. Commun.* **2008**, 4306.

interdigitación de las cadenas periféricas posibilita la obtención de estructuras bidimensionales. Por el contrario, al igual que ocurre con otras moléculas quirales,^{62,63} las imágenes de SEM del compuesto (*S*)-**19** no muestran ninguna estructura supramolecular organizada en esas condiciones debido, probablemente, a la interdigitación menos eficaz entre las cadenas periféricas quirales. Sorprendentemente, la situación cambia cuando coensamblan el compuesto quiral (*S*)-**19** con el compuesto aquiral **18**, en una proporción 1/9, mediante un experimento de “sargentos y soldados”. Las imágenes de SEM de la mezcla de ambos anfífilos muestran tiras retorcidas (Figura 23b). El centro estereogénico presente en las cadenas periféricas de un 10% de “sargentos” (*S*)-**19** transfiere la información quiral al 90% de “soldados” **18** mediante la contribución conjunta de apilamientos π - π entre las unidades aromáticas y las interacciones de los enlaces de hidrógeno entre los grupos amida, provocando un fenómeno de amplificación de quiralidad que conduce a la obtención de estructuras helicoidales.

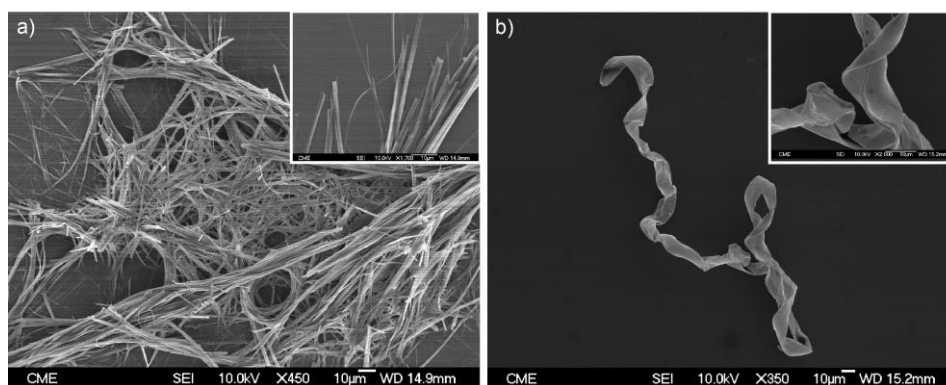


Figura 23. Imágenes de SEM (298 K, 1×10^{-4} M, THF/MCH) de las estructuras con forma de cinta formadas mediante el autoensamblaje de **18** (a) y de tiras retorcidas como resultado de la mezcla 9/1 de **18** y (*S*)-**19** (b).

Estos resultados ponen de manifiesto que, a pesar de la débil respuesta dicroica en disolución, es posible llevar a cabo un experimento de “sargentos y soldados” sobre superficies demostrando un fenómeno de amplificación de quiralidad capaz de transformar cintas rectas en tiras retorcidas.

⁶² Ajayaghosh, A.; Varghese, R.; Mahesh, S.; Praveen, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7729.

⁶³ Aparicio, F.; Vicente, F.; Sanchez, L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8356.

1.3.2. Anfífilos triangulares no iónicos con espaciadores parafínicos de diferente naturaleza

En esta segunda parte de la discusión de resultados del presente Capítulo se estudia el autoensamblaje de una serie de moléculas triangulares no iónicas, basadas en el mismo motivo estructural que las anteriores, pero con un mayor número de cadenas periféricas polares con el fin de conseguir su solubilidad en un medio acuoso. Para proteger los enlaces de hidrógeno de un disolvente polar mediante la creación de un bolsillo solvofóbico se ha dotado a este grupo de moléculas de diferentes espaciadores parafínicos (Figura 24).

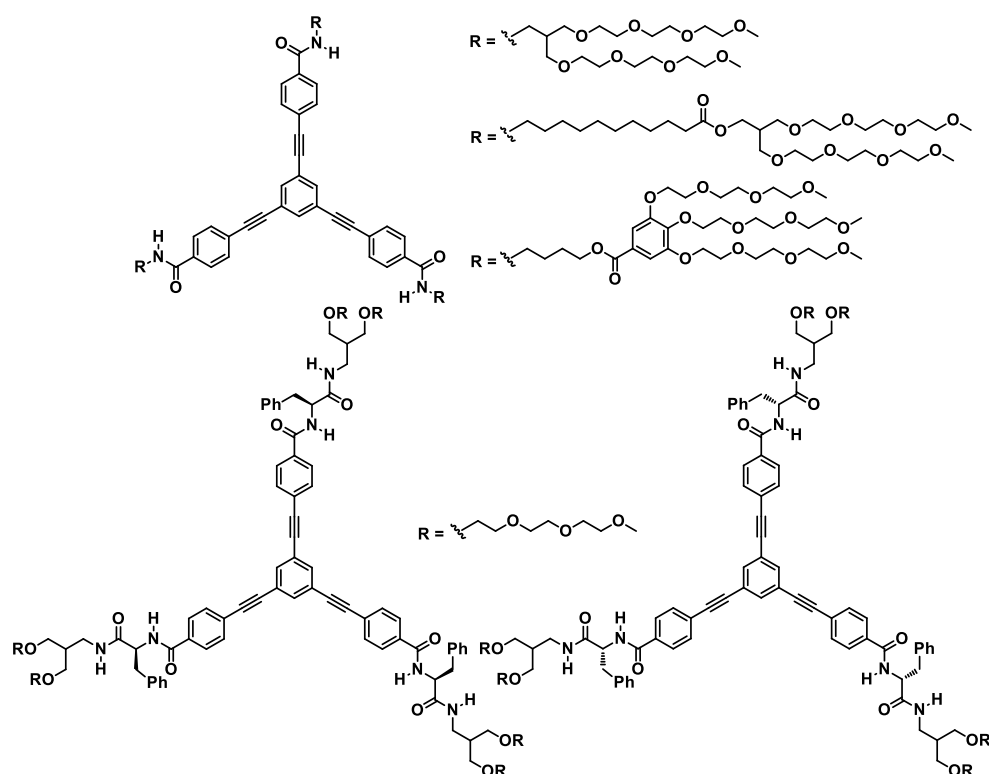


Figura 24. Estructura química de las OPE-TAs con diferentes espaciadores parafínicos aquirales de distinta longitud y quirales derivados de *L*- y *D*-*Phe* presentadas en este apartado.

De este modo, en este apartado se estudian dos grupos de moléculas atendiendo a la diferente naturaleza de los espaciadores que se describen en cada uno de ellos. La primera serie de compuestos presenta tres tipos de espaciadores aquirales de diferente longitud. En cambio, el segundo grupo posee espaciadores quirales

derivados de *L*- y *D*-fenilalanina y un mayor número de grupos amida, lo que modifica el balance de fuerzas no covalentes. La presencia de centros estereogénicos en estos espaciadores hace posible llevar a cabo estudios de amplificación de quiralidad producidos por el coensamblaje de los dos enantiómeros (Figura 24).

Anfífilos triangulares con espaciadores parafínicos aquirales

En este apartado se describe, en primer lugar, la síntesis de tres OPE-TAs decoradas con un mayor número de cadenas periféricas polares que **18** y (*S*)-**19** para permitir su disolución en agua. Además, para aislar los grupos amida y así proteger los enlaces de hidrógeno, estas moléculas presentan espaciadores parafínicos aquirales de diferente longitud y tamaño, dando lugar a las tricarboxamidas **35**, **36** y **37** (Figura 25). Estas diferencias permiten evaluar la eficacia de los distintos bolsillos solvofóbicos así como la influencia que ejercen pequeñas variaciones estructurales en el proceso de agregación.

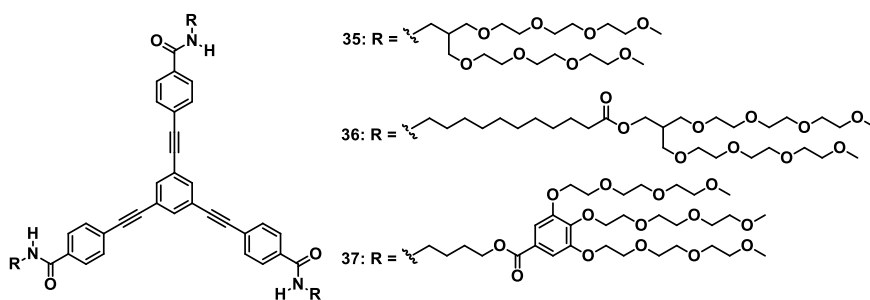


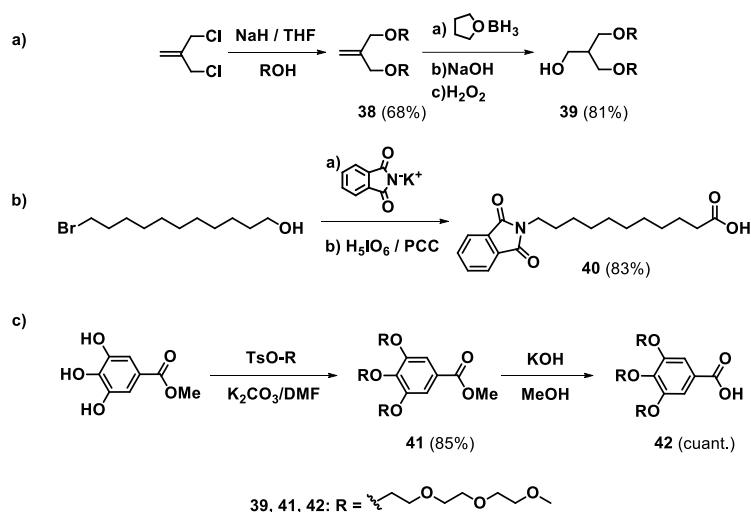
Figura 25. Estructura química de las OPE-TAs **35**, **36** y **37**.

Síntesis de los anfífilos triangulares con espaciadores parafínicos aquirales

La obtención de las OPE-TAs **35-37** requiere de una secuencia sintética en varias etapas. La primera de ellas consiste en la obtención del alcohol de cadenas dendríticas polares **39**, siguiendo un procedimiento anteriormente publicado (Esquema 2a).⁶⁴ A partir de 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno y por una doble sustitución nucleófila con trietilenglicolmonometil éter en presencia de hidruro sódico como base, se obtiene el compuesto **38**. Una hidroboración, seguida de oxidación con agua oxigenada del doble enlace conduce al alcohol **39**. Para la síntesis del sustrato con el espaciador parafínico más largo, en primer lugar, es

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

necesaria la obtención del ácido **40**,⁶⁵ mediante una sustitución nucleófila entre 11-bromo-1-undecanol y ftalimida potásica y posterior tratamiento con ácido peryódico y clorocromato de piridinio (PCC) (Esquema 2b). La síntesis del derivado de ácido gálico **42** se lleva a cabo siguiendo un procedimiento previamente publicado en la bibliografía.⁶⁶ A partir del reactivo comercial 3,4,5-trihidroxibenzoato de metilo y por una triple sustitución nucleófila con trietilenglicolmonometil éter previamente tosilado, en presencia de carbonato potásico como base, se obtiene el compuesto **41**. La hidrólisis en medio básico de **41** permite obtener el ácido **42** de manera cuantitativa (Esquema 2c).



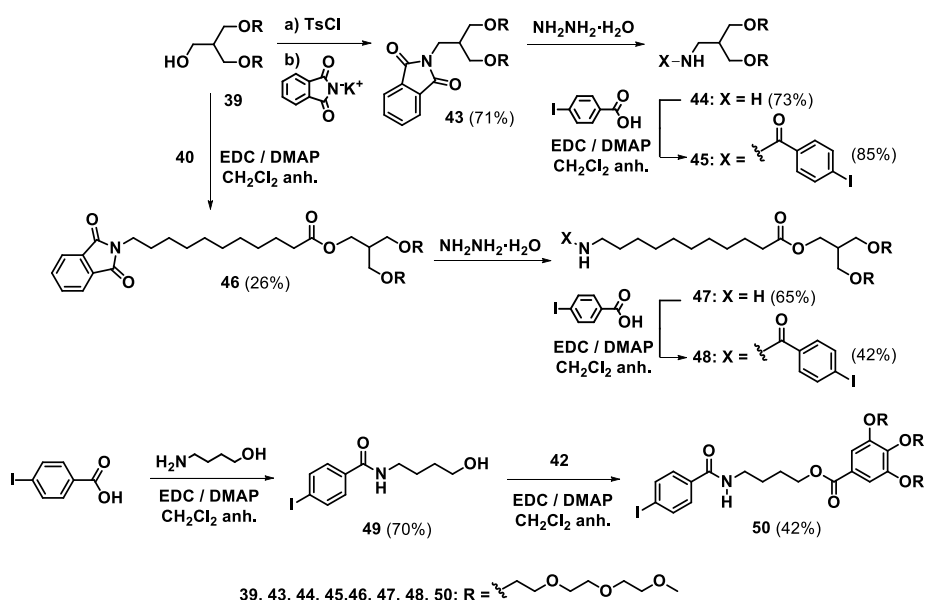
Esquema 2. Síntesis de los compuestos **39** (a), **40** (b) y **42** (c).

La síntesis de las aminas **44** y **47** se lleva a cabo partiendo del alcohol **39** (Esquema 3). La transformación de dicho alcohol en un grupo tosilato, por medio de una reacción de sustitución nucleófila, seguida de una segunda reacción de sustitución nucleófila con ftalimida potásica (**43**), y posterior tratamiento con hidrato de hidrazina permite obtener la amina **44**. La amina **47** se obtiene siguiendo un procedimiento análogo al de **44**, previa esterificación entre el alcohol **39** y el ácido carboxílico **40**. La reacción de las aminas **44** y **47** con ácido 4-yodobenzoico da lugar a los correspondientes yododerivados **45** y **48**, respectivamente. Por otro lado, la activación del ácido 4-yodobenzoico con EDC y DMAP y su reacción con el reactivo comercial 4-amino-1-butanol permiten

⁶⁵ Wada, M.; Nakai, H.; Sato, Y.; Hatanaka, Y.; Kanaoka, Y. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2691.

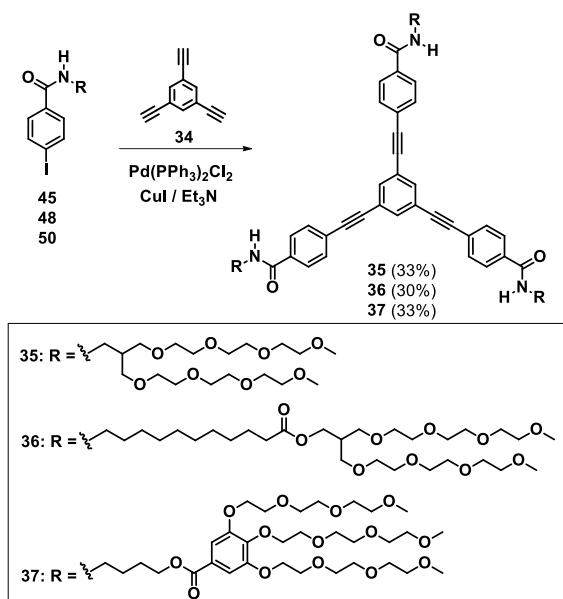
⁶⁶ Molla, M. R.; Das, A.; Ghosh, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8934.

obtener la yodobenzamida **49**. Una posterior reacción de esterificación entre el alcohol **49** y el ácido **42** origina la 4-yodobenzamida **50**.



Esquema 3. Síntesis de las 4-yodobenzamidas **45**, **48** y **50**.

Por último, un triple acoplamiento cruzado C-C de tipo Sonogashira catalizado por paladio entre las yodobenzamidas **45**, **48** y **50** y el fragmento aromático central **34**⁵⁴ permite la obtención de las OPE-TAs anfífilas **35**, **36** y **37**, respectivamente (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de las OPE-TAs anfífilas con espaciadores aquirales **35**, **36** y **37**.

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

Autoensamblaje de las OPE-TAs anfífilas con espaciadores aquirales

Las bandas de tensión N-H y amida I y deformación amida II en torno a 3345, 1650 y 1540 cm^{-1} , aproximadamente, observadas en los espectros de FTIR de los compuestos **35-37**, son una primera indicación de la formación de enlaces de hidrógeno establecidos entre los grupos amida (Figura 26).⁵⁵ Estos valores son ligeramente más altos que los obtenidos para las OPE-TAs **18** y (*S*)-**19**, lo que indica un menor grado de organización helicoidal.

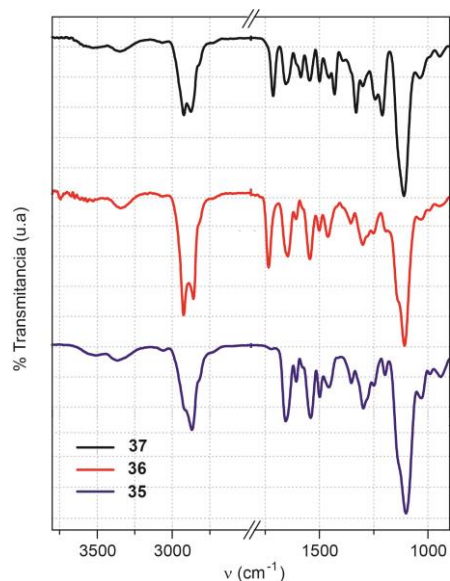


Figura 26. Espectros de FTIR parciales de las OPE-TAs anfífilas **35-37** a temperatura ambiente.

De igual manera que en el caso de las OPE-TAs **18** y (*S*)-**19**, la capacidad para autoensamblar de los compuestos **35-37** se ha evaluado, en primer lugar, mediante experimentos de ^1H RMN a concentración variable usando CD_3CN como disolvente. El apantallamiento de las señales de los protones aromáticos y el desapantallamiento de las señales correspondientes a los grupos amida indican la existencia de agregados por medio de interacciones π - π y de enlaces de hidrógeno respectivamente. A modo de ejemplo se muestran los espectros de ^1H RMN del compuesto **35** a distintas concentraciones (Figura 27).

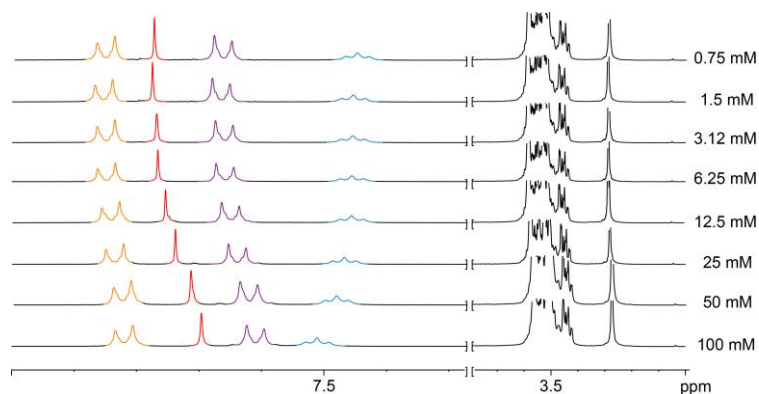


Figura 27. Espectro de ^1H RMN parcial (300 MHz, 298 K) de **35** en CD_3CN a distintas concentraciones.

Sin embargo, la tarea más ambiciosa de este apartado es la obtención de agregados estables en disolución acuosa. La presencia en **35** y **37** de varias cadenas derivadas de TEG hace posible su disolución en agua. Desafortunadamente, esto no ocurre para el compuesto **36**, en el que el gran contenido hidrofóbico que presenta su espaciador parafínico impide su disolución en un medio acuoso incluso a bajas concentraciones.

Para evaluar la estabilidad de los enlaces de hidrógeno formados en los compuestos **35** y **37**, se han llevado a cabo experimentos de ^1H RMN para estas tricarboxamidas en mezclas de acetonitrilo y agua deuterados. La adición de cantidades crecientes de D_2O origina como resultado el apantallamiento de las señales aromáticas, diagnóstico de un empaquetamiento π - π eficiente entre los fragmentos de OPE por efecto solvofóbico. Al mismo tiempo, a un bajo porcentaje de agua añadida, es posible detectar el triplete correspondiente al protón del grupo amida que finalmente desaparece debido al rápido intercambio entre dicho hidrógeno y el deuterio del disolvente (Figura 28).

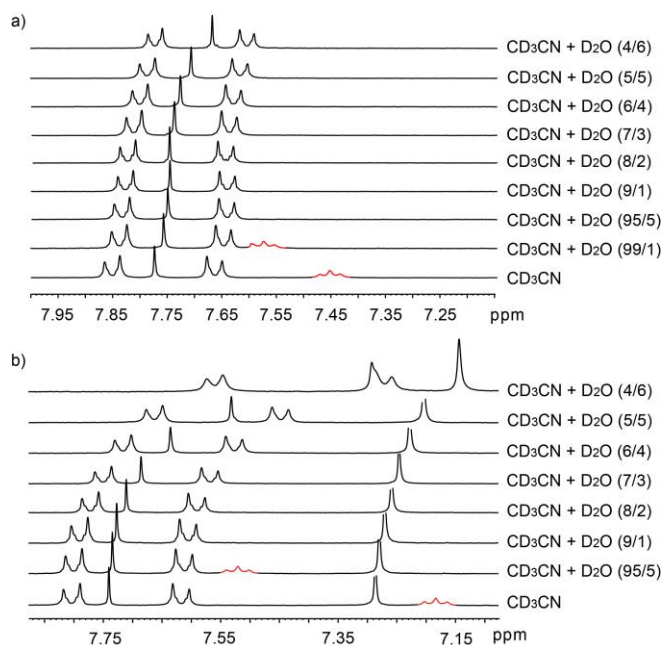


Figura 28. Espectros de ^1H RMN parciales (300 MHz, 298 K, 2 mM) de **35** (a) y **37** (b) en mezclas $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$.

Curiosamente, la cantidad de agua añadida necesaria para romper los enlaces de hidrógeno es cinco veces mayor para la tricarboxamida **37** (5%) que para **35**, o que para la OPE-TA **18** descrita en el apartado anterior (Figura 28b). El mayor tamaño del espaciador parafínico, que separa los grupos amida de las cadenas polares de TEG en la tricarboxamida **37**, permite la creación de un bolsillo solvofóbico de mayor eficacia. Estos datos demuestran que pequeñas variaciones en los espaciadores parafínicos de estas OPE-TAs anfífilas, condicionan fuertemente la capacidad del bolsillo solvofóbico diseñado para proteger los enlaces de hidrógeno en un medio acuoso.

Desafortunadamente, no ha sido posible llevar a cabo medidas a temperatura variable para determinar el mecanismo de autoensamblaje de los compuestos **35** y **37** en agua. El aumento de la temperatura por encima de 40°C provoca la aparición de turbidez en la disolución. La presencia de esta turbidez se pone de manifiesto cuando la temperatura de estudio se encuentra por encima de la mayor temperatura crítica de disolución (LCST) en medio acuoso. Esto deriva en la deshidratación de las cadenas polares generando ensamblajes supramoleculares de menor solubilidad en agua.

Para resolver este inconveniente y cuantificar la estabilidad de los agregados formados a partir del autoensamblaje de **35** y **37**, se ha utilizado un modelo dependiente del disolvente en el cual la formación de un polímero supramolecular se describe en función de la relación entre un “buen” disolvente (en el que el monómero se encuentra molecularmente disuelto) y un “mal” disolvente (en el que se favorece el autoensamblaje supramolecular). En este nuevo modelo descrito por de Greef, Meijer y colaboradores,⁶⁷ el proceso de autoensamblaje se describe como una secuencia de equilibrios de asociaciones monoméricas, definidos por una constante de equilibrio K_e . En el caso de un crecimiento cooperativo, la adición de monómero en el régimen de nucleación viene descrita por una constante de equilibrio K_n y el parámetro $\sigma < 1$, que expresa el grado de cooperatividad (Ecuación 4).

$$\sigma = K_n/K_e$$

Ecuación 4

⁶⁷ Korevaar, P. A.; Schaefer, C.; de Greef, T. F. A.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13482.

En una polimerización supramolecular isodésmica, $K_n = K_e$ y, por tanto, $\sigma = 1$. La constante de equilibrio K_e viene definida por la Ecuación 5, donde $\Delta G^{0'}$ es la energía libre de Gibbs asociada a la adición de cada monómero.

$$K_e = e^{-\Delta G^{0'}/RT} \quad \text{Ecuación 5}$$

Este modelo supone que esa energía libre depende linealmente de la fracción molar del “buen” disolvente (f) según la Ecuación 6, donde ΔG^0 es la energía libre de Gibbs relacionada con la asociación de cada monómero en el disolvente “malo” puro y el parámetro m caracteriza la capacidad del “buen” disolvente para asociarse con el monómero, desestabilizando el polímero supramolecular.

$$\Delta G^{0'} = \Delta G^0 + mf \quad \text{Ecuación 6}$$

Gracias a este nuevo modelo es posible llevar a cabo un análisis detallado de la polimerización supramolecular de los compuestos descritos en este apartado. Los espectros de UV-vis obtenidos para los compuestos **35** y **37** muestran una banda ancha con un máximo de absorción a 304 nm para disoluciones 1×10^{-4} M en agua. Cuando el disolvente empleado es acetonitrilo, se aprecian dos máximos bien definidos a 298 y 315 nm que siguen un patrón típico de la especie molecularmente disuelta. La adición de pequeñas cantidades de acetonitrilo a disoluciones acuosas de **35** o **37**, manteniendo constante la concentración total (1×10^{-4} M), transforma la banda a 304 nm en las dos bandas a 298 y 315 nm (Figura 29a y c). Esta conversión implica la disociación de los agregados formados en disolución acuosa por **35** y **37** al ir aumentando la proporción de acetonitrilo añadido. La representación del grado de agregación (α_{agr}) a 315 nm en función de la fracción en volumen de acetonitrilo, da lugar a curvas sigmoideas características de un mecanismo isodésmico (Figura 29b y d).

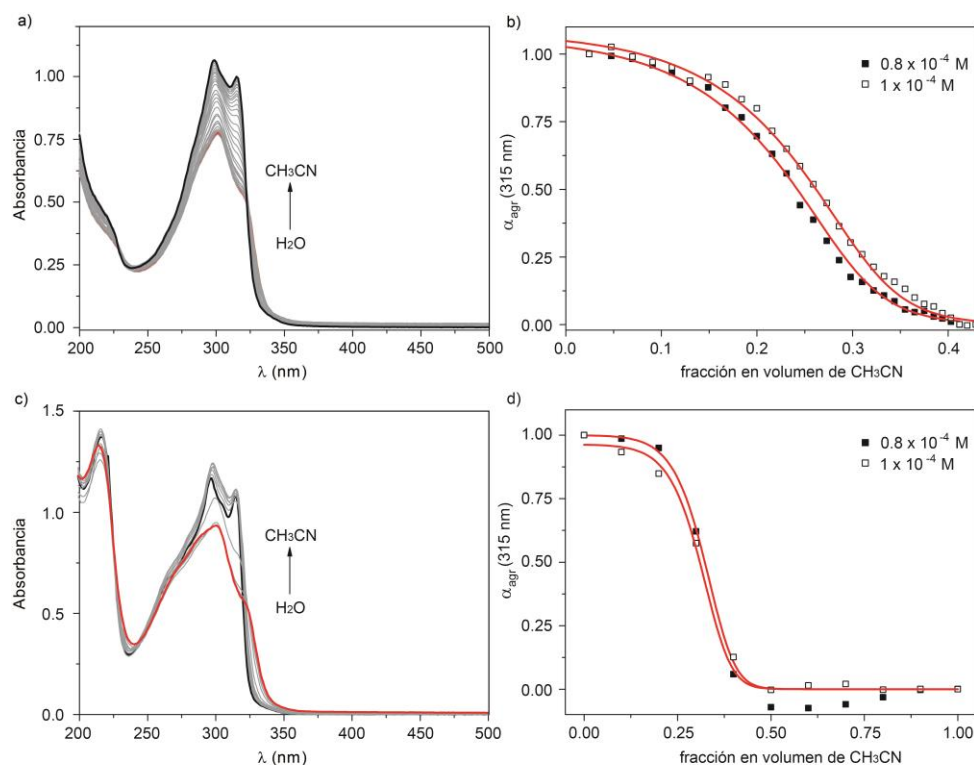


Figura 29. Espectros de UV-vis (298 K, 1×10^{-4} M, $l=1\text{mm}$) de **35** (a) y **37** (c) obtenidos en mezclas $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ y variación de la fracción molar de agregado de **35** (b) y **37** (d) a 315 nm frente a la fracción en volumen de CH_3CN . Las líneas rojas en (b) y (d) corresponden al ajuste para distintas concentraciones según el modelo de de Greef y Meijer.

El análisis global de estas curvas a diferentes concentraciones mediante el modelo descrito anteriormente permite obtener ΔG^0 , m y σ . Aplicando las Ecuaciones 4, 5 y 6 es posible calcular el resto de parámetros termodinámicos, recogidos en la Tabla 1.

Tabla 1. Parámetros termodinámicos calculados para **35** y **37** en mezclas $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (298 K). $\Delta G^{0'}$ está calculado para un valor de $f = 0.05$.

Comp.	ΔG^0 (kJmol^{-1})	m (kJmol^{-1})	σ	$\Delta G^{0'}$ (kJmol^{-1})	K_e	K_n
35	-31.26	29.76	0.10	-29.77	1.6×10^5	1.4×10^4
37	-36.79	39.79	0.31	-34.80	1.3×10^6	4.0×10^5

El empleo de agua como disolvente rompe la interacción por medio de enlaces de hidrógeno entre los grupos amida de las OPE-TAs **35** y **37** pero favorece un mayor apilamiento π de las unidades aromáticas mediante un efecto solvofóbico. A pesar de que ambos anfífilos poseen el mismo fragmento aromático central, ΔG^0 es alrededor de 5 kJmol^{-1} mayor para **37** que para **35**, así como el parámetro m , 10 kJmol^{-1} mayor también para el compuesto **37**. Estos valores revelan que la adición de acetonitrilo causa un mayor efecto desestabilizante para la tricarboxamida con un espaciador parafínico mayor. Debido al mayor carácter hidrofóbico de este espaciador, el “buen” codisolvente empleado en este caso (CH_3CN) interactúa más fácilmente con las moléculas de **37** debilitando su proceso de autoensamblaje.

Desafortunadamente, la escasa solubilidad del compuesto **36** en disolución acuosa impide aplicar este modelo para poder calcular los parámetros termodinámicos que definen su autoensamblaje.

Los estudios del autoensamblaje de los compuestos **35** y **37** se han completado con medidas de dispersión dinámica de luz (DLS). Estas medidas permiten determinar el tamaño de las partículas presentes en disolución. En la Figura 30 se muestran distribuciones anchas de agregados centradas a unos valores de radio hidrodinámico (R_H) de ~ 90 y 110 nm para disoluciones $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ de **35** y **37** en agua, respectivamente. Esta amplia distribución de R_H implica un alto grado de polidispersidad, una característica típica de una polimerización supramolecular isodésmica.⁹

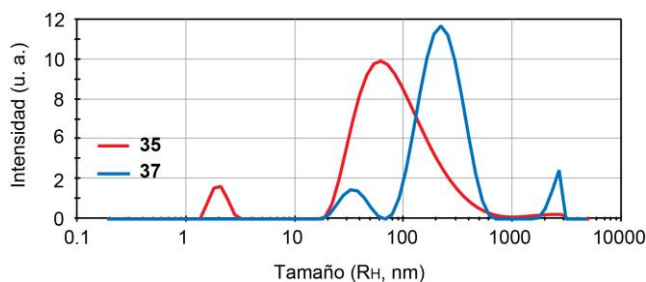


Figura 30. Distribución del radio hidrodinámico de los agregados de **35** (rojo) y **37** (azul) (298 K, $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ en H_2O).

En este trabajo se demuestra la influencia que ejercen pequeñas variaciones estructurales en el proceso de agregación. La separación de los grupos amida y las cadenas periféricas polares por medio de un espaciador parafínico permite la creación de un bolsillo solvofóbico capaz de proteger los enlaces de hidrógeno en un medio polar. El empleo de agua como disolvente rompe la interacción por medio de enlaces de hidrógeno entre los grupos amida pero facilita la agregación por efecto solvofóbico. La pérdida de la direccionalidad que proporcionan los enlaces $C=O \cdots N-H$ se traduce en una polimerización supramolecular isodésmica.⁶⁸

⁶⁸ Kulkarni, C.; Balasubramanian, S.; George, S. J. *ChemPhysChem* **2013**, *14*, 661.

Anfífilos triangulares con espaciadores parafínicos quirales

En esta última parte del Capítulo 1 se plantea la utilización de un espaciador parafínico derivado del aminoácido fenilalanina. De este modo, junto con la incorporación de tres enlaces de hidrógeno adicionales que pueden participar en la agregación de estos sistemas, se dota a la molécula de tres centros estereogénicos. Así, se han sintetizado las OPE-TAs anfifílicas (**S**)-**51** y (**R**)-**52** (Figura 31). La presencia de estos centros estereogénicos (*S*) y (*R*) en estos espaciadores hace posible llevar a cabo estudios de amplificación de quiralidad mediante experimentos de “reglas de mayoría”.

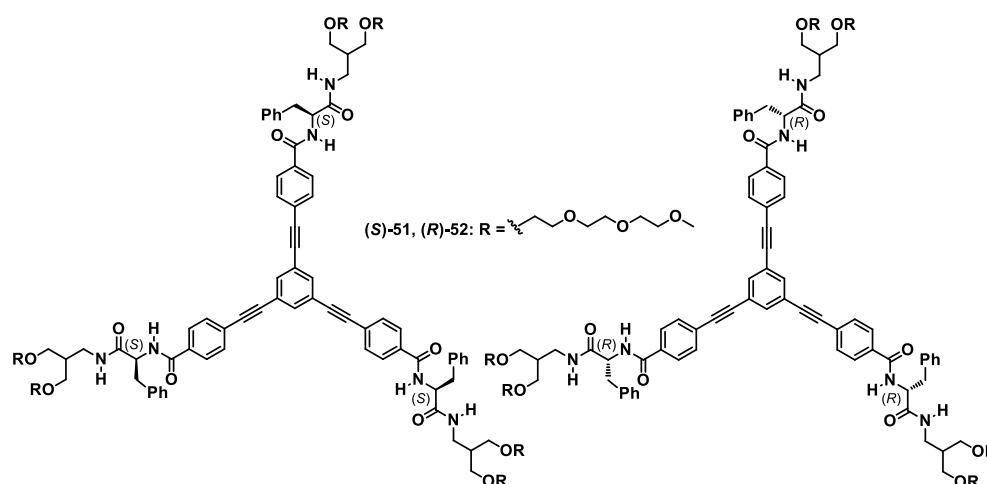
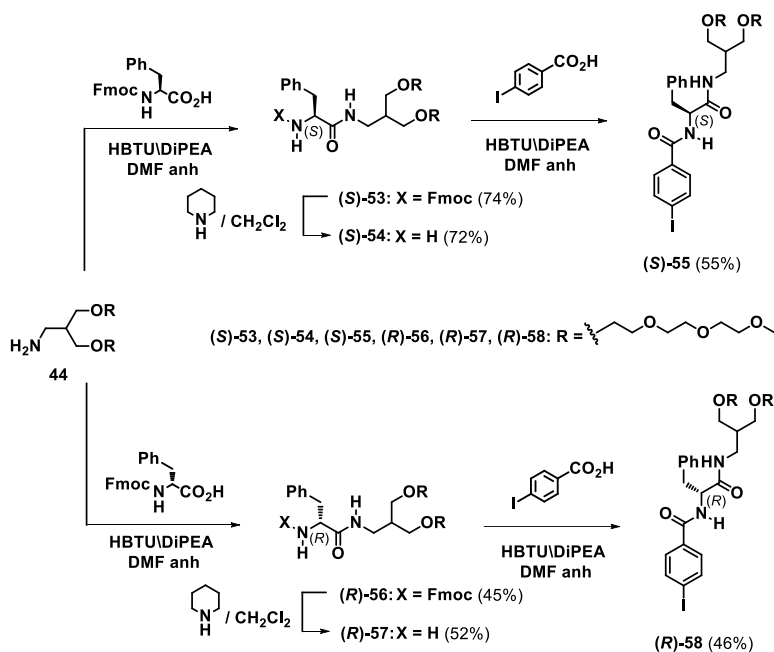


Figura 31. Estructura química de las OPE-TAs (**S**)-**51** y (**R**)-**52** descritas en el presente apartado.

Síntesis de los anfífilos triangulares con espaciadores parafínicos quirales

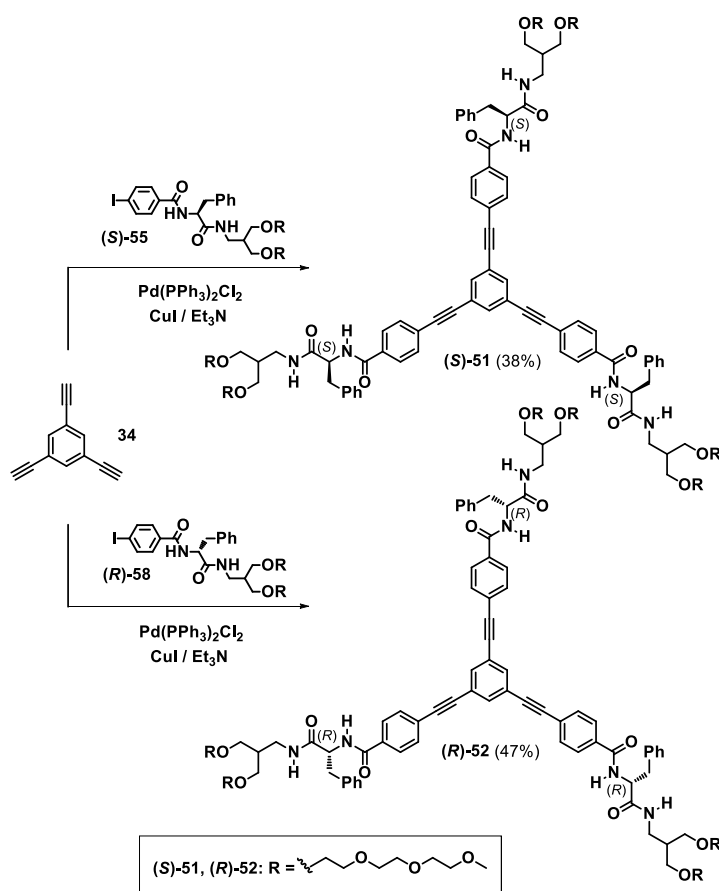
La síntesis de los compuestos (**S**)-**51** y (**R**)-**52** comienza con la obtención de las cadenas periféricas (Esquema 5). En primer lugar, utilizando la amina **44**, descrita en el apartado anterior y mediante una reacción de adición-eliminación con los aminoácidos *L*- y *D*-fenilalanina protegidos con grupos Fmoc, se obtienen los compuestos (**S**)-**53** y (**R**)-**56**. La desprotección del grupo Fmoc con piperidina en diclorometano da lugar a las correspondientes aminas (**S**)-**54** y (**R**)-**57** que por reacción con ácido 4-yodobenzoico en presencia de hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) originan las yodobenzamidas (**S**)-**55** y (**R**)-**58**, respectivamente.



Esquema 5. Síntesis de las 4-yodobenzamidas (S)-55 y (R)-58.

Por último, un triple acoplamiento cruzado C-C de tipo Sonogashira catalizado por paladio entre el fragmento aromático central **34**⁵⁴ y las yodobenzamidas (S)-55 y (R)-58 proporciona las OPE-TAs anfifílicas (S)-51 y (R)-52, respectivamente (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).



Esquema 6. Síntesis de las OPE-TAs con espaciadores parafínicos quirales (*S*)-51 y (*R*)-52.

Autoensamblaje de las OPE-TAs anfílicas con espaciadores quirales

La presencia de seis grupos amida en estas OPE-TAs provoca una fuerte tendencia para formar múltiples enlaces de hidrógeno. La primera evidencia de ello se recoge en los espectros de FTIR de (*S*)-51 y (*R*)-52 (Figura 32). Las bandas de tensión N-H y amida I y deformación amida II aparecen a valores de número de onda mucho más bajos que para las tricarboxamidas anteriores (3287, 1632 y 1532 cm^{-1} , respectivamente). Estos datos corroboran la participación de los grupos amida en la formación de enlaces de hidrógeno⁵⁵ y, además, implican que estas tricarboxamidas presentan un mayor grado de organización helicoidal.

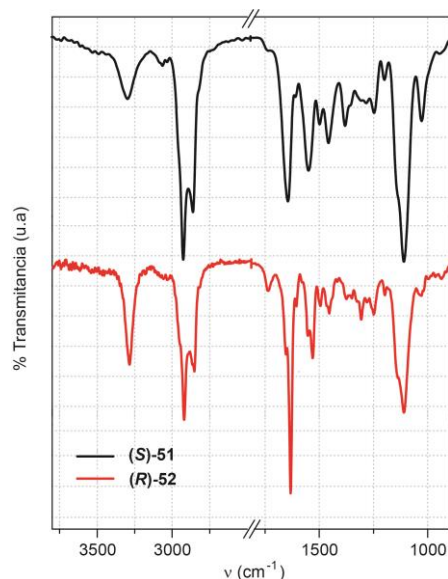


Figura 32. Espectros de FTIR parciales de las tricarboxamidas (*S*)-51 y (*R*)-52 a temperatura ambiente.

La capacidad de estas OPE-TAs para formar enlaces de hidrógeno estables en disolución entre los grupos amida se ha evaluado, en primer lugar, mediante experimentos de ¹H RMN a concentración variable usando CHCl₃ como disolvente (Figura 33a). El aumento de la concentración resulta en el apantallamiento de las señales de los protones aromáticos y el desapantallamiento de las señales correspondientes a los grupos amida. Estos cambios indican la existencia de agregados por medio de enlaces de hidrógeno así como de interacciones π-π. La capacidad que poseen estos compuestos para formar geles en acetonitrilo a una concentración superior a 20 mM, impide llevar a cabo estudios a concentración variable en este disolvente. Por este motivo se han registrado espectros en CD₃CN a distintas temperaturas y a menor concentración (Figura 33b). Estos experimentos confirman la interacción supramolecular de estas OPE-TAs por medio de enlaces de hidrógeno.

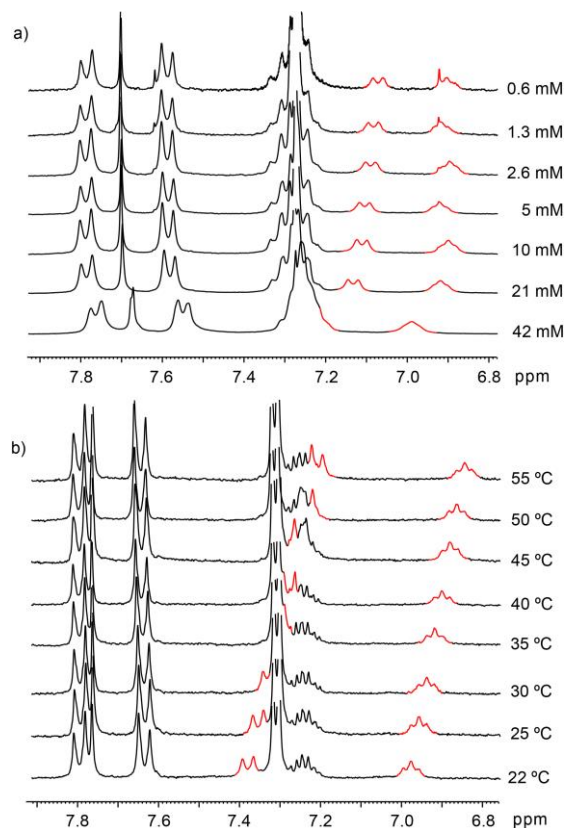


Figura 33. Espectros de ^1H RMN parciales (300 MHz) de (*S*)-**51** a concentración variable en CDCl_3 a 298 K (a) y a temperatura variable en CD_3CN 2 mM (b).

En este caso, la adición de un 1% de D_2O a una disolución de (*S*)-**51** en CD_3CN a una concentración 2 mM, mantiene la formación de los enlaces de hidrógeno entre los grupos amida. Desafortunadamente, esto no ocurre cuando se aumenta la cantidad de D_2O hasta un 5% (Figura 34).

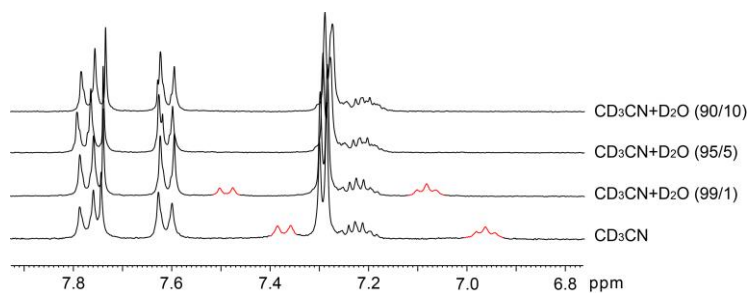


Figura 34. Espectros de ^1H RMN parciales (300 MHz, 298 K, 2 mM) de (*S*)-**51** en mezclas $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$.

A pesar de poseer un mayor número de grupos amida, la eficacia del bolsillo solvofóbico, capaz de mantener los enlaces de hidrógeno en estas OPE-TAs, es menor que para el compuesto **37**.

La presencia de los enlaces de hidrógeno formados entre los grupos amida, junto con el empaquetamiento π de los núcleos aromáticos en (*S*)-**51** y (*R*)-**52**, es indicativo de la obtención de agregados columnares helicoidales.⁶⁹ La formación de estas estructuras se ha estudiado empleando microscopía de barrido electrónico (SEM), mediante la difusión lenta de vapores de hexano sobre una disolución de (*S*)-**51** y (*R*)-**52** en CHCl_3 , y a una concentración de 1×10^{-4} M. Las suspensiones de (*S*)-**51** y (*R*)-**52**, obtenidas por medio de esta técnica y depositadas sobre vidrio, dan lugar a estructuras supramoleculares fibrilares tal y como se muestra en la Figura 35. En estas imágenes se aprecia la formación de haces de fibras que se agrupan originando agregados retorcidos.

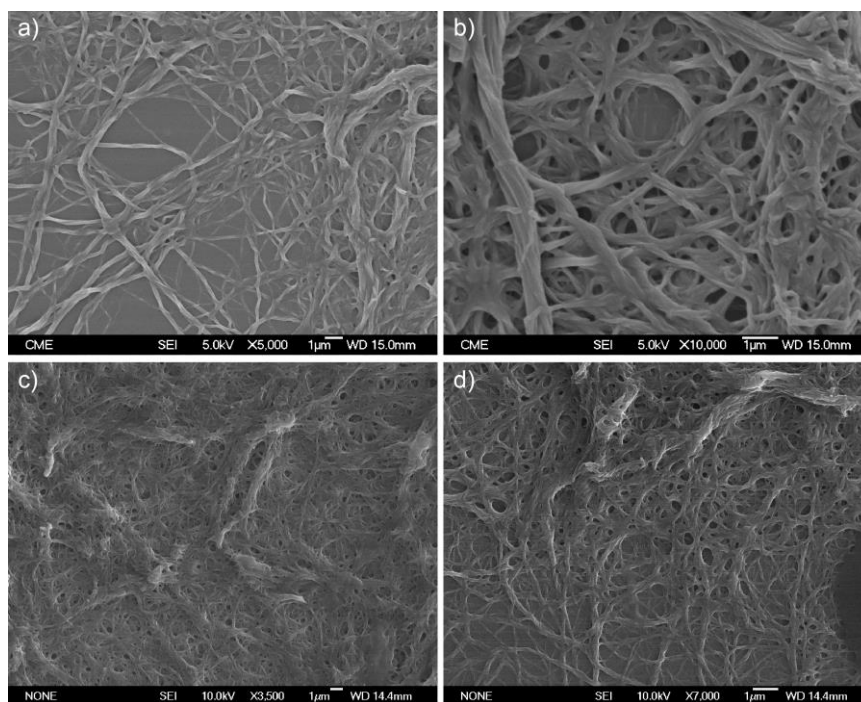


Figura 35. Imágenes de SEM (298 K, 1×10^{-4} M, CHCl_3 /Hexano) de las estructuras fibrilares formadas mediante el autoensamblaje de (*S*)-**51** (a) y (b) y de (*R*)-**52** (c) y (d).

⁶⁹ Smulders, M. M. J.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 606.

La presencia de los fragmentos de *L*- o *D*-*Phe* en esta última familia de compuestos debe permitir la obtención de hélices enantioméricamente enriquecidas, gracias a la transferencia de la información quiral desde el nivel molecular hasta el nivel supramolecular. La existencia de agregados de carácter helicoidal formados en disolución se puede comprobar fácilmente mediante dicroísmo circular. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos por ^1H RMN, se ha registrado el espectro de CD de (*S*)-**51** y (*R*)-**52** en CH_3CN a una concentración de 1×10^{-4} M. Desafortunadamente, en estas condiciones, el espectro de CD no exhibe ningún patrón dicroico. Resultados similares se han observado en disolventes de diferente naturaleza como cloroformo, 1,2-dicloroetano o dioxano, a esta misma concentración. La falta de cualquier respuesta dicroica en estas condiciones experimentales es diagnóstico de la presencia de estos anfífilos en un estado molecularmente disuelto donde no hay transferencia de quiralidad. A pesar de poseer seis cadenas de TEG en su periferia, estas tricarboxamidas no son solubles en un medio acuoso, como tampoco lo son en disolventes muy apolares como metilciclohexano, decalina o heptano, lo que impide el estudio del mecanismo de polimerización supramolecular en estas condiciones. La mayor polaridad del tetracloruro de carbono, en comparación con disolventes como MCH o heptano, hace que este disolvente sea el adecuado para llevar a cabo estos estudios. Una prueba de ello es la capacidad que presentan estas OPE-TAs para formar geles en CCl_4 a concentraciones mayores de 7 mM (Figura 36).

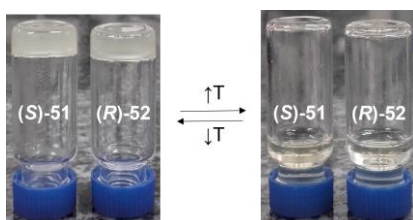


Figura 36. Fotografías de los organogeles formados por (*S*)-**51** y (*R*)-**52** en CCl_4 a una concentración de 7 mM a temperatura ambiente (izquierda) y a 70°C (derecha).

Disoluciones de (*S*)-**51** y (*R*)-**52** en CCl_4 a una concentración de 1×10^{-4} M muestran efectos Cotton opuestos que indican la formación de objetos helicoidales de helicidad contraria (Figura 37). El patrón dicroico observado para (*S*)-**51**, con una banda negativa y otra positiva a 325 y 289 nm respectivamente, es propio de hélices *M* (orientadas hacia la izquierda). Este efecto es opuesto para el análogo

quiral (**R**)-**52**, indicando la obtención de hélices *P* (orientadas hacia la derecha).^{70,71,72}

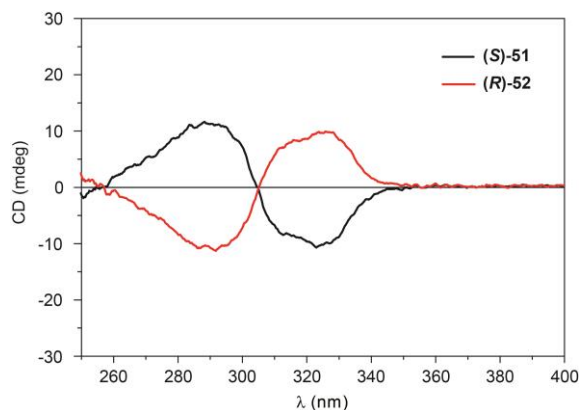


Figura 37. Espectros de CD de (**S**)-**51** y (**R**)-**52** (CCl₄, 1 x 10⁻⁴ M, 298 K).

Para conocer el mecanismo de polimerización supramolecular seguido por estos compuestos, así como para calcular los parámetros asociados al mismo, se han llevado a cabo medidas de CD a temperatura variable en CCl₄. La señal dicroica correspondiente a (**S**)-**51** no se cancela cuando se calienta la disolución hasta los 70°C, lo que implica que el agregado se mantiene formado aún en estas condiciones. De hecho, la representación de la variación de la señal dicroica a 325 nm frente a la temperatura origina una curva que no puede ser asignada inequívocamente a un mecanismo isodésmico o cooperativo (Figura 38).

⁷⁰ Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley: New York, **1994**.

⁷¹ Harada, N.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3989.

⁷² Nieto-Ortega, B.; Garcia, F.; Longhi, G.; Castiglioni, E.; Calbo, J.; Abbate, S.; Lopez Navarrete, J. T.; Ramirez, F. J.; Orti, E.; Sanchez, L.; Casado, J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9781.

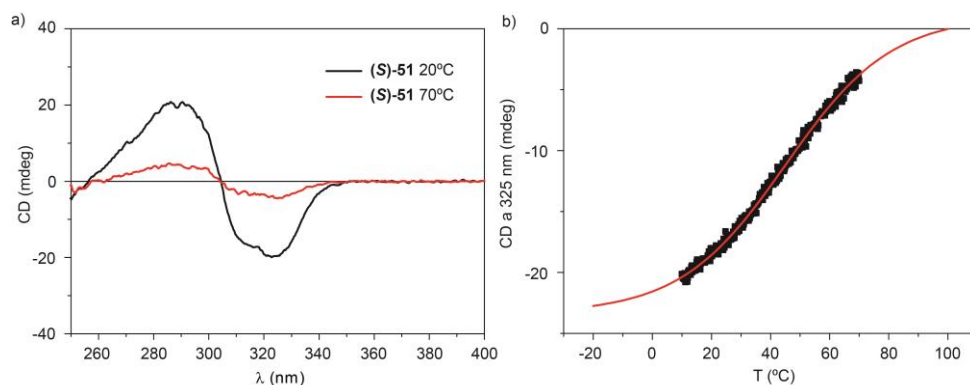


Figura 38. (a) Espectros de CD de (*S*)-51 (CCl₄, 2×10^{-4} M, $l=1$ mm) a 20 y 70°C. (b) Curva de temperatura siguiendo una velocidad de enfriamiento de 60 K/h. La línea roja en (b) representa el ajuste de la variación de la señal dicroica a 325 nm a una sigmoide ($R^2 = 0.9969$).

Por ese motivo se ha empleado el modelo dependiente del disolvente descrito en el apartado anterior,⁶⁷ utilizando en este caso CHCl₃ y CCl₄ como un “buen” y un “mal” disolvente, respectivamente. El aumento de la cantidad de CHCl₃ en una disolución de (*R*)-52 en CCl₄, manteniendo la concentración constante (3×10^{-4} M), hace disminuir la intensidad de la respuesta dicroica hasta que se cancela totalmente, lo que se traduce en la disociación de los agregados helicoidales formados por (*R*)-52 (Figura 39a). La representación del grado de agregación (α_{agr}) a 325 nm en función de la fracción en volumen de cloroformo, da lugar a curvas prácticamente sigmoideas características de un mecanismo débilmente cooperativo o isodésmico (Figura 39b).

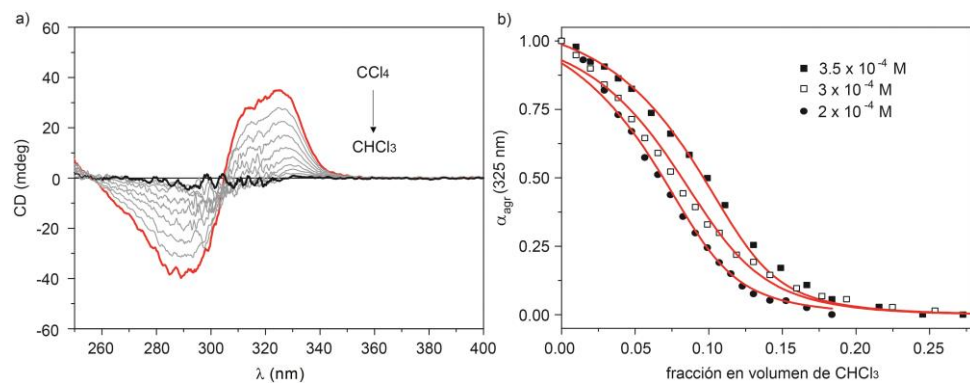


Figura 39. (a) Espectros CD (298 K, 3×10^{-4} M, $l=1$ mm) de (*R*)-52 obtenidos en mezclas CCl₄/CHCl₃. (b) Variación de la fracción molar de agregado de (*R*)-52 a 325 nm frente a la fracción en volumen de CHCl₃. Las líneas rojas en (b) corresponden al ajuste para distintas concentraciones según el modelo de de Greef y Meijer.

El análisis global de estas curvas para tres concentraciones diferentes, mediante el modelo descrito anteriormente, permite obtener los parámetros termodinámicos que describen la polimerización supramolecular que sigue la OPE-TA **(R)-52**. Estos valores se encuentran recogidos en la Tabla 2. El valor del parámetro σ confirma el débil carácter cooperativo que poseen estos compuestos en estos disolventes.

Tabla 2. Parámetros termodinámicos calculados para **(R)-52** en mezclas CCl₄/CHCl₃ (298 K). $\Delta G^{0'}$ está calculado para un valor de $f = 0.05$.

ΔG^0 (kJmol ⁻¹)	m (kJmol ⁻¹)	σ	$\Delta G^{0'}$ (kJmol ⁻¹)	K_e	K_n
-25.2	58.4	0.1	-22.3	8.0 x 10 ³	1.2 x 10 ³

Amplificación de quiralidad de las OPE-TAs anfílicas con espaciadores quirales

Para comprobar si estos compuestos son capaces de inducir un fenómeno de amplificación de quiralidad, a pesar de su bajo carácter cooperativo, se han llevado a cabo experimentos de “reglas de mayoría”. Estos estudios consisten en mezclar distintas proporciones de las dos OPE-TAs quirales **(S)-51** y **(R)-52**, manteniendo constante la concentración total. La Figura 40a muestra los espectros de dicroísmo circular obtenidos para diferentes mezclas en distintas proporciones de los enantiómeros **(S)-51** y **(R)-52** en CCl₄ para una concentración total de 1 x 10⁻⁴ M. Antes de realizar las medidas, todas las disoluciones se calientan hasta 70°C y se dejan alcanzar temperatura ambiente. El exceso creciente de **(S)-51** en la mezcla enantiomérica resulta en un aumento de la señal dicroica. Sin embargo, la dependencia de la señal de CD frente al exceso enantiomérico sigue una línea recta, indicando que el fenómeno de amplificación de quiralidad no tiene lugar (Figura 40b). La incompleta disociación de los agregados helicoidales a 70°C puede justificar razonablemente la falta de amplificación de quiralidad observada en los experimentos de “reglas de mayoría” realizados en este disolvente.

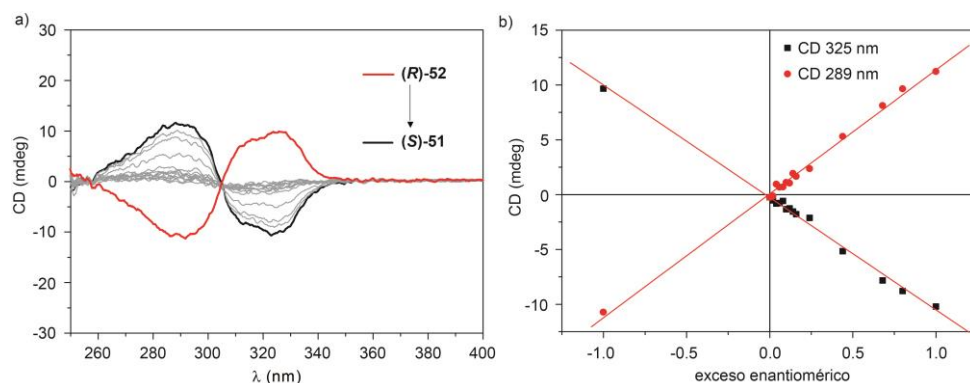


Figura 40. (a) Espectros de CD de las mezclas de **(R)-52** y **(S)-51** (298 K, CCl_4 , 1×10^{-4} M, $l=1$ mm). (b) Variación lineal de la señal dicróica con el exceso enantiomérico. La línea roja en (b) representa el ajuste a una línea recta.

Por último, para favorecer un coensamblaje eficiente entre las tricarboxamidas quirales **(S)-51** y **(R)-52**, se han llevado a cabo nuevos experimentos de “reglas de mayoría” empleando una mezcla de disolventes $\text{CCl}_4/\text{CHCl}_3$ 95/5. En estas condiciones, ambos compuestos forman estructuras supramoleculares helicoidales pero el aumento de la temperatura hasta 55°C provoca su completa disociación. En estos experimentos, la dependencia no lineal observada en la variación de la banda del espectro de CD a 325 nm, es una prueba inequívoca de un fenómeno de amplificación de quiralidad (Figura 41).

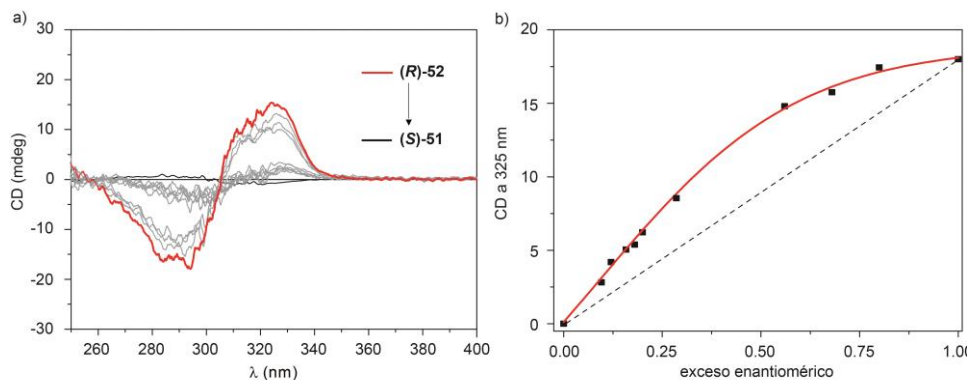


Figura 41. (a) Espectros de CD de las mezclas de **(R)-52** y **(S)-51** (298 K, $\text{CCl}_4/\text{CHCl}_3$ 95/5, 2×10^{-4} M, $l=1$ mm). (b) Variación no lineal de la señal dicróica con el exceso enantiomérico, indicando un fenómeno de amplificación de quiralidad. La línea discontinua en (b) representa la ausencia de amplificación de quiralidad.

Este estudio representa uno de los pocos ejemplos en los que se da un fenómeno de amplificación de quiralidad mediante “reglas de mayoría” para un mecanismo débilmente cooperativo o prácticamente isodésmico.^{73,74}

De los datos obtenidos en este apartado se concluye que, a pesar de la incorporación de nuevos enlaces de hidrógeno con el empleo de un espaciador derivado de fenilalanina, no se ha conseguido aumentar la eficacia del bolsillo solvofóbico obtenida para el compuesto **37**. El balance hidrofobia/hidrofilia producido por la presencia de las cadenas laterales polares y los núcleos orgánicos apolares obliga a utilizar una gran variedad de disolventes para investigar su polimerización supramolecular. A pesar de ello, la presencia de los segmentos de *Phe* confiere un carácter quiral que se transfiere de manera eficiente al nivel supramolecular mediante la formación de agregados helicoidales a través de enlaces de hidrógeno. Por último, en este apartado se describe uno de los escasos ejemplos, aunque débil, de un fenómeno de amplificación de quiralidad demostrado mediante experimentos de “reglas de mayoría” para un sistema que forma polímeros supramoleculares con un grado muy bajo de cooperatividad.

⁷³ Metzroth, T.; Hoffmann, A.; Martin-Rapun, R.; Smulders, M. M. J.; Pieterse, K.; Palmans, A. R. A.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W.; Spiess, H. W.; Gauss, J. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 69.

⁷⁴ van Gestel, J.; Palmans, A. R. A.; Titulaer, B.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5490.

PARTE EXPERIMENTAL

Técnicas generales utilizadas

- *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}).
- *Espectroscopía de resonancia magnética nuclear*: los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se han realizado en equipos Bruker Avance-300 o 500 a 298 K utilizando disolventes parcialmente deuterados como referencia. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Herzios (Hz) y según su multiplicidad de la siguiente forma: s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, dd = doble doblete, c = cuádruplete, q = quintuplete, br = señal ancha.
- *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 Jasco-V630 con un accesorio Peltier y un baño termostatzado acoplado para los experimentos a temperature variable.
- *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.
- *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.
- *Medidas de DLS*: se llevaron a cabo en un equipo ALV GSC08 que opera en modo de correlación cruzada y con láser de Ar^+ a $\lambda = 514.5 \text{ nm}$. Las señales de salida se obtuvieron con un detector situado a diferentes ángulos (30° - 120°). Las medidas se llevaron a cabo en una celda de cuarzo de 1 cm de paso óptico a 298 K.

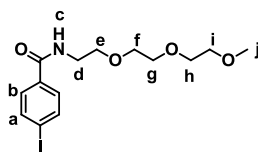
Las disoluciones fueron filtradas a través de filtros Acrodisc (Pall Life Sciences) de 0.2 μm de tamaño de poro.

Síntesis de anfífilos triangulares no iónicos sin espaciadores parafínicos

Síntesis de las 4-yodo-*N*-alcoxibenzamidas **31** y (*S*)-**32**. Procedimiento general.

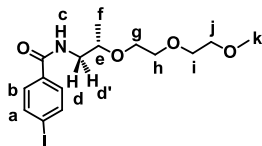
Se disuelve ácido 4-yodobenzoico (1.0 eq) en diclorometano anhidro (5 mL/mmol de ácido 4-yodobenzoico) bajo atmósfera de argón a 0°C. A esta disolución se añaden, poco a poco, hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1.1 eq) y 4-dimetilaminopiridina (1.1 eq) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita a 0°C durante 15 minutos y se añade la correspondiente amina (**29** o (*S*)-**30**) (1.1 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, la fase orgánica se lava con HCl 1M, NaOH 3M y agua, se seca sobre MgSO_4 y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo:metanol 40:1) obteniéndose las correspondientes yodobenzamidas **31** y (*S*)-**32** como aceites amarillentos.

4-Yodo-*N*-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)benzamida (**31**)



Rendimiento: 53%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.72 (2H, H_b , d, $J = 8.6$ Hz), 7.50 (2H, H_a , d, $J = 8.6$ Hz), 6.98 (1H, H_c , br), 3.63-3.47 (12H, $\text{H}_{d+e+f+g+h+i}$, m), 3.28 (3H, H_j , s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 166.7, 137.6, 134.0, 128.8, 98.3, 71.9, 70.5, 70.5, 70.2, 69.6, 60.0, 39.8. FTIR (neto) 618, 660, 753, 846, 938, 1007, 1031, 1106, 1196, 1304, 1353, 1478, 1540, 1588, 1645, 2875, 3064, 3337 cm^{-1} .

4-Yodo-N-((S)-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)propil)benzamida ((S)-32)

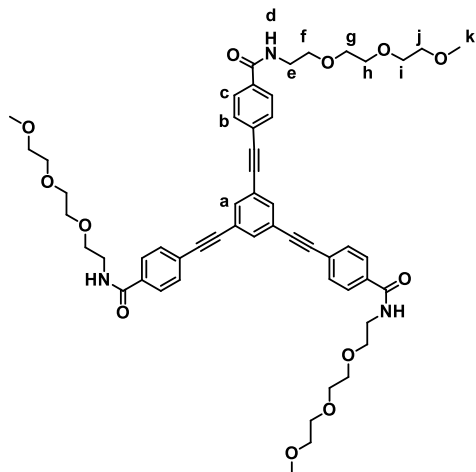


Rendimiento: 33%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.80 (2H, H_b , d, $J = 8.6$ Hz), 7.57 (2H, H_a , d, $J = 8.6$ Hz), 7.03 (1H, H_c , br), 3.80 (2H, H_d o d' +e, m), 3.69-3.47 (8H, $\text{H}_{g+h+i+j}$, m), 3.29 (3H, H_k , s), 3.20 (1H, H_d o d' , m), 1.22 (3H, H_f , d, $J = 6.2$ Hz). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 166.7, 137.6, 134.2, 128.9, 98.1, 74.8, 71.8, 70.7, 70.4, 67.9, 58.9, 44.9, 17.6. FTIR (neto) 651, 751, 844, 931, 1007, 1032, 1103, 1195, 1292, 1380, 1477, 1538, 1588, 1648, 2877, 2973, 3076, 3331 cm^{-1} .

Síntesis de las OPE-TAs simétricas derivadas de etilenglicol 18 y (S)-19. Procedimiento general.

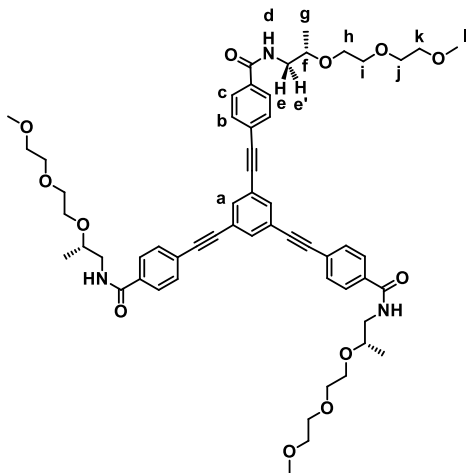
La correspondiente 4-yodobenzamida (**31** o **(S)-32**) (3.3 eq), diclorobis(trifenilfosfino)paladio (II) (5%), yoduro de cobre (I) (6%) y 1,3,5-trietinilbenceno (1 eq) se disuelven en THF anhidro (8 mL/mmol de 1,3,5-trietinilbenceno). La mezcla se somete a ciclos argón/vacío. Sobre esta disolución se añade trietilamina (30 mL/mmol 1,3,5-trietinilbenceno), se vuelve a someter a ciclos argón/vacío y se agita toda la noche a 67°C. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se extrae con cloroformo y la fase orgánica se lava con HCl 1M, NH_4Cl y agua, se seca sobre MgSO_4 y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo:metanol 50:1) obteniéndose las correspondientes OPE-TAs simétricas **18** y **(S)-19** como sólidos amarillentos.

1,3,5-Tris(2-(4-N-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)carbamoilfenil)etnil)benceno
18



Rendimiento: 56%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.84 (6H, H_c , d, $J = 8.7$ Hz), 7.71 (3H, H_a , s), 7.61 (6H, H_b , d, $J = 8.7$ Hz), 6.87 (3H, H_d , br), 3.70-3.54 (36H, $\text{H}_{e+f+h+i+j}$, m), 3.35 (9H, H_k , s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 166.7, 134.5, 131.7, 127.3, 125.8, 123.8, 90.0, 89.7, 71.9, 70.5, 70.5, 70.2, 69.8, 59.0, 39.9. FTIR (neto) 679, 765, 855, 936, 1024, 1105, 1196, 1304, 1353, 1456, 1500, 1546, 1607, 1644, 2875, 3066, 3338 cm^{-1} . HRMS (ESI-FT) m/z : calculada para $\text{C}_{54}\text{H}_{64}\text{N}_3\text{O}_{12}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 946.44845; encontrada, 946.44755.

1,3,5-Tris(2-(4-N-((S)-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)propil)carbamoilfenil)etnil)benzeno (S)-19

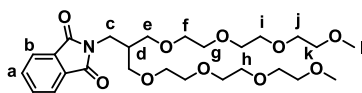


Rendimiento: 72%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.85 (6H, H_c , d, $J = 8.5$ Hz), 7.70 (3H, H_a , s), 7.60 (6H, H_b , d, $J = 8.5$ Hz), 7.03 (3H, H_d , dd, $J_1 = 6.4$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz), 3.70-3.33 (30H, H_e o $e'+f+h+i+j+k$, m), 3.31 (9H, H_l , s), 3.26 (3H, H_e o e' , m), 1.23 (9H, H_g , d, $J = 6.2$ Hz). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 166.7, 134.6, 134.4, 131.7, 127.3, 125.7, 123.9, 90.1, 89.6, 74.8, 71.9, 70.8, 70.4, 68.0, 58.9, 44.9, 17.7. FTIR (neto) 681, 767, 854, 933, 956, 1025, 1196, 1295, 1377, 1456, 1499, 1543, 1607, 1647, 2876, 2924, 2973, 3061 cm^{-1} . HRMS (ESI-FT) m/z : calculada para $\text{C}_{57}\text{H}_{68}\text{N}_3\text{O}_{12}$ $[\text{M}-\text{H}]^+$, 986.48085; encontrada, 946.48452.

Síntesis de anfífilos triangulares no iónicos con espaciadores parafínicos de diferente naturaleza

Síntesis de anfífilos triangulares con espaciadores parafínicos aquirales

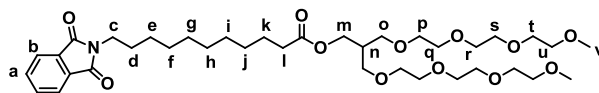
2-(3-(2-(2-(2-Metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)metil)propil)isoindolin-1,3-diona (43)



El alcohol **39**, previamente tosilado, (1.87 g, 3.39 mmol) y ftalimida potásica (0.94 g, 5.09 mmol) se disuelven en DMF anhidra (10 mL) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calienta a 90°C y se agita durante 15 horas. El residuo se disuelve en éter y se lava con una mezcla de agua y hielo y NaCl. La fase orgánica

se seca sobre MgSO_4 y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, EtOAc) obteniéndose el compuesto **43** como un aceite transparente. Rendimiento: 71%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.84-7.77 (2H, H_b , m), 7.72-7.66 (2H, H_a , m), 3.76 (2H, H_c , d, $J = 7.0$), 3.65-3.25 (34H, $\text{H}_{c+f+g+h+i+j+k+l}$, m), 2.39 (1H, H_d , m). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 168.60, 133.90, 132.36, 123.20, 72.02, 70.66, 70.58, 70.48, 59.09, 38.86, 38.33. FTIR (neto) 723, 803, 852, 918, 1039, 1105, 1254, 1363, 1396, 1460, 1713, 1772, 2861, 2922 cm^{-1} .

11-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)undecanoato de 3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)metil)propilo (46)



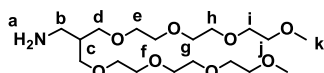
Se disuelve el ácido **40** (0.95 g, 2.87 mmol) en diclorometano anhidro (20 mL) bajo atmósfera de argón a 0°C . A esta disolución se añaden, poco a poco, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0.61 g, 3.16 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0.39 g, 3.16 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita a 0°C durante 15 minutos y se añade el alcohol **39** (1.25 g, 3.16 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. El extracto orgánico se lava con HCl 1M, NaOH 3M y agua, se seca sobre MgSO_4 y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo:metanol 50:1) obteniéndose el compuesto **46** como un aceite transparente. Rendimiento: 28%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.80 (2H, H_b , m), 7.68 (2H, H_a , m), 4.10 (2H, H_m , d, $J = 5.9$), 3.65-3.45 (30H, $\text{H}_{c+o+p+q+r+s+t+u}$, m), 3.36 (6H, H_v , s), 2.23 (3H, H_{l+n} , m), 1.67-1.55 (4H, H_{d+k} , m), 1.30-1.23 (12H, $\text{H}_{e+f+g+h+i+j}$, m). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 173.85, 168.56, 133.94, 132.28, 123.24, 72.04, 70.73, 70.63, 70.57, 69.34, 62.77, 59.13, 39.33, 38.15, 34.40, 29.52, 29.48, 29.33, 29.25, 28.69, 26.95, 25.07. FTIR (neto) 721, 852, 1105, 1247, 1295, 1363, 1396, 1462, 1712, 1771, 2859, 2924 cm^{-1} .

Síntesis de las aminas 44 y 47. Procedimiento general.

El derivado de ftalimida **43** o **46** (1.0 eq) se disuelve en THF anhidro (4 mL/mmol) bajo atmósfera de argón. Sobre la disolución se añade hidrato de hidracina al 80% (5 eq). La mezcla se calienta a reflujo y se deja agitando durante

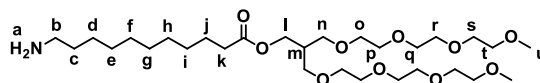
toda la noche. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se extrae con cloroformo y la fase orgánica se lava con NaOH 3M y NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose las correspondientes aminas **44** y **47** como aceites amarillentos sin necesidad de purificación adicional.

3-(2-(2-(2-Metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)metil)propan-1-amina (44)



Rendimiento: 73%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.66-3.43 (28H, H_{d+e+f+g+h+i+j}, m), 3.37 (6H, H_k, s), 2.84 (2H, H_b, d, *J* = 6.0), 2.40 (1H, H_a, br), 2.08 (1H, H_c, m). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 72.06, 71.13, 70.72, 70.68, 70.57, 70.53, 59.15, 42.16, 41.24. FTIR (neto) 772, 850, 941, 1033, 1104, 1198, 1249, 1297, 1352, 1460, 2871, 3504 cm⁻¹.

11-aminoundecanoato de 3-(2-(2-(2-Metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)metil)propilo (47)



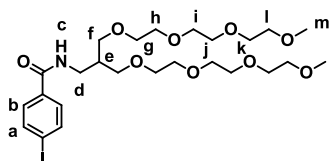
Rendimiento: 65%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.11 (2H, H_l, d, *J* = 8.4), 3.64-3.46 (28H, H_{n+o+p+q+r+s+t}, m), 3.36 (6H, H_u, s), 2.06 (2H, H_a, br), 2.69 (2H, H_b, t, *J* =), 2.29-2.20 (3H, H_{k+m}, m), 1.61-1.42 (4H, H_{c+j}, m), 1.26 (12H, H_{d+e+f+g+h+i}, m). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 173.90, 72.03, 70.73, 70.63, 70.58, 69.36, 62.79, 59.16, 42.15, 39.32, 34.41, 33.34, 29.62, 29.51, 29.48, 29.34, 29.24, 26.96, 25.07. FTIR (neto) 851, 942, 1037, 1101, 1196, 1248, 1295, 1354, 1460, 1551, 1651, 1734, 2858, 2922 cm⁻¹.

Síntesis de las 4-yodobenzamidas 45 y 48. Procedimiento general.

Se disuelve ácido 4-yodobenzoico (1.0 eq) en diclorometano anhidro (5 mL/mmol de ácido 4-yodobenzoico) bajo atmósfera de argón a 0°C. A esta disolución se añaden, poco a poco, 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 (**44** o **47**) (1.1 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante

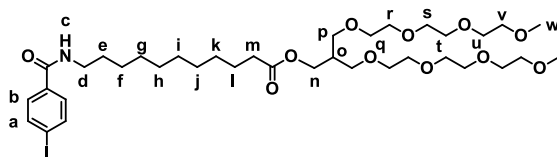
toda la noche. Transcurrido ese tiempo, la fase orgánica se lava con HCl 1M, NaOH 3M y agua, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo:metanol 40:1) obteniéndose las correspondientes 4-yodobenzamidas **45** y **48** como aceites transparentes.

N-(3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)metil)propil)-4-iodobenzamida (45)



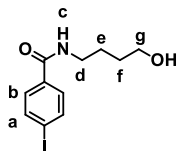
Rendimiento: 99%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.73 (2H, H_a, d, *J* = 8.4), 7.64 (1H, H_c, br), 7.55 (2H, H_b, d, *J* = 8.4), 3.65-3.43 (32H, H_{d+f+g+h+i+j+k+l}, m), 3.32 (6H, H_m, s), 2.23 (1H, H_e, m). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 166.35, 137.52, 134.26, 128.85, 97.96, 71.87, 71.53, 70.51, 70.49, 70.46, 70.33, 58.97, 41.40, 38.91. FTIR (neto) 752, 848, 941, 1034, 1103, 1252, 1296, 1354, 1474, 1537, 1587, 1655, 2871, 3366 cm⁻¹.

11-(4-yodobenzamido)undecanoato de 3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)metil)propilo (48).



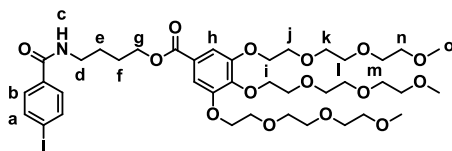
Rendimiento: 42%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.77 (2H, H_a, d, *J* = 8.5), 7.50 (2H, H_b, d, *J* = 8.5), 6.24 (1H, H_c, br), 4.12 (2H, H_n, d, *J* = 6.0), 3.65-3.37 (36H, H_{d+p+q+r+s+t+u+v+w}, m), 2.30-2.25 (3H, H_{m+o}, m), 1.59 (4H, H_{e+l}, m), 1.27 (12H, H_{f+g+h+i+j+k}, m). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 173.87, 166.77, 137.78, 134.33, 128.64, 98.23, 72.01, 70.70, 70.60, 70.55, 69.32, 62.77, 59.12, 40.28, 39.29, 34.37, 29.67, 29.50, 29.41, 29.34, 29.28, 29.19, 27.04, 25.03. FTIR (neto) 753, 847, 943, 1005, 1105, 1299, 1354, 1461, 1539, 1588, 1645, 1734, 2857, 2923, 3346 cm⁻¹.

***N*-(4-hidroxibutil)-4-yodobenzamida (49).**



Se disuelve ácido 4-yodobenzoico (1.00 g, 4.03 mmol) en diclorometano anhidro (20 mL) bajo atmósfera de argón a 0°C. A esta disolución se añaden, poco a poco, hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0.85 g, 4.43 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0.54 g, 4.43 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita a 0°C durante 15 minutos y se añade 4-amino-1-butanol (0.40 mL, 4.43 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, la fase orgánica se lava con HCl 1M, K₂CO₃ 1 M 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 20:1) obteniéndose el compuesto **49** como un sólido blanco. Rendimiento: 70%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.77 (2H, H_a, d, *J* = 8.5), 7.49 (2H, H_b, d, *J* = 8.5), 6.57 (1H, H_c, br), 3.73 (2H, H_g, t, *J* = 5.8), 3.49 (2H, H_d, t, *J* = 6.3), 1.71 (4H, H_{e+f}, m). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 166.92, 137.89, 134.20, 128.65, 98.42, 62.64, 40.02, 29.90, 26.41. FTIR (neto) 750, 840, 1007, 1104, 1303, 1474, 1537, 1591, 1631, 2869, 2941, 3310 cm⁻¹.

3,4,5-Tris(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)benzoate de 4-(4-yodobenzamido) butilo (50)



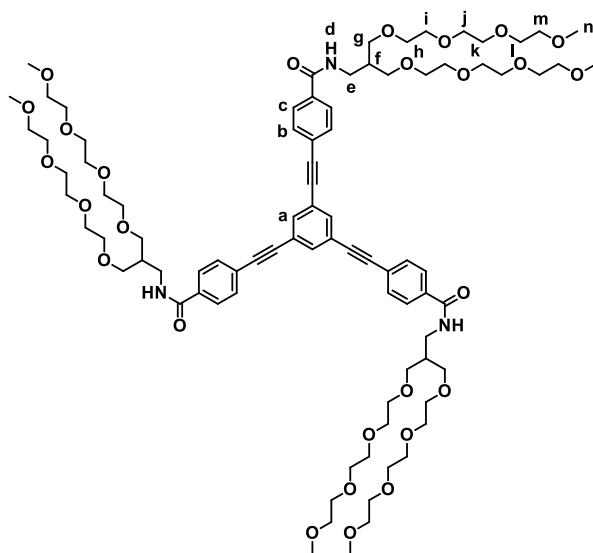
Se disuelve el ácido **42** (0.52 g, 0.85 mmol) en diclorometano anhidro (20 mL) bajo atmósfera de argón a 0°C. A esta disolución se añaden poco a poco hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0.18 g, 0.94 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0.12 g, 0.94 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita a 0°C durante 15 minutos y se añade el alcohol **49** (0.30 g, 0.94 mmol) gota a gota previamente disuelto en diclorometano anhidro. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se lava con HCl 1M, NaOH 3M 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 20:1) obteniéndose el compuesto **50** como un aceite transparente. Rendimiento: 42%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.65 (2H, H_a, d, *J* = 8.3), 7.45 (2H, H_b, d, *J* = 8.3), 7.20 (2H, H_h, s), 6.83 (1H, H_c, br), 4.24 (2H, H_d, t, *J* = 5.9), 4.16-4.09 (6H, H_i, m), 3.79-3.39 (32H, H_{g+j+k+l+m+n}, m), 3.27 (9H, H_o, s), 1.75-1.65 (4H, H_{e+f}, m). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 166.71, 165.99, 152.18, 142.56, 137.48, 133.93, 128.62, 124.91, 109.00, 98.11, 72.29, 71.79, 70.67, 70.54, 70.45, 70.41, 69.51, 68.79, 64.48, 58.88, 39.62, 26.23, 26.11. FTIR (neto) 760, 848, 944, 1107, 1208, 1298, 1330, 1389, 1430, 1454, 1538, 1586, 1657, 1712, 2874, 3356 cm⁻¹.

Síntesis de las OPE-TAs simétricas derivadas de etilenglicol **35, **36** y **37****
Procedimiento general.

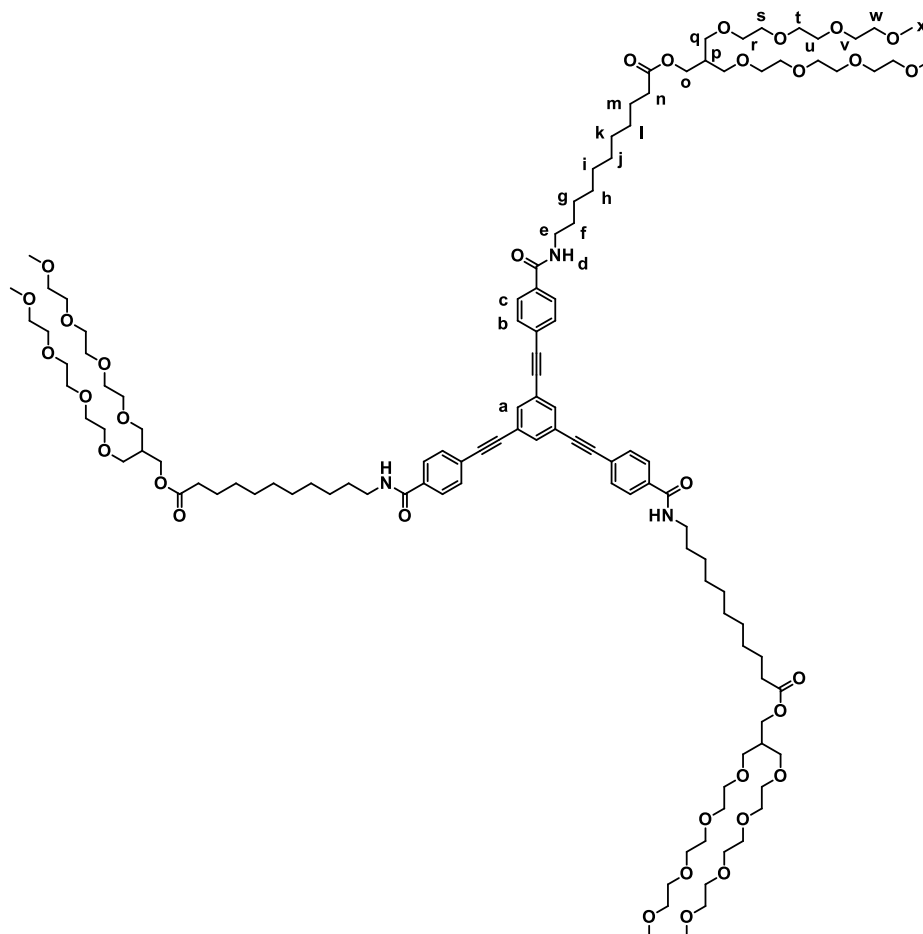
La correspondiente 4-yodobenzamida (**45**, **48** o **50**) (3.3 eq), diclorobis(trifenilfosfino)paladio (II) (5%), yoduro de cobre (I) (6%) y 1,3,5-trietinilbenceno (1 eq) se disuelven en THF anhidro (8 mL/mmol de 1,3,5-trietinilbenceno). La mezcla de reacción se somete a ciclos argón/vacío. Sobre esta disolución se añade trietilamina (30 mL/mmol 1,3,5-trietinilbenceno), se vuelve a someter a ciclos argón/vacío y se agita toda la noche a 67°C. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se extrae con cloroformo y la fase orgánica se lava con HCl 1M, NH₄Cl 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 40:1 para **35** y **37**, cloroformo:metanol 50:1 para **36**) obteniéndose las correspondientes OPE-TAs simétricas **35**, **36** y **37** como aceites amarillentos.

1,3,5-Tris(2-(4-N-(3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)metil)propil)carbamoilfenil)etnil)benceno (35)



Rendimiento: 33%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.84 (6H, H_c , d, $J = 8.3$), 7.68 (3H, H_a , s), 7.63 (3H, H_d , br), 7.56 (6H, H_b , d, $J = 8.3$), 3.67-3.47 (90H, $\text{H}_{e+g+h+i+j+k+l+m}$, m), 3.34 (18H, H_n , s), 2.27 (3H, H_e , br). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 166.51, 134.82, 134.50, 131.78, 127.38, 125.58, 124.00, 90.25, 89.62, 72.03, 71.77, 70.68, 70.63, 70.51, 59.13, 41.67, 39.08. FTIR (neto) 673, 803, 854, 1028, 1100, 1262, 1298, 1455, 1498, 1542, 1608, 1654, 2871, 3366 cm^{-1} . HRMS (MALDI-TOF) m/z : calculada para $\text{C}_{87}\text{H}_{130}\text{N}_3\text{O}_{27}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1648.889; encontrada, 1648.854.

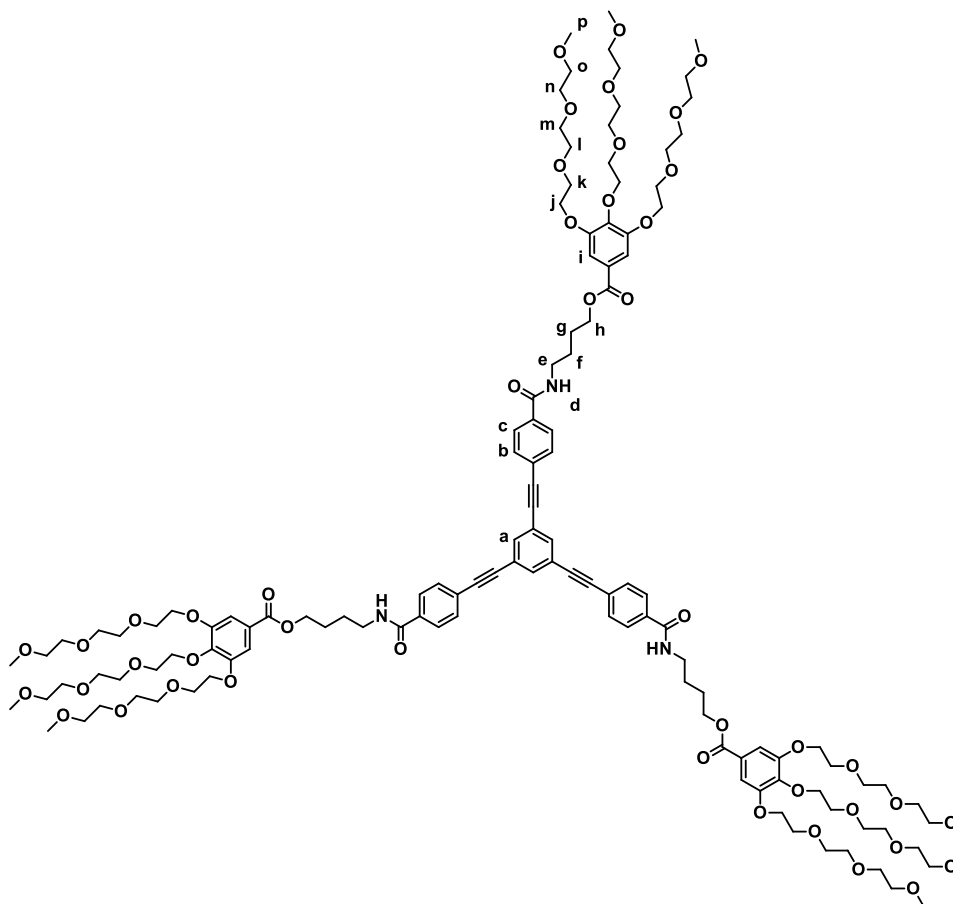
1,3,5-Tris(2-(4-N-(3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)metil)propiloxi)-11-oxoundecilcarbamoilfenil)etnil)benceno (36)



Rendimiento: 30%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.74 (6H, H_c , d, $J = 8.4$), 7.66 (3H, H_a , s), 7.54 (6H, H_b , d, $J = 8.4$), 6.32 (3H, H_d , br), 4.11 (6H, H_o , d, $J = 6.0$), 3.64-3.46 (90H, $\text{H}_{e+q+r+s+t+u+v+w}$, m), 3.36 (18H, H_x , s), 2.30-2.19 (9H, H_{n+p} , m), 1.63-1.56 (12H, H_{f+m} , m), 1.36-1.22 (36H, $\text{H}_{g+h+i+j+k+l}$, m). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 173.88, 166.83, 134.75, 134.53, 131.87, 127.12, 125.78, 123.89, 90.07, 89.76, 72.02, 70.72, 70.62, 70.57, 69.34, 62.79, 59.13, 40.34, 39.31, 34.39, 29.75, 29.55, 29.46, 29.39, 29.32, 29.22, 27.10, 25.06. FTIR (neto) 855, 1033, 1108, 1251, 1300, 1355, 1461, 1500, 1544, 1608, 1646, 1734, 2859, 2924, 3345 cm^{-1} .

HRMS (ESI-FT) m/z : calculada para $C_{120}H_{189}N_3Na_2O_{33}$ $[M/2]^+$, 1123.65107 encontrada, 1123.64774.

1,3,5-Tris(2-(4-*N*-(3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)benzoil)oxi)butilcarbamoilfenil)etnil)bencono (37)



Rendimiento: 33%. 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.74 (6H, H_c , d, $J = 8.0$), 7.64 (3H, H_a , s), 7.52 (6H, H_b , d, $J = 8.0$), 7.26 (6H, H_i , s), 6.60 (3H, H_d , br), 4.33 (6H, H_e , t, $J = 5.9$), 4.21-4.15 (18H, H_j , m), 3.84-3.49 (96H, $H_{h+k+l+m+n+o+p}$, m), 3.34 (27H, H_o , s), 1.84-1.76 (12H, H_{f+g} , m). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 166.91, 166.19, 152.37, 142.76, 134.47, 131.82, 127.15, 125.80, 125.10, 123.82, 109.22, 90.02, 89.76, 72.46, 71.96, 70.86, 70.72, 70.60, 69.69, 68.70, 64.66, 59.07, 39.86, 26.40. FTIR (neto) 766, 856, 1037, 1110, 1210, 1242, 1300, 1430, 1455, 1499,

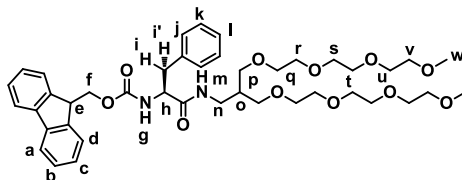
1544, 1586, 1654, 1713, 2876, 2923, 3346, 3528 cm^{-1} . HRMS (MALDI-TOF) m/z : calculada para $\text{C}_{129}\text{H}_{184}\text{N}_3\text{NaO}_{45}$ $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 2518.2100; encontrada, 2518.2168.

Síntesis de anfífilos triangulares con espaciadores parafínicos quirales

Síntesis de las aminas Fmoc protegidas (S)-53 y (R)-56. Procedimiento general.

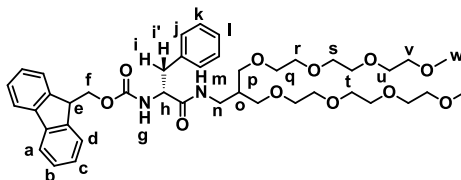
Sobre una disolución de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU) (1.8 eq) en DMF anhidra (4 mL/mmol de amina) bajo atmósfera de argón, se añade *N*-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-*L*-fenilalanina o *N*-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-*D*-fenilalanina (1.8 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (4 eq). La mezcla se agita durante 20 minutos y se añade la amina **44** (1 eq). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se disuelve en éter y se lava con una mezcla de agua y hielo, NaOH 3M y NaHCO_3 . La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo:metanol 100:1) obteniéndose los compuestos (S)-53 y (R)-56 como sólidos transparentes.

(9H-fluoren-9-il)metil-(S)-1-(3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)etoxi)metil)propilcarbamoil)-2-feniletilcarbamato ((S)-53)



Rendimiento: 74%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.70 (2H, H_a , d, $J = 7.4$), 7.50 (2H, H_b , t, $J = 7.0$), 7.34 (2H, H_c , t, $J = 7.0$), 7.28-7.11 (7H, $\text{H}_{d+j+k+l}$, m), 6.93 (1H, H_m , t, $J = 5.3$), 5.81 (1H, H_g , d, $J = 8.2$), 4.44-4.19 (3H, H_{f+h} , m), 4.12 (1H, H_e , t, $J = 6.8$), 3.60-3.16 (36H, $\text{H}_{n+p+q+r+s+t+u+v+w}$, m), 3.15-2.92 (2H, $\text{H}_{i+i'}$, m), 2.00 (1H, H_o , m). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 170.58, 155.62, 143.68, 141.11, 136.84, 129.21, 128.36, 127.54, 126.91, 126.63, 124.89, 119.79, 71.72, 70.85, 70.41, 70.24, 70.22, 70.16, 70.08, 66.52, 58.80, 56.27, 46.98, 40.32, 38.65, 38.48. FTIR (neto) 701, 741, 760, 942, 1041, 1092, 1244, 1350, 1450, 1530, 1658, 1717, 2871, 3280.

(9*H*-fluoren-9-il)metil-(*R*)-1-(3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)metil)propilcarbamoil)-2-feniletilcarbamato ((*R*)-56)

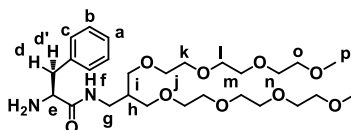


Rendimiento: 45%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.75 (2H, H_a , d, $J = 7.4$), 7.54 (2H, H_b , t, $J = 7.0$), 7.39 (2H, H_c , t, $J = 7.0$), 7.33-7.16 (7H, $\text{H}_{d+j+k+l}$, m), 6.95 (1H, H_m , t, $J = 5.3$), 5.72 (1H, H_g , d, $J = 8.2$), 4.46-4.23 (3H, H_{f+h} , m), 4.17 (1H, H_e , t, $J = 6.8$), 3.67-3.21 (36H, $\text{H}_{n+p+q+r+s+t+u+v+w}$, m), 3.16-2.97 (2H, $\text{H}_{i+i'}$, m), 2.04 (1H, H_o , m). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 170.86, 156.86, 143.95, 141.40, 137.01, 129.49, 128.65, 127.81, 127.18, 126.93, 125.18, 120.07, 72.01, 71.18, 70.69, 70.54, 70.52, 70.47, 70.44, 66.89, 59.10, 56.48, 47.27, 40.60, 39.04, 38.75. FTIR (neto) 742, 760, 850, 942, 1041, 1093, 1199, 1244, 1350, 1450, 1532, 1659, 1717, 2872, 3282.

Síntesis de las aminas (*S*)-54 y (*R*)-57. Procedimiento general.

La correspondiente amina protegida ((*S*)-53 o (*R*)-56) se disuelve en diclorometano anhidro (24 mL/mmol de amina protegida). Sobre esa disolución se añade piperidina (6 mL/mmol de amina protegida) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo:metanol 20:1) obteniéndose las correspondientes aminas (*S*)-54 y (*R*)-57 como aceites amarillentos.

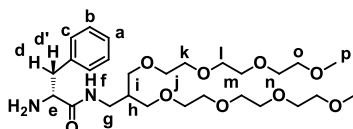
(*S*)-*N*-(3-(2-(2-(2-Metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)metil)propil)-2-amino-3-fenilpropanamida ((*S*)-54)



Rendimiento: 72%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.64 (1H, H_f , t, $J = 5.5$), 7.30-7.14 (5H, H_{a+b+c} , m), 3.61-3.26 (37H, $\text{H}_{e+g+i+j+k+l+m+n+o+p}$, m), 3.18 (1H, H_d ó d' , dd, $J_1 = 13.6$, $J_2 = 4.3$), 2.64 (1H, H_d ó d' , dd, $J_1 = 13.6$, $J_2 = 9.1$), 2.06 (1H, H_h , m). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174.36, 138.22, 129.33, 128.59, 126.64, 71.90, 71.12,

70.59, 70.52, 70.48, 70.43, 59.00, 56.74, 41.23, 39.81, 39.13. FTIR (neto) 702, 746, 849, 1033, 1096, 1247, 1292, 1353, 1451, 1525, 1658, 2868, 3357.

(R)-N-(3-(2-(2-(2-Metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)metil)propil)-2-amino-3-fenilpropanamida ((R)-57)

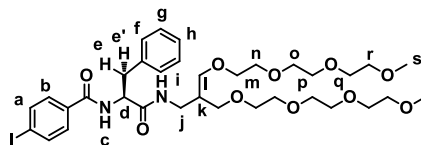


Rendimiento: 52%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.67 (1H, H_f , t, $J = 5.5$), 7.30-7.16 (5H, H_{a+b+c} , m), 3.63-3.30 (37H, $\text{H}_{e+g+i+j+k+l+m+n+o+p}$, m), 3.20 (1H, H_d ó d' , dd, $J_1 = 13.6$, $J_2 = 4.3$), 2.67 (1H, H_d ó d' , dd, $J_1 = 13.6$, $J_2 = 9.1$), 2.08 (1H, H_h , m). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174.27, 138.16, 129.35, 128.60, 126.67, 71.90, 71.11, 70.59, 70.52, 70.47, 70.43, 59.01, 56.72, 41.16, 39.82, 39.12. FTIR (neto) 703, 746, 850, 939, 1033, 1097, 1199, 1247, 1292, 1353, 1452, 1525, 1658, 2869, 3357.

Síntesis de las 4-Yodobenzamidas (S)-55 y (R)-58. Procedimiento general.

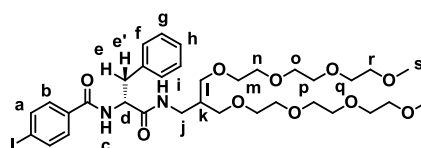
Sobre una disolución de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)- N,N,N,N' -tetrametiluronio (HBTU) (1.8 eq) en DMF anhidra (14 mL/mmol de amina) bajo atmósfera de argón, se añade ácido 4-yodobenzoico (1.8 eq) y N,N -diisopropiletilamina (4 eq). La mezcla se agita durante 20 minutos y se añade la correspondiente amina (S)-54 o (R)-57 (1 eq). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se disuelve en éter y se lava con una mezcla de agua y hielo, HCl 1M, NaOH 3M y NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo:metanol 50:1) obteniéndose las 4-yodobenzamidas (S)-55 y (R)-58 como sólidos blancos.

***N*-((*S*)-1-(3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)metil)propilcarbamoil)-2-feniletíl)-4-iodobenzamida ((*S*)-55)**



Rendimiento: 55%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.72 (2H, H_a, d, *J* = 8.5), 7.46 (2H, H_b, d, *J* = 8.5), 7.29-7.13 (6H, H_{c+f+g+h}, m), 6.99 (1H, H_i, t, *J* = 5.4), 4.74 (1H, H_d, c, *J* = 6.9), 3.67-3.21 (36H, H_{j+l+m+n+o+p+q+r+s}, m), 3.18-3.11 (2H, H_{e+e'}, m), 2.03 (1H, H_k, m). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 170.66, 166.11, 137.71, 136.91, 133.56, 129.46, 128.86, 128.59, 126.94, 98.66, 71.95, 70.99, 70.95, 70.67, 70.51, 70.43, 70.40, 70.36, 59.05, 55.14, 40.37, 38.76. FTIR (neto) 700, 749, 846, 1005, 1104, 1245, 1353, 1451, 1476, 1534, 1586, 1635, 1722, 2868, 3295.

***N*-((*R*)-1-(3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)metil)propilcarbamoil)-2-feniletíl)-4-iodobenzamida ((*R*)-58)**



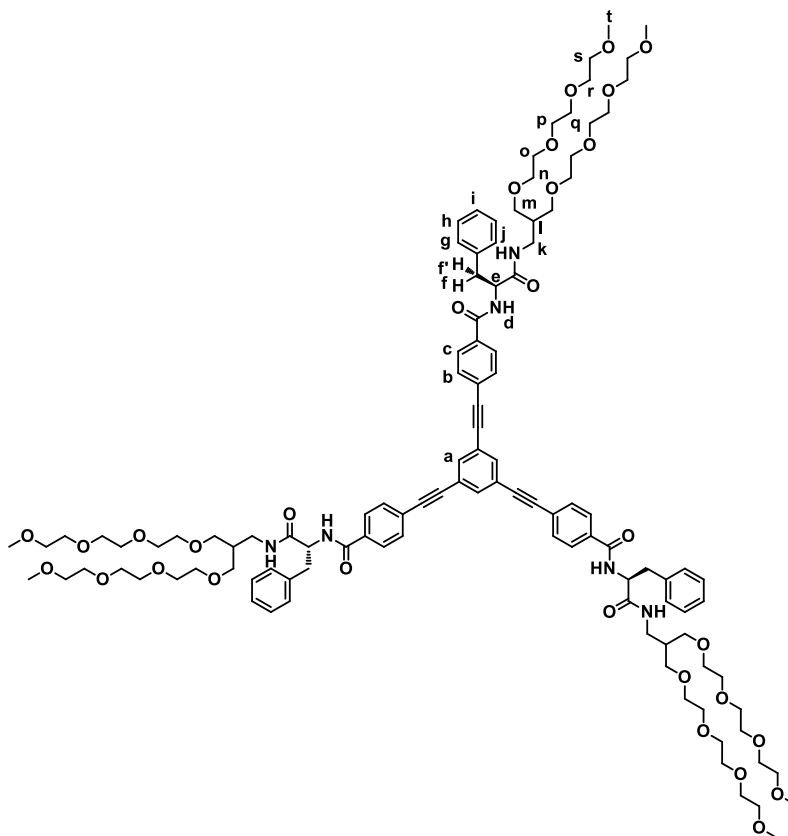
Rendimiento: 46%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.75 (2H, H_a, d, *J* = 8.5), 7.48 (2H, H_b, d, *J* = 8.5), 7.29-7.16 (5H, H_{f+g+h}, m), 7.10 (1H, H_c, d, *J* = 7.4), 7.01 (1H, H_i, t, *J* = 5.4), 4.75 (1H, H_d, c, *J* = 6.9), 3.67-3.22 (36H, H_{j+l+m+n+o+p+q+r+s}, m), 3.18-3.11 (2H, H_{e+e'}, m), 2.04 (1H, H_k, m). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 170.64, 166.14, 137.82, 136.91, 133.64, 129.53, 128.90, 128.67, 127.03, 98.74, 72.03, 71.12, 71.08, 70.76, 70.59, 70.50, 70.47, 70.42, 59.13, 55.15, 40.57, 38.79. FTIR (neto) 664, 701, 846, 1005, 1105, 1245, 1280, 1353, 1451, 1476, 1535, 1587, 1635, 1722, 2869, 3295.

Síntesis de las OPE-TAs simétricas derivadas de etilenglicol con espaciadores quirales (*S*)-51 y (*R*)-52. Procedimiento general.

La correspondiente 4-yodobenzamida (*S*)-55 o (*R*)-58 (3.3 eq), diclorobis(trifenilfosfino)paladio (II) (5%), yoduro de cobre (I) (6%) y 1,3,5-trietinilbenceno (1 eq) se disuelven en THF anhidro (20 mL/mmol de 1,3,5-trietinilbenceno). La mezcla de reacción se somete a ciclos argón/vacío. Sobre esta

disolución se añade trietilamina (30 mL/mmol 1,3,5-trietinilbenceno), se vuelve a someter a ciclos argón/vacío y se agita a 67°C durante 48 horas. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se extrae con cloroformo y la fase orgánica se lava con HCl 1M, NH₄Cl 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 50:1) obteniéndose las correspondientes OPE-TAs simétricas (*S*)-**51** y (*R*)-**52** como sólidos amarillos.

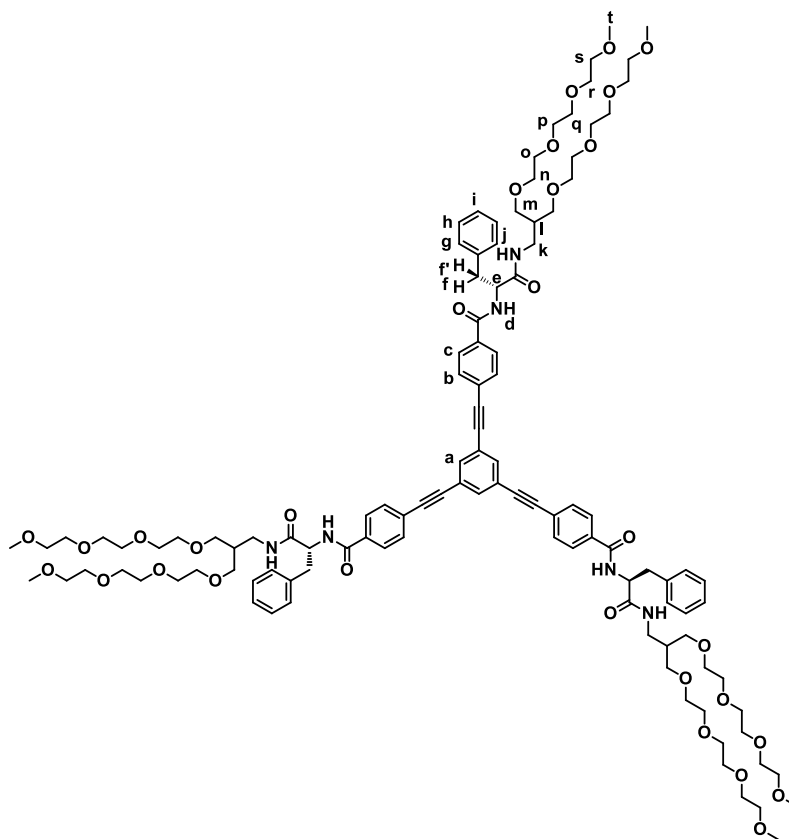
1,3,5-Tris(2-(4-*N*-((*S*)-1-(3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)metil)propilcarbamoil)-2-feniletil)carbamoilfenil)etil)benceno (*S*)-51



Rendimiento: 38%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.76 (6H, H_c, d, *J* = 8.4), 7.68 (3H, H_a, s), 7.56 (6H, H_b, d, *J* = 8.4), 7.34-7.20 (15H, H_{g+h+i}, m), 7.08 (3H, H_d, d,

$J = 7.6$), 6.90 (3H, H_j, t, $J = 5.5$), 4.77 (3H, H_e, c, $J = 6.9$), 3.66-3.23 (108H, H_{k+m+n+o+p+q+r+s+t}, m), 3.19 (6H, H_{f+f}, m), 2.05 (3H, H_i, m). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 170.61, 166.09, 136.97, 134.63, 134.02, 131.87, 129.54, 128.68, 127.38, 127.02, 126.12, 123.91, 90.07, 89.94, 72.03, 71.15, 71.10, 70.77, 70.59, 70.51, 70.47, 70.42, 59.12, 55.21, 40.60, 38.79. FTIR (neto) 699, 751, 851, 877, 1105, 1249, 1306, 1354, 1450, 1497, 1532, 1632, 2868, 2919, 3287. HRMS (MALDI-TOF) m/z: calculada para C₁₁₄H₁₅₇N₆O₃₀Na [M+H+Na]⁺, 2113.0842; encontrada, 2113.0869.

1,3,5-Tris(2-(4-N-((R)-1-(3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)metil)propilcarbamoil)-2-feniletil)carbamoilfenil)etnil)benceno (R)-52



Rendimiento: 47%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.77 (6H, H_c, d, $J = 8.4$), 7.69 (3H, H_a, s), 7.57 (6H, H_b, d, $J = 8.4$), 7.32-7.20 (15H, H_{g+h+i}, m), 7.16 (3H, H_d, d, J

= 7.6), 7.08 (3H, H_j, t, $J = 5.5$), 4.79 (3H, H_e, c, $J = 6.9$), 3.66-3.27 (108H, H_{k+m+n+o+p+q+r+s+t}, m), 3.19 (6H, H_{f+f}, m), 2.06 (3H, H_i, m). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 170.83, 166.16, 136.90, 134.62, 133.91, 131.87, 129.55, 128.68, 127.42, 127.03, 126.14, 123.89, 90.07, 89.95, 72.01, 71.06, 70.99, 70.74, 70.57, 70.45, 70.47, 70.42, 59.13, 55.21, 40.55, 38.76. FTIR (neto) 700, 754, 853, 1026, 1107, 1245, 1281, 1378, 1454, 1495, 1546, 1641, 2858, 2923, 3294. HRMS (MALDI-TOF) m/z: calculada para C₁₁₄H₁₅₆N₆O₃₀Na [M+Na]⁺, 2112.076; encontrada, 2112.084.

CAPÍTULO 2

*Transferencia y amplificación de quiralidad en polímeros
supramoleculares derivados de moléculas sencillas*

ANTECEDENTES

En el primer Capítulo de la presente Memoria se describe el autoensamblaje de una serie de moléculas anfifílicas no iónicas con simetría C_3 . Estas moléculas autoensamblan gracias a fuerzas no covalentes como son las interacciones π - π y los enlaces de hidrógeno. La presencia de centros estereogénicos en algunos de estos compuestos permite estudiar procesos de transferencia y amplificación de quiralidad. En este segundo Capítulo se describe la síntesis y el autoensamblaje, también por medio de interacciones π - π y enlaces de hidrógeno, de moléculas sencillas con distinta simetría. En estas moléculas, la información quiral proviene tanto de centros estereogénicos como de ejes quirales. La introducción de varios elementos de asimetría, así como la combinación de los mismos, permite llevar a cabo el estudio de las condiciones estructurales necesarias para generar agregados supramoleculares quirales y de la supremacía de algunos de estos elementos sobre otros. Todos estos estudios podrían contribuir a elucidar el origen de la homoquiralidad en la naturaleza.

La mayoría de los bloques de construcción presentes en la naturaleza son quirales y, además, enantioméricamente puros. Sin embargo, el motivo por el que la naturaleza selecciona un enantiómero específico en lugar del otro, como es el caso de los *L*-aminoácidos para las proteínas o la *D*-ribosa para el ARN, constituye, incluso a día de hoy, un gran enigma.

Un ejemplo de estructura supramolecular quiral altamente sofisticada, que posee diastereoselección supramolecular, es la doble hélice de ADN.⁷⁵ En ella, las bases nitrogenadas complementarias permiten la dimerización de las hélices de un modo antiparalelo para dar lugar a dicha estructura. Formados por la unión de los mismos *D*-nucleótidos, el ADN-B se encuentra únicamente en forma de doble hélice dextrógira, al igual que el ADN-A. En cambio, el ADN-Z, originado por la alternancia de sucesivos pares de bases de citosina y guanina, existe como una doble hélice levógira (Figura 42).

⁷⁵ Watson, J. D.; Crick, F. H. C. *Nature* **1953**, *171*, 737.

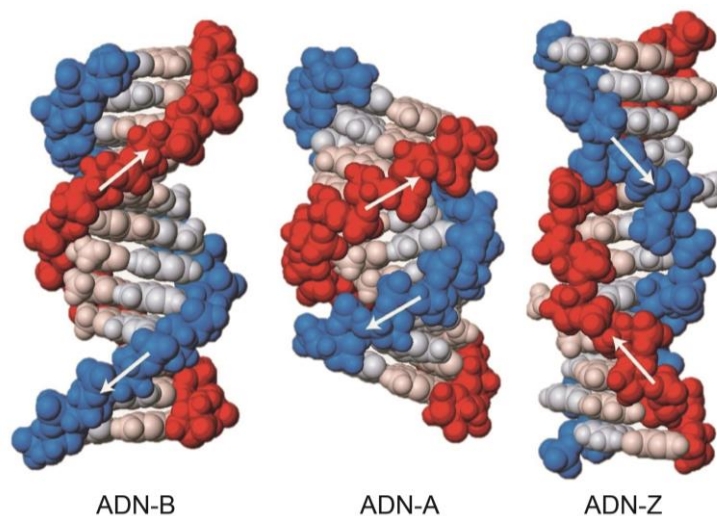


Figura 42. Diferentes helicidades del ADN en sus formas B, A y Z.

De este modo, el diseño y la síntesis de sistemas artificiales capaces de exhibir este comportamiento supone una estrategia, empleada por un gran número de científicos, para explicar el origen de la homoquiralidad en la naturaleza.¹¹

Como se ha comentado anteriormente, la quiralidad a nivel molecular se puede lograr por la presencia de centros estereogénicos, planos quirales, ejes quirales y/o quiralidad helicoidal. Las estructuras quirales se están utilizando en diferentes áreas de investigación tales como síntesis asimétrica y catálisis,⁷⁶ cristales líquidos,⁷⁷ reconocimiento quiral,⁷⁸ etc. Estas estructuras supramoleculares quirales se generan por la interacción no covalente de unidades moleculares quirales que se unen para formar agregados gracias al proceso de polimerización supramolecular.^{9,10} En un gran número de ejemplos de polímeros supramoleculares quirales, la información estereoquímica proviene de centros estereogénicos situados en cadenas periféricas decorando núcleos aromáticos que favorecen un apilamiento columnar. En estas estructuras, el sentido de hélice está condicionado por la configuración del elemento quiral.

⁷⁶ Qin, T.; Skraba-Joiner, S. L.; Khalil, Z. G.; Johnson, R. P.; Capon, R. J.; Porco Jr, J. A. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 234.

⁷⁷ Vera, F.; Barberá, J.; Romero, P.; Serrano, J. L.; Ros, M. B.; Sierra, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4910.

⁷⁸ Labuta, J.; Hill, J. P.; Ishihara, S.; Hanyková, L.; Ariga, K. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 521.

Quizá, las unidades estructurales capaces de formar agregados helicoidales más estudiadas dentro de este campo son las BTAs.⁷⁹ Estos compuestos, provistos de cadenas alifáticas laterales, aquirales o quirales, forman agregados columnares monodimensionales en disolventes apolares gracias a la formación simultánea de tres enlaces de hidrógeno intermoleculares.^{69,80} Posteriormente, varios grupos de investigación han ampliado estos estudios mediante la síntesis de derivados de BTAs con una mayor superficie π . Entre estos ejemplos se encuentran bipiridinas,⁸¹ tetratrafuvalenos (TTFs),⁸² naftalendiimidias (NDIs)⁸³ o porfirinas,⁸⁴ sustituidos con cadenas quirales y unidos a un núcleo central de BTA. Para entender los mecanismos de transferencia de quiralidad en el autoensamblaje de moléculas con simetría C_3 , además de las modificaciones anteriores, también se han llevado a cabo variaciones de la estructura molecular, incluyendo la distancia del centro quiral a los núcleos centrales, el número de cadenas laterales quirales o modificaciones en el núcleo aromático central.

Un ejemplo que resalta la importancia de la estructura de la unidad central en los fenómenos de transferencia y amplificación de quiralidad es el descrito por nuestro grupo de investigación.⁸⁵ En este trabajo se compara el autoensamblaje de dos moléculas discóticas con simetría C_3 : una tricarboxamida derivada de OPE ((S)-**59**), y su análogo de bencenotricarboxamida ((S)-**60**) en el que la superficie π es menor. Ambos compuestos presentan en su periferia unidades quirales de *N*-(2-aminoetil)-3,4,5-trialcoxibenzamida (Figura 43a). Sorprendentemente, una disolución 1×10^{-5} M de la BTA (S)-**60** en MCH no presenta señal dicroica (a diferencia de otras BTAs previamente publicadas)⁶⁹ y sólo es posible obtener una respuesta muy débil al aumentar la concentración a 1×10^{-4} M. La ausencia de señal dicroica para la BTA (S)-**60** implica que no se organiza formando objetos columnares orientados en un solo sentido, debido, probablemente a que el grupo amida más externo se encuentra demasiado lejos para formar un enlace de hidrógeno con la molécula adyacente situada encima de ella. Sin embargo, la OPE-TA (S)-**59** a una concentración 2.5×10^{-6} M en MCH muestra un efecto

⁷⁹ Cantekin, S.; de Greef, T. F. A.; Palmans, A. R. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6125.

⁸⁰ P. Lightfoot, M.; S. Mair, F.; G. Pritchard, R.; E. Warren, J. *Chem. Commun.* **1999**, 1945.

⁸¹ van Gorp, J. J.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14759.

⁸² Danila, I.; Riobé, F.; Piron, F.; Puigmartí-Luis, J.; Wallis, J. D.; Linares, M.; Ågren, H.; Beljonne, D.; Amabilino, D. B.; Avarvari, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8344.

⁸³ Narayan, B.; Kulkarni, C.; George, S. J. *J. Mater. Chem. C* **2013**, *1*, 626.

⁸⁴ Veling, N.; van Hameren, R.; van Buul, A. M.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M.; Elemans, J. A. A. W. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4371.

⁸⁵ Aparicio, F.; Garcia, F.; Sanchez, L. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3239.

Cotton intenso con una banda positiva y otra negativa a 280 y 303 nm, propio de hélices *M* (Figura 43b).^{70,71,72} Estos resultados confirman la fuerte influencia que ejerce la superficie π del núcleo aromático central en los fenómenos de transferencia de quiralidad.

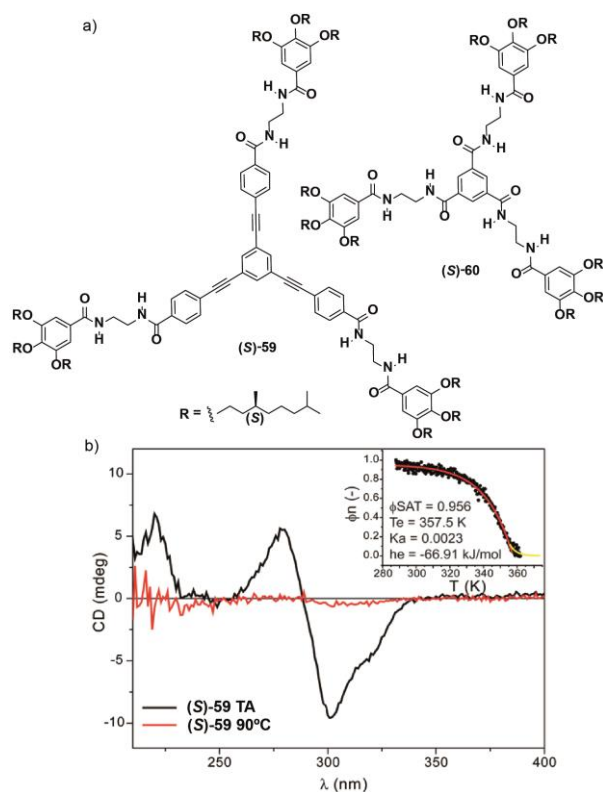


Figura 43. (a) Estructura química de la OPE-TA (*S*)-**59** y de la BTA (*S*)-**60**. (b) Espectro de CD ($l=1$ cm) del compuesto (*S*)-**59** 2.5×10^{-6} M en MCH. El detalle muestra la curva de enfriamiento desde 363 hasta 288 K a una velocidad de 0.5 K/min. Las líneas roja y amarilla en el detalle representan el ajuste para la elongación y la nucleación, respectivamente.

Además de la superficie aromática, los enlaces de hidrógeno juegan un papel clave en los fenómenos de transferencia de quiralidad. Un ejemplo de esto es el descrito para una serie de moléculas derivadas de OPE en las que los elementos quirales se encuentran unidos al núcleo central mediante diferentes grupos funcionales (Figura 44).⁸⁶ Estudios teóricos DFT a nivel MPWB1K/6-31G**^{87,88} así como

⁸⁶ García, F.; Sánchez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 734.

⁸⁷ López, J. L.; Pérez, E. M.; Viruela, P. M.; Viruela, R.; Ortí, E.; Martín, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4524.

experimentos de FTIR y ^1H RMN demuestran la capacidad de la OPE-TA **61** para formar estructuras helicoidales por medio de interacciones π - π y enlaces de hidrógeno intermoleculares.⁶⁰ A pesar de poseer tres centros estereogénicos en sus cadenas periféricas, experimentos de CD demuestran que el compuesto quiral (*S*)-**62**, en el que una de las cadenas periféricas se encuentra unida al esqueleto aromático central mediante un grupo funcional éter en lugar de un grupo amida, no es capaz de formar agregados helicoidales en disolución. Estos resultados demuestran la necesidad de los tres grupos amida para la estabilización de los agregados columnares. Por otro lado, la ausencia de señal dicroica en **61** indica que un 50% de las hélices se encuentran orientadas hacia un sentido y el 50% restante hacia el sentido contrario.

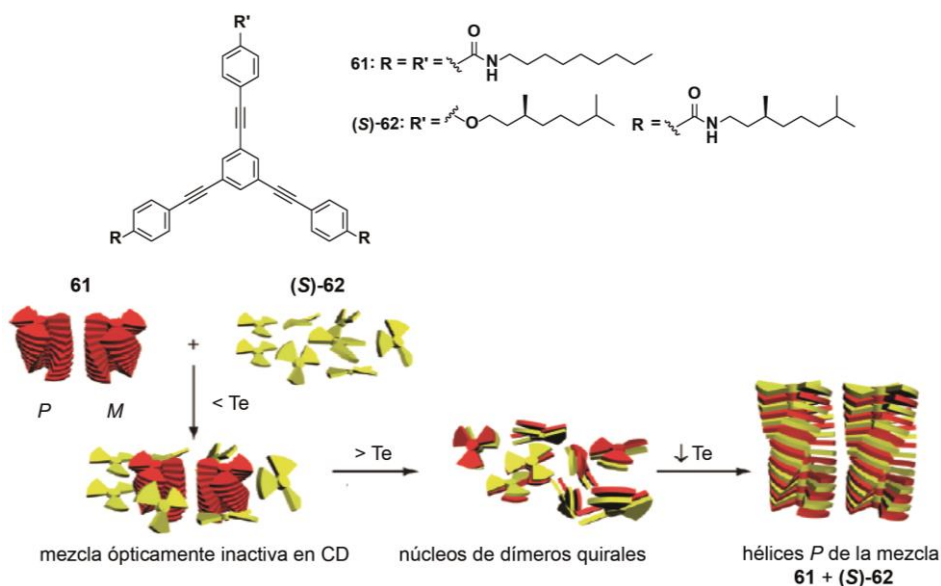


Figura 44. Estructura química de los OPEs **61** y (*S*)-**62** y representación esquemática de la formación del copolímero supramolecular a partir de la mezcla **61** + (*S*)-**62**, tras calentar a una temperatura superior a la temperatura de elongación (T_e).

Los resultados más asombrosos se obtienen cuando se mezclan ambos compuestos. Sorprendentemente, aunque ninguno de los dos compuestos presenta un efecto Cotton por separado, el coensamblaje de ambos en metilciclohexano resulta en una señal dicroica clara. El calentamiento de la disolución de la mezcla en MCH de **61** y (*S*)-**62** hasta originar la ruptura de los agregados, y su posterior

⁸⁸ Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 5656.

enfriamiento, permite que el coensamblaje de los monómeros de **61** (aquiral y helicoidal) y **(S)-62** (quiral y no helicoidal) se produzca de manera eficiente mediante enlaces de hidrógeno intermoleculares e interacciones π - π dando lugar a agregados helicoidales estables (Figura 44). En este proceso se produce la transferencia de helicidad de **61** a **(S)-62** y la transferencia de información quiral desde **(S)-62** a **61** generando un coensamblaje helicoidal quiral.

Otra estrategia ampliamente utilizada para la obtención de estructuras helicoidales estables es el empleo de una sustancia quiral como agente quiral externo. En la bibliografía se recogen ejemplos donde se lleva a cabo esta estrategia mediante la solvatación quiral por parte de ciertos disolventes. Este es el caso del trabajo publicado por el grupo del profesor Bouteiller en el que se describe la formación de nanotubos quirales a partir de bisureas quirales (**(S,S)-63** y **(R,R)-64**) o mediante el empleo de un disolvente quiral, a partir de una mezcla racémica que contiene los cuatro isómeros (**(S,S)-63**, **(R,R)-64**, **(S,R)-65** y **(R,S)-66**) en cantidades equimolares (Figura 45a).⁸⁹ Experimentos de CD a temperatura ambiente y empleando ciclohexano como disolvente muestran efectos Cotton opuestos para **(S,S)-63** y **(R,R)-64**. La desaparición de dichas señales dicroicas a temperaturas elevadas es una clara evidencia de la transferencia de quiralidad desde las cadenas laterales alquílicas de las unidades monoméricas a las unidades aromáticas mediante el proceso de autoensamblaje. La ausencia de señal dicroica para el racémico demuestra que no hay una preferencia por un único sentido de hélice (Figura 45b).

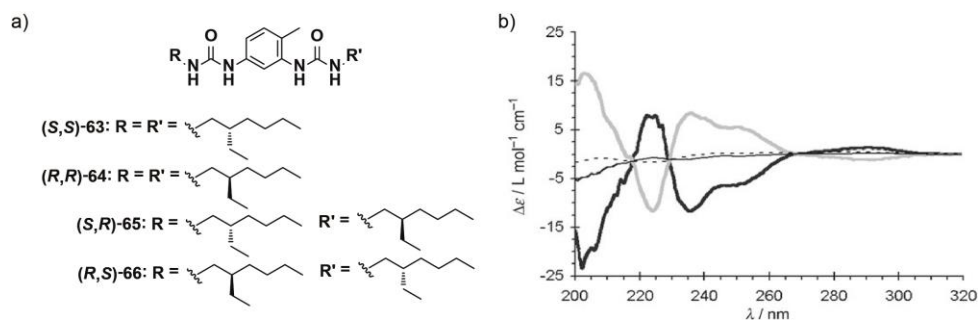


Figura 45. (a) Estructura química de las bisureas descritas. (b) Espectros de CD 1mM en ciclohexano de **(S,S)-63** a 20°C (línea negra gruesa), **(R,R)-64** a 20°C (línea gris), **(S,S)-63** a 60°C (línea negra fina) y de la mezcla racémica a 20°C (línea discontinua).

⁸⁹ Isare, B.; Linares, M.; Zargarian, L.; Fermandjian, S.; Miura, M.; Motohashi, S.; Vanthuyne, N.; Lazzaroni, R.; Bouteiller, L. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 173.

La situación cambia al utilizar limoneno como disolvente quiral. Los experimentos de CD del compuesto racémico en ambos enantiómeros (*S*)- y (*R*)-limoneno conducen a la obtención de señales dicroicas opuestas. El efecto Cotton obtenido para la bisurea racémica en (*S*)-limoneno y aquel obtenido para la bisurea (*S,S*)-**63** en ciclohexano tienen formas idénticas, lo que indica que los nanotubos formados por el monómero racémico en el disolvente quiral y aquellos formados por el monómero enantioméricamente puro pero en el disolvente aquiral poseen estructuras similares (Figura 46a). Además, la helicidad del nanotubo es la misma tanto si la transferencia de quiralidad es inducida por el (*S*)-limoneno como si lo es por el monómero de configuración (*S*). Resultados análogos se obtienen cuando se emplean el enantiómero (*R,R*)-**64** y (*R*)-limoneno.

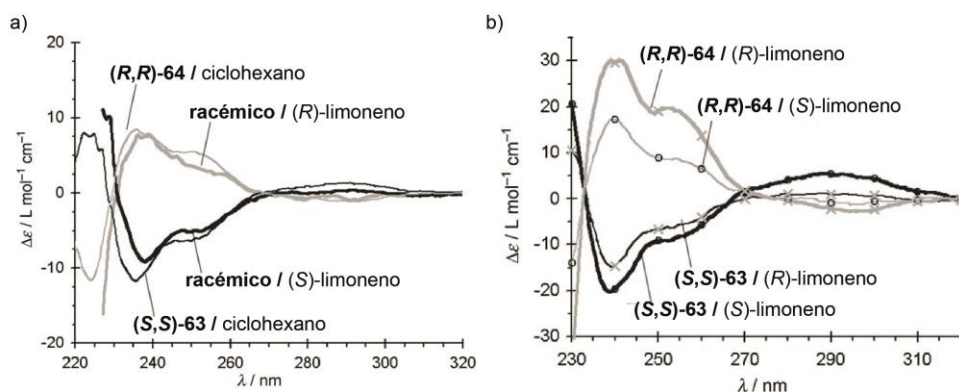


Figura 46. Espectros de CD 10 mM a 20°C de las bisureas (*S,S*)-**63** y (*R,R*)-**64** en ciclohexano y del compuesto racémico en (*S*)- y (*R*)-limoneno (a) y de (*S,S*)-**63** y (*R,R*)-**64** tanto en (*S*)- como en (*R*)-limoneno (b).

En este mismo trabajo, los autores estudian si la magnitud de la helicidad del nanotubo viene determinada por la quiralidad del monómero o por la quiralidad del disolvente. La Figura 46b muestra las cuatro combinaciones posibles entre los dos monómeros quirales y los dos disolventes quirales. Estos resultados demuestran que la helicidad del nanotubo viene impuesta por la quiralidad de monómero ya que las señales dicroicas obtenidas para (*R,R*)-**64** tanto en (*S*)- como en (*R*)-limoneno poseen el mismo signo. Sin embargo, la diferencia de intensidad para los dos espectros confirma el efecto significativo del disolvente. Asumiendo que la total transferencia de quiralidad se alcanza para (*R,R*)-**64** en (*R*)-limoneno, es posible normalizar el valor obtenido para la bisurea racémica en ese mismo disolvente, obteniéndose un valor en la eficacia de la transferencia de quiralidad del 33%. Los resultados presentados ponen de manifiesto que, aunque en este caso

no sea posible alcanzar la total transferencia de quiralidad empleando únicamente un disolvente quiral, el valor obtenido es bastante significativo, siendo posible la formación preferente de hélices orientadas en un sentido u otro mediante el empleo de un disolvente quiral como auxiliar quiral.

Un ejemplo que demuestra que la quiralidad del agregado supramolecular se puede controlar mediante dos vías opuestas, una cinética y otra termodinámica, es el descrito por de Greef, Meijer y colaboradores.⁹⁰ Este trabajo se basa en el estudio detallado de la polimerización supramolecular de un derivado de oligo(*p*-fenilenvinileno) bajo condiciones de no equilibrio. Este OPV ((*S*)-**67** en Figura 47), provisto de cadenas laterales quirales y una unidad de ureidotriazina, autoensambla en disolventes apolares mediante la formación de cuatro enlaces de hidrógeno que dan lugar a un dímero que, posteriormente, crece mediante apilamiento π - π . Estudios de dicroísmo circular bajo condiciones termodinámicas muestran exclusivamente la formación de hélices *M*, es decir, de agregados helicoidales orientados hacia la izquierda, a través de un mecanismo de nucleación-elongación.⁵⁷ El rápido enfriamiento de una disolución donde (*S*)-**67** se encuentra molecularmente disuelto a altas temperaturas hasta 0°C da lugar a una mezcla de hélices *M* y agregados con helicidad contraria, como demuestra el efecto Cotton opuesto en la Figura 47b. A 25°C estos agregados de tipo *P* se convierten lentamente en agregados termodinámicamente estables de tipo *M*. La aparición de agregados helicoidales metaestables orientados hacia la derecha (hélices *P*) indica que la polimerización supramolecular de (*S*)-**67** es capaz de seguir dos caminos de agregación diferentes (Figura 47c). Un estudio cinético más detallado ha demostrado que la formación del agregado cinético de tipo *P* está favorecida únicamente a altas concentraciones y bajas temperaturas.

⁹⁰ 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.

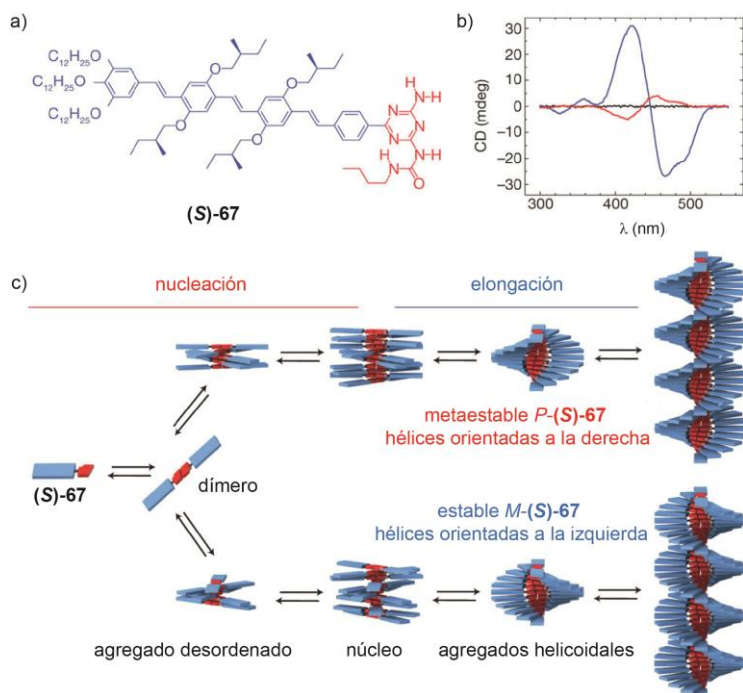


Figura 47. (a) Estructura química del OPV (*S*)-67. (b) Espectros de CD en MCH de (*S*)-67 en estado desagregado (70°C, línea negra), termodinámicamente estable formando hélices *M* (0°C, línea azul) y mezcla de hélices *M* y hélices metaestables *P* (0°C, línea roja). (c) Representación esquemática de los caminos de agregación posibles.

En este mismo trabajo, los autores se plantean la obtención de agregados helicoidales enantioméricamente puros de tipo *P* en lugar de la mezcla obtenida tras el enfriamiento rápido. Para ello emplean un derivado de ácido tartárico como un auxiliar quiral para cambiar la preferencia termodinámica del proceso de autoensamblaje. Gracias a la formación de enlaces de hidrógeno entre el ácido carboxílico del derivado de ácido tartárico y el nitrógeno de la triazina, en una primera etapa se forman agregados con helicidad opuesta a las condiciones de equilibrio, es decir, hélices *P* (Figura 48). En un segundo paso, la eliminación del ácido mediante extracción acuosa a 0°C utilizando etilendiamina permite la obtención únicamente de agregados helicoidales de tipo *P* a esa temperatura. La labilidad cinética se demuestra mediante calentamiento a 25°C, lo que resulta en la conversión paulatina de las hélices *P* en las hélices *M*.

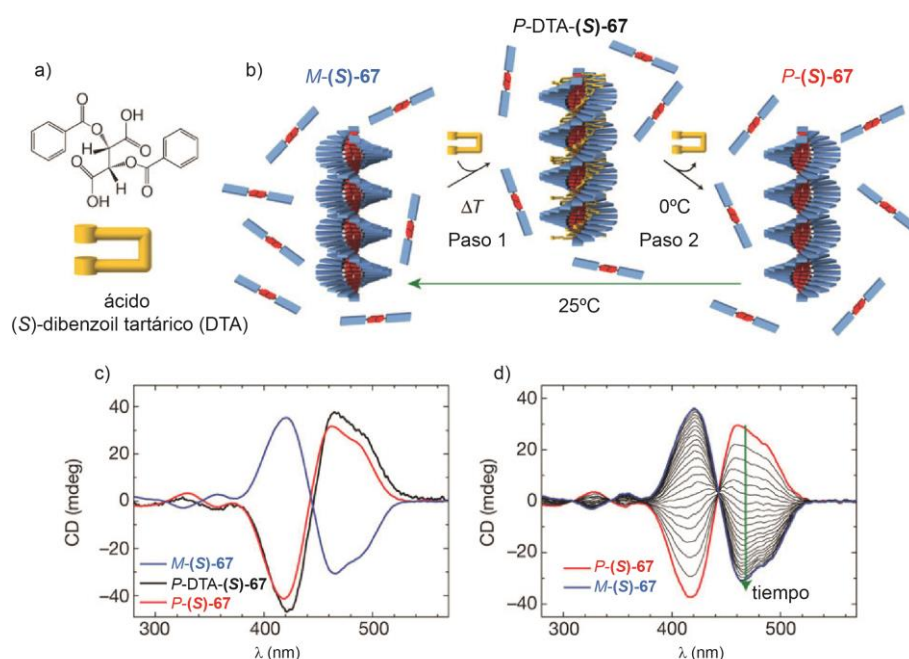


Figura 48. (a) Estructura química del ácido (S)-dibenzoil tartárico. (b) Representación esquemática de la preparación de las hélices *P* enantioméricamente puras. (c) Espectros de CD de las hélices *M* y *P* de (S)-67 y de las hélices *P* cuando se mezcla con el ácido tartárico. (d) Espectros de CD adquiridos durante la conversión de las hélices metaestables *P* en las hélices estables *M* después de calentar a 25°C.

Estos ejemplos demuestran las diferentes posibilidades de influir en los procesos de autoensamblaje y, por lo tanto, de controlar la helicidad de los agregados supramoleculares dependiendo de las condiciones experimentales en las que se lleve a cabo la polimerización supramolecular.

Como ya se ha comentado anteriormente, el dominio de la helicidad en ensamblajes supramoleculares posee importantes implicaciones mecánicas, además de estar relacionado con los fenómenos de transferencia de quiralidad. En los ejemplos anteriores, los elementos de asimetría molecular utilizados son centros estereogénicos (quiralidad puntual). La influencia de otros elementos de asimetría en los fenómenos de transferencia y amplificación de quiralidad, desde el nivel molecular hasta el nivel supramolecular, también resulta de gran interés. Un ejemplo en el que la quiralidad supramolecular está condicionada por un elemento de quiralidad axial es el descrito por nuestro grupo de investigación para una serie de oligo-*p*-fenilenos (OPPs) con cadenas alquílicas quirales pero

diferente número de unidades de fenilo constituyendo el esqueleto aromático central (Figura 49a).⁹¹ Además de la quiralidad puntual (configuración *(S)*) de los centros estereogénicos de las cadenas periféricas, los compuestos **(S)-69-(S)-71**, con dos, tres y cuatro fenilos, pueden presentar atropoisomería molecular derivada de la unión de los diferentes anillos de benceno en posición *para*. De este modo, es posible llevar a cabo el estudio de la participación de los diferentes elementos de quiralidad molecular presentes en estos compuestos en la quiralidad supramolecular resultante del autoensamblaje. Los OPPs con más de dos anillos de fenilo autoensamblan formando hélices orientadas hacia la izquierda, es decir hélices *M*. Sin embargo, cuando el fragmento central está formado por un núcleo de bifenilo (**(S)-69**), la helicidad puede controlarse en función de factores como el tiempo, la concentración o la temperatura. Medidas de dicroísmo circular vibracional (VCD) de los compuestos **(S)-68-(S)-71** a una concentración 3×10^{-3} M y -25°C muestran una banda de tensión de la amida I a $\sim 1631 \text{ cm}^{-1}$ que indica que la agregación se produce a través de fuertes enlaces de hidrógeno. En el compuesto **(S)-69** esta banda presenta un patrón opuesto al resto de compuestos. Este cambio de perfil VCD implica una inversión de quiralidad desde el compuesto **(S)-69** a los compuestos **(S)-68/(S)-70/(S)-71** en estas condiciones experimentales. Aumentando la concentración hasta 1.2×10^{-2} M, el patrón de la señal se invierte (Figura 49b). Estos resultados demuestran que el OPP **(S)-69** puede formar estructuras supramoleculares helicoidales enantioméricamente enriquecidas en un sentido u otro en función de parámetros como la concentración de la muestra. Experimentos de VCD a una concentración intermedia (8×10^{-3} M) a 25°C para **(S)-69** muestran el mismo patrón que el observado en condiciones de mayor dilución. Sorprendentemente, transcurridas 24 horas, se obtiene la banda con el patrón inverso (Figura 49c). Este hecho demuestra que la polimerización supramolecular de **(S)-69** puede seguir ambos caminos, cinético o termodinámico, dependiendo de las condiciones experimentales.

⁹¹ Aparicio, F.; Nieto-Ortega, B.; Nájera, F.; Ramírez, F. J.; López Navarrete, J. T.; Casado, J.; Sánchez, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1373.

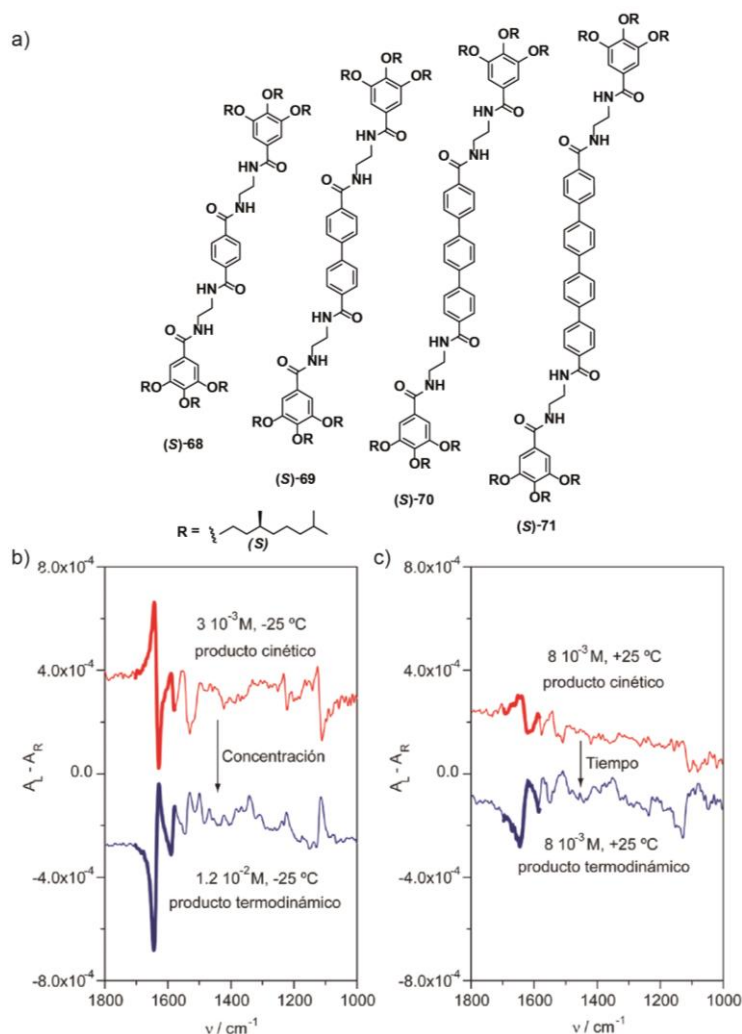


Figura 49. (a) Estructura química de los OPPs (S)-68-(S)-71. Espectros VCD del compuesto (S)-69 (MCH, $l=0.015$ mm) a diferentes concentraciones (3×10^{-3} M, línea roja; 1.2×10^{-2} M, línea azul, mismo tiempo de formación y temperatura) (b) y a diferentes tiempos (8×10^{-3} M, +25°C, $t_0 = 0$, línea roja y $t_r = 24$ h, línea azul, misma concentración y temperatura) (c).

Cuando estos experimentos se llevan a cabo para (S)-70 y (S)-71 modificando la concentración y la temperatura, no se observan cambios en el signo de la banda de VCD. Esto demuestra que este fenómeno de inversión de helicidad podría deberse a la atropisomería generada en (S)-69 por el impedimento estérico entre los protones en posición *orto* de los anillos de fenilo adyacentes en el bifenilo. Dicho impedimento resulta en una conformación no planar de los dos anillos aromáticos

internos. Como resultado, los dos atropoisómeros, *P* y *M*, pueden coexistir. Sin embargo, en los compuestos (**S**)-**70** y (**S**)-**71**, este efecto estérico se encuentra compensado por la ganancia de planaridad y, por tanto, de conjugación debida a la presencia de un mayor número de anillos aromáticos.

Este ejemplo pone de manifiesto que la introducción de un elemento de quiralidad adicional como es la atropoisomería molecular en la estructura de estos OPPs, condiciona su polimerización supramolecular y sugiere la supremacía de elementos de quiralidad como la atropoisomería sobre la quiralidad puntual.

La pureza enantiomérica de los bloques de construcción que participan en la formación de agregados supramoleculares quirales ejerce una gran influencia a la hora de conseguir nanoestructuras con diferentes propiedades y morfologías. Tal es el caso del trabajo realizado por el grupo del profesor Würthner donde se describe la formación de un agregado homoquiral de tipo *J* empleando una perilenbisimida (PBI) que contiene grupos NH en las posiciones imida y un puente bifenoxilo en una de las posiciones bahía.⁹² La demanda estérica originada por los sustituyentes de la posición bahía aumenta la rigidez del núcleo quiral π permitiendo el aislamiento de los atropoisómeros *M*- y *P*- (Figura 50a). Imágenes de AFM muestran que la PBI enantioméricamente pura, formada únicamente por agregados homoquirales, autoensambla formando fibras helicoidales en una dimensión (Figura 50b). Por el contrario, la mezcla racémica **72**, sólo es capaz de agruparse mostrando dominios de pequeñas partículas con tamaños irregulares (Figura 50c). La diferencia tan grande entre estas dos morfologías indica la formación de un agregado heteroquiral para la mezcla racémica **72**, es decir, un enantiómero reconoce a su imagen especular para formar el agregado. La eficiencia en la emisión de fluorescencia también es diferente para ambos agregados, siendo cuatro veces mayor para el agregado homoquiral que para el racemato. Estos resultados son una prueba del impacto que ejerce la homoquiralidad en la construcción de nanoestructuras helicoidales bien definidas, así como en la obtención de materiales con propiedades optoelectrónicas determinadas en función de dicha enantio pureza.

⁹² Xie, Z.; Stepanenko, V.; Radacki, K.; Würthner, F. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7060.

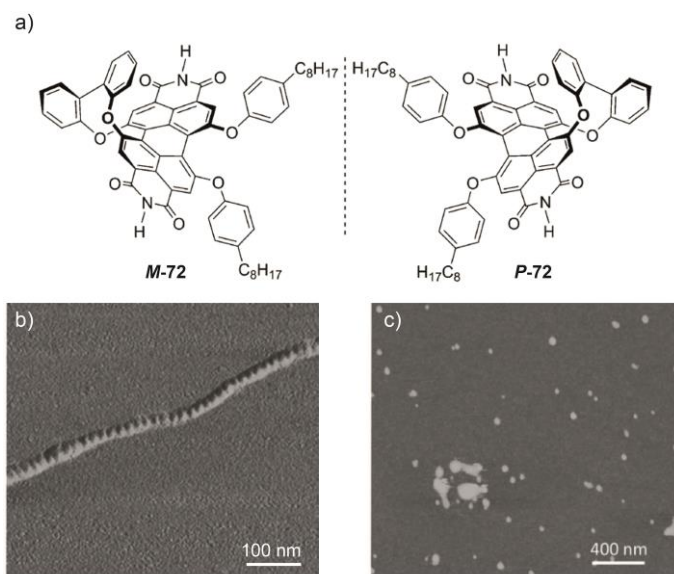


Figura 50. (a) Estructura química de los atropoisómeros *P*- y *M*-72. Imágenes de AFM sobre mica (MCH, 5×10^{-5} M) de los agregados formados por *M*-72 (b) y la mezcla racémica (c).

La construcción de agregados supramoleculares helicoidales a partir de moléculas quirales es una posibilidad muy interesante y estudiada. En cambio, algo mucho más fascinante es el hecho de poder controlar y decidir la helicidad de dichos agregados formados por bloques de construcción únicamente aquirales. Desafortunadamente, no son demasiados los métodos publicados para llevar a cabo este control. Sin embargo, existen algunos ejemplos en la bibliografía en los que se alcanza este objetivo mediante el empleo de estímulos externos como puede ser la agitación mediante un vórtice. El primer trabajo publicado donde se emplea esta técnica es el descrito por el grupo del profesor Ribó.⁹³ El bloque de construcción molecular empleado en estos estudios es la 5,10,15-*tris*(4-sulfonatofenil)-20-fenilporfirina ($H_2TPPS_3^-$). En este trabajo, los autores generan un vórtice empleando un simple rotavapor que permite girar tanto en sentido horario como en sentido antihorario. Estudios de dicroísmo circular demuestran que la evaporación de un 40 % del disolvente inicial permite la formación de agregados por parte de la porfirina aquiral con una actividad óptica determinada. Lo más sorprendente de este trabajo es que el sentido de la hélice formada por el autoensamblaje de este compuesto viene determinada por el sentido del giro del rotavapor, siendo posible decidir la helicidad supramolecular deseada cambiando

⁹³ Ribó, J. M.; Crusats, J.; Sagués, F.; Claret, J.; Rubires, R. *Science* **2001**, 292, 2063.

únicamente el sentido de rotación (Figura 51). Además, una vez formado el agregado, su helicidad no cambia aunque cambie el sentido de la agitación.

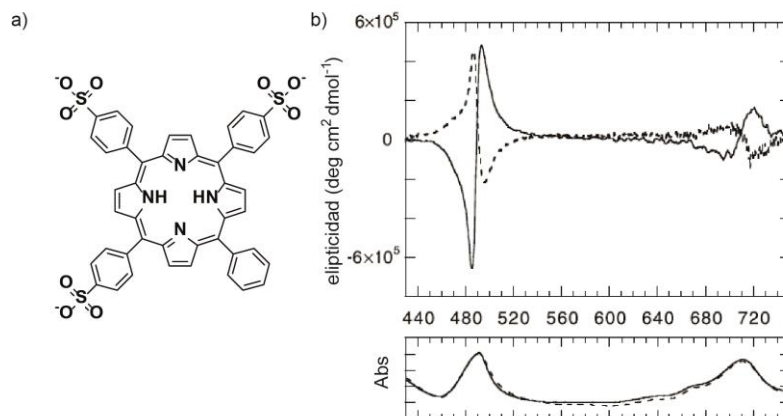


Figura 51. (a) Estructura química de la porfirina aquiral $H_2TPPS_3^-$. (b) Espectros de CD y UV-vis de dos disoluciones $3 \mu M$ de $H_2TPPS_3^-$. La línea continua corresponde a un giro del rotavapor en sentido horario y la línea discontinua al giro en sentido antihorario.

Este trabajo publicado por Ribó abrió el camino para la investigación de vórtices, mecanismos físicos o incluso vibraciones inducidas por el sonido para generar quiralidad supramolecular en una situación estática.^{94,95,96,97}

Un ejemplo de lo descrito anteriormente se recoge en un trabajo realizado por el grupo del profesor Aida en el que se demuestra la posibilidad de que, mediante agitación, se puedan alinear helicoidalmente a nivel macroscópico largas nanofibras formadas por el autoensamblaje del compuesto aquiral **73** (Figura 52a).⁹⁴ Experimentos de CD a temperatura ambiente para una disolución del compuesto **73** en tolueno en ausencia de agitación magnética muestra una señal dicroica nula. Al aplicar una agitación de 1350 rpm en sentido horario aparece una clara respuesta dicroica que invierte su signo al cambiar el sentido de la agitación. Dicha señal dicroica desaparece de nuevo cuando cesa la agitación (Figura 52b y c).

⁹⁴ Tsuda, A.; Alam, M. A.; Harada, T.; Yamaguchi, T.; Ishii, N.; Aida, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8198.

⁹⁵ Wolffs, M.; George, S. J.; Tomović, Ž.; Meskers, S. C. J.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8203.

⁹⁶ D'Urso, A.; Randazzo, R.; Lo Faro, L.; Purrello, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 108.

⁹⁷ Ando, Y.; Sugihara, T.; Kimura, K.; Tsuda, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11748.

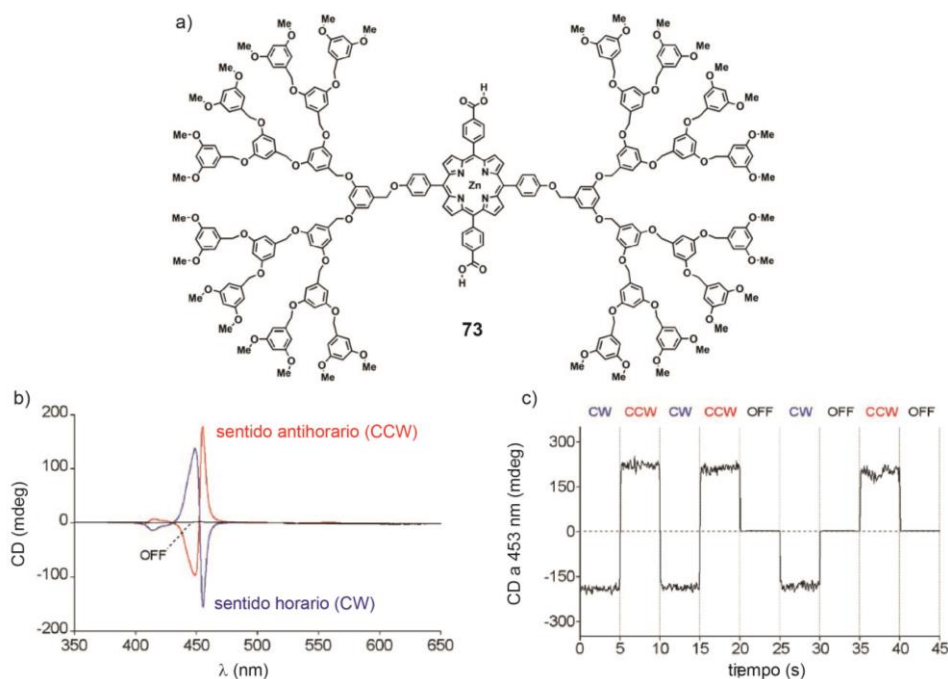


Figura 52. (a) Estructura química de la porfirina **73**. (b) Espectros de CD de **73** a 20°C con agitación a 1350 rpm en sentido horario (azul), en sentido antihorario (rojo) y sin agitación (negro). (c) Cambios en la intensidad de CD a 453 nm como respuesta a la variación de las condiciones de agitación a 20°C.

Experimentos de dicroísmo lineal (LD) bajo las mismas condiciones muestran que este efecto es debido a la alineación macroscópica de las nanofibras gracias a la agitación mecánica. Dado que estas nanofibras contienen unidades cromóforas de porfirina, los flujos de torsión generados en el vórtice se pueden observar gracias a esta alineación macroscópica. Por tanto, estos compuestos se puedan emplear como sondas capaces de detectar el carácter quiral de los flujos locales.

Un caso similar es el descrito por el grupo del profesor Meijer para un OPV también aquiral (Figura 53a).⁹⁵ En este trabajo los autores describen un efecto de dicroísmo circular inesperado originado a partir de un fenómeno macroscópico durante el proceso de autoensamblaje del compuesto **74**. Experimentos de CD y LD, tras un enfriamiento lento a 60 K/h, muestran una clara señal dicroica que aumenta ligeramente tras agitación manual (Figura 53b). Los autores justifican este hecho con el alineamiento que sufren las fibras formadas por **74** en disolución debido a los flujos de convección originados en la cubeta por las diferencias de temperatura.

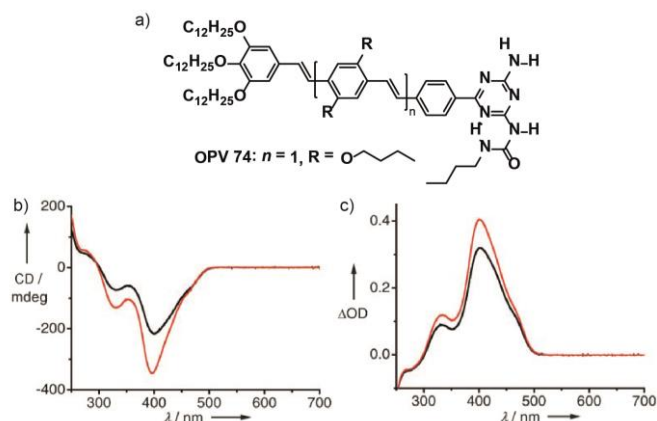


Figura 53. (a) Estructura química del OPV aquiral **74**. (b) Espectro de CD 5×10^{-5} M de **74** en dodecano a 293 K después de enfriar a una velocidad de 60 K/h desde 363 K (negro) y tras agitar la disolución (rojo). (c) Espectro de LD 1×10^{-5} M después de enfriar a 60 K/h una disolución de **74** (negro) y tras agitar (rojo).

Los resultados mostrados en este apartado permiten extraer una información muy valiosa sobre los procesos de amplificación y transferencia de quiralidad y, a su vez, hacen posible avanzar hacia el diseño de experimentos dirigidos a la obtención de materiales quirales que se pueden emplear en multitud de aplicaciones. Pero, sobre todo, permiten progresar hacia un mejor entendimiento sobre el origen de la homoquiralidad en la naturaleza.

OBJETIVOS

El objetivo principal del segundo Capítulo de esta Memoria consiste en investigar la influencia que ejerce la presencia de diferentes elementos de asimetría (quiralidad puntual y atropoisomería) en los procesos de transferencia y amplificación de quiralidad en moléculas relativamente sencillas que tienen una fuerte tendencia a formar polímeros supramoleculares. Para ello, se abordarán dos estrategias muy diferentes. En la primera de ellas, correspondiente a un primer apartado de este Capítulo 2, se investigará la influencia que tiene la inversión de la conectividad de los grupos amida en la quiralidad de las estructuras supramoleculares formadas por derivados de OPE. Estos estudios permitirán elaborar una comparación con los datos obtenidos para otras tricarboxamidas preparadas en el grupo de investigación. En la segunda parte del Capítulo 2 se investigará la enorme influencia que tiene en la quiralidad de los agregados supramoleculares la presencia de elementos de asimetría en la molécula diferentes de la quiralidad puntual. Para llevar a cabo estos estudios se utilizarán derivados de perileno *N*-ciclado convenientemente funcionalizados. El gran objetivo de este segundo apartado de este Capítulo 2 consiste en la elucidación de nuevos procesos de transferencia de quiralidad producidos solamente tras el proceso de autoensamblaje. Además, por primera vez, se describirán procesos de amplificación de quiralidad utilizando moléculas que poseen más de un elemento de asimetría diferente en su estructura.

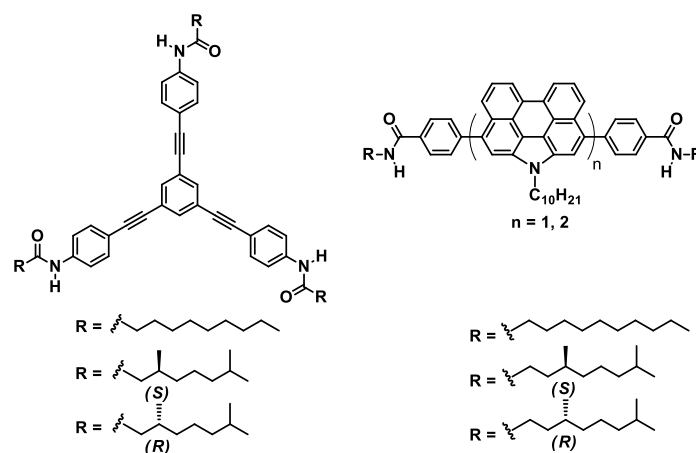


Figura 54. Estructura de las moléculas propuestas en el Capítulo 2.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

2.3.1 Moléculas derivadas de OPE *N*-sustituidas

Como se ha descrito en apartados anteriores, las unidades de OPE han sido ampliamente utilizadas en nuestro grupo de investigación. Este es el caso de los compuestos recogidos en la Figura 55, similares a las moléculas **18** y **(S)-19** descritas en el Capítulo 1 de la presente Memoria pero, en este caso, con cadenas alquílicas apolares. Experimentos de FTIR, ¹H RMN, UV-vis y CD, junto con cálculos teóricos DFT a nivel MPWB1K/6-31G**, demuestran la capacidad de estas OPE-TAs para formar estructuras helicoidales mediante interacciones π - π y enlaces de hidrógeno intermoleculares siguiendo un mecanismo de polimerización supramolecular cooperativo (Figura 55).⁶⁰

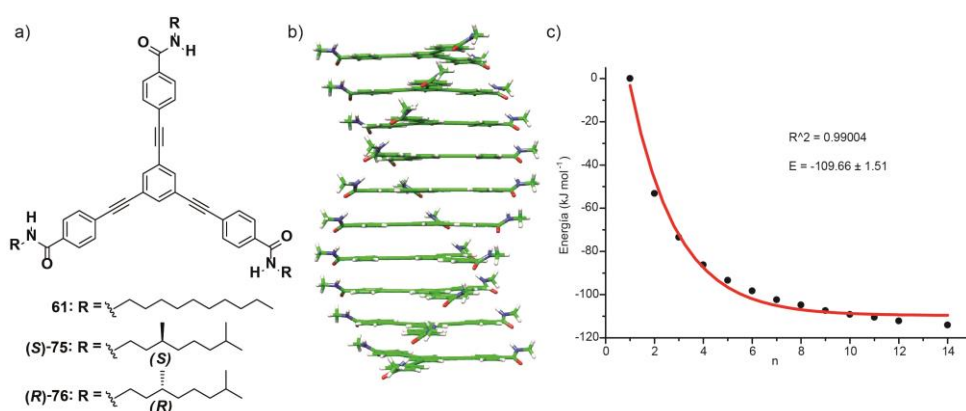


Figura 55. (a) Estructura química de las OPE-TAs **61**, **(S)-75** y **(R)-76**. (b) Vista lateral del decámero de hélice tipo *P* calculado para **61**. (c) Energía de estabilización por unidad monomérica en función del número de monómeros *n* en el agregado formulado por **61** con el ajuste de una función biexponencial.

Considerando estos antecedentes, y con el fin de evaluar si la conectividad de los grupos amida influye en los mecanismos de transferencia de helicidad desde el nivel molecular hasta el nivel supramolecular, así como en el mecanismo de autoensamblaje de los agregados resultantes, en este primer apartado del presente Capítulo se ha planteado un cambio en la conectividad de los grupos amida. De este modo, se ha llevado a cabo la síntesis de las retroamidadas derivadas de OPE *N*-sustituidas con simetría C_3 como se muestra en la Figura 56. Estas OPE *N*-sustituidas poseen cadenas alquílicas aquirales (**77**) o cadenas quirales con centros estereogénicos (*S*)- o (*R*)- en **(S)-78** y **(R)-79**, respectivamente.

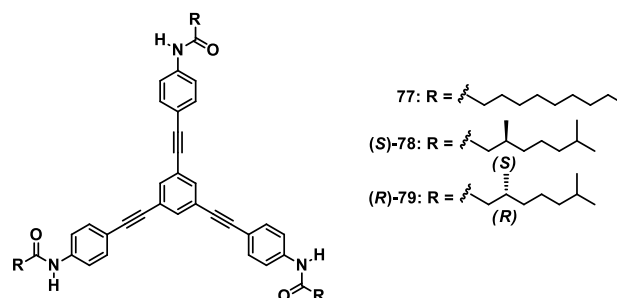


Figura 56. Estructura química de las retroamidas derivadas de OPE *N*-sustituidas **77-79**.

Para llevar a cabo una comparación más detallada, se han incluido en estos estudios las OPE-TAs **61**, (*S*)-**75** y (*R*)-**76**, descritas previamente (Figura 55).⁶⁰

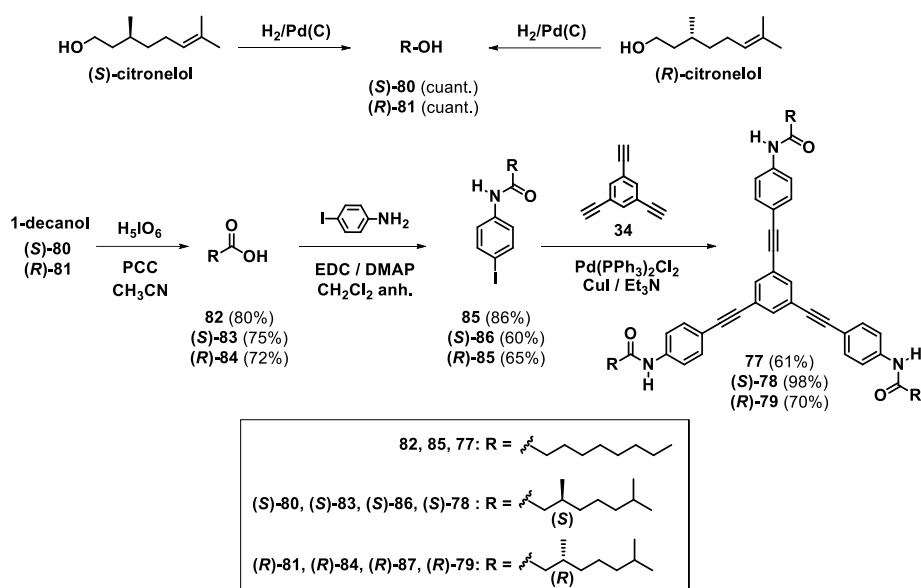
Síntesis de las moléculas derivadas de OPE N-sustituidas

La síntesis de los derivados de OPE *N*-sustituidos comienza con la hidrogenación catalítica del (*S*)- y (*R*)-citronelol obteniéndose los alcoholes (*S*)-**80** y (*R*)-**81**, respectivamente (Esquema 7).⁹⁸ El posterior tratamiento de 1-decanol, así como de los alcoholes anteriores, con ácido peryódico y PCC, siguiendo un procedimiento previamente descrito en la bibliografía,⁹⁹ permite obtener los correspondientes ácidos carboxílicos **82**¹⁰⁰, (*S*)-**83** y (*R*)-**84** cuya reacción con 4-yodoanilina, utilizando EDC y DMAP como agentes activantes, da lugar a las amidas **85**, (*S*)-**86** y (*R*)-**87**. Finalmente, un triple acoplamiento cruzado C-C de tipo Sonogashira catalizado por paladio entre el fragmento aromático central **34**⁵⁴ y las amidas **85**, (*S*)-**86** y (*R*)-**87** origina las retroamidas derivadas de OPE *N*-sustituidas **77**, (*S*)-**78** y (*R*)-**79**, respectivamente.

⁹⁸ van Hameren, R.; van Buul, A. M.; Castriciano, M. A.; Villari, V.; Micali, N.; Schön, P.; Speller, S.; Monsù Scolaro, L.; Rowan, A. E.; Elemans, J. A. A. W.; Nolte, R. J. M. *Nano Lett.* **2008**, *8*, 253.

⁹⁹ Nieuwenhuizen, M. M. L.; de Greef, T. F. A.; van der Bruggen, R. L. J.; Paulusse, J. M. J.; Appel, W. P. J.; Smulders, M. M. J.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1601.

¹⁰⁰ Szostak, M.; Spain, M.; Procter, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8459.



Esquema 7. Síntesis de las OPE *N*-sustituidas **77-79** descritas en la Memoria.

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 las OPE-TAs y de las moléculas derivadas de OPE *N*-sustituidas

El autoensamblaje de las OPE-TAs radiales tiene lugar gracias a la formación de tres enlaces de hidrógeno intermoleculares entre los fragmentos N-H y C=O, originando la disposición helicoidal de las unidades discóticas.^{60,101} Para analizar la formación de dichos enlaces de hidrógeno, en primer lugar, se han llevado a cabo experimentos de FTIR (Figura 57). A partir de los espectros de los compuestos **77**, (S)-**78** y (R)-**79**, así como de los compuestos previamente descritos (S)-**75** y (R)-**76**, se obtienen los respectivos valores de las bandas de tensión del grupo N-H y de la banda amida I a 3297 y 1666 cm⁻¹, junto con la banda de deformación amida II a 1585 cm⁻¹. Estos valores confirman que los grupos amida están participando en la formación de enlaces de hidrógeno.^{55,56}

¹⁰¹ Garcia, F.; Korevaar, P. A.; Verlee, A.; Meijer, E. W.; Palmans, A. R. A.; Sanchez, L. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8674.

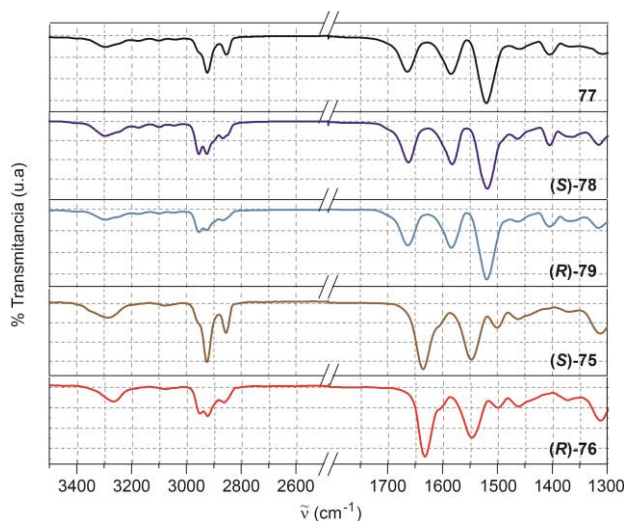


Figura 57. Espectros de FTIR parciales de los derivados de OPEs *N*-sustituídos **77**, **(S)-78** y **(R)-79** y de las OPE-TAs **(S)-75** y **(R)-76** a temperatura ambiente.

El autoensamblaje de estas moléculas también se ha estudiado a partir de experimentos de ^1H RMN a concentración variable. En estos experimentos se observa el apantallamiento de las señales correspondientes a los protones aromáticos, así como el desapantallamiento de los protones correspondientes al grupo amida, con el aumento de la concentración. A modo de ejemplo se muestran los espectros del compuesto **(R)-79** a distintas concentraciones (Figura 58). Como ya se ha comentado anteriormente, estos desplazamientos son indicativos de la agregación mediante interacciones π - π y enlaces de hidrógeno. Los datos recogidos mediante estas dos técnicas sugieren la capacidad que las retroamidas **77-79** poseen para formar estructuras supramoleculares helicoidales, al igual que las tricarboxamidas previamente publicadas **61**, **(S)-75** y **(R)-76**.^{60,101}

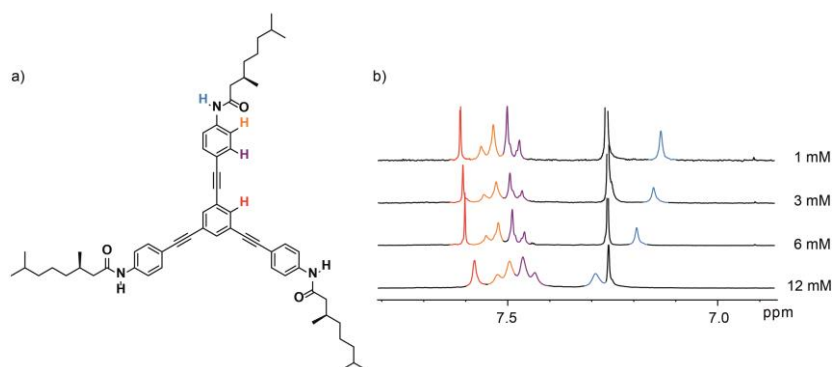


Figura 58. (a) Estructura química de la molécula derivada de OPE *N*-sustituida **(R)-79**. (b) Espectros de ^1H RMN parciales a concentración variable (300 MHz, 298 K) de **(R)-79** en CDCl_3 .

Para obtener una información más completa sobre el proceso de polimerización supramolecular y evaluar la actividad óptica de las retroamidas quirales **(S)-78** y **(R)-79** se han llevado a cabo experimentos de dicroísmo circular en los que, debido a la baja solubilidad que presentan estos compuestos en disolventes apolares, ha sido necesario el uso de la mezcla de un “mal” y de un “buen” disolvente, en este caso decalina (DHN)/ CHCl_3 en una proporción 95/5, para llevar a cabo estos estudios. La aparición de dos bandas de distinto signo centradas a 283 y 309 nm en los espectros de CD tanto de **(S)-78** como de **(R)-79** confirma la formación de agregados helicoidales. El hecho de que los espectros de CD de ambos compuestos sean imágenes especulares demuestra la formación de hélices con distinta helicidad. El patrón dicroico obtenido para **(S)-78** y **(R)-79** coincide con aquel registrado en las mismas condiciones experimentales para las OPE-TAs **(S)-75** y **(R)-76**, respectivamente (Figura 59a). Estos datos demuestran que la conectividad de los grupos amida no afecta el sentido helicoidal de los agregados columnares sino que el sentido de la hélice viene determinado por la configuración absoluta del centro estereogénico presente en las cadenas periféricas. Al aumentar la temperatura, la señal dicroica disminuye como consecuencia de la desagregación del polímero supramolecular (Figura 59c).

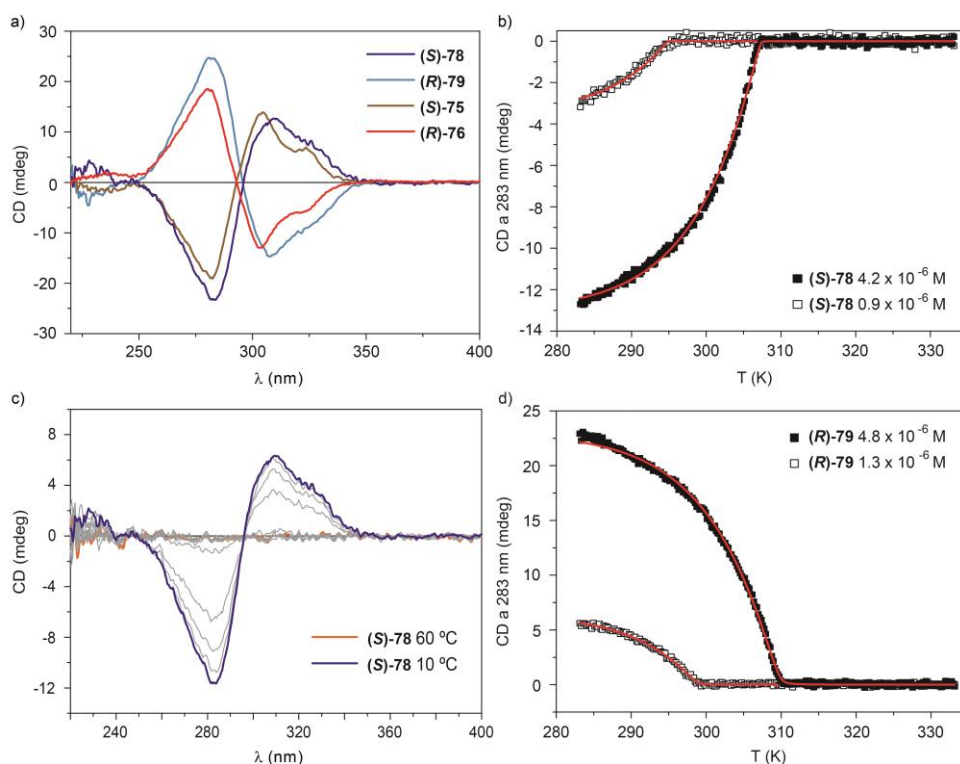


Figura 59. Espectros de CD (DHN/CHCl₃ 95/5, $l=1$ cm) de la moléculas derivadas de OPE *N*-sustituidas quirales (**S**)-78 y (**R**)-79 y de las OPE-TAs quirales (**S**)-75 y (**R**)-76 (298 K, 4×10^{-6} M) (a) y de (**S**)-78 a 60 y 10°C (c). Curvas de temperatura siguiendo una velocidad de enfriamiento de 1 K/min y correspondiente ajuste según el modelo de ten Eikelder y Meijer para (**S**)-78 (b) y (**R**)-79 (d).

Los parámetros termodinámicos asociados al proceso de polimerización supramolecular de los compuestos (**S**)-78 y (**R**)-79 se han calculado mediante experimentos de dicroísmo circular a temperatura variable utilizado un modelo de equilibrio descrito recientemente por ten Eikelder, Meijer y colaboradores para sistemas basados en BTAs.^{102,103} 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. Como ya se ha mencionado en el Capítulo 1, si $\sigma = 1$ el mecanismo es isodésmico,

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

mientras que es cooperativo cuando $\sigma \neq 1$. Gracias a la ecuación de Arrhenius, $K = e^{-\Delta G^0/RT}$, es posible relacionar estas constantes de equilibrio con la entalpía de elongación $\Delta H^0_{\text{elong}}$ y la entropía ΔS^0 , la entalpía de nucleación ΔH^0_{nucl} y la penalización por incompatibilidad (*mismatch*) ΔH^0_{mm} . Este modelo 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} . La entalpía de nucleación ΔH^0_{nucl} es independiente de la quiralidad del agregado y hace referencia al coste energético requerido para generar el núcleo activo, mientras que ΔH^0_{mm} 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:

$$K_a = e^{-(\Delta H^0 - T\Delta S^0)/(RT)} \quad \text{Ecuación 7}$$

$$K = K_a e^{\Delta H^0_{\text{mm}}/(RT)} \quad \text{Ecuación 8}$$

$$\sigma = e^{\Delta H^0_{\text{nucl}}/(RT)} \quad \text{Ecuación 9}$$

Este nuevo modelo permite llevar a cabo un análisis detallado del mecanismo de polimerización supramolecular de estos compuestos. Las curvas de enfriamiento obtenidas para distintas concentraciones en DHN/CHCl₃ 95/5 presentan una forma no sigmoideal, propia de un mecanismo cooperativo o de nucleación-elongación (Figura 59b y d).^{9,10} El ajuste 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} como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Parámetros termodinámicos calculados para el mecanismo de polimerización supramolecular de los compuestos **(S)-78**, **(R)-79** y **(S)-75** en DHN/CHCl₃ 95/5.

Comp.	ΔH_{elo}^0 (kJmol ⁻¹)	ΔS^0 (Jmol ⁻¹ K ⁻¹)	ΔH_{nucl}^0 (kJmol ⁻¹)	T_e (K)
(S)-78	-94.4±0.8	-201±2	-31.1±8	294 (4.2 x 10 ⁻⁶)
				307 (0.9 x 10 ⁻⁶)
(R)-79	-92.6±0.5	-197±1	-22.4±1	298 (4.8 x 10 ⁻⁶)
				309 (1.3 x 10 ⁻⁶)
(S)-75	-63.2±0.7	-114±2	-7.2±0.2	301 (1.1 x 10 ⁻⁵)
				304 (1.3 x 10 ⁻⁶)

Los valores obtenidos para **(S)-78** y **(R)-79** son mayores, en valor absoluto, que los obtenidos para **(S)-75** lo que indica una mayor estabilidad de las retroamidas *N*-sustituidas. Este resultado contrasta con aquellos obtenidos para las BTAs, en los que los agregados formados por las moléculas *CO*-sustituidas son más estables que los obtenidos por autoensamblaje de sus congéneres *N*-sustituidos.^{79,104}

Para investigar más a fondo el papel ejercido por la conectividad de los grupos amida en el mecanismo de autoensamblaje, así como en las características ópticas de los agregados, se han llevado a cabo cálculos teóricos por el grupo del profesor Enrique Ortí de la Universidad de Valencia, a distintos niveles de cálculo. Los espectros de CD teóricos para un trímero del derivado de OPE *N*-sustituido sin cadenas alquílicas en ambos sentidos helicoidales, tanto hacia la derecha (*P*-OPE) como hacia la izquierda (*M*-OPE) se han calculado a un nivel de cálculo B3LYP/6-31G* utilizando la teoría funcional de densidad dependiente del tiempo (TD-DFT).⁷² El espectro de dicroísmo circular calculado para el trímero *M* muestra una banda positiva y otra negativa centrada a 290 y 330 nm, respectivamente, lo que concuerda con el espectro de CD registrado para **(R)-79**

¹⁰⁴ Stals, P. J. M.; Everts, J. C.; de Bruijn, R.; Filot, I. A. W.; Smulders, M. M. J.; Martín-Rapún, R.; Pidko, E. A.; de Greef, T. F. A.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 810.

(Figura 60). Por otra parte, las intensidades relativas de las bandas calculadas teóricamente coinciden razonablemente con las señales obtenidas experimentalmente. Las transiciones electrónicas que dan lugar a las líneas verticales en la región entre 260 y 360 nm en la Figura 60 corresponden a excitaciones de tipo π - π^* por parte de la unidad conjugada de OPE principalmente.⁷²

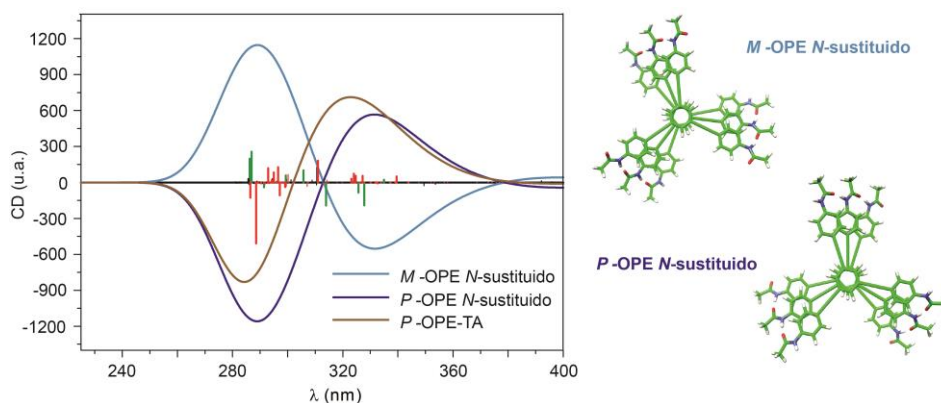


Figura 60. Espectros de CD teóricos calculados para los trímeros de OPE *N*-sustituido *M* y *P* y los trímeros de OPE-TA *P*.

El espectro de CD calculado para el trímero *P* es imagen especular del espectro anterior y coincide, de nuevo, con el patrón dicróico registrado de manera experimental para (*S*)-**78** (Figura 60). Además, el espectro calculado para el trímero *P* formado por el fragmento de OPE-TA presenta el mismo patrón dicróico que el obtenido para la retroamida OPE *N*-sustituida *P*, lo que indica que el origen de estas señales dicróicas es atribuible a la disposición helicoidal de las moléculas en el agregado sin la mayor contribución de la conectividad del grupo amida. De hecho, las medidas experimentales demuestran que la diferencia entre las moléculas derivadas de OPE *N*-sustituidas y las OPE-TAs, con distintas conectividades entre los grupos amida, es sólo un ligero desplazamiento de la señal dicróica hacia la zona del azul (Figura 59a). Estos hechos obtenidos experimentalmente coinciden con la predicción obtenida mediante la simulación teórica (Figura 60). Por lo tanto, estos cálculos teóricos ponen de manifiesto la formación de agregados helicoidales con una helicidad determinada dependiendo de la quiralidad del centro estereogénico presente en las cadenas periféricas. Así, se obtienen hélices de tipo *P* a partir de (*S*)-**78**, y hélices de tipo *M* a partir de (*R*)-**79**.

Para estudiar la organización helicoidal de los agregados formados por ambas trisamidas se han llevado a cabo simulaciones teóricas mediante mecánica molecular y dinámica molecular (MM/MD) empleando un campo de fuerza MM3. Con el fin de investigar la estabilidad relativa de las dos posibles configuraciones columnares se ha diseñado, como modelo representativo, un decámero formado por unidades de (**R**)-**79** apiladas mediante interacciones π con un sentido de hélice hacia la derecha y otro hacia la izquierda. Para poder analizar el efecto de la longitud de la cadena alquílica en la estabilidad de las dos posibles hélices *M* y *P*, se han escogido dos tamaños diferentes para las cadenas laterales, todas ellas con centros estereogénicos (*R*): cadenas cortas con cinco carbonos (C_5H_{11}) y cadenas largas con nueve carbonos (C_9H_{19}), como se muestra en la Figura 61.

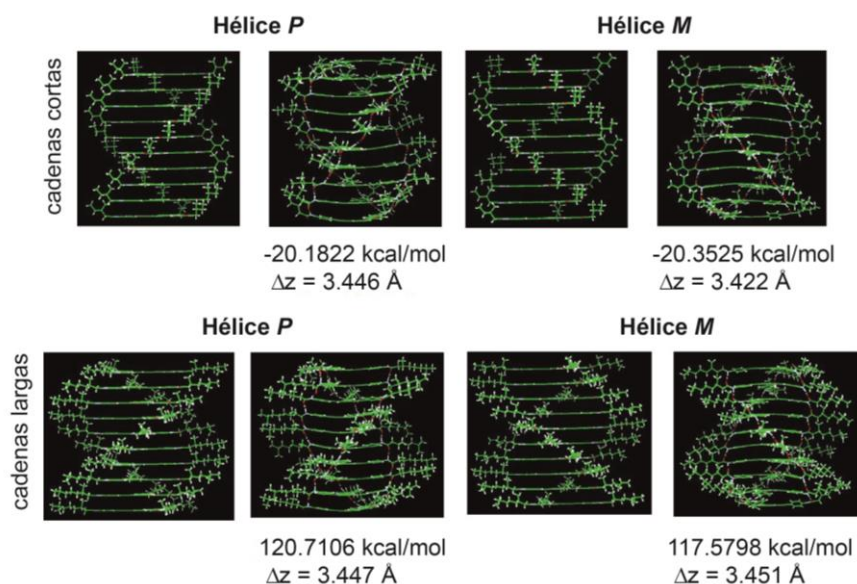


Figura 61. Geometría inicial (izquierda) y final optimizada mediante MM3 (derecha) de los decámeros de (**R**)-**79** formando hélices *P* y *M* con cadenas cortas C_5H_{11} (parte superior) y cadenas largas C_9H_{19} (parte inferior).

Tras la completa optimización de la geometría, ambos decámeros helicoidales, tanto los que forman una hélice hacia la derecha como los que la forman hacia la izquierda, resultan prácticamente isoenergéticos cuando se tienen en cuenta las cadenas cortas, siendo la hélice *M* 0.8 kJ mol^{-1} más estable que la *P*. Por el contrario, cuando se emplean las cadenas más largas, esa diferencia de energía entre la hélice *P* y la hélice *M* aumenta hasta 12.6 kJ mol^{-1} a favor de la hélice de tipo *M*, lo que sugiere que el tamaño de las cadenas periféricas es relevante en la

diferenciación de energía entre una hélice que crece hacia un sentido o hacia otro. La distancia intermolecular entre monómeros a lo largo del eje de crecimiento (Δz) es similar para todos los decámeros y va desde 3.42 hasta 3.45 Å (Figura 61). El valor medio del ángulo diedro de rotación entre monómeros adyacentes es de 20° para los cuatro decámeros, con distancias de enlaces de hidrógeno en el rango de 1.93-1.97 Å.

En un segundo paso dentro de este estudio teórico, se han llevado a cabo cálculos de dinámica molecular de 100 ps en agregados infinitos utilizando condiciones periódicas de contorno y considerando las dos disposiciones supramoleculares posibles, es decir, tanto hélices *M* como hélices *P* para (**R**)-**79** con cadenas largas y cortas. Las celdas unidad, construidas utilizando los valores optimizados de Δz mediante MM3 y un ángulo de torsión entre monómeros adyacentes de 20°, están formadas por 6 unidades monoméricas. Dado que el monómero posee simetría C_3 , la periodicidad traslacional a lo largo del eje de crecimiento del agregado se alcanza después de 6 rotaciones de 20° (Figura 62).

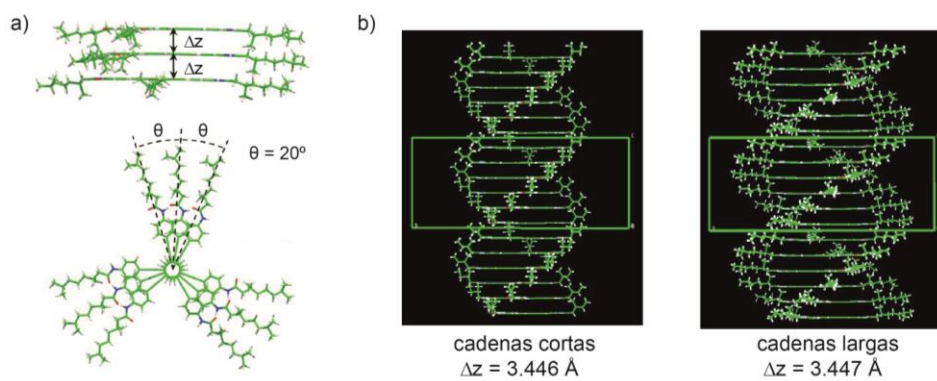


Figura 62. (a) Distancia intermolecular (Δz) y ángulo de torsión (θ) utilizados para la construcción de la celda unidad de una hélice *P* formada por (**R**)-**79**. (b) Hélices *P* con cadenas cortas (izquierda) y largas (derecha) generadas con celdas unidad que contienen 6 unidades monoméricas.

La energía de estabilización de enlace debida a las interacciones no covalentes entre moléculas adyacentes en el agregado se ha calculado como un valor medio por unidad monomérica (E_{enlace}) utilizando 200 estructuras al azar, optimizadas mediante MM3 de acuerdo con la siguiente expresión.

$$E_{\text{enlace}} = (E_{\text{celda}} - nE_{\text{mon}})/n \quad \text{Ecuación 10}$$

En esta ecuación, E_{celda} es la energía de la celda unidad, E_{mon} es la energía de la unidad monomérica aislada y n es el número de moléculas en la celda unidad ($n = 6$). Los valores calculados para E_{enlace} en los agregados infinitos para **(R)-79** con cadenas cortas (C_5H_{11}) son -187.4 ± 1.3 y -188.2 ± 0.7 kJ mol^{-1} para las configuraciones P y M , respectivamente. En los sistemas de cadenas largas (C_9H_{19}) la diferencia en la energía de enlace por unidad monomérica aumenta a favor de la hélice M hasta 4 kJ mol^{-1} ($E_{\text{enlace}} = -205.7 \pm 1.9$ y -209.7 ± 3.6 kJ mol^{-1} para los agregados P y M , respectivamente). Estos resultados muestran que la diferencia de energía entre las dos posibles configuraciones helicoidales aumenta significativamente cuando aumenta la longitud de las cadenas periféricas y predice que el apilamiento columnar orientado hacia la izquierda (hélices M), es la disposición helicoidal preferente para la agregación de **79** donde los centros estereogénicos son de configuración (R) . Los agregados supramoleculares helicoidales formados por el compuesto **78** con cadenas largas (C_9H_{19}) y centros estereogénicos (S) también se modelizaron para las dos hélices posibles M y P . Cálculos a nivel MM/MD permiten obtener unos valores medios de E_{enlace} de -205.6 ± 1.8 y -210.0 ± 3.1 kJ mol^{-1} para la hélice M y P , respectivamente. Estos valores son similares a los obtenidos para **(R)-79** a excepción de que, en este caso, la hélice más estable es la hélice P . Por lo tanto, los datos recogidos justifican la formación de una helicidad preferente para una determinada configuración (S o R) del centro estereogénico presente en las cadenas laterales de las moléculas derivadas de OPE N -sustituidas.

Las energías de enlace a nivel MM/MD también se han calculado para los agregados supramoleculares formados por la tricarboxamida **(R)-76**, siguiendo el mismo procedimiento que para los sistemas derivados de OPE N -sustituidos. Los valores de E_{enlace} obtenidos tras dinámicas moleculares son -193.0 ± 2.9 y -197.2 ± 3.1 kJ mol^{-1} para **(R)-76-P** y **(R)-76-M**, respectivamente. Estos cálculos predicen que la OPE-TA **(R)-76** da lugar a hélices M . Este resultado coincide con la helicidad preferente obtenida para su análogo N -sustituido **(R)-79**. Además, los valores de las energías de enlace calculados para **(R)-76** son menores que los obtenidos tanto para **(S)-78** como para **(R)-79**. Este hecho concuerda con la mayor cooperatividad observada experimentalmente para la polimerización supramolecular de las retroamidas **(S)-78** y **(R)-79**.

Con el propósito de investigar en mayor detalle los mecanismos de polimerización supramolecular que siguen los dos tipos de moléculas estudiadas, se ha llevado a cabo un análisis comparativo mediante cálculos DFT a nivel MPWB1K/6-31G**. En primer lugar, se ha optimizado la geometría para una molécula aislada de (S)-78 y (S)-75. Para reducir el coste de los cálculos, la estructura de las moléculas se ha simplificado utilizando cadenas con centros estereogénicos (S) más cortas (C₅H₁₁ y C₆H₁₃) para (S)-78 y (S)-75, respectivamente. Los monómeros aislados para ambos compuestos muestran una energía mínima en la que la unidad de OPE permanece prácticamente plana. Sin embargo, hay una diferencia importante en la conformación adoptada por los grupos amida. Mientras que en la OPE-TA (S)-75 éstos están girados 22.8° fuera del plano de la unidad de OPE para reducir al mínimo la interacción estérica entre el hidrógeno de la amida y el anillo aromático adyacente, en el derivado de OPE N-sustituido (S)-78 esta interacción tiene lugar a distancias más largas y los grupos amida se mantienen prácticamente planos en relación al núcleo de OPE (Figura 63).

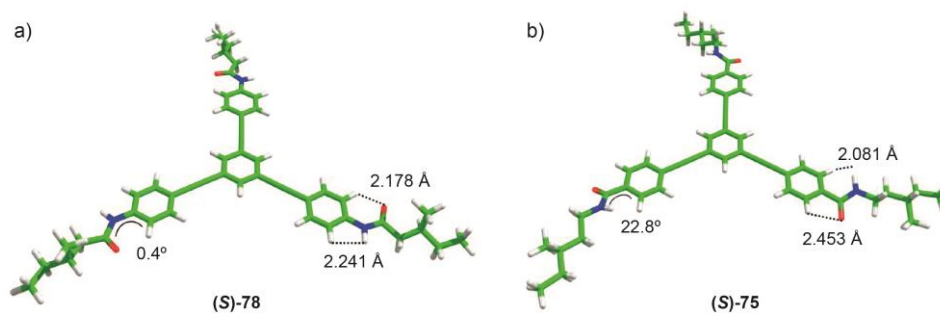


Figura 63. Estructuras de mínima energía calculadas al nivel MPWB1K/6-31G** de (S)-78 (a) y (S)-75 (b). Las distancias interatómicas y los ángulos de torsión están indicados para el grupo amida. Los átomos de carbono se muestran en verde, hidrógeno en blanco, nitrógeno en azul y oxígeno en rojo.

En un segundo paso, el monómero optimizado se ha utilizado para generar pentámeros con simetría C_3 en los que las moléculas adyacentes están apiladas formando hélices *P* y, posteriormente, agregados de mayor tamaño ($n = 1-6, 8, 10$ y 12 moléculas). En el n -agregado formado por (S)-78 cada molécula adyacente se encuentra a una distancia de 3.75 Å y rotada 18.2° con respecto a la anterior, a lo largo del eje de crecimiento para formar una secuencia de tres enlaces de hidrógeno con distancias N-H...O=C de 1.85 Å. Los grupos amida están desviados 43.4° fuera del plano molecular para maximizar las interacciones intermoleculares. Como ejemplo representativo en la Figura 64a y b se muestra la

estructura de un agregado para (S)-78 formado por 12 unidades monoméricas. Parámetros intermoleculares análogos se obtienen para el agregado formado por (S)-75. La energía de enlace por unidad monomérica ($E_{\text{enlace},n}$), que depende del número de unidades monoméricas (n) que forman el agregado, se ha calculado empleando la Ecuación 10 teniendo en cuenta la energía total del agregado en lugar de la energía de la celda unidad. En la Figura 64c se muestra el cambio, según n aumenta, en $E_{\text{enlace},n}$ para el n -agregado formado por (S)-78. A medida que aumenta el tamaño del agregado, el valor absoluto de la energía de enlace aumenta debido a una mayor polarización global del agregado que intensifica la fortaleza de los enlaces de hidrógeno haciendo el agregado más estable. Se observa que el límite asintótico se alcanza tras la adición de 8-12 unidades monoméricas. A partir de este tamaño, la energía de estabilización obtenida para el agregado columnar por cada unidad monomérica permanece prácticamente invariable, siendo el valor calculado para el decámero ($-123.70 \text{ kJ mol}^{-1}$) muy próximo a la extrapolación obtenida para $n = \infty$ ($-129.87 \text{ kJ mol}^{-1}$). El aumento en $E_{\text{enlace},n}$ indica un proceso de nucleación inicial en el que la estabilidad del agregado aumenta rápidamente con n , seguido de un proceso de elongación en el que la incorporación de nuevas unidades monoméricas no tiene ningún efecto adicional. Estos cálculos apoyan el mecanismo de polimerización supramolecular cooperativo observado anteriormente en los datos experimentales. Dicho carácter cooperativo es, además, evidenciado por el aumento del momento dipolar por unidad monomérica ($\text{DM}_{\text{mon},n}$) calculado para el n -agregado formado por (S)-78. Como se recoge en la Figura 64d, el momento dipolar por unidad monomérica aumenta exponencialmente con el aumento del número de unidades monoméricas en la dirección de crecimiento del agregado, lo que pone de manifiesto el aumento en la polarización de la secuencia de enlaces de hidrógeno durante el proceso de nucleación.⁶⁸ La energía de enlace por unidad monomérica calculada para los n -agregados formados por la OPE-TA (S)-75 muestra el mismo aumento discutido anteriormente, aunque su valor es más pequeño en valor absoluto, que el obtenido para el derivado N -sustituido ($-129.87 \text{ kJ mol}^{-1}$ para $n = \infty$). El valor obtenido para el momento dipolar $\text{DM}_{\text{mon},n}$ es significativamente mayor para los agregados formados por (S)-79 (12.94 D para $n = \infty$) que el calculado para los agregados constituidos por la OPE-TA (S)-75 (11.04 D para $n = \infty$), lo que indica una mayor polarización de los enlaces de hidrógeno en el primer caso. Estos datos concuerdan con las tendencias experimentales deducidas a partir de los datos termodinámicos

recogidos en la Tabla 3 y sugieren un menor grado de cooperatividad en la polimerización supramolecular de las OPE-TAs.

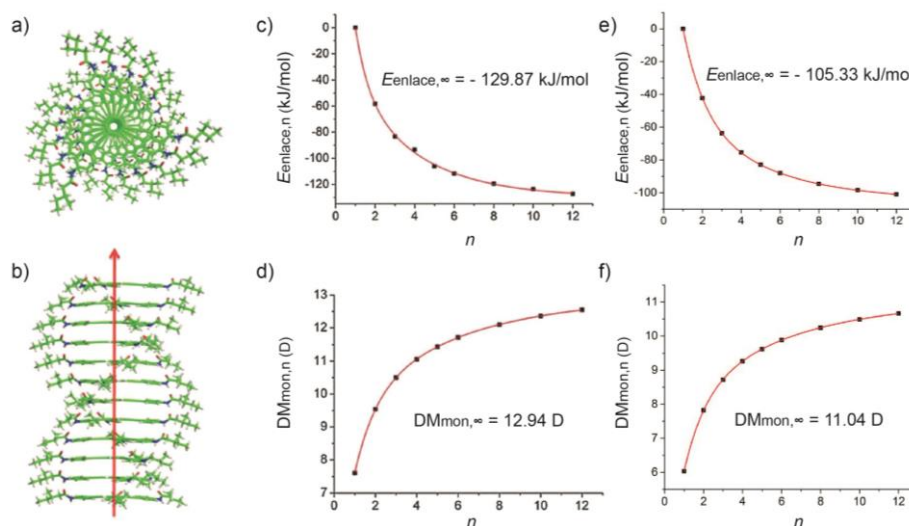


Figura 64. Vista superior (a) y lateral (b) del agregado columnar helicoidal P calculado para (S)-78. La flecha roja indica la dirección en la que el momento dipolar crece en el agregado. Comportamiento asintótico de la energía de estabilización por unidad monomérica para (S)-78 (c) y (S)-75 (e) y del momento dipolar para (S)-78 (d) y (S)-75 (f) en función del número de monómeros n en el agregado formado. La línea roja representa el ajuste a una función biexponencial.

El trabajo aquí recogido demuestra que el cambio de la conectividad de los grupos amida unidos al fragmento aromático central de OPE no modifica el sentido helicoidal de los agregados supramoleculares formados en comparación con las OPE-TAs descritas previamente por nuestro grupo de investigación^{60,72} y, además, ponen de manifiesto la notable sinergia entre los datos experimentales y los cálculos teóricos para extraer información relevante sobre los procesos de polimerización supramolecular.

2.3.2 Moléculas derivadas de perileno *N*-ciclado

En esta segunda parte de la discusión de resultados del Capítulo 2 se estudia el autoensamblaje de una serie de moléculas que poseen como fragmento aromático central un núcleo de perileno *N*-ciclado y dos grupos carboxamida en la periferia. La gran superficie π de este sistema hace que estas moléculas sean electrónicamente activas y estén siendo cada vez más utilizadas dentro del campo de la electrónica orgánica para obtener materiales procesables con buenas propiedades optoelectrónicas.^{105,106} Este fragmento de perileno puede funcionalizarse fácilmente de manera selectiva permitiendo la unión de grupos amida, capaces de formar enlaces de hidrógeno, al fragmento aromático central. Con el objetivo de investigar la influencia ejercida por diferentes elementos de asimetría (centros estereogénicos y quiralidad axial) en procesos de transferencia y /o amplificación de quiralidad, en este apartado se estudian dos grupos de compuestos, con cadenas periféricas tanto aquirales como quirales, que difieren en el número de unidades aromáticas centrales derivadas de perileno *N*-ciclado (Figura 65).

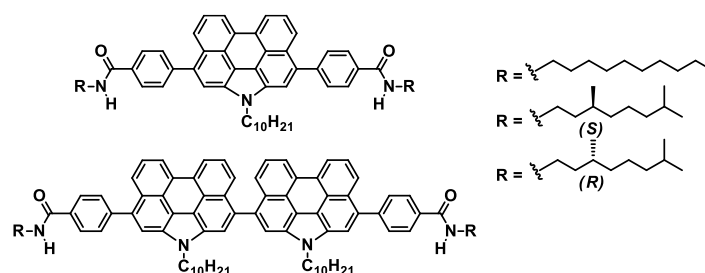


Figura 65. Estructura química de las distintas familias de perilenos *N*-ciclados descritas en este apartado.

El primer grupo de moléculas presenta un solo núcleo de perileno *N*-ciclado mientras que en el segundo grupo se ha extendido la superficie π insertando dos unidades de perileno unidas por un enlace sencillo con el fin de introducir un nuevo elemento de asimetría como es la quiralidad axial.

¹⁰⁵ Zeng, Z.; Ishida, M.; Zafra, J. L.; Zhu, X.; Sung, Y. M.; Bao, N.; Webster, R. D.; Lee, B. S.; Li, R.-W.; Zeng, W.; Li, Y.; Chi, C.; Navarrete, J. T. L.; Ding, J.; Casado, J.; Kim, D.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6363.

¹⁰⁶ Yao, Z.; Zhang, M.; Wu, H.; Yang, L.; Li, R.; Wang, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3799.

Moléculas con un núcleo de perileno *N*-ciclado. Atropoisomería inducida por la agregación

En este apartado se describe, en primer lugar, la síntesis de tres dicarboxamidas derivadas de perileno *N*-ciclado (NPDCs) decoradas en su periferia con cadenas aquirales de decilo (**88**) o cadenas quirales de (*S*)- o (*R*)-3,7-dimetiloctilo en (*S*)-**89** y (*R*)-**90**, respectivamente (Figura 66). Además, tanto la ausencia como la presencia de centros estereogénicos en estas cadenas laterales hacen posible llevar a cabo un estudio detallado de cómo la quiralidad molecular puede afectar a la quiralidad supramolecular.

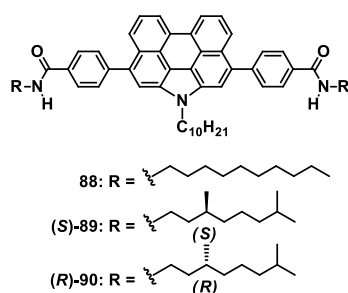
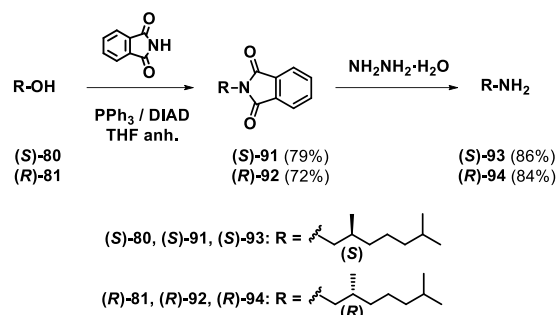


Figura 66. Estructura química de las NPDCs **88**, (*S*)-**89** y (*R*)-**90**.

Síntesis de las NPDCs

La obtención de las NPDCs comienza con la síntesis de las cadenas periféricas quirales a partir de los alcoholes (*S*)-**80** y (*R*)-**81**, previamente hidrogenados de manera similar a las cadenas descritas en el Esquema 1.⁹⁸ Las aminas quirales (*S*)-**93** y (*R*)-**94** se preparan siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía,¹⁰⁷ a partir de una reacción de sustitución nucleófila bimolecular (S_N2) de tipo Mitsunobu entre los alcoholes quirales (*S*)-**80** o (*R*)-**81** y ftalimida comercial, y posterior tratamiento con hidrato de hidrazina (Esquema 8).

¹⁰⁷ Terashima, T.; Mes, T.; De Greef, T. F. A.; Gillissen, M. A. J.; Besenius, P.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4742.



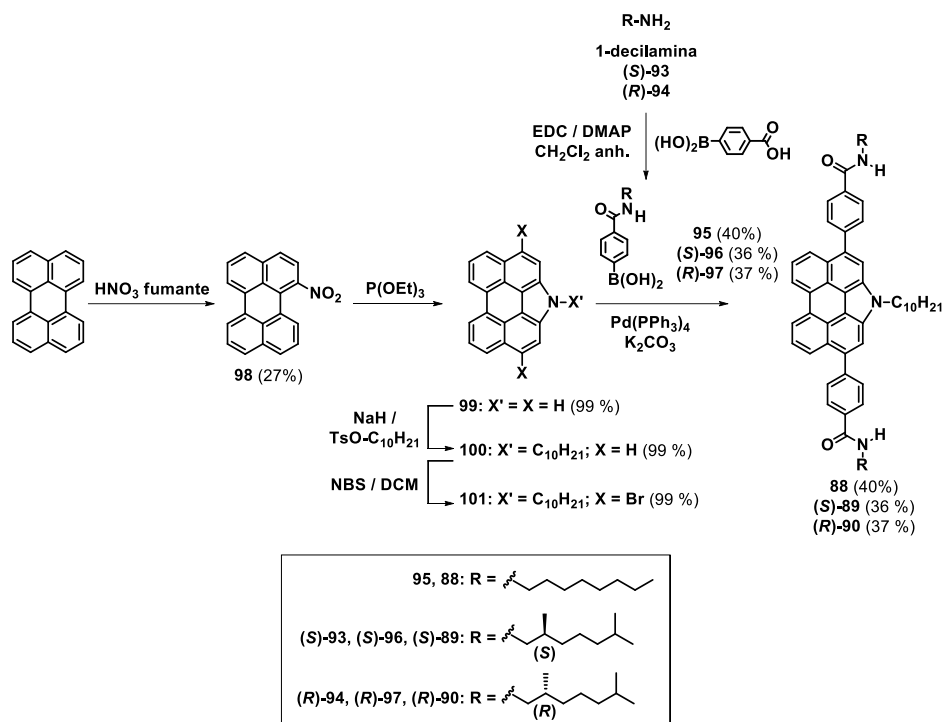
Esquema 8. Síntesis de las cadenas periféricas quirales (*S*) y (*R*).

La preparación de las carboxamidas derivadas de perileno *N*-ciclado requiere la síntesis previa de los intermedios **95**, (*S*)-**96** y (*R*)-**97**. Para ello, se hacen reaccionar 1-decilamina y las aminas anteriores (*S*)-**93** o (*R*)-**94** con ácido 4-carboxifenilborónico, previamente activado con EDC y DMAP. Por otro lado, la nitración en la posición 1 del perileno de partida y posterior tratamiento del nitroderivado **98** con trietilfosfito,¹⁰⁸ seguido de una alquilación con 1-decanol previamente tosilado, en presencia de hidruro sódico como base, permite obtener el compuesto *N*-alquilado **100**.¹⁰⁹ Su posterior tratamiento con *N*-bromosuccinimida da lugar al compuesto dibromado **101**.¹⁰⁹ Finalmente, un doble acoplamiento cruzado C-C de tipo Suzuki¹¹⁰ catalizado por paladio entre los ácidos borónicos **95**, (*S*)-**96** o (*R*)-**97** y el compuesto dibromado **101** proporciona las NPDCs **88**, (*S*)-**89** y (*R*)-**90**, respectivamente (Esquema 9).

¹⁰⁸ Jiang, W.; Qian, H.; Li, Y.; Wang, Z. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7369.

¹⁰⁹ Li, Y.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1385.

¹¹⁰ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.



Esquema 9. Síntesis de las NPDCs **88**, (S)-**89** y (R)-**90**.

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 las NPDCs

La primera indicación de la capacidad de autoensamblaje de **88**, (S)-**89** y (R)-**90** se obtiene a partir de su habilidad para la formación de organogeles. Estos compuestos son capaces de formar geles en disolventes apolares como tolueno o metilciclohexano y experimentar una transición gel-disolución con el aumento de la temperatura que puede repercutir en las propiedades de cada uno de los estados, tanto gel como disolución. Como ejemplo representativo se muestra en la Figura 67a el gel formado por el compuesto **88** en tolueno. Como se ha comentado anteriormente, la unidad de perileno *N*-ciclado proporciona propiedades emisoras de luz al material resultante. Cuando tanto el estado gel como el estado disolución formados por **88** se iluminan con una longitud de onda de 360 nm se observa una

intensa emisión de luz amarillenta (Figura 67b). Para comprobar si el estado de agregación ejerce alguna influencia en las propiedades de emisión de este compuesto, se ha estudiado la emisión del compuesto **88**, en colaboración con el grupo del profesor Ajayaghosh, bajo diferentes condiciones experimentales. La fluorescencia de **88** para una disolución diluida en cloroformo o tolueno, condiciones en las que dicho compuesto se encuentra molecularmente disuelto, muestra dos máximos intensos a 479 y 508 nm. En cambio, el espectro de emisión recogido en MCH o en el organogel en tolueno cambia drásticamente. En estado de agregación aparece un espectro de emisión continuo que cubre un rango desde los 400 hasta los 700 nm y presenta tres máximos principales a 480, 512 y 546 nm (Figura 67c). El rendimiento cuántico de fluorescencia para el estado agregado (0.12) es menor que el obtenido para el estado molecularmente disuelto (0.79), lo que implica una desactivación de la fluorescencia causada por la agregación. Para caracterizar en mayor profundidad la emisión de luz del polímero supramolecular formado tras el autoensamblaje de **88** se han determinado las coordenadas CIE (Comision Internationale de l'Éclairage), siendo éstas de 0.26 y 0.40, lo que resulta en un diagrama de cromaticidad que se encuentra próximo a la región de la luz blanca (0.33, 0.33) (Figura 67d).¹¹¹

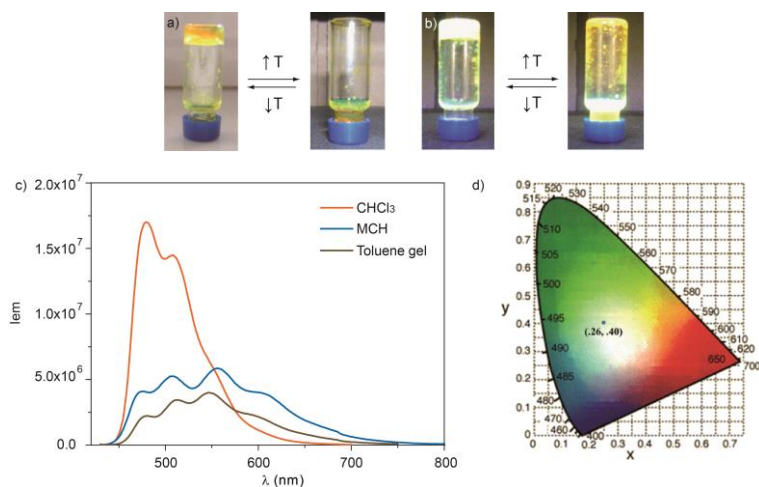


Figura 67. Fotografías de la transición gel-disolución del organogel formado por **88** sin iluminar (a) e iluminado a 360 nm (b). (c) Espectros de emisión de **88** en CHCl₃, MCH y del gel en tolueno. (d) Diagrama de cromaticidad CIE del gel en tolueno formado por **88**. El punto azul indica las coordenadas de luminiscencia.

¹¹¹ <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/vision/cie.html#c2>.

Todos estos datos hacen de este material un candidato muy interesante para la preparación de dispositivos emisores de luz.

Una evidencia del autoensamblaje de estas NPDCs a través de la formación de enlaces de hidrógeno e interacciones π - π se obtiene a partir de experimentos FTIR y ^1H RMN. La aparición de las bandas N-H y C=O (amida I) y deformación N-C=O (amida II) a 3290, 1635 y 1545 cm^{-1} , respectivamente, es una indicación de la interacción intermolecular a través de enlaces de hidrógeno (Figura 68)^{55,56}.

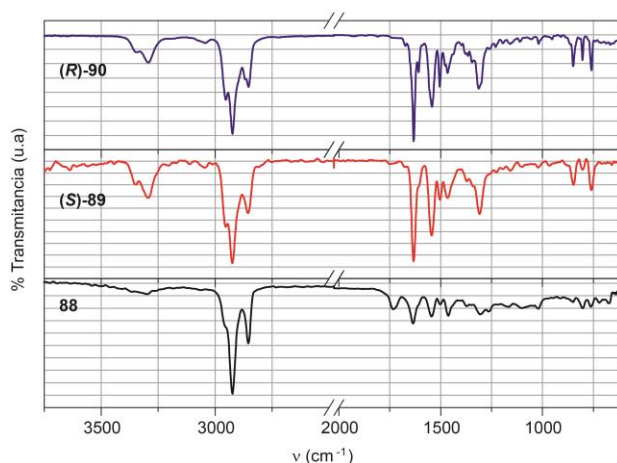


Figura 68. Espectros de FTIR parciales de las NPDCs **88**, **(S)-89** y **(R)-90** a temperatura ambiente.

Experimentos de ^1H RMN a concentración variable demuestran la formación de agregados supramoleculares por parte de estos compuestos gracias al apilamiento π entre las unidades aromáticas y a la formación de enlaces de hidrógeno entre los grupos amida. A modo de ejemplo, se muestran los espectros de ^1H RMN del compuesto **(S)-89** a distintas concentraciones en los que se observa cómo el aumento de la concentración provoca un desplazamiento a campos más altos de las señales correspondientes a los protones aromáticos, así como el desapantallamiento del triplete correspondiente al grupo amida (Figura 69).

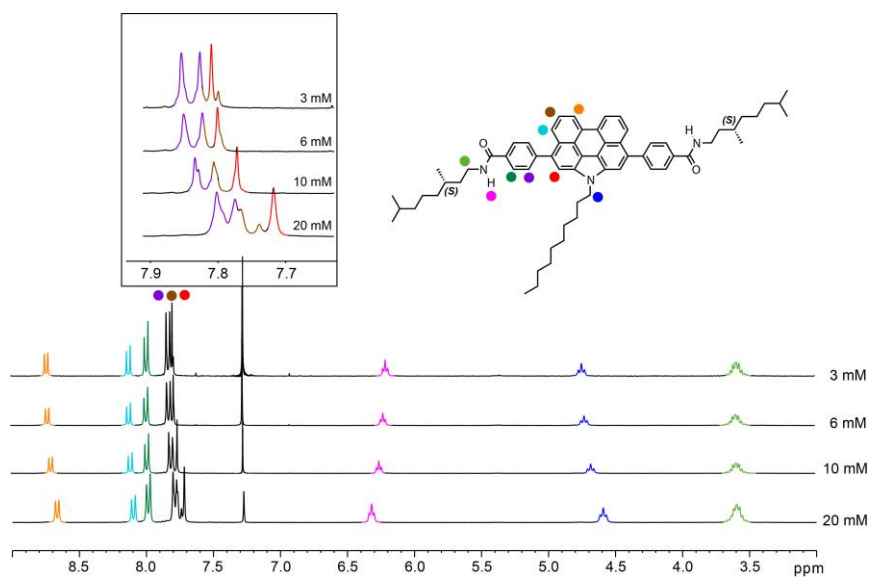


Figura 69. Espectros de ^1H RMN parciales (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K) de (*S*)-**89** a distintas concentraciones.

El mecanismo de polimerización supramolecular seguido por la NPDC aquiral **88** se ha obtenido a partir de experimentos de UV-vis a temperatura variable en MCH. Estos estudios revelan la transformación de una banda ancha centrada a 413 nm en tres bandas estrechas y bien definidas a 398, 427 y 448 nm al aumentar la temperatura (Figura 70a). Esta variación en la intensidad de la banda de absorbancia con la temperatura se traduce en la disociación de los agregados formados. Las curvas de enfriamiento obtenidas a partir de estos experimentos se ajustan a un modelo cooperativo (Figura 70b).^{9,10}

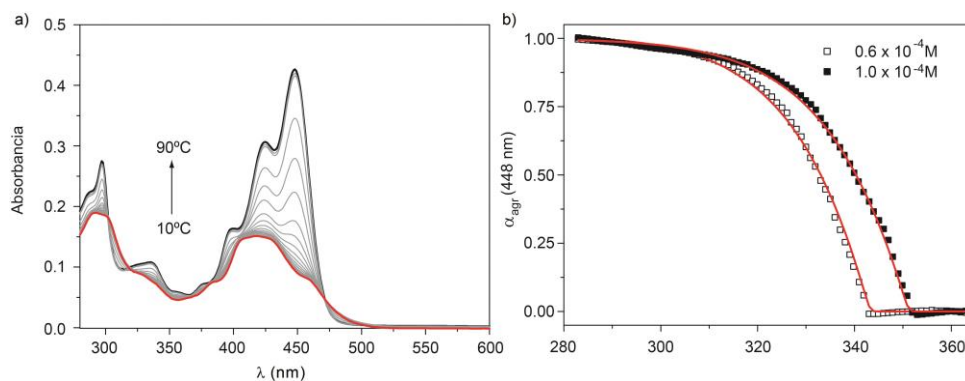


Figura 70. (a) Espectros de UV-vis a temperatura variable para una disolución 1×10^{-4} M en MCH ($l=1\text{mm}$, 1 K/min) de **88** (b). Curvas de temperatura a distintas concentraciones de **88** y correspondiente ajuste según el modelo de ten Eikelder y Meijer.

El análisis conjunto de estas curvas para dos concentraciones diferentes, mediante el modelo de equilibrio de ten Eikelder y Meijer mencionado anteriormente,^{102,103} permite calcular los parámetros termodinámicos que detallan la polimerización supramolecular de la NPDC quiral **88**. Estos valores se recogen en la Tabla 4.

Tabla 4. Parámetros termodinámicos calculados para el mecanismo de polimerización supramolecular de **88** en metilciclohexano.

Comp.	ΔH_{elo}^0 (kJmol ⁻¹)	ΔS^0 (Jmol ⁻¹ K ⁻¹)	ΔH_{nucl}^0 (kJmol ⁻¹)	σ	T_e (K)
88	-94.4 ± 0.8	-201 ± 2	-31.1 ± 8	7.5×10^{-7}	343 (0.6×10^{-4})
					351 (1.0×10^{-4})

La morfología de los agregados obtenidos por el ensamblaje supramolecular de los compuestos (**S**)-**89** y (**R**)-**90** se ha visualizado por AFM utilizando disoluciones diluidas de los geles formados en tolueno depositadas sobre mica (Figura 71). La simple deposición por *drop-casting* de una disolución 1×10^{-5} M de las NPDCs quirales muestra el carácter helicoidal de una red densa pero uniforme de fibras, siendo posible identificar la coexistencia de agregados helicoidales de tipo *M*- y de tipo *P*- formados por ambos compuestos.

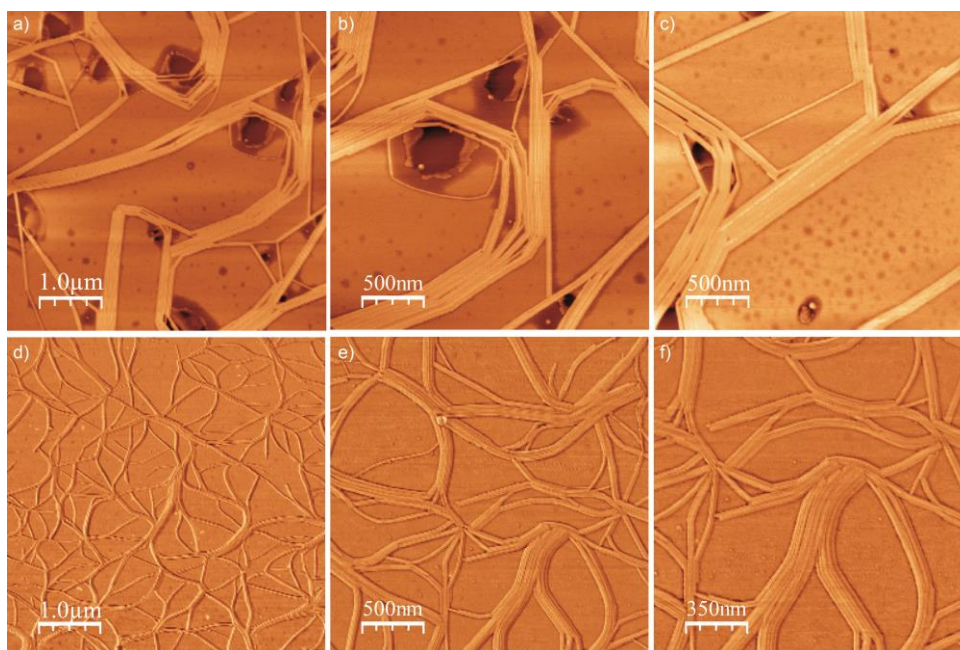


Figura 71. Imágenes de AFM de los agregados formados por (*S*)-**89** (a), (b) y (c) y (*R*)-**90** (d), (e) y (f) (mica, 1×10^{-3} M, tolueno). La escala z para (a), (b), (c), (d), (e) y (f) es de 20, 15, 15, 30, 20 y 15 nm, respectivamente.

Para llevar a cabo un análisis más preciso de la termodinámica de la polimerización supramolecular de este tipo de compuestos y comprobar la formación de estructuras helicoidales por parte de las NPDCs quirales, se han llevado a cabo experimentos de dicroísmo circular. Una disolución de (*S*)-**89** en MCH a una concentración 1×10^{-4} M muestra un efecto Cotton claro que desaparece al aumentar la temperatura hasta 90°C así como con el empleo de disolventes más polares como cloroformo, lo que implica que en estas condiciones el compuesto (*S*)-**89** se encuentra molecularmente disuelto (Figura 72). Como se muestra en la Figura 72b, la curva de temperatura obtenida al enfriar una disolución de (*S*)-**89** desde 90 hasta 10°C sigue un comportamiento atípico, con una respuesta dicroica oscilante que a 68°C es negativa, a 25°C es positiva y, por último, a 10°C vuelve a ser negativa.

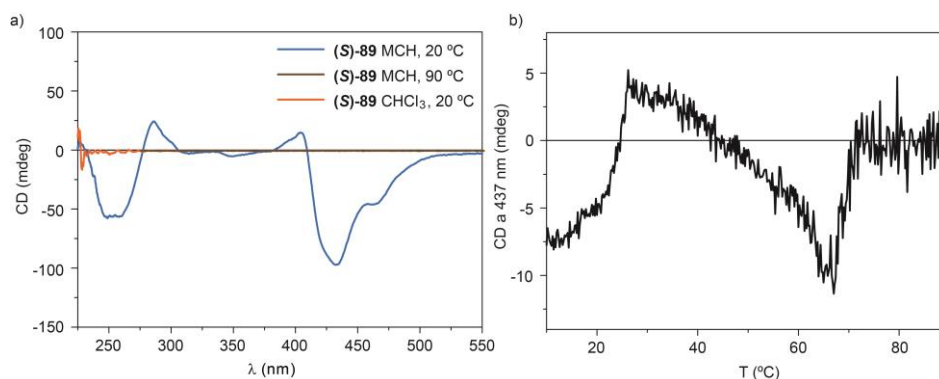


Figura 72. (a) Espectros de CD de (*S*)-**89** (1×10^{-4} M, $l=1$ cm) a temperatura ambiente y a 90°C en MCH y en CHCl₃ a temperatura ambiente. (b) Curva de temperatura para (*S*)-**89** siguiendo una velocidad de enfriamiento de 1 K/min.

Sorprendentemente, el espectro de CD para el compuesto quiral (*R*)-**90** registrado en las mismas condiciones experimentales (1×10^{-4} M y MCH) es idéntico a aquel obtenido para (*S*)-**89** a pesar de ser enantiómeros (Figura 73a). Una cuestión muy interesante a tener en cuenta en este punto es comprobar las características quirales de los agregados supramoleculares formados por el compuesto aquiral **88**. Inesperadamente, una disolución 1×10^{-4} M en MCH de **88** muestra el mismo patrón de CD que el obtenido para (*S*)-**89** y (*R*)-**90** (Figura 73b).

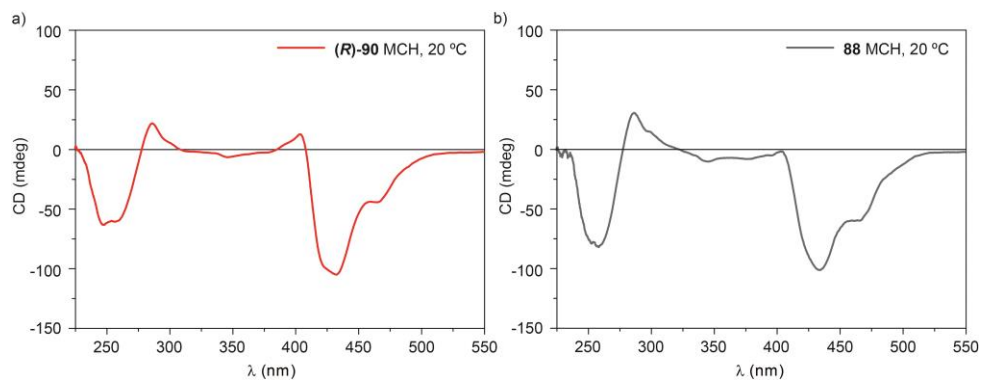


Figura 73. Espectros de CD (1×10^{-4} M, 20 °C, MCH, $l=1$ cm) del compuesto (*R*)-**90** (a) y del compuesto aquiral **88** (b).

El comportamiento dicroico del compuesto aquiral **88** es comparable al observado previamente para el derivado de OPV aquiral **74**,⁹⁵ mencionado en los antecedentes, y que ha sido justificado por i) una fuerte tendencia a formar estructuras supramoleculares fibrilares y ii) la alineación quiral de las fibras en

disolución debido al flujo convectivo en la cubeta. Esto genera una anisotropía espontánea en la disolución que se traduce en la aparición de un patrón de CD artificial fuertemente condicionado por difracción lineal (LD).

De acuerdo con lo publicado para el OPV aquiral **74**, los tres derivados de NPDC **88**, (*S*)-**89** y (*R*)-**90** también presentan un patrón de difracción lineal de igual intensidad y con un máximo de absorción a 417 nm que coincide con el observado en el espectro de UV-vis para el estado agregado. El alineamiento macroscópico quiral es aún visible mientras se agita la disolución o se diluye la muestra hasta 1×10^{-5} M y se cancela al calentar a 90°C (Figura 74a y b).

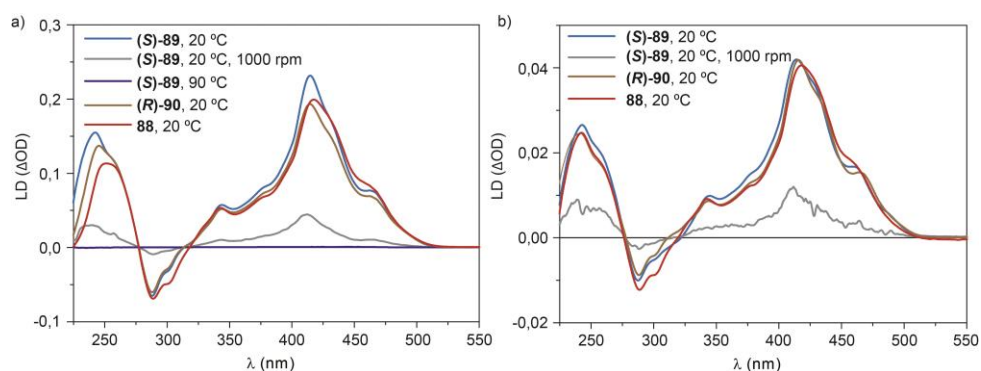


Figura 74. Espectros de LD de **88**, (*S*)-**89** y (*R*)-**90** en MCH a diferentes condiciones de temperatura y agitación para disoluciones de concentración 1×10^{-4} M (a) y 1×10^{-5} M (b).

Las tres curvas de enfriamiento registradas monitorizando los cambios espectroscópicos producidos en UV-vis, CD y LD muestran exactamente la misma temperatura ($T_e = 69^\circ\text{C}$) a la que la transición entre los regímenes de nucleación y elongación tiene lugar (Figuras 72b y 75). La coincidencia en los valores de T_e implica que tan pronto como el núcleo se forma y el polímero supramolecular comienza a elongar, el alineamiento quiral macroscópico de las estructuras supramoleculares fibrilares formadas por **88**, (*S*)-**89** y (*R*)-**90** se ve favorecido por las corrientes de convección inducidas por la temperatura.

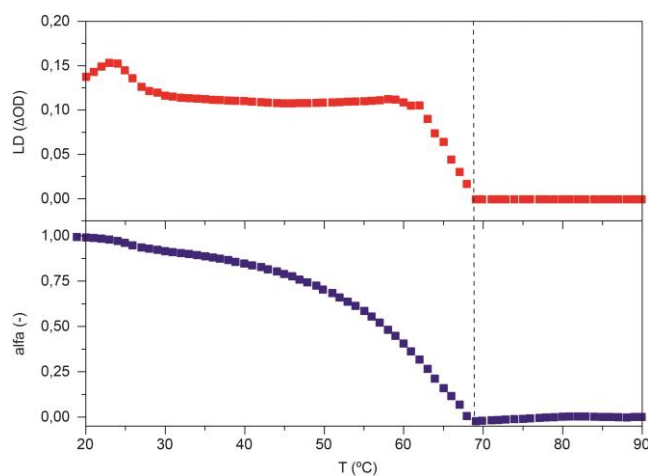


Figura 75. Curvas de temperatura (1×10^{-4} M, MCH) de LD (arriba) y UV-Vis (abajo) de **(S)-89**. La línea de puntos indica la transición entre el régimen de nucleación y elongación.

Para obtener más información acerca de la organización macroscópica de las fibras obtenidas tras la polimerización supramolecular de las NPDCs descritas en este apartado, así como para demostrar la fuerte contribución de la organización macroscópica en la respuesta dicróica, se ha llevado a cabo una estrategia similar a la descrita por el grupo del profesor Aida para el autoensamblaje de los derivados de porfirina **73**.⁹⁴ El espectro de LD obtenido tras sumergir una placa de vidrio, de aproximadamente 0.15 nm de espesor, en disoluciones 1×10^{-4} M de **88**, **(S)-89** y **(R)-90** en MCH presenta la misma forma y signo que aquel registrado en disolución. La rotación de la muestra 90° da como resultado la inversión de la señal de LD que, además, se cancela por completo cuando el vidrio se gira 45° (Figura 76). La coincidencia de la señal de LD entre las muestras en disolución y las obtenidas en la película depositada sobre la lámina de vidrio implica que las estructuras fibrilares se orientan preferentemente a lo largo de la dirección en la que se sumerge la muestra, sin observar ninguna diferencia entre los dos compuestos quirales **(S)-89** y **(R)-90** y el compuesto aquiral **88**.

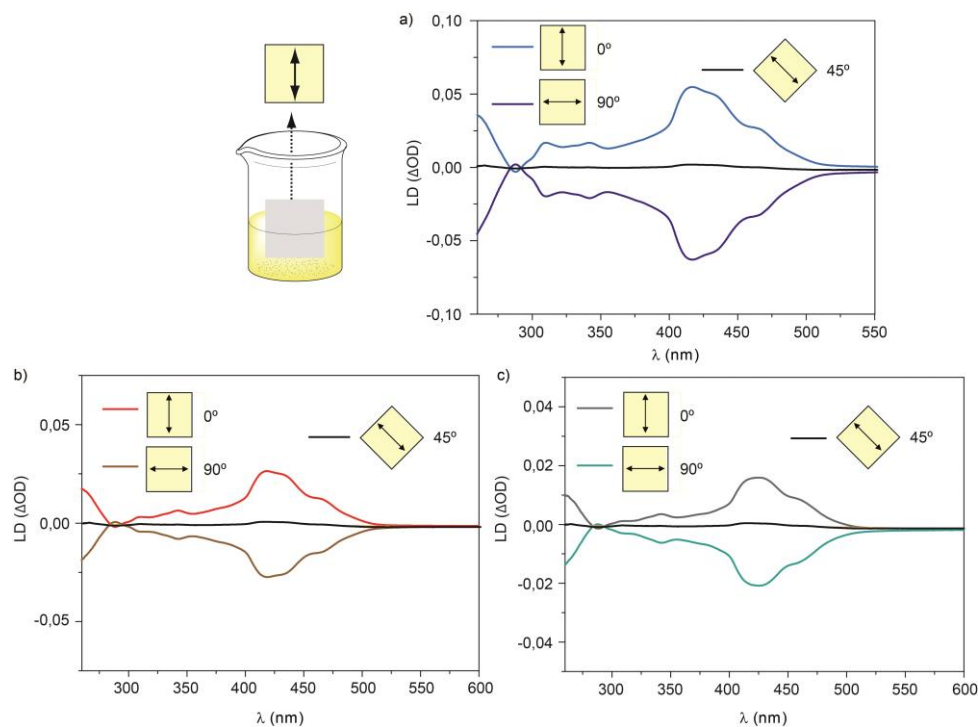


Figura 76. Representación esquemática de una lámina de vidrio sumergida en disoluciones 1×10^{-4} M de **88**, (*S*)-**89** y (*R*)-**90** y espectros de LD de dicha lámina para (*S*)-**89** (a), (*R*)-**90** (b) y **88** (c) en MCH para diferentes orientaciones (0° , 45° y 90°) con respecto al eje vertical de la luz polarizada incidente.

Una prueba adicional de la contaminación que la señal observada mediante CD sufre debido al alineamiento macroscópico de las fibras mencionado anteriormente, se ha obtenido registrando el espectro de CD de dos placas de vidrio previamente sumergidas en disoluciones 1×10^{-4} M de las NPDCs **88**, (*S*)-**89** y (*R*)-**90** en MCH. Éstas se superponen de modo que el vidrio localizado en la parte trasera está formando un ángulo de 0° con respecto al eje vertical de la luz incidente y el vidrio situado en la parte delantera se encuentra rotado 45° ó -45° con respecto al vidrio trasero. Tal y como se muestra en la Figura 77, las señales dicroicas resultantes de girar la placa delantera un ángulo de 45° ó -45° son imágenes especulares.

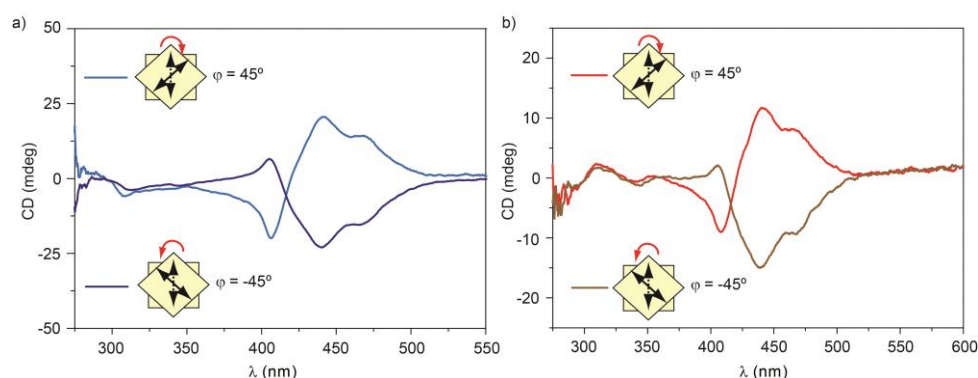


Figura 77. Espectros de CD de dos láminas de vidrio superpuestas que contienen fibras de (*S*)-**89** (a) y (*R*)-**90** (b). La posición de la placa de vidrio trasera se mantiene fija, rotando la placa delantera 45° o -45° .

Un último estudio experimental sobre las características ópticas de las NPDCs descritos en este apartado se ha llevado a cabo aplicando un vórtice como estímulo externo a una disolución de (*S*)-**89** y (*R*)-**90** 1×10^{-4} M en MCH. La agitación de una disolución a 1000 rpm, ya sea en sentido horario o antihorario, produce un notable aumento de la señal de CD, siendo los patrones dicroicos imágenes especulares dependiendo del sentido de agitación (Figura 78). El aumento de la señal dicroica con la agitación mecánica va acompañado de una disminución en la señal de dicroísmo lineal. Ambas señales, tanto CD como LD, recuperan su patrón inicial al retirar dicho estímulo externo.

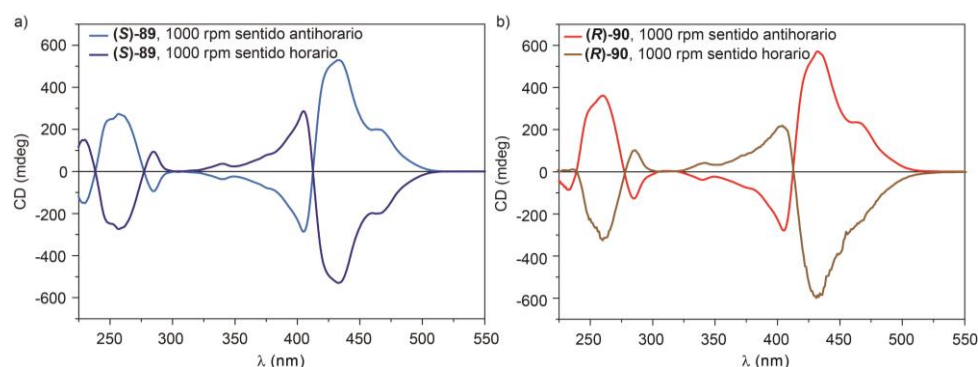


Figura 78. Espectros de CD de (*S*)-**89** (a) y (*R*)-**90** (b) mediante agitación magnética a 1000 rpm en sentido horario y en sentido antihorario.

Todos estos estudios indican que las características quirópticas de las NPDCs estudiadas en el presente Capítulo provienen del alineamiento quiral macroscópico

de las estructuras fibrilares supramoleculares obtenidas tras su polimerización supramolecular cooperativa. Las estructuras supramoleculares obtenidas tras el autoensamblaje de **88**, (*S*)-**89** y (*R*)-**90** son muy estables y tienden a formar agregados interconectados. Como consecuencia de esto, las interacciones hidrodinámicas predominan sobre el movimiento Browniano de las moléculas produciendo un entorno anisotrópico. Este comportamiento quirótico flexible hace de estos compuestos unos candidatos adecuados para visualizar la quiralidad macroscópica generada por vórtices o corrientes de convección.^{95,94,96,97}

Sin embargo, llegados a este punto, una cuestión importante es explicar la insignificante influencia que ejercen las cadenas laterales en la respuesta dicroica. El comportamiento de estos compuestos contrasta con lo publicado para el autoensamblaje de derivados de antraceno que no poseen una señal de LD sin agitación mecánica pero sí presentan una señal de LD de diferente intensidad al aplicar un vórtice en sentido horario o antihorario.⁹⁷

Formación de agregados columnares. Influencia de la atropoisomería.

Para aclarar la falta de influencia de las cadenas quirales en la quiralidad supramolecular de los agregados formados por **88**, (*S*)-**89** y (*R*)-**90**, en este apartado se postula que la agregación de estas NPDCs provoca una restricción en la rotación de las unidades de benzamida laterales con respecto al núcleo aromático central originando una atropoisomería inducida. La Figura 79 muestra una representación esquemática de los cuatro posibles isómeros (dos formas meso y dos diastereoisómeros) originados por la agregación tanto del compuesto aquiral **88** como de los compuestos quirales (*S*)-**89** y (*R*)-**90**.

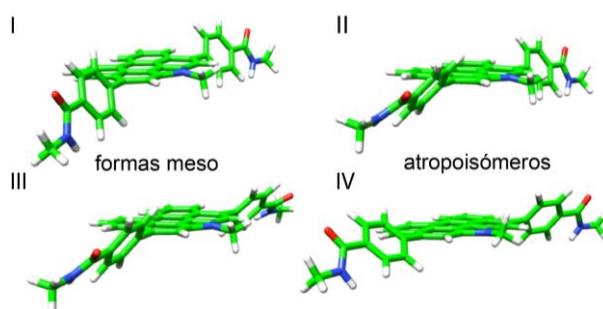


Figura 79. Representación esquemática de las formas meso (I y III) y atropoisómeros (II y IV) generados por la rotación restringida de las unidades de benzamida.

Para aclarar el papel ejercido por la atropisomería en las características quirópticas observadas para los polímeros supramoleculares formados por estas NPDCs, se ha elaborado un modelo estructural basado tanto en evidencias experimentales como en cálculos teóricos.

Junto con los datos obtenidos en los experimentos de ^1H RMN a concentración variable (Figura 69), para elucidar la organización supramolecular de estos compuestos durante la agregación se han realizado experimentos ROESY sobre una disolución de (*S*)-**89** concentrada en CDCl_3 (Figura 80). La ausencia de interacciones intermoleculares entre los protones adyacentes al nitrógeno del fragmento aromático central (protones en azul) y aquellos en las posiciones bahía (protones en naranja), indica que las moléculas de NPDC se apilan una encima de otra con las unidades de perileno *N*-ciclado apuntando hacia la misma dirección.

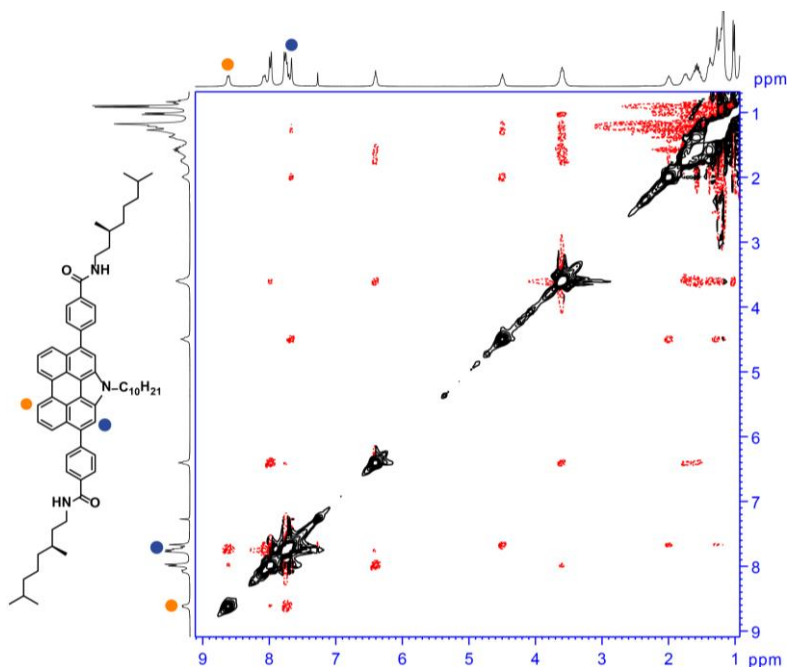


Figura 80. Espectro RMN ROESY para (*S*)-**89** (CDCl_3 , 300 MHz, 40 mM, 298 K).

La geometría del monómero de NPDC se ha optimizado mediante cálculos teóricos llevados a cabo por el grupo del Prof. Enrique Ortí. En estos cálculos DFT a nivel B97D/6-31G**, las cadenas alifáticas se han sustituido por grupos metilo para evitar un elevado coste computacional. La estructura de mínima energía corresponde a un núcleo de perileno totalmente plano con los anillos de benceno

rotados fuera del plano de la molécula aproximadamente 45° . Los grupos amida se encuentran ligeramente girados con respecto a los anillos de benceno periféricos debido a la proximidad del átomo de hidrógeno del grupo amida y el hidrógeno más cercano del anillo de benceno (Figura 81a). La energía requerida para hacer girar los anillos aromáticos periféricos se ha estimado realizando un análisis de la variación del ángulo diedro (φ) formado entre dichos anillos y el núcleo de perileno *N*-ciclado. El perfil de energía potencial obtenido para la rotación interna de uno de los anillos aromáticos periféricos muestra dos estados de transición con una energía relativa de 8 y 2 kcal mol⁻¹ a aproximadamente 0 y 90°, respectivamente (Figura 81b). Estos resultados indican que la rotación del anillo periférico con respecto al plano del perileno, a través de la conformación perpendicular, es posible a temperatura ambiente y tan solo implica 2 kcal mol⁻¹. Cálculos ab-initio de dinámica molecular confirman la fácil rotación de estos anillos periféricos a temperatura ambiente (Figura 81c).

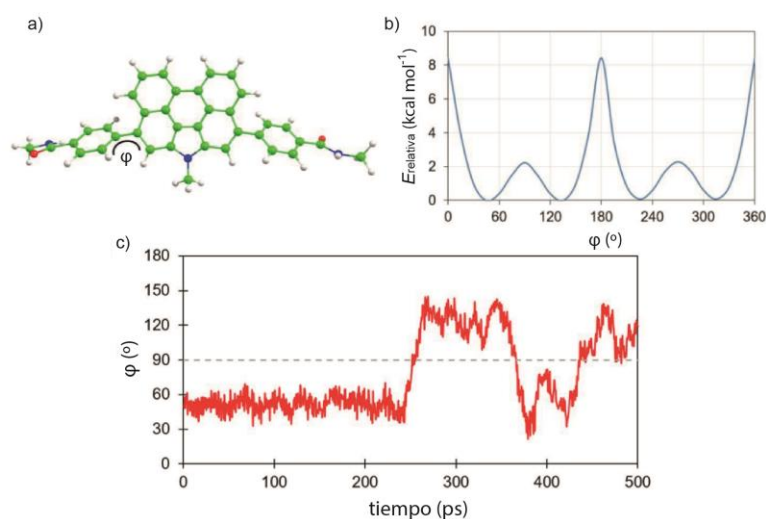


Figura 81. (a) Sistema modelo de NPDC utilizado para analizar la rotación de los anillos aromáticos periféricos. (b) Perfil de energía rotacional calculada para el ángulo diedro φ al nivel B97D/6-31G**. (c) Evolución en el tiempo del ángulo diedro φ mediante dinámica molecular a 298 K.

Teniendo en cuenta los datos obtenidos del experimento ROESY, el estado agregado para las NPDCs se ha simulado creando un pentámero en el que las moléculas de perileno *N*-ciclado se apilan una encima de la otra con el nitrógeno del sistema de perileno apuntando hacia la misma dirección y ligeramente girado (Figura 82). Tras la completa optimización de la geometría de la molécula a un nivel B97D/6-31G**, la estructura de mínima energía calculada para el pentámero

A muestra una clara forma helicoidal con enlaces de hidrógeno altamente direccionales e interacciones $\text{NH}\cdots\text{O}$ próximas, a una distancia de entre 1.8 y 2.0 Å. Sin embargo, la direccionalidad de los enlaces de hidrógeno se mantiene a cambio de un apilamiento π - π ineficiente entre los anillos de benceno periféricos. Para optimizar dicho apilamiento así como los enlaces de hidrógeno, el agregado helicoidal no podría crecer de manera regular sino que conduciría a una estructura muy distorsionada que impide la formación de columnas helicoidales (Figura 82a). En base a estos resultados, se ha modelizado un segundo pentámero (pentámero B) orientado hacia un apilamiento π más eficiente en lugar de mantener la direccionalidad de los enlaces de hidrógeno (Figura 82b). Después de la completa optimización de la geometría, la estructura de mínima energía calculada para pentámero B es 18 kcal mol⁻¹ (3.6 kcal mol⁻¹ por unidad monomérica) más estable que la de pentámero A. Como se muestra en la parte derecha de la Figura 82b, el pentámero B crece de manera dimérica formando una hélice con un apilamiento π - π eficiente, con distancias de 3.3 a 3.6 Å entre perilenos vecinos y entre los anillos periféricos adyacentes, pero formando enlaces de hidrógeno no lineales cuya distancia $\text{NH}\cdots\text{O}$ es de 1.9 a 2.3 Å.

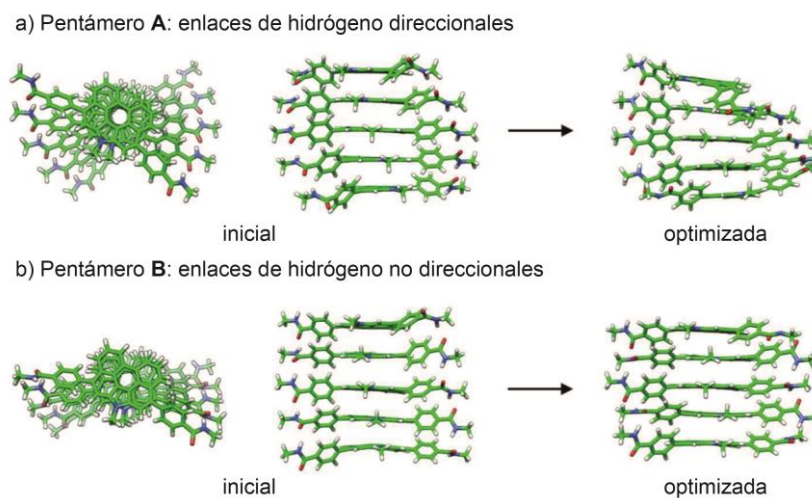


Figura 82. Geometría inicial (vista desde arriba y lateral) y optimizada a un nivel B97D/6-31-G (vista lateral) de los dos pentámeros modelizados A y B.

La presencia de enlaces de hidrógeno no direccionales lábiles en el agregado formado por estas NPDCs podría ser el origen de la estereomutación *P-M* observada a temperatura ambiente. Para investigar esta hipótesis, se ha diseñado

un trímero, extraído del pentámero B optimizado (Figura 82a y b), y se ha estudiado la evolución de su estructura a 298 K mediante simulaciones MM/MD. Dinámicas largas utilizando el campo de fuerza MM3 indican que el trímero simulado es capaz de cambiar su helicidad inicial a temperatura ambiente y que este movimiento se invierte a lo largo de los 50 ns simulados (Figura 83c). Estos cálculos predicen un mecanismo gradual en el que las NPDCs vecinas no rotan simultáneamente sino en dos pasos. El primer movimiento, caracterizado por el ángulo diedro θ_1 (línea verde en la Figura 83c), tiene lugar a los 18 ns, mientras que el movimiento entre los dos monómeros inferiores (θ_2 , línea roja en la Figura 83c) tiene lugar 1500 ps después. Del mismo modo, la conversión de vuelta a la helicidad inicial ocurre en otros dos pasos, a los 30 ns para θ_1 y 32 ns para θ_2 .

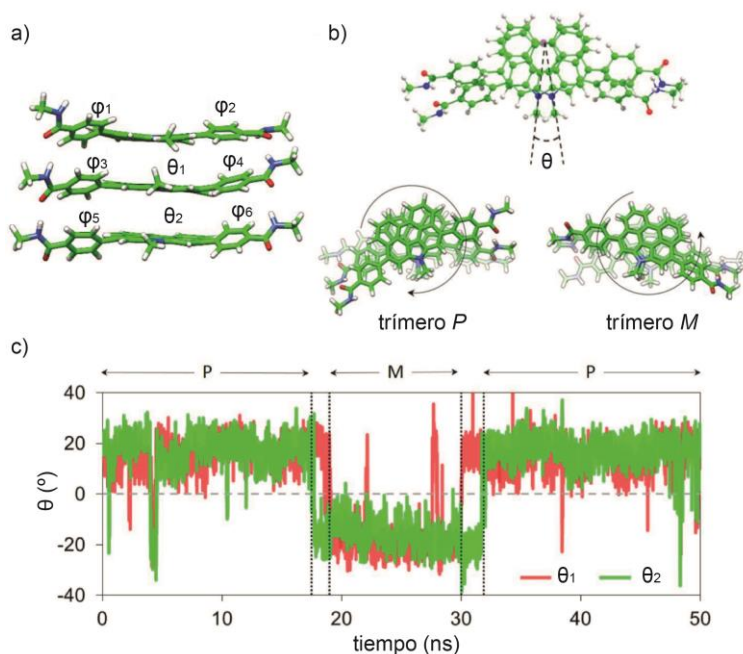


Figura 83. (a) Geometría obtenida para el trímero extraído del pentámero B. (b) Ángulo diedro θ entre las unidades de NPDC adyacentes que determina el sentido helicoidal del agregado supramolecular (arriba) y estructuras helicoidales extraídas de la dinámica molecular del trímero, orientadas hacia la derecha (P , $\theta > 0$) y hacia la izquierda (M , $\theta < 0$). (c) Evolución del ángulo formado entre las dos unidades de NPDC superiores (θ_1) e inferiores (θ_2) a lo largo de 50 ns de simulación MM/MD.

Un análisis más detallado sobre los anillos de benzamida laterales indica que el cambio que se produce en el ángulo diedro principal θ y, por tanto, el sentido

helicoidal del agregado, está directamente relacionado con los cambios en la conformación de dichos anillos, definida por los ángulos φ (Figura 84).

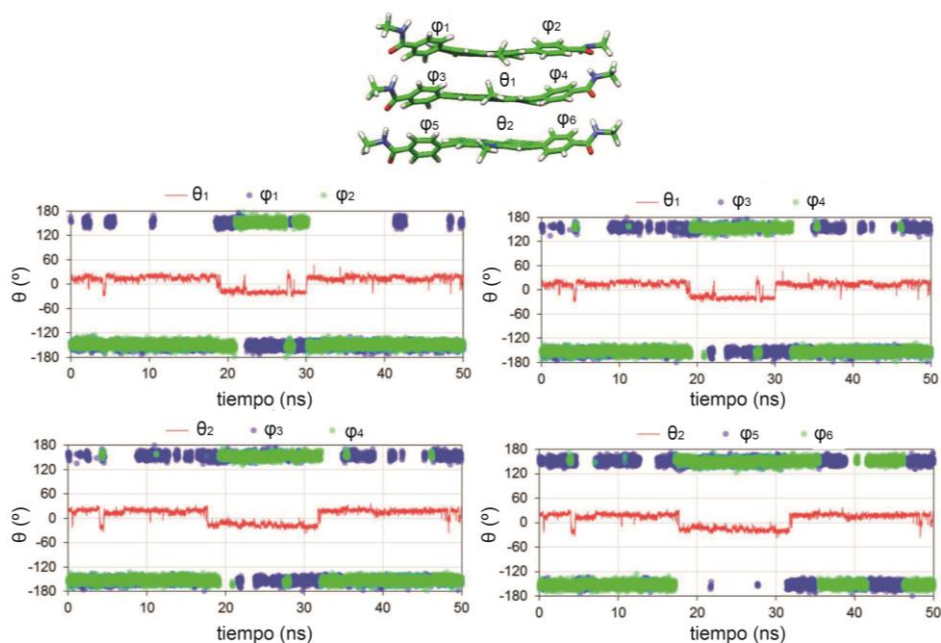


Figura 84. Evolución de los ángulos diedros característicos a lo largo de 50 ns de simulación MM/MD para el trímero. φ denota los ángulos diedros formados entre los anillos aromáticos periféricos y el núcleo de perileno central. θ denota los ángulos formados por las unidades de perileno adyacentes.

Por otro lado, la evolución de las distancias $\text{NH}\cdots\text{O}$ demuestra que dicho cambio en la helicidad implica la previa ruptura de los enlaces de hidrógeno laterales para formar aquellos que son complementarios. Por ejemplo, en la Figura 85 se muestra cómo el enlace de hidrógeno formado entre el oxígeno O_1 y el hidrógeno H_3 (distancia HB1) se rompe para formar los enlaces complementarios entre el oxígeno O_3 y el hidrógeno H_1 (distancia HB2).

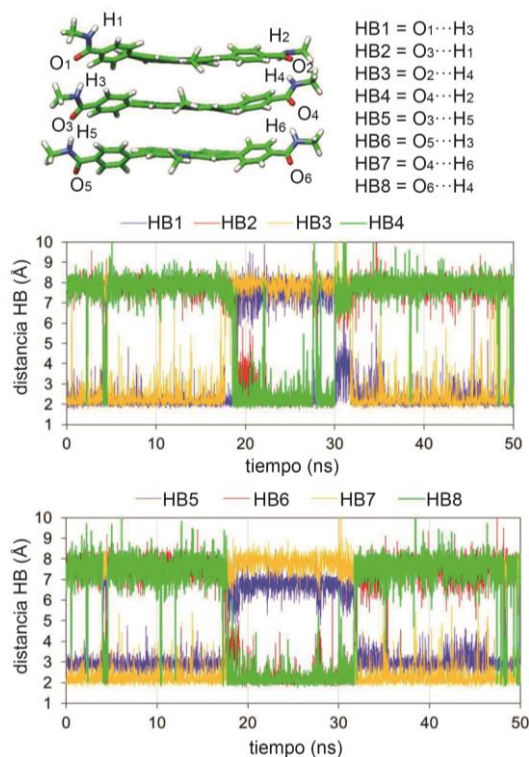


Figura 85. Evolución de las distancias de enlace de hidrógeno características (HB) a lo largo de 50 ns de simulación MM/MD para el trímero de NPDC.

La helicidad oscilante propuesta en este trabajo implica la ruptura y la formación de nuevos enlaces de hidrógeno débilmente direccionales pero mantiene el apilamiento π entre los centros aromáticos en todo momento, como se muestra en la Figura 86, originando una mezcla equimolecular de todos los posibles diastereoisómeros.

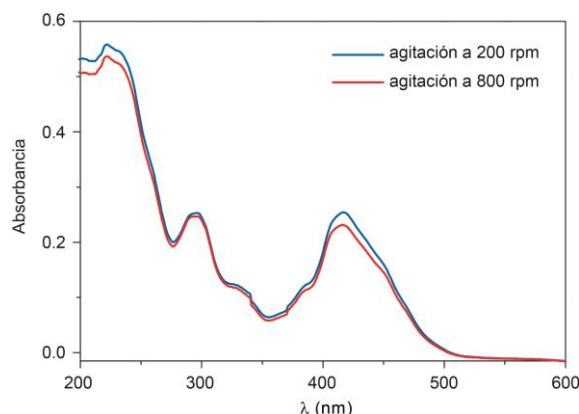


Figura 86. Espectros de UV-vis (298 K, MCH, 1×10^{-5} , $l=1\text{cm}$) de **(S)-89** a diferentes velocidades de agitación.

Por último, para investigar la influencia ejercida por los centros estereogénicos de las cadenas parafínicas quirales en la formación de las dos posibles configuraciones columnares, se ha diseñado una hélice supramolecular de **(S)-89** que contiene 18 unidades monoméricas orientadas tanto hacia la derecha, formando hélices *P*, como a la izquierda, dando lugar a hélices *M*. Los parámetros de la geometría intermolecular se han extraído de la energía optimizada para el pentámero B y las cadenas laterales quirales $\text{C}_{10}\text{H}_{21}$ se han incluido en los cálculos. Los agregados supramoleculares se optimizaron mediante simulaciones MM/MD llevadas a cabo empleando un campo de fuerza MM3 para las dos posibles hélices de **(S)-89**. La Figura 87 muestra una imagen instantánea representativa de la dinámica después de la optimización para la hélice *M* de **(S)-89** con distancias de enlace de 3.3-3.6 Å entre anillos de perileno vecinos así como enlaces de hidrógeno $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$ de 1.9-2.3 Å. A pesar de que la baja direccionalidad de los enlaces de hidrógeno se ha mantenido durante la dinámica, estos enlaces de hidrógeno lábiles se han roto en algunos puntos de la hélice (Figura 87). La energía de estabilización de enlace por unidad monomérica se ha calculado de acuerdo a la Ecuación 11,

$$\Delta E_{\text{mon}} = \frac{E_{\text{oligomer}} - nE_{\text{monomer}}}{n} \quad \text{Ecuación 11}$$

siendo n el número de unidades monoméricas, en este caso 18.

Los valores calculados para esta energía son muy similares siendo de -51.8 ± 0.2 y $-52.2 \pm 0.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ para las hélices *P* y *M*, respectivamente. Estos valores

indican una diferencia en la energía de tan sólo $0.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ entre una hélice orientada hacia la derecha y otra hacia la izquierda, lo que confirma la posible interconversión de una hélice en la otra y, por lo tanto, la helicidad oscilante propuesta en este trabajo.

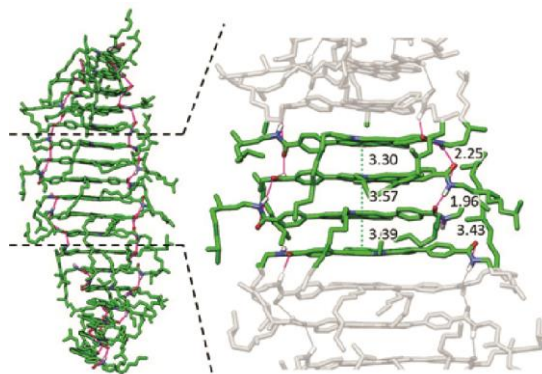


Figura 87. Geometría de mínima energía para una imagen instantánea representativa de la hélice *M* formada por el compuesto (*S*)-**89** a lo largo del cálculo MM/MD.

Estos resultados revelan la insignificante influencia de las cadenas laterales quirales de (*S*)-**89** y (*R*)-**90** que presentan la misma respuesta dicroica que el compuesto aquiral **88**. Los tres compuestos descritos en este apartado forman estructuras fibrilares capaces de agruparse para dar lugar a un entorno altamente anisotrópico. Esta anisotropía restringe el movimiento browniano de los agregados provocando un claro efecto de dicroísmo lineal. Con la sinergia de los datos experimentales y teóricos, se deduce que la estereomutación observada para las NPDCs **88**, (*S*)-**89** y (*R*)-**90** deriva de la rotación restringida que sufren las unidades de benzamida laterales únicamente en el estado agregado. La debilidad de los enlaces de hidrógeno no direccionales permite la fácil interconversión de las dos posibles estructuras helicoidales *P* y *M* a temperatura ambiente, dando lugar a una mezcla racémica de los agregados supramoleculares, tal y como se muestra en la Figura 88.

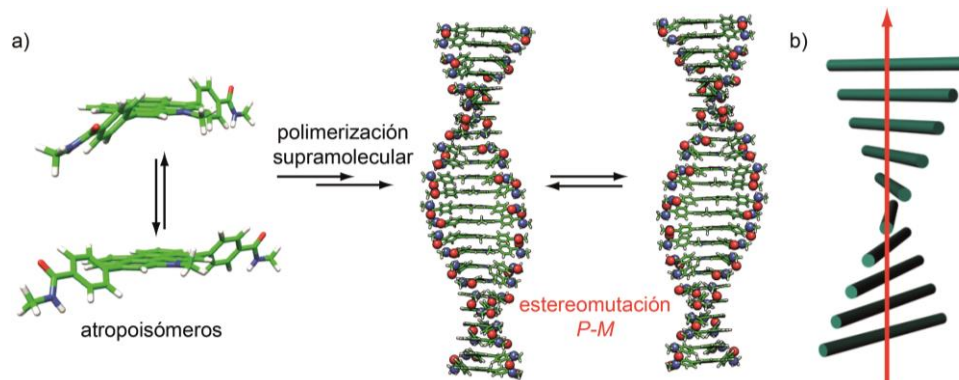


Figura 88. (a) Representación esquemática de la fácil estereomutación de las dos posibles estructuras helicoidales *P* y *M* formadas por la polimerización supramolecular de ambos atropoisómeros. (b) Representación esquemática del alineamiento macroscópico espontáneo de las fibras formadas por la polimerización supramolecular de **88**, (*S*)-**89** y (*R*)-**90**.

La obtención de dicha mezcla racémica justifica la insignificante contribución de la quiralidad molecular presente en las cadenas laterales parafínicas de (*S*)-**89** y (*R*)-**90**. El comportamiento descrito en este apartado demuestra la fuerte influencia ejercida por diferentes elementos de asimetría molecular en la quiralidad supramolecular final y contribuye a ampliar el conocimiento sobre el complejo tema de la quiralidad ya sea a nivel molecular, supramolecular o macroscópico.

Moléculas con dos núcleos de perileno *N*-ciclado. Quiralidad axial frente a quiralidad puntual

Existen numerosos ejemplos en la bibliografía sobre polímeros supramoleculares quirales en los que la información quiral proviene de centros estereogénicos situados en las cadenas laterales periféricas. En vista a los resultados obtenidos en el apartado anterior, donde la atropoisomería puede obtenerse por la rotación restringida de anillos aromáticos a causa del autoensamblaje supramolecular, en esta última parte del Capítulo 2 se plantea la introducción de un nuevo elemento de asimetría como es la quiralidad axial mediante la incorporación de un nuevo núcleo de perileno *N*-ciclado a la estructura descrita anteriormente. De este modo, se han sintetizado las *bis*-carboxamidas derivadas de perileno *N*-ciclado (BNPCs) **102**, (*S*)-**103** y (*R*)-**104** (Figura 89). La presencia de centros estereogénicos (*S*) y (*R*) en estos compuestos permite llevar a cabo estudios de transferencia y amplificación de quiralidad utilizando atropoisómeros estables.

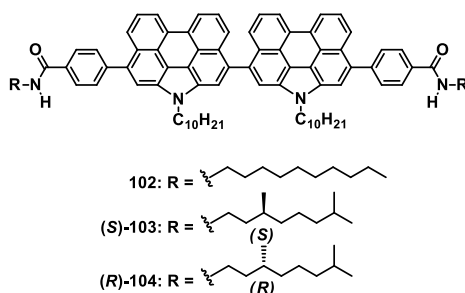
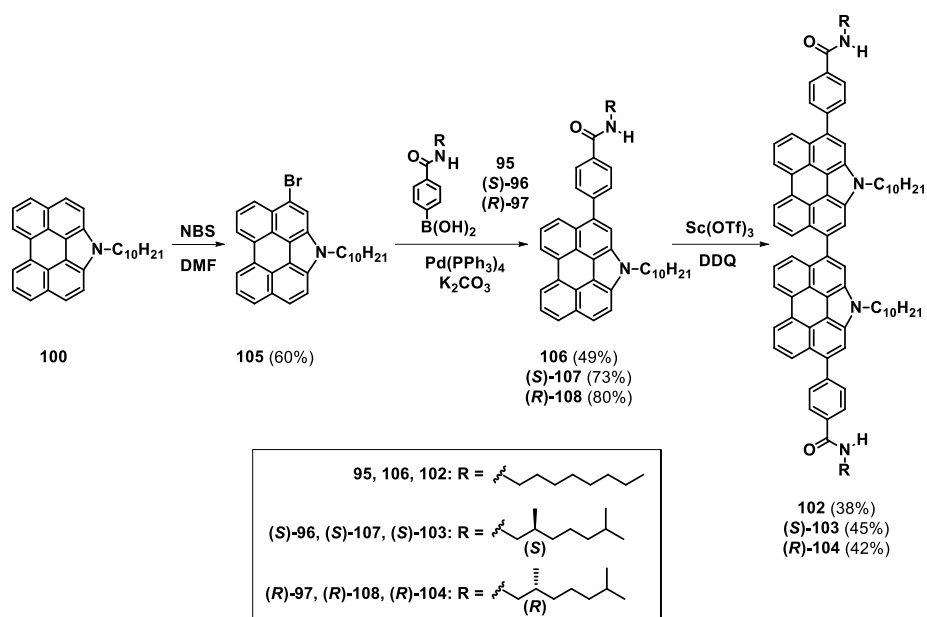


Figura 89. Estructura química de las BNPCs **102**, (*S*)-**103** y (*R*)-**104**.

Síntesis de las BNPCs

Para la síntesis de las *bis*-carboxamidas derivadas de perileno *N*-ciclado es necesaria la síntesis de los ácidos borónicos **95**, (*S*)-**96** y (*R*)-**97** y del derivado de perileno *N*-alquilado **100** ya descritos anteriormente en la Memoria (ver Esquema 9). El tratamiento de este último con un equivalente de NBS permite obtener el compuesto monobromado **105**. Un acoplamiento cruzado C-C de tipo Suzuki¹¹⁰ catalizado por paladio entre los ácidos borónicos **95**, (*S*)-**96** o (*R*)-**97** y el compuesto **105** proporciona las carboxamidas **106**, (*S*)-**107** y (*R*)-**108** que, tras un acoplamiento oxidativo con triflato de escandio y 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (DDQ), proporciona las BNPCs **102**, (*S*)-**103** y (*R*)-**104** (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis de las BNPCs **102**, (*S*)-**103** y (*R*)-**104**.

Autoensamblaje de las BNPCs

Las BNPCs descritas en este apartado se han diseñado con una gran superficie aromática y grupos amida para favorecer un autoensamblaje eficiente por medio de interacciones π - π y enlaces de hidrógeno. Al igual que en el apartado anterior, la primera prueba de dicho autoensamblaje se obtiene a partir de la información proporcionada por experimentos FTIR así como por RMN a concentración variable. De este modo, los espectros de FTIR muestran bandas bien definidas en torno a 3320, 1635 y 1545 cm^{-1} correspondientes con las bandas N-H y C=O (amida I) y deformación N-C=O (amida II) (Figura 90).^{55,56}

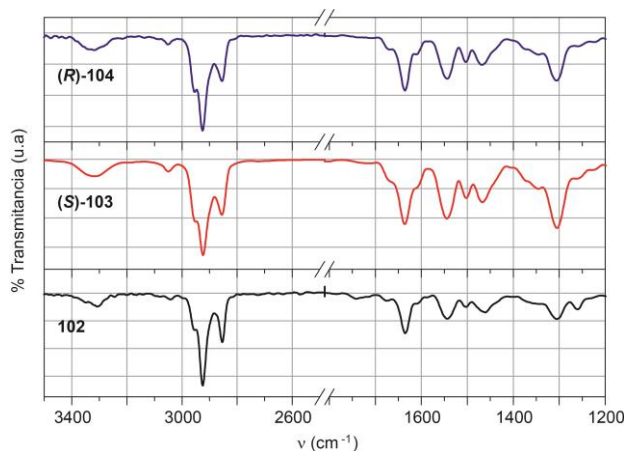


Figura 90. Espectros de FTIR parciales de las BNPCs **102**, **(S)-103** y **(R)-104** a temperatura ambiente.

En los experimentos de ^1H RMN a concentración variable, la agregación mediante interacciones π - π y enlaces de hidrógeno se demuestra por el apantallamiento de las señales correspondientes a los protones aromáticos, así como con el desapantallamiento de los protones correspondientes al grupo amida al aumentar la concentración. A modo de ejemplo, en la Figura 91 se muestran los espectros del compuesto **(R)-104** a distintas concentraciones.

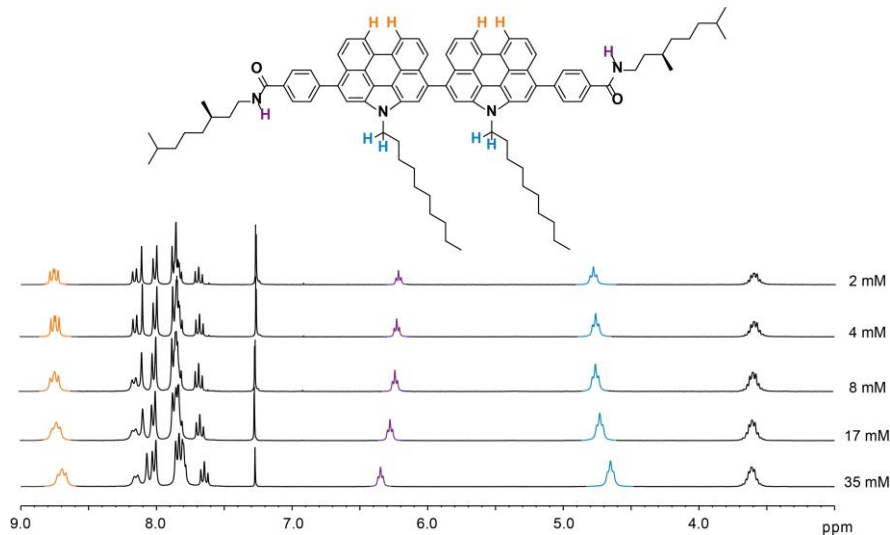


Figura 91. Espectros de ^1H RMN parciales (300 MHz, 298 K) de **(R)-104** a distintas concentraciones.

Al igual que para las NPDCs descritas en el apartado anterior, los espectros de UV-vis de estas *bis*-carboxamidas derivadas de perileno *N*-ciclado muestran tres bandas definidas, típicas de estos sistemas en estado molecularmente disueltos, a 454, 428 y 399 nm en un “buen” disolvente como CH₂Cl₂. Desafortunadamente, estas BNPCs son poco solubles en disolventes apolares como metilciclohexano, heptano o ciclohexano (CHex). Sin embargo, el empleo de mezclas de disolventes como CHex/CH₂Cl₂ 95/5 permite obtener un espectro mucho más ancho, diagnóstico de la agregación eficiente empleando estas condiciones (Figura 92).

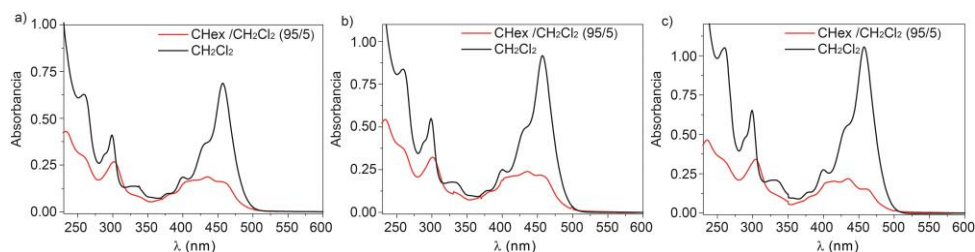


Figura 92. Espectros de UV-vis (298 K, 1×10^{-5} M, $l=1$ cm) de **102** (a), **(S)-103** (b) y **(R)-104** (c) en CH₂Cl₂ y en una mezcla CHex/CH₂Cl₂ 95/5.

Separación de los atropoisómeros mediante HPLC quiral

La unión de dos carboxamidas derivadas de perileno *N*-ciclado mediante el acoplamiento oxidativo descrito en el Esquema 10, genera la formación del núcleo de BNPC en el que las dos unidades de perileno *N*-ciclado no pueden rotar libremente en torno al nuevo enlace sencillo arilo-arilo, generando diferentes atropoisómeros: dos enantiómeros para el compuesto aquiral **102** (*M* y *P*) y dos diastereoisómeros para los compuestos quirales **(S)-103** y **(R)-104** [(*M,S,S*), (*P,S,S*), (*M,R,R*) y (*P,R,R*)] (Figura 93).

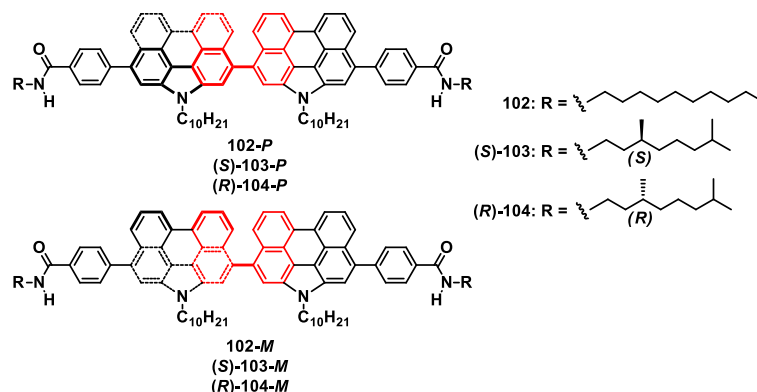


Figura 93. Estructura química de los atropoisómeros de **102**, (**S**)-**103** y (**R**)-**104**.

Considerando que ninguna de las caras está favorecida en la reacción de acoplamiento oxidativo, se obtiene una mezcla equimolecular de los posibles isómeros. La formación de dichos isómeros se ha demostrado mediante HPLC quiral, empleando como fase estacionaria una columna (*R,R*)-Whelk 01 y una mezcla tolueno/isopropanol 9/1 como eluyente. Los dos enantiómeros de **102** y los dos diastereoisómeros de (**S**)-**103** y (**R**)-**104** se han separado en estas condiciones a temperatura ambiente (Figura 94).

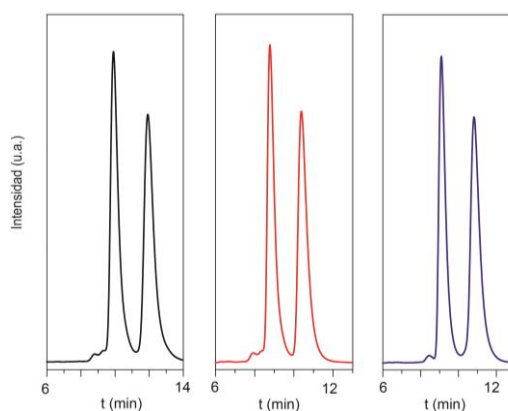


Figura 94. Separación por medio de HPLC quiral ((*R,R*)-Whelk 01, tolueno/isopropanol 9/1, 4 mL/min) de los atropoisómeros racémicos de **102** (negro) (**S**)-**103** (rojo) y (**R**)-**104** (azul).

Puesto que los espectros de dicroísmo circular medidos para las BNPCs **102**, (**S**)-**103** y (**R**)-**104** no muestran ninguna señal dicroica, la separación de todos los estereoisómeros obtenidos mediante HPLC quiral se ha comprobado utilizando CD y CH₂Cl₂ como “buen” disolvente. Los patrones dicroicos de cada uno de los

picos del cromatograma son imágenes especulares entre sí, independientemente de la BNPC separada y, por tanto, de la sustitución periférica. Los espectros de CD de los dos picos de cada estereoisómero en CH_2Cl_2 (disolvente que favorece las condiciones de desagregación) muestran un efecto Cotton con máximos a 306, 296, 266 y 237 nm y puntos de corte en cero a 303, 278 y 250 nm (Figuras 95a, b y c). Sin embargo, cuando se utilizan condiciones en las que estos compuestos se encuentran en estado agregado, $\text{CHex}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 95/5, los espectros de CD para el pico 1 y el pico 2 cambian drásticamente. Bajo estas condiciones, el máximo de CD observado a 306 nm se desplaza hacia el rojo apareciendo un máximo a 413 nm (Figura 95d, e y f). Este cambio se atribuye a la polimerización supramolecular de las BNPCs descritas en este apartado. Los tres picos 1 muestran un patrón (+/-) en las bandas más intensas, atribuible a la formación de hélices orientadas hacia la derecha, observándose un patrón (-/+) para los tres picos 2. Estos datos experimentales confirman que la quiralidad axial predomina sobre la quiralidad puntual.

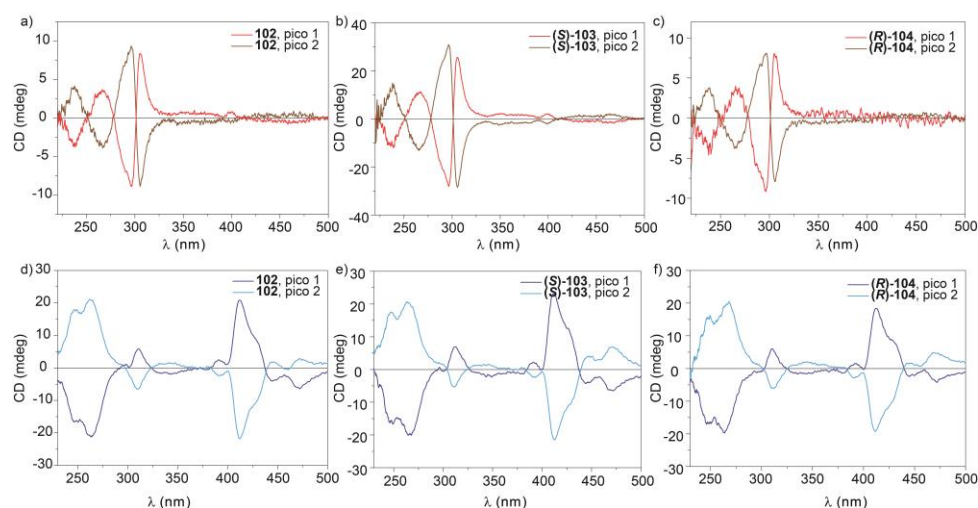


Figura 95. Espectros de CD (298 K, 1×10^{-5} M, $l=1$ cm) de todos los estereoisómeros de **102** (a), **(S)-103** (b) y **(R)-104** (c) en estado molecularmente disuelto (CH_2Cl_2 , líneas rojas y negras) y en estado agregado ($\text{CHex}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 95/5, líneas verdes y amarillas).

Mecanismo de polimerización supramolecular

Como se ha descrito en apartados anteriores, para conocer en detalle el mecanismo de polimerización supramolecular lo más habitual es realizar experimentos a temperatura variable empleando técnicas como UV-vis o dicroísmo circular. En el caso de atropoisómeros, estos experimentos podrían inducir la racemización al aumentar la temperatura, disminuyendo así la pureza enantiomérica de las muestras. Para resolver este inconveniente, se ha empleado el modelo dependiente del disolvente descrito en el Capítulo 1,⁶⁷ utilizando CH₂Cl₂ y la mezcla CHex/CH₂Cl₂ 95/5 como un “buen” y un “mal” disolvente, respectivamente. En primer lugar, se ha investigado el mecanismo de polimerización supramolecular de la mezcla de estereoisómeros de los compuestos **102**, (*S*)-**103** y (*R*)-**104** mediante UV-vis, ya que esta mezcla no presenta señal dicroica. El aumento de la cantidad de CH₂Cl₂ en una disolución en CHex/CH₂Cl₂ 95/5, manteniendo la concentración constante (1×10^{-5} M), se traduce en el aumento de la banda ancha centrada a 454 nm, lo que implica la disociación de los agregados formados por estas BNPCs (Figura 96a, c y e). La representación del grado de agregación (α_{agr}) a 454 nm frente a la fracción en volumen de CH₂Cl₂, da lugar a curvas no sigmodales para las tres BNPCs, características de un mecanismo cooperativo (Figura 96b, d y f).

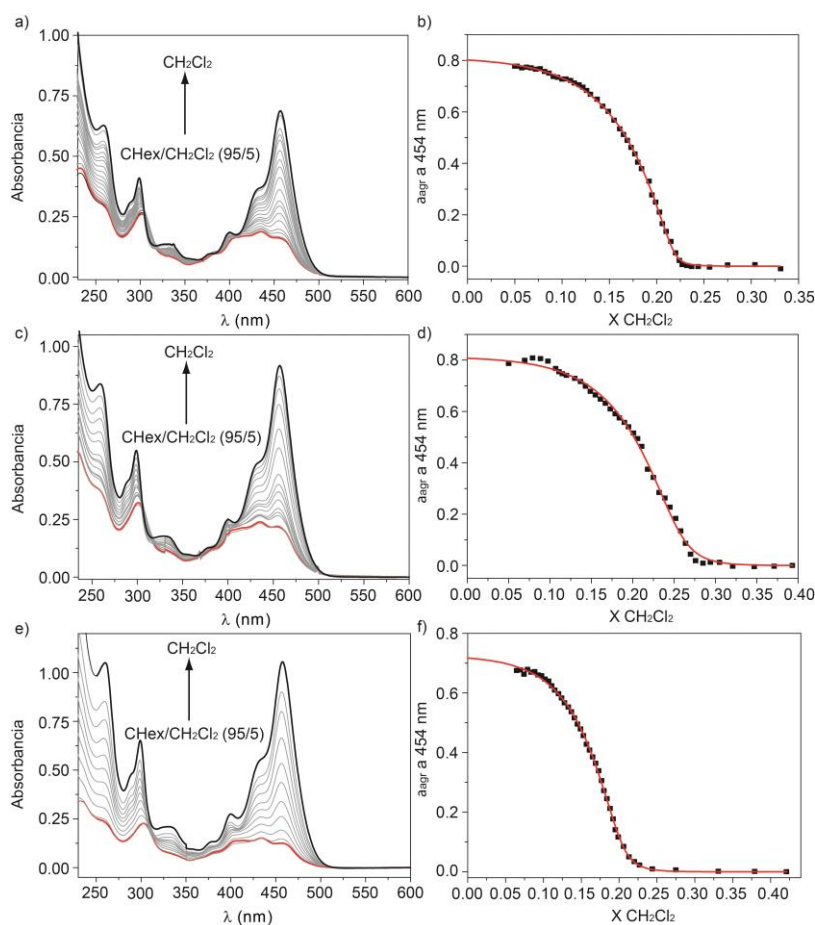


Figura 96. Espectros de UV-vis (298 K, 1×10^{-5} M, $l=1\text{cm}$) de **102** (a), (S)-**103** (c) y (R)-**104** (e) obtenidos en mezclas CHex/CH₂Cl₂. Variación de la fracción molar de agregado a 454 nm frente a la fracción molar en volumen de CH₂Cl₂ de **102** (b), (S)-**103** (d) y (R)-**104** (f). Las líneas rojas en (b), (d) y (f) corresponden al ajuste según el modelo de de Greef y Meijer.

El análisis global de estas curvas, mediante el modelo descrito anteriormente, permite obtener los parámetros ΔG^0 , m y σ que describen la polimerización supramolecular que sigue la mezcla racémica de los estereoisómeros de **102**, (S)-**103** y (R)-**104** (Ecuaciones 4-6). Para dilucidar la influencia de la separación de los estereoisómeros correspondientes en el mecanismo de polimerización supramolecular se han llevado a cabo experimentos dependientes del disolvente mediante CD para el pico 1 del compuesto **102** y el pico 2 de los compuestos (S)-**103** y (R)-**104**. El aumento de la cantidad de CH₂Cl₂ en una disolución en CHex/CH₂Cl₂ 95/5, manteniendo la concentración constante (1×10^{-5} M), produce

la aparición del patrón dicroico característico de la especie molecularmente disuelta y la desaparición de la banda a 413 nm (Figura 97a, c y e). La representación de α_{agr} a esa longitud de onda (413 nm) en función de la fracción en volumen de CH_2Cl_2 , origina de nuevo curvas características de un mecanismo cooperativo (Figura 97b, d y f). El análisis global de estas curvas, hace posible la obtención de los parámetros ΔG^0 , m y σ para los atropoisómeros correspondientes al pico 1 del compuesto **102** y el pico 2 de (*S*)-**103** y (*R*)-**104**.

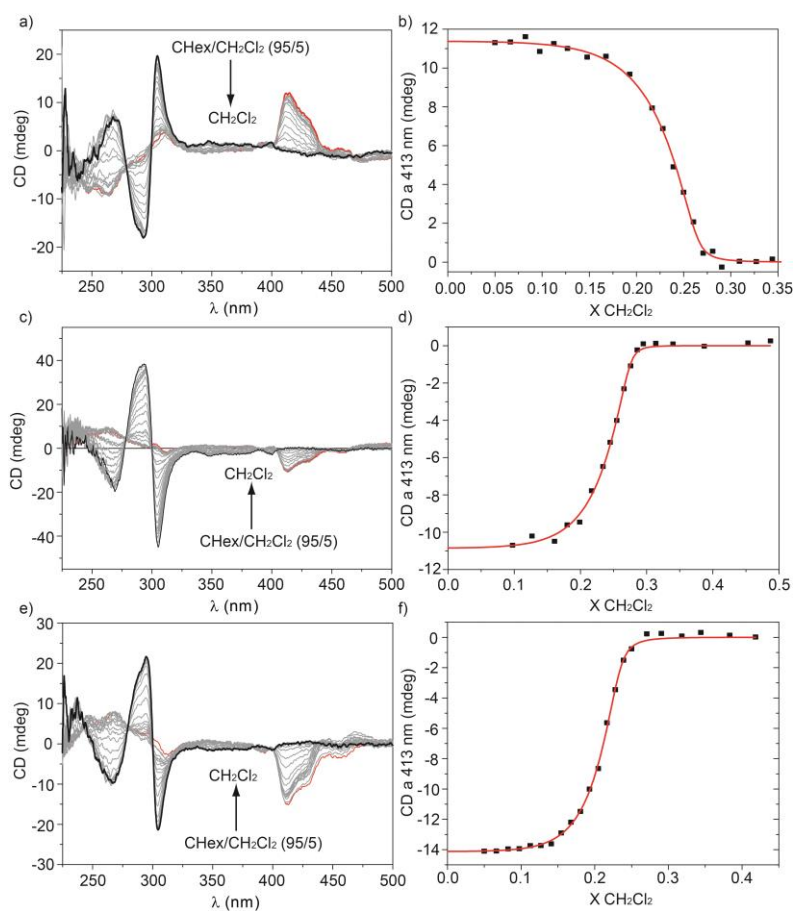


Figura 97. Espectros de CD (298 K, 1×10^{-5} M, $l=1\text{cm}$) de **102** (a), (*S*)-**103** (c) y (*R*)-**104** (e) obtenidos en mezclas $\text{CHHex}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Variación de la señal dicroica a 413 nm frente a la fracción molar en volumen de CH_2Cl_2 de **102** (b), (*S*)-**103** (d) y (*R*)-**104** (f). Las líneas rojas en (b), (d) y (f) corresponden al ajuste según el modelo de de Greef y Meijer.

Aplicando las Ecuaciones 4, 5 y 6, descritas en el Capítulo 1, es posible calcular ΔG° así como las constantes K_e , y K_n . Todos los parámetros termodinámicos se encuentran recogidos en la Tabla 5.

Tabla 5. Parámetros termodinámicos asociados a la polimerización supramolecular de **102**, (**S**)-**103** y (**R**)-**104**.

Comp.	ΔG° (kJmol ⁻¹)	m (kJmol ⁻¹)	$\Delta G^{\circ'}$ (kJmol ⁻¹)	σ	K_e	K_n
102 ^a	-39.2±2.2	-50±1	-36.7	1.8x10 ⁻³	2.7x10 ⁶	4.8x10 ³
102 pico1 ^b	-45.6±1.3	-66±6	-42.3	6.8x10 ⁻³	2.6x10 ⁷	1.8x10 ⁵
103 ^a	-40.7±1.1	-50±6	-38.2	4.1x10 ⁻²	4.9x10 ⁶	2.0x10 ⁵
103 pico2 ^b	-42.7±1.7	-62±7	-39.6	6.6x10 ⁻³	8.8x10 ⁶	5.8x10 ⁴
104 ^a	-39.6±4.7	-57±3	-36.7	2.3x10 ⁻²	2.8x10 ⁶	6.3x10 ⁴
104 pico2 ^b	-47.5±1.1	-84±6	-43.3	2.1x10 ⁻²	3.9x10 ⁷	8.2x10 ⁵

^aCalculado mediante UV-vis. ^bCalculado mediante CD. $\Delta G^{\circ'}$ está calculado para $f = 0.05$.

Los valores de K_e para la mezcla racémica de **102**, (**S**)-**103** y (**R**)-**104** corresponden a la formación de agregados heteroquirales ($K_{e,HET}$), mientras que los picos enantioméricamente enriquecidos se relacionan con la formación de agregados homoquirales ($K_{e,HOMO}$). Los valores de $K_{e,HOMO}$ obtenidos son mayores que los calculados para $K_{e,HET}$, lo que implica que la formación de agregados homoquirales está favorecida.

Amplificación de quiralidad de las BNPCs

Los seis estereoisómeros obtenidos tras la separación quiral mediante HPLC permiten llevar a cabo una gran variedad de experimentos de “sargentos y soldados” y “reglas de mayoría”, es decir, es posible realizar un estudio de

fenómenos de amplificación de quiralidad en sistemas cuyos elementos de asimetría son diferentes a la quiralidad puntual.

En primer lugar, se han llevado a cabo experimentos de “sargentos y soldados” en CHex/CH₂Cl₂ 95/5 añadiendo cantidades crecientes de la disolución quiral del pico 1 de (*S*)-**103** a una disolución que contiene la mezcla racémica de los dos enantiómeros de **102** manteniendo la concentración constante (1×10^{-5} M). El exceso creciente del pico 1 de (*S*)-**103** en la mezcla enantiomérica resulta en un aumento de la señal dicroica (Figura 98a). Sin embargo, la dependencia de la señal dicroica a 413 nm frente al exceso enantiomérico sigue una línea recta, demostrando que el fenómeno de amplificación de quiralidad no tiene lugar en esta mezcla (Figura 98b).

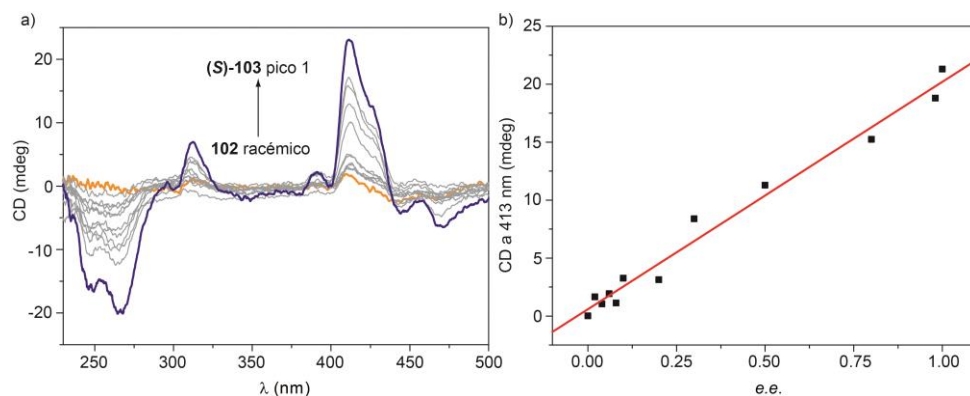


Figura 98. (a) Espectros de CD (298 K, CHex/CH₂Cl₂ 95/5, 1×10^{-5} M, $l=1$ cm) de las mezclas del racémico de **102** y el pico 1 de (*S*)-**103**. (b) Variación lineal de la señal dicroica a 413 nm con el exceso enantiomérico. La línea roja en (b) representa el ajuste a una línea recta.

Para investigar más a fondo este fenómeno en atropisómeros, se han llevado a cabo dos experimentos diferentes de “reglas de mayoría”. En el primero de ellos se han mezclado diferentes proporciones de los picos 1 y 2 del compuesto **102**, es decir, se han mezclado dos enantiómeros en los que el elemento de asimetría es únicamente la quiralidad axial (Figura 99a). El segundo de estos experimentos consiste en mezclar diferentes proporciones del pico 1 del compuesto (*R*)-**104** con el pico 2 del compuesto (*S*)-**103** (Figura 99c). Este experimento implica la mezcla de dos enantiómeros que poseen dos elementos de asimetría diferentes, atropisomería y configuración absoluta de los centros estereogénicos de las cadenas periféricas, manteniendo, en ambos casos, la concentración constante. En ambos experimentos se observa un aumento en la señal dicroica con el aumento

del exceso enantiomérico. Sin embargo, este aumento sigue una tendencia lineal para ambos experimentos (Figura 99b y d).

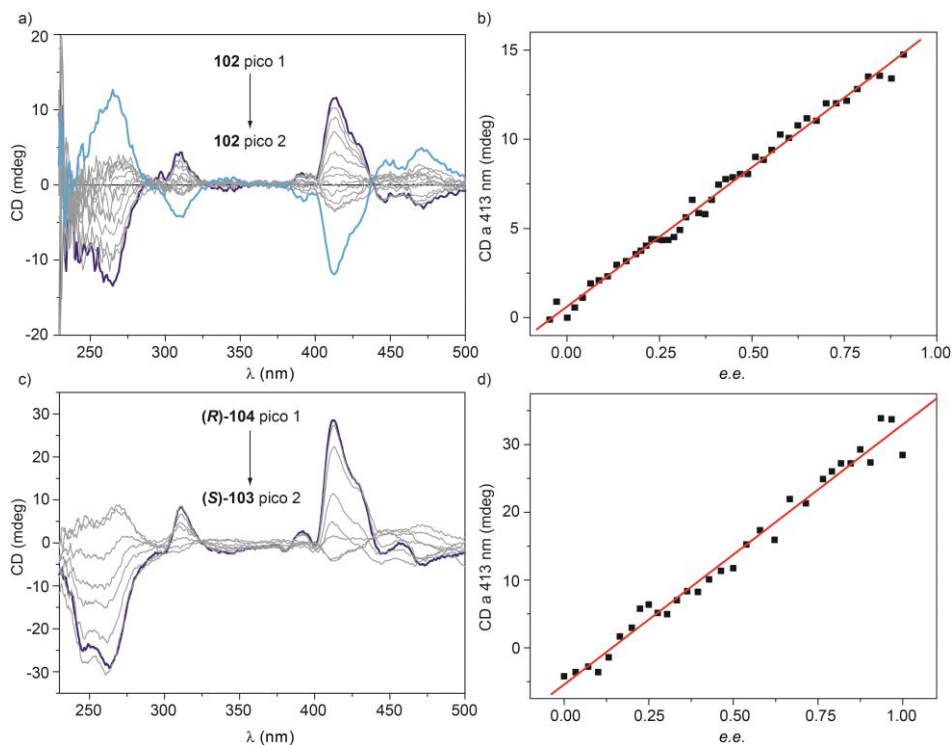


Figura 99. Espectros de CD (298 K, CHex/CH₂Cl₂ 95/5, 1×10^{-5} M, $l=1$ cm) de las mezclas de los picos 1 y 2 del compuesto **102** (a) y del pico 2 del compuesto **(S)-103** con el pico 1 del compuesto **(R)-104** (c). Variación lineal de la señal dicroica a 413 nm con el exceso enantiomérico para las mezclas de los picos 1 y 2 del compuesto **102** (b) y el pico 2 del compuesto **(S)-103** con el pico 1 del compuesto **(R)-104** (d). La línea roja en (b) y (d) representa el ajuste a una línea recta.

Por último, se han llevado a cabo experimentos de “reglas de mayoría” mezclando diferentes proporciones de dos diastereoisómeros (el pico 1 para **(S)-102** y **(R)-104**). En este experimento, la quiralidad de los estereoisómeros mezclados sólo se diferencia en la quiralidad puntual pero no en la quiralidad axial, siendo los espectros de CD de ambos picos idénticos (Figura 100a). En este caso, no se observa ni el aumento ni la disminución de la respuesta dicroica de manera que se obtiene una recta de pendiente cero al representar la variación de la señal de CD a 413 nm en función del exceso enantiomérico (Figura 100b).

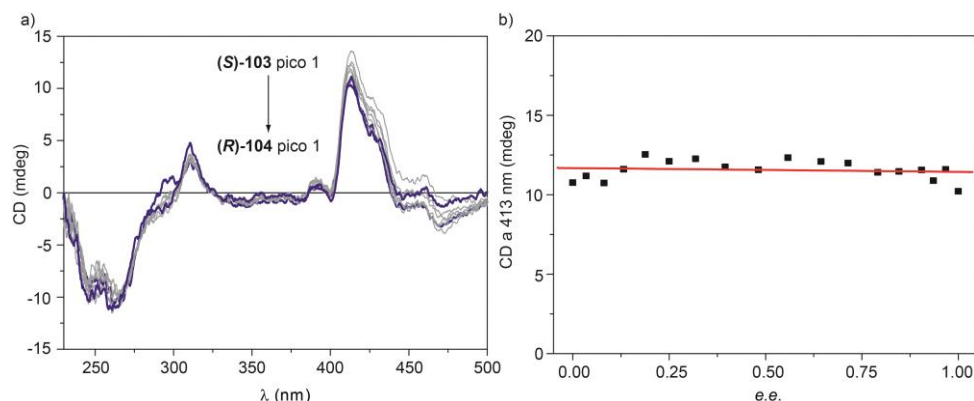


Figura 100. (a) Espectros de CD (298 K, CHex/CH₂Cl₂ 95/5, 1×10^{-5} M, $l=1$ cm) de las mezclas del pico 1 de (S)-103 y el pico 1 de (R)-104. (b) Variación lineal de la señal dicroica a 413 nm con el exceso enantiomérico. La línea roja en (b) representa el ajuste a una línea recta.

La variedad de experimentos de amplificación de quiralidad realizados mediante el empleo de diferentes mezclas de estereoisómeros que muestran atropoisomería o atropoisomería y quiralidad puntual demuestra la supremacía de la quiralidad axial frente a la quiralidad puntual. Curiosamente, el carácter quiral de todos los compuestos utilizados en estos estudios de amplificación de quiralidad puede ser considerado como un ejemplo relevante de la “auto-clasificación” de sistemas quirales con una fuerte competencia entre la formación de agregados homoquirales o heteroquirales.¹¹² Los datos termodinámicos calculados revelan que los valores de $K_{e,HOMO}$ son más altos que los valores de $K_{e,HET}$ (ver Tabla 5) y, en consecuencia, el “auto-reconocimiento” prevalece sobre la “auto-discriminación” produciéndose preferentemente agregados homoquirales. Si en los procesos de amplificación de quiralidad se da un proceso de auto-reconocimiento, se forma la misma cantidad de atropoisómeros M y P tras la adición del estereoisómero correspondiente, junto con el exceso del atropoisómero añadido. El resultado neto de tener una cantidad igual de agregados homoquirales es una mezcla sin señal dicroica. Bajo estas condiciones sólo se detecta el exceso del atropoisómero añadido, lo que resulta en una línea recta.

Todos estos resultados aportan una información muy importante sobre las reglas estructurales que siguen las unidades moleculares dotadas de diferentes elementos de asimetría para generar estructuras supramoleculares quirales así como sobre la

¹¹² Safont-Sempere, M. M.; Fernández, G.; Würthner, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5784.

supremacía de algunos elementos de asimetría (quiralidad axial) sobre otros (quiralidad puntual).

PARTE EXPERIMENTAL

Técnicas generales utilizadas

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

- *Cálculos computacionales*: los cálculos teóricos en el presente Capítulo de la Memoria han sido realizados por el grupo del Prof. E. Ortí de la Universidad de Valencia. Los espectros electrónicos de dicroísmo circular para los trímeros de OPE *N*-sustituídos *M* y *P* y los trímeros de OPE-TA *P* se calcularon a nivel de teoría B3LYP/6-31G*^{113,114,115} utilizando el enfoque DFT dependiente del tiempo (TD-DFT).^{116,117,118} En las geometrías utilizadas para los trímeros las cadenas cortas C5H11 se sustituyeron por grupos metilo para reducir el coste computacional. Los 100 estados excitados singlete de menor energía se calcularon utilizando la aproximación de Tamm-Dancoff (TDA).¹¹⁹ Los espectros de CD teóricos se obtuvieron después de la convolución de funciones gaussianas (FWHM = 0,20 eV) centradas en cada pico de transición electrónica. Todos los cálculos se llevaron a cabo utilizando la versión D.01 del programa Gaussian 09.¹²⁰ Para todos los cálculos MM/MD se ha utilizado el paquete de programas TINKER 7.1.¹²¹ El diseño preliminar de los modelos de decámeros se ha minimizado utilizando el campo de fuerza MM3¹²² sin condiciones periódicas y un criterio de convergencia (gradiente RSM por átomo) de 0.01 kcal/mol/angstrom. Los agregados columnares

¹¹³ Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.

¹¹⁴ Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

¹¹⁵ Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654.

¹¹⁶ Casida, M. E.; Jamorski, C.; Casida, K. C.; Salahub, D. R. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 4439.

¹¹⁷ Jamorski, C.; Casida, M. E.; Salahub, D. R. *J. Chem. Phys.* **1996**, *104*, 5134.

¹¹⁸ Petersilka, M.; Gossmann, U. J.; Gross, E. K. U. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *76*, 1212.

¹¹⁹ Taylor, J. C. *Physical Review* **1954**, *95*, 1313.

¹²⁰ Gaussian 09, R. D., M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R.; Cheeseman, G. S., V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P.; Hratchian, A. F. I., J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R.; Fukuda, J. H., M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery,; J. E. Peralta, F. O., M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi,; J. Normand, K. R., A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M.; Millam, M. K., J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E.; Stratmann, O. Y., A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V.; G. Zakrzewski, G. A. V., P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Farkas, J. B.; Foresman, J. V. O., J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

¹²¹ J. W. Ponder, T., Version 7.1 **2015**, <http://dasher.wustl.edu/tinker>.

¹²² Allinger, N. L.; Yuh, Y. H.; Lii, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8551.

de mayor tamaño para (S)-75 y (S)-78 se calcularon a nivel DFT utilizando el funcional MPWB1K¹²³ y el conjunto de bases 6-31G**¹¹⁵

Los cálculos teóricos realizados para el monómero de NPDC se llevaron a cabo a nivel DFT¹²⁴ utilizando la versión D.01 del programa Gaussian 09.¹²⁰ Este sistema se optimizó completamente utilizando el funcional puro-GGA B97, incluyendo la corrección de dispersión de Grimme en su versión D.2 (también denominada B97D)¹²⁵ y el conjunto de bases 6-31G**.^{126,115,127} El análisis detallado del movimiento de rotación del anillo de benzamida se llevó a cabo mediante la realización de una dinámica molecular ab initio utilizando el algoritmo Carr-Parrinello¹²⁸ implementado en el paquete de programas Quantum Espresso 5.0.¹²⁹ Los cálculos periódicos se llevaron a cabo utilizando un nivel DFT dentro de la aproximación de gradiente generalizado (GGA) a través del funcional de intercambio-correlación PBE.¹³⁰ Para los cálculos MM/MD se ha utilizado el paquete de programas TINKER 7.1.¹²¹

- *AFM*: la microscopía de AFM se ha llevado a cabo en un microscopio SPM Nanoscope IIIa multimodo trabajando en modo “*tapping*” con puntas TESPSS (Veeco) a una frecuencia de ~235 kHz.

- *Fluorescencia*: los rendimientos cuánticos de fluorescencia para **88** (ϕ_s) se calcularon en CHCl₃ y MCH utilizando un estándar de referencia (fluoresceína en agua, $\phi_r = 0.93$) aplicando la siguiente ecuación: $\phi_s = \phi_r (A_r F_s / A_s F_r) (\eta_s^2 / \eta_r^2)$; donde A_s y A_r corresponden a la absorbancia (OD = 0.1) de la muestra y de la referencia, respectivamente, a la misma longitud de onda de excitación (470 nm). F_s (8.7883×10^8) y F_r (1.30095×10^9) son las correspondientes intensidades de fluorescencia integradas y η el índice de refracción de los disolventes [$\eta_r = 1.3330$ (agua), $\eta_s = 1.490$ (cloroformo), $\eta_s = 1.422$ (MCH)]

¹²³ Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 6908.

¹²⁴ Zhang, Y.; Yang, W. *Phys. Rev. Lett.* **1998**, *80*, 890.

¹²⁵ Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.

¹²⁶ Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724.

¹²⁷ Rassolov, V. A.; Ratner, M. A.; Pople, J. A.; Redfern, P. C.; Curtiss, L. A. *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 976.

¹²⁸ Car, R.; Parrinello, M. *Phys. Rev. Lett.* **1985**, *55*, 2471.

¹²⁹ Paolo, G.; Stefano, B.; Nicola, B.; Matteo, C.; Roberto, C.; Carlo, C.; Davide, C.; Guido, L. C.; Matteo, C.; Ismaila, D.; Andrea Dal, C.; Stefano de, G.; Stefano, F.; Guido, F.; Ralph, G.; Uwe, G.; Christos, G.; Anton, K.; Michele, L.; Layla, M.-S.; Nicola, M.; Francesco, M.; Riccardo, M.; Stefano, P.; Alfredo, P.; Lorenzo, P.; Carlo, S.; Sandro, S.; Gabriele, S.; Ari, P. S.; Alexander, S.; Paolo, U.; Renata, M. W. *J. Phys.: Condens. Matter* **2009**, *21*, 395502.

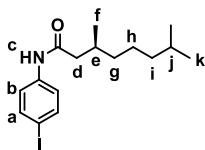
¹³⁰ Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865.

- *HPLC*: la separación de los atropoisómeros se llevó a cabo en un equipo Agilent 1200 utilizando una columna quiral (*R,R*)-Whelk 01 (5/100) (25 cm x 10 mm) empleando como eluyente una mezcla tolueno/isopropanol (9/1).

Síntesis de las 4-yodofenilalquilamidas (*S*)-86 y (*R*)-87. Procedimiento general.

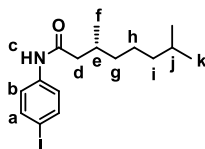
Se disuelve el correspondiente ácido ((*S*)-83 o (*R*)-84) (1.0 eq) en diclorometano anhidro (3 mL/mmol de ácido) bajo atmósfera de argón a 0°C. A esta disolución se añaden, poco a poco, hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1.1 eq) y 4-dimetilaminopiridina (1.1 eq) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita a 0°C durante 15 minutos y se añade 4-yodoanilina (1.1 eq) poco a poco. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Tras ese tiempo, la mezcla de reacción se lava con HCl 1M, NaOH 3M y agua, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose las correspondientes 4-yodofenilalquilamidas (*S*)-86 y (*R*)-87 como sólidos blancos sin necesidad de purificación adicional.

(*S*)-*N*-(4-yodofenil)-3,7-dimetiloctanamida ((*S*)-86)



Rendimiento: 60%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.60 (2H, H_a, d, *J* = 8.7), 7.31 (3H, H_{b+c}, d, *J* = 8.7), 2.36 (1H, H_e, m), 2.10 (2H, H_d, m), 1.55 (1H, H_j, m), 1.35-1.10 (6H, H_{g+h+i}, br), 0.97 (3H, H_f, d, *J* = 6.4), 0.86 (6H, H_k, d, *J* = 6.4). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 171.12, 137.91, 137.72, 121.70, 87.32, 45.65, 39.08, 37.46, 31.27, 27.97, 25.12, 23.07, 22.95, 20.11. FTIR (neto) 696, 817, 938, 974, 1007, 1295, 1387, 1462, 1478, 1520, 1587, 1632, 1660, 2862, 2927, 2954, 3301 cm⁻¹.

(*R*)-*N*-(4-yodofenil)-3,7-dimetiloctanamida ((*R*)-87)



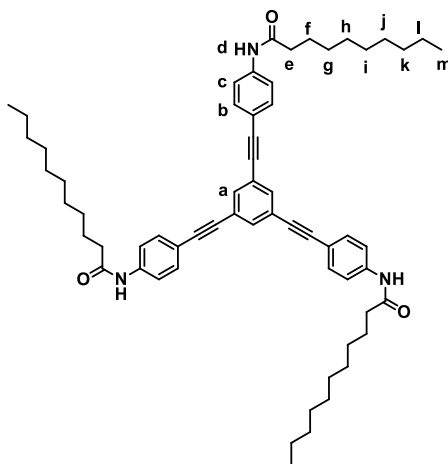
Rendimiento: 65%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.60 (2H, H_a, d, *J* = 8.7), 7.30 (2H, H_b, d, *J* = 8.7), 7.17 (1H, H_c, br), 2.35 (1H, H_e, m), 2.09 (2H, H_d, m), 1.52

(1H, H_j, m), 1.40-1.08 (6H, H_{g+h+i}, br), 0.97 (3H, H_f, d, *J* = 6.4), 0.86 (6H, H_k, d, *J* = 6.4). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 171.39, 138.29, 138.07, 122.01, 87.67, 46.04, 39.44, 37.46, 31.27, 28.34, 25.12, 23.07, 22.95, 20.11. FTIR (neto) 694, 817, 938, 974, 1007, 1295, 1387, 1462, 1478, 1520, 1587, 1632, 1660, 2860, 2928, 3300 cm⁻¹.

Síntesis de las OPE-TAs *N*-sustituidas **77**, (*S*)-**78** y (*R*)-**79**. Procedimiento general.

La correspondiente 4-yodofenilalquilamidas (**85**, (*S*)-**86** o (*R*)-**87**) (3.3 eq), diclorobis(trifenilfosfino)paladio (II) (5%), yoduro de cobre (I) (6%) y 1,3,5-trietinilbenceno (1 eq) se disuelven en THF anhidro (10 mL/mmol de 1,3,5-trietinilbenceno). La mezcla se somete a ciclos argón/vacío. Sobre esta disolución se añade trietilamina (30 mL/mmol 1,3,5-trietinilbenceno), se vuelve a someter a ciclos argón/vacío y se agita toda la noche a 67°C. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se extrae con cloroformo y la fase orgánica se lava con HCl 1M, NH₄Cl 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) obteniéndose los compuestos **77**, (*S*)-**78** y (*R*)-**79** como sólidos amarillos.

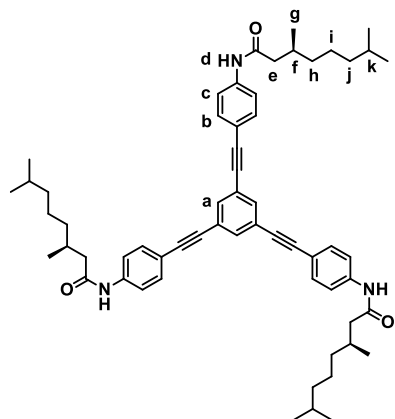
1,3,5-Tris(2-(4-*N*-carbamoildecilfenil)etnil)benceno (**77**)



Rendimiento: 61%. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.60 (3H, H_a, s), 7.53 (6H, H_c, d, *J* = 8.2), 7.47 (6H, H_b, d, *J* = 8.2), 7.20 (3H, H_d, s), 2.37 (6H, H_e, t, *J* = 7.5), 1.73 (6H, H_f, m), 1.40-1.27 (36H, H_{g+h+i+j+k+l}, br), 0.88 (9H, H_m, t, *J* = 6.7). ¹³C

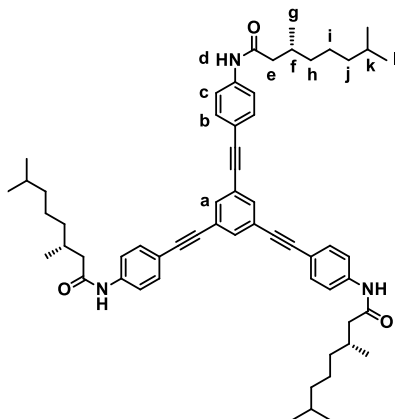
RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ 171.30, 138.32, 133.77, 132.52, 131.72, 124.18, 119.51, 118.46, 90.30, 87.60, 65.92, 37.85, 31.83, 29.40, 29.34, 29.26, 29.22, 25.53, 22.61, 15.37, 13.98. FTIR (neto) 877, 1177, 1248, 1405, 1460, 1521, 1585, 1665, 2855, 2924, 3297 cm^{-1} . HRMS (MALDI-TOF) m/z : calculada para $\text{C}_{60}\text{H}_{76}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 886.5886; encontrada 886.5836.

1,3,5-Tris(2-(4-N-((S)-3,7-carbamoildimetil)octil)fenil)etnil)benzeno (S)-78



Rendimiento: 98%. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.58 (6H, H_d , s), 7.50 (3H, H_a , s), 7.43 (6H, H_c , d, $J = 8.3$), 7.37 (6H, H_b , d, $J = 8.3$), 2.38 (3H, H_e , m), 2.15 (3H, H_e , m), 2.07 (3H, H_f , m), 1.53 (3H, H_k , m); 1.41-1.12 (18H, H_{h+i+j} , m), 0.99 (9H, H_g , d, $J = 6.6$), 0.87 (18H, H_l , d, $J = 6.6$). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ 171.69, 138.41, 134.06, 132.82, 124.35, 120.30, 118.95, 90.59, 88.06, 45.93, 39.50, 37.53, 31.31, 28.36, 25.17, 23.09, 22.97, 20.13. FTIR (neto) 835, 875, 1028, 1116, 1246, 1316, 1405, 1463, 1519, 1584, 1663, 2867, 2955, 3297 cm^{-1} . HRMS (MALDI-TOF) m/z : calculada para $\text{C}_{60}\text{H}_{76}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 886.5886; encontrada 886.5892.

1,3,5-Tris(2-(4-*N*-((*R*)-3,7-carbamoildimetilooctil)fenil)etnil)benceno (*R*)-79

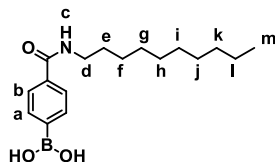


Rendimiento: 60%. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.57 (3H, H_a , s), 7.50 (6H, H_c , d, $J = 8.1$), 7.45 (6H, H_b , d, $J = 8.1$), 7.26 (3H, H_d , s), 2.38 (3H, H_e , m), 2.14 (3H, H_e , m), 2.07 (3H, H_f , m), 1.53 (3H, H_k , m), 1.40-1.13 (18H, H_{h+i+j} , m), 0.99 (9H, H_g , d, $J = 6.4$), 0.87 (18H, H_i , d, $J = 6.4$). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ 171.17, 138.20, 133.89, 132.64, 124.18, 119.69, 118.54, 90.38, 87.73, 45.81, 39.22, 37.25, 31.05, 28.10, 24.89, 22.83, 22.71, 19.88. FTIR (neto) 835, 876, 1113, 1247, 1315, 1405, 1463, 1518, 1583, 1662, 2867, 2926, 2955, 3297 cm^{-1} . HRMS (ESI-FT) m/z : calculada para $\text{C}_{60}\text{H}_{74}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^+$, 884.57357 encontrada, 884.57619.

Síntesis de los ácidos borónicos **95, (*S*)-**96** y (*R*)-**97**. Procedimiento general.**

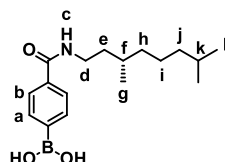
Se disuelve ácido 4-carboxifenil borónico (1.0 eq) en diclorometano (6 mL/mmol de ácido 4-carboxifenil borónico) y DMSO (0.2 mL/mmol de ácido 4-carboxifenil borónico) anhidros bajo atmósfera de argón a 0°C . A esta disolución se añaden, poco a poco, hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (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 (1-decilamina, (*S*)-**93** o (*R*)-**94** (1.1 eq) poco a poco. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se lava con agua y HCl 1M y el precipitado resultante se filtra y se lava con diclorometano obteniéndose los correspondientes ácidos **95**, (*S*)-**96** y (*R*)-**97** como sólidos blancos sin necesidad de purificación adicional.

Ácido (4-(decilcarbamoil)fenil)borónico (95)



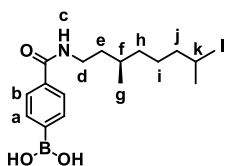
Rendimiento: 46%. ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.78 (4H, $\text{H}_{\text{a+b}}$, m), 3.41 (2H, H_{d} , m), 1.65 (2H, H_{e} , m), 1.49-1.22 (14H, $\text{H}_{\text{f+g+h+i+j+k+l}}$, br), 0.92 (3H, H_{m} , t, $J = 6.6$ Hz). ^{13}C RMN (CD_3OD , 75 MHz) δ 170.4, 137.3, 135.0, 127.3, 41.2, 41.1, 33.1, 30.7, 30.7, 30.6, 30.5, 30.5, 28.2, 23.8, 14.5; FTIR (neto) 487, 650, 711, 784, 856, 920, 1015, 1120, 1272, 1372, 1541, 1623, 2470, 2568, 2821, 2853, 2923, 2956, 3038, 3319, 3462, 3527, 3668 cm^{-1} .

Ácido (S)-4-((3,7-dimetiloctil)carbamoil)fenil)borónico ((S)-96)



Rendimiento: 58%. ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.75 (4H, $\text{H}_{\text{a+b}}$, br), 3.41 (2H, H_{d} , m), 1.67-1.16 (10H, $\text{H}_{\text{e+f+h+i+j+k}}$, m), 0.95 (3H, H_{g} , d, $J = 6.4$ Hz), 0.87 (6H, H_{l} , d, $J = 6.6$ Hz). ^{13}C RMN (CD_3OD , 75 MHz) δ 170.2, 134.8, 127.2, 40.4, 39.1, 38.3, 37.5, 31.9, 29.1, 25.8, 23.0, 20.0. FTIR (neto) 627, 653, 710, 852, 941, 1013, 1116, 1272, 1368, 1459, 1515, 1555, 1623, 2464, 2551, 2871, 2925, 2957, 3303, 3440 cm^{-1} .

Ácido (R)-4-((3,7-dimetiloctil)carbamoil)fenil)borónico ((R)-97)



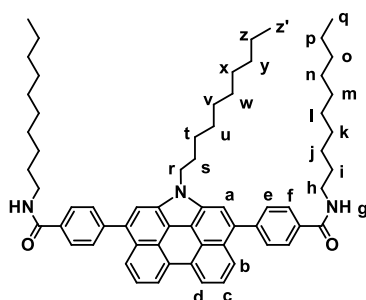
Rendimiento: 60%. ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.78 (4H, $\text{H}_{\text{a+b}}$, m), 3.42 (2H, H_{a} , m), 1.73-1.06 (10H, $\text{H}_{\text{e+f+h+i+j+k}}$, m), 0.94 (3H, H_{g} , d, $J = 6.4$ Hz), 0.86 (6H, H_{l} , d, $J = 6.6$ Hz). ^{13}C RMN (CD_3OD , 75 MHz) δ 170.2, 137.1, 134.9, 134.8, 127.1, 40.4, 39.1, 38.3, 37.5, 31.9, 29.1, 25.7, 23.1, 23.0, 20.0. FTIR (neto) 643, 715,

803, 850, 1006, 1023, 1116, 1149, 1193, 1272, 1350, 1396, 1507, 1537, 1612, 1629, 2869, 2922, 2954, 3312 cm^{-1} .

Síntesis de los perilenos *N*-ciclados **88, (*S*)-**89** y (*R*)-**90**. Procedimiento general.**

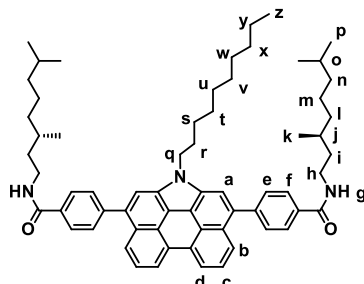
El correspondiente ácido borónico (**95**, (*S*)-**96** o (*R*)-**95**) (2.2 eq), el compuesto **101** (1 eq) y *tetrakis*-(trifenilfosfino)-paladio (0) (0.1 eq) se disuelven en THF anhidro (200 mL/mmol de **101**) bajo atmósfera de argón. Sobre esta disolución se añade K_2CO_3 (5 eq) previamente disuelto en agua (2 mL/mmol K_2CO_3) y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 48 horas. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se extrae con cloroformo y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo) obteniéndose los correspondientes perilenos *N*-ciclados **88**, (*S*)-**89** y (*R*)-**90** como sólidos amarillos.

4,4'-(1-decil-1*H*-fenantro[1,10,9,8-*cdefg*]carbazol-3,10-diil)bis(*N*-decilbenzamida) (88**)**



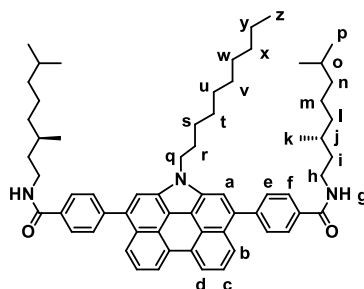
Rendimiento: 37%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.67 (2H, H_d , d, $J = 7.8$ Hz), 8.10 (2H, H_b , d, $J = 8.2$ Hz), 7.99 (4H, H_f , d, $J = 8.1$ Hz), 7.79 (4H, H_e , d, $J = 8.1$ Hz), 7.77 (2H, H_c , t, $J = 8.0$ Hz), 7.73 (2H, H_a , s), 6.35 (2H, H_g , t, $J = 5.6$ Hz), 4.61 (2H, H_r , t, $J = 6.9$ Hz), 3.56 (4H, H_h , m), 2.06 (2H, H_s , m), 1.72-1.18 (46H, $\text{H}_{i+j+k+l+m+n+o+p+t+u+v+w+x+y+z}$, br), 0.90 (6H, H_q , m), 0.83 (3H, H_z , t, $J = 7.0$ Hz). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 167.8, 145.5, 136.9, 133.9, 132.3, 131.0, 130.9, 127.8, 127.5, 125.2, 124.3, 121.5, 117.5, 114.5, 42.4, 40.6, 32.3, 30.5, 30.2, 30.0, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 27.5, 23.8, 23.5, 23.1, 23.0, 14.5, 11.5. FTIR (neto) 639, 671, 721, 763, 802, 850, 1020, 1100, 1165, 1264, 1305, 1462, 1502, 1545, 1635, 1733, 2854, 2924, 3297 cm^{-1} . HRMS (ESI-FT) m/z : calculada para $\text{C}_{64}\text{H}_{81}\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 946.62210; encontrada, 946.61956.

4,4'-(1-decil-1*H*-fenantro[1,10,9,8-*cdefg*]carbazol-3,10-diil)bis(*N*-((*S*)-3,7-dimetiloctil)benzamida) ((*S*)-89)



Rendimiento: 40 %. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.66 (2H, H_d , d, $J = 7.6$ Hz), 8.10 (2H, H_b , d, $J = 8.3$ Hz), 7.98 (4H, H_f , d, $J = 8.1$ Hz), 7.78 (4H, H_e , d, $J = 8.1$ Hz), 7.76 (2H, H_c , t, $J = 7.9$ Hz), 7.71 (2H, H_a , s), 6.34 (2H, H_g , t, $J = 5.6$ Hz), 4.57 (2H, H_q , t, $J = 6.7$ Hz), 3.59 (4H, H_h , m), 2.04 (2H, H_r , m), 1.80-1.13 (34H, $\text{H}_{i+j+l+m+n+o+s+t+u+v+w+x+y}$, br), 1.02 (6H, H_k , d, $J = 6.3$), 0.90 (12H, H_p , t, $J = 6.6$ Hz), 0.83 (3H, H_z , t, $J = 6.6$). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 167.5, 145.5, 136.6, 133.6, 132.0, 130.7, 130.6, 127.5, 127.2, 124.9, 124.0, 121.3, 117.2, 114.2, 45.8, 39.4, 38.5, 37.4, 37.0, 32.6, 31.9, 31.3, 31.0, 29.8, 29.6, 29.4, 28.1, 27.3, 24.9, 22.9, 22.8, 19.8, 14.2. FTIR (neto) 758, 803, 849, 1313, 1504, 1542, 1632, 2853, 2924, 3294 cm^{-1} . HRMS (ESI-FT) m/z : calculada para $\text{C}_{64}\text{H}_{81}\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 946.62210; encontrada, 946.61956.

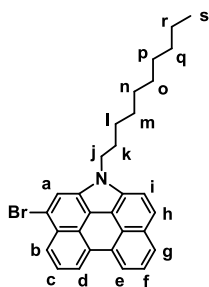
4,4'-(1-decil-1*H*-fenantro[1,10,9,8-*cdefg*]carbazol-3,10-diil)bis(*N*-((*R*)-3,7-dimetiloctil)benzamida) ((*R*)-90)



Rendimiento: 36%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.66 (2H, H_d , d, $J = 7.6$ Hz), 8.10 (2H, H_b , d, $J = 7.8$ Hz), 7.98 (4H, H_f , d, $J = 8.1$ Hz), 7.77 (8H, H_{a+c+e} , br), 6.31 (2H, H_g , br), 4.60 (2H, H_q , t, $J = 6.7$ Hz), 3.59 (4H, H_h , m), 2.05 (2H, H_r , m), 1.80-1.10 (34H, $\text{H}_{i+j+l+m+n+o+s+t+u+v+w+x+y}$, br), 1.02 (6H, H_k , d, $J = 6.3$), 0.90 (12H,

H_p, t, *J* = 6.6 Hz), 0.83 (3H, H_z, t, *J* = 6.6). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 167.5, 145.3, 136.6, 133.6, 132.0, 130.7, 130.6, 127.5, 127.2, 124.9, 124.0, 121.3, 117.2, 114.2, 45.9, 39.4, 38.5, 37.4, 37.0, 32.6, 31.9, 31.3, 31.0, 29.8, 29.6, 29.4, 28.1, 27.3, 24.9, 22.9, 22.8, 19.8, 14.2. FTIR (neto) 759, 847, 1309, 1372, 1467, 1503, 1544, 1633, 2856, 2924, 3294, 3349 cm⁻¹. HRMS (ESI-FT) *m/z*: calculada para C₆₄H₈₁N₃NaO₂ [M+Na]⁺, 946.62210; encontrada, 946.61956.

3-bromo-1-decil-1*H*-fenantro[1,10,9,8-*cdefg*]carbazol (**105**)



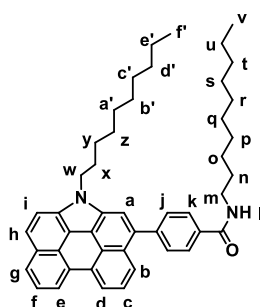
Se disuelve el compuesto **100** (0.19 g, 0.48 mmol) en DMF anhidra (8 mL) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfría a 0°C, se añade *N*-bromosuccinimida (0.09 g, 0.048 mmol) y se agita durante 30 minutos. El residuo se extrae con cloroformo y la fase orgánica se lava con agua y NaCl, 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, hexano) obteniéndose el compuesto **105** como un sólido amarillo. Rendimiento: 60%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.68 (1H, H_{d o e}, d, *J* = 5.2 Hz), 8.65 (1H, H_{e o d}, d, *J* = 5.2 Hz), 8.34 (1H, H_i, d, *J* = 8.1 Hz), 8.14 (1H, H_b, d, *J* = 8.1 Hz), 8.12 (1H, H_a, s), 8.00-7.74 (4H, H_{c o f} o _{c+g+h}, br), 4.64 (2H, H_j, t, *J* = 6.9 Hz), 2.08 (2H, H_k, m), 1.40-1.17 (14H, H_{l+m+n+o+p+q+r}, br), 0.85 (3H, H_s, t, *J* = 6.7 Hz). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 132.1, 131.4, 130.5, 129.8, 128.7, 127.9, 125.4, 125.3, 124.8, 124.8, 124.6, 124.4, 121.5, 121.2, 117.6, 117.2, 113.4, 46.0, 32.0, 31.3, 29.9, 29.6, 29.5, 29.4, 27.2, 22.8, 14.2. FTIR (neto) 728, 802, 1260, 1309, 1376, 1471, 1561, 2853, 2925, 2954, 3050 cm⁻¹.

Síntesis de las benzamidas *N*-cicladas **106**, (*S*)-**107** y (*R*)-**108**. Procedimiento general.

El correspondiente ácido borónico (**95**, (*S*)-**96** o (*R*)-**97**) (1.2 eq), el compuesto **103** (1 eq) y *tetrakis*-(trifenilfosfino)-paladio (0) (0.1 eq) se disuelven en THF anhidro (200 mL/mmol de **103**) bajo atmósfera de argón. Sobre esta disolución se

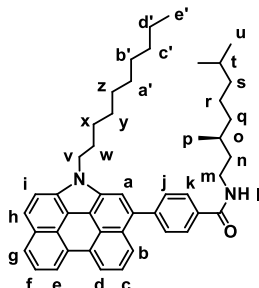
añade K_2CO_3 (5 eq) previamente disuelto en agua (2 mL/mmol K_2CO_3) y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 40 horas. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se extrae con cloroformo y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo) obteniéndose las correspondientes benzamidas *N*-cicladadas **106**, (*S*)-**107** y (*R*)-**108** como sólidos amarillos.

***N*-decil-4-(1-decil-1*H*-fenantro[1,10,9,8-*cdefg*]carbazol-3-il)benzamida (106)**



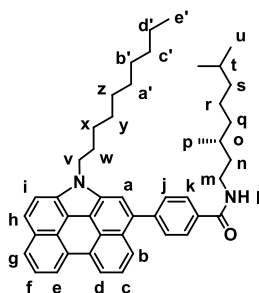
Rendimiento: 49 %. 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.61 (2H, H_{d+e} , d, $J = 7.6$ Hz), 8.11 (1H, $H_{b\ o\ g}$, d, $J = 8.1$ Hz), 8.05 (1H, $H_{g\ o\ b}$, d, $J = 8.1$ Hz), 7.95 (2H, H_k , d, $J = 8.2$ Hz), 7.90-7.64 (7H, $H_{a+c+f+h+i+j}$, m), 6.39 (1H, H_l , t, $J = 5.5$ Hz), 4.53 (2H, H_w , t, $J = 6.8$ Hz), 3.53 (2H, H_m , m), 2.00 (2H, H_x , m), 1.68 (2H, H_n , m), 1.50-1.07 (28H, $H_{o+p+q+r+s+t+u+y+z+a'+b'+c'+d'+e'}$, br), 0.91 (3H, H_f , t, $J = 7.1$ Hz), 0.85 (3H, H_v , t, $J = 7.1$ Hz). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 167.5, 145.3, 136.1, 133.5, 132.1, 131.6, 130.7, 130.5, 130.3, 128.7, 127.5, 127.2, 125.1, 125.0, 124.7, 124.7, 124.0, 123.8, 121.0, 120.9, 117.3, 117.2, 114.2, 113.3, 45.8, 40.4, 32.0, 31.9, 31.3, 29.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 27.2, 22.8, 22.7, 14.3, 14.2. FTIR (neto) 759, 808, 852, 987, 1308, 1371, 1471, 1502, 1547, 1634, 2853, 2925, 3049, 3310 cm^{-1} .

(S)-4-(1-decil-1H-fenantro[1,10,9,8-cdefg]carbazol-3-il)-N-(3,7-dimetiloctil)-benzamida ((S)-107)



Rendimiento: 73%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.59 (2H, H_{d+e} , d, $J = 7.6$ Hz), 8.09 (1H, $\text{H}_{b_{og}}$, d, $J = 8.1$ Hz), 8.04 (1H, $\text{H}_{g_{ob}}$, d, $J = 8.1$ Hz), 7.96 (2H, H_k , d, $J = 8.2$ Hz), 7.87-7.66 (7H, $\text{H}_{a+c+f+h+i+j}$, m), 6.36 (1H, H_i , t, $J = 5.5$ Hz), 4.50 (2H, H_v , t, $J = 6.9$ Hz), 3.58 (2H, H_m , m), 1.98 (2H, H_w , br), 1.76-1.18 (24H, $\text{H}_{n+o+q+r+s+t+x+y+z+a'+b'+c'+d'}$, br), 1.01 (3H, H_p , d, $J = 6.4$ Hz), 0.91 (6H, H_u , d, $J = 6.6$ Hz), 0.86 (3H, H_e , t, $J = 7.0$ Hz). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 167.8, 145.6, 136.5, 133.8, 132.4, 131.9, 131.0, 130.9, 130.6, 129.0, 127.8, 127.5, 125.4, 125.3, 125.0, 124.9, 124.2, 124.1, 121.3, 121.2, 117.6, 117.5, 114.5, 113.6, 46.0, 39.7, 38.8, 37.7, 37.3, 32.4, 32.3, 31.6, 31.3, 30.2, 29.9, 29.9, 29.7, 28.4, 27.5, 25.2, 23.2, 23.1, 20.0, 14.5. FTIR (neto) 760, 808, 851, 988, 1140, 1196, 1308, 1374, 1470, 1503, 1547, 1634, 2855, 2925, 2954, 3049, 3306 cm^{-1} .

(R)-4-(1-decil-1H-fenantro[1,10,9,8-cdefg]carbazol-3-il)-N-(3,7-dimetiloctil)-benzamida ((R)-108)



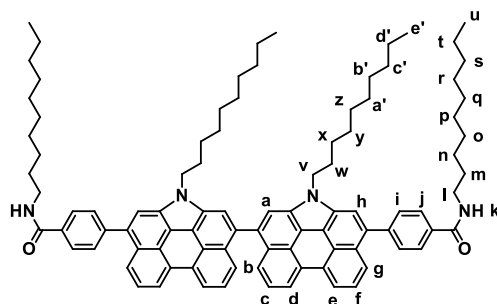
Rendimiento: 80 %. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.68 (1H, $\text{H}_{d_{oe}}$, d, $J = 1.7$ Hz), 8.65 (1H, $\text{H}_{e_{od}}$, d, $J = 1.7$ Hz), 8.14 (1H, $\text{H}_{b_{og}}$, d, $J = 8.1$ Hz), 8.08 (1H, $\text{H}_{g_{ob}}$, d, $J = 8.1$ Hz), 7.97 (2H, H_k , d, $J = 8.4$ Hz), 7.95-7.72 (7H, $\text{H}_{a+c+f+h+i+j}$, m), 6.25 (1H, H_i , t, $J = 5.4$ Hz), 4.65 (2H, H_v , t, $J = 6.9$ Hz), 3.58 (2H, H_m , m), 2.07 (2H, H_w , m),

1.81-1.13 (24H, $H_{n+o+q+r+s+t+x+y+z+a'+b'+c'+d'}$, br), 1.01 (3H, H_p , d, $J = 6.3$ Hz), 0.91 (6H, H_u , d, $J = 6.3$ Hz), 0.85 (3H, H_e' , t, $J = 6.9$ Hz). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 167.5, 145.4, 136.3, 133.5, 132.3, 131.7, 131.7, 130.6, 130.4, 128.8, 127.6, 127.1, 125.1, 124.8, 124.7, 124.0, 123.9, 121.1, 121.0, 117.4, 117.3, 114.3, 113.4, 45.9, 39.4, 38.5, 37.3, 37.0, 31.9, 31.3, 31.0, 29.6, 29.4, 28.1, 27.3, 24.9, 22.9, 22.8, 19.7, 14.2. FTIR (neto) 758, 801, 852, 1309, 1472, 1503, 1548, 1636, 2853, 2926, 3050, 3310 cm^{-1} .

Síntesis de las bis-carboxamidas derivadas de perilenos N-ciclados 102, (S)-103 y (R)-104. Procedimiento general.

La correspondiente benzamida (**106**, (S)-**107** o (R)-**108**) (1 eq), triflato de escandio (III) (1 eq) 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (1 eq) se disuelven en tolueno anhidro (150 mL/mmol de **106**, (S)-**107** o (R)-**108**) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 22 horas. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se extrae con cloroformo y la fase orgánica se lava con agua y NaCl, se seca sobre MgSO_4 y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo:metanol 20:1) obteniéndose los bis-perilenos N-ciclados **102**, (S)-**103** y (R)-**104** como sólidos amarillos.

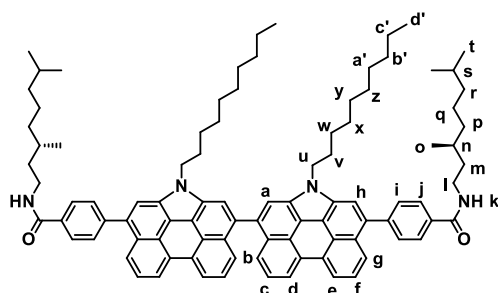
4,4'-(1,1'-didecil-1H,1'H-[3,3'-bifenantro[1,10,9,8-cdefg]carbazol]-10,10'-diil)bis(N-decilbenzamida) 102



Rendimiento: 38%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.70 (4H, $H_{d\ o\ e}$, m), 8.15 (2H, $H_{b\ o\ g}$, d, $J=8.3$ Hz), 8.07 (2H, $H_{a\ o\ h}$, s), 8.02 (4H, H_j , d, $J = 8.2$ Hz), 7.88-7.78 (10H, $H_{i+h\ o\ a+g\ o\ b+c\ o\ f}$, m), 7.65 (2H, $H_{f\ o\ c}$, t, $J = 8.0$ Hz), 6.40 (2H, H_k , t, $J = 5.8$ Hz), 4.65 (4H, H_v , t, $J = 6.8$ Hz), 3.57 (4H, H_l , m), 2.10 (4H, H_w , m), 1.72 (4H, H_m , m) 1.53-1.10 (56H, $H_{n+o+p+q+r+s+t+x+y+z+a'+b'+c'+d'}$, br), 0.92 (6H, H_e' , t, $J = 7.1$ Hz), 0.80 (6H, H_u , t, $J = 7.1\text{Hz}$). ^{13}C RMN (THF, 75 MHz) δ 166.5, 145.3, 137.5,

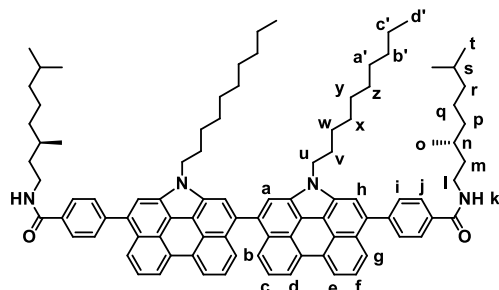
135.4, 135.0, 133.0, 132.7, 131.6, 131.3, 130.7, 130.2, 128.4, 127.9, 125.7, 125.5, 125.3, 125.2, 124.5, 121.7, 121.6, 117.9, 116.4, 115.4, 46.2, 40.4, 32.7, 32.6, 32.1, 30.8, 30.5, 30.4, 30.3, 30.2, 30.1, 30.0, 30.0, 27.9, 23.4, 23.3, 14.3, 14.2. FTIR (neto) 513, 760, 802, 853, 1021, 1101, 1305, 1460, 1503, 1543, 1635, 2854, 2924, 3041, 3307 cm^{-1} . HRMS (MALDI-TOF) m/z : calculada para $\text{C}_{94}\text{H}_{111}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1327.8707; encontrada, 1327.8767.

4,4'-(1,1'-didecil-1*H*,1'*H*-[3,3'-bifenantro[1,10,9,8-*cdefg*]carbazol]-10,10'-diil)-bis(*N*-((*S*)-3,7-dimetiloctil)benzamida) ((*S*)-103)



Rendimiento: 45%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.76 (2H, $\text{H}_{\text{d o e, d}}$, $J = 7.8$ Hz), 8.73 (2H, $\text{H}_{\text{e o d, d}}$, $J = 7.8$ Hz), 8.15 (2H, $\text{H}_{\text{b o g, d}}$, $J = 8.3$ Hz), 8.10 (2H, $\text{H}_{\text{a o h, s}}$), 8.00 (4H, $\text{H}_{\text{j, d}}$, $J = 8.2$ Hz), 7.87-7.81 (10H, $\text{H}_{\text{i+h o a+g o b+c o f, m}}$), 7.65 (2H, $\text{H}_{\text{f o c, t}}$, $J = 7.8$ Hz), 6.22 (2H, $\text{H}_{\text{k, t}}$, $J = 5.4$ Hz), 4.76 (4H, $\text{H}_{\text{u, t}}$, $J = 6.8$ Hz), 3.59 (4H, $\text{H}_{\text{l, m}}$), 2.15 (4H, $\text{H}_{\text{v, q}}$, $J = 7.4$ Hz), 1.75-1.16 (48H, $\text{H}_{\text{m+n+p+q+r+s+w+x+y+z+a'+b'+c', br}}$), 1.01 (6H, $\text{H}_{\text{o, d}}$, $J = 6.6$ Hz), 0.90 (12H, $\text{H}_{\text{i, d}}$, $J = 6.6$ Hz), 0.79 (6H, $\text{H}_{\text{d', t}}$, $J = 7.0$ Hz). ^{13}C RMN (THF, 75 MHz) δ 166.2, 145.0, 137.1, 134.7, 132.6, 132.4, 132.1, 131.2, 131.0, 130.3, 129.9, 128.1, 127.5, 125.4, 125.2, 124.9, 124.7, 124.1, 121.3, 121.2, 117.6, 117.4, 115.9, 114.7, 45.8, 39.7, 38.1, 37.7, 37.5, 32.1, 31.6, 31.2, 29.9, 29.8, 29.6, 29.5, 28.4, 27.5, 22.8, 22.5, 22.4, 19.5, 13.7. FTIR (neto) 758, 804, 852, 1301, 1339, 1466, 1505, 1542, 1635, 2855, 2925, 2954, 3048, 3322 cm^{-1} . HRMS (MALDI-TOF) m/z : calculada para $\text{C}_{94}\text{H}_{111}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1327.8707; encontrada, 1327.8735.

4,4'-(1,1'-didecil-1*H*,1'*H*-[3,3'-bifenantro[1,10,9,8-*cdefg*]carbazol]-10,10'-diil)-bis(*N*-((*R*)-3,7-dimetiloctil)benzamida) ((*R*)-104)



Rendimiento: 42%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.74 (4H, $\text{H}_{\text{d o e}}$, m), 8.15 (2H, $\text{H}_{\text{b o g}}$, d, $J = 8.2$ Hz), 8.09 (2H, $\text{H}_{\text{a o h}}$, s), 8.00 (4H, H_{j} , d, $J = 8.2$ Hz), 7.90-7.78 (10H, $\text{H}_{\text{i+h o a+g o b+c o f}}$, m), 7.67 (2H, $\text{H}_{\text{f o r c}}$, t, $J = 7.9$ Hz), 6.23 (2H, H_{k} , t, $J = 5.4$ Hz), 4.76 (4H, H_{u} , t, $J = 6.6$ Hz), 3.59 (4H, H_{l} , m), 2.14 (4H, H_{v} , m), 1.80-1.08 (48H, $\text{H}_{\text{m+n+p+q+r+s+w+x+y+z+a'+b'+c'}}$, br), 1.01 (6H, H_{o} , d, $J = 6.4$ Hz), 0.90 (12H, H_{t} , d, $J = 6.6$ Hz), 0.79 (6H, $\text{H}_{\text{d'}}$, t, $J = 7.0$ Hz). ^{13}C RMN (THF, 75 MHz) δ 164.4, 143.1, 135.4, 135.3, 132.9, 130.8, 130.6, 129.4, 129.2, 128.4, 128.0, 126.3, 125.7, 123.5, 123.3, 123.0, 122.9, 122.3, 119.4, 119.3, 115.8, 115.6, 112.8, 44.0, 37.9, 36.3, 35.8, 35.7, 30.2, 29.7, 29.4, 28.0, 27.9, 27.7, 27.6, 26.5, 25.6, 21.0, 20.6, 20.5, 17.6, 11.8. FTIR (neto) 759, 804, 854, 1305, 1467, 1502, 1544, 1636, 2855, 2924, 3049, 3314 cm^{-1} . HRMS (MALDI-TOF) m/z : calculada para $\text{C}_{94}\text{H}_{111}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1327.8707; encontrada 1327.8629.

CAPÍTULO 3

*Empleo de geles multicomponente como medio para el crecimiento
cristalino*

ANTECEDENTES

En el tercer Capítulo de la presente Memoria se describe el trabajo realizado durante una estancia predoctoral en el grupo del profesor David K. Smith de la universidad de York (Reino Unido). Siguiendo la amplia experiencia que posee este grupo de investigación en la preparación y estudio de geles supramoleculares, en este trabajo se describe la formación de una serie de geles constituidos gracias a la interacción supramolecular de dos componentes como son un dendrón derivado del aminoácido lisina con un grupo ácido libre y una serie de aminas alifáticas. Algunos de los complejos ácido-base formados son capaces de autoensamblar dando lugar a geles altamente estables que pueden actuar como medio de cristalización para fármacos que no poseen un grupo ácido carboxílico en su estructura.

Los geles son materiales que están presentes en nuestra vida cotidiana en gran variedad de utilidades tales como cosméticos, alimentos o biomateriales.¹³¹ La Real Academia de la Lengua Española define un gel como el estado que adopta una materia en dispersión coloidal cuando se coagula. Sin embargo, desde un punto de vista científico su definición es complicada debido, principalmente, a la gran diversidad de materiales reconocidos como geles. El premio Nobel de Química Paul J. Flory da una definición más precisa y específica indicando que un gel es una sustancia que posee una estructura microscópica continua cuyas dimensiones son macroscópicas y presenta las propiedades reológicas de un sólido a pesar de que su componente mayoritario es un líquido.¹³² La mayor parte de los geles que se comercializan hoy en día se preparan a partir de polímeros covalentes. Sin embargo, 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, siendo posible pasar del estado disolución al estado gel mediante la influencia de un estímulo externo como la temperatura, cambios de pH o la luz.^{133,134,135} Los geles supramoleculares se pueden clasificar en organogeles o hidrogeles dependiendo de si el medio en el que se encuentran es un disolvente orgánico o agua, respectivamente. Estos geles normalmente están formados por gelificantes de bajo peso molecular (LMWGs)

¹³¹ Osada, Y.; Kajiwara, K. En *Gels Handbook* Ed. Fushimi, T. H., O.; Hirokawa, Y.; Matsunaga, T.; Shimomura, T.; Wang, L.; Ishida, H., Academic Press, Burlington, **2001**, Vol. 1-3.

¹³² Flory, P. J. *Faraday Discuss. Chem. Soc.* **1974**, *57*, 7.

¹³³ Sangeetha, N. M.; Maitra, U. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 821.

¹³⁴ Ajayaghosh, A.; Praveen, V. K.; Vijayakumar, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 109.

¹³⁵ Segarra-Maset, M. D.; Nebot, V. J.; Miravet, J. F.; Escuder, B. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7086.

que autoensamblan mediante interacciones no covalentes de forma ordenada en una dimensión, dando lugar a estructuras supramoleculares fibrilares alargadas que forman redes tridimensionales capaces de ocluir moléculas de disolvente en su interior (Figura 101). A veces, esto sucede añadiendo el gelificante sólido directamente en el disolvente aunque, en numerosas ocasiones, el gelificante se disuelve en el disolvente en caliente y la disolución resultante se enfría, se concentra o se somete a ultrasonidos para promover la agregación.

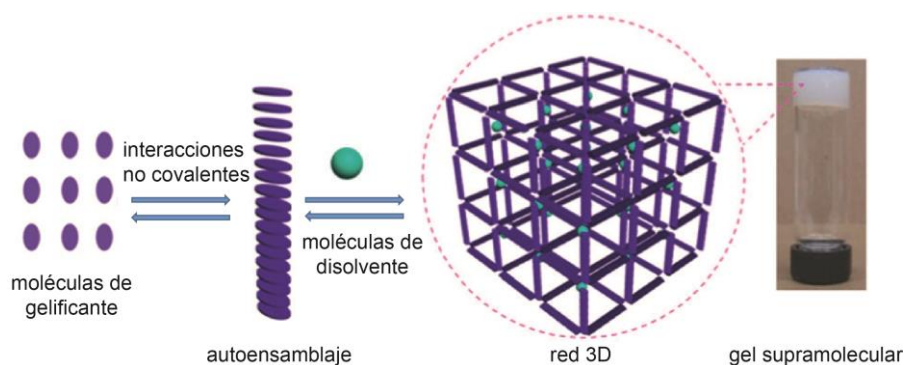


Figura 101. Representación esquemática de la formación de un gel supramolecular.

Estas interacciones no covalentes proporcionan un importante valor añadido convirtiendo a los geles supramoleculares en potenciales materiales funcionales.^{136,137} La versatilidad de la química permite llevar a cabo una gran variedad de modificaciones en la estructura de estos compuestos, lo que posibilita un mayor control sobre las propiedades de los ensamblajes en estado gel. De este modo, el empleo de los geles supramoleculares está muy difundido en multitud de ámbitos como catálisis,¹³⁸ en la fabricación de sensores,¹³⁹ en la ingeniería de tejidos (ya que pueden presentar propiedades autorreparadoras),¹⁸ en electrónica orgánica como componentes activos en dispositivos emisores de luz¹⁴⁰ o como vehículos en el transporte y distribución de fármacos.¹⁴¹ Un ejemplo interesante es el del empleo de los geles supramoleculares en la eliminación de contaminantes en

¹³⁶ Dastidar, P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2699.

¹³⁷ Hirst, A. R.; Escuder, B.; Miravet, J. F.; Smith, D. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8002.

¹³⁸ Rodríguez-Llansola, F.; Escuder, B.; Miravet, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11478.

¹³⁹ de Jong, J. J. D.; Lucas, L. N.; Kellogg, R. M.; van Esch, J. H.; Feringa, B. L. *Science* **2004**, *304*, 278.

¹⁴⁰ Babu, S. S.; Prasanthkumar, S.; Ajayaghosh, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1766.

¹⁴¹ Sáez, J. A.; Escuder, B.; Miravet, J. F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2614.

el medio ambiente.¹⁴² El control de las interacciones entre las nanofibras del gel y los contaminantes puede conducir a su captación selectiva y posterior extracción. Además, si se diseñan de manera adecuada, estos materiales pueden ser reciclables e inocuos para el medio ambiente. Un ejemplo en el que se emplean los geles supramoleculares como herramienta en la descontaminación de aguas contaminadas con hidrocarburos es el descrito por el grupo del profesor John.¹⁴³ En este trabajo, los autores describen compuestos gelificantes derivados de azúcares capaces de inmovilizar diésel, aceite mineral, aceite de silicona, fracciones de crudo de petróleo (alcanos con $n > 9$ átomos de carbono) y mezclas de disolventes hidrocarbonados (aromáticos y alifáticos) a partir de mezclas con agua a temperatura ambiente. Cuando se añade una disolución de los gelificantes **109** o **110** en etanol sobre una mezcla en proporción 1:1 de aceite y agua, el gelificante migra espontáneamente hacia la fase aceite formando un gel mientras que la fase acuosa se mantiene intacta (Figura 102). La pureza del gelificante así como la presencia de impurezas en el agua o la variación del pH no tienen ningún efecto significativo sobre este comportamiento. La reversibilidad de las interacciones no covalentes que forman el gel supramolecular permiten que mediante una simple destilación a vacío se recupere el aceite del gel de manera cuantitativa.

¹⁴² Bhattacharya, S.; Krishnan-Ghosh, Y. *Chem. Commun.* **2001**, 185.

¹⁴³ Jadhav, S. R.; Vemula, P. K.; Kumar, R.; Raghavan, S. R.; John, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7695.

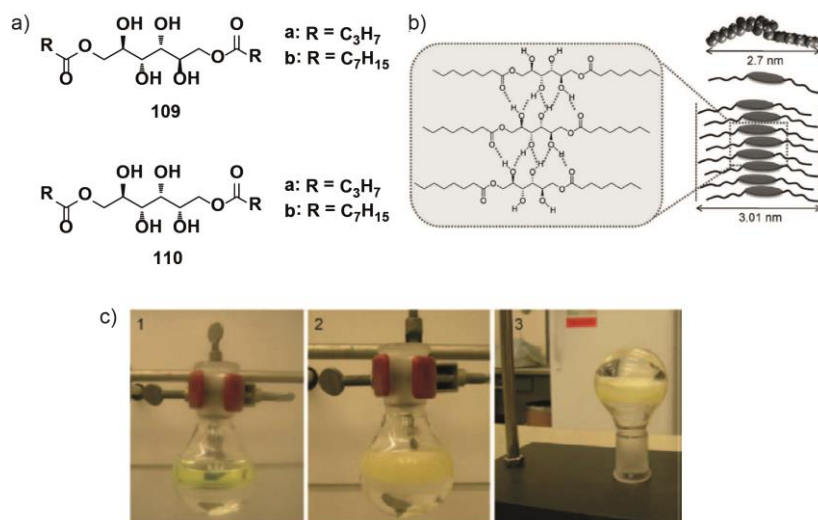


Figura 102. (a) Estructura química de los gelificantes **109** y **110**. (b) Red de enlaces de hidrógeno propuesta para **109** y representación esquemática de su autoensamblaje. (c) Proceso de inmovilización de diésel a partir de una mezcla con agua a temperatura ambiente.

El empleo de los geles supramoleculares como medio para el crecimiento cristalino de especies moleculares está adquiriendo gran importancia, sobre todo en la industria farmacéutica en cuanto a la obtención de diferentes polimorfos.¹⁴⁴ El carácter dinámico de estos geles permite llevar a cabo la modulación de la transición gel-disolución mediante diferentes estímulos externos como pueden ser el pH, la aplicación de ultrasonidos, la luz o la adición de aniones.¹³⁵ Este es el caso del trabajo llevado a cabo por el grupo del profesor Steed, donde se demuestra que es posible utilizar un gel supramolecular como medio para cristalizar especies no gelificantes como el fármaco antidepresivo carbamazepina (CBZ).¹⁴⁵ La bisurea **111** y la carbamazepina se disuelven en tolueno en caliente dando lugar a la formación de un gel en el que tras 8-12 horas aproximadamente aparecen los cristales de CBZ (Figura 103a). Para evaluar si la presencia del fármaco tiene algún efecto en el proceso de gelificación, los autores han llevado a cabo estudios reológicos. El valor relativamente grande obtenido para el módulo de almacenamiento G' confirma que el compuesto **111** es capaz de formar geles resistentes. Cuando los mismos experimentos se llevan a cabo con un 1% en peso de CBZ se observa que tanto el módulo de almacenamiento como el módulo de

¹⁴⁴ Kumar, D. K.; Steed, J. W. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2080.

¹⁴⁵ Foster, J. A.; Piepenbrock-Marc-Oliver, M.; Lloyd, G. O.; Clarke, N.; Howard-Judith, A. K.; Steed, J. W. *Nat Chem* **2010**, *2*, 1037.

pérdidas G'' no cambian aunque, sorprendentemente, el límite elástico aumenta aproximadamente en un orden de magnitud (Figura 103b).

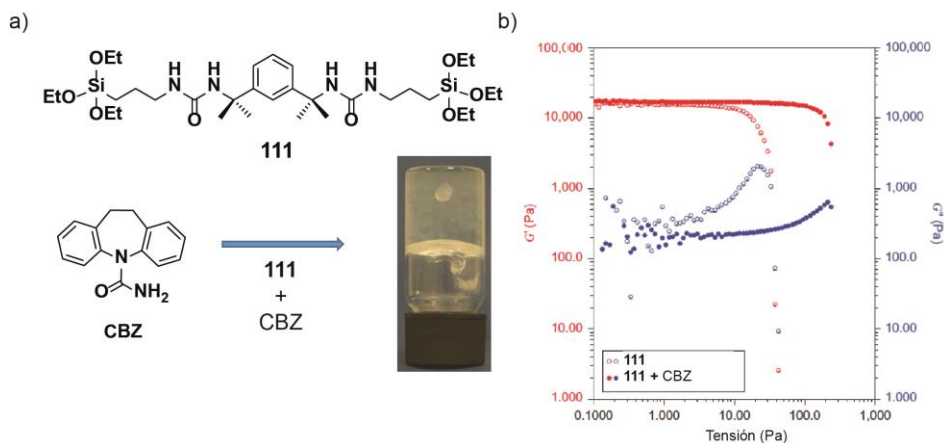


Figura 103. (a) Estructura química de la bisurea **111** y la CBZ y formación del gel. (b) Análisis reológico de **111** con y sin CBZ (1% en peso).

Los autores atribuyen este comportamiento al refuerzo que proporcionan los cristales de CBZ a la red de gelificación. La ventaja que supone el empleo de un gel supramolecular como medio de cristalización sobre los geles convencionales covalentes es que la naturaleza reversible del primero permite la liberación del cristal fácilmente. En este caso, los aniones acetato debilitan significativamente los geles basados en bisureas por lo que la adición de estos aniones representa una forma viable de romper la matriz del gel y, por lo tanto, recuperar el material cristalino formado dentro del mismo.

Otro ejemplo en el que se emplean gelificantes de bajo peso molecular pero cuya quiralidad condiciona el crecimiento cristalino es el descrito por nuestro grupo de investigación para una benzamida aquiral y otra quiral (compuestos **112** y (*S*)-**113** en Figura 104), capaces de formar geles estables en tolueno.¹⁷

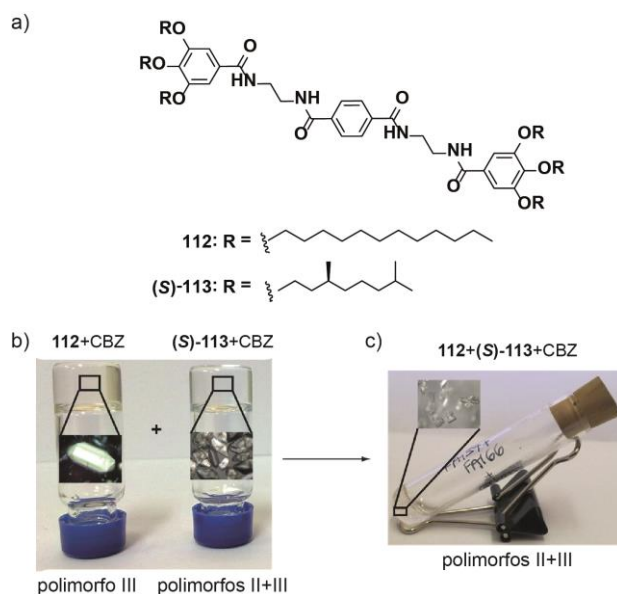


Figura 104. (a) Estructura química de los gelificantes **112** y **(S)-113**. Fotografías de los geles formados por los compuestos **112**, **(S)-113** (b) y la mezcla 9/1 **112**/**(S)-113** (c) y de los cristales de CBZ obtenidos dentro de cada uno de los geles.

La CBZ se añade a los geles formados tanto por **112** como por **(S)-113**, la mezcla se calienta hasta romper el gel y disolver el fármaco y se deja enfriar la muestra, cristalizando el fármaco dentro del gel. Los cristales obtenidos se recuperan fácilmente añadiendo más disolvente en frío, agitando y filtrando, sin la necesidad de añadir cualquier otra especie química para su recuperación. Sorprendentemente, cuando se analizan los resultados se observan diferencias en el polimorfismo de la CBZ. Al realizar la cristalización dentro del gel del compuesto aquiral **112** se forma el polimorfo III, al igual que ocurre cuando la cristalización tiene lugar en tolueno (Figura 104b). En otro experimento realizado, al cristalizar la CBZ dentro del gel formado por la mezcla de organogelador aquiral **112** y sólo un 10% de organogelador quiral **(S)-113** se originan los mismos polimorfos que los obtenidos en el gel formado por el compuesto quiral **(S)-113** exclusivamente (Figura 104c). 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.

Una variante muy interesante dentro de los geles supramoleculares la constituyen los geles multicomponente. Estos geles están formados por dos o más especies

distintas y complementarias que interaccionan entre sí mediante enlaces no covalentes para formar un complejo que, posteriormente, autoensambla para producir la red fibrilar de la que se compone el gel (Figura 105).¹⁴⁶ La incorporación de diferentes grupos funcionales en los componentes que forman estos geles ofrece un nivel adicional de control sobre el proceso de autoensamblaje.¹⁴⁷

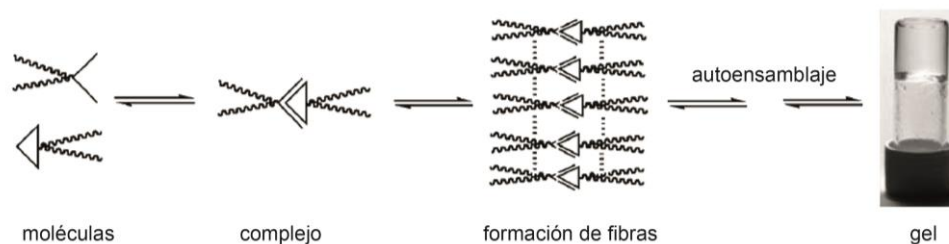


Figura 105. Representación esquemática de la formación de un gel multicomponente.

Dentro de este grupo de geles, los más estudiados son aquellos cuya formación implica la mezcla de dos o más componentes que no son capaces de formar un gel de manera independiente pero sí lo hacen cuando se combinan, a menudo a través de enlaces de hidrógeno, metal-ligando o mediante interacciones dador-aceptor.¹⁴⁸

El primer ejemplo de un gel formado por dos componentes fue descrito por el profesor Hanabusa y colaboradores para un sistema basado en la interacción entre unidades derivadas de ácido barbitúrico (**114**) y de pirimidina (**115**).¹⁴⁹ Estos dos bloques de construcción están funcionalizados para prevenir estéricamente la agregación tridimensional, favoreciendo la interacción en una dimensión para dar lugar a un polímero supramolecular con forma de cinta en el que estas unidades se mantienen unidas y alternadas mediante enlaces de hidrógeno, como se muestra en la Figura 106. Cada componente es soluble de manera individual y sólo se forma el gel cuando ambos están presentes, lo que demuestra la sinergia con la que pueden actuar dos componentes.

¹⁴⁶ Smith, D. K. *Self-Assembling Fibrillar Networks-Supramolecular Gels*. En *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, Ed. Gale, P., Steed, J. W., Wiley, **2012**.

¹⁴⁷ Buerkle, L. E.; Rowan, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6089.

¹⁴⁸ Hirst, A. R.; Smith, D. K. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5496.

¹⁴⁹ Hanabusa, K.; Miki, T.; Taguchi, Y.; Koyama, T.; Shirai, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1382.

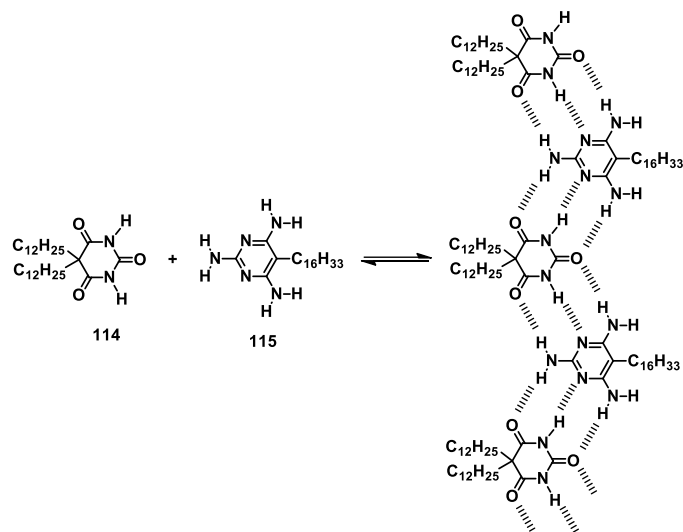


Figura 106. Estructura química del gel multicomponente formado por el derivado de ácido barbitúrico **114** y la pirimidina **115**.

La formación de geles multicomponente basados en la interacción entre un grupo ácido carboxílico y un grupo amina ha sido ampliamente estudiada por el grupo de investigación del profesor Smith. Muchos de los primeros sistemas descritos por estos autores se basan en la interacción entre bloques dendríticos derivados del aminoácido lisina (*G2-Lys*) y diferentes diaminas alifáticas (Figura 107).¹⁵⁰ La longitud de la cadena juega un papel muy importante en la estabilidad térmica del gel.¹⁵¹ Este es el caso descrito para el complejo **116** en el que al aumentar de 6 a 12 el número de átomos de carbono en el espaciador se observa un aumento significativo de la T_{gel} (temperatura de transición gel-disolución) de 4 a 105°C. Además de la longitud del espaciador, la proporción dendrón/diamina también es importante ya que puede originar cambios tanto en la estabilidad térmica como en la morfología.^{152,153} Para este mismo sistema **116**, en el que el espaciador posee 12 átomos de carbono, al ir aumentando la proporción de amina para el complejo 2:1 se produce un aumento en la T_{gel} hasta que se alcanza un máximo cuando esta proporción es 1:1 ($T_{gel} = 62^\circ$), lo que indica que los geles más estables se obtienen

¹⁵⁰ Partridge, K. S.; Smith, D. K.; Dykes, G. M.; McGrail, P. T. *Chem. Commun.* **2001**, 319.

¹⁵¹ Hirst, A. R.; Smith, D. K.; Feiters, M. C.; Geurts, H. P. M. *Langmuir* **2004**, *20*, 7070.

¹⁵² Hirst, A. R.; Smith, D. K.; Feiters, M. C.; Geurts, H. P. M.; Wright, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9010.

¹⁵³ Hirst, A. R.; Smith, D. K.; Harrington, J. P. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6552.

para esta relación, pudiéndose observar mediante SEM hilos largos y enredados empaquetados formando fibras (Figura 107a).

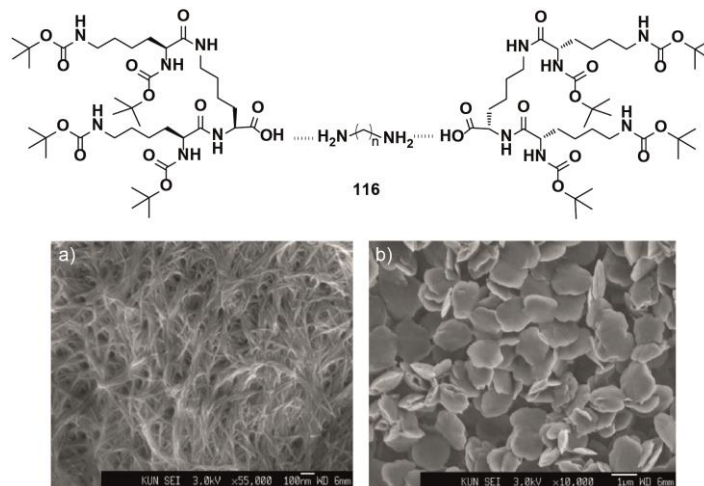


Figura 107. Estructura química del complejo **116** formado por el dendrón G2-Lys y diferentes aminas. Imágenes de SEM del sistema **116** para $n = 12$ en proporción 2:1 dendrón:diamina (a) y en proporción 1:4.5 dendrón:diamina (b).

Sin embargo, cuando la proporción de amina aumenta (más allá de 1:3.4 dendrón:diamina) se produce una disminución gradual de la estabilidad térmica del material, hasta que la relación es 1:4.5 y la T_{gel} se reduce hasta 0°C. En este caso se obtienen estructuras con forma de discos aplanados (Figura 107b). Los autores postulan que, bajo estas condiciones de exceso de amina, el dendrón interacciona con la diamina mediante interacciones ácido-base pero los dendrones se encuentran espacialmente aislados y no son capaces de formar enlaces de hidrógeno entre sí para dar lugar a las fibras. Esto conduce a la morfología observada en la Figura 107b así como a la disminución tan acusada del valor de T_{gel} .

El empleo de diaminas aromáticas con estos mismos dendrones G2-Lys (Figura 108) pone de manifiesto la importancia de la geometría molecular a la hora de formar un gel.¹⁵⁴

¹⁵⁴ Hirst, A. R.; Miravet, J. F.; Escuder, B.; Noirez, L.; Castelletto, V.; Hamley, I. W.; Smith, D. K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 372.

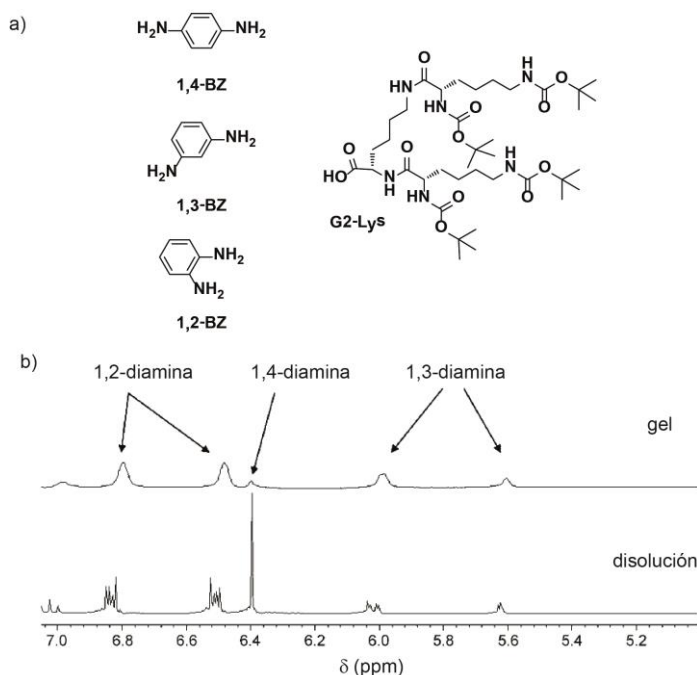


Figura 108. (a) Estructura química de las diferentes diaminas aromáticas y del dendrón G2-Lys. (b) Espectros de ¹H RMN de las mezclas equimolares de 1,4-BZ, 1,3-BZ y 1,2-BZ en estado gel, es decir con el dendrón G2-Lys (arriba) y en estado disolución, sin el dendrón G2-Lys (abajo).

La mezcla del dendrón de G2-Lys con las diferentes aminas [1,4-diaminobenceno (1,4-BZ), 1,3-diaminobenceno (1,3-BZ) o 1,2-diaminobenceno (1,2-BZ)] en tolueno, conduce a un comportamiento muy diferente. El dendrón G2-Lys con la amina 1,4-BZ da lugar a geles estables. Con la amina 1,3-BZ se obtienen geles muy inestables e irreproducibles que se encuentran en un estado intermedio entre disolución y gel y cuando se emplea la amina 1,2-BZ no se obtiene ningún gel. Curiosamente, la mezcla de los cuatro componentes juntos en una proporción 1:1:1:1 y a una concentración 18 mM da lugar a un gel estable en tolueno. Experimentos de ¹H RMN de la mezcla demuestran que la diamina incorporada en mayor proporción en la red del gel corresponde a 1,4-BZ (77%), una cantidad significativamente menor se obtiene para 1,3-BZ (21%) y, por último, la amina incorporada en menor proporción es 1,2-BZ (8%) (Figura 108b). La capacidad que presenta este sistema para tolerar cantidades en exceso de diamina juega un papel clave en el proceso de autoorganización y selección de componentes, es decir, el exceso de diamina no incorporada en la fase gel no interrumpe el autoensamblaje selectivo que da lugar al proceso de gelificación.

En un trabajo más reciente, Smith y colaboradores han estudiado el autoensamblaje del mismo dendrón G2-Lys anterior y una amplia gama de diferentes monoaminas (Figura 109).¹⁵⁵ Estos autores describen que, en general, las aminas más cortas no ramificadas (desde C3 hasta C8) son capaces de formar los geles más estables con el dendrón G2-Lys mientras que las que poseen cadenas más largas (desde C9 hasta C18) sólo son capaces de formar geles a bajas temperaturas (-20 °C). Aminas alquílicas ramificadas, cíclicas y alilaminas también son capaces de formar geles sólo si la ramificación no es demasiado grande como es el grupo terc-butilo o adamantano. Las aminas aromáticas son capaces de inducir la formación del gel a excepción de la derivada de antraceno, ya que debido al impedimento estérico del sustituyente se ve dificultado el empaquetamiento efectivo que permite la obtención del gel. Como se muestra en la Figura 109, dentro de las aminas cortas, aquella que forma los geles más estables con el dendrón G2-Lys es la hexilamina. Los resultados recogidos en este trabajo facilitan la predicción y hacen posible una mejor comprensión de la forma en la que las mezclas complejas autoensamblan.

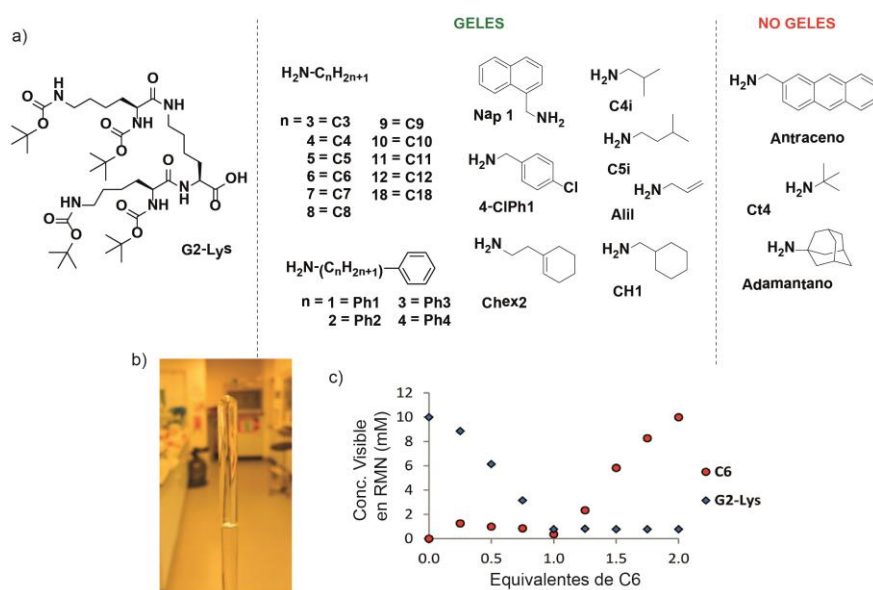


Figura 109. (a) Sistemas de dos componentes formados por el dendrón G2-Lys y varios tipos de aminas tanto alifáticas como aromáticas. (b) Gel formado por el dendrón G2-Lys y hexilamina. (c) Cuantificación mediante RMN de la composición de la fase móvil para diferentes proporciones de dendrón:hexilamina.

¹⁵⁵ Edwards, W.; Smith, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5911.

Todos estos ejemplos ilustran el enorme alcance funcional que proporcionan las interacciones no covalentes a estos sistemas gelificantes. La adecuada elección de los componentes moleculares de partida permite construir arquitecturas supramoleculares capaces de combinar varias propiedades en un mismo material de modo que el control de la estructura de dicho material permite manipular y modificar las propiedades del mismo.

OBJETIVOS

El objetivo principal del tercer Capítulo de esta Tesis consiste en el estudio de una serie de geles multicomponente formados por dos motivos estructurales muy estudiados por el grupo del profesor David K. Smith, un dendrón de segunda generación derivado del aminoácido lisina y un conjunto de amina alifáticas. Siguiendo los estudios realizados por nuestro grupo de investigación en el empleo de geles como medio para la cristalización de ciertas especies, en este apartado se estudiarán las reglas fundamentales para establecer una relación entre la estructura molecular de una serie de fármacos (aspirina, indometacina, cafeína y carbamacepina) y su posible cristalización en el seno del gel. Además, se estudiará la influencia que la presencia del fármaco ejerce sobre los parámetros asociados a la estabilidad de dichos geles.

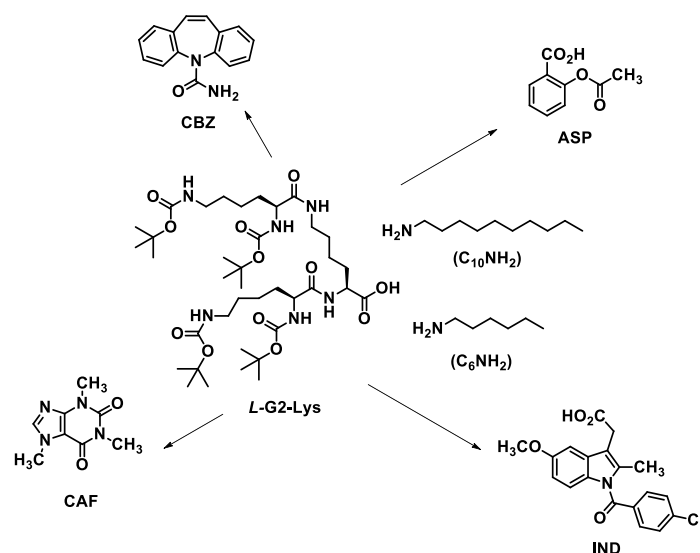


Figura 110. Estructura química de los dos componentes que forman parte de los sistemas gelificantes estudiados en la presente Memoria, *L-G2-Lys* y hexilamina o decilamina y estructura química de los diferentes fármacos empleados.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como se ha mencionado en el apartado anterior, uno de los motivos estructurales más utilizados por el grupo del profesor David K. Smith en la formación de geles multicomponente es el dendrón de segunda generación derivado del aminoácido lisina *N*-Boc protegido (*G2-Lys*). Estos dendrones interaccionan de manera eficiente con aminas primarias mediante la formación de un complejo ácido-base entre el ácido carboxílico libre del dendrón y el grupo $-NH_2$ de la amina. En disolventes orgánicos, este complejo es capaz de interaccionar mediante enlaces de hidrógeno entre los grupos amida de los dendrones peptídicos para formar fibras unidimensionales que se entrelazan originando un gel estable. Como se ha descrito en los antecedentes, la cadena lateral de la amina primaria juega un papel relevante en las características de gelificación de estos sistemas de dos componentes. Así, disoluciones 10 mM del dendrón *G2-Lys* y hexilamina en tolueno forman un gel de manera instantánea a temperatura ambiente y, en cambio, este mismo dendrón y decilamina sólo son capaces de formar un gel por separado a $-20\text{ }^\circ\text{C}$.¹⁵⁵ Teniendo en cuenta los antecedentes publicados sobre geles supramoleculares que actúan como medio para el crecimiento cristalino, en este Capítulo se estudia la capacidad que presenta el gel formado tanto por los dendrones derivados de *L*- como de *D*-lisina y las aminas mencionadas anteriormente como plataforma para la cristalización de ciertas especies. En concreto, aspirina (ASP), indometacina (IND), cafeína (CAF), y carbamacepina (CBZ) (Figura 111).

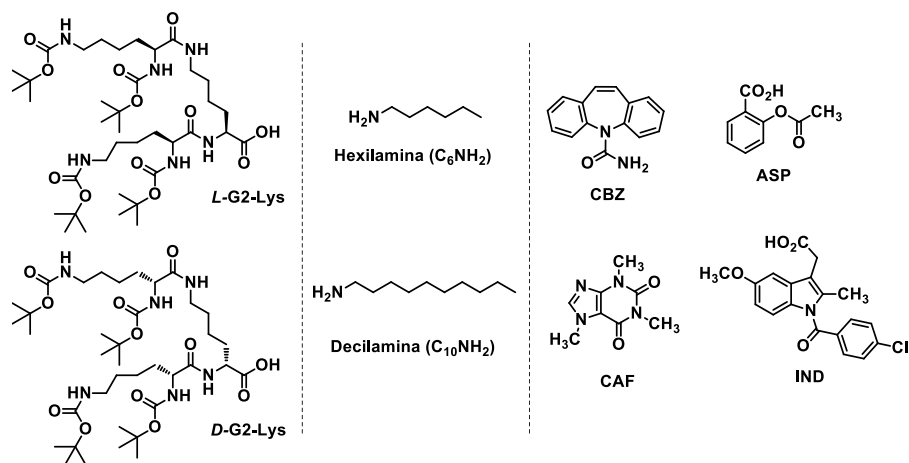
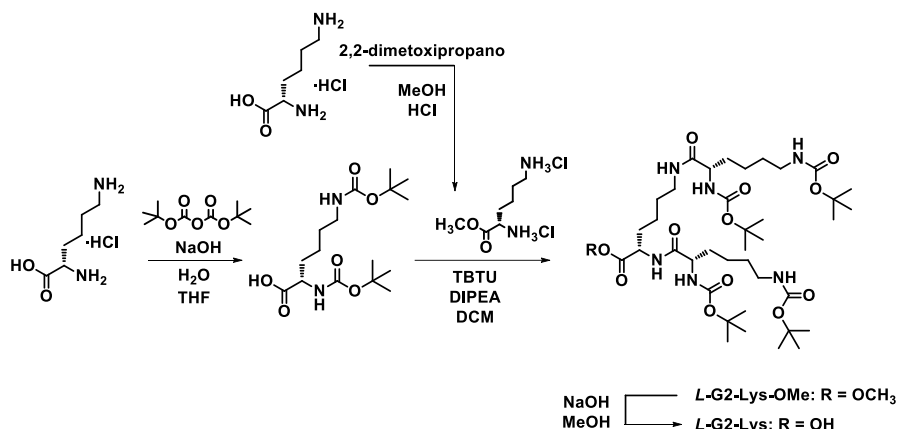


Figura 111. Estructura química de los dos componentes que forman parte de los sistemas gelificantes estudiados en la presente Memoria, *L*-*G2-Lys* o *D*-*G2-Lys* y hexilamina o decilamina y estructura química de los diferentes fármacos empleados.

Síntesis de los dendrones de segunda generación derivados de lisina

La síntesis para los dos dendrones derivados de lisina (*D* y *L*) se ha llevado cabo siguiendo pasos sintéticos análogos para cada uno de ellos mediante un procedimiento previamente descrito en la bibliografía.^{156,157} En el Esquema 11 se recoge la secuencia sintética utilizada para la *L*-Lys, siendo el proceso idéntico para la *D*-Lys.



Esquema 11. Síntesis de los dendrones *L*-G2-*Lys* y *D*-G2-*Lys*.

En primer lugar, es necesario llevar a cabo una reacción de esterificación del aminoácido lisina es su forma de hidrocloreuro haciéndolo reaccionar con 2,2-dimetoxipropano en medio ácido. Por otro lado, se requiere la protección de los grupos amino del aminoácido lisina mediante tratamiento con dicarbonato de *tert*-butilo en medio básico. Finalmente, el tratamiento de la lisina *N*-Boc protegida y la lisina metilada con tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) y su posterior hidrólisis en medio básico origina los dendrones deseados G2-*Lys*.

¹⁵⁶ Dykes, G. M.; Brierley, L. J.; Smith, D. K.; McGrail, P. T.; Seeley, G. J. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4730.

¹⁵⁷ Driffield, M.; Goodall, D. M.; Smith, D. K. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2612.

Empleo de geles multicomponente como medio para el crecimiento cristalino

La obtención de los geles se lleva a cabo mezclando disoluciones previamente preparadas de los dendrones y la correspondiente amina en tolueno de modo que la concentración final de ambos en el gel sea 10 mM. La mezcla se calienta para conseguir una disolución homogénea y se deja enfriar a temperatura ambiente.

Para llevar a cabo la cristalización dentro del gel, se forma el gel correspondiente, se añade el fármaco a cristalizar (1 % en peso) 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. Los cristales obtenidos se pueden recuperar fácilmente añadiendo más disolvente en frío, agitando y filtrando. Los análisis de los cristales obtenidos han sido realizados por el Dr. Emilio Matesanz del CAI de difracción de rayos X mediante estudios de difracción de Rayos X en polvo.

En primer lugar, se realizaron estos experimentos para la combinación de los dos dendrones G2-*Lys* y la amina hexilamina. Para el caso de la ASP e IND (capaces de cristalizar en dos y cuatro polimorfos distintos, respectivamente),^{158,159} la incorporación del fármaco a la mezcla de los dendrones de lisina y hexilamina provoca un efecto antagonista que impide la formación del gel así como la cristalización del fármaco (Tabla 6).

Tabla 6. Cristalización de los fármacos (1% en peso) en las mezclas de los dendrones G2-*Lys* con la monoamina C₆NH₂, y en tolueno puro. Entre paréntesis se incluye la nomenclatura en alfabeto griego de los polimorfos.

Fármaco	L-G2-<i>Lys</i>/C₆NH₂	D-G2-<i>Lys</i>/C₆NH₂	Tolueno
ASP	-	-	I
IND	-	-	III (β)
CBZ	II +III	II +III	III
CAF	II (β)	II (β)	II (β)

La presencia en ambos fármacos de un grupo ácido carboxílico y, por lo tanto, la competencia de este mismo por interactuar con la amina podría justificar

¹⁵⁸ Bond, A. D.; Boese, R.; Desiraju, G. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 615.

¹⁵⁹ Kaneniwa, N.; Otsuka, M.; Hayashi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3447.

razonablemente estos resultados. Cuando se emplean los fármacos CAF y CBZ (capaces de cristalizar en dos y en cinco polimorfos diferentes, respectivamente)^{160,161,162} el gel G2-Lys/hexilamina se forma fácilmente, apareciendo cristales de estos dos fármacos tras varias horas. Para el fármaco CAF se obtiene el polimorfo II en todas las mezclas, al igual que en tolueno puro (Tabla 6 y Figura 112). En cambio, cuando se lleva a cabo la cristalización de la CBZ en los respectivos geles se observan diferencias en el polimorfismo de esta sustancia, obteniéndose los polimorfos II y III para el gel multicomponente, mientras que para el tolueno sólo se obtiene el polimorfo II (Tabla 6 y Figura 112).

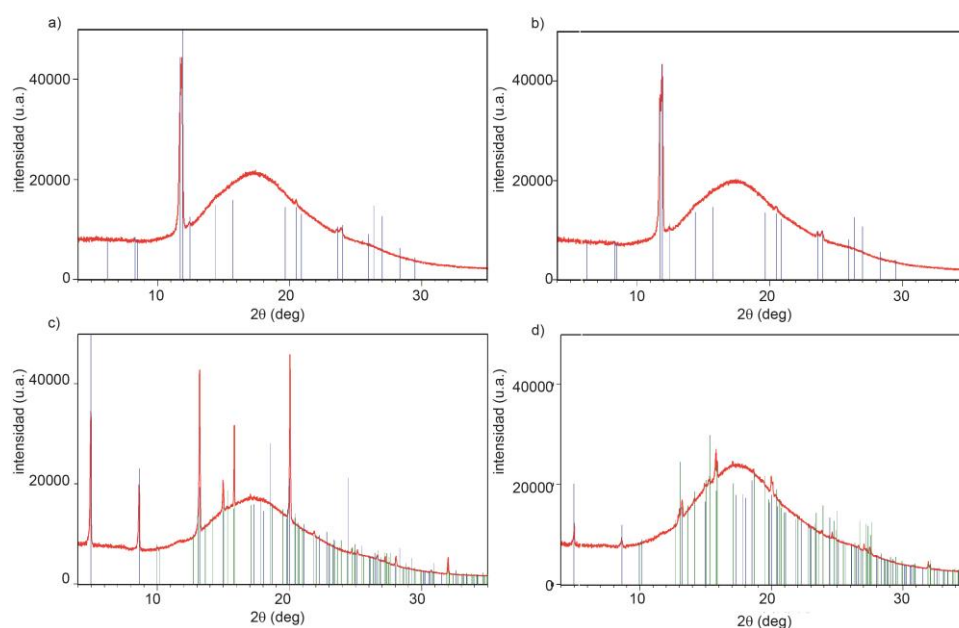


Figura 112. Comparación de los difractogramas de los cristales de CBZ obtenidos en el gel de *L-G2-Lys* y hexilamina (rojo) y el polimorfo II de CAF (azul) (a), en el gel de *D-G2-Lys* y hexilamina (rojo) y el polimorfo II de CAF (azul) (b), en el gel de gel de *L-G2-Lys* y hexilamina (rojo) y las fases alfa (azul) y beta (verde) de CBZ (c), en el gel de gel de *D-G2-Lys* y hexilamina (rojo) y las fases alfa (azul) y beta (verde) de CBZ (d). Patrón de CAF: ICDD 00-051-1953 y patrón de CBZ calculado por CCDC (entradas CBMZPN03 para la forma alfa y CBMZPN10 para la beta).

La morfología de los cristales de CBZ obtenidos dentro del gel, así como del organogel resultante de la mezcla del dendrón *L-G2-Lys* y hexilamina, se ha

¹⁶⁰ Enright, G. D.; Terskikh, V. V.; Brouwer, D. H.; Ripmeester, J. A. *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 1406.

¹⁶¹ Grzesiak, A. L.; Lang, M.; Kim, K.; Matzger, A. J. *J. Pharm. Sci.* **2003**, *92*, 2260.

¹⁶² Arlin, J.-B.; Price, L. S.; Price, S. L.; Florence, A. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7074.

visualizado por SEM (Figura 113). Las imágenes de SEM de las muestras formadas por los tres componentes, depositadas sobre vidrio, permiten distinguir dos tipos diferentes de cristales para la CBZ, probablemente debido a la formación de los distintos polimorfos. La Figura 113a muestra la presencia de estructuras con forma de prisma además de cristales más finos con forma de aguja. Sobre los cristales de CBZ se aprecia el conjunto de fibras largas que se agrupan formando una red densa (Figuras 113c y d). La morfología y dimensiones de las fibras que constituyen el organogel son análogas a las de los geles descritos anteriormente para el sistema *L-G2-Lys*/hexilamina así como para otros geles multicomponente basados en los mismos motivos estructurales.^{155,163,164}

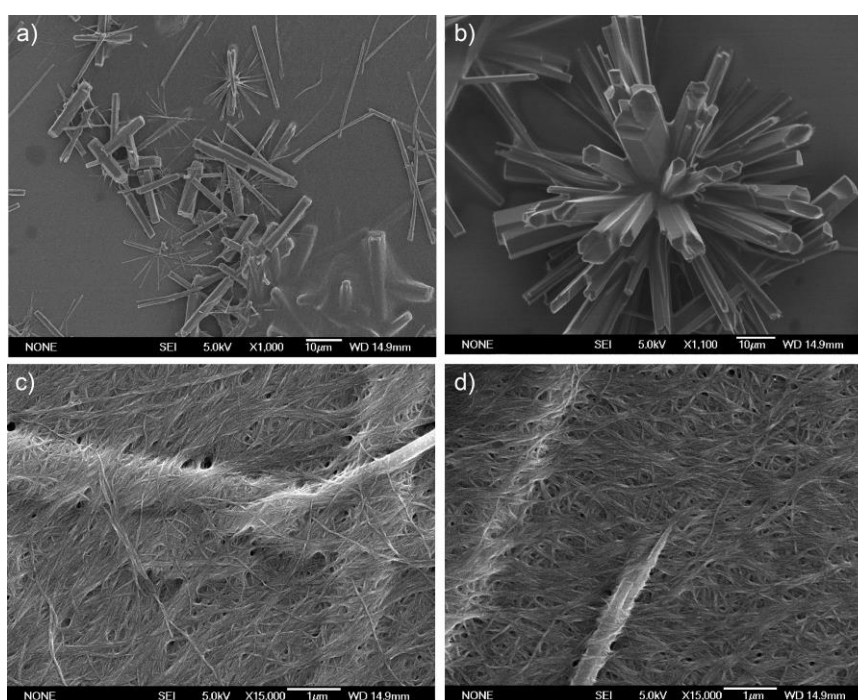


Figura 113. Imágenes de SEM (298 K, tolueno, 10 mM) de los dos tipos diferentes de cristales obtenidos para la CBZ cristalizada dentro del gel formado por *L-G2-Lys* y hexilamina (a) y (b) y de las estructuras fibrilares formadas por el gel de *L-G2-Lys* y hexilamina cubriendo cristales de CBZ (c) y (d).

¹⁶³ Edwards, W.; Smith, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1116.

¹⁶⁴ Hirst, A. R.; Smith, D. K.; Feiters, M. C.; Geurts, H. P. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5901.

Estas imágenes demuestran que la presencia del fármaco CBZ no ejerce ninguna influencia en la morfología de las estructuras fibrilares formadas.

Sorprendentemente, cuando se realizan estos experimentos con decilamina, amina con la que el dendrón G2-Lys sólo es capaz de formar geles a -20°C, se produce un efecto sinérgico, cuando se emplean fármacos sin grupos ácido carboxílico en su estructura. Dicho efecto sinérgico permite la formación de geles estables a temperatura ambiente que se pueden emplear como medio para el crecimiento cristalino (Tabla 7).

Tabla 7. Cristalización de los fármacos (1% en peso) en las mezclas de los dendrones G2-Lys con la monoamina C₁₀NH₂, y en tolueno puro. Entre paréntesis se incluye la nomenclatura en alfabeto griego de los polimorfos.

Fármaco	<i>L</i> -G2-Lys/C ₁₀ NH ₂	<i>D</i> -G2-Lys/C ₁₀ NH ₂	Tolueno
ASP	-	-	I
IND	-	-	III (β)
CBZ	III	II + III	III
CAF	II (β)	II (β)	II (β)

Los cristales obtenidos al utilizar los geles con decilamina son similares a los obtenidos para el gel formado con hexilamina (Tabla 6). El polimorfo detectado para el fármaco CAF es el polimorfo II, mientras que para la CBZ se forman la mezcla de polimorfos II y III para el dendrón *D*-G2-Lys, pero sólo el polimorfo III cuando el dendrón es *L*-G2-Lys (Figura 114).

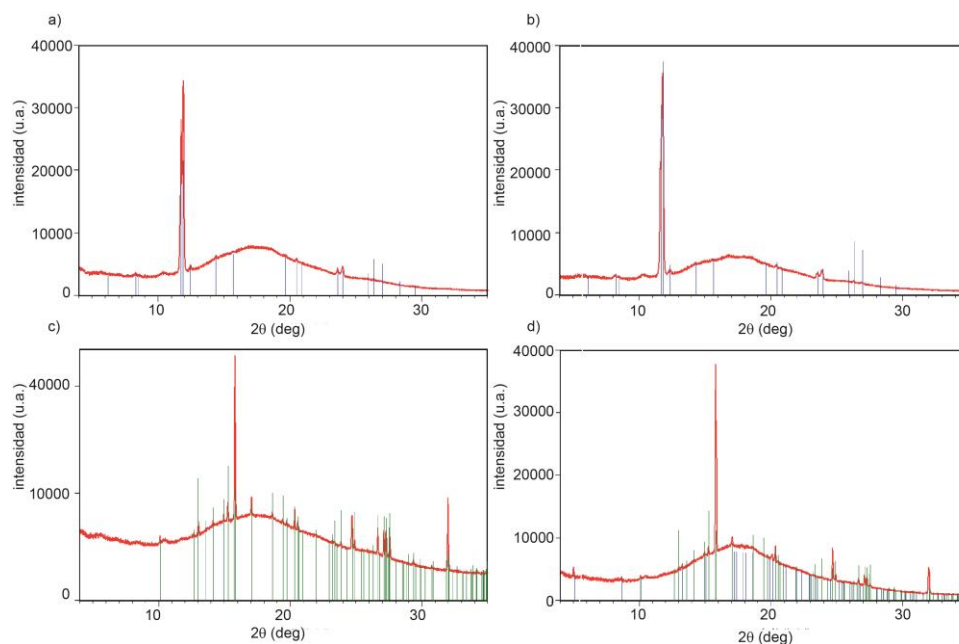


Figura 114. Comparación de los difractogramas de los cristales de CBZ obtenidos en el gel de *L-G2-Lys* y decilamina (rojo) y el polimorfo II de CAF (azul) (a), en el gel de *D-G2-Lys* y decilamina (rojo) y el polimorfo II de CAF (azul) (b), en el gel de gel de *L-G2-Lys* y decilamina (rojo) y la fase beta (verde) de CBZ (c), en el gel de gel de *D-G2-Lys* y decilamina (rojo) y las fases alfa (azul) y beta (verde) de CBZ (d). Patrón de CAF: ICDD 00-051-1953 y patron de CBZ calculado por CCDC (entradas CBMZPN03 para la forma alfa y CBMZPN10 para la beta).

Al igual que lo observado para la hexilamina, las imágenes de SEM del gel formado a partir de *L-G2-Lys*/decilamina muestran la presencia de cristales de CBZ junto con una densa red de estructuras fibrilares que cubren parcialmente los cristales (Figura 115).

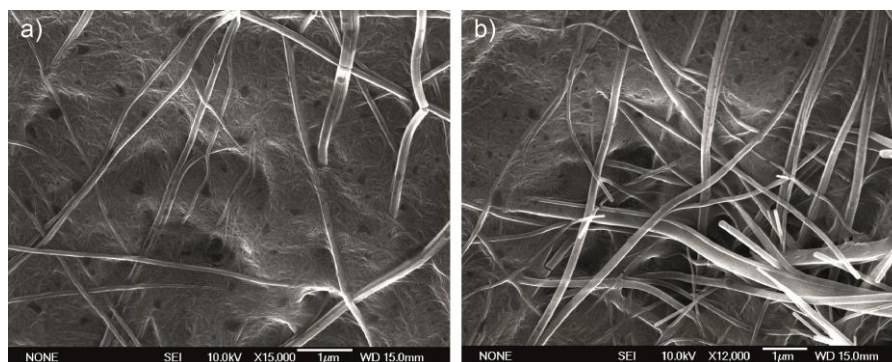


Figura 115. Imágenes de SEM (298 K, tolueno, 10 mM) de las estructuras fibrilares formadas por el gel de *L-G2-Lys* y decilamina y los cristales de CBZ en su interior.

Para cuantificar la influencia que la presencia del fármaco ejerce sobre los parámetros asociados a la estabilidad del gel y, consecuentemente, sobre las interacciones no covalentes responsables de la formación de los agregados supramoleculares que constituyen el gel, se han llevado a cabo experimentos de ^1H RMN a temperatura variable en tolueno- d_8 . Mediante experimentos de RMN, y empleando difenilmetano como estándar interno a una concentración conocida, es posible cuantificar de manera precisa la cantidad de componente presente en la fase móvil (líquida) del gel, ya que será visible por RMN y, por lo tanto, determinar de manera indirecta lo que está inmovilizado en la fase sólida en forma de fibras y que no es visible por RMN.^{154,165} Los experimentos a temperatura variable se llevaron a cabo calentando lentamente una muestra formada por el dendrón *L-G2-Lys*, hexilamina y CBZ a una concentración 10 mM a intervalos de 5 °C. La adición de CBZ origina una cantidad significativa de dendrón y hexilamina a 25 °C visible por RMN (Figura 116a y b), lo que indica que, en esas condiciones, una parte de estos dos componentes no está formando parte del gel, al contrario que ocurre en ausencia de CBZ, donde a 25 °C la falta de señales en el espectro de RMN indica que prácticamente todo el dendrón y la hexilamina están formando parte del gel.¹⁵⁵ El aumento de la temperatura provoca la desagregación del organogel y la cantidad de sus componentes visibles en RMN aumenta (Figura 116a y b). A 49 °C la concentración de los componentes en disolución alcanza el máximo de 10 mM y un aumento progresivo de la temperatura no provoca un aumento en la concentración, lo que indica que el organogel se encuentra totalmente disociado a esa temperatura (Figura 116b). Este valor de temperatura es menor que el calculado para la disociación del gel formado por el dendrón *L-G2-Lys* y hexilamina en ausencia de fármaco, lo que implica que la CBZ disminuye sustancialmente la estabilidad térmica del organogel.¹⁵⁵

¹⁶⁵ Nebot, V. J.; Armengol, J.; Smets, J.; Prieto, S. F.; Escuder, B.; Miravet, J. F. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4063.

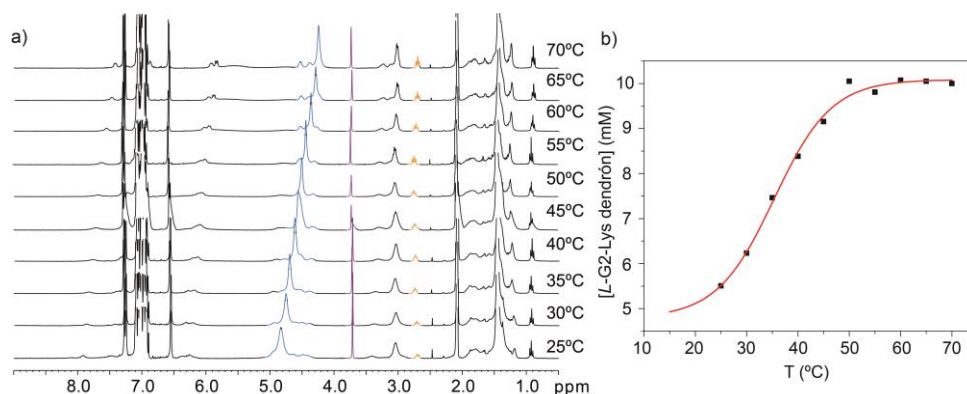


Figura 116. (a) Espectros de ^1H RMN (300 MHz, 10 mM, tolueno- d_8) a temperatura variable para una mezcla de *L*-G2-*Lys*, hexilamina y CBZ. Las señales más características del dendrón *L*-G2-*Lys* están señaladas en azul, las de la amina en naranja y las del difenilmetano en morado. (b) Cuantificación de la fase móvil, visible en RMN, para el dendrón *L*-G2-*Lys*.

Los experimentos a temperatura variable también permiten calcular los parámetros termodinámicos asociados al proceso de formación/disociación del gel. Para ello se ha llevado a cabo un análisis de van't Hoff en el rango de temperaturas que provocan la disolución del gel (Figura 117)^{165,166}.

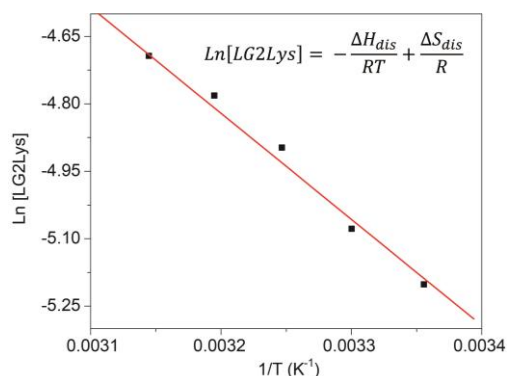


Figura 117. Análisis de van't Hoff para el proceso de disolución de la mezcla 1:1:1 de *L*-G2-*Lys*, hexilamina y CBZ.

Los valores calculados para ΔH_{dis} y ΔS_{dis} para la mezcla de CBZ, *L*-G2-*Lys* y hexilamina son 19.6 kJ mol^{-1} y $22.6 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$, respectivamente. Estos valores son más pequeños que aquellos calculados para el sistema *L*-G2-*Lys*/hexilamina ($\Delta H_{\text{diss}} = 90.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ y $\Delta S_{\text{diss}} = 226 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$).¹⁵⁵ Estos datos indican que el

¹⁶⁶ Hirst, A. R.; Coates, I. A.; Boucheteau, T. R.; Miravet, J. F.; Escuder, B.; Castelletto, V.; Hamley, I. W.; Smith, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9113.

proceso de formación del gel está entálpicamente favorecido como consecuencia de la formación de interacciones fuertes entre las unidades supramoleculares, pero entrópicamente desfavorecido debido al mayor grado de organización que se alcanza en estado gel, en comparación con el estado molecularmente disuelto. Los valores más bajos para el sistema de tres componentes indican que la CBZ disminuye el grado de organización de las fibras así como la ganancia de entalpía en el autoensamblaje, probablemente como resultado de la presencia de los cristales de CBZ que interrumpen el crecimiento global de la red del gel. El balance entre la entalpía y la entropía resulta en un valor de la energía libre de Gibbs (ΔG_{dis}) de $-12.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ para la formación del gel tricomponente.

Los parámetros termodinámicos asociados al proceso de formación del gel para la mezcla CBZ, *L-G2-Lys* y decilamina, se han calculado del mismo modo mediante experimentos de ^1H RMN a temperatura variable (Figura 118).

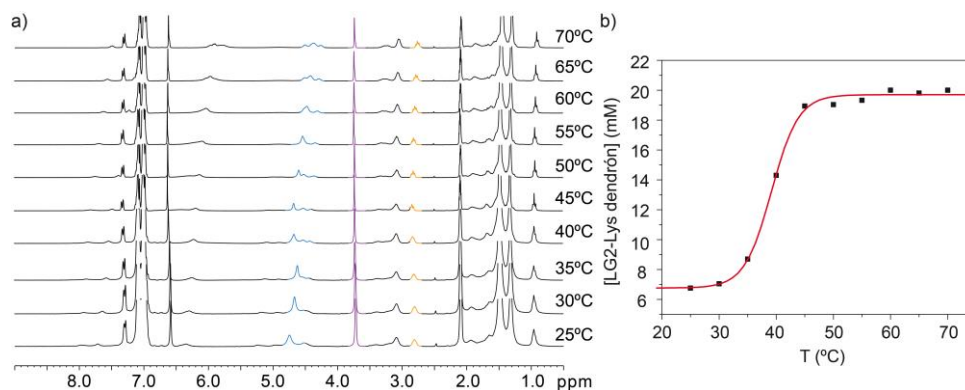


Figura 118. (a) Espectros de ^1H RMN (300 MHz, 20 mM, tolueno- d_8) a temperatura variable para una mezcla de *L-G2-Lys*, decilamina y CBZ. Las señales más características del dendrón *L-G2-Lys* están señaladas en azul, las de la amina en naranja y las del difenilmetano en morado. (b) Cuantificación de la fase móvil, visible en RMN, para el dendrón *L-G2-Lys*.

A pesar de presentar una temperatura crítica de disociación de $45 \text{ }^\circ\text{C}$, los valores calculados para ΔH_{diss} y ΔS_{diss} son 55.4 kJ mol^{-1} y $141.3 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$, respectivamente (Figura 119).

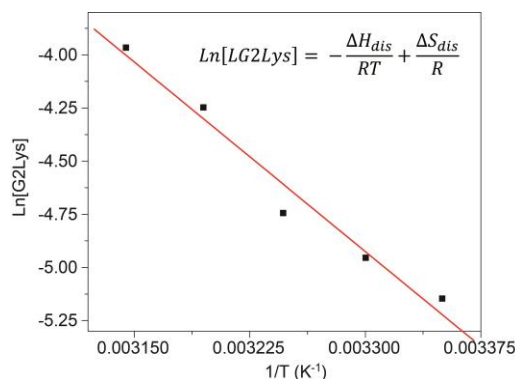


Figura 119. Análisis de van't Hoff para el proceso de disolución de la mezcla 1:1:1 de *L-G2-Lys*, decilamina y CBZ.

Estos parámetros termodinámicos son valores intermedios entre aquellos obtenidos para la mezcla de dos componentes *L-G2-Lys* y hexilamina y la mezcla de tres componentes de CBZ, *L-G2-Lys* y hexilamina y sugiere que la CBZ no afecta tan desfavorablemente a la termodinámica de este sistema con decilamina.

Los resultados negativos, respecto al proceso de formación del gel y a la cristalización, obtenidos en los intentos de cristalizar fármacos con grupos ácidos carboxílicos en su estructura (IND y ASP) sugieren un proceso de competencia supramolecular entre los tres componentes de la mezcla que inhibe el autoensamblaje. Como se ha mencionado anteriormente, la interacción principal responsable de la formación del complejo formado por dos componentes basados en el dendrón de lisina y alquilaminas es la interacción ácido-base entre el ácido carboxílico del dendrón y el grupo $-NH_2$ de dichas aminas.^{155,164} La inhibición de la formación del gel al emplear fármacos funcionalizados con grupos ácido carboxílico podría ser debida a una mayor interacción supramolecular entre el ácido carboxílico del fármaco y la amina que entre el dendrón *G2-Lys* y la amina. Para demostrar este proceso competitivo se ha llevado a cabo, en primer lugar, el cálculo de las constantes de asociación (K) para el par $-CO_2H \cdots H_2N-$ entre el dendrón *G2-Lys* y la amina decilamina. Esta combinación, aunque de lugar a esas interacciones ácido-base, no es capaz de formar un gel, lo que permite llevar a cabo valoraciones mediante ¹H RMN en tolueno. La adición de cantidades crecientes del dendrón *L-G2-Lys* a una disolución 2 mM de decilamina provoca el desapantallamiento de las señales correspondientes a los grupos metileno de la decilamina (Figura 120). Los datos obtenidos en esta valoración se han ajustado a un modelo de complejación 1:1 para determinar la constante de asociación

(K)^{167,168}. Para aplicar este modelo a una valoración de RMN, se asume que la especie anfitriona libre (H), en este caso la decilamina, y el complejo (HG), se encuentran en intercambio rápido y, por tanto, la señal (δ) observada es un promedio de ambas. En este modelo, el cambio en la propiedad física que se monitoriza es la variación del desplazamiento químico ($\Delta\delta$). Esta variación viene definida como el desplazamiento químico observado (δ) menos el desplazamiento químico del huésped antes de añadir el anfitrión (δ_0) (Ecuación 12).

$$\Delta\delta = \delta - \delta_0 \quad \text{Ecuación 12}$$

$$\Delta\delta = \frac{\delta_{MHG}}{[H]_0} \left(\frac{1}{2} \left\{ \left([G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K} \right) - \sqrt{\left([G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K} \right)^2 + 4[H]_0[G]_0} \right\} \right) \quad \text{Ecuación 13}$$

Para determinar el valor de K se ha utilizado el programa de ajuste desarrollado por el Prof. P. Thordarson,¹⁶⁹ empleando la Ecuación 13 del modelo de complejación 1:1 pero realizando un ajuste global de los desplazamientos químicos observados para varios protones, lo que permite obtener un valor más preciso de la constante. El valor de K calculado mediante este método para el par -CO₂H...H₂N- en el complejo supramolecular dendrón amina es de $3759 \pm 28 \text{ M}^{-1}$.

¹⁶⁷ Thordarson, P. *Binding Constants and Their Measurement*. En *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, John Wiley & Sons, Ltd, **2012**.

¹⁶⁸ Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305.

¹⁶⁹ Se utilizó el software disponible en: <http://www.chem.unsw.edu.au/research/groups/thordarson/fittingprogram/>.

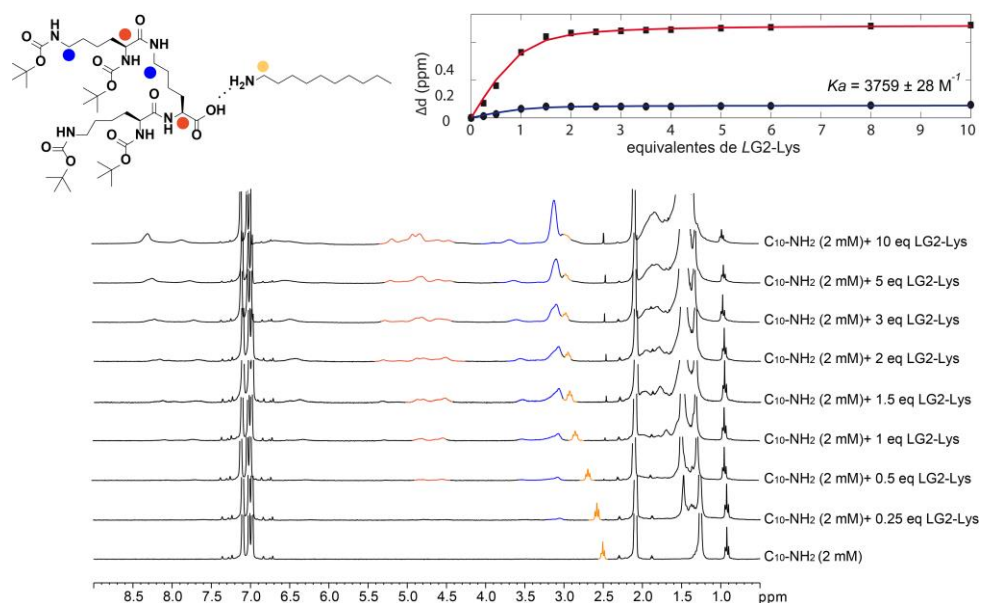


Figura 120. Espectros parciales de ^1H RMN (300 MHz, 298 K, tolueno- d_8) de la amina decilamina tras adiciones crecientes de *L-G2-Lys*. La parte superior de la figura muestra la estructura química del complejo y las isothermas resultantes de las valoraciones.

Para calcular la constante de asociación que define la interacción entre el fármaco IND, como ejemplo representativo de fármaco con ácido carboxílico en su estructura, y la decilamina, se ha llevado a cabo el mismo procedimiento que en el caso anterior. La formación del par $-\text{CO}_2\text{H}\cdots\text{H}_2\text{N}-$ también es la fuerza principal entre estas dos especies. La adición de cantidades crecientes de decilamina a una disolución 2 mM de IND provoca el desapantallamiento de las señales más representativas del fármaco y de la amina. El ajuste global de la variación de los desplazamientos químicos observados permite calcular un valor de K de $14923 \pm 1 \text{ M}^{-1}$ (Figura 121). Este valor de K es aproximadamente cuatro veces mayor que el calculado para el sistema *L-G2-Lys*/decilamina. Como consecuencia, en la mezcla de IND, *L-G2-Lys* y decilamina se produce un proceso supramolecular competitivo en el que la formación del par $-\text{CO}_2\text{H}\cdots\text{H}_2\text{N}-$ entre el fármaco y la amina está termodinámicamente favorecida.

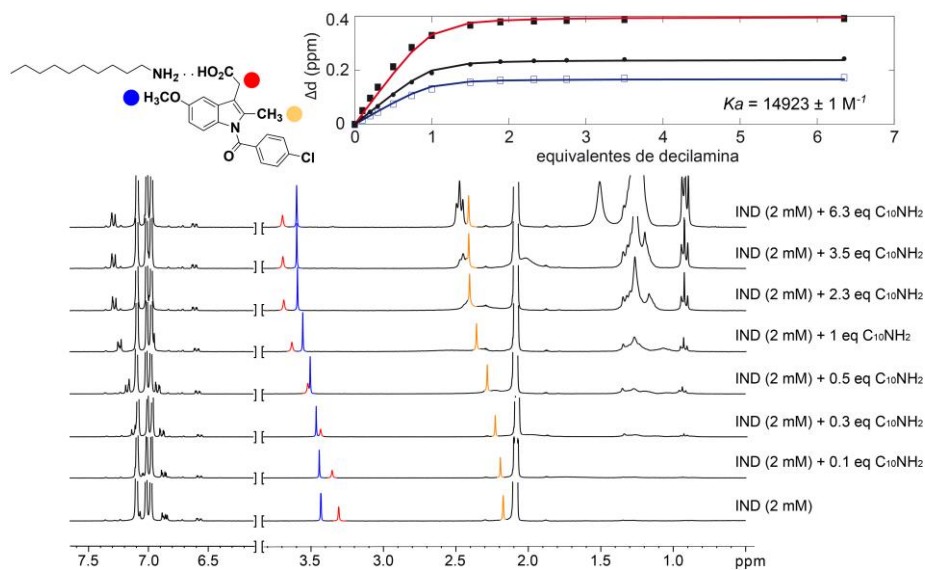


Figura 121. Espectros parciales de ^1H RMN (300 MHz, 298 K, tolueno- d_8) del fármaco IND tras adiciones crecientes de decilamina. La parte superior de la figura muestra la estructura química del complejo y las isotermas resultantes de las valoraciones.

El complejo $\text{IND}\cdots\text{C}_{10}\text{NH}_2$ no cristaliza en estas condiciones experimentales y, además, impide la interacción supramolecular entre el dendrón $L\text{-G}2\text{-Lys}$ y la amina imposibilitando, de este modo, la gelificación. Como se ha comentado anteriormente, la presencia de fármacos sin grupos ácido carboxílico en su estructura provoca un efecto sinérgico que permite la obtención de geles estables a temperatura ambiente (Figura 122).

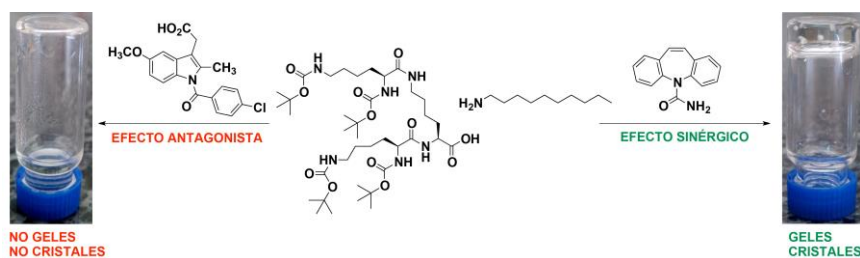


Figura 122. Efectos antagonista y sinérgico obtenidos de la combinación del dendrón $L\text{-G}2\text{-Lys}$, decilamina e indometacina y del dendrón $L\text{-G}2\text{-Lys}$, decilamina y carbamecepin, respectivamente.

Estos resultados muestran la gran aplicabilidad que presentan los geles formados por dos componentes como medio para el crecimiento cristalino y, además, establecen reglas fundamentales sobre la estructura molecular del fármaco para que sea posible su cristalización.

PARTE EXPERIMENTAL

Técnicas generales utilizadas

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

- *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 ($\lambda_{\text{K}\alpha} = 1.54187 \text{ \AA}$) 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.

Síntesis de los dendrones derivados de lisina

Todos los dendrones derivados de lisina (*D* y *L*) se sintetizaron siguiendo un procedimiento previamente descrito en la bibliografía,^{156,157} confirmando su estructura química mediante las técnicas espectroscópicas habituales.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en los tres Capítulos de la presente Tesis doctoral pueden resumirse en las siguientes conclusiones:

Capítulo 1

Anfífilos triangulares no iónicos

Se ha llevado a cabo la síntesis de un grupo de moléculas anfífilas no iónicas derivadas de OPE triangulares capaces de autoensamblar en disolución gracias a la participación de diversas interacciones no covalentes como interacciones π - π y enlaces de hidrógeno. A partir de esta capacidad se ha determinado el mecanismo de polimerización supramolecular así como los parámetros termodinámicos que definen el proceso de agregación seguido por estos compuestos. Las cadenas periféricas derivadas de TEG que poseen los derivados de OPE **18** y **(S)-19** favorecen su disolución en disolventes polares como por ejemplo acetonitrilo o metanol. Desafortunadamente, en este disolvente (prótico y polar) la señal de la amida desaparece como consecuencia de la rotura de los enlaces de hidrógeno por el disolvente. En cambio, el empleo de acetonitrilo permite la adición de pequeñas cantidades de disolventes altamente polares como metanol o incluso agua sin que se rompan los enlaces de hidrógeno. El efecto solvofóbico del acetonitrilo induce un apilamiento π eficiente de las unidades aromáticas impidiendo la aproximación de las moléculas de disolvente más polar hacia los grupos amida. Los centros quirales en **(S)-19** hacen posible llevar a cabo un experimento de “sargentos y soldados” sobre superficies que demuestra un fenómeno de amplificación de quiralidad capaz de transformar cintas rectas, formadas por **18**, en tiras retorcidas compuestas por el “soldado” **18** y un 10 % de “sargento” **(S)-19**.

Cuando se aumenta el número de cadenas polares derivadas de TEG (compuestos **35** y **37**) se favorece la solubilidad en un medio acuoso. El agua rompe la interacción por medio de enlaces de hidrógeno entre los grupos amida pero facilita la agregación por efecto solvofóbico. La pérdida de direccionalidad de los enlaces N-H...O=C se traduce en un mecanismo de polimerización supramolecular isodésmico.

La separación de los grupos amida y las cadenas periféricas polares mediante un espaciador parafínico (compuestos **35**, **37**, **(S)-51** y **(R)-52**) permite la creación de un bolsillo solvofóbico capaz de proteger los enlaces de hidrógeno en un medio polar. A pesar de la introducción de enlaces de hidrógeno adicionales con el empleo de un espaciador parafínico derivado de *Phe* en los compuestos **(S)-51** y

(R)-52, no se consigue aumentar la eficacia del bolsillo solvofóbico lograda para **37**. El carácter quiral de estos segmentos de *Phe* se transfiere de manera eficiente al nivel supramolecular mediante la formación de agregados helicoidales a través de enlaces de hidrógeno. Por último, en este apartado se ha descrito uno de los pocos ejemplos de un fenómeno de amplificación de quiralidad demostrado mediante “reglas de mayoría” en un sistema cuyo mecanismo de polimerización supramolecular es prácticamente isodésmico.

Capítulo 2

Moléculas derivadas de OPE N-sustituídas

En este apartado se ha sintetizado una familia de retroamidas derivadas de OPE con simetría C_3 que presentan cadenas alquílicas periféricas de naturaleza aquiral o quiral. Estas tricarboxamidas autoensamblan, a través de interacciones π - π entre los segmentos aromáticos centrales y enlaces de hidrógeno entre los grupo amida, siguiendo un mecanismo cooperativo. Los parámetros termodinámicos obtenidos para **(S)-78** y **(R)-79** indican una mayor estabilidad para estas retroamidas que para sus congéneres *CO*-sustituídos. Experimentos obtenidos mediante dicroísmo circular, junto con cálculos teóricos, demuestran que la conectividad de los grupos amida no afecta el sentido helicoidal de los agregados formados sino que dicho sentido de hélice viene determinado por la configuración absoluta del centro estereogénico de las cadenas periféricas. Simulaciones teóricas mediante MM/MD predicen que la disposición helicoidal preferente para la agregación de **79**, donde los centros estereogénicos son de configuración (*R*), es la formación de hélices *M*, orientadas hacia la izquierda. El trabajo recogido en este apartado demuestra la sinergia entre los datos obtenidos experimentalmente y los cálculos teóricos a la hora de extraer información importante sobre los procesos de polimerización supramolecular.

Moléculas derivadas de perileno N-ciclado

En la segunda parte del Capítulo 2 se ha llevado a cabo la síntesis y el estudio del autoensamblaje de moléculas que presentan un núcleo de perileno *N*-ciclado como fragmento aromático central y dos grupos carboxamida en la periferia (NPDCs). Experimentos de CD y LD demuestran que las características quirópticas de las NPDCs **88**, **(S)-89** y **(R)-90** derivan del alineamiento quiral macroscópico de las estructuras fibrilares supramoleculares obtenidas tras su polimerización supramolecular cooperativa y ponen de manifiesto el papel insignificante

desempeñado por las cadenas periféricas quirales en la transferencia de quiralidad del nivel molecular al nivel supramolecular. El patrón de CD aumenta al aplicar un vórtice como estímulo externo que depende del sentido de agitación, lo que permite el empleo de estos compuestos para la visualización de la quiralidad macroscópica generada por procesos físicos como vórtices o corrientes de convección. Cálculos teóricos indican que la debilidad de los enlaces de hidrógeno no direccionales permite la interconversión a temperatura ambiente de las dos posibles estructuras helicoidales *P* y *M*, provocando la estereomutación entre ambas hélices debido a la rotación restringida de las unidades de benzamida laterales únicamente en estado agregado.

Por último, en este Capítulo se han sintetizado una serie de *bis*-carboxamidas derivadas de perileno *N*-ciclado (BNPCs) tanto aquirales como quirales donde se ha introducido un elemento de asimetría, como es un eje de quiralidad axial, que genera diferentes atropoisómeros que se pueden separar mediante HPLC quiral. Los seis estereoisómeros obtenidos han hecho posible llevar a cabo el estudio de fenómenos de amplificación de quiralidad, tanto de “sargentos y soldados” como de “reglas de mayoría”, en sistemas cuyos elementos de asimetría son diferentes a la quiralidad puntual. En todos estos experimentos, al representar la variación de la señal de CD en función del exceso enantiomérico se obtiene una línea recta, lo que indica que el fenómeno de amplificación de quiralidad no tiene lugar y pone de manifiesto la supremacía de la quiralidad axial frente a la quiralidad puntual. Los datos termodinámicos calculados para estos sistemas revelan que la formación de agregados homoquirales se encuentra favorecida sobre la formación de agregados heteroquirales. Esto explica la ausencia de fenómenos de amplificación de quiralidad ya que el resultado final de tener cantidades iguales de agregados homoquirales es una mezcla sin señal dicroica donde sólo se detecta el exceso del atropoisómero añadido.

Capítulo 3

Empleo de geles multicomponente como medio para el crecimiento cristalino

En este Capítulo se ha descrito el trabajo realizado durante una estancia predoctoral en el grupo del profesor David K. Smith de la universidad de York, empleando un dendrón de segunda generación derivado del aminoácido lisina (G2-*Lys*) que interacciona con aminas primarias, como hexilamina, mediante la formación de un complejo ácido-base que autoensambla para dar lugar a geles estables. Estos geles se han utilizado como medio para cristalizar ciertas especies

Conclusiones

como ASP, IND, CAF y CBZ. Aquellos fármacos que presentan un grupo ácido carboxílico en su estructura, como ASP e IND, provocan un efecto antagonista que impide la formación del gel así como la cristalización del fármaco, debido a la mayor constante de asociación calculada para el sistema fármaco-amina que la obtenida para el complejo dendrón-amina. El empleo de fármacos sin grupos ácido carboxílico en su estructura produce un efecto sinérgico en el complejo dendrón-decilamina. Este efecto permite la obtención de geles estables a temperatura ambiente, al contrario que ocurre en ausencia de CAF o CBZ, siendo necesaria en este caso una temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ para obtener el gel. Los parámetros termodinámicos asociados al proceso de formación/disociación del gel para la mezcla CBZ, dendrón y hexilamina, calculados mediante experimentos de RMN a temperatura variable, muestran que tanto ΔH_{dis} como ΔS_{dis} son menores que aquellos previamente calculados para el sistema en ausencia de CBZ. La CBZ disminuye el grado de organización de las fibras, interrumpiendo el crecimiento de la red del gel. En cambio, para el sistema CBZ, dendrón y decilamina, los parámetros termodinámicos son valores que se encuentran entre los calculados para la mezcla dendrón/hexilamina y la mezcla CBZ/dendrón/hexilamina, lo que indica que la CBZ no afecta de manera tan desfavorable a la termodinámica de este sistema.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Lehn, J. M. *Science* **1993**, *260*, 1762.
- ² Lehn, J. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **2002**, *99*, 4763.
- ³ Ciferri, A. *Supramolecular Polymers*, Taylor & Francis, **2010**.
- ⁴ Aparicio, F.; García, F.; Sánchez, L. *Supramolecular Polymers*. En *Encyclopedia of Polymer Science and Technology* Ed. Peterca, M., John Wiley & Sons, Inc., **2012**.
- ⁵ Yang, L.; Tan, X.; Wang, Z.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7196.
- ⁶ Biedermann, F.; Schneider, H.-J. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5216.
- ⁷ Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., **2000**.
- 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 Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8948.
- ¹² Liu, M.; Zhang, L.; Wang, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7304.
- ¹³ George, S. J.; Ajayaghosh, A.; Jonkheijm, P.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3422.
- ¹⁴ Ajayaghosh, A.; Praveen, V. K. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 644.
- ¹⁵ Aida, T.; Meijer, E. W.; Stupp, S. I. *Science* **2012**, *335*, 813.
- ¹⁶ Rybtchinski, B. *ACS Nano* **2011**, *5*, 6791.
- ¹⁷ Aparicio, F.; Matesanz, E.; Sanchez, L. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5757.
- ¹⁸ Vidyasagar, A.; Handore, K.; Sureshan, K. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8021.
- ¹⁹ Babu, S. S.; Praveen, V. K.; Ajayaghosh, A. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1973.
- ²⁰ Terech, P.; Weiss, R. G. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3133.
- ²¹ Gelbart, W. M.; Ben-Shaul, A.; Roux, D. *Micelles, Membranes, Microemulsions, and Monolayers*, Springer-Verlag, **1994**.
- ²² Karp, G. *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments*, John Wiley & Sons, **2009**.
- ²³ Pino, P.; Lorenzi, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4745.
- ²⁴ Green, M. M.; Jha, S. K. *Chirality* **1997**, *9*, 424.
- ²⁵ Green, M. M.; Andreola, C.; Munoz, B.; Reidy, M. P.; Zero, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4063.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ Palmer, L. C.; Stupp, S. I. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1674.
- ²⁸ Lim, Y.-b.; Moon, K.-S.; Lee, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 925.

- ²⁹ Li, L.; Jiang, H.; Messmore, B. W.; Bull, S. R.; Stupp, S. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5873.
- ³⁰ Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525.
- ³¹ Hunter, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5310.
- ³² Ryu, J.-H.; Hong, D.-J.; Lee, M. *Chem. Commun.* **2008**, 1043.
- ³³ Kim, H.-J.; Kim, T.; Lee, M. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 72.
- ³⁴ Krieg, E.; Bastings, M. M. C.; Besenius, P.; Rytbchinski, B. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2414.
- ³⁵ Bae, J.; Choi, J.-H.; Yoo, Y.-S.; Oh, N.-K.; Kim, B.-S.; Lee, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9668.
- ³⁶ Ryu, J.-H.; Kim, H.-J.; Huang, Z.; Lee, E.; Lee, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5304.
- ³⁷ Huang, Z.; Kang, S.-K.; Banno, M.; Yamaguchi, T.; Lee, D.; Seok, C.; Yashima, E.; Lee, M. *Science* **2012**, *337*, 1521.
- ³⁸ Hill, J. P.; Jin, W.; Kosaka, A.; Fukushima, T.; Ichihara, H.; Shimomura, T.; Ito, K.; Hashizume, T.; Ishii, N.; Aida, T. *Science* **2004**, *304*, 1481.
- ³⁹ Jin, W.; Fukushima, T.; Niki, M.; Kosaka, A.; Ishii, N.; Aida, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 10801.
- ⁴⁰ Zhang, W.; Jin, W.; Fukushima, T.; Saeki, A.; Seki, S.; Aida, T. *Science* **2011**, *334*, 340.
- ⁴¹ Zhang, W.; Jin, W.; Fukushima, T.; Ishii, N.; Aida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 114.
- ⁴² Sijbesma, R. P.; Beijer, F. H.; Brunsveld, L.; Folmer, B. J. B.; Hirschberg, J. H. K. K.; Lange, R. F. M.; Lowe, J. K. L.; Meijer, E. W. *Science* **1997**, *278*, 1601.
- ⁴³ González-Rodríguez, D.; Schenning, A. P. H. J. *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 310.
- ⁴⁴ Rest, C.; Kandanelli, R.; Fernandez, G. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2543.
- ⁴⁵ de Greef, T. F. A.; Nieuwenhuizen, M. M. L.; Stals, P. J. M.; Fitié, C. F. C.; Palmans, A. R. A.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. *Chem. Commun.* **2008**, 4306.
- ⁴⁶ de Greef, T. F. A.; Nieuwenhuizen, M. M. L.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 598.
- ⁴⁷ Obert, E.; Bellot, M.; Bouteiller, L.; Andrioletti, F.; Lehen-Ferrenbach, C.; Boue, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15601.
- ⁴⁸ Besenius, P.; Portale, G.; Bomans, P. H. H.; Janssen, H. M.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, *107*, 17888.
- ⁴⁹ Brizard, A.; Stuart, M.; van Bommel, K.; Friggeri, A.; de Jong, M.; van Esch, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2063.
- ⁵⁰ Leenders, C. M. A.; Albertazzi, L.; Mes, T.; Koenigs, M. M. E.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1963.
- ⁵¹ Fernandez, G.; Garcia, F.; Sanchez, L. *Chem. Commun.* **2008**, 6567.

- ⁵² Peterca, M.; Percec, V.; Imam, M. R.; Leowanawat, P.; Morimitsu, K.; Heiney, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14840.
- ⁵³ De, S.; Ramakrishnan, S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 149.
- ⁵⁴ Uhl, W.; Bock, H. R.; Breher, F.; Claesener, M.; Haddadpour, S.; Jasper, B.; Hepp, A. *Organometallics* **2007**, *26*, 2363.
- ⁵⁵ Puigmarti-Luis, J.; Laukhin, V.; Perez del Pino, A.; Vidal-Gancedo, J.; Rovira, C.; Laukhina, E.; Amabilino, D. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 238.
- ⁵⁶ Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Badertscher, M. *IR Spectroscopy*. En *Structure Determination of Organic Compounds*, Springer-Verlag, **2009**.
- ⁵⁷ Jonkheijm, P.; van der Schoot, P.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. *Science* **2006**, *313*, 80.
- ⁵⁸ van der Schoot, P. *Theory of Supramolecular Polymerization*. En *Supramolecular Polymers* Ed. Press, C., **2005**.
- ⁵⁹ Besenius, P.; van den Hout, K. P.; Albers, H. M. H. G.; de Greef, T. F. A.; Olijve, L. L. C.; Hermans, T. M.; de Waal, B. F. M.; Bomans, P. H. H.; Sommerdijk, N. A. J. M.; Portale, G.; Palmans, A. R. A.; van Genderen, M. H. P.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5193.
- ⁶⁰ Garcia, F.; Viruela, P. M.; Matesanz, E.; Orti, E.; Sanchez, L. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7755.
- ⁶¹ de Greef, T. F. A.; Nieuwenhuizen, M. M. L.; Stals, P. J. M.; Fitie, C. F. C.; Palmans, A. R. A.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. *Chem. Commun.* **2008**, 4306.
- ⁶² Ajayaghosh, A.; Varghese, R.; Mahesh, S.; Praveen, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7729.
- ⁶³ Aparicio, F.; Vicente, F.; Sanchez, L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8356.
- ⁶⁴ Jayaraman, M.; Frechet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12996.
- ⁶⁵ Wada, M.; Nakai, H.; Sato, Y.; Hatanaka, Y.; Kanaoka, Y. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2691.
- ⁶⁶ Molla, M. R.; Das, A.; Ghosh, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8934.
- ⁶⁷ Korevaar, P. A.; Schaefer, C.; de Greef, T. F. A.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13482.
- ⁶⁸ Kulkarni, C.; Balasubramanian, S.; George, S. J. *ChemPhysChem* **2013**, *14*, 661.
- ⁶⁹ Smulders, M. M. J.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 606.
- ⁷⁰ Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley: New York, **1994**.
- ⁷¹ Harada, N.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3989.
- ⁷² Nieto-Ortega, B.; Garcia, F.; Longhi, G.; Castiglioni, E.; Calbo, J.; Abbate, S.; Lopez Navarrete, J. T.; Ramirez, F. J.; Orti, E.; Sanchez, L.; Casado, J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9781.

- ⁷³ Metzroth, T.; Hoffmann, A.; Martin-Rapun, R.; Smulders, M. M. J.; Pieterse, K.; Palmans, A. R. A.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W.; Spiess, H. W.; Gauss, J. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 69.
- ⁷⁴ van Gestel, J.; Palmans, A. R. A.; Titulaer, B.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5490.
- ⁷⁵ Watson, J. D.; Crick, F. H. C. *Nature* **1953**, *171*, 737.
- ⁷⁶ Qin, T.; Skraba-Joiner, S. L.; Khalil, Z. G.; Johnson, R. P.; Capon, R. J.; Porco Jr, J. A. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 234.
- ⁷⁷ Vera, F.; Barberá, J.; Romero, P.; Serrano, J. L.; Ros, M. B.; Sierra, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4910.
- ⁷⁸ Labuta, J.; Hill, J. P.; Ishihara, S.; Hanyková, L.; Ariga, K. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 521.
- ⁷⁹ Cantekin, S.; de Greef, T. F. A.; Palmans, A. R. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6125.
- ⁸⁰ P. Lightfoot, M.; S. Mair, F.; G. Pritchard, R.; E. Warren, J. *Chem. Commun.* **1999**, 1945.
- ⁸¹ van Gorp, J. J.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14759.
- ⁸² Danila, I.; Riobé, F.; Piron, F.; Puigmartí-Luis, J.; Wallis, J. D.; Linares, M.; Ågren, H.; Beljonne, D.; Amabilino, D. B.; Avarvari, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8344.
- ⁸³ Narayan, B.; Kulkarni, C.; George, S. J. *J. Mater. Chem. C* **2013**, *1*, 626.
- ⁸⁴ Veling, N.; van Hameren, R.; van Buul, A. M.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M.; Elemans, J. A. A. W. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4371.
- ⁸⁵ Aparicio, F.; Garcia, F.; Sanchez, L. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3239.
- ⁸⁶ Garcia, F.; Sanchez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 734.
- ⁸⁷ López, J. L.; Pérez, E. M.; Viruela, P. M.; Viruela, R.; Ortí, E.; Martín, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4524.
- ⁸⁸ Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 5656.
- ⁸⁹ Isare, B.; Linares, M.; Zargarian, L.; Femandjian, S.; Miura, M.; Motohashi, S.; Vanthuyne, N.; Lazzaroni, R.; Bouteiller, L. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 173.
- ⁹⁰ 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.
- ⁹¹ Aparicio, F.; Nieto-Ortega, B.; Nájera, F.; Ramírez, F. J.; López Navarrete, J. T.; Casado, J.; Sánchez, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1373.
- ⁹² Xie, Z.; Stepanenko, V.; Radacki, K.; Würthner, F. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7060.
- ⁹³ Ribó, J. M.; Crusats, J.; Sagués, F.; Claret, J.; Rubires, R. *Science* **2001**, *292*, 2063.
- ⁹⁴ Tsuda, A.; Alam, M. A.; Harada, T.; Yamaguchi, T.; Ishii, N.; Aida, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8198.

- ⁹⁵ Wolffs, M.; George, S. J.; Tomović, Ž.; Meskers, S. C. J.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8203.
- ⁹⁶ D'Urso, A.; Randazzo, R.; Lo Faro, L.; Purrello, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 108.
- ⁹⁷ Ando, Y.; Sugihara, T.; Kimura, K.; Tsuda, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11748.
- ⁹⁸ van Hameren, R.; van Buul, A. M.; Castriciano, M. A.; Villari, V.; Micali, N.; Schön, P.; Speller, S.; Monsù Scolaro, L.; Rowan, A. E.; Elemans, J. A. A. W.; Nolte, R. J. M. *Nano Lett.* **2008**, *8*, 253.
- ⁹⁹ Nieuwenhuizen, M. M. L.; de Greef, T. F. A.; van der Brugge, R. L. J.; Paulusse, J. M. J.; Appel, W. P. J.; Smulders, M. M. J.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1601.
- ¹⁰⁰ Szostak, M.; Spain, M.; Procter, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8459.
- ¹⁰¹ Garcia, F.; Korevaar, P. A.; Verlee, A.; Meijer, E. W.; Palmans, A. R. A.; Sanchez, L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8674.
- ¹⁰² Markvoort, A. J.; ten Eikelder, H. M. M.; Hilbers, P. A. J.; de Greef, T. F. A.; Meijer, E. W. *Nat Commun* **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 Stals, P. J. M.; Everts, J. C.; de Bruijn, R.; Filot, I. A. W.; Smulders, M. M. J.; Martín-Rapún, R.; Pidko, E. A.; de Greef, T. F. A.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 810.
- ¹⁰⁵ Zeng, Z.; Ishida, M.; Zafra, J. L.; Zhu, X.; Sung, Y. M.; Bao, N.; Webster, R. D.; Lee, B. S.; Li, R.-W.; Zeng, W.; Li, Y.; Chi, C.; Navarrete, J. T. L.; Ding, J.; Casado, J.; Kim, D.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6363.
- ¹⁰⁶ Yao, Z.; Zhang, M.; Wu, H.; Yang, L.; Li, R.; Wang, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3799.
- ¹⁰⁷ Terashima, T.; Mes, T.; De Greef, T. F. A.; Gillissen, M. A. J.; Besenius, P.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4742.
- ¹⁰⁸ Jiang, W.; Qian, H.; Li, Y.; Wang, Z. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7369.
- ¹⁰⁹ Li, Y.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1385.
- ¹¹⁰ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- ¹¹¹ <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/vision/cie.html#c2>.
- ¹¹² Safont-Sempere, M. M.; Fernández, G.; Würthner, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5784.
- ¹¹³ Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
- ¹¹⁴ Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- ¹¹⁵ Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654.
- ¹¹⁶ Casida, M. E.; Jamorski, C.; Casida, K. C.; Salahub, D. R. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 4439.

- ¹¹⁷ Jamorski, C.; Casida, M. E.; Salahub, D. R. *J. Chem. Phys.* **1996**, *104*, 5134.
- ¹¹⁸ Petersilka, M.; Gossmann, U. J.; Gross, E. K. U. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *76*, 1212.
- ¹¹⁹ Taylor, J. C. *Physical Review* **1954**, *95*, 1313.
- ¹²⁰ Gaussian 09, R. D., M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R.; Cheeseman, G. S., V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P.; Hratchian, A. F. I., J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R.; Fukuda, J. H., M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. O., M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. R., A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M.; Millam, M. K., J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E.; Stratmann, O. Y., A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V.; G. Zakrzewski, G. A. V., P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Farkas, J. B.; Foresman, J. V. O., J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- ¹²¹ J. W. Ponder, T., Version 7.1 **2015**, <http://dasher.wustl.edu/tinker>.
- ¹²² Allinger, N. L.; Yuh, Y. H.; Lii, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8551.
- ¹²³ Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 6908.
- ¹²⁴ Zhang, Y.; Yang, W. *Phys. Rev. Lett.* **1998**, *80*, 890.
- ¹²⁵ Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- ¹²⁶ Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724.
- ¹²⁷ Rassolov, V. A.; Ratner, M. A.; Pople, J. A.; Redfern, P. C.; Curtiss, L. A. *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 976.
- ¹²⁸ Car, R.; Parrinello, M. *Phys. Rev. Lett.* **1985**, *55*, 2471.
- ¹²⁹ Paolo, G.; Stefano, B.; Nicola, B.; Matteo, C.; Roberto, C.; Carlo, C.; Davide, C.; Guido, L. C.; Matteo, C.; Ismaila, D.; Andrea Dal, C.; Stefano de, G.; Stefano, F.; Guido, F.; Ralph, G.; Uwe, G.; Christos, G.; Anton, K.; Michele, L.; Layla, M.-S.; Nicola, M.; Francesco, M.; Riccardo, M.; Stefano, P.; Alfredo, P.; Lorenzo, P.; Carlo, S.; Sandro, S.; Gabriele, S.; Ari, P. S.; Alexander, S.; Paolo, U.; Renata, M. W. *J. Phys.: Condens. Matter* **2009**, *21*, 395502.
- ¹³⁰ Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865.
- ¹³¹ Osada, Y.; Kajiwara, K. En *Gels Handbook* Ed. Fushimi, T. H., O.; Hirokawa, Y.; Matsunaga, T.; Shimomura, T.; Wang, L.; Ishida, H., Academic Press, Burlington, **2001**, Vol. 1-3.
- ¹³² Flory, P. J. *Faraday Discuss. Chem. Soc.* **1974**, *57*, 7.
- ¹³³ Sangeetha, N. M.; Maitra, U. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 821.
- ¹³⁴ Ajayaghosh, A.; Praveen, V. K.; Vijayakumar, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 109.

- ¹³⁵ Segarra-Maset, M. D.; Nebot, V. J.; Miravet, J. F.; Escuder, B. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7086.
- ¹³⁶ Dastidar, P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2699.
- ¹³⁷ Hirst, A. R.; Escuder, B.; Miravet, J. F.; Smith, D. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8002.
- ¹³⁸ Rodríguez-Llansola, F.; Escuder, B.; Miravet, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11478.
- ¹³⁹ de Jong, J. J. D.; Lucas, L. N.; Kellogg, R. M.; van Esch, J. H.; Feringa, B. L. *Science* **2004**, *304*, 278.
- ¹⁴⁰ Babu, S. S.; Prasanthkumar, S.; Ajayaghosh, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1766.
- ¹⁴¹ Sáez, J. A.; Escuder, B.; Miravet, J. F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2614.
- ¹⁴² Bhattacharya, S.; Krishnan-Ghosh, Y. *Chem. Commun.* **2001**, 185.
- ¹⁴³ Jadhav, S. R.; Vemula, P. K.; Kumar, R.; Raghavan, S. R.; John, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7695.
- ¹⁴⁴ Kumar, D. K.; Steed, J. W. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2080.
- ¹⁴⁵ Foster, J. A.; Piepenbrock, M.; Oliver, M.; Lloyd, G. O.; Clarke, N.; Howard, A. K.; Steed, J. W. *Nat Chem* **2010**, *2*, 1037.
- ¹⁴⁶ Smith, D. K. *Self-Assembling Fibrillar Networks-Supramolecular Gels*. En *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, Ed. Gale, P., Steed, J. W., Wiley, **2012**.
- ¹⁴⁷ Buerkle, L. E.; Rowan, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6089.
- ¹⁴⁸ Hirst, A. R.; Smith, D. K. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5496.
- ¹⁴⁹ Hanabusa, K.; Miki, T.; Taguchi, Y.; Koyama, T.; Shirai, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1382.
- ¹⁵⁰ Partridge, K. S.; Smith, D. K.; Dykes, G. M.; McGrail, P. T. *Chem. Commun.* **2001**, 319.
- ¹⁵¹ Hirst, A. R.; Smith, D. K.; Feiters, M. C.; Geurts, H. P. M. *Langmuir* **2004**, *20*, 7070.
- ¹⁵² Hirst, A. R.; Smith, D. K.; Feiters, M. C.; Geurts, H. P. M.; Wright, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9010.
- ¹⁵³ Hirst, A. R.; Smith, D. K.; Harrington, J. P. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6552.
- ¹⁵⁴ Hirst, A. R.; Miravet, J. F.; Escuder, B.; Noirez, L.; Castelletto, V.; Hamley, I. W.; Smith, D. K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 372.
- ¹⁵⁵ Edwards, W.; Smith, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5911.
- ¹⁵⁶ Dykes, G. M.; Brierley, L. J.; Smith, D. K.; McGrail, P. T.; Seeley, G. J. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4730.
- ¹⁵⁷ Driffield, M.; Goodall, D. M.; Smith, D. K. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2612.
- ¹⁵⁸ Bond, A. D.; Boese, R.; Desiraju, G. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 615.

Bibliografía

- ¹⁵⁹ Kaneniwa, N.; Otsuka, M.; Hayashi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3447.
- ¹⁶⁰ Enright, G. D.; Terskikh, V. V.; Brouwer, D. H.; Ripmeester, J. A. *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 1406.
- ¹⁶¹ Grzesiak, A. L.; Lang, M.; Kim, K.; Matzger, A. J. *J. Pharm. Sci.* **2003**, *92*, 2260.
- ¹⁶² Arlin, J.-B.; Price, L. S.; Price, S. L.; Florence, A. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7074.
- ¹⁶³ Edwards, W.; Smith, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1116.
- ¹⁶⁴ Hirst, A. R.; Smith, D. K.; Feiters, M. C.; Geurts, H. P. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5901.
- ¹⁶⁵ Nebot, V. J.; Armengol, J.; Smets, J.; Prieto, S. F.; Escuder, B.; Miravet, J. F. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4063.
- ¹⁶⁶ Hirst, A. R.; Coates, I. A.; Boucheteau, T. R.; Miravet, J. F.; Escuder, B.; Castelletto, V.; Hamley, I. W.; Smith, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9113.
- ¹⁶⁷ Thordarson, P. *Binding Constants and Their Measurement*. En *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, John Wiley & Sons, Ltd, **2012**.
- ¹⁶⁸ Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305.
- ¹⁶⁹ *Se utilizó el software disponible en:*
<http://www.chem.unsw.edu.au/research/groups/thordarson/fittingprogram/>.