

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



**AUTOENSAMBLAJE DE MOLÉCULAS ORGÁNICAS :  
MECANISMOS Y CONSTRUCCIÓN DE ESTRUCTURAS  
SUPRAMOLECULARES DE DIMENSIONALIDAD  
MODULADA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Fátima García Melo**

Bajo la dirección del doctor

Luis Sánchez Martín

**Madrid, 2013**



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

**AUTOENSAMBLAJE DE MOLÉCULAS  
ORGÁNICAS. MECANISMOS Y  
CONSTRUCCIÓN DE ESTRUCTURAS  
SUPRAMOLECULARES DE  
DIMENSIONALIDAD MODULADA.**

**TESIS DOCTORAL**

Fátima García Melo

Madrid, 2013



AUTOENSAMBLAJE DE MOLÉCULAS  
ORGÁNICAS. MECANISMOS Y  
CONSTRUCCIÓN DE ESTRUCTURAS  
SUPRAMOLECULARES DE  
DIMENSIONALIDAD MODULADA.

Director:  
Luis Sánchez Martín

Memoria que para optar al grado de  
DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS  
presenta  
Fátima García Melo

Madrid  
Mayo, 2013

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

CERTIFICA:

Que la presente Memoria, titulada: “Autoensamblaje de moléculas orgánicas. Mecanismos y construcción de estructuras supramoleculares de dimensionalidad modulada” 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<sup>a</sup> Fátima García Melo, y autoriza su presentación para ser calificada como tesis doctoral.

Y para que conste, firma el presente certificado en Madrid, a 10 de Junio de 2013.

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

Fdo. Luis Sánchez Martín

*A mis padres*

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 agradecer su ayuda y dedicación así como la confianza puesta en mí.

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. Rafael Viruela y al Dr. Pedro Viruela, de la Universidad de Valencia, por la realización de los cálculos teóricos correspondientes a los diferentes receptores de aniones basados en 1,2,3-triazoles, así como por los de las trisamidas simétricas derivadas de OPE.

Al Prof. Bert Meijer y la Prof. Anja Palmans, de la Universidad Técnica de Eindhoven por los experimentos de “*reglas de mayoría*” presentados en el Capítulo 2, así como por darme la oportunidad de trabajar en su laboratorio durante una estancia breve.

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 generosa ayuda durante la realización de la Tesis.

Al Prof. Francisco Gavilanes, la Prof. Belén Yélamos y Julián Gómez Gutiérrez 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 a temperatura variable.

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 Centro Nacional de Microscopía Electrónica, especialmente Alfonso Rodríguez Muñoz (SEM) y a Ana Soubrié (AFM) y a Juan Luis Baldonado Rodríguez y Adrián Gómez Herrero (TEM) por la realización de las diferentes 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, además de por su disponibilidad y amabilidad.

Al CAI de Espectrometría de Masas de la Facultad de Ciencias Químicas de la UCM por los espectros incluidos en esta Tesis.

Al CAI de Difracción de Rayos X, especialmente a la Dra. María Rosario Torres Salvador y al Dr. Emilio Matesanz Saéz por la elucidación de la estructura cristalina incluida en esta Memoria.

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 ayuda desinteresada y disposición.

A todas las personas del grupo de Nazario que me han ayudado y aconsejado durante todo este periodo. Desde aquellos con los que comencé y me ayudaron en los primeros pasos hasta los que se han incorporado en los últimos tiempos. No creo que sea necesario nombraros uno a uno (sois muchos) y así evito olvidarme de alguien, muchas gracias a todos.

Al Dr. Gustavo Fernández por ayudarme, especialmente en las primeras etapas de esta Tesis, así como por contribuir en los resultados aportados en el Capítulo 1.

A mis compañeras Fátima Aparicio y Julia Buendía por ayudarme en todo lo posible. No habría podido tener mejores compañeras, ha sido un placer trabajar con ellas.

A las personas que me han apoyado durante este tiempo además de demostrarme en todo momento su amistad: Carmen, Laura, Fátima, Macarena, Julia, Jose y Sonia. Muchas gracias.

A los de enfrente por la música alta y las voces que me han servido para relajarme (Alberto, Paula, Alex).

Quiero agradecer a la gente que contribuyó a que mis estancias en Eindhoven fueran tan agradables: Paco, Estefania, Elisa, Louis, Roxanne, Pablo, Isja, Lidia y Lorenzo.

A mis amigos que me han apoyado en todas las etapas de mi vida, especialmente a Carmen. Muchas gracias.

Por supuesto a Javi y a mi familia, mis padres, mis abuelas, mis primos y mis tíos, que siempre han confiado en mí, sin vosotros habría sido mucho más difícil. Sois los mejores.

## Índice

|   |    |
|---|----|
| <b>Introducción</b>   | 1  |
| <b>Capítulo 1</b>   |    |
| <i>Autoensamblaje de moléculas anfifílicas y reconocimiento de aniones</i>                            | 9  |
| <b>1.1 Antecedentes</b>   | 11 |
| <b>1.2 Objetivos</b>  | 23 |
| <b>1.3 Discusión de resultados</b>  | 27 |
| 1.3.1 Anfífilos triangulares no iónicos   | 29 |
| Síntesis de los anfífilos triangulares  | 30 |
| Autoensamblaje en disolución  | 32 |
| Morfología de los agregados. Influencia de la polaridad del disolvente                                | 37 |
| 1.3.2 Anfífilo rectangular  | 43 |
| Síntesis  | 43 |
| Autoensamblaje en disolución  | 43 |
| Morfología de los agregados   | 45 |
| 1.3.3 Autoensamblaje de triazoles. Reconocimiento de aniones  | 48 |
| Anfífilos derivados de aril-1,2,3-triazol   | 49 |
| Síntesis de los anfífilos derivados de aril-1,2,3-triazol   | 49 |
| Autoensamblaje de los aril-1,2,3-triazoles anfifílicos  | 51 |
| Complejación de aniones de los aril 1,2,3-triazoles anfifílicos                                       | 54 |
| Autoensamblaje y topicidad controlada por el huésped en un receptor derivado de bis(triazol)benzamida | 58 |
| Síntesis del receptor derivado de bis(triazol)benzamida   | 58 |
| Autoensamblaje y complejación de especies aniónicas y neutras   | 59 |
| Agregación sobre superficies  | 71 |
| <b>1.4 Parte experimental</b>   | 75 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Capítulo 2</b>  |     |
| <i>Reglas estructurales para la organización quiral de sistemas discóticos derivados de oligofenileneetileno</i> | 95  |
| <b>2.1 Antecedentes</b>  | 97  |
| <b>2.2 Objetivos</b>   | 113 |
| <b>2.3 Discusión de resultados</b>   | 117 |
| 2.3.1 Tricarboxamidas derivadas de OPEs C <sub>3</sub> simétricas  | 119 |
| Síntesis de las OPE-TAs C <sub>3</sub> -simétricas   | 120 |
| Autoensamblaje de las OPE-TAs C <sub>3</sub> -simétricas   | 121 |
| Amplificación de quiralidad en OPE-TAs C <sub>3</sub> -simétricas  | 131 |
| 2.3.2 Tricarboxamidas derivadas de OPE asimétricas   | 133 |
| Síntesis de las OPE-TAs asimétricas  | 134 |
| Autoensamblaje de las OPE-TAs asimétricas  | 135 |
| Amplificación de quiralidad en OPE-TAs asimétricas   | 139 |
| 2.3.3 OPEs quirales con número variable de grupos amida y éter   | 141 |
| Síntesis de los OPEs quirales con número variable de grupos amida y éter   | 141 |
| Autoensamblaje de los OPEs quirales con número variable de grupos amida y éter                                   | 142 |
| 2.3.4 Helicidad en sistemas mixtos   | 144 |
| <b>2.4 Parte experimental</b>  | 151 |
| <b>Conclusiones</b>  | 167 |
| <b>Summary</b>   | 173 |
| <b>Bibliografía</b>  | 185 |

## **INTRODUCCIÓN**



La química supramolecular ha sido definida por J. M. Lehn, premio Nobel de química en 1987, como “una rama de la ciencia altamente interdisciplinar que abarca la química, la física y la biología de especies químicas muy complejas que se mantienen unidas y organizadas gracias a interacciones intermoleculares (no covalentes)”.<sup>1</sup> Esta disciplina de la química empezó a desarrollarse hace 40 años con los trabajos del propio Lehn en los cuales se estudiaba la complejación de cationes metálicos por éteres corona.

Las fuerzas no covalentes implicadas en la formación de estructuras supramoleculares están recogidas en la Tabla 1, junto con las energías liberadas al formarse un enlace covalente carbono-hidrógeno o carbono-carbono. Estos datos muestran que la fortaleza de un enlace covalente es muy superior, en términos energéticos, a las interacciones no covalentes. Por tanto, la obtención de estructuras supramoleculares estables requiere la presencia simultánea de varias interacciones de este tipo.

A diferencia de la síntesis orgánica, que se ocupa de la obtención de una molécula mediante la formación de enlaces covalentes, la química supramolecular es la rama de la química que estudia las interacciones entre las moléculas (supramolecular quiere decir por encima de la molécula). Mientras la química “tradicional” se ocupa de la construcción de moléculas individuales, en el rango de 1-100 Å, la química supramolecular se ocupa de la construcción de ensamblajes moleculares con tamaños mayores, que abarcan el rango de nanómetros a micras. Estos agregados supramoleculares pueden formarse mediante un proceso de autoensamblaje, es decir, el reconocimiento dirigido de un número de componentes mediante el control de interacciones no covalentes.<sup>2</sup> Es conveniente señalar que en este proceso, los componentes preexistentes pueden estar separados o pertenecer a distintas partes de una estructura desordenada y que, dado el carácter dinámico de las interacciones no covalentes, la formación del agregado tiene naturaleza reversible.<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> a) J. M. Lehn, *Science* **1993**, 260, 1762-3; b) A. Hriciga; J. M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1983**, 80, 6426-8; c) J.-P. Behr; J.-M. Lehn; A.-C. Dock; D. Moras, *Nature* **1982**, 295, 526-7.

<sup>2</sup> J. W. Steed; J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, John Wiley and Sons, New York, **2000**.

<sup>3</sup> G. M. Whitesides; B. Grzybowski, *Science* **2002**, 295, 2418-21.

## Introducción

**Tabla 1.** Energías relativas a las diferentes interacciones no covalentes así como las debidas a enlaces covalentes carbono-carbono y carbono-hidrógeno.

| Interacción          | Energía (kJmol <sup>-1</sup> ) | Ilustración |
|----------------------|--------------------------------|-------------|
| C-H                  | 410                            |             |
| C-C                  | 350                            |             |
| C=C                  | 620                            |             |
| Ion-ion (NaCl)       | 40-400                         |             |
| Ion-dipolo (Na-18C6) | 50-200                         |             |
| Enlace de hidrógeno  | 4-120                          |             |
| dipolo-dipolo        | 5-50                           |             |
| Interacciones π-π    | 4-20                           |             |
| Efecto solvofóbico*  | 4-40                           |             |

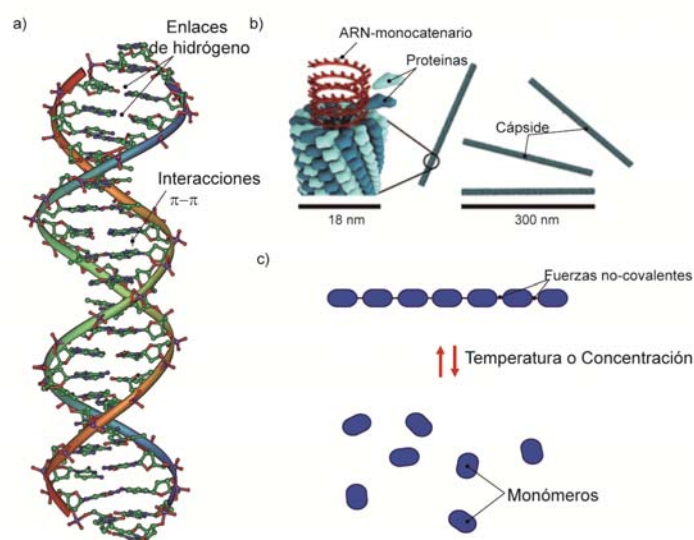
\* H = anfitrión; G = huésped; S = disolvente.

Aunque existe un gran número de ejemplos de sistemas biológicos en los que las interacciones supramoleculares juegan un papel determinante, quizás el paradigma de autoensamblaje en la naturaleza es la doble hélice del ADN.<sup>4</sup> En ella, las dos cadenas de polinucleótidos se mantienen unidas mediante enlaces de hidrógeno entre bases nitrogenadas complementarias para dar lugar a la doble hélice. Además, la interacción por empaquetamiento aromático de las

<sup>4</sup> J. D. Watson; F. H. Crick, *Nature* **1953**, 171, 737-8.

bases púricas y pirimidínicas en el entorno hidrofóbico de la doble hélice refuerza su unión (Figura 1a).

Otro ejemplo de sistema natural en el que las interacciones supramoleculares juegan un papel muy importante es el virus del mosaico del tabaco. Su estructura en forma de varilla se debe al autoensamblaje de las proteínas que recubren el ARN monocatenario con estructura helicoidal como se muestra en la Figura 1b. Estos ejemplos naturales de nanoestructuras bien definidas y con una función específica, han servido a los químicos como inspiración para la construcción de estructuras complejas y capaces de ejercer una función mediante interacciones supramoleculares. Para ello es necesario el control y un mayor conocimiento de los mecanismos que llevan a su formación.



**Figura 1.** (a) Estructura del ADN. (b) Estructura del virus del mosaico del tabaco. (c) Esquema de la formación de un polímero supramolecular.

Un caso muy interesante de estructura supramolecular es el de los polímeros supramoleculares.<sup>5</sup> Por analogía con la definición dada por la IUPAC para un polímero o macromolécula, un polímero supramolecular se define como una entidad de elevada masa molecular relativa, la cual está constituida de unidades repetitivas de baja masa molecular unidas mediante fuerzas no covalentes

<sup>5</sup> a) A. Ciferri, *Supramolecular Polymers, Second Edition*, Taylor & Francis, **2010**; b) F. Aparicio; F. García; L. Sánchez. *Supramolecular Polymers*. En *Encyclopedia of Polymer Science and Technology* (Ed.: M. Peterca), John Wiley & Sons, Inc., **2012**.

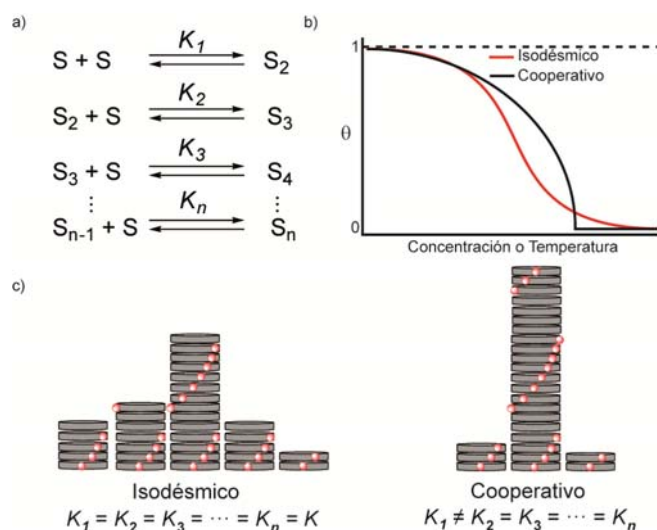
(Figura 1c).<sup>2</sup> Existen varios criterios para clasificar los polímeros supramoleculares (tipos de interacción, forma, etc.). Sin embargo, una forma muy interesante y poco utilizada de clasificar los polímeros supramoleculares atiende a su mecanismo de formación.<sup>6</sup> Si cada unidad repetitiva se adiciona a la cadena polimérica con la misma constante de equilibrio, se trata de una polimerización supramolecular isodésmica. En cambio, si el proceso está inicialmente termodinámicamente desfavorecido hasta que se forma un núcleo que luego crece con una constante de equilibrio mayor, se trata de una polimerización supramolecular cooperativa o de nucleación-elongación. Las diferencias en el mecanismo pueden afectar a las propiedades finales del polímero supramolecular. Un proceso de polimerización supramolecular 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 2). La introducción de quiralidad en las subunidades monoméricas que componen estos polímeros es una herramienta muy útil para estudiar los mecanismos de transferencia de la quiralidad del nivel molecular a todo el polímero supramolecular.<sup>7</sup> 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 determinada en el polímero. 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.<sup>6</sup> En los apartados de discusión de resultados se aplicarán algunos de estos modelos.

---

Revisiones recientes sobre polímeros supramoleculares:

<sup>6</sup> a) L. Brunsveld; B. J. B. Folmer; E. W. Meijer; R. P. Sijbesma, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4071-97; b) T. F. De Greef; M. M. Smulders; M. Wolfs; A. P. Schenning; R. P. Sijbesma; E. W. Meijer, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5687-754; c) Z. Chen; A. Lohr; C. R. Saha-Moller; F. Wurthner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 564-84.

<sup>7</sup> A. R. Palmans; E. W. Meijer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8948-68.



**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 isodésimico 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.

Una característica de las interacciones supramoleculares es su reversibilidad, en comparación con los enlaces covalentes. Esto da lugar a que las estructuras formadas mediante este tipo de interacciones, como los polímeros supramoleculares, sean capaces de agregarse o desagregarse atendiendo a estímulos externos. Normalmente, la formación de un polímero supramolecular está relacionada con parámetros termodinámicos como la concentración, la temperatura o la naturaleza del disolvente (se pueden favorecer las interacciones soluto-disolvente frente a las soluto-soluto). De esta manera, diluyendo, aumentando la temperatura o aumentando la proporción de cierto disolvente es posible forzar la desagregación. Esta característica diferencial de los polímeros supramoleculares frente a los polímeros tradicionales (covalentes), hace que sean especialmente adecuados para aplicaciones que impliquen respuesta a estímulos externos y también hace que su reciclado sea más fácil.<sup>8</sup> A priori, pudiera parecer que, debido a que las interacciones supramoleculares son más débiles que los enlaces covalentes, los polímeros supramoleculares no van a ser lo suficientemente robustos. Un ejemplo en el que se ha encontrado un polímero supramolecular con propiedades mecánicas que se pensaban exclusivas de

<sup>8</sup> B. Rytchinski, *ACS Nano* **2011**, 5, 6791-818.

macromoléculas es el descrito por el grupo del profesor E. W. Meijer.<sup>9</sup> Este material está constituido por un polímero supramolecular formado por unidades de 2-ureido-4-pirimidinona gracias a 4 enlaces de hidrógeno complementarios. Debido a la naturaleza reversible de las interacciones supramoleculares, han aparecido ejemplos de polímeros supramoleculares con propiedades autoreparadoras.<sup>10</sup> Las características de estos materiales hacen que sean de especial interés para su incorporación como materiales biológicos o electrónicos<sup>11</sup>.

---

<sup>9</sup> R. P. Sijbesma; F. H. Beijer; L. Brunsveld; B. J. B. Folmer; J. H. K. K. Hirschberg; R. F. M. Lange; J. K. L. Lowe; E. W. Meijer, *Science* **1997**, *278*, 1601-4.

<sup>10</sup> a) P. Cordier; F. Tournilhac; C. Soulie-Ziakovic; L. Leibler, *Nature* **2008**, *451*, 977-80; b) A. Vidyasagar; K. Handore; K. M. Sureshan, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8021-4; c) P. Mukhopadhyay; N. Fujita; A. Takada; T. Kishida; M. Shirakawa; S. Shinkai, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6338-42.

<sup>11</sup> a) T. Aida; E. W. Meijer; S. I. Stupp, *Science* **2012**, *335*, 813-7; b) Y. Hong; J. W. Lam; B. Z. Tang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5361-88.

## **CAPÍTULO 1**

### ***Autoensamblaje de moléculas anfifílicas y reconocimiento de aniones***



## **ANTECEDENTES**



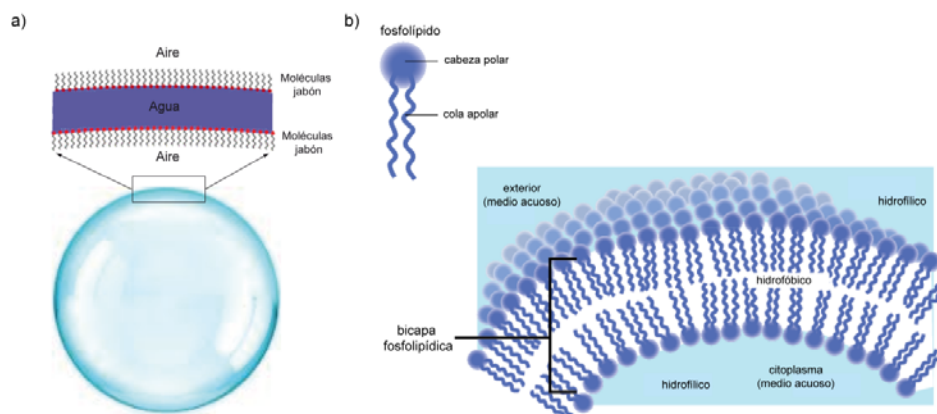
Las moléculas anfífilas tienen dos partes diferenciadas: una hidrofílica y otra hidrofóbica. Algunos surfactantes, biomoléculas como hidratos de carbono, proteínas o los polímeros de bloque son ejemplos de moléculas anfífilas. La presencia en la estructura de estas moléculas anfífilas de grupos funcionales de diferente polaridad hace que se orienten y ordenen en función de la naturaleza del disolvente, interaccionando la parte hidrofílica con disolventes polares y la parte hidrofóbica con los apolares. Un ejemplo típico y muy común de molécula anfífilica cotidiana es el oleato sódico, constituido por una cadena hidrocarbonada y un carboxilato en un extremo como cabeza polar. En contacto con agua y aire, dan lugar a las pompas de jabón. La fina membrana que delimita la pompa de jabón está constituida por una doble capa de moléculas de oleato sódico en la que las cabezas polares del grupo carboxilato están enfrentadas hacia el interior interaccionando con una fina película de moléculas de agua, quedando las cadenas hidrofóbicas en contacto con el aire en el interior y exterior de la burbuja. Esta distribución maximiza la superficie de contacto con el medio hidrofóbico al tener forma esférica. Éste es un ejemplo de obtención de una estructura altamente organizada a partir de moléculas anfífilas. En este caso, las interacciones supramoleculares responsables de la morfología obtenida son las interacciones hidrofóbicas y los enlaces de hidrógeno formados entre el grupo carboxilato y las moléculas de agua.<sup>12</sup>

Otro ejemplo de estructura autoensamblada formada por moléculas anfífilas es la membrana celular, la cual es semipermeable y está formada por una doble capa de fosfolípidos. Los fosfolípidos son moléculas anfífilas ya que tienen una cabeza polar formada por el grupo fosfato y una cola apolar formada por una larga cadena hidrocarbonada. En la bicapa de la membrana los grupos fosfatos quedan expuestos al interior y al exterior celular y las cadenas hidrocarbonadas hacia el interior (Figura 3).<sup>13</sup> La naturaleza aislante de las largas cadenas hidrocarbonadas, hidrofóbicas, permite a la membrana delimitar y mantener aisladas las células.

---

<sup>12</sup> a) W. M. Gelbart; W. Gelbart; A. Ben-Shaul; D. Roux, *Micelles, membranes, microemulsions, and monolayers*, Springer-Verlag, **1994**; b) J. N. Israelachvili, *Intermolecular and Surface Forces: Revised Third Edition*, Elsevier Science, **2011**.

<sup>13</sup> a) E. Gorter; F. Grendel, *J. Exp. Med.* **1925**, *41*, 439-43; b) G. Karp, *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments*, John Wiley & Sons, **2009**.



**Figura 3.** (a) Representación esquemática de la estructura de una pompa de jabón. (b) Estructura de un fosfolípido (arriba) y la bicapa fosfolipídica de la membrana citoplasmática.

La introducción en la estructura de moléculas anfífilas con grupos funcionales adecuados permite conseguir agregados con una morfología definida debido a la presencia de otras interacciones no covalentes. El desarrollo de materiales orgánicos con potencial aplicación en campos tan diversos como transistores, memorias o sensores requiere la organización de dichos materiales.<sup>11,14</sup> Por ello, es necesario el control espacial del material a largo alcance en más de una dimensión. Esto puede conseguirse gracias al autoensamblaje de los bloques de construcción adecuados modulando las variables y los mecanismos que controlan la formación de agregados moleculares.

El enrollamiento de algunos polipéptidos y otras biomoléculas naturales ha inspirado a los químicos para construir estructuras que se asemejen a estructuras secundarias naturales como hélices  $\alpha$  o láminas  $\beta$  capaces de ejercer una función específica.<sup>15</sup> En la bibliografía se pueden encontrar numerosos ejemplos del autoensamblaje de moléculas basadas en cadenas peptídicas que generan estructuras supramoleculares altamente organizadas.<sup>16</sup> La mayoría de las secuencias artificiales peptídicas que dan lugar a láminas  $\beta$  alternan

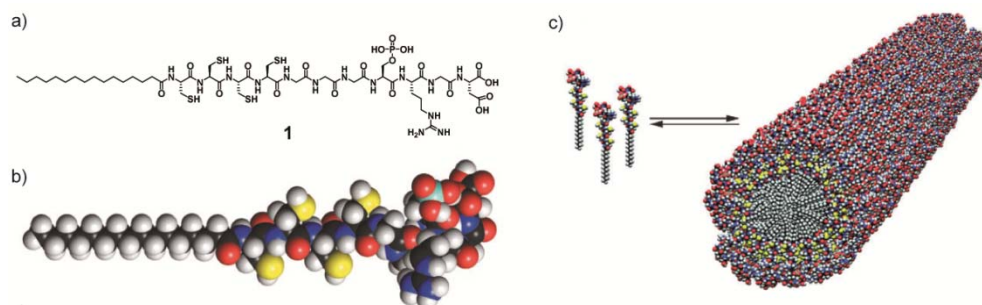
<sup>14</sup> P. M. Beaujuge; J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20009-29.

<sup>15</sup> a) V. Percec; A. E. Dulcey; V. S. Balagurusamy; Y. Miura; J. Smidrkal; M. Peterca; S. Nummelin; U. Edlund; S. D. Hudson; P. A. Heiney; H. Duan; S. N. Magonov; S. A. Vinogradov, *Nature* **2004**, *430*, 764-8; b) Y. B. Lim; K. S. Moon; M. Lee, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1601-5; c) H. Cui; T. Muraoka; A. G. Cheetham; S. I. Stupp, *Nano Lett.* **2009**, *9*, 945-51; d) X. Zhao; F. Pan; H. Xu; M. Yaseen; H. Shan; C. A. E. Hauser; S. Zhang; J. R. Lu, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3480-98.

<sup>16</sup> Y. B. Lim; K. S. Moon; M. Lee, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 925-34.

aminoácidos cargados con aminoácidos hidrofóbicos. La combinación de interacciones iónicas y solvofóbicas entre aminoácidos con distinta carga es la fuerza motriz para la formación de la estructura de lámina  $\beta$ .

Los anfifilos peptídicos (PAs) son moléculas constituidas por cadenas peptídicas unidas covalentemente a una cola hidrofóbica. Dependiendo de la secuencia peptídica es posible obtener distintas estructuras. Por ejemplo, si la secuencia da lugar a una lámina  $\beta$ , el PA resultante autoensambla en agua formando micelas cilíndricas debido a su forma cónica (Figura 4). Este es el caso del compuesto **1**, en el que las cadenas alquílicas se disponen hacia el centro de la micela dejando los segmentos peptídicos expuestos hacia el medio acuoso generando largas fibras.<sup>17</sup> La presencia de grupos tiol, permite la creación de puentes disulfuro entre las distintas fibras, dando lugar a un material muy robusto capaz de mineralizarse con hidroxapatita.

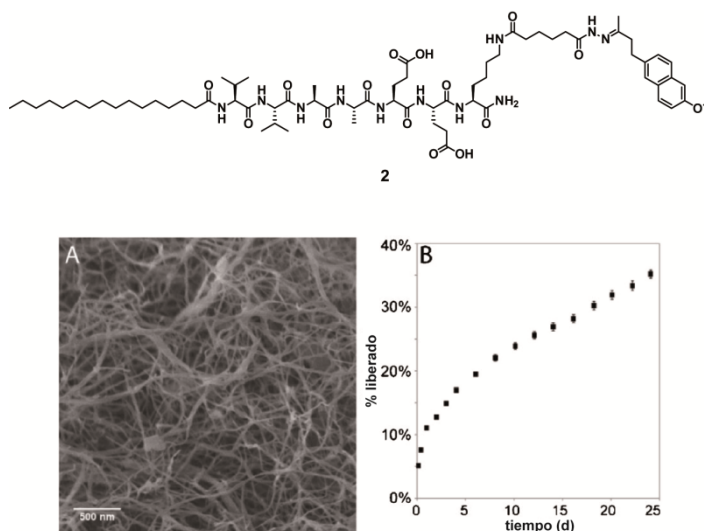


**Figura 4.** (a,b) Estructura del PA **1**. (c) Representación esquemática de la formación de la micela cilíndrica por autoensamblaje de **1**.

En un ejemplo reciente, el grupo de investigación de S. I. Stupp ha usado un hidrogel formado por un PA para la liberación de pequeñas moléculas.<sup>18</sup> El PA **2**, que presenta en su estructura una unidad del fármaco nabumetona, unido por un enlace hidrazona lábil, autoensambla en fibras uniformes de gran longitud (Figura 5).

<sup>17</sup> J. D. Hartgerink; E. Beniash; S. I. Stupp, *Science* **2001**, *294*, 1684-8.

<sup>18</sup> J. B. Matson; S. I. Stupp, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7962-4.

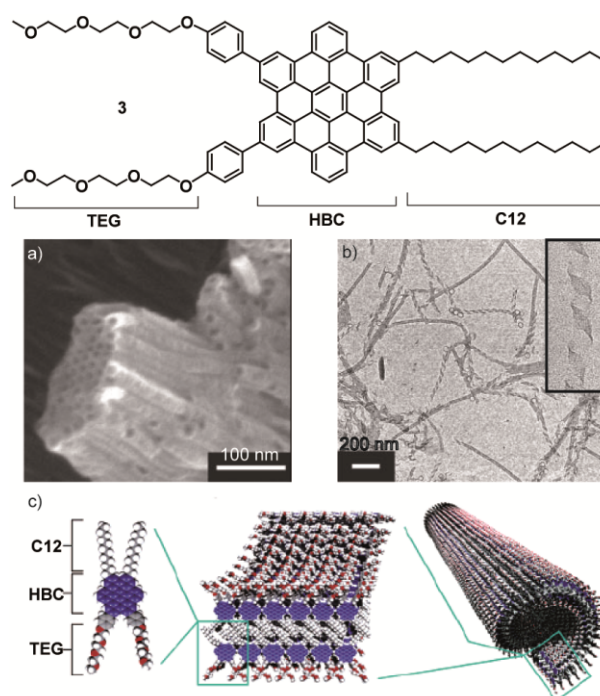


**Figura 5.** (a) Estructura del PA **2**, imagen de SEM de las fibras formadas por **2**. (b) Liberación de nabumetona con el tiempo.

Otro ejemplo muy relevante de organización supramolecular de moléculas anfífilicas es el descrito para los hexa-*peri*-benzocoronenos (HBCs). Éstos presentan una gran tendencia a apilarse por medio de interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre su estructura aromática extendidas (Figura 6). El grupo del profesor Müllen ha descrito que la presencia en la periferia de la unidad de HBC de largas cadenas alquílicas da lugar a cristales líquidos discóticos, que presentan alta movilidad de carga a través de la columna formada por las subunidades aromáticas.<sup>19</sup> Posteriormente, en el grupo del profesor Aida se han sintetizado HBCs anfífilicos y se ha descrito su autoensamblaje en disolventes polares. El HBC **3** posee dos cadenas alquílicas largas en un lado y dos cadenas derivadas de trietilenglicol (TEG) en el otro. El autoensamblaje de estas moléculas en disolventes polares da lugar a nanotubos de 14 y 20 nm de diámetro interno y externo, respectivamente, y varios micrometros de longitud. Estos nanotubos se forman por enrollamiento helicoidal de una bicapa constituida por dos columnas de HBCs ensambladas por interacciones  $\pi$ - $\pi$ , en las que las cadenas parafínicas laterales están orientadas hacia el interior de la cinta, mientras que

<sup>19</sup> a) M. D. Watson; A. Fechtenkötter; K. Müllen, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1267-300; b) A. M. v. d. Craats; J. M. Warman; A. Fechtenkötter; J. D. Brand; M. A. Harbison; K. Müllen, *Adv. Mater.* **1999**, *11*, 1469-72; c) A. M. van de Craats; N. Stutzmann; O. Bunk; M. M. Nielsen; M. Watson; K. Müllen; H. D. Chanzy; H. Siringhaus; R. H. Friend, *Adv. Mater.* **2003**, *15*, 495-9.

las cadenas hidrofílicas de TEG están hacia el interior y el exterior de la superficie del nanotubo (Figura 6).<sup>20</sup> Una vez controlado el autoensamblaje de estas moléculas se han hecho modificaciones en las cadenas hidrofílicas para conseguir que los HBCs exhiban distintas propiedades.<sup>21</sup> Una de ellas es la introducción de una unidad de [60]fullereno en una de las dos cadenas de TEG, obteniéndose así nanotubos que combinan las propiedades dadoras de electrones de las unidades de HBCs con el carácter aceptor de electrones del C<sub>60</sub>. El material resultante se ha utilizado en la fabricación de un transistor de efecto campo presentando un carácter ambipolar.<sup>22</sup>



**Figura 6.** Estructura del HBC **3** (arriba). Imágenes SEM (a) y TEM (b) de los nanotubos formados a partir de **3**. La imagen expandida en (b) muestra el carácter helicoidal de estos nanotubos. (c) Representación esquemática del proceso de autoasociación del compuesto **3** para formar nanotubos helicoidales.

<sup>20</sup> a) J. P. Hill; W. Jin; A. Kosaka; T. Fukushima; H. Ichihara; T. Shimomura; K. Ito; T. Hashizume; N. Ishii; T. Aida, *Science* **2004**, *304*, 1481-3; b) W. Jin; T. Fukushima; A. Kosaka; M. Niki; N. Ishii; T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8284-5.

<sup>21</sup> a) Y. Yamamoto; T. Fukushima; Y. Suna; N. Ishii; A. Saeki; S. Seki; S. Tagawa; M. Taniguchi; T. Kawai; T. Aida, *Science* **2006**, *314*, 1761-4; b) W. Zhang; W. Jin; T. Fukushima; A. Saeki; S. Seki; T. Aida, *Science* **2011**, *334*, 340-3.

<sup>22</sup> Y. Yamamoto; G. Zhang; W. Jin; T. Fukushima; N. Ishii; A. Saeki; S. Seki; S. Tagawa; T. Minari; K. Tsukagoshi; T. Aida, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, *106*, 21051-6.

Una estrategia muy interesante para obtener estructuras supramoleculares altamente organizadas en agua es el uso de moléculas con segmentos aromáticos rígidos en forma de varilla decoradas con cadenas hidrofílicas flexibles descritas por el profesor M. Lee.<sup>23</sup> Éstas son capaces de autoensamblar en disolución acuosa gracias a las interacciones hidrofílicas de las cadenas periféricas con el medio acuoso y las interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre los segmentos aromáticos. La morfología de la estructura supramolecular puede ser modificada variando la forma de los segmentos rígidos, así como el volumen relativo de la fracción de segmento flexible. De esta manera se han obtenido nanofibras,<sup>24</sup> toroides,<sup>25</sup> láminas bidimensionales,<sup>26</sup> vesículas<sup>27</sup> y micelas.<sup>28</sup> La molécula anfifílica **4**, descrita por Lee y colaboradores, está constituida por un esqueleto aromático de oligofenileno rígido en forma de mancuerna, decorado con cadenas de poliéter. En disolución acuosa, esta molécula autoensambla dando lugar a una cápsula porosa cuyos nanoporos se cierran de manera reversible al calentar (Figura 7). Este comportamiento se ha aprovechado para encapsular un oligómero de ADN con unidades de rodamina B como etiqueta fluorescente. Los agregados vesiculares porosos encapsulan este ADN que no puede salir al exterior tras su calefacción. Las vesículas con el ADN modificado se inoculan en células de mamífero y, tras la disminución de la temperatura, se libera la carga fluorescente.<sup>29</sup>

---

<sup>23</sup> a) J. H. Ryu; D. J. Hong; M. Lee, *Chem. Commun.* **2008**, 1043-54; b) H.-J. Kim; T. Kim; M. Lee, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 72-82.

<sup>24</sup> a) D. J. Hong; E. Lee; M. Lee, *Chem. Commun.* **2007**, 1801-3; b) K. S. Moon; H. J. Kim; E. Lee; M. Lee, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6807-10; c) J. K. Kim; E. Lee; M. Lee, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7195-8.

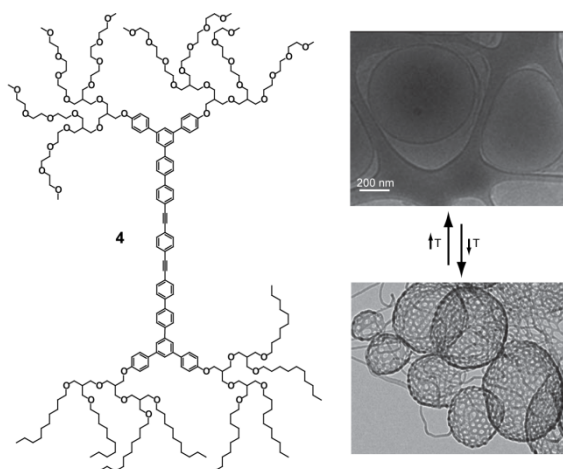
<sup>25</sup> a) E. Lee; Y.-H. Jeong; J.-K. Kim; M. Lee, *Macromolecules* **2007**, *40*, 8355-60; b) E. Lee; J. K. Kim; M. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18242-3.

<sup>26</sup> J. K. Kim; E. Lee; Y. H. Jeong; J. K. Lee; W. C. Zin; M. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6082-3.

<sup>27</sup> a) E. P. Holowka; V. Z. Sun; D. T. Kamei; T. J. Deming, *Nat. Mater.* **2007**, *6*, 52-7; b) Y. S. Yoo; J. H. Choi; J. H. Song; N. K. Oh; W. C. Zin; S. Park; T. Chang; M. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6294-300; c) J. K. Kim; E. Lee; M. C. Kim; E. Sim; M. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17768-70.

<sup>28</sup> M. J. Mayoral; C. Rest; J. Schellheimer; V. Stepanenko; G. Fernández, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15607-11.

<sup>29</sup> J. K. Kim; E. Lee; Y. B. Lim; M. Lee, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4662-6.



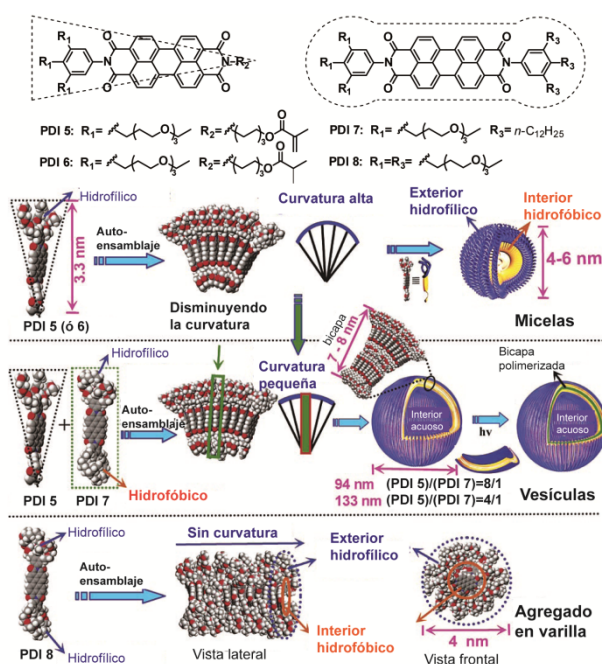
**Figura 7.** Estructura química e imágenes TEM de las vesículas formadas a partir de la molécula anfifílica **4**. La variación de temperatura permite conseguir un proceso de cierre y apertura de los poros observados en la superficie de dichas vesículas.

Las perilendiimidias (PDIs) han sido muy utilizadas como bloques de construcción para la obtención de arquitecturas supramoleculares en disolventes apolares por medio de enlaces de hidrógeno, interacciones  $\pi$ - $\pi$  e incluso interacciones metal-ion.<sup>30</sup> Sin embargo, el estudio de la agregación de PDIs en medios acuosos es relativamente reciente. El grupo del profesor Würthner ha diseñado PDIs de forma triangular (**5** y **6**) y rectangular (**7** y **8**), sustituidas con un número variable de cadenas alquílicas y de oligoéteres.<sup>31</sup> Las PDIs **5** y **6**, de forma triangular, dan lugar a micelas esféricas con un diámetro de 4-6 nm en THF-agua (2% v/v). La agregación de estas moléculas está dirigida por las fuertes interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre los núcleos de PDI y las interacciones hidrofílicas entre las cadenas de oligoéter y el disolvente, dando lugar a estructuras micelares fluorescentes. En cambio, la PDI **8**, con forma rectangular, autoensambla en agregados en forma de varilla con un diámetro de 4 nm y decenas de nanómetros de longitud por medio de interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre los esqueletos de PDI. La diferencia en los agregados formados por estas PDIs se justifica por la curvatura adquirida por éstas al apilar gracias a las interacciones  $\pi$ - $\pi$ . En el caso de las PDIs con forma triangular esta curvatura es grande y da lugar a micelas esféricas, mientras que en el caso de **8** no existe ningún tipo de

<sup>30</sup> F. Würthner, *Chem. Commun.* **2004**, 1564-79.

<sup>31</sup> X. Zhang; Z. Chen; F. Würthner, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4886-7.

curvatura y se forman micelas cilíndricas. Los autores se plantearon qué pasaría si se mezclara la PDI triangular **5** con la PDI rectangular **7** en diferentes proporciones. Sorprendentemente, para las mezclas de **5/7** con proporciones desde 8:1 a 4:1 se obtuvieron vesículas con diámetros medios de 94 nm. Al ir aumentando la proporción relativa de la PDI **7** se observaron vesículas de diámetros mayores. Este hecho se justificó considerando que la PDI **7** tiene un mayor volumen de fragmento hidrofóbico y así la disposición de las unidades de PDI consecutivas adquirirían menor curvatura (Figura 8).

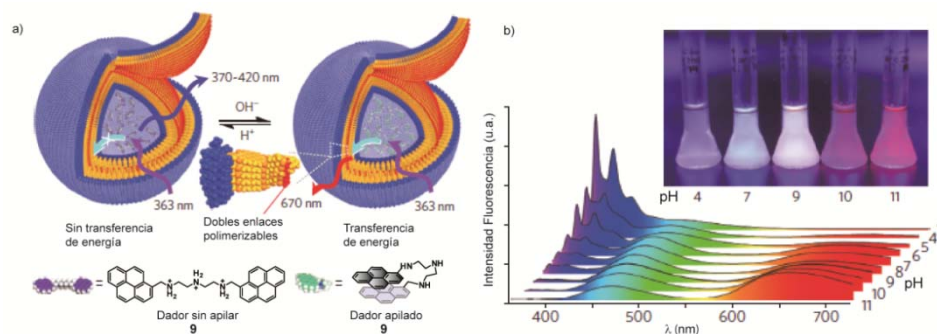


**Figura 8.** Estructura química de las PDIs **5-8** y representación esquemática de su autoensamblaje.

Más recientemente, la formación de estas vesículas a partir de las PDIs **5** y **6** se ha llevado a cabo con el fin de encapsular unidades de 1,7-bis(1-metilpirenil)-1,4,7-triazaheptano (**9**).<sup>32</sup> Estas vesículas, cargadas con unidades dadoras y fluorescentes derivadas de pireno, se estabilizan sometiénolas a una fotopolimerización *in situ*. Las unidades de pireno, unidas por el puente triazaheptano, se protonan a pH ácido. Así, a pH ácido la emisión se debe al monómero de pireno (370-420 nm). En cambio, a pH básico, se produce una transferencia de energía entre la subunidad dadora de bispireno a las unidades

<sup>32</sup> X. Zhang; S. Rehm; M. M. Safont-Sempere; F. Wurthner, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 623-9.

aceptoras de PDI en la superficie de la vesícula (670 nm). De esta manera, estos nanocontenedores son capaces de variar el color de su emisión de fluorescencia en función del pH abarcando todo el espectro visible, desde el azul al rojo (Figura 9).



**Figura 9.** (a) Esquema de formación de los nanocontenedores derivados de PDI. (b) Espectro de fluorescencia de los nanocontenedores en disolución acuosa a pH 3.0-11.0 y fotografía de los nanocontenedores a distintos pHs bajo una lámpara UV (366 nm).

Los polifenilenedinilenos son una clase de polímeros  $\pi$ -conjugados semiconductores muy utilizados para preparar dispositivos optoelectrónicos.<sup>33</sup> En la bibliografía hay descrita una gran variedad de oligofenilenedinilenos (OPEs) que pueden actuar como cables moleculares.<sup>34</sup> Para un correcto funcionamiento de estos oligómeros en un dispositivo electrónico es necesaria la existencia de estructuras ordenadas en la escala nanométrica.<sup>35</sup> De esta manera, se han introducido esqueletos  $\pi$ -conjugados de OPE como bloques de construcción para la obtención de estructuras supramoleculares susceptibles de funcionar en dispositivos electrónicos.<sup>36</sup> Ajayaghosh y col. han descrito el OPE **10** con grupos alcohol en los extremos y cadenas alquílicas laterales.<sup>37</sup> Este compuesto, por medio de interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre las unidades de OPE y enlaces

<sup>33</sup> a) U. H. F. Bunz, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1605-44; b) R. R. Nambiar; G. L. Brizius; D. M. Collard, *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 1234-8; c) U. H. F. Bunz, *Macromol. Rapid Commun.* **2009**, *30*, 772-805.

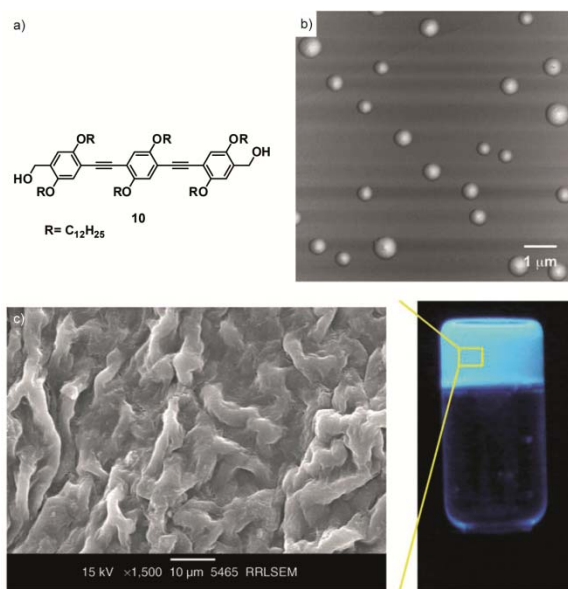
<sup>34</sup> a) R. L. Carroll; C. B. Gorman, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4378-400; b) J. Chen; M. A. Reed; A. M. Rawlett; J. M. Tour, *Science* **1999**, *286*, 1550-2.

<sup>35</sup> F. J. M. Hoeben; P. Jonkheijm; E. W. Meijer; A. P. H. J. Schenning, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1491-546.

<sup>36</sup> a) K. Sakajiri; T. Sugisaki; K. Moriya, *Chem. Commun.* **2008**, 3447-9; b) A. Ajayaghosh; R. Varghese; S. Mahesh; V. K. Praveen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7729-32.

<sup>37</sup> A. Ajayaghosh; R. Varghese; V. K. Praveen; S. Mahesh, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3261-4.

de hidrógeno entre los grupos alcohol, autoensambla en decano como disolvente dando lugar a la formación de vesículas que evolucionan aumentando su tamaño al aumentar la concentración, hasta el punto de que es posible la formación de un gel con una elevada emisión fluorescente azul, como se aprecia en la Figura 10.



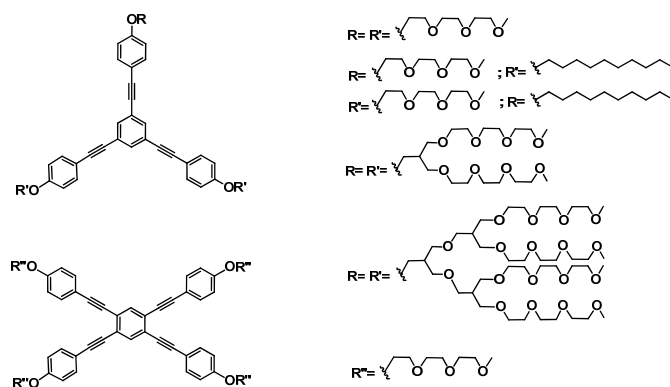
**Figura 10.** (a) Estructura química del OPE **10**. (b) Imagen de AFM de las vesículas (decano, 10<sup>-5</sup> M). (c) Imagen SEM del gel (decano, 3.4 · 10<sup>-3</sup> M) y fotografía del gel formado por **10** (decano, 5 · 10<sup>-3</sup> M) bajo iluminación (365 nm).

## **OBJETIVOS**



El objetivo general y más ambicioso de la presente Tesis Doctoral consiste en investigar detalladamente los procesos de autoasociación supramolecular de moléculas orgánicas relativamente sencillas. Dicho proceso de autoensamblaje, que da lugar a polímeros supramoleculares altamente organizados, se investigará tanto en disolución como sobre superficies. El estudio en disolución permitirá determinar parámetros termodinámicos muy importantes para definir el proceso de agregación. Por otro lado, los estudios sobre superficies confirmarán el enorme efecto que factores externos (disolvente, concentración, temperatura, estructura química) ejercen en la morfología de dichas estructuras supramoleculares.

En el primer Capítulo de esta Memoria se plantea como objetivo la síntesis de distintos tipos de moléculas anfílicas no iónicas relativamente sencillas y el posterior estudio de su capacidad para formar estructuras supramoleculares con una morfología bien definida. Más concretamente, en el Capítulo 1 se plantea la síntesis de moléculas anfílicas capaces de autoensamblar por medio de interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre su fragmento aromático central  $\pi$ -conjugado, estudiándose los diferentes factores que afectan a su capacidad para formar estructuras supramoleculares organizadas y los cambios en la morfología de los agregados formados por estas moléculas anfílicas no iónicas (Figura 11).

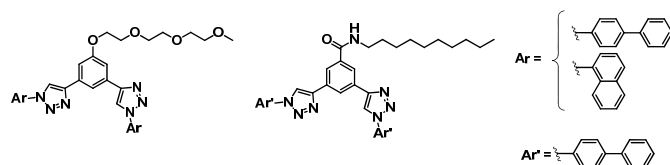


**Figura 11.** Estructura de los anfífilos no iónicos derivados de OPE propuestos en el Capítulo 1.

Uno de los factores que se pretende estudiar en profundidad en este Capítulo es la influencia de la relación hidrofilia/hidrofobia presente en las moléculas capaces de autoensamblar. Para ello, se pretenden sintetizar moléculas discóticas anfílicas no iónicas derivadas de oligofenileneitileno (OPE) con cadenas periféricas de distinta naturaleza (Figura 11). La simetría del segmento

aromático en derivados de OPE es otro factor que estudiará para variar la morfología de los agregados formados. Así, se plantea la síntesis de moléculas con un fragmento central de tipo OPE con geometría triangular o rectangular (Esquema 1). También se evaluará la importancia de las interacciones disolvente-soluto frente a las soluto-soluto en estos sistemas, utilizando distintos disolventes para la obtención de agregados supramoleculares.

Otra parte importante de este primer Capítulo consistirá en el estudio de la influencia de la complejación de aniones en el autoensamblaje de moléculas muy sencillas. Para ello, es necesario el diseño de moléculas que, además de autoensamblar, posean grupos funcionales capaces de complejar aniones por medio de enlaces C-H débilmente polarizados como es el caso de los derivados de 1,2,3-triazoles mostrados en la Figura 12. En este apartado también se cuantificará la fortaleza de la complejación por parte de estas moléculas con especies aniónicas.



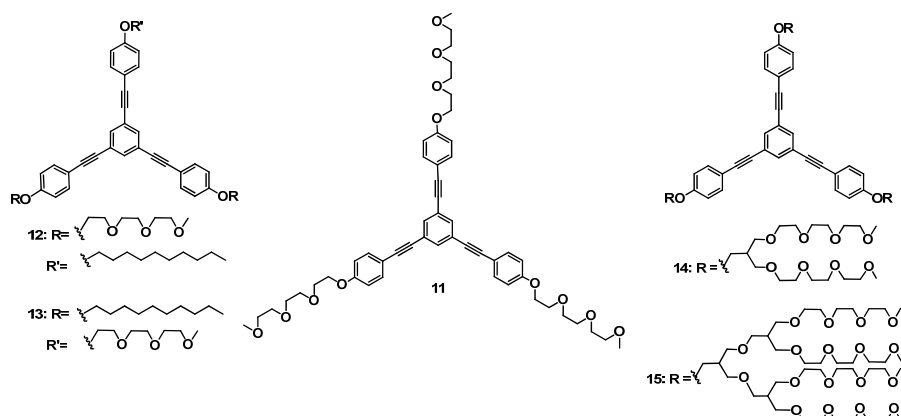
**Figura 12.** Estructura de los receptores derivados de 1,2,3-triazol propuestos en el Capítulo 1.

## **DISCUSIÓN DE RESULTADOS**



### 1.3.1 Anfífilos triangulares no iónicos

Como se ha descrito en los antecedentes, las unidades de OPE presentan unas propiedades adecuadas para su incorporación como fase activa en dispositivos optoelectrónicos. Por otro lado, su estructura  $\pi$ -conjugada hace de este tipo de compuestos orgánicos unos candidatos muy importantes para el estudio de su agregación organizada por medio de interacciones de tipo  $\pi$ - $\pi$ . Por estas razones, se ha elegido esta unidad como bloque de construcción de muchas de las moléculas descritas en la presente Memoria. Uno de los objetivos de la presente Tesis Doctoral es la obtención de estructuras organizadas por autoensamblaje de moléculas anfífilicas. En especial, se ha elegido la unidad de 1,3,5-tris(2-feniletinil)benceno como bloque de construcción de moléculas anfífilicas, dotándolas de una estructura triangular plana (discótica). En este capítulo se describen tres familias de moléculas anfífilicas derivadas de este esqueleto aromático y los estudios llevados a cabo para investigar su autoensamblaje (Figura 13).



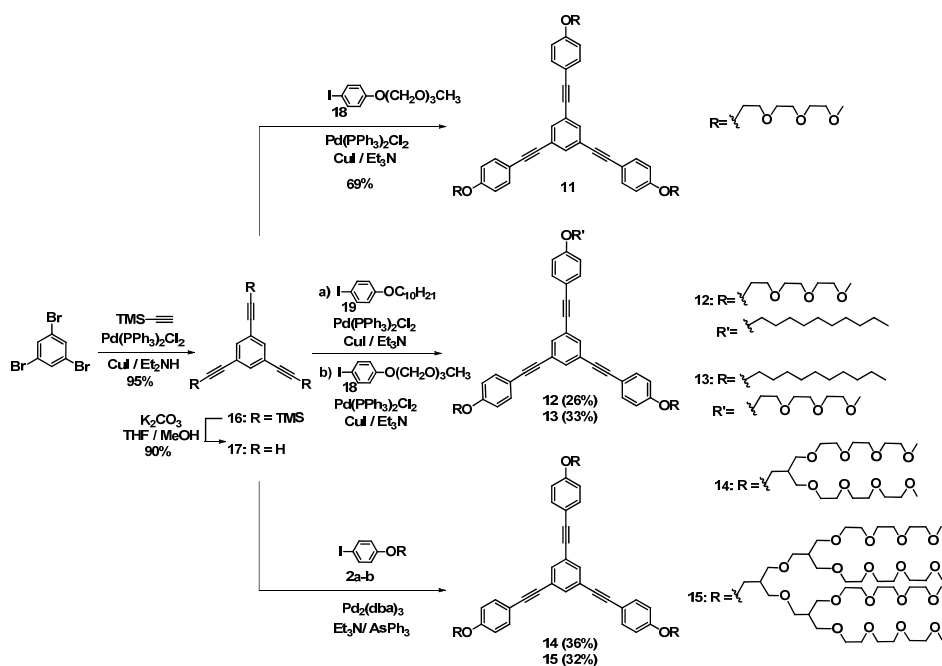
**Figura 13.** Estructura química de los OPEs triangulares anfífilicos presentados en la Memoria.

La molécula anfífilica **11**, constituida por el esqueleto de 1,3,5-tris(2-feniletinil)benceno, como fragmento hidrofóbico y tres cadenas periféricas de trietilenglicol (TEG), como fragmentos hidrofílicos, puede considerarse el punto de partida de los resultados experimentales que se recogen en la presente Memoria. En las moléculas **12** y **13** se varía la proporción hidrofilia/hidrofobia variando el número de cadenas de oligoéter periféricas sustituyéndolas por cadenas alquílicas, con el objetivo de estudiar cómo afecta esta variación en su capacidad de autoensamblaje. Por último, se han aumentado el número de

cadena de oligoéter hidrofílica en las moléculas **14** y **15** con el fin de conseguir su solubilidad en agua obteniéndose, así, estructuras organizadas en este disolvente. En los siguientes apartados de este Capítulo se describe la síntesis y el autoensamblaje organizado de esta familia de moléculas anfífilas no iónicas.

### Síntesis de los anfífilos triangulares

La síntesis del compuesto **11** se ha llevado a cabo en tan sólo 4 pasos sintéticos a partir de los reactivos comerciales 4-yodofenol y 1,3,5-tribromobenceno. En primer lugar se sintetizó el núcleo aromático central de 1,3,5-trietinilbenceno (**17**) utilizando un procedimiento previamente descrito que implica un triple acoplamiento cruzado C-C catalizado por Pd de tipo Sonogashira (Esquema 1).<sup>38</sup>



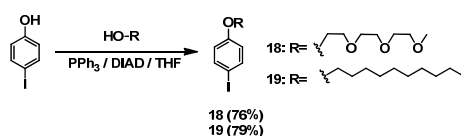
**Esquema 1.** Síntesis de los OPEs anfífilos **11-15** presentados en la Memoria.

La síntesis del compuesto **18**<sup>38b</sup> se ha llevado a cabo a partir de 4-yodofenol por reacción de Mitsunobu con trietilenglicolmonometiléter en presencia de

<sup>38</sup> a) W. Uhl; H. R. Bock; F. Breher; M. Claesener; S. Haddadpour; B. Jasper; A. Hepp, *Organometallics* **2007**, *26*, 2363-9. b) A. D'Aléo; A. Picot; P. L. Baldeck; C. Andraud; O. Maury, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 10269-79.

trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (Esquema 2). Finalmente, un triple acoplamiento C-C de tipo Sonogashira catalizado por paladio (0)/yoduro de cobre (I) permite la obtención del anfifilo triangular **11** (Esquema 1).

El 1-(deciloxi)-4-yodobenceno **19**,<sup>39</sup> se sintetizó mediante una reacción de Mitsunobu entre 4-yodofenol y 1-decanol, siguiendo un procedimiento análogo al usado para la síntesis del compuesto **18**<sup>38b</sup> (Esquema 2). La síntesis de los anfifilos triangulares asimétricos **12** y **13**, con diferente relación hidrofobia/hidrofilia, han sido obtenidos siguiendo un protocolo de acoplamiento cruzado en una sola etapa de tipo Sonogashira según el Esquema 1.<sup>40</sup> En primer lugar, se hace reaccionar el fragmento aromático central **17** con los equivalentes necesarios de **19** en presencia de trietilamina, yoduro de cobre y Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> como catalizador. La reacción se monitoriza por cromatografía en capa fina hasta que los compuestos de partida **17** y **19** se consumen. A continuación, se añade un exceso de **18**<sup>38b</sup> a la mezcla de reacción para obtener los compuestos **12** y **13** (Esquema 1).



**Esquema 2.** Síntesis de los compuestos **18** y **19**.

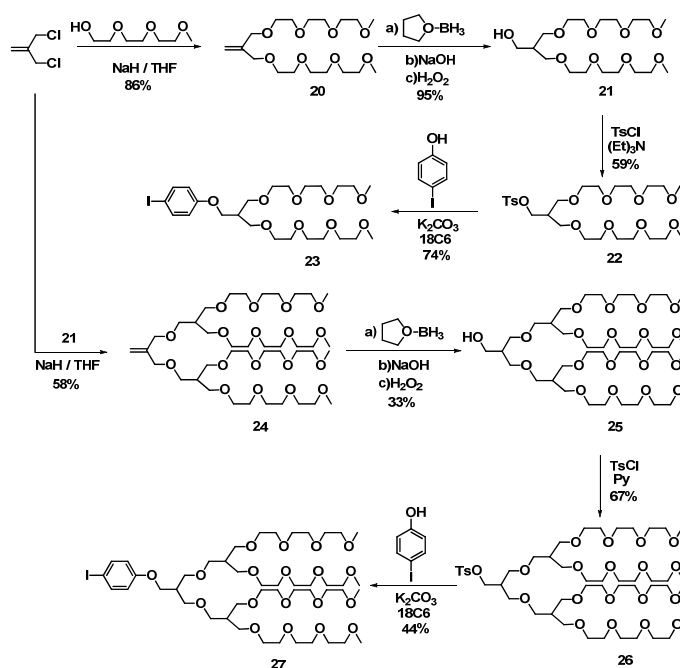
Para la síntesis de los compuestos **14** y **15**, dotados de cadenas dendríticas de oligoéter, se obtuvieron, en primer lugar, estos fragmentos periféricos como se muestra en el Esquema 3. La síntesis del alcohol **21** se llevó a cabo según un procedimiento anteriormente descrito.<sup>41</sup> A partir del reactivo comercial 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno y por una doble sustitución nucleófila con trietilenglicolmonometil éter en presencia de hidruro sódico como base, se obtuvo el compuesto **20**. Una hidroboración, seguida de oxidación con agua oxigenada del doble enlace presente en **20** condujo al alcohol **21**, el cual se transforma en el derivado tosilado **22**. Gracias a otra sustitución nucleófila con 4-yodofenol se obtuvo el fragmento aromático con dos cadenas derivadas de trietilenglicol **23**. El fragmento aromático dotado de cuatro cadenas de

<sup>39</sup> S. J. Lee; C. R. Park; J. Y. Chang, *Langmuir* **2004**, *20*, 9513-9.

<sup>40</sup> *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, A. de Meijere, F. Diederich, Wiley-VCH Verlag GmbH, **2008**.

<sup>41</sup> M. Jayaraman; J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12996-7.

trietilenglicol se sintetizó por un procedimiento de síntesis convergente, análogo al previamente descrito<sup>41</sup> (Esquema 3). Los compuestos anfílicos dendriméricos **14** y **15**, se sintetizaron por un triple acoplamiento C-C catalizado por paladio de tipo Sonogashira, con Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> y trifenilarsina (Esquema 1). Este catalizador presenta una mayor actividad en los acoplamientos de tipo Sonogashira.<sup>42</sup>



Esquema 3. Síntesis de los compuestos dendriméricos **20-26**.

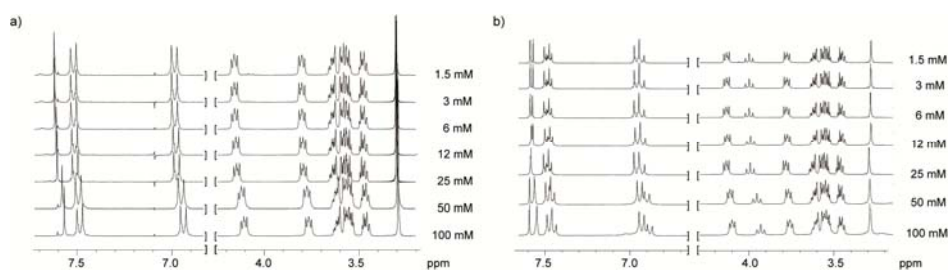
La estructura química de todos aquellos compuestos no descritos previamente en la bibliografía ha sido confirmada mediante las técnicas espectroscópicas habituales (la caracterización completa está recogida en la parte experimental).

### Autoensamblaje en disolución

La primera evidencia experimental del autoensamblaje de las moléculas anfílicas **11-13** en disolución se obtuvo mediante <sup>1</sup>H RMN. Utilizando un disolvente polar como CD<sub>3</sub>CN cuya polaridad contribuye a aumentar la componente solvofóbica de las interacciones π-π entre las subunidades

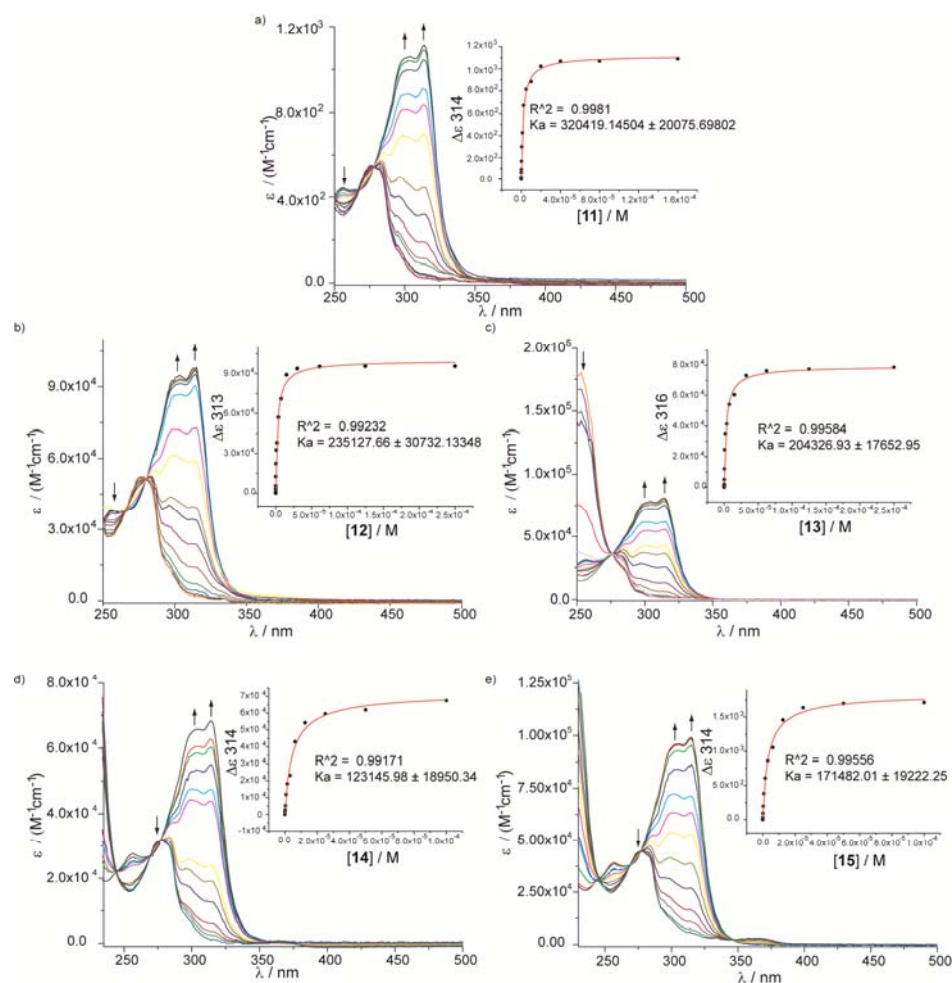
<sup>42</sup> a) C. Amatore; A. Jutand; F. Khalil; M. A. M'Barki; L. Mottier, *Organometallics* **1993**, *12*, 3168-78; b) R. W. Wagner; T. E. Johnson; F. Li; J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5266-73; c) C. Amatore; A. Jutand, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178-180, Part 1*, 511-28.

discóticas aromáticas de OPE. Así, se llevaron a cabo espectros de  $^1\text{H}$  RMN a concentración variable (Figura 14). Al aumentar la concentración, se observa cómo las señales correspondientes a la región aromática se desplazan a campos más altos. Este hecho es característico de la existencia de interacciones  $\pi$ - $\pi$ . Al disminuir la concentración se favorece la disgregación de los agregados disminuyendo, por tanto, la relación de moléculas autoensambladas. El apantallamiento de todas las señales correspondientes a la región aromática de **11**, **12**, **14** y **15** al disminuir la temperatura es también indicativo de la capacidad de estas moléculas para agregar en estas condiciones. Sin embargo, el no poder alcanzar los valores de dilución requeridos para que el sistema se encuentre totalmente disociado, debido al límite de detección de la técnica, ha impedido hacer un cálculo preciso de la constante de asociación ( $K$ ) en estas condiciones.



**Figura 14.** Espectros parciales  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298 K) a concentración variable de **11** (a) y **12** (b).

Con el fin de cuantificar la constante de asociación, se llevaron a cabo experimentos a concentración variable de UV-vis. En estos experimentos, se observa que la desaparición de una banda centrada a  $\sim 260$  nm coincide con la aparición de otras dos desplazadas hacia la región del visible (298 y 314 nm) a medida que aumenta la concentración de los anfifilos **11-15** (Figura 15). Este comportamiento justifica el apilamiento de las unidades aromáticas triangulares para formar agregados de mayor tamaño.



**Figura 15.** Espectros UV-vis de los compuestos **11-15** (a-e) en MeCN a concentración variable y los ajustes al modelo isodésmico según la Ecuación 3. Las flechas indican la variación de  $\epsilon$  al aumentar la concentración.

Para el cálculo de las constantes de asociación se llevó a cabo un ajuste no lineal utilizando el modelo isodésmico,<sup>43</sup> es decir, aquel que considera que todos los procesos de autoasociación tienen un mismo valor de constante de equilibrio ( $K$ ), que viene descrito por la Ecuación 1. Esta ecuación relaciona la variación de la fracción molar de agregado ( $\alpha_{ag}$ ) frente a la concentración ( $c$ ) en función de la constante de asociación ( $K$ ). Para aplicar este modelo, es necesario relacionar  $\alpha_{ag}$  con una magnitud observable, en este caso el coeficiente de

<sup>43</sup> Z. Chen; A. Lohr; C. R. Saha-Moller; F. Würthner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 564-84.

extinción molar  $\varepsilon$  (Ecuación 2). Sustituyendo el valor de  $\alpha_{ag}$  en la Ecuación 1 queda la Ecuación 3. El ajuste de la variación de  $\varepsilon$  a 314 nm frente a la concentración utilizando la Ecuación 3, permite obtener los valores de  $K$  para los compuestos **11-15** (Tabla 2).

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

$$\alpha_{ag} = \frac{\varepsilon(c) - \varepsilon_m}{\varepsilon_{ag} - \varepsilon_m} \quad \text{Ecuación 2}$$

$$\varepsilon(c) = \frac{2Kc + 1 - \sqrt{4Kc + 1}}{2K^2c^2} (\varepsilon_m - \varepsilon_{ag}) + \varepsilon_{ag} \quad \text{Ecuación 3}$$

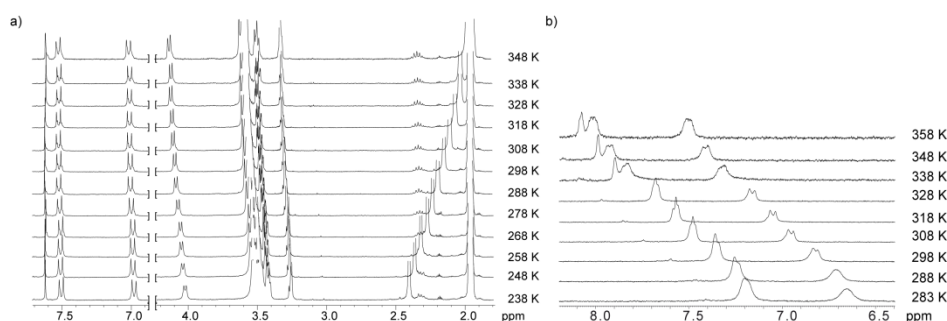
**Tabla 2.** Constantes de asociación determinadas para las moléculas anfifílicas **11-15**, en acetonitrilo a partir de experimentos UV-vis a concentración variable usando la Ecuación 3.

| Compuesto    | 11                | 12                | 13                | 14                | 15                |
|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| $K / M^{-1}$ | $3.2 \times 10^5$ | $2.3 \times 10^5$ | $2.0 \times 10^5$ | $1.2 \times 10^5$ | $1.7 \times 10^5$ |

Los valores de  $K$  recogidos en la Tabla 2 muestran una ligera disminución de dicha constante a medida que disminuye el número de cadenas hidrofílicas (compuestos **11-13**). Esto puede ser atribuido a que el efecto solvofóbico induce el plegamiento de las cadenas alquílicas minimizándose así el contacto con el disolvente polar e impidiendo en parte las interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre las subunidades aromáticas. El hecho de que las constantes de asociación para las moléculas anfifílicas **11-15** sean del mismo orden, pone de manifiesto que la fuerza motriz para la formación de agregados son las interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre los segmentos aromáticos de OPE. Este esqueleto aromático permanece invariable en las tres familias de moléculas, teniendo las cadenas periféricas un impacto menor en la constante de asociación. En cambio, al introducir cadenas dendriméricas hidrofílicas (compuestos **14** y **15**) se produce una disminución del valor de  $K$  en MeCN (Tabla 2). Este hecho es atribuido a una mejor solvatación de estas moléculas gracias al mayor volumen de los segmentos

hidrofílicos periféricos que favorecen las interacciones soluto-disolvente (solvatación) frente a las soluto-soluto (autoensamblaje).<sup>44</sup>

La presencia en las moléculas **14** y **15** de cadenas dendriméricas derivadas de TEG, hace posible su disolución en agua. La anchura de todas las señales de los espectros de <sup>1</sup>H RMN en agua deuterada demuestran que, en este disolvente, los OPEs **14** y **15** tienen mucha más tendencia a agregar que en CD<sub>3</sub>CN. Además, experimentos de <sup>1</sup>H RMN a distintas temperaturas muestran un desapantallamiento más pronunciado en D<sub>2</sub>O que en CD<sub>3</sub>CN lo que refuerza esta hipótesis. A modo de ejemplo se muestran los espectros de <sup>1</sup>H RMN a distintas temperaturas del compuesto **14** (Figura 16).

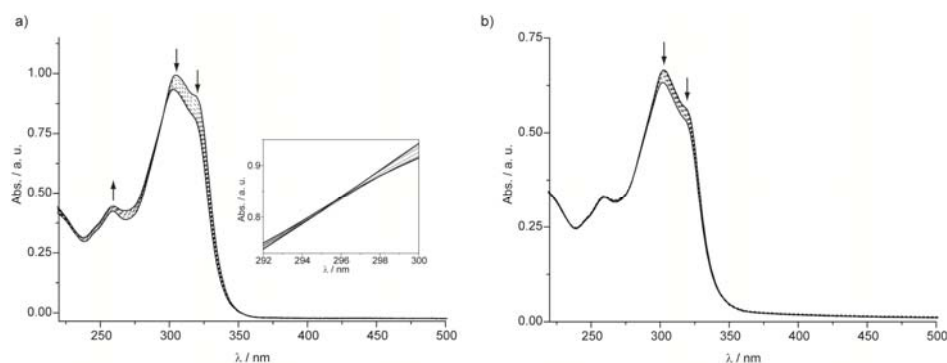


**Figura 16.** Espectros parciales <sup>1</sup>H RMN (300 MHz) de **14** a temperatura variable 2mM en CD<sub>3</sub>CN (a) y 1mM en D<sub>2</sub>O (b).

Intentos para determinar el valor de  $K$  en agua demostraron el valor tan elevado de este parámetro en estas condiciones, ya que en experimentos UV-vis a concentración variable fue necesario diluir hasta  $10^{-7}$  M para visualizar la aparición de la banda centrada a  $\sim 260$  nm (indicativa de la especie monomérica o agregados de menor tamaño). Desafortunadamente, al no poder alcanzar menores concentraciones debido al límite de detección de la técnica no se pudo determinar el valor de  $K$ . Sin embargo, el proceso de autoensamblaje de las moléculas **14** y **15** se estudió con más detalle utilizando experimentos UV-vis a temperatura variable (VT-UV-Vis). Así, al calentar muestras diluidas de los anfífilos **14** y **15** se observa una disminución de intensidad de la banda a 305 y 319 nm junto con el aumento de intensidad de la banda centrada a 259 nm (Figura 17). La aparición de dos puntos isobésticos a 281 y 296 nm es indicativo de la presencia de distintas especies en el medio. Un mayor aumento

<sup>44</sup> a) C. A. Hunter, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5310-24; b) C. A. Hunter; J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525-34.

de la temperatura rompe los enlaces de hidrógeno de las moléculas de agua con las cadenas hidrofílicas alcanzándose la temperatura crítica más baja de transición (LCST).<sup>45</sup> A partir de dicha temperatura y dada la presencia de agregados de gran tamaño se produce un fuerte efecto de dispersión de la luz incidente que impide el cálculo de  $K$ .



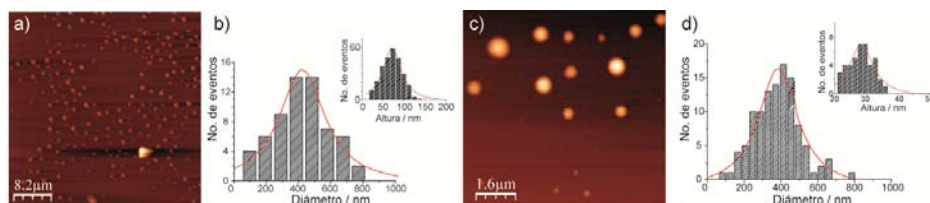
**Figura 17.** Espectros de UV-vis en agua a temperatura variable de **14** (a) y **15** (b). Las flechas indican los cambios producidos al aumentar la temperatura. El detalle muestra el punto isosbético a 296 nm.

### ***Morfología de los agregados. Influencia de la polaridad del disolvente***

Una vez comprobada la capacidad de estas moléculas para autoensamblar en disolución, se evaluó si los agregados formados mediante autoensamblaje tenían una morfología definida. Los agregados formados por **11** en disoluciones muy diluidas ( $10^{-6}$  M) de acetonitrilo/agua (1/1) se visualizaron por microscopía de fuerza atómica (AFM) observándose la formación de agregados esféricos, con un diámetro promedio de  $(422 \pm 7)$  nm. Este valor fue calculado a partir de los histogramas de distribución de tamaño de partícula restando el parámetro de ensanchamiento de la punta (distribución lorenciana,  $R^2 = 0.97$ ).<sup>46</sup> Resultados similares se obtuvieron en muestras preparadas a partir de disoluciones en acetonitrilo con un diámetro promedio de  $(384 \pm 6)$  nm (Figura 18).

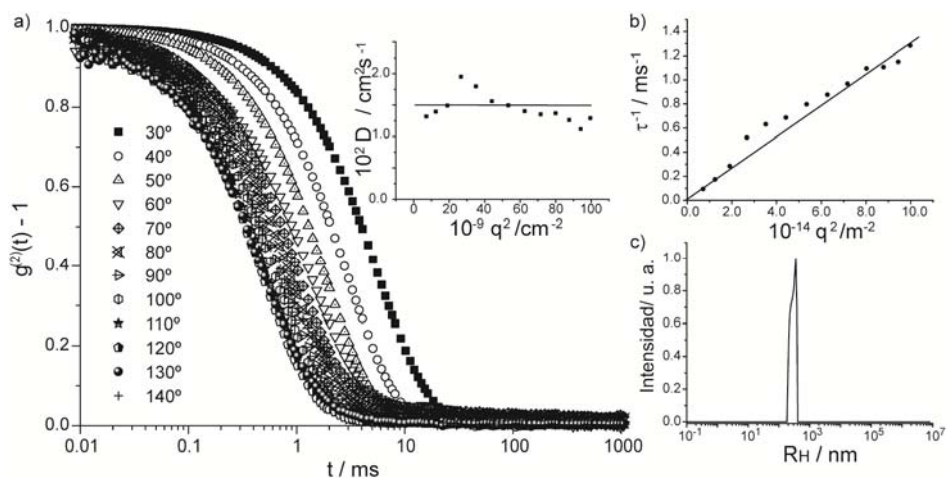
<sup>45</sup> a) G. D. Smith; D. Bedrov, *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 3095-7; b) S. V. Aathimanikandan; E. N. Savariar; S. Thayumanavan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14922-9; c) Z. Jia; H. Chen; X. Zhu; D. Yan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8144-5; d) T. Hirose; K. Matsuda, *Chem. Commun.* **2009**, 5832-4.

<sup>46</sup> a) H. J. Butt; R. Guckenberger; J. P. Rabe, *Ultramicroscopy* **1992**, *46*, 375-93; b) P. Samorí; V. Francke; T. Mangel; K. Müllen; J. P. Rabe, *Opt.* **1998**, *9*, 390-3.  
El radio de la punta (Veeco, MPP-11100-10) se ha considerado de 12.5 nm. Los parámetros de ensanchamiento de la punta han sido de  $(51 \pm 2)$  y  $(46 \pm 1)$  nm para acetonitrilo/agua y acetonitrilo, respectivamente.



**Figura 18.** Imágenes de AFM (mica, 298 K) a partir de disoluciones  $10^{-6}$  M de **11** en  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  (a) y en MeCN (c) y sus correspondientes distribuciones de tamaño y de altura (b y d).

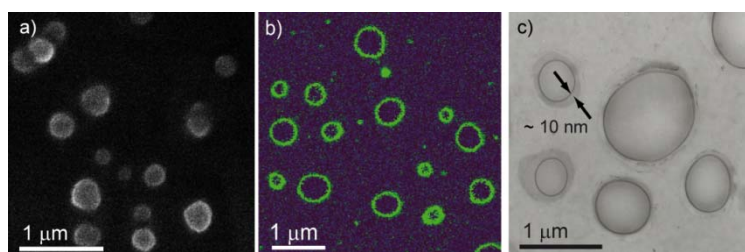
El estudio de la autoasociación de **11** se completó mediante experimentos de dispersión dinámica de luz (DLS). Esta técnica permite determinar el tamaño de las partículas presentes en disolución y su morfología. La correlación lineal entre la inversa del tiempo y el cuadrado del vector de dispersión ( $q$ ) obedece la ley de Stokes-Einstein y permite el cálculo del coeficiente de difusión ( $D$ ).<sup>47</sup> Así, para una disolución  $\sim 10^{-4}$  M del compuesto **11** en una mezcla acetonitrilo/agua (1/1) se obtuvieron distribuciones estrechas de agregados con un  $D$  de  $1.32 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ , correspondiente a un radio hidrodinámico ( $R_H$ ) calculado de  $\sim 340$  nm. Además, la representación del coeficiente de difusión en función del ángulo resulta en una recta de pendiente cero, confirmando la formación de objetos esféricos (Figura 19).



**Figura 19.** Funciones de autocorrelación de **11** en MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ , 1:1,  $10^{-4}$  M. El detalle muestra la dependencia angular de  $D$  (a), correlación lineal entre el tiempo vs. cuadrado del vector de dispersión (b) y distribución normalizada de  $R_H$  (c).

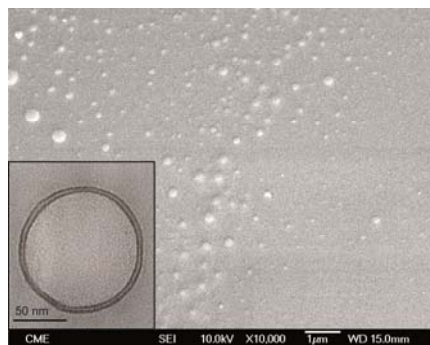
<sup>47</sup> B. J. Berne; R. Pecora, *Dynamic Light Scattering: With Applications to Chemistry, Biology, and Physics*, Dover, 1976.

Los datos extraídos de AFM y DLS demuestran que los agregados formados por el compuesto **11** en disolventes polares son esféricos. Con el fin de diferenciar entre micelas esféricas o vesículas huecas, se registraron imágenes de los agregados utilizando microscopía de transmisión electrónica (TEM). En las imágenes TEM se aprecia el contraste entre el borde de los agregados esféricos y su interior, confirmando la naturaleza hueca de estos agregados. Otra evidencia adicional de la naturaleza hueca de estos agregados esféricos se obtuvo mediante imágenes de microscopía de fluorescencia confocal (Figura 20). Estos datos demuestran que **11** en disolventes polares forma agregados vesiculares huecos, cuya membrana estaría formada por los ensamblajes organizados de esta molécula anfifílica.



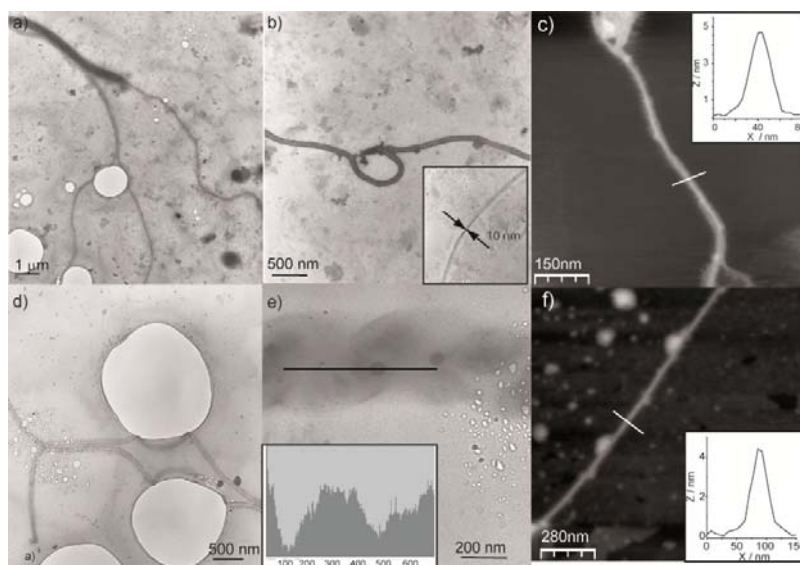
**Figura 20.** Imágenes de los agregados formados por **11** en H<sub>2</sub>O/MeCN (1/1) 10<sup>-4</sup> M de SEM (a), microscopía de fluorescencia (b) y TEM (teñida con acetato de uranilo) (c).

La sustitución de una de las cadenas hidrofílicas por una cadena hidrofóbica con diez átomos de carbono en el compuesto **12** con respecto al compuesto **11**, hace que también se formen agregados esféricos de ~200 nm de diámetro y de naturaleza hueca, como muestran las imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) y TEM (Figura 21). El espesor de membrana determinado a partir de las imágenes de TEM es de aproximadamente 8 nm. Estas dimensiones pueden justificarse considerando la interacción de van der Waals de las cadenas de decilo entre dos moléculas de **12**, con las cadenas hidrofílicas apuntando hacia el interior y el exterior de la membrana. Esta disposición garantiza el máximo contacto de las cadenas polares con el disolvente, quedando las cadenas apolares hacia el interior de la membrana. Desafortunadamente, al aumentar el número de cadenas de decilo (compuesto **13**), no fue posible la visualización de ningún agregado con una morfología definida.



**Figura 21.** Imagen SEM y en el detalle imagen TEM (teñida con acetato de uranilo) a partir de una disolución  $\sim 10^{-4}$  M de **12** en MeCN.

Al aumentar el número de cadenas derivadas de etilenglicol en los compuestos **14** y **15** la morfología de los agregados cambia drásticamente. En este caso, la congestión estérica ejercida por los sustituyentes dendriméricos polares impide la formación de vesículas observándose estructuras fibrilares de varias micras de longitud resultantes de las interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre las unidades aromáticas de los compuestos **14** y **15** (Figura 22).



**Figura 22.** Imágenes TEM ( $10^{-4}$  M, teñidas con acetato de uranilo) de **14** (a,b) y **15** (d,e) y de AFM (mica,  $10^{-6}$  M) de **14** (c) y **15** (f) en agua.

El compuesto **14** autoensambla dando lugar a fibras con una anchura promedio de  $\sim 70$  nm, las cuales pueden agruparse para formar filamentos más anchos,

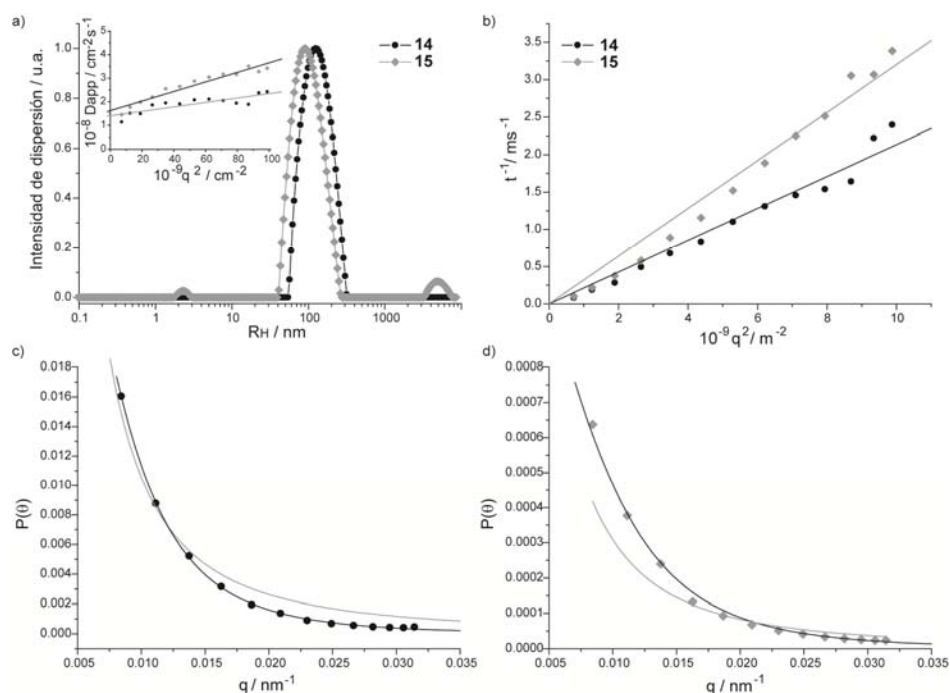
como consecuencia de la interconexión de las fibras unimoleculares a través de las cadenas dendríticas periféricas hidrofílicas. Estas fibras tienen una altura promedio de 4.5 nm como indica la imagen de AFM. Resultados similares se obtuvieron para el compuesto **15**, observándose también fibras y cintas más anchas. Pero una micrografía realizada a mayores aumentos de las cintas de mayor anchura, muestra una estructura retorcida en forma de cuerda resultante del apilamiento rotado de las moléculas anfífilicas, que recuerda a las formadas por otros oligómeros  $\pi$ -conjugados con sustituyentes quirales (Figura 22e).<sup>48</sup>

Las dimensiones y la morfología de los agregados formados por las moléculas anfífilicas **14** y **15** en agua ( $10^{-4}$  M) fueron estudiadas mediante DLS y dispersión estática de luz (SLS). Los análisis CONTIN de las funciones de correlación obtenidas por DLS muestran una contribución mayoritaria centrada a valores de  $R_H$  en torno a 130 y 90 nm para **14** y **15**, respectivamente. Al representar la inversa del tiempo respecto el cuadrado del vector de dispersión, se determina  $D$  para las estructuras supramoleculares formadas en estas condiciones, obteniéndose valores de  $1.870 \times 10^{-8}$  y  $2.801 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$  para **14** y **15**, respectivamente (Figura 23b). Mediante las medidas de dispersión estática de luz (SLS), se obtiene el llamado factor de forma ( $P(\theta)$ ) que puede dar información acerca de la forma de las partículas responsables de la dispersión y, por tanto, de la morfología de los agregados formados.<sup>49</sup> Al considerar la dependencia angular de  $D$ , se han ajustado estos valores a la ecuación correspondiente a un modelo de ovillo estadístico (Ecuación 4), en la que  $R_g$  es el radio de giro y  $l$  la longitud del ovillo. Como se aprecia en las Figuras 21c y 21d, este modelo falla para ajustar estos valores. En cambio, cuando se ajustan según un modelo de varilla rígida (Ecuación 5) se obtuvieron coeficientes de correlación ( $R^2$ ) de 0.999 y 0.992 para **14** y **15**, respectivamente (Figuras 23c y 23d). Además, la Ecuación 5 permite calcular el valor de la longitud de los agregados en 907 y 718 nm para **14** y **15**, respectivamente. Estos datos están de acuerdo con los agregados observados en las imágenes TEM.

---

<sup>48</sup> A. Ajayaghosh; R. Varghese; S. J. George; C. Vijayakumar, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1141-4.

<sup>49</sup> M. Yuasa; K. Oyaizu; A. Yamaguchi; M. Kuwakado, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11128-9.



**Figura 23.** a) Distribución de  $R_H$  de los agregados de **14** y **15**. El detalle muestra la dependencia angular de  $D$  b) Representación de la inversa del tiempo vs.  $q^2$  Datos de intensidad de SLS superpuestos con las curvas teóricas para el modelo de ovillo estadístico (gris claro) y varilla (gris oscuro) para **14** (c) y **15** (d). Todas las medidas han sido llevadas a cabo en disoluciones acuosas  $10^{-4}$  M.

$$P(\theta) = 2[e^{-x} - 1 + x]/x^2 \quad , \quad x = (q \cdot R_g)^2 \quad \text{Ecuación 4}$$

$$P(\theta) = P_0 / \left\{ 1 + x^2 \left[ 1/9 + (7/2025)x^2 \right] \right\} \quad , \quad x = q \cdot l/2 \quad \text{Ecuación 5}$$

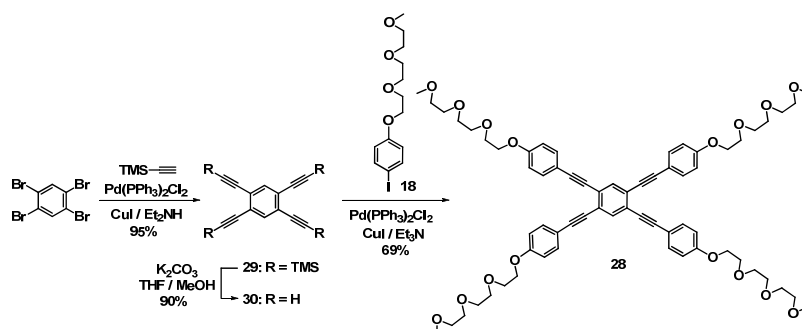
Estos resultados demuestran que, para los compuestos **11**, **12**, **14** y **15**, es posible la transferencia de los agregados formados mediante interacciones supramoleculares en disolución, a una superficie. Además, modificaciones estructurales en la periferia de los compuestos no producen un cambio significativo en los valores de la constante de asociación pero sí en la morfología de los agregados.

### 1.3.2 Anfífilo rectangular

Una vez estudiado el autoensamblaje de los anfífilos triangulares derivados de OPE y decorados con distintos tipos de cadenas en su periferia **11-15**, se diseñó el anfífilo rectangular **28** (Esquema 4). En esta molécula se ha variado la geometría del segmento aromático central de OPE, con respecto a la molécula **11**, con el objetivo de estudiar su capacidad para formar estructuras supramoleculares de diferente morfología en función de parámetros externos como la concentración o el disolvente.

#### Síntesis

La síntesis de la molécula objetivo **28** se llevó a cabo siguiendo un proceso sintético en cuatro etapas como se muestra en el Esquema 4. Para la obtención del fragmento aromático central **29** se partió de 1,2,4,5-tetrabromobenceno y trimetilsililacetileno mediante una reacción de acoplamiento C-C de tipo Sonogashira catalizado por Pd. La desprotección del grupo trimetilsililo de **29** con carbonato potásico permitió obtener **30**.<sup>50</sup> Finalmente, un cuádruple acoplamiento de tipo Sonogashira entre los compuestos **18**<sup>38b</sup> y **30**, condujo al compuesto **28** (Esquema 4).



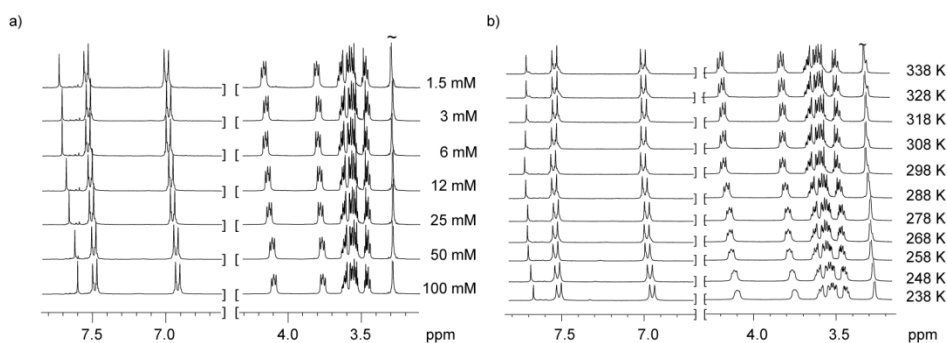
Esquema 4. Síntesis del anfífilo rectangular **28**.

#### Autoensamblaje en disolución

De igual manera que en el caso de los OPEs triangulares **11-15**, se llevaron a cabo experimentos de <sup>1</sup>H RMN usando CD<sub>3</sub>CN como disolvente para evaluar la capacidad de **28** para autoensamblar en este disolvente. El apantallamiento de las señales correspondientes a los protones aromáticos al aumentar la

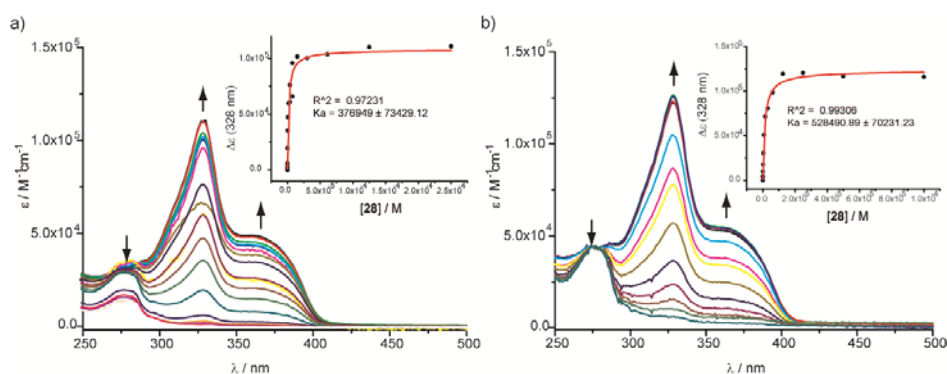
<sup>50</sup> S. Leininger; P. J. Stang; S. Huang, *Organometallics* **1998**, *17*, 3981-7.

concentración y al disminuir la temperatura es indicativo de la existencia de agregados por medio de interacciones  $\pi$ - $\pi$  (Figura 24).



**Figura 24.** a) Espectro parcial  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298 K) de **28** a concentración variable. b) Espectro parcial  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 4mM) de **28** a temperatura variable.

Para cuantificar la fortaleza de los agregados formados por **28**, se llevaron a cabo experimentos de UV-vis a concentración variable (Figura 25). Al aumentar la concentración se observa la disminución de la banda centrada a 280 nm, junto con la aparición de dos bandas anchas que se desplazan hacia la zona del visible hasta  $\sim 400$  nm. La primera banda se asigna a las especies libres o agregados de pequeño tamaño de **28**, mientras que las dos bandas menos energéticas corresponden a agregados supramoleculares de mayor tamaño formados mediante interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre las subunidades aromáticas de **28**. Ajustando la variación del coeficiente de extinción molar a 328 nm al modelo isodésmico según la Ecuación 3, se obtienen los valores indicados en la Tabla 3 para la constante de asociación. Como se puede observar, la constante de asociación aumenta para el anfífilo rectangular **28** con respecto al congénere triangular **11** en MeCN. Este hecho puede ser atribuido a que el OPE rectangular **28** tiene una mayor superficie aromática lo que aumenta las interacciones  $\pi$ - $\pi$  respecto al OPE triangular **11**. Al aumentar la polaridad del disolvente (MeCN frente a una mezcla MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (1/1)) aumenta el valor de  $K$  debido a que aumenta la componente solvofóbica de las interacciones  $\pi$ - $\pi$ .<sup>44b</sup>



**Figura 25.** Espectros UV-vis de **28** en MeCN (a) y MeCN/H<sub>2</sub>O (b) a concentración variable y los ajustes al modelo isodésmico según la Ecuación 3.

**Tabla 3.** Constantes de asociación determinadas para **11** y **28** a partir de experimentos UV-vis a concentración variable usando la Ecuación 3.

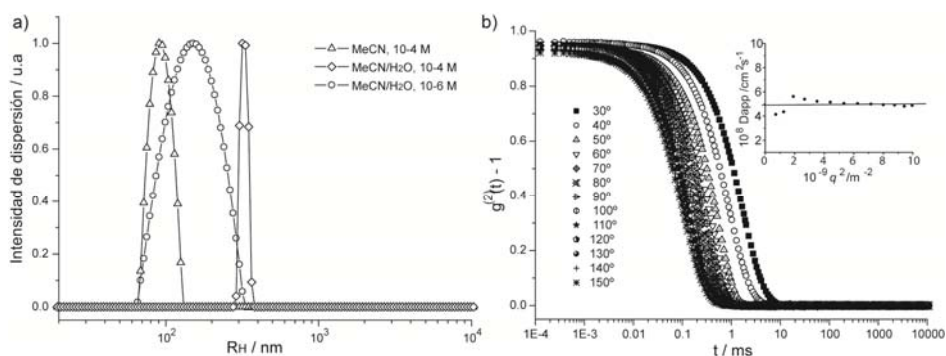
| Compuesto    | 11 (MeCN)         | 28 (MeCN)         | 28 (MeCN/H <sub>2</sub> O) |
|--------------|-------------------|-------------------|----------------------------|
| $K / M^{-1}$ | $3.2 \times 10^5$ | $3.8 \times 10^5$ | $5.2 \times 10^5$          |

### Morfología de los agregados

Los estudios de autoensamblaje de **28** en disolución fueron completados con medidas de DLS que muestran distribuciones estrechas de agregados con  $R_H$  calculados de  $\sim 100$  y  $200$  nm para disoluciones  $10^{-4}$  M de **28** en MeCN y mezclas MeCN/H<sub>2</sub>O (1/1), respectivamente (Figura 26a). El análisis CONTIN de las funciones de autocorrelación para el caso de la disolución de **28**  $10^{-4}$  M en MeCN/H<sub>2</sub>O (1/1) dio lugar a un  $D_{app}$  independiente del ángulo, hecho que puede ser indicativo de la formación de objetos esféricos (Figura 26b). Cuando se lleva a cabo el estudio de DLS para una disolución más diluida ( $10^{-6}$  M) de **28** en MeCN/H<sub>2</sub>O (1/1), se obtiene una distribución ancha de agregados centrada a un valor de  $R_H$  de  $150$  nm, un valor mayor que el obtenido en condiciones de mayor concentración (Figura 26a). Esta distribución ancha puede implicar la coexistencia de especies de distinta morfología.

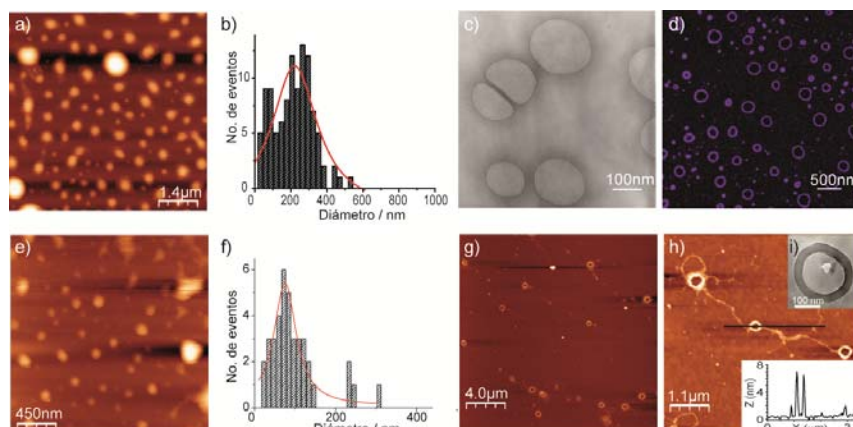
La forma y tamaño de estos agregados se ha examinado mediante AFM en distintas condiciones (Figura 27). Las imágenes de AFM sobre mica, utilizando disoluciones de concentración  $10^{-4}$  M, muestran objetos esféricos aplanados de diámetros promedio ( $80 \pm 10$ ) nm y altura de ( $12 \pm 2$ ) nm en MeCN y ( $220 \pm 13$ ) nm y altura de ( $25 \pm 1$ ) nm en mezclas MeCN/H<sub>2</sub>O (1/1), respectivamente. Estos

tamaños de agregados son del mismo orden que los obtenidos mediante los experimentos de DLS. La naturaleza hueca de estas vesículas se comprobó mediante microscopía de fluorescencia. Mediante esta técnica se observaron objetos circulares huecos en mezclas MeCN/H<sub>2</sub>O 10<sup>-4</sup> M del anfifilo **28**, con un diámetro promedio de ~200 nm, coincidentes con los observados mediante AFM. Además las imágenes de TEM, registradas en estas condiciones, confirman la naturaleza vesicular de los agregados formados por **28**.



**Figura 26.** a) Distribución de  $R_H$  de agregados de **28** en distintos disolventes. b) Funciones de autocorrelación para una disolución 10<sup>-4</sup> M en agua/MeCN (1/1). El detalle muestra la dependencia angular del coeficiente de difusión aparente.

Con el objetivo de aclarar a qué es debido el aumento de tamaño de los agregados al disminuir la concentración, observado en los estudios de DLS en mezclas MeCN/H<sub>2</sub>O de 10<sup>-4</sup> M a 10<sup>-6</sup> M, se registraron imágenes de AFM en condiciones diluidas (Figuras 27g y 27h). Sorprendentemente, se visualizaron objetos toroidales con diámetros promedio externo e interno de ~250 y 150 nm, respectivamente, y 7 nm de altura. Además, muchos de estos toroides están conectados por agregados fibrilares de 2 nm de altura. El hecho de que existan distintas morfologías de agregados podría justificar que la distribución de  $R_H$  obtenida mediante DLS sea ancha. Estos agregados toroidales también han sido observados mediante TEM (Figura 27i), obteniéndose diámetros interno y externo de 170 y 220 nm, respectivamente, en buena correlación con los observados por AFM.



**Figura 27.** Imágenes de altura de AFM (mica, 298 K) de los agregados formados por **28** en distintas condiciones: MeCN  $10^{-4}$  M (a), H<sub>2</sub>O/MeCN (1/1)  $10^{-4}$  M (e) y  $10^{-6}$  M (g y h). Distribuciones de tamaño de los agregados formados por **28** en MeCN  $10^{-4}$  M (b) y en H<sub>2</sub>O/MeCN (1/1)  $10^{-4}$  M (f). Imágenes TEM (teñida con acetato de uranilo) de los agregados formados por **28** en MeCN/H<sub>2</sub>O (1/1)  $10^{-4}$  M (c) y en H<sub>2</sub>O/MeCN (1/1)  $10^{-6}$  M (i). d) Imagen de fluorescencia de las vesículas formadas por **28** (MeCN/H<sub>2</sub>O  $10^{-4}$  M).

Estos datos demuestran que pequeñas modificaciones en el esqueleto aromático de los anfifilos (de triangular a rectangular) condicionan fuertemente la morfología de los agregados formados. Por tanto, se puede concluir que el autoensamblaje de este tipo de moléculas anfifílicas es muy sensible a condiciones externas como concentración y disolvente empleados. El disolvente es un factor determinante ya que condiciona la competencia entre interacciones no covalentes entre disolvente-molécula anfifílica (solvatación) y las responsables del autoensamblaje (molécula anfifílica-molécula anfifílica).

### 1.3.3 Autoensamblaje de triazoles. Reconocimiento de aniones

En los apartados anteriores del presente capítulo se ha descrito cómo puede modificarse el autoensamblaje de moléculas anfifílicas sencillas mediante la concentración o la temperatura. En este apartado se describe cómo receptores simples derivados de 1,2,3-triazol ven modificada su capacidad de autoensamblaje por la adición de aniones. Los aniones juegan un papel muy importante en el transporte celular y en procesos enzimáticos y, además, aniones como cromatos, fosfatos o nitratos procedentes de los fertilizantes tienen un efecto negativo en el medio ambiente. La manipulación de estos aniones es de vital importancia, así como ahondar en el conocimiento de la química supramolecular de aniones y su complejación gracias a interacciones no covalentes para el diseño de nuevos receptores y sensores de estas especies cargadas.<sup>51</sup>

Los grupos funcionales clásicos capaces de complejar aniones son muy conocidos: centros catiónicos (amonio, guanidinio, imidazolio, etc), metales y ácidos de Lewis y también dadores de enlaces de hidrógeno capaces de aceptar los pares electrónicos de los aniones. Ejemplos de dadores de enlace de hidrógeno neutros incluyen aminas, pirroles, ureas y amidas. Los receptores basados en grupos neutros presentan una ventaja frente a los basados en centros catiónicos, como por ejemplo las sales de amonio. Esto es debido a que hay aniones que suelen existir sólo en un determinado rango de pH y es en ese intervalo al cual se quieren determinar o complejar y puede ser que, en este intervalo, la sal de amonio no esté completamente protonada, disminuyendo así su capacidad para complejar el anión. En cambio, esto no ocurre en los receptores basados en motivos neutros.

Recientemente, se ha descubierto que el enlace C-H de los 1,2,3-triazoles 1,4-sustituidos es un motivo capaz de complejar aniones gracias a su elevado momento dipolar ( $\sim 5$  D).<sup>52</sup> Estos anillos aromáticos se obtienen fácilmente

---

<sup>51</sup> J. W. Steed; J. L. Atwood. Anion Binding. En *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, **2009**, pp. 223-84.

<sup>52</sup> a) Y. Hua; A. H. Flood, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1262-71; b) V. Haridas; S. Sahu; P. P. Praveen Kumar; A. R. Sapala, *RSC Advances* **2012**, *2*, 12594-605; c) H. C. Kolb; K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128-37; d) Y. Bourne; H. C. Kolb; Z. Radić; K. B. Sharpless; P. Taylor; P. Marchot, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 1449-54; e) A. Brik; J. Alexandratos; Y.-C. Lin; J. H. Elder; A. J. Olson; A. Wlodawer; D. S. Goodsell; C.-H. Wong, *ChemBioChem* **2005**, *6*, 1167-9.

mediante una cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos terminales, catalizada por Cu(I),<sup>53</sup> que permite obtener regioselectivamente el 1,2,3-triazol 1,4-disustituido frente al 1,5-disustituido. Esta reacción, conocida como “click chemistry”,<sup>54</sup> es actualmente una herramienta sintética muy utilizada. En la bibliografía se pueden encontrar ejemplos muy recientes de foldámeros y macrociclos que contienen varias unidades de 1,2,3-triazol capaces de complejar diferentes tipos de aniones.<sup>55</sup>

### **Anfifilos derivados de aril-1,2,3-triazol**

Para conseguir el objetivo del presente apartado, fue necesario diseñar moléculas capaces tanto de autoensamblar como de complejar aniones. Este último requisito no lo cumplen los anfifilos descritos en los apartados anteriores ya que no poseen grupos funcionales capaces de formar interacciones no covalentes con aniones. Así, se diseñaron las moléculas anfifílicas **31** y **32** que presentan segmentos aromáticos derivados de bifenilo y 1-naftilo, respectivamente, una cadena de oligoéter, y dos anillos de 1,2,3-triazol cuyo enlace C-H es capaz de complejar aniones (Esquema 5). En los siguientes apartados se discutirá la síntesis y la capacidad de estos anfifilos **31** y **32** para autoensamblar y complejar aniones.

### **Síntesis de los anfifilos derivados de aril-1,2,3-triazol**

La síntesis de los triazoles **31** y **32** se ha llevado a cabo en tan sólo 5 pasos sintéticos a partir de reactivos comerciales (Esquema 5). En primer lugar se sintetizaron las azidas **36** y **37** mediante diazotación de 1,1'-bifenil-4-amina y 1-naftilamina con nitrito sódico en presencia de ácido clorhídrico, seguido de una sustitución nucleófila aromática con azida sódica.<sup>56</sup> Por otro lado se sintetizó el

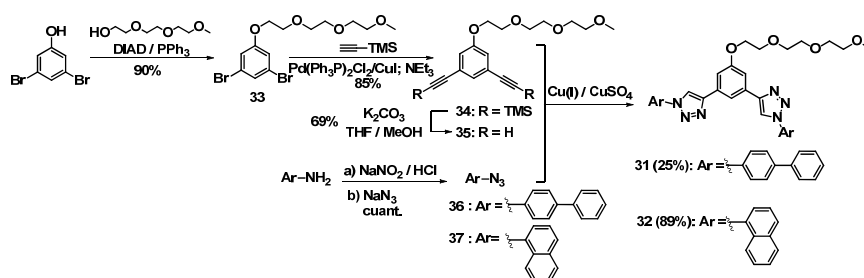
<sup>53</sup> a) C. W. Tornøe; C. Christensen; M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-64; b) V. V. Rostovtsev; L. G. Green; V. V. Fokin; K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-9.

<sup>54</sup> H. C. Kolb; M. G. Finn; K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-21.

<sup>55</sup> a) H. Juwarker; J. M. Lenhardt; D. M. Pham; S. L. Craig, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3740-3; b) Y. Li; A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12111-22; c) M. G. Fisher; P. A. Gale; J. R. Hiscock; M. B. Hursthouse; M. E. Light; F. P. Schmidtchen; C. C. Tong, *Chem. Commun.* **2009**, *0*, 3017-9; d) Y. Li; M. Pink; J. A. Karty; A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17293-5; e) S. Lee; Y. Hua; H. Park; A. H. Flood, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2100-2; f) Y. Zhao; Y. Li; Y. Li; C. Huang; H. Liu; S.-W. Lai; C.-M. Che; D. Zhu, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3923-7; g) H. Juwarker; J. M. Lenhardt; J. C. Castillo; E. Zhao; S. Krishnamurthy; R. M. Jamiolkowski; K.-H. Kim; S. L. Craig, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8924-34; h) Y. Li; A. H. Flood, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2649-52.

<sup>56</sup> a) M. Mydlak; C. Bizzarri; D. Hartmann; W. Sarfert; G. Schmid; L. De Cola, *Adv. Funct. Mater.* **2010**, *20*, 1812-20; b) M. Hu; J. Li; S. Q. Yao, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5529-31.

compuesto **33**,<sup>57</sup> mediante una reacción de Mitsunobu entre 3,5-dibromofenol y trietilenglicolmonometiléter (Esquema 5). Posteriormente, se sometió al compuesto **33** a una doble reacción de acoplamiento C-C de tipo Sonogashira catalizada por Pd con trimetilsililacetileno para obtener el compuesto **34**. Éste, da lugar, por desprotección del grupo trimetilsililo con carbonato potásico, al compuesto **35** con los dos alquinos terminales. Por último se llevó a cabo la reacción de cicloadición 1,3 dipolar entre la correspondiente azida (**36** o **37**) y el compuesto **35**, en presencia de Cu(I) para dar lugar a los 1,2,3-triazoles anfífilos **31** y **32** (Esquema 5).

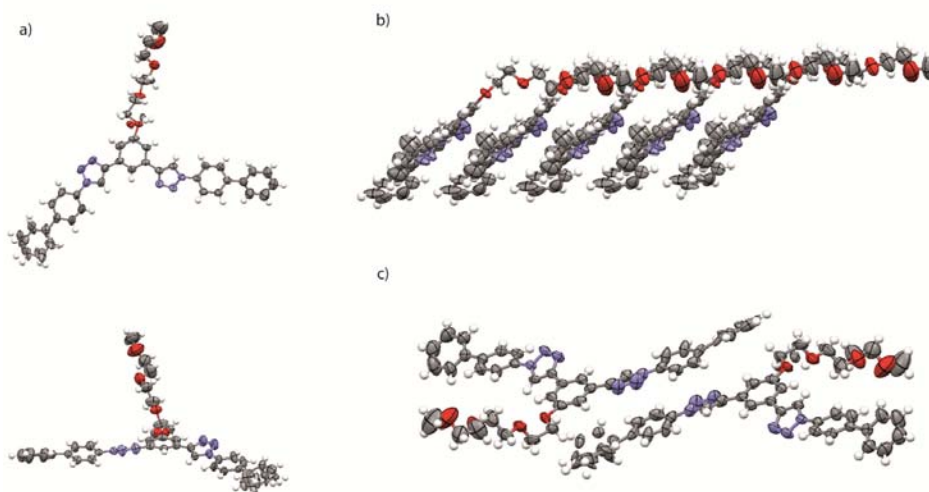


**Esquema 5.** Síntesis de los compuestos **31** y **32**.

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

La estructura del compuesto **31** ha sido determinada inequívocamente mediante difracción de rayos X. El dipolo interno de las moléculas generado por los átomos de nitrógeno de los anillos de 1,2,3-triazol es estabilizado gracias a una conformación alternada o “*anti*” de las unidades de 1,2,3-triazol, permaneciendo estos heterociclos aromáticos coplanares a la unidad aromática central (Figura 28). La geometría plana de **31** permite el apilamiento cofacial mediante interacciones  $\pi$ - $\pi$  con un desplazamiento lateral de las moléculas (Figura 28b). Interacciones intermoleculares adicionales entre las unidades de bifenil triazol, con las cadenas de oligoéter apuntando hacia el exterior, son también responsables del empaquetamiento compacto (Figura 28c).

<sup>57</sup> W. Zhang; J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12796.



**Figura 28.** Estructura de rayos X de **31**: vista desde arriba y de lado (a); vista del apilamiento  $\pi$ - $\pi$  con desplazamiento lateral (b); vista de las interacciones intermoleculares entre las unidades de bifeniltriazol (c).

#### Autoensamblaje de los aril-1,2,3-triazoles anfífilicos

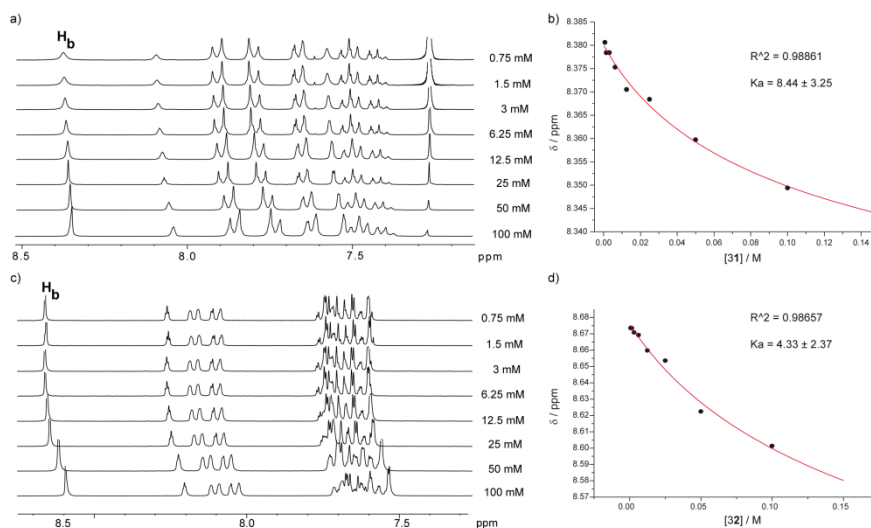
La capacidad para autoensamblar de los anfífilos **31** y **32** fue estudiada mediante experimentos de  $^1\text{H}$  RMN a concentración variable en  $\text{CDCl}_3$  (Figura 29). Al aumentar la concentración, el protón correspondiente a los anillos de 1,2,3-triazol ( $\text{H}_b$ ) se apantalla, al igual que la mayoría de las señales aromáticas, demostrándose así la existencia de apilamiento por medio de interacciones  $\pi$ - $\pi$ . Para la cuantificación de la constante de asociación de los aril 1,2,3-triazoles anfífilicos, se usaron los datos obtenidos en las valoraciones de  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{CDCl}_3$  y se ajustaron según el modelo isodésmico, descrito por la Ecuación 6.<sup>58</sup>

$$\delta = \delta_m + (\delta_{ag} - \delta_m) \left( 1 + (1 - \sqrt{1 + 4cK_a}) / (2K_a c) \right) \quad \text{Ecuación 6}$$

En esta ecuación, se asume que el intercambio entre las especies agregadas y desagregadas es rápido y, por tanto, el desplazamiento químico observado ( $\delta$ ) es un promedio de todas las especies presentes. En esta ecuación,  $\delta_m$ , es el desplazamiento químico de la especie sin agregar o monomérica (a dilución  $\infty$ ) y  $\delta_a$  el desplazamiento químico de la especie agregada. El ajuste no lineal de la variación de  $\delta$  frente a la concentración ( $c$ ), resulta en un valor de  $K$  de  $8 \text{ M}^{-1}$ . Este valor tan bajo para la constante de asociación en estas condiciones se debe

<sup>58</sup> R. B. Martin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3043-64.

a que el cloroformo es un disolvente que solvata muy bien las moléculas orgánicas y, por tanto, dificulta la interacción de éstas mediante empaquetamiento aromático. Sin embargo, la baja solubilidad de los compuestos **31** y **32** en disolventes más polares, como acetonitrilo, impide determinar el valor de  $K$  en estas condiciones más favorables para su autoensamblaje.



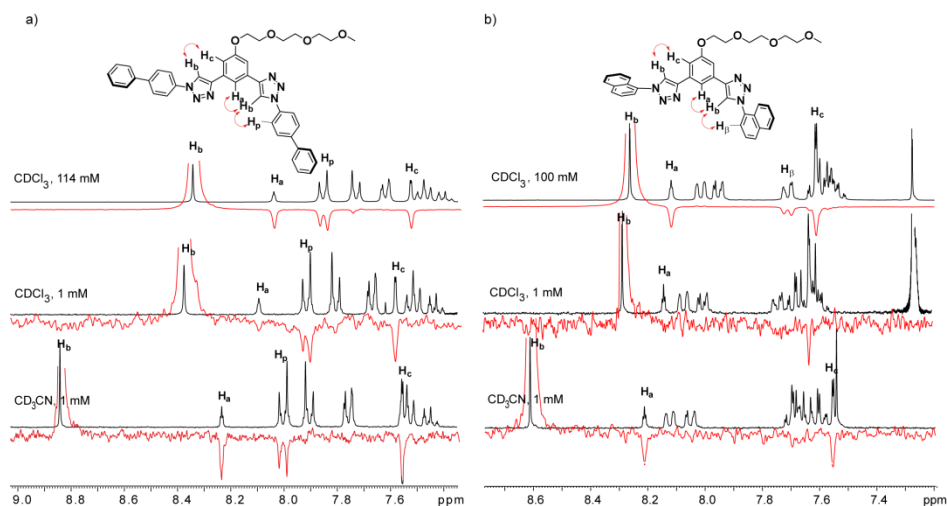
**Figura 29.** Espectros parciales de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K) a concentración variable de los ariltriazoles **31**(a) y **32** (c). Variación del desplazamiento químico correspondiente al protón del anillo de triazol con la concentración y ajuste al modelo isodésimico para **31** (b) y **32** (d).

Una clara indicación de la conformación de **31** en disolución puede ser extraída de los experimentos de efecto Overhauser nuclear (NOE) de  $^1\text{H}$  RMN.<sup>59</sup> Mediante este efecto se pueden detectar pares de núcleos que están espacialmente próximos. La irradiación del protón correspondiente al anillo de 1,2,3-triazol ( $\text{H}_b$ ) en una disolución concentrada de **31** en  $\text{CDCl}_3$  (114 mM) resulta en un claro efecto NOE con los dos protones de la unidad aromática de alcoxibenceno central ( $\text{H}_a$  y  $\text{H}_c$ ). Esta observación demuestra que la conformación alternada de los anillos de 1,2,3-triazol determinada por difracción de rayos X se mantiene en disolución. En cambio, si se irradia el mismo protón en una disolución diluida en  $\text{CDCl}_3$  (1 mM), se ve efecto NOE

<sup>59</sup> a) J. García; L. G. Martins; M. Pons. NMR Spectroscopy in Solution. En *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, **2012**; b) D. Neuhaus; M. P. Williamson, *The nuclear Overhauser effect in structural and conformational analysis*, Wiley-VCH, **2000**.

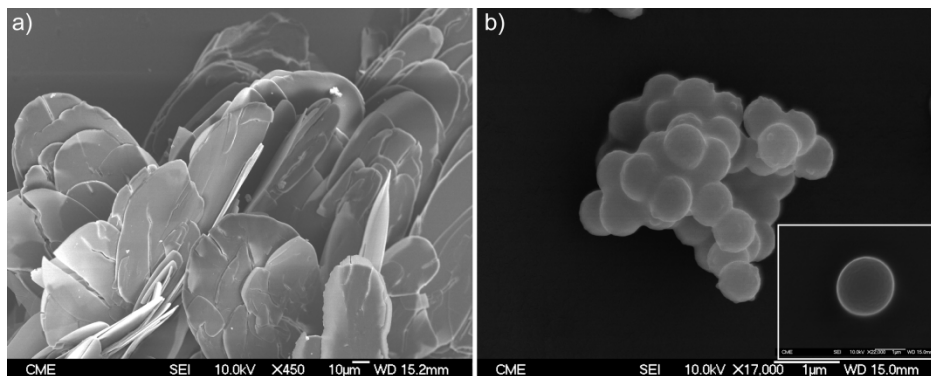
del protón  $H_b$  con los protones de la unidad de bifenilo ( $H_p$ ), siendo el efecto NOE con el protón  $H_a$  mucho más débil que a mayor concentración. A esta concentración el compuesto **31** se encuentra molecularmente disuelto y el fragmento de la subunidad de triazol dirigido hacia  $H_a$  podría estar ligeramente rotado, aumentando la distancia entre  $H_b$  y  $H_a$ , cancelando así el efecto NOE (Figura 30a). A esta misma concentración (1 mM), se puede demostrar la agregación del receptor **31** en  $CD_3CN$  al existir efecto NOE con  $H_a$ ,  $H_c$  y la unidad de bifenilo al irradiar el protón del triazol ( $H_b$ ), a diferencia de lo observado en una disolución diluida en  $CDCl_3$  (Figura 30a).

Un comportamiento similar se observa en el ariltriazol **32**. Así, en una disolución concentrada de **32** en  $CDCl_3$  (100 mM) o diluida (1 mM) en  $CD_3CN$ , se observa efecto NOE de  $H_b$  con los protones  $H_a$ ,  $H_c$  y la subunidad de 1-naftilo, lo que demuestra la agregación en estas condiciones (Figura 30b).



**Figura 30.** Espectro parcial de  $^1H$  RMN (300 MHz, 298 K) (negro) y NOE (rojo) de los ariltriazoles **31** (a) y **32** (b). En la parte superior de los espectros los contactos NOE están representados mediante flechas curvas.

La organización supramolecular de los receptores **31** y **32** ha sido visualizada mediante SEM. Las imágenes obtenidas de los agregados formados a partir de una disolución de **31** en acetonitrilo muestran láminas bidimensionales (Figura 31a). En cambio, las imágenes SEM obtenidas para los agregados del receptor **32** muestran que éste agrega dando lugar a esferas, probablemente debido a la falta de coplanaridad de los distintos fragmentos aromáticos de este compuesto (Figura 31b).



**Figura 31.** Imágenes SEM obtenidas a partir de disoluciones de **31** (a) y **32** (b) (MeCN,  $10^{-4}$  M). La escala mostrada en el detalle de (b) es de 1  $\mu$ m.

### Complejación de aniones de los aril 1,2,3-triazoles anfílicos

La capacidad de los receptores **31** y **32** para complejar aniones se estudió mediante valoraciones de  $^1\text{H}$  RMN de los receptores **31** y **32** con bromuro de tetrabutilamonio (TBABr) como huésped. El anión bromuro se escogió como huésped por poseer un tamaño adecuado para la cavidad generada por los segmentos de aril-triazol y el anillo aromático central. Para descartar la influencia de la autoasociación, descrita en el apartado anterior, en la complejación, todas las valoraciones se llevaron a cabo en disoluciones diluidas (1mM) en  $\text{CDCl}_3$ . La adición de TBABr a **31** produce el desapantallamiento de las señales de los protones correspondientes al anillo de 1,2,3-triazol ( $\text{H}_b$ ), el anillo aromático central ( $\text{H}_a$  y  $\text{H}_c$ ) y el protón en *para* de las unidades laterales de bifenilo ( $\text{H}_p$ ) (Figura 32a). Estas variaciones implican que cinco enlaces de hidrógeno  $\text{C-H}\cdots\text{Br}^-$  participan en la formación del complejo. Los datos obtenidos en la valoración de  $^1\text{H}$  RMN del receptor **31** con TBABr, se ajustaron a un modelo de complejación 1:1 para determinar la constante de asociación ( $K$ ).<sup>60</sup> Para aplicar este modelo a una valoración de RMN, se asume que la especie anfitriona libre (H), en este caso el receptor **31**, y el complejo (HG), en este caso (**31** $\cdot\text{Br}^-$ ), se encuentran en intercambio rápido y, por tanto, la señal ( $\delta$ ) 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 ( $\delta$ ) menos

<sup>60</sup> a) P. Thordarson. Binding Constants and Their Measurement. En *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, John Wiley & Sons, Ltd, **2012**; b) P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305-23.

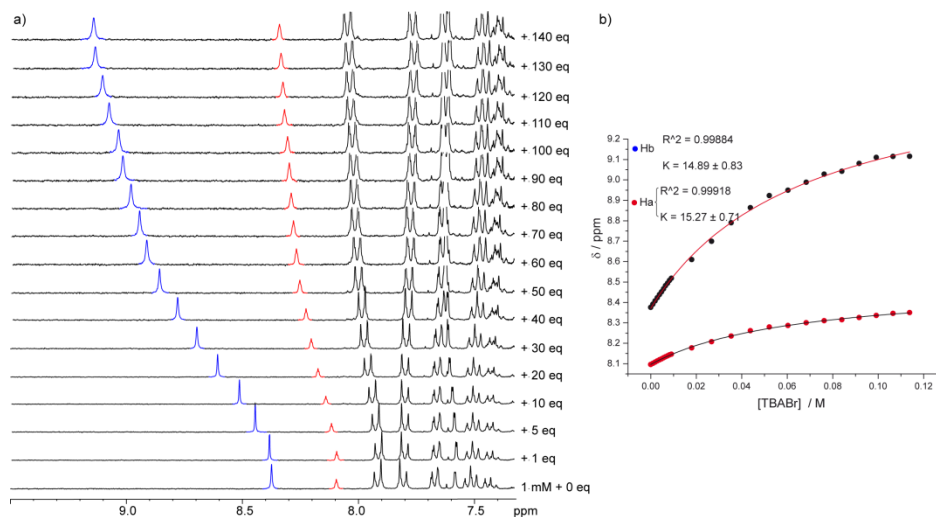
el desplazamiento químico del huésped antes de añadir el anfitrión ( $\delta_0$ ) (Ecuación 7).

$$\Delta\delta = \delta - \delta_0$$

**Ecuación 7**

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

**Ecuación 8**

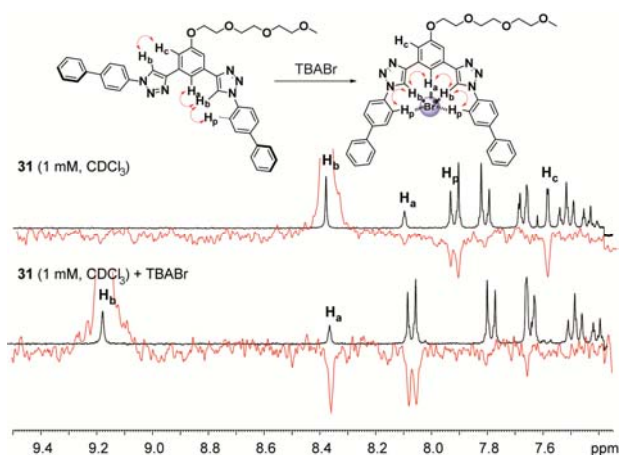


**Figura 32.** (a) Espectro parcial de <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, 298 K, 1 mM, CDCl<sub>3</sub>) del ariltriazol **31** al adicionar TBABr. (b) Isotherma de enlace correspondiente a la variación del desplazamiento químico de H<sub>a</sub> (rojo) y H<sub>b</sub> (azul) al adicionar TBABr y su correspondiente ajuste al modelo de complejación 1:1.

La variación en el desplazamiento químico de los protones H<sub>a</sub> y H<sub>b</sub> al adicionar TBABr se ajustó mediante la Ecuación 8, en la que [H]<sub>0</sub> y [G]<sub>0</sub>, son la concentración de anfitrión (el ariltriazol **31**) y de huésped (bromuro), respectivamente. De esta manera, se obtuvo un valor para la constante de asociación ( $K$ ) de  $\sim 15 \text{ M}^{-1}$  (Figura 32b). Este valor de  $K$  es menor que el obtenido para otros receptores macrocíclicos basados en 1,2,3-triazol descritos en la bibliografía.<sup>55</sup> Este hecho puede justificarse por la ausencia de preorganización del receptor **31**, el cual requiere un cambio conformacional para actuar como receptor. Además, el receptor **31** posee menos C-H capaces de formar enlaces de hidrógeno con el anión bromuro que dichos macrociclos descritos previamente.<sup>55</sup>

Los cambios observados en los desplazamientos químicos de receptor **31** sugieren un cambio conformacional de uno de los fragmentos de ariltriazol para

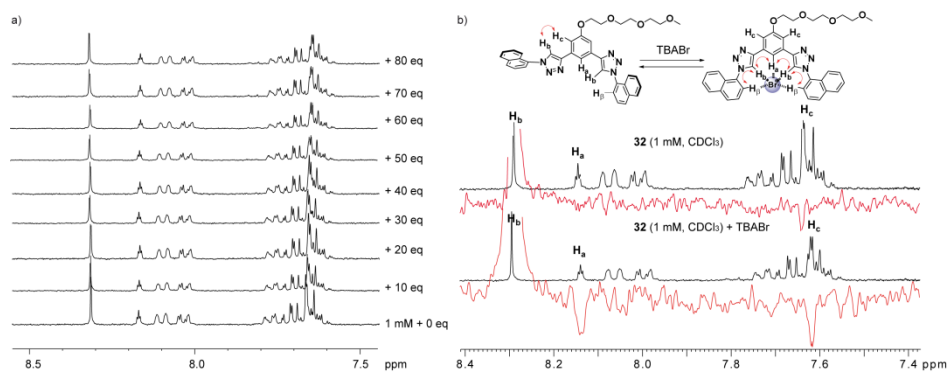
dar lugar a una conformación “*sin*”. Este cambio conformacional permite que aquellos protones implicados en la formación de enlaces de hidrógeno con el anión bromuro ( $H_a$ ,  $H_b$  y  $H_p$ ) estén orientados hacia la cavidad interior del receptor maximizándose así el número de interacciones con el huésped. Estos cambios conformacionales que el receptor **31** experimenta al complejar aniones bromuro se demostraron mediante experimentos NOE (Figura 33). Así, al irradiar el protón  $H_b$  ( $\delta \sim 8.35$ ) en el receptor libre **31** hay un claro efecto NOE con  $H_a$ ,  $H_c$  y  $H_p$  como se ha descrito en el apartado anterior. En cambio, cuando se adiciona TBABr y se irradia el protón  $H_b$ , se observa un claro efecto NOE entre éste y  $H_a$ , siendo nulo el efecto NOE observado entre  $H_b$  y  $H_c$ . Esto demuestra el cambio conformacional de **31** al complejar ion bromuro.



**Figura 33.** Espectro parcial de  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, 298 K) (negro) y experimentos NOE (rojo) del aril-triazol **31** en ausencia de TBABr y con 130 equivalentes de TBABr. En la parte superior se muestran los cambios conformacionales del receptor al complejar bromuro, las flechas muestran los efectos NOE.

Una vez estudiada la complejación del anión bromuro por parte del receptor **31**, llevamos a cabo el estudio de la complejación de este ion utilizando el receptor **32**. En este receptor se han sustituido las unidades de bifenilo por otras derivadas de 1-naftilo. Para el caso del derivado de triazol **32**, la adición de alícuotas de TBABr no provoca desplazamientos reseñables en aquellos protones aromáticos ( $H_a$ ,  $H_b$ ) que, de forma análoga al receptor **31**, deberían interactuar con el anión bromuro (Figura 34a). Esto implica que la complejación de este anión por el derivado de triazol **32** es muy débil. Sin embargo, dicha interacción puede ser detectada mediante experimentos NOE (Figura 34b). Para el caso de una disolución diluida (1 mM) de **32** en  $\text{CDCl}_3$ , la

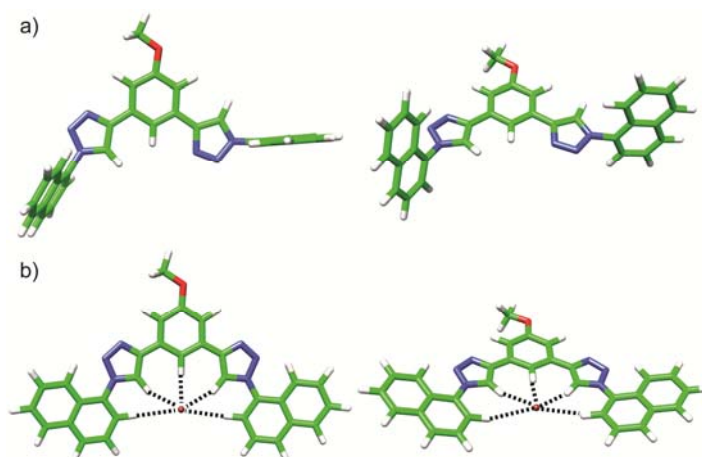
irradiación del protón  $H_b$  muestra un débil efecto NOE con  $H_c$ , lo que indica la configuración “*anti*” de los dos fragmentos de 1,2,3-triazol y una fuerte distorsión de la planaridad que hace que el efecto NOE entre los protones  $H_b$  y  $H_a$  sea prácticamente nulo. Sin embargo, la adición de TBABr cambia el experimento NOE y es posible ver una clara interacción de  $H_b$  con  $H_a$ . La complejación de TBABr por el receptor **32** produce un cambio conformacional en este receptor, estando ambas unidades de triazol en configuración “*sin*”. Sin embargo, esta complejación es muy débil quedando una parte importante del receptor libre en configuración “*anti*”. La presencia, en estas condiciones, del receptor **32** en forma de complejo y libre hace que en el correspondiente espectro NOE se observe interacción entre  $H_b$  y  $H_c$  (Figura 34b).



**Figura 34.** (a) Espectro parcial de  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, 298 K, 1 mM,  $\text{CDCl}_3$ ) del ariltriazol **32** al adicionar TBABr. (b) Espectros parciales de  $^1\text{H}$  RMN (negro) y experimentos NOE (rojo) de **32** sin y con 80 equivalentes de TBABr. En la parte superior se muestran los cambios conformaciones del receptor al complejar bromuro, las flechas muestran los efectos NOE.

Para visualizar los cambios estructurales producidos en la geometría de **32** al complejar el anión bromuro hemos calculado la geometría del receptor libre **32** y la de su complejo con el anión bromuro a nivel semiempírico PM3 (Figura 35). La geometría calculada para **32** considerando una conformación “*anti*” demuestra que las unidades de 1-naftilo están fuera del plano de la unidad central de alcoxibenceno. Teniendo en cuenta esta geometría, sólo habría tres posibles enlaces de hidrógeno  $\text{C-H}\cdots\text{Br}$  capaces de participar en la complejación del bromuro, siendo insuficiente para formar complejos estables. Utilizando los datos experimentales extraídos de los experimentos NOE, la geometría del complejo  $\text{32}\cdot\text{Br}^-$  muestra el giro de uno de los fragmentos de triazol para formar la cavidad que acoge al bromuro. Los dos anillos de triazol y la unidad de alcoxibenceno central se planarizan favoreciendo la interacción del

anión  $\text{Br}^-$  con los correspondientes enlaces de hidrógeno. Además, los anillos de naftaleno también rotarían para que se pudiera dar la interacción  $\text{C-H}\cdots\text{Br}$  entre estos anillos y el anión.



**Figura 35.** Geometría molecular calculada para el naftalen triazol **32** sin (a) y con bromuro (b). Las cadenas de TEG se han sustituido por metilo para simplificar (nivel semi-empírico PM3).

Los cambios conformacionales sufridos por los receptores **31** y **32** al complejar aniones tienen un efecto directo en su capacidad para autoensamblar. Así, las imágenes SEM de los complejos  $\mathbf{31}\cdot\text{Br}^-$  y  $\mathbf{32}\cdot\text{Br}^-$  presentan estructuras amorfas. Por tanto, los cambios conformacionales junto con la presencia de especies cargadas ( $\text{Br}^-$  y  $\text{TBA}^+$ ) dificultan notablemente la formación de estructuras organizadas a partir de estos compuestos anfifílicos.

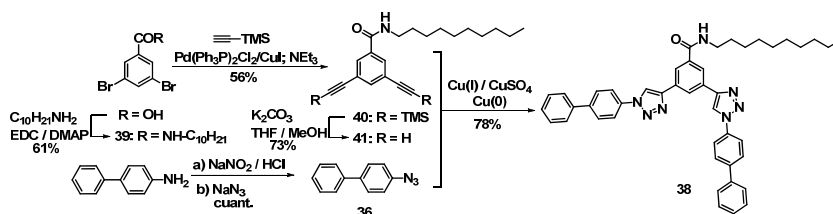
#### ***Autoensamblaje y toxicidad controlada por el huésped en un receptor derivado de bis(triazol)benzamida***

Una vez comprobada la capacidad de los triazoles **31** y **32** para complejar el anión bromuro, se diseñó un nuevo receptor similar a éstos (compuesto **38** en Esquema 6) provisto de un grupo amida como unidad adicional capaz de formar enlaces de hidrógeno. El receptor **38** posee los anillos de triazol para formar enlaces de hidrógeno con especies aniónicas y, en competencia con ellos, el grupo amida.

#### **Síntesis del receptor derivado de bis(triazol)benzamida**

La síntesis del receptor **38** se llevó a cabo en 5 pasos sintéticos a partir de ácido 3,5-dibromobenzoico, 1-decilamina y 1,1'-bifenil-4-amina como se muestra en el Esquema 6. El ácido 3,5-dibromobenzoico se hizo reaccionar con 1-

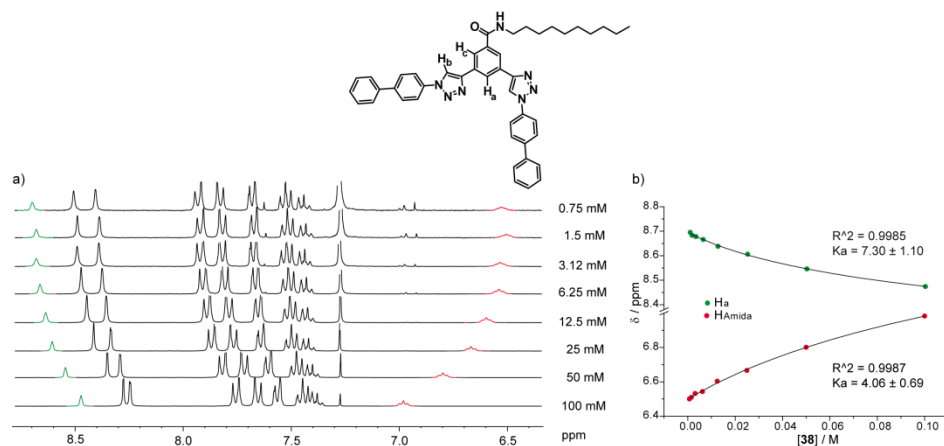
decilamina, en presencia de EDC y DMAP para obtener la 3,5-dibromo-*N*-decilbenzamida (**39**). Este compuesto se sometió a un doble acoplamiento C-C de tipo Sonogashira catalizada por Pd con trimetilsililacetileno para dar lugar al compuesto **40**, que por posterior desprotección de los grupos trimetilsililo con  $K_2CO_3$  da lugar al compuesto **41** con dos grupos alquinos terminales. La reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la azida **36** (descrita en el apartado anterior) y el compuesto **41**, en presencia de Cu(I) y Cu(0) da lugar al compuesto **38**. La estructura química de todos aquellos compuestos no descritos previamente en la bibliografía ha sido confirmada mediante las técnicas espectroscópicas habituales (la caracterización completa está recogida en la parte experimental).



Esquema 6. Síntesis del triazol **38**.

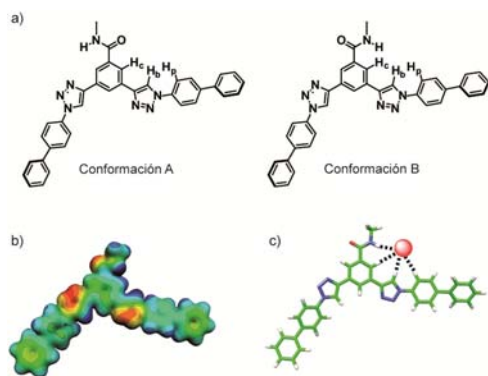
### Autoensamblaje y complejación de especies aniónicas y neutras

Antes de investigar la complejación de huéspedes por el receptor **38**, se quiso evaluar la capacidad de éste para autoensamblar y descartar así la influencia del autoensamblaje en los experimentos de complejación. El autoensamblaje de **38** se ha estudiado mediante experimentos de concentración variable de <sup>1</sup>H RMN en CDCl<sub>3</sub> (Figura 36). En la Figura 36 es posible apreciar el ligero apantallamiento de las señales aromáticas y el desapantallamiento del protón de la amida al aumentar la concentración. Esto sugiere que el receptor **38** autoensambla gracias a una combinación de apilamiento  $\pi$ - $\pi$  y enlaces de hidrógeno. El ajuste de la variación del desplazamiento químico al modelo isodésmico según la Ecuación 6,<sup>58</sup> resulta en una constante de asociación muy baja (7 M<sup>-1</sup>).



**Figura 36.** Estructura de **38**. (a) Espectro parcial de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K) a concentración variable de **38**. (b) Variación del desplazamiento químico correspondiente al protón del anillo de triazol ( $\text{H}_a$ ) y al protón de la amida con la concentración y ajuste al modelo isodérmico. En color rojo se muestra la señal correspondiente al protón del grupo amida y en verde el del anillo de triazol ( $\text{H}_a$ ).

La capacidad del receptor **38** para complejar aniones se ha estudiado inicialmente mediante cálculos teóricos utilizando la teoría funcional de densidad (DFT) realizados por el grupo del profesor Enrique Ortí de la Universidad de Valencia. La optimización de la geometría del receptor **38** y de sus correspondientes complejos con haluros se ha realizado a nivel M06-2X/6-311G\*\* con el objetivo de estimar la energía de complejación y analizar los cambios estructurales asociados al proceso de complejación. La cadena alquílica unida al nitrógeno del grupo amida se ha sustituido por un metilo para simplificar los cálculos computacionales. Atendiendo a la orientación del grupo amida, es posible optimizar dos conformaciones de mínima energía para el receptor **38** (A y B, Figura 37a). La conformación A es tan sólo  $2.45 \text{ kcal mol}^{-1}$  más estable que la conformación B, siendo necesario únicamente el giro del grupo amida  $180^\circ$  para pasar de una a otra. La conformación B es capaz de complejar aniones más eficazmente ya que posee una cavidad en la que el hidrógeno del grupo amida y los hidrógenos  $\text{H}_b$ ,  $\text{H}_c$  y  $\text{H}_p$  son capaces de formar enlaces de hidrógeno. El potencial electrostático molecular (MEP) calculado para la conformación B del receptor **38** muestra que estos cuatro hidrógenos forman una cavidad polarizada positivamente que favorece la complejación de aniones.



**Figura 37.** (a) Conformaciones de mínima energía (A y B) para el receptor **38**. (b) Potencial electrostático molecular calculado para la conformación B del receptor **38** (rojo y azul son potenciales negativos y positivos, respectivamente). (c) Estructura optimizada para el complejo **38**·Br<sup>-</sup> a nivel M06-2X/6-311G\*\*.

La geometría optimizada para el complejo **38**·Br<sup>-</sup>, seleccionada como ejemplo representativo de los complejos **38**·X<sup>-</sup>, se muestra en la Figura 37c. En todos los complejos optimizados, el haluro está situado en el centro de la cavidad rodeado por los cuatro hidrógenos polarizados. La Tabla 4 muestra los valores de algunas distancias de enlace calculadas para los complejos **38**·X<sup>-</sup> a nivel M06-2X. Las distancias H···X<sup>-</sup> (siendo H el hidrógeno del grupo amida y H<sub>b</sub>, H<sub>c</sub> y H<sub>p</sub> los hidrógenos de los fragmentos aromáticos) son más cortas que la suma de los radios de van der Waals del hidrógeno y el correspondiente haluro (X<sup>-</sup>). Estos datos apoyan la formación del complejo **38**·X<sup>-</sup>. Los enlaces de hidrógeno N–H···X<sup>-</sup> y H<sub>b</sub>···X<sup>-</sup> son más influyentes en la formación de los correspondientes complejos ya que las distancias calculadas son significativamente más cortas que las interacciones calculadas para los enlaces H<sub>c</sub>···X<sup>-</sup> y especialmente H<sub>p</sub>···X<sup>-</sup>. Para investigar la estabilidad de los complejos **38**·X<sup>-</sup>, se realizaron las correcciones de contrapeso (CP) a las energías de enlace de la estructuras previamente optimizadas a nivel M06-2X/6-311G\*\*, prediciéndose complejos moleculares estables con energías de complejación de -72.03, -43.26, -40.40, y -34.73 kcal·mol<sup>-1</sup> para los complejos **38**·F<sup>-</sup>, **38**·Cl<sup>-</sup>, **38**·Br<sup>-</sup> y **38**·I<sup>-</sup>, respectivamente. De acuerdo con las energías de complejación calculadas, el anión F<sup>-</sup> interactuaría muy fuertemente con el receptor **38**, los aniones Cl<sup>-</sup> y Br<sup>-</sup> formarían complejos con **38** de estabilidad similar, y el I<sup>-</sup> formaría el complejo menos estable.

**Tabla 4.** Distancias de enlace calculadas seleccionadas (en Å) para el receptor **38** y los complejos **38**•X<sup>-</sup> a nivel M06-2X/6-311G\*\*

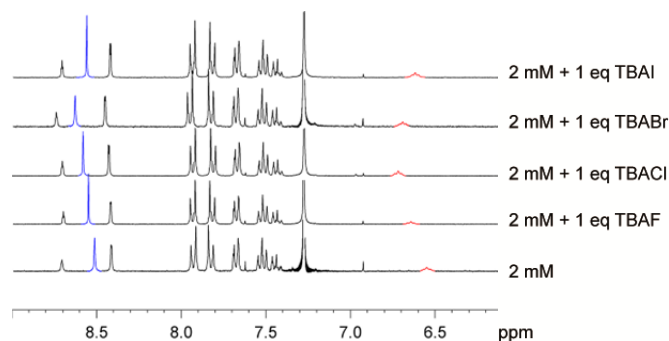
| Interacción                       | <b>38</b> | <b>38</b> •F <sup>-</sup> | <b>38</b> •Cl <sup>-</sup> | <b>38</b> •Br <sup>-</sup> | <b>38</b> •I <sup>-</sup> |
|-----------------------------------|-----------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| N-H                               | 1.007     | 1.048                     | 1.018                      | 1.017                      | 1.014                     |
| H...X <sup>-</sup>                | -         | 1.645                     | 2.346                      | 2.508                      | 2.741                     |
| C-H <sub>b</sub>                  | 1.076     | 1.103                     | 1.086                      | 1.085                      | 1.083                     |
| H <sub>b</sub> ...X <sup>-</sup>  | -         | 1.716                     | 2.357                      | 2.512                      | 2.787                     |
| C-H <sub>c</sub>                  | 1.085     | 1.087                     | 1.085                      | 1.086                      | 1.086                     |
| H <sub>c</sub> ...X <sup>-</sup>  | -         | 1.911                     | 2.573                      | 2.778                      | 3.058                     |
| C-H <sub>p</sub>                  | 1.083     | 1.089                     | 1.087                      | 1.087                      | 1.086                     |
| H <sub>p</sub> ...X <sup>-</sup>  | -         | 2.469                     | 2.885                      | 2.952                      | 3.136                     |
| $\Sigma(\text{radios vdW})^{[a]}$ |           | 2.670                     | 2.950                      | 3.050                      | 3.180                     |

[a] Suma del radio de van der Waals del átomo de hidrógeno y el correspondiente anión X<sup>-</sup>.

La evidencia experimental de la complejación de aniones por el receptor **38** se obtuvo mediante valoraciones de <sup>1</sup>H RMN en CDCl<sub>3</sub>. Como se aprecia en la Figura 38, la adición de alícuotas de sales de tetrabutilamonio de F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> y I<sup>-</sup> a una disolución diluida de **38** en CDCl<sub>3</sub> produce el desapantallamiento de las señales correspondientes al protón de la amida y de los grupos C-H correspondientes al protón en *orto* al grupo amida (H<sub>c</sub> en la Figura 37a) y al protón del anillo de triazol (H<sub>b</sub>). Esta variación confirma que, en estas condiciones, la geometría del receptor **38** coincide con la conformación B, tal y como predicen los cálculos teóricos. El desplazamiento de las distintas resonancias de **38** es distinto para los cuatro complejos con los aniones haluro. Así, adiciones de TBAF al receptor **38** resultan en el menor desapantallamiento de las señales correspondientes a los protones H<sub>b</sub> y N-H, lo que sugiere que el complejo **38**•F<sup>-</sup> es el más débil, algo que está en contradicción con los datos obtenidos por los cálculos teóricos (Figura 38). Esta discrepancia entre los resultados experimentales y los cálculos teóricos ha sido previamente descrita para complejos similares y ha sido atribuido a la dificultad para encontrar iones F<sup>-</sup> libres en las condiciones experimentales.<sup>61</sup> Los cambios en los desplazamientos químicos de las señales del receptor **38** al añadir sales de Cl<sup>-</sup> y Br<sup>-</sup> son las más significativas, mientras que la adición de TBAI causa un menor

<sup>61</sup> a) I. Bandyopadhyay; K. Raghavachari; A. H. Flood, *ChemPhysChem* **2009**, *10*, 2535-40; b) R. Schwesinger; R. Link; P. Wenzl; S. Kossek, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 438-45.

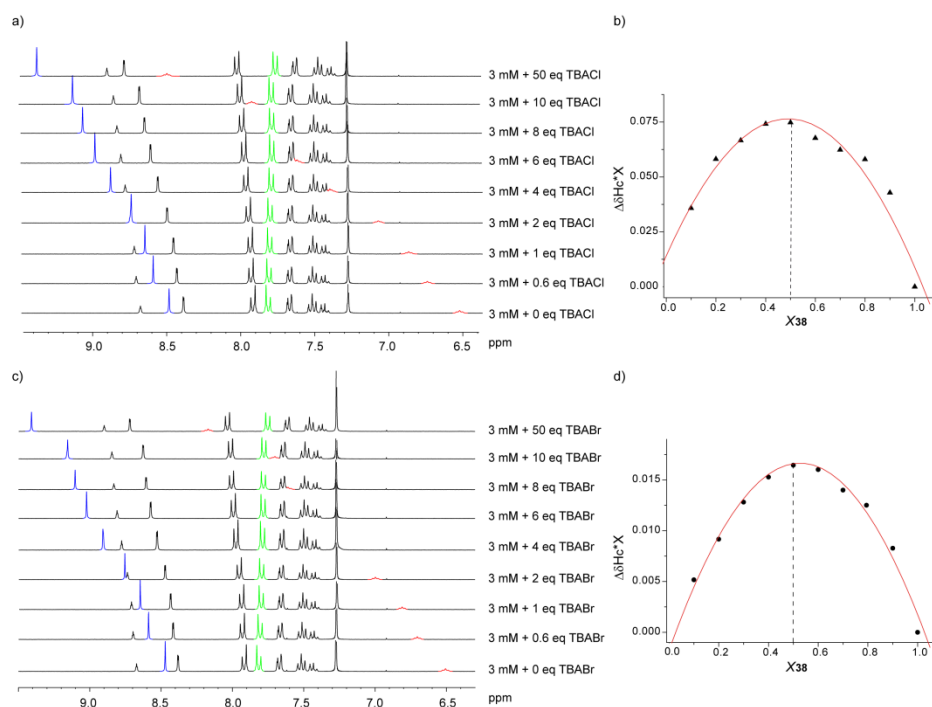
desapantallamiento de las señales correspondientes a los protones H<sub>b</sub> y N-H (Figura 38). Estos datos están en acuerdo con los cálculos teóricos que predicen que el complejo **38**•I<sup>-</sup> es el menos estable y se justifican claramente por el gran tamaño del anión yoduro.



**Figura 38.** Espectro parcial de <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, 298 K, 2 mM, CDCl<sub>3</sub>) del receptor **38** con adiciones de TBAF, TBABr, TBACl y TBAI. En color azul y en rojo se muestran las señales al protón del triazol (H<sub>b</sub>) y el del grupo amida, respectivamente.

Los cálculos teóricos y los datos experimentales preliminares mostrados en la Figura 38 muestran que los aniones haluro que forman complejos más estables con **38** serían el cloruro y el bromuro. Para analizar con mayor exactitud la formación de los complejos **38**•Cl<sup>-</sup> y **38**•Br<sup>-</sup> se realizaron, en primer lugar, los correspondientes análisis de Job para confirmar la estequiometría 1:1 de dichos complejos (Figura 39).<sup>62</sup> Una vez confirmada la estequiometría de los complejos **38**•Cl<sup>-</sup> y **38**•Br<sup>-</sup>, se determinó cuantitativamente el valor de la constante de complejación (*K*). Cualitativamente se puede aproximar que la constante de asociación de **38** con estos aniones es muy baja ya que es necesario añadir 50 equivalentes de la correspondiente sal de TBAX, para observar una saturación del desplazamiento químico (Figura 39).

<sup>62</sup> a) P. Job, *Ann. Chim.* **1928**, *9*, 113-203; b) K. A. Connors, *Binding Constants: The Measurement of Molecular Complex Stability*, John Wiley & Sons Inc **1987**.

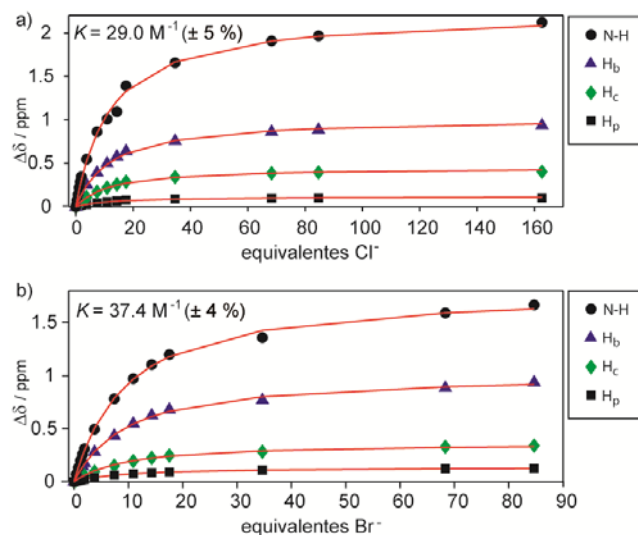


**Figura 39.** Espectros parciales de  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 298 K, 3 mM,  $\text{CDCl}_3$ ) del receptor **38** al añadir alicuotas de TBACl (a) y TBABr (c). Para mayor claridad se resaltan las señales de los protones implicados en la complejación: anillo de triazol,  $\text{H}_b$  (azul),  $\text{H}_p$  (verde), N-H del grupo amida (rojo), así como los del metileno contiguo al nitrógeno del  $\text{TBA}^+$  (naranja). Análisis de Job mostrando la estequiometría 1:1 del complejo formado por **38** y TBACl (b) y TBABr (d) ( $\text{CDCl}_3$ , concentración total 3 mM, 300 MHz, 298 K).

Para determinar el valor de  $K$  se ha utilizado el programa de ajuste recientemente desarrollado por el Prof. P. Thodarson.<sup>63</sup> Este programa, usa la misma ecuación del modelo 1:1 de complejación para valoraciones de RMN (Ecuación 8) que se ha descrito en el apartado anterior,<sup>60</sup> pero llevando a cabo un ajuste global de los desplazamientos químicos observados para varios protones lo que permite obtener un valor más preciso de la constante. Los valores de  $K$  calculados mediante este método son de  $29.0 (\pm 5\%)$  y  $37.4 (\pm 4\%) \text{ M}^{-1}$  para los complejos  $\mathbf{38}\cdot\text{Cl}^-$  y  $\mathbf{38}\cdot\text{Br}^-$ , respectivamente (Figura 40). El valor para el caso del anión bromuro es mayor que la constante calculada en el apartado anterior para el ariltriazol **31**. Esto se debe a que en el caso del receptor **38**, el dador de enlace de hidrógeno del grupo amida está mucho más

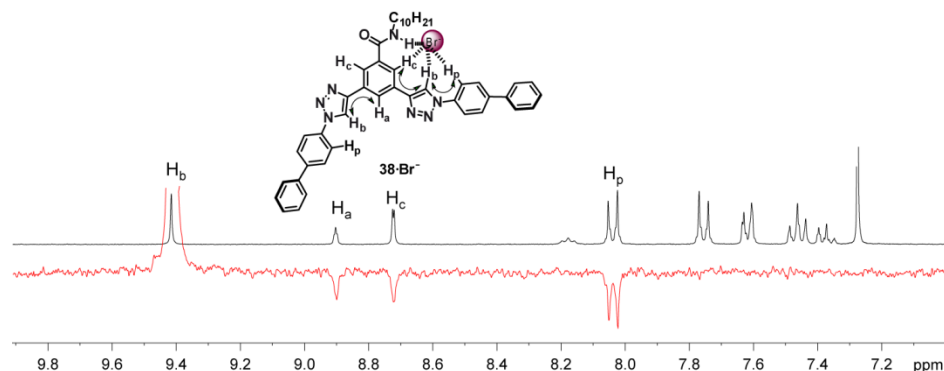
<sup>63</sup> Se utilizó el software disponible en: <http://www.chem.unsw.edu.au/research/groups/thodarson/fittingprogram/>

polarizado que los grupos C-H de los anillos aromáticos y de triazol, a pesar de ser menor el número de protones implicados en la complejación.



**Figura 40.** Isothermas resultantes de las valoraciones del receptor **38** con TBACl (a) y TBABr (b).

El desapantallamiento de los protones  $\text{H}_b$ ,  $\text{H}_c$  y  $\text{H}_p$  así como el protón N-H del grupo amida al añadir el anión haluro es una clara indicación de la participación de estos protones en la complejación de aniones (Figura 39a y c). La confirmación de la existencia de estos complejos mediante la formación de enlaces de hidrógeno entre el grupo N-H de la amida y los protones  $\text{H}_b$ ,  $\text{H}_c$  y  $\text{H}_p$  se ha obtenido mediante experimentos NOE (Figura 41). Al irradiar la señal correspondiente al protón del anillo de 1,2,3-triazol ( $\text{H}_b$ ) en el complejo  $\mathbf{38}\cdot\text{Br}^-$  se produce un claro efecto NOE con los protones  $\text{H}_c$ ,  $\text{H}_p$  y  $\text{H}_a$ . El hecho de que exista efecto NOE del protón del anillo de triazol tanto con  $\text{H}_c$  como con  $\text{H}_a$  implica que el receptor en el complejo  $\mathbf{38}\cdot\text{Br}^-$  se encuentra en conformación “*anti*”, al igual que el receptor libre. Por tanto, en el receptor **38** no se observa ningún cambio conformacional al complejar aniones, a diferencia de lo observado para los aril 1,2,3-triazoles anfífilicos **31** y **32** discutidos en la sección anterior. Este hecho se debe a que el protón N-H, más polarizado que los enlaces aromáticos C-H, compite con éstos en la complejación de aniones haluro y, así, la complejación se produce con una conformación “*anti*” análoga a la observada para la *bis*(triazol)benzamida **38** libre.



**Figura 41.** Espectro parcial de  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 298 K) (negro) y experimento NOE (rojo) del receptor **38** ( $\text{CDCl}_3$ , 3mM) al adicionar TBABr. Los contactos NOE están representados mediante flechas curvas en el esquema de la parte superior.

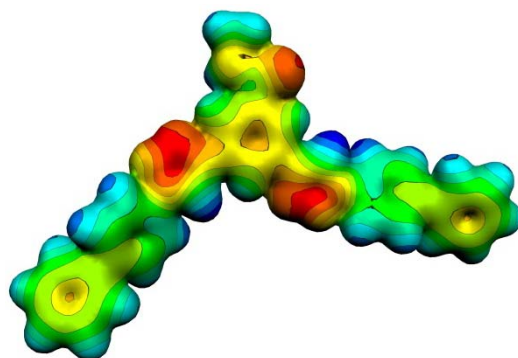
Los dos átomos de nitrógeno  $sp^2$  de los anillos de 1,2,3-triazol permiten al receptor **38** interactuar también con dadores de hidrógeno complejando especies neutras.<sup>64</sup> Las unidades dadoras yceptoras de enlaces de hidrógeno de los 1,2,3-triazoles se han utilizado, recientemente, para formar ensamblajes supramoleculares con un derivado de ácido gálico que presentan propiedades de cristal líquido.<sup>65</sup> Considerando la conformación “*anti*” de la *bis*(triazol)benzamida **38**, se evaluó su capacidad para formar complejos con un huésped neutro, con unidades dadoras yceptoras de enlaces de hidrógeno. Concretamente, se eligió el ácido 3,4,5-*tris*(dodeciloxi)gálico (12GA) que posee un grupo ácido carboxílico que cumple estos requisitos.<sup>66</sup>

El potencial electrostático calculado para el receptor **38** en la conformación A, muestra dos regiones con potenciales complementarios, positivos y negativos (Figura 42). El área de potencial negativo, está delimitado por el grupo carbonilo y los dos nitrógenos  $sp^2$  de un anillo de 1,2,3-triazol; mientras que el positivo lo determinan los protones polarizados N-H y  $H_b$  y  $H_c$ . Esta distribución electrónica sugiere que la *bis*(triazol)benzamida **38** podría complejar dos moléculas huésped 12GA.

<sup>64</sup> V. Haridas; K. Lal; Y. K. Sharma; S. Upreti, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1645-7.

<sup>65</sup> M.-H. Ryu; J.-W. Choi; H.-J. Kim; N. Park; B.-K. Cho, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5737-40.

<sup>66</sup> M. Shirakawa; N. Fujita; T. Tani; K. Kaneko; S. Shinkai, *Chem. Commun.* **2005**, 4149-51.

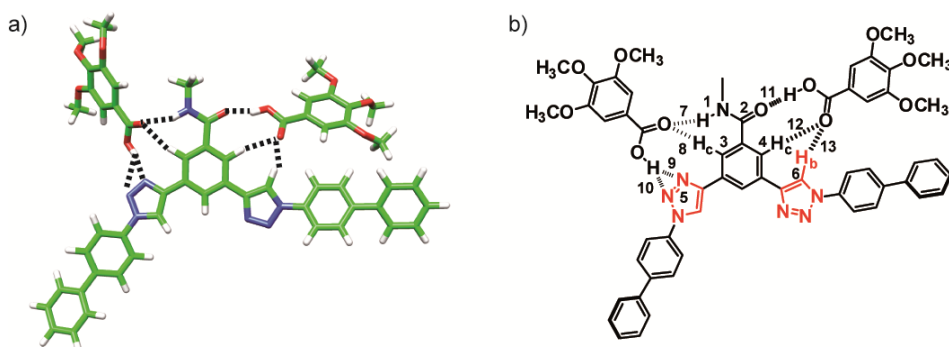


**Figura 42.** Potencial electrostático calculado para el receptor **38** en su conformación A. Base de cálculo M06-2X/6-311G\*\* (rojo y azul representan los potenciales negativos y positivos, respectivamente).

Esta posibilidad se evaluó en primer lugar mediante cálculos teóricos. En la Figura 43 se recoge la estructura optimizada de mínima energía calculada para el complejo **38**•(12GA)<sub>2</sub> a nivel M06-2X/6-311G\*\*. En la Tabla 5 se recogen las distancias de enlace para el receptor libre **38** y el complejo **38**•(12GA)<sub>2</sub>. También se han calculado las estructuras de mínima energía de los complejos formados por el receptor **38**, en la conformación A, y sólo una molécula de 12GA, tanto a la izquierda del grupo amida (**38**•12GA-i) como a la derecha (**38**•12GA-d). Como se puede apreciar en la Figura 43, la molécula de 12GA situada a la izquierda del complejo, está unida mediante interacciones N–H...O=C y O–H...N=N, con distancias calculadas de 1.952 y 1.783 Å, respectivamente (distancias 7 y 9 en Figura 43 y Tabla 5). Los cálculos también predicen distancias cortas para los enlaces C=O...H<sub>c</sub> y O–H...N=N (2.277 Å (distancia 8) y 2.491 Å (distancia 10), respectivamente), lo que refuerza la interacción entre el receptor **38** y 12GA. La complejación de la segunda molécula de 12GA, situada en el lado derecho del receptor **38**, se produce gracias a las fuertes interacciones C=O...H–O (1.688 Å, distancia 11) y está reforzada por las interacciones C–H<sub>c</sub>...O=C y C–H<sub>b</sub>...O=C (2.458 y 2.048 Å, respectivamente; enlaces 12 y 13). Estas distancias son lo suficientemente pequeñas para confirmar que se tratan de enlaces de hidrógeno,<sup>67</sup> es decir, que podría existir complejación de dos moléculas de 12GA por parte del receptor **38**. Después de la complejación, las distancias N–H, C=O, N=N y C–H<sub>b</sub> aumentan significativamente para acomodar los enlaces de hidrógeno (Tabla 5).

<sup>67</sup> J. W. Steed; J. L. Atwood. Concepts. En *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, 2009, pp. 1-48.

De esta manera, los cálculos teóricos corroboran que las dos moléculas de 12GA podrían unirse al receptor **38** mediante una serie de enlaces de hidrógeno. Las energías corregidas por CP para el complejo **38**•(12GA)<sub>2</sub> y los complejos que incorporan sólo una molécula de 12GA (**38**•12GA-d y **38**•12GA-i) predicen que los dos sitios de enlace (izquierdo y derecho) del receptor **38** son muy similares, con valores de  $-20.96$  y  $-17.77$  kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente.



**Figura 43.** (a) Estructura optimizada para el complejo **38**•(12GA)<sub>2</sub>. Base de cálculo M06-2X/6-311G\*\* (b) Estructura química del complejo **38**•(12GA)<sub>2</sub> con la numeración usada en la Tabla 5. Los dodeciloxi del 12GA se han sustituido por un grupo metilo para simplificar el cálculo.

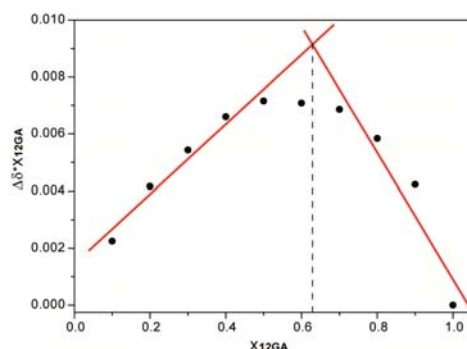
**Tabla 5.** Distancias de enlace seleccionadas (en Å) calculadas para el receptor **38** y el complejo **38**•(12GA)<sub>2</sub> a nivel M06-2X/6-311G\*\*.

| Distancias | <b>38</b> | <b>38</b> •(12GA) <sub>2</sub> |
|------------|-----------|--------------------------------|
| 1          | 1.006     | 1.012                          |
| 2          | 1.216     | 1.232                          |
| 3          | 1.083     | 1.082                          |
| 4          | 1.084     | 1.085                          |
| 5          | 1.286     | 1.292                          |
| 6          | 1.076     | 1.078                          |
| 7          | -         | 1.952                          |
| 8          | -         | 2.277                          |
| 9          | -         | 1.783                          |
| 10         | -         | 2.491                          |
| 11         | -         | 1.688                          |
| 12         | -         | 2.458                          |
| 13         | -         | 2.048                          |

La suma de las energías de complejación calculadas para los complejos 1:1 **38**•12GA-i y **38**•12GA-d es muy similar para la calculada para el complejo con dos moléculas de 12GA ( $-39.24$  kcal mol<sup>-1</sup>). Este hecho puede ser indicativo de

que la complejación de una molécula de 12GA por parte del receptor **38** no afecta a la complejación de la segunda molécula, es decir, que se trata de un proceso no cooperativo.

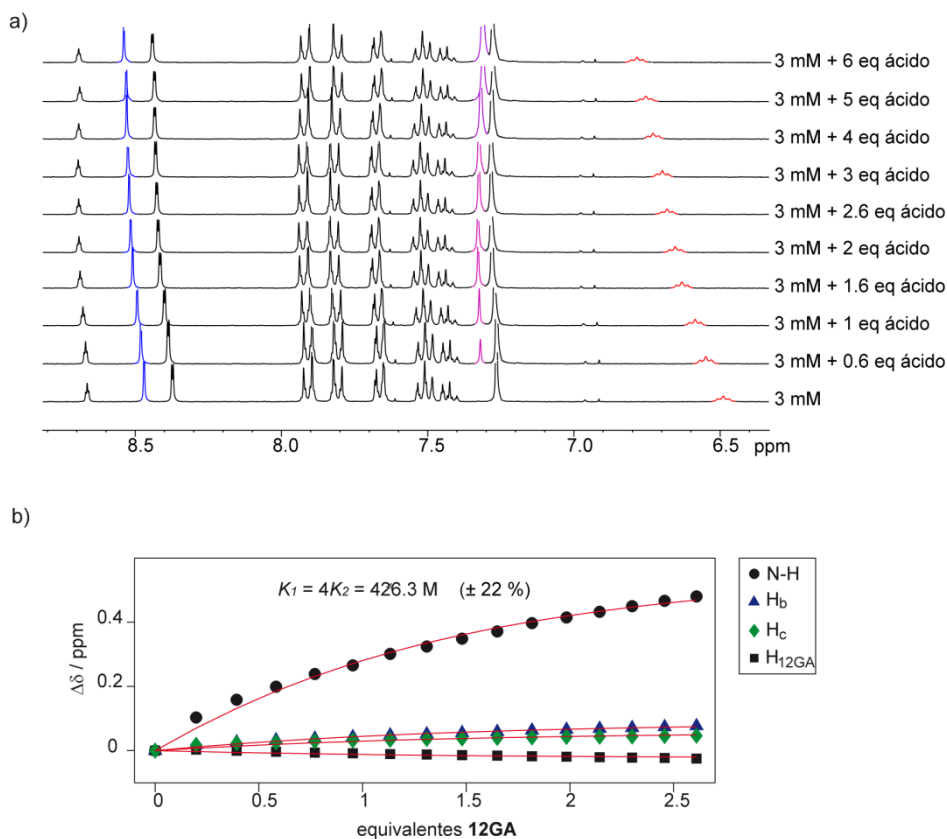
La confirmación experimental de que el receptor **38** se une a dos moléculas de 12GA, se ha obtenido mediante el análisis de Job Plot obtenido a partir de experimentos de  $^1\text{H}$  RMN.<sup>62</sup> En esta representación se observa un máximo fracción molar de 12GA de 0.63, lo que implica una estequiometría 1:2 (Figura 44).



**Figura 44.** Representación de Job obtenida mediante  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 3mM, 300 MHz, 298K) mostrando la estequiometría 1:2 del complejo **38**·(12GA)<sub>2</sub>.

La valoración del receptor **38** con el ácido carboxílico 12GA en  $^1\text{H}$  RMN demuestra que el dador de enlace de hidrógeno, N-H del grupo amida, y los protones aromáticos H<sub>b</sub> y H<sub>c</sub> participan en la complejación (Figura 45). En cambio el protón de la unidad central de benceno, H<sub>a</sub>, no participa en la complejación ya que no se desapantalla al añadir el huésped 12GA. La forma de la isoterma de enlace obtenida a partir de esta valoración es hiperbólica y no sigmoidal, lo que es indicativo de una complejación no cooperativa, al igual que predicen los cálculos teóricos.<sup>68</sup>

<sup>68</sup> a) A. V. Hill, *Biochem. J.* **1913**, 7, 471-80; b) S. Shinkai; M. Ikeda; A. Sugasaki; M. Takeuchi, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 494-503; c) C. A. Hunter; H. L. Anderson, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 7488-99.



**Figura 45.** (a) Espectro parcial de  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 298 K, 3 mM,  $\text{CDCl}_3$ ) del receptor **38** al añadir alícuotas de 12GA. Para mayor claridad se resaltan las señales de los protones implicados en la complejación: anillo de triazol,  $\text{H}_b$  (azul), N-H del grupo amida (rojo) e hidrógeno aromático del 12GA (morado). (b) Isotermas resultantes de las valoraciones del receptor **38** con 12GA.

De la misma forma que se ha calculado para los complejos formados por el receptor **38** y los haluros, se ha ajustado la variación del desplazamiento químico a la concentración de 12GA añadida según el programa de ajuste desarrollado por el grupo del Prof. P. Thodarson.<sup>63</sup> En este caso se ha usado un modelo de complejación 1:2 que viene descrito por la Ecuación 9, en la que  $K_1$  y  $K_2$  son las constantes para el primer y segundo equilibrio de complejación, respectivamente y  $[H]_0$ ,  $[G]_0$  y  $[G]$ , son las concentraciones de receptor **38** y de 12GA iniciales y durante la valoración.

$$[G]^3(K_1K_2) + [G]^2\{K_1(2K_2[H]_0 - K_2[G]_0) + 1\} + [G]\{K_1([H]_0 - [G]_0 + 1)\} - [G]_0 = 0$$

**Ecuación 9**

Dependiendo de la relación entre  $K_1$  y  $K_2$ , se puede distinguir si la complejación de la primera unidad de anfitrión influye en la complejación de la segunda o no, es decir, si se trata de un proceso cooperativo o no cooperativo, respectivamente. En el caso de que el proceso sea no cooperativo, debe haber dos valores distintos para las constantes de asociación  $K_1$  y  $K_2$  y cumplirse la relación  $K_1 = 4K_2$ . Esta relación se justifica considerando que, estadísticamente, es más favorable que se compleje una molécula de anfitrión habiendo dos sitios de enlace libres e implica que cada uno de los sitios de enlace del receptor son isoenergéticos frente a la complejación e independientes uno de otro. En cambio, si el proceso es cooperativo no se cumple la relación  $K_1 = 4K_2$ .<sup>60,69</sup> El ajuste global de las variaciones del desplazamiento químico de los protones implicados en la complejación del receptor **38** con 12GA según el modelo 1:2 para un proceso no cooperativo resulta en valores de 426.3 y 106.5 M<sup>-1</sup> para  $K_1$  y  $K_2$ , respectivamente, con un error del 22%. En cambio, al intentar ajustarlos a un modelo 1:2 cooperativo, se obtuvieron valores incoherentes con un error superior al 400%. Estos datos demuestran que la complejación de dos unidades de 12GA por parte de la *bis*(triazol)benzamida **38** es no cooperativa, tal y como predicen los cálculos teóricos.

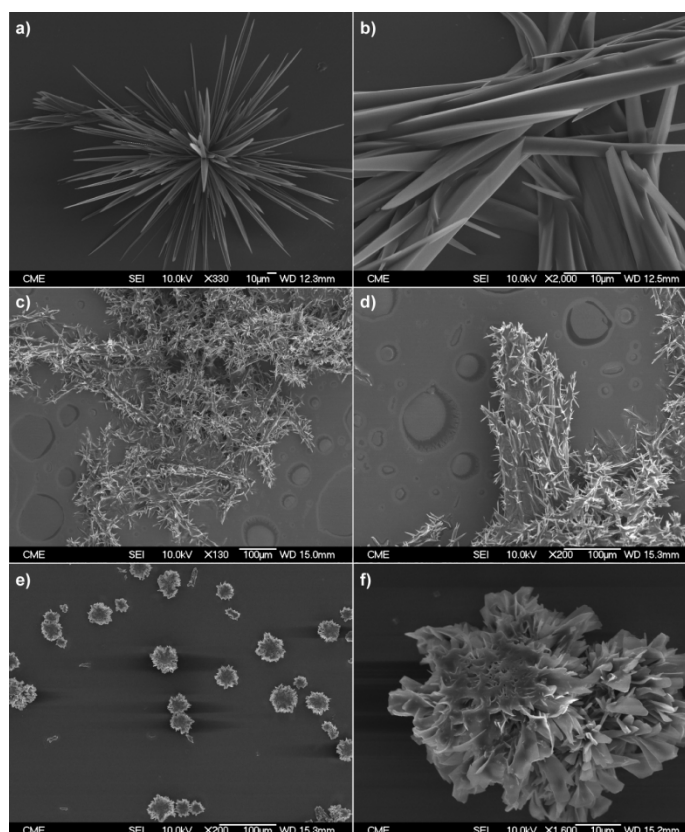
### Agregación sobre superficies

Una vez determinada la capacidad del receptor **38** para complejar aniones haluro y ácido 12GA, hemos evaluado la influencia que esta complejación puede tener en la morfología de los agregados formados por **38**. El desapantallamiento de las resonancias de algunos de los protones aromáticos observado en la valoración de **38** con el derivado de ácido gálico, con cloruro y bromuro y también en el autoensamblaje de la *bis*(triazol)benzamida **38** en disolución, sugieren la existencia de agregación por medio de interacciones  $\pi$ - $\pi$ . Esta agregación se ha usado para crear estructuras supramoleculares organizadas utilizando la técnica de difusión lenta de vapores de acetonitrilo en una disolución de **38** en CHCl<sub>3</sub> y también en presencia de TBABr y 12GA.

Los agregados formados se han visualizado por SEM. El receptor **38** libre autoensambla dando lugar a objetos con forma de estrella, formadas por agujas con un espesor de ~ 1  $\mu$ m (Figura 46a y b). El cambio de morfología de estos agregados es evidente tras la adición de aniones bromuro, ya que da lugar a

<sup>69</sup> a) B. Perlmutter-Hayman, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 90-6; b) A. J. Lowe; F. M. Pfeffer; P. Thordarson, *Supramolecular Chemistry* **2012**, *24*, 585-94.

estructuras con forma de cactus (Figura 46c y d). En ambos casos, se observa un crecimiento anisotrópico de las estructuras autoensambladas. El autoensamblaje de **38** en presencia del derivado de ácido gálico 12GA genera estructuras con forma de flor formadas por la interacción de láminas (Figura 46e y f). La complejación de dos unidades de 12GA por parte de la *bis*(triazol)benzamida **38** da lugar a una superficie aromática mayor rodeada de cadenas parafínicas. La interdigitación de estas cadenas junto con el apilamiento  $\pi$ - $\pi$  entre las unidades aromáticas serían las responsables de la formación de estas láminas.



**Figura 46.** Imágenes SEM (298 K,  $10^{-4}$  M cloroformo/acetonitrilo) de los agregados formados por **38** (a y b), **38**·Br<sup>-</sup> (c y d) y **38**·(12GA)<sub>2</sub>.

Los datos presentados en este apartado, ponen de manifiesto la capacidad de los receptores dotados de anillos de 1,2,3-triazol aquí descritos para complejar aniones. También se demuestra que pequeñas variaciones en la estructura química de estos ariltriazoles influyen de manera significativa en su capacidad para complejar aniones. Así, la presencia de un grupo naftilo en lugar de un

bifenilo da lugar a una geometría más distorsionada que dificulta la complejación de aniones. La inclusión de un grupo amida, apenas cambia la capacidad para autoensamblar de estos receptores debido a que las interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre los anillos aromáticos juegan un papel predominante en su agregación organizada. Sin embargo, sí se produce un aumento de la fortaleza de los complejos formados por **38**, dotado con el grupo amida, con aniones haluro y frente a los formados por los receptores **31** y **32**, sin dicho grupo amida, con el anión bromuro. Otra característica relevante del receptor **38** es su capacidad para cambiar su topicidad formando complejos de estequiometría 1:2 con el derivado de ácido gálico 12GA. En definitiva, en este apartado se describe la formación de complejos supramoleculares en los que las especies que interaccionan lo hacen por una secuencia de enlaces de hidrógeno C-H muy poco polarizados.



## **PARTE EXPERIMENTAL**



## Técnicas generales utilizadas

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

- *Espectroscopia de resonancia magnética nuclear*: los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se han realizado en equipos Bruker Avance-300 a 298 K utilizando disolventes parcialmente deuterados como referencia. Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se expresan en Herzios (Hz) y se expresan según su multiplicidad de la siguiente forma: s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, dd = doble doblete, c = cuadruplete, q = quintuplete, br = señal ancha.

- *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 registraron utilizando como matriz ditranol.

- *UV-Vis*: las medidas de UV-VIS se han llevado a cabo con un espectrofotómetro Varian Cary 50, con un accesorio Peltier y un baño termostatzado acoplado para los experimentos a temperatura variable.

- *Difracción de rayos X*: las medidas de difracción de rayos X sobre monocristales se han llevado a cabo en el CAI de rayos X de la Facultad de Ciencias Químicas de la UCM. La recogida de datos se ha realizado a temperatura ambiente, en un difractómetro Bruker Smart CCD (o con detector de área) usando radiación de molibdeno ( $\lambda=0.71073 \text{ \AA}$ ). Los parámetros de red han sido determinados y refinados por mínimos cuadrados, usando todas las reflexiones.

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

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

- *Microscopía de fluorescencia*: Las imágenes de fluorescencia se obtuvieron en un microscopio confocal Leica TCE SP2.

- *AFM*: La microscopía de AFM se llevó a cabo en un microscopio SPM Nanoscope IIIa multimode trabajando en modo “*tapping*” con puntas RTESPA (Veeco) a frecuencia de ~235 kHz.

- *Medidas de DLS*: se llevaron a cabo en un equipo ALV GSC08 que opera en modo de correlación cruzada y con láser de Ar<sup>+</sup> a  $\lambda = 514.5$  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  $\mu\text{m}$  de tamaño de poro.

- *Cálculos computacionales*: Los cálculos teóricos realizados para el receptor **38** y los complejos **38**•X<sup>-</sup>, **38**•(GA) y **38**•(GA)<sub>2</sub> han sido realizados por el grupo del Prof. E. Ortí de la Universidad de Valencia. Todos los cálculos teóricos se realizaron a nivel DFT usando la revisión C.01 del programa Gaussian 09. Los cálculos DFT se llevaron a cabo usando el funcional de intercambio-correlación híbrido meta M06-2X, que ha sido especialmente elegido para justificar interacciones no covalentes.<sup>70</sup> Las optimizaciones de las geometrías se llevaron a cabo con el funcional M06-2X en combinación con la base estándar 6-311G\*\*.<sup>71</sup> Las cadenas alquílicas unidas al nitrógeno del grupo amida en el receptor **38** y las cadenas periféricas de 12GA se han sustituido por grupos metilos para reducir el coste computacional. En las estructuras optimizadas previas, se realizaron cálculos de energía aislada a nivel M06-2X/6-311G\*\*

---

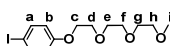
<sup>70</sup> Y. Zhao; D. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *119*, 215-41.

<sup>71</sup> a) R. Krishnan; J. S. Binkley; R. Seeger; J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650-4; b) M. N. Glukhovstev; A. Pross; M. P. McGrath; L. Radom, *J. Chem. Phys.* **1995**, *103*, 1878-85.

para calcular las energías de complejación. Estas energías se corrigen mediante el método de contrapeso para corregir el error de superposición de conjuntos de base (BSSE).<sup>72</sup> El BSSE se estimó como prácticamente despreciable para los complejos  $38 \cdot X^-$  (1–2 kcal mol<sup>-1</sup> para Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, y I<sup>-</sup>). Para el complejo  $38 \cdot (GA)_2$ , el BSSE aumenta hasta 6.4 kcal mol<sup>-1</sup>, lo que sólo representa un 15% de la energía total de complejación. Estos resultados sugieren que el cálculo de las energías de complejación para este tipo de complejos supramoleculares, para los que la asociación se debe a fuertes interacciones electrostáticas y de enlace de hidrógeno, puede ser estimado de manera bastante precisa sin tener en cuenta la corrección de BSSE.

## Síntesis de anfífilos triangulares no iónicos

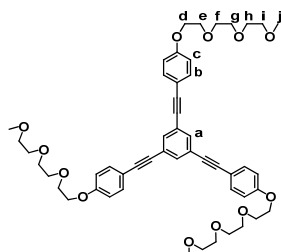
### 1-(2-(2-(2-Metoxietoxi)etoxi)etoxi)-4-yodobenceno (**18**)<sup>38b</sup>



Sobre una disolución previamente enfriada (0°C) de 4-yodofenol (5.56 g, 25.27 mmol), trifenilfosfina (9.93 g, 37.91 mmol) y trietilenglicol monometil éter (4.98 g, 30.31 mmol) en THF anhidro (50 mL) y bajo atmósfera de argón, se añade gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (7.66 g, 37.91 mmol). La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se deja con agitación toda la noche. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el óxido de trifenilfosfina generado en la reacción se precipita en una mezcla hexano:éter dietílico (1:1) y el residuo líquido se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, hexano:éter dietílico 1:2) obteniéndose **18** como un aceite amarillo. Rendimiento: 76%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.51 (2H, H<sub>a</sub>, d, *J* = 9Hz), 6.67 (2H, H<sub>b</sub>, d, *J* = 9Hz), 4.06 (2H, H<sub>c</sub>, t, *J* = 4.7 Hz), 3.81 (2H, H<sub>d</sub>, t, *J* = 4.7 Hz), 3.71-3.68 (2H, H<sub>e</sub>, m), 3.66-3.50 (6H, H<sub>f+g+h</sub>, m), 3.34 (3H, H<sub>i</sub>, s). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75Mz) δ 159.1, 138.5, 117.4, 83.3, 72.3, 71.2, 71.0, 70.9, 70.0, 67.9, 59.4. FTIR (neto) 635, 696, 821, 945, 999, 1107, 1176, 1244, 1282, 1351, 1453, 1485, 1572, 1586, 1730, 2875 cm<sup>-1</sup>.

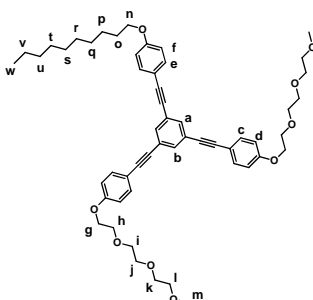
<sup>72</sup> S. F. Boys; F. Bernardi, *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553-66.

**1,3,5-Tris(2-(4-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)fenil)etnil)benceno (11)**



El compuesto **18**<sup>38b</sup> (2.68 g, 7.33 mmol), diclorobis(trifenilfosfino)paladio(II) (0.12 g, 0.17 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.04 g, 0.20 mmol) se disuelven en trietilamina (50 mL). La mezcla se somete a ciclos argón y vacío. Sobre la disolución se añade 1,3,5-trietinilbenceno (**17**) (0.50 g, 3.33 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 70°C dos horas y luego se deja toda la noche a temperatura ambiente. Después de eliminar el disolvente a presión reducida se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, CHCl<sub>3</sub>:EtOH 20:1) obteniéndose **11** como un aceite marrón. Rendimiento: 69%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.58 (3H, H<sub>a</sub>, s), 7.45 (6H, H<sub>b</sub>, d, *J* =9Hz), 6.91 (6H, H<sub>c</sub>, d, *J* =9Hz), 4.15 (6H, H<sub>d</sub>, t, *J* =6Hz), 3.87 (6H, H<sub>e</sub>, t, *J* =6Hz), 3.76-3.54 (24H, H<sub>f+g+h+i</sub>, m); 3.39 (9H, H<sub>j</sub>, s). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75Mz) δ 159.5, 133.8, 133.5, 124.6, 115.5, 115.1, 90.8, 87.2, 72.3, 71.2, 71.1, 71.0, 70.0, 67.9, 59.5. FTIR (neto) 642, 681, 734, 832, 876, 947, 1059, 1108, 1175, 1248, 1289, 1415, 1485, 1508, 1578, 1605, 2209, 2877, 3051 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI-FT): calculada para C<sub>51</sub>H<sub>60</sub>O<sub>12</sub> [M]<sup>+</sup>, 864.40793; encontrada 864.40851.

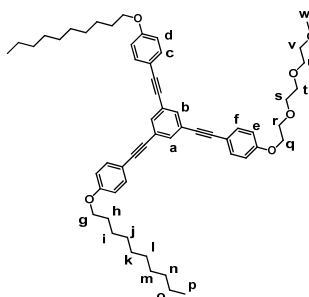
**1,3-Bis(2-(4-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)fenil)etnil)-5-(2-(4-(deciloxi)fenil)etnil)benceno (12)**



1,3,5-Trietinilbenceno (**17**) (0.20 g, 1.33 mmol), 1-(deciloxi)-4-yodobenceno (**19**) (0.50 g, 1.33 mmol), diclorobis(trifenilfosfino)paladio(II) (0.05 g, 0.07 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.01 g, 0.05 mmol) se disuelven en trietilamina

(20 mL). La mezcla se somete a ciclos argón y vacío. La reacción se monitoriza por CCF hasta que los materiales de partida **17** y **19** se consumen. En ese momento se añade 1-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-4-yodobenceno (**18**)<sup>38b</sup> (2.0 g, 5.44 mmol) a la mezcla de reacción y se agita toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se disuelve en diclorometano, se lava con disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo:metanol 200:1) obteniéndose **12** como un aceite marrón. Rendimiento: 26%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 Mz) δ 7.58 (3H, H<sub>a+b</sub>, s), 7.46 (6H, H<sub>c+e</sub>, d, *J* = 8.8 Hz), 6.90 (6H, H<sub>d+f</sub>, t, *J* = 8.8), 4.17 (4H, H<sub>g</sub>, t, *J* = 4.9 Hz), 3.98 (2H, H<sub>n</sub>, t, *J* = 6.6 Hz), 3.88 (4H, H<sub>h</sub>, t, *J* = 4.9 Hz), 3.74-3.52 (16H, H<sub>i+j+k+l</sub>, m), 3.39 (6H, H<sub>m</sub>, s), 1.80 (2H, H<sub>o</sub>, q, *J* = 6.9 Hz), 1.47-1.27 (14H, H<sub>p-v</sub>, m), 0.9 (3H, H<sub>w</sub>, t, *J* = 6.9 Hz). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 Mz) δ 159.9, 159.5, 133.7, 133.5, 124.7, 124.6, 115.4, 115.1, 115.0, 91.1, 90.9, 87.2, 87.0, 72.3, 71.2, 71.0, 70.9, 70.0, 68.4, 67.8, 59.4, 32.3, 30.0, 29.8, 29.7, 29.6, 26.4, 23.1, 22.4, 14.6. FTIR (neto) 608, 642, 681, 721, 832, 876, 956, 1060, 1108, 1174, 1200, 1248, 1291, 1352, 1455, 1468, 1509, 1579, 1606, 1729, 2209, 2872, 2924 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI-FT) *m/z*: calculada para C<sub>54</sub>H<sub>66</sub>O<sub>9</sub> [M]<sup>+</sup>, 858.4728; encontrada, 858.4745.

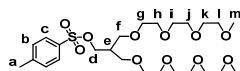
**1-(2-(4-(2-(2-(2-Metoxietoxi)etoxi)etoxi)fenil)etnil)-3,5-bis(2-(4-(deciloxi)-fenil)etnil)benceno (13)**



1,3,5-Trietinilbenceno (**17**) (0.50 g, 3.33 mmol), 1-(deciloxi)-4-yodobenceno (**19**) (2.16 g, 5.99 mmol), diclorobis(trifenilfosfino)paladio(II) (0.119 g, 0.17 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.025 g, 0.13 mmol) se disuelven en trietilamina (20 mL). La mezcla se somete a ciclos argón y vacío. La reacción se monitoriza por CCF hasta que los materiales de partida **17** y **19** se consumen. En ese momento, se añade 1-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-4-yodobenceno (**18**)<sup>38b</sup> (1.8 g, 5.00 mmol) a la mezcla de reacción y se agita toda la noche a

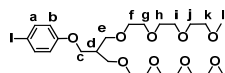
temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se disuelve en diclorometano, se lava con disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo:metanol 200:1) obteniéndose **13** como un aceite amarillo. Rendimiento: 33%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 Mz)  $\delta$  7.59 (3H,  $\text{H}_{\text{a+b}}$ , s), 7.46 (6H,  $\text{H}_{\text{c+e}}$ , d,  $J = 8.8$  Hz), 6.90 (6H,  $\text{H}_{\text{d+f}}$ , t,  $J = 8.8$  Hz), 4.16 (2H,  $\text{H}_{\text{q}}$ , t,  $J = 4.9$  Hz), 3.98 (4H,  $\text{H}_{\text{g}}$ , t,  $J = 6.6$  Hz), 3.88 (2H,  $\text{H}_{\text{r}}$ , t,  $J = 4.9$  Hz), 3.78-3.55 (8H,  $\text{H}_{\text{s+t+u+v}}$ , m), 3.40 (3H,  $\text{H}_{\text{w}}$ , s), 1.80 (4H,  $\text{H}_{\text{h}}$ , q,  $J = 6.9$  Hz), 1.49-1.29 (28H,  $\text{H}_{\text{i+j+k+l+m+n+o}}$ , m), 0.90 (6H,  $\text{H}_{\text{p}}$ , t,  $J = 6.9$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 Mz)  $\delta$  159.9, 159.5, 133.8, 133.5, 124.7, 124.6, 115.1, 115.0, 114.9, 90.9, 90.7, 87.2, 87.1, 72.3, 71.3, 71.1, 71.0, 70.0, 68.5, 67.9, 59.4, 32.3, 30.0, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 26.4, 23.1, 14.5. FTIR (neto) 682, 830, 876, 956, 1023, 1109, 1173, 1291, 1468, 1509, 1579, 1606, 2209, 2854, 2924  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI-FT)  $m/z$ : calculada para  $\text{C}_{57}\text{H}_{72}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 852.52211; encontrada, 852.52064.

**3-(2-(2-(2-Metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-metil)propil 4-metilbencenosulfonato (22)**



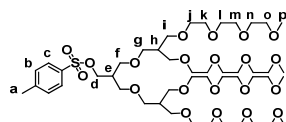
A una disolución de cloruro de tosilo (3.48 g, 18.3 mmol) y trietilamina (4.1 mL, 18.3 mmol) en diclorometano anhidro (20 mL) a  $0^\circ\text{C}$  bajo corriente de argón se añade el alcohol **21**<sup>41</sup> (6.61 g, 18.3 mmol) previamente disuelto en diclorometano anhidro. La mezcla de reacción se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita toda la noche. La disolución se lava con HCl 1M, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, diclorometano:metanol 40:1) obteniéndose **22** como un aceite amarillo. Rendimiento: 59%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.73 (2H,  $\text{H}_{\text{c}}$ , d,  $J = 8.1$  Hz), 7.30 (2H,  $\text{H}_{\text{b}}$ , d,  $J = 8.1$  Hz), 4.07 (2H,  $\text{H}_{\text{d}}$ , d,  $J = 5.6$  Hz), 3.61-3.36 (28H,  $\text{H}_{\text{f-l}}$ , m), 3.34 (6H,  $\text{H}_{\text{m}}$ , s), 2.41 (3H,  $\text{H}_{\text{a}}$ , s), 2.38 (1H,  $\text{H}_{\text{e}}$ , q,  $J = 5.8$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  144.7, 133.0, 129.8, 127.9, 70.7, 70.6, 70.5, 70.4, 70.3, 68.7, 68.4, 59.0, 39.5, 21.6. FTIR (neto) 556, 668, 836, 970, 1038, 1102, 1180, 1247, 1292, 1359, 1598, 1644, 1738, 2858, 2919, 3473  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(3-(2-(2-(2-Metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-metil)propoxi)-4-yodobenceno (23)**



En un matraz flameado, se disuelve 4-yodofenol (0.54 g, 2.47 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 mL) y se añade una punta de espátula de 18C6 y  $K_2CO_3$  previamente secado en estufa (1.70 g, 12.33 mmol). Se hace vacío y se pone bajo atmósfera de argón. Se calienta la disolución y se añade el tosilato **22** (1.77 g, 3.21 mmol) disuelto en acetonitrilo anhidro (10 mL). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas. El  $K_2CO_3$  se filtra y se lava con éter dietílico. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, éter dietílico:metanol 40:1). Rendimiento: 74%.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.53 (2H,  $H_a$ , d,  $J=9.0$  Hz), 6.72 (2H,  $H_b$ , d,  $J=9.0$  Hz), 4.00 (2H,  $H_c$ , d,  $J=5.8$  Hz), 3.66-3.52 (28H,  $H_{e+f+g+h+i+j+k}$ , br), 3.37 (6H,  $H_l$ , s), 2.38 (1H,  $H_d$ , q,  $J=5.8$  Hz).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  159.4, 138.5, 117.4, 82.9, 72.3, 71.0, 70.9, 70.9, 69.6, 65.5, 59.4, 40.2. FTIR (neto) 652, 745, 823, 851, 1031, 1107, 1244, 1284, 1353, 1483, 1583, 2874  $cm^{-1}$ . HRMS (ESI-FT)  $m/z$ : calculada para  $C_{24}H_{41}IO_9Na$   $[M+Na]^+$  623.1693; encontrada 623.1686.

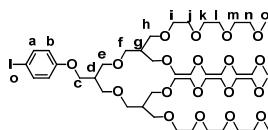
**3-(3-(2-(2-(2-Metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi) etoxi)etoxi)-metil)propoxi)-2-((3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxi-etoxi)etoxi)etoxi)metil)propoxi)metil)propil 4-metil bencenosulfonato (26)**



Cloruro de tosilo (0.10 g, 0.51 mmol) y piridina (0.6 mL, 6.9 mmol) se disuelven en diclorometano anhidro bajo corriente de argón. Sobre la disolución a  $0^\circ C$ , se añade el alcohol **25**<sup>41</sup> (0.40 g, 0.46 mmol) previamente disuelto en diclorometano anhidro (10 mL). La mezcla de reacción se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita toda la noche. La disolución se lava con HCl 1M, se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo:metanol 40:1) obteniéndose **26** como un aceite amarillo. Rendimiento: 67%.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.76 (2H,  $H_c$ , d,  $J=8.2$  Hz), 7.34 (2H,  $H_b$ , d,  $J=8.2$  Hz), 4.06 (2H,  $H_d$ , d,  $J=5.6$  Hz), 3.64-3.40 (64H,  $H_{f+g+i}$ ).

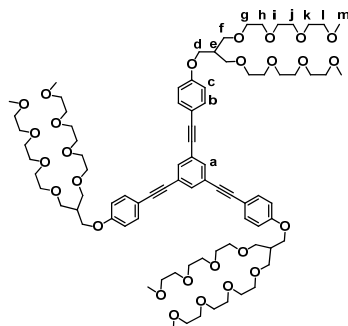
o, m), 3.35 (12H, H<sub>p</sub>, s), 2.44 (3H, H<sub>a</sub>, s), 2.16 (1H, H<sub>e</sub>, q,  $J=5.8$  Hz), 2.08 (2H, H<sub>h</sub>, q,  $J=5.9$  Hz). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 145.1, 133.4, 130.2, 128.3, 77.7, 72.3, 71.1, 71.0, 70.9, 70.8, 70.0, 69.9, 69.0, 68.6, 58.4, 40.4, 40.0, 22.0. FTIR (neto) 669, 842, 972, 1036, 1103, 1247, 1294, 1359, 1459, 1596, 2869 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI-FT)  $m/z$ : calculada para C<sub>47</sub>H<sub>88</sub>O<sub>21</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup> 1043.54365, encontrada 1043.54310.

**1-(3-(3-(2-(2-(2-Metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi) etoxi)-etoxi)metil)propoxi)-2-((3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)metil)propoxi)metil)propoxi)metil)propoxi)-4-yodobenceno (27)**



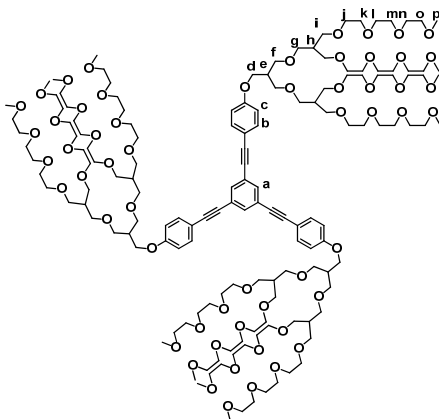
En un matraz flameado, se disuelve 4-yodofenol (0.37 g, 1.68 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 mL) y se añade una punta de espátula de 18C6 y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> previamente secado en estufa (1.16 g, 8.4 mmol). Se hace vacío y se pone bajo atmósfera de argón. Se calienta la disolución y se añade el tosilato **26** (2.24 g, 2.19 mmol) disuelto en acetonitrilo anhidro (20 mL). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas. El K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se filtra y se lava con éter dietílico. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, éter dietílico:metanol 40:1). Rendimiento: 44%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.56 (2H, H<sub>a</sub>, d,  $J=9.0$  Hz), 6.72 (2H, H<sub>b</sub>, d,  $J=9.0$  Hz), 4.00 (2H, H<sub>c</sub>, d,  $J=5.8$  Hz), 3.69-3.45 (64H, H<sub>e+f+h+i+n</sub>, m), 3.41 (12H, H<sub>o</sub>, s), 2.35 (1H, H<sub>d</sub>, q,  $J=5.8$  Hz), 2.19 (2H, H<sub>g</sub>, q,  $J=6.0$  Hz). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 157.0, 136.1, 115.0, 80.4, 75.5, 75.3, 75.1, 74.6, 69.9, 68.6, 68.5, 68.4, 68.3, 67.6, 67.5, 67.1, 66.3, 64.1, 57.0, 38.1, 37.9. FTIR (neto) 850, 943, 1032, 1104.1244, 1287, 1357, 1462, 1582, 2865, 2918 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI-FT)  $m/z$ : calculada para C<sub>46</sub>H<sub>85</sub>IO<sub>19</sub>Na [M+23]<sup>+</sup> 1091.46219; encontrada 1091.46702.

**1,3,5-Tris(2-(4-(3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxi-  
etoxi)etoxi)etoxi)metil)propoxi)fenil)etnil)benceno (14)**



El compuesto **23** (0.65 g, 1.08 mmol), *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.04 g, 0.04 mmol) y trifenilarcina (0.005 g, 0.01 mmol) se disuelven en trietilamina (20 mL) y THF anhidro (5 mL). La mezcla se somete a ciclos argón y vacío y sobre la disolución se añade 1,3,5-trietinilbenceno (**17**) (0.045 g, 0.30 mmol) y se calienta a reflujo 48 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, acetato de etilo:etanol 5:1) obteniéndose **14** como un aceite marrón. Rendimiento: 36%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.58 (3H,  $\text{H}_a$ , s), 7.45 (6H,  $\text{H}_b$ , d,  $J = 8.8$  Hz), 6.90 (6H,  $\text{H}_c$ , d,  $J = 8.8$  Hz), 4.07 (6H,  $\text{H}_d$ , d,  $J = 5.8$  Hz), 3.78-3.59 (84H,  $\text{H}_{f+g+h+i+j+k+l}$ , b), 3.39 (18H,  $\text{H}_m$ , s), 2.52 (3H,  $\text{H}_e$ , q,  $J = 5.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  159.8, 133.7, 133.5, 124.6, 115.1, 115.0, 90.8, 87.1, 72.3, 71.0, 71.0, 70.9, 70.8, 69.6, 66.5, 59.4, 40.2. FTIR (neto) 684, 756, 837, 876, 948, 1028, 1107, 1248, 1290, 1355, 1464, 1509, 1576, 1606, 1676, 1731, 1954, 2209, 2867, 2921  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (MALDI-TOF)  $m/z$ : calculada para  $[\text{C}_{84}\text{H}_{128}\text{O}_{27}]^{2+}$   $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ , 784.4322; encontrada, 784.4316.

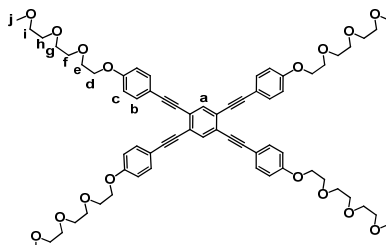
**1,3,5-Tris(2-(4-(3-(3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2-((2-(2-(2-metoxi-  
etoxi)etoxi)etoxi)metil)propoxi)-2-((3-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)etoxi)-2-  
((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)metil)propoxi)-metil)-propoxi)-fenil)-  
etinil)benceno (15)**



El compuesto **27** (1.17 g, 1.02 mmol), *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.02 g, 0.03 mmol) y trifenilarsina (0.004 g, 0.01 mmol) se disuelven en trietilamina (10 mL). La mezcla, se somete a ciclos de argón y vacío. Sobre la disolución se añade 1,3,5-trietinilbenceno (**17**) (0.045 g, 0.30 mmol) y se calienta a reflujo 48 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo:metanol 10:1) obteniéndose **15** como un aceite marrón. Rendimiento: 32%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.51 (3H,  $\text{H}_a$ , s), 7.38 (6H,  $\text{H}_b$ , d,  $J = 8.8$  Hz), 6.82 (6H,  $\text{H}_c$ , d,  $J = 8.8$  Hz), 3.96 (6H,  $\text{H}_d$ , d,  $J = 5.4$  Hz), 3.58-3.39 (192H,  $\text{H}_{f+g+i+j+k+l+m+n+o}$ , b), 3.30 (36H,  $\text{H}_p$ , s), 2.28 (3H,  $\text{H}_e$ , q,  $J = 5.4$  Hz), 2.10 (6H,  $\text{H}_h$ , q,  $J = 5.8$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  159.4, 133.3, 133.1, 124.2, 114.7, 114.6, 90.4, 87.7, 76.7, 71.9, 70.9, 70.6, 70.57, 70.52, 70.4, 69.6, 66.4, 69.1, 66.1, 59.0, 40.1, 39.9. FTIR (neto) 687, 772, 840, 1030, 1104, 1248, 1291, 1356, 1462, 1508, 1577, 2860, 2921  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (MALDI-TOF)  $m/z$ : calculada  $[\text{C}_{150}\text{H}_{258}\text{NaO}_{57}]^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ , 2994.719; encontrada, 2994.722.

## Síntesis del anfífilo rectangular

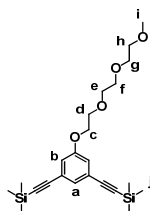
### 1,2,4,5-Tetrakis(2-(4-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)etoxi)phenil)etnil)benceno (28)



Una disolución de 1-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-4-yodobenceno **18**<sup>38b</sup> (1.98 g, 7.33 mmol), diclorobis(trifenilfosfino)paladio(II) (0.04 g, 0.06 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.01 g, 0.07 mmol) en trietilamina (40 mL) se somete a ciclos argón y vacío y sobre esta disolución se añade 1,2,4,5-tetraetnilbenceno **30** (0.21 g, 1.23 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 70°C dos horas y luego se deja toda la noche a temperatura ambiente. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, se extrae con diclorometano, se lava con HCl 1M, disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y agua. El residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílica, CHCl<sub>3</sub>:EtOH 99:1) obteniéndose **28** como un aceite marrón. Rendimiento: 69%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.68 (2H, H<sub>a</sub>, s); 7.48 (8H, H<sub>b</sub>, d, *J* = 8.8 Hz); 6.90 (8H, H<sub>c</sub>, d, *J* = 8.8 Hz); 4.15 (8H, H<sub>d</sub>, t, *J* = 6 Hz); 3.87 (8H, H<sub>e</sub>, t, *J* = 6 Hz); 3.76-3.54 (32H, H<sub>f+g+h+i</sub>, m); 3.39 (12H, H<sub>j</sub>, s). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75Mz) δ 159.6; 134.8; 133.6; 125.5; 115.8; 115.2; 95.7; 87.1; 72.3; 71.3; 71.1; 71.0; 70.0; 67.9; 59.4. FTIR (neto) 649, 722, 832, 926, 1059, 1108, 1133, 1175, 1199, 1249, 1284, 1352, 1454, 1514, 1568, 1604, 2203, 2873, 2924 cm<sup>-1</sup>. HRMS (MALDI-TOF) *m/z*: calculado para C<sub>66</sub>H<sub>78</sub>O<sub>16</sub> [M]<sup>+</sup> 1126.5321; obtenido 1126.5284.

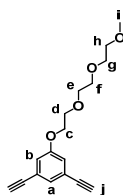
## Síntesis de aril 1,2,3-triazoles

### 1-(2-(2-(2-Metoxietoxi)etoxi)etoxi)-3,5-bis(2-(trimetilsilil)etnil)benceno (**34**)



Una disolución de 1-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-3,5-dibromobenceno **33**<sup>57</sup> (4.8 g, 12.06 mmol), diclorobis(trifenilfosfino)paladio(II) (0.85 g, 1.21 mmol), yoduro de cobre (I) (0.11 g, 0.60 mmol) y trietilamina (6.7 mL) en THF anhidro (20 mL) se somete a varios ciclos argón y vacío y posteriormente se añade trimetilsililacetileno (5.1 mL, 36.18 mmol). La mezcla se calienta a 70 °C durante 3 horas. Después, el disolvente se evapora a presión reducida, el residuo se redissuelve en diclorometano y se lava con HCl 1M, disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y agua. A continuación, el residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, CHCl<sub>3</sub>) obteniéndose el compuesto **34** como un aceite marrón. Rendimiento: 85%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.19 (1H, H<sub>a</sub>, t, *J* = 1.3Hz), 6.96 (2H, H<sub>b</sub>, d, *J* = 1.3Hz), 4.11 (2H, H<sub>c</sub>, t, *J* = 4.8 Hz), 3.84 (2H, H<sub>d</sub>, t, *J* = 4.8 Hz), 3.74 -3.65 (6H, H<sub>e+f+g</sub>, m), 3.56 (2H, H<sub>h</sub>, m), 3.39 (3H, H<sub>i</sub>, s), 0.24 (18H, H<sub>j</sub>, s). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75Mz) δ 158.6, 128.7, 124.6, 118.8, 104.3, 95.0, 72.3, 71.2, 71.0, 70.9, 69.9, 68.1, 59.4, 0.2. FTIR (neto) 650, 690, 760, 845, 985, 1066, 1115, 1250, 1297, 1328, 1417, 1582, 2160, 2880, 2958 cm<sup>-1</sup>.

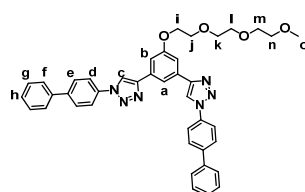
### 1-(2-(2-(2-Metoxietoxi)etoxi)etoxi)-3,5-dietinilbenceno (**35**)



A una disolución del compuesto **34** (4.42 g, 10.22 mmol) en una mezcla THF:metanol 1:1 (60 mL) se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.11 g, 22.50 mmol). La mezcla de reacción se deja agitar una hora a temperatura ambiente. El disolvente se evapora a presión reducida, se redissuelve en diclorometano, se lava con agua y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. La disolución se filtra, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice,

hexano:éter dietílico 1:2) obteniéndose el compuesto **35** como un aceite marrón. Rendimiento: 69%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.21 (1H,  $\text{H}_a$ , br), 7.02 (2H,  $\text{H}_b$ , br), 4.11 (2H,  $\text{H}_c$ , t,  $J = 4.4$  Hz), 3.84 (2H,  $\text{H}_d$ , t,  $J = 4.4$  Hz), 3.74 -3.64 (6H,  $\text{H}_{e+f+g}$ , m), 3.54 (2H,  $\text{H}_h$ , m), 3.38 (3H,  $\text{H}_i$ , s), 3.07 (2H,  $\text{H}_j$ , s).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75Mz)  $\delta$  158.7, 128.8, 123.7, 119.3, 82.9, 72.3, 71.3, 71.0, 70.9, 69.9, 68.1, 59.4. FTIR (neto) 673, 803, 862, 942, 1066, 1107, 1199, 1250, 1294, 1322, 1353, 1420, 1453, 1582, 1726, 2110, 2880, 3244, 3288  $\text{cm}^{-1}$ .

**1,3-Di-(1-(4-bifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)etoxi)benceno (31)**



Una mezcla del compuesto **35** (0.52 g, 1.79 mmol), 4-bifenilazida<sup>56a</sup> (1.00 g, 5.38 mmol), sulfato de cobre pentahidratado (9 mg, 0.04 mmol) y ascorbato sódico (18 mg, 0.09 mmol) se disuelven en una mezcla diclorometano:agua 1:1 (40 mL) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 72 horas a temperatura ambiente. A continuación, se separa la fase orgánica, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo:metanol 100:1) obteniéndose **31** como un sólido blanco. Rendimiento: 25%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.35 (2H,  $\text{H}_c$ , s), 8.05 (1H,  $\text{H}_a$ , s), 7.87 (4H,  $\text{H}_d$ , d,  $J = 8.6$  Hz), 7.75 (4H,  $\text{H}_e$ , d,  $J = 8.6$  Hz), 7.63 (4H,  $\text{H}_f$ , d,  $J = 7.1$  Hz), 7.54-7.40 (8H,  $\text{H}_{b+g+h}$ , m), 4.30 (2H,  $\text{H}_i$ , t,  $J = 4.7$  Hz), 3.92 (2H,  $\text{H}_j$ , t,  $J = 4.7$  Hz), 3.79 (2H,  $\text{H}_k$ , t,  $J = 4.7$  Hz), 3.74 -3.55 (6H,  $\text{H}_{l+m+n}$ , m), 3.38 (3H,  $\text{H}_o$ , s).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75Mz)  $\delta$  160.1, 148.2, 142.1, 139.9, 136.4, 132.4, 129.3, 128.7, 128.3, 127.4, 121.0, 118.4, 116.2, 112.3, 72.3, 71.2, 71.0, 70.9, 70.1, 68.2, 59.3. FTIR (neto) 647, 696, 768, 807, 844, 942, 995, 1041, 1071, 1106, 1200, 1235, 1354, 1403, 1454, 1490, 1525, 1561, 1603, 2880, 2922, 3066, 3135  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI-FT)  $m/z$ : calculada para  $\text{C}_{41}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{NaO}_4$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ]<sup>+</sup>, 701.28467; encontrada, 701.28610.

Caracterización cristalográfica: se obtuvieron monocristales del producto a partir de una disolución del mismo en acetonitrilo. Los datos cristalográficos y algunos detalles del refinamiento se dan en la Tabla 6.

Tabla 6. Datos cristalográficos del compuesto 31.

|                             |                      |
|-----------------------------|----------------------|
| Fórmula empírica            | $C_{41}H_{38}N_6O_4$ |
| M                           | 678.77               |
| Volumen/ $\text{Å}^3$       | 3473.2(6)            |
| Z                           | 4                    |
| Densidad/g $\text{cm}^{-3}$ | 1.298                |
| Sistema cristalino          | Monoclínico          |
| Grupo espacial              | P2(1)/c              |
| a/ $\text{Å}$               | 33.436(4)            |
| b/ $\text{Å}$               | 5.8453(6)            |
| c/ $\text{Å}$               | 17.8776(19)          |
| $\alpha/^\circ$             | 90                   |
| $\beta/^\circ$              | 96.269(2)            |
| $\gamma/^\circ$             | 90                   |
| R                           | 0.07                 |

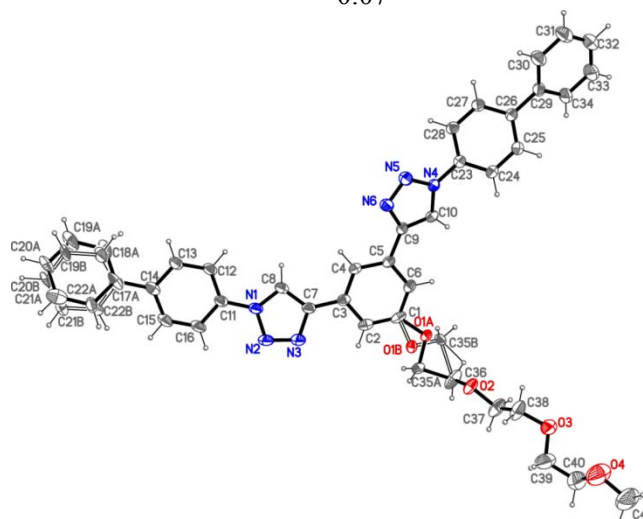
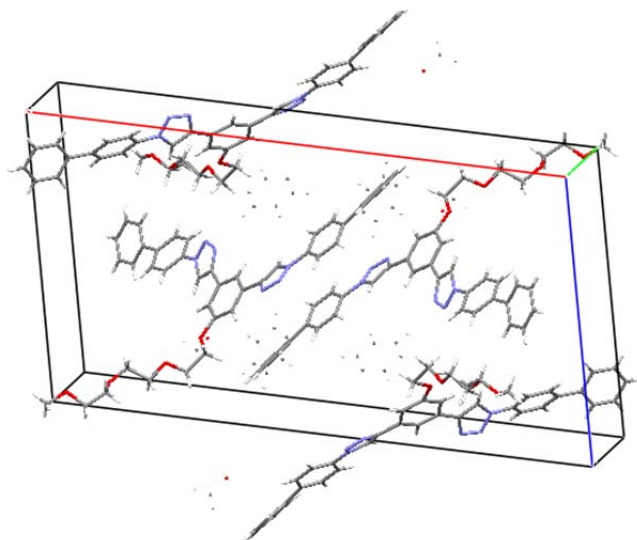
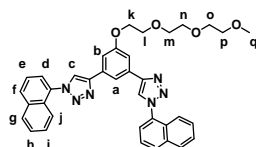


Figura 47. Representación ORTEP de la estructura molecular de 31.



**Figura 48.** Celda unidad y empaquetamiento cristalino del compuesto **31**.

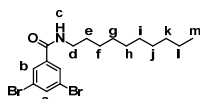
**1,3-Di-(1-(1-naftil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-5-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)benzeno (**32**)**



Una mezcla del compuesto **35** (0.31 g, 1.08 mmol), 1-naftil azida<sup>56b</sup> (0.53 g, 3.25 mmol), sulfato de cobre pentahidratado (5 mg, 0.02 mmol) y ascorbato sódico (10 mg, 0.05 mmol) se disuelven en una mezcla diclorometano:agua 1:1 (4 mL) bajo atmósfera de argón. Se añade un trozo de hilo de cobre metálico. La mezcla de reacción se agita durante 25 horas a temperatura ambiente. A continuación, se separa la fase orgánica, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo:metanol 100:1) obteniéndose **32** como un aceite marrón. Rendimiento: 89%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.26 (2H, s), 8.11 (1H, t, *J*=1.4 Hz), 8.01 (2H, d, *J*=7.8 Hz), 7.95 (2H, m), 7.71 (2H, m), 7.64-7.51 (10H, m); 4.33 (2H, m), 3.93 (2H, t, *J*=4.7 Hz), 3.77 (2H, t, *J*=4.7

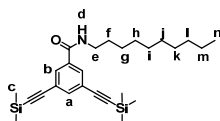
(Hz), 3.72-3.64 (4H, m), 3.53 (2H, m), 3.35 (3H, s).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75Mz)  $\delta$  160.2, 147.5, 134.4, 133.9, 132.5, 130.7, 128.7, 128.6, 128.2, 125.3, 123.8, 123.1, 122.6, 116.2, 112.3, 72.2, 71.1, 71.0, 70.8, 70.0, 68.1, 59.2. FTIR (neto) 664, 689, 772, 802, 861, 949, 1038, 1068, 1111, 1207, 1351, 1442, 1472, 1512, 1555, 1600, 2878, 3064, 3126  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI-FT)  $m/z$ : calculada para  $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 627.27143; encontrada, 627.26851.

### 3,5-Dibromo-*N*-decilbenzamida (39)



Una disolución de ácido 3,5-dibromobenzoico (1.78 g, 6.36 mmol), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1.34 g, 6.99 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0.85 g, 6.99 mmol) en diclorometano anhidro (80 mL), bajo atmósfera de argón y a 0° C se agita durante 15 minutos. Tras ese tiempo, se añade 1-decilamina (1.3 mL, 6.36 mmol) poco a poco. La mezcla de reacción se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita 3 horas. La fase orgánica se lava con HCl 1M y agua, se seca con  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, hexano:acetato de etilo 5:1) obteniéndose **39** como un sólido blanco. Rendimiento: 61%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.74 (2H,  $\text{H}_b$ , d,  $J = 1.7$  Hz), 7.71 (1H,  $\text{H}_a$ , t,  $J = 1.7$  Hz), 5.91 (1H,  $\text{H}_c$ , br), 3.36 (2H,  $\text{H}_d$ , m), 1.54 (2H,  $\text{H}_e$ , m), 1.27-1.20 (14H,  $\text{H}_{f-l}$ , br), 0.81 (3H,  $\text{H}_m$ , t,  $J = 6.5$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75Mz)  $\delta$  165.2, 138.4, 136.9, 129.2, 123.5, 40.8, 32.2, 29.8, 29.6, 27.3, 23.0, 14.4. FTIR (neto) 674, 717, 739, 767, 866, 899, 1107, 1158, 1284, 1310, 1371, 1411, 1462, 1550, 1590, 1639, 2854, 2925, 3286  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI-FT)  $m/z$ : calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{NO}$   $[\text{M} - \text{H}]^+$ , 416.022461; encontrada, 416.02301.

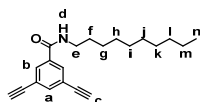
### *N*-Decil-3,5-bis(2-(trimetilsilil)etnil)benzamida (40)



La benzamida **39** (0.77 g, 1.93 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.13 g, 0.19 mmol), yoduro de cobre (I) (19 mg, 0.10 mmol) y trietilamina (1.1 mL, 7.72 mmol) se disuelven en THF anhidro (4 mL). La mezcla de reacción se somete a varios ciclos argón y vacío y posteriormente se añade

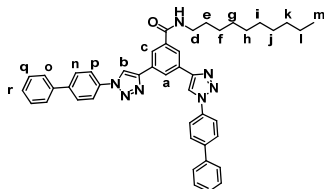
trimetilsililacetileno (0.8 mL, 5.80 mmol). La mezcla se calienta a 70 °C toda la noche. Después, el disolvente se evapora a presión reducida, el residuo se redissuelve en diclorometano y se lava con HCl 1M, disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y agua. El residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, hexano:acetato de etilo 20:1) obteniéndose el compuesto **40** como un sólido marrón. Rendimiento: 56%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.79 (2H, H<sub>b</sub>, d, *J* = 1.5 Hz), 6.69 (1H, H<sub>a</sub>, t, *J* = 1.5 Hz), 6.17 (1H, H<sub>d</sub>, br), 3.45 (2H, H<sub>e</sub>, m), 1.61 (2H, H<sub>f</sub>, q, *J* = 6.8 Hz), 1.36-1.30 (14H, H<sub>g+h+i+j+k+l+m</sub>, br), 0.91 (3H, H<sub>n</sub>, t, *J* = 6.5 Hz), 0.27 (18H, H<sub>c</sub>, s). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75Mz) δ 166.1, 137.7, 135.4, 130.2, 124.1, 103.3, 96.4, 40.4, 32.1, 29.8, 29.7, 29.5, 27.2, 22.9. FTIR (neto) 640, 674, 712, 767, 891, 936, 989, 1067, 1155, 1247, 1326, 1373, 1466, 1538, 1586, 1634, 1817, 2853, 2921, 2955, 3067, 3288 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI-FT) *m/z*: calculada para C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>NOSi<sub>2</sub> [M - H]<sup>+</sup>, 452.280495; encontrada, 452.28079.

**N-Decil-3,5-dietinilbenzamida (41)**



La benzamida **40** (0.63 g, 1.39 mmol) se disuelve en una mezcla THF:metanol 1:1 (20 mL) y se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.58 g, 4.16 mmol). La mezcla de reacción se agita tres horas a temperatura ambiente y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se redissuelve en diclorometano, se lava con agua y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. La disolución se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se aísla sin necesidad de purificación adicional como un aceite marrón. Rendimiento: 73%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.83 (2H, H<sub>b</sub>, d, *J* = 1.4 Hz), 7.70 (1H, H<sub>a</sub>, t, *J* = 1.4 Hz), 6.12 (1H, H<sub>d</sub>, br), 3.45 (2H, H<sub>e</sub>, m), 3.14 (2H, H<sub>c</sub>, s), 1.60 (2H, H<sub>f</sub>, m), 1.34-1.27 (14H, H<sub>g+h+i+j+k+l+m</sub>, br), 0.89 (3H, H<sub>n</sub>, t, *J* = 6.8 Hz). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75Mz) δ 165.7, 137.8, 135.6, 130.7, 123.1, 81.8, 78.9. FTIR (neto) 653, 692, 759, 845, 891, 982, 1075, 1167, 1251, 1329, 1425, 1461, 1545, 1585, 1640, 1814, 2159, 2856, 2926, 3073, 3310 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI-FT) *m/z*: calculada para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>, 310.217089; encontrada, 310.21654.

***N*-decil-3,5-di-(1-(4-bifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-benzamida (38)**



Una mezcla de *N*-decil-3,5-dietinilbenzamida (**41**) (0.13 g, 0.41 mmol), 4-bifenil azida (**36**) (0.23 g, 1.22 mmol), sulfato de cobre pentahidratado (2 mg, 0.008 mmol) y ascorbato sódico (4 mg, 0.02 mmol) se disuelven en una mezcla diclorometano:agua 1:1 (4 mL) bajo atmósfera de argón. Se añade un trozo de hilo de cobre metálico. La mezcla de reacción se agita durante 72 horas a temperatura ambiente. A continuación, se separa la fase orgánica, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtra. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purifica por columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo:metanol 100:1) obteniéndose **38** como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 78%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.58 (1H, H<sub>a</sub>, br), 8.38 (2H, H<sub>b</sub>, s), 8.31 (2H, H<sub>c</sub>, d, *J*=1.3 Hz), 7.85 (4H, H<sub>p</sub>, d, *J*=8.6Hz), 7.75 (4H, H<sub>n</sub>, d, *J*=8.6 Hz), 7.63 (4H, H<sub>o</sub>, m), 7.51-7.38 (6H, H<sub>q+r</sub>, m), 6.71 (1H, H-N, t, *J*=5.7 Hz), 3.53 (2H, H<sub>d</sub>, m), 1.70 (2H, H<sub>e</sub>, q, *J*=6.8 Hz), 1.46 - 1.28 (14H, H<sub>f-i</sub>, br), 0.89 (3H, H<sub>m</sub>, t, *J*=6.7 Hz). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75Mz) δ 166.7, 147.2, 141.9, 139.5, 136.2, 135.9, 131.3, 129.0, 128.4, 128.0, 127.1, 125.3, 123.9, 120.7, 118.3, 40.4, 31.9, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 27.1, 22.7, 14.1. FTIR (neto) 626, 647, 658, 695, 722, 763, 841, 892, 991, 1042, 1117, 1234, 1296, 1402, 1459, 1491, 1527, 1610, 1643, 2363, 2854, 2924, 3062, 3138, 3291 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI-FT) *m/z*: calculada para C<sub>45</sub>H<sub>46</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup>, 700.37584; encontrada, 700.37608.

## **CAPÍTULO 2**

### ***Reglas estructurales para la organización quiral de sistemas discóticos derivados de oligofenilenoetileno***



## **ANTECEDENTES**



En el primer capítulo de esta Memoria se describe el autoensamblaje de moléculas anfífilas no iónicas sencillas. En este proceso de autoensamblaje, las fuerzas no covalentes predominantes son interacciones de empaquetamiento aromático que dan lugar a agregados cuya formación viene descrita mediante mecanismos isodésimicos. En la bibliografía se describe que la presencia de interacciones no covalentes direccionales, como los enlaces de hidrógeno, favorece que el mecanismo de agregación sea de tipo cooperativo o de nucleación-elongación. Así, en este segundo capítulo de la Memoria se describe la síntesis y los mecanismos de autoensamblaje de moléculas discóticas simples que interactúan entre sí por medio de enlaces de hidrógeno. A lo largo de este capítulo se demostrará la importancia de los enlaces de hidrógeno para fijar las moléculas que interactúan generando polímeros supramoleculares por medio de un mecanismo cooperativo. Además, un buen número de las moléculas descritas en este capítulo están equipadas con centros estereogénicos en sus cadenas periféricas lo que permite la obtención de agregados con una helicidad preferente.

En la bibliografía se pueden encontrar enlaces de hidrógeno con una energía tan elevada que se parecen más a enlaces covalentes, pero también existen enlaces de hidrógeno tan débiles que es difícil distinguirlos de interacciones de van der Waals. La fortaleza depende fundamentalmente del disolvente, así como de la secuencia y estructura química del dador y aceptor de enlace de hidrógeno. Pero es su direccionalidad, la cual es mayor cuanto más fuerte es el enlace de hidrógeno, la que dota a estas interacciones de especificidad y, por tanto, permite su uso en la construcción de estructuras supramoleculares muy estables.<sup>73</sup> Este es el caso de polímeros supramoleculares con constantes de asociación muy elevadas que les confieren buenas propiedades mecánicas, ópticas, eléctricas, etc., similares a los polímeros covalentes.<sup>35</sup>

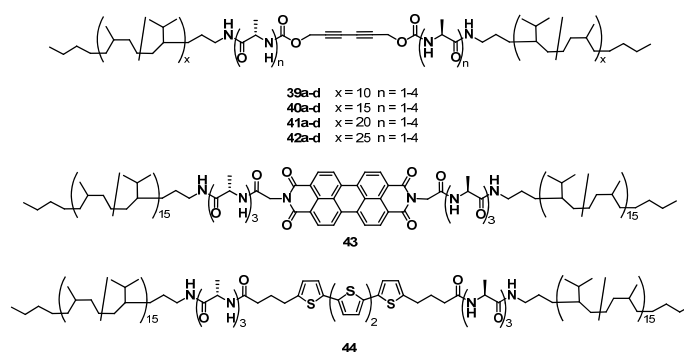
El autoensamblaje de moléculas orgánicas semiconductoras en estructuras monodimensionales fibrilares - a través de interacciones  $\pi$ - $\pi$  en la dirección del crecimiento de la fibra - está siendo una estrategia prometedora para facilitar el transporte de electrones y huecos en dispositivos optoelectrónicos.<sup>74</sup> Sin embargo, la manera en que estas moléculas autoensamblan no está del todo

---

<sup>73</sup> a) L. J. Prins; D. N. Reinhoudt; P. Timmerman, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382-426;  
b) T. Steiner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 48-76.

<sup>74</sup> L. Schmidt-Mende; A. Fechtenkotter; K. Mullen; E. Moons; R. H. Friend; J. D. MacKenzie, *Science* **2001**, *293*, 1119-22.

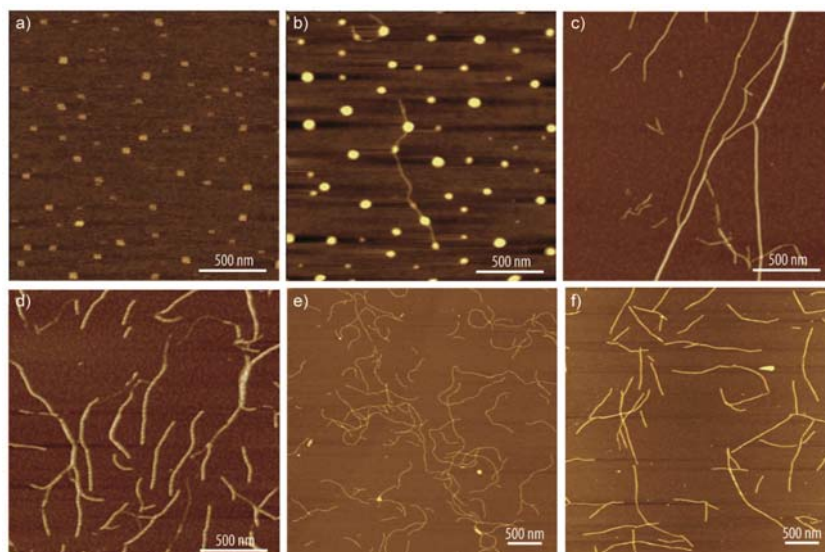
clara y, además, es difícil de predecir debido a la falta de direccionalidad del empaquetamiento aromático. Así, la introducción de enlaces de hidrógeno es una estrategia muy útil para fijar la posición de los segmentos  $\pi$ -conjugados en las fibras.<sup>75</sup> Esta estrategia se ha utilizado recientemente para la obtención de nanofibras a partir de una serie de moléculas  $\pi$ -conjugadas. Más concretamente, se ha realizado un estudio sistemático en compuestos con un esqueleto central  $\pi$ -conjugado de diacetilenos lineales decorados con unidades de oligo-*L*-alanina y segmentos poliméricos derivados de poliisopreno de distinta longitud (**39-42** en Figura 49). Mediante espectroscopía IR y AFM (Figura 50a-d) se consiguió determinar que el número mínimo de unidades de alanina necesario para la formación de la estructura de lámina  $\beta$  era de 3. En estos estudios también se comprobó que cambiando el tamaño del segmento polimérico periférico se evita la agregación lateral y se promueve la agregación monodimensional demostrándose que, únicamente un grado de polimerización entre 10 y 20 conlleva a la obtención de estructuras fibrilares. Una vez puesto a punto los requerimientos estructurales, éstos se aplicaron en otras moléculas  $\pi$ -conjugadas derivadas de PDI (**43**) y oligotiofeno (**44**), como prototipos de semiconductores de tipo n y p, obteniéndose eficazmente la formación de agregados monodimensionales (Figura 50e y f).<sup>76</sup>



**Figura 49.** Estructura química de los compuestos **39-44**.

<sup>75</sup> D. González-Rodríguez; A. P. H. J. Schenning, *Chem. Mater.* **2010**, *23*, 310-25.

<sup>76</sup> L. Tian; R. Szilluweit; R. Marty; L. Bertschi; M. Zerson; E.-C. Spitzner; R. Magerle; H. Frauenrath, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1512-21.



**Figura 50.** Imágenes de AFM de los agregados esféricos formados por **40a** (a), **40b** (b) y las nanofibras formadas por **40c** (c), **40d** (d) **43** (e) y **44** (f).

Como se ha comentado en el capítulo anterior, una manera de clasificar los polímeros supramoleculares es atendiendo a su mecanismo de polimerización, según sea éste isodésmico o cooperativo. En un mecanismo isodésmico, la adición de cada monómero viene definida por la misma constante de equilibrio y así la fortaleza de la asociación entre dos monómeros en el oligómero es independiente de la longitud de la cadena polimérica. Hay algunos autores que opinan que para la obtención de un mecanismo de tipo cooperativo es necesario la inclusión de más interacciones intermoleculares además de las  $\pi$ - $\pi$ .<sup>77</sup> Este razonamiento viene reforzado por cálculos teóricos realizados en moléculas de benceno, los cuales indican que la energía de interacción en un agregado formado por un número elevado de unidades mediante apilamiento  $\pi$ - $\pi$  es prácticamente idéntica a la suma de las interacciones entre dímeros de benceno.<sup>78</sup> De esta manera, si la contribución predominante a la energía libre de Gibbs total del polímero supramolecular es sólo de tipo  $\pi$ - $\pi$ , se esperaría que el crecimiento del polímero supramolecular fuera de tipo isodésmico. Sin embargo, hay contribuciones a la energía libre de Gibbs total que no se han

<sup>77</sup> a) Z. Chen; A. Lohr; C. R. Saha-Moller; F. Wurthner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 564-84; b) L. Brunsveld; B. J. B. Folmer; E. W. Meijer; R. P. Sijbesma, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4071-98.

<sup>78</sup> T. P. Tauer; C. D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 10475-8.

tenido en cuenta en estos cálculos, como son las interacciones solvofóbicas, impedimentos estéricos entre posibles cadenas laterales alifáticas, la presencia de los momentos cuadrupolares debido a los anillos heteroaromáticos y la pérdida de grados de libertad rotacionales y traslacionales al agregar. Todas estas contribuciones pueden resultar en una desviación en el mecanismo de polimerización supramolecular isodésmico propuesto en el apilamiento “cara-cara”  $\pi$ - $\pi$  de las moléculas.<sup>79</sup>

Un ejemplo muy importante de polímero supramolecular con mecanismo de tipo cooperativo es el de los oligo(*p*-fenilvinileno) (OPVs) provistos de cadenas quirales laterales y una unidad de ureidotriazina (compuestos **45a-c** en la Figura 51a). Esta unidad permite la formación de 4 enlaces de hidrógeno complementarios formando un dímero (núcleo) que posteriormente crece por medio de apilamiento  $\pi$ - $\pi$  de tipo rotado como se muestra en la Figura 51a.<sup>80</sup> El autoensamblaje de este tipo de compuestos es fuertemente cooperativo, como se comprobó mediante experimentos a temperatura variable de UV-vis, dicroísmo circular (CD) y fotoluminiscencia (PL) que dan lugar a curvas no sigmoidales (Figura 51b y c). Para ajustar los datos experimentales se utilizó el modelo de nucleación-elongación originalmente descrito por Oosawa y Kasai<sup>81</sup> y posteriormente modificado por Van der Schoot.<sup>82</sup> Para aplicar este modelo a los datos experimentales obtenidos, es necesario normalizarlos primero para obtener el grado de agregación  $\phi_n$ . Para ello se define que  $\phi_n$  a la temperatura más alta es igual a 0, y a la temperatura más baja es igual a 1. Así, la temperatura inicial es elegida de tal manera que el sistema se encuentre molecularmente disuelto ( $\phi_n=0$ ). Éste fue el primer estudio detallado de una polimerización supramolecular en el que se obtuvieron los parámetros termodinámicos y en el que se demostró la utilidad de los estudios de temperatura variable para monitorizar el mecanismo de polimerización supramolecular.

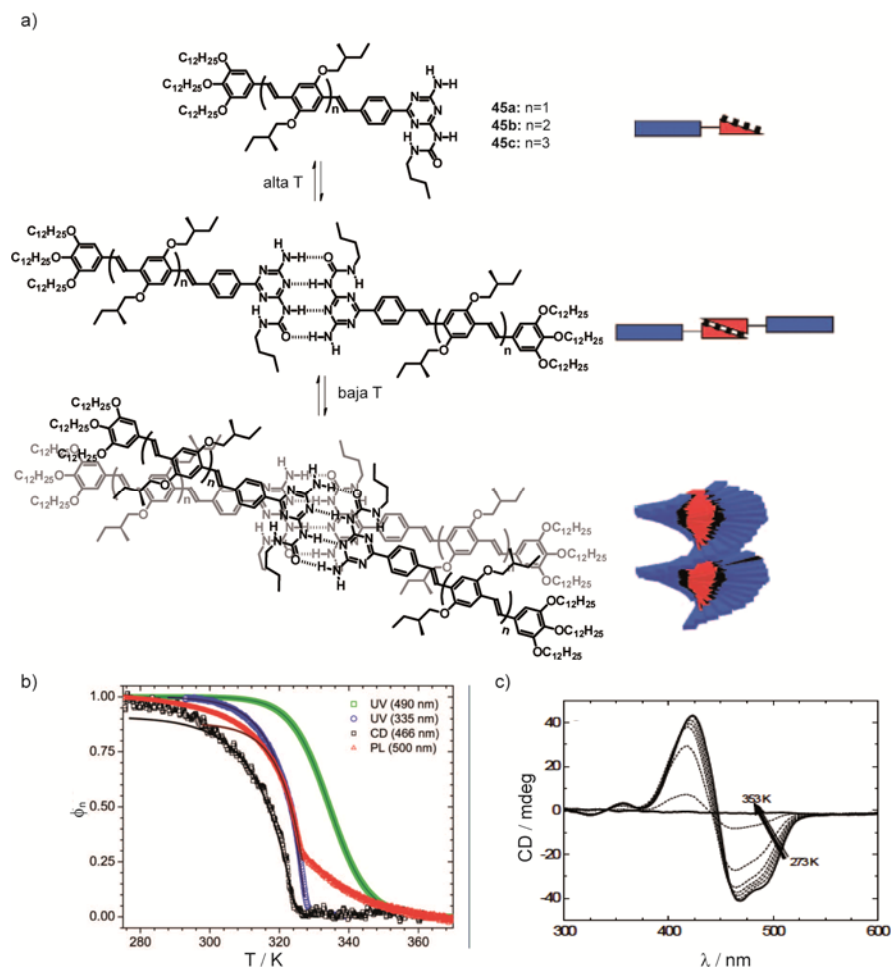
---

<sup>79</sup> a) D. A. Beshnova; A. O. Lantushenko; D. B. Davies; M. P. Evstigneev, *J. Chem. Phys.* **2009**, *130*, 165105; b) E. Rogel, *Langmuir* **2002**, *18*, 1928-37.

<sup>80</sup> P. Jonkheijm; P. van der Schoot; A. P. H. J. Schenning; E. W. Meijer, *Science* **2006**, *313*, 80-3.

<sup>81</sup> F. Oosawa; M. Kasai, *J. Mol. Biol.* **1962**, *4*, 10-21.

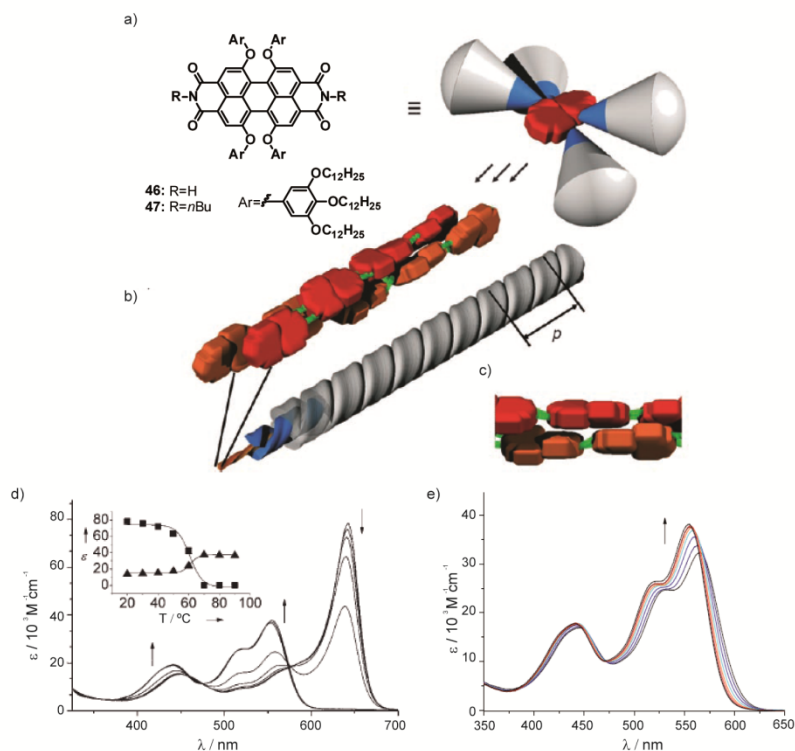
<sup>82</sup> P. van der Schoot. Theory of Supramolecular Polymerization. En *Supramolecular Polymers, Second Edition*, CRC Press, **2005**.



**Figura 51.** (a) Estructura de los OPVs **45a-45c** y representación del proceso de autoensamblaje (formación del dímero y del polímero supramolecular), con rectángulos azules representando el esqueleto de OPV y triángulos rojos representando los grupos de ureidotriacina. (b) Grado de agregación,  $\phi_s$ , obtenido a partir de espectroscopia UV-vis, CD y PL para el OPV **45b**. (c) Espectros de CD a distintas temperaturas de **45b**.

Sin embargo, la introducción de enlaces de hidrógeno no asegura que se vaya a producir una polimerización supramolecular de tipo cooperativo. Existen ejemplos en la bibliografía en los que se han obtenido mecanismos isodésimicos en polímeros supramoleculares que incluyen grupos funcionales capaces de formar enlaces de hidrógeno. Ejemplos importantes de compuestos capaces de formar enlaces de hidrógeno pero con un mecanismo de polimerización supramolecular isodésimico son las PDIs. El grupo del Prof. F. Würthner ha

descrito la agregación de la PDI **46**, que está controlada por interacciones  $\pi$ - $\pi$  y enlaces de hidrógeno.<sup>83a</sup> Esta PDI ha sido diseñada con sustituyentes aromáticos voluminosos derivados de trialcoxifenil en las posiciones bahía para que el apilamiento del esqueleto aromático sea de tipo “cabeza-cola” con enlaces de hidrógeno entre los grupos imida (Figura 52a-c).



**Figura 52.** (a) Estructura y representación esquemática de las PDI **46** y **47**. (b) Representación esquemática del agregado formado por la PDI **46**: Los bloques rojos representan el esqueleto de PDI, los conos grises con el vértice azul representan los sustituyentes bahía y las líneas verdes representan los enlaces de hidrógeno. La PDI **46** autoensambla en forma helicoidal como se muestra en la magnificación (los sustituyentes se han omitido por simplicidad). (c) Disposición de los agregados de tipo *J* formados por los esqueletos de PDI. (d) Espectros de UV/Vis a temperatura variable de **46** en MCH ( $1.5 \times 10^{-5}$  M) de 20-90°C. En el detalle se muestran los cambios en la absorción a 642 nm y 553 nm al aumentar la temperatura. (e) Espectros de temperatura variable de UV-vis de la PDI **47** ( $2.9 \times 10^{-4}$  M) en MCH de 20°C a 90°C. Las flechas indican los cambios al aumentar la temperatura.

<sup>83</sup> a) T. E. Kaiser; H. Wang; V. Stepanenko; F. Würthner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5541-4. b) F. Würthner; T. E. Kaiser; C. R. Saha-Möller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3376-410.

Mediante experimentos de UV-vis y fluorescencia a temperatura variable (VT) se ha comprobado la agregación de estas PDIs en disolución de metilciclohexano (MCH) con la presencia de un punto isobéptico y la desaparición de la banda de baja energía a  $\sim 640$  nm junto con la aparición de otras dos bandas a mayor energía (Figura 52d). Estas características espectroscópicas son típicas de un agregado de tipo *J*-en el que las moléculas que constituyen dicho agregado no están dispuestas de forma paralela- y descartan la formación de agregados de tipo *H*-en los que la agregación produce un desplazamiento hipsocrómico de las bandas de absorción y la organización de forma paralela de las moléculas constitutivas.<sup>83b</sup> Desafortunadamente, en este ejemplo no se ha descrito el mecanismo de agregación, aunque los datos obtenidos de los experimentos a temperatura variable fueron ajustados según una función de tipo sigmoide (mecanismo isodésmico). En cambio, la PDI **47** que posee un grupo *n*-butilo en lugar de un hidrógeno, no es capaz de formar enlaces de hidrógeno y en los experimentos de UV-vis a temperatura variable sólo se observa un pequeño desplazamiento batocrómico que se justifica por la formación de especies diméricas (Figuras 52a y 52e). Este ejemplo demuestra que la presencia de diferentes tipos de interacciones no covalentes no garantiza la obtención de un mecanismo de polimerización supramolecular cooperativo.

Otro ejemplo importante de polímero supramolecular isodésmico es el de los compuestos  $C_3$ -discóticos basados en 3,3'-diamino-2,2'-bipiridina **48a-b** y **49** descritos por el grupo del profesor Meijer (Figura 53a).<sup>84</sup> Estos compuestos discóticos fueron diseñados con el objetivo de que los enlaces de hidrógeno intramoleculares entre los grupos amida y los nitrógenos de las piridinas dieran lugar a moléculas discóticas con propiedades de cristal líquido en un amplio rango de temperatura. Estas moléculas autoensamblan formando agregados columnares helicoidales mediante interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre los fragmentos aromáticos, tanto en fase de cristal líquido como en disolución diluida en alcanos (Figura 53b). Además, las disoluciones en alcanos de los derivados de bipiridina provistos de cadenas quirales **48a-b** presentan señal dicroica lo que permite concluir que las hélices formadas por estos compuestos tienen una

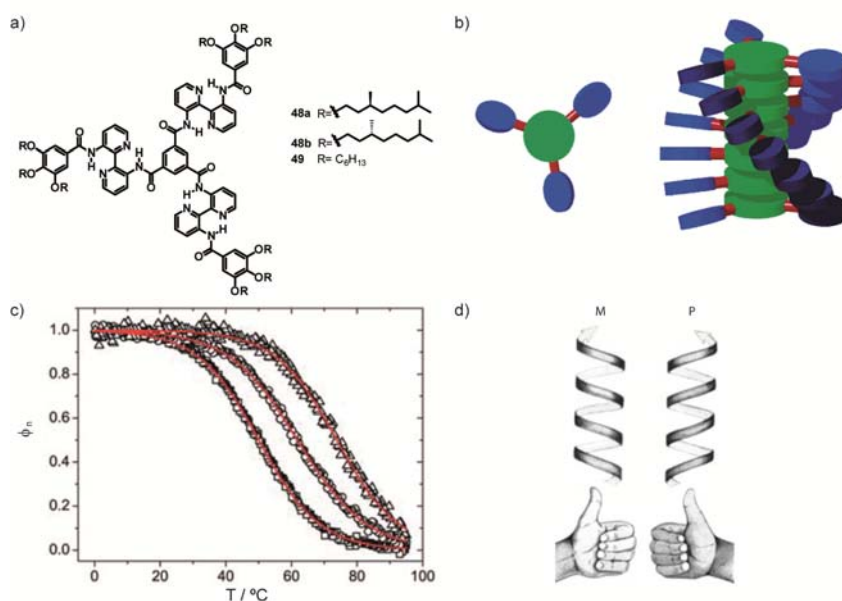
<sup>84</sup> a) A. R. A. Palmans; J. A. J. M. Vekemans; E. E. Havinga; E. W. Meijer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2648-51; b) A. R. A. Palmans; J. A. J. M. Vekemans; H. Fischer; R. A. Hikmet; E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 300-7; c) A. R. A. Palmans; J. A. J. M. Vekemans; R. A. Hikmet; H. Fischer; E. W. Meijer, *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 873-6.

helicidad preferente. Por otro lado, cada uno de los compuestos da lugar a hélices de helicidad inversa ya que los espectros de dicroísmo circular para estos dos enantiómeros son imágenes especulares (Figura 53d). Estos resultados se han justificado aludiendo a que la conformación de las unidades de biperidina no debe ser totalmente plana de manera que los anillos bencénicos periféricos están girados, desviados del plano formado por el anillo bencénico central. En disoluciones de alcanos, el empaquetamiento entre las moléculas es óptimo cuando todos los anillos de biperidina están girados en la misma dirección, lo que resulta en una conformación quiral helicoidal de cada una de las moléculas. Cuando estas hélices se apilan, giran para mejorar el empaquetamiento (Figura 53b). En disoluciones de alcanos presentan un fuerte efecto Cotton asociado a la banda de absorción  $\pi$ - $\pi^*$  de la unidad de biperidina que disminuye de manera gradual al calentar. Los datos obtenidos mediante espectroscopía de CD en función de la temperatura, tienen forma sigmoideal y han sido ajustados según un modelo isodémico (Figura 53c).<sup>85</sup> Estos datos demuestran que para que exista una polimerización supramolecular de tipo cooperativo por medio de enlaces de hidrógeno, es necesario que éstos estén en la dirección de crecimiento del agregado columnar.<sup>86</sup>

---

<sup>85</sup> T. Metzroth; A. Hoffmann; R. Martin-Rapun; M. M. J. Smulders; K. Pieterse; A. R. A. Palmans; J. A. J. M. Vekemans; E. W. Meijer; H. W. Spiess; J. Gauss, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 69-76.

<sup>86</sup> C. Kulkarni; S. Balasubramanian; S. J. George, *ChemPhysChem* **2013**, *14*, 661-73.



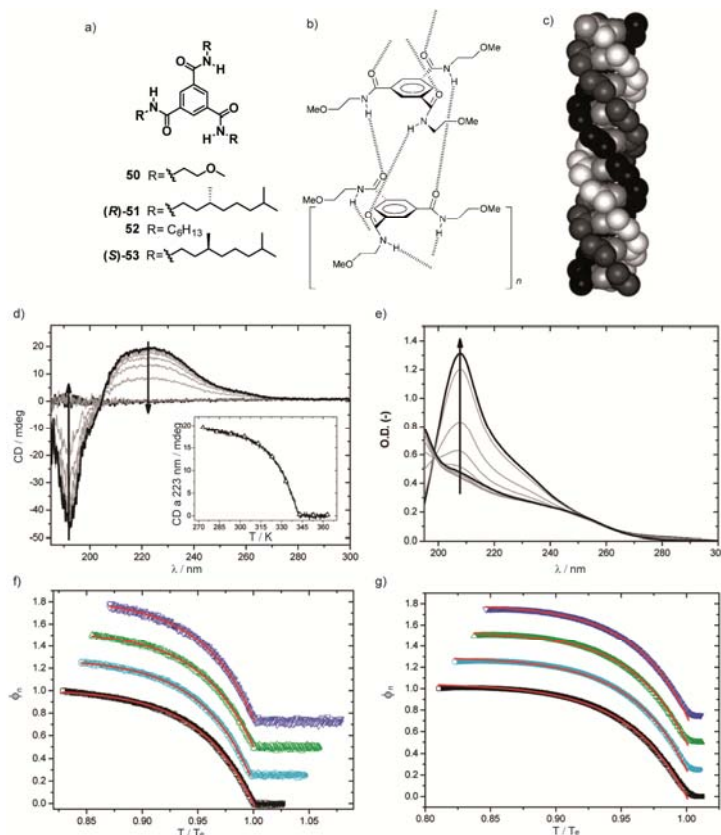
**Figura 53.** (a) Estructura química de los compuestos **48-49**. (b) Representación esquemática de los compuestos **48-49** y de su agregación por medio de interacciones  $\pi$ - $\pi$ . (c) Representación del grado de agregación  $\phi_n$  calculado a partir de la señal dicroica centrada a 286 nm en función de la temperatura para distintas concentraciones de **48b**. (d) Representación de una hélice de tipo *M* y *P*.

El autoensamblaje de moléculas derivadas de 1,2,3-bencenotricarboxamida (BTA) es, posiblemente, el proceso más estudiado desde un punto de vista mecanístico. El descubrimiento en 1999 de la estructura cristalina de *N,N',N''*-tris(2-methoxyethyl)benceno-1,3,5-tricarboxamida **50** reveló una organización supramolecular similar a la estructura secundaria de hélice  $\alpha$  de las proteínas (Figura 54a-c).<sup>87</sup> Estos compuestos de simetría  $C_3$  originan estructuras helicoidales gracias a la formación simultánea de tres enlaces de hidrógeno intermoleculares girados 40° fuera del plano del anillo bencénico central como demuestran los resultados de difracción de rayos X. Recientemente, se ha llevado a cabo una investigación detallada del mecanismo que controla la polimerización supramolecular en las BTAs provistas de cadenas alifáticas laterales tanto quirales, **51**, como aquirales, **52**. Estas moléculas forman agregados columnares en disolventes apolares como heptano en condiciones diluidas (Figura 54a).<sup>88</sup> Los datos experimentales de CD a temperatura variable

<sup>87</sup> M. P. Lightfoot; F. S. Mair; R. G. Pritchard; J. E. Warren, *Chem. Commun.* **1999**, 0, 1945-6.

<sup>88</sup> M. M. J. Smulders; A. P. H. J. Schenning; E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 606-11.

obtenidos para la BTA **51** muestran que al disminuir la temperatura se produce un aumento notable de la señal dicroica. Esta dependencia no sigmoidal (Figura 54d y f), indica que el autoensamblaje de esta molécula sigue un mecanismo cooperativo. Estos experimentos fueron realizados a distintas concentraciones observándose una disminución de la temperatura de elongación  $T_e$ , que se define como la temperatura a la cual empieza el proceso de elongación (Figura 54f). El ajuste al modelo descrito por van der Shoot<sup>82</sup> de la variación de la señal dicroica con la temperatura permite calcular una entalpía del proceso de elongación  $h_e$  de  $-60 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Este valor de  $h_e$  es consistente con el correspondiente análisis de Van't Hoff ( $-66 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). Además, se estimó un valor máximo para la constante de activación  $K_a$  de  $10^{-6} \text{ M}$ . Cuando se realizaron experimentos de UV-vis a temperatura variable (UV-vis-VT), se observó que al enfriar se produce un desplazamiento hipsocrómico de la banda centrada a 193 nm, indicando la existencia de agregados de tipo *H*, de forma análoga a lo observado en difracción de rayos X de la molécula similar **50** (Figura 54e).<sup>87</sup> De igual manera, se ajustaron los datos obtenidos por UV-vis-VT para disoluciones de la BTA **52** obteniéndose parámetros termodinámicos comparables con los obtenidos mediante CD (Figura 54g). En cambio, la BTA aquiral **52** forma agregados a temperaturas más altas en comparación con su análogo quiral **51**, lo que indica que los agregados formados a partir de la BTA aquiral **52** son más estables. A pesar de la similitud estructural entre estas BTAs **51** y **52** y las 3,3'-diamino-2,2'-bipiridinas **48a-b** y **49**, hay un cambio en el mecanismo de polimerización supramolecular. En el caso de las BTAs, los enlaces de hidrógeno formados son intermoleculares y se producen tras un cambio conformacional de los grupos amida. Sin embargo, en las 3,3'-diamino-2,2'-bipiridinas **48a-b** y **49** este cambio conformacional no se produce y el mecanismo de autoensamblaje es isodésmico.



**Figura 54.** (a) Estructura química de las BTAs **50-52**. (b) Representación de los tres enlaces de hidrógeno intermoleculares en **50** para la formación del agregado helicoidal (c) Diagrama del agregado formado por **50** mostrando la red de triple enlaces de hidrógeno. Cada hebra de enlaces de hidrógeno está representada en distintos tonos. Los átomos de hidrógeno y las cadenas de alquiloxi se han omitido por claridad. (d) Espectros de CD de **(R)-51** en heptano ( $1.4 \times 10^{-5}$  M) a temperaturas entre 20 y 90°C. El detalle muestra la variación de la señal dicróica a 223 nm con la temperatura. (e) Espectros de UV-vis de **52** en heptano ( $3.5 \times 10^{-5}$  M) a temperaturas entre 20 y 90°C. (f) Grado de agregación de **(R)-51** en función de la temperatura a distintas concentraciones con el correspondiente ajuste al régimen de elongación para los datos obtenidos a partir de (d). (g) Grado de agregación de **52** en función de la temperatura a distintas concentraciones con el correspondiente ajuste al régimen de elongación para los datos obtenidos a partir de (e). Las curvas están representadas con un desplazamiento vertical de 0.25.

Una de las grandes áreas de aplicación de polímeros covalentes y supramoleculares capaces de formar estructuras helicoidales es el estudio de procesos de amplificación de quiralidad contribuyendo así a esclarecer el origen de la homoquiralidad en la naturaleza.<sup>7</sup> Un proceso de amplificación de quiralidad consiste en la transferencia de quiralidad de una moléculas o un grupo de moléculas a una estructura supramolecular más compleja. El primer

ejemplo de amplificación de quiralidad, fue descrito para polímeros vinílicos provistos de grupos periféricos quirales. La actividad óptica de dichos polímeros muestra una relación no lineal con el contenido de grupos enantioméricamente enriquecidos.<sup>89</sup> En fase sólida, estos polímeros dan lugar a estructuras helicoidales de tipo *M* o de tipo *P* en función de la configuración absoluta de los centros estereogénicos de las cadenas periféricas (Figura 53d). Posteriormente, Green *et al.* realizaron un estudio detallado de amplificación de quiralidad con poliisocianatos, los cuales poseen una conformación helicoidal intrínseca.<sup>90</sup> El poli(*n*-hexilisocianato) es un polímero de estructura helicoidal que no presenta actividad óptica como resultado de la existencia de una cantidad equimolar de hélices de tipo *M* y *P*. Sin embargo, este tipo de polímeros presentan actividad óptica mediante deuteración estereoespecífica de la cadena lateral. El poliisocianato resultante mostró entonces un  $[\alpha]_D$  elevado y señal dicroica, lo que indica la existencia de un exceso de un tipo de conformación helicoidal sobre la otra. Además, mezclando los monómeros enantioméricamente enriquecidos en distintas proporciones y tras su polimerización se obtuvieron poliisocianatos con una actividad óptica que mostraba una dependencia no lineal con el exceso enantiomérico.<sup>91</sup> Los procesos utilizados para estudiar fenómenos de amplificación de quiralidad se denominan “sargentos y soldados” y “reglas de mayoría”. El proceso de “sargentos y soldados” consiste en la adición de un pequeño número de unidades quirales (los sargentos) que controlan la helicidad de un gran número de unidades aquirales (los soldados). En cambio, el proceso de “reglas de mayoría” se observa cuando un pequeño exceso de un enantiómero es capaz de dirigir la helicidad del otro enantiómero. Estos efectos fueron cuantificados aplicando el modelo de Ising a los datos experimentales.<sup>92</sup> De esta manera se desarrolló un método para cuantificar la energía libre de Gibbs asociada a la existencia de un tipo de helicidad en una hélice de helicidad contraria.

---

<sup>89</sup> a) M. M. Green; S. K. Jha, *Chirality* **1997**, *9*, 424-7; b) P. Pino; G. P. Lorenzi, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4745-7.

<sup>90</sup> M. M. Green; C. Andreola; B. Munoz; M. P. Reidy; K. Zero, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4063-5.

<sup>91</sup> M. M. Green; B. A. Garetz; B. Munoz; H. Chang; S. Hoke; R. G. Cooks, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4181-2.

<sup>92</sup> M. M. Green; N. C. Peterson; T. Sato; A. Teramoto; R. Cook; S. Lifson, *Science* **1995**, *268*, 1860-6.

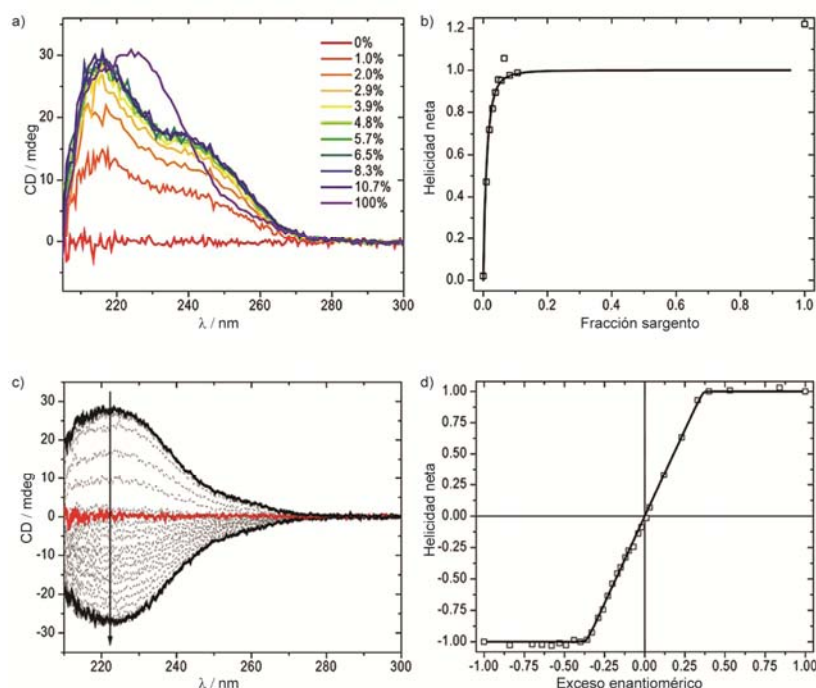
Posteriormente, este método se ha aplicado a otros polímeros en los que se ha encontrado amplificación de quiralidad.<sup>7,93</sup>

La evidencia de la existencia de amplificación de quiralidad se obtiene generalmente por medidas de dicroísmo circular (CD) o dispersión óptica rotatoria (medida de  $[\alpha]_D$ ). De esta manera, la intensidad de la señal de CD 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. En el caso de los experimentos de “*sargentos y soldados*” se añade un compuesto quiral a otro no quiral; mientras que en el experimento de “*reglas de mayoría*” los enantiómeros se mezclan en distintas proporciones. Este fenómeno se ha observado también para sistemas no covalentes.<sup>94</sup> Uno de los ejemplos de sistemas no covalentes en los que se ha estudiado en mayor profundidad la amplificación de quiralidad son las BTAs. En el correspondiente experimento de “*sargentos y soldados*”, al añadir tan sólo un 4% de la BTA quiral (*R*)-**51** (sargento) a una disolución de la BTA aquiral **52**, se consigue la misma señal dicroica que la observada para la BTA quiral (*R*)-**51** a esta misma concentración (Figura 54d y Figura 55a-b).<sup>88,95</sup> También se ha estudiado la amplificación de quiralidad de las BTAs mediante experimentos de “*reglas de mayoría*”. En estos experimentos se mezclaron distintas proporciones los distintos enantiómeros de las BTAs, (*R*)-**51** y (*S*)-**53** manteniendo constante la concentración total (Figura 54d y Figura 55c).<sup>95</sup> La presencia de aproximadamente un 40% de (*R*)-**51** conduce a la obtención de una señal dicroica máxima, similar en intensidad a la obtenida para una disolución de (*R*)-**51** (Figura 55d). Los resultados obtenidos para (*S*)-**53** son idénticos pero de señal opuesta en signo. Estos resultados experimentales demuestran que las BTAs quirales (*R*)-**51** y (*S*)-**53** son capaces de transferir su quiralidad intrínseca a los demás segmentos helicoidales.

<sup>93</sup> A. Teramoto, *Prog. Polym. Sci.* **2001**, *26*, 667-720.

<sup>94</sup> M. M. J. Smulders; I. A. W. Filot; J. M. A. Leenders; P. van der Schoot; A. R. A. Palmans; A. P. H. J. Schenning; E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 611-9.

<sup>95</sup> M. M. J. Smulders; P. J. M. Stals; T. Mes; T. F. E. Paffen; A. P. H. J. Schenning; A. R. A. Palmans; E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 620-6.



**Figura 55.** Experimentos de “sargentos y soldados” (a-b) y “reglas de mayoría” (c-d) para las BTAs **51-53**. (a) Espectros de CD (20°C,  $2 \cdot 10^{-5}$  M en MCH) para mezclas de (*R*)-**51** y **52**. (b) Helicidad neta obtenida a partir de los espectros en (a) frente a la fracción de “soldado” con el correspondiente ajuste. (c) Espectros de CD (20°C,  $2 \cdot 10^{-5}$  M en MCH) para mezclas de (*R*)-**51** y (*S*)-**53**. Las flechas indican el cambio desde (*R*)-**51** puro hasta (*S*)-**53** puro. El espectro rojo corresponde a (*R*)-**51**:(*S*)-**53** en el que  $ee=0$ . (d) Helicidad neta obtenida a partir de los espectros en (c) en función del  $ee$  con el correspondiente ajuste.

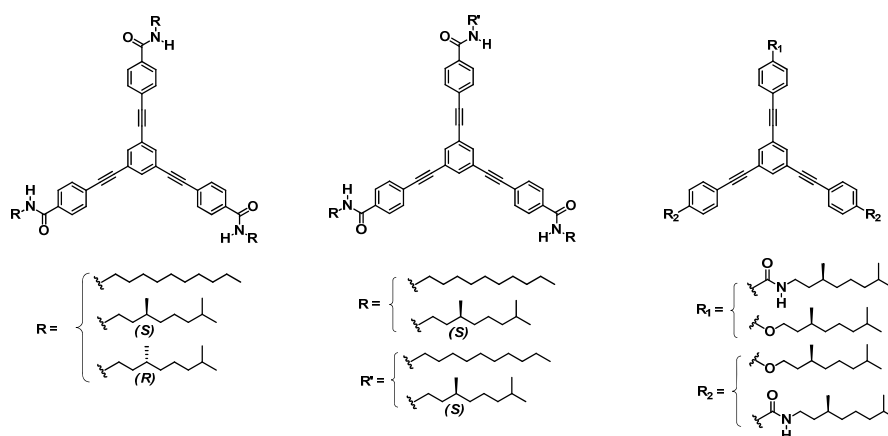
En muchos de los ejemplos, el origen de la señal dicroica no está del todo entendido. Así, recientemente se han desarrollado nuevos modelos para explicar los datos experimentales observados de amplificación de quiralidad.<sup>96</sup> Pero es necesario la validación de estos modelos en nuevos motivos supramoleculares para establecer una teoría más general sobre la polimerización supramolecular. Y así, la información extraída de los mecanismos de autoensamblaje y los estudios de amplificación de quiralidad podrían contribuir a elucidar la presencia de homoquiralidad en la naturaleza.

<sup>96</sup> H. M. M. ten Eikelder; A. J. Markvoort; T. F. A. de Greef; P. A. J. Hilbers, *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116*, 5291-301.

## **OBJETIVOS**



El objetivo del segundo Capítulo de esta Memoria consiste en investigar la influencia que ejerce la presencia de interacciones no covalentes fuertemente direccionales, como son los enlaces de hidrógeno, en los procesos de autoensamblaje de moléculas discóticas. Para ello, se ha planteado la síntesis de moléculas derivadas de OPEs triangulares, similares a las descritas en el capítulo anterior, pero dotadas de grupos amida en sus cadenas periféricas que permitirán una fuerte interacción en la dirección de crecimiento del agregado mediante el establecimiento de una red de enlaces de hidrógeno intermoleculares entre los grupos amida (Figura 56). La investigación detallada de los mecanismos de polimerización supramolecular en estas moléculas es un objetivo primordial en este Capítulo. Por otra parte, la presencia en estos compuestos de cadenas periféricas quirales debe permitir su autorganización en estructuras supramoleculares helicoidales. A partir de dichas estructuras supramoleculares helicoidales, se investigarán los procesos de amplificación de quiralidad – estrechamente relacionados con el origen de la homoquiralidad en la Naturaleza – mediante experimentos de “sargentos y soldados” y “reglas de mayoría”.



**Figura 56.** Estructura de los OPEs triangulares propuestos en el segundo Capítulo.

Otro objetivo fundamental de este segundo Capítulo de la Memoria consiste en establecer las reglas estructurales que dan lugar a agregados helicoidales. Para ello, se investigará el comportamiento de tricarboxamidas con un número variable de cadenas periféricas quirales (compuestos centrales en la Figura 56) o con un número variable de grupos funcionales éter y amida (compuestos situados a la derecha en la Figura 56). Por último, se estudiará el efecto que

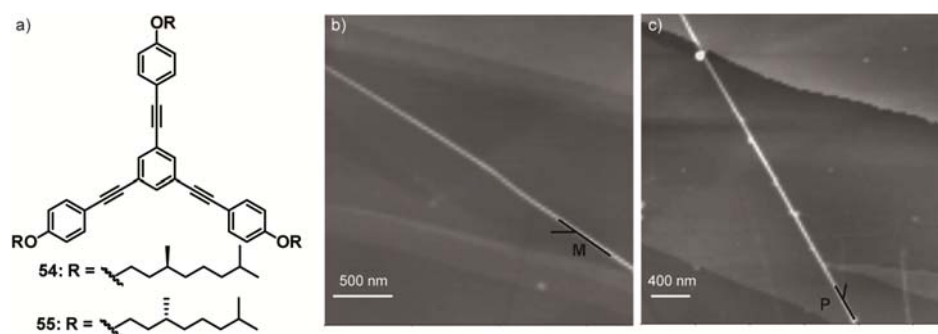
tiene sobre la helicidad de los agregados las diferentes combinaciones de estos compuestos. Así, se estudiará si la mezcla directa de los compuestos mostrados en la Figura anterior pueden originar co-agregados en los que se produzca una transferencia de helicidad y de quiralidad.

## **DISCUSIÓN DE RESULTADOS**



### 2.3.1 Tricarboxamidas derivadas de OPEs $C_3$ -simétricas

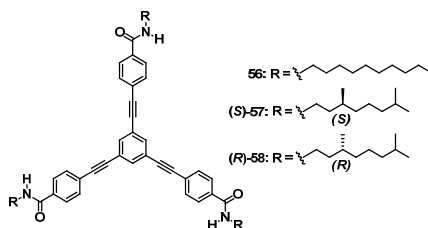
En nuestro grupo de investigación se ha descrito recientemente el autoensamblaje de los OPEs de simetría  $C_3$  con cadenas alquílicas quirales derivadas de (*S*)- o (*R*)-3,7- dimetiloctilo (compuestos **54** y **55** en Figura 57a).<sup>97</sup> En estos compuestos se determinó el mecanismo de autoasociación en MCH mediante experimentos de UV-vis a concentración variable, obteniéndose un grado de cooperatividad extremadamente bajo, es decir, el mecanismo es prácticamente isodésmico. La nula señal dicróica observada en estos compuestos indica que en disolución no forman agregados con una helicidad preferente. En cambio imágenes de AFM obtenidas para estos compuestos muestran la formación de fibras de tipo *M* a partir de disoluciones en MCH del compuesto **54** y de tipo *P* para el compuesto **55** (Figura 57).



**Figura 57.** (a) Estructura química de los OPEs quirales **54** y **55**. Imágenes de AFM ( $\sim 10^{-4}$ M MCH, *spin-coated* 2000 r.p.m., HOPG) de los agregados de helicidad inversa formados por **54** (b) y **55** (c).

Teniendo en cuenta estos antecedentes, en nuestro grupo de investigación nos planteamos la sustitución de los grupos éter por grupos amida, capaces de formar enlaces de hidrógeno, introduciendo de esta manera una fuerza no covalente adicional susceptible de intervenir en el proceso de autoensamblaje. Así, se sintetizaron las tricarbamidias derivadas de OPE (OPE-TA) con simetría  $C_3$  que se muestran en la Figura 58. Estas OPE-TAs poseen cadenas alquílicas aquirales (**56**) o cadenas quirales de (*S*)- o (*R*)-3,7-dimetiloctilo en (*S*)-**57** y (*R*)-**58**, respectivamente.

<sup>97</sup> F. Aparicio; F. García; G. Fernández; E. Matesanz; L. Sánchez, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2769-76.



**Figura 58.** Estructura química de las OPE-TAs de simetría  $C_3$  **56-58**.

### Síntesis de las OPE-TAs $C_3$ -simétricas

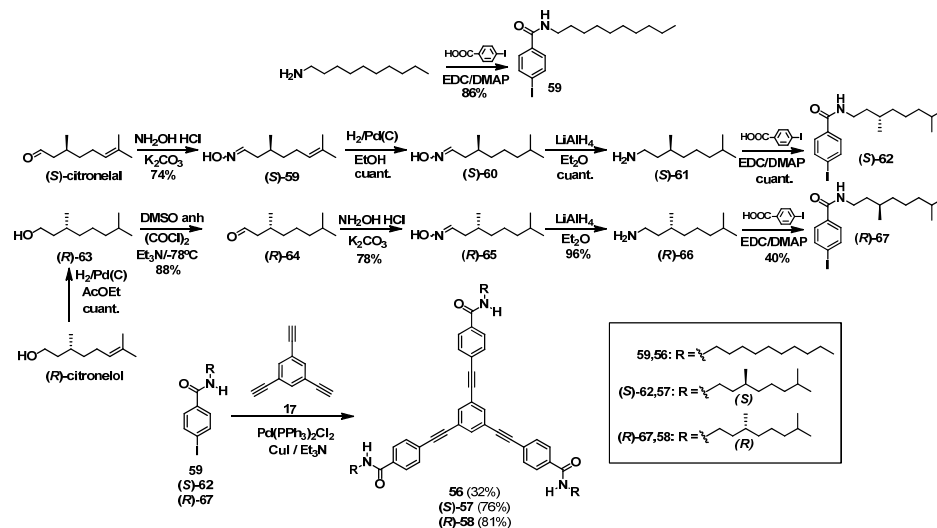
Para la síntesis de las OPE-TAs **56-58** se ha seguido el esquema de síntesis descrito en el Esquema 7. La síntesis de las aminas quirales **(S)-61** y **(R)-66** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento sintético anteriormente descrito en la bibliografía.<sup>98</sup> Tal y como se muestra en el Esquema 7, el *(S)*-citronelal se transforma en la oxima correspondiente por tratamiento con hidroxilamina en presencia de  $K_2CO_3$ , la cual, después de hidrogenación catalítica del doble enlace con Pd(C) y reducción con hidruro de litio y aluminio, da lugar a la amina **(S)-61**. La baja pureza enantiomérica del *(R)*-citronelal comercial nos llevó a preparar dicho compuesto, necesario para la síntesis de la amina **(R)-66**, a partir de *(R)*-citronelol. Éste, después de hidrogenar el doble enlace utilizando Pd(C) como catalizador permite obtener el alcohol **(R)-63**. Este alcohol por una oxidación de Swern<sup>99</sup> con DMSO y cloruro de oxalilo da lugar al aldehído **(R)-64**. Siguiendo un procedimiento análogo al utilizado para obtener la amina **(S)-61**, se consiguió la amina **(R)-66** (Esquema 7). La síntesis de las 4-yodo-*N*-alquilbenzamidias **59**, **(S)-62** y **(R)-67** se realizó mediante la reacción de las correspondientes aminas (1-decilamina, **(S)-61** o **(R)-66**) y ácido 4-yodobenzoico, empleando como agente activante hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) y 4-dimetilaminopiridina como base (DMAP) (Esquema 7). Por último, una triple reacción de acoplamiento C-C de tipo Sonogashira entre 1,3,5-trietilbenceno<sup>100</sup> y las 4-yodo-*N*-alquilbenzamidias **59**, **(S)-62** y **(R)-67** da lugar a las OPEs-TAs simétricas **56**, **(S)-57** y **(R)-58**, respectivamente. La estructura química de todos aquellos compuestos no descritos previamente en la bibliografía ha sido confirmada

<sup>98</sup> M. Fontana; H. Chanzy; W. R. Caseri; P. Smith; A. P. H. J. Schenning; E. W. Meijer; F. Gröhn, *Chem. Mater.* **2002**, *14*, 1730-5.

<sup>99</sup> K. Omura; D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-60.

<sup>100</sup> W. Uhl; H. R. Bock; F. Breher; M. Claesener; S. Haddadpour; B. Jasper; A. Hepp, *Organometallics* **2007**, *26*, 2363-9.

mediante las técnicas espectroscópicas habituales (la caracterización completa está recogida en la parte experimental).



Esquema 7. Síntesis de las OPE-TAs 56-58 descritas en la Memoria.

### Autoensamblaje de las OPE-TAs $C_3$ -simétricas

La primera evidencia del autoensamblaje del compuesto **56** fue obtenida a partir de experimentos de  $^1\text{H}$  RMN a concentración variable en disolución de  $\text{CDCl}_3$  (Figura 59). En estos experimentos se observa cómo al aumentar la concentración, las señales correspondientes a los protones aromáticos se apantallan y también se produce un desapantallamiento de los protones correspondientes al grupo amida. Estos desplazamientos son indicativos de la agregación de **56** mediante interacciones  $\pi$ - $\pi$  y enlaces de hidrógeno.

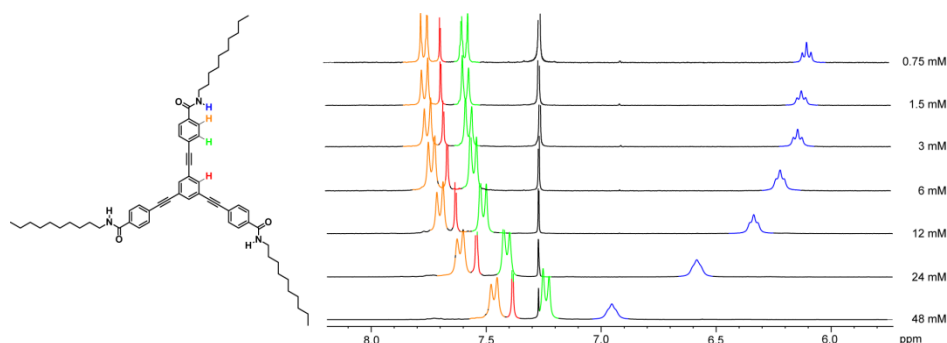


Figura 59. Estructura y espectros parciales  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K) a distintas concentraciones del OPE-TA **56**.

Otra prueba concluyente sobre la autoasociación de estas tricarboxamidas se obtuvo mediante los correspondientes espectros FTIR. La aparición en estos espectros de bandas en torno a 3280, 1635 y 1545  $\text{cm}^{-1}$ , correspondientes a las frecuencias de tensión N-H y C=O (amida I) y la de deformación N-C=O (amida II) son características de la existencia de enlaces de hidrógeno C=O $\cdots$ H-N formando una estructura helicoidal de tipo  $\alpha$  (Figura 60).<sup>101</sup>

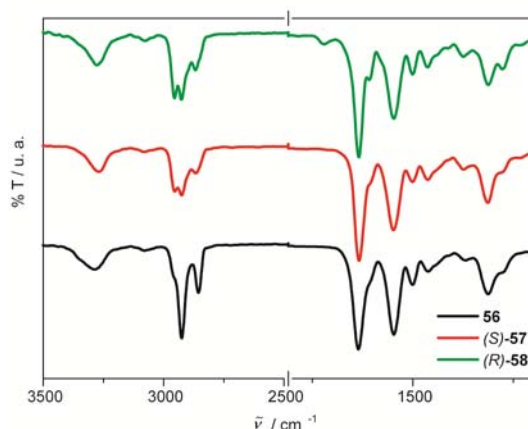
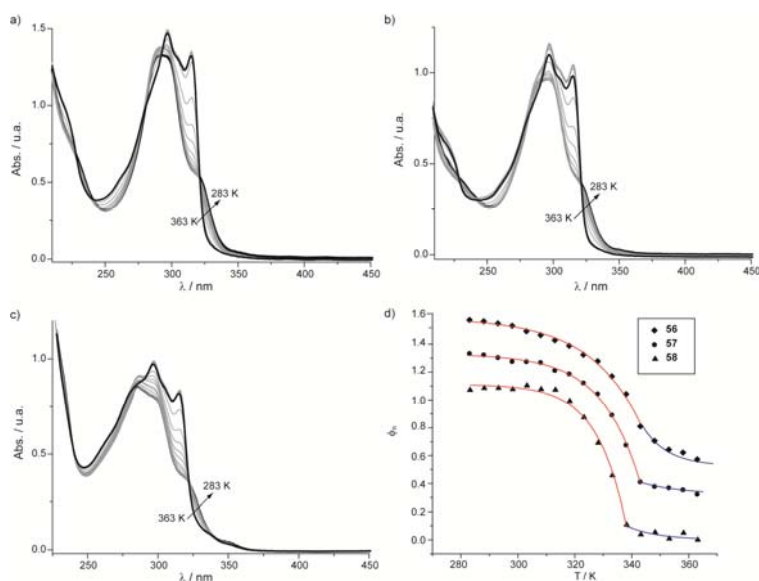


Figura 60. Espectros de FTIR parciales de las OPEs-TAs 56-58.

Sin embargo, una información mucho más completa sobre el proceso de polimerización supramolecular se obtuvo mediante los espectros UV-vis registrados utilizando disoluciones  $10^{-5}$  M en MCH de las tres OPE-TAs 56-58. A elevadas temperaturas (363 K), estos espectros muestran dos bandas intensas centradas a 300 y 314 nm (Figura 61a-c). Estas bandas disminuyen en intensidad al enfriar, apareciendo una banda más ancha y un hombro a aproximadamente 325 nm. Este cambio en los espectros de UV-vis puede relacionarse con la agregación al disminuir la temperatura. La variación en las intensidades de las bandas centradas a 314 nm, que son las bandas que más cambio experimentan con la temperatura, muestran una forma no sigmoideal, siendo esto indicativo de la existencia de un mecanismo de polimerización supramolecular cooperativo (Figura 61d).<sup>6b</sup>

<sup>101</sup> E. Pretsch; P. Bühlmann; C. Affolter, *Structure Determination of Organic Compounds* 3rd ed., Springer - Verlag.



**Figura 61.** Experimentos de UV-vis a temperatura variable para disoluciones  $10^{-5}$ M en MCH ( $l=1$ cm,  $1$  K  $\text{min}^{-1}$ ) de **56** (a), **(S)-57** (b) y **(R)-58** (c). (d) Representación de la fracción de agregados en función de la temperatura con el correspondiente ajuste según las Ecuaciones 10 y 11 a la elongación (rojo) y nucleación (azul). Las curvas de cada compuesto están representadas con un desplazamiento vertical de 0.3.

Con el fin de conseguir los parámetros termodinámicos asociados al proceso de autoensamblaje de las tricarboxamidas **56**, **(S)-57** y **(R)-58**, estos datos se han analizado aplicando el modelo para polimerización supramolecular cooperativa propuesto por van der Schoot.<sup>80,82</sup> Este modelo de nucleación-elongación considera que un núcleo activo formado por unas pocas unidades de moléculas es capaz de elongar rápidamente para formar estructuras unidimensionales más grandes. La formación del núcleo activo viene definida por  $K_a$  y tiene un valor pequeño. 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 10.

$$K = \exp\left(\frac{-h_e}{RT_e^2}(T - T_e)\right) \quad \text{Ecuación 10}$$

En el proceso de elongación es posible relacionar el grado de polimerización (o de agregación)  $\phi_n$  con  $h_e$  y  $T_e$  aplicando la Ecuación 11.

$$\phi_n = \phi_{sat} \left( 1 - \exp \left[ \frac{-h_e}{RT_e^2} (T - T_e) \right] \right) \quad \text{Ecuación 11}$$

El régimen de nucleación, determinado por  $K_a$ , también se relaciona con  $\phi_n$ ,  $h_e$  y  $T_e$  por la Ecuación 12.

$$\phi_n = K_a^{1/3} \exp \left[ \left( 2/3 K_a^{-1/3} - 1 \right) \frac{h_e}{RT_e^2} (T - T_e) \right] \quad \text{Ecuación 12}$$

Finalmente, es posible calcular el grado de polimerización promedio en número,  $\langle N_n \rangle$ , en el régimen de elongación aplicando la Ecuación 13 y el número promedio de moléculas necesarias para crear el núcleo activo  $\langle N_n(T_e) \rangle$  mediante la Ecuación 14.

$$\langle N_n \rangle = \frac{1}{\sqrt{K_a}} \frac{\phi_n}{1 - \phi_n} \quad \text{Ecuación 13}$$

$$\langle N_n(T_e) \rangle = \frac{1}{\sqrt[3]{K_a}} \quad \text{Ecuación 14}$$

Para aplicar este modelo se normaliza la variación de la intensidad de la banda a 314 nm obteniéndose el grado de agregación  $\phi_n$ , el cual varía entre 0 y 1 dependiendo de si el sistema está totalmente agregado ( $\phi_n=1$ ) o molecularmente disuelto ( $\phi_n=0$ ). En estas ecuaciones,  $\phi_{sat}$  es el parámetro necesario para igualar el cociente  $\phi_n/\phi_{sat}$  a la unidad. Ajustando los datos para las OPE-TAs **56-58** a estas ecuaciones, se obtuvieron los parámetros termodinámicos mostrados en la Tabla 7. Tal y como se aprecia en la Figura 61d, el cambio en  $\phi_n$  a la  $T_e$  es menos abrupto para el compuesto aquiral **56** que para las OPE-TA quirales **57** y **58**. Esto es una clara indicación de que el mecanismo de polimerización supramolecular para la OPE-TA aquiral **56** es menos cooperativo que para las otras OPE-TAs **57** y **58**. Esta conclusión se extrae también de los valores obtenidos de  $K_a$  (Tabla 7), en el caso de la OPE-TA aquiral la formación del núcleo activo es más favorable (un orden de magnitud mayor de  $K_a$ ) que para las quirales. Por otro lado, el número de moléculas necesarias para formar el núcleo activo se calcula a partir del valor obtenido de  $K_a$  utilizando la Ecuación 14 y para estas OPE-TAs se estima en unas 10 unidades (Tabla 7). Estos valores son aproximadamente diez veces menores que los calculados para los sistemas

previamente descritos derivados de BTAs,<sup>88,94-95</sup> lo que pone de manifiesto que la mayor superficie aromática presente en estas OPE-TAs disminuye el tamaño mínimo del núcleo activo necesario para elongar y formar posteriormente el polímero supramolecular.

**Tabla 7.** Parámetros termodinámicos determinados para **56-58** a partir de experimentos UV-vis a temperatura variable según el modelo cooperativo descrito por las Ecuaciones 10-14.

| Compuesto     | $c / M$              | $\phi_{sat}$ | $h_e /$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | $T_e /$<br>K | $K_a$                | $\langle N_n(T_e) \rangle$ |
|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|--------------|----------------------|----------------------------|
| <b>56</b>     | $1.0 \times 10^{-5}$ | 1.014        | -61.0                              | 348          | $2.1 \times 10^{-3}$ | 8                          |
|               | $7.5 \times 10^{-6}$ | 0.999        | -69.4                              | 345          | $4.5 \times 10^{-3}$ | 6                          |
|               | $6.0 \times 10^{-6}$ | 1.036        | -74.8                              | 344          | $1.2 \times 10^{-3}$ | 9                          |
| <b>(S)-57</b> | $1.0 \times 10^{-5}$ | 1.006        | -72.9                              | 344          | $5.5 \times 10^{-4}$ | 12                         |
|               | $7.5 \times 10^{-6}$ | 1.004        | -72.7                              | 339          | $9.4 \times 10^{-4}$ | 10                         |
|               | $6.0 \times 10^{-6}$ | 1.019        | -70.2                              | 338          | $7.1 \times 10^{-4}$ | 11                         |
| <b>(R)-58</b> | $1.0 \times 10^{-5}$ | 1.037        | -93.0                              | 338          | $7.1 \times 10^{-4}$ | 11                         |

Un análisis más preciso de la termodinámica de la polimerización supramolecular de este tipo de compuestos se ha conseguido mediante experimentos de dicroísmo circular (CD). Esta técnica es muy sensible a la presencia y modificación de estructuras helicoidales en función de la temperatura. La aparición de dos bandas de distinto signo centradas a 280 y 303 nm, cruzándose en cero a 291 nm, en los espectros de CD tanto de **(S)-57** como de **(R)-58**, demuestran la formación por parte de estas OPE-TAs de agregados helicoidales (Figura 62a). Además, el hecho de que los espectros de CD para **(S)-57** y **(R)-58** sean imágenes especulares confirma la formación de hélices de distinta helicidad dependiendo de la quiralidad del centro estereogénico presente en estas OPE-TAs. Así se formarán hélices de tipo *P*, a partir de **(S)-57**, y *M* a partir de **(R)-58**.<sup>102</sup> En cambio, el espectro de CD de la OPE-TA aquiral **56** no muestra banda alguna, lo se explica por la formación de cantidades equimolares de hélices *M* y *P*, anulándose de esta manera la señal dicroica. El hecho de que estas OPE-TAs quirales presenten una clara y fuerte señal dicroica, en contra de lo que se observa para los OPEs quirales sin grupos

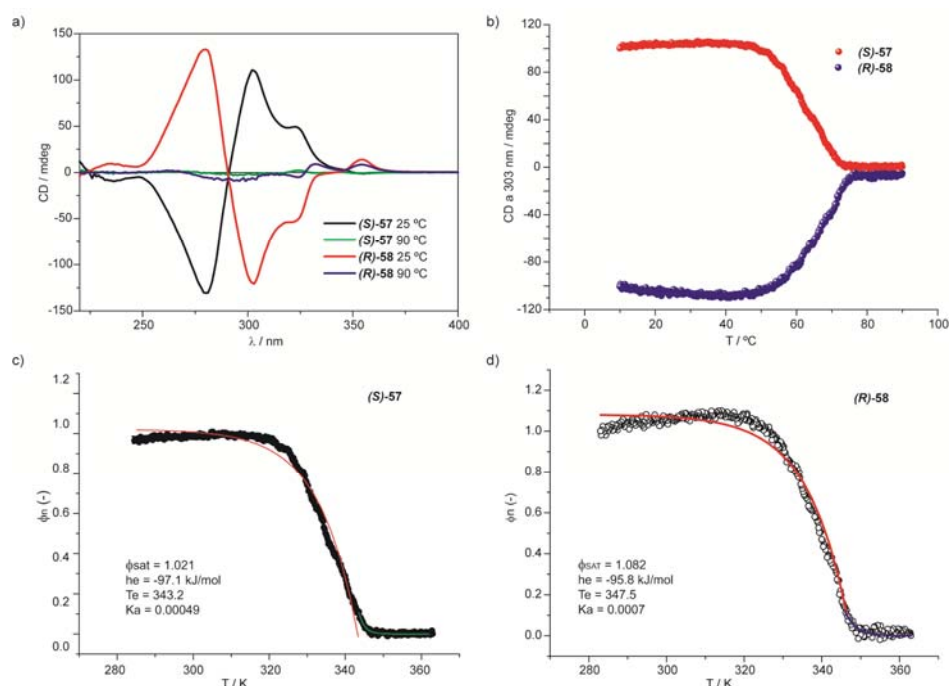
<sup>102</sup> E. L. Eliel; S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley India Pvt. Limited, 2008.

amida **54** y **55** (Figura 57), indica claramente la importancia de los enlaces de hidrógeno en la agregación helicoidal. Estos datos ponen de manifiesto que es necesaria la presencia de fuerzas intermoleculares direccionales que bloqueen la quiralidad en los agregados columnares formados por OPEs.

Los estudios de CD a temperatura variable de estos compuestos permiten el estudio detallado de su mecanismo de polimerización supramolecular. Al calentar una disolución en MCH a 90°C se observa la desaparición de la señal dicroica, lo que implica la ruptura de los agregados a esta temperatura quedando las tricarboxamidas molecularmente disueltas (Figura 62a). Sin embargo, al enfriar esta disolución se recupera la señal dicroica, siendo su dependencia con la temperatura no sigmoideal (Figura 62b). Estos datos de dicroísmo circular para las OPE-TAs quirales (**S**)-**57** y (**R**)-**58** pueden ajustarse utilizando el modelo anteriormente descrito para los datos de UV-vis-VT (Figura 61a-c) obteniéndose los parámetros termodinámicos mostrados en la Tabla 8. Los valores de los parámetros calculados mediante CD están en buena correlación con los obtenidos a partir de experimentos de UV-vis-VT (Tabla 7) y demuestran que la polimerización supramolecular experimentada por estas OPE-TAs quirales es muy exotérmica ( $h_e = -97.1$  para (**S**)-**57** y  $h_e = -95.8$  para (**R**)-**58**) con valores de  $K_a$  de  $4.9 \times 10^{-4}$  y  $7.1 \times 10^{-4}$  para (**S**)-**57** y (**R**)-**58**, respectivamente.

**Tabla 8.** Parámetros termodinámicos determinados para **57** y **58** a partir de experimentos CD a temperatura variable según el modelo cooperativo descrito por las Ecuaciones 10-14.

| Compuesto               | C / M                | $\phi_{sat}$ | $h_e /$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | $T_e /$<br>K | $K_a$                | $\langle N_n(T_e) \rangle$ |
|-------------------------|----------------------|--------------|------------------------------------|--------------|----------------------|----------------------------|
| ( <b>S</b> )- <b>57</b> | $1.0 \times 10^{-5}$ | 1.021        | -97.1                              | 344          | $4.9 \times 10^{-4}$ | 12                         |
| ( <b>R</b> )- <b>58</b> | $1.5 \times 10^{-5}$ | 1.082        | -95.8                              | 347          | $7.1 \times 10^{-4}$ | 11                         |



**Figura 62.** (a) Espectros de CD de (S)-57 (MCH,  $10^{-5}$  M,  $l=1$ cm) y (R)-58 (MCH,  $1.5 \times 10^{-5}$  M,  $l=1$ cm) a 25 y 90°C. (b) Variación de la señal dicroica a 303 nm al enfriar (1K/min) desde 90°C hasta 10°C. (c) y (d) Variación de la fracción de agregado obtenida a partir de los datos en (b) en función de la temperatura con el correspondiente ajuste al modelo de nucleación-elongación para (S)-57 (MCH,  $10^{-5}$  M,  $l=1$ cm) y (R)-58 (MCH,  $1.5 \times 10^{-5}$  M,  $l=1$ cm).

Por tanto, los resultados obtenidos mediante las dos técnicas utilizadas (UV-vis y CD) confirman que el mecanismo de polimerización supramolecular es fuertemente cooperativo ( $K_a \ll 1$ ). Asimismo, estos datos ponen de manifiesto la extraordinaria relevancia de la presencia de interacciones muy direccionales, como es el caso de los enlaces de hidrógeno que operan en la dirección de crecimiento del agregado, en el mecanismo de autoasociación. Así, mientras que las tricarboxamidas **56-58** presentan un mecanismo de polimerización supramolecular cooperativo, sus congéneres sin los grupos amida **54** y **55** presentan un mecanismo prácticamente isodésmico.

Con el fin de corroborar los datos experimentales obtenidos mediante las técnicas espectroscópicas, la estructura y estabilidad de los agregados formados por una tricarboxamida aquiral análoga a **56** se estudiaron mediante cálculos

teóricos DFT a nivel MPWB1K/6-31G\*\*. <sup>103</sup> Este estudio ha sido realizado por el grupo del Prof. Enrique Ortí de la Universidad de Valencia. Este nivel de cálculo ha sido utilizado para describir el apilamiento de las bases constitutivas del ADN y del emparejamiento de aminoácidos. <sup>104</sup> La estructura de la OPE-TA **56** se ha simplificado sustituyendo las cadenas de decilo por grupos metilo. El monómero aislado con geometría  $C_3$  muestra una energía mínima en la que la unidad de OPE permanece prácticamente plana y los grupos amida giran  $21.5^\circ$  fuera del plano de la unidad de OPE (Figura 63).



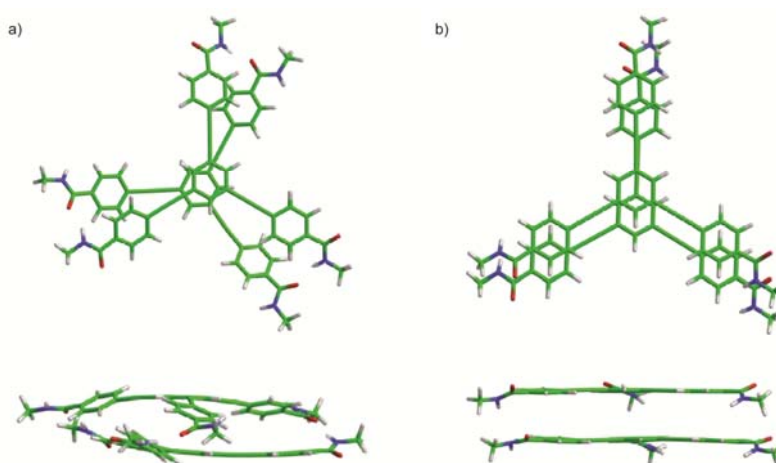
**Figura 63.** Estructura de mínima energía calculada para la molécula aislada **56**. Los átomos de carbono se muestran en verde, los hidrógenos en blanco, los nitrógenos en azul y los oxígenos en rojo.

Este monómero optimizado se utilizó en un segundo paso para generar el dímero en dos disposiciones distintas, dímeros A y B, en los cuales las moléculas se disponen paralelas unas a otras. En el dímero A los anillos bencénicos centrales están apilados en disposición “cara-cara” y las moléculas están ligeramente rotadas alrededor del eje de simetría, facilitando así la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares (Figura 64a). En el dímero B, una molécula está desplazada sobre uno de los tres brazos de la otra para favorecer las interacciones  $\pi$ - $\pi$  como se muestra en la Figura 64b. Una vez optimizada la geometría de estos dímeros sin imponer ninguna restricción, las moléculas que forman el dímero A presentan una estructura curvada para maximizar los enlaces de hidrógeno, mientras que las moléculas en el dímero B preservan su planaridad y no forman enlaces de hidrógeno intermoleculares. La distancia interplanar entre los anillos de benceno centrales es de  $3.700 \text{ \AA}$  y la distancia de los enlaces de hidrógeno  $C=O \cdots H-N$  intermoleculares de  $1.985 \text{ \AA}$

<sup>103</sup> a) J. L. López; E. M. Pérez; P. M. Viruela; R. Viruela; E. Ortí; N. Martín, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4524-7; b) Y. Zhao; D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 5656-67; c) Y. Zhao; D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **2005**, *1*, 415-32; d) Y. Zhao; D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 6908-18.

<sup>104</sup> a) Y. Zhao; D. G. Truhlar, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 2701-5; b) A. Dkhissi; R. Blossey, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 9182-6.

para el dímero A; mientras que la distancia interplanar es 3.575 Å en el dímero B. El dímero A es 15.34 kcal mol<sup>-1</sup> más estable que el dímero B, demostrando así que la formación de estructuras con enlaces de hidrógeno está energéticamente favorecida respecto a estructuras dominadas por apilamiento  $\pi$ - $\pi$ .



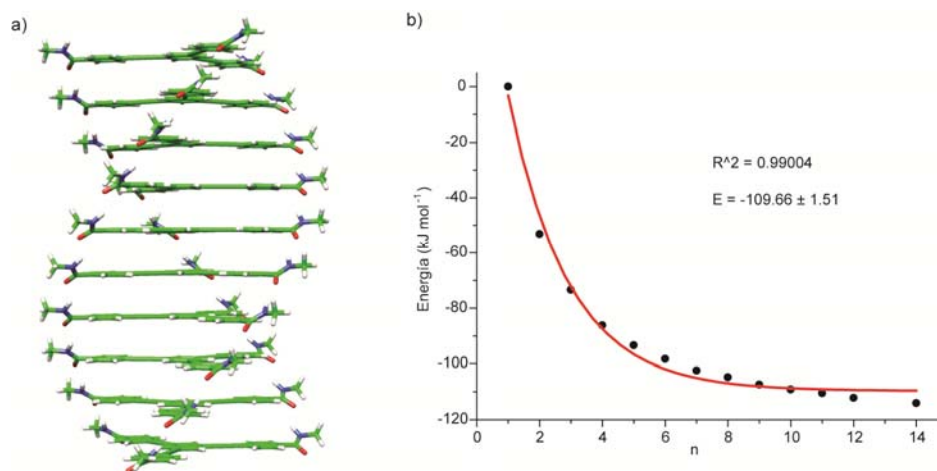
**Figura 64.** Vista desde arriba y lateral de las geometrías de mínima energía calculadas a nivel MPWB1K/6-31G\*\* para el dímero A (a) y el B (b).

La geometría optimizada del monómero se usó en un tercer paso para generar un pentámero. En éste, las moléculas adyacentes están apiladas en disposición “*cara-cara*” a lo largo del eje perpendicular que pasa por el centro del anillo de benceno central y están ligeramente rotadas alrededor de este eje permitiendo la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares. Después de optimizar la geometría del pentámero se observa que la curvatura presente en el dímero A desaparece, permaneciendo las unidades de OPE planas. La molécula central tiene distancias interplanares de 3.725 Å y forma enlaces de hidrógeno C=O $\cdots$ H-N intermoleculares de 2.112 Å con las moléculas adyacentes. Para formar estos enlaces de hidrógeno, los grupos amida se disponen 34.9° fuera del plano de la molécula y las moléculas adyacentes se encuentran rotadas 18.0° alrededor del eje en la dirección del apilamiento  $\pi$ - $\pi$ . El compuesto **56** forma de esta manera agregados columnares con una disposición helicoidal.

Debido a que el entorno químico en el agregado debe ser muy similar al calculado para la molécula central en el pentámero, la geometría optimizada de esta molécula se utilizó para crear oligómeros de distintas longitudes ( $n = 1-12$

y 14) apilados en una disposición “cara-cara” manteniendo una distancia entre moléculas adyacentes de 3.275 Å y estando cada una de ellas rotada 18°. A manera de ejemplo se muestra la estructura del decámero (Figura 65a). Esta estructura favorece la coexistencia de interacciones  $\pi$ - $\pi$  y enlaces de hidrógeno intermoleculares en la formación de agregados columnares en los que cada molécula adyacente se encuentra a una distancia de 3.725 Å y rotada 18.0° con respecto a la anterior. En el agregado columnar, los grupos amida están desviados 34.9° fuera del plano que describe la subunidad de OPE para maximizar las interacciones intermoleculares. Esta disposición genera una secuencia de tres enlaces de hidrógeno con distancias N-H...O de 2.012 Å que da lugar a un agregado helicoidal columnar. Considerando el ángulo de rotación entre cada molécula adyacente y la separación entre ellas, se calcula que son necesarias 20 moléculas para completar un paso de hélice. Estos cálculos están de acuerdo con la formación de agregados helicoidales por las OPE-TAs quirales (**S**)-**57** y (**R**)-**58** observado por espectroscopía de CD.

También se calculó a nivel MPWB1K/6-31G\*\* la estabilización energética ( $E_n - nE_{n=1}$ ) por cada unidad monomérica, siendo  $n$  el número de monómeros,  $E_n$  la energía total para el agregado de **56** con  $n$  unidades monoméricas y  $E_{n=1}$  la energía total obtenida para el monómero usando la geometría optimizada para la molécula central del pentámero (Figura 65b). Al aumentar el tamaño del agregado, la fortaleza de los enlaces de hidrógeno aumenta debido a su mayor polarización, haciéndose el agregado más estable. Se observa que el límite asintótico se alcanza tras la adición de 8-12 unidades. Además, el aumento en estabilización por monómero permanece prácticamente invariable. El número de unidades monoméricas necesarias para la formación de un núcleo activo calculado mediante experimentos de UV-vis y CD en las OPE-TAs **56-58** era de 8-12 (Tablas 7 y 8). Este número está de acuerdo con el calculado para el número de moléculas necesario para saturar la estabilización energética por unidad monomérica. A partir de este tamaño la energía de estabilización calculada para el agregado columnar por cada unidad monomérica permanece prácticamente invariable, siendo el obtenido para el decámero (109.2 kJ mol<sup>-1</sup>) muy cercano a la extrapolación obtenida para  $n=\infty$  (116.3 kJ mol<sup>-1</sup>). Así, los cálculos teóricos llevados a cabo confirman también el gran efecto cooperativo observado para el autoensamblaje de **56**.



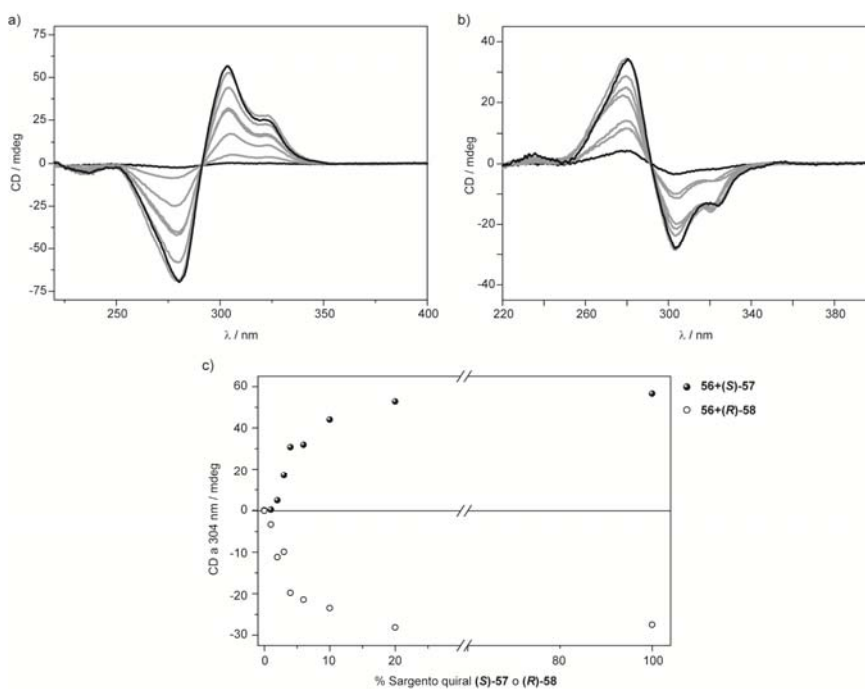
**Figura 65.** (a) Vista lateral del decámero de hélice de tipo *M* calculado para **56**. (b) Energía de estabilización por unidad monomérica en función del número de monómeros  $n$  en el agregado formado por **56** con el ajuste a una función biexponencial.

### **Amplificación de quiralidad en OPE-TAs $C_3$ -simétricas**

Una vez demostrada la capacidad de las OPE-TAs simétricas **56-58** para formar estructuras helicoidales por medio de interacciones  $\pi$ - $\pi$  y enlaces de hidrógeno intermoleculares siguiendo un mecanismo de polimerización supramolecular cooperativo, se evaluó la capacidad de estos sistemas para inducir un proceso de amplificación de quiralidad.

En primer lugar se llevó a cabo un experimento de “*sargentos y soldados*”. Para ello, se realizaron adiciones de cantidades crecientes de (*S*)-**57** (sargento) sobre una disolución en MCH de la tricarboxamida aquiral **56** (soldado) manteniendo constante la concentración total. En este experimento se observa cómo la señal dicroica aumenta a medida que aumenta la proporción del compuesto quiral (*S*)-**57** hasta que se alcanza un máximo cuando se añade aproximadamente un 20% del sargento quiral (Figura 66a y c). Esta dependencia no lineal de la señal dicroica con la cantidad del sargento quiral (*S*)-**57** implica que la contribución a la señal dicroica no se debe sólo a las hélices *P* formadas por (*S*)-**57** si no que existe un fenómeno de amplificación de quiralidad de forma que, tan sólo un 20% de la molécula quiral (*S*)-**57**, es suficiente para conseguir que la helicidad de los agregados columnares formados por la OPE-TA aquiral **56** sea de tipo *P*. Además, la señal dicroica obtenida después de añadir un 20% de sargento quiral es la misma que la obtenida para el sargento quiral puro, lo que indica que todas las hélices presentes en la disolución están orientadas a derechas (*P*). De igual

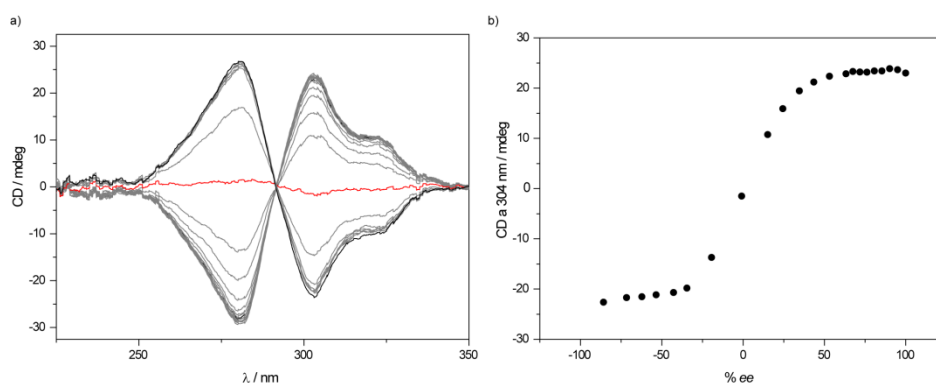
modo, al añadir cantidades crecientes del sargento quiral (**R**)-**58** a una disolución de la OPE-TA aquiral **56**, se observa que la señal dicroica también aumenta de manera no lineal hasta que se alcanza la máxima señal en torno a 20% (Figura 66b y c). En este caso, la señal dicroica obtenida es de signo contrario, lo que indica la formación de hélices de tipo *M*. Estos datos demuestran que la OPE-TA aquiral **56** también da lugar a agregados helicoidales, sin embargo, su señal dicroica nula se debe a la existencia de la misma proporción de hélices *M* y *P*.



**Figura 66.** Espectros de dicroísmo circular de una disolución de la OPE-TA aquiral **56** al adicionar cantidades crecientes de (**S**)-**57** (a) y (**R**)-**58** (b) (MCH, concentración total  $5 \times 10^{-6}$  M, 298 K,  $l = 1$  cm). (c) Representación de la variación de la señal dicroica en función de la proporción de sargento.

Los estudios de amplificación de quiralidad de las tricarboxamidas  $C_3$ -simétricas quirales **57** y **58**, se completaron en colaboración con La Prof. Anja Palmans del grupo del Prof. E. W. Meijer de la Universidad Técnica de Eindhoven (Holanda). Para ello se llevaron a cabo experimentos de “reglas de mayoría”, que consisten en mezclar distintas proporciones de las dos OPE-TAs quirales (**S**)-**57** y (**R**)-**58**, manteniendo constante la concentración total. La Figura 67a muestra los espectros de dicroísmo obtenidos para la adición de

alíquotas de (**R**)-**58** a una disolución de (**S**)-**57** con una concentración total de  $1.2 \times 10^{-5}$  M en MCH. La dependencia no lineal observada en la variación de las dos bandas del espectro de CD es una prueba inequívoca de un fenómeno de amplificación de quiralidad. La formación de un tipo de helicidad se mantiene hasta un exceso enantiomérico tan bajo como del 43% (Figura 67b). Esto significa que en una mezcla de los enantiómeros (**R**)-**58** y (**S**)-**57** con una composición 28.5% y 71.7%, respectivamente, sólo un tipo de helicidad predomina. Este efecto es muy similar al descrito para BTAs con un valor crítico de *e.e* del 40%.<sup>95</sup>



**Figura 67.** (a) Espectros de CD de mezclas de (**S**)-**57** y (**R**)-**58** (MCH, 293 K,  $1.2 \times 10^{-5}$  M,  $l = 1$  cm). Los espectros negros corresponden a (**S**)-**57** y (**R**)-**58** y el espectro rojo corresponde a la mezcla de (**S**)-**57** y (**R**)-**58** para *e.e.* = 0. (b) Variación de la señal dicroica a 304 nm frente al *e.e.* observado al añadir alíquotas crecientes de (**S**)-**57** a una disolución de (**R**)-**58** y viceversa (MCH, 293 K,  $1.2 \times 10^{-5}$  M,  $l = 1$  cm).

### 2.3.2 Tricarboxamidas derivadas de OPE asimétricas

Una vez estudiada en profundidad la polimerización supramolecular de las OPE-TAs simétricas **56-58**, se propuso la síntesis de las OPE-TAs asimétricas **68** y **69** mostradas en la Figura 68. Estas OPE-TAs poseen un número variable de cadenas quirales y aquirales. La OPE-TA **68** posee una cadena alquílica quiral frente a dos aquirales derivadas de decilo mientras que la OPE-TA **69** posee dos cadenas quirales y una aquiral. Todas las cadenas quirales en estas OPE-TA asimétricas poseen la misma estereoquímica (centro estereogénico *S*) El objetivo de los estudios realizados con estas moléculas consiste en determinar la influencia del número de centros estereogénicos presentes en las

OPE-trisamidas en el mecanismo de autoensamblaje, en la organización helicoidal de los agregados correspondientes y en los procesos de amplificación de quiralidad, utilizando la tricarboxamida  $C_3$ -simétrica aquiral **56**.

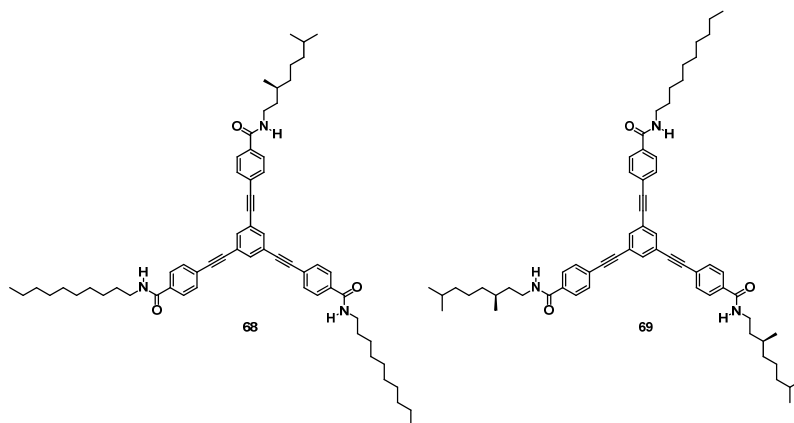


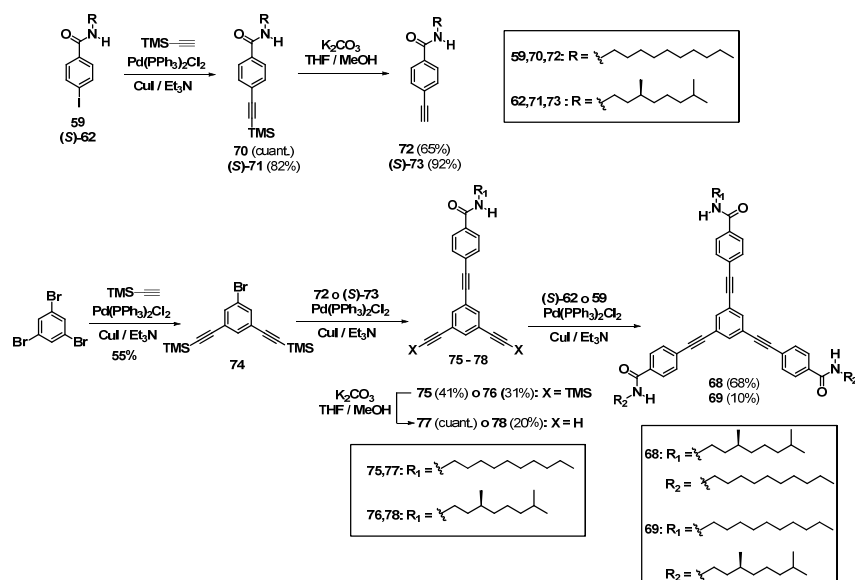
Figura 68. Estructura de las OPE-TAs asimétricas **68** y **69**.

### Síntesis de las OPE-TAs asimétricas

La síntesis de las OPE-TAs asimétricas provistas de distinto número de cadenas alquílicas quirales se llevó a cabo siguiendo la secuencia sintética mostrada en el Esquema 8. En primer lugar, utilizando las 4-yodo-*N*-alquilbenzamidias **59** y (*S*)-**62**, descritas en el apartado anterior, y mediante una reacción de acoplamiento de tipo Sonogashira con trimetilsililacetileno se obtienen los compuestos **70** y (*S*)-**71**, los cuales por desprotección del grupo trimetilsililo con  $K_2CO_3$ , dan lugar a los compuestos **72** y (*S*)-**73**, respectivamente. La síntesis de estas OPE-TAs asimétricas **68** y **69** requirió la desimetrización del segmento aromático central. Para ello, a partir de 1,3,5-tribromobenceno y mediante una reacción de Sonogashira con trimetilsililacetileno se hacen reaccionar únicamente dos de los tres átomos de bromo obteniéndose el compuesto **74** como esqueleto aromático desimetrizado indispensable para obtener las OPE-TAs asimétricas **68** y **69**.<sup>105</sup> El átomo de bromo restante se hizo reaccionar, mediante una nueva reacción de Sonogashira, con los compuestos provistos de alquinos terminales **72** y (*S*)-**73** para dar lugar a los compuestos **75** y (*S*)-**76**, respectivamente. La desprotección de los dos grupos trimetilsilil presentes en **75** y (*S*)-**76** con  $K_2CO_3$  permite obtener los compuestos **77** y (*S*)-**78**

<sup>105</sup> J. Ohshita; T. Iida; M. Ikeda; T. Uemura; N. Ohta; A. Kunai, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1540-5.

provistos de dos grupos alquino terminales. Éstos, mediante un doble acoplamiento C-C de Sonogashira catalizado por Pd, dan lugar a las OPE-TAs asimétricas **68** y **69** provistas de 1 y 2 cadenas quirales, respectivamente (Esquema 8).

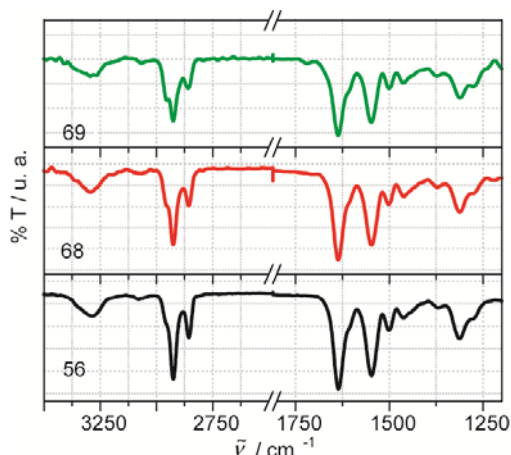


**Esquema 8.** Síntesis de las OPE-TAs asimétricas **68** y **69**.

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

### **Autoensamblaje de las OPE-TAs asimétricas**

Una primera indicación del autoensamblaje de los compuestos asimétricos **68** y **69** fue obtenida a partir de sus espectros de FTIR. Como se puede apreciar en la Figura 69, aparecen bandas a  $\sim 3290$ ,  $1636$  y  $1547\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a las bandas de tensión N-H y amida I y deformación amida II. Estos valores están muy próximos a los observados para las tricarboxamidas simétricas **56-58**, lo que confirma la interacción de **68** y **69** por medio de enlaces de hidrógeno entre los grupos amida. Dicha interacción inducirá una organización helicoidal similar a la determinada para las tricarboxamidas **56-58**.

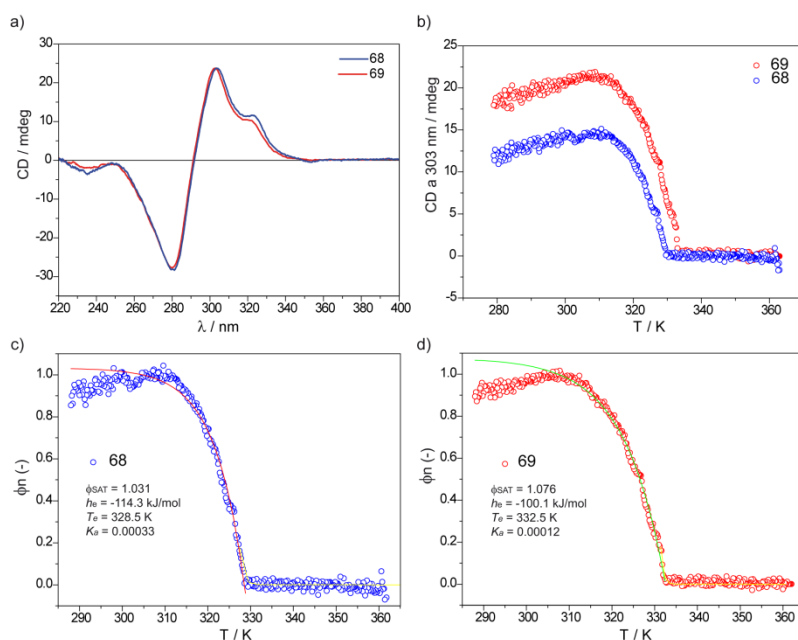


**Figura 69.** Espectros de FTIR parciales de las OPE-TAs **68** y **69**. Por fines comparativos se incluye el espectro FTIR parcial de la OPE-TA simétrica aquiral **56**.

Los espectros de CD de **68** y **69** en MCH muestran una señal dicroica idéntica a la obtenida para la OPE-TA simétrica (**S**)-**57**, apareciendo una banda positiva de baja energía ( $\lambda_{\text{max}} = 303$  nm) y otra negativa a mayor energía ( $\lambda_{\text{max}} = 280$  nm) pasando por el cero a 291 nm (Figura 70a). Estas características dicroicas pueden ser asignadas, por comparación con la OPE-TA simétrica (**S**)-**57** descrita en el apartado anterior, a la organización supramolecular de **68** y **69** en agregados helicoidales de tipo *P*. Además, los datos obtenidos para el compuesto **68** demuestran que un solo centro estereogénico es capaz de regular la helicidad de todos los agregados supramoleculares generados por el autoensamblaje de este tipo de compuestos.

Con el fin de determinar los parámetros termodinámicos que rigen la polimerización supramolecular de las tricarboxamidas asimétricas **68** y **69**, se han llevado a cabo experimentos a temperatura variable de dicroísmo circular y UV-vis. El cambio en intensidad de la banda centrada a 303 nm se ha monitorizado mediante experimentos de CD-VT, observándose que la forma de las curvas obtenidas es de tipo no sigmoideal (Figura 70b). Como en el caso de los compuestos (**S**)-**57** y (**R**)-**58**, estos experimentos fueron llevados a cabo en condiciones diluidas y aplicando una velocidad de enfriado lo suficientemente lenta para suprimir cualquier efecto cinético durante el proceso de polimerización supramolecular. Las curvas muestran un cambio abrupto entre el proceso de nucleación, en el que la correspondiente OPE-TA está molecularmente disuelta y no se observa señal dicroica, y el proceso de

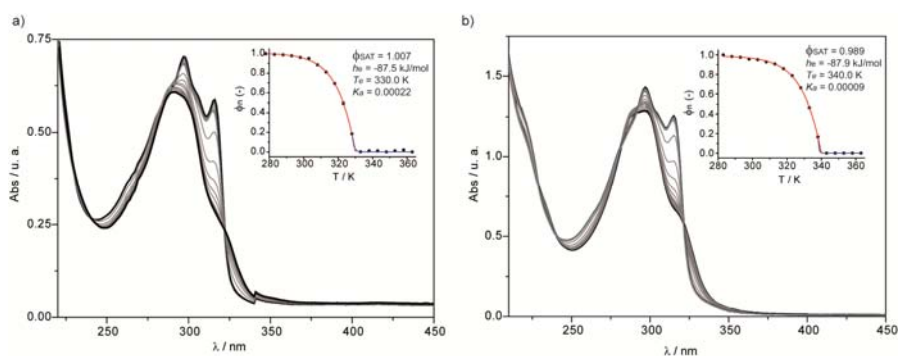
elongación, en el que el polímero supramolecular crece rápidamente. Para extraer los parámetros termodinámicos de la polimerización supramolecular de las OPE-TAs asimétricas **68** y **69**, se han ajustado los datos de CD-VT al modelo de nucleación-elongación descrito en el apartado anterior.<sup>82</sup> Los valores obtenidos están recogidos en la Tabla 9.



**Figura 70.** (a) Espectros de CD de los OPEs triangulares **68** (MCH,  $1.5 \times 10^{-5}$  M,  $l=1$ cm, 298 K) y **69** (MCH,  $1 \times 10^{-5}$  M,  $l=1$ cm, 298 K). (b) Variación de la señal dicróica a 303 nm en los OPEs **68** y **69** al enfriar (0.5 K/min) desde 90°C hasta 10°C (MCH,  $1 \times 10^{-5}$  M,  $l = 1$ cm). Variación de la fracción de agregado obtenida a partir de los datos a 303 nm en (b) en función de la temperatura con el correspondiente ajuste al modelo de nucleación-elongación para **68** ( $1 \times 10^{-5}$  M) (c) y **69** ( $1 \times 10^{-5}$  M) (d).

El mecanismo de polimerización supramolecular de las OPE-TAs asimétricas **68** y **69** también se ha estudiado mediante experimentos de UV-vis-VT. En estos experimentos se observa la disminución de las bandas centradas a 297 y 316 nm junto con la aparición de un hombro a 325 nm y una banda ancha a  $\sim 291$  nm al enfriar lentamente una disolución en MCH desde 90°C (Figura 71). El cambio en los espectros de UV-vis es muy similar al observado para las OPE-TAs simétricas **56-58**. La forma no sigmoideal de la dependencia del grado de agregación con la temperatura confirma el mecanismo cooperativo (detalle en la Figura 71). Los datos obtenidos mediante estos experimentos se ajustaron de manera análoga a los obtenidos mediante CD al modelo de nucleación

elongación, obteniéndose los datos recogidos en la Tabla 9, así como los calculados en el apartado anterior para las OPE-TAs simétricas aquiral **56** y quiral (*S*)-**57**.



**Figura 71.** Espectros de UV-vis-VT de **68** (a) y **69** (b) ( $1.0 \times 10^{-5}$ , MCH, de 363 a 283 K en intervalos de 5K). Los detalles muestran la fracción de agregados calculada a partir de los datos a 316 nm frente a la temperatura, ajustados a los regímenes de nucleación (azul) y elongación (rojo) con los correspondientes parámetros termodinámicos.

**Tabla 9.** Parámetros termodinámicos determinados para **68**, **69**, **56** y (*S*)-**57** a partir de experimentos de CD y UV-vis a temperatura variable, según el modelo cooperativo descrito por las Ecuaciones 10-14.

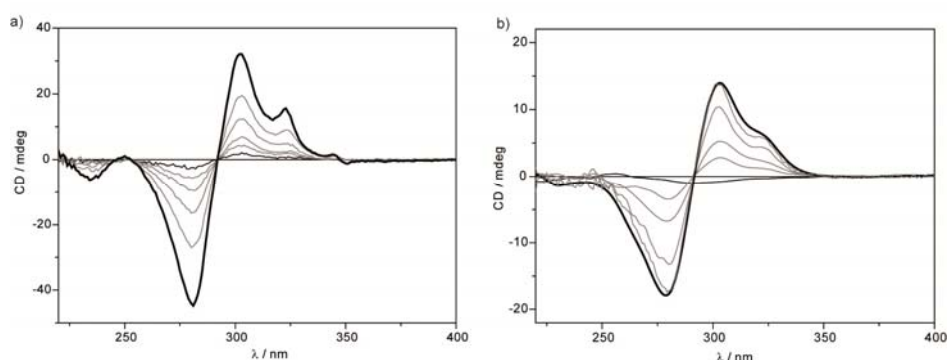
| Compuesto               | c / M                | $h_e$ / (kJ mol <sup>-1</sup> ) | $T_e$ / K | $K_a$                | Técnica |
|-------------------------|----------------------|---------------------------------|-----------|----------------------|---------|
| <b>56</b>               | $1.0 \times 10^{-5}$ | -61.0                           | 348       | $2.1 \times 10^{-3}$ | UV-vis  |
| <b>68</b>               | $1.0 \times 10^{-5}$ | -114.3                          | 328       | $4.9 \times 10^{-4}$ | CD      |
|                         | $1.0 \times 10^{-5}$ | -87.5                           | 330       | $2.2 \times 10^{-4}$ | UV-vis  |
| <b>69</b>               | $1.0 \times 10^{-5}$ | -100.1                          | 332       | $1.2 \times 10^{-4}$ | CD      |
|                         | $1.0 \times 10^{-5}$ | -87.9                           | 340       | $9.0 \times 10^{-5}$ | UV-vis  |
| ( <i>S</i> )- <b>57</b> | $1.0 \times 10^{-5}$ | -97.1                           | 344       | $4.9 \times 10^{-4}$ | CD      |
|                         | $1.0 \times 10^{-5}$ | -72.9                           | 344       | $5.5 \times 10^{-4}$ | UV-vis  |

Los datos obtenidos de los ajustes realizados utilizando los datos de CD y UV-vis a temperatura variable indican que la estabilidad de los agregados formados por las OPE-TAs asimétricas **68** y **69**, disminuye en comparación con las simétricas **56** y (*S*)-**57**. El valor de  $K_a$  expresa la elevada cooperatividad del mecanismo de polimerización supramolecular de **68** y **69** (Tabla 9). Este valor de  $K_a$  está más próximo al calculado para (*S*)-**57** que para **56**, poniendo de

manifiesto la influencia de los centros estereogénicos en aumentar la cooperatividad del mecanismo. La desviación entre los valores de  $h_e$ , obtenidos mediante CD y UV-vis se debe a que en ambas técnicas no se monitoriza la misma propiedad.

### **Amplificación de quiralidad en OPE-TAs asimétricas**

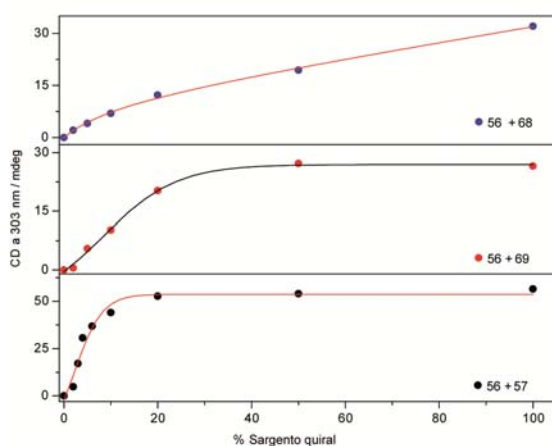
Los datos de dicroísmo circular presentados hasta ahora para las tricarboxamidas asimétricas **68** y **69**, indican que un solo centro estereogénico es capaz de dirigir una helicidad idéntica a aquella observada para compuestos con dos (**69**) o tres (**57**) centros estereogénicos de la misma configuración absoluta. Una cuestión muy interesante consiste en determinar si los fenómenos de amplificación de quiralidad también se pueden producir de manera eficaz con un solo centro estereogénico. Para ello, hemos llevado a cabo experimentos de “sargentos y soldados” utilizando **68** y **69** como “sargentos” quirales y **56** como “soldados” aquirales. La adición de cantidades crecientes de la OPE-TA quiral **69**, provista de dos cadenas quirales, a la OPE-TA simétrica aquiral **56** manteniendo constante la concentración total y calentando por encima de  $T_e$  resulta en la aparición de una señal dicroica que aumenta de manera no lineal con la cantidad de sargento añadida (Figura 72b y Figura 73 centro).



**Figura 72.** Espectros de CD (MCH, 298 K,  $l = 1$  cm) de la OPE-TA aquiral **56** al adicionar cantidades crecientes de **68** (a) y **69**(b). La concentración total es  $1.25 \times 10^{-5}$  M.

En este caso, la señal máxima se obtiene al añadir aproximadamente un 40% de sargento quiral **69**. Este resultado es mayor que el obtenido para la OPE-TA simétrica (**S**)-**57** ( $\sim 20\%$ ) (Figura 73), lo que sugiere la fuerte dependencia de la amplificación de quiralidad con el número de centros estereogénicos presentes en el sargento quiral. Esta dependencia se confirma al llevar a cabo este

experimento usando como sargento la OPE-TA **68**, con una sola cadena quiral. En este caso se observa que la señal dicroica es directamente proporcional a la cantidad de sargento presente en disolución, lo que indica que la amplificación de quiralidad en esta mezcla es prácticamente nula.



**Figura 73.** Experimentos de amplificación de quiralidad al mezclar la OPE-TA aquiral **56** con las OPE-TAs quirales **68** ( $c_t = 2 \times 10^{-5}$  M) (arriba), **69** ( $c_t = 7 \times 10^{-6}$  M) (medio) y **57** ( $c_t = 5 \times 10^{-6}$  M) (abajo) (298 K, MCH).

Estos resultados confirman que al aumentar el número de centros estereogénicos por unidad monomérica aumenta su capacidad para amplificar la quiralidad, efecto que también se ha observado en otros sistemas referibles.<sup>95</sup> La influencia del número de centros estereogénicos en las posiciones periféricas en la amplificación de quiralidad puede ser explicado gracias al concepto de penalización energética por incompatibilidad (*mismatch penalty*, MMP), recientemente investigado para BTAs. El factor MMP penaliza energéticamente la incorporación de un monómero quiral en un agregado helicoidal de helicidad distinta a la preferida por este tipo de monómero. Debido a que las cuatro OPE-TAs presentan enlaces de hidrógeno intermoleculares *a priori* de la misma fortaleza, como sugieren los espectros de FTIR, la menor amplificación de quiralidad observada en los experimentos de sargentos y soldados deben atribuirse a un menor factor MMP al disminuir el número de centros estereogénicos.

### 2.3.3 OPEs quirales con número variable de grupos amida y éter

Para conocer los requerimientos estructurales que regulan la organización supramolecular de moléculas discóticas se diseñaron los nuevos OPEs **79** y **80** sustituidos con un número variable de grupos funcionales éter y amida, manteniendo constante la configuración absoluta de los centros estereogénicos de las cadenas periféricas (Figura 74).

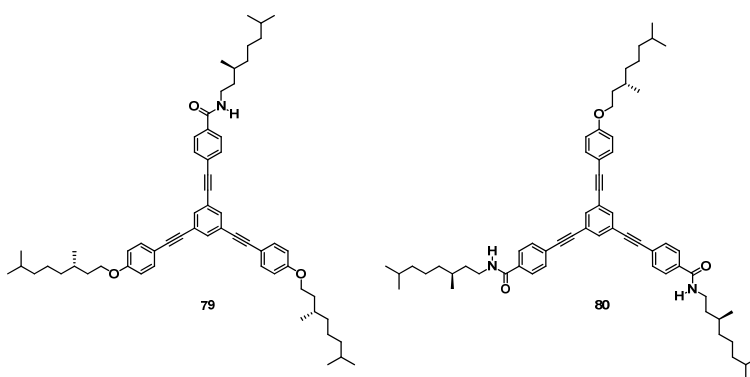


Figura 74. Estructura de los OPEs quirales **79** y **80** descritos en la Memoria.

#### Síntesis de los OPEs quirales con número variable de grupos amida y éter

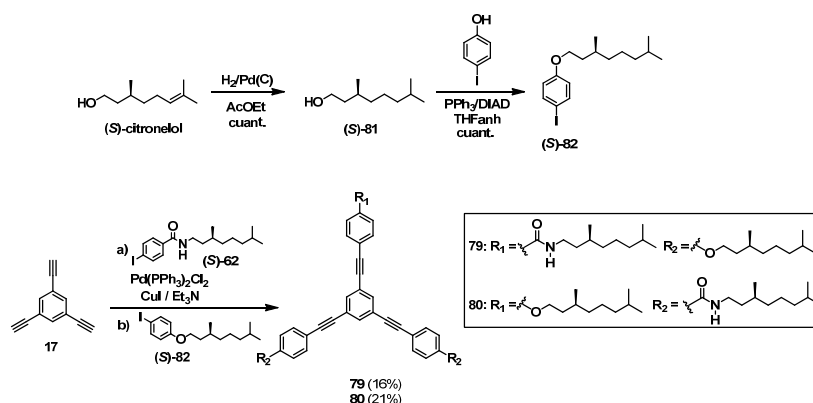
Para la síntesis de los OPEs quirales con número variable de grupos amida y éter se siguió la ruta sintética mostrada en el Esquema 9. En primer lugar fue necesaria la síntesis del fragmento (*S*)-**82**. Para ello, se reduce el (*S*)-citronelol mediante una hidrogenación catalítica para obtener el alcohol (*S*)-**81**,<sup>106</sup> el cual, se somete a una reacción de Mitsunobu<sup>107</sup> con 4-yodofenol en presencia de trifenilfosfina y DIAD para obtener el fragmento periférico quiral (*S*)-**82**.<sup>108</sup> La síntesis de los OPEs **79** y **80** provistos de un número variable de grupos amida y éter con cadenas alquílicas quirales, se realizó siguiendo un protocolo de acoplamiento cruzado en una sola etapa de Sonogashira (Esquema 9). En primer lugar, se hace reaccionar el compuesto aromático central **17** con las unidades

<sup>106</sup> B. W. Messmore; P. A. Sukerkar; S. I. Stupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7992-3.

<sup>107</sup> T. Y. S. But; P. H. Toy, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1340-55.

<sup>108</sup> C. V. Yelamaggad; I. S. Shashikala; U. S. Hiremath; D. S. Shankar Rao; S. K. Prasad, *Liq. Cryst.* **2007**, *34*, 153-67.

necesarias de (**S**)-**62** en presencia de trietilamina, yoduro de cobre y Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> como catalizador. La reacción se monitoriza por cromatografía en capa fina hasta que los compuestos de partida **17** y (**S**)-**62** se consumen. A continuación, se añade un exceso de (**S**)-**82** a la mezcla de reacción para obtener los compuestos **79** y **80** (Esquema 9).

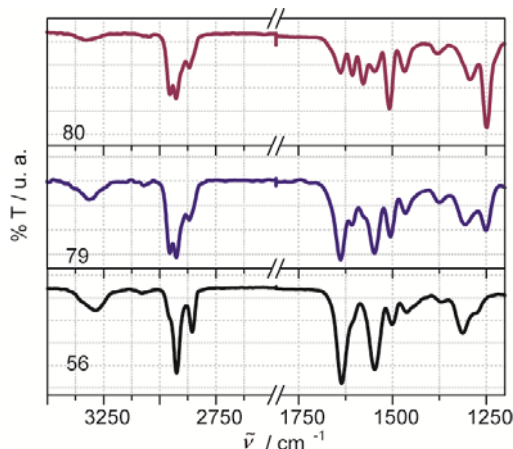


**Esquema 9.** Síntesis de los OPEs quirales con número variable de grupos amida y éter **79** y **80**.

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

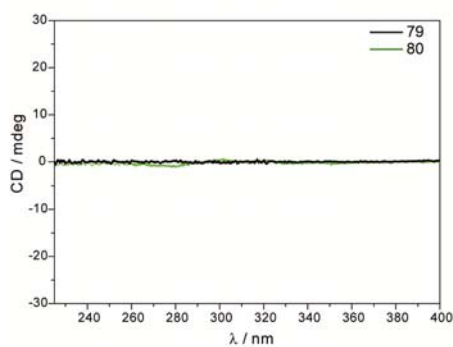
### **Autoensamblaje de los OPEs quirales con número variable de grupos amida y éter**

Los compuestos **79** y **80** provistos de uno o dos grupos amida, respectivamente presentan distintas características en sus espectros de FTIR en comparación con las OPE-TAs. En estos OPEs triangulares, la banda correspondiente a la tensión N-H aparecen a mayor número de onda ( $\sim 3314\text{ cm}^{-1}$ ) respecto a las OPE-TAs descritas en los apartados anteriores, apareciendo las bandas amida I y amida II a  $1638$  y  $1547\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente (Figura 75). La desviación de estas bandas se debe a que la organización supramolecular de estos compuestos **79** y **80** es de distinta naturaleza a la agregación columnar mediante tres enlaces de hidrógeno intermoleculares descrito para las OPE-TAs **56-58** y **68-69**. En estos OPEs asimétricos es posible que los enlaces de hidrógeno se formen de manera lateral entre distintos agregados columnares en vez de entre moléculas adyacentes del mismo agregado columnar.



**Figura 75.** Espectros de FTIR parciales de las OPEs-TAs **79** y **80**. Por fines comparativos se incluye el espectro FTIR parcial de la OPE-TA simétrica aquiral **56**.

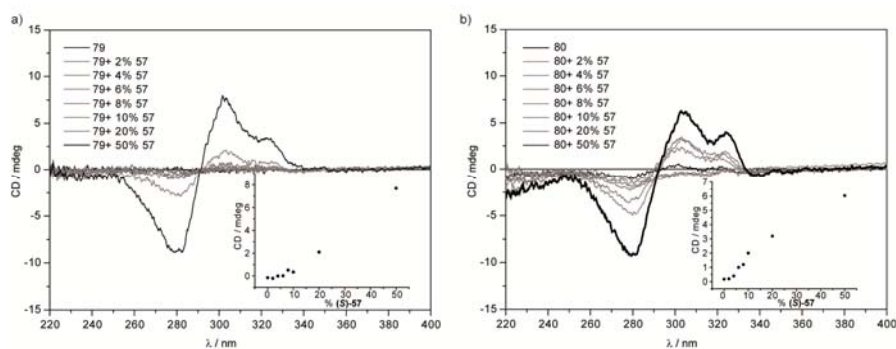
La sustitución de algunos de los grupos amida por grupos éteres en los compuestos **79** y **80** influye fuertemente en la organización supramolecular de estos OPEs triangulares. Así, los compuestos **79** y **80** no mostraron señal dicroica en las mismas condiciones experimentales que las OPE-TAs **56-58** y **68** y **69** (Figura 76), tal y como se había observado para los OPEs quirales con tres grupos éter descritos previamente (**54** y **55**).<sup>97</sup> Esto pone de manifiesto que los compuestos **79** y **80**, a pesar de ser inherentemente quirales, no forman agregados helicoidales y que la presencia de los tres grupos amida es indispensable para la obtención de agregados columnares a partir de estos OPEs.



**Figura 76.** Espectros de CD de los OPEs **79** y **80** (MCH,  $10^{-5}$  M, 298 K,  $l = 1$  cm).

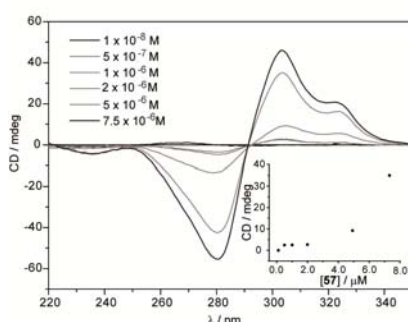
### 2.3.4 Helicidad en sistemas mixtos

Al comprobar que los OPEs con un número variable de grupos funcionales éter y amida **79** y **80** no forman agregados helicoidales se pone de manifiesto la importancia de los tres grupos amida en la estabilización de los agregados columnares mediante la formación de una serie de tres enlaces de hidrógeno intermoleculares entre moléculas adyacentes. Sin embargo, en la investigación del origen de la homoquiralidad en la Naturaleza, es muy importante conseguir sistemas que, aunque por sí solos no dan lugar a estructuras helicoidales quirales, tras su combinación pueden originar este tipo de estructuras. En este sentido, en este último apartado, se describen los resultados obtenidos tras mezclar los compuestos **79** y **80**, intrínsecamente quirales pero que no dan lugar a estructuras helicoidales, con las tricarboxamidas **56** y (*S*)-**57** que sí forman agregados helicoidales.



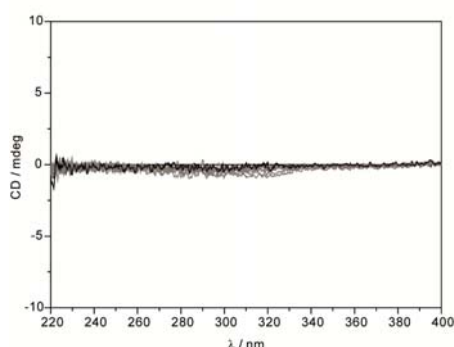
**Figura 77.** Espectros de CD de **79** (a) y **80** (b) al adicionar cantidades crecientes de (*S*)-**57** (MCH,  $10^{-5}$  M, 298 K,  $l = 1$  cm). En el detalle se muestra la variación de la señal dicroica a 303 nm en función de la cantidad de “sargento” (*S*)-**57** añadida.

La señal dicroica obtenida para mezclas equimolares de los compuestos **79** y **80** con la tricarboxamida (*S*)-**57** aumenta linealmente con la cantidad de (*S*)-**57** añadida (detalles en Figura 77). Esto implica que no existe amplificación de quiralidad en estas mezclas. Sin embargo, la intensidad de la señal dicroica de la mezcla **79**+(*S*)-**57** y **80**+(*S*)-**57** es menor que la observada para la OPE-TA quiral (*S*)-**57** en el mismo rango de concentración (Figuras 77 y 78). Estos datos sugieren que ambos OPEs **79** y **80** interaccionan de alguna manera con (*S*)-**57** disminuyendo la helicidad de toda la muestra, lo que puede ser debido a la incompatibilidad entre los centros estereogénicos presentes en las cadenas periféricas en ambos tipos de OPEs triangulares.



**Figura 78.** Espectros a distintas concentraciones de **(S)-57** (MCH, 298 K,  $l = 1\text{cm}$ ). El detalle muestra la variación de la señal dicroica a 303 nm con la concentración de **(S)-57**.

Sin embargo, la existencia de interacción entre los OPEs triangulares **79** y **80** y la OPE-TA simétrica **(S)-57** nos llevó a evaluar la posible inducción de helicidad y amplificación de quiralidad en mezclas formadas entre la OPE-TA aquiral **56** y los OPEs triangulares **79** y **80**. Como se ha descrito anteriormente, la OPE-TA aquiral **56** da lugar a una mezcla equimolar de agregados helicoidales *M* y *P*. En cambio, **79** y **80**, a pesar de ser inherentemente quirales, no autoensamblan para dar lugar a agregados helicoidales en condiciones diluidas. La interacción entre los compuestos **56** y **79** o **80** se ha monitorizado mediante experimentos de CD. La adición de cantidades crecientes de **79** a una disolución diluida de **56**, manteniendo constante la concentración total y calentando la mezcla por encima de la  $T_e$ , no resulta en señal dicroica alguna (Figura 79). La falta de señal dicroica en esta mezcla (**56+79**) puede deberse a que la interacción entre el único grupo amida del OPE **79** y los tres de la OPE-TA **56** no es suficiente para estabilizar el agregado columnar mediante enlaces de hidrógeno intermoleculares o bien que el OPE **79** y la OPE-TA **56** no interaccionan para dar lugar a un co-agregado.



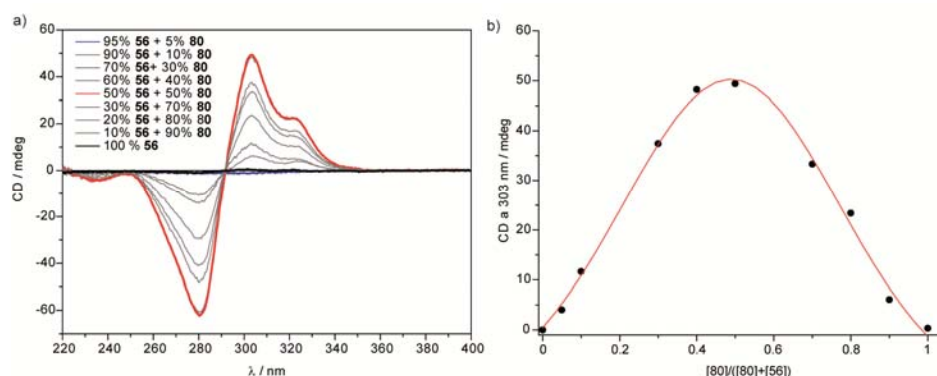
**Figura 79.** Espectros de CD de la OPE-TA quiral **56** con adiciones del OPE **79** (MCH,  $c_t = 10^{-5}$  M, 298 K,  $l = 1$  cm).

Los resultados de las mezclas **56+80** fueron completamente distintos. La mezcla directa de ambos compuestos a temperatura ambiente y a una concentración total de  $10^{-5}$  M en MCH no resultó en la aparición de señal dicroica. Sin embargo, al calentar la mezcla por encima de  $T_e$ , para conseguir romper los agregados helicoidales de **56** y, posterior enfriamiento, permitió la intercalación de ambos compuestos **56** y **80** obteniéndose una señal dicroica clara, con una banda negativa a 280 nm y una positiva con un máximo a 303 nm, similar a la obtenida en disoluciones de la OPE-TA quiral (**S**)-**57** (Figura 80). El hecho de que a temperatura ambiente la mezcla directa de ambos compuestos no resulte en la formación de agregados columnares de helicidad preferente se debe a que a esta temperatura los agregados helicoidales de **56** se encuentran ya formados y no se mezclan con **80**.

A diferencia de la mezcla de **56+79**, la interacción entre los tres grupos amida de **56** y las dos amidas de **80** es eficiente y la formación del agregado columnar helicoidal mediante una serie de enlaces de hidrógeno intermoleculares junto con las interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre las unidades aromáticas, genera agregados helicoidales quirales estables. Estos hechos ponen de manifiesto que pequeñas variaciones estructurales son muy importantes en la interacción de estos compuestos que siendo estructuralmente similares no son idénticos. Así, en la mezcla **56+79**, la presencia de un solo grupo funcional amida en **79** no es suficiente para la formación de un copolímero con la OPE-TA **56**. En cambio la mezcla **56+80** resulta en la transferencia de helicidad de la OPE-TA **56** a **80** y en la transferencia de información quiral desde **80** a la OPE-TA **56** generando copolímeros supramoleculares helicoidales. La diferencia observada entre las

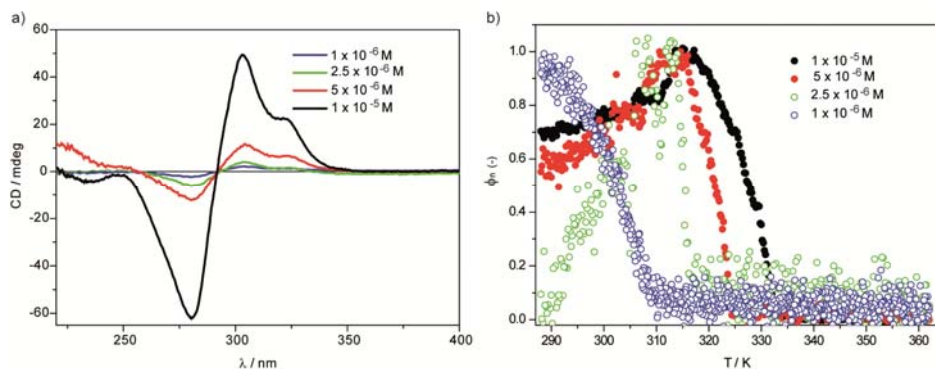
meclas formadas por las OPE-TA quiral ((*S*)-**57**) y la aquiral (**56**) con el OPE triangular **80** se debe a que la falta de centros estereogénicos en **56** cancela la posible incompatibilidad entre los dos OPEs triangulares como ocurre en la mezcla de (*S*)-**57**+**80**.

Por último, la estequiometría del complejo formado por la interacción de **56** y **80** ha sido determinada mediante un análisis de Job,<sup>62</sup> monitorizando la señal dicroica a 303 nm. La máxima intensidad se obtiene a una fracción molar de 0.5, indicando que  $n$  moléculas de **56** interaccionan con  $n$  moléculas de **80**, formando un complejo  $56_n80_n$  de estequiometría formal 1:1.



**Figura 80.** (a) Espectros de CD de **56** al añadir cantidades crecientes de **80** (MCH, 298 K,  $l = 1$  cm,  $c_i = 10^{-5}$  M). (b) Análisis de Job de la señal dicroica a 303 nm frente a la fracción molar de **80** (MCH, 298 K,  $l = 1$  cm,  $c_i = 10^{-5}$  M).

Además, la estabilidad de estos agregados formados por la mezcla **56**+**80** se ha comparado con los formados por la OPE-TA **56** mediante experimentos de CD-VT a distintas concentraciones. El espectro de CD de la mezcla **56**+**80**, como se ha comentado anteriormente, muestra una banda negativa con un máximo a 280 nm y una positiva a 303 nm. La variación de la señal dicroica de esta mezcla con la temperatura para varias concentraciones, muestra una forma no sigmoideal con un cambio abrupto alrededor de 320 K para las disoluciones más concentradas (Figura 81). A pesar de los diferentes procesos involucrados en la agregación de la mezcla **56**+**80**, es posible simplificar el mecanismo de polimerización considerándolo cooperativo, de la misma manera que se ha aplicado en todas las OPE-TAs descritas en esta Memoria. La formación de este complejo empieza con la formación de un núcleo quiral que posteriormente elonga para dar lugar al polímero supramolecular helicoidal según está representado en la Figura 82.

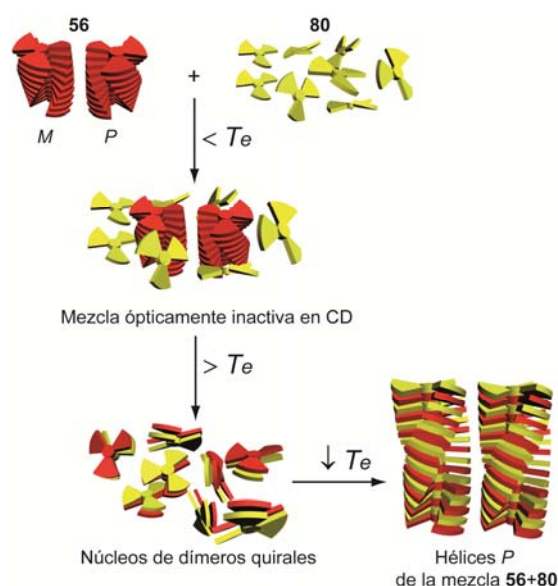


**Figura 81.** (a) Espectros de CD de mezclas 1:1 de **56+80** a distintas concentraciones (MCH, 298 K,  $l = 1$  cm). (b) Fracción de agregados de mezclas 1:1 de **56+80** calculada a partir de la señal dicroica a 303 nm en función de la temperatura a distintas concentraciones (MCH,  $l = 1$  cm).

Los parámetros termodinámicos obtenidos al aplicar el modelo previamente descrito<sup>82</sup> a una mezcla de **56+80** están recogidos en la Tabla 10 y son similares a los obtenidos para las OPE-TAs simétricas. El valor más bajo de  $T_e$  obtenido para la mezcla **56+80** ( $T_e = 332$  K) en comparación con las OPE-TAs simétricas **56** y **(S)-57** (348 y 344 K, respectivamente) es indicativo del carácter más débil de los agregados formados por la mezcla debido a la existencia de un menor número de enlaces de hidrógeno en este sistema. El mecanismo es también fuertemente cooperativo debido al valor bajo de  $K_a$  ( $4.4 \times 10^{-4}$ ). Además, utilizando la Ecuación 14 se ha calculado el número promedio de moléculas necesarias para formar el núcleo activo  $\langle N_n(T_e) \rangle$ , siendo para la mezcla **56+80** alrededor de 10 moléculas; es decir de 5 pares de **56** y **80**.

**Tabla 10.** Parámetros termodinámicos obtenidos para el sistema **56+80**, así como para las OPE-TAs simétricas **56** y **(S)-57** obtenidos a partir del modelo de nucleación-elongación.

| Sistema       | c / M                | $h_e$ / (kJ mol <sup>-1</sup> ) | $T_e$ / K | $K_a$                | Técnica |
|---------------|----------------------|---------------------------------|-----------|----------------------|---------|
| <b>56</b>     | $1.0 \times 10^{-5}$ | -61.0                           | 348       | $2.1 \times 10^{-3}$ | UV-vis  |
| <b>(S)-57</b> | $1.0 \times 10^{-5}$ | -97.1                           | 344       | $4.9 \times 10^{-4}$ | CD      |
| <b>56+80</b>  | $1.0 \times 10^{-5}$ | -107.0                          | 332       | $4.4 \times 10^{-4}$ | CD      |

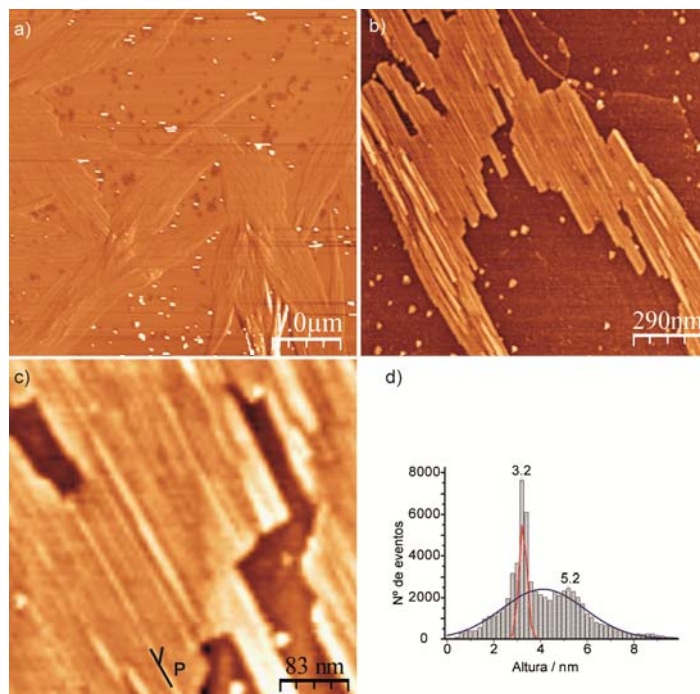


**Figura 82.** Representación esquemática de la formación del copolímero supramolecular a partir de la mezcla **56+80**.

De manera adicional, se ha visualizado la morfología de las estructuras supramoleculares formadas a partir de la mezcla **56+80** mediante AFM (Figura 83). Las imágenes obtenidas a partir de una disolución  $10^{-4}$  M en tolueno evaporada lentamente muestran fibras largas que se agrupan formando filamentos más gruesos (Figura 83a). Las fibras formadas por esta mezcla son estables incluso en condiciones más diluidas y es posible observar hélices de tipo *P* (Figura 83b y c). El histograma determinado para estas fibras muestra dos distribuciones de agregados centrados, el más poblado, a 3.2 nm y a 5.2 nm el menos poblado (Figura 83d). La altura de 3.2 nm corresponde aproximadamente con el tamaño calculado para una molécula aislada del compuesto **80**. Estas imágenes confirman que es posible transferir los polímeros supramoleculares formados por la mezcla **56+80** a una superficie.

Los resultados obtenidos mediante experimentos de CD así como por AFM para la mezcla de **56+80** confirman que la combinación de una mezcla racémica helicoidal formada por la OPE-TA aquiral **56** y el OPE quiral pero no helicoidal **80** da lugar a agregados columnares con helicidad preferente siguiendo un mecanismo cooperativo. Este proceso implica la transferencia de helicidad de **56** a **80** y la transferencia de quiralidad de **80** a **56** y representa uno de los pocos

ejemplos en los que la quiralidad se obtiene a partir de la formación de complejos huésped-anfitrión entre especies estructuralmente similares.



**Figura 83.** (a-c) Imágenes de altura de los agregados formados a partir de la mezcla (1:1, tolueno) de **56+80** en HOPG. (a:  $10^{-4}$  M, escala z = 35 nm ; b:  $10^{-5}$  M, escala z = 15 nm ; c:  $10^{-5}$  M, escala z = 60 nm). d) Histograma de distribución de alturas de los agregados columnares mostrados en (b).

Los resultados aportados en este capítulo de la Memoria ponen de manifiesto que las moléculas triangulares derivadas de OPE decoradas con grupos amida forman agregados columnares mediante un mecanismo de polimerización supramolecular cooperativo. Las OPE-TAs decoradas con cadenas quirales son capaces de transmitir su información quiral más eficazmente al aumentar el número de centros estereogénicos. Al sustituir alguno de los grupos amida por grupos funcionales éter, la capacidad para formar agregados helicoidales desaparece. A pesar de esto, la OPE **80** quiral provista de dos grupos amida y un grupo éter es capaz de transmitir la información quiral a la OPE-TA aquiral **56** formándose un copolímero supramolecular de estequiometría 1:1. Los resultados descritos en este Capítulo demuestran que esta clase de moléculas son fascinantes para estudiar los factores que gobiernan los procesos de agregación y de amplificación de quiralidad.

## **PARTE EXPERIMENTAL**



## Técnicas generales utilizadas

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

- *Cálculos computacionales*: Los cálculos teóricos en el presente capítulo de la Memoria han sido realizados mediante la aproximación de la teoría de densidad funcional (DFT) usando la revisión D.02 del paquete de programas Gaussian 03.<sup>109</sup> Los cálculos DFT se llevaron a cabo usando el funcional MPWB1K<sup>103d</sup> y el conjunto de bases 6-31G\*\*<sup>110</sup>.

- *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.

### Síntesis de las 4-yodo-*N*-alquilbenzamidias 59, (S)-62 y (R)-67. Procedimiento general.

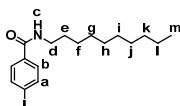
Se disuelve ácido 4-yodobenzoico (1.0 eq), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1.1 eq) y 4-dimetilaminopiridina (1.1 eq) en diclorometano anhidro (6 mL/mmol ácido 4-yodobenzoico) bajo atmósfera de Argón. La mezcla se enfría a 0 °C, se agita durante 15 minutos y se añade la correspondiente amina (1-decilamina, (S)-61 o (R)-66) (1.0 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente dos horas. La fase orgánica se lava con HCl 1M, agua y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se elimina a

<sup>109</sup> M. J. Frisch; G. W. Trucks; H. B. Schlegel; G. E. Scuseria; M. A. Robb; J. R. Cheeseman; J. A. Montgomery; T. Vreven; K. N. Kudin; J. C. Burant; J. M. Millam; S. S. Iyengar; J. Tomasi; V. Barone; B. Mennucci; M. Cossi; G. Scalmani; N. Rega; G. A. Petersson; H. Nakatsuji; M. Hada; M. Ehara; K. Toyota; R. Fukuda; J. Hasegawa; M. Ishida; T. Nakajima; Y. Honda; O. Kitao; H. Nakai; M. Klene; X. Li; J. E. Knox; H. P. Hratchian; J. B. Cross; V. Bakken; C. Adamo; J. Jaramillo; R. Gomperts; R. E. Stratmann; O. Yazyev; A. J. Austin; R. Cammi; C. Pomelli; J. W. Ochterski; P. Y. Ayala; K. Morokuma; G. A. Voth; P. Salvador; J. J. Dannenberg; V. G. Zakrzewski; S. Dapprich; A. D. Daniels; M. C. Strain; O. Farkas; D. K. Malick; A. D. Rabuck; K. Raghavachari; J. B. Foresman; J. V. Ortiz; Q. Cui; A. G. Baboul; S. Clifford; J. Cioslowski; B. B. Stefanov; G. Liu; A. Liashenko; P. Piskorz; I. Komaromi; R. L. Martin; D. J. Fox; T. Keith; A. Laham; C. Y. Peng; A. Nanayakkara; M. Challacombe; P. M. W. Gill; B. Johnson; W. Chen; M. W. Wong; C. Gonzalez; J. A. Pople, Gaussian 03, Revision D.02, 2004.

<sup>110</sup> M. M. Francl; W. J. Pietro; W. J. Hehre; J. S. Binkley; M. S. Gordon; D. J. DeFrees; J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654-65.

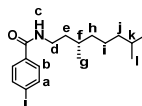
presión reducida y el residuo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano: acetato de etilo 1:2) obteniéndose la correspondiente benzamida **59**, (*S*)-**62** y (*R*)-**67** como un sólido blanco.

#### ***N*-Decil-4-yodobenzamida (**59**)**



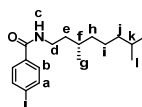
Rendimiento: 86%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.78 (2H,  $H_a$ , d,  $J=8.5$  Hz), 7.48 (2H,  $H_b$ , d,  $J=8.5$  Hz), 6.08 (1H,  $H_c$ , br), 3.44 (2H,  $H_d$ , m), 1.61 (2H,  $H_e$ , m), 1.27 (14H,  $H_{f+g+h+i+j+k+l}$ , br), 0.88 (3H,  $H_m$ , t,  $J=6.6$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  167.0, 138.0, 134.6, 128.8, 98.4, 40.5, 32.2, 29.9, 29.8, 29.6, 29.5, 27.3, 23.0, 14.4. FTIR (neto) 726, 765, 842, 1011, 1102, 1151, 1222, 1266, 1388, 1469, 1535, 1592, 1629, 2852, 2921, 3337.

#### **4-Yodo-*N*-((*S*)-3,7-dimetiloctil)benzamida ((*S*)-**62**)**



Rendimiento: 57%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.71 (2H,  $H_a$ , d,  $J=8.5$  Hz), 7.46 (2H,  $H_b$ , d,  $J=8.5$  Hz), 6.45 (1H,  $H_c$ , br), 3.40 (2H,  $H_d$ , m), 1.61-1.08 (10H,  $H_{e+f+h+i+j+k}$ , br), 0.90 (3H,  $H_g$ , d,  $J=6.4$  Hz), 0.84 (6H,  $H_l$ , d,  $J=6.6$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  167.0, 138.0, 134.6, 128.8, 98.4, 39.5, 38.7, 37.4, 37.0, 31.1, 28.2, 24.9, 23.0, 22.9, 19.8. FTIR (neto) 663, 750, 804, 841, 961, 1008, 1060, 1100, 1151, 1189, 1230, 1311, 1377, 1474, 1545, 1589, 1636, 2867, 2925, 2954, 3078, 3305  $\text{cm}^{-1}$ .

#### **4-Yodo-*N*-((*R*)-3,7-dimetiloctil)benzamida ((*R*)-**67**)**



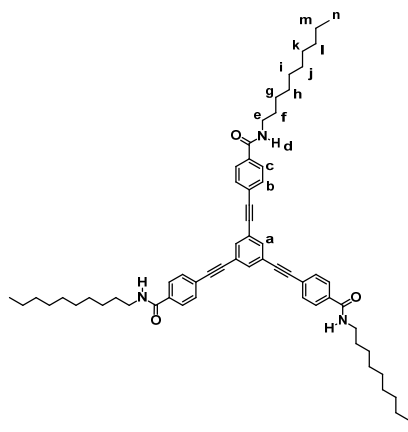
Rendimiento: 40%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.78 (2H,  $H_a$ , d,  $J=8.5$  Hz), 7.48 (2H,  $H_b$ , d,  $J=8.5$  Hz), 6.04 (1H,  $H_c$ , br), 3.46 (2H,  $H_d$ , m), 1.69-1.12 (10H,  $H_{e+f+h+i+j+k}$ , br), 0.95 (3H,  $H_g$ , d,  $J=6.4$  Hz), 0.87 (6H,  $H_l$ , d,  $J=6.6$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  167.0, 138.0, 134.6, 128.8, 98.4, 39.5, 38.7, 37.5, 37.0, 31.1, 28.3, 25.0, 23.0, 22.9, 19.9. FTIR (neto) 663, 750, 804, 842, 960,

1008, 1061, 1106, 1151, 1273, 1311, 1375, 1476, 1545, 1589, 1637, 1723, 2864, 2925, 2954, 3075, 3312  $\text{cm}^{-1}$ .

**Síntesis de las OPE-TAs simétricas 56, (S)-57 y (R)-58. Procedimiento general.**

La correspondiente 4-yodobenzamida (**59**, (**S**)-**62** o (**R**)-**67**) (3.3 eq), diclorobis(trifenilfosfino)paladio(II) (4.8%) y yoduro de cobre (I) (6%) se disuelven en trietilamina (30 ml/mmol 1,3,5-trietinilbenceno). La mezcla se somete a ciclos de argón y vacío. Sobre esta disolución se añade 1,3,5-trietinilbenceno (1 eq). La mezcla de reacción se calienta a 70°C dos horas y luego se deja toda la noche a temperatura ambiente. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se extrae con diclorometano y la fase orgánica se lava con HCl 1M,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . El residuo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo) obteniéndose las correspondientes OPE-TAs simétricas **56**, (**S**)-**57** y (**R**)-**58** como sólidos amarillentos.

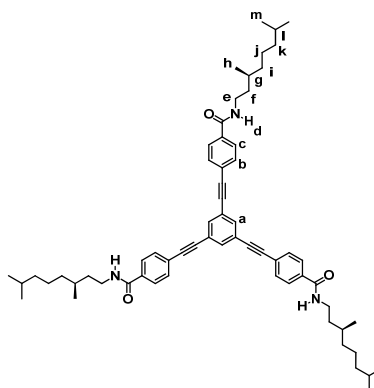
**1,3,5-Tris(2-(4-N-decilcarbamoilfenil)etnil)benzeno (56)**



Rendimiento: 32%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.68 (6H,  $\text{H}_c$ , d,  $J=8.4$  Hz), 7.61 (3H,  $\text{H}_a$ , s), 7.48 (6H,  $\text{H}_b$ , d,  $J=8.4$  Hz), 6.41 (3H,  $\text{H}_d$ , t,  $J=5.6$  Hz), 3.46 (6H,  $\text{H}_e$ , m), 1.65 (6H,  $\text{H}_f$ , m), 1.36-1.28 (42H,  $\text{H}_{g+h+i+j+k+l+m}$ , br), 0.89 (9H,  $\text{H}_n$ , t,  $J=6.7$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  167.5 134.6, 134.1, 131.5, 126.9, 125.6, 123.5, 89.8, 89.7, 40.4, 31.9, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 27.2, 22.7, 14.1. FTIR (neto)  $\tilde{\nu}$ : 678, 761, 851, 1019, 1105, 1182, 1312, 1462, 1501, 1547,

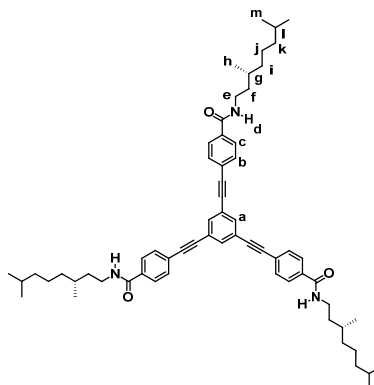
1635, 2856, 2925, 3079, 3287  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI-FT)  $m/z$ : calculada para  $\text{C}_{63}\text{H}_{80}\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M} - \text{H}]^+$ , 926.62052; encontrada, 926.61979.

**1,3,5-Tris(2-(4-*N*-((*S*)-3,7-dimetilooctil)carbamoilfenil)etnil)benceno ((*S*)-57)**



Rendimiento: 76%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.66 (6H,  $\text{H}_c$ , d,  $J=8.3$  Hz), 7.59 (3H,  $\text{H}_a$ , s), 7.46 (6H,  $\text{H}_b$ , d,  $J=8.3$  Hz), 6.35 (3H,  $\text{H}_d$ , t,  $J=5.5$  Hz), 3.48 (6H,  $\text{H}_e$ , m), 1.72-1.12 (30H,  $\text{H}_{f+g+i+j+k+l}$ , br), 0.96 (9H,  $\text{H}_h$ , d,  $J=6.4$  Hz), 0.87 (18H,  $\text{H}_m$ , d,  $J=6.6$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  166.9, 134.7, 134.3, 131.7, 126.9, 125.7, 123.7, 89.9, 89.7, 39.3, 38.4, 37.2, 36.8, 30.9, 28.0, 24.7, 22.7, 22.6, 19.6; FTIR (neto) 694, 741, 848, 962, 1016, 1157, 1313, 1373, 1463, 1501, 1548, 1634, 2867, 2925, 2954, 3081, 3269  $\text{cm}^{-1}$ . FTIR (neto) 694, 741, 848, 962, 1016, 1157, 1313, 1373, 1463, 1501, 1548, 1634, 2867, 2925, 2954, 3081, 3269  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI-FT)  $m/z$ : calculada para  $\text{C}_{63}\text{H}_{81}\text{N}_3\text{NaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 950.61701; encontrada, 950.61971.

**1,3,5-Tris(2-(4-*N*-((*R*)-3,7-dimetiloctil)carbamoilfenil)etnil)bencono ((*R*)-58)**

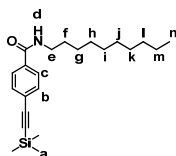


Rendimiento: 81%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.74 (6H,  $\text{H}_c$ , d,  $J=8.3$  Hz), 7.67 (3H,  $\text{H}_a$ , s), 7.56 (6H,  $\text{H}_b$ , d,  $J=8.3$  Hz), 6.15 (3H,  $\text{H}_d$ , t,  $J=5.5$  Hz), 3.49 (6H,  $\text{H}_e$ , m), 1.70–1.16 (30H,  $\text{H}_{f+g+i+j+k+l}$ , br), 0.96 (9H,  $\text{H}_h$ , d,  $J=6.3$  Hz), 0.88 (18H,  $\text{H}_m$ , d,  $J=6.7$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  167.0, 135.0, 134.8, 132.1, 127.3, 126.2, 124.3, 90.3, 39.6, 38.7, 37.5, 37.1, 31.2, 28.3, 25.0, 23.0, 22.9, 19.9. FTIR (neto) 682, 768, 850, 961, 1019, 1106, 1277, 1312, 1374, 1463, 1500, 1547, 1634, 2868, 2926, 2955, 3077, 3278  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI-FT)  $m/z$ : calculada para  $\text{C}_{63}\text{H}_{82}\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 928.63507; encontrada, 928.63382.

**Síntesis de las *N*-alquil-4-(2-(trimetilsilil)etnil)benzamidas 70 y 71. Procedimiento general.**

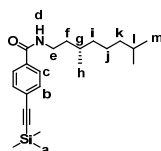
La correspondiente *N*-alquil-4-yodobenzamida (**59** o **62**) (1.0 eq), diclorobis(trifenilfosfino)paladio(II) (2.5%), yoduro de cobre (I) (1.1%) y trietilamina (4 ml/mmol *N*-alquil-4-yodobenzamida) se disuelven en THF anhidro. La mezcla se somete a ciclos de argón y vacío, se añade trimetilsililacetileno (1.2 eq), se calienta a 70°C dos horas y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se extrae con diclorometano y la fase orgánica se lava con HCl 1M,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . El residuo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano:acetato de etilo 10:1) obteniéndose las correspondientes *N*-alquil-4-(2-(trimetilsilil)etnil)benzamidas **70** o **71** como sólidos marrones.

***N*-Decil-4-(2-(trimetilsilil)etnil)benzamida (70)**



Rendimiento: cuantitativo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.70 (2H,  $\text{H}_c$ , d,  $J=8.5$  Hz), 7.40 (2H,  $\text{H}_b$ , d,  $J=8.5$  Hz), 6.34 (1H,  $\text{H}_d$ , t,  $J=5.3$  Hz), 3.32 (2H,  $\text{H}_e$ , m), 1.51 (2H,  $\text{H}_f$ , m), 1.26 (14H,  $\text{H}_{g-m}$ , br), 0.80 (3H,  $\text{H}_n$ , t,  $J=6.7$  Hz), 0.26 (9H,  $\text{H}_a$ , s);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  166.9, 134.5, 132.1, 126.9, 126.3, 104.2, 96.9, 40.4, 32.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 27.2, 22.8, 14.2, 0.0. FTIR (neto) 629, 667, 766, 846, 867, 1019, 1106, 1155, 1186, 1221, 1252, 1315, 1373, 1464, 1498, 1546, 1636, 2160, 2853, 2922, 2958, 3313  $\text{cm}^{-1}$ .

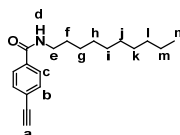
***N*-((*S*)-3,7-Dimetiloctil)-4-(2-(trimetilsilil)etnil)benzamida (71)**



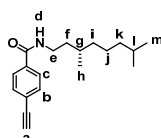
Rendimiento: 82%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.69 (2H,  $\text{H}_c$ , d,  $J=8.5$  Hz), 7.52 (2H,  $\text{H}_b$ , d,  $J=8.5$  Hz), 6.02 (1H,  $\text{H}_d$ , br), 3.48 (2H,  $\text{H}_e$ , m), 1.68-1.12 (10H,  $\text{H}_{f+g+i+j+k+k}$ , m), 0.95 (3H,  $\text{H}_h$ , d,  $J=6.4$  Hz), 0.87 (6H,  $\text{H}_m$ , d,  $J=6.6$  Hz), 0.27 (9H,  $\text{H}_a$ , s).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  167.1, 134.8, 132.5, 127.1, 126.6, 104.4, 97.3, 39.6, 38.7, 37.5, 37.1, 31.2, 29.4, 25.0, 23.1, 23.0, 19.9, 0.3. FTIR (neto) 638, 666, 694, 762, 857, 1018, 1106, 1149, 1187, 1224, 1251, 1309, 1374, 1462, 1498, 1548, 1637, 1924, 2160, 2870, 2926, 2957, 3308  $\text{cm}^{-1}$ .

**Síntesis de las *N*-alquil-4-etnilbenzamidas 72 y 73. Procedimiento general.**

La correspondiente *N*-alquil-4-(2-(trimetilsilil)etnil)benzamida **70** o **71** (1 eq) se disuelve en una mezcla THF:metanol 1:1 (6 mL/mmol *N*-alquil-4-(2-(trimetilsilil)etnil)benzamida) y se añade carbonato potásico (1.1 eq). La mezcla de reacción se agita una hora a temperatura ambiente. El disolvente se evapora a presión reducida, se redisuelve en diclorometano, se lava con agua y se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . La disolución se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Las correspondientes *N*-alquil-4-etnilbenzamidas **72** o **73** se obtienen como sólidos anaranjados sin necesidad de purificación adicional.

**N-Decil-4-etinilbenzamida (72)**

Rendimiento: 65%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.72 (2H,  $\text{H}_c$ , d,  $J=8.5$  Hz), 7.54 (2H,  $\text{H}_b$ , d,  $J=8.5$  Hz), 6.24 (1H,  $\text{H}_d$ , br), 3.44 (2H,  $\text{H}_e$ , m), 3.20 (1H,  $\text{H}_a$ , s), 1.61 (2H,  $\text{H}_f$ , m), 1.33-1.26 (14H,  $\text{H}_{g-m}$ , br), 0.88 (3H,  $\text{H}_n$ , t,  $J=6.7$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  166.7, 134.9, 132.3, 126.7, 125.2, 82.8, 79.4, 40.2, 31.9, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 27.0, 22.7, 14.1. FTIR (neto) 633, 720, 769, 855, 1104, 1276, 1468, 1498, 1536, 1631, 2359, 2852, 2921, 3295, 3342  $\text{cm}^{-1}$ .

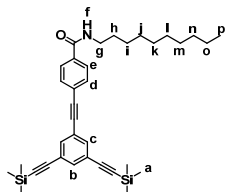
**4-Etinil-N-((S)-3,7-dimetiloctil)benzamida (73)**

Rendimiento: 92%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.72 (2H,  $\text{H}_c$ , d,  $J=8.5$  Hz), 7.55 (2H,  $\text{H}_b$ , d,  $J=8.5$  Hz), 6.04 (1H,  $\text{H}_d$ , br), 3.48 (2H,  $\text{H}_e$ , m), 3.20 (1H,  $\text{H}_a$ , s), 1.69-1.15 (10H,  $\text{H}_{f+g+i+j+k}$ , m), 0.96 (3H,  $\text{H}_l$ , d,  $J=6.6$  Hz), 0.87 (6H,  $\text{H}_m$ , d,  $J=6.6$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  166.6, 134.9, 132.3, 126.8, 125.2, 82.8, 79.3, 39.2, 38.4, 37.2, 36.7, 30.8, 28.0, 24.7, 22.7, 19.6. FTIR (neto) 651, 734, 767, 855, 965, 1018, 1051, 1108, 1150, 1186, 1233, 1310, 1374, 1462, 1499, 1547, 1637, 1925, 2105, 2329, 2367, 2869, 2926, 2955, 3076  $\text{cm}^{-1}$ .

**Síntesis de las 4-(2-(3,5-bis(2-(trimetilsilil)etinil)fenil)etinil)-N-alquilbenzamidias 75 y 76. Procedimiento general.**

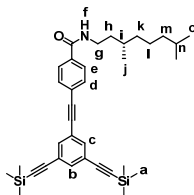
La correspondiente *N*-decil-4-etinilbenzamida **72** o **73** (1.1 eq) y el compuesto **74** (1.0 eq) se disuelven en trietilamina (4 mL/mmol *N*-decil-4-etinilbenzamida) y se someten a ciclos vacío/argón. Se añade diclorobis(trifenilfosfino)paladio(II) (5.0%) y yoduro de cobre (I) (4.0%) y se somete a más ciclos vacío/argón. La mezcla de reacción se calienta a 70°C y se agita 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, y el residuo se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con HCl 1M, solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . El residuo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano:acetato de etilo 20:1) obteniéndose los compuestos **75** y **76** como sólidos amarillos.

**4-(2-(3,5-Bis(2-(trimetilsilil)etnil)fenil)etnil)-N-decilbenzamida (75)**



Rendimiento: 41%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.75 (2H,  $\text{H}_e$ , d,  $J=8.6$  Hz), 7.57-7.53 (5H,  $\text{H}_{b+c+d}$ , m), 6.16 (1H,  $\text{H}_f$ , br), 3.46 (2H,  $\text{H}_g$ , m), 1.63 (2H,  $\text{H}_h$ , m), 1.34-1.27 (14H,  $\text{H}_{i-o}$ , br), 0.87 (3H,  $\text{H}_p$ , t,  $J=6.5$  Hz), 0.25 (18H,  $\text{H}_a$ , s).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  166.8, 135.3, 134.8, 134.7, 131.9, 103.2, 96.1, 90.0, 89.7, 40.4, 32.1, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 27.2, 22.8, 14.3, 0.0. FTIR (neto) 654, 686, 721, 760, 849, 980, 1018, 1164, 1250, 1307, 1374, 1412, 1462, 1501, 1548, 1579, 1640, 1708, 2161, 2854, 2924, 3317  $\text{cm}^{-1}$ .

**4-(2-(3,5-Bis(2-(trimetilsilil)etnil)fenil)etnil)-N-((S)-3,7-dimetilooctil)benzamida (76)**



Rendimiento: 31%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.76 (2H,  $\text{H}_e$ , d,  $J=8.4$  Hz), 7.58 (2H,  $\text{H}_c$ , d,  $J=1.6$  Hz), 7.55 (3H,  $\text{H}_{b+d}$ , m), 6.33 (1H,  $\text{H}_f$ , t,  $J=5.6$  Hz), 3.47 (2H,  $\text{H}_g$ , m), 1.69-1.14 (10H,  $\text{H}_{h+i+k+l+m}$ , m), 0.95 (3H,  $\text{H}_j$ , d,  $J=6.4$  Hz), 0.88 (6H,  $\text{H}_o$ , d,  $J=6.7$  Hz), 0.26 (18H,  $\text{H}_a$ , s).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  166.8, 135.3, 134.7, 134.6, 131.9, 127.1, 126.0, 124.0, 123.5, 103.2, 96.0, 90.0, 89.7, 39.4, 38.5, 37.3, 36.9, 31.0, 28.1, 24.8, 22.9, 22.8, 19.7, 0.0. FTIR (neto) 687, 764, 848, 978, 1102, 1161, 1250, 1309, 1375, 1413, 1463, 1502, 1548, 1638, 2160, 2926, 2957, 3072, 3309  $\text{cm}^{-1}$ .

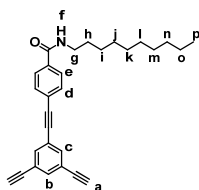
**Síntesis de las N-alkil-4-(2-(3,5-dietnilfenil)etnil)benzamida 77 y 78.**

**Procedimiento general.**

La correspondiente 4-(2-(3,5-bis(2-(trimetilsilil)etnil)fenil)etnil)-N-alkilbenzamiditas **75** ó **76** (1 eq) se disuelve en una mezcla THF:metanol 1:1 (10 mL/mmol 4-(2-(3,5-bis(2-(trimetilsilil)etnil)fenil)etnil)-N-alkilbenzamida) y se añade carbonato potásico (2.2 eq). La mezcla de reacción

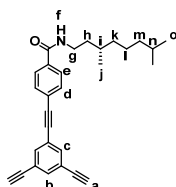
se agita una hora a temperatura ambiente. El disolvente se evapora a presión reducida, y el residuo se redissuelve en diclorometano, se lava con agua y se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . La disolución se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Los compuestos **77** y **78** provistos de un triple enlace terminal se obtienen como sólidos anaranjados sin necesidad de purificación adicional.

**N-Decil-4-(2-(3,5-dietinilfenil)etinil)benzamida (77)**



Rendimiento: cuantitativo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.76 (2H,  $\text{H}_e$ , d,  $J=8.4$  Hz), 7.63 (2H,  $\text{H}_c$ , d,  $J=1.5$  Hz), 7.57 (3H,  $\text{H}_{b+d}$ , m), 6.14 (1H,  $\text{H}_f$ , br), 3.46 (2H,  $\text{H}_g$ , m), 3.13 (2H,  $\text{H}_a$ , s), 1.64 (2H,  $\text{H}_h$ , br), 1.35-1.27 (14H,  $\text{H}_{i-o}$ , br), 0.89 (3H,  $\text{H}_p$ , t,  $J=6.5$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  166.7, 135.4, 135.2, 134.7, 131.8, 127.0, 125.7, 123.7, 123.0, 89.9, 89.5, 81.7, 78.7, 40.3, 31.9, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 27.0, 22.7, 14.1. FTIR (neto) 653, 682, 722, 767, 854, 882, 1017, 1309, 1462, 1501, 1547, 1579, 1637, 1784, 2854, 2926, 3073, 3300  $\text{cm}^{-1}$ .

**4-(2-(3,5-Dietinilfenil)etinil)-N-((S)-3,7-dimetiloctil)benzamida (78)**

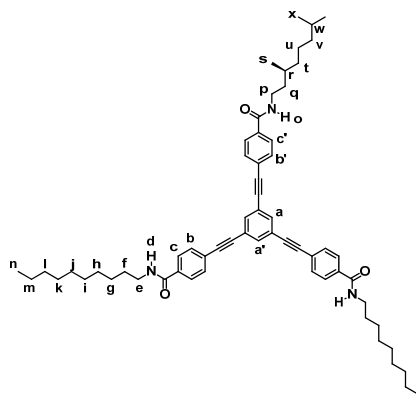


Rendimiento: 20%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.75 (2H,  $\text{H}_e$ , d,  $J=8.4$  Hz), 7.61 (2H,  $\text{H}_c$ , d,  $J=1.5$  Hz), 7.55 (3H,  $\text{H}_{b+d}$ , m), 6.12 (1H,  $\text{H}_f$ , br), 3.47 (2H,  $\text{H}_g$ , m), 3.11 (2H,  $\text{H}_a$ , s), 1.68-1.14 (10H,  $\text{H}_{h+i+k+l+m}$ , m), 0.95 (3H,  $\text{H}_j$ , d,  $J=6.4$  Hz), 0.87 (6H,  $\text{H}_o$ , d,  $J=6.7$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  166.6, 135.4, 135.2, 134.7, 131.8, 127.0, 125.7, 123.7, 123.1, 89.9, 89.5, 81.7, 78.7, 39.2, 38.4, 37.2, 36.8, 30.8, 29.4, 28.0, 24.7, 22.7, 22.6, 19.6. FTIR (neto) 645, 771, 853, 880, 1108, 1223, 1310, 1371, 1460, 1500, 1548, 1637, 1721, 2862, 2924, 2955, 3300  $\text{cm}^{-1}$ .

**Síntesis de las OPE tricarboxamidas asimétricas 68 y 69. Procedimiento general.**

La correspondiente *N*-alquil-4-(2-(3,5-dietinilfenil)etnil)benzamida **77** ó **78** (1.0 eq), la correspondiente *N*-alquil-4-yodobenzamida **56** ó (*S*)-**62** (2.2 eq), diclorobis(trifenilfosfino)paladio(II) (10%) y yoduro de cobre (I) (8%) se disuelven en tolueno anhidro (20 mL/mmol de compuesto **77** ó **78**). La mezcla, se somete a ciclos de vacío/argón y se añade trietilamina (5 mL/mmol de compuesto **77** ó **78**) y se somete a más ciclos vacío/argón. La mezcla de reacción se calienta a 100°C y se agita 24 horas. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con HCl 1M, NH<sub>4</sub>Cl y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo-cloroformo:metanol 20:1) obteniéndose las correspondientes tricarboxamidas asimétricas **68** y **69** como sólidos amarillentos.

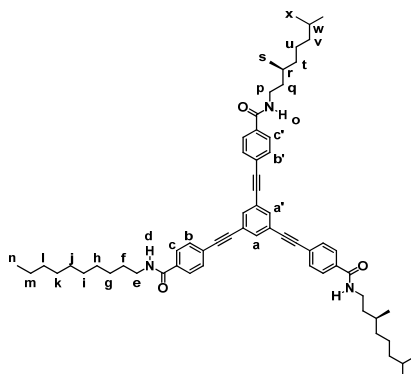
**5-(2-(4-(*N*-((*S*)-3,7-Dimetiloctil)carbamoilfenil)etnil)-1,3-bis(2-(4-*N*-decilcarbamoilfenil)etnil)bencono (68)**



Rendimiento: 68%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.75 (6H, H<sub>c+c'</sub>, d, *J*=8.2 Hz), 7.68 (3H, H<sub>a+a'</sub>, s), 7.57 (6H, H<sub>b+b'</sub>, d, *J*=8.2 Hz), 6.13 (3H, H<sub>d+o</sub>, m), 3.48 (6H, H<sub>e+p</sub>, m), 1.64-1.16 (42H, H<sub>f-m+q+r+t+u+v+w</sub>, br), 0.97 (3H, H<sub>s</sub>, d, *J*=6.3 Hz), 0.91 (6H, H<sub>n</sub>, t, *J*=6.9 Hz), 0.88 (6H, H<sub>x</sub>, d, *J*=6.6 Hz). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 166.8, 134.7, 134.4, 131.8, 127.0, 125.7, 123.8, 90.0, 89.7, 40.3, 39.3, 38.4, 37.2, 36.8, 31.9, 30.9, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 28.0, 27.1, 24.7, 22.7, 22.6, 19.6, 11.1. FTIR (neto) 650, 688, 728, 768, 809, 850, 1108, 1312, 1461, 1501, 1547, 1636, 2324, 2341, 2377, 2856, 2925, 3068, 3293, 3487 cm<sup>-1</sup>. HRMS

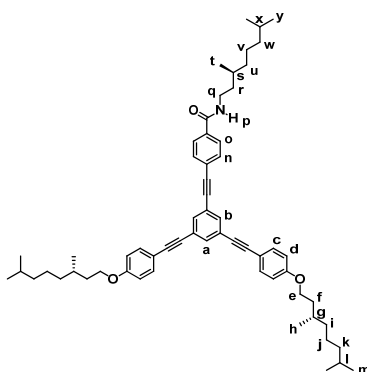
(ESI-FT)  $m/z$ : calculada para  $C_{63}H_{81}N_3NaO_3$   $[M+Na]^+$ , 950.61701; encontrada, 950.62058.

**3,5-Bis(2-(4-(*N*-((*S*)-3,7-dimetiloctil)carbamoilfenil)etnil)-1-(2-(4-*N*-decilcarbamoilfenil)etnil)benzeno (69)**



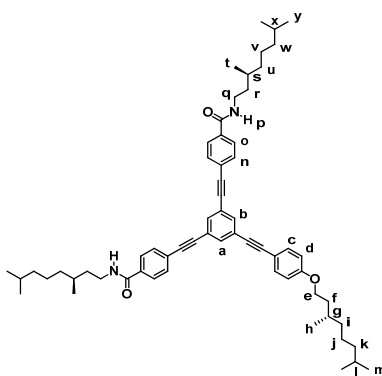
Rendimiento: 10%.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.67 (6H,  $H_{c+c'}$ , d,  $J=8.2$  Hz), 7.60 (3H,  $H_{a+a'}$ , s), 7.48 (6H,  $H_{b+b'}$ , d,  $J=8.2$  Hz), 6.44 (1H,  $H_d$ , m), 6.40 (2H,  $H_o$ , t,  $J=5.6$  Hz), 3.48 (6H,  $H_{e+p}$ , m), 1.68-1.15 (36H,  $H_{f-m+q+r+t+u+v+w}$ , br), 0.96 (6H,  $H_s$ , d,  $J=6.4$  Hz), 0.87 (21H,  $H_{n+x}$ , m).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  166.8, 134.7, 134.4, 131.8, 127.0, 125.7, 123.8, 90.0, 89.7, 40.3, 39.3, 38.4, 37.2, 36.8, 31.9, 30.9, 29.7, 29.6, 29.3, 28.0, 27.1, 24.7, 22.7, 19.6, 14.3. FTIR (neto) 636, 670, 794, 851, 1021, 1111, 1153, 1195, 1311, 1462, 1500, 1548, 1636, 1936, 2859, 2925, 3067, 3294, 3447  $cm^{-1}$ . HRMS (ESI-FT)  $m/z$ : calculada para  $C_{63}H_{82}N_3O_3$   $[M+1]^+$ , 928.63507; encontrada, 928.63312.

**4-(2-(3,5-Bis(2-(4-(*S*)-3,7-dimetiloctiloxi)fenil)etnil)fenil)etnil)-*N*-((*S*)-3,7-dimetiloctil)benzamida (79)**



Una disolución de 1,3,5-trietinilbenceno (**17**) (0.19 g, 1.29 mmol), (**S**)-**62** (0.50 g, 1.29 mmol), diclorobis(trifenilfosfino)paladio(II) (45 mg, 0.06 mmol) y yoduro de cobre (I) (10 mg, 0.05 mmol) en trietilamina (20 mL) se somete a ciclos vacío/argón y se agita a temperatura ambiente. La reacción se monitoriza mediante CCF hasta que los compuestos **17** y (**S**)-**62** se consumen. En ese momento, se añade el compuesto (**S**)-**82** (1.86 g, 5.16 mmol), se agita y calienta a 50°C durante toda la noche. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se lava con HCl 1M, disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y agua, se extrae con diclorometano y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo) obteniéndose **79** como un aceite marrón. Rendimiento: 16%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.76 (2H, H<sub>o</sub>, d, *J* = 8.4 Hz), 7.62 (3H, H<sub>a+b</sub>, m), 7.59 (2H, H<sub>n</sub>, d, *J* = 8.4 Hz), 7.46 (4H, H<sub>c</sub>, d, *J* = 8.9 Hz), 6.88 (4H, H<sub>d</sub>, d, *J* = 8.9 Hz), 6.10 (1H, H<sub>p</sub>, t, *J* = 5.5 Hz), 4.03 (4H, H<sub>e</sub>, m), 3.49 (2H, H<sub>q</sub>, m), 1.88-1.17 (30H, H<sub>f+g+i+j+k+l+r+s+u+v+w+x</sub>, m), 0.96 (9H, H<sub>h+t</sub>, d, *J* = 6.4 Hz), 0.89 (12H, H<sub>m</sub>, d, *J* = 6.6 Hz), 0.88 (6H, H<sub>y</sub>, d, *J* = 6.5 Hz). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 167.0, 159.9, 134.8, 134.4, 133.9, 133.5, 132.1, 127.2, 126.4, 124.8, 123.8, 115.0, 114.9, 91.2, 90.6, 89.8, 86.8, 66.8, 39.6, 38.7, 37.6, 37.5, 37.1, 36.4, 31.2, 30.2, 28.3, 25.0, 23.0, 22.9, 20.0, 19.9. FTIR (neto) 630, 682, 769, 806, 832, 877, 1018, 1110, 1170, 1248, 1293, 1378, 1467, 1508, 1547, 1578, 1607, 1638, 2210, 2868, 2927, 3048, 3327 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI-FT) *m/z*: calculada para C<sub>61</sub>H<sub>78</sub>NO<sub>3</sub> [M - H]<sup>+</sup>, 872.59872; encontrada, 872.59413.

**1,3-Bis(2-(4-(*N*-((*S*)-3,7-dimetiloctil)carbamoilfenil)etnil)-5-(2-(4-((*S*)-3,7-dimetiloxi)fenil)etnil)benceno (**80**)**



Una disolución de 1,3,5-trietinilbenceno (**17**) (0.11 g, 0.72 mmol), (**S**)-**62** (0.50 g, 1.29 mmol), diclorobis(trifenilfosfino)paladio(II) (28 mg, 0.04 mmol) y yoduro de cobre (I) (5 mg, 0.03 mmol) en trietilamina (10 mL) se somete a ciclos vacío/argón y se agita a temperatura ambiente. La reacción se monitoriza mediante CCF hasta que los compuestos **17** y (**S**)-**62** se consumen. En ese momento, se añade el compuesto (**S**)-**82** (0.39 g, 1.08 mmol), se agita y calienta a 50°C durante toda la noche. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se lava con HCl 1M, disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y agua, se extrae con diclorometano y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica (gel de sílice, cloroformo) obteniéndose **80** como un aceite marrón. Rendimiento: 21%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.76 (4H, H<sub>o</sub>, d, *J* = 8.4 Hz), 7.65 (3H, H<sub>a+b</sub>, m), 7.58 (4H, H<sub>n</sub>, d, *J* = 8.4 Hz), 7.46 (2H, H<sub>c</sub>, d, *J* = 8.8 Hz), 6.89 (2H, H<sub>d</sub>, d, *J* = 8.8 Hz), 6.09 (2H, H<sub>p</sub>, t, *J* = 5.4 Hz), 4.03 (2H, H<sub>e</sub>, m), 3.50 (4H, H<sub>q</sub>, m), 1.88-1.16 (30H, H<sub>f+g+i+j+k+l+r+s+u+v+w+x</sub>, m), 0.96 (9H, H<sub>h+t</sub>, d, *J* = 6.3 Hz), 0.88 (6H, H<sub>m</sub>, d, *J* = 6.6 Hz), 0.87 (12H, H<sub>y</sub>, d, *J* = 6.5 Hz). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 167.0, 159.9, 134.9, 134.6, 134.1, 133.5, 132.2, 127.3, 126.2, 125.0, 123.9, 115.0, 114.8, 91.5, 90.3, 90.0, 86.6, 66.8, 39.6, 38.7, 37.6, 37.5, 37.1, 36.4, 31.2, 30.2, 28.3, 25.0, 23.0, 22.9, 20.0, 19.9. FTIR (neto) 685, 789, 855, 1019, 1107, 1170, 1250, 1305, 1375, 1465, 1505, 1548, 1638, 2210, 2364, 2868, 2925, 2955, 3070, 3314 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI-FT) *m/z*: calculada para C<sub>62</sub>H<sub>79</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M - H]<sup>+</sup>, 899.60962; encontrada, 899.60624



## **CONCLUSIONES**



Los resultados obtenidos en los dos capítulos de la presente tesis doctoral pueden resumirse en las siguientes conclusiones:

### Capítulo 1

#### *Anfifilos triangulares y rectangular no iónicos*

Se ha llevado a cabo la síntesis de un grupo de moléculas anfifílicas no iónicas derivadas de OPE triangulares que son capaces de autoensamblar en disolución gracias a interacciones  $\pi$ - $\pi$ , determinándose el valor de la constante de asociación ( $K$ ) correspondiente y el mecanismo que describe este proceso de agregación. Los valores calculados para  $K$  muestran que la fortaleza de los agregados disminuye a medida que disminuye el número de cadenas hidrofílicas, si bien no de manera significativa. El hecho de que las constantes de asociación para las moléculas anfifílicas triangulares derivadas de OPE **11-13** sean del mismo orden, pone de manifiesto que la fuerza motriz para la formación de agregados son las interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre los segmentos aromáticos de OPE. Este esqueleto aromático permanece invariable en las tres familias de moléculas, ejerciendo las cadenas periféricas un impacto menor en la constante de asociación. En cambio, al introducir cadenas dendriméricas hidrofílicas (compuestos **14** y **15**) se produce una disminución del valor de  $K$  debido a una mejor solvatación de estas moléculas gracias al mayor volumen de los segmentos hidrofílicos periféricos que favorecen las interacciones soluto-disolvente (solvatación) frente a las soluto-soluto (autoensamblaje).

Las modificaciones estructurales en la periferia de los compuestos producen un cambio significativo en la morfología de los agregados, obteniéndose agregados esféricos para los anfifilos **11** y **12**, mientras que cuando se sustituyen las cadenas periféricas por cadenas dendriméricas hidrofílicas, es posible obtener agregados fibrilares en disolución acuosa.

Por último, se ha sintetizado un anfifilo rectangular no iónico derivado de OPE (**28**) que autoensambla siguiendo un mecanismo isodésmico. El valor de la constante de asociación de **28** es mayor que el calculado para los OPEs triangulares como consecuencia de la mayor superficie aromática que permite una interacción  $\pi$ - $\pi$  más eficaz respecto a los OPEs triangulares.

Estos datos demuestran que pequeñas modificaciones en el esqueleto aromático de los anfifilos (de triangular a rectangular) condicionan fuertemente la morfología de los agregados formados. Por tanto, el autoensamblaje de este tipo

de moléculas anfífilicas es muy sensible a condiciones externas como concentración y disolvente empleados. El disolvente es un factor determinante ya que condiciona la competencia entre interacciones no covalentes entre disolvente-molécula anfífilica (solvatación) y las responsables del autoensamblaje (molécula anfífilica-molécula anfífilica).

*Autoensamblaje de triazoles. Reconocimiento de aniones*

Se han sintetizado moléculas anfífilicas capaces de autoensamblar, dotadas de anillos de 1,2,3-triazol que presentan enlaces C-H débilmente polarizados que permiten la complejación de aniones. Estas moléculas presentan segmentos aromáticos derivados de bifenilo y 1-naftilo como unidades capaces de interactuar mediante apilamiento  $\pi$ - $\pi$ .

Se ha demostrado mediante difracción de rayos X que el compuesto **31** se encuentra en una conformación alternada o “*anti*” de las unidades de 1,2,3-triazol, permaneciendo los heterociclos aromáticos coplanares a la unidad aromática central. La geometría plana de **31** permite el apilamiento cofacial mediante interacciones  $\pi$ - $\pi$  con un desplazamiento lateral de las moléculas.

Estos derivados de 1,2,3-triazol son capaces de complejar aniones bromuro. Mediante experimentos NOE se ha demostrado el cambio conformacional experimentado por el receptor al complejar aniones. Dicho cambio permite que los protones implicados en la formación de enlaces de hidrógeno con el anión bromuro estén orientados hacia la cavidad interior del receptor, maximizándose así el número de interacciones con el huésped. La presencia de un grupo naftilo en lugar de un grupo bifenilo en el receptor, da lugar a una geometría más distorsionada que dificulta la complejación de aniones

Mediante microscopía SEM se ha demostrado que estos receptores derivados de 1,2,3-triazol dan lugar a agregados con una morfología definida: láminas bidimensionales los agregados formados a partir del receptor dotado de unidades de bifenilo y esferas, para el caso del receptor dotado de unidades de 1-naftilo. Este cambio en la morfología de los agregados puede justificarse por la diferente coplanaridad de los distintos fragmentos aromáticos presentes en los receptores. Esta organización supramolecular se ve desestabilizada al adicionar aniones bromuro y, así, se observan estructuras amorfas para estos complejos debido a los cambios conformacionales observados al producirse la complejación. Por tanto, se demuestra que la complejación de aniones puede ser

una herramienta muy útil para modular los procesos de agregación-desagregación.

Se sintetizó también un receptor derivado de 1,2,3-triazol provisto de un grupo amida como unidad adicional capaz de formar enlaces de hidrógeno. Este receptor autoensambla de manera similar a los receptores anteriores, desprovistos del grupo amida. Este receptor compleja más eficazmente aniones haluro, formado complejos con estequiometría 1:1, debido a que el grupo amida forma enlaces de hidrógeno adicionales con dichos aniones. Este receptor es capaz, además, de complejar especies neutras (como es el caso de un derivado del ácido gálico) cambiando su toxicidad y formando complejos de estequiometría 1:2.

## Capítulo 2

### *Reglas estructurales para la organización quiral de sistemas discóticos derivados de oligofenileneitileno*

En este capítulo, se ha sintetizado una nueva familia de tricarboxamidas derivadas de OPE con simetría  $C_3$  y que presentan cadenas alquílicas periféricas de naturaleza aquiral o quiral. Se ha demostrado que estas tricarboxamidas simétricas autoensamblan, a través de interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre los segmentos aromáticos centrales y enlaces de hidrógeno entre los grupo amida, siguiendo un mecanismo fuertemente cooperativo. Estos resultados contrastan con los obtenidos previamente en nuestro grupo de investigación para derivados similares que carecen de grupos amida y que, por tanto, no pueden formar enlaces de hidrógeno intermoleculares. Las tricarboxamidas descritas en este segundo Capítulo dan lugar a agregados helicoidales gracias a una secuencia de tres enlaces de hidrógeno intermoleculares. Además, las tricarboxamidas que poseen cadenas quirales dan lugar a agregados columnares con una helicidad preferente.

En este segundo Capítulo también se describe la síntesis de tricarboxamidas con un número variable de cadenas quirales que se autoensamblan siguiendo un mecanismo cooperativo con parámetros termodinámicos muy similares a los obtenidos para las tricarboxamidas simétricas. Se ha demostrado que, al disminuir el número de centros estereogénicos presentes en las OPE-tricarboxamidas, disminuye su capacidad para amplificar quiralidad en la tricarboxamida aquiral mediante experimentos de “sargentos y soldados”.

Se han sintetizado nuevos OPEs triangulares sustituidos con un número variable de grupos funcionales éter y amida dotados con cadenas quirales. En estos sistemas se mantiene constante la configuración absoluta de los centros estereogénicos de las cadenas periféricas. Estos compuestos no son capaces de formar agregados helicoidales lo que demuestra que la presencia de los tres grupos amida para la obtención de agregados columnares es indispensable.

Por último, la combinación de la OPE-TA aquiral con el OPE quiral pero no helicoidal dotado de dos grupos amida y un grupo éter, da lugar a agregados columnares con helicidad preferente como demuestran los experimentos de CD y microscopía de AFM. Este proceso implica una transferencia de helicidad así como de quiralidad dando lugar a un complejo anfitrión-huésped entre especies estructuralmente similares y siguiendo un mecanismo cooperativo.

## **SUMMARY**



---

## Introduction

Supramolecular chemistry has been defined by the Nobel Prize Jean Marie Lehn as “a highly interdisciplinary field of science covering the chemical, physical, and biological features of the chemical species of greater complexity than molecules themselves, that are held together and organized by means of intermolecular (non-covalent) binding interactions”.<sup>1</sup> These interactions are relative weak, if we have a look at the energy released upon breaking them, in comparison with covalent bonds. Therefore, to build up stable supramolecular assemblies, a high number of non-covalent interactions are needed. Another interesting aspect of non-covalent interactions is their dynamic nature which allows their formation or disruption as a response to a stimulus. One important concept in supramolecular chemistry is self-assembly which is “*the spontaneous and reversible association of molecules or ions to form larger, more complex supramolecular entities according to the intrinsic information contained in the molecules themselves*”.<sup>2</sup> Supramolecular architectures from relative small and simple molecules can be constructed by self-assembly and can lead to biological or material science applications. The design of these molecules with suitable chemical groups located in the appropriate place is of special importance to achieve effective aggregation.

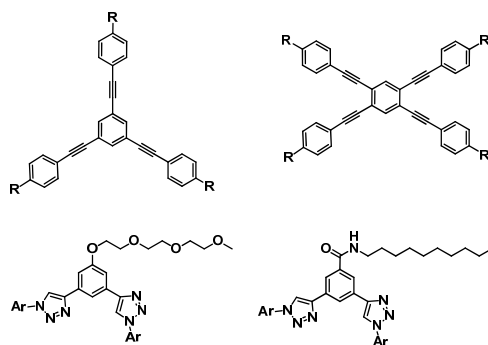
Supramolecular polymers are very interesting supramolecular structures that can be defined as “high relative mass entities constituted by repetitive units of low relative molecular mass linked together by non-covalent forces”.<sup>5</sup> The properties that a supramolecular polymer exhibits can be directly related to the mechanism governing its dynamic growth. If each repetitive unit is added to the polymeric chain with the same equilibrium constant, an isodesmic supramolecular polymerization takes place. If the aggregation process is firstly thermodynamically disfavoured until a nucleus is formed and subsequently this nucleus elongates with a higher equilibrium constant, a cooperative or nucleation-elongation mechanism operates.<sup>6,80</sup> Considering the influence of the mechanism on the properties of the supramolecular polymer, a detailed understanding of the self-assembly process is required to optimize its ability to exert different functions. Interestingly, the incorporation of stereogenic centres in the monomeric subunits constitutive of the supramolecular polymer is a powerful tool to study the mechanism in which the chiral information is transferred from the molecular level to the whole polymeric chain.<sup>7</sup> This

approach is also a very important strategy to investigate the origin of homochirality in Nature by performing the corresponding studies on amplification of chirality.

### Aim and outline

The common and ambitious aim of this Thesis is the detailed investigation of the self-assembling processes of relative simple organic molecules. This self-assembly process, which leads to highly ordered supramolecular polymers, will be investigated in solution as well as onto surfaces. The studies carried out in solution will allow extracting the thermodynamic parameters that are of great importance to define the aggregation process. On the other hand, the studies performed onto surfaces could confirm the importance of the external factors (concentration, temperature, solvent, etc) exert in the morphology of the final supramolecular structures.

In the first Chapter of the Thesis, the synthesis of different types of relatively simple, non-ionic amphiphiles and the study of their ability to form supramolecular structures with a well-defined shape are collected. These amphiphiles possess a  $\pi$ -conjugated aromatic skeleton derived from oligo(phenylene ethynylene) (OPE) capable of self-assemble through  $\pi$ - $\pi$  interactions and could give rise to a variety of supramolecular structures of different morphology and dimensionality depending on the external conditions (Figure 1, upper part).

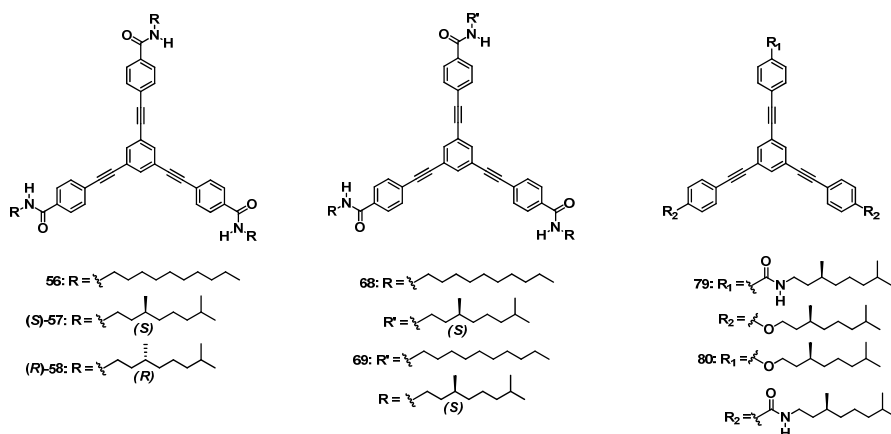


**Figure 1.** Simplified chemical structure of the non-ionic amphiphiles used in the Thesis.

Another aim in this first Chapter is to study the competition between self-assembly and anion binding by using organic molecules with slightly polarized groups like the 1,2,3-triazol moiety that allows the formation of an array of H-

bonds with halide guests. The complexation of the anion guest could change the conformation of the two triazole units and, consequently, the geometry of the final structure (Figure 1, bottom part). These conformational changes could cancel or strongly modify the ability of the neutral receptor based on the two 1,2,3-triazole rings to self-assemble.

In the second Chapter of this Thesis, the enormous influence that hydrogen bonds, as highly directional non covalent interactions, exert in the self-assembly processes of discotic molecules will be investigated. For this purpose, the synthesis of triangular OPE-based molecules with amide groups capable of forming intermolecular hydrogen bonds between them is described (Figure 2). The detailed investigation of the mechanisms involved in the supramolecular polymerization of this new family of molecules is the main goal of this Chapter. The presence in these compounds of chiral peripheral chains could allow their self-assembly into helical supramolecular structures. The processes in which the chiral information is transferred from the molecular level to the whole supramolecular structure, by the so called “*sergeants and soldiers*“ and “*majority rules*“ experiments, are also an aim of this Thesis.



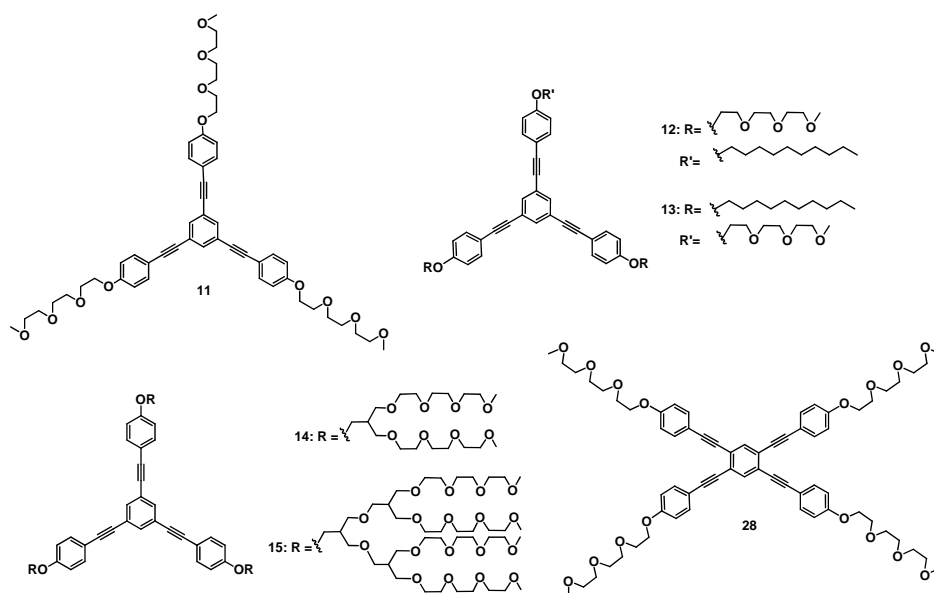
**Figure 2.** Chemical structure of the triangular-shape amides used in the Thesis.

## Results and conclusions

### Chapter 1: Amphiphiles Self-assembly and anion binding

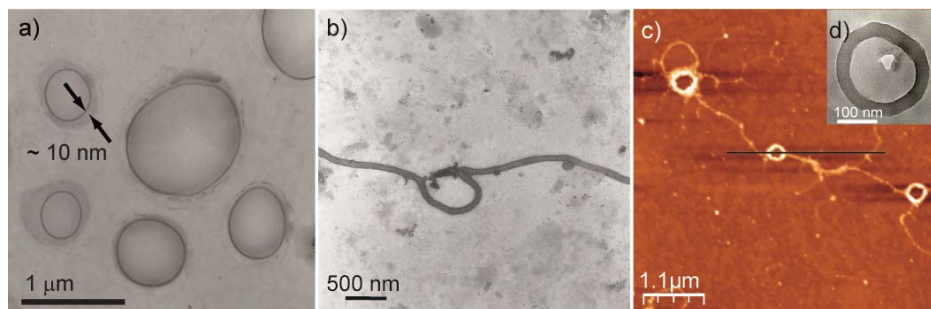
#### *Self-assembly of non-ionic triangular and rectangular amphiphiles*

The synthesis of a series of non-ionic OPE-based amphiphiles has been performed (Figure 3). Concentration-dependent  $^1\text{H}$  NMR and UV-Vis experiment demonstrate that these amphiphiles self-assemble in solution through  $\pi$ - $\pi$  interactions between the OPE moieties following an isodesmic mechanism. The calculated values of the binding constants indicate that the stability of the aggregates decreases as the number of hydrophilic peripheral chains increases. The decoration of the triangular amphiphilic OPEs with dendrimeric hydrophilic peripheral chains results in a noticeable decrease of the value of the association constant probably due to the enhanced solvation of these segments. A vast majority of the aggregates formed in solution by the described amphiphiles have been transferred to a surface and visualized by different microscopy techniques.



**Figure 3.** Chemical structure of the triangular and rectangular OPE-based amphiphiles described in the Thesis.

The structural modifications in the periphery of these amphiphiles produce a significant change in the morphologies of the aggregates, obtaining spherical vesicles from the triangular OPEs decorated with linear chains (**11-12** in Figure 3) and elongated fibers, in aqueous solution, when dendrimeric chains are present (**14-15** in Figure 3) as demonstrate TEM and SLS experiments (Figure 4).



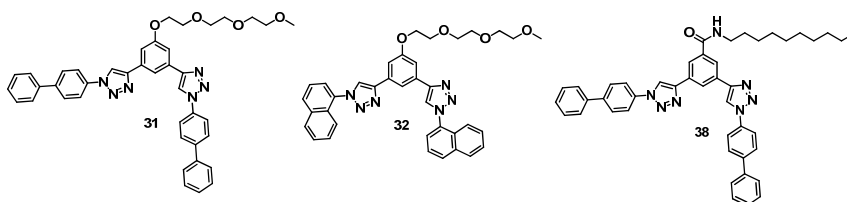
**Figure 4.** Microscopy images of the different morphologies of the aggregates formed by the non-ionic OPEs derivatives described in the first Chapter of this Thesis. (a) TEM image of the vesicles formed by **11** in H<sub>2</sub>O/MeCN (1/1) 10<sup>-4</sup> M solution. (b) TEM image of the fibers formed by **14** in water 10<sup>-4</sup> M solution. AFM (c) and TEM (d) of the toroids formed by **28** in H<sub>2</sub>O/MeCN (1/1) 10<sup>-6</sup> M solution.

In this Chapter, the synthesis of a rectangular non-ionic amphiphile is also described (**28** in Figure 3). Compound **28** self-assembles following an isodesmic mechanism, in good correlation with those observed for its triangular congeners. The higher  $\pi$  surface of the rectangular OPE **28** results in a higher value for the corresponding association constant. Interestingly, the morphology of the aggregates formed by the self-assembly of **28** drastically changes by using different experimental conditions and it is possible to visualize vesicles, spherical micelles or toroids by modifying the solvent and/or concentration conditions (Figure 4).

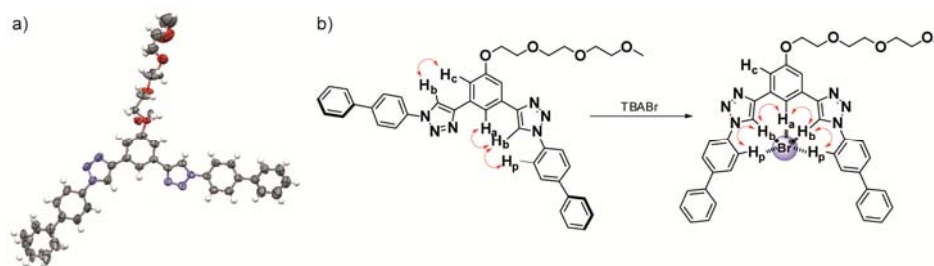
The results reported herein demonstrate that small modifications on the aromatic moiety of the amphiphile (from triangular to rectangular) strongly conditions the morphology of the aggregates obtained. Therefore, the self-assembly of this family of amphiphilic molecules is very sensitive to external conditions such as concentration or solvent. The solvent of choice is a key factor since it conditions the competence between non-covalent interactions between solvent-amphiphile (solvation) and those concerning the self-assembly (amphiphile-amphiphile).

*Self-assembly and anion binding in 1,2,3-triazole-based receptors*

A series of receptors for halide guests based on the 1,2,3-triazole moiety has been synthesized (Figure 5). These triazole rings have a slightly polarized C-H bond capable of binding anions and, at the same time, present aromatic rings capable to induce their self-assembly by  $\pi$ -stacking. The X-ray diffraction of compound **31** demonstrates that both triazole units are in an alternated conformation but coplanar to the central benzene ring thus favouring the cofacial  $\pi$ -stacking (Figure 6a). The complexation of halide anions by receptors **31** and **32** provokes drastic conformational changes to maximize the H-bonding interactions between the receptor and the halide guest (Figure 6b).



**Figure 5.** Chemical structure of the receptors for anion guests based on the 1,2,3-triazole moiety described in the Thesis.

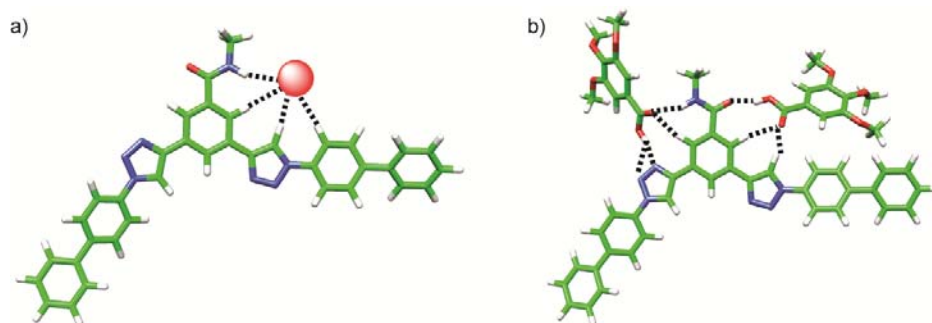


**Figure 6.** (a) Top view of the X-ray crystal structure of **31**. (b) Conformational changes experienced by receptor **31** upon bromide binding.

The SEM images of receptor **31** show planar lamellae but the receptor **32**, equipped with 1-naphthyl moieties, show spheres, probably due to the lack of coplanarity of the different aromatic moieties in this compound. This supramolecular organization is completely lost when these compounds bind anions and amorphous structures are observed. These studies demonstrate that the binding of anions is a powerful tool to disrupt aggregation.

Another receptor with a 1,2,3-triazol moiety has been synthesized equipped with an amide group as additional moiety capable of forming hydrogen bonds

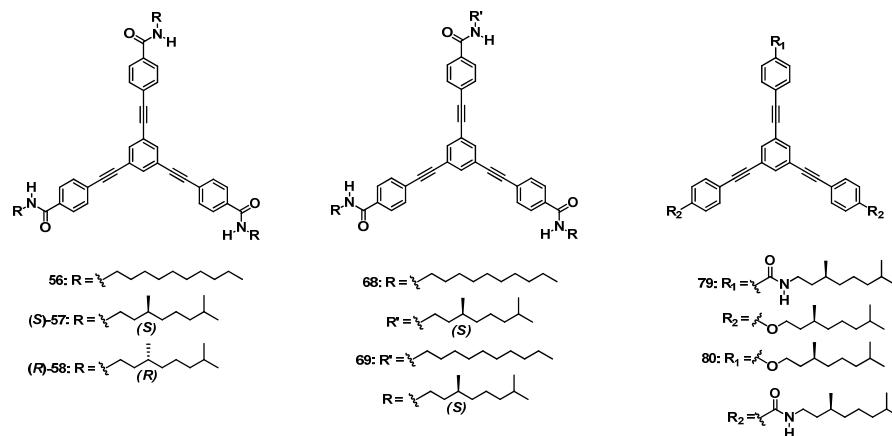
(**38** in Scheme 4). Receptor **38**, endowed with an amide functional group, self-assembles similarly to receptors **31** and **32**. However, this receptor binds halide anions more tightly because the amide group forms additional hydrogen bonds with these guests. Compound **38** is also capable to bind neutral species with a 1:2 stoichiometry. These data contrast with the 1:1 stoichiometry found for the complexes formed by receptor **38** and halides (Figure 7).



**Figure 7.** M06-2X/6-311G\*\* optimized structures for the **38**•Br<sup>-</sup> (a) and **38**•(12GA)<sub>2</sub> (b) complexes.

## Chapter 2: Structural codes for the chiral organization of OPE-based discotics

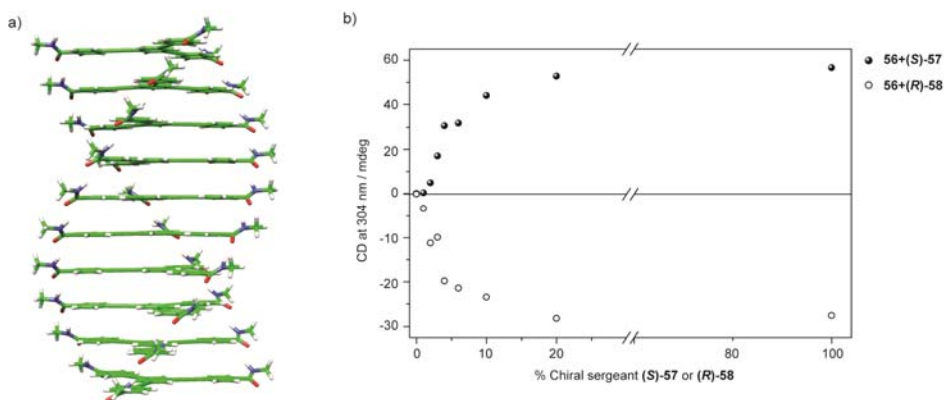
In the second chapter of this Thesis, a systematic study of the self-assembling features in solution of different triangular OPE-based tricarboxamides (OPE-TA) is reported (Figure 8)



**Figure 8.** Chemical structure of the amides used in the Thesis.

## Summary

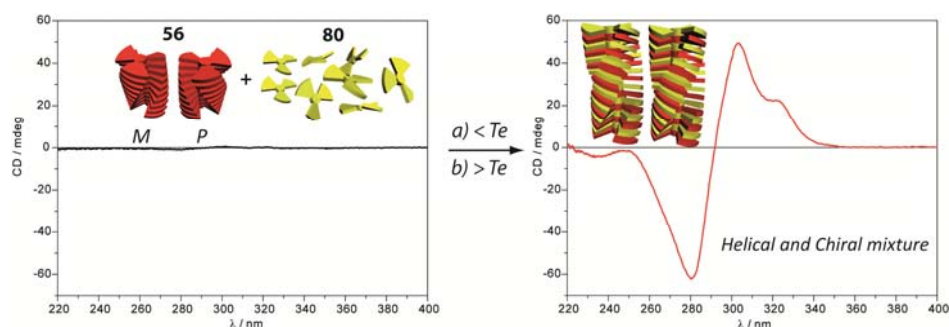
We have firstly investigated the self-assembling features of the  $C_3$ -symmetric tricarboxamides **56-58** by using variable temperature spectroscopic techniques like UV-Vis and circular dichroism (CD) and theoretical calculations. The synergy of the  $\pi$ -stacking between the aromatic moieties and hydrogen bonds between the amide groups conditions the cooperative mechanism that governs the supramolecular polymerization of these discotics. The H-bonding arrays between the amide functional groups give rise to a columnar helical aggregate (Figure 9a). This helical aggregate is enantiomerically enriched for the case of chiral tricarboxamides (*S*)-**57** and (*R*)-**58**. The helical features of these aggregates make them suitable candidates for the investigation of amplification of chirality phenomena by performing “*sergeants and soldiers*” and “*majority rules*” experiments. Both sets of experiments demonstrate the ability of these chiral  $C_3$ -symmetric tricarboxamides to bias the chirality of a mixture formed by these discotics. Thus, only around 20 % of the chiral compounds (*S*)-**57** and (*R*)-**58**, acting as chiral sergeants, is enough to bias the whole chirality of a mixture of achiral **56**, acting as achiral soldiers, and its chiral congeners (Figure 9b). We have also performed “*majority rules*” experiments by mixing different ratios of both chiral (*S*)-**57** and (*R*)-**58** keeping constant the total concentration. The non-linear dependence of the dichroic response demonstrates that the net helicity of the mixture is dominated by the major enantiomer.



**Figure 9.** (a) Minimum-energy structure calculated for the right-handed helical columnar arrangement calculated for a decamer of **56**. (b) Sergeants and soldiers experiments for achiral **56** in MCH (298 K,  $5 \times 10^{-6}$  M) upon mixing with chiral (*S*)-**57** (top) and (*R*)-**58** (bottom).

To elucidate the structural rules that regulate the chiral supramolecular organization of oligo(phenylene ethynylene) (OPE)-based discotics two different series of triangular shape OPEs were synthesized. The first of them is

composed by OPE-based tricarboxamides with a variable number of chiral side chains (compounds **68** and **69** in Figure 8). Compounds **68** and **69** self-assemble following a cooperative mechanism and their CD spectra demonstrate that only one stereogenic centre is sufficient to achieve a helical organization with a preferred handedness. However, the ability to amplify the chirality decreases upon decreasing the number of stereocentres present in the peripheral side chains. The second series is constituted by triangular shape OPEs with a variable number of ether and amide functional groups and constant absolute configuration of the stereogenic centres at all of the peripheral chains (compounds **79** and **80** in Figure 8). These compounds do not self-assemble into helical aggregates but the combination of achiral **56** with chiral but non-helical bisamide **80** generates helical structures with a preferred handedness. This process involves the transfer of helicity from **56** to **80** and the transfer of chirality from **80** to **56** (Figure 10).



**Figure 10.** Schematic illustration of the transfer of helicity and amplification of chirality in the mixture of **56+80**.

### Concluding remarks

The studies presented in this Thesis contribute to shed light into the complex process of self-assembly of organic molecules that generate supramolecular structures of different morphology and/or dimensionality. The self-assembly of a series of non-ionic amphiphilic systems in solution and onto surfaces is described in the first Chapter. The lack of highly directional non-covalent forces conditions that the supramolecular polymerization of the reported amphiphiles is governed by an isodesmic mechanism. Additionally, we have showed the changes experienced by the aggregates upon modifying external factors like concentration, solvent or the addition of halide guests. In the second Chapter, the supramolecular polymerization of discotics endowed with

### *Summary*

---

a variable number of amide functional groups is thoroughly investigated. Unlike the amphiphilic compounds described in Chapter 1, the presence of highly directional H-bonds results in a cooperative mechanism. It has also been demonstrated the ability of the reported amides to experience amplification of chirality phenomena depending on the number of stereogenic centres and/or the type of linkages between the peripheral side chains and the central aromatic segment. These amplification of chirality studies contribute to establish the rules that control the homochirality in Nature.

## **BIBLIOGRAFÍA**



- 1 a) J. M. Lehn, *Science* **1993**, *260*, 1762-3.  
b) A. Hriciga; J. M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1983**, *80*, 6426-8.  
c) J.-P. Behr; J.-M. Lehn; A.-C. Dock; D. Moras, *Nature* **1982**, *295*, 526-7.
- 2 J. W. Steed; J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, John Wiley and Sons, New York, **2000**.
- 3 G. M. Whitesides; B. Grzybowski, *Science* **2002**, *295*, 2418-21.
- 4 J. D. Watson; F. H. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 737-8.
- 5 a) A. Ciferri, *Supramolecular Polymers, Second Edition*, Taylor & Francis, **2010**.  
b) F. Aparicio; F. García; L. Sánchez. Supramolecular Polymers. En *Encyclopedia of Polymer Science and Technology* (Ed.: M. Peterca), John Wiley & Sons, Inc., **2012**.
- 6 a) L. Brunsveld; B. J. B. Folmer; E. W. Meijer; R. P. Sijbesma, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4071-97.  
b) T. F. De Greef; M. M. Smulders; M. Wolffs; A. P. Schenning; R. P. Sijbesma; E. W. Meijer, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5687-754.  
c) Z. Chen; A. Lohr; C. R. Saha-Moller; F. Würthner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 564-84.
- 7 A. R. Palmans; E. W. Meijer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8948-68.
- 8 B. Rybtchinski, *ACS Nano* **2011**, *5*, 6791-818.
- 9 R. P. Sijbesma; F. H. Beijer; L. Brunsveld; B. J. B. Folmer; J. H. K. K. Hirschberg; R. F. M. Lange; J. K. L. Lowe; E. W. Meijer, *Science* **1997**, *278*, 1601-4.
- 10 a) P. Cordier; F. Tournilhac; C. Soulie-Ziakovic; L. Leibler, *Nature* **2008**, *451*, 977-80.  
b) A. Vidyasagar; K. Handore; K. M. Sureshan, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8021-4.  
c) P. Mukhopadhyay; N. Fujita; A. Takada; T. Kishida; M. Shirakawa; S. Shinkai, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6338-42.
- 11 a) T. Aida; E. W. Meijer; S. I. Stupp, *Science* **2012**, *335*, 813-7.  
b) Y. Hong; J. W. Lam; B. Z. Tang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5361-88.
- 12 a) W. M. Gelbart; W. Gelbart; A. Ben-Shaul; D. Roux, *Micelles, membranes, microemulsions, and monolayers*, Springer-Verlag, **1994**.  
b) J. N. Israelachvili, *Intermolecular and Surface Forces: Revised Third Edition*, Elsevier Science, **2011**.
- 13 a) E. Gorter; F. Grendel, *J. Exp. Med.* **1925**, *41*, 439-43.  
b) G. Karp, *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments*, John Wiley & Sons, **2009**.

- 14 P. M. Beaujuge; J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20009-29.
- 15 a) V. Percec; A. E. Dulcey; V. S. Balagurusamy; Y. Miura; J. Smidrkal; M. Peterca; S. Nummelin; U. Edlund; S. D. Hudson; P. A. Heiney; H. Duan; S. N. Magonov; S. A. Vinogradov, *Nature* **2004**, *430*, 764-8.  
b) Y. B. Lim; K. S. Moon; M. Lee, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1601-5.  
c) H. Cui; T. Muraoka; A. G. Cheetham; S. I. Stupp, *Nano Lett.* **2009**, *9*, 945-51.  
d) X. Zhao; F. Pan; H. Xu; M. Yaseen; H. Shan; C. A. E. Hauser; S. Zhang; J. R. Lu, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3480-98.
- 16 Y. B. Lim; K. S. Moon; M. Lee, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 925-34.
- 17 J. D. Hartgerink; E. Beniash; S. I. Stupp, *Science* **2001**, *294*, 1684-8.
- 18 J. B. Matson; S. I. Stupp, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7962-4.
- 19 a) M. D. Watson; A. Fechtenkotter; K. Mullen, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1267-300.  
b) A. M. v. d. Craats; J. M. Warman; A. Fechtenkötter; J. D. Brand; M. A. Harbison; K. Müllen, *Adv. Mater.* **1999**, *11*, 1469-72.  
c) A. M. van de Craats; N. Stutzmann; O. Bunk; M. M. Nielsen; M. Watson; K. Müllen; H. D. Chanzy; H. Sirringhaus; R. H. Friend, *Adv. Mater.* **2003**, *15*, 495-9.
- 20 a) J. P. Hill; W. Jin; A. Kosaka; T. Fukushima; H. Ichihara; T. Shimomura; K. Ito; T. Hashizume; N. Ishii; T. Aida, *Science* **2004**, *304*, 1481-3.  
b) W. Jin; T. Fukushima; A. Kosaka; M. Niki; N. Ishii; T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8284-5.
- 21 a) Y. Yamamoto; T. Fukushima; Y. Suna; N. Ishii; A. Saeki; S. Seki; S. Tagawa; M. Taniguchi; T. Kawai; T. Aida, *Science* **2006**, *314*, 1761-4.  
b) W. Zhang; W. Jin; T. Fukushima; A. Saeki; S. Seki; T. Aida, *Science* **2011**, *334*, 340-3.
- 22 Y. Yamamoto; G. Zhang; W. Jin; T. Fukushima; N. Ishii; A. Saeki; S. Seki; S. Tagawa; T. Minari; K. Tsukagoshi; T. Aida, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, *106*, 21051-6.
- 23 a) J. H. Ryu; D. J. Hong; M. Lee, *Chem. Commun.* **2008**, 1043-54; b) H.-J. Kim; T. Kim; M. Lee, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 72-82.
- 24 a) D. J. Hong; E. Lee; M. Lee, *Chem. Commun.* **2007**, 1801-3.  
b) K. S. Moon; H. J. Kim; E. Lee; M. Lee, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6807-10.  
c) J. K. Kim; E. Lee; M. Lee, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7195-8.
- 25 a) E. Lee; Y.-H. Jeong; J.-K. Kim; M. Lee, *Macromolecules* **2007**, *40*, 8355-60.  
b) E. Lee; J. K. Kim; M. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18242-3.

- 26 J. K. Kim; E. Lee; Y. H. Jeong; J. K. Lee; W. C. Zin; M. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6082-3.
- 27 a) E. P. Holowka; V. Z. Sun; D. T. Kamei; T. J. Deming, *Nat. Mater.* **2007**, *6*, 52-7.  
b) Y. S. Yoo; J. H. Choi; J. H. Song; N. K. Oh; W. C. Zin; S. Park; T. Chang; M. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6294-300.  
c) J. K. Kim; E. Lee; M. C. Kim; E. Sim; M. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17768-70.
- 28 M. J. Mayoral; C. Rest; J. Schellheimer; V. Stepanenko; G. Fernández, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15607-11.
- 29 J. K. Kim; E. Lee; Y. B. Lim; M. Lee, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4662-6.
- 30 F. Würthner, *Chem. Commun.* **2004**, 1564-79.
- 31 X. Zhang; Z. Chen; F. Würthner, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4886-7.
- 32 X. Zhang; S. Rehm; M. M. Safont-Sempere; F. Würthner, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 623-9.
- 33 a) U. H. F. Bunz, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1605-44.  
b) R. R. Nambiar; G. L. Brizius; D. M. Collard, *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 1234-8.  
c) U. H. F. Bunz, *Macromol. Rapid Commun.* **2009**, *30*, 772-805.
- 34 a) R. L. Carroll; C. B. Gorman, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4378-400.  
b) J. Chen; M. A. Reed; A. M. Rawlett; J. M. Tour, *Science* **1999**, *286*, 1550-2.
- 35 F. J. M. Hoeben; P. Jonkheijm; E. W. Meijer; A. P. H. J. Schenning, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1491-546.
- 36 a) K. Sakajiri; T. Sugisaki; K. Moriya, *Chem. Commun.* **2008**, 3447-9.  
b) A. Ajayaghosh; R. Varghese; S. Mahesh; V. K. Praveen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7729-32.
- 37 A. Ajayaghosh; R. Varghese; V. K. Praveen; S. Mahesh, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3261-4.
- 38 a) W. Uhl; H. R. Bock; F. Breher; M. Claesener; S. Haddadpour; B. Jasper; A. Hepp, *Organometallics* **2007**, *26*, 2363-9.  
b) A. D'Aléo; A. Picot; P. L. Baldeck; C. Andraud; O. Maury, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 10269-79.
- 39 S. J. Lee; C. R. Park; J. Y. Chang, *Langmuir* **2004**, *20*, 9513-9.
- 40 *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, A. de Meijere, F. Diederich, Wiley-VCH Verlag GmbH, **2008**.
- 41 M. Jayaraman; J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12996-7.
- 42 a) C. Amatore; A. Jutand; F. Khalil; M. A. M'Barki; L. Mottier, *Organometallics* **1993**, *12*, 3168-78.  
b) R. W. Wagner; T. E. Johnson; F. Li; J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5266-73.

- c) C. Amatore; A. Jutand, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 178–180, Part 1, 511-28.
- 43 Z. Chen; A. Lohr; C. R. Saha-Moller; F. Würthner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 564-84.
- 44 a) C. A. Hunter, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 5310-24.  
b) C. A. Hunter; J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5525-34.
- 45 a) G. D. Smith; D. Bedrov, *J. Phys. Chem. B* **2003**, 107, 3095-7.  
b) S. V. Aathimanikandan; E. N. Savariar; S. Thayumanavan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14922-9.  
c) Z. Jia; H. Chen; X. Zhu; D. Yan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8144-5.  
d) T. Hirose; K. Matsuda, *Chem. Commun.* **2009**, 5832-4.
- 46 a) H. J. Butt; R. Guckenberger; J. P. Rabe, *Ultramicroscopy* **1992**, 46, 375-93.  
b) P. Samorí; V. Francke; T. Mangel; K. Müllen; J. P. Rabe, *Opt.* **1998**, 9, 390-3.
- 47 B. J. Berne; R. Pecora, *Dynamic Light Scattering: With Applications to Chemistry, Biology, and Physics*, Dover, **1976**.
- 48 A. Ajayaghosh; R. Varghese; S. J. George; C. Vijayakumar, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 1141-4.
- 49 M. Yuasa; K. Oyaizu; A. Yamaguchi; M. Kuwakado, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11128-9.
- 50 S. Leininger; P. J. Stang; S. Huang, *Organometallics* **1998**, 17, 3981-7.
- 51 J. W. Steed; J. L. Atwood. Anion Binding. En *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, **2009**, pp. 223-84.
- 52 a) Y. Hua; A. H. Flood, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1262-71.  
b) V. Haridas; S. Sahu; P. P. Praveen Kumar; A. R. Sapala, *RSC Advances* **2012**, 2, 12594-605.  
c) H. C. Kolb; K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today* **2003**, 8, 1128-37.  
d) Y. Bourne; H. C. Kolb; Z. Radić; K. B. Sharpless; P. Taylor; P. Marchot, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, 101, 1449-54.  
e) A. Brik; J. Alexandratos; Y.-C. Lin; J. H. Elder; A. J. Olson; A. Wlodawer; D. S. Goodsell; C.-H. Wong, *ChemBioChem* **2005**, 6, 1167-9.
- 53 a) C. W. Tornøe; C. Christensen; M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057-64.  
b) V. V. Rostovtsev; L. G. Green; V. V. Fokin; K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2596-9.
- 54 H. C. Kolb; M. G. Finn; K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 2004-21.
- 55 a) H. Juwarker; J. M. Lenhardt; D. M. Pham; S. L. Craig, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 3740-3.

- b) Y. Li; A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12111-22.  
c) M. G. Fisher; P. A. Gale; J. R. Hiscock; M. B. Hursthouse; M. E. Light; F. P. Schmidtchen; C. C. Tong, *Chem. Commun.* **2009**, *0*, 3017-9.  
d) Y. Li; M. Pink; J. A. Karty; A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17293-5.  
e) S. Lee; Y. Hua; H. Park; A. H. Flood, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2100-2.  
f) Y. Zhao; Y. Li; Y. Li; C. Huang; H. Liu; S.-W. Lai; C.-M. Che; D. Zhu, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3923-7.  
g) H. Juwarker; J. M. Lenhardt; J. C. Castillo; E. Zhao; S. Krishnamurthy; R. M. Jamiolkowski; K.-H. Kim; S. L. Craig, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8924-34.  
h) Y. Li; A. H. Flood, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2649-52.
- 56 a) M. Mydlak; C. Bizzarri; D. Hartmann; W. Sarfert; G. Schmid; L. De Cola, *Adv. Funct. Mater.* **2010**, *20*, 1812-20.  
b) M. Hu; J. Li; S. Q. Yao, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5529-31.
- 57 W. Zhang; J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12796.  
58 R. B. Martin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3043-64.
- 59 a) J. García; L. G. Martins; M. Pons. NMR Spectroscopy in Solution. En *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, **2012**.  
b) D. Neuhaus; M. P. Williamson, *The nuclear Overhauser effect in structural and conformational analysis*, Wiley-VCH, **2000**.
- 60 a) P. Thordarson. Binding Constants and Their Measurement. En *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, John Wiley & Sons, Ltd, **2012**.  
b) P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305-23.
- 61 a) I. Bandyopadhyay; K. Raghavachari; A. H. Flood, *ChemPhysChem* **2009**, *10*, 2535-40.  
b) R. Schwesinger; R. Link; P. Wenzl; S. Kossek, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 438-45.
- 62 a) P. Job, *Ann. Chim.* **1928**, *9*, 113-203.  
b) K. A. Connors, *Binding Constants: The Measurement of Molecular Complex Stability*, John Wiley & Sons Inc **1987**.
- 63 Se utilizó el software disponible en:  
<http://www.chem.unsw.edu.au/research/groups/thordarson/fittingprogram/>
- 64 V. Haridas; K. Lal; Y. K. Sharma; S. Upreti, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1645-7.  
65 M.-H. Ryu; J.-W. Choi; H.-J. Kim; N. Park; B.-K. Cho, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5737-40.  
66 M. Shirakawa; N. Fujita; T. Tani; K. Kaneko; S. Shinkai, *Chem. Commun.* **2005**, 4149-51.  
67 J. W. Steed; J. L. Atwood. Concepts. En *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, **2009**, pp. 1-48.

- 68 a) A. V. Hill, *Biochem. J.* **1913**, *7*, 471-80.  
b) S. Shinkai; M. Ikeda; A. Sugasaki; M. Takeuchi, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 494-503.  
c) C. A. Hunter; H. L. Anderson, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7488-99.
- 69 a) B. Perlmutter-Hayman, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 90-6.  
b) A. J. Lowe; F. M. Pfeffer; P. Thordarson, *Supramolecular Chemistry* **2012**, *24*, 585-94.
- 70 Y. Zhao; D. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *119*, 215-41.
- 71 a) R. Krishnan; J. S. Binkley; R. Seeger; J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650-4.  
b) M. N. Glukhovstev; A. Pross; M. P. McGrath; L. Radom, *J. Chem. Phys.* **1995**, *103*, 1878-85.
- 72 S. F. Boys; F. Bernardi, *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553-66.
- 73 a) L. J. Prins; D. N. Reinhoudt; P. Timmerman, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382-426.  
b) T. Steiner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 48-76.
- 74 L. Schmidt-Mende; A. Fechtenkötter; K. Mullen; E. Moons; R. H. Friend; J. D. MacKenzie, *Science* **2001**, *293*, 1119-22.
- 75 D. González-Rodríguez; A. P. H. J. Schenning, *Chem. Mater.* **2010**, *23*, 310-25.
- 76 L. Tian; R. Szilluweit; R. Marty; L. Bertschi; M. Zerson; E.-C. Spitzner; R. Magerle; H. Frauenrath, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1512-21.
- 77 a) Z. Chen; A. Lohr; C. R. Saha-Moller; F. Würthner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 564-84.  
b) L. Brunsveld; B. J. B. Folmer; E. W. Meijer; R. P. Sijbesma, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4071-98.
- 78 T. P. Tauer; C. D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 10475-8.
- 79 a) D. A. Beshnova; A. O. Lantushenko; D. B. Davies; M. P. Evstigneev, *J. Chem. Phys.* **2009**, *130*, 165105.  
b) E. Rogel, *Langmuir* **2002**, *18*, 1928-37.
- 80 P. Jonkheijm; P. van der Schoot; A. P. H. J. Schenning; E. W. Meijer, *Science* **2006**, *313*, 80-3.
- 81 F. Oosawa; M. Kasai, *J. Mol. Biol.* **1962**, *4*, 10-21.
- 82 P. van der Schoot. Theory of Supramolecular Polymerization. En *Supramolecular Polymers, Second Edition*, CRC Press, **2005**.
- 83 T. E. Kaiser; H. Wang; V. Stepanenko; F. Würthner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5541-4.
- 84 a) A. R. A. Palmans; J. A. J. M. Vekemans; E. E. Havinga; E. W. Meijer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2648-51.  
b) A. R. A. Palmans; J. A. J. M. Vekemans; H. Fischer; R. A. Hikmet; E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 300-7.

- c) A. R. A. Palmans; J. A. J. M. Vekemans; R. A. Hikmet; H. Fischer; E. W. Meijer, *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 873-6.
- 85 T. Metzroth; A. Hoffmann; R. Martin-Rapun; M. M. J. Smulders; K. Pieterse; A. R. A. Palmans; J. A. J. M. Vekemans; E. W. Meijer; H. W. Spiess; J. Gauss, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 69-76.
- 86 C. Kulkarni; S. Balasubramanian; S. J. George, *ChemPhysChem* **2013**, *14*, 661-73.
- 87 M. P. Lightfoot; F. S. Mair; R. G. Pritchard; J. E. Warren, *Chem. Commun.* **1999**, *0*, 1945-6.
- 88 M. M. J. Smulders; A. P. H. J. Schenning; E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 606-11.
- 89 a) M. M. Green; S. K. Jha, *Chirality* **1997**, *9*, 424-7.  
b) P. Pino; G. P. Lorenzi, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4745-7.
- 90 M. M. Green; C. Andreola; B. Munoz; M. P. Reidy; K. Zero, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4063-5.
- 91 M. M. Green; B. A. Garetz; B. Munoz; H. Chang; S. Hoke; R. G. Cooks, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4181-2.
- 92 M. M. Green; N. C. Peterson; T. Sato; A. Teramoto; R. Cook; S. Lifson, *Science* **1995**, *268*, 1860-6.
- 93 A. Teramoto, *Prog. Polym. Sci.* **2001**, *26*, 667-720.
- 94 M. M. J. Smulders; I. A. W. Filot; J. M. A. Leenders; P. van der Schoot; A. R. A. Palmans; A. P. H. J. Schenning; E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 611-9.
- 95 M. M. J. Smulders; P. J. M. Stals; T. Mes; T. F. E. Paffen; A. P. H. J. Schenning; A. R. A. Palmans; E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 620-6.
- 96 H. M. M. ten Eikelder; A. J. Markvoort; T. F. A. de Greef; P. A. J. Hilbers, *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116*, 5291-301.
- 97 F. Aparicio; F. García; G. Fernández; E. Matesanz; L. Sánchez, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2769-76.
- 98 M. Fontana; H. Chanzy; W. R. Caseri; P. Smith; A. P. H. J. Schenning; E. W. Meijer; F. Gröhn, *Chem. Mater.* **2002**, *14*, 1730-5.
- 99 K. Omura; D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-60.
- 100 W. Uhl; H. R. Bock; F. Breher; M. Claesener; S. Haddadpour; B. Jasper; A. Hepp, *Organometallics* **2007**, *26*, 2363-9.
- 101 E. Pretsch; P. Bühlmann; C. Affolter, *Structure Determination of Organic Compounds* 3rd ed., Springer - Verlag.
- 102 E. L. Eliel; S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley India Pvt. Limited, **2008**.
- 103 a) J. L. López; E. M. Pérez; P. M. Viruela; R. Viruela; E. Ortí; N. Martín, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4524-7.  
b) Y. Zhao; D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 5656-67.  
c) Y. Zhao; D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **2005**, *1*, 415-32.

- d) Y. Zhao; D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 6908-18.
- 104 a) Y. Zhao; D. G. Truhlar, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 2701-5.  
b) A. Dkhissi; R. Blossey, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 9182-6.
- 105 J. Ohshita; T. Iida; M. Ikeda; T. Uemura; N. Ohta; A. Kunai, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1540-5.
- 106 B. W. Messmore; P. A. Sukerkar; S. I. Stupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7992-3.
- 107 T. Y. S. But; P. H. Toy, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1340-55.
- 108 C. V. Yelamaggad; I. S. Shashikala; U. S. Hiremath; D. S. Shankar Rao; S. K. Prasad, *Liq. Cryst.* **2007**, *34*, 153-67.
- 109 M. J. Frisch; G. W. Trucks; H. B. Schlegel; G. E. Scuseria; M. A. Robb; J. R. Cheeseman; J. A. Montgomery; T. Vreven; K. N. Kudin; J. C. Burant; J. M. Millam; S. S. Iyengar; J. Tomasi; V. Barone; B. Mennucci; M. Cossi; G. Scalmani; N. Rega; G. A. Petersson; H. Nakatsuji; M. Hada; M. Ehara; K. Toyota; R. Fukuda; J. Hasegawa; M. Ishida; T. Nakajima; Y. Honda; O. Kitao; H. Nakai; M. Klene; X. Li; J. E. Knox; H. P. Hratchian; J. B. Cross; V. Bakken; C. Adamo; J. Jaramillo; R. Gomperts; R. E. Stratmann; O. Yazyev; A. J. Austin; R. Cammi; C. Pomelli; J. W. Ochterski; P. Y. Ayala; K. Morokuma; G. A. Voth; P. Salvador; J. J. Dannenberg; V. G. Zakrzewski; S. Dapprich; A. D. Daniels; M. C. Strain; O. Farkas; D. K. Malick; A. D. Rabuck; K. Raghavachari; J. B. Foresman; J. V. Ortiz; Q. Cui; A. G. Baboul; S. Clifford; J. Cioslowski; B. B. Stefanov; G. Liu; A. Liashenko; P. Piskorz; I. Komaromi; R. L. Martin; D. J. Fox; T. Keith; A. Laham; C. Y. Peng; A. Nanayakkara; M. Challacombe; P. M. W. Gill; B. Johnson; W. Chen; M. W. Wong; C. Gonzalez; J. A. Pople, Gaussian 03, Revision D.02, 2004.
- 110 M. M. Francl; W. J. Pietro; W. J. Hehre; J. S. Binkley; M. S. Gordon; D. J. DeFrees; J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654-65.