



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL

2024

**POLÍMEROS SUPRAMOLECULARES DE BASE
ESCUARAMIDA: COMPLEJIDAD DE CAMINOS Y
POLIMORFISMO SUPRAMOLECULAR**

Sergi Bujosa Vidal



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2024

**Programa de Doctorado en Ciencia y Tecnología
Química**

**POLÍMEROS SUPRAMOLECULARES DE BASE
ESCUARAMIDA: COMPLEJIDAD DE CAMINOS Y
POLIMORFISMO SUPRAMOLECULAR**

Sergi Bujosa Vidal

Director/a: Dr. Bartolomé Soberats Reus

Director/a: Dra. M. Carmen Rotger Pons

Tutor/a: Dra. M. Carmen Rotger Pons

Doctor por la Universitat de les Illes Balears



Universitat de les Illes Balears

Dr. Bartolomé Soberats Reus y Dra. M. Carmen Rotger Pons, de la Universitat de les Illes Balears.

DECLARAMOS:

Que la Tesis doctoral que lleva por título “**Polímeros Supramoleculares de Base Escuaramida: Complejidad de Caminos y Polimorfismo Supramolecular**”, presentada por Sergi Bujosa Vidal para la obtención del título de doctor, ha sido dirigida bajo nuestra supervisión.

Y para que quede constancia de ello firmamos este documento.

Dr. Bartolomé Soberats Reus

Dra. M. Carmen Rotger Pons

Palma, 31/01/2024

Los resultados derivados de la realización de esta Tesis han dado lugar a la publicación de los siguientes trabajos científicos:

Self-assembly of amphiphilic aryl-squaramides in water driven by dipolar π - π interactions. S. Bujosa, E. Castellanos, A. Frontera, C. Rotger, A. Costa, B. Soberats, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2020**, *18*, 888–894.

Thermoreversible Polymorph Transition in Supramolecular Polymers of Hydrogen-Bonded Squaramides. S. Bujosa, A. Donzel-Giménez, N. Bäumer, G. Fernández, E. Ortí, A. Costa, C. Rotger, J. Aragón, B. Soberats, *Angewandte Chemie International Edition*, **2022**, *61*, e2022133.

Otras publicaciones derivadas de colaboraciones durante esta Tesis:

Development of Plasmonic Chitosan-Squarate Hydrogels via Bioinspired Nanoparticle Growth. E. Castellanos, B. Soberats, S. Bujosa, C. Rotger, R. de la Rica, A. Costa, *Biomacromolecules*, **2020**, *21*, 966–973.

Unveiling the Role of Hydrogen Bonds in Luminescent N-Annulated Pelylene Liquid Crystals. S. Bujosa, E.E. Greciano, M.A. Martínez, L. Sánchez, B. Soberats, *Chemistry: A European Journal*, **2021**, *27*, 14282–14286.

Agraïments

En primer lloc vull donar les gràcies als meus directors de Tesi, Tomeu Soberats i Carme Rotger, per permetre'm dur a terme la Tesi amb vosaltres, el suport tan científic com personal que m'ha permès iniciar-me i començar a desenvolupar-me com a investigador. També vull agrair als companys del grup de Química Supramolecular de la UIB, actuals o passats: Llorenç, Tomeu, Edu, Manel, Lluís, Pedro, Bàrbara, Dani, Carlos, Xisca, Marta, Paulino i Alberto. Finalment agrair el suport donat pel Servei científicotècnic, en especial a Joan, Biel, Rosa, Jose i una altra vegada a na Xisca.

Vull agrair a la Dra. Linda S. Shimizu per donar-me l'oportunitat d'unir-me al seu grup a la Universitat de Carolina del Sud, per tot el suport i ajut que hem va donar allà i fer-me sentir integrat des del primer moment. A tots els membres del Shimizu Group, en especial a Fahidat, Isuri, Rahul, Nori i Som, pel vostre suport i companyia diària i fer-me sentir un poc a casa tot i a estar tan a lluny. I per totes les converses sobre investigació arreu del món, aprenent els uns dels altres.

Als meus amics per ajudar-me a desconnectar i a veure que hi ha més coses que la investigació i la meva recerca i poder-me-les treure de tant en tant del cap, sent un ajut inestimable.

De la mateixa manera, agrair a la meva família, que sense entendre molt bé el que he fet i faig, ni tant sols ara que ja acabo el doctorat, s'han interessat en cada moment d'aquest procés i m'han donat forces per seguir endavant.

Finalment, gràcies Clara, per estar allà en els moments difícils i donar-me suport i suportar-me. Sense tu al meu costat no sé si hagués arribat fins aquí.

Això ja està fet.

A qui ja no hi són

*Reaccions bipolars
són més que constants
eufòria i ansietat ballant un vals*

The Nofre Morell Project Experience

LISTADO DE ABREVIATURAS:

°C	Grado Celsius
Å	Angstrom (10^{-10} m)
α	Factor de agregación
δ	Desplazamiento químico
ΔG	Incremento de energía libre de Gibbs
ΔH	Incremento de entalpía
ΔS	Incremento de entropía
ϵ	Absortividad molar
θ	Ángulo de rotación
λ	Longitud de onda
μm	Micrómetro
μl	Microlitro
σ	Factor de cooperatividad
1D	Monodimensional
2D	Bidimensional
^1H RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno-1
^{13}C RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
A	Absorbancia
ac.	Acuoso
AcOEt	Acetato de etilo
AFM	Microscopía de fuerzas atómicas <i>Atomic Force Mycroscopy</i>
Agg	Agregado
AMB	Ácido 4-(aminometil)benzoico
Anh.	Anhidro
Ar	Argón
Ar	Arilo
atm	Atmosfera
ATR	Reflectancia total atenuada <i>Attenuated Total Reflectance</i>
CO	Carbonilo
c_T	Concentración total
CAC	Concentración de agregación crítica
CaF_2	Fluoruro de calcio
Calc.	Calculado
Cd	Cadmio
CDCl_3	Cloroformo deuterado
CGC	Concentración de gelificación crítica
CHCl_3	Cloroformo
CH_2Cl_2	Diclorometano
CH_3CN	Acetonitrilo
CH_3NO_2	Nitrometano
cm	Centímetro
Col	Columnar
CTC	Concentración de transformación crítica
Cu	Cobre
d	Doblete
DCl	Ácido clorhídrico deuterado
DLS	Dispersión de luz dinámica <i>Dynamic light scattering</i>

DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
D ₂ O	Agua deuterada
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
	Differential Scanning Calorimetry
DSq	Escuarato de dietilo
E	Trans
	<i>Entgegen</i>
Eq.	Equivalentes
ESI	Ionización por electro-espray
	<i>Electrospray ionisation</i>
EtOH	Etanol
Et ₂ O	Dietil éter
Exp.	Experimental
f	fotón
Fmoc	[(fluorenilmetil)-oxi]carbonilo
FT-IR	Espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier
g	Gramo
H	Hidrógeno
H ₂	Hidrógeno en fase gas
h	hora
H ₂ O	Agua
HCl	Ácido clorhídrico
HNO ₃	Ácido nítrico
HOPG	Grafito pirolítico de alto orden
	<i>Highly ordered pyrolytic graphite</i>
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
	<i>High resolution mass spectrometry</i>
Hz	Hercio
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K	Grado Kelvin
<i>K</i>	Constante de asociación
KBr	Bromuro de potasio
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
Kcps	Kilocuentas
kHz	Kilohercio
kJ	Kilojulio
KOH	Hidróxido potásico
l	Litro
LC	Líquido-cristalino
LiAlH ₄	Tetrahidroaluminato de litio
m	Multiplete
m	Metro
M	Molar
MCH	Metilciclohexano
MCH- <i>d</i> ₁₄	Metilciclohexano deuterado
MeOH	Metanol
MEP	Potencial electrostático molecular
	<i>Molecular electrostatic potencial</i>
mg	Miligramo
MHz	Megahercio

min	minuto
ml	Mililitro
mM	Milimolar
mmol	Milimol
mol	Mol
ms	Milisegundo
MW	Microondas
m/z	Relación carga masa
N	Newton
NaN ₃	Acida sódica
NaOD	Hidróxido sódico deuterado
NaOH	Hidróxido sódico
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
NH ₄ OAc	Acetato de amonio
nm	Nanómetro
NOESY	Espectroscopía nuclear de efecto Overhauser <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
p/v	Peso/volumen
PBS	Solución tampón de fosfato <i>Phosphate buffer solution</i>
PBr ₃	Tribromuro de fósforo
Pd(C)	Paladio en carbono
POM	Microscopía óptica polarizada <i>Polarized optic microscopy</i>
PPh ₃	Trifenilfosfina
ppm	Partes por millón
Q	Vector de dispersión
r	Radio
R	Constante de los gases ideales
ref.	Referencia
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singlete
s	Segundo
SAXS	Dispersión de rayos X de ángulo pequeño <i>Small-Angle X-ray Scattering</i>
SEM	Microscopía electrónica de barrido <i>Scanning electron microscopy</i>
SLS	Dispersión de luz estática <i>Static Light Scattering</i>
SQ	Escuaramida
sol	Disolución
t	Triplete
T	Temperatura
t.a.	Temperatura ambiente
TEM	Microscopía electrónica de transmisión <i>Transmission electron microscopy</i>
TOCSY	Espectroscopía de correlación total <i>Total correlation spectroscopy</i>
Tol	Tolueno
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta

V	Volumen
vis	Visible
W	Vatio
WAXS	Dispersión de rayos X de ángulo amplio <i>Wide-Angle X-ray Scattering</i>
Z	Cis <i>Zusammen</i>
Zn	Zinc
Zn(OTf) ₂	Trifluorometanosulfonato de zinc

Abstract

This Thesis, entitled "Polímeros Supramoleculares de Base Escuaramida: Complejidad de Caminos y Polimorfismo Supramolecular", describes the study of different squaramidic systems undergoing supramolecular polymerization in different media. Specifically, the work is divided into chapters that study different self-assembled materials as the result of the supramolecular polymerization of squaramides.

Chapter 3. In this chapter, five amphiphilic arylsquaramides have been designed and synthesized in conjunction with a benzoate group, substituted with different elements in the aryl part. The ability of these squaramides to form hydrogels at pH 7-8 has been studied. It has been determined that the presence of electronegative groups in the aromatic ring is key to generating the dipole moment with the appropriate intensity and angle to interact through the formation of dipolar π stackings between arylsquaramides, generating a network of fibers that, at high concentrations, stabilize the hydrogel phase.

Chapter 4. In this chapter, three squaramides with different steric volumes have been designed and synthesized. They aggregate into nanoparticles in MCH through the formation of asymmetric hydrogen bonds when cooled to 298 K. The two compounds with smaller steric volume evolve from particles to fibrillar structures when the temperature further decreases to 278 K, by means of the reorganization of the hydrogen bonds. The almost immediate transformation of one of them has made it possible to study the thermodynamics of the process. In contrast, the slow transformation of the other has made it possible to study the kinetic processes involved in the transformation between polymorphs.

Chapter 5. In this chapter, three squaramides with spacers of different lengths between the squaramide centers and bulky groups have been designed and synthesized. The effect of this distance on the behavior and aggregation pattern in MCH has been studied, as well as its ability to stabilize liquid-crystalline phases in solid state.

Resum

Aquesta Tesi, titulada “Polímeros Supramoleculares de Base Escuaramida: Complejidad de Caminos y Polimorfismo Supramolecular”, descriu l'estudi de diferents sistemes esquaramídics que experimenten agregació supramolecular en diferents medis. Específicament, el treball es divideix en capítols que estudien diferents materials autoagregats, resultat de la polimerització supramolecular d'esquaramides.

Capítol 3. En aquest capítol s'ha dissenyat i sintetitzat una família de cinc arilesquaramides amfifíliques en tàndem amb un grup benzoat, substituïdes amb diferents elements a l'anell aromàtic. S'ha estudiat la capacitat d'aquestes esquaramides per formar hidrogels a pH 7-8. S'ha determinat que la presència de grups electronegatius a l'anell aromàtic és clau per generar el moment dipolar amb la intensitat i l'angle adequats per a interaccionar per mitjà de la formació d'apilaments π dipolars entre arilesquaramides, generant un entramat de fibres que, a altes concentracions, estableixen la fase hidrogel.

Capítol 4. En aquest capítol s'ha dissenyat i sintetitzat una família de tres esquaramides amb diferent volum estèric, les quals s'agreguen en nanopartícules en MCH mitjançant la formació d'enllaços d'hidrogen asimètrics al refredar-se fins a 298 K. Els agregats dels dos composts de menor volum estèric evolucionen a estructures fibril·lars al disminuir la temperatura fins a 278 K, mitjançant la reorganització dels enllaços d'hidrogen. La transformació quasi immediata d'un dels ha permès estudiar la termodinàmica del procés, mentre que la lenta velocitat de l'altre ha permès estudiar els processos cinètics involucrats en la transformació entre polimorfs.

Capítol 5. En aquest capítol s'ha dissenyat i sintetitzat una família de tres esquaramides amb espaiadors de diferent longitud entre els centres esquaramídics i grups voluminosos. S'ha estudiat l'efecte d'aquesta distància en el comportament i el patró d'agregació en MCH, així com la seva capacitat d'estabilitzar fases líquid-cristal·lines en estat sòlit.

Resumen

Esta Tesis, titulada “Polímeros Supramoleculares de Base Escuaramida: Complejidad de Caminos y Polimorfismo Supramolecular”, describe el estudio de sistemas escuaramídicos que presentan agregación supramolecular en diferentes medios. Específicamente, el trabajo se divide en capítulos que estudian distintos materiales autoagregados, resultado de la polimerización supramolecular de escuaramidas.

Capítulo 3. En este capítulo se ha diseñado y sintetizado una familia de cinco arilescuaramidas anfílicas en tándem con un grupo benzoato, sustituidas con diferentes elementos en el anillo aromático. Se ha estudiado la capacidad de estas escuaramidas para formar hidrogeles a pH 7-8. Se ha determinado que la presencia de grupos electronegativos en el anillo aromático es clave para generar el momento dipolar con la intensidad y el ángulo adecuados para interactuar mediante la formación de apilamientos π dipolares entre arilescuaramidas, generando un entramado de fibras que, a altas concentraciones, estabilizan la fase hidrogel.

Capítulo 4. En este capítulo se ha diseñado y sintetizado una familia de tres escuaramidas con diferente volumen estérico, las cuales se agregan en nanopartículas en MCH mediante la formación de enlaces de hidrógeno asimétricos al enfriarse hasta 298 K. Los agregados de los dos compuestos de menor volumen estérico evolucionan a estructuras fibrilares al disminuir la temperatura hasta 278 K, mediante la reorganización de los enlaces de hidrógeno. La transformación casi inmediata de uno de ellos ha permitido estudiar la termodinámica del proceso, mientras que la lenta velocidad del otro ha permitido estudiar los procesos cinéticos involucrados en la transformación entre polimorfos.

Capítulo 5. En este capítulo se ha diseñado y sintetizado una familia de tres escuaramidas con espaciadores de diferente longitud entre los centros escuaramídicos y grupos voluminosos. Se ha estudiado el efecto de esta distancia en el comportamiento y patrón de agregación en MCH, así como su capacidad de estabilizar fases líquido-cristalinas en estado sólido.

Índice de Contenido

Capítulo 1: Introducción General	25
1.1. Química supramolecular	27
1.2. Interacciones no covalentes.....	28
1.2.1. Enlaces de hidrógeno	28
1.2.3. Interacciones π - π	29
1.2.3. Interacciones dipolares	30
1.3. Escuaramidas y la Química Supramolecular	31
1.3.1. Estructura y propiedades	31
1.3.2. Las escuaramidas como unidades de reconocimiento molecular	35
1.4. Polímeros Supramoleculares.....	38
1.4.1. Antecedentes y definición.....	38
1.4.2. Mecanismos de agregación.....	39
1.4.3. Técnicas de caracterización de polímeros supramoleculares	46
1.4.4. Aplicaciones de polímeros supramoleculares.....	48
1.4.5. Polímeros supramoleculares basados en escuaramidas.....	51
Capítulo 2: Objetivos.....	55
Capítulo 3: Hidrogeles supramoleculares basados en escuaramido-benzoatos anfifílicos*	59
3.1. Introducción	61
3.1.1. Hidrogeles	61
3.1.2. Hidrogeles Supramoleculares.....	62
3.1.4. Aplicaciones de los hidrogeles supramoleculares.....	74
3.1.5. Antecedentes: geles basados en el ácido escuárico y derivados escuaramídicos	76
3.2. Objetivos del capítulo 3.....	80
3.3. Diseño y Motivaciones	81
3.4. Resultados y Discusión	82
3.4.1. Síntesis de los compuestos 59-63	82
3.4.2. Preparación y caracterización de los hidrogeles.....	83
3.4.3. Estudios de agregación.....	88
3.4.4. Cálculos Teóricos.....	96
3.5. Conclusiones.....	99
3.6. Métodos experimentales	100
3.6.1. Materiales y Reactivos	100
3.6.2. Instrumentación	100
3.6.3. Síntesis.....	101

3.6.4. Colección de espectros.....	105
3.6.5. Preparación de muestras	115
3.6.5. Espectros NOESY de los compuestos 59 , 60 y sus sales sódicas 59(Na) y 60(Na) ..	116
Capítulo 4: Polimorfismo supramolecular en sistemas escuaramídicos*	121
4.1. Introducción	123
4.1.1. Autoensamblaje: complejidad de caminos	123
4.2. Objetivos del capítulo 4.....	129
4.3. Diseño y Motivaciones	130
4.4. Resultados y Discusión	131
4.4.1. Síntesis de los compuestos 77-79	131
4.4.2. Estudios de agregación supramolecular	132
4.4.3. Estudios Morfológicos.....	137
4.4.4. Termodinámica de la conversión de Aggl en AgglI	143
4.4.5. Efectos Cinéticos de la conversión de Aggl en AgglI	145
4.4.6. Modo de autoensamblaje de Aggl y AgglI	147
4.4.7. Estudios Teóricos.....	151
4.5. Conclusiones.....	154
4.6. Métodos Experimentales	155
4.6.1 Materiales y Reactivos	155
4.6.2 Instrumentación	155
4.6.3. Síntesis.....	156
4.6.4 Colección de espectros.....	161
4.6.5. Experimentos RMN TOCSY	168
4.6.6. Preparación de muestras	170
4.6.7. Procedimiento experimental	170
4.6.8. Espectros adicionales de los experimentos de UV-vis a temperatura variable	171
4.6.9. Estructuras completas de los agregados determinadas mediante cálculos teóricos	172
Capítulo 5: Estudios de polimerización supramolecular y formación de cristales líquidos en escuaramidas bisdendronizadas	175
5.1. Introducción	177
5.1.1. Cristales líquidos	177
5.1.2. Relación entre cristales líquidos y polímeros supramoleculares	180
5.1.3. Caracterización de Cristales Líquidos.....	182
5.2. Objetivos del capítulo 5.....	183
5.3. Diseño y Motivaciones	184

5.4. Resultados y Discusión	185
5.4.1. Síntesis de los compuestos 90 y 102	185
5.4.2. Estudios en disolución.....	186
5.4.3. Estudios en estado sólido.....	193
5.5. Conclusiones.....	202
5.6. Parte Experimental.....	203
5.6.1. Materiales y Reactivos	203
5.6.2. Instrumentación	203
5.6.3. Síntesis.....	204
5.6.4. Colección de espectros.....	208
5.6.5. Preparación de muestras	213
5.6.6. Procedimiento experimental	213
5.6.7. Espectros adicionales de los experimentos de UV-vis a temperatura variable	214
5.6.8. Espectros de FT-IR en disolución.....	214
Conclusiones	217
Bibliografía	221

Capítulo 1: Introducción General

1.1. Química supramolecular

El campo de la Química Supramolecular¹ surge impulsado por los estudios seminales de Charles J. Pedersen y Donal J. Cram sobre éteres corona y esferandos respectivamente y los de Jean-Marie Lehn sobre criptandos. Lehn definió el concepto de Química Supramolecular en 1978 como “la contraparte no covalente de la química molecular”. Por su contribución al desarrollo de la Química Supramolecular, recibieron los tres el Premio Nobel de Química en 1987. Más adelante, el propio Lehn la definió como “la química más allá de la molécula”, destacando el papel de los ensamblajes moleculares y los enlaces intermoleculares a la hora de generar nuevas estructuras. Estas nuevas estructuras formadas de forma no covalente recibirían el nombre de supermoléculas² y han sido objeto de estudio desde hace seis décadas.³

Durante el último cuarto del siglo XX, la Química Supramolecular se desarrolla hasta convertirse en un importante campo e impulsa numerosos avances en las interfases de la biología y la física, lo que posiciona a la Química Supramolecular y su tecnología como un campo multi e interdisciplinar abonado para desarrollar la creatividad de los científicos sea cual sea su disciplina de origen.

Paralelamente a su desarrollo, se han ido estableciendo los conceptos básicos de la Química Supramolecular, como son el reconocimiento molecular,⁴ la preorganización⁵ y el autoensamblaje,⁶ entre otros, y que constituyen, junto con la adaptación y evolución de sistemas, los temas fundamentales de estudio en este campo.

El *reconocimiento molecular* se basa en la interacción atractiva no covalente entre una molécula anfitriona o receptor y una molécula huésped o sustrato, ambas complementarias, para dar lugar a un complejo receptor-sustrato. Este concepto incluye la reactividad supramolecular, la catálisis y el transporte.

La *preorganización* se refiere a la adecuada orientación previa de los grupos funcionales en un espacio relativamente reducido anterior a la complejación, lo que genera que actúen cooperativamente como sitios catalíticos o de ensamblaje.

El *autoensamblaje* se define como la asociación no covalente de dos o más moléculas de un compuesto, en condiciones de equilibrio, para formar estructuras moleculares de orden superior, también llamados agregados. En este proceso se da una complementariedad funcional y estructural de los diversos componentes a través de múltiples interacciones no covalentes.

¹ (a) J. -M. Lehn, *Science*, **1993**, 260, 1762–1763; (b) J. -M. Lehn, “*Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*”, VCH, Nueva York, **1995**.

² J. -M. Lehn, *Pure Appl. Chem.*, **1978**, 50, 871–892.

³ (a) D. J. Cram, *Science*, **1988**, 240, 760–767; (b) C. J. Pedersen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 1021–1027.

⁴ S. H. Gellman, *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 1231–1232.

⁵ D. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, 25, 1039–1057.

⁶ (a) G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science*, **1991**, 254, 1312–1319; (b) G. M. Whitesides, M. Boncheva, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2002**, 99, 4769–4774.

1.2. Interacciones no covalentes

Las principales interacciones no covalentes en las que se basa la Química Supramolecular son: los enlaces de hidrógeno, los enlaces de halógeno, las interacciones electrostáticas, la coordinación de metales, las fuerzas de van der Waals, las fuerzas hidrofóbicas, las interacciones π - π e ion- π , el efecto solvofóbico, etc. La diferencia entre ellas es dictaminada por factores como la naturaleza, la direccionalidad o la intensidad de la interacción, entre otros.

Es posible discriminar las interacciones no covalentes dependiendo de su naturaleza, encontrándose las puramente electrostáticas, como las interacciones ion-ion; y aquellas que presentan una contribución adicional de tipo dispersivo o inductivo, como las interacciones ion- π , ion-dipolo (o multipolos) y dipolo-dipolo (o multipolos). Entre las interacciones entre dipolos cabe destacar los enlaces de hidrógeno y las interacciones π - π , aunque presentan una serie de características distintivas.⁷

Las interacciones dispersivas, también llamadas fuerzas de London, son aquellas formadas entre dipolos instantáneos resultantes de oscilaciones de densidad electrónica. Las fuerzas inductivas, también llamadas de Debye, se generan por el efecto que origina en una molécula polarizable el campo eléctrico de una molécula polar. A pesar de ser interacciones de baja magnitud ($< 10 \text{ kJ mol}^{-1}$), se consideran de carácter universal y forman parte de las interacciones de van der Waals,⁸ juntamente con las fuerzas de Keesom, formadas entre dipolos permanentes.

Tabla 1.1. Rango de energías de algunas interacciones no covalentes.⁹

Tipo de interacción	Energía (kJ mol^{-1})
ion – ion	400 – 4000
ion – dipolo	50 – 500
ion – π	5 – 80
dipolo – dipolo	5 – 25
enlace de hidrógeno	10 – 200
π – π	50 – 500
van der Waals	0.05 – 40

A continuación, se describirán en más detalle las interacciones no covalentes más relevantes para el trabajo realizado en esta Tesis.

1.2.1. Enlaces de hidrógeno

Los enlaces de hidrógeno se forman cuando un átomo de hidrógeno se une covalentemente a un átomo rico en electrones, polarizando el enlace y haciendo el hidrógeno electropositivo y, por lo tanto, atractivo para otros átomos cercanos ricos en electrones (Figura

⁷ (a) G. A. Jeffrey, *An introduction to hydrogen bonding*, Oxford Univ. Press, Nueva York, **1997**; (b) C. A. Hunter, J. K. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5525–5534; (c) E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Driederich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1210–1250.

⁸ C. Farina, F. C. Santos, A. C. Tort, *Am. J. Phys.*, **1999**, *67*, 344–349.

⁹ P. J. Cragg, *Supramolecular Chemistry*, Springer, Dordrecht, **2010**, 1–48.

1.1).⁷ El enlace de hidrógeno resultante es altamente direccional y relativamente débil. A pesar de ello, la formación de varios enlaces de hidrógeno complementarios puede generar un efecto cooperativo y dotar de enorme estabilidad a los complejos y sistemas supramoleculares formados.¹⁰ También se ha detectado la formación de enlaces de hidrógeno más débiles como aquellos en los que el grupo CH actúa como donante.¹¹ Este tipo de interacciones se detectaron inicialmente en estado sólido, pero también se han identificado en complejos supramoleculares en disolución.¹²

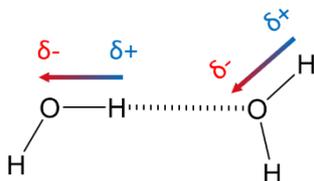


Figura 1.1. Representación de un enlace de hidrógeno entre dos moléculas de agua indicando la polarización del enlace O-H.

Los enlaces de hidrógeno son de gran importancia para un gran número de sistemas ya sean naturales o sintéticos. Ácidos nucleicos como el ADN y el ARN, se mantienen unidos mediante enlaces de hidrógeno entre bases púricas y pirimidínicas complementarias. También son los encargados de dotar de estructuras secundarias y terciarias a las proteínas. En sistemas sintéticos, su presencia es invaluable estando presentes de manera prácticamente ubicua. Se encuentran ejemplos de su aplicación como promotor del autoensamblaje,¹³ reconocimiento molecular,¹⁴ catálisis,¹⁵ y ciencia de los materiales,¹⁶ entre otros.

1.2.3. Interacciones π - π

En los sistemas aromáticos, la atracción de la densidad electrónica hacia orbitales p de los átomos del anillo genera una polarización en los enlaces C-H.^{7,17} Esto crea una región rica en electrones asociada con el sistema π y una región pobre en electrones asociada con los hidrógenos, generando un momento cuadrupolar (Figura 1.2a).¹⁸ Los anillos aromáticos en general pueden interactuar entre ellos de tres maneras: i) a través del apilamiento paralelo de los sistemas π (Figura 1.2b) mediante fuerzas de dispersión (este es el modo de interacción menos intenso ya que la proximidad entre las regiones ricas en electrones provoca cierta repulsión), ii) a través de una interacción dipolar perpendicular entre los hidrógenos polarizados positivamente y el sistema π de una molécula vecina (Figura 1.2c), iii) a través del apilamiento

¹⁰ J. Nochebuena, C. Cautli, J. Ireta, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2017**, *19*, 15256–15263.

¹¹ G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.*, **1996**, *29*, 441–449.

¹² D. Dutta, A. Gogoi, R. Dutta, S. S. Harmalkar, P. Lama, S. K. Dey, *CrystEngComm*, **2023**, *25*, 5650–5659.

¹³ S. K. Yang, S. C. Zimmerman, *Isr. J. Chem.*, **2013**, *53*, 511–520.

¹⁴ S. K. Chang, D. Van Engen, E. Fan, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7640–7645.

¹⁵ Nilesh R. Mote, Dr. Samir H. Chikkali, *Chem. Asian J.*, **2018**, *13*, 3623–3646.

¹⁶ (a) D. González-Rodríguez, A. P. H. J. Schenning, *Chem. Mater.*, **2011**, *23*, 310–325; (b) Z. -T. Li, L. -Z. Wu, *Hydrogen bonded supramolecular materials*, Springer Berlin, Heidelberg, **2015**.

¹⁷ C. R. Martinez, B. L. Iverson, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 2191–2201.

¹⁸ C. A. Hunter, K. R. Lawson, J. Perkins, C. Urch, *J. Chem. Soc. Perkins Trans. 2*, **2001**, 651–669.

escalonado o desplazado, en el cual las regiones complementarias ricas y pobres en electrones coinciden (Figura 1.2d).

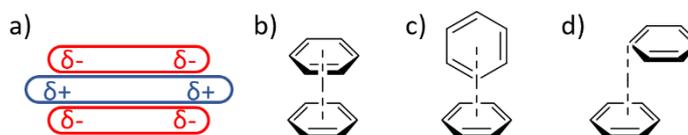


Figura 1.2. (a) representación esquemática de la distribución de densidades de carga de un sistema aromático. Geometrías de interacción entre anillos aromáticos: (b) paralelo o “sándwich”, (c) tipo T y (d) paralelo desplazado.

El ensamblaje mediante interacciones π , también llamado de apilamiento π , es de especial interés, ya que modula las propiedades fotofísicas de los agregados formados.¹⁹ La interacción entre los momentos dipolares de transición entre moléculas π -conjugadas puede generar dos modos de apilamiento: los llamados agregados tipo H y agregados tipo J. Los agregados tipo H se organizan mediante la formación de interacciones de apilamiento paralelo, o cuasi paralelo, desplazando la banda de absorción hacia longitudes de onda más cortas respecto a la banda del monómero (desplazamiento hipsocrómico) y disminuyendo o extinguiendo la fluorescencia. Por el contrario, los agregados tipo J, se ensamblan mediante interacciones de apilamiento desplazado, lo que desplaza la banda de absorción del agregado hacia longitudes de onda mayores (desplazamiento batocrómico). La formación de agregados de tipo J suele asociarse a un aumento de la absorptividad molar en el máximo de absorción y un incremento de la fluorescencia (Figura 1.3).²⁰

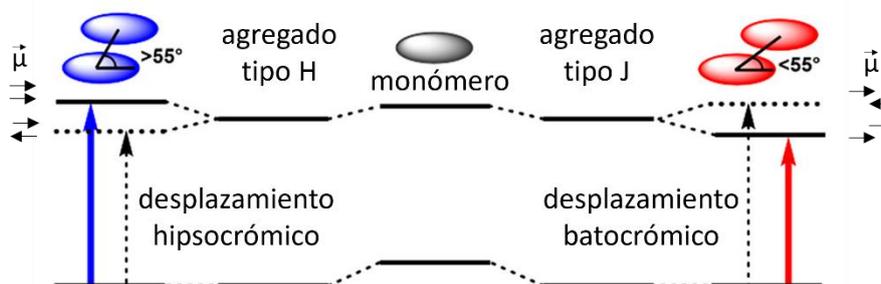


Figura 1.3. Diagrama de energía simplificado de agregados tipo H y tipo J.

1.2.3. Interacciones dipolares

Un dipolo se define como la distribución asimétrica de densidad electrónica a lo largo de un enlace o una molécula, polarizando sus extremos. Los dipolos pueden ser permanentes, si la molécula presenta una región electroattractora, o inducidos, si la presencia de cargas u otro dipolo externo genera la polarización de la molécula. Esta separación de cargas genera un extremo con deficiencia electrónica, o densidad de carga positiva, y un extremo rico en electrones, o densidad de carga negativa. La interacción entre regiones positivas y negativas de distintas moléculas genera una interacción atractiva débil llamada interacción dipolar.⁷

¹⁹ N. J. Hestand, F. C. Spano, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 7069–7163.

²⁰ (a) J. Heo, D. P. Murale, H. Y. Yoon, V. Arun, S. Choi, E. Kim, J. -S. Lee, S. Kim, *Aggregate*, **2022**, *3*, e159; (b) A. S. Klymchenko, *J. Nanosci. Lett.*, **2013**, *3*: 21.

Como puede observarse en la tabla 1.1, las interacciones dipolares son de baja intensidad, por lo que no suelen ser la única interacción presente en los procesos de agregación supramolecular, y es común encontrarlas acompañadas de otras interacciones adicionales como enlaces de hidrógeno o de apilamiento π antiparalelo (Figura 1.4).²¹

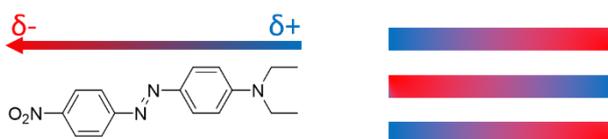


Figura 1.4. Estructura molecular de un azobenceno polar y representación esquemática de su apilamiento π antiparalelo.

1.3. Escuaramidas y la Química Supramolecular

1.3.1. Estructura y propiedades

Las escuaramidas son los compuestos amídicos derivados del ácido escuárico (3,4-dihidroxi-3-buten-1,2-diona). Estos compuestos están constituidos por un anillo de ciclobuteno sustituido con dos grupos carbonilo y dos grupos amina. Las escuaramidas disecundarias son los derivados más estudiados. Estos compuestos presentan diversas estructuras de resonancia habilitadas por la deslocalización de los pares de electrones de los nitrógenos (Figura 1.5), lo que proporciona una aromaticidad parcial al sistema plano y un carácter de pseudo-amida a los grupos amina.²²

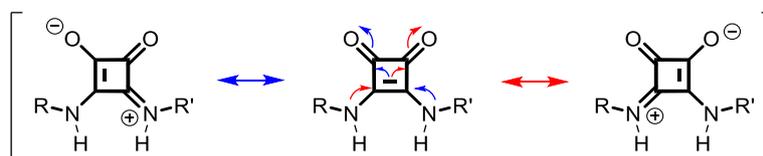


Figura 1.5. Estructuras resonantes para una escuaramida disecundaria.

La deslocalización electrónica del sistema acorta la distancia del enlace C-N, generando una restricción rotacional de aproximadamente 63 kJ mol^{-1} ,²³ lo que permite distinguir la presencia de los rotámeros *Z* y *E*. En la figura 1.6 se pueden observar los posibles confórmeros de una escuaramida disecundaria.

En disolución, pueden coexistir los confórmeros *Z,Z*, y *Z,E* en proporción variable según las condiciones, pudiéndose determinar su relación por integración de señales de espectroscopía de ^1H RMN. El confórmero *E,E* debido a efectos estéricos entre los sustituyentes R es más alto en energía y no se ha descrito su presencia en disolución.

²¹ (a) C. Kulkarni, K. K. Bejagam, S. P. Senanayak, K. S. Narayan, S. Balasubramanian, S. J. George, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 3924–3932; (b) P. Sun, L. Li, S. Guang, H. Xu, *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.*, **2019**, *580*, 1237.

²² D. Quiñero, A. Frontera, P. Ballester, P.M. Deyà, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 2001–2005.

²³ M. C. Rotger, M. N. Piña, A. Frontera, G. Martorell, P. Ballester, P. M. Deyà, A. Costa, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2302–2308.

Diversos factores como la temperatura, la naturaleza del disolvente o la posibilidad de formar enlaces de hidrógeno intra o intermoleculares influyen sobre la prevalencia de uno u otro conformero, lo que permite ejercer un control conformacional.²⁴

Las escuaramidas disecundarias pueden formar hasta cuatro enlaces de hidrogeno, al combinar los dos protones escuaramídicos dadores y los dos grupos carbonilo aceptores. La deslocalización de la carga sobre el anillo de ciclobutenodiona refuerza su habilidad para formar enlaces de hidrógeno que junto con sus propiedades conformacionales, las convierte en excelentes unidades estructurales para formar sistemas ensamblados mediante enlaces de hidrógeno. En la figura 1.6 se muestra como los conformeros *Z,Z* y *Z,E* dan lugar a dos patrones de enlace de hidrógeno diferentes, patrón tipo cabeza-cola y patrón lateral respectivamente.

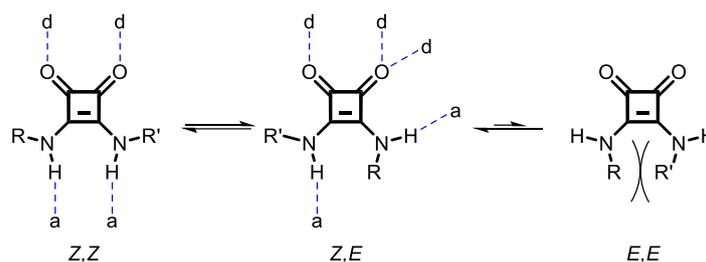


Figura 1.6. Equilibrio conformacional en escuaramidas secundarias y patrón de interacción por enlace de hidrógeno para los conformeros más estables (a = aceptor, d = dador).

La proximidad de grupos adyacentes genera otras interacciones secundarias que pueden ser atractivas o repulsivas.²⁵ Como puede verse en la figura 1.7, la conformación *Z,Z* presenta un patrón de interacción muy favorable debido a las fuerzas secundarias atractivas. En cambio la conformación *Z,E* genera interacciones repulsivas por lo que se prevé menos efectiva que la anterior.

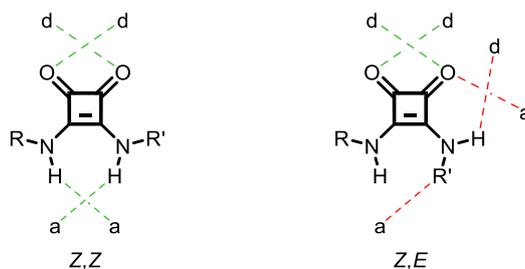


Figura 1.7. Interacciones secundarias en la formación de enlaces de hidrógeno de escuaramidas secundarias. Interacciones favorables (---) y desfavorables (---).

Frontera, Costa y coautores han descrito la gran capacidad de las escuaramidas para formar enlaces de hidrógeno con aceptores y donadores, independiente o simultáneamente, convirtiéndolos en estructuras únicas para formar complejos con especies catiónicas, aniónicas o zwitteriónicas.^{22, 26} Su importante carácter como donadoras yceptoras de enlaces de hidrógeno es resultado del incremento en la aromaticidad del anillo escuaramídico tras la

²⁴ (a) L. Martínez, G. Martorell, Á. Sampedro, P. Ballester, A. Costa, C. Rotger, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 2980–2983; (b) I. Sandler, F. A. Larik, N. Mallo, J. E. Beves, J. Ho, *J. Org. Chem.*, **2020**, *85*, 8074–8084.

²⁵ W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 11225–11236.

²⁶ a) R. Prohens, M. C. Rotger, M. N. Piña, P. M. Deyà, J. Morey, P. Ballester, A. Costa, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 4933–4936; (b) B. Soberats, L. Martínez, E. Sanna, A. Sampedro, C. Rotger, A. Costa, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 7533–7542; (c) C. López, E. Sanna, L. Carreras, M. Vega, C. Rotger, A. Costa, *Chem. Asian J.*, **2013**, *8*, 84–87.

formación de enlaces de hidrógeno, lo que genera una clara diferencia con sus análogos químicos, las ureas. Las ureas han demostrado ser excelentes donadoras de enlaces de hidrógeno, sin embargo, el hecho de que las escuaramidas tengan el efecto combinado de dos grupos carbonilo frente al único grupo de las ureas permite que las escuaramidas formen interacciones como aceptores de enlaces de hidrógeno más fuertes en un intervalo de ángulos más amplio que las ureas. Además, la mayor distancia existente entre los grupos NH en las escuaramidas respecto a la de las ureas permite acomodar mejor un amplio número de aniones obteniéndose constantes de asociación comparables o superiores para los complejos formados con escuaramidas en referencia a los formados con ureas (Figura 1.8).²⁷

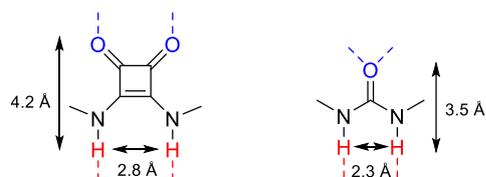


Figura 1.8. Comparación entre el grupo escuaramida y el grupo urea. Regiones aceptoras de enlace de hidrógeno en azul y dadoras en rojo.

Se conocen múltiples estructuras tanto en estado sólido como en disolución de compuestos escuaramídicos que se ensamblan mediante la formación de los dos patrones de enlace de hidrógeno descritos anteriormente (Figura 1.7). En la figura 1.9²⁸ se observan ejemplos de escuaramidas que cristalizan mediante la formación de patrones de enlaces de hidrógeno cabeza-cola (Figura 1.9a) y enlaces de hidrógeno laterales (Figura 1.9b).

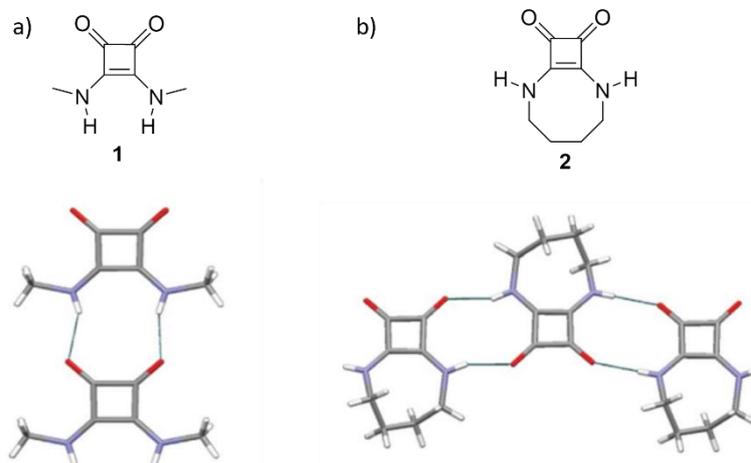


Figura 1.9. Estructuras moleculares y empaquetamientos cristalinis mediante patrones de enlaces de hidrogeno tipo (a) cabeza-cola y (b) lateral.

La aromaticidad del anillo escuaramídico permite la formación de interacciones de apilamiento π .²⁹ El grupo de Química Supramolecular de la UIB ha descrito la formación de

²⁷ (a) C. Garau, A. Frontera, P. Ballester, D. Quiñonero, A. Costa, P. M. Deyà, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 179–183; (b) V. Amendola, G. Bergamaschi, M. Boiocchi, L. Fabbrizzi, M. Milani, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 4368–4380; (c) R. I. Storer, C. Aciro, L. H. Jones, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 2330–2346.

²⁸ R. Prohens, A. Portell, C. Puigjaner, R. Barbas, X. Alcobé, M. Font-Bardia, S. Tomàs, *CrystEngComm*, **2012**, *14*, 5745–5748.

²⁹ (a) S. Sen, A. Basu, T. Sen, G. N. Patwari, *J. Phys. Chem. A*, **2020**, *124*, 5832–5839; (b) R. Prohens, A. Portell, O. Vallcorba, M. Font-Bardia, A. Bauzá, A. Frontera, *CrystEngComm*, **2018**, *20*, 237–244.

crisales de la escuaramida cíclica **3** en agua. Las moléculas del disolvente se incorporan en la estructura cristalina formando pequeños clústeres. El entorno polar competitivo impide la formación de enlaces de hidrógeno entre unidades de escuaramida. Por ello, el empaquetamiento tridimensional de las moléculas en la estructura se lleva a cabo mediante la formación de interacciones de apilamiento π antiparalelas (Figura 1.10), lo que permite cancelar en momento dipolar del anillo escuaramídico.³⁰

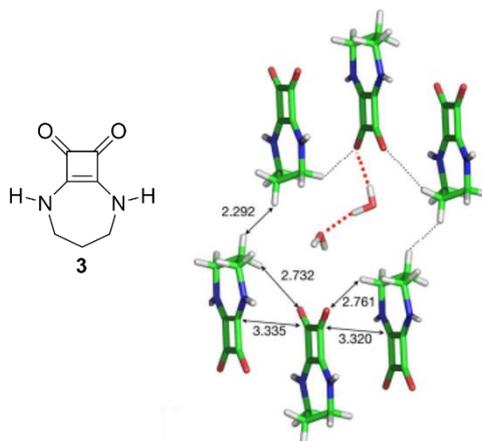


Figura 1.10. Estructura molecular y empaquetamiento cristalino mediante interacciones de apilamiento π antiparalelo.

Los derivados escuáricos, entre los que se encuentran las escuaramidas, presentan unas propiedades espectroscópicas que permiten su estudio por espectroscopía UV-vis. El ácido escuárico, los escuaramatos y escuaramidas, presentan unas bandas de absorción características, con máximos alrededor de 269, 280 y 290 nm respectivamente, que ofrecen una gran información sobre el estado del compuesto bajo estudio. Por ejemplo, se ha podido caracterizar la estabilidad de las escuaramidas en distintos medios frente a la hidrólisis, mediante el seguimiento de la desaparición de la banda de la escuaramida y la aparición de las bandas del escuaramato y del ácido escuárico;³¹ por otro lado, el desdoblamiento de la banda monomérica de la escuaramida en dos bandas alrededor de 255 y 330 nm es indicativo de una agregación mediante la formación de enlaces de hidrógeno tipo cabeza-cola.³²

La gran conjugación del anillo escuaramídico confiere cierto carácter ácido a los grupos NH, haciéndolos relativamente sensibles a cambios en el pH. En general la mayoría de escuaramidas son poco o nada solubles en agua lo que se traduce en que la determinación de su pK_a en este medio sea prácticamente imposible. A pesar de ello, hay múltiples estudios en otros disolventes, por ejemplo DMSO, en los que se ha encontrado que sus pK_a s varían entre 8.4 y 16.5, dependiendo de los sustituyentes que presenten. Los grupos de Taylor y Elmes han estudiado el cambio en el espectro de UV-vis de las escuaramidas, en DMSO y DMSO:H₂O 1:1, respectivamente, en presencia de diferentes proporciones de base y han descrito el

³⁰ M. Ximenis, J. Pitarch-Jarque, S. Blasco, C. Rotger, E. García-España, A. Costa, *Cryst. Growth Des.*, **2018**, *18*, 4420–4427.

³¹ M. Ximenis, E. Bustelo, A. G. Algarra, M. Vega, C. Rotger, M. G. Basallote, A. Costa, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 2160–2170.

³² (a) V. Saez-Talens, P. Englebienne, T. T. Trinh, W. E. M. Noteborn, I. K. Voets, R. E. Kieltyka, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2015**, *54*, 10502–10506; (b) C. Tong, T. Liu, V. Saez Talens, W. E. M. Noteborn, T. H. Sharp, M. M. R. M. Hendrix, I. K. Voets, C. L. Mummery, V. V. Orlova, R. E. Kieltyka, *Biomacromolecules*, **2018**, *19*, 1091–1099.

desplazamiento batocrómico del máximo de la banda de absorción como consecuencia de la desprotonación de los grupos NH (Figura 1.11b).³³

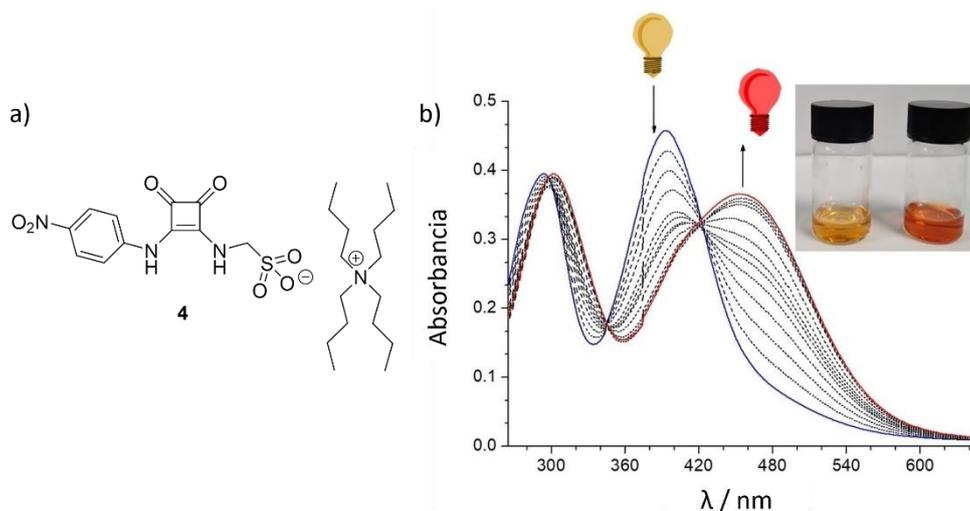


Figura 1.11. (a) Estructura molecular de la arilesquamida **4**. (b) Variación del perfil de absorbancia de la escuaramida **4** al aumentar la concentración de HPO_4^{2-} (DMSO:H₂O 1:1). Adaptada con permiso de la ref. 33a. Copyright 2021 John Wiley & Sons, Inc.

La gran capacidad de formación de enlaces de hidrógeno de las escuaramidas las convierte en excelentes unidades para aplicaciones en el ámbito de la Química Supramolecular,³⁴ como son el reconocimiento molecular de especies aniónicas, catiónicas y zwitteriónicas,^{22,26,35} la catálisis supramolecular,³⁶ la ciencia de materiales³⁷ y el desarrollo de sensores.³⁸

1.3.2. Las escuaramidas como unidades de reconocimiento molecular

Los compuestos escuaramídicos, como se ha comentado anteriormente, pueden actuar como receptores de sustratos específicos, debido a sus características estructurales y su gran capacidad de formación de enlaces de hidrógeno. Los oxígenos carbonílicos del grupo escuaramida son capaces de interactuar con centros electropositivos y cationes. Por otro lado, los grupos NH pueden formar enlaces de hidrógeno con grupos con densidad de carga negativa y aniones, especialmente si se encuentran en la conformación *Z,Z*, donde los NH pueden interactuar simultáneamente con el mismo sustrato.

³³ (a) A. Rostami, A. Colin, X. Y. Li, M. G. Chudzinski, A. J. Lough, M. S. Taylor, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 3983–3992; (b) L. K. Kumawat, C. Wynne, E. Cappello, P. Fisher, L. E. Brennan, A. Strofaldi, J. J. McManus, C. S. Hawes, K. A. Jolliffe, T. Gunnlaugsson, R. B. P. Elmes, *ChemPlusChem*, **2021**, *86*, 1058–1068.

³⁴ L. A. Marchetti, L. K. Kumawat, N. Mao, J. C. Stephens, R. B. P. Elmes, *Chem*, **2019**, *5*, 1–88.

³⁵ J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 6890–6899.

³⁶ a) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders, *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *357*, 253–281; b) F. E. Held, S. B. Tsogoeva, *Catal. Sci. Technol.*, **2016**, *6*, 645–667; c) X. Han, H. Zhou, C. Dong, *Chem. Rec.*, **2016**, *16*, 897–906; d) Q. Sun, H. Zhu, Y. Chen, X. Yang, X. Sun, Q. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 13253–13257; e) X. Zhang, Z. Zhang, J. Boissonnault, S. M. Cohen, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 8585–8588.

³⁷ Y. Ohseido, M. Miyamoto, A. Tanaka, H. Watanabe, *New J. Chem.*, **2013**, *37*, 2874–2880.

³⁸ a) R. Prohens, G. Deslongchamps, P. Ballester, A. Costa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2208–2211; b) A. Rostami, C. J. Wei, G. Guørin, M. S. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 2059–2062; c) P. Manesiotis, A. Riley, B. Bollen, *J. Mater. Chem. C*, **2014**, *2*, 8990–8995.

Los estudios de reconocimiento de iones por parte de escuaramidas se ha centrado en su interacción con aniones. En especial se ha estudiado su interacción con sulfatos,³⁹ fosfatos,⁴⁰ y haluros,⁴¹ entre otros. Los compuestos utilizados para dicho fin varían en complejidad estructural (Figura 1.12), desde escuaramidas sencillas con grupos pequeños,^{23a} hasta estructuras más complejas con grupos voluminosos,⁴² pasando por moléculas con múltiples grupos escuaramida en disposición lineal,³⁹ cíclica⁴³ o tripodal.⁴⁴ La propiedad de las escuaramidas para interaccionar con aniones también se ha estudiado para el transporte de aniones transmembrana, usando vesículas como modelo.⁴⁵

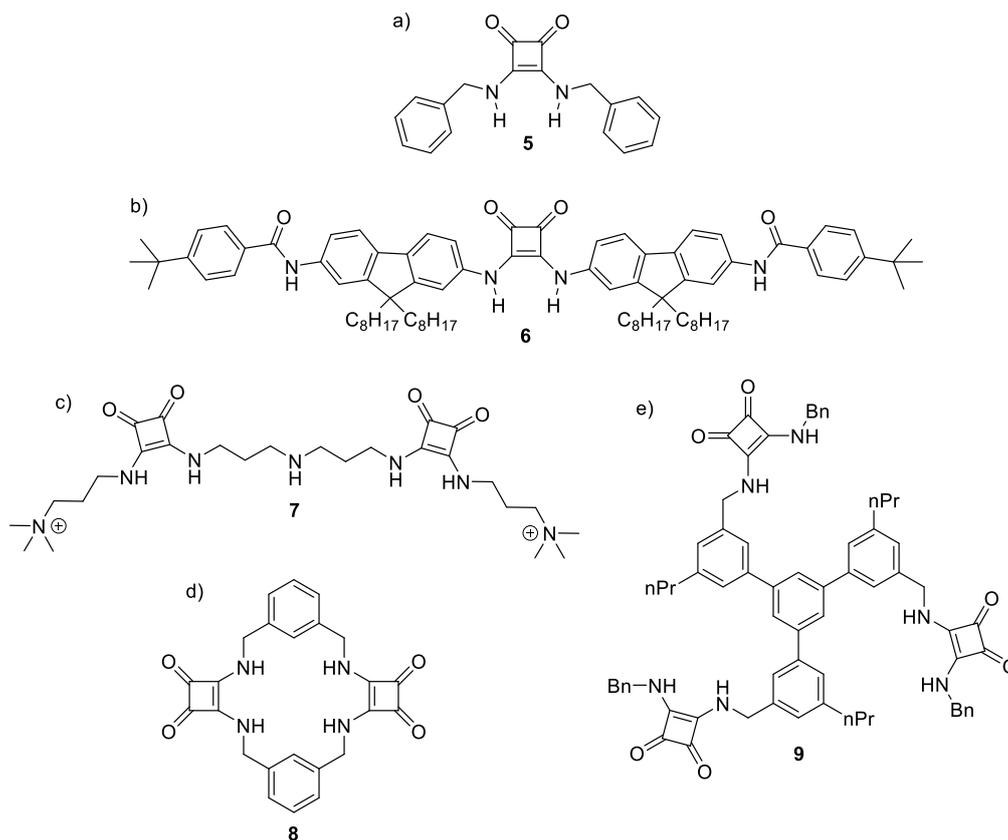


Figura 1.12. Estructuras moleculares de receptores de aniones basados en: (a) monoescuaramidas pequeñas y (b) voluminosas, y poliescuaramidas (c) lineales, (d) cíclicas y (e) tripodales.

A pesar de la capacidad de actuar tanto como donadores de enlace de hidrógeno como aceptores, su capacidad de interaccionar con cationes a través de los grupos carbonilo ha sido menos explorada, encontrándose pocos ejemplos en la bibliografía. En este campo, el Grupo de Química Supramolecular de la UIB fue pionero, describiendo el comportamiento los primeros y casi únicos receptores escuaramídicos para cationes. Se trata de receptores tripodales capaces de interaccionar con grupos amonio cuaternario, como son las sales de tetraalquil amonio

³⁹ M. N. Piña, C. Rotger, B. Soberats, P. Ballester, P. M. Deyà, A. Costa, *Chem. Commun.*, **2007**, 963–965.

⁴⁰ R. B. P. Elmes, K. K. Y. Yuen, K. A. Jolliffe, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 7373–7380.

⁴¹ Y. Li, G. -H. Yang, Y. -Y. Shen, X. -S. Xue, X. Li, J. -P. Cheng, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 8662–8667.

⁴² A. Rostami, C. J. Wei, G. Guérin, M. S. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 2059–2062.

⁴³ L. Qin, A. Hartley, P. Turner, R. B. P. Elmes, K. A. Jolliffe, *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 4563–4572.

⁴⁴ R. Prohens, S. Tomàs, J. Morey, P. M. Deyà, P. Ballester, A. Costa, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1063–1066.

⁴⁵ N. Busschaert, I. L. Kirby, S. Young, S. J. Coles, P. N. Horton, M. E. Light, P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 4426–4430.

(Figura 1.13a),⁴⁶ o grupos colina de fosfolípidos (Figura 1.13b),⁴⁷ Este último receptor, incorpora en su estructura un grupo fluorogénico actuando como sensor fluorescente de fosfatidil colina.

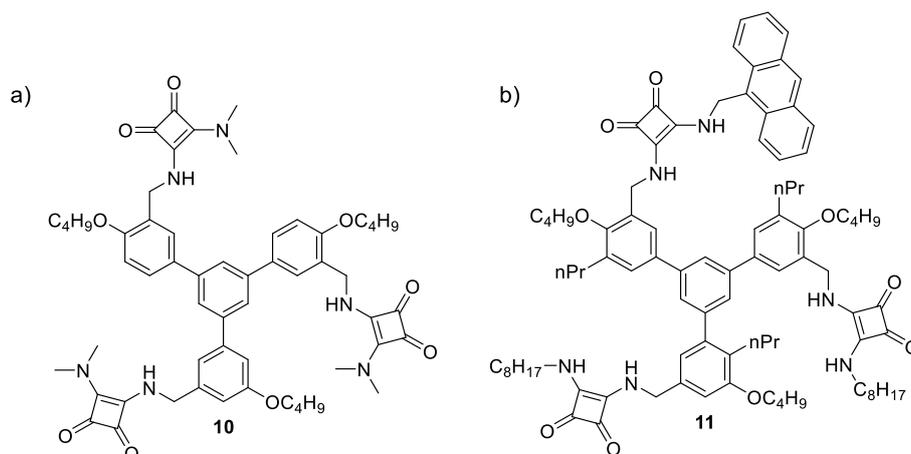


Figura 1.13. Estructuras moleculares de receptores de cationes tripodales basados en escuaramidas. (a) Receptor de sales de amonio. (b) Receptor fluorescente de colina.

La posibilidad de interacción simultánea con cationes y aniones ha sido explotada también por el grupo de Química Supramolecular de la UIB. El diseño de un receptor escuaramido-escuaramato con una distancia adecuada entre los centros activos permitió obtener una buena afinidad por el compuesto zwitteriónico miltefosina ($3.6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, DMSO) (Figura 1.14a).^{26c} Por otro lado, el receptor de par iónico tripodal de la figura 1.14b es capaz de interactuar en dos modos distintos mediante la reorganización de los centros escuaramídicos, lo que resulta muy adecuado para asociarse con pares iónicos. La orientación lateral de las escuaramidas permite tejer una serie de interacciones de tipo cabeza-cola en las que se incorporan los pares iónicos entre cada una de las tres unidades escuaramida. Alternativamente, al orientar los grupos NH de las escuaramidas hacia el interior de la cavidad tripodal, se pueden asociar con aniones dejando los grupos carbonilos orientados hacia el exterior donde pueden asociarse con los correspondientes contraiones catiónicos (Figura 1.14c).^{26b}

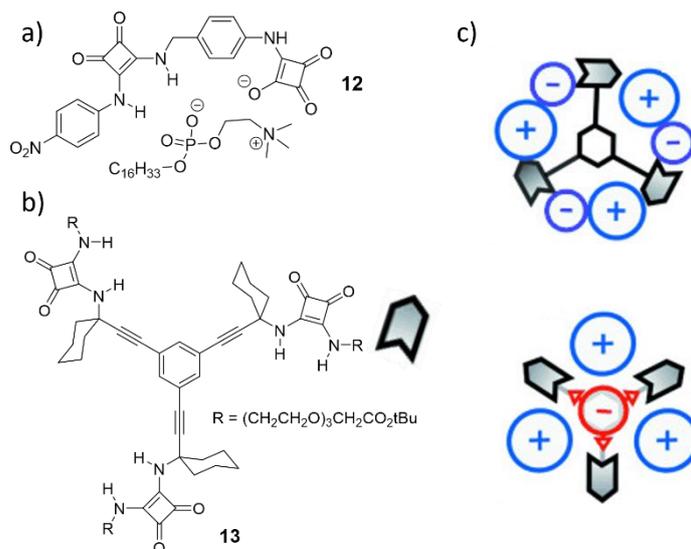


Figura 1.14. (a) Interacción entre el receptor escuaramido-escuaramato y la miltefosina. (b) Estructura molecular del receptor de pares iónicos tripodal. (c) Modos de interacción del receptor tripodal.

⁴⁶ S. Tomàs, R. Prohens, M. Vega, M. C. Rotger, P. M. Deyà, P. Ballester, A. Costa, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 9394–9401.

⁴⁷ S. Tomàs, R. Prohens, G. Deslongchamps, P. Ballester, A. Costa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2208–2211.

1.4. Polímeros Supramoleculares

1.4.1. Antecedentes y definición

Los polímeros presentan un papel esencial y omnipresente en la vida. Su amplio uso industrial es indiscutible en la actualidad. La gran diversificación de composiciones, estructuras y propiedades ha ampliado enormemente su utilidad en aplicaciones y funciones cada vez más diversas. La acumulación de plásticos y microplásticos en el medio natural y los problemas asociados que esto acarrea, han aumentado el interés en el diseño de nuevos materiales con propiedades que permitan un mejor control y fácil gestión de los residuos generados y de la vida útil del producto, ocasionando un creciente interés en los polímeros supramoleculares.

Los polímeros supramoleculares son el equivalente no covalente de los polímeros convencionales. La definición más aceptada de polímero supramolecular es aquella que los describe como “Conjuntos poliméricos de unidades monoméricas que se mantienen unidas mediante interacciones no covalentes altamente direccionales y reversibles, lo que da como resultado propiedades poliméricas en disolución y en masa”.⁴⁸

Los polímeros supramoleculares constituyen hoy en día un campo propio de estudio que se ha ido paulatinamente desarrollando a raíz de una serie de estudios iniciales que permitieron sentar las bases de la polimerización supramolecular. Algunos ejemplos de los resultados obtenidos en dichos estudios y que supusieron la semilla para el desarrollo de este campo son: la descripción de nuevas bandas de absorbancia y el aumento de la viscosidad de disoluciones de cloruro de pseudo-isocianina al aumentar la concentración,⁴⁹ la formación de estructuras monodimensionales a partir del ensamblaje de porfirinas anfífilas en agua, mediante la formación de interacciones hidrofóbicas y de apilamiento π ⁵⁰ y la formación de agregados en forma de cinta a partir de la agregación de melamina y ácido barbitúrico mediante la formación de tres enlaces de hidrógeno,⁵¹ entre otros.

A pesar de ello, no fue hasta los años 90 cuando consiguió el estatus de nueva disciplina gracias a los trabajos seminales de varios autores, entre los que destaca Meijer con sus estudios sobre el diseño, síntesis y aplicaciones de sistemas supramoleculares funcionales. En especial cabe destacar el uso de 2-ureido-4-pirimidonas (Figura 1.15a) capaces de ensamblarse formando cuatro enlaces de hidrógeno cooperativos (Figura 1.15b), de las cuales derivan un gran número de publicaciones, propias y ajenas,⁵² y sus aplicaciones en desarrollo de nuevos materiales.

⁴⁸ L. Yang, X. Tan, Z. Wang, X. Zhang, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 7196–7239.

⁴⁹ G. Schiebe, L. Kandler, H. Ecker, *Naturwissenschaften*, **1937**, *25*, 75.

⁵⁰ T. Aida, A. Takemura, M. Fuse, S. Inoue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 391–393.

⁵¹ J. A. Zerkowski, C. T. Seto, D. A. Wierda, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 9025–9026.

⁵² (a) 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*, 1601–1604; (b) L. Su, J. Mosquera, M. F. J. Mabesoone, S. M. C. Schoenmakers, C. Müller, M. E. J. Vleugels, S. Dhiman, S. Wijker, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Science*, **2022**, *377*, 213–218, (c) G. M. L. van Gemert, J. W. Peeters, S. H. M. Söntjens, H. M. Janssen, A. W. Bosman, *Macromol. Chem. Phys.*, **2012**, *213*, 234–242.

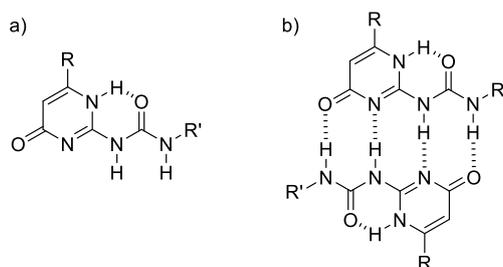


Figura 1.15. (a) Estructura de la 2-ureido-4-pirimidona. (b) Patrón de cuatro enlaces de hidrógeno cooperativos entre dos unidades de 2-ureido-4-pirimidona.

Otras estructuras que se han utilizado en numerosas ocasiones para formar polímeros supramoleculares son los derivados de la benceno-1,3,5-tricarboxamida (BTA) (Figura 1.16a). Estos compuestos son capaces de autoagregarse mediante la formación simultánea de enlaces de hidrógeno e interacciones de apilamiento π (Figura 1.16b). Tratándose de estructuras de gran interés por su facilidad de síntesis y posibilidad de funcionalización de las cadenas laterales de manera simétrica o asimétrica.⁵³ Hay múltiples trabajos en los que se modulan sus propiedades variando las cadenas laterales con grupos alquilo,⁵⁴ grupos aromáticos,⁵⁵ aminoácidos o péptidos,⁵⁶ éteres corona,⁵⁷ etc.

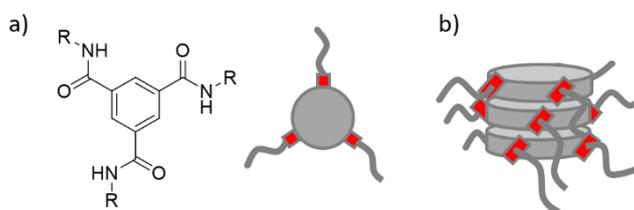


Figura 1.16. (a) Estructura molecular de una BTA. (b) Representación esquemática del autoensamblaje de BTAs mediante interacciones de apilamiento π y enlaces de hidrógeno.

1.4.2. Mecanismos de agregación

En general se consideran dos mecanismos principales mediante los cuales se lleva a cabo la polimerización supramolecular en condiciones termodinámicas (equilibrio): el isodésmico y el cooperativo. En general no es posible conocer a priori el mecanismo mediante el cual un proceso de polimerización supramolecular ocurre en base a la estructura molecular del monómero o monómeros involucrados en él ni en la naturaleza de las interacciones no covalentes que participan, es por eso por lo que es necesario determinar el mecanismo caso a caso y caracterizar el proceso adecuadamente.⁵⁸

⁵³ S. Cantekin, T. F. A. de Greef, A. R. A. Palmans, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 6125–6137.

⁵⁴ P. J. M. Stals, J. Everts, R. de Bruijn, I. A. W. Filot, M. M. J. Smulders, R. Martín-Rapún, E. A. Pidko, T. F. A. de Greef, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 810–821.

⁵⁵ (a) I. Paraschiv, M. Giesbers, B. van Lagen, F. C. Grozema, R. D. Abellon, L. D. A. Siebbeles, A. T. M. Marcelis, H. Zuilhof and E. J. R. Sudhölter, *Chem. Mater.*, **2006**, *18*, 968–974; (b) R. van Hameren, P. Schön, A. M. van Buul, J. Hoogboom, S. V. Lazarenko, J. W. Gerritsen, H. Engelkamp, P. M. Christianen, H. A. Heus, J. C. Maan, T. Rasing, S. Speller, A. E. Rowan, J. A. A. W. Elemans, R. J. M. Nolte, *Science*, **2006**, *314*, 1433–1436.

⁵⁶ (a) M. de Loos, J. H. van Esch, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7285–7301; (b) K. Matsuura, K. Murasato, N. Kimisuka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 10148–10149.

⁵⁷ S. Lee, J. -S. Lee, C. H. Lee, Y. -S. Jung, J. -M. Kim, *Langmuir*, **2011**, *27*, 1560–1564.

⁵⁸ R. Vill, J. Gülcher, P. Khalatur, P. Wintergerst, A. Stoll, A. Mourrand, U. Ziener, *Nanoscale*, **2019**, *11*, 663–674.

A continuación, se describen en detalle las diferencias entre ambos mecanismos y como los procesos de autoensamblaje se reflejan en los parámetros termodinámicos y las constantes de asociación.

1.4.2.1. Mecanismo isodésmico

Un proceso isodésmico se caracteriza por ocurrir mediante la formación reversible de un único tipo de interacción no covalente, idéntica en todos los pasos del proceso de polimerización supramolecular.⁵⁹ Por lo tanto, la energía requerida para la adición de un monómero al agregado supramolecular en crecimiento es siempre la misma, independientemente de la longitud o tamaño del agregado (Figura 1.17a).⁶⁰ Como consecuencia, el proceso está controlado por una única constante de asociación (K) (Figura 1.17b).⁶¹ En un proceso isodésmico no hay una concentración o temperatura crítica a partir de las cuales se da lugar la polimerización, debido a que el autoensamblaje presenta una relación lineal con estos parámetros.⁵⁹

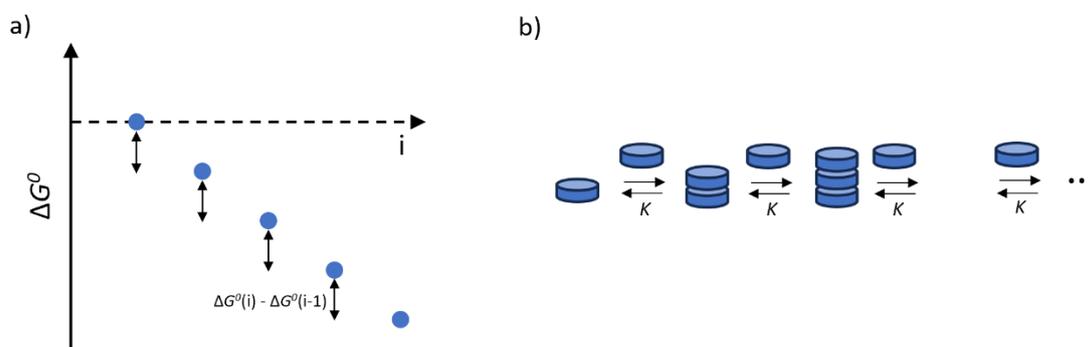


Figura 1.17. (a) Diagrama esquemático de energía de un proceso isodésmico, el eje i indica el tamaño del agregado. (b) Representación esquemática de un proceso de polimerización supramolecular isodésmico donde cada adición de monómero presenta la misma constante de asociación K .

Debido a que el monómero no presenta una discriminación frente al tamaño del agregado al cual se asocia, un proceso isodésmico da lugar a la formación de múltiples agregados supramoleculares con una amplia distribución de tamaños durante el proceso de polimerización (Figura 1.18).⁶²

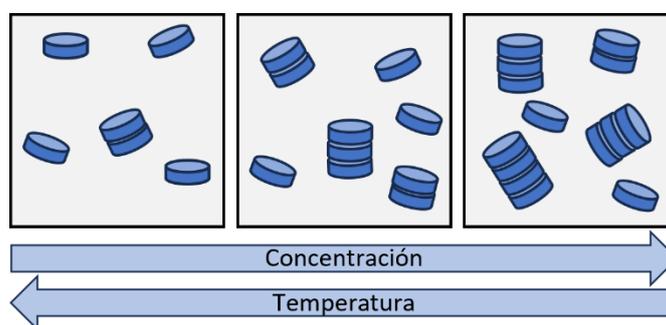


Figura 1.18. Representación de un proceso isodésmico de autoagregación y el efecto en la polidispersidad del tamaño de los agregados en función de las condiciones del medio (temperatura y concentración).

⁵⁹ T. F. A. De Greef, M. M. J. Smulders, M. Wolfs, A. P. H. J. Schenning, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 5687–5754.

⁶⁰ T. F. A. de Greef, E. W. Meijer, *Nature*, **2008**, *453*, 171.

⁶¹ R. B. Martin, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 3043–3064.

⁶² K. Tambara, J. -C. Olsen, D. E. Hansen, G. D. Pantos, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 607–614.

El parámetro (α) se define como la fracción de especie agregada en disolución y su valor oscila entre 0 para el estado completamente monomérico y 1 cuando alcanza un estado completamente agregado. La representación de la variación del parámetro (α) en función de la temperatura o la concentración da lugar a una curva sigmoidea para los procesos que siguen un mecanismo de polimerización isodésmico. Este comportamiento se utiliza para identificar si una polimerización supramolecular sigue este tipo de mecanismo (Figura 1.19), y su posterior ajuste a modelos matemáticos.

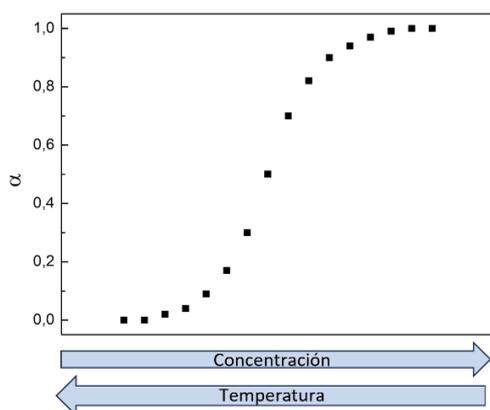


Figura 1.19. Representación de la variación de la fracción de especie agregada (α) en función de la concentración o la temperatura.

La asociación supramolecular se puede estudiar a partir del ajuste de las curvas construidas a partir de la determinación de (α) frente a la variación de la concentración.⁶³ Sin embargo, habitualmente su determinación se realiza mediante la determinación de (α) en función de la variación de la temperatura, ya que presenta una serie de ventajas en comparación con los experimentos de concentración variable. El método de la variación de temperatura permite obtener un mayor número de puntos experimentales, lo que se traduce en mejores ajustes de los datos experimentales a la hora de calcular la constante de asociación,⁶⁴ así como la determinación de parámetros termodinámicos del proceso de polimerización como la entalpía y la entropía. Incluidos en los modelos teóricos utilizados para ajustar los datos experimentales.

Al utilizar el método a temperatura variable, a pesar de resultar más útil debido a la mejor caracterización del mecanismo de agregación, deben tenerse en cuenta distintos parámetros, como son la estabilidad térmica de disolventes y compuestos, así como la velocidad de las rampas de temperatura, ya que deben realizarse relativamente lentas a fin de asegurar que la polimerización ocurre bajo control termodinámico.⁶⁵

Tanto en el método de concentración como de temperatura variable se puede determinar para cada punto experimental del proceso de agregación el valor de α , utilizando la ecuación 1.

⁶³ J. van Herrikhuyzen, A. Syamakumari, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 10021–10027.

⁶⁴ M. A. J. Gillissen, T. T. Hoeben, A. J. H. Spiering, J. A. J. M. Vekemans, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Isr. J. Chem.*, **2011**, *51*, 1118–1127.

⁶⁵ P. Jonkheijm, P. van der Schoot, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *Science*, **2006**, *313*, 80–83.

$$\alpha = \frac{X_i - X_M}{X_A - X_M} \quad (1)$$

Donde X representa el parámetro variable de la técnica utilizada (por ejemplo, absorptividad molar en espectroscopía de UV-vis o desplazamiento químico en espectroscopía de RMN). X_i representa el valor a una concentración o temperatura dada, X_M el valor del estado monomérico y X_A representa el valor en el estado completamente agregado.

Como se ha indicado antes, en un mecanismo de polimerización isodésmico, la representación de $\alpha(C)$ en función de la concentración es una curva sigmoidea la cual puede ajustarse a modelos teóricos que relacionan (α) con la constante de asociación (K) a través de la ecuación 2 a partir de la que puede determinarse K .

$$\alpha = X_M + X_A \left(1 - \frac{2KC_T + 1 - \sqrt{4KC_T + 1}}{2K^2 C_T^2} \right) \quad (2)$$

Donde K es la constante de asociación en una temperatura dada, y C_T es la concentración total. El ajuste de los datos experimentales con esta ecuación permite obtener directamente el valor para la constante de asociación K . A partir del valor de K obtenido es posible calcular el valor de energía libre de Gibbs (ΔG) del sistema a una temperatura dada (T) con la constante de gases ideales (R), usando la ecuación 3.

$$\Delta G = -RT \ln K \quad (3)$$

De manera análoga al método de concentración variable, en el de temperatura variable los valores de $\alpha(T)$ se representan frente a la temperatura y la curva sigmoidea resultante se ajusta a modelos teóricos. Como se ha comentado anteriormente, los experimentos de temperatura variable permiten la determinación de un mayor número de parámetros. Desde estos valores, el grado de polimerización (GP) y la constante de asociación del proceso de polimerización (K) pueden ser determinadas usando la ecuación 4.

$$GP = \frac{1}{\sqrt{1 - \alpha(T)}} = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \sqrt{4K(T)C + 1} \quad (4)$$

Dado que este modelo da valores de K a distintas temperaturas es posible calcular ΔH y ΔS , mediante una representación de Van't Hoff, y ΔG a una temperatura dada usando la ecuación 3. También es posible determinar el valor de ΔH aplicando la ecuación 5.

$$\alpha = \frac{1}{1 + e^{\left(-0.908 \frac{\Delta H}{RT_m^2} (T - T_m) \right)}} \quad (5)$$

Donde T_m es la temperatura en la que $\alpha = 0.5$.

1.4.2.2. Mecanismo cooperativo

Un autoensamblaje cooperativo, o de nucleación-elongación, se describe como un proceso de polimerización no lineal, que a diferencia del proceso isodésmico consta de dos etapas: una inicial de nucleación, seguida por el crecimiento del polímero supramolecular, llamada etapa de elongación.⁶⁶ Al aumentar la concentración de monómero (o disminuir la temperatura) en un sistema, se forma un núcleo. Una vez que se alcanza una concentración/temperatura crítica, los núcleos comienzan a crecer y se forman agregados de mayor tamaño. Cabe destacar que el tamaño de los núcleos, dependiendo del caso pueden estar formados por dímeros, trímeros, tetrámeros, etc. Este proceso suele estar caracterizado por dos constantes de asociación (constante de nucleación K_n y constante de elongación K_e), donde la cantidad de energía libre necesaria para formar el núcleo es diferente a la del polímero supramolecular en crecimiento (Figura 1.20c). El modelo cooperativo engloba a los sistemas cooperativos y anti-cooperativos, definidos por presentar diferencias en las constantes de nucleación y elongación. En un sistema cooperativo, la constante de nucleación es menor que la constante de elongación, mientras que, en uno anti-cooperativo, se encuentra lo contrario, siendo la constante de nucleación mayor que la constante de elongación.⁶⁷ Esto significa que, en un proceso cooperativo, el paso de nucleación es energéticamente desfavorable y se favorece la formación de estructuras más grandes (Figura 1.20a). En un sistema anti-cooperativo ocurre lo contrario, donde el núcleo es cinéticamente favorable y el proceso de elongación es desfavorable (Figura 1.20b).

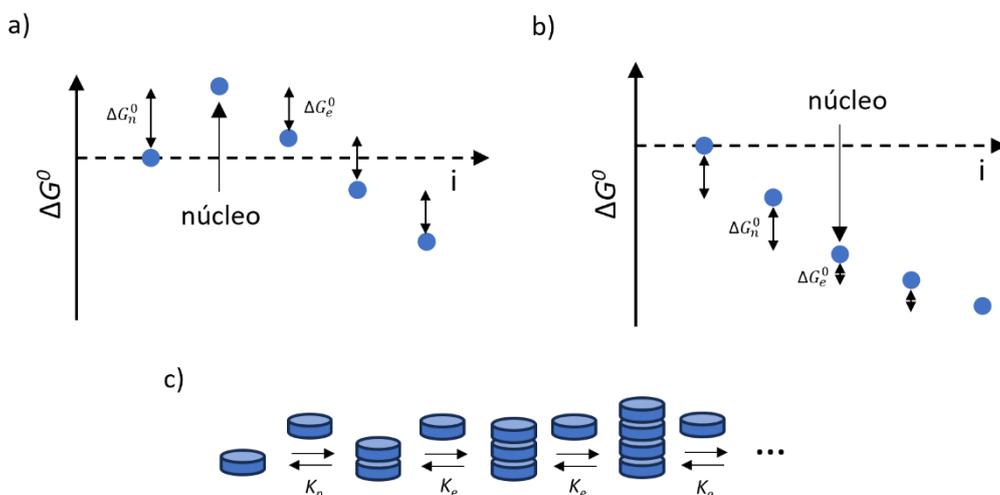


Figura 1.20. (a) Diagrama esquemático de la energía de un proceso cooperativo donde el eje i indica el tamaño del agregado. (b) Diagrama esquemático de la energía de un proceso anti-cooperativo donde el eje i indica el tamaño del agregado. (c) Representación esquemática de un proceso de polimerización supramolecular cooperativo.

En un proceso cooperativo, el monómero presenta una discriminación positiva respecto al tamaño del agregado al cual se asocia, dando lugar a la formación de agregados supramoleculares con una baja dispersión de tamaños, generalmente más largos que los resultantes de un proceso isodésmico (Figura 1.21).⁶²

⁶⁶ D. Zhao, J. S. Moore, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 3471–3491.

⁶⁷ J. Gershberg, F. Fennel, T. H. Rehm, S. Lochbrunner, F. Würthner, *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 1729–1737.

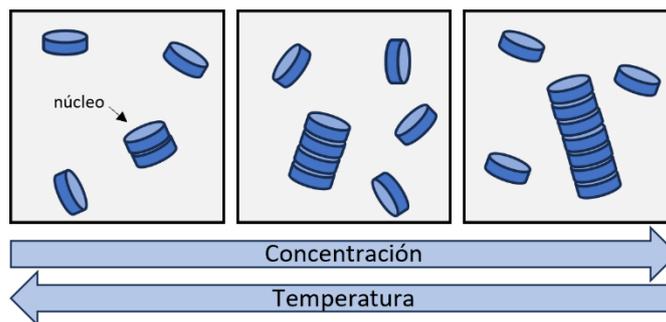


Figura 1.21. Representación del efecto sobre la dispersión de tamaño de los agregados de las condiciones del medio para un proceso cooperativo.

Los procesos de polimerización cooperativos se pueden identificar a partir de la representación de la especie agregada $\alpha(T)$ en función de la temperatura o concentración. En este caso se obtiene una curva no sigmoidea (Figura 1.22).

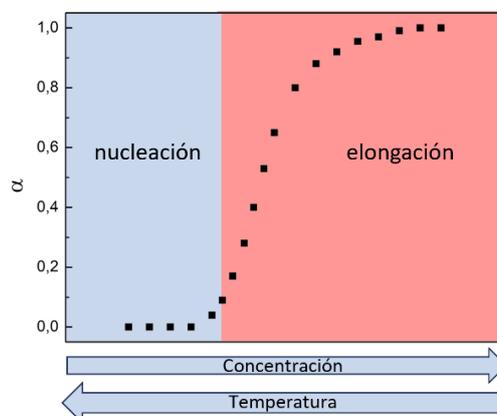


Figura 1.22. Representación gráfica de una polimerización cooperativa donde se observa que la fracción de especie agregada (α) varía en función de la concentración o la temperatura. En este ejemplo las regiones de nucleación y elongación están indicadas.

Al igual que con un proceso isodésmico, un proceso cooperativo puede ser estudiado mediante métodos de concentración o temperatura variable, pero debido a la mayor complejidad del proceso cooperativo, la determinación de los distintos parámetros termodinámicos no es directa. El tamaño del núcleo a partir del cual cambia el régimen del proceso, de etapa de nucleación a etapa de elongación, ha supuesto durante mucho tiempo una dificultad a la hora de caracterizar correctamente dichos procesos. Distintos grupos han intentado describir matemáticamente el proceso cooperativo mediante estudios de concentración variable. Inicialmente Zhao propuso un modelo simplificado derivado del modelo isodésmico (ecuación 2) donde se asume que los núcleos son dímeros,⁶⁶ introduciendo el parámetro σ (donde $\sigma = \frac{K_n}{K_e}$) permitiendo distinguir los sistemas isodésmico, cooperativa y anti-cooperativo ($\sigma = 1$, $\sigma < 1$ y $\sigma > 1$, respectivamente), este modelo no permite describir el sistema cuando los núcleos son mayores a dímeros. Goldstein propuso una extensión de dicho modelo

añadiendo el parámetro s ,⁶⁸ para compensar los posibles distintos tamaños de núcleos (Figura 1.23).⁶⁹

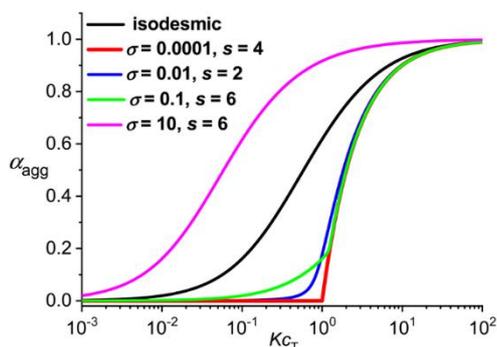


Figura 1.23. Curvas simuladas de la fracción agregada α_{agg} frente a la constante de concentración total K_{C_T} a diferentes valores de σ y s de acuerdo con el modelo de Goldstein. Adaptada de la ref. 69. Copyright 2023 Royal Society of Chemistry.

Meijer propuso una serie de ecuaciones para experimentos de temperatura variable que permiten determinar ΔH , ΔS , ΔG y K .⁷⁰ Al ajustar por separado las regiones de nucleación (ecuación 6) y la de elongación (ecuación 7), se pueden obtener los valores de temperatura de elongación (T_e), entalpia de elongación (ΔH_e) y constante de asociación en el punto de la elongación (K_e).

$$\alpha = K_e^{-\frac{1}{3}} e^{\left(\left(\frac{2}{3} K_e^{-\frac{1}{3}} - 1 \right) \frac{H_e}{RT_e^2} (T - T_e) \right)} \quad (6)$$

$$\alpha = \alpha_{sat} \left(1 - e^{\left(\frac{-H_e}{RT_e^2} (T - T_e) \right)} \right) \quad (7)$$

Donde T es la temperatura y σ_{sat} es un valor introducido para asegurar que σ no supere la unidad ($\frac{\sigma}{\sigma_{sat}} \leq 1$). Con los valores de K_e y ΔH_e , pueden determinarse los valores de ΔS y ΔG en el punto de elongación, caracterizando termodinámicamente el proceso de autoensamblaje cooperativo.

El modelo más completo hasta el momento fue propuesto por Eikelder, como extensión del modelo de nucleación-elongación,⁷¹ describiendo un modelo basado en un balance de masas en el que se determinan todos los parámetros termodinámicos simultáneamente, a través del análisis de experimentos de temperatura variable a diferentes concentraciones. Además, este modelo incluye la posibilidad de la presencia de dos monómeros, permitiendo el estudio de sistemas más complejos. Este modelo es aplicable también a procesos isodésimicos, donde se considera que $\Delta H_n = \Delta H_e$ y por tanto $K_n = K_e$. A pesar de ser un modelo muy completo, su uso es complejo debido al gran número de variables involucradas en él.

⁶⁸ R. F. Goldstein, L. Stryer, *Biophys. J.*, **1986**, *50*, 583–599.

⁶⁹ Z. Chen, Z. Chen, *Org. Chem. Front.*, **2023**, *10*, 2581–2602.

⁷⁰ M. M. J. Smulders, M. M. L. Nieuwenhuizen, T. F. A. de Greef, P. van der Schoot, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 362–367.

⁷¹ H. M. M. ten Eikelder, A. J. Markvoort, T. F. A. de Greef, P. A. J. Hilbers, *J. Phys. Chem. B*, **2012**, *116*, 5291–5301.

1.4.3. Técnicas de caracterización de polímeros supramoleculares

La correcta caracterización de un proceso de polimerización supramolecular incluye la determinación de las interacciones responsables del ensamblaje, el mecanismo mediante el cual tiene lugar, los valores de los distintos parámetros termodinámicos del proceso, así como la morfología de los agregados supramoleculares.⁷² Diversas técnicas pueden usarse con la finalidad de obtener dicha información, algunas de ellas se describen a continuación.

Como se ha comentado anteriormente, la espectroscopía de UV-vis es una técnica muy útil para la determinación del mecanismo del proceso de ensamblaje, así como para la determinación de las constantes de asociación, y otros parámetros termodinámicos como ΔH , ΔS y ΔG . La espectroscopía UV-vis en algunos casos también puede indicar la naturaleza de las interacciones que participan, por ejemplo, el desplazamiento de las bandas durante la agregación del sistema, como el desplazamiento hipsocrómico o batocrómico puede ser indicativo de la formación de apilamientos π tipo agregado H o J respectivamente (Figura 1.24).⁷³ Por otra parte, la aparición de nuevas bandas características indica la formación de enlaces de hidrógeno que se traduce en agregados tipo cabeza-cola en escuaramidas.

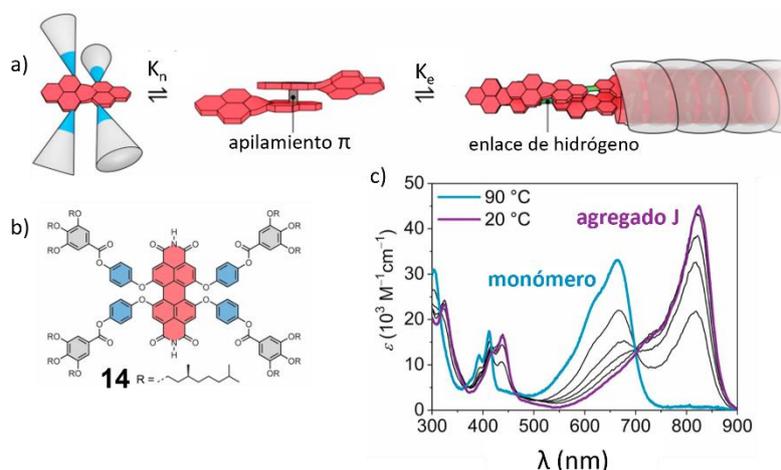


Figura 1.24. (a) Representación esquemática del autoensamblaje de **14** en agregados J helicoidales. (b) Estructura molecular del PBI **14**. (c) Variación de la absorptividad molar en función de la temperatura del PBI **14**. Adaptado con permiso de la ref. 73. Copyright 2021 American Chemical Society.

Los desplazamientos de las señales en resonancia magnética nuclear (RMN) también aportan información útil para determinar el mecanismo del proceso. Los valores de dichos desplazamientos pueden ajustarse a modelos teóricos con la finalidad de determinar los parámetros termodinámicos del ensamblaje. Las regiones en las cuales aparecen dichas señales, así como la dirección de los desplazamientos también pueden dar información sobre la naturaleza de las interacciones presentes.⁷⁴ Por ejemplo, el desplazamiento a campo bajo de las señales de grupos NH suele ser indicativo de la presencia de enlaces de hidrógeno (Figura 1.25). A pesar de ser una técnica útil, tiene una serie de desventajas frente a la espectroscopía UV-vis,

⁷² M. Hartlieb, E. D. H. Mansfield, S. Perrier, *Polym. Chem.*, **2020**, *11*, 1083–1110.

⁷³ M. Hecht, F. Würthner, *Acc. Chem. Res.*, **2021**, *54*, 642–653.

⁷⁴ Y. Zou, T. Yuan, H. Yao, D. J. Frazier, D. J. Stanton, H. -J. Sue, L. Fang, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 3146–3149.

la menor sensibilidad de la RMN obliga a usar concentraciones relativamente altas ($\sim 10^{-3}$ M) impidiendo el estudio de sistemas con constantes de agregación elevadas.

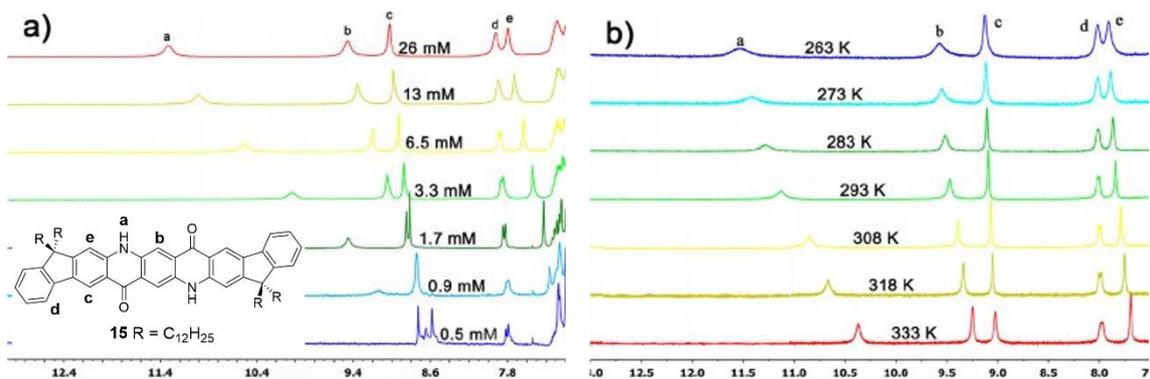


Figura 1.25. Valoraciones de RMN de la agregación mediante la formación de enlaces de hidrógeno del compuesto **15** a: (a) concentración variable y (b) temperatura variable. Adaptada con permiso de la ref. 74. Copyright 2015 American Chemical Society.

A la hora de determinar la morfología existen diversas técnicas microscópicas que ofrecen información sobre las distintas estructuras presentes en los agregados. El uso de microscopía electrónica, tanto de barrido (SEM) como de transmisión (TEM), permite observar las estructuras a tamaño nano- y micrométrico. Sin embargo, debido al bajo contraste de algunas muestras a veces es necesario añadir agentes de contraste, y secar las muestras para operar en vacío lo que puede ocasionar que se obtenga una visión distorsionada de la morfología de los agregados. La microscopía de fuerzas atómicas (AFM) ofrece una mayor resolución y la posibilidad de observar agregados individuales, a pesar de realizarse generalmente en muestras secas. Avances en esta técnica están permitiendo el estudio de agregados en disolución y así obtener información de sus formas solvatadas.⁷⁵

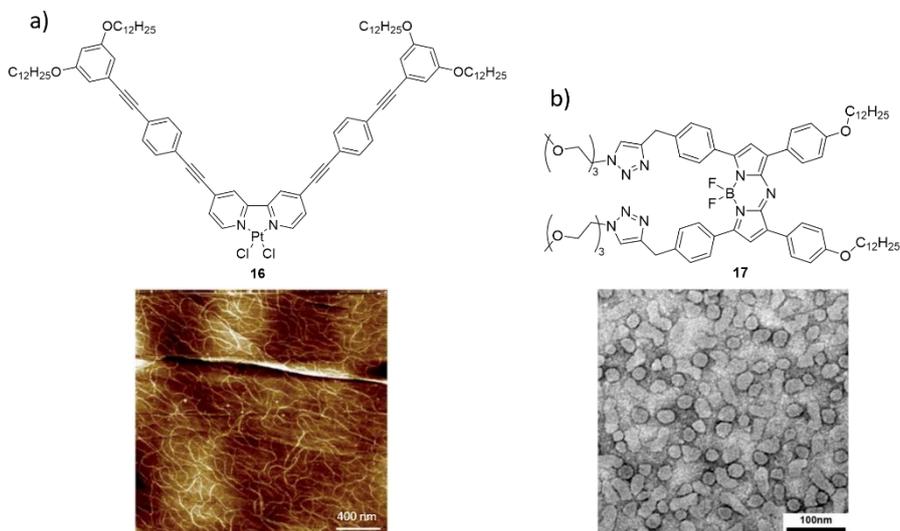


Figura 1.26. (a) Estructura molecular e imagen de AFM de agregados fibrilares de **16**. (b) Estructura molecular y micrografía de TEM de agregados en forma de nanopartículas de **17**. Figura 1.26a adaptada de la ref. 75b con permiso de la Royal Society of Chemistry. Figura 1.26b adaptada con permiso de la ref. 75c. Copyright 2018 John Wiley & Sons, Inc.

⁷⁵ (a) M. Watkins, M. L. Berkowitz, A. L. Shluger, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2011**, *13*, 12584–12594; (b) N. Bäumer, K. K. Kartha, S. Buss, I. Maisuls, J. P. Palakkal, C. A. Strassert, G. Fernández, *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 5236–5245; (c) Y. Liu, Y. Zhang, F. Fennel, W. Wagner, F. Würthner, Y. Chen, Z. Chen, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 16388–16394.

Otras técnicas para obtener información morfológica en disolución son aquellas basadas en la dispersión de la luz. Por ejemplo, las técnicas de dispersión de luz visible, tanto dinámica (DLS) como estática (SLS) permiten obtener información sobre el tamaño y forma de los agregados solvatados. Otra técnica de dispersión es la dispersión de rayos X de ángulo pequeño (SAXS). El ajuste del perfil de dispersión experimental a modelos matemáticos teóricos permite obtener información sobre la morfología de los agregados.

1.4.4. Aplicaciones de polímeros supramoleculares

Como se ha comentado anteriormente, la naturaleza no covalente de las interacciones que forman los polímeros supramoleculares les otorga una serie de propiedades especiales, como son la reversibilidad y la capacidad de respuesta frente a estímulos externos, como variaciones de temperatura, disolventes, lumínicos, campos eléctricos, etc. Estas propiedades confieren a estos materiales un gran interés y potencial aplicabilidad y es por ello, por lo que existen un gran número de estudios sobre sus aplicaciones, fundamentalmente en ciencia de materiales y biomedicina.⁷⁶ Algunos ejemplos se exponen a continuación:

Adhesivos: la necesidad de obtener materiales que puedan ser despegados en el momento que se desee, se ha convertido en un campo de investigación cada vez más activo.⁷⁷ Los polímeros supramoleculares son candidatos ideales para el desarrollo de materiales cuyas propiedades adhesivas puedan controlarse de forma reversible, dada la naturaleza reversible del enlace supramolecular. Dentro del campo de los polímeros con control en la adhesión, los polímeros supramoleculares son un buen punto de partida para aportar dicha funcionalidad.⁷⁸

Un factor clave en el diseño de adhesivos reversibles es la selección del estímulo de desvinculación ya que limitará la utilidad del adhesivo final. En la bibliografía se encuentran múltiples ejemplos de adhesivos basados en polímeros supramoleculares capaces de despegarse aplicando estímulos físicos como calor⁷⁹ o luz UV (Figura 1.27),⁸⁰ o estímulos químicos como variaciones de pH⁸¹ o adiciones de sales.⁸²

⁷⁶ A. D. O'Donnell, S. Salimi, L. R. Hart, T. S. Babra, B. W. Greenland, W. Hayes, *React. Funct. Polym.*, **2022**, *172*, 105209.

⁷⁷ (a) M. D. Banea, *Rev. Adhes. Adhes.*, **2019**, *7*, 33–50; (b) W. Liu, C. Zhang, Y. Bai, *J. Adhes. Sci. Technol.*, **2020**, *35*, 111–132.

⁷⁸ C. Heinzmann, C. Weder, L. M. De Espinosa, *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, *45*, 342–358.

⁷⁹ K. Yamauchi, J. R. Lizotte, T. E. Long, *Macromolecules*, **2003**, *36*, 1083–1088.

⁸⁰ C. Heinzmann, S. Coulibaly, A. Roulin, G. L. Fiore, C. Weder, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2014**, *6*, 4713–4719.

⁸¹ T. Wang, E. Canetta, T. G. Weerakkody, J. L. Keddie, U. Rivas, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2009**, *1*, 631–639.

⁸² H. Kim, H. Mohapatra, S.T. Phillips, *Rapid, Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 13063–13067.

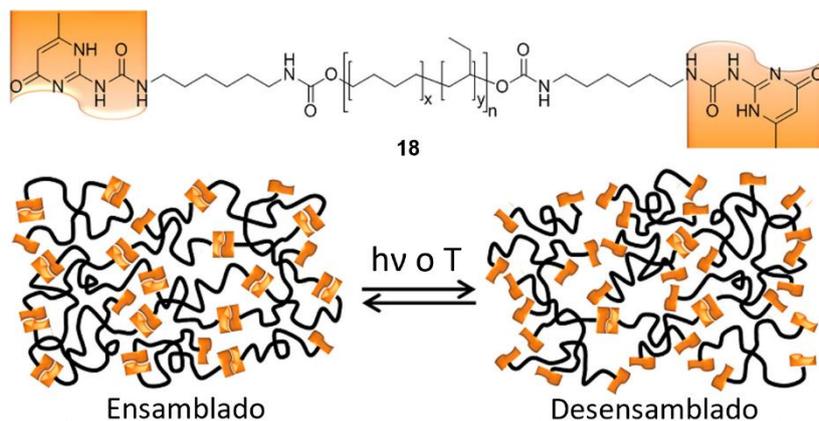


Figura 1.27. Estructura molecular del polímero supramolecular **18** con propiedades adhesivas y representación esquemática de la reversibilidad de las interacciones frente a estímulos como luz o calor. Adaptado con permiso de ref. 80. Copyright 2014 American Chemical Society.

Polímeros autorreparables: la naturaleza dinámica de las interacciones supramoleculares permite que los polímeros supramoleculares puedan reformar dichas interacciones tras romperse fruto de un estrés mecánico, lo que se traduce en la reparación del material. El tiempo y temperatura necesarios para que ocurra esta reparación dependen del material, es por ello que es objeto de interés encontrar sistemas que puedan repararse a temperatura ambiente, en un relativamente corto espacio de tiempo y que retengan las propiedades del material original (Figura 1.28).⁸³

En el mercado se encuentran ya a la venta diferentes polímeros supramoleculares con esta capacidad, como un polímero desarrollado por Leibler, un elastómero supramolecular formado a través de la formación de un entramado de enlaces de hidrógeno entre distintos oligómeros de base urea,⁸⁴ comercializado por Arkema bajo el nombre Reverlink™.

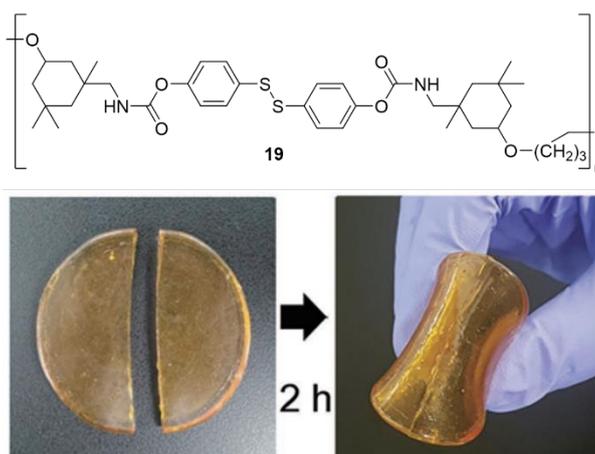


Figura 1.28. Estructura molecular del elastómero supramolecular **19** y autoreparación del mismo tras curado a 25 °C durante dos horas. Adaptado con permiso de ref. 83. Copyright 2017 John Wiley & Sons, Inc.

⁸³ S. -M. Kim, H. Jeon, S. -H. Shin, S. -A Park, J. Jegal, S. Y. Hwang, D. X. Oh, J. Park, *Adv. Mat.*, **2017**, *30*, 1705145.

⁸⁴ P. Cordier, F. Tournilhac, C. Soulié-Ziakovic, L. Leibler, *Nature*, **2008**, *451*, 977–980.

Generación y almacenaje de energía: muchos materiales autoensamblados presentan propiedades electrónicas y fotoquímicas únicas como resultado de las nanoestructuras que los forman. Se ha hecho mucho énfasis en conseguir un elevado control sobre la relación entre estructura y función en electrónica de polímeros, realzando el papel de la química supramolecular para conseguir dicho propósito. Estas propiedades han sido utilizadas para obtener nuevos materiales para aplicaciones en energía y ya se encuentran incluidos en dispositivos funcionales operativos.

En la bibliografía se encuentran un gran número de sistemas supramoleculares con funciones diversas en este campo. Su uso es creciente en dispositivos fotovoltaicos,⁸⁵ formando parte de baterías de litio,⁸⁶ o actuando como semiconductor tipo p en transistores de efecto de campo (Figura 1.29),⁸⁷ entre otras aplicaciones.

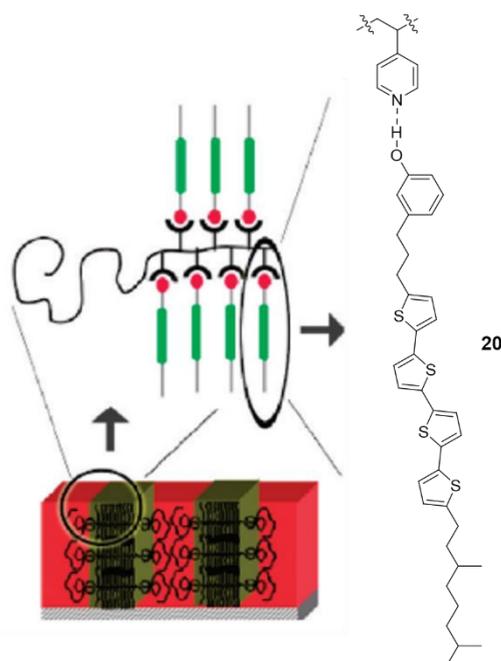


Figura 1.29. Estructura molecular y ordenamiento en microdominios de un polímero supramolecular con propiedades semiconductoras. Adaptada con permiso de la ref. 87. Copyright 2010 American Chemical Society.

Aparatos biomédicos y terapéuticos: la capacidad de modulación de las propiedades tanto físicas como mecánicas de estos materiales ha potenciado el desarrollo de aplicaciones muy diversas en biomedicina, ya sea como tratamientos preventivos o como remedios a enfermedades o dolencias.

Hay múltiples ejemplos, desde el uso de nanopartículas supramoleculares para el tratamiento de cánceres,⁸⁸ o para el transporte de proteínas para terapias proteicas,⁸⁹ hasta el

⁸⁵ N. Sary, F. Richard, C. Brochon, N. Leclerc, P. Lévêque, J.N. Audinot, S. Berson, T. Heiser, G. Hadziioannou, R. Mezzenga, *Adv. Mater.*, **2010**, *22*, 763–768.

⁸⁶ G. Zhang, Y. Yang, Y. Chen, J. Huang, T. Zhang, H. Zeng, C. Wang, G. Liu, Y. Deng, *Small*, **2018**, *14*, 1–10.

⁸⁷ B. J. Rancatore, C. E. Mauldin, S. H. Tung, C. Wang, A. Hexemer, J. Strzalka, J. M. J. Fréchet, T. Xu, *ACS Nano*, **2010**, *4*, 2721–2729.

⁸⁸ X. Jiang, C. He, W. Lin, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2021**, *61*, 143–153.

⁸⁹ Y. Han, J. Zhou, Y. Hu, Z. Lin, Y. Ma, J. J. Richardson, F. Caruso, *ACS Nano*, **2020**, *14*, 12972–12981.

uso de estructuras supramoleculares para estimular la regeneración lesiones de médula,⁹⁰ pasando por su uso en materiales médicos como por ejemplo en sistemas de diálisis para generar conductos resistentes al colapso y la obturación (Figura 1.30).⁹¹

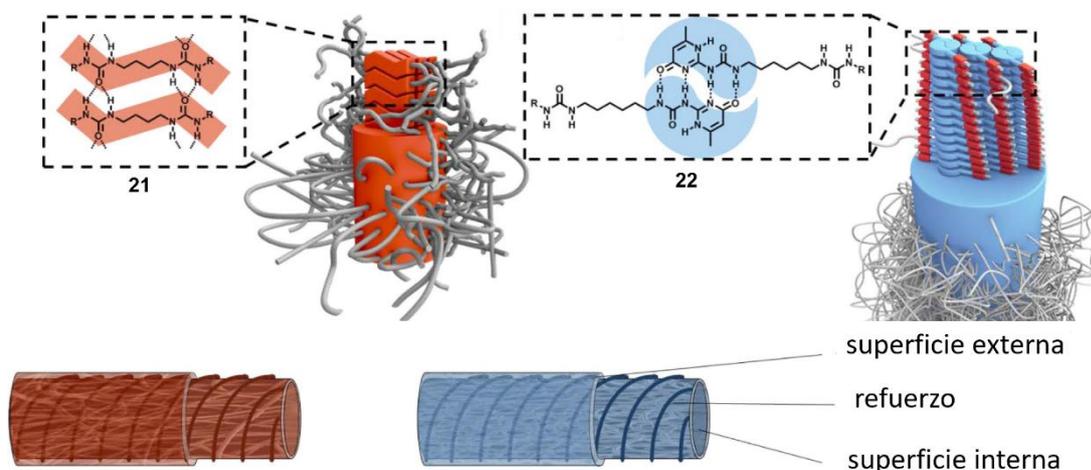


Figura 1.30. Estructuras moleculares de polímeros supramoleculares basados en ureas y 4-ureidopirimidonas usados en sistemas de diálisis y representación de los sistemas de conducción de la sangre resistentes al colapso y obturación. Adaptada con permiso de la ref. 91. Copyright 2020 Wu, van Dongen, Szymczyk, Besseling, Cardinaels, Marchioli, van Genderen, Bouten, Smits y Dankers.

1.4.5. Polímeros supramoleculares basados en escuaramidas

El uso de escuaramidas como elemento promotor de la polimerización supramolecular ha generado un creciente interés. Aun así, en el momento de plantear esta Tesis solo existían dos ejemplos descritos en la bibliografía. El primer ejemplo que podemos encontrar es el trabajo de Costa y colaboradores en el que sintetizaron una familia de receptores escuaramídicos para iones cuya estructura tipo Janus permite el reconocimiento simultáneo de aniones y cationes.^{26b} Al realizar estudios de agregación en CDCl_3 descubrieron que uno de sus receptores tripodales (Figura 1.31a) presentaba indicios de agregación mediante la formación de enlaces de hidrógeno, hecho que fue corroborado al reportarse estructuras fibrilares por AFM (Figura 1.31b).

⁹⁰ Z. Álvarez, A. N. Kolberg-Edelbrock, I. R. Sasselli, J. A. Ortega, R. Qiu, Z. Syrgiannis, P. A. Mirau, F. Chen, S. M. Chin, S. Weigand, E. Kiskinis, S. I. Stupp, *Science*, **2021**, 374, 848–856.

⁹¹ D. J. Wu, K. van Dongen, W. Szymczyk, P. J. Besseling, R. M. Cardinaels, G. Marchioli, M. H. P. van Genderen, C. V. C. Bouten, A. I. P. M. Smits, P. Y. W. Dankers, *Front. Mater.*, **2020**, 7, 1–11.

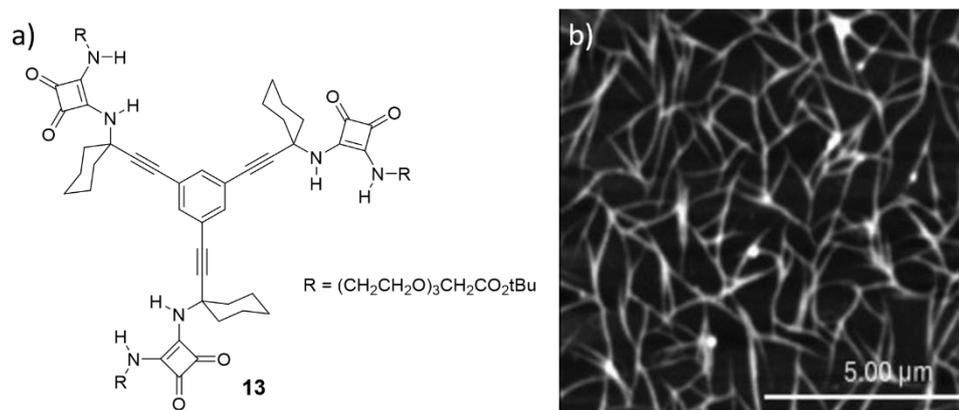


Figura 1.31. (a) Estructura molecular del receptor tripodal. (b) Imagen de AFM de los agregados fibrilares. Adaptado con permiso de ref. 26b. Copyright 2012 John Wiley & Sons, Inc.

El otro ejemplo se trata de un trabajo de Kieltyka en el que se estudia la polimerización supramolecular de la bisescuaramida **23** (Figura 1.32a) en agua a través de la formación de enlaces de hidrógeno tipo cabeza-cola (Figura 1.32b).^{32a} En este trabajo se determinó que el proceso de agregación aumentaba el carácter aromático de las unidades de escuaramida, lo que se traduce en un aumento en la estabilidad del ensamblaje, demostrando las ventajas frente a análogos como las ureas y tioureas que solo pueden formar el entramado de enlaces de hidrógeno.

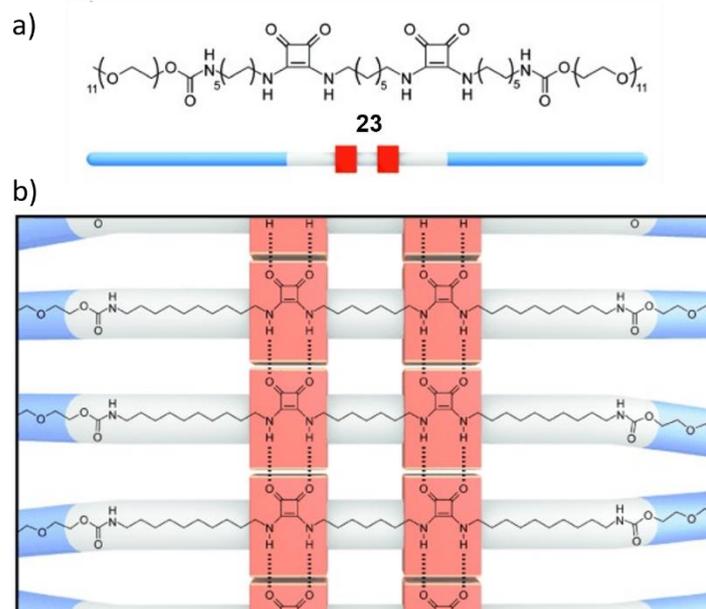


Figura 1.32. (a) Estructura molecular de la bisescuaramida **23**. (b) Patrón de enlaces de hidrógeno tipo cabeza-cola entre unidades de escuaramida. Adaptada con permiso de ref. 32a. Copyright 2015 John Wiley & Sons, Inc.

Así mismo, durante el trascurso de esta Tesis se describió otro sistema supramolecular basado en escuaramidas cíclicas que presenta complejidad de caminos, el cual se detalla en el capítulo 4. Además de estos ejemplos, se ha de destacar que se han descrito otros sistemas escuaramídicos capaces de formar organogeles e hidrogeles, los cuales se explican en mayor detalle en el capítulo 3.

Como complemento a esta introducción de carácter general al tema de esta Tesis, los capítulos 3-5, donde se recoge el trabajo realizado, incluyen una introducción específica sobre la temática desarrollada en cada uno de ellos.

Capítulo 2: Objetivos

Las escuaramidas son compuestos de gran interés para la Química Supramolecular debido a su estructura química y su capacidad de interactuar con otras moléculas mediante interacciones no covalentes. De este modo, su uso está cada vez más extendido en las distintas ramas de la Química Supramolecular en un gran número de aplicaciones. En esta Tesis se pretende abordar el uso de escuaramidas como agente promotor de la autoagregación molecular para formar hidrogeles, polímeros supramoleculares y cristales líquidos, y determinar cómo su patrón de sustitución afecta al mecanismo de autoagregación y al modo de ensamblaje molecular. Por ello se proponen los siguientes objetivos:

- OBJETIVO 1. Estudiar la agregación en agua de arilescuaramidas anfifílicas y evaluar la formación de fases hidrogel, variando los sustituyentes de la unidad arilescuaramida para modular las características de los hidrogeles resultantes. Para ello se proponen los siguientes objetivos específicos:
 - Sintetizar una nueva familia de moléculas anfifílicas de base arilescuaramido-benzoato con diferentes sustituyentes en la unidad arilescuaramida.
 - Caracterizar los hidrogeles obtenidos y evaluar su estabilidad química, térmica y mecánica.
 - Determinar el mecanismo mediante el cual los compuestos se agregan para formar los hidrogeles supramoleculares.

- OBJETIVO 2. Estudiar la agregación de escuaramidas en disolventes orgánicos y su capacidad para formar diferentes polímeros supramoleculares en diferentes caminos de agregación. Para ello se han establecido los siguientes objetivos específicos:
 - Sintetizar una nueva familia de moléculas de base escuaramida, variando los sustituyentes con la finalidad de modular las características del proceso de agregación y de los polímeros supramoleculares resultantes.
 - Caracterizar los polímeros supramoleculares obtenidos, determinado sus propiedades fisicoquímicas, el modo de agregación y el mecanismo por el cual ocurre.
 - Estudiar la complejidad de caminos en estos sistemas en diferentes condiciones de temperatura, disolvente y concentración.

- OBJETIVO 3. Desarrollar nuevas escuaramidas capaces de agregarse en disolventes orgánicos y formar fases líquido-cristalinas en estado sólido. Para ello se han establecido los siguientes objetivos específicos:
 - Sintetizar una familia de moléculas basadas en un grupo escuaramida funcionalizado simétricamente con dos grupos (3,4,5-trisdodeciloxi)benceno. Con la introducción de espaciadores entre estos grupos y el grupo escuaramida, se pretende modular las características de autoensamblaje tanto en disolución como en estado sólido.

- Caracterizar los polímeros supramoleculares obtenidos, determinado sus propiedades fisicoquímicas, el modo de agregación y el mecanismo por el cual ocurre.
- Caracterizar los compuestos en estado sólido, determinado sus propiedades fisicoquímicas, comportamiento líquido-cristalino y el modo de empaquetamiento de estos.
- Establecer la relación entre el autoensamblaje de escuaramidas en estado sólido y en disolución.

Capítulo 3: Hidrogeles supramoleculares basados en escuaramido-benzoatos anfifílicos*

***Self-assembly of amphiphilic aryl-squaramides in water driven by dipolar π - π interactions.**

Sergi Bujosa, Eduardo Castellanos, Antonio Frontera, Carmen Rotger,
Antonio Costa and Bartolomé Soberats

Organic and Biomolecular Chemistry, **2020**, *18*, 888–894

3.1. Introducción

3.1.1. Hidrogeles

Según la IUPAC un gel es una red coloidal no fluida, o red polimérica, que se expande en todo su volumen por un fluido (Figura 3.1).⁹² Los geles se pueden clasificar, basándonos en la fase fluida que contienen, en: organogeles, cuando la fase fluida es un disolvente orgánico como los alcogeles y los oleogeles,⁹³ y los hidrogeles, cuando la fase fluida es agua o una disolución acuosa.⁹⁴

Cuando la fase fluida líquida es intercambiada por un gas sin perder la estructura tridimensional se forma un aerogel, dando lugar a un sólido micro o meso poroso.⁹⁵ Sin embargo, cuando la fase fluida líquida se elimina por secado, se forma un xerogel, colapsando la estructura tridimensional.⁹¹

La red polimérica está constituida por unidades moleculares que se unen entre sí, ya sea mediante enlaces covalentes, formando una estructura polimérica, o bien mediante distintas interacciones intermoleculares no covalentes, constituyendo agregados supramoleculares fibrilares.

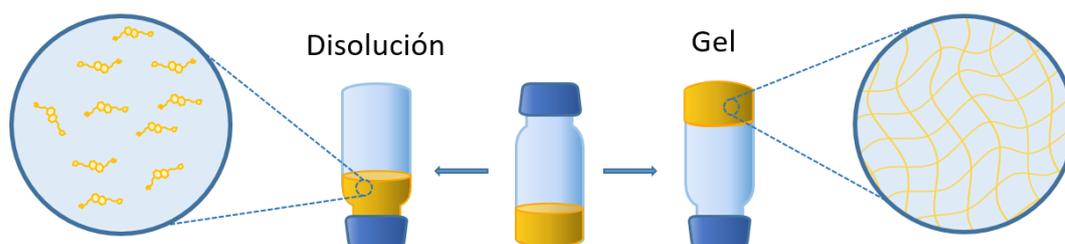


Figura 3.1. Representación de las principales características que diferencian un gel de una disolución.

⁹² S. J. Chalk, *IUPAC, Compendium of Chemical Terminology* (Eds: A. D. McNaught, A. Wilkinson), Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1997**.

⁹³ M. A. Kuzina, D. D. Kartsev, A. V. Stratonovich, P. A. Levkin, *Adv. Funct. Mater.*, **2023**, *33*, 2301421.

⁹⁴ W. Wang, R. Narain, H. Zeng, *Polymer Science and Nanotechnology Fundamentals and Applications* (Ed: R. Narain), Elsevier, **2020**, 203–244.

⁹⁵ S. S. Sonu, N. Rai, I. Chauhan, *J. Solgel Sci. Technol.*, **2023**, *105*, 324–336.

3.1.2. Hidrogeles Supramoleculares

Los hidrogeles supramoleculares⁹⁶ se forman a través del autoensamblaje de moléculas de bajo peso molecular, y son considerados como materiales de gran interés por su potencial aplicación en biomedicina,⁹⁷ catálisis⁹⁸ y química de materiales.⁹⁹

Un hidrogel supramolecular se prepara a partir de la disolución de una cantidad de hidrogelante en agua, siendo necesario en algunos casos calentar y enfriar la disolución para la formación del gel. Los primeros ejemplos descritos en la bibliografía necesitaban hasta un 70 % (p/v) de hidrogelante para conseguir un hidrogel auto-consistente.¹⁰⁰ En la actualidad, se han descrito hidrogeles con concentraciones <1 % (p/v) de hidrogelante, denominados supergelantes.¹⁰¹ Al enfriarse la disolución, las moléculas del hidrogelante se agregan formando fibras de tamaño nano- o micrométrico, entrelazándose y formando una red tridimensional capaz de contener agua en su interior (Figura 3.2). Durante este proceso, llamado gelificación,¹⁰² la viscosidad de la mezcla aumenta hasta llegar a la llamada temperatura de gelificación, donde el sistema no presenta prácticamente fluidez. Los hidrogeles supramoleculares también son llamados geles físicos dado que el entrelazamiento entre fibras carece de entrecruzamiento covalente, al tratarse de una asociación de fibras independientes.¹⁰³

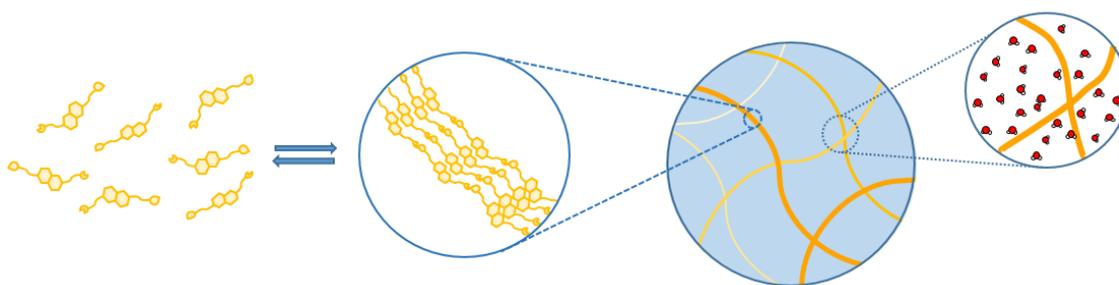


Figura 3.2. Representación del proceso de agregación supramolecular reversible de moléculas pequeñas que conduce a la formación de fibras. La asociación y entrelazado de las fibras forman un hidrogel con capacidad de contener agua.

La formación de un hidrogel supramolecular es un proceso del tipo “*bottom-up*”, es decir, la estructura se organiza desde la unidad monomérica molecular dando lugar a fibras, las cuales se asocian para construir una red tridimensional (Figura 3.2). Para ello, la molécula hidrogelante debe mantener un balance entre su capacidad para autoagregarse formando la red tridimensional y su solvatación para permanecer en disolución. El balance entre las distintas interacciones no covalentes es clave para la formación del gel. Los enlaces de hidrogeno, muy

⁹⁶ (a) M. D. Segarra-Maset, V. J. Nebot, J. F. Miravet, B. Escuder, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 7086–7098; (b) R. Dong, Y. Pang, Y. Su, X. Zhu, *Biomater. Sci.*, **2015**, *3*, 937–954; (c) M. J. Webber, E. A. Appel, E. W. Meijer, R. Langer, *Nat. Mater.*, **2016**, *15*, 13–26; (d) D. Yuan, B. Xu, *J. Mater. Chem. B.*, **2016**, *4*, 5638–5649.

⁹⁷ (a) E. V. Alakpa, V. Jayawarna, A. Lampel, K. V. Burgess, C. C. West, S. C. Bakker, S. Roy, N. Javid, S. Fleming, D. A. Lamprou, *Chem.* **2016**, *1*, 298–319; (b) H. Shigemitsu, T. Fujisaku, S. Onogi, T. Yoshii, M. Ikeda, I. Hamachi, *Nat. Protoc.*, **2016**, *11*, 1744–1756.

⁹⁸ N. Singh, K. Zhang, C. A. Angulo-Pachón, E. Mendes, J. H. van Esch, B. Escuder, *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 5568–5572.

⁹⁹ M. D. Konieczynska, J. C. Villa-Camacho, C. Ghobril, M. Perez-Viloria, K. M. Tevis, W. A. Blessing, A. Nazarian, E. K. Rodríguez, M. W. Grinstaff, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 9984–9987.

¹⁰⁰ O. Wichterle, D. Lím, *Nature*, **1960**, *185*, 117–118.

¹⁰¹ S. Dong, B. Zheng, D. Xu, X. Yan, M. Zhang, F. Huang, *Adv. Mater.*, **2012**, *24*, 3191–3195.

¹⁰² L. A. Estroff, A. D. Hamilton, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 1201–1218.

¹⁰³ W. Burchard, B. Ross-Murphy, *Physical Networks Polymers and Gels*, Elsevier Science Publishers LTD, Essex, **1990**.

útiles en disolventes orgánicos, pierden efectividad en ambientes acuosos debido a la competición con el agua. Por este motivo, deben aislarse parcialmente del medio en cavidades apolares o establecer múltiples interacciones simultáneas que generen cooperatividad, aumentando así la intensidad de la interacción. Por otro lado, las fuerzas hidrofóbicas son indispensables para conseguir una adecuada agregación en agua.¹⁰⁴ Otras interacciones no covalentes que contribuyen a la formación de fibras son las fuerzas electrostáticas de los puentes salinos¹⁰⁵ y la coordinación mediante metales de transición (metalogeles).¹⁰⁶

En algunos casos los hidrogelantes no son solubles en agua y para la preparación de los hidrogeles deben disolverse en primer lugar en un disolvente orgánico miscible en agua. La posterior adición de agua perturba la disolución, promoviendo así su agregación sin llegar a precipitar, quedando en un estado intermedio coloidal, que da lugar al hidrogel. Ejemplos típicos son mezclas de THF, DMF, DMSO o alcoholes y agua en distintas proporciones.¹⁰⁷

La naturaleza no covalente de las interacciones entre los hidrogelantes confiere a la mayoría de estos materiales reversibilidad térmica, lo que implica que, a una temperatura determinada, la energía térmica del sistema es lo suficientemente elevada para romper las interacciones no covalentes. En estas condiciones la red de fibras tridimensional se desensambla parcialmente lo que provoca que el sistema pase de estado gel a líquido. Este fenómeno se le conoce como equilibrio gel-sol.

3.1.2.1. Caracterización de hidrogeles supramoleculares

Para la correcta caracterización de un gel es necesario estudiar sus diferentes propiedades físicas y químicas mediante el uso de diversas técnicas.¹⁰⁸

Análisis visual. La característica diferenciadora de un proceso de gelificación es el aumento significativo de la viscosidad del sistema, manifestándose en una disminución considerable, o desaparición total, de la capacidad de fluir al inclinar o invertir el recipiente donde se encuentra el gel. La concentración de hidrogelante mínima a partir de la cual el sistema no fluye se llama concentración de gelificación crítica (CGC) (Figura 3.3). Este método sencillo se denomina test de inversión.

¹⁰⁴ S. S. Babu, V. K. Praveen, A. Ajayaghosh, *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 1973–2129.

¹⁰⁵ M. Criado-González, D. Wagner, J. R. Fores, C. Blanck, M. Schmutz, A. Chaumont, M. Rabineau, J. B. Schlenoff, G. Fleith, J. Combet, P. Schaaf, L. Jierry, F. Boulmedais, *Chem. Mater.*, **2020**, *32*, 1946–1956.

¹⁰⁶ R. Tatikonda, S. Bhowmik, K. Rissanen, M. Haukka, M. Cametti, *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, 12756–12762.

¹⁰⁷ J. Lu, J. Hu, C. Liu, H. Gao, Y. Ju, *Soft Matter*, **2012**, *8*, 9576–9580.

¹⁰⁸ (a) X. Du, J. Zhou, J. Shi, B. Xu, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 13165–13307; (b) M. Azeera, S. Vaidevi, K. Ruckmani, en *Cellulose-Based Superabsorbent Hydrogels* (Ed: I. H. Mondal), Springer, Cham, Switzerland, **2019**, 737–761.

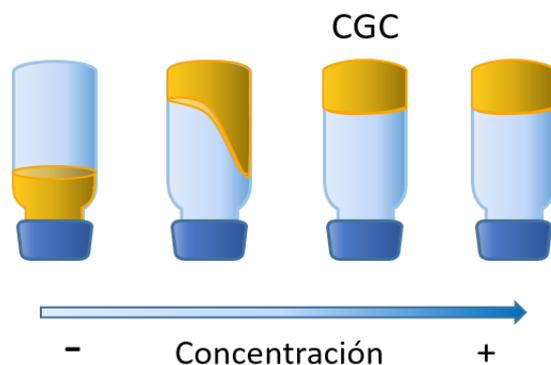


Figura 3.3. Representación de la determinación de la concentración de gelificación crítica (CGC) mediante el test de inversión.

Microscopía. El estudio morfológico de las estructuras que componen un hidrogel es fundamental para su correcta caracterización. Al encontrarse dichas estructuras en la escala nano- y micrométrica, las técnicas de microscopía son las más útiles para llevar a cabo dichos estudios. La técnica que permite un estudio del material en su forma más inalterada es la microscopía AFM. Se trata de una técnica no destructiva que permite discernir detalles estructurales como, por ejemplo, la dirección de rotación de una fibra helicoidal. Otras técnicas utilizadas son la microscopía TEM y SEM y la microscopía confocal, que complementan la información obtenida por AFM. Un inconveniente asociado a la microscopía de TEM y SEM es que estas técnicas operan en vacío, por lo que es necesario deshidratar la muestra previamente a su estudio y, por lo tanto, la información obtenida no corresponde al hidrogel. La preparación de las muestras varía para ambas técnicas. En el caso de SEM, para intentar conservar la estructura original, las muestras habitualmente se liofilizan, congelándose rápidamente con la finalidad de bloquear el colapso de la red tridimensional. En TEM, es habitual la necesidad de adicionar un agente de tinción para generar un contraste adecuado que permita analizar las estructuras, lo cual añade una posible fuente de alteración de la morfología original. Cabe destacar que las técnicas de AFM, SEM y TEM también pueden usarse para estudiar la morfología de los agregados a concentraciones inferiores a la CGC, depositando la muestra líquida en el soporte adecuado y removiendo el exceso de disolvente como paso previo a su observación.

Técnicas espectroscópicas. El estudio espectroscópico del hidrogel permite determinar los enlaces e interacciones no covalentes presentes en el hidrogel y, por ende, el modo mediante el cual el sistema se autoensambla. Las técnicas más usadas son la espectroscopía de UV-vis, la de IR por transformada de Fourier (FT-IR) y la resonancia magnética nuclear (RMN). La espectroscopía de UV-vis y la RMN pueden usarse para determinar tanto la finalización de la polimerización como el mecanismo de la misma.

Difracción de rayos X. Las técnicas de difracción de rayos X, como son el SAXS y el RX de difracción en polvo (XRD), en muestras compatibles, pueden aportar información valiosa acerca de la posición y la ordenación de las moléculas en el hidrogel, lo que permite la determinación de las interacciones entre ellas y la geometría de los agregados presentes. En algunos casos se puede llegar a determinar la forma en que se propaga la polimerización para formar las estructuras fibrilares que componen el hidrogel.

Reología. El estudio reológico aporta los valores de los parámetros físico-mecánicos que se corresponden al comportamiento viscoelástico observable en el análisis visual. Esta técnica permite establecer una relación entre deformación o fluidez y estrés aplicado (presión lineal o fricción rotacional). Midiendo la respuesta del material, se cuantifican sus propiedades elásticas, obteniéndose los parámetros reológicos como son el módulo de almacenamiento E' (estrés lineal) o G' (estrés rotacional), y el módulo de pérdida E'' (estrés lineal) o G'' (estrés rotacional). Según el instrumento, se utilizan distintos sistemas para aplicar el estrés, tales como cilindros concéntricos (tipo Couette), sistemas de cono y plato, platos paralelos o un cambio del diámetro del tubo en un sistema en flujo (tipo Poiseuille) (Figura 3.4). Independientemente del método de aplicación del estrés, esta técnica permite estudiar la variación de los parámetros mencionados con la magnitud del estrés, la frecuencia de oscilación o el tiempo.

Un gel será menos blando cuanto mayor valor presenten sus módulos. Las propiedades viscoelásticas se caracterizan por presentar un módulo de almacenamiento (E' o G') alrededor de un orden de magnitud superior a su módulo de pérdida (E'' o G''). Los gels muestran una región viscoelástica, observable al presentar un rango de frecuencias de oscilación y un rango de porcentaje de estrés aplicado en el que los módulos presentan una respuesta lineal. La transición gel-sol del sistema es determinable al invertirse el orden de valores de los módulos, presentado la disolución un módulo de pérdida similar o superior al de almacenamiento.

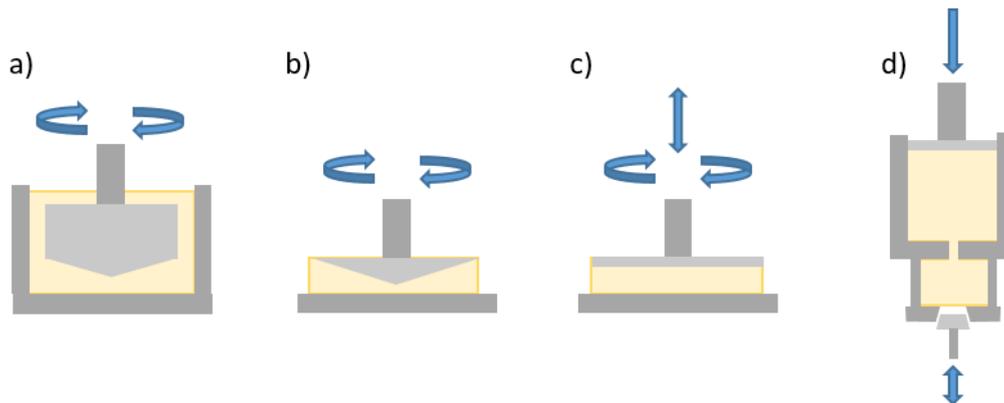


Figura 3.4. Sistemas para la aplicación de estrés en reología: (a) cilindros concéntricos, (b) sistemas de cono y plato, (c) platos paralelos y (d) en flujo.

Calorimetría. La temperatura de transición sol-gel o de gelificación es la temperatura que separa los estados gel y disolución viscosa. Se trata por lo tanto de aquella temperatura a partir de la cual las fuerzas no covalentes que mantienen estable la estructura del hidrogel se rompen al calentar, o se forman al enfriar el sistema. Este fenómeno se traduce a nivel macroscópico como la fluidificación del hidrogel, no superando el test de inversión al calentar las muestras. Esta temperatura se determina mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC).

3.1.3.2. Tipos de hidrogeles supramoleculares

A pesar de que la formación de estructuras supramoleculares mediante el autoensamblaje de pequeñas moléculas es un proceso común, es difícil predecir a priori si un compuesto será un hidrogelante en base a su estructura molecular. Muchos diseños

moleculares de hidrogelantes supramoleculares se basan en estructuras concretas, descubiertas de forma fortuita.^{108a} La incapacidad de predecir este comportamiento se debe a la difícil evaluación de las interacciones entre las moléculas de agua y los hidrogelantes (y sus agregados). A pesar de esta problemática, los hidrogelantes supramoleculares comparten características comunes independientemente de sus diferentes estructuras moleculares. Los hidrogelantes supramoleculares poseen anfipatía, es decir, presentan una región hidrofílica y una hidrofóbica; y requieren de interacciones no covalentes (apilamiento π , enlaces de hidrógeno o interacciones electrostáticas, entre otras) que permiten la construcción efectiva de redes tridimensionales como las matrices de los hidrogeles. A partir de las interacciones entre las distintas unidades se forman agregados estables, propagándose tridimensionalmente, y permitiendo la retención de agua dentro de la red formada. Además, es habitual la presencia tanto de estructuras alquílicas flexibles como estructuras que aportan rigidez.^{108a}

Se pueden utilizar diferentes criterios a la hora de clasificar a los compuestos hidrogelantes. Una de ellas se basa en los grupos funcionales que se encuentran en la mayoría de los ejemplos, tanto en los fragmentos hidrofílicos como en los hidrofóbicos, y que se han combinado para generar moléculas anfifílicas capaces de formar hidrogeles. Otra forma de clasificarlos radica en la distribución de los fragmentos hidrofílicos e hidrofóbicos en la estructura del hidrogelante.

3.1.3.2.1. Clasificación de los hidrogeles en función de los grupos funcionales presentes en su estructura

Los grupos hidrofílicos utilizados en los hidrogelantes son muy variados. Sin embargo, es habitual el uso de grupos capaces de formar enlaces de hidrógeno o grupos ionizables. Los grupos más habituales son los siguientes:¹⁰⁹

- Ureas: capaces de interactuar unas con otras mediante enlaces de hidrógeno formando agregados de tipo “cabeza-cola”.
- Polialcoholes: aportan una gran solubilidad en agua. Es muy común el uso de derivados de sacáridos, generando una gran familia de hidrogeles.
- Ácidos: presentan una gran capacidad de formar enlaces de hidrógeno y su fácil ionización les otorga solubilidad en agua y la posibilidad de interactuar con cationes.
- Amidas: muy útiles por su capacidad de formar enlaces de hidrógeno. El subgrupo más importante es el de los hidrogelantes derivados de aminoácidos y péptidos, con numerosos ejemplos en la bibliografía.

Los grupos hidrofóbicos más frecuentemente utilizados son estructuras apolares, tanto lineales como cíclicas o policíclicas. Generalmente se utilizan cuatro tipos:¹¹⁰

¹⁰⁹ (a) M. de Loos, A. Friggeri, J. van Esch, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 1631–1639; (b) W. Deng, H. Yamaguchi, Y. Takashima, A. Harada, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5144–5147; (c) J. Wu, J. Lu, J. Hu, Y. Gao, Q. Ma, Y. Ju, *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 24906–24909; (d) S. Mukhopadhyay, U. Maitra, Ira, G. Krishnamoorthy, J. Schmidt, Y. Talmon, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 15905–15914.

¹¹⁰ (a) A. M. Bieser, J. C. Tiller, *Chem. Commun.*, **2005**, 3942–3944; (b) N. M. Sangeetha, S. Bhat, A. R. Choudhury, U. Maitra, P. Terech, *J. Phys. Chem. B*, **2004**, *108*, 16056–16063; (c) K. Fan, J. Song, J. Li, X. Guan, N. Tao, C. Tong, H. Shen, L. Niu, *J. Mater. Chem. C*, **2013**, *1*, 7479–7482; (d) S. Roy, D. K. Maiti, S. Panigrahi, D. Basak, A. Banerjee, *RSC Adv.*, **2012**, *2*, 11053–11060.

- Cadenas alifáticas: cadenas alquílicas de diferente longitud, usualmente dispuestas en un extremo de la molécula. También pueden encontrarse como un elemento flexible de la molécula, sirviendo de unión hidrofóbica entre centros más polares, generalmente más rígidos.
- Estructuras alifáticas rígidas: estructuras derivadas del ciclohexano o policiclos no aromáticos, como el esterano, que aportan hidrofobicidad, cierta rigidez y una amplia posibilidad de sustitución.
- Grupos aromáticos sustituidos: aportan hidrofobicidad y rigidez a la molécula. Estos grupos permiten la formación de interacciones de apilamiento π e ion- π las cuales pueden llegar a tener un papel clave en la formación de ciertos agregados.
- Policiclos aromáticos: se diferencia del grupo de aromáticos sustituidos ya que además de aportar hidrofobicidad y rigidez a la molécula, añaden propiedades como su respuesta a estímulos lumínicos “*photoresponsive*” y carácter semiconductor, siendo en muchos casos además fluorescentes. Se sitúan comúnmente en el núcleo de la molécula hidrogelante.

A continuación, se describe de forma más detallada los tipos de hidrogeles basados en los grupos hidrofílicos presentes en su estructura.

3.1.3.2.1.1. Hidrogeles basados en ureas

Los compuestos de base urea tienen una especial relevancia por poseer cierto paralelismo con las escuaramidas, utilizadas en esta Tesis. Ambos compuestos tienden a autoagregarse formando agregados de tipo “cabeza-cola” mediante enlaces de hidrógeno entre los grupos NH de una molécula y el oxígeno carbonílico de la siguiente.^{32a,111}

A pesar de que existen un mayor número de ejemplos de organogelantes formados a partir de ureas, se han descrito varios ejemplos de hidrogelantes con grupos urea. El conjunto de dichos hidrogelantes comprende desde compuestos muy simples hasta otros compuestos de mayor complejidad estructural.¹¹² Uno de los ejemplos más sencillos es la dipiridinilurea que se muestra en la figura 3.5a y gelifica a través de la formación de enlaces de hidrógeno con moléculas de agua que actúan como puente.¹¹³ Otro ejemplo es el del compuesto de la figura 3.5b, el cual varía su capacidad de gelificar, así como las propiedades mecánicas de los hidrogeles formados, en función del pH (<7) y del contraíón presente.¹¹⁴ Otro ejemplo interesante es el que se muestra en la figura 3.5c donde la capacidad de gelificar presenta una fuerte dependencia conformacional. La urea de la figura 3.5c sólo presenta capacidad de formar hidrogeles cuando contiene una cadena alifática con un número par de grupos metileno en el espaciador alifático, debido a que su gelificación está promovida por la formación de interacciones “cabeza-cola” antiparalelas.¹¹⁵

¹¹¹ L. S. Shimizu, M. D. Smith, A. D. Hughes, K. D. Shimizu, *Chem. Commun.*, **2001**, 1592–1593.

¹¹² J. W. Steed, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 3686–3699.

¹¹³ D. K. Kumar, D. A. Jose, A. Das, P. Dastidar, *Chem. Commun.*, **2005**, 4059–4061.

¹¹⁴ G. O. Lloyd, J. W. Steed, *Soft Matter.*, **2011**, *7*, 75–84.

¹¹⁵ M. O. M. Piepenbrock, G. O. Lloyd, N. Clarke, J. W. Steed, *Chem. Commun.*, **2008**, 2644–2646.

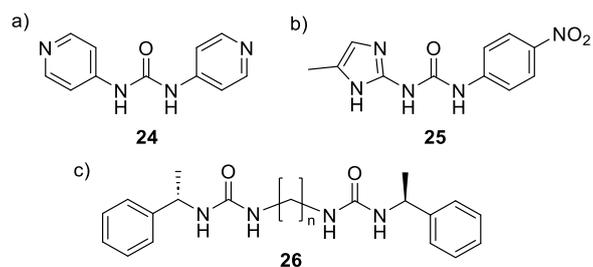


Figura 3.5. Estructuras de hidrogelantes basados en ureas.

3.1.3.2.1.2. Hidrogeles basados en polialcoholes y sacáridos

Los alcoholes son grupos de gran interés debido a su polaridad y capacidad de formar enlaces de hidrógeno, es por ello por lo que las cadenas polihidroxiladas resultan muy útiles como regiones hidrofílicas para el diseño de hidrogelantes. El gran número de grupos hidroxilo otorgan a la molécula una elevada solubilidad en agua y la capacidad de formación simultánea de múltiples enlaces de hidrógeno para autoensamblarse formando agregados.

Un ejemplo clásico son los llamados “arboroles” (Figura 3.6a).¹¹⁶ Son compuestos dendrónicos con múltiples grupos alcoholes a uno o ambos lados. Otro polialcohol típicamente usado es el sorbitol, derivado de la reducción de la glucosa, como se observa en el ejemplo de la figura 3.6b.¹¹⁷

La fuente de polialcoholes naturales más común son los sacáridos, es por ello por lo que son comúnmente utilizados para el diseño de hidrogelantes. De este modo se pueden encontrar hidrogelantes preparados a partir de monosacáridos (Figura 3.6c)¹¹⁸ o de oligosacáridos.

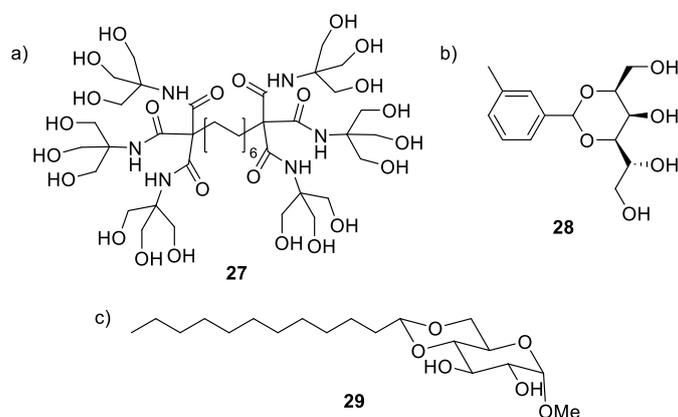


Figura 3.6. Estructuras moleculares de hidrogelantes de base polialcoholes: (a) bolaanfílo polialcohólico (arborol), (b) derivado de sorbitol y (c) monosacárido.

3.1.3.2.1.3. Hidrogeles basados en ácidos

Los compuestos de base ácido carboxílico tienen un especial interés debido a sus propiedades: polaridad, fácil ionización, capacidad de formación de enlaces de hidrogeno y de

¹¹⁶ G. R. Newkome, G. R. Baker, M. J. Saunders, P. S. Russo, V. K. Gupta, Z.Q. Yao, J. E. Miller, K. Bouillion, *J. Chem. Soc.- Chem. Commun.*, **1986**, 10, 752–753.

¹¹⁷ S. Sun, J. Song, Z. Shan, *Electrochim. Acta*, **2014**, 130, 689–692.

¹¹⁸ F. Ono, K. Ichimaru, O. Hirata, S. Shinkai, H. Watanabe, *Chem. Lett.*, **2020**, 49, 156–159.

interaccionar con diferentes cationes. Sin embargo, en su estado protonado no suelen presentar la solubilidad suficiente en agua, requiriendo un porcentaje de un disolvente orgánico para formar el hidrogel. En el ejemplo de la figura 3.7a,¹¹⁹ debido a la baja solubilidad del compuesto en agua, primero se disuelve en DMF y después se añade agua, disminuyendo su solubilidad y promoviendo la agregación. Alternativamente, y como ocurre en la mayoría de los ejemplos bibliográficos, se resuelve el problema de la baja solubilidad mediante un tratamiento básico previo para generar la especie aniónica soluble y capaz de gelificar (Figura 3.7b)¹²⁰. A pesar de que los ácidos carboxílicos son los más comúnmente usados, también se encuentran ejemplos de otros tipos de ácido como por ejemplo derivados de ácido fosfórico (Figura 3.7c).¹²¹

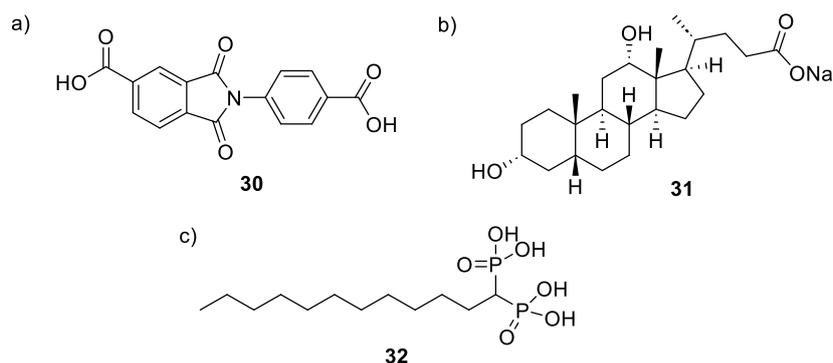


Figura 3.7. Estructuras moleculares de hidrogelantes basadas en ácidos.

3.1.3.2.1.4. Hidrogeles basados en amidas

Los compuestos de base amida, al igual que aquellos basados en ureas, forman enlaces de hidrógeno entre el grupo NH de una molécula y el oxígeno carbonílico de otra. Su relativa fácil preparación los convierte en un grupo de gran interés ya que permite la formación de un gran número de derivados amídicos.

Entre los numerosos ejemplos de este tipo de geles podemos destacar el que se muestra en la figura 3.8a.¹²² Se trata de un hidrogelante sensible al pH, el cual solo forma hidrogeles a pHs elevados, perdiendo la capacidad de formar hidrogeles a pHs ácidos, donde la amina terciaria se encuentra protonada, lo que genera repulsión e impide la correcta formación de enlaces de hidrógeno entre los grupos amida. Sin embargo, el compuesto de la figura 3.8b muestra un comportamiento opuesto al anterior.¹²³ Este compuesto sulfamídico forma hidrogeles mediante la formación de capas 2D que interaccionan formando un entramado tridimensional a pHs entre 2 y 7. Como ocurre en el grupo de los hidrogelantes con grupos ácidos, en algunos casos la solubilidad no es suficiente y es necesario usar mezclas de disolventes. Un ejemplo de ello es la triamida aromática que se muestra en la figura 3.8c, para la que es necesario usar mezclas DMSO:H₂O a la hora de formar el gel.¹²⁴

¹¹⁹ H. Li, Z. Chi, B. Zheng, B. Xu, X. Li, X. Zhang, Y. Zhang, J. Xu, *J. Control Release*, **2011**, *152*, 195–196.

¹²⁰ X. Sun, X. Xin, N. Tang, L. Guo, L. Wang, G. Xu, *J. Phys. Chem. B*, **2014**, *118*, 824–832.

¹²¹ A. L. Alanne, M. Lahtinen, M. Löfman, P. Turhanen, E. Kolehmainen, J. Vepsäläinen, E. Sievänen, *J. Mater. Chem. B*, **2013**, *1*, 6201–6212.

¹²² C. Morita, C. Kawai, A. Kikuchi, Y. Imura, T. Kawai, *J. Oleo Sci.*, **2012**, *61*, 707–713.

¹²³ S. I. Kabashima, M. Kageyama, T. Okano, I. Yoshikawa, K. Araki, *J. Colloid Interface Sci.*, **2013**, *408*, 107–112.

¹²⁴ D. K. Kumar, D. A. Jose, P. Dastidar, A. Das, *Chem. Mater.*, **2004**, *16*, 2332–2335.

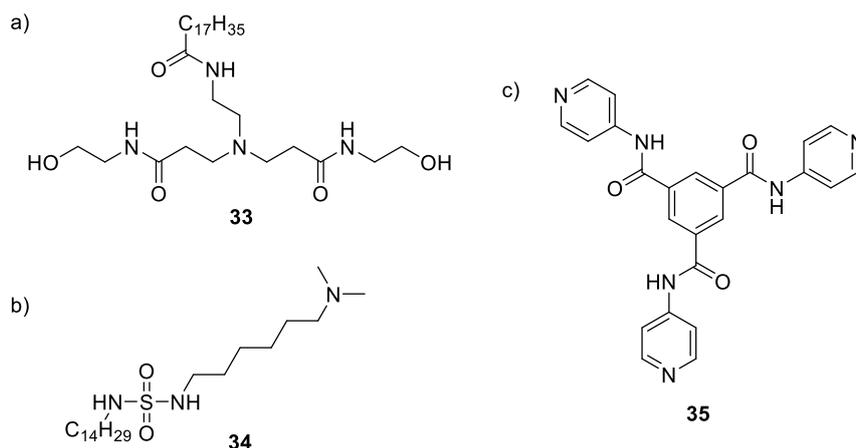


Figura 3.8. Estructuras de hidrogelantes basados en el grupo amida.

3.1.3.2.1.4.1. Hidrogeles basados en aminoácidos y péptidos

Este subgrupo de hidrogeles con grupos amida resulta de gran interés, debido a su biocompatibilidad y a que, para su preparación, se usan métodos establecidos para la síntesis de péptidos, lo que facilita su obtención. La grandísima posibilidad de combinar aminoácidos, generando péptidos de distinta longitud y secuencia, aporta una gran diversidad estructural convirtiéndose en una familia de hidrogelantes versátiles y con capacidad de adaptación, así como la posibilidad de modular sus propiedades con relativa facilidad. Al estar formados por aminoácidos, estos hidrogelantes pueden, además de interactuar con el agua, autoagregarse mediante distintos tipos de interacciones no covalentes, dependiendo de los aminoácidos usados, como son los enlaces de hidrógeno, interacciones electrostáticas, apilamiento aromático o interacciones hidrofóbicas.¹²⁵

Los hidrogeles basados en aminoácidos suelen usar este fragmento como región polar, por lo que requieren un fragmento hidrofóbico adicional, para generar una molécula anfótera. Es común el uso de cadenas alquílicas como elemento hidrofóbico, como en el caso del compuesto N-(4-n-alcoxibenzoil)-L-histidina (Figura 3.9a),¹²⁶ el cual, con un solo aminoácido en su estructura, es capaz de formar hidrogeles estables en un rango de pHs de 2 a 10. Otro ejemplo es el N-palmitoilo-Gly-Gly-Gly-His¹²⁷ (Figura 3.9b),¹²⁸ un tetrapéptido, que presenta una concentración de gelificación crítica (CGC) de 0.03 % en peso, de las más bajas descritas para un hidrogelante, por lo que se considera un supergelante.

¹²⁵ I. W. Fu, C. B. Markegard, H. D. Nguyen, *Langmuir*, **2015**, *31*, 315–324.

¹²⁶ T. Patra, A. Pal, J. Dey, *Langmuir*, **2010**, *26*, 7761–7767.

¹²⁷ Gly : glicina; His : histidina.

¹²⁸ D. Koda, T. Maruyama, N. Minakuchi, K. Nakashima, M. Goto, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 979–981.

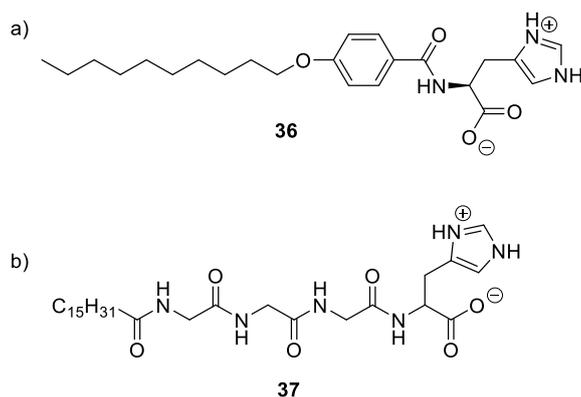


Figura 3.9. Estructuras de hidrogelantes basados en aminoácidos cuya región hidrofóbica es una cadena alquílica.

El uso de grupos aromáticos como fragmento hidrofóbico es de especial interés ya que aporta la posibilidad de agregarse mediante interacciones de apilamiento π , las cuales son más energéticas que las fuerzas de van der Waals presentes entre cadenas alquílicas.

El [(fluorenilmetil)-oxi]carbonilo o Fmoc, es el grupo aromático más comúnmente utilizado para esta función ya que es ampliamente utilizado como grupo protector en la síntesis de péptidos en fase sólida. La relativa facilidad de preparación, sumada a la disponibilidad comercial de aminoácidos protegidos con Fmoc, favorece que su uso esté cada vez más extendido. Un ejemplo de este tipo de compuestos es el hidrogelante formado simplemente por un dipéptido de fenilalanina protegido por Fmoc (Figura 3.10a).¹²⁹ Otras estructuras aromáticas usadas con cierta frecuencia son aquellas que además aportan funciones de interés, como es la antraquinona, un antioxidante que mantiene su actividad reductora incluso dentro de la estructura del hidrogel (Figura 3.10b).¹³⁰ Finalmente, una forma recurrente en la bibliografía para introducir grupos aromáticos es incluir en la estructura del hidrogelante aminoácidos con residuos de fenilalanina o triptófano (Figura 3.10c).¹³¹

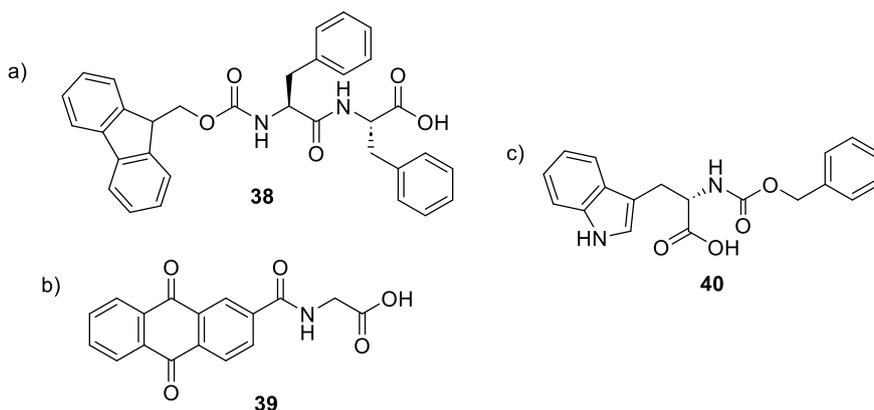


Figura 3.10. Estructuras de hidrogelantes basados en aminoácidos con la región hidrofóbica aromática: (a) grupo Fmoc, (b) antraquinona y (c) triptófano.

¹²⁹ C. Tang, A. M. Smith, R. F. Collins, R. V. Ulijn, A. Saiani, *Langmuir*, **2009**, *25*, 9447–9453.

¹³⁰ S. L. Jones, K. H. Wong, P. Thordarson, F. Ladouceur, *J. Phys.: Condens. Matter*, **2010**, *22*, 494105.

¹³¹ X. Song, J. Zheng, S. He, Y. Liu, S. Yang, Q. Li, C. Liu, Z. Zhang, X. Liu, C. Deng, Y. Zhang, *Chin. Chem. Lett.*, **2023**, *34*, 108069.

En la bibliografía también se encuentran ejemplos de estructuras de oligopéptidos de mayor tamaño que favorecen la formación de hidrogeles. Estructuras relativamente pequeñas como la del tetrapéptido de la figura 3.9b hasta oligopéptidos como la insulina (25 residuos)¹³² tienen capacidad para formar hidrogeles. El uso de aminoácidos modificados, así como aquellos con cadenas alquílicas y grupos aromáticos o poli aromáticos son típicos en este tipo de hidrogelantes (Figura 3.11),¹³³ permitiendo así un amplio control y modulación de las propiedades de los hidrogeles formados.

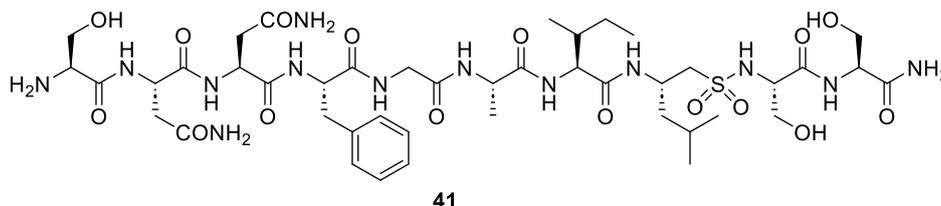


Figura 3.11. Estructura de un hidrogelante basado en un oligopéptido.

3.1.3.2.2. Clasificación estructural de hidrogeles

Dependiendo del diseño molecular del hidrogelante y de la disposición relativa de las regiones hidrofóbicas e hidrofílicas, se pueden distinguir 3 grupos principales de hidrogelantes (Figura 3.12).

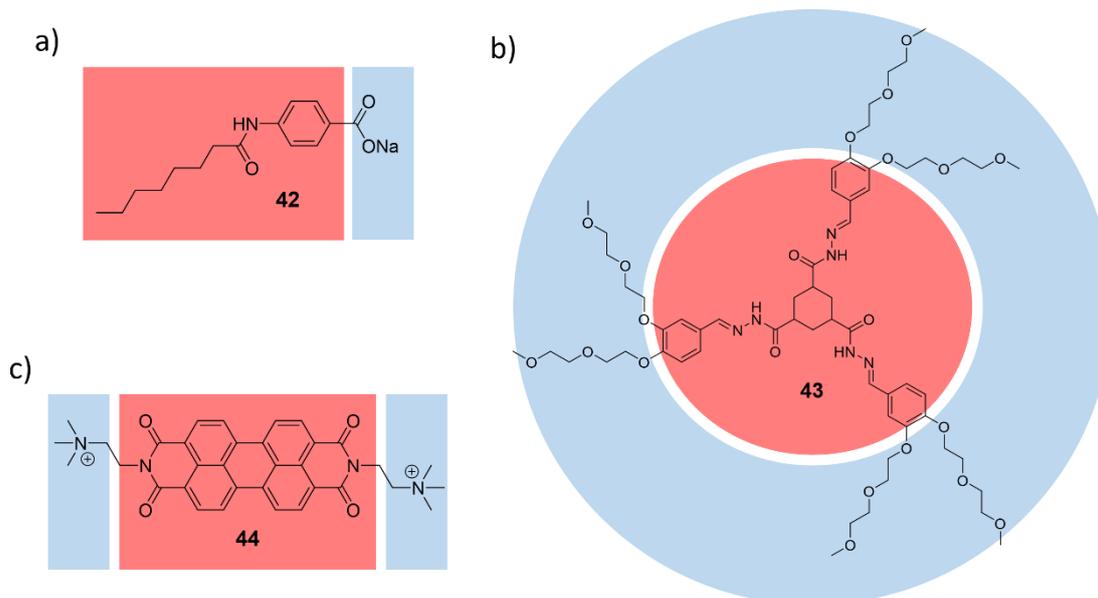


Figura 3.12. Representación gráfica de las estructuras más comunes de los hidrogelantes en función de la disposición de las regiones de hidrofílicas (azul) e hidrofóbicas (rojo), que originan compuestos tipo (a) anfótero, (b) bolaanfílico y (c) con simetría C_3 .

La mayoría de hidrogelantes tienen una estructura clásica de anfótero. Un extremo de la molécula contiene grupos polares y por lo tanto hidrofílica, y el otro extremo contiene grupos apolares lo que le confiere hidrofobicidad (Figura 3.9a).

¹³² K. G Hutchison, *J. Pharm. Pharmacol.*, **1985**, 37, 528–531.

¹³³ R. C. Elgersma, T. Meijneke, R. de Jong, A. J. Brouwer, G. Posthuma, D.T. S. Rijkersa, R. M. J. Liskamp, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 3587–3597.

El segundo grupo, está compuesto por los llamados bolaanfífilos. La estructura de un bolaanfílico se compone de dos grupos polares, generalmente iguales, unidos entre sí mediante una región intermedia apolar, por ejemplo, una cadena hidrocarbonada de longitud variable (Figura 3.13). La adición de una segunda región polar aumenta la solubilidad en agua, en comparación con los anfóteros convencionales. Los grupos polares utilizados pueden ser cualquiera de los mencionados previamente, desde grupos cargados (Figura 3.13a)¹³⁴ hasta aminoácidos u oligopéptidos (Figura 3.13b).¹³⁵ Es habitual colocar anillos aromáticos en la región central de la molécula, lo que otorga rigidez a la molécula y permite la formación de interacciones de apilamiento π , siendo clave en ejemplos como el de la figura 3.13c, donde la isomerización del azobenceno rompe la planaridad, bloqueando la agregación y por tanto la gelificación.¹³⁶

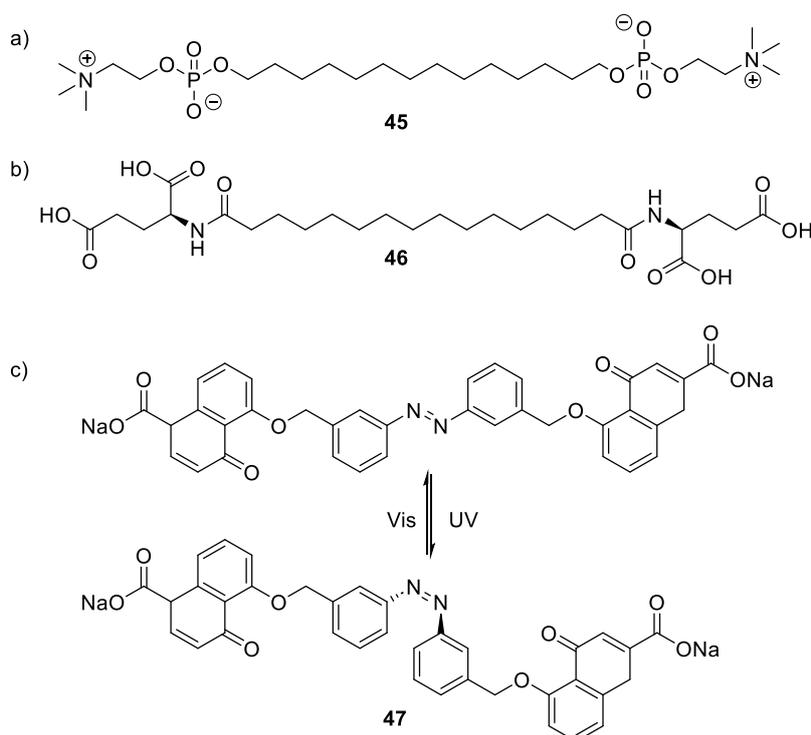


Figura 3.13. Estructuras moleculares de hidrogelantes bolaanfífilos con: (a y c) extremos polares cargados, (b) peptídicos y (c) núcleos aromáticos.

El tercer y último grupo estructural está compuesto por hidrogelantes que presentan simetría C_3 . La estrategia más común para obtener dicha simetría se basa en situar en el centro de la molécula un anillo de benceno, o ciclohexano, 1,3,5-trisustituido por cadenas idénticas. En la estructura molecular de este grupo las partes polares y apolares se encuentran distribuidas a lo largo de cada una de las cadenas. Los grupos apolares hidrofóbicos suelen estar formados por superficies aromáticas o cadenas alifáticas, mientras que los grupos polares hidrofílicos pueden

¹³⁴ K. Köhler, G. Förster, A. Hauser, B. Dobner, U. F. Heiser, F. Ziethe, W. Richter, F. Steiniger, M. Drechsler, H. Stettin, A. Blume, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 16804–16813.

¹³⁵ H. Cao, J. Jiang, X. Zhu, P. Duan, M. Liu, *Soft Matter*, **2011**, *7*, 4654–4660.

¹³⁶ W. A. Velema, M. C. A. Stuart, W. Szymanski, B. L. Feringa, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 5001–5003.

ser cualquiera de los grupos descritos anteriormente, como son las ureas y polialcoholes (Figura 3.14a)¹³⁷ o ácidos carboxílicos y amidas (Figura 3.14b).¹³⁸

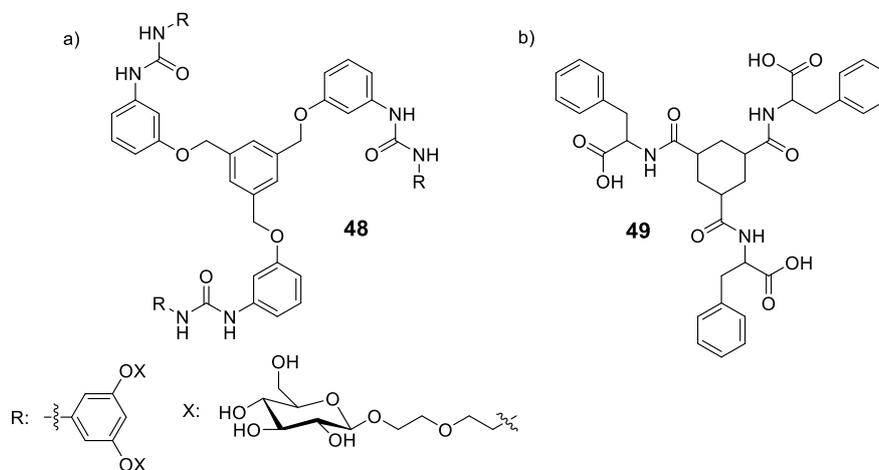


Figura 3.14. Estructuras moleculares de hidrogelantes con simetría C_3 con anillos de (a) benceno y (b) ciclohexano, dispuestos en el centro de la estructura.

3.1.4. Aplicaciones de los hidrogeles supramoleculares

Las principales características de los hidrogeles, como son su elevado contenido en agua y la relativa facilidad de modular sus propiedades dependiendo de la composición del hidrogelante, los convierten en materiales de gran interés, especialmente en aplicaciones biológicas o biomédicas.

En particular, los hidrogeles supramoleculares resultan especialmente útiles para llevar a cabo este tipo de aplicaciones, debido a que están formados por la agregación de pequeñas moléculas. Esta característica ha dirigido los esfuerzos en el diseño de hidrogelantes biocompatibles capaces de ser degradados dentro de los organismos tras su función. Debido a este motivo, el grupo de hidrogelantes más amplio es el derivado de aminoácidos y péptidos.

Existe un paralelismo entre el entorno celular y los hidrogeles, debido a que son materiales blandos y están principalmente constituidos por agua. Por lo tanto, existe un gran número de trabajos centrados en la preparación de hidrogeles que mimeticen la matriz extracelular y permitan el cultivo de células a lo largo de su estructura tridimensional (Figura 3.15).¹³⁹ Por otra parte, también existe un gran interés en el estudio de hidrogeles con citotoxicidades selectivas,¹⁴⁰ permitiendo por ejemplo la inhibición del crecimiento de células tumorales frente a otras líneas celulares.¹⁴¹ Otro ejemplo de aplicación de hidrogeles es su uso

¹³⁷ M. Yamanaka, N. Haraya, S. Yamamichi, *Chem. Asian J.*, **2011**, *6*, 1022–1025.

¹³⁸ A. Friggeri, C. van der Pol, K. J. C. van Bommel, A. Heeres, M. C. A. Stuart, B. L. Feringa, J. van Esch, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 5353–5361.

¹³⁹ P. Ren, F. Wang, K. V. Bernaerts, Y. Fu, W. Hu, N. Zhou, J. Dai, M. Liang, T. Zhang, *ACS Appl. Bio Mater.*, **2020**, *3*, 6768–6778.

¹⁴⁰ V. Venkatesh, N. K. Mishra, I. Romero-Canelón, R. R. Vernooij, H. Shi, J. P. C. Coverdale, A. Habtemariam, S. Verma, P. J. Sadler, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 5656–5659.

¹⁴¹ A. D. Martin, A. B. Robinson, A. F. Mason, J. P. Wojciechowski, P. Thordarson, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 15541–15544.

como adhesivo celular en ingeniería de tejidos, facilitando la correcta regeneración de diferentes tejidos en, por ejemplo, estados postoperatorios.¹⁴²

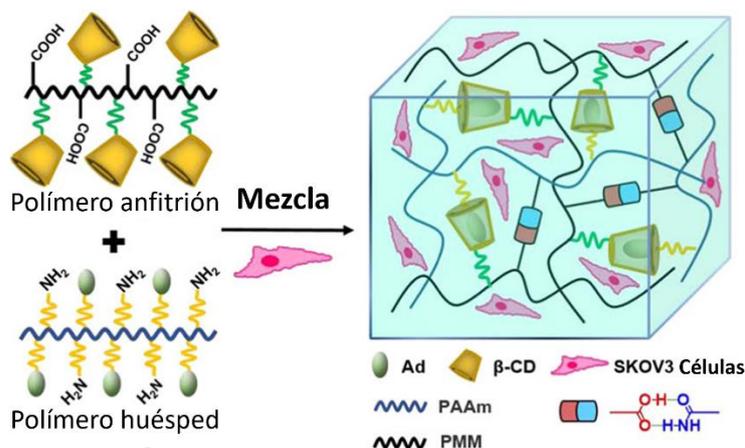


Figura 3.15. Representación de un hidrogel para el cultivo de células. Adaptada con permiso de la ref. 139. Copyright 2020 American Chemical Society.

3.1.4.1. Hidrogeles sensibles a estímulos externos

La capacidad de algunos hidrogeles supramoleculares para responder a varios estímulos externos los convierte en materiales de gran interés en aplicaciones biomédicas y constituyen el grupo de los llamados hidrogeles inteligentes. Los estímulos a los que pueden responder son muy variados, tanto químicos, como físicos o biológicos. Reaccionan, por ejemplo, a cambios en la temperatura, el pH, la fuerza iónica, campos eléctricos, a la presencia de ciertos péptidos, etc. Esta capacidad de respuesta los convierte en materiales muy útiles como sensores. Por ejemplo, el cambio irreversible de hidrogel turbio a transparente a temperaturas superiores a 0 °C ha sido utilizado como control de calidad en almacenamiento de muestras congeladas.¹⁴³ Otro ejemplo de interés, ha sido la detección de la gelificación debido a la transformación de ciertos compuestos en hidrogelantes por la acción de enzimas, usándose como sensor de su presencia.¹⁴⁴ Una característica muy utilizada de los hidrogeles supramoleculares es su capacidad para retener dentro de su estructura moléculas tales como indicadores o colorantes.¹⁴⁵ Por ejemplo, hidrogeles que contienen en su interior moléculas fluorescentes y que presenten un aumento o disminución de la fluorescencia en presencia de compuestos de interés, han sido utilizados para la detección de compuestos fosfatados,¹⁴⁶ poliaminas,¹⁴⁷ o polialcoholes.¹⁴⁸

La proporción tan elevada de agua en la estructura del hidrogel, en algunos casos más del 99.9 % en peso, explica su capacidad para contener moléculas disueltas en su interior. Ante el

¹⁴² Y. Zhao, S. Song, X. Ren, J. Zhang, Q. Lin, Y. Zhao, *Chem. Rev.*, **2022**, *122*, 5604–5640.

¹⁴³ T. N. Tikhonova, D. Cohen-Gerassi, Z. A. Arnon, Y. Efremov, P. Timashev, L. Adler-Abramovich, E. A. Shirshin, *Appl. Mater. Interfaces*, **2022**, *14*, 55392–55401.

¹⁴⁴ J. R. Fores, A. Bigo-Simon, D. Wagner, M. Payrastra, C. Damestoy, L. Blandin, F. Boulmedais, J. Kelber, M. Schmutz, M. Rabineau, M. Criado-Gonzalez, P. Schaaf, L. Jierry, *Polymers*, **2021**, *13*, 1793.

¹⁴⁵ C. Y. Cao, Y. Chen, F. Z. Wu, Y. Deng, G. L. Liang, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 10320–10322.

¹⁴⁶ S. Yamaguchi, I. Yoshimura, T. Kohira, S. I. Tamaru, I. Hamachi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 11835–11841.

¹⁴⁷ M. Ikeda, T. Yoshii, T. Matsui, T. Tanida, H. Komatsu, I. Hamachi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 1670–1673.

¹⁴⁸ M. Ikeda, K. Fukuda, T. Tanida, T. Yoshii, I. Hamachi, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 2716–2718.

estímulo adecuado, estas moléculas pueden ser liberadas al medio, es por ello por lo que una aplicación muy importante y en continuo estudio es el transporte y liberación de fármacos.¹⁴⁹

3.1.5. Antecedentes: geles basados en el ácido escuárico y derivados escuaramídicos

El ácido escuárico, como otros ácidos orgánicos presenta potencialmente la capacidad de formar agregados que conduzcan a la formación de geles, especialmente en aquellos casos en los que se combina dicho grupo funcional con otros elementos estructurales que le otorguen anfipatía. Existe un único ejemplo descrito en la bibliografía donde se utiliza el ácido escuárico para la formación de geles, concretamente se trata de un metalogel, obtenido en presencia de acetato de Zn(II) o Cd(II) en DMF (Figura 3.16a).¹⁵⁰

Existen muy pocos ejemplos en la bibliografía de gelificantes cuya estructura contenga derivados de ácido escuárico. Entre ellos se encuentra el hidrogel formado por el ácido fenilescuárico (Figura 3.16b).¹⁵¹ Se trata de un hidrogelante de baja capacidad, ya que necesita de un 20 % en peso para formar hidrogel consistentes. Curiosamente, este compuesto recristaliza tanto a concentraciones superiores al 50 % en peso como a concentraciones inferiores a la CGC.

Por otra parte, el grupo de Ohstedo desarrolló una familia de ácidos escuaramídicos de cadena larga, capaces de formar organogeles en DMF (Figura 3.16c).³⁷ Este ejemplo de organogelante presenta una baja capacidad de generar geles ya que tiene una CGC del 15 % en peso, considerada muy elevada, además de necesitar enfriar la mezcla a -15 °C para la correcta formación del organogel.

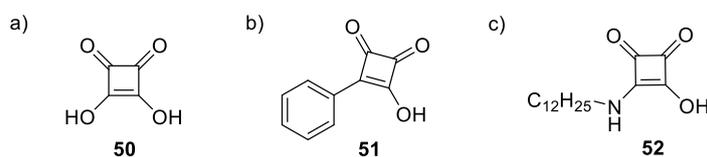


Figura 3.16. Estructuras de gelantes derivadas del ácido escuárico.

El grupo de Química Supramolecular de la UIB preparó un nuevo material a partir de la funcionalización de quitosano con escuato de dietilo. (Figura 3.17). Este material, en el que se encuentran enlaces escuaramida y unidades de ácido escuárico, forma hidrogel adecuados para el crecimiento controlado de nanopartículas de oro en su interior.¹⁵² El ácido escuárico presente en el hidrogel cumple una doble función, actuando como entrecruzamiento no covalente entre las fibras de quitosano, mediante la formación de interacciones electrostáticas, y como agente reductor en la formación de las nanopartículas.

¹⁴⁹ S. Bernhard, M. W. Tibbitt, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2021**, 171, 240–256.

¹⁵⁰ S. Majumdar, G. Lepcha, K T. Ahmed, I. Pal, S. R. Biswas, B. Dey, *J. Mol. Liq.*, **2022**, 368, 120619.

¹⁵¹ Y. Ohstedo, M. Miyamoto, M. Oono, K. Shikii, A. Tanaka, *RSC Adv.*, **2013**, 3, 3844–3847.

¹⁵² E. Castellanos, B. Soberats, S. Bujosa, C. Rotger, R. de la Rica, A. Costa, *Biomacromolecules*, **2020**, 21, 966–973.

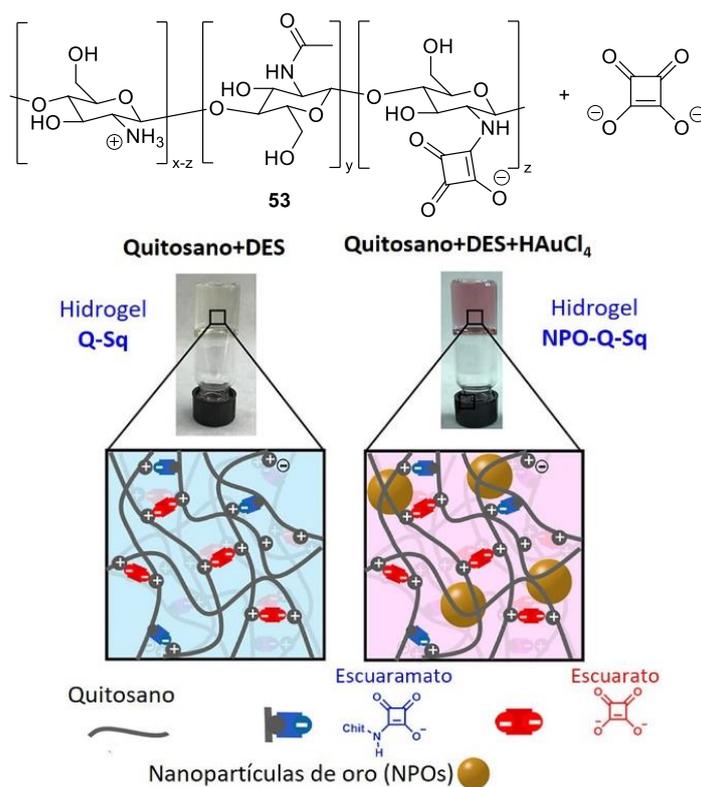


Figura 3.17. Estructuras de gelantes derivadas del ácido escuárico. Adaptada con permiso de la referencia 152. Copyright 2020 American Chemical Society.

Las escuaramidas disecundarias pueden establecer relaciones sinérgicas entre aromaticidad y formación de enlaces de hidrógeno, factores que controlan los procesos de agregación,^{32a,153} en estado sólido¹⁵⁴ y en disolución.^{26b}

El primer compuesto escuaramídico usado como organogelante descrito en la bibliografía se trata de la escuaramida derivada del compuesto **52** preparado también por el grupo de Ohiedo. Esta escuaramida disecundaria dotada con dos cadenas alifáticas de doce carbonos forma organogeles en DMF a temperatura ambiente con una CGC del 5 % en peso (Figura 3.18a).³⁷

El grupo de Díaz-Díaz ha descrito los geles formados por las escuaramidas secundarias quirales representadas en las figuras 3.18b-c. El organogelante de la figura 3.18b¹⁵⁵ presenta cierta similitud estructural con los compuestos que se estudian en este capítulo como hidrogelantes. La estructura del compuesto está formada por una escuaramida sustituida, por una parte, por un anillo aromático y, por otra parte, por un grupo semirígido. Este compuesto es capaz de formar alcogeles en presencia de una gran variedad de alcoholes, con CGCs del 0.3

¹⁵³ V. Saez-Talens, J. Davis, C. H. Wu, Z. Wen, F. Lauria, K. B. S. S. Gupta, R. Rudge, M. Boraghi, A. Hagemeyer, T. T. Trinh, P. Englebienne, I. K. Voets, J. I. Wu, R. E. Kiełtyka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 19907–19916.

¹⁵⁴ (a) C. Rotger, B. Soberats, D. Quiñero, A. Frontera, P. Ballester, J. Benet-Buchholz, P. M. Ceyà, A. Costa, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 1864–1868; (b) A. Portell, M. Font-Bardia, R. Prohens, *Cryst. Growth Des.*, **2013**, *13*, 4200–4203; (c) R. Prohens, A. Portell, M. Font-Bardia, A. Bauzá, A. Frontera, *Cryst. Growth Des.*, **2014**, *14*, 2578–2587; (d) C. Estarellas, M. C. Rotger, M. Capó, D. Quiñero, A. Frontera, A. Costa, P. M. Deyà, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1987–1990.

¹⁵⁵ J. Schiller, J. V. Alegre-Requena, E. Marqués-López, R. P. Herrera, J. Casanovas, C. Alemán, D. Díaz-Díaz, *Soft Matter*, **2016**, *12*, 4361–4374.

al 2 % en peso. La escuaramida de la figura 3.18c¹⁵⁶ es una escuaramida sustituida por una cadena alifática larga y un derivado esterificado del ácido glutámico. Este compuesto es capaz de gelificar en más de 12 disolventes orgánicos, con CGCs de 1.6 a 18 % en peso.

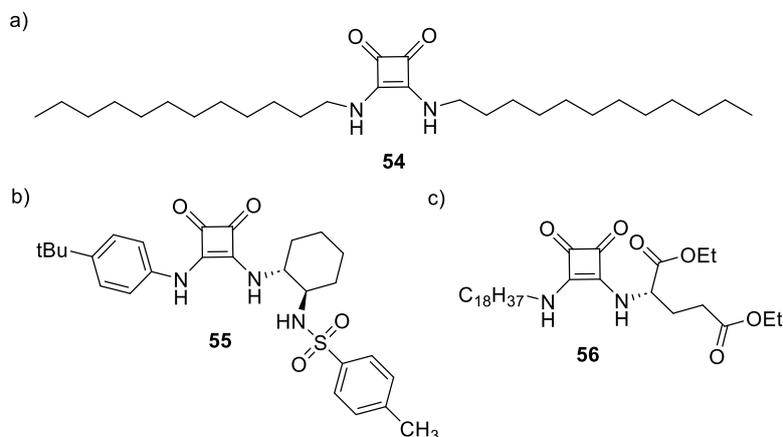


Figura 3.18. Estructuras de organogelantes basadas en escuaramidas.

El grupo de Química Supramolecular de la UIB publicó el primer ejemplo descrito en la bibliografía de la formación de hidrogelantes en el que se utiliza, como componente hidrofílico de un hidrogelante, un ácido escuarámico unido a una arilesescuaramida, que actúa como unidad hidrofóbica.¹⁵⁷ Los hidrogelantes descritos por Costa tienen por lo tanto una estructura clásica de anfótero basada en el tándem escuaramido-escuaramato (Figura 3.19a). Los hidrogelantes formados presentan una CGC de 0.2 y 1.6 % en peso (**12** y **57** respectivamente) y son biocompatibles. Además, el hidrogel de **12** tiene la capacidad de contener y liberar moléculas de interés biológico, como aminoácidos, sin perder su estructura tridimensional interna. Cabe destacar que es tixotrópico, y por tanto inyectable (Figura 3.19b).

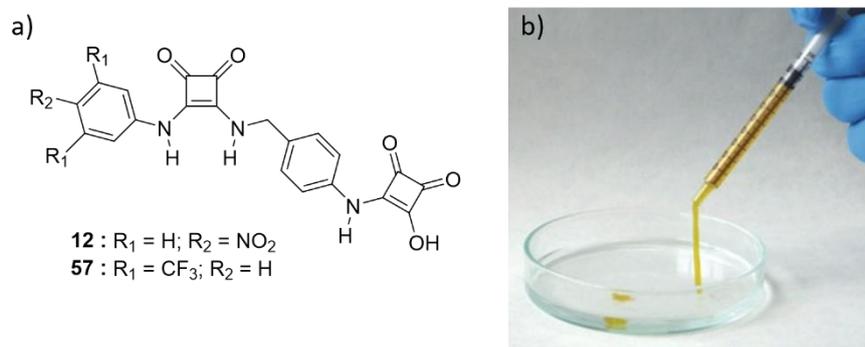


Figura 3.19. (a) Estructura molecular de hidrogelantes basada en la pareja escuaramido-escuaramato. (b) Visualización del comportamiento tixotrópico. Adaptada con permiso de la ref. 157. Copyright 2017 John Wiley & Sons, Inc.

Otro ejemplo de hidrogelantes de base escuaramida es el descrito por el grupo de Kieltyka (Figura 3.20).^{32b} Este compuesto presenta una simetría C_3 , con tres grupos escuaramida sustituidas con cadenas oligoetilenglicol como cabezas polares. Los hidrogelantes formados con este compuesto son biocompatibles, y son capaces de encapsular células en su estructura

¹⁵⁶ J. V. Alegre-Requena, M. Häring, I. G. Sonsona, A. Abramov, E. Marqués-López, R. P. Herrera, D. Díaz-Díaz, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2018**, *14*, 2065–2073.

¹⁵⁷ C. López, M. Ximenis, F. Orvay, C. Rotger, A. Costa, *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 7590–7594.

tridimensional y permitir su migración a través de su red tridimensional debido a su capacidad de auto-reparación, y por ello han sido estudiados para el cultivo y diferenciación de células madre pluripotentes.

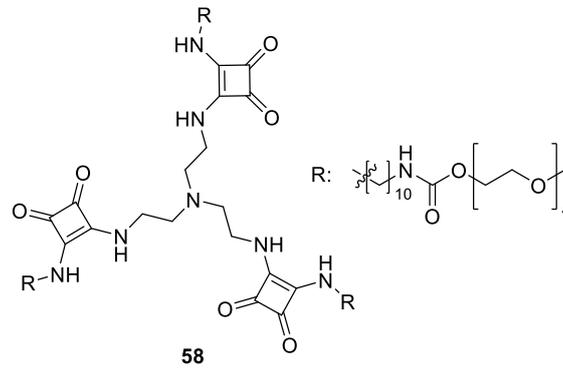


Figura 3.20. Estructura de hidrogelante basado en trescuaramidas.

3.2. Objetivos del capítulo 3

Como se ha comentado en el apartado anterior, los hidrogelantes basados en escuaramidas descritos por Costa¹⁵⁷ presentan unas características estructurales que les confieren las propiedades adecuadas para formar hidrogeles. Son anfifílicos, ya que presentan hidrofilia en su extremo escuarámico ionizado tras el tratamiento con una base fuerte, e hidrofobia debido a los residuos aromáticos. Pueden formar enlaces de hidrógeno, gracias a la presencia de los grupos CO y NH escuarámidos, e interacciones de apilamiento π a través de sus anillos aromáticos, además de un puente bencílico con rotación libre que permite orientar la molécula para maximizar las interacciones.

A raíz de este trabajo, en el que se había detectado que las arilescuaramidas con grupos electroattractores presentaban características de hidrogelante y dado que no se había profundizado en el estudio del modo de autoagregación de este tipo de compuestos; se planteó el objetivo general de evaluar la contribución de las interacciones de apilamiento π en la formación de hidrogeles basados en arilescuaramidas. Para ello se han establecido los siguientes objetivos específicos:

- Sintetizar una nueva familia de moléculas anfifílicas de base arilescuaramido-benzoato, variando los sustituyentes de la unidad arilescuaramida con la finalidad de modular las características de los hidrogeles resultantes y facilitar el estudio de las interacciones establecidas con mayor detalle.
- Caracterizar los hidrogeles obtenidos y evaluar su estabilidad química, térmica y mecánica.
- Determinar el mecanismo mediante el cual los compuestos se agregan para formar los hidrogeles supramoleculares.

3.3. Diseño y Motivaciones

Para alcanzar los objetivos propuestos en este capítulo se planteó la síntesis de cinco nuevos posibles hidrogelantes de base escuaramida. El diseño molecular de las nuevas escuaramidas **59-63** (figura 3.21b) se inspiró en el trabajo realizado anteriormente por el grupo.¹⁵⁷ En dicho trabajo se demostró que, los compuestos **12** y **57**, formados por arilescuaramidas con un grupo bencil-escuaramato adjunto (Figura 3.21a) forman hidrogeles auto-consistentes. El hidrogel formado a partir de **12** es tixotrópico y se describió su capacidad para liberar de forma controlada pequeñas moléculas orgánicas en agua. Como se ha indicado anteriormente cabría esperar que estos compuestos se asociarían bien por enlaces de hidrogeno o bien por apilamiento aromático antiparalelo, como es conocido que suelen interactuar las escuaramidas.^{26b-c,29b,30,32,34,153} A pesar de ello, no se pudieron encontrar evidencias suficientes del modo de interacción de los hidrogeles **12** y **57** debido a las fuertes interacciones implicadas en el sistema gracias a la presencia del escuaramato, aunque se pudo constatar que las interacciones de apilamiento π resultaban claves para el autoensamblaje.¹⁵⁷

Con esta finalidad, se diseñó una nueva generación de hidrogeles basados en arilescuaramidas substituidas con el ácido 4-metil-benzoico (Figura 3.21b). Este cambio se hizo con la intención de disminuir su tendencia a agregarse al remplazar el grupo escuaramato por un benzoato, ya que el escuaramato provee a la molécula de un grupo altamente ionizable, un sistema aromático y un dador de enlace de hidrogeno, a través de lo que puede generar varias interacciones intermoleculares, mientras que el carboxilato solamente aporta a la estructura un grupo moderadamente ionizable. Se consideró que la modificación estructural permitiría el estudio de la contribución de los sistemas aromáticos a la formación de los agregados con un mayor detalle.

Para la nueva serie de compuestos se seleccionaron cinco grupos arilo de diferente riqueza electrónica para incorporar al extremo escuaramídico de la molécula, con la finalidad de modificar las propiedades del material. Por ello los compuestos presentan los anillos: 4-nitrofenilo (**59**), 3,5-(bis(trifluorometil))fenilo (**60**), 4-metoxifenilo (**61**), 3,5-dimetoxifenilo (**62**) y fenilo (**63**) (Figura 3.21b).

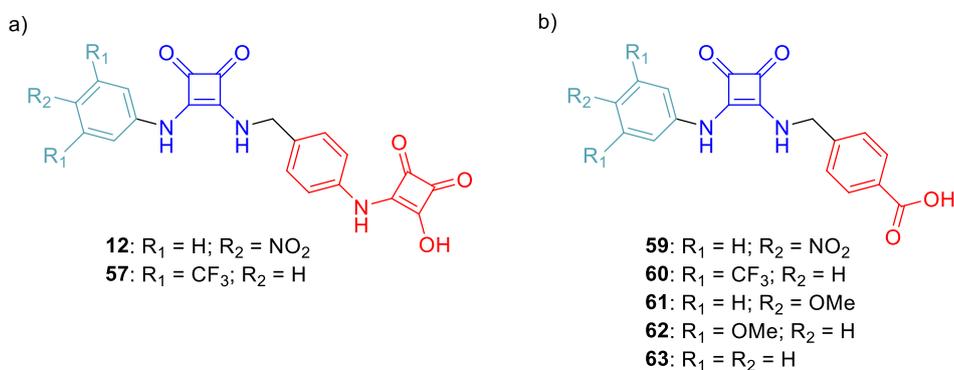
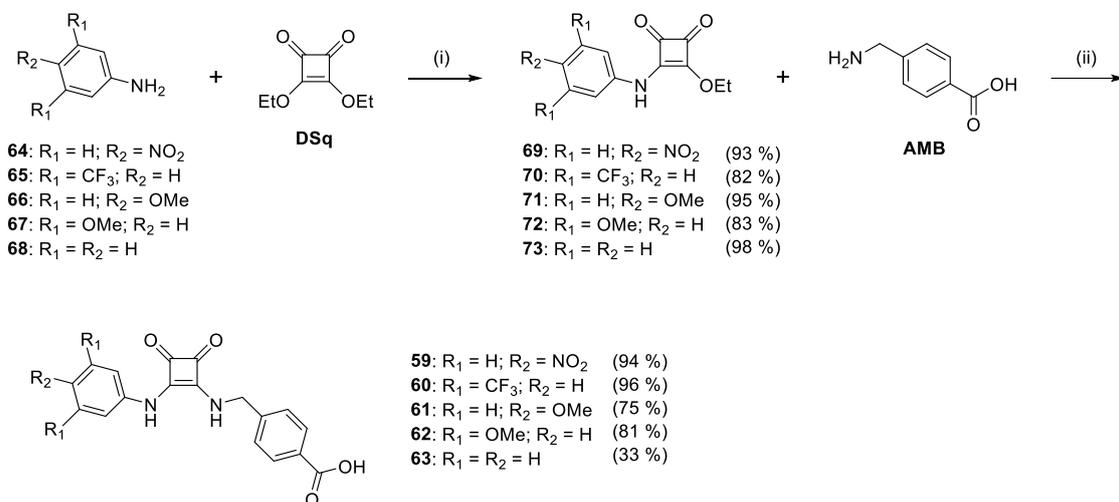


Figura 3.21. Estructuras moleculares de los compuestos (a) **12** y **57**, y (b) **59-63**.

3.4. Resultados y Discusión

3.4.1. Síntesis de los compuestos 59-63



Esquema 3.1. Esquema sintético para la obtención de los compuestos **59-63**. (i) Zn(OTf)₂, EtOH, t.a., 4h; (ii) K₂CO₃, EtOH, MW, 135 °C, 35 min.

Las escuaramidas **59** a **63** se sintetizaron siguiendo una ruta sencilla de dos etapas expuesta en el esquema 3.1. La primera etapa consistió en la formación de las arilesescuaramida ésteres **69-73**, a partir de escuarato de dietilo (**DSq**) y las anilinas correspondientes (**64-68**). Esta reacción se llevó a cabo en etanol a temperatura ambiente y en presencia de catalizador (Zn(OTf)₂) para facilitar la condensación de las anilinas con el escuarato de dietilo, dada la pobre nucleofilia de las anilinas. El aislamiento de los compuestos fue sencillo ya que el crudo de reacción se suspendió y lavó con NH₄Cl 1 M y agua. Para la purificación de los compuestos **69** y **73** fue necesario un paso adicional de recrystalización en acetonitrilo y dietil éter respectivamente porque los lavados con NH₄Cl 1 M resultaron insuficientes para obtener los compuestos con la pureza adecuada. Los compuestos **69-73** se obtuvieron con buenos rendimientos (83-98 %).

La segunda etapa de la ruta sintética consistió en la condensación de las arilesescuaramida ésteres **69-73** con el ácido 4-(aminometil)benzoico (**AMB**) en etanol. Esta etapa se llevó a cabo en un reactor de microondas, permitiendo el uso de volúmenes reducidos de disolvente a temperaturas superiores a la temperatura de ebullición normal, lo que se traduce en una reducción en los tiempos de reacción. Los compuestos **59-62** se obtuvieron en rendimientos de moderados a buenos (75-96 %). El compuesto **63** se obtuvo en un rendimiento, claramente inferior, del 33 %. Todos los procedimientos y la caracterización de los compuestos **59-63** y **69-73** se describen en detalle en el apartado Métodos Experimentales (3.6).

3.4.2. Preparación y caracterización de los hidrogeles

Para evaluar la capacidad hidrogelante de los compuestos **59-63** se siguió el procedimiento previamente descrito,¹⁵⁷ que consiste en calentar a 80-90 °C la escuaramida insoluble (1 % en peso) en una disolución básica acuosa (NaOH o tampón fosfato (PBS), pH 7-8) seguido de un enfriamiento lento de las muestras. Este proceso garantiza la desprotonación del ácido benzoico (pKa \approx 4.2) y favorece la solubilización de los compuestos **59-63** al aumentar la temperatura (Figura 3.22a). Se observó que, tras el enfriamiento paulatino de las muestras, únicamente los compuestos **59** y **60** forman geles superando el test de inversión, mientras que los compuestos **61-63** no gelifican y permanecen en suspensión, incluso tras exhaustivos tratamientos térmicos y de sonicación. Cabe destacar que los compuestos **59** y **60** son los únicos de la serie que presentan grupos electronegativos en los anillos arilo. La figura 3.22b muestra el test de inversión de los viales que contienen las muestras de **59** y **60** a diferentes concentraciones tras el tratamiento básico con PBS a altas temperaturas. En el caso del compuesto **59**, la concentración aproximada de gelificación crítica, es decir la concentración necesaria para formar hidrogeles auto-consistentes, es del 0.2 % en peso (5.4×10^{-3} M) mientras que para **60** se obtuvo un valor ligeramente superior del 0.6 % (1.3×10^{-2} M).

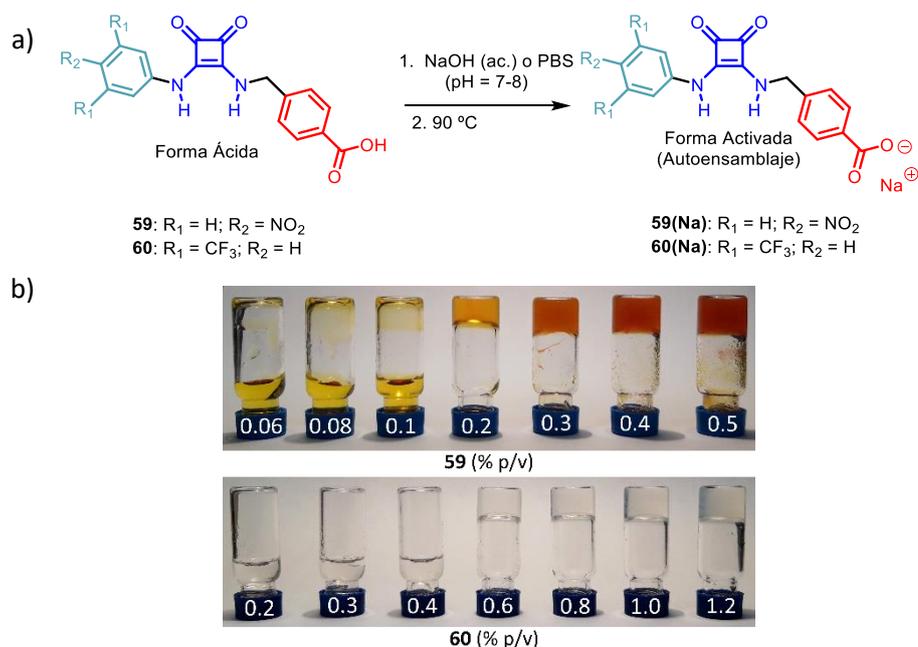


Figura 3.22. (a) Esquema de la desprotonación de los grupos ácido benzoico de **59** y **60** al tratarlos con NaOH o PBS. (b) Test de inversión de los viales de los compuestos **59** (arriba) y **60** (abajo) a diferentes concentraciones (% p/v) tras tratamiento con PBS (pH = 7-8).

Como se ha comentado en la introducción, los protones escuaramídicos, especialmente los de las arilesuaramidas, presentan cierta acidez debido a la gran conjugación del sistema. Con el fin de descartar la posible desprotonación de los hidrógenos escuaramídicos en el pH de trabajo (7-8), se registraron los espectros de UV-vis a diferentes pHs cubriendo el intervalo de 7 a 12. El pH de las disoluciones se fijó utilizando tampón fosfato (pH 7-8) y borato (pH 9-10). Los pHs superiores, 11 y 12, se obtuvieron ajustando la muestra con la cantidad necesaria de una disolución de NaOH (0.1 M). En la figura 3.23a pueden observarse como los máximos de las bandas de absorbancia de **59** (3×10^{-5} M) se desplazan de 291 y 386 nm (pH = 7) a 298 y 434 nm

(pH = 12) respectivamente. Resultados análogos se han obtenido para **60** (3×10^{-5} M) (Figura 3.23b), presentando inicialmente dos máximos a 291 y 325 nm (pH = 7) que se desplazan generando una única banda ancha a 330 nm (pH = 12). La superposición de los espectros permite determinar que los compuestos **59** y **60** no presentan desprotonación hasta alcanzar un pH superior a 9 (Figura 3.23) y, por tanto, la especie con dos grupos NH es la presente en las especies observadas a pH 7-8.

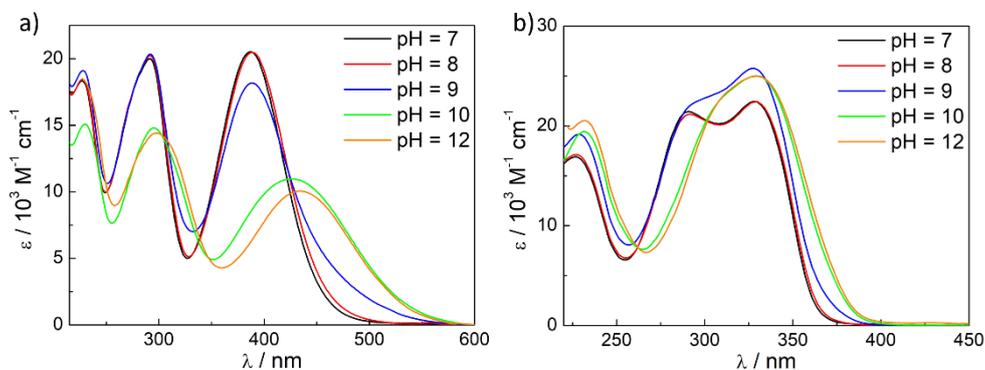


Figura 3.23. Espectros de UV-vis de: (a) **59** (3×10^{-5} M) y (b) **60** (3×10^{-5} M). El pH de las disoluciones se ajustó con tampón PBS (0.1 M, (pH 7 y 8) y borato 0.1 M (pH 9 y 10). Las disoluciones a pH 12 se prepararon ajustando el pH con una disolución de NaOH (0.1 M).

3.4.2.1. Efecto de la temperatura

El comportamiento térmico de los hidrogeles de **59** (1.63×10^{-2} M, D₂O/PBS, pH = 7.5) y **60** (2.19×10^{-2} M, D₂O/PBS, pH = 7.5) se analizó mediante ¹H RMN a temperatura variable entre 25 y 85 °C (Figuras 3.24-25). En ambos casos, a temperatura baja las señales de los compuestos son muy anchas y de baja intensidad. A medida que la temperatura aumenta las señales se agudizan aumentando su intensidad, aunque no llegan a resolverse claramente incluso a la temperatura máxima estudiada de 85 °C. Estos resultados están de acuerdo con el comportamiento de especies altamente agregadas en las condiciones de estudio. Los resultados experimentales permitieron determinar la temperatura de transición sol-gel para **59** y **60**, cuyo valor aproximado es 65 °C en ambos casos. Esta transición es reversible y se obtuvieron valores similares independientemente del sentido del experimento, es decir mediante calentamiento o enfriamiento de las muestras.

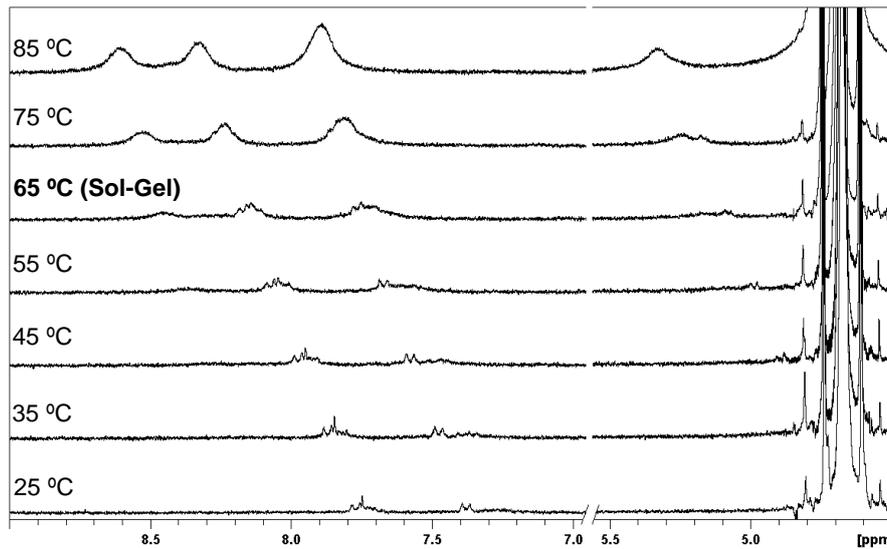


Figura 3.24. Colección de espectros de ^1H NMR de **59** (0.6 % p/v; 1.63×10^{-2} M) a diferentes temperaturas en $\text{D}_2\text{O}/\text{PBS}$, pH = 7.5.

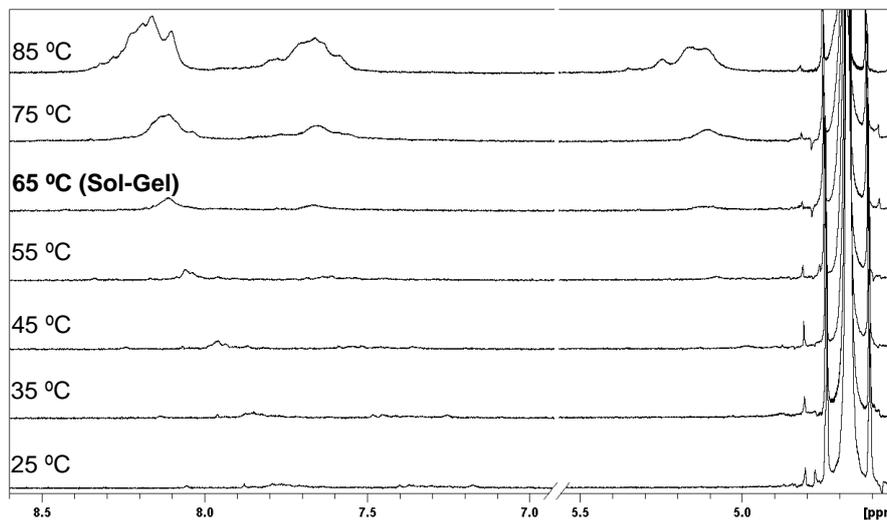


Figura 3.25. Colección de espectros ^1H NMR de **60** (1.0 % p/v; 2.19×10^{-2} M) a diferentes temperaturas en $\text{D}_2\text{O}/\text{PBS}$, pH = 7.5.

3.4.2.2. Reología

La condición de hidrogel se confirmó mediante experimentos de reología dinámica. Los experimentos de barrido de frecuencia muestran valores del módulo de almacenamiento (E') mayores que los valores de módulo de pérdida (E'') en todo el rango de frecuencia observado (1 % de deformación, rango de frecuencia: 0.1–100 Hz) (Figura 3.26), lo cual concuerda con el comportamiento de un material viscoelástico. A la misma concentración (2 % p/v), el valor del módulo E' del hidrogel de **59** es diez veces mayor que el de **60**, indicando que **59** presenta una mayor resistencia frente a la perturbación mecánica. Estos resultados indican que **59** y **60**

forman ensamblajes específicos, adecuados para la formación de hidrogeles de consistencia firme.

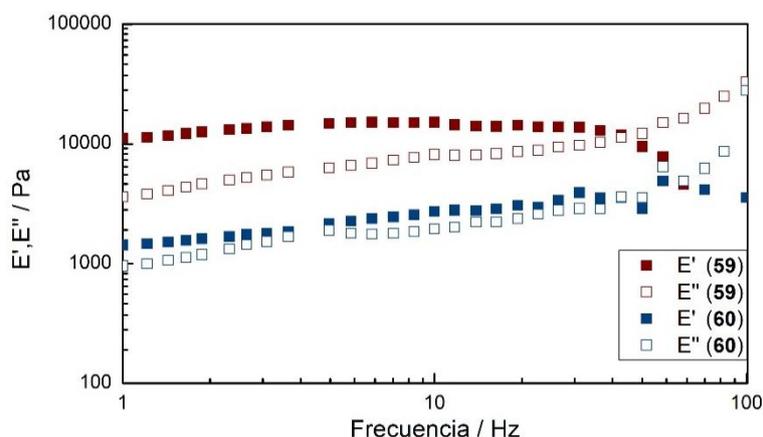


Figura 3.26. Módulo de almacenaje (E') y de pérdida (E'') de hidrogeles de **59** (2 % p/v, 5.4×10^{-2} M, NaOH) (rojo) y de **60** (2 % p/v, 4.2×10^{-2} M, NaOH) (azul) en función de la frecuencia medidos a 25 °C.

3.4.2.3. Microscopía de fuerzas atómicas

Para la caracterización morfológica de los agregados se llevaron a cabo estudios de AFM. Las muestras se prepararon depositando disoluciones de **59** y **60** en PBS en concentraciones inferiores a la CGC (1×10^{-4} M) sobre substratos de mica mediante la técnica *spin-coating*. La comparación de las imágenes obtenidas a partir de las muestras de los compuestos **59** y **60** revela diferencias significativas en su morfología (Figuras 3.27-28). El compuesto **59** forma fibras relativamente cortas y de apariencia rígida de 18 nm de ancho y 0.4 nm de altura (Figura 3.27). Por otro lado, aunque el compuesto **60** también se agrega en estructuras fibrilares, forma estructuras helicoidales más largas y menos rígidas (Figura 3.28). Estos resultados confirman la agregación de los compuestos **59** y **60** en nanoestructuras fibrilares. Estas estructuras a altas concentraciones promueven la formación de redes tridimensionales que dan lugar a hidrogeles (Figura 3.22b).^{108a,157,158}

¹⁵⁸ (a) F. Zhao, J. Bae, X. Zhou, Y. Guo, G. Yu, *Adv. Mater.*, **2018**, *30*, 1801796; (b) A. S. Hoffman, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **2012**, *64*, 18–23; (c) F. Rodríguez-Llansola, B. Escuder, J. F. Miravet, D. Hermida-Merino, I. W. Hamley, C. J. Cardin, W. Hayes, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 7960–7962.

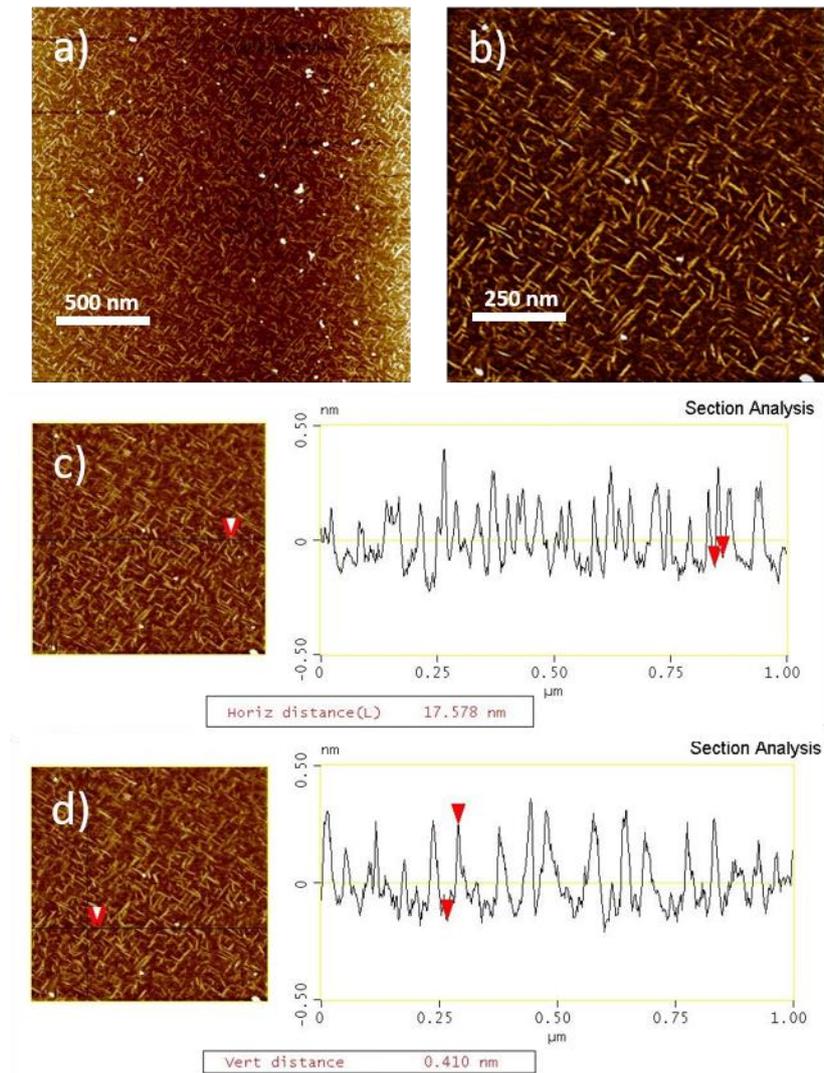


Figura 3.27. (a y b) Imágenes de AFM de **59** a partir de una disolución 1.0×10^{-4} M depositada sobre una superficie de mica por la técnica de “*spin-coating*”. Análisis del tamaño de los agregados: (c) anchura y (d) altura.

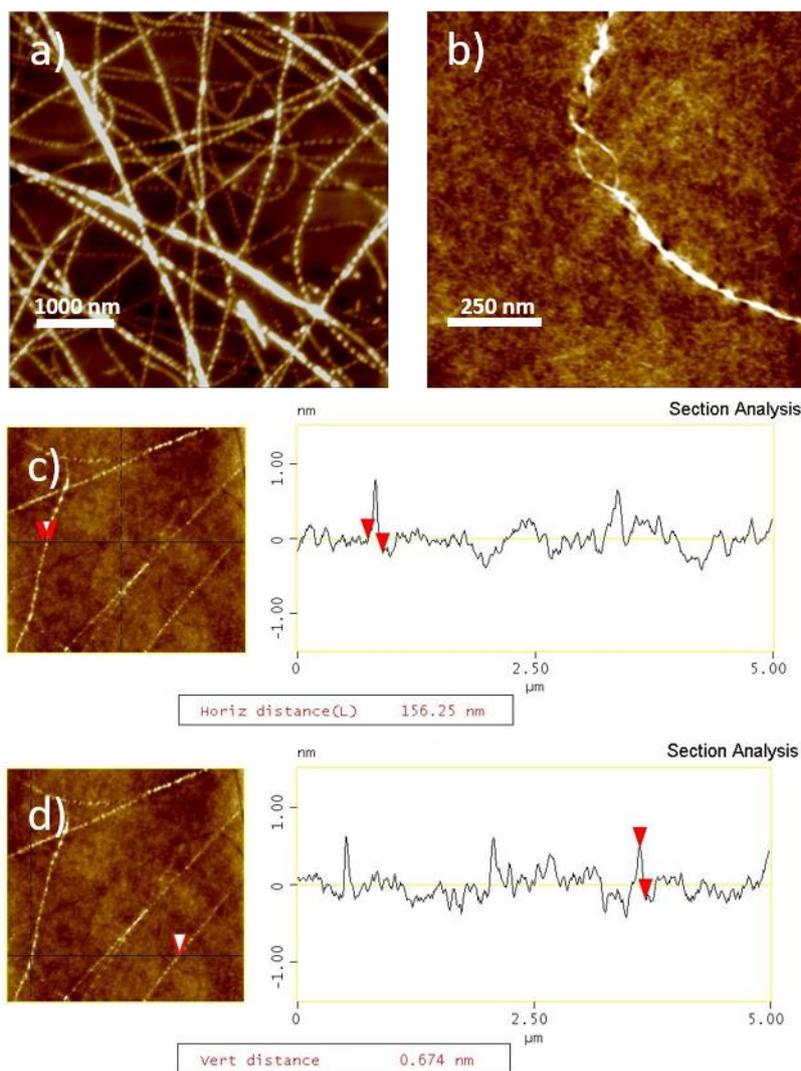


Figura 3.28. (a y b) Imágenes de AFM de **60** a partir de una disolución 1.0×10^{-4} M depositada sobre una superficie de mica por la técnica de “*spin-coating*”. Análisis del tamaño de los agregados: (c) anchura y (d) altura.

3.4.3. Estudios de agregación

El proceso de autoagregación de los compuestos **59** y **60** se estudió mediante diferentes técnicas. En primer lugar, se utilizó la técnica basada en la medida de la dispersión de luz estática (SLS). Para realizar este estudio se prepararon una serie de disoluciones de concentración creciente de los compuestos **59** desde 1.1×10^{-5} M a 9.0×10^{-4} M y **60** desde 1.9×10^{-5} M a 9.0×10^{-4} M en PBS (pH = 7.5). Tras registrar las medidas de SLS para cada concentración, se observó que la representación de la intensidad de luz dispersada en función de la concentración presenta un comportamiento lineal con una pendiente prácticamente nula hasta alcanzar una concentración determinada. A partir de dicha concentración, la pendiente aumenta significativamente como resultado de la agregación del sistema. A raíz de estos datos, se pudieron determinar las concentraciones de agregación crítica (CAC) calculadas a partir de la intersección de las dos rectas obtenidas mediante el ajuste de los resultados experimentales.

Los valores de CAC obtenidos para **59** y **60** son 3.3×10^{-4} M y 3.7×10^{-4} M respectivamente (Figura 3.29).

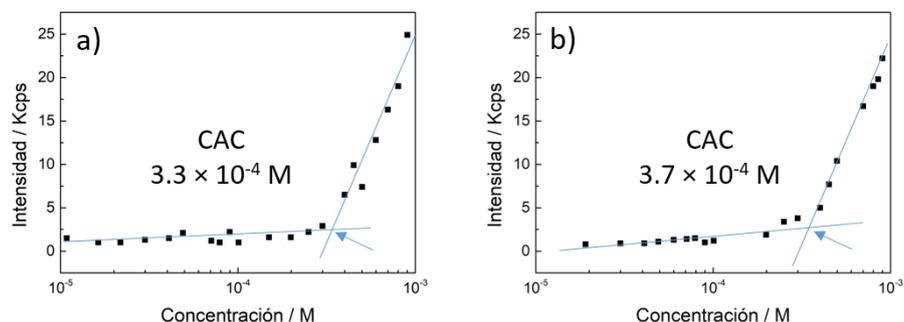


Figura 3.29. Experimentos de concentración variable de SLS de: (a) **59** y (b) **60**. Las CAC están indicadas en las gráficas.

La formación de agregados se confirmó al realizar un estudio a concentración variable mediante RMN. Se prepararon disoluciones de **59** y **60** en el intervalo de concentraciones desde 1.6×10^{-4} M a 2.1×10^{-2} M en $D_2O/NaOD$ a pH = 7.5. En ambos casos, los espectros de 1H RMN de **59** y **60** muestran unas señales anchas y con baja resolución para las disoluciones más concentradas ($>2.6 \times 10^{-3}$ M) mientras que las señales se agudizan a concentraciones menores, del orden de 10^{-4} M (Figuras 3.30-31). El cambio en las señales de 1H RMN observado al bajar la concentración se atribuyó a la desagregación del sistema.⁵⁹

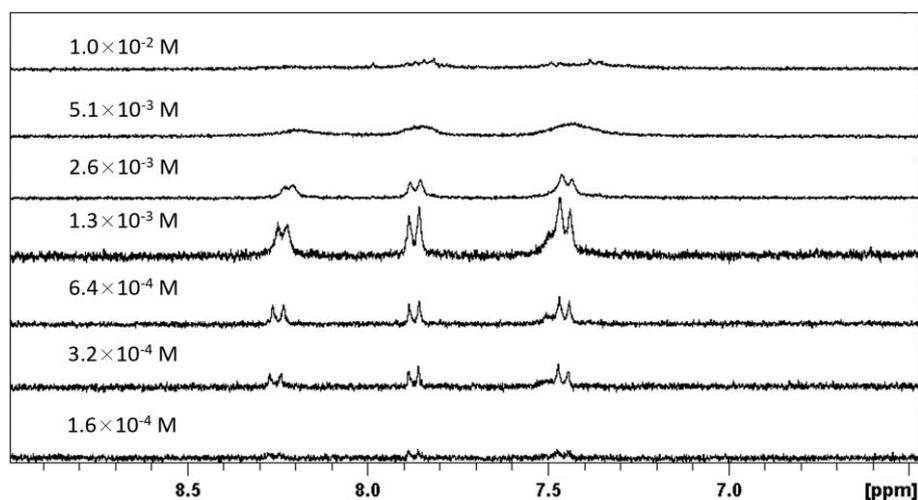


Figura 3.30. Superposición de espectros de 1H RMN de **59** a diferentes concentraciones en $D_2O/NaOD$.

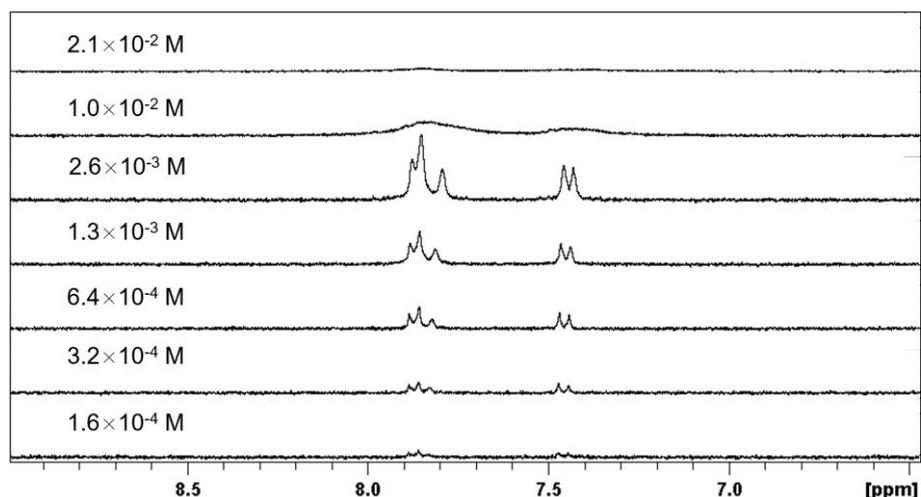


Figura 3.31. Superposición de espectros de ^1H RMN de **60** a diferentes concentraciones en $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$.

Con el objetivo de obtener más información sobre el proceso de agregación y evaluar el papel del grupo arilo a la hora de formar las especies agregadas, se llevaron a cabo experimentos de concentración variable de UV-vis de **59** y **60** en PBS (pH = 7.5).

Para asignar las bandas observadas en el espectro de UV-vis se registraron los espectros de **59** y **60** en PBS y en DMF a 1×10^{-4} M y se compararon con los correspondientes espectros de la (4-nitrofenil)acetamida (**ANO**₂) y 3,5-bis(trifluorometil)fenil)acetamida (**ACF**₃) en DMF. El espectro de UV-vis de **59** en PBS muestra dos bandas intensas y anchas con máximos a 280 y 385 nm (Figura 3.32b), las cuales corresponden a las transiciones electrónicas de la escuaramida y del 4-nitrofenilo respectivamente (Figura 3.32b). Un perfil similar se observa también para **60**, mostrando dos bandas a 280 y 325 nm (Figura 3.32c). Cabe remarcar que las bandas correspondientes a los grupos arilo de **59** y **60** presentan un desplazamiento batocrómico de 100 y 60 nm, respectivamente, al compararlas con las bandas de absorción de la **ANO**₂ y la **ACF**₃ (Figuras 3.32b-c), lo que sugiere que en los hidrogelantes **59** y **60** existe una conjugación del sistema π del arilo con el anillo escuaramídico.^{22,27,32a}

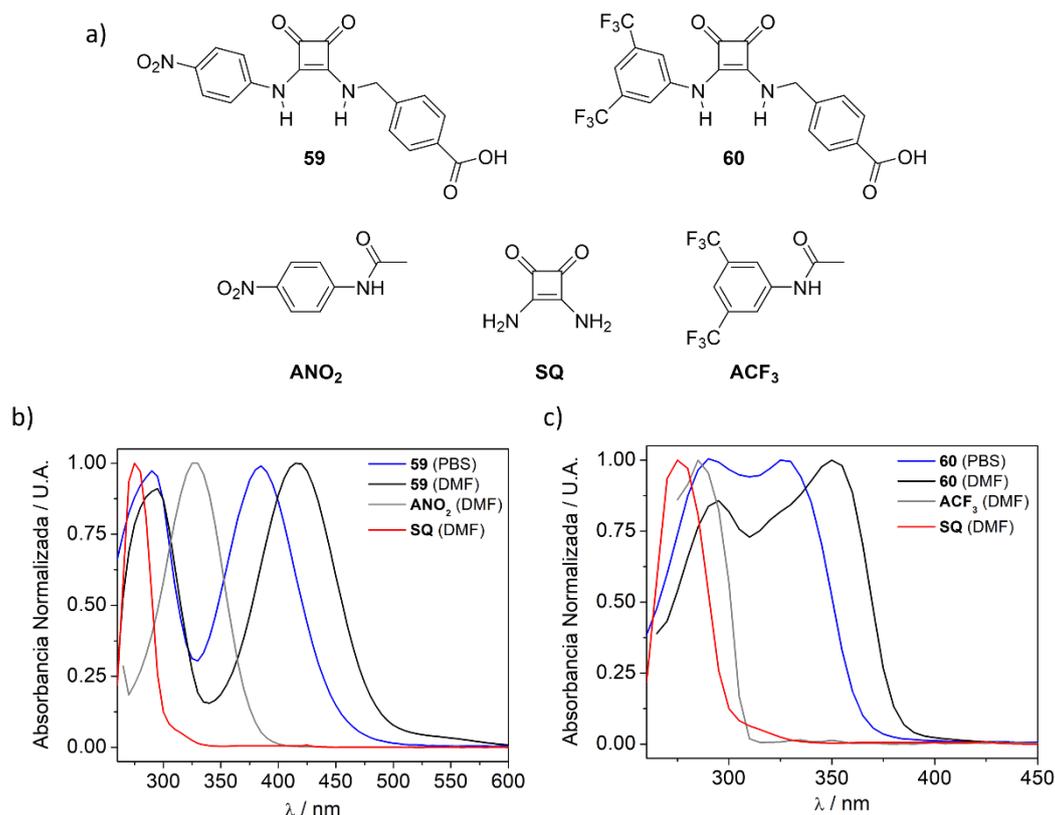


Figura 3.32. (a) Estructuras moleculares de **59**, **60**, **ANO₂**, **SQ** y **ACF₃**. Espectros de UV-vis de: (b) **59** (PBS y DMF), **SQ** (DMF) y **ANO₂** (DMF), y (c) **60** (PBS y DMF), **SQ** (DMF) y **ACF₃** (DMF) (1×10^{-4} M).

La agregación paulatina de los hidrogelantes **59** y **60** se pudo detectar mediante espectroscopía UV-vis al registrar espectros de absorción de cada compuesto a diferentes concentraciones. El estudio por UV-vis a concentración variable de **59** (4.1×10^{-5} M a 2.5×10^{-3} M, PBS, pH = 7.5) revela un marcado efecto hipocrómico al aumentar la concentración por encima de 2.0×10^{-4} M (Figura 3.33a), coincidiendo con el mismo orden de magnitud en el que se encuentra la CAC determinada por SLS. Este efecto va acompañado por un ligero desplazamiento hipsocrómico de la banda a 385 nm. El compuesto **60** presenta un efecto hipocrómico análogo, en un rango de concentraciones entre 1.3×10^{-5} M y 5.0×10^{-3} M como se muestra en la figura 3.33c.

Este efecto hipocrómico se atribuyó a un proceso de agregación, e indica contactos poco definidos entre los monómeros y una relativa amplia distribución de desplazamientos rotacionales y traslacionales entre las moléculas en los agregados, lo que sugiere que las moléculas no se encuentran altamente constreñidas en la estructura supramolecular.^{67,159}

¹⁵⁹ N. L. Vekshin, *J. Biol. Phys.*, **1999**, *25*, 339–354.

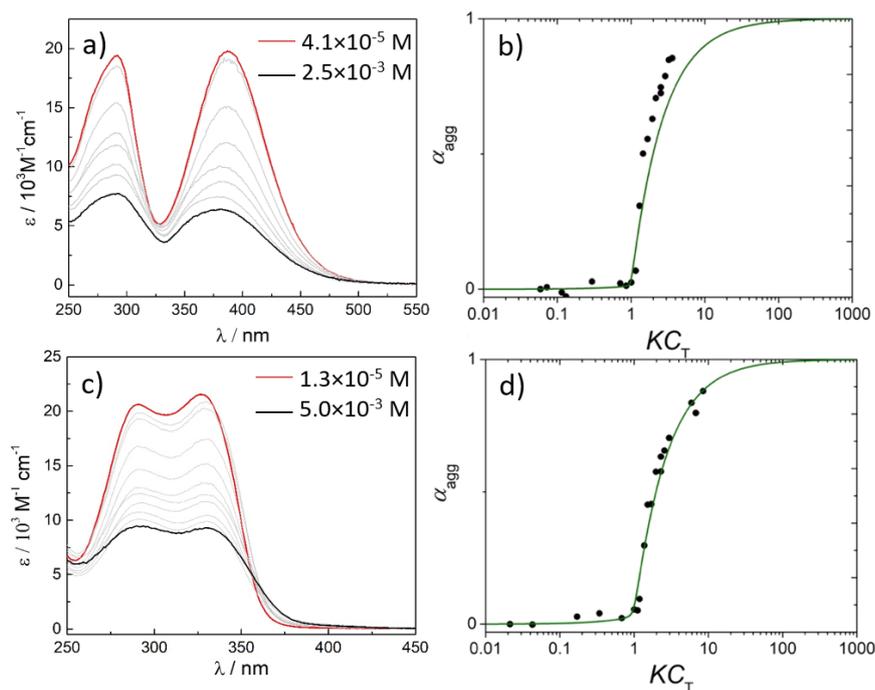


Figura 3.33. Espectros de UV-vis de concentración variable de: (a) **59** y (c) **60**. Representación de la variación de la fracción de moléculas agregadas (α_{agg}) en función de KC_T (puntos negros) ajustada al modelo cooperativo de nucleación-elongación (línea verde) para: (b) **59** y (d) **60**.

Los valores de absorptividad molar aparente de **59** y **60**, leídos a 385 y 327 nm respectivamente, extraídos de los experimentos de concentración variable de UV-vis se ajustaron a un modelo cooperativo (Figuras 3.33b y 3.33d, y tabla 3.1). Mientras que los datos del compuesto **60** se ajustan perfectamente al modelo, los puntos experimentales obtenidos para el compuesto **59** no se ajustan completamente al modelo (Figura 3.33b), probablemente debido a una gelificación/precipitación de la muestra durante la etapa de elongación. Aun así, se calcularon los parámetros termodinámicos: constante de elongación (K_e), constante de nucleación (K_n) y coeficiente de cooperatividad (σ) de los compuestos **59** y **60**, derivados del modelo de nucleación-elongación (Tabla 3.1). Estos valores se encuentran dentro del rango de constantes de agregación publicadas para sistemas similares.¹⁶⁰

Tabla 3.1. Parámetros termodinámicos (constante de elongación (K_e), constante de nucleación (K_n) y coeficiente de cooperatividad (σ)) de los compuestos **59** y **60** derivados del modelo de nucleación-elongación.

Compuesto	K_e (L mol ⁻¹)	K_n (L mol ⁻¹)	σ
59	1.4×10^3	9	0.006
60	1.7×10^3	25	0.015

Por lo tanto, los resultados obtenidos a partir de los estudios de SLS y UV-vis muestran que los compuestos **59** y **60** se autoensamblan a concentraciones relativamente altas y que los agregados resultantes no son muy robustos. Estas características se contraponen a un ensamblaje promovido por la formación de enlaces de hidrógeno.^{26b,32,154a,157}

¹⁶⁰ P. Besenius, G. Portale, P. H. H. Bomans, H. M. Janssen, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2010**, *107*, 17888–17893.

En general, en el espectro de UV-vis de escuaramidas disecundarias, la formación de enlaces de hidrógeno se ve reflejado en un desdoblamiento de la banda correspondiente a la escuaramida monomérica (280 nm) en dos bandas características (ca. 260 y 320 nm).³² Dichas bandas no aparecen en los espectros de UV-vis de los compuestos **59** y **60**, incluso a altas concentraciones, donde las moléculas están altamente agregadas (Figura 3.33a y 3.33c).

Para evaluar la formación de enlaces de hidrógeno se prepararon los correspondientes xerogeles de **59** y **60** formados en PBS (pH = 7.5), y se analizaron mediante espectroscopía de infrarrojo (FT-IR) (Figuras 3.34-36). Los xerogeles se prepararon mediante liofilización de los hidrogeles de **59** y **60** preparados en PBS.

Los espectros FT-IR de los xerogeles de **59** y **60** muestran dos bandas estrechas a 1796 cm^{-1} y 1693 cm^{-1} , y a 1799 cm^{-1} y 1692 cm^{-1} respectivamente (Figuras 3.34-35). Estos picos se asignaron a la respiración de las escuaramidas y al estiramiento de los carbonilos.^{32,161} Las bandas correspondientes al PBS remanente en el xerogel (grupos fosfato) aparecen a 2451, 3086, 3128, 3385 y 3448 cm^{-1} . Sin embargo, no se observa ninguna señal entre 3128 y 3385 cm^{-1} , donde usualmente se detectan los picos correspondientes al estiramiento del enlace NH de las escuaramidas que participan en un enlace de hidrógeno (Figuras 3.34-35).^{32a} En los espectros registrados, los picos correspondientes a esta señal se hallan posiblemente solapados con la banda ancha que se encuentra entre 3300 y 3600 cm^{-1} . Esta observación concuerda con los resultados extraídos de los experimentos de SLS y UV-vis, que indican que estos compuestos escuaramídicos no estarían formando enlaces de hidrógeno.

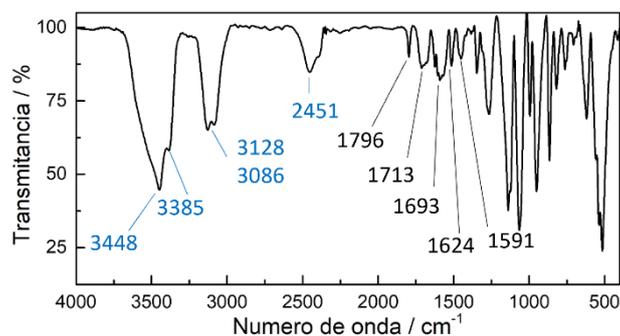


Figura 3.34. Espectro de FT-IR en KBr del xerogel de **59** preparado con PBS. Los picos seleccionados en el espectro se muestran en azul para los correspondientes al PBS y en negro para **59**.

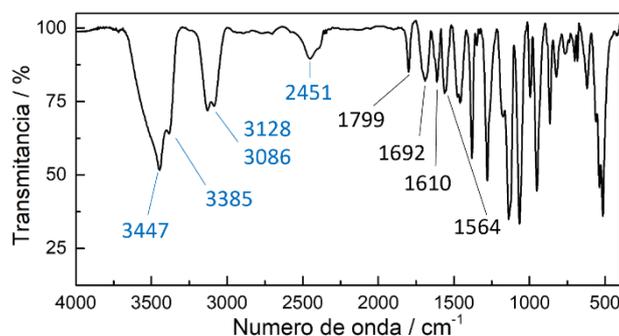


Figura 3.35. Espectro de FT-IR en KBr del xerogel de **60** preparado con PBS. Los picos seleccionados en el espectro se muestran en azul para los correspondientes al PBS y en negro para **60**.

¹⁶¹ V. Saez-Talens, D. M. M. Makurat, T. Liu, W. Dai, C. Guibert, W. E. M. Noteborn, I. K. Voets, R. E. Kieltyka, *Polym. Chem.*, **2019**, *10*, 3146–3153.

Con el fin de obtener más información sobre el proceso de autoensamblaje, se llevaron a cabo experimentos de ^1H RMN con las sales sódicas de **59** y **60**, **59(Na)** y **60(Na)** respectivamente, a concentración 1.0×10^{-3} M. Como disolvente se utilizaron mezclas de $\text{H}_2\text{O}:\text{DMSO}-d_6$ a distinta proporción (Figuras 3.36-37). A dicha concentración, ambos compuestos se encuentran agregados en agua y en forma monomérica en $\text{DMSO}-d_6$.¹⁵⁷ En los espectros de RMN obtenidos a partir de la mezcla de los dos disolventes se observa que las señales aromáticas de **59(Na)** y **60(Na)** muestran cambios significativos en su desplazamiento químico al aumentar la proporción de H_2O (Figuras 3.36-37). El comportamiento de los protones aromáticos en ambos compuestos es similar.

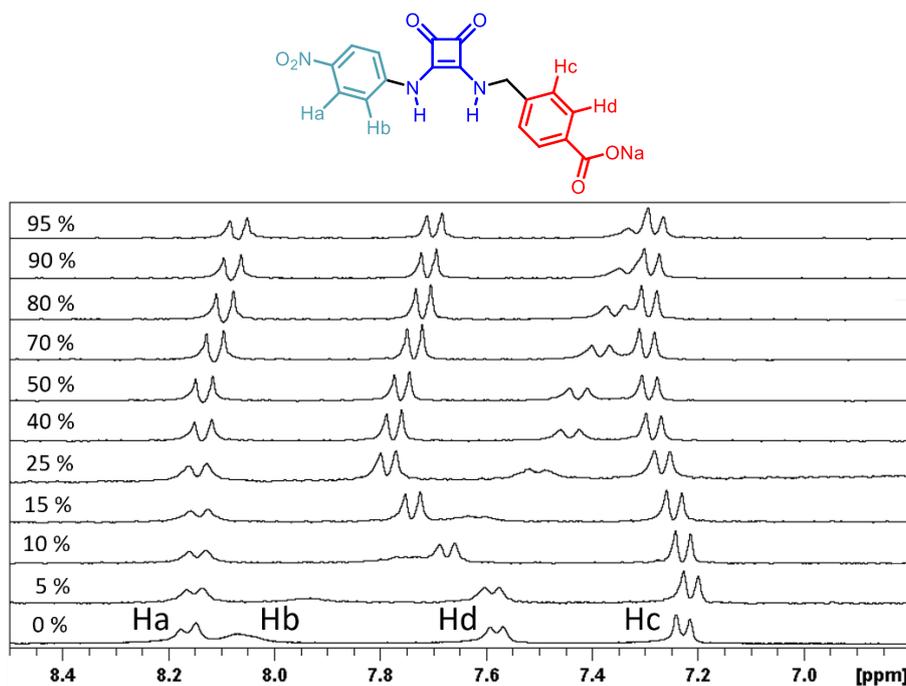


Figura 3.36. Superposición de espectros ^1H NMR de **59(Na)** (1.0×10^{-3} M) a diferentes proporciones de $\text{H}_2\text{O}:\text{DMSO}-d_6$. % indica la proporción de agua.

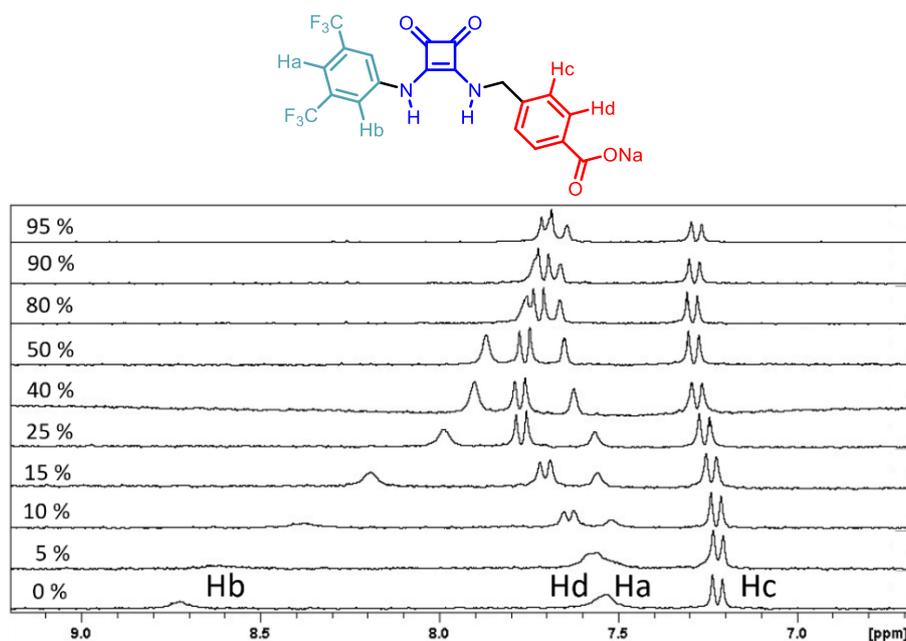


Figura 3.37. Superposición de espectros ^1H NMR de **60(Na)** (1.0×10^{-3} M) a diferentes proporciones de $\text{H}_2\text{O}:\text{DMSO}-d_6$. % indica la proporción de agua.

Tomando como punto de partida la disolución en DMSO- d_6 , las señales de los protones *Hb* situados en el arilo escuaramídico son los que presentan un desplazamiento mayor experimentando un apantallamiento que desplaza las señales de 8.1 a 7.3 ppm para **59** (Figura 3.36) y de 8.7 a 7.7 ppm para **60** (Figura 3.37) al pasar de la disolución en DMSO- d_6 puro a una mezcla 95:5 H₂O:DMSO- d_6 respectivamente. Las señales de los protones *Hc* y *Hd*, situados también en el mismo anillo aromático, experimentan un comportamiento similar para ambos compuestos. En primer lugar, se observa su desapantallamiento al desplazarse a campo bajo. El máximo desapantallamiento se alcanza para la disolución al 25 % de agua para el compuesto **59** y al 50 % para el compuesto **60**. Al aumentar la proporción de agua, se invierte esta tendencia y se observa un desplazamiento a campo alto de dichos protones (Figuras 3.36-37). El comportamiento de los protones *Ha* difiere ligeramente uno de otro. El *Ha* del compuesto **59** presenta un ligero apantallamiento hasta proporciones del 25 % de agua, y a partir de este punto el apantallamiento se vuelve más pronunciado (Figura 3.36), a diferencia del *Ha* del compuesto **60** que sigue la misma tendencia de *Hc* y *Hd*, primero desplazándose a campo bajo para invertir su tendencia a partir del 80 % en agua (Figura 3.37).

Estos desplazamientos de las señales aromáticas se atribuyen a un cambio conformacional en las moléculas y al apantallamiento concomitante resultado de la agregación a través de interacciones de apilamiento π en mezclas acuosas. Cabe destacar que en ningún espectro registrado en este estudio se observan las señales correspondientes a los NH escuaramídicos sea cual sea la proporción de agua en el medio. Este hecho apoya la asunción que **59** y **60** no forman enlaces de hidrógeno y por tanto los grupos NH escuaramídicos, que no están protegidos dentro de los agregados, pueden intercambiar protones con el medio acuoso fácilmente.

Para obtener información más precisa de los entornos moleculares de los agregados de **59** y **60**, se realizaron espectros de RMN bidimensionales tipo NOESY en D₂O/NaOD, D₂O/PBS y DMSO- d_6 a 298 K. Adicionalmente se realizaron espectros en PBS a 338 K (**59**, figuras 3.53-54) y 323 K (**60**, figuras 3.58-59). En la figura 3.38 se muestran las regiones seleccionadas de los espectros registrados donde se observan los contactos más relevantes. Los espectros completos obtenidos en este estudio se muestran en el apartado "Métodos experimentales" de este capítulo (Figuras 3.51-52, 3.55-57 y 3.60). En D₂O/NaOD se observaron contactos entre los protones *Ha* y *Hb* y los protones metilénicos (CH₂), tanto para el compuesto **59** (Figuras 3.38a y 3.51) como para el compuesto **60** (Figuras 3.38d y 3.56). Estos mismos resultados se obtuvieron en disoluciones de **59** en D₂O/PBS a 298 K (Figuras 3.38b y 3.52) y 338 K (Figuras 3.53-54), y de **60** a 298 K (Figuras 3.38e y 3.57) y 323 K (Figuras 3.58-59). Estas señales NOE indican una proximidad en el espacio entre estos protones, lo que solo puede ser resultado de proximidades intermoleculares en la estructura de los agregados, ya que dichas señales no se observan para **59(Na)** (Figuras 3.38c y 3.55) y **60(Na)** (Figuras 3.38f y 3.60) en DMSO- d_6 . Cabe recordar el estado monomérico de los compuestos en dicho disolvente.

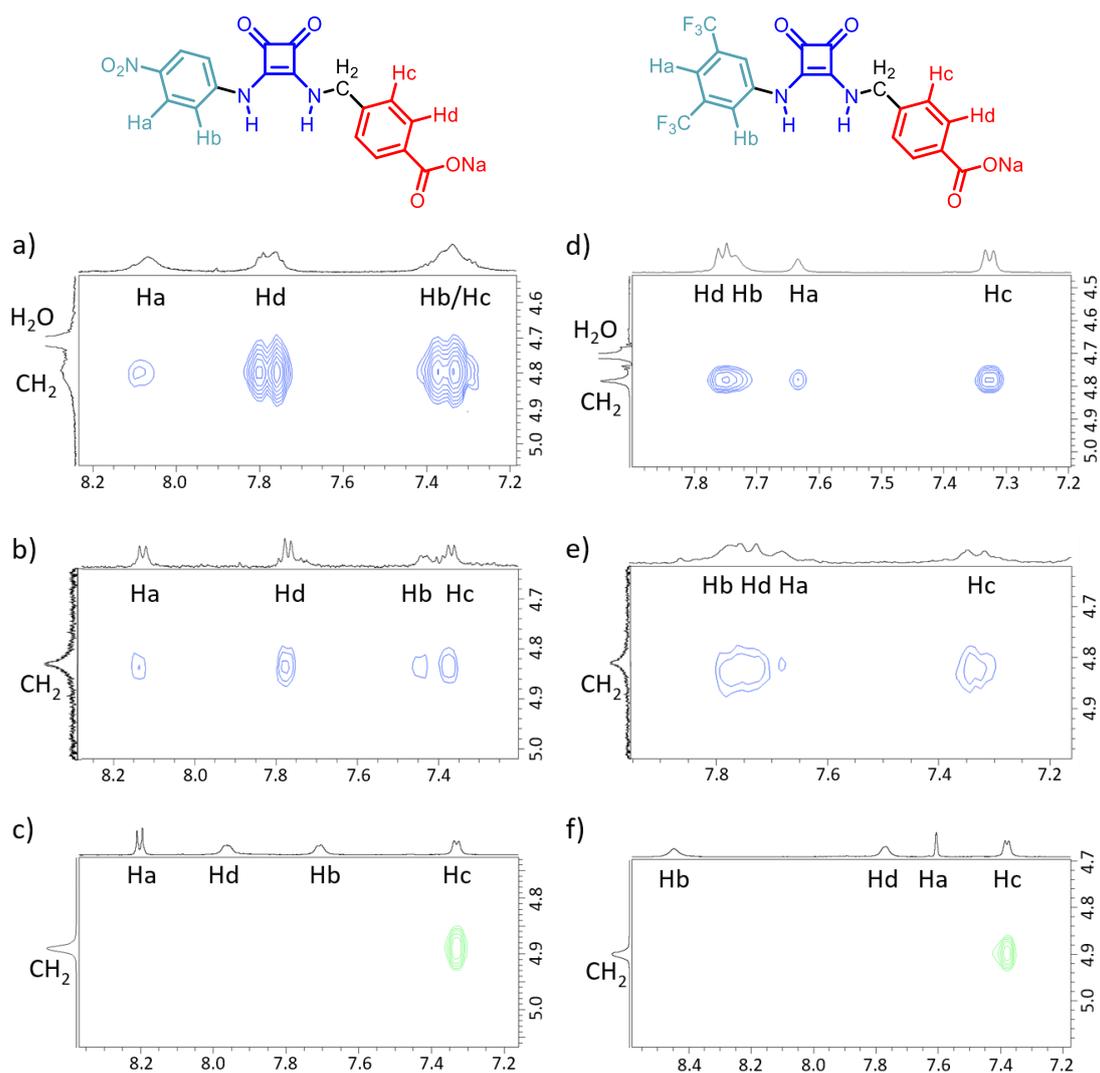


Figura 3.38. Ampliación de las regiones relevantes seleccionadas de los espectros de NOESY a 298 K de: (a) **59** en $D_2O/NaOD$ (5.1×10^{-3} M), (b) **59** en D_2O/PBS (2.7×10^{-3} M), (c) **59(Na)** en $DMSO-d_6$ (4.8×10^{-3} M), (d) **60** en $D_2O/NaOD$ (6.7×10^{-3} M), (e) **60** en D_2O/PBS (4.4×10^{-3} M) y (f) **60(Na)** en $DMSO-d_6$ (6.4×10^{-3} M).

3.4.4. Cálculos Teóricos

Con el objetivo de completar el estudio del modo de autoensamblaje de los compuestos **59** y **60** se realizó un estudio mediante modelos teóricos usando el software Gaussian-09 con un nivel de teoría B3LYP-D/6-31+G*, en colaboración con el Dr. Antonio Frontera del grupo de Química Supramolecular de la Universitat de les Illes Balears. Inicialmente, se optimizaron las especies monoméricas y se obtuvieron las superficies de potencial electrostático molecular (MEP) (Figura 3.39). Posteriormente se optimizaron las geometrías de estructuras diméricas en orden de desentrañar el modo de agregación. En el estudio también se incluyeron, a modo de comparación, las estructuras de los compuestos **61-63** que no habían pasado los test iniciales de gelificación.

El análisis de los resultados muestra que los compuestos **59** y **60** son los que presentan mayores momentos dipolares (10.1 y 8.5 D, respectivamente) de la serie **59-63** (Tabla 3.2).

Además, mientras que para los compuestos **61-63** los momentos dipolares están orientados casi perpendicularmente al eje arilesquaramida, en el caso de **59** y **60** la dirección del vector está rotado hacia el eje molecular. Esta característica resulta determinante para el autoensamblaje de esta serie de compuestos.

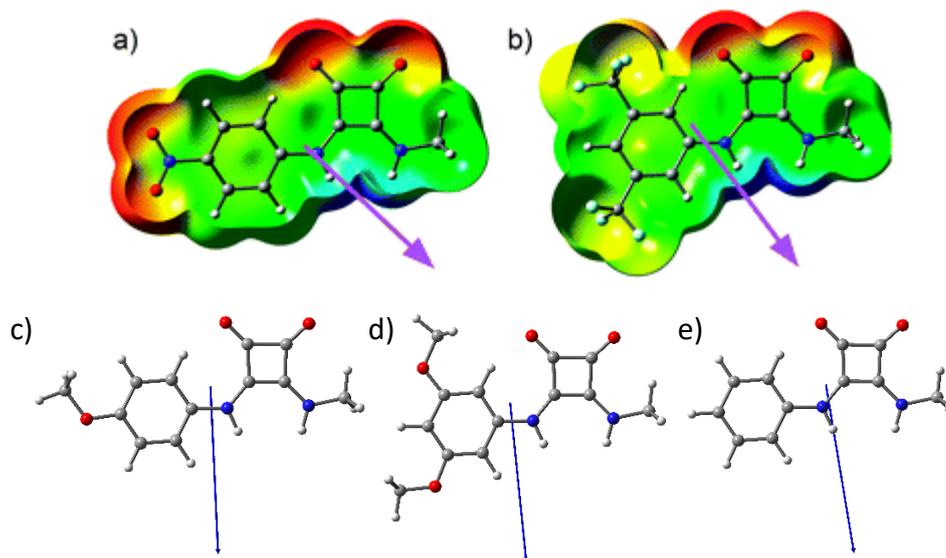


Figura 3.39. Momento dipolar de la parte arilesquaramida de: (a) **59**, (b) **60**, (c) **61**, (d) **62** y (e) **63**.

Tabla 3.2. Momentos dipolares calculados para los compuestos **59-63**.

Compuesto	Momento dipolar (D)
59	10.1
60	8.5
61	6.6
62	6.4
63	7.5

Para completar el estudio teórico del modo de agregación se usaron estructuras diméricas como modelo del ensamblaje molecular de los compuestos **59** y **60**. En ellos los grupos benzoato se dispusieron en la periferia de los agregados mientras que las arilesquaramidas, menos polares, se encuentran en el interior, de acuerdo al ensamblaje típico de moléculas anfifílicas en agua.¹⁶² Para llevar a cabo los estudios teóricos se usaron estructuras simplificadas de **59** y **60**, sin los grupos benzoato, con la finalidad de reducir los tiempos de cálculo y evitar interacciones no deseadas entre los carboxilatos y las escuaramidas. La geometría de las estructuras diméricas se optimizó, y los resultados obtenidos se muestran en la figura 3.40. Como puede observarse, en ambos compuestos los dímeros se forman mediante interacciones de apilamiento π entre los anillos escuaramida y los anillos 4-nitrofenilo (**59**) (Figura 3.40a) y 3,5-(bis(trifluorometil))fenilo (**60**) (Figura 3.40b) mientras que los momentos dipolares de las moléculas vecinas se orientan en direcciones opuestas y, consecuentemente, el momento dipolar total del ensamblaje es cero.

¹⁶² (a) E. Krieg, M. M. C. Bastings, P. Besenius, B. Rybtchinski, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 2414–2477; (b) D. Görl, X. Zhang, F. Würthner, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 6328–6348; (c) W. Li, Y. Kim, J. F. Li, M. Lee, *Soft Matter*, **2014**, *10*, 5231–5242; (d) P. P. N. Syamala, B. Soberats, D. Görl, S. Gekle, F. Würthner, *Chem. Sci.*, **2019**, *10*, 9358–9366; (e) C. M. A. Leenders, L. Albertazzi, T. Mes, M. M. E. Koenigs, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 1963–1965.

El apilamiento infinito de moléculas mediante interacciones de apilamiento π dipolares conduciría a la formación de ensamblajes monodimensionales donde los grupos CO y NH de las escuaramidas estés dirigidos hacia los lados de los agregados. Para modelizar el ambiente acuoso experimental se incluyeron dos moléculas de agua en la optimización (no mostradas en la figura 3.40). Este patrón de interacción es consecuente con los experimentos de NOESY que indican la proximidad entre los grupos arilo y metileno de escuaramidas vecinas en la estructura del agregado (Figura 3.38). La combinación de este patrón de interacción con el efecto hidrofóbico sería el responsable del ensamblaje de **59** y **60** que conduce a la formación de los agregados fibrilares, observados por AFM (Figuras 3.26-27). Este modo de agregación no es muy frecuente en ensamblajes en medio acuoso.

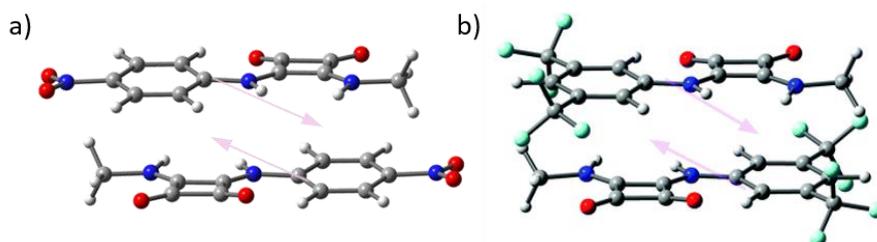


Figura 3.40. Estructuras diméricas optimizadas a nivel de cálculo B3LYP-D/6-31+G* de: (a) **59** y (b) **60**. Los vectores del dipolo estés representados como flechas rosas

3.5. Conclusiones

En conclusión, se ha sintetizado una familia de compuestos de base arilescuaramido-benzoato (**59-63**) y se ha demostrado la influencia del grupo arilo en la capacidad de formación de geles supramoleculares. De todos ellos, sólo los compuestos **59** y **60**, con grupos electroattractores en el grupo arilo, son capaces de formar hidrogeles auto-consistentes.

La caracterización estructural de los hidrogeles indica que ambos compuestos forman fibras que se autoensamblan para formar la estructura tridimensional que da lugar al hidrogel. Además, se ha determinado la CGC y la temperatura de cambio de fase sol-gel para ambos geles.

Se ha estudiado el modo de agregación supramolecular de los compuestos **59** y **60**, determinándose el mecanismo mediante el cual se forman sus agregados, así como la disposición espacial relativa de las moléculas en ellos. Los compuestos **59** y **60** se autoagregan mediante la formación de apilamientos π dipolares. Este tipo de interacción resulta novedosa para compuestos escuaramídicos, los cuales normalmente se autoensamblan mediante la formación de enlaces de hidrógeno o apilamiento π antiparalelo. Este modo de agregación está favorecido tanto por efectos hidrofóbicos, como por los fuertes momentos dipolares de los anillos pobres en electrones presentes en la estructura de los hidrogelantes. Las interacciones de apilamiento π dipolares, si bien son conocidas en disolventes orgánicos, son raras en medios acuosos.

Estos resultados abren la posibilidad a nuevas estrategias para el diseño de agregados escuaramídicos, los cuales tienen disponibles los grupos NH escuaramídicos para el reconocimiento de otras especies.

3.6. Métodos experimentales

3.6.1. Materiales y Reactivos

Los disolventes y reactivos utilizados de las casas comerciales Sigma-Aldrich-Merck, Acros Organics y Alfa-Aesir se han utilizado sin purificación previa. Cuando ha sido necesario, los disolventes se han secado y destilado según los procedimientos indicados en la bibliografía.¹⁶³ El H₂O utilizada en los procesos de elaboración o preparación de muestras se ha purificado por electroósmosis con un equipo ELIX10 (Millipore) y, posteriormente, por tratamiento a través de un equipo MilliQ (Millipore) consiguiendo una resistividad máxima de 18.2 MΩ. El DMF para los experimentos de UV-vis ha sido adquirido con calidad espectroscópica (ACROS organics). El DMSO-*d*₆ se ha adquirido con calidad espectroscópica para RMN con una riqueza del 99.98 % y ha sido utilizado sin tratamiento previo.

3.6.2. Instrumentación

Los espectros de RMN (¹H y ¹³C) se han registrado en un instrumento Bruker AVANCE (300 MHz) o bien mediante un instrumento Bruker AVANCE-III (600 MHz). La señal residual del disolvente deuterado se utilizó como referencia para el calibrado. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en ppm y las constantes de acoplamiento (*J*) en Hz. Los espectros de 1D y 2D RMN han sido procesados, analizados y editados con el software TOPSPIN 2.1 o MestReNova.

Los espectros de UV-vis se han registrado con un espectrofotómetro Agilent Cary 60. Las medidas han sido tomadas en cubetas de cuarzo y un TrayCell, compuesto por una celda de medida de fibra óptica con espejos integrados para cubrir así un amplio rango de concentraciones. El control de temperatura se ha realizado con un sistema Peltier 1x0 Cell Holder de Agilent.

Los espectros de FT-IR se realizaron en un espectrofotómetro Bruker Tensor 27 equipado con un accesorio ATR de diamante PLATINUM.

Las reacciones asistidas por microondas se han llevado a cabo en un reactor Biotage Initiator (fuente de alimentación de microondas 0-400 W, incrementos de 1 W, sensor de temperatura IR, modo de recipiente abierto o cerrado, rango de presión de 0–20 bar).

Los espectros de masas se han registrado con un espectrómetro de masas de alta resolución (HRMS) Thermo Scientific Orbitrap Q Exactive provisto de un sistema de entrada de la muestra mediante electrospray (ESI).

Las imágenes de AFM se han realizado en modo “tapping” en condiciones ambientales en un microscopio MultiMode Veeco con el controlador NanoScope IV. Usando una punta de silicio HQ:NSC35/AIBS con una longitud de palanca de 90 μ m con una frecuencia de resonancia de 150

¹⁶³ W. L. F. Armarego, C. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals* (Ed. Butterworth Heinemann), Elsevier, Oxford, Reino Unido, **2009**.

– 300 kHz y un ritmo de escaneo de 1.0 Hz. Los perfiles de secciones de corte se han hecho con el software WSxM.

Las mediciones reológicas se han llevado a cabo a temperatura ambiente usando un instrumento Dynamic Mechanical Analyzer DMA Q800 de TA Instruments con placas paralelas de 15 mm.

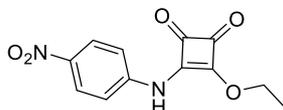
Los experimentos de SLS se han registrado en un Malvern Zetasaizer nano-ZS90. Las medidas se han realizado en cubetas de cristal, usando tolueno como estándar de dispersión.

3.6.3. Síntesis

Procedimiento general para la síntesis de arilesquaramida monoésteres (69-73)

La anilina correspondiente (**64-68**) se disuelve en etanol y se añade a una suspensión de escuarato de dietilo (**DSq**) y $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ en etanol. La suspensión se mantiene en agitación por 4 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, el disolvente se evapora a sequedad y el residuo resultante se suspende en NH_4Cl 1M. Tras filtrar, el sólido se lava 3 veces con NH_4Cl 1M y agua. Los productos en crudo se recrystalizan en acetonitrilo o éter, en los casos en que los lavados no resultan suficientes. Los compuestos **69-73** se han obtenido en rendimientos de moderados a buenos, comprendidos entre un 83 y 98 %.

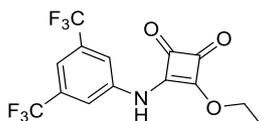
4-nitrofenil-escuaramida etil éster (69):



Preparado según el procedimiento general. **64** (1.51 g, 10.9 mmol) en 40 ml de etanol, **DSq** (1.88 g, 10.6 mmol) y $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (0.5 g, 1.4 mmol) en 40 ml etanol. El crudo se purifica por recrystalización en acetonitrilo. Se obtiene **69** como un sólido naranja (2.60 g, 93 %).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 11.24 (1H, s, NH), 8.25 (2H, d, $J = 9.2$, Ar-H), 7.6 (2H, d, $J = 9.2$, Ar-H), 4.81 (2H, q, $J = 7.1$, CH_2), 1.44 (3H, t, $J = 7.1$, CH_3); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 188.6, 186.2, 181.4, 170.8, 145.8, 144.0, 126.7, 120.4, 71.7, 17.0; HRMS calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{N}$ 261.0517, exp. 261.0515 [M-H] $^-$.

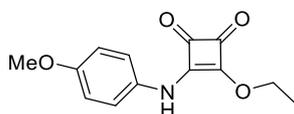
3,5-bis(trifluorometil)fenil-escuaramida etil éster (70):



Preparado según el procedimiento general. **65** (1.24 g, 5.4 mmol) en 40 ml de etanol, **DSq** (0.97 g, 5.5 mmol) y $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (0.25 g, 0.7 mmol) en 40 ml de etanol. Se obtiene **70** como un sólido amarillo pálido (1.56 g, 82 %).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 11.21 (1H, s, NH), 8.04 (2H, s, Ar-H), 7.79 (1H, s, Ar-H), 4.80 (2H, q, $J = 7.0$, OCH $_2$), 1.41 (3H, t, $J = 7.0$, CH $_3$); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 187.4, 184.5, 179.3, 169.1, 140.2, 131.1 (q, $J = 32.9$), 123.1 (q, $J = 271.2$), 119.4, 116.2 (d, $J = 3.7$), 70.1, 15.3; HRMS calcd. C $_{14}$ H $_9$ F $_6$ O $_3$ N 352.0414, exp. 352.0408 [M-H] $^-$.

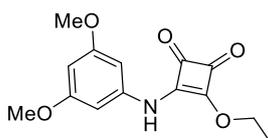
4-metoxifenil-escuaramida etil éster (71):



Preparado según el procedimiento general. **66** (0.378 g, 3.1 mmol) en 15 ml de etanol, **DSq** (0.505 g, 2.9 mmol) y Zn(OTf) $_2$ (0.258 g, 0.7 mmol) en 10 ml de etanol. Se obtiene **71** como un sólido blanco (0.67 g, 95 %).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.63 (1H, s, NH), 7.26 (2H, s, Ar-H), 6.92 (2H, d, $J = 8.8$, Ar-H), 4.74 (2H, q, $J = 7.0$, OCH $_2$), 3.73 (3H, s, OMe), 1.40 (3H, t, $J = 7.0$, CH $_3$); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 188.1, 183.2, 177.8, 169.3, 156.2, 131.0, 121.4, 114.2, 69.4, 55.3, 15.7; HRMS calcd. C $_{13}$ H $_{13}$ O $_4$ N 246.0772, exp. 246.0765 [M-H] $^-$.

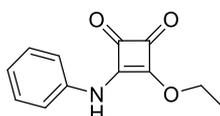
3,5-dimetoxifenil-escuaramida etil éster (72):



Preparado según el procedimiento general. **67** (0.844 g, 5.5 mmol) en 30 ml de etanol, **DSq** (1 g, 5.6 mmol) y Zn(OTf) $_2$ (0.246 g, 0.7 mmol) en 30 ml de etanol. Se obtiene **72** como un sólido blanco (1.27 g, 83 %).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.67 (1H, s, NH), 6.65 (2H, s, Ar-H), 6.23 (1H, s, Ar-H), 4.77 (2H, q, $J = 7.1$, CH $_2$), 3.72 (6H, s, OMe), 1.41 (3H, t, $J = 7.1$, CH $_3$); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 187.7, 183.8, 178.3, 169.3, 139.8, 97.7, 96.0, 55.2, 15.6; HRMS calcd. C $_{14}$ H $_{15}$ O $_5$ N 300.0842, exp. 300.0843 [M-H] $^-$.

Fenil-escuaramida etil éster (73):



Preparado según el procedimiento general. **68** (0.55 g, 5.9 mmol) en 30 ml de etanol, **DSq** (1 g, 5.6 mmol) y Zn(OTf) $_2$ (0.250 g, 0.7 mmol) en 30 ml de etanol. El crudo se purifica por recristalización en éter dietílico. Se obtiene **73** como un sólido blanco (1.20 g, 98 %).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.75 (1H, s, NH), 7.36 (4H, s, Ar-H), 7.11 (1H, s, Ar-H), 4.76 (2H, dq, $J = 7.1, 2.3$, CH $_2$), 1.41 (3H, dt, $J = 7.1, 2.3$, CH $_3$); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 187.8, 183.7, 178.2, 169.6, 138.0, 129.1, 124.0, 119.6, 69.5, 15.6; HRMS calcd. C $_{12}$ H $_{11}$ O $_3$ N 240.0631, exp. 240.0609 [M-H] $^-$.

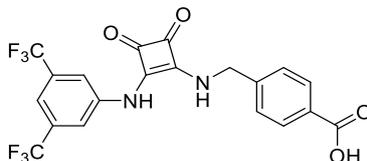
Procedimiento general para la síntesis de ácidos arilescuaramido-benzoicos (59-63)

Una mezcla de ácido 4-(aminometil)benzoico (**AMB**), la arilescuaramida monoéster correspondiente (**69-73**), K_2CO_3 y etanol se introduce en un vial de microondas (5, 10 o 20 ml) y se sella herméticamente con un agitador magnético. La suspensión se agita en un reactor de microondas a 135 °C por 35 minutos (MW = 1-400 W). Posteriormente, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo sólido se suspende en HCl 1 M, se agita por 30 minutos, finalmente se filtra y lava con HCl 1 M. El sólido resultante se suspende en agua, se ajusta el pH a 11-12 con NaOH 1 M y se agita por 10 minutos, tras los cuales 30 ml de HCl 1 M se añaden provocando su precipitación. Este tratamiento con NaOH y HCl se repite 3-5 veces. Los compuestos **59-62** se han obtenido en rendimientos de moderados a buenos, comprendidos entre un 75 y 96 %, el compuesto **63** se obtuvo en un rendimiento pobre de 33 %.

Ácido 4-nitrofenil-escuaramido-4-aminometil benzoico (59):

Preparado según el procedimiento general. **69** (1 g, 3.8 mmol), **AMB** (1 g, 6.6 mmol) y K_2CO_3 (1.236 g, 11.7 mmol) en 150 ml de etanol. Se obtiene **59** como un sólido marrón rojizo (1.32 g, 94 %).

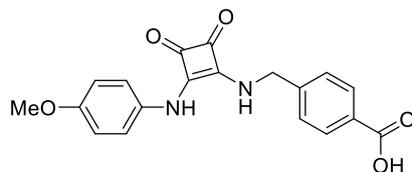
1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 12.98 (1H, s, COOH), 10.35 (1H, s, NH), 8.31 (1H, s, NH), 8.22 (2H, d, $J = 8.9$, Ar-H), 7.96 (2H, d, $J = 8.1$, Ar-H), 7.61 (2H, d, $J = 8.9$, Ar-H), 7.50 (2H, d, $J = 8.1$, Ar-H), 4.91 (2H, d, $J = 5.9$, CH_2); ^{13}C RMN (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 185.0, 180.0, 170.2, 167.1, 163.0, 145.7, 143.3, 141.4, 130.0, 129.8, 127.5, 125.7, 117.5, 47.0; HRMS calcd. $C_{18}H_{12}N_3O_6$ 366.0721, exp. 366.0725 $[M-H]^-$.

Ácido 3,5-bis[trifluorometil]fenil-escuaramido-4-aminometil benzoico (60):

Preparado según el procedimiento general. **70** (305 mg, 0.9 mmol), **AMB** (165 mg, 1.1 mmol) y K_2CO_3 (499 mg, 4.71 mmol) en 20 ml de etanol. Se obtiene **60** como un sólido amarillo (380 mg, 96 %).

1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 12.99 (1H, s, COOH), 10.42 (1H, s, NH), 8.29 (1H, s, NH), 8.04 (2H, s, Ar-H), 7.96 (2H, d, $J = 7.9$, Ar-H), 7.67 (1H, s, Ar-H), 7.50 (2H, d, $J = 7.9$, Ar-H), 4.91 (2H, d, $J = 5.3$, CH_2); ^{13}C RMN (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 184.8, 180.7, 169.5, 167.0, 162.9, 143.3, 141.1, 131.3 (q, $J = 32.9$), 130.0, 129.7, 127.6, 123.1 (q, $J = 271.2$), 118.1, 114.8, 46.9; HRMS calcd. $C_{20}H_{12}F_6O_4N_2$ 457.0628, exp. 457.0620 $[M-H]^-$.

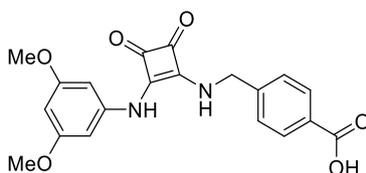
Ácido 4-metoxifenil-escuaramido-4-aminometil benzoico (61):



Preparado según el procedimiento general. **71** (196 mg, 0.79 mmol), **AMB** (148 mg, 0.98 mmol) y K_2CO_3 (322 mg, 3.04 mmol) en 20 ml de etanol. Se obtiene **61** como un sólido blanco (209 mg, 75 %).

1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 12.92 (1H, s, COOH), 9.81 (1H, s, NH), 8.19 (1H, s, NH), 7.95 (2H, d, $J = 8.1$, Ar-H), 7.48 (2H, d, $J = 8.1$, Ar-H), 7.36 (2H, d, $J = 9.0$, Ar-H), 6.92 (2H, d, $J = 9.0$, Ar-H), 4.87 (2H, d, $J = 6.0$, CH_2), 3.73 (3H, s, OMe); ^{13}C RMN (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 183.3, 180.6, 168.5, 167.1, 165.12, 164.0, 155.3, 143.6, 132.2, 129.7, 127.5, 119.7, 114.5, 55.2, 46.8; HRMS calcd. $C_{19}H_{16}O_5N_2$ 353.1132, exp. 353.1131 $[M-H]^-$.

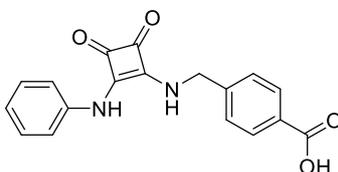
Ácido 3,5-dimetoxifenil-escuaramido-4-aminometil benzoico (62):



Preparado según el procedimiento general. **72** (299 mg, 1.08 mmol), **AMB** (198 mg, 1.31 mmol) y K_2CO_3 (417 mg, 3.93 mmol) en 20 ml de etanol. Se obtiene **62** como un sólido blanco (334 mg, 81 %).

1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 10.46 (1H, s, NH), 8.80 (2H, s, Ar-H), 7.95 (2H, d, $J = 7.4$, Ar-H), 7.48 (2H, d, $J = 7.4$, Ar-H), 6.76 (2H, s, Ar-H), 6.16 (1H, s, Ar-H), 4.88 (2H, d, $J = 5.6$, CH_2), 3.71 (6H, s, OMe); ^{13}C RMN (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 183.8, 180.3, 169.1, 167.1, 164.0, 161.1, 143.5, 140.9, 129.9, 129.7, 127.5, 96.4, 94.7, 55.2, 46.8; HRMS calcd. $C_{20}H_{18}O_6N_2$ 381.1081, exp. 381.1088 $[M-H]^-$.

Ácido fenil-escuaramido-4-aminometil benzoico (63):



Preparado según el procedimiento general. **73** (28.5 mg, 0.13 mmol), **AMB** (23.78 mg, 0.16 mmol) y K_2CO_3 (36.7 mg, 0.35 mmol) en 3 ml de etanol. Se obtiene **63** como un sólido blanco (14.04 mg, 33%).

1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 12.96 (1H, s, COOH), 9.98 (1H, s, NH), 8.33 (1H, s, NH), 7.95 (2H, d, $J = 7.5$, Ar-H), 7.48 (2H, d, $J = 7.5$, Ar-H), 7.46 (2H, d, $J = 3.1$, Ar-H), 7.33 (2H, t, $J = 7.4$, Ar-H), 7.02 (1H, t, $J = 7.4$, Ar-H), 4.89 (2H, d, $J = 6.3$, CH_2); ^{13}C RMN (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 184.0, 180.5, 169.0, 167.5, 164.0, 143.0, 139.1, 131.1, 129.7, 129.3, 127.5, 122.6, 118.1, 46.8; HRMS calcd. $C_{18}H_{14}O_4N_2$ 323.1026, exp. 323.1027 $[M-H]^-$.

3.6.4. Colección de espectros

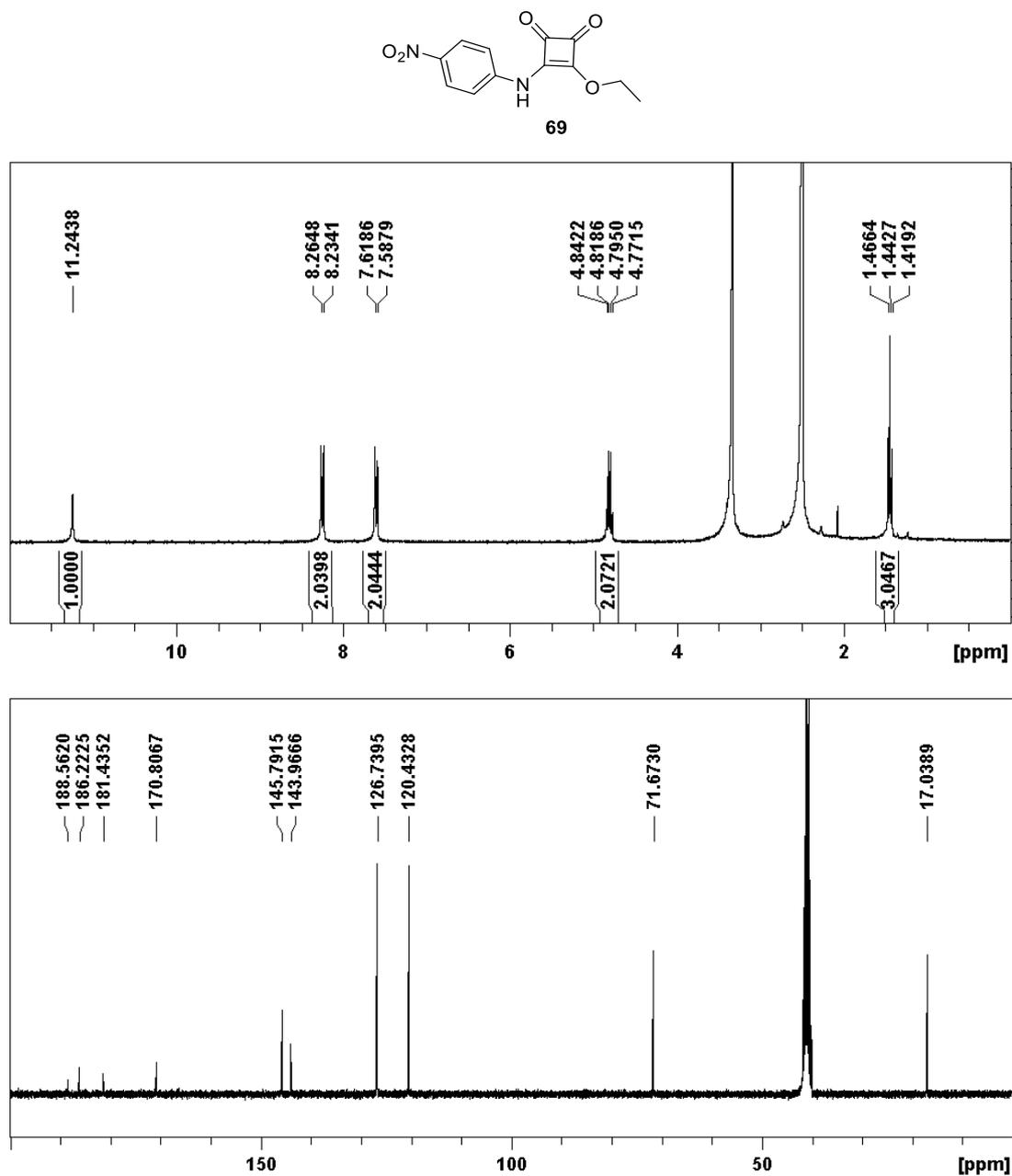


Figura 3.41. Espectros de ^1H RMN (arriba) y ^{13}C RMN (abajo) de **69** en $\text{DMSO-}d_6$ a 298 K.

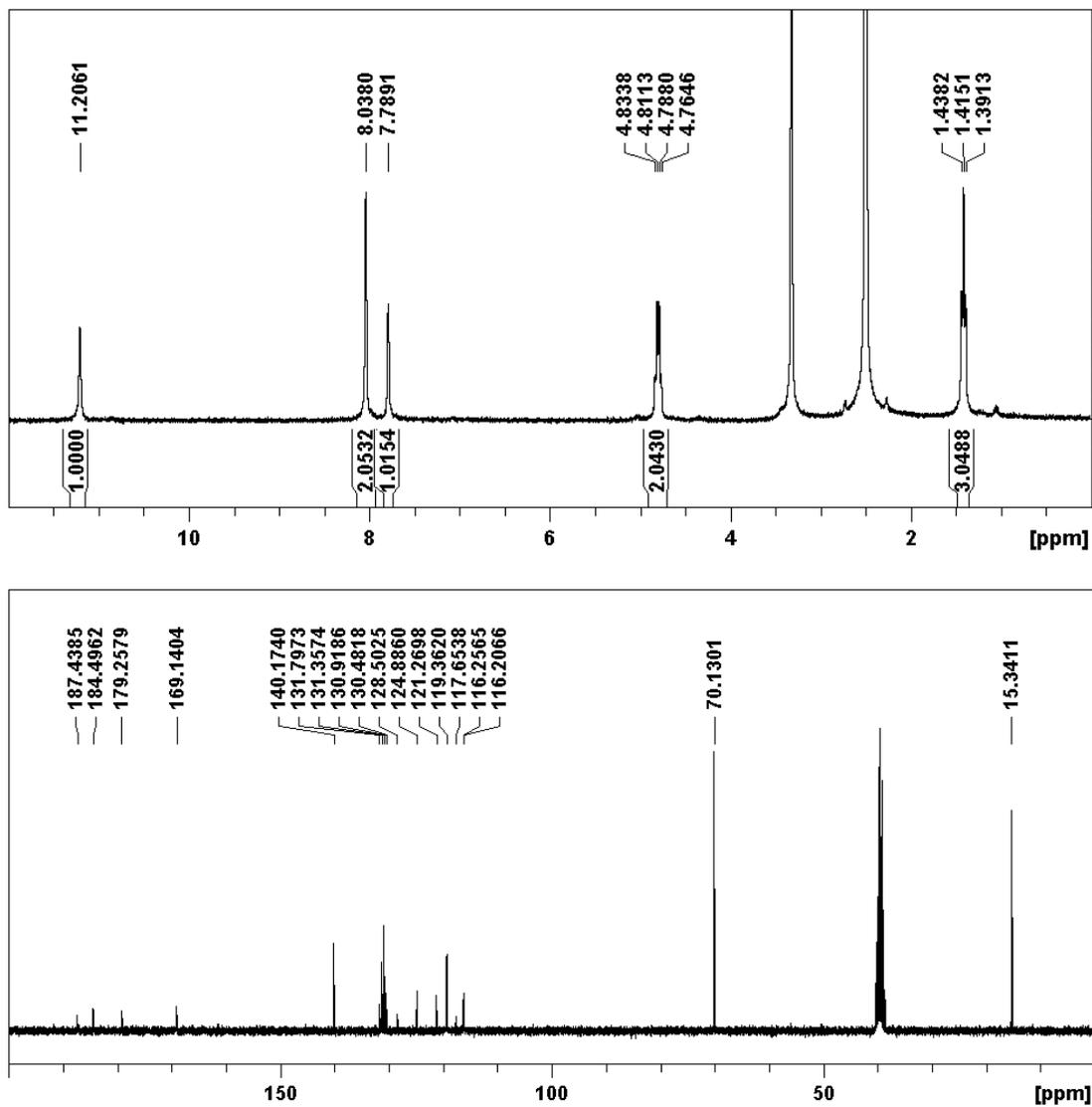
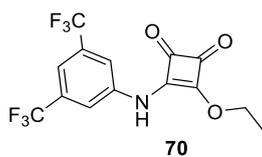


Figura 3.42. Espectros de ¹H RMN (arriba) y ¹³C RMN (abajo) de **70** en DMSO-*d*₆ a 298 K.

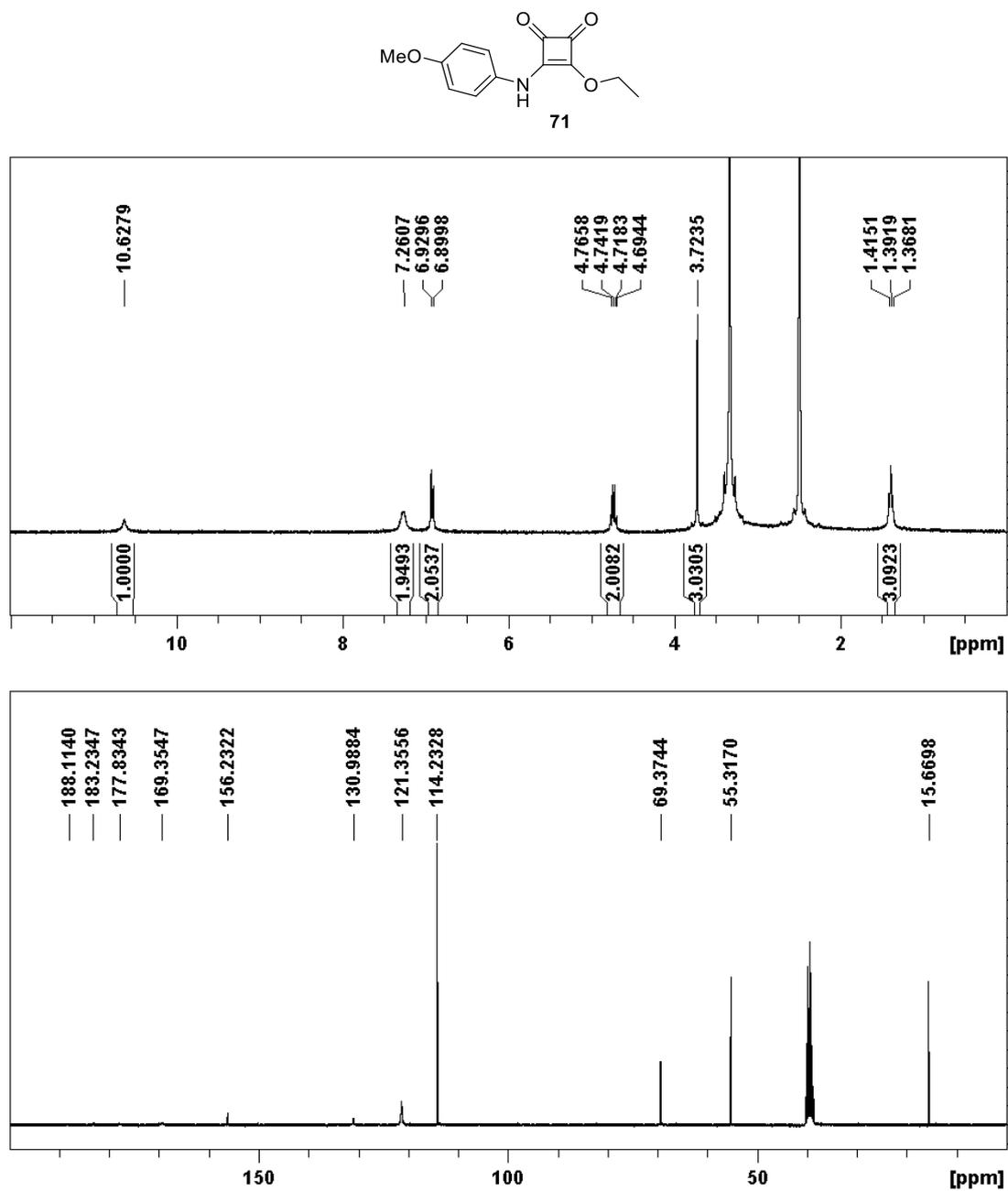


Figura 3.43. Espectros de ¹H RMN (arriba) y ¹³C RMN (abajo) de 71 en DMSO-*d*₆ a 298 K.

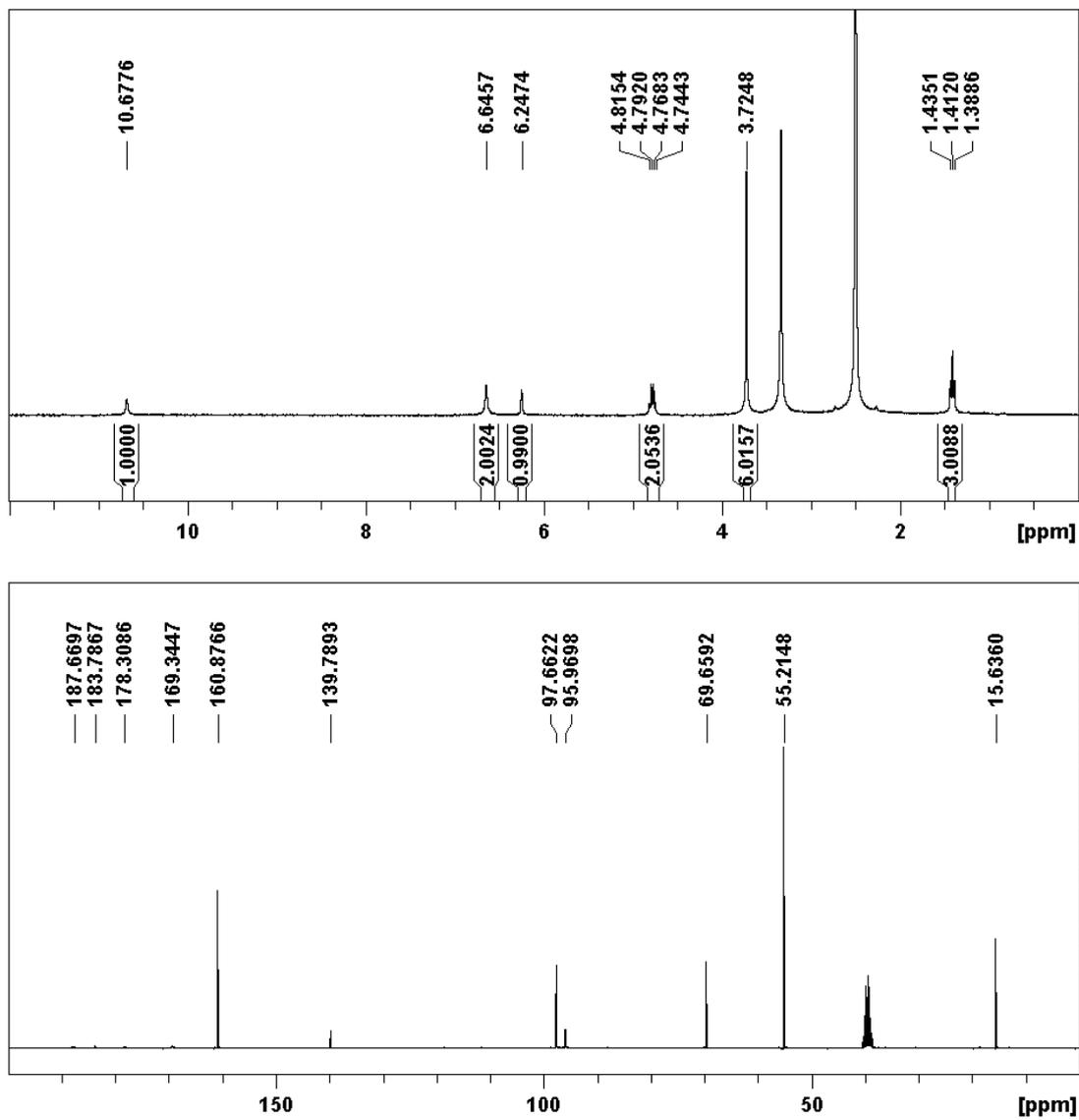
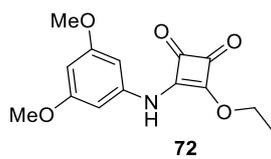


Figura 3.44. Espectros de ¹H RMN (arriba) y ¹³C RMN (abajo) de 72 en DMSO-*d*₆ a 298 K.

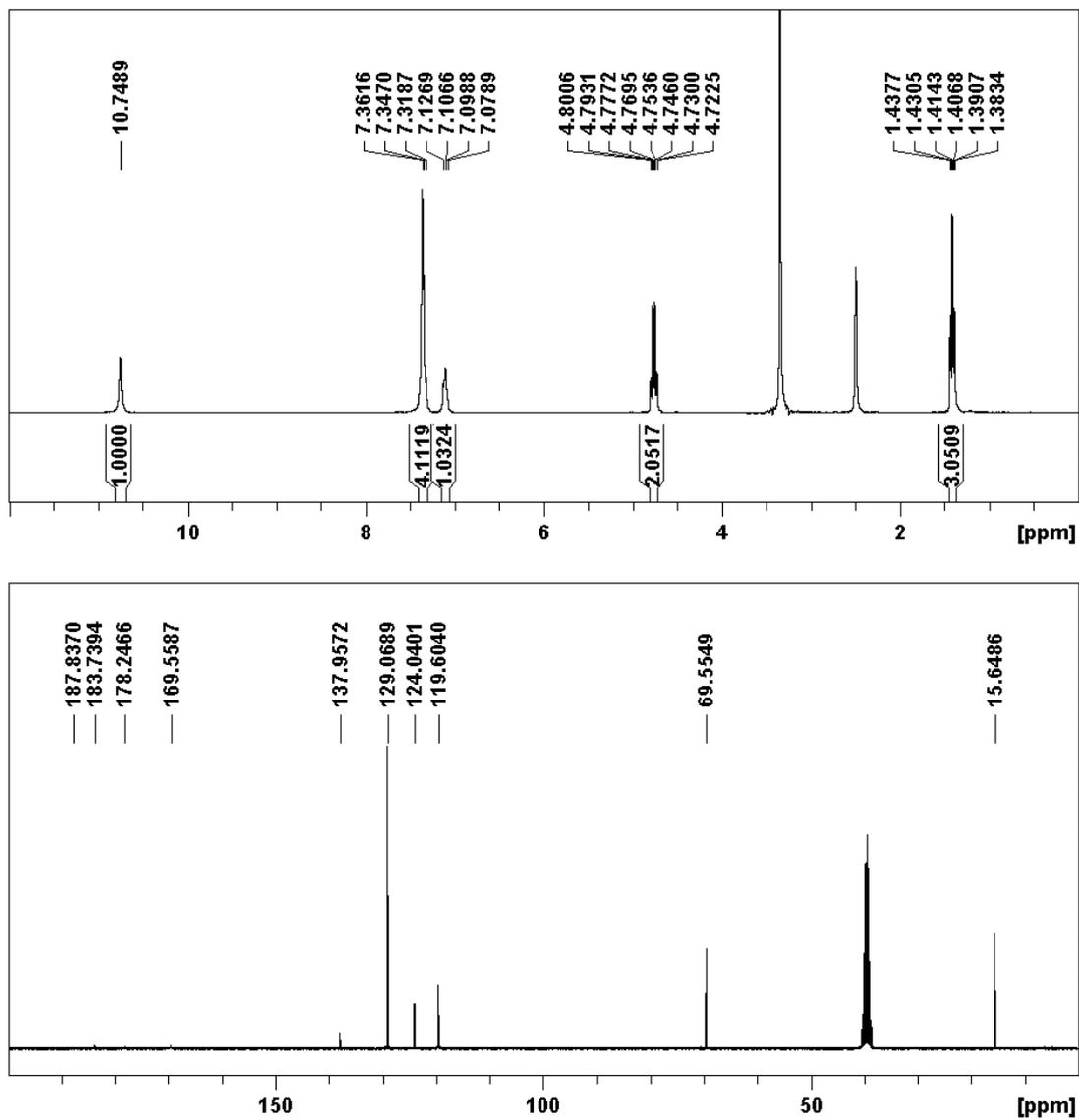
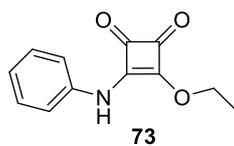


Figura 3.45. Espectros de ¹H RMN (arriba) y ¹³C RMN (abajo) de 73 en DMSO-*d*₆ a 298 K.

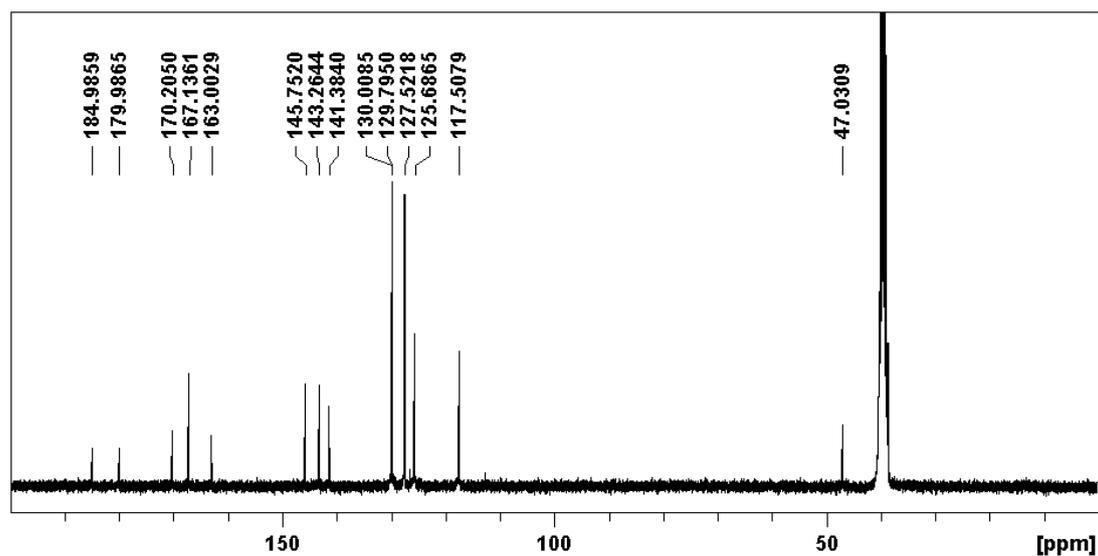
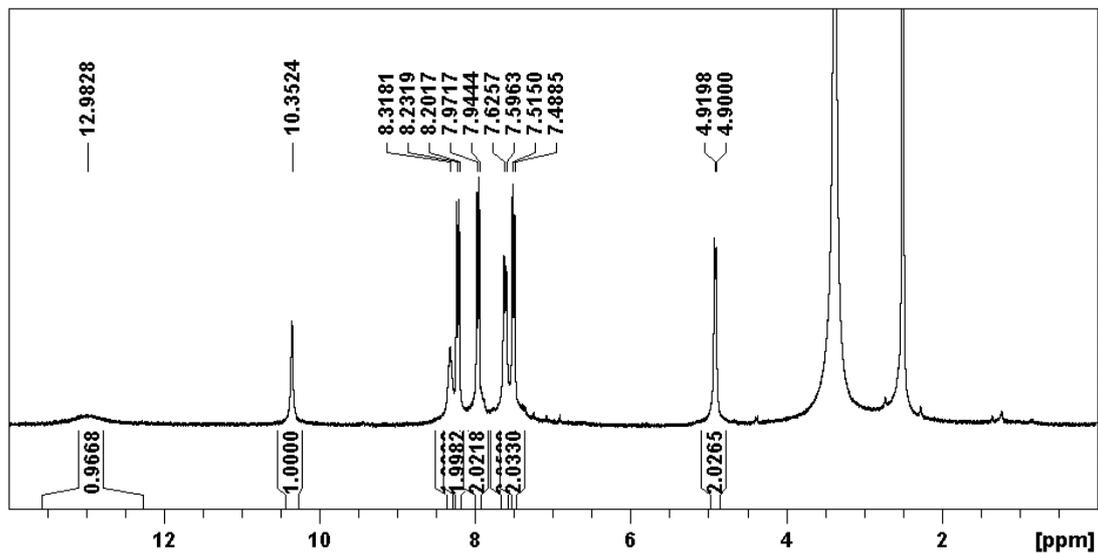
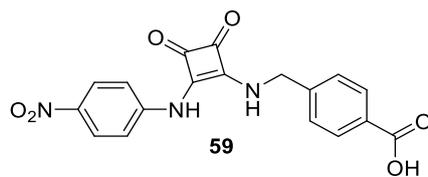


Figura 3.46. Espectros de ^1H RMN (arriba) y ^{13}C RMN (abajo) de **59** en $\text{DMSO-}d_6$ a 298 K.

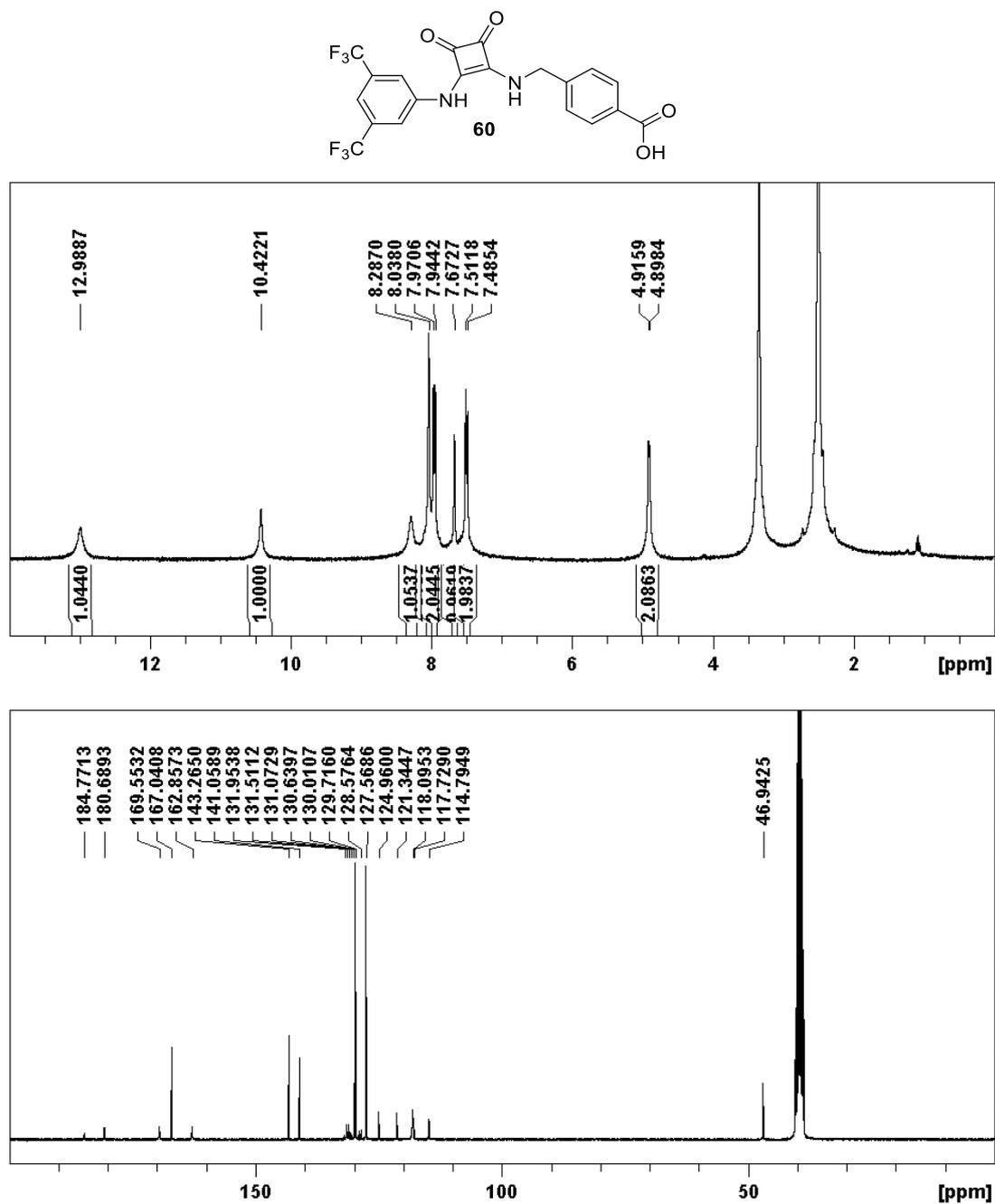


Figura 3.47. Espectros de ¹H RMN (arriba) y ¹³C RMN (abajo) de **60** en DMSO-*d*₆ a 298 K.

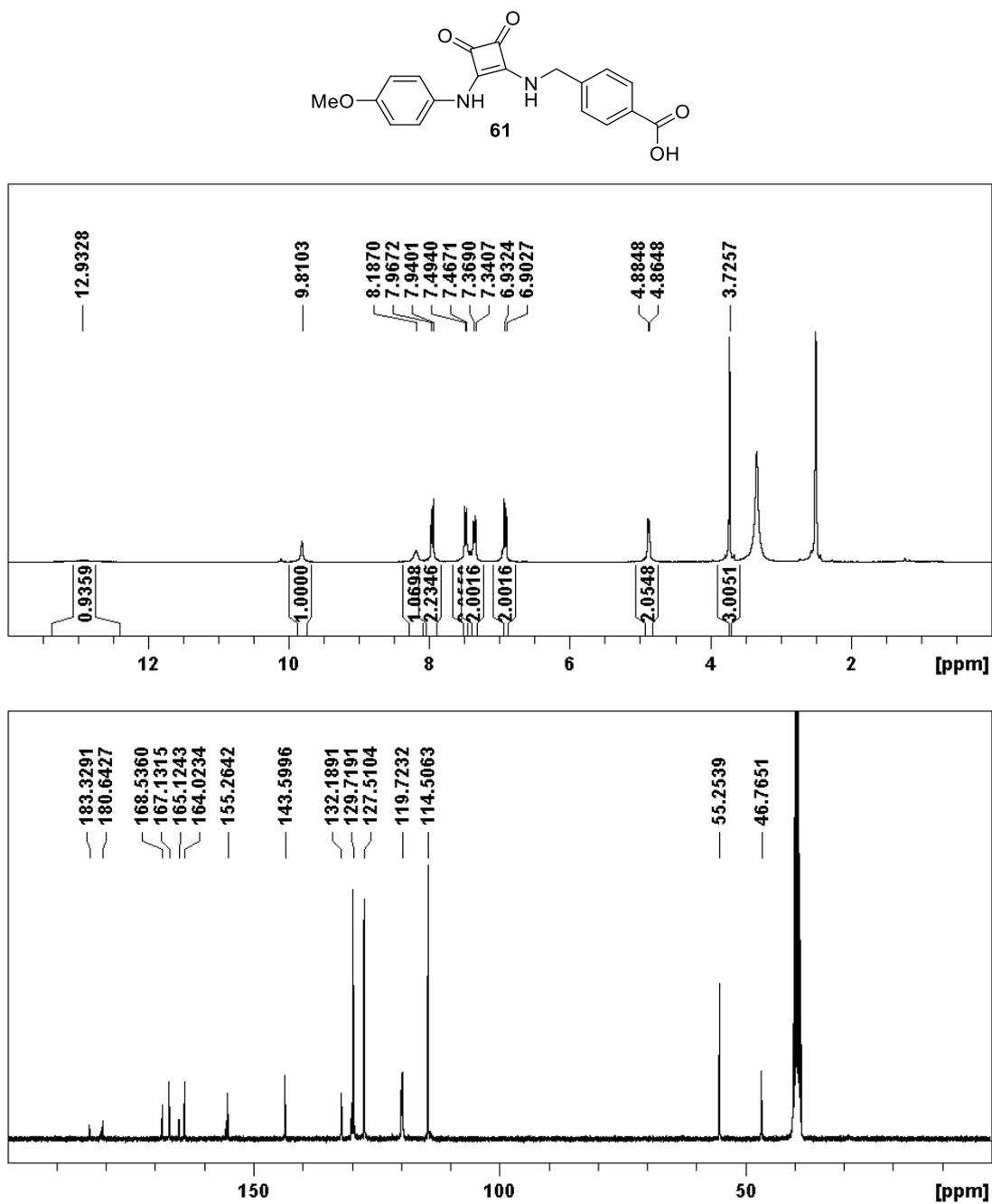


Figura 3.48. Espectros de ¹H RMN (arriba) y ¹³C RMN (abajo) de **61** en DMSO-*d*₆ a 298 K.

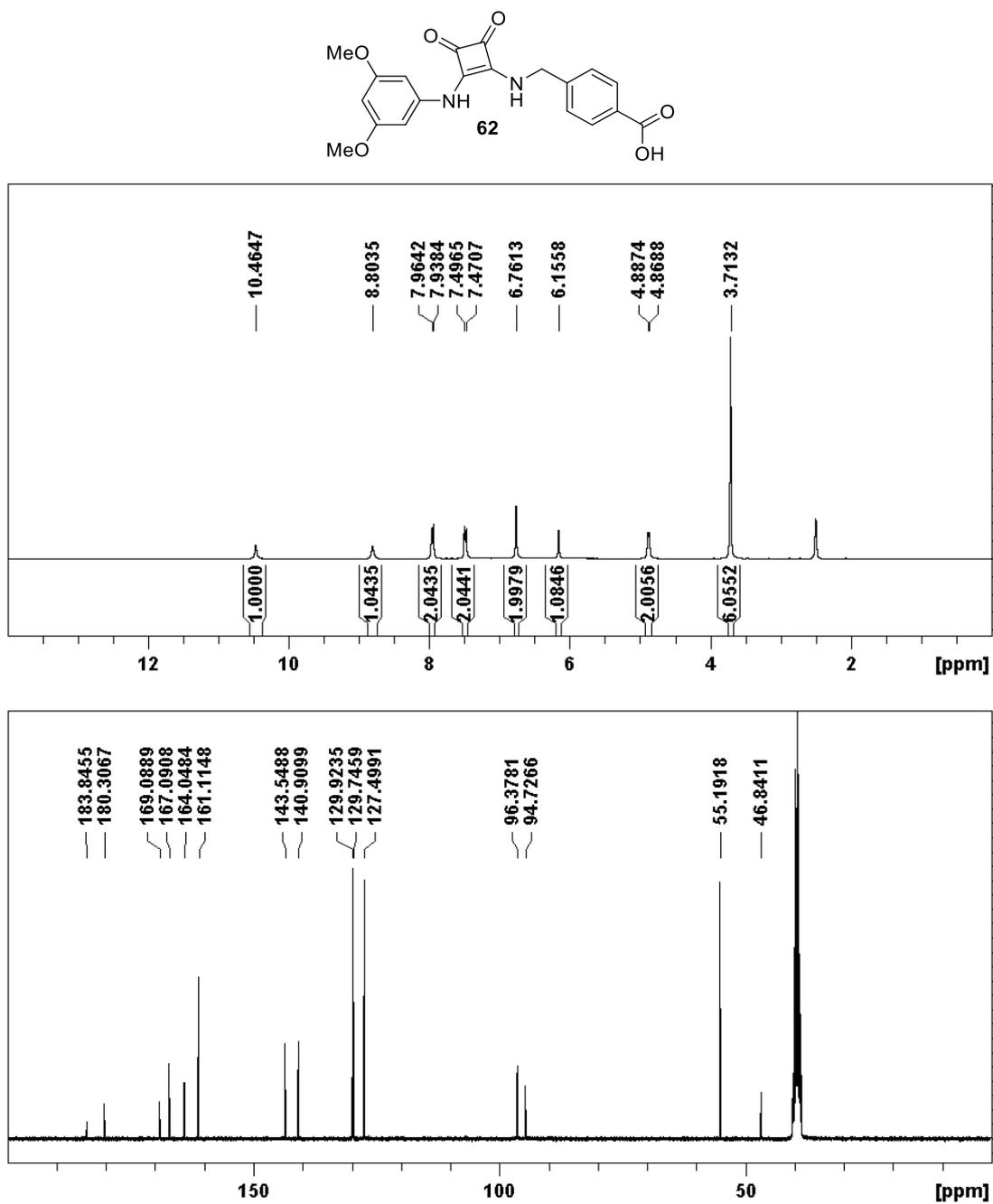


Figura 3.49. Espectros de ¹H RMN (arriba) y ¹³C RMN (abajo) de 62 en DMSO-*d*₆ a 298 K.

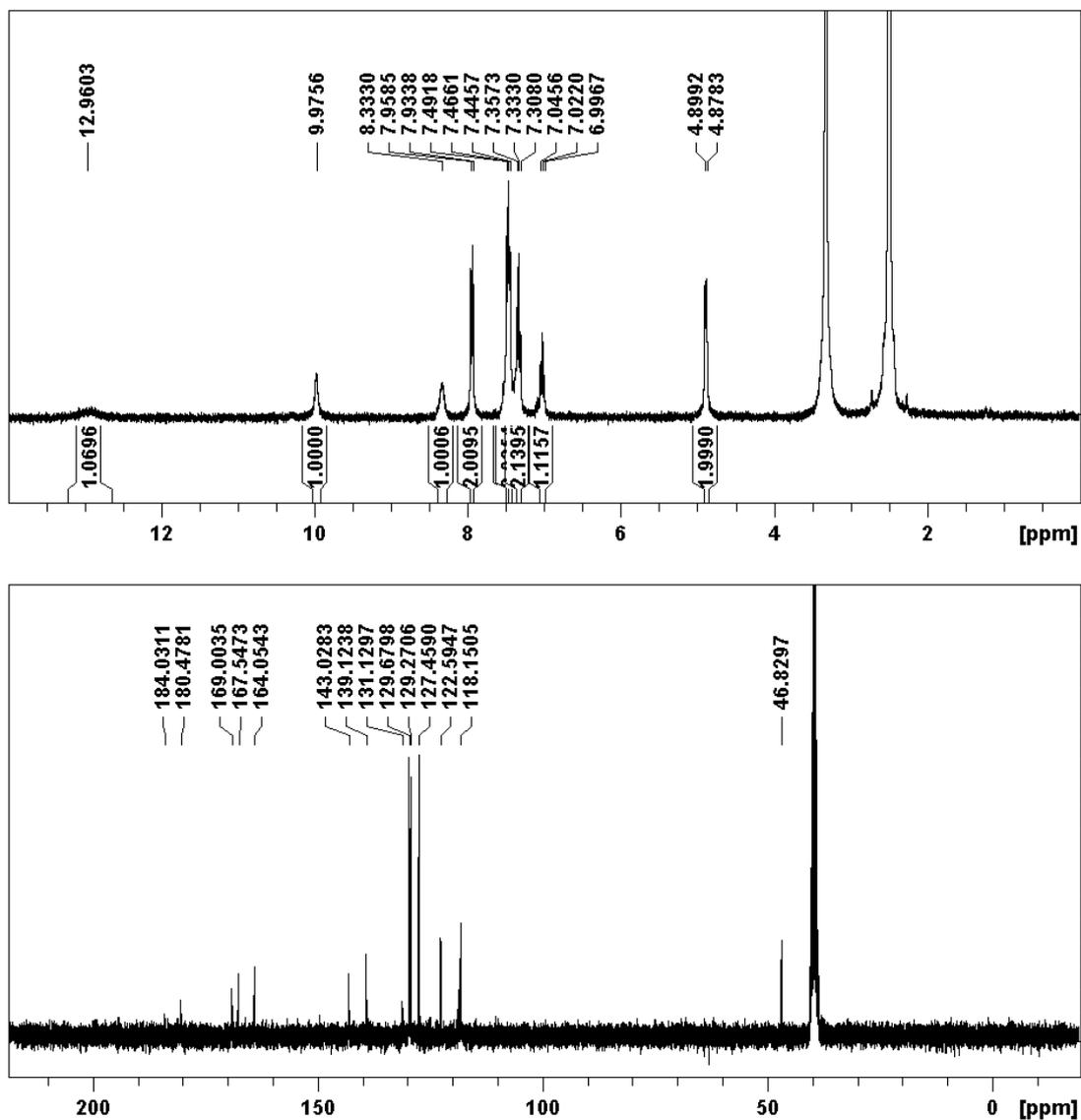
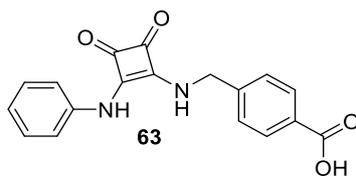


Figura 3.50. Espectros de ¹H RMN (arriba) y ¹³CRMN (abajo) de **63** en DMSO-*d*₆ a 298 K.

3.6.5. Preparación de muestras

3.6.5.1. Preparación de hidrogeles

Hidrogeles preparados con NaOH (ac.)

La preparación del hidrogel de **59** (1 % p/v; 10 mg/ml, 27 mM) a pH 7.5 se describe a continuación a modo de ejemplo. 20 mg de **59** se introducen en un vial de 4 ml con 1.5 ml de agua Mili-Q y se agita vigorosamente durante 5 minutos. Bajo agitación magnética, se añade la cantidad de NaOH 0.1 M necesaria para alcanzar el pH deseado (7.5). La medida del pH de la disolución se monitoriza mediante microsonda de pH. Finalmente se adiciona el volumen de agua restante para alcanzar un volumen total de 2 ml. Se retira la barra agitadora y la mezcla homogénea se calienta a 85 °C durante una hora, y posteriormente se deja enfriar a temperatura ambiente.

La preparación de hidrogeles con menor porcentaje en peso de hidrogelante se consiguen mediante un procedimiento similar. Se prepara una disolución madre de hidrogelante siguiendo el procedimiento anterior. Una vez que la concentración y el pH están ajustados, se llevan a cabo las diluciones de la misma adicionando agua Mili-Q a pH 7.5 ajustado con NaOH. La disolución madre se mantiene con agitación magnética vigorosa para evitar la gelificación prematura. Después, todas las muestras se calientan y se enfrían a temperatura ambiente.

Hidrogeles preparados en PBS

La preparación de hidrogeles en PBS (0.1 M) es similar al procedimiento con NaOH (ac.). La diferencia radica en el uso de PBS para la preparación de la disolución madre y las diluciones posteriores.

Para los estudios de reología se traspasa una disolución caliente (2 % p/v) a jeringas de plástico y se deja enfriar y gelificar en su interior, para así poder obtener las muestras cilíndricas de los hidrogeles.

3.6.5.2. Preparación de xerogeles

Hidrogeles preparados en PBS se congelan en N₂ (l) y el disolvente se elimina a presión reducida. Para la referencia, la disolución PBS se seca siguiendo el mismo procedimiento.

3.6.5.3. Estudios de UV-vis, AFM y SLS

Las disoluciones utilizadas de los compuestos **59** y **60** para estos estudios se han preparado en PBS. El volumen apropiado de disolución madre se ha diluida con PBS hasta alcanzar las concentraciones deseadas.

3.6.5. Espectros NOESY de los compuestos **59**, **60** y sus sales sódicas **59(Na)** y **60(Na)**

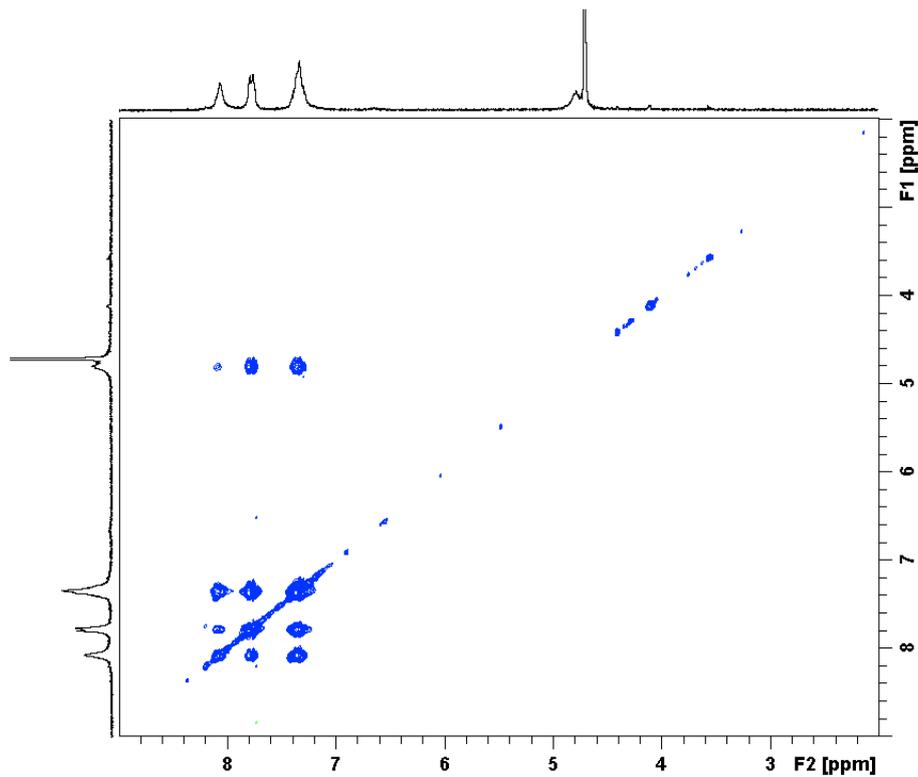


Figura 3.51. Espectro de NOESY de **59** en $D_2O/NaOD$ (5.1×10^{-3} M) a 298 K.

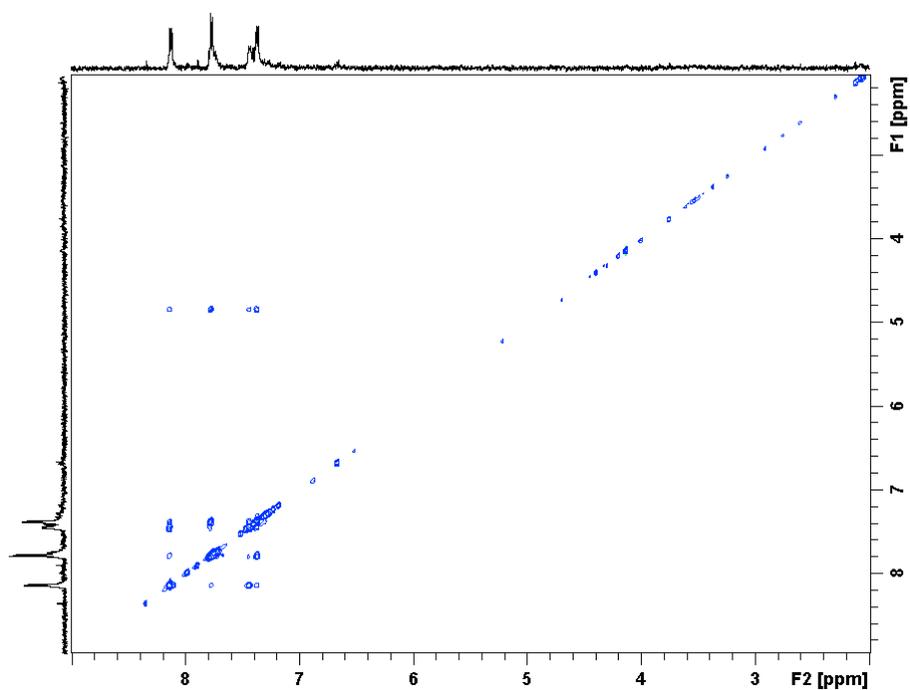


Figura 3.52. Espectro de NOESY de **59** en PBS (2.7×10^{-3} M) a 298 K.

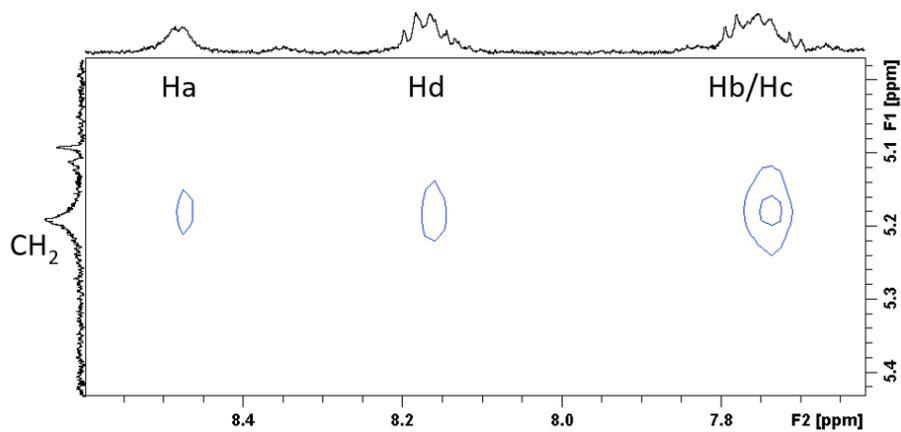


Figura 3.53. Ampliación de la parte relevante del espectro de NOESY de **59** en PBS (8.15×10^{-3} M) a 338 K. Espectro completo en la parte experimental figura 3.54.

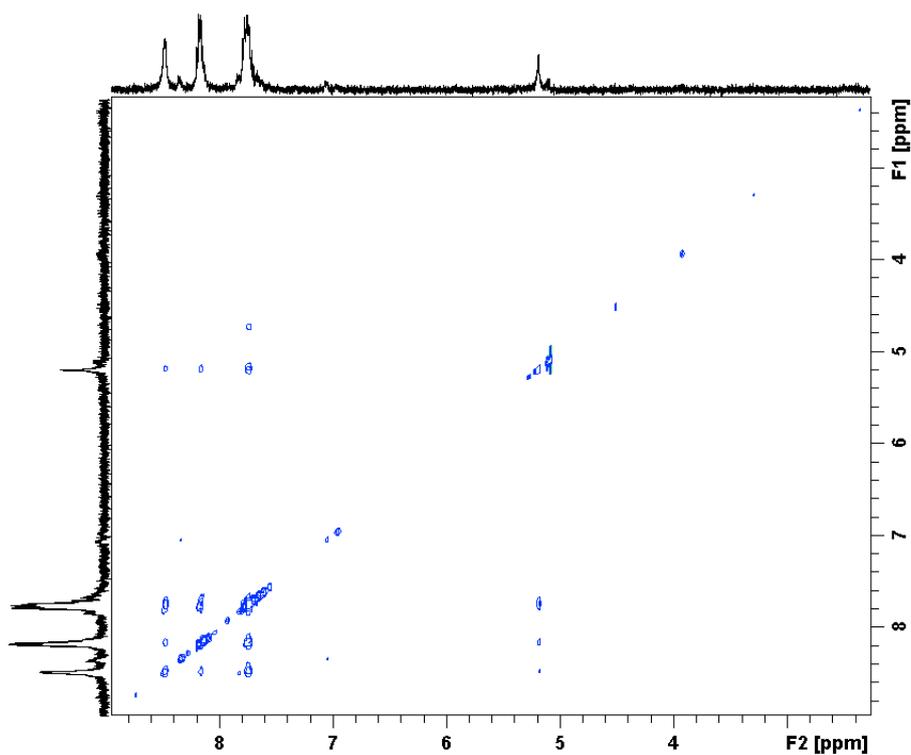


Figura 3.54. Espectro de NOESY de **59** en PBS (8.15×10^{-3} M) a 338 K.

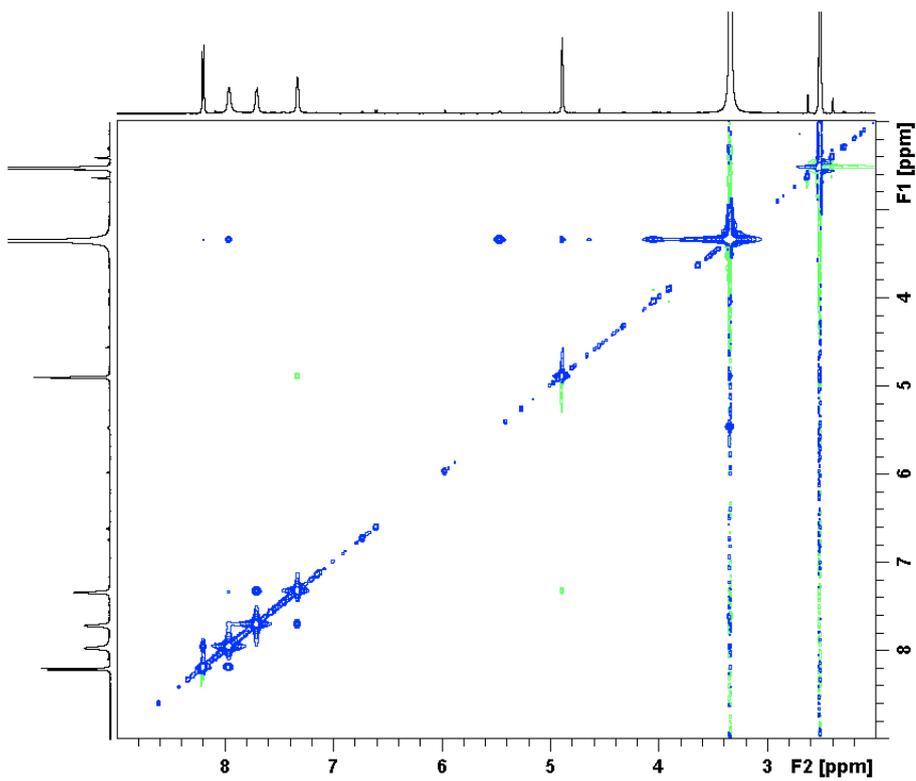


Figura 3.55. Espectro de NOESY de 59(Na) en DMSO-*d*₆ (4.8×10^{-3} M) a 298 K.

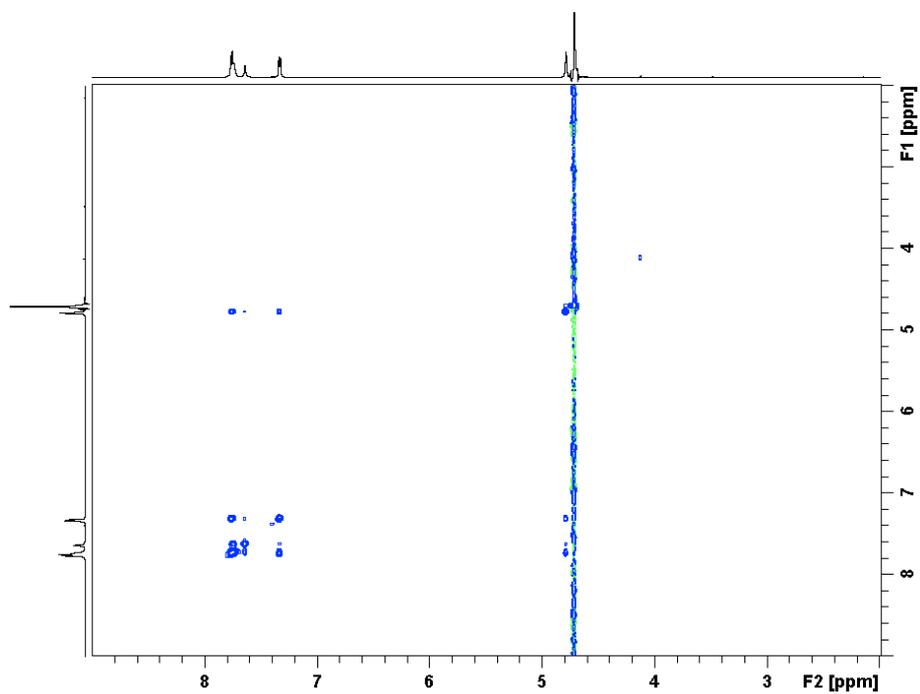


Figura 3.56. Espectro de NOESY de 60 en D₂O/NaOD (6.7×10^{-3} M) a 298 K.

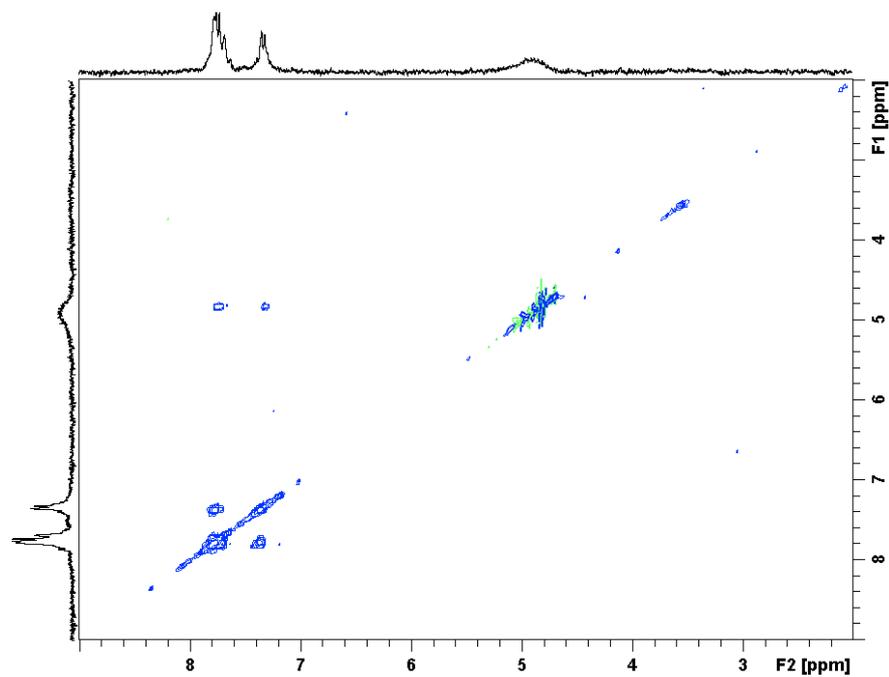


Figura 3.57. Espectro de NOESY de **60** en PBS (4.36×10^{-3} M) a 298 K.

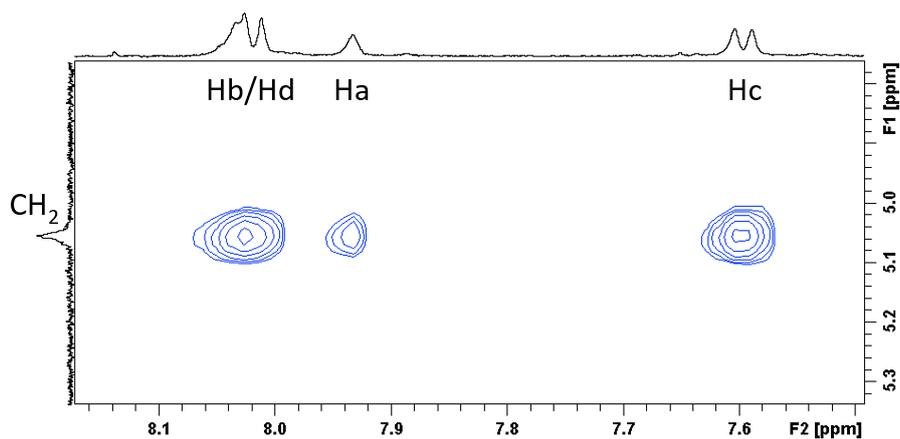


Figura 3.58. Ampliación de la parte relevante del espectro de NOESY de **60** en PBS (6.55×10^{-3} M) a 323 K. Espectro completo en la parte experimental figura 3.59.

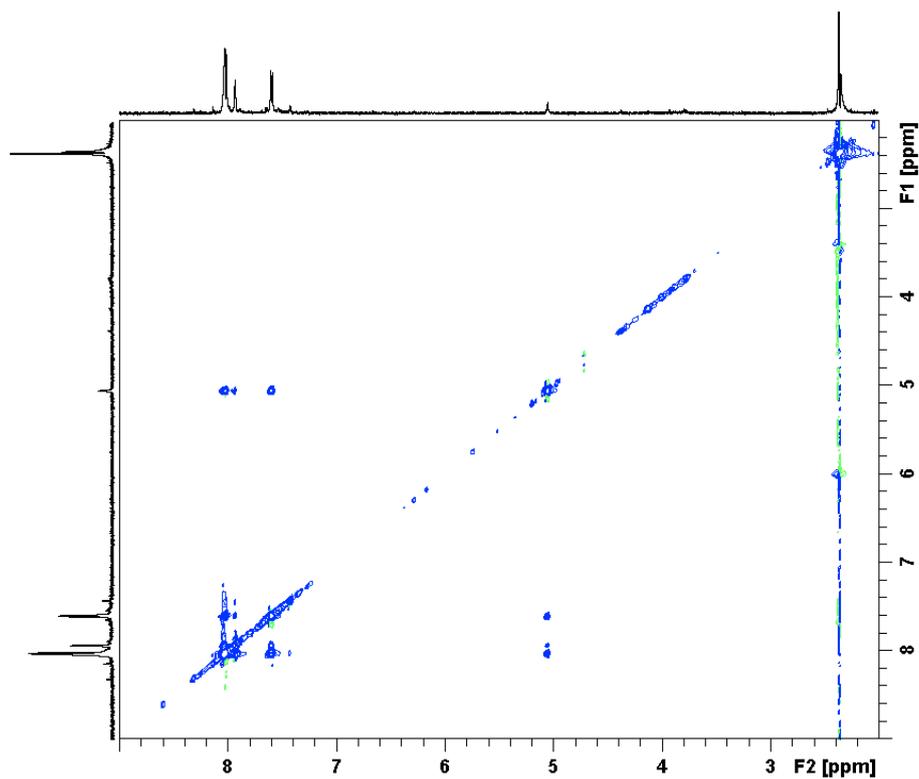


Figura 3.59. Espectro de NOESY de 60 en PBS (6.55×10^{-3} M) a 323 K.

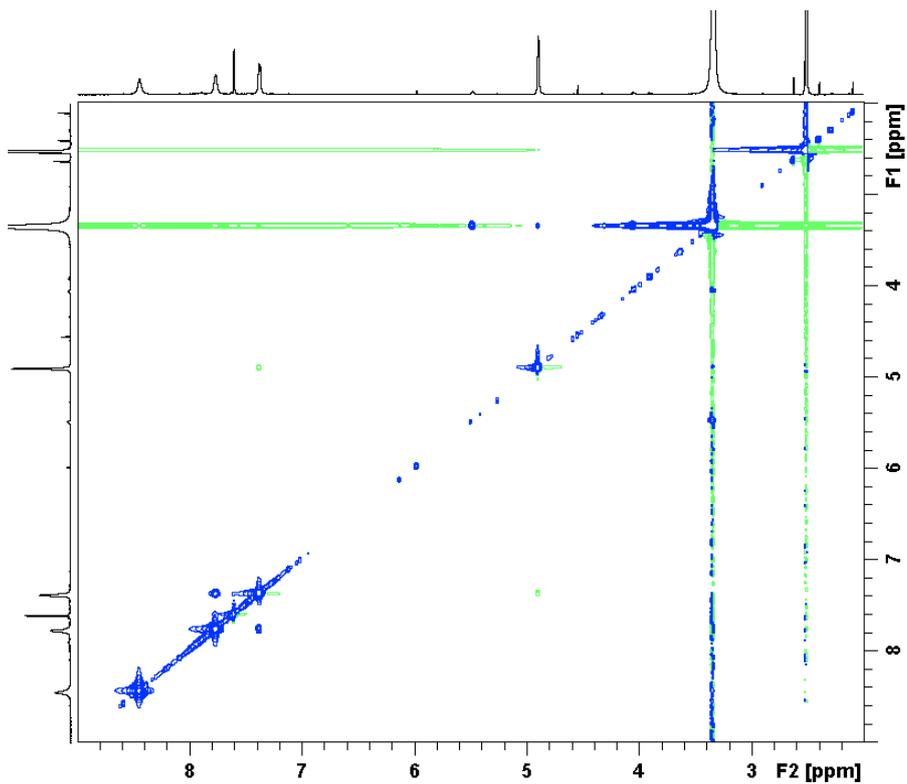


Figura 3.60. Espectro de NOESY de 60(Na) en DMSO- d_6 (6.4×10^{-3} M) a 298 K.

Capítulo 4: Polimorfismo supramolecular en sistemas escuaramídicos*

*** Thermoreversible polymorph transitions in supramolecular polymers of hydrogen-bonded squaramides**

Sergi Bujosa, Azahara Doncel-Gímenez, Nils Bäumer, Gustavo Fernández, Enrique Ortí, Antonio Costa, Carmen Rotger, Juan Aragón, and Bartolomé Soberats

Angewandte Chemie International Edition, **2022**, *61*, e202213345

4.1. Introducción

4.1.1. Autoensamblaje: complejidad de caminos

Históricamente, el autoensamblaje de moléculas para formar estructuras supramoleculares se ha estudiado principalmente en un contexto termodinámico que implica la formación de un agregado a partir de una especie monomérica.¹⁶⁴ En estudios recientes, se ha podido observar que ciertos sistemas pueden generar más de una especie supramolecular según las condiciones experimentales.¹⁶⁵ Estos estudios han revelado una alta complejidad de los procesos de ensamblaje molecular cuando ocurren en condiciones cinéticas y que pueden generar un gran número de especies transitorias. Este fenómeno es definido como complejidad de caminos, y ha permitido expandir la comprensión del fenómeno de agregación supramolecular abriendo la posibilidad del control de dichos procesos, integrando la posibilidad de modular los aspectos cinéticos frente a los termodinámicos.¹⁶⁶

La posibilidad de generar varios tipos de agregados como resultado del autoensamblaje de un solo compuesto ha sido descrita desde los años 90. Trabajos como los de Boumann donde se describió la obtención de agregados helicoidales de politiofeno de opuesta helicidad dependiendo de la velocidad de enfriamiento,¹⁶⁷ o los estudios de agregación de bolaanfífilos de Lee, en los que se observó la formación transitoria de micelas esféricas que evolucionaron en estructuras fibrilares en el plazo de una semana,¹⁶⁸ son algunos ejemplos de las primeras observaciones de este fenómeno. No obstante, estos trabajos iniciales no estudiaron estos procesos cinéticos en detalle, pero abrieron el camino al estudio de procesos de formación de múltiples especies, resultado del autoensamblaje de un mismo compuesto.

Probablemente, Meijer fue el primero en percatarse de la importancia de los aspectos cinéticos en los procesos de polimerización supramolecular. En un estudio pionero, estudió la agregación del compuesto oligofenilén-vinilénico (OPV) **74** (Figura 4.1a), el cual dimeriza en MCH, mediante la formación de cuatro enlaces de hidrógeno complementarios, generando una especie dimérica activa que puede agregarse mediante interacciones de apilamiento π en dos estructuras monodimensionales (fibras) con diferente helicidad (P o M) (Figura 4.1b).^{65,169} En condiciones de no-equilibrio, se genera primero la especie de helicidad P, la cual evoluciona con el tiempo al agregado M pasando primero por el estado dimérico aislado. En base a estos estudios, Meijer introdujo el término complejidad de caminos a la agregación supramolecular, refiriéndose a la presencia de diferentes caminos de agregación potenciales en competencia por

¹⁶⁴ (a) L. N. J. de Windt, C. Kulkarni, H. M. M. ten Eikelder, A. J. Markvoort, E. W. Meijer, A. R. A. Palmans, *Macromolecules*, **2019**, *52*, 7430–7438; (b) G. Gosh, P. Dey, S. Gosh, *Chem Commun.*, **2020**, *56*, 6757–6769.

¹⁶⁵ (a) A. Sorrenti, J. Leira-Iglesias, A. J. Markvoort, T. F. A. de Greef, T. M. Hermans, *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*, 5476–5490; (b) Y. Yan, J. Huang, B. Z. Tang, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 11870–11884; (c) B. A. K. Kriebisch, C. M. E. Kriebisch, A. M. Bergmann, C. Wanzke, M. Tena-Solsona, J. Boekhoven, *ChemSystemsChem*, **2023**, *5*, e202200035.

¹⁶⁶ (a) J. Matern, Y. Dorca, L. Sánchez, G. Fernández, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 16730–16740; (b) P. K. Hashima, J. Bergueiro, E. W. Meijer, T. Aida, *Prog. Polym. Sci.*, **2020**, *105*, 101250.

¹⁶⁷ M. M. Bouman, E. W. Meijer, *Adv. Mater.*, **1995**, *7*, 385–387.

¹⁶⁸ J. H. Ryu, M. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14170–14171.

¹⁶⁹ (a) P. A. Korevaar, C. Schaefer, T. F. A. de Greef, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 13482–13491; (b) P. A. Korevaar, S. J. George, A. J. Markvoort, M. M. J. Smulders, P. A. J. Hilbers, A. P. H. J. Schenning, T. F. A. De Greef, E. W. Meijer, *Nature*, **2012**, *481*, 492–496.

el monómero, añadiendo otro significado al término ya usado para referirse a la formación y crecimiento de proteínas fibrilares.¹⁷⁰

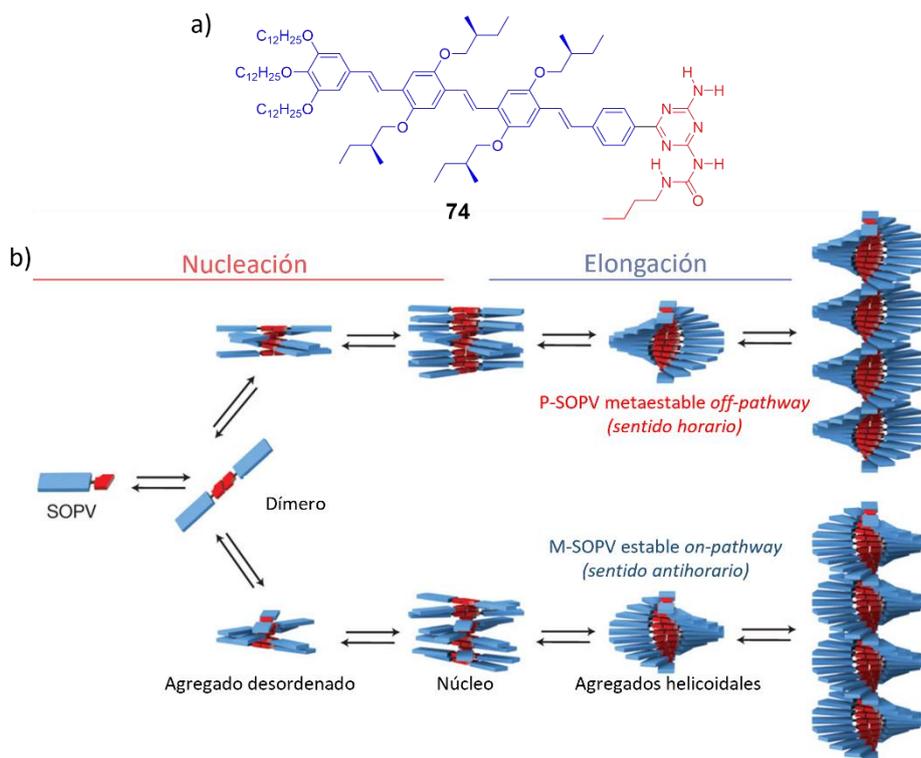


Figura 4.1. (a) Estructura molecular del SOPV **74**. (b) Representación esquemática de los caminos competitivos de agregación del SOPV tras la formación de un dímero inicial. Adaptado con permiso de la ref. 169b. Copyright 2012 Springer Nature Limited.

Aunque Meijer acuñó el término de “complejidad de caminos” en 2012, se deben destacar estudios previos desarrollados por el grupo del profesor Würthner sobre bismerocianinas (Figura 4.2a). Estos compuestos se agregan en MCH mediante la formación de interacciones de apilamiento π antiparalelas.¹⁷¹ Justo después de la preparación de la muestra, se generan fibras helicoidales mediante apilamientos antiparalelos (Figura 4.2b), posteriormente estas fibras se organizan en grupos de 6 hebras mediante interacciones de apilamiento π tipo H generando estructuras jerárquicas más rígidas con morfología de nano-varillas (Figura 4.2c). La transformación entre agregados en este caso es directa, sin pasar por el estado monomérico.¹⁷²

¹⁷⁰ I. V. Baskakov, G. Legname, M. A. Baldwin, S. B. Prusiner, F. E. Cohen, *J. Biol. Chem.*, **2002**, 277, 21140–21148.

¹⁷¹ (a) F. Würthner, S. Yao, U. Beginn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 3247–3250; (b) A. Lohr, F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 1232–1236.

¹⁷² F. Würthner, *Acc. Chem. Res.*, **2016**, 49, 868–876.

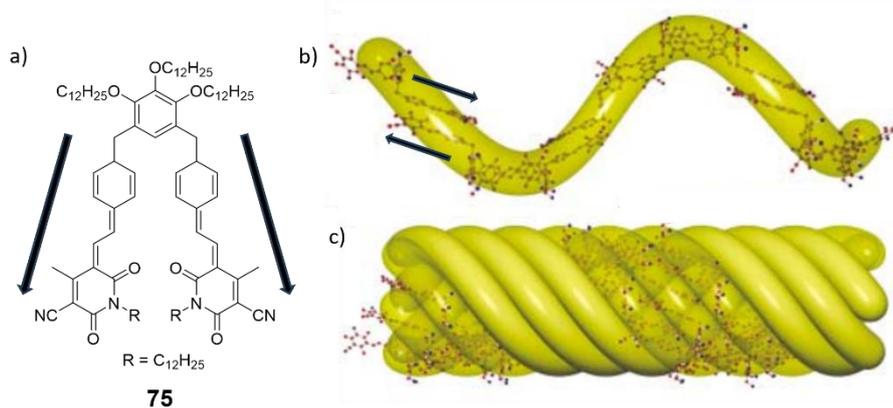


Figura 4.2. (a) Estructura molecular de la bimerocianina **75**, las flechas negras indican el momento dipolar. (b) Agregado fibrilar helicoidal formado mediante apilamiento π antiparalelo dipolar. (c) Agregado tipo nano-varilla resultado de la agregación de fibras helicoidales mediante interacciones de apilamiento π tipo H. Adaptado con permiso de la ref. 171a. Copyright 2003 John Wiley & Sons, Inc.

El creciente interés en el estudio de la complejidad de caminos ha generado la necesidad de crear un lenguaje para definir la multitud de conceptos y terminologías emergentes, resultado del descubrimiento de estas nuevas especies y procesos en la polimerización supramolecular.¹⁶⁶ En primer lugar, se definen dos estados principales: en *equilibrio* y en *no-equilibrio*, entendiéndose el primero como la especie termodinámicamente estable y el segundo como cualquier otra especie, ya sea un estado cinéticamente atrapado o un intermedio hacia la especie termodinámica.¹⁷³ Los posibles caminos por los cuales la especie monomérica llega a estos estados genera una nueva dualidad de términos. Si la especie monomérica se autoensambla en la especie cinética y esta evoluciona en la especie termodinámica sin desagregarse primero, se llama proceso consecutivo o “*on-pathway*” (Figura 4.3a); en cambio, si la especie monomérica se autoensambla en la especie cinética y esta para transformarse en la especie termodinámica debe revertir el proceso y pasar por el estado monomérico, se llama proceso competitivo o “*off-pathway*” (Figura 4.3b),¹⁷⁴ ya que el monómero debe seguir un camino u otro para llegar a ambas especies.¹⁷⁰

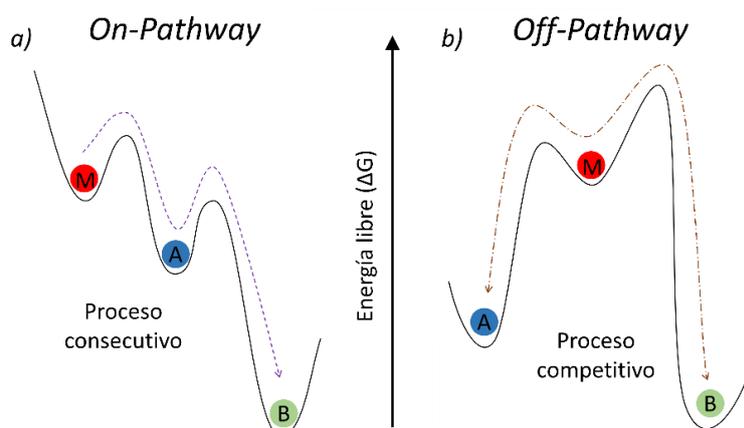


Figura 4.3. Representación de un proceso: (a) “*on-pathway*” y (b) “*off-pathway*”.

¹⁷³ (a) E. Mattia, S. Otto, *Nat. Nanotechnol.*, **2015**, *10*, 111–119; (b) S. Sevim, A. Sorrenti, C. Franco, S. Furukawa, S. Pané, A. J. de Mello, J. Puigmartí-Luis, *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, *47*, 3788–3803.

¹⁷⁴ T. Fukui, S. Kawai, S. Fujinuma, Y. Matsushita, T. Yasuda, T. Sakurai, S. Seki, M. Takeuchi, K. Sugiyasu, *Nat. Chem.*, **2017**, *9*, 493–499.

Un método sencillo para la diferenciación entre estos caminos es el estudio de la velocidad de conversión entre las distintas especies poliméricas a distinta concentración. Si la transformación entre especies se ve acelerada a bajas concentraciones, se trata de un proceso competitivo, ya que la baja concentración facilita la desagregación del sistema y por ende la conversión de la especie cinética en la termodinámica. Por otro lado, si esta transformación se acelera a concentraciones altas, se trata de un proceso consecutivo, ya que las altas concentraciones aseguran un alto grado de agregación del sistema y facilitan la conversión en la especie termodinámica.¹⁷⁵

Se debe destacar que el estudio de los aspectos cinéticos relacionados con la polimerización supramolecular es todavía de un interés fundamental, aunque se espera que en un futuro tenga su impacto en el desarrollo de materiales o sistemas funcionales.¹⁷⁶ En este contexto, algunos aspectos cinéticos ya se han explotado para controlar procesos de polimerización supramolecular, como por ejemplo los denominados “*living supramolecular polymerization*” o polimerización supramolecular viva.^{169b, 177} Esta metodología consiste en introducir pequeños agregados en su forma termodinámica, llamados semillas, en una disolución de especies cinéticamente atrapadas del mismo compuesto. Este proceso permite controlar el crecimiento de las semillas, evitando la formación de nuevos centros de nucleación, así como controlar secuencialmente el tamaño de los polímeros finales, aplicándose básicamente en procesos “*off-pathway*”.

En la mayoría de los ejemplos de la literatura, los estados cinético y termodinámico presentan una diferencia de energía significativa, lo que normalmente impide el aislamiento de los productos cinéticos debido a sus tiempos de vida relativamente cortos (minutos, horas).^{163b, 165, 178} No obstante, en algunos casos, la energía de estabilización de los diferentes agregados difiere solamente en unos pocos kJ mol⁻¹, pudiendo aislarse en condiciones específicas, dando lugar al llamado polimorfismo supramolecular.¹⁷⁹ Este concepto es una evolución de la definición clásica de polimorfismo, entendido como la posibilidad de múltiples fases cristalinas para un único compuesto en fase sólida como resultado de diferentes empaquetamientos moleculares. En este sentido, el polimorfismo supramolecular se define como la aparición de agregados supramoleculares distintos que son estables en unas condiciones específicas. Idealmente, los polimorfos supramoleculares se deberían obtener y ser estables en las mismas condiciones de disolvente, concentración y temperatura. Esto implicaría

¹⁷⁵ (a) A. Lohr, M. Lysetska, F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5071–5074; (b) P. A. Korevaar, C. J. Newcomb, E. W. Meijer, S. I. Stupp, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 8540–8543; (c) E. E. Greciano, B. Matarranz, L. Sánchez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 4697–4701.

¹⁷⁶ M. Wehner, F. Würthner, *Nat. Rev. Chem.*, **2020**, *4*, 38–53.

¹⁷⁷ (a) R. D. Mukhopadhyay, A. Ajayaghosh, *Science*, **2015**, *349*, 241–242; (b) J. S. Valera, R. Gómez, L. Sánchez, *Small*, **2018**, *14*, 1702437; (c) Y. Chen, Z. Gao, L. Wang, J. Li, Y. Tang, C. Liu, *ACS Appl. Polym. Mater.*, **2022**, *4*, 1055–1064; (d) S. Ogi, C. Grzeszkiewicz, F. Würthner, *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 2768–2773; (e) E. E. Greciano, J. Calbo, E. Orti, L. Sanchez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 17517–17524; (f) G. Ghosh, S. Ghosh, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 5720–5723.

¹⁷⁸ (a) J. F. Lutz, J. M. Lehn, E. W. Meijer, K. Matyjaszewski, *Nat. Rev. Mater.*, **2016**, *1*, 16024; (b) P. A. Korevaar, T. F. A. De Greef, E. W. Meijer, *Chem. Mater.*, **2014**, *26*, 576–586; (c) L. MacFarlane, C. Zhao, J. Cai, H. Qiu, I. Manners, *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 4661–4682.

¹⁷⁹ (a) A. Langenstroer, K. K. Kartha, Y. Dorca, J. Droste, V. Stepanenko, R. Q. Albuquerque, M. R. Hansen, L. Sánchez, G. Fernández, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 5192–5200; (b) N. Suda, T. Saito, H. Arima, S. Yagai, *Chem. Sci.*, **2022**, *13*, 3249–3255; (c) N. Grabicki, O. Dumele, H. Sai, N. E. Powers-Riggs, B. T. Phelan, M. H. Sangji, C. T. Chapman, J. V. Passarelli, A. J. Dannenhoffer, M. R. Wasielewski, S. I. Stupp, *Chem. Mater.*, **2021**, *33*, 706–718.

que su obtención solo debería depender del camino y el proceso de ensamblaje del sistema. No obstante, el término polimorfismo supramolecular se ha utilizado indistintamente para definir diferentes empaquetamientos del monómero, aunque se hayan obtenido en diferentes condiciones (Figura 4.4).¹⁸⁰

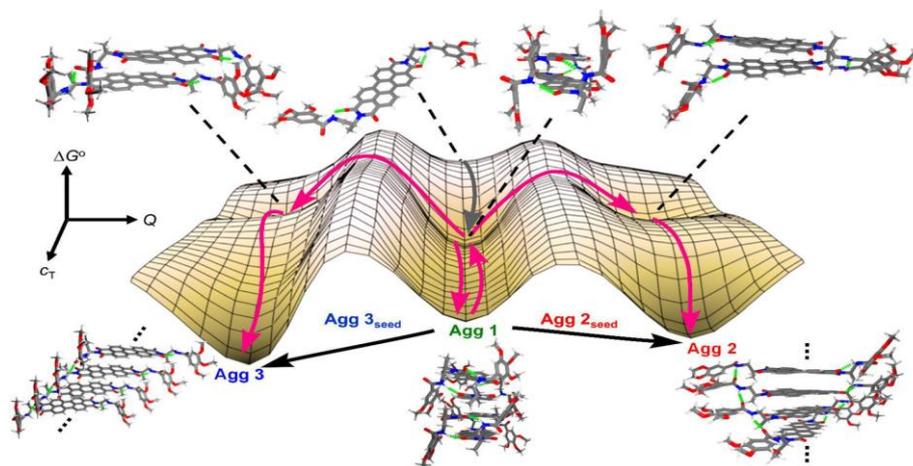


Figura 4.4. Representación esquemática de los niveles energéticos en un proceso de polimerización supramolecular con polimorfismo. Adaptado con permiso de la ref. 180. Copyright 2019 American Chemical Society.

De entre los casos más reseñables de polimorfismo supramolecular destacan algunos basados en escuarainas,¹⁸¹ PBI,¹⁸² azobencenos^{178b} y barbituratos.¹⁸³ Es importante destacar que los polimorfos supramoleculares presentan diferentes empaquetamientos moleculares, morfologías y/o propiedades, por lo que poder controlar las transformaciones entre polimorfos genera un interés para el desarrollo de sistemas que responden a estímulos. La interconversión entre polimorfos supramoleculares no es sencilla y comúnmente requiere métodos de procesamiento de muestras de varios pasos que, en algunos casos, no dan como resultado una conversión directa sino a través de estados monoméricos o intermedios cinéticos.¹⁷³⁻¹⁷⁵

Lograr transiciones directas entre distintos polimorfos, especialmente en disolventes orgánicos, donde los efectos solvofóbicos están atenuados,¹⁸⁴ no es sencillo. Un ejemplo de interés es el descrito por el grupo de Bouteiller en el cual un éster-bisurea se autoensambla en disolventes apolares (tolueno, MCH o dodecano) presentando tres agregados con distinto empaquetamiento y morfología en función de la temperatura.¹⁸⁵ De este modo, el sistema muestra un polimorfo estable termodinámicamente, dependiendo de la temperatura, mediante

¹⁸⁰ M. Wehner, M. I. S. Röhr, M. Bühler, V. Stepanenko, W. Wagner, F. Würthner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 6092–6107.

¹⁸¹ C. A. Shen, D. Bialas, M. Hecht, V. Stepanenko, K. Sugiyasu, F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, 11949–11958.

¹⁸² M. Hecht, P. Leowanawat, T. Gerlach, V. Stepanenko, M. Stolte, M. Lehmann, F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 17084–17090.

¹⁸³ M. Kawaura, T. Aizawa, S. Takahashi, H. Miyasaka, H. Sotome, S. Yagai, *Chem. Sci.*, **2022**, *13*, 1281–1287.

¹⁸⁴ (a) D. Y. Kim, T. Christoff-Tempesta, G. Lamour, X. Zuo, K. H. Ryu, J. H. Ortony, *Nano Lett.*, **2021**, *21*, 2912–2918; (b) D. J. Pochan, J. P. Schneider, J. Kretsinger, B. Ozbas, K. Rajagopal, L. Haines, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11802–11803; (c) V. Grande, B. Soberats, S. Herbst, V. Stepanenko, F. Würthner, *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 6904–6911; (d) K. Sato, M. P. Hendricks, L. C. Palmer, S. I. Stupp, *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, *47*, 7539–7551; (e) N. A. Burger, G. Pembouong, L. Bouteiller, D. Vlassopoulos, B. Loppinet, *Macromolecules*, **2022**, *55*, 2609–2614; (f) K. Aratsu, R. Takeya, B. R. Pauw, M. J. Hollamby, Y. Kitamoto, N. Shimizu, H. Takagi, R. Haruki, S. I. Adachi, S. Yagai, *Nat. Commun.*, **2020**, *11*, 1623.

¹⁸⁵ V. Ayzac, Q. Sallembien, M. Raynal, B. Isare, J. Jestin, L. Bouteiller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 13849–13853.

transiciones reversibles entre agregados. En este caso, los tres agregados se basaban en morfologías fibrilares, pero las transiciones entre los distintos estados producen un cambio en la viscosidad del medio.

Recientemente el grupo de Química Supramolecular de la UIB ha demostrado que las unidades escuaramida pueden ser útiles para generar polimorfismo supramolecular y complejidad de caminos. Por ejemplo, la bisescuaramida cíclica **76** (Figura 4.5a) se autoensamblaba en dos agregados distintos en mezclas de MCH/CHCl₃ debido a la formación de dos conforméromos diferentes que se ensamblan a su vez mediante distintos patrones de enlace de hidrógeno (Figura 4.5b).¹⁸⁶ En mezclas MCH/CHCl₃ 1:1, el macrociclo se estabiliza plegándose mediante la formación de enlaces de hidrogeno intramoleculares, que disponen las escuaramidas en una conformación *Z,E*. De este modo, los macrociclos forman agregados supramoleculares cíclicos mediante interacciones de enlace de hidrógeno laterales (Figura 4.5b). Por otro lado, al incrementar la proporción de MCH, el macrociclo se estabiliza en su forma abierta formando estructuras fibrilares mediante interacciones cabeza-cola entre escuaramidas en conformación *Z,Z* (Figura 4.5b). La transformación cinética de ambos agregados se observó en experimentos de “shock de disolvente”, que desvelaron un proceso “*on-pathway*”. Este es el primer ejemplo bibliográfico de un polímero supramolecular basado en escuaramidas que presenta complejidad de caminos.

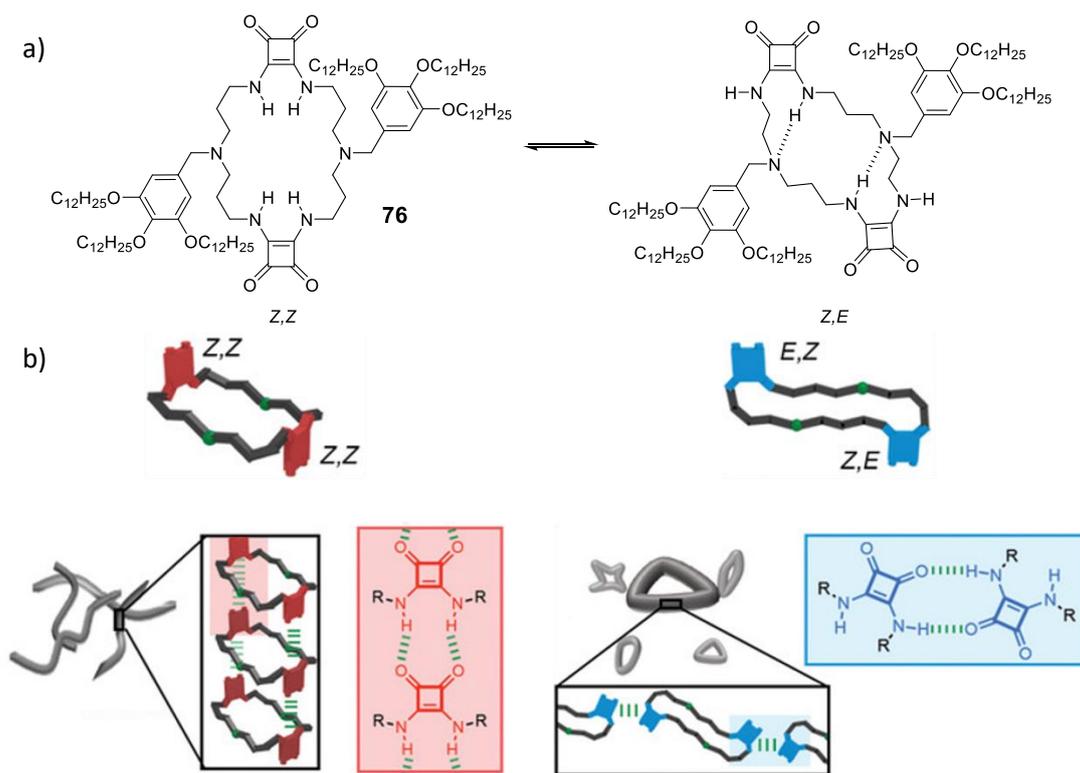


Figura 4.5. (a) Equilibrio entre rotámeros de la bisescuaramida cíclica **76**. (b) Patrones de enlace de hidrógeno de cada rotámero y morfologías de los agregados resultantes. Adaptada con permiso de la ref. 186. Copyright 2021 John Wiley & Sons, Inc.

¹⁸⁶ F. Orvay, J. Cerdá, C. Rotger, E. Ortí, J. Aragó, A. Costa, B. Soberats, *Small*, **2021**, *17*, 2006133.

4.2. Objetivos del capítulo 4

El objetivo del presente capítulo es el diseño, síntesis y caracterización de una serie de escuaramidas de nueva síntesis capaces de agregarse en disolventes orgánicos y además presentar complejidad de caminos. Para ello se han establecido los siguientes objetivos específicos:

- Sintetizar una nueva familia de moléculas de base escuaramida, variando los sustituyentes con la finalidad de modular las características del proceso de agregación y de los polímeros supramoleculares resultantes.
- Caracterizar los polímeros supramoleculares obtenidos, determinando sus propiedades fisicoquímicas, el modo de agregación y el mecanismo por el cual ocurre.
- Estudiar la complejidad de caminos en estos sistemas en diferentes condiciones de temperatura, disolvente y concentración, además de realizar experimentos de shock de temperatura.

4.3. Diseño y Motivaciones

Con la finalidad de estudiar las propiedades de agregación de las escuaramidas se han diseñado una serie de escuaramidas lineales simples (**77-79**) (Figura 4.6). Todas ellas formadas por una escuaramida central sustituida por una parte, con un grupo (3,4,5-trisdodeciloxi)bencílico como agente solubilizante en medios orgánicos y por otra, con cadenas de diferente naturaleza: un grupo butilo (**77**), de bajo volumen estérico; un grupo N',N'-dimetilpropil (**78**), de bajo volumen estérico y un grupo (3,4,5-trisdodeciloxi)bencílico (**79**), de alto volumen estérico. En este último ejemplo se obtiene una molécula simétrica.

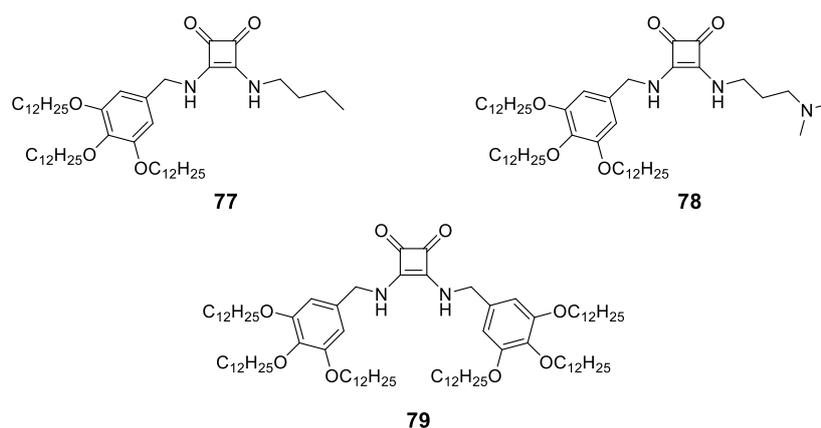


Figura 4.6. Estructuras moleculares de las escuaramidas estudiadas en este capítulo.

La estructura molecular de las nuevas escuaramidas **77-79** se ha diseñado en base a estudios previos del grupo. Se ha de destacar que, para estos diseños, la forma de agregación más estable se esperaba que fuera mediante interacciones cabeza-cola entre escuaramidas. No obstante, en el caso del compuesto **78** se tuvo en cuenta la capacidad de generar enlaces de hidrógeno intramoleculares de las escuaramidas con sustituyentes N',N'-dimetilamino-propilamina (Figura 4.7).²³ Este enlace de hidrógeno intramolecular determina la energía de rotación del enlace C-N, fijando la conformación *Z,E*. Esta disposición, se esperaba que pudiera favorecer la formación de enlaces de hidrógenos laterales y la formación de dímeros o monómeros atrapados los cuales podrían a su vez generar complejidad de caminos. De este modo se esperaba encontrar ciertas diferencias en la agregación entre los tres compuestos.

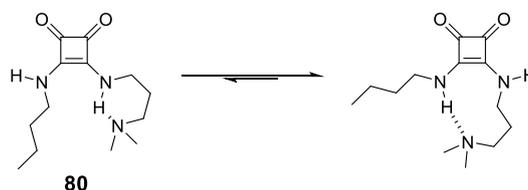
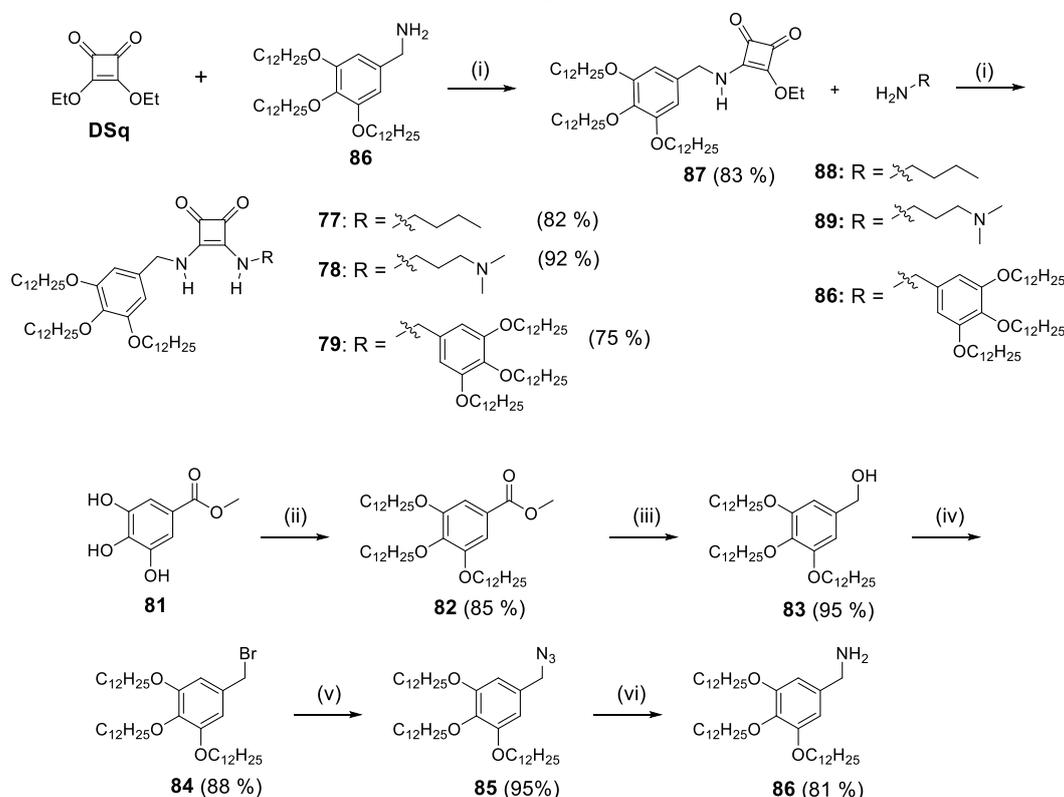


Figura 4.7. Equilibrio entre posibles enlaces de hidrogeno intramoleculares en una escuaramida.

4.4. Resultados y Discusión

4.4.1. Síntesis de los compuestos 77-79

La síntesis de las escuaramidas (**77-79**) se planteó a partir de una ruta secuencial que se inicia con la obtención, a partir del escurato de etilo, de la escuaramida éster **87** funcionalizada con la (3,4,5-trisdodeciloxi)bencilamina (**86**) y que constituye el fragmento común en las tres escuaramidas diseñadas. En un segundo paso, la escuaramida éster **87** se condensa con cada una de las tres aminas que introducen la diversidad estructural: *n*-butilamina (**88**), *N,N'*-dimetilamino-propilamina (**89**) y la amina **86**. De las tres aminas utilizadas en esta síntesis, la amina **86** es la única no comercial, por lo que se preparó previamente, siguiendo la metodología descrita.¹⁸⁷ La estructura y pureza de los distintos compuestos intermedios y de la amina final se ha comprobado mediante espectroscopía de RMN obteniéndose una buena concordancia con los datos espectroscópicos descritos en la bibliografía.



Esquema 4.1. Esquema sintético para la obtención de las escuaramidas **77-79**. (i) EtOH, reflujo, 8 h; (ii) $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{Br}$, K_2CO_3 , DMF, 85 °C, 12 h; (iii) LiAlH_4 , $\text{THF}_{\text{anh.}}$, 0 °C, 3 h; (iv) PBr_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2_{\text{anh.}}$, 0 °C, 4 h; (v) NaN_3 , DMF, 70 °C, 2 h; (vi) PPh_3 , Et_2O , 0 °C, 4 h, H_2O , t.a., 24 h.

Los compuestos **77-79** se sintetizaron siguiendo la ruta sintética de dos etapas expuesta en el esquema 4.1. La primera consistió en la condensación de la amina **86** con escurato de dietilo en etanol a reflujo durante 12 h. Tras eliminar el disolvente, la (3,4,5-trisdodeciloxi)bencil-escuaramida monoéster (**87**) resultante se purificó suspendiendo el crudo en acetonitrilo y filtrando el sólido resultante. La segunda etapa consistió en la condensación del intermedio

¹⁸⁷ K. Kikuchi, Y. Tatewaki, S. Okada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2017**, *90*, 298–305.

común **87** con las distintas aminas: *n*-butilamina para **77**, *N,N'*-dimetilamino-propilamina para **78** y la amina **86** para **79**, en etanol a reflujo 12 h. Tras eliminar el disolvente las escuaramidas **77-79** se purificaron lavándolas con acetato de etilo. Los compuestos **87** y **77-79** se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos (75-92 %).

La amina **86** se obtuvo mediante una síntesis secuencial a partir del (3,4,5-trihidroxi)benzoato de metilo (**81**). La primera etapa consistió en la trieterificación con 1-bromododecano en DMF a 85 °C durante 12 h. El (3,4,5-trisdodeciloxi)benzoato de metilo (**82**) resultante se purificó por recristalización en acetona. Seguidamente se redujo el grupo éster con LiAlH₄ a 0 °C en THF anhidro durante 3 h, obteniéndose el alcohol (3,4,5-trisdodeciloxi)bencílico (**83**) después de una recristalización en acetona. Posteriormente se realizó la sustitución nucleofílica con PBr₃ a 0 °C en CH₂Cl₂ anhidro durante 4 h. El bromuro (3,4,5-trisdodeciloxi)bencílico (**84**) obtenido se purificó recristalizándolo en acetona. Seguidamente se realizó otra sustitución nucleofílica con NaN₃ en DMF a 70 °C durante 2h. La azida (3,4,5-trisdodeciloxi)bencílica (**85**) resultante no necesitó purificación adicional. Finalmente, el grupo azida se redujo con PPh₃ en dietil éter a 0 °C durante 4 h, seguido de la adición de agua. La amina **86** se purificó suspendiendo el crudo en acetonitrilo y filtrando el sólido resultante. Los compuestos **82-86** se obtuvieron con buenos rendimientos (81-95 %). Todos los procedimientos y la caracterización de los compuestos **77-79** y **82-87** se describen en detalle en el apartado Métodos Experimentales (4.6).

4.4.2. Estudios de agregación supramolecular

El comportamiento de los compuestos **77-79** en disolución se evaluó inicialmente mediante espectroscopía de UV-vis (250 a 450 nm). En primer lugar, se exploró el comportamiento de estos compuestos en distintos disolventes (CHCl₃, THF y MCH, 2.7 × 10⁻⁵ M, 298 K) (Figura 4.8) pudiendo observarse que en CHCl₃ y THF los compuestos presentan un perfil similar, con una banda de absorción ancha con el máximo alrededor de 290 nm, que se asignó al patrón de absorción de una escuaramida disecundaria en su estado monomérico.^{26b,32a,186} Se ha de destacar que esta banda ancha corresponde a dos transiciones electrónicas solapadas, asignadas a los monoexcitones de carácter $\pi - \pi^*$ HOMO -1, HOMO → LUMO, LUMO +1 y HOMO -1, HOMO → LUMO +2, LUMO +3. Por otro lado, en MCH la banda de absorción sufre un ensanchamiento significativo con la aparición de varios hombros de absorción a diferentes longitudes de onda según el compuesto. Este cambio en el perfil se atribuyó inicialmente a un proceso agregación de los compuestos, eligiéndose por ello el MCH como disolvente “malo” y, por lo tanto, adecuado para estudiar los procesos de agregación de estos compuestos.

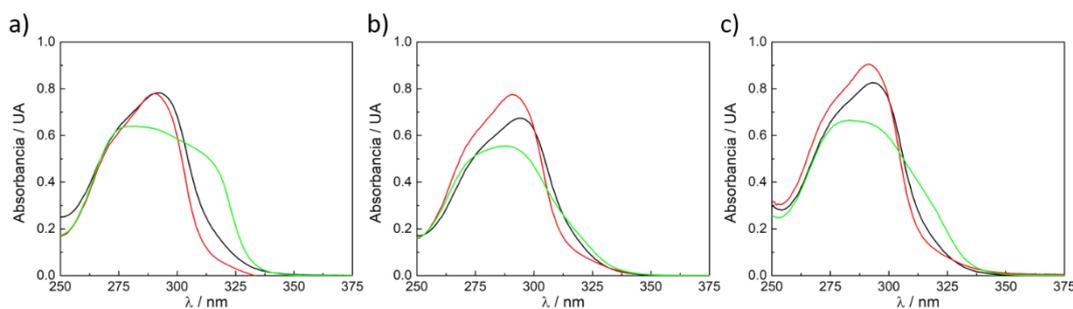


Figura 4.8. Espectros de UV-vis de (a) **77**, (b) **78** y (c) **79** ($c = 2.7 \times 10^{-5}$ M) a 298 K en CHCl_3 (negro), THF (rojo) y MCH (verde).

Una vez elegido el disolvente de trabajo, se estudió la agregación de los compuestos **77-79** mediante experimentos de espectroscopía UV-vis a temperatura y concentración variables en MCH (Figuras 4.9 y 4.11 respectivamente). Las escuaramidas **76-78** muestran a altas temperaturas (365 K) la característica banda atribuida a las escuaramidas en estado monomérico.^{32,186} Al disminuir la temperatura de 365 a 290, 283 y 278 K (**77**, **78** y **79** respectivamente), los perfiles de absorción monoméricos de **77-79** experimentan un desplazamiento progresivo a longitudes de onda menores junto con un ensanchamiento simultáneo, cubriendo la región entre 255 y 340 nm aproximadamente (Figuras 4.9 y 4.48, líneas rojas). El perfil amplio de estas bandas de absorción sugiere la formación de agregados de bajo orden, que se denominaron como **Aggl**.

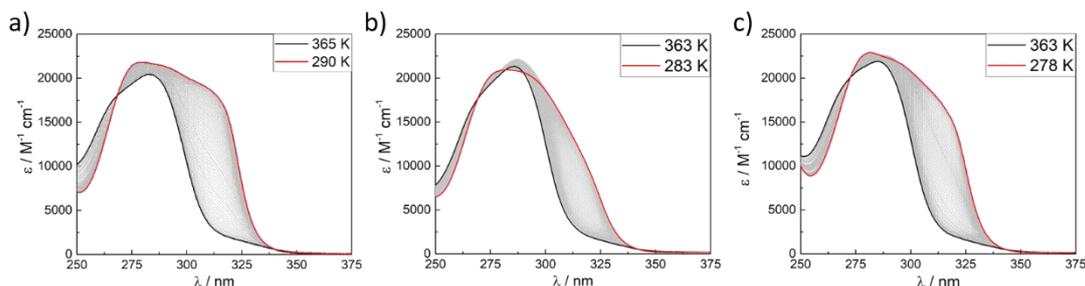


Figura 4.9. Espectros de UV-vis de temperatura variable (curvas de enfriamiento) de: (a) **77**, (b) **78** y (c) **79** ($c_T = 3.0 \times 10^{-5}$ M). Temperaturas iniciales y finales indicadas en las leyendas. Velocidad de enfriamiento 1 K min^{-1} .

El tratamiento de los datos experimentales extraídos de las curvas de enfriamiento de **77** muestra una transición no sigmoidea entre la especie monomérica y el agregado **77-Aggl**, indicando un proceso de autoensamblaje cooperativo (Figura 4.10a).^{59,188} Los datos pudieron ajustarse a un modelo cooperativo de nucleación-elongación,⁷¹ revelando un factor de cooperatividad de $\sigma = 0.04 - 0.05$ (Tabla 4.1). El ajuste de los datos obtenidos a partir del compuesto **78** muestra que su autoensamblaje sigue un mecanismo mucho menos cooperativo ($\sigma = 0.8$) (Figura 4.10b y tabla 4.2). El ajuste al modelo de nucleación-elongación, además de proporcionar el valor para el factor de cooperatividad (σ), permitió obtener los parámetros termodinámicos entalpía (ΔH_e), y entropía de elongación (ΔS), entalpía de nucleación (ΔH_n) y las constantes de nucleación (K_n) y elongación (K_e), además de la temperatura de elongación (T_e), y la energía libre (ΔG) del proceso, para cada una de las concentraciones estudiadas. Los valores

¹⁸⁸ T. E. Kaiser, V. Stepanenko, F. Würthner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 6719–6732.

obtenidos para los compuestos **77-78** a partir del ajuste de los datos experimentales a dicho modelo se resumen en las tablas 4.1-4.2.

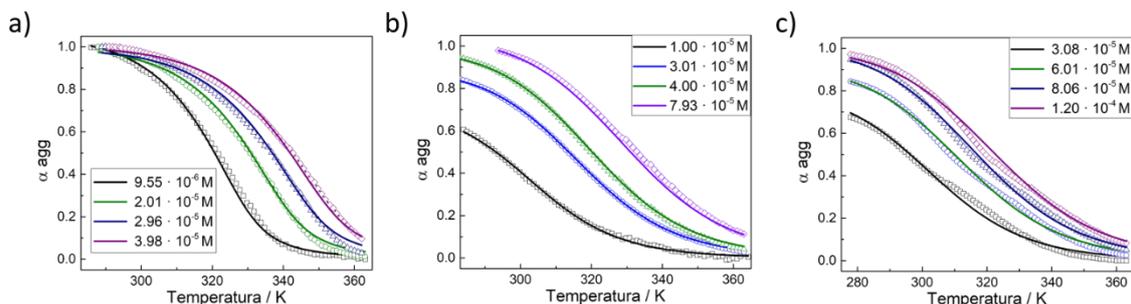


Figura 4.10. Curvas de enfriamiento a diferentes concentraciones (factor de agregación α_{agg} frente a la temperatura a 319 nm) de: (a) **77**, (b) **78** y (c) **79**. Las líneas de puntos representan los valores experimentales y las líneas sólidas el resultado del ajuste al modelo de agregación.

Tabla 4.1. Parámetros termodinámicos determinados para **77** en MCH con el modelo de nucleación-elongación (entalpía de elongación (ΔH_e), entropía de elongación (ΔS), entalpía de nucleación (ΔH_n), factor de cooperatividad (σ), constantes de nucleación (K_n) y elongación (K_e), temperatura de elongación (T_e), y energía libre (ΔG)).⁷¹

	$9.55 \times 10^{-6} M$	$2.01 \times 10^{-5} M$	$2.96 \times 10^{-5} M$	$3.98 \times 10^{-5} M$
ΔH_e (kJ mol ⁻¹)	-59.9 ± 0.6	-59.9 ± 0.6	-59.9 ± 0.6	-59.9 ± 0.6
ΔS (J K ⁻¹ mol ⁻¹)	-87.0 ± 1.8	-87.0 ± 1.8	-87.0 ± 1.8	-87.0 ± 1.8
ΔH_n (kJ mol ⁻¹)	-8.7 ± 0.2	-8.7 ± 0.2	-8.7 ± 0.2	-8.7 ± 0.2
σ	4.1×10^{-2}	4.6×10^{-2}	4.8×10^{-2}	5.0×10^{-2}
K_e (L mol ⁻¹)	1.05×10^5	5.0×10^4	3.4×10^4	2.5×10^4
K_n (L mol ⁻¹)	4.3×10^3	2.3×10^3	1.6×10^3	1.3×10^2
T_e (K)	326.9 ± 0.2	338.2 ± 0.2	344.6 ± 0.3	349.5 ± 0.3
ΔG (kJ mol ⁻¹)	-33.9	-33.9	-33.9	-33.9

Tabla 4.2. Parámetros termodinámicos determinados para **78** en MCH con el modelo de nucleación-elongación (entalpía de elongación (ΔH_e), entropía de elongación (ΔS), entalpía de nucleación (ΔH_n), factor de cooperatividad (σ), constantes de nucleación (K_n) y elongación (K_e), temperatura de elongación (T_e), y energía libre (ΔG)).⁷¹

	$1.00 \times 10^{-5} M$	$3.01 \times 10^{-5} M$	$4.00 \times 10^{-5} M$	$7.93 \times 10^{-5} M$
ΔH_e (kJ mol ⁻¹)	-66.7 ± 0.3	-66.7 ± 0.3	-66.7 ± 0.3	-66.7 ± 0.3
ΔS (J K ⁻¹ mol ⁻¹)	-127.2 ± 1.2	-127.2 ± 1.2	-127.2 ± 1.2	-127.2 ± 1.2
ΔH_n (kJ mol ⁻¹)	-0.6 ± 0.1	-0.6 ± 0.1	-0.6 ± 0.1	-0.6 ± 0.1
σ	8×10^{-1}	8.1×10^{-1}	8.1×10^{-1}	8.2×10^{-1}
K_e (L mol ⁻¹)	1.0×10^5	3.3×10^4	2.5×10^4	1.2×10^4
K_n (L mol ⁻¹)	8.0×10^4	2.7×10^4	2.0×10^4	1.0×10^4
T_e (K)	299.2 ± 0.2	311.9 ± 0.3	315.5 ± 0.3	324.3 ± 0.3
ΔG (kJ mol ⁻¹)	-28.8	-28.8	-28.8	-28.8

Por el contrario, el autoensamblaje de **79** se ajusta a un mecanismo isodésmico, pero las ligeras desviaciones observadas en las temperaturas intermedias sugieren que puede estar

operando un mecanismo débilmente anti-cooperativo (Figura 4.10c).^{67,189} El ajuste isodésmico permitió obtener los valores para los parámetros termodinámicos de entalpía (ΔH), entropía (ΔS), constante de enlace (K) y energía libre (ΔG), el factor de cooperatividad (σ) y la temperatura de fusión (T_m), que se muestran en la tabla 4.3 para cada una de las concentraciones estudiadas.

Tabla 4.3. Parámetros termodinámicos determinados para **79** en MCH con el modelo isodésmico (entalpía (ΔH), entropía (ΔS), factor de cooperatividad (σ), constante de enlace (K_e), temperatura de fusión (T_m), y energía libre (ΔG)).⁷¹

	3.08×10^{-5} M	6.01×10^{-5} M	8.06×10^{-5} M	1.20×10^{-4} M
ΔH (kJ mol ⁻¹)	-58.66 ± 0.02	-58.66 ± 0.02	-58.66 ± 0.02	-58.66 ± 0.02
ΔS (J K ⁻¹ mol ⁻¹)	-111.0 ± 0.1	-111.0 ± 0.1	-111.0 ± 0.1	-111.0 ± 0.1
σ	1	1	1	1
K (L mol ⁻¹)	3.3×10^4	1.7×10^4	1.3×10^4	8.3×10^3
T_m (K)	296.4	310.0	317.0	322.8
ΔG (kJ mol ⁻¹)	-25.6	-25.6	-25.6	-25.6

A continuación, se realizaron estudios a concentración variable, donde se pudo observar una tendencia análoga a los realizados a temperatura variable únicamente para los compuestos **78** y **79** (Figuras 4.11b-c). Para estos compuestos se observa que la banda monomérica a concentraciones bajas se ensancha gradualmente al incrementar la concentración. En cambio, para **77** no aparece el perfil correspondiente a la especie monomérica, ni siquiera a las concentraciones más bajas, lo que implica que incluso a 2.5×10^{-6} M se encuentra ya agregado. Al incrementar la concentración se observa un ensanchamiento de la banda, pero en este caso, se aprecia la aparición de un nuevo perfil de absorción consistente en dos bandas bien definidas con máximos a 270 y 320 nm (Figura 4.11a, línea azul). Este perfil se identificó inicialmente con un patrón de escuaramidas formado interacciones del tipo cabeza-cola, en concordancia con estudios previos.^{32,186}

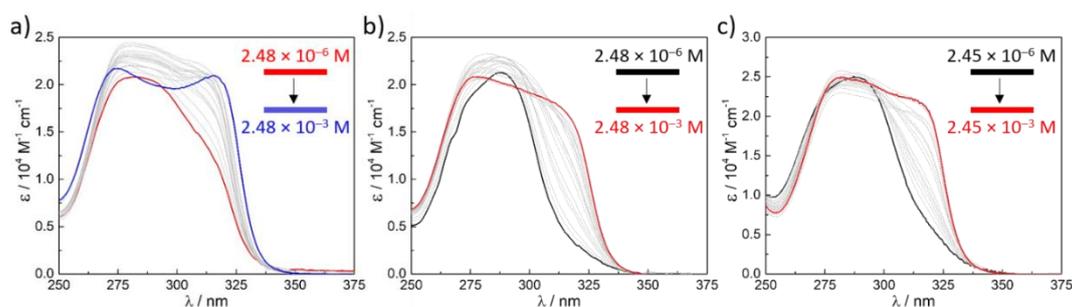


Figura 4.11. Espectros de UV-vis a distintas concentraciones de: (a) **77**, (b) **78** y (c) **79** en MCH a 293 K.

Para completar el estudio del proceso de agregación, se llevó a cabo el enfriamiento de una disolución de **77** (3×10^{-5} M, MCH) desde 365 K hasta 278 K, lo que permitió observar la

¹⁸⁹ (a) L. Herkert, J. Droste, K. K. Kartha, P. A. Korevaar, T. F. A. De Greef, M. R. Hansen, G. Fernández, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 11344–11349; (b) Y. Dorca, C. Naranjo, G. Ghosh, B. Soberats, J. Calbo, E. Ortí, G. Fernández, L. Sánchez, *Chem. Sci.*, **2022**, *13*, 81–89; (c) R. Van der Weegen, P. A. Korevaar, P. Voudouris, I. K. Voets, T. F. A. De Greef, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meijer, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 5532–5534.

evolución del patrón de absorción de UV-vis desde el agregado **Aggl** de una sola banda ancha a la aparición de dos bandas definidas con máximos a 273 y 319 nm (Figura 4.12, línea azul). Dicha evolución no se observa para **78** y **79** en estas condiciones. Estos cambios espectrales se atribuyeron a una transformación del **Aggl** en otra nueva especie que se denominó agregado **AgglII**, y que en principio se atribuyó a escuaramidas agregadas mediante enlaces de hidrogeno tipo cabeza-cola.^{32,186}

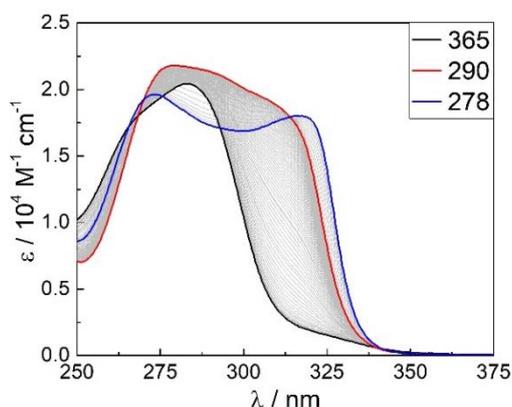


Figura 4.12. Espectros de UV-vis a temperatura variable de **77** en MCH (3×10^{-5} M). Velocidad de enfriamiento de 1 K min^{-1} .

Los experimentos de UV-vis a temperatura variable realizados con **77** en MCH permitieron estudiar con más detalle la transición **Aggl-AgglII**. Las curvas de temperatura completas presentan una forma sigmoidea que describe el proceso de agregación (**Mon-Aggl**) entre 360 y 300 K, así como un cambio de tendencia más brusco alrededor de 290 K correspondiente a la transformación entre los agregados **Aggl** y **AgglII**. Esta transformación ocurre en un intervalo de temperaturas menor a la agregación y es reversible, tal como se puede deducir en los perfiles de calentamiento-enfriamiento (Figura 4.13a). Además, se obtienen curvas de transición idénticas utilizando diferentes velocidades de enfriamiento (0.3 , 1.0 y 3.0 K min^{-1}) (Figura 4.13b), lo que indica que este proceso no está sujeto a efectos cinéticos significativos.

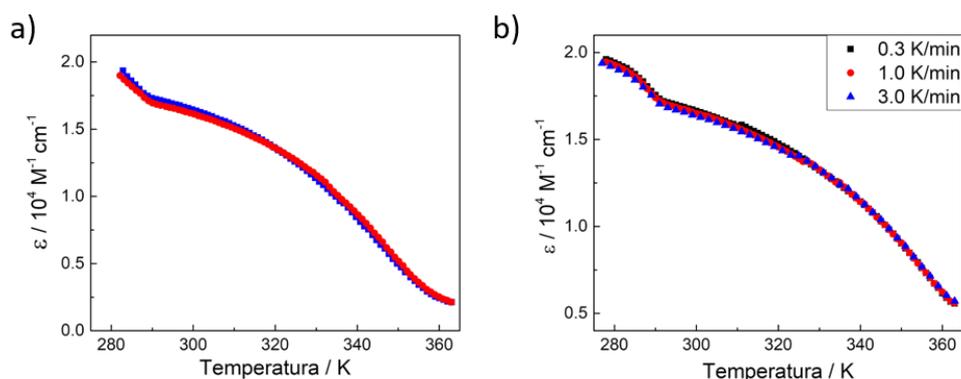


Figura 4.13. (a) Variación del coeficiente de extinción molar ϵ de **77** en función de la temperatura seguida a 319 nm. Curvas de enfriamiento (azul) y calentamiento (rojo) ($c_T = 2.99 \times 10^{-5}$ M) a 1 K min^{-1} . (b) Curvas de enfriamiento ($c_T = 8.06 \times 10^{-5}$ M) (la leyenda indica la velocidad de enfriamiento).

No obstante, sí que se apreció una leve dependencia de la concentración, al observarse que la temperatura de transición aumenta directamente con la concentración (Figura 4.14) y ocurre alrededor de 288 K aproximadamente (3×10^{-5} M).

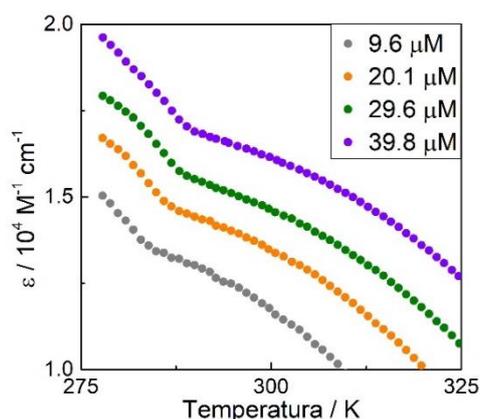


Figura 4.14. Ampliación de la zona de transición **Aggl-AggII** en la representación de la variación del coeficiente de extinción molar ϵ de **77** en función de la temperatura, seguida a 319 nm, a distintas concentraciones.

Por otro lado, los experimentos de temperatura variable con el compuesto **78** no mostraron la aparición del **AggII**. No obstante, el envejecimiento de una disolución de **78** (4×10^{-5} M) por 2 horas a 278 K permitió observar cómo el **78-Aggl** también evoluciona a **78-AggII** (Figura 4.15), lo que revela que para el compuesto **78** este proceso está controlado por efectos cinéticos. La evolución de **79-Aggl** a **79-AggII** no se observa envejeciendo muestras a 278 K, ni siquiera tras un mes.

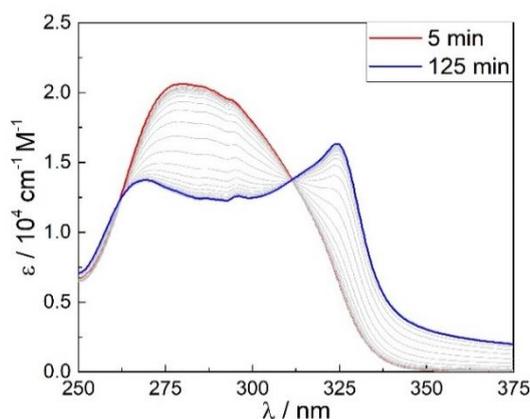


Figura 4.15. Espectros de UV-vis en función del tiempo de **78** ($c_T = 3.99 \times 10^{-5}$ M, MCH) tras un enfriamiento rápido de 298 K a 278 K. Los perfiles de UV-vis iniciales y finales son consistentes con los de **Aggl** (rojo) y **AggII** (azul), respectivamente.

4.4.3. Estudios Morfológicos

La morfología de **Aggl** y **AggII** se evaluó inicialmente a través de AFM. Para ello se depositó un pequeño volumen de 10 μ l de una disolución de escuaramida en MCH 5×10^{-5} M a 298 K mediante la técnica de *spin-coating* sobre superficies de grafito pirolítico de alta orientación (HOPG). En estas condiciones la especie detectada en disolución es el **Aggl**. Las imágenes de AFM revelaron la formación de pequeñas nanopartículas para los compuestos **77-79** en concordancia con las similares propiedades espectroscópicas de **Aggl** observadas para todos los compuestos (Figura 4.9). El estudio de las imágenes registradas permitió calcular la altura de estos agregados como valor promedio de 35 agregados seleccionados aleatoriamente. La altura

calculada resultó ser similar para **77** y **78** (ca. 15 nm), y ligeramente superior para **79** (19 nm) (Figuras 4.16-18).

Por otra parte, el enfriamiento de disoluciones de **77** y **78** a 278 K durante 3 horas conduce a la transformación de dichos agregados en **AggII**. Las imágenes de AFM registradas sobre HOPG de estas muestras reveló que se trata de estructuras fibrilares (~ 10 nm). Estas fibras presentan contactos laterales próximos, generando estructuras lamelares estrechamente empaquetadas (Figuras 4.16-17). La inspección cercana de las imágenes registradas permitió detectar fibras individuales fracturadas. Este tipo de estructuras se observan con frecuencia en estudios de AFM y se atribuyen a posibles efectos de la deposición y secado de las muestras.¹⁹⁰

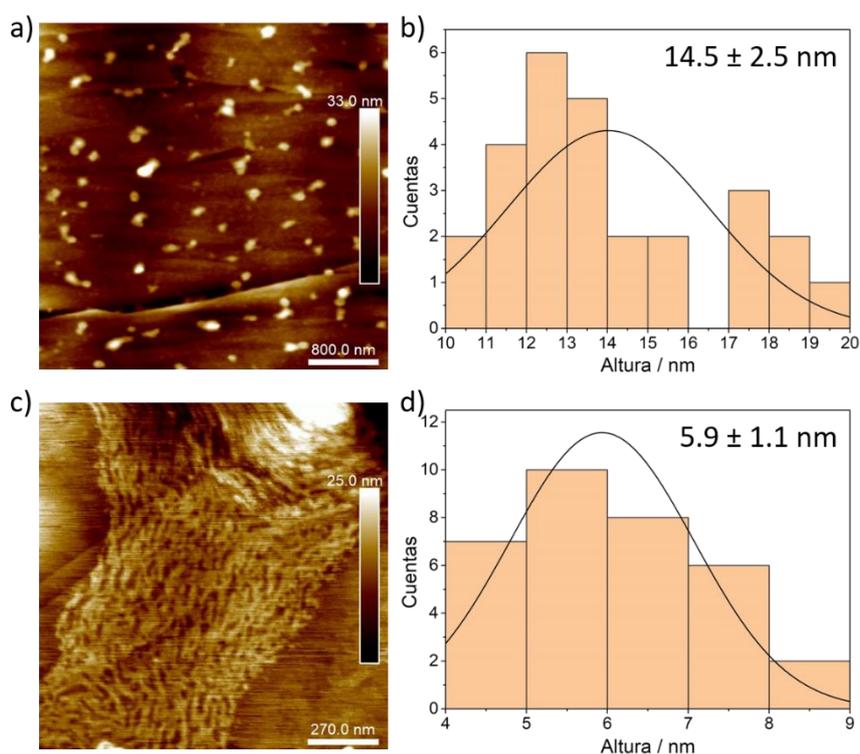


Figura 4.16. (a y c) Imágenes de AFM y (b y d) distribución de alturas (alturas promedio indicadas) de disoluciones de **77** en MCH sobre HOPG ($c_T = 5 \times 10^{-5}$ M) a 298 K (a y b) y 278 K (c y d).

¹⁹⁰ (a) K. Tamaki, S. Datta, K. Tashiro, A. Isobe, F. Silly, S. Yagai, *Asian J. Org. Chem.*, **2021**, *10*, 257–261; (b) T. Fukushima, K. Tamaki, A. Isobe, T. Hirose, N. Shimizu, H. Takagi, R. Haruki, S. I. Adachi, M. J. Hollamby, S. Yagai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 5845–5854.

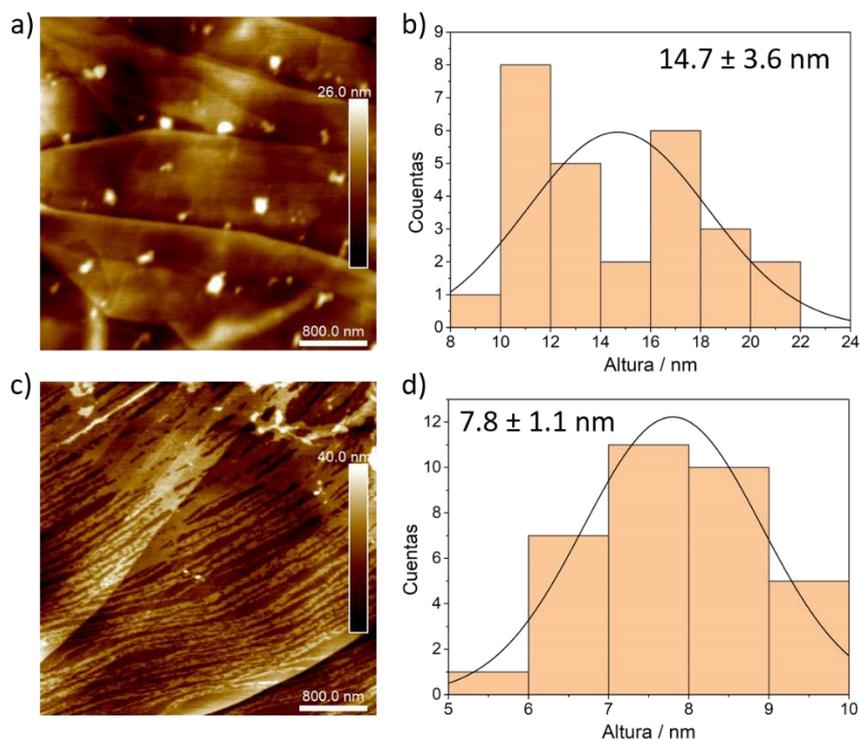


Figura 4.17. (a y c) Imágenes de AFM y (b y d) distribución de alturas (alturas promedio indicadas) de disoluciones de **78** en MCH sobre HOPG ($c_T = 5 \times 10^{-5}$ M) a 298 K (a y b) y 278 K (c y d).

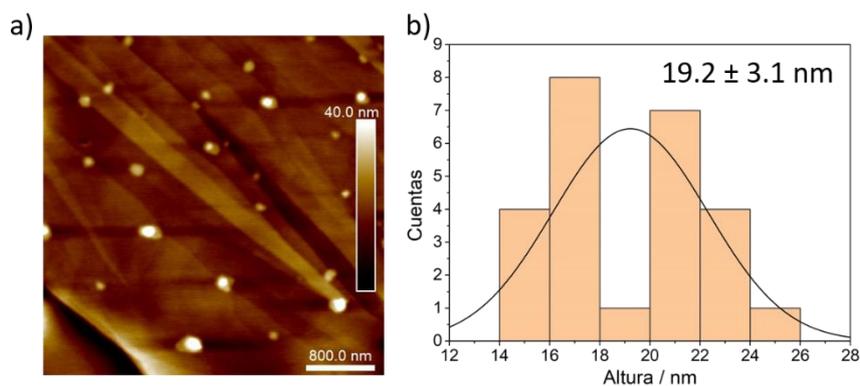


Figura 4.18. (a) Imagen de AFM y (b) distribución de alturas (altura promedio indicada) de una disolución de **79** en MCH sobre HOPG ($c_T = 5 \times 10^{-5}$ M) a 298 K.

Adicionalmente se registraron experimentos de SAXS para **77-79** a diferentes concentraciones (1 y 5 mM) y temperaturas (286 y 298 K). Las figuras 4.19-4.21 muestran los perfiles experimentales de SAXS para los compuestos **77-79**. La espectroscopía de UV-vis nos permitió detectar que tipo de agregado se formaba a estas concentraciones y en este sentido, se adjuntan los espectros correspondientes a las muestras a 298 K a 1 y 5 mM. Por otro lado, las curvas experimentales obtenidas se ajustaron a los diferentes modelos/morfologías descritas (Tablas 4.4-4.6), utilizando el programa SASView. Para el compuesto **77** estos estudios muestran curvas de SAXS sin prácticamente pendiente q^{-1} para la especie **Aggl** a 298 K y 1 mM (Figura

4.19a) lo que es característico de agregados discretos.^{153,189b, 191} El ajuste de las curvas experimentales indica que **77** forma pequeños agregados esféricos a 298 K de radio $r = 40.7 \text{ \AA}$ (Tabla 4.4), en concordancia con lo observado por AFM. Sin embargo, no se pudieron obtener curvas de SAXS adecuadas (baja intensidad) a bajas temperaturas. Con el fin de corregir estos problemas experimentales, se realizaron experimentos adicionales a concentraciones más altas (5 mM) a 286 y 298 K. Las curvas experimentales obtenidas a ambas temperaturas se ajustaron mejor a un modelo de cilindros flexible, con un radio de $r = 6.8 \text{ \AA}$ para **Aggl** (298 K) y 8.8 \AA para **AgglII** (286 K) (Tabla 4.4).^{32a,153,192} Estos resultados están en concordancia con los resultados de AFM para **AgglII**, pero indican un cambio en la morfología de **Aggl** (298 K) a altas concentraciones, pasando de partículas a fibras. Sin embargo, los patrones de UV-vis de **77** a 298 K (**Aggl**) a 1 y 5 mM son muy similares (Figuras 4.19b-c), lo que sugiere que, a pesar de las distintas morfologías, el empaquetamiento molecular no se ve alterado.

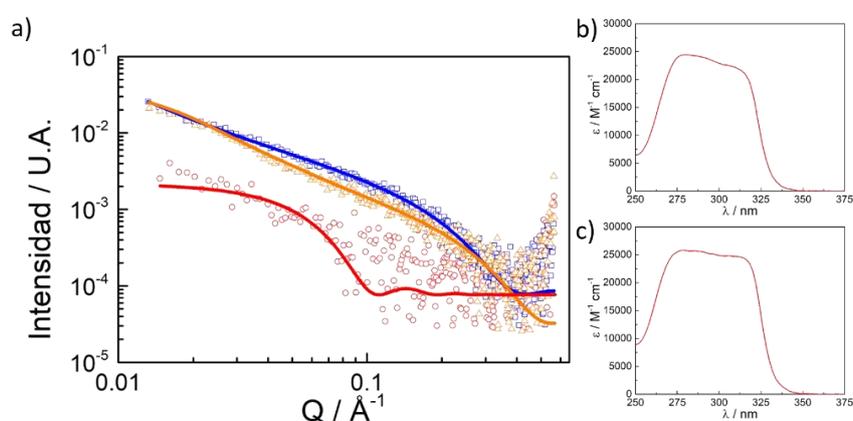


Figura 4.19. (a) Perfiles experimentales de SAXS de **77** en MCH a 1 mM y 298 K (rojo), 5 mM y 298 K (naranja), y 5 mM y 286 K (azul). Coeficiente de extinción molar en función de la longitud de onda a 298 K de **77** a: (b) 1 mM y (c) 5 mM.

Tabla 4.4. Parámetros de los ajustes de los perfiles experimentales de SAXS para **77** en MCH.

C_T (mM)	Temperatura (K)	Modelo	$r^{[a]}$ (Å)	Error r (Å)	Longitud Kuhn (Å)	Error Longitud Kuhn (Å)	Longitud (Å)	Error Longitud (Å)	χ^2
1.00	298	Esfera	40.66	1.63					1.20
5.00	298	Cilindro flexible	6.79	0.43	68	5	755	57	1.06
5.00	286	Cilindro flexible	8.78	0.17	188	1	752	42	1.16

[a] "r" indica el radio.

Se obtuvieron resultados análogos para el compuesto **78** (Figura 4.20). El ajuste de las curvas experimentales a 1 mM indica la formación de pequeños agregados esféricos a 298 K de $r = 19.4 \text{ \AA}$, como también la presencia de estructuras fibrilares a 5 mM a ambas temperaturas con radios de $r = 8.2 \text{ \AA}$ para **Aggl** (298 K) y 8.8 \AA para **AgglII** (288 K) (Tabla 4.5).^{32a,153,192} De la misma manera que para el compuesto **77**, los resultados de **78** están en concordancia con los

¹⁹¹ (a) I. Helmers, M. S. Hossain, N. Baumer, P. Wesarg, B. Soberats, L. S. Shimizu, G. Fernández, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, *61*, e202200390; (b) E. R. Draper, B. Dietrich, K. McAulay, C. Brasnett, H. Abdizadeh, I. Patmanidis, S. J. Marrink, H. Su, H. Cui, R. Schweins, A. Seddon, D. J. Adams, *Matter*, **2020**, *2*, 764–778.

¹⁹² N. M. Matsumoto, R. P. M. Lafleur, X. Lou, K.-C. Shih, S. P. W. Wijnands, C. Guibert, J. W. A. M. van Rosendaal, I. K. Voets, A. R. A. Palmans, Y. Lin, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 13308–13316.

resultados de AFM para **Aggl** y **AgglII**, presentando también similitud entre los patrones de UV-vis a 298 K (**Aggl**) a 1 y 5 mM (Figuras 4.20b-c), sugiriendo el mismo empaquetamiento molecular a pesar de las distintas morfologías.

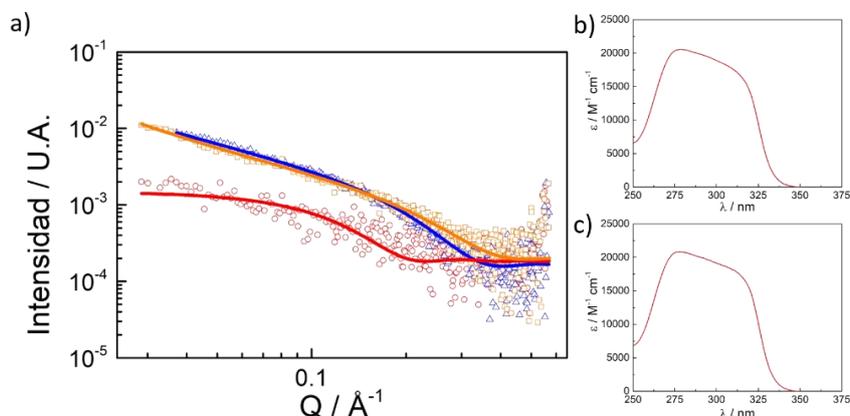


Figura 4.20. (a) Perfiles experimentales de SAXS de **78** en MCH a 1 mM y 298 K (rojo), 5 mM y 298 K (naranja), y 5 mM y 286 K (azul). Coeficiente de extinción molar en función de la longitud de onda a 298 K de **78** a: (b) 1 mM y (c) 5 mM.

Tabla 4.5. Parámetros de los ajustes de los perfiles experimentales de SAXS para **78** en MCH.

C_r (mM)	Temperatura (K)	Modelo	$r^{[a]}$ (Å)	Error r (Å)	Longitud Kuhn (Å)	Error Longitud Kuhn (Å)	Longitud (Å)	Error Longitud (Å)	χ^2
1.00	298	Esfera	19.37	0.61					1.25
5.00	298	Cilindro flexible	8.24	0.19	152	8.42	883	22	1.11
5.00	288	Cilindro flexible	8.77	0.17	200	1	800	40	1.17

[a] "r" indica el radio.

Para el compuesto **79** (Figura 4.21a) solamente pudieron ajustarse para ambas temperaturas los resultados a 5 mM ya que se obtuvieron bajas intensidades a 1 mM tanto a 286 K como a 298 K. De la misma forma que para **77** y **78** el ajuste de los datos experimentales de **79** se ajusta al modelo de cilindros flexibles con radios de $r = 8.0$ Å 298 K y 7.5 Å a 288 K (Tabla 4.6).^{32a,153,192} En este sentido, los patrones espectroscópicos de **79** a 1 y 5 mM a 298 K (Figuras 4.21b-c) corresponden al **Aggl**. Es importante destacar que la formación de estructuras fibrilares con un perfil espectroscópico de **Aggl** solo se ha detectado en los compuestos **77-79** a altas concentraciones y por lo tanto no se ha podido analizar por AFM.

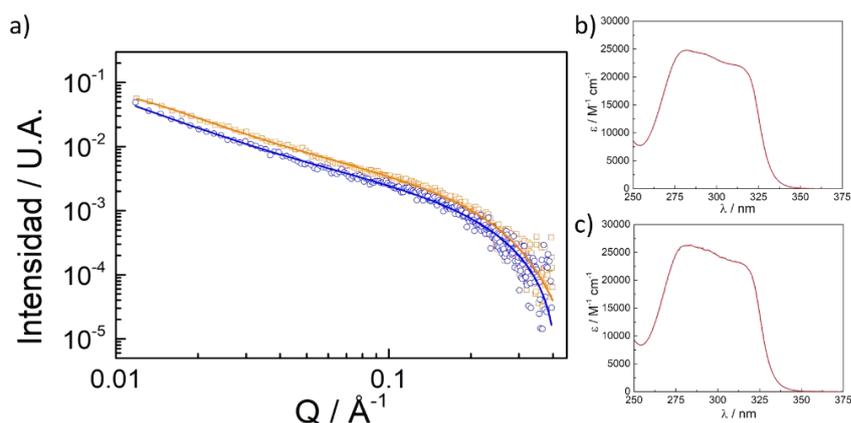


Figura 4.21. (a) Perfiles experimentales de SAXS de **79** en MCH a 5 mM y 298 K (naranja), y 5 mM y 286 K (azul). Coeficiente de extinción molar en función de la longitud de onda a 298 K de **79** a: (b) 1 mM y (c) 5 mM.

Tabla 4.6. Parámetros de los ajustes de los perfiles experimentales de SAXS para **79** en MCH.

C_r (mM)	Temperatura (K)	Modelo	$r^{[a]}$ (Å)	Error r (Å)	Longitud Kuhn (Å)	Error Longitud Kuhn (Å)	Longitud (Å)	Error Longitud (Å)	χ^2
5.00	298	Cilindro flexible	7.99	0.13	123	4	856	80	1.20
5.00	286	Cilindro flexible	7.49	0.17	131	6	1306	14	1.11

[a] "r" indica el radio.

Los efectos del tamaño/morfología del **Aggl** de **77-79** (MCH, 298 K) se estudiaron también a través de experimentos de concentración variable de SLS (Figura 4.22). A concentraciones inferiores a la concentración de transformación crítica (CTC), las medidas de SLS muestran un comportamiento similar en todos los compuestos. Los compuestos **77-79** presentan un incremento gradual de las cuentas (intensidad (Kcps)) con la concentración, lo que se atribuye a un ligero incremento en el tamaño de **Aggl**. En contraste, por encima de una concentración umbral (CTC), se observa un cambio en la tendencia con un incremento más pronunciado en las cuentas al aumentar la concentración. En línea con los resultados obtenidos mediante SAXS y AFM, estos dos regímenes de variación de tamaño dependiendo de la concentración para el **Aggl** de **77-79** se correlacionan con la formación de dos morfologías distintas, partículas a baja concentración y fibras a alta. En concordancia con los estudios espectroscópicos, estos cambios morfológicos no afectarían el modo de interacción y empaquetamiento molecular entre escuaramidas.

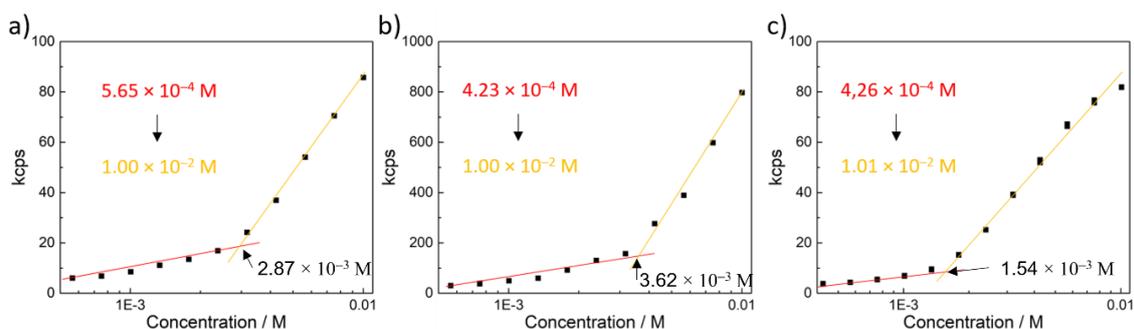


Figura 4.22. Experimentos de concentración variable de SLS de: (a) **77**, (b) **78** y (c) **79**. Concentraciones de transformación crítica indicadas en negro.

4.4.4. Termodinámica de la conversión de **Aggl** en **AggII**

Con el fin de estudiar los efectos termodinámicos de la conversión de **Aggl** en **AggII**, se eligió la escuaramida **77**, debido a que presenta una transición relativamente rápida y reversible, sin efectos cinéticos significativos, tal como demuestran los estudios de UV-vis (Figura 4.13). La agregación y posterior transformación de agregados se siguió mediante estudios adicionales de nano-DSC a concentración variable (de 2×10^{-4} M a 2.5×10^{-2} M) en MCH (Figura 4.23 y Tabla 4.7). Las curvas de calentamiento y enfriamiento (Figura 4.23) no muestran ningún pico de transición entre 363 y 298 K durante el ensamblaje/desensamblaje de **Aggl** en ninguna de las concentraciones estudiadas. En cambio, a temperaturas menores (292-297 K) se pueden observar claramente picos de transición, en los procesos de calentamiento y enfriamiento, atribuibles a la transición **Aggl-AggII**. El área de estos picos es consistente con una transición de primer orden y son análogos a los observados en las transiciones de fase en cristales líquidos.¹⁹³ La integración de los picos de nano-DSC revela que la transición **AggII-Aggl** es endotérmica (calentamiento), mientras que en el proceso inverso es exotérmica (enfriamiento). El análisis de las curvas registradas muestra que **AggII** es más estable que **Aggl** (Tabla 4.7) en consistencia con las diferencias de energía entre polimorfos.¹⁹⁴

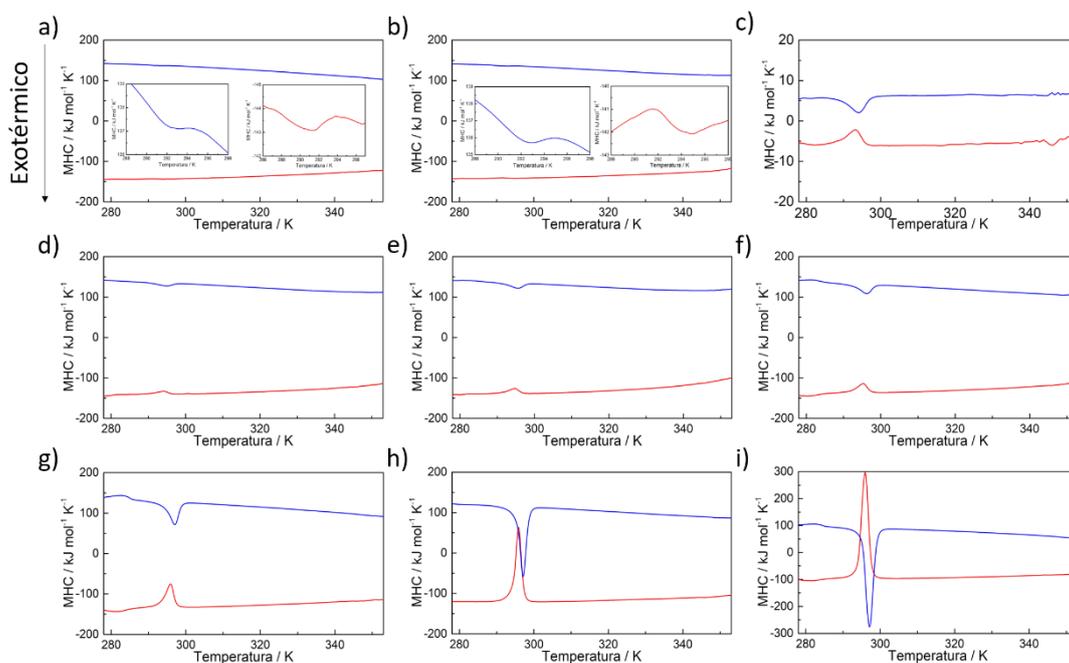


Figura 4.23. Curvas de nano-DSC de calentamiento (rojo) y enfriamiento (azul) de **77** en MCH a: (a) $c_1 = 2.01 \times 10^{-4}$ M, (b) 3.02×10^{-4} M, (c) 5.00×10^{-4} M, (d) 1.06×10^{-3} M, (e) 1.51×10^{-3} M, (f) 2.50×10^{-3} M, (g) 4.98×10^{-3} M, (h) 1.05×10^{-2} M y (i) 2.51×10^{-2} M. Las gráficas (a) y (b) contienen la ampliación de los picos de interés.

¹⁹³ J. Uchida, B. Soberats, M. Gupta, T. Kato, *Adv. Mater.*, **2022**, *34*, 2109063.

¹⁹⁴ J. D. Dunitz. *The Crystal as a Supramolecular Entity* (Ed: G. R. Desiraju). Perspectives in Supramolecular Chemistry; Wiley: Chichester, Reino Unido, **1996**, *2*, 1–30.

Tabla 4.7. Parámetros termodinámicos (entalpía (ΔH), entropía (ΔS), y temperatura de transición (T_t)) extraídas de las curvas de enfriamiento de **77** en MCH.

Concentración	ΔH (kJ mol ⁻¹)	ΔS (J K ⁻¹ mol ⁻¹)	T_t (K)
2.01×10^{-4} M	-3.55	-12.2	291.9
3.02×10^{-4} M	-3.91	-13.4	292.7
5.00×10^{-4} M	-4.10	-14.0	293.9
1.06×10^{-3} M	-5.72	-19.4	295.0
1.51×10^{-3} M	-5.91	-20.0	295.6
2.50×10^{-3} M	-6.18	-20.8	296.2
4.98×10^{-3} M	-7.55	-25.7	297.0
1.05×10^{-2} M	-7.63	-25.9	297.1
2.51×10^{-2} M	-7.57	-25.7	297.1

Los parámetros termodinámicos obtenidos de los experimentos de nano-DSC revelan que no solo la temperatura de transición **Aggl-AggII** (así como la temperatura **AggII-Aggl**) varía con la concentración, sino también los ΔH y ΔS de la conversión **Aggl-Aggl** (Figura 4.24). El ΔH disminuye de -3.6 hasta -7.6 kJ mol⁻¹ entre 2×10^{-4} y 5×10^{-3} M, pero se mantiene relativamente constante al aumentar más la concentración. El ΔS sigue una tendencia similar variando de -12.2 hasta -25.7 J K⁻¹ mol⁻¹ en el mismo rango de concentraciones. Es de remarcar, que este comportamiento dependiente de la concentración para los parámetros termodinámicos de la transición **Aggl** a **AggII** (nano-DSC) encaja con el comportamiento morfológico de **Aggl** observado en los experimentos de AFM, SAXS y SLS (Figuras 4.16, 4.19 y 4.22a). De acuerdo con estas observaciones, a bajas concentraciones, pequeños cambios en el tamaño de las partículas de **Aggl** afectan fuertemente a los parámetros termodinámicos (T_{I-II} , ΔH y ΔS) de la transformación entre polimorfos. En cambio, a altas concentraciones, **Aggl** y **AggII** existen como fibras y los parámetros termodinámicos son constantes con la concentración.

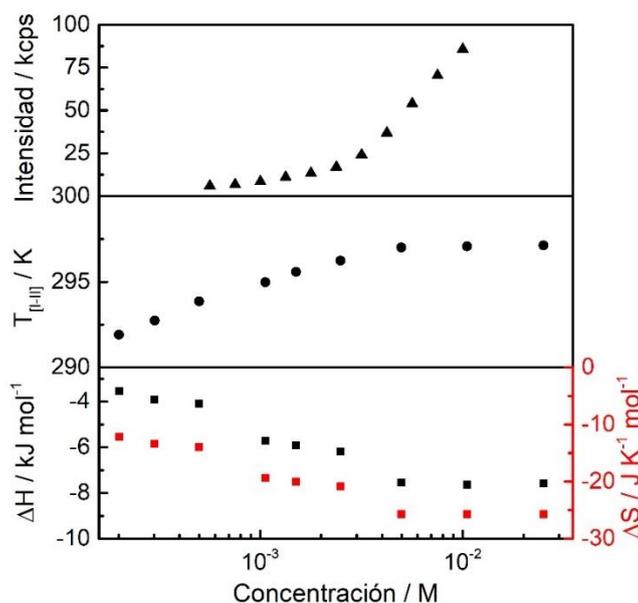


Figura 4.24. Apilamiento de intensidad de SLS (arriba), temperatura (centro), ΔH y ΔS (abajo) de la transición **Aggl-AggII** (obtenido de las curvas de enfriamiento de nano-DSC) en función de la concentración de **77** en MCH.

Teniendo en cuenta que el denominado **Aggl** puede presentar dos morfologías diferentes manteniendo un empaquetamiento molecular similar, se propone que el **Aggl**, consistente en nanopartículas las cuales se organizan jerárquicamente en estructuras fibrilares al aumentar la concentración.¹⁹⁵ Esta hipótesis se puede visualizar en el esquema que se muestra en la figura 4.25.

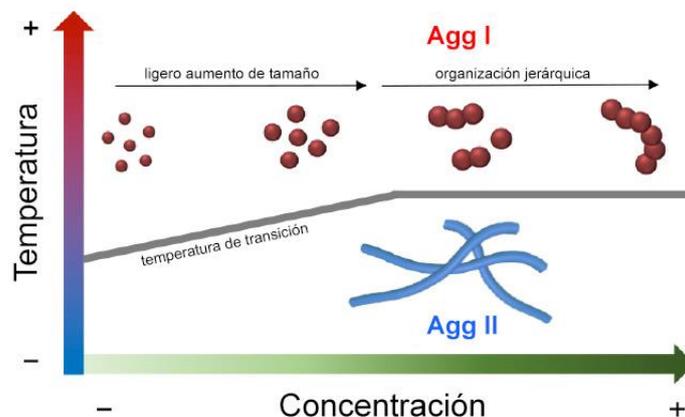


Figura 4.25. Representación esquemática de los efectos de la variación de la concentración en la morfología de **Aggl** y la transición dependiente de la temperatura a **AggII**.

4.4.5. Efectos Cinéticos de la conversión de **Aggl** en **AggII**

Los efectos cinéticos de la transición entre polimorfos se han estudiado mediante espectroscopía de UV-vis registrando la evolución del perfil de absorción con el tiempo. Para este estudio se decidió utilizar el compuesto **78** debido a que presenta una conversión lenta entre **Aggl** y **AggII** al enfriarse. Para ello se han preparado diferentes disoluciones de **78** ($3\text{--}6 \times 10^{-5}$ M) en MCH (Figura 4.26b-d) y se enfriaron rápidamente de 298 K (**Aggl**) a 278 K (**AggII**), introduciendo la muestra en un espectrofotómetro previamente enfriado a 278 K y monitorizando su evolución a lo largo del tiempo. Inicialmente ($t=0$ min) se observa el perfil de absorbancia del **Aggl**, que evoluciona con el tiempo al perfil de dos bandas característico del **AggII** en un periodo de unos 120 min (Figura 4.26). Las curvas dependientes del tiempo (seguidas a 324 nm) muestran una demora de varios minutos antes de que la conversión empiece (Figura 4.26a). Comparando los resultados obtenidos para las diferentes disoluciones estudiadas se observó que la transición entre polimorfos es más rápida a concentraciones más altas, lo que es característico de un mecanismo “*on-pathway*”.^{174,176,186,196}

¹⁹⁵ L. Su, J. Mosquera, M. F. J. Mabeoone, S. M. C. Schoenmakers, C. Muller, M. E. J. Vleugels, S. Dhiman, S. Wijker, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Science*, **2022**, *377*, 213–218.

¹⁹⁶ B. Kemper, L. Zengerling, D. Spitzer, R. Otter, T. Bauer, P. Besenius, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 534–537.

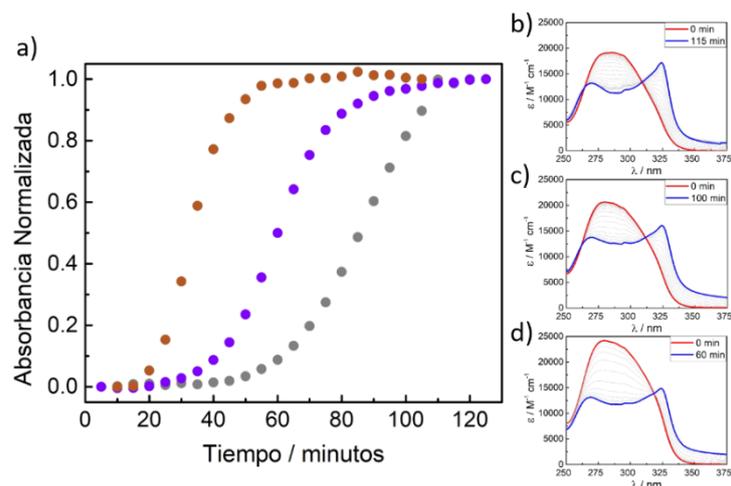


Figura 4.26. (a) Absorbancia en función del tiempo normalizada (seguida a 324 nm) de **78** en MCH a distintas concentraciones ($c_T = 6 \times 10^{-5} \text{ M}$ (naranja), $4 \times 10^{-5} \text{ M}$ (lila) y $3 \times 10^{-5} \text{ M}$ (gris)). Espectros de UV-vis en función del tiempo de **78** en MCH a: (b) $c_T = 2.99 \times 10^{-5} \text{ M}$, (c) $3.99 \times 10^{-5} \text{ M}$ y (d) $5.99 \times 10^{-5} \text{ M}$.

El tiempo de demora observado en la conversión de **Aggl** en **AggII** permite llevar a cabo experimentos de sembrado, los cuales son ampliamente realizados en sistemas “*off-pathway*”,^{169b,177d-e,197} pero poco explorados en conversiones “*on-pathway*”.^{174,176,186,196} En este caso, una disolución de **78** ($4 \times 10^{-5} \text{ M}$, MCH) se enfrió rápidamente de 298 a 278 K, y tras esperar 10 minutos se le añadió una alícuota de una disolución que contenía la especie **78-AggII** preformada para que actuara como “semillas”. El procedimiento típico para preparar pequeñas semillas por sonicación de una disolución concentrada resultó inadecuado en el caso del compuesto **78** debido a que, tras la sonicación, en la disolución se detectaban especies de tipo **78-Aggl** (Figura 4.27), por lo que, como alternativa, se utilizaron alícuotas de **78-AggII** sin tratar.

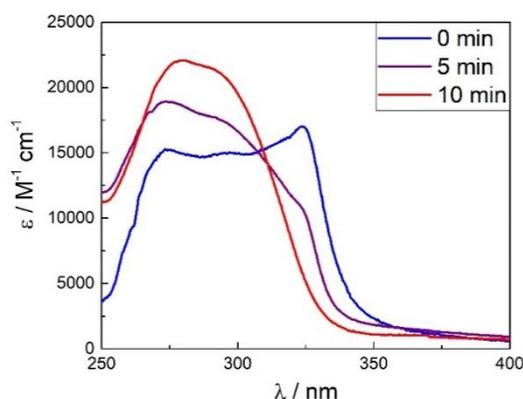


Figura 4.27. Evolución del espectro de UV-vis de **78** en MCH ($c_T = 4.01 \times 10^{-5} \text{ M}$) tras un enfriamiento rápido de la muestra de 298 K a 278 K (introducir la disolución en el espectrofotómetro previamente enfriado a 278 K), esperar 2 h (para permitir la formación de **AggII**) y sonicar la muestra 0 (azul), 5 (violeta) y 10 (roja) minutos. Condiciones de sonicación: 130 W, 55 % amplitud, en intervalos de 20 s ON y 5 s OFF.

¹⁹⁷ (a) S. Ogi, K. Sugiyasu, S. Manna, S. Samitsu, M. Takeuchi, *Nat. Chem.*, **2014**, *6*, 188–195; (b) S. Ogi, V. Stepanenko, K. Sugiyasu, M. Takeuchi, F. Würthner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 3300–3307; (c) G. Ghosh, S. Ghosh, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 5720–5723; (d) S. Sarkar, A. Sarkar, S. J. George, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 19841–19845.

La figura 4.28a muestra la evolución con el tiempo de **Aggl** en **AggII** (seguido por UV-vis a 324 nm) sin y con la adición de semillas (Figura 4.28b-d). Cabe remarcar que la transformación presenta un tiempo de demora mucho menor (5 min) en la solución sembrada con 10 μl de **78** (4×10^{-5} M) en MCH y mantenida 2 h a 278 K, en comparación con la referencia, en la cual solamente se añadió el mismo volumen de MCH puro (10 μl) (Figura 4.28a). Esto demuestra que la adición de **AggII** preformado influye la conversión “*on-pathway*” de **Aggl** en **AggII**, como se ha descrito previamente para los procesos “*off-pathway*”.^{169b,177d-e,197} Hay que remarcar que el perfil de la transformación sembrada sigue una curva sigmoidea,¹⁹⁸ a diferencia de la clásica transición de tipo exponencial observada en sistemas que siguen un mecanismo de nucleación primario al ser sembrados.^{174,197a-b} Todo ello parece indicar que al adicionar las semillas se produce una transformación catalizada en superficie de los agregados.¹⁹⁹ Este tipo de transformación después del sembrado se ha observado previamente en sistemas autoensamblados de porfirinas,¹⁷⁴ barbituratos²⁰⁰ y naftalen diimidaz,²⁰¹ entre otros.

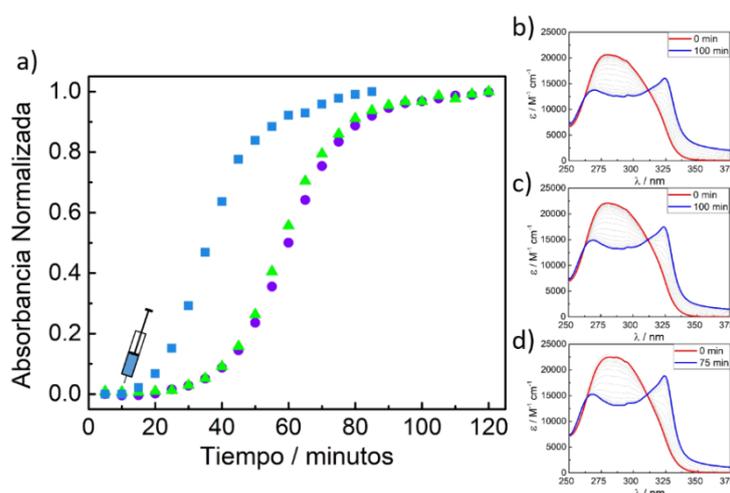


Figura 4.28. (a) Absorbancia en función del tiempo normalizada seguida a 324 nm de **78** (4×10^{-5} M, MCH) referencia (lila), con adición de 10 μl de MCH (verde) y con adición de 10 μl de disolución **75-AggII** (4×10^{-5} M, mantenida 2 h a 278 K) (azul). (b) Espectros de UV-vis en función del tiempo de la referencia, (c) con adición de 10 μl de MCH y (d) con adición de 10 μl de disolución **78-AggII** (4×10^{-5} M). Las alícuotas se agregaron en $t = 10$ min como se indica en el gráfico.

4.4.6. Modo de autoensamblaje de **Aggl** y **AggII**

Para determinar el modo de interacción de las escuaramidas **77-79** en los agregados **Aggl** y **AggII** se realizaron estudios de FT-IR y RMN en diferentes condiciones. Los espectros de FT-IR a 298 y 278 K en MCH- d_{14} (Figura 4.29) muestran que ambos agregados se formarían mediante enlaces de hidrógeno, aunque presentan dos patrones de enlaces de hidrógeno diferentes. Por ejemplo, el espectro de FT-IR de **77** (5×10^{-3} M) a 298 K (**Aggl**) (Figura 4.29a, línea roja) muestra

¹⁹⁸ G. Meisl, J. B. Kirkegaard, P. Arosio, T. C. T. Michaels, M. Vendruscolo, C. M. Dobson, S. Linse, T. P. J. Knowles, *Nat. Protoc.*, **2016**, *11*, 252–272.

¹⁹⁹ R. Laishram, S. Sarkar, I. Seth, N. Khatun, V. K. Aswal, U. Maitra, S. J. George, *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, *144*, 11306–11315.

²⁰⁰ S. Datta, Y. Kato, S. Higashiharaguchi, K. Aratsu, A. Isobe, T. Saito, D. D. Prabhu, Y. Kitamoto, M. J. Hollamby, A. J. Smith, R. Dalgliesh, N. Mahmoudi, L. Pesce, C. Perego, G. M. Pavan, S. Yagai, *Nature*, **2020**, *583*, 400–405.

²⁰¹ S. Sarkar, A. Sarkar, A. Som, S. S. Agasti, S. J. George, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 11777–11787.

una banda de estiramiento del enlace NH muy ancha sobre los 3300 cm^{-1} , mientras que la banda de CO a 1654 cm^{-1} presenta un hombro a 1670 cm^{-1} . La presencia de este hombro en la señal del CO probablemente sea el resultado de un patrón de interacción asimétrico o poco definido entre unidades de escuaramida. Al bajar la temperatura, el patrón de picos del FT-IR del compuesto **79** (**AggI**) no varía (Figura 4.29c) mientras que los espectros de **77** y **78** (**AggII**) muestran una simetrización de las señales y una agudización de las bandas de estiramiento correspondientes a los enlaces NH y CO con un desplazamiento hacia números de onda menores (Figura 4.29a-b, líneas azules).

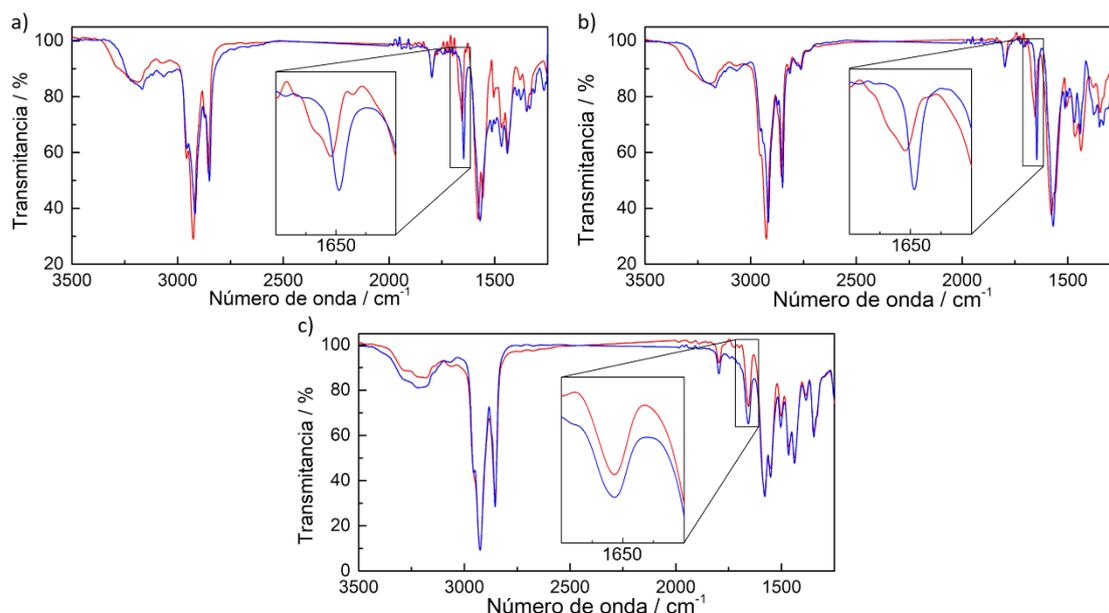


Figura 4.29. Espectros de FT-IR en $\text{MCH-}d_{14}$ ($c_T = 5 \times 10^{-3}\text{ M}$) de: (a) **77**, (b) **78** y (c) **79**. 298 K (rojo) y 278 K (azul).

Este comportamiento es consistente con la formación de interacciones de enlace de hidrógeno cabeza-cola con mayor simetría en el **AggII**. Para confirmar esta suposición se llevó a cabo un estudio por RMN. En primer lugar, se registraron espectros de ^1H RMN a diferentes temperaturas (353–273 K) de **79** ($1.02 \times 10^{-3}\text{ M}$, $\text{MCH-}d_{14}$) (Figura 4.30). El análisis de los espectros muestra la presencia de una única señal correspondiente a los grupos NH, la cual se desplaza a campo bajo al disminuir la temperatura, de acuerdo con la formación de enlaces de hidrógeno. Los movimientos de las otras señales son mucho menores, lo que puede indicar que no intervienen de forma significativa en el proceso. Simultáneamente todas las señales se ensanchan y pierden definición como es habitual en procesos de agregación.

La ausencia de dos grupos de señales para los grupos NH y CH_2 escuaramídicos, indica que las unidades de escuaramida se encuentran en conformación *Z,Z* a lo largo del intervalo de temperatura estudiado para esta concentración. Esto implica, que el **AggI** consiste en la escuaramida en la conformación *Z,Z*. Esto solo se pudo confirmar mediante RMN para el compuesto **79**, aunque se hipotetizó que los **AggI** de los compuestos **77** y **78** presentarían la misma característica. En este sentido cabe recalcar, que aunque las escuaramidas estén en disposición *Z,Z*, los resultados obtenidos a partir de los estudios de UV-vis y FT-IR indicarían que el modo de ensamblaje en el **AggI** no sería del tipo cabeza-cola convencional, y en su lugar se daría una interacción más asimétrica.

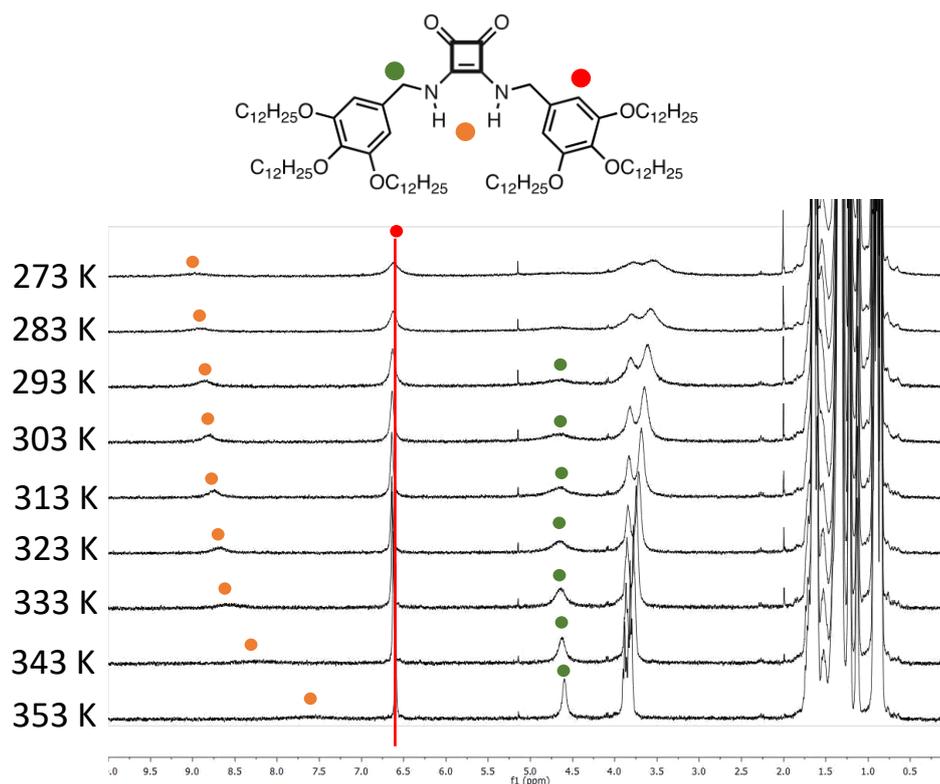


Figura 4.30. Superposición de espectros de RMN de **79** a diferentes temperaturas en MCH- d_{14} ($c_T = 1.02 \times 10^{-3}$ M).

Tras determinar la conformación de las unidades escuaramida se quiso determinar la disposición específica de las moléculas en los agregados. Para ello se realizaron experimentos de ^1H RMN tipo NOE monodimensional de **77-Aggi** y **78-Aggi**, ya que los **AggiI** presentan señales muy anchas que no se pudieron estudiar. En la figura 4.31 se muestra para el compuesto **77**, las señales NOE correspondientes a proximidades espaciales entre los protones aromáticos y la cadena butílica. Dichas señales se atribuyen a la alternancia de las moléculas en la especie agregada, dicha disposición disminuye la tensión estérica del agregado al disponer los grupos voluminosos en lados opuestos. Resultados análogos se han determinado para el compuesto **78** (Figura 4.32), observándose contactos NOE entre los protones aromáticos y la cadena N',N'-dimetilamino-propilo. La asignación de las señales se ha llevado a cabo mediante experimentos bidimensionales TOCSY (Figuras 4.41-44).

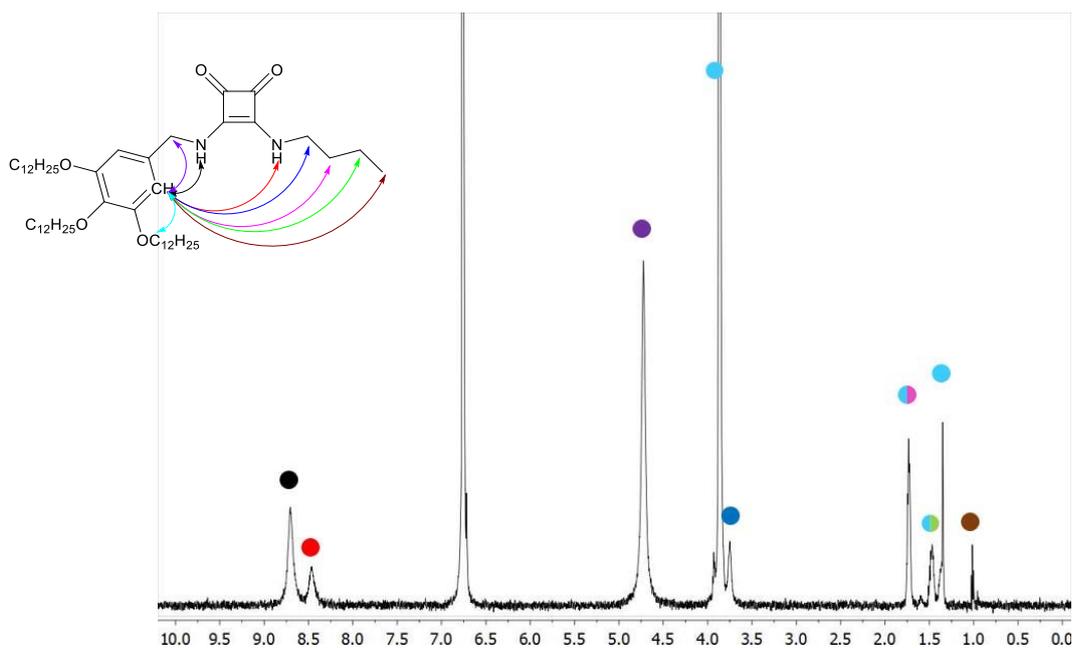


Figura 4.31. Espectro de RMN tipo NOE monodimensional²⁰² de **77** centrado en la señal Ar-H (6.76 ppm) en MCH-*d*₁₄ ($C_T = 1.02 \times 10^{-3}$ M). Los círculos coloreados representan proximidades. Número de adquisiciones 30720, tiempo de mezcla 500 ms.

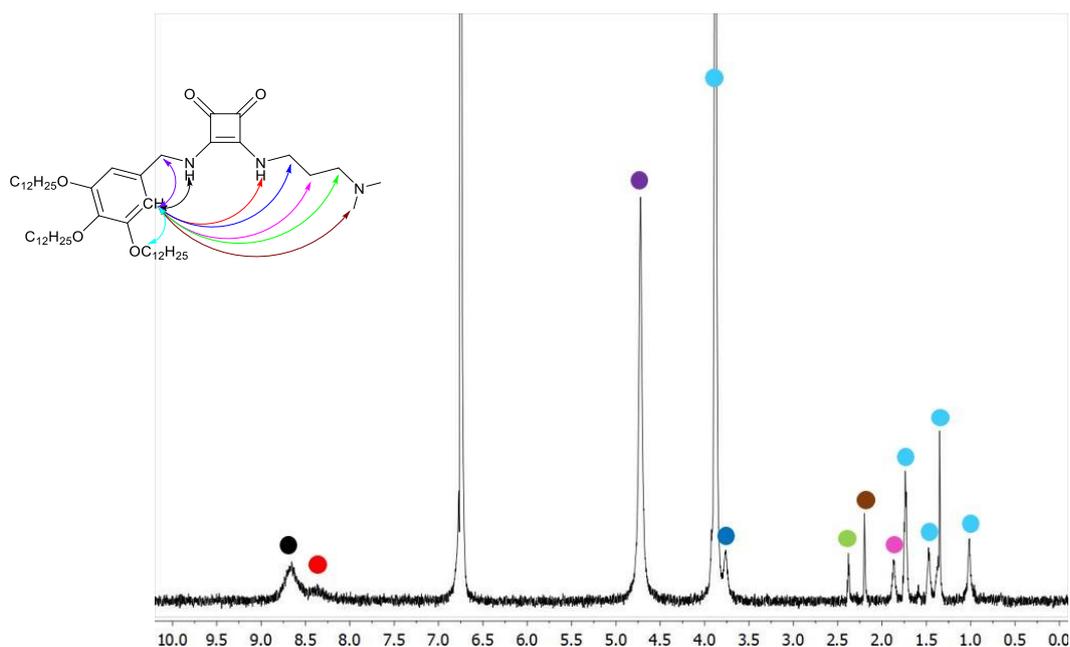


Figura 4.32. Espectro de RMN tipo NOE monodimensional²⁰² de **78** centrado en la señal Ar-H (6.75 ppm) en MCH-*d*₁₄ ($C_T = 1.04 \times 10^{-3}$ M). Los círculos coloreados representan proximidades. Número de adquisiciones 30720, tiempo de mezcla 500 ms.

²⁰² K. Stott, J. Stonehouse, J. Keeler, T. L. Hwang, A. J. Shaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 4199–4200.

4.4.7. Estudios Teóricos

Los estudios teóricos del modo de ensamblaje de las escuaramidas **77-79** se llevaron a cabo por Azahara Doncel del grupo de investigación liderado por Juan Aragón y Enrique Ortí de la Universitat de València. El empaquetamiento de los **Aggl** y **AggII** fue estudiado a una escala atómica a través de cálculos químico-cuánticos (GFN2-xTB) de agregados de veinte monómeros. Para construir estos oligómeros, todas las unidades escuaramida fueron dispuestas en conformación *Z,Z* de acuerdo a los resultados experimentales (Figura 4.30). Para el crecimiento supramolecular, se consideraron patrones de enlace de hidrogeno desplazados y cabeza-cola de acuerdo con la literatura y los resultados experimentales (Figuras 4.12 y 4.29). La figura 4.33a-c muestra tetrámeros optimizados asignados a la estructura de **Aggl** mientras que la figura 4.33d-f muestra tetrámeros asignados a la estructura de **AggII**. Para la escuaramida **77**, el proceso de autoensamblaje que da lugar a **Aggl** puede verse como un crecimiento supramolecular donde las unidades de escuaramida se encuentran ligeramente desplazadas y las unidades (3,4,5-trisdododiloxi)bencilo están en posiciones alternadas (Figura 4.33a y 4.49a). Considerando los centroides de las escuaramidas, el siguiente dímero que interactúa con el agregado se encuentra rotado alrededor de 27° (Θ) y desplazado alrededor de 10.70 \AA (d_c). En el agregado resultante, solo un grupo carbonilo de cada escuaramida forma un enlace de hidrógeno con los dos grupos NH de la escuaramida vecinal con distancias similares de alrededor de 1.95 \AA (d_{HB}). Adicionalmente, puede dar lugar a oligómeros de diferente tamaño que pueden interactuar entre ellos sin ningún orden jerárquico de larga distancia, de acuerdo con la morfología de nanopartícula observada para **Aggl** (Figura 4.16a).

En contraste con el **Aggl**, se ha predicho para **AggII** un patrón de enlaces de hidrógeno tipo cabeza-cola (Figuras 4.33e y 4.49b). En este agregado, los dos grupos CO de cada unidad escuaramídica forman enlaces de hidrógeno con los grupos NH de la escuaramida vecinal con distancias de alrededor de 1.82 \AA de manera simétrica. Similar a **Aggl**, las escuaramidas se disponen alternadamente para mitigar la repulsión entre grupos voluminosos. Esta organización lineal cabeza-cola genera un momento dipolar permanente que muy probablemente sea compensado mediante el apilamiento π antiparalelo de un ensamblaje de escuaramidas similar. Cabe destacar que modelos estructurales similares fueron obtenidos para los agregados **Aggl** y **AggII** de **78** (Figuras 4.33b, 4.33e y 4.50) y **79** (Figuras 4.33c, 4.33f y 4.51). Sin embargo, para el compuesto **79** el ordenamiento mediante interacciones cabeza-cola implica un impedimento estérico importante entre los grupos (3,4,5-trisdododiloxi)bencilo laterales en la estructura simétrica (Figuras 4.33f y 4.51).

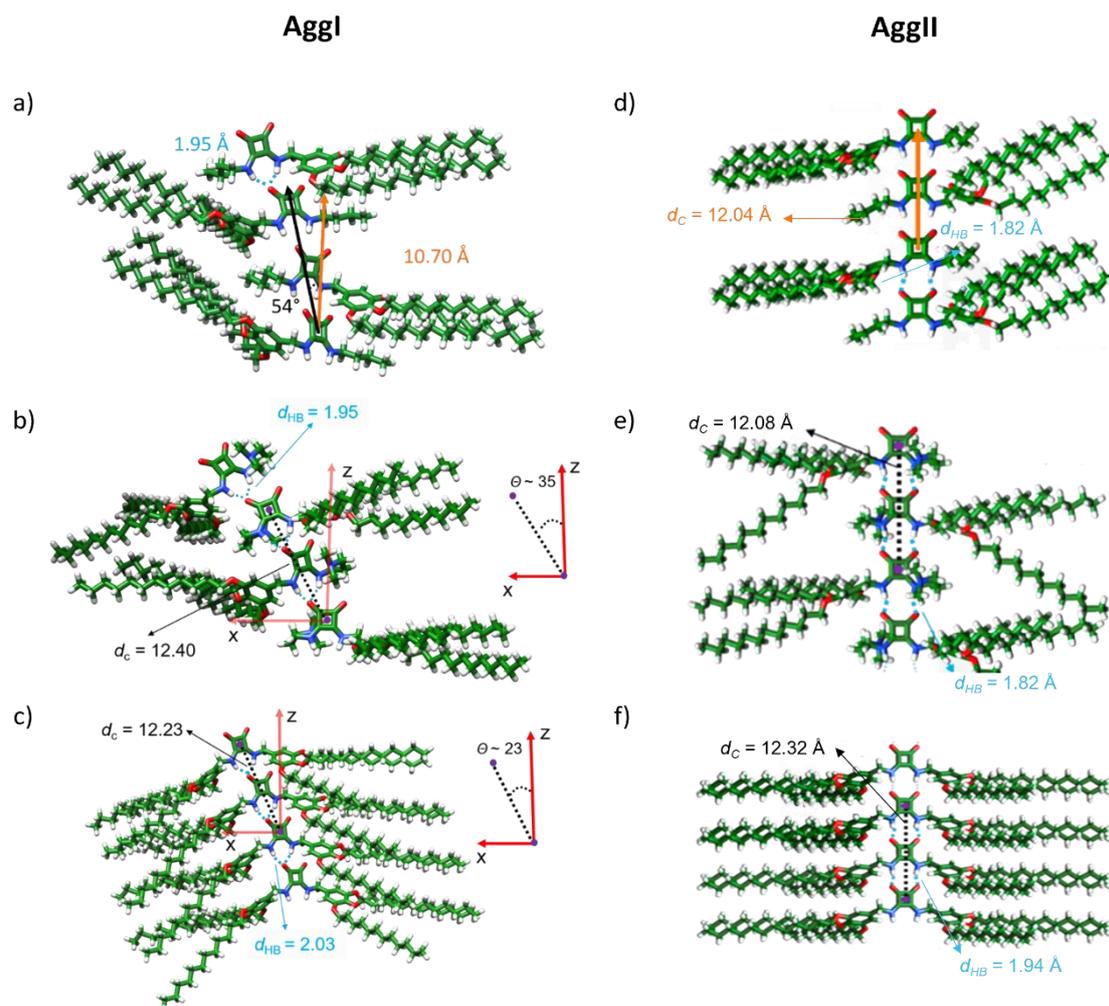


Figura 4.33. Geometrías de mínima energía para los modelos de **AggI** de: (a) **77**, (b) **78** y (c) **79**, y de **AggII** de: (d) **77**, (e) **78** y (f) **79**, calculados al nivel GFN2-xTB incluyendo efectos de disolvente (n-hexano). Los enlaces de hidrógeno están indicados con guiones azules y las distancias traslacionales en negro. Las distancias están indicadas en Å y los ángulos de rotación en °. Código de colores: C en verde, N en azul, O en rojo y H en blanco. Extraídas de las figuras 4.49-51.

Para analizar la estabilidad relativa de **AggII** y **AggI** para **77-79**, se eliminaron de las estructuras tres unidades de escuaramida de cada extremo del 20-ámero optimizado quedando una estructura de 14-ámeros para mitigar los efectos terminales debido a una falta de condiciones de contorno periódicas y los efectos del ambiente. Se llevaron a cabo cálculos de punto único a un nivel de GFN-xTB para los 14-ámeros de **77-79**. Para **77**, se calculó la energía por monómero de cada uno de los dos tipos de agregado, obteniéndose una diferencia entre ellos de 2.97 kJ mol^{-1} , siendo **AggII** más estable debido a presentar un patrón de enlaces de hidrógeno ligeramente más favorable (4 enlaces de hidrógeno lineales por unidad de escuaramida). Esta tendencia se mantiene para **78**, con una diferencia de energía por unidad monomérica entre los agregados de 5.58 kJ mol^{-1} . En contraste, el agregado **AggII** es menos estable para **79**, presentando una diferencia de energía de 0.86 kJ mol^{-1} debido a repulsión estérica. Estos resultados teóricos concuerdan y apoyan los resultados experimentales que nos han conducido a la detección experimental de 2 polimorfos supramoleculares distintos (**AggI** y **AggII**) para **77** y **78** a diferentes condiciones de temperatura, siendo **AggII** la estructura más estable, mientras que solo un agregado (**AggI**) se ha caracterizado para **79**. De acuerdo con esto,

resulta aparente que la transformación **Aggl-AggII** de **77** y **78** está fuertemente influenciada por efectos estéricos. Las condiciones de los cálculos realizados sobre las estructuras de los diferentes agregados de los compuestos **77-78** se encuentran descritos en mayor detalle en el apartado “Métodos Experimental” (4.6.9).

4.5. Conclusiones

En conclusión, se ha sintetizado una familia de compuestos de base escuaramida que presentan polimorfismo supramolecular. Mientras que los derivados escuaramídicos **77-79** se autoensamblan en agregados en forma de nanopartícula (**Aggl**), solamente los compuestos **77** y **78** pueden transformarse en otro polimorfo fibrilar (**AgglII**) a bajas temperaturas.

La escuaramida **77** presenta una rápida y reversible transición inducida por la temperatura entre **Aggl** y **AgglII**, lo que permite elucidar los parámetros termodinámicos de esta transición poco común entre polimorfos, así como racionalizar su dependencia con la concentración y el tamaño/morfología de los agregados.

Por otro lado, la transición **Aggl-AgglII** en la escuaramida **78** está controlada por un régimen cinético lento, lo que ha permitido determinar el mecanismo “*on-pathway*” de la transición y los efectos catalíticos de los procesos de siembra.

Los cálculos teóricos revelan que los distintos agregados se forman vía la formación de diferentes patrones de enlace de hidrógeno, lo que, sumado a efectos estéricos, produce cambios sustanciales en la morfología.

Estos estudios ayudan a esclarecer las incógnitas sobre las transiciones termorreversibles entre polimorfos supramoleculares y abren nuevos caminos hacia el desarrollo de nuevos polímeros supramoleculares sensibles a estímulos.

4.6. Métodos Experimentales

4.6.1 Materiales y Reactivos

Los disolventes y reactivos utilizados de las casas comerciales Sigma-Aldrich-Merck, Scharlau y abcr se han utilizado sin purificación previa. Cuando ha sido necesario, los disolventes se han secado y destilado según los procedimientos indicados en la bibliografía.¹⁶³ Los disolventes usados para los experimentos de UV-vis, SLS y nano-DSC se han adquirido con calidad espectroscópica (ACROS organics). Los disolventes deuterados utilizados en los experimentos de RMN y FT-IR se han adquirido con calidad espectroscópica para RMN con una riqueza del 99.98 %. DMSO- d_6 y MCH- d_{14} han sido utilizados sin tratamiento previo. El $CDCl_3$ ha sido almacenado con tamiz molecular (3 Å).

4.6.2 Instrumentación

Los espectros de RMN (1H y ^{13}C) se han registrado en un instrumento Bruker AVANCE (300 MHz) o bien mediante un instrumento Bruker AVANCE-III (600 MHz). La señal residual del disolvente deuterado se utilizó como referencia. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Los espectros de 1D y 2D RMN han sido procesados, analizados y editados con el software MestReNova.

Los espectros de UV-vis se han registrado con un espectrofotómetro Agilent Cary 60, un Agilent Cary 300 Bio y un JASCO V-750. El equipo JASCO V-750 estaba equipado con una unidad de control de temperatura tipo peltier. Para los experimentos de concentración variable se usaron cubetas cilíndricas de distinto paso óptico (50, 10, 1 y 0.5 mm) y un TrayCell, compuesto por una celda de medida de fibra óptica con espejos integrados, cubriendo así un amplio rango de concentraciones. Para los experimentos de temperatura variable se usó una cubeta rectangular de cuarzo de 10 mm.

Los espectros de masas se han registrado con un espectrómetro de masas de alta resolución (HRMS) Thermo Scientific Orbitrap Q Exactive provisto de un sistema de entrada de la muestra mediante electro-espray (ESI).

Las imágenes de AFM se han tomado en un microscopio Multimode®8 SPM de la casa Bruker AXS. Se realizaron usando puntas basculantes AC200TS de Oxford Instruments con una constante de muelle media de 9 N m^{-1} , una frecuencia media de 150 kHz, una longitud media de 200 μm , un grosor medio de 40 μm , y un radio de punta medio de 7 nm. Las muestras fueron preparadas mediante “*drop-casting*” sobre grafito pirolítico de alta orientación usando un volumen de 10 μl .

Los experimentos de SLS se llevaron a cabo en un Malvern Zetasizer nano-ZS90. Las medidas se llevaron a cabo en cubetas de cristal usando tolueno como estándar de dispersión.

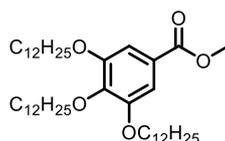
Los espectros de FT-IR en disolución se llevaron a cabo en un espectrofotómetro Bruker Vertex 80/80v usando una celda de CaF₂ con un paso óptico de 2mm.

Los experimentos de nano-DSC en disolución se llevaron a cabo en un nano-DSC TA Instruments a una presión de 3 atm en celdas capilares de platino de 300 µl, para la muestra y la referencia, a una velocidad de calentamiento-enfriamiento de 1 °C min⁻¹.

Los experimentos de SAXS se realizaron en un XENOCES XEUS 3.0. El instrumento está equipado con una fuente de rayos X de micro foco GeniX 3D Cu ($\lambda = 1.54 \text{ \AA}$; flujo = $2 \times 10^8 \text{ f s}^{-1}$) y un detector de silicio DECTRIS Pilatus3 R 300K con 487×619 pixeles de 172 × 172 µm de tamaño. Las muestras se introdujeron en capilares de 2 mm, los mismos usados para la referencia con MCH, usando un portamuestras con peltier integrado.

4.6.3. Síntesis

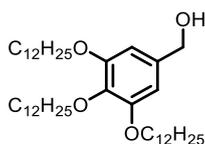
(3,4,5-trisdodeciloxi)benzoato de metilo (**82**)



(3,4,5-trihidroxi)benzoato de metilo (**81**) (8.0 g, 43.4 mmol) y 1-Bromuro de dodecilo (35.5 g, 142.4 mmol) se introducen en un matraz de fondo redondo de 500 ml al que se añaden 200 ml de DMF anhidro y K₂CO₃ (34.5 g, 249.6 mmol). El matraz se tapa con un adaptador de dos bocas y se aplica presión reducida con una bomba durante 1 minuto. Seguidamente se introduce Ar en el matraz y se repite 5 veces el ciclo presión reducida-Ar. Se mantiene la suspensión en agitación 12 horas a 85 °C. Se introduce la suspensión en un embudo de decantación con 700 ml de H₂O y se extrae 5 veces con 100 ml de AcOEt. Las fracciones orgánicas se combinan, se lavan con 200 ml de H₂O, y se secan con salmuera y Na₂SO₄ anhidro. Tras filtrar, el disolvente se elimina a presión reducida y el sólido resultante se recrystaliza en acetona. El compuesto **82** se obtiene como un sólido blanco (25.48 g, 85 %).¹⁸⁷

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (s, 2H, Ar-H), 4.01 (m, 6H, OCH₂), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 1.77 (m, 6H, OCH₂CH₂), 1.46 (m, 6H, OCH₂CH₂CH₂), 1.40 – 1.19 (m, 48H, CH₂), 0.88 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 9H, CH₃).

Alcohol (3,4,5-trisdodeciloxi)benílico (**83**)

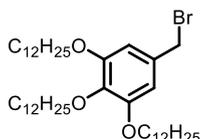


82 (10 g, 14.5 mmol) se disuelve en 100 ml de THF anhidro y se enfría en un baño de agua-hielo. Tras enfriarse se añade LiAlH₄ (1.1 g, 29 mmol) en pequeñas porciones. Se deja la suspensión en agitación 3 horas. Tras ese tiempo se añaden lentamente 100 ml de acetona, 10

ml de MeOH y 1.5 ml de HCl 1M. El precipitado se filtra a través de celita y el filtro se lava con AcEOt. El disolvente se elimina a presión reducida y el sólido resultante se recrystaliza en acetona. El compuesto **83** se obtiene como un sólido blanco (9.15 g, 95 %).¹⁸⁷

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.56 (s, 2H, Ar-H), 4.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, Ar-CH₂), 3.95 (m, 6H, OCH₂), 1.77 (m, 6H, OCH₂CH₂), 1.46 (m, 6H, OCH₂CH₂CH₂), 1.40 – 1.20 (m, 48H, CH₂), 0.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 9H, CH₃).

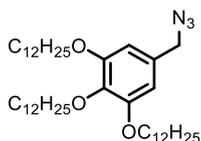
Bromuro (3,4,5-trisdodeciloxi)bencílico (84)



83 (6.9 g, 10.4 mmol) se disuelve en 100 ml de CH₂Cl₂ anhidro y se enfría en un baño de agua-hielo. Tras enfriarse se añade lentamente PBr₃ (5.7 g, 21.1 mmol) diluido en 40 ml de CH₂Cl₂ anhidro. La disolución se deja en agitación 4 horas. Pasado ese tiempo, la disolución se traspara a un embudo de decantación, se añaden 50 ml de CH₂Cl₂, se neutraliza 3 veces con 50 ml de una disolución saturada de Na₂CO₃ y se lava con 50 ml de H₂O. La fase orgánica se seca con salmuera y Na₂SO₄ anhidro. Se elimina el disolvente a presión reducida y el sólido resultante se recrystaliza en acetona. El compuesto **84** se obtiene como un sólido blanco (6.6 g, 88 %).¹⁸⁷

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.57 (s, 2H, Ar-H), 4.43 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.95 (m, 6H, OCH₂), 1.76 (m, 6H, OCH₂CH₂), 1.45 (m, 6H, OCH₂CH₂CH₂), 1.40 – 1.19 (m, 48H, CH₂), 0.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 9H, CH₃).

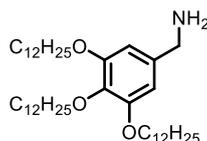
Azida (3,4,5-trisdodeciloxi)bencílica (85)



84 (1.33 g, 1.8 mmol), azida sódica (0.39 g, 6.0 mmol) y 35 ml de DMF anhidro se introducen en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La suspensión se agita a 70 °C, pasadas 2 horas, se traspara a un embudo de decantación, se añaden 50 ml de H₂O y se extrae 3 veces con 30 ml de Et₂O. Las fracciones orgánicas se combinan y se lavan con 50 ml de H₂O, y se secan con salmuera y Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida. El compuesto **85** se obtiene como un sólido amarillo pálido (1.20 g, 95 %).¹⁸⁷

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.48 (s, 2H, Ar-H), 4.24 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.96 (m, 6H, O-CH₂), 1.77 (m, 6H, OCH₂CH₂), 1.47 (m, 6H, OCH₂CH₂CH₂), 1.40 – 1.19 (m, 48H, CH₂), 0.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 9H, CH₃).

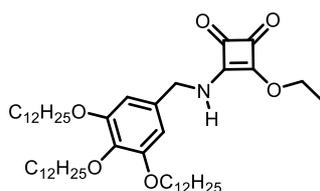
Amina (3,4,5-trisdodeciloxi)bencílica (86)



85 (4.0 g, 5.8 mmol) y trifenilfosfina (3.6 g, 13.7 mmol) se disuelven en 50 ml de Et₂O y se mantienen en agitación 4 horas en baño de agua-hielo. Pasado ese tiempo, se añaden 30 ml de H₂O y se mantiene en agitación a temperatura ambiente por 24 horas. Se separan las fases con ayuda de un embudo de decantación, la fracción orgánica se seca con salmuera y Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El sólido resultante es suspendido en acetonitrilo y se agita 30 minutos, tras los cuales se filtra y se lava con acetonitrilo frío. El compuesto **86** se obtiene como un sólido blanco (3.1 g, 81 %).¹⁸⁷

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.51 (s, 2H, Ar-H), 3.95 (m, 6H, OCH₂), 3.78 (s, 2H, Ar-CH₂), 1.77 (m, 6H, OCH₂CH₂), 1.45 (m, 6H, OCH₂CH₂CH₂), 1.40 – 1.19 (m, 48H, CH₂), 0.88 (t, J = 6.0 Hz, 9H, CH₃).

(3,4,5-trisdodeciloxi)bencil-escuaramida monoéster (87)

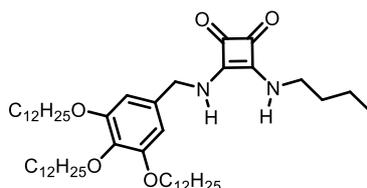


86 (0.315 g, 0.48 mmol) y escuarato de dietilo (**DSq**) (0.156 g, 0.92 mmol) se disuelven en EtOH. La disolución se mantiene a reflujo 12 h. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo sólido se suspende en acetonitrilo y agita vigorosamente por 20 minutos. Tras filtrar, el sólido se lava varias veces con acetonitrilo. El compuesto **87** se obtiene como un sólido blanco (0.310 g, 83 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.44 (s, 2H, Ar-H), 5.84 (s, 0.6H, NH), 5.41 (s, 0.4H, NH), 4.78 (m, 2H, OCH₂), 4.71 (s, 0.8H, NHCH₂), 4.49 (s, 1.2H, NHCH₂), 3.93 (m, 6H, OCH₂), 1.77 (m, 6H, OCH₂CH₂), 1.46 (m, 9H, OCH₂CH₂CH₂ + OCH₂CH₃), 1.40 – 1.19 (m, 48H, CH₂), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 9H, CH₃); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 178.1, 172.8, 154.2, 138.8, 132.2, 106.8, 74.1, 70.4, 69.9, 49.6, 32.5, 32.5, 30.9, 30.3, 30.3, 30.3, 30.3, 30.3, 30.2, 30.2, 30.2, 30.1, 30.1, 30.0, 30.0, 29.9, 26.7, 26.7, 23.3, 16.4, 14.7; HRMS calcd. C₁₈H₁₂N₃O₆ 806.2691, exp. 806.2670 [M-H]⁺.

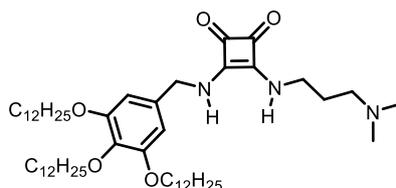
Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 77-79

Una mezcla del compuesto **87** y de la amina correspondiente (**86**, **88** o **89**) se disuelve en etanol caliente. La disolución se mantiene a reflujo 12 h, tras lo cual, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo sólido se suspende en acetato de etilo con agitación vigorosa por 20 minutos. Tras filtrar, el sólido se lava varias veces con acetato de etilo.

(3,4,5-trisdodeciloxi)bencil butil escuaramida (77):

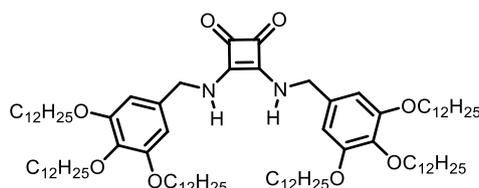
Preparado de acuerdo con el procedimiento general. **87** (103 mg, 0.13 mmol) y **88** (20 mg, 0.27 mmol) en 15 ml de etanol. El compuesto **77** se obtiene como un sólido blanco (87 mg, 82 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 + $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 6.98 (s, 1H, NH), 6.63 (s, 1H, NH), 6.49 (s, 2H, Ar-H), 4.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, NHCH_2), 3.90 (m, 6H, OCH_2), 3.58 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{NHCH}_2(\text{butil})$), 1.73 (m, 6H, OCH_2CH_2), 1.53 – 1.36 (m, 10H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ + NHCH_2CH_2 + $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.31 – 1.10 (m, 48H, CH_2), 0.91 – 0.81 (m, 12H, CH_3 + $\text{CH}_3(\text{butil})$); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 + $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 183.6, 183.5, 168.7, 167.8, 153.8, 138.1, 133.8, 107.0, 73.9, 69.6, 48.9, 44.4, 33.7, 32.4, 30.8, 30.2, 30.2, 30.2, 30.1, 30.1, 30.1, 29.9, 29.8, 29.8, 26.6, 23.1, 20.0, 14.6, 14.2; HRMS calcd. $\text{C}_{51}\text{H}_{90}\text{N}_2\text{O}_5$ 833.67420, exp. 833.67422 $[\text{M-H}]^+$.

(3,4,5-trisdodeciloxi)bencil N',N'-dimetilamino-propil escuaramida (78):

Preparado de acuerdo con el procedimiento general. **87** (80 mg, 0.10 mmol) y **89** (20 mg, 0.20 mmol) en 40 ml de etanol. El compuesto **78** se obtiene como un sólido blanco (79 mg, 92 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 + $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 7.12 (s, 1H, NH), 6.86 (s, 1H, NH), 6.38 (s, 2H, Ar-H), 4.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, NHCH_2), 3.77 (m, 6H, OCH_2), 3.47 (s, 2H, NHCH_2), 2.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, NHCH_2CH_2), 2.01 (s, 6H, NCH_3), 1.59 (m, 8H, OCH_2CH_2 + NCH_2), 1.31 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.24 – 1.00 (m, 48H, CH_2), 0.72 (t, $J = 6.0$ Hz, 9H, CH_3); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 + $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 183.7, 183.6, 168.8, 168.0, 153.8, 138.2, 133.9, 107.0, 73.9, 69.7, 56.8, 48.9, 45.8, 42.8, 32.3, 30.8, 30.2, 30.2, 30.1, 30.1, 30.1, 30.1, 29.9, 29.8, 29.8, 29.8, 29.4, 26.6, 23.1, 23.1, 14.6, 14.6; HRMS calcd. $\text{C}_{52}\text{H}_{93}\text{N}_3\text{O}_5$ 840.71880, exp. 840.71885 $[\text{M-H}]^+$.

di(3,4,5-trisdodeciloxi)bencil escuaramida (79):

Preparado de acuerdo con el procedimiento general. **87** (196 mg, 0.79 mmol) y **86** (148 mg, 0.98 mmol) en 20 ml de etanol. El compuesto **79** se obtiene como un sólido blanco (209 mg, 75 %).

Capítulo 4

^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 6.94 (s, 2H, NH), 6.48 (s, 4H, Ar-H), 4.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H, NHCH_2), 3.88 (m, 12H, OCH_2), 1.71 (m, 12H, OCH_2CH_2), 1.41 (m, 12H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.34 – 1.12 (s, 96H, CH_2), 0.84 (t, $J = 6.0$ Hz, 18H, CH_3); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 183.7, 168.0, 153.9, 138.2, 133.7, 107.1, 73.9, 69.7, 49.0, 32.4, 32.4, 30.8, 30.2, 30.2, 30.2, 30.2, 30.1, 30.1, 29.9, 29.9, 29.87, 29.8, 26.6, 23.1, 14.6; HRMS calcd. $\text{C}_{90}\text{H}_{160}\text{N}_2\text{O}_8$ 1420.20669, exp. 1420.20823 $[\text{M-H}]^+$.

4.6.4 Colección de espectros

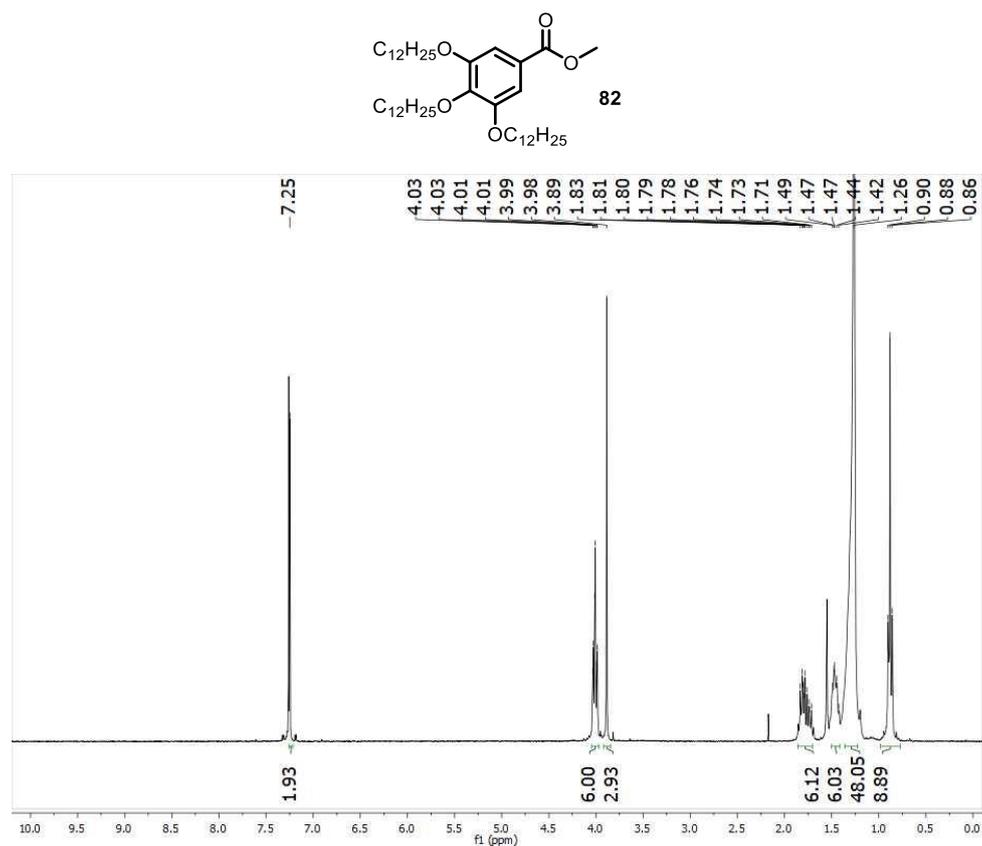


Figura 4.34. Espectro de ^1H RMN de **82** en CDCl_3 a 298 K.

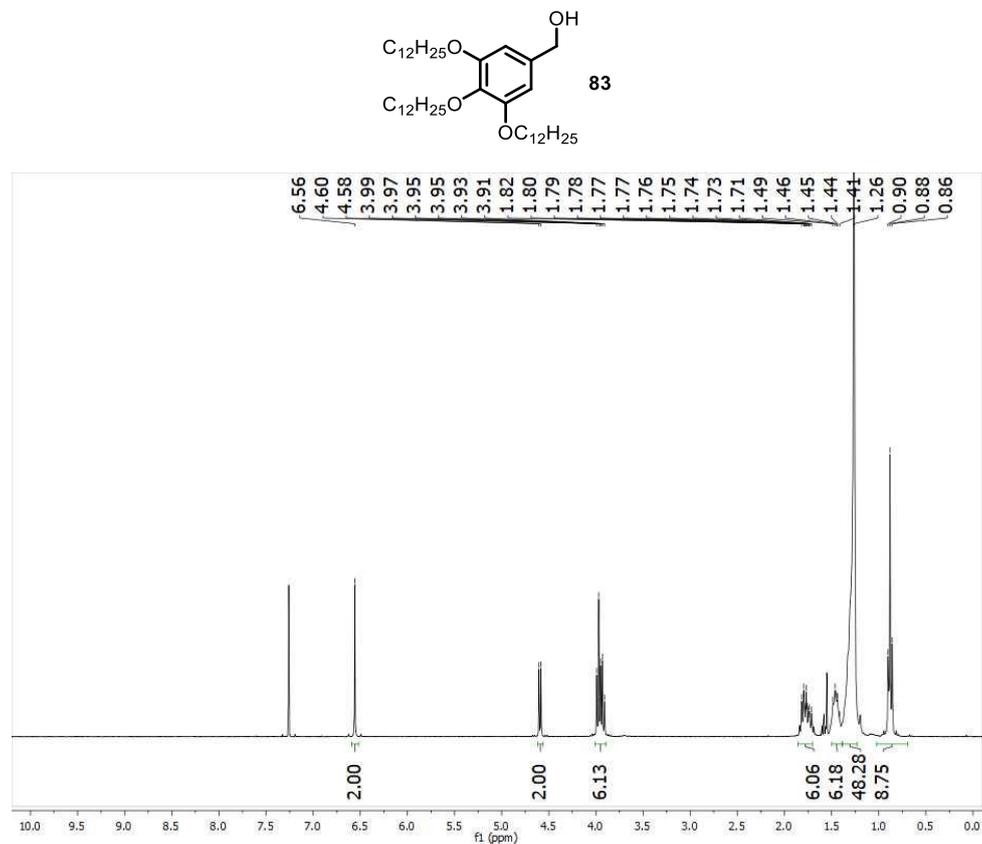


Figura 4.35. Espectro de ^1H RMN de **83** en CDCl_3 a 298 K.

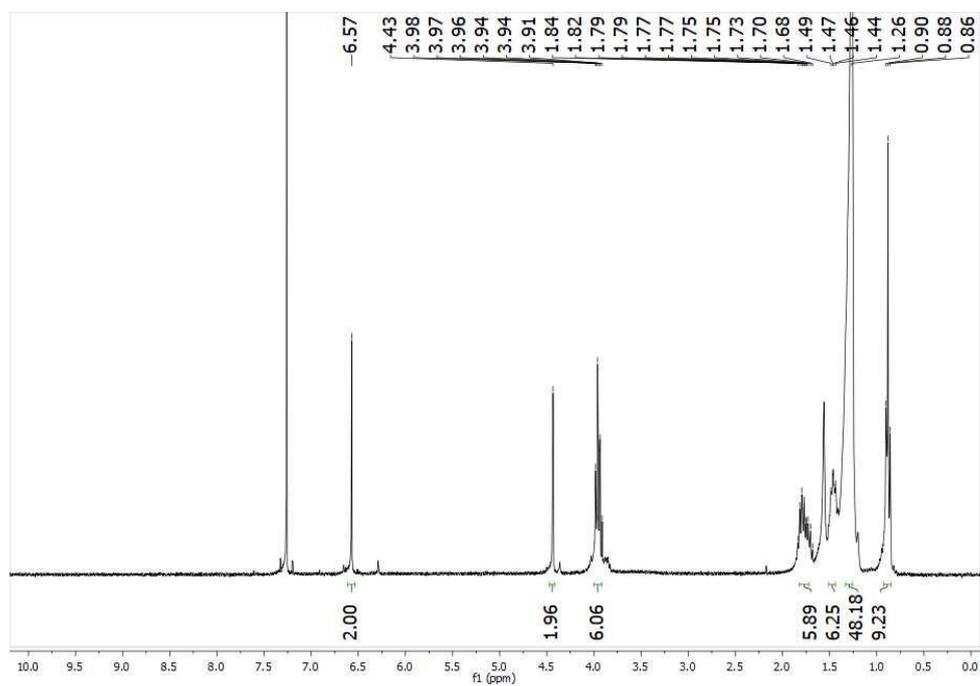
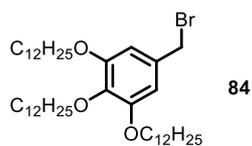


Figura 4.36. Espectro de ^1H RMN de **84** en CDCl_3 a 298 K.

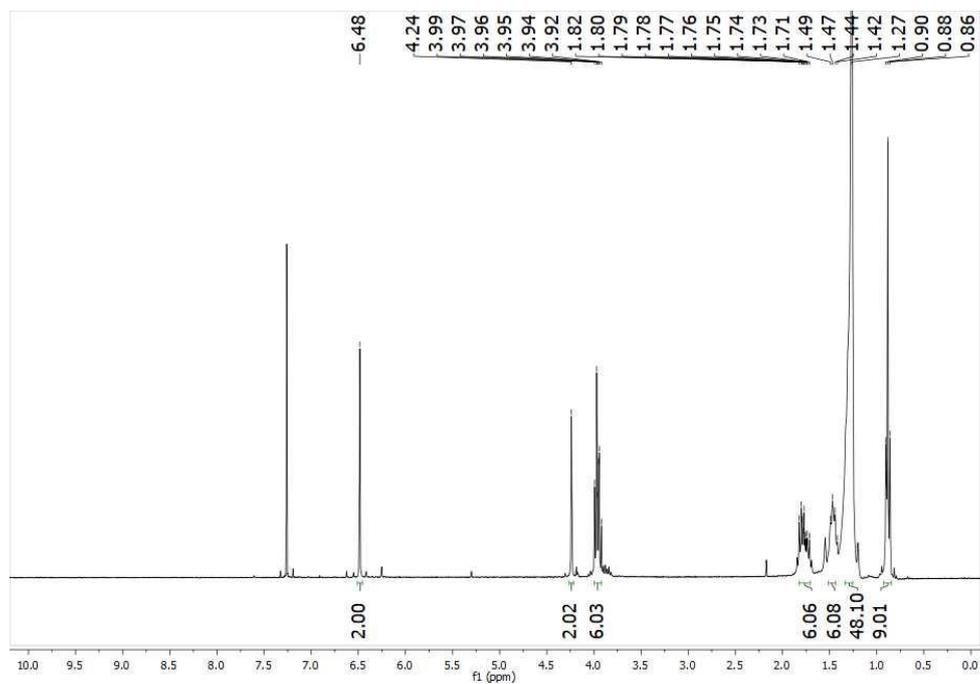
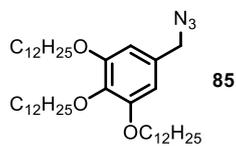


Figura 4.37. Espectro de ^1H RMN de **85** en CDCl_3 a 298 K.

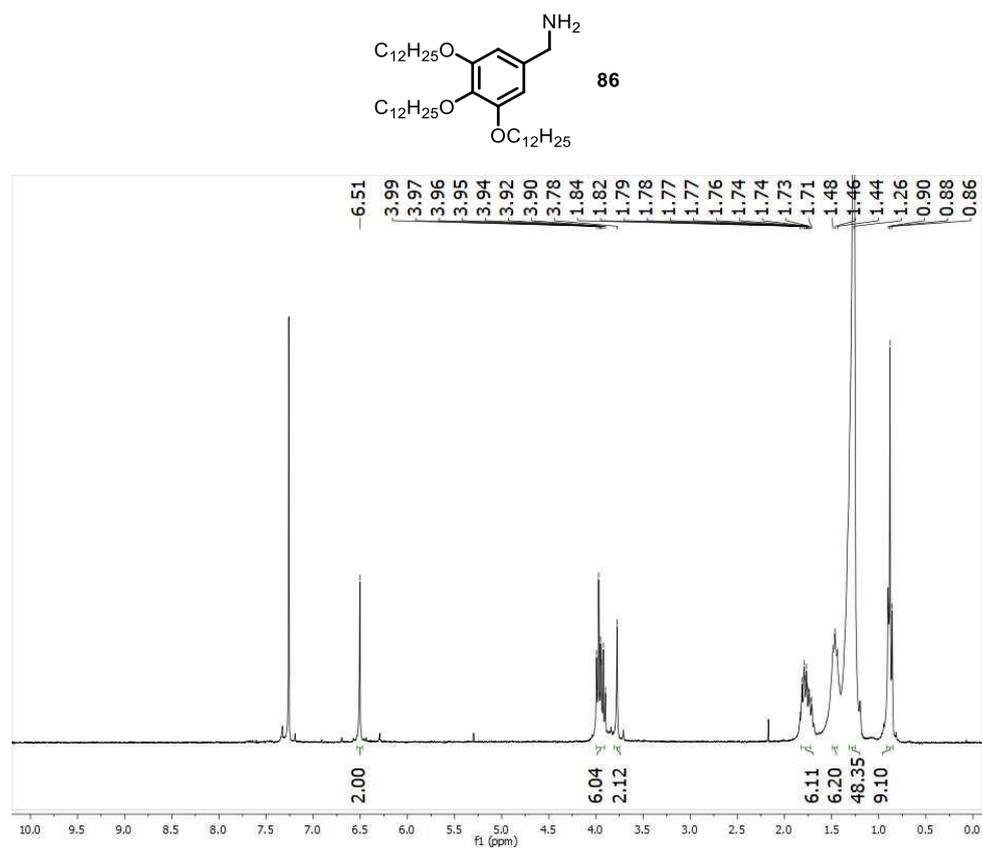


Figura 4.38. Espectro de ¹H RMN de **86** en CDCl₃ a 298 K.

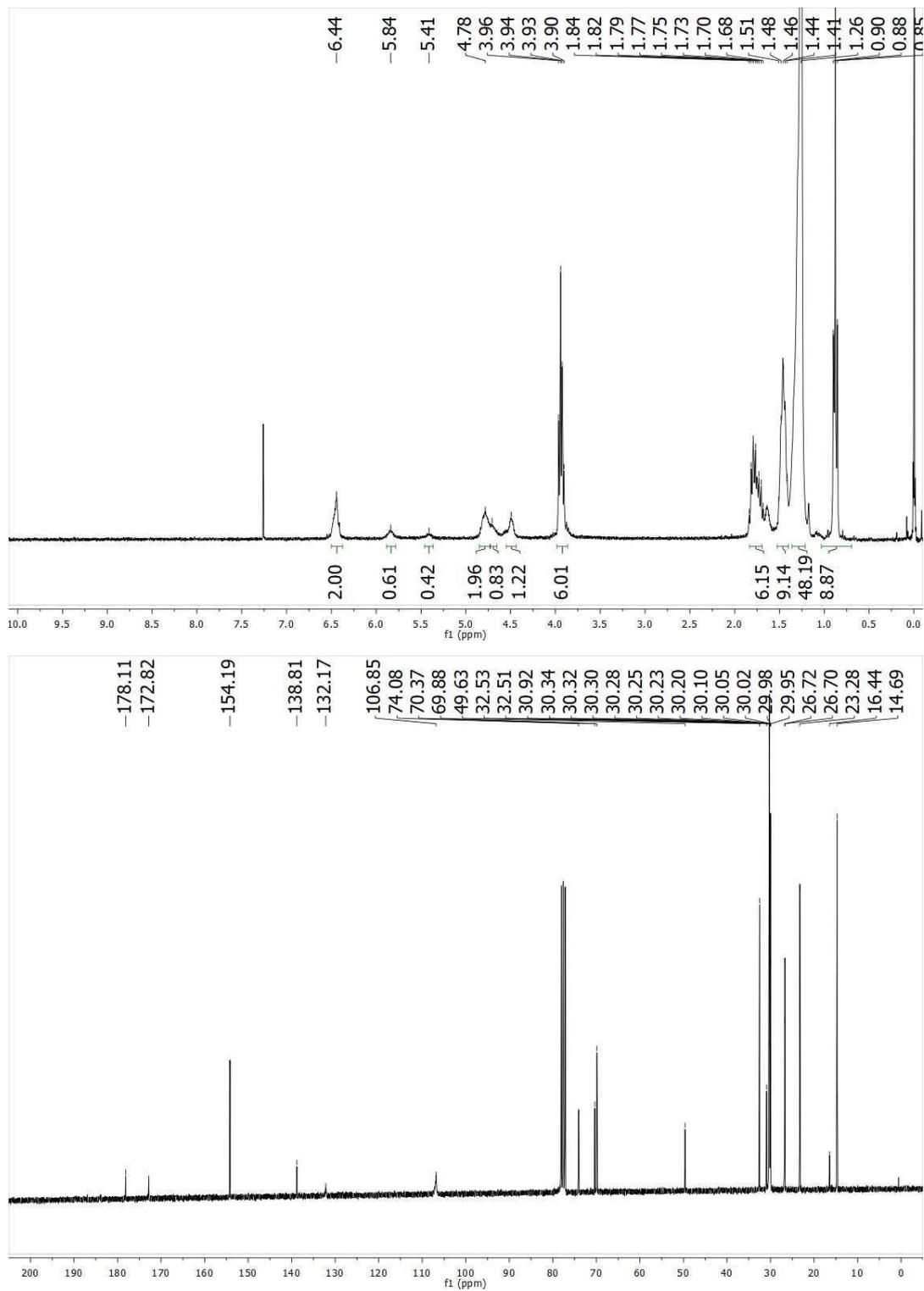
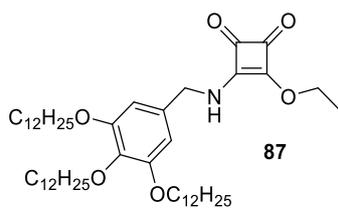


Figura 4.39. Espectro de ¹H RMN (arriba) y ¹³C RMN (abajo) de **87** en CDCl₃ a 298 K.

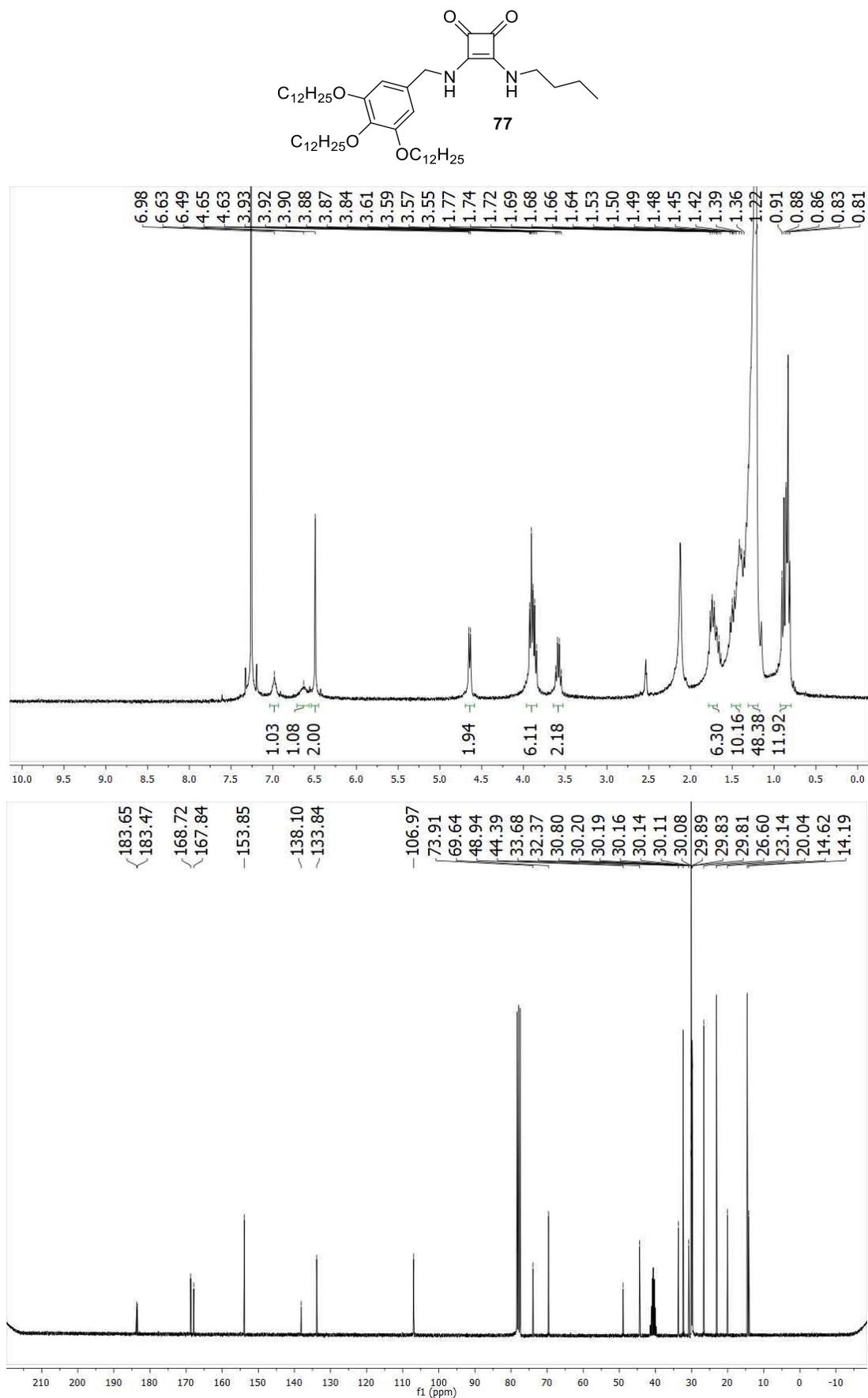


Figura 4.40. Espectro de ¹HRMN (arriba) y ¹³CRMN (abajo) de **77** en CDCl₃ + DMSO-*d*₆ a 298 K.

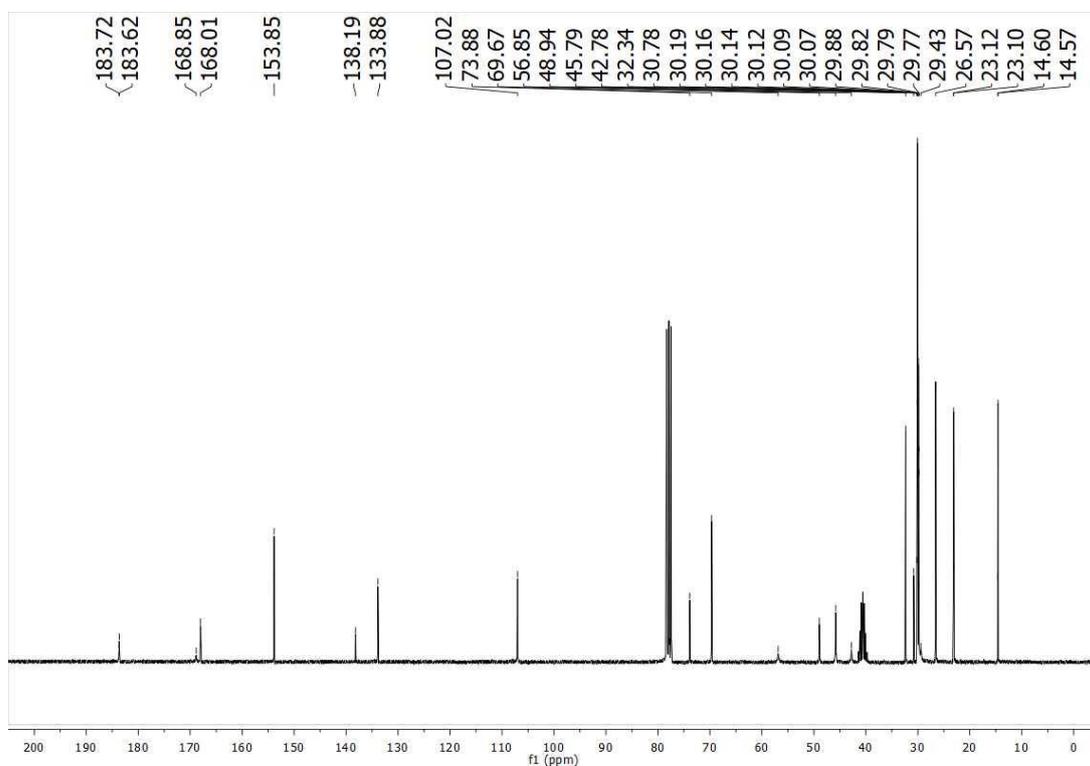
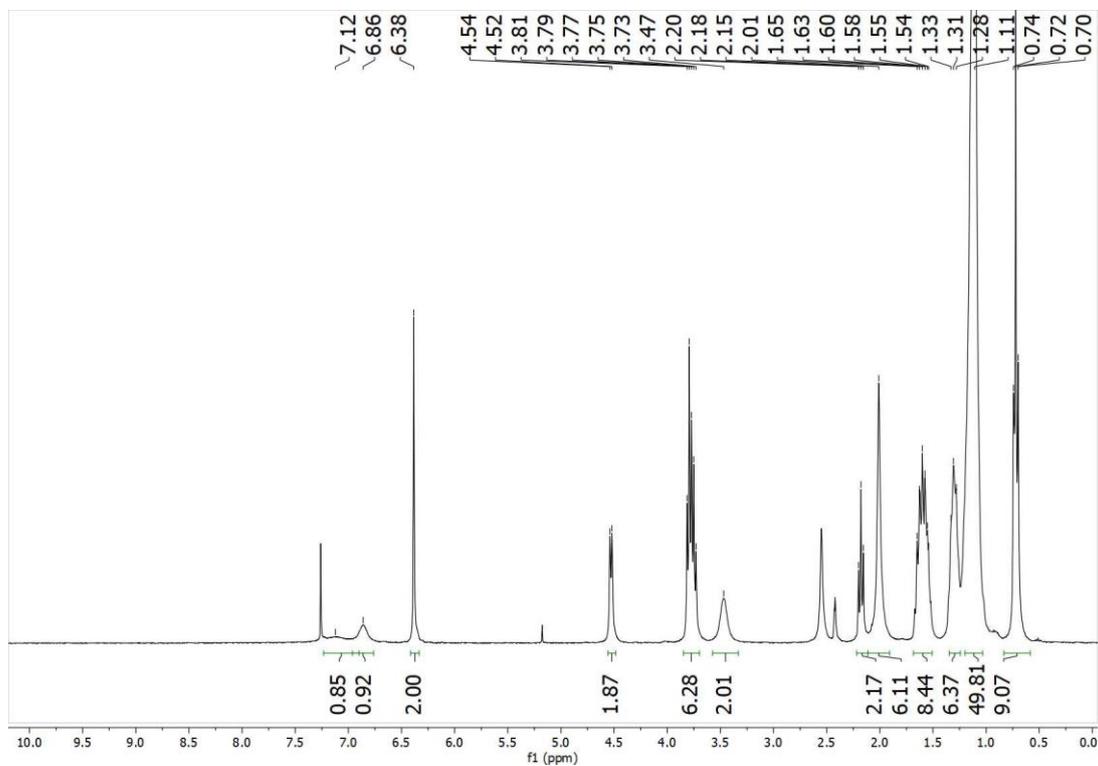
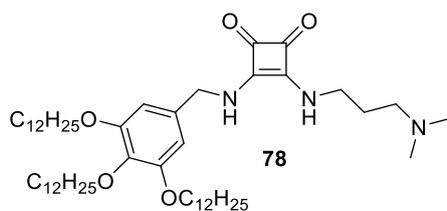


Figura 4.41. Espectro de ^1H RMN (arriba) y ^{13}C RMN (abajo) de **78** en $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ a 298 K.

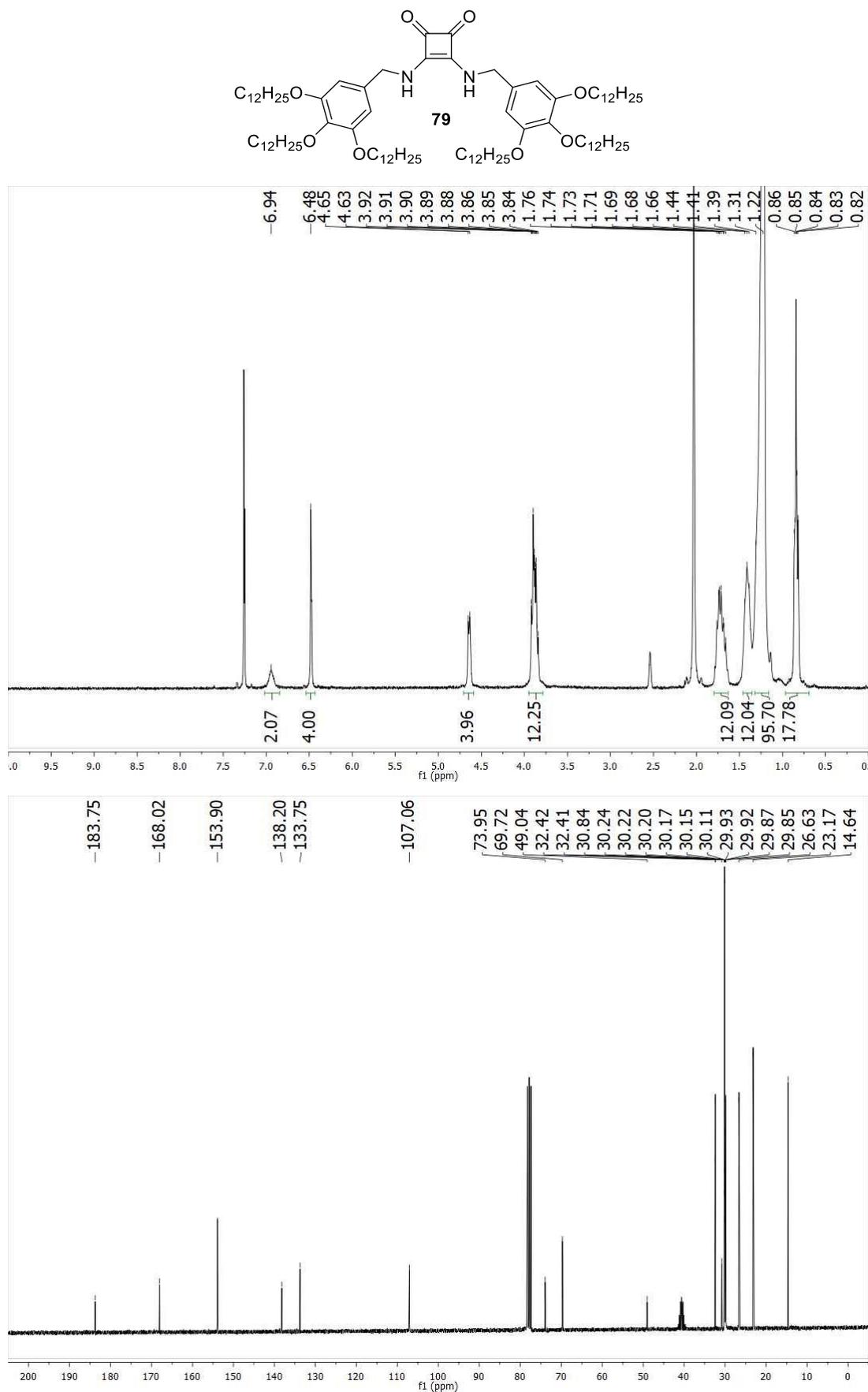


Figura 4.42. Espectro de ¹H RMN (arriba) y ¹³C RMN (abajo) de **79** en CDCl₃ + DMSO-*d*₆ a 298 K.

4.6.5. Experimentos RMN TOCSY

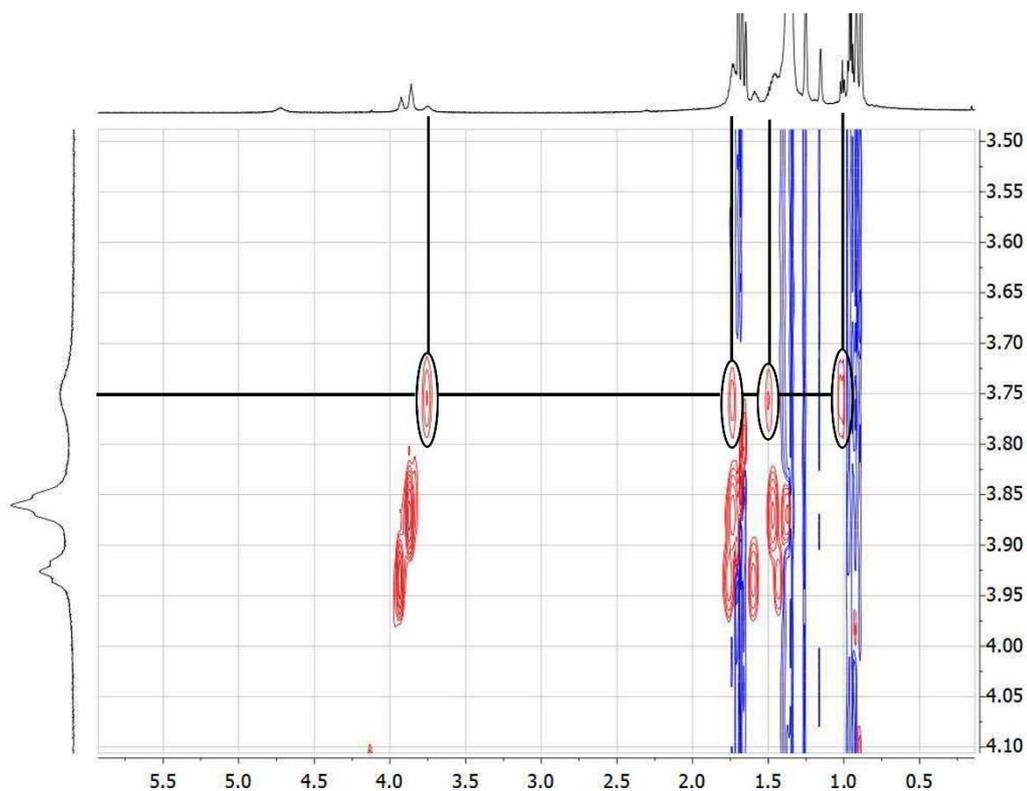


Figura 4.43. Ampliación de la figura 4.44 donde se observan los contactos de la cadena butílica del compuesto **77**.

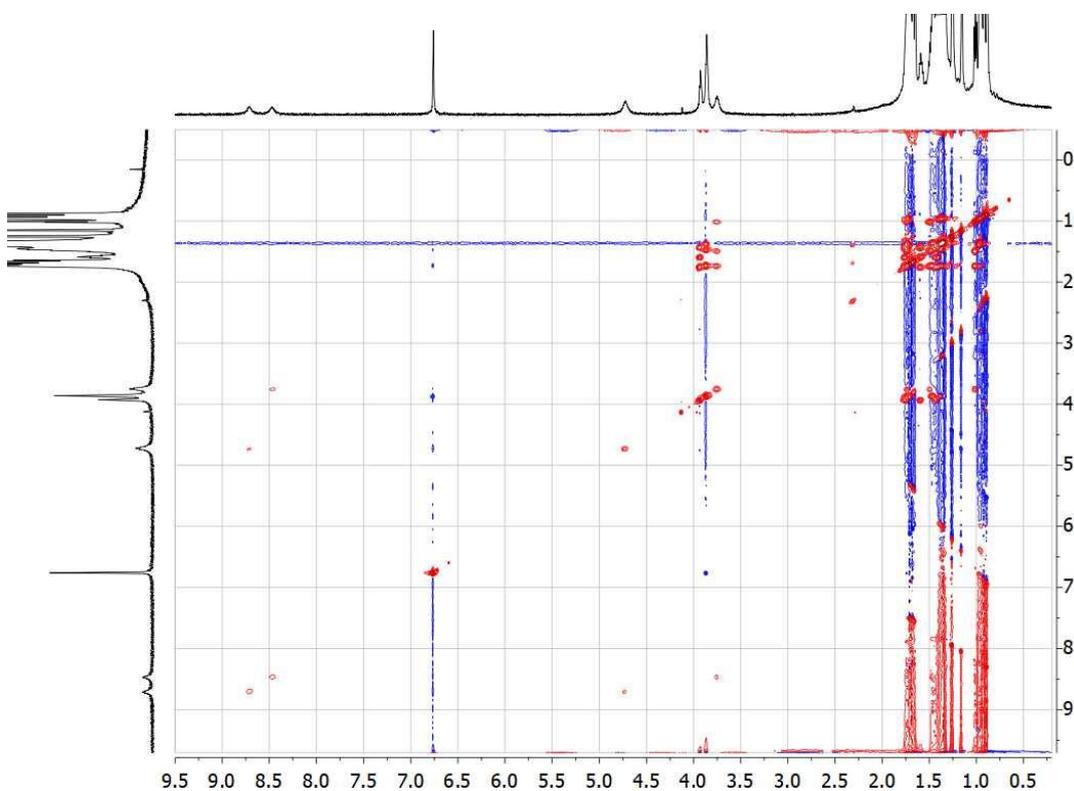


Figura 4.44. Experimento tipo TOCSY de **77** en $MCH-d_{14}$ ($c_T = 1.02 \times 10^{-3}$ M) a 308 K. Número de escaneos 2, tiempo de mezcla 60 ms.

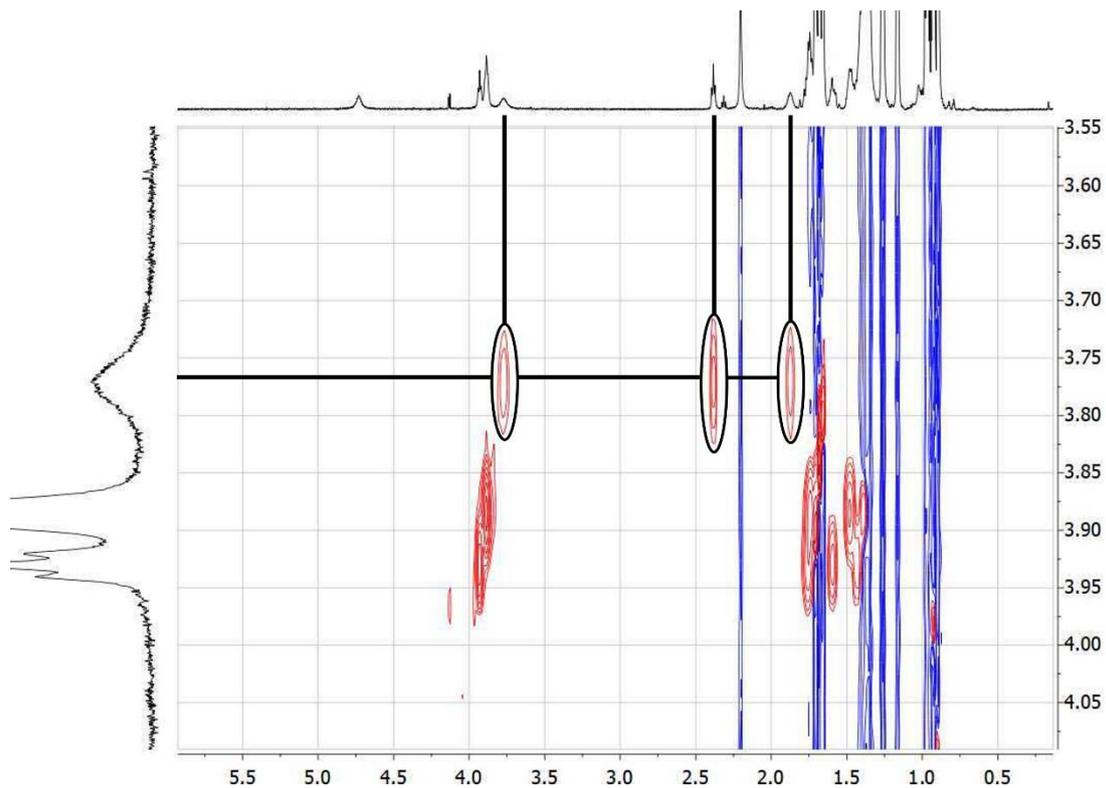


Figura 4.45. Ampliación de la figura 4.46 donde se observan los contactos de la cadena N',N' -dimetilamino-propil del compuesto **78**.

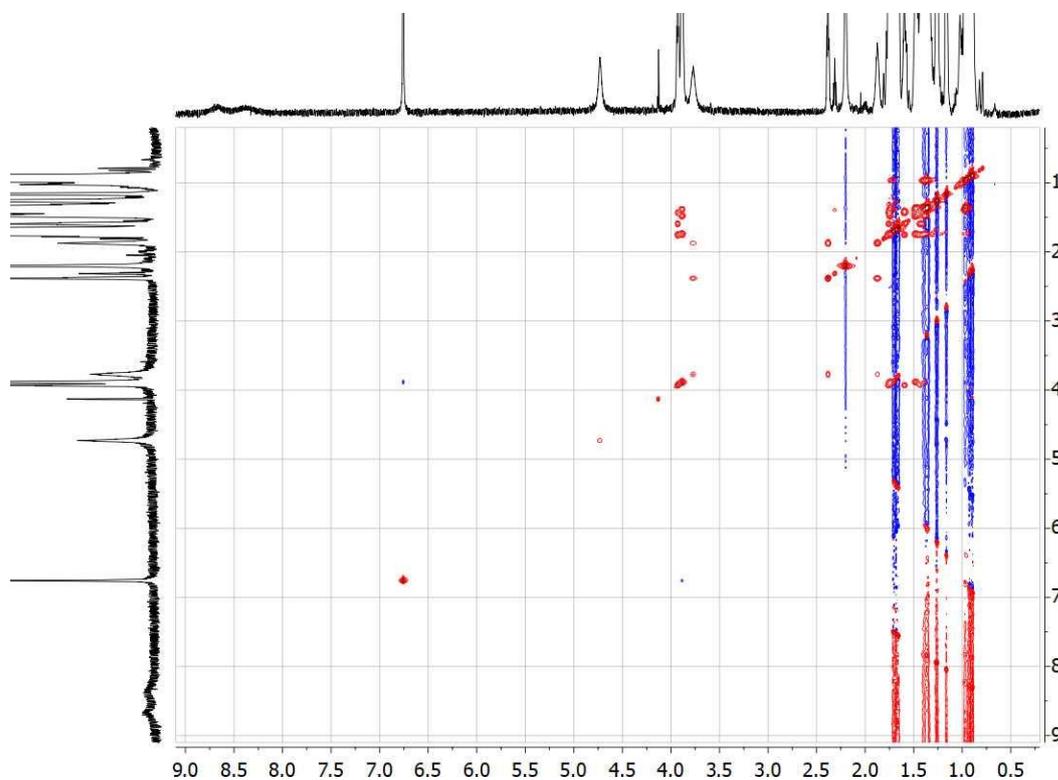


Figura 4.46. Experimento tipo TOCSY de **78** en $MCH-d_{14}$ ($c_T = 1.04 \times 10^{-3}$ M) a 308 K. Número de escaneos 2, tiempo de mezcla 60 ms.

4.6.6. Preparación de muestras

4.6.6.1. Estudios de UV-vis, AFM y nano-DSC

Las disoluciones madre de los compuestos **77-79** se prepararon en MCH. El volumen apropiado de disolución madre se diluyó con MCH hasta alcanzar las concentraciones deseadas.

4.6.6.2. Estudios de RMN, FT-IR y SAXS

Los compuestos **77-79** se pesaron y la cantidad necesaria de MCH (MCH- d_{14} para RMN y FT-IR) se añadieron para alcanzar la concentración deseada.

4.6.6.3. Estudios de SLS

Una disolución concentrada inicial (1×10^{-2} M) se ha preparado en MCH y se ha diluido por un factor de 0.75 tras cada medida, retirando 250 μ l de la disolución y añadiendo 250 μ l de MCH para mantener el volumen total de 1 ml. Las medidas se han tomado tras remover las muestras por 10 s y reposando 5 min.

4.6.7. Procedimiento experimental

4.6.7.1. Estudios de SAXS

La sustracción del fondo (usando MCH como referencia) se ha llevado a cabo usando el software XSACT (Xenocs). Las curvas experimentales resultantes se han ajustado a diferentes modelos teóricos usando el software SASView, y los mejores ajustes (χ^2) se muestran en las tablas 4.4-4.6.

4.6.7.2. Estudios cinéticos y de siembra

Una disolución de **78** de la concentración deseada se introduce dentro del espectrofotómetro UV-vis, previamente enfriado a 278 K, y se monitoriza la evolución del perfil de absorbancia con el tiempo, tomando medidas cada 5 minutos por un período de 2 horas (Figura 4.47). Para los experimentos de siembra, a los diez minutos de empezar la monitorización se añaden 10 μ l de una disolución de **78** (de la misma concentración que la muestra) previamente preparada y enfriada a 278 K por 2 horas (Figura 4.47).

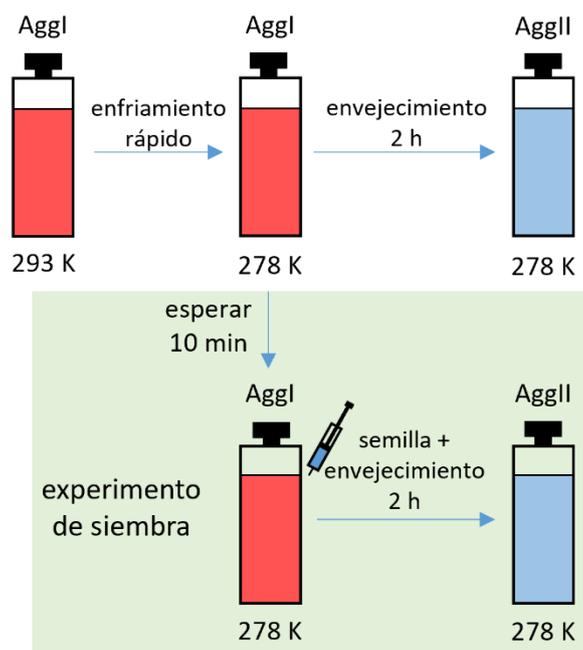


Figura 4.47. Procedimiento esquemático de un experimento cinético sin (arriba) y con (abajo) sembrado.

4.6.8. Espectros adicionales de los experimentos de UV-vis a temperatura variable

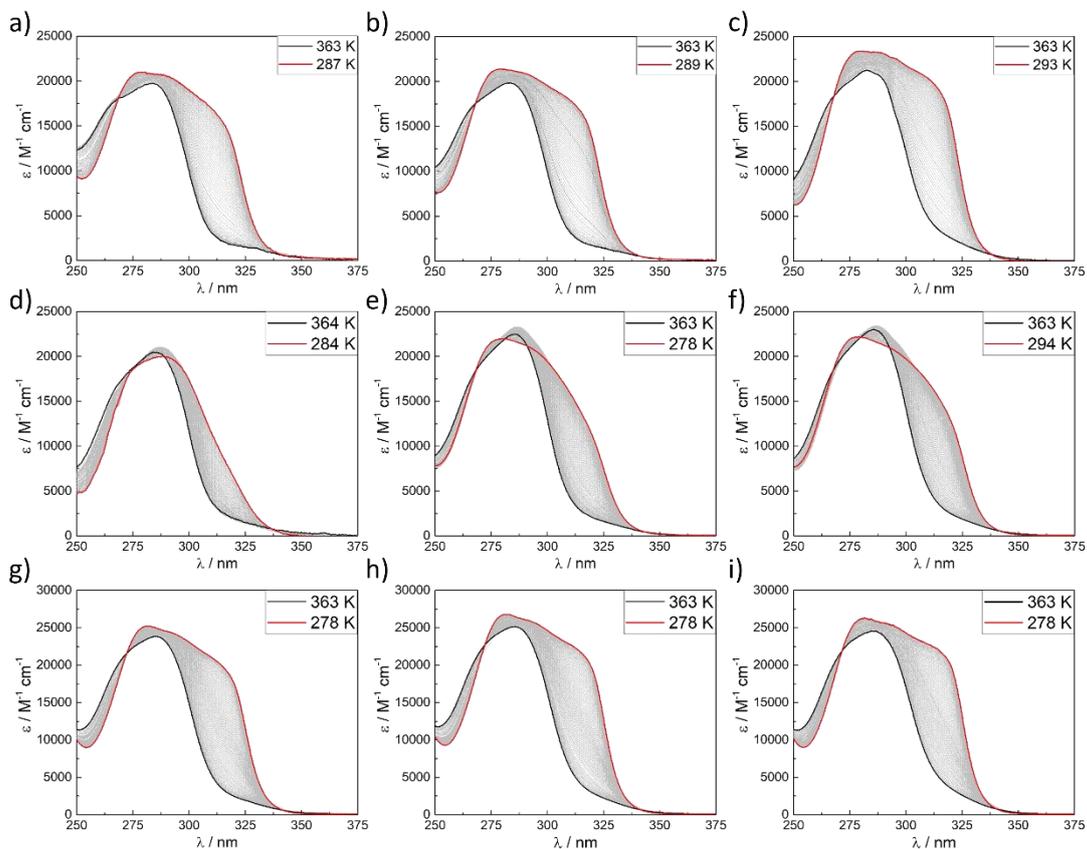


Figura 4.48. Espectros de UV-vis de temperatura variable (enfriamiento) a diferentes concentraciones de **77**: (a) 9.55×10^{-6} M, (b) 2.01×10^{-5} M, (c) 3.98×10^{-5} M; **78**: (d) 1.00×10^{-5} M, (e) 4.00×10^{-5} M, (f) 7.93×10^{-5} M; y **79**: (g) 6.01×10^{-5} M, (h) 8.06×10^{-5} M, (i) 1.20×10^{-4} M. Las temperaturas iniciales y finales están indicadas en las gráficas. Velocidad de enfriamiento 1 K min^{-1} .

4.6.9. Estructuras completas de los agregados determinadas mediante cálculos teóricos

Se han propuesto modelos estructurales para los agregados **AggI** y **AggII** mediante la construcción y posterior optimización de ensamblajes supramoleculares de 20 unidades (20-ámeros) de los compuestos **77-79**. Se han obtenido geometrías de energía mínima totalmente optimizadas empleando el enfoque GFN2-xTB.²⁰³ El método GFN2-xTB se basa en un hamiltoniano similar al conocido DFTB3,²⁰⁴ con una base de valencia mínima centrada en los átomos (STO-mG), e incluye la corrección de dispersión D4 dependiente de la densidad. Los efectos del disolvente se incorporaron mediante el modelo generalizado de Born (GB) con contribuciones de área de superficie (SA) (denominado enfoque GBSA). Para todos los cálculos, se usó *n*-hexano como disolvente porque el MCH no está implementado y se puede suponer que el *n*-hexano es de naturaleza similar al MCH.

Las figuras 4.49-51 muestran las geometrías optimizadas calculadas para **AggI** y **AggII** de los compuestos **77-79**, respectivamente. Los efectos terminales presentes en cada agregado dificultan la comparación de energía entre los dos agregados. Para excluir estos efectos, solo se consideraron las 14 unidades monoméricas centrales de los 20-ámeros totalmente optimizados. Las energías de los 14-ámeros resultantes se han calculado realizando cálculos de GFN2-xTB de un solo punto, incluyendo los efectos del disolvente (GBSA).

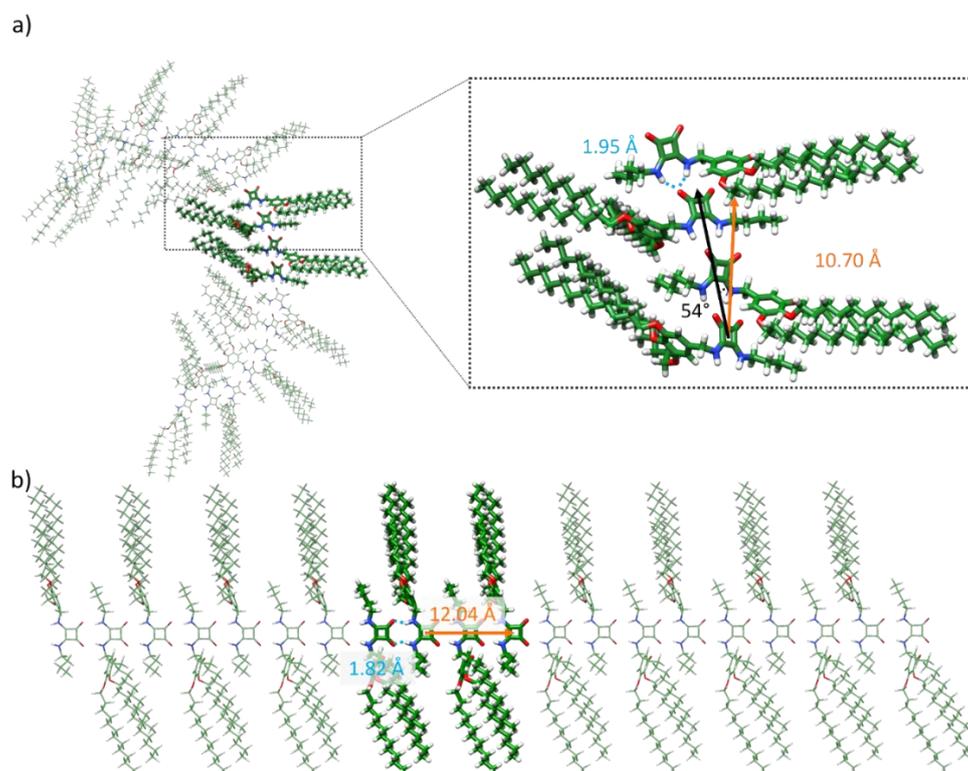


Figura 4.49. Geometrías de mínima energía para los modelos de: (a) **77-AggI** y (b) **77-AggII** calculados al nivel GFN2-xTB incluyendo efectos de disolvente (*n*-hexano). Los enlaces de hidrógeno están indicados con guiones azules, la rotación entre dímeros interactuantes en negro y la traslación en naranja. Código de colores: C en verde, N en azul, O en rojo y H en blanco.

²⁰³ C. Bannwarth, S. Ehlert, S. Grimme, *J. Chem. Theory Comput.*, **2019**, *15*, 1652–1671.

²⁰⁴ (a) Y. Yang, H. Yu, D. York, Q. Cui, M. Elstner, *J. Phys. Chem. A.*, **2007**, *111*, 10861–10873; (b) M. Gaus, A. Goez, M. Elstner, *J. Chem. Theory Comput.*, **2013**, *9*, 3138–354.

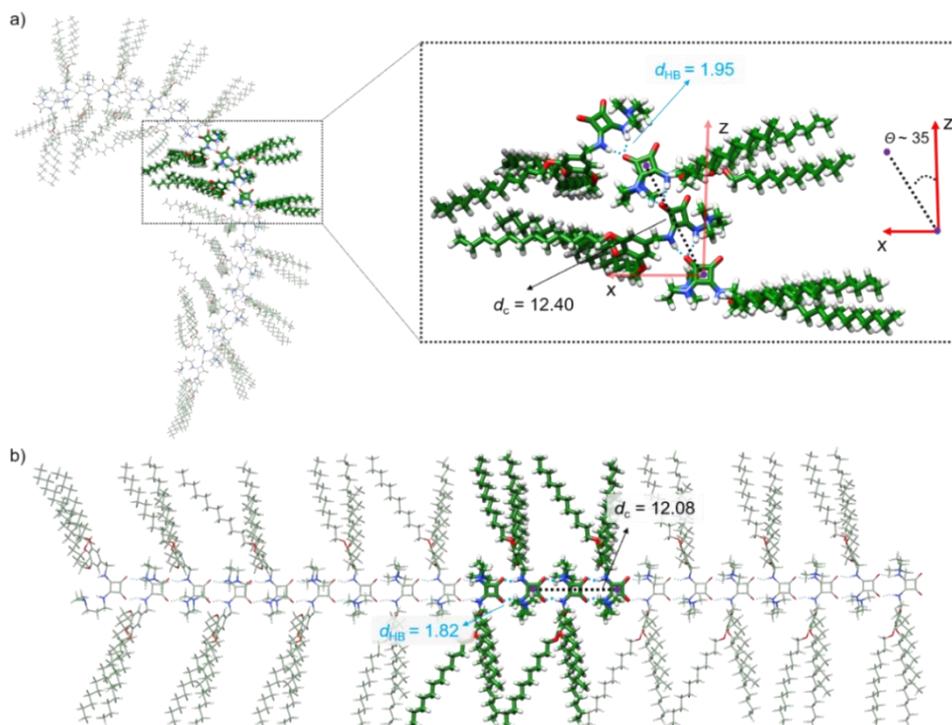


Figura 4.50. Geometrías de mínima energía para los modelos de: (a) **78-AggI** y (b) **78-AggII** calculados al nivel GFN2-xTB incluyendo efectos de disolvente (n-hexano). Los enlaces de hidrógeno están indicados con guiones azules, la traslación entre dímeros interactuantes en puntos negro y la rotación se indica a la derecha. Código de colores: C en verde, N en azul, O en rojo y H en blanco.

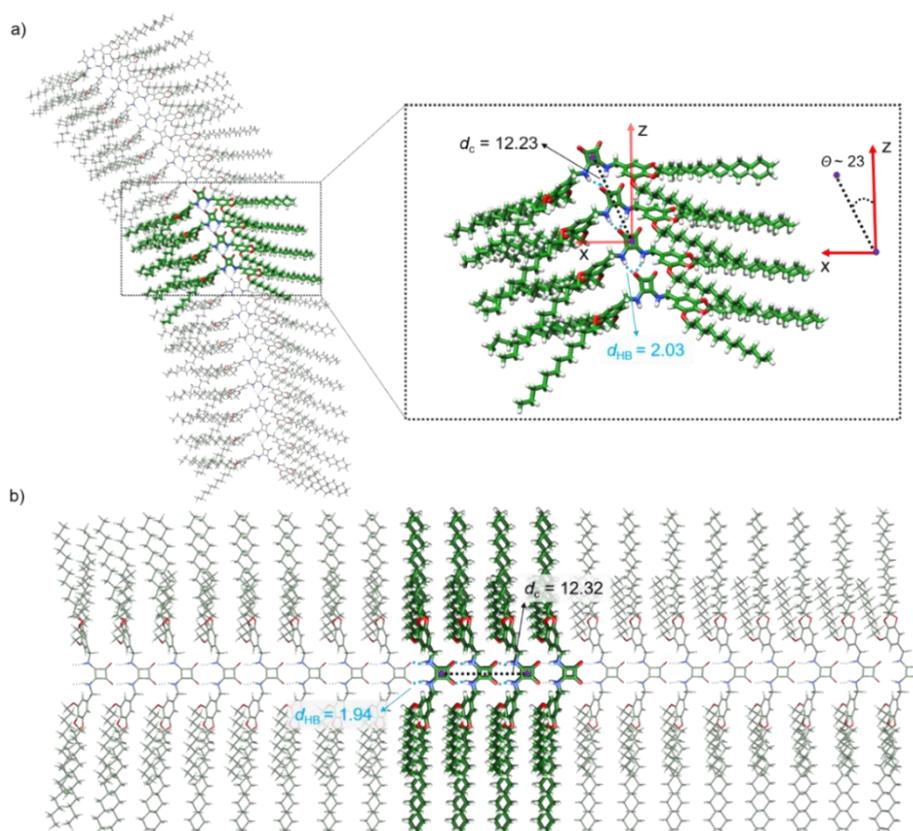


Figura 4.51. Geometrías de mínima energía para los modelos de: (a) **79-AggI** y (b) **79-AggII** calculados al nivel GFN2-xTB incluyendo efectos de disolvente (n-hexano). Los enlaces de hidrógeno están indicados con guiones azules, la traslación entre dímeros interactuantes en puntos negro y la rotación se indica a la derecha. Código de colores: C en verde, N en azul, O en rojo y H en blanco.

Capítulo 5: Estudios de polimerización
supramolecular y formación de cristales
líquidos en escuaramidas bisdendronizadas

5.1. Introducción

5.1.1. Cristales líquidos

El estado líquido-cristalino puede definirse como un estado de la materia entre el estado sólido cristalino y el estado líquido isotrópico (Figura 5.1). De este modo los sistemas líquido-cristalinos presentan propiedades de ambos estados, como son: el ordenamiento periódico en una o más direcciones del espacio y cierta fluidez.²⁰⁵ El estado líquido-cristalino fue observado por primera vez por Reinitzer a finales del siglo XIX en sus estudios sobre cristales de benzoato de colesterilo,²⁰⁶ aunque no fue hasta décadas más tarde que el término cristal líquido fue definido por Friedel.²⁰⁷

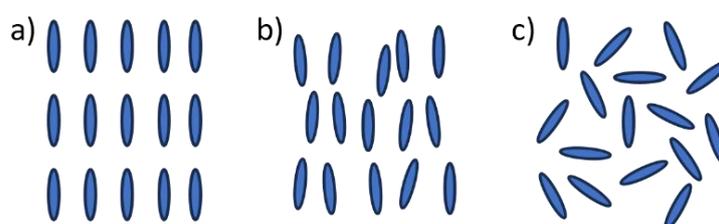


Figura 5.1. Representación esquemática del orden interno de: (a) una fase cristalina, (b) una fase líquido-cristalina y (c) una fase líquida.

Las fases líquido-cristalinas (LC) se manifiestan básicamente por algunos compuestos orgánicos de bajo peso molecular, aunque solo bajo ciertas condiciones. Los compuestos que forman fases líquido-cristalinas mediante el calentamiento o enfriamiento son llamados cristales líquidos termotrópicos, y aquellos resultantes de la mezcla con disolventes son llamados liotrópicos.^{205,208} Los cristales líquidos termotrópicos son los más estudiados y se clasifican en base a distintos parámetros como son la morfología molecular o las fases que forman. Los cristales líquidos basados en moléculas en forma de vara son llamados calamíticos y aquellos con moléculas en forma de discos son llamados discóticos.²⁰⁹ Los sistemas calamíticos normalmente se ordenan en fases nemáticas o en fases esmécticas (Figura 5.2a-b), en las cuales las moléculas poseen cierta orientación anisotrópica, mientras que la posición relativa entre ellas puede variar. Por otro lado, las moléculas discóticas generalmente se apilan formando columnas y estas a su vez se ordenan en fases llamadas columnares (tetragonal, hexagonal, etc.) (Figura 5.2c-d).²¹⁰

²⁰⁵ D. Andrieko, *J. Mol. Liq.*, **2018**, 267, 520–541.

²⁰⁶ F. Reinitzer, *Monatsh. Chem.*, **1888**, 9, 421–441.

²⁰⁷ G. Friedel, *Ann. Phys.*, **1922**, XVIII, 273–474.

²⁰⁸ H. K. Bisoyi, Q. Li, *Chem. Rev.*, **2022**, 122, 4887–4926.

²⁰⁹ J. W. Goodby, *Encyclopedia of analytical Science* (Eds: P. Worsfold, A. Townshend, C. Poole), Elsevier, **2005**, 74–84.

²¹⁰ H. K. Bisoyi, S. Kumar, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 264–285.

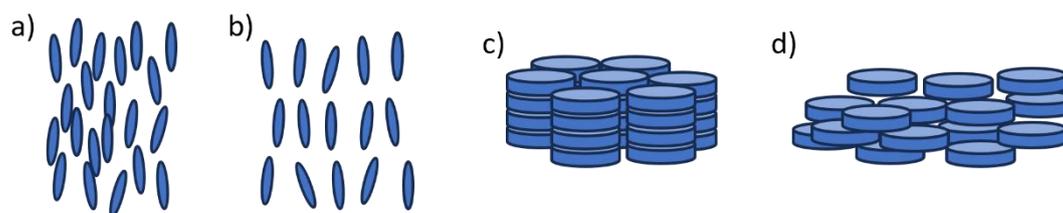


Figura 5.2. Representación esquemática de las estructuras internas de cristales líquidos: (a) calamíticos nemáticos, (b) calamíticos esmécticos, (c) discóticos columnares y (d) discóticos nemáticos.

De este modo, el diseño molecular es clave para el desarrollo de cristales líquidos, ya que la estructura molecular define tanto la fase o fases que formará como sus propiedades.²⁰⁷ Aunque existen compuestos poliméricos capaces de generar fases LC,²¹¹ existe un mayor interés por los cristales líquidos de bajo peso molecular, formados por moléculas discretas llamadas también mesógenos. La estrategia general para el diseño de cristales líquidos se basa en el diseño de moléculas que presentan dos partes moleculares incompatibles, como por ejemplo las combinaciones de partes rígidas y flexibles, o partes lipofílicas e hidrofílicas. En este mismo sentido, los cristales líquidos suelen presentar diferentes fragmentos o grupos funcionales que otorgan a las moléculas la capacidad de autoorganizarse mediante varias interacciones no covalentes de distinta intensidad. Por ejemplo, la combinación de enlaces de hidrógeno y/o apilamiento π con interacciones de van der Waals de menor intensidad.²¹² Estas interacciones se consiguen mediante la presencia de grupos promotores de enlaces de hidrógeno (ácidos, amidas, etc.), superficies aromáticas (bencenos, polivinilenos, policiclos aromáticos, etc.) y cadenas laterales alquílicas de distinta longitud, entre otros.²¹³

Una de las interacciones de especial interés para el desarrollo de cristales líquidos es el apilamiento π . En general, los cristales líquidos formados mediante interacciones de apilamiento π presentan morfología discótica,²¹⁴ y por lo tanto tienden a la formación de cristales líquidos columnares.²¹⁵ Es importante mencionar que muchos de estos sistemas columnares discóticos presentan propiedades semiconductoras y por lo tanto son de interés en optoelectrónica.^{215,216}

En cualquier caso, es importante mencionar que no solo las moléculas discóticas forman fases LCs columnares. Un ejemplo de interés para esta Tesis es el descrito por Tanatani basado en diarilescuaramidas (**90**, **91**), siendo el único ejemplo de cristal líquido basado en escuaramidas (Figura 5.3a). Al contrario de lo que se podría esperar, los autores determinaron que los compuestos no se apilan mediante enlaces de hidrógeno como en sistemas análogos

²¹¹ V. P. Shibaev, L. Lam, *Liquid Crystalline and Mesomorphic Polymers*, Springer, Nueva York, **1994**.

²¹² (a) K. -Q. Zhao, J. -Q. Du, X. -H. Long, M. Jing, B. -Q. Wang, P. Hu, H. Monobe, B. Henrich, B. Donnio, *Dyes Pigm.*, **2017**, *143*, 252–2600; (b) A. Bubnov, M. Cigl, D. Penkov, M. Otruba, D. Pocięcha, H. -H. Chen, V. Hamplová, *Polymers*, **2021**, *13*, 2156.

²¹³ (a) M. Cigl, A. Bubnov, M. Kašpar, F. Hampl, V. Hamplová, O. Pacherová, J. Svoboda, *J. Mater. Chem. C*, **2016**, *4*, 5326–5333; (b) M. Kašpar, V. Hamplova, S. A. Pakhomov, I. Stibor, H. Sverenyak, A. M. Bubnov, M. Glogarova, P. Vanek, *Liq. Cryst.*, **1997**, *22*, 557–561.

²¹⁴ (a) S. Laschat, A. Baro, N. Steinke, F. Giesselmann, C. Hägele, G. Scalia, R. Judele, E. Kapatsina, S. Sauer, A. Schreivogel, M. Tosoni, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 4832–4887; (b) R. J. Bushbya, K. Kawata, *Liq. Cryst.*, **2011**, *38*, 1415–1426.

²¹⁵ Q. Zeng, S. Liu, H. Lin, K. -X. Zhao, X. -Y. Bai, K. -Q. Zhao, P. Hu, B. -Q. Wang, B. Donnio, *Molecules*, **2023**, *28*, 1721.

²¹⁶ R. K. Gupta, A. A. Sudhakar, *Langmuir*, **2019**, *35*, 2455–2479.

basados en ureas o amidas, en su lugar, las escuaramidas se apilan mediante interacciones de apilamiento π , formando fases líquido-cristalinas columnares (Figura 5.3b).²¹⁷

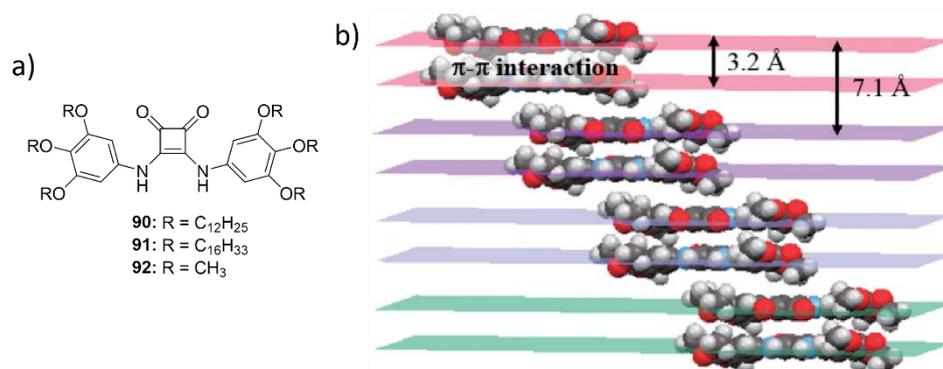


Figura 5.3. (a) Estructuras moleculares de las diarilescuaramidas **90-92**. (b) Empaquetamiento cristalino de un co-cristal de **92** con MeOH. Adaptada con permiso de la ref. 217. Copyright 2018 The Chemical Society of Japan

Entre las distintas interacciones no covalentes que pueden formarse entre mesógenos los enlaces de hidrógeno son de especial interés por su selectividad, direccionalidad y versatilidad.²¹⁸ La formación de enlaces de hidrógeno entre mesógenos puede afectar positivamente a las fases LCs, por ejemplo, generando nuevas fases, ampliando el rango de temperatura de las fases o mejorando su estabilidad del sistema.²¹⁹ En los cristales líquidos formados mediante enlaces de hidrógeno la estructura de los mesógenos puede constar de dos o más componentes, los cuales actúan como donadores o aceptores del enlace de hidrógeno, es por ello que también se llaman cristales líquidos supramoleculares. Los distintos componentes de los cristales líquidos supramoleculares pueden interactuar mediante la formación de enlaces de hidrógeno simple²¹⁸ o múltiple.²²⁰ En sistemas basados en enlaces simples es común el uso de ácidos carboxílicos como donadores y piridinas como aceptores. En la figura 5.4a se muestra un ejemplo donde dos mesógenos interactúan mediante enlaces piridina-ácido carboxílico generando un nuevo mesógeno supramolecular que presenta una fase esméctica, mientras que en el ejemplo de la figura 5.4b son tres las moléculas que interactúan para formar el mesógeno supramolecular.²¹⁸ En los sistemas basados en enlaces múltiples participan estructuras más complejas como el ejemplo de la figura 5.4c, en el que el mesógeno supramolecular se genera por la interacción de una diaminopiridina con un derivado de uracilo.²²⁰

²¹⁷ S. Park, J. Uchida, K. Urushibara, H. Kagechika, T. Kato, A. Tanatani, *Chem. Lett.*, **2018**, 47, 601–604.

²¹⁸ T. Kato, J. M. J. Fréchet, *Macromol. Symp.*, **1995**, 98, 311–326.

²¹⁹ B. Liu, T. Yang, X. Mu, Z. Mai, H. Li, Y. Wang, G. Zhou, *Nanomaterials*, **2021**, 11, 448.

²²⁰ M. -J. Brienne, J. Gabard, J. -M. Lehn, I. Stibor, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1989**, 24, 1868–1870.

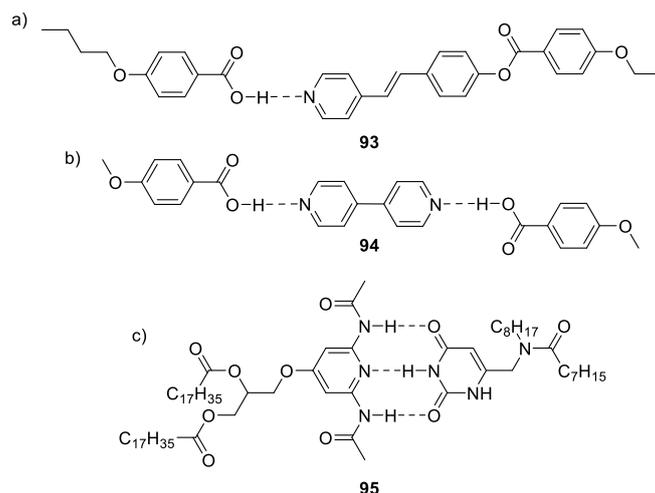


Figura 5.4. Estructuras moleculares de cristales líquidos supramoleculares basados en la formación de enlaces de hidrógeno (a y b) simples y (c) múltiples.

Un ejemplo de cristal líquido supramolecular de interés es el descrito por Kishikawa basado en diarilureas, las cuales forman un entramado de enlaces de hidrógeno monodimensional generando un cristal líquido columnar (Figura 5.5).²²¹ La disposición de las ureas en las columnas genera un momento dipolar permanente, lo que convierte este material en ferroeléctrico, esta propiedad fue estudiada mediante la aplicación e inversión de campos eléctricos provocando el ordenamiento y cambio de sentido del momento dipolar de las columnas dependiendo del campo eléctrico aplicado.

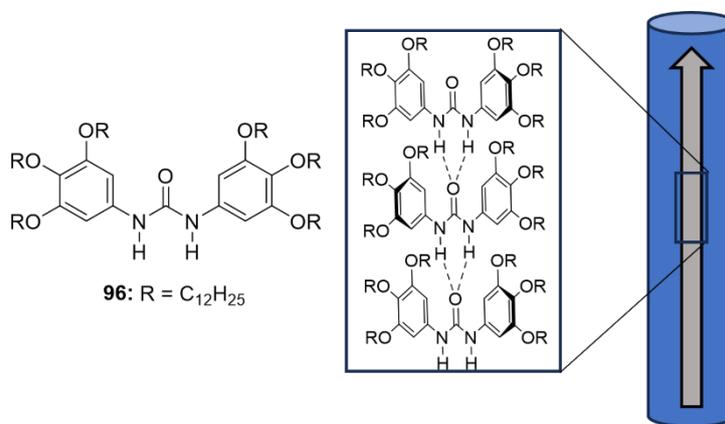


Figura 5.5. Estructura molecular de la diarilurea **96** y patrón de enlace de hidrógeno dentro de la estructura columnar. La flecha indica la dirección del momento dipolar.

5.1.2. Relación entre cristales líquidos y polímeros supramoleculares

Debido a la naturaleza no covalente de las interacciones presentes, tanto entre mesógenos como entre monómeros supramoleculares, hay una estrecha relación entre polímeros supramoleculares y cristales líquidos. De hecho, se pueden encontrar múltiples ejemplos de compuestos que presentan los dos comportamientos. Es relativamente común encontrar sistemas que presenten fases LCs en estado sólido y formen agregados

²²¹ K. Kishikawa, S. Nakahara, M. Natsukawa, K. Suzuki, S. Kohmoto, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **2010**, 516, 107–113.

supramoleculares poliméricos en disolución, generalmente mediante la combinación de varias interacciones no covalentes, usualmente interacciones de apilamiento π y enlaces de hidrógeno. En este respecto, Würthner ha estudiado sistemas basados en PBI tanto en disolución como en estado sólido y los efectos de su funcionalización. En especial cabe destacar sus estudios en PBI sustituidos en posiciones bahía, lo que por efecto estérico fuerza la torsión del plano aromático afectando tanto a su apilamiento para formar agregados helicoidales en MCH, como a su apilamiento en columnas para formar cristales líquidos columnares (Figura 5.6).²²²

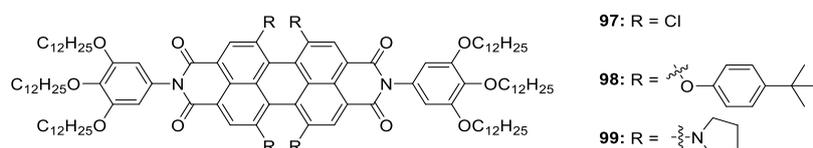


Figura 5.6. Estructuras moleculares de PBI funcionalizados con grupos de distinto volumen estérico.

Otro ejemplo de interés son los derivados de perileno estudiados por Sánchez (Figura 5.7a),²²³ los cuales se agregan en MCH formando estructuras monodimensionales helicoidales mediante apilamiento π y enlaces de hidrógeno (Figura 5.7b), y a su vez forman fases LCs columnares en estado sólido mediante el apilamiento de dímeros (Figura 5.7c), en un gran rango de temperaturas (> 200 °C) debido a la estabilización que confieren los cuatro enlaces de hidrógeno.

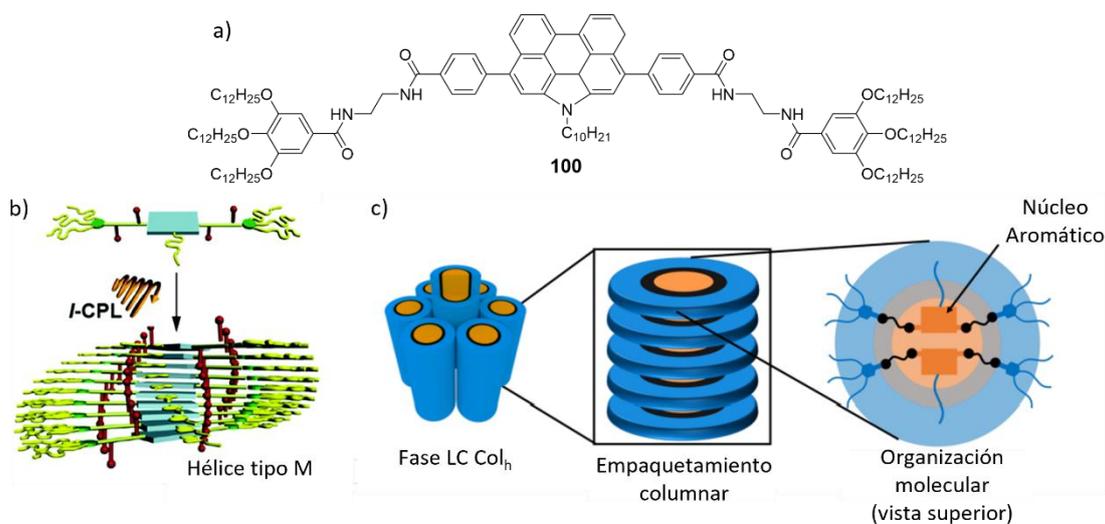


Figura 5.7. (a) Estructura molecular de **100** derivada de perileno. (b) Agregación de **100** en estructuras helicoidales en MCH. (c) Organización molecular de **100** en la fase LC columnar. Adaptado con permiso de la ref. 223. Copyright 2016 y 2021 John Wiley & Sons, Inc.

Es importante destacar que el modo de autoorganización de estos compuestos no es necesariamente el mismo en disolución o en fase líquido-cristalina. En este sentido, recientemente se ha descrito el compuesto cíclico bisurea **101**²²⁴ el cual forma mediante enlaces

²²² Z. Chen, U. Baumeister, C. Tschierske, F. Würthner, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 450–465.

²²³ (a) E. E. Greciano, L. Sánchez, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 13724–13730; (b) S. Bujosa, E. E. Greciano, M. A. Martínez, L. Sánchez, B. Soberats, *Chem. Eur. J.*, **2021**, *27*, 14282–14288.

²²⁴ L. Rubert, M. F. Islam, A. B. Greytak, R. Prakash, M. D. Smith, R. M. Gomila, A. Frontera, L. S. Shimizu, B. Soberats, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2023**, *62*, e202312223.

de hidrógeno cristales líquidos columnares en estado sólido, mientras que en disolución se agrega en estructuras poliméricas bidimensionales (Figura 5.8).

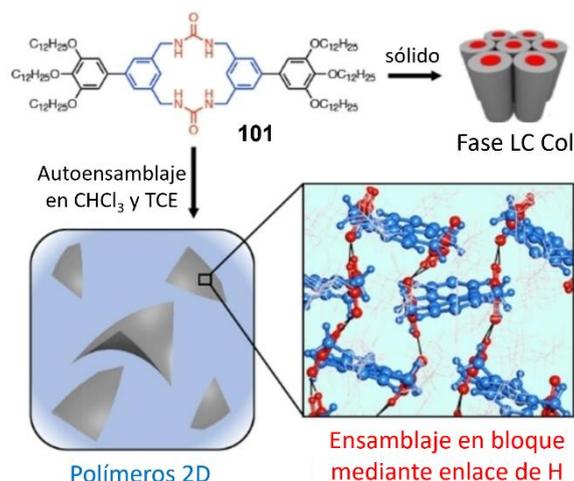


Figura 5.8. Estructura molecular de la bisurea cíclica **101**, su comportamiento en fase sólida y en disolución, y el patrón de enlaces de hidrógeno de los agregados en disolución. Adaptado con permiso de la ref. 224. Copyright 2023 Los autores. *Angewandte Chemie International Edition* publicado por Wiley-VCH GmbH.

5.1.3. Caracterización de Cristales Líquidos

La completa caracterización de los cristales líquidos se lleva a cabo mediante diferentes técnicas, algunas de las cuales se describen en más detalle a continuación.²²⁵

Microscopía óptica polarizada. La microscopía óptica polarizada (POM) hace uso de la propiedad de las fases líquido-cristalinas de interactuar con la luz polarizada. Al depositar la muestra sobre un soporte con control de temperatura dispuesto entre dos polarizadores perpendiculares, la presencia de una fase líquido-cristalina, al aplicar una rampa gradual de temperaturas, se hace visible por la aparición de birrefringencia resultado de la desviación de la luz polarizada.

Calorimetría diferencial de barrido. La calorimetría diferencial de barrido permite la determinación cuantitativa de los parámetros termodinámicos asociados a las transiciones de fase en cristales líquidos, así como la naturaleza endotérmica o exotérmica de los mismos. Al aplicar una rampa de temperaturas a una muestra y una referencia, las diferencias en la energía aplicada para mantener la temperatura entre ambas igual se asocian a procesos de cambio de fase. Para la correcta caracterización de las transiciones se requiere medir minuciosamente la temperatura de la muestra y de referencia.

Difracción de rayos X. La difracción de rayos X proporciona información detallada sobre la estructura y el orden de largo alcance de los materiales, permitiendo determinar la fase LC, así como los parámetros de las celdas unidad. Además, el estudio de muestras alineadas en fibras por dispersión de rayos X de ángulo amplio (WAXS) da información anisotrópica adicional, lo que permite conocer más detalles del ordenamiento molecular en las fases LCs.

²²⁵ A. R. Rabbi, J. Al Faysal, *IOSR J. Appl. Chem.*, **2020**, *13*, 43–54.

5.2. Objetivos del capítulo 5

El objetivo general que se describe en el presente capítulo consiste en el desarrollo de nuevas escuaramidas capaces de agregarse en disolventes orgánicos y de formar fases líquido-cristalinas en estado sólido. Para ello se han establecido los siguientes objetivos específicos:

- Sintetizar una familia de moléculas basadas en un grupo escuaramida funcionalizado simétricamente con dos grupos (3,4,5-trisdodeciloxi)benceno (Dendrón). Con la introducción de espaciadores entre los dendrones y el grupo escuaramida, se pretende modular las características de autoensamblaje tanto en disolución como en estado sólido.
- Caracterizar los polímeros supramoleculares obtenidos, determinado sus propiedades fisicoquímicas, el modo de agregación y el mecanismo por el cual ocurre.
- Caracterizar los compuestos en estado sólido, determinado sus propiedades fisicoquímicas, comportamiento líquido-cristalino y el modo de empaquetamiento de estos.
- Establecer la relación entre el autoensamblaje de escuaramidas en estado sólido y en disolución.

5.3. Diseño y Motivaciones

En el capítulo 4 se estudió el comportamiento supramolecular de las escuaramidas **77**, **78** y **79**. En dicho estudio se ha determinado la influencia del impedimento estérico en la agregación, determinándose una menor tendencia a autoensamblarse para la escuaramida **79**, con dos grupos dendrónicos. Para estudiar en profundidad el efecto de grupos voluminosos en la agregación de escuaramidas, tanto en disolución como en estado sólido, se propuso el estudio de la familia de escuaramidas **79**, **90** y **102**, todas basadas en un grupo escuaramida central unido a dos grupos (3,4,5-trisdodeciloxi)benceno directamente o mediante espaciadores metilénicos o etilénicos. En este sentido es importante mencionar que la escuaramida **90** ha sido estudiada como cristal líquido por el grupo de Tanatani²¹⁷ mientras que la escuaramida **102** se ha diseñado específicamente en este trabajo (Figura 5.9). En este caso, la utilización de grupos (3,4,5-trisdodeciloxi)benceno es clave en estos diseños, ya que se conoce que estos grupos tienden a inducir líquido-cristalinidad a las moléculas.^{217,221-224}

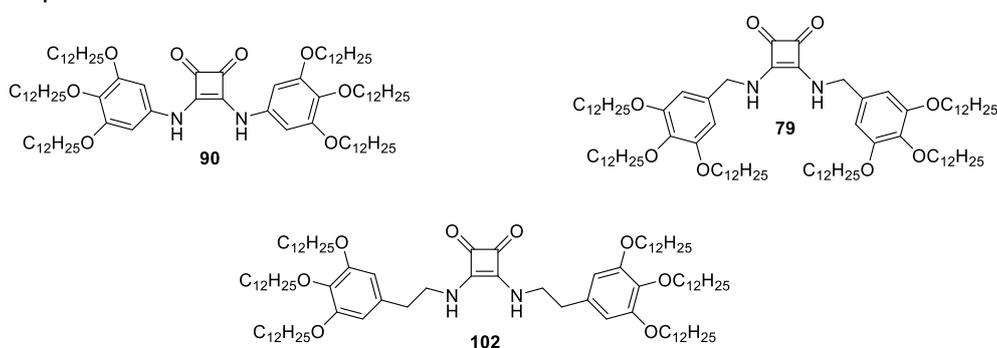
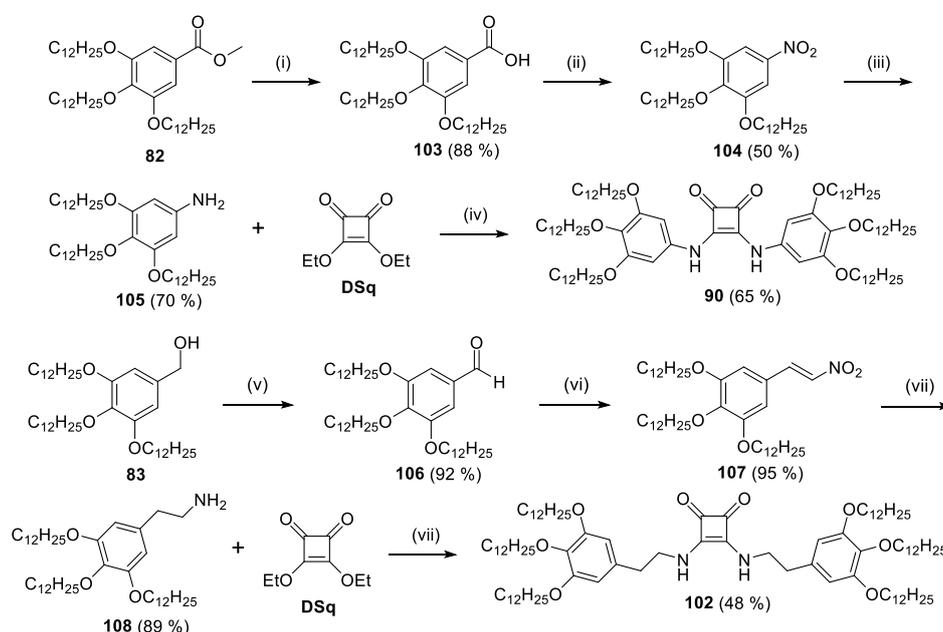


Figura 5.9. Estructuras moleculares de las escuaramidas estudiadas en este capítulo.

5.4. Resultados y Discusión

5.4.1. Síntesis de los compuestos **90** y **102**

La síntesis de la escuaramida **79** se describe en el capítulo 4. Al igual que en la preparación de **79**, la síntesis de las escuaramidas **90** y **102** se planteó como la doble condensación del escuarato de etilo y la amina dendrónica correspondiente: (3,4,5-trisdodeciloxi)anilina (**105**) y la 2-(3,4,5-trisdodeciloxi)fenil-etanamina (**108**). Ambas aminas no son comerciales, por lo que se prepararon previamente, siguiendo las metodologías descritas.²²⁶ La estructura y pureza de los distintos intermediarios y de las aminas finales se ha comprobado mediante espectroscopía de RMN obteniéndose buena concordancia con los datos espectroscópicos descritos en la bibliografía.



Esquema 5.1. Esquema sintético para la obtención de las escuaramidas **90** y **102**. (i) KOH, EtOH, reflujo, 3 h; (ii) HNO₃, CH₃CN, 65 °C, 48 h; (iii) H₂, Pd(C), THF_{anh}, t.a., 5 h; (iv) Zn(OTf)₂, Tol:DMF 19:1, 95 °C, 24 h; (v) C₁₀H₁₁IO₄, C₉H₁₈NO*, CH₂Cl₂_{anh}, t.a., 12 h; (vi) NH₄OAc, CH₃NO₂:THF 2:1, 65 °C, 12 h; (vii) LiAlH₄, THF_{anh}, t.a., 3 h; (viii) CHCl₃:MeOH 1:2.5, 50 °C, 12 h.

La escuaramida **90** se obtuvo por condensación del escuarato de dietilo con la anilina **105** en una mezcla 19:1 de tolueno:DMF, siguiendo la metodología descrita.²¹⁷ Debido a la baja reactividad de la amina aromática la reacción se llevó a cabo a 95 °C y se añadió también un catalizador (Zn(OTf)₂). El compuesto se purificó mediante cromatografía de sílica-gel (hexano:AcOEt = 3:1) seguido de separación en columna de exclusión por tamaño (GPC), lo cual supone una alteración con respecto a la metodología previamente descrita. La anilina **105** se obtuvo mediante síntesis secuencial a partir del (3,4,5-trisdodeciloxi)benzoato de metilo (**82**) (Métodos experimentales 4.6), la primera etapa consistió en la hidrólisis del grupo éster en etanol en medio básico (KOH) seguido de la acidificación del medio, lo que provocó la

²²⁶ V. Percec, M. Peterca, T. Tadjiev, X. Zeng, G. Ungar, P. Leowanawat, E. Aqad, M. R. Imam, B. M. Rosen, U. Akbey, R. Graf, S. Sekharan, D. Sebastiani, H. W. Spiess, P. A. Heiney, S. D. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 12197–12219.

precipitación del ácido (3,4,5-trisdodeciloxi)benzoico (**103**) que se filtró y lavó con agua hasta pH neutro. Seguidamente se realizó la sustitución electrófila aromática en acetonitrilo con HNO₃ 70 % a 65 °C, el (3,4,5-trisdodeciloxi)nitrobenceno (**104**) resultante se purificó por recristalización en acetona. Finalmente se redujo a temperatura ambiente en THF anhidro con H₂(g) en presencia de Pd(C) como catalizador, la anilina **105** resultante se purificó por precipitación con MeOH. Los compuestos **103**, **105** y **90** se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos (65-88 %). El compuesto **104** se obtuvo con un rendimiento pobre del 50 %.

La escuaramida **102** se obtuvo por condensación del escuarato de dietilo con la amina **108** en una mezcla 1:2.5 de CHCl₃: MeOH a 50 °C, su purificación se hizo mediante precipitación con MeOH en CHCl₃. La amina **108** se obtuvo mediante una síntesis secuencial a partir del alcohol (3,4,5-trisdodeciloxi)benílico (**83**) (Métodos experimentales 4.6), la primera etapa consistió en su oxidación en CH₂Cl₂ anhidro a temperatura ambiente con diacetato de yodobenceno en presencia de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil como catalizador, el (3,4,5-trisdodeciloxi)benzaldehído (**106**) resultante se purificó por precipitación con MeOH en AcOEt. Seguidamente se realizó la condensación aldólica con nitrometano en THF a reflujo en presencia de NH₄AcO, el (3,4,5-trisdodeciloxi)nitroestireno (**107**) resultante se purificó por precipitación con MeOH. Finalmente se redujo a temperatura ambiente en THF anhidro usando LiAlH₄, la amina **108** resultante se purificó con lavados con THF. Los compuestos **106-108** se obtuvieron con buenos rendimientos (89-95 %). El compuesto **102** se obtuvo con un rendimiento pobre del 48 %. Todos los procedimientos se describen en detalle en el apartado Métodos Experimentales (5.6).

5.4.2. Estudios en disolución

5.4.2.1. Estudios de agregación supramolecular

En base a los resultados obtenidos en el capítulo anterior, se eligió MCH como el disolvente de trabajo para llevar a cabo los estudios de la agregación de los compuestos **79**, **90** y **102** mediante experimentos de espectroscopía UV-vis a temperatura variable (Figuras 5.10-16). En este sentido, se ha de mencionar que los experimentos relacionados con la escuaramida **79** se describen en el capítulo anterior. Para el compuesto **90**, a altas temperaturas (365 K), se observa una banda atribuida a la escuaramida en estado monomérico,^{32,186} que para el compuesto **90** aparece a 323 nm debido a la gran conjugación del sistema. Al disminuir la temperatura hasta 278 K este perfil evoluciona a una banda ancha con tres máximos a 285, 328 y 358 nm. Curiosamente, la intensidad relativa de estas bandas varía en función de la concentración, a altas concentraciones la banda con máximo a 358 nm se ve favorecida frente a las bandas a 285 y 328 nm (Figura 5.10).

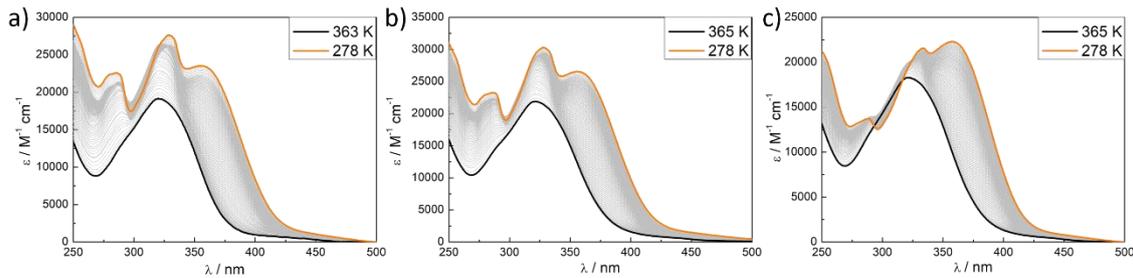


Figura 5.10. Espectros de UV-vis de temperatura variable (curva de enfriamiento) de **90** (1 K min^{-1} , MCH) a: (a) $2 \times 10^{-5} \text{ M}$, (b) $4 \times 10^{-5} \text{ M}$ y (c) $6 \times 10^{-5} \text{ M}$.

Este comportamiento inicialmente se atribuyó a la formación competitiva de dos especies, generándose preferentemente una especie sobre la otra al aumentar la concentración. Para confirmar esta hipótesis se llevaron a cabo experimentos de espectroscopía UV-vis a diferentes concentraciones y velocidades de enfriamiento. En la figura 5.11a se observa la variación del perfil de absorbancia con la temperatura de una disolución de **90** a $c_T = 1 \times 10^{-6} \text{ M}$ y una velocidad de enfriamiento de 0.1 K min^{-1} . Este experimento mostró la aparición de dos bandas con grandes valores de absorptividad molar a 283 K ($\sim 350,000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Se asumió que estos valores anómalos se debían a la degradación del compuesto promovida a bajas concentraciones y velocidades de enfriamiento. Por otro lado, en la figura 5.11b se observa la variación del perfil de absorbancia con la temperatura de una disolución de **90** a $c_T = 8 \times 10^{-5} \text{ M}$ y una velocidad de enfriamiento de 10 K min^{-1} . En estas condiciones al enfriar la disolución a 283 K se observa un desplazamiento progresivo a longitudes de onda mayores, hasta llegar a 358 nm , junto con un ligero aumento de la absorptividad molar en concordancia con un proceso de agregación mediante interacciones de apilamiento π tipo J.²⁰ Al agregado resultante de este proceso se lo denominó como **AggIII**.

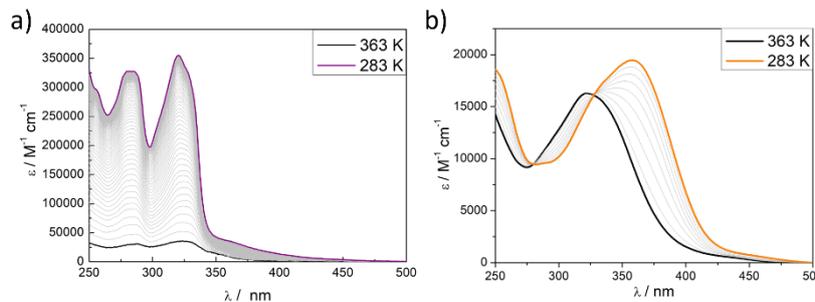


Figura 5.11. Espectros de UV-vis de temperatura variable (curva de enfriamiento) de **90** en MCH a: (a) $1 \times 10^{-6} \text{ M}$ a 0.1 K min^{-1} y (b) $8 \times 10^{-5} \text{ M}$ a 10 K min^{-1} . Temperaturas iniciales y finales indicadas en la leyenda.

En estas condiciones (altas concentraciones y 10 K min^{-1}) se aumentó la reproducibilidad de los experimentos reduciendo aparentemente la degradación del sistema, y por ello se eligieron como las condiciones de trabajo. En la figura 5.12 se observan los espectros de UV-vis a temperatura variable de **90** a distintas concentraciones ($6 \times 10^{-5} \text{ M}$ hasta $1 \times 10^{-4} \text{ M}$) los cuales presentan un comportamiento similar, caracterizado por un desplazamiento batocrómico del máximo de la banda de 323 a 358 nm , con un simultáneo aumento de la absorptividad molar. A pesar de obtener un mejor control del proceso en estas condiciones en la figura 5.12a pueden apreciarse ligeramente las bandas asociadas a la degradación del compuesto **90**.

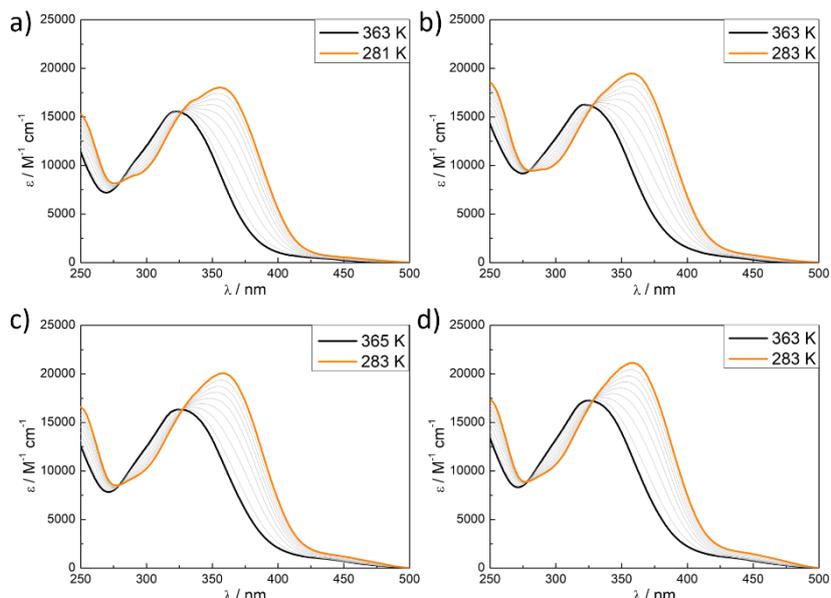


Figura 5.12. Espectros de UV-vis de temperatura variable (curva de enfriamiento) de **90** (10 K min^{-1} , MCH) a: (a) $6 \times 10^{-5} \text{ M}$, (b) $8 \times 10^{-5} \text{ M}$, (c) $9 \times 10^{-5} \text{ M}$ y (d) $1 \times 10^{-4} \text{ M}$. Temperaturas iniciales y finales indicadas en la leyenda.

Debido a la posibilidad de la presencia de pequeñas proporciones de especie degradada en el sistema, no ha sido posible llevar a cabo un ajuste mediante la aproximación global usando la variación de absorptividad molar a distintas concentraciones.⁷¹ La figura 5.13 muestra la comparación del ajuste de **90** ($1 \times 10^{-4} \text{ M}$, MCH) al modelo de nucleación-elongación (cooperativo) y al modelo isodésmico, el sistema no se ajusta a ninguno de los dos modelos lo que podría indicar que el sistema sigue un mecanismo de agregación anti-cooperativo. Se eligió la concentración más elevada para realizar los ajustes ya que se consideró la potencialmente menos afectada por la posible degradación del sistema.

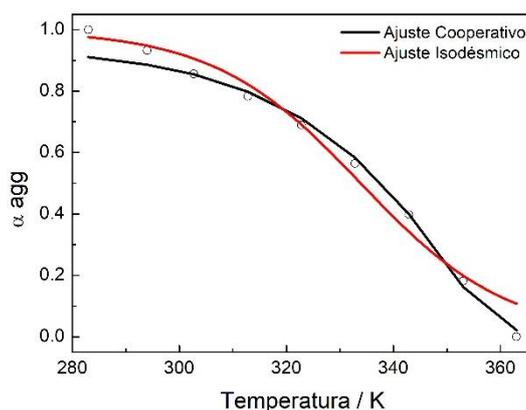


Figura 5.13. Curva de enfriamiento a diferentes concentraciones (factor de agregación α_{agg} frente a la temperatura) de **90** (358 nm).

En relación con el compuesto **102**, inicialmente se pensó que formaría agregados mediante enlace de hidrógeno tipo cabeza-cola (**AggII**), pero no asimétricos (**AggI**), como los observados en el capítulo anterior, debido a la mayor distancia entre los grupos (3,4,5-trisdodeciloxi)benceno y el núcleo escuaramídico. Para comprobar dicha hipótesis se realizaron experimentos de espectroscopía UV-vis de temperatura variable entre 365 y 278 K. El

compuesto **102** presenta la banda característica de la escuaramida monomérica a altas temperaturas la cual sufre un desplazamiento inicial del máximo de absorción a longitudes de onda menores con un ensanchamiento simultáneo. Este comportamiento indica la formación de un agregado análogo al **Aggl** (capítulo 4) aunque no se observa un desplazamiento tan pronunciado como en los compuestos **77-79**. Al disminuir más la temperatura el perfil de absorbancia evoluciona rápidamente a dos bandas con máximos a 274 y 329 nm, distintivas de una interacción por enlace de hidrógeno cabeza-cola (Figura 5.14a),^{32,186} de manera análoga al compuesto **77**. En base a los resultados obtenidos en el capítulo 4, a los presentes agregados se les llamará **102-Aggl** y **102-AgglII**. La agregación del sistema se siguió a 310 y 329 nm (Figura 5.14b).

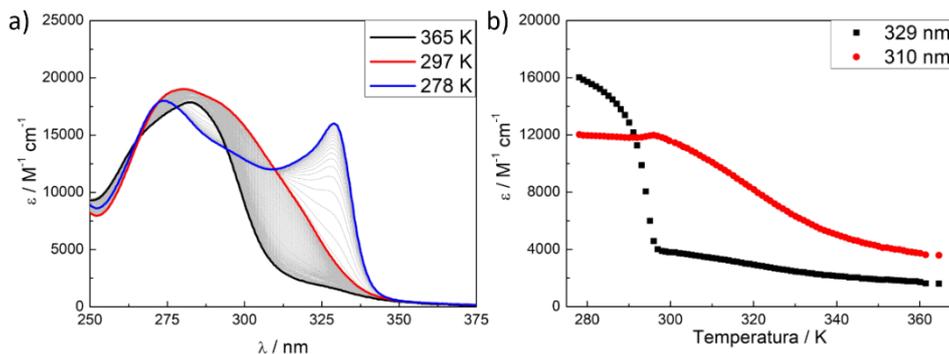


Figura 5.14. (a) Espectros de UV-vis en función de la temperatura (curvas de enfriamiento) de **102** (3.0×10^{-5} M, MCH). (b) Variación de la absorptividad molar ϵ en función de la temperatura a 310 y 329 nm. Velocidad de enfriamiento 1 K min^{-1} .

A pesar de presentar un proceso de agregación y transformación de agregados similar a **77**, el tratamiento de los datos experimentales extraídos de las curvas de enfriamiento de **102** (Figura 5.40) muestra una transición sigmoidea entre la especie monomérica y el agregado **102-Aggl**, indicando un proceso de autoensamblaje isodésmico (Figura 5.15).^{59, 227} El ajuste isodésmico⁷¹ permitió obtener los valores para los parámetros termodinámicos de entalpía (ΔH), entropía (ΔS), constante de enlace (K) y energía libre (ΔG), el factor de cooperatividad (σ) y la temperatura de fusión (T_m), que se muestran en la tabla 5.1 para cada una de las concentraciones estudiadas.

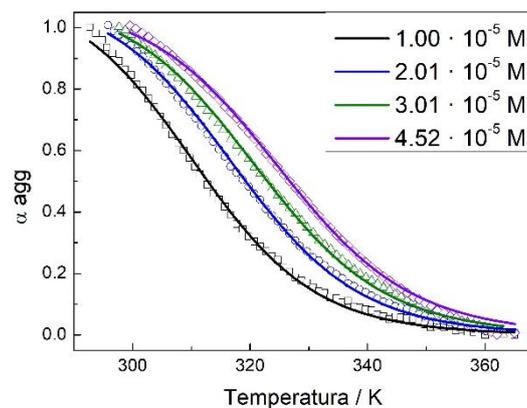


Figura 5.15. Curvas de enfriamiento a diferentes concentraciones (factor de agregación α_{agg} frente a la temperatura) de **102** (310 nm). Las líneas de puntos representan los valores experimentales y las líneas sólidas el resultado del ajuste al modelo de agregación.

²²⁷ N. M. Casellas, S. Pujals, D. Bochicchio, G. M. Pavan, T. Torres, L. Albertazzi, M. García-Iglesias, *Chem. Commun.*, **2018**, 54, 4112–4115.

Tabla 5.1. Parámetros termodinámicos determinados para **102** en MCH con el modelo isodérmico (entalpía (ΔH), entropía (ΔS), factor de cooperatividad (σ), constante de enlace (K), temperatura de fusión (T_m), y energía libre (ΔG)).⁷¹

	1.00×10^{-5} M	2.01×10^{-5} M	3.01×10^{-5} M	4.52×10^{-5} M
ΔH (kJ mol ⁻¹)	-87.057 ± 0.003	-87.057 ± 0.003	-87.057 ± 0.003	-87.057 ± 0.003
ΔS (J K ⁻¹ mol ⁻¹)	-188.80 ± 0.04	-188.80 ± 0.04	-188.80 ± 0.04	-188.80 ± 0.04
σ	1	1	1	1
K (L mol ⁻¹)	1.0×10^5	5.0×10^4	3.3×10^4	2.2×10^4
T_m (K)	306.0	312.3	316.1	320.1
ΔG (kJ mol ⁻¹)	-27.8	-27.8	-27.8	-27.8

De manera análoga al compuesto **77**, la temperatura de transición **102-Aggl**—**102-AgglII** presenta cierta dependencia de la concentración (Figura 5.16 y tabla 5.2). Este hecho es observable en las curvas de temperatura, las cuales presentan una forma sigmoidea durante el proceso de agregación del **102-Aggl** y sufren un cambio de tendencia más brusco alrededor de 296 K, correspondiente a la transformación entre los agregados **AgglI** y **AgglII**.

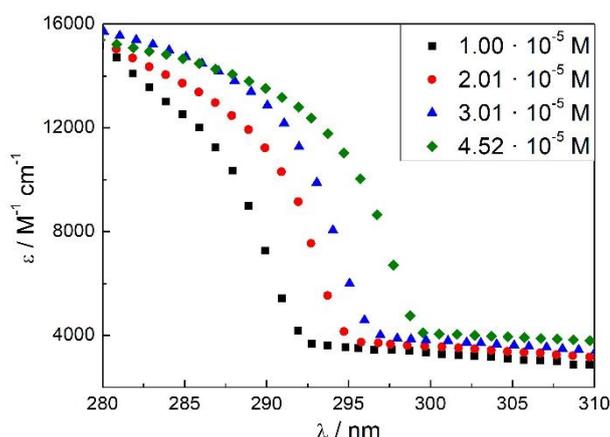


Figura 5.16. Ampliación de la zona de transición **AgglI-AgglII** en la representación de la variación de la absorptividad molar ϵ de **102** en función de la temperatura, seguida a 329 nm, a distintas concentraciones.

Tabla 5.2. Temperatura de transición de **102-Aggl** a **102-AgglII** en función de la concentración.

	1.00×10^{-5} M	2.01×10^{-5} M	3.01×10^{-5} M	4.52×10^{-5} M
$T_{(I-II)}$ (K)	292.7	295.6	297.7	299.7

5.4.2.2. Estudios morfológicos

La morfología de los agregados de **90** y **102** se evaluó inicialmente a través de AFM. Para ello se depositó un pequeño volumen de 10 μ l de una disolución de escuaramida en MCH 5×10^{-5} M mediante la técnica de *spin-coating* sobre superficies de HOPG. Para el compuesto **90** la disolución se depositó a 278 K para asegurar una completa agregación en la especie **AgglIII**. Las imágenes de AFM revelaron la formación de estructuras poco definidas de pequeño tamaño, similares a varillas (Figura 5.17a). El estudio de las imágenes registradas permitió calcular la

altura de estos agregados (ca. 11 nm), como promedio de 40 agregados seleccionados aleatoriamente.

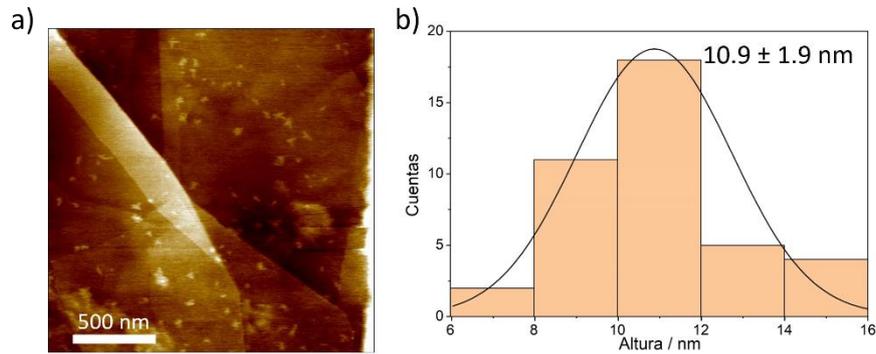


Figura 5.17. (a) Imagen de AFM y (b) distribución de alturas (alturas promedio indicadas) de una disolución de **90** en MCH sobre HOPG ($c_T = 5 \times 10^{-5}$ M) a 298 K.

Para el análisis de los dos agregados del compuesto **102**, se prepararon muestras a 318 K (**102-AggI**) y 278 K (**102-AggII**). Las imágenes de AFM revelaron que la especie **102-AggI** presenta una estructura de nanopartícula, con tendencia a agruparse, con un tamaño de alrededor de 18 nm (Figura 5.18a), en cambio **102-AggII** presenta una morfología fibrilar de 10 nm de altura (Figura 5.18c). Alturas determinadas mediante el análisis de 26 y 31 agregados aleatorios, respectivamente.

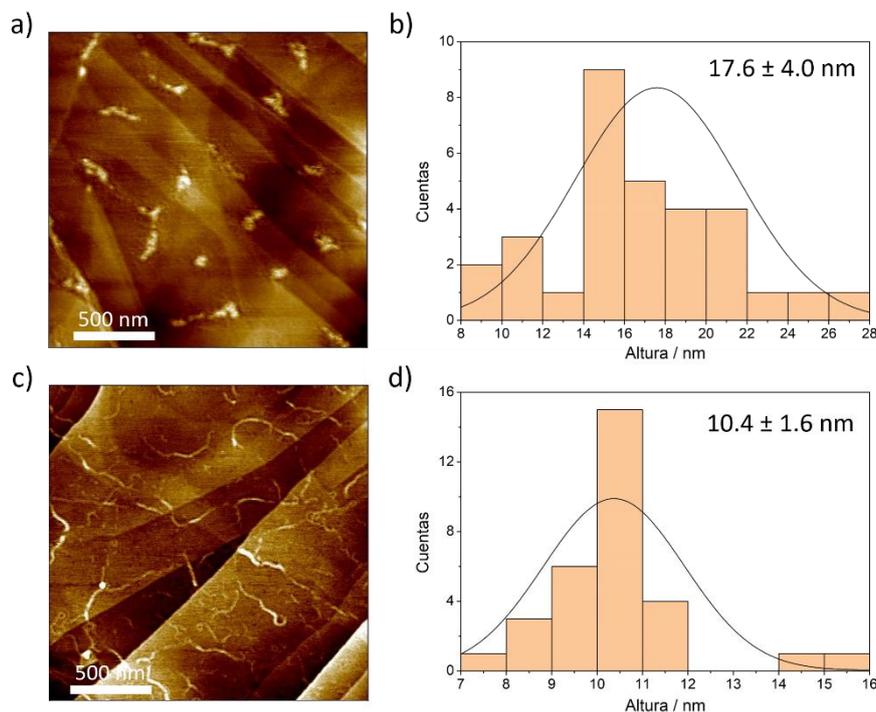


Figura 5.18. (a y c) Imágenes de AFM y (b y d) distribución de alturas (alturas promedio indicadas) de disoluciones de **102** en MCH sobre HOPG ($c_T = 5 \times 10^{-5}$ M) a 318 K (a y b) y 278 K (c y d).

Adicionalmente se registraron experimentos de SAXS para **90** a 288 K y **102** a 288 y 318 K. Las figuras 5.19-20 muestran los perfiles experimentales de SAXS para los compuestos **90** y **102**, los cuales pudieron ajustarse a los diferentes modelos/morfologías descritas (Tablas 5.3-5.4), utilizando el programa SASView. Para el compuesto **90** estos estudios muestran curvas de SAXS

con una pequeña pendiente q^{-1} para la especie **AggIII** a 5mM y 288 K (Figura 5.19) lo que es característico de agregados discretos.^{153,189b,191} El ajuste de la curva experimental indica que **90** forma pequeños agregados fibrilares a 288 K de radio $r = 6.74 \text{ \AA}$ (Tabla 5.3).

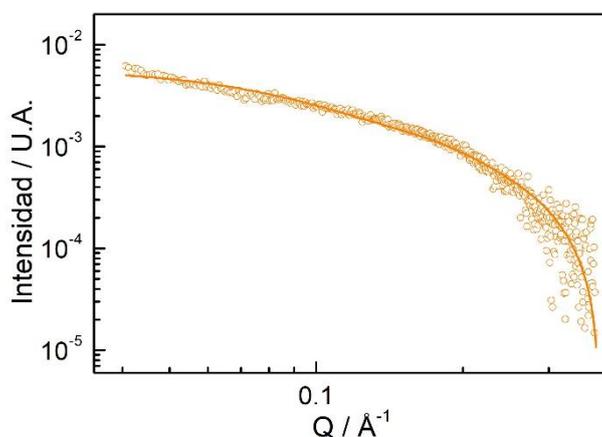


Figura 5.19. Perfil experimental de SAXS de **90** en MCH 5 mM 288 K.

Tabla 5.3. Parámetros de los ajustes de los perfiles experimentales de SAXS para **90** en MCH.

C_r (mM)	Temperatura (K)	Modelo	$r^{[a]}$ (Å)	Error r (Å)	Longitud (Å)	Error Longitud (Å)	χ^2
5.00	288	Cilindro	6.74	0.11	58.5	0.9	1.72

[a] "r" indica el radio.

Para el compuesto **102** (Figura 5.20) se ajustaron los resultados a 5 mM a 288 y 318 K. De la misma forma que para los compuestos **77-79**, **102** se ajusta al modelo de cilindros flexibles independientemente de la temperatura, con radios de $r = 7.04 \text{ \AA}$ a 318 K y 8.41 \AA a 288 K (Tabla 5.4).^{32a,153,192} Estos resultados solamente concuerdan parcialmente, a 288 K, con las morfologías observadas por AFM. Aun así, se obtienen resultados análogos a **77-79**, y por lo tanto se asume que el **AggI** existe con morfología fibrilar a altas concentraciones, sin modificar su empaquetamiento molecular.

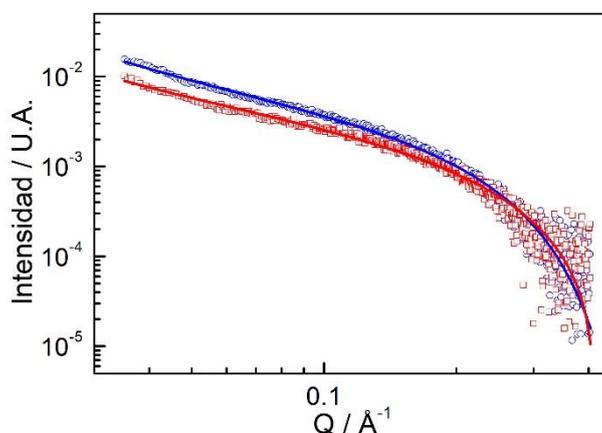


Figura 5.20. Perfiles experimentales de SAXS de **102** en MCH a 5 mM y 318 K (rojo), 288 K (azul).

Tabla 5.4. Parámetros de los ajustes de los perfiles experimentales de SAXS para **102** en MCH.

Cr (mM)	Temperatura (K)	Modelo	$r^{[a]}$ (Å)	Error r (Å)	Longitud Kuhn (Å)	Error Longitud Kuhn (Å)	Longitud (Å)	Error Longitud (Å)	χ^2
5.00	318	Cilindro flexible	7.04	0.13	133	15	532.8	0.04	1.52
5.00	288	Cilindro flexible	8.41	0.07	100	40	995.7	0.6	1.47

[a] "r" indica el radio.

5.4.3. Estudios en estado sólido

5.4.3.1. Estudios líquido-cristalinos

El grupo (3,4,5-trisdodeciloxi)benceno es un conocido promotor de fases líquido-cristalinas (LC), tal como se demuestra en un gran número de ejemplos bibliográficos con estructuras muy diversas.^{217,221-224} Para determinar la formación de fases LCs, inicialmente se estudió el comportamiento de los compuestos **79**, **90** y **102** mediante POM y DSC. Los compuestos **79**, **90** y **102** presentaron propiedades LCs termotrópicas caracterizadas por un comportamiento fluido y birrefringencia bajo polarizadores cruzados (Figuras 5.21b-23b y 5.23c) en función de la temperatura. En combinación con los experimentos de DSC se pudo determinar que el compuesto **90** presenta una fase LC entre 1 y 74 °C (enfriamiento) (Figura 5.21a).

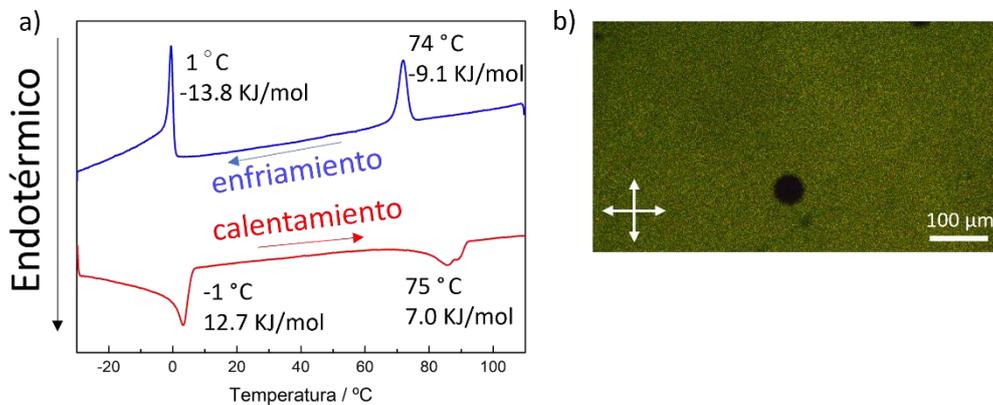


Figura 5.21. (a) Termograma de DSC de **90** representando el segundo calentamiento y primer enfriamiento. (b) Imagen de POM de **90** a 50 °C. Velocidad de calentamiento/enfriamiento de 10 °C min⁻¹. Los valores de temperatura corresponden al inicio del pico de DSC.

El compuesto **79**, de manera similar al anterior, presenta una única fase LC entre 27 y 94 °C (enfriamiento), presentando una energía de transición de la fase cristalina a la mesomórfica mayor al compuesto **90** y una energía de fusión similar (Figura 5.22a). A diferencia de los compuestos anteriores, el compuesto **102** presenta dos fases LCs entre 1 y 28 °C y entre 28 y 90 °C (enfriamiento) (Figura 5.23a).

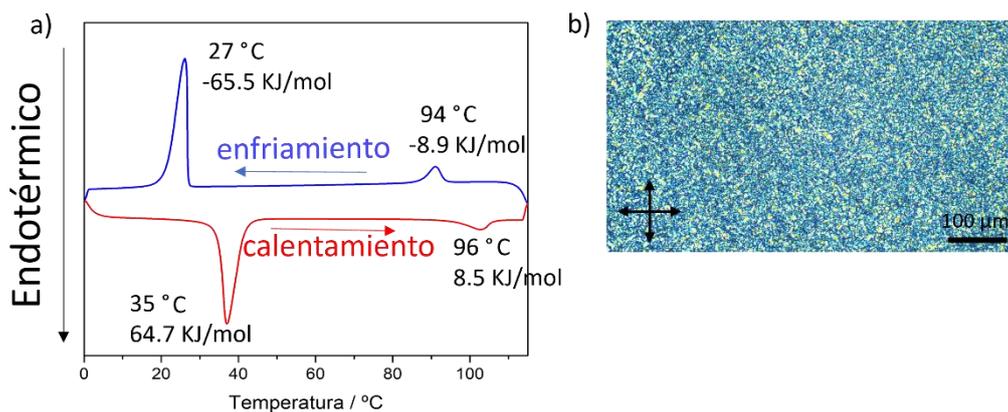


Figura 5.22. (a) Termograma de DSC de **76** representando el segundo calentamiento y primer enfriamiento. (b) Imagen de POM de **76** a 50 °C. Velocidad de calentamiento/enfriamiento de 10 °C min⁻¹. Los valores de temperatura corresponden al inicio del pico de DSC.

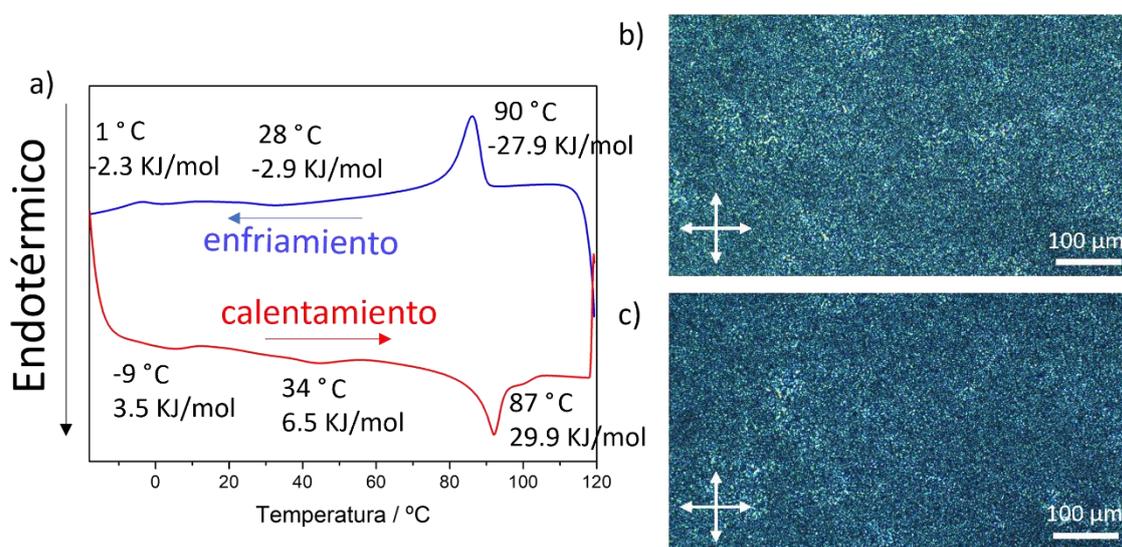


Figura 5.23. (a) Termograma de DSC de **102** representando el segundo calentamiento y primer enfriamiento. Imágenes de POM de **102** a: (b) 25 °C y (c) 50 °C. Velocidad de calentamiento/enfriamiento de 10 °C min⁻¹. Los valores de temperatura corresponden al inicio del pico de DSC.

La caracterización de las fases líquido-cristalinas se llevó a cabo mediante WAXS, en muestras alineadas en fibras. La figura 5.24a muestra el patrón de rayos X de **90** a 70 °C que exhibe un pico intenso a 30.1 Å y un conjunto de picos más débiles a 17.6, 15.2, 11.5 y 5.7 Å que fueron asignados a las reflexiones 100, 110, 200, 210 y 420 de una fase columnar hexagonal (Col_h) con $a = 35.0$ Å (Figura 5.24b).²²⁸ Esta asignación está en desacuerdo con la reportada previamente por el grupo de Tanatani que determinaron que este compuesto formaba una fase columnar rectangular (Col_r).²¹⁷ En nuestro rayos X bidimensional aparece un halo de difusión alrededor de 4.4 Å, generado por el empaquetamiento de las largas cadenas alquílicas, y un pico meridional pequeño y agudo a 3.50 Å, asociado a las distancias repetidas de apilamiento π a lo largo de la columna.

²²⁸ N. Godbert, A. Crispini, M. Ghedini, M. Carini, F. Chiaravalloti, A. Ferrise, *J. Appl. Crystallogr.*, **2014**, *47*, 668–679.

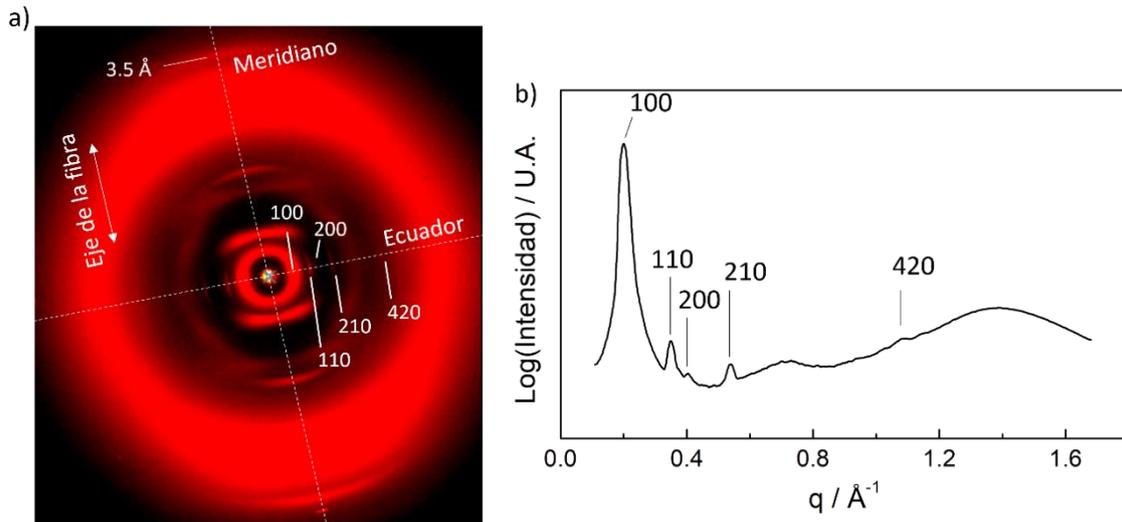


Figura 5.24. (a) Patrón de WAXS de una fibra alineada de **90** a 25 °C. (b) Proyección del eje ecuatorial del patrón de rayos X de **90** a 70 °C indexado para una fase LC Col_h con $a = 35.0$ Å.

El parámetro de tamaño de celda a , junto con la distancia entre moléculas (c), es decir, la distancia de apilamiento π , determinados a través del ajuste del patrón de difracción, permite calcular el número de moléculas por sección transversal de las columnas (Z), mediante las ecuaciones 8 y 9, dando como resultado un valor que se aproxima a 2 (Tabla 5.5), asumiendo una densidad (δ) de 1 g cm^{-3} . Este dato indica que cada fragmento columnar de 3.5 Å incluye dos moléculas de compuesto **90**.

$$v_{\text{celda}} = a^2 \times c \times \text{sen}(60^\circ) \quad (8)$$

$$Z = \frac{\delta \times \text{NA} \times v_{\text{celda}}}{M} \quad (9)$$

Tabla 5.5. Parámetros extraídos de los experimentos de WAXS de **90** a 70 °C para el cálculo del número de moléculas por celda unidad (Z). Parámetro de celda (a), distancia molecular (c), masa molar (M), densidad (δ), número de Avogadro (NA) y volumen de celda (v_{celda}).

Parámetro	Valor
a	35.0 \AA
c	3.50 \AA
M	$1370.22 \text{ g mol}^{-1}$
δ	1 g cm^{-3} (suposición)
NA	$6.022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
v_{celda}	$3711.81 \text{ \AA}^3 = 3.712 \times 10^{-21} \text{ cm}^3$
Z	$1.63 \approx 2$

La figura 5.25a muestra el patrón de rayos X de **79** a 75 °C. En este caso no se consiguió un alineamiento de la muestra satisfactorio, por lo cual no se pudo obtener información anisotrópica del sistema. El patrón muestra un pico intenso a 35.2 Å y unos picos más débiles a 22.3 , 17.6 , 11.2 , 8.8 , 8.0 , 7.4 y 6.3 Å que fueron asignados a las reflexiones 110, 200, 220, 400, 510, 530, 600 y 710 de una fase Col_r con $a = 44.5$ Å y $b = 57.4$ Å (Figura 5.25b).²²⁸ El alto número de picos indica que el compuesto **79** forma una fase líquido-cristalina altamente ordenada. El difractograma también mostró un halo de difusión alrededor de 4.3 Å resultado del empaquetamiento de las cadenas alquílicas. El patrón de difracción exhibe un pico pequeño a

6.10 Å (c), asociado a las distancias repetidas a lo largo del eje columnar. Esta distancia se asignó inicialmente a la distancia entre escuaramidas formando enlaces de hidrógeno. En este sentido, no se observó ninguna señal atribuible a apilamiento π en el sistema.

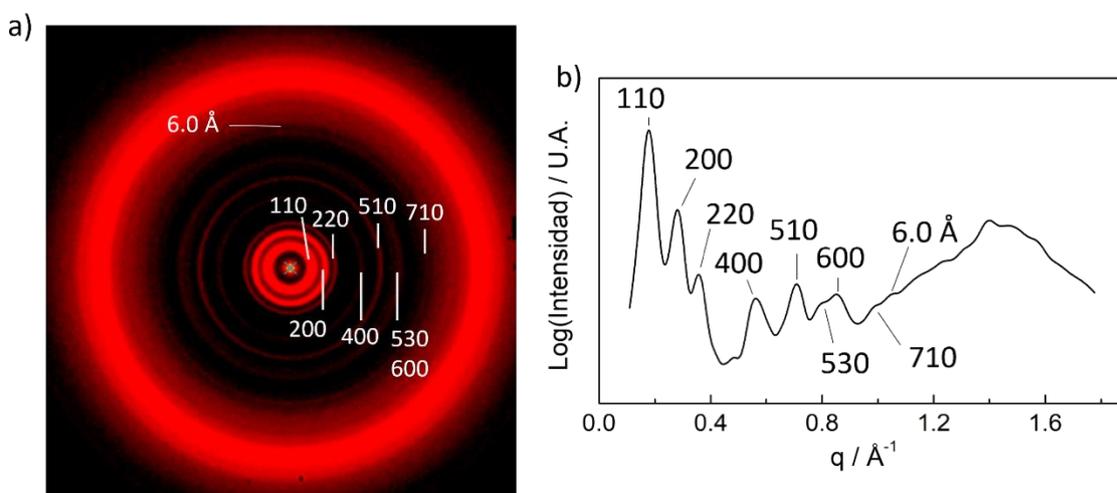


Figura 5.25. (a) Patrón de WAXS de una fibra alineada de **79** a 75 °C. (b) Proyección del eje ecuatorial del patrón de rayos X de **79** a 75 °C indexado para una fase LC Col_r con $a = 44.5$ Å y $b = 57$. Å.

Se determinó que el número de moléculas por sección transversal de la columna (6.1 Å) es de 3 (Tabla 5.6), aplicando las ecuaciones 10 y 11.

$$v_{celda} = a \times b \times c \quad (10)$$

$$Z = 0.5 \times \frac{\delta \times NA \times v_{celda}}{M} \quad (11)$$

Tabla 5.6. Parámetros extraídos de los experimentos de WAXS de **79** a 75 °C para el cálculo del número de moléculas por celda unidad (Z). Parámetros de celda (a y b), distancia molecular (c), masa molar (M), densidad (δ), número de Avogadro (NA) y volumen de celda (v_{celda}).

Parámetro	Valor
a	44.5 Å
b	57.4 Å
c	6.10 Å
M	1398.22 g mol ⁻¹
δ	1 g cm ⁻³ (suposición)
NA	6.022×10^{23} mol ⁻¹
v_{celda}	$15399.13 \text{ Å}^3 = 1.540 \times 10^{-20} \text{ cm}^3$
Z	$3.32 \approx 3$

El compuesto **102** forma dos fases líquido-cristalinas, por lo que se estudió a 20 y 65 °C (Figuras 5.26a y 5.26c, respectivamente). La figura 5.26a muestra el espectro WAXS a 20 °C exhibiendo un pico intenso a 26.6 Å y unos picos más débiles a 15.8, 9.7, 7.5 y 5.7 Å a lo largo del ecuador, que fueron asignados a las reflexiones 110, 200, 240, 420 y 460 de una fase Col_r con $a = 31.5$ Å y $b = 49.5$ Å (Figura 5.26b).²²⁸ El difractograma también mostró un halo de difusión alrededor de 4.3 Å resultado del empaquetamiento de las cadenas alquílicas. El patrón de difracción exhibe un pico pequeño meridional a 6.15 Å, en el eje de la fibra, atribuible a la repetición de la escuaramida formando enlace de hidrógeno a lo largo de la columna. Por otro lado, el patrón de difracción a 65 °C (figura 5.26c) exhibe un pico intenso a 27.5 Å con un hombro

a 19.5 Å y unos picos más débiles a 13.8, 12.3, 9.7, 8.7, 7.6 y 6.9 Å que fueron asignados a las reflexiones 100, 110, 200, 210, 220, 310, 320 y 400 de una fase columnar tetragonal (Col_{tet}) con $a = 27.5$ Å (Figura 5.26d).²²⁸ El difractograma también mostró un halo de difusión alrededor de 4.4 Å resultado del empaquetamiento de las cadenas alquílicas, así como un pico pequeño a 6.10 Å, en el eje de la fibra indicando una distancia ligeramente menor en el enlace de hidrógeno.

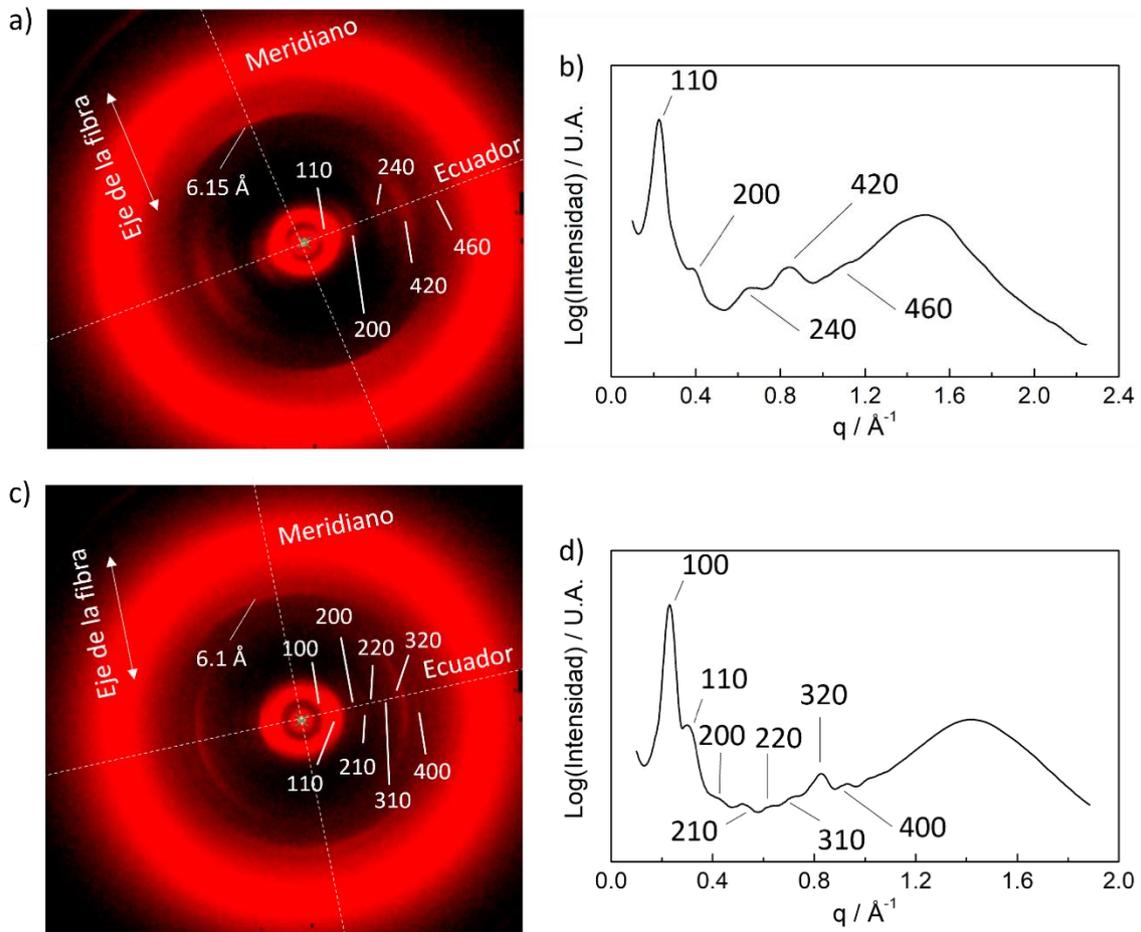


Figura 5.26. Patrones de SAXS de una fibra alineada de **102** a: (a) 20 °C y (c) 65 °C. Proyecciones del eje ecuatorial de los patrones de rayos X de **102** a: (b) 20 °C indexado para una fase LC Col_r con $a = 31.5$ Å y $b = 49.5$ Å, y (d) a 65 °C indexado para una fase LC Col_{tet} con $a = 27.5$ Å.

La determinación del número de moléculas por estrato de la columna dio un valor de 2 a 20 °C (Tabla 5.7), aplicando las ecuaciones 10 y 11, para determinar el volumen de la celda rectangular. Del mismo modo, en la fase columnar tetragonal a 65 °C el número de moléculas por estrato también es de 2 (Tabla 5.7), de acuerdo con las ecuaciones 12 y 9, sumado a la mínima variación en la distancia de enlace de hidrógeno parece indicar que la transición entre fases ocurre mediante una ligera reorganización de las moléculas en el plano XY sin alterar el eje Z, longitudinal a la fibra.

$$v_{celda} = a^2 \times c \quad (12)$$

Tabla 5.7. Parámetros extraídos de los experimentos de WAXS de **102** a 20 y 65 °C para el cálculo del número de moléculas por celda unidad (Z). Parámetros de celda (*a* y *b*), distancia molecular (*c*), masa molar (*M*), densidad (δ), número de Avogadro (*NA*) y volumen de celda (v_{celda}).

Parámetro	Valor	
	20 °C	65 °C
<i>a</i>	31.5 Å	27.5 Å
<i>b</i>	49.5 Å	
<i>c</i>	6.15 Å	6.10 Å
<i>M</i>	1426.33 g mol ⁻¹	1426.33 g mol ⁻¹
δ	1 g cm ⁻³ (suposición)	1 g cm ⁻³ (suposición)
<i>NA</i>	6.022×10^{23} mol ⁻¹	6.022×10^{23} mol ⁻¹
v_{celda}	$9580.28 \text{ \AA}^3 = 9.58 \times 10^{-21} \text{ cm}^3$	$4619.50 \text{ \AA}^3 = 4.62 \times 10^{-21} \text{ cm}^3$
<i>Z</i>	$2.02 \approx 2$	$1.95 \approx 2$

La figura 5.27 resume el comportamiento térmico de los compuestos **79**, **90** y **102**, determinado del análisis de los resultados obtenidos mediante DSC y de los experimentos de WAXS.

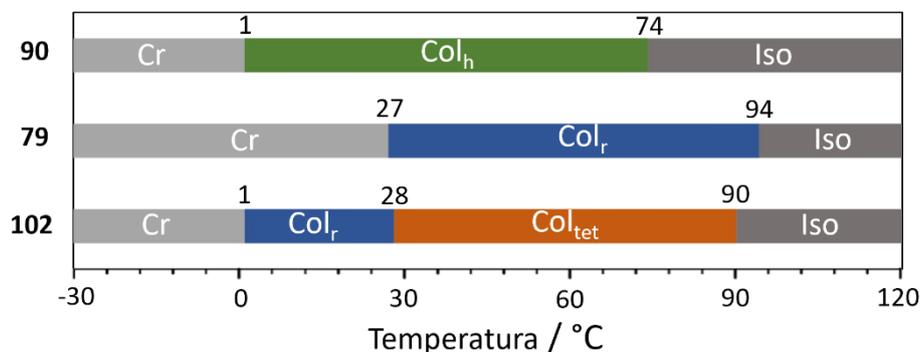


Figura 5.27. Diagrama de transición de fases dependiente de la temperatura de los compuestos **90**, **79** y **102**. Las temperaturas indicadas se corresponden a la temperatura de transición de fases extraídas del primer ciclo de enfriamiento de los experimentos de DSC. Cr = cristal (de acuerdo con las observaciones por POM); Iso = líquido isotrópico.

5.4.3.2. Modos de interacción en estado sólido

Una vez caracterizadas las fases líquido-cristalinas de los compuestos **79**, **90** y **102**, se estudiaron las interacciones en estado sólido mediante espectroscopía UV-vis y FT-IR. En la figura 5.28a se observa el perfil de absorbancia de un film de **90**, presentando un aspecto análogo al del **AggIII** en disolución (Figura 5.12, líneas naranjas), asociado con la formación de interacciones de apilamiento π tipo J, tal como se dedujo para su agregado en disolución. En la figura 5.28b puede verse el perfil de absorbancia de **79**, el cual presenta las dos bandas características de una interacción mediante enlaces de hidrógeno cabeza-cola, dicha interacción no se observa en disolución debido a efectos estéricos entre los grupos (3,4,5-trisdodeciloxi)bencilo, su aparición en estado sólido puede deberse a un menor impedimento entre unidades de escuaramida al no estar solvatadas. Finalmente, en la figura 5.28c se observa el patrón de dos bandas característico de una interacción cabeza-cola entre escuaramidas para el compuesto **102** ya observado en los experimentos de UV-vis a temperatura variable (Figura 5.14a, línea azul) y de FT-IR en disolución (Figura 5.42).

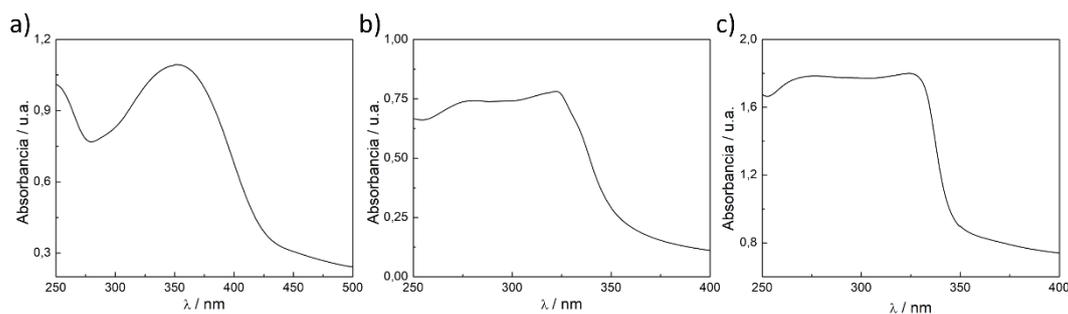


Figura 5.28. Espectros de UV-vis en estado sólido de los compuestos: (a) **90**, (b) **79** y (c) **102**.

Respecto a los espectros de FT-IR en estado sólido. El compuesto **90** (Figura 5.29) presenta varios picos en la región de los NH, indicando la presencia simultánea de NH libres (3305 cm^{-1}) y NH formando enlaces de hidrógeno (3194 cm^{-1}). El compuesto **90** presenta el mismo perfil de FT-IR en estado sólido que en los experimentos de FT-IR en disolución en la forma **AggIII** (Figura 5.41), indicando así que presenta las mismas interacciones en estado sólido que en la forma agregada, como se observa en los experimentos de UV-vis en disolución (Figura 5.12, líneas naranjas) y estado sólido (Figura 5.28a).

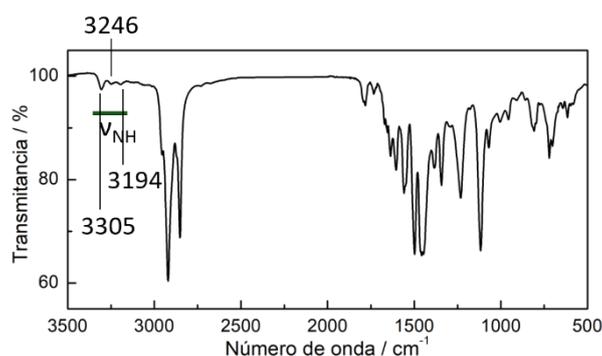


Figura 5.29. Espectro de FT-IR de **90** en estado sólido.

Los compuestos **79** y **102** presentan unos espectros de FT-IR muy similares (Figura 5.30). ambos compuestos presentan simultáneamente bandas de estiramiento de NH estrechas (3161 y 3163 cm^{-1} , **79** y **102** respectivamente) y bandas de estiramiento de CO estrechas y simétricas (1639 y 1641 cm^{-1} , **79** y **102** respectivamente), indicando la presencia en ambos compuestos de interacciones mediante enlaces de hidrógeno simétricos entre escuaramidas, en concordancia con un patrón tipo cabeza-cola observado en los experimentos de UV-vis en estado sólido (Figura 5.29b-c) y espectroscopía UV-vis y FT-IR en disolución para el compuesto **102** a bajas temperaturas (Figuras 5.14a, línea azul, y 5.42 respectivamente).

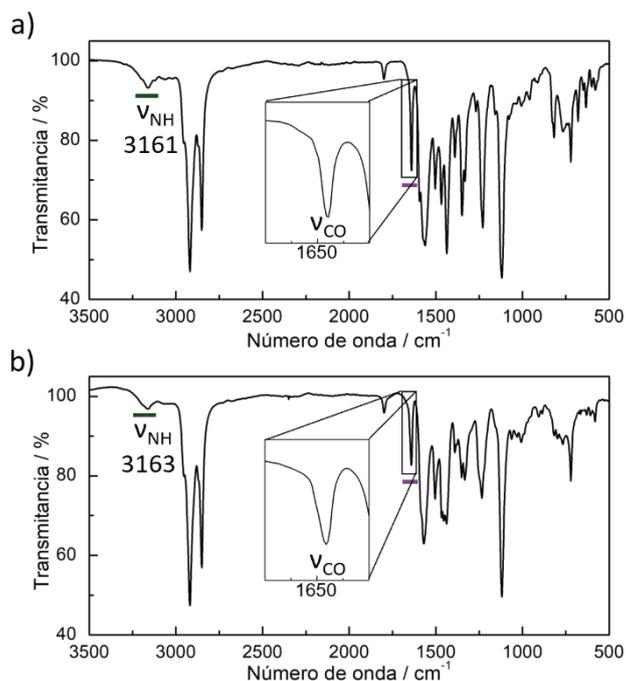


Figura 5.30. Espectros de FT-IR en estado sólido de: (a) **79** y (b) **102**.

Los resultados obtenidos a través de los experimentos de WAXS en muestras alineadas, así como los experimentos de espectroscopía de UV-vis y FT-IR en estado sólido han permitido proponer los empaquetamientos moleculares presentes en las fases columnares para los compuestos **79**, **90** y **102** (Figura 5.31). En la figura 5.31a se observan la vista superior y el empaquetamiento en el eje de las columnas de la fase Col_h del compuesto **90**, en concordancia con los resultados obtenidos por WAXS ($Z = 2$, figura 5.24 y tabla 5.5), FT-IR (Figura 5.29) y UV-vis (Figuras 5.12 y 5.28a). En la figura 5.31b se observa el empaquetamiento propuesto para la fase Col_r del compuesto **79**, de acuerdo con los resultados obtenidos por WAXS (Figura 5.25), que incluye la formación de interacciones tipo cabeza-cola entre escuaramidas, apoyados también por los experimentos de espectroscopía UV-vis y FT-IR (Figuras 5.28b y 5.30a). En este caso cada columna estaría compuesta de tres cintas de escuaramidas enlazadas mediante interacciones cabeza-cola (Tabla 5.6). En la figura 5.31c se observa el empaquetamiento a través en las columnas de las fases Col_r y Col_{tet} del compuesto **102**, de acuerdo con los resultados obtenidos por WAXS (Figura 5.26), que también contemplan las interacciones cabeza cola a lo largo de las columnas compuestas por dos cintas de escuaramidas (Figuras 5.28c y 5.30b, y tabla 5.7).

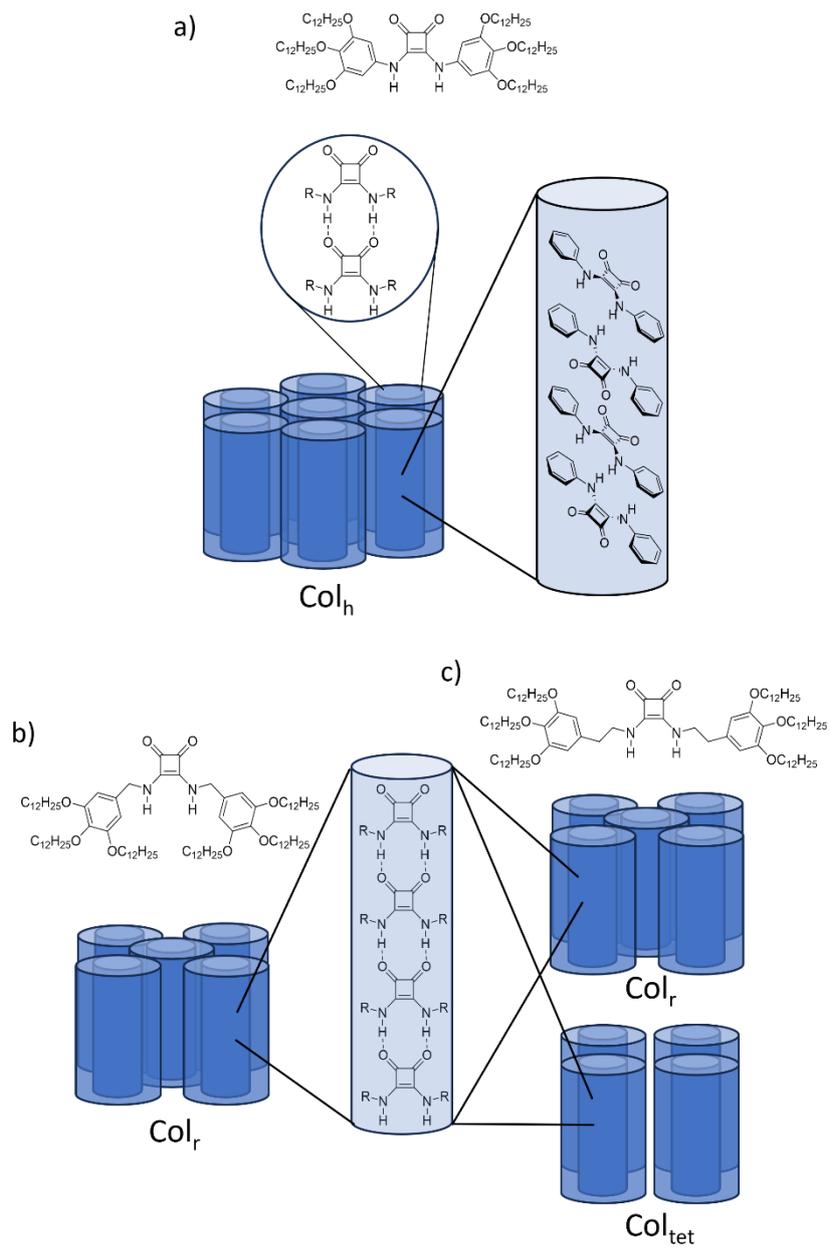


Figura 5.31. Representación simplificada de los empaquetamientos de los compuestos: (a) **90**, (b) **79** y (c) **102** en las diferentes fases LCs junto con sus estructuras moleculares. Las estructuras moleculares se han simplificado en las columnas para aumentar la claridad.

5.5. Conclusiones

En conclusión, se ha sintetizado una familia de compuestos simétricos de base escuaramida, con diferente congestión estérica, y se ha caracterizado su comportamiento tanto en disolución como en estado sólido.

El compuesto **90**, con los grupos (3,4,5-trisdodeciloxi)benzeno directamente unidos al núcleo escuaramídico, se agrega en disolución mediante interacciones de apilamiento π desplazadas, formando un agregado del tipo J con morfología de fibras cortas. Los estudios en fase sólida muestran que el compuesto **90** forma una fase columnar hexagonal entre 74 y 1 °C (enfriamiento) y el patrón de interacción del sistema sería el apilamiento π entre dímeros de escuaramidas unidas mediante interacciones cabeza-cola.

El compuesto **79**, con los grupos voluminosos y el núcleo escuaramídico unido por grupos metileno, fue estudiado en disolución en el capítulo 4, caracterizándose su agregación en nanopartículas mediante la formación de enlaces de hidrógeno asimétricos. En este capítulo se ha caracterizado en estado sólido, determinando la formación de un patrón de enlaces de hidrógeno tipo cabeza-cola simétrico, conduciendo a la formación de una fase columnar rectangular entre 94 y 27 °C (enfriamiento). Cada columna estaría formada por tres cintas de escuaramidas.

El compuesto **102**, con espaciadores etileno entre la escuaramida central y los grupos (3,4,5-trisdodecil)benzeno, se agrega en disolución formando nanopartículas mediante interacciones de enlace de hidrógeno desplazados y estos agregados se transforman en estructuras fibrilares al bajar la temperatura mediante una reorganización molecular. En estado sólido el compuesto **102** forma una fase rectangular entre 90 y 28 °C y una tetragonal entre 28 y 1 °C (enfriamiento). Cada columna estaría formada por dos cintas de escuaramidas que interactúan mediante asociaciones cabeza-cola.

Estos estudios demuestran que la combinación de grupos voluminosos (dendrones) con escuaramidas es una estrategia eficiente, no solo para obtener polímeros supramoleculares en disolución, sino también obtener cristales líquidos en fase sólida. Además, con la modulación de los espaciadores en el sistema es posible controlar el modo de interacción en los sistemas escuaramídicos entre interacciones π y enlaces de hidrógeno. En este sentido, se ha de destacar la obtención por primera vez de cristales líquidos columnares de escuaramida formados mediante interacciones cabeza-cola, los cuales tienen un gran potencial para el desarrollo de sistemas ferroeléctricos.

5.6. Parte Experimental

5.6.1. Materiales y Reactivos

Los disolventes y reactivos utilizados de las casas comerciales Sigma-Aldrich-Merck, Scharlau y abcr se han utilizado sin purificación previa. Cuando ha sido necesario, los disolventes se han secado y destilado según los procedimientos indicados en la bibliografía.¹⁶³ Los disolventes usados para los experimentos de UV-vis se han adquirido con calidad espectroscópica (ACROS organics). Los disolventes deuterados utilizados en los experimentos de RMN y FT-IR se han adquirido con calidad espectroscópica para RMN con una riqueza del 99.98 %. DMSO- d_6 y MCH- d_{14} han sido utilizados sin tratamiento previo. El $CDCl_3$ ha sido almacenado con tamiz molecular (3 Å).

5.6.2. Instrumentación

Los espectros de RMN (1H y ^{13}C) se han registrado en un instrumento Bruker AVANCE (300 MHz). La señal residual del disolvente deuterado se utilizó como referencia. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Los espectros han sido procesados, analizados y editados con el software MestReNova.

Los espectros de UV-vis en disolución se han registrado en un espectrofotómetro JASCO V-750 equipado con una unidad de control de temperatura tipo peltier, usando una cubeta rectangular de cuarzo de 10 mm. Los espectros UV-vis en sólido se han registrado con un espectrofotómetro Agilent Cary 5000 UV-Vis-NIR usando platos de cuarzo de 1.25 mm (Hellma).

Los espectros de masas se han registrado con un espectrómetro de masas de alta resolución (HRMS) Thermo Scientific Orbitrap Q Exactive provisto de un sistema de entrada de la muestra mediante electro-espray (ESI).

Las imágenes de AFM se han realizado en modo “tapping” en condiciones ambientales en un microscopio MultiMode Veeco con el controlador NanoScope IV. Usando una punta de silicio HQ:NSC35/AIBS con una longitud de palanca de 90 μm con una frecuencia de resonancia de 150 – 300 kHz y un ritmo de escaneo de 1.0 Hz. Los perfiles de secciones de corte se han hecho con el software WSxM.

Los espectros de FT-IR en disolución se llevaron a cabo en un espectrofotómetro Bruker Vertex 80/80v usando una celda de CaF_2 con un paso óptico de 2 mm. Los espectros de FT-IR en sólido se realizaron en un espectrofotómetro Bruker Tensor 27 equipado con un accesorio ATR de diamante PLATINUM.

Los experimentos de SAXS y WAXS se realizaron en un XENOCS 3 UHR ubicado en Xenocs HQ. El instrumento está equipado con una fuente de rayos X de micro foco GeniX 3D Cu ($\lambda = 1.54$ Å; flujo = 2×10^8 $f s^{-1}$) y un detector de píxel de silicio Eiger 1M con 1030×1065 píxeles de 75 × 75 μm de tamaño. Para los experimentos en disolución las muestras se introdujeron en capilares

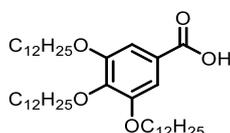
de 2 mm. Las medidas se realizaron en un portamuestras con peltier integrado utilizando una distancia detector-muestra de 500 mm y tiempos de exposición de 3600 s.

Las imágenes POM se han tomado en microscopio Leica DM2700P equipado con una cámara Flexacam y un sistema de control de temperatura Linkam LTS420.

Los experimentos de DSC se llevaron a cabo en un calorímetro Mettler Toledo DSC 3+. Los datos de las transiciones térmicas se obtuvieron del primer enfriamiento y segundo calentamiento.

5.6.3. Síntesis

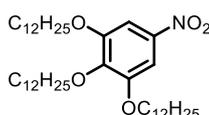
Ácido (3,4,5-trisdodeciloxi)bencílico (103)



El metil éster **82** (2.0 g, 2.9 mmol) se suspende en 40 ml de EtOH y se le añade KOH (0.95 g, 16.9 mmol) disuelto en 2 ml de H₂O. La suspensión se mantiene a reflujo 3 h. Mientras se enfría la disolución se añade HCl 1M hasta alcanzar pH = 1. La suspensión resultante se lleva a reflujo por 30 min y se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Se filtra el sólido y se recristaliza en AcOEt. El compuesto **103** se obtiene como un sólido blanco (1.72 g, 88 %).²²⁶

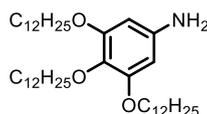
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.31 (s, 2H, Ar-H), 4.03 (m, 6H, OCH₂), 1.79 (m, 6H, OCH₂CH₂), 1.47 (m, 6H, OCH₂CH₂CH₂), 1.40 – 1.17 (m, 48H, CH₂), 0.88 (t, J = 6.0 Hz, 9H, CH₃).

(3,4,5-trisdodeciloxi)nitrobeneno (104)



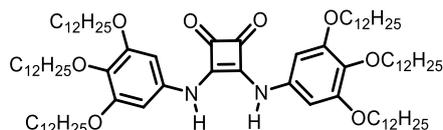
103 (4.9 g, 7.3 mmol) se suspende en 50 ml de CH₃CN, se añade HNO₃ 70 % (2.3 g, 25.6 mmol) y la suspensión se mantiene a 65 °C durante 48 h. Se introduce en un embudo de decantación juntamente con 100 ml de H₂O y se extrae 3 veces con 30 ml de Et₂O. Las fracciones orgánicas se lavan con 50 ml de H₂O y se secan con salmuera y Na₂SO₄ anhidro. Se elimina el disolvente bajo presión reducida y se recristaliza el sólido en acetona. El compuesto **104** se obtiene como un sólido amarillo pálido (2.4 g, 50 %).²²⁶

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.47 (s, 2H, Ar-H), 4.04 (m, 6H, OCH₂), 1.77 (m, 6H, OCH₂CH₂), 1.48 (m, 6H, OCH₂CH₂CH₂), 1.40 – 1.19 (m, 48H, CH₂), 0.88 (t, J = 6.0 Hz, 9H, CH₃).

(3,4,5-trisdodeciloxi)anilina (105):

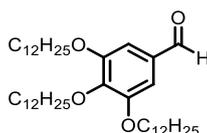
104 (1.0 g, 1.48 mmol) se disuelve en 50 ml de THF anhidro y se le añade Pd/C (10%) (100 mg) en un frasco de hidrogenación. Utilizando un aparato agitador de hidrogenación (Parr) se aplica vacío 30 s y se introduce H₂ (g), se repite este ciclo de vacío-H₂ 5 veces, dejando la presión final de H₂ a 30 psi. La suspensión se mantiene en agitación vigorosa durante 5 horas. Posteriormente se filtra la suspensión a través de celita y se elimina el disolvente bajo presión reducida y se fuerza la precipitación del producto añadiendo MeOH. Se filtra el precipitado y se lava con MeOH muy frío. El compuesto **104** se obtiene como un sólido ligeramente amarillo (0.67 g, 70 %).²²⁶

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.91 (s, 2H, Ar-H), 3.88 (m, 6H, OCH₂), 3.20 (s, 2H, NH₂), 1.75 (m, 6H, OCH₂CH₂), 1.45 (m, 6H, OCH₂CH₂CH₂), 1.38 – 1.21 (m, 48H, CH₂), 0.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 9H, CH₃).

Di (3,4,5-trisdodeciloxi)anilino escuaramida (90):

105 (100 mg, 0.16 mmol), **DSq** (11.1 mg, 0.065 mmol) y Zn(OTf)₂ (7.3 mg, 0.02 mmol) se disuelven en 4 ml de una mezcla de tolueno:DMF 19:1 y se mantiene en agitación a 95 °C durante 24 h. Pasado ese tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida, el crudo se disuelve en CHCl₃ y se lava con H₂O en un embudo de decantación. La fracción orgánica se seca con NaSO₄ anhidro y posteriormente se elimina el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se purifica primero por columna cromatográfica 0-10% AcOEt:hexano y posteriormente por GPC. El compuesto **90** se obtiene como un sólido marrón oscuro (59 mg, 65 %).²¹⁷

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.38 (s, 4H, Ar-H), 3.92 (m, 14H, NH + OCH₂), 1.75 (m, 12H, OCH₂CH₂), 1.44 (m, 12H, OCH₂CH₂CH₂), 1.38 – 1.15 (m, 96H, CH₂), 0.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 18H, CH₃); HRMS calcd. C₈₈H₁₅₇N₂O₈ 1370.19345, exp. 1370.19730 [M-H]⁺.

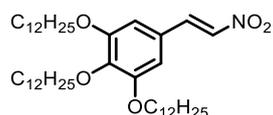
(3,4,5-trisdodeciloxi)benzaldehido (106)

83 (4.32 g, 6.5 mmol), diacetato de yodobenceno (2.17 g, 6.7 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil (0.1 g, 0.64 mmol) se disuelven en 40 ml de CH₂Cl₂ anhidro y la mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente 12 h. El disolvente se elimina a presión reducida y

el sólido resultante se purifica por precipitación en una mezcla de AcOEt/MeOH. El compuesto **106** se obtiene como un sólido blanco (3.94 g, 92 %).²²⁶

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.83 (s, 1H, CHO), 7.08 (s, 2H, Ar-H), 4.04 (m, 6H, OCH₂), 1.78 (m, 6H, OCH₂CH₂), 1.46 (m, 6H, OCH₂CH₂CH₂), 1.40 – 1.20 (m, 48H, CH₂), 0.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 9H, CH₃).

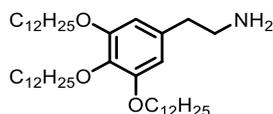
(3,4,5-trisdodeciloxi)-(nitrovinil)benceno (**107**)



106 (1.05 g, 1.6 mmol) se disuelve en 10 ml de una mezcla 1:2 de CH₃NO₂:THF anhidro y se le añade NH₄OAc (0.13 g, 1.7 mmol). La suspensión se agita a 65 °C 12 h. El disolvente se elimina a presión reducida hasta observarse dos fases. Se añaden 100 ml de MeOH y se enfría a 5 °C. Se filtra el sólido resultante y se lava con MeOH frío. El compuesto **107** se obtiene como un sólido amarillo (1.07 g, 95 %).²²⁶

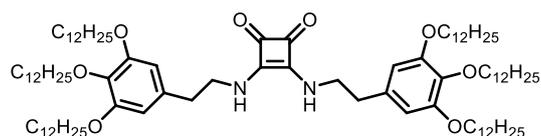
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.90 (s, *J* = 15.0 Hz, 1H, NO₂CH), 7.5 (s, *J* = 12.0 Hz, 1H, Ar-CH), 6.72 (s, 2H, Ar-H), 4.00 (m, 6H, OCH₂), 1.78 (m, 6H, OCH₂CH₂), 1.48 (m, 6H, OCH₂CH₂CH₂), 1.40 – 1.18 (m, 48H, CH₂), 0.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 9H, CH₃).

2-(3,4,5-trisdodeciloxi)fenil-etanamina (**108**)



107 (1.0 g, 1.42 mmol) se disuelve en 12 ml de THF anhidro y se añade lentamente con un embudo de adición a una suspensión de LiAlH₄ (0.49 g, 12.78 mmol) previamente enfriada a 0 °C, en un sistema cerrado, el cual se purga con tres ciclos de presión reducida-argón. Tras la completa adición se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. Pasado ese tiempo, se añaden 1.4 ml de H₂O, 1.4 ml de NaOH 15 % y 1.4 ml de H₂O. Se filtra a través de celita y se lava el filtro con THF. El disolvente se elimina a presión reducida. El compuesto **108** se obtiene como un sólido gomoso marrón (0.85 g, 89 %).²²⁶

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.37 (s, 2H, Ar-H), 3.92 (m, 6H, OCH₂), 2.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, NH₂CH₂), 2.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar-CH₂), 1.76 (m, 6H, OCH₂CH₂), 1.46 (m, 6H, OCH₂CH₂CH₂), 1.40 – 1.20 (m, 48H, CH₂), 0.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 9H, CH₃).

Di 2-(3,4,5-trisdodeciloxi)fenil-etanamino escuaramida (102)

108 (0.3 g, 0.45 mmol) y **DSq** (19 mg, 0.11 mmol) se disuelven en 3.1 ml de una mezcla de CHCl_3 :MeOH 1:2.5 y se mantienen en agitación a 50 °C durante 12 h. Pasado ese tiempo, se elimina el disolvente al vacío y el crudo se disuelve en CHCl_3 y se añade MeOH hasta la precipitación de un sólido que se filtra una vez enfriado. El compuesto **102** se obtiene como un sólido marrón pálido (77 g, 48 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 + $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 6.82 (s, 2H, NH), 6.32 (s, 4H, Ar-H), 3.85 (m, 16H, NHCH_2 + OCH_2), 2.74 (t, $J = 6.0$ Hz, 4H, Ar- CH_2), 1.70 (m, 12H, OCH_2CH_2), 1.35 – 1.15 (m, 96H, CH_2), 0.83 (t, $J = 6.0$ Hz, 18H, CH_3); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 183.5, 178.8, 153.8, 140.6, 129.1, 107.7, 96.0, 76.8, 76.3, 74.1, 69.7, 32.5, 30.4, 30.4, 30.4, 30.3, 30.1, 30.0, 26.8, 23.3, 14.7; HRMS calcd. $\text{C}_{92}\text{H}_{165}\text{N}_2\text{O}_8$ 1426.25605, exp. 1426.25680 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

5.6.4. Colección de espectros

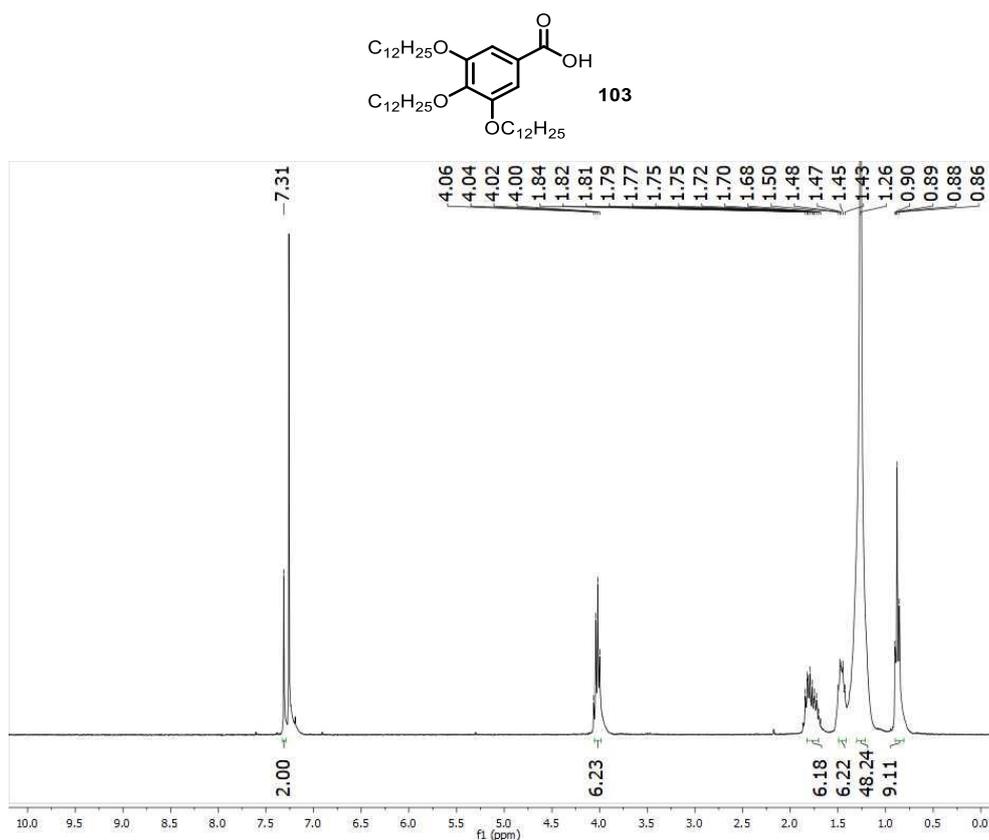


Figura 5.32. Espectro de ¹H RMN de **103** en CDCl₃ a 298 K.

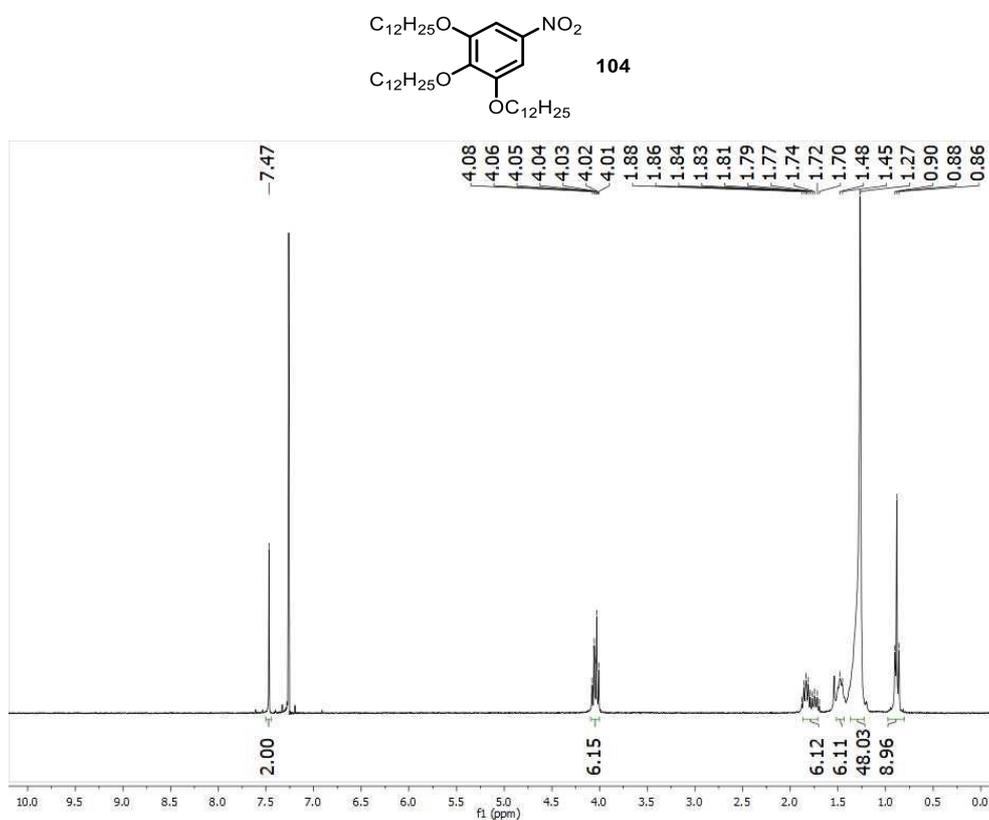


Figura 5.33. Espectro de ¹H RMN de **104** en CDCl₃ a 298 K.

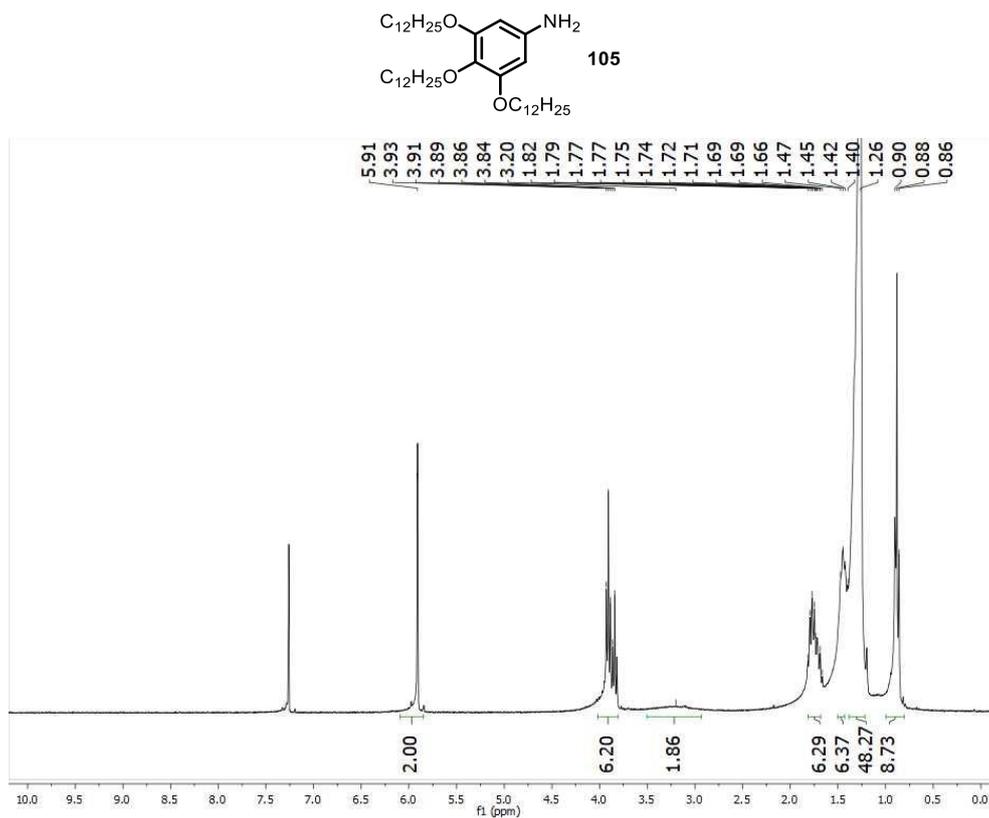


Figura 5.34. Espectro de ^1H RMN de **105** en CDCl_3 a 298 K.

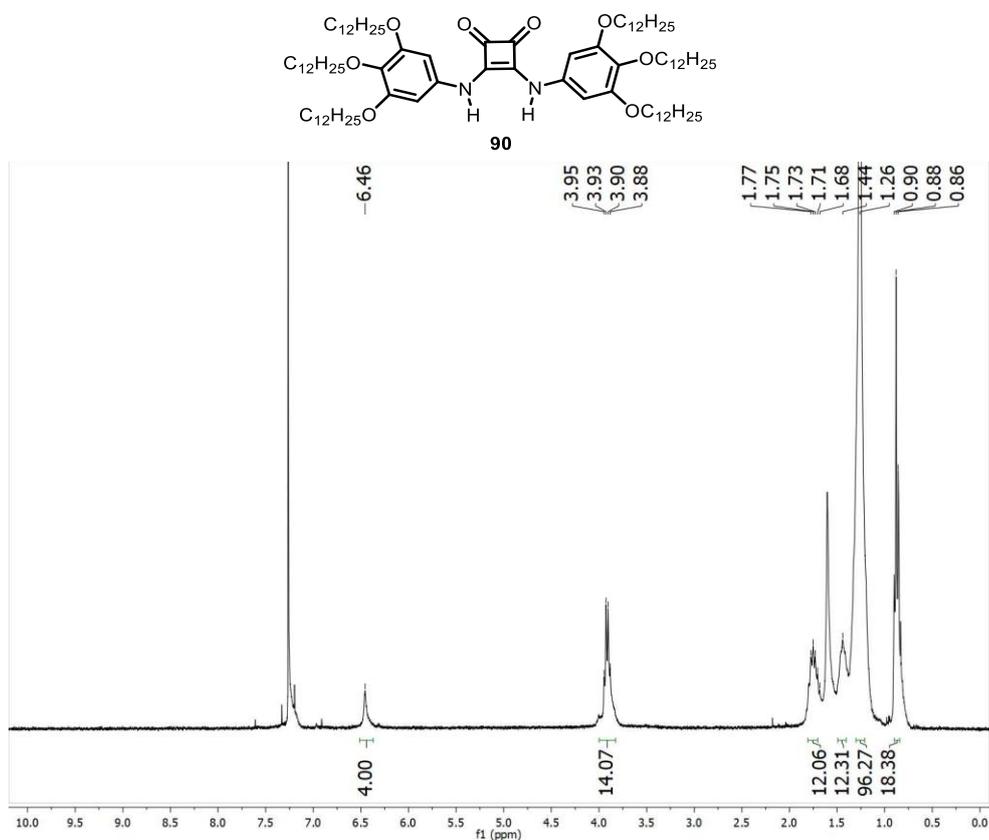


Figura 5.35. Espectro de ^1H RMN de **90** en CDCl_3 a 298 K.

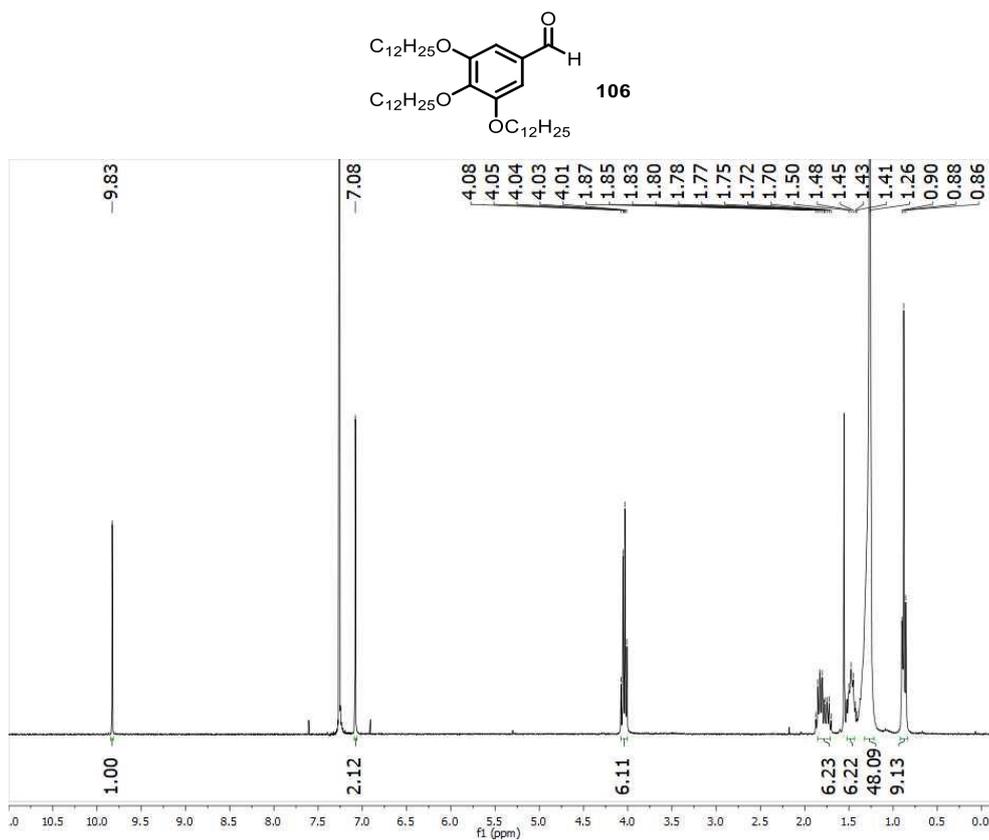


Figura 5.36. Espectro de ^1H RMN de **106** en CDCl_3 a 298 K.

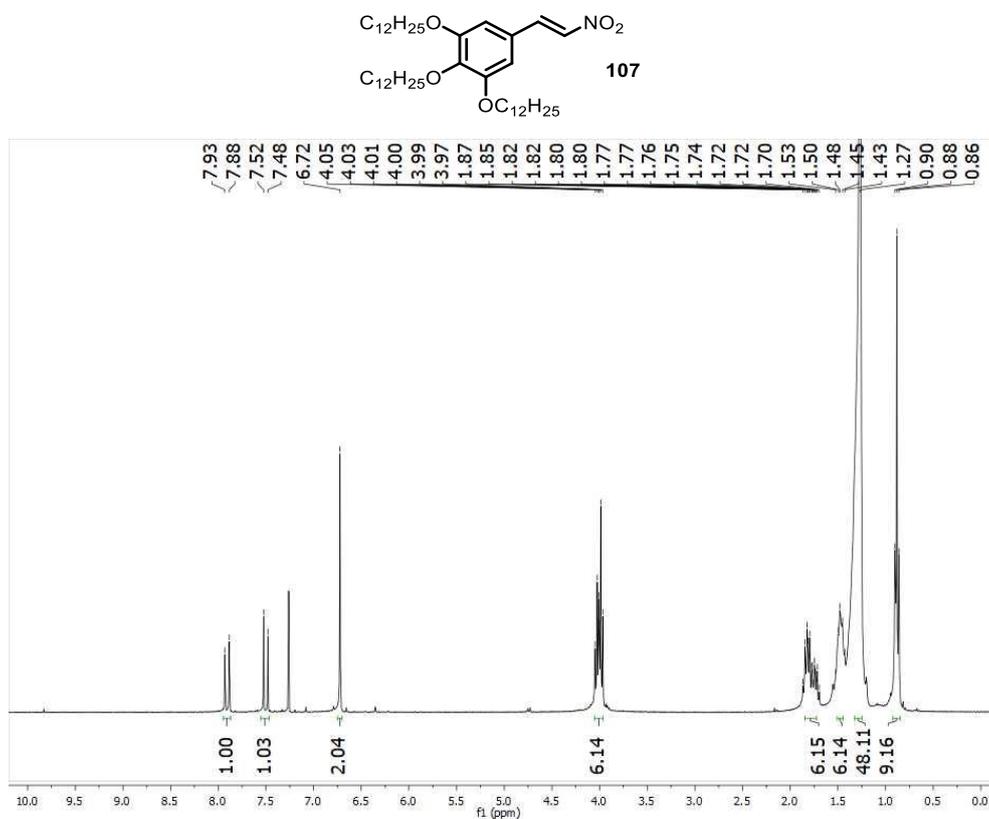


Figura 5.37. Espectro de ^1H RMN de **107** en CDCl_3 a 298 K.

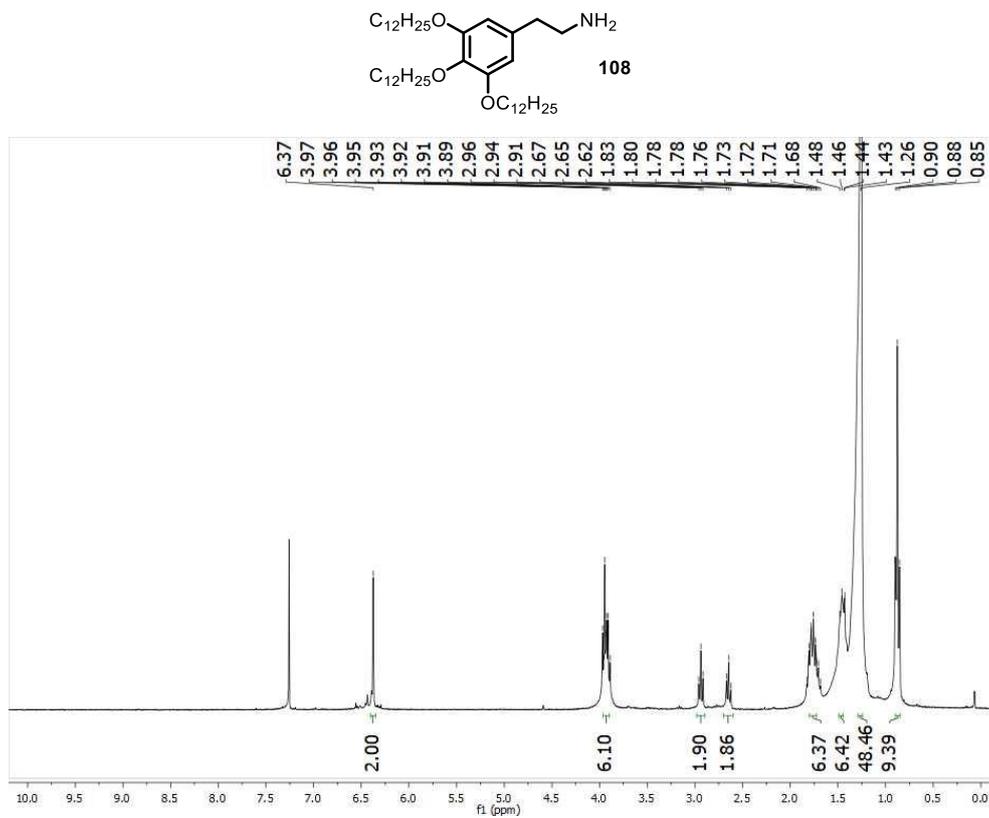


Figura 5.38. Espectro de ^1H RMN de **108** en CDCl_3 a 298 K.

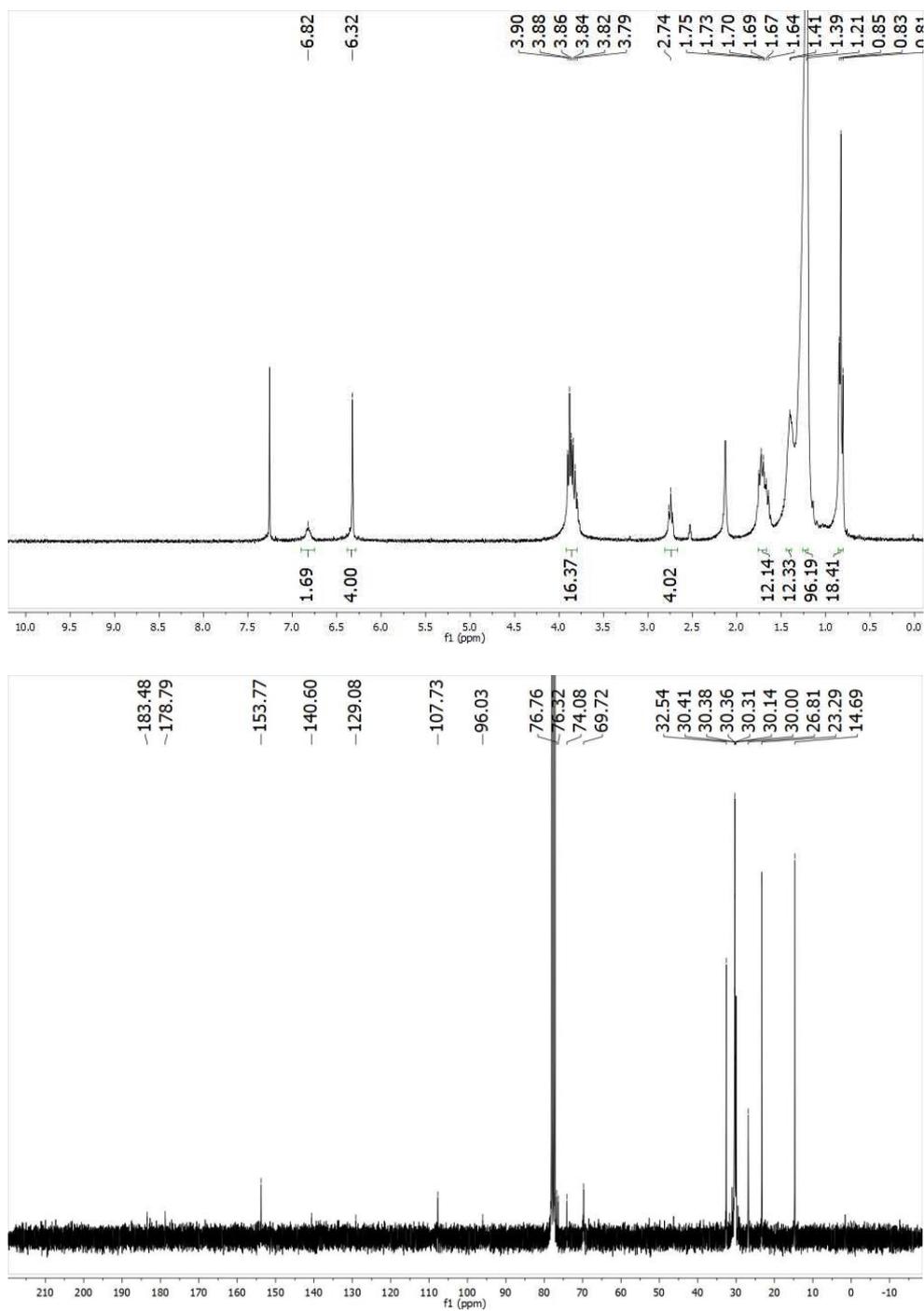
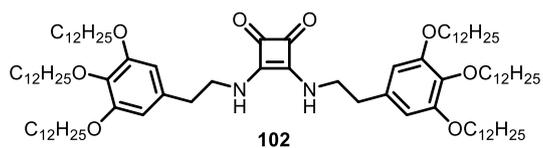


Figura 5.39. Espectro de 1H RMN (arriba) y ^{13}C RMN (abajo) de **102** en $CDCl_3$ a 298 K

5.6.5. Preparación de muestras

5.6.5.1. Estudios de UV-vis y AFM

Las disoluciones madre de los compuestos **79**, **90** y **102** se prepararon en MCH. El volumen apropiado de disolución madre se diluyó con MCH hasta alcanzar las concentraciones deseadas.

5.6.5.2. Estudios de FT-IR y SAXS en disolución

Los compuestos **79**, **90** y **102** se pesaron y la cantidad necesaria de MCH (MCH- d_{14} para FT-IR) se añadió para alcanzar la concentración deseada.

5.6.5.3. Estudios de WAXS en estado sólido

Las muestras se introdujeron en un extrusor a temperatura ambiente y se calentaron por debajo de la temperatura de fusión (~ 60 °C) para aumentar su fluidez. Posteriormente se aplicó presión para extruir las muestras en fibras de 1 mm de grosor.

5.6.6. Procedimiento experimental

5.6.6.1. Estudios de SAXS en disolución

La sustracción del fondo (usando MCH como referencia) se ha llevado a cabo usando el software XSACT (Xenocs). Las curvas experimentales resultantes se han ajustado a diferentes modelos teóricos usando el software SASView, y los mejores ajustes (χ^2) se muestran en las tablas 5.2-5.3.

5.6.7. Espectros adicionales de los experimentos de UV-vis a temperatura variable

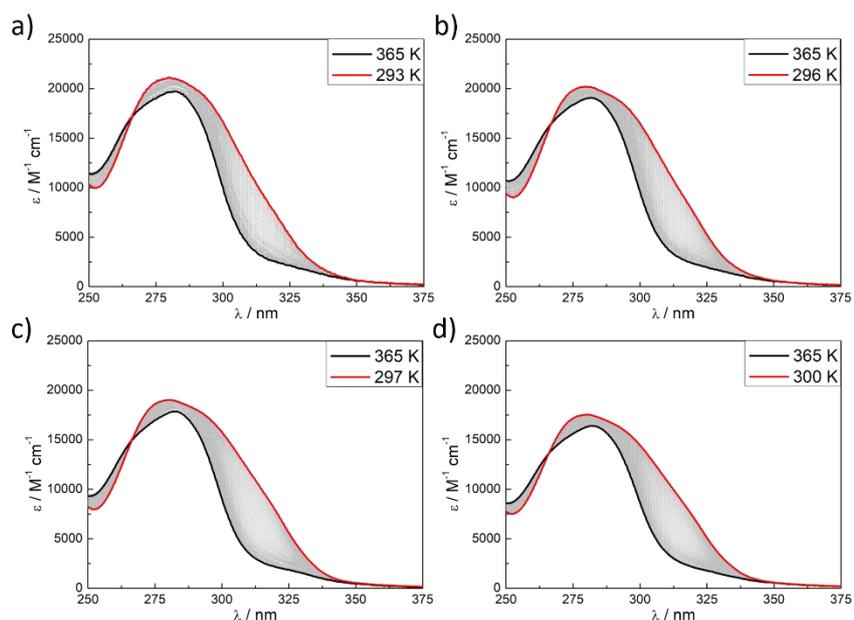


Figura 5.40. Espectros de UV-vis de temperatura variable (enfriamiento) a diferentes concentraciones de **102**: (a) 1.00×10^{-5} M, (b) 2.01×10^{-5} M, (c) 3.01×10^{-5} M, y (d) 4.52×10^{-5} M. Las temperaturas iniciales y finales están indicadas en las gráficas. Velocidad de enfriamiento 1 K min^{-1} .

5.6.8. Espectros de FT-IR en disolución

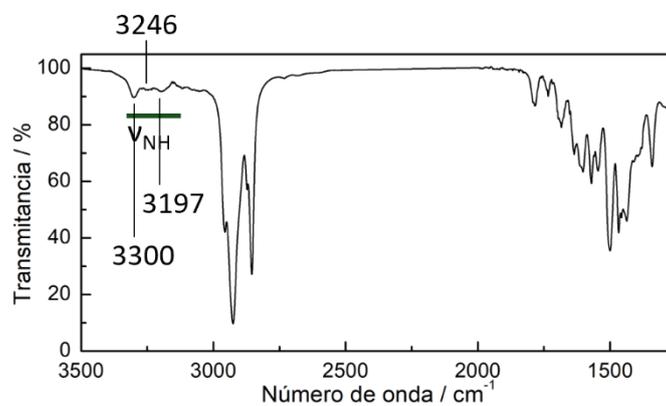


Figura 5.41. Espectro de FT-IR de **90** en $\text{MCH-}d_{14}$ ($c_T = 5 \times 10^{-3}$ M) a 298 K.

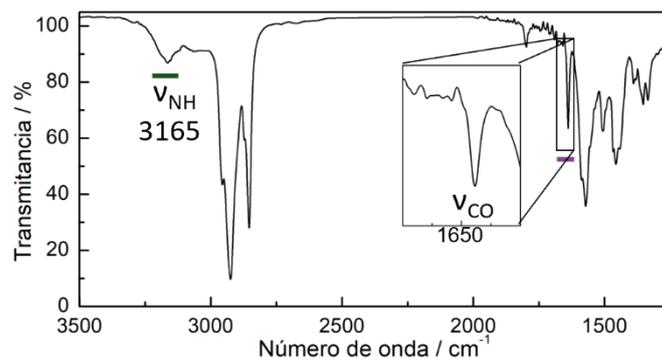


Figura 5.42. Espectro de FT-IR de **102** en MCH- d_{14} ($c_T = 5 \times 10^{-3}$ M) a 298 K.

Conclusiones

En esta Tesis se ha estudiado el uso de escuaramidas como agente promotor de la agregación molecular para formar hidrogeles, polímeros supramoleculares y cristales líquidos. De este modo se han podido establecer los efectos del diseño molecular y el patrón de sustitución en las escuaramidas sobre el mecanismo de autoagregación y el patrón de ensamblaje molecular.

En el tercer capítulo de la Tesis se ha sintetizado una familia de compuestos de base arilesquaramido-benzoato (**59-63**) para la formación de hidrogeles. Los experimentos han demostrado la necesidad de la presencia de grupos electroattractores en el grupo arilo para la autoagregación de los mismos (**59-60**). Se ha estudiado el modo de agregación supramolecular y determinado el mecanismo mediante el cual se forman sus agregados, así como la disposición espacial relativa de las moléculas en ellos. Los compuestos **59** y **60** se autoagregan mediante la formación de apilamientos π dipolares, poco comunes en medios acuosos, que conducen a estructuras fibrilares que a su vez se autoensamblan para formar la red tridimensional que da lugar a hidrogeles.

El autoensamblaje mediante interacciones dipolares es poco común en compuestos escuaramídicos, los cuales normalmente se autoensamblan mediante la formación de enlaces de hidrógeno o apilamiento π antiparalelo. Este modo de agregación está favorecido tanto por efectos hidrofóbicos, como por los fuertes momentos dipolares de las arilesquaramidas asimétricas. Estos resultados abren la posibilidad de preparar nuevos hidrogeles que se ensamblen mediante interacciones dipolares, dejando grupos NH libres que puedan establecer interacciones secundarias con otras moléculas. En este sentido, estos compuestos son de gran interés en aplicaciones biomédicas.

Por otro lado, en el capítulo 4 se describe el diseño y síntesis de una familia de compuestos de base escuaramida capaces de presentar polimorfismo supramolecular (**77-79**) en metilciclohexano. Dichos derivados escuaramídicos se autoensamblan inicialmente al enfriarse en agregados en forma de nanopartícula (**Aggl**) mediante la formación de enlaces de hidrógeno asimétricos. Los compuestos de menor volumen estérico (**77-78**) han mostrado la interesante capacidad de transformarse reversiblemente en otro polimorfo fibrilar (**AgglII**) al enfriarse hasta 0-10 °C. Este proceso se da debido a una simetrización en los enlaces de hidrógeno formando interacciones cabeza-cola. Los cálculos teóricos confirman que los distintos agregados se forman vía la formación de diferentes patrones de enlace de hidrógeno, lo que, sumado a efectos estéricos, produce los cambios sustanciales en la morfología. Debido a la rápida y reversible transición entre agregados de la escuaramida **77**, se han podido elucidar los parámetros termodinámicos de esta transición poco común entre polimorfos, así como racionalizar su dependencia con la concentración y el tamaño/morfología de los agregados. Mientras que el régimen cinético lento de la transformación entre agregados de **78** ha permitido determinar el mecanismo "*on-pathway*" de la transición y los efectos catalíticos de los procesos de siembra.

Estos estudios permiten esclarecer los factores que afectan a las transiciones termorreversibles entre polimorfos supramoleculares y abren nuevos caminos hacia el desarrollo de nuevos sistemas sensibles a estímulos.

Finalmente, en el capítulo 5 se ha sintetizado una familia de compuestos simétricos de base escuaramida (**79**, **90** y **102**), con diferente congestión estérica, y se ha caracterizado su comportamiento en disolución y en estado sólido. En concreto el diseño general consiste en una escuaramida funcionalizada con dos grupos (3,4,5-trisdodecil)benzeno unidos por diferentes espaciadores. La menor distancia entre los grupos voluminosos y el núcleo escuaramídico de **90**, directamente unidos, promueve la agregación en disolución mediante el establecimiento de interacciones de apilamiento π tipo J de dímeros, llevando a la formación de estructuras fibrilares cortas y rígidas. Dicho patrón de interacción molecular también está presente en estado sólido, generando una fase columnar hexagonal. La distancia intermedia entre los grupos voluminosos y el núcleo escuaramídico de **79**, unidos por grupos metileno, promueve la agregación mediante la formación de enlaces de hidrógeno asimétricos en nanopartículas en disolución, en cambio en estado sólido se ha determinado la formación de un patrón de enlaces de hidrógeno tipo cabeza-cola simétricos, que conduce a la formación de una fase líquido-cristalina columnar rectangular. La distancia mayor entre la escuaramida central y los grupos voluminosos de **102**, con espaciadores etileno, promueve su agregación en disolución en nanopartículas formadas mediante interacciones de enlace de hidrógeno desplazados. Estas nanopartículas se transforman en estructuras fibrilares al bajar la temperatura a través de una reorganización molecular que lleva a enlaces de hidrógeno simétricos tipo cabeza-cola. Estas interacciones vuelven a ser las directoras en el empaquetamiento en estado sólido, donde el compuesto forma dos fases columnares; una fase rectangular a alta temperatura y una tetragonal a más baja temperatura.

Estos estudios permiten establecer algunas reglas en el diseño de escuaramidas para modular sus interacciones en estado sólido y disolución.

Bibliografía

1. (a) J. -M. Lehn, *Science*, **1993**, *260*, 1762–1763; (b) J. -M. Lehn, “*Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*”, VCH, Nueva York, **1995**.
2. J. -M. Lehn, *Pure Appl. Chem.*, **1978**, *50*, 871–892.
3. (a) D. J. Cram, *Science*, **1988**, *240*, 760–767; (b) C. J. Pedersen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 1021–1027.
4. S. H. Gellman, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 1231–1232.
5. D. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, *25*, 1039–1057.
6. (a) G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science*, **1991**, *254*, 1312–1319; (b) G. M. Whitesides, M. Boncheva, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2002**, *99*, 4769–4774.
7. a) G. A. Jeffrey, *An introduction to hydrogen bonding*, Oxford Univ. Press, Nueva York, **1997**; (b) C. A. Hunter, J. K. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5525–5534; (c) E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Driederich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1210–1250.
8. C. Farina, F. C. Santos, A. C. Tort, *Am. J. Phys.*, **1999**, *67*, 344–349.
9. P. J. Cragg, *Supramolecular Chemistry*, Springer, Dordrecht, **2010**, 1–48.
10. J. Nochebuena, C. Cuautli, J. Ireta, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2017**, *19*, 15256–15263.
11. G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.*, **1996**, *29*, 441–449.
12. D. Dutta, A. Gogoi, R. Dutta, S. S. Harmalkar, P. Lama, S. K. Dey, *CrystEngComm*, **2023**, *25*, 5650–5659.
13. S. K. Yang, S. C. Zimmerman, *Isr. J. Chem.*, **2013**, *53*, 511–520.
14. S. K. Chang, D. Van Engen, E. Fan, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7640–7645.
15. Nilesh R. Mote, Dr. Samir H. Chikkali, *Chem. Asian J.*, **2018**, *13*, 3623–3646.
16. (a) D. González-Rodríguez, A. P. H. J. Schenning, *Chem. Mater.*, **2011**, *23*, 310–325; (b) Z. -T. Li, L. -Z. Wu, *Hydrogen bonded supramolecular materials*, Springer Berlin, Heidelberg, **2015**.
17. C. R. Martinez, B. L. Iverson, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 2191–2201.
18. C. A. Hunter, K. R. Lawson, J. Perkins, C. Urch, *J. Chem. Soc. Perkins Trans. 2*, **2001**, 651–669.
19. N. J. Hestand, F. C. Spano, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 7069–7163.
20. (a) J. Heo, D. P. Murale, H. Y. Yoon, V. Arun, S. Choi, E. Kim, J. -S. Lee, S. Kim, *Aggregate*, **2022**, *3*, e159; (b) A. S. Klymchenko, *J. Nanosci. Lett.*, **2013**, *3*: 21.
21. (a) C. Kulkarni, K. K. Bejagam, S. P. Senanayak, K. S. Narayan, S. Balasubramanian, S. J. George, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 3924–3932; (b) P. Sun, L. Li, S. Guang, H. Xu, *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.*, **2019**, *580*, 1237.
22. D. Quiñero, A. Frontera, P. Ballester, P.M. Deyà, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 2001–2005.
23. M. C. Rotger, M. N. Piña, A. Frontera, G. Martorell, P. Ballester, P. M. Deyà, A. Costa, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2302–2308.
24. (a) L. Martínez, G. Martorell, Á. Sampedro, P. Ballester, A. Costa, C. Rotger, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 2980–2983; (b) I. Sandler, F. A. Larik, N. Mallo, J. E. Beves, J. Ho, *J. Org. Chem.*, **2020**, *85*, 8074–8084.
25. W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 11225–11236.
26. a) R. Prohens, M. C. Rotger, M. N. Piña, P. M. Deyà, J. Morey, P. Ballester, A. Costa, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 4933–4936; (b) B. Soberats, L. Martínez, E. Sanna, A. Sampedro, C. Rotger, A. Costa, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 7533–7542; (c) C. López, E. Sanna, L. Carreras, M. Vega, C. Rotger, A. Costa, *Chem. Asian J.*, **2013**, *8*, 84–87.
27. (a) C. Garau, A. Frontera, P. Ballester, D. Quiñero, A. Costa, P. M. Deyà, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 179–183; (b) V. Amendola, G. Bergamaschi, M. Boiocchi, L. Fabbrizzi, M. Milani, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 4368–4380; (c) R. I. Storer, C. Aciro, L. H. Jones, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 2330–2346.
28. R. Prohens, A. Portell, C. Puigjaner, R. Barbas, X. Alcobé, M. Font-Bardia, S. Tomàs, *CrystEngComm*, **2012**, *14*, 5745–5748.
29. (a) S. Sen, A. Basu, T. Sen, G. N. Patwari, *J. Phys. Chem. A*, **2020**, *124*, 5832–5839; (b) R. Prohens, A. Portell, O. Vallcorba, M. Font-Bardia, A. Bauzá, A. Frontera, *CrystEngComm*, **2018**, *20*, 237–244.

30. M. Ximenis, J. Pitarch-Jarque, S. Blasco, C. Rotger, E. García-España, A. Costa, *Cryst. Growth Des.*, **2018**, *18*, 4420–4427.
31. M. Ximenis, E. Bustelo, A. G. Algarra, M. Vega, C. Rotger, M. G. Basallote, A. Costa, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 2160–2170.
32. (a) V. Saez-Talens, P. Englebienne, T. T. Trinh, W. E. M. Noteborn, I. K. Voets, R. E. Kieltyka, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2015**, *54*, 10502–10506; (b) C. Tong, T. Liu, V. Saez Talens, W. E. M. Noteborn, T. H. Sharp, M. M. R. M. Hendrix, I. K. Voets, C. L. Mummery, V. V. Orlova, R. E. Kieltyka, *Biomacromolecules*, **2018**, *19*, 1091–1099.
33. (a) A. Rostami, A. Colin, X. Y. Li, M. G. Chudzinski, A. J. Lough, M. S. Taylor, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 3983–3992; (b) L. K. Kumawat, C. Wynne, E. Cappello, P. Fisher, L. E. Brennan, A. Strofaldi, J. J. McManus, C. S. Hawes, K. A. Jolliffe, T. Gunnlaugsson, R. B. P. Elmes, *ChemPlusChem*, **2021**, *86*, 1058–1068.
34. L. A. Marchetti, L. K. Kumawat, N. Mao, J. C. Stephens, R. B. P. Elmes, *Chem*, **2019**, *5*, 1–88.
35. J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 6890–6899.
36. a) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders, *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *357*, 253–281; b) F. E. Held, S. B. Tsogoeva, *Catal. Sci. Technol.*, **2016**, *6*, 645–667; c) X. Han, H. Zhou, C. Dong, *Chem. Rec.*, **2016**, *16*, 897–906; d) Q. Sun, H. Zhu, Y. Chen, X. Yang, X. Sun, Q. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 13253–13257; e) X. Zhang, Z. Zhang, J. Boissonault, S. M. Cohen, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 8585–8588.
37. Y. Ohseido, M. Miyamoto, A. Tanaka, H. Watanabe, *New J. Chem.*, **2013**, *37*, 2874–2880.
38. a) R. Prohens, G. Deslongchamps, P. Ballester, A. Costa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2208–2211; b) A. Rostami, C. J. Wei, G. Guérin, M. S. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 2059–2062; c) P. Manesiotis, A. Riley, B. Bollen, *J. Mater. Chem. C*, **2014**, *2*, 8990–8995.
39. M. N. Piña, C. Rotger, B. Soberats, P. Ballester, P. M. Deyà, A. Costa, *Chem. Commun.*, **2007**, 963–965.
40. R. B. P. Elmes, K. K. Y. Yuen, K. A. Jolliffe, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 7373–7380.
41. Y. Li, G. -H. Yang, Y. -Y. Shen, X. -S. Xue, X. Li, J. -P. Cheng, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 8662–8667.
42. A. Rostami, C. J. Wei, G. Guérin, M. S. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 2059–2062.
43. L. Qin, A. Hartley, P. Turner, R. B. P. Elmes, K. A. Jolliffe, *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 4563–4572.
44. R. Prohens, S. Tomàs, J. Morey, P. M. Deyà, P. Ballester, A. Costa, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1063–1066.
45. N. Busschaert, I. L. Kirby, S. Young, S. J. Coles, P. N. Horton, M. E. Light, P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 4426–4430.
46. S. Tomàs, R. Prohens, M. Vega, M. C. Rotger, P. M. Deyà, P. Ballester, A. Costa, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 9394–9401.
47. S. Tomàs, R. Prohens, G. Deslongchamps, P. Ballester, A. Costa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2208–2211.
48. L. Yang, X. Tan, Z. Wang, X. Zhang, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 7196–7239.
49. G. Schiebe, L. Kandler, H. Ecker, *Naturwissenschaften*, **1937**, *25*, 75.
50. T. Aida, A. Takemura, M. Fuse, S. Inoue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 391–393.
51. J. A. Zerkowski, C. T. Seto, D. A. Wierda, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 9025–9026.
52. (a) 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*, 1601–1604; (b) L. Su, J. Mosquera, M. F. J. Mabesoone, S. M. C. Schoenmakers, C. Muller, M. E. J. Vleugels, S. Dhiman, S. Wijker, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Science*, **2022**, *377*, 213–218, (c) G. M. L. van Gemert, J. W. Peeters, S. H. M. Söntjens, H. M. Janssen, A. W. Bosman, *Macromol. Chem. Phys.*, **2012**, *213*, 234–242.
53. S. Cantekin, T. F. A. de Greef, A. R. A. Palmans, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 6125–6137.
54. P. J. M. Stals, J. Everts, R. de Bruijn, I. A. W. Filot, M. M. J. Smulders, R. Martín-Rapún, E. A. Pidko, T. F. A. de Greef, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 810–821.

55. (a) I. Paraschiv, M. Giesbers, B. van Lagen, F. C. Grozema, R. D. Abellon, L. D. A. Siebbeles, A. T. M. Marcelis, H. Zuilhof and E. J. R. Sudhölter, *Chem. Mater.*, **2006**, *18*, 968–974; (b) R. van Hameren, P. Schön, A. M. van Buul, J. Hoogboom, S. V. Lazarenko, J. W. Gerritsen, H. Engelkamp, P. M. Christianen, H. A. Heus, J. C. Maan, T. Rasing, S. Speller, A. E. Rowan, J. A. A. W. Elemans, R. J. M. Nolte, *Science*, **2006**, *314*, 1433–1436.
56. (a) M. de Loos, J. H. van Esch, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7285–7301; (b) K. Matsuura, K. Murasato, N. Kimisuka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 10148–10149.
57. S. Lee, J. -S. Lee, C. H. Lee, Y. -S. Jung, J. -M. Kim, *Langmuir*, **2011**, *27*, 1560–1564.
58. R. Vill, J. Gülcher, P. Khalatur, P. Wintergerst, A. Stoll, A. Mourrand, U. Ziener, *Nanoscale*, **2019**, *11*, 663–674.
59. T. F. A. De Greef, M. M. J. Smulders, M. Wolffs, A. P. H. J. Schenning, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 5687–5754.
60. T. F. A. de Greef, E. W. Meijer, *Nature*, **2008**, *453*, 171.
61. R. B. Martin, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 3043–3064.
62. K. Tambara, J. -C. Olsen, D. E. Hansen, G. D. Pantoş, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 607–614.
63. J. van Herrikhuyzen, A. Syamakumari, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 10021–10027.
64. M. A. J. Gillissen, T. T. Hoeben, A. J. H. Spiering, J. A. J. M. Vekemans, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Isr. J. Chem.*, **2011**, *51*, 1118–1127.
65. P. Jonkheijm, P. van der Schoot, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *Science*, **2006**, *313*, 80–83.
66. D. Zhao, J. S. Moore, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 3471–3491.
67. J. Gershberg, F. Fennel, T. H. Rehm, S. Lochbrunner, F. Würthner, *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 1729–1737.
68. R. F. Goldstein, L. Stryer, *Biophys. J.*, **1986**, *50*, 583–599.
69. Z. Chen, Z. Chen, *Org. Chem. Front.*, **2023**, *10*, 2581–2602.
70. M. M. J. Smulders, M. M. L. Nieuwenhuizen, T. F. A. de Greef, P. van der Schoot, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 362–367.
71. H. M. M. ten Eikelder, A. J. Markvoort, T. F. A. de Greef, P. A. J. Hilbers, *J. Phys. Chem. B*, **2012**, *116*, 5291–5301.
72. M. Hartlieb, E. D. H. Mansfield, S. Perrier, *Polym. Chem.*, **2020**, *11*, 1083–1110.
73. M. Hecht, F. Würthner, *Acc. Chem. Res.*, **2021**, *54*, 642–653.
74. Y. Zou, T. Yuan, H. Yao, D. J. Frazier, D. J. Stanton, H. -J. Sue, L. Fang, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 3146–3149.
75. M. Watkins, M. L. Berkowitz, A. L. Shluger, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2011**, *13*, 12584–12594.
76. A. D. O'Donnell, S. Salimi, L. R. Hart, T. S. Babra, B. W. Greenland, W. Hayes, *React. Funct. Polym.*, **2022**, *172*, 105209.
77. (a) M. D. Banea, *Rev. Adhes. Adhes.*, **2019**, *7*, 33–50; (b) W. Liu, C. Zhang, Y. Bai, *J. Adhes. Sci. Technol.*, **2020**, *35*, 111–132.
78. C. Heinzmann, C. Weder, L. M. De Espinosa, *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, *45*, 342–358.
79. K. Yamauchi, J. R. Lizotte, T. E. Long, *Macromolecules*, **2003**, *36*, 1083–1088.
80. C. Heinzmann, S. Coulibaly, A. Roulin, G. L. Fiore, C. Weder, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2014**, *6*, 4713–4719.
81. T. Wang, E. Canetta, T. G. Weerakkody, J. L. Keddie, U. Rivas, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2009**, *1*, 631–639.
82. H. Kim, H. Mohapatra, S.T. Phillips, *Rapid, Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 13063–13067.
83. S. -M. Kim, H. Jeon, S. -H. Shin, S. -A Park, J. Jegal, S. Y. Hwang, D. X. Oh, J. Park, *Adv. Mat.*, **2017**, *30*, 1705145.
84. P. Cordier, F. Tournilhac, C. Soulié-Ziakovic, L. Leibler, *Nature*, **2008**, *451*, 977–980.
85. N. Sary, F. Richard, C. Brochon, N. Leclerc, P. Lévêque, J.N. Audinot, S. Berson, T. Heiser, G. Hadziioannou, R. Mezzenga, *Adv. Mater.*, **2010**, *22*, 763–768.

86. G. Zhang, Y. Yang, Y. Chen, J. Huang, T. Zhang, H. Zeng, C. Wang, G. Liu, Y. Deng, *Small*, **2018**, *14*, 1–10.
87. B. J. Rancatore, C. E. Mauldin, S. H. Tung, C. Wang, A. Hexemer, J. Strzalka, J. M. J. Fréchet, T. Xu, *ACS Nano*, **2010**, *4*, 2721–2729.
88. X. Jiang, C. He, W. Lin, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2021**, *61*, 143–153.
89. Y. Han, J. Zhou, Y. Hu, Z. Lin, Y. Ma, J. J. Richardson, F. Caruso, *ACS Nano*, **2020**, *14*, 12972–12981.
90. Z. Álvarez, A. N. Kolberg-Edelbrock, I. R. Sasselli, J. A. Ortega, R. Qiu, Z. Syrgiannis, P. A. Mirau, F. Chen, S. M. Chin, S. Weigand, E. Kiskinis, S. I. Stupp, *Science*, **2021**, *374*, 848–856.
91. D. J. Wu, K. van Dongen, W. Szymczyk, P. J. Besseling, R. M. Cardinaels, G. Marchioli, M. H. P. van Genderen, C. V. C. Bouten, A. I. P. M. Smits, P. Y. W. Dankers, *Front. Mater.*, **2020**, *7*, 1–11.
92. S. J. Chalk, *IUPAC, Compendium of Chemical Terminology* (Eds: A. D. McNaught, A. Wilkinson), Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1997**.
93. M. A. Kuzina, D. D. Kartsev, A. V. Stratonovich, P. A. Levkin, *Adv. Funct. Mater.*, **2023**, *33*, 2301421.
94. W. Wang, R. Narain, H. Zeng, *Polymer Science and Nanotechnology Fundamentals and Applications* (Ed: R. Narain), Elsevier, **2020**, 203–244.
95. S. S. Sonu, N. Rai, I. Chauhan, *J. Solgel Sci. Technol.*, **2023**, *105*, 324–336.
96. (a) M. D. Segarra-Maset, V. J. Nebot, J. F. Miravet, B. Escuder, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 7086–7098; (b) R. Dong, Y. Pang, Y. Su, X. Zhu, *Biomater. Sci.*, **2015**, *3*, 937–954; (c) M. J. Webber, E. A. Appel, E. W. Meijer, R. Langer, *Nat. Mater.*, **2016**, *15*, 13–26; (d) D. Yuan, B. Xu, *J. Mater. Chem. B.*, **2016**, *4*, 5638–5649.
97. (a) E. V. Alakpa, V. Jayawarna, A. Lampel, K. V. Burgess, C. C. West, S. C. Bakker, S. Roy, N. Javid, S. Fleming, D. A. Lamprou, *Chem.* **2016**, *1*, 298–319; (b) H. Shigemitsu, T. Fujisaku, S. Onogi, T. Yoshii, M. Ikeda, I. Hamachi, *Nat. Protoc.*, **2016**, *11*, 1744–1756.
98. N. Singh, K. Zhang, C. A. Angulo-Pachón, E. Mendes, J. H. van Esch, B. Escuder, *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 5568–5572.
99. M. D. Konieczynska, J. C. Villa-Camacho, C. Ghobril, M. Perez-Viloria, K. M. Tevis, W. A. Blessing, A. Nazarian, E. K. Rodríguez, M. W. Grinstaff, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 9984–9987.
100. O. Whichterle, D. Lím, *Nature*, **1960**, *185*, 117–118.
101. S. Dong, B. Zheng, D. Xu, X. Yan, M. Zhang, F. Huang, *Adv. Mater.*, **2012**, *24*, 3191–3195.
102. L. A. Estroff, A. D. Hamilton, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 1201–1218.
103. W. Burchard, B. Ross-Murphy, *Physical Networks Polymers and Gels*, Elsevier Science Publishers LTD, Essex, **1990**.
104. S. S. Babu, V. K. Praveen, A. Ajayaghosh, *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 1973–2129.
105. M. Criado-González, D. Wagner, J. R. Fores, C. Blanck, M. Schmutz, A. Chaumont, M. Rabineau, J. B. Schlenoff, G. Fleith, J. Combet, P. Schaaf, L. Jierry, F. Boulmedais, *Chem. Mater.*, **2020**, *32*, 1946–1956.
106. R. Tatikonda, S. Bhowmik, K. Rissanen, M. Haukka, M. Cametti, *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, 12756–12762.
107. J. Lu, J. Hu, C. Liu, H. Gao, Y. Ju, *Soft Matter*, **2012**, *8*, 9576–9580.
108. (a) X. Du, J. Zhou, J. Shi, B. Xu, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 13165–13307; (b) M. Azeera, S. Vaidevi, K. Ruckmani, *Cellulose-Based Superabsorbent Hydrogels* (Ed: I. H. Mondal), Springer, Cham, Switzerland, **2019**, 737–761.
109. (a) M. de Loos, A. Friggeri, J. van Esch, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 1631–1639; (b) W. Deng, H. Yamaguchi, Y. Takashima, A. Harada, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5144–5147; (c) J. Wu, J. Lu, J. Hu, Y. Gao, Q. Ma, Y. Ju, *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 24906–24909; (d) S. Mukhopadhyay, U. Maitra, I. G. Krishnamoorthy, J. Schmidt, Y. Talmon, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 15905–15914.

110. (a) A. M. Bieser, J. C. Tiller, *Chem. Commun.*, **2005**, 3942–3944; (b) N. M. Sangeetha, S. Bhat, A. R. Choudhury, U. Maitra, P. Terech, *J. Phys. Chem. B*, **2004**, *108*, 16056–16063; (c) K. Fan, J. Song, J. Li, X. Guan, N. Tao, C. Tong, H. Shen, L. Niu, *J. Mater. Chem. C*, **2013**, *1*, 7479–7482; (d) S. Roy, D. K. Maiti, S. Panigrahi, D. Basak, A. Banerjee, *RSC Adv.*, **2012**, *2*, 11053–11060.
111. L. S. Shimizu, M. D. Smith, A. D. Hughes, K. D. Shimizu, *Chem. Commun.*, **2001**, 1592–1593.
112. J. W. Steed, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 3686–3699.
113. D. K. Kumar, D. A. Jose, A. Das, P. Dastidar, *Chem. Commun.*, **2005**, 4059–4061.
114. G. O. Lloyd, J. W. Steed, *Soft Matter.*, **2011**, *7*, 75–84.
115. M. O. M. Piepenbrock, G. O. Lloyd, N. Clarke, J. W. Steed, *Chem. Commun.*, **2008**, 2644–2646.
116. G. R. Newkome, G. R. Baker, M. J. Saunders, P. S. Russo, V. K. Gupta, Z. Q. Yao, J. E. Miller, K. Bouillion, *J. Chem. Soc.- Chem. Commun.*, **1986**, *10*, 752–753.
117. S. Sun, J. Song, Z. Shan, *Electrochim. Acta*, **2014**, *130*, 689–692.
118. F. Ono, K. Ichimaru, O. Hirata, S. Shinkai, H. Watanabe, *Chem. Lett.*, **2020**, *49*, 156–159.
119. H. Li, Z. Chi, B. Zheng, B. Xu, X. Li, X. Zhang, Y. Zhang, J. Xu, *J. Control Release*, **2011**, *152*, 195–196.
120. X. Sun, X. Xin, N. Tang, L. Guo, L. Wang, G. Xu, *J. Phys. Chem. B*, **2014**, *118*, 824–832.
121. A. L. Alanne, M. Lahtinen, M. Löfman, P. Turhanen, E. Kolehmainen, J. Vepsäläinen, E. Sievänen, *J. Mater. Chem. B*, **2013**, *1*, 6201–6212.
122. C. Morita, C. Kawai, A. Kikuchi, Y. Imura, T. Kawai, *J. Oleo Sci.*, **2012**, *61*, 707–713.
123. S. I. Kabashima, M. Kageyama, T. Okano, I. Yoshikawa, K. Araki, *J. Colloid Interface Sci.*, **2013**, *408*, 107–112.
124. D. K. Kumar, D. A. Jose, P. Dastidar, A. Das, *Chem. Mater.*, **2004**, *16*, 2332–2335.
125. I. W. Fu, C. B. Markegard, H. D. Nguyen, *Langmuir*, **2015**, *31*, 315–324.
126. T. Patra, A. Pal, J. Dey, *Langmuir*, **2010**, *26*, 7761–7767.
127. Gly : glicina; His : histidina.
128. D. Koda, T. Maruyama, N. Minakuchi, K. Nakashima, M. Goto, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 979–981.
129. C. Tang, A. M. Smith, R. F. Collins, R. V. Ulijn, A. Saiani, *Langmuir*, **2009**, *25*, 9447–9453.
130. S. L. Jones, K. H. Wong, P. Thordarson, F. Ladouceur, *J. Phys.: Condens. Matter*, **2010**, *22*, 494105.
131. X. Song, J. Zheng, S. He, Y. Liu, S. Yang, Q. Li, C. Liu, Z. Zhang, X. Liu, C. Deng, Y. Zhang, *Chin. Chem. Lett.*, **2023**, *34*, 108069.
132. K. G. Hutchison, *J. Pharm. Pharmacol.*, **1985**, *37*, 528–531.
133. R. C. Elgersma, T. Meijneke, R. de Jong, A. J. Brouwer, G. Posthuma, D. T. S. Rijkersa, R. M. J. Liskamp, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 3587–3597.
134. K. Köhler, G. Förster, A. Hauser, B. Dobner, U. F. Heiser, F. Ziethe, W. Richter, F. Steiniger, M. Drechsler, H. Stettin, A. Blume, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 16804–16813.
135. H. Cao, J. Jiang, X. Zhu, P. Duan, M. Liu, *Soft Matter*, **2011**, *7*, 4654–4660.
136. W. A. Velema, M. C. A. Stuart, W. Szymanski, B. L. Feringa, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 5001–5003.
137. M. Yamanaka, N. Haraya, S. Yamamichi, *Chem. Asian J.*, **2011**, *6*, 1022–1025.
138. A. Friggeri, C. van der Pol, K. J. C. van Bommel, A. Heeres, M. C. A. Stuart, B. L. Feringa, J. van Esch, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 5353–5361.
139. P. Ren, F. Wang, K. V. Bernaerts, Y. Fu, W. Hu, N. Zhou, J. Dai, M. Liang, T. Zhang, *ACS Appl. Bio Mater.*, **2020**, *3*, 6768–6778.
140. V. Venkatesh, N. K. Mishra, I. Romero-Canelón, R. R. Vernooij, H. Shi, J. P. C. Coverdale, A. Habtemariam, S. Verma, P. J. Sadler, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 5656–5659.
141. A. D. Martin, A. B. Robinson, A. F. Mason, J. P. Wojciechowski, P. Thordarson, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 15541–15544.
142. Y. Zhao, S. Song, X. Ren, J. Zhang, Q. Lin, Y. Zhao, *Chem. Rev.*, **2022**, *122*, 5604–5640.

143. T. N. Tikhonova, D. Cohen-Gerassi, Z. A. Arnon, Y. Efremov, P. Timashev, L. Adler-Abramovich, E. A. Shirshin, *Appl. Mater. Interfaces*, **2022**, *14*, 55392–55401.
144. J. R. Fores, A. Bigo-Simon, D. Wagner, M. Payrastra, C. Damestoy, L. Blandin, F. Boulmedais, J. Kelber, M. Schmutz, M. Rabineau, M. Criado-Gonzalez, P. Schaaf, L. Jierry, *Polymers*, **2021**, *13*, 1793.
145. C. Y. Cao, Y. Chen, F. Z. Wu, Y. Deng, G. L. Liang, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 10320–10322.
146. S. Yamaguchi, I. Yoshimura, T. Kohira, S. I. Tamaru, I. Hamachi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 11835–11841.
147. M. Ikeda, T. Yoshii, T. Matsui, T. Tanida, H. Komatsu, I. Hamachi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 1670–1673.
148. M. Ikeda, K. Fukuda, T. Tanida, T. Yoshii, I. Hamachi, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 2716–2718.
149. S. Bernhard, M. W. Tibbitt, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2021**, *171*, 240–256.
150. S. Majumdar, G. Lepcha, K. T. Ahmed, I. Pal, S. R. Biswas, B. Dey, *J. Mol. Liq.*, **2022**, *368*, 120619.
151. Y. Ohseido, M. Miyamoto, M. Oono, K. Shikii, A. Tanaka, *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 3844–3847.
152. E. Castellanos, B. Soberats, S. Bujosa, C. Rotger, R. de la Rica, A. Costa, *Biomacromolecules*, **2020**, *21*, 966–973.
153. V. Saez-Talens, J. Davis, C. H. Wu, Z. Wen, F. Lauria, K. B. S. S. Gupta, R. Rudge, M. Boraghi, A. Hagemeyer, T. T. Trinh, P. Englebienne, I. K. Voets, J. I. Wu, R. E. Kieltyka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 19907–19916.
154. (a) C. Rotger, B. Soberats, D. Quiñonero, A. Frontera, P. Ballester, J. Benet-Buchholz, P. M. Ceyà, A. Costa, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 1864–1868; (b) A. Portell, M. Font-Bardia, R. Prohens, *Cryst. Growth Des.*, **2013**, *13*, 4200–4203; (c) R. Prohens, A. Portell, M. Font-Bardia, A. Bauzá, A. Frontera, *Cryst. Growth. Des.*, **2014**, *14*, 2578–2587; (d) C. Estrellas, M. C. Rotger, M. Capó, D. Quiñonero, A. Frontera, A. Costa, P. M. Deyà, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1987–1990.
155. J. Schiller, J. V. Alegre-Requena, E. Marqués-López, R. P. Herrera, J. Casanovas, C. Alemán, D. Díaz-Díaz, *Soft Matter*, **2016**, *12*, 4361–4374.
156. J. V. Alegre-Requena, M. Häring, I. G. Sonsona, A. Abramov, E. Marqués-López, R. P. Herrera, D. Díaz-Díaz, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2018**, *14*, 2065–2073.
157. C. López, M. Ximenis, F. Orvay, C. Rotger, A. Costa, *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 7590–7594.
158. (a) F. Zhao, J. Bae, X. Zhou, Y. Guo, G. Yu, *Adv. Mater.*, **2018**, *30*, 1801796; (b) A. S. Hoffman, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **2012**, *64*, 18–23; (c) F. Rodríguez-Llansola, B. Escuder, J. F. Miravet, D. Hermida-Merino, I. W. Hamley, C. J. Cardin, W. Hayes, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 7960–7962.
159. N. L. Vekshin, *J. Biol. Phys.*, **1999**, *25*, 339–354.
160. P. Besenius, G. Portale, P. H. H. Bomans, H. M. Janssen, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2010**, *107*, 17888–17893.
161. V. Saez-Talens, D. M. M. Makurat, T. Liu, W. Dai, C. Guibert, W. E. M. Noteborn, I. K. Voets, R. E. Kieltyka, *Polym. Chem.*, **2019**, *10*, 3146–3153.
162. (a) E. Krieg, M. M. C. Bastings, P. Besenius, B. Rybtchinski, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 2414–2477; (b) D. Görl, X. Zhang, F. Würthner, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 6328–6348; (c) W. Li, Y. Kim, J. F. Li, M. Lee, *Soft Matter*, **2014**, *10*, 5231–5242; (d) P. P. N. Syamala, B. Soberats, D. Görl, S. Gekle, F. Würthner, *Chem. Sci.*, **2019**, *10*, 9358–9366; (e) C. M. A. Leenders, L. Albertazzi, T. Mes, M. M. E. Koenigs, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 1963–1965.
163. W. L. F. Armarego, C. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals* (Ed. Butterworth Heinemann), Elsevier, Oxford, Reino Unido, **2009**.
164. (a) L. N. J. de Windt, C. Kulkarni, H. M. M. ten Eikelder, A. J. Markvoort, E. W. Meijer, A. R. A. Palmans, *Macromolecules*, **2019**, *52*, 7430–7438; (b) G. Gosh, P. Dey, S. Gosh, *Chem. Commun.*, **2020**, *56*, 6757–6769.

165. (a) A. Sorrenti, J. Leira-Iglesias, A. J. Markvoort, T. F. A. de Greef, T. M. Hermans, *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*, 5476–5490; (b) Y. Yan, J. Huang, B. Z. Tang, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 11870–11884; (c) B. A. K. Kriebisch, C. M. E. Kriebisch, A. M. Bergmann, C. Wanzke, M. Tena-Solsona, J. Boekhoven, *ChemSystemsChem*, **2023**, *5*, e202200035.
166. (a) J. Matern, Y. Dorca, L. Sánchez, G. Fernández, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 16730–16740; (b) P. K. Hashima, J. Bergueiro, E. W. Meijer, T. Aida, *Prog. Polym. Sci.*, **2020**, *105*, 101250.
167. M. M. Bouman, E. W. Meijer, *Adv. Mater.*, **1995**, *7*, 385–387.
168. J. H. Ryu, M. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14170–14171.
169. (a) P. A. Korevaar, C. Schaefer, T. F. A. de Greef, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 13482–13491; (b) P. A. Korevaar, S. J. George, A. J. Markvoort, M. M. J. Smulders, P. A. J. Hilbers, A. P. H. J. Schenning, T. F. A. De Greef, E. W. Meijer, *Nature*, **2012**, *481*, 492–496.
170. I. V. Baskakov, G. Legname, M. A. Baldwin, S. B. Prusiner, F. E. Cohen, *J. Biol. Chem.*, **2002**, *277*, 21140–21148.
171. (a) F. Würthner, S. Yao, U. Beginn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 3247–3250; (b) A. Lohr, F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1232–1236.
172. F. Würthner, *Acc. Chem. Res.*, **2016**, *49*, 868–876.
173. (a) E. Mattia, S. Otto, *Nat. Nanotechnol.*, **2015**, *10*, 111–119; (b) S. Sevim, A. Sorrenti, C. Franco, S. Furukawa, S. Pané, A. J. de Mello, J. Puigmartí-Luis, *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, *47*, 3788–3803.
174. T. Fukui, S. Kawai, S. Fujinuma, Y. Matsushita, T. Yasuda, T. Sakurai, S. Seki, M. Takeuchi, K. Sugiyasu, *Nat. Chem.*, **2017**, *9*, 493–499.
175. M. Wehner, F. Würthner, *Nat. Rev. Chem.*, **2020**, *4*, 38–53.
176. (a) A. Lohr, M. Lysetska, F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5071–5074; (b) P. A. Korevaar, C. J. Newcomb, E. W. Meijer, S. I. Stupp, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 8540–8543; (c) E. E. Greciano, B. Matarranz, L. Sánchez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 4697–4701.
177. (a) R. D. Mukhopadhyay, A. Ajayaghosh, *Science*, **2015**, *349*, 241–242; (b) J. S. Valera, R. Gómez, L. Sánchez, *Small*, **2018**, *14*, 1702437; (c) Y. Chen, Z. Gao, L. Wang, J. Li, Y. Tang, C. Liu, *ACS Appl. Polym. Mater.*, **2022**, *4*, 1055–1064; (d) S. Ogi, C. Grzeszkiewicz, F. Würthner, *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 2768–2773; (e) E. E. Greciano, J. Calbo, E. Ortí, L. Sánchez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 17517–17524; (f) G. Ghosh, S. Ghosh, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 5720–5723.
178. (a) J. F. Lutz, J. M. Lehn, E. W. Meijer, K. Matyjaszewski, *Nat. Rev. Mater.*, **2016**, *1*, 16024; (b) P. A. Korevaar, T. F. A. de Greef, E. W. Meijer, *Chem. Mater.*, **2014**, *26*, 576–586; (d) L. MacFarlane, C. Zhao, J. Cai, H. Qiu, I. Manners, *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 4661–4682.
179. (a) A. Langenstroer, K. K. Kartha, Y. Dorca, J. Droste, V. Stepanenko, R. Q. Albuquerque, M. R. Hansen, L. Sánchez, G. Fernández, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 5192–5200; (b) N. Suda, T. Saito, H. Arima, S. Yagai, *Chem. Sci.*, **2022**, *13*, 3249–3255; (c) N. Grabicki, O. Dumele, H. Sai, N. E. Powers-Riggs, B. T. Phelan, M. H. Sangji, C. T. Chapman, J. V. Passarelli, A. J. Dannenhoffer, M. R. Wasielewski, S. I. Stupp, *Chem. Mater.*, **2021**, *33*, 706–718.
180. M. Wehner, M. I. S. Röhr, M. Bühler, V. Stepanenko, W. Wagner, F. Würthner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 6092–6107.
181. C. A. Shen, D. Bialas, M. Hecht, V. Stepanenko, K. Sugiyasu, F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, 11949–11958.
182. M. Hecht, P. Leowanawat, T. Gerlach, V. Stepanenko, M. Stolte, M. Lehmann, F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 17084–17090.
183. M. Kawaura, T. Aizawa, S. Takahashi, H. Miyasaka, H. Sotome, S. Yagai, *Chem. Sci.*, **2022**, *13*, 1281–1287.
184. (a) D. Y. Kim, T. Christoff-Tempesta, G. Lamour, X. Zuo, K. H. Ryu, J. H. Ortony, *Nano Lett.*, **2021**, *21*, 2912–2918; (b) D. J. Pochan, J. P. Schneider, J. Kretsinger, B. Ozbas, K. Rajagopal, L. Haines, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11802–11803; (c) V. Grande, B. Soberats, S. Herbst, V. Stepanenko, F. Würthner, *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 6904–6911; (d) K. Sato, M. P. Hendricks, L.

- C. Palmer, S. I. Stupp, *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, *47*, 7539–7551; (e) N. A. Burger, G. Pembouong, L. Bouteiller, D. Vlassopoulos, B. Loppinet, *Macromolecules*, **2022**, *55*, 2609–2614; (f) K. Aratsu, R. Takeya, B. R. Pauw, M. J. Hollamby, Y. Kitamoto, N. Shimizu, H. Takagi, R. Haruki, S. I. Adachi, S. Yagai, *Nat. Commun.*, **2020**, *11*, 1623.
185. V. Ayzac, Q. Sallembien, M. Raynal, B. Isare, J. Jestin, L. Bouteiller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 13849–13853.
186. F. Orvay, J. Cerdá, C. Rotger, E. Ortí, J. Aragón, A. Costa, B. Soberats, *Small*, **2021**, *17*, 2006133.
187. K. Kikuchi, Y. Tatewaki, S. Okada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2017**, *90*, 298–305.
188. T. E. Kaiser, V. Stepanenko, F. Würthner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 6719–6732.
189. (a) L. Herkert, J. Droste, K. K. Kartha, P. A. Korevaar, T. F. A. de Greef, M. R. Hansen, G. Fernández, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 11344–11349; (b) Y. Dorca, C. Naranjo, G. Ghosh, B. Soberats, J. Calbo, E. Ortí, G. Fernández, L. Sánchez, *Chem. Sci.*, **2022**, *13*, 81–89; (c) R. van der Weegen, P. A. Korevaar, P. Voudouris, I. K. Voets, T. F. A. de Greef, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meijer, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 5532–5534.
190. (a) K. Tamaki, S. Datta, K. Tashiro, A. Isobe, F. Silly, S. Yagai, *Asian J. Org. Chem.*, **2021**, *10*, 257–261; (b) T. Fukushima, K. Tamaki, A. Isobe, T. Hirose, N. Shimizu, H. Takagi, R. Haruki, S. I. Adachi, M. J. Hollamby, S. Yagai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 5845–5854.
191. (a) I. Helmers, M. S. Hossain, N. Bäumer, P. Wesarg, B. Soberats, L. S. Shimizu, G. Fernández, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, *61*, e202200390; (b) E. R. Draper, B. Dietrich, K. McAulay, C. Brasnett, H. Abdizadeh, I. Patmanidis, S. J. Marrink, H. Su, H. Cui, R. Schweins, A. Seddon, D. J. Adams, *Matter*, **2020**, *2*, 764–778.
192. N. M. Matsumoto, R. P. M. Lafleur, X. Lou, K.-C. Shih, S. P. W. Wijnands, C. Guibert, J. W. A. M. van Rosendaal, I. K. Voets, A. R. A. Palmans, Y. Lin, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 13308–13316.
193. J. Uchida, B. Soberats, M. Gupta, T. Kato, *Adv. Mater.*, **2022**, *34*, 2109063.
194. J. D. Dunitz. *The Crystal as a Supramolecular Entity* (Ed: G. R. Desiraju). Perspectives in Supramolecular Chemistry; Wiley: Chichester, Reino Unido, **1996**, *2*, 1–30.
195. L. Su, J. Mosquera, M. F. J. Mabesoone, S. M. C. Schoenmakers, C. Muller, M. E. J. Vleugels, S. Dhiman, S. Wijker, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Science*, **2022**, *377*, 213–218.
196. B. Kemper, L. Zengerling, D. Spitzer, R. Otter, T. Bauer, P. Besenius, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 534–537.
197. (a) S. Ogi, K. Sugiyasu, S. Manna, S. Samitsu, M. Takeuchi, *Nat. Chem.*, **2014**, *6*, 188–195; (b) S. Ogi, V. Stepanenko, K. Sugiyasu, M. Takeuchi, F. Würthner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 3300–3307; (c) G. Ghosh, S. Ghosh, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 5720–5723; (d) S. Sarkar, A. Sarkar, S. J. George, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 19841–19845.
198. G. Meisl, J. B. Kirkegaard, P. Arosio, T. C. T. Michaels, M. Vendruscolo, C. M. Dobson, S. Linse, T. P. J. Knowles, *Nat. Protoc.*, **2016**, *11*, 252–272.
199. R. Laishram, S. Sarkar, I. Seth, N. Khatun, V. K. Aswal, U. Maitra, S. J. George, *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, *144*, 11306–11315.
200. S. Datta, Y. Kato, S. Higashiharaguchi, K. Aratsu, A. Isobe, T. Saito, D. D. Prabhu, Y. Kitamoto, M. J. Hollamby, A. J. Smith, R. Dalgliesh, N. Mahmoudi, L. Pesce, C. Perego, G. M. Pavan, S. Yagai, *Nature*, **2020**, *583*, 400–405.
201. S. Sarkar, A. Sarkar, A. Som, S. S. Agasti, S. J. George, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 11777–11787.
202. K. Stott, J. Stonehouse, J. Keeler, T. L. Hwang, A. J. Shaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 4199–4200.
203. C. Bannwarth, S. Ehlert, S. Grimme, *J. Chem. Theory Comput.*, **2019**, *15*, 1652–1671.
204. (a) Y. Yang, H. Yu, D. York, Q. Cui, M. Elstner, *J. Phys. Chem. A.*, **2007**, *111*, 10861–10873; (b) M. Gaus, A. Goez, M. Elstner, *J. Chem. Theory Comput.*, **2013**, *9*, 3138–354.
205. D. Andrieko, *J. Mol. Liq.*, **2018**, *267*, 520–541.
206. F. Reinitzer, *Monatsh. Chem.*, **1888**, *9*, 421–441.
207. G. Friedel, *Ann. Phys.*, **1922**, *XVIII*, 273–474.

208. H. K. Bisoyi, Q. Li, *Chem. Rev.*, **2022**, *122*, 4887–4926.
209. J. W. Goodby, *Encyclopedia of analytical Science* (Eds: P. Worsfold, A. Townshend, C. Poole), Elsevier, **2005**, 74–84.
210. H. K. Bisoyi, S. Kumar, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 264–285.
211. V. P. Shibaev, L. Lam, *Liquid Crystalline and Mesomorphic Polymers*, Springer, Nueva York, **1994**.
212. (a) K. -Q. Zhao, J. -Q. Du, X. -H. Long, M. Jing, B. -Q. Wang, P. Hu, H. Monobe, B. Henrich, B. Donnio, *Dyes Pigm.*, **2017**, *143*, 252–2600; (b) A. Bubnov, M. Cigl, D. Penkov, M. Otruba, D. Pocięcha, H. -H. Chen, V. Hamplová, *Polymers*, **2021**, *13*, 2156.
213. (a) M. Cigl, A. Bubnov, M. Kašpar, F. Hampl, V. Hamplová, O. Pacherová, J. Svoboda, *J. Mater. Chem. C*, **2016**, *4*, 5326–5333; (b) M. Kašpar, V. Hamplova, S. A. Pakhomov, I. Stibor, H. Sverenyak, A. M. Bubnov, M. Glogarova, P. Vanek, *Liq. Cryst.*, **1997**, *22*, 557–561.
214. (a) S. Laschat, A. Baro, N. Steinke, F. Giesselmann, C. Hägele, G. Scalia, R. Judele, E. Kapatsina, S. Sauer, A. Schreivogel, M. Tosoni, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 4832–4887; (b) R. J. Bushbya, K. Kawata, *Liq. Cryst.*, **2011**, *38*, 1415–1426.
215. Q. Zeng, S. Liu, H. Lin, K. -X. Zhao, X. -Y. Bai, K. -Q. Zhao, P. Hu, B. -Q. Wang, B. Donnio, *Molecules*, **2023**, *28*, 1721.
216. R. K. Gupta, A. A. Sudhakar, *Langmuir*, **2019**, *35*, 2455–2479.
217. S. Park, J. Uchida, K. Urushibara, H. Kagechika, T. Kato, A. Tanatani, *Chem. Lett.*, **2018**, *47*, 601–604.
218. T. Kato, J. M. J. Fréchet, *Macromol. Symp.*, **1995**, *98*, 311–326.
219. B. Liu, T. Yang, X. Mu, Z. Mai, H. Li, Y. Wang, G. Zhou, *Nanomaterials*, **2021**, *11*, 448.
220. M. -J. Brienne, J. Gabard, J. -M. Lehn, I. Stibor, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1989**, *24*, 1868–1870.
221. K. Kishikawa, S. Nakahara, M. Natsukawa, K. Suzuki, S. Kohmoto, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **2010**, *516*, 107–113.
222. Z. Chen, U. Baumeister, C. Tschierske, F. Würthner, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 450–465.
223. (a) E. E. Greciano, L. Sánchez, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 13724–13730; (b) S. Bujosa, E. E. Greciano, M. A. Martínez, L. Sánchez, B. Soberats, *Chem. Eur. J.*, **2021**, *27*, 14282–1428.
224. L. Rubert, M. F. Islam, A. B. Greytak, R. Prakash, M. D. Smith, R. M. Gomila, A. Frontera, L. S. Shimizu, B. Soberats, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2023**, *62*, e2023122.
225. A. R. Rabbi, J. Al Faysal, *IOSR J. Appl. Chem.*, **2020**, *13*, 43–54.
226. V. Percec, M. Peterca, T. Tadjiev, X. Zeng, G. Ungar, P. Leowanawat, E. Aqad, M. R. Imam, B. M. Rosen, U. Akbey, R. Graf, S. Sekharan, D. Sebastiani, H. W. Spiess, P. A. Heiney, S. D. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 12197–12219.
227. N. M. Casellas, S. Pujals, D. Bochicchio, G. M. Pavan, T. Torres, L. Albertazzi, M. García-Iglesias, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 4112–4115.
228. N. Godbert, A. Crispini, M. Ghedini, M. Carini, F. Chiaravalloti, A. Ferrise, *J. Appl. Crystallogr.*, **2014**, *47*, 668–679.

