

Facultad de Ciencias

Departamento de Química Orgánica

**Materiales Supramoleculares basados en
Redes Autoensambladas por Interacciones
de Enlace de Hidrógeno Cooperativas**

Memoria presentada por

MIGUEL MARTÍN ARROYO

Para optar al grado de

DOCTOR EN QUÍMICA ORGÁNICA

La presente Tesis Doctoral ha sido realizada en el Grupo de *Materiales y Sistemas Moleculares Nanoestructurados* del Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid bajo la dirección del Prof. David González Rodríguez.

Abreviaturas y acrónimos

Se han utilizado abreviaturas y acrónimos habitualmente utilizados en química orgánica siguiendo las recomendaciones publicadas por la American Chemical Society. Se han utilizado también otras abreviaturas, que están detalladas a continuación:

1D/2D/3D	Mono-/bi-/tridimensional
A	Aceptor (enlace de hidrógeno/energía)
A	Adenina/Adenosina – 2-aminoadenina/2-aminoadenosina
AcOEt	Acetato de etilo
AFM	Microscopía de fuerza atómica
BODIPY	Dipirrometano de boro
BC	Bloque central
C	Concentración
C	Citosina/citidina
COF	<i>Covalent Organic Framework</i>
cor	Coroneno
D	Donante (enlace de hidrógeno/energía)
DCC	<i>Dynamic Covalent Chemistry</i>
DFT	Density Functional Theory
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
DMAC	N,N-dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
DOSY	Espectroscopía ordenada por difusión
EM	Molaridad efectiva
eq.	Equivalentes
ESI	Ionización por electroespray
FAB	Bombardeo atómico rápido
G	Guanina/guanosina
h	Horas
HOPG	Grafito pirolítico altamente orientado
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
iC	<i>Isocitosina/isocitidina</i>
iG	<i>Isoguanina/isoguanosina</i>
K	Constante de asociación
K	Kelvin
M	Molar (mol/L)
MALDI	Ionización con laser asistida por matriz
MS	Espectroscopía de masas
NBS	N-bromosuccinimida
NOESY	Espectroscopía de efecto Overhouser nuclear
ppm	Partes por millón

Q-TOF	Cuadripolo de tiempo de vuelo
RMN	Resonancia magnética nuclear
SEM	Microscopía electrónica de barrido
T	Timina/timidina
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TEM	Microscopía electrónica de transmisión
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsililo
TMSA	Trimetilsililacetileno
t.a.	Temperatura ambiente
U	Uracilo/uridina

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1. Química supramolecular
 - 1.1. Interacciones no covalentes
 - 1.2. Cooperatividad y multivalencia
 - 1.3. Enlace de hidrógeno
 - 1.3.1. Geometría de enlace
 - 1.3.2. Enlace de hidrógeno entre bases nucleicas
 - 1.4. Fenómenos de macrociclación. Equilibrio anillo-cadena
 - 1.4.1. Macroциclos generados por enlaces de hidrógeno
 - 1.4.2. Macroциclos generados por enlaces tipo Watson-Crick
 - 1.4.3. G-quartets

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

1. Antecedentes en el grupo de investigación
 - 1.1. El Grupo de Materiales y Sistemas Moleculares Nanoestructurados
 - 1.2. Macrociclación no covalente de monómeros dinucleosídicos
 - 1.2.1. Estructura básica del tetrámero cíclico. Requisitos estructurales
 - 1.2.2. El proceso de ciclotetramerización
 - 1.2.3. Formación de redes bidimensionales
 - 1.3. Autoensamblaje de guanosina en G-quadruplex
2. Objetivos

CAPÍTULO 1: Materiales Cristalinos Nanoporosos basados en Interacciones de Enlace de Hidrógeno de Watson-Crick

1. Introducción
2. Resultados y discusión
 - 2.1. Diseño de los monómeros fusionados
 - 2.1.1. Diseño general de los monómeros fusionados
 - 2.1.2. Estudio estructural preliminar
 - 2.1.3. Estudio estructural pormenorizado
 - 2.2. Síntesis de las bases nucleicas
 - 2.3. Monómeros basados en ftalimida
 - 2.3.1. Obtención de monómeros fusionados con el par de bases G-C
 - 2.3.2. Obtención de monómeros fusionado con el par de bases A-U

- 2.3.3. Estudio supramolecular
 - 2.3.3.1. Estudio en disolución
 - 2.3.3.2. Estudio en superficie
 - 2.3.3.3. Estudio en sólido
- 2.3.4. Rediseño de los monómeros fusionados
- 2.4. Monómeros basados en ácido borónico
 - 2.4.1. Síntesis de los monómeros dinucleosídicos precursores
 - 2.4.2. Estudio supramolecular
 - 2.4.2.1. Estudio en disolución
 - 2.4.2.2. Estudio en sólido
- 2.5. Monómeros basados en metal-ligando
 - 2.5.1. Síntesis de los monómeros dinucleosídicos precursores
 - 2.5.2. Estudio supramolecular
 - 2.5.2.1. Estudio en disolución
 - 2.5.2.2. Estudio en sólido
- 3. Resumen y conclusiones
- 4. Sección experimental
 - 4.1. Métodos generales
 - 4.2. Síntesis y caracterización
 - 4.3. Preparación de muestras

CAPÍTULO 2: Materiales Poliméricos Supramoleculares con Propiedades de Autorreparación basados en Interacciones Cooperativas

- 1. Introducción
- 2. Resultados y discusión
 - 2.1. Diseño
 - 2.2. Síntesis de los motivos supramoleculares
 - 2.2.1. Síntesis de los dinucleósidos
 - 2.2.1.1. Síntesis de las bases nucleicas
 - 2.2.1.2. Síntesis de los bloques centrales
 - 2.2.1.3. Acoplamiento bloque central-base nucleica
 - 2.2.2. Síntesis de las guanosinas
 - 2.3. Condensación de los motivos supramoleculares con polímeros
 - 2.3.1. Síntesis de polímeros telequéricos sustituidos con dinucleósidos
 - 2.3.2. Síntesis de polímeros telequéricos sustituidos con guanosinas
 - 2.4. Estudio del proceso de autoensamblaje en disolución

- 2.4.1. Estudio de los polímeros telequéricos sustituidos con dinucleósidos
 - 2.4.2. Estudio de los polímeros telequéricos sustituidos con guanosinas
- 3. Resumen y conclusiones
- 4. Sección experimental
 - 4.1. Métodos generales
 - 4.2. Síntesis y caracterización
 - 4.3. Preparación de muestras

RESUMEN Y CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. Química supramolecular

1.1. Interacciones no covalentes

La **química supramolecular**,¹⁻³ al contrario que la química tradicional centrada en el enlace covalente, trata sobre las interacciones entre moléculas para formar especies superiores más complejas.^{4,5} Más concretamente se encarga de estudiar las interacciones no covalentes entre moléculas independientes, por lo que también se la llama “química más allá de las moléculas”.⁶ Estas nuevas uniones están gobernadas por interacciones fundamentalmente electrostáticas entre los distintos grupos funcionales de las moléculas, sin llegar a compartir electrones, y entre ellas se encuentran las interacciones de Van der Waals, π - π , dipolo-dipolo, enlaces de hidrógeno, ion dipolo o metal-ligando. Todas ellas presentan un amplio rango de fortaleza de unión (0.4-100KJ/mol) además de ofrecer diferencias en cuanto a direccionalidad y cinética entre ellas. Esta baja fortaleza ofrece una naturaleza dinámica a estos enlaces no covalentes, pudiendo crearse y destruirse sucesivamente, lo que lleva a situaciones de equilibrio **gobernadas por la termodinámica**. Sin embargo, esto no es siempre así, pues existen interacciones supramoleculares, como algunas metal-ligando, que pueden rivalizar con uniones covalentes en cuanto a fortaleza. Algunos de los temas más destacados que manejan la química supramolecular son el autoensamblaje molecular, el reconocimiento molecular o la química *host-guest*.

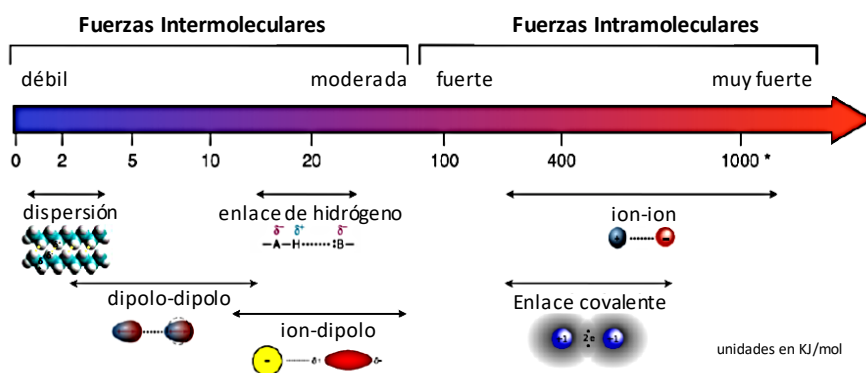


Figura 1 Fortaleza de las distintas interacciones supramoleculares comparada con los enlaces covalentes

Como se ha dicho, los procesos supramoleculares están generalmente gobernados por la termodinámica, dándose situaciones de equilibrio entre las distintas especies y ayudando a la **reversibilidad** del sistema. Pero la química supramolecular no es la única que tiene ese carácter termodinámico, existe un amplio campo de investigación en el que por medio del control de las

condiciones del sistema se puede pasar de una situación clásica de química covalente dominada por la cinética a una situación de química supramolecular en la que gobierna la termodinámica,⁷⁻⁹ la llamada **química dinámica covalente (DCC)**. En reacciones de química covalente gobernadas por la cinética se forman rápidamente enlaces de gran fortaleza (210-420KJ/mol) que una vez formados no pueden ser revertidos a su estado original en esas mismas condiciones. Sin embargo, en la DCC mediante el empleo de condiciones específicas de reacción y utilizando enlaces covalentes de fortaleza media-baja se consigue alcanzar un equilibrio químico en el que gobierna la termodinámica. Por ejemplo, Rowan *et al.* en 1998¹⁰ consiguieron formar un trímero cíclico a partir de una cinchona alcaloide mediante una reacción de transesterificación con un rendimiento mayor al 90%. En las condiciones utilizadas consiguieron un equilibrio entre las distintas especies monoméricas y oligoméricas, obteniendo finalmente la especie más estable termodinámica. Otro ejemplo de este tipo de química está en la obtención de redes covalentes orgánicas (COFs), Yaghi *et al.* en 2005¹¹ consiguieron generar una red cristalina utilizando ácido diborónico para formar anhídrido de boro. En las condiciones adecuadas consiguieron utilizar la DCC para corregir los errores que se generaban al formar la red y así obtuvieron un material más cristalino.

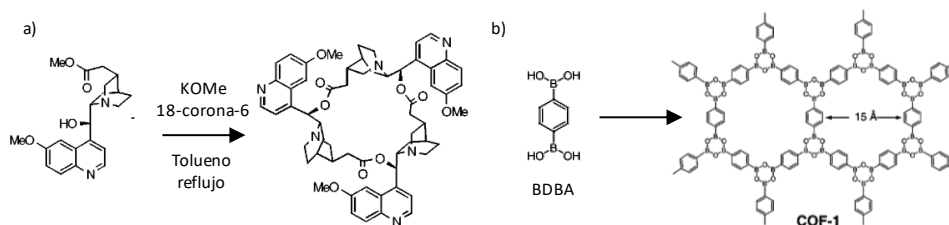


Figura 2 Empleo de DCC en: a) generación de trímeros de cinchona alcaloide; b) obtención de COFs cristalinos por reparación de errores

Este comportamiento gobernado por la termodinámica abre la puerta a la obtención de estructuras de tamaño nanométrico de gran fidelidad en procesos de **nanofabricación**. Existen dos aproximaciones para llegar a estas estructuras nanométricas. En la primera de ellas, la llamada aproximación *top-down*, se parte de estructuras grandes y se va miniaturizando. Esta aproximación presenta los inconvenientes de que no se pueden obtener estructuras menores a 100nm fácilmente y dichas estructuras no suelen tener el nivel de organización óptimo, es decir, presentan fallos. La segunda opción es la llamada aproximación *bottom-up*, en la que a partir de entes discretos se consiguen estructuras de mayor complejidad y tamaño. Para ello es necesario generar unos bloques de construcción con la información requerida (tamaño, geometría, funcionalidad) que, mediante autoensamblaje en condiciones termodinámicas en las que se puedan reparar errores, lleven a la obtención de nanoestructuras con las propiedades deseadas.¹²

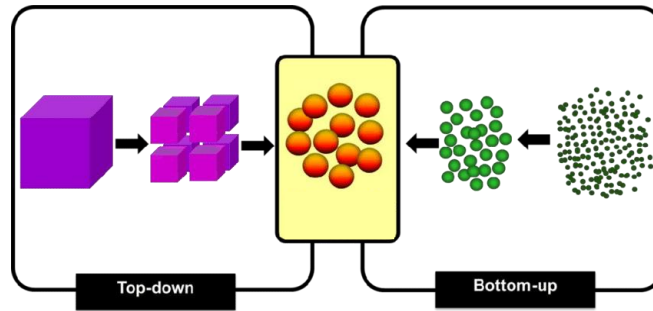


Figura 3 Aproximaciones *top-down* y *bottom-up* en nanofabricación

1.2. Cooperatividad y multivalencia

Como se ha comentado en el anterior punto, las interacciones no covalentes son por norma general débiles por separado, pero pueden llegar a ser mucho más fuertes gracias a efectos de multivalencia o de cooperatividad. La **multivalencia** se refiere a la presencia de varios puntos de unión entre dos moléculas distintas, es decir, múltiples ligandos de una molécula interaccionan con múltiples receptores de otra, sumando así su efecto.^{13,14} En función de la posición de estos ligandos/receptores puede utilizarse también para obtener geometrías concretas en los agregados deseados. Por otro lado, la **cooperatividad** se define como la influencia que tiene la unión de un ligando sobre la afinidad que tiene el receptor para unirse a más ligandos.¹⁵ Esta cooperatividad puede ser positiva, cuando la unión es más fuerte en los siguientes pasos, negativa, cuando es menor, o no cooperativa, cuando no hay efecto.¹⁶

Se pueden distinguir distintos tipos de cooperatividad que se dan en sistemas tanto biológicos como sintéticos:

·Agregación cooperativa: es un proceso muy presente en la naturaleza por el que una vez formado un enlace supramolecular entre dos moléculas distintas la interacción con sucesivas moléculas se ve favorecida. Es un tipo de cooperatividad clave para la obtención de polímeros supramoleculares, como puede ser la generación de fibras de actina, o para cristalización.

·Cooperatividad alostérica o alosterismo: en ella una vez unida una primera unidad de ligando se produce un aumento de afinidad del receptor, provocando que el receptor acabe completamente unido a ligandos. Es el proceso que se da por ejemplo en la complejación de O₂ en la hemoglobina.¹⁷

·Cooperatividad intramolecular o efecto quelato: es un proceso en el que priman las interacciones intramoleculares sobre las intermoleculares y que también domina los fenómenos de multivalencia, pues una única interacción podría no ser suficiente como para proporcionar la estabilidad necesaria. En la naturaleza se da por ejemplo en el plegamiento de las proteínas.

·Cooperatividad interanular: en ella la unión de un ligando divalente provoca un cambio conformacional en el receptor, congelando una conformación, lo que provoca una unión más fácil entre el receptor y un segundo ligando. Es el tipo de cooperatividad que está presente por ejemplo en los procesos de asociación de chaperonas.

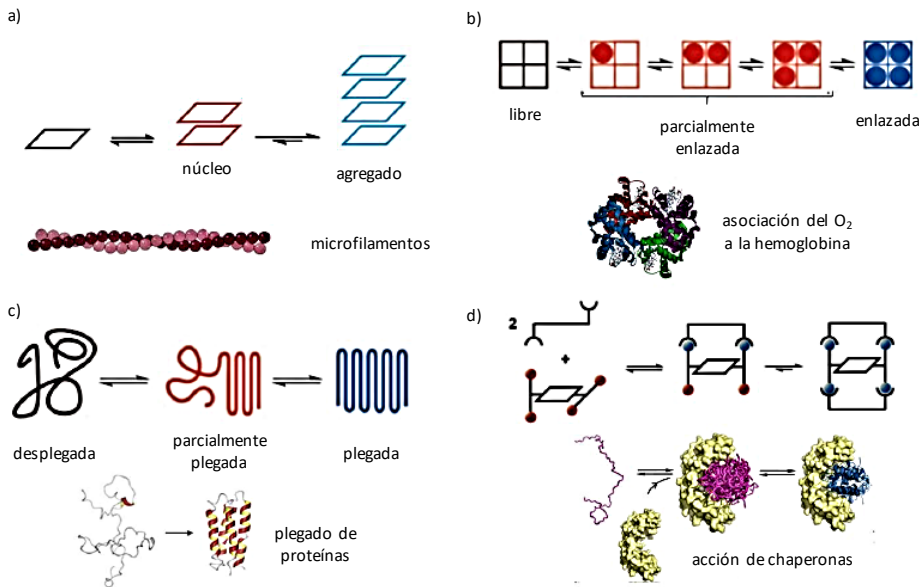


Figura 4 Representación de los procesos con cooperatividad positiva: a) agregación cooperativa; b) cooperatividad alostérica; c) cooperatividad intramolecular; d) cooperatividad interanular

1.3. Enlace de hidrógeno

De entre todas las interacciones supramoleculares una de las más estudiadas, por su fuerte presencia en la naturaleza, son los enlaces de hidrógeno. Introducidos ya en la década de 1930 por Bernal y Huggins,^{18,19} son de naturaleza electrostática y ocurren cuando un grupo donante (*D*) con un hidrógeno ácido interactúa con un grupo aceptor (*A*) con un par de electrones libre. El enlace de hidrógeno es altamente direccional y selectivo y provee de un excepcional control geométrico y espacial. Los enlaces de hidrógeno muestran su máxima energía para ángulos de 180° y, por lo tanto, el enlace lineal es el preferente. Dos de las contribuciones energéticas de este tipo de enlace están precisamente en el origen de la direccionalidad: la energía electrostática o coulombica y la energía de transferencia de carga. La fortaleza de este enlace tiene una gran dependencia del disolvente utilizado (puede competir por formar enlaces de hidrógeno), la naturaleza de los grupos *D-A* (estará maximizado para un *D* ácido y un *A* básico), el número de enlaces formados (se trata de interacciones aditivas) y su disposición espacial.²⁰⁻²⁴ Además de esos aspectos otros factores como la presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares, fenómenos de tautomerización o efectos electrónicos de los distintos sustituyentes también pueden afectar a la fortaleza general del enlace.²⁵

1.3.1. Geometría de enlace

Como ya se ha comentado, el número de enlaces de hidrógeno es muy importante, pero además hay que tener en cuenta también la secuencia de estos en caso de que se encuentren adyacentes dentro de la molécula. Este fenómeno de carácter electrónico ha demostrado tener

una gran influencia en la estabilidad de los complejos. Como mostraron Jorgensen *et al.*,^{26,27} además de las interacciones primarias se deben considerar también interacciones secundarias cruzadas entre grupos adyacentes. Interacciones secundarias entre grupos A y D incrementan la fortaleza de enlace mientras que interacciones entre grupos A y entre grupos D tienden a desestabilizar por interacciones repulsivas. Como resultado, la secuencia *DD-AA* es más favorable que la secuencia *DA-AD*.²⁸

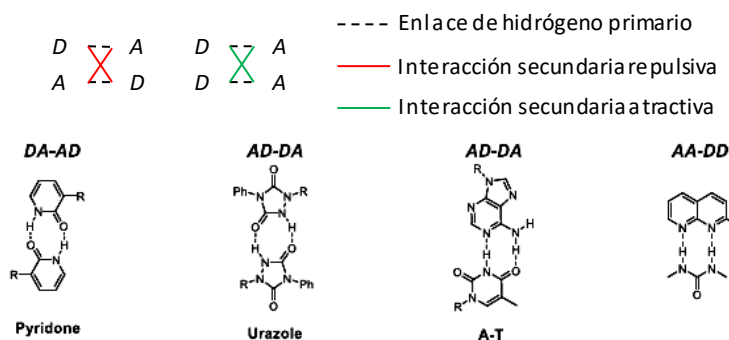


Figura 5 Interacciones secundarias en enlaces de hidrógenos con dos grupos *D-A* adyacentes

En el caso de sistemas con 3 enlaces de hidrógeno adyacentes se pueden estudiar ejemplos que ofrece la naturaleza, pues las bases nucleicas son capaces de establecer 3 enlaces de hidrógeno adyacentes. El par de bases nucleicas guanina-citosina, con un patrón de enlace *DDA-AAD*, ofrece una constante de asociación dos órdenes de magnitud por encima de la que presenta el par 2-aminoadenina-uracilo, con un patrón de enlace *DAD-ADA*, aun presentando los ambos tres enlaces de hidrógeno.²⁴ Mientras que en el primer par hay dos interacciones secundarias atractivas y dos repulsivas en el segundo par las cuatro interacciones secundarias son repulsivas. Generalmente los complejos con un patrón de enlace *DAD-ADA* tienen una constante de asociación en torno a 10^2 M^{-1} en CHCl_3 , mientras que al usar patrones de enlace *DDA-AAD* se pasa a unas constantes de asociación del orden de 10^4 M^{-1} , llegando a constante de asociación incluso por encima de 10^5 M^{-1} cuando se pasa a utilizar patrones de enlace *DDD-AAA*.²⁹ En 1996 Sartorius y Schneider²⁸ propusieron una fórmula empírica básica para predecir la fortaleza de enlace de un complejo, para ello había que añadir una contribución de 7.87 KJ/mol por cada enlace de hidrógeno formado y añadir o restar 2.9 KJ/mol por cada interacción secundaria atractiva o repulsiva respectivamente.

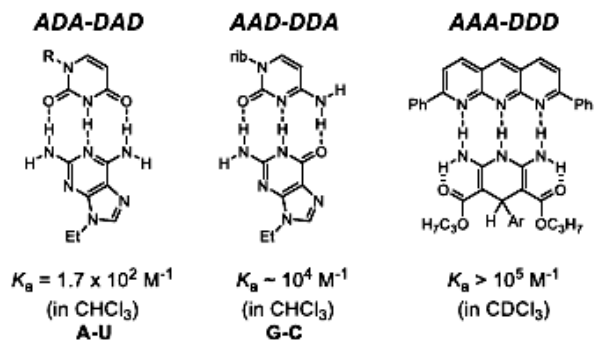


Figura 6 Interacciones secundarias en enlaces de hidrógenos con tres grupos *D-A* adyacentes

El estudio de este fenómeno ha ido más allá, estudiando también los distintos patrones de enlace cuando hay cuatro enlaces de hidrógeno adyacentes. Dentro de estos las ureido-pirimidinas (UPy) son unos de los sistemas más extensamente estudiados,³⁰ mostrando una constante de dimerización mayor de 10^5 M^{-1} en CHCl_3 como consecuencia de la formación de cuatro enlaces de hidrógeno adyacentes con un patrón *DDAA-AAAD*. Esta molécula tiene la particularidad de presentar además tautomerización, por la que puede presentar también el patrón de enlace *DADA-ADAD*, este patrón, que únicamente presenta interacciones secundarias repulsivas, presenta una constante de dimerización de $4.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ en CHCl_3 . Zimmerman *et al.*³¹ han trabajado también con 2,7-diamido-1,8-naftiridina (DAN), la cual presenta un patrón de enlace *ADDA* y es capaz de asociarse con ureidoguanosina (UG), con un patrón de enlace *DAAD*, mostrando una constante de enlace de $3 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$. Posteriormente Leigh *et al.*³² consiguieron también estudiar un sistema con un patrón de enlace *DDDD-AAAA*. Este nuevo sistema, que presenta únicamente interacciones secundarias atractivas, tiene una constante de asociación de $3 \times 10^{12} \text{ M}^{-1}$ en CHCl_3 , un valor excepcionalmente alto para moléculas sencillas.

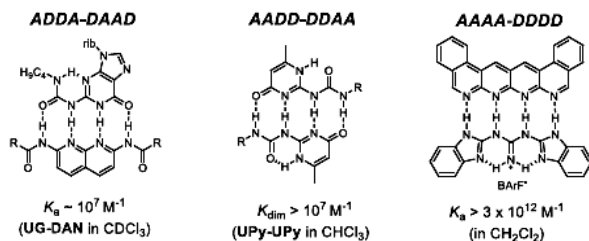
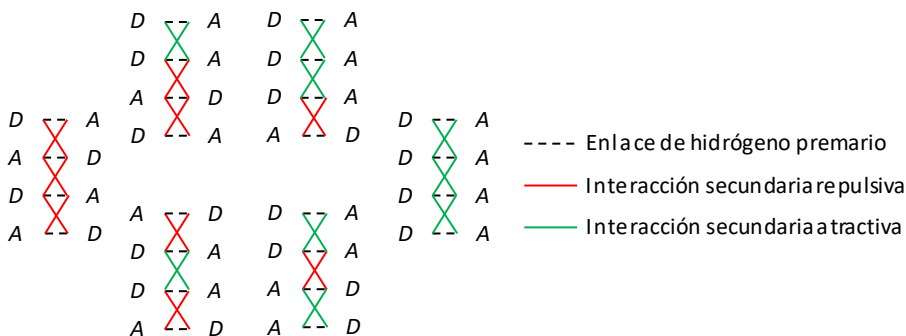


Figura 7 Interacciones secundarias en enlaces de hidrógenos con cuatro grupos *D*-*A* adyacentes

1.3.2. Enlace de hidrógeno de entre bases nucleicas

Por su importancia tanto en sistemas biológicos como en esta tesis se hace necesario hablar más en detalle sobre los enlaces de hidrógeno entre bases nucleicas de ADN. En la naturaleza, para la generación de la doble hélice de ADN se dan enlaces de hidrógeno entre dos cadenas de desoxirribosa fosfato que llevan unidas bases nucleicas, estos enlaces son además específicos entre los pares guanina-citosina (G-C) y adenina-timina (A-T). El ARN, pese a ser normalmente una única hebra y presentar uracilo (U) en lugar de T, tiene un comportamiento similar al ADN. Como se ha dicho las interacciones entre bases nucleicas son específicas y se dan por el lado llamado *Watson-Crick*, presentando tres enlaces de hidrógeno la pareja G-C y dos enlaces de hidrógeno las parejas A-T y A-U.

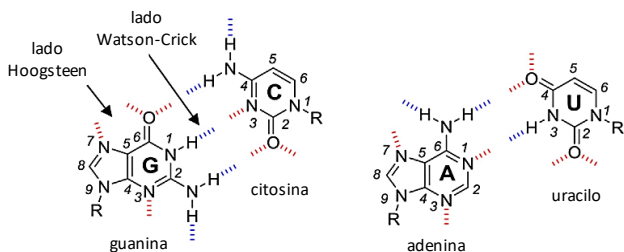


Figura 8 Interacciones por enlace de hidrógeno posibles en las distintas bases nucleicas. Los enlaces discontinuos indican los grupos *A* (rojo) y *D* (azul)

Sin embargo, estas no son las únicas interacciones posibles entre bases nucleicas. Las pirimidinas (G y A) tienen tres lados por los que pueden presentar enlaces de hidrógeno, el ya mencionado lado *Watson-Crick*, el lado *Hoogsteen* y un tercer lado que incluye a *N-3* y, en el caso de G, también a la amina unida a *C-2*. También son posibles otros tipos de enlaces debidos a tautomerización³³ o ionización, pero son mucho menos comunes. Actualmente se conocen 28 distintos motivos de unión entre bases nucleicas que contengan al menos dos enlaces de hidrógeno.³⁴ Entre ellos se incluyen los *Watson-Crick* reversos, los *Hoogsteen* o los no emparejados. Además, también pueden generarse enlaces de hidrógeno entre bases nucleicas iguales, siendo la G la que presenta un mayor número de estructuras de este tipo por su mayor número de grupos capaces de formar enlaces de hidrógeno. La G es capaz de autoasociarse para formar especies oligoméricas formando cintas,^{35,36} las cuales pueden estar formadas mediante uniones entre los lados *Watson-Crick* y *Hoogsteen* (cinta I) o por uniones por el lado *Watson-Crick* sumadas a interacciones de *N3* (cinta II). Una especie especialmente estudiada son los G-quartet, una especie tetramérica cíclica unida por los lados *Watson-Crick* y *Hoogsteen* como la cinta I que será analizada más adelante.

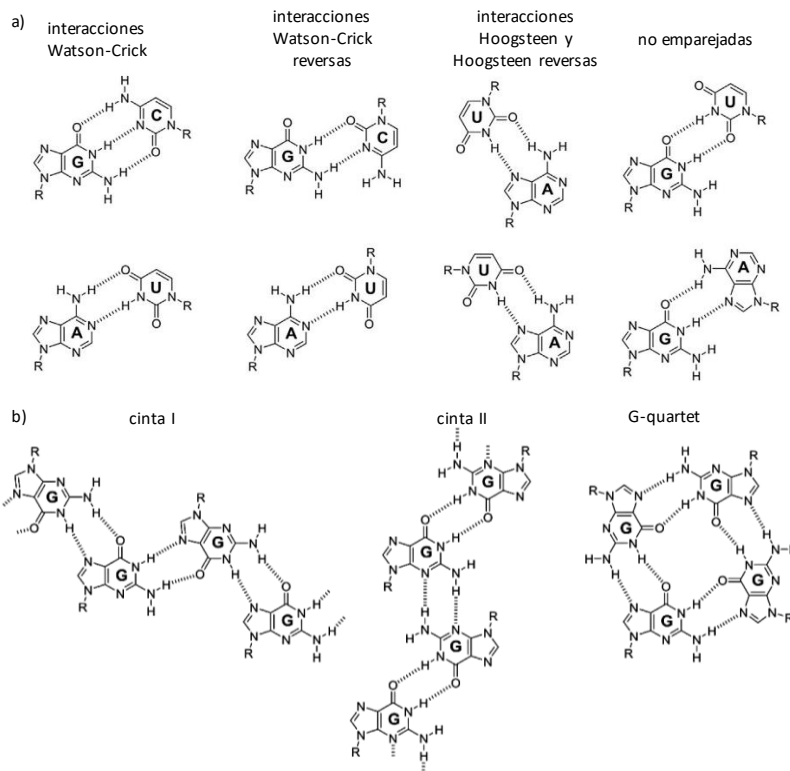


Figura 9 a) Distintas uniones posibles entre bases nucleicas con al menos dos enlaces de hidrógeno b) Autoasociación de guanosina para formar especies oligoméricas

1.4. Fenómenos de macrociclación. Equilibrio anillo-cadena

El proceso de macrociclación es un caso de equilibrio anillo-cadena, en el que un monómero equipado con dos posiciones de enlace puede autoensamblarse para dar estructuras abiertas (cadenas lineales) o cerradas (cíclicas). Mediante el diseño de los monómeros se puede lograr que el autoensamblaje se de manera casi cuantitativa, formando macrociclos discretos bajo ciertas condiciones y evitando la generación de polímeros supramoleculares. Para llegar a esa situación es necesario un control absoluto sobre la geometría de la molécula y el tipo y localización de las posiciones de unión. También es posible la utilización de plantillas para conseguir la formación del macrociclo.³⁷

Siguiendo estos requerimientos y trabajando bajo control termodinámico la formación de macrociclos está altamente favorecida sobre la formación de oligómeros abiertos debido a que la última unión intramolecular esta favorecida por razones entrópicas. La cooperatividad quelato, ya mencionada anteriormente, es la causa de este aumento de estabilidad. Este tipo de cooperatividad es la responsable de la mayoría de procesos “todo o nada” característicos de sistemas supramoleculares discretos naturales y artificiales. En estos casos o la estructura supramolecular se ha formado por completo o todo está disociado, es decir, no se encuentran estados intermedios entre el monómero y el oligómero cíclico.³⁸ La molaridad efectiva (EM)³⁹⁻⁴¹ es el parámetro que mide la cooperatividad quelato y ofrece una estimación de cómo de favorable es una interacción intramolecular sobre una interacción intermolecular. En procesos controlados termodinámicamente se define como el cociente entre las constantes de asociación intramolecular e intermolecular ($EM = K_{intra}/K_{inter}$).⁴²⁻⁴⁴

Como magnitud termodinámica,⁴⁵⁻⁵¹ EM tiene componentes entálpica y entrópica:

$$EM = e^{-(\Delta H^0_{intra} - \Delta H^0_{inter})/RT} \cdot e^{(\Delta S^0_{intra} - \Delta S^0_{inter})/R}$$

La componente entálpica puede depender de diferentes asociaciones con el disolvente o con fuerzas electrostáticas que afecten a las formas cíclica y abierta. Sin embargo, estas interacciones son difíciles de predecir y cuantificar y en muchos casos la componente entálpica está únicamente relacionada con la tensión que se genera al formar la especie cíclica. Los monómeros prediseñados para obtener ciclos no tensionados tienden a tener EM más altas y generar ensamblajes de manera cuantitativa. Por lo tanto, en ausencia de tensión, el factor entálpico es prácticamente despreciable y la magnitud de EM depende solo del factor entrópico.

La componente entrópica depende de la simetría y el número de monómeros que forman el ciclo (n), puesto que la fase de apertura de ciclo puede tener lugar estadísticamente en n sitios. Esta contribución también decrece con los grados de libertad conformacional que se pierden por la ciclación, particularmente aquellos relacionados con movimientos de torsión y rotación. Por ello es asumible que los mejores monómeros para conseguir una especie cíclica deben ser rígidos y la interacción supramolecular no debe poder girar.⁵²

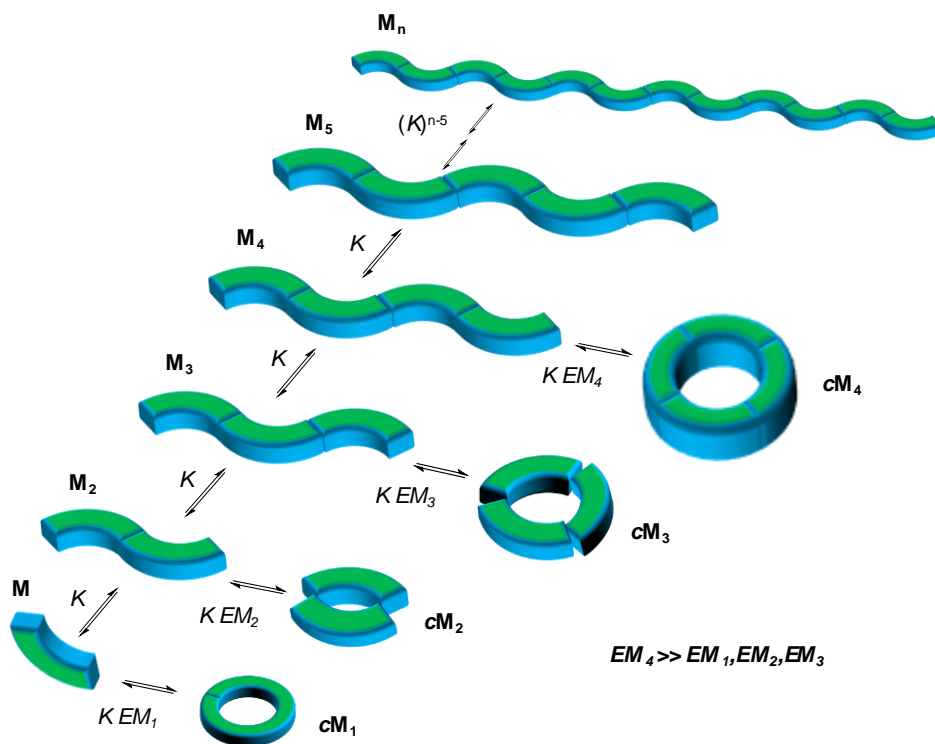


Figura 10 Equilibrio supramolecular de una molécula con dos sitios de unión asociándose con una constante intermolecular K . Los oligómeros lineales (M_n) están en equilibrio con las especies cíclicas (cM_n). En este caso, por razones de geometría, el tetrámero cíclico está mucho más estabilizado.

1.4.1. Macrociclos generados por enlaces de hidrógeno

Los macrociclos generados mediante interacciones por enlace de hidrógeno han sido de los más estudiados dentro de este tipo de sistemas, pues se puede tener un gran control sobre la arquitectura supramolecular gracias a su selectividad y direccionalidad. Además, su fortaleza de enlace media hace que los macrociclos se generen en unas condiciones de disolvente, concentración y temperatura concretas, permitiendo estudiar el proceso de macrociclación mediante la variación de esas condiciones.

Uno de los primeros ejemplos más relevantes en literatura es de Zimmerman *et al.*,⁵³ en 1992. En él reportaron la ciclación de pirido[4,3g]-quinolinadiona para formar un trímero cíclico (Figura 11a). Este trímero se genera por la formación de seis enlaces de hidrógeno cooperativos. La estabilidad fue corroborada por experimentos de dilución en cloroformo seguidos por H^1 -RMN. Posteriormente Ballester *et al.*⁵⁴ calcularon una EM para el sistema de 740 M, lo que cuadra con las condiciones propuestas por Ercolani para la generación cuantitativa de macrociclos ($K_{ref}EM > 185 \cdot n$).⁴³

Sleiman *et al.*⁵⁵ publicaron una nueva estrategia para generar ciclos tetraméricos en disolución mediante la aplicación de estímulos externos. Para ello se valían de la fotoisomerización del azobenceno y la utilización de grupos ácido carboxílico como directores de la unión supramolecular. Estos monómeros, en su forma *trans*, tienen los grupos ácido formando un ángulo de 180° que, debido a la direccionalidad del enlace de hidrógeno que forman, generan un polímero supramolecular lineal. Sin embargo, al irradiar con luz a la longitud de onda adecuada se consigue isomerizar el grupo azo y de esta forma que el ángulo entre los dos grupos ácido sea de 90° , generando una especie tetramérica cíclica (Figura 11b).

Hamilton *et al.*⁵⁶ reportaron uno de los pocos ejemplos existentes de pentámeros cíclicos generados por enlaces de hidrógeno. Estudiaron la capacidad de un monómero que tenía un ángulo de 120° entre sus posiciones de unión (Figura 11c). Este monómero formaba especies de 5 y 6 miembros por interacciones fuera del plano y en el plano respectivamente, aunque experimentos de dilución en varios disolventes seguidos por H^1 -RMN demostraron que cuadraban más con especies pentaméricas.

Zimmerman *et al.*⁵⁷ reportaron en 1996 un macrociclo formado por seis unidades de un monómero se unía a través de 18 enlaces de hidrógeno con un patrón *DDA-AAD*, los cuales formaban un ángulo de 120° (Figura 11d). Además, este macrociclo estaba estabilizado por la formación de seis enlaces de hidrógeno secundarios. Este hexámero cíclico mostró una gran estabilidad, llegando a resistir a un 15% de agua en THF.

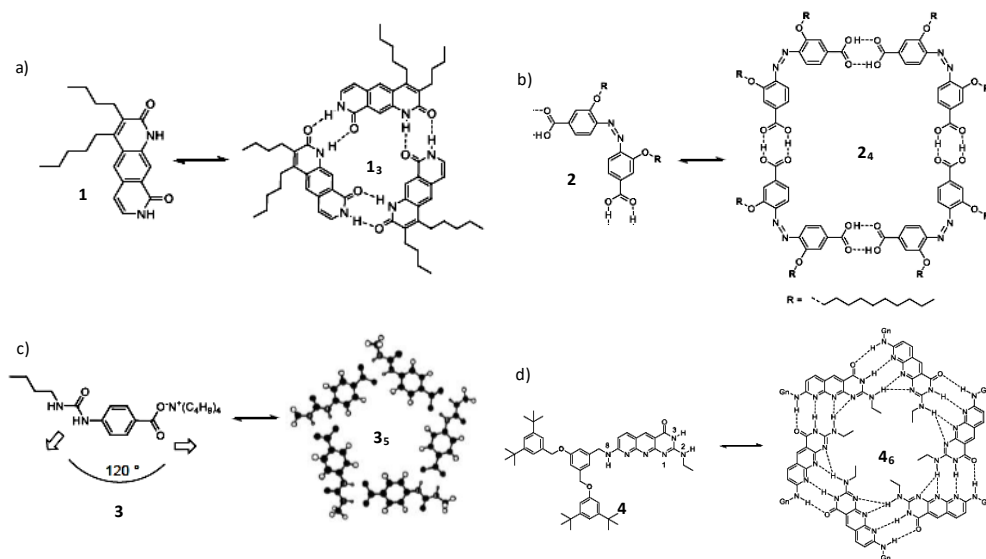


Figura 11. Macrociclos compuestos por a) tres miembros; b) cuatro miembros; c) cinco miembros; d) seis miembros

1.4.2. *Macrociclos generados por enlaces tipo Watson-Crick*

Existen también multitud de ejemplos en los que se utiliza la generación de enlaces de tipo *Watson-Crick* entre bases nucleicas para la formación de macrociclos.⁵⁸ Sessler *et al.* estudiaron la formación de dímeros a partir de distintos monómeros ditópicos, en los que se unían dos bases nucleicas complementarias a través de un esqueleto covalente. Con ello pudieron comprobar los efectos de la rigidez, de los pares de bases utilizados y de los sustituyentes de estas. En primer lugar,⁵⁹ estudiaron el proceso de dimerización de la molécula **5**, en las que las bases C y G están unidas por un esqueleto flexible. Se obtuvieron valores de la constante de dimerización más bajos de los esperados, lo que achacaron a la flexibilidad del esqueleto, pues otorgaba un gran número de grados de libertad. En un segundo estudio,⁶⁰ utilizaron la molécula **6**, en la que se cambiaba el esqueleto por otro más rígido y se empleaban el par de bases nucleicas A-U. Pudieron comprobar como el aumento de la rigidez del esqueleto provocaba un aumento significativo de la estabilidad de los dímeros. Constataron posteriormente⁶¹ que la utilización de grupos voluminosos como sustituyentes de las bases nucleicas repercutían negativamente en la estabilidad del dímero utilizando la molécula **7** en la que los alcoholes de la ribosa están sustituidos por grupos *tert*butildimetilsililo en vez de grupos acetilo. En este estudio comprobaron también la importancia de la geometría de los monómeros utilizando la molécula **8** en la que el esqueleto fue cambiado por otro en el que los monómeros no podrían organizarse sin cierta tensión y obtuvieron unos valores de estabilidad del dímero aún más bajos. Por último,⁶² estudiaron los efectos de utilizar el par de bases nucleicas G-C, el cual presenta una mayor constante de enlace por su mayor números de enlaces de hidrógeno. La molécula **9** obtuvo valores de constante de dimerización mayores que los de su homólogo con el par de bases A-U pero que aun así eran menores que los obtenidos con la molécula **6**, lo que pone de manifiesto la importancia del impedimento estérico ara la organización exitosa del macrociclo. Años después,⁶³ y siguiendo con la asociación entre los pares de bases G-C sintetizaron la molécula **10**, esta vez uniendo G y C mediante un doble enlace en el mismo plano, consiguiendo en este caso un trímero cíclico mediante uniones de tipo *Watson-Crick*.

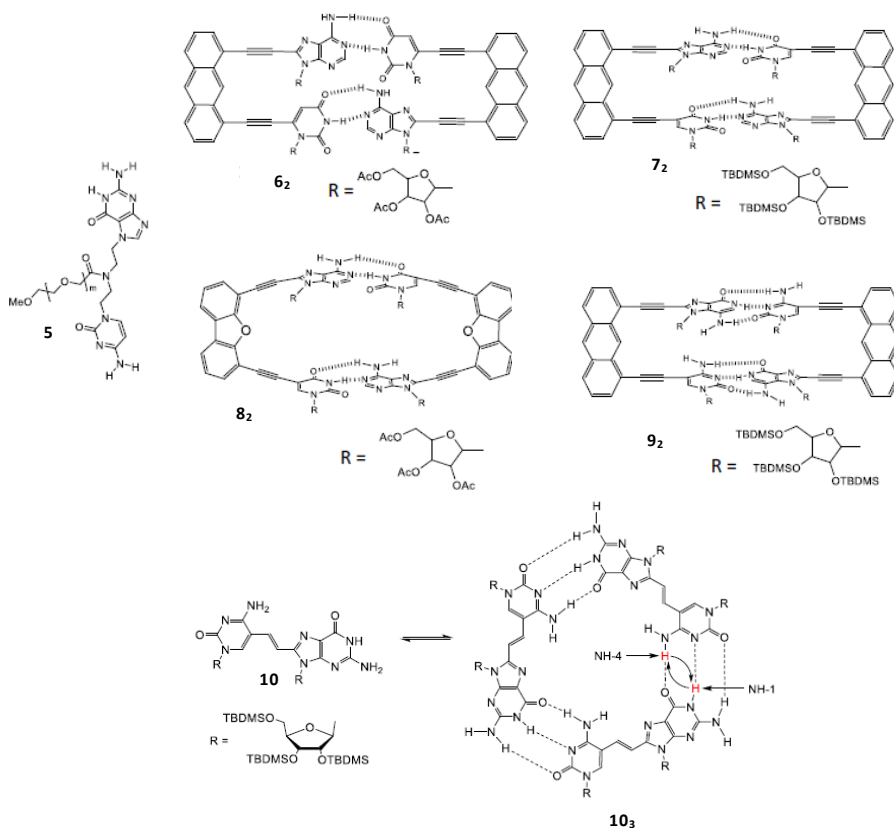


Figura 12. Distintas moléculas estudiadas por Sessler *et al.*

Otro ejemplo de este tipo de macrociclos es de Perrin *et al.*,⁶⁴ en la que utilizaron la molécula **11** para formar tetrámeros cíclicos. Fusionaron una C y una G para que formasen parte del mismo heterociclo y tener así una molécula de tipo Janus en la que los lados de unión de tipo *Watson-Crick* forman un ángulo de 90°. Se observaron nuevos picos mediante H¹-RMN que sugerían la formación de estructuras tetraméricas, las cuales fueron confirmadas mediante DOSY y ESI-MS, pues estas técnicas descartaban la presencia de trímeros o especies más grandes.

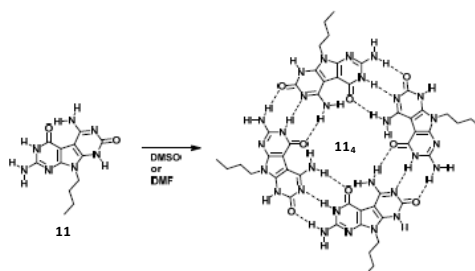


Figura 13. Autoensamblaje de la molécula **11** para formar una roseta

Sin embargo, los pioneros en la obtención de moléculas de tipo Janus fueron Lehn *et al.*⁶⁵ y Mascal *et al.*,^{66–68} que sintetizaron moléculas como **12** en las que consiguieron colocar los sitios de unión de tipo *Watson-Crick* de C y G en un heterociclo de 10 átomos formando un ángulo de 60°. Este tipo de moléculas se organizaban en especies hexaméricas, las cuales fueron confirmadas mediante experimentos de ¹H-RMN y osmometría de presión de vapor (VPO). Adicionalmente fueron capaces de obtener sólidos que presentaban una alta porosidad y que corroboraron la presencia de los hexámeros mediante la estructura exacta obtenida por difracción de rayos X (DRX) de monocristal en lo que representa uno de los pocos ejemplos en los que se confirma la organización supramolecular en disolución mediante esta técnica típica de sólidos.

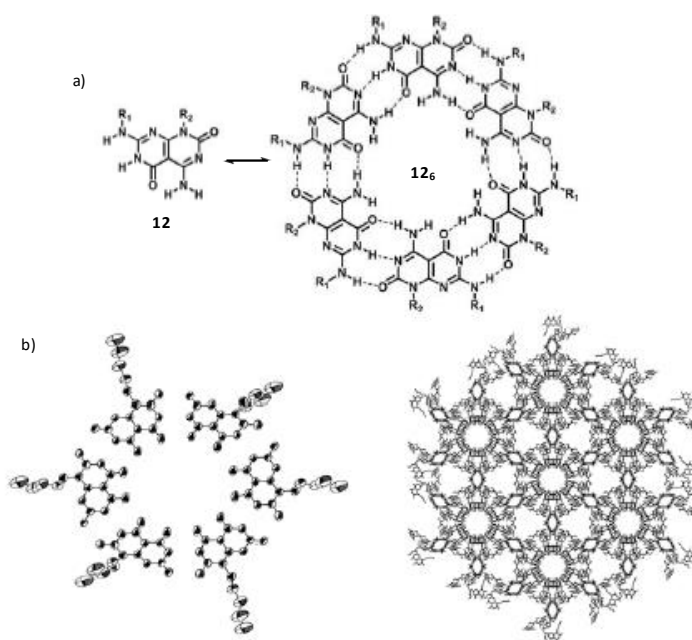


Figura 14. a) Formación de una roseta a partir de la molécula **12**; b) estructura obtenida a partir de DRX

Usando este mismo motivo supramolecular Fenniri *et al.* han conseguido formar estructuras nanotubulares con distintas modificaciones variando los grupos funcionales anclados al monómero o mediante la variación de la longitud del mismo. Por ejemplo, han conseguido este tipo de nanotubos en agua^{69–72} con la molécula **15** o en disolventes orgánicos^{73–75} con la molécula **13**. Además, han conseguido obtener ciclos de mayor tamaño^{76,77} utilizando la molécula **14** cuyos nanotubos formados son capaces de realizar transporte electrónico a través del eje principal.

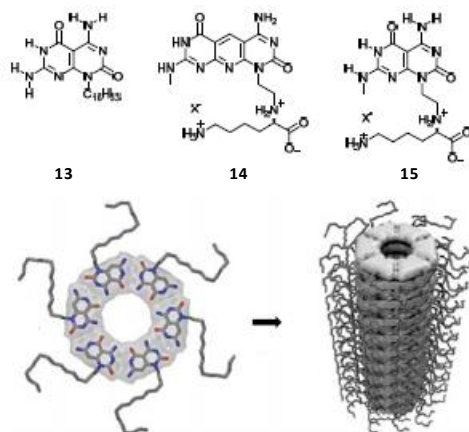


Figura 15. Distintas moléculas estudiadas por Fenniri et al. para obtener rosetas y posterior apilamiento en estructuras nanotubulares

1.4.3. *G-quartets*

Otro sistema muy estudiado ya mencionado anteriormente es el de los *G-quartets*,^{35,36} en este caso el macrociclo está formado por 4 moléculas de guanina unidas mediante enlaces de hidrógeno entre los lados *Watson-Crick* y *Hoogsteen* como se da en la cinta I. Además, suele ser necesaria la presencia de sales alcalinas, típicamente Na^+ y K^+ , que actúen a modo de plantilla para la ciclación. Esos iones alcalinos se colocan en el centro de ciclo e interaccionan con los grupos carbonilo de las cuatro moléculas de guanina. Estos *G-quartets* son capaces de apilarse para formar complejos mayores (*G-quadruplexes*),^{78,79} este comportamiento está dirigido por interacciones π - π entre moléculas de guanina además de por interacciones adicionales entre el ion alcalino central y más guaninas, estableciendo ocho enlaces ion-dipolo entre grupos carbonilo y dicho ion. Como los *G-quadruplex* son los productos termodinámicos suelen estar presentes de forma cuantitativa y es raro encontrar publicaciones en las que se hayan aislado *G-quartets* individuales (no apilados), habiéndose caracterizado en cristales^{80,81} o en fase gaseosa⁸² o utilizando plantillas covalentes⁸³⁻⁸⁷ o no covalentes⁸⁸ en presencia de iones Na^+ o en ausencia de iones.

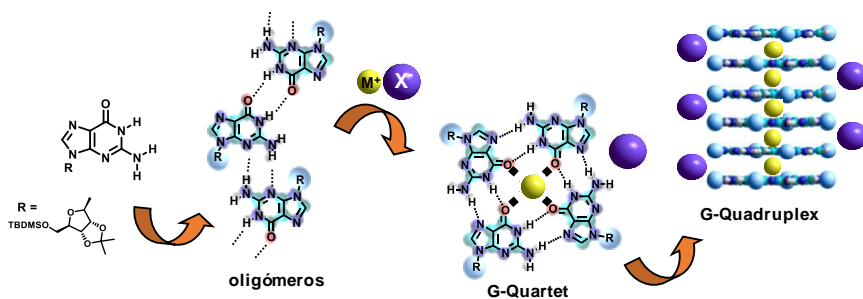


Figura 16. Formación de G-quadruplex a partir de moléculas de guanosina

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

1. ANTECEDENTES EN EL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

1.1. El Grupo de Materiales y Sistemas Moleculares Nanoestructurados

La presente Tesis Doctoral se ha desarrollado en el Grupo de investigación de “*Nanostructured Molecular Systems and Materials*” (**MSM_n**), de la Universidad Autónoma de Madrid. El principal objetivo de investigación de este grupo es “*la creación o mejora de propiedades en materiales y sistemas orgánicos mediante el ordenamiento racional a escala nanométrica utilizando las herramientas del autoensamblaje molecular*”. La investigación del grupo está centrada por tanto en *Ingeniería Molecular*: se diseñan y sintetizan moléculas funcionales y se programan para que se organicen en una estructura concreta. Para ello, el grupo trata de dominar estrategias de síntesis no covalente y autoensamblaje supramolecular en los que se regula tanto la fuerza de interacción entre moléculas como fenómenos cooperativos. La estructura y función de los materiales o sistemas nanoestructurados generados se estudian a menudo en colaboración con otros grupos nacionales y extranjeros. Dentro del grupo pueden distinguirse 6 líneas de investigación (Figura 1), las cuales pasan a explicarse brevemente a continuación. Los antecedentes más importantes para la realización de esta Tesis Doctoral serán explicados con más detalle posteriormente.

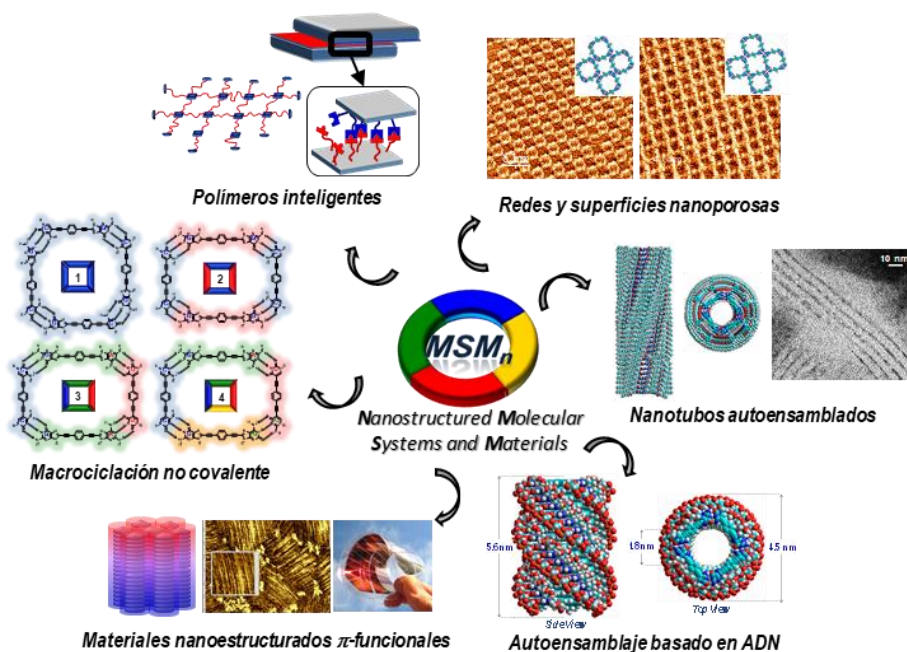


Figura 17. Principales líneas de investigación en el grupo MSM_n.

1. Estudios de procesos de macrociclación no covalente.⁸⁹⁻⁹⁷

Es la primera línea de investigación iniciada en el grupo, en la cual se han estudiado los procesos de autoensamblaje en disolución de monómeros dinucleosídicos en tetrámeros cíclicos, mediante enlaces de hidrógeno de tipo Watson-Crick entre bases nucleicas complementarias. Un factor clave en estos procesos de macrociclación es la cooperatividad quelato, cuya magnitud determina la fidelidad del proceso de autoensamblaje. El trabajo actual del grupo se enfoca en el estudio de varios aspectos, como la posibilidad de generar ciclos multicomponente, la incorporación de moléculas fotoactivas o isomerizables, procesos de autoselección o *self-sorting*, o el autoensamblaje en prismas tridimensionales. Debido a la importancia de estos procesos de macrociclación en la presente Tesis, los principales resultados del grupo en el estudio de estos equilibrios de ciclotetramerización se resumirán más adelante dentro de esta misma sección de Antecedentes.

2. Formación y reconocimiento molecular en redes 2D y 3D con nanocavidades.⁹⁸⁻¹⁰⁰

En esta línea de investigación se trata de trasladar todo lo aprendido en el autoensamblaje de estructuras cíclicas en solución a la formación de sistemas 2D, sobre distintas superficies, y 3D, que presenten un elevado grado de orden, cristalinidad y periodicidad. Para ello, se diseñan monómeros que se autoorganizan en sistemas cíclicos, dando lugar a nanocavidades definidas que sean capaces de reconocer específicamente moléculas huésped en función de su tamaño, forma o estructura química. De nuevo, debido a la capital importancia de este tema, en el que se engloba gran parte de esta Tesis Doctoral, se hablará con más detalle sobre él a continuación.

3. Formación de nanotubos auto-ensamblados.^{98,101-103}

El principal objetivo de esta línea de investigación es utilizar los tetrámeros cíclicos como monómeros en procesos de polimerización supramolecular. Al tratarse de una estructura cíclica, se espera que el polímero sea tubular, es decir un nanotubo autoensamblado. Un objetivo importante de esta línea de investigación es tratar de controlar el acoplamiento de dos fenómenos cooperativos que actúan en direcciones ortogonales: la *cooperatividad quelato*, responsable de formar el macrociclo, y la *polimerización de nucleación-crecimiento*, que genera el nanotubo. Para ello, se han diseñado y sintetizado monómeros equipados con cadenas lipófilas, que aportan solubilidad en medios apolares, y grupos que sean capaces de guiar el proceso de polimerización, como grupos aromáticos y/o amidas o ureas, las cuales pueden formar enlaces de hidrógeno en la dirección paralela al eje de apilamiento y, por tanto, promover la polimerización. A través de la combinación de química computacional y diversas técnicas espectroscópicas y de microscopía, se estudian los mecanismos de los procesos de autoensamblaje supramolecular, atendiendo a aspectos cinéticos y termodinámicos. Más recientemente, se ha llevado este proceso de autoensamblaje a medios acuosos, y se ha aprovechado el interior del poro de estos nanotubos para encapsular moléculas con afinidad química por el recubrimiento del poro.

4. Nanoestructuras autoensambladas basadas en ADN.^{78,79,104-106}

Otras líneas de investigación del grupo se inspiran en sistemas biológicos como el ADN o nucleósidos sencillos para lograr un control estructural supramolecular. Por un lado, se ha abierto una línea de investigación que utiliza hebras sencillas de oligonucleótidos para guiar, a modo de plantilla, el apilamiento de moléculas π -funcionales. Como objetivo adicional, y tomando la estructura de tetrámero cíclico como modelo, en el grupo se ha planteado la posibilidad de lograr un autoensamblaje del ADN alternativo a la típica estructura de dúplex. Para ello se combinan métodos de síntesis covalente de ADN en fase sólida y la química no covalente de ciclotetramerización de dinucleósidos. La incorporación en hebras sencillas de oligonucleótidos modificados con su base complementaria pretende llevar a su autoensamblaje en estructuras de ADN cuádruplex que presentan una estructura tubular definida. El grupo sigue estudiando, además, el autoensamblaje de nucleósidos sencillos, derivados de guanina, en estructuras supramoleculares bien definidas de tipo G-cuádruplex. Como se trata de una vía de investigación dentro de la cual se enmarca parte de los resultados de la presente Tesis Doctoral, se detallarán más adelante los estudios más relevantes realizados en el grupo.

5. Materiales nanoestructurados π -funcionales.¹⁰⁷⁻¹¹¹

Esta línea de investigación está enfocada hacia el desarrollo de materiales autoensamblados para aplicaciones optoelectrónicas. El principal propósito es mejorar o crear nuevas funciones en materiales π -conjugados a través de un correcto ordenamiento molecular. Una de las direcciones iniciales, desarrollada en colaboración con el grupo del Prof. T. Torres, entre otros, se centra en la organización de moléculas con forma de cono y momento dipolar axial, las subftalocianinas, en nanoestructuras y/o cristales líquidos columnares no centrosimétricos, que presentan polarización permanente o invertible, y en los que la conductividad y la ferroelectricidad pueden acoplarse. Otros objetivos en desarrollo fusionan métodos y estrategias de otras líneas de investigación del grupo. Así, se está estudiando el autoensamblaje controlado de semiconductores orgánicos de tipo p y de tipo n en nanoclústeres monodispersos, en estructuras columnares o en sistemas nanoestructurados más complejos, utilizando de nuevo bases nucleicas como principal elemento supramolecular.

6. Materiales poliméricos inteligentes.

Finalmente, en el grupo MSMn se han iniciado proyectos con el fin de poder aplicar directamente la química supramolecular a través de materiales poliméricos. Uno de estos proyectos se basa en desarrollar adhesivos reversibles y sensibles a la presión entre dos superficies complementarias. Un segundo proyecto, iniciado dentro de la presente Tesis Doctoral, se centra en introducir interacciones cooperativas multivalentes en polímeros supramoleculares con el fin de conseguir hidrogeles y polímeros termoplásticos con propiedades de autoreparación.

1.2. Macro ciclación no covalente de monómeros dinucleosídicos

1.2.1. Estructura básica del tetrámero cíclico. Requisitos estructurales.

Como se ha comentado anteriormente, muchas de las vías de investigación del grupo se basan en la utilización de monómeros dinucleosídicos capaces de autoensamblarse para formar tetrámeros cíclicos. Debido a la capital importancia de la estructura de estos monómeros en la presente Tesis Doctoral es necesario describir con detalle la estructura general de éstos.

Todos los monómeros dinucleosídicos sintetizados por el grupo tienen una serie de características comunes: están compuestos por un par de **bases nucleicas**, generalmente **complementarias**, unidas a un **bloque central** lineal a través de un **espaciador** de tipo etinilo.

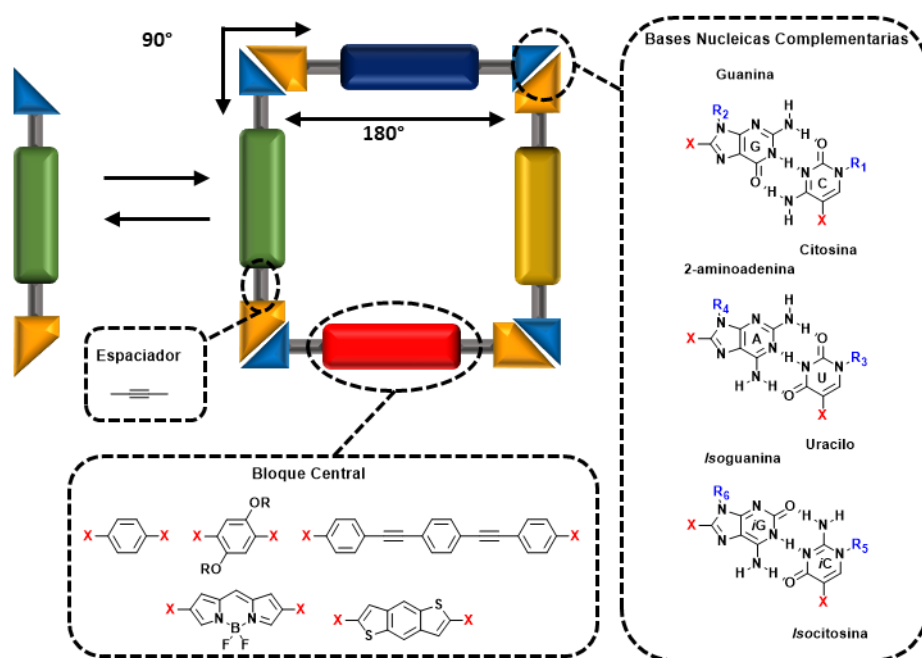


Figura 18. Estructura esquemática del tetrámero cíclico y sus componentes básicos

· **Bloque central.** Debe ser rígido y proporcionar un ángulo de 180° entre las dos posiciones por las que se une al par de bases nucleicas. Su principal función es la de modular la longitud del monómero y por lo tanto el tamaño y forma del ciclo. Puede además dar la funcionalidad necesaria al monómero dinucleosídico utilizando un bloque central con absorción en zonas específicas del espectro UV, como pueden ser BODIPY y benzoditiofenos,⁹⁷ o sustituyendo el bloque central con cadenas quirales, hidrófilas o anfifílicas.

· **Bases nucleicas complementarias.** Actúan a modo de directores o nexos de unión. Se pueden utilizar derivados de guanina (G), citosina (C), 2-aminoadenina (A), uracilo (U), isoguanina (iG) e isocitosina (iC), las cuales forman enlaces de hidrógeno de tipo Watson-Crick

complementarios (G:C, A:U e *i*G:*i*C) con el ángulo de 90° requerido entre las posiciones C-8 de las purinas (G, A e *i*G) y C-5 de pirimidinas (C, U e *i*C). Esas posiciones son precisamente las de halogenación selectiva, lo cual facilitará el acoplamiento de la base al bloque central. Además, al igual que sucede con los bloques centrales, las bases pueden estar sustituidas en las posiciones N-9 de las purinas y N-1 de las pirimidinas para proporcionar solubilidad y funcionalidad extra a los monómeros dinucleosídicos, quedando estos restos siempre hacia el exterior del ciclo tetramérico formado.

· **Espaciador.** Se escogió como espaciador el grupo etinilo por su linealidad y rigidez. Se trata además de un grupo con un impedimento estérico casi nulo que permite conjugación π entre las distintas partes del monómero. Permite además el acoplamiento entre las distintas partes por medio de reacciones de Sonogashira, una metodología ampliamente estudiada y que se da en condiciones suaves.¹¹²

1.2.2. El proceso de ciclotetramerización

Tal y como se ha comentado, el estudio del autoensamblaje de monómeros dinucleosídicos sustituidos con bases nucleicas complementarias para formar ciclos tetraméricos ha sido ampliamente estudiado en el grupo. A modo de ejemplo, se muestra en la Figura 3 el proceso de autoensamblaje en disolución de un monómero formado por las bases G y C (**GC**; Figura 3a). En estos monómeros se produce un equilibrio entre distintas conformaciones obtenidas por rotación de los enlaces σ del esqueleto π -conjugado, de las cuales las más importantes son las conformaciones planas denominadas *syn* y *anti*, donde los bordes Watson-Crick de las bases nucleicas se disponen al mismo lado o a lados opuestos del eje del monómero, respectivamente.

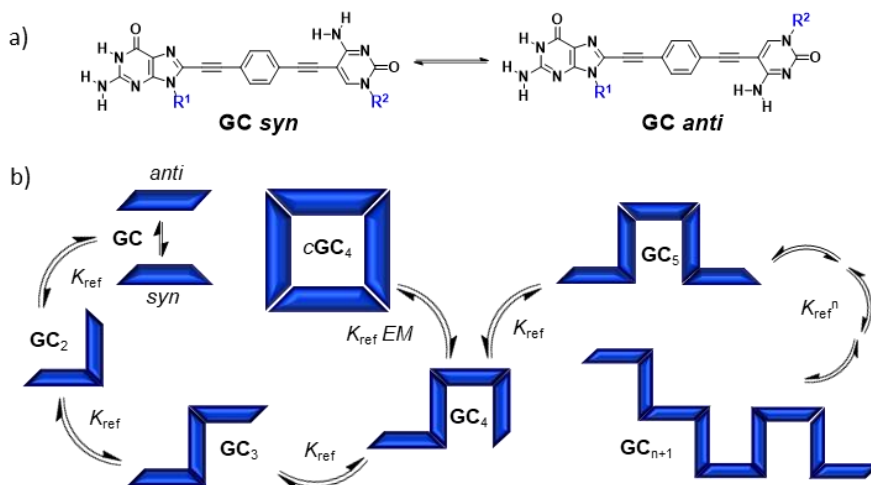


Figura 19. a) Estructura de un monómero GC y equilibrio entre las conformaciones *syn* y *anti*; b) Proceso de ciclotetramerización en equilibrio con oligómeros lineales.

En disolución (Figura 3b), dos de estos monómeros **GC** pueden unirse mediante enlaces de tipo Watson-Crick para formar un dímero (**GC₂**) con una constante de asociación (K_{ref}) específica para cada par de bases complementarias. A éste dímero se le puede asociar nuevos monómeros para formar un trímero (**GC₃**), un tetrámero (**GC₄**), un pentámero (**GC₅**) y así sucesivamente hasta obtener un polímero supramolecular lineal con n unidades de monómero (**GC_n**), por participación de conformaciones *syn* y *anti*, entre otras. Adicionalmente, algunos de estos oligómeros pueden sufrir un proceso de ciclación, siendo la especie cíclica de menor tamaño que no presente tensión la que normalmente presenta una mayor EM , y por tanto la más favorecida termodinámicamente. Debido a la geometría lineal de los monómeros dinucleosídicos utilizados y el ángulo de 90° formado por asociación entre bases, la especie favorecida es el tetrámero cíclico (**cGC₄**), donde únicamente participa la conformación *syn*.

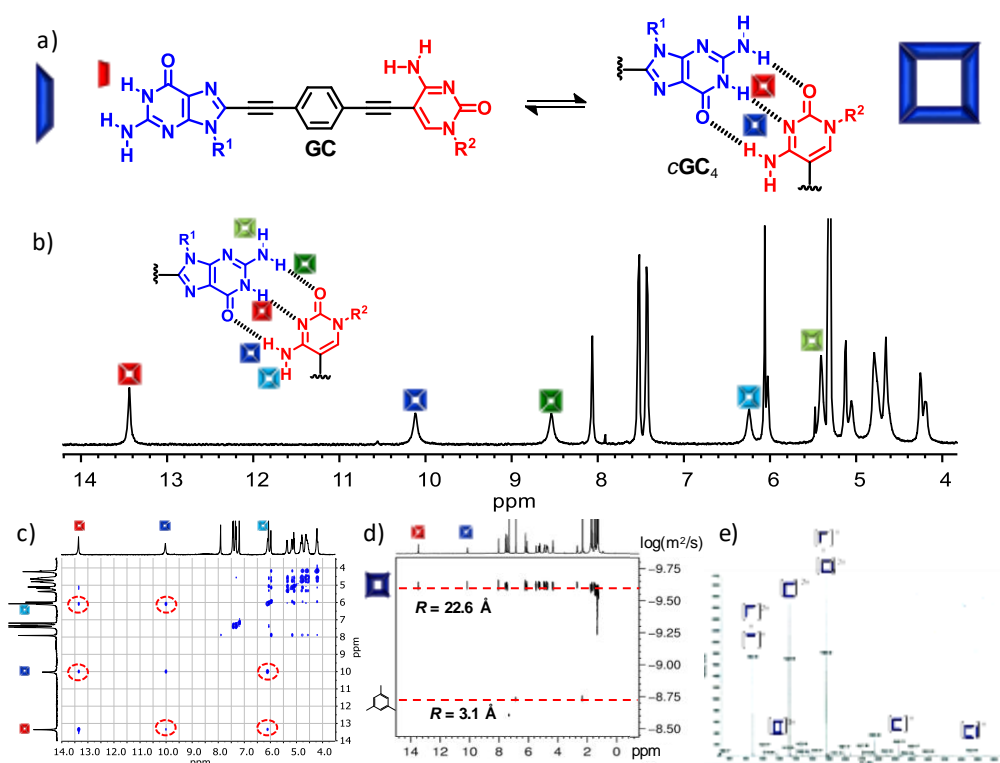


Figura 20. a) Estructura de **GC1**; b) Espectro de ¹H RMN de **cGC1₄** en CD₂Cl₂; c) NOESY; d) Espectro DOSY de **cGC1₄** en CDCl₃; e) Espectro ESI Q-TOF MS de **cGC1₄**.

Para este primer estudio se utilizó concretamente el monómero dinucleosídico **GC1** formado por un benceno *p*-disustituido por el par de bases complementarias G y C (Figura 4a).⁹⁰ Los alcoholes de las ribosas de ambos nucleósidos se sustituyeron con grupos lipofílicos voluminosos para aumentar la solubilidad en disolventes orgánicos y evitar el apilamiento π - π de las distintas especies, con el fin de centrarse únicamente en el análisis del proceso de

ciclotetramerización por enlace de hidrógeno. Sobre este sistema se realizaron una serie de experimentos utilizando diversas técnicas. Los espectros de ^1H RMN en distintos disolventes (CDCl_3 , CD_2Cl_2 , $\text{THF-}d_8$, etc.) en un amplio rango de concentraciones (10^{-1} a 10^{-4} M) mostraron la presencia una especie única en la asociada por enlace de hidrógeno entre la G y la C (Figura 4b), tal y como indica el alto desplazamiento en la señal del protón de la amida de la G (13.5 ppm) y de uno de los protones de la amina de la C (10.2 ppm). Experimentos NOESY (Figura 4c) confirmaron la asociación de tipo Watson-Crick entre las bases, mientras que las medidas de DOSY (Figura 4d) permitieron calcular el radio hidrodinámico de la especie asociada, el cual cuadraba con el tamaño teórico obtenido para el tetrámero cíclico. Experimentos extra de espectrometría de masas ESI-Q-TOF confirmaron la presencia de especies tetraméricas con cargas +1, +2 y +3 (Figura 4e).

Con el fin de estudiar el equilibrio de ciclotetramerización y poder cuantificar la cooperatividad quelato del sistema (*EM*), se procedió a disociar el tetrámero cíclico mediante tres tipos de experimentos:

- *Adición de disolventes polares.* Únicamente mediante la adición de disolventes muy polares (DMSO, DMF), capaces de competir con los enlaces de hidrógeno formados entre los pares de bases complementarias, se observó la disociación de los tetrámeros cíclicos en el rango de concentración de los experimentos de ^1H RMN (10^{-1} a 10^{-4} M). Por ejemplo, mediante la variación gradual de la fracción en volumen de $\text{DMSO-}d_6$ en CDCl_3 se consiguió disociar la especie cíclica generada (Figura 5a). Lo más interesante de este experimento es que se pudo observar el comportamiento “*todo o nada*” típico de sistemas muy cooperativos, de forma que a proporciones intermedias de DMSO, el macrociclo se encontraba en equilibrio lento en la escala de tiempos de RMN con el monómero, y no se detectaron especies intermedias, como dímeros o trímeros lineales, lo que se corroboró con experimentos de DOSY.

- *Experimentos a muy baja concentración.* Por otro lado, la utilización de técnicas espectroscópicas más sensibles (absorción, CD, fluorescencia) permitió disminuir la concentración lo suficiente (10^{-4} a 10^{-7} M) como para poder observar el equilibrio entre las especies monomérica y tetramérica en disolventes de polaridad intermedia como THF (Figura 5b). Es de destacar que la formación del macrociclo viene acompañada por: 1) un desplazamiento hacia el rojo de la banda de absorción y, particularmente, de la de emisión, 2) una desactivación de la emisión de fluorescencia, y 3) la aparición de una señal de dicroísmo circular. Estos cambios espectroscópicos son debidos a la fijación de la conformación *syn* al formarse el tetrámero cíclico, en contraste con el monómero o polímeros lineales, que pueden adoptar varias conformaciones libremente. Así, experimentos en función de la temperatura o la concentración permitieron obtener distintos parámetros termodinámicos del proceso de ciclotetramerización.

- *Experimentos de competición.* La adición gradual de una molécula capaz de competir por los enlaces de Watson-Crick del macrociclo, como el correspondiente

mononucleósido, permitió establecer equilibrios de competición de los que se puede obtener directamente la *EM* del sistema. Así, la adición de cantidades crecientes de un derivado de citosina (**C1**) a la especie **cGC1₄** desplaza el equilibrio hacia la formación de la especie bimolecular **C·GC1**, como se muestra en la Figura 5c. Es de destacar que es necesario añadir más de 60 equivalentes de **C** para desplazar totalmente este equilibrio.

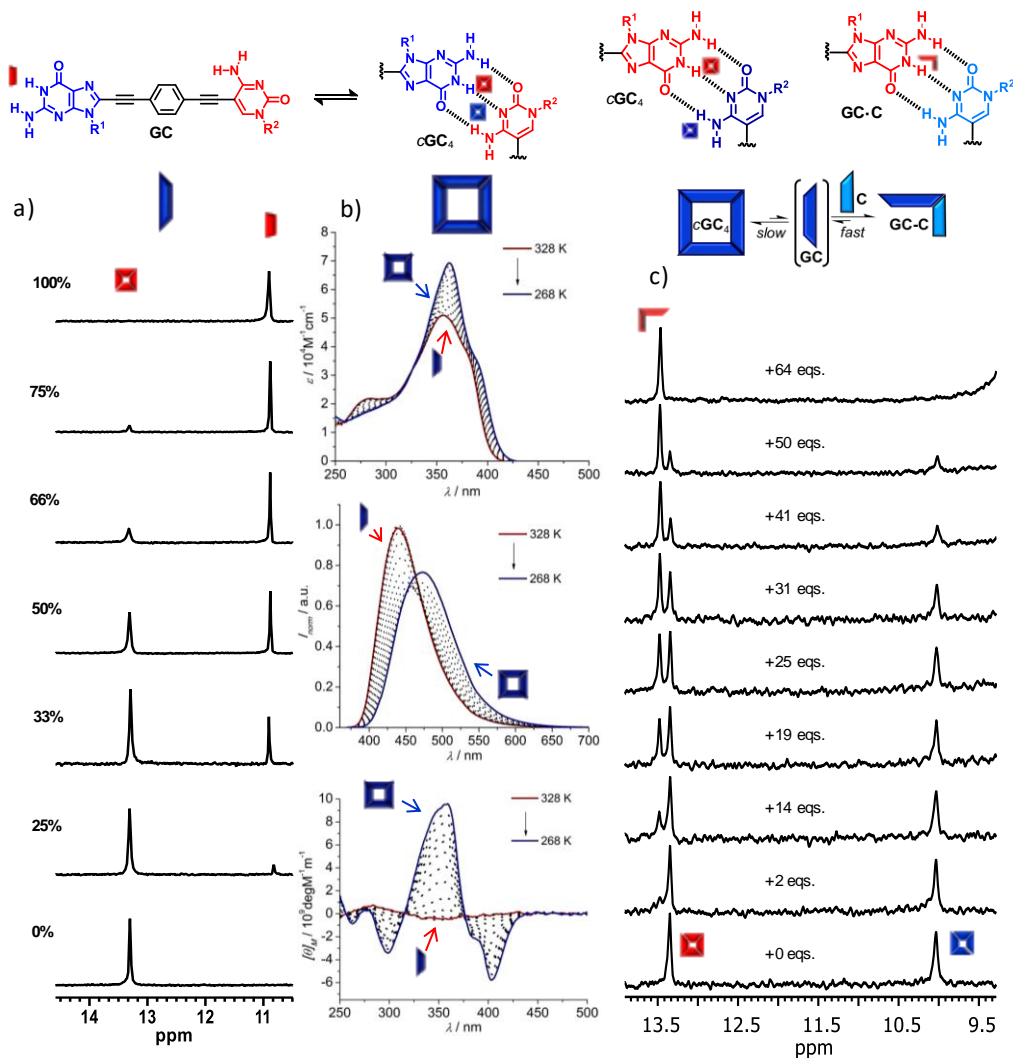


Figura 21. a) Experimentos de aumento de temperatura en espectrometría de UV/visible, fluorescencia y dicroísmo circular, **GC** 1.25×10^{-5} M en THF; b) Zona de la amida de ^1H RMN de un experimento de competición **GC·C** en CDCl_3

El análisis conjunto de todos estos datos permitió obtener los parámetros termodinámicos del proceso de ciclotetramerización en distintos disolventes. Entre ellos destaca la *EM*, la cual

está en el entorno de 10^2 - 10^3 M, lo que representa un valor récord, inusualmente alto para este tipo de especies cíclicas.

En un segundo estudio,⁹² se analizó el efecto que tiene la utilización de los distintos **pares de bases nucleicas** sobre la cooperatividad del sistema. Se sintetizaron monómeros dinucleosídicos similares al monómero **GC1** estudiado anteriormente, pero cambiando los pares de bases nucleicas utilizadas por la pareja 2-aminoadenosina-uracilo (**AU1**) y isoguanosina-isocitosina (**iGiC1**), de nuevo con los alcoholes de las ribosas sustituidos con grupos voluminosos para aumentar la solubilidad y evitar el apilamiento (Figura 6a). Estos tres monómeros se diferencian en los patrones que presentan los grupos dadores (*D*) y aceptores (*A*) de enlace de hidrógeno: *ADD-DAA*, *DDA-AAD* y *DAD-ADA* para los pares de bases G:C, *iG:iC* y A:U, respectivamente.

Se realizaron experimentos similares a los descritos para el monómero **GC1**, con el fin de obtener los parámetros termodinámicos del proceso de ciclótetramerización. Con los resultados obtenidos se vio como la estabilidad de los ciclos de **AU1** es mucho menor que la de los formados por **GC1** e **iGiC1**. Esto puede ser explicado en parte por las interacciones secundarias (atractivas y repulsivas) que se dan entre grupos aceptores y dadores contiguos ya descritas,²⁶ por las que la fortaleza de enlace decrece en el orden *DDD-AAA* \gg *DDA-AAD* / *ADD-DAA* \gg *DAD-ADA*. Sin embargo, esas interacciones secundarias solo explicaban en parte la disminución en la estabilidad de **cAU1₄**. Experimentos de competición con los correspondientes mononucleosídicos (**C**, **iC**, **U**), demostraron que la cooperatividad quelato del sistema **cAU1₄** es varios ordenes de magnitud menor que las de **cGC1₄** o **c iGiC1₄**, de forma que es necesario un exceso mucho menor de **U** para conseguir la disociación del macrociclo (Figura 6b).

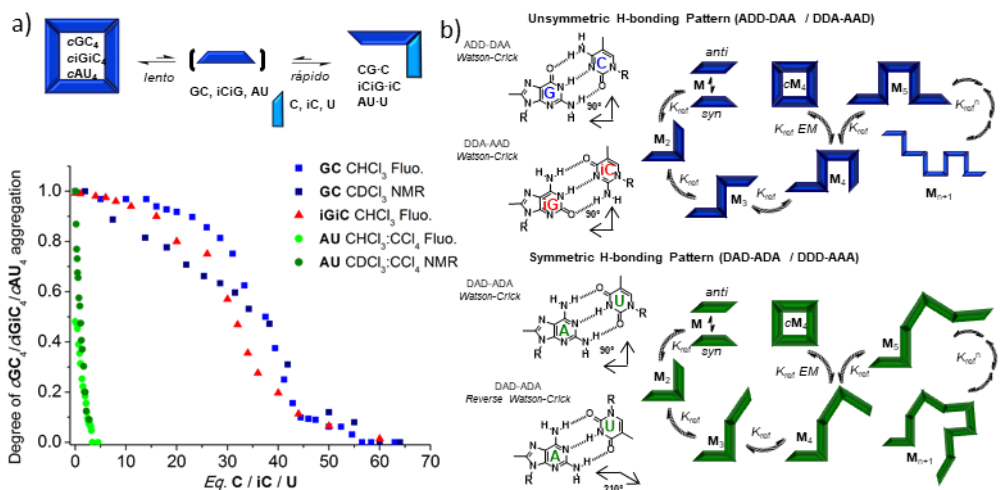


Figura 6. a) Grado de asociación de los distintos tetrámeros cíclicos en función de los equivalentes de mononucleosido añadido; b) Proceso de ciclótetramerización en equilibrio con patrones de enlace de hidrógeno no simétricos y simétricos.

Esta disminución de *EM* tiene un origen puramente entrópico y se debe al mayor número de grados de libertad que las especies asociadas lineales deben perder para convertirse en especies cíclicas. Las parejas G:C e iG:iC poseen un patrón de enlace de hidrógeno asimétrico (*ADD-DAA* y *DDA-AAD*) y solo son complementarias por unión de tipo Watson-Crick con el ángulo de 90° requerido para la ciclación. Por contra, la pareja A:U posee un patrón simétrico (*DAD-ADA*) y puede unirse además por un modo de Watson-Crick inverso, entre otros, lo que genera geometrías diferentes a las requeridas para la formación del ciclo.

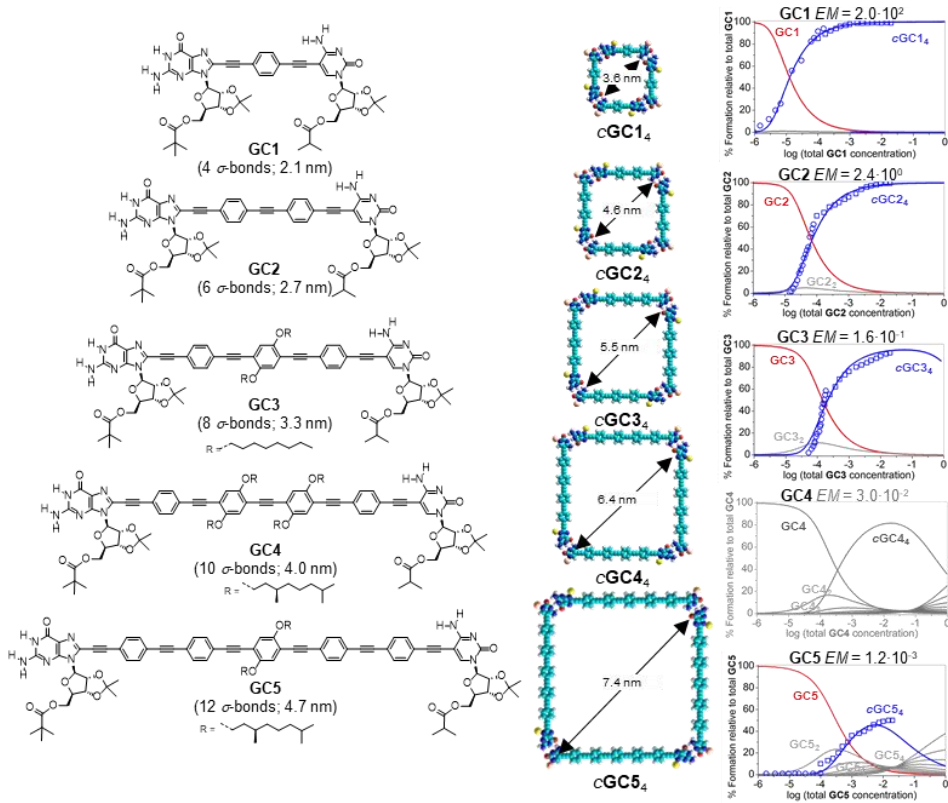


Figura 7. Monómeros dinucleosídicos de tamaño creciente y sus respectivas curvas de especiación

En un estudio más reciente sobre el proceso de ciclotetramerización⁹³ se ha analizado el efecto que posee la **longitud del bloque central** de fenileno-etinileno, y por tanto el tamaño del ciclo formado, sobre la cooperatividad quelato. Para ello, se volvió a comparar el comportamiento del monómero **GC1** original con una serie de monómeros en los que el bloque central fue alargado progresivamente de una a cinco unidades de oligo(fenileno-etinileno) (**GC1-GC5** en Figura7a). Se realizaron estudios con las distintas moléculas variando disolvente, temperatura y concentración, así como experimentos de competición con mononucleósidos. Se pudo observar cómo, de manera general, al aumentar la longitud del bloque central, disminuye la estabilidad de los ciclos formados, pasando de *EM*s de en torno a 10^{-2} - 10^{-3} M en el caso del

monómero **GC1** original a una *EM* del orden de 10^{-3} M para **GC5**. Estos valores se reflejan en las curvas de especiación de cada uno de los sistemas, que representan la abundancia de las distintas especies en disolución en función de la concentración total. Como puede observarse en la Figura 7b, al aumentar el tamaño del ciclo este se forma en menor proporción y en un rango menor de concentraciones en comparación con oligómeros lineales.

Se pudo demostrar también que la razón de ese comportamiento se debe a factores puramente entrópicos, puesto que la componente entálpica es idéntica en todos los casos y corresponde a la asociación G:C. Este origen entrópico se atribuye a la pérdida de grados de libertad torsionales y rotacionales al formarse el ciclo, que aumenta con el número de enlaces σ en el bloque central. Mediante una extrapolación sencilla, se obtuvo el tamaño máximo de ciclo que es capaz de competir con oligómeros lineales en función del disolvente. Por ejemplo, en THF, un monómero con un bloque central de 12 unidades de fenileno-etileno no existiría, y el sistema se asociaría únicamente en polímeros lineales.

Finalmente, dentro de esta sección de *Antecedentes* referida a los tetrámeros cíclicos de monómeros dinucleosídicos, es importante destacar, por la relevancia que ha tenido en esta Tesis Doctoral, la formación de **sistemas cíclicos multicomponente**. Hasta ahora, se han resumido los resultados más destacados obtenidos para ciclos *monocomponente*, resultantes de la asociación de monómeros con bases complementarias en cada extremo (G-C, A-U o iG-iC). Sin embargo, como muestra la Figura 8, el grupo está completando en la actualidad los estudios de asociación en sistemas *bicomponente* (obtenidos, por ejemplo, al mezclar un monómero C-C y un monómero G-G en proporción 1:1), *tricomponente* (mezclando monómeros C-C, G-A y U-U en proporción 1:2:1), o incluso *tetramponente* (usando, por ejemplo, monómeros C-C, G-A, U-iC u G-iG en cantidades equivalentes).

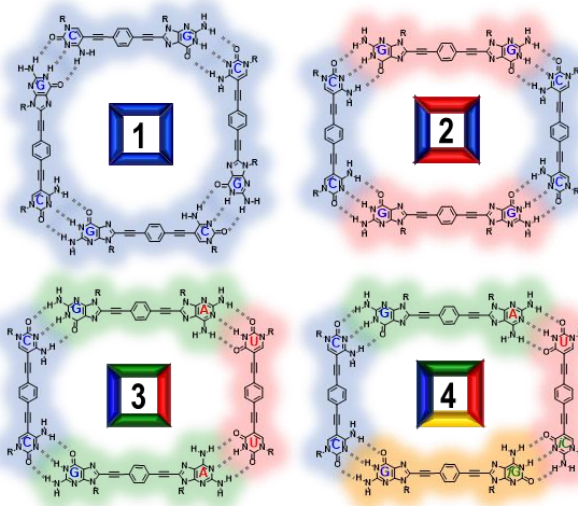


Figura 8. Sistemas cíclicos multicomponente

1.2.3. Formación de redes bidimensionales

Esta nueva línea de investigación surgió como continuación directa de los estudios de ciclotetramerización en disolución. Se trataba de trasladar todo lo aprendido en la generación de estructuras cíclicas nanométricas discretas a superficies y materiales cristalinos. El objetivo de esta línea es, por tanto, la producción de redes supramoleculares 2D y 3D con nanocavidades de estructura definida capaces de reconocer moléculas en función de su tamaño, forma y afinidad química, aprovechando el motivo de asociación en tetrámeros cíclicos por enlace de hidrógeno Watson-Crick. A continuación, se describen los resultados más relevantes obtenidos por el Grupo en la generación de monocapas 2D nanoestructuradas, que constituyen un antecedente muy importante en el contexto de esta Tesis Doctoral.

Para analizar el comportamiento supramolecular de monómeros sobre superficies se utilizó la técnica de STM (*Scanning Tunneling Microscopy*) en la interfase sólido-líquido en colaboración con el grupo del Prof. Steven De Feyter en Lovaina (Bélgica).⁹⁹ Disoluciones diluidas de monómeros G-C y A-U en el disolvente apropiado se depositaron por *drop-casting* sobre superficies de distinta naturaleza como Au o, fundamentalmente, HOPG, y se analizó la estructura de la monocapa por STM. Uno de los inconvenientes previstos es que la ordenación supramolecular en disolución puede variar cuando las moléculas se concentran en dos dimensiones. La cooperatividad intramolecular observada en medios diluidos deja de tener tanta importancia a concentraciones altas, donde los polímeros lineales comienzan a competir fuertemente. Por tanto, debíamos de ser capaces, como se verá a continuación, de rediseñar nuestros monómeros e introducir nuevas estrategias para lograr la asociación cíclica buscada.

Se comenzó por estudiar un monómero G-C en el que el bloque central era un benceno *p*-disustituido y las bases G y C estaban funcionalizadas, por cadenas alquílicas lineales, en lugar de las ribosas voluminosas, para favorecer la interacción con el sustrato. El primer monómero estudiado, **GC6** (Figura 9), poseía cadenas de *n*-decilo en ambas bases, con el fin de dotar de una mayor solubilidad a las moléculas. Se pudo observar mediante STM en la interfase líquido-HOPG cómo este monómero tendía a formar una red distinta a las esperada, en la que se veían filas de monómeros unidos por enlaces de hidrógeno no específicos entre G y C. Estas filas, a su vez, estaban separadas por espacio de un tamaño definido pero que no pudo ser resuelto por STM. Se propuso, por coincidencia de tamaños, que las moléculas de ácido octanoico presentes en el medio interactuaban por enlaces de hidrógeno con los lados de las filas de monómeros, y que éstas se unían por interacciones de Van der Waals entre cadenas de ácido octanoico de distintas filas.

Este resultado pone de manifiesto, como se verá en los resultados de la presente Tesis Doctoral, la capital importancia que presenta el diferente comportamiento de las moléculas en disolución diluida o cuando forman parte de un material ordenado, pues al pasar a concentraciones mayores los procesos de asociación inter e intramolecular se compensan y la cooperatividad quelato, que es el factor clave para la formación cuantitativa de los ciclos, pasa

a tener menos relevancia. A esto se suma que generalmente el sistema tiende a maximizar las interacciones entre moléculas y sustrato, generando redes lo más compactas posibles.

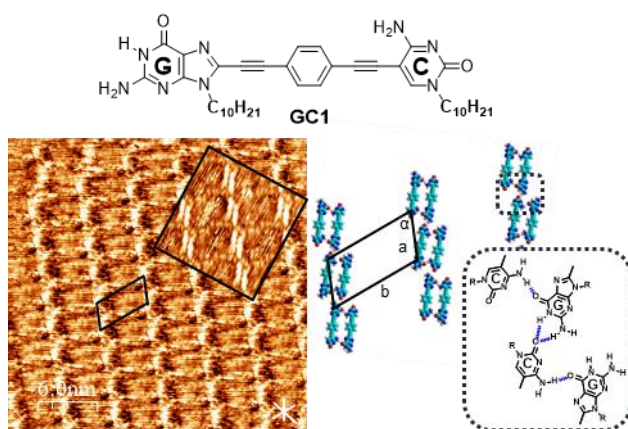


Figura 9. Imagen de STM de **GC6** sobre HOPG y modelo de red propuesto.

Con el fin de remediarlo, se sintetizó una nueva generación de monómeros en los que el bloque central está ahora sustituido por cadenas alquílicas con el fin de rellenar parcialmente el poro generado por la ciclotetramerización y así poder favorecer la formación de la especie tetramérica en superficie. Además, se generó un posible modelo computacional en el que se comprobó que la base de G debía estar sustituida por cadenas más cortas (etilo) que la C (*n*-hexilo), con el fin de rellenar el espacio generado entre tetrámeros cíclicos e incrementar las interacciones con el sustrato. Con estos nuevos monómeros G-C, como **GC7** (Figura 9), se pudieron obtener imágenes por STM en las que se observaba como, esta vez sí, se generaba la red bidimensional buscada mediante enlaces de hidrógeno de tipo Watson-Crick entre los pares de bases complementarias (en azul en Figura 10a). Mediante el análisis de las imágenes se determinó el tamaño de la celdilla unidad del cristal bidimensional, y se observó que los tetrámeros cíclicos formados en superficie están unidos entre sí por los *bordes*, estableciendo interacciones secundarias de doble enlace de hidrógeno entre fragmentos de aminopiridina (amina en C-2 y N-3; en rojo en Figura 10a) de Gs de distintos tetrámeros.

Adicionalmente se pudo comprobar también que los ciclos generados son capaces de albergar moléculas de tamaño y forma complementarias, como el coroneno, al depositar mezclas de ambas moléculas al mismo tiempo sobre la superficie (Figura 10b). Para ello, los grupos alquílicos del bloque central que rellenaban el poro del macrociclo deben ser desorbidos para dejar espacio a la molécula huésped.

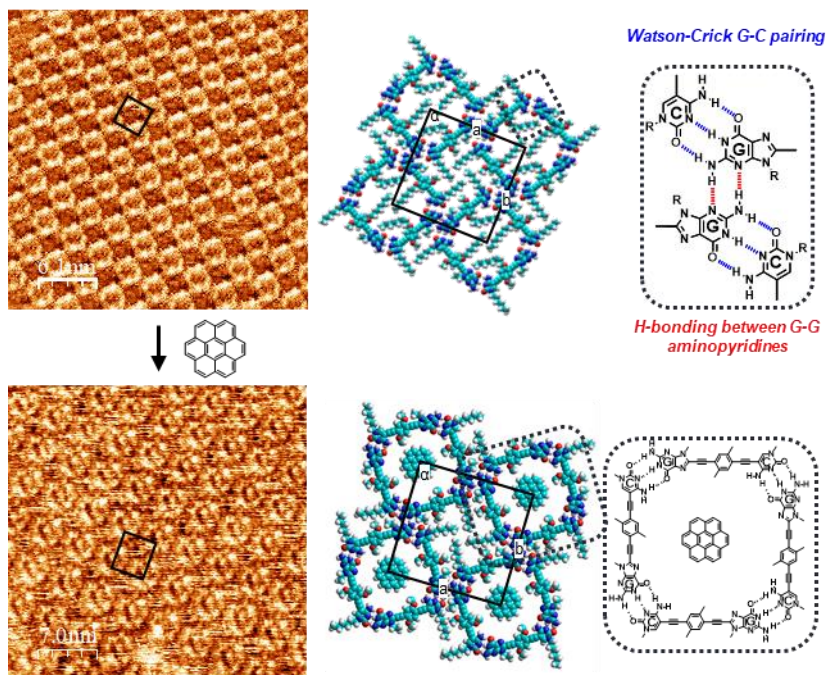
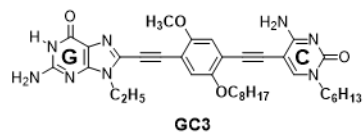


Figura 10. a) Imagen de STM de **GC7** sobre HOPG y modelo de red propuesto; b) Imagen de STM de una mezcla **GC7/coroneno** y estructura *host-guest* propuesta

Finalmente se estudió también un monómero A-U (**AU2**, Figura 11) con características estructurales parecidas a las de **GC7**. De nuevo, pudo observarse por STM la generación de una red bidimensional formada por tetrámeros cíclicos bien definidos, aunque su morfología era sustancialmente diferente a simple vista. Mediante el análisis de las imágenes, se determinó el tamaño de la celdilla unidad del cristal bidimensional, y se propuso que en este caso la unión entre los distintos tetrámeros cíclicos se llevaba a cabo por las esquinas. En concreto, se establecen dos enlaces de hidrógeno secundarios (en rojo en la Figura 11) entre grupos dadores y aceptores (amina en C-2 de la A y carbonilo en C-2 de la U) que no forman parte de los enlaces Watson-Crick (en azul en la Figura 11).¹¹³

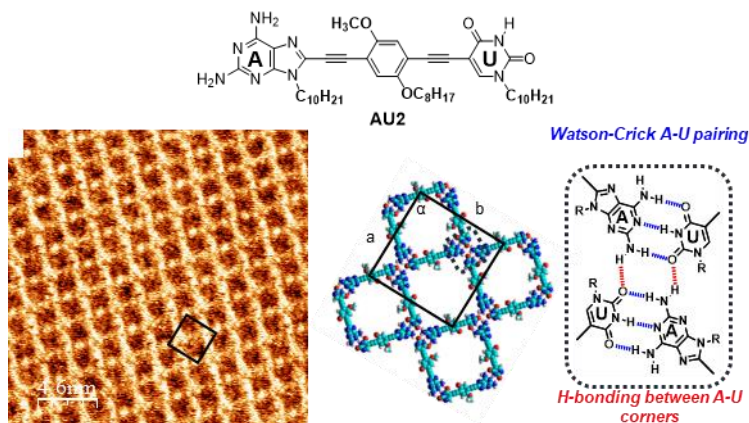


Figura 11. Imagen de STM de **AU2** sobre HOPG y modelo de red propuesto

1.3. Autoensamblaje de guanosina en G-quadruplex

En la *Introducción* de este trabajo se ha descrito como moléculas de guanina o guanosina, en presencia de metales alcalinos como Na^+ o K^+ , se asocian en disolventes orgánicos en estructuras discretas de G-quartets (G_4) apilados, denominados G-quadruplex (Figura 12). Los complejos más comunes encontrados en la bibliografía constan de 8 (octámero o G_8), 12 (dodecámero o G_{12}) o 16 (hexadecámero o G_{16}) moléculas de G ensambladas en torno a 1, 2, o 3 cationes, respectivamente. Este proceso supramolecular también goza de una elevada cooperatividad quelato y, al disociar los complejos, se observan fenómenos “*todo o nada*” en los que se establece fundamentalmente un equilibrio entre el monómero de G y el complejo, sin detectar especies intermedias. Debido a que este motivo supramolecular también se ha empleado en esta Tesis Doctoral, es conveniente destacar los resultados previos que el grupo ha obtenido en el estudio de la asociación de nucleósidos lipofílicos de G en G-quadruplex.

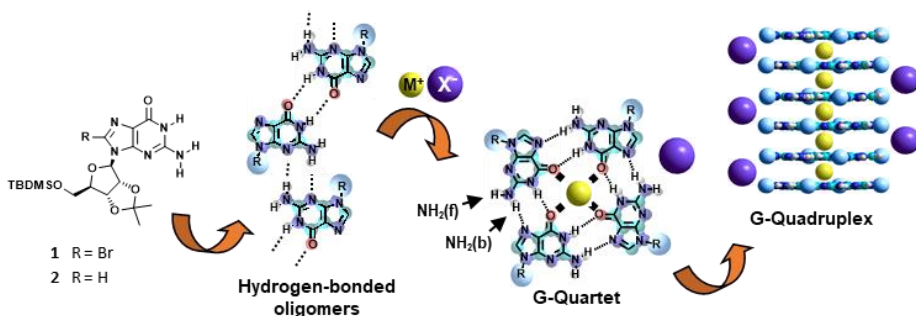


Figura 12. Proceso de formación de G-quadruplex a partir de guanosina en presencia de cationes

El tipo de nucleósidos que el grupo ha utilizado hasta la fecha también presentan ribosas sustituidas por grupos voluminosos (Figura 12). En un primer trabajo publicado en *Nature Chemistry*, se analizó la influencia de distintos factores experimentales en el crecimiento de los G-quadruplex en presencia de sales de K^+ .⁷⁸ La conclusión más importante de estos estudios es

que el complejo crece más o menos en función de la *estabilización del anión en el medio*, que queda expulsado de la estructura y alejado por tanto del catión.

Por ejemplo, se analizó la influencia de disolventes de polaridad moderada. La adición de 0.25 equivalentes de KPF_6 sobre una disolución de la guanosina **G1** en THF- d_8 , acetona- d_6 y MeCN- d_3 dio como resultado la formación cuantitativa de especies que mostraban distinto número de sets de señales. Por ejemplo, como muestra la Figura 13 en las regiones del espectro de ^1H RMN de la amida y el grupo *terc*-butilo de **G1**, en THF el complejo formado poseía un único set de señales, lo que se atribuyó a un octámero (G_8) de simetría D_4 . En acetona, en cambio, el complejo presentaba 3 sets de señales, lo que parecía indicar la formación de un dodecámero (G_{12}) de simetría C_4 , mientras que los 4 sets de señales del complejo en acetonitrilo se atribuyó a la generación cuantitativa de un hexadecámero (G_{16}). Posteriores análisis mediante DOSY demostraron la formación de especies supramoleculares cuyo radio hidrodinámico experimental cuadraba con los calculados teóricamente para agregados de 2, 3 y 4 G-quartets, respectivamente. Adicionalmente, experimentos de masas ESI Q-TOF confirmaron la presencia de los complejos G_8 , G_{12} y G_{16} propuestos en cada disolvente, con cargas +1, +2 y +3, respectivamente. En definitiva, al aumentar la polaridad del disolvente (THF < acetona < MeCN) el anión “desnudo” se solvata mejor, y el sistema tiende a formar complejos mayores con mayor densidad de carga (mayor proporción de K^+ por cada G; $\text{G}_8 < \text{G}_{12} < \text{G}_{16}$). Mediante la utilización de mezclas de estos disolventes se pudo monitorizar el crecimiento progresivo de los G-quadruplex, desde G_8 a G_{16} .

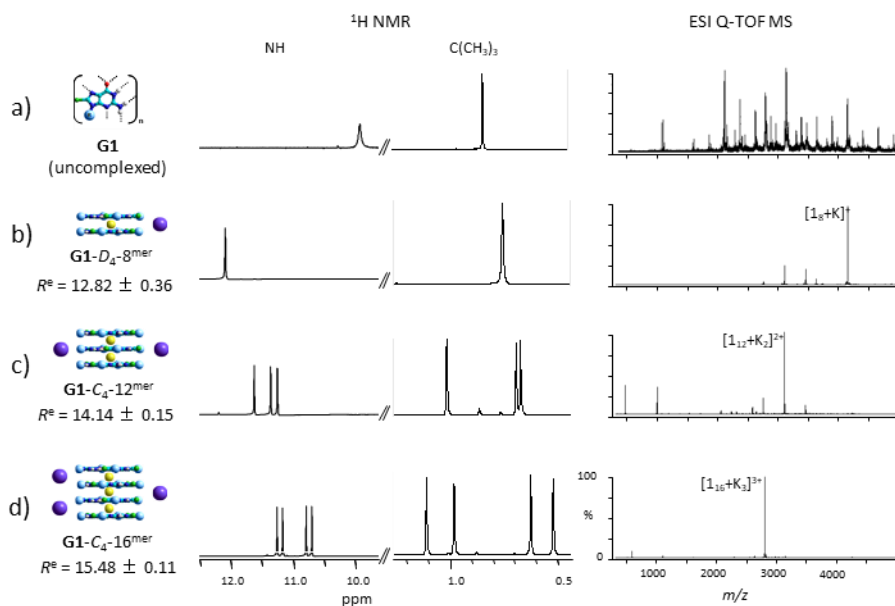


Figura 13. Modelos de los G-quadruplex, radio hidrodinámico experimental, ^1H -RMN en la región de la amida y del *t*-Bu y espectro ESI Q-TOF MS de a) **G1** en THF- d_8 sin presencia de iones; b) **G1** en THF- d_8 en presencia de KPF_6 ; c) **G1** en acetona- d_6 en presencia de KPF_6 ; d) **G1** en MeCN- d_3 en presencia de KPF_6

En el mismo trabajo, se puso de manifiesto que este comportamiento era general. Por ejemplo, la utilización de aniones no coordinantes (como PF_6^- , BPh_4^- o dinitrofenolatos sustituidos) generaba mayores rendimientos en la formación del complejo respecto a aniones que se coordinan peor en disolventes orgánicos (como Cl^-). Se comprobó además que la adición de pequeñas cantidades de agua también ayudaba a la formación de los complejos, seguramente por la solvatación de los aniones liberados. Por otro lado, cuando se reemplaza el átomo de Br de **G1** por hidrogeno en **G2** se obtienen complejos con un menor impedimento estérico exterior, en los que el anión puede acercarse al catión. En concreto, este cambio estructural permite a la ribosa tomar una conformación *anti* con respecto al heterociclo (Figura 14a), lo que genera un “bolsillo” en el que puede entrar el anión y coordinarse a protones que no participan en el enlace de hidrógeno (como el de la amina exocíclica en C-2), como se demostró mediante estructuras de rayos X de monocristal (Figura 14b). Esta reducción de la distancia entre anión y catión produce una disminución de la componente Culómbica que se opone al crecimiento de los G-quadruplex, que tiene como consecuencia el aumento aun mayor del tamaño de los complejos, llegando a agregados de hasta seis G-quartets (G_{24}), que presentan seis sets de señales en sus espectros de RMN (Figura 14c).

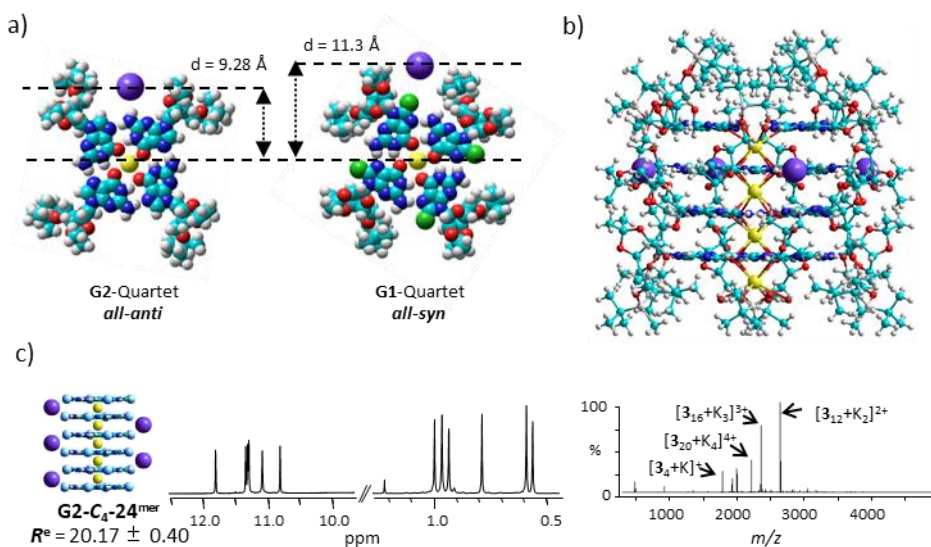


Figura 14. a) Formación de conformaciones *anti* y *syn* con respecto a la ribosa en función del impedimento estérico; b) Estructura del 24^{mer} obtenida por DRX de monocristal; c) modelo del 24^{mer} , radio hidrodinámico experimental, ^1H -RMN en la región de la amida y del *t*-Bu y espectro ESI Q-TOF MS de **G2** en acetona- d_6 en presencia de KPF_6

Otros trabajos más recientes que el Grupo ha desarrollado se basan en el estudio de la formación de G-quadruplex en disolventes más apolares, como el tolueno o el ciclohexano. En estos disolventes se produce una estabilización termodinámica y cinética de los complejos muy notable.⁷⁹ A pesar de que la contribución Culómbica desestabilizante es superior, puesto que el anión se ve peor solvatado en estos medios apolares, las interacciones estabilizantes del

complejo (enlaces de hidrogeno, interacciones π - π y catión-dipolo) aumentan considerablemente y se pueden obtener de forma cuantitativa complejos de G_8 o G_{12} , incluso a concentraciones muy bajas, en presencia de sales de Na^+ o K^+ y aniones muy poco coordinantes como el BPh_4^- . Este incremento de la estabilización ha permitido al Grupo combinar la G con moléculas π -funcionales como oligo(fenilenos-vinilenos) (OPVs) o ftalocianinas (Pcs) y generar nanoclusters de estos cromóforos que poseen propiedades fotofísicas muy diferentes a los propios monómeros y que pueden ser transferidos a sustratos y analizados por técnicas de microscopia con total fidelidad.^{105,106}

Finalmente, en la actualidad se está estudiando el mecanismo por el cual se forman los G-quadruplex, para intentar dilucidar si se generan a partir de guanosinas libres o si bien existe un G-quartet intermedio a partir del cual se generan las estructuras más grandes por apilamiento (Figura 16).

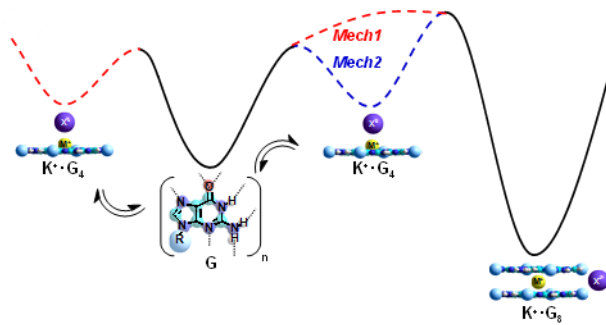


Figura 16. Posibles mecanismos de formación de G-quadruplex.

2. OBJETIVOS

El principal Objetivo de esta Tesis Doctoral es el **desarrollo de materiales moleculares orgánicos cuya formación se basa en interacciones no covalentes fuertemente cooperativas**.

Con ello pretendemos obtener una **nueva generación de materiales supramoleculares** en los que el fenómeno **“todo o nada”**, característico de sistemas (bio)moleculares cooperativos, **se exprese en sus propiedades macroscópicas**. Se evaluarán dos tipos de materiales basados en **redes supramoleculares** (Figura 17), con propiedades y potenciales aplicaciones muy diferentes:

- 1) **Materiales Cristalinos Nanoporosos**, capaces de encapsular moléculas específicas en nanocavidades bien definidas.
- 2) **Materiales Poliméricos Supramoleculares**, cuyo grado de polimerización pueda ser controlado de forma reversible en función de las condiciones experimentales y en los que la *cooperatividad* y *multivalencia* del motivo supramolecular determine sus cualidades de *autoreparación*.

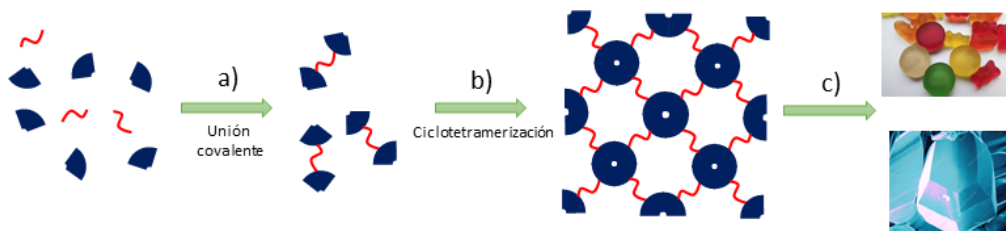


Figura 122. Proceso de obtención de materiales mediante: a) unión covalente de dos unidades de monómeros; b) asociación supramolecular de las unidades ditópicas; c) organización a nivel superior

La principal interacción no covalente que utilizaremos será el **enlace de hidrógeno**, y los motivos supramoleculares centrales serán **bases nucleicas**. Además, el modo de autoensamblaje de estos motivos será en **sistemas cíclicos de elevada cooperatividad quelato**. No obstante, dentro de estas generalidades, podemos distinguir **dos tipos de asociaciones supramoleculares** cuyas características esenciales se han explicado en la *Introducción* de este trabajo y con los que el Grupo de Investigación está muy familiarizado, como se ha descrito en la sección de *Antecedentes*:

- **Monómeros dinucleosídicos**, capaces de formar tetrámeros cíclicos mediante interacciones de Watson-Crick entre bases nucleicas complementarias.
- **G-quadruplex**, asociados mediante la combinación de guanosina y sales de K^+ por interacciones de enlace de hidrógeno, apilamiento π - π y catión-dipolo.

Para la formación de redes supramoleculares, se fusionarán estos motivos supramoleculares en ambos extremos de un **espaciador** o **nexo** de longitud y naturaleza muy diferente, en función del tipo de material que queramos desarrollar:

- Para la obtención de *sólidos nanoporosos cristalinos* se emplearán espaciadores **rígidos** y de **corto alcance**.
- En el caso de *materiales poliméricos*, el nexo será en cambio **flexible** y de **largo alcance**, en concreto una cadena de polímero telequímico.

Teniendo todo esto en cuenta, se definieron 2 capítulos muy diferenciados en función del tipo de material a desarrollar, cuyos objetivos específicos y metodología planteada se desarrollan a continuación. Ambos capítulos comparten, sin embargo, una estructura común de red supramolecular formada por sistemas cíclicos asociados por enlace de hidrógeno.

Capítulo 1. Materiales Cristalinos Nanoporosos basados en Interacciones de Enlace de Hidrógeno de Watson-Crick

El objetivo de este capítulo es el desarrollo de **materiales cristalinos nanoporosos** de características estructurales y potenciales aplicaciones parecidas a los MOFs (*Metal Organic Framework*) o los COFs (*Covalent Organic Framework*), intensamente estudiados en la actualidad, pero donde la asociación entre las moléculas de la misma capa bidimensional sea únicamente por *enlace de hidrógeno de Watson-Crick* entre bases nucleicas complementarias.

Este ambicioso objetivo surge de estudios previos del grupo sobre superficies (ver *Sección 1.2.3.*), donde se pudo observar una organización muy regular de monómeros dinucleosídicos en tetrámeros cíclicos sobre HOPG (Figura 18a). Se pensó que, si fuésemos capaces de reproducir esa organización en la dirección axial de forma ordenada, se podría acceder a materiales cristalinos con nanocavidades definidas. Sin embargo, si bien la estructura de tetrámero cíclico autoensamblado por enlaces de Watson-Crick es muy reproducible, las uniones secundarias de enlace de hidrogeno entre macrociclos que dan lugar a la red 2D no eran del todo previsible y, además, demasiado débiles como para generar cristales de suficiente estabilidad estructural.

La solución que se planteó en esta Tesis Doctoral consiste en la unión de dos monómeros dinucleosídicos por un motivo más robusto, que puede ser de naturaleza covalente, para formar un **monómero fusionado** (Figura 18b) que posea dos pares de bases complementarias. Con ello se pretende aumentar la estabilidad de las redes generadas, pasando de necesitar dos asociaciones de enlace de hidrogeno distintas para la generación de la red bidimensional (ciclotetramerización y uniones secundarias), a necesitar únicamente la ciclotetramerización por interacciones de Watson-Crick, más fuertes y, además, fuertemente cooperativas al ciclar. Para ello se utilizarán espaciadores, a los que hemos llamado **motivos de fusión**, que presentan como característica común ser *cortos* y tener una *rigidez* considerable. La estructura rígida

bidimensional generada pasaría también a crecer en dirección axial por apilamiento π - π , generando un material cristalino tridimensional.

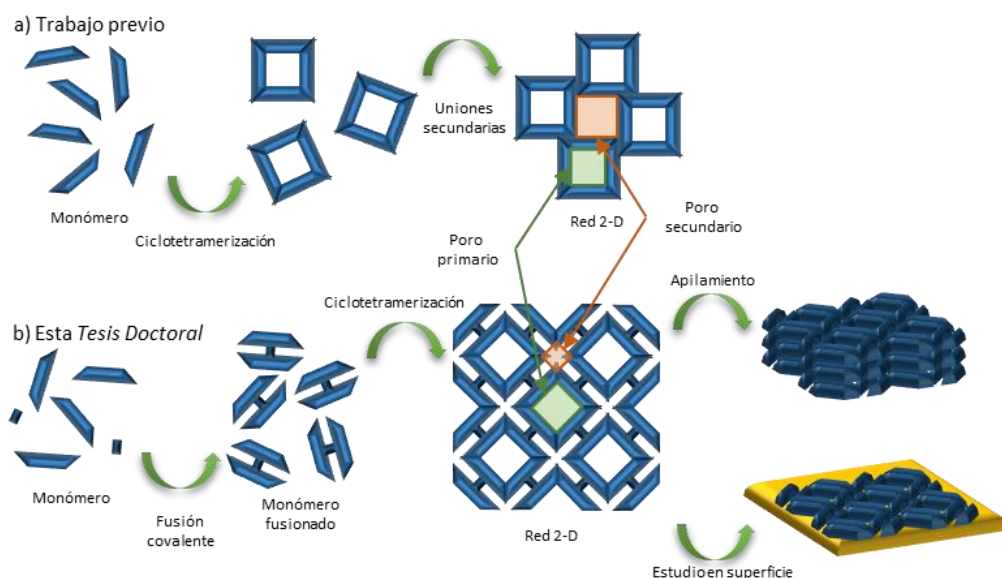


Figura 123. a) Formación de redes 2D por ciclometramerización y posteriores interacciones secundarias estudiado anteriormente; b) Obtención de monómeros fusionados y formación de redes 2D por ciclometramerización

Para obtener estos materiales se comenzará por preparar dinucleósidos sencillos en los que el bloque central lleve grupos activados capaces de reaccionar posteriormente en la reacción de fusión. En un segundo paso, se fusionarán dos de esos dinucleósidos para generar un *monómero fusionado*. Esa reacción de fusión tiene que darse idealmente en condiciones suaves para evitar problemas de degradación en las bases nucleicas y además no debe dar reacciones secundarias con éstas, con el fin de facilitar la purificación de las moléculas finales, que se espera sean altamente insolubles. Debido a esta esperada insolubilidad, haremos uso de la química de grupos protectores para bloquear distintos grupos de las bases nucleicas que participan en enlaces de hidrógeno. Un tercer y último paso, que puede producirse o no al mismo tiempo que el segundo, consistirá en la formación de materiales sólidos con una ordenación periódica. En éstos, se espera una organización en láminas bidimensionales de monómeros fusionados ciclometramerizados por uniones de Watson-Crick, que se apilarán a su vez para formar una red cristalina nanoporosa. La estructura de las láminas 2D será estudiada mediante STM en colaboración con el grupo del Prof. Steven De Feyter (KU Leuven, Bélgica), como ya se hizo con anterioridad con los monómeros simples, mientras que el estudio de los sólidos obtenidos se realizará por medio de técnicas utilizadas habitualmente (DRX, absorción de gases, SEM, etc.), en colaboración con el grupo del Dr. Carlos Martí Gastaldo (ICMol, Universidad de Valencia), entre otros.

Capítulo 2. Materiales Poliméricos Supramoleculares con Potenciales Propiedades de Autoreparación basados en Interacciones Cooperativas

En este segundo capítulo se pretende obtener **materiales poliméricos supramoleculares autorreparables** con unas propiedades mecánicas mejoradas con respecto a los existentes en la bibliografía, que se basan fundamentalmente en *elastómeros*. El objetivo sería conseguir un material polimérico con unas propiedades termomecánicas típicas de *termoplásticos*, pero con la capacidad de autorepararse ante un daño externo. Con este fin, combinaremos polímeros con una *baja temperatura de transición vítrea* (T_g) con motivos supramoleculares de enlace de hidrógeno *multimoleculares* y con una *elevada cooperatividad quelato*.

Los polímeros supramoleculares clásicos (Figura 19) suelen estar sustituidos en los extremos (telequélcos) por unidades complementarias que se asocian reversiblemente en determinadas condiciones para dar lugar a pesos moleculares mucho más elevados, y por tanto a propiedades mecánicas típicas de plásticos (línea roja discontinua en Figura 19).

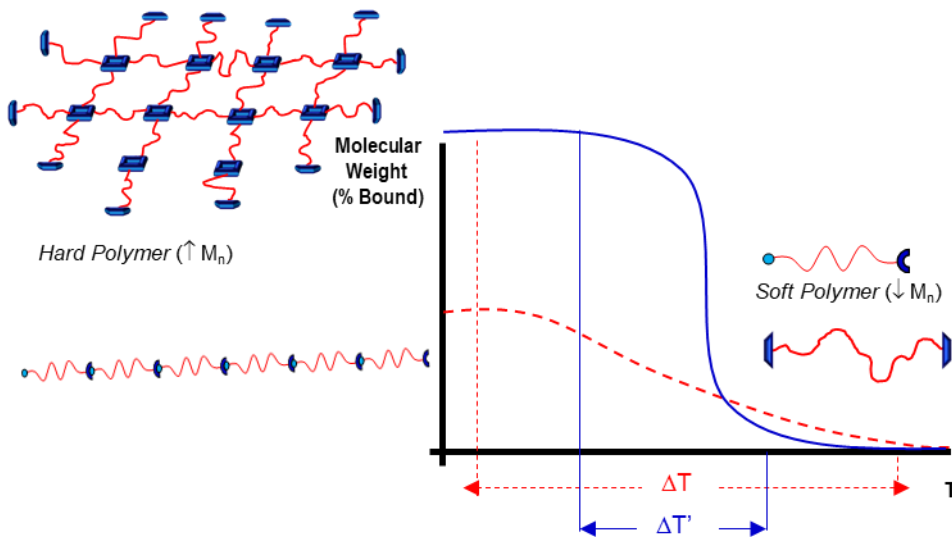


Figura 124. Comportamiento en función de la temperatura de polímeros ditópicos clásicos y los polímeros ditópicos propuestos

En comparación con éstos, se espera que la introducción de *interacciones supramoleculares cooperativas de sistemas cíclicos* extrapole el comportamiento "todo o nada" a la escala macroscópica, de forma que, por ejemplo, la transición de un material blando no asociado a un material asociado, de alto peso molecular y por ende más resistente, se produzca en un rango más estrecho de condiciones experimentales (por ejemplo, al variar la temperatura; línea azul en Figura 19). Por otro lado, la asociación de los extremos de las cadenas poliméricas en ciclos de elevada cooperatividad quelato aumenta considerablemente tanto la estabilidad termodinámica como la estabilidad cinética del motivo de unión, que se espera tenga una

repercusión en las propiedades termomecánicas del material. No solo eso, la naturaleza *multimolecular* de los sistemas cíclicos asociados producirá un crecimiento mucho más notable del peso molecular, en comparación con los sistemas clásicos lineales, formando una red entrecruzada extensa que incrementará considerablemente las propiedades termomecánicas del material en su estado asociado. Finalmente, la incorporación de un polímero flexible de baja Tg entre los grupos supramoleculares será la responsable de las propiedades autoreparadoras del material, debido a su capacidad de reorganizarse en el estado disociado y volver a unir los extremos de las cadenas por enlace de hidrógeno.

Para la obtención de estos nuevos polímeros supramoleculares se prepararán/adquirirán en un primer lugar *polímeros telequéllicos de baja Tg*, de distinta naturaleza y peso molecular, sustituidos con grupos amina en sus extremos. Estos polímeros serán nuestro “espaciador” entre los motivos supramoleculares y, a diferencia del capítulo anterior, en este caso son *largos y flexibles*. Por otro lado, como motivos supramoleculares exploraremos el uso de *monómeros dinucleosídicos* y de *guanosinas*. Como se ha comentado antes, ambos motivos se asocian en sistemas cíclicos multimoleculares, tetrámero cíclico o G-quadruplex, bien espontáneamente o bien por adición de sales alcalinas, respectivamente. Ambos motivos deberán estar funcionalizados por un grupo convenientemente activado para reaccionar con los grupos amina de los polímeros, por reacción de condensación. Posteriormente, se estudiarán las características de autoensamblaje de los polímeros generados en disolución, en comparación con modelos de referencia apropiados. Por último, se estudiarán las propiedades termomecánicas de estos nuevos polímeros mediante las técnicas utilizadas habitualmente.

CAPÍTULO 1:

Materiales Cristalinos Nanoporosos basados en Interacciones de Enlace de Hidrógeno de Watson-Crick

CAPÍTULO 1

1. INTRODUCCIÓN

Debido a la gran variedad de aplicaciones potenciales y a sus dimensiones nanométricas los científicos se han visto cada vez más atraídos por el reto de diseñar **membranas y materiales nanoporosos**.¹¹⁴ Las posibles aplicaciones de estos materiales con espacios confinados de dimensiones nanométricas^{115,116} incluyen su uso como tamices moleculares en tecnologías de separación,¹¹⁷ encapsulación y almacenamiento de especies químicas en función de su naturaleza y tamaño, catálisis y detección molecular,¹¹⁸ o aplicaciones biomédicas como el transporte de fármacos y la generación de canales iónicos artificiales.¹¹⁹

Dentro de los distintos materiales nanoporosos han destacado las zeolitas y *metal-organic frameworks* (MOFs).¹²⁰ Los MOFs son materiales cristalinos en los que centros metálicos son unidos mediante moléculas orgánicas politópicas, formando una red tridimensional de coordinación. La gran variedad de ligandos e iones metálicos hace que se hayan conseguido un gran número de ellos con distintas características. Por otro lado, los materiales orgánicos porosos cristalinos (POCMs) tienen una menor densidad que las zeolitas y los MOFs al utilizar elementos de bajo peso molecular, lo que les confiere un gran atractivo. Esos POCMs incluyen tanto a *covalent organic frameworks* (COFs)^{121,122} como a *supramolecular organic frameworks* (SOFs).¹²³ En ambos casos se diseñan bloques de construcción que posteriormente se unen para formar redes bi- o tridimensionales. En el caso de los COFs las uniones entre los distintos bloques de construcción son por enlaces covalentes reversibles, lo que les confiere una gran estabilidad, pero hace que sea complicado obtener estructuras monocristalinas. Los SOFs presentan una menor estabilidad que los COFs, pues las uniones entre bloques de construcción se dan mediante interacciones supramoleculares, más débiles y dinámicas. Aun así, presentan la ventaja de una mejor procesabilidad y mayor facilidad de purificación. Dentro de éstos, los *hydrogen-bonded organic frameworks* (HOFs)^{124,125} representan una subcategoría en la que las moléculas se unen mediante enlaces de hidrógeno. El disolvente utilizado en su preparación suele ser un parámetro importante y su eliminación suele conllevar el colapso de la estructura, por lo que son pocos los casos de HOFs con porosidad permanente. Mediante la combinación de varios tipos de interacciones, como puede ser que las moléculas formen enlaces de hidrógeno fuertes y tengan la capacidad de unirse mediante π - π stacking, se puede conseguir un aumento de la estabilidad suficiente como para que los HOFs presenten porosidad permanente.¹²⁶

Como se ha dicho anteriormente el principal objetivo de este primer capítulo es la obtención de materiales orgánicos porosos cristalinos a través de enlaces de hidrógeno de tipo Watson-Crick, para lo que se unirán dos monómeros dinucleosídicos para formar un monómero

fusionado. Con ello se pretende aumentar la estabilidad de las redes generadas por los monómeros, pasando de necesitar dos procesos distintos para la generación de la red bidimensional, ciclotetramerización y uniones secundarias, a necesitar únicamente la ciclotetramerización. Para ello se utilizarán uniones, a las que hemos llamado motivos de fusión, que pueden ser de distinto tipo. Todos estos tipos de motivos de fusión presentan características comunes, como ser cortos y tener una rigidez considerable.

En los primeros pasos de diseño y síntesis ha contribuido de manera significativa la Dr. Nerea Bilbao Bustinza. Las medidas de STM han sido realizadas en la Division of Molecular Imaging and Photonics del Departamento de Química de la KU Leuven (Bélgica) bajo la supervisión del Prof. Steven De Feyter y la Dr. Nerea Bilbao Bustinza durante una estancia corta de tres meses. La obtención de materiales cristalinos así como su estudio han sido realizados en el grupo Functional Inorganic Materials en el Instituto de Ciencia Molecular de la Universidad de Valencia bajo la supervisión del Dr. Carlos Martí Gastaldo y Javier Castells Gil durante dos estancias cortas de dos y cinco semanas respectivamente.

2. RESULTADOS

2.1. Diseño de los monómeros fusionados

2.1.1. Diseño general de los monómeros fusionados

Como ya se comentó en el apartado de antecedentes los monómeros dinucleosídicos están formados por tres partes básicas:

·**Bloque central.** Debe ser rígido y generar un ángulo de 180° entre dos de sus posiciones sustituidas. Su principal función es la de modular el tamaño del monómero, y por tanto del poro generado. En nuestro caso se optó por utilizar únicamente bencenos *p*-disustituidos como bloques centrales, obteniendo así estructuras con el mismo tamaño de poro.

·**Bases nucleicas complementarias.** Actuarán como directores perpendiculares, formando un ángulo de 90° entre los distintos monómeros. Nos hemos centrado en la utilización del par G-C, pues es el que mayor fortaleza de enlace ha mostrado, aunque adicionalmente se utilizó el par A-U para comprobar los efectos de la distinta fuerza de enlace en los sistemas propuestos. Además, las bases estarán sustituidas por cadenas alquílicas con la intención de mejorar la solubilidad, no perjudicar el posterior apilamiento y rellenar los poros secundarios del material final.

·**Espaciador.** Será de tipo etinilo y su función es la de conectar el bloque central con bases nucleicas de los extremos.

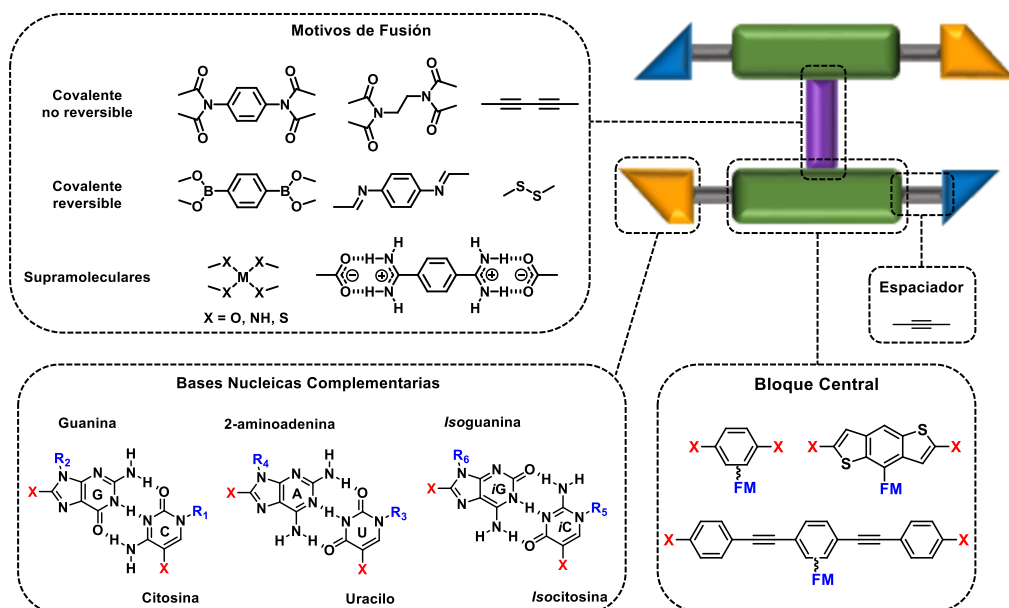


Figura 25. Esquema general básico de los monómeros fusionados con sus distintas partes

Además de estas tres partes, comunes a los monómeros ya utilizados anteriormente en el grupo de investigación, los obtenidos durante la tesis tienen un elemento extra, que hemos llamado **motivo de fusión**:

·Motivo de fusión. Se encargará de unir dos monómeros. Estos motivos de fusión serán de diversa índole, pueden ser rígidos o flexibles y reversibles o irreversible. También se pueden tener en cuenta otros tipos de enlace como pueden ser enlaces de hidrógeno o interacciones metal-ligando.

La estructura de los monómeros fusionados puede permitir una gran cantidad de conformaciones y solo algunas de ellas son capaces de generar redes bidimensionales. En el análisis que se presenta a continuación nos centraremos en conformaciones planas y que mantengan una disposición paralela de los dos monómeros fusionados, cada uno de ellos con una orientación relativa de los bordes de Watson-Crick de las bases complementarias de tipo *syn*. Esta conformación, a la que se accede por rotación de los enlaces σ del espaciador etinileno (figura 2a), es la única que puede generar tetrámeros cíclicos y, por tanto, las redes bidimensionales planeadas con capacidad de apilarse. En el caso de monómeros no fusionados la conformación *anti* llevaría a la obtención de polímeros supramoleculares, y en el caso de los monómeros fusionados la consecuencia sería la no formación de enlaces de hidrógeno Watson-Crick, pues las bases quedarían “protegidas” por el motivo de fusión.

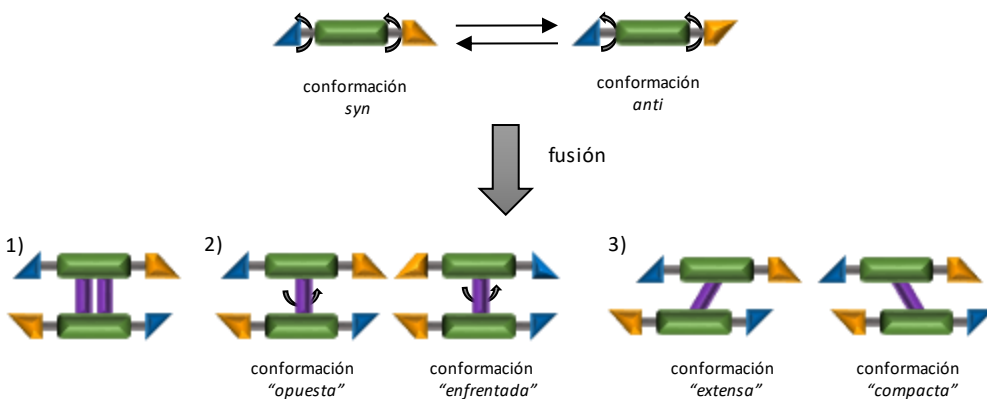


Figura 26. Equilibrio entre conformaciones *syn* y *anti* en monómeros simples y distintas conformaciones posibles en monómeros fusionados según la naturaleza del motivo de fusión

Por otro lado, en función de la geometría del motivo de fusión (Figura 2b) podemos diferenciar los monómeros fusionados en tres tipos, en los que se aumenta la flexibilidad conformacional:

1) Motivo de 90° sin posibilidad de rotación. Es el motivo más rígido. Tras la síntesis, el monómero fusionado podría no tener la posibilidad de adaptar la disposición relativa de las bases nucleicas.

2) Motivo de 90° con posibilidad de rotación. La posibilidad de rotación permite también la presencia de conformaciones “opuesta” y “enfrentada” en función de la disposición relativa de las bases. Dependiendo de los sustituyentes de las bases, la conformación “opuestas” se puede ver favorecida por motivos estéricos.

3) Motivo de 60° con posibilidad de rotación. Es el motivo más flexible. En función de la base más cercana al motivo de fusión tendremos adicionalmente conformaciones “compacta” y “extensa”.

2.1.2. Estudio estructural preliminar

Se realizaron modelos teóricos básicos con *Hyperchem* con distintos tipos de motivos de fusión con el objetivo de descartar aquellos que, por impedimento estérico no fuesen capaces de adoptar una conformación plana, facilitando así la elección de los motivos de fusión con los que empezar a trabajar. Para todos ellos se utilizó el par de bases complementarias G-C y un bloque central de un solo fenilo, por lo que todos tendrán el mismo tamaño de poro principal de 2.4 nm² y un poro secundario que variará en función del motivo de fusión utilizado.

· Motivos de fusión 90° sin posibilidad de rotación

Se realizaron modelos utilizando motivos de fusión como antraceno, azaacenos o interacciones metal ligando. En la figura 3 se muestran los dos últimos tipos. El motivo de fusión de tipo azaaceno se obtiene mediante la condensación de dos aminas y dos carbonilos, estando las primeras presentes en uno de los lados del anillo aromático y los segundos en las posiciones 4, 5, 9 y 10 de un pireno, estrategia ya utilizada para la obtención de nanoestructuras semejantes al grafeno.¹²⁷⁻¹²⁹ Con la generación de este azaaceno se obtiene un poro secundario de un tamaño de 2.0 nm². Por otro lado, mediante la utilización de sales metálicas, y utilizando los grupos funcionales adecuados se pueden obtener motivos de fusión por interacciones metal-ligando, para ello se utilizaría un acercamiento parecido al de los MOFs, teniendo en cuenta factores como la geometría de los metales, pero aplicado a moléculas discretas. Se trata además de un motivo de fusión reversible, que permitiría adaptar la posición relativa de las bases nucleicas a la conformación más adecuada. Un ejemplo es la utilización de un catecol en presencia de sales de cobre(II)¹³⁰ o de ditioles en presencia de sales de níquel(II).¹³¹ En este caso la diferencia de tamaño entre los distintos metales y ligandos hace necesario un análisis individualizado de cada caso para comprobar los posibles problemas estéricos. El tamaño de poro secundario, aun variando ligeramente en cada caso, será de aproximadamente 0.7 nm².

· Motivo de 90° con posibilidad de rotación

En este caso se realizaron modelos utilizando motivos de fusión como el éster borónico, la ftalimida o distintos benzazoles. En la figura 3 se muestran únicamente los dos primeros casos. La utilización de ésteres borónicos ha sido ampliamente estudiada en química de COFs.^{121,132} El motivo de fusión se generaría mediante la condensación de un catecol y ácido borónico. Se trata de un enlace covalente dinámico que podría aportar propiedades interesantes. El poro

secundario sería de 2.0 nm². La otra opción mostrada es el motivo de fusión de tipo ftalimida, generado mediante la condensación de anhídrido ftálico y una amina, y daría lugar a un poro secundario de 2.1 nm². La presencia de los grupos carbonilo de la ftalimida podría conllevar el aumento de la absorción de gases como el CO por su alta polaridad.

· Motivo de 60° con posibilidad de rotación

Debido a la mayor cantidad de opciones se realizaron modelos utilizando puentes disulfuro, iminas, triples enlaces encadenados o fenilos. En la figura 3 se muestran modelos de los tres primeros casos. Los puentes disulfuro son generados por la oxidación de tioles y existe la posibilidad de tener dos conformaciones, la compacta y la extendida. Mediante el análisis previo se comprobó que únicamente la conformación compacta carecía de impedimento estérico, con un tamaño de poro secundario de 0.6 nm². La formación de iminas ha sido ya utilizada para la obtención de materiales porosos,¹³³⁻¹³⁵ este motivo de fusión se obtendría mediante la condensación de un aldehído en el bloque central y una diamina. Además de las conformaciones compacta y extendida por las dos posibles posiciones relativas del grupo aldehído con respecto a las bases nucleicas característicos de los motivos de fusión de 60° se suman los isómeros *cis* y *trans* posibles en el nuevo grupo imina, sin embargo, los isómeros *cis* fueron descartados por motivos estéricos. En el caso de los *trans* se obtienen redes con poros secundarios de 1.5 y 1.7 nm². Por último pueden ser utilizados motivos de fusión de tipo etinilo. En el caso de utilizar un único etinilo se genera un impedimento estérico muy grande que impide la obtención de redes planas. Sin embargo, si se aumenta la longitud del motivo de fusión añadiendo un etinilo más, se elimina ese impedimento y se obtienen redes bidimensionales viables tanto de la conformación compacta como de la conformación alargada, con unos tamaños de poro secundario de 0.5 y 0.9 nm² respectivamente.

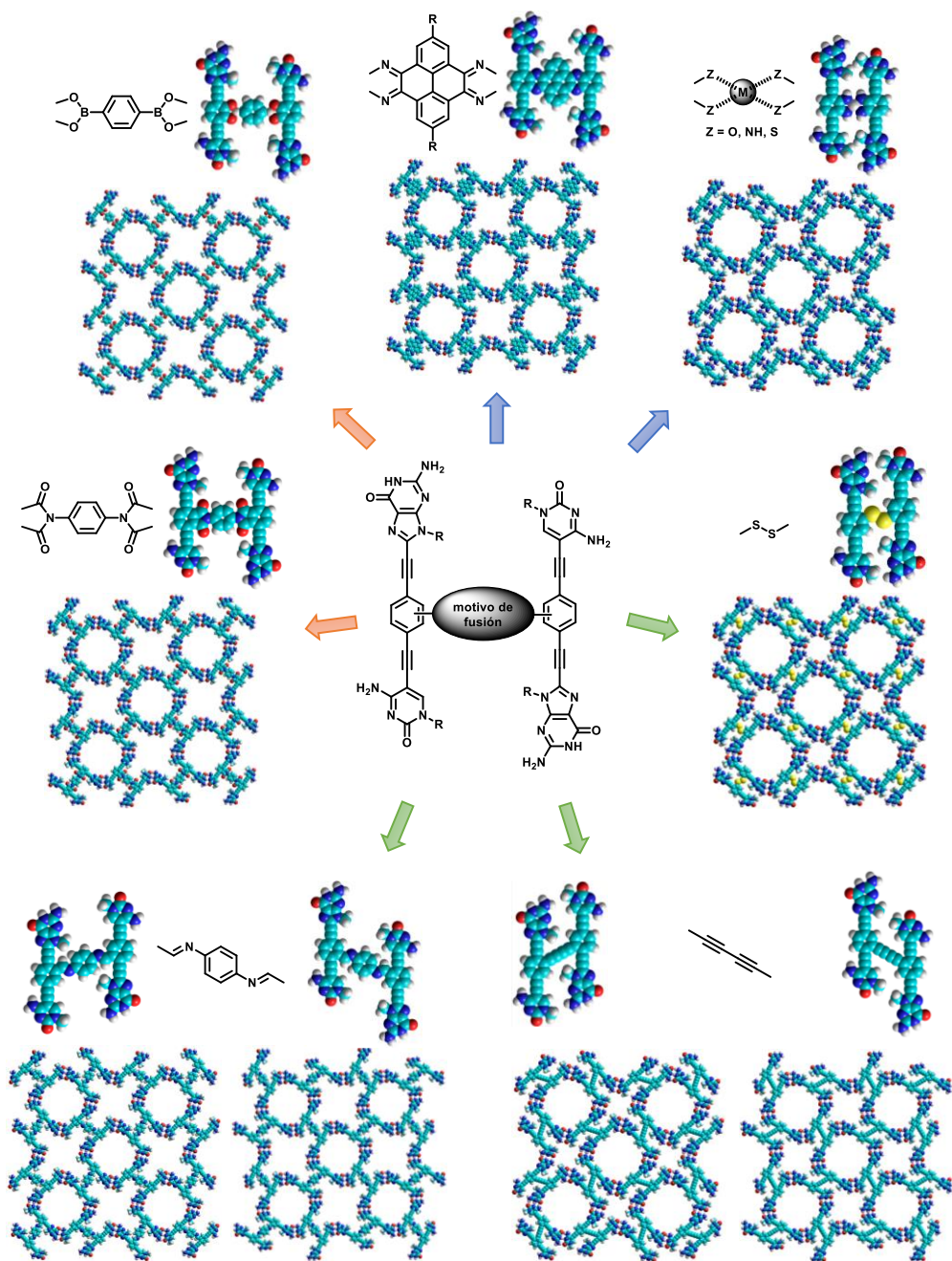


Figura 27. Diversos ejemplos de motivos de fusión de 90° sin posibilidad de rotación (flecha azul), motivos de fusión de 90° con posibilidad de rotación (flecha roja) y motivos de fusión de 60° con posibilidad de rotación (flecha verde)

2.1.3. Estudio estructural pormenorizado

·Motivo de fusión de tipo ftalimida

Se estudiaron en primer lugar los monómeros fusionados de tipo ftalimida, pues únicamente dependen de la formación de enlaces Watson-Crick para formar redes, no existiendo otros procesos dinámicos que puedan dificultar el estudio posterior del sistema.

Una estructura básica en la que estén fusionados dos monómeros iguales daría como resultado la obtención de poros cuadrados (figura 4a), los cuales podrían aumentar su tamaño empleando bloques centrales con una mayor cantidad de grupos fenilenoetileno. Modificado la disposición relativa de las bases nucleicas utilizadas para generar un monómero fusionado con dos C unidas por el bloque central en el mismo lado y dos G unidas en el otro lado da como resultado una red rectangular (figura 4b), cuya diferencia ente los lados puede ser más acusada variando la longitud del bloque central en uno de los lados. Se puede incluso conseguir redes con dos tamaños de poro mediante la utilización de un par de bases nucleicas adicional (figura 4c) fusionando un monómero con el par de bases A-U y un monómero largo con el par de bases C-G.

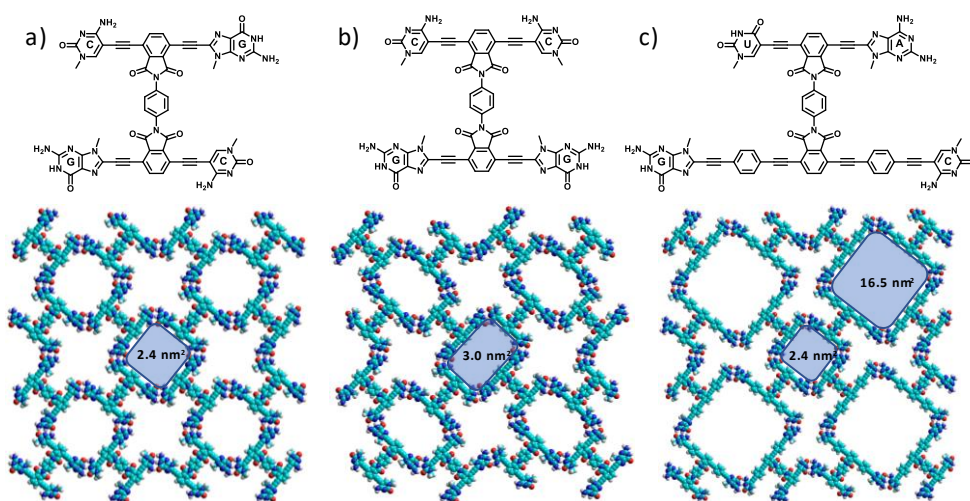


Figura 28. Modelos de monómeros fusionados de tipo ftalimida con conformaciones relativas a) CG_CG; b) CC_GG; c) AU_GC(largo)

Se realizó un diseño más detallado de los monómeros fusionados, con el objetivo de obtener la longitud de las cadenas necesarias para bloquear el poro secundario. Se obtuvo que la longitud adecuada para la C era de seis carbonos, llegando a ocupar casi completamente el poro secundario. En el caso de G, al estar la cadena dirigida hacia el interior del monómero fusionado, ésta no puede superar los dos carbonos. Se realizó también en este caso el estudio para la pareja de bases nucleicas A-U para asegurarse de que las cadenas alquílicas necesarias eran de la misma longitud.

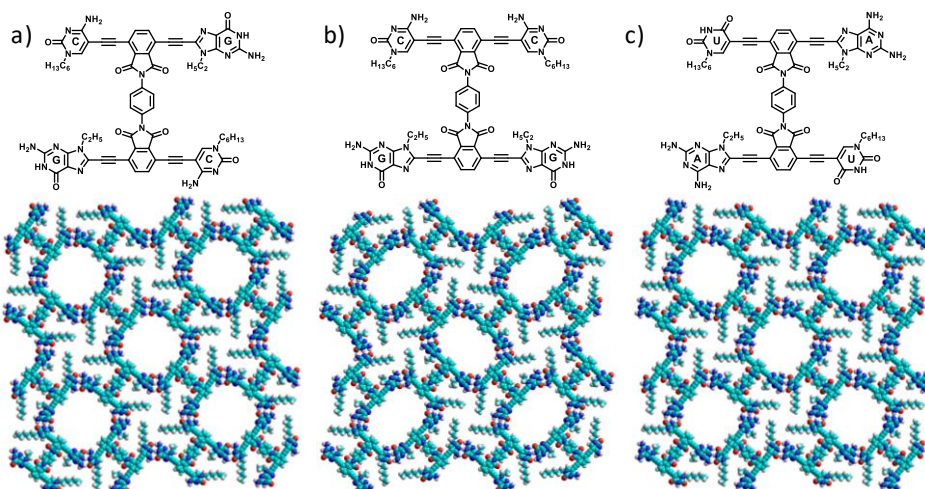


Figura 29. Modelos optimizados de monómeros fusionados de tipo ftalimida con conformaciones relativas a) GC_GC; b) CC_GG; c) AU_AU

· Motivo de fusión de tipo éster borónico

La estructura generada por el motivo de fusión de tipo éster borónico es casi idéntica a la anterior y su elección responde a la obtención de un sistema más dinámico, lo que podría dar lugar a estructuras más cristalinas por la mayor facilidad a la hora de corregir errores que se da en estos sistemas. Sin embargo, esto limita también las posibles redes que se puedan obtener, pues no se puede aumentar la complejidad del sistema, quedando acotado a monómeros fusionados en los que las dos partes sean idénticas. En caso de utilizar monómeros distintos, como puede ser un monómero en el que se han fusionado un monómero G-C y un monómero A-U (figura 6), por la reversibilidad del enlace covalente generado se podría llegar a una mezcla de tres monómeros fusionados que pueden, o no, llegar a separarse generando materiales con distintos dominios que dificultarían su estudio.

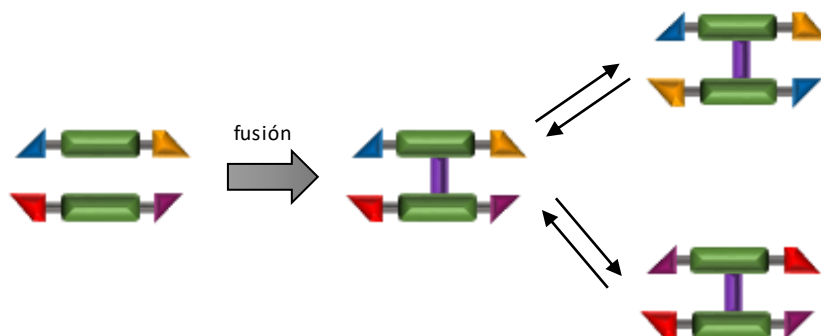


Figura 30. Generación de un monómero fusionado de tipo éster borónico con conformación relativa GC_AU y posterior equilibrio entre conformaciones relativas GC_GC y AU_AU por la reversibilidad del enlace formado

Así pues, en este caso se limitó el estudio monómero fusionado con la pareja de bases G-C en el que el un bloque central de tipo catecol se une a un ácido bencen-1,4-diborónico. La estructura, al ser prácticamente idéntica a la estudiada en el caso del monómero fusionado de tipo ftalimida, también necesitaría G y C sustituidas con cadenas de 2 y 6 carbonos respectivamente para taponar el poro secundario.

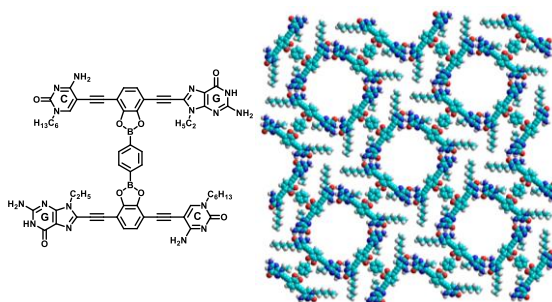


Figura 31. Modelo optimizado del monómero fusionado de tipo éster borónico

·Motivo de fusión de tipo metal-ligando

Finalmente se propuso un motivo de fusión de tipo metal-ligando, como en el caso del éster borónico le da mayor dinamismo al sistema, lo que nos obliga de nuevo a utilizar únicamente monómeros iguales. Además, la inclusión de un metal puede ser interesante para futuras aplicaciones. También tiene la ventaja de presentar un aumento de intensidad en la difracción de rayos X por la presencia de metales, lo cual podría ayudar a determinar su estructura exacta.

Una condición básica para obtener las redes es que los metales formen complejos plano-cuadrados. Para ello se eligió el catecol, que forma este tipo de complejos con sales de Cu(II)¹³⁰ (figura 8a), y una diamina aromática en *orto*, que forma complejos plano-cuadrados con sales de Pt(II) o Ni(II) (figura 9b). En ambos casos, utilizando estructuras cristalinas publicadas con ligandos similares como referencia para las distancias metal-ligando, se realizó un estudio para obtener la longitud de las cadenas alquílicas necesarias, encontrando en ambos casos que se necesitan cadenas de dos carbonos tanto para C como para G. Se pudo observar cómo en este caso el poro secundario no puede ser bloqueado totalmente por cadenas alifáticas debido a la menor distancia entre los dos monómeros fusionados.

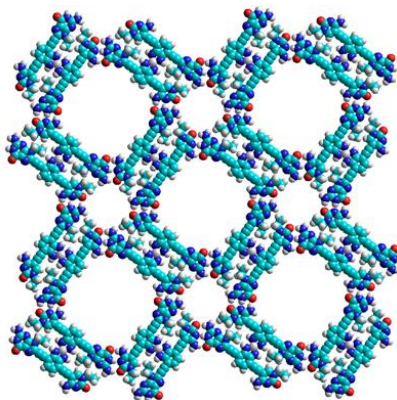


Figura 32. Modelos optimizados de monómeros fusionados de tipo metal-ligando utilizando a) catecol y Cu(II); b) *p*-diamina y Pt (II)

Si bien se descartó la utilización de sistemas multicomponente con el mismo metal por la posible complejidad del material generado debido a la reversibilidad del sistema, este tipo de monómeros fusionados podrían ser utilizados para la generación de materiales con dos metales distintos altamente ordenados. Para ello sería necesario la utilización de bloques centrales con preferencia hacia un metal en concreto, como puede ser el catecol por el Cu y las diaminas por el Pt. Esos bloques centrales serían unidos a bases nucleicas no complementarias, quedando unidas las parejas A-C y G-U. Al generar el monómero fusionado, y debido a la alta selectividad del motivo de fusión por un solo metal, la reversibilidad se daría solo entre moléculas iguales, evitando la generación de sistemas segregados.

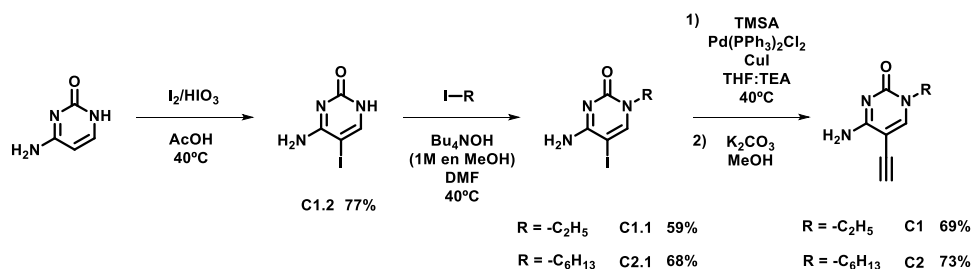
2.2. Síntesis de las bases nucleicas

Se han sintetizado una serie de moléculas derivadas de bases nucleicas. Todas ellas tienen en común la presencia de un halógeno o un grupo etinilo en la posición C-5 (en las pirimidinas) o en la posición 8 (en las purinas) y la presencia de cadenas alquílicas de distinta longitud en la posición N-1 (en las pirimidinas) o en la posición N-9 (en las purinas). Además, los derivados de purina pueden presentar grupos protectores para aumentar la solubilidad tanto de los derivados de bases nucleicas como de las moléculas finales.

·Síntesis de derivados de citosina (C)

Para la obtención de los derivados de citosina **C1** y **C2** se ha seguido la ruta ya optimizada por el grupo⁹⁸ (esquema 1). Se comenzó por una yodación selectiva de la posición C-5 de la citosina comercial en presencia de I₂ y HIO₃ en ácido acético, obteniendo **C1.2**, derivado común para ambos compuestos deseados. A continuación, se realizó una alquilación de la posición N-1 de **C1.2** con el yodo-derivado de la cadena alquílica deseada en presencia de Bu₄NOH por medio de una S_N2, obteniendo **C1.1** (sustituido con un etilo) y **C2.1** (sustituido con un hexilo). Finalmente se realizó una reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira con TMSA sobre

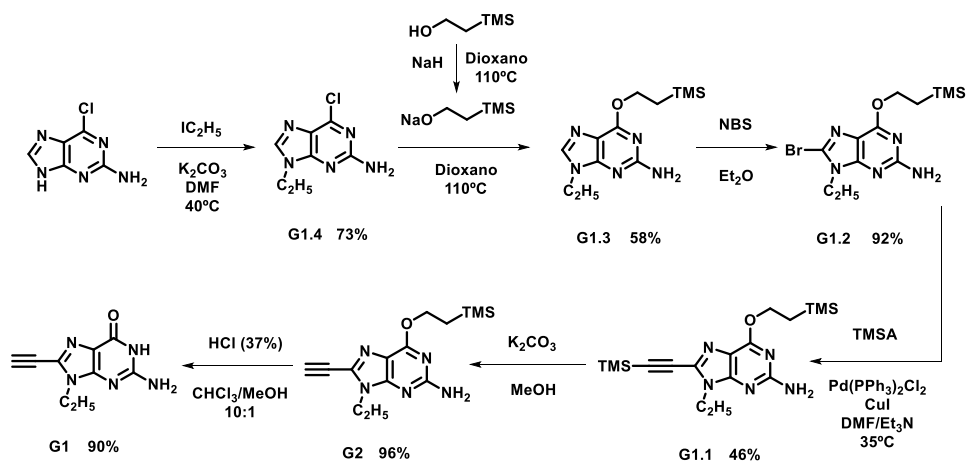
C1.1 y **C2.1**, seguida de la desprotección del TMS en medio básico para obtener los derivados de citosina **C1** y **C2** respectivamente.



Esquema 1. Síntesis de los derivados de citosina **C1** y **C2**

·Síntesis de derivados de guanina (G)

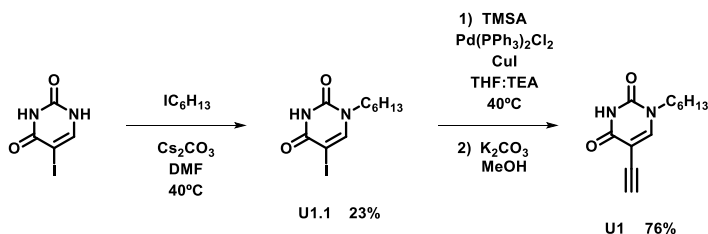
Para la síntesis del derivado de guanina **G1** también se ha seguido la ruta optimizada por el grupo⁹⁸ (esquema 2). En este caso se comenzó por la alquilación de la posición *N*-9 de la 2-amino-6-cloropurina comercial con yodoetano en presencia de K₂CO₃. Debido a la deslocalización del anión formado entre los nitrógenos *N*-7 y *N*-9 se obtuvo una mezcla de regioisómeros sustituidos en ambas posiciones, **G1.5** y **G1.4** respectivamente, que pudieron ser separados mediante cromatografía en columna. A continuación, se realizó una sustitución de cloro por 2-(trimetilsilil)etóxido, que actúa como protector del grupo carbonilo. Para ello se preparó *in situ* el alcóxido sódico a partir de 2-(trimetilsilil)etanol en presencia de NaH, y éste se hizo reaccionar con **G1.4**, obteniendo **G1.3** con buen rendimiento. Esta protección del grupo carbonilo es necesaria para la posterior realización de reacciones de Sonogashira, pues se ha comprobado que el grupo carbonilo libre dificulta las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales sobre los derivados halogenados de guanosina.¹³⁶ Se siguió con la bromación selectiva de la posición *C*-8 utilizando NBS, sustituyendo el CCl₄ utilizado originalmente como disolvente por Et₂O, lo que permite obtener **G1.2**. A continuación se realizó una reacción de acoplamiento de Sonogashira con TMSA, obteniendo **G1.1**. El bajo rendimiento de esta reacción se debe a la desprotección del triple enlace que se puede dar *in situ* durante la reacción, generando **G2**, el cual puede reaccionar con **G1.2** presente aún en el medio dando como resultado un dímero de G. Para evitarlo, la reacción se paraba al empezar aparecer dicho compuesto. El último paso es la desprotección tanto del carbonilo como del triple enlace, en este caso se realizó una desprotección por partes, por si fuese necesario utilizar la molécula con el carbonilo protegido para tener compuestos finales más solubles. Para ello se realizó primero la desprotección del TMS del triple enlace en medio básico, obteniendo **G2** de forma casi cuantitativa. En un segundo paso se realizó la desprotección del carbonilo en medio ácido, obteniendo **G1** con muy buen rendimiento.



Esquema 2. Síntesis de los derivados de guanina **G1** y **G2**

·Síntesis de derivado de uridina (U)

Para la síntesis del derivado de uridina **U1** se siguió la ruta ya optimizada por el grupo⁹⁸ (esquema 3). Se comenzó alquilando la 5-yodouridina comercial con yodohexano en presencia de Cs_2CO_3 mediante una $\text{S}_{\text{N}}2$, obteniendo **U1.1** con un rendimiento bajo. El bajo rendimiento sin embargo cuadra con lo publicado en este tipo de reacciones, pues el protón de *N*-3 es también bastante ácido y da lugar a productos de doble alquilación. Finalmente, se realizó una reacción de acoplamiento de Sonogashira con TMSA seguida de la desprotección del grupo TMS del triple enlace en medio básico, obteniendo **U1** con buen rendimiento.

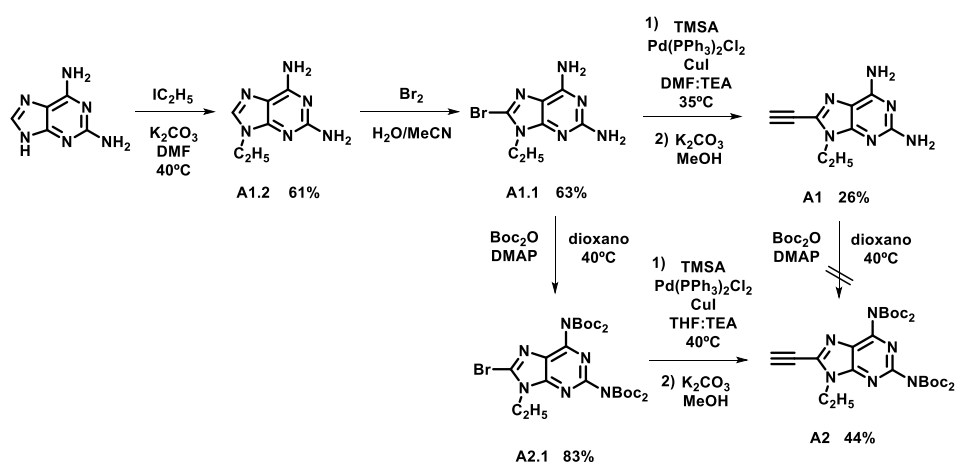


Esquema 3. Síntesis del derivado de uridina **U1**

·Síntesis de derivados de 2-aminoadenina (A)

En el caso de los derivados de 2-aminoadenina se siguió la ruta ya optimizada por el grupo,⁹⁸ pero ampliándola con el objetivo de obtener un derivado con las aminas protegidas por si fuese necesario aumentar la solubilidad de las moléculas finales (esquema 4). Se comenzó con la alquilación de la 2,6-diaminopurina comercial con yodoetano en presencia de K_2CO_3 mediante una $\text{S}_{\text{N}}2$, generando **A1.2**. Seguidamente se procedió con una bromación selectiva de la posición *C*-8 utilizando Br_2 . Ambas reacciones transcurren con un buen rendimiento y permiten obtener **A1.1**. Finalmente, se realizó una reacción de acoplamiento de Sonogashira con TMSA y una

posterior desprotección del TMS del triple enlace en medio básico, obteniendo **A1** con un rendimiento bajo. Para la obtención del producto protegido **A2** se probó en primer lugar con la molécula **A1** utilizando di-*tert*-butildicarbonato en presencia de cantidades catalíticas de DMAP, obteniendo solo trazas del producto deseado. Se realizó entonces la protección sobre **A1.1** utilizando las mismas condiciones, no dando problemas en este caso y obteniendo **A2.1** con buen rendimiento. Para finalizar se realizó un acoplamiento de Sonogashira sobre **A2.1** seguido de la desprotección del TMS del triple enlace en medio básico, obteniendo **A2** con un rendimiento moderado. El bajo rendimiento se debe, al igual que en la obtención de **G2.1**, a la aparición de dímeros de A por la desprotección *in situ* del triple enlace y su posterior reacción con el **A2.1** del medio.

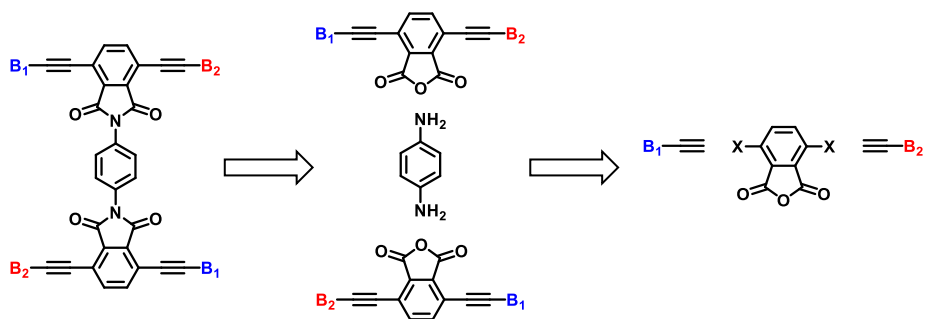


Esquema 4. Síntesis de los derivados de 2-aminoadenina **A1** y **A2**

2.3. Monómeros basados en ftalimida

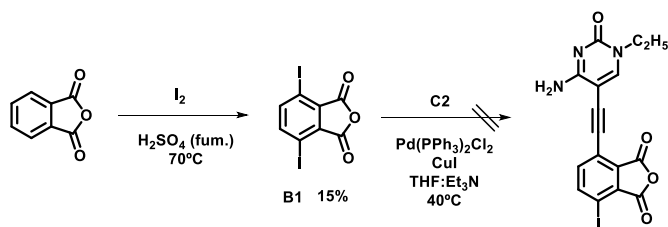
2.3.1. Obtención de monómeros fusionados con el para de bases G-C

Para la obtención de los monómeros fusionados se comenzó con una síntesis lo más directa posible, en la que, una vez obtenido el bloque central dihalogenado, se realizan dos reacciones de acoplamiento de Sonogashira consecutivas para unir las bases nucleicas deseadas y en un último paso se fusionan dos monómeros (esquema 5).



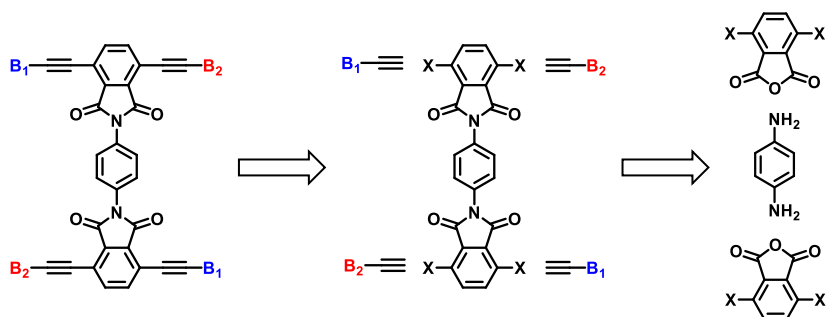
Esquema 5. Retrosíntesis de la obtención de monómeros simples con bloque central con anhídrido ftálico

El primer paso consistió en la obtención del bloque central dihalogenado a partir del anhídrido ftálico comercial. Se optó por yodar el bloque, pues esto nos llevaría a unos mayores rendimientos en los acoplamientos de Sonogashira posteriores. Se probaron distintas condiciones de yodación no muy agresivas (I_2/HIO_3 , I_2/H_5IO_4 , NIS, etc.), pero no funcionó ninguna. Además, la tendencia a hidrolizar del producto final dificultaba el seguimiento de la reacción por TLC. Finalmente se optó por utilizar condiciones muy oxidantes empleando I_2 en H_2SO_4 fumante,¹³⁷ con las que se obtiene el producto deseado **B1** con bajos rendimientos, siendo la cristalización en ácido acético el único medio de purificación viable. Ninguno de los intentos de purificar **B1** por cromatografía tuvo éxito. Este bajo rendimiento está justificado, además de por la difícil purificación, por la presencia de subproductos mono-, di- y trisustituidos por yodo. Una vez obtenido el bloque central se probó a realizar la reacción de acoplamiento de Sonogashira de manera directa sobre **B1**, pero de nuevo resultó imposible seguir la reacción mediante TLC y purificar posteriormente mediante cromatografía en columna. Aun así, el H^1 -RMN del crudo no parecía indicar la presencia del producto deseado.



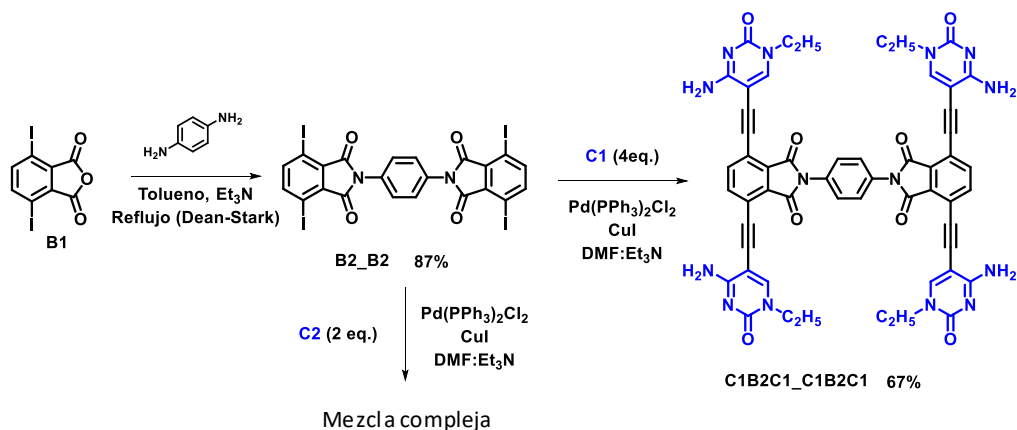
Esquema 6. Síntesis de **B1** y acoplamiento fallido con **C2**

Este hecho motivó una modificación de la ruta (esquema X) en la que, una vez obtenido el bloque central dihalogenado, éste se fusiona con otro bloque central generando un bloque central fusionado tetrahalogenado, dejando las reacciones de acoplamiento de Sonogashira como último paso.



Esquema 7. Retrosíntesis para la obtención de monómeros fusionados a partir de bloques fusionados tetrahalogenados

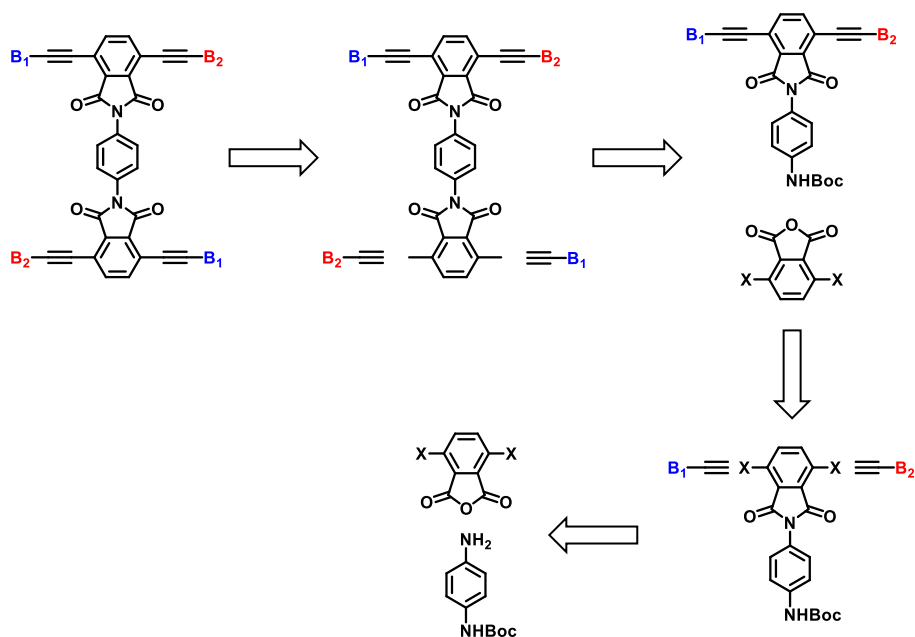
Se realizó una condensación de **B1** con 1,4-diaminobenceno en tolueno con presencia de Et₃N utilizando un aparato Dean-Stark, obteniendo el bloque fusionado **B2_B2**. Para comprobar su reactividad se realizó una reacción de acoplamiento de Sonogashira en las condiciones ya optimizadas en el grupo con un exceso de **C1**, obteniéndose **C1B2C1_C1B2C1** con buen rendimiento. Esta molécula ya reveló que los compuestos finales de este tipo iban a presentar una solubilidad limitada, habiendo sido el filtrado y lavado con múltiples disolventes la única forma posible de purificación. Una vez comprobada la viabilidad de la reacción de acoplamiento de Sonogashira en presencia de ftalimidias se hizo reaccionar **B2_B2** con únicamente dos equivalentes de **C2**, esperándose obtener mayoritariamente los dos compuestos disustituídos posibles, sin embargo, el resultado de la reacción fue una mezcla compleja de compuestos mono-, di-, tri- y tetrasustituídos que fue imposible separar mediante cromatografía en columna.



Esquema 8. Obtención del bloque fusionado **B2_B2** y posteriores acoplamientos con distintas cantidades de **C1** y **C2**

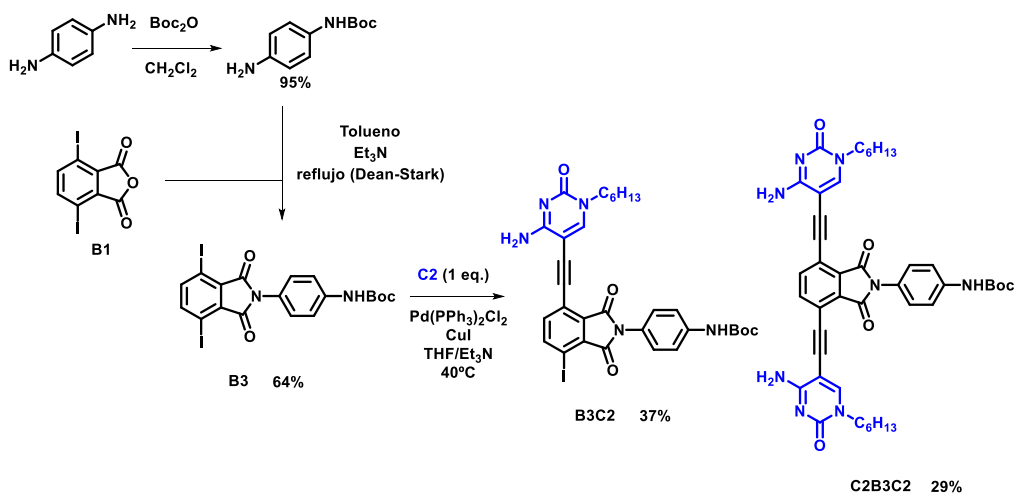
Como la síntesis directa de los monómeros fusionados no funcionó, se diseñó otra ruta menos convergente, en la que se protege una de las aminas del motivo de fusión, y se realizan dos reacciones de acoplamiento de Sonogashira para obtener un monómero dinucleosídico.

Después se añade un segundo bloque central, al que se le acoplarán otro par de bases nucleicas mediante otras dos reacciones de acoplamiento de Sonogashira. Esta nueva ruta presenta la ventaja de proporcionar un control completo sobre el resultado final. Sin embargo, también requiere de un número de reacciones mayor, con la consiguiente disminución del rendimiento general.



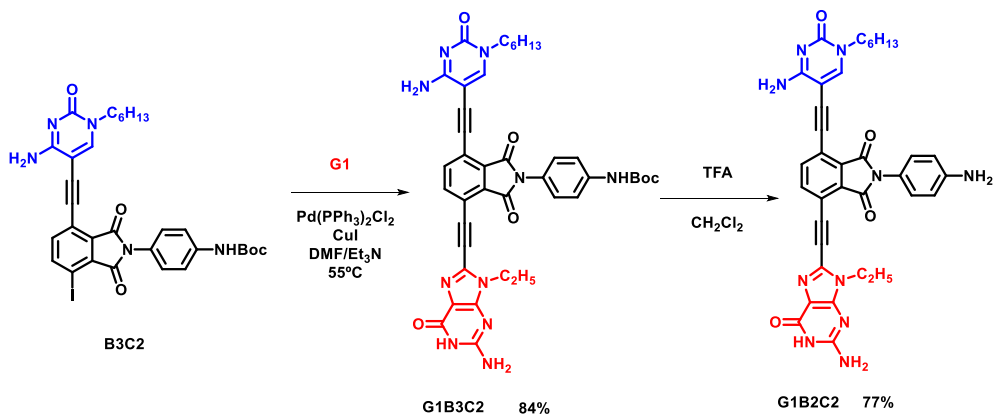
Esquema 9. Retrosíntesis para la obtención de monómeros fusionados realizando cuatro acoplamientos de Sonogashira independientes

Se comenzó con la protección de una de las aminas del 2,4-diaminobenceno utilizando un gran defecto de di-*tert*-butildicarbonato, para a continuación realizar una condensación del producto obtenido con **B1** en tolueno con presencia de Et₃N utilizando un aparato Dean-Stark, obteniendo **B3**. A continuación se realizó una reacción de acoplamiento de Sonogashira entre el bloque central **B3** y un equivalente de **C2**, obteniéndose mezcla de productos mono y diacoplados, **B3C2** y **C2B3C2** respectivamente. Puesto que el producto de diacoplamiento también era de utilidad no se intentó optimizar las condiciones de reacción para obtener una mayor proporción del producto monoacoplado más allá de cambiar disolvente y temperatura.



Esquema 10. Obtención del bloque central **B3** y posterior acoplamiento con **C2**

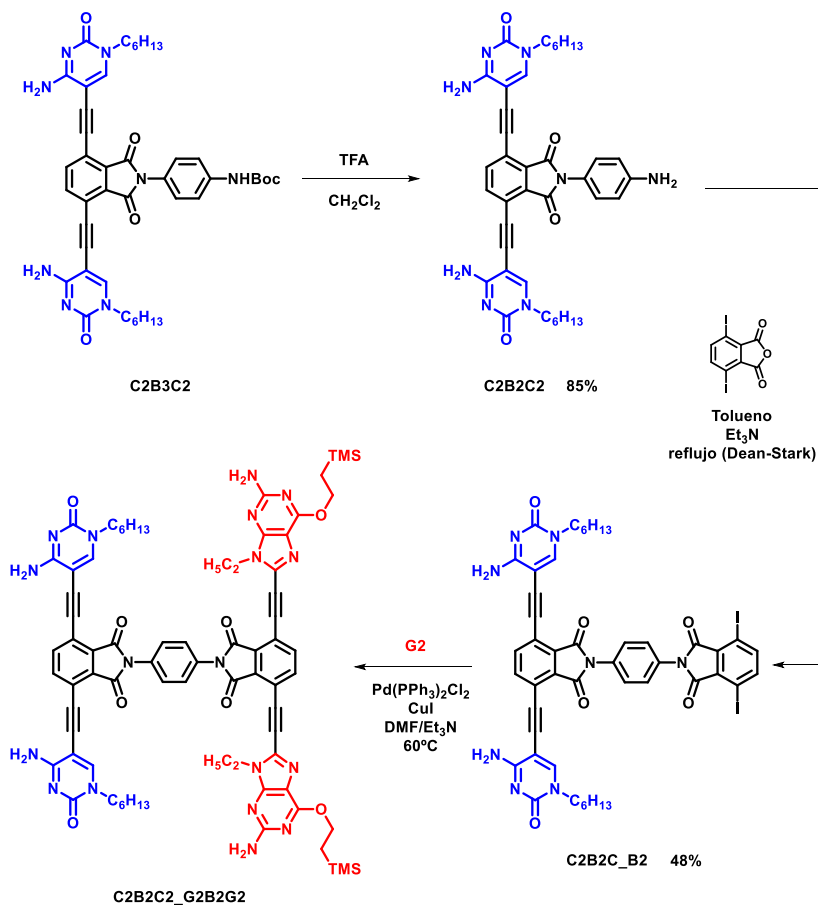
Una vez obtenido **B3C2** se prosiguió con un segundo acoplamiento de Sonogashira con **G1**, obteniendo **G1B3C2**, a lo que siguió la desprotección de la amina del motivo de fusión en medio ácido para obtener **G1B2C2**, siendo éste un sólido con una solubilidad extremadamente baja incluso en DMSO o DMF. Una vez llegados a este punto se decidió no seguir con esta ruta pues la poca solubilidad de los compuestos y la gran cantidad de producto de doble acoplamiento dificultarían mucho la obtención del compuesto final.



Esquema 11. Acoplamiento de **G1** sobre **B3C2** y posterior desprotección del grupo amino del motivo de fusión

En el caso del monómero fusionado con dos C unidas por un bloque central y dos G por otro esta ruta si es viable, pues no existe el problema de pérdida de rendimiento por doble acoplamiento, por lo que se pudo seguir con la ruta a partir del compuesto **C2B3C2**. Se realizó la desprotección de la amina del motivo de fusión en medio ácido, para a continuación realizar

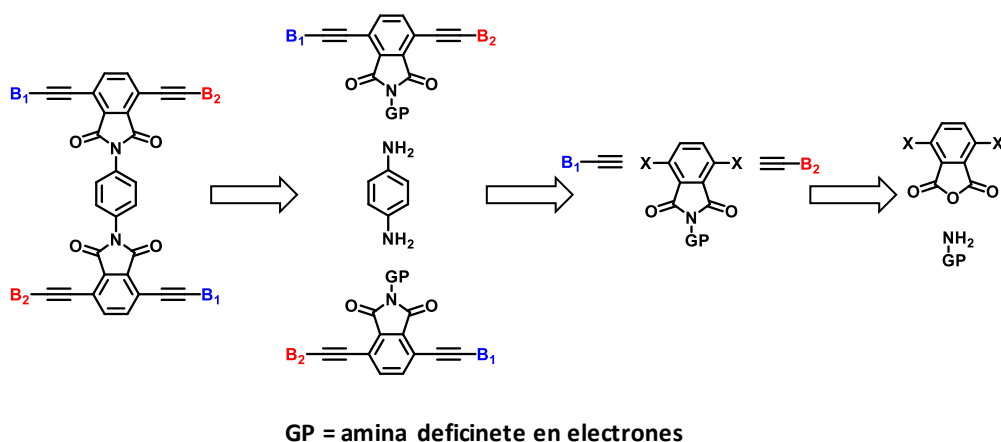
una segunda condensación con el bloque central **B1** en tolueno con presencia de Et₃N utilizando un aparato Dean-Stark, obteniendo **C2B2C2_B2**. Sobre esta molécula se realizó una segunda reacción de acoplamiento de Sonogashira con dos equivalentes de **G2**, en la que el grupo carbonilo está protegido, para dotar de algo más de solubilidad al producto final. Sin embargo al realizar la purificación mediante cromatografía en columna se pudo observar la aparición de nuevas manchas, no llegándose a obtener ninguna fracción pura. El análisis mediante espectrometría de masas certificó la obtención del producto deseado, pero al no ser posible su purificación completa la ruta fue descartada.



Esquema 12. Desprotección del motivo de fusión, adición del segundo bloque central y acoplamiento de **G2**

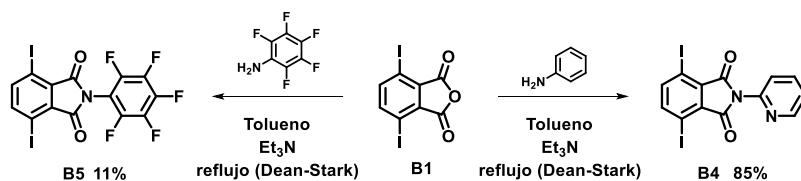
Como siguiente opción se pensó en una nueva ruta, en este caso mucho más convergente, consistente en la obtención de monómeros dinucleosídicos simples, en los que el grupo anhídrido estuviese protegido con algún grupo que después nos permitiese intercambiarlo por otra amina para formar la ftalimida deseada. Este grupo debería ser lo suficientemente estable

como para permitirnos realizar purificaciones en las condiciones habituales y al mismo tiempo lo suficientemente reactivo como para ser sustituido posteriormente en unas condiciones no demasiado fuertes. Al contrario que la química de ácidos carboxílicos, los cuales presentan una amplia gama de posibilidades de sustitución que varían en reactividad y estabilidad, la química de derivados de anhídridos cíclicos no se ha desarrollado tanto. En la bibliografía se encontró, no obstante, ejemplos de ftalimidias sustituidas con una amina deficiente en electrones que podían hacerse reaccionar con otras aminas en una reacción de transimidación.^{138,139}



Esquema 13. Retrosíntesis para la obtención de monómeros fusionados a través de reacciones de transimidación

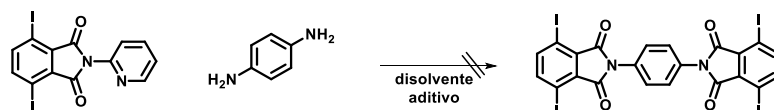
En esta nueva ruta el primer caso consistió en la elección de la amina deficiente en electrones que actuaría como un grupo menos reactivo que el propio anhídrido pero aun lo suficientemente activado para reaccionar con aminas. Se barajaron dos posibilidades, la 2-aminopiridina y la pentafluoroanilina, ambas aminas son deficientes en electrones, comercialmente disponibles y presentan un punto de ebullición lo suficientemente bajo como para poder eliminarlas por destilación si fuese necesario en pasos posteriores. En ambos casos se llevó a cabo una condensación entre **B1** y la amina requerida en tolueno con presencia de Et₃N, utilizando un aparato Dean-Stark para desplazar la reacción hacia la formación de las ftalimidias, obteniendo **B4** y **B5**. Debido al extremadamente bajo rendimiento obtenido con la pentafluoroanilina para dar **B5** se optó finalmente por utilizar 2-aminopiridina.



Esquema 14. Obtención de los bloques centrales **B4** y **B5** mediante reacciones de condensación

Una vez obtenido el bloque **B4** se realizaron pruebas de transimidación para tener una primera aproximación a las condiciones que se requerirían posteriormente para obtener el

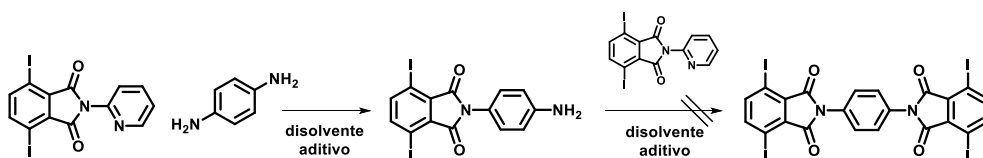
monómero fusionado. Se realizó un barrido de distintos disolventes, aditivos y temperaturas, así como la utilización de microondas, haciendo reaccionar un equivalente de *p*-diaminobenceno con dos equivalentes del bloque **B4** para la obtención directa del bloque fusionado, no obteniéndose en ningún caso el producto deseado.



condiciones	B4	diamina	aditivo	disolvente
reflujo	2 eq.	1 eq.	-	tolueno
reflujo	2 eq.	1 eq.	Et ₃ N	tolueno
reflujo	2 eq.	1 eq.	<i>p</i> TsOH	tolueno
reflujo	2 eq.	1 eq.	-	DMF
reflujo	2 eq.	1 eq.	-	<i>m</i> -cresol
MW	2 eq.	1 eq.	-	DMF
MW	2 eq.	1 eq.	Et ₃ N	DMF

Tabla 1. Condiciones probadas para la transimidación directa de dos equivalentes de bloque central **B4** y un equivalente de *p*-diaminobenceno

Para poder llevar a cabo un seguimiento más preciso de la reacción y poder ver en qué momento había problemas se realizó dicha reacción en dos pasos, sustituyendo primero una de las aminas y dejando la segunda sustitución como un paso independiente. Se comprobó que, si bien la primera reacción se da de manera cuantitativa, la segunda reacción no se da en ninguno de los casos. Esto se debe muy probablemente a la disminución de la reactividad del grupo amino cuando en nitrógeno en *para* pasa a formar parte de una ftalimida.



condiciones	B4	diamina	aditivo	disolvente
reflujo	1 + 1 eq.	1 eq.	-	tolueno
reflujo	1 + 1 eq.	1 eq.	Et ₃ N	tolueno
MW	1 + 1 eq.	1 eq.	-	DMF
MW	1 + 1 eq.	1 eq.	Et ₃ N	DMF

Tabla 2. Condiciones probadas para la reacción de transimidación por partes entre el bloque central **B4** y *p*-diaminobenceno

Se decidió probar entonces una amina alifática, más reactivas y no conjugadas, para evitar la pérdida de reactividad. Antes de comenzar con la parte sintética se realizaron nuevos modelos sencillos utilizando *Hyperchem* para comprobar la longitud necesaria de esa diamina, la cual debía ser lo suficientemente larga como para no dar impedimento estérico entre ambos monómeros, pero no tanto como para dar excesiva flexibilidad a la unión y que esto dificultase la formación de la red bidimensional. Se obtuvo que una cadena de dos carbonos era suficiente como para no generar problemas estéricos. Además presentaba la ventaja de necesitar la misma longitud de cadenas alquílicas en las bases nucleicas para taponar el poro secundario, no siendo necesaria la síntesis de nuevos derivados de bases nucleicas.

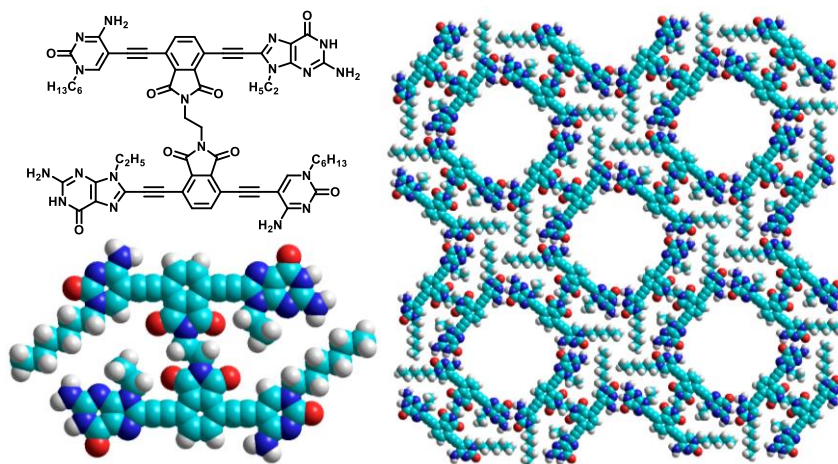
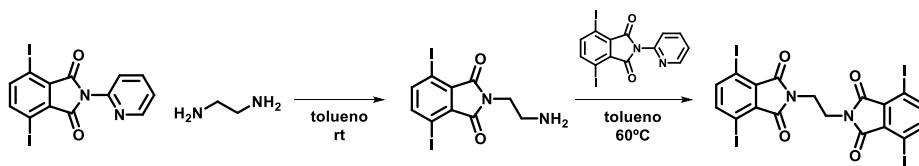


Figura 9. Modelo optimizado del monómero fusionado de tipo ftalimida con etilendiamina como motivo de fusión

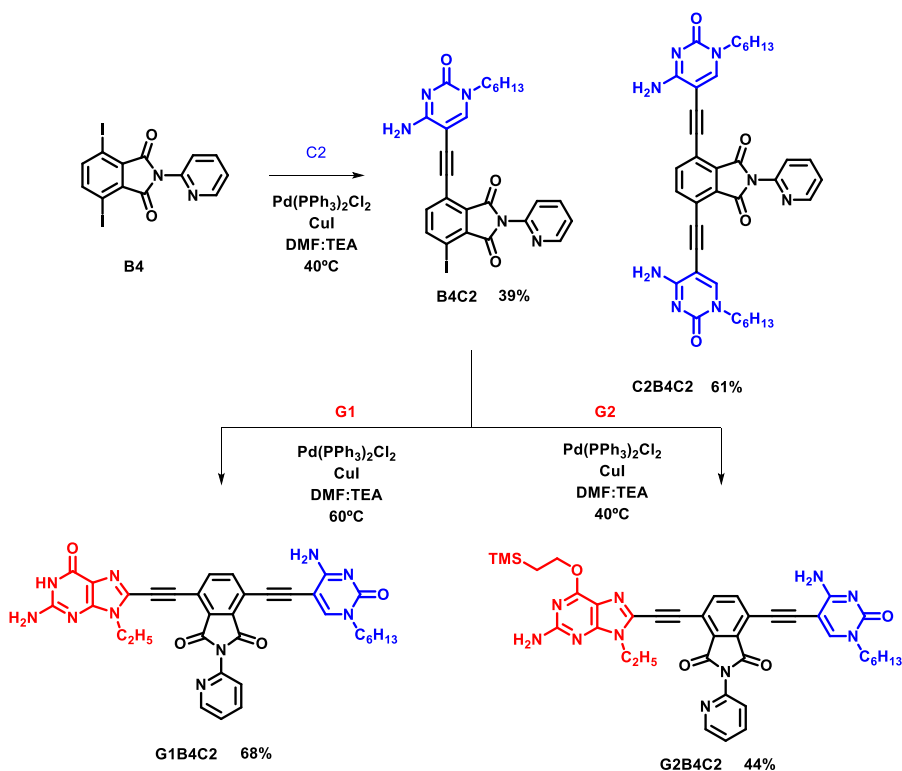
De nuevo se realizaron pruebas en dos pasos, utilizando un equivalente de etilendiamina y dos equivalentes de **B4** añadidos en dos porciones. En este caso la reacción se da de manera casi instantánea a temperatura ambiente en el primer paso, aunque necesita algo de calor para realizar la segunda transamidación.



condiciones	B4	diamina	aditivo	disolvente
rt + 60°C	1 + 1 eq.	1 eq.	-	tolueno

Tabla 3. Condiciones probadas para la transamidación por partes entre el bloque central B4 y etilendiamina

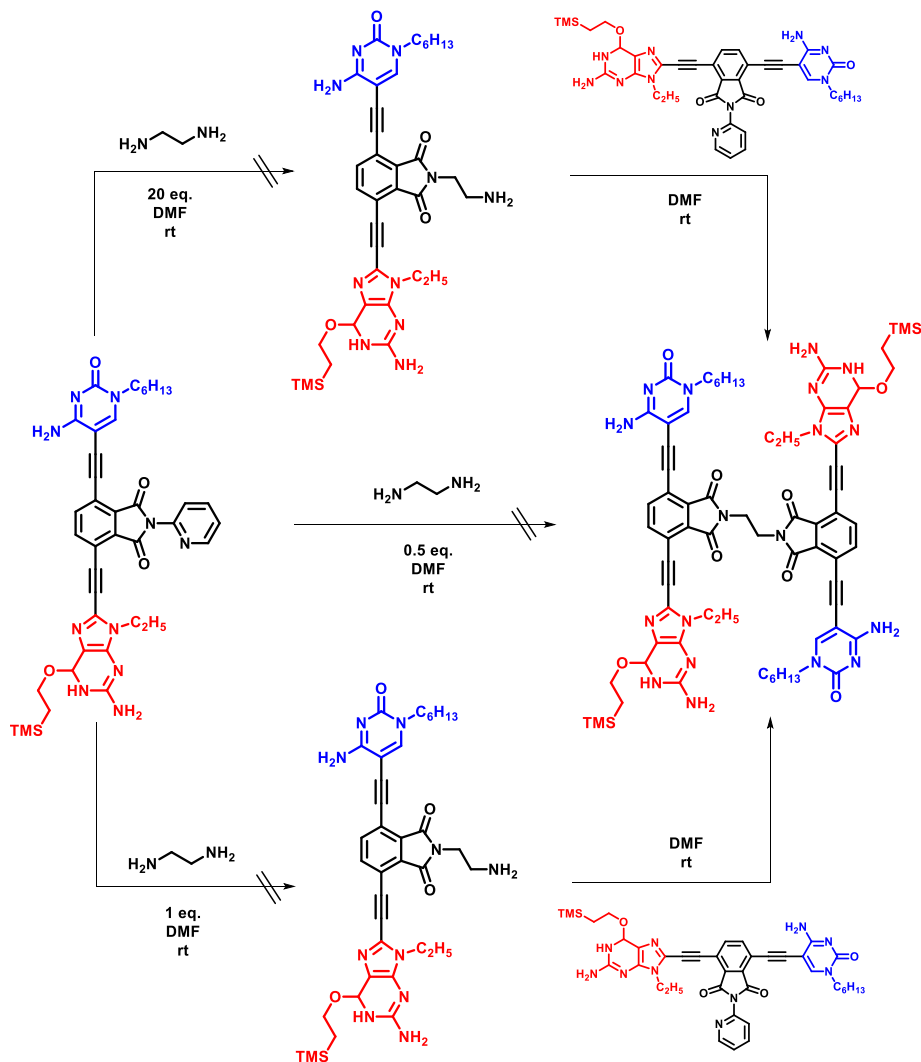
Con las pruebas de viabilidad de la reacción realizadas se procedió a la obtención de los monómeros con la ftalimida activada. Se comenzó con una reacción de acoplamiento de Sonogashira entre **B4** y **C2**, obteniendo de nuevo mezcla de los productos de mono- y diacoplamiento, **B4C2** y **C2B4C2** respectivamente, en todas las condiciones probadas. Sobre el producto **B4C2** se realizó una segunda reacción de acoplamiento de Sonogashira con **G1**, obteniendo el monómero **G1B4C2** con un rendimiento medio. Sin embargo, debido a la baja solubilidad de este compuesto se decidió sintetizar el monómero con la G protegida, para lo que se utilizó **G2** en una nueva reacción de acoplamiento de Sonogashira con **B4C2**, obteniendo **G2B4C2** con un rendimiento moderado, el cual presenta una procesabilidad mucho mejor y puede ser purificado mediante cromatografía en columna. El menor rendimiento de esta última reacción es debido a la gran presencia de productos de homoacoplamiento de **G2**, lo cual puede ser solucionado mediante la adición controlada de dicho reactivo. Esta medida fue explorada sobre todo en reacciones posteriores y resultó tener una gran efectividad.



Esquema 15. Acoplamiento de **B4** con **C2** y posterior segundo acoplamiento del compuesto de monoacoplamiento con **G1** y **G2**

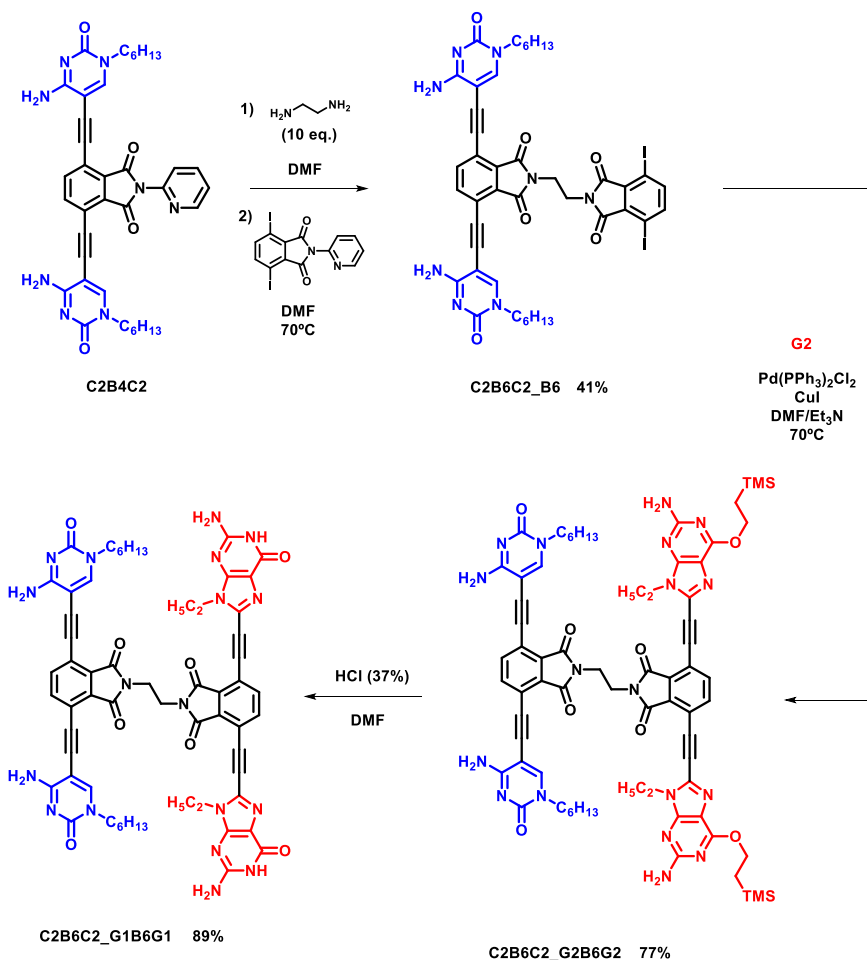
Partiendo de las condiciones obtenidas en las pruebas de transimidación sobre **B4** se realizaron distintos ensayos para fusionar el compuesto **G2B4C2** a través de etilendiamina. Se utilizó DMF en lugar de tolueno, pues el compuesto resultó no ser soluble en dicho disolvente.

Se siguieron tres posibles rutas, la obtención directa del monómero fusionado utilizando un equivalente de etilendiamina y dos equivalentes de **G2B4C2**, la obtención por partes utilizando un equivalente de etilendiamina y otro de **G2B4C2** para posteriormente añadir un segundo equivalente de **G2B4C2** y la obtención por partes utilizando primero un gran exceso de etilendiamina para asegurar la reacción completa, añadiendo el segundo equivalente de **G2B4C2** una vez eliminado el exceso de etilendiamina. Sin embargo, ninguna de las reacciones dio como resultado el producto deseado.



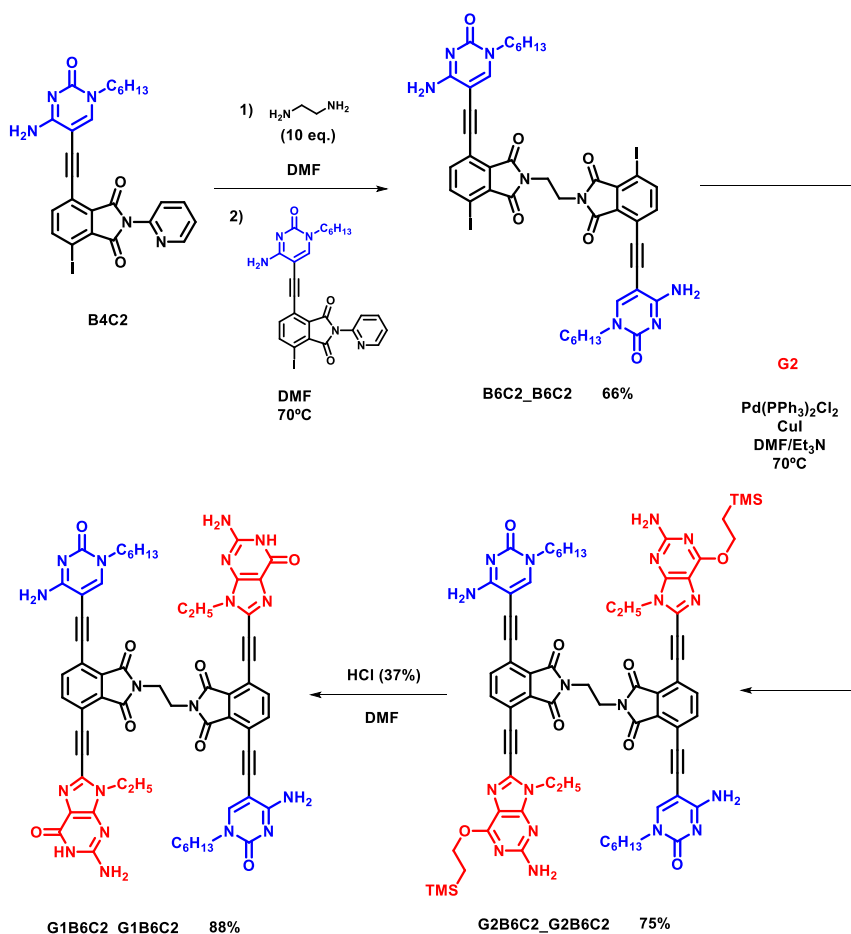
Esquema 16. Reacciones de transimidación sobre el monómero sencillo **G2B4C2** siguiendo distintos métodos

Se realizó el mismo proceso con el monómero **C2B4C2**. Esta vez se realizó directamente la transimidación en dos pasos utilizando un gran exceso de etilendiamina. La primera parte se dio sin problemas a temperatura ambiente de manera casi inmediata, pasando de una suspensión amarilla a una disolución naranja. Para la segunda parte de la reacción fue necesario más tiempo además de calor, obteniendo **C2B6C2_B6**. Sobre ese compuesto se realizó una reacción de acoplamiento de Sonogashira añadiendo **G2** poco a poco para solucionar los problemas de homoacoplamiento, obtenido el monómero fusionado protegido **C2B6C2_G2B6G2** con buen rendimiento. Adicionalmente, se realizó la desprotección del carbonilo de la G sobre una pequeña porción de **C2B6C2_G2B6G2** utilizando medio ácido, obteniendo el monómero fusionado **C2B6C2_G1B6G1**.



Esquema 17. Transimidación de **C2B4C2** para añadir un segundo bloque central, acoplamiento con **G2** y desprotección de los grupos carbonilo de la G

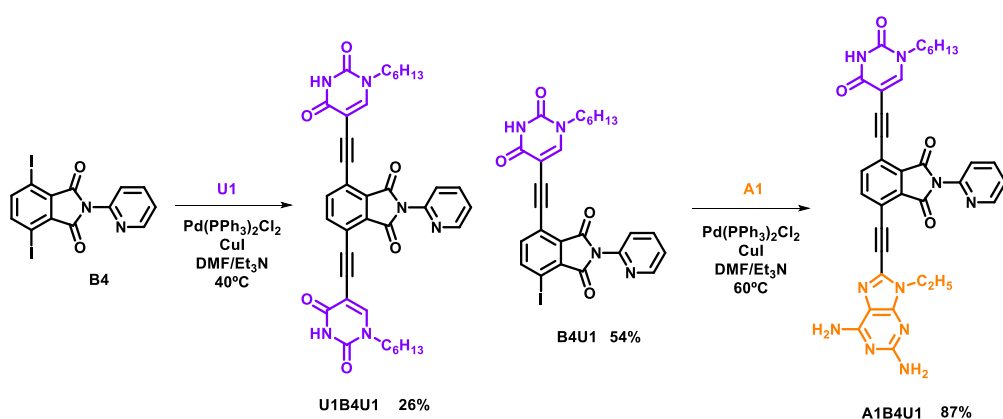
Como en el caso anterior sí que se obtuvo el producto deseado, se llegó a la conclusión de que el problema cuando se intentó la reacción de transimidación con **G2B4C2** había sido una reacción secundaria entre la etilendiamina y la G, pues la presencia de C en **C2B4C2** no había supuesto ningún problema. Por ello, se modificó ligeramente la ruta planificada, realizando la reacción de transimidación sobre el producto **B4C2**, obteniéndose en este caso el producto deseado. En un último paso se realizó sobre **B6C2_B6C2** un acoplamiento de Sonogashira con **G2** para obtener el monómero fusionado protegido **G2B6C2_G2B6C2**. Al igual que en el caso anterior, se realizó la desprotección del carbonilo de la G sobre una pequeña cantidad del compuesto utilizando medio ácido, obteniendo el monómero fusionado **G1B6C2_G1B6C2**.



Esquema 18. Transimidación de **B4C2**, acoplamiento con **G2** y desprotección de los grupos carbonilo de la G

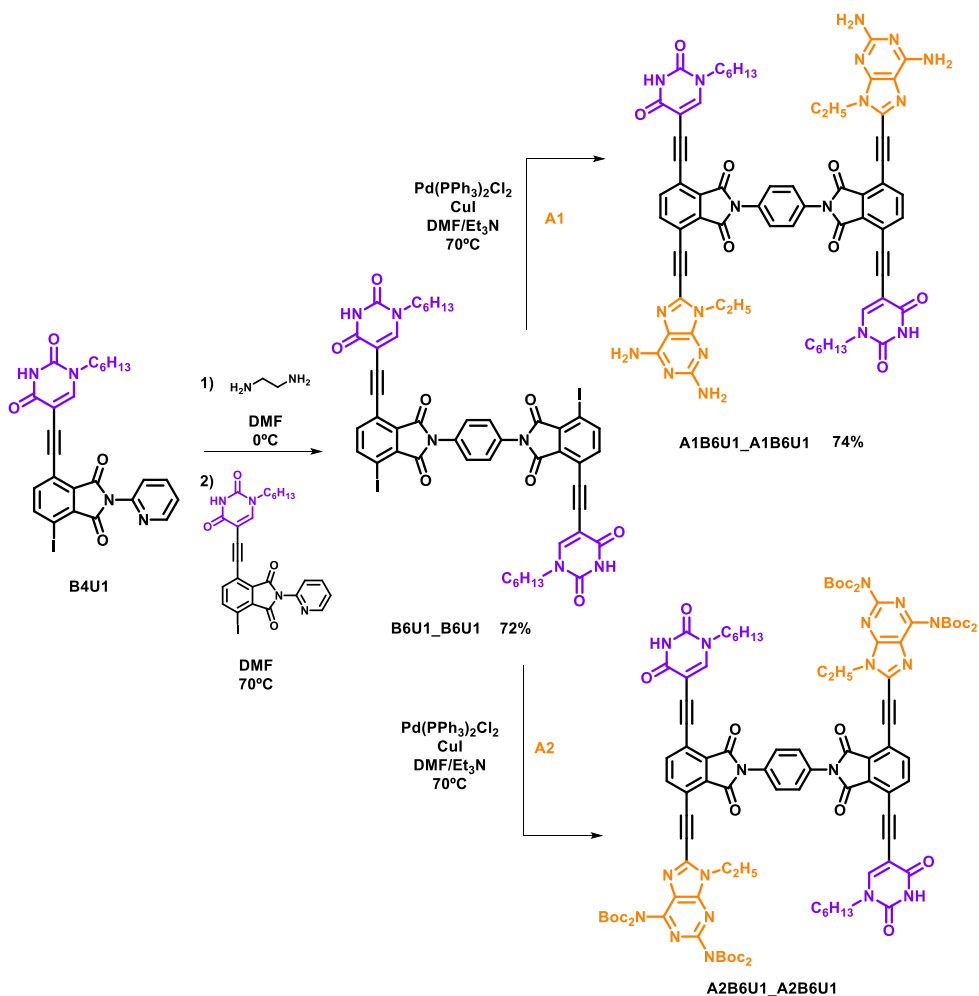
2.3.2. Obtención de monómeros fusionados con el par de bases A-U

Una vez optimizada la síntesis de este tipo de monómeros fusionados se procedió a obtener el monómero fusionado con el par de bases complementarias A-U. Para ello se siguió exactamente la misma ruta. En primer lugar, se realizó una reacción de acoplamiento de Sonogashira entre el bloque central **B4** y **U1**, obteniendo de nuevo mezcla de compuestos de mono- y diacoplamiento, aunque se observó una mayor proporción de compuesto de monoacoplamiento en esta reacción. Con el fin de tener una primera referencia del posible comportamiento del monómero fusionado se realizó una segunda reacción de acoplamiento de Sonogashira entre **B4U1** y **A1**, obteniendo el monómero simple **A1B4U1** con muy buen rendimiento.



Esquema 19. Reacciones de acoplamiento de Sonogashira sucesivas sobre **B4** con **U1** y **A1** para obtener **A1B4U1**

Tras esto se realizó una reacción de transimidación en dos pasos sobre **B4U1** utilizando un pequeño exceso de etilendiamina, pues se comprobó que el compuesto descomponía al utilizar las condiciones originales. Por último, se realizó un segundo acoplamiento de Sonogashira con **A2** para obtener el monómero fusionado protegido **A2B6U1_A2B6U1**. Sin embargo, se obtuvo un crudo de reacción con multitud de manchas que fue imposible de purificar. Se realizó entonces la misma reacción utilizando en este caso **A1**, obteniendo **A1B6U1_A1B6U1** con buen rendimiento.



Esquema 20. Transimidación de **B4U1** y posteriores acoplamientos con **A1** y **A2**

2.3.3. Estudio supramolecular

2.3.3.1. Estudio en disolución

Una vez obtenidos los monómeros fusionados **G1B6C2_G1B6C2**, **C2B6C2_G1B6G1** y **A1B6U1_A1B6U1** se realizó un primer estudio básico de su comportamiento mediante técnicas como ^1H -RMN o espectroscopía de UV/visible, de fluorescencia o de IR. Todos ellos presentan una solubilidad bastante pobre, siendo totalmente insolubles en todos los disolventes menos en disolventes altamente polares, como DMSO y DMF, en caliente.

·**G1B6C2_G1B6C2**

El estudio mediante ^1H -RMN se limitó a la realización de rampas de temperatura DMSO- d_6 , pues en las concentraciones requeridas no se conseguía solubilizar el producto salvo

calentando. Se observó como al calentar la muestra aparecían nuevas señales pertenecientes a las especies monoméricas por la solubilización del compuesto, no llegándose a observar en ningún momento señales típicas de especies asociadas, probablemente por la baja solubilidad de éstas.

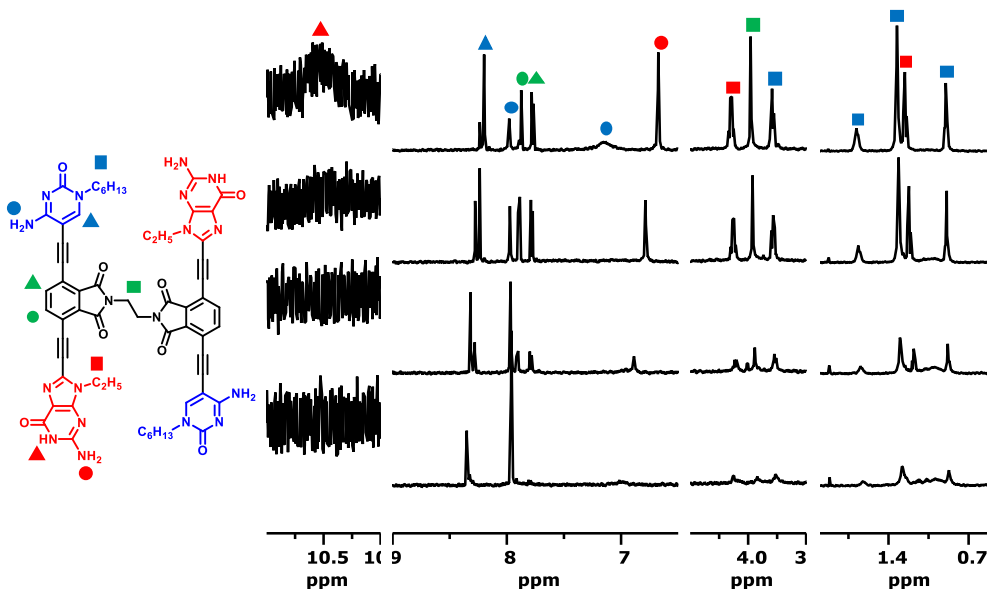


Figura 10. Estudio de H^1 -RMN en función de la temperatura del monómero fusionado **G1B6C2_G1B6C2**

El estudio por espectroscopía de UV/visible y fluorescencia nos permitió llegar a unas concentraciones en las que el compuesto era soluble a temperatura ambiente. Haciendo un pequeño barrido se decidió utilizar una concentración de 1×10^{-4} M, pues en caliente era completamente soluble y en frío la disolución presentaba algo de turbidez, lo que indicaba el comienzo del proceso de asociación. Al realizar rampas de temperatura a esa concentración se observó que si bien el proceso de solubilización en caliente es relativamente rápido el proceso de asociación en frío necesita de una mayor cantidad de tiempo, no llegando a alcanzar el estado original hasta varios días después de realizar el experimento.

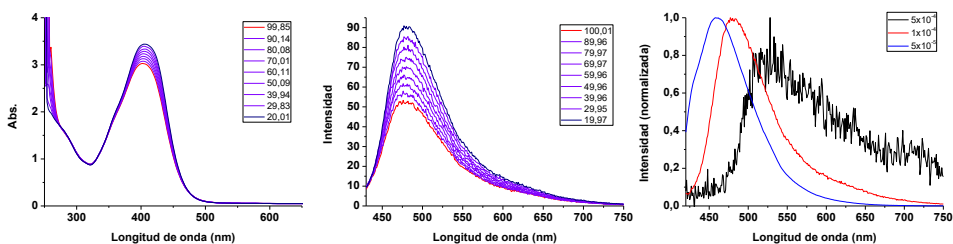


Figura 11. Espectros del monómero fusionado **G1B6C2_G1B6C2** en DMSO a) disminución de temperatura seguida por absorción (1×10^{-4} M); b) disminución de temperatura seguida por fluorescencia (1×10^{-4} M); c) espectros de fluorescencia a distintas concentraciones

G1B6C2_G1B6C2

El estudio por H^1 -RMN en del monómero fusionado G1B6C2_G1B6C2 DMSO- d_6 muestra el mismo comportamiento. Al calentar una suspensión del compuesto se observaba la aparición de las señales del correspondientes al monómero fusionado no agregado, con la señal característica de la amida a 10.5 ppm.

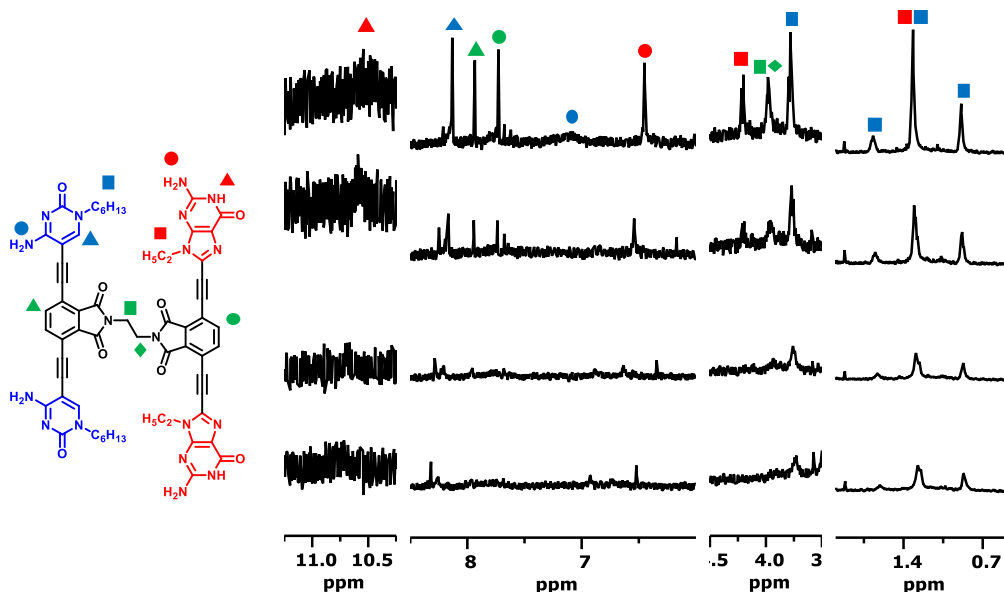


Figura 12. Estudio de H^1 -RMN en función de la temperatura del monómero fusionado C2B6C2_G1B6G1

2.3.3.2. Estudio en superficie

El estudio de la asociación supramolecular en 2-D se realizó mediante microscopía de efecto túnel (STM) en la interfase sólido-líquido. El invento del microscopio de efecto túnel data de los primeros años de la década de 1980 y permite obtener imágenes a escala nanométrica.

Esta técnica consiste en colocar una punta metálica, generalmente de una aleación iridio-platino o tungsteno, muy cerca (3-5 Å), de un sustrato conductor de manera que sus funciones de onda solapen. Aplicando un voltaje entre ambos electrodos se establece una pequeña corriente túnel (I_t) en el rango de los nanoamperios a través de una barrera clásicamente impenetrable. La intensidad de la corriente depende exponencialmente de la distancia entre punta y sustrato de la muestra, por lo que es posible ver variaciones de un solo átomo en la superficie. Hay dos formas de medir con esta técnica, la primera es manteniendo la distancia con el sustrato constante y midiendo la diferencia en la intensidad y la segunda manteniendo la intensidad constante variando la posición de la punta. La primera opción permite realizar barridos más rápidos pero con una menor definición, además se corre el peligro de que punta y sustrato choquen por un cambio brusco en la topología de la superficie. La segunda requiere de medidas más larga pero a cambio se obtiene una definición mucho mayor.

Estas medidas pueden ser realizadas tanto en la interfase sólido-aire o líquido-aire. En la primera de ellas, y bajo condiciones de ultra alto vacío es posible obtener imágenes de alta resolución de precisión atómica. Por su parte, en las medidas en la interfase sólido-líquido, es más fácil la preparación de la muestra. Para la utilización de esas condiciones hay que tener en cuenta la adsorción de moléculas por la superficie de un sustrato. Esta adsorción estará gobernada termodinámicamente y generará un equilibrio entre moléculas disueltas y la estructura formada sobre el sustrato. La adsorción estará favorecida cuanto mayor sea el grado de afinidad de las moléculas por el sustrato y cuantos menos grados de libertad se pierdan durante el proceso. Es por eso por lo que moléculas rígidas con una gran superficie tenderán a adsorberse con mayor facilidad. Además, las estructuras generadas serán las que dejen el menor espacio posible libre sobre el sustrato.

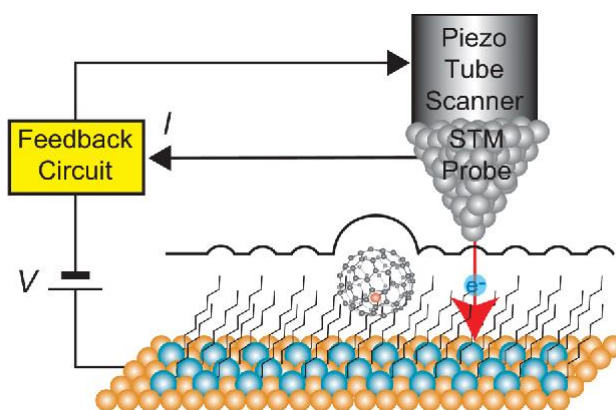


Figura 13. Vista esquemática del funcionamiento de un microscopio de efecto túnel

Para esta parte del estudio se utilizaron únicamente los monómeros fusionados desprotegidos (**G1B6C2_G1B6C2**, **C2B6C2_G1B6G1** y **A1B6U1_A1B6U1**), para así evitar problemas adicionales que pudiesen dificultar el análisis como pudieran ser la presencia de subproductos de reacción o desprotección incompleta de los monómeros fusionados.

Se comenzó por el estudio de **G1B6C2_G1B6C2**. Para la preparación de las muestras se siguió un procedimiento general sencillo ya utilizado para el análisis monómeros dinucleosídicos simples (véase *Antecedentes y Objetivos*). En primer lugar, se preparó una disolución stock del monómero fusionado en DMSO lo más concentrada posible, en este caso 5×10^{-4} M, para a continuación, diluyendo la disolución stock con ácido octanoico, preparar distintas muestras menos concentradas en un rango de 5×10^{-5} M a 1×10^{-6} M. Es importante tener en cuenta que la cantidad de DMSO presente en la muestra no debe pasar del 10%, pues al ser un disolvente no adecuado para esta técnica una cantidad excesiva dificultaría mucho las medidas. Sin embargo, es imprescindible para solubilizar bien los monómeros fusionados.

Se realizaron medidas sobre HOPG con las distintas disoluciones preparadas variando el modo de depositar la muestra, modificando la temperatura del sustrato a la hora de depositar

la disolución y realizando *annealings* a distintos tiempos y temperaturas. Sin embargo, en ninguno de los casos se obtuvieron imágenes con una resolución suficiente, lo que indica que no había una estructura ordenada depositada sobre el sustrato.

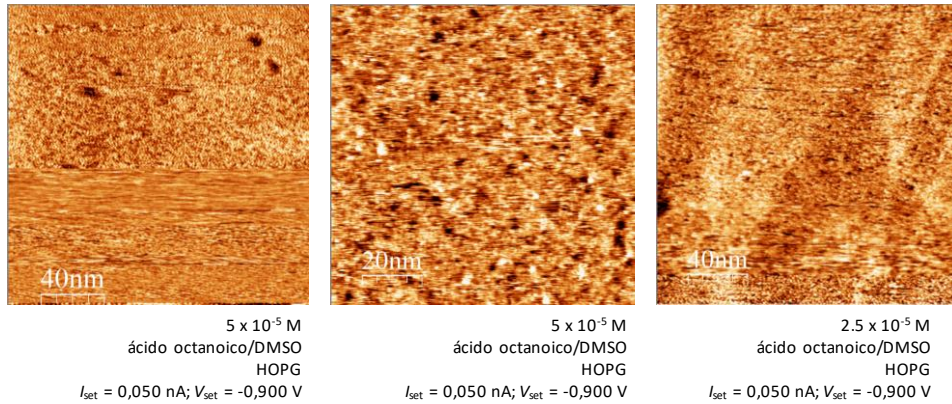


Figura 14. Imágenes de STM de muestras de **G1B6C2_G1B6C2** sobre HOPG a distintas concentraciones

Se intentó forzar un poco la formación de la red mediante la utilización de una plantilla que guiese la ciclotetramerización, optando por el coroneno y el C₆₀ por presentar un tamaño adecuado y haber sido ya utilizadas con monómeros dinucleosídicos sencillos.⁹⁹ Se prepararon nuevas muestras, esta vez con un exceso de la molécula plantilla, y se realizaron medidas como las explicadas anteriormente. De nuevo no se fue capaz de obtener imágenes de una resolución suficiente, no llegando a encontrar tampoco dominios en los que solo apareciesen moléculas plantilla.

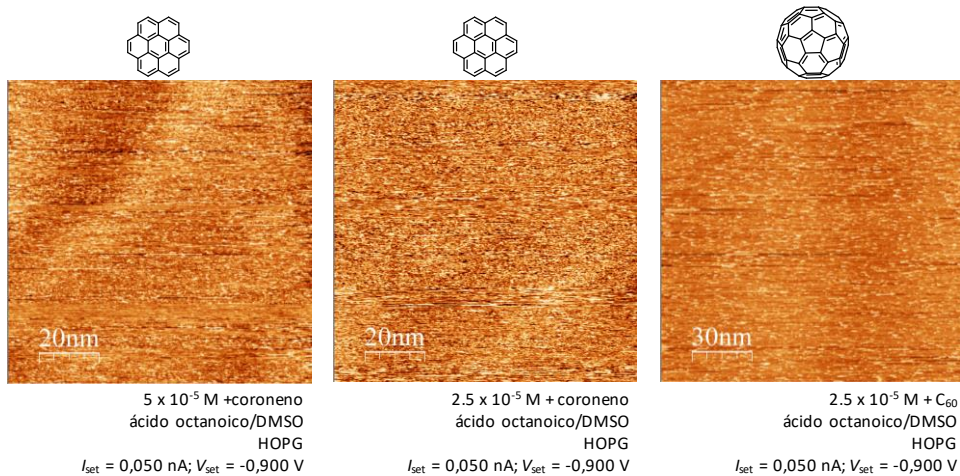


Figura 15. Imágenes de STM de muestras de **G1B6C2_G1B6C2** sobre HOPG a distintas concentraciones con coroneno y C₆₀ a modo de plantilla

En un último intento por obtener imágenes se cambió el sustrato por Au, el cual presenta una mayor afinidad general por todo tipo de moléculas y por lo tanto aumentando la posibilidad de conseguir imágenes de los monómeros fusionados. Esa mayor afinidad también provoca una disminución en el dinamismo del sistema, haciendo más difícil obtener grandes dominios cristalinos por ser más difícil la reparación de errores. Se siguió el mismo procedimiento seguido con el HOPG, aunque en este caso con una preparación exhaustiva previa del sustrato. Sin embargo, el resultado fue el mismo y no se obtuvo ninguna imagen con una buena resolución.

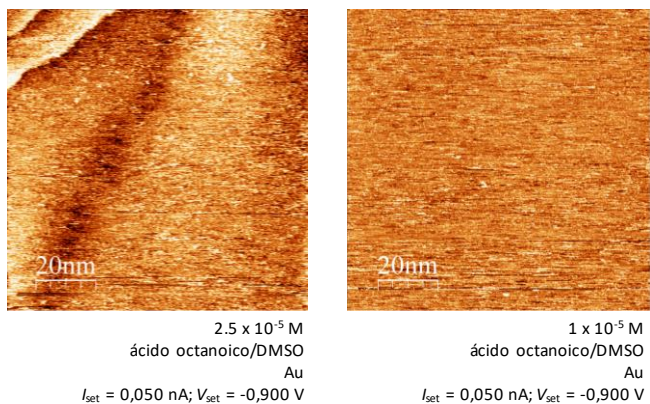


Figura 16. Imágenes de STM de muestras de **G1B6C2_G1B6C2** sobre Au a distintas concentraciones

Debido a los resultados obtenidos y a que los análisis preliminares de los monómeros fusionados **C2B6C2_G1B6G1** y **A1B6U1_A1B6U1** mostraban un comportamiento similar se decidió terminar el estudio de la asociación bidimensional de estos monómeros, y centrarse en el análisis de los materiales obtenidos.

2.3.3.3. Estudio en sólido

Como se ha comentado anteriormente, además del estudio en superficie para comprobar la disposición de las moléculas se planificó también el estudio de los materiales obtenidos a partir de los monómeros fusionados.

Es conocido que para la obtención de materiales altamente cristalinos es necesario que el proceso de cristalización sea lo más lento y libre de interferencias posible. Además, variables como una alta temperatura continuada pueden favorecer la formación de cristales de mayor calidad, pues se llega a un proceso en equilibrio dominado por la termodinámica en el que se pueden reparar errores por la formación y destrucción continuada de enlaces. Así pues se decidió utilizar para esta fase del estudio los monómeros fusionados protegidos **G2B6C2_G2B6C2** y **C2B6C2_G2B6G2**, realizando la desprotección *in situ* para generar el material poco a poco, siguiendo una estrategia que ya ha sido utilizada satisfactoriamente para la obtención de otros materiales cristalinos.¹⁴⁰ En el caso del monómero fusionado con el par

de bases A-U, a pesar de mostrar una solubilidad algo mayor y no ser del todo necesario utilizar el monómero fusionado protegido, se decidió no utilizarlo por la pequeña cantidad de muestra disponible.

·Monómero fusionado **G2B6C2_G2B6C2**

El primer paso consistió en la elección de las condiciones en las que realizar la desprotección del grupo carbonilo de la G. Dicho grupo protector puede ser eliminado mediante la utilización de iones fluoruro o mediante medio ácido, por lo que se decidió utilizar KF y TBAF como suministradores de iones fluoruro y HCl y TFA como generadores de medio ácido. En el caso del disolvente se utilizaron CHCl_3 , disolvente en el que el compuesto de partida era soluble y el final completamente insoluble, y DMSO, disolvente en el que el compuesto protegido era soluble y el desprotegido solo lo era parcialmente. Se diseñaron 4 pruebas en las que el monómero fusionado protegido se disolvía en el disolvente deuterado elegido, para poder monitorizar la reacción fácilmente mediante H^1 -RMN en caso de ser necesario, y sobre la disolución se añadía TBAF o TFA según correspondiese. Además, se realizaron otros dos experimentos en los que la desprotección se daba en la interfase líquido-líquido entre una disolución de CDCl_3 del monómero fusionado protegido y una disolución acuosa de KF o HCl. Mediante estos experimentos se pudo observar la desprotección de los grupos carbonilo en todos los casos, apareciendo un sólido en el fondo que, tras ser analizado, se comprobó que era el monómero fusionado desprotegido. En el caso de la desprotección en la interfase líquido-líquido empezó a aparecer una película entre ambas fases que fue aumentando de grosor con el paso del tiempo y que de nuevo tras ser aislada y analizada se comprobó que era la especie desprotegida.

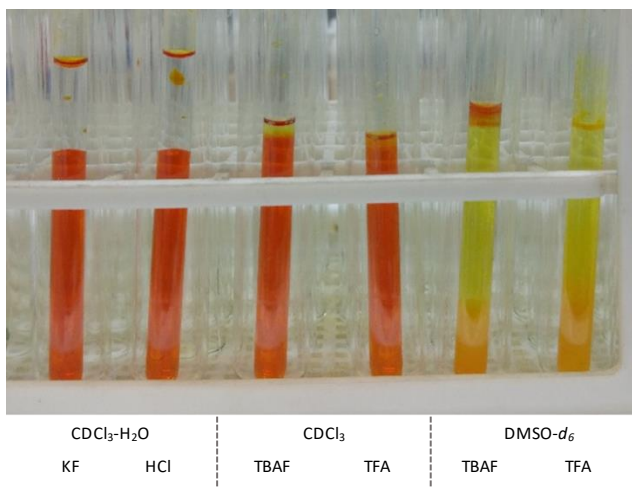


Figura 17. Fotografía de las distintas pruebas de desprotección del monómero fusionado protegido **G2B6C2_G2B6C2**

Viendo los resultados obtenidos se optó por la utilización de disolventes polares como el DMSO que permitiesen solubilizar parcialmente el monómero fusionado desprotegido. Sin embargo, por motivos prácticos, éste fue sustituido por DMF por la mayor facilidad que

presenta su eliminación. Como agente para la desprotección se optó por la utilización de medio ácido, pues el KF podría tener problemas de solubilidad en DMF y el TBAF es difícil de eliminar completamente. Entre ambos ácidos se decidió utilizar HCl porque el TFA se evapora fácilmente y podría ser difícil controlar la cantidad presente en la disolución. Además de lo ya descrito se decidió utilizar un codisolvente que ayudase a la precipitación del compuesto final.

Para la preparación de las distintas muestras se preparó una disolución stock de **G2B6C2_G2B6C2** 1×10^{-2} M en DMF de la cual se añadió 0.8 mL en viales. A cada vial se añadió entonces 0.2 mL de una disolución de HCl 0.1 M en DMF y un volumen de codisolvente (CHCl_3 , MeOH, MeCN) entre 0.5 mL y 1.5 mL. Finalmente se añadió más DMF hasta llegar a un volumen final de 2.5 mL, se sellaron los viales y se realizó un proceso de *annealing* calentando a 65°C durante 24 horas y posteriormente disminuyendo la temperatura de manera controlada. Este proceso también se realizó con blancos a los que no se les añadió HCl y/o codisolvente. Los resultados mostraron que en el caso de los blancos no aparecía precipitado en ninguno de los casos, por lo que la desprotección no se da calentado sin presencia de ácido y es necesario añadir un codisolvente para la correcta precipitación del monómero fusionado. Analizando los sólidos obtenidos con un microscopio óptico con luz polarizada se pudo observar que los mejores resultados parecían haber sido obtenidos utilizando MeOH como codisolvente. Concretamente con una proporción 4:1 de DMF/MeOH se obtuvieron cristales de un tamaño suficiente como para intentar realizar DRX de monocristal.

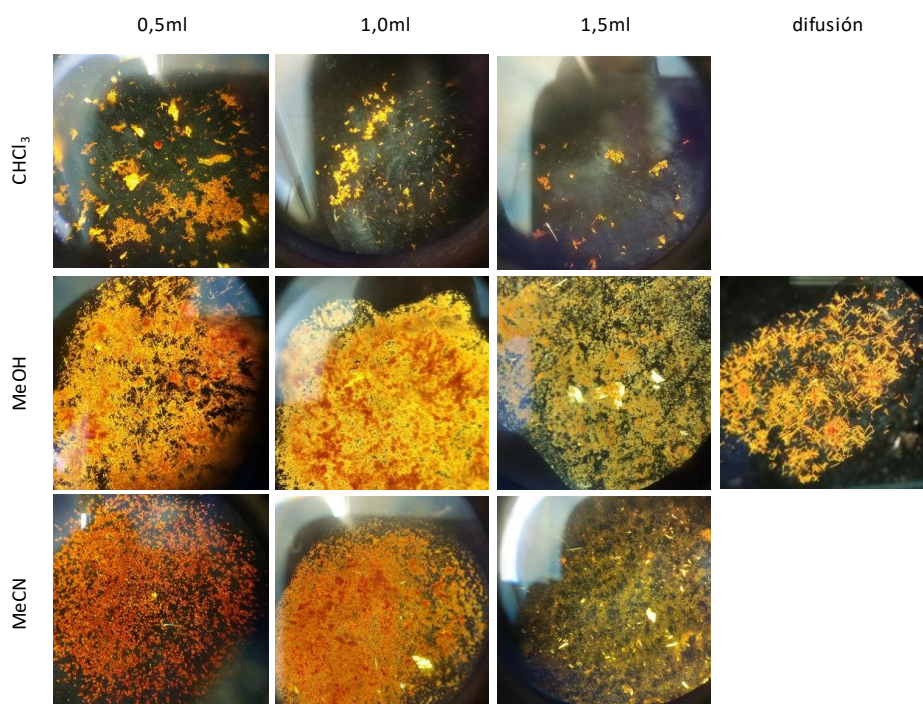


Figura 18. Fotografías tomadas sobre el microscopio óptico con luz polarizada de las muestras obtenidas con los distintos métodos de cristalización

Adicionalmente se realizó una nueva prueba en la que la adición del codisolvente se llevaba a cabo mediante difusión de vapor, optando en este caso por utilizar únicamente MeOH por ser la que mejores resultados había dado. Para la preparación de la muestra se utilizó la misma disolución stock de **G2B6C2_G2B6C2**, añadiendo 0.8 mL de dicha disolución en un vial y posteriormente adicionando 0.2 mL de HCl 0.1 M en DMF y 1 mL de DMF adicional. El vial fue puesto en un vial mayor con MeOH en el fondo y el sistema fue dejado reposar sellado durante 12 horas. De nuevo el sólido obtenido fue analizado con un microscopio óptico con luz polarizada, observándose cristales incluso algo mayores. Los cristales obtenidos fueron lavados utilizando MeOH y se les realizó un análisis mediante H^1 -RMN en $DMSO-d_6$ que confirmó la correcta desprotección del monómero fusionado.

Las imágenes obtenidas mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) mostraron mayoritariamente la presencia de microcristales con forma de aguja curvada con un ancho entre 1 y $0.5 \mu m$. Se intentó conseguir imágenes también de los cristales más grandes, pero durante la preparación de las muestras se rompían y se decidió reservarlos para DRX de monocristal.

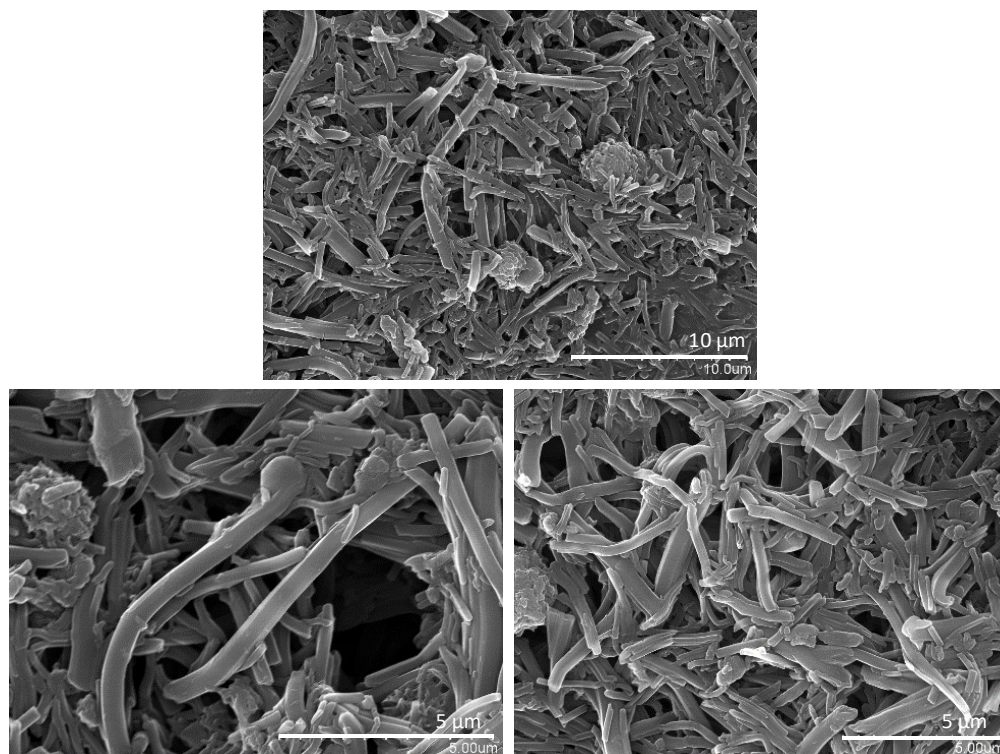


Figura 19. Imágenes obtenidas mediante SEM de las muestras realizadas mediante difusión en vapor de MeOH

Como los cristales eran de un tamaño lo suficientemente grande como para manipularlos individualmente se trató de conseguir la estructura exacta mediante DRX de monocristal. Sin embargo, los cristales resultaron ser extremadamente frágiles, dificultando mucho su

manipulación. Aun así pudieron ser medidos utilizando una fuente de radiación de Cu y radiación de sincrotrón, no mostrando intensidad suficiente en ninguno de los dos casos. Se pasó entonces a realizar medidas de DRX de polvo. Utilizando un ánodo de Cu se obtenía una intensidad baja, aun así se podían distinguir señales importantes a valores de 2θ de 4.3° , 8.9° , 12.4° y 13.3° y varias señales anchas en el rango $20-27^\circ$. Estas últimas señales eran especialmente importantes porque indicaban la presencia de una distancia que cuadraría con la que se da en las interacciones $\pi-\pi$. Cambiando la fuente de radiación por una de sincrotrón se consiguió aumentar la intensidad de las señales, pudiendo distinguir los mismos picos mucho más definidos con el desplazamiento esperado por el cambio en la longitud de onda de la radiación. Este aumento de intensidad permitió obtener los valores de la celda unidad que sería utilizada para el análisis detallado que será comentado más adelante.

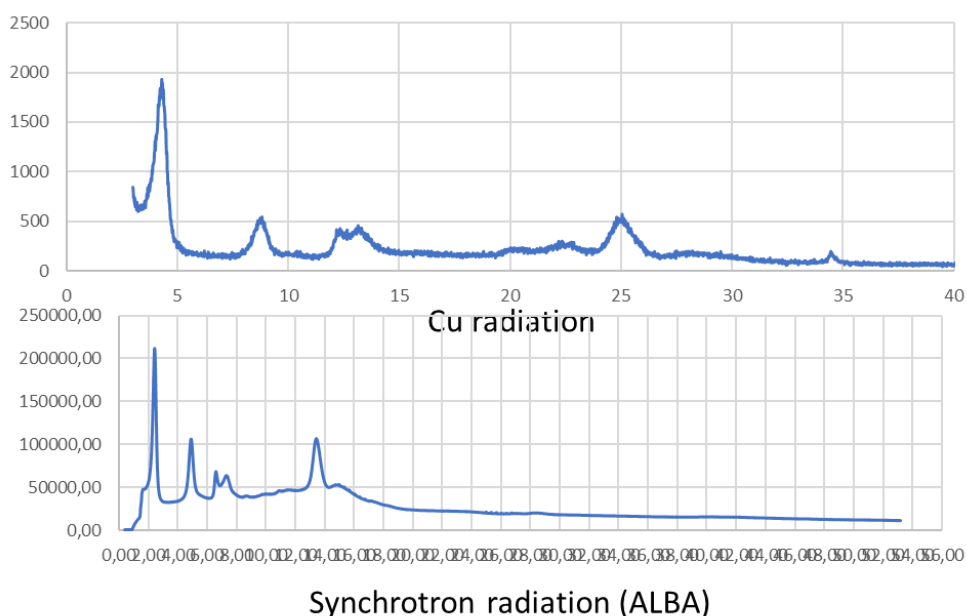


Figura 20. Espectros de DRX obtenidos con fuente de Cu (arriba) y radiación de sincrotrón (abajo)

Se realizó también un estudio de absorción de gases de los materiales obtenido, para lo cual las muestras fueron activadas lavando con más metanol y evaporando el disolvente. Las isothermas de absorción de N_2 parecen mostrar que el material es poroso. Sin embargo, la poca cantidad de muestra disponible, junto con el hecho de que la porosidad no es muy elevada, hizo imposible calcular el área BET con una precisión suficiente. Las isothermas de absorción de CO_2 mostraron una mayor preferencia por este gas, lo que puede estar explicado por los grupos polares presentes en el monómero fusionado.

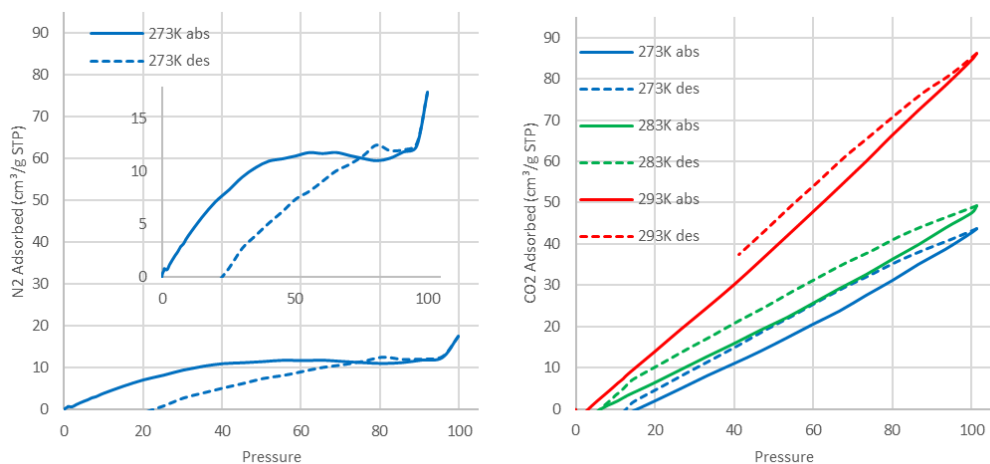


Figura 21. Isothermas de absorción de N₂ (izquierda) y CO₂ (derecha) del material obtenido

Mediante el refinamiento y estudio de los datos obtenidos mediante PDRX se obtuvieron los parámetros de la celdilla unidad $a = b = 27.21 \text{ \AA}$, $c = 15.44 \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$. Estos parámetros eran más pequeños de lo esperado en el plano ($a = b = 33.3 \text{ \AA}$), lo que indicaba la generación de una estructura más compacta no compatible con la asociación mediante enlaces de hidrógeno de tipo Watson-Crick. En el caso del eje z la distancia era mayor de la esperada para interacciones π - π , $c = 3.5 \text{ \AA}$ aproximadamente, lo que podía deberse o bien a la organización de una forma distinta al apilamiento de láminas bidimensionales o a la alternancia de distintas capas generando una secuencia de tipo ABCD, en las que las láminas están desplazadas unas con respecto de otras de forma periódica. Se tuvieron en cuenta entonces otras posibles formas de unión en las que el monómero fusionado generaba capas bidimensionales más compactas mediante otro tipo de enlaces de hidrógeno, incluyendo aquellas en las que algunas o todas las bases rotaban a través del triple enlace generando las conformaciones *anti* o *syn* inversa, Si embargo es necesario realizar un análisis más en profundidad de todas estas posibles estructuras antes de poder asegurar la estructura más probable.

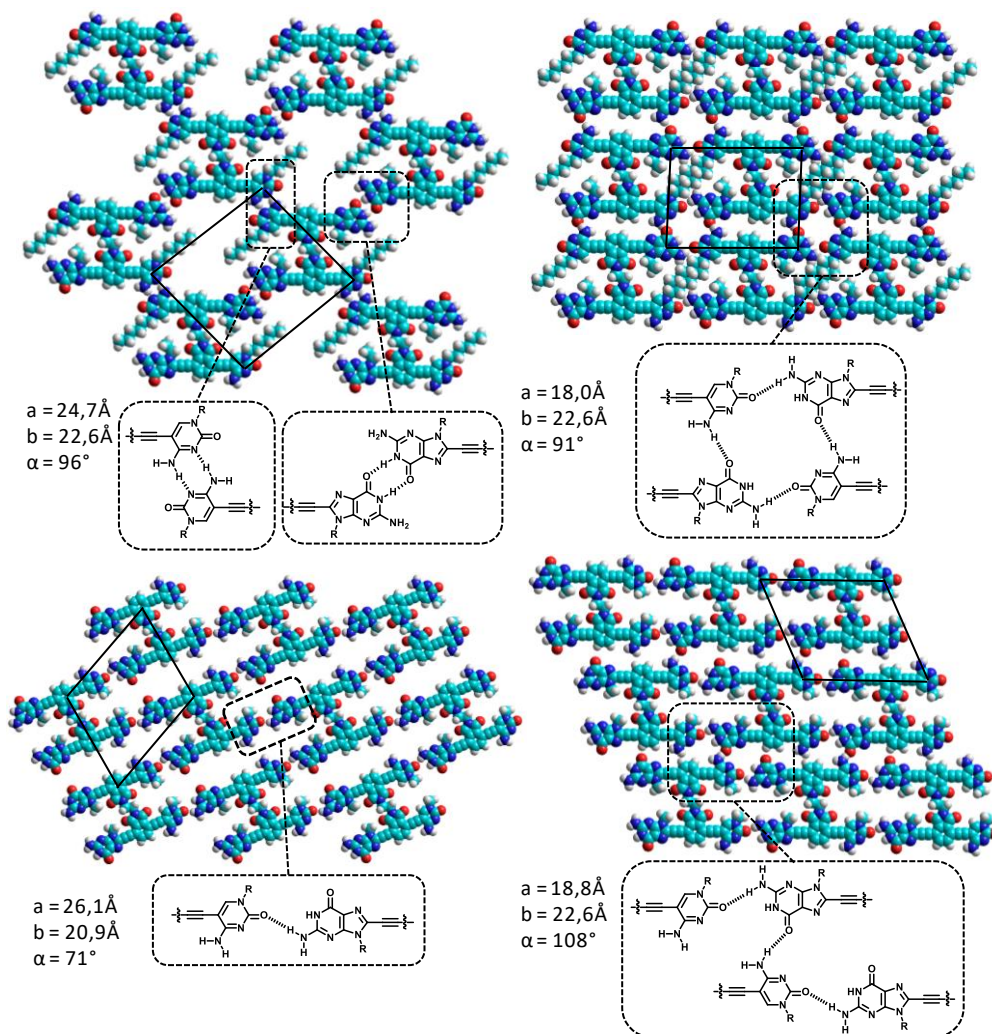


Figura 22. Otras posibles estructuras bidimensionales formadas mediante asociaciones distintas a enlaces de hidrógeno de tipo Watson-Crick entre pares de bases complementarias

·Monómero fusionado **C2B6C2_G2B6G2**

En el caso del monómero fusionado **C2B6C2_G2B6G2** se siguió la misma estrategia, acotando directamente a la utilización de DMF como disolvente y HCl como agente de desprotección. De nuevo se preparó una disolución stock de **C2B6C2_G2B6G2** 1×10^{-2} M en DMF de la cual se añadió 0.8 mL en varios viales. A cada vial se añadió entonces 0.2 mL de una disolución de HCl 0.1 M en DMF y un volumen de codisolvente (CHCl_3 , MeOH, MeCN) entre 0.5 mL y 1.5 mL. Finalmente se añadió más DMF hasta llegar a un volumen final de 2.5 mL, se sellaron los viales, realizó un proceso de *annealing* calentando a 65°C durante 24 horas y posteriormente se disminuyó la temperatura de manera controlada. Este proceso también se

realizó con blancos a los que no se les añadió HCl y/o codisolvente, mostrando los mismos resultados que en el caso del otro monómero fusionado. Los mejores resultados, analizados por las imágenes en el microscopio óptico con luz polarizada, también se obtuvieron utilizando MeOH como codisolvente en una proporción 4:1 DMF/MeOH, aunque en este caso los cristales eran mucho más pequeños.

También se realizó una prueba utilizando la difusión de vapor para añadir el MeOH. Para ello se utilizó la misma disolución stock de **G2B6C2_G2B6C2**, añadiendo 0.8 mL de dicha disolución en un vial y posteriormente adicionando 0.2 mL de HCl 0.1 M en DMF y 1 mL de DMF adicional. El vial fue puesto en un vial mayor con MeOH en el fondo y el sistema fue dejado reposar sellado durante 12 horas. De nuevo se obtuvo un polvo fino cristalino, en este caso con un ligero cambio de color, pasando de un color naranja intenso a amarillo. Los sólidos obtenidos fueron lavados con MeOH y se realizó un análisis mediante H^1 -RMN que confirmó la correcta eliminación del grupo protector del carbonilo de la G.

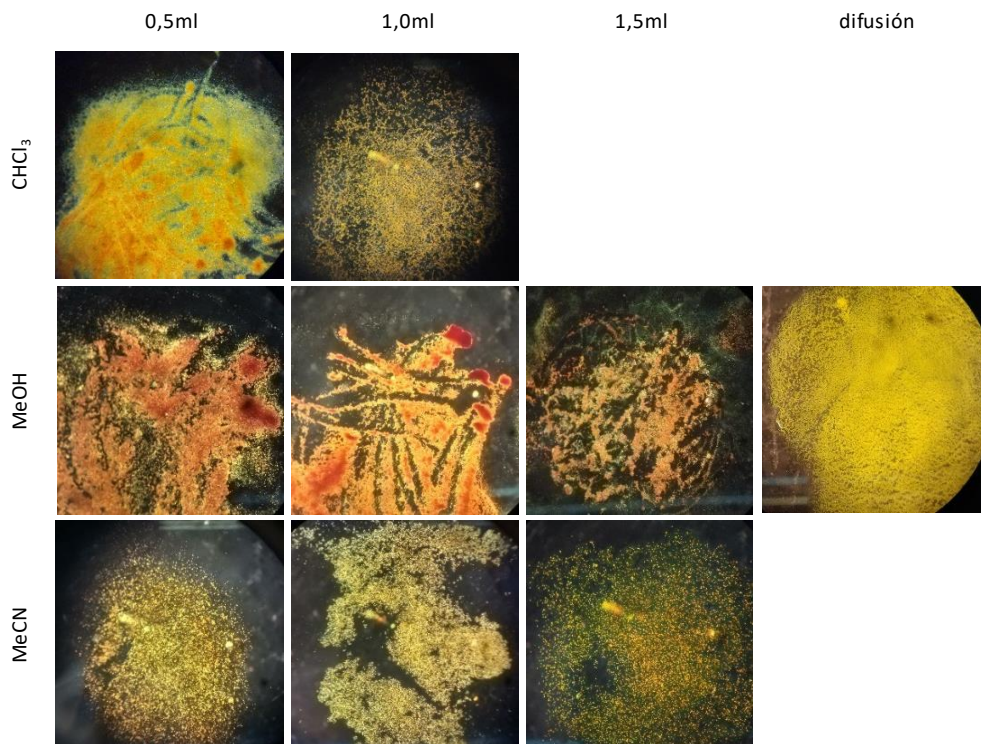


Figura 23. Fotografías tomadas sobre el microscopio óptico con luz polarizada de las muestras obtenidas con los distintos métodos de cristalización

Mediante las imágenes obtenidas por SEM se vio que el sólido no era un material tan ordenado como el obtenido con el otro monómero fusionado y mostraba un aspecto más de pequeñas agujas interconectadas, coincidiendo con lo observado en el microscopio óptico.

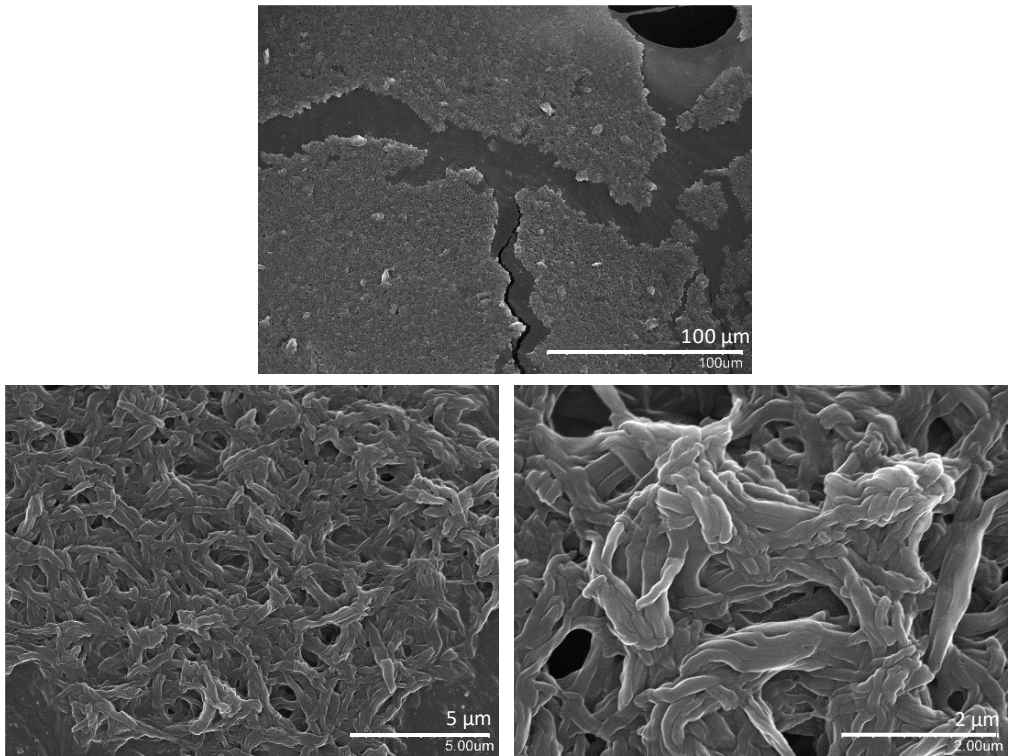


Figura 24. Imágenes obtenidas mediante SEM de las muestras realizadas mediante difusión en vapor de MeOH

Como en este caso los cristales eran de pequeño tamaño se realizó directamente análisis mediante DRX en polvo. Utilizando una fuente de radiación de Cu se observan dos picos importantes a valores de 2θ de 4.8° y 7.5° , una región de señales anchas en la región $15-25^\circ$ y un pico muy marcado a 28.2° . Al realizar el difractograma utilizando radiación de sincrotrón se observó de nuevo un gran aumento en la intensidad de las señales, lo que además permitió distinguir una mayor cantidad. Volvían a verse dos grandes señales a 2.6° y 4.0° , la primera de ellas con un hombro a 2.9° , además de numerosas señales en el rango $4.5-11.0^\circ$. Se pudo ver la aparición de una señal mucho más definida a 13.2° que antes aparecía como una señal ancha y un aumento en la definición de la señal a 15.1°

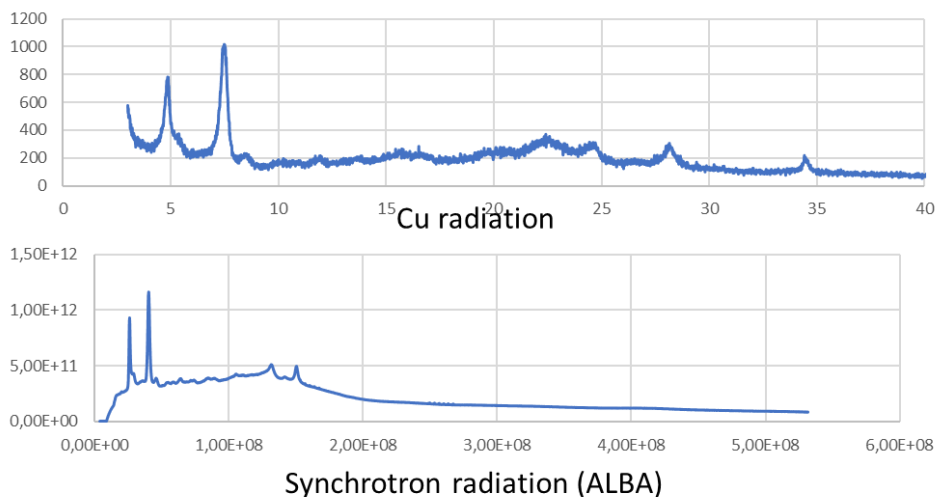


Figura 25. Espectros de DRX obtenidos con fuente de Cu (arriba) y radiación de sincrotrón (abajo)

Las isotermas de absorción mostraron un comportamiento similar al presentado por el monómero fusionado **G1B6C2_G1B6C2**, una baja absorción de N_2 que junto a la poca cantidad de muestra impidió el cálculo del área BET y una ligeramente superior absorción de CO_2 por la presencia de grupos polares en el monómero fusionado.

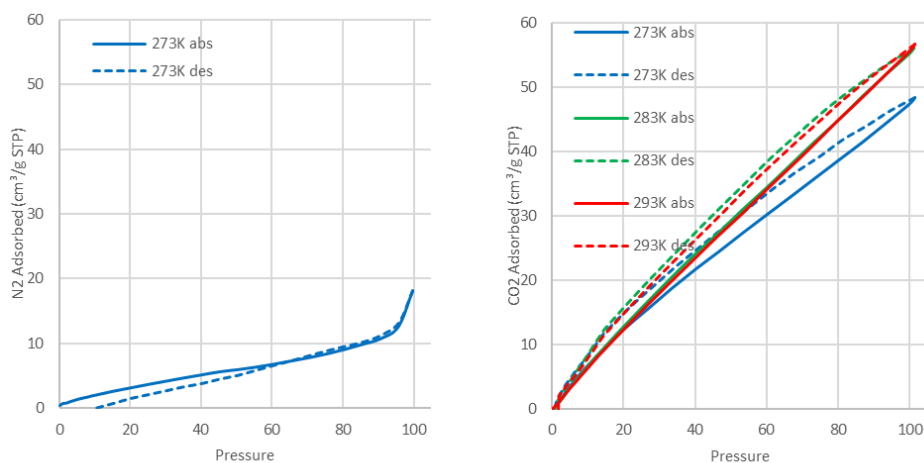


Figura 26. Isotermas de absorción de N_2 (izquierda) y CO_2 (derecha) del material obtenido

2.3.4. Rediseño de los monómeros fusionados

Los resultados obtenidos tanto en el estudio por STM como por DRX nos indicaban que los monómeros fusionados no se ordenaban siguiendo un patrón único de tipo Watson-Crick entre las bases nucleicas, lo cual podría estar motivado por dos causas principalmente. La primera de ellas tiene que ver con la ausencia de grupos orientados hacia el interior del poro generado,

pues ya se había comprobado mediante STM la necesidad de ocupar aunque fuese parcialmente dicho poro en monómeros sencillos.⁹⁹ Esto es debido a que energéticamente tiene un gran coste el dejar espacios vacíos en una estructura, ya sea en superficie o en un cristal (fig. 27a). La segunda razón radica en el cambio en el motivo de fusión por causas sintéticas. Al pasar de utilizar un fenilo a un etilo se da más libertad de movimiento al monómero fusionado, pues se pasa de un motivo de fusión muy rígido que además favorece el apilamiento del sistema por interacciones π - π a otro que permite diversos tipos de rotaciones y que por lo tanto podría dar como resultado estructuras más complejas (fig. 28b).

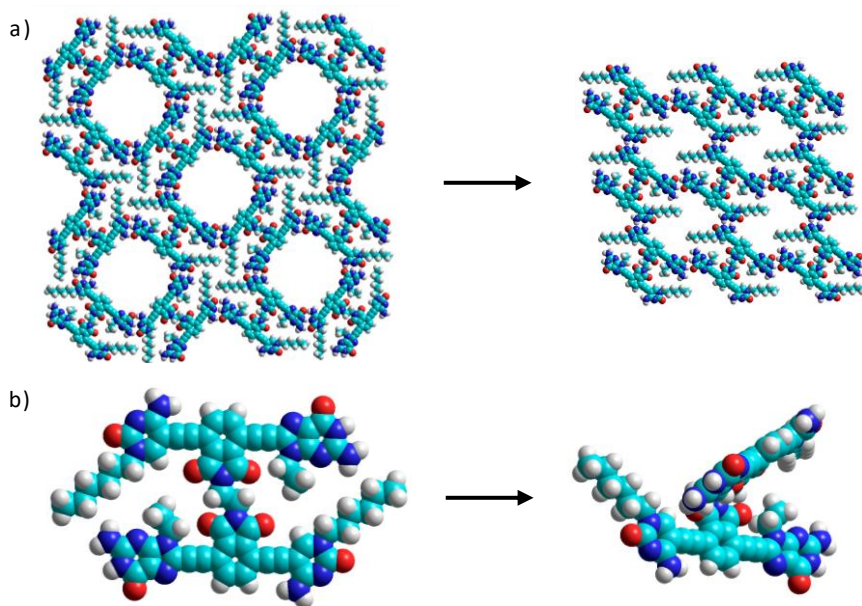


Figura 27. a) Organización bidimensional por distintas interacciones entre bases; b) torsión del monómero fusionado a través del etilo del motivo de fusión

Se propusieron entonces ligeros cambios en la estructura del monómero fusionado para intentar forzar la formación de una estructura generada por las interacciones de tipo Watson-Crick entre pares de bases nucleicas complementarias. El primer cambio consistió en la adición de cadenas alquílicas al bloque central que ocupasen parcialmente el espacio vacío, pero que a su vez tuviesen la suficiente movilidad como para que el sistema no dejase de ser poroso. Además, la presencia de estas cadenas podría impedir la asociación de los monómeros fusionados mediante interacciones distintas a las Watson-Crick como las mostradas en la figura 28a por motivos de impedimento estérico. El segundo cambio afectaba al motivo de fusión y se trataba de utilizar un motivo de fusión más rígido pero que no tuviese conjugación entre las dos aminas que pudiese afectar a la reactividad en el segundo paso de la transimidación. Se optó por el *trans*-1,4-diamiociclohexano pues presentaba la rigidez suficiente como para favorecer la formación de sistemas bidimensionales. Se realizaron estudios básicos con *Hyperchem*, primero

cambiando las variables por separado y después en su conjunto. Se pudo observar que,
 sustituyendo el bloque central con cadenas de seis carbonos, y gracias a la movilidad de estas,
 se conseguía ocupar parcialmente el poro sin tener excesivos problemas estéricos y por otro
 lado que el ciclohexilo, aun provocando una ligera traslación del plano, era una molécula válida
 para la generación de una red bidimensional.

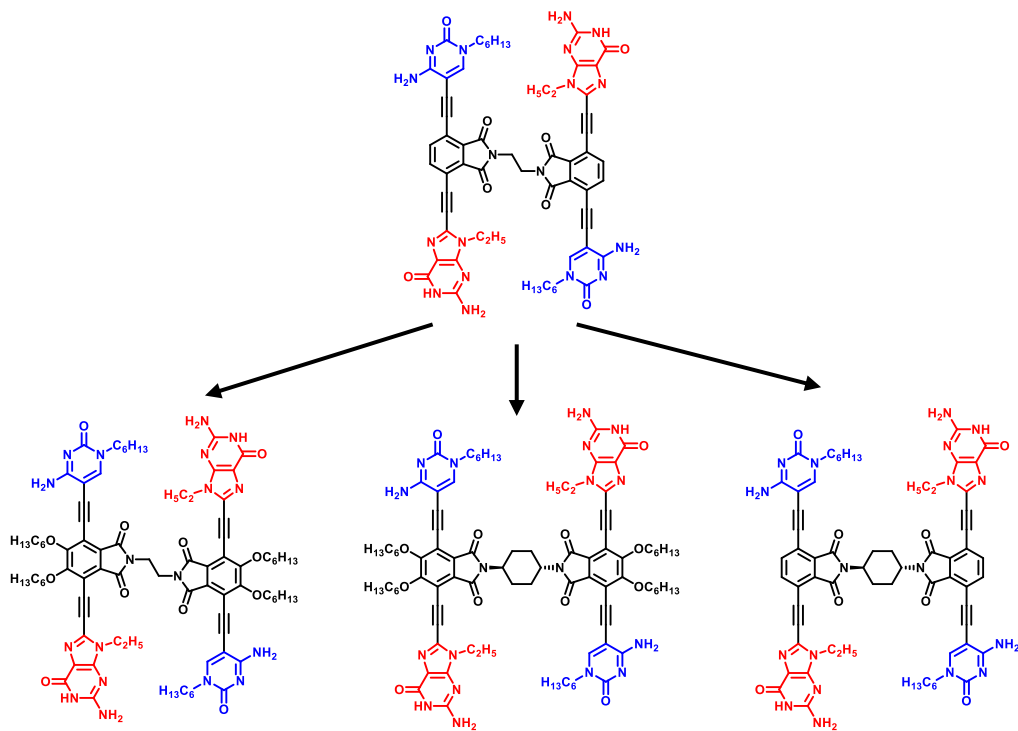
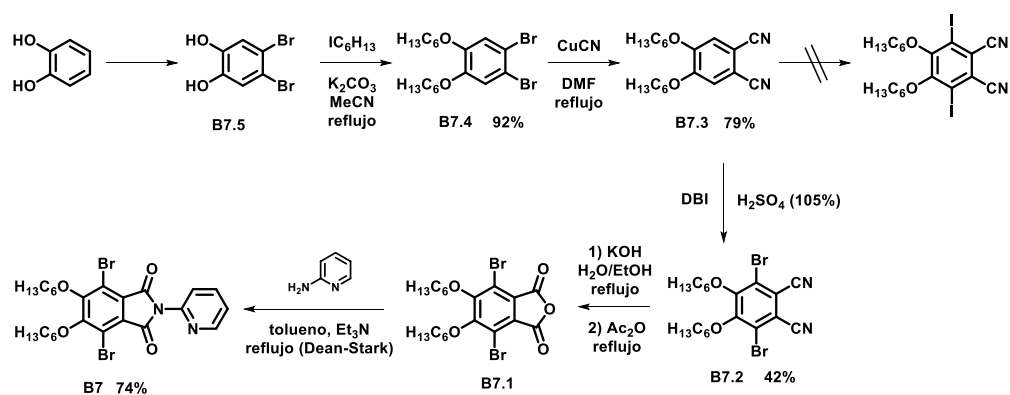


Figura 28. Monómeros fusionados con variaciones con respecto al ya estudiado, con cadenas
 alquílicas en el bloque central (izquierda), con un ciclohexilo en el motivo de fusión (derecha) y
 con ambas modificaciones (centro)

La síntesis de este nuevo bloque es algo más complicada y consta de más pasos. Se comenzó
 por una bromación de las posiciones 4 y 5 del catecol comercial utilizando Br₂ para obtener **B7.5**,
 seguida de la alquilación de los alcoholes aromáticos mediante una S_N2 utilizando yodohexano
 en presencia de K₂CO₃, obteniendo **B7.4** con muy buen rendimiento. Posteriormente se realizó
 una cianación mediante una reacción de Rosenmund - von Braun utilizando CuCN en DMF a
 reflujo, obteniendo **B7.3** con un rendimiento excepcionalmente alto para reacciones de este
 tipo con dos sustituciones en posición *para*. Sobre este compuesto se probaron distintos tipos
 de yodación (I₂/HIO₃, I₂/H₅IO₄, ICl, I₂/CAN, I₂/BTI, etc.), no consiguiendo el compuesto deseado
 en ninguno de los casos. Únicamente se consiguió obtener un producto de yodación al emplear
 NIS en presencia de pTsoH y Pd(AcO)₂, pero solo se llegó a yodar una de las posiciones. Se
 decidió entonces bromar la molécula, a costa de un posible menor rendimiento en las
 posteriores reacciones de acoplamiento. Para ello, se utilizó DBI en un medio muy oxidante,

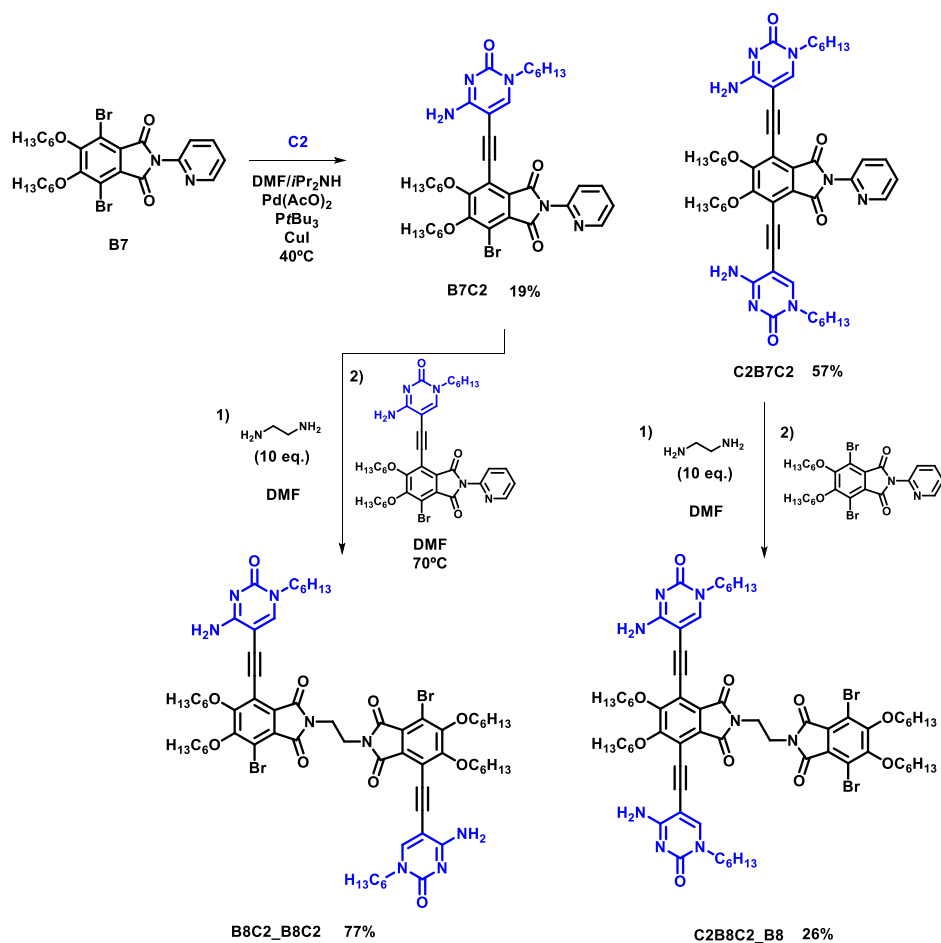
obteniendo **B7.2** con un rendimiento bajo. El bajo rendimiento de esta reacción se debe a la poca solubilidad del compuesto de partida. Al ser unas condiciones de reacción muy agresivas, no daba tiempo a solubilizar el compuesto de partida antes de tener que tratar la reacción para evitar un alto grado de descomposición de compuestos. A continuación se realizó de manera consecutiva la hidrólisis de los grupos nitrilo utilizando KOH en un reflujo de agua/etanol y la deshidratación del ácido ftálico generado para obtener **B7.1**, el cual fue condensado con 2-aminopiridina utilizando un aparato Dean-Stark en las condiciones ya optimizadas, obteniendo **B7** con un buen rendimiento. Debido la falta de tiempo y a que la cantidad final de bloque central **B7** no era muy elevada se decidió no utilizar *trans*-1,4-diaminociclohexano para generar el motivo de fusión y centrarse en la síntesis ya optimizada utilizando etilendiamina.



Esquema 21. Ruta sintética para la obtención del bloque central **B7**

Sobre el bloque central **B7** se realizó una primera reacción de acoplamiento de Sonogashira con **C2** utilizando las condiciones habituales, obteniendo mezcla de productos de mono y diacoplamiento pero con un rendimiento muy bajo debido a la gran cantidad de homoacoplamiento que se daba. Se llegó a la conclusión de que el cambio de yodo por bromo y la presencia de sustituyentes en posición orto provocaban una bajada de reactividad del sustrato suficiente como para no producirse la adición oxidante de una manera lo suficientemente rápida y por lo tanto una gran proporción del **C2** presente se homoacoplaba por falta de sustrato en el ciclo del Pd. Para intentar remediarlo se realizó una búsqueda bibliográfica para intentar encontrar unas condiciones mejores en las que llevar a cabo la reacción.^{112,141} Se optó por utilizar una sal de Pd(II) cuyos ligandos fuesen lábiles ($\text{Pd}(\text{AcO})_2$) y una gran cantidad de fosfina alifática, las cuales ofrecen una mayor reactividad. En el caso del disolvente se utilizó DIPA en vez de Et_3N por su mayor basicidad. Con estas condiciones, utilizando PtBu_3 , se consiguió mejorar el rendimiento hasta conseguir una conversión de **C2** hacia los productos deseados casi completa. Con los productos de mono y diacoplamiento, **B7C2** y **C2B7C2** respectivamente, se realizaron reacciones de transamidación con las condiciones ya optimizadas anteriormente, obteniendo **B8C2_B8C2** y **C2B8C2_B8**. Sin embargo, al realizar las reacciones de acoplamiento de Sonogashira sobre estos productos con **G2** no se obtuvieron los

compuestos deseados ni utilizando las nuevas condiciones con una fosfina alifática, teniendo como productos de reacción **B8C2_B8C2** y **C2B8C2_B8** originales y el producto de homoacoplamiento de **G2**.



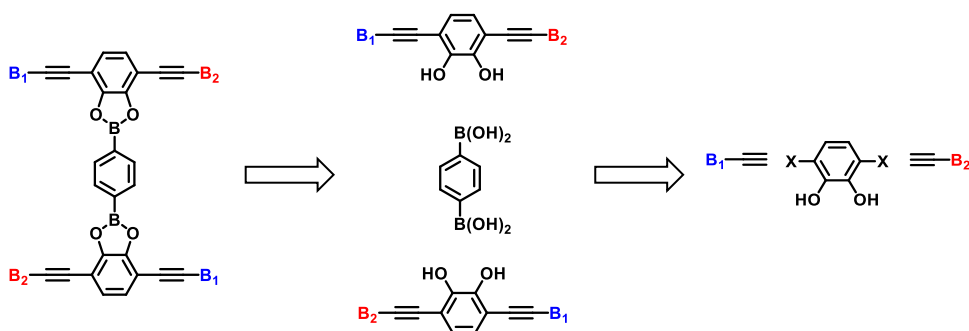
Esquema 22. Primer acoplamiento del bloque central **B7** con **C2**, posterior transamidación de los productos de mono- y diacoplamiento y segundo acoplamiento con **G2**

Por falta de tiempo no se pudo intentar optimizar las condiciones de reacción de esta segunda reacción de Sonogashira y por lo tanto será necesario un estudio posterior para intentar conseguir esta nueva generación de monómeros fusionados y ver si con las modificaciones planeadas se consigue obtener el ordenamiento supramolecular deseado para los sólidos cristalinos porosos.

2.4. Monómeros basados en ácido borónico

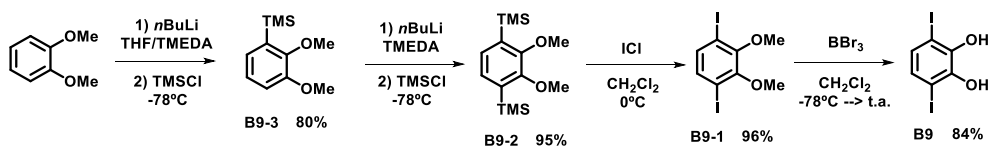
2.4.1. Síntesis

Como se ha dicho en el apartado de diseño, para obtener monómeros fusionados de tipo éster borónico únicamente se pueden utilizar monómeros simples iguales, pues debido a la reversibilidad del motivo de fusión la utilización de otros monómeros daría como resultado sistemas muy complicados con distintos monómeros fusionados (figura 6). Por ello en primer lugar se sintetizará un monómero simple con el par de bases complementarias que se requieran y en un último paso realizado *in situ* se fusionarán los monómeros.



Esquema 23. Retrosíntesis de los monómeros fusionados con motivo de fusión de tipo éster borónico

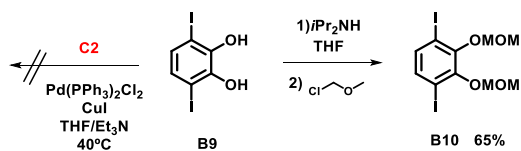
Para la obtención del bloque central se siguió una ruta ya descrita por Stoddart et al.¹⁴² que comienza con una litiación del veratrol comercial utilizando *n*BuLi en presencia de TMEDA y realizando a continuación la sustitución del litio por un grupo TMS. Seguidamente, se realiza un segundo proceso de litiación-sustitución, siendo necesaria la utilización de TMEDA como único disolvente en este caso y obteniendo **B9.2** con un alto rendimiento. Tras esto se realizó una sustitución de los grupos TMS por yodo utilizando ICl y finalmente se realizó una desprotección de los grupos hidroxilo utilizando un exceso de BBr₃, obteniendo **B9** con un rendimiento alto.



Esquema 24. Ruta sintética para la obtención del bloque central **B9**

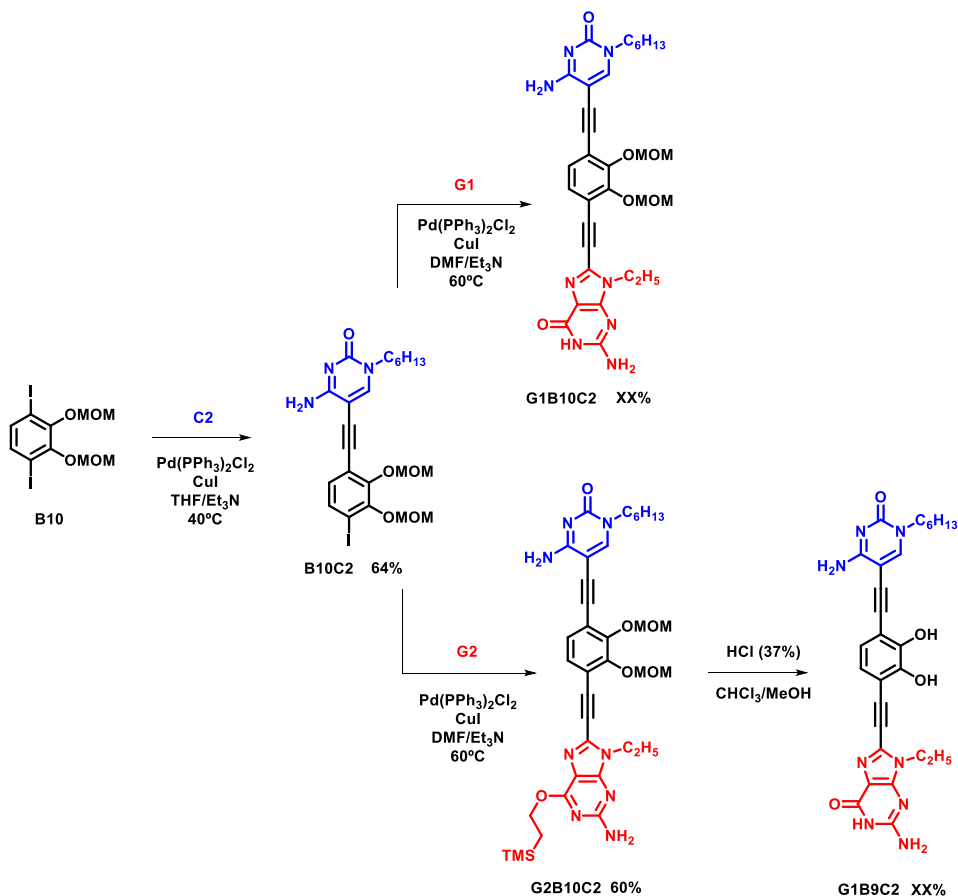
Una vez obtenido el bloque central **B9** se realizó una primera reacción de acoplamiento de Sonogashira con **C2** en las condiciones utilizadas habitualmente. Sin embargo, la reacción no avanzaba aunque se elevase la temperatura o se añadiese más Pd y no se obtuvo el producto deseado. Se decidió entonces proteger los grupos hidroxilo del bloque central por si estuviesen interfiriendo con la reacción de acoplamiento utilizando grupos metoximetilo (MOM),

obteniendo **B10**. Se volvió a probar la reacción de acoplamiento de Sonogashira con **C2** sobre este bloque, obteniendo en este caso si el producto deseado **B10C2**.



Esquema 25. Acoplamiento fallido de **B9** con **C2** y protección de **B9** para obtener **B10**

Sobre el compuesto **B10C2** se realizó una segunda reacción de acoplamiento de Sonogashira con **G1** para obtener **G1B10C2** por si se necesitaba un monómero de control con los grupos hidroxilo protegidos. También se realizó una reacción de acoplamiento de Sonogashira utilizando **G2**, obteniendo **G2B10C2**, el cual, mediante tratamiento en medio ácido, se desprotegió para obtener el monómero simple **G1B9C2**.



Esquema 26. Primer acoplamiento de **B10** con **C2**, posteriores acoplamientos con **G1** y **G2** y desprotección de catecol y carbonilo de la G

2.4.2. Estudio

2.4.2.1. Estudio básico

Antes de comenzar con la obtención de materiales a partir de la reacción de **G1B9C2** con ácido bencen-1,4-diborónico se comprobó la reacción a menor escala monitorizándola mediante H^1 -RMN. Para ello se diseñó un experimento en el que sobre una disolución del monómero simple en $DMF-d_7$ con tamiz molecular se fue añadiendo en porciones el ácido borónico. Se pudo ver una disminución en la intensidad de las señales correspondientes al monómero debida a la precipitación de un sólido marrón, llegando a prácticamente desaparecer al cabo de una hora. Esto podría indicar la generación del monómero fusionado, el cual precipitaría por su menor solubilidad.

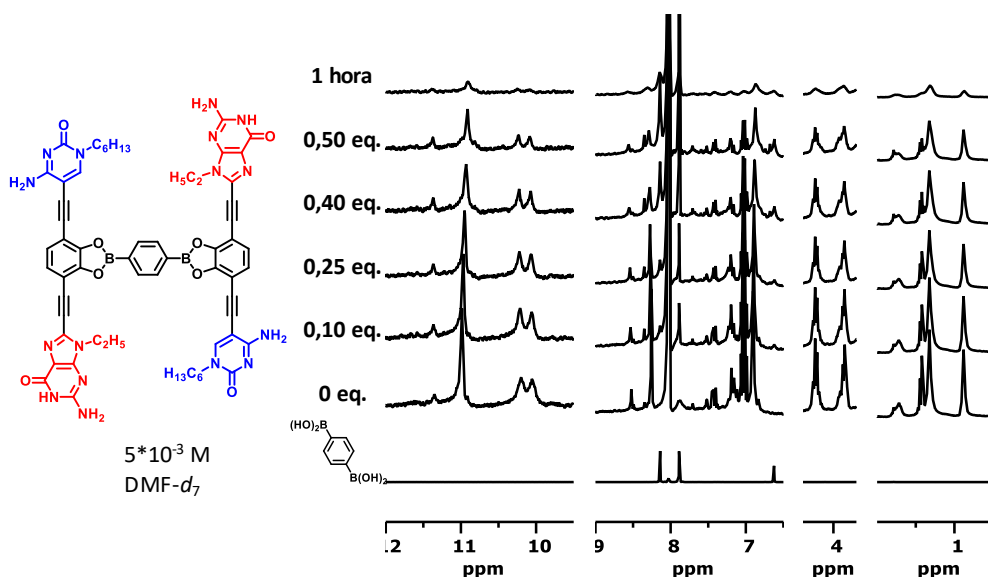


Figura 29. Experimento de adición de ácido bencen-1,4-diborónico sobre una disolución de **G1B9C2** en $DMF-d_7$ seguido por H^1 -RMN

2.4.2.2. Estudio en sólido

Una vez comprobada la generación del éster borónico mediante la condensación del catecol y el ácido bencen-1,4-diborónico se procedió a la obtención de materiales y su posterior estudio.

De entre varias posibles condiciones para generar un COF mediante condensación de un catecol y ácido borónico^{11,143} se eligió utilizar las que usaban una mezcla de DMAC y *o*-DCB como disolvente, pues la DMAC ayudaría a solubilizar bien el monómero no fusionado y el *o*-DCB propiciaría la posterior asociación mediante enlaces de hidrógeno. Las muestras se prepararon disolviendo 11.0 mg de **G1B9C2** en 1.0 mL de la mezcla de disolvente elegida sonicando hasta obtener una disolución una dispersión homogénea, tras esto se añadieron 1.5 g de ácido bencen-1,4-diborónico y se selló el vial. Se comenzó con una mezcla 1:2 *o*-DCB/DMAC y

calentando a 120°C y 85°C durante 12 horas, de nuevo realizando la bajada de temperatura de manera controlada. En el caso de la muestra a la temperatura más alta no se obtuvo ningún sólido, sin embargo en el caso de la muestra a 85°C sí que apareció un precipitado que parecía ser ligeramente cristalino mediante DRX de polvo, con picos de difracción a 3.97°, 10.27°, 13.48°, 26.71° y 31.70° y un pico muy ancho a 24.30°. Se variaron entonces las proporciones de disolvente hacia mezclas menos polares y los tiempos de *annealing* hasta 72 horas. De esas nuevas condiciones, la que mejores resultados proporcionó fue la tenía una mezcla 3:1 de *o*-DCB-DMAC, la cual tenía picos de difracción muy claros a 4.49°, 5.90°, 22.69° y 31.61°. Viendo el aumento de cristalinidad que se había conseguido aumentado la proporción de *o*-DCB y el tiempo de *annealing* se realizó una nueva prueba en la que calentó la muestra durante una semana a 85°C. La proporción de *o*-DCB no pudo ser aumentada porque el monómero daba muchos problemas de solubilidad.

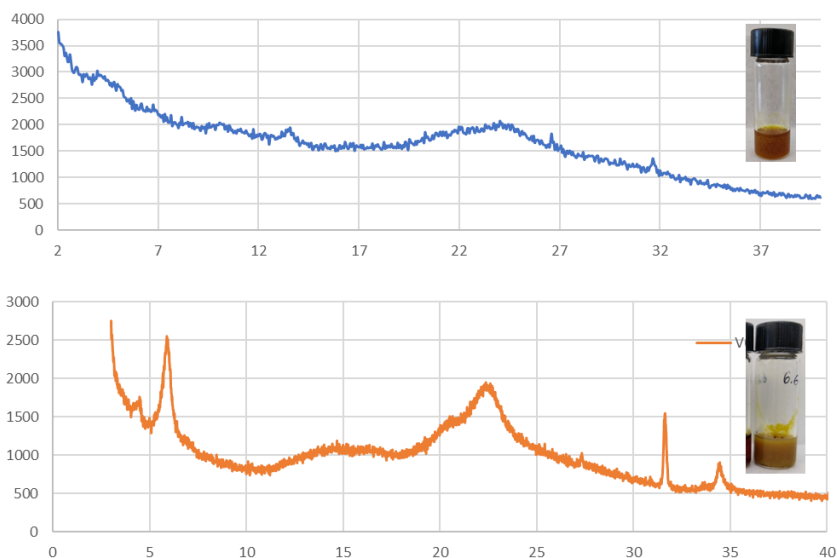
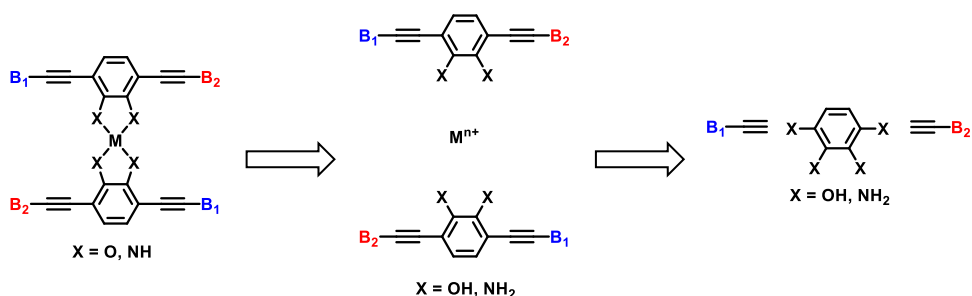


Figura 30. Espectros de DRX de polvo de las muestras obtenidas utilizando una mezcla de *o*-DCB/DMAC 3:1 calentando durante 85°C durante 12 horas (arriba) y 72 horas (abajo)

2.5. Monómeros basados en metal ligando

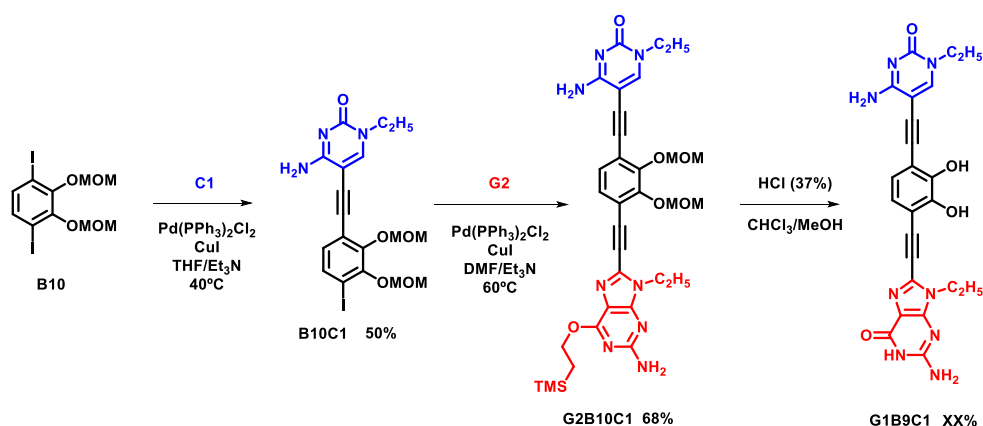
2.5.1. Síntesis

Como en el caso de los monómeros fusionados con motivo de fusión de tipo éster borónico, cuando se utiliza un motivo de fusión de tipo metal-ligando solo se pueden utilizar monómeros iguales para formar el monómero fusionado. Con cualquiera de los dos motivos distintos el esquema a seguir es el mismo: obtener el bloque central y acoplarle las bases nucleicas deseadas, para realizar la fusión de los monómeros simples como último paso.



Esquema 27. Retrosíntesis para la obtención de monómeros fusionados con motivos de fusión de tipo metal-ligando

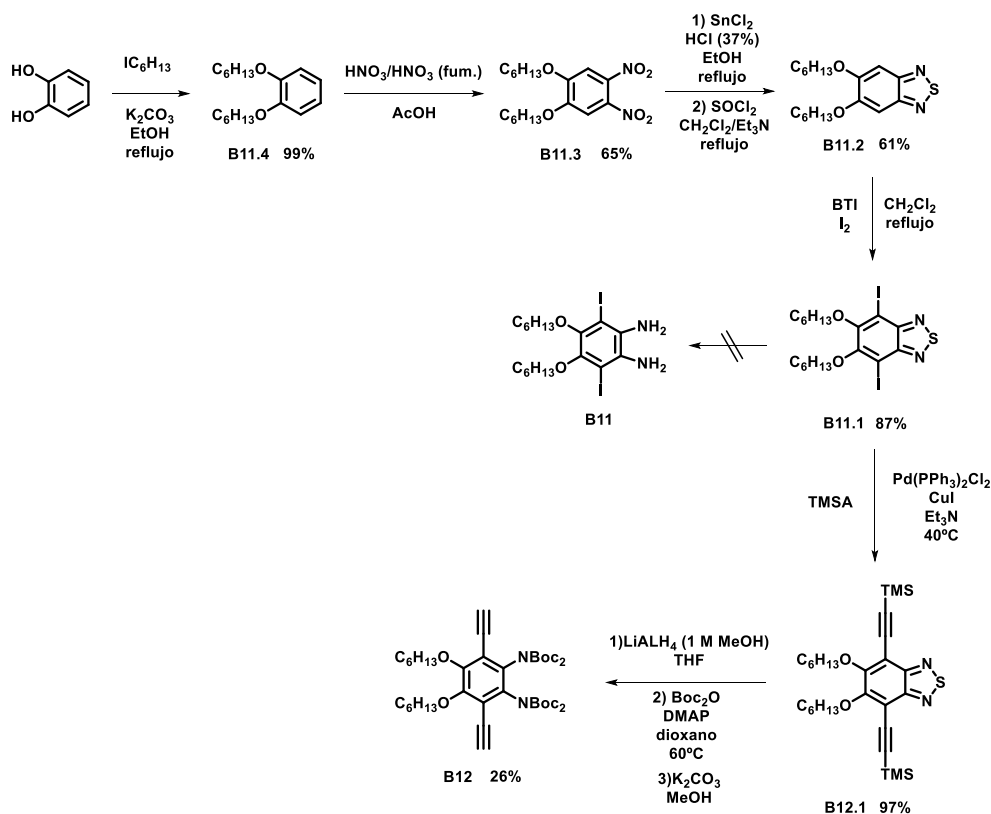
En el caso del monómero fusionado que utiliza Cu(II) el bloque central tiene un catecol, diferenciándose únicamente en la longitud de la cadena alquílica unida a C, por lo que la síntesis se limitó a dos reacciones de Sonogashira consecutivas con **C1** y **G2**, respectivamente, para obtener el monómero simple **G2B10C1**, el cual fue desprotegido en medio ácido para obtener **G1B9C1**, que sería utilizado in situ con sale de cobre para obtener materiales con el monómero fusionado **G1B9C1**[Cu]**G1B9C1**.



Esquema 28. Acoplamientos sucesivos de **B10** con **C1** y **G2** y posterior desprotección de los grupos catecol y carbonilo para obtener el monómero fusionado **G1B9C1**

Para el monómero fusionado que utiliza Pt(II) fue necesario sintetizar un nuevo bloque central con dos aminas en posición orto. Se comenzó por una doble alquilación del catecol comercial con yodohexano en presencia de K₂CO₃ mediante una reacción S_N2 para obtener **B11.4** con un rendimiento casi cuantitativo, seguida de una doble nitración en presencia de HNO₃ fumante, obteniendo **B11.3** con buen rendimiento. A continuación se realizó de manera consecutiva una reducción de los grupos nitro a amina en presencia de SnCl₂ en medio ácido y una ciclación en benzotriazol para obtener **B11.2** con buen rendimiento. Se llevó a cabo sobre este producto una doble yodación utilizando I₂ y BTI y para conseguir **B11.1** con muy buen rendimiento. Después se trató de realizar la reducción del ciclo para obtener de nuevos las

aminas y después protegerlas con grupos *tert*-butil carbamato. Para ello se probó LiAlH₄, NaBH₄ y Zn/AcOH, sin conseguir en ninguno de los casos el compuesto deseado e incluso llegando a obtener productos de deshalogenación. Debido a esto se modificó la ruta para obtener el benceno sustituido con los etinilos y sobre este realizar las reacciones de acoplamiento de Sonogashira con los derivados halogenados de las bases nucleicas. A partir de **B11.1**, se realizó una reacción de acoplamiento de Sonogashira con un exceso de TMSA, obteniendo **B12.1** casi cuantitativamente. Se probó de nuevo la reducción con LiAlH₄ sobre este compuesto, obteniendo ahora sí el producto deseado. Debido a la alta reactividad de las aminas de este compuesto, éstas fueron protegidas inmediatamente con grupos *tert*-butil carbamato. Este producto resultó imposible de purificar por lo que se realizó una tercera reacción consecutiva para desproteger los grupos trimetilsililo del triple enlace con K₂CO₃ en MeOH, pudiendo ahora sí purificar el producto y obteniendo **B12** con un rendimiento medio-bajo.



Esquema 29. Ruta sintética para la obtención del bloque central **B12**

Por falta de tiempo no se pudo completar la ruta de este nuevo monómero, el cual deberá ser terminado y analizado más adelante.

2.5.2. Estudio

2.5.2.1. Estudio básico

Debido a no haber podido obtener el monómero con la diamina solo se utilizó el monómero con el bloque central con catecol. Antes de intentar obtener materiales se realizó un estudio mediante espectroscopía UV/visible y de fluorescencia del comportamiento del monómero en presencia de sales de Cu(II). Se midieron muestras de **G1B9C1** en DMAC a distintas concentraciones en las que se pudo observar el comportamiento típico de monómeros de este tipo, con un máximo de absorción a 366 nm y un máximo de fluorescencia desplazado de 448 nm a 432 nm al diluir. Las medidas de la sal de cobre revelaron dos picos de absorción, uno a 263 nm y otro muy tenue a 713 nm, ambos con una intensidad mucho más baja que la presentada por el monómero. La fluorescencia resultó ser casi nula. Al mezclar las disoluciones concentradas en una ratio estequiométrica se observó un cambio muy acusado de color, obteniendo una disolución verde oscuro que al diluir fue pasando a amarillo. Por fluorescencia de UV/visible se observó el pico de absorción a 366 nm perteneciente a la parte del monómero con una intensidad acorde a lo medido con el monómero solo y una banda muy débil a 613 nm. Esta banda podría pertenecer al Cu, y sufriría un importante cambio con respecto a la banda original, se da un desplazamiento de 100 nm y un aumento de intensidad de aproximadamente el cuádruple. En cambio en la fluorescencia se observa una disminución en la intensidad en el caso de la parte del monómero de entre la mitad y un tercio.

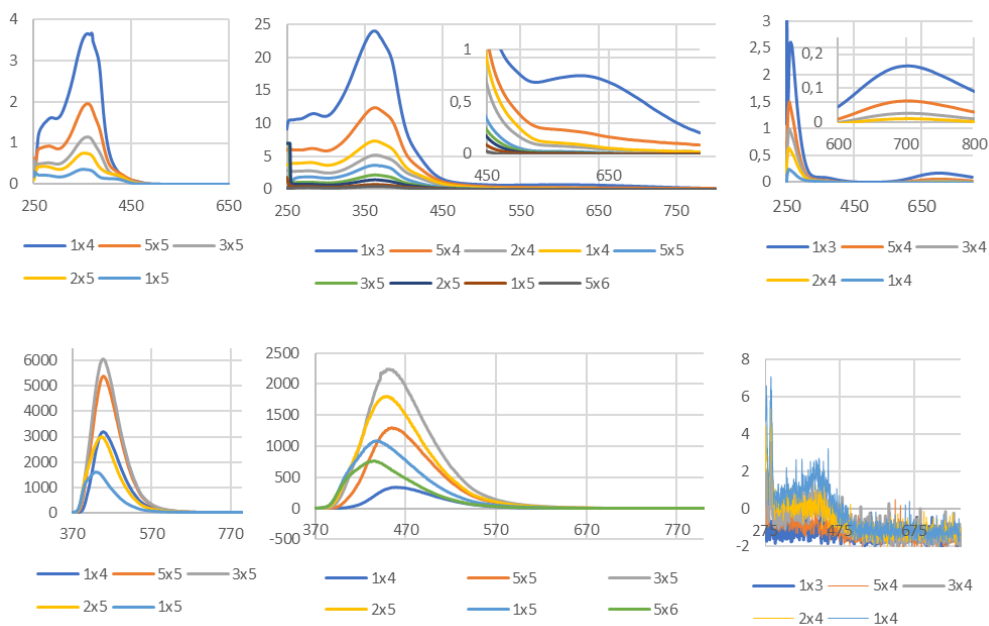


Figura 31. Espectros de absorción (arriba) y fluorescencia (abajo) en DMAC de **C1B9G1** (izquierda), Cu(AcO)₂ (derecha) y mezcla de ambos (centro) a distintas concentraciones

2.5.2.2. Estudio en sólido

En este caso, para la obtención de materiales cristalinos, se probaron las condiciones utilizadas para la obtención de materiales cristalino con monómeros fusionados de tipo ftalimida y de tipo éster borónico, esto es, mezclas de DMF/MeOH y de *o*-DCB/DMAC en distintas proporciones. Todas las muestras fueron preparadas del mismo modo: en un vial se pesaron 10.0 mg de **G1B9C1**, se añadieron 2.0 mL del disolvente seleccionado, se sonicó la mezcla hasta conseguir una disolución o una suspensión homogénea, se añadió una disolución de 2.0 mg de $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ en 0.5 mL de la misma mezcla de disolventes y finalmente el vial fue sellado. De los primeros ensayos únicamente se obtuvo un sólido al utilizar mezclas de disolvente de *o*-DCB/DMAC, por lo que el barrido de condiciones más exhaustivo se realizó únicamente con esa mezcla como disolvente. Se realizaron pruebas con ratios de *o*DCB/DMAC 3:1, 1:1 y 1:3 y calentando durante 72 horas, realizando la bajada de temperatura de manera lenta y controlada. Solo se obtuvo sólido en los dos primeros casos, siendo el primero de ellos el que presentaba un aspecto más cristalino en el microscopio óptico de luz polarizada. El análisis por DRX de polvo tras lavar con MeOH reveló que ambos sólidos tenían estructuras cristalinas distintas, poniendo de manifiesto la importancia del disolvente en los procesos de cristalización.

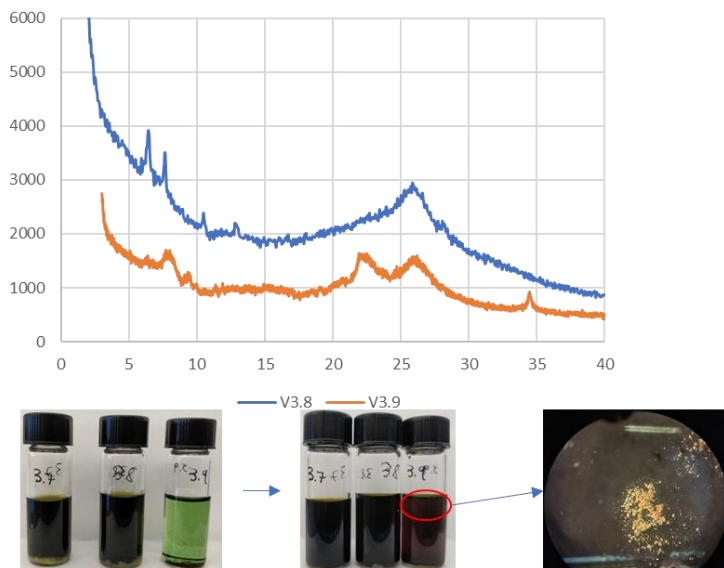


Figura 32. a) Espectros de DRX de polvo de las muestras obtenidas utilizando una mezcla de *o*-DCB/DMAC 3:1 (arriba) y 1:1 (abajo) calentando durante 85°C durante 72 horas; b) fotografías de las muestras antes y después del annealing y aspecto de los cristales en el microscopio óptico con luz polarizada

3. CONCLUSIONES

En este capítulo se ha tratado de obtener materiales orgánicos cristalinos porosos mediante interacciones por enlace de hidrógeno de tipo Watson-Crick entre bases nucleicas complementarias.

Para ello se comenzó por análisis teórico, empezando por un diseño básico en el que se pudiesen ver todos los componentes. A continuación, utilizando programas específicos, se analizaron distintos tipos de motivos de fusión para poder descartar los que no reuniesen las condiciones requeridas y elegir los a priori más adecuados. Finalmente se realizó un estudio teórico más detallado con el que poder obtener los distintos componentes necesarios y así planificar su síntesis.

- Monómeros fusionados de tipo ftalimida

Se consiguió sintetizar monómeros fusionados de este tipo mediante la utilización de reacciones de transimidación, reacción poco estudiada hasta ahora para la obtención de moléculas discretas y que puede ser de utilidad en el futuro.

El análisis en disolución de los monómeros fusionados reveló una solubilidad muy baja, siendo algo mayor en el caso del que presenta el par de bases A-U, lo que cuadra con la menor constante de asociación que presenta este par.

Gracias a la utilización de monómeros fusionados protegidos y su desprotección *in situ* se pudo obtener materiales cristalinos de los que se pudo obtener la celdilla unidad. Estos materiales además presentaban una ligera porosidad.

Sin embargo los datos obtenidos tanto por DRX como por STM reflejaban que los monómeros fusionados no adoptaban la estructura prevista. Para intentar solventarlo se empezó a sintetizar una segunda generación de monómeros fusionados que tendrá que ser terminada en el futuro.

- Monómeros fusionados de tipo éster borónico

Se sintetizó un nuevo monómero sencillo con un catecol como bloque central. Mediante el análisis por H^1 -RMN se pudo comprobar la reactividad de este monómero con un ácido borónico para formar el correspondiente monómero fusionado de tipo éster borónico.

Mediante química utilizada habitualmente en química de COFs se obtuvieron materiales cristalinos prometedores. Actualmente se están optimizando las condiciones de cristalización para tratar de obtener cristales de un tamaño suficiente como para realizar un estudio mediante DRX de monocristal.

- Monómeros fusionados de tipo metal ligando

Por último, utilizando el bloque central ya utilizado en el caso anterior y cambiando las bases nucleicas utilizadas, se obtuvo un nuevo monómero simple capaz de reaccionar con sales de Cu(II) para obtener un nuevo monómero fusionado. La generación de dicho monómero fusionado pudo ser constatada en disolución mediante técnicas de espectroscopía de UV/visible y fluorescencia.

La reacción entre ambos componentes en condiciones de equilibrio dio lugar a materiales cristalinos, con dos estructuras bien diferenciadas que deberán ser estudiadas más en profundidad en el futuro.

Un segundo monómero capaz de interaccionar con sales de Pt (II), del que ya está sintetizado el bloque central, tendrá que ser finalizado y analizado en el futuro.

4. EXPERIMENTAL

4.1. Métodos generales

Los reactivos utilizados en este capítulo fueron adquiridos comercialmente y utilizados sin ninguna purificación adicional. Los disolventes anhidros necesarios fueron secados mediante destilación con Na/benzofenona (THF), sobre tamiz molecular (3 o 4 Å) activado por ciclos de microondas/vacío (DMF, dioxano) o mediante un sistema de purificación de disolventes de Innovative Technology Inc. MD-4-PS (CH₂Cl₂, tolueno, THF, MeCN).

Cromatografía. El seguimiento de la mayor parte de reacciones fue realizado mediante cromatografía en capa fina empleando cromatofolios de gel de sílice Merck-60 F254 de 0.2 mm sobre aluminio. El análisis de esas placas fue realizado utilizando una lámpara de UV de 254 y 365 nm y/o utilizando un revelador de ácido fosfomolibdico. La purificación mediante cromatografía en columna fue realizada utilizando gel de sílice Merck-60, 230-400 mesh 60 Å o mediante una Combiflash RF150 UV-Vis con cartuchos Interchim PF-30SIHP-JP de tamaño adecuado.

Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Los espectros de ¹H RMN, ¹³C RMN y ¹⁹F RMN fueron realizados con un equipo BRUKER AC-300 de 300 MHz o un equipo BRUKER XRD-500 de 500 MHz. Los desplazamientos químicos fueron referenciados mediante las señales del disolvente deuterado utilizado en cada caso: 7.26 ppm (¹H) y 76.0 ppm (¹³C) para el CDCl₃, 2.50 ppm (¹H) y 39.5 ppm (¹³C) para el DMSO-*d*₆ y 8.03 ppm (¹H) y 34.9 ppm (¹³C) para la DMF-*d*₇.

Espectroscopía de masas de alta resolución (HRMS). Los espectros de masas fueron realizados en el Servicio Interdepartamental de Investigación (Sidi) utilizando equipos GCT Agilent Technologies 6890N de Waters, MAXIS II, QSTAR de ABSciex, ULTRAFLEX III de Bruker o VG AutoSpec de Waters, indicando los datos de masa en unidades m/z.

Espectroscopía óptica. Los espectros de UV/visible fueron realizados utilizando un aparato JASCO V-660 y los espectros de emisión fueron realizados en un aparato JASCO FP-8600, en ambos casos controlando la temperatura en las celdas con una celda peltier JASCO con un rang de trabajo 263-383 K ajustable con una exactitud de ±0.1 K.

Espectroscopía de difracción de rayos X (DRX). Los espectros de DRX de polvo fueron realizados con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO utilizando radiación de Cu (CuK_α) con un detector X'Celerator operando a 40 mA y 45 kV. Los espectros fueron recolectados en un rango de medida de 2° < 2θ < 40° con un margen de 0.013°.

Microscopía electrónica de barrido (SEM). Las imágenes de SEM fueron obtenidas con un microscopio electrónico de barrido Hitachi S-4800 operando a 20 kV, metalizando previamente las muestras con Au.

Absorción de gases. Las medidas de absorción de gases fueron realizadas en un Micromeritics 3Flex a 77 K, previa activación de la muestra a 80°C y 10⁻⁶ Torr.

Estufas. El *annealing* de las muestras cristalizadas se realizó utilizando estufas programables Memmert UF30plus.

Modelos computacionales. Los modelos computacionales previos fueron realizados con *Hyperchem* 8.0.3 para Windows, optimizando la geometría con un algoritmo Fletcher-Reeves (gradiente conjugado).

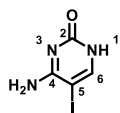
4.2. Síntesis y caracterización

Procedimiento Estándar A para las reacciones de acoplamiento de Sonogashira con TMSA. Una mezcla seca de THF/Et₃N o DMF/Et₃N (4:1) fue sometida a desoxigenación mediante tres ciclos *freeze-pum-thaw* con argón. Entonces, el disolvente fue añadido sobre el matraz con la base nucleica halogenada (indicada en cada caso) o el bloque central dihalogenado (indicado en cada caso), Pd(PPh₃)₂Cl₂ y CuI. La mezcla fue agitada a t.a. durante 15 minutos y TMSA fue añadido. La mezcla fue agitada bajo argón a la temperatura y durante el tiempo indicados en cada caso hasta completar la reacción. Los métodos de purificación están indicados en cada caso.

Procedimiento Estándar B (adición controlada) para las reacciones de acoplamiento de Sonogashira con derivados etinílicos de bases nucleicas. Una mezcla seca de THF/Et₃N o DMF/Et₃N (4:1) fue sometida a desoxigenación mediante tres ciclos *freeze-pum-thaw* con argón. Entonces, el disolvente fue añadido sobre el matraz con un derivado etinílico de una base nucleica (indicada en cada caso). Después esa disolución fue añadida en porciones sobre otra con un bloque central halogenado (indicado en cada caso), una sal de Pd (indicada en cada caso) y CuI. La mezcla fue agitada bajo argón a la temperatura y durante el tiempo indicados en cada caso hasta completar la reacción. Los métodos de purificación están indicados en cada caso.

Procedimiento Estándar C para las reacciones de acoplamiento de Sonogashira con derivados etinílicos de bases nucleicas. Una mezcla seca de THF/Et₃N o DMF/Et₃N (4:1) fue sometida a desoxigenación mediante tres ciclos *freeze-pum-thaw* con argón. Entonces, el disolvente fue añadido sobre el matraz con un derivado etinílico de una base nucleica (indicada en cada caso), un bloque central halogenado (indicado en cada caso), una sal de Pd (indicada en cada caso) y CuI. La mezcla fue agitada bajo argón a la temperatura y durante el tiempo indicados en cada caso hasta completar la reacción. Los métodos de purificación están indicados en cada caso.

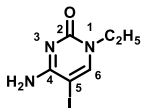
Procedimiento Estándar D (con fosfina extra) para las reacciones de acoplamiento de Sonogashira con derivados etinílicos de bases nucleicas con fosfinas altamente reactivas. Una mezcla seca de THF/*i*Pr₂NH o DMF/*i*Pr₂NH (4:1) fue sometida a desoxigenación mediante tres ciclos *freeze-pum-thaw* con argón. Entonces, el disolvente fue añadido sobre el matraz con un derivado etinílico de una base nucleica (indicada en cada caso), un bloque central halogenado (indicado en cada caso), una sal de Pd (indicada en cada caso), una fosfina (indicada en cada caso) y CuI. La mezcla fue agitada bajo argón a la temperatura y durante el tiempo indicados en cada caso hasta completar la reacción. Los métodos de purificación están indicados en cada caso.



C1.2⁹⁸ fue sintetizado siguiendo el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 2 L fue añadida citosina (10.0 g, 90.0 mmol) sobre una disolución de I₂ (34.3 g, 135.1 mmol) y HIO₃ (22.2 g, 126.2 mmol) en AcOH (300 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 40°C con agitación durante la noche. Tras esto, el matraz fue puesto en un baño de hielo y una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ (sat., 200 mL) fue añadida con mucho cuidado hasta obtener una suspensión blanca. A continuación, una disolución acuosa de NaOH (6 M, 25 mL) fue añadida poco a poco

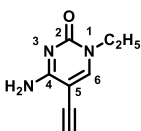
hasta pH=7-8. El crudo fue filtrado con placa filtrante y lavado con H₂O fría. Finalmente, el sólido fue secado en desecador hasta la eliminación completa del agua, obteniendo **C1.2** como un sólido blanco (16.38 g, 77%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 10.71 (bs, 1H, N¹H), 7.74 (s, 1H, H⁶), 7.50 (bs, 1H, C⁴NH-H), 6.46 (bs, 1H, C⁴NH-H).



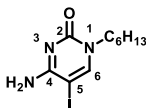
C1.1⁹⁸ fue sintetizado siguiendo el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 250 mL fue añadida una disolución de Bu₄NOH (1 M en MeOH, 22.0 mL, 22.0 mmol) sobre una disolución de **C1.2** (5.0 g, 21.1 mmol) en DMF seca (80 mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante 1 hora. Pasado este tiempo yodoetano (3.4 mL, 42.3 mmol) fue añadido y la mezcla fue calentada a 40°C con agitación durante 4 horas. Tras esto el disolvente fue eliminado a vacío hasta la mitad de volumen y fue añadida H₂O (100 mL). La disolución fue extraída con una mezcla de CHCl₃/MeOH (50:1, 4x100 mL) y las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO₄, filtradas y el disolvente eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (25:1) como eluyente, obteniendo **C1.1** como un sólido blanco (3.29 g, 59%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 8.09 (s, 1H, H⁶), 7.58 (bs, 1H, C⁴NH-H), 6.42 (bs, 1H, C⁴NH-H), 3.67 (t, J = 7.1 Hz, 2H, N¹CH₂CH₃), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H, N¹CH₂CH₃).



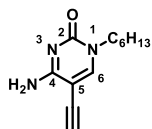
C1⁹⁸ fue sintetizado modificando el procedimiento ya descrito en bibliografía. **C1** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar A** utilizando TMSA (2.6 mL, 17.0 mmol), **C1.1** (2.05 g, 7.73 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (114 mg, 0.16 mmol) y CuI (14.1 mg, 0.074 mmol) en THF/Et₃N (40 mL). La reacción se completó durante la noche a 40°C. La mezcla fue filtrada sobre celita, arrastrando con más mezcla THF/Et₃N, y el disolvente fue eliminado a vacío. El crudo fue redisoluelto en MeOH (50 mL) y fue añadido K₂CO₃ (2.22 g, 16.1 mmol). La mezcla fue agitada a t.a. durante 1 hora. Después fue añadido CHCl₃ (50 mL) y la mezcla fue filtrada sobre celita, arrastrando con una mezcla CHCl₃/MeOH 10:1. El disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (20:1) como eluyente, obteniendo **C1** como un sólido beige (0.87 g, 69%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 8.07 (s, 1H, H⁶), 7.51 (bs, 1H, C⁴NH-H), 6.64 (bs, 1H, C⁴NH-H), 4.31 (s, 1H, C⁵CCH), 3.70 (t, J = 7.1 Hz, 2H, N¹CH₂CH₃), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H, N¹CH₂CH₃).



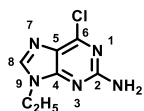
C2.1⁹⁸ fue sintetizado siguiendo el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 250 mL fue añadida una disolución de Bu₄NOH (1 M en MeOH, 31.0 mL, 31.0 mmol) sobre una disolución de **C1.2** (6.0 g, 21.1 mmol) en DMF seca (80 mL). La mezcla fue agitada a 40°C durante 30 minutos. Pasado este tiempo 6-yodohexano (3.4 mL, 42.3 mmol) fue añadido y la mezcla fue calentada a 40°C con agitación durante 5 horas. Tras esto el disolvente fue eliminado a vacío hasta la mitad de volumen y fue añadida H₂O (100 mL). La disolución fue extraída con una mezcla de CHCl₃/MeOH (50:1, 4x100 mL) y las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO₄, filtradas y el disolvente eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (40:1) como eluyente, obteniendo **C2.1** como un sólido amarillento (5.53 g, 68%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.57 (s, 1H, H⁶), 6.89 (bs, 1H, C⁴NH-H), 5.36 (bs, 1H, C⁴NH-H), 3.76 (t, J = 7.5 Hz, 2H, N¹CH₂(CH₂)₄CH₃), 1.70 (m, 2H, N¹CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.30 (m, 6H, N¹CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H, N¹CH₂(CH₂)₄CH₃).



C2⁹⁸ fue sintetizado modificando el procedimiento ya descrito en bibliografía. **C2** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar A** utilizando TMSA (3.7 mL, 26.2 mmol), **C2.1** (3.65 g, 11.4 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (165 mg, 0.24 mmol) y CuI (21.3 mg, 0.11 mmol) en THF/Et₃N (75mL). La reacción se completó durante la noche a 40°C. La mezcla fue filtrada sobre celita, arrastrando con más mezcla THF/Et₃N, y el disolvente fue eliminado a vacío. El crudo fue redisoluto en MeOH (50 mL) y fue añadido K₂CO₃ (3.06 g, 22.1 mmol). La mezcla fue agitada a t.a. durante 1 horas. Después fue añadido CHCl₃ (70 mL) y la mezcla fue filtrada sobre celita, arrastrando con una mezcla CHCl₃/MeOH 10:1. El disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (30:1) como eluyente, obteniendo **C2** como un sólido beige (1.87 g, 73%).

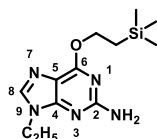
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 8.06 (s, 1H, H⁶), 7.54 (bs, 1H, C⁴NH-H), 6.67 (bs, 1H, C⁴NH-H), 4.33 (s, 1H, C⁵CCH), 3.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H, N¹CH₂(CH₂)₄CH₃), 1.55 (m, 2H, N¹CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.24 (m, 6H, N¹CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 0.85 (t, J = 6.7 Hz, 3H, N¹CH₂(CH₂)₄CH₃).



G1.4¹⁴⁴ fue sintetizado siguiendo el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 500 mL fue añadido K₂CO₃ (9.80 g, 70.9 mmol) sobre una suspensión de 2-amino-6-cloropurina (10.0 g, 59.0 mmol) en DMF seca (200 mL). La mezcla fue agitada vigorosamente a 40°C durante 30 minutos. Entonces, yodoetano (5.6 mL, 70.0 mmol) fue

añadido y la reacción fue agitada a 40°C durante 24 horas. Después el disolvente fue eliminado a vacío y una mezcla de CHCl₃/MeOH 10:1 (300 mL) fue añadida. La disolución fue filtrada sobre celita, arrastrando con una mezcla CHCl₃/MeOH 10:1. El disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (80:1) como eluyente, obteniendo **G1.4** como un sólido amarillento (8.54 g, 73%).

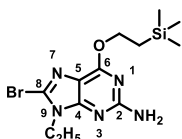
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 8.15 (s, 1H, H⁸), 6.89 (bs, 2H, C²NH₂), 4.07 (q, J = 7.3 Hz, 2H, N⁹CH₂CH₃), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 3H, N⁹CH₂CH₃).



G1.3⁹⁸ fue sintetizado siguiendo el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 500 mL fue disuelto NaH (60%, 3.72 g, 93.0 mmol) en dioxano seco (150 mL) y la mezcla fue agitada a t.a. durante 15 minutos. Tras esto, 2-(trimetilsilil)etanol (13.5 mL, 96.6 mmol) fue añadido con cuidado y la mezcla fue agitada a 110°C durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción fue dejada enfriar y una suspensión de **G1.4**

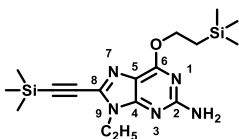
(6.12 g, 30.5 mmol) en dioxano seco (100 mL) fue añadida con cuidado. La mezcla fue agitada de nuevo a 110°C durante 3.5 horas. Después, la mezcla de reacción fue puesta en un baño de hielo y fue añadido MeOH (60 mL). Finalmente fue añadida agua (200 mL) y se extrajo con una mezcla CHCl₃/MeOH 10:1 (5x200 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO₄, filtradas y el disolvente eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (70:1) como eluyente, obteniendo **G1.3** como un sólido marrón (4.99 g, 58%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 7.85 (s, 1H, H⁸), 6.32 (bs, 2H, C²NH₂), 4.49 (m, 2H, C⁶OCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 4.02 (q, J = 7.2 Hz, 2H, N⁹CH₂CH₃), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H, N⁹CH₂CH₃), 1.12 (m, 2H, C⁶OCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 0.07 (s, 9H, C⁶OCH₂CH₂Si(CH₃)₃).



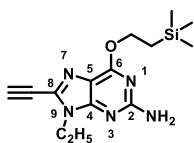
G1.2⁹⁸ fue sintetizado modificando el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 500 mL fue añadida NBS (2.95 g, 16.6 mmol) en cuatro porciones cada 15 minutos sobre una disolución de **G1.3** (4.19 g, 15.0 mmol) en Et₂O (130 mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante 3 horas. Pasado ese tiempo la disolución fue filtrada sobre celita, arrastrando con más Et₂O, y el disolvente fue eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de cHex/AcOEt (2:1) como eluyente, obteniendo **G1.2** como un sólido blanco (4.94 g, 92%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 6.52 (bs, 2H, C²NH₂), 4.48 (m, 2H, C⁶OCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 4.02 (q, J = 7.2 Hz, 2H, N⁹CH₂CH₃), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H, N⁹CH₂CH₃), 1.12 (m, 2H, C⁶OCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 0.07 (s, 9H, C⁶OCH₂CH₂Si(CH₃)₃).



G1.1⁹⁸ fue sintetizado modificando el procedimiento ya descrito en bibliografía. **G1.1** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar A** utilizando TMSA (3.2 mL, 20.9 mmol), **G1.2** (1.50 g, 5.83 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (88.2 mg, 0.13 mmol) y CuI (8.0 mg, 0.042 mmol) en DMF/Et₃N (20 mL). La reacción fue agitada a 35°C durante la noche. El disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de cHex/AcOEt (3:1) como eluyente, obteniendo **G1.1** como un aceite marrón (0.74 g, 46%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.83 (bs, 2H, C²NH₂), 4.55 (m, 2H, C⁶OCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 4.18 (q, J = 7.3 Hz, 2H, N⁹CH₂CH₃), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H, N⁹CH₂CH₃), 1.21 (m, 2H, C⁶OCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 0.28 (s, 9H, C⁸CCSi(CH₃)₃), 0.08 (s, 9H, C⁶OCH₂CH₂Si(CH₃)₃).



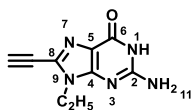
G2. En un matraz de 100 mL fue añadido K₂CO₃ (0.70 g, 5.03 mmol) sobre una disolución de **G1.1** (0.63 g, 1.68 mmol) en MeOH (50 mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante 1 hora. Después fue añadido CHCl₃ (50 mL) y la mezcla fue filtrada sobre celita, arrastrando con una mezcla CHCl₃/MeOH 10:1. El disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice

utilizando una mezcla de cHex/AcOEt (2:1) como eluyente, obteniendo **G2** como un sólido beige (0.49 g, 96%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.86 (bs, 2H, C²NH₂), 4.56 (m, 2H, C⁶OCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H, N⁹CH₂CH₃), 3.37 (s, 1H, C⁸CCH), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H, N⁹CH₂CH₃), 1.22 (m, 2H, C⁶OCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 0.08 (s, 9H, C⁶OCH₂CH₂Si(CH₃)₃).

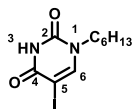
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 161.7, 160.1, 153.2, 132.1, 115.8, 82.3, 73.5, 65.3, 38.5, 17.7, 15.2, -1.3.

HRMS (ESI+): calculada para C₁₄H₂₂N₅O₂Si [M+H]⁺: 304.1588. Encontrada: 304.1589 [M+H]⁺.



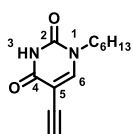
G1. En un matraz de 50 mL fue añadido una disolución acuosa de HCl (37%, 10 gotas) sobre una disolución de **G2** (200 mg, 0.659 mmol) en una mezcla CHCl₃/MeOH 4:1 (20 mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante la noche. Entonces fue añadida una disolución acuosa de NaHCO₃ (sat., 15 gotas) y el disolvente fue reducido hasta la mitad a vacío. El sólido resultante fue filtrado y lavado sucesivamente con agua, MeCN y CHCl₃, obteniendo **G1** como un sólido beige (107 mg, 80%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 10.71 (bs, 1H, N¹H), 6.61 (bs, 2H, C²NH₂), 4.71 (s, 1H, C⁸CCH), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H, N⁹CH₂CH₃), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H, N⁹CH₂CH₃).



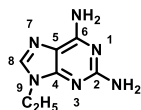
U1.1⁹⁸ fue sintetizado siguiendo el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 1 L fue añadido 6-yodohexano (6.8 mL, 46.1 mmol) sobre una suspensión de 5-yodouracilo (10.0 g, 42.0 mmol) y Cs₂CO₃ (15.0 g, 45.8 mmol) en DMF seca (400 mL). La mezcla fue agitada vigorosamente a 40°C durante 24 horas. El disolvente fue eliminado a vacío y fue añadida agua (500 mL). La fase acuosa fue extraída con una mezcla CHCl₃/MeOH 50:1 (5x500 mL) y las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO₄, filtradas y el disolvente eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (50:1) como eluyente, obteniendo **U1.1** como un sólido blanco (3.07 g, 23%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 11.59 (bs, 1H, N³H), 8.21 (s, 1H, H⁶), 3.64 (t, J = 7.3 Hz, 2H, N¹CH₂(CH₂)₄CH₃), 1.55 (m, 2H, N²CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.25 (m, 6H, N¹CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H, N¹CH₂(CH₂)₄CH₃).



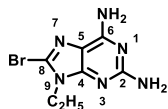
U1⁹⁸ fue sintetizado modificando el procedimiento ya descrito en bibliografía. **U1** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar A** utilizando TMSA (4.4 mL, 28.7 mmol), **U1.1** (4.51 g, 14.0 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (196 mg, 0.28 mmol) y CuI (26 mg, 0.14 mmol) en THF/Et₃N (125 mL). La reacción se completó durante la noche a 35°C. La mezcla fue filtrada sobre celita, arrastrando con más mezcla THF/Et₃N, y el disolvente fue eliminado a vacío. El crudo fue redisoluto en MeOH (60 mL) y fue añadido K₂CO₃ (3.88 g, 28.0 mmol). La mezcla fue agitada a t.a. durante 3 hora. Después el disolvente fue eliminado a vacío y fue añadida agua (75 mL). La mezcla fue neutralizada con HCl (2 M) hasta pH neutro y la fase acuosa fue extraída con una mezcla CHCl₃/MeOH 50:1 (4x75 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO₄, filtradas y el disolvente eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (50:1) como eluyente, obteniendo **U1** como un sólido beige (2.35 g, 76%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.21 (bs, 1H, N³H), 7.49 (s, 1H, H⁶), 3.74 (t, J = 7.5 Hz, 2H, N¹CH₂(CH₂)₄CH₃), 3.21 (s, 1H, C⁵CCH), 1.70 (m, 2H, N¹CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.33 (m, 6H, N¹CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 0.90 (t, J = 6.4 Hz, 3H, N¹CH₂(CH₂)₄CH₃).



A1.2⁹⁸ fue sintetizado siguiendo el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 500 mL fue añadido K₂CO₃ (5.50 g, 39.8 mmol) sobre una suspensión de 2,6-diaminopurina (5.00 g, 33.3 mmol) en DMF seca (250 mL). La mezcla fue agitada a 40°C durante 1 hora. Tras esto fue añadido yodoetano (3.4 mL, 42.3 mmol) y la reacción se agitó a 40°C durante la noche. Finalmente, el disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (25:1) como eluyente, obteniendo **A1.2** como un sólido blanco (3.62 g, 61%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 7.71 (s, 1H, H⁸), 6.60 (bs, 2H, C⁶NH₂), 5.74 (bs, 2H, C²NH₂), 3.97 (q, J = 7.2 Hz, 2H, N⁹CH₂CH₃), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H, N⁹CH₂CH₃).



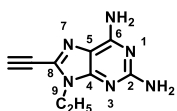
A1.1¹⁴⁵ fue sintetizado adaptando el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 250 mL fue añadida gota a gota durante 1 hora una disolución de Br₂ (1.2 mL, 23.4 mmol) en una mezcla H₂O/MeCN (9:1, 75 mL) sobre una disolución de **A1.2** (2.00 g, 11.2 mmol) en una mezcla de H₂O/MeCN (9:1, 50 mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante 3 horas. Pasado ese tiempo fue añadida una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ (sat., 25 mL) y la disolución fue agitada durante una hora. Tras esto fue añadida una disolución acuosa de Na₂CO₃ (sat.) fue añadida hasta conseguir pH neutro. La fase acuosa fue extraída con una mezcla de CHCl₃/MeOH 10:1

(7x150 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO₄, filtradas y el disolvente eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (15:1) como eluyente, obteniendo **A1.1** como un sólido blanco (1.83 g, 63%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 6.79 (bs, 2H, C⁶NH₂), 5.92 (bs, 2H, C²NH₂), 3.97 (q, J = 7.2 Hz, 2H, N⁹CH₂CH₃), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, N⁹CH₂CH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 160.3, 155.0, 152.5, 120.7, 113.5, 38.1, 14.6.

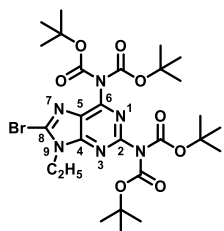
HRMS (ESI+): calculada para C₇H₁₀BrN₆ [M+H]⁺: 257.0144. Encontrada: 257.0140 [M+H]⁺.



A1⁹⁸ fue sintetizado modificando el procedimiento ya descrito en bibliografía. **A1** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar A** utilizando TMSA (2.4 mL, 15.6 mmol), **A1.1** (1.52 g, 5.87 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (81.4 mg, 0.115 mmol) y CuI (9.6 mg, 0.050 mmol) en DMF/Et₃N (125 mL). La reacción fue agitada a 35°C durante la noche.

La mezcla fue filtrada sobre celita, arrastrando con más mezcla DMF/Et₃N, y el disolvente fue eliminado a vacío. El crudo fue redisoluelto en MeOH (50 mL) y fue añadido K₂CO₃ (1.22 g, 8.82 mmol). La mezcla fue agitada a t.a. durante 2 horas. Pasado ese tiempo el disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (15:1) como eluyente, obteniendo **A1** como un sólido blanco (304 mg, 26%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 6.89 (bs, 2H, C⁶NH₂), 6.00 (bs, 2H, C²NH₂), 4.73 (s, 1H, C⁸CCH), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H, N⁹CH₂CH₃), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, N⁹CH₂CH₃).

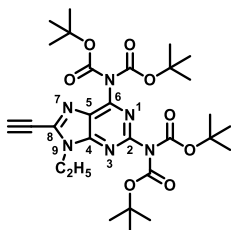


A2.1¹⁴⁶ fue sintetizado adaptando el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 250mL fu añadido di-*tert*-butildicarbonato (7.94 g, 36.4 mmol) sobre una disolución de **A1.1** (1.50 g, 5.83 mmol) y DMAP (160 mg, 1.31 mmol) en dioxano seco (100 mL). La mezcla fue agitada a 40°C durante 24 horas. Pasado ese tiempo el disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de *n*Hex/AcOEt (3:1) como eluyente, obteniendo **A2.1** como un sólido blanco (3.16 g, 83%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H, N⁹CH₂CH₃), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H, N⁹CH₂CH₃), 1.43 (s, 18H, C^{2/6}N(COOC(CH₃)₃)₂), 1.42 (s, 18H, C^{2/6}N(COOC(CH₃)₃)₂).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 154.7, 152.1, 150.8, 150.1, 149.7, 133.7, 127.6, 84.0, 83.4, 40.2, 28.0, 27.9, 14.9.

HRMS (ESI+): calculada para C₂₇H₄₂BrN₆O₈ [M+H]⁺: 657.2242. Encontrada: 657.2259 [M+H]⁺.



A2⁹⁸ fue sintetizado adaptando el procedimiento ya descrito en bibliografía. **A2** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar A** utilizando TMSA (0.65 mL, 4.60 mmol), **A2.1** (1.00 g, 1.52 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (23.3 mg, 0.033 mmol) y CuI (2.7 mg, 0.014 mmol) en THF/Et₃N (50 mL). La reacción se completó durante la noche a t.a.. La disolución fue filtrada sobre celita, arrastrando con más mezcla THF/Et₃N, y el disolvente fue eliminado a vacío. El crudo fue redisoluelto en MeOH (30 mL) y fue añadido K₂CO₃ (0.42 g, 3.04 mmol). La mezcla fue agitada a t.a.

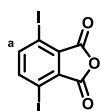
durante 2 horas. Después fue añadido CHCl₃ (50 mL) y la disolución fue filtrada sobre celita, arrastrando con una mezcla CHCl₃/MeOH 10:1. El disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante

cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de *n*-Hex/AcOEt (4:1) como eluyente, obteniendo **A2** como un sólido marrón (402 mg, 44%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H, N⁹CH₂CH₃), 3.58 (s, 1H, C⁸CCH), 1.50 (t, J = 7.2 Hz, 3H, N⁹CH₂CH₃), 1.43 (s, 18H, C^{2/6}N(COOC(CH₃)₃)₂), 1.42 (s, 18H, C^{2/6}N(COOC(CH₃)₃)₂).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 153.5, 153.1, 151.2, 150.8, 150.1, 138.4, 127.0, 85.5, 84.0, 83.4, 72.5, 39.4, 28.0, 27.9, 15.2.

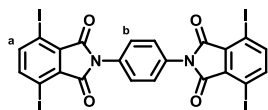
HRMS (ESI⁺): calculada para C₂₉H₄₃N₆O₈ [M+H]⁺: 603.3136. Encontrada: 603.3137 [M+H]⁺.



Anhídrido 3,6-diiodofthalico (B1)¹³⁷ fue sintetizado modificando el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 100 mL fue añadido I₂ (34.4 g, 135.5 mmol) sobre una disolución de anhídrido ftálico (10.0 g, 67.6 mmol) en ácido sulfúrico fumante (120%, 50 mL).

La mezcla fue agitada a 70°C durante 24 horas y pasado ese tiempo fue vertida sobre hielo (500 mL). El sólido obtenido fue filtrado y lavado sucesivamente con agua, una disolución acuosa de NaHCO₃ (sat.), una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ y de nuevo con agua. El sólido fue disuelto en CH₂Cl₂ y la fase orgánica fue secada con MgSO₄, filtrada y el disolvente eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante recristalización en ácido acético obteniendo **B1** como un sólido amarillo (4.06 g, 15%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 8.01 (s, 2H, H^a).



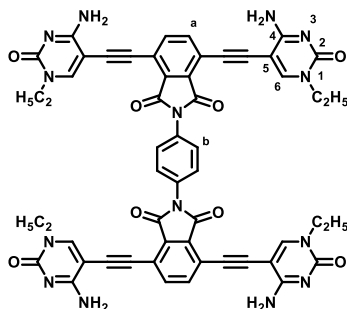
B2_B2¹⁴⁷ fue sintetizado adaptando el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 100mL fue añadido 1,4-diaminobenceno (142mg, 1.31mmol) sobre una disolución de **B1** (1.00 g, 2.62 mmol) en tolueno (75 mL) y Et₃N (1.65 mL). La mezcla fue agitada a reflujo con un

aparato Dean-Stark acoplado durante 24 horas. Después, el disolvente fue eliminado a vacío y el sólido resultante fue lavado sucesivamente con una disolución acuosa de HCl (1 M), agua, EtOH y CHCl₃, obteniendo **B2_B2** como un sólido beige (0.99 g, 87%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 7.96 (s, 4H, H^a), 7.60 (m, 4H, H^b).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 164.2, 145.7, 133.7, 127.9, 90.4.

HRMS (MALDI, DCTB): calculada para C₂₂H₈l₄N₂NaO₄ [M+Na]⁺: 894.6555. Encontrada: 894.6562.

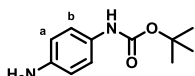


C1B2C1_C1B2C1. **C1B2C1_C1B2C1** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar B** utilizando una disolución de **C1** (157.4 mg, 0.96 mmol) en una mezcla de DMF/Et₃N (12 mL) y otra disolución de **B2_B2** (200.6 mg, 0.23 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (29.0 mg, 0.04 mmol) y CuI (3.20 mg, 0.017 mmol) en DMF/Et₃N (40 mL), haciendo la adición durante 6 horas a 50°C. La reacción se completó durante la noche a 70°C. El disolvente fue eliminado a vacío y el sólido resultante fue lavado sucesivamente con DMF y acetonitrilo, obteniendo **C1B2C1_C1B2C1** como un sólido marrón (161 mg, 67%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 8.34 (s, 4H, H⁶), 8.00 (s, 4H, H^a), 7.90 (bs, 4H, C⁴NH-H), 7.68 (s, 4H, H^b), 7.11 (bs, 4H, C⁴NH-H), 3.79 (q, J = 8.1 Hz, 8H, N¹CH₂CH₃), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 12H, N¹CH₂CH₃).

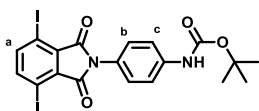
¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = no fue posible realizarlo debido a la baja solubilidad del compuesto.

HRMS (MALDI, ditranol): calculada para $C_{54}H_{41}N_{14}O_8$ $[M+H]^+$: 1013.3226. Encontrada: 1013.3262.



tert-butyl-(4-aminofenil)carbamato¹⁴⁸ fue sintetizado siguiendo el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 500 mL en un baño de hielo fue añadida poco a poco una disolución de di-*tert*-butildicarbonato (2.00 g, 9.16 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) sobre una disolución de 2,6-diaminobenceno (5.00 g, 46.2 mmol) en CH_2Cl_2 (200 mL). La mezcla fue agitada a 0°C durante 3 horas. Tras esto el disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de *c*Hex/AcOEt (2:1) como eluyente, obteniendo **tert-butyl-(4-aminofenil)carbamato** como un sólido blanco (1.80 g, 95%).

¹H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) = 8.77 (bs, 1H, NH), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H^b), 6.46 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H^a), 4.72 (bs, 2H, NH_2), 1.44 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

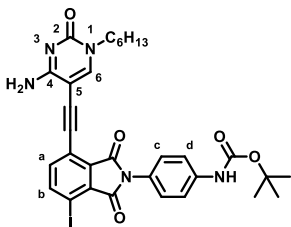


B3¹⁴⁷ fue sintetizado adaptando el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 100 mL fue añadido *tert*-butyl-(4-aminofenil)carbamato (353 mg, 1.69 mmol) sobre una disolución de **B1** (675 mg, 1.69 mmol) en tolueno (60 mL) y Et_3N (1.40 mL). La mezcla fue agitada a reflujo con un aparato Dean-Stark acoplado durante 24 horas. Después, el disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de *c*Hex/AcOEt (10:1) como eluyente, obteniendo **B3** como un sólido blanco (644 mg, 64%).

¹H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) = 9.56 (bs, 1H, NH), 7.93 (s, 2H, H^a), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H^b), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H^c), 1.50 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

¹³C RMN (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) = 164.4, 152.7, 145.6, 139.5, 133.6, 127.9, 125.5, 118.1, 90.2, 79.3, 28.1.

HRMS (MALDI, DCTB): calculada para $C_{19}H_{16}I_2N_2NaO_4$ $[M+Na]^+$: 612.9092. Encontrada: 612.9069.

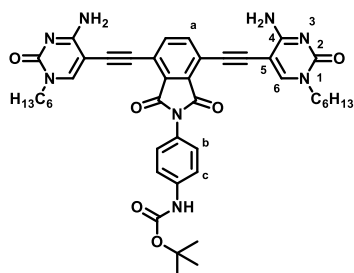


B3C2. **B3C2** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar C** utilizando **C2** (47.0 mg, 0.21 mmol), **B3** (500 mg, 0.85 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (6.11 mg, 0.009 mmol) y CuI (0.8 mg, 0.004 mmol) en THF/ Et_3N (30 mL). La reacción se completó en 48 horas a 40°C. El disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de $CHCl_3/MeOH$ (100:1) como eluyente, obteniendo **B3C2** como un sólido beige (53.4 mg, 37%).

¹H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) = 9.56 (bs, 1H, NH), 8.30 (s, 1H, H^6), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H^b), 7.94 (bs, 1H, C^4NH-H), 7.56 (m, 3H, H^a , H^c), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H^d), 7.10 (bs, 1H, C^4NH-H), 3.72 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $N^1CH_2(CH_2)_4CH_3$), 1.59 (m, 2H, $N^1CH_2CH_2(CH_2)_3CH_3$), 1.50 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.25 (m, 6H, $N^1CH_2CH_2(CH_2)_3CH_3$), 0.86 (t, J = 6.5 Hz, 3H, $N^1CH_2(CH_2)_4CH_3$).

¹³C RMN (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) = 165.6, 165.3, 164.3, 153.8, 152.7, 145.1, 139.7, 132.6, 131.3, 128.4, 128.2, 125.3, 118.5, 118.3, 117.7, 91.2, 90.8, 90.6, 89.6, 79.3, 49.3, 30.8, 28.5, 28.1, 25.5, 21.9, 13.8.

HRMS (MALDI, DCTB): calculada para $C_{31}H_{33}IN_5O_5$ $[M+H]^+$: 682.1521. Encontrada: 682.1544.



C2B3C2. **C2B3C2** fue obtenido como segundo producto en la reacción de preparación de **B3C2**. El producto fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1) como eluyente, obteniendo **C2B3C2** como un sólido amarillo (24.3 mg, 29%).

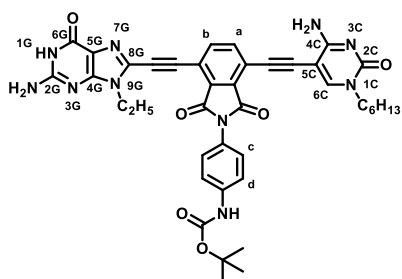
C2B3C2 también puede ser preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar B** utilizando una disolución de **C2** (312 mg, 1.42 mmol) en una mezcla de $\text{THF}/\text{Et}_3\text{N}$ (20 mL) y otra disolución de **B3** (401 mg,

0.68 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (14.2 mg, 0.02 mmol) y CuI (1.9 mg, 0.01 mmol) en $\text{THF}/\text{Et}_3\text{N}$ (20 mL), haciendo la adición durante 4 horas a 40°C . La reacción se completó durante la noche a 40°C . El disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1) como eluyente, obteniendo **C2B3C2** como un sólido amarillo (439 mg, 84%).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 9.54 (bs, 1H, NH), 8.31 (s, 2H, H^e), 7.95 (bs, 2H, $\text{C}^4\text{NH}-\text{H}$), 7.86 (s, 2H, H^a), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H^b), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H^c), 7.10 (bs, 2H, $\text{C}^4\text{NH}-\text{H}$), 3.73 (t, J = 7.3 Hz, 4H, $\text{N}^1\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.60 (m, 4H, $\text{N}^1\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.50 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.26 (m, 12H, $\text{N}^1\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.86 (t, J = 6.7 Hz, 6H, $\text{N}^1\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$).

^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 166.4, 164.2, 153.7, 152.8, 150.9, 139.8, 130.3, 128.4, 128.0, 126.4, 118.5, 117.7, 91.3, 87.5, 79.3, 79.1, 49.3, 30.8, 28.5, 28.1, 25.5, 21.9, 13.8.

HRMS (MALDI, DCTB): calculada para $\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{N}_8\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 773.3770. Encontrada: 773.3767.

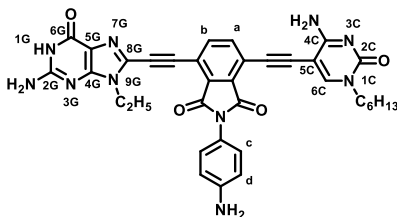


G1B3C2. **G1B3C2** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar C** utilizando **G1** (35.5 mg, 0.18 mmol), **B3C2** (118 mg, 0.18 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5.4 mg, 0.008 mmol) y CuI (0.7 mg, 0.003 mmol) en $\text{DMF}/\text{Et}_3\text{N}$ (40 mL). La reacción se completó en 48 horas a 55°C . El disolvente fue eliminado a vacío y el sólido resultante fue lavado sucesivamente con CHCl_3 y acetonitrilo frío, obteniendo **G1B3C2** como un sólido marrón (110 mg, 84%).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 10.78 (bs, 1H, H^{1g}), 9.57 (bs, 1H, $\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$), 8.35 (s, 1H, H^{6c}), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H^b), 7.98 (bs, 1H, $\text{C}^4\text{NH}-\text{H}$), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H^a), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H^c), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H^d), 7.12 (bs, 1H, $\text{C}^4\text{NH}-\text{H}$), 6.72 (bs, 2H, C^2NH_2), 4.30 (q, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{N}^{9g}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.74 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{N}^{1c}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.60 (m, 2H, $\text{N}^{1c}\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.50 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H, $\text{N}^{9g}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.26 (m, 6H, $\text{N}^{1c}\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.86 (t, J = 6.3 Hz, 3H, $\text{N}^{1c}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$).

^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = no fue posible realizarlo debido a la baja solubilidad del compuesto.

HRMS (ESI+): calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{N}_{10}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 757.3205. Encontrada: 757.3245.

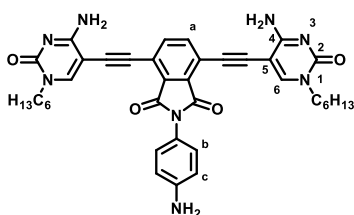


G1B2C2. En un matraz de 25 mL fue añadido TFA (2.0 mL) sobre una suspensión de **G1B3C2** (35.0 mg, 0.046 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante 5 horas. Entonces, fue añadida una disolución acuosa de NaHCO_3 (sat., 5 mL) y la mezcla fue agitada durante 30 minutos. Pasado ese tiempo el CH_2Cl_2 fue eliminado a vacío y el sólido obtenido fue filtrado y lavado sucesivamente con H_2O , MeCN y una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1, obteniendo **G1B2C2** como un sólido amarillo (23,2 mg, 77%).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 10.78 (bs, 1H, H^{2G}), 8.40 (s, 1H, H^{6C}), 8.21 (bs, 1H, $\text{C}^4\text{CNH-H}$), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H^b), 7.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H^a), 7.42 (bs, 2H, C^{2G}NH_2), 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H^c), 7.10 (bs, 1H, $\text{C}^4\text{CNH-H}$), 6.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H^d), 6.72 (bs, 2H, NH_2), 4.28 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{N}^{9G}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{N}^{1C}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.60 (m, 2H, $\text{N}^{1C}\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{N}^{9G}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.26 (m, 6H, $\text{N}^{1C}\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.87 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H, $\text{N}^{1C}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$).

^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = no fue posible realizarlo debido a la baja solubilidad del compuesto.

HRMS (ESI+): calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_{10}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 657.2680. Encontrada: 657.2681.

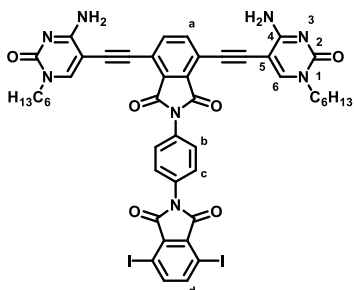


C2B2C2. En un matraz de 100 mL fue añadido TFA (10 mL) sobre una suspensión de **C2B3C2** (439 mg, 0.57 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante 24 horas. Pasado ese tiempo fue añadida una disolución acuosa de NaHCO_3 (sat., 20 mL) y la mezcla fue agitada durante 30 minutos. Pasado ese tiempo el CH_2Cl_2 fue eliminado a vacío y el sólido obtenido fue filtrado y lavado sucesivamente con H_2O y MeCN, obteniendo **C2B2C2** como un sólido amarillo (325 mg, 85%).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 8.35 (s, 2H, H^6), 8.12 (bs, 2H, $\text{C}^4\text{NH-H}$), 7.85 (s, 2H, H^a), 7.30 (bs, 2H, $\text{C}^4\text{NH-H}$), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H^b), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H^c), 3.74 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H, $\text{N}^1\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.60 (m, 4H, $\text{N}^1\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.26 (m, 12H, $\text{N}^1\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 6H, $\text{N}^1\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$).

^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 166.8, 163.8, 153.0, 151.1, 135.5, 135.4, 130.5, 128.8, 119.9, 117.5, 114.4, 91.4, 90.7, 87.6, 49.4, 30.8, 28.5, 25.5, 21.9, 13.9.

HRMS (MALDI, ditranol): calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{N}_8\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 673.3245. Encontrada: 673.3241.



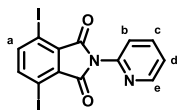
C2B2C2_B2. En un matraz de 100 mL fue añadido **B1** (202 mg, 0.673 mmol) sobre una disolución de **C2B2C2** (301 mg, 0.448 mmol) en tolueno (30 mL) y Et_3N (1.0 mL). La mezcla fue agitada a reflujo con un aparato Dean-Stark acoplado durante 48 horas. Después, el disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1) como eluyente, obteniendo **C2B2C2_B2** como un sólido marrón (225 mg, 48%).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 8.40 (s, 2H, H^6), 8.19 (bs, 2H, $\text{C}^4\text{NH-H}$), 7.97 (s, 2H, H^d), 7.92 (s, 2H, H^a), 7.64 (m, 4H, H^b , H^c), 7.40 (bs, 2H, $\text{C}^4\text{NH-H}$), 3.76 (t, $J = 7.3$

Hz, 4H, $N^1CH_2(CH_2)_4CH_3$), 1.61 (m, 4H, $N^1CH_2CH_2(CH_2)_3CH_3$), 1.27 (m, 12H, $N^1CH_2CH_2(CH_2)_3CH_3$), 0.86 (t, $J = 6.1$ Hz, 6H, $N^1CH_2(CH_2)_4CH_3$).

^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 166.8, 164.8, 164.7, 154.3, 146.2, 134.2, 130.9, 129.2, 128.9, 118.3, 92.0, 91.8, 91.0, 87.9, 79.6, 49.9, 31.3, 29.0, 26.0, 22.4, 14.4.

HRMS (MALDI, ditranol): calculada para $C_{46}H_{41}I_2N_8O_6$ $[M+H]^+$: 1055.1233. Encontrada: 1055.1230.

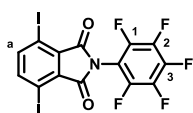


B4¹⁴⁷ fue sintetizado adaptando el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 250 mL fue añadido 2-aminopiridina (1.15 g, 12.2 mmol) sobre una disolución de **B1** (4.00 g, 10.0 mmol) en tolueno (100 mL) y Et_3N (2.0 mL). La mezcla fue agitada a reflujo con un aparato Dean-Stark acoplado durante 24 horas. Después, el disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de tolueno/ $AcOEt$ (10:1) como eluyente, obteniendo **B4** como un sólido beige (4.45 g, 93%).

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 8.65 (ddd, $J = 4.8$ Hz, $J' = 2.0$ Hz, $J'' = 1.0$ Hz, 1H, H^e), 8.06 (td, $J = 7.8$ Hz, $J' = 1.9$ Hz, 1H, H^c), 7.97 (s, 2H, H^a), 7.55 (m, 2H, H^b , H^d).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 163.7, 149.4, 145.9, 145.7, 138.7, 133.4, 124.3, 123.1, 90.6.

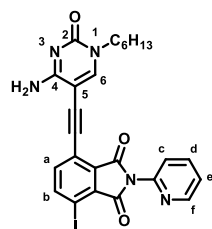
HRMS (ESI+): calculada para $C_{13}H_{12}I_2N_2O_2$ $[M+H]^+$: 476.8591. Encontrada: 476.8589.



B5¹⁴⁷ fue sintetizado adaptando el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 25 mL fue añadido pentafluoroanilina (46.7 mg, 0.255 mmol) sobre una disolución de **B1** (100 mg, 0.250 mmol) en tolueno (15 mL) y Et_3N (0.50 mL). La mezcla fue agitada a reflujo con un aparato Dean-Stark acoplado durante 24 horas. Después, el disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de $nHex$ / $AcOEt$ (10:1) como eluyente, obteniendo **B5** como un sólido blanco (15.4 mg, 11%).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.88 (s, 2H, H^a).

^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = -141.97 (m, 2F, F^1), -150.29 (m, 1F, F^2), -160.58 (m, 2F, F^2).

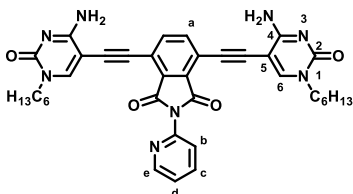


B4C2. **B4C2** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar C** utilizando **C2** (251 mg, 1.14 mmol), **B4** (1.63 g, 3.42 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (24.3 mg, 0.035 mmol) y CuI (3.4 mg, 0.018 mmol) en DMF/Et_3N (100 mL). La reacción se completó en 24 horas a 40°C. El disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de $CHCl_3/MeOH$ (100:1) como eluyente, obteniendo **B4C2** como un sólido amarillo (253 mg, 39%).

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 8.67 (ddd, $J = 4.9$, $J' = 1.9$, $J'' = 0.8$ Hz, 1H, H^f), 8.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H^b), 8.31 (s, 1H, H^e), 8.08 (td, $J = 7.7$, $J' = 1.8$ Hz, 1H, H^d), 7.94 (bs, 1H, C^4NH-H), 7.58 (m, 3H, H^a , H^c , H^e), 7.02 (bs, 1H, C^4NH-H), 3.73 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $N^1CH_2(CH_2)_4CH_3$), 1.59 (m, 2H, $N^1CH_2CH_2(CH_2)_3CH_3$), 1.26 (m, 6H, $N^1CH_2CH_2(CH_2)_3CH_3$), 0.85 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H, $N^1CH_2(CH_2)_4CH_3$).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 164.8, 164.6, 164.3, 153.8, 150.9, 149.5, 145.6, 145.5, 138.8, 136.4, 132.4, 131.0, 124.4, 123.3, 118.9, 90.9, 90.7, 89.9, 87.4, 49.3, 30.8, 28.5, 25.5, 21.9, 13.8.

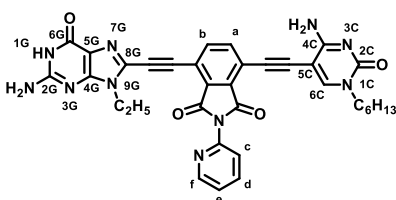
HRMS (ESI+): calculada para $C_{25}H_{23}IN_5O_3$ $[M+H]^+$: 568.0840. Encontrada: 568.0857.



C2B4C2. **C2B4C2** fue obtenido como segundo producto en la reacción de preparación de **B4C2**. El producto fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1) como eluyente, obteniendo **C2B4C2** como un sólido amarillo (229 mg, 61%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 8.68 (ddd, $J = 5.0$, $J' = 1.8$, $J'' = 0.9$ Hz, 1H, H^e), 8.35 (s, 2H, H^f), 8.09 (td, $J = 7.3$, $J' = 1.9$ Hz, 1H, H^c), 8.04 (bs, 2H, $\text{C}^4\text{NH}-\text{H}$), 7.92 (s, 2H, H^a), 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H^b), 7.57 (ddd, $J = 7.1$, 4.7, 0.9 Hz, 1H, H^d), 7.12 (bs, 2H, $\text{C}^4\text{NH}-\text{H}$), 3.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H, $\text{N}^1\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.60 (m, 4H, $\text{N}^2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.26 (m, 12H, $\text{N}^1\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 6H, $\text{N}^1\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$).

HRMS (APCI-HPLC): calculada para $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_8\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 659.3089. Encontrada: 659.3086.

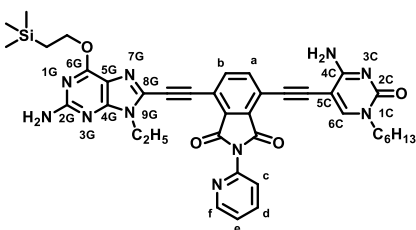


G1B4C2. **G1B4C2** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar C** utilizando **G1** (40.1 mg, 0.198 mmol), **B4C2** (100 mg, 0.178 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4.0 mg, 0.006 mmol) y CuI (0.4 mg, 0.002 mmol) en $\text{DMF}/\text{Et}_3\text{N}$ (10 mL). La reacción se completó en 48 horas a 60°C . El disolvente fue eliminado a vacío y el sólido resultante fue lavado sucesivamente con una

mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1, CHCl_3 y acetonitrilo, obteniendo **G1B4C2** como un sólido rojo (84.7 mg, 68%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 10.78 (bs, 1H, $\text{N}^{1\text{G}}\text{H}$), 8.68 (m, 1H, H^f), 8.35 (s, 1H, $H^{6\text{C}}$), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H^b), 8.08 (m, 1H, H^d), 7.97 (bs, 1H, $\text{C}^4\text{NH}-\text{H}$), 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H^a), 7.62 (m, 1H, H^c), 7.57 (m, 1, H^e), 7.04 (bs, 1H, $\text{C}^4\text{NH}-\text{H}$), 6.72 (bs, 2H, $\text{C}^{2\text{G}}\text{NH}_2$), 4.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{N}^{9\text{G}}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.74 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{N}^{1\text{C}}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.60 (m, 2H, $\text{N}^{1\text{C}}\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{N}^{9\text{G}}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.26 (m, 6H, $\text{N}^{1\text{C}}\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.86 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{N}^{1\text{C}}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$).

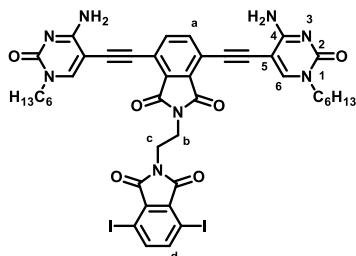
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = no fue posible realizarlo debido a la baja solubilidad del compuesto.



G2B4C2. **G2B4C2** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar C** utilizando **G2** (120 mg, 0.397 mmol), **B4C2** (204 mg, 0.360 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8.3 mg, 0.012 mmol) y CuI (1.3 mg, 0.007 mmol) en $\text{DMF}/\text{Et}_3\text{N}$ (20 mL). La reacción se completó durante la noche a 40°C . El disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una

mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (30:1) como eluyente, obteniendo **G2B4C2** como un sólido rojo (118 mg, 44%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 8.69 (ddd, $J = 4.9$, 1.9, 0.8 Hz, 1H, H^f), 8.35 (s, 1H, $H^{6\text{C}}$), 8.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H^b), 8.09 (td, $J = 7.8$, 2.0 Hz, 1H, H^d), 7.98 (bs, 1H, $\text{C}^4\text{NH}-\text{H}$), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H^a), 7.62 (dt, $J = 8.1$, 1.1 Hz, 1H, H^e), 7.57 (ddd, $J = 7.6$, 5.0, 1.1 Hz, 1H, H^c), 7.04 (bs, 1H, $\text{C}^4\text{NH}-\text{H}$), 6.72 (bs, 2H, $\text{C}^{2\text{G}}\text{NH}_2$), 4.53 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H, $\text{C}^{6\text{G}}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{N}^{9\text{G}}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.74 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, $\text{N}^{1\text{C}}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.60 (m, 2H, $\text{N}^{1\text{C}}\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{N}^{9\text{G}}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.26 (m, 6H, $\text{N}^{1\text{C}}\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{C}^{6\text{G}}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.86 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{N}^{1\text{C}}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 0.08 (s, 9H, $\text{C}^{6\text{G}}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).



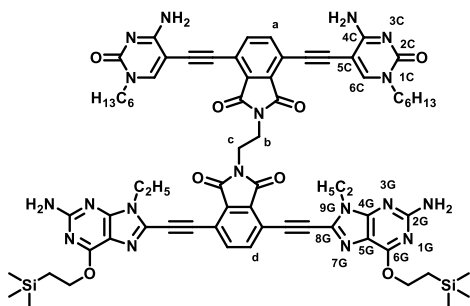
C2B6C2_B6. En un matraz de 50 mL fue añadida etilendiamina (0.5 mL, 7.48 mmol) sobre una disolución de **C2B4C2** (503 mg, 0.763 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante 1 hora. Entonces el disolvente fue eliminado a vacío, el sólido fue vuelto a disolver en DMF (10 mL) y el disolvente fue eliminado de nuevo a vacío. El ciclo fue repetido 3 veces. Después, el sólido fue disuelto en DMF (20 mL) y fue añadido **B4** (737 mg, 1.55 mmol). La mezcla fue agitada a 70°C durante la noche. Tras esto, el disolvente fue

eliminado a vacío y el sólido resultante fue lavado con MeCN. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (30:1) como eluyente, obteniendo **C2B6C2_B6** como un sólido amarillo (316 mg, 41%).

¹H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 8.25 (s, 2H, H^e), 7.87 (bs, 2H, $C^4\text{NH}-H$), 7.82 (s, 2H, H^d), 7.81 (s, 2H, H^a), 6.93 (bs, 2H, $C^4\text{NH}-H$), 3.85 (m, 4H, H^b , H^c), 3.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H, $\text{N}^1\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.60 (m, 4H, $\text{N}^1\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.28 (m, 12H, $\text{N}^1\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.87 (t, $J = 6.4$ Hz, 6H, $\text{N}^1\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$).

¹³C RMN (76 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 166.7, 165.0, 164.3, 159.7, 153.8, 150.8, 147.6, 145.4, 136.8, 135.7, 133.6, 130.1, 117.6, 111.7, 107.7, 91.1, 91.0, 90.0, 87.5, 49.3, 36.1, 30.8, 28.5, 25.5, 21.9, 13.8.

HRMS (ESI+): calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{I}_2\text{N}_8\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1007.1233. Encontrada: 1007.1221.



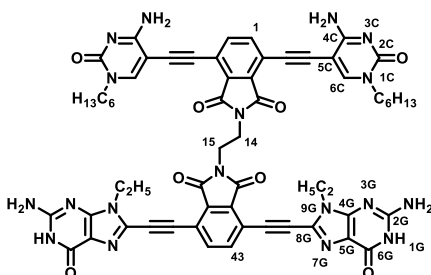
C2B6C2_G2B6G2. **C2B6C2_G2B6G2** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar B** utilizando una disolución de **G2** (173 mg, 0.568 mmol) en una mezcla de DMF/ Et_3N (10 mL) y otra disolución de **C2B6C2_B6** (251 mg, 0.249 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10.9 mg, 0.016 mmol) y CuI (1.0 mg, 0.005 mmol) en DMF/ Et_3N (20 mL), haciendo la adición durante 4 horas a 50°C. La reacción se completó durante la noche a 70°C. El disolvente fue eliminado a vacío y el sólido resultante fue lavado con MeCN. El crudo fue purificado mediante

cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (25:1) como eluyente, obteniendo **C2B6C2_G2B6G2** como un sólido rojo (261 mg, 77%).

¹H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 8.22 (s, 2H, H^{6c}), 7.98 (s, 2H, H^b), 7.89 (bs, 2H, $C^4\text{NH}-H$), 7.73 (s, 2H, H^a), 6.90 (bs, 2H, $C^4\text{NH}-H$), 6.72 (bs, 4H, C^{2G}NH_2), 4.54 (t, $J = 8.2$ Hz, 4H, $\text{C}^{6G}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 4.14 (q, $J = 6.3$ Hz, 4H, $\text{N}^{9G}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.93 (s, 2H, $H^{c/d}$), 3.91 (s, 2H, $H^{c/d}$), 3.73 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H, $\text{N}^{1C}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.60 (m, 4H, $\text{N}^{1C}\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.25 (m, 18H, $\text{N}^{1C}\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $\text{N}^{9G}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.16 (m, 4H, $\text{C}^{6G}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.85 (t, $J = 6.2$ Hz, 6H, $\text{N}^{1C}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 0.09 (s, 18H, $\text{C}^{6G}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

¹³C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = no fue posible realizarlo debido a la baja solubilidad del compuesto.

HRMS (MALDI, ditranol): calculada para $\text{C}_{70}\text{H}_{80}\text{N}_{18}\text{NaO}_8\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1379.5837. Encontrada: 1379.5802.

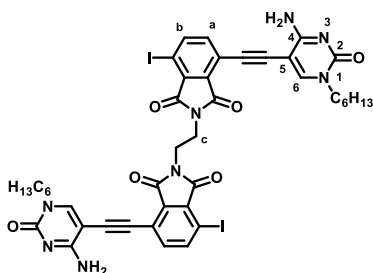


C2B6C2_G1B6G1. En un matraz de 10mL fue añadido HCl (37%, 3 gotas) sobre una disolución de **C2B6C2_G2B6G2** (10.1 mg, 0.007 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante 48 horas. Entonces una disolución acuosa de NaHCO₃ (sat., 5 gotas) fue añadida y fue agitada durante 30 minutos. Después el disolvente fue eliminado a vacío y el sólido resultante fue lavado sucesivamente con agua, DMF fría, MeOH, MeCN y CH₂Cl₂, obteniendo **C2B6C2_G1B6G1** como un sólido naranja (7.7 mg, 89%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100°C) δ (ppm) = 10.53 (bs, 2H, N^{1G}H), 8.12 (s, 2H, H^{6C}), 7.92 (s, 2H, H^b), 7.72 (s, 2H, H^a), 7.08 (bs, 4H, C^{4C}NH₂), 6.44 (bs, 4H, C^{2G}NH₂), 4.20 (q, J = 7.3 Hz, 4H, N^{9G}CH₂CH₃), 3.97 (s, 4H, H^c, H^d), 3.77 (t, J = 7.3 Hz, 4H, N^{1C}CH₂(CH₂)₄CH₃), 1.66 (m, 4H, N^{1C}CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.31 (m, 18H, N^{1C}CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃, N^{9G}CH₂CH₃), 0.88 (t, J = 6.4 Hz, 6H, N^{1C}CH₂(CH₂)₄CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = no fue posible realizarlo debido a la baja solubilidad del compuesto.

HRMS (MALDI, ditranol): calculada para C₆₀H₅₇N₁₈O₈ [M+H]⁺: 1157.4601. Encontrada: 1157.4595.



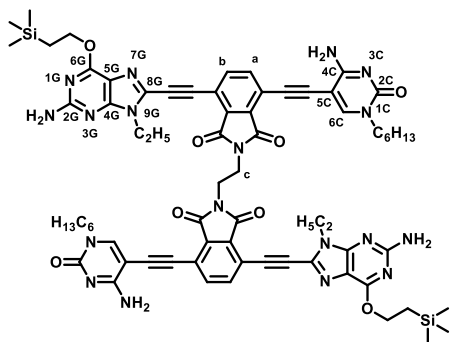
B6C2_B6C2. En un matraz de 25mL fue añadida etilendiamina (0.38 mL, 5.68 mmol) sobre una disolución de **B4C2** (300 mg, 0.529 mmol) en DMF (15 mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante 1 hora. Entonces el disolvente fue eliminado a vacío, el sólido fue vuelto a disolver en DMF (10 mL) y el disolvente fue eliminado de nuevo a vacío. El ciclo fue repetido 3 veces. Después, el sólido fue disuelto en DMF (15 mL) y fue añadido más **B4C2** (330 mg, 0.582 mmol). La mezcla fue agitada a 70°C durante la noche. Tras esto, el disolvente fue eliminado a vacío y el sólido resultante fue

lavado con MeCN. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (30:1) como eluyente, obteniendo **B6C2_B6C2** como un sólido amarillo (353 mg, 66%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 8.28 (s, 2H, H⁶), 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H^b), 7.94 (bs, 2H, C⁴NH-H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H^a), 7.01 (bs, 2H, C⁴NH-H), 3.84 (s, 4H, H^c), 3.74 (t, J = 7.3 Hz, 4H, N¹CH₂(CH₂)₄CH₃), 1.61 (m, 4H, N¹CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.27 (m, 12H, N¹CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 0.86 (t, J = 6.7 Hz, 6H, N¹CH₂(CH₂)₄CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = no fue posible realizarlo debido a la baja solubilidad del compuesto.

HRMS (ESI⁺): calculada para C₄₂H₄₁N₈O₆l₂ [M+H]⁺: 1007.1233. Encontrada: 1007.1244.



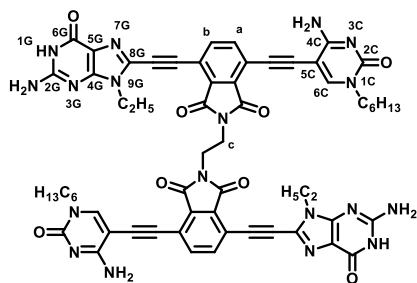
G2B6C2_G2B6C2. **G2B6C2_G2B6C2** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar B** utilizando una disolución de **G2** (168 mg, 0.555 mmol) en una mezcla de DMF/Et₃N (10 mL) y otra disolución de **B6C2_B6C2** (253 mg, 0.251 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (18.3 mg, 0.026 mmol) y CuI (2.1 mg, 0.011 mmol) en DMF/Et₃N (10 mL), haciendo la adición durante 4 horas a 50°C. La reacción se completó durante la noche a 70°C. El disolvente fue eliminado a vacío y el sólido resultante fue lavado con MeCN. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (25:1)

como eluyente, obteniendo **G2B6C2_G2B6C2** como un sólido rojo (255 mg, 75%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 8.30 (s, 2H, *H*^{6C}), 7.95 (bs, 2H, *C*^{4C}NH-*H*), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, *H*^b), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, *H*^a), 7.01 (bs, 2H, *C*^{4C}NH-*H*), 6.71 (bs, 4H, *C*^{2G}NH₂), 4.53 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H, *C*^{6G}OCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 4.14 (q, *J* = 6.8 Hz, 4H, *N*^{9G}CH₂CH₃), 3.92 (s, 4H, *H*^c), 3.75 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H, *N*^{1C}CH₂(CH₂)₄CH₃), 1.62 (m, 4H, *N*^{1C}CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.26 (m, 12H, *N*^{1C}CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.14 (m, 10H, *N*^{9G}CH₂CH₃, *C*^{6G}OCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 0.86 (t, *J* = 5.9 Hz, 6H, *N*^{1C}CH₂(CH₂)₄CH₃), 0.09 (s, 18H, *C*^{6G}OCH₂CH₂Si(CH₃)₃).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = no fue posible realizarlo debido a la baja solubilidad del compuesto.

HRMS (MALDI, ditranol): calculada para C₇₀H₈₀N₁₈NaO₈Si₂ [M+Na]⁺: 1379.5837. Encontrada: 1379.5885.

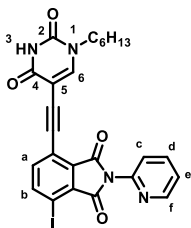


G1B6C2_G1B6C2. En un matraz de 10mL fue añadido HCl (37%, 3 gotas) sobre una disolución de **G2B6C2_G2B6C2** (10.0 mg, 0.007 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante 48 horas. Entonces una disolución acuosa de NaHCO₃ (sat., 5 gotas) fue añadida y fue agitada durante 30 minutos. Después el disolvente fue eliminado a vacío y el sólido resultante fue lavado sucesivamente con agua, DMF fría, MeOH, MeCN y CH₂Cl₂, obteniendo **G1B6C2_G1B6C2** como un sólido naranja (7.5 mg, 88%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100°C) δ (ppm) = 10.55 (bs, 2H, *N*^{1G}H), 8.19 (s, 2H, *H*^{6C}), 7.97 (bs, 2H, *C*^{4C}NH-*H*), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, *H*^b), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, *H*^a), 7.13 (bs, 2H, *C*^{4C}NH-*H*), 6.66 (bs, 4H, *C*^{2G}NH₂), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, *N*^{9G}CH₂CH₃), 3.97 (s, 4H, *H*^c), 3.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H, *N*^{1C}CH₂(CH₂)₄CH₃), 1.67 (m, 4H, *N*^{1C}CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.31 (m, 12H, *N*^{1C}CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, *N*^{9G}CH₂CH₃), 0.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H, *N*^{1C}CH₂(CH₂)₄CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = no fue posible realizarlo debido a la baja solubilidad del compuesto.

HRMS (MALDI, ditranol): calculada para C₆₀H₅₇N₁₈O₈ [M+H]⁺: 1157.4601. Encontrada: 1157.4597.

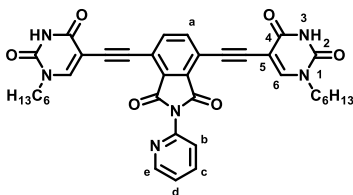


B4U1. **B4U1** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar C** utilizando **U1** (328 mg, 1.49 mmol), **B4** (2.00 g, 4.20 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (66.7 mg, 0.095 mmol) y CuI (3.4 mg, 0.018 mmol) en DMF/Et₃N (50 mL). La reacción se completó durante la noche a 40°C. El disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (100:1) como eluyente, obteniendo **B4U1** como un sólido amarillo (458 mg, 54%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 11.71 (s, 1H, N³H), 8.65 (ddd, J = 4.6 Hz, J' = 1.9 Hz, J'' = 0.9, Hz, 1H, H^f), 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H^b), 8.20 (s, 1H, H⁶), 8.05 (td, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H, H^d), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H^a), 7.54 (m, 2H, H^c, H^e), 3.73 (t, J = 7.4 Hz, 2H, N¹CH₂(CH₂)₄CH₃), 1.58 (m, 2H, N¹CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.24 (m, 6H, N¹CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 0.83 (t, J = 5.9 Hz, 3H, N¹CH₂(CH₂)₄CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 164.6, 163.3, 161.5, 150.2, 149.8, 149.4, 145.7, 145.3, 138.7, 138.1, 132.6, 131.4, 124.2, 123.1, 119.2, 96.7, 90.9, 90.4, 87.3, 48.2, 30.8, 28.4, 25.4, 21.9, 13.8.

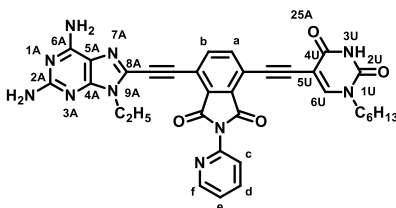
HRMS (ESI⁺): calculada para C₂₅H₂₂N₄O₄ [M+H]⁺: 569.0680. Encontrada: 569.0677.



U1B4U1. **U1B4U1** fue obtenido como segundo producto en la reacción de preparación de **B4U1**. El producto fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (50:1) como eluyente, obteniendo **U1B4U1** como un sólido amarillo (129 mg, 26%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 11.72 (s, 2H, N³H), 8.65 (m, 1H, H^f), 8.22 (s, 2H, H⁶), 8.05 (td, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H, H^d), 7.87 (s, 2H, H^a), 7.55 (m, 2H, H^c, H^e), 3.73 (t, J = 7.3 Hz, 4H, N¹CH₂(CH₂)₄CH₃), 1.58 (m, 4H, N¹CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.25 (m, 12H, N¹CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 0.83 (t, J = 6.3 Hz, 6H, N¹CH₂(CH₂)₄CH₃).

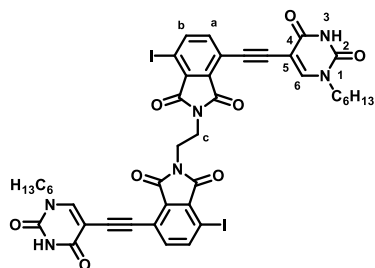
HRMS (MALDI, ditranol): calculada para C₃₇H₃₇N₆O₆ [M+H]⁺: 661.2769. Encontrada: 667.2789



A1B4U1. **A1B4U1** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar C** utilizando **A1** (16.0 mg, 0.079 mmol), **B4U1** (40.8 mg, 0.072 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.7 mg, 0.003 mmol) y CuI (0.2 mg, 0.001 mmol) en DMF/Et₃N (10 mL). La reacción se completó en durante la noche a 60°C. El disolvente fue eliminado a vacío y el sólido resultante fue lavado sucesivamente con una mezcla de CHCl₃/MeOH 10:1, CHCl₃ y acetonitrilo, obteniendo **A1B4U1** como un sólido naranja (40.1 mg, 87%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 11.71 (s, 1H, N³H), 8.65 (ddd, J = 4.6 Hz, J' = 1.9 Hz, J'' = 0.9, Hz, 1H, H^f), 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H^a), 8.20 (s, 1H, H⁶), 8.05 (td, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H, H^d), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H^b), 7.54 (m, 2H, H^c, H^e), 3.73 (t, J = 7.4 Hz, 2H, N¹CH₂(CH₂)₄CH₃), 1.58 (m, 2H, N¹CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.24 (m, 6H, N¹CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 0.83 (t, J = 5.9 Hz, 3H, N¹CH₂(CH₂)₄CH₃).

HRMS (MALDI, ditranol): calculada para C₃₄H₃₁N₁₀O₄ [M+H]⁺: 643.2524. Encontrada: 643.2543.



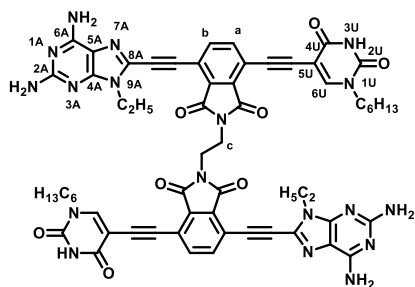
B6U1_B6U1. En un matraz de 25 mL en un baño de hielo fue añadida una disolución de etilendiamina en DMF (3 M, 0.30 mL, 0.900 mmol) sobre una disolución de **B4U1** (350 mg, 0.616 mmol) en DMF (20 mL) gota a gota. La mezcla fue agitada a 0°C durante 1 hora. Entonces el disolvente fue eliminado a vacío, el sólido fue vuelto a disolver en DMF (10 mL) y el disolvente fue eliminado de nuevo a vacío. El ciclo fue repetido 3 veces. Después, el sólido fue disuelto en DMF (15 mL) y fue añadido más **B4U1** (413 mg, 0.726

mmol). La mezcla fue agitada a 70°C durante la noche. Tras esto, el disolvente fue eliminado a vacío y el sólido resultante fue lavado con MeCN. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (25:1) como eluyente, obteniendo **B6U1_B6U1** como un sólido amarillo (449 mg, 72%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 11.72 (s, 2H, N³H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H^b), 8.17 (s, 2H, H⁶), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H^a), 3.83 (s, 4H, H^c), 3.74 (t, J = 6.8 Hz, 4H, N¹CH₂(CH₂)₄CH₃), 1.60 (m, 4H, N¹CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.25 (m, 12H, N¹CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 0.86 (t, J = 6.4 HZ, 6H, N¹CH₂(CH₂)₄CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 166.0, 164.6, 161.6, 150.1, 149.9, 144.9, 137.9, 132.8, 131.6, 118.7, 96.7, 90.5, 90.0, 87.3, 48.3, 36.1, 30.8, 28.4, 25.4, 22.0, 13.9.

HRMS (APCI): calculada para C₄₂H₃₉N₆O₈ [M+H]⁺: 1009.0913. Encontrada: 1009.0921.



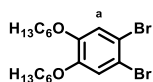
A1B6U1_A1B6U1. **A1B6U1_A1B6U1** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar B** utilizando una disolución de **A1** (40.4 mg, 0.200 mmol) en una mezcla de DMF/Et₃N (10 mL) y otra disolución de **B6U1_B6U1** (90.0 mg, 0.089 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (13.3 mg, 0.019 mmol) y CuI (0.7 mg, 0.004 mmol) en DMF/Et₃N (20 mL), haciendo la adición durante 4 horas a 60°C. La reacción se completó durante la noche a 70°C. El disolvente fue eliminado a vacío y el sólido resultante fue lavado sucesivamente con DMF fría, una

mezcla de CHCl₃/MeOH 10:1, CHCl₃ y acetonitrilo, obteniendo **A1B6U1_A1B6U1** como un sólido naranja (76.3 mg, 74%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 11.61 (bs, 2H, N^{3U}H), 8.17 (s, 2H, H^{6U}), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H^b), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H^a), 6.89 (bs, 4H, C^{6A}NH₂), 6.01 (bs, 4H, C^{2A}NH₂), 4.11 (q, J = 7.0 Hz, 4H, N^{9A}CH₂CH₃), 3.92 (s, 4H, H^c), 3.77 (t, J = 7.4 Hz, 4H, N^{1U}CH₂(CH₂)₄CH₃), 1.63 (m, 4H, N^{1U}CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.29 (m, 12H, N^{1U}CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 6H, N^{9A}CH₂CH₃), 0.87 (t, J = 6.3 Hz, 6H, N^{1C}CH₂(CH₂)₄CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = no fue posible realizarlo debido a la baja solubilidad del compuesto.

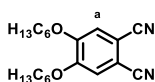
HRMS (MALDI, ditranol): calculada para C₆₀H₅₇N₁₈O₈ [M+H]⁺: 1157.4601. Encontrada: 1157.4627.



1,2-dibromo-4,5-bis(hexyloxy)benzene (B7.4).¹⁴⁹ Fue sintetizado modificando el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 250 mL se añadió K₂CO₃ (8.22 g, 59.5 mmol) sobre una disolución de **B7.5** (7.26 g, 27.1 mmol) en MeCN (170 mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante 30 minutos y fue añadido yodohexano (9.0 mL, 61.0 mmol). La reacción

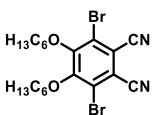
fue agitada a reflujo durante la noche. Entonces, la disolución fue filtrada sobre celita, arrastrando con CHCl_3 , y el disolvente fue eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando tolueno como eluyente, obteniendo **B7.4** como un aceite incoloro (10.9 g, 92%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.06 (s, 2H, H^a), 3.94 (t, J = 6.6 Hz, 4H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.80 (p, J = 7.1 Hz, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.46 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.34 (m, 8H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 6H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$).



4,5-bis(hexiloxi)ftalonitrilo (B7.3).¹⁴⁹ Fue sintetizado modificando el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 500 mL fue añadido CuCN (7.06 g, 78.8 mmol) sobre una disolución de **B7.4** (11.15 g, 25.6 mmol) en DMF seca (250 mL). La mezcla fue agitada a reflujo durante 24 horas. Después, la disolución fue vertida sobre una disolución acuosa de FeCl_3 (2 L, 12.5 g, 5% HCl). El sólido fue filtrado y lavado con agua. El sólido fue disuelto en CH_2Cl_2 y la fase orgánica fue secada con MgSO_4 , filtrada y el disolvente eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de $\text{cHex}/\text{CHCl}_3$ (1:3) como eluyente, obteniendo **B7.3** como un sólido blanco (6.61 g, 79%).

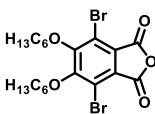
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.11 (s, 2H, H^a), 4.05 (t, J = 6.5 Hz, 4H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.85 (p, J = 7.1 Hz, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.48 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.36 (m, 8H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 6H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$).



3,6-dibromo-4,5-bis(hexiloxi)ftalonitrilo (B7.2).¹⁵⁰ Fue sintetizado adaptando el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 500 mL en un baño de hielo fue añadido ácido dibromoisocianúrico (3.11 g, 8.50 mmol) sobre H_2SO_4 fumante (105%, 250 mL). La mezcla fue agitada a 0°C durante 30 minutos. Entonces fue añadido **B7.3** (2.68 g, 8.16 mmol) y la reacción fue agitada vigorosamente durante 2 minutos. Pasado ese tiempo la disolución fue vertida sobre hielo (250 mL) y la fase acuosa fue extraída con CHCl_3 (3x400 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO_4 , filtradas y el disolvente eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de $\text{cHex}/\text{CHCl}_3$ (1:3) como eluyente, obteniendo **B7.2** como un sólido blanco (1.47 g, 42%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.92 (s, 2H, H^a).

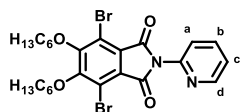
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 155.22, 123.0, 116.3, 113.9, 75.5, 31.6, 30.2, 25.6, 22.7, 14.1.



Anhídrido 3,6-dibromo-4,5-bis(hexiloxi)ftálico (B7.1).¹⁵¹ Fue sintetizado adaptando el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 100 mL fue añadido KOH (2.82 g, 50.3 mmol) sobre una suspensión de **B7.2** (1.18 g, 2.42 mmol) en una mezcla de $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (2:1, 50 mL). La mezcla fue agitada a reflujo durante 24 horas. Después

fue añadido HCl (37%) hasta obtener un pH de 2 y la fase acuosa fue extraída con una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 100:1 (4x60 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO_4 , filtradas y el disolvente eliminado a vacío. Tras esto, el sólido fue disuelto en anhídrido acético (35 mL) y la mezcla fue agitada a reflujo durante la noche. Después el disolvente fue eliminado a vacío, el sólido fue redisoluelto en MeCN y el disolvente fue eliminado a vacío de nuevo. Este paso fue repetido 5 veces. El crudo fue utilizado en el siguiente paso sin mayor purificación.

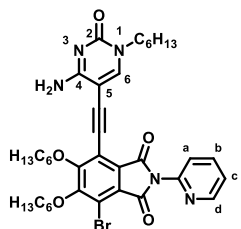
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 4.14 (t, J = 6.6 Hz, 4H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.86 (p, J = 6.8 Hz, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.56 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.36 (m, 8H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 0.92 (t, J = 6.6 Hz, 6H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$).



B7. En un matraz de 100mL fue añadido 2-aminopiridina (0.71 g, 7.54 mmol) sobre una disolución de **B7.1** obtenida en el paso anterior en ácido acético (35 mL). La mezcla fue agitada a reflujo durante 24 horas. Después, fue añadida una disolución acuosa de Na_2CO_3 (sat.) hasta obtener un pH de 7. La fase acuosa fue extraída con una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 100:1 (4x60 mL) y las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO_4 , filtradas y el disolvente eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando CHCl_3 como eluyente, obteniendo **B7** como un sólido beige (1.05 g, 74%).

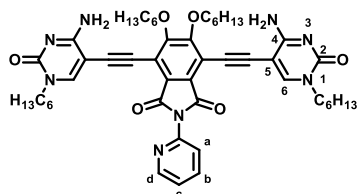
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.92 (s, 2H, H^a).

HRMS (ESI+): calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 581.0645. Encontrada: 581.0655



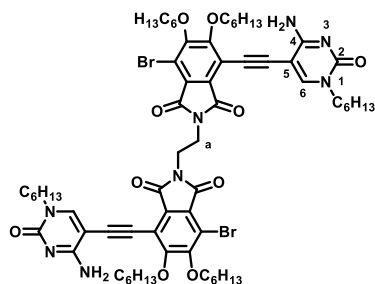
B7C2. **B7C2** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar D** utilizando **C2** (31.1 mg, 0.082mmol), **B7** (250 mg, 0.429 mmol), $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (1.7 mg, 0.008 mmol), PtBu_3 (4.36 mg, 0.015 mmol) y CuI (0.6 mg, 0.003 mmol) en $\text{DMF}/i\text{Pr}_2\text{NH}$ (5 mL). La reacción se completó durante la noche a 40°C . El disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (100:1) como eluyente, obteniendo **B7C2** como un sólido amarillo (20.5 mg, 19%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 8.67 (ddd, $J = 4.9$, $J' = 1.9$, $J'' = 0.8$ Hz, 1H, H^f), 8.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H^a), 8.31 (s, 1H, H^e), 8.08 (td, $J = 7.7$, $J' = 1.8$ Hz, 1H, H^d), 7.94 (bs, 1H, $\text{C}^4\text{NH-H}$), 7.58 (m, 3H, H^b , H^c , H^e), 7.02 (bs, 1H, $\text{C}^4\text{NH-H}$), 3.73 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{N}^1\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_{11}$), 1.59 (m, 2H, $\text{N}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_9$), 1.26 (m, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.85 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{N}^1\text{C}_5\text{H}_{10}\text{CH}_3$).



C2B7C2. **C2B7C2** fue obtenido como segundo producto en la reacción de preparación de **B7C2**. El producto fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1) como eluyente, obteniendo **C2B7C2** como un sólido amarillo (20.3 mg, 57%).

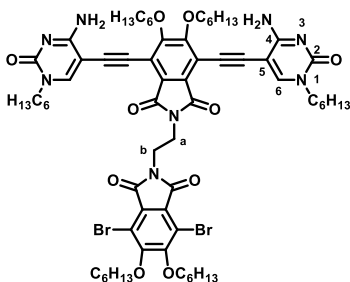
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 8.68 (ddd, $J = 5.0$, $J' = 1.8$, $J'' = 0.9$ Hz, 1H, H^e), 8.35 (s, 2H, H^e), 8.09 (td, $J = 7.3$, $J' = 1.9$ Hz, 1H, H^c), 8.04 (bs, 2H, $\text{C}^4\text{NH-H}$), 7.92 (s, 2H, H^a), 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H^b), 7.57 (ddd, $J = 7.1$, 4.7, 0.9 Hz, 1H, H^d), 7.12 (bs, 2H, $\text{C}^4\text{NH-H}$), 3.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H, $\text{N}^1\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_{11}$), 1.60 (m, 4H, $\text{N}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_9$), 1.26 (m, 12H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 6H, $\text{N}^1\text{C}_5\text{H}_{10}\text{CH}_3$).



B8C2_B8C2. En un matraz de 10mL fue añadida etilendiamina (0.05 mL, 0.75 mmol) sobre una disolución de **B7C2** (16.3 mg, 0.023 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante 1 hora. Entonces el disolvente fue eliminado a vacío, el sólido fue vuelto a disolver en DMF (5 mL) y el disolvente fue eliminado de nuevo a vacío. El ciclo fue repetido 3 veces. Después, el sólido fue disuelto en DMF (3 mL) y fue añadido más **B7C2** (31.4 mg, 0.044 mmol). La mezcla fue agitada a 70°C durante la noche. Tras esto, el disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado

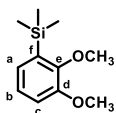
mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (40:1) como eluyente, obteniendo **B8C2_B8C2** como un sólido amarillo (23.0 mg, 77%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 8.28 (s, 2H, H⁶), 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H^a), 7.94 (bs, 2H, C⁴NH-H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H^b), 7.01 (bs, 2H, C⁴NH-H), 3.84 (s, 4H, H^c), 3.74 (t, J = 7.3 Hz, 4H, N¹CH₂C₅H₁₁), 1.61 (m, 4H, N¹CH₂CH₂C₄H₉), 1.27 (m, 12H, N¹(CH₂)₂(CH₂)₃CH₃), 0.86 (t, J = 6.7 Hz, 6H, N¹C₅H₁₀CH₃).



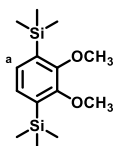
C2B8C2_B8. En un matraz de 25mL fue añadida etilendiamina (0.11 mL, 1.65 mmol) sobre una disolución de **C2B7C2** (145 mg, 0.169 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante 1 hora. Entonces el disolvente fue eliminado a vacío, el sólido fue vuelto a disolver en DMF (10 mL) y el disolvente fue eliminado de nuevo a vacío. El ciclo fue repetido 3 veces. Después, el sólido fue disuelto en DMF (10 mL) y fue añadido **B7** (145 mg, 0.249 mmol). La mezcla fue agitada a 70°C durante la noche. Tras esto, el disolvente fue eliminado a vacío y el sólido resultante fue lavado con MeCN. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (30:1) como eluyente, obteniendo **C2B8C2_B8** como un sólido amarillo (57.8 mg, 26%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 8.25 (s, 2H, H⁶), 7.87 (bs, 2H, C⁴NH-H), 7.82 (s, 2H, H^a), 7.81 (s, 2H, H^d), 6.93 (bs, 2H, C⁴NH-H), 3.85 (m, 4H, H^b, H^c), 3.74 (t, J = 7.3 Hz, 4H, N¹CH₂C₅H₁₁), 1.60 (m, 4H, N¹CH₂CH₂C₄H₉), 1.28 (m, 12H, N¹(CH₂)₂(CH₂)₃CH₃), 0.87 (t, J = 6.4 Hz, 6H, N¹C₅H₁₀CH₃).



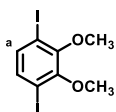
B9.3¹⁴² fue sintetizado siguiendo el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 250 mL fue añadido con cuidado una disolución de *n*BuLi (2.5 M en hexano, 43.5 mL, 109 mmol) sobre una disolución de veratrol (12.5 mL, 98.1 mmol) en THF seco (35 mL) y TMEDA (13.5 mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante la noche. Entonces el matraz fue puesto en un baño a -78°C y fue añadido gota a gota TMSCl (15.0 mL, 118.2 mmol). La mezcla fue agitada a t.a. durante 90 minutos. Pasado ese tiempo fue añadida agua (40 mL) y la mezcla fue extraída con cHex (6x40 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO₄, filtradas y el disolvente eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de cHex/CH₂Cl₂ (10:1) como eluyente, obteniendo **B9.3** como un aceite incoloro (16.4 g, 80%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.02 (m, 3H, H^a, H^b, H^c), 3.88 (s, 3H, C^dOCH₃), 3.87 (s, 3H, C^eOCH₃), 0.30 (s, 9H, Si(CH₃)₃).



B9.2¹⁴² fue sintetizado siguiendo el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 100 mL en un baño de hielo fue añadido gota a gota *n*BuLi (2.5 M en hexano, 38.5 mL, 96.3 mmol) sobre una disolución de **B9.3** (16.4 g, 78.0 mmol) en TMEDA (15 mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante la noche. Entonces el matraz fue puesto en un baño a -78°C y fue añadido gota a gota TMSCl (14.5 mL, 114.3 mmol). La mezcla fue agitada a t.a. durante 90 minutos. Pasado ese tiempo fue añadida agua (40 mL) y la mezcla fue extraída con cHex (6x40 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO₄, filtradas y el disolvente eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de cHex/CH₂Cl₂ (10:1) como eluyente, obteniendo **B9.2** como un aceite incoloro (21.0 g, 95%).

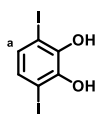
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.14 (s, 2H, H^a), 3.85 (s, 6H, OCH₃), 0.31 (s, 18H, Si(CH₃)₃).



B9.1¹⁴² fue sintetizado siguiendo el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 500 mL en un baño de hielo fue añadida poco a poco una disolución de ICl (25.8 g, 159 mmol) en CH₂Cl₂ (120 mL) sobre otra disolución de **B9.2** (21.0 g, 74.3 mmol) en CH₂Cl₂ (100

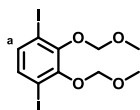
mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante 30 minutos. Entonces fue añadida una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (sat., 200 mL) y la mezcla fue agitada a t.a. durante 2 horas. Pasado ese tiempo las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (3x150 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO_4 , filtradas y el disolvente eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de $\text{cHex}/\text{CHCl}_3$ (10:1) como eluyente, obteniendo **B9.1** como un aceite amarillo que cristaliza con el tiempo (27.9 g, 96%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.23 (s, 2H, H^a), 3.86 (s, 6H, OCH_3).



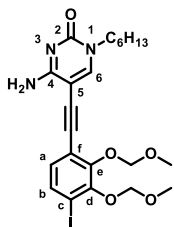
B9¹⁴² fue sintetizado siguiendo el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 100 mL en un baño a -78°C fue añadido con cuidado BBr_3 (1 M en CH_2Cl_2 , 59.0 mL, 59.0 mmol) sobre una disolución de **B9.1** (5.08 g, 13.0 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante la noche. Entonces la mezcla fue vertida sobre hielo (200 mL), las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con AcOEt (3x150 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO_4 , filtradas y el disolvente eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando CHCl_3 como eluyente, obteniendo **B9** como un aceite marrón que cristaliza con el tiempo (3.98 g, 84%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.00 (s, 2H, H^a), 5.62 (bs, 4H, OH).



B10¹⁴² fue sintetizado siguiendo el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 50 mL fue añadida con cuidado una disolución de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (2.4 mL, 16.7 mmol) en THF seco (4.6 mL) sobre una disolución de **B9** (2.52 g, 6.95 mmol) en THF seco (23 mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante 30 minutos. Entonces fue añadido gota a gota clorometil metil éter (1.3 mL, 16.7 mmol) y la mezcla fue agitada a t.a. durante la noche. La disolución fue filtrada sobre celita, arrastrando con THF, y el disolvente fue eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando CHCl_3 como eluyente, obteniendo **B10** como un sólido beige (2.07 g, 65%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.27 (s, 2H, H^a), 5.15 (s, 4H, OCH_2OCH_3), 3.67 (s, 6H, OCH_2OCH_3).

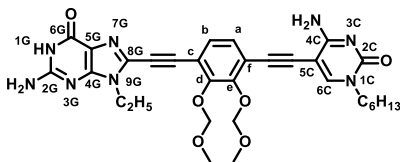


B10C2. **B10C2** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar C** utilizando **C2** (100 mg, 0.46 mmol), **B10** (821 g, 1.8 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (12.8 mg, 0.018 mmol) y CuI (1.7 mg, 0.009 mmol) en $\text{DMF}/\text{Et}_3\text{N}$ (25 mL). La reacción se completó durante la noche a 40°C . El disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (100:1) como eluyente, obteniendo **B10C2** como un aceite marrón (159 mg, 64%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.55 (s, 1H, H^f), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H^b), 7.02 (bs, 1H, $\text{C}^4\text{NH-H}$), 6.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H^a), 6.22 (bs, 1H, $\text{C}^4\text{NH-H}$), 5.23 (s, 2H, $\text{C}^d\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 5.16 (s, 2H, $\text{C}^e\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{N}^1\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 3.67 (s, 3H, $\text{C}^d\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.56 (s, 3H, $\text{C}^e\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 1.71 (m, 2H, $\text{N}^1\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.30 (m, 6H, $\text{N}^1\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.87 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H, $\text{N}^1\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 164.4, 154.8, 150.4, 150.2, 147.9, 134.7, 128.9, 118.9, 99.5, 99.5, 93.9, 91.2, 90.2, 85.5, 58.7, 58.2, 50.7, 31.4, 29.2, 26.2, 22.5, 14.0.

HRMS (ESI+): calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$: 542.1146 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Encontrada: 542.1149 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

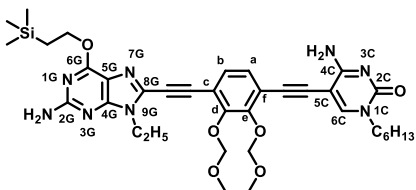


G1B10C2. **G1B10C2** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar C** utilizando **G1** (63.1 mg, 0.310 mmol), **B10C2** (140 g, 0.258 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7.3 mg, 0.01 mmol) y CuI (0.9 mg, 0.005 mmol) en DMF/Et₃N (15 mL). La reacción se completó durante la noche a 70°C. El disolvente fue eliminado a vacío y el sólido fue lavado sucesivamente con MeCN, una mezcla CHCl₃/MeOH 25:1 y CHCl₃, obteniendo **G1B10C2** como un sólido marrón (148 mg, 93%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 10.75 (bs, 1H, N^{1G}H), 8.17 (s, 1H, H^{6C}), 7.70 (bs, 1H, C^{4C}NH-H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H^a), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H^b), 6.84 (bs, 1H, C^{4C}NH-H), 6.66 (bs, 2H, C^{2G}NH₂), 5.28 (s, 2H, C^dOCH₂OCH₃), 5.26 (s, 2H, C^eOCH₂OCH₃), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H, N^{9G}CH₂CH₃), 3.71 (t, J = 7.5 Hz, 2H, N^{1C}CH₂(CH₂)₄CH₃), 3.55 (s, 3H, C^dOCH₂OCH₃), 3.53 (s, 3H, C^eOCH₂OCH₃), 1.59 (m, 2H, N^{1C}CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.34 (t, J = 7.4 Hz, 3H, 3H, N^{9G}CH₂CH₃), 1.26 (m, 6H, N^{1C}CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 0.86 (m, 3H, N^{1C}CH₂(CH₂)₄CH₃).

¹³C RMN (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 164.4, 156.7, 154.7, 154.4, 151.5, 151.1, 150.7, 150.7, 129.6, 128.9, 128.7, 120.4, 118.0, 117.3, 99.4, 99.3, 90.5, 89.3, 88.7, 88.7, 85.0, 57.9, 57.7, 49.6, 38.4, 31.3, 29.0, 26.0, 22.4, 15.5, 14.4.

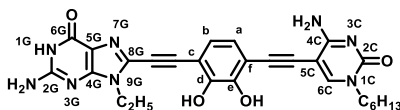
HRMS (ESI+): calculada para C₃₁H₃₇N₈O₆: 617.2830 [M+H]⁺. Encontrada: 617.2852 [M+H]⁺.



G2B10C2. **G2B10C2** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar C** utilizando **G2** (336 mg, 1.10 mmol), **B10C2** (572 g, 1.05 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (22.1 mg, 0.03 mmol) y CuI (4.1 mg, 0.02 mmol) en DMF/Et₃N (50 mL). La reacción se completó durante la noche a 60°C. El disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (30:1) como eluyente, obteniendo **G2B10C2** como un sólido beige (453 mg, 60%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.61 (s, 1H, H^{6C}), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H^b), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H^a), 6.25 (bs, 1H, C^{4C}NH-H), 5.64 (bs, 1H, C^{4C}NH-H), 5.31 (s, 2H, C^dOCH₂OCH₃), 5.27 (s, 2H, C^eOCH₂OCH₃), 4.88 (bs, 2H, C^{2G}NH₂), 4.58 (m, 2H, C^{6G}OCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H, N^{9G}CH₂CH₃), 3.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H, N^{1C}CH₂(CH₂)₄CH₃), 3.63 (s, 3H, C^dOCH₂OCH₃), 3.56 (s, 3H, C^eOCH₂OCH₃), 1.76 (m, 2H, N^{1C}CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H, N^{9G}CH₂CH₃), 1.31 (m, 6H, N^{1C}CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.24 (m, 2H, C^{6G}OCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 0.89 (t, J = 6.5 Hz, 3H, N^{1C}CH₂(CH₂)₄CH₃), 0.09 (s, 9H, C^{6G}OCH₂CH₂Si(CH₃)₃).

HRMS (APCI): calculada para C₃₆H₄₉N₈O₆Si: 717.3539 [M+H]⁺. Encontrada: 717.3542 [M+H]⁺.



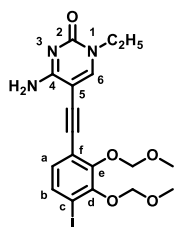
G1B9C2. En un matraz de 50mL fue añadido HCl (37%, 20 gotas) sobre una disolución de **G2B10C2** (202 mg, 0.28 mmol) en una mezcla CHCl₃/MeOH 10:1 (30 mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante 12 horas. Entonces una disolución acuosa de NaHCO₃ (sat., 30 gotas) fue añadida y fue agitada durante 30 minutos. Después el disolvente fue eliminado a vacío y el sólido resultante fue lavado sucesivamente con agua, MeOH, MeCN y CHCl₃, obteniendo **G1B9C2** como un sólido marrón (120 mg, 81%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 10.57 (bs, 1H, N^{1G}H), 9.76 (bs, 2H, C^dOH, C^eOH), 8.09 (s, 1H, H^{6C}), 7.63 (bs, 1H, C^{4C}NH-H), 7.22 (bs, 1H, C^{4C}NH-H), 6.80 (s, 2H, H^a, H^b), 6.59 (bs, 2H, C^{2G}NH₂), 4.12 (q,

$J = 7.2$ Hz, 2H, $N^{9G}CH_2CH_3$), 3.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $N^{1C}CH_2(CH_2)_4CH_3$), 1.59 (m, 2H, $N^{1C}CH_2CH_2(CH_2)_3CH_3$), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $N^{9G}CH_2CH_3$), 1.26 (m, 6H, $N^{1C}CH_2CH_2(CH_2)_3CH_3$), 0.86 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H, $N^{1C}CH_2(CH_2)_4CH_3$).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = no fue posible realizarlo debido a la baja solubilidad del compuesto.

HRMS (ESI+): calculada para $C_{27}H_{29}N_8O_4$: 529.2306 [M+H] $^+$. Encontrada: 529.2300 [M+H] $^+$.

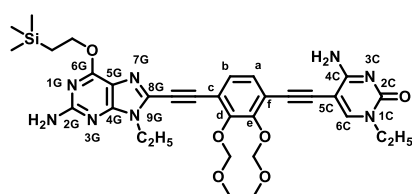


B10C1. **B10C1** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar C** utilizando **C1** (273 mg, 1.67 mmol), **B10** (1.72 g, 3.82 mmol), Pd(PPh $_3$) $_2$ Cl $_2$ (71.1 mg, 0.10 mmol) y CuI (3.0 mg, 0.016 mmol) en THF/Et $_3$ N (45 mL). La reacción se completó durante la noche a 40°C. El disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl $_3$ /MeOH (100:1) como eluyente, obteniendo **B10C2** como un aceite marrón (404 mg, 50%).

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 8.15 (s, 1H, H^6), 7.67 (bs, 1H, C^4NH-H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H^a), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H^b), 6.78 (bs, 1H, C^4NH-H), 5.21 (s, 2H, $C^dOCH_2OCH_3$), 5.14 (s, 2H, $C^eOCH_2OCH_3$), 3.74 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $N^cCH_2CH_3$), 3.57 (s, 3H, $C^dOCH_2OCH_3$), 3.50 (s, 3H, $C^eOCH_2OCH_3$), 1.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $N^1CH_2CH_3$).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 164.0, 153.8, 149.9, 149.8, 149.6, 134.1, 129.7, 118.7, 98.9, 98.8, 94.2, 89.6, 86.7, 79.1, 58.0, 57.2, 44.3, 14.5.

HRMS (ESI+): calculada para $C_{18}H_{20}N_8O_5NaI$: 508.0339 [M+Na] $^+$. Encontrada: 508.0320 [M+Na] $^+$.



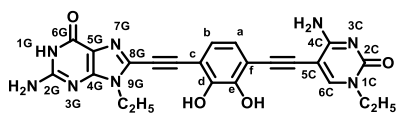
G2B10C1. **G2B10C1** fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar C** utilizando **G2** (238 mg, 0.51 mmol), **B10C1** (238 g, 0.49 mmol), Pd(PPh $_3$) $_2$ Cl $_2$ (14.3 mg, 0.02 mmol) y CuI (1.6 mg, 0.009 mmol) en DMF/Et $_3$ N (25 mL). La reacción se completó durante la noche a 40°C. El disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante

cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl $_3$ /MeOH (30:1) como eluyente, obteniendo **G2B10C2** como un sólido beige (221 mg, 68%).

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 8.18 (s, 1H, H^{6C}), 7.69 (bs, 1H, $C^{4C}NH-H$), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H^a), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H^b), 6.80 (bs, 1H, $C^{4C}NH-H$), 6.61 (bs, 2H, $C^{2G}NH_2$), 5.29 (s, 2H, $C^dOCH_2OCH_3$), 5.27 (s, 2H, $C^eOCH_2OCH_3$), 4.52 (m, 2H, $C^{6G}OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $N^{9G}CH_2CH_3$), 3.76 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $N^{1C}CH_2CH_3$), 3.56 (s, 3H, $C^dOCH_2OCH_3$), 3.54 (s, 3H, $C^eOCH_2OCH_3$), 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $N^{9G}CH_2CH_3$), 1.16 (m, 5H, $C^{6G}OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $N^{1C}CH_2CH_3$), 0.08 (s, 9H, $C^{6G}OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 165.3, 131.9, 161.8, 155.1, 154.8, 152.1, 151.3, 151.2, 132.3, 129.7, 129.6, 121.4, 117.9, 115.8, 100.2, 91.3, 90.7, 89.7, 85.7, 80.44, 64.2, 58.7, 58.5, 45.6, 39.1, 18.2, 16.4, 15.8, 0.0.

HRMS (ESI+): calculada para $C_{32}H_{41}N_8O_6Si$: 661.2912 [M+H] $^+$. Encontrada: 661.2934 [M+H] $^+$.



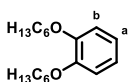
G1B9C1. En un matraz de 50mL fue añadido HCl (37%, 30 gotas) sobre una disolución de **G2B10C1** (191 mg, 0.34 mmol) en una mezcla CHCl $_3$ /MeOH 10:1 (25 mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante 24 horas. Entonces una disolución acuosa de

NaHCO₃ (sat., 30 gotas) fue añadida y fue agitada durante 30 minutos. Después el disolvente fue eliminado a vacío y el sólido resultante fue lavado sucesivamente con agua, MeOH, MeCN y CHCl₃, obteniendo **G1B9C1** como un sólido marrón (127 mg, 79%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 10.77 (bs, 1H, , N¹⁶H), 9.78 (bs, 1H, C^dOH), 9.74 (bs, 1H, C^eOH), 8.59 (bs, 1H, C⁴NH-H), 8.47 (s, 1H, H^{6c}), 8.42 (bs, 1H, C⁴NH-H), 6.99 (s, 2H, H^a, H^b), 6.68 (bs, 2H, C²⁶NH₂), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 2H, N^{9G}CH₂CH₃), 3.82 (q, J = 6.6 Hz, 2H, N^{1C}CH₂CH₃), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H, N^{9G}CH₂CH₃), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H, N^{1C}CH₂CH₃).

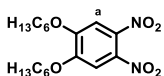
¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = no fue posible realizarlo debido a la baja solubilidad del compuesto.

HRMS (ESI+): calculada para C₂₃H₂₀N₈O₄Na: 495.1499 [M+Na]⁺. Encontrada: 495.1523 [M+Na]⁺.



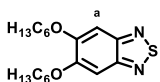
B11.4¹⁵² fue sintetizado modificando el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 250 mL fue añadido yohexano (17.0 mL, 115 mmol) sobre una disolución de catecol (5.00 g, 45.4 mmol) y K₂CO₃ (15.7 g, 114 mmol) en EtOH (100 mL). La mezcla fue agitada a reflujo durante 48 horas. Entonces el disolvente fue evaporado a vacío y fue añadido CHCl₃ (100 mL). La disolución fue filtrada sobre celita, arrastrando con más CHCl₃, y el disolvente fue eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando CHCl₃ como eluyente, obteniendo **B11.4** como un aceite naranja (12.5 g, 99%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.89 (m, 4H, H^a, H^b), 4.00 (t, J = 6.6 Hz, 4H, OCH₂(CH₂)₄CH₃), 1.82 (p, J = 6.9 Hz, 4H, OCH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.48 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂(CH₂)₂CH₃), 1.35 (m, 8H, OCH₂(CH₂)₂(CH₂)₂CH₃), 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 6H, OCH₂(CH₂)₄CH₃).



B11.3¹⁵³ fue sintetizado modificando el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 250 mL en un baño de hielo fue añadida una mezcla de HNO₃ fumante (60 mL) y HNO₃ (65%, 8.0 mL) sobre una disolución de **B11.4** (9.00 g, 32.3 mmol) en ácido acético (80 mL) con un embudo de adición de presión condensada durante 2 horas. Entonces la mezcla fue agitada a t.a. durante 2 horas y, pasado ese tiempo, fue vertida sobre hielo (2.5 L). El sólido fue filtrado y después disuelto en CHCl₃ (100 mL). La fase orgánica fue lavada con agua (2x100 mL), secada con MgSO₄, filtrada y el disolvente eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de cHex/CHCl₃ (2:1) como eluyente, obteniendo **B11.3** como un sólido amarillo (7.75 g, 65%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.29 (s, 2H, H^a), 4.10 (t, J = 6.5 Hz, 4H, OCH₂(CH₂)₄CH₃), 1.86 (p, J = 7.0 Hz, 4H, OCH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.49 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂(CH₂)₂CH₃), 1.36 (m, 8H, OCH₂(CH₂)₂(CH₂)₂CH₃), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 6H, OCH₂(CH₂)₄CH₃).



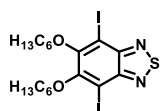
B11.2¹⁵⁴ fue sintetizado adaptando el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 500 mL fue añadido HCl (37%, 32 mL) cuidadosamente sobre una disolución de **B11.3** (4.01 g, 10.9 mmol) y SnCl₂ (16.5 g, 87.2 mmol) en EtOH (160 mL). La mezcla fue agitada a reflujo durante 24 horas. Pasado ese tiempo fue añadido agua (100 mL) y el EtOH fue evaporado a vacío. El sólido fue filtrado y secado en un desecador. Entonces, en un matraz de 500 mL, el sólido fue disuelto en CH₂Cl₂ (160 mL) y fue añadida Et₃N (11.6 mL, 83.3 mmol). Después fue añadida con cuidado una disolución de SOCl₂ (1.2 mL, 16.5 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) y la mezcla fue calentada a reflujo durante 4 horas. Pasado este tiempo fue añadido agua (100 mL) y la disolución fue agitada durante 30 minutos. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con CHCl₃ (3x100 mL). Las fases orgánicas

combinadas fueron secadas con MgSO_4 , filtradas y el disolvente eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de $\text{cHex}/\text{CHCl}_3$ (1:2) como eluyente, obteniendo **B11.2** como un sólido blanco (2.24 g, 61%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.13 (s, 2H, H^a), 4.09 (t, J = 6.6 Hz, 4H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.91 (p, J = 6.8 Hz, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.53 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.38 (m, 8H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 6H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154.2, 151.4, 98.4, 69.1, 31.5, 28.7, 25.7, 22.6, 14.0.

HRMS (ESI+): calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 337.1944 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Encontrada: 337.1956 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



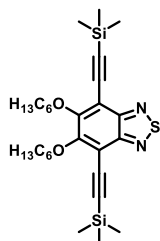
B11.1¹⁵⁵ fue sintetizado adaptando el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 500 mL fue añadido BTI (3.14 g, 7.30 mmol) sobre una disolución de **B11.2** (2.01 g, 5.97 mmol) y I_2 (2.01 g, 7.92 mmol) en CH_2Cl_2 (200 mL). La mezcla fue agitada a reflujo durante 6 horas. Entonces fue añadida una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (sat.,

150 mL) y otra de Na_2CO_3 (sat.) hasta pH neutro. Después la fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (2x150 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO_4 , filtradas y el disolvente eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de $\text{cHex}/\text{CHCl}_3$ (3:1) como eluyente, obteniendo **B11.1** como un sólido amarillo (3.06 g, 87%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 4.12 (t, J = 6.7 Hz, 4H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.91 (p, J = 6.9 Hz, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.55 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.39 (m, 8H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 6H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 157.1, 151.8, 82.6, 75.0, 31.6, 30.3, 25.8, 22.6, 14.0.

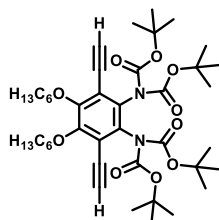
HRMS (ESI+): calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}_2$: 588.9877 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Encontrada: 588.9857 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



B12.1. B12.1 fue preparado siguiendo el **Procedimiento Estándar A** utilizando TMSA (3.2 mL, 20.9 mmol), **B11.1** (2.02 g, 3.43 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (71.2 mg, 0.10 mmol) y CuI (7.0 mg, 0.037 mmol) en Et_3N (45 mL). La reacción se completó durante la noche a 40°C . El disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de cHex/AcOEt (2:1) como eluyente, obteniendo **B12.1** como un sólido beige (1.75 g, 97%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 4.29 (t, J = 6.6 Hz, 4H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.85 (p, J = 6.9 Hz, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.52 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.36 (m, 8H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 6H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 0.32 (s, 18H, $\text{CCCSi}(\text{CH}_3)_3$).

HRMS (ESI+): calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2\text{NaSi}_2\text{S}$: 551.2554 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Encontrada: 551.2563 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



B12¹⁵⁶ fue sintetizado modificando el procedimiento ya descrito en bibliografía. En un matraz de 100 mL en un baño de hielo fue añadida gota a gota una disolución de LiAlH_4 (1M en MeOH , 3.2 mL, 3.2 mmol) sobre una disolución de **B12.1** (671 mg, 1.27 mmol) en THF seco (40 mL). La mezcla fue agitada a t.a. durante 24 horas. Pasado ese tiempo fue añadida con cuidado agua (40 mL) y la mezcla fue extraída con CHCl_3 (4x50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO_4 , filtradas y el disolvente eliminado a vacío. Después, en un

matraz de 100 mL, el sólido fue disuelto en dioxano (40 mL) y fueron añadidos di-*tert*-butildicarbonato

(1.69 g, 7.74 mmol) y DMAP (34.4 mg, 0.28 mmol). La mezcla fue agitada a 60°C durante 24 horas. Entonces el disolvente fue eliminado a vacío, el sólido fue disuelto en MeOH (50 mL) y fue añadido K₂CO₃ (0.71 g, 5.14 mmol). La mezcla fue agitada a t.a. durante la noche. Entonces fue añadido CHCl₃ (40 mL) y la disolución fue filtrada sobre celita, arrastrando con más CHCl₃. El disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de cHex/CHCl₃ (1:3) como eluyente, obteniendo **B12** como un aceite beige que solidifica con el tiempo (247 mg, 26%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.10 (t, J = 6.6 Hz, 4H, OCH₂(CH₂)₄CH₃), 3.42 (s, 2H, CCCH), 1.76 (p, J = 6.8 Hz, 4H, OCH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.49 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂(CH₂)₂CH₃), 1.44 (s, 36H, CN(COOC(CH₃)₃)₂), 1.32 (m, 8H, OCH₂(CH₂)₂(CH₂)₂CH₃), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 6H, OCH₂(CH₂)₄CH₃).

HRMS (ESI+): calculada para C₄₂H₆₄N₂O₁₀Na: 779.4453 [M+Na]⁺. Encontrada: 779.4481 [M+Na]⁺.

CAPÍTULO 2:

Materiales Poliméricos Supramoleculares con Propiedades de Autorreparación basados en Interacciones Cooperativas

Capítulo 2

1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, los polímeros sintéticos han revolucionado nuestra vida diaria. Su amplia gama de propiedades útiles y su alta accesibilidad debido a la combinación del bajo coste de producción con la facilidad de su fabricación han contribuido en el aumento del uso de este tipo de materiales en numerosas aplicaciones, desde bolsas de plástico hasta productos electrónicos, piezas para diferentes medios de transporte y materiales destinados al ámbito biomédico, entre otras. El inconveniente de este tipo de materiales es que eventualmente, debido a la exposición a determinadas condiciones, ya sean químicas, mecánicas o térmicas, el polímero se deteriora y pierde sus propiedades. Como consecuencia, el estudio de polímeros capaces de autorepararse ha cobrado gran importancia en el sector, consiguiendo alargar de manera importante la vida útil de estos materiales. En este contexto, surgen los denominados “**polímeros inteligentes**”, que se refieren a aquellos polímeros sensibles a uno o más estímulos externos, como la temperatura, la luz o el estrés mecánico, mediante los cuales se favorece la movilidad de las cadenas macromoleculares y se reestablecen los posibles defectos generados por el uso del mismo, volviendo al estado nativo del mismo.

Un mecanismo para reparar estos daños en los materiales poliméricos sería el aumento de la movilidad de las cadenas poliméricas mediante el uso de calor. De este modo, al superar la temperatura de transición vítrea (T_g) las cadenas poliméricas tendrían movilidad y se repararía el daño. El inconveniente es que sólo es útil para materiales *elastómeros*. También se ha probado el uso de reacciones químicas para reparar el material, pero entre sus inconvenientes destaca el hecho de controlar el catalizador y reactivos, así como la reacción en sí, sin mencionar que solo se podría realizar un número limitado de ciclos debido a que habría que reintroducir los reactivos y regenerar nuevas funcionalidades.

Una solución que se ha planteado en los últimos años es mediante la aplicación de **polímeros supramoleculares**,^{157–162} cuyos componentes están unidos por enlaces o interacciones no covalentes, como enlaces de hidrógeno, interacciones de apilamiento π - π o metal-ligando, entre otras. El concepto de materiales supramoleculares **autorreparables** se basa en el uso de estos enlaces no covalentes, reversibles y dinámicos, para generar conexiones que son capaces de reparar el daño. Asimismo, las interacciones supramoleculares pueden influir en diversas propiedades del material tales como la resistencia, viscosidad y ordenamiento interno. Además, las débiles interacciones de los enlaces covalentes los hacen sensibles a la concentración y cambios de temperatura, lo que influye directamente en el peso molecular y las propiedades finales del material.¹⁶²

Existen numerosos estudios de funcionalización de polímeros con motivos supramoleculares capaces de generar estas interconexiones no covalentes para la producción de materiales autorreparables.¹⁶¹

En la parte sintética de los sustituyentes del polímero ha colaborado la estudiante Lucía Aguilera Núñez durante la realización de su TFG. La parte de acoplamiento de los distintos componentes con el polímero ha sido realizada con la imprescindible colaboración del Dr. Anselmo del Prado Abellán, el cual además realizó el análisis de las propiedades físicas de los materiales obtenidos durante una estancia breve.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.1. Diseño

Como se ha dicho anteriormente, este capítulo estará centrado en la obtención de materiales poliméricos autorreparables. Para ello se funcionalizarán los extremos de cadenas poliméricas con baja T_g con distintos motivos supramoleculares para conseguir nuevos polímeros, con una T_g mayor, en los que la autorreparación se dé mediante la asociación de esos nuevos grupos sustituyentes. Debido a la alta cooperatividad y a la multivalencia que presentan esos sistemas se espera que la transición entre polímero duro y polímero blando se consiga en un rango de condiciones más pequeño.

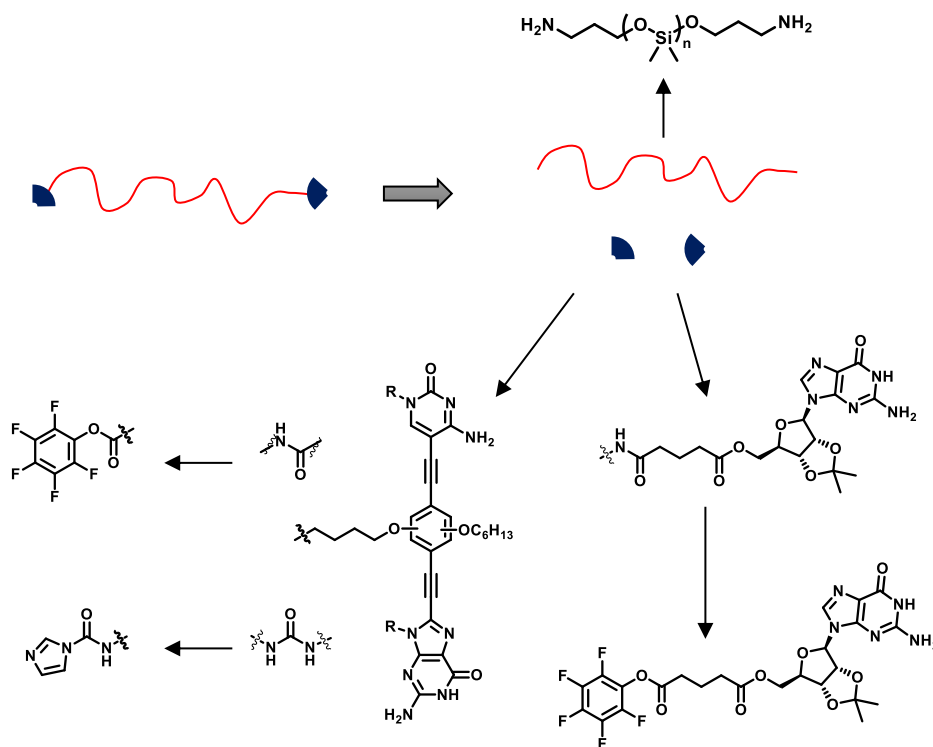
El primer paso para la obtención de estos nuevos polímeros sustituidos fue el diseño razonado de cada uno de sus componentes. Todos ellos pueden ser separados en dos partes fundamentales: una cadena polimérica y un motivo supramolecular.

Como polímeros lineales se decidió trabajar con siliconas de diferentes pesos moleculares, de entre 1 y 30 kDa, por diferentes razones: 1) es un material que se encuentra en infinidad de productos comerciales de diferente índole, por lo que se puede utilizar para prácticamente cualquier aplicación, por sí solas o como componente de una mezcla de materiales, 2) es un polímero amorfo, con una temperatura de transición vítrea (T_g) baja, por lo que a temperatura ambiente es fácil trabajar con ellas, y 3) son económicas y se encuentran fácilmente disponibles comercialmente con grupos funcionales de diversa naturaleza en los extremos de cadena (en nuestro caso aminas primarias).

Como motivo supramolecular se optó por utilizar dinucleósidos, capaces de ciclotramerizar por la formación de enlaces de hidrógeno de tipo Watson-Crick entre pares de bases complementarias, y moléculas de guanósina, capaces de formar G-quadruplexs en presencia de sales alcalinas. En ambos casos será necesario un grupo reactivo que sea capaz de unirse al polímero.

En el caso del motivo de dinucleósido, los monómeros son similares a los estudiados ampliamente por el Grupo de Investigación (Figura 19a, *Antecedentes*). Se optó por utilizar el par de bases nucleicas G-C por ser el que mayor asociación presenta. El bloque central estará sustituido por cadenas alquílicas para dotarlo de mayor solubilidad. Una de ellas, además, tendrá un grupo reactivo en el extremo por el que se realizará el acoplamiento entre monómero y polímero. Esta conexión se realizará mediante una amida o una urea, por reacción entre aminas primarias en los extremos del polímero comercial y un derivado de ácido o urea activado: éster de pentafluorobenceno y urea con imidazol, respectivamente. Se espera que estos grupos proporcionen interacciones adicionales de enlace de hidrogeno que refuercen las propiedades mecánicas del material final.

Por su lado, el diseño de la guanosina será el habitual para este tipo de complejos, en el que los alcoholes 2' y 3' están protegidos, aumentando la solubilidad, y se deja la posición 5' para realizar el acoplamiento con el polímero. Esta unión se realizará, como en el caso del dinucleósido, a través de un éster activado como pentafluorofenolato, utilizando un resto de glutarato como puente entre ambas partes.



Esquema 30. Esquema general básico de los polímeros telequéricos objetivo

2.2. Síntesis

El objetivo principal de este apartado es la preparación de derivados de bases nucleicas con un grupo éster activado como pentafluorofenolato para facilitar su acoplamiento a polímeros telequéricos comerciales terminados en aminas primarias, mediante la condensación en las correspondientes amidas (figura X). De esta manera, se pretende unir covalentemente dos motivos supramoleculares diferentes a estos polímeros: por un lado, un monómero dinucleósido portados de las bases nucleicas complementarias guanina y citosina (G-C), y por otro lado guanosina (G). Así, se estudiará el comportamiento de dichos polímeros como materiales basados en redes supramoleculares reversibles, en disolución y en estado sólido, en función de la naturaleza de dichos entrecruzamientos. Además, se prepararán moléculas modelo para estudiar su comportamiento supramolecular en las mismas condiciones.

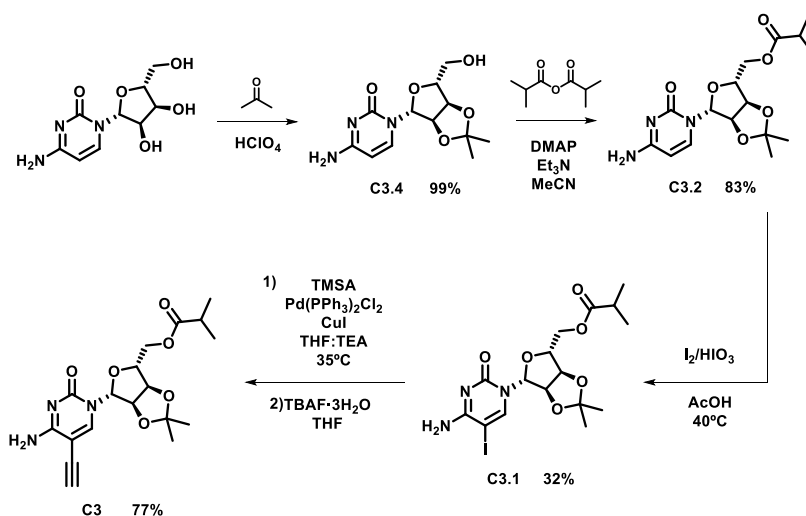
2.2.1. Síntesis de los dinucleósidos

2.2.1.1. Síntesis de las bases nucleicas

Se sintetizaron una serie de derivados de nucleósidos que actuarían como directores de la macroclicación. Todas estas moléculas tienen en común la presencia de un grupo etinilo en la posición C-5 de la citidina y la posición C-8 de la guanina y la presencia de grupos solubilizantes voluminosos en la ribosa. La síntesis de estos precursores ha sido optimizada anteriormente por el Grupo de Investigación.⁸⁹

·Síntesis derivado de citidina

Se comenzó por la síntesis del derivado de citidina (esquema 1). En primer lugar se realiza una protección de los alcoholes 2' y 3' de la ribosa utilizando acetona en medio ácido, obteniendo **C3.3** con un rendimiento cuantitativo. A continuación se realiza una segunda protección, en este caso del alcohol 5', utilizando anhídrido isobutírico con DMAP como catalizador para obtener **C3.2** con buen rendimiento. La pequeña pérdida de rendimiento en esta reacción se debe a la reacción adicional de la amina en C-4. Posteriormente se realizó una yodación selectiva de C-5 utilizando I₂/HIO₃ en ácido acético con un rendimiento moderado para conseguir **C3.1**. Finalmente, se realizaron consecutivamente una reacción de acoplamiento de Sonogashira con TMSA y la desprotección del grupo TMS, utilizando TBAF, obteniendo **C3** con buen rendimiento.

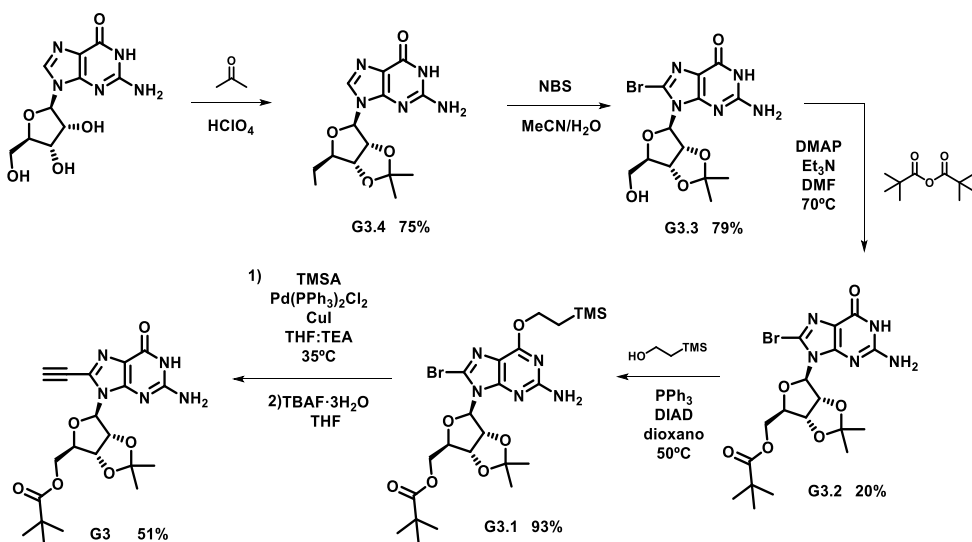


Esquema 31. Ruta sintética para la obtención de la citidina **C3**

·Síntesis del derivado de guanina

Para la síntesis del derivado de guanina (esquema 3), se comenzó por la protección de los alcoholes 2' y 3' de la ribosa utilizando acetona en medio ácido, obteniendo **G3.4** con buen

rendimiento. Se continuó con la bromación del C-8 añadiendo NBS en porciones para obtener **G3.3** con buen rendimiento, y seguidamente se realizó una segunda protección del alcohol en 5' de la ribosa utilizando anhídrido trimetilacético con DMAP como catalizador, obteniendo **G3.2** con rendimiento bajo. De nuevo este bajo rendimiento se explica por la competición de la amina exocíclica, que lleva a la obtención de productos de doble protección, en este caso en mayor cantidad que con la C. A continuación, se realizó una reacción de Mitsunobu para proteger el grupo carbonilo con trimetilsililetanol. En el Grupo se ha comprobado que esta protección es necesaria para la posterior reacción de acoplamiento de Sonogashira, pues la presencia del carbonilo libre dificulta dicha reacción sobre este sustrato. Finalmente, como en el caso de la C, se realizaron consecutivamente una reacción de Sonogashira con TMSA, para acoplar el grupo etinilo, y una eliminación de los grupos protectores del triple enlace y del carbonilo, utilizando TBAF, obteniendo **G3** con rendimiento moderado.

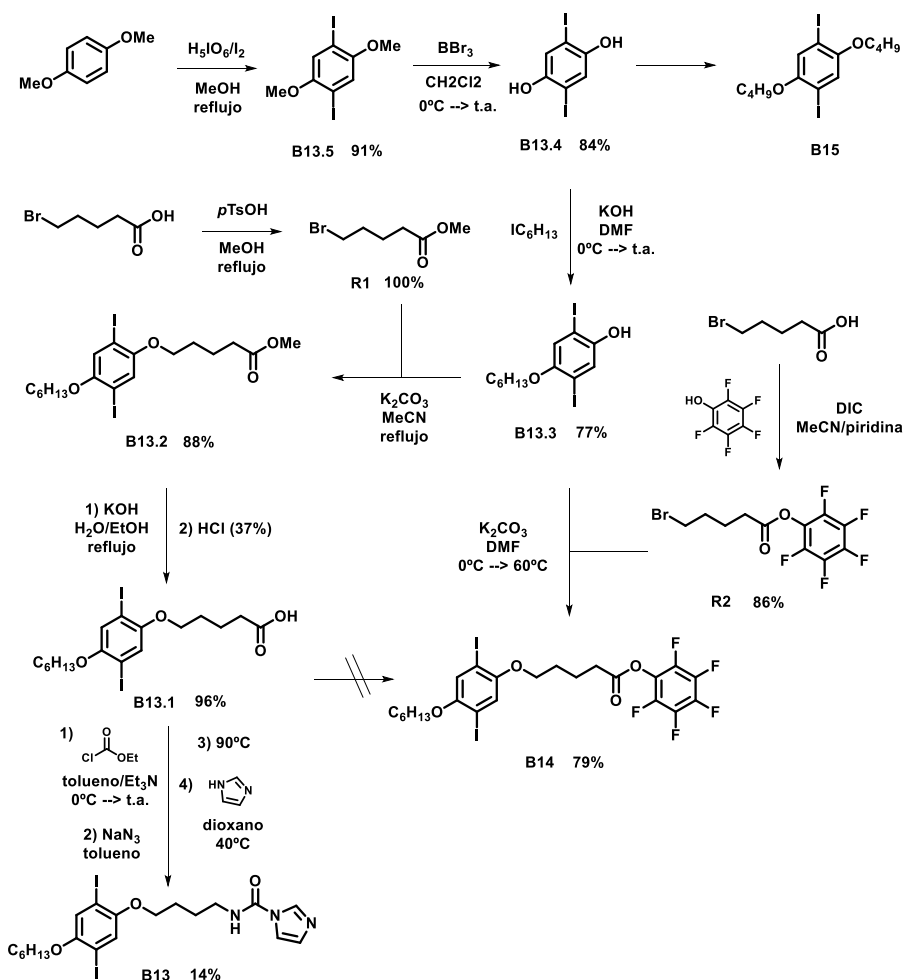


Esquema 32. Ruta sintética para la obtención de la guanosina **G3**

2.2.1.2. Síntesis de los bloques centrales

Como se ha comentado anteriormente, se diseñaron dos bloques centrales que nos darían la posibilidad de comparar los efectos de la presencia de una amida o una urea en el polímero. Ambos bloques centrales estarán sustituidos con una cadena alquílica simple que dará más solubilidad al compuesto final y una cadena cuyo extremo tendrá un grupo reactivo que reaccionará con el polímero. A ambos se llega a partir de un derivado común, haciendo la ruta más convergente. Se diseñó también un tercer bloque central sustituido por dos cadenas alquílicas simples para sintetizar un dinucleósido, que servirá como modelo en el posterior estudio supramolecular.

El primer paso de esta ruta es una doble yodación del 1,4-dimetoxibenceno con I_2/H_3IO_6 a reflujo de MeOH, obteniendo **B13.5** con muy buen rendimiento. A continuación, se realizó una desprotección de los grupos metoxilos con BBr_3 para obtener **B13.4**. Después se realizó una alquilación sobre uno de los hidroxilos libres con yodohexano mediante una reacción de Williamson, utilizando KOH para formar el alcóxido, siendo necesario un gran exceso de **B13.4** para minimizar la formación del compuesto doblemente alquilado. Se realizó entonces una segunda alquilación en presencia de K_2CO_3 utilizando **R1**, cadena previamente preparada a partir de ácido 5-bromoaléxico, lo que da lugar a **B13.2**. Posteriormente, el grupo éster fue hidrolizado con KOH a reflujo de $H_2O/MeOH$ de manera cuantitativa para dar el ácido **B13.1**.



Esquema 33. Ruta sintética para la obtención de los bloques centrales **B13**, **B14** y **B15**

La transformación del grupo carboxilo de **B13.1** a un grupo urea activado conllevó cuatro pasos que tuvieron que llevarse a cabo de manera consecutiva por la alta reactividad que presentaban las moléculas intermedias. Se comenzó por la activación del ácido, para lo que se probó tanto la

formación del cloruro de ácido utilizando cloruro de tionilo y cloruro de oxalilo, como la formación de un anhídrido con cloroformato de etilo. Este último protocolo fue el que proporcionó una reacción más limpia. En un segundo paso, se generó la correspondiente azida de acilo utilizando un exceso NaN_3 . Posteriormente, se obtuvo un isocianato mediante una transposición de Curtius, calentando una disolución del crudo anterior en tolueno a 90°C . Finalmente, se formó la urea activada mediante el ataque del imidazol al carbono del grupo isocianato, obteniendo **B13** con un rendimiento general bajo. Aunque no se llevó a cabo una optimización de esta ruta, el bajo rendimiento obtenido puede ser mejorado en cada uno de sus pasos. Por ejemplo, se pudieron encontrar restos de anhídrido formado en la primera etapa y de distintos subproductos que pueden ser evitados variando el *work-up* de la reacción.

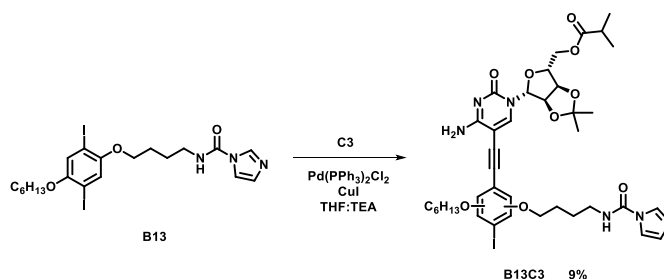
Por otro lado, para obtener **B14** se realizó una esterificación de **B13.1** con pentafluorofenol utilizando distintos agentes condensantes (DIC, EDC, DCC, HBTU, etc.), pero se obtenía el compuesto con muy bajo rendimiento, incluso utilizando un gran exceso de pentafluorofenol. Se modificó entonces ligeramente la ruta, preparando primero la cadena **R2** por condensación de ácido 5-bromoaléico con pentafluorofenol, utilizando DIC como agente condensante, y posteriormente realizando la alquilación de **B13.3** con esta cadena en presencia de K_2CO_3 , obteniendo **B14** con un buen rendimiento general.

Finalmente, para la obtención del bloque central del compuesto de referencia, se realizó una doble alquilación sobre el compuesto **B13.4** mediante una reacción de Williamson, utilizando 1-bromobutano en presencia de KOH. Se obtiene así el bloque central **B15** con un alto rendimiento.

2.2.1.3. Acoplamiento bloque central-base nucleica

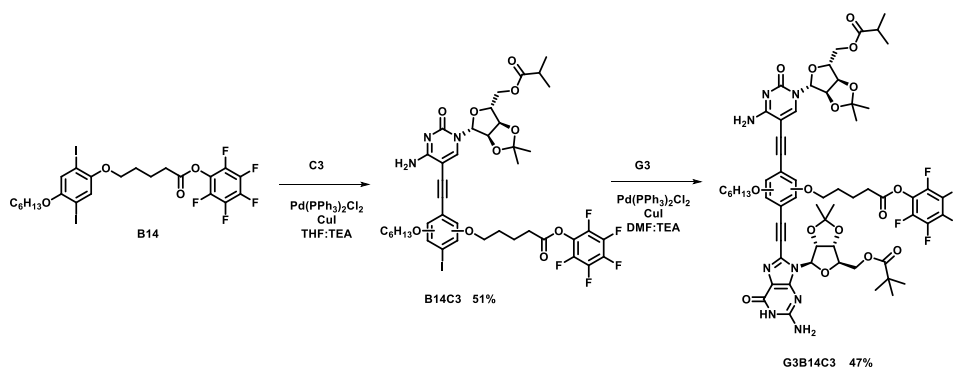
Una vez obtenidas los distintos componentes se procedió a realizar el acoplamiento entre las bases nucleicas y los distintos bloques centrales.

Se comenzó utilizando **B13** y se realizó una reacción de acoplamiento de Sonogashira con **C3**, obteniendo **B13C3** con un rendimiento extremadamente bajo. Este bajo rendimiento no coincidía con lo observado durante el seguimiento de la reacción por TLC, en el cual se podía ver la aparición de una nueva señal. Sin embargo, durante la purificación mediante cromatografía en columna se observaba la aparición de nuevos productos. Tras confirmar la purificación del compuesto **B13C3** deseado, y tras unos días guardado en el congelador, se comprobó la casi total desaparición del producto. Se llegó a la conclusión de que el grupo urea activado reaccionaba más fácilmente de lo esperado con posibles nucleófilos presentes. En un primer lugar se sustituyó el metanol utilizado durante la purificación cromatográfica por acetona, mejorando ligeramente el rendimiento. Sin embargo, el producto puro seguía descomponiéndose aun cuando estaba ya almacenado en frío. Esto parece indicar que la urea es capaz de reaccionar con nucleófilos presentes en la citosina, aun habiendo visto en la bibliografía la necesidad de calentar para reacciones similares, lo que hacía inviable la utilización de este grupo para obtener el monómero dinucleosídico. En el futuro se estudiará la utilización de otro intermedio que permita la generación de ureas para llegar al polímero programado.



Esquema 34. a) Ruta sintética para la obtención del dinucleósido **B13C3**; b) espectros de ^1H RMN de **B13** y **B13C3**.

Para la obtención del segundo monómero dinucleosídico se comenzó con una reacción de acoplamiento de Sonogashira entre **B14** y **C3**, obteniendo **B14C3** con un rendimiento bajo como mezcla de regioisómeros imposibles de separar. Este bajo rendimiento es debido a la aparición de compuestos de doble acoplamiento y de homoacoplamiento. Mediante la adición de **C3** en pequeñas porciones se consiguió aumentar el rendimiento hasta el 51%. A continuación se realizó una segunda reacción de acoplamiento de Sonogashira con **G3**, siendo esta extremadamente sensible a la velocidad de adición de **G3**. Una velocidad excesiva daba como resultado una alta cantidad de producto de homoacoplamiento, que disminuía sustancialmente el rendimiento. La purificación de **G3B14C3** reveló ya una alta agregación. Este tipo de compuestos, al presentar grupos polares, presentan un r_f muy bajo, teniendo que utilizar eluyentes con una elevada polaridad para realizar su purificación mediante cromatografía en columna, típicamente mezclas de cloroformo/metanol. Sin embargo, al realizar la purificación por cromatografía del compuesto **G3B14C3** se pudo observar la aparición de compuesto con el frente utilizando una mezcla $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 50:1, lo cual puede ser explicado por las interacciones de enlace de hidrógeno que se generan entre dinucleósidos y que evitarían que el compuesto quedase muy retenido en la columna cromatográfica. Una pequeña fracción de este monómero dinucleosídico se obtuvo como regioisómero puro, pero al no ser importante esta característica para la formación del polímero se decidió no separar por completo los ambos regioisómeros.

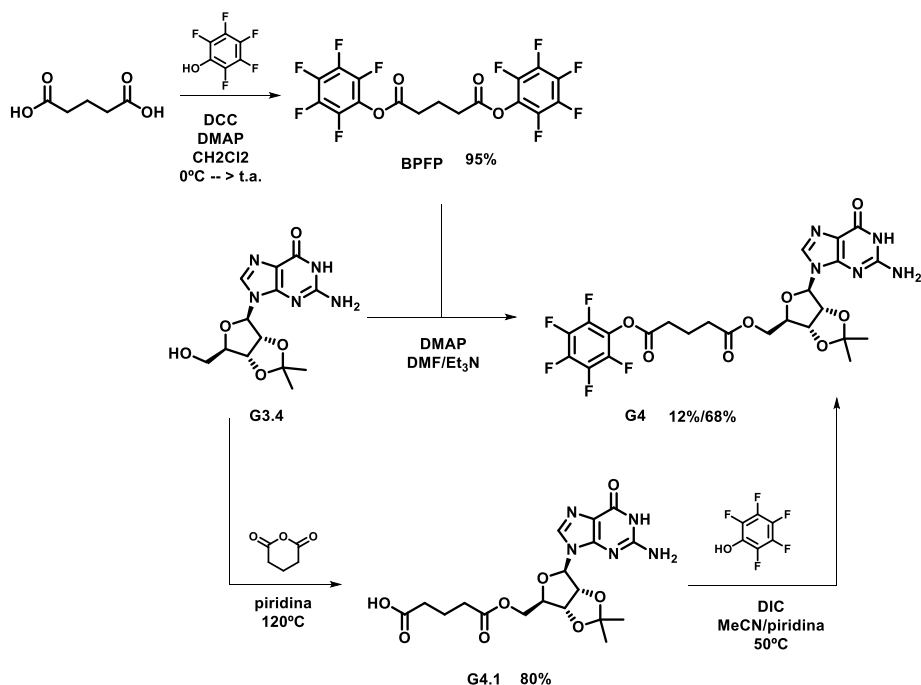


Esquema 35. a) Ruta sintética para la obtención del dinucleósido **G3B14C3**; b) espectros de ^1H RMN de **B13**, **B13C3** y **G3B13C3**.

Para terminar, a partir del bloque central B15, se realizaron dos reacciones de acoplamiento de Sonogashira con **C3** y **G3**, en condiciones similares a las anteriormente descritas, obteniendo el monómero dinucleosídico **G3B15C3** con buen rendimiento.

2.2.2. Síntesis de las guaninas

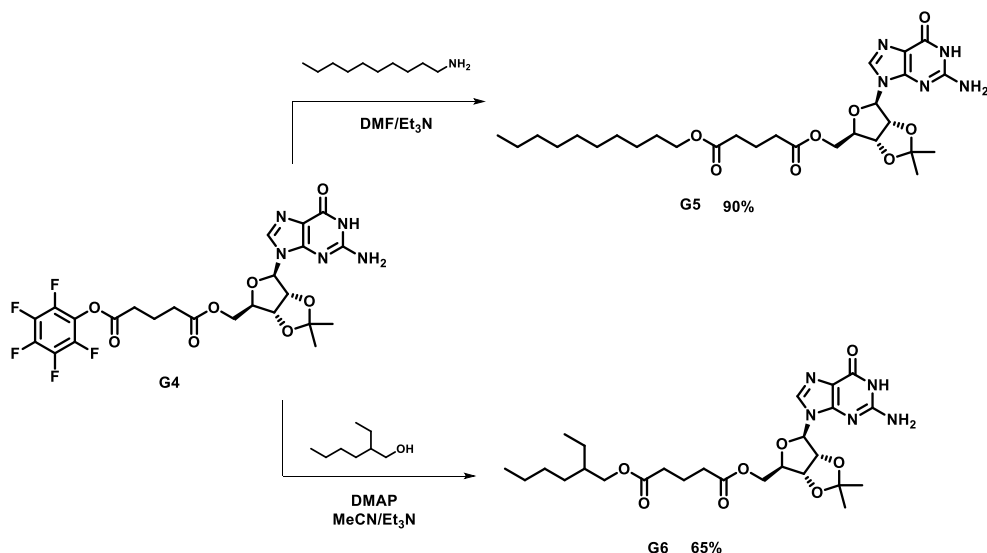
Para la obtención del derivado activado de guanina **G4** se utilizó la guanosina **G3.4** obtenida anteriormente durante la síntesis de monómeros dinucleosídicos. Para ello, se hizo reaccionar dicha molécula con el diéster activado bis(perfluorofenil)glutarato (**BPFP**), obtenido previamente por condensación de ácido glutárico con pentafluorofenol, mediante una reacción de transesterificación. Esta reacción resultó ser muy problemática ya que fue difícil controlar una única transesterificación sobre el compuesto **BPFP**, obteniéndose el producto de la doble transesterificación, así como el producto deseado **G4** en bajo rendimiento y el producto de hidrólisis de **G4**. Por ello, se decidió variar la ruta sintética, generando el derivado **G4.1** mediante la esterificación de anhídrido glutárico con **G3.4**, reacción que sucede con un alto rendimiento. Posteriormente se realizó una esterificación sobre el grupo carboxilo libre con pentafluorofenol en presencia de DIC, obteniendo **G4** con un buen rendimiento



Esquema 36. Ruta sintética para la obtención de la guanosina **G4**

Como se ha mencionado al inicio de este capítulo, también se sintetizó un derivado de guanina modelo con una cadena hidrocarbonada que simulase la hidrofobicidad de la cadena polimérica

de PDMS. En concreto, se preparó el derivado de *n*-decilo a partir de **G4** mediante la reacción de sustitución con la *n*-decilamina, donde la cadena hidrófoba está también unida a la guanina por un grupo amida (**G5**). Este producto se preparó en condiciones muy suaves y con alto rendimiento debido a la alta reactividad del éster activado. Con el fin adicional de evaluar el efecto del grupo amida generado en la síntesis de **G4** en la asociación supramolecular, se preparó otro derivado modelo con un éster en vez de una amida (**G6**). En este caso, el producto se preparó mediante la transesterificación de **G4** con 2-etilhexil alcohol, dando el producto deseado con un rendimiento moderado (esquema 8).



Esquema 37. Ruta sintética para la obtención de las guanosinas modelo **G5** y **G6**

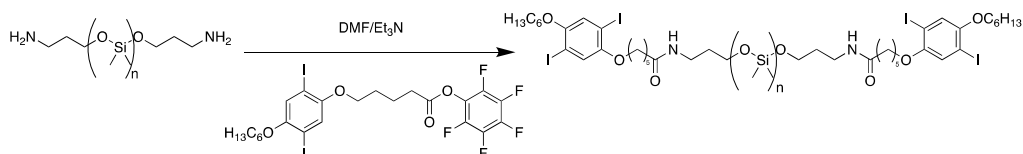
2.3. Condensación de los motivos supramoleculares con polímeros

La funcionalización de los polímeros comerciales de polidimetilsiloxano (PDMS) se llevó a cabo mediante la reacción de condensación de los grupos amina primaria en ambos extremos de cadena y el éster activado de pentafluorofenol de los dos motivos supramoleculares descritos en el apartado anterior.

Antes de ser utilizados, los polímeros comerciales fueron estudiados para obtener el peso molecular promedio, con el fin de calcular la cantidad de grupos amina primaria promedio por cada mol de polímero y tener un control exhaustivo en la estequiometría de la reacción. Para ello, se llevó a cabo el análisis de cada polímero comercial por ¹H NMR en CDCl₃. Normalizando la señal triplete centrada a 2.67 ppm correspondiente a los -CH₂- vecinales al grupo NH₂, se calculó el grado de polimerización promedio comparándolo con la señal centrada a 0.07 ppm, correspondiente a los metilos de las siliconas comerciales, obteniendo pesos moleculares promedios de 1.6, 6.1 y 22.8 kDa, y una proporción de amina de 1.250, 0.328 y 0.088 mmol por gramo de polímero, respectivamente.

2.3.1. Síntesis de polímeros telequímicos sustituidos con dinucleósidos

Previo al acoplamiento del monómero dinucleosídico con el polímero, se realizó un ensayo preliminar. En concreto, se llevó a cabo el estudio del acoplamiento del bloque central **B14** a un polímero de silicona de 6.1 kDa con grupos amino terminales para evaluar su reactividad (esquema 9). Se probaron distintas condiciones variando disolventes y temperaturas, optándose por utilizar DMF en presencia de Et₃N a t.a. como condiciones con las que comenzar a probar el acoplamiento entre monómero dinucleosídico y polímero posteriormente.



Esquema 38. Condiciones de condensación del bloque central **B14** con el polímero de PDMS.

Una vez obtenido y purificado el producto, se analizaron y compararon mediante ¹H RMN (figura 1) las señales correspondientes a los grupos -CH₂- adyacentes a los grupos funcionales implicados. Se observa un desplazamiento de esas señales. En concreto se puede ver como la señal del -CH₂- unido al nitrógeno se desplaza de 2.7 ppm a 3.3 ppm, debido a su desapantallamiento al pasar de amina a amida, así como un cambio en su multiplicidad. Por otro lado la señal del -CH₂- unido al carbonilo aparece menos desapantallada al cambiar de éster a amida, pasando de 2.6 ppm a 2.2 ppm.

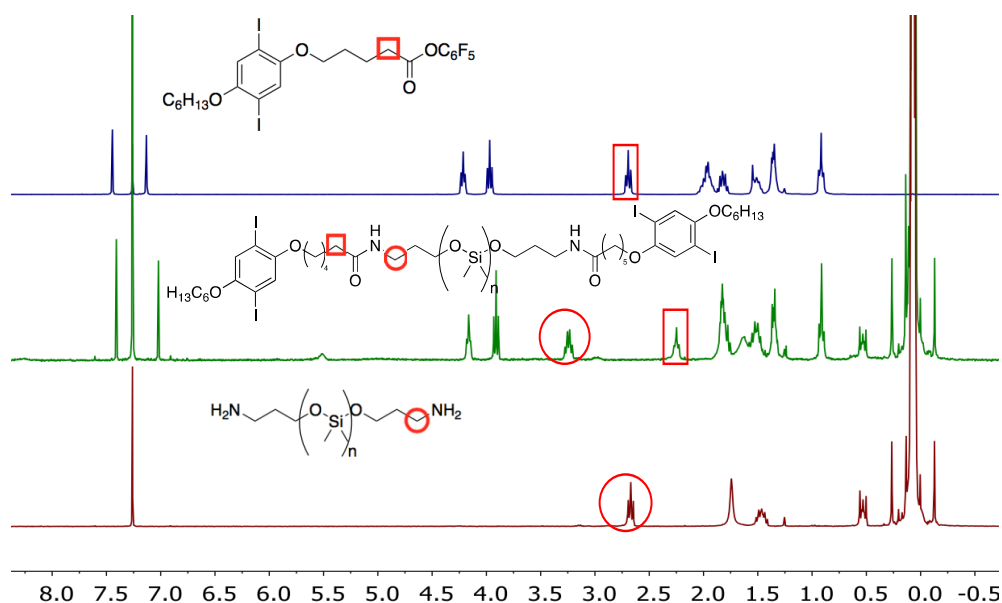
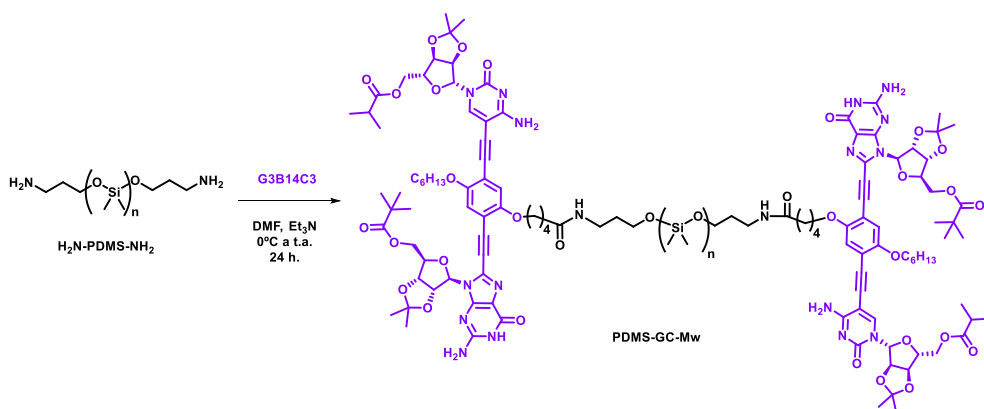


Figura 33. Espectros de ¹H RMN de **B13**, **PDMS-B13-6.1** y **PDMS-6.1**.

Debido al esfuerzo sintético del motivo del dinucleósido y a la menor cantidad disponible, en este caso solo se preparó el polímero correspondiente al precursor comercial de 6.1 kDa. Se utilizaron las condiciones ya optimizadas con el bloque central **B14**. Sin embargo, la reacción daba como resultado la aparición de mezclas de reacción en las que se observaba la presencia de monómeros dinucleosídicos no unidos a la cadena polimérica en los que habían desaparecido los grupos protectores de las posiciones 5' de las ribosas de C y G. Esto puede deberse a reacciones secundarias en las que las aminas terminales del polímero reaccionan con esos grupos protectores para generar las correspondientes amidas, capando los extremos de éstos y dejando los monómeros dinucleosídicos libre sin la protección en esa posición. Para solucionarlo se decidió comenzar la reacción a 0°C y dejar aumentar la temperatura poco a poco, obteniendo en este caso el producto deseado **PDMS-G3B14C3-6.1** tras su purificación por diálisis utilizando una membrana de diálisis con un *cut-off* de 1000 Da, utilizando mezclas de CHCl₃/MeOH como disolvente. Se evitó purificar el producto de reacción por precipitación debido a que siempre se llevó a cabo la reacción de acoplamiento con un ligero exceso de derivado de éster activado para conseguir la modificación total de los polímeros. Dicho exceso precipitaría con el producto y tendríamos una mezcla de compuestos cuyo comportamiento supramolecular no sería el adecuado. Los monómeros no unidos al polímero también formarían parte del equilibrio monómero-tetrámero, provocando un menor grado de entrecruzamiento de los polímeros y dificultando así su comparación con los materiales no funcionalizados.



Esquema 39. Condensación entre PDMS-6.1 y **G3B14C3** para obtener el polímero telequérico **PDMS-G3B14C3-6.1**

En el análisis por ¹H RMN (figura 2) se observa la formación de la amida a 6.35 ppm (estrella roja) y el desplazamiento del triplete correspondiente al -CH₂- contiguo de 2.67 ppm a 3.25 ppm como cuartete (círculo violeta). Por su parte, el -CH₂- contiguo al grupo carbonilo aparece como un triplete a 2.10 ppm (círculo verde). Además, se pueden observar todas las señales correspondientes a los grupos protectores entre 1.0 y 2.0 ppm, así como las ribosas de ambas bases entre 4.0 y 5.5 ppm. Se pueden observar también las señales correspondientes a la amina

de la citosina a 10.3 ppm y de la amida de la guanina a 13.5 ppm, ambas señales aparecen muy desplazadas debido a que en las condiciones utilizadas para obtener el espectro de ^1H RMN los dinucleósidos están parcialmente asociados formando tetrámeros cíclicos.

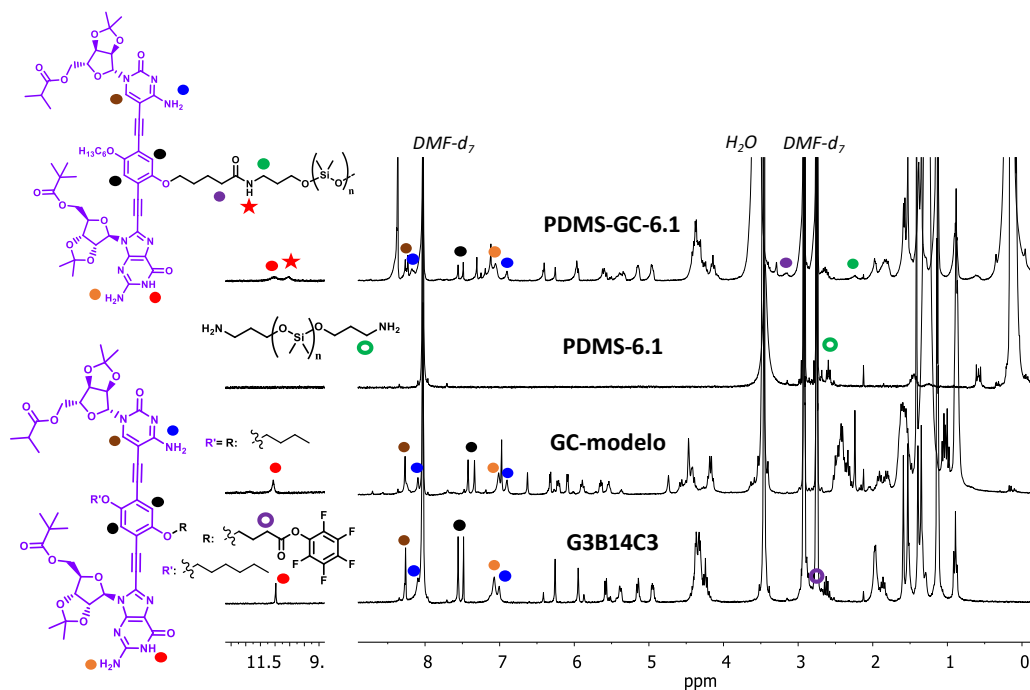


Figura 34. Espectros de ^1H -RMN de **PDMS-GC-6.1**, PDMS comercial de 6.1 kDa con aminas primarias en los extremos de cadena, **GC-modelo**, y **G3B14C3**, en DMF-d_7 . Además, se indican las señales más representativas del dinucleósido GC así como las del acoplamiento de **G3B14C3** al polímero.

A modo comparativo, se muestran en la Figura 3 los espectros de infrarrojo obtenidos de la silicona comercial (negro) y del producto purificado (azul). En ambos espectros encontramos las señales características de la silicona como bandas más intensas. Después de la modificación con **G3B14C3**, aparecen señales características de las vibraciones de los enlaces $\text{C}=\text{O}$ de la guanina y la citosina, los grupos protectores y de la amida entre $1500\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$, y aquellas correspondientes a las vibraciones del enlace N-H y enlaces de hidrógeno a $3100\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$.

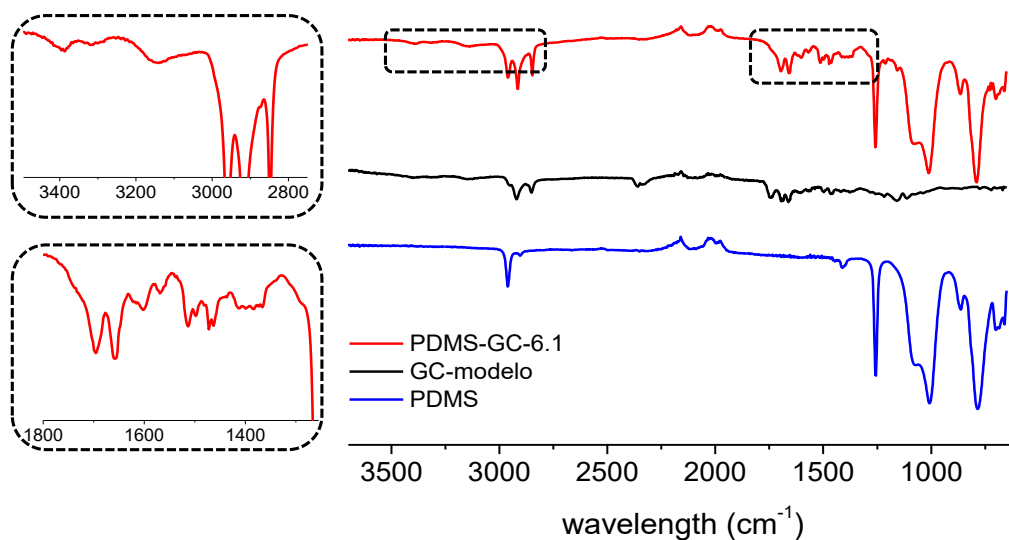
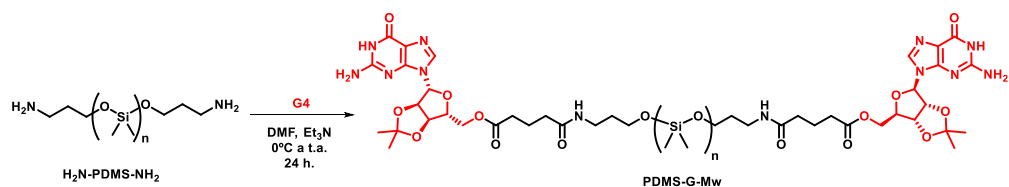


Figura 35. Espectros de infrarrojo de **PDMS-GC-6.1** (rojo), **GC-modelo** (negro) y **PDMS** comercial de 6.1 kDa con aminas primarias en los extremos de cadena (azul).

El peso molecular del polímero **PDMS-G3B14C3-6.1** no se pudo analizar por MALDI, posiblemente debido a que las interacciones entre bases nucleicas no se rompían del todo durante la medida y el material quedaba entrecruzado, siendo su peso molecular lo suficientemente grande como para no poder analizarse correctamente

2.3.2. Síntesis de polímeros telequéricos sustituidos con guanosinas

En el caso de la condensación del polímero comercial de PDMS con el derivado de guanosina **G4** se utilizaron las condiciones optimizadas para la obtención de **G5**. La reacción se llevó a cabo en DMF con Et_3N y condiciones suaves (temperatura ambiente) durante 24 horas (esquema 11). Una vez terminada la reacción, el producto se purificó por diálisis utilizando una membrana de diálisis con un *cut-off* de 1000 Da, utilizando mezclas de THF/ACOEt como disolvente. Los rendimientos obtenidos dependen sobre todo del tamaño del polímero utilizado siendo mayores cuanto más grande es la cadena de polímero (50% para 1.6 kDa, 66% para 6.1 kDa y 83% para 22.8 kDa). Creemos que esto se debe a la etapa de purificación por diálisis. El material comercial posee una elevada polidispersidad, teniendo cadenas de polímero pequeñas que se pierden a la hora de la purificación por diálisis. Por tanto, cuanto menor sea el polímero, mayor es la posibilidad de tener cadenas más pequeñas que sean similares o menores al *cut-off* de la membrana de diálisis, y de que el rendimiento sea menor.



Esquema 40. Condensación entre PDMS-Mw y **G4** para obtener el polímero telequérico **PDMS-G4-Mw**

A modo de ejemplo, se detalla a continuación el análisis para los polímeros funcionalizados de 6.1 kDa (figura 4). En el espectro inferior se representa el polímero comercial de silicona con grupos amina primaria en los extremos de cadena en CDCl_3 . En el espectro superior se muestra el producto obtenido por condensación de la silicona comercial con **G4** tras su purificación por diálisis. Debido a que la guanina tiende a formar puentes de hidrógeno y a agregarse en CDCl_3 , se añadió una mínima cantidad de $\text{DMSO}-d_6$ para facilitar el análisis. Podemos destacar las señales características de la amida formada, como la señal a 6.55 ppm (estrella roja), así como el desplazamiento del triplete a 2.67 ppm correspondiente a los $-\text{CH}_2-$ vecinales al grupo NH_2 a 3.05 ppm como cuartete (círculo violeta). Además, se pueden observar todas las señales correspondientes a la cadena del resto glutárico entre 2.25 y 1.5 ppm (círculos verde, azul y rojo).

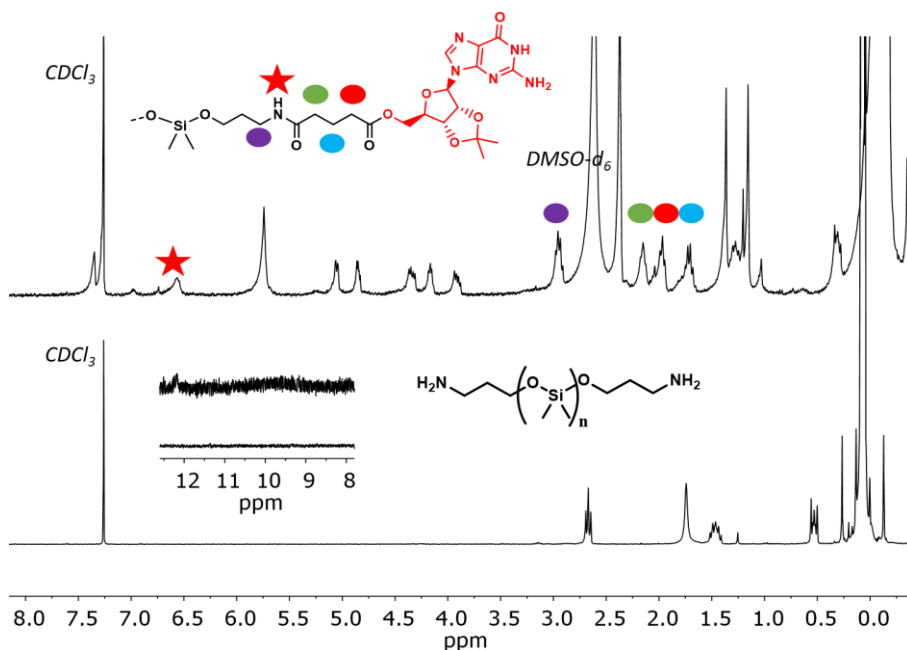


Figura 36. Espectros de $^1\text{H-RMN}$ de a) **PDMS-G-6.1**, b) **G5**, c) **G4** y d) PDMS comercial de 6.1 kDa con aminas primarias en los extremos de cadena ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$ 10:1).

A modo comparativo, se muestran en la figura 5 los espectros de infrarrojo obtenidos de la silicona comercial (negro) y del producto purificado (rojo). Como podemos observar, en ambos espectros tenemos las señales características de la silicona como bandas más intensas. Después de la modificación con **G4**, aparecen señales características de las vibraciones de los enlaces C=O de la guanina y de la amida y el éster formados entre 1500-1800 cm^{-1} , y aquellas correspondientes a las vibraciones del enlace N-H y enlaces de hidrógeno a 3100-3500 cm^{-1} , inexistentes en las siliconas comerciales.

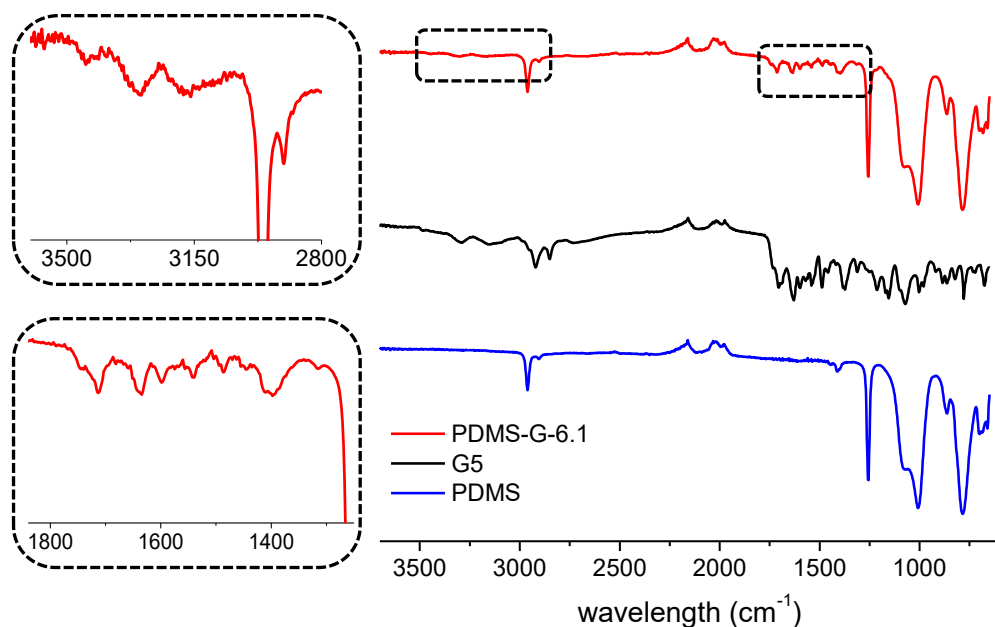


Figura 37. Espectros de infrarrojo de **PDMS-G-6.1** (rojo), **G5** (negro) y PDMS comercial de 6.1 kDa con aminas primarias en los extremos de cadena (azul).

Para el análisis del peso molecular de los polímeros funcionalizados se llevaron a estudios de espectrometría de masas por MALDI. En la figura 6 se observan varios sets de picos con una unidad de repetición de 74 Da, que se corresponde con la unidad repetitiva de dimetilsiloxano. La serie más intensa aparece desde la señal 1109,4 hasta casi 8000 Da de masa, lo que confirma que ya existe una gran polidispersidad en los materiales de partida. Relacionadas con esta serie, aparecen otras 3 series de menor intensidad a +23, +44 y +60. La primera serie sería la perteneciente a los iones $[M+H]^+$, la desplazada a +22 sería $[M+Na]^+$, la serie a +44 sería $[M-H+2Na]^+$, y la serie a +60 correspondería a los iones $[M-H+Na+K]^+$.

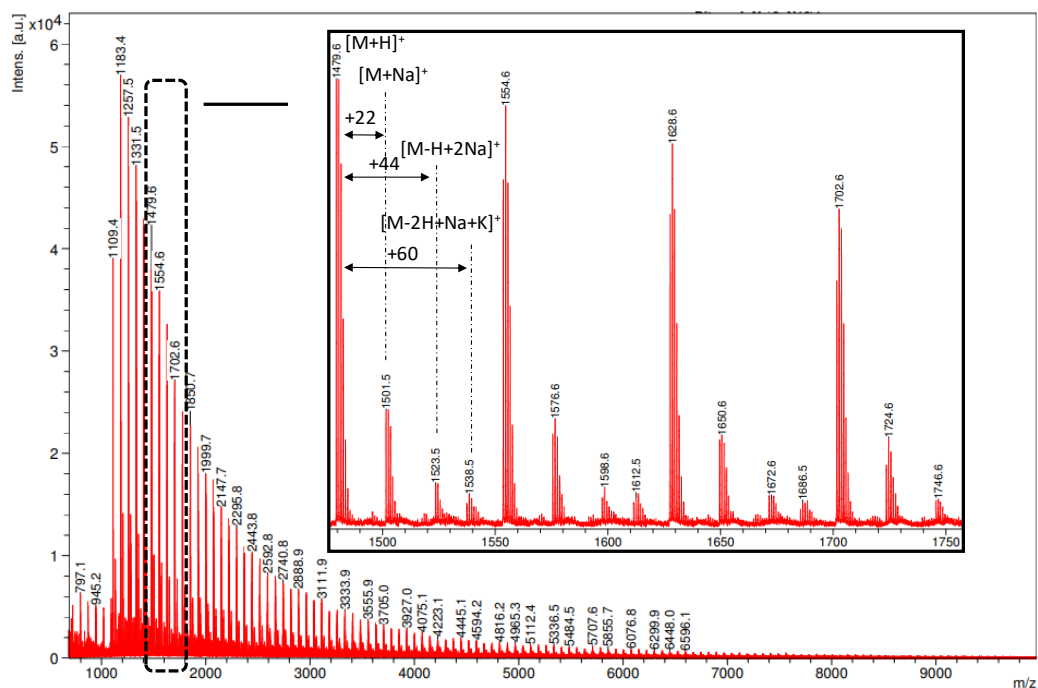


Figura 38. Espectro de MALDI-TOF de PDMS-G-6.1 usando DCTB como matriz y NaI.

2.4. Estudio del proceso de autoensamblaje en disolución

Como ya se explicó anteriormente, el objetivo principal de este Capítulo es la preparación de redes supramoleculares mediante la funcionalización de polímeros lineales con especies que puedan interactuar entre sí mediante uniones no covalentes cooperativas. En este apartado, nos centraremos en el análisis de esas interacciones supramoleculares en disolución generadas en los polímeros de PDMS al introducir en sus cadenas los motivos de guanina y de dinucleósido mediante técnicas espectroscópicas como ^1H RMN, CD y fluorescencia.

Para realizar un estudio más exhaustivo y detallado de estas interacciones en los materiales poliméricos obtenidos, se llevó a cabo adicionalmente un análisis de moléculas discretas como modelo de comportamiento de estos motivos supramoleculares en disolución. Estas moléculas, **G3B15C3** (portadora del motivo dinucleósido), **G5** y **G6** (portadoras del motivo de guanina), descritas anteriormente, servirán de referencia para estudiar las condiciones óptimas de concentración, temperatura y medio (disolvente) para la obtención de estas uniones supramoleculares. Se espera que estas estructuras autoensambladas multimoleculares en los extremos de las cadenas poliméricas, que en ambos casos presentan una elevada cooperatividad quelato, formen una red extensa tipo malla, capaz de mejorar sustancialmente las propiedades de los materiales precursores.

2.4.1. Estudio de polímeros telequéricos sustituidos con dinucleósidos

Se comenzó estudiando el polímero telequérico sustituido por dinucleósido. Como se puede observar los espectros de ^1H RMN en DMF-d_7 de **PDMS-GC-6.1** aparecen las señales características de este tipo de señales cuando no se encuentran agregadas pudiendo observarse las señales de los protones de las amidas de G (triángulo azul) y de la amida que une el polímero y dinucleósido (estrella roja). Al utilizar CDCl_3 , disolvente que no compite por los enlaces de hidrógeno, se obtienen señales por lo general muy anchas, lo que señala que los dinucleósidos están agregados. Si además nos fijamos en la zona comprendida entre 10 y 15 ppm se puede observar la presencia de señales correspondientes a la amida de la G (triángulo azul) y la amina de la C (triángulo verde) a un desplazamiento mayor de lo habitual, comportamiento característico cuando estos protones forman parte de un enlace de hidrógeno.

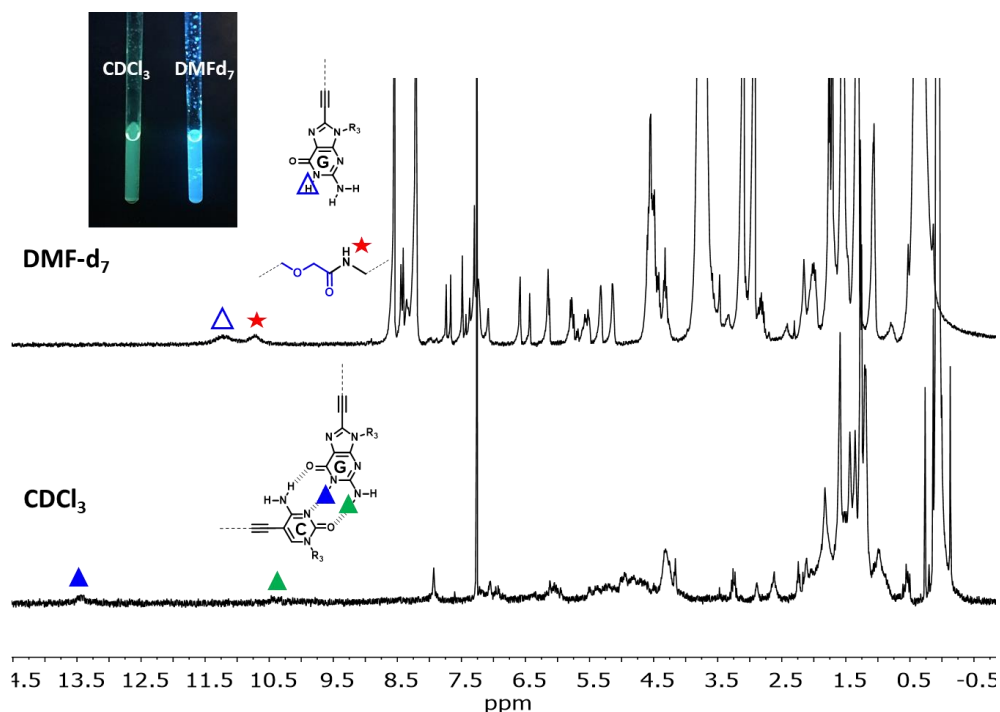


Figura 39. Comparación de los espectros de ^1H -RMN del polímero **PDMS-GC-6.1** en DMF-d_7 (arriba) y CDCl_3 (abajo) a una concentración de 5×10^{-3} M de dinucleósido.

Para intentar seguir el proceso de ciclotetramerización se decidió disminuir la concentración y utilizar un disolvente con una polaridad intermedia, como el THF, siendo necesario utilizar técnicas de espectroscopia óptica. Además, aprovechando que los tetrámeros cíclicos muestran señal dicroica mientras que los dinucleósidos no enlazados carecen de ella, se decidió emplear

también esta técnica para realizar un estudio cuantitativo. Al realizar experimentos de variación de temperatura a una concentración de 5×10^{-4} M se observó por fluorescencia un cambio en la banda del espectro, pasando el máximo de estar a 500 nm a estar a 460 nm. Este desplazamiento es típico de este tipo de moléculas y sucede cuando el tetrámero cíclico empieza romperse. Esto fue confirmado también mediante CD, en el que se ve cómo la intensidad de la señal disminuye, aunque no llega a desaparecer. Al disminuir la concentración hasta 1×10^{-4} M se pudo observar por fluorescencia como la señal apenas variaba, sin embargo el CD mostraba señal, por lo que los tetrámeros cíclicos estaban formados parcialmente. En este caso calentando hasta 60°C se consiguió romper por completo la especie cíclica.

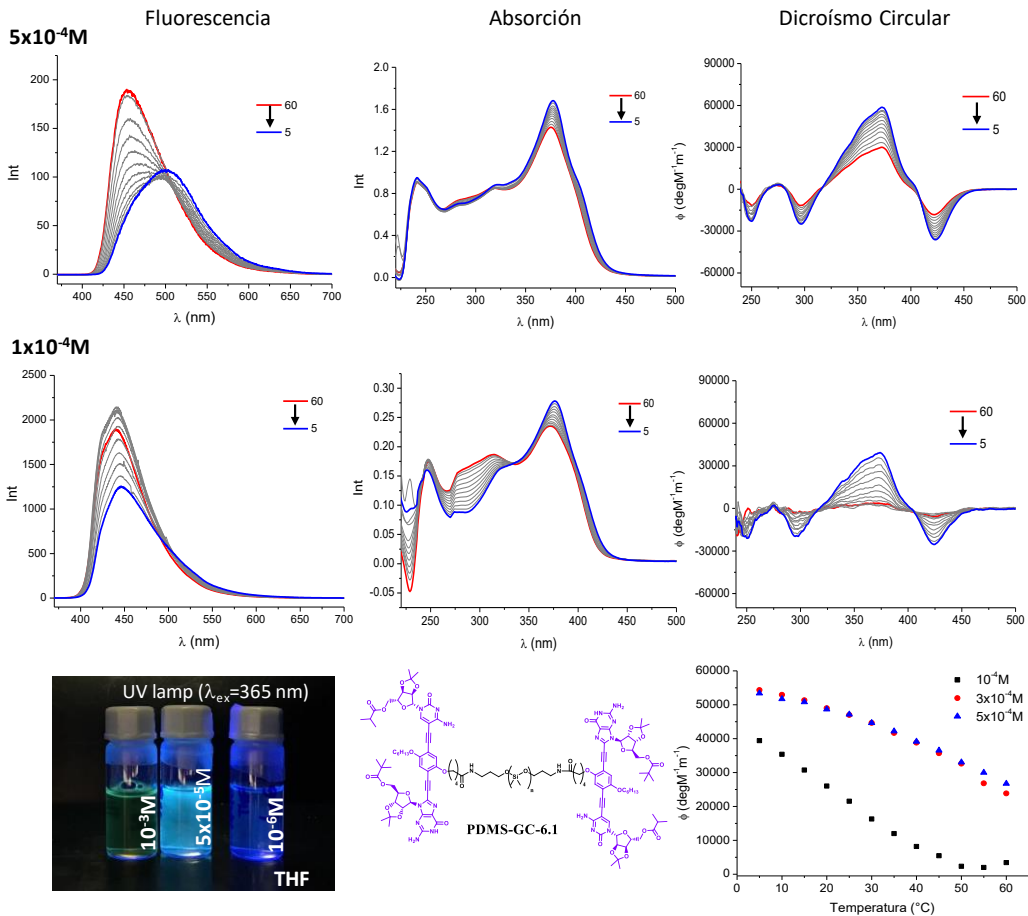


Figura 40. Espectros de fluorescencia ($\lambda_{\text{exc}}=350$ nm) (izquierda), absorción (centro) y CD (derecha) de PDMS-GC-6.1 en THF a una concentración de 5×10^{-4} M (arriba) y 1×10^{-4} M (abajo). Además, se añade una gráfica de tendencias de la actividad dicroica medida a $\lambda=378$ nm en función de la concentración y la temperatura.

Por último se realizaron experimentos utilizando tolueno como disolvente. En este caso se pudo disminuir la concentración de 5×10^{-5} M sin apreciar variación alguna en la posición del máximo de fluorescencia, pudiendo incluso calentar hasta 60°C manteniendo las bandas características del tetrámero cíclico. El espectro de CD confirmó la estabilidad de la especie cíclica, y se llegó a calentar a 80°C la muestra sin llegar a variar ni la forma ni la intensidad del espectro. Todos estos experimentos mostraron una altísima estabilidad del ciclo tetramérico incluso habiendo sido anclado a la cadena polimérica, lo que hace pensar que las propiedades del material en sólido pueden ser bastante interesantes.

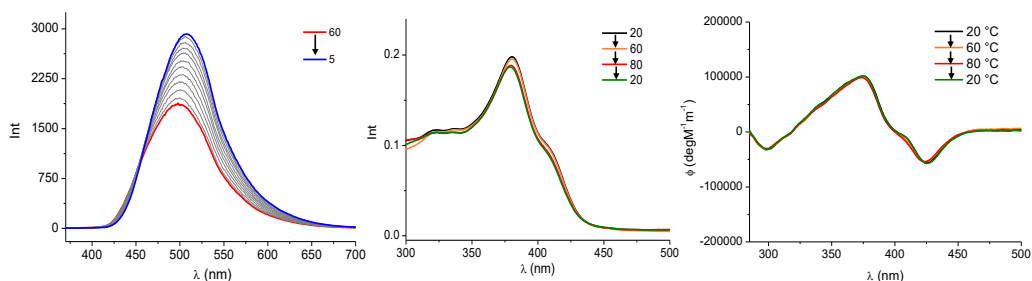


Figura 41. Espectros de fluorescencia ($\lambda_{\text{exc}}=350$ nm) de **PDMS-GC-6.1** en tolueno a una concentración de 5×10^{-5} M en función de la temperatura, de 60°C (rojo) a 5°C (azul) (izquierda). Espectros de absorción (centro) y CD (derecha) de **PDMS-GC-6.1** en tolueno a una concentración de 5×10^{-5} M en función de la temperatura: calentando de 20 a 80°C - 20°C (negro), 60°C (negro), 80°C (negro) y a 20°C al enfriar (verde).

2.4.2. Estudio de polímeros telequímicos sustituidos con guanosinas

La formación de los diferentes complejos de guanosina con K^+ , tanto para los polímeros funcionalizados de PDMS como para las moléculas modelo **G5** y **G6**, se realizó mezclando la guanosina y la sal de potasio correspondiente con una relación molar 4:1, utilizando THF o TCE como disolvente en concentraciones entre 5×10^{-2} M y 5×10^{-3} M con respecto a la guanosina. Las muestras se sonicaron durante 30 minutos y se dejaron reposar a t.a. durante un mínimo de 24 horas, tiempo suficiente como para alcanzar el equilibrio. Al tener polímeros de tres pesos moleculares diferentes, solo se describe el comportamiento de **PDMS-G4-6.1** a modo de ejemplo, debido a que en disolución el comportamiento será similar para todos ellos. Por el contrario, el peso molecular de los polímeros sí que será crucial en las propiedades en estado sólido, estudios que se describen para cada uno de ellos más adelante.

Las moléculas modelo **G5** y **G6** se diferencian únicamente en la unión de la cadena hidrocarbonada lateral a la guanosina. En el caso de **G5** esta unión se realiza por un grupo amida, mientras que en **G6** por un grupo éster. Por lo tanto, también estudiaremos la influencia de estos grupos funcionales presentes en la cadena lateral en la formación de los *G-quadruplex*, así como su estabilidad con la temperatura.

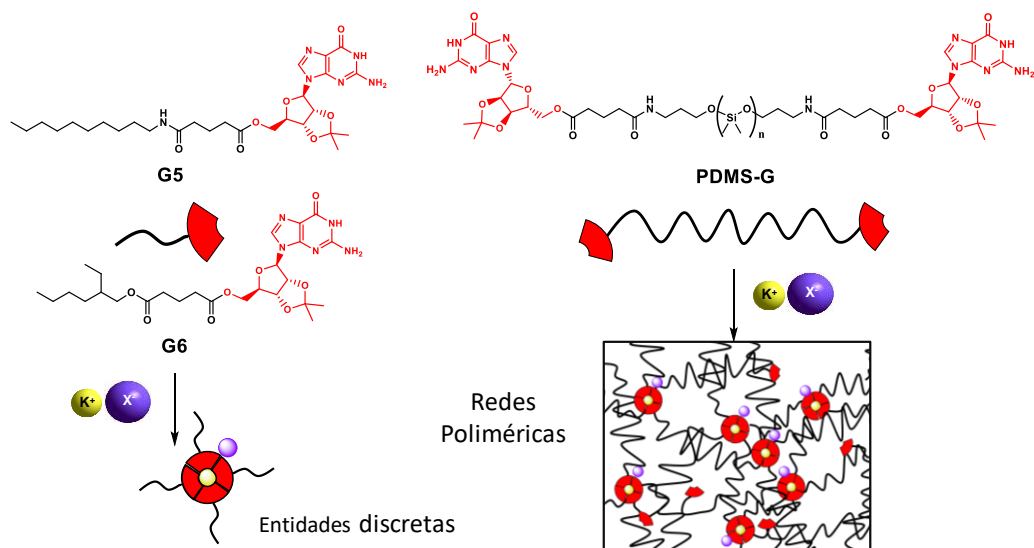


Figura 42. Representación de los diferentes complejos *G-quadruplex* preparados a partir de **G5** y **G6** (izquierda) y el polímero **PDMS-G4** (derecha) con sales de potasio, obteniendo complejos discretos y redes poliméricas entrecruzadas, respectivamente.

En primer lugar, analizaremos la formación de los *G-quadruplex* de la molécula **G3**. La primera evidencia experimental del autoensamblaje de las moléculas en disolución se obtuvo utilizando TCE- d_2 . Tal y como se refleja en la bibliografía y se ha constatado en el Grupo con moléculas no muy diferentes, se aprecia que en presencia de TCE- d_2 se promueve la formación de *G-quadruplex* octaméricos (G_8 ; señal aguda a $\delta = 12.3$ ppm) (Figura 11). Si se analiza el efecto que tiene la concentración de las especies formadas, se observa que a una concentración de 5×10^{-3} M solo se obtiene una única señal a 12.3 ppm con todas las sales de potasio (Figura 12). Al aumentar la concentración a $5 \cdot 10^{-2}$ M, se puede observar la aparición de otras especies diferentes a G_8 : G_{12} ($\delta = 11.5-11.8$ ppm) (Figura 11). Si comparamos los espectros obtenidos en TCE- d_2 con los obtenidos en THF- d_8 , se observa que el disolvente utilizado determina el tipo de complejos formados (figura 11). De este modo, al utilizar THF- d_8 a una concentración de 5×10^{-2} M, no solo se observa presencia de G_8 , sino que también se aprecia de una manera más evidente presencia de G_{12} , y posiblemente también complejos de G_{16} . A una concentración de 5×10^{-3} M se siguen observando las mismas mezclas, aunque son menos complejas, sobre todo en el caso de la sal de $KBPh_4$ con la que prácticamente solo se observa la especie G_{12} y trazas de G_8 .

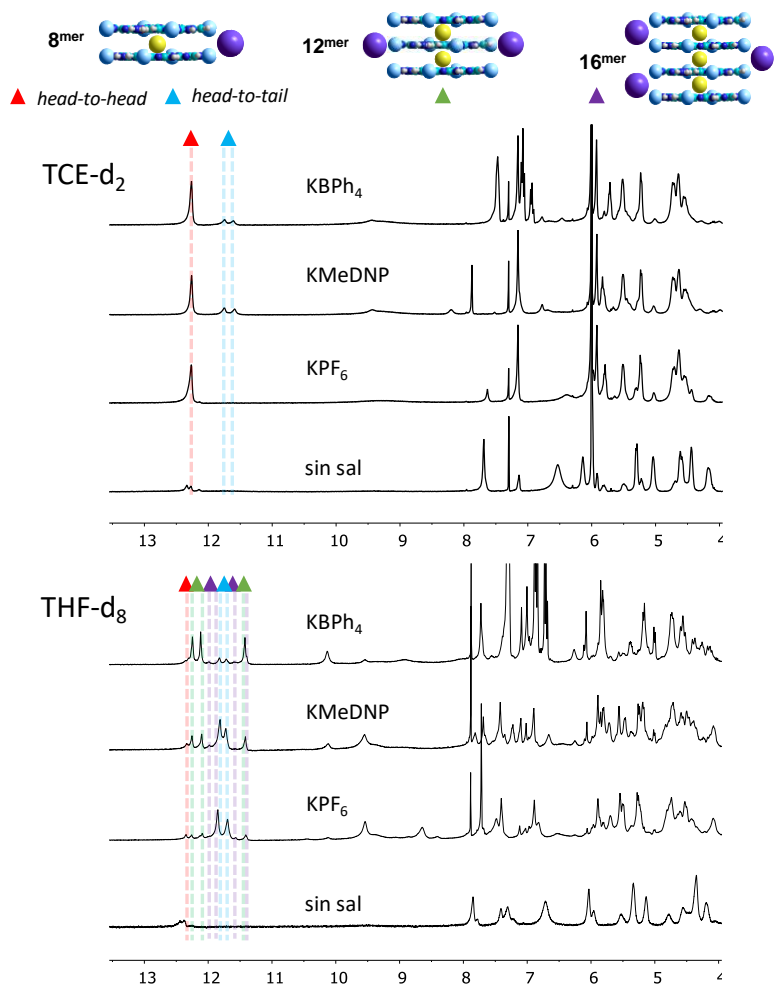


Figura 43. Comparación de los espectros de ^1H -RMN de los complejos *G-quadruplex* formados a partir de **G5** con diferentes sales de potasio (KBPh_4 , KMeDNP y KPF_6) y sin sal, en TCE-d_2 (arriba) y en THF-d_8 (abajo) a una concentración de $5 \times 10^{-2}\text{M}$. Se indica en la figura con un triángulo la señal del protón de la amida del anillo de guanina al formar los diferentes complejos: G_8 (rojo: *head-to-head* y azul: *head-to-tail*), G_{12} (verde) y G_{16} (violeta).

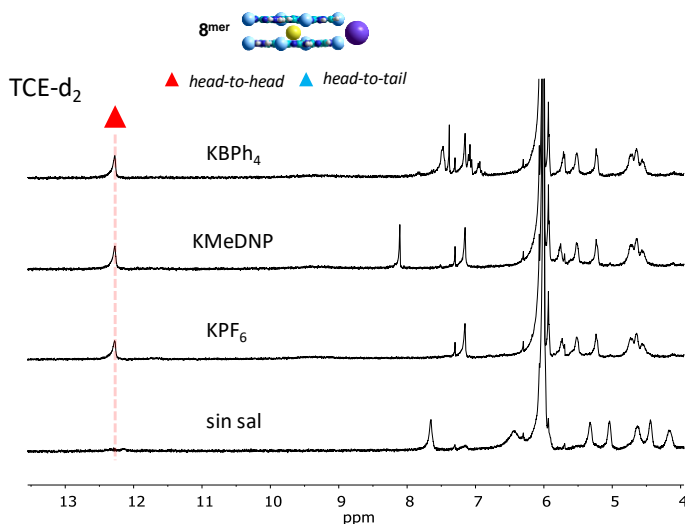


Figura 44. Comparación de los espectros de ^1H -RMN de los complejos *G-quadruplex* formados a partir de **G5** con diferentes sales de potasio (KBPh_4 , KMeDNP y KPF_6) y sin sal, en TCE-d_2 a una concentración de $5 \times 10^{-3}\text{M}$. Se indica en la figura con un triángulo la señal del protón de la amida del anillo de guanina al formar los diferentes complejos de G_8 (rojo: *head-to-head* y azul: *head-to-tail*).

Si analizamos la estabilidad térmica de los complejos supramoleculares de la molécula modelo **G3** en un rango de temperaturas de $0\text{-}100\text{ }^\circ\text{C}$ (figura 13), se observa que los octámeros formados gozan de una elevada estabilidad térmica, debido a que se demuestra que en ese intervalo el complejo G_8 formado no se ve alterado. Si analizamos el intervalo de $0\text{-}40\text{ }^\circ\text{C}$, los protones NH_2 ocupan diferentes posiciones en el *G-quadruplex* G_8 , siendo su disposición espacial diferente (triángulos en Figura 13): uno está situado en la parte interior del *G-quartet* al coordinarse con el nitrógeno de la guanina que está al lado (9.3 ppm), y el otro protón de la amina queda en la parte exterior del macrociclo (6.2 ppm). Al aumentar la temperatura las señales disminuyen en intensidad, llegando a desaparecer las pertenecientes a la amina, pero es un comportamiento normal debido a la rotación de dicha amina, que provoca un ensanchamiento de la señal. El resto de las señales apenas sufren cambios, lo que demuestra una elevada estabilidad térmica. Sin embargo, a partir de $80\text{ }^\circ\text{C}$ comienzan a aparecer pequeñas señales entre 4.0-5.0 ppm, lo que puede significar que el G_8 no es tan estable a esa temperatura.

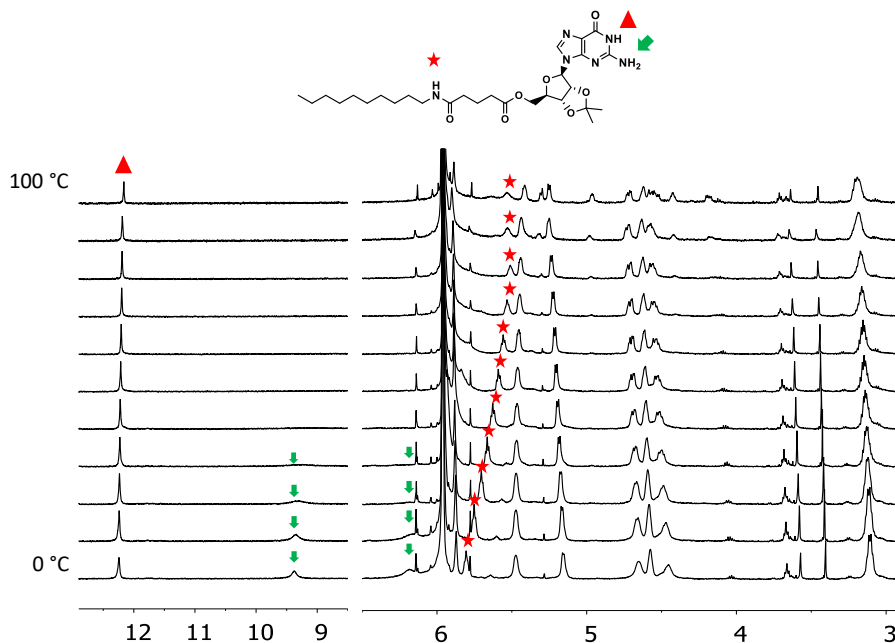


Figura 45. Espectros de ^1H -RMN de los complejos *G*-quadruplex en función de la temperatura (desde 0 °C a 100 °C) formados a partir de **G5** KBPh_4 en TCE-d_2 a una concentración de $5 \times 10^{-3}\text{M}$. Se indica en la figura con un triángulo rojo la señal del protón de la amida del anillo de guanina al formar los complejos de G_8 *head-to-head*. La flecha verde indica los protones de amina primaria del anillo, y la estrella roja la amida periférica.

A la hora de formar los complejos con la molécula modelo **G6** en las mismas condiciones que **G5**, observamos que prácticamente solo se obtiene un único tipo de especie: el G_8 (figura 14). Si comparamos los espectros de resonancia de H-RMN para las mezclas con la sal de KBPh_4 , vemos que se obtiene una única señal intensa a $\delta = 12.3$ ppm en TCE-d_2 y a $\delta = 12.4$ ppm en THF-d_8 correspondientes a los G_8 de **G4** con la sal de K^+ . Achacamos este mayor tamaño de los complejos en presencia de un grupo amida a una estabilización de los contraiones del potasio por parte de éstas, lo que permite, junto con la estabilización adicional del THF, llegar a formar hasta hexadécámeros.

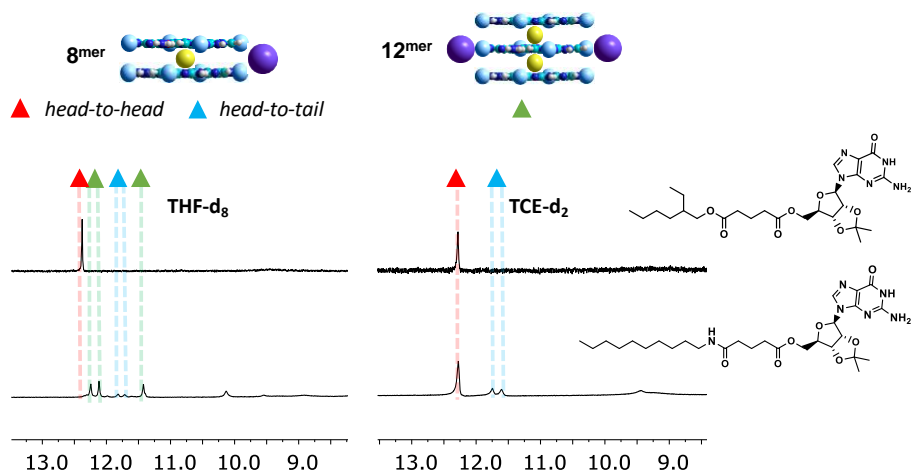


Figura 46. Comparación de los espectros de ^1H -RMN de los complejos *G*-quadruplex formados a partir de **G5** y **G6** con KBPh_4 , en THF-d_8 (izquierda) y TCE-d_2 (derecha) a una concentración de $5 \times 10^{-2} \text{M}$. Se indica en la figura con un triángulo la señal del protón de la amida del anillo de guanina al formar los diferentes complejos: G_8 (rojo: *head-to-head* y azul: *head-to-tail*) y G_{12} (verde).

Aprovechando que los *G*-quadruplex poseen señal dicroica, se realizaron experimentos de temperatura a menores concentraciones para intentar seguir el proceso de asociación mediante CD. Para el caso de **G3**, se utilizaron las mezclas con KBPh_4 a una concentración óptima de medida a $1.25 \times 10^{-3} \text{M}$ y $5 \times 10^{-4} \text{M}$ en THF y TCE. Las mezclas en THF a ambas concentraciones presentan únicamente complejos G_{12} , dando señales dicroicas en el rango de $\lambda_{\text{exc}} = 200\text{-}350 \text{nm}$. A una concentración de $1.25 \times 10^{-3} \text{M}$ se observó que los complejos obtenidos son estables en un rango de temperatura de 5 a $60 \text{ }^\circ\text{C}$, disminuyendo parcialmente la señal dicroica a temperaturas más altas. Sin embargo, la señal dicroica fue prácticamente nula a la temperatura de $60 \text{ }^\circ\text{C}$ a $5 \times 10^{-4} \text{M}$, lo cual indica la disrupción total de los complejos G_{12} , teniendo únicamente en disolución la forma monomérica disociada. Las mezclas en TCE, sin embargo, no presentaron cambios importantes en la señal dicroica a las mismas concentraciones utilizadas en las mezclas de THF, ni en el rango de temperaturas de $20\text{-}80 \text{ }^\circ\text{C}$. Únicamente se observó un cambio más significativo a la concentración de $5 \times 10^{-4} \text{M}$ al aumentar la temperatura debido al efecto de la dilución, sin observar la total disociación del complejo.

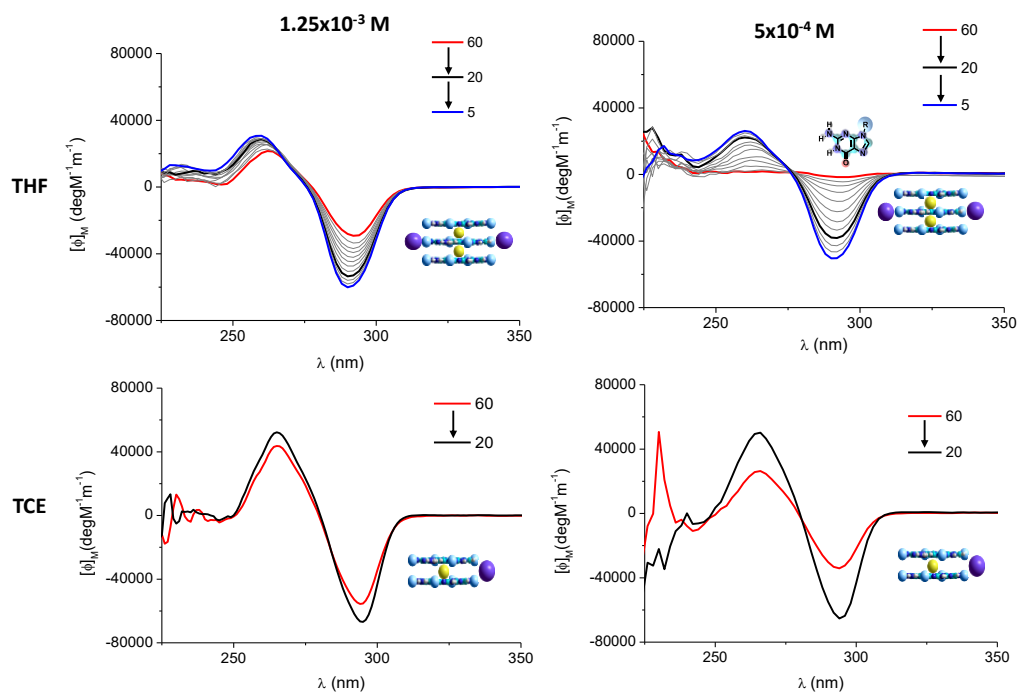


Figura 47. Comparación de los espectros de dicroísmo circular a $\lambda=350\text{-}225$ nm de los complejos *G*-*quadruplex* formados a partir de **G5** con KBPh_4 , en THF-d_8 (arriba) y TCE-d_2 (abajo) a una concentración de $1.25 \times 10^{-3}\text{M}$ (izquierda) y $5 \times 10^{-4}\text{M}$ (derecha) en función de la temperatura. Se destacan los espectros obtenidos a 60 °C (rojo), 20 °C (negro) y 5 °C (azul) a modo comparativo.

Para hacer un estudio comparativo de estabilidad, se utilizaron las mismas condiciones de concentración y temperatura para **G6**, así como la sal KBPh_4 y los disolventes (THF y TCE). En este caso, tal y como mostraron los espectros de $^1\text{H-NMR}$, únicamente se encuentran en ambos disolventes la forma G_8 de los complejos **G6-K⁺**. La figura 16 muestra un estudio comparativo de la señal dicroica en el rango de $\lambda_{\text{exc}} = 225\text{-}350$ nm para las concentraciones de $1.25 \times 10^{-3}\text{M}$ y $5 \times 10^{-4}\text{M}$ para THF, ya que se observó que los complejos en TCE no se rompen. La estabilidad térmica de **G6**, tanto a concentraciones de $1.25 \times 10^{-3}\text{M}$ como $5 \times 10^{-4}\text{M}$, es prácticamente idéntica a la de **G5** por lo que podemos establecer que el grupo amida en la cadena alquílica lateral no influye significativamente en su estabilidad en función de la temperatura, pero sí en la naturaleza de la especie supramolecular obtenida.

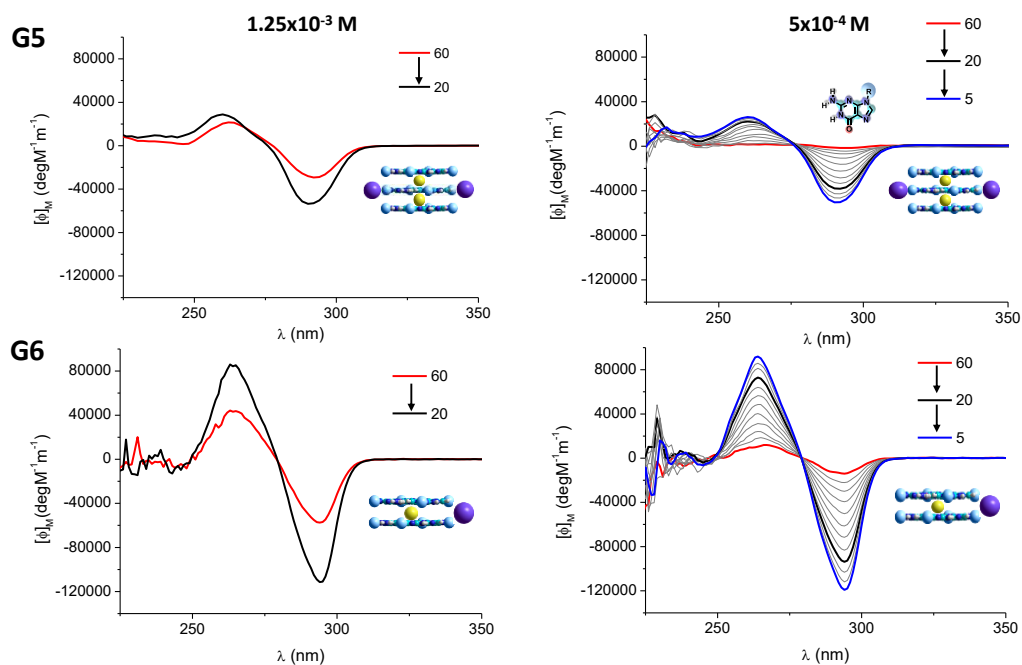


Figura 48. Comparación de los espectros de dicroísmo circular a $\lambda=350-225$ nm de los complejos *G-quadruplex* formados a partir de **G5** (arriba) y **G6** (abajo) con KBPh_4 en THF-d_8 a una concentración de $1.25 \times 10^{-3} \text{ M}$ (izquierda) y $5 \times 10^{-4} \text{ M}$ (derecha) en función de la temperatura. Se destacan los espectros obtenidos a 60 °C (rojo), 20 °C (negro) y 5 °C (azul) a modo comparativo.

Debido a que la formación y estabilidad de los complejos estudiados con las moléculas modelo dependen, sobre todo, de la concentración y del disolvente se decidió centrar el estudio del polímero **PDMS-G-6.1** a la utilización de la sal de potasio con tetrafenilborato (KBPh_4). Del mismo modo que en las moléculas modelo **G3** y **G4**, el polímero **PDMS-G-6.1** con KBPh_4 en TCE-d_2 a $1 \times 10^{-2} \text{ M}$ y $5 \times 10^{-3} \text{ M}$ muestra la presencia de complejos G_8 , debido a la aparición de la señal representativa a $\delta = 12.3$ ppm. En este caso, la concentración no ejerce ningún efecto en la formación de otro tipo de especies, pudiendo ser debido a la presencia de las cadenas de PDMS que influyen en la estabilidad de las mismas o que condicionen la interacción entre *G-quartets* por efecto estérico.

En el caso del análisis de formación de *G-quadruplex* de **PDMS-G-6.1** con KBPh_4 en THF-d_8 se obtiene la formación de complejos G_{12} , prácticamente como única estructura. En la Figura 17 se puede observar los espectros de $^1\text{H-RMN}$ a concentraciones de $1 \times 10^{-2} \text{ M}$ y $5 \times 10^{-3} \text{ M}$, así como el espectro obtenido del modelo **G3** a $5 \times 10^{-3} \text{ M}$. Se observan las tres señales típicas observadas para G_{12} . En el caso del polímero, estas señales son algo más anchas posiblemente debido a la polidispersidad de las cadenas poliméricas. Además, en el recuadro incluido en la figura se comparan estos espectros de **PDMS-G-6.1** con KBPh_4 con el del polímero sin KBPh_4 a ambas concentraciones, donde se ve claramente la ausencia de *G-quadruplex* sin KBPh_4 .

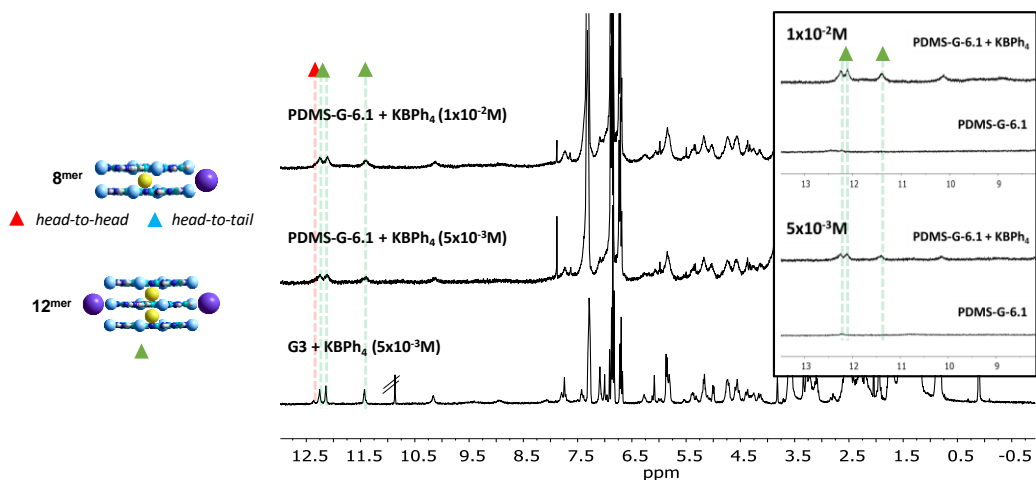


Figura 49. Comparación de los espectros de ^1H -RMN de los complejos *G*-quadruplex formados a partir de **PDMS-G-6.1** con KBPh_4 en THF-d_8 a una concentración de $1 \times 10^{-2} \text{M}$ (arriba) y $5 \times 10^{-3} \text{M}$ (centro) con los obtenidos a partir de **G5** con KBPh_4 en THF-d_8 a una concentración de $5 \times 10^{-3} \text{M}$ (abajo), y con el polímero **PDMS-G-6.1** sin sal a las mismas concentraciones (recuadro). Se indica en la figura con un triángulo la señal del protón de la amida del anillo de guanina al formar los diferentes complejos: G_8 (rojo: *head-to-head* y azul: *head-to-tail*) y G_{12} (verde).

Al igual que con las moléculas modelo **G3** y **G4**, se realizó el análisis de la formación y estabilidad de los diferentes complejos utilizando la técnica de CD de las disoluciones preparadas con **PDMS-G-6.1** y KBPh_4 en relación molar guanina/ K^+ 4:1 en THF-d_8 y TCE-d_2 a concentraciones de $1.25 \times 10^{-3} \text{M}$ como $5 \times 10^{-4} \text{M}$.

Tal y como se observa en la figura 18, el polímero **PDMS-G-6.1** forma complejos *G*-quadruplex estables en las condiciones estudiadas. A la concentración de $1.25 \times 10^{-3} \text{M}$ se pudo observar que los complejos formados se comportaban de igual forma que en el caso de las moléculas modelo: al aumentar la temperatura disminuía la señal dicroica debido a una parcial ruptura de los mismos, pero sin llegar a eliminarlos del todo. Sin embargo, a la concentración de $5 \times 10^{-4} \text{M}$, a diferencia de los espectros obtenidos a partir de las moléculas modelo **G3** y **G4**, se pudo observar que tampoco se llegó a disgregar por completo la red supramolecular obtenida. Esto puede ser debido a que las cadenas de PDMS ejercen un efecto positivo sobre la interacción cooperativa y aumenta así la estabilidad de los complejos mayor que las cadenas hidrofóbicas cortas de las moléculas modelo.

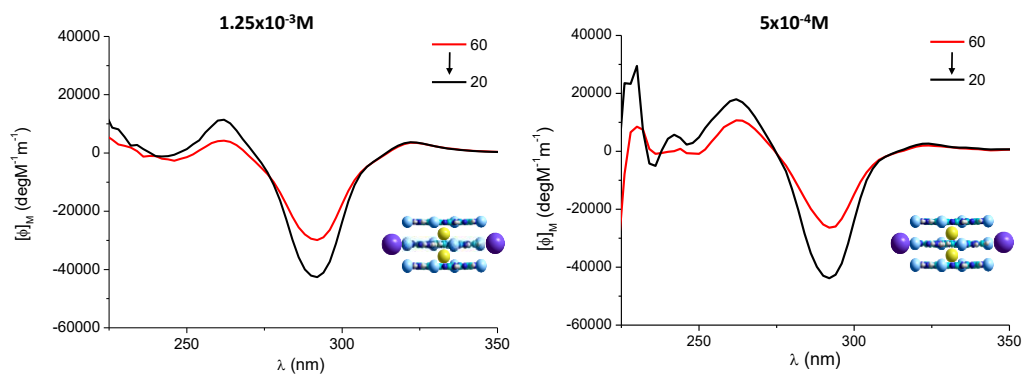


Figura 50. Comparación de los espectros de dicroísmo circular a $\lambda=350\text{-}225$ nm de los complejos *G-quadruplex* formados a partir de **PDMS-G-6.1** con KBPh_4 en THF a una concentración de $1.25 \times 10^{-3}\text{M}$ (izquierda) y $5 \times 10^{-4}\text{M}$ (derecha) en función de la temperatura. Se destacan los espectros obtenidos a 60 °C (rojo) y 20 °C (negro) a modo comparativo

3. RESUMEN Y CONCLUSIONES

El principal objetivo de este capítulo era iniciar una nueva línea de investigación dentro del Grupo en la que se apliquen los conocimientos adquiridos sobre química supramolecular, en general, y sistemas cíclicos cooperativos unidos por enlaces de hidrogeno, en particular, a **materiales poliméricos**. La idea principal es introducir dichas *interacciones cooperativas multimoleculares* en cadenas de polímeros para conseguir *materiales termoplásticos autorreparables*.

Para ello, se diseñó una estructura básica de los componentes del material. Por un lado, se decidió utilizar polímeros telequéricos de PDMS de diversos pesos moleculares promedio y terminados en aminas alifáticas. Estos polímeros son muy flexibles y poseen una T_g muy baja (son líquidos a temperatura ambiente) y están disponibles comercialmente. Por otro, se optó por emplear dinucleósidos y guanosinas como motivos supramoleculares, debido a la alta experiencia del Grupo en el autoensamblaje de estos sistemas, donde ambos han demostrado gozar de una elevada cooperatividad quelato en su asociación en sistemas cíclicos discretos. Estos motivos supramoleculares deberían estar sustituidos, además, por grupos reactivos complementarios a los grupos amino del polímero, de forma que se puedan condensar los dos componentes en condiciones suaves.

- Síntesis.

Adaptando algunos de los procedimientos sintéticos previamente optimizados en el Grupo, se sintetizó un monómero dinucleosídico utilizando el par de bases nucleicas G-C. Éstas se han funcionalizado con ribosas con grupos voluminosos lipófilos para dotar de una mayor solubilidad en disolventes orgánicos al dinucleósido y al mismo tiempo evitar el apilamiento por interacciones π - π , como se había probado anteriormente en el Grupo. El bloque central se sustituyó con cadenas alquílicas, una de las cuales estaba terminada en un éster activado como pentafluorofenolato, capaz de reaccionar con aminas primarias en condiciones suaves, generando un grupo *amida* conector. Puesto es muy probable que este grupo amida posea cierto papel en el entrecruzamiento del material final, y por tanto en sus propiedades, también se trató de obtener un segundo monómero dinucleosídico en el que el bloque central tuviera una *urea* activada. Sin embargo, la alta reactividad de dicho grupo hacia nucleófilos presentes en el medio hizo imposible su obtención, por lo que será necesario modificar su ruta sintética en el futuro si se quiere incluir interacciones estabilizantes adicionales entre grupos urea en la estructura del material. Adicionalmente se sintetizó un dinucleósido modelo con dos cadenas alquílicas sencillas en el bloque central, para ser utilizado como referencia en los posteriores análisis en disolución.

Por otro lado, se sintetizó una guanosina en la que el alcohol en 5' de la ribosa se sustituyó de nuevo por un éster activado como pentafluorofenolato. Esta guanosina activada fue hecha

reaccionar con aminas y alcoholes de cadena alquílica corta con el fin de obtener compuestos de referencia para los estudios del autoensamblaje en disolución.

Tras obtener las condiciones aproximadas para la condensación con el polímero, utilizando precursores adecuados, se llevó a cabo dicha reacción tanto con el dinucleósido activado como con la guanosina activada. En el caso de los dinucleósidos, se tuvo que realizar la reacción a temperatura algo más baja para evitar reacciones secundarias de la amina del polímero con algunos grupos protectores de las bases nucleicas. En ambos casos la purificación se realizó mediante lavados y diálisis, utilizando una membrana con un *cut-off* de 1000 kDa. Estos nuevos materiales fueron analizados mediante ^1H RMN, IR y MALDI, técnicas que confirmaron la completa funcionalización del polímero.

- Análisis en disolución

El análisis en disolución del polímero telequérico funcionalizado con dinucleósidos reveló una asociación por ciclotetramerización de los extremos similar a la estudiada con el dinucleósido de referencia y que concuerda con resultados previos del Grupo. Se estudió el sistema mediante ^1H RMN a concentraciones del entorno de 5×10^{-3} M, siendo necesaria la utilización de disolventes que compitiesen en la formación de enlace de hidrógeno, como la DMF, para poder romper las interacciones de tipo Watson-Crick. Al disminuir la concentración a 5×10^{-4} M y utilizar técnicas de espectroscopía UV/visible (absorción, fluorescencia y dicroísmo circular) se pudo observar la rotura del tetrámero cíclico al calentar cuando se utilizaba THF. Sin embargo, aumentando la polaridad del disolvente (tolueno) se comprobó que el tetrámero cíclico no conseguía romperse aun llegando a concentraciones de 5×10^{-5} M y una temperatura de 80°C .

En el caso del polímero telequérico de guanosina se comenzó acotando las condiciones experimentales de autoensamblaje utilizando las moléculas modelo. El estudio de la molécula modelo con una amida por ^1H RMN en distintos disolventes (THF y TCE) y con distintas sales (KBPh_4 , KMeDNP , KPF_6) a distintas concentraciones (5×10^{-2} M y 5×10^{-3} M) reveló que el tamaño de los G-quadruplex formados dependía principalmente del disolvente y la concentración. El tamaño aumentaba al utilizar THF por la estabilización que este genera sobre la carga del anión que queda libre, pasando de G_8 (TCE) a mezclas de complejos G_8 , G_{12} y G_{16} (THF). Además, los experimentos en función de la temperatura mostraron una alta estabilidad de estos complejos en TCE. Por otro lado, al realizar éstos mismos experimentos con la guanosina modelo con un éster se observó una disminución en el tamaño de los complejos en THF. Esto puede deberse a que la presencia de amidas estabiliza de algún modo los aniones liberados, permitiendo que los G-quadruplex alcancen un mayor tamaño. Finalmente, la utilización de la técnica de CD permitió disminuir la concentración hasta 5×10^{-4} M. De esta manera, y utilizando THF como disolvente, se consiguió romper los complejos cuantitativamente. Estos experimentos demuestran la gran estabilidad que presenten este tipo de complejos de G, en especial en disolvente apolares.

Con los datos obtenidos en el estudio de las moléculas modelo se optó por utilizar únicamente KBPh_4 como sal para realizar el estudio de los polímeros sustituidos con guanosinas. En concentraciones típicas de ^1H RMN, el sistema reveló un comportamiento prácticamente idéntico al mostrado por las moléculas modelo. Se obtuvieron G-quadruplex de G_8 y G_{12} en TCE y THF, respectivamente. Al disminuir la concentración y utilizar CD para monitorizar la disociación de los complejos, se observó un comportamiento algo distinto al mostrado por las moléculas modelo. El polímero en THF a una concentración de 5×10^{-4} M presentaba en este caso una mayor estabilidad térmica, no llegando a romperse cuantitativamente el G-quadruplex en condiciones que las moléculas de referencia se disociaban. Esto demuestra que las cadenas de PDMS tiene cierto efecto sobre la polaridad del medio, aumentando la estabilidad de los complejos formados.

4. EXPERIMENTAL

4.1. Métodos generales

Los reactivos utilizados en este capítulo fueron adquiridos comercialmente y utilizados sin ninguna purificación adicional. Los disolventes anhidros necesarios fueron secados mediante destilación con Na/benzofenona (THF), sobre tamiz molecular (3 o 4 Å) activado por ciclos de microondas/vacío (DMF, dioxano) o mediante un sistema de purificación de disolventes de Innovative Technology Inc. MD-4-PS (CH₂Cl₂, tolueno, THF, MeCN).

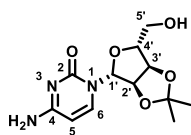
Cromatografía. El seguimiento de la mayor parte de reacciones fue realizado mediante cromatografía en capa fina empleando cromatofolios de gel de sílice Merck-60 F254 de 0.2 mm sobre aluminio. El análisis de esas placas fue realizado utilizando una lámpara de UV de 254 y 365 nm y/o utilizando un revelador de ácido fosfomolibdico. La purificación mediante cromatografía en columna fue realizada utilizando gel de sílice Merck-60, 230-400 mesh 60 Å o mediante una Combiflash RF150 UV-Vis con cartuchos Interchim PF-30SIHP-JP de tamaño adecuado.

Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Los espectros de ¹H RMN, ¹³C RMN y ¹⁹F RMN fueron realizados con un equipo BRUKER AC-300 de 300 MHz o un equipo BRUKER XRD-500 de 500 MHz. Los desplazamientos químicos fueron referenciados mediante las señales del disolvente deuterado utilizado en cada caso: 7.26 ppm (¹H) y 76.0 ppm (¹³C) para el CDCl₃, 2.50 ppm (¹H) y 39.5 ppm (¹³C) para el DMSO-*d*₆ y 8.03 ppm (¹H) y 34.9 ppm (¹³C) para la DMF-*d*₇.

Espectroscopía de masas de alta resolución (HRMS). Los espectros de masas fueron realizados en el Servicio Interdepartamental de Investigación (SIdI) utilizando equipos GCT Agilent Technologies 6890N de Waters, MAXIS II, QSTAR de ABSciex, ULTRAFLEX III de Bruker o VG AutoSpec de Waters, indicando los datos de masa en unidades m/z.

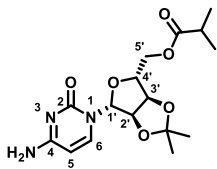
Espectroscopía óptica. Los espectros de UV/visible fueron realizados utilizando un aparato JASCO V-660 y los espectros de emisión fueron realizados en un aparato JASCO FP-8600, en ambos casos controlando la temperatura en las celdas con una celda peltier JASCO con un rang de trabajo 263-383 K ajustable con una exactitud de ±0.1 K.

4.2. Síntesis y caracterización



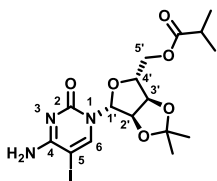
C3.3. Sobre una suspensión de citidina (25.01 g, 102.8 mmol) en acetona (800 mL) fue añadida una disolución acuosa de HClO₄ (70%, 13.3 mL, 154.2 mmol) gota a gota. La mezcla fue agitada durante 3 horas. Pasado ese tiempo fue añadido MgSO₄ para eliminar el agua y la mezcla fue agitada durante 1 hora. Después CaCO₃ fue añadido y la mezcla fue agitada durante la noche. Finalmente, el disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de acetona/CHCl₃ (3:1) como eluyente, obteniendo **C3.3** como un sólido blanco (28.93 g, 99 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 7.69 (d, *J* = 8.15 Hz, 1H, H5), 7.24 (s, 2H, NH₂), 5.77 (s, 1H, H1'), 5.70 (d, *J* = 8.15 Hz, 1H, H6), 4.98 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H2'), 4.35 – 4.10 (m, 2H, H3', H4'), 4.15 – 4.01 (m, 2H, H5'), 1.48 (s, 3H, OC(CH₃)), 1.29 (s, 3H, OC(CH₃)).



C3.2. A una suspensión de **C3.3** (4.11 g, 14.5 mmol) y DMAP (0.36 g, 2.94 mmol) en MeCN (75 mL) en baño un baño de hielo y bajo atmósfera de argón fue añadida Et₃N (6.1 mL, 43.7 mmol). La mezcla fue agitada durante 10 minutos. Después, anhídrido butírico (2.55 mL, 15.4 mmol) fue añadido gota a gota y la mezcla fue agitada durante 24 horas a r.t. Una vez finalizada la reacción fue añadido MeOH (1.5 mL) y la mezcla fue agitada durante 30 minutos. Finalmente, el disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (50:1) como eluyente, obteniendo **C3.2** un sólido amarillo (4.23 g, 83 %).

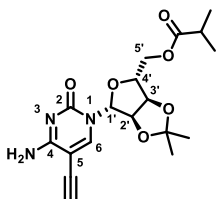
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 8.39 (s, 1H, NH-H), 7.70 (d, *J* = 8.15 Hz, 1H, H₅), 6.68 (s, 1H, NH-H), 5.85 (s, 1H, H_{1'}), 5.70 (d, *J* = 8.15 Hz, 1H, H₆), 4.78 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H_{2'}), 4.35 – 4.10 (m, 2H, H_{3'}, 4'), 4.15 – 4.01 (m, 2H, H_{5'}), 2.55 – 2.49 (m, 1H, COCHC(CH₃)₂), 1.48 (s, 3H, OC(CH₃)), 1.29 (s, 3H, OC(CH₃)), 1.11 (s, 3H, COCHC(CH₃)₂), 1.09 (s, 3H, COCHC(CH₃)₂).



C3.1. Sobre una disolución de **C3.2** (10.45 g, 29.6 mmol) en AcOH (260 mL) fue añadido I₂ (7.11 g, 28.0 mmol) y HIO₃ (9.45 g, 53.7 mmol). La mezcla fue agitada durante la noche a 40°C. La disolución fue neutralizada con una disolución acuosa de NaOH 1M y extraída con una mezcla de AcOEt/Et₂O (1:1, 350 mL). La fase orgánica fue lavada con disoluciones acuosas saturadas de Na₂S₂O₃ y NaHCO₃ sucesivamente. Por último, la fase orgánica fue secada con MgSO₄, filtrada y el

disolvente fue eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (50:1) como eluyente, obteniendo **C3.1** como un sólido naranja (4.52 g, 32 %).

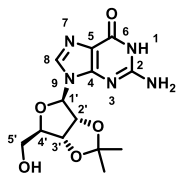
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 8.31 (s, 1H, H₆), 7.92 (s, 1H, NH₂), 5.91 (s, 1H, H_{1'}), 5.71 (s, 1H, H_{2'}), 5.00 (dd, *J* = 6.4, *J'* = 1.8 Hz, 1H, H_{3'}), 4.26 – 4.16 (m, 3H, H_{4'}, 5'), 2.60 – 2.53 (m, 1H, COCHC(CH₃)₂), 1.47 (s, 3H, OC(CH₃)), 1.28 (s, 3H, OC(CH₃)), 1.10 (s, 3H, COCH(CH₃)₂), 1.07 (s, 3H, COCH(CH₃)₂).



C3. C1 fue preparado siguiendo el *Procedimiento Estándar 1* añadiendo TMSA (2.90 mL, 18.9 mmol) sobre una disolución de **C3.1** (2.95 g, 6.16 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (91.0 mg, 0.13 mmol) y CuI (16.6 mg, 0.087 mmol) en THF/Et₃N (4:1, 70 mL). La mezcla fue agitada durante la noche a 35°C. Tras esto el disolvente fue eliminado a vacío. Después, el crudo de reacción fue disuelto en THF (70 mL) y TBAF·3H₂O (2.33 g, 7.38 mmol) fue añadido. La mezcla fue agitada durante 2

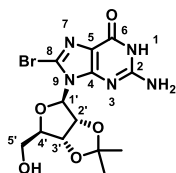
horas a r.t. Finalmente, el disolvente fue eliminado a vacío y el sólido resultante fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (75:1) como eluyente, obteniendo **C3** como un sólido blanco (1.79 g, 77 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 8.04 (s, 1H, H₆), 7.86 (s, 1H, NH-H), 6.96 (s, 1H, NH-H), 5.76 (s, 1H, H_{1'}), 4.99 (dd, *J* = 6.4, *J'* = 1.8 Hz, 1H, H_{2'}), 4.80 (dd, *J* = 6.4, *J'* = 3.1 Hz, 1H, H_{3'}), 4.36 (s, 1H, C≡CH), 4.29 – 4.17 (m, 3H, H_{4'}, 5'), 2.62 – 2.55 (m, 1H, COCHC(CH₃)₂), 1.47 (s, 3H, OC(CH₃)), 1.28 (s, 3H, OC(CH₃)), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, COCH(CH₃)₂).



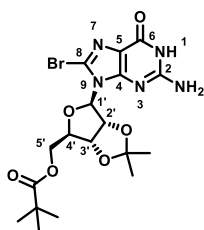
G3.4. Fue sintetizado siguiendo el procedimiento indicado en bibliografía. Se hizo reaccionar la guanosina (17.65 mmol, 5.00 g) con ácido perclórico HClO_4 (70%) (33.18 mmol, 2.90 mL) en acetona (295.0 mL). Después de agitar durante 4 horas, la reacción se completó. A continuación, se añadió amoníaco (NH_3 aq. 30%) (10.0 mL) apareciendo inmediatamente un precipitado blanco en el seno de la reacción. El sólido se separó por filtración, y fue lavado repetidas veces, primero con acetona y después con agua destilada fría. Por último, se secó totalmente a vacío durante 24 horas, obteniéndose un sólido blanco como producto de reacción (4.28 g, 75%).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 10.67 (s (ancho), 1H, NH), 7.92 (s, 1H, NC-H), 6.50 (s (ancho), 2H, NH₂), 5.93 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_{1'}), 5.19 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H, H_{2'}), 5.11 – 4.80 (m, 2H, H_{3'}), 4.17 (s, 3H, H_{4'}, H_{5'}), 1.52 (s, 3H, -OC(CH₃)), 1.32 (s, 3H, -OC(CH₃)).



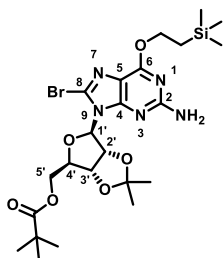
G3.3. A una suspensión de **G3.4** (10.10 g, 31.2 mmol) en una mezcla $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (1:3, 400 mL) fue añadida NBS (5.72 g, 32.1 mmol) en porciones durante 3 horas. Tras esto la mezcla fue agitada durante 3 horas a rt. El sólido resultante fue filtrado y lavado con acetona fría, obteniendo **G3.3** como un sólido blanco (9.88 g, 79 %).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 10.95 (s, 1H, NH), 6.72 (s, 2H, NH₂), 5.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H_{1'}), 5.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_{2'}), 5.23 (dd, $J = 3.6$, $J' = 6.0$ Hz, 1H, H_{3'}), 4.28 – 4.12 (m, 2H, H_{5'}), 4.08 – 3.93 (m, 1H, H_{4'}), 1.50 (s, 3H, OC(CH₃)), 1.33 (s, 3H, OC(CH₃)).



G3.2. Sobre una disolución de **G3.3** (8.00 g, 19.9 mmol) y DMAP (0.4 g, 3.27 mmol) en DMF seca (235 mL) y Et_3N (3.5 mL) en atmosfera de argón fue añadido anhídrido trimetilacético (3.7 mL, 18.2 mmol). La mezcla fue agitada durante 24 horas a 70°C. Tras esto fue añadido MeOH (90 mL) y la mezcla fue agitada durante 30 minutos. El disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1) como eluyente, obteniendo **G3.2** como un sólido marrón (1.9 g, 20 %)

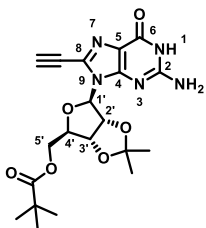
^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 10.89 (s, 1H, NH), 6.68 (s, 2H, NH₂), 5.91 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H_{1'}), 5.45 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, H_{2'}), 5.27 (dd, $J = 3.8$, $J' = 6.0$ Hz, 1H, H_{3'}), 4.22 – 4.10 (m, 2H, H_{5'}), 4.01 – 3.89 (m, 1H, H_{4'}), 1.51 (s, 3H, OC(CH₃)), 1.32 (s, 3H, OC(CH₃)), 1.09 (s, 9H, COC(CH₃)).



G3.1. Sobre una suspensión de **G3.2** (1.90 g, 3.91 mmol) y PPh_3 (1.56 g, 5.95 mmol) en dioxano seco (35 mL) bajo atmosfera de argón fue añadido DIAD (1.1 mL, 5.6 mmol). La mezcla fue agitada durante 30 minutos a 50°C. Pasado ese tiempo 2-(trimetilsilil)etanol (0.9 mL, 6.28 mmol) fue añadido gota a gota y la mezcla fue agitada durante 12 horas a 50°C. Finalmente el disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de cHex/AcOEt (6:1) como eluyente, obteniendo **G3.1** como un sólido blanco (2.14 g, 93 %).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 6.70 (s, 2H, NH₂), 5.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H_{1'}), 5.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_{2'}), 5.27 (dd, $J = 3.6$, $J' = 6.0$ Hz, 1H, H_{3'}), 4.50 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 4.31 – 4.19 (m, 2H,

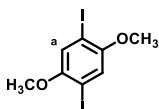
H5'), 4.11–4.00 (m, 1H, H4'), 1.51 (s, 3H, OC(CH₃)), 1.32 (s, 3H, OC(CH₃)), 1.16–1.11 (m, 2H, CH₂Si(CH₃)₃), 1.09 (s, 9H, COC(CH₃)₃), 0.06 (s, 9H, Si(CH₃)₃).



G3. G3 fue preparado siguiendo el Procedimiento Estándar 1, añadiendo TMSA (1.7 mL, 11.1 mmol) sobre una disolución de **G3.1** (2.14 g, 3.65 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (51.3 mg, 0.073 mmol) y CuI (9.72 mg, 0.051 mmol) en THF/Et₃N (4:1, 50 mL). La mezcla fue agitada durante la noche a 35°C. Tras esto el disolvente fue eliminado a vacío. Después, el crudo de reacción fue disuelto en THF (60 mL) y TBAF·3H₂O (1.32 g, 4.2 mmol) fue añadido. La mezcla fue agitada durante 1 hora a rt. Finalmente el disolvente fue eliminado a vacío y el sólido resultante fue purificado

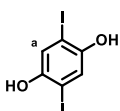
mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (75:1) como eluyente, obteniendo **G3** como un sólido blanco (0.80 g, 51 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 11.02 (s, 1H, NH), 6.77 (s, 2H, NH₂), 6.02 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H1'), 5.45–5.32 (d, J = 6.4 Hz, 1H, H2'), 5.22 (m, 1H, H3'), 4.84 (s, 1H, C≡CH), 4.26–4.10 (m, 3H, H4', 5'), 1.51 (s, 3H, OC(CH₃)), 1.31 (s, 3H, OC(CH₃)), 1.09 (s, 9H, COC(CH₃)₃).



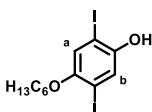
B13.5. Una disolución de H₅IO₆ (25.41 g, 111 mmol) y I₂ (23.02 g, 90.7 mmol) en MeOH (60 mL) fue agitada durante 15 minutos a rt. A continuación 1,4-dimetoxibenceno (10.09 g, 73.0 mmol) fue añadido y la mezcla resultante fue agitada durante 4 horas a 70°C. Pasado ese tiempo fue añadida una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ hasta obtener una disolución amarilla con un precipitado blanco. Por último el sólido fue filtrado y lavado con agua y MeOH frío sucesivamente y secado en un desecador, obteniéndose **B13.5** como un sólido blanco (25.88 g, 91 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.32 (s, 2H, H1), 3.89 (s, 6H, OCH₃).



B13.4. Sobre una disolución de **B13.5** (10.13 g, 25.98 mmol) en DCM (300 mL) en un baño de hielo fue añadido BBr₃ 1M en DCM (65 mL, 65 mmol) con precaución. La mezcla fue agitada durante 2 noches. Finalmente la mezcla fue neutralizada con agua (300 mL) y el sólido resultante filtrado, lavado con agua y secado en un desecador, obteniendo **B13.4** como un sólido marrón (21.72 g, 84 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.29 (s, 2H, H1), 4.91 (s, 2H, OH).



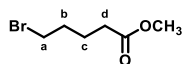
B13.3. Una disolución de **B13.4** (7.75 g, 21.4 mmol) y KOH (3.75 g, 66.8 mmol) en DMF seca (50 mL) fue agitada a rt durante 1 hora. A continuación otra disolución de I-C₆H₁₃ (0.65 mL, 4.40 mmol) en DMF seca (50 mL) fue añadida gota a gota utilizando un baño de hielo. La mezcla fue agitada a rt durante la noche. A continuación una disolución

acuosa de HCl (2M) fue añadido sobre la mezcla, situada en un baño de hielo, hasta pH≈2. La fase acuosa fue extraída con CHCl₃/MeOH (10:1, 5x150 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO₄, filtradas y el disolvente fue eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de *n*-Hex/CHCl₃ (2:1) como eluyente, obteniendo **B13.3** como un aceite marrón que solidifica con el tiempo (7.40 g, 77 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.41 (s, 1H, H1), 7.02 (s, 1H, H2), 4.92 (s, 1H, OH), 3.91 (t, J = 6.4 Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}_5\text{H}_{11}$), 1.85 – 1.78 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_9$), 1.53 – 1.34 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H, $\text{OCH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$).

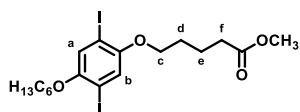
^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 152.7, 149.9, 124.8, 121.0, 87.6, 84.4, 70.4, 31.5, 29.1, 25.7, 22.6, 14.0.

HRMS (EI+): Calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{I}_2\text{O}_2$ [M]⁺: 445.9240. Encontrada: 445.9236.



R1. Una disolución de ácido 5-bromo valérico (5.10 g, 28.2 mmol) y *p*-TsOH (3.21 g) en MeOH (200 mL) fue agitada a 75°C durante 1 hora. Después el disolvente fue eliminado a vacío. El crudo fue disuelto en Et₂O (150 mL) y lavado con NaHCO₃ (2 x 100 mL). Las fases orgánicas fueron secadas con MgSO₄, filtrada y el disolvente fue eliminado a vacío, obteniéndose **R1** como un aceite incoloro (5.49 g, 100 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.40 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH₂a), 2.34 (t, J = 7.02 Hz, 2H, CH₂d), 1.96 – 1.70 (m, 4H, CH₂b, CH₂c), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, CH₃).

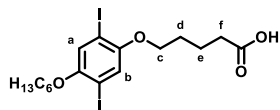


B13.2. Una disolución de **B13.3** (0.95 g, 2.13 mmol) y K₂CO₃ (0.51 g, 3.69 mmol) en MeCN (30 mL) fue agitada durante 1 hora a rt. A continuación una disolución de **R1** (0.51 g, 2.59 mmol) en MeCN (20 mL) fue añadida y la mezcla fue agitada a reflujo durante la noche. Después fue añadida agua (30 mL) y la mezcla fue extraída con CHCl₃ (3x40 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO₄, filtradas y el disolvente fue eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/cHex (3:1) como eluyente, obteniendo **B13.2** como un sólido blanco (1.05 g, 88 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.17 (s, 2H, H1, H2), 3.96 – 3.90 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{C}_5\text{H}_{11}$, CH₂a'), 3.68 (s, 3H, COOCH₃), 2.43 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂d'), 1.89 – 1.75 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_9$, CH₂ b', CH₂ c'), 1.52 – 1.45 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.36 – 1.32 (m, 4H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H, $\text{OCH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 173.8, 153.0, 152.7, 122.8, 122.8, 86.3, 86.3, 70.4, 69.7, 51.5, 33.6, 31.4, 29.1, 28.6, 25.7, 22.6, 21.7, 14.0.

HRMS (EI+): Calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{I}_2\text{O}_2$ [M]⁺: 445.9240. Encontrada: 445.9236.



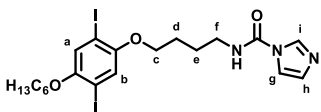
B13.1. Una disolución de **B13.2** (1.02 g, 1.82 mmol) y KOH (1.05 g, 18.72 mmol) en una mezcla MeOH/H₂O (1:1, 50 mL) fue agitada a reflujo durante 2 horas. Tras completarse la reacción disoluciones acuosas de HCl (2 M, 25 mL) y NaCl (saturada, 25 mL) fueron añadidas sobre la mezcla, agitando durante 1 hora. La fase acuosa fue extraída con AcOEt (3 x 75 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO₄, filtradas y el disolvente fue eliminado a vacío, obteniendo **B13.1** como un sólido blanco (0.9513 g, 96 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.17 (s, 2H, H1,H2), 3.97 – 3.90 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{C}_5\text{H}_{11}$, CH₂a'), 3.68 (s, 1H, COOH), 2.48 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂d'), 1.93 – 1.74 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_9$, CH₂ b', CH₂ c'), 1.55 – 1.45

(m, 2H, OCH₂CH₂CH₂(CH₂)₂CH₃), 1.38 – 1.32 (m, 4H, OCH₂(CH₂)₂(CH₂)₂CH₃), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H, OCH₃(CH₂)₄CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 179.6, 153.0, 152.6, 122.8, 122.8, 86.3, 86.3, 70.4, 69.7, 33.6, 31.4, 29.1, 28.5, 25.7, 22.6, 21.4, 14.0.

HRMS (EI+): Calculada para C₁₂H₁₆I₂O₂ [M]⁺: 445.9240. Encontrada: 445.9236.

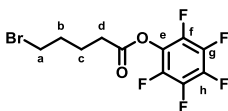


B13. Sobre una disolución bajo atmósfera de argón y en baño de hielo de **B13.1** (313 mg, 0.57 mmol) en tolueno (5 mL) y Et₃N (0.2 mL) fue añadido clorofornato de etilo y la mezcla fue agitada durante 6 horas. Pasado ese tiempo el disolvente fue eliminado a vacío. El sólido resultante fue redisolto en tolueno (5 mL) y NaN₃ (100.12 mg, 1.54 mmol) fue añadido. La mezcla fue agitada a rt durante la noche. Después la mezcla fue calentada a 90 °C durante 24 horas. A continuación una disolución de imidazol (52.6 mg, 0.77 mmol) en dioxano (2 mL) fue añadido sobre la mezcla y ésta fue agitada durante la noche a 40 °C. Finalmente el disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/acetona (7:1) como eluyente, obteniendo **B13** como un sólido blanco (48.9 mg, 14 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 8.53 (m, 1H, NH), 8.25 (s, 1H, H₂'), 7.69 (s, 1H, H₅'), 7.33 (s, 1H, H₁), 7.31 (s, 1H, H₂), 7.04 (s, 1H, H₄'), 4.01 – 3.93 (m, 4H, OCH₂C₅H₁₁, CH₂a'), 3.31 – 3.29 (m, 2H, CH₂d'), 1.76 – 1.65 (m, 6H, OCH₂CH₂C₄H₉, CH₂ b', CH₂ c'), 1.50 – 1.40 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂(CH₂)₂CH₃), 1.33 – 1.27 (m, 4H, - OCH₂(CH₂)₂(CH₂)₂CH₃), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H, OCH₃(CH₂)₄CH₃) (creo recordar que era un triplete)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 153.3, 153.2, 152.4, 149.0, 130.3, 123.1, 122.7, 116.0, 86.5, 86.2, 70.4, 70.0, 40.6, 31.5, 29.1, 26.5, 26.4, 25.7, 22.6, 14.0.

HRMS (EI+): Calculada para C₁₂H₁₆I₂O₂ [M]⁺: 445.9240. Encontrada: 445.9236.



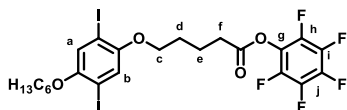
R2. Sobre una disolución de ácido 5-bromo valérico (2.83 g, 15.63 mmol) y pentafluorofenol (10.06 g, 54.7 mmol) en una mezcla acetonitrilo/piridina (9:1, 50 mL) fue añadida DIC (4.4 mL, 28.4 mmol) y la mezcla fue agitada a rt durante 4 horas. Pasado ese tiempo el disolvente fue eliminado a vacío y fue añadida agua (100 mL). La fase acuosa fue extraída con CHCl₃ (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO₄, filtradas y el disolvente fue eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de cHex/AcOEt (3:1) como eluyente, obteniendo **R2** como un aceite incoloro (4.68 g, 86 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.46 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂a'), 2.72 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂d'), 2.02 – 1.95 (m, 4H, CH₂ b', CH₂ c').

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 169.0, 32.5, 32.4, 31.56, 23.3.

¹⁹F RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -152.83 (m, 2F, F₃'), -157.96 (t, J = 21.6 Hz, 1F, F₁'), -162.29 (m, 2F, F₂').

HRMS (EI+): Calculada para C₆H₁₁O₂Br [M]⁺: 193.9942. Encontrada: 193.9938.



B14. Una disolución de **B13.3** (1.00 g, 2.24 mmol) y K₂CO₃ (0.53 g, 3.84 mmol) en DMF seca (60 mL) fue agitada a 60°C durante una hora. Tras esto la mezcla fue puesta en un baño de hielo y otra disolución de **R2** (1.18 g, 3.40 mmol) en DMF (20 mL) fue añadida

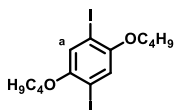
gota a gota. La mezcla fue calentada primero a 40°C durante 4 horas y después a 60°C durante 16 horas. A continuación, el disolvente fue eliminado a vacío, se añadió agua (100 mL) al crudo y fue extraído con CHCl₃ (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO₄, filtradas y el disolvente fue eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de cHex/CHCl₃ (1:1) como eluyente, obteniendo **B14** como un sólido blanco (1.27 g, 79 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.45 (s, 1H, H1), 7.13 (s, 1H, H2), 4.22 (t, J = 5.8 Hz, 2H, OCH2a'), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H, OCH2C5H11), 2.69 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH2d'), 2.05 – 1.78 (m, 6H, OCH2CH2C4H9, CH2 b', CH2 c'), 1.52 – 1.32 (m, 6H, OCH2CH2(CH2)3CH3), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H, OCH3(CH2)4CH3)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 171.0, 156.3, 145.2, 132.5, 121.3, 89.8, 86.1, 75.2, 70.1, 33.7, 31.4, 29.2, 28.9, 25.7, 22.6, 21.0, 14.0.

¹⁹F RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -156.78 (m, 2F, F3'), -163.33 (m, 3F, F1', F2').

HRMS (ESI+): Calculada para C₂₃H₂₄O₄F₅I₂ [M+H]⁺: 712.9678. Encontrada: 712.9681.



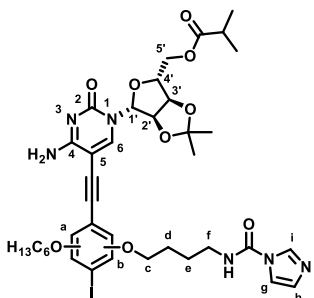
B15. Una disolución de **B13.4** (7.75 g, 21.4 mmol) y KOH (3.75 g, 66.8 mmol) en DMF seca (50 mL) fue agitada a rt durante 1 hora. A continuación otra disolución de I-C₄H₉ (0.65 mL, 4.40 mmol) en DMF seca (50 mL) fue añadida gota a gota utilizando un baño de hielo. La mezcla fue agitada a rt durante la noche. A continuación una disolución

acuosa de HCl (2M) fue añadido sobre la mezcla, situada en un baño de hielo, hasta pH neutro. La fase acuosa fue extraída con CHCl₃/MeOH (10:1, 5x150 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO₄, filtradas y el disolvente fue eliminado a vacío. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de cHex/CHCl₃ (2:1) como eluyente, obteniendo **B15** como un aceite marrón que solidifica con el tiempo (7.40 g, 77 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.41 (s, 1H, H1), 7.02 (s, 1H, H2), 4.92 (s, 1H, OH), 3.91 (t, J = 6.4 Hz, 2H, OCH2C5H11), 1.85 – 1.78 (m, 2H, OCH2CH2C4H9), 1.53 – 1.34 (m, 6H, OCH2CH2(CH2)3CH3), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H, OCH3(CH2)4CH3).

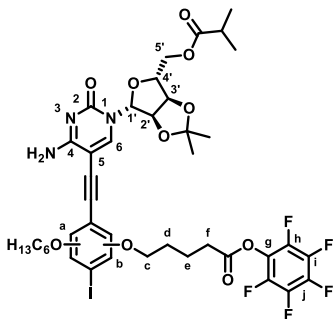
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 152.7, 149.9, 124.8, 121.0, 87.6, 84.4, 70.4, 31.5, 29.1, 25.7, 22.6, 14.0.

HRMS (EI+): Calculada para C₁₂H₁₆I₂O₂ [M]⁺: 445.9240. Encontrada: 445.9236.



B13C3. Fue preparado siguiendo el Procedimiento Estándar 1 utilizando **B13** (48.9 mg, 0.080 mmol), **C3** (9.9 mg, 0.026 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.06 mg, 0.008 mmol) y CuI (0.01 mg, 0.005 mmol) en THF/Et₃N (3.0 mL). La mezcla fue agitada a rt durante la noche. Pasado ese tiempo el disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (50:1) como eluyente, obteniéndose **B13C3** como un sólido amarillo (1.7 mg, 9%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 8.52 (s, 1H, NH-H), 8.23 (s, 1H, H2'B), 8.15 (s, 1H, NH-H), 8.05 (s, 1H, H6C), 7.67 (s, 1H, CH5'B), 7.15 (s, 1H, H1B), 7.14 (s, 1H, H2B), 7.02 (s, 1H, CH4'B), 6.75 (s, 1H, NH-H), 5.79 (m, 1H, H1'C), 5.03 (m, 1H, H2'C), 4.81 (m, 1H, H3'C), 4.23 (m, 3H, H4'C, 5'C), 4.01 – 3.96 (m, 4H, OCH₂C₅H₁₁, CH₂a'), 3.19 – 3.13 (m, 2H, CH₂d'), 2.58 – 2.55 (m, 1H, COCH(CH₃)₂), 1.79 – 1.47 (m, 11H, OC(CH₃), OCH₂(CH₂)₂C₃H₇, CH₂ b', CH₂ c'), 1.37 – 1.23 (m, 7H, OC(CH₃), OCH₂(CH₂)₂(CH₂)₂CH₃), 1.07 – 1.04 (m, 6H, COCH(CH₃)₂), 0.85 (t, J = 7.0 Hz, OCH₃(CH₂)₄CH₃).



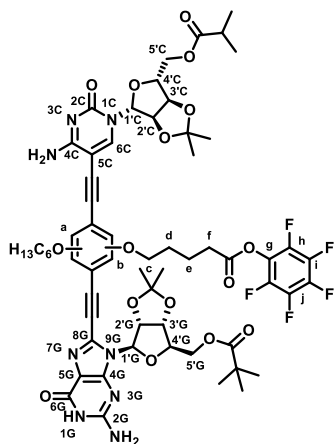
B14C3. Fue preparado siguiendo el Procedimiento Estándar 1 utilizando **C3** (103 mg, 0.28 mmol), **B14** (836 mg, 1.17 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (18 mg, 0.025 mmol) y CuI (1.2 mg, 0.007 mmol) en THF/Et₃N (20 mL). La mezcla fue agitada a rt durante la noche. Pasado ese tiempo el disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (40:1) como eluyente, obteniendo **B14C3** como un sólido amarillo (204 mg, 51 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 8.11 (s, 1H, NH-H), 8.07 (s, 1H, H6C), 7.51 (s, 1H, H1B), 7.37 (s, 1H, H2B), 6.79 (s, 1H, NH₂), 5.79 – 5.72 (m, 1H, H1'C), 5.01 (dd, J = 6.2, J' = 1.5 Hz, 1H, H2'C), 4.80 (dd, J = 6.2, J' = 2.6 Hz, 1H, H3'C) 4.28 – 4.04 (m, 7H, H4'C, H5'C, OCH₂C₅H₁₁, CH₂a'), 2.69 – 2.54 (m, 3H, CH₂d', COCH(CH₃)₂), 1.85 – 1.68 (m, 6H, OCH₂CH₂C₄H₉, CH₂ b', CH₂ c'), 1.48 – 1.27 (m, 12H, OCH₂CH₂(CH₂)₃CH₃, O₂C(CH₃)₂), 1.05 (dd, J = 7.0, J' = 2.1 Hz, 6H, COCH(CH₃)₂), 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3H, OCH₃(CH₂)₄CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 175.8, 171.4, 171.0, 164.1, 164.0, 156.7, 155.0, 153.1, 153.0, 146.5, 144.3, 144.1, 125.5, 122.0, 117.0, 112.9, 112.8, 112.3, 94.1, 92.8, 89.9, 89.0, 87.3, 86.4, 85.0, 84.5, 81.3, 80.9, 79.2, 75.1, 69.3, 69.1, 64.1, 64.0, 33.1, 33.0, 30.8, 28.6, 28.4, 28.4, 26.9, 25.2, 25.1, 25.0, 22.1, 20.6, 18.7, 18.7, 13.9, 13.8.

¹⁹F RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = -157.02 (m, 2F, F₃'), -163.96 (m, 2F, F₂'), -164.48 (m, 1F, F₁').

HRMS (ESI⁺): Calculada para C₄₁H₄₆N₃O₁₀F₅I [M+H]⁺: 962.2142. Encontrada: 962.2146.



G3B14C3. Fue preparado siguiendo el Procedimiento Estándar 1 utilizando **G3** (69 mg, 0.16 mmol), **B14C3** (123 mg, 0.13 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6.6 mg, 0.009 mmol) y CuI (0.3 mg, 0.002 mmol) en DMF/Et₃N (20 mL). La mezcla fue agitada a rt durante la noche. Pasado ese tiempo el disolvente fue eliminado a vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de CHCl₃/MeOH (30:1) como eluyente, obteniendo **G3B14C3** como un sólido amarillo (77 mg, 47 %).

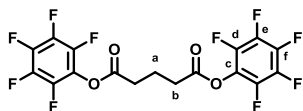
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 10.95 (s, 1H, NH1G), 8.13 (s, 1H, NH-H24C), 8.08 (s, 1H, H6C), 7.50 (s, 1H, H1B), 7.37 (s, 1H, H2B), 6.83 (s, 1H, NH-H24C), 6.77 (s, 2H, NH2G), 6.08 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H1'G), 5.80 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H1'C), 5.40 – 5.38 (d, J = 6.3 Hz, 1H, H2'G), 5.30 (m, 1H, H3'G), 5.03 – 5.01 (dd, J = 6.3, J' = 1.7 Hz, 1H,

H2'C), 4.83 – 4.80 (m, 1H, H3'C), 4.30 – 4.07 (m, 10H, H4'C, 4'G, 5'C, 5'G, OCH₂C₅H₁₁, CH₂a'), 2.75 – 2.53 (m, 3H, COCH(CH₃)₂, CH₂d'), 1.83 – 1.71 (m, 6H, -OCH₂CH₂C₄H₉, CH₂b', CH₂c'), 1.52 – 1.23 (m, 18H, OC(CH₃)₂G, C, OCH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.09 – 1.05 (m, 15H, COC(CH₃)₃, COCH(CH₃)₂), 0.85 (t, J = 7.0 Hz, OCH₃(CH₂)₄CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 177.1, 175.8, 171.3, 164.1, 156.3, 156.0, 154.2, 153.1, 150.2, 146.7, 144.4, 128.4, 126.1, 117.7, 117.6, 116.3, 155.4, 115.3, 114.1, 113.1, 113.0, 112.9, 112.8, 94.1, 93.0, 92.0, 90.1, 89.7, 88.9, 88.3, 88.0, 87.7, 85.9, 85.0, 84.5, 84.0, 83.5, 81.6, 81.0, 80.9, 79.1, 75.1, 69.1, 64.1, 64.3, 64.0, 48.5, 38.1, 33.1, 32.7, 31.2, 30.8, 29.0, 28.6, 28.6, 28.3, 26.9, 26.8, 26.7, 25.1, 25.0, 22.0, 20.7, 18.7, 18.6, 13.8.

¹⁹F RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = -157.06 (m, 2F, F3'), -164.02 (m, 2F, F2'), -164.48 (m, 1F, F1').

HRMS (ESI+): Calculada para C₆₁H₇₁N₈O₁₆F₅ [M+2H]⁺: 633.2449. Encontrada: 633.2432.

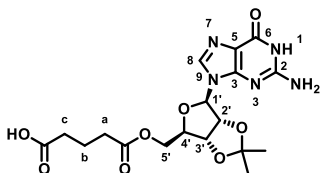


BFPF: Fue sintetizado siguiendo el procedimiento indicado en bibliografía (con alguna modificación, tal y como se describe a continuación). Se hizo reaccionar ácido glutárico (19.01 mmol, 2.51 g), pentafluorofenol (38.10 mmol, 7.01 g) en acetato de etilo (55 mL). La

mezcla se dejó a 0 °C con agitación durante 10 minutos. Transcurrido ese tiempo, se añadió diciclohexilcarbodiimida (DCC) (38.09 mmol, 7.85 g) y se dejó reaccionar durante 15 horas. Transcurrido ese tiempo, el crudo se diluyó añadiendo 30 mL y se filtraron las impurezas no solubles en suspensión. Por último, se eliminó el disolvente a presión reducida, apareciendo un sólido blanco que se lavó con ciclohexano. Como producto, se obtuvo un sólido blanco cristalino (8.4 g, 95%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.85 (t, J = 7 Hz, 4H, H1, H3), 2.22 (q, J = 7 Hz, 2H, H2).

HRMS (ESI+): Calculado para C₁₇H₆F₁₀O₄ [M+H]⁺: 464.20. Hallada: 464.22.

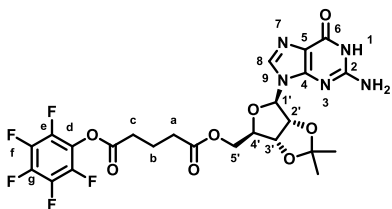


G4.1: Se hizo reaccionar **G3.4** (6.19 mmol, 2.00 g) con anhídrido glutárico (12.38 mmol, 1.50 g) en piridina (60.0 mL) con agitación a 120 °C. Después de 2 horas, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida. A continuación, el sólido blanco se lavó con cloroformo mediante agitación durante dos horas, separándolo después por filtración. Finalmente, el sólido se secó a presión reducida durante 24 horas, obteniéndose un sólido blanco como producto de la reacción (4.28 g, 80%).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 12.07 (s, 1H, COOH), 10.67 (s, 1H, NH), 7.84 (s, 1H, NC-H), 6.54 (s, 2H, NH₂), 6.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H1'), 5.25-5.13 (m, 2H, H2', H3'), 4.30-4.22 (m, 2H, H5'), 4.13 (dd, J = 12.7 Hz y 8.0 Hz, 1H, H4'), 2.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H13), 2.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H11), 1.69 (q, J = 7.6 Hz, 2H, H12), 1.51 (s, 3H, -OC(CH₃)), 1.31 (s, 3H, -OC(CH₃)).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 173.92, 172.26, 156.64, 153.67, 150.46, 136.11, 116.87, 113.32, 88.30, 84.13, 83.62, 81.08, 63.97, 32.56, 32.41, 26.99, 25.29, 19.79.

HRMS (ESI+): Calculado para C₁₈H₂₃N₅O₈ [M+H]⁺: 438.20. Hallada: XXXXX.



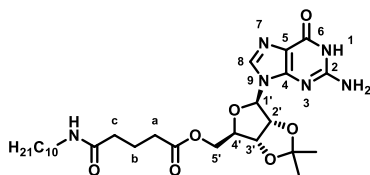
G4: Se preparó una mezcla de **G3.4** (1.54 mmol, 0.505 g) y dimetilaminopiridina (DMPA) (0.77 mmol, 0.095 g). Seguidamente, la mezcla fue sometida a una purga con argón. A continuación, se añade Et₃N (0.32 mL) en DMF anhidro (10 mL) y la mezcla se calienta a 80 °C con agitación durante 15 minutos. De la misma manera, se preparó una disolución con **BPFP** (3.09 mmol, 1.440 g) en 5 mL de DMF anhidro (condiciones anhidras con atmósfera de argón), la cual se añade sobre a la primera disolución, y se deja reaccionar durante 3h. Después de alcanzar la temperatura ambiente, se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un sólido blanco, que se purificó por cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de cloroformo/metanol de 25:1 a 10:1. El producto se obtiene como un sólido blanco (180 mg, 20%). Se observó que se obtiene también el producto de la doble transesterificación (de ahí el bajo rendimiento).

Para mejorar el rendimiento obtenido, se optó por una ruta alternativa: se preparó una disolución de **G2** (5.71 mmol, 2.500 g) y pentafluorofenol (7.00 mmol, 1.300 g) en una mezcla de acetonitrilo/piridina (4:1, 40 mL). A la disolución se añadió diisopropilcarbodiimida (1 mL), y se agitó a 50 °C durante 3 horas. A continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido blanco, que se purificó por cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de cloroformo/metanol de 25:1 a 10:1. El producto se obtiene como un sólido blanco (2.34 g, 68%).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 10.72 (s, 1H, NH), 7.85 (s, 1H, NC-H), 6.55 (s, 2H, NH₂), 6.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H1'), 5.20 (d, J = 6.4 Hz, 1H, H2'), 5.15 (dd, J = 6.4 y 2.7 Hz 1H, H3'), 4.32-4.24 (m, 2H, H5'), 4.16 (dd, J = 12.7 Hz y 8.0 Hz, 1H, H4'), 2.83 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H8'), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H6'), 1.88 (q, J = 7.4 Hz, 2H, H7'), 1.52 (s, 3H, -OC(CH₃)), 1.32 (s, 3H, -OC(CH₃)).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 171.92, 169.10, 156.64, 153.64, 150.45, 136.08, 116.93, 113.31, 88.27, 84.10, 83.65, 81.05, 64.12, 31.92, 31.47, 26.96, 25.27, 19.53.

HRMS (ESI+): Calculado para C₂₄H₂₂F₅N₅O₈ [M+H]⁺:604.46. Hallada: 604.14.

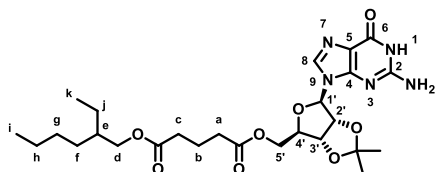


G5: Se preparó una disolución de **G4** (0.823 mmol, 0.500 g) en DMF (5 mL), sobre la que se añadió decilamina (0.988 mmol, 0.156 g) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó reaccionar durante 3 horas. Después, se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo ceroso, el cual se lavó con ciclohexano. El sólido resultante se filtra y se seca durante 24 horas. El producto se obtiene como un polvo blanco (0.427 g, 90 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 10.70 (s, 1H, NH1), 7.84 (s, 1H, NC-H), 7.72 (t, J = 6.0Hz, 1H, NH14), 6.54 (s, 2H, NH2), 6.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H1'), 5.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H2'), 5.15 (dd, J = 6.0 y 3.3 Hz 1H, H3'), 4.27-4.21 (m, 2H, H5'), 4.11 (dd, J = 12.7 Hz y 8.0 Hz, 1H, H4'), 2.99 (q, J = 6.0 Hz, 2H, H15), 2.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H13), 2.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H11), 1.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H12), 1.51 (s, 3H, -OC(CH₃)), 1.37-1.16 (m, 19H, -OC(CH₃), H16-23), 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3H, H24).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 172.32, 171.17, 156.68, 153.67, 150.47, 136.10, 116.94, 113.31, 88.30, 83.64, 81.09, 38.38, 34.29, 32.65, 31.26, 29.08, 28.96, 28.92, 28.69, 28.66, 26.99, 26.37, 25.30, 22.06, 20.59, 13.92.

HRMS (ESI+): Calculado para C₂₈H₄₄N₆O₇ [M+H]⁺:577.70. Hallada: 577.33.



G6: Se preparó una mezcla de **G4** (0.166 mmol, 0.100 g) y dimetilaminopiridina (DMPA) (0.033 mmol, 4 mg). Seguidamente, la mezcla fue sometida a una purga con argón. A continuación, se añade Et₃N (0.05 mL) y 2-etil-1hexanol (0.182 mmol, 0.035 mL) en acetonitrilo anhidro (4 mL), y se deja reaccionar a temperatura ambiente

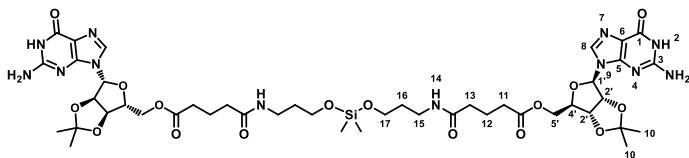
durante 3h. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un sólido blanco, que se purificó por cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de cloroformo/metanol de 25:1 a 10:1. El producto se obtiene como un sólido blanco (60 mg, 65%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 10.69 (s, 1H, NH), 7.83 (s, 1H, NC-H), 6.52 (s, 2H, NH2), 6.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H1'), 5.24 (dd, J = 6.0 Hz y 1.8 Hz, 1H, H2'), 5.13 (dd, J = 6.0 y 3.3 Hz, 1H, H3'), 4.29-4.22 (m, 2H, H5'), 4.11 (dd, J = 12.9 Hz y 8.4 Hz, 1H, H4'), 3.92 (d, J = 5.70Hz, 2H, H14), 2.39-2.25 (m, 4H, H13, H11), 1.73 (q, J = 7.5 Hz, 2H, H12), 1.52-1.48 (m, 4H, -OC(CH₃), H15), 1.35-1.23 (m, 11H, -OC(CH₃), H16-18, H20), 0.87-0.81 (m, 6H, H21, H19).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 172.41, 172.12, 156.64, 153.63, 150.43, 136.07, 116.94, 113.29, 88.26, 84.15, 81.05, 65.84, 64.04, 38.10, 32.53, 32.28, 29.76, 28.27, 26.97, 25.28, 23.21, 22.34, 19.79, 13.83, 10.75.

HRMS (ESI+): Calculado para C₂₆H₃₉N₅O₈ [M+H]⁺:550.63. Hallada: 550.30.

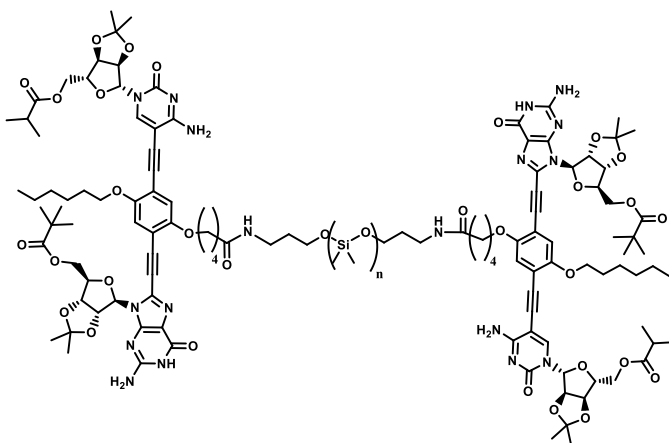
PDMS-G-Mw: Se preparó una disolución de polímero (0.721 mmol de amina) en DMF (5 mL) y Et₃N (0.5 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C sobre un baño de hielo. Seguidamente se añadió sobre ella una disolución



de **G4** (0.823 mmol, 0.500 g) en DMF (3 mL). La mezcla se dejó agitando durante 30 minutos a 0 °C, y después se deja reaccionar a temperatura ambiente

durante 20 horas. Después, se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo ceroso, el cual se purificó por diálisis (membrana de cut-off 1000 Da) en THF. El producto resultante aparece como un sólido blanquecino (50-85%).

Ejemplo PDMS-G-6.1: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.69 (s (ancho), 2H, NH1), 7.35 (s, 2H, NC-H), 6.58-6.53 (m, 2H, NH14), 5.74 (s (ancho), 4H, NH2), 5.05 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, H2'), 4.85 (dd, $J = 6.3$ y 3.6 Hz, 2H, H3'), 4.39-4.30 (m, 2H, H5'), 4.20-4.13 (m, 2H, H4'), 3.95-3.88 (m, 2H, H5'), 2.95 (q, $J = 6.6$ Hz, 4H, H15), 2.19-2.10 (m, 4H, H13), 2.05-1.92 (m, 4H, H11), 1.80-1.64 (m, 4H, H12), 1.46-0.98 (m, 10H, -OC(CH₃), H17,), 0.34-0.28 (m, 4H, H16), 0.20--0.30 (m, 495H, SiO(CH₃)₂-).



PDMS-GC-6.1: Se preparó una disolución de polímero (100 mg, 0.033 mmol de amina) en DMF (1 mL) y Et_3N (0.2 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C sobre un baño de hielo. Seguidamente se añadió sobre ella **G3B14C3** (0.0429 mmol, 55 mg). La mezcla se dejó agitando durante 30 minutos a 0 °C, y después se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 20 horas. Después, se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo ceroso,

el cual se purificó por diálisis (membrana de cut-off 1000 Da) en THF. El producto resultante aparece como un sólido amarillento (105 mg, 80%).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 10.70 (s, 1H, NH), 7.84 (s, 1H, NC-H), 7.72 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, NH14), 6.54 (s, 2H, NH2), 6.01 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H1'), 5.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H2'), 5.15 (dd, $J = 6.0$ y 3.3 Hz 1H, H3'), 4.27-4.21 (m, 2H, H5'), 4.11 (dd, $J = 12.7$ Hz y 8.0 Hz, 1H, H4'), 2.99 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H, H15), 2.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H13), 2.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H11), 1.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H12), 1.51 (s, 3H, -OC(CH₃)), 1.37-1.16 (m, 19H, -OC(CH₃), H16-23), 0.85 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, H24).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Resumen

1. Introducción

En los últimos tiempos, la química supramolecular ha sido utilizada para obtener estructuras complejas a partir de interacciones no covalentes. Estas interacciones, que pueden ser de diversos tipos, tienen un marcado carácter reversible, lo que genera sistemas dinámicos que se encuentran en un equilibrio gobernado por la termodinámica. Gracias a este equilibrio y siguiendo una aproximación *bottom-up* se han obtenido materiales interesantes con un control absoluto de sus propiedades (tamaño, forma y funcionalidad) mediante el diseño preciso de las moléculas que lo forman.

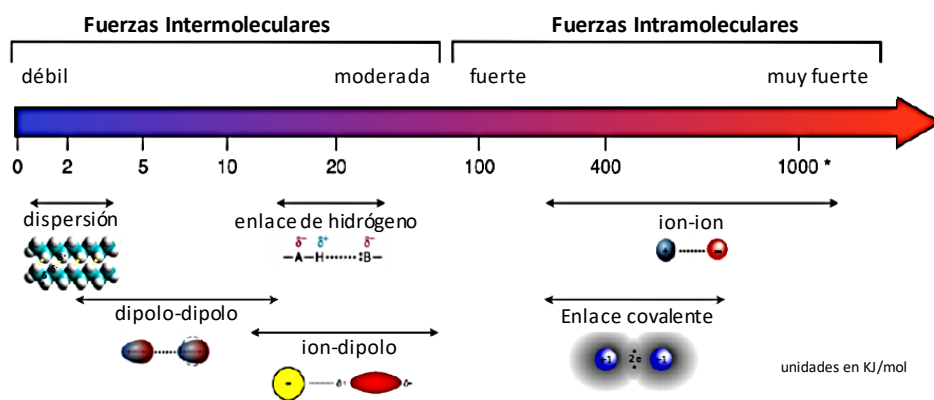


Figura 1. Fortaleza de las distintas interacciones supramoleculares comparada con los enlaces covalentes.

De entre todas ellas destacan los enlaces de hidrógeno por su elevada direccionalidad y selectividad, lo que permite un excepcional control geométrico y espacial. Sin embargo estas interacciones son demasiado débiles como para generar uniones estables por separado, siendo necesaria la presencia de efectos de multivalencia y/o cooperatividad para obtener uniones lo suficientemente fuertes. La primera se refiere a la capacidad de interactuar a través de varios puntos de unión, es decir, múltiples ligandos de una molécula interactúan con múltiples receptores de otra. Por otro lado, la cooperatividad se define como la influencia que tiene la unión de un ligando sobre la afinidad que tiene el receptor para unirse a más ligandos, pudiendo ser positiva o negativa. Dentro de la cooperatividad positiva se pueden distinguir: agregación cooperativa, cooperatividad alostérica, cooperatividad intramolecular y cooperatividad interanular.

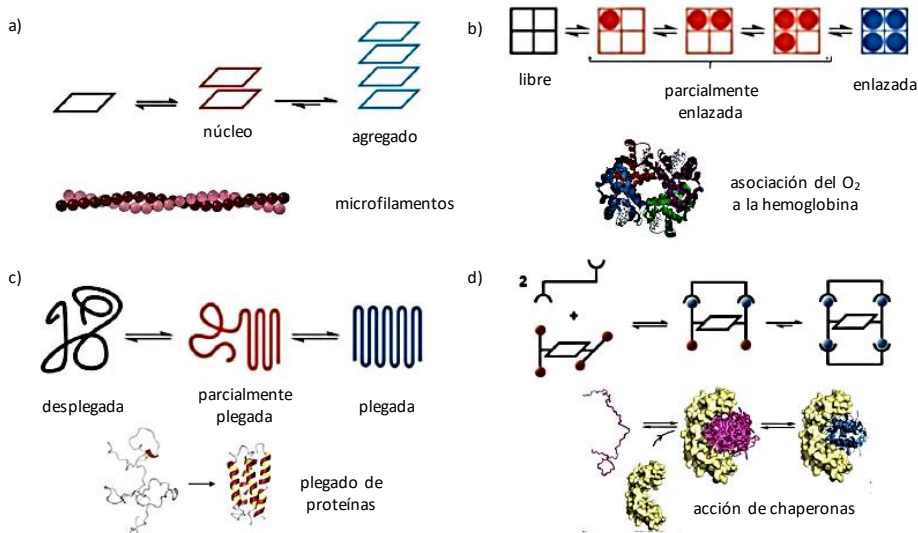


Figura 2. Representación de los procesos con cooperatividad positiva: a) agregación cooperativa; b) cooperatividad alostérica; c) cooperatividad intramolecular; d) cooperatividad interanular.

2. Antecedentes y objetivos

El principal Objetivo de esta Tesis Doctoral es el **desarrollo de materiales moleculares orgánicos cuya formación se basa en interacciones no covalentes fuertemente cooperativas.**

Con ello pretendemos obtener una **nueva generación de materiales supramoleculares** en los que el fenómeno “**todo o nada**”, característico de sistemas (bio)moleculares cooperativos, **se exprese en sus propiedades macroscópicas.** Se evaluarán dos tipos de materiales basados en **redes supramoleculares** (Figura 3), con propiedades y potenciales aplicaciones muy diferentes:

- 1) **Materiales Cristalinos Nanoporosos**, capaces de encapsular moléculas específicas en nanocavidades bien definidas.
- 2) **Materiales Poliméricos Supramoleculares**, cuyo grado de polimerización pueda ser controlado de forma reversible en función de las condiciones experimentales y en los que la *cooperatividad* y *multivalencia* del motivo supramolecular determine sus cualidades de *autoreparación*.

La principal interacción no covalente que utilizaremos será el **enlace de hidrógeno**, y los motivos supramoleculares centrales serán **bases nucleicas**. Además, el modo de autoensamblaje de estos motivos será en **sistemas cíclicos de elevada cooperatividad quelato**.

No obstante, dentro de estas generalidades, podemos distinguir *dos tipos de asociaciones supramoleculares*:

· **Monómeros dinucleosídicos**, capaces de formar tetrámeros cíclicos mediante interacciones de Watson-Crick entre bases nucleicas complementarias. En el Grupo de Investigación se ha estudiado ampliamente el comportamiento de este tipo de monómeros en disolución, obteniendo valores de *EM* de los más altos para este tipo de macrociclos. Estos tetrámeros cíclicos son además capaces de formar estructuras cristalinas bidimensionales, las cuales han sido estudiadas mediante STM.

· **G-quadruplex**, asociados mediante la combinación de guanosina y sales de K^+ por interacciones de enlace de hidrógeno, apilamiento π - π y catión-dipolo. Se ha continuado estudiando en el Grupo de Investigación este tipo de estructuras supramoleculares, llegando a obtener especies con 24 moléculas de guanosina mediante la estabilización de las cargas generadas. Además se ha conseguido aumentar considerablemente la estabilidad de estos complejos mediante la utilización de disolventes apolares, lo que ha permitido combinar guanosinas con moléculas π -funcionales para obtener nanoclústeres con propiedades fotofísicas interesantes.

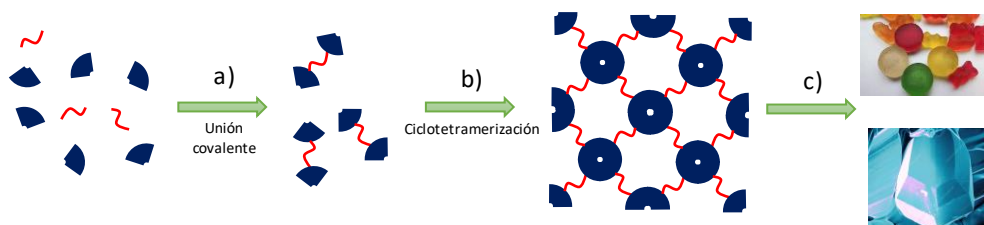


Figura 3. Proceso de obtención de materiales supramoleculares moleculares mediante: a) unión covalente de monómero; b) asociación supramolecular de unidades ditópicas; c) organización a nivel superior.

3. Capítulo 1. Materiales Cristalinos Nanoporosos basados en Interacciones de Enlace de Hidrógeno de Watson-Crick

El objetivo de este primer capítulo es la obtención de materiales orgánicos cristalinos porosos generados mediante enlaces de hidrógeno de tipo Watson-Crick entre pares de bases complementarias. Para ello se comenzaría por el diseño teórico de los bloques de construcción (**monómeros fusionados**), pasando después a su síntesis y terminando por el estudio de los materiales obtenidos mediante diversas técnicas.

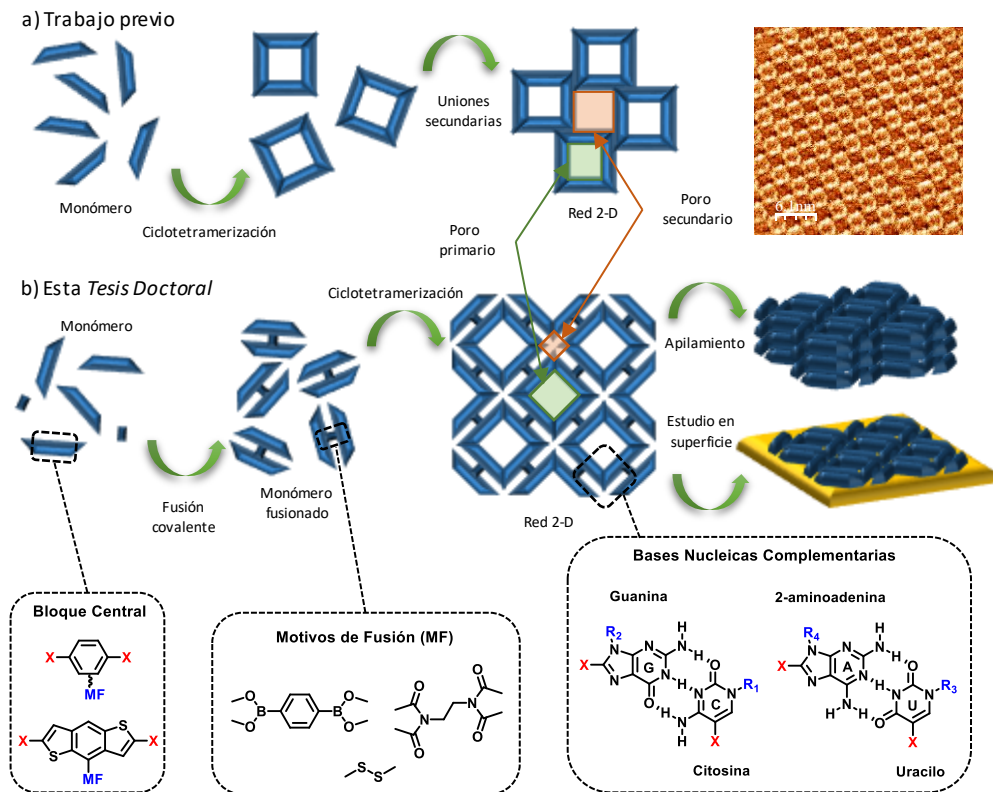


Figura 4. a) Formación de redes 2D por ciclotetramerización y posteriores interacciones secundarias estudiada anteriormente; b) obtención de monómeros fusionados (con sus distintos componentes) y formación de redes 2D por ciclotetramerización.

Para la parte teórica se partió de un diseño general básico para todos los monómeros fusionados, los cuales estarían formados por un par de bases nucleicas complementarias, un bloque central que una ambas bases nucleicas, un espaciador y un motivo de fusión que una dos bloques centrales. Utilizando *Hyperchem* se realizaron modelos con diversos motivos de fusión (covalentes reversibles, covalentes no reversibles, supramoleculares, rígidos, flexibles, etc.) para descartar los que presentasen un impedimento estérico que impidiese la formación de una red bidimensional plana. De entre todos los monómeros fusionados plausibles se eligieron los de tipo ftalimida, éster borónico y metal-ligando. Sobre ellos se realizaron modelos adicionales para obtener la longitud de las cadenas alquílicas sustituyentes de G y C necesario para taponar el poro secundario.

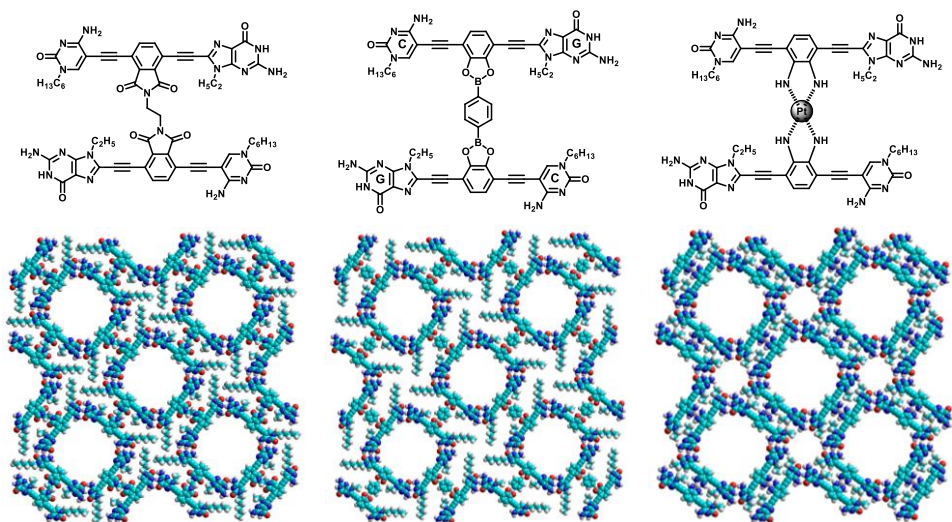


Figura 5. Esquema de distintos monómeros fusionados y modelo de la red que formarían, a) monómero fusionados de tipo ftalimida; b) monómero fusionado de tipo éster borónico; c) monómero fusionado de tipo metal-ligando.

Se sintetizaron las distintas bases nucleicas necesarias siguiendo las rutas ya optimizadas en el Grupo de Investigación, con algunas modificaciones para dotar de más solubilidad a los monómeros fusionados finales.

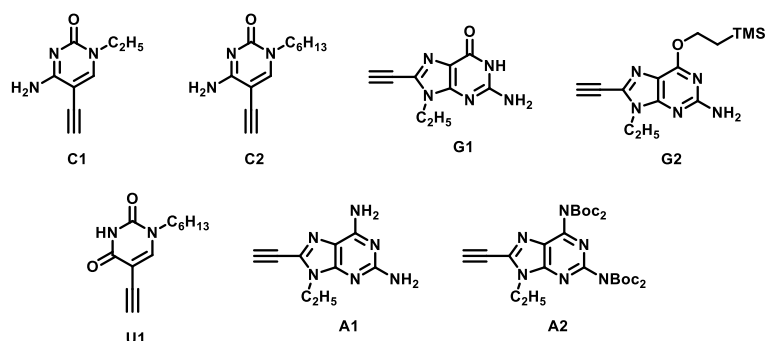


Figura 6. Distintas bases nucleicas sintetizadas.

- Monómeros fusionados de tipo ftalimida

Los monómeros fusionados de tipo ftalimida comenzaron a sintetizarse de forma directa mediante reacciones de acoplamiento de Sonogashira entre el bloque dihalogenado o el bloque fusionado tetrahalogenado, no obteniéndose los compuestos deseados por problemas de reactividad en el primer caso y por problemas en la purificación en el segundo.

A continuación se trató de obtener los monómeros fusionados realizando una síntesis por partes, obteniendo en principio buenos resultados. Sin embargo la presencia de subproductos no deseados durante las reacciones de Sonogashira llevó al descarte de esta ruta para obtener monómeros fusionados de tipo ftalimida.

Posteriormente se siguió una nueva ruta en la que se realizaría una reacción de transimidación sobre un monómero simple cuya ftalimida estuviera activada. En este punto se decidió cambiar la amina que formaría el motivo de fusión por la falta de reactividad de la *p*-fenilendiamina. Se obtuvo el monómero simple sin mayor problema, sin embargo, al realizar la reacción de transimidación se observó la presencia mayoritaria de productos no deseados por la reacción de la etilendiamina utilizada con el grupo carbonilo protegido. Por ello se realizó la reacción de transimidación tras la primera reacción de acoplamiento, realizando la segunda como último paso utilizando dos equivalentes de **G2**. De esta forma se obtuvieron los monómeros fusionados **G2B6C2_G2B6C2** y **C2B6C2_G2B6G2**, de las cuales se **G1B6C2_G1B6C2** y **C2B6C2_G1B6G1** obtienen mediante desprotección de los grupos carbonilos por tratamiento con medio ácido. Para finalizar se siguió la misma ruta cambiando las bases nucleicas utilizadas para obtener el monómero fusionado **A1B6U1_A1B6U1**.

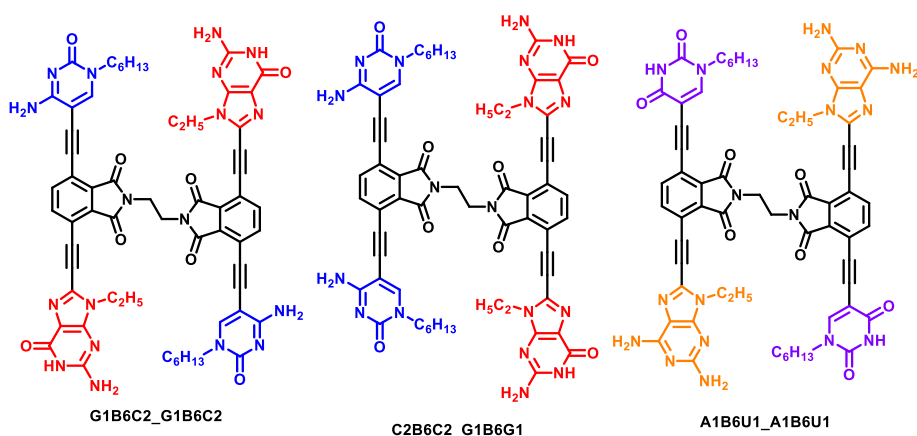


Figura 7. Monómeros fusionados de tipo ftalimida sintetizados.

Se realizó entonces un estudio del comportamiento de los monómeros fusionados **G1B6C2_G1B6C2**, **C2B6C2_G1B6G1** y **A1B6U1_A1B6U1** desprotegidos en superficie utilizando STM. Sin embargo no se obtuvieron imágenes de resolución suficiente como para ver una red bidimensional, lo que seguramente indique que esa red no se está formando adecuadamente.

Por último se obtuvieron materiales mediante la desprotección *in situ* de los monómeros fusionados protegidos **G2B6C2_G2B6C2** y **C2B6C2_G2B6G2** utilizando medio ácido. Estos materiales, con aspecto cristalino al microscopio óptico, daban como resultado difractogramas de poca intensidad utilizando DRX de polvo con radiación de Cu. Esto se pudo solucionar

utilizando radiación de Sincrotrón. Además, estos materiales presentaban una ligera absorción tanto de N₂ como de CO₂. Actualmente se están realizando refinamientos de la estructura cristalina con los datos obtenidos para determinar la estructura molecular.

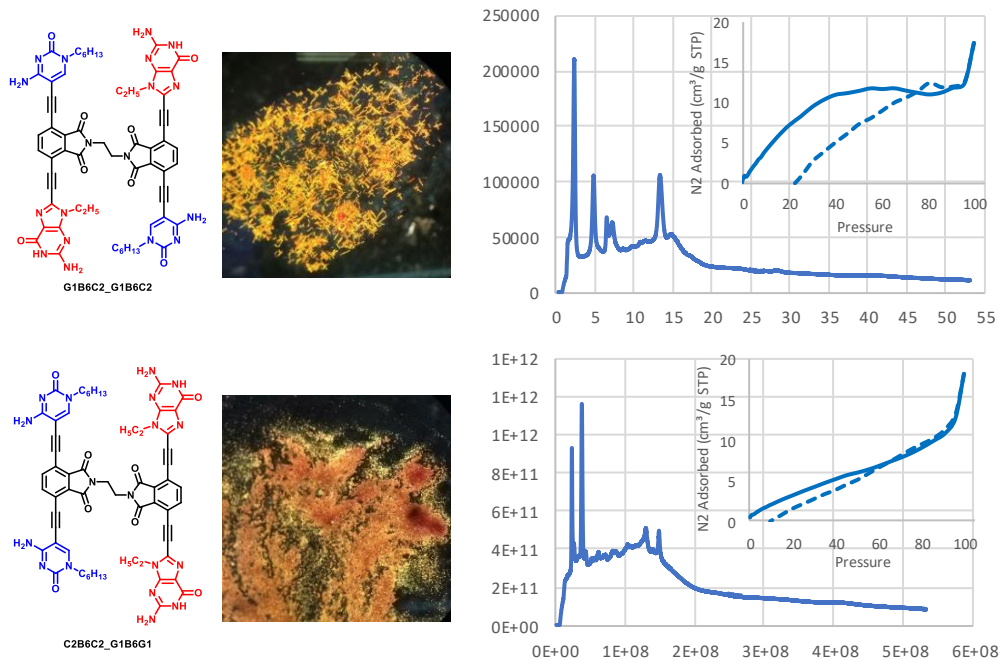


Figura 8. Cristales obtenidos al microscopio óptico con luz polarizada, DRX de polvo y absorción de N₂ de los monómeros fusionados **G1B6C2_G1B6C2** (arriba) y **C2B6C2_G1B6G1** (abajo).

Desafortunadamente, tanto los datos obtenidos por STM en las monocapas autoensambladas sobre HOPG como los valores de celdilla unidad obtenidos mediante DRX parecen indicar que los monómeros fusionados no adoptan la estructura supramolecular prevista de enlaces Watson-Crick. Para intentar solucionar este problema se diseñó una nueva ruta para obtener una segunda generación de monómeros fusionados. Éstos presentan un motivo de fusión más rígido y cadenas alquílicas lineales en el bloque central. Esta nueva ruta ha sido desarrollada hasta un estado muy avanzado, pero es necesario optimizar la última reacción para obtener los compuestos deseados.

- Monómeros fusionados de tipo éster borónico

Los monómeros fusionados de tipo éster borónico fueron sintetizados hasta obtener el monómero simple precursor sin presentar problemas su obtención. La formación del motivo de fusión se comprobó utilizando ¹H RMN mediante reacción del monómero simple con ácido 1,4-bencendiborónico en presencia de tamiz molecular. Posteriormente los materiales fueron

generados en condiciones típicas de química de COFS, una mezcla *o*-DCB/DMAC y calentamiento durante un tiempo prolongado. Se obtuvieron materiales que presentaban difracción de rayos X y que están siendo estudiados más detenidamente en la actualidad.

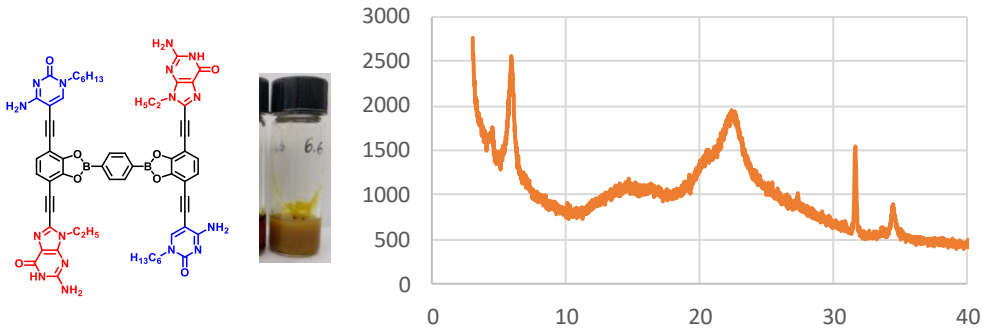


Figura 9. Esquema del monómero fusionado de tipo éster borónico y DRX de polvo del material obtenido.

- Monómeros fusionados de tipo metal-ligando

Para finalizar, utilizando también el bloque central con catecol fue sintetizado otro dinucleósido, esta vez capaz de reaccionar con sales de Cu. La generación del complejo fue comprobada mediante espectroscopía de UV/visible y fluorescencia. Los materiales obtenidos al someter a *annealing* una mezcla de monómero simple de catecol y una sal de Cu presentan cristalinidad, pudiéndose distinguir dos estructuras distintas en función del disolvente utilizado. Además se ha comenzado a sintetizar un nuevo dinucleótido, esta vez con un bloque central con una diamina, capaz de formar complejos con sales de Pt, pero que tendrá que ser estudiado más adelante.

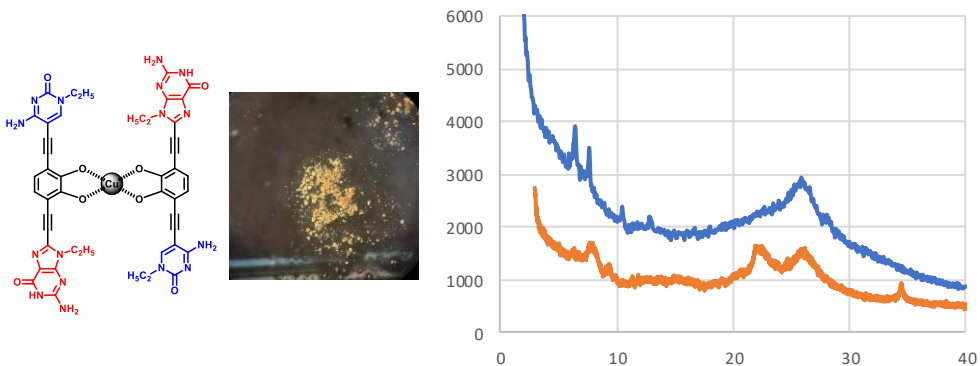


Figura 10. Esquema del monómero fusionado de tipo metal-ligando, cristales obtenidos al microscopio óptico con luz polarizada y DRX de polvo del material.

4. Capítulo 2. Materiales Poliméricos Supramoleculares con Propiedades de Autorreparación basados en Interacciones Cooperativas

El principal objetivo de este capítulo era iniciar una nueva línea de investigación dentro del Grupo en la que se apliquen los conocimientos adquiridos sobre química supramolecular, en general, y sistemas cíclicos cooperativos unidos por enlaces de hidrogeno, en particular, a **materiales poliméricos**. La idea principal es introducir dichas *interacciones cooperativas multimoleculares* en cadenas de polímeros para conseguir *materiales termoplásticos autorreparables*.

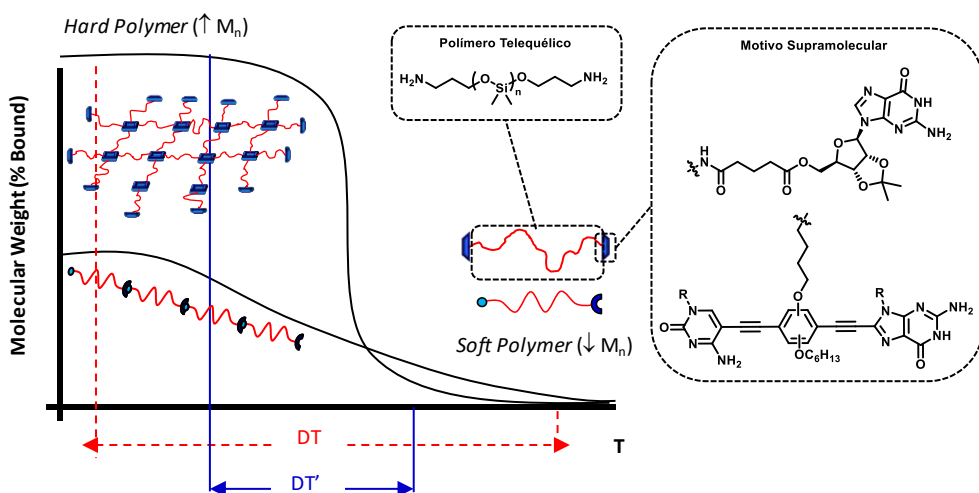


Figura 11. Comportamiento en función de la temperatura de polímeros supramoleculares lineales y capaces de generar redes y distintas partes de los polímeros telequéricos diseñados.

Con este fin, se han combinado polímeros con una *baja temperatura de transición vítrea* (T_g) con motivos supramoleculares de enlace de hidrógeno *multimoleculares* y con una *elevada cooperatividad quelato*. Se espera que la introducción de *interacciones supramoleculares cooperativas de sistemas cíclicos* extienda el comportamiento "todo o nada" a la escala macroscópica, de forma que, por ejemplo, la transición de un material blando no asociado a un material asociado, de alto peso molecular y por ende más resistente, se produzca en un rango más estrecho de condiciones experimentales. Por otro lado, la asociación de los extremos de las cadenas poliméricas en ciclos de elevada cooperatividad quelato aumenta considerablemente tanto la estabilidad termodinámica como la estabilidad cinética del motivo de unión, que se espera tenga una repercusión en las propiedades termomecánicas del material. No solo eso, la naturaleza *multimolecular* de los sistemas cíclicos asociados producirá un crecimiento mucho más notable del peso molecular, en comparación con los sistemas clásicos lineales, formando

una red entrecruzada extensa que incrementará considerablemente las propiedades termomecánicas del material en su estado asociado. Finalmente, la incorporación de un polímero flexible de baja Tg entre los grupos supramoleculares será la responsable de las propiedades autoreparadoras del material, debido a su capacidad de reorganizarse en el estado disociado y volver a unir los extremos de las cadenas por enlace de hidrógeno.

Para ello, se diseñó una estructura básica de los componentes del material. Por un lado, se decidió utilizar polímeros telequéricos de PDMS de diversos pesos moleculares promedio y terminados en aminas alifáticas. Estos polímeros son muy flexibles y poseen una Tg muy baja (son líquidos a temperatura ambiente) y están disponibles comercialmente. Por otro, se optó por emplear dinucleósidos y guanosinas como motivos supramoleculares, debido a la alta experiencia del Grupo en el autoensamblaje de estos sistemas, donde ambos han demostrado gozar de una elevada cooperatividad quelato en su asociación en sistemas cíclicos discretos. Estos motivos supramoleculares deberían estar sustituidos, además, por grupos reactivos complementarios a los grupos amino del polímero, de forma que se puedan condensar los dos componentes en condiciones suaves.

- Síntesis de los polímeros telequéricos

En primer lugar se sintetizaron los distintos motivos supramoleculares. En el caso de los dinucleótidos se sintetizaron bases nucleicas sustituidas con ribosas para evitar procesos de apilamiento posteriores entre los monómeros, éstas además llevarán protegidos los alcoholes con grupos voluminosos solubilizantes. Por otro lado se diseñaron dos bloques centrales sustituidos con cadenas alquílicas, una de las cuales tendría un grupo reactivo capaz de acoplarse posteriormente a la cadena de PDMS. Únicamente se llegó a obtener unos de los monómeros dinucleosídicos, el cual presenta un éster activado por pentafluorofenol. Adicionalmente se sintetizó un dinucleósido con las mismas bases nucleicas pero cuyo bloque central estaba disustituido por cadenas alquílicas sencillas para utilizarlo como referencia en el estudio posterior. Por otro lado, se sintetizó una guanosina cuyo alcohol en 5' estaba sustituido por un grupo éster activado con pentafluorofenol por el que anclar posteriormente el polímero de PDMS. Esta guanosina fue tratada con una amina y con un alcohol, ambos de cadena alquílica sencilla, para optimizar las condiciones de reacción de la reacción final y obtener moléculas modelo con las que comparar el material obtenido.

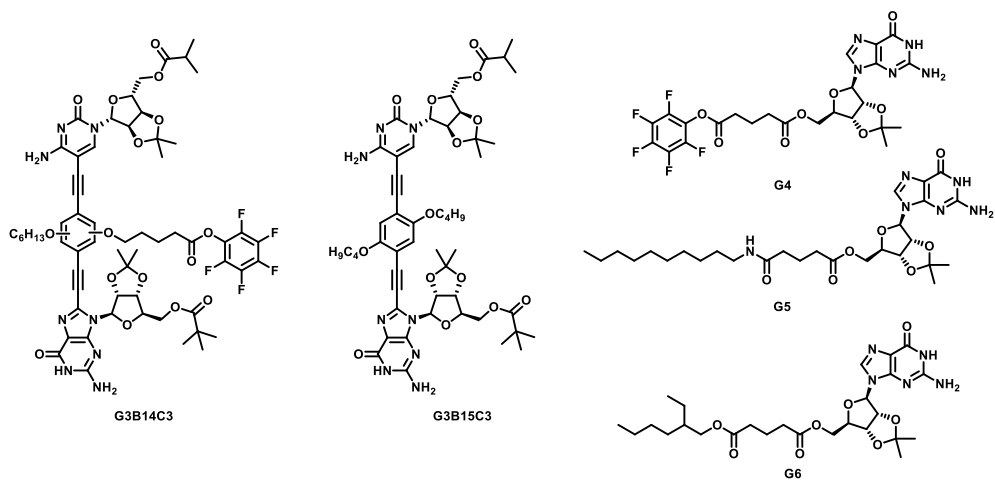


Figura 12. Dinucleótidos y guanosinas (reactivas y modelo) sintetizadas

La condensación entre polímero y polímero supramolecular se realizó en condiciones suaves con polímeros de PDMS de distinto peso molecular y realizando la purificación mediante diálisis con membrana con un *cut-off* de 1000 kDa. Estos nuevos materiales fueron analizados mediante ^1H RMN, IR y MALDI, técnicas que confirmaron la completa funcionalización del polímero.

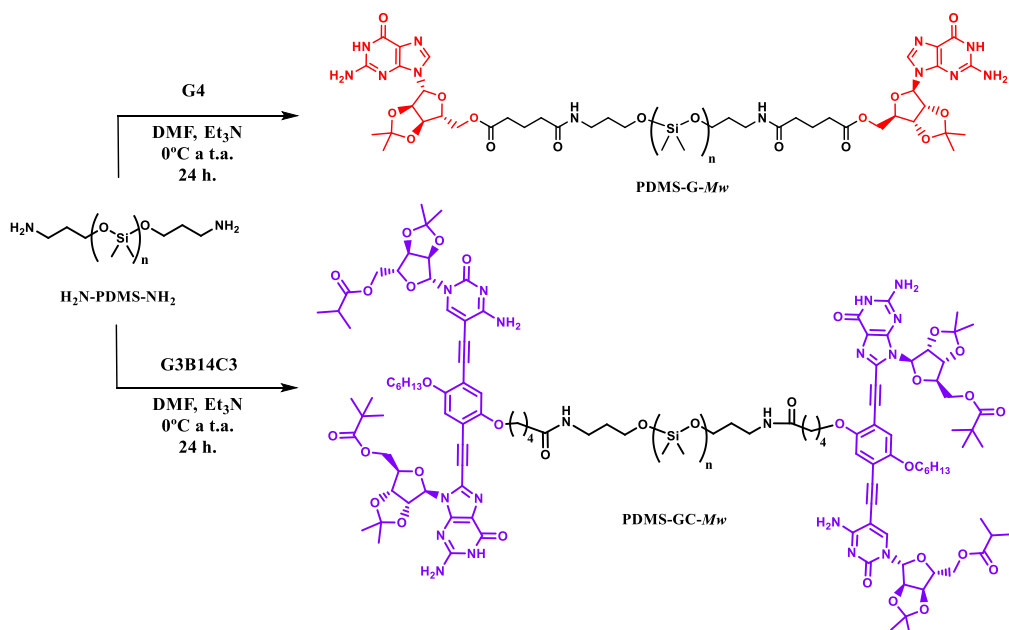


Figura 13. Esquema de la condensación entre polímero y los distintos motivos supramoleculares.

- Estudio en disolución

En primer lugar se realizó un estudio en disolución de los distintos polímeros para comprobar la asociación de los distintos motivos supramoleculares. En este punto se utilizaron las moléculas modelo para poder comparar el comportamiento y poder ver si la presencia de la cadena polimérica tenía algún efecto. El análisis en disolución del polímero telequérico funcionalizado con dinucleósidos reveló una asociación por ciclotetramerización de los extremos similar a la estudiada con el dinucleósido de referencia y que concuerda con resultados previos del Grupo. Se estudió el sistema mediante ^1H RMN a concentraciones del entorno de 5×10^{-3} M, siendo necesaria la utilización de disolventes que compitiesen en la formación de enlace de hidrógeno, como la DMF, para poder romper las interacciones de tipo Watson-Crick. Al disminuir la concentración a 5×10^{-4} M y utilizar técnicas de espectroscopía UV/visible (absorción, fluorescencia y dicroísmo circular) se pudo observar la rotura del tetrámero cíclico al calentar cuando se utilizaba THF. Sin embargo, aumentando la polaridad del disolvente (tolueno) se comprobó que el tetrámero cíclico no conseguía romperse aun llegando a concentraciones de 5×10^{-5} M y una temperatura de 80°C .

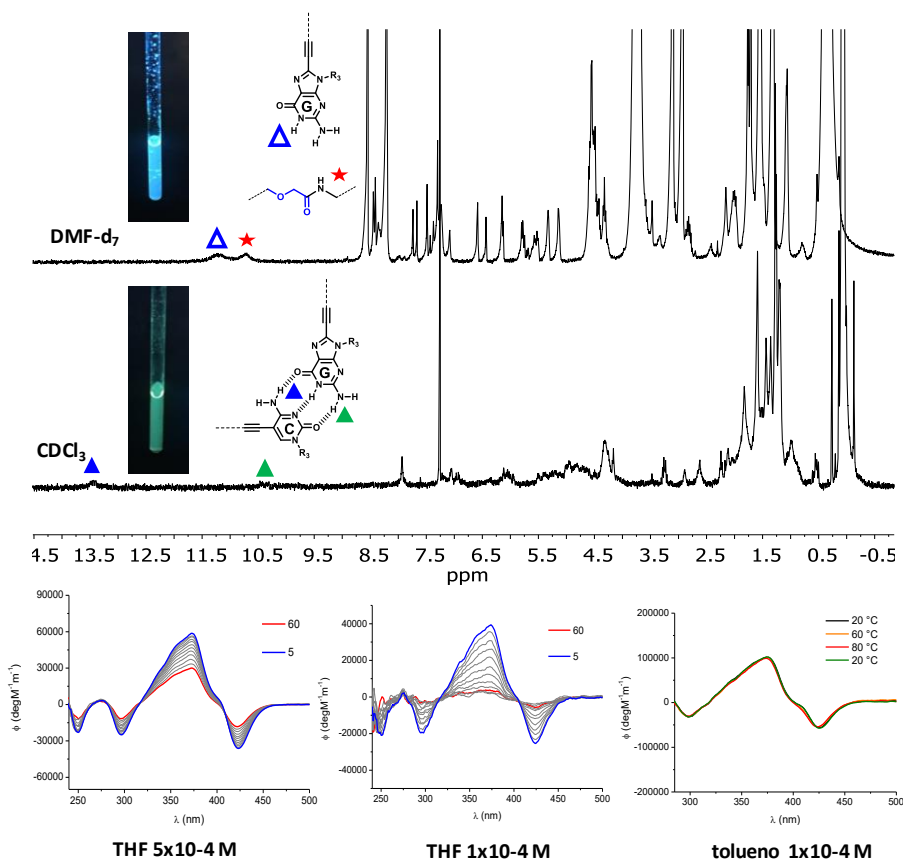


Figura 14. Espectros de ^1H RMN del polímero telequérico (arriba) y espectros de dicroísmo circular a distintas concentraciones (abajo).

En el caso del polímero telequérico de guanósina se comenzó acotando las condiciones experimentales de autoensamblaje utilizando las moléculas modelo. El estudio de la molécula modelo con una amida por ^1H RMN en distintos disolventes (THF y TCE) y con distintas sales (KBPh_4 , KMeDNP , KPF_6) a distintas concentraciones (5×10^{-2} M y 5×10^{-3} M) reveló que el tamaño de los G-quadruplex formados dependía principalmente del disolvente y la concentración. El tamaño aumentaba al utilizar THF por la estabilización que este genera sobre la carga del anión que queda libre, pasando de G_8 (TCE) a mezclas de complejos G_8 , G_{12} y G_{16} (THF). Además, los experimentos en función de la temperatura mostraron una alta estabilidad de estos complejos en TCE. Por otro lado, al realizar éstos mismos experimentos con la guanósina modelo con un éster se observó una disminución en el tamaño de los complejos en THF. Esto puede deberse a que la presencia de amidas estabiliza de algún modo los aniones liberados, permitiendo que los G-quadruplex alcancen un mayor tamaño. Finalmente, la utilización de la técnica de CD permitió disminuir la concentración hasta 5×10^{-4} M. De esta manera, y utilizando THF como disolvente, se consiguió romper los complejos cuantitativamente. Estos experimentos demuestran la gran estabilidad que presentan este tipo de complejos de G, en especial en disolvente apolares.

Con los datos obtenidos en el estudio de las moléculas modelo se optó por utilizar únicamente KBPh_4 como sal para realizar el estudio de los polímeros sustituidos con guanósinas. En concentraciones típicas de ^1H RMN, el sistema reveló un comportamiento prácticamente idéntico al mostrado por las moléculas modelo. Se obtuvieron G-quadruplex de G_8 y G_{12} en TCE y THF, respectivamente. Al disminuir la concentración y utilizar CD para monitorizar la disociación de los complejos, se observó un comportamiento algo distinto al mostrado por las moléculas modelo. El polímero en THF a una concentración de 5×10^{-4} M presentaba en este caso una mayor estabilidad térmica, no llegando a romperse cuantitativamente el G-quadruplex en condiciones que las moléculas de referencia se disociaban. Esto demuestra que las cadenas de PDMS tiene cierto efecto sobre la polaridad del medio, aumentando la estabilidad de los complejos formados.

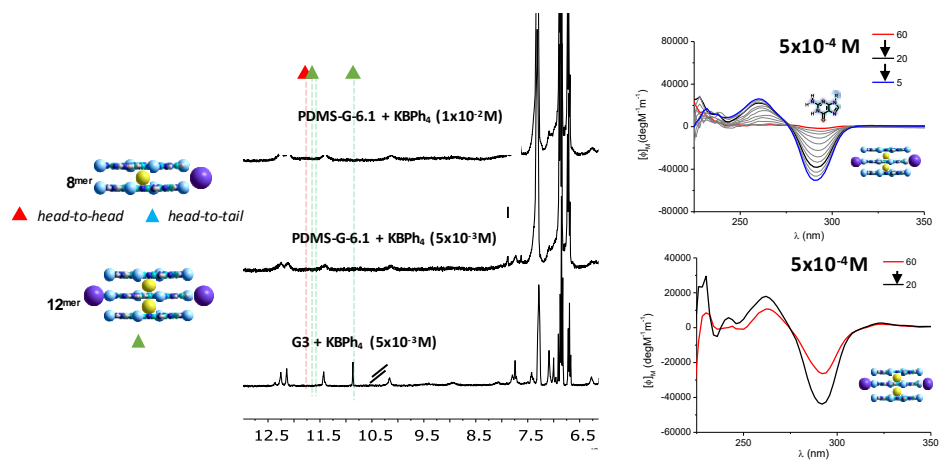


Figura 15. Espectros de ¹H RMN en THF del polímero disustituido (a distintas concentraciones) y la guanosina modelo en presencia de KBPh₄ (izquierda) y espectros de dicro ismo circular a distintas temperaturas de la guanosina modelo y el polímero en THF en presencia de KBPh₄ (derecha).

Bibliografía

- (1) J.-M. Lehn. "Supramolecular Chemistry-Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture)." *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 27 (1), 89–112.
- (2) Cram, D. J. "The Design of Molecular Hosts, Guests, and Their Complexes (Nobel Lecture)." *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 27 (1), 1009–1020.
- (3) Pedersen, C. J. "The Discovery of Crown Ethers (Noble Lecture)." *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 27 (8), 1021–1027.
- (4) Lehn, J. M. "Toward Self-Organization and Complex Matter." *Science (80-)*. **2002**, 295 (5564), 2400–2403.
- (5) Lehn, J. M. "Towards Complex Matter: Supramolecular Chemistry and Self-Organization." *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, 17 (2), 263–280.
- (6) Lehn, J. M. "From Supramolecular Chemistry towards Constitutional Dynamic Chemistry and Adaptive Chemistry." *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36 (2), 151–160.
- (7) Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Cousins, G. R. L.; Sanders, J. K. M.; Stoddart, J. F. "Dynamic Covalent Chemistry." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41 (9), 1460–1460.
- (8) Jin, Y.; Yu, C.; Denman, R. J.; Zhang, W. "Recent Advances in Dynamic Covalent Chemistry." *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (16), 6634–6654.
- (9) Jin, Y.; Wang, Q.; Taynton, P.; Zhang, W. "Dynamic Covalent Chemistry Approaches toward Macrocycles, Molecular Cages, and Polymers." *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47 (5), 1575–1586.
- (10) Rowan, S. J.; Sanders, J. K. M. "Macrocycles Derived from Cinchona Alkaloids: A Thermodynamic vs Kinetic Study." *J. Org. Chem.* **1998**, 63 (5), 1536–1546.
- (11) Côté, A. P.; Benin, A. I.; Ockwig, N. W.; O’Keeffe, M.; Matzger, A. J.; Yaghi, O. M. "Porous, Crystalline, Covalent Organic Frameworks." *Science (80-)*. **2005**, 310 (5751), 1166–1170.
- (12) Barth, J. V.; Costantini, G.; Kern, K. "Engineering Atomic and Molecular Nanostructures at Surfaces." *Nature* **2005**, 437 (September), 671–679.
- (13) Lee, R. T.; Lee, Y. C. "Affinity Enhancement by Multivalent Lectin-Carbohydrate Interaction." *Glycoconj. J.* **2000**, 17 (7–9), 543–551.
- (14) Lundquist, J. J.; Toone, E. J. "The Cluster Glycoside Effect." *Chem. Rev.* **2002**, 102 (2), 555–578.
- (15) Badjić, J. D.; Nelson, A.; Cantrill, S. J.; Turnbull, W. B.; Stoddart, J. F. "Multivalency and Cooperativity in Supramolecular Chemistry." *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38 (9), 723–732.
- (16) Connors, K. A. *Binding Constants - the Measurement of Molecular Complex Stability*; Wiley & Sons, New York, 1987.
- (17) Eaton, W. A.; Henry, E. R.; Hofrichter, J.; Mozzarelli, A. "Is Cooperative Oxygen Binding by Hemoglobin Really Understood?" *Nat. Struct. Biol.* **1999**, 6 (4), 351–358.
- (18) Bernal, J. D.; Megaw, H. D. "The Function of Hydrogen in Intermolecular Forces." *Proc. R. Soc. London. Ser. A - Math. Phys. Sci.* **1935**, 151 (873), 384–420.
- (19) Huggins, M. L. "Hydrogen Bridges in Organic Compounds." *J. Org. Chem.* **1936**, 1 (5), 407–456.
- (20) Brunsveld, L.; Folmer, B. J. B.; Meijer, E. W.; Sijbesma, R. P. "Supramolecular Polymers." *Chem. Rev.* **2001**, 101 (12), 4071–4098.
- (21) Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. "Quadruple Hydrogen Bonded Systems." *Chem. Commun.*

- 2003**, 9 (1), 5–16.
- (22) Sivakova, S.; Rowan, S. J. "Nucleobases as Supramolecular Motifs." *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34 (1), 9–21.
- (23) Sessler, J. L.; Lawrence, C. M.; Jayawickramarajah, J. "Molecular Recognition via Base-Pairing." *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36 (2), 314–325.
- (24) Yang, S. K.; Zimmerman, S. C. "Hydrogen Bonding Modules for Use in Supramolecular Polymers." *Isr. J. Chem.* **2013**, 53 (8), 511–520.
- (25) Marangoni, T.; Bonifazi, D. "H-Bond-Based Nanostructuring of Supramolecular Organic Materials." In *Organic Synthesis and Molecular Engineering*; Wiley, 2013; pp 128–178.
- (26) Jorgensen, W. L.; Pranata, J. "Importance of Secondary Interactions in Triply Hydrogen Bonded Complexes: Guanine-Cytosine vs Uracil-2,6-Diaminopyridine." *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (5), 2008–2010.
- (27) Pranata, J.; Wierschke, S. G.; Jorgensen, W. L. "OPLS Potential Functions for Nucleotide Bases. Relative Association Constants of Hydrogen-Bonded Base Pairs in Chloroform." *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113 (8), 2810–2819.
- (28) Sartorius, J.; Schneider, H. J. "A General Scheme Based on Empirical Increments for the Prediction of Hydrogen-Bond Associations of Nucleobases and of Synthetic Host - Guest Complexes." *Chem. - A Eur. J.* **1996**, 2 (11), 1446–1452.
- (29) Murray, T. J.; Zimmerman, S. C. "New Triply Hydrogen Bonded Complexes with Highly Variable Stabilities." *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114 (10), 4010–4011.
- (30) Beijer, F. H.; Sijbesma, R. P.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Meijer, E. W. "Strong Dimerization of Ureidopyrimidones via Quadruple Hydrogen Bonding." *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120 (27), 6761–6769.
- (31) Park, T.; Zimmerman, S. C.; Nakashima, S. "A Highly Stable Quadruply Hydrogen-Bonded Heterocomplex Useful for Supramolecular Polymer Blends." *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (18), 6520–6521.
- (32) Blight, B. A.; Hunter, C. A.; Leigh, D. A.; McNab, H.; Thomson, P. I. T. "An AAAA-DDDD Quadruple Hydrogen-Bond Array." *Nat. Chem.* **2011**, 3 (3), 244–248.
- (33) Wong, Y. P. "Tautomerism of Nucleic Acid Bases. Guanine and Cytosine." *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95 (11), 3511–3515.
- (34) Saenger, W. *Principles of Nucleic Acid Structure*; Springer Advanced Texts in Chemistry; Springer New York: New York, NY, 1984.
- (35) Davis, J. T. "G-Quartets 40 Years Later: From 5'-GMP to Molecular Biology and Supramolecular Chemistry." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43 (6), 668–698.
- (36) Davis, J. T.; Spada, G. P. "Supramolecular Architectures Generated by Self-Assembly of Guanosine Derivatives." *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36 (2), 296–313.
- (37) Seidel, S. R.; Stang, P. J. "High-Symmetry Coordination Cages via Self-Assembly." *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35 (11), 972–983.
- (38) Sprafke, J. K.; Odell, B.; Claridge, T. D. W.; Anderson, H. L. "All-or-Nothing Cooperative Self-Assembly of an Annulene Sandwich." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (24), 5572–5575.
- (39) Kirby, A. J. "Effective Molarities for Intramolecular Reactions." *Adv. Phys. Org. Chem.* **1980**, 17 (C), 183–278.
- (40) Mandolini, L. "Intramolecular Reactions of Chain Molecules." *Adv. Phys. Org. Chem.* **1986**, 22 (C), 1–111.

- (41) Cacciapaglia, R.; Di Stefano, S.; Mandolini, L. "Effective Molarities in Supramolecular Catalysis of Two-Substrate Reactions." *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37* (2), 113–122.
- (42) Chi, X.; Guerin, A. J.; Haycock, R. A.; Hunter, C. A.; Sarson, L. D. "The Thermodynamics of Self-Assembly." *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, No. 24, 2563–2565.
- (43) Ercolani, G. "Physical Basis of Self-Assembly Macrocyclizations." *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102* (29), 5699–5703.
- (44) Ercolani, G. "A Model for Self-Assembly in Solution." *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107* (21), 5052–5057.
- (45) Hunter, C. A.; Misuraca, M. C.; Turega, S. M. "Influence of H-Bond Strength on Chelate Cooperativity." *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (50), 20416–20425.
- (46) Misuraca, M. C.; Grecu, T.; Freixa, Z.; Garavini, V.; Hunter, C. A.; Van Leeuwen, P. W. N. M.; Segarra-Maset, M. D.; Turega, S. M. "Relationship between Conformational Flexibility and Chelate Cooperativity." *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (8), 2723–2732.
- (47) Hogben, H. J.; Sprafke, J. K.; Hoffmann, M.; Pawlicki, M.; Anderson, H. L. "Stepwise Effective Molarities in Porphyrin Oligomer Complexes: Preorganization Results in Exceptionally Strong Chelate Cooperativity." *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (51), 20962–20969.
- (48) Hunter, C. A.; Misuraca, M. C.; Turega, S. M. "Solvent Effects on Chelate Cooperativity." *Chem. Sci.* **2012**, *3* (2), 589–601.
- (49) Hunter, C. A.; Misuraca, M. C.; Turega, S. M. "Comparative Analysis of the Influence of H-Bond Strength and Solvent on Chelate Cooperativity in H-Bonded Supramolecular Complexes." *Chem. Sci.* **2012**, *3* (8), 2462–2469.
- (50) Adams, H.; Chekmeneva, E.; Hunter, C. A.; Misuraca, M. C.; Navarro, C.; Turega, S. M. "Quantification of the Effect of Conformational Restriction on Supramolecular Effective Molarities." *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (5), 1853–1863.
- (51) Sun, H.; Hunter, C. A.; Navarro, C.; Turega, S. "Relationship between Chemical Structure and Supramolecular Effective Molarity for Formation of Intramolecular H-Bonds." *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (35), 13129–13141.
- (52) Aparicio, F.; Mayoral, M. J.; Montoro-García, C.; González-Rodríguez, D. "Guidelines for the Assembly of Hydrogen-Bonded Macrocycles." *Chem. Commun.* **2019**, *55* (51), 7277–7299.
- (53) Zimmerman, S. C.; Duerr, B. F. "Controlled Molecular Aggregation. 1. Cyclic Trimerization via Hydrogen Bonding." *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (8), 2215–2217.
- (54) Ballester, P.; Mendoza, J. De. "Supramolecular Macrocyclic Synthesis by H-Bonding Assembly." In *Modern Supramolecular Chemistry: Strategies for Macrocyclic Synthesis*; John Wiley and Sons, 2008; pp 69–111.
- (55) Rakotondradany, F.; Whitehead, M. A.; Lehuis, A. M.; Sleiman, H. F. "Photoresponsive Supramolecular Systems: Self-Assembly of Azodibenzoic Acid Linear Tapes and Cyclic Tetramers." *Chem. - A Eur. J.* **2003**, *9* (19), 4771–4780.
- (56) Zafar, A.; Geib, S. J.; Hamuro, Y.; Hamilton, A. D. "New Supramolecular Arrays Based on Interactions between Carboxylate and Urea Groups: Solid-State and Solution Behavior." *New J. Chem.* **1998**, *22* (2), 137–141.
- (57) Kolotuchin, S. V.; Zimmerman, S. C. "Self-Assembly Mediated by the Donor-Donor-Acceptor-Acceptor-Acceptor-Donor (DDA-AAD) Hydrogen-Bonding Motif: Formation of a Robust Hexameric Aggregate [12]." *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (35), 9092–9093.
- (58) Mayoral, M. J.; Bilbao, N.; González-Rodríguez, D. "Hydrogen-Bonded Macrocyclic

Supramolecular Systems in Solution and on Surfaces. ChemistryOpen **2016**, 5 (1), 10–32.

- (59) Sessler, J. L.; Magda, D.; Furuta, H. "Synthesis and Binding Properties of Monomeric and Dimeric Guanine and Cytosine Amine Derivatives." *J. Org. Chem.* **1992**, 57 (3), 818–826.
- (60) Sessler, J. L.; Wang, R. "Self-Assembly of an 'Artificial Dinucleotide Duplex.'" *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118 (40), 9808–9809.
- (61) Sessler, J. L.; Wang, R. "A New Base-Pairing Motif Based on Modified Guanosines." *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37 (12), 1726–1729.
- (62) Sessler, J. L.; Wang, R. "Design, Synthesis, and Self-Assembly of 'Artificial Dinucleotide Duplexes.'" *J. Org. Chem.* **1998**, 63 (12), 4079–4091.
- (63) Sessler, J. L.; Jayawickramarajah, J.; Sathiosatham, M.; Sherman, C. L.; Brodbelt, J. S. "Novel Guanosine-Cytidine Dinucleoside That Self-Assembles into a Trimeric Supramolecule." *Org. Lett.* **2003**, 5 (15), 2627–2630.
- (64) Asadi, A.; Patrick, B. O.; Perrin, D. M. "GAC Quartet - A DNA-Inspired Janus-GC Heterocycle: Synthesis, Structural Analysis, and Self-Organization." *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (39), 12860–12861.
- (65) Marsh, A.; Silvestri, M.; Lehn, J. M. "Self-Complementary Hydrogen Bonding Heterocycles Designed for the Enforced Self-Assembly into Supramolecular Macrocycles." *Chem. Commun.* **1996**, No. 13, 1527–1528.
- (66) Mascal, M.; Hext, N. M.; Warmuth, R.; Moore, M. H.; Turkenburg, J. P. "Programming a Hydrogen-Bonding Code for the Specific Generation of a Supermacrocycle." *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35 (19), 2204–2206.
- (67) Mascal, M.; Hext, N. M.; Warmuth, R.; Arnall-Culliford, J. R.; Moore, M. H.; Turkenburg, J. P. "The G-C DNA Base Hybrid: Synthesis, Self-Organization and Structural Analysis." *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (23), 8479–8484.
- (68) Mascal, M.; Farmer, S. C.; Arnall-Culliford, J. R. "Synthesis of the G-C DNA Base Hybrid with a Functional Tail." *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (21), 8146–8150.
- (69) Fenniri, H.; Mathivanan, P.; Vidale, K. L.; Sherman, D. M.; Hallenga, K.; Wood, K. V.; Stowell, J. G. "Helical Rosette Nanotubes: Design, Self-Assembly, and Characterization [19]." *Journal of the American Chemical Society*. 2001, pp 3854–3855.
- (70) Fenniri, H.; Deng, B. L.; Ribbe, A. E.; Hallenga, K.; Jacob, J.; Thiyagarajan, P. "Entropically Driven Self-Assembly of Multichannel Rosette Nanotubes." *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, 99 (SUPPL. 2), 6487–6492.
- (71) Fenniri, H.; Deng, B. L.; Ribbe, A. E. "Helical Rosette Nanotubes with Tunable Chiroptical Properties." *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (37), 11064–11072.
- (72) Deng, B. L.; Beingessner, R. L.; Johnson, R. S.; Girdhar, N. K.; Danumah, C.; Yamazaki, T.; Fenniri, H. "Covalent Capture of Self-Assembled Rosette Nanotubes." *Macromolecules* **2012**, 45 (17), 7157–7162.
- (73) Tikhomirov, G.; Oderinde, M.; Makeiff, D.; Mansouri, A.; Lu, W.; Heirtzler, F.; Kwok, D. Y.; Fenniri, H. "Synthesis of Hydrophobic Derivatives of the GAC Base for Rosette Nanotube Self-Assembly in Apolar Media." *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (11), 4248–4251.
- (74) Tikhomirov, G.; Yamazaki, T.; Kovalenko, A.; Fenniri, H. "Hierarchical Self-Assembly of Organic Prolate Nanospheroids from Hydrophobic Rosette Nanotubes." *Langmuir* **2008**, 24 (9), 4447–4450.
- (75) Durmus, A.; Gunbas, G.; Farmer, S. C.; Olmstead, M. M.; Mascal, M.; Legese, B.; Cho, J.

- Y.; Beingessner, R. L.; Yamazaki, T.; Fenniri, H. "Synthesis of *N*-Substituted Pyrido[4,3-*d*]Pyrimidines for the Large-Scale Production of Self-Assembled Rosettes and Nanotubes." *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (22), 11421–11426.
- (76) Borzsonyi, G.; Johnson, R. S.; Myles, A. J.; Cho, J. Y.; Yamazaki, T.; Beingessner, R. L.; Kovalenko, A.; Fenniri, H. "Rosette Nanotubes with 1.4 Nm Inner Diameter from a Tricyclic Variant of the Lehn-Mascal GAC Base." *Chem. Commun.* **2010**, *46* (35), 6527–6529.
- (77) Borzsonyi, G.; Beingessner, R. L.; Yamazaki, T.; Cho, J. Y.; Myles, A. J.; Malac, M.; Egerton, R.; Kawasaki, M.; Ishizuka, K.; Kovalenko, A.; et al. "Water-Soluble J-Type Rosette Nanotubes with Giant Molar Ellipticity." *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (43), 15136–15139.
- (78) González-Rodríguez, D.; Van Dongen, J. L. J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. "G-Quadruplex Self-Assembly Regulated by Coulombic Interactions." *Nat. Chem.* **2009**, *1* (2), 151–155.
- (79) Fadaei, E.; Martín-Arroyo, M.; Tafazzoli, M.; González-Rodríguez, D. "Thermodynamic and Kinetic Stabilities of G-Quadruplexes in Apolar Solvents." *Organic Letters*. January 17, 2017, pp 460–463.
- (80) Sessler, J. L.; Sathiosatham, M.; Doerr, K.; Lynch, V.; Abboud, K. A. "A G-Quartet Formed in the Absence of a Templating Metal Cation: A New 8- (*N,N*-Dimethylaniline)Guanosine Derivative." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (7), 1300–1303.
- (81) Inui, Y.; Shiro, M.; Fukuzumi, S.; Kojima, T. "Quartet Formation of a Guanine Derivative with an Isopropyl Group: Crystal Structures of 'Naked' G-Quartets and Thermodynamics of G-Quartet Formation." *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (5), 758–764.
- (82) Frascchetti, C.; Montagna, M.; Guarcini, L.; Guidoni, L.; Filippi, A. "Spectroscopic Evidence for a Gas-Phase Librating G-Quartet-Na⁺ Complex." *Chem. Commun.* **2014**, *50* (94), 14767–14770.
- (83) Kotch, F. W.; Sidorov, V.; Lam, Y. F.; Kayser, K. J.; Li, H.; Kaucher, M. S.; Davis, J. T. "Water-Mediated Association Provides an Ion Pair Receptor." *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (49), 15140–15150.
- (84) Nikan, M.; Sherman, J. C. "Template-Assembled Synthetic G-Quartets (TASQs)." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (26), 4900–4902.
- (85) Nikan, M.; Sherman, J. C. "Cation-Complexation Behavior of Template-Assembled Synthetic G-Quartets." *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (15), 5211–5218.
- (86) Bare, G. A. L.; Liu, B.; Sherman, J. C. "Synthesis of a Single G-Quartet Platform in Water." *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (32), 11985–11989.
- (87) Laguerre, A.; Stefan, L.; Larrouy, M.; Genest, D.; Novotna, J.; Pirrotta, M.; Monchaud, D. "A Twice-As-Smart Synthetic G-Quartet: PyroTASQ Is Both a Smart Quadruplex Ligand and a Smart Fluorescent Probe." *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (35), 12406–12414.
- (88) Inui, Y.; Fukuzumi, S.; Kojima, T. "Formation of a Supramolecular Assembly between a Na⁺-Templated G-Quartet and a Ni(II)-Porphyrin Complex." *Dalt. Trans.* **2013**, *42* (11), 3779–3782.
- (89) Camacho-García, J.; Montoro-García, C.; López-Pérez, A. M.; Bilbao, N.; Romero-Pérez, S.; González-Rodríguez, D. "Synthesis and Complementary Self-Association of Novel Lipophilic π -Conjugated Nucleoside Oligomers." *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (15),

4506–4513.

- (90) Montoro-García, C.; Camacho-García, J.; López-Pérez, A. M.; Bilbao, N.; Romero-Pérez, S.; Mayoral, M. J.; González-Rodríguez, D. "High-Fidelity Noncovalent Synthesis of Hydrogen-Bonded Macrocyclic Assemblies." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (23), 6780–6784.
- (91) Romero-Pérez, S.; Camacho-García, J.; Montoro-García, C.; López-Pérez, A. M.; Sanz, A.; Mayoral, M. J.; González-Rodríguez, D. "G-Arylated Hydrogen-Bonded Cyclic Tetramer Assemblies with Remarkable Thermodynamic and Kinetic Stability." *Org. Lett.* **2015**, *17* (11), 2664–2667.
- (92) Montoro-García, C.; Camacho-García, J.; López-Pérez, A. M.; Mayoral, M. J.; Bilbao, N.; González-Rodríguez, D. "Role of the Symmetry of Multipoint Hydrogen Bonding on Chelate Cooperativity in Supramolecular Macrocyclization Processes." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (1), 223–227.
- (93) Montoro-García, C.; Mayoral, M. J.; Chamorro, R.; González-Rodríguez, D. "How Large Can We Build a Cyclic Assembly? Impact of Ring Size on Chelate Cooperativity in Noncovalent Macrocyclizations." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (49), 15649–15653.
- (94) Montoro-García, C. "Multicomponent Hydrogen-Bonded Macrocyclic Assemblies from a DNA Base Toolkit," 2017.
- (95) Montoro-García, C.; Bilbao, N.; Tsagri, I. M.; Zaccaria, F.; Mayoral, M. J.; Fonseca Guerra, C.; González-Rodríguez, D. "Impact of Conformational Effects on the Ring–Chain Equilibrium of Hydrogen-Bonded Dinucleosides." *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24* (46), 11983–11991.
- (96) Chamorro, R.; De Juan-Fernández, L.; Nieto-Ortega, B.; Mayoral, M. J.; Casado, S.; Ruiz-González, L.; Pérez, E. M.; González-Rodríguez, D. "Reversible Dispersion and Release of Carbon Nanotubes: Via Cooperative Clamping Interactions with Hydrogen-Bonded Nanorings." *Chem. Sci.* **2018**, *9* (17), 4176–4184.
- (97) Mayoral, M. J.; Serrano-Molina, D.; Camacho-García, J.; Magdalena-Estirado, E.; Blanco-Lomas, M.; Fadaei, E.; González-Rodríguez, D. "Understanding Complex Supramolecular Landscapes: Non-Covalent Macrocyclization Equilibria Examined by Fluorescence Resonance Energy Transfer." *Chem. Sci.* **2018**, *9* (40), 7809–7821.
- (98) Bilbao, N.; Vázquez-González, V.; Aranda, M. T.; González-Rodríguez, D. "Synthesis of 5-/8-Halogenated or Ethynylated Lipophilic Nucleobases as Potential Synthetic Intermediates for Supramolecular Chemistry." *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (32), 7160–7175.
- (99) Bilbao, N.; Destoop, I.; De Feyter, S.; González-Rodríguez, D. "Two-Dimensional Nanoporous Networks Formed by Liquid-to-Solid Transfer of Hydrogen-Bonded Macrocycles Built from DNA Bases." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (2), 659–663.
- (100) Bilbao, N. "Porous 2D Nanostructured Networks via Nucleobase Self-Assembly," 2016.
- (101) Vázquez-González, V. "Custom-Tailored Self-Assembled Nanotubes via Hierarchical Coupling of Cooperative Effects," 2018.
- (102) Chamorro, R. "Reconocimiento Molecular Con Nanoanillos y Nanotubos Autoensamblados," 2019.
- (103) Vázquez-González, V.; Mayoral, M. J.; Chamorro, R.; Hendrix, M. M. R. M.; Voets, I. K.; Gonzalez-Rodríguez, D. "Noncovalent Synthesis of Self-Assembled Nanotubes through Decoupled Hierarchical Cooperative Processes." *J. Am. Chem. Soc.* **2019**.
- (104) Romero-Pérez, S. "Novel Self-Assembled Nanostructures Based on the DNA

- Architecture*," 2018.
- (105) González-Rodríguez, D.; Janssen, P. G. A.; Martín-Rapún, R.; Cat, I. De; Feyter, S. De; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. "Organic Nanoparticles via G-Quadruplex Self-Assembly." *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (13), 4710–4719.
- (106) García-Iglesias, M.; Torres, T.; González-Rodríguez, D. "Well-Defined, Persistent, Chiral Phthalocyanine Nanoclusters: Via G-Quadruplex Assembly." *Chem. Commun.* **2016**, *52* (60), 9446–9449.
- (107) Guilleme, J. "Síntesis, Propiedades y Aplicaciones de Derivados de Subftalocianina Como Materiales Moleculares," 2014.
- (108) Guilleme, J.; Aragón, J.; Ortí, E.; Cavero, E.; Sierra, T.; Ortega, J.; Folcia, C. L.; Etxebarria, J.; González-Rodríguez, D.; Torres, T. "A Columnar Liquid Crystal with Permanent Polar Order." *J. Mater. Chem. C* **2015**, *3* (5), 985–989.
- (109) Guilleme, J.; Mayoral, M. J.; Calbo, J.; Aragón, J.; Viruela, P. M.; Ortí, E.; Torres, T.; González-Rodríguez, D. "Non-Centrosymmetric Homochiral Supramolecular Polymers of Tetrahedral Subphthalocyanine Molecules." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (8), 2543–2547.
- (110) Guilleme, J.; Cavero, E.; Sierra, T.; Ortega, J.; Folcia, C. L.; Etxebarria, J.; Torres, T.; González-Rodríguez, D. "Polar Switching in a Lyotropic Columnar Nematic Liquid Crystal Made of Bowl-Shaped Molecules." *Adv. Mater.* **2015**, *27* (29), 4280–4284.
- (111) Gorbunov, A. V.; Garcia Iglesias, M.; Guilleme, J.; Cornelissen, T. D.; Roelofs, W. S. C.; Torres, T.; González-Rodríguez, D.; Meijer, E. W.; Kemerink, M. "Ferroelectric Self-Assembled Molecular Materials Showing Both Rectifying and Switchable Conductivity." *Sci. Adv.* **2017**, *3* (9), e1701017.
- (112) Chinchilla, R.; Nájera, C. "The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry." *Chem. Rev.* **2007**, *107* (3), 874–922.
- (113) Blunt, M. O.; Hu, Y.; Toft, C. W.; Slater, A. G.; Lewis, W.; Champness, N. R. "Controlling the Two-Dimensional Self-Assembly of Functionalized Porphyrins via Adenine-Thymine Quartet Formation." *J. Phys. Chem. C* **2018**, *122* (45), 26070–26079.
- (114) Zhao, D.; Feng, J.; Huo, Q.; Melosh, N.; Fredrickson, G. H.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D. "Triblock Copolymer Syntheses of Mesoporous Silica with Periodic 50 to 300 Angstrom Pores." *Science (80-.)*. **1998**, *279* (5350), 548–552.
- (115) Preston, G. M.; Carroll, T. P.; Guggino, W. B.; Agre, P. "Appearance of Water Channels in *Xenopus* Oocytes Expressing Red Cell CHIP28 Protein." *Science (80-.)*. **1992**, *256* (5055), 385–387.
- (116) Dutzler, R.; Campbell, E. B.; Cadene, M.; Chait, B. T.; MacKinnon, R. "X-Ray Structure of a CIC Chloride Channel at 3.0 Å Reveals the Molecular Basis of Anion Selectivity." *Nature* **2002**, *415* (6869), 287–294.
- (117) Mitchell, D. T.; Lee, S. B.; Trofin, L.; Li, N.; Nevanen, T. K.; Söderlund, H.; Martin, C. R. "Smart Nanotubes for Bioseparations and Biocatalysis." *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (40), 11864–11865.
- (118) Karlsson, R.; Karlsson, A.; Orwar, O. "A Nanofluidic Switching Device." *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (28), 8442–8443.
- (119) Adiga, S. P.; Jin, C.; Curtiss, L. A.; Monteiro-Riviere, N. A.; Narayan, R. J. "Nanoporous Membranes for Medical and Biological Applications." *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2009, pp 568–581.
- (120) Deng, H.; Grunder, S.; Cordova, K. E.; Valente, C.; Furukawa, H.; Hmadeh, M.; Gándara,

- F.; Whalley, A. C.; Liu, Z.; Asahina, S.; et al. "Large-Pore Apertures in a Series of Metal-Organic Frameworks." *Science* (80-.). **2012**, 336 (6084), 1018–1023.
- (121) Feng, X.; Ding, X.; Jiang, D. "Covalent Organic Frameworks." *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41 (18), 6010–6022.
- (122) Ding, S. Y.; Wang, W. "Covalent Organic Frameworks (COFs): From Design to Applications." *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (2), 548–568.
- (123) Pfeiffermann, M.; Dong, R.; Graf, R.; Zajaczkowski, W.; Gorelik, T.; Pisula, W.; Narita, A.; Müllen, K.; Feng, X. "Free-Standing Monolayer Two-Dimensional Supramolecular Organic Framework with Good Internal Order." *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137 (45), 14525–14532.
- (124) Tohnai, N.; Mizobe, Y.; Doi, M.; Sukata, S. I.; Hinoue, T.; Yuge, T.; Hisaki, I.; Matsukawa, Y.; Miyata, M. "Well-Designed Supramolecular Clusters Comprising Triphenylmethylamine and Various Sulfonic Acids." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46 (13), 2220–2223.
- (125) Comotti, A.; Bracco, S.; Distefano, G.; Sozzani, P. "Methane, Carbon Dioxide and Hydrogen Storage in Nanoporous Dipeptide-Based Materials." *Chem. Commun.* **2009**, No. 3, 284–286.
- (126) Yang, W.; Greenaway, A.; Lin, X.; Matsuda, R.; Blake, A. J.; Wilson, C.; Lewis, W.; Hubberstey, P.; Kitagawa, S.; Champness, N. R.; et al. "Exceptional Thermal Stability in a Supramolecular Organic Framework: Porosity and Gas Storage." *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (41), 14457–14469.
- (127) Mateo-Alonso, A. "Pyrene-Fused Pyrazaacenes: From Small Molecules to Nanoribbons." *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43 (17), 6311–6324.
- (128) More, S.; Bhosale, R.; Choudhary, S.; Mateo-Alonso, A. "Versatile 2,7-Substituted Pyrene Synthons for the Synthesis of Pyrene-Fused Azaacenes." *Org. Lett.* **2012**, 14 (16), 4170–4173.
- (129) Mora-Fuentes, J. P.; Riaño, A.; Cortizo-Lacalle, D.; Saeki, A.; Melle-Franco, M.; Mateo-Alonso, A. "Giant Star-Shaped Nitrogen-Doped Nanographenes." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58 (2), 552–556.
- (130) Rubio-Giménez, V.; Almora-Barrios, N.; Escorcia-Ariza, G.; Galbiati, M.; Sessolo, M.; Tatay, S.; Martí-Gastaldo, C. "Origin of the Chemiresistive Response of Ultrathin Films of Conductive Metal–Organic Frameworks." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57 (46), 15086–15090.
- (131) Dong, R.; Pfeiffermann, M.; Liang, H.; Zheng, Z.; Zhu, X.; Zhang, J.; Feng, X. "Large-Area, Free-Standing, Two-Dimensional Supramolecular Polymer Single-Layer Sheets for Highly Efficient Electrocatalytic Hydrogen Evolution." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54 (41), 12058–12063.
- (132) Martínez-Abadía, M.; Stoppiello, C. T.; Strutynski, K.; Lerma-Berlanga, B.; Martí-Gastaldo, C.; Saeki, A.; Melle-Franco, M.; Khlobystov, A. N.; Mateo-Alonso, A. "A Wavy Two-Dimensional Covalent Organic Framework from Core-Twisted Polycyclic Aromatic Hydrocarbons." *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141 (36), 14403–14410.
- (133) Segura, J. L.; Mancheño, M. J.; Zamora, F. "Covalent Organic Frameworks Based on Schiff-Base Chemistry: Synthesis, Properties and Potential Applications." *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45 (20), 5635–5671.
- (134) Royuela, S.; García-Garrido, E.; Martín Arroyo, M.; Mancheño, M. J.; Ramos, M. M.; González-Rodríguez, D.; Somoza, Á.; Zamora, F.; Segura, J. L. "Uracil Grafted Imine-

- Based Covalent Organic Framework for Nucleobase Recognition.* *Chem. Commun.* **2018**, 54 (63), 8729–8732.
- (135) Royuela, S.; Millán, R. G. S.; Mancheño, M. J.; Ramos, M. M.; Segura, J. L.; Navarro, J. A. R.; Zamora, F. "Catalytically Active Imine-Based Covalent Organic Frameworks for Detoxification of Nerve Agent Simulants in Aqueous Media." *Materials (Basel)*. **2019**, 12 (12).
- (136) Western, E. C.; Shaughnessy, K. H. "Inhibitory Effects of the Guanine Moiety on Suzuki Couplings of Unprotected Halonucleosides in Aqueous Media." *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (16), 6378–6388.
- (137) Solanke, P.; Bureš, F.; Pytela, O.; Kulhánek, J.; Padělková, Z. "T-Shaped Push-Pull Chromophores: First Modification of the Indan-1,3-Dione-Fused Benzene Ring by Cross-Coupling Reactions." *Synth.* **2013**, 45 (21), 3044–3051.
- (138) Herbert, C. G.; Ghassemi, H.; Hay, A. S. "Introduction of Amino, Aliphatic, and Aliphatic Carboxylic Acid Side Groups onto Poly(Arylene Ether Sulfone)s via Transimidization Reactions." *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **1997**, 35 (6), 1095–1108.
- (139) Bender, T. P.; Wang, Z. Y. "Synthesis of Polyimides and Segmented Block Copolyimides by Transimidization." *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2000**, 38 (21), 3991–3996.
- (140) Wu, Y. L.; Horwitz, N. E.; Chen, K. S.; Gomez-Gualdrón, D. A.; Luu, N. S.; Ma, L.; Wang, T. C.; Hersam, M. C.; Hupp, J. T.; Farha, O. K.; et al. "G-Quadruplex Organic Frameworks." *Nat. Chem.* **2017**, 9 (5), 466–472.
- (141) Schilz, M.; Plenio, H. "A Guide to Sonogashira Cross-Coupling Reactions: The Influence of Substituents in Aryl Bromides, Acetylenes, and Phosphines." *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (6), 2798–2807.
- (142) Zhao, Y. L.; Liu, L.; Zhang, W.; Sue, C. H.; Li, Q.; Miljanić, O. Š.; Yaghi, O. M.; Fraser Stoddart, J. "Rigid-Strut-Containing Crown Ethers and [2]Catenanes for Incorporation into Metal-Organic Frameworks." *Chem. - A Eur. J.* **2009**, 15 (48), 13356–13380.
- (143) Ding, X.; Guo, J.; Feng, X.; Honsho, Y.; Guo, J.; Seki, S.; Maitarad, P.; Saeki, A.; Nagase, S.; Jiang, D. "Synthesis of Metallophthalocyanine Covalent Organic Frameworks That Exhibit High Carrier Mobility and Photoconductivity." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (6), 1289–1293.
- (144) Camaioni, E.; Costanzi, S.; Vittori, S.; Volpini, R.; Klotz, K. N.; Cristalli, G. "New Substituted 9-Alkylpurines as Adenosine Receptor Ligands." *Bioorganic Med. Chem.* **1998**, 6 (5), 523–533.
- (145) Muraoka, M. "Synthesis and Properties of 2,6-Diamino-8,2'-Anhydro-8-Mercapto-9-β-d-Arabinofuranosylpurine." *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29 (12), 3449–3454.
- (146) St. Amant, A. H.; Hudson, R. H. E. "Synthesis and Oligomerization of Fmoc/Boc-Protected PNA Monomers of 2,6-Diaminopurine, 2-Aminopurine and Thymine." *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10 (4), 876–881.
- (147) Usifoh, C. O.; Lambert, D. M.; Wouters, J.; Scriba, G. K. E. "Synthesis and Anticonvulsant Activity of N,N-Phthaloyl Derivatives of Central Nervous System Inhibitory Amino Acids." *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **2001**, 334 (10), 323–331.
- (148) Togashi, M.; Urano, Y.; Kojima, H.; Terai, T.; Hanaoka, K.; Igarashi, K.; Hirata, Y.; Nagano, T. "Sensitive Detection of Acrolein in Serum Using Time-Resolved Luminescence." *Org. Lett.* **2010**, 12 (8), 1704–1707.
- (149) Piet, D. P.; Verheij, H. J.; Zuilhof, H.; Sudhölter, E. J. R. "Phthalocyanines with Eight Oligo(Ethylene Oxide) Alkoxy Units: Thermotropic Phase Behavior, Aggregate

- Formation and Ion Complexation with Redox-Active Ions.*” *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2003**, 7 (2), 73–82.
- (150) Wang, J.; Khanamiryan, A. K.; Leznoff, C. C. “Multisubstituted Phthalonitriles for Phthalocyanine Synthesis.” *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2004**, 8 (11), 1293–1299.
- (151) Ghanem, B. S.; McKeown, N. B.; Budd, P. M.; Selbie, J. D.; Fritsch, D. “High-Performance Membranes from Polyimides with Intrinsic Microporosity.” *Adv. Mater.* **2008**, 20 (14), 2766–2771.
- (152) Xing, C.; Lam, J. W. Y.; Zhao, K.; Tang, B. Z. “Synthesis and Liquid Crystalline Properties of Poly(1-Alkyne)s Carrying Triphenylene Discogens.” *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2008**, 46 (9), 2960–2974.
- (153) Howard, M. J.; Heitzler, F. R.; Dias, S. I. G. “Synthesis and Stereochemistry of Long-Chain Quinoxaline Metallocyclophanes.” *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (7), 2548–2553.
- (154) Li, Y.; Chen, Y.; Liu, X.; Wang, Z.; Yang, X.; Tu, Y.; Zhu, X. “Controlling Blend Film Morphology by Varying Alkyl Side Chain in Highly Coplanar Donor-Acceptor Copolymers for Photovoltaic Application.” *Macromolecules* **2011**, 44 (16), 6370–6381.
- (155) Nagarjuna, G.; Kokil, A.; Kumar, J.; Venkataraman, D. “A Straightforward Route to Electron Transporting Conjugated Polymers.” *J. Mater. Chem.* **2012**, 22 (31), 16091–16094.
- (156) Marco, A. B.; Gozalvez, C.; Olano, M.; Sun, X.; Atxabal, A.; Melle-Franco, M.; Hueso, L. E.; Mateo-Alonso, A. “Bis(Triisopropylsilylethynyl)-Substituted Pyrene-Fused Tetraazaheptacene: Synthesis and Properties.” *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, 18 (17), 11616–11619.
- (157) Emelianova, E. V. “Steady-State Photoconduction in Amorphous.” *Adv. Comput. Simul. Approaches Soft Matter Sci. I* **2010**, No. June 2009, 1–28.
- (158) Van Gemert, G. M. L.; Peeters, J. W.; Söntjens, S. H. M.; Janssen, H. M.; Bosman, A. W. “Self-Healing Supramolecular Polymers in Action.” *Macromol. Chem. Phys.* **2012**, 213 (2), 234–242.
- (159) Fiore, G. L. *Healable Supramolecular Polymeric Materials*; 2013.
- (160) Chen, S.; Mahmood, N.; Beiner, M.; Binder, W. H. “Self-Healing Materials from V- and H-Shaped Supramolecular Architectures.” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54 (35), 10188–10192.
- (161) Herbst, F.; Döhler, D.; Michael, P.; Binder, W. H. “Self-Healing Polymers via Supramolecular Forces.” *Macromol. Rapid Commun.* **2013**, 34 (3), 203–220.
- (162) Bode, S.; Enke, M.; Hernandez, M.; Bose, R. K.; Grande, A. M.; van der Zwaag, S.; Schubert, U. S.; Garcia, S. J.; Hager, M. D. *Characterization of Self-Healing Polymers: From Macroscopic Healing Tests to the Molecular Mechanism*; 2016; Vol. 273.