

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FÍSICA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Tesis Doctoral

**Quiralidad en Estructuras Supramoleculares:
Espectroscopías de Dicroísmo Circular
(ECD, VCD y ROA)**

Belén Nieto Ortega

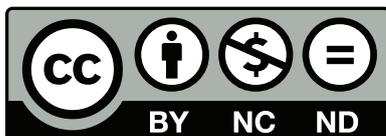
Málaga, 2014



**Publicaciones y
Divulgación Científica**

AUTOR: Belén Nieto Ortega

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

A mi familia

Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mis directores de Tesis: D. J. Teodomiro López Navarrete, D. Fco. Javier Ramírez Aguilar y D. Juan Casado Cordón. A ellos debo expresarles mi gratitud por enseñarme a valorar y apreciar la investigación, así como por cada una de las discusiones científicas que hemos tenido a lo largo de la elaboración de esta Tesis Doctoral.

A los profesores Ewan Blanch, Sergio Abbate y Giovanna Longhi, agradecerles la acogida que me han dado dentro de sus grupos de investigación para la realización de estancias predoctorales. Quiero agradecerles especialmente la dedicación y la paciencia que me han brindado.

A todos los miembros de departamento de química física y a mis compañeros de grupo. Agradecerles su disponibilidad y su inestimable ayuda cuando he tenido cualquier tipo de problema.

A la Universidad de Málaga, por las facilidades prestadas para la utilización de los servicios informáticos, de análisis elemental y de espectroscopía vibracional de los Servicios Centrales de Apoyo a la Investigación (SCAI).

Agradecer así mismo la financiación recibida a través de una beca de Formación del Personal Universitario (FPU) del Ministerio de Educación Español.

Por último, fuera del ámbito científico hay muchas personas a las que quiero agradecer este trabajo. Me gustaría resaltar el apoyo recibido

Agradecimientos

por parte de mi familia y amigos durante todo este tiempo de Tesis Doctoral. Especialmente a mis padres, sin ellos no hubiera sido posible la buena consecución de este trabajo. A David, le estoy muy agradecida por todo el apoyo y la paciencia que ha tenido, sobretodo en el periodo final de escritura de esta Tesis.

A todos ellos, muchas gracias.

ÍNDICE

1. Introducción.....	3
1.1. El Concepto de Quiralidad	4
1.2. Centro Estereogénico, Centro Quiral y Notación.....	14
1.3. Quiralidad en la Actualidad	18
1.4. Quiralidad en la Naturaleza	20
1.5. La Quiralidad en los Materiales Moleculares	22
1.5.1. Semiconductividad en Materiales Quirales	23
1.5.2. Cristales Líquidos Quirales	25
1.5.3. Quiralidad en Geles.....	27
1.5.4. Sensores Quirales.....	30
1.6. Materiales a Estudio.....	32
1.7. Bibliografía	40
2. Metodología.....	49
2.1. Técnicas Espectroscópicas.....	49
2.1.1. Introducción	49
2.1.2. Espectroscopía Electrónica	51
2.1.3. Espectroscopía de Dicroísmo Circular Electrónico.....	52
2.1.4. Espectroscopía Infrarroja.....	55
2.1.5. Espectroscopía de Dicroísmo Circular Vibracional	56
2.1.6. Espectroscopía Raman.....	58
2.1.7. Espectroscopía de Actividad Óptica Raman	60
2.1.8. Obtención de Espectros	63
2.2. Técnicas Morfológicas Complementarias	71
2.2.1. Microscopio de Efecto Túnel.....	71
2.2.2. Microscopio Electrónico de Barrido.....	71

2.2.3. Microscopio de Fuerza Atómica.....	72
2.2.4. Obtención de Imágenes	72
2.3. Cálculos Químico Cuánticos	75
2.3.1. Introducción	75
2.3.2. Métodos Hartree-Fock	77
2.3.3. Métodos Basados en la Teoría del Funcional de la Densidad	78
2.3.4. Conjunto de Funciones de Base.....	79
2.3.5. Cálculos de Especies Excitadas.....	80
2.3.6. Cálculos de Mecánica Molecular y Semiempíricos.....	81
2.3.7. Obtención y tratamiento de Datos	81
2.3.7.1. Justificación de Funcionales Empleados	81
2.3.7.2. Justificación de Funciones de Base Empleadas	82
2.3.7.3. Programas Computacionales Utilizados	83
2.4. Bibliografía	85
3. Quiralidad Axial en Estructuras Alénicas	93
3.1. La Molécula con Quiralidad axial más Pequeña Posible.....	94
3.1.1. Introducción	94
3.1.2. Búsqueda de las Condiciones Experimentales Idóneas	95
3.1.3. Espectro VCD y Configuración Absoluta	99
3.2. Oligómeros Cíclicos Aleno-Acetilénicos Quirales.....	100
3.2.1. Introducción	100
3.2.2. Estudios Espectroscópicos, Conformaciones y Simetría.....	101
3.2.3. Espectroscopías Vibracionales (Raman y VCD)	109
3.3. Conclusiones de la Quiralidad Axial en Estructuras Alénicas	113
3.4. Bibliografía	114
4. Origen de la Señal Dicroica en Agregados Columnares Quirales	119

4.1. Agregados Columnares Quirales en Moléculas con Simetría C_3 ..	120
4.1.1. Introducción	120
4.1.2. Modelo de Agregado con 20° de giro	121
4.1.3. Momentos Dipolares de las Transiciones Electrónicas	129
4.2. Análisis del Ángulo de Rotación.....	135
4.3. Resultados Experimentales en Moléculas C_3	141
4.3.1. Dicroísmo Circular Electrónico	142
4.3.2. Dicroísmo Circular Vibracional.....	144
4.4. Conclusiones del Origen de la Señal Dicroica en Agregados Columnares Quirales.....	147
4.5. Bibliografía	149
5. Organogeles Quirales: Porphirinas y Oligo-para-Fenilenos	153
5.1. Porphirinas con Diferente Número de Centros Estereogénicos	154
5.1.1. Introducción	154
5.1.2. Estudios Microscópicos	157
5.1.3. Estudios Espectroscópicos.....	159
5.1.4. Estudios de Mecánica Molecular.....	165
5.1.5. Organización de los Agregados de Porphirinas Quirales	170
5.1.5.1. Espectroscopía Electrónica	170
5.1.5.2. Espectroscopía Vibracional	172
5.1.6. Conclusiones de los Organogeles Quirales de Porphirinas	178
5.2. Organogeles Quirales de Oligo-para-fenilenos	180
5.2.1. Introducción	180
5.2.2. Estudios por Microscopía AFM	183
5.2.3. Estudios Espectroscópicos.....	185
5.2.4. Cálculos Químico-Cuánticos	194

5.2.5. Modelo Termodinámico-Cinético de Autoensamblaje	199
5.2.6. Conclusiones de los Organogeles Quirales de Oligo-para- Fenilenos	200
5.3. Bibliografía	202
6. Peptidomiméticos y Proteínas.....	209
6.1. Reversibilidad Helicoidal de un Peptidomimético con L-Valina..	210
6.1.1. Introducción	210
6.1.2. Estudios Espectroscópicos.....	211
6.1.3. Estudios Microscópicos	217
6.1.4. Conclusión de la Reversibilidad Helicoidal de Peptidomiméticos Derivados de L-Valina	218
6.2. Actividad Óptica Raman de Proteínas y Surfactantes.	219
6.2.1. Introducción	219
6.2.2. Sistemas Proteína-Tensoactivo	220
6.2.3. Espectros Raman de Disoluciones BSA-Surfactantes	221
6.2.4. Estudio ROA del Sistema BSA-SDS	223
6.2.5. Estudio ROA del Sistema BSA-DTAB	226
6.2.6. Estudio ROA del Sistema BSA-C ₁₂ E ₆	229
6.2.7. Conclusión de la Actividad Óptica Raman de Proteínas y Surfactantes	232
6.3. Bibliografía	233
7. Summary and Conclusions.....	239
7.1. Introduction	239
7.2. Aim of the Research.....	241
7.3. Results and Discussions	244
7.3.1. Axial Chirality in Allene Structures.....	244

7.3.1.1. The Difluoroallene Molecule.....	244
7.3.1.2. Enantiopure, Monodisperse Allene-Acetylenic Ciclooligomers.....	246
7.3.2. Origin of the Chiro-Optical Signal in C ₃ Chiral Aggregates ..	248
7.3.3. Chiral Organogels: Porphyrins and Oligo-para-Phenylene ..	251
7.3.3.1. Chiral Organogels I: Porphyrins	251
7.3.3.2. Chiral Organogels II: Oligo-para-Phenylene	253
7.3.4. Peptidomimetics and Proteins.....	255
7.3.4.1. Helical Reversibility in Peptidomimetics Derived of LValine	256
7.3.4.2. Optical Raman Activity of Proteins and Surfactants	258
7.4. Final Remarks	262
7.5. Bibliography.....	263
8. Anexos	267
8.1. Abreviaturas	267
8.2. Artículos	269

1. Introducción

1. INTRODUCCIÓN.

El término quiral procede de la palabra griega *Kheir* (χείρ) cuya traducción al castellano es *mano*. En la actualidad usamos la palabra quiral para definir aquellos objetos que, como la mano derecha y la mano izquierda, no son superponibles a su imagen especular. La utilización de la palabra quiralidad en el mundo molecular se la debemos a Lord Kelvin, (1824-1907) que la introdujo en 1884:¹

*“Llamo a cualquier figura geométrica, o grupo de puntos, quirales, y digo que tiene quiralidad, si su imagen en un espejo plano, diseñado idealmente, no puede coincidir consigo mismo.”**

Por otra parte, la etimología de la palabra *dicroísmo* también proviene del griego *dikhroos*, que significa *dos colores*. La palabra *dicroísmo* tiene dos significados en el campo de la óptica. Un primer significado es la propiedad de aquellos materiales capaces de dividir un haz de luz policromática en diversos haces monocromáticos (con distintas longitudes de onda, distintos colores). El segundo significado se refiere a materiales que al recibir una radiación electromagnética con diferentes planos de polarización, absorben con distinta intensidad cada uno de ellos.

Este segundo significado es el que nos sirve de aplicación en las espectroscopías de *dicroísmo circular*. Cuando un *isómero óptico* es

* En ingles original: "I call any geometrical figure, or group of points, chiral, and say it has chirality, if its image in a plane mirror, ideally realized, cannot be brought to coincide with itself."

irradiado con luz polarizada circularmente, es capaz de absorber de manera diferente un haz de luz polarizado en sentido horario de otro polarizado en sentido antihorario, dando lugar a espectros diferencia con bandas positivas y negativas.

1.1. El Concepto de Quiralidad.

Cuando un químico piensa en isomería óptica y quiralidad, dos ideas principales le vienen a la mente: luz polarizada y carbonos asimétricos. Sin embargo, existen muchas más fuentes de quiralidad molecular que un carbono tetraédrico con cuatro sustituyentes distintos, y el término quiralidad ha sufrido más variaciones en su definición de las que en un principio podríamos imaginar.

Previamente a su total descripción a nivel molecular, la simetría (o la ausencia de ésta) siempre ha sido causa de admiración y protagonista de grandes enigmas en todas las ciencias experimentales y humanistas. Una de las citas más antiguas sobre la quiralidad se la debemos a Immanuel Kant (1724-1804), el famoso filósofo prusiano que se dejó cautivar por la existencia de dos objetos no superponibles y sin embargo, considerados en todos los demás aspectos exactamente iguales:²

“¿Qué puede parecerse más mi mano o mi oreja, y ser más iguales en todos los puntos, qué su imagen en el espejo? Y todavía no puedo

poner dicha mano como se ve en el espejo en el lugar de su original...”†

Este análisis kantiano concuerda con nuestra percepción actual de la quiralidad, dos objetos que parecen idénticos pero que no lo son, y cuyas aplicaciones pueden ser muy diferentes según su geometría (esta definición se la debemos a Roald Hoffman).³ Como Kant otros humanistas como Leonardo da Vinci (1452-1519)⁴ o Lewis Carroll (seudónimo de Charles L. Dogson 1832-1898), en el mundo literario, jugaron o más bien filosofaron, con la existencia de estos objetos y sus propiedades sorprendentemente diversas.⁵

Avanzando en la historia, en 1848 nos encontramos con el químico francés Louis Pasteur (1822-1895), que estaba revolucionando la ciencia con su método preciso y ponderado. Pasteur en 1848 escribió *“el manual de separación de los enantiómeros de cristales de tartrato sódico amónico”*⁶ considerado uno de los más bellos experimentos realizados en la historia de la química,⁷ y que fue obra de referencia para la búsqueda del origen de la actividad óptica en cristales. Pasteur no hubiera podido realizar este experimento sin dos científicos en los cuales apoyó su investigación: uno es su mentor Jean-Baptiste Biot (1774-1862) (quien observó esta propiedad en 1815)^{8,9} y otra es el astrónomo británico Frederick William Herschel (1738-1822) que fue el primero en descubrir que diferentes formas de cristales de cuarzo eran capaces de rotar los planos de polarización en diferentes direcciones.¹⁰

† En alemán original: *“Was kann wohl meiner Hand oder meinem Ohr ähnlicher, und in allen Stücken gleicher sein, als ihr Bild im Spiegel? Und dennoch kann ich eine solche Hand, als im Spiegel gesehen wird, nicht an die Stelle ihres Urbildes setzen ...”*

El resto de la historia es bien conocida y la contó el propio Pasteur en sus memorias. Existía cuatro años antes, una publicación de un químico de origen alemán, Eilhard Mitscherlich (1794-1863), quien observó una clase de isomería extraña en los cristales de tartrato de sodio y amonio. Según las condiciones experimentales, obtenía una disolución con actividad óptica (dextrógira) y otra disolución sin actividad óptica (racémica). Él no observó ninguna diferencia física entre ambas disoluciones y no le dio ninguna explicación teórica.

Pasteur lo que hizo fue observar los cristales formados a partir de las sales de tartrato con más detenimiento. Descubrió que el fenómeno que ocurría en los cristales de cuarzo también ocurría en los cristales de tartrato, es decir, los cristales de tartrato presentaban varias orientaciones y que esto no se observaba en sustancias ópticamente activas como la glucosa. Pasteur consiguió separar cristales con dos orientaciones opuestas y determinó su actividad óptica por separado, resultando ser iguales pero de signo opuesto.

“Considero como extremadamente probable que el misterio, de la disposición desconocida de las moléculas físicas en un cristal de cuarzo conjunto y finito, se encuentra en sistemas activos (ópticamente), pero, esta vez, en cada molécula tomada en particular”.^{‡11}

[‡] En francés original: *“Je regarde comme extrêmement probable que la disposition mystérieuse, inconnue, des molécules physiques, dans un cristal entier et fini de quartz, se retrouve dans les corps actifs, mais, cette fois, dans chaque molécule prise en particulier.”*

A este fenómeno lo llamó disimetría molecular y se llevó el mérito del descubrimiento. Sin embargo Pasteur nunca llegó a pensar en este fenómeno en términos de estructura molecular. Él pensaba que la disimetría molecular era un orden de los átomos en geometrías conocidas capaces de generar imágenes no superponibles, como espirales o grupos de tetraedros unidos.¹¹ De manera que Pasteur asoció la disimetría molecular a la estructura macroscópica observada en los cristales. En la figura 1.1 se muestra un ejemplo de los cristales de las sales del tartrato de sodio y amonio como los que Pasteur separó.

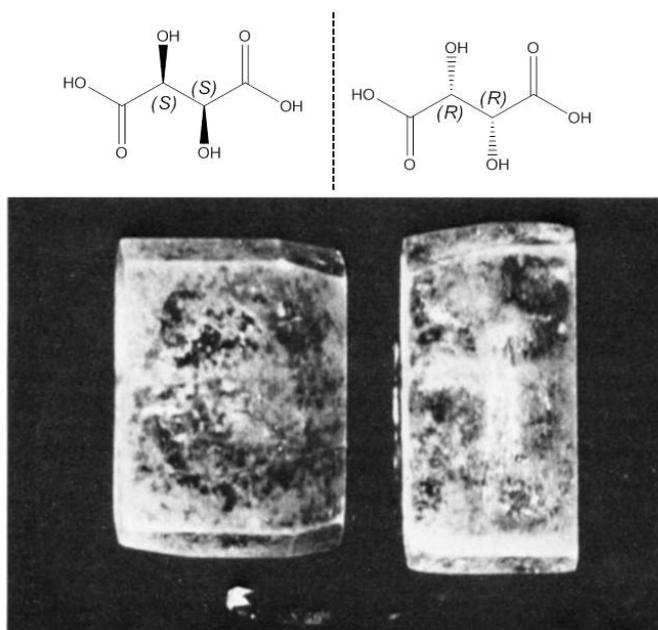


Figura 1.1. Estructura química y cristales de las sales del tartrato de sodio y amonio, formas R,R y S,S.¹² *J. Chem. Educ.* **1975**, *52*, 777. Copyright (1975) American Chemical Society.

Es importante destacar que en este punto histórico la química se separa de la ciencia natural y progresa como una ciencia experimental con entidad propia. Las primeras teorías sobre estructuras químicas aparecen

en estos años. Se estaba produciendo una auténtica “revolución silenciosa”¹³ en la química de los años 1850-1860. Estos avances incluyen la clasificación atómica con la aparición de los pesos atómicos, las fórmulas moleculares y el desarrollo del concepto de valencia.^{14,15} Nombres como August Kekulé (1829- 1896), Aleksander Butlerov (1828 -1886) y Alexander Crum Brown (1838-1922) desarrollaron ideas y representaciones químicas novedosas que son la base de numerosas teorías actuales. Pero todavía a la química le faltaba por llegar las tres dimensiones del espacio. La verdadera explicación al experimento de Pasteur no se haría esperar mucho más.

En 1860, un químico alemán, Johannes Wislicenus (1835-1902), publicó su Tesis sobre el ácido láctico. Descubrió isómeros que eran ópticamente activos y otros que no lo eran y declaró que es imposible pensar en las moléculas como unidades unidimensionales y que se debían concebir como unidades tridimensionales. Sin embargo el trabajo de Wislicenus se quedó ahí, sin propuesta de ningún modelo alternativo al que entonces existía.¹⁴

Unos años más tarde Jacobus Henricus Van't Hoff (1852-1911) y Joseph-Achilles Le Bel (1847-1930) recogieron el testigo de Wislicenus. Publicaron en trabajos separados sus ideas sobre la disposición de las moléculas en el espacio; la disertación de Van't Hoff resultó menos abstracta que la de Le Bel, y por ello quizás llegó a tener más éxito. En su trabajo postulaba que la explicación al experimento de Wislicenus era bastante sencilla:

“En los casos donde las cuatro posiciones del átomo de carbono están saturadas con cuatro grupos univalentes diferentes, dos y no más que dos diferentes tetraedros pueden formarse, que son uno con respecto al otro imágenes

especulares, pero que no pueden convertirse uno en el otro, esto es, son dos formas isoméricas en el espacio.”§.16

Además sugirió que la disposición espacial que él había descubierto para las moléculas del ácido láctico se podía trasladar al experimento realizado por Pasteur en cristales, y que éste era el origen de la actividad óptica. Sus aportaciones a la química no se quedaron aquí; también definió las estructuras de carbonos insaturados con dobles y triples enlaces.^{14,16} La figura 1.2 muestra un esquema de los dos enantiómeros** ideados por Van't Hoff. Aquí es donde nace una de las definiciones de quiralidad más aceptadas: una molécula es quiral, y desvía el plano de la luz polarizada, si posee un carbono tetraédrico con cuatro sustituyentes distintos en su estructura. Pronto se descubre que esta idea es incompleta.

§ En inglés original: *“In cases where the four affinities of the carbon atom are saturated with four mutually different univalent groups, two and not more than two different tetrahedral can be formed, which are each other's mirror images, but which cannot ever be imagined as covering each other, that is, we are faced with two isomeric structural formulas in space.”*

**Se denomina enantiómero a una pareja de isómeros tales que uno de ellos es la imagen especular del otro y no son superponibles.

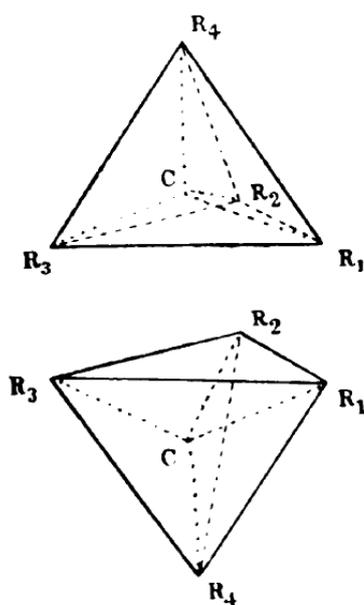


Figura 1.2. Esquema de los enantiómeros $CR_1R_2R_3R_4$ ideados por Van't Hoff.¹⁶

A comienzos de los años veinte del siglo pasado, el concepto de compuestos ópticamente activos se extendió a compuestos no orgánicos. El desarrollo de la química de la coordinación realizado por Alfred Werner (1866-1919) en amidas metálicas permitió la predicción de compuestos quirales cuyo centro, sorprendentemente, no era un átomo de carbono.¹⁷ Unos diez años más tarde, en 1909, un discípulo de Werner consiguió el primer compuesto quiral derivado de un complejo de cobalto que no poseía ningún átomo de carbono, demostrándose que existen más formas de quiralidad molecular que la presencia de un carbono asimétrico.¹⁸

Aparte de la quiralidad inducida por la presencia de un carbono asimétrico o un átomo central (como ocurre en los complejos inorgánicos), existen otros compuestos que no siguen el concepto de Le Bel y Van't Hoff y que sin embargo, son quirales. Ejemplos de estas estructuras se presentan en la figura 1.3.

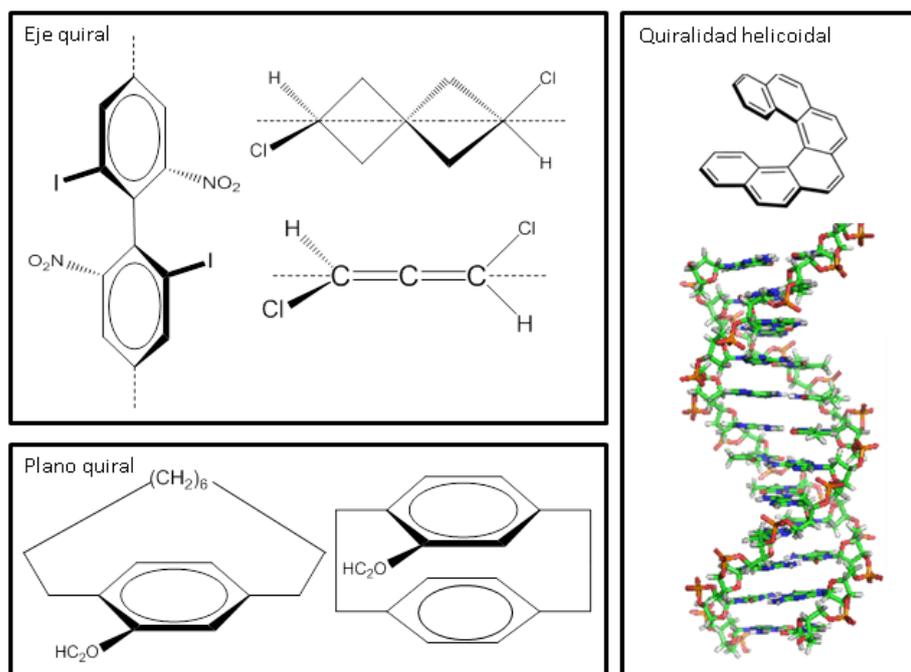


Figura 1.3. Ejemplos de algunas estructuras quirales sin carbono asimétrico.

La ausencia de carbono asimétrico en las estructuras de la figura 1.3 nos podría hacer pensar que estas moléculas no son ópticamente activas. Sin embargo, para cada una de ellas se han obtenido dos isómeros con diferente actividad óptica; ¿son entonces quirales?

Para comprender estos datos experimentales es necesario realizar una inspección espacial de estas moléculas. Podemos observar que aparte de no poseer un carbono asimétrico, tampoco presentan la operación de simetría denominada rotación impropia, al igual que ocurre en los tetraedros ideados por Van't Hoff. Una rotación impropia es una operación de simetría compuesta de una rotación alrededor de un eje C_n , de ángulo $360/n$, seguida de la reflexión σ en un plano perpendicular a dicho eje. El eje sobre el que se realiza esta operación conjunta se denomina eje

impropio, y se representa como S_n . La existencia de este eje impropio no significa necesariamente que el eje C_n y el plano de reflexión σ tengan que existir independientemente. Para explicar la influencia que tiene esta operación sobre las propiedades quirales de los compuestos se añade la figura 1.4.

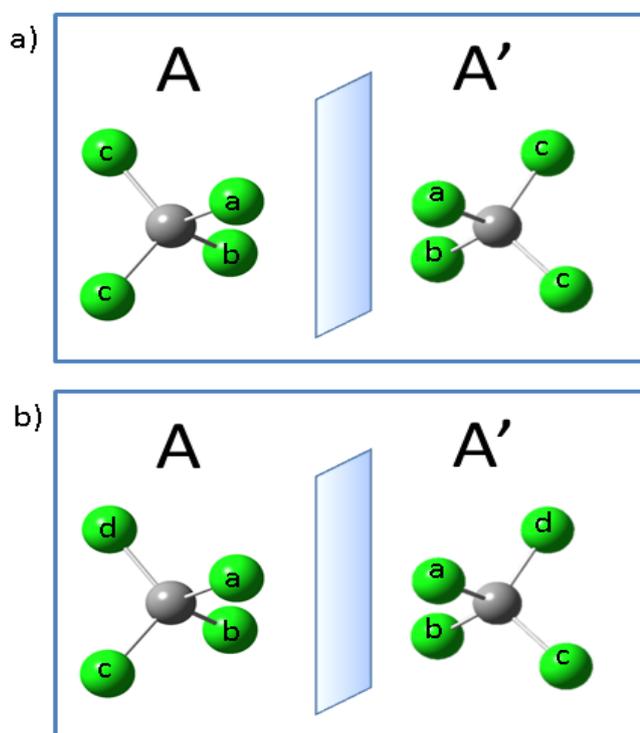


Figura 1.4. (a) Molécula aquiral y su imagen especular. (b) Molécula quiral y su imagen especular.

En la figura 1.4 se representa una molécula A y su imagen especular A', generada por un plano. Si la molécula A es aquiral (figura 1.4a), siempre existirá una rotación que hará equivalente (superponible) A con A'. Sin embargo, si no existe esta rotación, A nunca será superponible con A' y la molécula será quiral como se observa en la figura 1.4b. El conjunto reflexión más rotación es lo que hemos denominado eje impropio. Por

tanto, para ser quiral un compuesto no debe de poseer ejes impropios entre sus operaciones de simetría.

Si analizamos cada uno de los grupos de simetría, nos daríamos cuenta en seguida que sólo las moléculas que pertenecen a los grupos C_1 , C_n y D_n cumplen esta condición. Gracias a estas consideraciones se puede llegar a la conclusión de que no es la existencia de un carbono asimétrico lo que confiere quiralidad a las moléculas sino su simetría global, siendo el caso del carbono asimétrico simplemente un caso especial de quiralidad.

Esta definición moderna de quiralidad, basada en la simetría de las moléculas, se la debemos a Vladimir Prelog (1906-1998), que obtuvo el Premio Nobel de Química en 1975 por sus trabajos en estereoquímica.¹⁹

En esta introducción hemos usado la palabra quiral desde el inicio sin prestar demasiada atención a cuando apareció este término en la bibliografía moderna. Ahora es el momento de remarcar que la palabra quiral, acuñada por Lord Kelvin en 1884, ha sobrevivido a lo largo de la historia debido a dos grandes científicos que la rescataron a mediados del siglo XX. Uno es Lancelot Whyte (1896-1972) que utilizó la palabra quiralidad (*chirality*) para titular dos artículos suyos en la revista *Nature*, donde reflejaba los avances en el campo de la estereoquímica.^{20,21}

El otro científico que colaboró en la difusión de la palabra quiralidad es Kurt Mislow en su libro *Introducción a la Estereoquímica*²² publicado en 1965. Este es el primer libro de texto, de uso académico, que utiliza el término quiralidad como concepto:

“El sentido del tornillo (derecha o izquierda) que caracteriza a una conformación de hélice o forma disimétrica dada es la quiralidad, un término que

puede aplicarse a cualquier objeto disimétrico o molécula y que se refiere a la dirección de giro de una forma enantiomérica dada."^{††,22}

Ambas contribuciones consiguieron afianzar la palabra quiralidad en el mundo de la estereoquímica molecular.

1.2. Centro Estereogénico, Centro Quiral y Notación.

Volvamos por un momento a la visión clásica de definición de la quiralidad molecular, un carbono con cuatro sustituyentes distintos y distribuidos según los vértices de un tetraedro regular. Al igual que nuestras manos, este carbono genera dos estructuras especulares a las que llamamos enantiómeros. Un átomo de estas características se denomina centro quiral, centro estereogénico, estereocentro o centro asimétrico.

Para describir la estereoquímica de un centro quiral es necesario disponer de un sistema convencional que indique de manera inequívoca, sin necesidad de disponer de los dos enantiómeros, cuál es cuál. Conviene indicar que en los inicios de la quiralidad lo único que se tenía para identificar los enantiómeros era un polarímetro que medía el sentido de la rotación óptica a 598 nm (la línea D amarilla del sodio). Esta rotación se especificaba entre paréntesis y designaba a los compuestos como dextrógiros (d) o levógiros (l) según rotaban el plano de la luz polarizada a la derecha o a la izquierda. Pero no existe una relación inequívoca entre el signo óptico y la configuración absoluta de un compuesto quiral. Por

^{††} En inglés original: *"The screw sense (right or left) which characterizes a given dissymmetric conformation or helix is the chirality, a term which may be applied to any dissymmetric object or molecule and which refers to the handedness of a given enantiomeric form."*

ejemplo en la figura 1.5 mostramos los compuestos (+)-1-feniletanamina y el N-(3,5-dinitrobenzoil) derivado que tienen signos opuestos de rotación óptica a pesar de poseer idéntica configuración. Otros compuestos igualmente relacionados como el (+)-gliceraldehído, el (+)-ácido glicérico y el (-)-ácido láctico, tienen idéntica configuración y presentan un signo aleatorio de la actividad óptica.

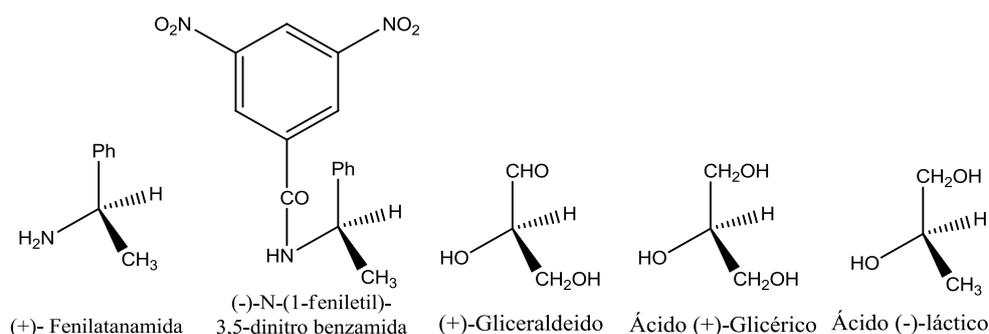


Figura 1.5. Compuestos estructuralmente relacionados con signo aleatorio de la rotación óptica.

En 1891 Emil Fischer (1852-1919) propuso un sistema que se basaba en asignar la configuración D o L (no confundir con l y d minúsculas) a las distintas estructuras de los aminoácidos y carbohidratos mediante su comparación con unos determinados estándares.²³ Dicho convenio se sigue usando hoy día.

El sistema moderno de asignación de la configuración absoluta de un centro quiral se describe mediante el sistema denominado R-S o CIP^{24,25} inventado por Vladimir Prelog (1906-1998), Robert Sidney Cahn (1899-1981) y Christopher Kelk Ingold (1893-1970). Este sistema, aceptado por la IUPAC,²⁶ se basa en establecer un orden de prioridad a los sustituyentes mediante reglas. Las más importantes son:

1. Se asigna a cada grupo unido al carbono asimétrico un orden de prioridad establecido en función del número atómico, siendo el átomo de mayor prioridad el de mayor número atómico.

2. Para asignar la configuración, el centro asimétrico debe observarse con el grupo de menor prioridad en la posición más alejada de observador. Si la secuencia de prioridad decrece en sentido horario, la configuración es R, en caso de que la secuencia sea en sentido contrario, la configuración es S. Un ejemplo de aplicación de este sistema se encuentra representado en la figura 1.6.

3. Para dos átomos de igual número atómico se establece la prioridad por el siguiente átomo unido, teniendo en cuenta que los enlaces dobles cuentan como dos simples.

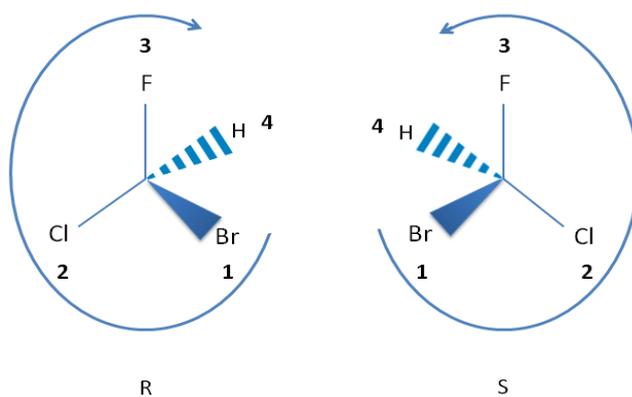


Figura 1.6. Nomenclatura R y S de dos enantiómeros.

En el caso que tengamos que asignar la configuración relativa alrededor de un doble enlace o de un enlace sencillo, como los ejemplos de la figura 1.3, se asigna la configuración absoluta siguiendo estos mismos criterios de prioridad pero, en estos casos, mirando la molécula desde el eje que le confiere la quiralidad. Dos ejemplos de cómo se procede en este caso

se muestran en la figura 1.7. La tendencia actual en este tipo de compuestos es denominar los enantiómeros M o P en vez de S o R. Ambas nomenclaturas están aceptadas por la IUPAC.

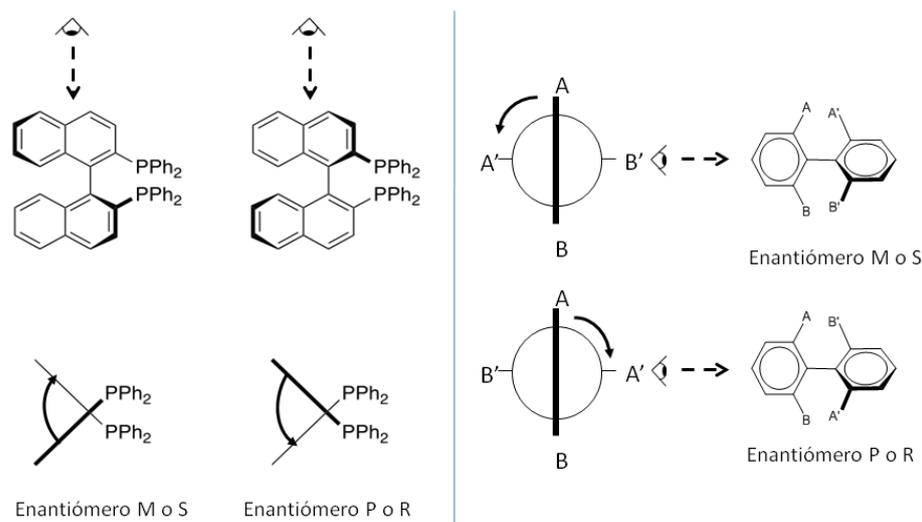


Figura 1.7. Asignación de la configuración absoluta M o P en un bifenílo y en un compuesto helicoidal.

Nos falta por mencionar un último concepto importante para esta Tesis, el concepto de diastereoisomerismo. Los diastereoisómeros son los estereoisómeros que no son imágenes especulares. Por este motivo los diastereoisómeros difieren entre sí en sus propiedades físicas y químicas, mientras que los enantiómeros poseen las mismas propiedades. Para que dos moléculas sean diastereoisoméricas es necesario que al menos posean dos fuentes de quiralidad. En la figura 1.8 se muestran las tres formas estereoisoméricas del ácido tartárico, dos son enantioméricas entre si y la otra es diastereomérica con respecto a las otras dos.

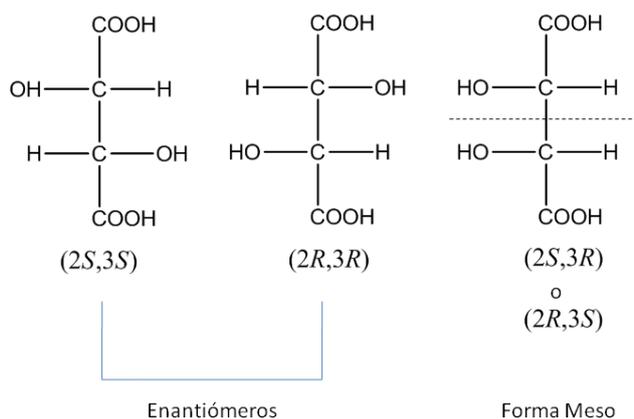


Figura 1.8. Estereoisómeros del ácido tartárico.

El ácido tartárico contiene dos centros asimétricos, pero dos de los "isómeros" son equivalentes y juntos se denominan compuesto meso. Esta configuración no es ópticamente activa, en este caso, mientras que los otros dos isómeros son imágenes especulares, es decir, enantiómeros. La forma meso es un diastereoisómero de las otras dos formas.

1.3. Quiralidad en la Actualidad.

Hasta ahora todo lo que hemos detallado del término quiral se aplica a sistemas estáticos, aquellos cuyos enantiómeros se obtienen directamente por reflexión. Ejemplos de esta quiralidad estática son los que hemos estado describiendo hasta ahora (figuras 1.3 y 1.5), pero cuando tenemos enantiómeros dinámicos, donde el movimiento molecular juega un papel esencial, el término quiralidad necesita refinarse. En los años 80 del pasado siglo Laurence Barron introdujo los conceptos de verdadera y falsa quiralidad:²⁷

“La verdadera quiralidad es exhibida por sistemas que existen en dos estados enantioformos que se interconvierten por inversión espacial, pero que no cambian con el tiempo gracias a una adecuada rotación espacial.”#

Definiendo la falsa quiralidad como aquella quiralidad que varía con el tiempo, Barron fue capaz de transportar esta idea básica a los estados cuánticos y desarrollar toda una teoría matemática sobre la verdadera y la falsa quiralidad que continua ampliándose hoy día.

No debemos acabar esta introducción al concepto de quiralidad sin mencionar uno de los grandes misterios que esconde este concepto: la homoquiralidad. En la naturaleza las moléculas quirales de los seres vivos sólo presentan uno de los dos enantiómeros, estando completamente ausente el otro. Por ejemplo todos los aminoácidos son levógiros y los azúcares dextrógiros. Se han propuesto varios mecanismos que permitan explicar dicha asimetría, pero hasta el momento ninguno de ellos resulta absolutamente convincente. Uno de estos mecanismos es el que se conoce como violación de la paridad (figura 1.9). La palabra paridad es un término físico equivalente para expresar la quiralidad química.

En inglés original: *True chirality is exhibited by systems that exist in two enantiomorphic states that are interconverted by space inversion, but not by time reversal combined with any proper spatial rotation.*

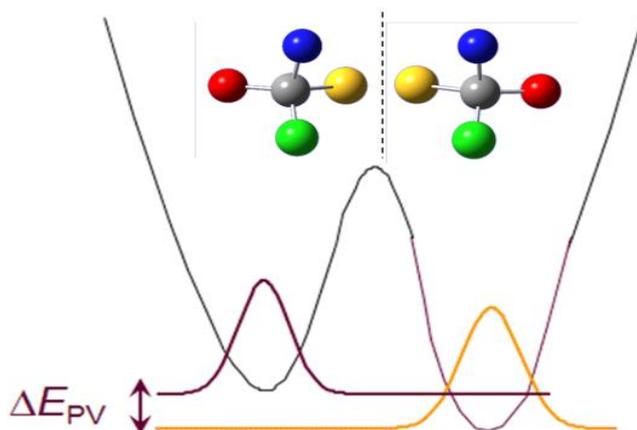


Figura 1.9. Representación de la pequeña diferencia de energía que existe entre los dos enantiómeros de un mismo compuesto.

El mecanismo especula con que la interacción física conocida como nuclear débil (la que mantiene unidos a átomos y moléculas), es la principal causante de la quiralidad. Algunos hechos experimentales realizados en los aceleradores de partículas han demostrado este argumento y se estima que la diferencia energética entre ambos enantiómeros es del orden de 10^{-11} julios/mol.^{28,29} ¿Quizás esta diferencia de energía fue suficiente para desarrollar el mundo homoquiral en el que vivimos?

1.4. Quiralidad en la Naturaleza.

La máxima expresión de la quiralidad nos la encontramos en la naturaleza, siendo una propiedad inherente a todos los sistemas biológicos. Se puede manifestar en forma macroscópica, como en las conchas helicoidales de algunos moluscos o en las alas de las mariposas, y también en el mundo microscópico o molecular ya que la mayoría de las moléculas de los seres vivos son quirales. Ejemplos de expresión de la quiralidad en la naturaleza se muestran en la figura 1.10

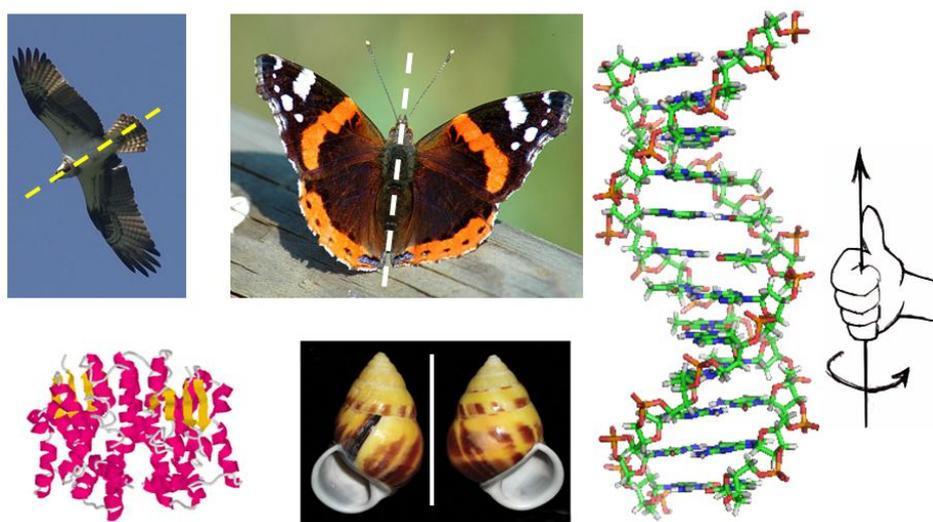


Figura 1.10. Ejemplos de expresión de la quiralidad en la naturaleza.

Todos los glúcidos del ADN (ácido desoxirribonucleico) y del ARN (ácido ribonucleico) son quirales, en concreto dextrorrotatorios, y todas las proteínas están formadas por aminoácidos levógiros. Como consecuencia de esta disimetría las enzimas y receptores celulares tienen una quiralidad definida, y por tanto los dos enantiómeros de una misma sustancia presentan un comportamiento distinto en el organismo. Esto se debe a que las interacciones biológicas son estereoespecíficas. En la figura 1.11 se muestran dos enantiómeros que pretenden reaccionar con un mismo receptor quiral. Uno de los dos enantiómeros posee una configuración que favorece la interacción con el receptor, mientras que en el otro es menos favorable. A este mecanismo se le denomina interacción de tres centros y es muy común en el metabolismo de los seres vivos.³⁰⁻³²

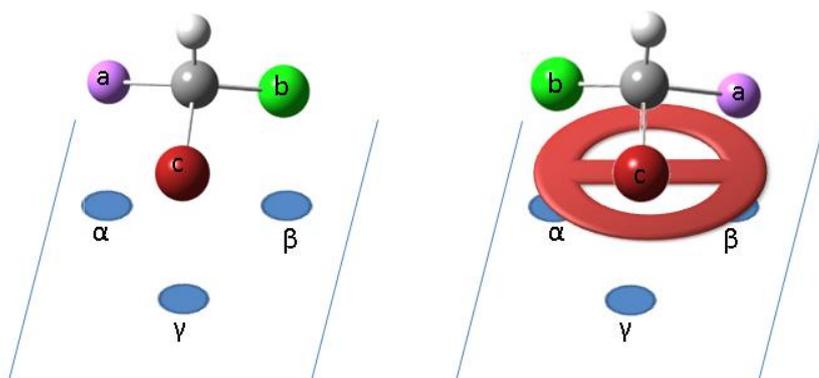


Figura 1.11. Esquema de interacción de 3 centros de dos enantiómeros con un receptor estereoespecífico.

Como consecuencia, los dos enantiómeros de un mismo compuesto presentan una reactividad distinta (interaccionan con receptores diferentes, diferente velocidad de reacción...). Una de las industrias donde tiene más importancia la pureza enantiomérica es la farmacéutica. En los años 60 la tragedia de la talidomida³³ hizo que se regulara el porcentaje enantiomérico de los fármacos y que se estudiara detenidamente la actividad de cada uno de los enantiómeros por separado.³⁴

1.5. Quiralidad en los Materiales Moleculares.

Hasta finales del siglo pasado el interés de las moléculas quirales se centraba en la industria y en investigaciones farmacológicas. En la actualidad otros campos de investigación, como la electrónica orgánica, tratan de aprovechar los beneficios estructurales y ópticos que pueden presentar los materiales quirales.^{35,36}

Las propiedades de un material molecular dependen tanto de la naturaleza de sus constituyentes como de las interacciones entre ellos.³⁷ La

presencia de quiralidad en las moléculas orgánicas puede mejorar ambas características. Por un lado aporta una nueva propiedad al material, haciéndolo más selectivo (reconocimiento enantiomérico) y con nuevas propiedades ópticas, y por otro lado, la quiralidad influye en la conformación molecular, modificando sus interacciones con otras moléculas.

Son precisamente estas interacciones intermoleculares las que promueven procesos de ensamblaje, desmontaje e intercambio entre los sistemas, es decir, son las que generan materiales dinámicos.³⁷ Si conseguimos controlar, mediante estímulos externos, las interacciones moleculares conseguiremos almacenar, recuperar y transferir información a nivel molecular.³⁸ Por ello, la combinación de quiralidad e interacciones intermoleculares es actualmente un tema de gran interés en la comunidad científica.

Debido al creciente interés y las aplicaciones de estos materiales quirales vamos a dedicar este subcapítulo de Tesis a la situación actual de las investigaciones en este campo, divididas en función del tipo de propiedad que muestra el material molecular.

1.5.1. Semiconductividad en Materiales Quirales.

Numerosos materiales orgánicos han sido sintetizados con la idea de transportar carga, y conseguir así conductividad eléctrica, a través de compuestos de bajo peso molecular.³⁹ Si además a estos materiales les añadimos la funcionalización quiral conseguimos movilidad de electrones en un entorno quiral,^{40,41} generando sistemas más selectivos, más ordenados y con nuevas propiedades ópticas.^{42,43}

De hecho, una de las grandes ventajas de generar conductores quirales es el orden estructural que adquiere el sistema enantiopuro frente al que se obtiene en el compuesto racémico. En la figura 1.12 se muestra un ejemplo de un compuesto derivado de tetratíafulvaleno (TTF), una de las moléculas más ampliamente empleadas para generar sales conductoras, que contiene un anillo de oxazolina con un centro estereogénico.⁴⁴

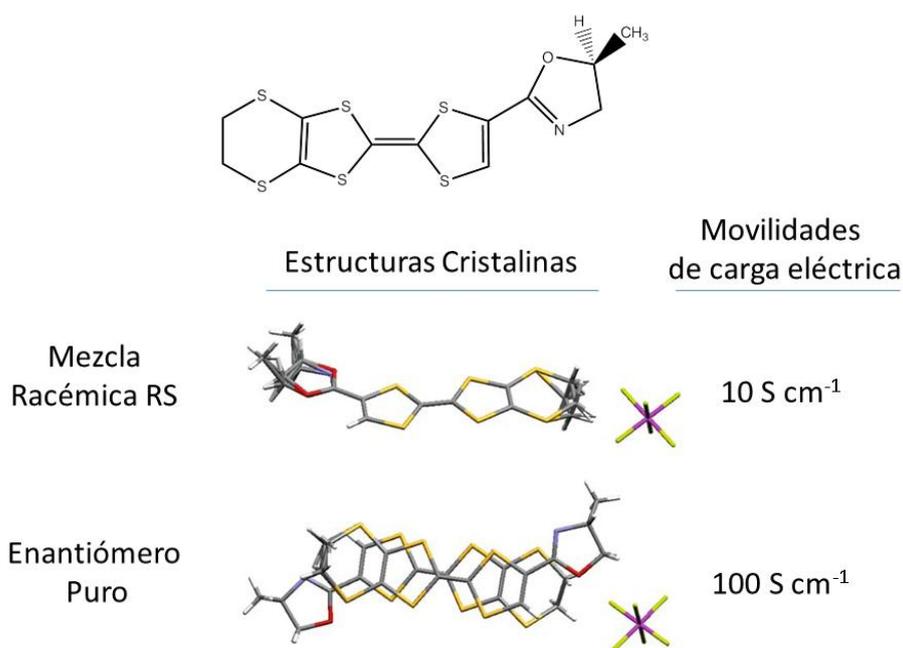


Figura 1.12. Estructuras cristalinas del compuesto derivado de TTF en su formas enantioméricamente puras y racémica. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5748. Copyright (2005) American Chemical Society.

Como se muestra en la figura 1.12 las moléculas de este derivado de TTF se apilan en forma β , con una disposición cabeza-cola. Se observa como en la muestra enantioméricamente pura el orden del cristal formado es mucho mayor que en el cristal de la mezcla racémica. El cambio

estructural provocado por la quiralidad conduce a un incremento de la movilidad de carga.

Recientemente se ha publicado otro efecto que la quiralidad molecular produce en el transporte de carga: la inversión del signo de la corriente. Este efecto se ha demostrado en unos derivados de azaboradibenzo[6]helicenos donde el compuesto racémico posee una conductividad tipo p (huecos) mientras que en el compuesto quiral se observa una conductividad tipo n (electrones). Este cambio de signo de la corriente está inducido por su empaquetamiento.⁴⁵

1.5.2. Cristales Líquidos Quirales.

Los cristales líquidos (LC, de sus siglas en inglés *liquid crystals*) son un tipo especial de estado de agregación de la materia que tiene propiedades intermedias entre un líquido y un sólido.^{46,47} Dependiendo del tipo de LC las moléculas pueden tener movilidad en un plano pero no entre planos, o bien que posean cierta libertad de rotación pero no de traslación.

Las moléculas que forman cristales líquidos y que poseen un carbono asimétrico suele generar fases quirales en una muestra enantioméricamente pura. Debido a la naturaleza cooperativa y supramolecular del LC una pequeña cantidad de dopante quiral en una mesofase aquiral es a menudo suficiente para generar una estructura con una helicidad determinada. En la figura 1.13 se muestra un esquema de cómo un LC en fase nemática puede dar lugar a una fase quiral gracias a la incorporación de un dopante quiral.

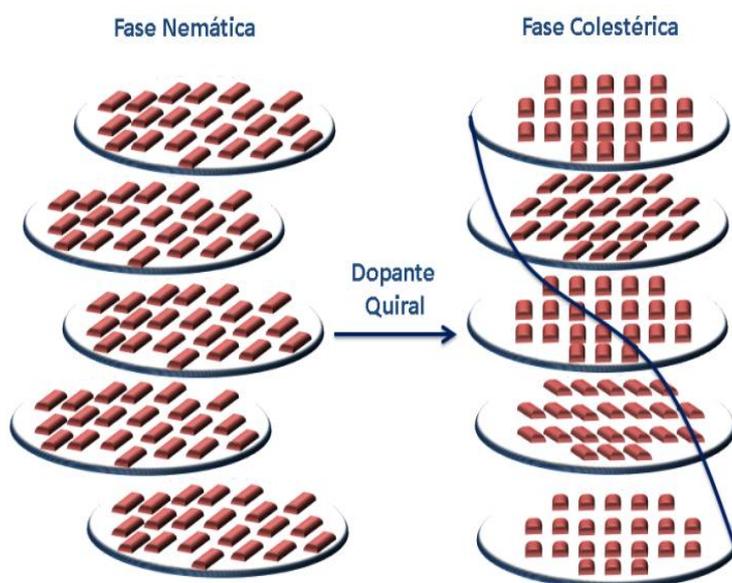


Figura 1.13. Inducción de mesofases quirales de LCs aquirales mediante la acción de un dopante quiral.

Las fases quirales en LC forman normalmente una supraestructura helicoidal. Si a esta estructura la irradiamos con un haz de luz visible y el ángulo de giro de la hélice es del orden de la longitud de onda incidente, pueden observarse efectos de interferencia óptica. Gracias a esta propiedad estos materiales pueden usarse como filtros de polarización.

Entre los numerosos ejemplos de LCs quirales nos encontramos con un caso especialmente curioso. Existen moléculas aquirales que son capaces de formar fases cristalinas quirales. Este sorprendente efecto tiene lugar en moléculas cuyo núcleo central tiene forma de V (a veces llamadas moléculas tipo banana).⁴⁸ El mecanismo por el que se genera de esta quiralidad macroscópica aún no está del todo claro, parece que las moléculas se apilan en capas y se orientan inclinándose hacia el interior de las mismas.^{49,50}

1.5.3. Quiralidad en Geles.

Uno de los materiales que ha generado mayor interés en estos primeros años del siglo XXI son los geles. Este interés se debe no sólo a conocer mejor su mecanismo de formación, sino también a la posibilidad de diseñar nuevos materiales basados en el autoensamblaje de sus unidades monoméricas.⁵¹ Tradicionalmente, los geles se forman a partir de materiales poliméricos, proteínas y disoluciones diluidas de compuestos inorgánicos (como sílice o arcilla), y han sido ampliamente estudiados y comercializados para su uso como champús, pastas de dientes, cosméticos, lentes de contacto, productos habituales en nuestra vida cotidiana.

Hoy en día las investigaciones se centran en gelantes de bajo peso molecular o LMWG (de sus siglas en inglés: *Low Molecular Weight Gelator*), debido a las potenciales aplicaciones que estos materiales prometen tener. Los geles se forman gracias al autoensamblaje de unidades monoméricas mediante enlaces débiles, tales como interacciones hidrofóbicas-hidrofílicas, interacciones π - π , enlaces Van der Waals y enlaces de hidrógeno.⁵²⁻⁵⁵ Las estructuras más utilizadas son los derivados de esteroides, péptidos, bases nucleicas o azúcares.

Seguramente la propiedad más interesante de estos materiales es su ensamblaje, eficiente y reversible, a unas concentraciones realmente bajas. Esta característica puede ser explotada en áreas actualmente en auge como la nanotecnología, donde se buscan fenómenos a escala nanométrica.

Muchos tipos de estructuras quirales forman geles. De entre todas ellas, las que más atención reciben son aquellas que agregan helicoidalmente, debido a su similitud morfológica con las estructuras que

aparecen en la naturaleza (ADN, ARN, etc.). En 1969 se preparó el primer agregado helicoidal en fase gel de un compuesto molecular, en concreto del ácido 1,2-hidroxiesteárico. Modulando la estereoisomería del ácido conseguían invertir el sentido de la hélice, o incluso producir ambas hélices partiendo de una mezcla racémica.^{56,57}

Después de este primer ejemplo surgieron geles quirales (geles formados por moléculas quirales) basados en compuestos colestéricos⁵⁸ o en estructuras porfirínicas, derivados ambos del mundo natural.^{59,60} A estos le siguieron geles quirales basados en pirenos,⁶¹ donde se explotaban las interacciones de tipo π - π , o por otro lado, aquellos basados en los enlaces de hidrógeno, como los formados por diamino ciclohexanos.^{54,62}

Uno de los ejemplos más conocidos de formación de geles quirales fue encontrado accidentalmente por Ayyappanpillai Ajayaghost.⁶³⁻⁶⁵ Se trata de organogeles (geles en disolventes orgánicos) formados por unidades de oligo-para-fenilenos-vinilenos (OPVs). La clave fue la introducción de un sistema conjugado complementado con cadenas largas hidrocarbonadas, unidas a la estructura central por un grupo éter. La introducción de dichas cadenas permite la formación de interacciones de Van der Waals, que inhiben la cristalización, posibilitando la formación del gel. La formación de enlaces de hidrógeno, gracias a la presencia del grupo éter, favorece la direccionalidad del sistema, formando fibras de gran estabilidad. El mecanismo de agregación que siguen estos compuestos ha sido profundamente investigado. La estructura química y la representación del ensamblaje del sistema descubierto por A. Ajayaghost se muestran en la figura 1.15.

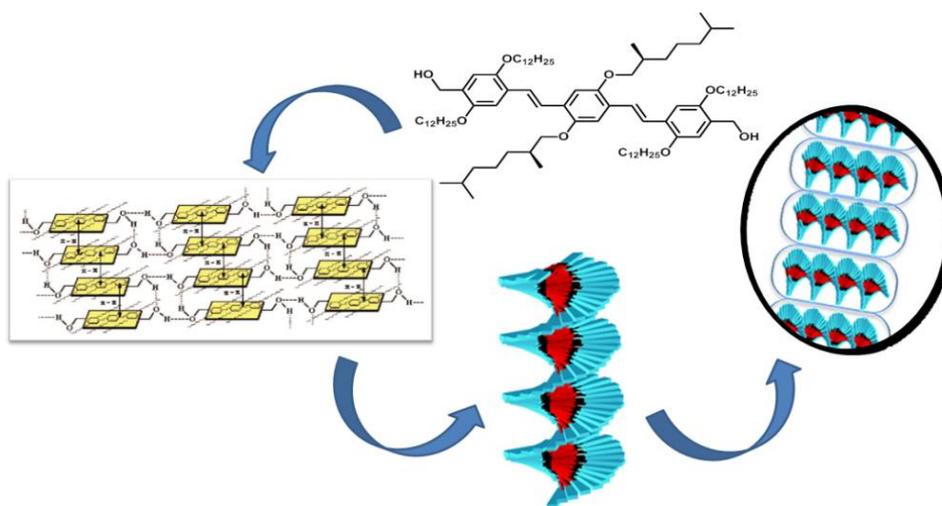


Figura 1.15. Representación esquemática del ensamblaje de oligo-para-fenilenos-vinilenos publicado por A. Ajayaghosh.⁶⁶ *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 644. Copyright (2007) American Chemical Society.

Otro de los ejemplos más llamativo fue publicado por Ben L. Feringa y Jan H. Van Esch en 2004.⁶⁷ Ellos mostraron un sistema supramolecular quiral que era capaz de formar hélices reversibles, cuando era irradiado con luz ultravioleta.

A pesar de que los organogeles han recibido una mayor atención no podemos olvidar los hidrogeles. La formación de geles en disolución acuosa abre el abanico a un mayor número de aplicaciones desde un punto de vista médico, al permitir el transporte de sustancias en organismos vivos y su liberación controlada (rompiendo el gel). Los procesos de agregación en agua dependen del pH del medio, pues las unidades formadoras de estos geles suelen poseer grupos carboxilato, carboxílico, amidas y bisureas, encargados de formar los puentes de hidrógeno.⁶⁸ Ejemplos de esta clase de geles son los derivados de azúcares con grupos amidas intercalados o derivados de pirenos, también con grupos amida.^{69,70}

1.5.4. Sensores Quirales.

Un sensor es un dispositivo capaz de detectar cambios de propiedades físicas o químicas y transformarlas en variables eléctricas. Un sensor consta de un elemento sensible a la propiedad que detecta—como por ejemplo la intensidad o color de la luz, temperatura, presión, magnetismo, humedad, pH...— y debe ser capaz de transformar esa propiedad física en una señal eléctrica que se pueda alimentar a un circuito.

Desde este punto de vista las moléculas quirales son de las más selectivas que existen. Como hemos desarrollado en la introducción, sólo una molécula quiral es capaz de reconocer selectivamente un enantiómero de otra molécula quiral, y por ello, la introducción de quiralidad en estos dispositivos nos permite crear sensores enantioméricamente específicos.

Dos recientes publicaciones desarrollan esta idea. Una proviene de Francesco Sannicolò que ha sintetizado unos derivados de poli-heterociclos quirales capaces de reconocer selectivamente los dos enantiómeros de un compuesto comercial (N,N-dimetil-1-ferroceniletamina), generando para cada uno de ellos una respuesta eléctrica distinta.⁷¹ En la figura 1.16 se muestra la estructura química de los monómeros a partir de los cuales se genera la fase activa, las estructuras químicas de los compuestos comerciales reconocidos selectivamente por el sensor y la respuesta eléctrica generada por éste.

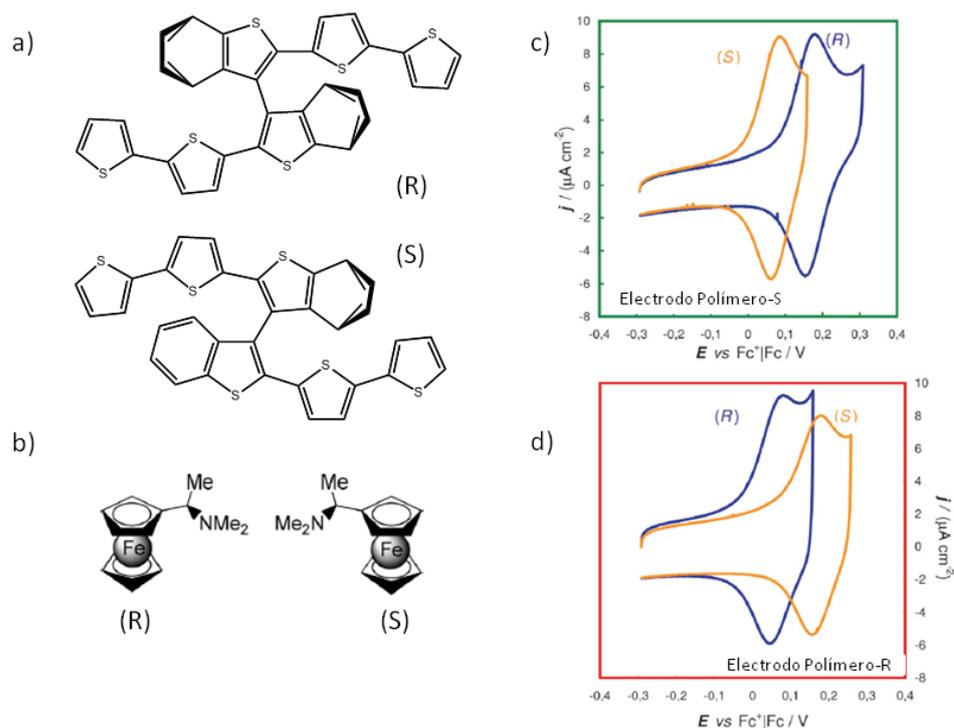


Figura 1.16. (a) Estructura general de los monómeros a partir de los cuales se generan los poli-heterociclos quirales. (b) R y S- N,N-dimetil-1-ferroceniletilamina. (c) y (d) Test de reconocimiento mediante voltametría cíclica utilizando los polímeros S y R respectivamente. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2623. Copyright © 2014 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

El segundo ejemplo se trata de un dispositivo OFET (*Organic Field-Effect Transistor* en inglés). Este dispositivo utiliza como semiconductor unos derivados de aza[6]helicenos capaces de distinguir entre las dos formas de luz polarizada circular, obteniéndose una respuesta eléctrica diferente del sistema en función de la luz que reciban.⁷²

Existen otras muchas aplicaciones de los materiales moleculares quirales aparte de las que aquí se han nombrado. En este capítulo hemos

mostrado un resumen de las aplicaciones más importantes y que están relacionadas con los materiales que se estudian en esta Tesis. Sin embargo, existen moléculas quirales que se están aplicando en el campo de la óptica no lineal (*non linear optics*, NLO),⁷³ de los materiales quirales luminiscentes,⁷⁴ de los colorantes quirales⁷⁵... y un largo etcétera, que completan las posibilidades que la quiralidad ofrece al mundo de los materiales moleculares.

1.6. Materiales a Estudio.

En la presente Tesis presentamos el estudio de cuatro familias de sistemas quirales en orden creciente de complejidad molecular, desde la molécula más pequeña al sistema supramolecular más elaborado.

En primer lugar, nos centramos en estudiar la molécula más pequeña posible que presenta quiralidad axial, el difluoroaleno, y su posterior incorporación como ladrillo constitutivo de estructuras macrocíclicas. De este modo conseguimos moléculas discretas de diferente simetría cuya principal característica es su intensa respuesta dicroica. El estudio de esta familia de moléculas constituye el capítulo 3.

En el capítulo siguiente nos introducimos en el concepto de estructuras supramoleculares quirales, realizando un estudio teórico del origen de la señal dicroica en sistemas agregados quirales. El análisis lo realizamos utilizando como modelo una molécula aquiral de simetría C_3 .

Las conclusiones del capítulo anterior servirán como base para comprender los resultados presentados en el capítulo quinto, dedicado a la agregación en geles formados por moléculas quirales. Estudiaremos dos familias de compuestos quirales, porfirinas y oligo-para-fenilenos, cuyas

propiedades como materiales moleculares van a variar en función del número de centros quirales presentes en su estructura.

El último capítulo de esta Tesis se dedica a la quiralidad en el mundo biológico, en concreto en sistemas peptidomiméticos y proteínas, caracterizados por la estrecha relación que existe entre la estructura tridimensional y su funcionalidad.

En resumen, en la presente Tesis hemos abordado el estudio de cuatro familias de sistemas quirales, las cuales se muestran en la figura 1.17, y se describen con más detalle en los párrafos sucesivos.

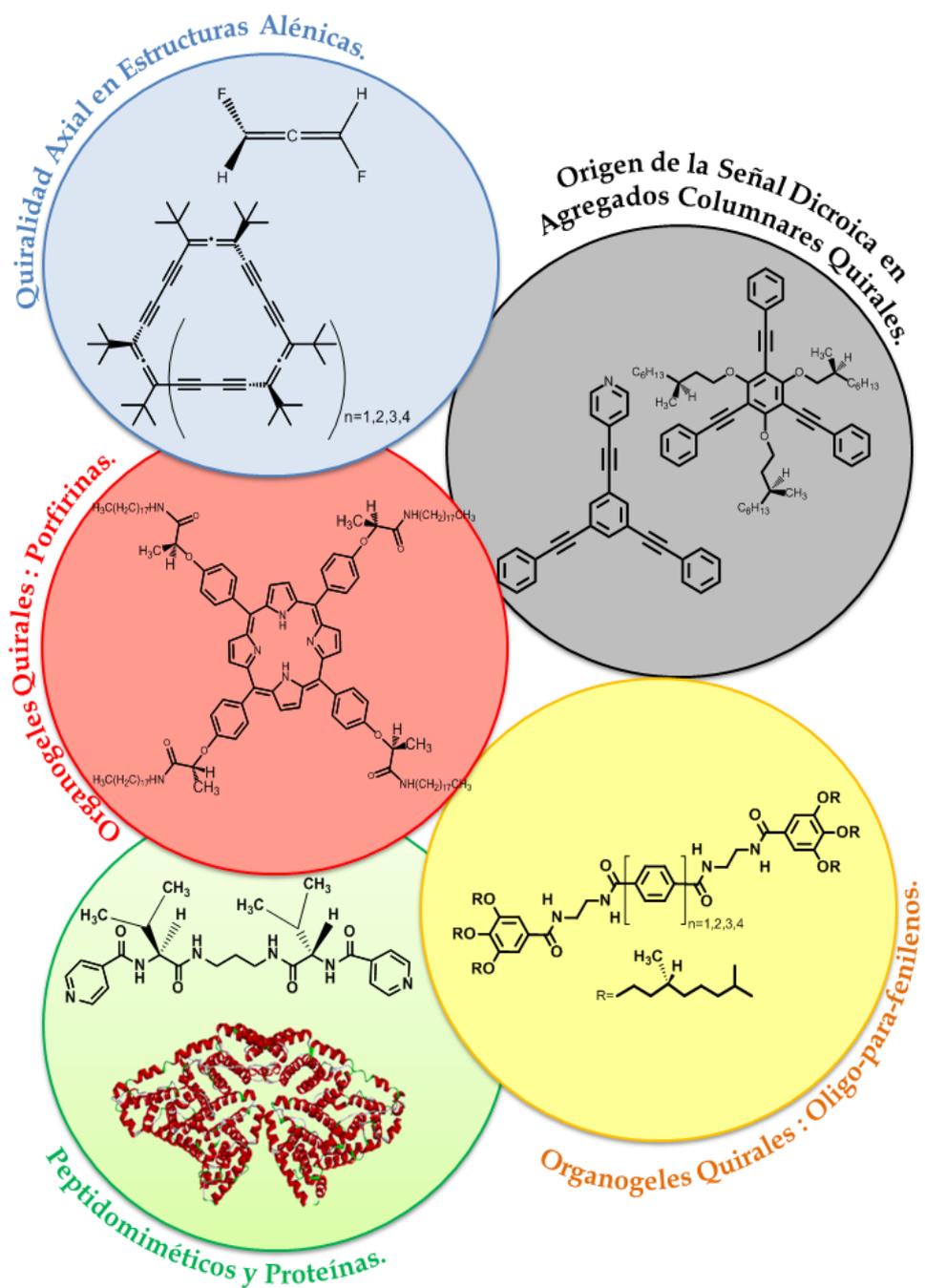


Figura 1.17. Moléculas quirales estudiadas en esta Tesis.

1. **Quiralidad Axial en Estructuras Alénicas.** En la figura 1.18 se muestran las estructuras químicas de los dos enantiómeros del difluoroaleno y los cuatro compuestos macrocíclicos que se estudian en esta Tesis. El difluoroaleno fue sintetizado por grupo del Prof. Dieter Lentz de la *Freie Universität* de Berlín en Alemania y los macrociclos aleno-acetilénicos por el grupo del Prof. François Diederich del *Swiss Federal Institute of Technology* (también conocido como ETH, Eidgenössische Technische Hochschule) de Zúrich en Suiza.

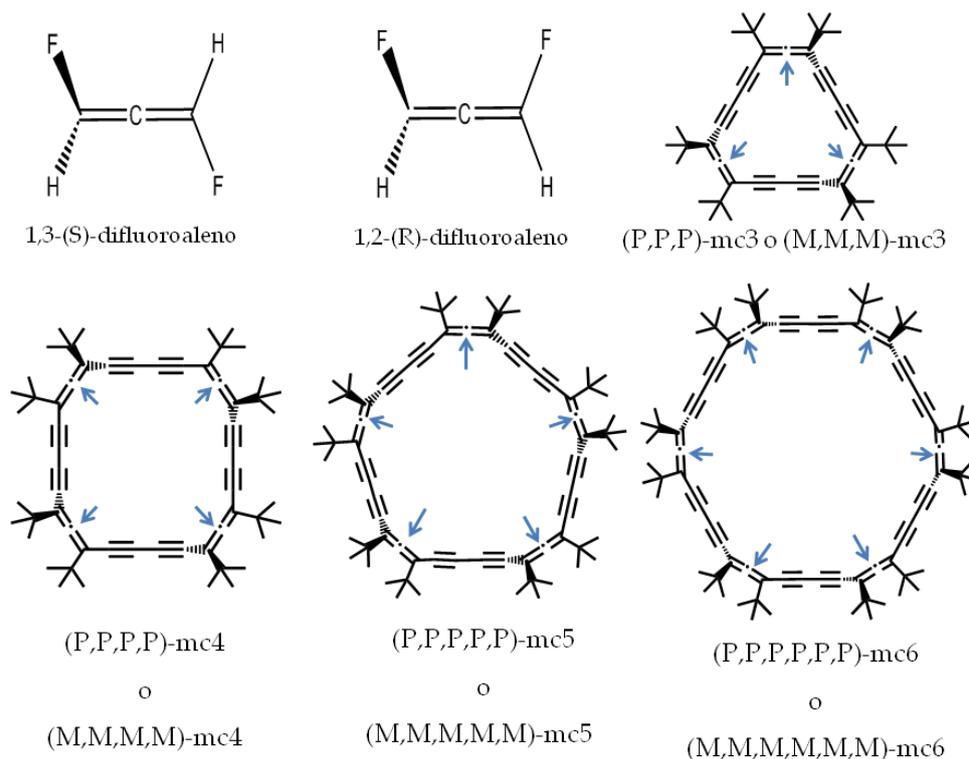


Figura 1.18. Estructuras químicas de los dos enantiómeros del difluoroaleno y la familia de compuestos macrocíclicos aleno-acetilénicos estudiados. Las flechas indican la ubicación de los centros asimétricos.

2. Origen de la Señal Dicroica en Agregados Columnares Quirales.

Previamente al estudio experimental de las propiedades supramoleculares quirales vamos a analizar, teóricamente, la relación entre la agregación quiral y la señal quiro-óptica. Para ello se va a diseñar una molécula C_3 aquiral y su agregado helicoidal, donde estudiaremos el origen de la señal quiro-óptica gracias los espectros ECD (*Electronic Circular Dichroism*) y los momentos dipolares eléctricos y magnéticos, calculados a partir del modelo. Los resultados extraídos del análisis teórico se comparan con resultados experimentales de tres compuestos quirales con simetría C_3 . Los compuestos C_3 quirales han sido proporcionados por el Prof. Gunter Henrich de la Universidad Autónoma de Madrid. Las estructuras químicas del modelo aquiral y de los compuestos quirales se muestran en la figura 1.19.

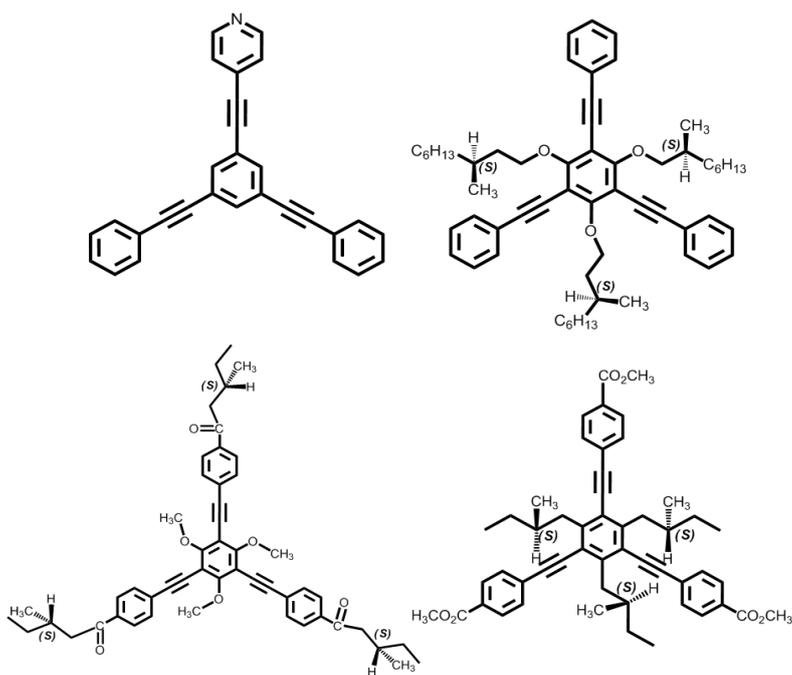


Figura 1.19. Estructuras químicas de la familia de moléculas C_3 .

3. **Organogeles Quirales: Porfirinas y Oligo-para-Fenilenos.** En este capítulo se utilizan los conocimientos adquiridos en el apartado anterior para analizar una familia de porfirinas quirales que agregan helicoidalmente, y que se diferencian entre ellas por el número de centros estereogénicos que poseen en su estructura (figura 1.20). Estos compuestos han sido sintetizados por el Prof. David Amabilino del Instituto de Ciencias de los Materiales de Barcelona (ICMAB).

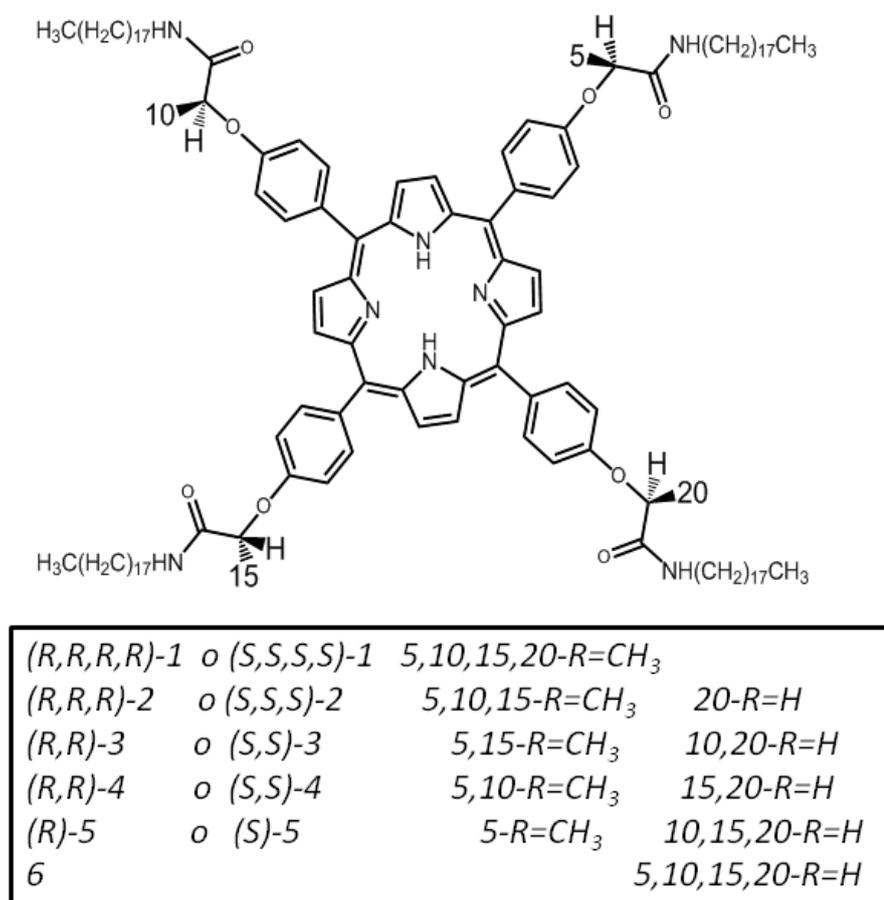


Figura 1.20. Estructura química y nomenclatura de la familia de porfirinas quirales.

Con el mismo propósito que las porfirinas, se analiza una familia de oligo-para-fenilenos con un núcleo central formado por un número variable de anillos de benceno. Estas estructuras también forman agregados supramoleculares helicoidales y en función del núcleo aromático central podemos encontrarnos diferencias en el mecanismo de agregación. Estos compuestos han sido proporcionados por el Prof. Luis Sánchez de la Universidad Complutense de Madrid. Las estructuras químicas de los oligo-para-fenilenos estudiados se muestran en la figura 1.21.

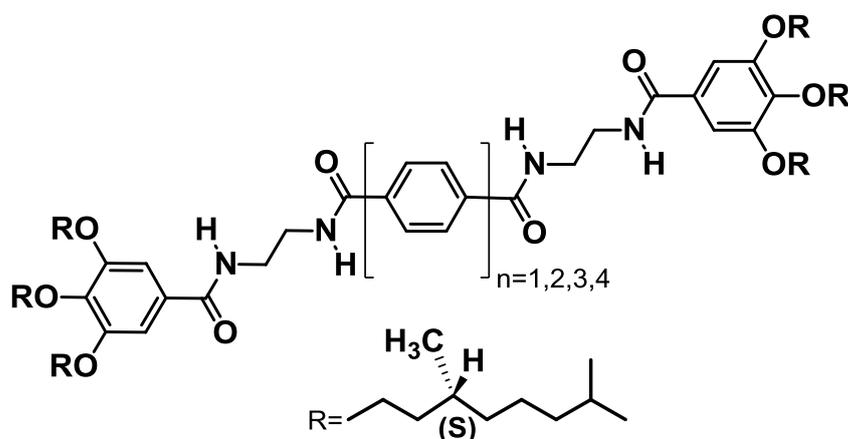


Figura 1.21. Estructuras químicas de la familia de oligo-para-fenilenos.

4. **Peptidomiméticos y Proteínas.** En último lugar se presenta el estudio de moléculas biológicas, en primer lugar un compuesto peptidomimético y en segundo lugar una proteína. El compuesto peptidomimético está compuesto por dos unidades de L-valina seguidas de dos piridinas, por lo que lo hemos denominado **pVal**. Los compuestos peptidomiméticos se estudian como ejemplos más sencillos de polipéptidos y con este propósito lo estudiamos en esta Tesis. El compuesto **pVal** fue sintetizado por el grupo del Prof.

Miravet de la Universidad Jaume I de Castellón. En la última parte se realiza un estudio de la interacción de una proteína globular (albúmina de suero bovino, BSA: *Bovine Serum Albumin*) con tres tensoactivos de diferente carga. En la figura 1.22 se muestra la estructura obtenida por difracción de Rayos X de la BSA junto a la estructura química de la molécula **pVal**.

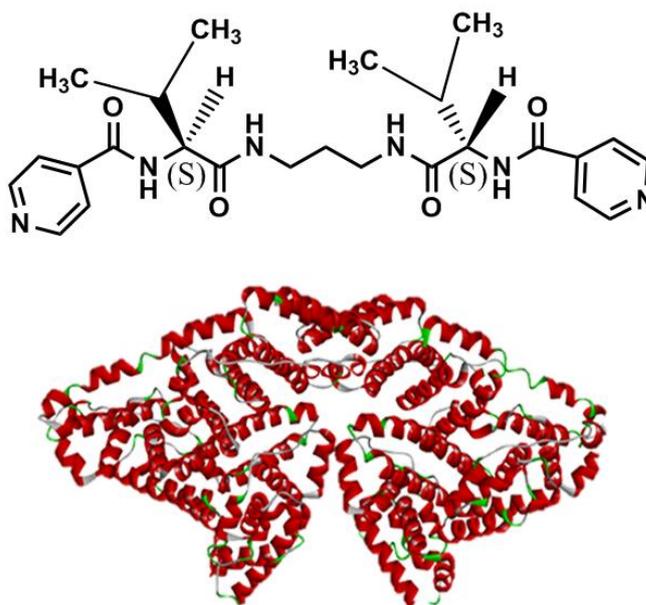


Figura 1.22. Estructuras químicas del compuesto peptidomimético **pVal** junto con la estructura obtenida por difracción de Rayos X de la BSA.

1.7. Bibliografía.

- (1) Kelvin, W. T. *Baltimore lectures on molecular dynamics and the wave theory of light*; CJ Clay London, UK, 1904.
- (2) Kant, I. *Prolegómenos (En su idioma original: Prolegomena zu einer jeden künftigen Metaphysik, die als Wissenschaft wird auftreten können)*, 1783.
- (3) Hoffmann, R. *The Same and Not the Same*; Columbia University Press: New York, 1995.
- (4) *Existe una traducción al inglés de los cuadernos de Leonardo da Vinci realizada por E. MacCurdy, donde se puede leer la siguiente cita: "Those who are inventors and interpreters between nature and man as compared with the reciters and trumpeters of the works of others, are to be considered simply as is an object in front of a mirror in comparison with its image when seen in the mirror, the one being something in itself, the other nothing." Leonardo da Vinci's Notebooks Arranged and Rendered into English* Londres, 1938; Vol. 1.
- (5) Carroll, L. *A través del espejo y lo que Alicia encontró allí* Oxford, UK, 1871.
- (6) Pasteur, L. *C. R. T.* **1848**, 26, 535.
- (7) Ball, P. *Elegant Solutions: Ten Beautiful Experiments in Chemistry*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2005.
- (8) Biot, J.-B. *Bull. Soc. Philomath.* **1815**, 90.
- (9) Biot, J.-B. *Mem. Acad. Sci. Inst. Fr.* **1817**, 2, 41.

- (10) Herschel, J. F. W. *Cambridge Phil. Soc. Trans. I* **1822**, 43.
- (11) Pasteur, L. In *Conférence faite à la Société chimique de Paris le 22 Decembre 1883. Oeuvres de Pasteur*; Vallery-Radot, P., Ed.; Vol. 1, p 60.
- (12) Kauffman, G. B.; Myers, R. D. *J. Chem. Educ.* **1975**, 52, 777.
- (13) Rocke, A. J. *The Quiet Revolution: Hermann Kolbe and the Science of Organic Chemistry* Berkeley, California, 1993.
- (14) Ramberg, P. J. *Chemical Structure, Spatial Arrangement: The Early History of Stereochemistry, 1874-1914* Ashgate Pub. Ltd. : Aldershot, UK, 2003.
- (15) Cintas, P. *Found. Chem.* **2002**, 149.
- (16) van 't Hoff, J. H. *Arch. Neurol. Sci. Exact. Nat.* **1874**, 9, 445.
- (17) Werner, A.; Vilmos, A. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **1899**, 21, 145.
- (18) Perkin, W. H.; Pope, W. J.; Wallach, O. J. *Chem. Soc., Trans.* **1909**, 95, 1789.
- (19) Prelog, V. *Extraido de la reseña del premio Nobel "An object is chiral if it cannot be brought into congruence with its mirror image by translation and rotation. Such objects are devoid of symmetry elements which include reflection: mirror planes inversion centers or improper rotational axes"* **1975**.
- (20) Whyte, L. L. *Nature* **1957**, 180, 513.
- (21) Whyte, L. L. *Nature* **1958**, 182, 198.

- (22) Mislow, K. *Introduction to Stereochemistry*; Benjamin, Reading, MA, 1965.
- (23) Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 1836.
- (24) Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 385.
- (25) Prelog, V.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 567.
- (26) *IUPAC recommendations* **1996**, *68*, 2193.
- (27) Barron, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5539.
- (28) Quack, M.; Stohner, J.; Willeke, M. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2008**, *59*, 741.
- (29) Quack, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4618.
- (30) Bentley, R. *Nature* **1978**, *276*, 673.
- (31) Easson, L. H.; Stedman, E. *Biochem. J.* **1933**, *27*, 1257.
- (32) Berthod, A. *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 2093.
- (33) Burgio, G. R. *Eur. J. Pediatr.* **1981**, *136*, 229.
- (34) *Chirality* **1992**, *4*, 338.
- (35) Green, M. M.; Nolte, R. J. M.; Meijer, E. W. *Topics in Stereochemistry* John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2004; Vol. 24.
- (36) Amabilino, D.; Veciana, J. In *Supramolecular Chirality*; Crego-Calama, M., Reinhoudt, D., Eds.; Springer: Amsterdam, The Netherlands, 2006; Vol. 265, p 253.

- (37) Lehn, J.-M. *Science* **2002**, 295, 2400.
- (38) Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*; Wiley-VCH Weinheim, Germany, 2006.
- (39) Farges, J. P. *Organic conductors: fundamentals and applications*; CRC Press: Boca Raton, Florida, 1994; Vol. 4.
- (40) Yeganeh, S.; Ratner, M. A.; Medina, E.; Mujica, V. J. *Chem. Phys.* **2009**, 131, 1.
- (41) Coronado, E.; Galan-Mascaros, J. R. *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 66.
- (42) Carroll, R. L.; Gorman, C. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4378.
- (43) Maruccio, G.; Cingolani, R.; Rinaldi, R. *J. Mater. Chem.* **2004**, 14, 542.
- (44) Réthoré, C.; Avarvari, N.; Canadell, E.; Auban-Senzier, P.; Fourmigué, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5748.
- (45) Hatakeyama, T.; Hashimoto, S.; Oba, T.; Nakamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 19600.
- (46) Lehmann, O. *Z. Phys. Chem.* **1889**, 4, 462.
- (47) Reinitzer, F. *f. Monatsh. Chemie* **1888**, 9, 421.
- (48) Achard, M. F.; Bedel, J. P.; Marcerou, J. P.; Nguyen, H. T.; Rouillon, J. *C. Eur. Phys. J.* **2003**, 10, 129.
- (49) Pelzl, G.; Diele, S.; Weissflog, W. *Adv. Mater.* **1999**, 11, 707.

- (50) Hough, L. E.; Spannuth, M.; Nakata, M.; Coleman, D. A.; Jones, C. D.; Dantlgraber, G.; Tschierske, C.; Watanabe, J.; Körblova, E.; Walba, D. M.; MacLennan, J. E.; Glaser, M. A.; Clark, N. A. *Science* **2009**, 325, 452.
- (51) Malik, S.; Fujita, N.; Shinkai, S. *Gels as a Media for Functional Chiral Nanofibers*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2009.
- (52) Estroff, L. A.; Hamilton, A. D. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1201.
- (53) Richard G. Weiss; (eds.), P. T. *Molecular Gels Materials with Self-Assembled Fibrillar Networks*; Springer: Amsterdam, The Netherlands, 2006.
- (54) Hanabusa, K.; Yamada, M.; Kimura, M.; Shirai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1949.
- (55) van Esch, J. H.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2263.
- (56) Tachibana, T.; Kambara, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, 42, 3422.
- (57) Tachibana, T.; Yoshizumi, T.; Hori, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 34.
- (58) Klyne, W. *The chemistry of the steroids*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1960.
- (59) Tian, H. J.; Inoue, K.; Yoza, K.; Ishi-i, T.; Shinkai, S. *Chem. Lett.* **1998**, 27, 871.
- (60) Ishi-i, T.; Hwa Jung, J.; Shinkai, S. *J. Mater. Chem.* **2000**, 10, 2238.
- (61) Maitra, U.; Kumar Potluri, V.; Sangeetha, N. M.; Babu, P.; Raju, A. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 477.

- (62) Hanabusa, K.; Shimura, K.; Hirose, K.; Kimura, M.; Shirai, H. *Chem. Lett.* **1996**, 25, 885.
- (63) Ajayaghosh, A.; George, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5148.
- (64) George, S. J.; Ajayaghosh, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 3217.
- (65) George, S. J.; Ajayaghosh, A.; Jonkheijm, P.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3422.
- (66) Ajayaghosh, A.; Praveen, V. K. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 644.
- (67) de Jong, J. J. D.; Lucas, L. N.; Kellogg, R. M.; van Esch, J. H.; Feringa, B. L. *Science* **2004**, 304, 278.
- (68) Boettcher, C.; Schade, B.; Fuhrhop, J.-H. *Langmuir* **2001**, 17, 873.
- (69) Kobayashi, H.; Friggeri, A.; Koumoto, K.; Amaike, M.; Shinkai, S.; Reinhoudt, D. N. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1423.
- (70) Xing, B.; Yu, C.-W.; Chow, K.-H.; Ho, P.-L.; Fu, D.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14846.
- (71) Sannicolò, F.; Arnaboldi, S.; Benincori, T.; Bonometti, V.; Cirilli, R.; Dunsch, L.; Kutner, W.; Longhi, G.; Mussini, P. R.; Panigati, M.; Pierini, M.; Rizzo, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2623.
- (72) Yang, Y.; da Costa, R. C.; Fuchter, M. J.; Campbell, A. J. *Nature Photon.* **2013**, 7, 634.
- (73) Nuckolls, C.; Katz, T. J.; Katz, G.; Collings, P. J.; Castellanos, L. J. *Am. Chem. Soc.* **1998**, 121, 79.

1. Introducción

(74) Chen, S. H.; Katsis, D.; Schmid, A. W.; Mastrangelo, J. C.; Tsutsui, T.; Blanton, T. N. *Nature* **1999**, 397, 506.

(75) Mizuno, Y.; Aida, T.; Yamaguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5278.

2. Metodología

2. METODOLOGÍA.

2.1. Técnicas Espectroscópicas.

2.1.1. Introducción.

La espectroscopía es una extensa e interdisciplinar rama de la ciencia que se ocupa del estudio de los espectros. La palabra espectro tiene varios significados. El más importante, y que aquí nos ocupa, se refiere a la interacción de la radiación electromagnética con la materia. En este sentido, un espectro es la representación gráfica de la distribución de intensidad de la radiación electromagnética, emitida o absorbida por la muestra, en función de la longitud de onda o frecuencia de dicha radiación.¹⁻⁴

Los primeros intentos para la interpretación teórica de los espectros, en relación con la estructura atómica y molecular, se hicieron utilizando las leyes de Newton de la mecánica clásica. Sin embargo en 1900, Max Planck lanzó la idea revolucionaria de que la emisión de la energía radiante sólo podía ser de manera discontinua, en forma de paquetes de energía a los que llamó cuantos.⁵ La energía, E , de estos cuantos sólo dependía de la frecuencia de la radiación, en la forma:

$$E = h\tilde{\nu} = hc\nu = h\frac{c}{\lambda} \quad (\text{ecuación 2.1})$$

siendo h una constante universal conocida como constante de Planck.

Los sistemas microscópicos, átomos o moléculas sin perturbar, sólo existen en estados estables y estacionarios, caracterizados por su energía. Las transiciones entre dos niveles de distinta energía, E_1 y E_2 , dan lugar a la

emisión o absorción de radiación, cuya frecuencia viene dada por la expresión:

$$E_2 - E_1 = h\tilde{\nu} = hc\nu = hc\frac{1}{\lambda} \quad (\text{ecuación 2.2})$$

conocida como ecuación de Planck-Bohr. Esta ecuación puede considerarse la ley fundamental de la espectroscopía. De acuerdo con ella, la frecuencia de la radiación emitida o absorbida por un sistema depende únicamente de la separación entre los niveles de energía.

Ahora bien, un sistema molecular puede tener diferentes estados con diferentes niveles de energía, por ejemplo, energía de rotación, asociada al movimiento de giro o rotación de las moléculas; energía de vibración, debida a las oscilaciones periódicas o vibraciones de los átomos alrededor de sus posiciones de equilibrio; energía electrónica, que depende de las funciones de estado asociadas al movimiento de los electrones; energías nucleares; energías de espín, etc.

En general, los distintos tipos de energía de los sistemas atómicos o moleculares suelen ser de órdenes de magnitud lo suficientemente diferentes para que las transiciones entre los correspondientes estados den lugar a la emisión o absorción de radiación en distintas regiones espectrales, como puede verse en la figura 2.1. Por esto, se pueden distinguir distintos tipos de espectros y asociarlos a distintos tipos de energía atómica y molecular; asimismo, y no menos importante, las técnicas experimentales utilizadas para su observación son diferentes.

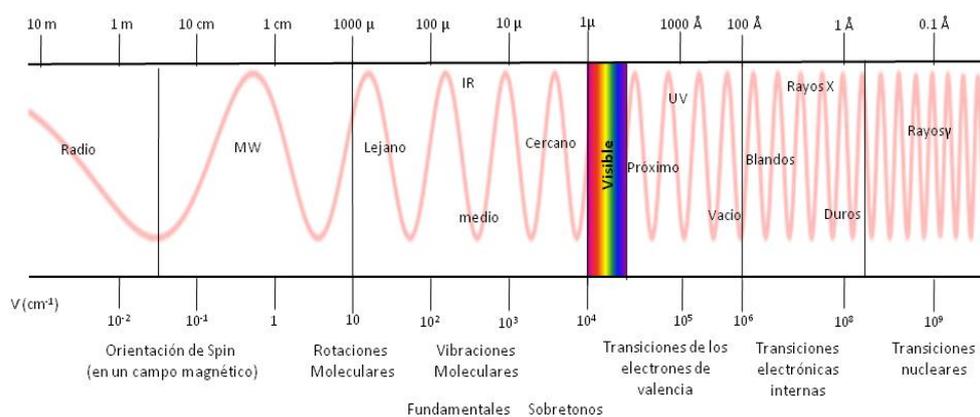


Figura 2.1. Diagrama de las diferentes regiones del espectro electromagnético (escala logarítmica). Debajo de cada región se indica el proceso que puede dar lugar a emisión o absorción de la radiación correspondiente.

Las técnicas espectroscópicas utilizadas en esta Tesis son las siguientes: espectroscopía de absorción Uv-Vis, espectroscopía Infrarroja (IR) y espectroscopía Raman, y sus correspondientes técnicas quiro-ópticas: ECD (*electronic circular dichroism*), VCD (*vibrational circular dichroism*), y ROA (*Raman optical activity*) derivadas de las anteriores.

2.1.2. Espectroscopía Electrónica.

La espectroscopía de absorción electrónica analiza los tránsitos entre distintos estados electrónicos, los cuales se suelen analizar a partir de la promoción de un electrón desde el estado fundamental a un estado excitado de la misma multiplicidad. Sus diferencias energéticas son del orden de los electronvoltios (4 eV-0,5 eV), lo que la sitúa en la región ultravioleta y visible del espectro electromagnético.

Su ventaja principal es que permite el análisis de todo tipo de moléculas, ya que se estudian los cambios en la distribución de los electrones de las moléculas. La intensidad de la banda de absorción electrónica está dada por la siguiente expresión, o ley de Lambert-Beer:^{6,7}

$$A = \text{Log} \left(\frac{I_0}{I} \right) = \epsilon c l \quad (\text{ecuación 2.3})$$

donde c es la concentración molar de la muestra, l el paso de luz de la cubeta usada (cm) y ϵ , el coeficiente de extinción molar ($\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$). I_0 es la intensidad de la luz que incide sobre la muestra de longitud de onda λ e I la intensidad transmitida o emergente de la muestra.

2.1.3. Espectroscopía de Dicroísmo Circular Electrónico.

La espectroscopía electrónica de dicroísmo circular (ECD) mide la diferencia en absorción que surge al atravesar una muestra de naturaleza quiral, entre las dos componentes circularmente polarizadas, sentido horario y antihorario, de la radiación electromagnética.

Para una descripción cuantitativa del dicroísmo circular hay que continuar con la ley de Lambert-Beer. Siguiendo la definición, en un medio ópticamente activo en lugar de una única absorción podemos registrar dos absorciones de diferente intensidad, una para la componente polarizada circularmente en sentido antihorario o a la izquierda (A_L) y otra para

polarizada en sentido horario o a la derecha* (A_R). En la figura 2.2 se muestran las componentes circulares de la radiación electromagnética.

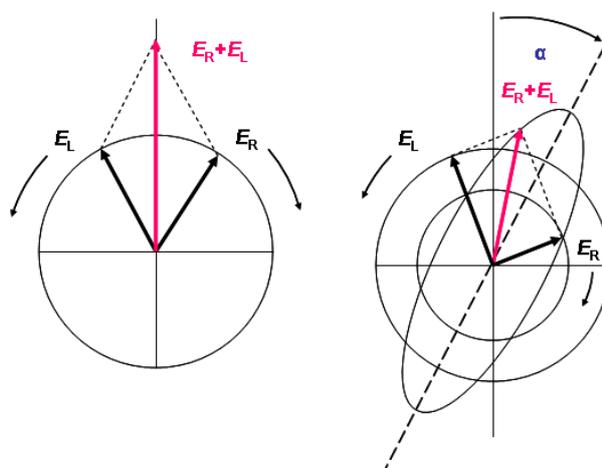


Figura 2.2. (a) Representación del vector eléctrico \vec{E} como resultante de dos vectores rotatorios \vec{E}_L y \vec{E}_R . (b) Si la componente \vec{E}_R se absorbe más que la componente \vec{E}_L , el vector eléctrico de la luz sigue una trayectoria elíptica como la que se muestra. *Circular Dichroism: Principles and Applications*. Copyright © 2000, John Wiley and Sons.

La absorción de estas dos componentes se puede expresar siguiendo la ley de Lambert-Beer: $A_L = \text{Log}(I_0/I_L)$ y $A_R = \text{Log}(I_0/I_R)$ siendo I_R e I_L las intensidades transmitidas por la muestra empleando luz circularmente polarizada a izquierda y derecha respectivamente y I_0 la luz incidente circularmente polarizada. Una vez entran en el medio activo, ambas polarizaciones de la radiación electromagnética son absorbidas

* Tradicionalmente en la bibliografía de dicroísmo circular se utilizan las palabras derecha e izquierda para indicar el sentido horario u antihorario de la luz circularmente polarizada.

diferentemente, $I_L \neq I_R$, lo que da lugar a una diferencia de absorción $A_L \neq A_R$ que da cuenta de la absorbancia dicróica.^{8,9}

$$\Delta A = A_L - A_R = \text{Log}(I_0/I_L) - \text{Log}(I_0/I_R) = \text{Log}(I_R/I_L)$$

$$\Delta \epsilon = \Delta A / cl \text{ (ecuación 2.4)}$$

Además de la diferencia en absorción, el dicróismo circular causa otro efecto: la elipticidad. Fijándonos en la figura 2.2 observamos que al producirse una diferencia de absorciones la luz polarizada inicial ya no oscila a lo largo de un plano, sino que describe una elipse. La luz originariamente circularmente polarizada es ahora elípticamente polarizada.

Para la descripción teórica del fenómeno del dicróismo circular se partió de una magnitud experimental definida por Albert Moscowitz, la fuerza rotatoria.¹⁰ Albert Moscowitz definió la fuerza rotatoria R como el área de la señal ECD, siendo por tanto una magnitud que indicaba la intensidad de la actividad quiro-óptica. Años más tarde, Louis Rosenfeld relacionó teóricamente esta fuerza rotatoria con el producto escalar de los momentos dipolares eléctrico y magnético asociados a la transición que se esté analizando.^{11,12}

$$R = \int \Delta \epsilon d\lambda$$

$$R_{ij} \propto \vec{\mu}_{ij} \cdot \vec{m}_{ji} = |\vec{\mu}_{ij}| \cdot |\vec{m}_{ji}| \cdot \cos \theta \text{ (ecuación 2.5)}$$

Donde $\vec{\mu}_{ij}$ y \vec{m}_{ji} son los vectores de los momentos dipolares (eléctrico y magnético) asociados a la transición electrónica ij y $\cos \theta$ es el coseno del ángulo entre ambos vectores.^{8,13} Esta ecuación se utilizará en los capítulos 3 y 4 de la presente Tesis.

Existe en dicroísmo circular un factor de normalización denominado factor g . Este factor g se define como el cociente entre la diferencia de absorbancia de las componentes derecha e izquierda de la luz polarizada circularmente, dividida por la absorción total. Este coeficiente también se puede expresar en función de la absorptividad molar como se muestra en la ecuación 2.6. En ECD el valor del factor g es del orden de 10^{-1} a 10^{-2} .

$$g = \frac{4A}{A} = \frac{4\varepsilon}{\varepsilon} \quad (\text{ecuación 2.6})$$

2.1.4. Espectroscopía Infrarroja.

Los espectros vibracionales presentan un mayor número de bandas que los espectros electrónicos, por lo que suelen ofrecer una mayor información estructural del sistema que se está estudiando.

La espectroscopía vibracional estudia tránsitos entre niveles de energía asociados al movimiento nuclear (deja invariable el centro de masas). En general, los núcleos de una molécula de N átomos tienen $3N$ grados de libertad. En el caso de una molécula no lineal, tres de estos grados de libertad son debidos a la traslación de la molécula como un todo y que se relacionan con las tres dimensiones del espacio, y otros tres que permiten describir cualquier rotación rígida de la molécula, ya que existen tres ejes de rotación perpendiculares entre sí que pasan por el centro de masas. Quitando estos seis movimientos, que no son vibraciones genuinas, se obtiene como resultado $3N-6$ grados de libertad vibracionales (si la molécula es lineal, $3N-5$). Esto hace que los espectros vibracionales presenten muchas más bandas que los espectros electrónicos, ofreciendo así mayor información estructural del sistema.

En un espectro vibracional, infrarrojo (IR) o Raman, puede asignarse cada frecuencia medida con un modo normal de vibración de la molécula, que es un movimiento oscilatorio y en fase de todos los átomos alrededor de sus posiciones de equilibrio, todos con la misma frecuencia (la frecuencia de vibración del modo) y diferentes amplitudes. Cualquier modo normal puede expresarse en función de coordenadas vibracionales, las cuales se definen en función de variaciones de distancias y ángulos de enlace.¹⁴ Cada modo normal es exclusivo de la molécula y linealmente independiente del resto de modos, por lo que no se pueden conocer previamente al estudio vibracional salvo en moléculas muy simples. Sin embargo, las frecuencias vibracionales pueden relacionarse de forma sencilla con la estructura molecular aplicando el concepto de frecuencia característica de grupo, por el que a un enlace o grupo funcional se asignan una o varias frecuencias que se mantienen constantes, dentro de un rango, con independencia de la molécula. Estas frecuencias, y sus intensidades, son además sensibles al entorno químico de los átomos implicados. En consecuencia, el análisis estructural a partir de los espectros vibracionales se realiza principalmente estableciendo correlaciones, banda a banda, entre espectros de moléculas de geometrías similares y analizando los desplazamientos de frecuencias o variación de intensidades asociados en función del entorno químico de las moléculas.

2.1.5. Espectroscopía de Dicroísmo Circular Vibracional.

Cuando la luz infrarroja circularmente polarizada atraviesa una muestra ópticamente activa, se produce el mismo fenómeno dicroico que ocurría con la luz Uv-Vis, denominado en este caso dicroísmo circular vibracional (VCD). Formalmente el VCD se define como la diferencia en

absorción de la luz polarizada circularmente a la izquierda menos la luz circularmente polarizada a la derecha, para una molécula que experimenta una transición vibracional.¹⁵⁻¹⁸ La definición de VCD se muestra en la figura 2.3 para una molécula que experimenta una transición desde el nivel cero g_0 al primer nivel vibracional g_1 del estado electrónico fundamental.

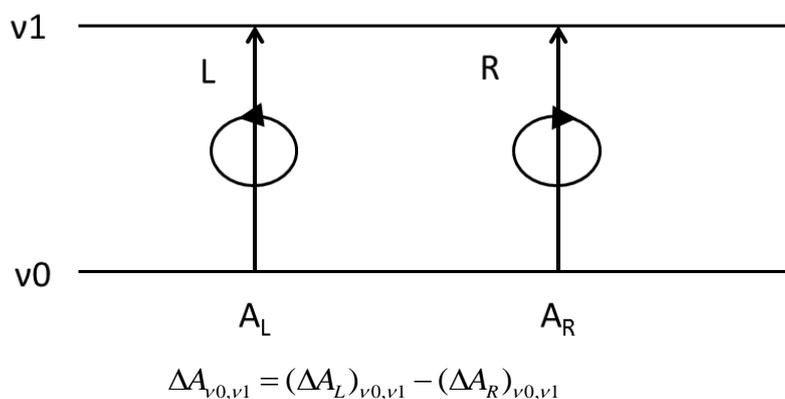


Figura 2.3. Diagrama de niveles de energía que ilustran la definición de VCD para una molécula que experimenta una transición vibracional entre g_0 y g_1 . *Circular Dichroism: Principles and Applications*. Copyright © 2000, John Wiley and Sons

Un espectro VCD es más rico en bandas que un espectro ECD, y como consecuencia la información que se obtiene es mayor. Sin embargo, también es más complicado de interpretar. Desde este punto de vista experimental presenta también la desventaja, con respecto a la espectroscopía ECD, de requerir mayores tiempos de adquisición y mayores concentraciones de muestra.

Para poder entender este fenómeno recurrimos al factor g que hemos definido en ECD y que tiene una definición análoga en VCD

(ecuación 2.6). En VCD la magnitud del factor g es del orden de 10^{-3} a 10^{-4} unas 100 veces menor que el que se obtiene para ECD.⁸

Cabe destacar en este apartado que una de las grandes ventajas de las espectroscopías vibracionales dicroicas (tanto VCD como ROA, que posteriormente se definirá), es que no están restringidas a la presencia en la molécula de un cromóforo responsable de la estereoquímica molecular. Virtualmente todas las moléculas quirales exhiben espectros VCD y ROA.

2.1.6. Espectroscopía Raman.

La espectroscopía Raman analiza la luz dispersada (*scattering*) por una muestra en lugar de la luz absorbida o emitida.^{19,20} La mayor parte de la radiación dispersada por la muestra corresponde al efecto Rayleigh, a la misma longitud de onda que la radiación incidente, y que se denomina también radiación elástica, pues no ha habido intercambio de energía. Aunque en una proporción mucho menor, la radiación dispersada puede contener frecuencias distintas a la de la radiación incidente, como consecuencia de un intercambio de energía con la muestra, por lo que se trata de una radiación inelástica (ver figura 2.4), que recibe el nombre de “dispersión o efecto Raman” en honor a su descubridor, Chandrasekhara Venkata Raman (1888-1970).^{21,22}

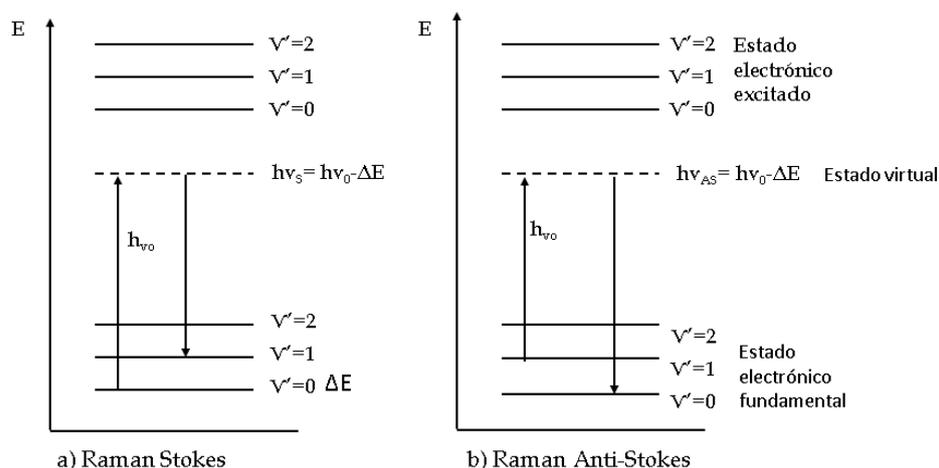


Figura 2.4. Representación de las transiciones electrónicas que se originan cuando sobre una molécula incide una radiación electromagnética de energía $h\nu_0$ para dar lugar a la dispersión Raman (a) Stokes y (b) anti-Stokes.

Desde un punto de vista cuántico, una radiación a las longitudes de onda de la región ultravioleta o visible produce en la molécula una transición entre niveles electrónicos. Esta transición lleva a la molécula desde algún nivel vibracional del estado electrónico fundamental hasta algún nivel vibracional de un estado electrónico excitado estacionario o virtual. Al producirse la relajación radiante, la molécula vuelve al estado electrónico de partida, pero el balance vibracional puede variar. El balance energético vibracional puede ser cero (Rayleigh), positivo (se emite más energía que la absorbida, Raman anti-Stokes) o negativo (se emite menos energía que la absorbida, Raman Stokes). Debido a que, según la distribución de Boltzmann, los estados excitados vibracionales se encuentran mucho menos poblados que el estado fundamental, la radiación Raman Stokes será más intensa que la anti-Stokes. Es importante señalar que, como ya hemos dicho antes, para explicar estos fenómenos de dispersión de luz, se considera que la transición tiene lugar a través de un

estado “virtual”, el cual no tiene que coincidir con los estados electrónicos estacionarios.

Las reglas de selección en Raman difieren de las de IR. Esto es muy evidente en moléculas con centro de inversión donde se aplica el principio de exclusión mutua: las vibraciones activas en Raman son inactivas en IR, y viceversa. En cualquier caso la distribución de intensidades es siempre diferente, por lo que el efecto Raman nos proporciona un segundo espectro vibracional del sistema molecular. Por tanto, la información proporcionada por la espectroscopía Raman es complementaria a la obtenida en la espectroscopía IR.

2.1.7. Espectroscopía de Actividad Óptica Raman (ROA).

La actividad óptica Raman (ROA) es la espectroscopía quiro-óptica que se basa en el efecto Raman. Su definición es análoga a la del VCD, pero debido a la presencia de dos radiaciones de diferente origen, incidente y dispersada, hay más posibilidades de modular la polarización y por tanto más formas de definir el fenómeno ROA.^{8,23}

La primera definición de ROA llamada polarización circular incidente (*incident circular polarization, ICP*) corresponde a la forma original que se tenía de medir el fenómeno. Aquí se modula la radiación incidente en las dos formas circulares: polarizando a la derecha y polarizando a la izquierda, y se hace interaccionar con la muestra.^{24,25} La siguiente definición apareció en 1988, denominada polarización circular dispersada (*scattered circular polarization, SCP*), donde se observa el grado de polarización circular de la radiación dispersada.²⁶ Las dos últimas formas de ROA son combinaciones de las dos primeras y se denominan DCP I y DCPII (*Dual*

Circular Polarization).²⁷⁻²⁹ Estas cuatro definiciones de ROA se encuentran esquematizadas en la figura 2.5.

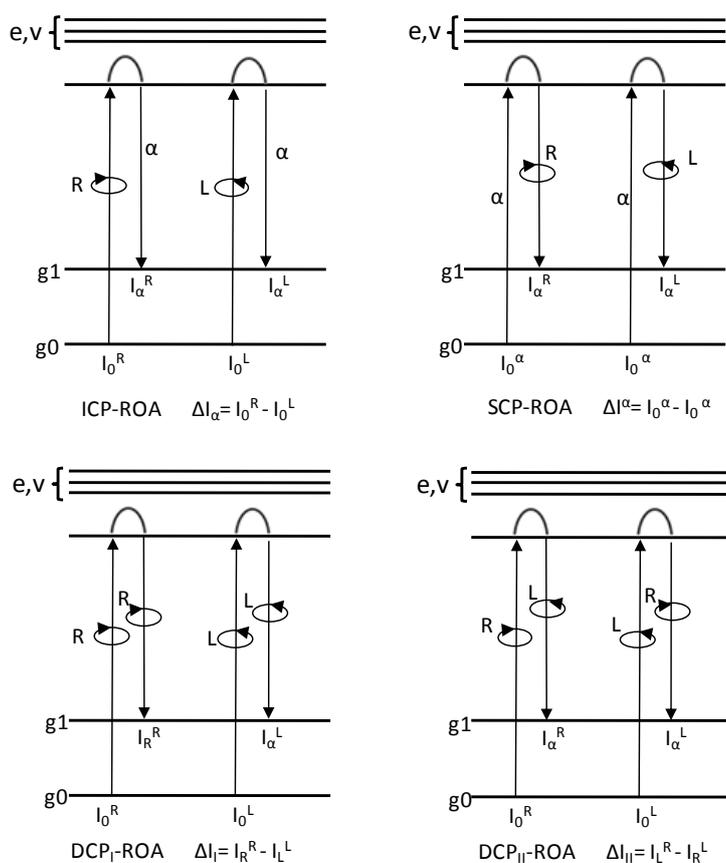


Figura 2.5. Diagramas de niveles de energía de las cuatro de definiciones ROA. *Circular Dichroism: Principles and Applications*. Copyright © 2000, John Wiley and Sons

La historia del ROA es peculiar. Mientras que la espectroscopía Raman se desarrolló muy posteriormente a la espectroscopía infrarroja, el primer espectro ROA^{24,30} fue publicado un año antes que el primer espectro VCD.³¹ Este primer equipo ROA se fabricó siguiendo una configuración ICP en Glasgow (1973) bajo la dirección de L. Barron.

La mayor aplicabilidad de la espectroscopía VCD le permitió un rápido desarrollo instrumental, que todavía es patente en la actualidad. Además, la debilidad intrínseca del efecto Raman, en comparación con las absorciones infrarrojas, planteaba muchas dudas acerca de la utilidad de la espectroscopía ROA como herramienta de análisis estructural. Como ejemplo de esta situación, en 1990 varias empresas ya habían comercializado espectrómetros VCD, con transformada de Fourier, que estaban disponibles en muchos laboratorios de todo el mundo. En cambio la espectroscopía ROA era escasamente conocida.

En 1997, L. Nafie desarrolló un instrumento siguiendo la metodología DCP que fue rápidamente superado por un espectrofotómetro SCP en 1999, diseñado por W. Hug.³² El diseño de este último equipo suprimía los problemas de reproducibilidad que poseían las otras configuraciones y, además, era capaz de medir simultáneamente la radiación dispersada a derecha y a izquierda, suprimiendo los errores que se producían al medir las dos contribuciones circulares por separado y luego restarlas. Hoy en día el único ROA comercial que existe sigue el diseño de Hug y registra los espectros en retrodispersión.

Además el ROA presenta una característica que no posee el VCD, su aplicabilidad en el mundo biológico. Esta característica proviene directamente de las propiedades del efecto Raman, de intensidad muy débil para la molécula de agua. El ROA no presenta ningún problema en determinar propiedades conformacionales de biomoléculas quiralmente activas en medios acuosos, donde los estudios con VCD están muy limitados por la fuerte absorción infrarroja del agua.

2.1.8. Obtención de Espectros.

En este apartado se describen los equipos utilizados para el registro de los espectros electrónicos y vibracionales que forman parte de esta Tesis, así como la preparación de las muestras y las condiciones de medida en cada caso. Como característica general todos los disolventes son de grado espectroscópico de la casa comercial Sigma Aldrich.

i. *Espectrofotómetro Jasco-815*

Es un espectrofotómetro de dicroísmo circular modelo J-815 (figura 2.6) que pertenece a la casa comercial JASCO y permite el registro de espectros en el rango Uv-Vis desde 190 nm hasta 1100 nm. La fuente de radiación es una lámpara de Xenón que necesita de manera continua una purga de N₂. El sistema está constituido por un doble monocromador que elimina la luz desviada del haz principal, hecho indispensable para medidas de ECD. Está equipado con un sistema eléctrico de refrigeración por el método Peltier que permite realizar medidas desde -10 a 100°C. Las condiciones estándar de medida usadas en esta Tesis fueron: 5 acumulaciones por muestra con un tiempo de respuesta de 1 segundo a una velocidad de 50 nm/min. Los espectros de absorción electrónica Uv-Vis convencionales se realizan simultáneamente al registro de los espectros de dicroísmo circular electrónico.



Figura 2.6. Espectrómetro ECD J-815.

Este espectrofotómetro cuenta con dos cámaras de muestra: una para la realización de muestras en estado sólido y otras en disolución.

- Muestras en estado sólido: Las muestras se dispersaron finamente creando pastillas de KBr. La concentración en las medidas de dicroísmo circular es un parámetro crítico, también en muestras sólidas. Las bandas de absorbancia Uv-Vis de la muestra que se quiere medir tienen que estar comprendidas entre 1 y 3 unidades de absorbancia.

Uno de las grandes interferencias de la espectroscopía dicroica es la presencia de bandas de dicroísmo lineal (sobre todo en estado sólido). Para asegurarnos que no existen estas bandas registramos el espectro repetidas veces cambiando el ángulo de incidencia del haz. Si después de cada repetición el espectro obtenido es el mismo, damos el espectro ECD por verdadero.

- Muestras en disolución: Los espectros en disolución se realizan en cubetas de cuarzo Suprasil®. La concentración estándar para los experimentos de ECD es: 10^{-5} - 10^{-3} M y tiene que mantenerse la absorbancia de la muestra entre 1 y 3, igual que en el caso de los sólidos. Para conseguir la señal de la muestra entre estos valores se

recurre a cubetas de distintos pasos de luz. En concreto en esta Tesis se han usado pasos de luz de 10mm y 1mm.

- Muestras en estado gel: Se siguen las mismas indicaciones que para las muestras en disolución líquida pero se utiliza una cubeta desmontable de espaciador variable. El espaciador usado en esta Tesis fue de 0,015mm.

ii. Espectrofotómetro IR Bruker Vertex 70 equipado con el módulo PMA 50.

El espectrofotómetro FT-IR Bruker Vertex 70 (Figura 2.7) permite el registro de espectros de absorción infrarroja en el rango espectral desde 4000 a 800 cm^{-1} . El espectrofotómetro se purga con gas de N_2 seco y por lo general, se realizaron espectros de 54 acumulaciones para optimizar la relación señal/ruido, con una resolución de 4 cm^{-1} . Los espectros de VCD se miden con un accesorio de Bruker, denominado PMA50, acoplado al Vertex 70. En el PMA50 la radiación infrarroja es enfocada gracias a una lente de BaF_2 y atraviesa un filtro óptico (de intervalo 3800-600 cm^{-1}) y un modulador fotoelástico (del inglés: *photoelastic modulator*, PEM, es un dispositivo óptico utilizado para modular la polarización de una fuente de luz, trabaja a 50 kHz) de ZnSe. El haz de luz, una vez que atraviesa la muestra, se recoge en un detector D313/QMTC. Además el equipo está equipado con un amplificador lock-in (del inglés: *lock-in amplifier*, LIA, es un tipo de amplificador señal) modelo SR830 para amplificar la señal.

Previamente a la medida de la muestra se requiere una calibración del PEM. Esta calibración se realiza a una frecuencia fija y permite el registro de un espectro VCD en una región de 600 cm^{-1} centrada en la

frecuencia elegida. A menos que se indique lo contrario, las calibraciones de los espectros de esta Tesis están centradas a 1400 cm^{-1} .



Figura 2.7. Espectrofotómetro FT-VCD acoplado al módulo PMA 50. A la derecha de la imagen se muestran el PEM y el LIA.

Las muestras se midieron en estado sólido, disolución, gel y estado gaseoso. Una característica de todos los espectros VCD es el tiempo de adquisición, que oscila entre 6 y 8 h. Los espectros de absorción IR se realizan simultáneamente a los espectros de VCD.

- Muestras en estado sólido: Se miden de igual manera que en la espectroscopía de ECD con la salvedad de que aquí el rango de absorbancia óptimo es de 0,1 a 0,9 unidades de absorbancia. El problema de las bandas de dicroísmo lineal se soluciona de igual manera que en ECD.
- Muestras en estado gel: Los espectros en estado gel se realizan en una cubeta desmontable de espaciador variable. A menos que se indique lo contrario, el espaciador utilizado para las medidas en estado gel es de 0,015 mm. La concentración adecuada para los

experimentos de VCD oscila entre 0,1 y 0,001 M y tiene que mantenerse la absorbancia de la muestra entre 0,1 y 0,9 igual que en el caso de los sólidos.

- Muestras en disolución: Se utiliza la misma celda de espaciador variable que se ha descrito para muestras en estado gel. Para este tipo de muestras se requieren las mismas condiciones de absorbancia IR y concentración que para las muestras en estado gel.
- Muestras en estado gaseoso: Para la realización de estas medidas se requiere usar una celda de gases de 10 cm de paso óptico y así cumplir con los requerimientos de absorbancia IR (entre 0,1 y 0,9).

iii. *Espectrómetro FT-Raman FRA-106*

El FT-Raman Bruker FRA 106/S se muestra en la figura 2.8 utiliza como fuente excitatriz un láser de Nd:YAG con longitud de onda de 1064 nm. La detección de la señal se realiza en configuración de 180° respecto a la radiación incidente, usando como detector un diodo de germanio que trabaja a temperatura de nitrógeno líquido. Los espectros registrados en este equipo tienen una media de 1000 acumulaciones.

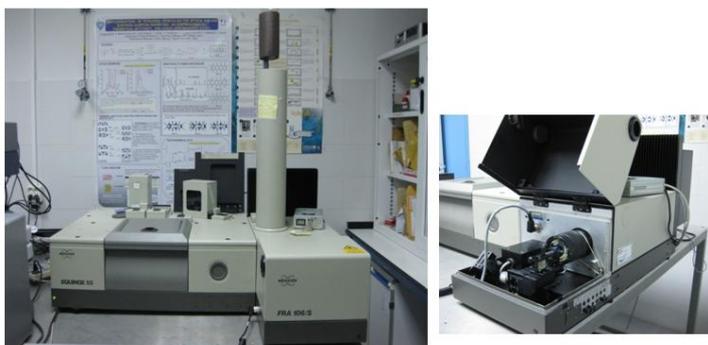


Figura 2.8. Espectrómetro FT-Raman FRA-106 con $\lambda_{exc}=1064$ nm

Los espectros Raman a 1064 nm registrados para esta Tesis se realizaron en estado sólido y en estado gel:

- Muestras en estado sólido: Se miden en estado puro y se depositan sobre un soporte metálico.
- Muestras en estado gel: Los espectros en estado gel se realizan en una cubeta desmontable de espaciador variable utilizada para los espectros IR pero con ventanas de cuarzo. El espaciador más utilizado en esta Tesis es de 0,015 mm.

iv. Espectrofotómetro ChiralRAMAN© Biotools

El espectrómetro de ChiralRAMAN© suministrado por BioTools, tiene una resolución de 7 cm^{-1} y se basa en el diseño descrito por Werner Hug,³² como se ha mencionado con anterioridad. La longitud de onda de la línea excitatriz es de 532.0 nm con una potencia láser que abarca desde los 10 mW hasta los 2 W. En la figura 2.9 se muestra una fotografía del equipo.

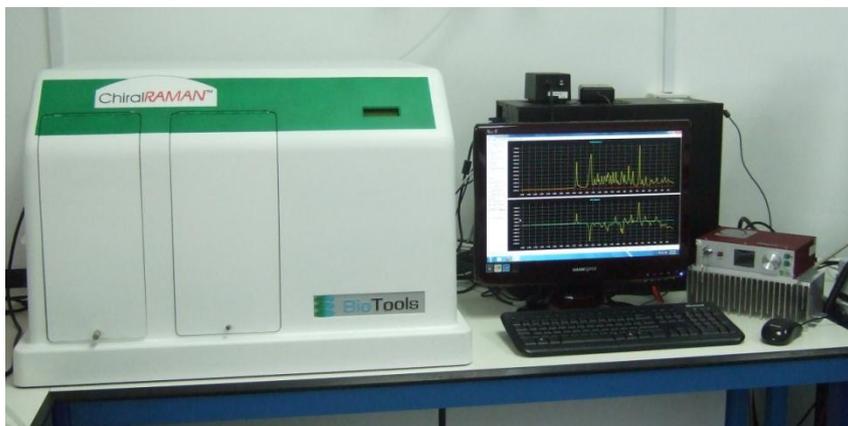


Figura 2.9. Espectrofotómetro ChiralRAMAN Biotools.

Los espectros ROA presentados en esta Tesis se realizaron en disolución y en estado gel.

- Muestras en disolución: Los espectros en disolución se realizan en una cubeta de cuarzo de 100 μL de capacidad y 4 mm de paso de luz. El tiempo de registro de los espectros ROA presentados en esta Tesis oscila las 12 h.
 - Muestras en estado gel: Los espectros en estado gel se registraron en las mismas condiciones que los espectros en disolución. La única peculiaridad es que el gel se dejó enfriar en la misma cubeta donde se iba a medir.
- v. *Célula de temperatura variable SPECAC P/N 2100*

Para la obtención de los espectros IR, VCD y Raman a temperatura variable se empleó un accesorio común para ambos espectrómetros. Este accesorio consiste en una cámara de vacío, con ventanas de KBr para el registro de espectros IR (en el caso de registros Raman se utilizan ventanas de cuarzo). Este accesorio contiene un Dewar principal en cuyo extremo interior se aloja el portamuestras, como se muestra en la figura 2.10. La adición de N_2 líquido al Dewar junto con un sistema de calefacción eléctrica permite alcanzar temperaturas entre -196°C y 250°C . El sistema está formado por un controlador automático de temperatura Graseby Specac y una bomba de vacío.



Figura 2.10. Célula de temperatura variable y controlador SPECA P/N 2100.

La obtención de espectros Raman, IR, VCD y ROA requiere la utilización de cubetas o celdas donde se deposite la disolución. En el caso de las espectroscopías infrarroja se utilizó una celda de espaciador variable con ventanas de KBr, en el caso de la espectroscopía Raman la misma celda con ventanas de cuarzo, y para la espectroscopía ROA se utilizaron cubetas de cuarzo. Ambos tipos de celda se muestran en la figura 2.11.

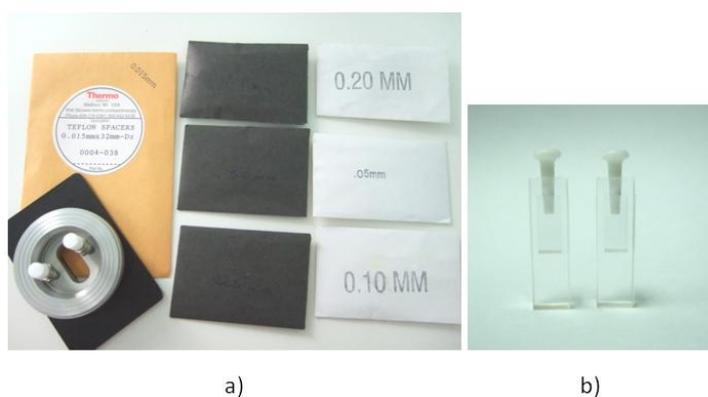


Figura 2.11. (a) Celda de espaciador variable de la casa comercial Sigma Aldrich. (b) Cubetas de cuarzo de 100 μ L suministradas por Biotools para ROA.

2.2. Técnicas Morfológicas Complementarias.

En la presente Tesis, en los capítulos 5 y 6, se aborda el estudio de sistemas agregados de tamaño nanométrico. El análisis mediante técnicas microscópicas de estos agregados nos permite relacionar su imagen con la señal espectral registrada facilitando así su interpretación. A continuación se detallan las técnicas microscópicas utilizadas.

2.2.1. Microscopio de Efecto Túnel (STM).

El microscopio de efecto Túnel o STM (del inglés, *scanning tunneling microscope*) está basado en el fenómeno del mismo nombre. Cuando una punta conductora es colocada muy cerca de la superficie y se aplica una diferencia de voltaje entre la punta y la superficie se produce el paso de electrones de un lado a otro mediante efecto Túnel. La información se adquiere monitorizando la corriente generada conforme a la posición de la punta en la superficie.³³

2.2.2. Microscopio Electrónico de Barrido (SEM).

El microscopio electrónico de barrido o SEM (del inglés, *Scanning Electron Microscope*), utiliza un haz de electrones en lugar de un haz de luz para formar una imagen aumentada de la muestra. Gracias a la interacción entre los electrones y la muestra se puede obtener información sobre la topografía de la superficie y su composición.

Una de las características de la técnica SEM es que requiere condiciones de alto vacío y, dependiendo del instrumento, la resolución puede estar comprendida entre menos de 1 nm y 20 nm. Otra de las características de la técnica SEM, es que la muestra debe ser conductora.³⁴

2.2.3. Microscopio de Fuerza Atómica (AFM).

El microscopio de fuerza atómica (*Atomic Force Microscope*, AFM), es un instrumento mecano-óptico capaz de detectar fuerzas del orden de los nanonewton (es decir, fuerzas atómicas).

Su funcionamiento consiste en una sonda o punta cristalina colocada en el extremo libre de un listón microscópico y flexible (denominado cantiléver). La punta va realizando un barrido a distancias atómicas sobre la muestra. Cuando la punta está lo suficientemente cerca de la superficie se produce una interacción entre la punta y la muestra, debido a fuerzas de carácter atómico, produciendo una flexión del listón donde va acoplada la punta. Es posible registrar la pequeña flexión del listón mediante un haz láser reflejado en la parte posterior de la punta, obteniéndose información sobre las características físicas de la superficie estudiada. Un sistema auxiliar piezoeléctrico desplaza la muestra tridimensionalmente, mientras que la punta recorre ordenadamente la superficie.³⁵

2.2.4. Obtención de Imágenes.

En este apartado se describen los equipos utilizados para la obtención de las imágenes SEM, STM y AFM presentes en esta Tesis. También se muestra el metalizador utilizado para preparar la muestra del capítulo 6 para el SEM.

i. Microscopio de Efecto Túnel NanoTecTM.

En la presente Tesis el microscopio de efecto túnel se utiliza para caracterizar los derivados porfirínicos del capítulo 5 sobre una superficie de

grafito pirolítico de alto ordenamiento (en inglés: *Highly Ordered Pyrolytic*, HOPG). Las imágenes topográficas STM fueron adquiridas utilizando el modo de funcionamiento dinámico. Las imágenes obtenidas con este microscopio fueron realizadas en colaboración con el grupo del Prof. David Amabilino del Instituto de Ciencias de Materiales de Barcelona (ICMAB).



Figura 2.10. Microscopio de efecto Túnel

ii. *Microscopio Electrónico de Barrido JEOL JSM-840.*

En esta Tesis la técnica SEM se utiliza para caracterizar un hidrogel quiral en el capítulo 6. El equipo utilizado se muestra en la figura 2.11.



Figura 2.11. Microscopio electrónico de barrido JEOL JSM-840.

El microscopio JEOL JSM-840 está equipado con un cañón de electrones generado termoiónicamente a partir de un filamento de wolframio y permite trabajar desde 0,2 hasta 40 kV. La resolución del equipo oscila entre 8 mm y 4 nm con un nivel de vacío de 10^{-4} Pa.

Para la obtención de las imágenes, la muestra se depositó, a partir de una disolución de concentración y pH adecuados, sobre una gradilla (especial para muestras en agua). El disolvente en exceso se deja evaporar y la muestra se recubre con oro.

iii. Microscopio de Fuerza Atómica DiMultimodeTMV de Veeco instruments.

Las imágenes de AFM se utilizan para la caracterización de los compuestos de los capítulos 5 y 6. El equipo utilizado se muestra en la figura 2.12.



Figura 2.12. Microscopio de Fuerza Atómica *DiMultimodeTMV* de Veeco instruments.

El microscopio AFM fue utilizado en modo tapping de alta resolución. Las muestras se depositaron sobre mica y se secaron lentamente bajo un flujo de nitrógeno.

iv. *Metalizador Leica EM SCO 50.*

Se trata de un equipo que permite la deposición de capas conductoras finas y uniformes. El equipo utilizado se muestra en la figura 2.13 y fue utilizado en la preparación de muestras para SEM.



Figura 2.13. Metalizador Leica EM SCO 50.

2.3. Cálculos Químico Cuánticos.

2.3.1. Introducción.

La química cuántica es la rama de la química teórica que aplica los conceptos de la mecánica cuántica para calcular propiedades moleculares. Esta disciplina complementa de forma muy eficiente la información aportada por las técnicas espectroscópicas, siendo en muchos casos indispensable para hacer un análisis exhaustivo de los resultados obtenidos en el laboratorio. Entre las aplicaciones de la química cuántica podemos destacar las siguientes:

- Facilita la interpretación de los resultados experimentales. Por ejemplo, permite la asignación de las bandas de los espectros IR y Raman mediante el cálculo de sus correspondientes espectros teóricos.³⁶⁻³⁸
- Permite predecir las propiedades estructurales y electrónicas de sistemas antes de su preparación, por lo que podemos decidir *a priori* si interesa o no la síntesis de un determinado compuesto.³⁹⁻⁴²

En definitiva, los cálculos cuánticos permiten el establecimiento de relaciones entre la estructura química y las propiedades electrónicas de sistemas moleculares. Estas relaciones, como ya se puntualizó en el capítulo 1, presentan un gran interés al guiar el diseño de nuevos materiales moleculares.

El cálculo de propiedades moleculares de los sistemas estacionarios comienza con la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica independiente del tiempo:

$$\hat{H}\psi = E\psi \text{ (ecuación 2.7)}$$

En esta ecuación E representa el conjunto de valores de energía accesible al sistema, \hat{H} el operador hamiltoniano, que contiene los términos de energía cinética y energía potencial de los electrones y ψ , que representa la función de onda electrónica. La expresión matemática del operador Hamiltoniano para una molécula es $\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}$ donde \hat{T} es el operador de energía cinética y \hat{V} el de energía potencial.

La resolución de esta ecuación permite obtener, por tanto, todos los valores de energía electrónica de la molécula. Sin embargo, la resolución

exacta de esta ecuación sólo se ha logrado en sistemas hidrogenoides (H, He⁺, Li⁺⁺...), teniendo que recurrir en la inmensa mayoría de los casos a métodos aproximados. Una de las aproximaciones fundamentales de la química cuántica es el desacoplamiento del movimiento electrónico y nuclear, conocida como aproximación de Born-Oppenheimer. Usando esta aproximación, el Hamiltoniano \hat{H} se considera como suma de un término electrónico y otro nuclear, lo que permite la resolución independiente de las ecuaciones de Schrödinger electrónica y nuclear.

La química cuántica utiliza una gran diversidad de métodos, los cuales difieren en las distintas aproximaciones matemáticas que se utilizan para la resolución de la ecuación de Schrödinger en sistemas polielectrónicos. A continuación se hace una breve descripción de algunos de estos métodos teóricos.

2.3.2. Métodos Hartree-Fock (HF).

El método de Hartree-Fock (HF) o método del campo autoconsistente (SCF, "*Self Consistent Field*")⁴³ fue propuesto por D.R. Hartree y V.A. Fock en 1930.^{44,45} La aplicación de este método da lugar a las denominadas ecuaciones de HF en las que intervienen los orbitales atómicos y moleculares. Cada electrón se describe de manera independiente y tiene en cuenta el efecto de los restantes electrones sobre cada electrón individual a través de un potencial coulombico medio.

Dado que las soluciones finales de estas ecuaciones dependen de las funciones de partida, la resolución de las mismas se lleva a cabo mediante un proceso iterativo hasta que las soluciones se reproducen a sí mismas (autoconsistencia). Como resultado de estas iteraciones se tiene el conjunto

de autovalores (funciones de onda) del sistema, con sus correspondientes energías.

2.3.3. Métodos Basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).

Los métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) serán los que se usarán, mayormente, para la caracterización y descripción teórica de los sistemas estudiados en esta Tesis.

Las bases de esta metodología residen en el modelo de Thomas-Fermi de 1927,⁴⁶ pero la teoría DFT no llegó a desarrollarse hasta el establecimiento, en 1964, de dos teoremas enunciados por P. Hohenberg y W. Kohn.^{47,48}

Esta teoría considera que la energía electrónica fundamental para un sistema de n electrones viene expresada a través de la energía cinética de los electrones $T(\rho)$, la energía de atracción electrón-núcleo $E_{ne}[\rho]$, la energía de repulsión de Coulomb entre los electrones $J[\rho]$ y la energía de correlación-intercambio $E_{xc}[\rho]$.

$$E[\rho] = T[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho]$$

$$E(\rho) = -\frac{\hbar}{2m_e} \sum_{i=1}^n \varphi_i^*(r_i) \nabla_1^2 \varphi_i(r_i) dr_i - \sum_{i=1}^N \int \frac{Z_1 e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{1i}} \rho(r_i) dr_i + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{XC}[\rho]$$

(ecuación 2.8)

En esta expresión las funciones φ_i representan los orbitales de Kohn-Sham (KS), a partir de los cuales puede calcularse la densidad electrónica por extensión del sumatorio a todos los n -orbitales ocupados.

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^n [\varphi_i(r)]^2 \text{ (ecuación 2.9)}$$

Los orbitales KS pueden calcularse numéricamente o expresarse en términos de un conjunto de funciones de base, siendo el problema que presenta la resolución de estas ecuaciones el desconocimiento de la energía de correlación-intercambio E_{XC} , parámetro que tendrá que tomar un valor aproximado.

La aproximación más simple es la de la densidad local (LDA, “*Local Density Approach*”), la cual considera la E_{XC} como una función local, dependiente únicamente de la densidad electrónica en cada punto. Usando esta aproximación pueden obtenerse, a pesar de la simplicidad del método, buenas geometrías (con las distancias de enlace algo subestimadas), buenas frecuencias de vibración y densidades de carga.

Otra alternativa es el uso de métodos DFT híbridos, en los cuales se incluyen intercambios exactos calculados mediante HF. Usando esta aproximación se han obtenido resultados más que satisfactorios para las geometrías y frecuencias vibracionales calculadas, siendo por ello en la actualidad un campo de investigación muy activo. Un ejemplo de este tipo de métodos híbridos es el B3LYP.^{49,50}

2.3.4. Conjunto de Funciones de Base.

Para realizar un cálculo mecanocuántico válido a un coste computacional bajo, es importante una elección adecuada tanto del tipo como del número de funciones de base con las que se va a describir el sistema.⁵¹ Para este fin, el conjunto mínimo de bases que podemos emplear es el justo para acomodar todos los electrones del átomo. Esta elección, sin

embargo, no es recomendada porque no suele proporcionar resultados precisos.

Concretamente en esta Tesis, se utilizarán funciones de base de valencia desdoblada (*split-balance*). Estos conjuntos de base se caracterizan porque cada orbital interno viene descrito por una única función de base, mientras que cada orbital atómico de valencia está descrito por N funciones. Por ejemplo, en la función de base 6-31g** cada orbital interno está descrito por una única función gaussiana contraída, la cual es combinación lineal de 6 gaussianas primitivas, y cada orbital externo se describe por dos gaussianas, una de ellas combinación lineal de 3 primitivas y la otra de 1 primitiva. Además se añaden funciones de polarización tipo d sobre los átomos pesados (primer *) y tipo p sobre el hidrógeno (segundo *).

2.3.5. Cálculos de Estados Excitados.

En principio la teoría DFT está limitada al estudio de propiedades de sistemas en el estado fundamental y a la respuesta de éstos frente a perturbaciones estáticas externas.

El análisis de estados excitados es fundamental en el estudio de espectros electrónicos de sistemas moleculares ya que para ello se necesita el conocimiento de los tránsitos energéticos, (del estado fundamental al excitado) junto con sus propiedades electrónicas y geométricas. Para abordar la necesidad de este análisis de los estados excitados surgió la Teoría del Funcional de la Densidad Dependiente del Tiempo, (TD-DFT)⁵²⁻⁵⁵ elaborada por Erich Runge y Eberhard K. U. Gross en 1984. Gracias a este

desarrollo teórico podemos reproducir espectros electrónicos (Uv-Vis y ECD) de los sistemas estudiados en esta Tesis.

2.3.6. Cálculos de Mecánica Molecular y Semiempíricos.

En la presente Tesis hay un caso donde no se aplica la teoría DFT. En el capítulo 5, se utilizan los cálculos de mecánica molecular para diseñar estructuras supramoleculares de los derivados porfirínicos presentados en el capítulo 1. Estos sistemas supramoleculares fueron optimizados usando el programa TINKER con un cálculo de mecánica molecular MM3.⁵⁶ Posteriormente se obtuvo el correspondiente espectro ECD utilizando el cálculo semiempírico INDO (*Intermediate neglect of differential overlap*) al nivel de SCI⁵⁷ (*singles-configuration interaction*), la técnica semiempírica más comúnmente utilizada para la obtención de estados excitados.

2.3.7. Obtención y Tratamiento de Datos.

2.3.7.1. Justificación de Funcionales Empleados.

En esta Tesis, los cálculos cuánticos se han realizado dentro de la teoría DFT utilizando dos funcionales híbridos GGA (*generalized gradient approximation*, del inglés aproximación del gradiente generalizado): B3LYP,^{49,50} utilizado muy comúnmente para la predicción de propiedades electrónicas en sistemas conjugados, y una de sus variaciones, CAM-B3LYP,⁵⁸ enmarcado en el grupo de los funcionales híbridos con correcciones de largo alcance.

Un problema conocido del funcional B3LYP es su tendencia a sobreestimar la deslocalización de las propiedades de las moléculas.⁵⁹ En general, las energías de las transiciones verticales obtenidas mediante TD-

DFT con este funcional están maximizadas y, por tanto, los máximos de absorción están desplazados al rojo frente a los experimentales, lo que se debe a la propensión del funcional a favorecer soluciones deslocalizadas de la función de onda a causa de un incorrecto tratamiento de la interacción de coulomb entre electrones en la partición de intercambio HF.

Para sortear este problema, se han creado varios funcionales de largo alcance que, en lugar de mantener el intercambio HF varían el grado de intercambio con la distancia. El funcional CAM-B3LYP es una extensión de estos métodos que añade dos parámetros variables que controlan el efecto de la repulsión electrónica (CAM= *Coulomb attenuation method*).

De esta forma, recurriremos al funcional B3LYP para reproducir resultados experimentales de especies monoméricas, donde no existen interacciones de largo alcance con otras moléculas y se pueden despreciar. El funcional CAM-B3LYP lo usaremos para calcular los espectros electrónicos en agregados supramoleculares, cuando las interacciones de largo alcance sean fundamentales para la reproducción teórica de los datos experimentales.

2.3.7.2. Justificación de Funciones de Base Empleadas.

En esta Tesis se van a usar 4 funciones de base: 3-21g*,^{60,61} 6-31g, 6-31g* y 6-31g**⁶² colocadas en orden de complejidad. Cuánto más complicada es la base tenemos un mayor coste computacional, es decir, en sistemas con un gran número de átomos puede darse la no convergencia en un tiempo razonable.

En la siguiente tabla 2.1 se muestra la función de base utilizada en cada familia de compuestos de esta Tesis, tomando como referencia el compuesto con mayor peso molecular de la serie estudiada.

Estructura Química	Función de base	Número de Átomos
1,3-(S)-Difluoroaleno	6-31g**	7
Oligo-para-fenileno-4	6-31g**	168
Oligómero Cíclico Aleno-Acetileno (P,P,P,P,P,P)- mc6	6-31g*	198
Porfirina (R,R,R)-2	6-31g	251(un dímero porfirínico)
Moléculas de simetría C ₃	3-21g*	376 (octámero de moléculas C ₃)

Tabla 2.1. Función de base utilizada para cada familia de compuestos.

2.3.7.3. Programas Computacionales Utilizados.

Para la realización y el tratamiento de los cálculos químico cuánticos se hizo uso de ordenadores y programas informáticos. Las estaciones de trabajo utilizadas han sido las siguientes:

- PICASSO: Supercomputador HP superdome con 128 procesadores y 400 GB de memoria compartida. Cuenta con un programa de paralelización que permite compartir memoria y procesadores para los cálculos con el programa Gaussian09. Se encuentra situado en el centro de Supercomputación y Bioinformática (SCBI) de la Universidad de Málaga.
- QUIFI7: Clúster que consta de 16 nodos i7 2600k, con 8 núcleos y 16 GB de memoria RAM DDR · a 1333 MHZ. Tiene un disco duro de 500GB

SATAII para el sistema y dos de 2TB SATAII para el *scratch*. Este clúster se ha adquirido con fondos propios del Grupo de Investigación y se encuentra integrado en los Servicios Centrales de Apoyo a la Investigación (SCAI) de la Universidad de Málaga

A su vez, los programas utilizados para el tratamiento de los resultados obtenidos en los cálculos teóricos han sido los siguientes:

- Gaussian09:⁶³ Paquete de programas implementados para llevar a cabo diferentes tipos de cálculos. Entre sus programas incluye diversos métodos de cálculo, entre ellos los métodos DFT utilizados en esta Tesis.
- GaussView 5.0.8: Interfaz gráfica avanzada diseñada para preparar los archivos de entrada de Gaussian09, permitiendo a su vez examinar gráficamente los resultados del programa. El paquete comercial está diseñado por Semichem para Gaussian09.
- TINKER:⁶⁴ Paquete de programas ideado para cálculos de mecánica y dinámica molecular.
- ChemDraw Ultra 7.0: Programa que permite generar estructuras químicas en 2D y en 3D.

2.4. Bibliografía.

- (1) Hollas, J. M. *Modern Spectroscopy, 4^o Edition*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2003.
- (2) Banwell, C. N.; McCash, E. M. *Fundamentals of Molecular Spectroscopy*; McGraw-Hill: New York, 1994.
- (3) Bramwell, F. B. *J. Chem. Educ.* **1980**, 57, A60.
- (4) Morcillo Rubio, J. M.; Orza Segade, J. M. *Espectroscopía: estructura y espectros atómicos*; Alhambra: Madrid, Spain, 1985.
- (5) Planck, M. *Ann. Phys. (Berlin)* **1900**, 309, 553.
- (6) Beer *Ann. Phys. (Berlin)* **1852**, 162, 78.
- (7) Lambert, J. H. *Photometria sive De mensura et gradibus luminis, colorum et umbrae*; Universidad de Harvard, Cambridge, Massachusetts, 1760.
- (8) Berova, N.; Nakanishi, K.; Woody, R. W. *Circular Dichroism: Principles and Applications, 2nd Edition*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000.
- (9) Nordén, B.; Rodger, A.; Dafforn, T. *Linear Dichroism and Circular Dichroism*; RSC: Cambridge, UK, 2010.
- (10) Moscovitz, A. *Action of light and organic crystals. In: Sinanoglu O, editor. Modern quantum chemistry, Part III*; Academic Press: London, UK, 1965.
- (11) Harada, N.; Nakanishi, K. *Circular Dichroic Spectroscopy: Exciton Coupling in Organic Stereochemistry*; University Science Books, Mill Valley, CA 1983.

- (12) Rosenfeld, L. Z. *Phys.* **1928**, 52, 161.
- (13) Harada, N.; Nakanishi, K.; Berova, N. In *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2012, p 115.
- (14) Gunzler, H.; Gremlich, H.-U. *IR Spectroscopy: An Introduction*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2002.
- (15) Nafie, L. A. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1997**, 48, 357.
- (16) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Ashvar, C. S.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *Farad. Discuss.* **1994**, 99, 103.
- (17) Yang, D.; Rauk, A. In *Rev. Comp. Chem.*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2007, p 261.
- (18) Barron, L. D.; Hecht, L.; Blanch, E. W. *Mol. Phys* **2004**, 731.
- (19) Smith, E.; Dent, G. *Modern Raman Spectroscopy – A Practical Approach*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2005.
- (20) Dekker, M. *Handbook of Raman spectroscopy. From the research laboratory to the process line.*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2001; Vol. 35.
- (21) Raman, C. V. *Indian J. Phys.* **1928**, 2, 387.
- (22) Raman, C. V.; Krishnan, K. S. *Nature* **1928**, 121, 501.
- (23) Nafie, L. A. In *Vibrational Optical Activity*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2011, p 1.

- (24) Barron, L. D.; Bogaard, M. P.; Buckingham, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 603.
- (25) Barron, L. D.; Buckingham, A. D. *Mol. Phys.* **1971**, 1111.
- (26) Spencer, K. M.; Freedman, T. B.; Nafie, L. A. *Chem. Phys. Lett.* **1988**, *149*, 367.
- (27) Nafie, L. A.; Freedman, T. B. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *154*, 260.
- (28) Che, D.; Hecht, L.; Nafie, L. A. *Chem. Phys. Lett.* **1991**, *180*, 182.
- (29) Nafie, L. A. *Theor. Chem. Account* **2008**, *119*, 39.
- (30) Barron, L. D.; Bogaard, M. P.; Buckingham, A. D. *Nature* **1973**, *241*, 113.
- (31) Holzwarth, G.; Hsu, E. C.; Mosher, H. S.; Faulkner, T. R.; Moscovitz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 251.
- (32) Hug, W.; Hangartner, G. *J. Raman Spectrosc.* **1999**, *30*, 841.
- (33) Binnig, G.; Rohrer, H. *IBM J. Res. Dev.* **1986**, *30*, 335.
- (34) McMullan, D. *Scanning* **1995**, *17*, 175.
- (35) Binnig, G.; Quate, C. F.; Gerber, C. *Phys. Rev. Lett.* **1986**, *56*, 930.
- (36) Pulay, P.; Fogarasi, G.; Pongor, G.; Boggs, J. E.; Vargha, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7037.
- (37) Casado, J.; Miller, L. L.; Mann, K. R.; Pappenfus, T. M.; Kanemitsu, Y.; Ortí, E.; Viruela, P. M.; Pou-Américo, R.; Hernández, V.; López Navarrete, J. T. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 3872.

- (38) Casado, J.; Hernández, V.; Ruiz Delgado, M. C.; Ortiz, R. P.; López Navarrete, J. T.; Facchetti, A.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13364.
- (39) Glendening, E. D.; Faust, R.; Streitwieser, A.; Vollhardt, K. P. C.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10952.
- (40) Fokin, A. A.; Jiao, H.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9364.
- (41) Kim, K. S.; Tarakeshwar, P.; Lee, J. Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4145.
- (42) Shaik, S.; Shurki, A.; Danovich, D.; Hiberty, P. C. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1501.
- (43) Beltrán, J.; Andrés, J. *Química teórica y computacional*; Universitat Jaume I: Castellón de la Plana, 2000.
- (44) Fock, V. A. *Z. Phys.* **1930**, *15*, 126.
- (45) Hartree, D. R. *Proc. Cambridge Philos. Soc.* **1928**, *24*, 328.
- (46) Thomas, L. H. *Math. Proc. Cambridge* **1927**, *23*, 542.
- (47) Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864.
- (48) Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133.
- (49) Becke, A. D. *J. Phys. Chem.* **1993**, *98*, 1372.
- (50) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
- (51) Fraga, S. *Química teórica: estructura, interacciones y reactividad. Vol. I*; Consejo Superior de Investigaciones Científicas: Madrid, Spain, 1987.

- (52) Seminario, J. M. In *Theoretical and Computational Chemistry*; Seminario, J. M., Politzer, P., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 1995; Vol. Volume 2, p 1.
- (53) Dreuw, A.; Head-Gordon, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4009.
- (54) Bauernschmitt, R.; Ahlrichs, R. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *256*, 454.
- (55) Runge, E.; Gross, E. K. U. *Phys. Rev. Lett.* **1984**, *52*, 997.
- (56) Allinger, N. L.; Yuh, Y. H.; Lii, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8551.
- (57) Ridley, J.; Zerner, M. *Theor. Chem. Acc.* **1973**, *32*, 111.
- (58) Yanai, T.; Tew, D. P.; Handy, N. C. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51.
- (59) Pandey, L.; Risko, C.; Norton, J. E.; Brédas, J.-L. *Macromolecules* **2012**, *45*, 6405.
- (60) Hariharan, P. C.; Pople, J. A. *Theoret. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213.
- (61) Clark, T.; Chandrasekhar, J.; Spitznagel, G. W.; Schleyer, P. V. R. *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 294.
- (62) Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654.
- (63) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao,

O.; Nakai, H.; T. Vreven Montgomery, J., J. A. ; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J.

(64) Ponder, J. W.; 4.2 ed.; Department of Chemistry at Washington University in Saint Louis: Missouri, 2004.

3. Quiralidad Axial en Estructuras Alénicas

3. QUIRALIDAD AXIAL EN ESTRUCTURAS ALÉNICAS.

En los últimos años los compuestos ricos en átomos de carbono, como el caso del C_{60} , han atraído considerablemente la atención de la comunidad científica principalmente por sus propiedades electrónicas.^{1,2} Otros ejemplos de estos materiales son los nanotubos de carbono y grafenos, cuyas aplicaciones abarcan desde la fotovoltaica y la optoelectrónica hasta la biomedicina.^{3,4}

Si a estos materiales le añadimos la funcionalidad quiral, conseguimos estructuras moleculares más específicas que nos ayudan a amplificar y modular sus propiedades y aplicaciones. Sin embargo, la síntesis de los enantiómeros puros es asiduamente poco eficiente.⁵ En algunas ocasiones el problema de la síntesis orgánica se soluciona sintetizando moléculas con menor número de átomos. Por ello, con el fin de estudiar la actividad quiro-óptica en estructuras ricas en carbono se necesitan moléculas quirales más simples.

Siguiendo estas premisas en este primer capítulo estudiamos dos estructuras químicas que combinan todas las características que hemos mencionado: son moléculas quirales, de pequeño peso molecular y ricas en átomos de carbono. La primera de estas estructuras es la molécula con quiralidad axial más pequeña posible, el difluoroaleno. En segundo lugar estudiaremos una serie de oligómeros cíclicos aleno-acetilénicos, enantiopuros y monodispersos, cuya fuente de quiralidad la podemos encontrar en la estructura alénica analizada previamente.

3.1. La Molécula con Quiralidad Axial más Pequeña Posible.

3.1.1. Introducción.

El estudio de moléculas quirales pequeñas tiene un doble objetivo. El primero, y el que perseguimos en este capítulo, es establecer la relación entre la estructura química y la actividad dicroica, y poder asignar de este modo la configuración absoluta de la molécula. Pero existe un segundo interés más amplio, las moléculas quirales pequeñas son idóneas para buscar la detección experimental de la violación de la paridad (PV),^{6,7} objetivo ansiosamente buscado por la comunidad científica. La estructura química del difluoroaleno a estudiar se muestra en la figura 3.1.

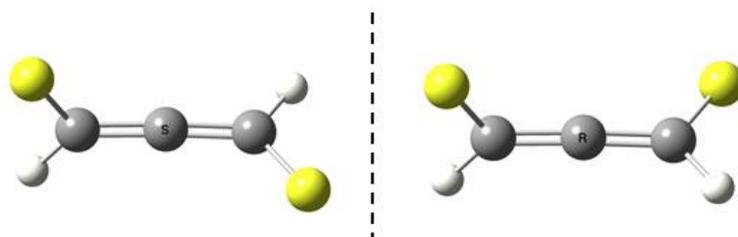


Figura 3.1. Estructura química de las dos formas enantioméricas del difluoroaleno.

Como puede observarse en la figura 3.1 la molécula difluoroaleno (C_2) no posee un centro estereogénico en forma de carbono tetraédrico sino que pertenece al grupo de moléculas cuyo centro de quiralidad es un eje, al que se denomina eje quiral, por este motivo a este tipo de quiralidad se le denomina quiralidad axial.

El medio ideal para realizar la asignación de la configuración absoluta de cualquier molécula es en fase gas. Es en este estado donde las interacciones intermoleculares que puedan modificar su estado de mínima energía son casi inexistentes. El VCD es una herramienta espectroscópica

muy poderosa para realizar estudios conformacionales en moléculas quirales y, si a ello le sumamos el estado gas, podemos asignar la configuración absoluta de una molécula con gran precisión.

En la bibliografía existe un número limitado de trabajos con espectros VCD en fase gas, probablemente debido a que la mayoría de las moléculas quirales no tienen suficiente presión de vapor, y las que son gaseosas no suelen ser quirales.^{8,9} En este sentido, la molécula de difluoroaleno reúne las características experimentales idóneas para este estudio.

3.1.2. Búsqueda de las Condiciones Experimentales Idóneas.

El registro de los espectros VCD requiere optimizar previamente la señal IR del compuesto que se quiere analizar. La concentración requerida de muestra para el registro de un espectro VCD está dictada por la intensidad del espectro IR. Como regla general, hay que intentar que la intensidad de la banda que se quiere registrar esté en el intervalo entre 0,9 y 0,1 unidades de absorbancia, con un valor óptimo en el intervalo de 0,3 a 0,6. Para una muestra dada, la ley de Lambert-Beer nos dice que las variables que modulan la intensidad de absorción son la concentración y el paso de luz. En este caso la muestra está en fase gaseosa por lo que las concentraciones vamos a expresarlas en presiones y el paso del luz es fijo y viene dictado por la celda de gases usada, 10 cm. Además de estas dos variables en este caso hay que tener en cuenta que durante la síntesis orgánica de ambos enantiómeros S y R, no se obtiene una muestra enantioméricamente pura en ninguno de los dos casos, sino con un exceso enantiomérico de aproximadamente el 30%. Por ello, para esta muestra, la

absorbancia IR debe ser corregida por el exceso enantiomérico (es decir, un 30%).

En el caso de la molécula difluoroaleno tres experimentos fueron necesarios para encontrar las condiciones adecuadas de medida. El primer experimento consistió en extraer el gas difluoroaleno a partir de una disolución de cloroformo. Los espectros IR del vapor en equilibrio con el líquido se obtuvieron con insuficiente absorbancia para el registro de un espectro VCD. En espectro IR-1 de la figura 3.2 y el VCD-1 de la figura 3.3 recogen este experimento.

En un segundo intento se procedió a evaporar directamente el difluoroaleno en la celda de gases para conseguir así una mayor concentración. Mediante este procedimiento se consiguieron bandas IR del compuesto con intensidad suficiente como para registrar un espectro VCD, al menos en la banda IR más intensa. La presión en este experimento fue 0,0023 atm y se muestra en las figuras 3.2 y 3.3 como espectros IR-2 y VCD-2 respectivamente.

Debido a que las bandas de intensidad infrarroja media no tenían suficiente absorbancia para ser registradas por VCD se decidió realizar una tercera prueba, aumentando la presión de la muestra en fase gas a 0,024 atm. El resultado se muestra en las figuras 3.2 y 3.3 como espectros IR-3 y VCD-3 respectivamente.

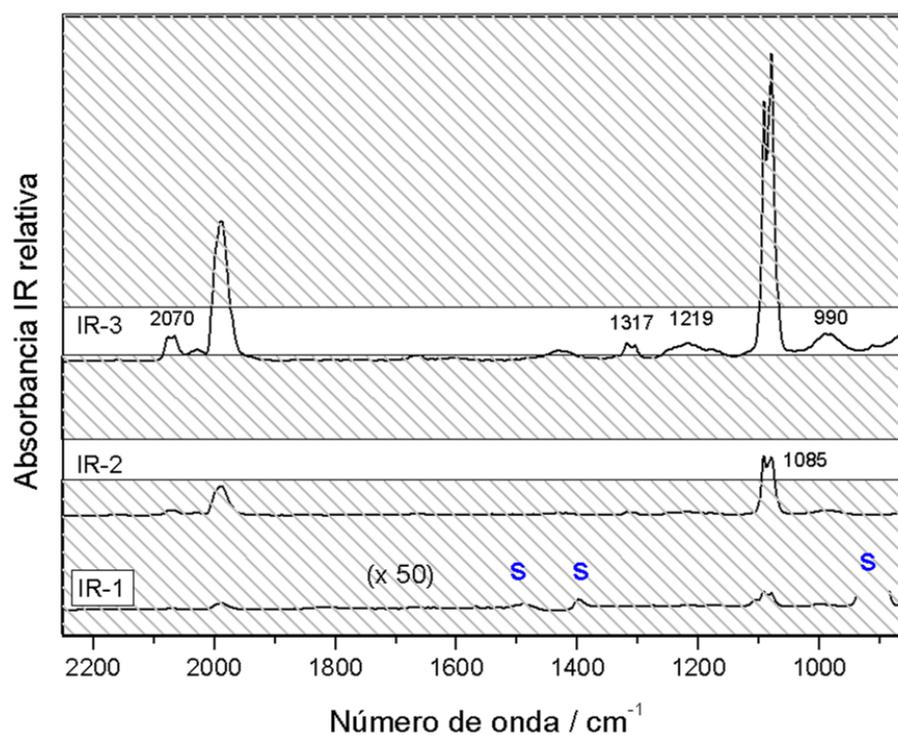


Figura 3.2. Espectros IR en fase gaseosa del gas difluoroaleno a diferentes presiones, la zona blanca indica la absorbancia requerida para la medición de VCD. IR-1: Espectro infrarrojo del gas en equilibrio con una solución de cloroformo. Las bandas identificadas con la letra S corresponden al disolvente (el espectro se multiplica, en este caso, por 50 con el fin de escalar intensidades en la figura); IR-2: Espectro a una presión de 0,0023 atm, la absorbancia de la banda a 1085 cm^{-1} está dentro de la zona óptima para el registro de VCD; IR-3: Espectro a una presión de 0,024 atm, la absorbancia de las bandas a 1317, 1219, 990 y 2070 cm^{-1} está dentro del rango de VCD. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51 2218. Copyright © 2012 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

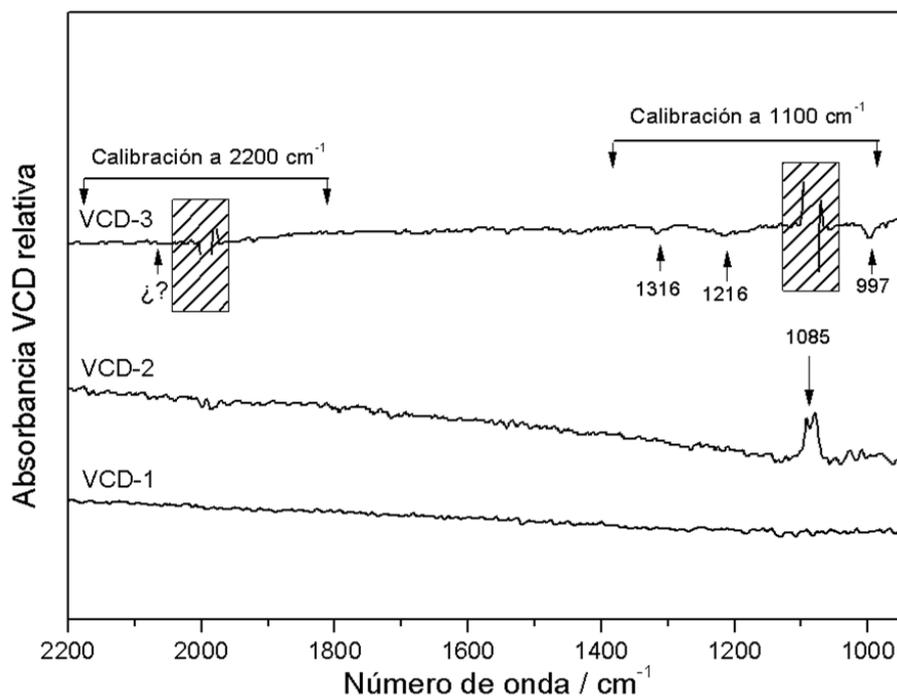


Figura 3.3. Espectros VCD en fase gaseosa del gas difluoroaleno a diferentes presiones, las cajas sombreadas indican bandas de VCD que están por encima de la absorbancia idónea para la medición del VCD. VCD-1: Espectro VCD de gas en equilibrio con una solución de cloroformo. No se observa ninguna señal detectable; VCD-2: Espectro a una presión de 0,0023 atm, con una banda positiva a 1085 cm^{-1} indicada con una flecha; VCD-3: Espectro a una presión de 0,024 atm, registramos bandas negativas a 1316, 1216 y 997 cm^{-1} (indicadas por las flechas). No se detecta ninguna banda de VCD a 2070 cm^{-1} a pesar de que su absorbancia IR está dentro del rango adecuado. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51 2218. Copyright © 2012 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

3.1.3. Espectro VCD y Configuración Absoluta.

La figura 3.4 recoge las medidas de VCD realizadas tanto a baja como a alta presión. A baja presión, sólo la banda más intensa $\nu_a(\text{C-F})$ a 1086 cm^{-1} es detectable, las bandas más débiles están por debajo del umbral experimental (figura 3.2). Cuando se aumenta la presión se pueden registrar otras bandas VCD a 997 , 1216 y 1316 cm^{-1} , en este caso, todas negativas (figura 3.3 y figura 3.4). Para asignar la configuración absoluta del enantiómero en exceso se realizaron cálculos químico cuánticos para ambos enantiómeros. Los espectros VCD calculados se muestran en la figura 3.4 junto con el espectro experimental. De acuerdo con los cálculos, el enantiómero presente es el 1,3-(S)-difluoroaleno.

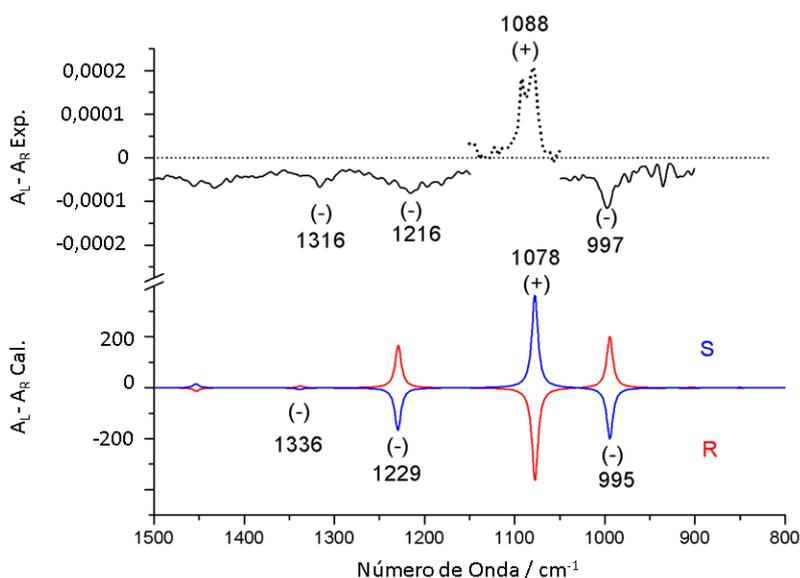


Figura 3.4. Espectro VCD en fase gas del difluoroaleno. Parte superior: espectro experimental registrado a diferentes presiones (..... $0,0023 \text{ atm}$ y — $0,024 \text{ atm}$). Parte inferior: espectro teórico del S y R difluoroaleno al nivel de teoría B3LYP/6-31g^{**}.

3.2. Oligómeros Cíclicos Aleno-Acetilénicos Quirales.

3.2.1. Introducción.

Al objeto de profundizar en las propiedades quiro-ópticas de las estructuras alénicas, estudiamos a continuación la inserción de la quiralidad axial en derivados oligoméricos cíclicos. Estos oligómeros están formados por unidades repetitivas aleno-acetilenos, pudiéndose considerar al 1,3-(S)-difluoroaleno como el “ladrillo molecular quiral” de estas estructuras.

En la introducción de este capítulo hemos subrayado la importancia que tiene el estudio de moléculas ricas en carbono y la dificultad que supone encontrar estructuras quirales que posean esta característica. Los oligómeros cíclicos que aquí se presentan cumplen estas dos propiedades; por un lado poseen la mayor parte de su estructura compuesta por átomos de carbono, exceptuando los hidrógenos de los grupos ter-butilo, y por otro, presentan centros quirales.

La quiralidad de estas moléculas proviene de la rigidez estructural del grupo aleno, como hemos estudiado en la molécula en fase gas. Sin embargo, poseen además otra interesante propiedad: son estructuras cerradas que pueden mostrar distintas propiedades en función del tamaño del ciclo. Para estudiar esta relación estructura-propiedad, en este apartado hemos registrado los espectros de dicroísmo circular electrónico (ECD), vibracional (VCD) y los espectros Raman de las estructuras mencionadas.

En la figura 3.5 se presenta la estructura química y la nomenclatura de los compuestos estudiados. La nomenclatura adoptada para nombrar

estos compuestos es designar, entre paréntesis, la estereoquímica P o M del compuesto, seguido del acrónimo mc (macrociclo) y del número de unidades aleno-acetilénicas que posea la molécula de la serie.

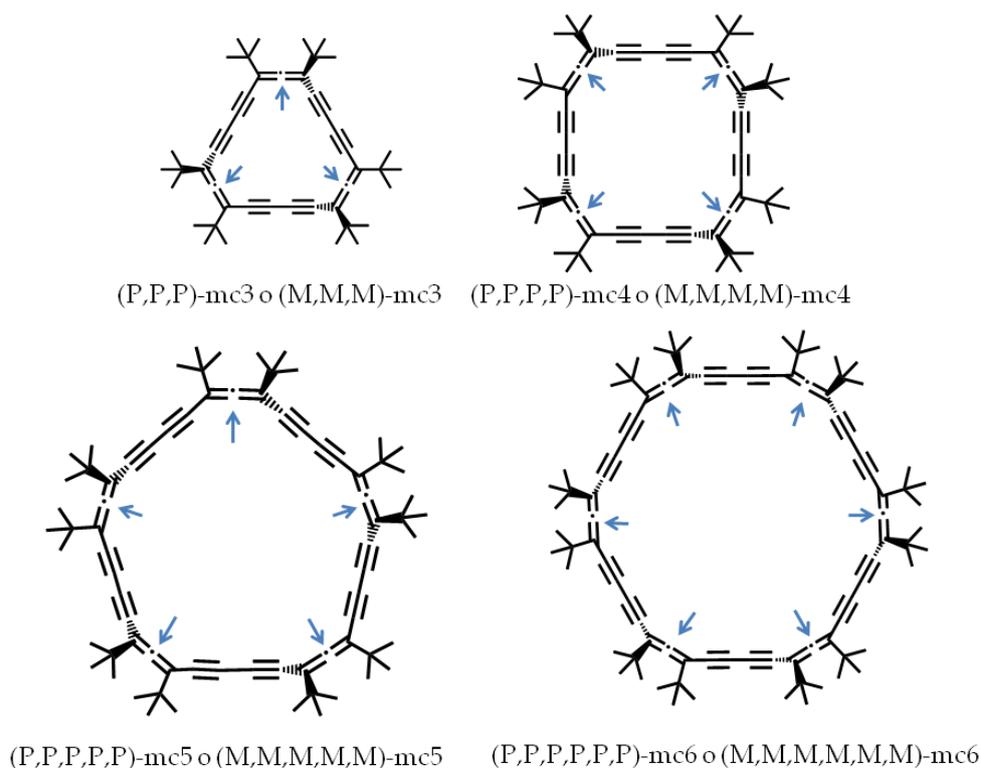


Figura 3.5. Estructuras químicas de los oligómeros cíclicos aleno-acetilénicos. La posición de los centros quirales se encuentra señalada con una flecha.

3.2.2. Estudios Espectroscópicos, Conformaciones y Simetría.

Comenzamos el estudio conformacional de los macrociclos registrando los espectros electrónicos, en disolución, de todos los compuestos. Los espectros de Uv-Vis y ECD se midieron en disoluciones de n-hexano (concentración= 10^{-6} M) y se muestran en la figura 3.6.

3. Quiralidad Axial en Estructuras Alénicas

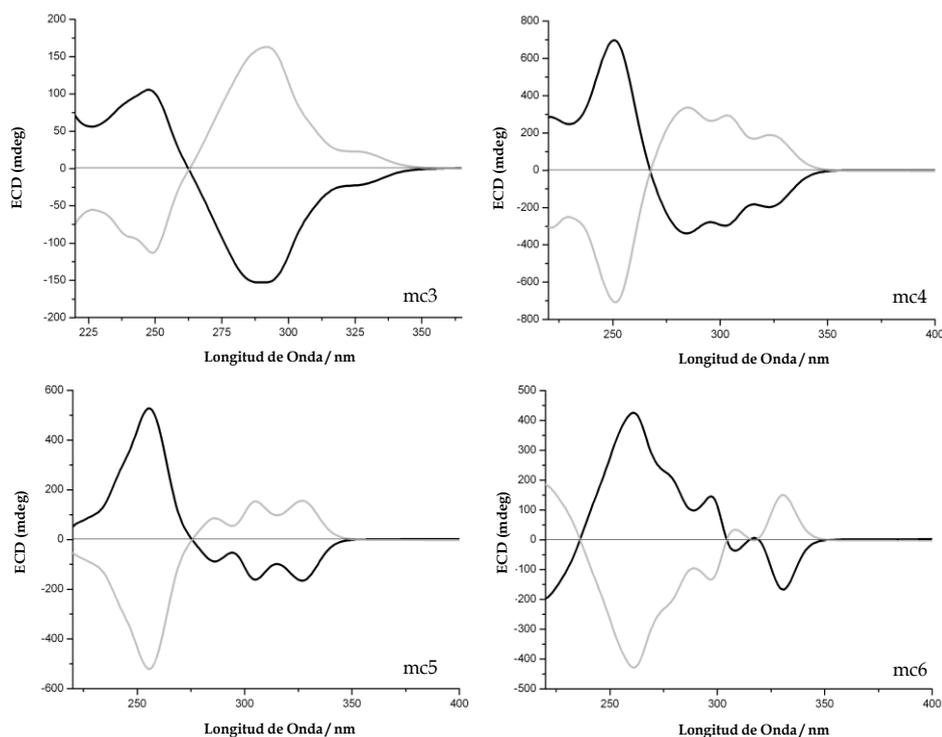


Figura 3.6. Espectros ECD compuestos de los oligómeros cíclicos aleno-acetilenos.

Las líneas grises se han usado para los enantiómeros con configuración P y las líneas negras para los enantiómeros con configuración M. Todos los espectros se midieron en n-hexano (10^{-6} M) a 25°C.

Como podemos observar en la figura 3.6 todos los oligómeros cíclicos (P) muestran un efecto Cotton^{*10} positivo entre 240 y 350 nm. Concretamente el trímero (P,P,P)-**mc3** muestra una banda positiva

* El efecto Cotton es un término muy utilizado en dicroísmo circular y por tanto en esta Tesis. Es un cambio característico en la dispersión óptica rotatoria (ORD) o en el espectro de dicroísmo en una zona cercana a la banda de absorción de una sustancia. Este fenómeno fue descubierto por el físico francés Aime Cotton (1869-1951) en 1896.

alrededor de 290 nm y el tetrámero (*P,P,P,P*)-**mc4** a 303 nm, pero con distinta estructura vibrónica. Una banda similar aparece centrada a 305 nm para el pentámero (*P,P,P,P,P*)-**mc5** y además dividida en tres máximos vibrónicos.

El compuesto (*P,P,P,P,P,P*)-**mc6** muestra más diferencias. Para este compuesto tenemos tres bandas en su espectro ECD 331 nm, 308 nm, 297 nm y un hombro a 278 nm. Como veremos más adelante estas cuatro bandas se pueden separar en dos grupos, cada uno correspondiente con una transición electrónica independiente.

Con el fin de establecer relaciones entre las estructuras y las intensidades ECD registradas, se analizaron las señales dicroicas mediante el factor de anisotropía o factor g ($g = \Delta A/A$). Este factor g permite eliminar la posible influencia de la concentración en la señal dicroica, y puede obtenerse experimentalmente cuando los espectros ECD y Uv-Vis se han registrado simultáneamente. En la figura 3.7 se muestran los espectros Uv-Vis de toda la serie oligo-acetilénica junto con la determinación experimental del factor g .

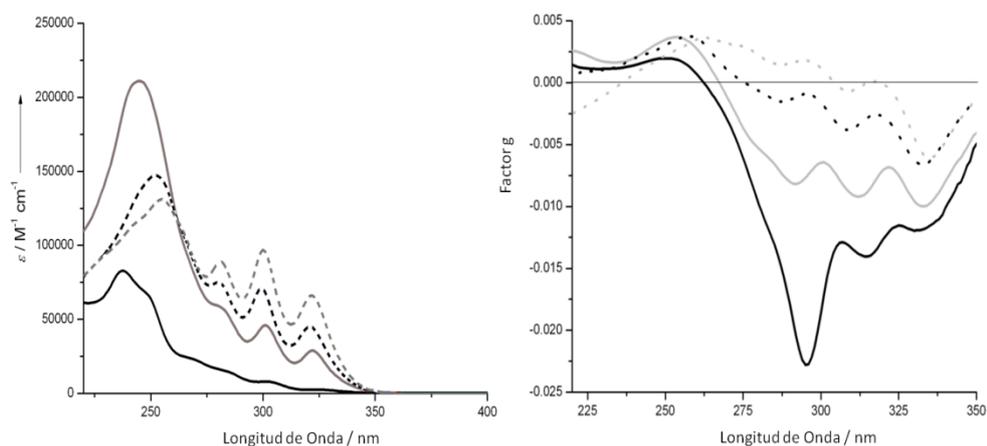


Figura 3.7. Espectros Uv-Vis y factor g de los oligómeros cíclicos: (P,P,P) -mc3 (línea negra sólida), (P,P,P,P) -mc4 (línea gris sólida), (P,P,P,P,P) -mc5 (línea negra punteada), and (P,P,P,P,P,P) -mc6 (línea gris punteada).

Este factor g experimental está relacionado con el vector momento dipolar de la transición magnético (m_{ji} o MTDM de sus siglas en inglés, *Magnetic Transition Dipole Moment*) asociado a la transición electrónica.¹¹⁻¹³ A mayor MTDM mayor factor g. En la figura 3.7 se observa que el factor g disminuye cuando aumenta el tamaño del macrociclo, es decir, revela que el MTDM es más intenso en el trímero cíclico y disminuye a medida que crecen los oligómeros cíclicos. Sin embargo, los cálculos (véase más adelante) mostraron que la magnitud del MTDM debería aumentar para macrociclos más grandes. Esta divergencia entre el comportamiento experimental y la predicción teórica, puede explicarse por la mayor riqueza conformacional en los oligómeros cíclicos más grandes, que se considera en los cálculos de una sola estructura. La espectroscopía Raman (*vide infra*) apoyó esta hipótesis. Como conclusión de este primer análisis, se puede resaltar que una única estructura rígida favorece señales ECD más intensas.

Una mejora de la señal de ECD no puede lograrse sólo mediante el aumento del MTDM. También hay que considerar el momento dipolar electrónico de la transición (μ_{ji} o ETDM de sus siglas en inglés, *Electric Transition Dipole Moment*) y el coseno del ángulo entre ETDM y MTDM, como ya se indicó en el segundo capítulo de la presente Tesis (ecuación 2.5).¹⁴⁻¹⁶

$$\int \Delta\varepsilon d\nu \propto R_{ij} \approx \vec{\mu}_{ij} \cdot \vec{m}_{ji} = |\vec{\mu}_{ij}| \cdot |\vec{m}_{ji}| \cdot \cos \theta \quad (\text{ecuación 2.5})$$

La intensidad del ETDM se relaciona experimentalmente con el coeficiente de extinción molar (ε) de la absorción electrónica. En la figura 3.7 se han mostrado los espectros Uv-Vis para los cuatro compuestos, y en ella se observa un aumento del coeficiente ε con el aumento del tamaño del ciclo, y por tanto, mayor ETDM. Comparando los espectros del factor g y de la absorbancia (figura 3.7), se observa que poseen comportamientos opuestos: cuando crece el factor g disminuye el coeficiente ε . Una situación de compromiso, donde ambos factores experimentales poseen valores intensos, es en el (P,P,P,P)-**mc4**.

Con el fin de profundizar en la relación del factor g y del coeficiente ε entre las distintas estructuras se calcularon los espectros de ECD de todos oligómeros cíclicos a nivel CAM-B3LYP/6-31g*. En todos los casos, el espectro calculado reproduce el espectro experimental, exceptuando lógicamente las estructuras vibrónicas. El resultado de estos cálculos se muestra en la figura 3.8.

3. Quiralidad Axial en Estructuras Alénicas

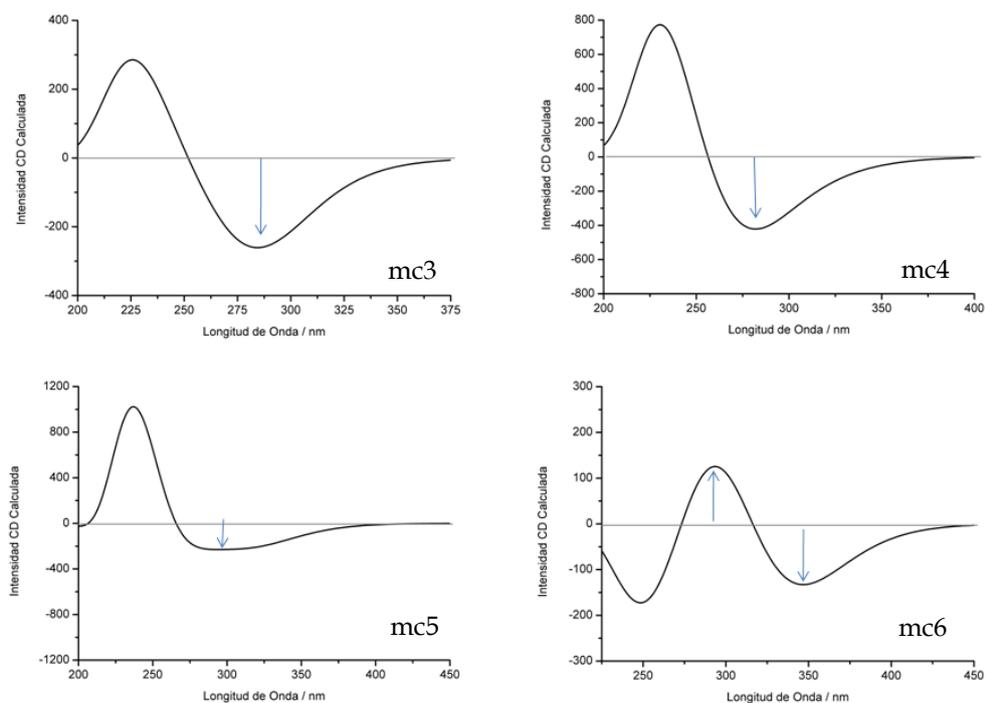


Figura 3.8. Espectros ECD calculados para toda la serie de oligómeros alenoacetilenos al nivel de teoría CAM-B3LYP/6-31g*. Con flechas se indican las transiciones electrónicas analizadas mediante los vectores EDTM y MTDM.

En la figura 3.8 se han representado con flechas los tránsitos electrónicos teóricos que generan los espectros ECD. Para cada uno de estos tránsitos se pueden extraer los correspondientes vectores ETDM y MTDM, responsables del efecto Cotton. Los vectores dipolares de la transición obtenidos se muestran en la figura 3.9.

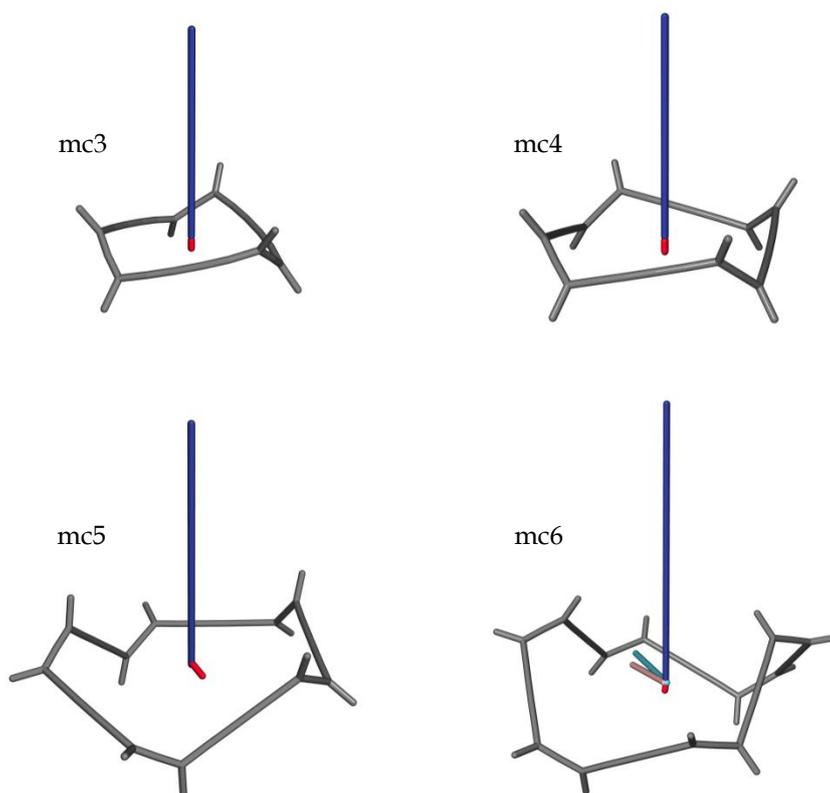


Figura 3.9. Representación esquemática de los vectores ETDM (rojo) y MTDM (azul) para la transición ~ 300 nm. Para el **mc6** también se muestran los vectores MTDM (azul claro) y ETDM (rosa) para la banda ECD positiva. Los grupos ter-butilo fueron sustituidos por grupos metilo para mayor claridad. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3876. Copyright © 2011 WILEY-VCH Verlag GmbH Co. KGaA, Weinheim.

Analizando los vectores representados en la figura 3.9, se observa que, en los oligómeros (P,P,P) -**mc3** y (P,P,P,P) -**mc4**, el MTDM y el EDTM poseen la misma dirección pero sentido opuesto, es decir, el ángulo que forman el ETDM y MTDM es de 180° ($\cos 180^\circ = -1$), generando el valor máximo en la ecuación 2.5. En la misma figura se observa que los compuestos (P,P,P,P,P) -**mc5** y (P,P,P,P,P,P) -**mc6** poseen momentos

(eléctrico y magnético) intensos, sin embargo, el ángulo entre ellos es de 113° ($\cos 113^\circ = -0,39$), lo que conduce a un efecto Cotton más débil. Esta divergencia dentro de la serie oligomérica puede explicarse atendiendo a la simetría molecular. Los compuestos (P,P,P) -**mc3** y el (P,P,P,P) -**mc4** pertenecen al grupo de simetría de D_3 y D_4 , mientras que los compuestos (P,P,P,P,P) -**mc5** y (P,P,P,P,P,P) -**mc6** son C_1 y C_2 , respectivamente.

Buscando una correlación con otras estructuras simétricas, se ha encontrado que fullerenos quirales de simetrías D_n presentan también señales ECD muy intensas.⁵ Un ejemplo son los C_{60} funcionalizados con tres sustituyentes en disposición *trans* (simetría D_3), que han resultado tener una señal dicroica más intensa que otras funcionalizaciones con simetrías C_n .^{17,18}

Una explicación que hemos encontrado para este caso concreto de los oligo-acetileno, es que, en las simetrías D_n estudiadas existen transiciones electrónicas cercanas en energía, con el mismo signo del ángulo θ . Esto les permite actuar sinérgicamente e incrementar la señal quiral. En simetrías C_n esta degeneración se rompe y, aunque hay transiciones electrónicas próximas, poseen diferente signo del ángulo θ , pudiendo ocasionar efectos Cotton de signos opuestos y disminuir la intensidad de la señal dicroica total.

Este efecto se observa tanto teórica como experimentalmente para (P,P,P,P,P,P) -**mc6** (simetría C_2). En la región comprendida entre 350 y 280 nm se encuentran dos efectos Cotton de signos opuestos, en lugar de un único efecto Cotton, como en los restantes oligómeros cíclicos.

Consecuentemente, el efecto global es una disminución en la intensidad del espectro ECD (Figura 3.6).

3.2.3. Espectroscopías Vibracionales (Raman y VCD).

La espectroscopía Raman es una técnica sensible a la estructura electrónica, a las conformaciones moleculares y a la simetría. Debido a estas características, registramos los espectros Raman de los macrociclos. Los espectros Raman de (P,P,P) -**mc3**, (P,P,P,P) -**mc4**, (P,P,P,P,P) -**mc5** y (P,P,P,P,P,P) -**mc6** se midieron para muestras sólidas y se presentan en la figura 3.10a. El análisis y la asignación de los modos normales se realizaron por comparación con los espectros calculados a nivel B3LYP/6-31g* (figura 3.10b).

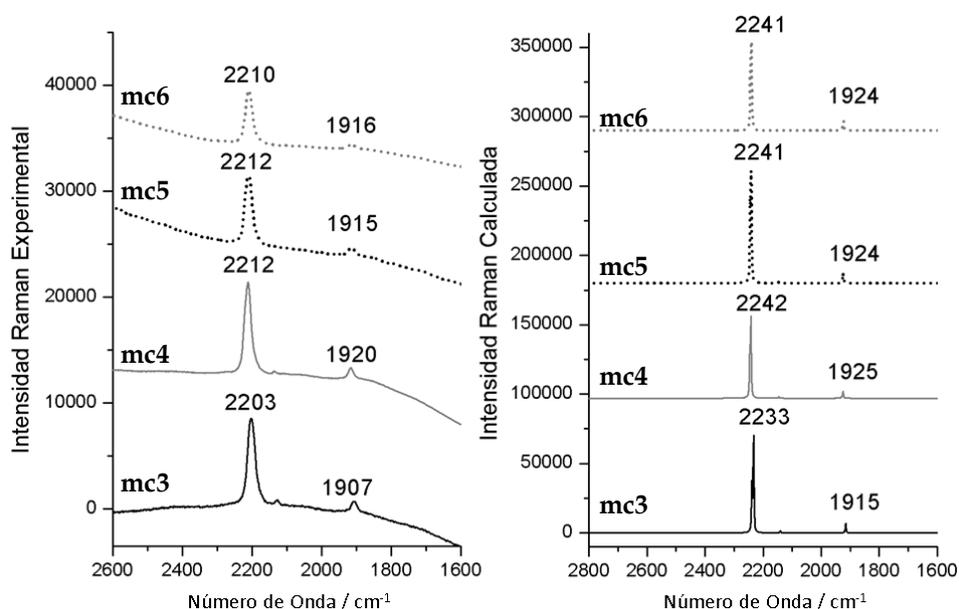


Figura 3.10. (a) Espectros experimentales Raman de (P,P,P) -**mc3** (línea continua negra), (P,P,P,P) -**mc4** (línea continua gris), (P,P,P,P,P) -**mc5** (línea punteada negra) y (P,P,P,P,P,P) -**mc6** (línea punteada gris). (b) Espectros calculados de los oligómeros cíclicos.

Al comparar los datos teóricos y los espectros experimentales de la figura 3.10 se observa una buena correlación entre ambos. Para todos los compuestos, la característica más destacada del espectro Raman es una banda muy intensa alrededor de 2210 cm^{-1} , que corresponde a la vibración de tensión de triple enlace de las unidades acetilénicas $\text{-C}\equiv\text{C-}$. Observamos que dicha banda se desplaza a menores frecuencias, aproximadamente 9 cm^{-1} , para el compuesto $(P,P,P)\text{-mc3}$. Este cambio está relacionado con una mayor tensión del sistema $\text{C-C}\equiv\text{C-C}$, que se manifiesta en un cambio de las distancias de enlace: el triple enlace se alarga, pasa a tener un mayor carácter de doble enlace ($\text{sp}\rightarrow\text{sp}^2$), y el enlace simple se acorta, teniendo más carácter de doble enlace ($\text{sp}^3\rightarrow\text{sp}^2$). Un cambio similar se observa para la tensión del grupo aleno alrededor de 1910 cm^{-1} , lo que confirma estas conclusiones.

Este desplazamiento a menores frecuencias que se observa en el compuesto $(P,P,P)\text{-mc3}$, no se produce en los compuestos **mc5** y **mc6**. El compuesto $(P,P,P)\text{-mc3}$ posee una simetría D_3 , mientras que la simetría de los compuestos $(P,P,P,P,P)\text{-mc5}$ y $(P,P,P,P,P,P)\text{-mc6}$ es C_{nv} , esta diferencia de simetría podría explicar el comportamiento del espectro Raman. Para ello realizamos modelos de simetría D_n para los compuestos $(P,P,P,P,P)\text{-mc5}$ y $(P,P,P,P,P,P)\text{-mc6}$. Estos modelos pronostican acetilenos más rígidos, lo que conlleva también una disminución de la frecuencia en estos compuestos. Como esta disminución no se prevee experimentalmente, los oligómeros cíclicos $(P,P,P,P,P)\text{-mc5}$ y $(P,P,P,P,P,P)\text{-mc6}$ no están en conformaciones de simetría D_n . Estas conclusiones concuerdan con las observaciones teóricas y experimentales, discutidas en la sección anterior, sobre los espectros ECD.

Una inspección más detallada de las señales Raman alrededor de 2210 cm^{-1} muestra que para oligómeros cíclicos de mayor tamaño la dispersión Raman se divide en dos o más máximos (u hombros). Esta división puede ser debida a la presencia de más de una conformación y/o a la reducción de simetría de la conformación más estable. Esta última afirmación se apoya en la detección de una banda Raman débil a 2129 cm^{-1} en $(P,P,P)\text{-mc3}$, que es inactiva para una simetría D_3 perfecta y, que sin embargo, se ha registrado (ver figura 3.11).

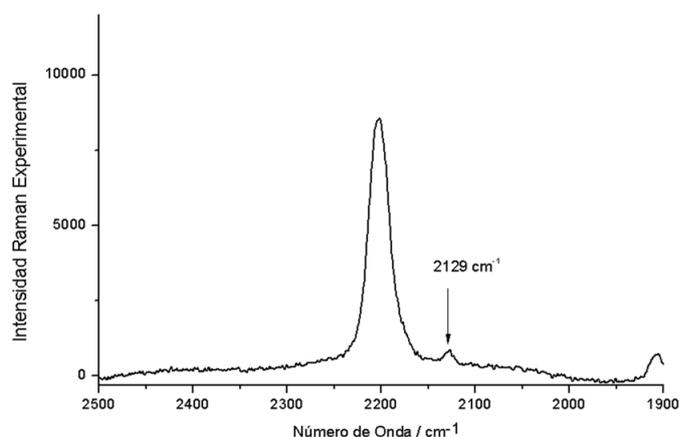


Figura 3.11. Espectro experimental Raman del compuesto $(P,P,P)\text{-mc3}$

En la figura 3.12 se muestran los espectros VCD calculados y experimentales de toda la serie de oligómeros cíclicos estudiados.

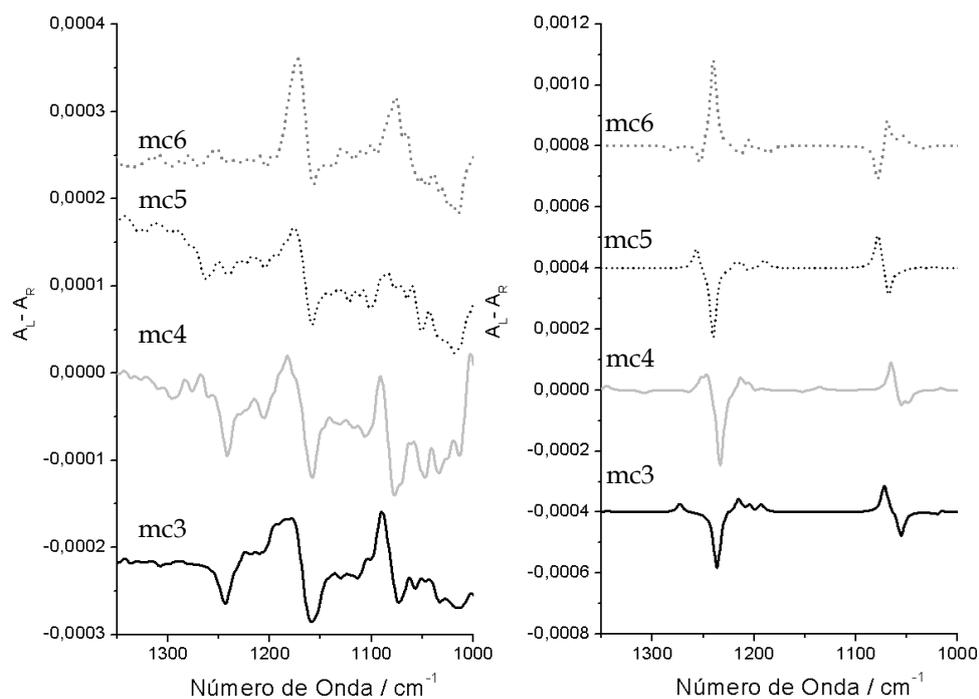


Figura 3.12. (a) Espectros VCD experimentales de (P,P,P) -**mc3** (línea continua negra), (P,P,P,P) -**mc4** (línea gris), (P,P,P,P,P) -**mc5** (línea punteada negro) y (P,P,P,P,P,P) -**mc6** (línea punteada gris). (b) Espectros VCD calculados de los oligómeros cíclicos.

Los espectros calculados a nivel B3LYP/6-31g* (figura 3.12.b) reproducen los espectros experimentales VCD de la figura 3.12.a. La característica más significativa de los espectros VCD la observamos en el intervalo de 1170-1190 cm^{-1} , absorción $\nu(\text{C-C})$ que involucra al carbono del ter-butilo y al carbono sp^2 del grupo alénico.

3.3. Conclusiones de la Quiralidad Axial en Estructuras Alénicas.

En el espectro VCD del 1,3-(S)-difluoroaleno (figura 3.4) se observa una única banda positiva y de gran intensidad. En el caso de los oligómeros cíclicos se registran biseñales, con las bandas negativas a menor frecuencias y las positivas a mayores para los compuestos (P,P,P) -**mc3**, (P,P,P,P) -**mc4**, y (P,P,P,P,P) -**mc5**. En el caso del compuesto (P,P,P,P,P,P) -**mc6** el mismo efecto Cotton es monoseñal con signo positivo, en clara correlación en el 1,3-(S)-difluoroaleno. En este sentido, se pone de manifiesto la alta sensibilidad de la espectroscopía VCD a la conformación absoluta de los compuestos alénicos, siendo capaz de relacionar la configuración absoluta del oligómero cíclico menos rígido con la configuración de una molécula aislada.

3.4. Bibliografía.

- (1) Puente, F. L. D. L.; Nierengarten, J.-F. *Fullerenes: Principles and Applications*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2007.
- (2) Rümmeli, M. H.; Ayala, P.; Pichler, T. *Carbon Nanotubes and Related Structures: Production and Formation*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2010.
- (3) Geim, A. K.; MacDonald, a. H. *Physics Today* **2007**, 60, 35.
- (4) Wei, D.; Liu, Y. *Adv. Mater.* **2010**, 22, 3225.
- (5) Thilgen, C.; Diederich, F. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 5049.
- (6) Crassous, J.; Chardonnet, C.; Saue, T.; Schwerdtfeger, P. *Org. Biomol. Chem. OBC* **2005**, 3, 2218.
- (7) Quack, M.; Stohner, J.; Willeke, M. *An. Rev. Phys.Chem.* **2008**, 59, 741.
- (8) Polavarapu, P. L.; Michalska, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6190.
- (9) Polavarapu, P. L. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, 161, 485.
- (10) Cotton, A. J. *Phys. Théor. Appl.* **1896**, 5, 237.
- (11) Kuhn, W. Z. *Phys. Chem. B* **1929**, 4, 14.
- (12) Snatzke, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 363.
- (13) Mason, S. F. *Molecular Optical Activity and the Chiral Discrimination*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1982.

- (14) Harada, N.; Nakanishi, K.; Berova, N. In *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2012, p 115.
- (15) Berova, N.; Nakanishi, K.; Woody, R. W. *Circular Dichroism: Principles and Applications, 2nd Edition*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000.
- (16) Rosenfeld, L. *Z. Phys.* **1928**, 52, 161.
- (17) Djojo, F.; Hirsch, A.; Grimme, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 3027.
- (18) Kraszewska, A.; Rivera-Fuentes, P.; Rapenne, G.; Crassous, J.; Petrovic, A. G.; Alonso-Gómez, J. L.; Huerta, E.; Diederich, F.; Thilgen, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 4402.

4. Origen de la Señal Dicroica en Agregados Columnares

4. ORIGEN DE LA SEÑAL DICROICA EN AGREGADOS COLUMNARES QUIRALES.

A lo largo del capítulo anterior se ha analizado la actividad quiro-óptica de moléculas discretas. En este capítulo avanzamos en complejidad molecular y evaluamos el origen de la actividad quiral en sistemas supramoleculares.

Las espectroscopías quiro-ópticas han resultado ser una herramienta muy útil para explorar la estructura de conjuntos supramoleculares tales como proteínas, ácidos nucleicos, o cristales líquidos.¹⁻⁵ En estos casos, la señal dicroica se amplifica con la formación de los agregados como consecuencia del acoplamiento entre cromóforos.² Sin embargo, cuestiones como el crecimiento en tres dimensiones de estas estructuras y cómo las espectroscopías dicroicas pueden monitorizar este proceso no han sido completamente abordadas en detalle. Muchos estudios de mecánica molecular se llevan a cabo rutinariamente para predecir el comportamiento helicoidal de agregados quirales; sin embargo, hasta ahora no se han aplicado métodos basados en la química cuántica, debido a la complejidad y al volumen de cálculo necesario.

4.1. Agregados Columnares Quirales en Moléculas con Simetría C_3 .

4.1.1. Introducción.

La importancia de las moléculas con simetría C_3 radica en que la mayoría de ellas son capaces de formar cristales líquidos (LC), cuyas aplicaciones y características hemos detallado en la introducción. Las propiedades de estos LC dependen muy directamente de las propiedades de los agregados columnares que los forman. Las espectroscopías quiro-ópticas pueden dar una información muy útil sobre la disposición de estos agregados y por tanto, relacionar la agregación con las propiedades del LC. Es por ello que, en este cuarto capítulo, presentamos un estudio teórico, basado en cálculos químico cuánticos, de una estructura helicoidal formada por la agregación de una molécula de simetría C_3 .

El análisis se basa en el cálculo de espectros ECD y los momentos dipolares eléctrico y magnético asociados a las transiciones electrónicas para un agregado helicoidal. De esta forma, se puede abordar la influencia de los parámetros estructurales de autoensamblaje más relevantes: número de unidades, ángulo de rotación y distancia entre monómeros. Para averiguar el verdadero origen de la señal quiro-óptica se analizan la topología de los orbitales moleculares (OM) y los momentos dipolares de transición magnéticos y eléctricos del agregado, vectores que determinan las intensidades de ECD, como hemos visto en el capítulo precedente.

Cuando la relación estructura-propiedad espectroscópica haya quedado establecida se mostrarán resultados experimentales de ECD y VCD de moléculas de simetría C_3 con diferentes funcionalizaciones.

4.1.2. Modelo de Agregado con 20° de Giro.

En la figura 4.1 se muestra la molécula C_3 que sirve de base monomérica para el estudio supramolecular que se lleva a cabo en este capítulo. Está constituida por un anillo central de benceno sustituido con tres grupos aril-acetileno en posiciones alternadas, formando una configuración bidimensional en forma de estrella. La molécula no posee quiralidad intrínseca y por tanto se incluye un átomo de nitrógeno, en uno de los tres brazos, con el fin de controlar el sentido del ángulo de giro. Al incluir el átomo de nitrógeno estrictamente hablando la molécula deja de tener simetría C_3 . Sin embargo, esta alteración estructural no afectará a las propiedades quiro-ópticas supramoleculares.

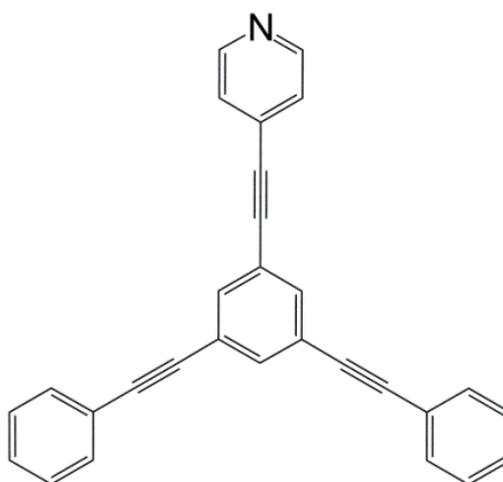


Figura 4.1. Estructura química de la molécula C_3 usada como base molecular para el estudio supramolecular.

Comoquiera que aún no existe evidencia experimental de quiralidad espontánea (y hay quién afirma que nunca se tendrá) los estereocentros son siempre condición ineludible para proporcionar actividad quiral en el agregado. Sin embargo, desde el punto de vista teórico, se puede modelar cualquier superestructura quiral a partir de una molécula aquiral. La ausencia de quiralidad intrínseca en las moléculas proporciona una ventaja significativa para la comprensión del fenómeno: los datos quiro-ópticos que se obtengan del modelo provienen solamente del auto-ensamblaje helicoidal. Por tanto, usando la estructura de la figura 4.1 como base monomérica, hemos formado la hélice enantiopura que se muestra en la figura 4.2.

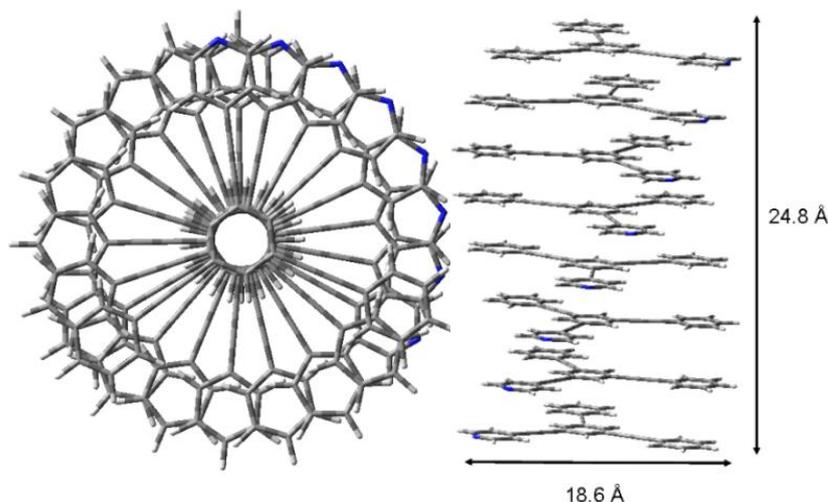


Figura 4.2. Vista frontal y lateral de un octámero columnar formado por monómeros de la estructura química de la figura 4.1. *J. Chem. Theory Comput.*, **2011**, 7, 3314. Copyright (2011) American Chemical Society.

La figura 4.2 muestra la vista frontal y lateral de un octámero columnar que ha sido diseñado siguiendo los trabajos del Prof. E. W. Meijer, sobre moléculas análogas de la misma simetría.^{6,7} La estructura columnar gira en sentido horario con un ángulo de rotación de 20°. Las

estructuras planas, como la de estas moléculas, permiten establecer fuertes interacciones π - π y por tanto agregan con facilidad. La distancia entre monómeros se establece en 3,5 Å, un valor promedio del valor óptimo para las interacciones π - π (3,3-3,7 Å).⁸

El estudio se realizó sobre la serie completa del monómero al octámero, calculando para cada uno de estos sistemas su espectro ECD. Los espectros se han calculado dentro de la teoría DFT con el funcional CAM-B3LYP⁹ que, como hemos detallado en la introducción, ha demostrado ser de gran utilidad para predecir interacciones de largo alcance entre monómeros.¹⁰⁻¹⁵ El conjunto de funciones de base 3-21g*^{16,17} se usará para realizar la optimización de la estructura monomérica y calcular los espectros teóricos. Los espectros teóricos de absorción y de ECD de los oligómeros columnares π -apilados se muestran en la figura 4.3. Las energías de excitación electrónica de los diferentes oligómeros se obtuvieron mediante el uso de la teoría DFT dependiente del tiempo, TD-DFT,¹⁸ considerando los 50 estados de menor energía. La intensidad global de todos los espectros se dividió por el número de monómeros para eliminar el efecto del tamaño de la columna.

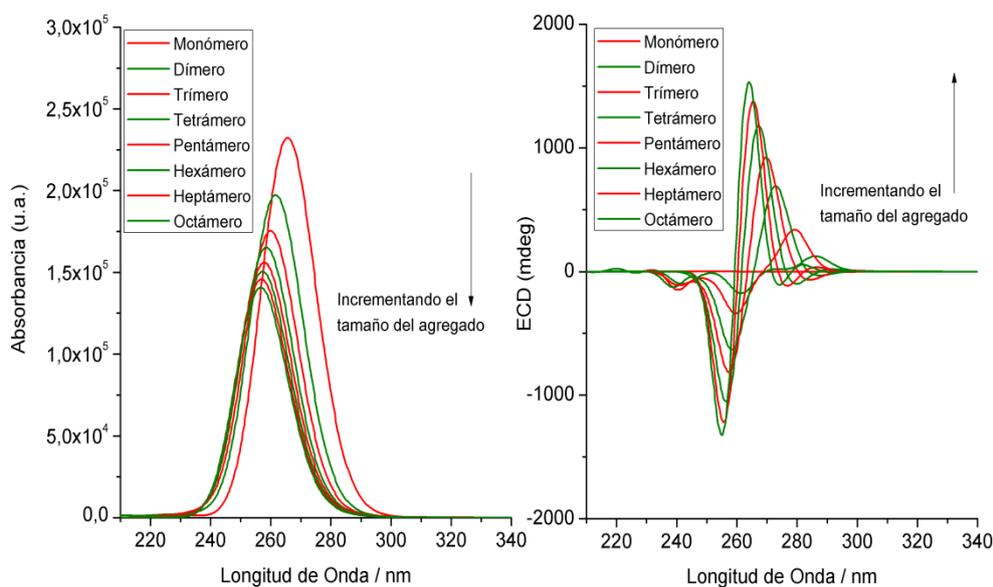


Figura 4.3. Espectros teóricos de absorción Uv-Vis (izquierda) y ECD (derecha) de los modelos columnares de 1 a 8 monómeros. Todos los espectros se normalizan dividiendo por el número de monómeros. Los colores alternados se utilizan para seguir la tendencia espectral más fácilmente. Los cálculos se realizaron utilizando el funcional y la base: CAM-B3LYP/3-21g*.

En los espectros ECD de la figura 4.3 observamos que el monómero no tiene señal dicroica, por lo que todo el dicroísmo proviene de la supramolecularidad. Al comparar las dos series espectrales (absorbancia y ECD) se observa que ambas muestran tendencias opuestas con respecto al tamaño de la hélice formada. Mientras la intensidad de la señal de absorción no quiral disminuye al aumentar el número de oligómeros, la señal dicroica aumenta. El número de bandas también es diferente entre las dos series espectrales (ECD y absorción): los espectros de absorción presentan una sola banda en toda la serie, en la que la longitud de onda del máximo disminuye desde el monómero al octámero. Sin embargo, en el

espectro ECD del dímero hay alrededor de siete bandas que tienen intensidades dicroicas considerables, y que se simplifican gradualmente cuando más unidades de monómero C_3 se apilan. Ya en el octámero existe una sola banda intensa biseñal cerca de la longitud de onda del máximo de la banda del espectro de absorción.

Se puede establecer una relación entre el número de unidades del agregado y el ancho de banda excitónico, W , (del inglés: *exciton band width*), y definido como la diferencia de energía entre el máximo y el mínimo de una banda biseñal. En la tabla 4.1 se muestran los valores calculados de W para esta serie de agregados.

	$W(meV)$
Dímero	430
Trímero	340
Tetrámero	230
Pentámero	220
Hexámero	180
Heptámero	150
Octámero	110

Tabla 4.1. Ancho de banda excitónico (W) medido para la biseñal ECD principal de cada hélice.

En la tabla 4.1 se observa que el W disminuye al aumentar el número de unidades apiladas. El parámetro W también se modula con la distancia entre los monómeros (D). Para establecer esta relación se necesita el análisis de las ecuaciones 4.1 y 4.2. La ecuación 4.1 relaciona D con la fuerza rotatoria (R_{ij}):²

$$R_{ij} = \pm \frac{\varepsilon \mu^2 D}{4\hbar} \text{sen} \alpha \text{sen} \gamma \text{sen} \tau \quad (\text{ecuación 4.1})$$

Para una mejor comprensión de los ángulos de la ecuación 4.1 se incluye la figura 4.4. En dicha figura se muestran dos modelos circulares A y B que representan dos cromóforos interaccionando entre ellos helicoidalmente con un ángulo τ . El ángulo α es el ángulo formado por el momento dipolar de A asociado a la transición electrónica ij y el eje de unión de los cromóforos. El ángulo γ se define de forma equivalente para el cromóforo B.

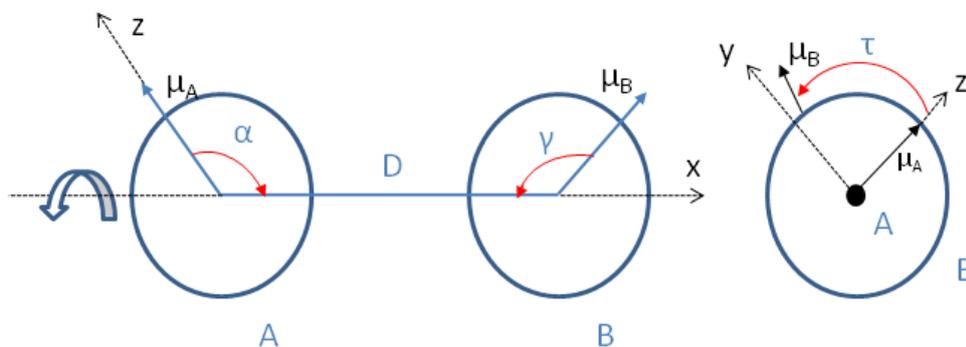


Figura 4.4. Diagrama ilustrativo de la geometría y de las coordenadas para un sistema formado por dos cromóforos A y B.

Según la ecuación 4.1, R_{ij} aumenta cuando D aumenta. En esta ecuación τ es el ángulo de rotación entre monómeros (aquí 20°), mientras que α y γ son los ángulos formados entre el eje principal de la hélice y el momento dipolar de la transición eléctrica μ o ETDM, entre dos monómeros adyacentes. Como se explica a continuación, los vectores ETDM de las principales transiciones son casi perpendiculares al eje de la hélice, pertenecen al plano XY, de modo que α y γ son cerca de 90° y su seno vale 1 (por ejemplo en la banda positiva a 279 nm: $\alpha=83,8^\circ$ y $\gamma=82,5^\circ$).

Sustituyendo estos valores en la ecuación 4.1 tendríamos que, en los oligómeros estudiados, la fuerza rotatoria es muy dependiente del ángulo de rotación τ .

Este último resultado daría lugar a una contradicción; a una distancia infinita ($D=\infty$), donde los monómeros no interactúan, la señal ECD sería de intensidad infinita. Para poder deshacer esta contradicción hay que recurrir a la ecuación 4.2² que relaciona la distancia D y el W . Para una mayor comprensión en la figura 4.5 se muestra un espectro de ECD donde se indica la definición de W .

$$W = \epsilon \pm \frac{\mu^2 (\text{sen} \alpha \text{ sen} \gamma \cos \tau + 2 \cos \alpha \cos \gamma)}{D^3}$$

si $\alpha = \gamma \cong 90^\circ$

$$\text{sen} \alpha = \text{sen} \gamma \cong 1, \cos \alpha = \cos \gamma \cong 0$$

↓

$$W \approx \epsilon \pm \frac{\mu^2 \cos \tau}{D^3} \quad (\text{ecuación 4.2})$$

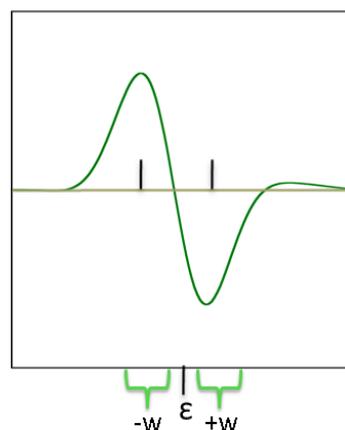


Figura 4.5. La ecuación 4.2 relaciona W (ancho de banda excitónico) con la distancia intermonomérica (D). La longitud de onda de la transición electrónica viene representada con la letra ϵ .

Se observa en la ecuación 4.2 que, a medida que la distancia aumenta, W se anula, es decir, las bandas positivas y las bandas negativas de la biseñal coalescen y se anulan entre sí, por tanto la contradicción anterior desaparece, proporcionando significado global al proceso de agregación. Del análisis de estas dos ecuaciones concluimos que la señal dicroica de la figura 4.3 depende fundamentalmente del ángulo de rotación

entre monómeros y la distancia entre ellos, siendo el parámetro W el que define los valores máximo y mínimo que puede tener dicha distancia.

Con el objetivo de estudiar este fenómeno se han calculado los espectros de ECD de un trímero helicoidal a diferentes valores de distancia entre sus unidades constituyentes desde 3 a 8 Å. El resultado de estos cálculos se muestra en la figura 4.6.

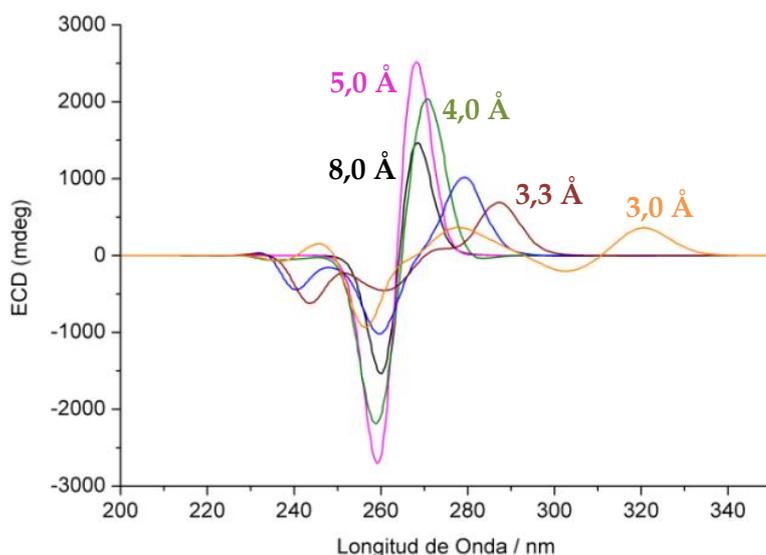


Figura 4.6. Espectros ECD de un trímero helicoidal con un ángulo de rotación de 20° entre los monómeros a diferentes distancias entre ellos (D): 3,0 (naranja), 3,3 (marrón), 3,5 (azul), 4,0 (verde), 5,0 (rosa), y 8,0 Å (negro). Los cálculos se realizaron utilizando el funcional y la base: CAM-B3LYP/3-21g*.

En la figura 4.6 se observa, como desde el espectro a 3 Å al espectro a 5 Å hay un aumento de la señal ECD junto con una reducción del W . Si continuamos aumentando la distancia entre monómeros hasta llegar a 8 Å la intensidad ECD se reduce notablemente. La causa de esta

pérdida de la señal quiral es la cancelación de las bandas positivas con las negativas que hemos mencionado anteriormente.

4.1.3. Momentos Dipolares de las Transiciones Electrónicas.

Los resultados discutidos hasta ahora pueden ser cualitativamente interpretados en base a un análisis de orbitales moleculares frontera. En la figura 4.7 se presentan los espectros de ECD y de absorbancia Uv-Vis de dos trímeros idénticos pero girando en sentidos opuestos junto con las transiciones electrónicas que definen sus bandas. Los espectros ECD de los dos trímeros son imágenes especulares mientras que los espectros de absorción son idénticos, de acuerdo con el hecho de que actividad quiro-óptica es debida solamente a la estructura supramolecular.

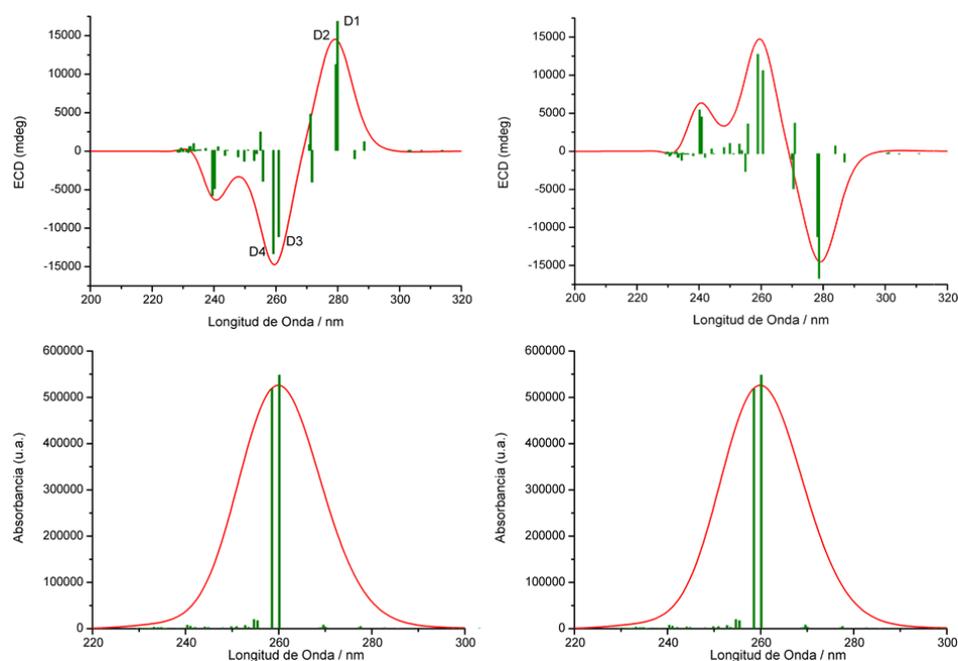


Figura 4.7. Espectros teóricos de absorción y de dicroísmo circular electrónico para un trímero en sentido horario y antihorario con un ángulo de 20° . La intensidad de las barras verdes es proporcional a la fuerza rotatoria

(R_{ij}). Los cálculos se realizaron utilizando el funcional y la base: CAM-B3LYP/3-21g*.

Como podemos ver en la figura 4.7 la actividad quiro-óptica es una biseñal formada por cuatro transiciones electrónicas, con energías de excitación de 279,1 nm (D1) y 278,6 nm (D2) para las bandas positivas y 260,6 nm (D3) y 259,0 nm (D4) para las negativas. Utilizaremos la ecuación 2.5¹⁹ para evaluar la naturaleza de estas transiciones electrónicas.

Para aplicar la ecuación 2.5 a cada una de estas transiciones hay que definir todos sus parámetros, es decir: el EDTM para la transición directa, el MDTM para la transición inversa y el ángulo θ entre estos dos momentos dipolares de la transición. En la figura 4.8 se muestran los momentos EDTM y MDTM para cada una de las transiciones electrónicas D1-D4.

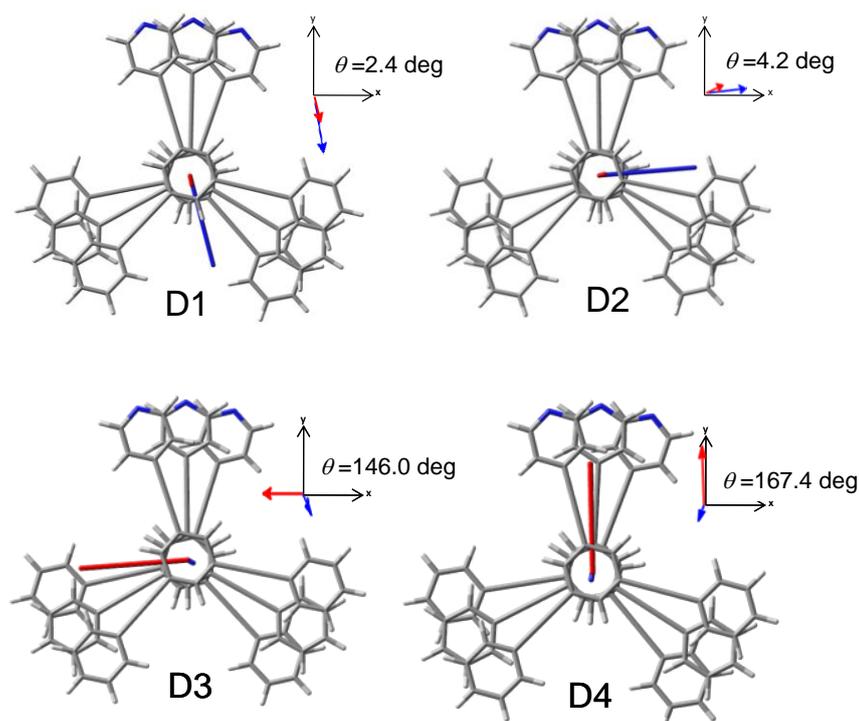


Figura 4.8. EDTM (vectores rojos) y MDTM (vectores azules) asociados a las transiciones D1-D4 del trímico. La dimensión de los vectores es proporcional al módulo del momento eléctrico o magnético de la transición. *J. Chem. Theory Comput.*, **2011**, 7, 3314. Copyright (2011) American Chemical Society.

En primer lugar nos fijamos en las transiciones D1 y D2. Como se representa en la figura 4.8, sus vectores calculados EDTM y MDTM están dentro del plano molecular XY y definen un ángulo entre ellos de $\theta=2,4^\circ$ para D1 y $4,2^\circ$ para D2, por lo tanto, la R_{ij} es positiva. El módulo de sus MDTMs es significativamente mayor que para sus EDTMs, y como consecuencia, se puede concluir que D1 y D2 son claramente transiciones permitidas por mecanismo de dipolo magnético (o mda de sus siglas en inglés: *magnetic dipole allowed*) con contribuciones débiles del EDTM.

El MTDM y el EDTM calculados de las transiciones D3 y D4 también están dentro del plano molecular XY, sin embargo los ángulos entre ellos son bastante diferentes ($146,0^\circ$ y $167,4^\circ$) a los de las transiciones D1 y D2. Los cosenos de estos ángulos son similares en valores absolutos a los de D1 y D2, pero son de signo contrario, por lo tanto, las señales y los valores de R_{ij} son negativos. Además en D3 y D4 el módulo de MDTM es mucho menor que el de EDTM, lo que significa que el origen de la señal ECD es diferente. D3 y D4 son transiciones permitidas por mecanismo de dipolo eléctrico (o sea de sus siglas en inglés *electric dipole allowed*), es decir, la naturaleza de su actividad quiro-óptica es en gran parte eléctrica y posee una débil contribución de la componente magnética.

Volviendo al espectro ECD de la figura 4.7 se observa que a la banda positiva (D1 y D2) le corresponde una intensidad casi nula de absorbanza, mientras que a la banda negativa (D3 y D4) tiene en contrariamente una banda de absorción intensa. La naturaleza de estas transiciones es también la causa de sus intensidades relativas de absorción Uv-Vis: a la banda positiva del espectro ECD, mayormente debida a mda, le corresponde una banda de absorción débil, mientras que la banda negativa del ECD es eda y por tanto le corresponde una banda de absorción intensa. La tabla 4.2 resume los valores de los módulos de los ETDM y MTDM de la serie de oligómeros estudiados.

4. Origen de la Señal Dicroica en Agregados Columnares Quirales

	EDTM				MDTM			
	D1	D2	D3	D4	D1	D2	D3	D4
Dímero	1,26	0,81	24,43	23,78	12,7	13,4	0,63	0,77
Trímero	1,63	1,01	18,49	17,93	16,3	17,5	1,13	1,21
Tetrámero	2,09	1,17	12,65	12,93	19,3	21,3	1,64	1,46
Pentámero	2,16	0,95	10,23	10,10	20,0	18,7	1,40	2,25
Hexámero	2,27	0,97	9,77	9,20	21,4	21,8	1,52	2,22
Heptámero	2,27	0,88	8,07	7,44	21,8	23,4	1,85	2,22
Octámero	2,18	0,78	6,24	5,48	21,2	24,4	2,96	4,37

Tabla 4.2. Módulos calculados de los vectores EDTM y MDTM asociados con las transiciones D1-D4 y para cada uno de los oligómeros estudiados.

De acuerdo con el comportamiento del efecto Cotton (figura 4.3) el módulo de MDTM crece al aumentar el tamaño del oligómero, mostrando valores similares para las cuatro transiciones. Por el contrario, el módulo de EDTM es notablemente mayor en D3 y D4 frente al de D1 y D2. Los EDTMs de D1 y D2 no muestran una tendencia clara en la serie, y teniendo en cuenta que los valores de θ no varían apreciablemente con respecto a los mostrados en la figura 4.8, se puede concluir que el aumento de la señal ECD al aumentar el tamaño del agregado es causado en gran medida por la mejora del acoplamiento magnético entre los monómeros apilados.

Un análisis más detallado de la diferente naturaleza de las dos componentes de la señal dicroica puede realizarse mediante el análisis de los OMs del trímero involucrados en las transiciones D1-D4. Para ello se calculan los OM del trímero a nivel CAM-B3LYP/3-21g*. En la figura 4.9 se presenta una selección representativa de los OM calculados.

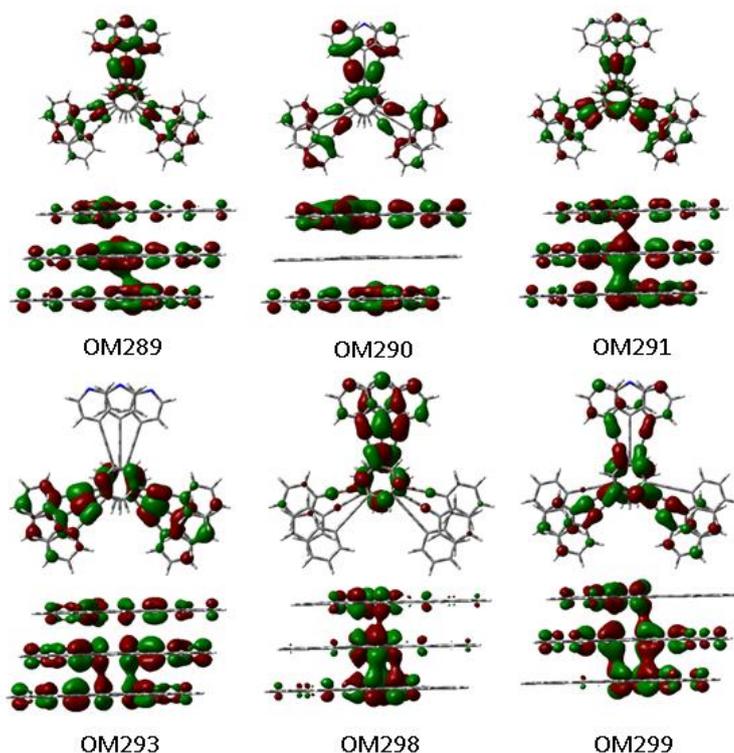


Figura 4.9. OM calculados para el trímico a nivel CAM-B3LYP/3-21g*. *J. Chem. Theory Comput.*, **2011**, 7, 3314. Copyright (2011) American Chemical Society.

En un mecanismo eda es relevante la reorganización de carga eléctrica durante la excitación, mientras que en una transición mda lo relevante es la rotación de carga eléctrica que puede ser evaluada a partir de las topologías de los OM. Esta reorganización de cargas se evalúa con los siguientes puntos:

- (i) Todos los OM analizados son de naturaleza π . En base a la distribución de la densidad de electrones, los OMs pueden ser clasificados en dos grupos. Un primer grupo que presenta una topología apilada, es decir aquellos cuya densidad electrónica

entre los monómeros se ve reforzada, como en el caso de los OM 289, 291, 293, 298 (LUMO), y 299. El resto de OM presentan planos nodales en las regiones intermonoméricas, por lo que se pueden llamar como topologías no-apiladas.

(ii) Las transiciones monoeléctricas pueden conectar dos OM pertenecientes al mismo grupo o no. Sólo en el caso de excitación entre orbitales de diferentes grupos tenemos rotación de carga, es decir, cambio de orientación de los orbitales π desde el plano xy al plano z , y en consecuencia, momento magnético. Esto puede demostrarse calculando la contribución de las transiciones con rotación de carga a la suma total de todas las transiciones. En las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ (D1 y D2) estas contribuciones son del 23 y 35% respectivamente, mientras que estos valores son mucho más bajos en las dos transiciones $\sigma \rightarrow \sigma^*$, 3 y 7% (D3 y D4). Este resultado muestra la misma tendencia que los MDTM calculados.

(iii) Como se puede observar en la figura 4.9 en todas las transiciones monoeléctricas la densidad electrónica fluye lejos del grupo $C\equiv C$. Las excitaciones electrónicas se asocian a cambios estructurales donde los enlaces $C\equiv C$ se hacen más largos mientras que los enlaces $C-C$ se acortan y, como consecuencia, la estructura molecular en el estado excitado se espera más rígida que en el estado fundamental o transiciones aromática aromática-quinoide por los bencenos.

4.2. Análisis del Ángulo de Rotación.

Con el objetivo de optimizar el ángulo de rotación (respecto a R_{ij}) entre monómeros en la figura 4.10 se muestran los espectros de ECD de una serie de trímeros con diferentes ángulos de rotación desde 20 a 120° con una separación estándar entre monómeros de 3,5 Å.

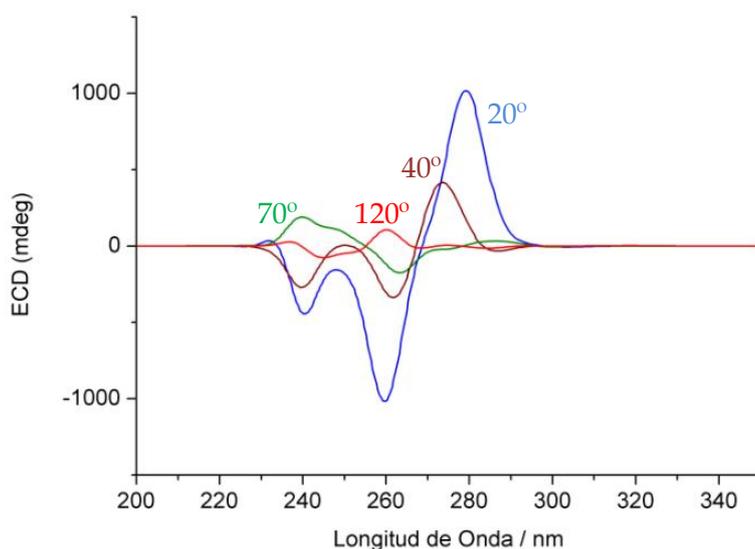


Figura 4.10. Espectros ECD en sentido horario con ángulos de rotación entre monómeros de 20° (azul), 40° (marrón), 70° (verde) y 120° (rojo). Los cálculos se realizaron utilizando el funcional y la base: CAM-B3LYP/3-21g*.

En la figura 4.10 se observa que el efecto Cotton más intenso se relaciona con un ángulo de 20°.

El ángulo estudiado de 120° es interesante debido a que coincide con el ángulo de la pseudosimetría de la molécula C_3 . Por ello, en este apartado vamos a analizar los cambios en los OM y en los momentos dipolares eléctricos y magnéticos de la transición que se producen al formar una serie de agregados con ángulo de giro de 120°. En esta serie el único

elemento estructural para caracterizar las hélices es ahora la posición del átomo de nitrógeno, de manera que si no existiera este átomo no podría definirse ningún ángulo y, en consecuencia, no se tendría ninguna hélice activa. Con el fin de comprobar la capacidad del método de cálculo en este nuevo modelo, en la figura 4.11, se presenta el espectro de ECD de un tetrámero girado en sentido antihorario 120° con un átomo de nitrógeno.

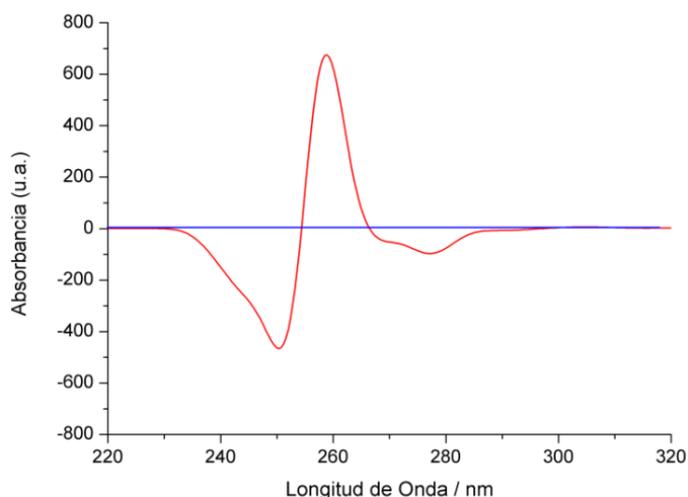


Figura 4.11. Espectro calculado de un tetrámero que contiene un átomo de nitrógeno (rojo) o un ningún átomo de nitrógeno (azul) en uno de sus brazos. Nivel de cálculo CAM-B3LYP/3-21g*.

En la figura 4.11 puede observarse como la respuesta quiral en el caso del agregado sin nitrógeno es nula.

Sobre este modelo de 120° realizamos el mismo análisis que hemos realizado para el modelo a 20° . En la figura 4.12 se muestran la absorción electrónica y el espectro ECD calculados para una serie de agregados girados en sentido horario, del monómero al octámero.

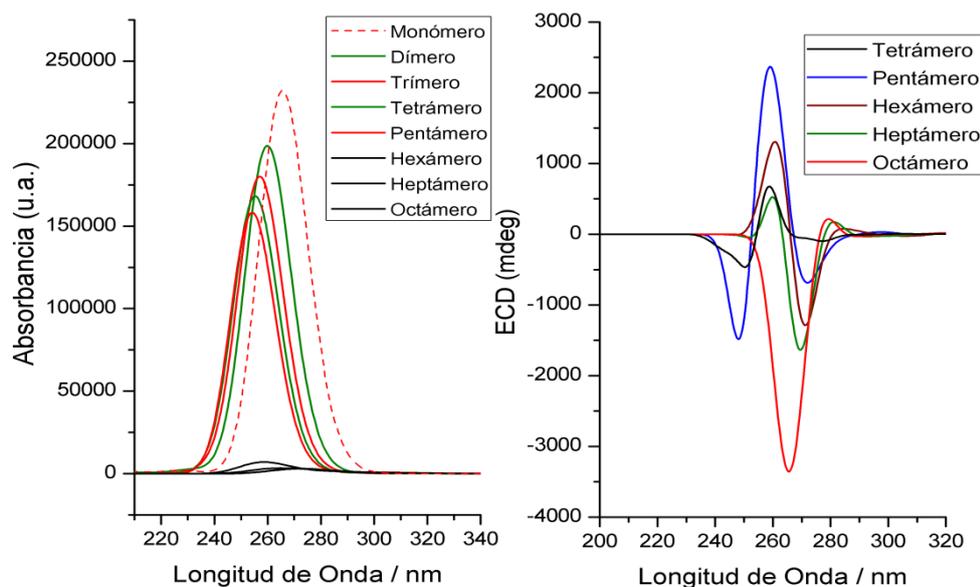


Figura 4.12. Izquierda: Espectros Uv-Vis de los monómeros π -apilados, de 1 a 8 monómeros, con un ángulo de rotación entre monómeros de 120° . Derecha: Espectros ECD de los oligómeros con 4 (negro), 5 (azul), 6 (marrón), 7 (verde), y 8 (rojo) monómeros. En esta figura no se incluye el trímero ni el dímero por tener muy baja intensidad. Todos los espectros se normalizaron respecto al número de monómeros. Nivel de cálculo CAM-B3LYP/3-21g*.

Comparando estos nuevos espectros de la figura 4.12 con los de la figura 4.3 se observan desviaciones notables; los espectros de absorción con 2-5 unidades son similares para las dos series. Sin embargo, los espectros construidos con agregados desde 6 a 8 unidades muestran una reducción drástica de su intensidad.

Además, el análisis de los espectros de ECD de la figura 4.12 es más complejo, ya que no presentan una tendencia definida. Las características dominantes en el tetrámero y en el pentámero son una banda negativa sobre 250 nm y otra positiva a 259 nm. El pentámero muestra una

segunda banda menos intensa negativa a 271 nm. Esta segunda banda esta también presente en el hexámero, heptámero y octámero con mayor intensidad y ligeramente desplazada al azul, siendo la única dominante en el octámero.

Al objeto de entender este fenómeno volvemos a calcular las transiciones electrónicas involucradas en los espectros Uv-Vis y ECD del tetrámero (el oligómero más pequeño que muestra un claro efecto Cotton). En la figura 4.13 se muestran los vectores MDTM y EDTM asociados a la transiciones más intensas.

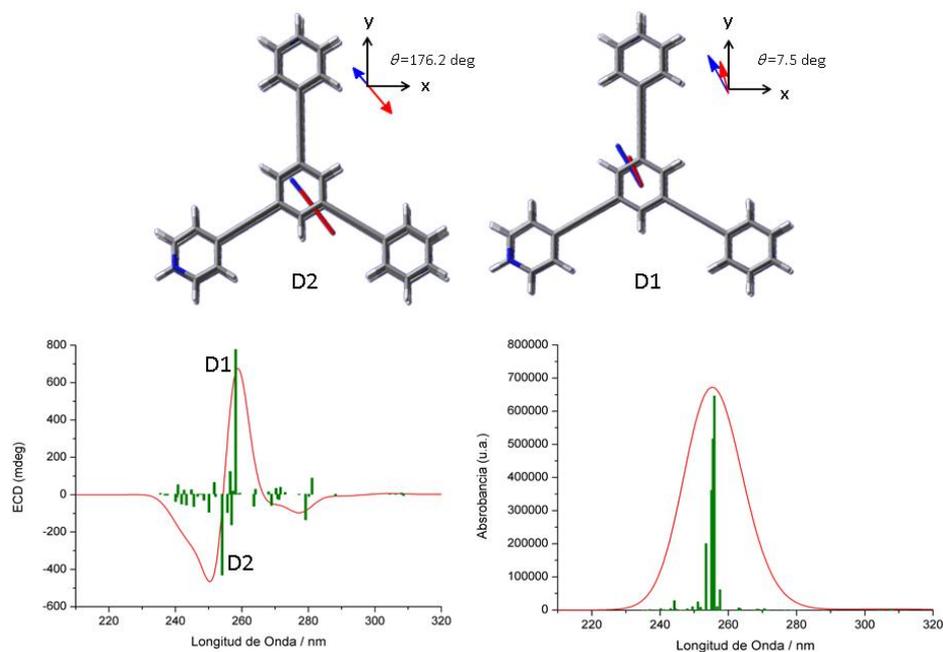


Figura 4.13. Parte superior: Vectores EDTM (rojo) y MDTM (azul) asociados a las transiciones electrónicas más intensas. Parte inferior: Representación en diagrama de barras de las energías de transición calculadas para un tetrámero girando en sentido horario con un ángulo de 120° .

Llamando D1 y D2 a las transiciones responsables de la banda positiva y de la banda negativa respectivamente, se observa que la diferencia entre los módulos de los vectores eléctrico y magnético es menor que en el caso de los oligómeros con ángulo de rotación de 20° (véase la figura 4.8), lo que indica que, en este caso, ambos mecanismos mda y eda están presentes en ambas transiciones. La influencia del mecanismo eda se observa por la coincidencia de la longitud de onda del máximo de absorción con el punto de inflexión de la biseñal dicroica. Esto no ocurre en una transición mda, donde la banda dicroica activada por el momento magnético no posee una correlación en el espectro de absorción.

El mecanismo magnético puede precedirse a través de la topología y la contribución de los OMs asociados a las transiciones D1 y D2. Analizando estos OMs se observa que las transiciones monoelectrónicas más relevantes en mda son aquellas donde los orbitales π cambian su orientación desde el plano xy al eje z. Este movimiento crea una rotación de carga en el plano xy responsable del mecanismo magnético. Como ejemplo se muestran dos OMs calculados para tetrámero a 120° .

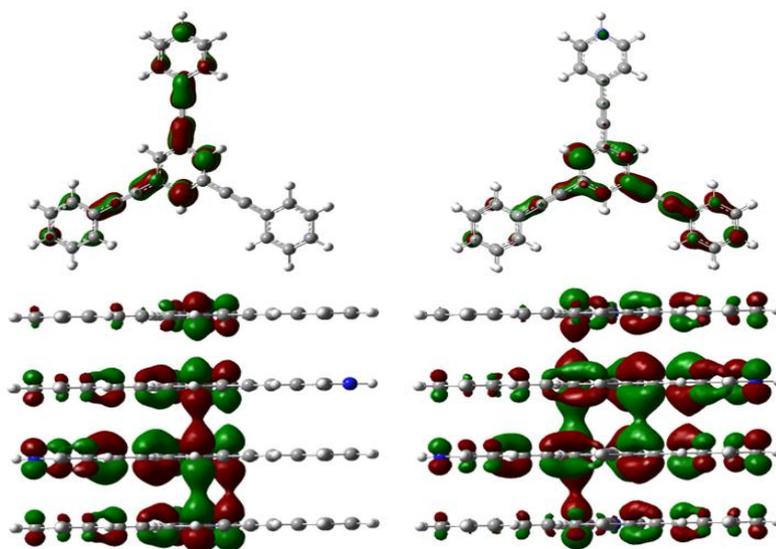


Figura 4.14. OM calculados para el tetrámero a 120° . Nivel de cálculo CAM-B3LYP/3-21g*. *J. Chem. Theory Comput.*, **2011**, *7*, 3314. Copyright (2011) American Chemical Society.

Con el modelo a 20° hemos relacionado la coalescencia de las bandas de dicroísmo con el incremento de la distancia intermonomérica, ahora se muestra un fenómeno similar asociado con el ángulo de giro entre monómeros adyacentes: las bandas dicroicas se cancelan a partir de un número crítico de unidades cuando la hélice tiene un ángulo de giro de 120° .

4.3. Resultados Experimentales en Moléculas C_3 .

Todos los argumentos desarrollados en este trabajo se pueden comparar con resultados experimentales sobre moléculas de simetría C_3 . Como antes se ha mencionado, a nivel experimental la presencia de una fuente de quiralidad es necesaria para obtener supraestructuras quirales a las cuales poder registrar espectros de dicroísmo circular. Como ejemplo de

moléculas C_3 con quiralidad intrínseca se presentan en la figura 4.15 tres moléculas que poseen un esqueleto molecular común formado por cuatro bencenos unidos mediante grupos acetilenos (las moléculas pertenecientes al grupo de los 1,3,5 trialkoxibencenos, TAB).

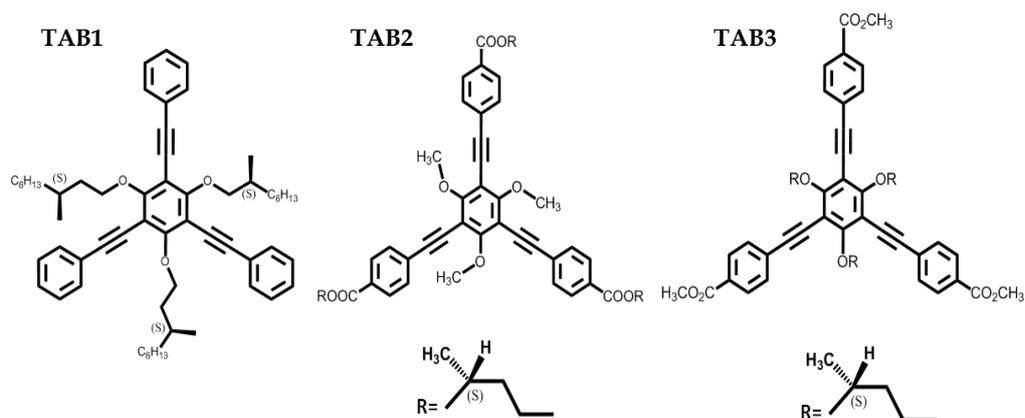


Figura 4.15. Estructuras químicas y nomenclatura de las moléculas C_3 .

Las tres moléculas seleccionadas están formadas por el esqueleto aromático básico estudiado en este trabajo y se van a denominar **TAB1**, **TAB2** y **TAB3** según se muestra en la figura 4.15. La molécula denominada **TAB1** presenta, unidas al benceno central, tres cadenas laterales alifáticas idénticas, conteniendo cada una de ellas un átomo de carbono asimétrico. Las moléculas **TAB2** y **TAB3** poseen además un grupo éster sustituido en posición *para* en los tres bencenos periféricos, siendo la diferencia entre ellas la posición del grupo quiral alquilo con carbono asimétrico.

4.3.1. Dicroísmo Circular Electrónico.

En la figura 4.16 se presentan los espectros de ECD experimentales de las tres muestras obtenidos en estado sólido dispersando el compuesto en una pastilla de KBr. En la figura 4.16 también se han representado los

resultados de dos cálculos realizados con el funcional CAM-B3LYP en combinación con la base cc-pvdz. Ambos cálculos están realizados sobre el modelo de un trímero con un ángulo de rotación de 20° (sentido antihorario para **TAB1** y **TAB3** y horario para **TAB2**) y a dos distancias de separación entre los monómeros $3,3 \text{ \AA}$ (línea verde) y $3,2 \text{ \AA}$ (línea roja). Hay que destacar que las cadenas alifáticas no tienen tránsitos electrónicos en la región espectral analizada y por ello podemos aplicar el modelo C_3 estudiado previamente.

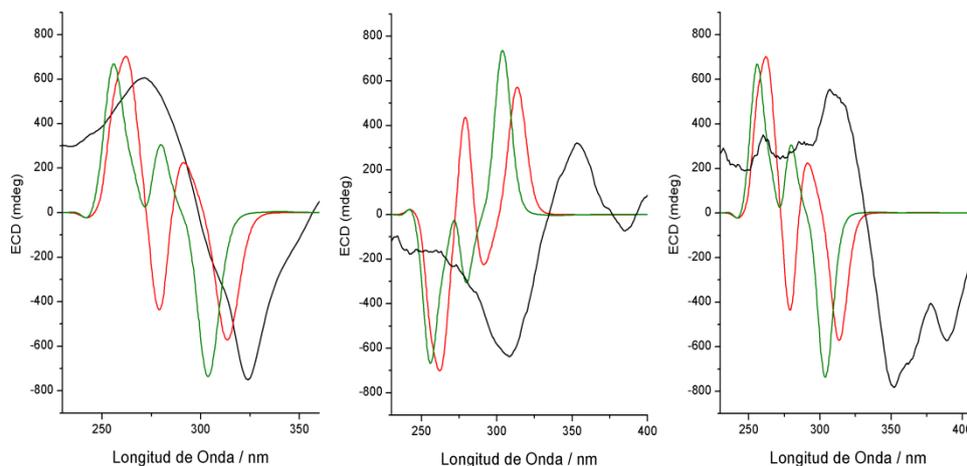


Figura 4.16. Espectros ECD experimentales en estado sólido de **TAB1** (izquierda), **TAB2** (centro) y **TAB3** (derecha) y dos espectros calculados usando el nivel de teoría CAM-B3LYP/cc-pvdz a dos distancias intermoleculares: $3,3 \text{ \AA}$ (línea verde) y $3,2 \text{ \AA}$ (línea roja). Para una mejor comparación los espectros calculados se han superpuesto a los espectros experimentales en todos los casos.

En la figura 4.16 se observa que la mejor correspondencia entre el espectro teórico y el espectro calculado se obtiene para el compuesto **TAB1**. El espectro experimental de **TAB1** está en gran parte determinado por dos principales características; una banda positiva a 271 nm y una negativa a

324 nm que se reproducen en ambos espectros calculados. En los otros dos casos (**TAB2** y **TAB3**) se observan perfiles espectrales similares y los espectros teóricos predicen razonablemente bien los espectros experimentales. La comparación entre los espectros experimentales y los espectros teóricos permiten sugerir que el modelo de hélice propuesto representa en buena aproximación la interacción de las moléculas de la serie en estado sólido.

4.3.2. Dicroísmo Circular Vibracional.

Con el objetivo de obtener más información de los sistemas C_3 quirales se han registrado los espectros VCD experimentales de los tres compuestos. Los espectros experimentales registrados en estado sólido se muestran en la figura 4.17.

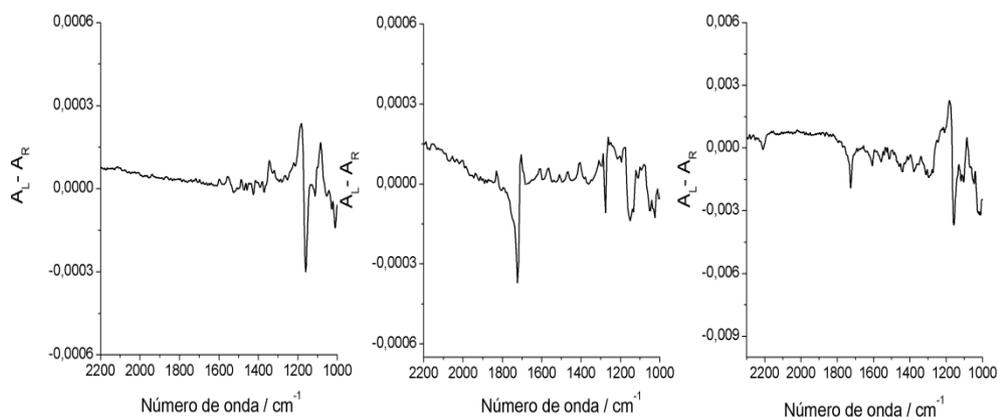


Figura 4.17. Espectros VCD experimentales en estado sólido de **TAB1** (izquierda), **TAB2** (centro) y **TAB3** (derecha).

Como se observa en la figura 4.17 los espectros VCD correspondientes a las moléculas **TAB1**, **TAB2** y **TAB3** parecen muy diferentes entre sí. El espectro VCD de **TAB1** está constituido por una banda positiva a $(+)$ 1177 cm^{-1} y una banda negativa a $(-)$ 1158 cm^{-1} ambas

asignadas a las vibraciones de deformación de los enlaces C-H pertenecientes a las cadenas alifáticas. Debido a que las cadenas alifáticas son las que poseen el centro estereogénico, estas bandas poseen una mayor intensidad VCD. También se asignan a la quiralidad intramolecular las bandas a (-)1367 cm^{-1} , (+)1347 cm^{-1} , (-)1111 cm^{-1} , y (-) 1010 cm^{-1} . Además hay otras bandas relacionadas con vibraciones del anillo aromático a (+)1597 cm^{-1} , (+)1561 cm^{-1} y (+)1085 cm^{-1} .

La principal característica diferenciadora de los espectros VCD de **TAB2** y **TAB3** es la banda asociada a la tensión de carbonilo. En **TAB2** y **TAB3** esta banda es de gran intensidad y domina el espectro en ambos casos. Comparando el espectro de **TAB1** y **TAB3** observamos que ambos poseen el par positivo/negativo a (+)1177 cm^{-1} y (-)1158 cm^{-1} , que, sin embargo, es de menor intensidad en el espectro de la muestra **TAB2**. Por último merece la pena resaltar que las bandas asignadas a los grupos aromáticos entre 1600 y 1400 cm^{-1} en **TAB2** y **TAB3** muestran signos opuestos.

Para una mejor discusión de los espectros VCD es necesario apoyarse en cálculos químico cuánticos como los que se han realizado en la primera parte de este capítulo de tesis. Sin embargo, la precisión de los cálculos de los espectros vibracionales impide que se puedan usar modelos aquirales como el propuesto y la utilización de un modelo más coincidente con la muestra real resulta inevitable. Por ello se propone utilizar como modelo teórico un dímero del compuesto **TAB1**, como se muestra en la figura 4.18.

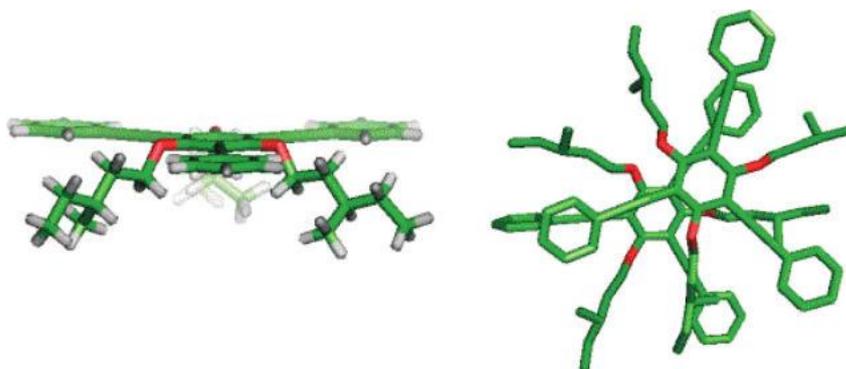


Figura 4.18. Vista superior de la estructura optimizada de **TAB1** (izquierda) y vista lateral de la estructura optimizada del dímero de **TAB1** optimizado (derecha). *J. Chem. Theory Comput.*, **2011**, 7, 3314. Copyright (2011) American Chemical Society.

Este dímero se ha obtenido mediante el siguiente procedimiento: a) optimización a nivel DFT de la molécula aislada, b) selección del dímero que presenta la mayor energía de interacción en las estructuras rígidas, c) relajación de la estructura dimérica hasta el mínimo de energía, y d) cálculos B3LYP/3-21g* de los espectros VCD. La figura 4.19 compara los espectros experimentales infrarrojo, Raman y VCD en estado sólido con los espectros calculados para una molécula (aislada) y del dímero modelado (figura 4.18). Los siguientes hechos pueden ser destacados: (i) los espectros infrarrojos y Raman son apenas sensibles a la interacción ya que los espectros para el dímero y la especie aislada exhiben patrones muy similares, (ii) los espectros VCD teóricos muestran diferencias notables entre el espectro de una molécula aislada y para el modelo de dímero. (iii) El VCD teórico del modelo dimerico es mucho más parecido al espectro experimental de **TAB1** que al espectro de la molécula aislada. Esto sugiere que el espectro VCD es altamente sensible a la estructura agregada, al

contrario que las espectroscopías IR y Raman no dicroicas, sensibles fundamentalmente a la estructura intramolecular.

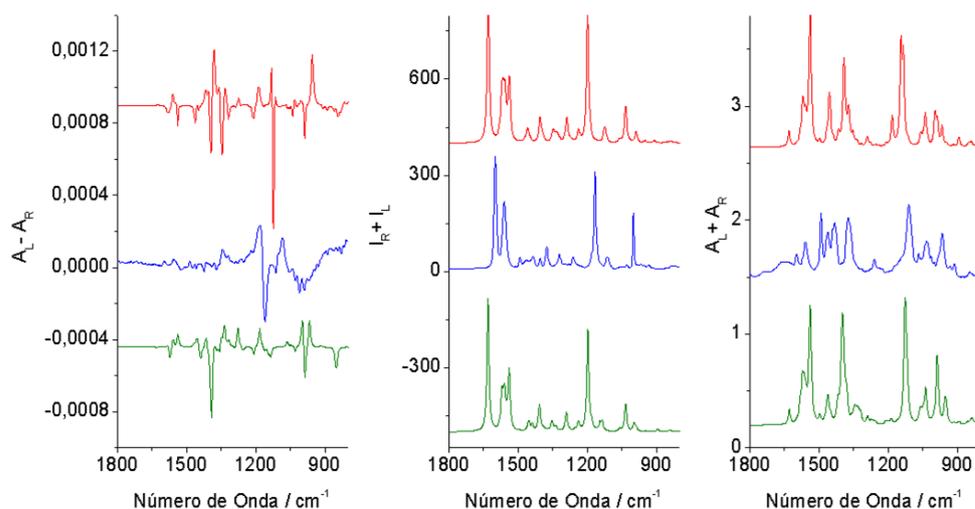


Figura 4.19. Espectros VCD (derecha), Raman (centro) e IR (izquierda) de: (verde) molécula aislada de **TAB1** al nivel B3LYP/3-21g*, (azul) experimental en estado sólido, y (rojo) modelo de dímero en el nivel B3LYP/3-21g*.

4.4. Conclusiones del Origen de la Señal Dicroica en Agregados Columnares Quirales.

En resumen, en este capítulo de Tesis hemos estudiado teóricamente un agregado supramolecular formado a partir de una molécula aquiral con el objetivo de establecer el origen de la señal quiro-óptica en este tipo de sistemas. Empleando metodología química cuántica hemos podido analizar la influencia en el espectro ECD de factores como el tamaño del agregado o la distancia entre los monómeros, relacionándolos con parámetros espectrales como el ancho de banda excitónico. Con la información aportada por los cálculos hemos podido extraer los momentos magnéticos

y eléctricos asociados a las transiciones electrónicas más relevantes, lo que nos ha permitido concluir que la actividad quiral en estos compuestos se debe principalmente al acoplamiento magnético entre los cromóforos. En conclusión, hemos podido racionalizar la influencia de los más importantes factores estructurales del agregado supramolecular conectándolos con la naturaleza de su actividad quiro-óptica.

4.6. Bibliografía

- (1) Purdie, N.; Plenum Press.: New York, 1996; Vol. 118, p 12871.
- (2) Nordén, B.; Rodger, A.; Dafforn, T.; RSC: Cambridge, UK, 2010.
- (3) Gottarelli, G.; Lena, S.; Masiero, S.; Pieraccini, S.; Spada, G. P. *Chirality* **2008**, *20*, 471.
- (4) Lee, C. C.; Grenier, C.; Meijer, E. W.; Schenning, A. P. H. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 671.
- (5) Lightner, D. A.; Hurst, J. E. *Organic conformational analysis and stereochemistry from circular dichroism spectroscopy*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000; Vol. 40.
- (6) Smulders, M. M. J.; Stals, P. J. M.; Mes, T.; Paffen, T. F. E.; Schenning, A. P. H. J.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *132*, 620.
- (7) van Gorp, J. J.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14759.
- (8) Steed, J. W.; Atwood, J. L.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany 2009.
- (9) Yanai, T.; Tew, D. P.; Handy, N. C. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51.
- (10) Peach, M. J. G.; Tellgren, E. I.; Salek, P.; Helgaker, T.; Tozer, D. J. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 11930.
- (11) Limacher, P. A.; Mikkelsen, K. V.; Luthi, H. P. *J. Chem. Phys.* **2009**, *130*, 194114 (1).

- (12) Jacquemin, D.; Wathelet, V. r.; Perpète, E. A.; Adamo, C. J. *Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 2420.
- (13) Zhang, J.; Guo, X.; Cao, Z. J. *Chem. Phys.* **2009**, *131*, 144307 (1.
- (14) Borini, S.; Limacher, P. A.; Lüthi, H. P. J. *Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 2221.
- (15) Rivera-Fuentes, P.; Alonso-Gómez, J. L.; Petrovic, A. G.; Seiler, P.; Santoro, F.; Harada, N.; Berova, N.; Rzepa, H. S.; Diederich, F. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9796.
- (16) Hariharan, P. C.; Pople, J. A. *Theoret. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213.
- (17) Clark, T.; Chandrasekhar, J.; Spitznagel, G. W.; Schleyer, P. V. R. J. *Comput. Chem.* **1983**, *4*, 294.
- (18) Runge, E.; Gross, E. K. U. *Phys. Rev. Lett.* **1984**, *52*, 997.
- (19) Rosenfeld, L. Z. *Phys.* **1928**, *52*, 161.

5. Quirales Organogeles Quirales: Porfirinas y Oligo-para-fenilenos

5. ORGANOGELLES QUIRALES: PORFIRINAS Y OLIGO-PARA-FENILENOS.

En el capítulo anterior hemos analizado cómo se pueden inducir las propiedades quiro-ópticas en agregados supramoleculares. En este capítulo vamos a aplicar estos resultados a dos familias de moléculas capaces de formar este tipo de superestructuras: porfirinas y oligo-para-fenilenos quirales. Ambas familias poseen sistemas π -conjugados en su estructura química y son especialmente interesantes por sus aplicaciones en electrónica, fotónica y catálisis.¹⁻⁶

Este capítulo se divide en tres apartados. En primer lugar se analizan estructuras porfirínicas con distinto número de centros quirales. Con este análisis se pretende observar la influencia que tiene la disposición y número de carbonos estereogénicos sobre los condensados finales. En segundo lugar, uno de los derivados porfirínicos, en concreto, el sistema de tres estereocentros, es analizado por ECD a distintas concentraciones y por VCD a distintas temperaturas. Gracias a estos datos experimentales podemos indagar en el origen de la amplificación de la respuesta quiro-óptica y estabilidad a la estructura supramolecular. Finalmente, se presenta una familia de oligo-para-fenilenos con distintos número de anillos aromáticos en el centro de la molécula, para estudiar el efecto de la estructura química de los oligo-para-fenilenos en el mecanismo de agregación molecular.

5.1. Porfirinas con Diferente Número de Centros Estereogénicos.

5.1.1. Introducción.

En la naturaleza, los sistemas tetrapirrólicos a menudo se auto-organizan en supraestructuras a escala nanométrica y son responsables de muchas de las propiedades recolectoras de luz y energía en los organismos vivos. Un ejemplo de la presencia de estos sistemas tetrapirrólicos en la naturaleza son los agregados de clorofilas⁷⁻⁹ de la bacteria verde del azufre o Chlorobi. Los agregados de bacterioclorofilas son los que realizan la fotosíntesis en algas y cianobacterias. La estructura química de la bacterioclorofila-a se presenta como ejemplo en la figura 5.1.

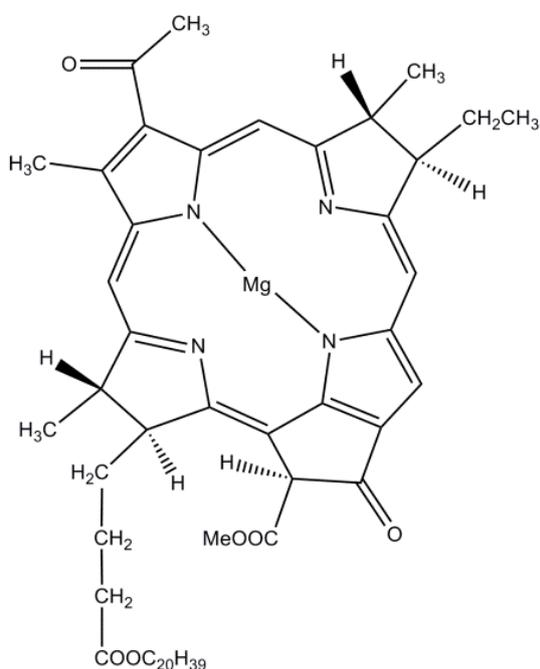


Figura 5.1. Estructura química de la bacterioclorofila-a.

Algunas porfirinas sintéticas son conocidas por formar agregados con propiedades ópticas y electrónicas interesantes.^{10,11} Estos agregados a

veces producen nanoestructuras tipo fibras o nanovarillas en superficies.¹²⁻¹⁴ Una característica de algunos de los derivados de porfirinas es que pueden formar geles, una interesante propiedad que puede ser de utilidad en dispositivos de electrónica orgánica. Es por todo ello que las porfirinas y otros tetrapirroles son elementos atractivos para formar nanoestructuras funcionales¹⁵⁻¹⁷ y, si además les añadimos la funcionalización quiral, son cromóforos interesantes para los estudios relacionados con la amplificación de la quiralidad en sistemas agregados¹⁸⁻²¹, uno de los objetivos de esta Tesis.

A la hora de estudiar agregados quirales está bien establecido que la posición de los centros estereogénicos influye en el signo y magnitud de su actividad óptica.²²⁻²⁹ Sin embargo, el efecto que el número de centros estereogénicos tiene en la amplificación de la quiralidad ha sido poco estudiado hasta la fecha.³⁰⁻³¹ Con esta idea, hemos estudiado una familia de derivados porfirínicos que difieren unos de otros en el número de centros quirales en su estructura química. La estructura y nomenclatura de estas porfirinas se presenta en la figura 5.2.

El sistema tetrapirrólico de la figura 5.2 contiene cuatro grupos amida como unidad formadora de enlaces de hidrógeno, así como cadenas alquílicas que le proporcionan solubilidad en disolventes orgánicos. La nomenclatura seguida hace referencia al número de centros quirales que contiene cada porfirina. De esta manera el derivado (R,R,R,R) -**1** posee cuatro centros quirales R, el derivado (R,R,R) -**2** tres centros, el derivado (R) -**5** un solo centro quiral y el derivado **6** ningún centro estereogénico. Mención especial merecen los derivados con dos centros quirales. Una porfirina con dos disposiciones para dos centros quirales pueden dar lugar

a varios estereoisómeros posicionales o sustitucionales. Esto va a depender de que los centros quirales se encuentren enfrentados (posiciones 5 y 15) o que se encuentren en posiciones vecinales (posiciones 5 y 10). En el primer caso denominaremos la porfirina (*R,R*)-3 y en el segundo caso (*R,R*)-4 .

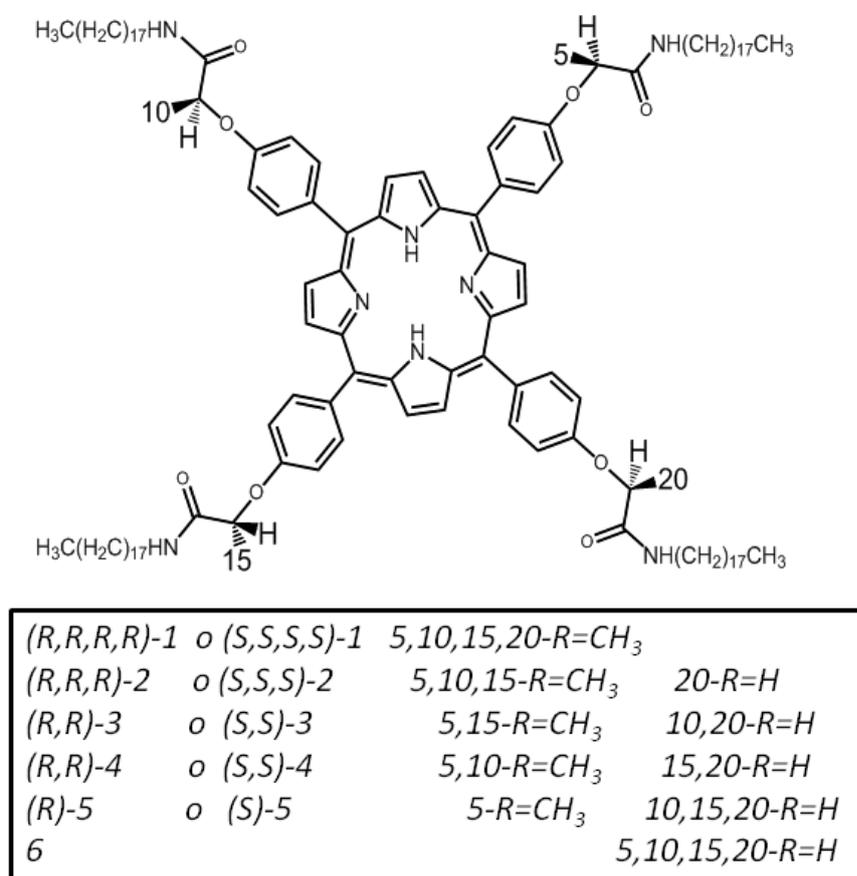


Figura 5.2. Estructura química y nomenclatura de las porfirinas objeto de estudio.

El análisis se llevó a cabo en disolución orgánica utilizando ECD y microscopía de efecto túnel (STM) en sustratos sólidos. La interpretación de los resultados fue contrastada con cálculos de mecánica molecular (MM).³² Además, se investigó la capacidad de cada uno de estos compuestos de

formar geles en disolventes orgánicos (organogeles), explorando sus características por espectroscopía VCD.

5.1.2. Estudios Microscópicos.

Comenzamos el análisis estudiando el comportamiento de los compuestos porfirínicos **1-6** al ser depositados sobre una superficie HOPG (grafito pirolítico altamente orientado) mediante microscopía STM. En la figura 5.3 se muestran las imágenes de STM para los compuestos (R,R,R) -**2**, (R,R) -**3**, (R,R) -**4**, (S,S) -**4**, (R) -**5** y **6**. Para el compuesto (R,R,R,R) -**1** el análisis fue publicado con anterioridad a esta Tesis.³³

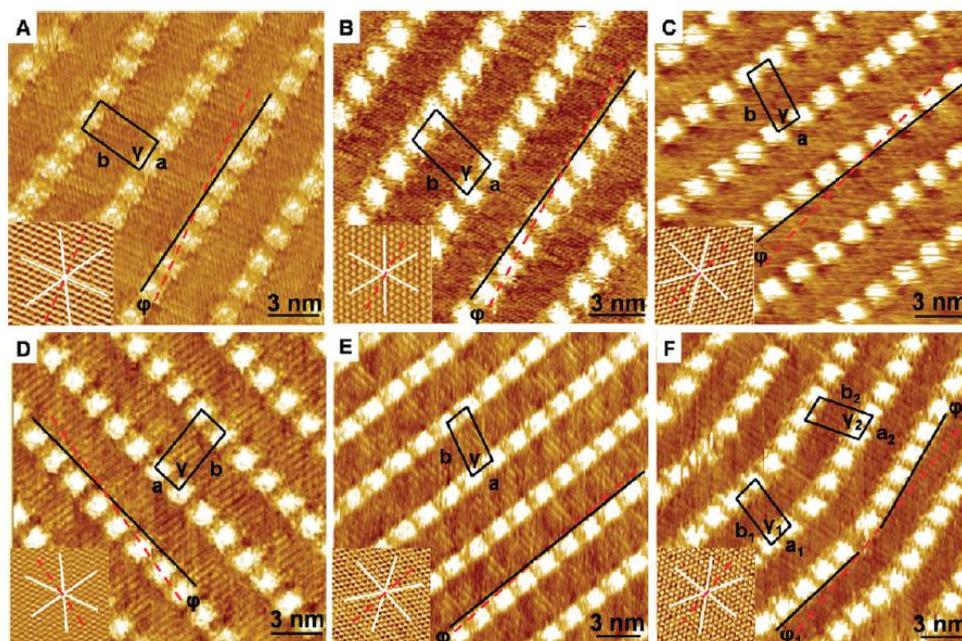


Figura 5.3. Imágenes de STM para los compuestos (R,R,R) -**2**, (R,R) -**3**, (R,R) -**4**, (S,S) -**4**, (R) -**5** y **6** depositados sobre HOPG-1-heptanol. El código de color en todas las imágenes que se muestran es: color oscuro nivel más bajo de altura y el color luminoso mayor altura. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 9350. Copyright (2010) American Chemical Society.

Observando las imágenes de STM se reconoce la naturaleza quiral de los dominios por la disposición de las fibras en la celdilla unidad.³⁴⁻³⁶ Esta celdilla unidad la hemos marcado en todas las imágenes mostradas y se evalúa con los parámetros: a , b y γ que se definen en la imagen. Es importante reconocer que las porfirinas adoptan una conformación paralela con respecto a la superficie de grafito. Además, se puede observar que las cadenas alquílicas de una porfirina se intercalan con las provenientes de otra molécula adyacente.

La mejor forma de evaluar la quiralidad de la monocapa de porfirinas es comparar la orientación de éstas con la orientación del eje principal del grafito, es decir, definir un ángulo, que llamaremos φ entre la normal de un eje principal de simetría del HOPG y un vector de la celdilla unidad de porfirina. Se ha escogido el vector a . Los resultados de este análisis se muestran en la tabla 5.1.

Porfirina	dominios	$a(\text{nm})$	$b(\text{nm})$	$\gamma(\text{deg})$	$\varphi(\text{deg})$
(<i>R,R,R,R</i>)-1	29	$1,9\pm 0,1$	$4,0\pm 0,1$	80 ± 2	$+13\pm 4$
(<i>R,R,R</i>)-2	13	$2,0\pm 0,1$	$4,2\pm 0,3$	80 ± 5	$+10\pm 3$
(<i>R,R</i>)-3	21	$1,9\pm 0,1$	$4,1\pm 0,1$	80 ± 2	$+7\pm 2$
(<i>R,R</i>)-4	8	$1,9\pm 0,1$	$4,0\pm 0,1$	81 ± 4	$+9\pm 4$
(<i>R</i>)-5	19	$1,9\pm 0,1$	$4,0\pm 0,1$	79 ± 4	$+7\pm 4$
6	6	$2,0\pm 0,2$	$4,1\pm 0,2$	79 ± 4	$+6\pm 4$
6	5	$1,9\pm 0,1$	$4,3\pm 0,3$	75 ± 3	-8 ± 2
(<i>S,S</i>)-4	9	$1,9\pm 0,1$	$4,1\pm 0,1$	82 ± 3	-8 ± 2

Tabla 5.1. Resultados geométricos de la deposición de las distintas porfirinas en la superficie de HOPG. En la tabla a , b , γ son los parámetros que definen la célula unidad y φ es el ángulo entre el vector a y el eje de referencia de la superficie HOPG.

Examinando esta tabla se observa cómo las porfirinas R siempre giran en el sentido contrario al de las agujas del reloj (sentido antihorario) con respecto al eje de referencia del grafito (parámetro φ), y que el compuesto con quiralidad S lo hace en sentido opuesto (sentido horario). Además, el valor medio encontrado de φ decrece cuando disminuye el número de centros quirales en la molécula. La molécula aquiral **6** tiene un ángulo medio $\varphi \sim 0^\circ$ sobre todos los dominios, pero en algunas zonas este dominio tiene un valor de $\varphi \sim +6^\circ$ y en otras zonas tiene un ángulo de $\varphi \sim -8^\circ$. Esto indica que, la cadena aquiral no favorece ninguna de las hélices posibles, es decir, se forman dos configuraciones quirales opuestas cuya suma genera una mezcla racémica.^{37,38}

Aunque existe variación entre las posiciones de los centros quirales en los compuestos (*R,R*)-**3** y (*R,R*)-**4**, no se observan diferencias en su interacción con la superficie. Todos estos datos parecen indicar que los centros quirales apenas tienen influencia sobre la estructura general de la monocapa, excepto por el hecho de que seleccionen sólo uno de los sentidos para depositarse sobre el grafito.

5.1.3. Estudios Espectroscópicos.

Los espectros Uv-Vis de las porfirinas **1-6** en disolución se muestran en la figura 5.4. Los espectros se han registrado a temperatura ambiente a una concentración de 5×10^{-6} M.

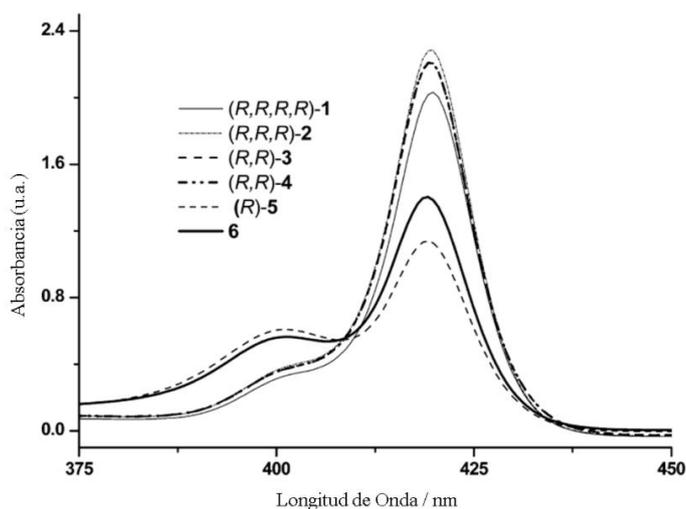


Figura 5.4. Espectros de absorción Uv-Vis de los compuestos 1-6 a temperatura ambiente en disolución de metilciclohexano (5×10^{-6} M).

La banda más intensa del espectro Uv-Vis de las porfirinas es la denominada banda Soret (o banda B). Dicha banda aparece alrededor de 420 nm en porfirinas no agregadas.³⁹ En los compuestos estudiados se puede observar que todos los espectros presentan una banda intensa a 419 nm y un hombro alrededor de 400 nm. Este hecho indica que, en estas condiciones, coexisten en equilibrio moléculas libres (la mayoría) junto con agregados moleculares. Ambas absorciones se asignan a transiciones $\pi\text{-}\pi^*$ asociadas con los cromóforos aromáticos de la porfirina.³⁹ Además en la figura 5.4 se observa como la banda a 400 nm es más intensa en las porfirinas con menores números de centros quirales (R)-5 y 6 mientras que en el resto de los casos, porfirinas 1-4, los espectros son prácticamente idénticos entre sí en esa región del espectro.

Con el objetivo de obtener más información del estado agregado se registraron los espectros ECD de las disoluciones anteriores, que en todos los casos corresponden al enantiómero R. Sorprendentemente los espectros

a temperatura ambiente no mostraron señal dicroica (esto es, en las condiciones de la figura 5.4) en ninguna de las porfirinas. Con el objetivo de obtener esta señal procedimos a cambiar alguna de las condiciones experimentales, optando en primer lugar por registrar los espectros a baja temperatura. En la figura 5.5 se exponen los espectros de los compuestos **2-5** a -5°C y -10°C , respectivamente. El compuesto (R,R,R,R) -**1** presentaba a esta temperatura una intensidad Uv-Vis fuera del rango óptimo de absorbancia, por lo que no puede ser estudiado por espectroscopía ECD.

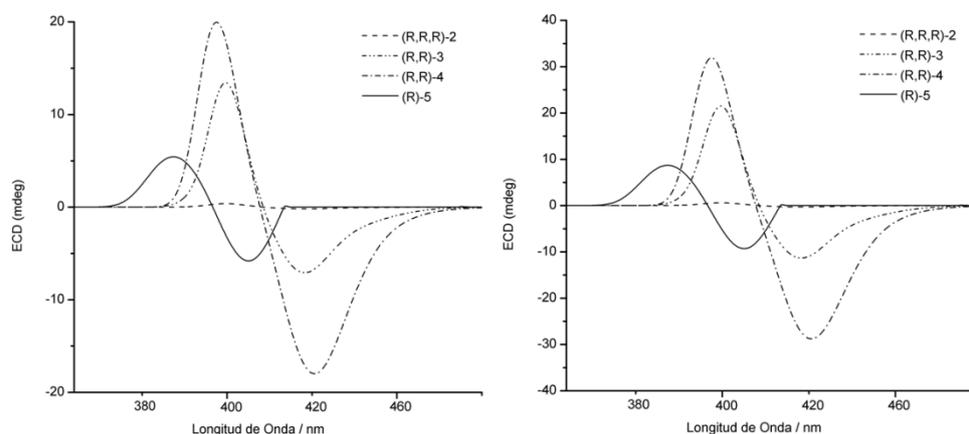


Figura 5.5. Espectros ECD de los compuestos **2-5** a -5°C (izquierda) y -10°C (derecha) en disolución de metilciclohexano (5×10^{-6} M).

Al disminuir la temperatura, las disoluciones de los compuestos **2-5** dieron una señal dicroica perfectamente definida. Estos cambios indican nuevamente que, a temperatura ambiente, las moléculas se encuentran mayormente aisladas en el disolvente, mientras que a baja temperatura, se autoensamblan formando agregados con una buena señal ECD.

Por la forma de la biseñal ECD se puede deducir cómo se disponen las moléculas tridimensionalmente en el espacio para el enantiómero R. En todos los casos el efecto Cotton es negativo, lo que significa que el agregado

formado adopta una orientación en sentido antihorario.⁴⁰⁻⁴³ Atendiendo a la intensidad relativa de los espectros, observamos que el compuesto (R,R,R) -**2** tiene un efecto Cotton débil, indicando que la estructura helicoidal ha empezado a formarse pero aún no existe en una gran proporción. Los compuestos (R,R) -**3** y (R,R) -**4** tienen un efecto Cotton más intenso que el compuesto (R,R,R) -**2** a la misma temperatura, lo que significa que existen en la disolución más monómeros en forma agregada que en el compuesto (R,R,R) -**2**. Y por último, el compuesto (R) -**5** presenta un efecto Cotton intenso y desplazado hacia el azul, indicando que la mayoría de sus moléculas se encuentran en la forma agregada. Así podemos deducir que la energía de interacción intermolecular disminuye siguiendo el orden: (R) -**5**, (R,R) -**4**, **3** (aproximadamente con el mismo valor) y (R,R,R) -**2**.

Como se indicó anteriormente, una característica de estas porfirinas es su capacidad de formar geles en disolventes orgánicos, organogeles. En la tabla 5.2 se muestra la concentración mínima (denominaremos crítica) que requiere cada porfirina para formar un gel.

a)

Compuesto	Concentración crítica (mg/mL)
(<i>R,R,R,R</i>)-1	16
(<i>R,R,R</i>)-2	22
(<i>R,R</i>)-3	8
(<i>R,R</i>)-4	6
(<i>R</i>)-5	2
6	2

b)



Tabla 5.2. (a) Concentración crítica de formación del organogel para los enantiómeros R de las porfirinas **1-6** en metilciclohexano (idénticos valores se obtuvieron para los enantiómeros S). (b) Muestra una imagen del gel formado por las porfirinas.

Observando la tabla 5.2 podemos destacar que el compuesto (*R,R,R,R*)-**1** posee una concentración crítica algo inferior que el compuesto (*R,R,R*)-**2** pero del mismo orden de magnitud. Las porfirinas (*R,R*)-**3** y **4** necesitan tres veces menos concentración que (*R,R,R*)-**2**. El compuesto (*R*)-**5** tiene la misma concentración crítica que el compuesto aquiral **6**, siendo ésta la menor concentración requerida para formar el organogel.

Estos resultados son una clara muestra de cómo influye el número de centros quirales de la molécula en la formación del agregado final. A menor número de centros quirales, menor concentración de muestra necesaria para formar el gel. Esta diferencia en la concentración crítica se debe a que el grupo metilo responsable de la quiralidad intrínseca introduce un mayor impedimento estérico entre las unidades de porfirinas

para la formación del agregado incrementando así la concentración crítica necesaria para formar el gel.

La estructura de estos organogeles puede ser estudiada mediante espectroscopías vibracionales. Los espectros IR y VCD de los derivados porfirínicos **2-6** formando organogeles se muestran en la figura 5.6.

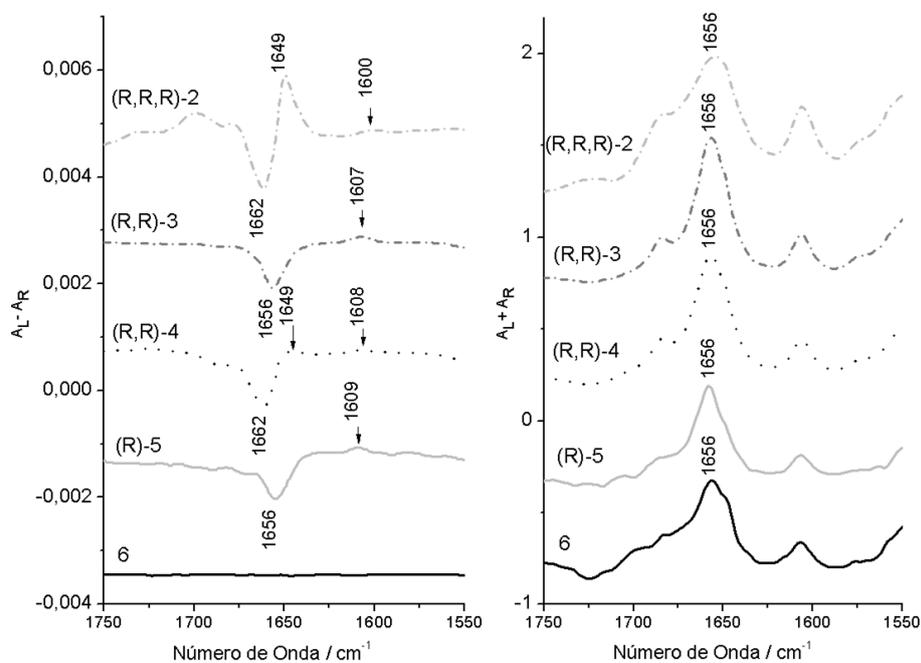


Figura 5.6. Espectros de absorción IR (derecha) y correspondientes espectros de VCD (izquierda) de los compuestos **2-6** en estado gel en una disolución de metilciclohexano a temperatura ambiente.

Los espectros IR de todos los derivados porfirínicos están dominados por una banda intensa a 1656 cm^{-1} que se asigna al modo de amida I, principalmente la vibración de tensión del grupo C=O. Los espectros VCD de la figura 5.6 muestran que todos los compuestos **2-5** (aquellos que tienen centros quirales) poseen una banda intensa, aproximadamente a la misma frecuencia que su correspondiente banda IR.

La molécula aquiral **6** no presenta ninguna banda en el espectro VCD y el compuesto (R,R,R) -**1** presenta problemas similares de transmitancia a los anteriores en ECD, lo que impide estudiarlo mediante esta técnica.

Estudiando la figura 5.6 más en detalle, se observa que los espectros VCD presentan más variaciones en la serie que los espectros IR. Los compuestos (R,R,R) -**2** y (R,R) -**4** presentan una banda VCD negativa a 1662 cm^{-1} , mientras que (R,R) -**3** y (R) -**5** muestran esta banda a 1656 cm^{-1} . Además los compuestos (R,R,R) -**2** y (R,R) -**4** poseen una banda positiva a menor frecuencia. Podemos decir, a la vista de los resultados de VCD, que los compuestos se relacionan dos a dos: (R,R,R) -**2** con (R,R) -**4** y (R,R) -**3** con (R) -**5** y que esta relación tiene que ver con la existencia de pautas de agregación similares entre ellos, dado que los estamos estudiando en estado gel.

Aparte de la señal intensa se observa una banda positiva VCD en los cuatro compuestos en el intervalo $1600\text{-}1610\text{ cm}^{-1}$ que muestran un notable desplazamiento de la frecuencia con el aumento de centros quirales: (R) -**5** (1609 cm^{-1}), (R,R) -**4** (1608 cm^{-1}), (R,R) -**3** (1607 cm^{-1}) a (R,R,R) -**2** (1600 cm^{-1}). Esta banda se asigna a la de vibración de tensión C=C del centro tetrapirrólico.⁴⁴

5.1.4. Estudios de Mecánica Molecular.

Al objeto de proponer un modelo del autoensamblaje quiral de las porfirinas se han realizado cálculos de mecánica molecular (MM). En la bibliografía pueden encontrarse varios ejemplos de supraestructuras helicoidales formadas por porfirinas,^{45,46} en los cuales se propone la formación de agregados helicoidales estabilizados por interacciones π - π . En nuestro estudio hemos utilizado esta misma aproximación para diseñar los

agregados helicoidales correspondientes a la porfirina aquiral **6**. Los parámetros iniciales de diseño han sido: una estructura de 74 moléculas de porfirinas giradas entre sí un ángulo de $2,5^\circ$ y a una distancia de $3,5 \text{ \AA}$ para facilitar los enlaces de hidrógeno entre los grupos amida. La no quiralidad de esta molécula facilita el diseño de las dos hélices posibles: una hélice en sentido horario y otra en sentido antihorario. El resultado de la optimización de ambas hélices se muestra en la figura 5.7.

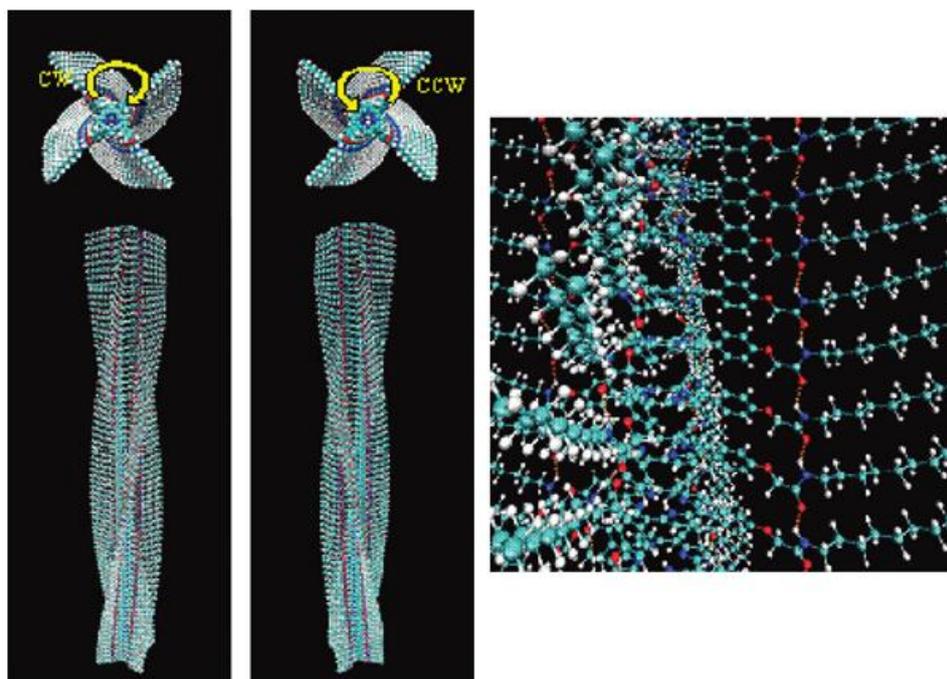


Figura 5.7. Resultado del cálculo de mecánica molecular para el compuesto **6**. Izquierda: Parte superior y vista frontal de las hélices en sentido horario y antihorario. Derecha: Ampliación realizada sobre la figura para realzar la uniones mediante interacciones π - π entre los tetrapirroles porfirínicos y las uniones de enlace de hidrógeno entre los grupos amidas. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 9350. Copyright (2010) American Chemical Society.

Como consecuencia de la relajación estructural el ángulo de torsión entre las unidades porfirínicas permanece prácticamente constante, aproximadamente $2,4^\circ$, mientras que las distancias intermoleculares aumentan hasta $4,6 \text{ \AA}$. Como se ilustra en la figura 5.7 (derecha), las tres interacciones principales que mantienen la estructura unida son: i) las interacciones π - π entre los centros tetrapirrólicos de las porfirinas, ii) los enlaces de hidrógeno entre los grupos amida y iii) las interacciones de Van der Waals entre las cadenas alquílicas. La combinación de estas tres interacciones proporciona una fuerte cohesión en las estructuras, resultando una energía de estabilización de $56,9 \text{ kcal/mol}$ para ambas hélices respecto al sistema sin agregar.

A partir de las dos hélices (horaria y antihoraria) obtenidas con la porfirina aquiral **6**, se construyen las dos hélices correspondientes para el compuesto (*R,R,R,R*)-**1** a base de cambiar el hidrógeno 5 por un CH_3 en las 74 moléculas de la estructura. El resultado de la optimización se muestra en la figura 5.8.

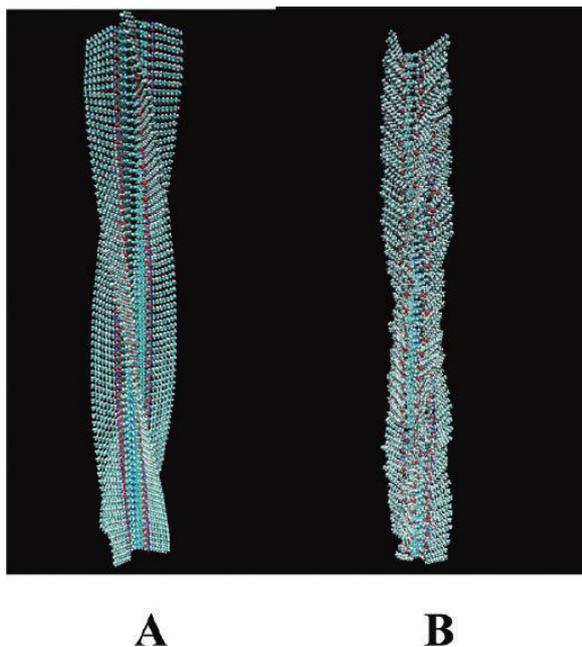


Figura 5.8. Hélice calculada para el compuesto (R,R,R,R) -1. (a) Vista lateral de la hélice antihoraria; (b) Vista lateral de la hélice horaria. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 9350. Copyright (2010) American Chemical Society.

Tras la relajación la energía de estabilización de las hélices de la figura 5.8 es de 59,5 kcal/mol en la disposición antihoraria y 49,3 kcal/mol en el agregado con giro en sentido horario. Es decir, la disposición antihoraria es significativamente más estable.

También se han construido y optimizado las hélices con sentido de giro horario y antihorario para los compuestos **2-5**. Los resultados se resumen en la figura 5.9. En dicha figura se muestra la energía de estabilización para las hélices horaria y antihoraria de todos los compuestos.

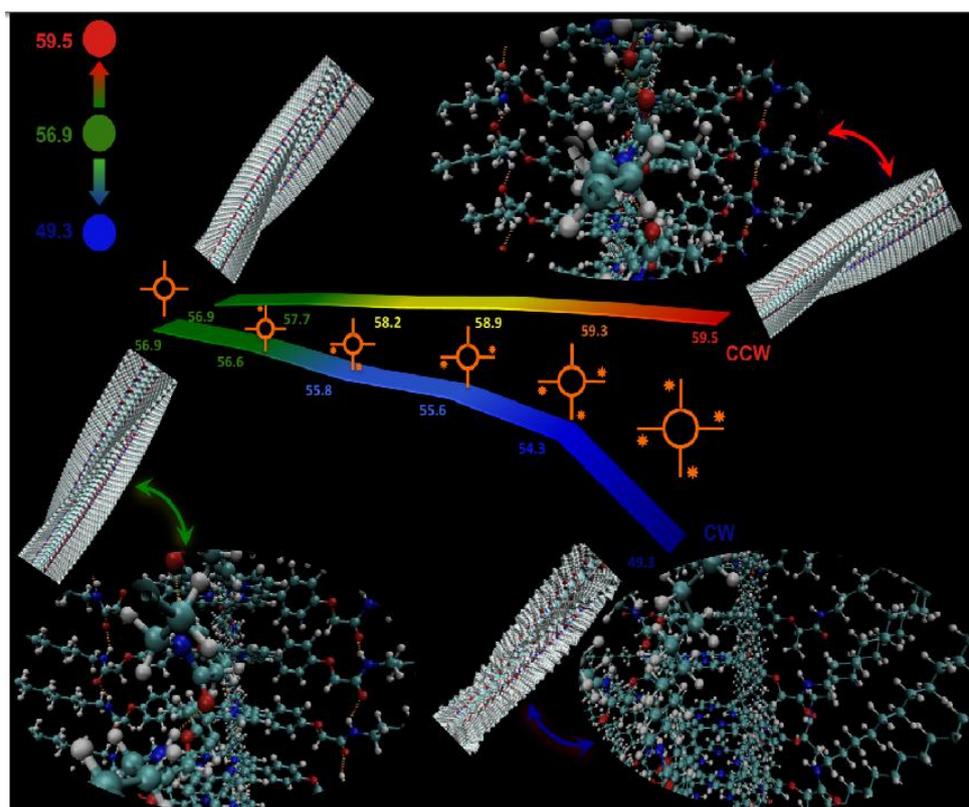


Figura 5.9. Energía de estabilización por molécula (kcal/mol) para las hélices horaria y antihoraria de los enantiómeros R de los compuestos **1-5** y el compuesto aquiral **6**. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 9350. Copyright (2010) American Chemical Society.

Como se observa en la figura 5.9 la energía de estabilización de las hélices horarias (las menos estables) disminuye cuando aumenta el número de centros quirales. Pensamos que se debe principalmente a que la inserción del grupo metilo crea un aumento del impedimento estérico y dificulta los enlaces de hidrógeno.

En las hélices con sentido de giro antihorario la introducción del grupo metilo induce un ligero cambio en la posición del grupo que explica

la estabilización del agregado al aumentar el número de centros quirales. Este resultado está en perfecta consonancia con los espectros ECD que muestran la formación de una hélice antihoraria para el enantiómero R en metilciclohexano (figura 5.5). Los cálculos indican así mismo que el paso de hélice no cambia con la introducción de centros quirales en el caso de la hélice antihoraria.

5.1.5. Organización de los Agregados de Porfirinas Quirales.

Hasta ahora se han mostraron las diferencias entre las distintas porfirinas **1-6** una vez que forman el agregado helicoidal. En este apartado vamos a ver la influencia de la temperatura y la concentración en la estabilización de los agregados. El control sobre la organización de los materiales moleculares es un tema de gran interés, debido principalmente a dos razones: i) el impacto que producen los agregados sobre las propiedades electro-ópticas finales y ii) la posibilidad de racionalizar el diseño de los derivados porfirínicos, una vez que se conozcan las interacciones que forman los agregados. Por ello, este apartado se dedica a la porfirina con tres centros quirales denominada (R,R,R) -**2** que hemos considerado más adecuada para este estudio.

La estrategia de trabajo ha consistido en obtener espectros de dicroísmo circular a distintas concentraciones y temperaturas. Para la evaluación de los datos espectroscópicos se ha recurrido a cálculos MM y semiempíricos.

5.1.5.1. Espectroscopía Electrónica.

El estudio comienza con el registro de los espectros Uv-Vis y ECD del gel enantiomérico (*R,R,R*)-**2** a diferentes concentraciones. El resultado de este experimento se muestra en la figura 5.10.

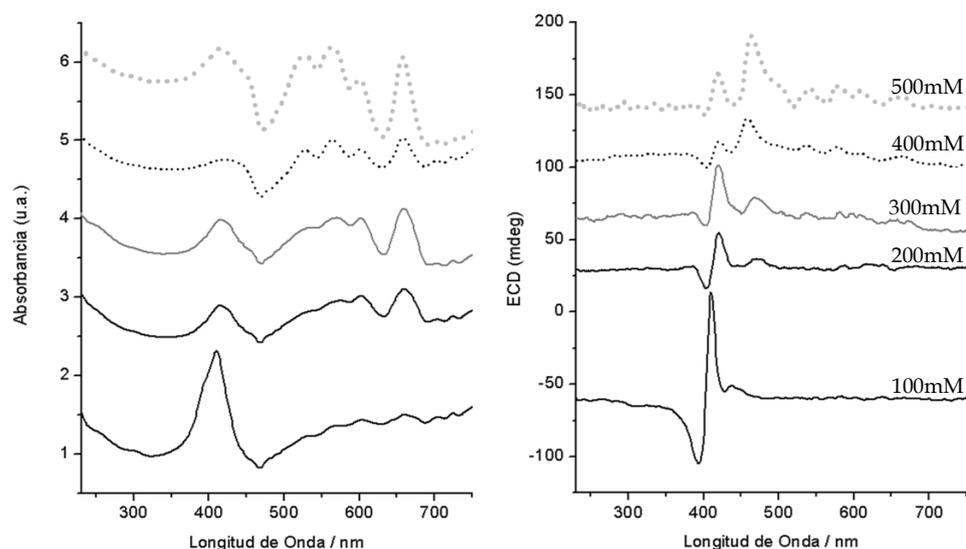


Figura 5.10. Los espectros de absorción Uv-Vis (izquierda) y espectros de ECD (derecha) de (*R,R,R*)-**2** diferentes concentraciones, desde 100mM a 500mM. Se muestra cómo las bandas Qx y Qy aparecen en disoluciones de concentración creciente.

El espectro de absorción Uv-Vis de las porfirinas está dominado por bandas asociadas a transiciones $\pi\text{-}\pi^*$. Los espectros ECD presentan más variaciones dentro de la serie que los espectros de absorción Uv-Vis, mostrando el espectro a 100 mM una biseñal centrada a 420 nm cuya intensidad decrece cuando aumentamos la concentración. También se observa incremento significativo de la absorbancia (Uv-Vis) en la región Vis-NIR (500-700 nm). Las bandas en esta región se denominan Qx y Qy^{47,48}

y se asignan a transiciones electrónicas a nuevos estados excitados formados como resultado de las interacciones en el agregado.

Los cálculos de MM del apartado anterior permiten predecir los espectros de la figura 5.9. La estructura de mínima energía de la molécula (*R,R,R*)-**2** se utiliza ahora para un cálculo semiempírico al nivel INDO/SCI. Este cálculo semiempírico nos proporciona el espectro de ECD teórico correspondiente al agregado helicoidal. El resultado se muestra en la figura 5.11 junto con el espectro ECD experimental a 500 mM.

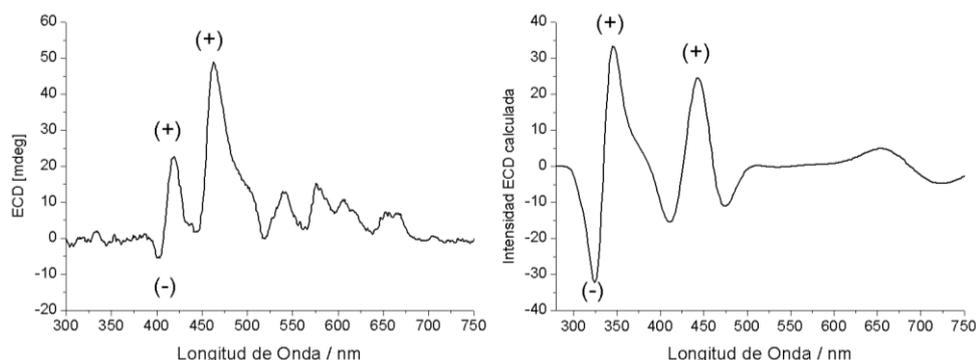


Figura 5.11. Izquierda: Espectro de absorción (parte inferior) y espectros de ECD (parte superior) de (*R,R,R*)-**2** a una concentración de 500 mM en metilciclohexano a temperatura ambiente. Derecha: espectro al nivel INDO/SCI de absorción (parte inferior) y espectro de ECD (parte superior) de un conjunto que contiene 74 moléculas de (*R,R,R*)-**2**.

Los cálculos realizados predicen la aparición de bandas de absorción con actividad dicroica en la región de 300-500 nm. La forma y energía de estas bandas es similar a las obtenidas experimentalmente a 500 mM de concentración de muestra. Más específicamente, se predice un patrón de banda Soret [(-),(+),(+)] de acuerdo con el espectro experimental de ECD.

5.1.5.2. Espectroscopía Vibracional.

En primer lugar analizamos el espectro IR de (R,R,R) -**2** a una concentración 500 mM en metilciclohexano (figura 5.12) y a temperatura ambiente.

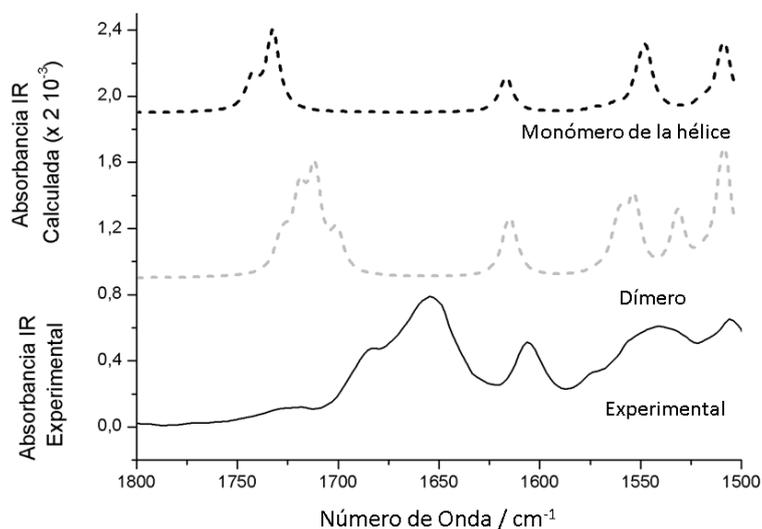


Figura 5.12. IR Experimental a temperatura ambiente y espectro calculado al nivel B3LYP/6-31g para un monómero extraído de la hélice calculada y un dímero optimizado del compuesto (R,R,R) -**2**.

En el espectro IR del compuesto (R,R,R) -**2** se observan tres bandas intensas a 1697, 1683 y 1656 cm^{-1} , que podemos asignar a la vibración de amida I, debida principalmente a la tensión del carbonilo, $\nu(\text{C}=\text{O})$. Existe una relación directa entre la frecuencia de la banda de amida I y la formación de enlaces de hidrógeno, de manera que la presencia de estos enlaces disminuye la frecuencia de la tensión $\nu(\text{C}=\text{O})$, y con ello de la frecuencia de la banda amida I. De esta forma podemos asignar la banda a 1784 cm^{-1} a vibraciones amidas pertenecientes a moléculas aisladas y la banda más intensa a 1656 cm^{-1} a vibraciones amidas de porfirinas

agregadas. En la figura 5.13 se muestra una ampliación de la hélice con sentido de giro horario del compuesto (R,R,R)-2 donde se observa la red de enlaces de hidrógeno C=O...H-N que mantiene unida la estructura supramolecular.

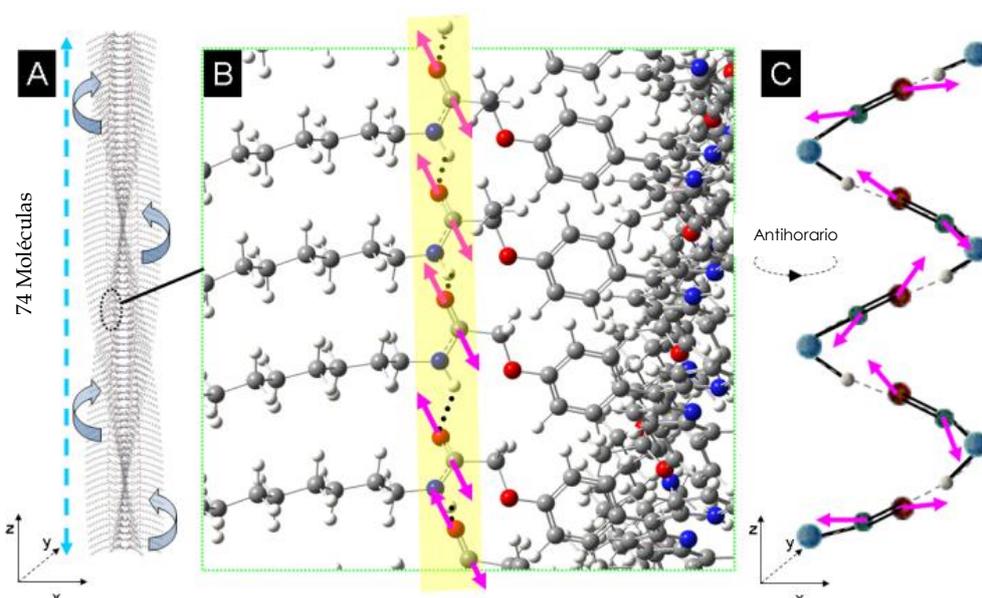


Figura 5.13. (a) Ilustración del modelo con sentido antihorario de una hélice formada por 74 moléculas de (R,R,R)-2. (b) Ampliación de la hélice en la zona del carbonilo revelando los enlaces C=O...H-N. (c) Red de $\nu(\text{C}=\text{O})$ dispuestos en el perímetro de la hélice en sentido antihorario destacando su carácter colectivo.

La obtención de un espectro teórico IR para un sistema de 74 unidades de porfirinas es altamente costoso para los recursos computacionales actuales. En este trabajo se ha intentado predecir el espectro IR de (R,R,R)-2 abordando el problema mediante dos enfoques diferentes: i) extraer una única molécula de la estructura obtenida por MM (figura 5.13) y realizar el cálculo de frecuencias sobre ella, o ii) crear un sistema de dos moléculas y optimizarlo para calcular las frecuencias de

vibración sobre el dímero. El resultado de ambas aproximaciones se muestra en la figura 5.12 junto con el correspondiente resultado experimental. De este resultado podemos destacar que el patrón general de intensidades IR en ambos modelos calculados es similar, pero en el dímero la vibración amida I, $\nu(\text{C}=\text{O})$, se desplaza a frecuencias más bajas que en la estructura aislada. Podemos por tanto concluir que sólo el cálculo del dímero justifica la relación entre el desplazamiento de la frecuencia del $\nu(\text{C}=\text{O})$ en el espectro experimental y la formación de enlaces de hidrógeno entre las unidades de porfirinas.

En segundo lugar, vamos a estudiar la resistencia del agregado formado mediante el registro de los espectros IR y VCD del compuesto (R,R,R) -2 a distintas temperaturas. En la figura 5.14 se presentan los espectros IR y VCD del compuesto porfirínico en un rango de temperaturas desde 25 a 100°C.

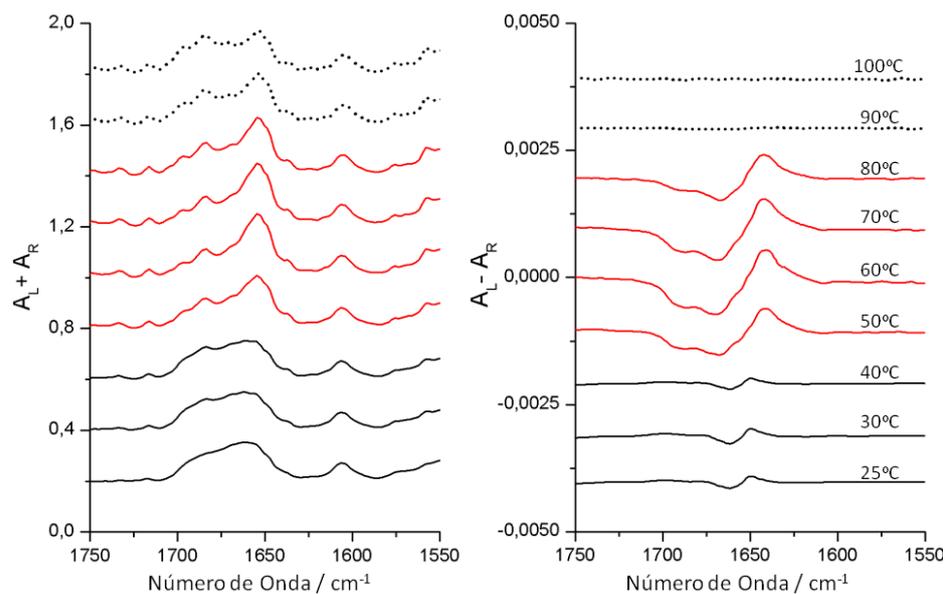
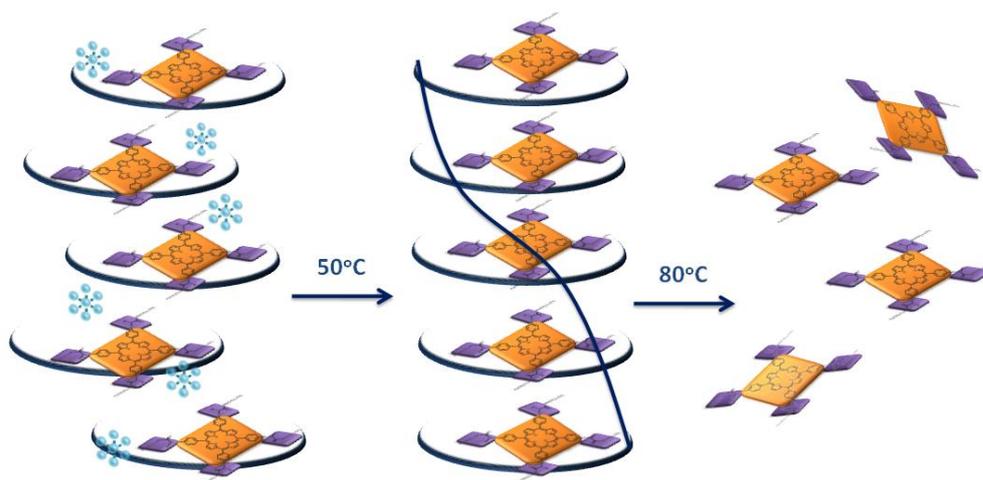


Figura 5.14. Espectros IR y VCD de (R,R,R) -2 en función de la temperatura. Las temperaturas utilizadas se muestran en la figura.

Los espectros IR de la figura 5.14 no muestran diferencias significativas con el aumento de la temperatura. Sin embargo, los correspondientes espectros VCD (figura 5.14 derecha) muestran la aparición de tres escenarios diferentes de intensidad dicroica a lo largo del experimento: i) desde la temperatura ambiente y 50°C la señal no cambia significativamente lo que demuestra la estabilidad del gel en este rango, ii) al pasar de los 50°C hay un fuerte aumento de intensidad del espectro VCD y en particular de la banda a 1650 cm⁻¹, y iii) el calentamiento de la muestra a más de 80°C conduce a una desaparición casi completa de la señal VCD.

La explicación del aumento de la señal VCD al pasar la temperatura de 50°C es que se haya producido un templado térmico. Antes de esta temperatura se pueden tener defectos en el agregado helicoidal que impidan una perfecta interacción entre las unidades de porfirinas. Una vez superada esta temperatura, se produce un templado que repara los defectos y se observa una señal VCD de intensidad amplificada. Este templado mantiene el agregado estable entre 50°C y 80°C hasta que a temperaturas superiores a 80°C tiene lugar una transición gel-sol, el agregado se destruye y el espectro VCD presenta una señal débil, probablemente asociada con la unidad molecular de porfirina. Un esquema explicativo del proceso térmico que sufre el agregado del compuesto (*R,R,R*)-**2** se presenta a continuación.



Esquema 5.1. Representación del proceso térmico que sufren los agregados porfirínicos de (R,R,R)-2.

Como parte final de este estudio se han registrado los espectros Raman de los agregados. En el capítulo 2 hemos resaltado la complementariedad existente entre las espectroscopías IR y Raman. En el caso de las porfirinas hemos usado la espectroscopía infrarroja para analizar los elementos polares de los agregados porfirínicos, como son los grupos C=O y los puentes de hidrógeno que forman. Ahora vamos a analizar las interacciones π - π que afectan sobre todo al centro tetrapirrólico, enlaces C=C menos polares, gracias a la espectroscopía Raman. En la figura 5.15 se muestran los espectros Raman de (R,R,R)-2 a dos temperaturas: 25 y 50°C.

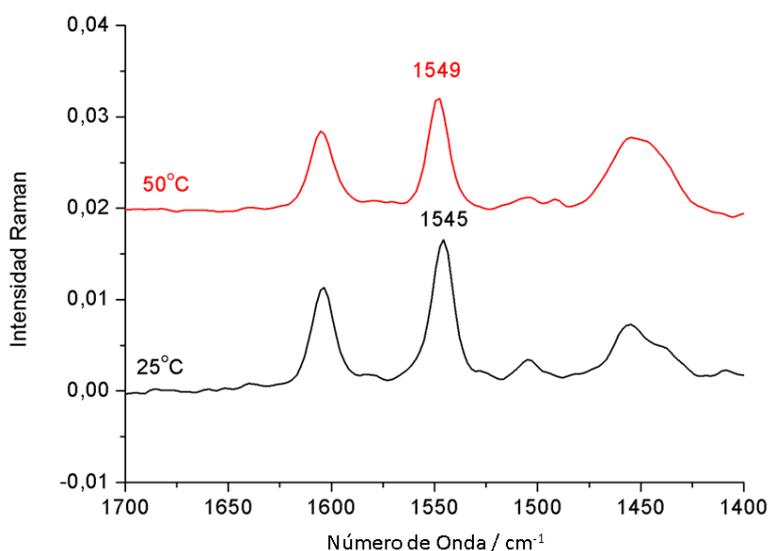


Figura 5.15. FT-Raman del compuesto (*R,R,R*)-2 a 25 y 50°C.

El espectro Raman de la figura 5.15 muestra tres bandas que se asignan al núcleo tetrapirrólico de las porfirinas. Observamos que la banda Raman más intensa a 1545 cm^{-1} en el espectro a temperatura ambiente, se desplaza 4 cm^{-1} al aumentar la temperatura. Este desplazamiento podría estar relacionado con el aumento de la compactación de la hélice como resultado del templado que se produce a 50°C y que conlleva un incremento en la intensidad de las interacciones π - π .

5.1.6. Conclusiones de los Organogeles Quirales de Porphirinas.

En resumen en el apartado 5.1 hemos analizado la relación que existe entre el número de centros quirales y la actividad quiro-óptica en una familia de compuestos porfirínicos. Hemos detectado que la inclusión del grupo metilo, causante del centro quiral provoca un ligero cambio en la conformación del grupo amida y estabiliza la estructura supramolecular en uno de los dos sentidos horarios. Este efecto se acentúa cuantos más centros

quirales posee la porfirina, aunque también provoca que se necesite más concentración para formar el agregado supramolecular.

Utilizando una de las porfirinas como modelo, los espectros de ECD permiten concluir que la agregación está claramente favorecida por el aumento de la concentración. Por su parte, los espectros de VCD a diferentes temperaturas han permitido caracterizar un proceso de templado térmico de los agregados por encima de 50°C.

5.2. Organogeles Quirales de Oligo-para-Fenilenos.

5.2.1. Introducción.

En el subcapítulo anterior hemos estudiado la influencia del número y disposición de los centros estereogénicos en la estructura de los agregados supramoleculares porfirínicos. En este apartado vamos a analizar otro tipo de modificación estructural utilizando para ello una familia de oligo-para-fenilenos con distinto número de anillos aromáticos en el centro de la molécula. Mediante técnicas espectroscópicas y cálculos cuánticos examinaremos el mecanismo de agregación molecular al modificar el núcleo conjugado central de la estructura química de los oligo-para-fenilenos.

Los oligo-para-fenilenos son una familia de compuestos orgánicos semiconductores que se diseñan para ser implementados en dispositivos de electrónica orgánica.⁴⁹ Debido a sus propiedades luminiscentes se dedican principalmente a la fabricación de biosensores o dispositivos optoelectrónicos como los OLEDs.⁵⁰ Su diseño se basa en combinar una estructura conjugada que le confiere las propiedades semiconductoras con anillos aromáticos que le confieren estabilidad al sistema. Gracias a que se trata de anillos aromáticos unidos mediante enlaces simples, podemos controlar la orientación de dichos anillos mediante estímulos externos, como cambios de disolvente, temperatura, concentración etc.

La familia de oligo-para-fenilenos (OPP) objeto de estudio se presenta en la figura 5.16. La nomenclatura seguida para estos compuestos consiste en introducir detrás del acrónimo OPP una numeración del **1** al **4**, que indica el número de bencenos en la estructura central del compuesto.

Esta investigación se ha realizado en tres estados: en superficie, en disolución y en estado gel. Primeramente los compuestos OPPs desde el OPP-1 al OPP-4 se analizan mediante microscopía de fuerza atómica (AFM) mientras que el estado gel y la disolución se estudian mediante técnicas espectroscópicas ECD, VCD y ROA. Es importante destacar que todos los compuestos poseen seis centros estereogénicos tipo S en las cadenas alquílicas externas.

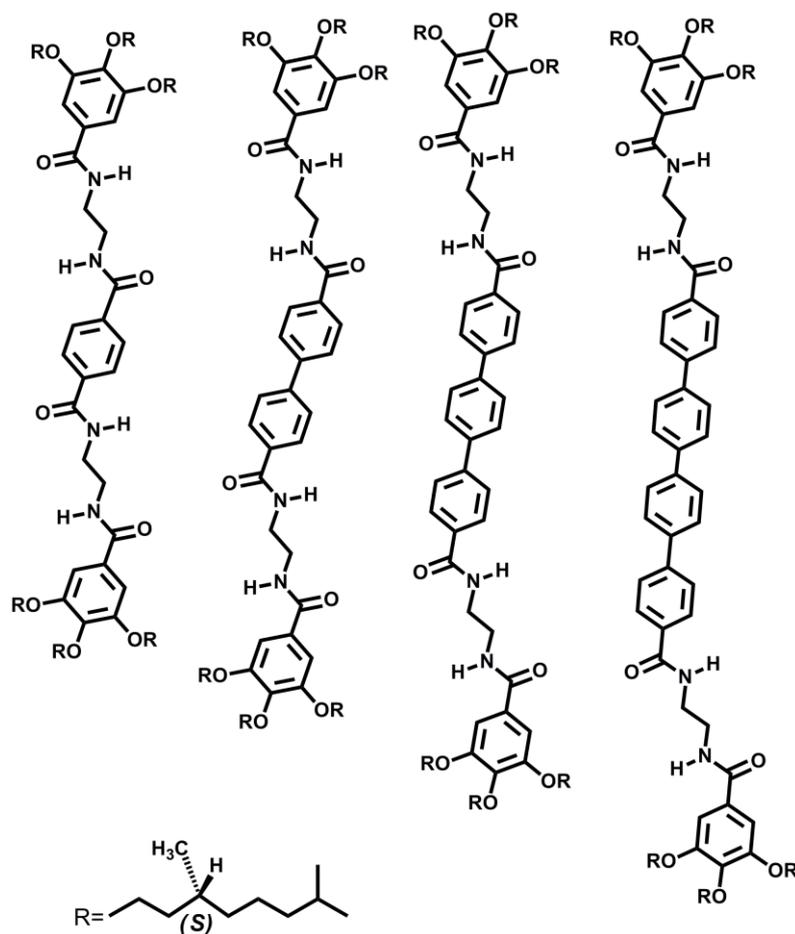


Figura 5.16. Estructura química de los organogeladores de OPP 1-4.

Estos compuestos tienen la capacidad de formar organogeles igual que las porfirinas descritas con anterioridad. En la figura 5.17 se muestra el organogel formado para cada uno de los compuestos en tolueno.

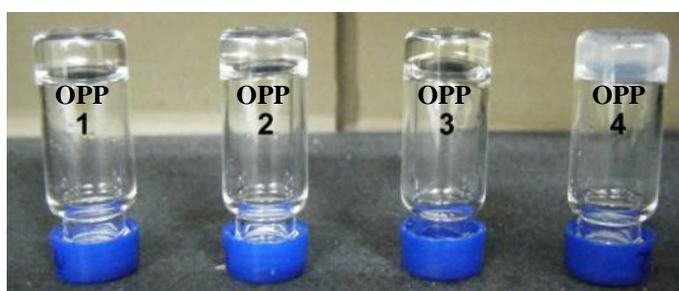
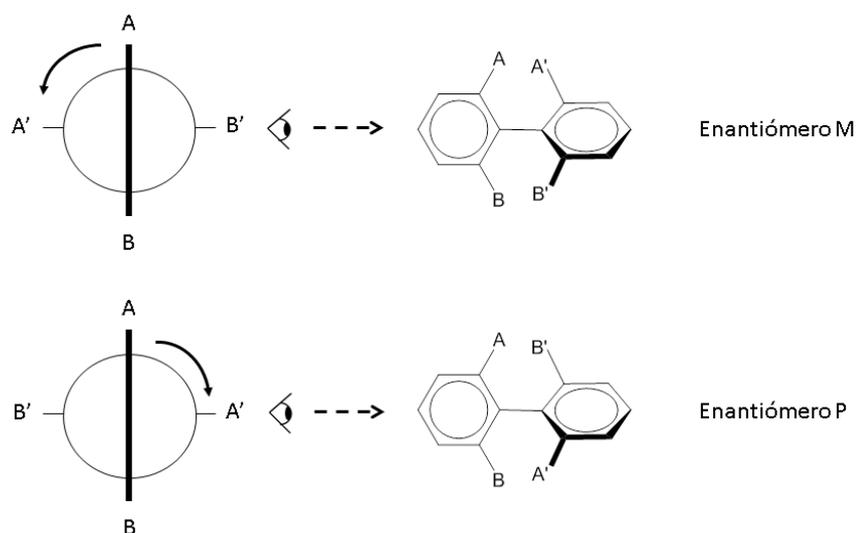


Figura 5.17. Imagen de los organogeles formados a partir de los compuestos OPPs usando tolueno como disolvente. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 1373. Copyright © 2014 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Comenzamos definiendo un concepto: el atropisomerismo. Se ha denominado atropisomerismo a la quiralidad axial que existe en un bifenilo disustituido que posee la rotación impedida alrededor de su enlace sencillo. En el esquema 5.2 se muestran los dos enantiómeros o atropisómeros, de un bifenilo orto-disustituido.⁵¹ Los enantiómeros generados por este tipo de quiralidad se designan por la letra M o P.



Esquema 5.2. Asignación para la atropisomería M o P en un bifenilo orto disustituido.

5.2.2. Estudios por Microscopía AFM.

Análogamente, como se hizo en el caso de las porfirinas, se ha estudiado la organización supramolecular de las fibras obtenidas desde el gel. Este análisis se ha realizado mediante medidas de AFM del organogel depositado sobre HOPG. En la figura 5.18 se muestran las imágenes AFM de OPP-2, OPP-3 y OPP-4.

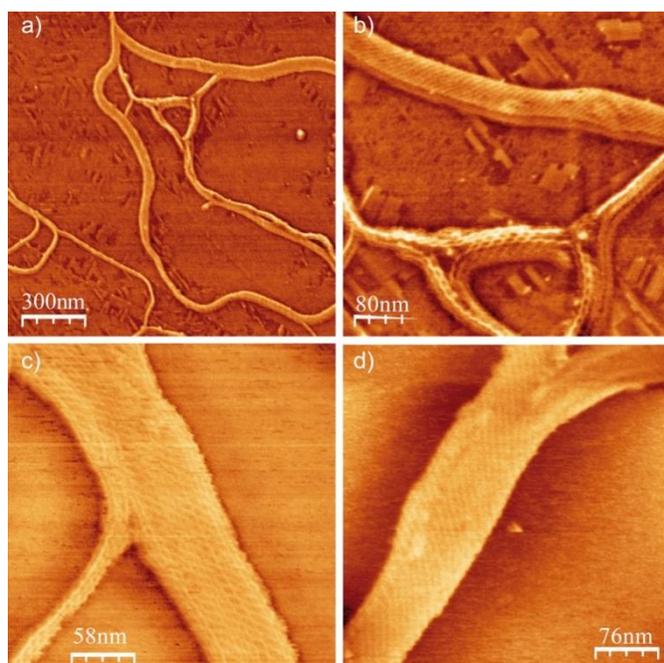


Figure 5.18. Imágenes AFM de los geles diluidos de OPP-2 (a y b), OPP-3 (c) y OPP-4 (d) (HOPG, 1×10^{-5} M, tolueno, 298 K). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1373. Copyright © 2014 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Como se puede comprobar en dichas imágenes por AFM, los tres organogeles se organizan en fibras que recuerdan a una estructura tipo cuerda con hilos enlazados helicoidalmente con unos 3-5 nm de altura. También se observa que las fibras de los tres organogeles se entrelazan en sentido antihorario (tipo M) de giro. Dichas estructuras supramoleculares resultan de las interacciones débiles entre estos compuestos: enlaces de hidrógeno entre los grupos amida e interacciones π - π entre los anillos aromáticos de OPP. Sin embargo, una inspección más detallada de las imágenes del organogel OPP-2, muestra la presencia de otro tipo de estructuras cuya helicidad no está bien definida.

5.2.3. Estudios Espectroscópicos.

Una vez que hemos analizado las diferencias entre los distintos compuestos por AFM vamos a investigar la agregación de los OPPs en disolución, mediante espectroscopía ECD a temperatura ambiente. En la figura 5.19 se muestran los espectros ECD de todos los compuestos OPPs junto a sus espectros de absorción electrónica.

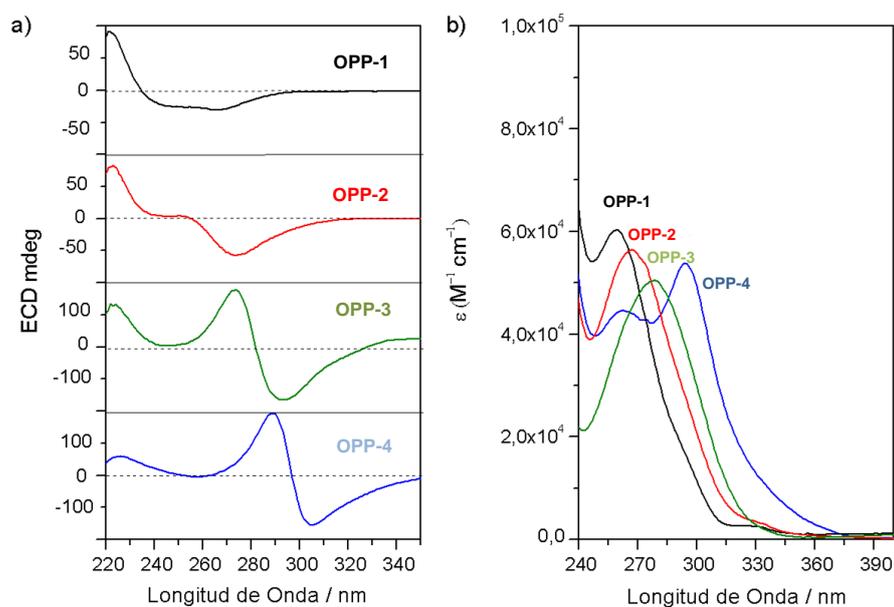


Figura 5.19. (a) Espectros ECD de los compuestos OPP-1 (negro), OPP-2 (rojo), OPP-3 (verde) y OPP-4 (azul). Medidos en MCH a 1×10^{-5} M y 293 K. (b) Los correspondientes espectros de absorción electrónica.

Los espectros de ECD muestran para los OPPs del OPP-1 al OPP-4 una banda positiva a ~ 220 nm asignada a excitaciones en las unidades periféricas de bencenos. Los espectros de los compuestos OPP-3 y OPP-4 dan como resultado un espectro ECD más intenso y desplazado a mayor longitud de onda, debido a su mayor número de grupos conjugados. La señal dicroica de OPP-3 y OPP-4 indica la presencia de estructuras

agregadas helicoidalmente tipo M*.⁴⁰⁻⁴³ Estos datos experimentales están en buena correlación con las estructuras helicoidales visualizadas en las imágenes AFM. Sin embargo, ninguna banda biseñal de ECD fue observada para el compuesto OPP-2. El espectro ECD de OPP-2 muestra una banda negativa más débil que sugiere la misma organización agregada helicoidal M que en sus congéneres de mayor tamaño OPP-3 y OPP-4, pero con un régimen de agregación mucho menos eficaz (Figura 5.19 a).

Con el objetivo de profundizar en las estructura de dichos agregados helicoidales, registramos los espectros vibracionales de los organogeles del OPP-1 al OPP-4. Comenzamos este estudio registrando los espectros Raman y ROA de todos los compuestos. Debido a que los compuestos no presentan una gran fluorescencia excitando con la línea 532 nm (única disponible en el ROA), hemos podido registrar los espectros Raman y ROA de todos los compuestos entre 1800 y 1500 cm^{-1} (zona libre de bandas del disolvente).

Los espectros Raman y ROA de los compuestos del OPP-1 al OPP-4 se muestran en la figura 5.20. Las condiciones experimentales de medida han sido: temperatura 298 K y concentración 3×10^{-3} M. Los espectros Raman de los compuestos OPPs cuentan con una banda intensa alrededor de 1610 cm^{-1} , que se desplaza ligeramente a menores frecuencias según aumenta el número de unidades de fenilo (Figura 5.20b). Esto se debe a que existe una conjugación más eficiente en los compuestos con más anillos aromáticos lo que restringe la flexibilidad conformacional del oligofenilo y

* En esta sección las hélices antihorarias las llamaremos M y a las horarias P.

facilita el apilamiento intermolecular π - π . Esta vibración no es detectada en el compuesto OPP-1 debido a la ausencia de conjugación.

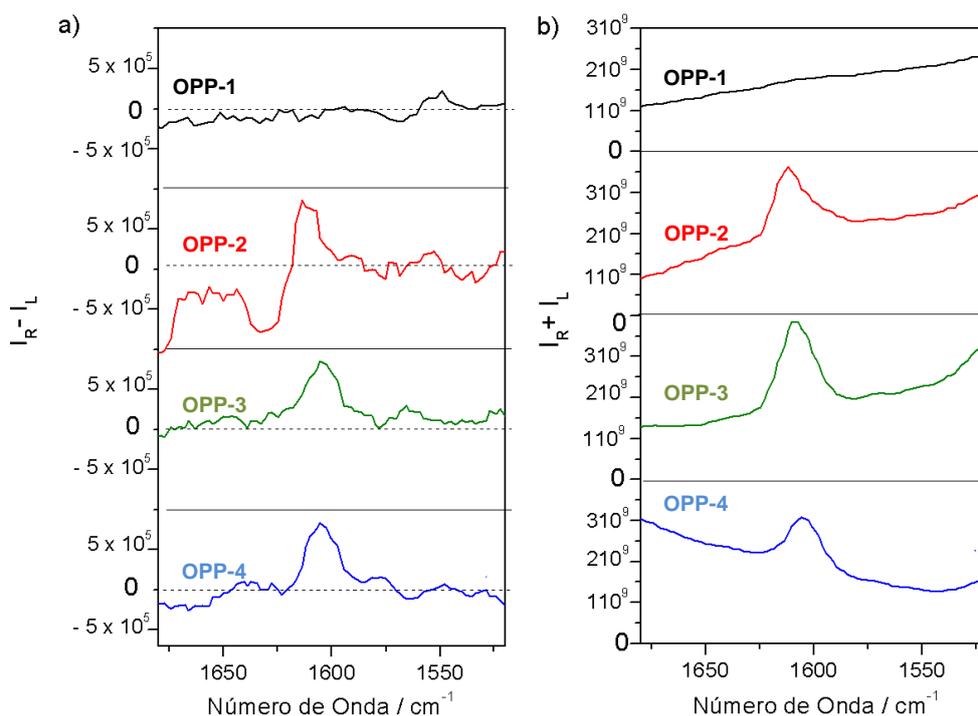


Figura 5.20. (a) Espectros ROA de los compuestos OPP-1 (negro), OPP-2 (rojo), OPP-3 (verde) y OPP-4 (azul). Medidos en MCH a 3×10^{-3} M y 298 K. (b) Los correspondientes espectros Raman, mismo criterio de colores.

Ahora nos fijamos en los espectros ROA de los compuestos OPP-2, OPP-3 y OPP-4. Como se observa en la figura 5.20 los compuestos de OPP-3 y OPP-4 presentan una única banda positiva mientras que el compuesto OPP-2 presenta una biseñal, compuesta por una banda negativa a 1627 cm^{-1} y una positiva a 1611 cm^{-1} . Destaca el distinto comportamiento de OPP-2 con respecto OPP-3 y OPP-4.

Las espectroscopías IR/VCD complementan a las espectroscopías Raman/ROA, y pueden ayudar a dar luz sobre el comportamiento anómalo del compuesto OPP-2. Las medidas de los espectros infrarrojos de los compuestos OPPs se registraron a una concentración de 3×10^{-3} M y a baja temperatura (248 K) y se presentan en la figura 5.21. Estas condiciones de concentración y temperatura son las requeridas para obtener espectros VCDs con una buena relación señal/ruido.

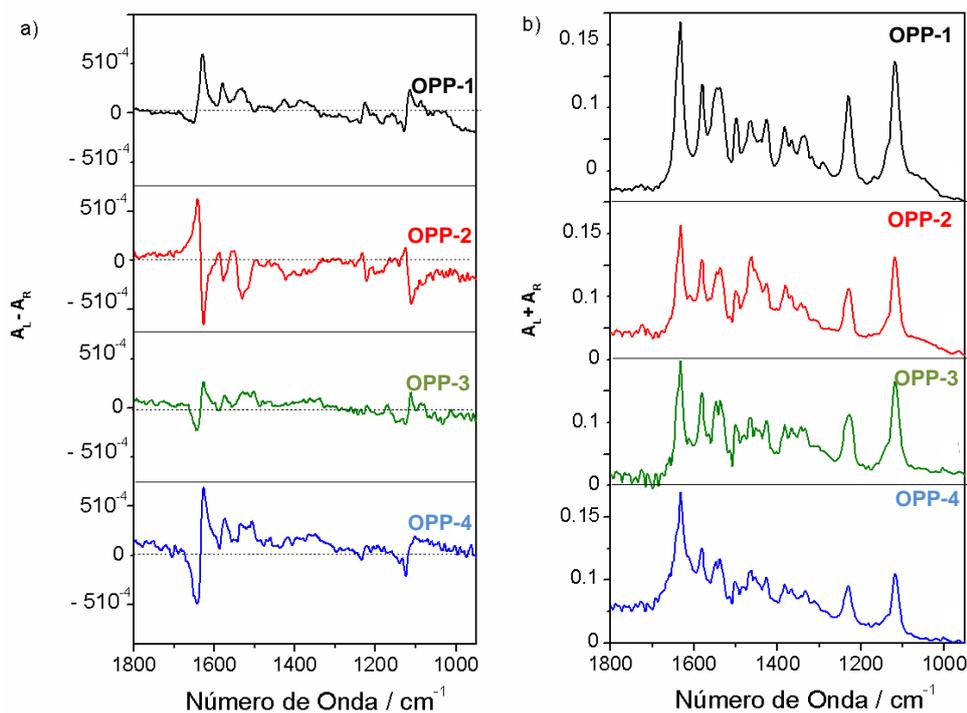


Figura 5.21. (a) Espectros VCD de los compuestos OPP-1 (negro), OPP-2 (rojo), OPP-3 (verde) y OPP-4 (azul). Medidos en MCH a 3×10^{-3} M y 278 K. (b) Los correspondientes espectros de absorción IR, mismo criterio de colores.

Una de las bandas de mayor interés en espectroscopía infrarroja es la banda amida I, como hemos visto en el caso de las porfirinas. En los

OPPs la banda amida I aparece a $\sim 1631\text{ cm}^{-1}$ (Figura 5.21b), lo que supone una disminución en frecuencias desde su valor estándar (próximo a 1700 cm^{-1}). Esta disminución es característica de la presencia de una fuerte y extensa red de enlaces de hidrógeno $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$ que estabiliza el polímero supramolecular.^{52,53} Sorprendentemente de nuevo, mientras que la banda VCD de amida I en OPP-3 y OPP-4 muestra el patrón $-/+$ en OPP-2 es $+/-$, es decir, especular con respecto a los espectros de OPP-3 y OPP-4. Este hecho experimental indica la existencia de algún tipo de inversión de la quiralidad desde OPP-2 a OPP-3 y OPP-4, en estas condiciones de concentración y temperatura.

Al objeto de analizar la fuente de quiralidad causante del distinto comportamiento del compuesto OPP-2 es importante recordar que todos los compuestos OPPs tienen el mismo centro estereogénico tipo S en sus cadenas laterales, por ello la diferente respuesta espectroscópica debe provenir de otra fuente de quiralidad. Se ha publicado recientemente un ejemplo en el que un oligo(p-fenilenvinileno) triazina con centro estereogénico S (S-OPV) forma hélices opuestas según se encuentre en un régimen de control termodinámico o cinético.⁵⁴ Nuestra hipótesis es que esta fuente de quiralidad helicoidal puede ser la que esté actuando en el caso de los compuestos OPPs, y exista, por tanto, una competencia entre dos productos (uno cinético y otro termodinámico) con sentido helicoidal opuesto. Dado que la competencia cinética frente a la termodinámica depende en gran medida de las condiciones experimentales de formación del gel, se ha investigado la polimerización supramolecular de los compuestos OPP-2, OPP-3 y OPP-4 por VCD a diferentes concentraciones, temperaturas y tiempos de reacción, ya que estos son los parámetros que pueden condicionar el cambio de un producto cinético a un producto

termodinámico. La tabla 5.3 muestra resumidamente los resultados, sobre el comportamiento de la banda amida I, en todas las diferentes condiciones experimentales aplicadas. En las figuras 5.22, 5.23 y 5.24 se presentan los espectros que se han registrado para confeccionar la tabla 5.3.

Concentración (M)	Temperatura (°C)	2	3	4
3×10^{-3}	+25	no señal	-/+	-/+
	0	+/-	-/+	-/+
	-25	+/-	-/+	-/+
8×10^{-3}	+25	+/- ($t_0=0$ h)	-/+	-/+
		-/+ ($t_f=24$ h)		
	0	+/- ($t_0=0$ h)	-/+	-/+
		(a)		
	-25	+/- ($t_0=0$ h)	-/+	-/+
		(a)		
$1,2 \times 10^{-2}$	+25	-/+	-/+	-/+
	0	-/+	-/+	-/+
	-25	-/+	-/+	-/+

Tabla 5.3. Signo dicroico de la banda amida I en el espectro de VCD de los compuestos OPP-2, OPP-3 y OPP-4 a diferentes condiciones de concentración, temperatura y tiempo en MCH. (a) No se observan cambios durante 24 h.

El espectro VCD del compuesto OPP-2 a una concentración de 3×10^{-3} M exhibe una pauta (+/-) para la banda amida I a -25°C . Esta misma pauta se mantiene a 0°C (+/-), pero toda señal VCD se desvanece a 25°C (Tabla 5.3). Incrementando la concentración de OPP-2 a $1,2 \times 10^{-2}$ M la señal dicroica para la banda amida I se invierte (-/+) a -25 y 0°C y esta vez la señal persiste a 25°C . Hay que tener en cuenta que la señal de OPP-2 a $1,2 \times 10^{-2}$ M es la misma que la de los compuestos OPP-3 y OPP-4 a cualquier temperatura y concentración. Los datos recopilados en la tabla 5.3 indican que el compuesto OPP-2 puede formar hélices de ambos sentidos, como

veremos más adelante con ayuda de cálculos químico cuánticos, en función de las condiciones experimentales de partida.

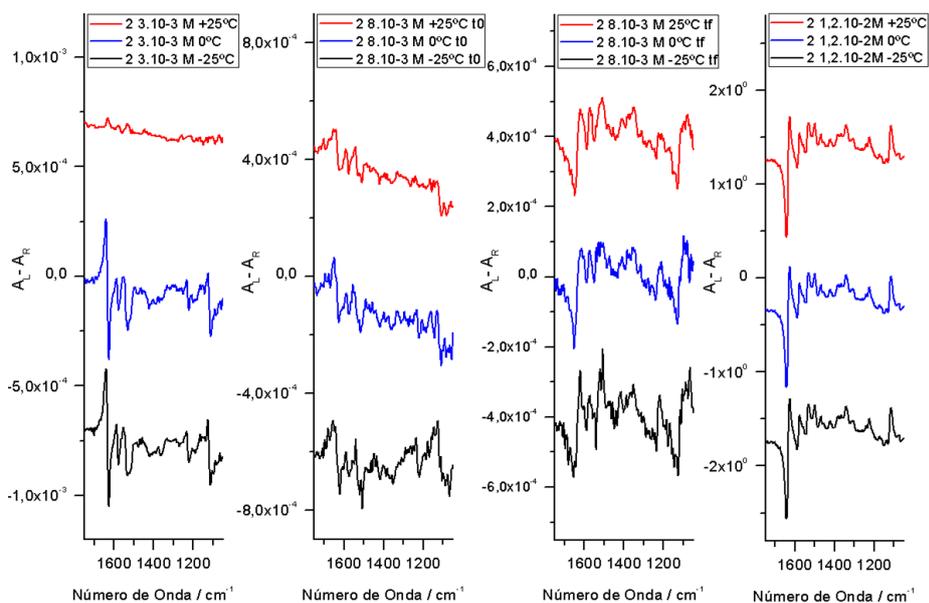


Figura 5.22. Espectros VCD del compuesto OPP-2 a diferentes concentraciones, temperaturas y tiempo (t_0 : tiempo inicial, t_f : tiempo final=24h).

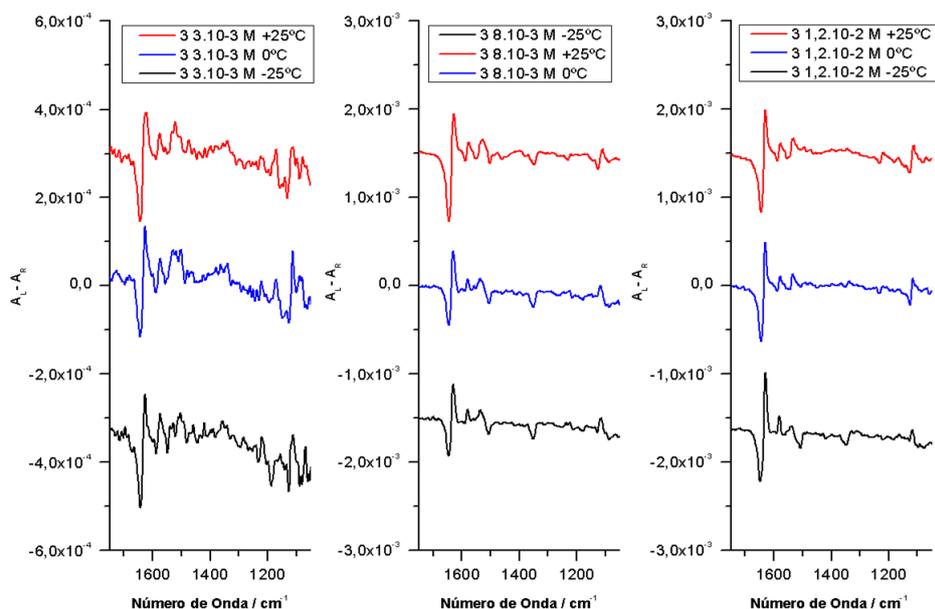


Figura 5.23. Espectros VCD del compuesto OPP-3 a diferentes concentraciones y temperaturas.

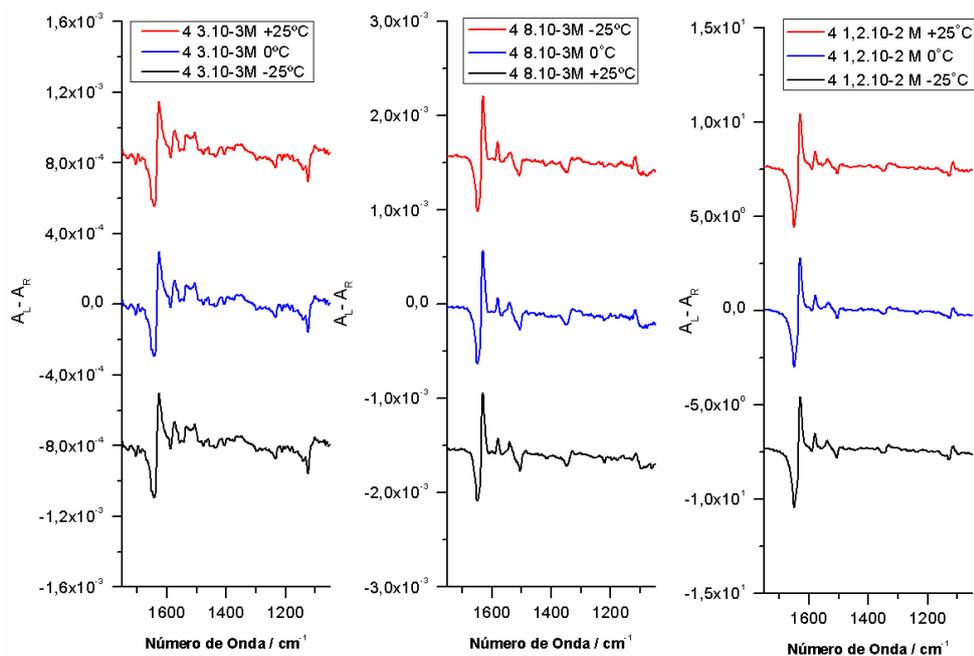


Figura 5.24. Espectros VCD del compuesto OPP-4 a diferentes concentraciones y temperaturas.

Con los experimentos a dos concentraciones distintas (3×10^{-3} M y $1,2 \times 10^{-2}$ M) hemos conseguido justificar la presencia de dos hélices opuestas en el compuesto OPP-2 y termodinámicamente estables. Sin embargo, si queremos justificar la presencia de un mecanismo cinético en el compuesto OPP-2 es necesario realizar experimentos en función del tiempo. Seleccionamos para ello una disolución a una concentración intermedia (8×10^{-3} M) y registramos sus espectros VCD con un intervalo de 24 h. El resultado de estos experimentos se muestra en la figura 5.25 (aunque también aparecen en la figura 5.22 junto con el resto de experimentos).

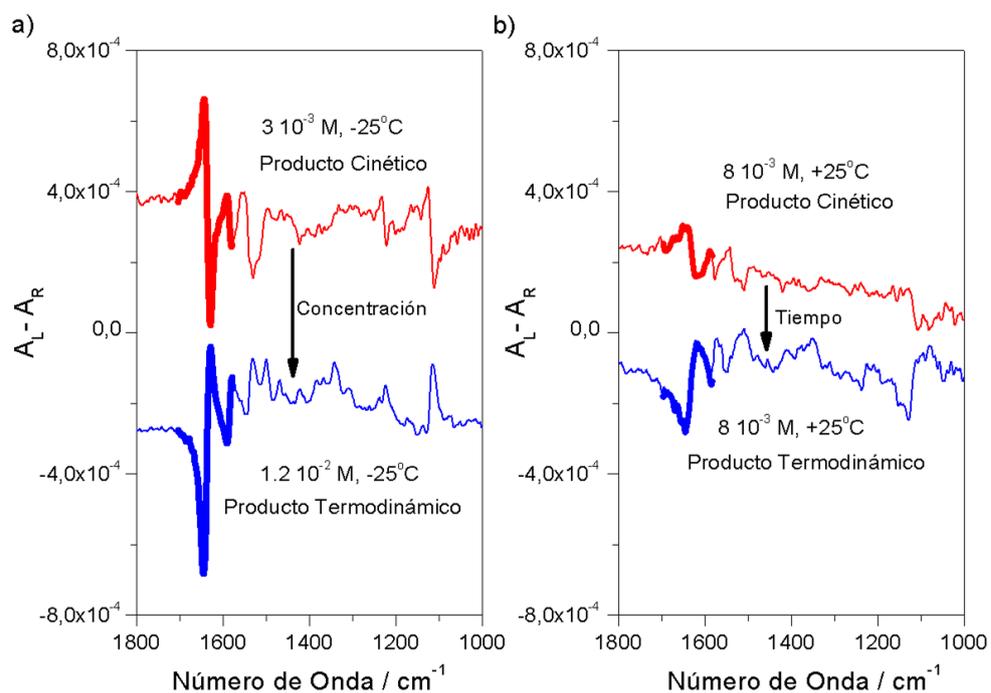


Figura 5.25. Espectros VCD de OPP-2. (a) Alta y baja concentración (mismo tiempo de formación y temperatura). (b) Misma concentración y temperatura recién formado el gel ($t_0=0\text{h}$) y después de 24 h ($t_f=24\text{h}$).

A esta concentración de 8×10^{-3} M a $+25^\circ\text{C}$ el compuesto OPP-2 muestra la misma pauta (+/-) que se observa para la muestra más diluida

(3×10^{-3} M). Curiosamente, manteniendo el gel a esta temperatura durante 24 horas se obtiene la inversión espontánea de la banda de amida I con un patrón (-/+). Esta evolución con el tiempo demuestra de forma inequívoca que la polimerización supramolecular de OPP-2 puede seguir una vía cinética o una vía termodinámica, dependiendo de las condiciones experimentales. También se ha realizado el análisis VCD de OPP-3 y OPP-4 mediante la modificación de la concentración y la temperatura. A diferencia del compuesto OPP-2, la señal de la banda de amida I en OPP-3 y OPP-4 no experimenta ningún cambio permaneciendo la señal VCD (+/-) en todas las condiciones experimentales.

5.2.4. Cálculos Químico Cuánticos.

Con el objetivo de asignar las variaciones del espectro VCD dentro de la familia de OPPs realizamos cálculos químico cuánticos. Para ello, nos fijamos en que la diferencia estructural entre los compuestos OPP-2 y OPP-3 y OPP-4 radica en el número de anillos del núcleo aromático central. En bifenilos, el impedimento estérico ejercido por los protones *orto* de los anillos de fenilo adyacentes prevalece sobre la coplanaridad inducida por la π -conjugación, es decir, las dos unidades aromáticas interiores no tienen una conformación plana. Esto puede ser lo que está ocurriendo en el compuesto OPP-2. Existe una ausencia de planaridad en el bifenilo del compuesto OPP-2 y como consecuencia pueden existir los dos atropoisómeros P y M en el bifenilo central.

Para aclarar y confirmar este punto se han calculado los espectros VCD de los dos atropoisómeros del compuesto OPP-2, sin los estereocentros S periféricos, utilizando la metodología B3LYP/6-31g**. La banda VCD calculada para el modo amida I en el atropoisómero M muestra

una pauta (-/+), siendo opuesta (+/-) para el enantiómero P. No hay señal quiro-óptica de VCD cuando se realiza el cálculo para una conformación plana del bifenilo. El resultado de estos cálculos y los dos atropoisómeros del bifenilo central del compuesto OPP-2 se muestran en la figura 5.26.

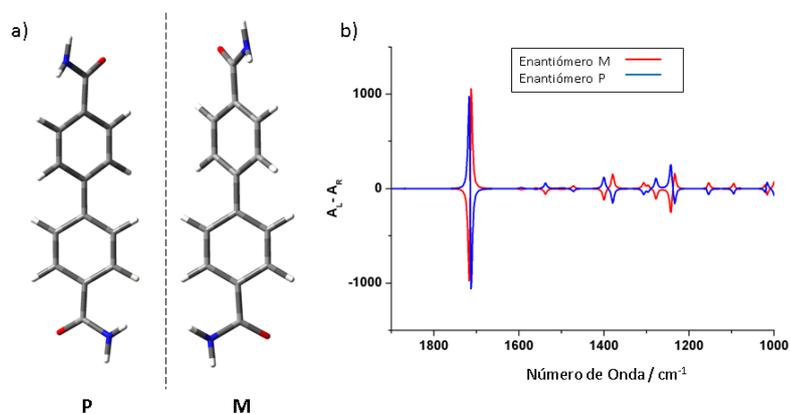


Figura 5.26. (a) Geometrías optimizadas de los dos posibles atropoisómeros P y M del modelo del compuesto OPP-2 sin estereocentros externos. (b) Espectro VCD calculado de los atropoisómeros P y M.

Una vez reconocido el patrón de VCD y su conexión con la atropisomería del bifenilo, se realizan los mismos cálculos VCD en los verdaderos diastereoisómeros (M,S y P,S), mediante la incorporación de los 6 centros estereocentros externos (figura 5.27).

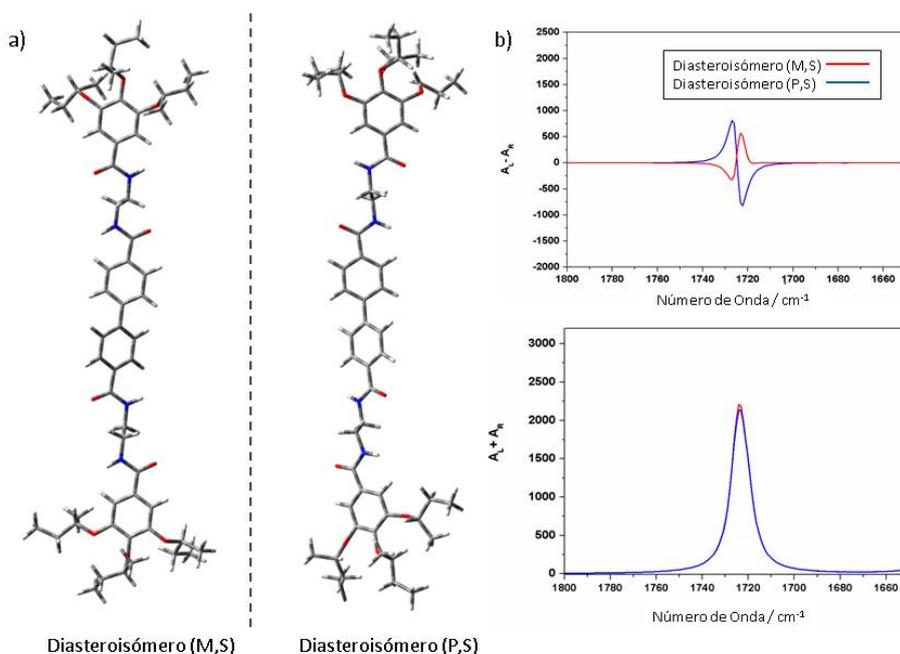


Figura 5.27. (a) Geometrías optimizadas y (b) Espectros VCD en la region amida I de los dos diastereoisómeros (M,S) y (P,S) del compuesto OPP-2.

Los cálculos de los espectros VCD de los diastereoisómeros en la figura 5.27 confirman que la inversión del patrón dicroico de la banda amida I está relacionada únicamente con el atropisomerismo M o P de la unidad de bifenilo. El espectro VCD calculado para el diastereoisómero (P,S) coincide con el espectro experimental VCD de OPP-2 registrado a baja temperatura (-25°C) y a baja concentración (3×10^{-3} M) (figura 5.21). Además estos cálculos revelan que la barrera de rotación requerida para la interconversión entre los dos diastereoisómeros de OPP-2 (M,S) y (P,S) es de 2093 cal/mol como se muestra en la figura 5.28.

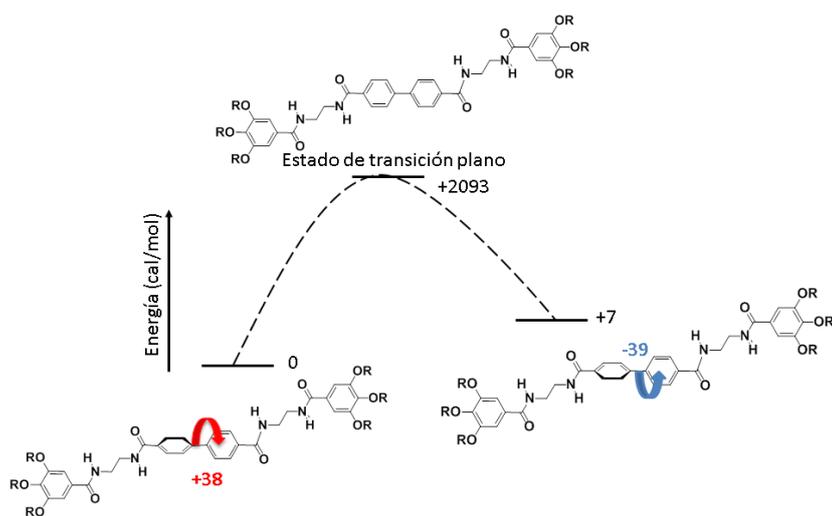


Figura 5.28. Energías absolutas de formación calculadas al nivel de teoría DFT/B3LYP/6-31g** para los dos diastereoisómeros del compuesto OPP-2.

No existen estudios previos en la literatura de modo exhaustivo que den cuenta de la prevalencia de la ortogonalidad sobre la planaridad en los derivados de mayor tamaño (OPP-3 y OPP-4).⁵⁵⁻⁵⁸ Aún así, también se ha realizado el análisis teórico del atropoisomerismo del compuesto OPP-3 (Figura 5.29).

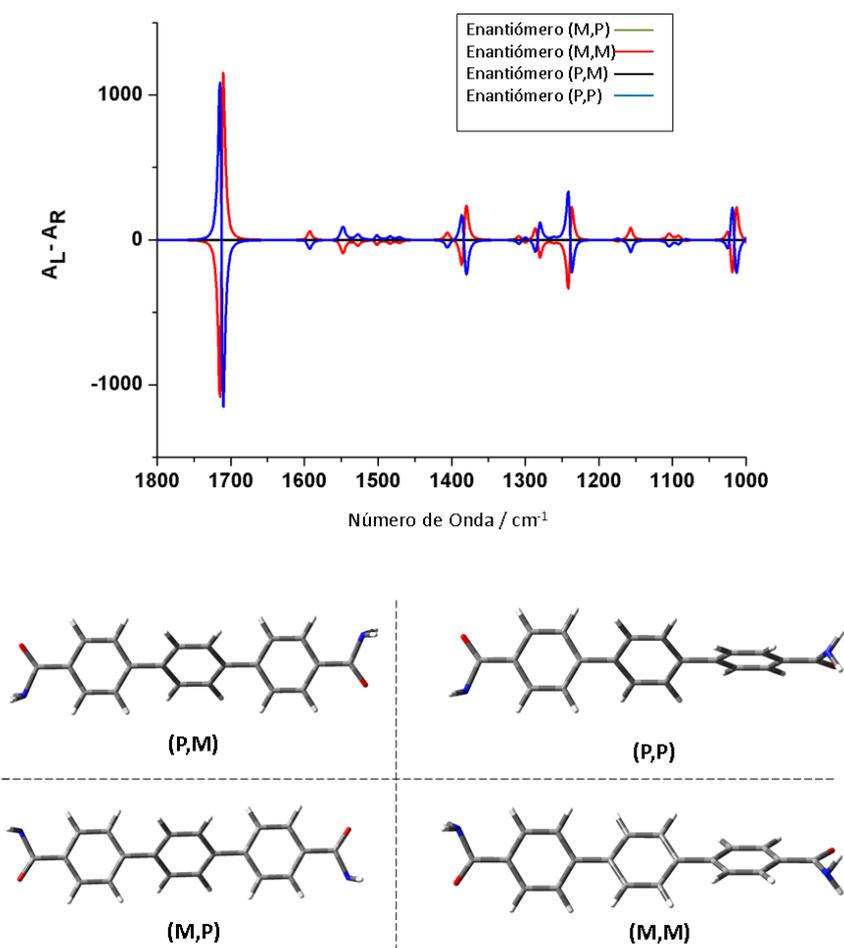


Figura 5.29. Geometrías optimizadas y espectros VCD calculados de las cuatro conformaciones posibles del modelo del compuesto OPP-3.

La presencia de tres anillos aromáticos en OPP-3 da lugar a cuatro diastereoisómeros posibles, (PP), (PM), (MP) y (MM) como se muestran en la figura 5.29. Solamente los conformeros (PP) y (MM) muestran señales VCD apreciables, con un patrón en la banda amida I opuesto para ambos enantiómeros (-/+ para (MM) y +/- para (PP)). El espectro VCD experimental de OPP-3 coincide con el espectro calculado para el diastereoisómero (MM). Los cálculos de los espectros teóricos VCD para el

compuesto OPP-4 reafirman esta tendencia, y la banda amida I experimental de VCD revela que el diastereoisómero (MMM) es el presente en el compuesto OPP-4 (ver figura 5.30).

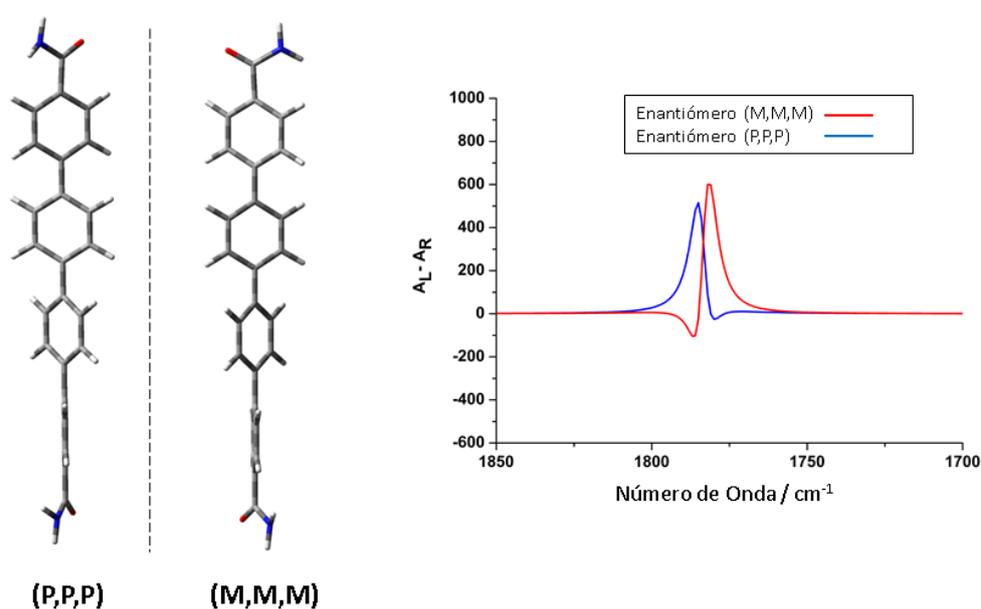


Figura 5.30. Geometría optimizada y espectros VCD calculados los dos enantiómeros (P,P,P) y (M,M,M) del modelo del compuesto OPP-4.

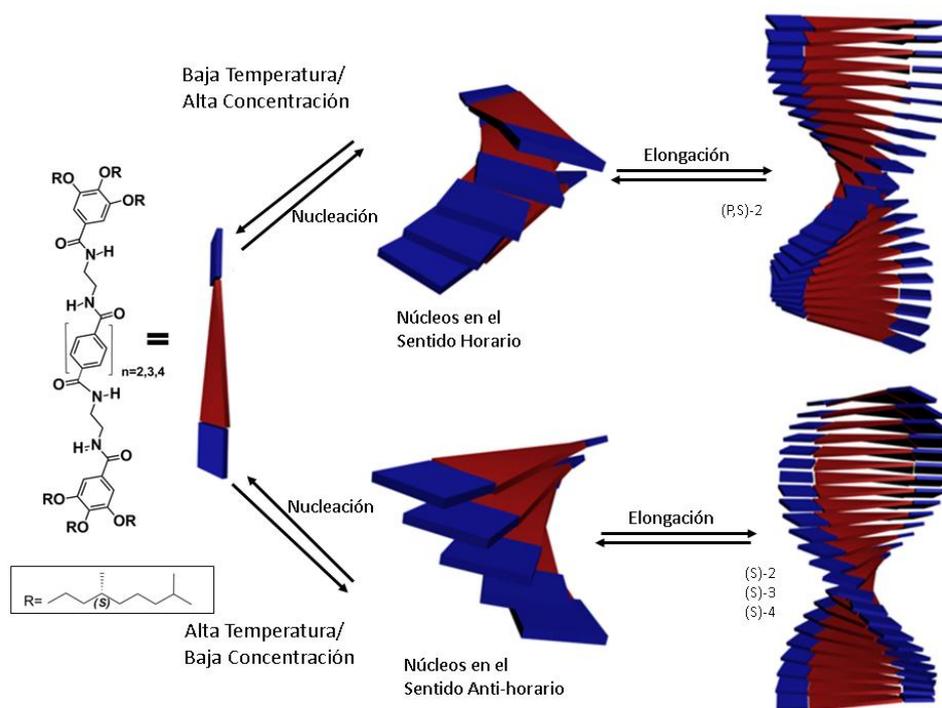
5.2.5. Modelo Termodinámico-Cinético de Autoensamblaje.

Con todos estos datos presentes, son posibles dos escenarios para la polimerización supramolecular de los organogeles formados por las unidades de OPPs. El primer escenario sólo involucra la organización helicoidal de los compuestos OPP-3 y OPP-4, exclusivamente gobernada por los estero-centros S de la periferia que imponen una helicidad tipo M. Esta helicidad no se invierte en ninguna de las condiciones experimentales probadas, debido a la quasi-planaridad de su núcleo central.

El segundo escenario es exclusivo del compuesto OPP-2, que presenta un ángulo diedro bastante apreciable entre sus dos anillos aromáticos centrales, permitiendo la existencia de dos atropisómeros. A baja concentración y baja temperatura, el atropisomerismo del compuesto OPP-2 genera una situación controlada cinéticamente donde se forma inicialmente un núcleo bifenílico P (t_0 en la tabla 5.3), que induce la formación de una hélice metaestable tipo P con un patrón (+/-) en la banda VCD de amida I. A concentraciones mayores, las interacciones π - π ayudan a planarizar el bifenilo, y a altas temperaturas la barrera de rotación del bifenilo es fácil de superar. Como consecuencia, el atropisomerismo de OPP-2 permite a los estereocentros S dictar la helicidad de los agregados supramoleculares, dando lugar a una helice tipo M (termodinámicamente favorecida).

5.2.6. Conclusiones de los Organogeles Quirales de Oligo-para-Fenilenos.

La conclusión más importante de este estudio se puede extraer del experimento realizado a la concentración intermedia (8×10^{-3} M) y 25°C del compuesto OPP-2. En estas condiciones de concentración y temperatura se encuentra que el espectro VCD obtenido inmediatamente después de formar el gel ($t_0=0$ h) se asigna a una hélice tipo P, producto cinético, el cual tras 24 horas ($t_f=24$ h) da lugar al producto termodinámico final, tipo M. La interconversion P \rightarrow M corrobora la modulación cinético-vs-termodinámico de la helicidad del compuesto OPP-2. Un mecanismo del auto-ensamblaje de los compuestos OPP-2, OPP-3 y OPP-4 se propone en el esquema 5.3.



Esquema 5.3. Ilustración esquemática de las vías de agregación de los OPPs estudiados. A baja temperatura, la organización helicoidal de OPP-2 está dominada por el atropoisomerismo de la unidad central de bifenilo y se forman hélices metaestables tipo P. Los compuestos OPPs 3 y 4, así como OPP-2 a la temperatura más alta, se autoensamblan para formar estructuras supramoleculares de helicidad contraria (tipo M).

5.3. Bibliografía.

- (1) Elemans, J. A. A. W.; van Hameren, R.; Nolte, R. J. M.; Rowan, A. E. *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 1251.
- (2) Gomar-Nadal, E.; Puigmarti-Luis, J.; Amabilino, D. B. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 490.
- (3) Yagai, S.; Kitamura, A. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1520.
- (4) Meng, Q.; Sun, X.-H.; Lu, Z.; Xia, P.-F.; Shi, Z.; Chen, D.; Wong, M. S.; Wakim, S.; Lu, J.; Baribeau, J.-M.; Tao, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3474.
- (5) Alesi, S.; Brancolini, G.; Viola, I.; Capobianco, M. L.; Venturini, A.; Camaioni, N.; Gigli, G.; Melucci, M.; Barbarella, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1876.
- (6) An, B.-K.; Gihm, S. H.; Chung, J. W.; Park, C. R.; Kwon, S.-K.; Park, S. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3950.
- (7) van Rossum, B. J.; Steensgaard, D. B.; Mulder, F. M.; Boender, G. J.; Schaffner, K.; Holzwarth, A. R. *Biochemistry* **2001**, *40*, 1587.
- (8) Olson, J. M. *Photochem. Photobiol.* **1998**, *67*, 61.
- (9) Egawa, A.; Fujiwara, T.; Mizoguchi, T.; Kakitani, Y.; Koyama, Y.; Akutsu, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 790.
- (10) Marks, T. J. *Science* **1985**, *227*, 881.
- (11) Aziz, M. S. *Solid State Electron.* **2008**, *52*, 1145.

- (12) Schwab, A. D.; Smith, D. E.; Rich, C. S.; Young, E. R.; Smith, W. F.; de Paula, J. C. *J. Chem. Phys. B* **2003**, *107*, 11339.
- (13) Rotomskis, R.; Augulis, R.; Snitka, V.; Valiokas, R.; Liedberg, B. *J. Chem. Phys. B* **2004**, *108*, 2833.
- (14) Koepf, M.; Wytko, J. A.; Bucher, J.-P.; Weiss, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9994.
- (15) Yamamoto, S.; Watarai, H. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 12417.
- (16) In't Veld, M.; Iavicoli, P.; Haq, S.; Amabilino, D. B.; Raval, R. *Chem. Comm.* **2008**, *0*, 1536.
- (17) Faiz, J. A.; Heitz, V.; Sauvage, J.-P. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 422.
- (18) Rubires, R.; Farrera, J.-A.; Ribó, J. M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 436.
- (19) Escudero, C.; Crusats, J.; Díez-Pérez, I.; El-Hachemi, Z.; Ribó, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 8200.
- (20) Randazzo, R.; Mamma, A.; D'Urso, A.; Lauceri, R.; Purrello, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9879.
- (21) Rosaria, L.; D'Urso, A.; Mamma, A.; Purrello, R. *Chirality* **2008**, *20*, 411.
- (22) Gray, G. W.; McDonnell, D. G. *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci.* **1976**, *34*, 211.
- (23) Marcelis, A. T. M.; Koudijs, A.; Sudhölter, E. J. R. *Liq. Cryst.* **1995**, *18*, 843.

- (24) Amabilino, D. B.; Ramos, E.; Serrano, J.-L.; Sierra, T.; Veciana, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9126.
- (25) Yablon, D. G.; Wintgens, D.; Flynn, G. W. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 5470.
- (26) Umadevi, S.; Jakli, A.; Sadashiva, B. K. *Soft Matter* **2006**, *2*, 875.
- (27) Henze, O.; Feast, W. J.; Gardebien, F.; Jonkheijm, P.; Lazzaroni, R.; Leclère, P.; Meijer, E. W.; Schenning, A. P. H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5923.
- (28) Yang, Y.; Nakazawa, M.; Suzuki, M.; Shirai, H.; Hanabusa, K. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 2936.
- (29) Zhi, J.; Zhu, Z.; Liu, A.; Cui, J.; Wan, X.; Zhou, Q. *Macromolecules* **2008**, *41*, 1594.
- (30) Wilson, M. R.; Earl, D. J. *J. Mater. Chem.* **2001**, *11*, 2672.
- (31) Smulders, M. M. J.; Stals, P. J. M.; Mes, T.; Paffen, T. F. E.; Schenning, A. P. H. J.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 620.
- (32) Allinger, N. L.; Yuh, Y. H.; Lii, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8551.
- (33) Linares, M.; Iavicoli, P.; Psychogyiopolou, K.; Beljonne, D.; De Feyter, S.; Amabilino, D. B.; Lazzaroni, R. *Langmuir* **2008**, *24*, 9566.
- (34) Qiu, X.; Wang, C.; Zeng, Q.; Xu, B.; Yin, S.; Wang, H.; Xu, S.; Bai, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5550.

- (35) Zhou, Y.; Wang, B.; Zhu, M.; Hou, J. G. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *403*, 140.
- (36) Otsuki, J.; Nagamine, E.; Kondo, T.; Iwasaki, K.; Asakawa, M.; Miyake, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10400.
- (37) Perez-Garcia, L.; Amabilino, D. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 342.
- (38) Perez-Garcia, L.; Amabilino, D. B. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 941.
- (39) Ghosh, A. *The Porphyrin Handbook Vol. III*; Academic Press: New York, 1978; Vol. III.
- (40) Jung, J. H.; Kobayashi, H.; Masuda, M.; Shimizu, T.; Shinkai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8785.
- (41) Sugiyasu, K.; Fujita, N.; Shinkai, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1229.
- (42) Kawano, S. i.; Fujita, N.; Shinkai, S. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4735.
- (43) Berova, N.; Nakanishi, K.; Woody, R. W. *Circular Dichroism: Principles and Applications, 2nd Edition*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000.
- (44) Li, X. Y.; Czernuszewicz, R. S.; Kincaid, J. R.; Stein, P.; Spiro, T. G. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 47.
- (45) Fuhrhop, J. H. *Langmuir* **2014**, *30*, 1.
- (46) Kobayashi, N.; Higashi, R.; Titeca, B. C.; Lamote, F.; Ceulemans, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12018.
- (47) Hoeben, F. J. M.; Wolfs, M.; Zhang, J.; De Feyter, S.; Leclère, P.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9819.

- (48) Huang, X.; Nakanishi, K.; Berova, N. *Chirality* **2000**, *12*, 237.
- (49) Müllen, K.; Wegner, G. *Electronic materials: the oligomer approach*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998.
- (50) Heidenhain, S. B.; Sakamoto, Y.; Suzuki, T.; Miura, A.; Fujikawa, H.; Mori, T.; Tokito, S.; Taga, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10240.
- (51) Bringmann, G.; Price Mortimer, A. J.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384.
- (52) García, F.; Viruela, P. M.; Matesanz, E.; Ortí, E.; Sánchez, L. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7755.
- (53) García, F.; Sánchez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *134*, 734.
- (54) Korevaar, P. A.; George, S. J.; Markvoort, A. J.; Smulders, M. M. J.; Hilbers, P. A. J.; Schenning, A. P. H. J.; De Greef, T. F. A.; Meijer, E. W. *Nature* **2012**, *481*, 492.
- (55) Pasco, S. T.; Baker, G. L. *Synt. Met.* **1997**, *84*, 275.
- (56) Tsuzuki, S.; Uchimarui, T.; Matsumura, K.; Mikami, M.; Tanabe, K. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 2858.
- (57) Lunazzi, L.; Mazzanti, A.; Minzoni, M.; Anderson, J. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1291.
- (58) Yamaguchi, Y.; Matsubara, Y.; Ochi, T.; Wakamiya, T.; Yoshida, Z.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13867.

6. Peptidomiméticos y Proteínas

6. PEPTIDOMIMÉTICOS Y PROTEÍNAS.

Los anteriores capítulos de esta Tesis se han centrado en sistemas moleculares con aplicaciones en electrónica orgánica, siguiendo un orden creciente de complejidad, desde moléculas discretas a organogeles. En este último capítulo vamos a investigar la quiralidad en el mundo de las estructuras biológicas, tomando como caso representativo las proteínas. Elegimos para este estudio dos sistemas: una molécula peptidomimética y una proteína real.

Las moléculas peptidomiméticas se utilizan como modelos sencillos de sistemas más complejos. En este caso vamos a utilizar como modelo de agregación polipeptídica un sistema constituido por dos residuos de valina y dos piridinas, denominado por ello **pVal**.

La proteína elegida ha sido la BSA (albúmina de suero bovino), de la que estudiaremos su interacción con tres tensoactivos de diferente naturaleza eléctrica. Queremos resaltar que este análisis se ha realizado íntegramente con la técnica ROA, que ya fue utilizada en el capítulo 5 como complemento al VCD, siendo el trabajo aquí presentado el primer ejemplo de monitorización por espectroscopía ROA de la interacción de una proteína con agentes surfactantes.

6.1. Reversibilidad Helicoidal de Peptidomiméticos Derivados de L-Valina.

6.1.1. Introducción.

Las fuerzas intermoleculares en la mayoría de los casos conducen a la organización supramolecular presente en la materia que nos rodea, y en última instancia originan muchos de los fenómenos físicos y químicos más relevantes de la naturaleza.¹ Si además hablamos del mundo bioquímico, la actividad de proteínas, hidratos de carbono, y ácidos nucleicos depende fuertemente del plegamiento tridimensional y del auto-ensamblaje de sus respectivos bloques moleculares.

Como es conocido, todos los péptidos y proteínas pueden organizarse en fibras. Sin embargo, hay agregaciones de estas fibras que son irregulares, y su presencia y acumulación en los organismos vivos es un signo de enfermedades y alteraciones de las funciones reguladoras. Uno de los ejemplos más conocidos de plegamiento irregular son los que dan lugar a fibras amiloides, agregados de proteínas muy ordenadas e insolubles que se relacionan con enfermedades como el Alzheimer, diabetes Tipo II, o encefalopatía esponjiforme, entre otras.^{2,3}

La organización fibrilar también tiene sus aplicaciones positivas y está apareciendo como un prometedor campo de investigación dentro de la biotecnología. Uno de los objetivos de esta rama de la ciencia es conseguir péptidos de secuencias cortas, cuyo plegamiento tridimensional puede modularse fácilmente y, además, solubles en agua. Es decir, sean hidrogeles.

Evaluar cómo se comportan estos hidrogeles es el objetivo que persigue este capítulo, y la razón de haber seleccionado el peptidomimético **pVal** como material de estudio. El compuesto **pVal** es un hidrogel, y está formado por la unión de dos unidades del aminoácido L-Valina unidos cada uno a una unidad de piridina, mediante un enlace peptídico. La estructura química del compuesto se presenta en la figura 6.1.

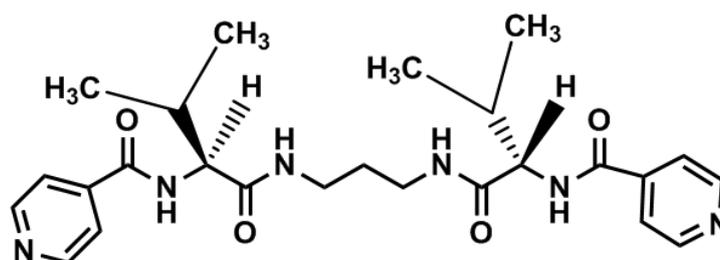


Figura 6.1. Estructura química del compuesto **pVal**.

Las propiedades de los hidrogeles son altamente dependientes de las condiciones químicas en las que se encuentren, tales como pH, fuerza iónica o concentración.⁴⁻⁶ Por tanto, biomateriales como el de la figura 6.1 son adecuados para analizar los efectos de los diversos factores en la formación, estructura y estabilidad de las fibras formadas.

6.1.2. Estudios Espectroscópicos.

La monitorización de los cambios conformacionales del compuesto **pVal** se realiza en primer lugar mediante espectroscopías IR y VCD. La figura 6.2 muestra los espectros de VCD e IR del compuesto **pVal** en D₂O, a tres valores de pD y a una concentración fija de 18 mM. Los espectros VCD e IR de cada disolución se obtienen simultáneamente.

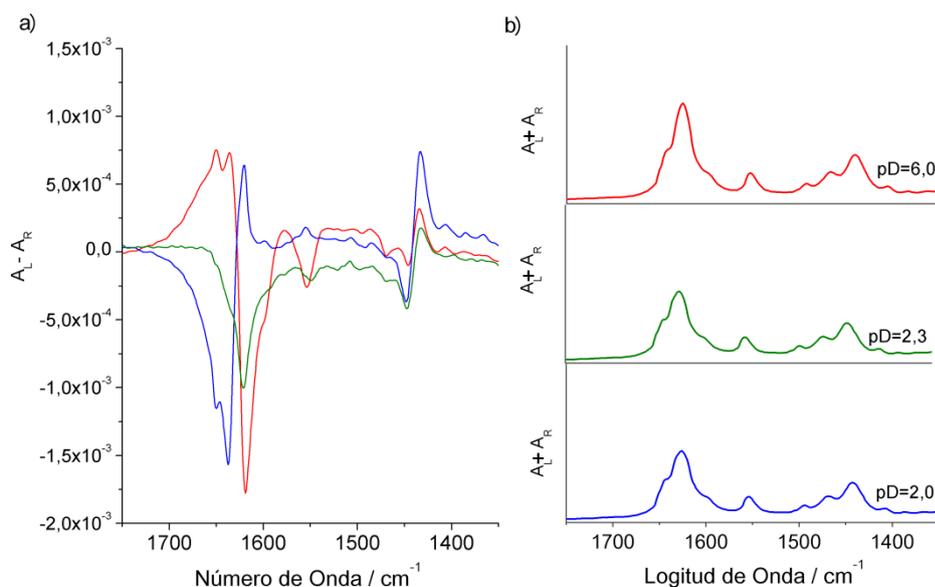


Figura 6.2. (a) Espectros VCD y (b) IR de **pVal** a valores de pD=6,0, 2,3 y 2,0. Todos los espectros se obtienen a partir de un hidrogel formado en agua deuterada pura a una concentración de 18 mM. EL pD del hidrogel se cambia por adiciones directas de ácido clorhídrico deuterado. Los espectros se registraron después de 10-20 min de formación del gel.

Los tres espectros de la figura 6.2 se obtuvieron a partir de la misma muestra. Primero formamos el hidrogel a un pD inicial de pD=6,0, el cual se reduce a pD=2,3 y pD=2,0 mediante la adición directa de ácido clorhídrico deuterado. El ciclo de pD se termina mediante la restauración de las condiciones iniciales añadiendo hidróxido de sodio deuterado, y la comprobación de la total reversibilidad del proceso.

Observando los datos experimentales de la figura 6.2 vemos que en todo este proceso los espectros de IR no muestran cambios, son idénticos. Sin embargo, los espectros de VCD a pD=6,0 y pD=2,0 son imágenes especulares en la región de 1800-1500 cm^{-1} (figura 6.2a). La banda biseñal alrededor de 1640 cm^{-1} se asigna de nuevo al modo vibracional amida I. La

banda a 1554 cm^{-1} se asigna al grupo amida II, al que se atribuyen principalmente a la vibración de deformación de N-H y la vibración de tensión del enlace C-N. La información estructural contenida en estos dos espectros de VCD es doble: (i) la posición bastante baja en frecuencia del modo amida I indica la presencia de un fuerte enlace de hidrógeno intermolecular $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$, y (ii) existe una organización supramolecular, cuya estructura base es una red de enlaces de hidrógeno, que varía al reducir el pD, produciendo una imagen especular en su espectro VCD indicativa de alguna forma de inversión de la quiralidad.

La banda biseñal centrada a 1442 cm^{-1} se debe fundamentalmente a la vibración de las unidades de metileno acoplada parcialmente con las vibraciones de deformación en el plano de los C-H de la piridina.⁷⁻⁹ Cabe destacar que esta biseñal no cambia en todo el intervalo de pD, indicando que estos enlaces moleculares no deben estar directamente implicados en la organización supramolecular. Este resultado es coherente con su ubicación lejos de los grupos peptídicos que surgen como los principales responsables de la supra-organización.

El espectro de VCD a pD=2,3 parece corresponder con un estado intermedio en la organización jerárquica, responsable última de la inversión del VCD. En esta etapa, el gel se vuelve un poco más fluido, aunque su consistencia reológica se recupera a pD=2,0. A un pD<2,0, la muestra adquiere propiedades de disolución y no se encuentran rastros de gel ni de señal dicroica, lo que confirma que todos los cambios estructurales discutidos hasta ahora tienen un origen supramolecular. El espectro a pD<2,0 se muestra en la figura 6.3.

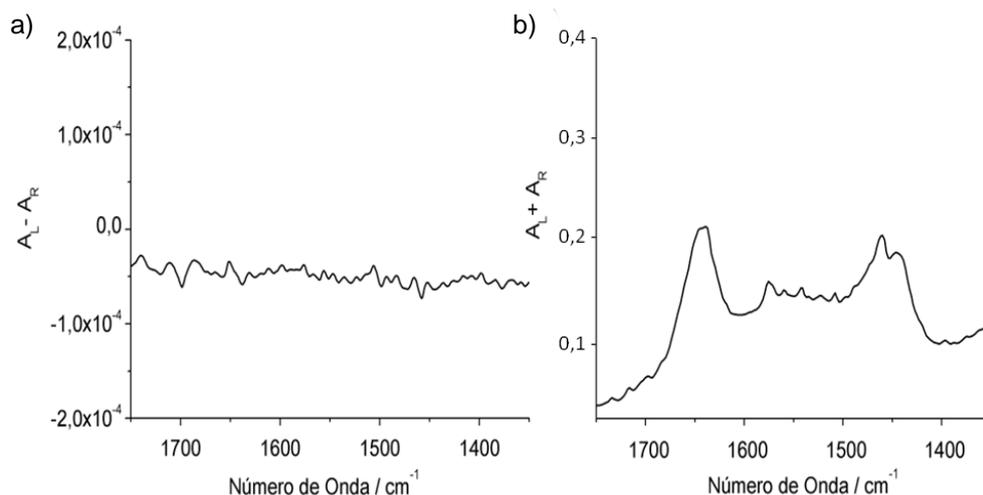


Figura 6.3. (a) Espectros VCD e (b) IR de **pVal** a $pD < 2,0$ en agua deuterada a una concentración de 18 mM.

Numerosas estructuras biológicas (proteínas, ácidos nucleicos, etc.) forman agregados helicoidales. En el caso de los péptidos estas hélices se basan en la formación de enlaces de hidrógeno entre los grupos amida de las cadenas peptídicas. Por tanto a la vista de los resultados de la figura 6.2 podemos pensar que el hidrogel peptídico formado agrega en forma de hélice ensamblada mediante enlaces de hidrógeno y que esta hélice puede ser la estructura jerárquica que se ve modificada con la variación del pD .

Con el objetivo de conseguir más datos sobre los cambios estructurales que se observaban en VCD, se registraron los espectros ECD de los mismos geles de **pVal**. Los espectros ECD de estas mismas muestras se presentan en la figura 6.4.

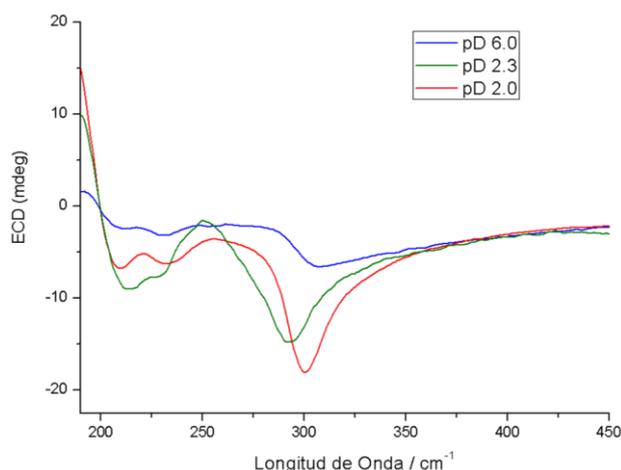


Figura 6.4. Espectros ECD de **pVal** a pD 6,0, 2,3 y 2,0. Todos los espectros se obtienen a partir de un hidrogel formado en agua deuterada puro a una concentración de 18 mM. EL pD del hidrogel se cambia por adiciones directas de ácido clorhídrico deuterado. Los espectros se registraron después de 10-20 min de formación del gel.

El espectro de ECD a pD=6,0 muestra un patrón de dos bandas típico de una estructura secundaria en hélice α , con bandas a 210 y 232 nm. Además se ha registrado una banda negativa intensa a 300 nm que se asignó al grupo piridina. A pD=2,0 las mismas bandas se midieron a 212, 231, y 307 nm y la única diferencia apreciable con el espectro a pD=6,0 es una inversión de intensidad en las bandas a 212 y 231 nm.

El espectro ECD a pD=2,3 muestra ligeras diferencias con respecto a los otros dos. El resultado más notable es un claro desplazamiento hipsocrómico de la banda asociada al grupo piridina que puede deberse a un pequeño cambio en la estructura secundaria, necesario para acomodar la transición que se observa por VCD. Sin embargo, en los experimentos de ECD no hemos observado cambios espectrales tan significativos como los obtenidos en VCD.

La inversión en el sentido del giro en estructuras helicoidales es un fenómeno conocido en el mundo biológico. En 1972, F.M. Pohl, D. J. Patel y L. L. Canuel describieron una inversión de los espectros de ECD de un polipéptido sintético de guanina y citosina (dG-dC) bajo condiciones de una alta concentración salina.¹⁰ Esto nos llevó a intentar la modulación de la estructura supramolecular del hidrogel **pVal** con cambios en la fuerza iónica del medio. La Figura 6.5 muestra los espectros de VCD y ECD del compuesto **pVal** en agua deuterada antes y después de la adición de cloruro de sodio (hasta alcanzar una fuerza iónica de $I=0,002$ M). Este espectro recuerda al espectro de $pD=2,0$ de la figura 6.2.

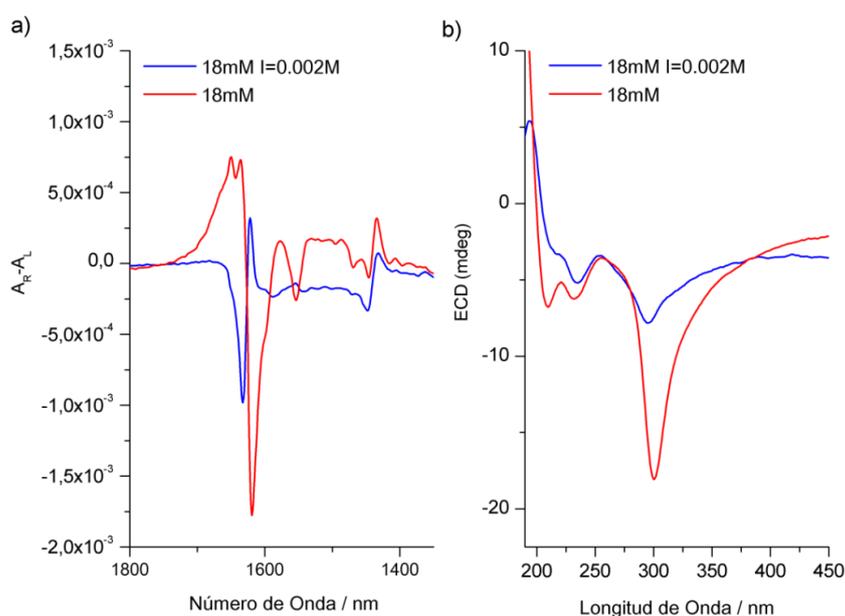


Figura 6.5. VCD (panel izquierdo) y ECD (panel derecho) espectros de **pVal**, en estado gel a $pD=6,0$ a dos concentraciones de fuerza iónica $I=0$ M (líneas rojas) e $I=0,002$ M (líneas azules). Todos los espectros se obtuvieron a partir de un hidrogel formado en agua deuterada puro a una concentración de 18 mM. Los espectros se registraron después de 10-20 min de formación del gel.

El hecho más sobresaliente es de nuevo la inversión del patrón dicroico de las bandas VCD de amida I en la región de 1800-1500 cm^{-1} . De manera similar a los experimentos de cambio de pD, los espectros de ECD no muestran cambios relevantes.

6.1.3. Estudios Microscópicos.

Con la idea de obtener una imagen morfológica de los agregados formados, se obtuvieron imágenes SEM y AFM en función del pD. Las imágenes se muestran en la figura 6.6.

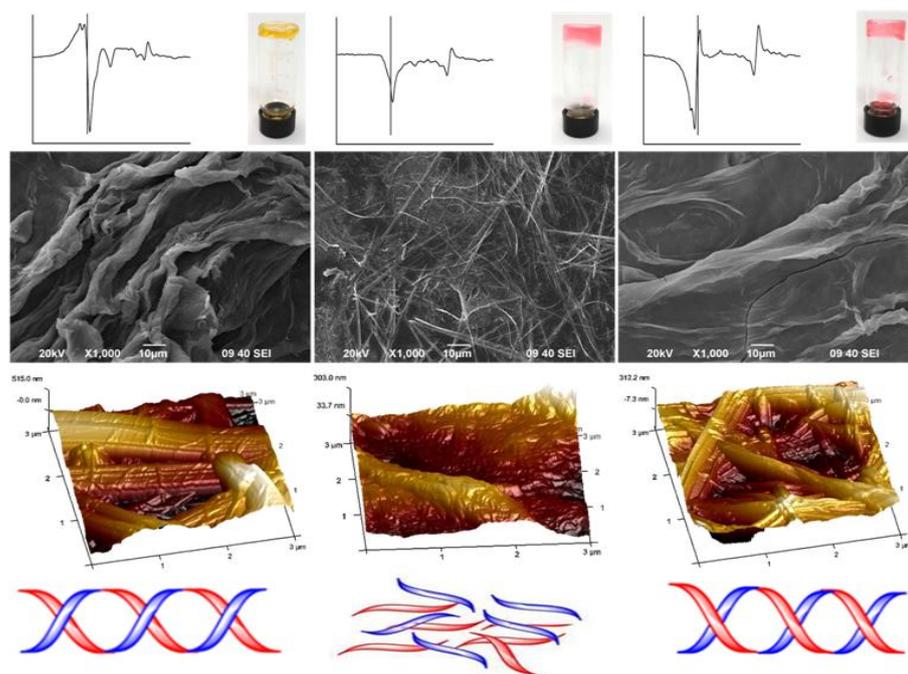


Figura 6.6. Imágenes SEM y AFM de **pVal** como hidrogel fibrilar a pD=6,0 (izquierda), pD=2,3 (centro) y pD=2,0 (derecha). El espectro de VCD y una imagen del hidrogel en un vial invertido se muestran encima de cada imagen. El color del gel se debe al naranja de metilo que vira de rojo a naranja-amarillo entre pD=3,1 y pD=4,4. El efecto del pD sobre

la fibra plegada se representa en la parte inferior. *J. Phys. Chem. Lett.*, **2012**, 3, 2120. Copyright (2012) American Chemical Society.

Estás imágenes nos permiten observar, a nivel microscópico, la transición supramolecular monitorizada mediante VCD. Dos diferentes morfologías se distinguen claramente en las imágenes. La imagen SEM central a $pD=2,3$ muestra una aglomeración de fibras dispersas, mientras que las imágenes a izquierda y derecha, a $pD=6,0$ y $pD=2,0$, muestran estas fibras (protofibras en adelante) organizadas en un nivel jerárquico superior, más parecidas a fibras maduras de tamaño micrométrico. Estas fibras maduras muestran signos de estar generadas por el entrelazado de las protofibras anteriores.

6.1.4. Conclusión de la Reversibilidad Helicoidal de Peptidomiméticos Derivados de L-Valina.

En resumen, se ha podido establecer una conexión entre la señal VCD y la estructura nanométrica de compuesto **pVal**. Suponiendo una disposición helicoidal de las fibras, como hemos dicho con anterioridad, el comportamiento especular de las bandas VCD con la variación del pD debe ser interpretado como una inversión de la helicidad de las fibras en el rango de $pD=6,0$ a $pD=2,0$. Este proceso pasa por una etapa intermedia que destruye por completo las fibras, por lo que sólo se observan protofibras. La restauración del pD permite la recuperación de las propiedades de gel destacando la reversibilidad de los cambios estructurales observados para el compuesto **pVal**. Quisiéramos destacar finalmente cómo mediante la espectroscopía VCD se obtiene una información estructural más detallada y somos capaces de elucidar el mecanismo de inversión de la helicidad de manera mucho más clara que las técnicas microscópicas AFM y SEM.

6.2. Actividad Óptica Raman de Proteínas y Surfactantes.

6.2.1. Introducción.

Como se ha mencionado en la introducción de este capítulo, en la última parte de la Tesis aplicamos las técnicas quiro-ópticas al estudio de la interacción de una proteína con agentes surfactantes (o tensoactivos). En concreto, se estudia la interacción de una proteína globular, la albúmina de suero bovino (BSA), con tres tensoactivos de diferente carga eléctrica: uno aniónico, uno neutro y otro catiónico. En disolución acuosa estos surfactantes, todos ellos de naturaleza ambifílica, forman micelas por encima de una concentración crítica (a partir de ahora se abrevia cmc, concentración micelar crítica), que tomaremos como referencia en nuestro estudio.

La naturaleza de la interacción entre tensoactivos y proteínas globulares está bien establecida y ha sido ampliamente recogida en la bibliografía.¹¹⁻¹⁴ En términos generales, los detergentes o tensoactivos pueden dividirse en dos grupos: los que se unen a sitios concretos de la proteína para iniciar su desnaturalización y aquellos que, uniéndose igualmente a la cadena peptídica, no alteran la estructura terciaria de la proteína. Los tensoactivos aniónicos se encuentran dentro del primer caso; atacan primero los sitios catiónicos en la superficie de la proteína, (es decir, las cadenas laterales con residuos de lisina, histidina y arginina) y después provocan su desplegamiento. Este desplegamiento expone al exterior los sitios hidrófobos, antes ocultos, permitiendo así su interacción con las cadenas alquílicas del tensoactivo. Si el primer proceso no ocurre, habitual en el caso de los no iónicos, las moléculas de tensoactivo sólo atacan los restos hidrofóbicos de la superficie de la proteína.^{12,15} El propósito del

trabajo que aquí se presenta es registrar el espectro ROA de la proteína BSA durante los diferentes pasos de su desnaturalización, causado por el ataque de surfactantes y caracterizar las señales quiro-ópticas asociadas al proceso.

6.2.2. Sistemas Proteína-Tensoactivo.

Los tres tensoactivos seleccionados para este trabajo son: el aniónico, dodecil sulfato sódico (SDS), el catiónico, bromuro de dodecil trimetil amonio (DTAB) y el neutro hexaetilenglicol monododecil éter ($C_{12}E_6$). Sus estructuras químicas se presentan en la figura 6.7.

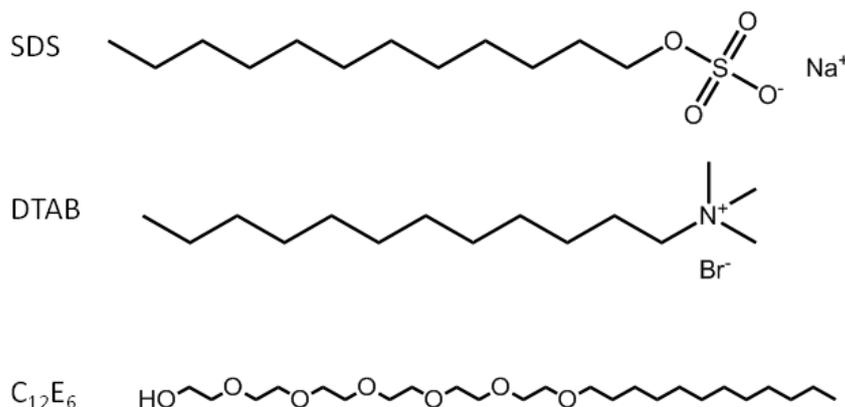


Figura 6.7. Estructuras químicas de los tensoactivos: SDS, DTAB y $C_{12}E_6$.

Con el objetivo de estudiar distintos regímenes de interacción entre la proteína y el tensoactivo, se realiza el estudio a tres concentraciones diferentes de surfactante, una menor y dos mayores que la correspondiente cmc de cada uno de ellos, para una concentración de proteínas fija. El uso de dos concentraciones superiores a la cmc asegura alcanzar una disolución rica en micelas. Los tensoactivos escogidos tienen la misma longitud de cadena hidrofóbica, es decir, el diferente comportamiento se debe exclusivamente a la estructura o a la naturaleza la cabeza iónica.

6.2.3. Espectros Raman de Disoluciones BSA-Surfactantes.

Antes de discutir los espectro Raman/ROA de la BSA en presencia de tensoactivos merece la pena revisar las vibraciones de una proteína que presentan una relevante actividad Raman.¹⁶ La región de 1700-1630 cm^{-1} está dominada por el modo amida I, formado principalmente por las vibraciones de tensión de los grupos C=O; estos grupos son los involucrados en los enlaces de hidrógeno que sostienen la supraestructura helicoidal. También destaca por su interés estructural la banda a 1558 cm^{-1} , conocida como W3,¹⁷ y que está asignada a la vibración de tensión del residuo triptófano, presente en las cadenas laterales de las proteínas. Otra zona de interés es la región de 1350-1230 cm^{-1} dominada por el modo amida III. El modo amida III se asigna a la vibración de tensión C α -N y la vibración de la deformación de N-H, las cuales están relacionadas con la estructura secundaria de la proteína, en particular con las estructuras hélice α y tipo β . Estas bandas vamos a denominarlas bandas polares. Finalmente, la región de 1150-870 cm^{-1} exhibe las vibraciones esqueléticas del enlace peptídico, y por tanto, estas bandas se ven influenciadas también por la estructura secundaria de las proteínas.

Iniciamos el estudio analizando los espectros Raman de cada una de las parejas proteína-tensoactivo. El espectro Raman de los surfactantes en ausencia de proteína no muestra ninguna banda que interfiera significativamente con las principales bandas de la BSA. En la figura 6.8a resaltamos la banda a 1558 cm^{-1} (banda W3) cuya intensidad decrece cuando aumenta la concentración de SDS, hasta su desaparición final a altas concentraciones de surfactante. Este resultado está de acuerdo con los estudios que afirman que el primer paso de la interacción proteína-

surfactante ocurre a través de los residuos de triptófano.¹⁸ Una tendencia similar se observa en el espectro de las figuras 6.8b y 6.8c para la interacción con DTAB y con C₁₂E₆.

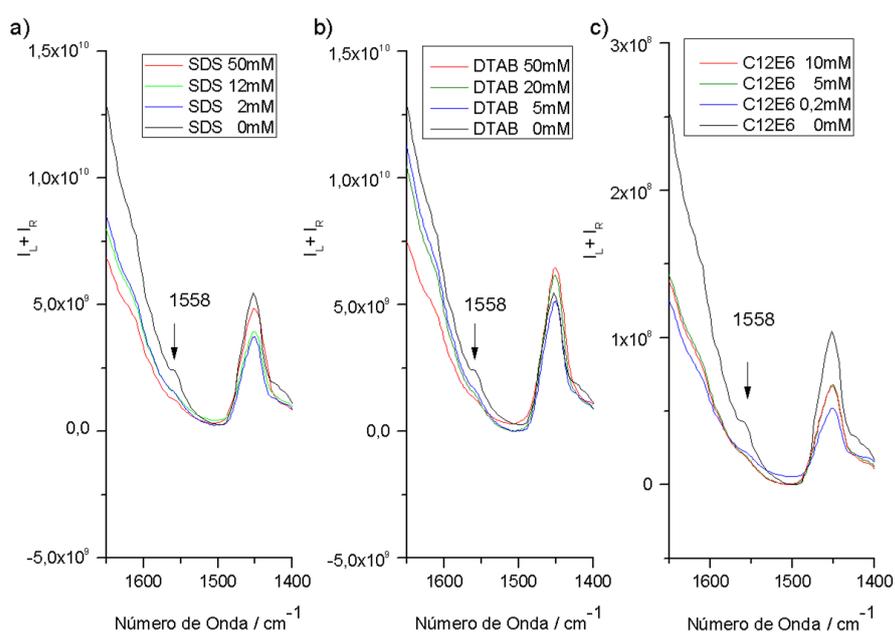


Figura 6.8. Ampliación del Raman para mostrar la banda W3. Disoluciones de la forma nativa de BSA con a) SDS b) DTAB and c) C₁₂E₆ a diferentes concentraciones de tensoactivo. La concentración de BSA permanece fija durante todo el proceso a $7,52 \times 10^{-4}$ M.

Otras bandas Raman sensibles a la adición de surfactantes cargados se miden a 1340 y 1323 cm^{-1} , y se asignan al modo amida III.¹⁹ Estas bandas se han destacado en los espectros ROA de las figuras 6.9 y 6.10 que se muestran a continuación, pero se explican aquí para mayor claridad. Al añadir los surfactantes iónicos la intensidad de la banda Raman a 1340 cm^{-1} decrece mientras que la banda a 1323 cm^{-1} incrementa su intensidad. Estas bandas se consideran como bandas características de la estructura secundaria de la proteína,²⁰ de hélice α la banda a 1340 cm^{-1} y de ovillo

desordenado la banda a 1323 cm^{-1} . Este comportamiento indica que el aumento de SDS o DTAB contribuye a aumentar el desorden en la estructura de la proteína. El espectro Raman de la disolución BSA- C_{12}E_6 (figura 6.11) no muestra estos cambios en el modo amida III.

6.2.4. Estudio ROA del Sistema BSA-SDS (Tensoactivo Aniónico).

Los espectros Raman y ROA de la BSA en presencia del tensoactivo aniónico SDS se muestran en la figura 6.9. La cmc de este tensoactivo en agua pura es de $8,2\text{ mM}$ y, teniendo en cuenta que pueden producirse desviaciones de esta cmc debidas a la presencia de la proteína, se escogen las concentraciones de 2 mM (debajo de la cmc), 20 mM (ligeramente por encima de la cmc) y 50 mM (micelas saturadas).

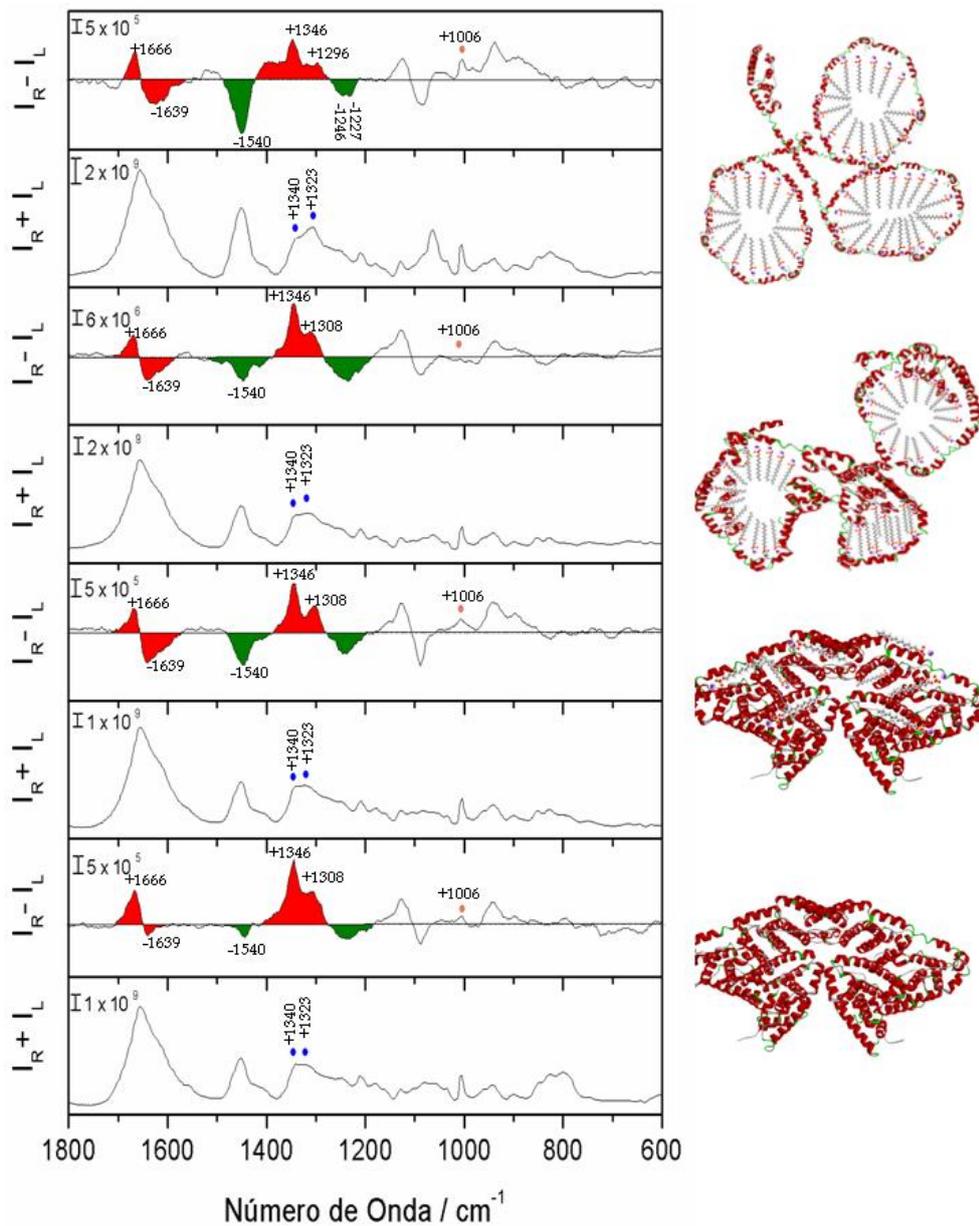


Figura 6.9. Espectros Raman y ROA de la BSA en forma nativa en disolución (el par inferior), BSA con SDS 2 mM (segundo par), BSA con SDS 20 mM (tercer par) y BSA con SDS 50 mM (par superior). La concentración de BSA es $7,52 \times 10^{-4}$ M en todas las disoluciones. Las características ROA más relevantes se han coloreado (rojo: amida I y amida III; verde: restos

hidrófobos; círculo naranja: vibración de deformación aromática; círculo azul bandas Raman 1340-1323 cm^{-1}). Esquemas correspondientes de la interacción BSA-SDS se muestran en cada paso para una mayor comprensión. *J. Phys. Chem. Lett.*, **2014**, 5, 8. Copyright (2012) American Chemical Society.

Observando el espectro ROA de la BSA en presencia de SDS, figura 6.9, vemos que posee un aspecto más estructurado comparándolo con el espectro de la proteína en su forma nativa. La proteína en forma nativa normalmente presenta movimientos conformacionales continuos, que afectan poco a una medida espectroscópica no quiral, pero mucho a un espectro quiro-óptico, evitando que las bandas vibracionales quirales posean formas bien definidas, y dando lugar a un espectro ROA poco estructurado. Como resultado de la interacción con SDS, la estructura de la proteína resulta más rígida, disminuye la libertad conformacional y se obtiene un espectro ROA más definido.²¹

Profundizando en el espectro ROA, las principales características que se observan tras la adición de SDS son:

i) La invariabilidad de la biseñal a $+1666/-1639 \text{ cm}^{-1}$. La presencia de esta biseñal se relaciona con la existencia de conformaciones de hélice α .^{22,23} El comportamiento de esta banda amida I indica que el surfactante SDS no altera significativamente la porción de hélice α en la estructura secundaria de la BSA.

ii) La banda ROA a 1450 cm^{-1} se asigna a vibraciones de deformación de los grupos CH_3 y CH_2 de las cadenas alifáticas. Al aumentar la concentración de tensoactivo aumenta la intensidad de dicha banda, indicando cambios en la conformación de las cadenas laterales

iii) Las bandas a 1308 y 1346 cm^{-1} se asignan al modo amida III y están relacionadas con distintas formas de hélice α . Al aumentar la concentración de tensoactivo SDS aumenta la intensidad de la banda a 1308 cm^{-1} respecto de la banda a 1346 cm^{-1} y, en el espectro a 50 mM de SDS, se desplaza a 1296 cm^{-1} . La banda a 1308 cm^{-1} asignada a una conformación de hélice α oculta al disolvente y por tanto no hidratada, mientras que la banda a 1346 cm^{-1} se asigna a conformaciones hidratadas o expuestas al exterior.²⁴ Los cambios indican que los dominios no hidratados (banda de hélice α a 1308 cm^{-1}) de la proteína se exponen al disolvente como consecuencia del efecto del SDS, mientras que la parte hidrofílica, (banda de hélice α a 1346 cm^{-1}), está ya expuesta al agua y no varía por la adición de SDS.

iv) Aparecen dos nuevas bandas débiles ROA a 1246 cm^{-1} y 1227 cm^{-1} asignadas a vibraciones de deformación de los grupos CH_2 . Ambas bandas sugieren la formación de algún tipo de estructuras β .^{25,26}

Los resultados aquí mostrados están totalmente en consonancia con las fases de interacción descritos en la literatura para la unión entre SDS y las proteínas globulares

6.2.5. Estudio ROA del Sistema BSA-DTAB (Tensoactivo Catiónico).

La acción de los surfactantes catiónicos ha recibido menos atención que sus análogos aniónicos, probablemente debido a que su interacción con proteínas globulares presenta características similares. La figura 6.10 muestra los espectros Raman y ROA de BSA en presencia de tres concentraciones diferentes de DTAB, persiguiendo la misma idea que en el apartado anterior.

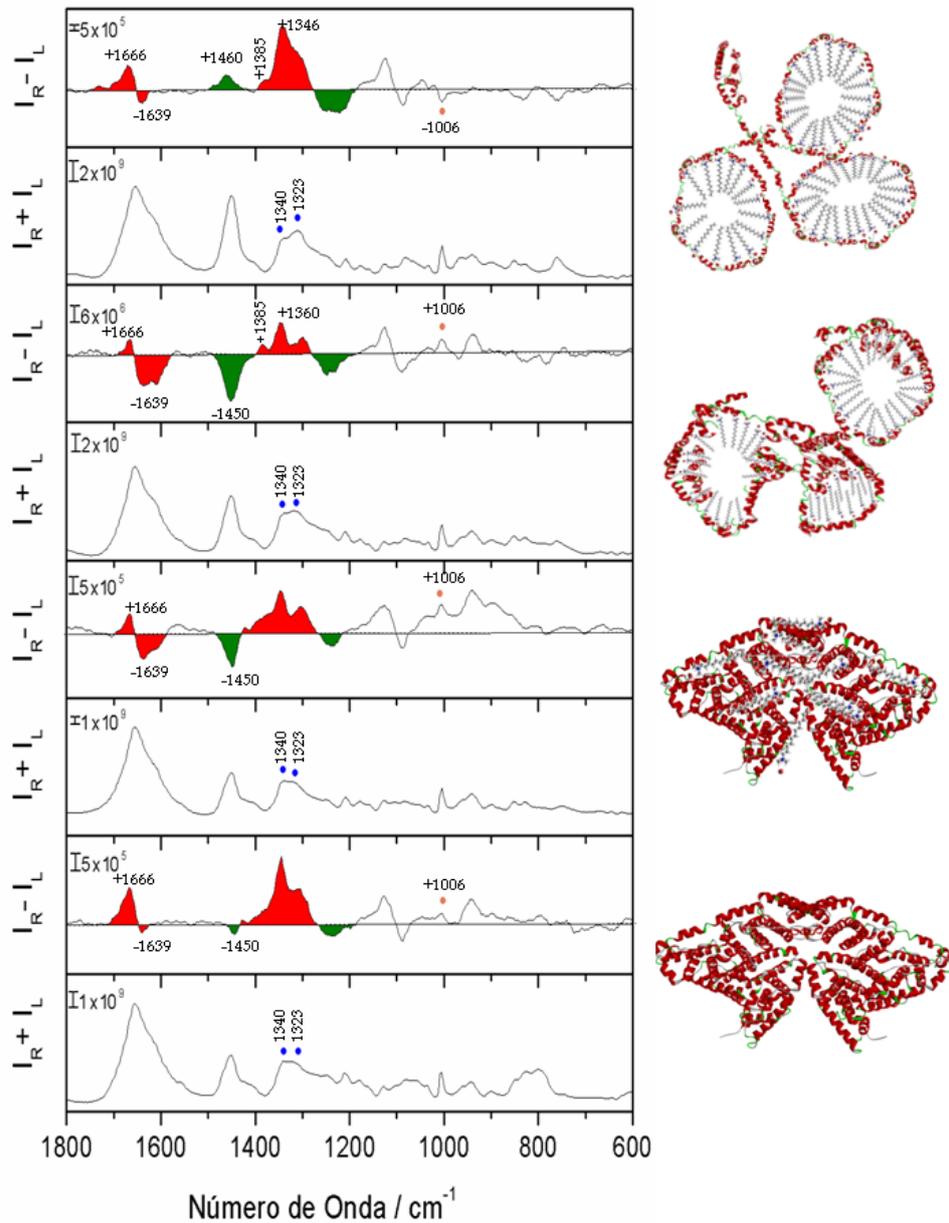


Figura 6.10. Espectros Raman y ROA de la BSA en forma nativa en disolución (el par inferior), BSA con DTAB 5 mM (segundo par), BSA con DTAB 20 mM (tercer par) y BSA con DTAB 50 mM (par superior). La concentración de BSA es $7,52 \times 10^{-4}$ M en todas las disoluciones. Las características ROA más relevantes se han coloreado (rojo: amida I y

amida III; verde: restos hidrófobos; círculo naranja: vibración de deformación aromática; círculo azul bandas Raman 1340-1323 cm^{-1}). Esquemas correspondientes de la interacción BSA-DTAB se muestran en cada paso para una mayor comprensión. *J. Phys. Chem. Lett.*, **2014**, 5, 8. Copyright (2012) American Chemical Society.

Las diferencias más interesantes aparecen cuando se comparan los espectros ROA de BSA con los surfactantes aniónicos y catiónicos en condiciones de saturación:

i) La banda negativa a 1450 cm^{-1} , asociada a las vibraciones de deformación de CH_2/CH_3 de la BSA, es ahora positiva y se encuentra desplazada 10 cm^{-1} hacia mayores frecuencias.

ii) Una nueva banda ROA positiva a 1385 cm^{-1} sólo se mide en el espectro de saturación con DTAB.

iii) La banda positiva a 1006 cm^{-1} , asignada a una vibración del benceno, que no variaba en los complejos de BSA-SDS, se vuelve negativa para DTAB-BSA.

Desde un punto de vista termodinámico, la principal diferencia entre la interacción de los tensoactivos catiónicos y aniónicos con proteínas globulares está en la variación de entalpía, ΔH , que es negativa para tensoactivos aniónicos y positiva para los surfactantes catiónicos.²⁷ En ambos casos, ΔH resulta de dos contribuciones: la entalpía de unión, que es siempre negativa, y la entalpía de desplegamiento, que es siempre positiva. Por tanto, el diferente signo de la entalpía entre tensoactivos catiónicos y aniónicos es debido a dos mecanismos de interacción: en los tensoactivos catiónicos tienen más importancia las interacciones hidrofóbicas,

resultantes del despliegue de la proteína, y en los aniónicos tiene gran importancia la variación de la entalpía de unión proteína-surfactante. Como consecuencia de estos efectos contrapuestos, el valor de ΔH para la interacción proteína-tensoactivo es a menudo pequeño en comparación con el gran aumento de entropía, ΔS , por lo que ésta se convierte en la fuerza impulsora del proceso a temperatura ambiente. El origen del gran valor de ΔS se debe a la liberación de las moléculas de agua al disolvente al producirse el despliegue de la proteína.

Como hemos indicado, para el tensoactivo catiónico las interacciones hidrofóbicas tienen más importancia que en el caso del SDS. Si observamos los espectros nos encontramos que, las bandas ROA que muestran un comportamiento diferente con DTAB respecto a SDS son justamente las bandas de las regiones hidrofóbicas, medidas a 1450 y 1006 cm^{-1} . Esta conexión entre espectroscopía ROA y el mecanismo de interacción BSA-surfactantes es, hasta donde nos alcanza, la primera vez que se ha puesto de manifiesto.

6.2.6. Estudio ROA del Sistema BSA- C_{12}E_6 (Tensoactivo Neutro).

Los tensoactivos no iónicos son a menudo útiles para prevenir o minimizar la agregación de proteínas en procesos tales como la fermentación, purificación, secado por congelación o almacenamiento de proteínas. Se sabe que conservan la mayoría de las estructuras de las proteínas, uniéndose principalmente con la parte exterior hidrófoba en la proteína, y no perturban seriamente su estructura secundaria. La figura 6.11 muestra el espectro Raman y ROA de la BSA en la presencia de diferentes concentraciones de hexaetilenglicol monododecil éter, C_{12}E_6 , como ejemplo de un agente tensoactivo neutro. Debido a las bajas cmc de

los tensoactivos neutros, alrededor de 0,1 mM, y con el fin de tener espectros ROA bien resueltos, las tres concentraciones estudiadas en este caso están por encima del umbral de la cmc.

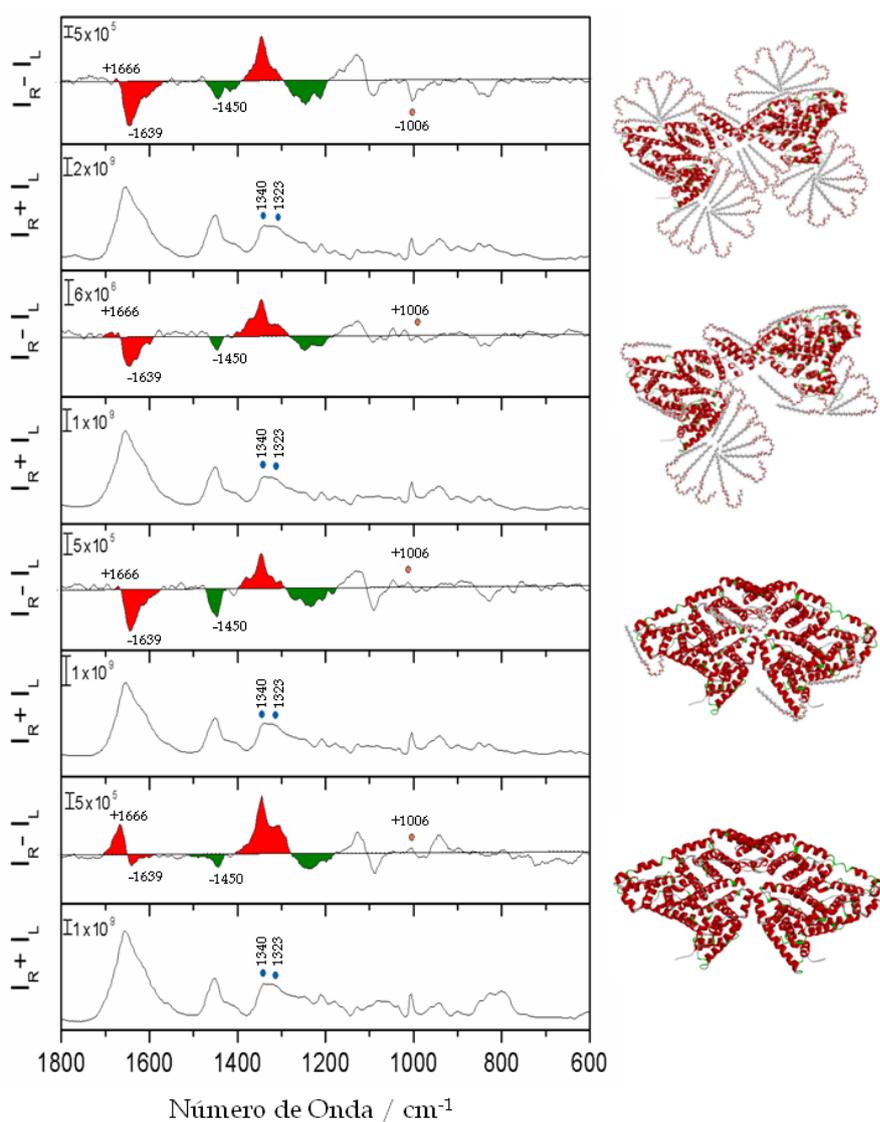


Figura 6.11. Espectros Raman y ROA de la BSA en forma nativa en disolución (el par inferior), BSA con $C_{12}E_6$ 0,2 mM (segundo par), BSA con $C_{12}E_6$ 5 mM (tercer par) y BSA con $C_{12}E_6$ 10 mM (par superior). La

concentración de BSA es $7,52 \times 10^{-4}$ M en todas las disoluciones. Las características ROA más relevantes se han coloreado (rojo: amida I y amida III; verde: restos hidrófobos; círculo naranja: vibración de deformación aromática; círculo azul bandas Raman $1340-1323$ cm^{-1}). Esquemas correspondientes de la interacción BSA- C_{12}E_6 se muestran en cada paso para una mayor comprensión. *J. Phys. Chem. Lett.*, **2014**, 5, 8. Copyright (2012) American Chemical Society.

Los espectros ROA muestran algunas desviaciones respecto a los observados para los dos tensoactivos iónicos anteriores. Las características de estos espectros pueden resumirse en cuatro puntos:

- i) Se observan cambios menores en la banda amida I.
- ii) En marcado contraste con los espectros de BSA-DTAB, el signo de la banda ROA a 1450 cm^{-1} se conserva, igual que ocurría en el tensoactivo aniónico SDS.
- iii) La interacción con C_{12}E_6 da lugar a dos nuevas bandas ROA negativas a 1245 cm^{-1} y 1212 cm^{-1} .
- iv) La banda a 1006 cm^{-1} se invierte de igual manera a como ocurre en la interacción de BSA con el tensoactivo catiónico DTAB.

En resumen, los espectros ROA de BSA en presencia del tensoactivo neutro C_{12}E_6 son consistentes con un escenario hidrofóbico en los momentos iniciales de la interacción, común por otra parte en los tres tensoactivos estudiados

6.2.7. Conclusión de la Actividad Óptica Raman de Proteínas y Surfactantes.

El trabajo presentado en este capítulo de Tesis constituye la primera aplicación de la espectroscopía ROA en la monitorización de la interacción de una proteína globular con tensoactivos. Este trabajo nos ha permitido establecer una relación la señal quiro-óptica ROA y las características de la interacción proteína-tensoactivo. En este sentido nuestro trabajo propone dos grupos de bandas ROA que podríamos caracterizar como "*marker bands*". El primero grupo está formado por bandas "polares" sensibles al despliegue inicial inducido por agentes tensoactivos (bandas amida I de BSA y III modos). El segundo grupo está formado por bandas "apolares" (bandas de vibración de deformación del grupo metileno y bandas de vibración de los grupos fenilos) relacionados con el despliegue de la zona hidrofóbica.

6.3. Bibliografía.

- (1) Lehn, J.-M. *Science* **2002**, 295, 2400.
- (2) Sipe, J. D. *Annu. Rev. Biochem.* **1992**, 61, 947.
- (3) Goedert, M.; Spillantini, M. G. *Science* **2006**, 314, 777.
- (4) Kavanagh, G. M.; Clark, A. H.; Ross-Murphy, S. B. *Langmuir* **2000**, 16, 9584.
- (5) Petka, W. A.; Harden, J. L.; McGrath, K. P.; Wirtz, D.; Tirrell, D. A. *Science* **1998**, 281, 389.
- (6) Nowak, A. P.; Breedveld, V.; Pakstis, L.; Ozbas, B.; Pine, D. J.; Pochan, D.; Deming, T. J. *Nature* **2002**, 417, 424.
- (7) Socrates, G. *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies*; Wiley-VCD: Weinheim, Germany, 2009.
- (8) Mayo, D. W. In *Course Notes on the Interpretation of Infrared and Raman Spectra*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2004, p 33.
- (9) Mayo, D. W. In *Course Notes on the Interpretation of Infrared and Raman Spectra*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2004, p 101.
- (10) Patel, D. J.; Canuel, L. L.; Pohl, F. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **1972**, 76, 2508.
- (11) Steinhardt, J.; Reynolds, J. A. *Multiple Equilibria in Proteins*; Academic Press: New York, 1969.

- (12) Jones, M. N. *Chem. Soc. Rev.* **1992**, 21, 127.
- (13) Jones, M. N. *Biochem. J.* **1975**, 151, 109.
- (14) Agre, P.; Parker, J. C. In *Red Blood Cell Membranes: Structure, Function, Clinical Implications*
Dekker, M., Ed.; CRC Press: Boca Raton, Florida, 1989.
- (15) Jones, M. N. In *Biological Interfaces: an introduction to the surface and colloid science of biochemical and biological systems*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 1975, p 101.
- (16) Zhu, F.; Isaacs, N. W.; Hecht, L.; Barron, L. D. *Structure* **2005**, 13, 1409.
- (17) Miura, T.; Takeuchi, H.; Harada, I. *J. Raman Spectrosc.* **1989**, 20, 667.
- (18) Vasilescu, M.; Angelescu, D. *Langmuir* **1999**, 15, 2635.
- (19) Diem, M.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1993; Vol. 98, p 1347.
- (20) Purdie, N.; Plenum Press: New York, 1996; Vol. 118, p 12871.
- (21) Wilson, G.; Hecht, L.; Barron, L. D. *Biochemistry* **1996**, 35, 12518.
- (22) Barron, L. D.; Hecht, L.; Bell, A. F.; Wilson, G. *Appl. Spectrosc.* **1996**, 50, 619.
- (23) Wen, Z. Q.; Hecht, L.; Barron, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 443.
- (24) McColl, I. H.; Blanch, E. W.; Hecht, L.; Barron, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8181.

- (25) Smyth, E.; Syme, C. D.; Blanch, E. W.; Hecht, L.; Vašák, M.; Barron, L. D. *Biopolymers* **2001**, *58*, 138.
- (26) Wilson, G.; Hecht, L.; Barron, L. D. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1996**, *92*, 1503.
- (27) Jones, M. N.; Skinner, H. A.; Tipping, E. *Biochem. J.* **1975**, *147*, 229.

7. Summary and Conclusions

7. Summary and Conclusions.

This chapter summarizes the present Ph.D. Thesis and is divided in the following sections: introduction, aim of the research, main results and discussions of each chapter and general conclusions.

7.1. Introduction.

The concept of chirality has been an subject of fascination within the scientific community since it was first described in the early nineteenth century.¹ One of the earliest works on chiral systems was “*Mémoire sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline et la composition chimique, et sur la cause de la polarisation rotatoire*” written by Louis Pasteur (1822-1895) in 1848.¹ This publication, considered one of the most beautiful works in the history of science, describes the separation of two enantiomers for the first time and how they can be characterized by their optical activity. However, Pasteur did not consider the chemical structure of the molecules as a source of chiro-optical activity.²

The full and complete description of this phenomenon was due to Jacobus Henricus Van't Hoff (1852-1911). This Dutch physical and organic chemist described the arrangement around a carbon atom in a molecule in tetrahedral structures and elucidated two mirror-image isomers for a saturated carbon atom with four different functional groups:³

“In cases where the four affinities of the carbon atom are saturated with four mutually different univalent groups, two and not more than two different tetrahedral can be formed, which are each other’s mirror images, but which cannot

ever be imagined as covering each other, that is, we are faced with two isomeric structural formulas in space."

Nevertheless, the chirality has always existed in the nature as an inherent property of all biological systems. It can be revealed in the world in some mollusc shells or butterfly wings; the chirality can be also found in the microscopic or molecular worlds, the majority of our molecules possess at least an asymmetric carbon.

It is for this reason, the close relationship with the biological world, that the chiral molecules have taken advantage in the field of biochemical and pharmaceutical research. However, chiral molecules can contribute to the development of other fields of research as nanotechnology, materials science, etc...

In a material the chirality can produce two main achievements: control of the spatial arrangement and selectivity derived of its optical activity. These fields of research are rather unexplored, only a few examples highlight the utility of chiral compounds in functional materials. One of these examples was published by the group of Prof. M. Nakamura,⁴ which synthesized azaboradibenzo[6]helicene, a molecule able to produce charge carrier inversion between the racemate (displaying p-type semiconductivity) and the single enantiomer (displaying n-type semiconductivity), due to the molecular packing induced by helical homochirality.

Another interesting example is related with the development of chiral sensors. Only a chiral molecule is able to selectively recognize an enantiomer of other chiral molecule. A recent example the group of Prof. F.

Sannicolò confirmed the enantiorecognition of commercial (S)- and (R)-N,N-dimethyl-1-ferrocenylethylamine by an electroactive chiral polyheterocycles derivative.⁵

In this Ph.D. Thesis, we have studied examples of the two principal sources of chiral molecules: molecules with applications in material science and derivatives from biological world. The main objective is to contribute to the knowledge on the relationships between chiral chemical structures and their spectroscopic features.

7.2. Aim of the Research.

We studied four families of chiral systems which were analyzed in a bottom-up sequence: from the simplest chemical structure to the more complicated aggregated network.

Firstly, we analyzed the smallest possible molecule with axial chirality and its subsequent incorporation as molecular building block in macrocyclic structures. Once the chiro-optical response in this small molecule was established, we moved to a higher level of complexity performing a theoretical analysis of the relationship between the molecular aggregation and the dichroic signal. This study offered an insight into the origin of the chiral signal in aggregates, using a C₃ achiral molecule as a model in order to construct a supramolecular network.

The results presented on this theoretical study were applied to understand the findings in the next systems, chiral organogels. Two families of chiral compounds were studied: porphyrins and oligo-para-phenylenes, examples of molecular materials whose properties depend on

the interaction among their constituent units. Finally we concluded with the chirality in the biological world by studying a synthetic peptidomimetic system and a natural protein, the ultimate expression of a supramolecular complex.

The aforementioned families of organic molecules are drawn in figure 7.1.

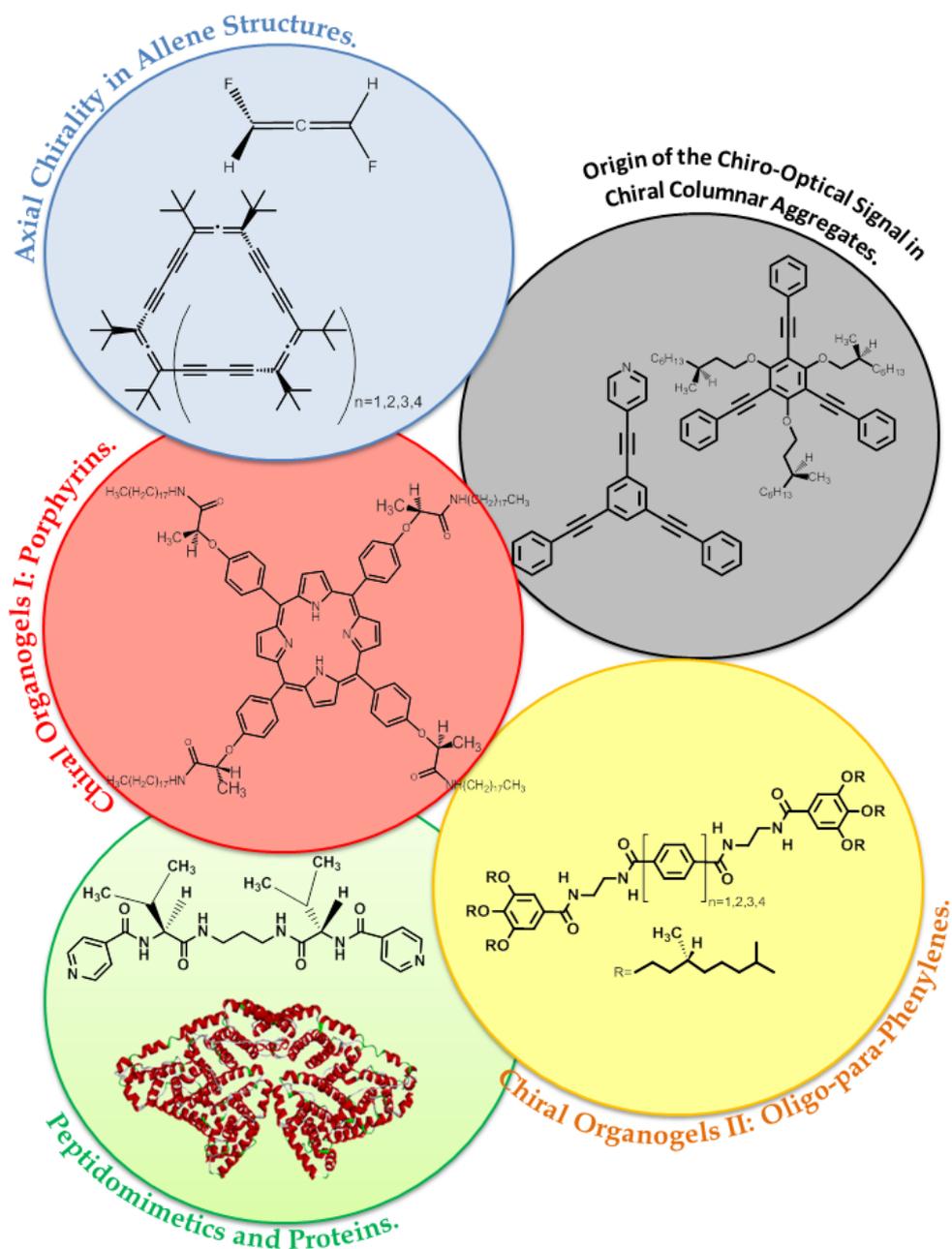


Figure 7.1. Scheme of chiral molecules studied in this Ph.D. Thesis.

7.3. Results and Discussions.

7.3.1. Axial Chirality in Allene Structures.

As it was indicated in the previous section, we first studied the difluoroallene molecule (1,3-(S) or 1,2-(R)-difluoroallene) as building block of a family of alleno-acetylenic cyclooligomers. The chemical structures of these compounds are shown in figure 7.2.

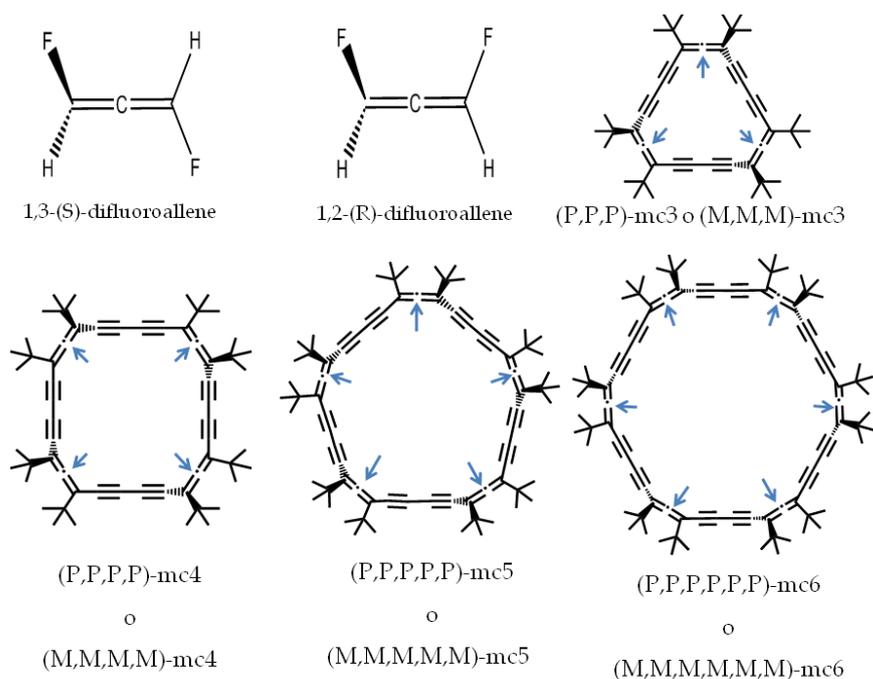


Figure 7.2. Chemical structures of the two enantiomers of difluoroallene and the four alleno-acetylenic cyclooligomers studied. Arrows indicate the chiral centers.

7.3.1.1. The Difluoroallene Molecule.

The difluoroallene is the smallest molecule with axial chirality. Our objective was to determine its absolute configuration from a sample with an enantiomer excess. Due to its low molecular weight this molecule is a

gas at room temperature. This fact gave us a noticeable advantage, as quantum chemical calculations for an isolated small molecule are very accurate.

The main results can be summarized as follow:

1. We presented an example of a VCD spectrum from a gaseous sample. As this is an unusual case, our first goal was to elucidate the suitable experimental settings. We measured the sample into a sealed cell at two partial pressures: 0,0023 atm and 0,024 atm in order to measure the maximum number of IR bands in VCD mode. The figure 7.3 includes the two measurements.

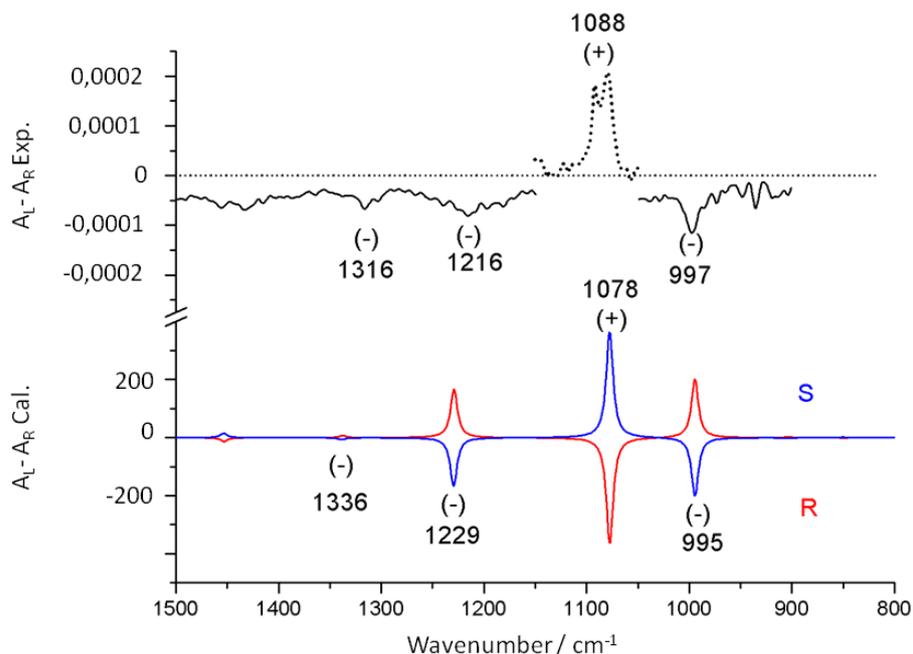


Figure 7.3. VCD spectrum of difluoroallene in gas phase. Top: Experimental spectrum recorded at two different pressures; 0,0023 atm for the most intense band at 1088 cm^{-1} and 0,024 atm for the medium intense bands. Bottom: theoretical spectra of S and R difluoroallene at B3LYP/6-31G ** level of theory. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* 2218.

Copyright © 2012 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

2. The absolute configuration of the enantiomer in excess was determined by quantum chemical calculations, which told us that the enantiomeric excess was due to 1,3-(S)-difluoroallene.

7.3.1.2. Enantiopure, Monodisperse Allene-Acetylenic Cyclooligomers.

Secondly, we studied a family of allene-acetylenic cyclooligomers. These compounds allowed us to study the chiro-optical activity of carbon rich compounds and established a relationship between the chiral spectroscopic signal and their molecular shape. The main results can be summarized as follows:

1. We analyzed the EDTM and MDTM of the main electronic transitions for the four allene-acetylenic cyclooligomers studied. We observed an increase in ETDM (greater extinction coefficients) as the cyclooligomers grow in size, which was accompanied by a decrease in the MTDM (smaller g-factor).
2. We connected the origin of electronic transition with the symmetry of allene-acetylenic cyclooligomers, associating more intense signals with D_n symmetries (compounds **mc3** and **mc4**) and lower chiro-optical activity with C_n symmetries (compounds **mc5** and **mc6**).
3. The VCD spectra of cyclooligomers (*P,P,P*)-**mc3**, (*P,P,P,P*)-**mc4** and (*P,P,P,P,P*)-**mc5** (figure 7.4) showed bisignated signals in the 1170-1190 cm^{-1} range, formed by a negative band at lower frequency and a positive band at higher frequencies. In the case of compound

(P,P,P,P,P) -**mc6** this region showed a positive single signal, as observed for the 1,3-(S)-difluoroallene. Both compounds share the punctual group of symmetry, C_2 , while the rest of allene-acetylenic ciclooligomers belong to other punctual groups.

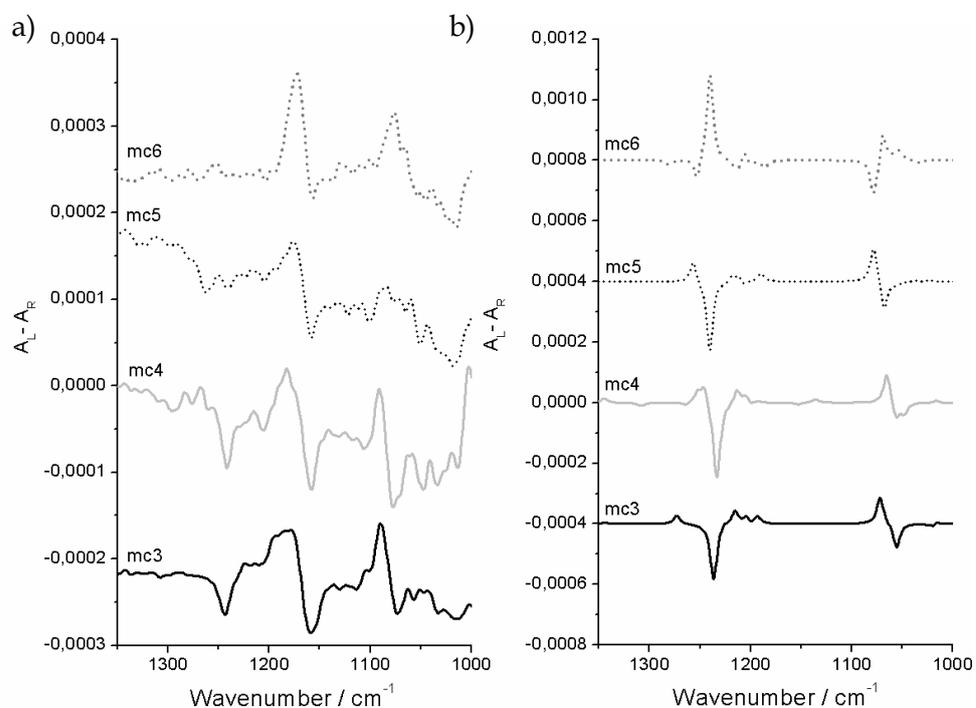


Figure 7.4. (a) Experimental VCD spectra of (P,P,P) -**mc3** (black solid line), (P,P,P,P) -**mc4** (gray line), (P,P,P,P,P) -**mc5** (black dotted line) and (P,P,P,P,P,P) -**mc6** (gray dotted line). (b) Calculated VCD spectra of allene-acetylenic ciclooligomers. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3876. Copyright © 2011 WILEY-VCH Verlag GmbH Co. KGaA, Weinheim.

7.3.2. Origin of the Chiro-Optical Signal in C_3 Chiral Aggregates.

Once the chiro-optical signal in discrete molecules was analyzed, we evaluated the relationship between the chiral aggregation and the dichroic signal from a theoretical point of view. A chiral aggregated was built using the achiral molecule depicted in figure 7.5a. The absence of intrinsic chirality provided us an important advantage: the chiro-optical activity must come exclusively from the helical self-assembly. Thus, we generated a chiral helix from an achiral C_3 molecule (figure 7.5 b and c).

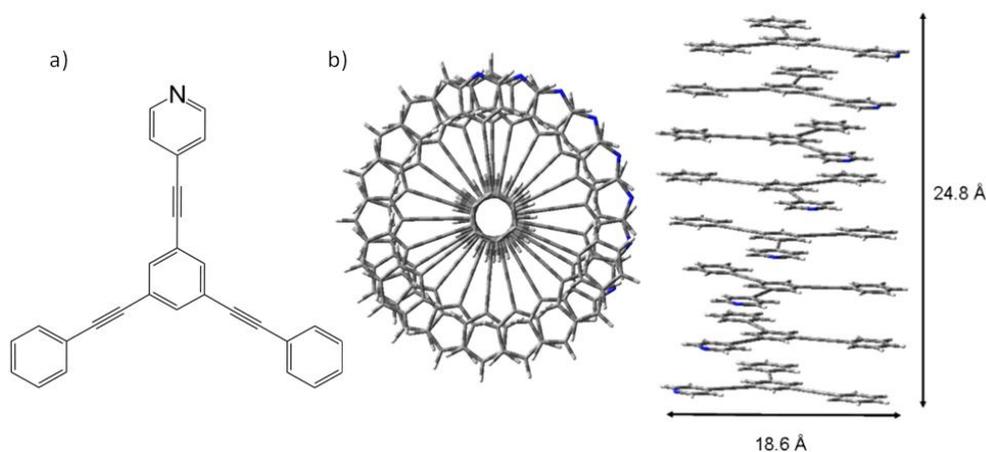


Figure 7.5. (a) Chemical structure of C_3 achiral molecule. (b) Front and side views of a chiral columnar octamer formed by the C_3 achiral molecule. *J. Chem. Theory Comput.*, **2011**, *7*, 3314. Copyright (2011) American Chemical Society.

The main results are summarized as follow:

1. To assess the influence of the number of monomers in a supramolecular aggregated we created a series of π -columnar stacks from the dimer up to the octamer, with an intermonomer rotation angle of 20° . We demonstrated that the intensity per monomeric unit

of the chiral signal enhanced when increasing the number of monomers. The number of ECD bands also depended of the number of monomers, no less than seven bands had appreciable ECD intensities for the dimer, while only a bisignated band dominated for the octamer.

2. The distance between monomers had to satisfy two requirements: to be long enough to obtain an intense ECD response, but not as long as to give a non-zero value for the exciton bandwidth (W). The most intense ECD signal was obtained for a intermonomeric distance around 3 Å.
3. We investigated the influence of the rotation angles in a series of right-handed trimers with different angles between 20° and 120°. The most intense ECD signal was obtained for a rotation angle of 20°.
4. In order to establish the true origin of the chiro-optical signal we evaluated the electric and magnetic transition dipole moments associated to the electronic bands. For these compounds we demonstrated that the lower wavelength chiral signal of C_3 aggregate had a magnetic (MTDM) nature, while the upper energy chiral signal had an electronic origin (ETDM).

The theoretical results obtained for this model were compared with the experimental spectra examples of some C_3 chiral molecules. In the figure 7.6 we present the ECD spectra of three samples together with the corresponding calculated spectra for a C_3 trimer built according with the theoretical conclusions. In each graphic we display the theoretical results at two intermonomeric distances for the trimer.

7. Summary and Conclusions

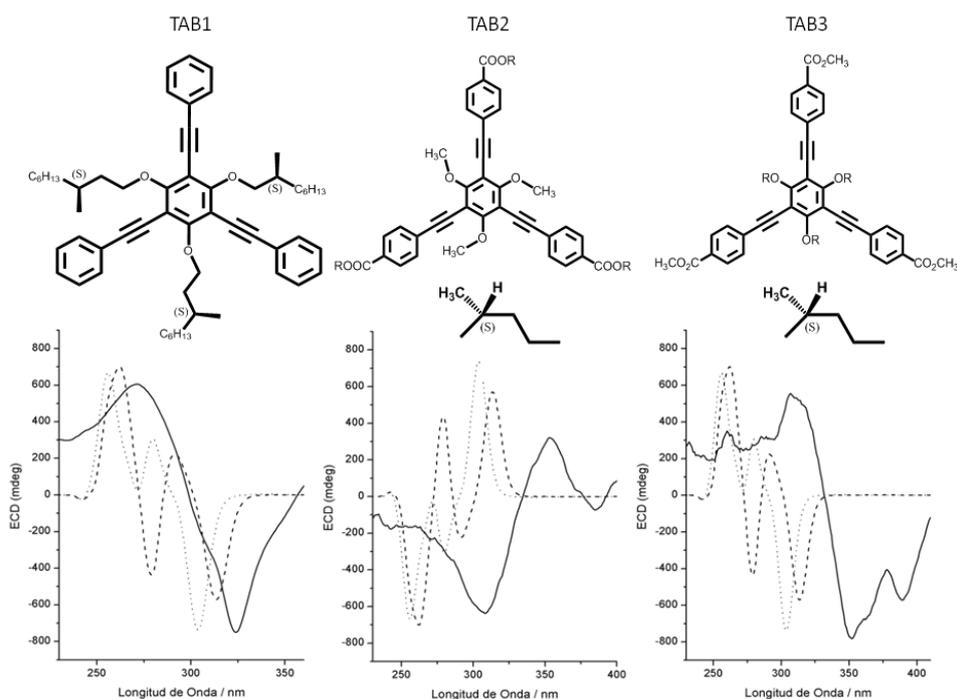


Figure 7.6. Top: Chemical structures of C₃ chiral molecules. Bottom: Corresponding ECD experimental spectra of each C₃ chiral molecule in solid state. In the same figure two theoretical results at different intermonomeric distances are included. The level of theory of these calculations was CAM-B3LYP/cc-pvdz.

The best correspondence between the theoretical and the calculated spectra was obtained for the compound **TAB1** (see compound names in figure 7.6). With **TAB2** and **TAB3** we obtained similar correspondence between the experimental and the theoretical results.

7.3.3. Chiral Organogels: Porphyrins and Oligo-para-Phenylenes.

The knowledge gained in the precedent section was useful to analyze two families of molecules: porphyrins and oligo-para-phenylenes. Both families were able to form organogels in appropriate conditions and are interesting for their applications in the field of organic electronics.

7.3.3.1. Chiral Organogels I: Porphyrins.

In this section we analyzed the influence of the number of stereogenic centers in the aggregate networks of six different porphyrins. The chemical structures of these chiral porphyrins are displayed in figure 7.7.

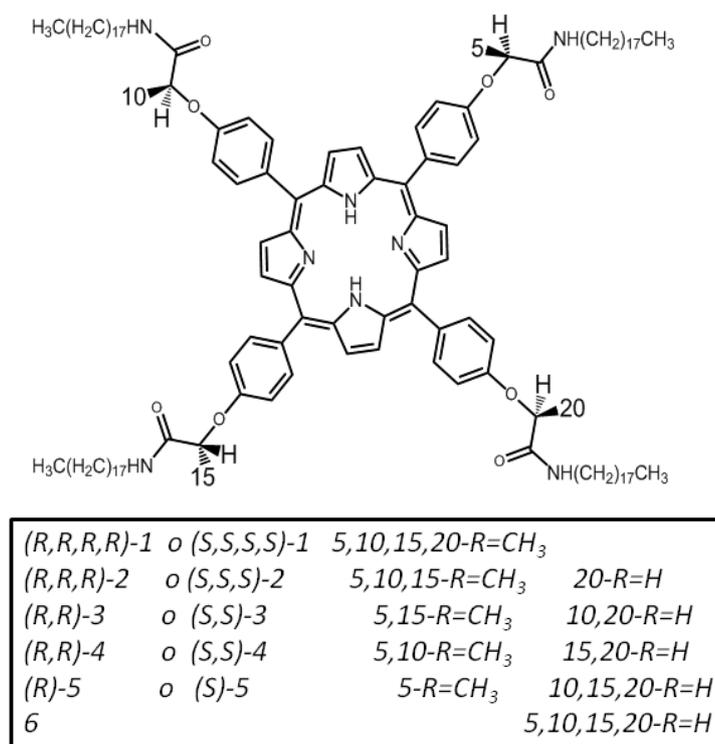


Figure 7.7. Chemical structures and classification of chiral porphyrins.

The main results are summarized as follow:

1. *Gelation test.* The conditions needed for preparing a chiral gel depended on the number of stereogenic centers, in such a way that more concentration was required when increasing the number of stereogenic centers.
2. *Vibrational Circular Dichroism.* Figure 7.8 shows the VCD spectra for compounds (R,R,R)-2, (R,R)-3, (R,R)-4, (R)-5 and 6. The compounds (R,R,R)-2 and (R,R)-4 had a negative dichroic signal at 1662 cm⁻¹ while the compounds (R,R)-3 and (R)-5 showed this band at 1656 cm⁻¹. The compounds (R,R,R)-2 and (R,R)-4 also showed a positive signal at lower frequency values. These spectroscopic features grouped the aggregation of porphyrins compounds in pairs: (R,R)-3 with (R)-5 and (R,R,R)-2 with (R,R)-4.

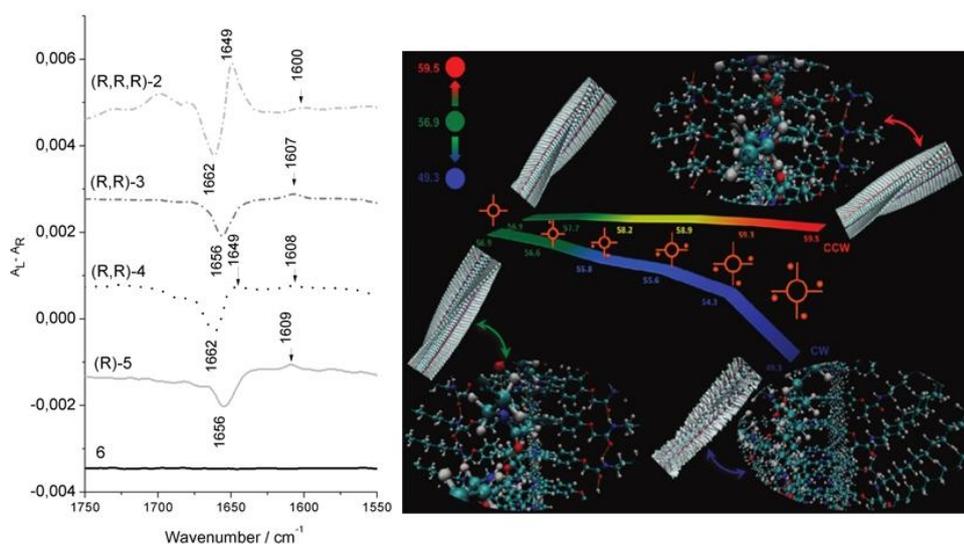


Figure 7.8. VCD spectra and molecular mechanics calculations of the different porphyrins. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 9350. Copyright (2010) American Chemical Society.

3. *Molecular Modeling.* We constructed the two possible different helices of the six compounds: a clockwise (CW) and a counterclockwise (CCW) helix. For the (R)-porphyrins the stabilization energy of the CW helix became smaller when one increased the number of chiral centers (from 56,9 to 49,3 kcal/mol). However, for the CCW the introduction of the methyl group induced a slight change in the position of the amide group, toward a more stable conformation (from 56,9 to 59,5 Kcal/mol). Thus, the CCW helix was the preferred conformation for the (R)-chiral porphyrins.

7.3.3.2. Chiral Organogels II: Oligo-para-Phenylenes.

In the previous section, we studied the influence of the number and arrangement of the chiral centers in the porphyrin supramolecular assemblies. In this section we focused our attention on the effect of the different number of aromatic rings within the molecular core of a series of oligo-para-phenylenes. The chemical structures of the Oligo-para-phenylenes (OPP) are displayed in figure 7.9.

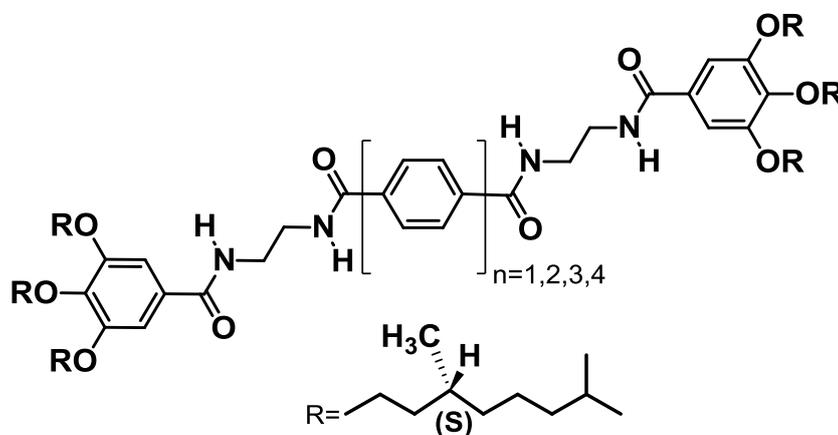


Figure 7.9. Chemical structures of oligo-para-phenylenes.

The most relevant results of this research are the following:

1. The AFM images of OPPs **1-4** exhibited enantiomerically enriched, helical supramolecular structures with a left-handed (M-type) helicity. A closer inspection of the AFM images of organogelator OPP-**2** revealed the presence of chainlike structures, in which the helicity cannot be clearly assigned.
2. The ECD spectra of compounds OPP-**3**, and OPP-**4** exhibited a positive bisignated (+/-) around 220 nm, which was assigned to an excitation within the peripheral trialkoxybenzamide units. The compound OPP-**2** showed a negative ECD response.
3. The amide I band in compounds OPP-**3**, and OPP-**4** had the same (+/-) pattern, but in OPP-**2** it was the opposite, that means a (-/+ signal).

Collecting all these data together, two different scenarios for the supramolecular polymerization of the reported organogelators were possible. The first one concerned with the helical organization of OPP-**3** and OPP-**4**, which was only governed by the peripheral S stereocenters, and resulted in M-type helical structures. The second scenario was exclusive for OPP-**2**, which disclosed a large dihedral angle between the two innermost phenyl rings, thus allowing two possible atropoisomers to come into play. At low concentration and low temperatures, a kinetically controlled mechanism existed and a P-type helix was formed. Higher concentrations and higher temperatures led to the thermodynamically controlled M-type helical supramolecular polymerization. The VCD spectra for the two different mechanism of compound OPP-**2** are shown in figure 7.10.

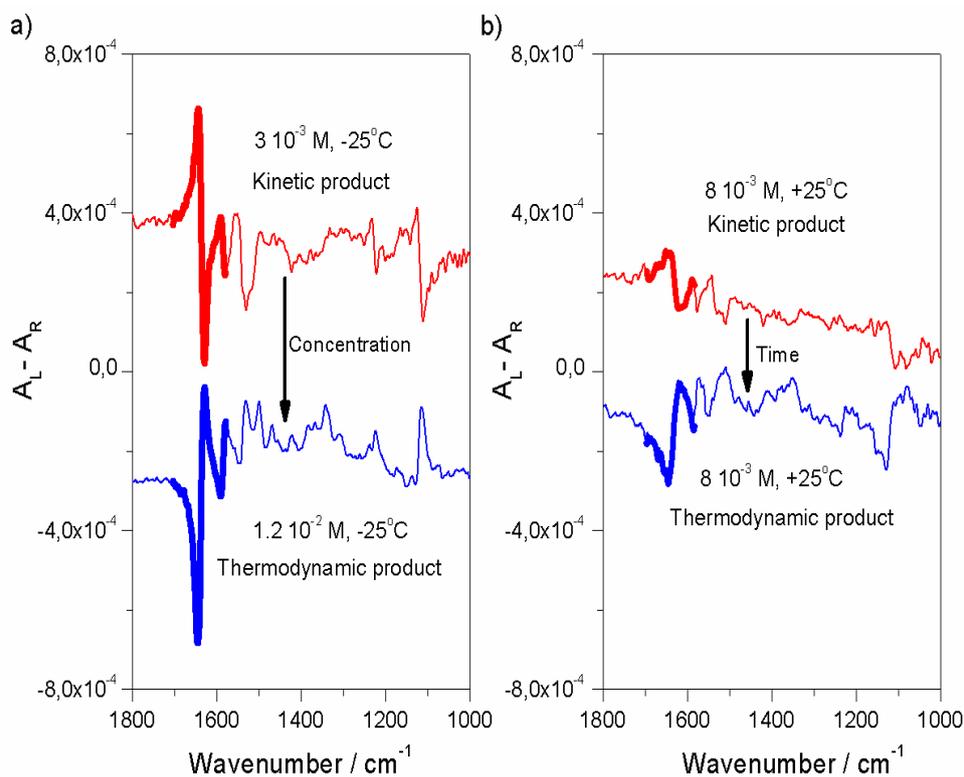


Figure 7.10. VCD spectra of compound OPP-2. a) At high and low concentrations (same formation time and temperature). b) As formed ($t_0=0$ h) and after 24 h ($t_1=24$ h) at the same concentration and temperature. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1373. Copyright © 2014 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

7.3.4. Peptidomimetics and Proteins.

We finish the Ph.D. Thesis focusing into biomolecules. In this section we studied two compounds: a peptidomimetic and a natural protein.

7.3.4.1. Helical Reversibility in Peptidomimetics Derived of L-Valine.

In this section we studied a L-Valine peptidomimetic derivative hereafter **pVal**. In the appropriate conditions, **pVal** was able to generate hydrogels. The properties of these hydrogels are highly dependent on their physical and chemical conditions such as pH, ionic strength, concentration and temperature.⁶⁻⁸ For this reason, we analyzed the chiro-optical response of **pVal** aggregates by changing the pH and ionic strength. This analysis was based on ECD and VCD spectra, supported by AFM and SEM microscopies.

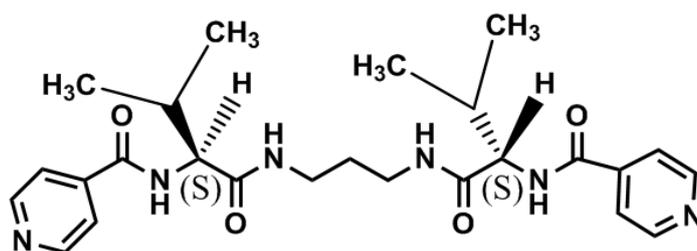


Figure 7.11. Chemical structures of the amino acid compound **pVal**.

The main results are summarized as follows:

1. We analyzed the evolution of VCD with the decrease of the pD. In figure 7.12 we observe how the VCD spectra at pD=6.0 and pD=2.0 of **pVal** showed sign inversion, almost mirror images. This mirror-like behavior was related with two opposite aggregated forms of **pVal**.
2. The VCD spectrum at pD=2.3 corresponds with an intermediate state in which the highest supramolecular organization responsible for the VCD mirror-like behavior was absent.

3. At pD below 2.0, the sample turned out to be a highly fluidic solution, and its VCD spectrum was featureless, further reinforcing the supramolecular origin of the VCD signal in the hydrogels.
4. We analyzed also the response of VCD signal after addition of sodium chloride up to an ionic strength of $I=0.002$ M. This spectrum mimicked the one obtained at pD=2.0.

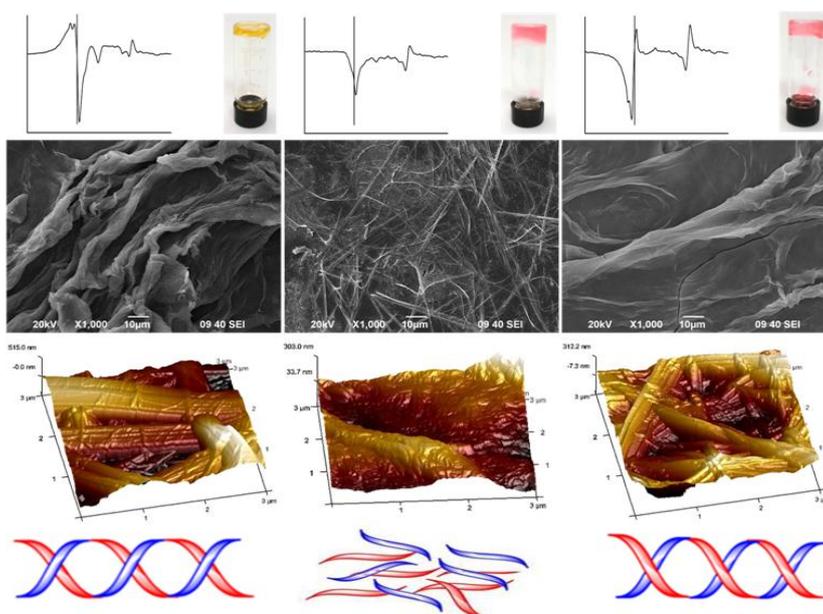


Figure 7.12. SEM and AFM images of hydrogel pVal as pD 6.0 (left), 2.3 (middle) and 2.0 (right). The VCD spectra and the images of the hydrogel are shown at the top of each image. The color of the gel is due to methyl orange a pH indicator which turns from red to orange-yellow between pD 3.1 and 4.4. The effect of pD on the folded fibril is shown on the bottom. *J. Phys. Chem. Lett.*, **2012**, 3, 2120. Copyright (2012) American Chemical Society.

The fourth analyzed point established a connection between the origin of the VCD signal and the micrometric structure of the peptide-mimetic hydrogelator. From the helicoidal arrangement in the fibrils, observed by SEM/AFM, the mirror-like behavior of the peptide infrared VCD bands with variable pD must be interpreted as a reversal of the helix winding in the fibrils from pD=6 to pD=2 going through an intermediate stage in which the highest supramolecular organization was absent. Interestingly, pD reversal allowed the recovering of the gel properties highlighting the reversibility of the structural modification with the pD. The increase of the ionic strength affected in the same way as the pD in the fibril aggregation.

7.3.4.2. Optical Raman Activity of Proteins and Surfactants.

The last part of this Ph.D. Thesis is focused on the study of the interaction of the globular protein BSA (Bovine Serum Albumin) with three selected surfactants that share the dodecyl chain as hydrophobic moiety in the forms of the anionic Sodium Dodecyl Sulfate (SDS), the cationic Dodecyl Trimethyl Ammonium Bromide (DTAB) and the neutral Hexaethylene Glycol Monododecyl Ether (C₁₂E₆). For each surfactant-protein ensemble, we recorded the ROA spectra of BSA within a range of surfactant concentrations covering the pre- and post-micellar regions. Figure 7.13 presents the X-ray structure of BSA.

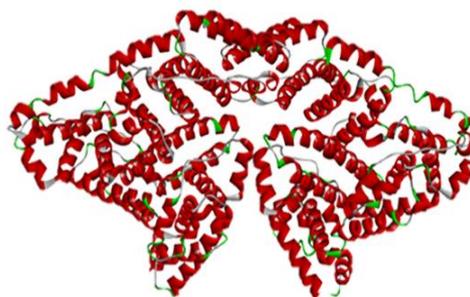


Figure 7.13. X-ray structure of BSA (Bovine Serum Albumin) protein.

Two main advantages make the ROA spectroscopy suitable for studying the interaction between proteins and surfactant: i) ROA bands are “blind” to surfactants as they are achiral molecules.⁹ Then, we could observe the changes on the proteins structure without interferences. ii) ROA spectroscopy is appropriated for studies in water. The Raman bands of water are very weak, making the ROA spectroscopy the best suitable technique for spectroscopic analysis in biological samples. The figure 7.14 shows the ROA spectra of BSA in presence of the studied surfactants.

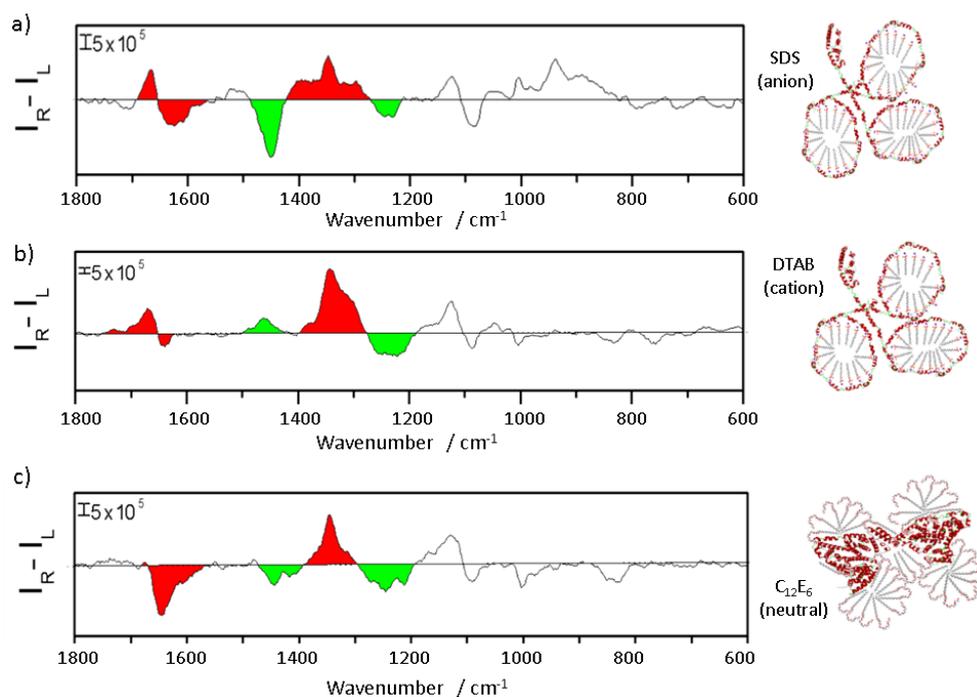


Figure 7.14. ROA spectra corresponding to the interaction of BSA with surfactants a) anionic, b) cationic and c) neutral. The most relevant ROA features have been colored (red: amide I and amide III; green: hydrophobic moieties).

The most important ROA features provided by this study are:

1. Two ROA bands in the 1700–1600 and 1300–1350 cm^{-1} were largely assigned to vibrational modes of the amide groups of the peptide bonds (red color in figure 7.13). The amide I bisignated band at +1666/−1639 cm^{-1} remained invariant. This band is a spectroscopic marker of the α -helix conformation^{10,11} and its behavior indicated that the surfactant did not significantly alter the portion of the α -helix conformation in the BSA secondary structure.

2. The 1308 and 1346 cm^{-1} bands were related with the existence of different α -helical forms. The intensity of the band at 1308 cm^{-1} was enhanced (relative to the band at 1346 cm^{-1}) and its frequency shifted to 1296 cm^{-1} in the case of anionic surfactant. The band at 1308 cm^{-1} arose from hidden nonhydrated α sequences, while the band at 1346 cm^{-1} was assigned to water-exposed or hydrated α domains.¹² The changes indicated that the nonhydrated domains, or hydrophobic sites (α -helix band at 1308 cm^{-1}), of the protein were transformed by exposure to the SDS surfactant while the hydrophilic part (α -helix band at 1346 cm^{-1}), already exposed to water, did not change much with the SDS addition.

3. The main difference between cationic and anionic surfactants came from the methyl and methylene bending modes at 1450 cm^{-1} and the band closer to 1000 cm^{-1} of the phenyl breathing modes.¹³ Both groups were located at the apolar fraction of the protein (green color in figure 7.13). These two bands evidenced the different changes in the aliphatic side chain conformation by the anionic and the cationic surfactants.

4. The ROA features of BSA in the presence of a neutral surfactant, C_{12}E_6 , were consistent with a hydrophobic stage, which was common to all three types of surfactant at the earliest stages of the attack of the surfactant.

7.4. Final Remarks.

The researchs carry out in this Ph.D. thesis can be summarized in the following points:

- We have determined the absolute configuration of the smallest possible molecule with axial chirality, the 1,3-(S)-difluoroallene.
- We have reported the relationship between the molecular symmetry and the chiro-optical activity for a family of allene-acetylene macrocycles.
- We have investigated the origin of dichroic signal for an aggregated π -columnar stack on the basics of the analysis of dipole transitions moments.
- We have evaluated the influence of the number of chiral centers in the properties of porphyrin aggregated systems.
- We have assessed the factors which lead the thermodynamic vs kinetics control of the aggregated network in oligo-para-phenilenes systems.
- We have analyzed the influence of pD and ionic strength in the aggregated networks of a peptidomimetic scaffold (**pVal**).
- Finally we have presented the interaction of a protein with surfactants following by ROA, a new achievement of this chiro-optical technique.

From this study we have established new relationships between chiral spectroscopic signatures and the chemical molecular structure of discrete molecules and aggregated molecular systems.

7.5. Bibliography.

- (1) Pasteur, L. *C. R. T.* **1848**, 26, 535.
- (2) Pasteur, L. In *Conférence faite à la Société chimique de Paris le 22 Decembre 1883. Oeuvres de Pasteur*; Vallery-Radot, P., Ed.; Vol. 1, p 60.
- (3) van 't Hoff, J. H. *Arch. Neerl. Sci. Exact. Nat.* **1874**, 9, 445.
- (4) Hatakeyama, T.; Hashimoto, S.; Oba, T.; Nakamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 19600.
- (5) Sannicolò, F.; Arnaboldi, S.; Benincori, T.; Bonometti, V.; Cirilli, R.; Dunsch, L.; Kutner, W.; Longhi, G.; Mussini, P. R.; Panigati, M.; Pierini, M.; Rizzo, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, n/a.
- (6) Kavanagh, G. M.; Clark, A. H.; Ross-Murphy, S. B. *Langmuir* **2000**, 16, 9584.
- (7) Petka, W. A.; Harden, J. L.; McGrath, K. P.; Wirtz, D.; Tirrell, D. A. *Science* **1998**, 281, 389.
- (8) Nowak, A. P.; Breedveld, V.; Pakstis, L.; Ozbas, B.; Pine, D. J.; Pochan, D.; Deming, T. J. *Nature* **2002**, 417, 424.
- (9) Zhu, F.; Isaacs, N. W.; Hecht, L.; Barron, L. D. *Structure* **2005**, 13, 1409.
- (10) Barron, L. D.; Hecht, L.; Bell, A. F.; Wilson, G. *Appl. Spectrosc.* **1996**, 50, 619.
- (11) Wen, Z. Q.; Hecht, L.; Barron, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 443.

7. Summary and Conclusions

- (12) McColl, I. H.; Blanch, E. W.; Hecht, L.; Barron, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8181.
- (13) Smyth, E.; Syme, C. D.; Blanch, E. W.; Hecht, L.; Vašák, M.; Barron, L. D. *Biopolymers* **2001**, *58*, 138.

8. Abreviaturas y Artículos

Abreviaturas

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AFM	Microscópio de Fuerza Atómica
ARN	Ácido Ribonucleico
BSA	Albúmina de Suero Bovino
B3LYP	Becke three-parameter Lee-Yang-Par
CAM	Método Atenuante de la integral de Coulomb
C ₁₂ E ₆	Hexaetilenglicol Monododecil Éter
cmc	Concentración Miscellar Crítica
DTAB	Bromuro de Dodecil Trimetil Amonio
DFT	Teoría del Funcional de Densidad
ECD	Dicroísmo Circular Electronico
EDTM μ_{ij}	Momento Dipolar de la Transición Electrica
FT	Transformada de Fourier
HF	Hartree Fock
HOPG	Grafito Pirolítico Altamente Orientado
HOMO	Orbital Molecular Ocupado de Mayor Energía
IR	Espectroscopía Infrarroja
INDO	Supresion Intermedia del Solapamiento Diferencial
LC	Cristal Líquido
LIA	Amplificador Lock-in
LUMO	Orbital Molecular Desocupado de Menor Energía
mc	Macrocielo
MCH	Metilciclohexano
MDTM o m_{ji}	Momento Dipolar de la Transición Magnética

Abreviaturas

mc	MacroCiclos
mda	Permitida por Mecanismo de Dipolo Magnético
eda	Permitida por Mecanismo de Dipolo Eléctrico
MM	Mecánica Molecular
ORD	Disersión Rotatoria Optica
ROA	Actividad Óptica Raman
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SCI	Interacción de Configuraciones Simples
SCF	Campo Autoconsistente
SDS	Dodecil Sulfato Sódico
SEM	Microscopía Electrónico de Barrido
STM	Microscopío de Efecto Tunel
TD	Dependiente del Tiempo
TAB	TriAlkoxiBencenos
OFET	Transistor Orgánico de Efecto Campo
OPP	Oligo-para-Fenilenos
OPV	Oligo-para-Fenilenvinileno
PEM	Modulador Fotoelástico
pVal	Piridina-Valina
Uv	Ultravioleta
VCD	Dicroísmo Circular Vibracional
VP	Violación de la Paridad Molecular
Vis	Visible

Artículos

El trabajo de Investigación desarrollado en la presente Tesis Doctoral ha dado lugar a un total de 9 publicaciones.

Capítulo III

- *Synthesis of the Smallest Axially Chiral Molecule via Asymmetric Carbon-Fluorine Bond Activation.*
Moritz F. Kuehnel, Tobias Schlöder, Sebastian Riedel, Belén Nieto-Ortega, Francisco J. Ramírez, Juan T. López Navarrete, Juan Casado y Dieter Lentz
Angew. Chemie. Int. Ed., Vol. 51, Pág. 2218-2220, **2012**
- *Enantiopure, Monodisperse Allen-acetylenic Cyclooligomers: Effect of Symmetry and Conformational Flexibility on the Chiroptical Properties of Carbon-Rich Compounds.*
Pablo Rivera-Fuentes, Belén Nieto-Ortega, W. Bernd Schweizer, Juan T. López Navarrete, Juan Casado, y Francois Diederich
Chem. Eur. J., Vol. 17, Pág. 3876-3885, **2011**

Capítulo IV

- *On the Origin of the Chiro-Optical Activity in Supramolecular Assemblies. A Quantum Chemical Study of C3 Octopolar Systems.*
Belén Nieto-Ortega, Juan Casado, Juan T. López Navarrete, Gunther Hennrich y Francisco J. Ramírez
J. Chem. Theory Comput., Vol. 7, Pág. 3314-3320, **2011**

- *Aggregation Behaviour of a Conjugated C₃-Symmetric Molecule: A Description Based On Chiro- Optical Experimental and Theoretical Spectroscopies.*

Belén Nieto-Ortega, Francisco J. Ramírez, Gunther Hennrich, Berta Gómez-Lor, Juan Casado y Juan T. López Navarrete
J. Phys. Chem. B, Vol. 114, Pág. 5710–5717, **2010**

Capítulo V

- *Tuning the Chirality of One- and Two-dimensional Supramolecular Structures with the Number of Stereogenic Centers in the Component Porphyrins.*

Patrizia Iavicoli, Hong Xu, Lise N. Feldborg, Mathieu Linares, Markos Paradinas, Sven Stafström, Carmen Ocal, Belén Nieto-Ortega, Juan Casado, Juan T. López Navarrete, Roberto Lazzaroni, Steven De Feyter, David B. Amabilino
J. Am. Chem. Soc., Vol. 132, Pág. 9350-9362, **2010**

- *Electronic and Vibrational Circular Dichroism Spectroscopies for the Understanding of Helicoidal Organization in Porphyrin Aggregate.*

Belén Nieto-Ortega, Francisco J. Ramírez, David Amabilino, Mathieu Linares, David Beljonne, Juan T. López Navarrete y Juan Casado.
Chem. Commun., Vol. 48, Pág. 9147–9149, **2012**

- *Inversion of supramolecular helicity in oligo-p-phenylene-based supramolecular polymers. Influence of molecular atropisomerism.*

Fátima Aparicio, Belén Nieto-Ortega, Francisco Nájera, Francisco J. Ramírez, Juan T. López Navarrete, Juan Casado y Luis Sánchez

Angew. Chem. Int. Ed., Vol. 53, Pág. 1373–1377, **2014**

Capítulo VI

- *Vibrational Circular Dichroism Shows Reversible Helical Handedness Switching in Peptidomimetic L-Valine Fibrils.*

Belén Nieto-Ortega, Vicent J. Nebot, Juan F. Miravet, Beatriu Escuder, Juan T. López Navarrete, Juan Casado, y Francisco J. Ramírez

J. Phys. Chem. Lett. Vol. 3, Pág. 2120–2124, **2012**

- *The Unfolding Pathway of a Globular Protein by Surfactants Is Monitored with Raman Optical Activity.*

Belén Nieto-Ortega, Jose M. Hierrezuelo, Cristobal Carnero Ruiz, Juan T. López Navarrete, Juan Casado y Francisco J. Ramírez.

J. Phys. Chem. Lett. Vol. 5, Pág.8-13, **2013**