



**Universitat**  
de les Illes Balears

# Títol: Síntesi, Caracterització i Auto-Assemblatge d'Amfòfils basats en Esquaramides

NOM AUTOR: *SERGI BUJOSA VIDAL*

## **Memòria del Treball de Fi de Màster**

Màster Universitari *Ciència i Tecnologia Química*  
(Especialitat/Itinerari de *Química Orgànica*)

de la

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

Curs Acadèmic 2017-2018

*Data:* 05/09/2018

*Nom Tutor del Treball:* *María del Carmen Rotger Pons*

*Nom Cotutor:* *Bartolomé Soberats Reus*



## Agraïments

Vull donar les gràcies a la meva família i amics i especialment a la meva parella pel tot el suport que m'han donat durant aquest any de Màster així com durant els 4 anys d'estudis de Grau, també vull donar les gràcies als meus companys de grup Marta, Xisca i Manel, i tot i que ja no hi sigui al doctor Carlos, per ajudar-me en tot el que he necessitat i orientar-me amb qualsevol dubte que pogués tenir.

Vull donar les gràcies a la meva tutora Carme Rotger i al meu co-tutor Bartomeu Soberats pel suport i direcció que meu donat durant la realització del treball, com també a Toni Costa per i a Toni Frontera per l'ajuda proporcionada en els estudis teòrics computacionals.

Especials agraïments als Drs. Rosa Gomila, Biel Martorell i Joan Cifre pel seu suport tècnic als Serveis Científicotècnics de la universitat.

Gràcies al Ministeri d'Economia i Competitivitat (CTQ2017-85821-R-MINECO/AEI/FEDER,UE) pel suport econòmic que permet al Grup de Química Supramolecular continuar i obrir noves línies d'investigació, i gràcies especialment al Fons Social Europeu i al programa Joves Qualificats per atorgar-me l'oportunitat laboral que m'ha donat molta més llibertat econòmica i m'ha permès centrar-me en els estudis sense la necessitat de realitzar una feina externa a la universitat

Moltes gràcies a tots



## **Resum**

S'ha dissenyat un sistema esquaramido-benzoat basat en esquaramides aromàtiques que s'agrega per a formar hidrogels supramoleculars. El disseny es basa en una modificació del sistema estudiat pel Dr. Carlos López el qual va determinar la seva capacitat d'agregació i hidrogelació però no va estudiar la natura de les interaccions que provocaven la formació de l'hidrogel.

Amb la intenció d'estudiar les interaccions no covalent que provoquen la formació dels agregats, s'ha sintetitzat una sèrie de noves esquaramides amfifíliques amb la capacitat de formar polímers i hidrogels supramoleculars mitjançant diferents interaccions supramoleculars. De la sèrie proposada i sintetitzada tan sols han presentant capacitat d'agregació dos composts, els quals s'han estudiat més extensament i s'ha caracteritzat el procés de polimerització i hidrogelació supramolecular així com la morfologia dels seus agregats mitjançant UV-vis, RMN (estudis de concentració variable, de temperatura variable i d'evolució del sistema en el temps) i AFM (Microscòpia de Forces Atòmiques).

També s'han dut a terme estudis preliminars per esbrinar el mode d'interacció dels monòmers dins els agregats supramoleculars mitjançant RMN 2D (NOESY) i espectroscòpia UV-vis però cal dur un estudi més extens per concloure el mode.

## **Abreviacions**

Abs	absorbància
u.a.	unitat arbitrària
Ar	aril
AFM	Microscòpia de Forces Atòmiques
c	concentració
d	doblet
DCM	diclorometà
DMSO	dimetil sulfòxid
Et	etil
EtOH	etanol
J	constant d'acoblament
RMN	ressonància magnètica nuclear
ppm	parts per milió
q	quadruplet
t.a.	temperatura ambient
s	singlet
t	triplet
UV	ultraviolada
Vis	visible



# Taula de continguts

1. <b>Introducció</b> .....	1
1.1. Auto-assemblatge i Materials Moleculars .....	1
1.2. Polímers Supramoleculares .....	4
1.2.1. Interaccions supramoleculares i polímers supramoleculares en sistemes biològics	4
1.2.2. Polímers supramoleculares artificials.....	6
1.2.3. Processos de formació de polímers supramoleculares .....	8
1.2.4. Control cinètic en la formació de polímers supramoleculares .....	11
1.3. Auto-assemblatge en aigua .....	12
1.4. Hidrogels.....	13
1.5. Hidrogels basats en esquaramides .....	15
2. <b>Objectius</b> .....	19
3. <b>Resultats i discussions</b> .....	20
3.1. Disseny de l'estructura molecular dels gels.....	20
3.2. Síntesi.....	21
3.3. Experiments de Gelificació.....	21
3.3.1. Concentració de Gelificació Crítica (CGC) .....	23
3.4. Estudis d'auto-assemblatge molecular.....	24
3.4.1. Microscòpia de forces atòmiques (AFM).....	24
3.4.2. Estudis d'agregació mitjançant espectroscòpia UV-vis .....	26
3.4.2.1. Anàlisi dels espectres d'absorbància dels composts <b>3a</b> i <b>3c</b> en diferents dissolvents .....	26
3.4.2.2. Estudis d'agregació en funció de la concentració .....	29
3.4.3. Estudis d'agregació mitjançant <sup>1</sup> H-NMR.....	31
3.4.3.1. Estudis d'agregació en funció de la concentració .....	31
3.4.3.2. Estudis d'agregació en funció del temps.....	32
3.4.3.3. Estudis d'agregació en funció de la temperatura .....	35
3.4.3.4. Estudi dels agregats mitjançant RMN 2D (NOESY).....	37
4. <b>Conclusions</b> .....	40
5. <b>Procediment experimental</b> .....	41
5.1. Instrumentació .....	41
5.2. Síntesi dels composts <b>3a-g</b> .....	41
5.3. Procediment per a l'estudi de la gelificació.....	48
5.3.1. Concentració de Gelificació Crítica (CGC) .....	49

5.4.	Estudis d'auto-assemblatge molecular.....	49
5.4.1.	Microscòpia de forces atòmiques .....	49
5.4.2.	Estudis d'agregació mitjançant espectroscòpia UV-vis .....	49
5.4.2.1.	Anàlisi dels espectres d'absorbància dels composts <b>3a</b> i <b>3c</b> en diferents dissolvents: .....	50
5.4.2.2.	Estudis d'agregació en funció de la concentració: .....	50
5.4.3.	Estudis d'agregació mitjançant <sup>1</sup> H-NMR.....	50
5.4.3.1.	Estudis d'agregació en funció de la concentració .....	50
5.4.3.2.	Estudis d'agregació en funció del temps.....	50
5.4.3.3.	Estudis d'agregació en funció de la temperatura .....	51
5.4.3.4.	Estudi dels agregats mitjançant RMN 2D (NOESY).....	51
<b>Annex</b>	.....	<b>52</b>



# 1. Introducció

## 1.1. Auto-assemblatge i Materials Moleculars

La rellevància de la química supramolecular<sup>1,2</sup> es va descobrir mitjançant els estudis seminals sobre la formació de complexos entre èters corona i criptands amb diferents cations (Figura 1) duts a terme pel Dr. Jean-Marie Lehn els anys 60. Aquests estudis varen ajudar a entendre millor les interaccions no covalents responsables de la formació de sistemes complexos en els essers vius, fet que atorgà a Lehn el premi Nobel el 1987 juntament amb els doctors Donald J. Cram i Charles J. Pedersen. El Dr. Lehn va descriure la química supramolecular com “la química més enllà de les molècules”, referint-se així a la química supramolecular com aquella que ocorre per l'acció d'interaccions no covalents entre espècies moleculars independents, que formen agregats supramoleculars per la suma d'interaccions de molècules discretes.

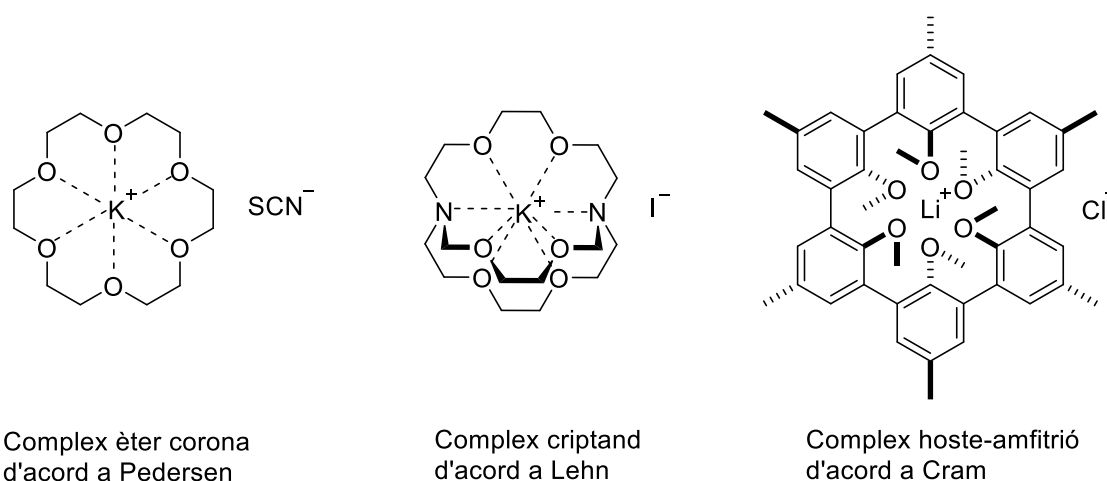

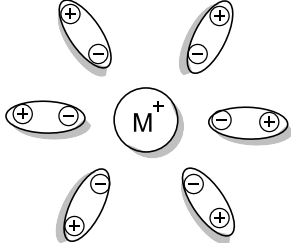
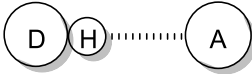
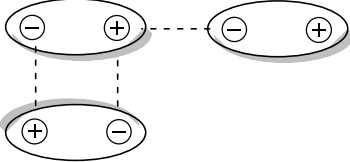
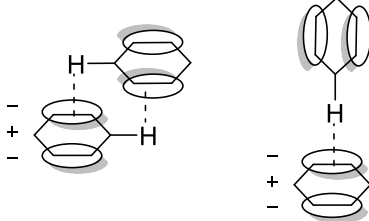


Figura 1. Representació de les estructures estudiades pels Drs. Pedersen, Lehn i Cram respectivament, els estudis de les quals els atorgà el premi Nobel el 1987.

Totes les interaccions intermoleculars tenen la seva importància en la química supramolecular, les diferents combinacions de vèries d'elles són uns dels factors que provoquen les diferències en les propietats dels sistemes. Per interacció intermoleculars s'entén qualsevol tipus d'interacció atractiva entre espècies moleculars. Entre elles destaquen l'enllaç d'hidrogen, interaccions electroestàtiques, forces de Van der Waals, interaccions hidrofòbiques, interaccions  $\pi$ - $\pi$ , ió- $\pi$ , etc. La magnitud de l'energia d'interacció (Taula 1) i la seva direccionalitat són els principals factors que diferencien unes de les altres i que defineixen les característiques del sistema. Per a que s'estableixin interaccions intermoleculars cal que existeixi complementarietat química i estructural entre les molècules que interaccionen, és a dir, una estructura química cal que disposi d'una sèrie de grups químics distribuïts de tal manera que puguin interaccionar adequadament amb els grups complementaris d'una altre molècula, procés el qual es coneix com a reconeixement molecular. Un exemple serien els enzims, els quals presenten cavitats específiques amb grups complementaris als del seu substrat.

<sup>1</sup> J.-M. Lehn; *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*, VCH: Weinheim, Alemanya, **1995**

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

Interacció	Energia (kJ·mol <sup>-1</sup> )	Representació
Ió-Ió (NaCl)	40-400	
Ió- Dipol (Na-18C6)	50-200	
Enllaç d'hidrogen	4-120	
Dipol-dipol	5-50	
Interaccions π- π	4-20	

Taula 1. Energies d'algunes interaccions no covalents.

Els agregats supramoleculars poden formar-se mitjançant un procés anomenat auto-assemblatge el qual es defineix com l'organització autònoma de components per a la formació de patrons o estructures sense la intervenció humana, és a dir, el reconeixement dirigit d'un nombre de components mitjançant el control de la formació d'interaccions no covalents. Els components preexistents del sistema poden estar separats o pertànyer a diferents parts d'una estructura desordenada. Degut al dinamisme de les interaccions no covalents, la formació dels agregats és de natura reversible. Els processos d'auto-assemblatge es troben molt extensos a la natura i la tecnologia. Comprenen des de processos moleculars (formació de cristalls) fins a nivell planetari (sistemes climàtics) i a un gran nombre d'interaccions diferents. El concepte d'auto-assemblatge s'usa cada vegada en més branques de la ciència, amb apreciacions i lleugeres variacions en cada una. En els darrers anys l'auto-assemblatge ha obert moltes línies d'investigació, sobretot en l'obtenció de nous materials amb propietats dinàmiques.

Els principals materials auto-assemblats es basen en els següents sistemes supramoleculars:

- Els polímers supramoleculars: explicats amb més deteniment al punt 1.2., es defineixen com a sistemes formats en dissolució per la interacció d'un gran nombre de molècules iguals o diferents anomenades monòmers, les quals es mantenen unides

a través de forces no covalents, exposades anteriorment. La formació dels polímers supramoleculars<sup>3,4</sup> està exemplificat a la figura 2.

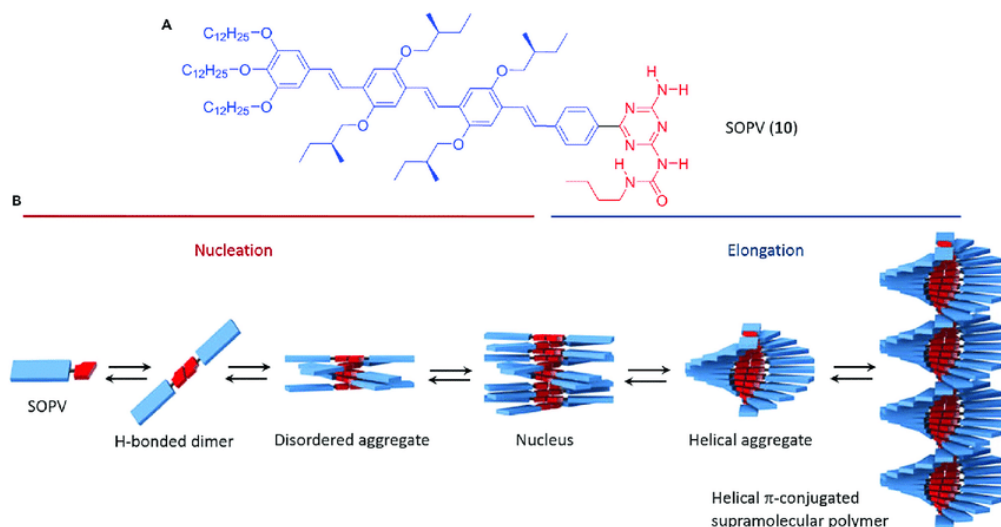


Figura 2. Representació de la formació del polímer supramolecular mono-dimensional de SOPV. Reproduït amb permís de ref. 4. Copyright 2017 Chemistry.

- Els cristalls líquids<sup>5</sup>: es tracta d'un sistema mesomòrfic, és a dir, que es troba a mig camí entre un líquid i un sòlid cristal·lí, en el sentit en que presenta fluïdesa i la capacitat de formar gotes que poen unir-se entre elles, entre d'altres propietats, i , alhora, presenta propietats cristal·lines com són l'anisotropia òptica, elèctrica i magnètica, així com cert ordre periòdic en un o més sentits. Els cristalls líquids estan formats per molècules discretes unides entre elles a través d'interaccions no covalents (Figura 3), el nombre i natura d'elles, sumat a l'estructura de la molècula són factors que intervenen en la magnitud del rang de temperatures en el qual el sistema es troba dins aquesta fase mesomorfa i per tant presenta les característiques d'un cristall líquid<sup>6</sup>. La possibilitat de controlar la quantitat i intensitat d'aquestes interaccions ha obert un gran nombre de línies d'investigació per a l'obtenció de nous cristalls líquids amb unes propietats i uns rangs útils concrets i d'interès<sup>7,8,9</sup>.

<sup>3</sup> P.A. Korevaar, S.J. George, A.J. Markvoort, M.M.J. Smulders, P.A.J. Hilbers, A.P.H.J. Schenning, T.F.A. De Greef, E.W. Meijer; *Nature*, **2012**, *481*, 492

<sup>4</sup> A.J. Savyasachi, O. Kotova, S. Shanmugaraju, S.J. Bradberry, G.M. Ó'Máille, T. Gunnlaugsson; *Chem.*, **2017**, *3*, 764

<sup>5</sup> D. Andrienko; *J. Mol. Liq.*, **2018**, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.01.175>

<sup>6</sup> B. Soberats, M. Hecht, F. Würthner; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 10771

<sup>7</sup> C.M. Paleos, D. Tsiourvas; *Liq. Crys.*, **2001**, *28*, 1127

<sup>8</sup> T. Kato, H. Kihara, U. Kumar, T. Uryu, J.M.J. Fréchet; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1994**, *33*, 1644

<sup>9</sup> T. Kato, H. Kihara, S. Ujiie, T. Uryu, J.M.J. Fréchet; *Macromolecules*, **1996**, *29*, 8734

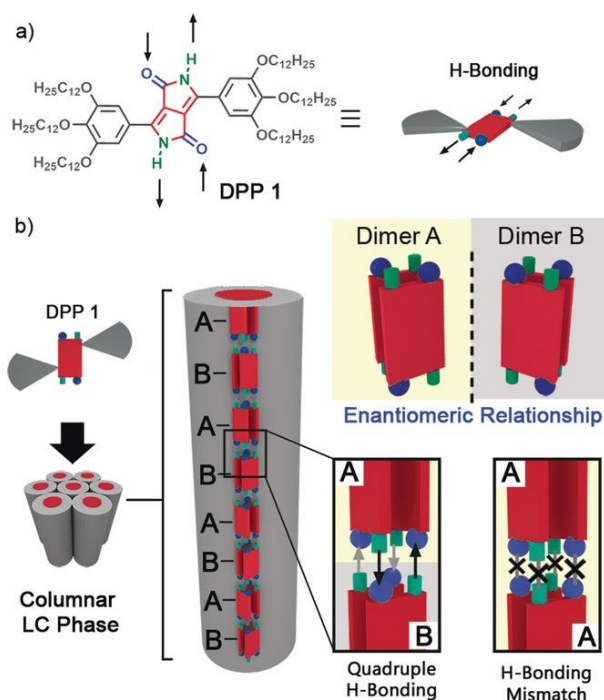


Figura 3. Exemple d'un cristall líquid format a través d'enllaços d'hidrogen. Reproduït amb permís de ref. 6. Copyright 2017 Angewandte Chemie International Edition.

- Els gels: són sistemes col·loïdals formats per un entramat de fibres polimèriques que generen una xarxa dispersa dins un fluid (Figura 4). Les fibres poden estar compostes per monòmers units a través d'enllaços covalents o a través de la formació d'interaccions no covalents de la mateixa natura o combinació de vàries. La característica principal dels gels és la falta de fluïdesa tot i a estar format principalment per un fluid, ja sigui aquest un gas o un líquid tant orgànic com aigua, anomenant-se aerogel, organogel o hidrogel respectivament.

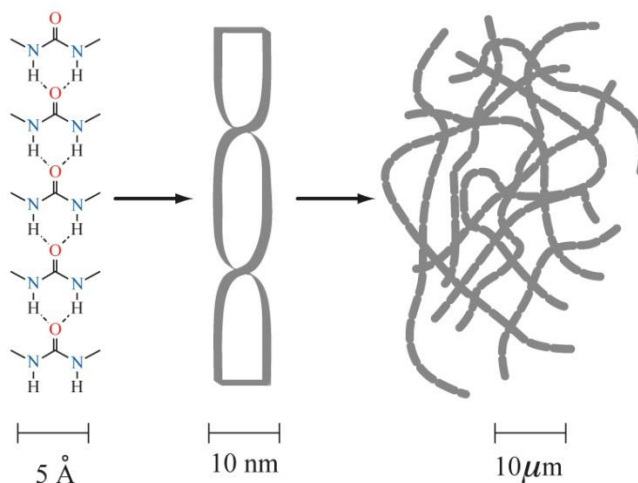


Figura 4. Exemple de gel supramolecular compost per fibres generades a través de la formació de xarxes cooperatives d'enllaços d'hidrogen entre molècules derivades d'urea.

## 1.2. Polímers Supramoleculares

### 1.2.1. Interaccions supramoleculares i polímers supramoleculares en sistemes biològics

A la natura es troben un gran nombre de composts polimèrics que presenten interaccions supramoleculares entre ells, imprescindibles per a la vida:

- La formació d'estructures superior en polímers mono-dimensionals covalents com són:
  - Les estructures de secundària a quaternària de proteïnes (Figura 5), formades a través d'interaccions no covalents (enllaços d'hidrogen, interaccions electroestàtiques, forces hidrofòbiques i apilament  $\pi$ ) entre residus de l'estructura primària.

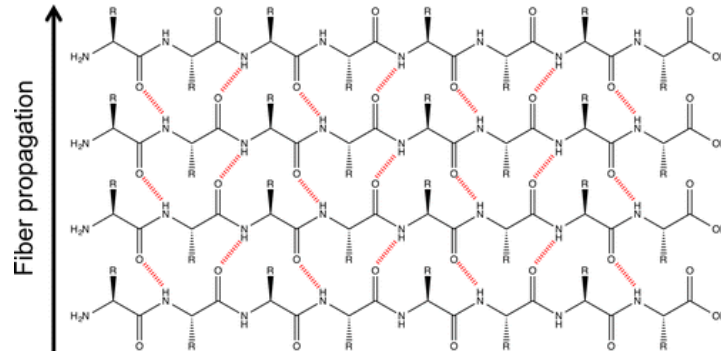


Figura 5. Estructura secundària en una fibril·la d'amiloide, la xarxa cooperativa d'enllaços d'hidrogen permet la formació d'un làmina- $\beta$ . Reproduït amb permís de ref. 10. Copyright 2016 Chemical Reviews..

- La interacció entre cadenes d'àcids nucleics (Figura 6) per formar una doble cadena ja sigui ADN o ARN, a través de la formació d'enllaços d'hidrogen entre cadenes complementàries i interaccions d'apilament  $\pi$  entre les superfícies aromàtiques de les bases nitrogenades.

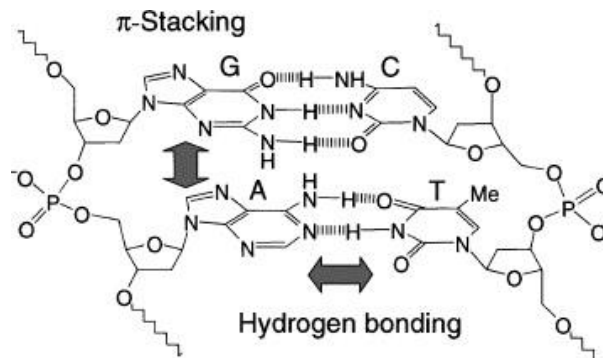


Figura 6. Representació de les interaccions que mantenen unides les dues cadenes de l'ADN.

- La formació d'estructures superiors bidimensionals com són:
  - Les membranes cel·lulars lipídiques, formades a través d'interaccions hidrofòbiques (Figura 7).

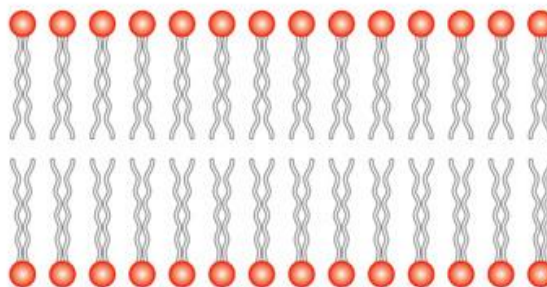


Figura 7. Representació esquemàtica d'una bicapa lipídica on els caps polars es troben dirigits a l'exterior interaccionant en l'aigua i les cues apolars es troben cap a l'interior interaccionant entre elles per forces hidrofòbiques.

Els polímers supramoleculars<sup>10,11,12</sup>, a l'igual que els polímers convencionals, estan constituïts per llargues cadenes unidimensionals formades per la repetició de petites subunitats (monòmers). La diferència clau entre els dos tipus de polímers està en les interaccions que uneixen els monòmers. En els polímers supramoleculars la unió entre els monòmers és de natura no covalent i resulten, típicament, en la formació d'un polímer menys robusts mecànic i químicament, no obstant, presenten propietat dinàmiques i d'auto-reparació.

Un exemple molt estudiat d'agregat supramolecular que es troba a la natura és el cas del virus mosaic del tabac<sup>13</sup> (Figura 8). Com tots els virus, està format per una cadena d'àcid nucleic que actua com a material genètic del virus, en el seu cas ARN, la qual està protegida per una càpsula peptídica que impedeix que sigui degradada abans d'entrar dins les cèl·lules per a infectar-les; el cas peculiar d'aquest virus és que la càpsula peptídica està formada per petites subunitats proteiques unides a través d'interaccions no covalents amb la cadena d'ARN en espiral, formant una estructura cilíndrica compacta.

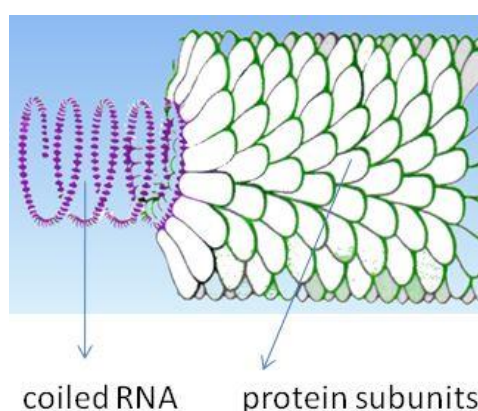


Figura 8. Representació esquemàtica del virus mosaic el tabac on s'observen la cadena d'ARN en espiral i les subunitats proteiques unides a ella.

Aquest cas, així com els anteriors, són fonts d'inspiració a l'hora del disseny i síntesi de molècules que puguin organitzar-se per a la construcció d'estructures complexes i amb la capacitat d'exercir una funció definida mitjançant interaccions supramoleculars.

### 1.2.2. Polímers supramoleculars artificials

Els polímers supramoleculars artificials mono-dimensionals més bàsics, es poden considerar com els equivalents supramoleculars dels polímers covalents clàssics. A més, els sistemes de polimerització supramolecular mono-dimensional han servit com a base per a la dilucidació de mecanismes d'auto-assemblatge supramolecular. Els aspectes sintètics de la polimerització supramolecular estan molt menys treballats que els associats a la polimerització covalent clàssica; l'avantatge que presenta és que, degut a que es basa en l'auto-assemblatge, els polímers supramoleculars són molt més senzills de sintetitzar, recuperar i reciclar degut a la reversibilitat de les interaccions que els formen. Un exemple és la formació de cadenes mono-dimensionals a partir de l'auto-assemblatge de **PS1** a través de interaccions d'apilament  $\pi$  (Figura 9).

<sup>10</sup> E. Krieg, M. M. C. Bastings, P. Besenius, B. Rybtchinski; *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 2414

<sup>11</sup> L. Brunsveld, B.J.B. Folmer, E.W. Meijer, R.P. Sijbesma; *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 4071

<sup>12</sup> A. Ciferri, *Supramolecular Polymers*, Second Edition, Taylor & Francis, Boca Raton, Estats Units, **2005**

<sup>13</sup> V. Percec, J. Heck, G. Joansson, D. Tomazos; *Macromol. Symp.*, **1994**, *77*, 237

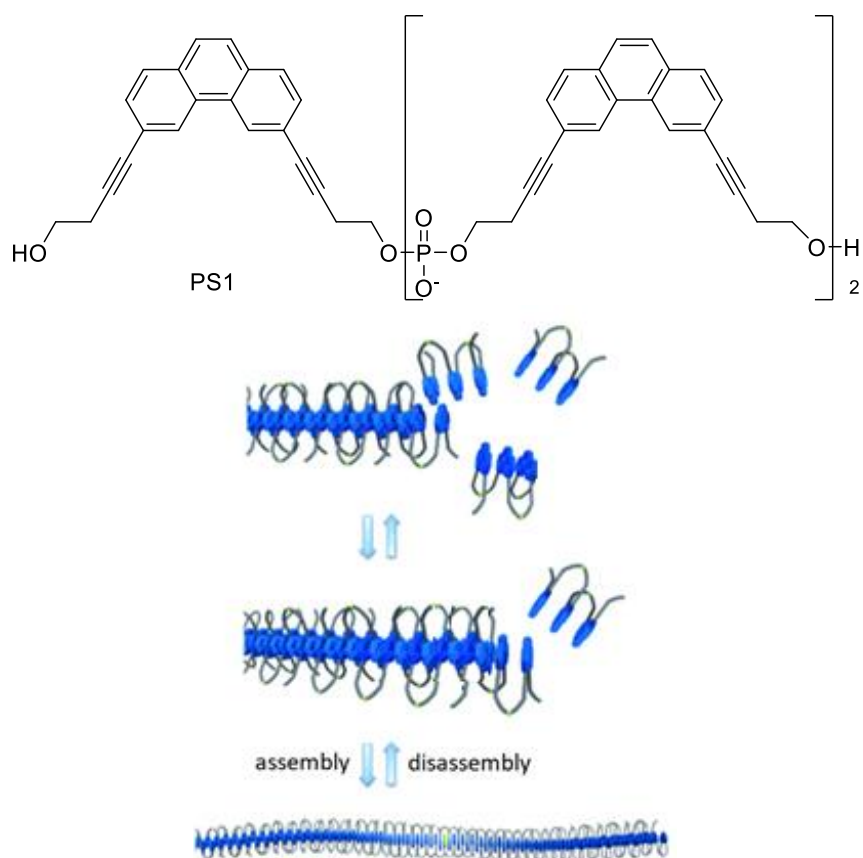


Figura 9. Exemple d'auto-assemblatge de *PSI* per a la formació d'un polímer supramolecular mono-dimensional. Reproduït amb permís de ref. 10. Copyright 2016 Chemical Reviews.

La general falta de resistència dels polímers supramoleculars, provocada per la natura no covalent de les interaccions, ha provocat que els polímers supramoleculars no siguin típicament usats en aplicacions que requereixin estabilitat mecànica i/o química. Tot i així, l'atenció cap als polímers supramoleculars ha anat en augment degut al creixent interès en materials adaptables. Un exemple de polímer supramolecular que presenta propietats mecàniques equivalents a les d'un polímer covalent està descrit pel grup del professor E. W. Meijer<sup>14</sup>, el qual està format per unitats de 2-ureido-4-pirimidinona que interaccionen a través de la formació de 4 enllaços d'hidrogen complementari (Figura 10).

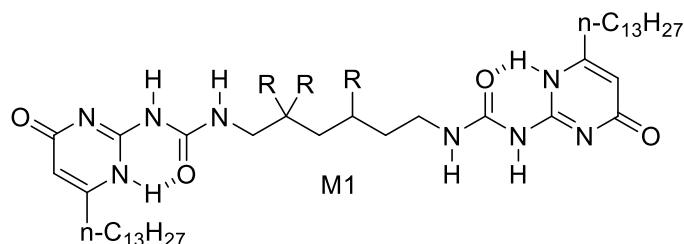


Figura 10. Estructura de la molècula usada pel grup del Dr. Meijer., Reproduït amb permís de ref. 14. Copyright 1997 Science.

<sup>14</sup> R. P. Sijbesma, F. H. Beijer, L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, J. H. K. K. Hirschberg, R. F. M. Lange, J. K. L. Lowe, E. W. Meijer; *Science*, **1997**, 278, 1601



### 1.2.3. Processos de formació de polímers supramoleculars

La reversibilitat originada degut a la natura no covalent de les interaccions que formen els polímers supramoleculars provoca que aquests mateixos puguin agregar-se o desagregar-se en resposta a estímuls externs. Usualment, la formació d'un polímer supramolecular està relacionada amb paràmetres termodinàmics com són la concentració, la temperatura o la natura del dissolvent (pot afavorir les interaccions solut-dissolvent sobre les interaccions solut-solut). Per tant, diluint, augmentant la temperatura o augmentant la proporció de cert dissolvent en un mescla, és possible forçar la desagregació del sistema. Aquesta característica diferencial entre els polímers supramoleculars i els covalents, fan que siguin adequats per a esser usat en aplicacions que requereixin una resposta en front a estímuls externs i també els torna susceptibles d'esser reciclats<sup>15</sup>. La natura reversible de les interaccions supramoleculars genera l'aparició de polímers supramoleculars amb propietats auto-reparadores<sup>16</sup> (Figura 11a). Les característiques d'aquests materials els fan especialment d'interès per la seva incorporació en materials bio-compatibles o electrònics<sup>17</sup> (Figura 11b).

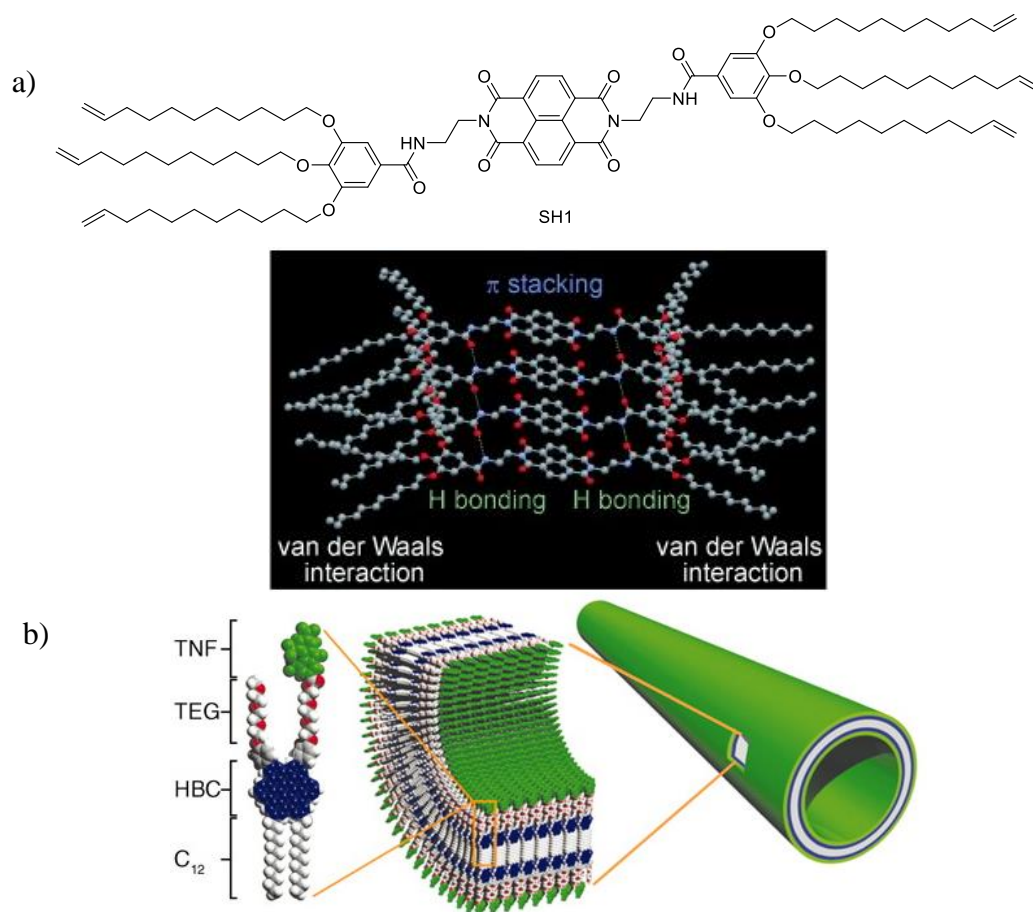


Figura 11. a) Representació del sistema auto-reparador. Reproduït amb permís de ref. 16. Copyright 2010 *Angewandte Chemie International Edition*. b) Representació d'un nano-tub semiconductor supramolecular. *International Edition*. Reproduït amb permís de ref. 17. Copyright 2012 *Science*.

<sup>15</sup> B. Rybtchinski; *ACS Nano*, **2011**, *5*, 6791

<sup>16</sup> P. Mukhopadhyay, N. Fujita, A. Takada, T. Kishida, M. Shirakawa, S. Shinkai; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 6338

<sup>17</sup> T. Aida, E. W. Meijer, S. I. Stupp; *Science* **2012**, *335*, 813



Els processos de polimerització supramolecular poden ocórrer segons control termodinàmic<sup>18,19,20</sup> o control cinètic<sup>21,22</sup>, sent el segon menys estudiat. Els paràmetres termodinàmics determinen la força del polímer, la longitud mitjana i la distribució de mides, així com la seva tendència a associar-se o dissociar-se en resposta a canvis en la temperatura. Entendre la relació entre la termodinàmica del procés de polimerització i l'estructura molecular del polímer és molt important per al disseny racional de polímers supramoleculars a fi que presentin les propietats desitjades. A diferència del control termodinàmic, el control cinètic és més complex i difícil d'entendre. Degut a que els polímers supramoleculars tendeixen a assolir l'equilibri en poc temps, la polimerització sol ocórrer sota control termodinàmic; tot i així, estudis recents han mostrat que alguns processos de polimerització supramolecular poden involucrar grans barreres cinètiques, especialment en medis aquosos. Aquests efectes cinètics es varen observar en processos d'auto-assemblatge de copolímers però també s'han observat en polimerització supramolecular de molècules petites<sup>10</sup>.

Fins ara s'han identificat varis mecanismes de polimerització que ocorren sota control termodinàmic<sup>23,24,25</sup>.

El control termodinàmic (Figura 12) ha estat un tema d'estudi durant molt de temps ja que depèn fortament d'un gran nombre de factors tals com són el tipus i nombre de les diferents interaccions intermoleculars, la concentració, la temperatura, el dissolvent, etc. per a poder entendre millor el procés de polimerització supramolecular s'han elaborat varis models, els tres més comuns s'expliquen a continuació.

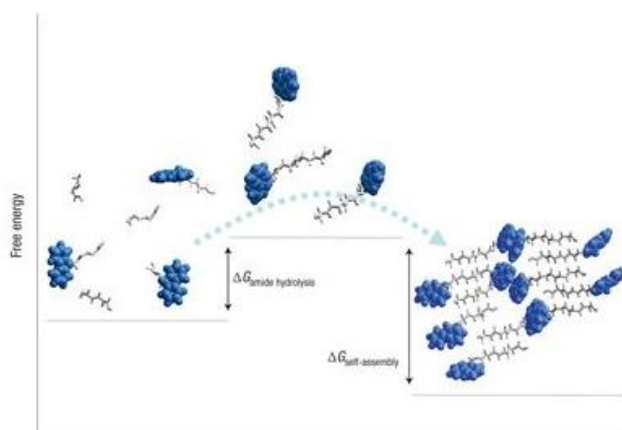


Figura 12. Representació del control termodinàmic en la formació de polímers supramoleculars. Reproduït amb permís de ref. 20. Copyright 2009 Nature Nanotechnology.

<sup>18</sup> R. Tanoue, R. Higuchi, N. Enoki, Y. Miyasato, S. Uemura, N. Kimizuka, A.Z. Stieg, J.K. Gimzewski, M. Kunitake; *Am. Chem. Soc.*, **2011**, *5*, 3923

<sup>19</sup> P.R. Ashton, P.T. Glink, M.V. Martínez-Díaz, J.F. Stoddart, A.J.P. White, D.J. Williams; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1930

<sup>20</sup> R.J. Williams, A.M. Smith, R. Collins, N. Hodson, A.K. Das, R.V. Uljin; *Nat. Nanotechnol.*, **2009**, *4*, 19

<sup>21</sup> D. Lubrich, S.J. Green, A.J. Turberfield; *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 2422

<sup>22</sup> Y. Mai, A. Eisenberg; *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 5969

<sup>23</sup> L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, E. W. Meijer, R. P. Sijbesma; *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 4071

<sup>24</sup> T. F. De Greef, M. M. Smulders, M. Wolfs, A. P. Schenning, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer; *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 5687

<sup>25</sup> Z. Chen, A. Lohr, C. R. Saha-Moller, F. Wurthner; *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 564

### Model dimèric

Es tracta del model més simple per explicar l'agregació de molècules. Aquesta aproximació suposa la formació de dímers en el moment de l'agregació.

Aquest model s'ha usat per a descriure l'agregació de cianines i merocianines, tot i que sol esser una aproximació massa simple quan el procés d'agregació forma agregats de gran mida.

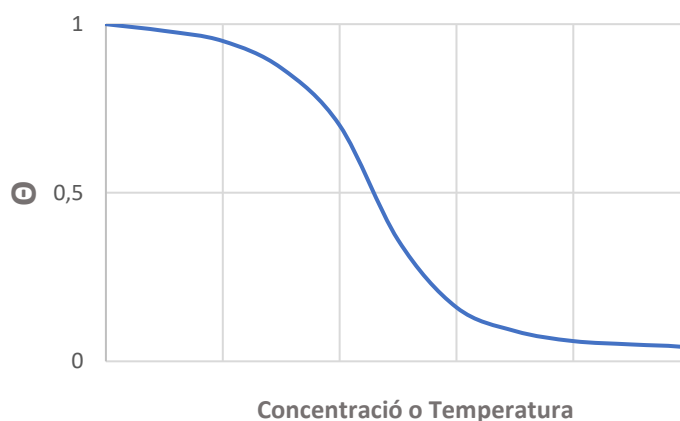
### Model isodèsmic

El procés de polimerització es considera que segueix el model isodèsmic quan cada monòmer s'addiciona a la cadena polimèrica amb la mateixa constant d'equilibri. Aquest model també s'anomena no cooperatiu degut a que la formació d'un agregat no disminueix l'energia necessària per a addicionar un altre monòmer, el que fa que tots els monòmers s'afegeixin a la cadena amb la mateixa energia i per tant tan sols hi hagi una constant igual per a cada addició durant l'elongació. El procés està esquematitzat a la figura 13.



Figura 13. Representació del procés de polimerització isodèsmica.

Els polímers supramoleculares resultants d'un procés isodèsmic solen esser cadenes relativament curtes i amb una gran dispersió de mides. Una manera inequívoca de determinar que el procés segueix un mecanisme isodèsmic és representar la variació de qualsevol propietat molecular intrínseca  $\Theta$  (absorbància, desplaçament químic, resposta dicroica, etc.) en funció de la temperatura o de la concentració, si la corba resultant és sigmoidal el procés és isodèsmic (Gràfica 1).



Gràfica 1. Representació d'una corba sigmoidal característica d'un model isodèsmic, a l'eix d'ordenades es representa la variació relativa de la magnitud mesurada i a l'eix d'abscisses la concentració o temperatura.

El model isodèsmic es sol aplicar a molècules les quals s'agreguen mitjançant una força intermolecular principal, com pot esser interaccions aromàtiques  $\pi$ - $\pi$ . Aquest model s'ha aplicat, per exemple, per a explicar l'agregació de perilens i porfirines.

### Model cooperatiu

El procés de polimerització es considera que segueix el model cooperatiu quan inicialment es troba termodinàmicament desfavorit, presenta una constant d'agregació menor ( $K_N$ ), fins que es forma un nucli que després creix amb una constant d'equilibri

major ( $K_E$ ). Degut a aquesta propietat el model també s'anomena de nucleació-elongació. Aquest fenomen es pot explicar dient que inicialment el procés al no estar afavorit entròpicament presenta una energia d'activació major que disminueix a l'arribar l'agregat inicial a una mida concreta, moment en el qual es considera que el nucli s'ha format. El procés està esquematitzat a la figura 14.

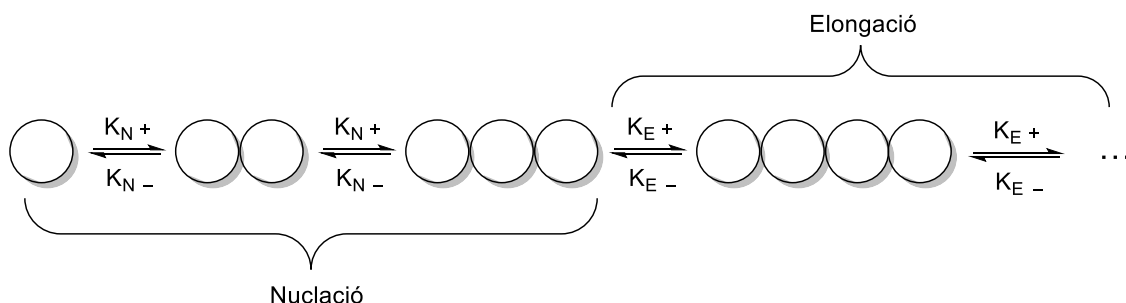
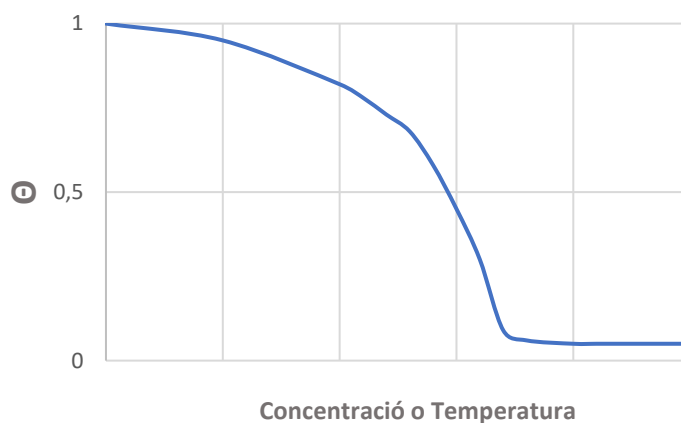


Figura 14. Representació del procés de polimerització cooperatiu.

Els polímers supramoleculars resultants d'un procés cooperatiu solen ésser cadenes més llargues i amb poca dispersió de mides. Una manera inequívoca de determinar que el procés segueix un mecanisme cooperatiu és representar la variació de qualsevol propietat molecular intrínseca  $\Theta$  (absorbància, desplaçament químic, resposta dicròica, etc.) en funció de la temperatura o de la concentració, si la corba resultant és una hipèrbole seguida d'una recta de pendent zero el procés és cooperatiu (Gràfica 2).



Gràfica 2. Representació d'una corba hiperbòlica seguida d'una recta de pendent zero, característica d'un model cooperatiu. a l'eix d'ordenades es representa la variació relativa de la magnitud mesurada i a l'eix d'abscisses la concentració o temperatura.

#### 1.2.4. Control cinètic en la formació de polímers supramoleculars

En el control cinètic el sistema presenta varis mínim en el camí de reacció, generant diversos possibles estats metaestables del sistema en els quals el polímer no creix, a menys que se li apliquin estímuls externs que provoquin la superació d'aquests mínims. Aquest fet provoca que el procés de creixement de les fibres s'alenteixi molt i no hi hagi una evolució clara del sistema cap a assolir l'equilibri (Figura 15). Quan l'agregació ocorre sota control cinètic, el camí morfològic que segueix el procés és molt rellevant i pot incloure mecanismes de xocs adhesius dels agregats primaris (esferes, bastons o vesícules) o entre agregats i cadenes polimèriques, seguits de processos de fusió i reordenament estructural o transformacions entre morfologies. El grau de formació dels agregats sota control cinètic depèn de les interaccions hidrodinàmiques entre els agregats i/o les cadenes polimèriques, així com de les cadenes dinàmiques dins la regió hidrofílica dels agregats. Aquest fet depèn del procés de preparació dels agregats; tot i que el procés

ocorri majoritàriament sota control termodinàmic, les transicions morfològiques dels agregats estan influïdes per la cinètica en un gran rang de condicions

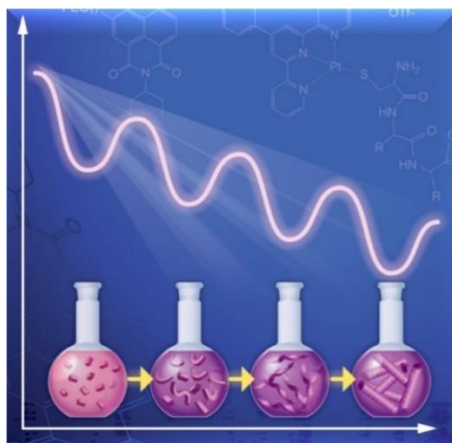


Figura 15. Representació del control cinètic en la formació de polímers supramoleular. Reproduït amb permís de ref. 10. Copyright 2016 Chemical Reviews.

### 1.3. Auto-assemblatge en aigua

L'aigua és un medi únic per a l'auto-assemblatge. Tots els processos biològics ocorren en medi aquós. La natura usa l'aigua per aconseguir adaptabilitat, complexitat i resistència. Les interaccions no covalents en aigua són molt específiques i permeten models únics d'interacció, com els d'enzim-substrat, proteïna-l·ligand o interaccions dels àcids nucleics. Les interaccions entre unitats biològiques en aigua estimulen els estudis per a la síntesi no covalent i el disseny de nous polímers supramoleulars degut a la possibilitat de generar sistemes bio-compatibles amb una potencial aplicació biomèdica.

Les principals interaccions no covalents que participen en l'auto-assemblatge en medi aquós són:

- Interaccions coulòmbiques: es basen en la interacció entre espècies carregades. Són interaccions molt intenses que depenen fortament de la polaritat del medi. L'alta polaritat de l'aigua redueix significativament la força i l'abast d'aquestes interaccions degut a que substitueix la interacció entre espècies carregades per interaccions entre les espècies amb càrrega i el dipol de l'aigua. Per a compensar aquest fet es solen dissenyar molècules amb múltiples càrregues i que aquestes es trobin allotjades en micro-ambients hidrofòbics que evitin la presència de l'aigua a la zona d'interacció coulòmbica.
- Enllaços d'hidrogen: de la mateixa manera que les interaccions coulòmbiques, els enllaços d'hidrogen es veuen afeblits en medi aquós, seguint el mateix plantejament es pot dissenyar sistemes on els enllaços d'hidrogen es formen entre zones protegides per micro-ambients hidrofòbics que aïllin la interacció de l'acció de l'aigua. La direccionalitat i especificitat d'aquestes interaccions les fa molt útils en el disseny racional de polímers.
- Forces de Van der Waals (VdW): aquestes forces engloben les interaccions dipolars. Les forces de dispersió de London solen ésser importants, juntament amb l'efecte hidrofòbic, per a mantenir unides zones no polars del sistema. Les interaccions d'apilament  $\pi$ - $\pi$  també formen part de les forces de VdW. En aquest sentit també tenen molta importància les interaccions complementàries entre sistemes aromàtics

rics en electrons (donadors) i sistemes aromàtics pobres en electrons (acceptors)<sup>26</sup> (Figura 16).

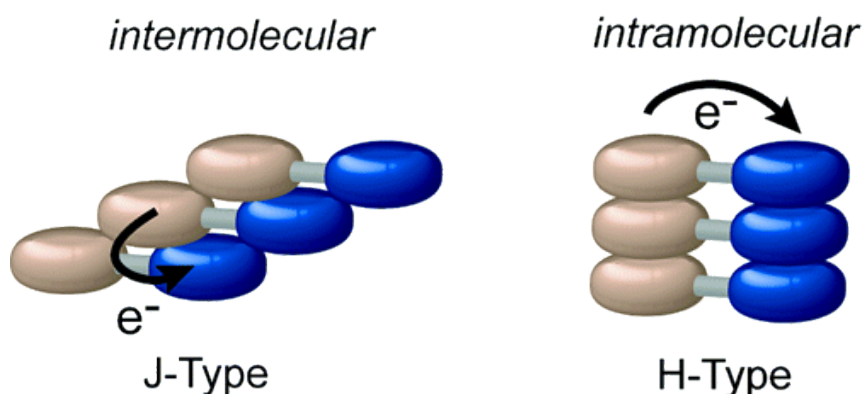


Figura 16. Figura esquemàtica de les dues possibles disposicions que poden tenir els agregats d'una molècula que consti d'una zona donadora i una zona acceptora. Reproduït amb permís de ref. 26. Copyright 2006 Journal of Physical Chemistry.

- **Efecte hidrofòbic:** es tracta de l'aproximació de grups apolars per a reduir el seu contacte amb l'aigua. Aquesta aproximació allibera l'aigua que estava entre els grups, reduint la interacció repulsiva amb l'aigua i augmentant la interacció entre ells. L'alliberament de l'aigua al medi augmenta l'entropia del sistema facilitant la formació d'aquestes interaccions. En agregats hidrofòbics de gran mida també intervenen factor entàlpics. La intensitat de l'efecte hidrofòbic augmenta quasi linealment amb la superfície de l'agregat.
- **Interaccions hidrofíliques:** es tracta de la interacció entre grups carregats o polars de les molècules amb l'aigua, ajudant a solubilitzar les espècies. A més les repulsions entre grups amb càrrega del mateix signe compensa les forces atractives entre les fraccions hidrofòbiques.

#### 1.4. Hidrogels

Els hidrogels són un grup de materials polimèrics, l'estructura hidrofílica dels quals els hi dona la capacitat de contenir grans quantitats d'aigua a l'interior de la seva xarxa tridimensional (Figura 17). Aquestes xarxes tridimensionals es poden formar a partir de polímers entrecruats covalents (hidrogels químics) o mitjançant l'auto-assemblatge supramolecular de molècules petites (gels físics o supramoleculars<sup>27</sup>). Els hidrogels supramoleculars formats a partir d'hidrogelants de baix pes molecular<sup>28</sup> (HBPM) són de gran interès per aplicacions innovadores en els camps de biomedicina, catàlisi i química dels materials, degut al seu caràcter reversible. La gelificació aquosa de HBPM proporciona una transició gel-sol, el pas d'un estat gelificat del sistema a un on les molècules es troben en dissolució, i una resposta ràpida a estímuls externs. Un disseny apropiat i un esforç sintètic limitat en la seva preparació permeten un control efectiu sobre les estructures acoblades i sobre les seves respostes a nivell macroscòpic. Aquest control és altament desitjable per a aplicacions pràctiques ja que permet la creació d'hidrogels amb propietats mecàniques ajustables.

<sup>26</sup>E.H.A. Beckers, Z. Chen, S.C.J. Meskers, P. Jonkheijm, A.P.H. Schenning, X.-Q. Li, P. Osswald, F. Würthner, R.A.J. Janssen; *J. Phys. Chem.*, **2006**, *110*, 16968

<sup>27</sup> X. Du, J. Zhou, J. Shi, B. Xu; *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 13165

<sup>28</sup> E. R. Draper, D. J. Adams; *Chem*, **2017**, *3*, 390

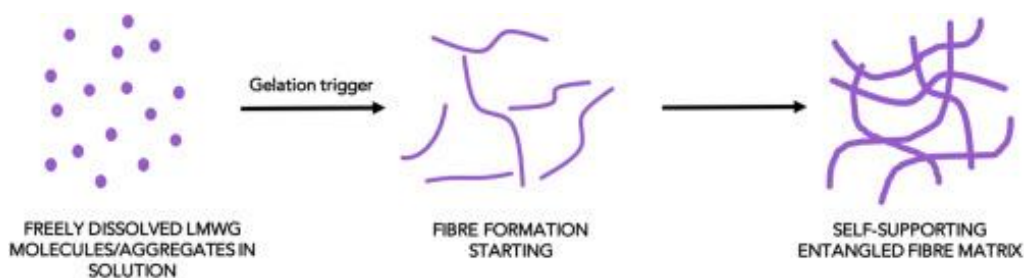


Figura 17. Imatge esquemàtica del procés de gelificació. Reproduït amb permís de ref. 28. Copyright 2017 Chem.

Degut a la complexitat de l'autoacoblament, el disseny de nous hidrogels supramoleculars usant HBPM és un repte. Hi ha consens en que els HBPM posseeixen amfifília i que presenten grups amb capacitat d'interacció mitjançant enllaços no covalents, com interaccions  $\pi$ - $\pi$ , enllaç d'hidrogen i interacció de càrregues entre les molècules per a construir l'estructura tridimensional en aigua. En aquests casos els efectes hidrofòbics i la solvatació dels monòmers i agregats supramoleculars/gels, són de vital importància. Pèptids i composts similars a amides que presenten hidrofília (carregats) i cadenes laterals hidrofòbiques, han estat usats com a HBPM satisfactòriament.

Els hidrogels supramoleculars formats a partir de pèptids són els més coneguts i es poden trobar molt d'exemples. A la figura 18 es veu la formació de fibres mono-dimensionals per l'auto-agregació de petites cadenes peptídiques que presenten un domini de llaç- $\beta$ <sup>29</sup>.

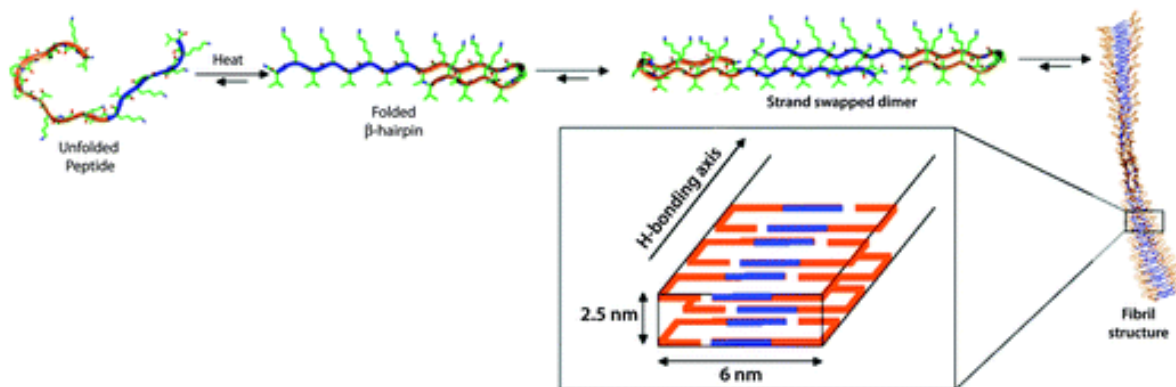


Figura 18. Exemple d'hidrogel format per petites cadenes peptídiques. Reproduït amb permís de ref. 29. Copyright 2013 RSC Advances.

Un altre exemple d'hidrogel supramolecular molt interessant és el format a través de les interaccions aromàtiques donador-acceptor<sup>30</sup>, entre un sistema electrònicament ric i un pobre. Es tracten de sistemes d'interès ja que no hi ha molts exemples on la principal interacció formadora de l'hidrogel sigui aquesta. Els sistemes aromàtics que intervenen sempre són de una mida relativament gran com es veu a la figura 19.

<sup>29</sup>A. Dasgupta, J.H. Mondal, D. Das; *RSC Advances*, **2013**, 3, 9117

<sup>30</sup> K.V. Rao, K. Jayaramulu, T.K. Maji, S.J. George; *Angew. Chem.*, **2010**, 122, 4314



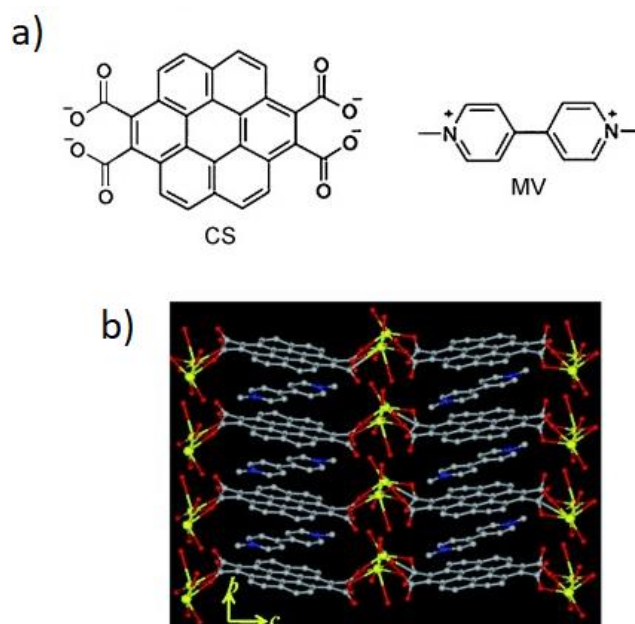


Figura 19. a) Estructures de les molècules donadora (CS) i acceptora (MV), b) disposició alternant de les molècules CS i MV dins l'agregat supramolecular que forma l'hidrogel. Reproduït amb permís de ref. 30. Copyright 2010 *Angewandte Chemie*.

### 1.5. Hidrogels basats en esquaramides

Les esquaramides són sistemes cíclics aromàtics de quatre membres, derivats de l'àcid esquàric. Les esquaramides substituïdes poden obtenir-se via síntesi en condicions lleugeres o medi aquós, fent que siguin les unitat ideals per a la bio-conjugació i la química supramolecular<sup>31</sup>.

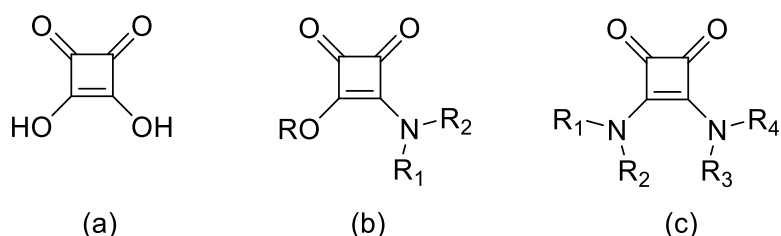


Figura 20. a) Estructura de l'àcid esquàric i els seus derivats amídics. Estructura de l'àcid esquàric, b) estructura de l'esquaramida amb un substituent amídic (àcid esquaràmic [R=H] o semièster [R=alquil]), c) estructura de l'esquaramida amb els dos substituents amídics.

Són una classe de composts de gran rellevància degut a les seves propietats selectives en el reconeixement molecular de ions i com a catalitzadors. A més, presenten una gran estabilitat en front a atacs nucleofílics i una gran capacitat per a formar enllaços d'hidrogen (Figura 21), el que les fa potencials candidates per a nombroses aplicacions biològiques especialment com a agents antitumorals, antibiòtics, antiparasitaris, entre d'altres<sup>32</sup>.

Les esquaramides han estat usades per a la formació tant d'hidrogels covalents com per a la formació d'hidrogelants supramoleculares. Les esquaramides i àcids esquaràmics són avantatjosos degut a que poden formar enllaços d'hidrogen sinèrgics i interaccions aromàtiques que controlen el procés d'agregació tant en estat sòlid com en dissolució. Els

<sup>31</sup> R. Ian Storer, C. Aciro, L. H. Jones; *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 2330

<sup>32</sup> C. López, M. Ximenis, F. Orvay, C. Rotger, A. Costa; *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, 7590

àcids esquaràmics N-aril substituïts són composts amb una alta acidesa ( $pK_a=0,8-2$ ) que no són usats usualment per a la formació d'hidrogels. L'alta acidesa assegura una completa ionització en un rang molt ampli de pH el que els hi confereix una alta hidrofília des de pH baixos, degut a la càrrega de la base conjugada. Les esquaramides i esquaramats (sals derivades de la desprotonació de l'àcid esquaràmic) presenten una aromaticitat moderada. A l'esser les aril-esquaramides i els aril-esquaramats plans, permet una interacció d'apilament tan en fase sòlida com en dissolució. Sumat a la resistència a la hidròlisi, aquestes capacitats d'agregació fan que les esquaramides i esquaramats puguin considerar-se HBPM d'interès.

Els exemples d'hidrogels supramoleculars formats per esquaramides, tot i a no esser molt extensos, estan en augment actualment degut a esser molècules d'interès ja que presenten una gran afinitat per la formació d'enllaços d'hidrogen cooperatius amb l'augment de l'aromaticitat de l'anell. Aquesta combinació d'enllaç d'hidrogen i aromaticitat sumat a la seva rigidesa estructural les converteixen en unitats estructurals idònies per a construir estructures auto-assemblades.

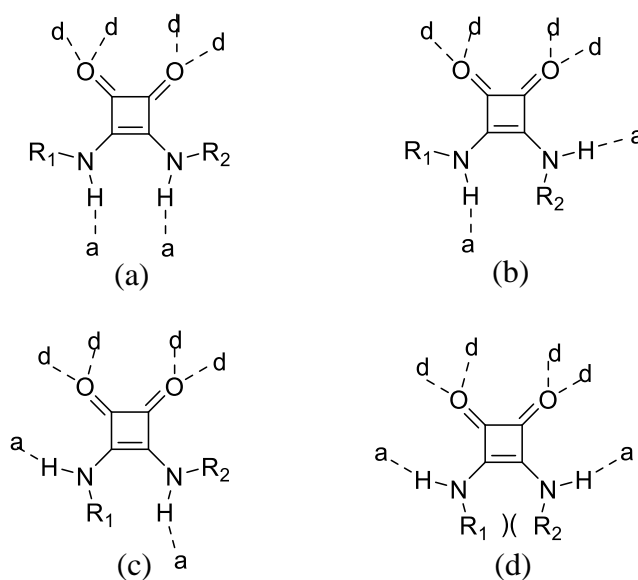


Figura 21. Representacions de les 4 possibles conformacions que pot adoptar l'esquaramida per a formar enllaços d'hidrogen: a) conformació anti-anti, b) conformació anti-sin, c) conformació sin-anti, d) conformació sin-sin [menys probable degut a l'impediment estèric entre els substituents]. "d" fa referència a donador de l'enllaç d'hidrogen i "a" acceptor de l'enllaç.

Els principals estudis recents sobre l'ús d'esquaramides per a la formació de polímers supramoleculars o com a agent gelificants s'han dut a terme en els laboratoris del Dr. David Díaz Díaz, el qual treballa amb esquaramides per a la formació d'alcojels, un tipus d'organogel on el fluid és un alcohol<sup>33</sup>, de la Dra. Roxanne E. Kieltyka i del Dr. Antoni Costa, els quals treballen amb esquaramides que formen estructures supramoleculars en aigua.

Els hidrogels/polímers supramoleculars basats en esquaramida sintetitzats per la Dra. Kieltyka es basen en la formació de xarxes cooperatives d'enllaços d'hidrogen<sup>34</sup> aprofitant les propietats que presenten les esquaramides esmentades anteriorment. En aquest treball les fibres estan formades mitjançant interaccions anomenades d'apilament

<sup>33</sup> J. Schiller, J.V. Alegre-Requena, E. Marqués-López, R.P. Herrera, J. Casanovas, C. Alemán, D. Díaz, Díaz; *Soft Matter*, **2016**, *12*, 4361

<sup>34</sup> V. Saez, P. Englebienne, T.T. Trinh, W.E.M. Noteborn, I.K. Voets, R.E. Kieltyka; *Angew. Chem.*, **2015**, *127*, 10648



antiparal·lel formant unes cadenes centrals d'esquaramides unides per enllaç d'hidrogen deixant cadenes hidrofíliques als costats (Figura 22).

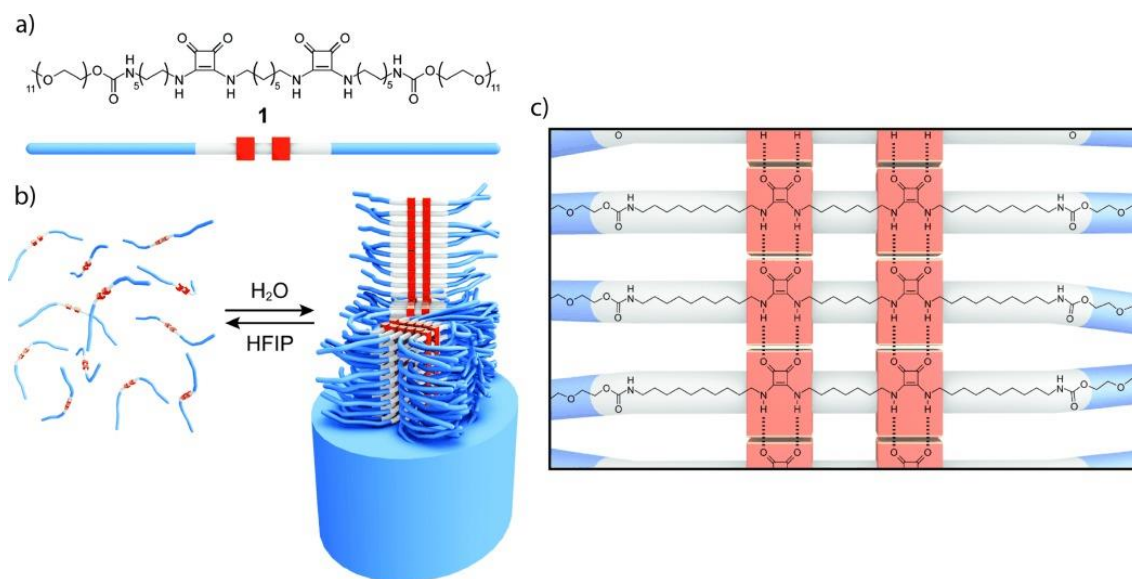


Figura 22. La imatge a) mostra l'estructura del bolamfòfil basat en esquaramides, b) mostra la molècula **1** agregant-se per a formar una estructura fibril·lar i la seva desagregació en presència de HexaFluoroIsoPropanol, a la imatge es mostra com els enllaços d'hidrogen es formen de manera longitudinal a la fibra i les interaccions d'apilament entre els anells esquaramídics es formen perpendicularment als primers, c) proposta dels enllaços d'hidrogen formats entre els monòmers dins la fibra. Reproduït amb permís de ref. 34. Copyright 2015 Angewandte Chemie.

L'hidrogelant (figura 24a) forma part d'una sèrie de molècules amb base esquaramido-esquaramat sintetitzades pel grup de química supramolecular de la UIB<sup>35</sup> per a l'estudi de noves molècules que actuïn com a hidrogelants.

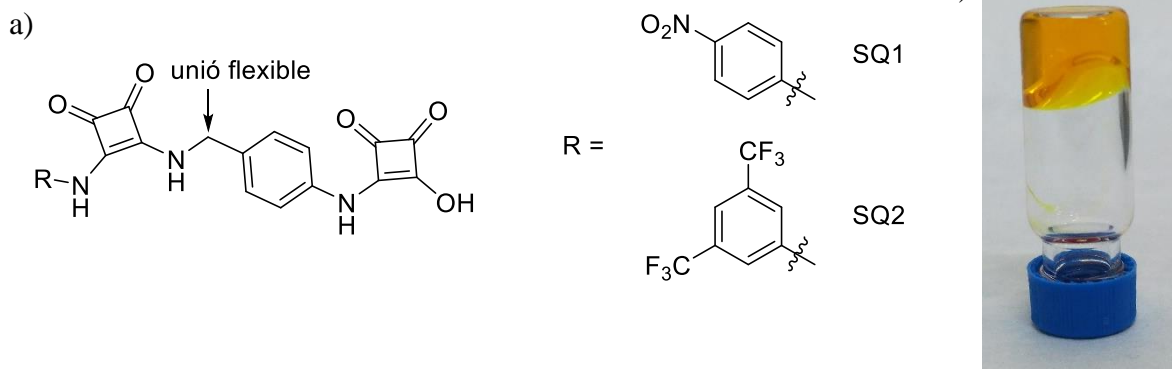


Figura 23. a) Estructura general dels hidrogelants de la sèrie SQ. b) Hidrogel format per l'hidrogelant SQ1

Els hidrogelants de la sèrie SQ presenten les propietats desitjades en un hidrogelant per a la formació d'hidrogels supramoleculars després del seu tractament amb una base:

- Presenta hidrofília degut al seu extrem esquaràmic ionitzat (després del seu tractament amb hidròxid sòdic).
- Presenta hidrofòbia degut als residus aromàtics.
- Pot dur a terme interaccions  $\pi$ - $\pi$  a través dels seus anells aromàtics.
- Pot formar enllaços d'hidrogen.
- Presenta un enllaç amb rotació lliure (unió flexible) que permet orientar la molècula per a maximitzar les interaccions.

En aquest estudi es va demostrar que l'auto-assemblatge no ocorre mitjançant la formació d'enllaços d'hidrogen i es va concloure que les interaccions  $\pi$ - $\pi$  resulten clau per a la formació de les estructures auto-assemblades. La naturalesa d'aquestes interaccions no es s'ha determinat experimentalment i constitueix l'objectiu general del treball.

## **2. Objectius**

A partir dels antecedents exposats a l'apartat d'introducció, s'ha considerat interessant continuar aquesta línia de treball i per a avaluar la contribució de les interaccions  $\pi$ - $\pi$  en la formació d'hidrogels basats en esquaramides s'han designat els següents objectius per a aquest treball:

- El disseny i la síntesi d'una sèrie de noves esquaramides amfifíliques amb la capacitat de formar polímers i hidrogels supramoleculars mitjançant diferents interaccions supramoleculars.
- La caracterització del procés de polimerització supramolecular i/o gelificació i de la morfologia dels agregats mitjançant espectroscòpia UV-vis, RMN i AFM.
- Realització d'estudis preliminar per esbrinar el mode d'interacció dels monòmers dins l'agregat supramolecular. Aquests estudis es realitzaran mitjançant RMN (NOESY) i espectroscòpia UV-vis.

### 3. Resultats i discussions

#### 3.1. Disseny de l'estructura molecular dels gels

En base a l'estructura dels composts SQ1 i SQ2 (Figura 24a), els quals es coneixia la seva capacitat de formar hidrogels i les seves propietats estaven descrites en la bibliografia, es va decidir desenvolupar nous composts per preparar polímers supramoleculars i hidrogels (Figura 24b). En aquest sentit, l'objectiu inicial va esser preparar composts amb una capacitat d'interacció supramolecular menor que el sistema SQ, per aconseguir-ho es va decidir eliminar el grup esquaramat final, el qual atorga al sistema un grup altament ionitzable, un sistema aromàtic i un donador d'enllaç d'hidrogen i canviar-lo per un carboxilat que actui únicament com a grup ionitzable. S'ha elegit una llibreria de restes apolars aromàtiques que atorguen al sistema diferents interaccions hidrofòbiques. La nova llibreria de composts dissenyada per aquest estudi es mostra a la figura 24b i taula 2. L'estructura dels nous composts es basa en una esquaramida unida a un grup p-metilbenzoic i a un grup fenilè amb diferents densitats electròniques. L'estudi de la capacitat d'agregació d'aquesta llibreria de composts permetrà estimar l'aportació i/o importància de diferents interaccions supramoleculares per formar agregats en aigua.

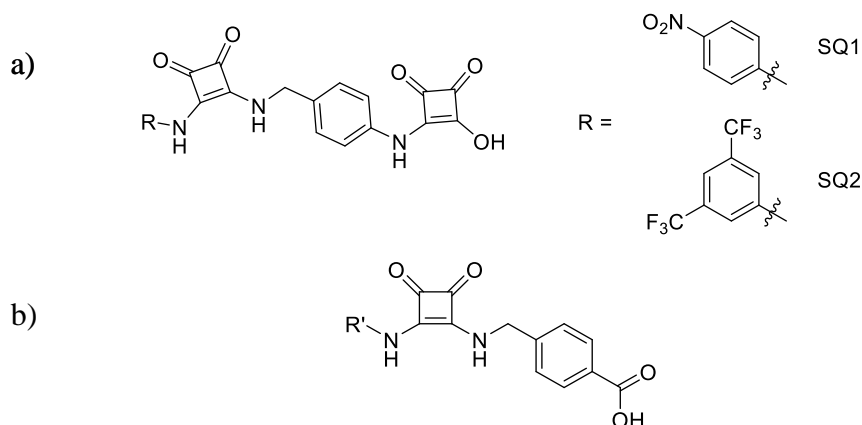
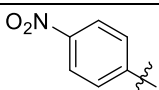
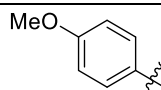
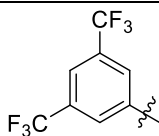
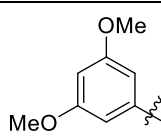
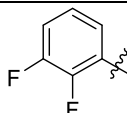

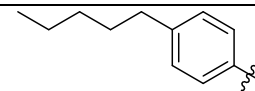


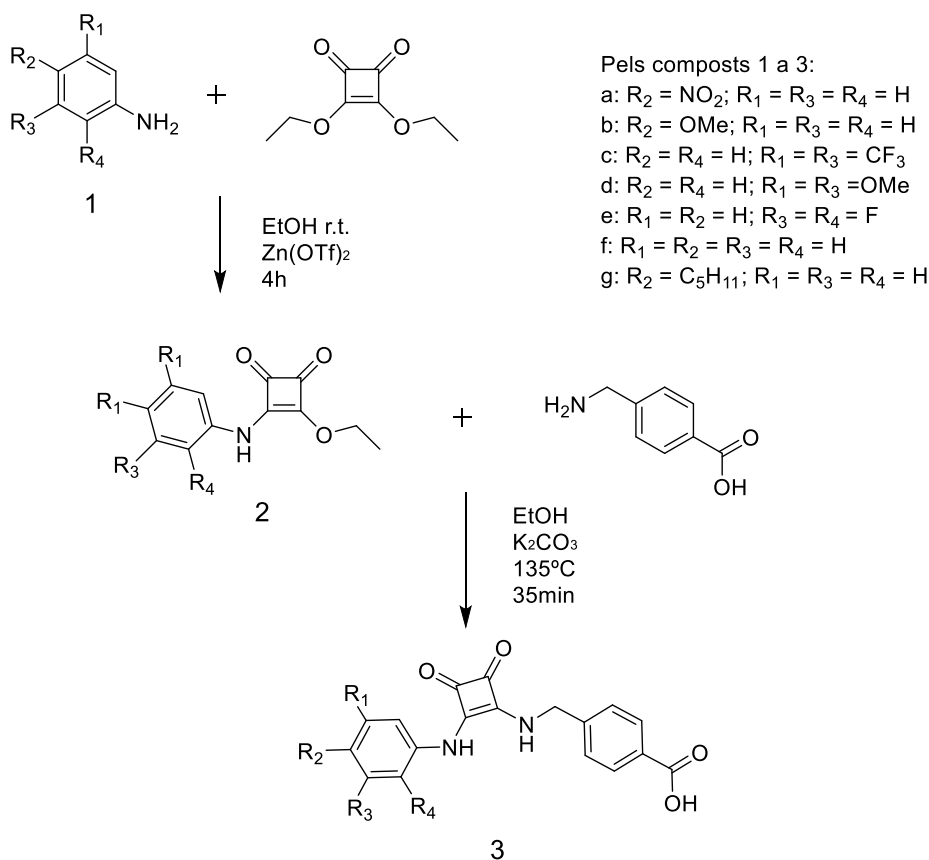
Figura 24. a) estructura del sistema SQ, b) estructura del nou sistema.

R'	
Anells pobres	Anells rics
 3a	 3b
 3c	 3d
 3e	 3f
	 3g

Taula 2. Estructura dels substituents aromàtics usats per a la síntesi de 3a-g.

### 3.2. Síntesi

Tots els productes varen sintetitzar-se d'acord al procediment descrit a continuació (Esquema 1)<sup>35</sup>.



Esquema 1. Procediment general de síntesi dels amfòfils **3a-g**

La reacció de formació tant del composts de la sèrie 2 com de la sèrie 3 es basa, formalment, en una addició-eliminació on el parell lliure del nitrogen ataca a l'esquarat d'etil alliberant etanol com a grup sortint. Per la síntesi de la sèrie 2, degut a la desactivació del parell lliure del nitrogen de l'anilina per conjugació amb l'anell aromàtic, és necessària la participació d'un catalitzador [Zn(OTf)<sub>2</sub>] que acceleri la reacció. En la síntesi de la sèrie 3 és necessari un medi bàsic que asseguri la desprotonació de l'amina i permeti que el parell lliure del nitrogen estigui disponible per a dur a terme la reacció. Els productes **2a-g** s'obtingueren amb un rendiment d'entre 73 i 97 %. Els productes **3a-g** s'obtingueren amb un rendiment d'entre 33 i 96 % (per a més detalls veure la part experimental, punt 5)

### 3.3. Experiments de Gelificació

Els experiments de gelificació permeten determinar la capacitat dels nous composts per formar gels mitjançant l'auto-assemblatge molecular. La preparació dels gels normalment requereix de la formació d'agregats de longitud considerable que permetin al sistema entrecreuar-se formant estructures tridimensionals. La formació de gels es confirma mitjançant l'anàlisi de la fluïdesa de la mescla, i el seu test en front a la inversió del vial

<sup>35</sup> C. López, M. Vega, E. Sanna, C. Rotger, A. Costa; *RSC Adv.*, **2013**, 3, 7249

(Figura 25). Si després del test d'inversió, la mostra no cau per gravetat, es considera que s'ha format un gel.



Figura 25. Vial invertit on s'observa la falta de fluïdesa de l'hidrogel format amb el producte **3a**.

Per a formar els gels a partir dels composts **3** es segueix el següent procediment:

Per a la preparació dels hidrogels es varen pesar els composts **3a-g** dins un vial cilíndric de vidre de 1 ml. A continuació es varen addicionar aigua mQ i la suspensió es va agitar durant 5 minuts usant un agitador magnètic. Seguidament el pH de la suspensió es va ajustar entre 7,5 i 8 amb petites addicions de NaOH 0,1 M deixant agitar de 1 a 3 minuts entre addicions, amb l'ús d'ultrasons per a facilitar la disgregació de les partícules. Una vegada ajustat el pH en aquest rang es va acabar d'afegir el volum necessari d'aigua mQ fins a 1 ml total i es va agitar 2 minuts addicionals. La dissolució transparent resultant es va repartir entre dos vials de 1 ml transvasant 500 µl a cada un. Els vials es varen encalenticar i mantenir a 70°C durant una hora en el Thermoblock. Passada l'hora es varen deixar refredar fins arribar a temperatura ambient.

Els estudis per a determinar la capacitat formadora de gels per part dels composts **3a-g** es varen dur a terme a una concentració superior a la CGC (1%), la qual es va elegir en base als estudis anteriors<sup>35</sup>, per assegurar així si els composts presentaven la capacitat formadora de gels. D'aquesta manera es va determinar que tan sols els composts **3a** i **3c** (Figura 26 i 27) presenten capacitat d'hidrogelació i per tant capacitat suficient d'agregació com per a ésser susceptible d'ésser estudiada. Tots els altres composts precipiten durant el procés de desprotonació en calent (per dissoldre les mostres) i el posterior refredament (per induir l'assemblatge).

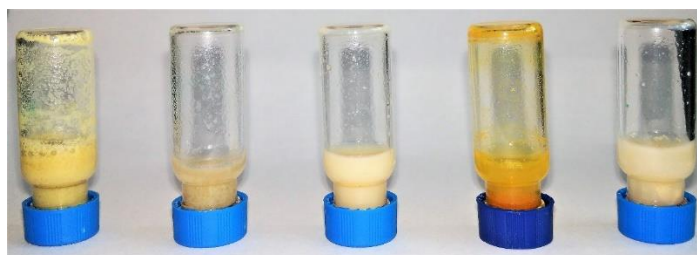


Figura 26. Vials invertits mostrant la incapacitat de formar hidrogels dels composts (de esquerra a dreta): **3b**, **3d**, **3e**, **3f**, **3g**.

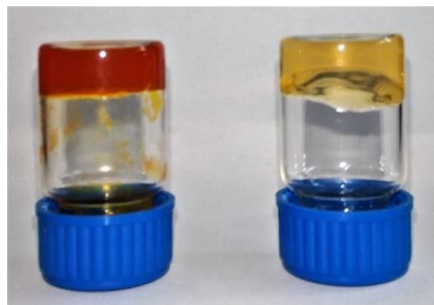


Figura 27. Vials invertits on s'observa la capacitat de formació d'hidrogels dels composts **3a** (esquerra) i **3c** (dreta).

S'observa que tan sols formen gels els composts **3a** i **3c** els quals presenten anells terminals electrònicament pobres (acceptors electrònics). El compost **3e** també presenta un anell pobre però en aquest cas l'anell aromàtic presenta un moment dipolar diferent i una densitat electrònica, sobre l'anell, major que els composts **3a** i **3c**. És possible que sigui per aquest motiu per el qual el compost **3e** no agregui, degut a que el seu moment dipolar es troba relativament paral·lel al de l'esquaramida, mentre que en els dos anteriors els moments dipolars són perpendiculars. En qualsevol cas, tenint en compte el caràcter donador de l'anell esquàric pareix indicar que l'agregació dels composts **3a** i **3c** es produeix mitjançant interaccions donador-acceptor, les quals no solen ésser massa intenses en sistemes aromàtics tan petits com són un anell de 6 membres i un anell de 4 membres. En base als resultats obtinguts, els experiments d'agregació s'han centrat en els composts **3a** i **3c**.

### 3.3.1. Concentració de Gelificació Crítica (CGC)

Els estudis de CGC permeten obtenir informació de la concentració mínima necessària per a que el sistema formi gels no fluids, estables a la inversió dels vials; o dit d'una altra manera, la concentració a partir de la qual els agregats formats presenten una mida i una interacció entre ells suficient per formar una xarxa tridimensional que provoqui una fluïdesa mínima o inexistent. L'estudi d'aquesta concentració mínima permet obtenir informació de la intensitat de les interaccions. La CGC tan sols és indicativa de la concentració a partir de les quals la mida dels agregats és suficientment gran com per a formar una xarxa estable a la inversió, no obstant a concentracions més baixes també es formarien agregats moleculars.

#### *Composts 3a*

A la figura 28 s'observa la diferent fluïdesa del gel, una vegada s'han invertit els vials on s'ha format, podent-se determinar que la CGC es troba entre 0.1 i 0.2 % en pes **3a**/aigua, el que convertit a concentració molar representa entre un 2.7 mM i un 5.4 mM, a pH 7.5-8.

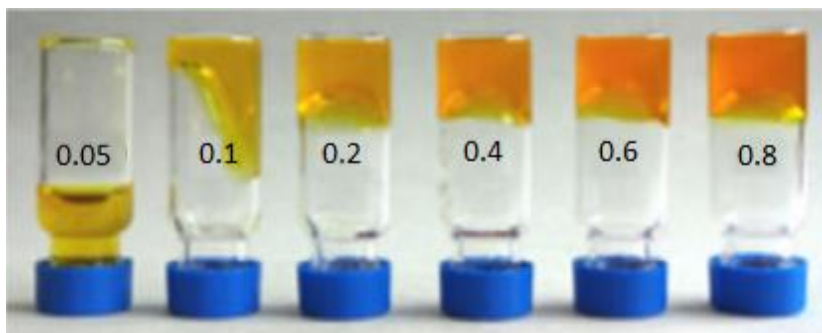


Figura 28. Vials invertits on s'observa la fluïdesa del compost **3a** a diferents concentracions, el que permet determinar la seva CGC.

### Composts **3c**

A la figura 29 s'observa la diferent fluïdesa del gel, una vegada s'han invertit els vials on s'ha format, podent-se determinar que la CGC es troba per sobre de 0.8 % en pres **3c**/aigua, el que convertit a concentració molar representa de 17.5 mM a pH 7.5-8.

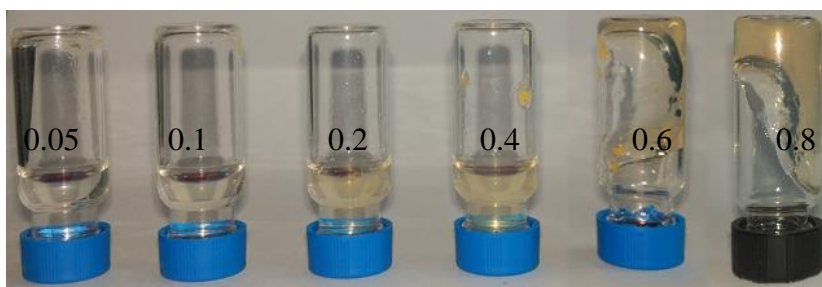


Figura 29. Vials invertits on s'observa la fluïdesa del compost **3c** a diferents concentracions, el que permet determinar la seva CGC.

## 3.4. Estudis d'auto-assemblatge molecular

Els estudis d'auto-assemblatge molecular donen informació sobre la natura de les interaccions que formen els agregats, de la geometria i de la intensitat de les interaccions. Tots els experiments es varen dur a terme per davall de la concentració crítica, en cas de realitzar-se per sobre de la CGC es comentarà a l'apartat pertinent. L'observació dels agregats per microscòpia permet observar la morfologia dels agregats a nivell macroscòpic. El procés de polimerització es pot seguir també mitjançant diverses tècniques espectroscòpiques com per exemple RMN i UV-vis en experiments a concentració o temperatura variables. En condicions normals els composts s'agreguen a baixes temperatures i concentracions altes i es desagreguen (a vegades fins a la forma monomèrica) incrementant la temperatura o diluint la mostra. L'observació de les variacions entre els senyals dels monòmers i dels agregats permet obtenir informació sobre el tipus d'interacció durant la seva formació o destrucció. El seguiment d'aquestes senyals en funció del temps serveix per elucidar els factors cinètics implicats en el sistema. Per altra banda, els experiments RMN de dues dimensions permeten detectar proximitats espacials entre àtoms d'hidrogen (NOESY), i per tant s'empren per obtenir informació estructural dels agregats.

### 3.4.1. Microscòpia de forces atòmiques (AFM)

La microscòpia de forces atòmiques permet observar la morfologia de les fibres que formen els hidrogels, és a dir, la morfologia dels agregats supramoleculars del sistema. L'estudi de les imatges tretes per AFM permet determinar els paràmetres de les fibres:



mida, amplada i alçada; sabent la mida de les molècules que formen les fibres, aquesta informació permet suposar la posició de les molècules dins la fibra i com es disposen per formar els agregats, sumat a altres tècniques com les de RMN es pot obtenir una informació necessària per a deduir les estructures supramoleculares dels agregats mitjançant càlculs teòrics.

En general, per les observacions per AFM, les mostres es preparen a una concentració inferior a la CGC i es dipositen a sobre d'una superfície de mica. El substrat es renta amb aigua i després es seca abans de les mesures.

### *Compost 3a*

A la figura 30 s'observen les fibres formades pel compost **3a** que són les causant de la xarxa tridimensional que formen l'hidrogel. S'observen poques fibres degut a la formació de capes de deposició en certes zones de la placa de mica que concentren molt les fibres. A la regió que es mostra a la figura 30 s'observen les fibres longitudinals i agregats amorfs resultants del plegament de les fibres. Les fibres són d'aproximadament de 2 nm d'amplada, i els agregats amorfs presenten una alçada de més de 5 nm.

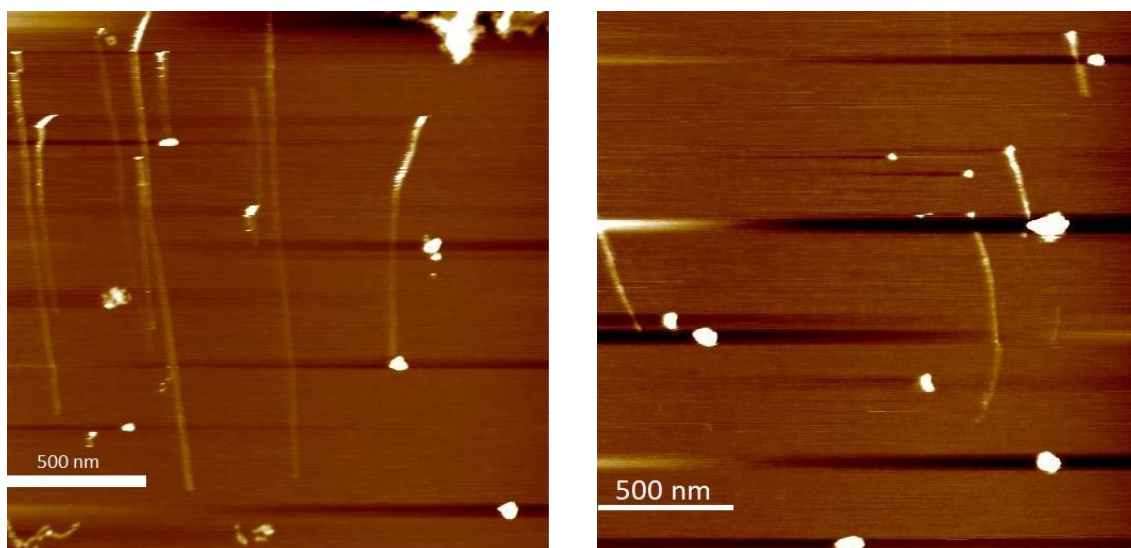


Figura 30. Imatges de 2  $\mu\text{m}$  de AFM del compost **3a** a  $2.7 \cdot 10^{-4} \text{M}$  sobre mica.

### *Compost 3c*

A la figura 31 s'observen les fibres formades pel compost **3c** que són les causant de la xarxa tridimensional que formen l'hidrogel. S'observa una gran quantitat de petites fibres formades aleatòriament sense una direcció de creixement. L'estructura tridimensional que forma la interacció d'aquestes fibres entre elles és l'encarregada de la formació de l'hidrogel del compost **3c**. Les fibres presenten una longitud variable, tot i a presentar un gruix relativament uniforme, podent esser les fibres més gruixudes unió de les més primes, les quals són aproximadament de 1.5 nm de gruix.

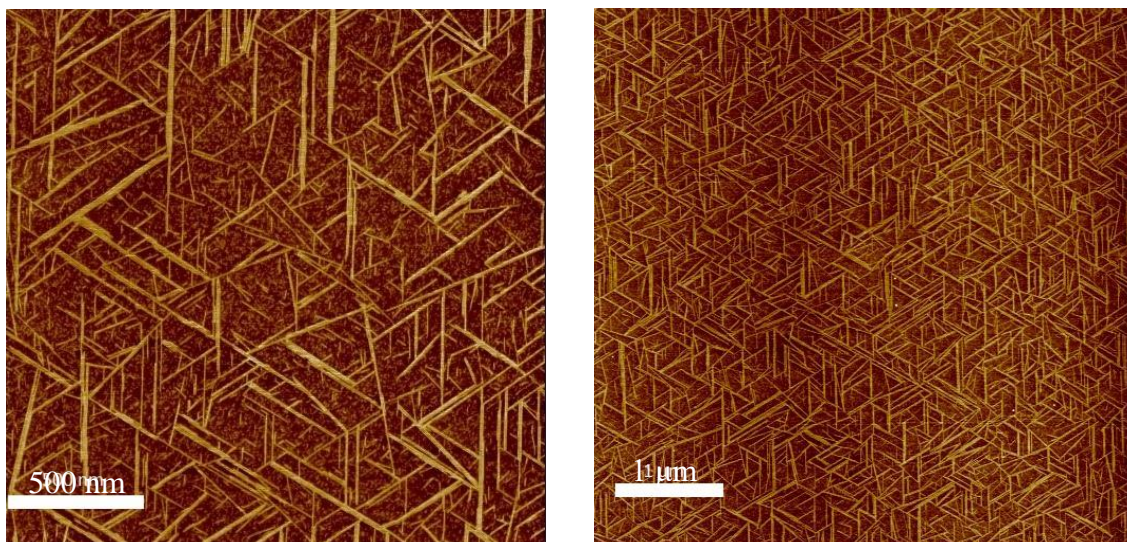


Figura 31. Imatges de 2 i 5  $\mu\text{m}$  de AFM del compost **3c** a  $2.6 \cdot 10^{-4} \text{M}$  sobre mica.

### 3.4.2. Estudis d'agregació mitjançant espectroscòpia UV-vis

L'espectroscòpia UV-vis és una eina molt important per a l'estudi dels nivells energètics que donen lloc a emissions o absorcions en la radiació electromagnètica i permet observar generalment alteracions en els mateixos. Les transicions entre nivells energètics generalment no varien, en canvi, en sistemes en els quals interaccionen entre ells, com són els sistemes que presenten auto-agregació, pot ésser que la proximitat entre les molècules en els agregats variï la diferència entre cert nivells energètics o que a degut a complexes de transició interna variïn el resultat global d'absorbància i aquests fets, quan ocorren, poden donar informació del tipus d'agregat i/o el mecanisme de formació entre altres paràmetres.

#### 3.4.2.1. Anàlisi dels espectres d'absorbància dels composts **3a** i **3c** en diferents dissolvents

Per a poder estudiar les possibles interaccions entre els nivells energètics; transferències de càrrega; efectes hipo-, híper, hipso- o batocròmics, etc. es va dur a terme un estudi preliminar per als espectres de **3a** i **3c** en forma monomèrica, emprant DMF com a dissolvent, i en forma agregada en aigua. A més, per caracteritzar les diferents contribucions a l'espectre d'absorbància de cada part de l'estructura molecular, es van preparar els components individuals de la molècula, per dur a terme aquest estudi es va simplificar el sistema en els seus components bàsic, es varen analitzar els espectres dels mateixos i aquests varen comparar-se amb el del sistema complet.

#### *Compost **3a***

Per el compost **3a** el sistema es va simplificar a la participació del p-nitro-acetanilida (**a1**) i a la participació de l'esquaramida més simple (**SQA**).

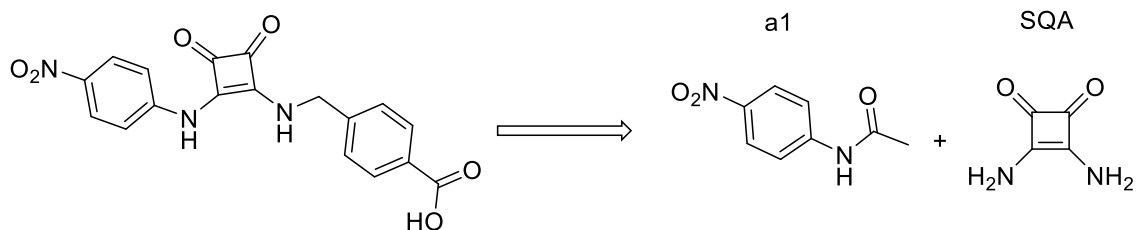
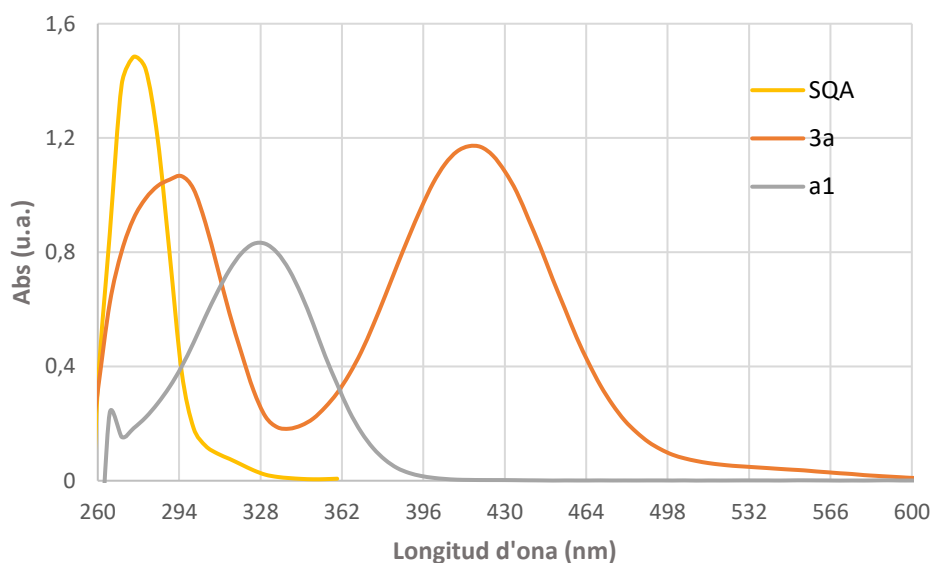


Figura 32. Simplificació del sistema **3a** en *p*-nitro-acetanilida (**a1**) i esquaramida (**SQA**).

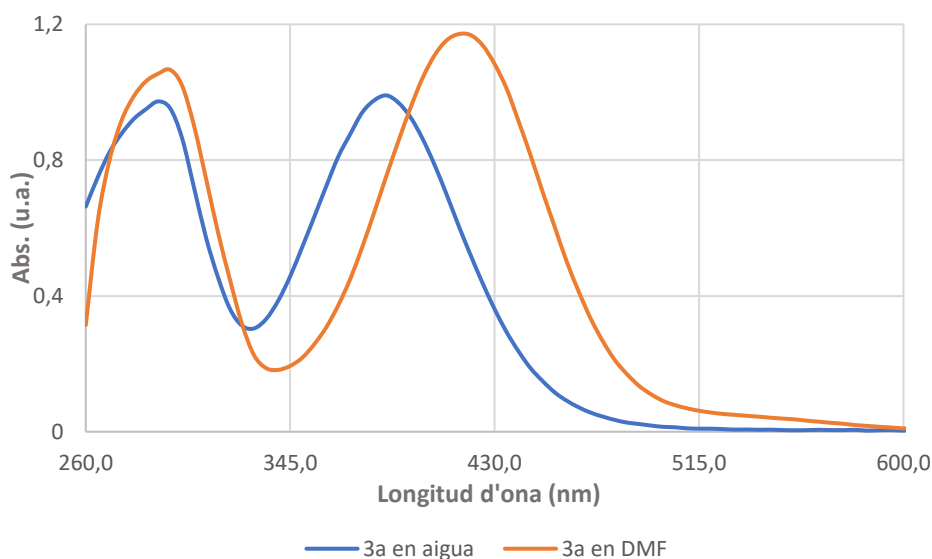
A la gràfica 3 s'observen clarament els tres perfils d'absorbància en DMF: el perfil del compost **SQA** amb un màxim a 275 nm, el perfil del compost **a1** amb un màxim a 330 nm i el perfil del compost **3a** (monòmer) amb un màxim a 295 i un a 415 nm. El primer màxim correspon a la seva esquaramida i el segon prové del nitrobenzè. S'observa com la conjugació provoca un desplaçament batocròmic en ambdós pics, més acusat en el provinent del nitrobenzè. També s'observa que el pic corresponent a l'esquaramida presenta un efecte hipocròmic contrari a l'efecte hiperocròmic del pic provinent del nitrobenzè. En aquest medi, DMF, no es formen agregats i per tant les variacions en la posició dels pics es degut a interaccions internes dins els propis monòmers. Cal destacar la presència d'una banda de baixa intensitat a partir de 490 nm per al compost **3a**. Aquesta banda pot esser deguda a una banda de transferència de càrrega entre els grups esquaramida i nitrobenzè.



Gràfica 3. Espectres d'absorbància en DMF dels composts **SQA**, **3a** i **a1**.

### Comparació dels espectres del compost **3a** en DMF i en Aigua

A la superposició dels espectres en DMF i en aigua del compost **3a** (Gràfica 4) s'observa com la banda corresponent a l'esquaramida manté el seu màxim sobre 290 nm, en canvi, el màxim de la banda corresponent al nitrobenzè es desplaça de 415 a 385 nm. Aquesta variació es deguda a la formació dels agregats. El mantenir-se el màxim de l'esquaramida i desplaçar-se el del nitrobenzè pot esser degut a una major participació del segon o una major sensibilitat a l'alteració dels seus nivells energètics.



Gràfica 4. Comparativa dels espectres del compost **3a** en aigua ( $4,0 \cdot 10^{-5} M$ ) i en DMF ( $5,9 \cdot 10^{-5} M$ ).

### Compost **3c**

Per el compost **3c** el sistema es va simplificar a la participació del 3,5-bis(trifluorometil)-acetanilida (**a2**) i a la participació de l'esquaramida més simple (**SQA**).

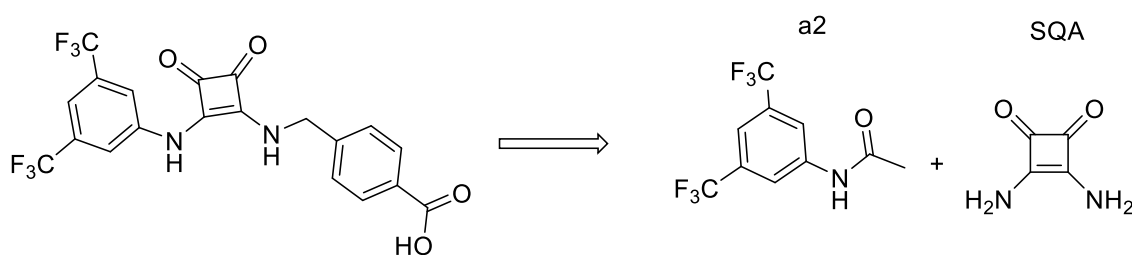
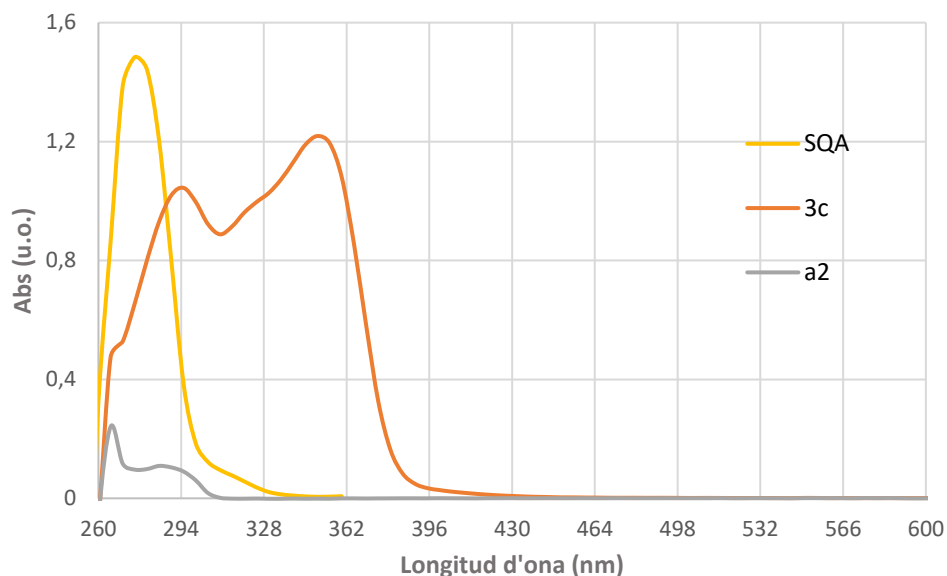


Figura 33. Simplificació del sistema **3c** en 3,5-bis(trifluorometil)-acetanilida (**a2**) i esquaramida (**SQA**).

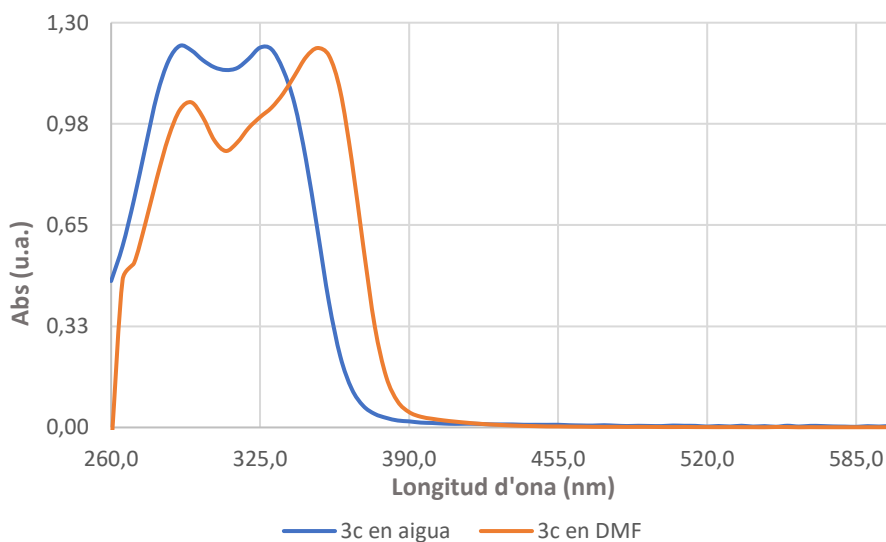
A la gràfica 5 s'observen clarament els tres perfils d'absorbància en DMF: el perfil del compost **SQA** amb un màxim a 275 nm, el perfil del compost **a2** amb un màxim de baixa intensitat a 285 nm i el perfil del compost **3c** amb un màxim a 295 i un a 350 nm. La primera banda del compost **3c** s'ha atribuït a l'esquaramida i la segona al 3,5-bis(trifluorometil)benzè. S'observa com la conjugació provoca un desplaçament batocròmic en ambdós pics. També s'observa que el pic corresponent a l'esquaramida presenta un efecte hipocròmic contrari al gran efecte hiperocròmic del pic provinent del 3,5-bis(trifluorometil)benzè. En aquest medi, DMF, no es formen agregats i per tant les variacions en la posició dels pics es degut a interaccions internes dins els propis monòmers.



Gràfica 5. Espectres d'absorbància en DMF dels composts *SQA*, *3c* i *a2*.

#### Comparativa dels espectres d'absorbància del compost **3c** en DMF i en Aigua

A la superposició dels espectres en DMF i en aigua del compost **3c** (Gràfica 6) s'observa com la banda corresponent a l'esquaramida manté el seu màxim sobre 290 nm, en canvi, el màxim de la banda corresponent al 3,5-bis(trifluorometil)benzè es desplaça de 350 a 325 nm. Aquesta variació es deguda a la formació dels agregats. El mantenir-se el màxim de l'esquaramida i desplaçar-se el del 3,5-bis(trifluorometil)benzè pot esser degut a una major participació del segon o una major sensibilitat a l'alteració dels seus nivells energètics.



Gràfica 6. Comparativa dels espectres del compost **3c** en aigua ( $4.2 \cdot 10^{-5} M$ ) i en DMF ( $5.9 \cdot 10^{-5} M$ ).

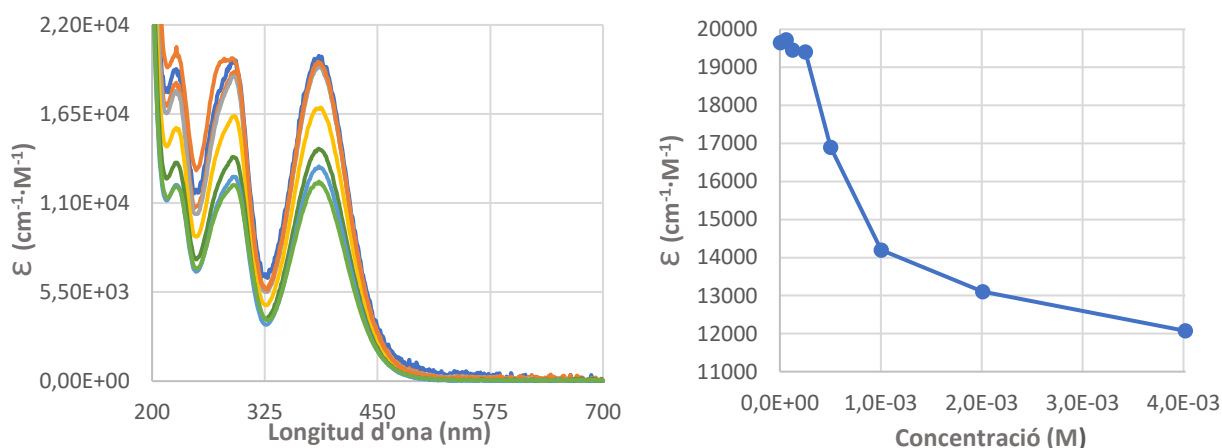
#### 3.4.2.2. *Estudis d'agregació en funció de la concentració*

L'espectre d'absorbància dels composts pot variar si els mateixos es troben en forma de monòmer o formant part d'agregats. Per tant els seus estudis de UV-vis a diferents concentracions poden aportar informació sobre el nivell i naturalesa de l'agregació.



**Compost 3a**

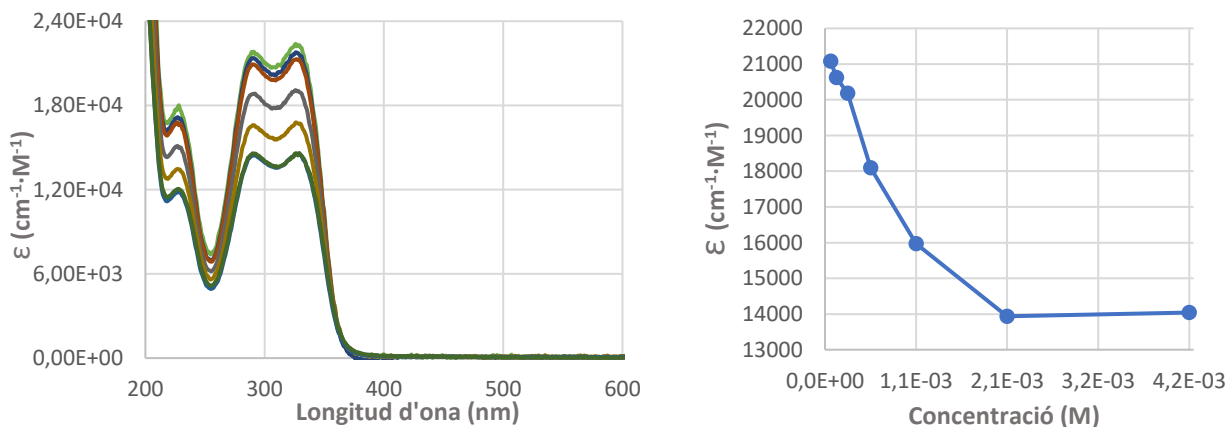
A la gràfica 7 s'observa la superposició d'espectres d'absorció del compost **3a** a diferents concentracions. Pel seu estudi es fa la conversió a coeficient d'extinció molar a 385 nm i es determina el seu valor a cada concentració. El coeficient d'extinció molar es manté pràcticament constant fins a la concentració de  $2,5 \cdot 10^{-4}$  M, punt en el qual comença a disminuir seguint un decaïment logarítmic on sembla que arriba a un mínim. Aquest perfil és indicatiu d'un procés d'agregació on es té l'espècie monomèrica a baixa concentració i el compost totalment agregat a altres concentracions, tot i a trobar-se a concentracions molt per davall de la CGC (entre 2.7 mM i 5.4 mM) determinada en el test d'inversió. També existeix la possibilitat que els efectes cinètics afectin significativament al procés d'assemblatge.



Gràfica 7. Variació del coeficient d'extinció molar de **3a** en funció de la longitud d'ona (esquerra) i de la concentració (dreta).

**Compost 3c**

A la gràfica 8 s'observa la superposició d'espectres d'absorció del compost **3c** a diferents concentracions. Pel seu estudi es fa la conversió a coeficient d'extinció molar a 325 nm i es determina el seu valor a cada concentració. S'observa com el coeficient d'extinció molar es manté pràcticament constant fins a la concentració de  $2,5 \cdot 10^{-4}$  M, punt en el qual comença a disminuir seguint un decaïment logarítmic on sembla que arriba a un mínim. Aquest perfil és indicatiu d'un procés d'agregació on es té l'espècie monomèrica a baixa concentració i el compost totalment agregat a altres concentracions, tot i a trobar-se molt per davall de la CGC (per sobre de 17.5 mM) determinada per inversió del vial.



Gràfica 8. Variació del coeficient d'extinció molar de **3c** en funció de la longitud d'ona (esquerra) i de la concentració (dreta).

### 3.4.3. Estudis d'agregació mitjançant $^1\text{H-NMR}$

L'espectroscòpia RMN és una eina molt potent per a la determinació d'interaccions entre molècules, degut a la relativa sensibilitat del mètode. La variació en els entorns magnètics locals degut a la interacció entre dues o més molècules permet obtenir informació estructural de la interacció i en aquest cas de la geometria dels agregats supramoleculars. Per això és molt important observar les variacions dels desplaçaments químics dels protons de la molècula durant el procés d'agregació i així poder obtenir informació sobre les parts de les molècules que participen en la interacció i el grau de participació de cada part.

#### 3.4.3.1. Estudis d'agregació en funció de la concentració

L'estudi de l'agregació en funció de la concentració dona dues informacions generals sobre els agregats:

- La natura de la interacció, degut al desplaçament a camp alt o camp baix, el que permet determinar si els protons que intervenen en la interacció es veuen apantallats o desapantallats respecte al camp magnètic extern.
- Determinar si l'agregació segueix un model isodèsmic o mes aviat un model cooperatiu.

#### *Compost 3a*

La figura 34, ampliació de la figura 45 de l'annex, mostra els espectres de  $^1\text{H-RMN}$  del compost **3a** en aigua a diferents concentracions. S'observa com els pics corresponents als protons dels sistemes aromàtics, els dos sistemes para es superposen obtenint-se tres doblets, es fan més intensos a l'augmentar la concentració fins a arribar a la concentració de  $5.1 \cdot 10^{-3}$  M, moment en el qual es perd la definició degut a la gelificació de la mostra, CGC entre 2.7 i 5.4 mM. Moment en el que es pot assumir que la quantitat de monòmer lliure és molt baixa. Aquests experiments indiquen una gran poli-dispersió de mides dels agregats presents, com demostra la presència simultània d'un gran nombre d'entorns relativament diferents, el que resulta en una distribució de desplaçaments molt amplia que provoca que els pics s'eixamplin.

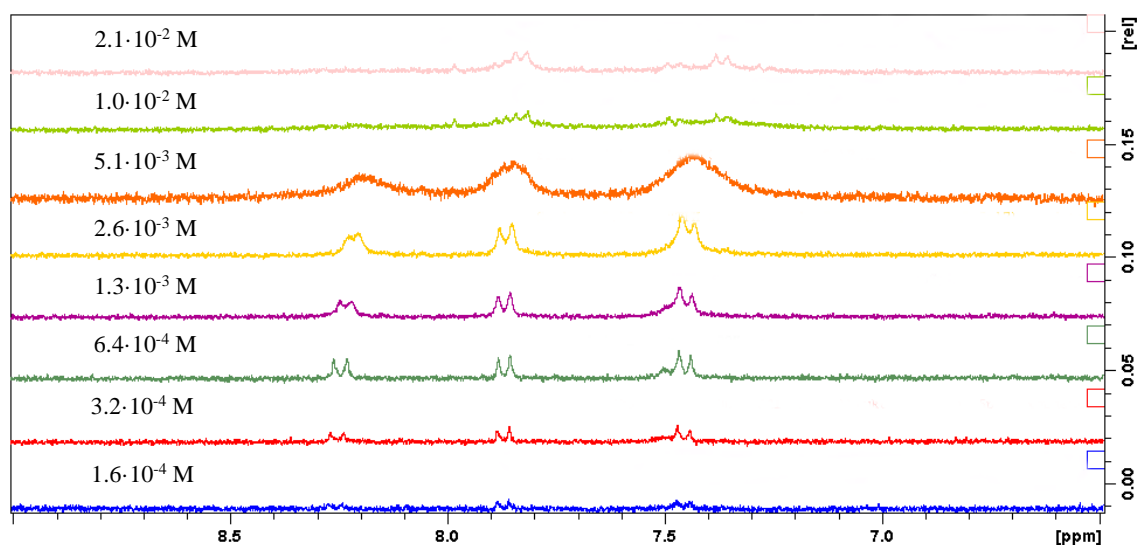


Figura 34. Variació de l'espectre de ressonància del compost **3a** de  $1.6 \cdot 10^{-4}$  M a  $2.1 \cdot 10^{-2}$  M.

### Composts **3c**

A la figura 35, ampliació de la figura 46 de l'annex, mostra els espectres de  $^1\text{H}$ -RMN del compost **3c** en aigua a diferents concentracions. S'observa com els pics corresponents als protons dels sistemes aromàtics, els quals es troben parcialment superposats, es fan més intensos a l'augmentar la concentració fins a arribar a la concentració de  $1.0 \cdot 10^{-2}$  M, moment en el qual es perd la definició degut a la proximitat amb la CGC, 17.5 mM. Els resultats obtinguts són anàlegs als del compost **3a**.

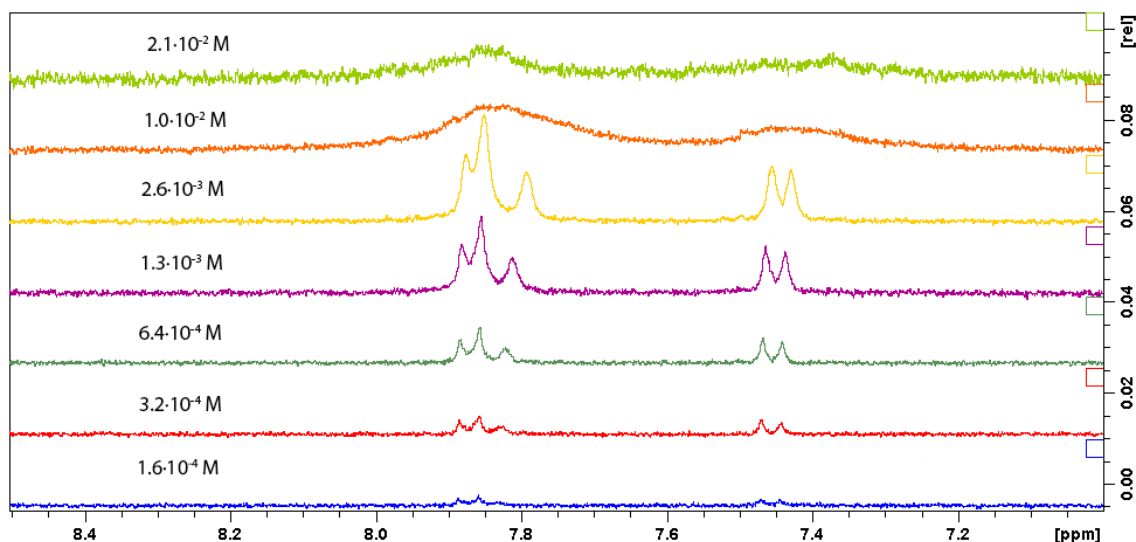


Figura 35. Variació de l'espectre de ressonància del compost **3c** de  $1.6 \cdot 10^{-4}$  M a  $2.1 \cdot 10^{-2}$  M.

#### 3.4.3.2. Estudis d'agregació en funció del temps

L'estudi de l'agregació en funció del temps permet obtenir informació sobre la velocitat de formació dels agregats, de si es tracta d'un procés sobtat o gradual i de quant de temps tarda el sistema a arribar a l'equilibri termodinàmic.

En el cas dels composts **3a** i **3c** es va detectar una tendència d'agregació que evolucionava al llarg del temps. Per exemple, algunes de les solucions aquoses preparades no formaven gels després del procés de desprotonació en calent i successiu refredament, però al cap de uns dies la solució es tornava molt viscosa i en aquest cas es superava el test d'inversió dels vials. Degut a aquesta apreciació es va decidir dur a terme experiments per estudiar l'evolució dels gels en funció del temps mitjançant RMN. Per aquests experiments es van preparar els gels de **3a** i **3c** segons el procediment experimental habitual, punt 5.3., però emprant  $\text{D}_2\text{O}$  i  $\text{NaOD}$  com a base. Una vegada acabat el procés de basificació i refredament es van enregistrar els corresponents espectres de RMN a diferent temps.

#### Compost **3a**

La superposició dels espectres de RMN de **3a** en funció del temps transcorregut des de la seva preparació es mostra a la figura 36 ( $1.5 \cdot 10^{-2}$  M). En el compost **3a** tan sols s'ha pogut seguir el moviment corresponent al protó  $\text{H}_a$  degut a que els senyals dels protons  $\text{H}_c$  i  $\text{H}_d$  no es mouen, que el senyal de  $\text{CH}_2$  es troba superposat amb el senyal residual del dissolvent, en aquestes condicions, i que tot i que el senyal de  $\text{H}_b$  es troba inicialment aïllat aquest ràpidament es mou per a superposar-se amb el senyal de  $\text{H}_c$  impossibilitant el seu correcte estudi.



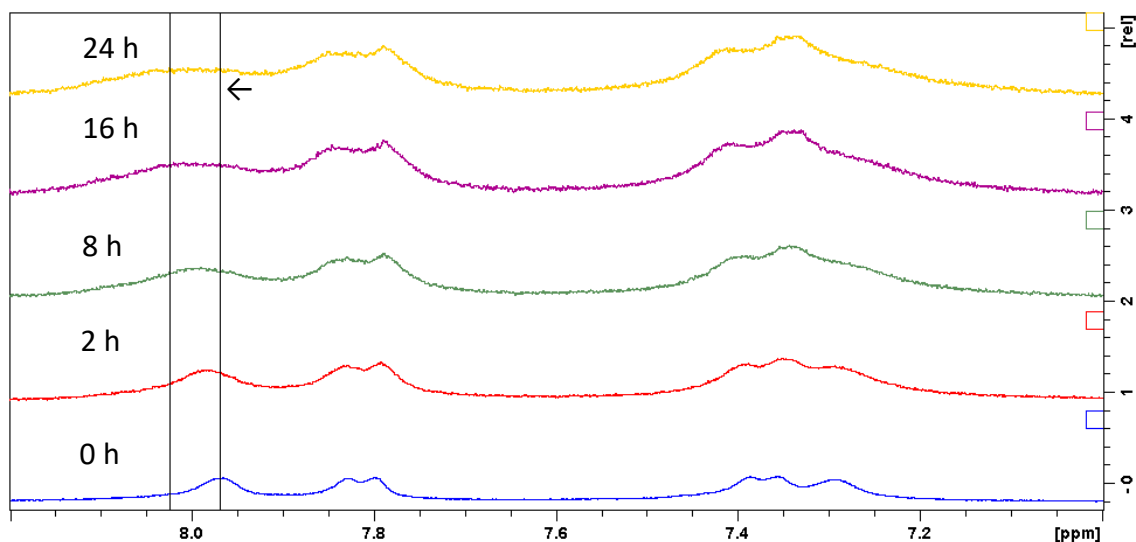
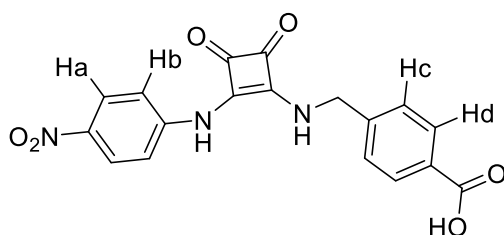
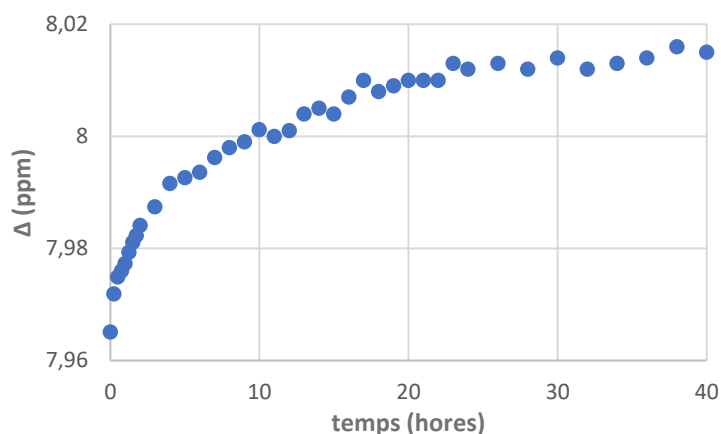


Figura 36. Superposició dels espectres de RMN de **3a** a diferents temps, els màxims del pic superior i inferior estan marcat per a facilitar la seva comprensió. La fletxa indica el sentit del desplaçament.

A la gràfica 9 s'observa com el desplaçament va variant en el mateix sentit, cap a camp baix, seguint una corba tipus logarítmica, on el pendent inicialment està molt pronunciat i va disminuint fins assolir un estat estable a partir de les 25 hores, amb el qual es pot assumir que està en un estat d'equilibri o pròxim a ell. Aquest tipus de comportament en el qual es tarda molt a assolir l'equilibri pot esser degut a que el procés ocorri sota control cinètic.



Gràfica 9. Representació de la variació en els desplaçaments químics del protó Ha del compost **3a** durant la formació dels agregats en funció del temps.

### Compost **3c**

La superposició dels espectres de RMN de **3c** en funció del temps transcorregut des de la seva preparació es mostra a la figura 37 ( $1.3 \cdot 10^{-2}$  M). En el compost **3c** s'han pogut seguir els moviments corresponent als protons Ha i Hb, degut a que el senyal corresponent al protó Ha és troba aïllat en tot moment i que el senyal del protó Hb tot i a trobar-se solapat

amb el senyal del protó Hd presenta un pic per a sobre del senyal anterior que no es veu alterat pel seu solapament i es pot seguir. Degut a que el senyal del protó Hc no es mou i de que el senyal del protó Hd es veu molt distorsionat pel seu solapament amb el pic corresponent a Hb no han estat estudiats. El senyal de CH<sub>2</sub> es troba superposat amb el senyal residual del dissolvent i no es possible seguir el seu possible moviment en aquestes condicions.

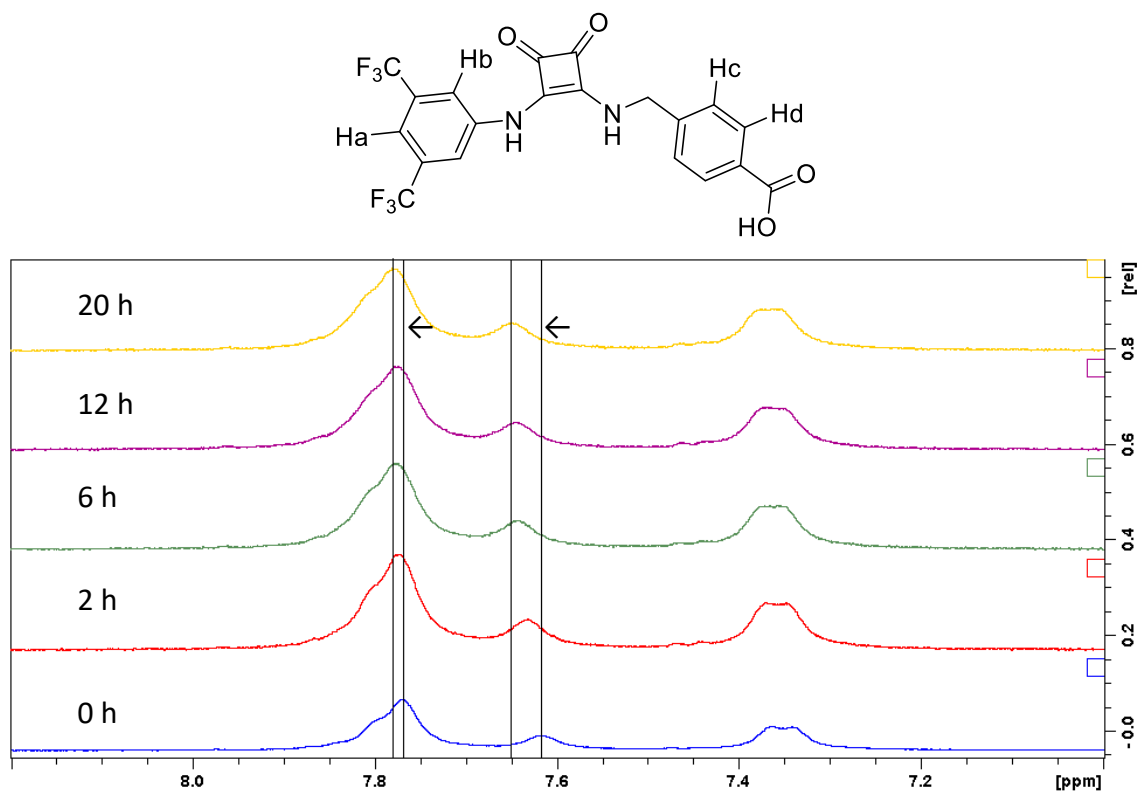
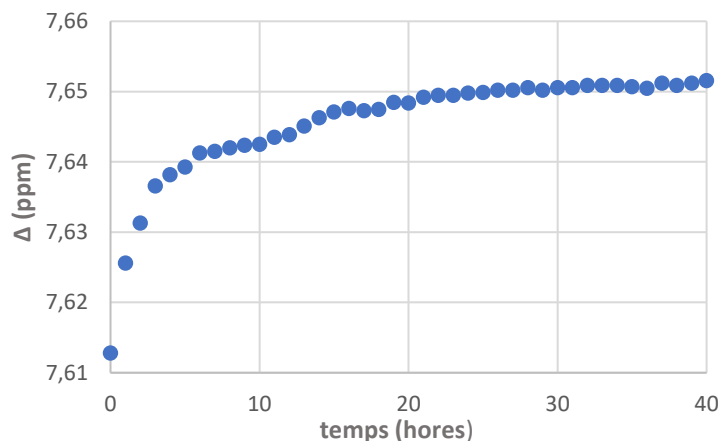
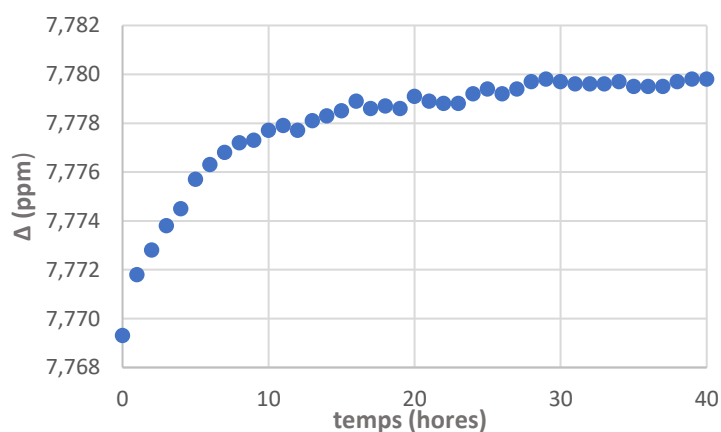


Figura 37. Superposició dels espectres de RMN de **3c** a diferents temps, els màxims del pic superior i inferior estan marcat per a facilitar la seva comprensió. Les fletxes indiquen el sentit del desplaçament.

A les gràfiques 10 i 11 s'observa com el desplaçament va variant en el mateix sentit, cap a camp baix, seguint una corba tipus logarítmica, on el pendent inicialment està molt pronunciant i va disminuint fins assolir un estat quasi constant a partir de les 20 hores, amb el qual es pot assumir que està en un estat d'equilibri o pròxim a ell. Els resultats són anàlegs als del compost **3a** el que podria indicar que el procés d'agregació de **3c** també pot ésser que ocorri sota control cinètic.



Gràfica 10. Representació de la variació en els desplaçaments químics del protó Ha del compost **3c** durant la formació dels agregats en funció del temps.



Gràfica 11. Representació de la variació en els desplaçaments químics del protó Hb del compost **3c** durant la formació dels agregats en funció del temps.

### 3.4.3.3. Estudis d'agregació en funció de la temperatura

L'estudi de l'agregació en funció de la temperatura permet obtenir informació sobre la resistència de les interaccions que formen els agregats així com la reversibilitat tèrmica del mateixos. Aquests experiments s'han realitzat mitjançant  $^1\text{H}$ -RMN, i s'han enregistrat els espectres dels composts **3a** i **3c** ( $1.5 \cdot 10^{-2}$  M i  $1.3 \cdot 10^{-2}$  M respectivament) a diferents temperatures. Aquests experiments es poden emprar per esbrinar quins grups pateixen més canvis durant l'agregació, però no és possible extreure un valor per a les constants d'associació degut a que no es pot saber en exactitud si el sistema es troba en condicions termodinàmiques, d'acord amb els experiments anteriors (secció 3.4.3.2).

#### *Compost 3a*

A la figura 38, ampliació de la figura 47 de l'annex, es mostra la superposició dels espectres de  $^1\text{H}$ -RMN del compost **3a** ( $1.5 \cdot 10^{-2}$  M) a diferents temperatures. S'observa com els pics perden definició i s'eixamplen, procés similar a l'observat en els estudis de l'agregació en funció de la concentració. Aquesta pèrdua de definició està associada al procés de formació d'agregats de mides diverses. La presència d'aquesta pèrdua de definició podria ser deguda a que el sistema presenta un comportament invers a l'usual en els agregats supramoleculars, és a dir, que s'agregui en augmentar la temperatura. Es tracta d'un procés pot conegut però en procés d'estudi en certs sistemes supramoleculars

en medi aquós<sup>36</sup>. En aquests sistemes la temperatura permet l'alliberament cap el medi d'aigua segrestada dins regions hidrofíliques dels agregats, el que augmenta l'entropia del procés estimulant el procés d'agregació. El resultat d'aquest estudi indica que el compost **3a** pot ser que generi un sistema que s'agregui sota control entròpic. És necessari un estudi més detallat per afirmar o descartar aquesta possibilitat.

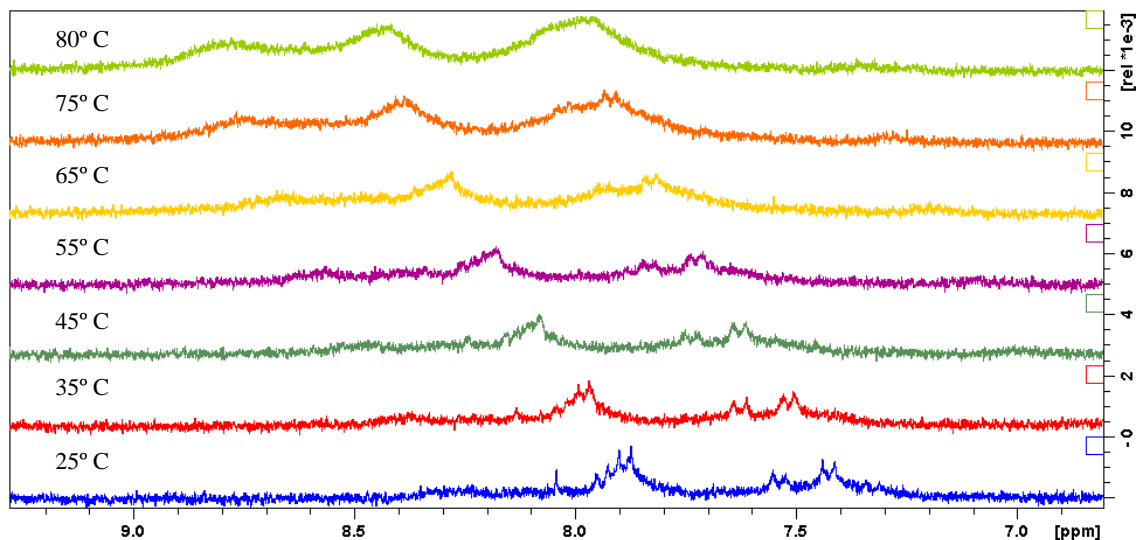


Figura 38. Superposició dels espectres de RMN del compost **3a** ( $1.5 \cdot 10^{-2}$  M) a diferents temperatures.

### Compost **3c**

A la figura 39, ampliació de la figura 48 de l'annex, es mostra la superposició dels espectres de <sup>1</sup>H-RMN del compost **3b** ( $1.3 \cdot 10^{-2}$  M) a diferents temperatures. Els resultats obtinguts de l'estudi de l'agregació del compost **3b** són anàlegs i també seria necessari un estudi més detingut per a determinar si es tracta d'una auto-assemblatge dirigit entròpicament.

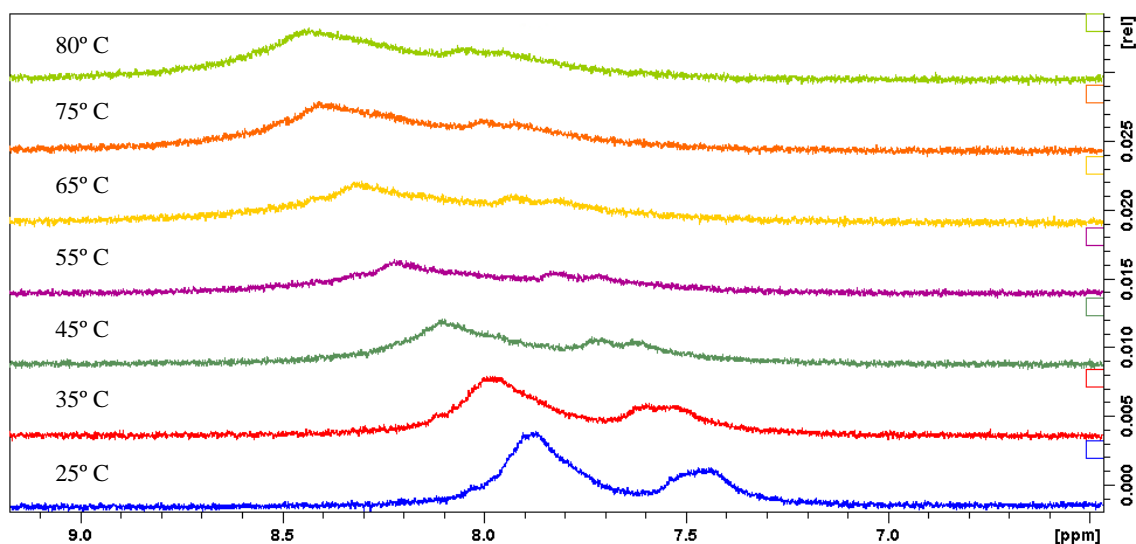


Figura 39. Superposició dels espectres de RMN del compost **3c** ( $1.3 \cdot 10^{-2}$  M) a diferents temperatures.

<sup>36</sup> D. Görl, F. Würthner; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 12094

### 3.4.3.4. Estudi dels agregats mitjançant RMN 2D (NOESY)

L'estudi de l'agregació mitjançant RMN 2D NOESY permet determinar interaccions i proximitats entre grups. Els senyals de proximitat entre parts de la molècula que es troben separats i que no es poden aproximar per flexibilitat conformacional donen informació sobre l'estat de les molècules en els agregats i permeten generar hipòtesis sobre la natura dels agregats i la disposició de les molècules en els mateixos.

Per els experiments de NOESY s'ha preparat dissolucions **3a** i **3c** de concentracions  $5.1 \cdot 10^{-3}$  M i  $6.7 \cdot 10^{-3}$  M respectivament, en les quals saben que els composts estan molt agregats. En aquestes concentracions encara es poden distingir els diferents senyals de RMN dels grups aromàtics dels hidrogelants, i per tant les mostres son adients per detectar proximitats espacials per NOESY.

#### *Compost 3a*

La figura 41 correspon a una secció de la figura 49 de l'annex, on es mostra l'espectre NOESY del compost **3a** ( $5.1 \cdot 10^{-3}$  M) a on s'observen pics d'entrecruament entre el pic del metilè ( $\text{CH}_2$ ) a l'eix vertical i els pics aromàtics dels dos sistemes para. Els senyals més intensos que s'observen són deguts a la proximitat amb els protons  $\text{H}_c$  i  $\text{H}_d$ . També es pot observar un pic menys intens amb els protons  $\text{H}_a$  o  $\text{H}_b$ , estant un dels dos pics superposat amb els senyals anterior, degut a presentar un desplaçament químic similar amb un dels protons del sistema para benzílic. Aquesta informació és útil per als estudis teòrics de la geometria dels agregats. Degut a la distància les interaccions vermella i blava són degudes a contactes intermoleculares per la proximitat de les molècules dins els agregats, en canvi les interaccions verda i negra són degudes a contactes intramoleculares per la proximitat entre aquests protons dins la pròpia molècula.

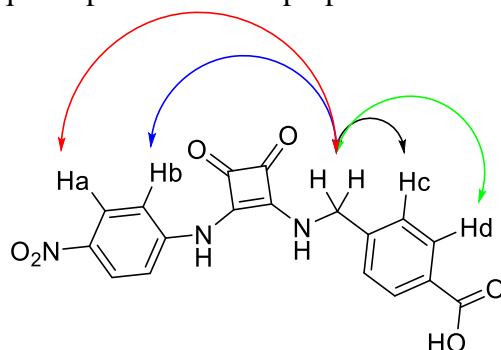


Figura 40. Representació dels contactes observables per ressonància de 2D del compost **3a**.

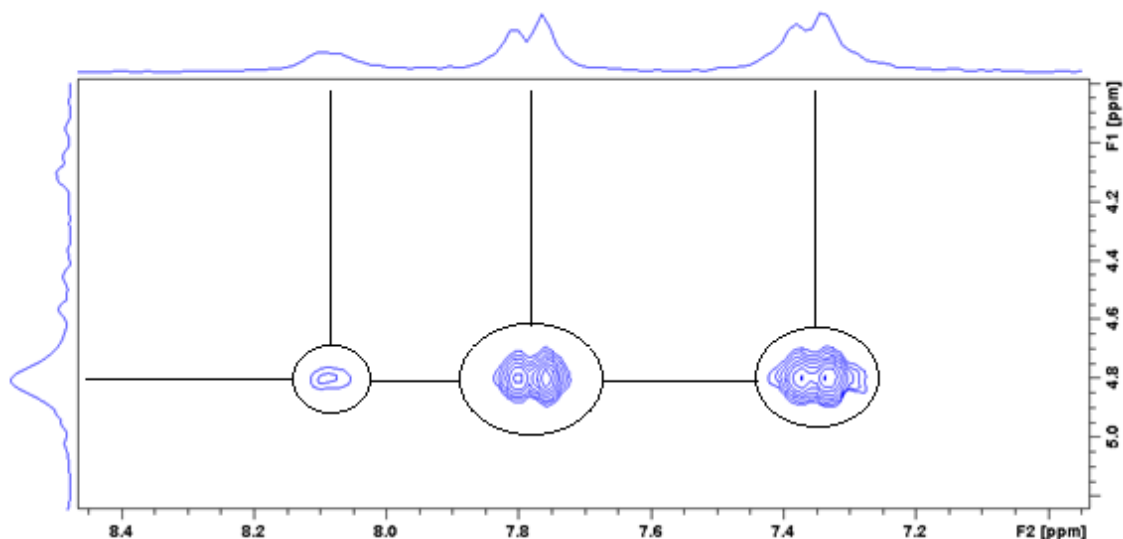


Figura 41. Espectre de ressonància 2D (NOESY) de **3a** amb els pic d'entrecruament senyalats.

La intensitat dels contactes sumada a la presència d'interaccions tipus donador-acceptor, permet fer una suposició d'un possible estat d'agregació on es veuen marcades les interaccions (Figura 42).

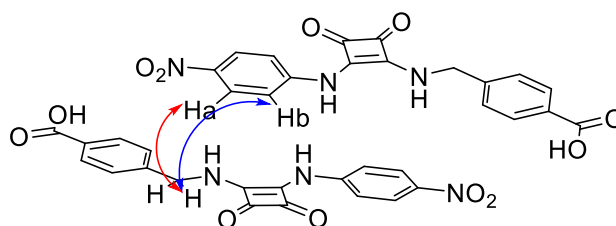


Figura 42. Representació d'un possible estat d'agregació on es veuen els contactes intermoleculars.

### Compost **3c**

La figura 44 correspon a una secció de la figura 50 de l'annex, on es mostra l'espectre NOESY del compost **3c** ( $6.7 \cdot 10^{-3}$  M) on s'observen els pics d'entrecruament entre el pic del metilè ( $\text{CH}_2$ ) a l'eix vertical i els pics aromàtics dels sistemes para-benzílic i el sistema doblement meta. Els senyals més intensos que s'observen són deguts a la proximitat amb els protons  $\text{H}_c$  i  $\text{H}_d$ . També es pot observar un pic menys intens amb els protons  $\text{H}_a$ . El senyal d'entrecruament més esquerre es pot observar que no és simètric, degut a que aquest senyal és resultat de la proximitat amb el protó  $\text{H}_b$  el qual es troba superposat amb els senyals del sistema para benzílic, degut a que presenta un desplaçament químic similar amb un dels seus protons. Aquesta informació és útil per als estudis teòrics de la geometria dels agregats. Degut a la distància, les interaccions vermella i blava s'atribueixen a contactes intermoleculars per la proximitat de les molècules dins els agregats, en canvi les interaccions verda i negra són degudes a contactes intramoleculars per la proximitat entre aquests protons dins la pròpia molècula.

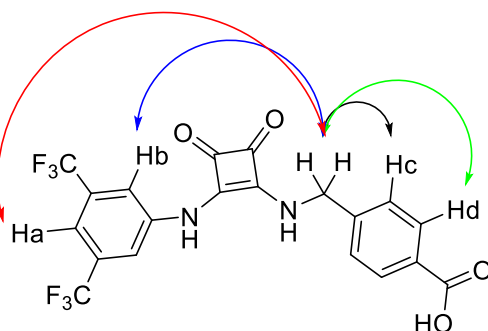


Figura 43. Representació dels contactes observables per ressonància de 2D del compost 3c.

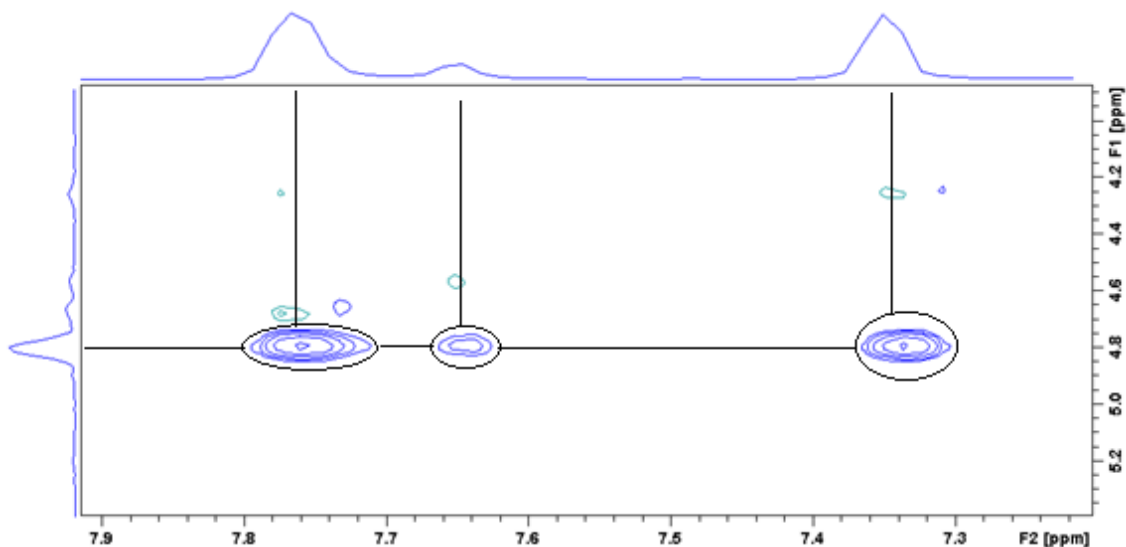


Figura 44. Espectre de ressonància 2D (NOESY) de 3c amb els pic d'entrecruament senyalats.

L'estudi dels agregats tant per espectroscòpia UV-Vis, morfologia de les fibres per AFM i estudi dels agregats per RMN; tant en funció de la concentració, de la temperatura i del temps; juntament a la bibliografia escrita sobre estructures de raig X de composts esquaramídics que informen de les conformacions que usualment adopten les esquaramides quan interaccionen entre elles (per a cristal·litzar) permeten proposar la disposició espacial en la qual es duu a terme l'agregació i a determinar la validesa d'aquesta interacció per l'estudi de l'energia de dita interacció. Amb totes les dades extretes dels estudis duts a terme en aquests treball es pretén realitzar un estudi computacional addicional on es farà una proposta formal de la disposició espacial de les molècules dins els agregats.

## 4. Conclusions

Les conclusions extretes com a resultat del procés experimental són les següents:

- De tota la sèrie de composts sintetitzada (**3a-g**), tan sols els composts **3a** i **3c** gelifiquen, en una concentració de l'ordre de  $10^{-3}$ - $10^{-2}$  M.
- L'anàlisi de la relació entre l'estructura de cada compost i la seva capacitat de formar gels indica la necessitat de que la estructura de l'agent gelant presenti un anell aromàtic pobre en electrons per a la formació dels gels.
- Els estudis d'agregació de **3a** i **3c** indiquen que els agregats supramoleculars es formen en un procés controlat en condicions cinètiques.
- Les dades obtingudes per RMN 2D (NOESY), espectroscòpia de UV-vis i RMN de 1D indiquen la presència d'interaccions tipus donador-acceptor, inductores de l'agregació en el que les molècules s'organitzen apropant l'anell de l'esquaramida d'una unitat a l'anell fenílic d'una altre. Aquest mètode d'auto-assemblatge no s'ha descrit fins ara per cap compost esquaramídic.

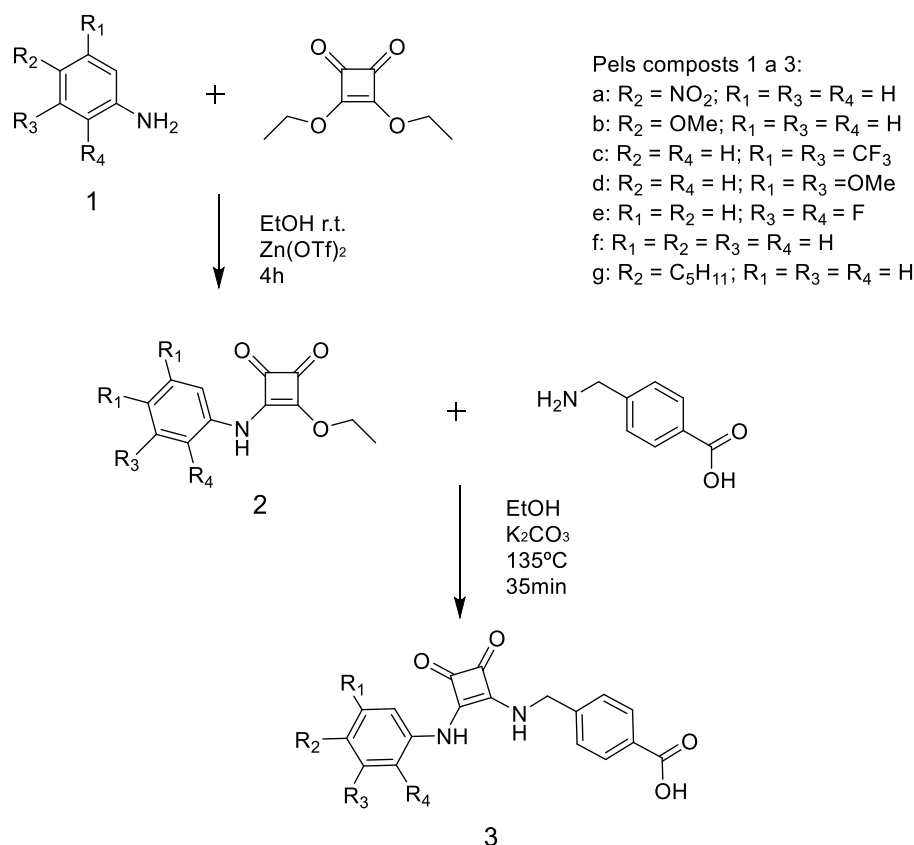


## 5. Procediment experimental

### 5.1. Instrumentació

Tots els reactius varen esser comprats a Aldrich, TCI, ABCR i Acros, i varen esser usats sense una purificació addicional. Les reaccions assistides per microones varen dur-se a terme dins un reactor Biotage Initiator (font d'alimentació per microones 0-400 W, increments de 1 W, sensor de temperatura de IR, mode d'embarcament obert o tancat, rang de pressió de 0 a 20 bar). Els espectres de  $^1\text{HRMN}$  (a 300 i 600 MHz) i  $^{13}\text{CRMN}$  (a 75 MHz) es varen gravar amb espectròmetres de 300 i 600 MHz Bruker AVANCE en dissolucions en  $\text{D}_2\text{O}$  o  $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$  a temperatura ambient. El senyal residual de protó dels dissolvents va usar-se com a referència. Els desplaçaments químics ( $\delta$ ) es donen en ppm i les constants d'acoblament (J) en Hz. Els espectres de massa ESI-HRMS varen gravar-se usant un espectròmetre de masses Thermo Scientific Orbitrap Q Exactive equipat amb un mòdul d'electrospray. Els espectres d'absorció UV-Visible varen esser gravats en un espectrofotòmetre Agilent Cary 60 UV-Vis, equipat amb una cel·la TrayCell que presenta una fibra òptica i diferents caps amb miralls integrats permetent cobrir un rang més gran de concentracions.

### 5.2. Síntesi dels composts **3a-g**

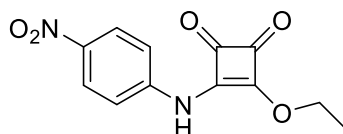


Esquema 2. Procediment general de síntesi dels amfòfils **3a-g**

Procediment general per a la síntesi d'aril-esquaramido etil èsters (2a-g)

El compost **1a-g** dissolt en etanol es va afegir a una suspensió d'esquarat d'etil [Sq(OEt)<sub>2</sub>] i trifluoro-metanosulfonat de zinc [Zn(OTf)<sub>2</sub>] en etanol. La suspensió es va agitar durant 4h a temperatura ambient.

El dissolvent es va eliminar sota buit i el residu es va suspendre en NH<sub>4</sub>Cl 1M. Després de filtrar, el sòlid es va rentar diverses vegades amb NH<sub>4</sub>Cl i aigua. El sòlid resultant es va assecat completament dins un dessecador amb pentòxid de fòsfor. Per a la completa purificació dels productes **2a**, **2e**, **2f** i **2g** va esser necessària una recristal·lització en acetonitril o èter. Els rendiments de les reaccions es varen comprendre entre el 73 i el 97%.

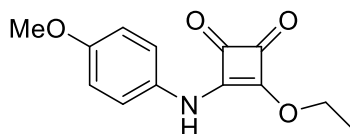
**4-nitrofenil esquaramido etil èster (2a):**

El compost **2a** es va sintetitzar a partir de 1.51 g de **1a** (10.9 mmol) en 40 ml d'EtOH i de 1.88 g Sq(OEt)<sub>2</sub> (10.6 mmol) i 500 mg de Zn(OTf)<sub>2</sub> (1.4 mmol) en 40 ml d'EtOH, obtenint-se un sòlid taronja-vermell (2.60 g, 93.4%). Per a la purificació final del compost **2a** es va dur terme una recristal·lització en acetonitril.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C): δH = 11.24 (1H, s, NH), 8.25 (2H, d, J = 9,2 Hz, Ar-H), 7.6 (2H, d, J = 9,2 Hz, Ar-H), 4.81 (2H, q, J = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.44 ppm (3H, t, J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI) for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>N calcd. 261.0517; exp. 261.0515 [M-H]<sup>-</sup>.

Les dades de <sup>1</sup>H- RMN són consistent amb aquelles descrites a la literatura<sup>37</sup>.

**4-metoxifenil esquaramida etil èster (2b):**

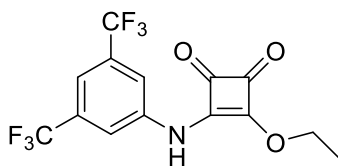
El compost **2b** es va sintetitzar a partir de 0.378 g de **1b** (3.1 mmol) en 15 ml d'EtOH i de 0.505 g Sq(OEt)<sub>2</sub> (2.9 mmol) i 258 mg de Zn(OTf)<sub>2</sub> (0.7 mmol) en 10 ml d'EtOH, obtenint-se un sòlid blanc (0.670 g, 95.1%).

<sup>1</sup>H- RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C): δH = 10.63 (1H, s, NH), 7.26 (2H, s, Ar-H), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz, Ar-H), 4.74 (2H, q, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.73 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.40 ppm (3H, t, J = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C- RMN (75 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C): δC = 188.11, 183.23, 177.83, 169.35, 156.23, 130.99, 121.36, 114.23, 69.37, 55.32, 15.67 ppm.

HRMS (ESI) for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N calcd. 246.0772; exp. 246.0765 [M-H]<sup>-</sup>.

<sup>37</sup> A. Rostami, A. Colin, X. Yu Li, M.G. Chudzinski, A.J. Lough, M.S. Taylor; *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 3983

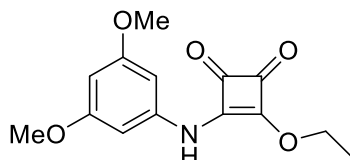
**3,5-bis(trifluorometil)fenil esquaramida etil èster (2c):**

El composts **2c** es va sintetitzar a partir de 1.24 g de **1c** (5.4 mmol) en 40 ml d'EtOH i de 0.97 g  $\text{Sq}(\text{OEt})_2$  (5.5 mmol) i 250 mg de  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (0.7 mmol) en 40 ml d'EtOH, obtenint-se un sòlid groc pàl·lid (1.56 g, 81.6%).

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ , 25 °C):  $\delta\text{H} = 11.21$  (1H, s, NH), 8.04 (2H, s, Ar-H), 7.79 (1H, s, Ar-H), 4.80 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.41 ppm (3H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**HRMS** (ESI) for  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{O}_3\text{N}$  calcd. 352.0414; exp. 352.0408  $[\text{M-H}]^-$ .

Les dades de  **$^1\text{H}$ -RMN** són consistent amb aquelles descrites a la literatura<sup>37</sup>.

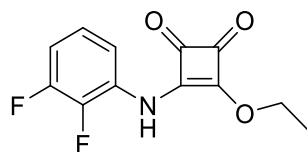
**3,5-dimetoxifenil esquaramida etil èster (2d):**

El composts **2d** es va sintetitzar a partir de 0.844 g de **1d** (5.5 mmol) en 30 ml d'EtOH, i de 1 g  $\text{Sq}(\text{OEt})_2$  (5.6 mmol) i 246 mg de  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (0.7 mmol) en 30 ml d'EtOH, obtenint-se un sòlid blanc (1.267 g, 82.9%).

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ , 25 °C):  $\delta\text{H} = 10.67$  (1H, s, NH), 6.65 (2H, s, Ar-H), 6.23 (1H, t,  $J = 2.1$  Hz, Ar-H), 4.77 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.72 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.41 ppm (3H, t,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ , 25 °C):  $\delta\text{C} = 187.67$ , 183.79, 178.31, 169.34, 139.79, 97.66, 95.97, 55.21, 15.64 ppm.

**HRMS** (ESI) for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}$  calcd. 300.0842; exp. 300.0843  $[\text{M-H}]^-$ .

**1,2-difluorofenil esquaramida etil èster (2e):**

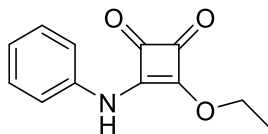
El composts **2e** es va sintetitzar a partir de 0.8 g de **1e** (6.2 mmol) en 30 ml d'EtOH i de 1 g  $\text{Sq}(\text{OEt})_2$  (5.6 mmol) i 250 mg de  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (0.7 mmol) en 30 ml d'EtOH, obtenint-se un sòlid blanc (1.049 g, 73.4%). Per a la purificació final del compost **2e** es va dur terme una recristal·lització en èter.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ , 25 °C):  $\delta\text{H} = 10.89$  (1H, s, NH), 8.08 (3H, m, Ar-H), 4.71 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.37 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ , 25 °C):  $\delta\text{C} = 187.63$ , 184.87, 179.01, 170.64, 150.10 (dd,  $J_{\text{C-F1}} = 243.8$  Hz,  $J_{\text{C-F2}} = 10.5$  Hz), 143.09 (dd,  $J_{\text{C-F1}} = 246.8$  Hz,  $J_{\text{C-F2}} = 14.3$  Hz), 127.29 (dd,  $J_{\text{C-F1}} = 8.7$  Hz,  $J_{\text{C-F2}} = 1.9$  Hz), 124.26 (dd,  $J_{\text{C-F1}} = 8.1$  Hz,  $J_{\text{C-F2}} = 5.0$  Hz), 120.42 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.1$  Hz), 113.95 (d,  $J_{\text{C-F}} = 14.7$  Hz), 69.65, 15.56 ppm.

**HRMS** (ESI) for  $C_{12}H_9F_2O_5N$  calcd. 252.0478; exp. 252.0463 [M-H]<sup>-</sup>.

**fenil esquaramida etil èster (2f):**



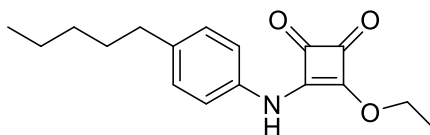
El composts **2f** es va sintetitzar a partir de 0.55 g de **1f** (5.9 mmol) en 30 ml d'EtOH i de 1 g  $Sq(OEt)_2$  (5.6 mmol) i 250 mg de  $Zn(OTf)_2$  (0.7 mmol) en 30 ml d'EtOH, obtenint-se un sòlid blanca (1.197 g, 97.6%). Per a la purificació final del compost **2f** es va dur terme una recristal·lització en èter.

**<sup>1</sup>H- RMN** (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C):  $\delta_H = 10.75$  (1H, s, NH), 7.36 (4H, s, Ar-H), 7.11 (1H, s, Ar-H), 4.76 (2H, dq,  $J_1 = 7.1$  Hz,  $J_2 = 2.3$  Hz, CH<sub>2</sub>), 1.41 ppm (3H, dt,  $J_1 = 7.1$  Hz,  $J_2 = 2.2$  Hz, CH<sub>3</sub>).

**HRMS** (ESI) for  $C_{12}H_{11}O_3N$  calcd. 240.0631; exp. 240.0609 [M-H]<sup>-</sup>.

Les dades de **<sup>1</sup>H- RMN** són consistent amb aquelles descrites a la literatura<sup>37</sup>.

**4-n-pentilfenil esquaramida etil èster (2g):**



El composts **2g** es va sintetitzar a partir de 0.486 g de **1g** (3 mmol) en 15 ml d'EtOH i de 0.505 g  $Sq(OEt)_2$  (2.9 mmol) i 250 mg de  $Zn(OTf)_2$  (0.7 mmol) en 10 ml d'EtOH, obtenint-se un sòlid blanc (0.734 g, 89.6%). Per a la purificació final del compost **2g** es va dur terme una recristal·lització en èter.

**<sup>1</sup>H- RMN** (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C):  $\delta_H = 10.69$  (1H, s, NH), 7.26 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz, Ar-H), 7.15 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz, Ar-H), 4.75 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>), 1.53 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz, CH<sub>2</sub>), 1.40 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.27 (6H, s, CH<sub>2</sub>), 0.85 ppm (3H, t,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C- RMN** (75 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C):  $\delta_C = 188.16, 183.47, 178.00, 169.41, 138.25, 135.66, 128.78, 119.63, 69.46, 34.46, 30.86, 30.67, 21.97, 15.65, 13.91$  ppm.

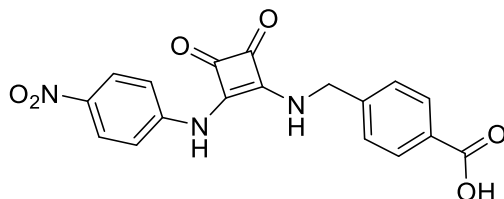
**HRMS** (ESI) for  $C_{17}H_{21}O_3N$  calcd. 286.1449; exp. 286.1442 [M-H]<sup>-</sup>.

**Procediment general de síntesi d'àcids esquaramido-benzoics (3a-g)**

Una mescla d'àcid aminometil benzoic, aril-esquaramido mono-èster i carbonat potàssic en etanol, es va introduir, i tancar hermèticament, dins un vial per microones de 5 o 10-20 ml, depenent de la quantitat de reactiu, amb un agitador magnètic. La mescla es va agitar dins un reactor de microones a 135°C durant 35 minuts. La suspensió es va dur a sequedat. El residu sòlid es va suspendre en HCl 1M, agitat durant 30 minuts i posteriorment filtrat i rentat amb HCl 1M. El sòlid resultant es va suspendre en aigua i es va ajustar el pH a 10-11 amb NaOH 1M i es va mantenir en agitació durant 10 minuts. Posteriorment es van afegir 30 ml de HCl 1M per provocar una baixada sobtada del pH i forçar la precipitació. El sòlid resultant es va filtrar i rentar diverses vegades dins la placa amb HCl 1M. Aquest procediment es va repetir entre 3 i 5 vegades. El sòlid resultant es

va assecar completament dins un dessecador amb pentòxid de fòsfor. Els rendiments de les reaccions es varen comprendre entre el 33 i el 96%.

**Àcid (4-nitrofenil)esquaramido-4-aminometil benzoic (3a):**



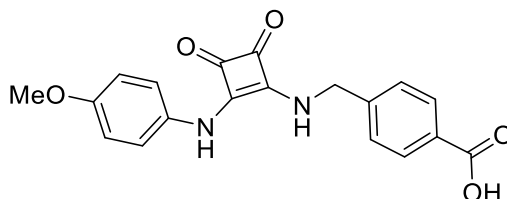
El composts **3a** es va sintetitzar a partir de 1 g de **2a** (3.8 mmol), 1 g **4** (6.6 mmol) i 1.236 g de NaCO<sub>3</sub> (11.7 mmol) els quals es varen agitar en 150 ml d'EtOH, mantenint-se a reflux durant 3 hores, obtenint-se un sòlid vermell-marró ( 1.32 g, 94.2%).

**<sup>1</sup>H- RMN** (300 MHz, d6-DMSO, 25 °C): 13.01 (1H, s, OH), 10.45 (1H, s, NH), 8.40 (1H, s, NH), 8.22 (2H, d, J = 9.0 Hz, Ar-H), 7.96 (2H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.62 (2H, d, J = 9.0 Hz, Ar-H), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 4.91 ppm (2H, d, J = 5.8 Hz, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C- RMN** (75 MHz, d6-DMSO, 25 °C): 184.99, 179.99, 170.21, 167.14, 163.00, 145.75, 143.26, 141.38, 130.01, 129.80, 127.52, 125.69, 117.51, 47.03 ppm.

**HRMS** (ESI<sup>-</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> calcd. 366.0721; exp. 366.0725 [M-H]<sup>-</sup>.

**Àcid (4-metoxifenil)esquaramido-4-aminometil benzoic (3b):**



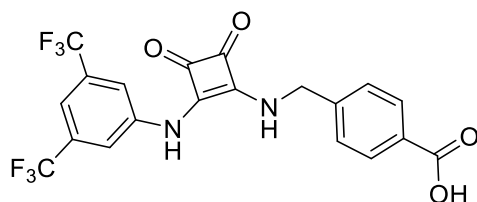
El composts **3g** es va sintetitzar a partir de 196 mg de **2b** (0.79 mmol), 148 mg **4** (0.98 mmol) i 322 mg de NaCO<sub>3</sub> (3.04 mmol) en 20 ml d'EtOH en un vial per a microones de 10-20 ml, obtenint-se un sòlid blanc (209 mg, 74.8%).

**<sup>1</sup>H- RMN** (300 MHz, d6-DMSO, 25 °C): 12.92 (1H, s, OH), 9.81 (1H, s, NH), 8.19 (1H, s, NH), 7.95 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.48 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.36 (2H, d, J = 9.0 Hz, Ar-H), 6.92 (2H, d, J = 9.0 Hz, Ar-H), 4.87 (2H, d, J = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.73 ppm (3H, s, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C- RMN** (75 MHz, d6-DMSO, 25 °C): 183.33, 180.64, 168.54, 167.13, 165.12, 164.02, 155.26, 143.60, 132.19, 129.72, 127.51, 119.72, 114.51, 55.25, 46.77 ppm.

**HRMS** (ESI<sup>-</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> calcd. 353.1132; exp. 353.1131 [M-H]<sup>-</sup>.

**Àcid (3,5-bis[trifluorometil]fenil)esquaramido-4-aminometil benzoic (3c):**



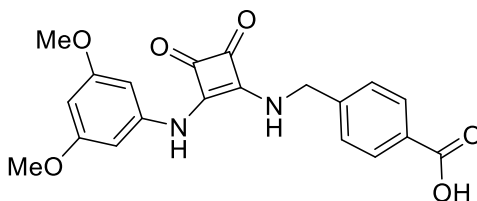
El composts **3c** es va sintetitzar a partir de 305 mg de **2c** (0.9 mmol), 165 mg **4** (1.1 mmol) i 499 mg de NaCO<sub>3</sub> (4.71 mmol) en 20 ml d'EtOH en un vial per a microones de 10-20 ml, obtenint-se un sòlid groc (380 mg, 96.0%).

**<sup>1</sup>H- RMN** (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C): 12.99 (1H, s, OH), 10.42 (1H, s, NH), 8.29 (1H, s, NH), 8.03 (2H, s, F<sub>3</sub>C-Ar-H), 7.96 (2H, d, J = 7.9 Hz, Bn-H), 7.67 (1H, s, F<sub>3</sub>C-Ar-H), 7.50 (2H, d, J = 7.9 Hz, Bn-H), 4.91 ppm (2H, d, J = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C- RMN** (75 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C): 184.77, 180.69, 169.55, 167.04, 162.86, 143.27, 141.06, 131.29 (q, J<sub>C-F</sub> = 32.9 Hz), 130.01, 129.72, 127.57, 123.15 (q, J<sub>C-F</sub> = 271.2 Hz), 118.10, 114.79, 46.94 ppm.

**HRMS** (ESI) for C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> calcd. 457.0628; exp. 457.0620 [M-H]<sup>-</sup>.

**Àcid (3,5-dimetoxifenil)esquaramido-4-aminometil benzoic (3d):**



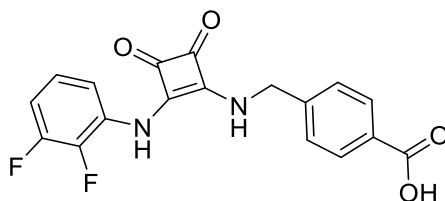
El composts **3d** es va sintetitzar a partir de 299 mg de **2d** (1.08 mmol), 198 mg **4** (1.31 mmol) i 417 mg de NaCO<sub>3</sub> (3.93 mmol) en 20 ml d'EtOH en un vial per a microones de 10-20 ml, obtenint-se un sòlid blanc (334 mg, 81.0%).

**<sup>1</sup>H- RMN** (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C): 10.46 (1H, s, NH), 8.80 (2H, s, NH), 7.95 (2H, d, J = 7.4 Hz, Bn-H), 7.48 (2H, d, J = 7.4 Hz, Bn-H), 6.76 (2H, s, OMe-Ar-H), 6.16 (1H s, OMe-Ar-H), 4.88 (2H, d, J = 5.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.71 ppm (6H, s, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C- RMN** (75 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C): 183.85, 180.31, 169.09, 167.09, 164.05, 161.11, 143.55, 140.91, 129.92, 129.75, 127.50, 96.38, 94.73, 55.19, 46.84 ppm.

**HRMS** (ESI) for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub> calcd. 381.1081; exp. 381.1088 [M-H]<sup>-</sup>.

**Àcid (2,3-difluorofenil)esquaramido-4-aminometil benzoic (3e):**



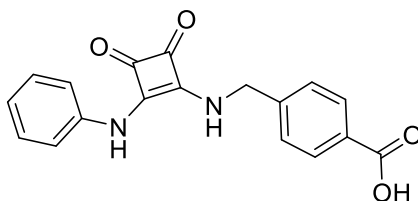
El composts **3e** es va sintetitzar a partir de 38.06 mg de **2e** (0.15 mmol), 26.58 mg **4** (0.18 mmol) i 49.85 mg de NaCO<sub>3</sub> (0.47 mmol) en 2 ml d'EtOH en un vial per a microones de 5 ml, obtenint-se un sòlid groc pàl·lid (47.81 mg, 88.8%).

**<sup>1</sup>H- RMN** (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C): 12.98 (1H, s, OH), 9.73 (1H, s, NH), 8.48 (1H, s, NH), 7.97 (2H, d, J = 8.1 Hz, Bn-H), 7.80 (1H, t, J = 7.3 Hz, Ar-H), 7.50 (2H, d, J = 8.1 Hz, Bn-H), 7.19 (1.5 H, q, J = 7.6 Hz, Ar-H), 7.08 (1.5H, q, J = 8.6 Hz, Benz-H), 4.90 ppm (2H, d, J = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C- RMN** (75 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C): 183.74, 180.59, 168.70, 167.05, 163.98, 143.54, 136.88, 136.61, 129.97, 129.75, 129.06, 127.57, 118.18, 46.83, 34.40, 30.82, 30.67, 21.95, 13.89 ppm.

**HRMS** (ESI) for C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> calcd. 359.0838; exp. 359.0838 [M-H]<sup>-</sup>.

**Àcid (fenil)esquaramido-4-aminometil benzoic (3f):**



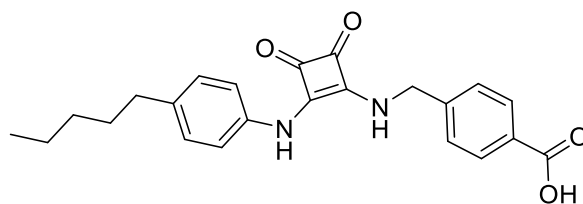
El composts **3f** es va sintetitzar a partir de 28.5 mg de **2f** (0.13 mmol), 23.78 mg **4** (0.16 mmol) i 36.7 mg de NaCO<sub>3</sub> (0.35 mmol) en 3 ml d'EtOH en un vial per a microones de 5 ml, obtenint-se un sòlid blanc (14.04 mg, 33.2%).

**<sup>1</sup>H- RMN** (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C): 12.96 (1H, s, OH), 9.98 (1H, s, NH), 8.33 (1H, s, NH), 7.95 (2H, d, J = 7.5 Hz, Bn-H), 7.48 (2H, d, J = 7.5 Hz, Bn-H), 7.46 (2H, d, J = 3.1 Hz, Ar-H), 7.33 (2H, t, J = 7.4 Hz, Ar-H), 7.02 (1H, t, J = 7.4 Hz, Ar-H), 4.89 ppm (2H, d, J = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C- RMN** (75 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C): 184.03, 180.48, 169.00, 167.55, 164.05, 143.03, 139.12, 131.13, 129.68, 129.27, 127.46, 122.59, 118.15, 46.83 ppm.

**HRMS** (ESI) for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> calcd. 323.1026; exp. 323.1027 [M-H]<sup>-</sup>.

**Àcid (4-n-pentilfenil)esquaramido-4-aminometil benzoic (3g):**



El composts **3g** es va sintetitzar a partir de 206 mg de **2g** (0.72 mmol), 128 mg **4** (0.85 mmol) i 250 mg de NaCO<sub>3</sub> (2.36 mmol) en 20 ml d'EtOH en un vial per a microones de 10-20 ml, obtenint-se un sòlid marró (252 mg, 89.6%).

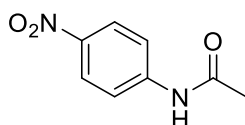
**<sup>1</sup>H- RMN** (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C): 12.97 (1H, s, OH), 9.65 (1H, s, NH), 8.02 (1H, s, NH), 7.96 (2H, d, J = 5.7 Hz, Ar-H), 7.49 (2H, d, J = 5.7 Hz, Ar-H), 7.31 (2H, d, J = 3.9 Hz, Ar-H), 7.15 (2H, d, J = 3.9 Hz, Ar-H), 4.88 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 1.54 (3H, s, CH), 1.27 (5H, s, CH), 0.85 ppm (3H, s, CH).

**<sup>13</sup>C- RMN** (75 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C): 183.74, 180.59, 168.70, 167.05, 163.98, 143.54, 136.88, 136.61, 129.97, 129.75, 129.06, 127.57, 118.18, 46.83, 34.40, 30.82, 30.67, 21.95, 13.89 ppm.

**HRMS** (ESI) for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> calcd. 393.1809; exp. 393.1809 [M-H]<sup>-</sup>.

Procediment general d'acetilació de derivats d'anilina (a1-2)

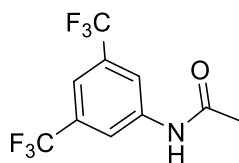
Una dissolució de **1a** o **1c** en diclorometà (DCM) anhidre es va afegir lentament a una dissolució d'anhídrid acètic dissolt en DCM anhidre en un baló de reacció de 5 ml. La mescla es va mantenir en agitació durant 30 minuts a temperatura ambient. Passats els 30 minuts el dissolvent es va eliminar en un rotavapor i es va a dur a sequedat amb una bomba de buit.

**p-nitro-acetanilida (a1)**

El compost **a1** es va sintetitzar a partir de 50 mg de **1a** (0.36 mmol) en 2 ml de DCM anhidre i 43 mg d'anhídrid acètic (0.42 mmol) en 1,5 ml de DCM anhidre, obtenint-se un sòlid groc pàl·lid (64.2 mg, 98.5%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d6-DMSO, 25 °C): 10.55 (1H, s, NH), 8.21 (2H, d, J = 8.2 Hz, Ar-H), 7.82 (2H, d, J = 8.2 Hz, Ar-H), 2.12 ppm (3H, s, CH<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR les dades són consistent amb aquelles descrites a la literatura<sup>38</sup>.

**3,5-bis(trifluorometil)-acetanilida (a2)**

El compost **a2** es va sintetitzar a partir de 53 mg de **1c** (0.23 mmol) en 2 ml de DCM anhidre i 35 mg d'anhídrid acètic (0.34 mmol) en 1,5 ml de DCM anhidre, obtenint-se un sòlid blanc (60.9 mg, 97.1%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d6-DMSO, 25 °C): 10.60 (1H, s, NH), 8.24 (2H, s, Ar-H), 7.73 (1H, s, Ar-H), 2.11 ppm (3H, s, CH<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR les dades són consistent amb aquelles descrites a la literatura<sup>39</sup>.

**5.3. Procediment per a l'estudi de la gelificació**

Per a la determinació de la capacitat de gelificació dels composts **3a-g** es varen preparar dissolucions dels mateixos a concentració 1% p/v (equivalent a 1 gram per 100 ml). Per a la preparació de 1ml d'hidrogel es varen pesar 10 mg dels composts **3a-g** dins un vial cilíndric de vidre de 1 ml. A continuació es varen addicionar 720 µl d'aigua mQ i la mescla es va agitar durant 5 minuts usant un agitador magnètic. Seguidament el pH de la suspensió es va ajustar entre 7,5 i 8 amb petites addicions de NaOH 0,1 M deixant agitar de 1 a 3 minuts entre addicions amb l'ús d'ultrasons per a facilitar la disgregació de les partícules. Una vegada ajustat el pH en aquest rang es va acabar d'afegir el volum

<sup>38</sup> J. Wang, F. Li, W. Pei, M. Yang, Y. Wu, D. Ma, F. Zhang, J. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **2018**, 59, 1902

<sup>39</sup> R.M.N. Kalla, J. Lim, J. Bae, I. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **2017**, 58, 1595



necessari d'aigua mQ fins a 1 ml total i es va agitar 2 minuts addicionals. La dissolució transparent resultant es va repartir entre dos vials de 1 ml transvasant 500 µl a cada un. Els vials es varen encalentic i mantenir a 70°C durant una hora en el Thermoblock. Passada l'hora es varen deixar refredar fins arribar a temperatura ambient. Seguidament es va dur a terme el test d'inversió per a comprovar si es formava l'hidrogel, que es basa en invertir el vial i observar si flueix, en cas de no fluir es supera el test d'inversió.

Sèries de dilucions dels hidrogels varen fer-se seguint un procediment similar. Una dissolució mare dels composts es va preparar seguint el procediment anterior. Una vegada el pH i la concentració han estat ajustats, i abans d'encalentic, una sèrie de dilucions es varen dur a terme usant aigua Mili-Q i mantenint la dissolució mare en forta agitació per evitar problemes de gelificació parcial, posteriorment les mostres es varen encalentic i deixar refredar seguint el procediment explicat anteriorment.

#### 5.3.1. Concentració de Gelificació Crítica (CGC)

La CGC es va determinar per superació del test d'inversió. Es varen preparar sèries de dilucions dels composts **3a** i **3c** seguint el procediment exposat a l'apartat 5.3. Es varen addicionar 0.5 ml de les dissolucions de diferent concentració dins vials de 1 ml, es varen tancar i encalentic a 70°C durant una hora, després de deixar refredar durant varies hores es varen invertir els vials i es va determinar la CGC, la concentració a partir de la qual la dissolució no presentava fluïdesa en invertir els vials.

#### 5.4. Estudis d'auto-assemblatge molecular

Per a estudiar la capacitat d'auto-assemblatge dels composts **3a** i **3c**, s'han dut a terme una sèrie d'experiment amb la finalitat de caracteritzar les interaccions presents en la formació dels seus agregats supramoleculars. La preparació de les mostres per a dur a terme cada tipus d'experiment estan exposades a continuació.

##### 5.4.1. Microscòpia de forces atòmiques

100 µL de dissolucions dels composts **3a** i **3c** ( $2.7 \cdot 10^{-3}$  M, pH 7.5) varen dipositar-se sobre una disc de mica per a AFM amb l'ajut d'un sistema ajustat per a actuar com a spin-coating (a 1200 rpm) i es varen mantenir en rotació durant 3 minuts, posteriorment es va eliminar l'excés de dissolvent amb un corrent de nitrogen sec. L'obtenció de les imatges per AFM en mètode de tocs en condicions ambientals en un microscopi AFM MultiMode Veeco amb un controlador Nano Scope IV. Es va usar una punta de silici HQ:NSC35/AIBS amb una longitud de 90 µm en una regió de freqüències entre 150 i 300 kHz amb una velocitat d'escaneig de 1.0 Hz.

##### 5.4.2. Estudis d'agregació mitjançant espectroscòpia UV-vis

Totes les mostres preparades per a esser estudiades per ressonància varen preparar-se seguint el procediment exposat a la secció 5.3., preparant-se les dissolucions dins vials de rosca de 12 ml. Una vegada enrats els vials, es varen dipositar dins l'estufa durant 1 hora a 70°C, passat aquest temps es varen deixar assolir la temperatura ambient. Totes les proves d'espectroscòpia UV-vis es varen dur a terme almenys 5 dies després d'haver-se preparat les mostres a fi d'assegurar que els agregats es trobessin a l'equilibri.

#### 5.4.2.1. Anàlisi dels espectres d'absorbància dels composts **3a** i **3c** en diferents dissolvents

Es varen preparar dissolucions de cada composts: **SQ**, **a1**, **a2**, **3a** i **3c**; de concentració  $5.9 \cdot 10^{-3}$  M dissolent els composts en DMF posteriorment es varen preparar dissolucions de cada compost de concentració  $5.9 \cdot 10^{-5}$  M duent a terme una dilució 1:100 de cada una d'elles. Els espectres d'absorbància UV-vis es varen gravar entre 260 i 600 nm a 25°C amb un espectrofotòmetre Agilent Cary 60 UV-Vis usant cubetes de quars de 1 cm de pas òptic. Es va elegir 260 nm com a longitud d'ona mínima degut a que no és possible treballar amb el DMF, en espectroscòpia UV-vis, per sota de 260 nm.

#### 5.4.2.2. Estudis d'agregació en funció de la concentració

Es varen preparar sèries de dilucions de **3a** i **3c** de  $4 \cdot 10^{-3}$  M a  $2 \cdot 10^{-6}$  M, usant aigua com a dissolvent, a un pH de 7,5 seguint el procediment explicat a la secció 5.3. Els espectres d'absorbància UV-vis es varen gravar entre 200 i 700 nm a 25°C amb un espectrofotòmetre Agilent Cary 60 UV-Vis usant cubetes de quars de 1 cm de pas òptic per a les mostres fins a la concentració de  $3.3 \cdot 10^{-5}$  M. Per a les mostres de concentració superior es va equipar l'instrument amb una cel·la TrayCell (Hellma Analytics) que està composta per una fibra òptica amb diferents caps amb miralls integrats amb passos òptics de 0.1 i 0.02 cm. 15 µL de cada mostra varen esser dipositats sobre la cel·la de mesura i coberts amb el cap adequat depenent de la concentració. Totes les lectures d'absorbància es varen transformar a coeficients d'extinció molar i varen esser representades en funció de la concentració per a dur a terme els estudis d'agregació.

#### 5.4.3. Estudis d'agregació mitjançant <sup>1</sup>H-NMR

Totes les mostres preparades per a esser estudiades per ressonància varen preparar-se seguint el procediment exposat a la secció 5.3. usant D<sub>2</sub>O com a dissolvent inicial i per a dur a terme les dilucions necessàries i usant NaOD i DCl per ajustar el pH abans d'enrasar. Una vegada enrasats els vials, es varen dipositar dins l'estufa durant 1 hora a 70°C i varen traspasar-se dins els tubs de ressonància en calent i es va deixar que assolissin la temperatura ambient dins seu. Totes les proves es varen dur a terme almenys 5 dies després d'haver preparat les mostres a fi d'assegurar que els agregats es trobessin a l'equilibri. Totes les proves es varen dur a terme dins tubs de ressonància per a 300 Hz a excepció de les proves NOESY les quals es varen dur a terme dins tubs especials per esser usats en la ressonància de 600 Hz.

#### 5.4.3.1. Estudis d'agregació en funció de la concentració

Per a l'estudi del procés d'agregació en funció de la concentració es varen preparar sèries de dilucions de **3a** i **3c** de  $2 \cdot 10^{-2}$  M a  $8 \cdot 10^{-5}$  M a un pH de 7,5 seguint el procediment explicat a la secció 5.4. Els espectres de RMN es varen gravar a 25°C. Els desplaçaments químics es varen corregir usant un tub coaxial amb una punta d'espàtula de DSS (4,4-dimetil-4-silapentano-1-sulfonat sòdic) dissolt en D<sub>2</sub>O com a patró intern, es va usar el mateix tub coaxial per a totes les dissolucions a fi de tenir una referència constant en tots els espectres.

#### 5.4.3.2. Estudis d'agregació en funció del temps

Per a l'estudi del procés d'agregació en funció del temps, es va preparar una dissolució de **3a** i **3c** ( $1.5 \cdot 10^{-2}$  M i  $1.3 \cdot 10^{-2}$  M respectivament) seguint el procediment exposat al punt 5.3. usant D<sub>2</sub>O com a dissolvent i NaOD i DCl per a ajustar el pH de la dissolució. Es varen enregistrar espectres de RMN d'una dissolució de **3a** i **3c** cada hora durant 60 hores

en la ressonància de 300 Hz. El retràs es va posar de tal manera que passés una hora entre els primers escanejos de cada espectre.

#### 5.4.3.3. Estudi d'agregació en funció de la temperatura

Per a l'estudi del procés d'agregació en funció de la temperatura, es va preparar una dissolució de **3a** i **3c** ( $1.5 \cdot 10^{-2}$  M i  $1.3 \cdot 10^{-2}$  M respectivament) seguint el procediment exposat al punt 5.3. usant D<sub>2</sub>O com a dissolvent i NaOD i DCl per a ajustar el pH de la dissolució. Es varen enregistrar espectres de RMN entre 25 i 80°C (en intervals de 5°) a la ressonància de 300 Hz. La temperatura es va controlar internament i es va deixar que s'estabilitzés durant 4 minuts a cada temperatura abans d'enregistrar l'espectre.

#### 5.4.3.4. Estudi dels agregats mitjançant RMN 2D (NOESY)

Per a l'estudi dels agregats mitjançant RMN 2D per a visualitzar proximitats inter- i intramolecular entre protons en els agregats, es va preparar una dissolució de **3a** i **3c** ( $5.1 \cdot 10^{-3}$  M i  $6.7 \cdot 10^{-3}$  M respectivament) seguint el procediment exposat al punt 5.3. usant D<sub>2</sub>O com a dissolvent i NaOD i DCl per a ajustar el pH de la dissolució. Es varen enregistrar espectres de RMN d'una dissolució de **3a** i **3c** en la ressonància de 600 Hz. Els espectres es varen enregistrar usant la seqüència watergate la qual suprimeix el pic residual del dissolvent (aigua), augmentant la intensitat relativa dels altres pics, permetent observar-los millor i fer un tractament més correcte dels resultats.

# Annex

Col·lecció d'espectres  $^1\text{H}$ -RMN complets

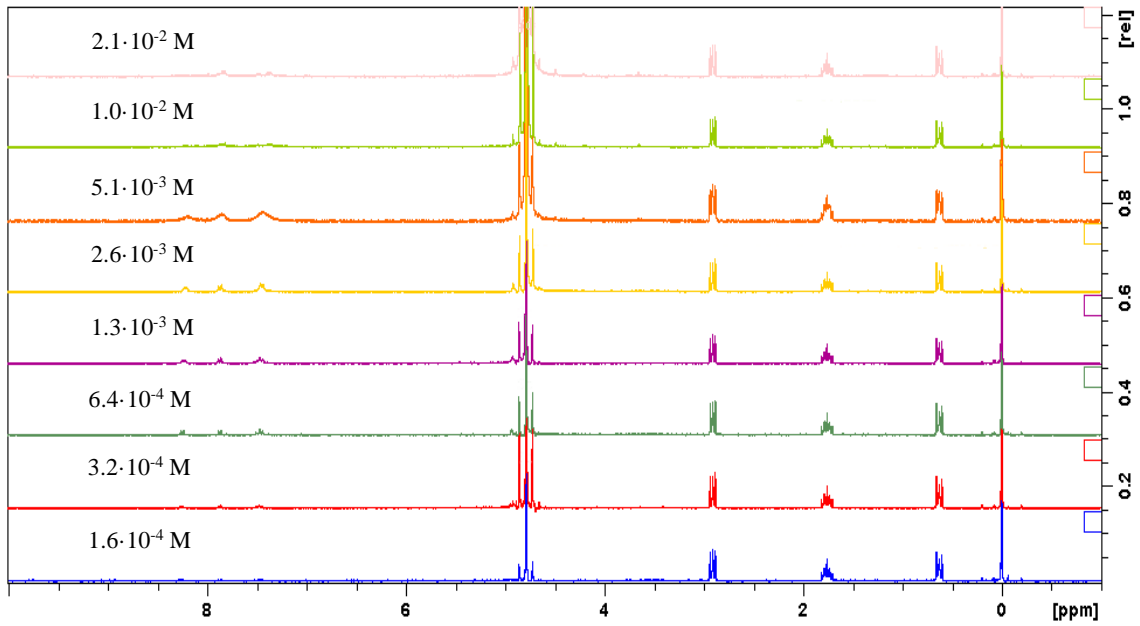


Figura 45. Espectre complet del compost **3a** a diferents concentracions.

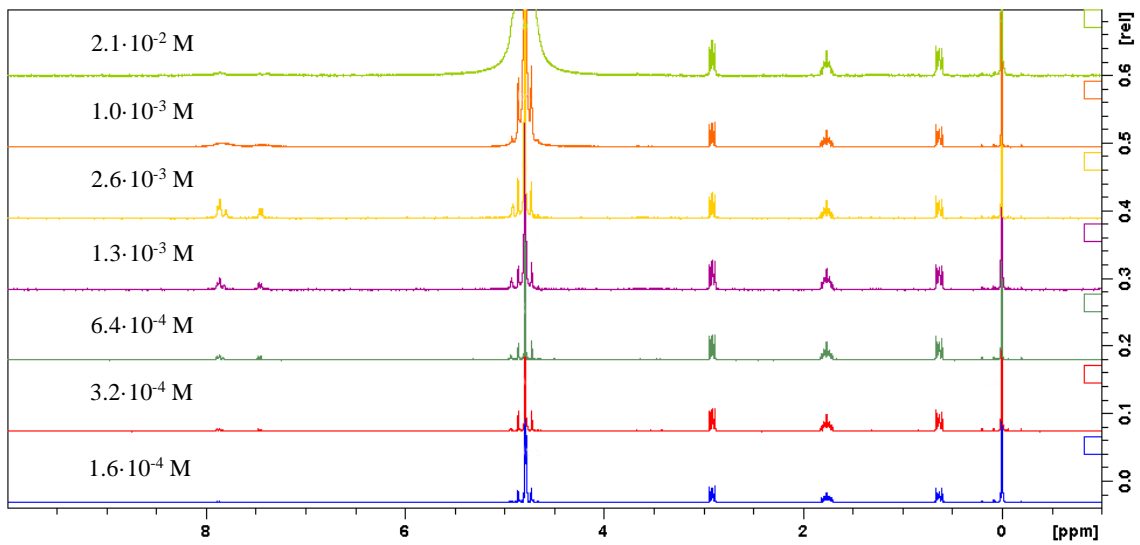


Figura 46. Espectre complet del compost **3c** a diferents concentracions.

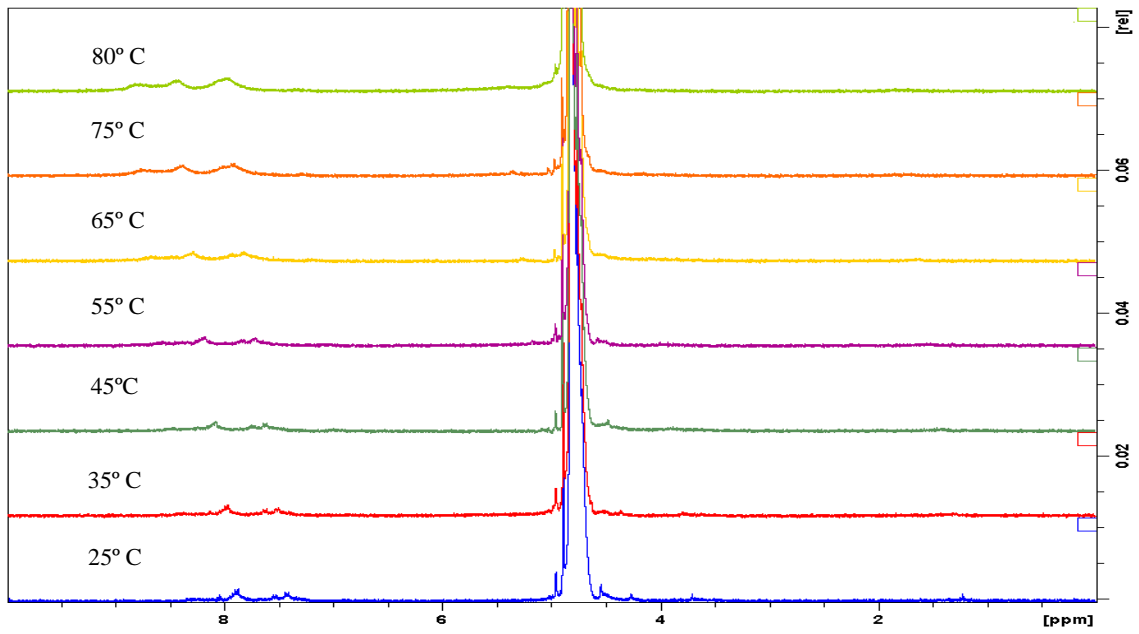


Figura 47. Espectre complet del compost **3a** a diferents temperatures.

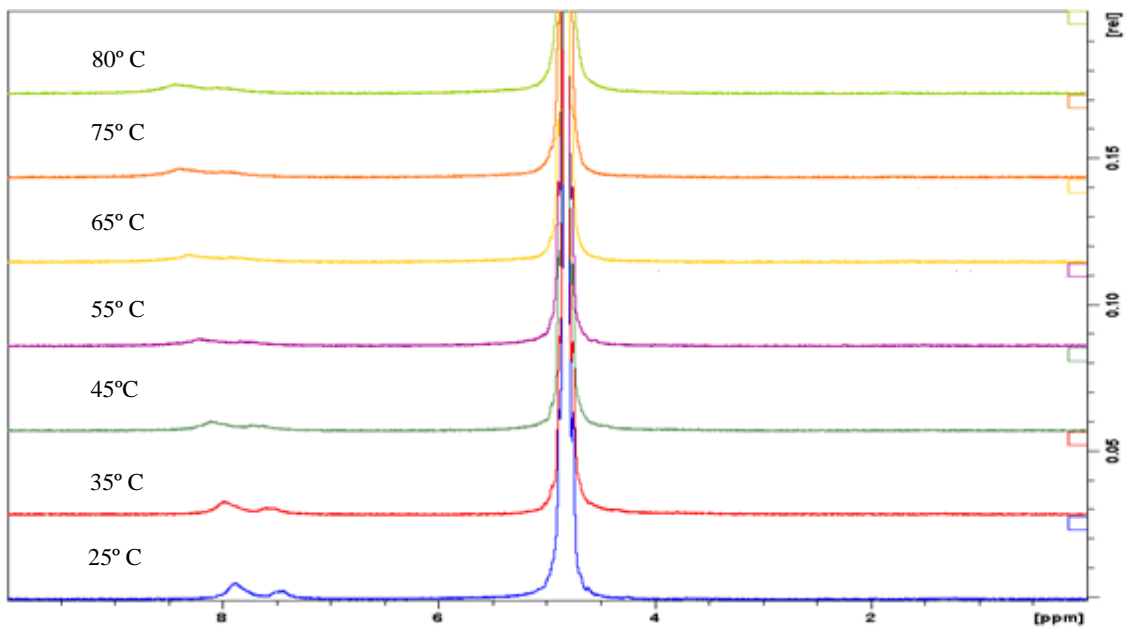


Figura 48. Espectre complet del compost **3c** a diferents temperatures.

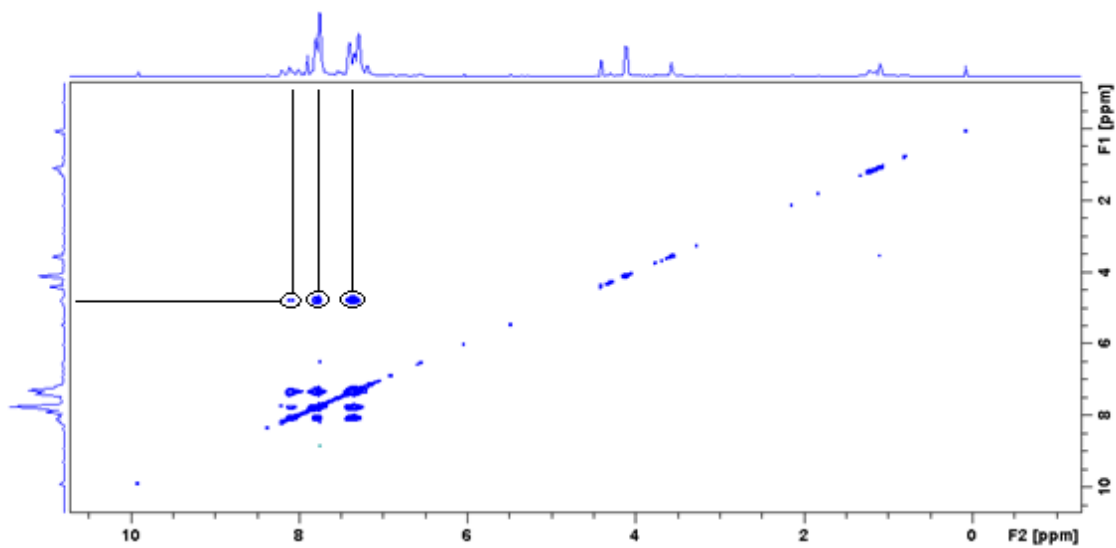


Figura 49. Espectre de ressonància de 2D (NOESY) complet de 3a.

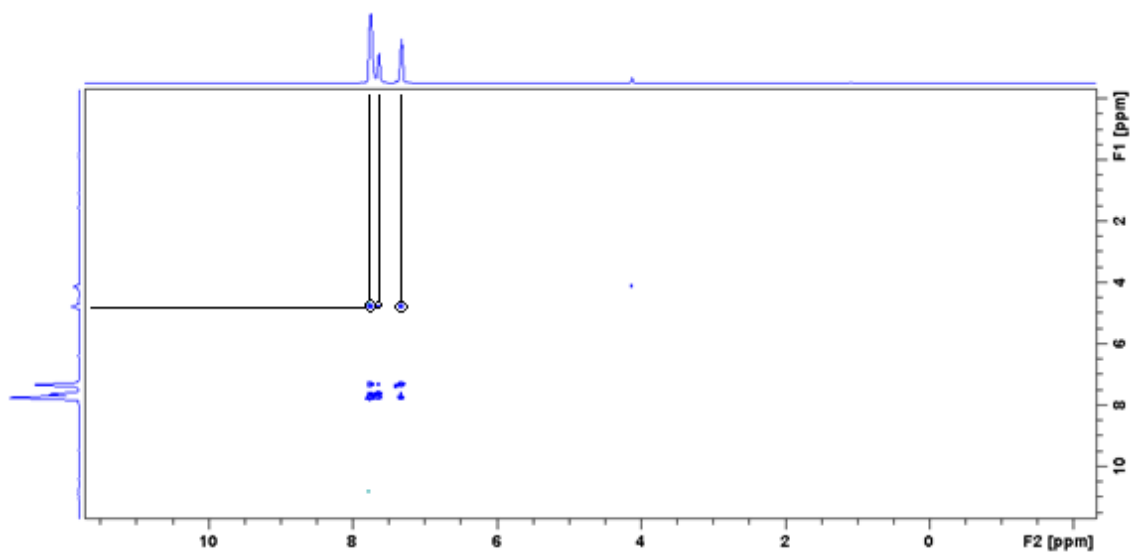


Figura 50. Espectre de ressonància de 2D (NOESY) complet de 3c.