

UNIVERSIDAD DE GRANADA



FACULTAD DE CIENCIAS

PROGRAMA DE DOCTORADO EN QUÍMICA

**DESARROLLO DE NUEVOS
SISTEMAS QUIRALES: ESTUDIO DE
SUS PROPIEDADES
OPTOELECTRÓNICAS**

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL

presentada por

ANA MARÍA ORTUÑO GUZMÁN

para optar al título de

DOCTOR EN QUÍMICA

con mención de DOCTOR INTERNACIONAL

Directores:

Juan Manuel Cuerva Carvajal y Luis Álvarez de Cienfuegos Rodríguez

Granada, 2022

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Ana María Ortuño Guzmán
ISBN: 978-84-1117-253-0
URI: <http://hdl.handle.net/10481/73622>

La doctoranda ANA MARÍA ORTUÑO GUZMÁN y los directores de la tesis JUAN MANUEL CUERVA CARVAJAL y LUIS ÁLVAREZ DE CIENFUEGOS RODRÍGUEZ, garantizamos, al firmar esta Tesis Doctoral, que:

El trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de los directores de la tesis, en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada, bajo su dirección.

En la realización del trabajo, se han respetado, hasta donde nuestro conocimiento alcanza, los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, Marzo 2022

Doctoranda:

Ana María Ortuño Guzmán

Director/es de la Tesis:

Dr. Juan Manuel Cuerva Carvajal

Dr. Luis Álvarez de Cienfuegos
Rodríguez

El trabajo recogido en esta memoria ha sido realizado en el grupo de investigación “Materiales Orgánicos Funcionales” (FQM-367) del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada, financiado por el Ministerio de Educación y Ciencia y la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía. El trabajo se ha realizado gracias a un contrato de investigación predoctoral del Programa de Formación del Profesorado Universitario (FPU) del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte.

RESUMEN

La presente memoria de Tesis Doctoral se titula “Desarrollo de nuevos sistemas quirales: estudio de sus propiedades optoelectrónicas”. Se encuentra dividida en tres partes: una introducción general y dos bloques bien diferenciados. En la introducción general se expone una breve explicación sobre los diferentes tipos de quiralidad y moléculas quirales existentes, centrándose en las moléculas helicoidales. Además, se explica por qué son interesantes las propiedades ópticas y electrónicas de estos compuestos y se hace un recorrido por los ejemplos más importantes y actuales encontrados en literatura hasta el momento. Por su parte, cada bloque se centra en un tipo de moléculas helicoidales diferente, ordenando la información en capítulos con una estructura común: unos *Antecedentes* para poner en contexto sobre el problema o cuestión de interés, unos *Objetivos* concretos, los *Resultados y discusión* donde se muestra el trabajo realizado y se compara con los datos ya conocidos o previamente presentados en esta misma memoria, y finalmente, las *Conclusiones* obtenidas de dicho estudio.

El primer bloque se centra en el estudio de diferentes estructuras helicoidales flexibles basadas en un esqueleto *orto*-oligofenilenetnileno (*o*-OPE) con grapado quiral que es capaz de inducir una helicidad preferente en la molécula, obteniendo así compuestos enantiopuros. En los antecedentes generales se hace una recopilación de las moléculas de este tipo que han sido desarrolladas previamente en nuestro grupo, se comenta cuál ha sido su impacto científico y qué nuevos retos se plantean a partir de ellos. Tras esto, se desarrollan cuatro capítulos. El primero de ellos se basa en la síntesis de una familia de *o*-OPEs extendida, es decir, de mayor longitud. En él se estudian sus propiedades quirópticas y la posibilidad de relacionar dichas propiedades con el efecto CISS. Dada la pérdida de helicidad encontrada al aumentar la distancia de la cadena al grapado quiral, en una segunda parte de este capítulo se utilizan las interacciones areno-perfluoroareno para fortalecer las interacciones

intramoleculares no covalentes. Así se consigue mejorar la helicidad de estas estructuras, y con ello sus propiedades quirópticas, sin necesidad de coordinación con metales. En el segundo capítulo se estudian análogos cortos de la familia anteriormente descrita, manteniendo el esqueleto central *o*-OPE grapado enantiopuro, pero modificando ambos extremos con diferentes sustituyentes. Con ello se pretende adaptar dichas hélices para utilizarlas en diferentes aplicaciones, como son la electrónica molecular y la formación de estructuras quirales metalosupramoleculares. De esta forma, se consigue diseñar un nuevo potenciómetro más eficaz que, además, abre las puertas al estudio experimental del efecto CISS en estas moléculas. Por otro lado, se describe un nuevo anillo quiral con estructura Pd₂L₂. En el tercer capítulo se busca diseñar, por primera vez, un código de barras de CPL y de espín, de forma que, con la instrumentación adecuada, permita leer información quiral codificada rápida y fiablemente. Para ello, se utiliza un compuesto enantiopuro *o*-OPE previamente descrito en el grupo, se realiza su deposición en *thin-film* mediante deposición de Langmuir y se estudian sus propiedades quirópticas y electrónicas. Por último, en el cuarto capítulo se busca obtener una estructura extendida capaz de mantener la helicidad a lo largo del esqueleto, con el objetivo de mejorar las propiedades quirópticas encontradas en los derivados más cortos o flexibles, y poder medir de forma más eficaz el filtrado de espín producido en este tipo de estructuras. Así, se estudia la combinación alternada de monómeros *o*-OPE grapados y monómeros [6]heliceno, consiguiendo mantener la helicidad a lo largo de la molécula y abriendo la puerta al estudio de oligómeros enantiopuros cada vez más largos alternando dichos monómeros.

El segundo bloque, de menor extensión, se centra en el desarrollo de estructuras helicoidales rígidas, y más específicamente, de helicenos. Estas hélices se utilizan para aportar quiralidad a esqueletos emisores bastante conocidos y utilizados como sensores para bioimagen. Por ello, primero se realiza una introducción sobre este tipo de moléculas y los motivos por los que actualmente despiertan el interés de la comunidad científica. Posteriormente se desarrolla el único capítulo que compone este bloque, empezando por un repaso de los sensores estudiados en nuestro grupo

previamente. El objetivo en este caso es introducir quiralidad en la molécula como un factor adicional que permita mejorar la especificidad de la técnica, pudiendo distinguir este fluoróforo en presencia de otros mediante CPL. Para ello, se diseñan dos compuestos similares basados en un esqueleto xanténico con un [6]heliceno, se sintetizan y se estudian sus propiedades fotofísicas y quirópticas.

Finalmente se aportan unos anexos en los que se recoge un listado de publicaciones que muestran los resultados propios y en colaboración obtenidos durante el periodo predoctoral, y se recopilan las referencias usadas para las figuras no originales de esta memoria.

SUMMARY

This PhD dissertation is entitled “Development of new chiral systems: study of their optical and electronic properties”. The manuscript is divided in a general introduction and two independent parts. In the general introduction, a brief explanation about different types of chirality and chiral molecules is presented, focusing on helical molecules. In addition, why optical and electronic properties of these compounds are interesting is depicted, showing some of the most important examples found in literature so far. On the other hand, each independent part is focus on a type of helical molecule and sub-divided in chapter in which the information is structured as follows: a *Background* section which puts the Thesis research into context, a *Specific Objectives* section, a *Results and Discussion* section where obtained data are showed and compared to other reported examples, and finally, a *Conclusions* section about it.

The first part is about the study of different flexible helical structures based on an *ortho*-oligophenylene ethylene (*o*-OPE) scaffold with a chiral staple which is able to induce one helicity preferentially, obtaining enantiopure compounds. In the general background, a summary about parent molecules reported previously by our group is given. Besides, it is discussed aspects such as what their potential impact is or what new scientific challenges based on them are. Later, four chapters are found. The first of them is based on synthesis of a new extended *o*-OPE family, that is, longer *o*-OPE compounds. Their chiroptical properties and the relationship between such properties and CISS effect are studied. These compounds lose their helicity when distance between the main chain and the chiral staple increases. It leads to a second part in this chapter, where arene-perfluoroarene interactions are used as stronger non-covalent intramolecular interactions. With this strategy, a better helicity is achieved, and chiroptical properties are increased without needing coordination with metals. In the second chapter, shorter derivatives of the family are studied, keeping

the same central enantiopure stapled *o*-OPE scaffold, but introducing different substituents in both ends of structures. The aim here is to tune these helices in order to make them useful in different applications, such as molecular electronic and chiral metallosupramolecular architectures. In this way, a new and more efficient molecular potentiometer is designed. Furthermore, its chirality opens the door to study experimental CISS effect in this kind of molecules. On the other hand, a new metallosupramolecular structure is described as a chiral Pd₂L₂ ring. In the third chapter, the purpose is to design the first CPL and spin-dependent barcode. It would allow to encode chiral information and to read it quickly and reliably with proper instrumentation. For it, an enantiopure *o*-OPE compound reported previously by our group is selected. Their deposition in thin-films is carried out by Langmuir deposition method, and its chiroptical and electronic properties are studied. In the fourth and last chapter of this part, in order to improve the chiroptical properties of these shorter and/or more flexible derivatives *o*-OPE and the efficiency of these spin filters, extended and more rigid structures are designed and synthesized. Thus, the combination of two monomers, one stapled *o*-OPE and one [6]helicene, is used and its helicity is maintained through the backbone. This would allow further studies about longer and longer enantiopure oligomers by alternating such monomers.

The second part is shorter and it is focus on the development of rigid helical structures, more specifically, helicenes. These helices provide chirality to known emitter scaffolds which are useful as sensors in bioimaging applications. Thus, the first section gives an overview of such molecules and the reasons why they are currently interesting in research. Subsequently, the only chapter in this part is developed, starting with a summary of emitter sensors previously reported by our group. Here, the aim is the introduction of chirality in a sensor as an additional feature. It would allow improving the specificity of the technique, being able to distinguish this fluorophore in the presence of others by means of CPL. For it, two similar compounds derived from a xanthenic scaffold bearing a [6]helicene are

designed. They are synthesized and their photophysical and chiroptical properties are studied.

Finally, an annexed with a list of publications is provided. It shows both the own results of this thesis and others obtained in different collaborations along the predoctoral period. In addition, references of non-original images used in this memory are collected.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

A	Absorbancia
A _D	Absorbancia de luz circularmente polarizada a la derecha
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AFM	Microscopía de fuerza atómica (<i>Atomic Force Microscopy</i>)
AFQ	<i>Aggregation-Induced Quenching</i>
A _I	Absorbancia de luz circularmente polarizada a la izquierda
AIE	Emisión inducida por agregación
B	Campo magnético inducido por efecto CISS
B _{CPL}	Brillo
BJ-STM	Medida de STM con la técnica de ruptura de uniones moleculares
BODIPY	Borodipirrometano
c	Concentración
<i>c</i>	Velocidad de la luz
C-AFM	AFM de conductancia
CD	Dicroísmo circular
CIL	Capa de inserción de carga
CISS	Selectividad de espín inducida por quiralidad (<i>Chiral-Induced Spin Selectivity</i>)
CMA	Estructuras quirales metalosupramoleculares
CPL	Luminiscencia circularmente polarizada
D	Fuerza de dipolo
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DFT	Teoría de Densidad Funcional

DMF	Dimetilformamida
DMP	Periodinano de Dess Martin
DMSO	Dimetilsulfóxido
E_{quiral}	Campo eléctrico que actúa sobre el electrón en movimiento a través de la molécula
ECD	Dicroísmo circular electrónico
EDG	Grupo electrón-donante (<i>electron-donating group</i>)
ESPT	Transferencia protónica en estado excitado (<i>excited state proton transfer</i>)
Et ₃ N	Trietilamina
EWG	Grupo electrón-aceptor (<i>electron-withdrawing group</i>)
f	Eficiencia de absorción de la luz
FDCD	Dicroísmo circular detectado por fluorescencia
FLIM	Microscopía de tiempos de vida de fluorescencia
G	Conductancia
g_{abs}	Factor de disimetría de absorbancia
G_{c}	Conductancia de contacto de la unión con un cable molecular
g_{lum}	Factor de disimetría de luminiscencia
H	Polarización horizontal
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía
HOPG	Grafito pirolítico altamente orientado
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
I	Intensidad de emisión total
$I_{\text{H/V}}$	Intensidad de emisión linealmente polarizada horizontal/vertical

$I_{l/D}$	Intensidad de emisión circularmente polarizada a la izquierda/derecha
iPr_2NH	Diisopropilamina
$I_{\alpha/\beta}$	Intensidad de corriente de electrones con espín orientado paralelamente/antiparalelamente al vector velocidad
ITO	Óxido de estaño e indio (<i>Indium Tin Oxide</i>)
K	Constante de coordinación
l	Paso de luz óptico
LB	Birrefringencia lineal
L-B	Método de deposición de Langmuir-Blodgett
LCP	Luz circularmente polarizada a la izquierda
LD	Dicroísmo lineal
LED	<i>Ligth Emitting Diode</i>
LP	Luz linealmente polarizada
L-S	Método de deposición de Langmuir-Schaefer
LUMO	Orbital molecular vacío de menor energía
m	Momento dipolar magnético de transición
mC-AFM	AFM de conductancia magnética
MCD	Dicroísmo circular magnético
MOF	<i>Metal organic framework</i>
MOM	Grupo metoximetil
OG	Fluoróforos "Oregon Green"
OPE	Oligofenilenetinileno
OPI	Oligofenilenimina
OPT	Oligofenilentriazol
P	Polarización de espín

p	Momento lineal del electrón en movimiento
PEM	Modulador fotoelástico
PeT	Transferencia de electrón fotoinducida (<i>photo-induced electron transfer</i>)
PG	Fluoróforos "Pennsylvania Green"
ppm	Partes por millón
QDs	<i>Quantum Dots</i>
R	Fuerza rotacional de transición
RCP	Luz circularmente polarizada a la derecha
RMN	Resonancia magnética nuclear
rt	Temperatura ambiente
SAc	Grupo tioacetato
SAEMS	Espectroscopía de emisión asociada a especies
SAM	Monocapas autoensambladas
SDCR	Reorganización de carga espín dependiente
SMe	Grupo tiometilo
SOMs	Moléculas orgánicas simples
SOC	Acoplamiento espín-órbita
SPM	Microscopía de sonda de barrido
SP-STM	<i>Spin-Polarized-STM</i>
STM	Microscopio de efecto túnel (<i>Scanning tunneling microscope</i>)
TBDMS	Grupo <i>tert</i> -butildimetilsilil
TCI	Transferencia de carga intramolecular
TD-DFT	Teoría de densidad funcional dependiente del tiempo
TG	Fluoróforos "Tokyo Green"
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Grupo trimetilsilil

TRES	Espectroscopía de fluorescencia de tiempo resuelto
UV	Ultravioleta
V	Polarización vertical
V	Voltaje
v	Velocidad de movimiento del electrón a través de la molécula
VCD	Dicroísmo circular vibracional
α	Constante de acoplamiento
β	Decaimiento de conductancia
ϵ	Coefficiente de extinción molar
θ	Elipticidad
Λ	Luminosidad
λ	Longitud de onda
μ	Momento dipolar eléctrico de transición
σ	Vector matriz de Pauli
τ	Tiempo de vida de fluorescencia
Φ	Rendimiento cuántico

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN GENERAL

1.	QUIRALIDAD.....	28
1.1.	Concepto de quiralidad.....	28
1.2.	Importancia de la quiralidad.....	30
1.3.	Moléculas quirales.....	32
1.3.1.	Quiralidad central.....	32
1.3.2.	Quiralidad axial.....	33
1.3.3.	Quiralidad helicoidal.....	35
1.3.4.	Quiralidad planar.....	37
2.	PROPIEDADES QUIRÓPTICAS.....	39
2.1.	Dicroísmo circular (CD).....	42
2.1.1.	Dicroísmo circular electrónico (ECD).....	42
2.1.2.	Dicroísmo circular magnético (MCD).....	44
2.1.3.	Dicroísmo circular vibracional (VCD).....	44
2.1.4.	Dicroísmo circular detectado por fluorescencia (FD CD).....	45
2.2.	Luminiscencia circularmente polarizada (CPL).....	46
2.2.1.	Aspectos teóricos de la CPL.....	47
2.2.2.	Aspectos experimentales de la CPL.....	50
2.2.3.	Sistemas quirales con CPL.....	52
3.	SOMs HELICOIDALES ACTIVAS EN CPL.....	58
3.1.	Sistemas rígidos: Helicenos.....	58
3.1.1.	Carbohelicenos.....	58
3.1.2.	Heterohelicenos.....	62
3.1.3.	Multihelicenos.....	66
3.2.	Sistemas flexibles: Foldámeros.....	72
4.	PROPIEDADES ELECTRÓNICAS.....	77
4.1.	Efecto CISS.....	78
4.2.	Medidas de electrónica molecular.....	86
4.2.1.	STM.....	87
4.2.2.	C-AFM.....	93

BLOQUE I: Síntesis y estudio de sistemas helicoidales basados en o-OPEs

Antecedentes generales

Capítulo 1: Síntesis y estudio de las propiedades quirópticas de sistemas helicoidales enantiopuros basados en el grapado de o-OPE

1.	ANTECEDENTES	130
2.	OBJETIVOS	133
3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	136
3.1.	Derivados o-OPE de diferente longitud	136
3.2.	Derivado o-OPE con interacciones areno-perfluoroareno.....	162
4.	CONCLUSIONS.....	168

Capítulo 2: Síntesis y estudio de las propiedades electrónicas y de coordinación de sistemas helicoidales basados en un o-OPE grapado enantiopuro

1.	ANTECEDENTES	172
1.1	Puentes electrónicos unimoleculares.....	172
1.1.1.	Cables moleculares.....	172
1.1.2.	Sensores e interruptores moleculares	176
1.1.3.	Transistores moleculares	178
1.1.4.	Potenciómetros moleculares.....	179
1.2	Estructuras quirales metalosupramoleculares	183
2.	OBJETIVOS	187
3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	191
3.1.	Potenciómetro unimolecular basado en un derivado o-OPE	191
3.2.	Estructura quiral metalosupramolecular basada en un derivado o-OPE.....	199
4.	CONCLUSIONS.....	208

Capítulo 3: Estudio de las propiedades quirópticas y electrónicas de un o-OPE en estado sólido basado en la técnica de Langmuir-Schaefer

1.	ANTECEDENTES	212
1.1.	Ordenamiento estructural y método de deposición de Langmuir	213
1.2.	Medida de ECD y CPL en estado sólido	219
2.	OBJETIVOS	226

3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	229
4.	CONCLUSIONS.....	253

Capítulo 4: Síntesis y estudio de las propiedades quirópticas de una familia de oligómeros alternados o-OPEs-[6]heliceno

1.	ANTECEDENTES	256
2.	OBJETIVOS	262
3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	265
4.	CONCLUSIONS.....	280

Experimental Section Part I

1.	SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION.....	284
1.1.	General details	284
1.2.	General procedures	285
1.3.	Synthesis and characterization of (S,S,P)- 1	286
1.4.	Synthesis and characterization of (S,S)- 2-6	290
1.5.	Synthesis and characterization of (S,S,P)- 7	294
1.6.	Synthesis and characterization of (S,S)- 8, 31 AND 33	296
1.7.	Synthesis and characterization of (S,S)- 9 AND 39	298
1.8.	Synthesis and characterization of (S,S,P,P)- 11 , (S,S,M,M)- 11 , (S,S,P,P,P)- 12 , (S,S,P,P,M)- 12 AND (S,S,M,M,M)- 12	303
2.	HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY (HPLC) TRACES	308
2.1.	HPLC Jasco LC-4000	308
2.2.	HPLC Agilent 1260	311
3.	PHOTOPHYSICAL AND CHIROPTICAL PROPERTIES	312
3.1.	Absorbance and steady-state fluorescence spectra	313
3.2.	Lifetimes, quantum yields and TRES deconvolution	316
3.3.	CD measurements	323
3.4.	CD titrations	325
3.5.	CPL measurements	328
3.6.	Fluorescence anisotropy	331
3.7.	Experimental IR and VCD measurements	331
4.	SINGLE CRYSTAL X-RAY ANALYSIS	334

5.	BJ-STM MEASUREMENTS	335
6.	LANGMUIR-BLODGETT AND LANGMUIR-SCHAEFER DEPOSITIONS.....	336
6.1.	Surface pressure-area isotherms.....	337
6.2.	UV-reflection spectroscopy.....	337
6.3.	Langmuir-Schaefer transferred films	337
6.4.	Langmuir-Blodgett transferred films	337
7.	mC-AFM MEASUREMENTS.....	338
8.	THEORETICAL CALCULATIONS.....	338

BLOQUE II: Síntesis y estudio de un sensor fluorescente helicoidal basado en xanteno

Introducción

Capítulo 5: Síntesis y estudio de las propiedades emisoras y quirópticas de un sensor dual de CPL y pH basado en un sistema helicoidal [6]heliceno-xanteno

1.	ANTECEDENTES	366
2.	OBJETIVOS	375
3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	377
3.1.	Síntesis y estudio del compuesto 13	377
3.2.	Síntesis y estudio del compuesto 14	386
4.	CONCLUSIONS.....	280

Experimental Section Part II

1.	SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION.....	394
1.1.	General details	394
1.2.	Synthesis and characterization of <i>P</i> - AND <i>M</i> - 13	395
1.3.	Synthesis and characterization of <i>P</i> / <i>M</i> - 14	397
2.	HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY (HPLC) TRACES	398
2.1.	HPLC Jasco LC-4000	398
2.2.	HPLC Agilent 1260	399
3.	PHOTOPHYSICAL AND CHIROPTICAL PROPERTIES.....	401
3.1.	Absorption and emission in different solvents	401
3.2.	Study of pK_a with absorption and emission measurements in different pH.....	402
3.3.	Lifetimes measurements	405

3.4. Chiroptical properties	405
4. FLIM IMAGING	406

ANEXOS

1. LISTA DE PUBLICACIONES.....	409
2. REFERENCIAS DE FIGURAS.....	411

INTRODUCCIÓN

1. QUIRALIDAD

1.1. CONCEPTO DE QUIRALIDAD

La quiralidad no es más que una descripción de la simetría de un objeto, ya sea una molécula, nanoestructura u objeto macroscópico. El término “quiralidad” fue introducido por William Thomson (Lord Kelvin) en 1884, definiendo como “quiral” a cualquier figura o grupo de puntos cuya imagen en un espejo plano, idealmente realizada, no se pudiera hacer coincidir consigo mismo.¹ Esto ocurre cuando hay una disimetría o falta de simetría en el objeto en cuestión. El ejemplo más común lo tenemos en nuestras manos: la mano izquierda y la mano derecha son imágenes especulares, pero no son iguales. De hecho, el término quiral procede de la palabra griega *Kheir* (χείρ) cuya traducción al castellano es *mano*. En biología, Louis Pasteur fue el primero en describir la “disimetría” como una propiedad inherente de los compuestos que intervienen en los procesos biológicos. Su trabajo a mediados del siglo XIX fue pionero en la resolución del ácido racémico y permitió demostrar que la actividad óptica se debe a la disimetría molecular de (+) y (-)-tartárico, cuyas estructuras son imágenes especulares no superponibles.²

Estrictamente hablando, un objeto es quiral si pertenece a los grupos de simetría T , C_1 , C_n y D_n ,³ siendo los grupos C_1 , C_n y D_n los más frecuentes. Esto se traduce en la ausencia de planos de simetría (σ) o centros de inversión (i) en moléculas quirales. Un ejemplo prototípico es un átomo de carbono enlazado con cuatro grupos químicos diferentes (Figura 1), cuya entidad se conoce como centro asimétrico o quiral. Al aumentar la complejidad molecular pueden aparecer combinaciones de átomos más complejas creando la diversidad de estructuras quirales. Podemos reconocerlas siguiendo la metodología descrita en el Esquema 1.

¹ W. T. Kelvin, *Baltimore lectures on molecular dynamics and the wave theory of light*, CJ Clay London, UK, 1904.

² M. G. Nilos, J. Gan, D. Schlenk, in *Gen. Appl. Toxicol.*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2009.

³ V. Prelog, *Chirality in Chemistry*, Nobel Lecture, Switzerland, 1975.

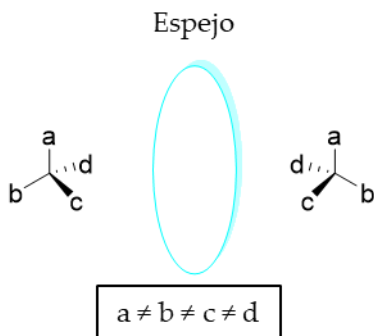
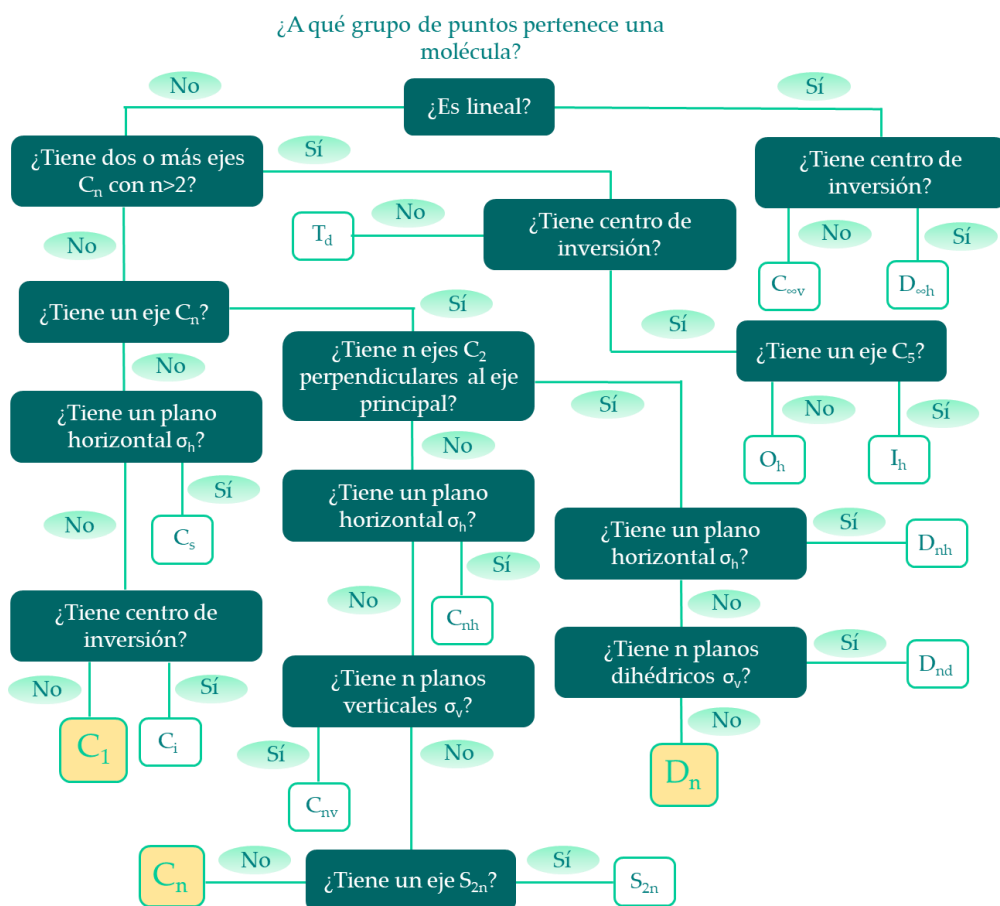


Figura 1. Disposición en el espacio de un centro quiral en una molécula orgánica.



Esquema 1. Metodología para conocer el grupo de simetría al que pertenece una molécula.

1.2. IMPORTANCIA DE LA QUIRALIDAD

Los dos enantiómeros de una molécula quiral difieren en sus propiedades ópticas. Ya desde el siglo XIX se describió su diferente rotación del plano de polarización lineal de la luz (ver apartado 2). Esta propiedad de las moléculas quirales enantiopuras resulta especialmente interesante para la fabricación de micro y nanomateriales quirales.⁴ Dichos materiales quirales artificiales, gracias a sus propiedades ópticas, presentan una amplia variedad de aplicaciones como polarizadores circulares,⁵ biosensores,⁶ o dispositivos fotoelectrónicos.⁷ Actualmente, la investigación sobre este tipo de materiales se está expandiendo a otras aplicaciones a mayor escala, correlacionándolo así con otras áreas de investigación, como son los materiales mecánicos quirales.⁸

Por otro lado, dentro del campo de la química, también es de gran importancia la denominada catálisis asimétrica, donde un catalizador quiral puede promover reacciones químicas dando lugar a un exceso de uno de los dos enantiómeros del producto final.^{9,10}

Desde el trabajo de Pasteur, la importancia de la quiralidad ha sido ampliamente reconocida en relación a la actividad biológica de los compuestos, por lo que cobra especial relevancia en campos como farmacia y medicina. A nivel molecular, la quiralidad está presente en una gran cantidad de moléculas naturales, con una amplia diversidad estructural: proteínas, carbohidratos, ácidos nucleicos, lípidos o

⁴ M. Hwang, B. Yeom, *Chem. Mater.* **2021**, *33*, 807–817.

⁵ W. J. Choi, G. Cheng, Z. Huang, S. Zhang, T. B. Norris, N. A. Kotov, *Nat. Mater.* **2019**, *18*, 820–826.

⁶ a) R. Tullius, G. W. Platt, L. Khosravi Khorashad, N. Gadegaard, A. J. Laphorn, V. M. Rotello, G. Cooke, L. D. Barron, A. O. Govorov, A. S. Karimullah, M. Kadodwala, *ACS Nano* **2017**, *11*, 12049–12056. b) L. X. Wang, J. T. Zhang, X. Sun, D. W. Yang, Y. L. Tang, *Dye. Pigment.* **2021**, *185*, 108882. c) Y. Zeng, Y. Wang, Z. Liang, Z. Jiao, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2021**, *246*, 119002.

⁷ W. Li, Z. J. Coppens, L. V. Besteiro, W. Wang, A. O. Govorov, J. Valentine, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 8379.

⁸ W. Wu, W. Hu, G. Qian, H. Liao, X. Xu, F. Berto, *Mater. Des.* **2019**, *180*, 107950.

⁹ a) W. S. Knowles, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998. b) R. Noyori, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008. c) K. B. Sharpless, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.

¹⁰ a) I. Ali, H. Y. Aboul-Enein, *Chiral Pollutants: Distribution, Toxicity and Analysis by Chromatography and Capillary Electrophoresis*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2004**. b) X. Gu, P. Wang, D. Liu, Y. Lu, Z. Zhou, *Pestic. Biochem. Physiol.* **2008**, *92*, 1–7.

esteroides.¹¹ Además, de manera inesperada, estas mismas moléculas, con raras excepciones, sólo están presentes en la naturaleza en una misma configuración. Este fenómeno es lo que se denomina “homoquiralidad biológica”,¹² y podemos encontrarlo, por ejemplo, en los aminoácidos: los *L*-aminoácidos son comúnmente encontrados en la naturaleza (Figura 2). De la misma forma, las enzimas y receptores celulares tienen una quiralidad definida, y por tanto dos sustratos enantioméricos pueden presentar un comportamiento distinto en el organismo.¹³ Así, vemos que la quiralidad es una importante característica del mundo tal y como lo conocemos. Por todo ello, el estudio de la quiralidad es un tema central en diferentes campos de investigación.

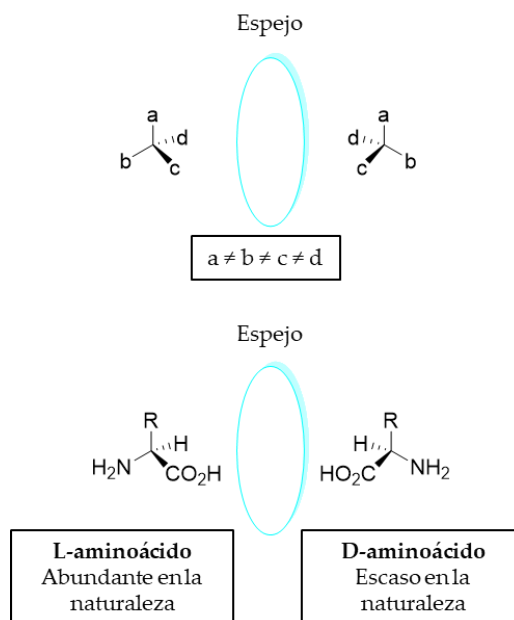


Figura 2. Disposición en el espacio de un centro quiral en la estructura de los aminoácidos.

¹¹ X. Zhou, S. Fang, X. Leng, Z. Liu, R. H. Baughman, *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 11, 2624–2636.

¹² K. Soai, *Proc. Jpn Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* **2019**, *95*, 89–110.

¹³ J. V. De Julián-Ortiz, C. De Gregorio Alapont, I. Ríos-Santamarina, R. García-Doménech, J. Gálvez, *J. Mol. Graph. Model.* **1998**, *16*, 14–18.

1.3. MOLÉCULAS QUIRALES

Como ya hemos comentado, en química la quiralidad puede estar inducida por la presencia de un centro quiral. Sin embargo, no es la única forma de inducir quiralidad en una molécula, si no que existen distintos tipos de moléculas quirales en función de su estructura.

1.3.1. Quiralidad central

Este concepto lo introdujeron de forma simultánea e independiente Jacobus Henricus Van't Hoff y Joseph Achille Le Bel en 1874. Van't Hoff publicó un trabajo sobre la disposición de las moléculas en el espacio.¹⁴ En él, explicó que toda molécula orgánica que en disolución es capaz de rotar el plano de luz polarizada, tiene lo que se denomina un carbono asimétrico, es decir, un carbono con cuatros sustituyentes diferentes. Aunque esta definición no contempla otras posibilidades, permitió definir el centro quiral como una forma de encontrar moléculas orgánicas quirales. Más tarde se demostró que dicho centro quiral puede ser tanto un carbono asimétrico como otro átomo con cuatro sustituyentes diferentes, como en el caso de los complejos inorgánicos, derivados fosfonados, algunas aminas, sulfóxidos, etc.

Para explicar este fenómeno, Van't Hoff consideró utilizar un modelo donde el átomo de carbono es el centro de un tetraedro y los vértices del mismo representan los átomos o grupos funcionales unidos a él (Figura 3). De esta forma, si los cuatro sustituyentes, y por tanto los cuatro vértices del tetraedro, son distintos, habrá dos objetos que son imágenes especulares y no son superponibles. Por su parte, Le Bel llegó a la misma conclusión sobre las imágenes especulares de carbonos asimétricos y su actividad óptica. Profundizando en esta idea, consiguió establecer cierta relación entre la estructura molecular y la actividad óptica, prediciendo correctamente la actividad óptica de otros compuestos químicos.¹⁵

¹⁴ J. H. Van't Hoff, *Arch. Neurol. Sci. Exact. Nat.* **1874**, 9, 445.

¹⁵ J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. Paris* **1874**, 22, 337-347.

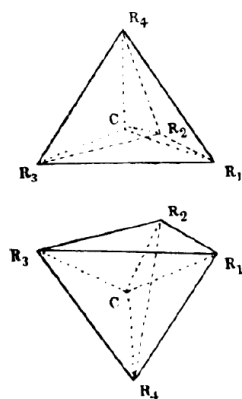


Figura 3. Modelo del tetraedro de carbono de Van't Hoff.¹⁴

Para diferenciar ambas imágenes especulares no superponibles se especifica la configuración del carbono asimétrico siguiendo la nomenclatura CIP (Cahn, Ingold y Prelog).¹⁶ En ella se desarrollan reglas de preferencia para ordenar del 1 al 4 los diferentes sustituyentes del carbono, de forma que podemos indicar si dicho enantiómero se denomina *R* o *S* según el sentido en el que gira el orden de prioridad asignado. Si el sentido es horario se llama *R* y si es antihorario, *S* (Figura 4).

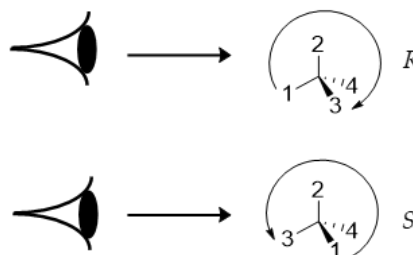


Figura 4. Nomenclatura de Cahn, Ingold y Prelog para quiralidad central.

1.3.2. Quiralidad axial

En las moléculas con esta quiralidad no hay ningún átomo que represente un centro quiral, sino que resulta de la disposición no plana de cuatro sustituyentes

¹⁶ R. S. Cahn, S. C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 385-415.

alrededor de un eje quiral.¹⁷ Sin embargo, si comparamos la estructura de alguna molécula con eje quiral, como un aleno, con la de un carbono tetraédrico, vemos que hay cierta relación estructural (Figura 5). En este caso, la estructura tetraédrica se alarga mediante la inserción de dos carbonos adicionales, y como resultado ahora no hay un centro quiral del tetraedro, si no que la quiralidad se debe a la orientación asimétrica de los sustituyentes alrededor del eje formado por los tres átomos de carbono y los dos dobles enlaces. Como puede apreciarse en este caso, para que exista dicho eje quiral no es necesario que los cuatro sustituyentes de los vértices del tetraedro sean diferentes, ya que al alargar la estructura las caras del tetraedro no son equivalentes.



Figura 5. Modelo del tetraedro de Van't Hoff aplicado al eje quiral de un aleno.

Al igual que los alenos, hay otras muchas estructuras con quiralidad axial. En ellas la configuración también puede especificarse mediante los descriptores R_α y S_α (o R y S simplemente). Los compuestos de biarilo sustituido atropoisomérico tienen restringida la rotación alrededor del enlace aril-arilo que define el eje quiral, por ejemplo, binaftilos como BINAP (Figura 6).

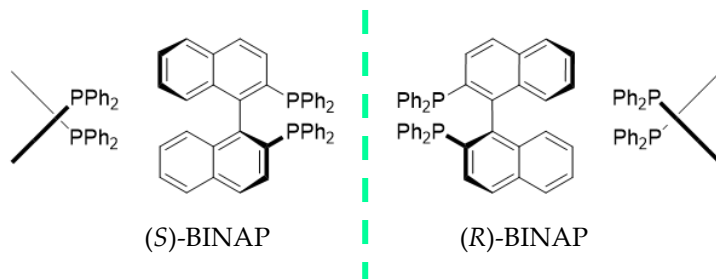


Figura 6. Molécula con quiralidad axial.

¹⁷ IUPAC. A. D. McNaught, A. Wilkinson, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, 68, 2193-2222.

1.3.3. Quiralidad helicoidal

Es un tipo especial de quiralidad axial. Se da en aquellas moléculas cuya estructura forma una hélice alrededor de un eje. Estas hélices son objetos quirales en los que cuatro puntos que pueden ser idénticos se colocan tridimensionalmente de modo que el sistema no se puede superponer con su imagen especular. El sentido rotacional o helicidad se determina siguiendo el eje desde un extremo de la hélice, como si la molécula se viera desde arriba o desde abajo. Independientemente del extremo desde el que se elija ver la molécula, el resultado siempre va a ser el mismo. Si el sentido del giro es a la izquierda se denomina *M*, mientras que si es hacia la derecha se denomina *P*.¹⁶

Podemos encontrar tres formas de plegamiento helicoidal distintas.¹⁸ Para verlo mejor se pueden representar como una cinta en el espacio (Figura 7). En el primer caso, la cinta está plegada alrededor del eje de la hélice sin llegar a coincidir con él en ningún punto del plegamiento. De esta forma, el lado de la cinta más cercano al eje siempre será más corto que el lado externo. Los análogos moleculares a esta representación se denominan *helicenos*. En el segundo, el eje de la hélice coincide con el eje central de la cinta sin plegar. Por ello, en este caso, ambos lados de la cinta tienen la misma longitud y giran alrededor del eje a la misma distancia. Los análogos moleculares de este tipo de cinta se conocen como *twistacenos*. Por último, en tercer lugar, se puede dar el caso en el que el eje de la hélice coincide con uno de los lados de la cinta. Por tanto, igual que en el primer tipo de plegamiento helicoidal, aquí uno de los lados es más largo que el otro. El lado que coincide con el eje será más corto y rígido, mientras que el lado que se pliega alrededor del eje será más largo y flexible. Los análogos moleculares de este tipo se dice que son de tipo *bannister*.

¹⁸ M. Rickhaus, M. Mayor, M. Juriček, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1542–1556.

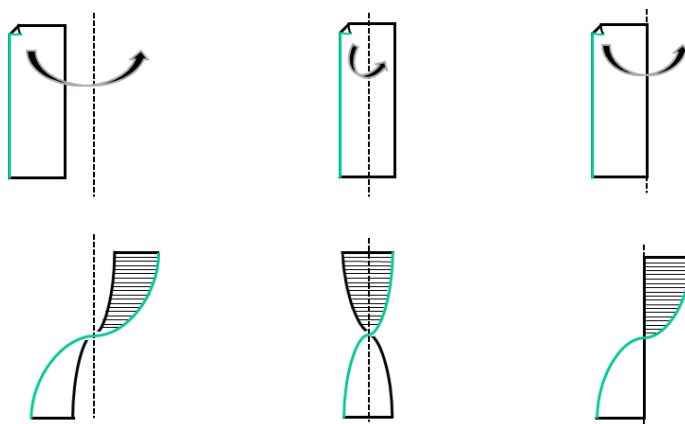


Figura 7. Tipos de plegamiento helicoidal.

El principal requisito para que una molécula rígida presente estructura helicoidal es que tenga un equilibrio entre la fuerza provocada por interacciones estéricas y el coste energético que conlleva la deformación de la molécula inducida por el plegamiento de la misma, siendo la primera la fuerza conductora.^{18,19} El ejemplo más común de este tipo de quiralidad es el hexaheliceno (ver Figura 8). La forma helicoidal de esta molécula se debe principalmente al impedimento estérico de los anillos aromáticos terminales superpuestos. De esta forma, sus enantiómeros no se interconvierten fácilmente, pueden separarse, y esto permite que sean ópticamente activos. Por ello, las características estructurales, espectrales y ópticas, tanto de este heliceno como de sus derivados, son únicas y siguen siendo objeto de estudio en la actualidad, como se describirá en el Apartado 3.1.1..

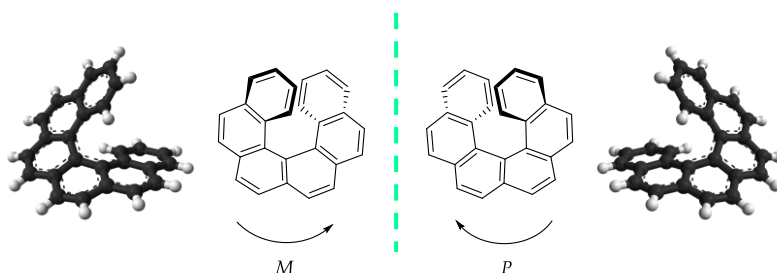


Figura 8. Estructura helicoidal de (*M*)- y (*P*)-hexaheliceno.

¹⁹ H. Förster, F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 429-441.

Sin embargo, la helicidad puede no ser inherente de la estructura molecular, si no ser inducida en algunas moléculas flexibles cuya estructura no tiene este tipo de quiralidad. En estos casos, las fuerzas conductoras del plegamiento son interacciones no covalentes, direccionales y específicas,²⁰ como son la coordinación con metales o los puentes de hidrógeno. En la naturaleza, la estructura secundaria de una cadena peptídica o del ADN son buenos ejemplos de ello. En un péptido, cada aminoácido forma un fuerte enlace de hidrógeno con otro aminoácido de la misma hélice que se encuentra 4 unidades antes (Figura 9a). De forma similar, la molécula de ADN está compuesta por una doble hélice con enlaces de hidrógeno entre los nucleótidos complementarios (Figura 9b).²¹

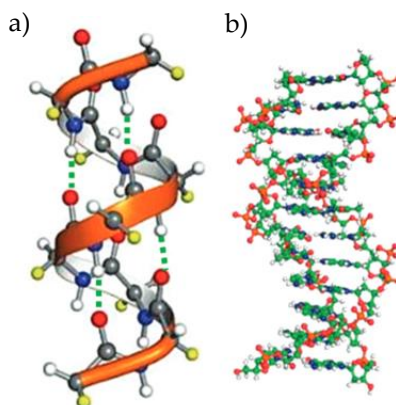


Figura 9. Estructura secundaria de a) una hélice α peptídica y b) ADN.

1.3.4. Quiralidad planar

Se trata de un tipo de quiralidad en dos dimensiones en la que se puede encontrar un “plano quiral”. De acuerdo con la IUPAC, se da cuando hay grupos de la molécula fuera de un plano con respecto al plano de simetría.

Para poder determinar la configuración de cada enantiómero, se establece un átomo de preferencia siguiendo las reglas CIP que está directamente enlazado a un átomo situado en el plano de quiralidad.¹⁶ Este átomo, conocido como átomo piloto

²⁰ L. Zhang, T. Wang, Z. Shen, M. Liu, *Adv. Mater.* **2016**, 28, 1044–1059.

²¹ Y. Wang, J. Xu, Y. Wang, H. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 2930–2962.

(P), es el punto desde el que debe mirarse hacia el plano quiral. Empezando por este, los siguientes tres átomos consecutivos en el plano quiral se denominan a, b y c (Figura 10a). La configuración absoluta se llama S_P o M si la secuencia a-b-c, vista desde el punto P, describe un arco en sentido antihorario. En el caso en que describa un arco en sentido horario, la configuración se denominará R_P o P.

Las moléculas más conocidas y estudiadas con este tipo de quiralidad son las basadas en [2.2]paraciclofano, como es el caso del ejemplo de la Figura 10b. Estas moléculas presentan plano quiral gracias a la inmovilización de sus dos anillos benceno de forma proximal.

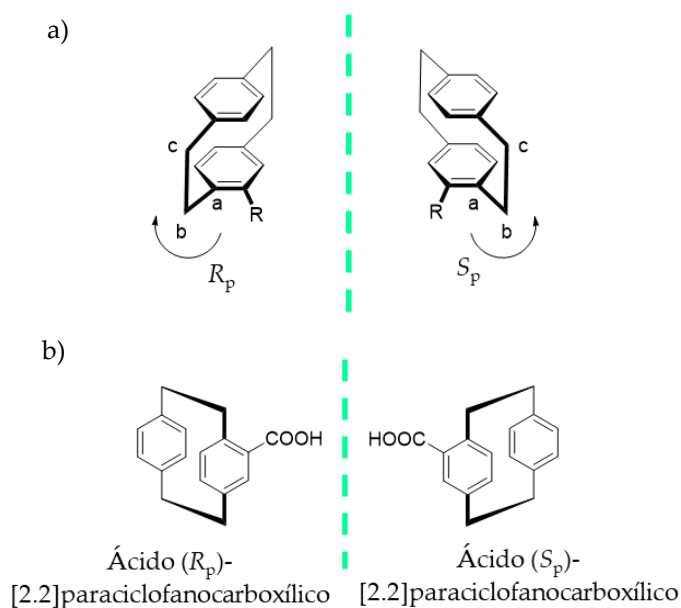


Figura 10. a) Configuración de las moléculas con quiralidad axial y b) ejemplo de dos enantiómeros con plano quiral.

2. PROPIEDADES QUIRÓPTICAS

Las moléculas disimétricas presentan interacciones diferenciales con luz circularmente polarizada, es decir, ambos enantiómeros interaccionan de forma diferente con dicha luz, lo que permite diferenciarlos, identificarlos y estudiar las características estructurales de cada uno de ellos de forma independiente.²² Por lo tanto, las propiedades quirópticas son un método importante de caracterización estructural, que suele utilizarse en una amplia variedad de tamaños moleculares, desde moléculas pequeñas hasta macromoléculas.

La luz se basa en una radiación electromagnética formada por un campo eléctrico y otro magnético que están en fase, son ortogonales entre sí y ortogonales con respecto a la dirección de propagación. Se caracteriza por su frecuencia o longitud de onda (λ) (Figura 11).

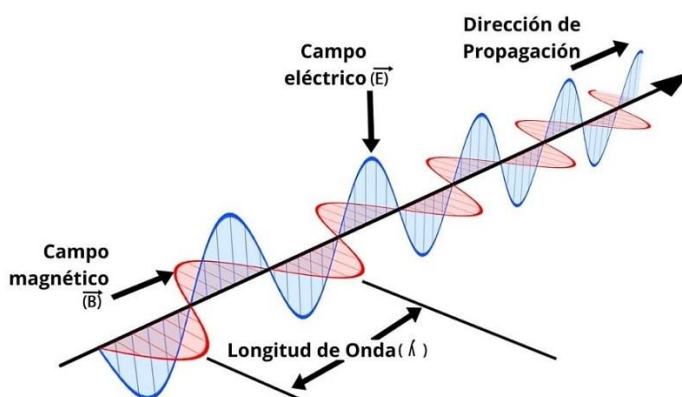


Figura 11. Composición de la luz como onda electromagnética.

Para describir la polarización de la luz, esta se analiza teniendo en cuenta el comportamiento del campo eléctrico o el campo magnético, aunque normalmente se elige el del campo eléctrico porque muchos detectores comunes sólo responden al

²² P. L. Polavarapu, *Molecules* **2016**, *21*, 1056-1071.

mismo. Por este motivo, a partir de ahora nos centraremos sólo en el comportamiento del vector del campo eléctrico.

La luz no polarizada se propaga en la dirección del eje z conteniendo infinitos vectores del campo eléctrico con todos los ángulos posibles en el plano $x-y$. La luz linealmente polarizada (LP) es aquella cuyas oscilaciones se limitan a un solo ángulo que puede describirse como la combinación de dos vectores fundamentales perpendiculares entre sí, uno vertical y otro horizontal (Figura 12). Para inducir este tipo de polarización se usan polarizadores, materiales con diferentes índices de refracción que absorben todos los vectores eléctricos menos uno en un eje definido, dando lugar a polarización horizontal (H) para la componente x o polarización vertical (V) para la componente y .

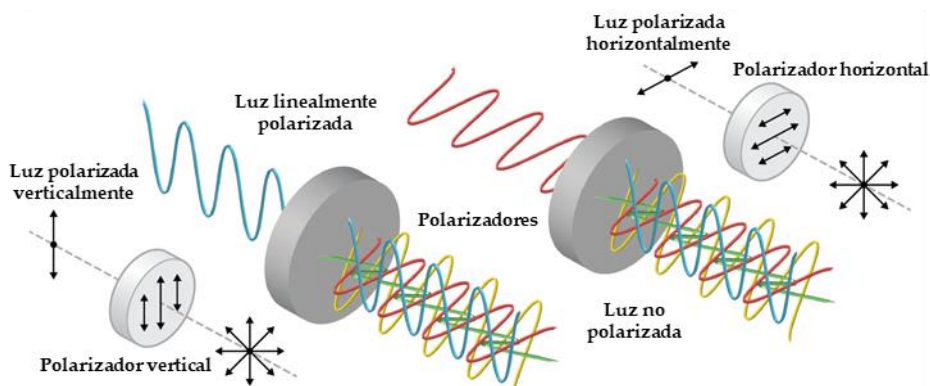


Figura 12. Luz linealmente polarizada.

Por otro lado, se denomina luz circularmente polarizada a aquella resultante de la combinación de los vectores eléctricos x e y desfasados en $\pi/2$, dibujando una trayectoria circular en el plano xy . Dependiendo de si el desfase tiene lugar en $\pi/2$ o $-\pi/2$, la rotación del vector resultante tiene lugar en sentido horario (*right circularly polarization*, RCP) o antihorario (*left circularly polarization*, LCP), respectivamente (Figura 13).²³ Para inducir esta polarización se utilizan otro tipo de polarizadores,

²³ B. Y. Toh, R. Cahill, V. F. Fusco, *IEEE Trans Ed.* 2003, 46, 313-318.

conocidos como retardadores, donde los índices de refracción en los ejes se encuentran desfasados un cuarto de onda.

Por último, de manera similar al caso anterior, si el desfase de los vectores eléctricos perpendiculares es diferente a $\pi/2$, la trayectoria será elíptica. Es interesante destacar que la luz polarizada lineal es un caso particular en el que los vectores se encuentran desfasados π . Es decir, la luz polarizada lineal se puede describir como una combinación de dos haces de luz polarizada circular.

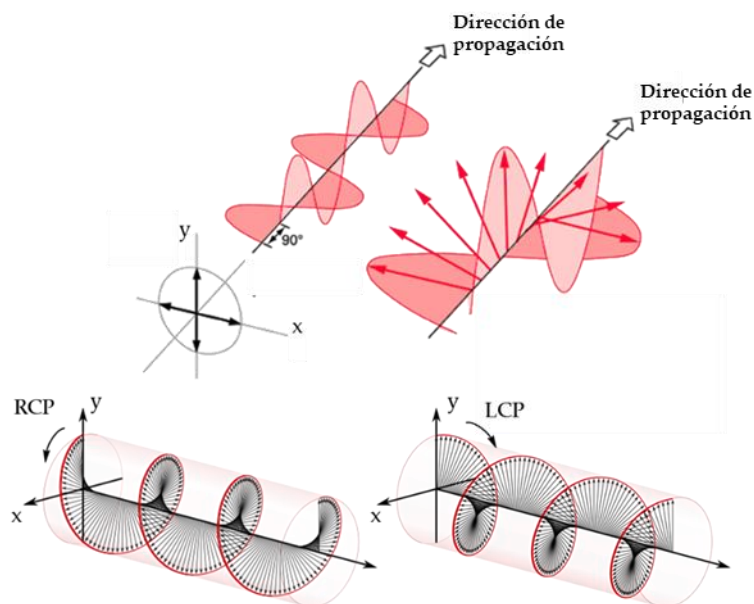


Figura 13. Luz circularmente polarizada.

Cuando la luz polarizada lineal pasa por un medio quiral, los índices de refracción de la luz RCP y LCP son diferentes, y ese nuevo desfase es la base de la actividad óptica, es decir, de la rotación del plano de la luz.²⁴ Este tipo de interacción diferencial es la base de una amplia variedad de fenómenos que son analizados utilizando diferentes técnicas de espectroscopía quiróptica.²⁵ Por ejemplo, el proceso de absorción preferencial de la luz circularmente polarizada da lugar al proceso de

²⁴ N. Berova, P. L. Polavarapu, K. Nakanishi, R. W. Woody, *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 2011.

²⁵ H. G. Brittain, *Appl. Spectrosc. Rev.* 2000, 35, 175–201.

dicroísmo circular en la región visible (*electronic circular dichroism*, ECD) e infrarroja (*vibrational circular dichroism*, VCD). Por otro lado, la emisión preferencial de la luz polarizada circular por un emisor quirral da lugar al proceso de luminiscencia de luz circularmente polarizada (*circularly polarized luminescence*, CPL). A continuación, se describen dichos fenómenos quirópticos.

2.1. DICROÍSMO CIRCULAR

Cuando un haz de luz no polarizada atraviesa una muestra quirral, sale como luz elípticamente polarizada. Esta es la consecuencia física que indica una diferencia de absorción de luz polarizada hacia la izquierda (A_l) y hacia la derecha (A_D) por la muestra quirral.²⁶ Este fenómeno se denomina “Dicroísmo circular” (CD), y sirve de base para diferentes técnicas espectroscópicas esenciales en análisis estructural.

2.1.1. Dicroísmo circular electrónico (ECD)

Esta técnica mide la diferencia de absorción de luz polarizada hacia la izquierda y hacia la derecha en el rango del visible en una muestra quirral (Figura 14).

De esta forma, ofrece información sobre las estructuras quirales en su estado fundamental, por lo que es una de las técnicas más potentes y ampliamente utilizadas en el estudio estereoquímico de compuestos orgánicos,²⁷ la determinación de configuraciones absolutas,²⁸ o el análisis de interacciones intermoleculares en agregados y sistemas supramoleculares.²⁹ Más allá de la caracterización estructural,

²⁶ P. L. Polavarapu, *Chiroptical Spectroscopy. Fundamentals and applications*, CRC Press, 2017.

²⁷ a) N. Berova, L. Di Bari, G. Pescitelli, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 914–931. b) H. Tanaka, Y. Inoue, T. Mori, *ChemPhotoChem* **2018**, 2, 386–402.

²⁸ a) D. Slade, D. Ferreira, J. P. J. Marais, *Phytochemistry* **2005**, 66, 2177–2215. b) P. Majewska, *J. Mol. Struct.* **2021**, 1225, 129084.

²⁹ a) B. Nieto-Ortega, F. J. Ramírez, D. B. Amabilino, M. Linares, D. Beljonne, J. T. L. Navarrete, J. Casado, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9147–9149. b) G. Pescitelli, L. Di Bari, N. Berova, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 5211–5233.

también es útil para entender cómo afectan estas propiedades estructurales e interacciones a otras propiedades como la actividad biológica.³⁰

$$\text{ECD} = \Delta A = A_L - A_D \quad \text{Ecuación 1}$$

De acuerdo con esto, la señal de ECD será positiva si la molécula quiral absorbe más luz LCP que RCP, y negativa si absorbe más RCP que LCP. Una pareja de enantiómeros dará lugar a una señal de igual magnitud en todo el rango de longitudes de onda, pero de signo contrario (Figura 14).

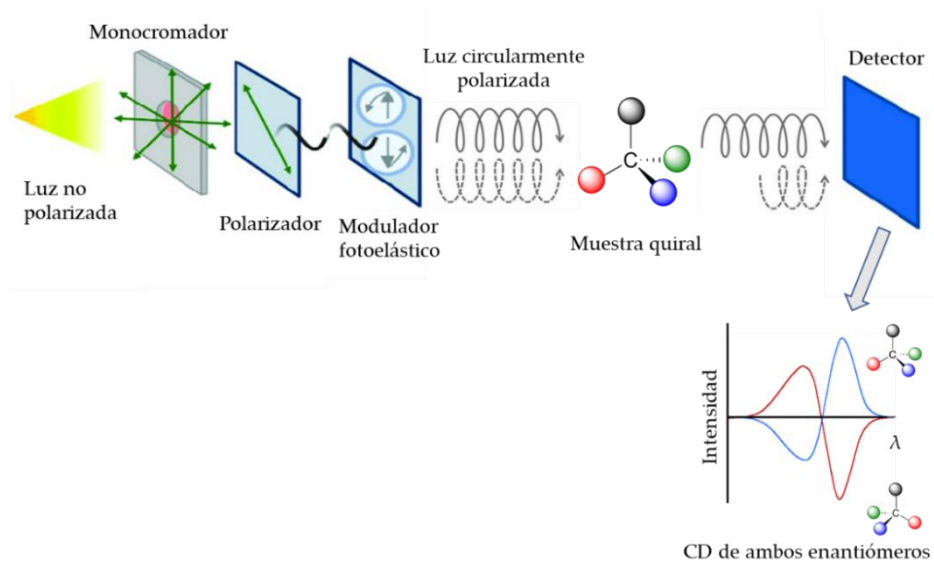


Figura 14. Fundamento del ECD.

A partir de la ley de Lambert-Beer, los valores de CD obtenidos normalmente se representan como la diferencia de absorptividad molar ($\Delta\varepsilon$), donde ε es el coeficiente de extinción molar, c la concentración de la muestra y l el paso de luz.

$$\Delta A = \Delta\varepsilon \cdot l \cdot c = (\varepsilon_L - \varepsilon_D) \cdot l \cdot c \quad \text{Ecuación 2}$$

Como se ha comentado anteriormente, la diferencia de absorción se traduce en un cambio en la polarización circular, que pasa a ser una polarización elíptica. Por

³⁰ a) X. Cao, Y. He, Y. Kong, X. Mei, Y. Huo, Y. He, J. Liu, *Food Hydrocoll.* **2019**, *94*, 63–70. b) R. Zadali, S. Nejad Ebrahimi, Z. Tofighi, A. Es-haghi, M. Hamburger, M. Kaiser, M. D' Ambola, N. De Tommasi, A. Hadjiakhoondi, *J. Pharm. Sci.* **2020**, *28*, 455–462.

ello, los datos obtenidos también pueden expresarse como el grado de elipticidad (θ) en función de la longitud de onda.

$$\theta = 3298\Delta\varepsilon \quad \text{Ecuación 3}$$

Sin embargo, estos valores dependen de la absorción total de la molécula. Para poder cuantificar la polarización real se utiliza el factor de disimetría o factor de anisotropía de absorción (g_{abs}), que se define como la relación entre la absorción de luz polarizada y no polarizada, y es adimensional.

$$g_{\text{abs}} = \frac{\varepsilon_{\text{I}} - \varepsilon_{\text{D}}}{(\varepsilon_{\text{I}} + \varepsilon_{\text{D}})/2} = \frac{\Delta A}{A} \quad \text{Ecuación 4}$$

2.1.2. Dicroísmo circular magnético (MCD)

Esta espectroscopía se basa en la medida de la diferencia de absorción de luz LCP y RCP inducida en una muestra por un fuerte campo magnético orientado paralelamente a la dirección de propagación de la luz. Parece similar a ECD pero en realidad son bastante diferentes. En ECD se requiere un entorno donde la estructura molecular presenta una carga eléctrica distribuida en una matriz espacial quiral. Por el contrario, en MCD esto no es imprescindible, ya que aquí la diferencia de absorción se debe a la interacción electromagnética del campo externo con la carga electrónica de la muestra, sin importar cómo esté distribuida, y es una propiedad universal de absorción de luz para toda la materia cuando se coloca en un campo magnético, incluso para moléculas aquirales.³¹

2.1.3. Dicroísmo circular vibracional (VCD)

Esta técnica es la extensión del ECD a longitudes de onda de la región del infrarrojo. En esta zona del espectro lo que observamos son las transiciones vibracionales del estado fundamental de la molécula. Por lo tanto, de forma análoga a la información quiral de las transiciones electrónicas aportada por el ECD, el VCD

³¹ a) B. Ranjbar, P. Gill, *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *74*, 101–120. b) W. R. Mason, *A Practical Guide to Magnetic Circular Dichroism Spectroscopy*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2007**.

aporta información sobre el efecto de la quiralidad en las transiciones vibracionales.³² La principal desventaja de esta técnica es su menor sensibilidad, debido a que las señales obtenidas por transiciones en niveles vibracionales son mucho más pequeñas que en niveles electrónicos. Sin embargo, tiene una importante ventaja respecto al ECD: debido a que el número de transiciones vibracionales es mayor que el de transiciones electrónicas, se puede obtener más información del VCD que del ECD de una molécula, por lo que tiene mayor resolución. Por ello es realmente útil para permitir la determinación simultánea de configuración y conformación, especialmente en productos naturales, que presentan un elevado número de centros quirales.³³ Además, en la actualidad se está estudiando también su utilidad para analizar la organización molecular en estructuras supramoleculares.³⁴

2.1.4. Dicroísmo circular detectado por fluorescencia (FDCD)

Esta técnica combina la sensibilidad estructural y especificidad quiral del CD con la sensibilidad de la fluorescencia. Consiste en medir la diferencia de intensidad de fluorescencia tras irradiar con luz LCP y RCP. Se asume que la cantidad de luz emitida depende exclusivamente de la cantidad de luz absorbida, por lo que el FDCD es una manera indirecta de medir la diferencia de absorción de luz circularmente polarizada. Es una técnica más específica que el ECD debido a que solo sirve para moléculas que sean quirales y fluorescentes. Además, presenta algunas virtudes como la sensibilidad, ya que la medida directa de la emisión con un fondo de fluorescencia cero hace que la medida del FDCD sea más sensible que el ECD convencional.^{31a} Es útil también para analizar un ECD de muestras opacas, determinar si hay diferentes ordenamientos quirales dentro de sistemas complejos, estudiar el estado excitado de una molécula, o analizar el ECD de un fluoróforo en presencia de otro cromóforo.³⁵

³² T. A. Keiderling, *Molecules* **2018**, *23*, 2404.

³³ J. M. Batista, E. W. Blanch, V. Da Silva Bolzani, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1280–1302.

³⁴ H. Sato, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, *22*, 7671–7679.

³⁵ K. Tanaka, G. Pescitelli, K. Nakanishi, N. Berova, *Monatshfte fur Chemie* **2005**, *136*, 367–395.

2.2. LUMINISCENCIA CIRCULARMENTE POLARIZADA (CPL)

La CPL se basa en el proceso de emisión de luz circularmente polarizada tras una excitación de la molécula con luz no polarizada. Aunque no existen muchos casos, en la naturaleza podemos encontrar algunos ejemplos de organismos capaces de emitir y/o detectar luz circularmente polarizada. Uno de ellos es el *Gonodactylaceus falcatus*, o más comúnmente denominado “gamba mantis” (Figura 15). Estos crustáceos presentan por todo el cuerpo patrones de luz polarizada con una diversidad de colores. Además, esta especie es capaz de discriminar la luz polarizada de la no polarizada. De esta forma, este animal territorial utiliza la diversidad de colores y la polarización como método de supervivencia.³⁶



Figura 15. *Gonodactylaceus falcatus*.

La espectroscopía de CPL mide la diferencia de emisión de luz LCP y RCP en muestras ópticamente activas. Por tanto, se podría decir que es la técnica análoga al ECD pero en emisión. Al igual que el ECD nos da información sobre la estructura molecular en su estado fundamental, la CPL nos permite estudiar la quiralidad de la muestra en estado excitado.³⁷ Si comparamos ambas técnicas, podemos encontrar

³⁶ Y. L. Gagnon, R. M. Templin, M. J. How, N. Justin Marshall, *Curr. Biol.* **2015**, *25*, 3074–3078.

³⁷ F. S. Richardson, J. P. Riehl, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 6, 773–792.

tanto ventajas como inconvenientes. La mayor limitación de la CPL es que las moléculas deben contener cromóforos luminiscentes con rendimientos cuánticos razonables. Sin embargo, al igual que en el FDCD, esto puede verse también como una ventaja porque le confiere selectividad y especificidad al método.²⁵ Por otro lado, las principales ventajas de esta técnica son:³⁸

- Proporciona una evidencia directa de la quiralidad molecular en estados excitados.
- La CPL sólo es adecuada para el estudio de transiciones de emisión, procesos que no pueden analizarse en experimentos de absorción/CD.
- Los estudios comparativos de CD/CPL pueden dar información relevante tanto sobre diferencias geométricas entre el estado fundamental y el excitado como sobre la naturaleza de dichas modificaciones estructurales.
- En muchos casos es posible observar CPL de estados excitados que sólo son débilmente accesibles a través de procesos de absorción directa desde el estado fundamental y, por lo tanto, solo se observan débilmente en CD. Esto se puede lograr poblando el estado excitado indirectamente por transferencia de energía, ya sea intermolecular o intramolecularmente, sin radiación o mediante decaimiento de un estado excitado superior que tiene un mayor coeficiente de absorción.
- En medios condensados se puede dar la situación en la que la emisión se observa desde un solo estado excitado. Esto contrasta con los experimentos de absorción, donde generalmente se observan bandas superpuestas. Esta selectividad es muy importante en las correlaciones espectro-estructura.

2.2.1. Aspectos teóricos de la CPL

La CPL mide la diferencia de emisión entre LCP y RCP de un fluoróforo intrínsecamente quiral o en un ambiente quiral. Como se ha comentado, se define como un análogo de ECD pero en un proceso de emisión. Para poder comparar los

³⁸ J. P. Riehl, F. S. Richardson, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 1, 1–16.

datos obtenidos de absorción y emisión, dicha diferencia se representa también como izquierda menos derecha.

$$\text{CPL} = \Delta I = I_L - I_D \quad \text{Ecuación 5}$$

El equipo de medida representa este valor, pero no es un valor absoluto, ya que depende de la intensidad de fluorescencia. Por dicho motivo, se prefiere utilizar el factor de disimetría de luminiscencia (g_{lum}), que de forma análoga al g_{abs} se define como:

$$g_{\text{lum}} = \frac{I_L - I_D}{(I_L + I_D)/2} \quad \text{Ecuación 6}$$

Por definición, tanto g_{abs} como g_{lum} pueden tener un valor entre -2 y $+2$. Dicho factor puede variar con la longitud de onda, pero normalmente se establece con el valor máximo del espectro medido, asociado también en la mayoría de los casos al valor de la longitud de onda a la que ΔI es máxima. Si consideramos la transición $i \rightarrow j$, también se puede describir el factor de disimetría total (G_{lum}) teniendo en cuenta los valores de g_{lum} en toda la curva de transición promediado por la intensidad en cada longitud de onda, y se puede expresar como un factor dependiente de la fuerza rotacional de transición (R_{ij}) y la fuerza de dipolo (D_{ij}).³⁹

$$G_{\text{lum}} (i \rightarrow j) = \frac{\int_{i \rightarrow j} \frac{\Delta I(\lambda)}{\lambda} d\lambda}{\int_{i \rightarrow j} \frac{I(\lambda)}{\lambda} d\lambda} = \frac{4R_{ij}}{D_{ij}} \quad \text{Ecuación 7}$$

Si la luminiscencia total y la forma de la banda de CPL son idénticas, el valor de $g_{\text{lum}}(\lambda)$ a lo largo de toda la banda de transición permanece constante e igual a R_{ij}/D_{ij} , que dependen de los momentos dipolares eléctrico (μ_{ij}) y magnético (m_{ij}) de la transición y en ángulo entre ellos (θ_{ij}).

$$g_{\text{lum}} = \frac{4R_{ij}}{D_{ij}} = \frac{4|\mu_{ij}| |m_{ij}| \cos \theta_{ij}}{|\mu_{ij}|^2 + |m_{ij}|^2} \quad \text{Ecuación 8}$$

Siguiendo la expresión anterior, en los casos de transiciones permitidas por dipolos eléctricos, $|\mu_{ij}| \gg |m_{ij}|$, y por tanto generalmente $g_{\text{lum}} \ll 1$. Esto se debe a la

³⁹ F. S. Richardson, J. P. Riehl, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 773–792.

diferencia de magnitud de los correspondientes cuadrados de los dipolos de transición magnético y eléctrico ($|\mu_{ij}|^2 \approx 75000 |m_{ij}|^2$). Para tener una idea de las magnitudes que se manejan, los valores de g_{lum} de 2×10^{-3} típicos de moléculas orgánicas implican la preferencia de emisión de un fotón por cada 1000 fotones. Se pueden lograr valores de g_{lum} más altos con transiciones prohibidas eléctricamente o permitidas magnéticamente. Sin embargo, eso conduce a moléculas muy débilmente emisoras, lo que hace difícil la determinación de su CPL. Por el contrario, valores altos de g_{lum} combinados con rendimientos cuánticos elevados pueden dar lugar a señales observables. Así, la eficiencia global de la CPL también debe tener en cuenta otros parámetros además del factor de disimetría. Recientemente se ha definido otro factor que relaciona el valor de g_{lum} con el brillo (B), siendo B el producto del coeficiente de extinción molar medido a la longitud de onda de excitación (ϵ_λ) y el rendimiento cuántico de la emisión (Φ). De esta forma, se tiene en cuenta tanto la eficiencia de la polarización como la intensidad de la emisión.⁴⁰

$$B_{CPL} = \epsilon_\lambda \cdot \Phi \cdot \frac{|g_{lum}|}{2} = B \cdot \frac{|g_{lum}|}{2} \quad \text{Ecuación 9}$$

De manera similar, como índice intrínseco de eficiencia CPL más orientado a materiales, Mori y colaboradores han definido un parámetro denominado luminosidad de polarización circular (Λ_{CPL}) por molécula quiral individual en el estado excitado, donde f y Φ_{lum} son la eficiencia de absorción de luz e intensidad de emisión (rendimiento cuántico), respectivamente. La magnitud de f para una transición electrónica está relacionada con el coeficiente de extinción molar máximo ϵ .⁴¹

$$\Lambda_{CPL} = f \cdot \Phi_{lum} \cdot \frac{|g_{lum}|}{2} \propto \epsilon \cdot \Phi_{lum} \cdot |g_{lum}| \quad \text{Ecuación 10}$$

Por definición, los valores de Λ_{CPL} se encuentran entre 0 y 1. En principio, los materiales con mayores valores de Λ_{CPL} (o g_{lum} en sistemas similares asumiendo que

⁴⁰ L. Arrico, L. Di Bari, F. Zinna, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 2920-2934.

⁴¹ Y. Nagata, T. Mori, *Front. Chem.* **2020**, *8*, 448.

el brillo es comparable) en las longitudes de onda de excitación y emisión deseadas, se consideran materiales quirópticos adecuados.

2.2.2. Aspectos experimentales de la CPL

El diseño óptico usual de los componentes del equipo de CPL lo tenemos en la Figura 16. Al igual que para las medidas de fluorescencia, la excitación tiene lugar con un haz de luz no polarizada orientado a 90° respecto a la dirección de detección de la emisión. La luz emitida por la muestra quiral pasa por un modulador fotoelástico (PEM) cuya función es la de un retardador, desfasa un cuarto la fase de las ondas del campo eléctrico. De esta forma, la luz emitida se convierte en luz linealmente polarizada, y posteriormente esta llega a un polarizador lineal adecuadamente seleccionado. Posteriormente su longitud de onda se resuelve usando un monocromador y, finalmente, llega al fotomultiplicador, donde tiene lugar la detección.³⁸

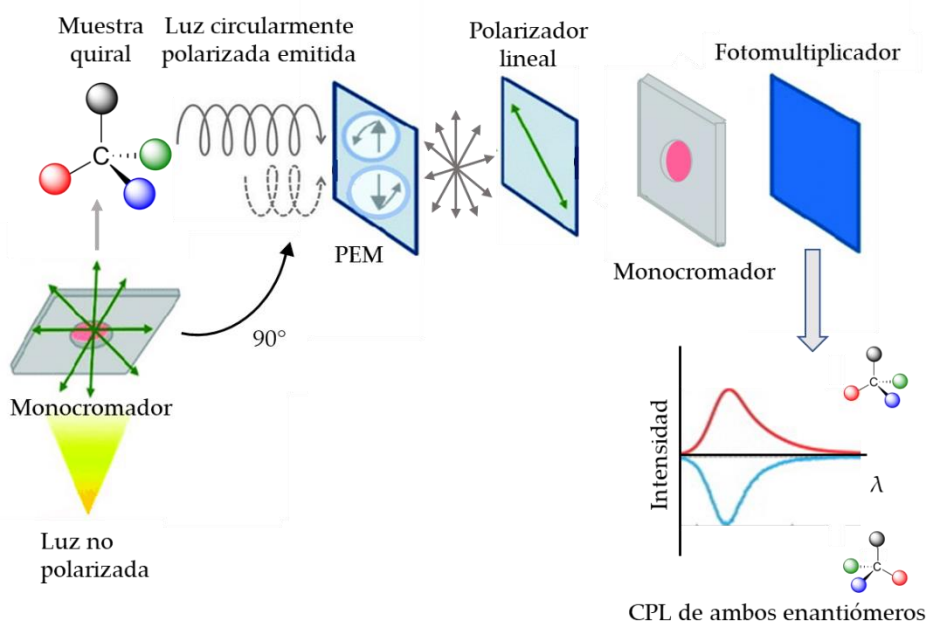


Figura 16. Equipo de detección de CPL.

Para asegurar la fiabilidad de las medidas tomadas con este equipo, y con ello garantizar que las señales obtenidas son realmente de la muestra, es necesario calibrarlo. Para ello se suelen utilizar diversos complejos de europio como patrones de calibración.⁴² Además, para hacer la medida de la muestra, es aconsejable seguir los siguientes pasos: primero, para decidir la concentración de muestra adecuada, medir su absorbancia; segundo, medir el ECD en dicha concentración y en la misma cubeta utilizada previamente; tercero, medir la fluorescencia para encontrar la longitud de onda de excitación óptima y confirmar la intensidad y longitud de onda de emisión; y por último, medir el espectro de CPL con tantas acumulaciones como se consideren necesarios para obtener una señal clara.⁴³

Aunque se siga todo lo anteriormente comentado, a veces se pueden encontrar dificultades en la medida debido a la presencia de artefactos. Hay diferentes orígenes ópticos y electrónicos de estos artefactos, por lo que en cada caso hay que prestar especial atención a las posibles contribuciones que alteren la señal de CPL pura.⁴⁴

Un problema experimental bastante común en muestras sólidas es que, cuando la fuente de luz o los elementos ópticos generan algo de polarización lineal, se produce una señal superior a la real. Esto conlleva que ningún dato de CPL medido en estas condiciones sea fiable. La mayoría de investigadores tratan de evitar estos problemas eligiendo geometrías experimentales que eviten cualquier polarización lineal en la emisión. Esto puede ser con la excitación no polarizada a 180° , o a 90° con excitación linealmente polarizada horizontal.

Se puede encontrar un artefacto similar en los casos en los que la propia muestra luminiscente genera polarización lineal. Esto suele pasar en muestras sólidas, medios viscosos o con parte de la muestra en suspensión, debido a que en estos casos se favorecen fenómenos de dispersión, y por consiguiente, modifican la señal por

⁴² a) M. Starck, L. E. Mackenzie, A. S. Batsanov, D. Parker, R. Pal, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 14115–14118. b) J. Zhang, L. Dai, A. M. Webster, W. T. K. Chan, L. E. Mackenzie, R. Pal, S. L. Cobb, G. Law, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2021**, 60, 1004–1010.

⁴³ G. Longhi, E. Castiglioni, J. Koshoubu, G. Mazzeo, S. Abbate, *Chirality* **2016**, 28, 696–707.

⁴⁴ H. P. J. M. Dekkers, P. F. Moraal, J. M. Timper, J. P. Riehl, *Appl. Spectrosc.* **1985**, 39, 818–821.

fotoselección: la probabilidad de absorción es mayor para moléculas con un momento de transición dipolar eléctrico paralelo a la dirección de polarización. Por este motivo, medir la luminiscencia linealmente polarizada en los casos mencionados es esencial para poder asegurar la fiabilidad de los datos obtenidos.

Finalmente, cuando la longitud de onda de emisión y la de absorción son muy parecidas, puede aparecer otro artefacto debido a la reabsorción de parte de la radiación emitida. En estos casos, hay que corregir los valores de CPL observados.⁴³

2.2.3. Sistemas quirales con CPL

Aunque esta técnica es menos conocida y está mucho menos explotada que el ECD, en los últimos años ha aumentado considerablemente su interés debido a sus prometedoras aplicaciones en diferentes campos como la óptica, el procesado, almacenamiento y encriptación de datos, y el estudio de diferentes sistemas en biología y medicina. En investigación, el número de publicaciones sobre el desarrollo de esta técnica ha crecido de manera exponencial en los últimos 15 años, encontrándose una gran variedad de sistemas que han permitido la mejora y aplicación de esta técnica.⁴⁵ En esta tesis describimos un gran grupo de emisores de CPL basados en compuestos orgánicos conocidos como “moléculas orgánicas simples” (*simple organic molecules*, SOMs).

El g_{lum} de SOMs se encuentra típicamente en un rango entre 10^{-2} y 10^{-5} , considerablemente más pequeño que los basados en iones metálicos con transiciones eléctricamente prohibidas, como lantánidos o Cr.⁴⁶ A pesar de ello, el interés por los materiales con CPL basados en SOMs es cada vez mayor. Esta tendencia se debe principalmente al hecho de que cualquier modificación de estas moléculas es relativamente fácil, y permite un control sencillo de varios parámetros físicos en las

⁴⁵ J. L. Greenfield, J. Wade, J. R. Brandt, X. Shi, T. J. Penfoldd, M. J. Fuchter, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 8589.

⁴⁶ a) F. Zinna, L. Di Bari, *Chirality* **2015**, *27*, 1–13. b) J. R. Jiménez, B. Doistau, C. M. Cruz, C. Besnard, J. M. Cuerva, A. G. Campaña, C. Piguet, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 13244–13252. c) J. Jiménez, M. Poncet, S. Míguez-Lago, S. Grass, J. Lacour, C. Besnard, J. M. Cuerva, A. G. Campaña, C. Piguet, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2021**, *60*, 10095–10102.

respuestas de CPL, como las longitudes de onda de absorción y/o emisión, así como del rendimiento cuántico de luminiscencia.⁴⁷ Además, hay que sumar la presumible compatibilidad biológica y la facilidad de fabricación de las mismas. Sin embargo, su estudio es aún limitado, y solo recientemente se han podido sugerir directrices para la mejora de los parámetros estructurales encaminadas a una mejora de las propiedades.⁴⁸

Entre los primeros ejemplos de SOMs emisores de CPL se encuentran una serie de cetonas cíclicas publicadas entre las décadas 60 y 70. Estas tienen valores de $|g_{lum}|$ bastante buenos, siendo 2.5×10^{-2} el mejor de ellos para la cetona I (Figura 17).⁴⁹ Esta emisión se obtiene gracias a transiciones tipo $n \rightarrow \pi^*$ centradas en el grupo carbonilo, transiciones que están electrónicamente prohibidas y con altos momentos dipolares magnéticos de transición.⁵⁰ Esto explica los altos valores de g_{lum} , pero, por otro lado, también hace que sus rendimientos cuánticos sean muy bajos (≈ 0.01), lo que disminuye su interés.

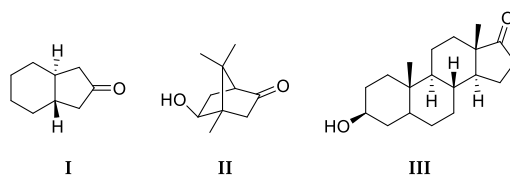


Figura 17. Cetonas cíclicas emisoras de CPL.

Se espera que los materiales activos en CPL ideales tengan simultáneamente altos valores tanto de rendimientos cuánticos como de g_{lum} . Por ello, la mayoría de las investigaciones más recientes se centran en la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ permitida de sistemas rígidos aromáticos, ya que sus rendimientos cuánticos de fluorescencia son de

⁴⁷ J. Ma, Q. Peng, C. Zhao, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 15441–15454.

⁴⁸ H. Kubo, T. Hirose, T. Nakashima, T. Kawai, J. Hasegawa, K. Matsuda, *J. Phys. Chem. Lett.* **2021**, *12*, 686–695.

⁴⁹ a) C. A. Emeis, L. J. Oosterhoff, *Chem. Phys. Lett.* **1967**, *1*, 129–132. b) H. P. J. M. Dekkers, L. E. Closs, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2210–2219.

⁵⁰ G. Longhi, E. Castiglioni, S. Abbate, F. Lebon, D. A. Lightner, *Chirality* **2013**, *25*, 589–599.

moderados a altos. El objetivo actual es la búsqueda de arquitecturas que mejoren los valores de g_{lum} obtenidos hasta el momento.⁵¹

Actualmente se pueden encontrar SOMs emisores de CPL con cualquier tipo de disimetría. Sin embargo, el requerimiento de una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ impide la participación directa de la quiralidad central en el proceso. Por ello, la metodología más común es la incorporación de grupos fluorescentes en una matriz quiral con quiralidad central.⁵² Un ejemplo de ello es el compuesto **IV**, diseñado por Cheng y colaboradores usando una diamina quiral (1,2-diaminociclohexano) e incorporando como fluoróforo 1,8-naftalimida (Figura 18). Esta molécula presenta un $|g_{lum}|$ de 1.9×10^{-2} .⁵³ Otro ejemplo con una arquitectura diferente sería el compuesto **V**, en el que la emisión aquiral se encuentra en un entorno quiral y presenta un $|g_{lum}|$ de 3.9×10^{-3} .⁵⁴ Otra alternativa es la introducción de quiralidad en el sistema emisor por la presencia de centros asimétricos, como ocurre en el compuesto **VI**. Presenta un $|g_{lum}|$ de 0.6×10^{-3} , con un rendimiento cuántico de fluorescencia muy elevado (0.73), lo que demuestra la importancia de este diseño molecular para la síntesis de emisores quirales.⁵⁵

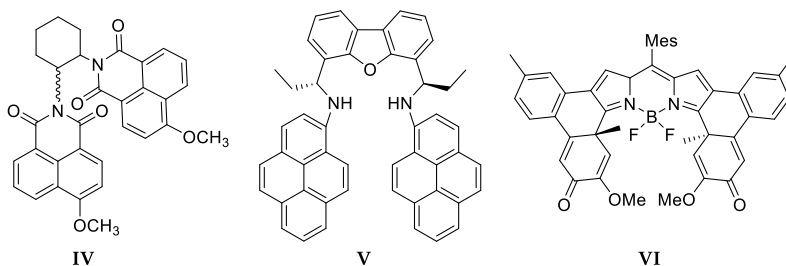


Figura 18. SOMs con quiralidad central emisores de CPL.

Dentro de los sistemas con quiralidad axial, el grupo binaftilo es el más utilizado, ya que presenta tanto quiralidad como fluorescencia. Además, permite controlar las

⁵¹ T.Mori, *Circularly polarized luminescence of isolated small organic molecules*, Springer, Singapore, 2020.

⁵² N. Chen, B. Yan, *Molecules* **2018**, *23*, 3376.

⁵³ Y. Sheng, J. Ma, S. Liu, Y. Wang, C. Zhu, Y. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9519–9522.

⁵⁴ S. Ito, K. Ikeda, S. Nakanishi, Y. Imai, M. Asami, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6323–6326.

⁵⁵ Y. Gobo, M. Yamamura, T. Nakamura, T. Nabeshima, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2719–2721.

propiedades de CPL, ya sea ajustando el ángulo dihédrico, a través del tipo de disolvente o por el número de unidades binaftil quirales vecinas. Todo esto hace que sea una unidad quiral fundamental muy utilizada para introducir quiralidad en moléculas y materiales.⁵¹ Entre los ejemplos más actuales, se encuentra un sistema π de triarilborano **VII** que, simplemente eligiendo diferentes grupos amino, puede servir para lograr tanto una fluorescencia dual dependiente de la temperatura como un interruptor de CPL con valores de g_{lum} del orden de 10^{-3} .⁵⁶ De forma similar, Imai y colaboradores han sintetizado y estudiado una serie de compuestos como **VIII** con el objetivo de controlar el signo, la longitud de onda y la intensidad de la CPL de dos sistemas fluorescentes de pireno.⁵⁷ Los binaftilos también se han usado para inducir quiralidad en sistemas fluorescentes aquirales. Un ejemplo clásico fue descrito por De la Moya, donde utiliza un grupo BODIPY como fluoróforo aquiral, obteniendo el compuesto **IX**.⁵⁸ Aunque su factor de disimetría de fluorescencia es relativamente pequeño (-0.85×10^{-3}), introdujo una nueva estrategia que ha servido como referencia para la obtención de BODIPYs quirales emisores de CPL.⁵⁹

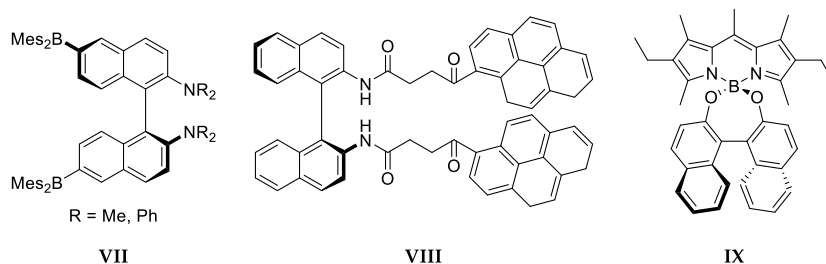


Figura 19. SOMs con quiralidad axial emisores de CPL.

La estructura más usada para aportar quiralidad planar a un SOM es el [2.2]paraciclofano. Las moléculas π -conjugadas basadas en este esqueleto emiten luminiscencia con altos rendimientos cuánticos y su CPL es fácilmente modulable. En

⁵⁶ Z. Sun, J. Liu, D. Yuan, Z. Zhao, X. Zhu, D. Liu, Q. Peng, C. Zhao, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58*, 4840–4846.

⁵⁷ N. Hara, K. Okuda, M. Shizuma, N. Tajima, Y. Imai, *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 10209–10213.

⁵⁸ E. M. Sánchez-Carnerero, F. Moreno, B. L. Maroto, A. R. Agarrabeitia, M. J. Ortiz, B. G. Vo, G. Muller, S. D. La Moya, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3346–3349.

⁵⁹ C. Maeda, K. Suka, K. Nagahata, K. Takaishi, T. Ema, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 4261–4268.

principio, se pudo modular proporcionando diferentes respuestas en función de la posición de sus sustituyentes, como ocurre con los compuestos **X** y **XI**, en forma de **V** y de **X** respectivamente.⁶⁰ La primera emite con un rendimiento cuántico de 0.81 y un $|g_{lum}|$ de 1.3×10^{-3} , y la segunda presenta un rendimiento cuántico de 0.72 y $|g_{lum}|$ de 1.6×10^{-3} . De forma similar, se encuentra el macrociclo con forma de ocho **XII**, desarrollado por Chujo y colaboradores. Con este cierre de la estructura por los cuatro sustituyentes consiguen mejorar considerablemente las propiedades quirópticas, con un factor de disimetría de 1.1×10^{-2} .⁶¹ Otra forma de controlar la CPL es la orientación de dichos sustituyentes, como se observa en el estudio de Imai y colaboradores sobre **XIII** y **XIV**, con valores de $|g_{lum}|$ de 6×10^{-3} y 3.9×10^{-3} respectivamente.⁶² Por último, la interacción con el disolvente también es un factor interesante para modular la CPL, tal y como demuestra una nueva familia sintetizada por Zhao y colaboradores, siendo **XV** el compuesto con mejores resultados, con rendimiento cuántico de fluorescencia de 0.93 y $|g_{lum}|$ de 1.73×10^{-2} .⁶³

⁶⁰ K. Kikuchi, J. Nakamura, Y. Nagata, H. Tsuchida, T. Kakuta, T. Ogoshi, Y. Morisaki, *Chem. Asian J.* **2019**, *14*, 1681–1685.

⁶¹ Y. Morisaki, M. Gon, T. Sasamori, N. Tokitoh, Y. Chujo, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3350–3353.

⁶² N. Hara, M. Shizuma, T. Harada, Y. Imai, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 11335–11338.

⁶³ M. Y. Zhang, X. Liang, D. N. Ni, D. H. Liu, Q. Peng, C. H. Zhao, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2–7.

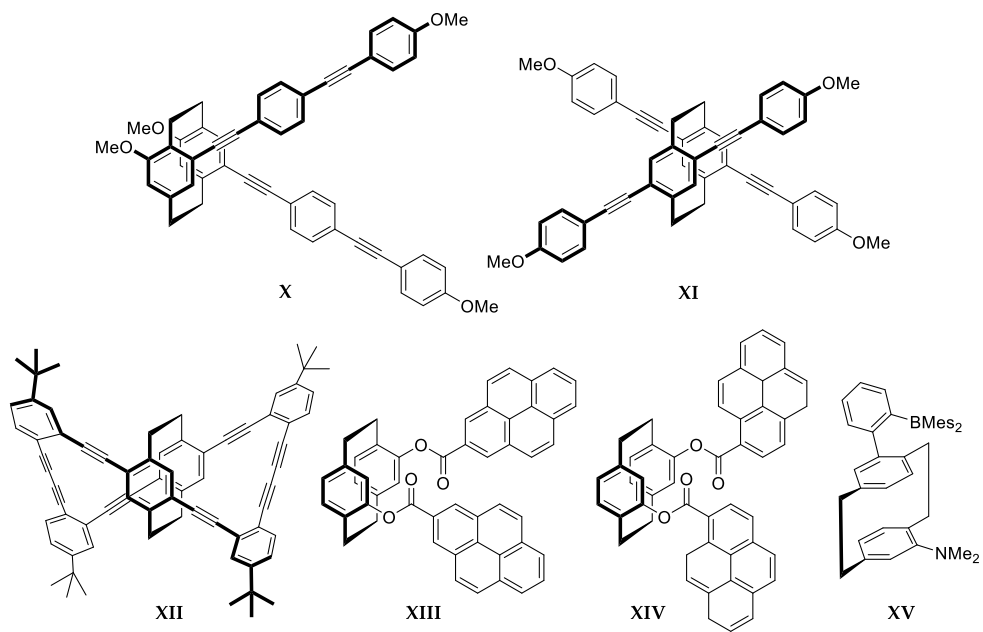


Figura 20. SOMs con quiralidad planar emisores de CPL.

3.SOMs HELICOIDALES ACTIVAS EN CPL

3.1. SISTEMAS RÍGIDOS: HELICENOS

Los helicenos y sus derivados son las moléculas rígidas helicoidales más ampliamente estudiadas. Como se comenta brevemente en el Apartado 1.3.3., se trata de un tipo de compuestos policíclicos donde los anillos aromáticos se unen en posición *orto* dando lugar a disposiciones helicoidales debido a la distorsión de la estructura por impedimento estérico entre los anillos. Gracias a esa distorsión y sus estructuras moleculares π -conjugadas, presentan excelentes propiedades quirópticas. Según la naturaleza de los anillos aromáticos presentes en la estructura, se pueden dividir en carbohelicenos y heterohelicenos. Además, si estas moléculas contienen más de un heliceno, se pueden denominar de forma general multihelicenos. A continuación se describen diversos ejemplos de los tres tipos.

3.1.1. Carbohelicenos

Los carbohelicenos son aquellos en los que la estructura helicoidal está formada por anillos de benceno. Las moléculas de carbohelicenos se conocen como [n]helicenos, donde n representa el número de anillos que forman la hélice. De esta forma, podemos encontrar gran variedad de derivados con este esqueleto, desde [4]heliceno en adelante.⁶⁴ El carboheliceno más largo sintetizado hasta la fecha es un [16]heliceno, dando lugar a una hélice con dos vueltas y media sobre su eje helicoidal.⁶⁵ Algunas de estas moléculas son fluorescentes, pero sus rendimientos cuánticos son bajos, por lo que suelen derivatizarse para buscar mejores resultados

⁶⁴ a) Y. Shen, C. F. Chen, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1463–1535. b) M. Gingras, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 968–1006.

⁶⁵ K. Mori, T. Murase, M. Fujita, *Angew. Chemie. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6847–6851.

de emisión y que sean activas en CPL. En este contexto, en la actualidad podemos encontrar una gran variedad de derivados de carbohelicenos con CPL.⁶⁶

Entre los derivados del pentaheliceno, en 2016 Hasobe y colaboradores sintetizaron el compuesto **XVI**. En este diseño, utilizan un sustituyente maleimida para mejorar la CPL y el rendimiento cuántico del esqueleto aromático, consiguiendo con ello un aumento de la eficiencia de 0.04 a 0.37 y valor de $|g_{lum}|$ de 2.4×10^{-3} .⁶⁷ Con otro sustituyente basado en un grupo maleimida, Chen y colaboradores publicaron una familia de derivados de tetrahidro[5]heliceno **XVII** que presentan altos rendimientos cuánticos y $|g_{lum}|$ entre 0.2 y 1.5×10^{-3} .⁶⁸ Teniendo esto en cuenta, el mismo grupo estudió en 2018 cómo afectaba a las propiedades quirópticas la diferencia de aromaticidad entre el [5]heliceno y el tetrahidro[5]heliceno sintetizando los derivados **XVIII** y **XIX**. Al compararlas, encontraron que la estructura **XVIII** aportaba un valor de $|g_{lum}|$ más alto (4.5×10^{-3}) debido a la mayor rigidez de la hélice.⁶⁹ Además, recientemente han estudiado la inversión de la señal de CPL al oxidar una familia de derivados de tetrahidro[5]heliceno **XX** al [5]heliceno **XXI**, encontrando para este último un valor de $|g_{lum}|$ de hasta 6.8×10^{-3} .⁷⁰

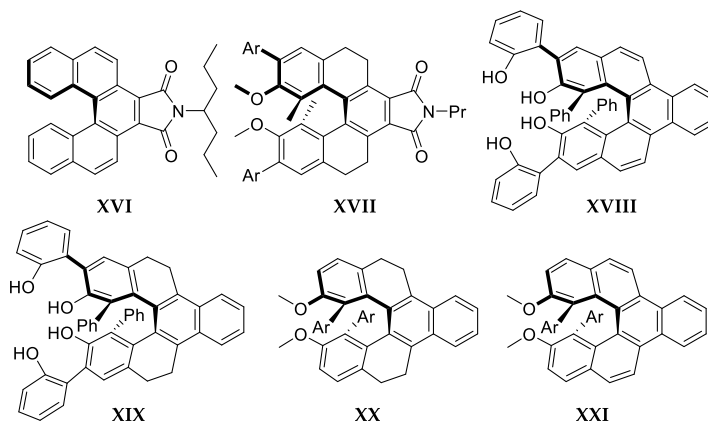


Figura 21. Derivados de [5]heliceno activos en CPL.

⁶⁶ W. L. Zhao, M. Li, H. Y. Lu, C. F. Chen, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 13793–13803.

⁶⁷ H. Sakai, T. Kubota, J. Yuasa, Y. Araki, T. Sakanoue, T. Takenobu, T. Wada, T. Kawai, T. Hasobe, *J. Phys. Chem. C* **2016**, 120, 7860–7869.

⁶⁸ M. Li, H.-Y. Lu, C. Zhang, L. Shi, Z. Tang, C.-F. Chen, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 9921–9924.

⁶⁹ L. Fang, M. Li, W. Bin Lin, C. F. Chen, *Tetrahedron* **2018**, 74, 7164–7172.

⁷⁰ W. Bin Lin, D. Q. He, H. Y. Lu, Z. Q. Hu, C. F. Chen, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 1863–1866.

Respecto a los derivados de [6]heliceno, destacan los sintetizados por Crassous y colaboradores. Por un lado, han publicado la caracterización y propiedades quirópticas de compuestos como **XXII**, cuyo valor de $|g_{lum}|$ es de 9.5×10^{-3} , en los que la señal de CPL se puede modular por acoplamientos excitónicos. Además, en **XXII** encontraron una fuerte dependencia del factor de disimetría con la polaridad del disolvente.⁷¹ Por otro lado, recientemente han sintetizado compuestos similares, pero variando los sustituyentes de los extremos para analizar cómo afecta el carácter donador/aceptor de electrones de estos helicenos a sus propiedades quirópticas. Así optimizaron el control de u_{ij} y m_{ij} para conseguir altos valores de $|g_{lum}|$, siendo de hasta 3×10^{-2} para la molécula **XXIII**.⁷² Por último, en colaboración con este grupo, Qiu y colaboradores han sintetizado y estudiado una nueva familia de compuestos entre los que destacan los derivados 2-mono- (**XXIV**) y di-sustituido (**XXV**) por sus buenos valores de $|g_{lum}|$, de 1.1×10^{-2} y 1.5×10^{-2} respectivamente, gracias a la emisión inducida por agregación (AIE).⁷³

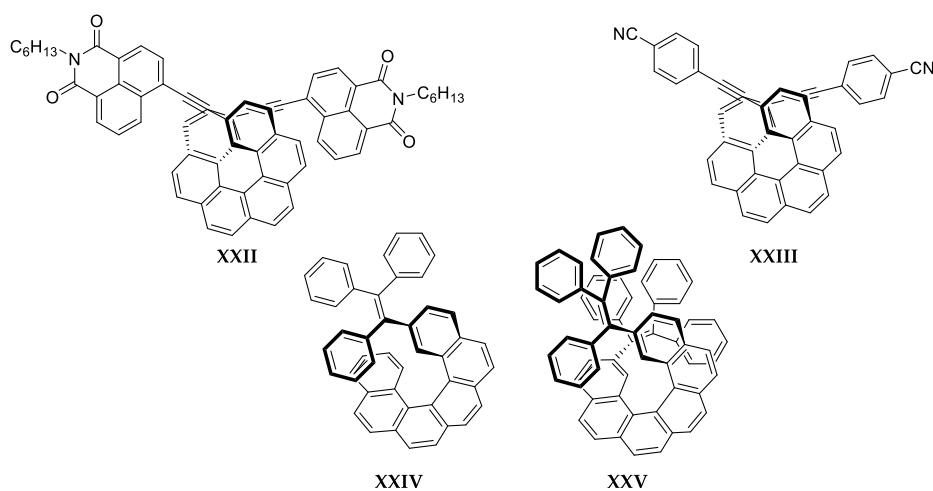


Figura 22. Derivados de [6]heliceno emisores de CPL.

⁷¹ a) K. Dhbaibi, L. Favereau, M. Srebro-Hooper, M. Jean, N. Vanthuyne, F. Zinna, B. Jamoussi, L. Di Bari, J. Autschbach, J. Crassous, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 735–742. b) K. Dhbaibi, L. Favereau, M. Srebro-Hooper, C. Quinton, N. Vanthuyne, L. Arrico, T. Roisnel, B. Jamoussi, C. Poriel, C. Cabanetos, J. Autschbach, J. Crassous, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 567–576.

⁷² K. Dhbaibi, L. Abella, S. Meunier-Della-Gatta, T. Roisnel, N. Vanthuyne, B. Jamoussi, G. Pieters, B. Racine, E. Quesnel, J. Autschbach, J. Crassous, L. Favereau, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 5522–5533.

⁷³ C. Shen, F. Gan, G. Zhang, Y. Ding, J. Wang, R. Wang, J. Crassous, H. Qiu, *Mater. Chem. Front.* **2020**, *4*, 837–844.

Dentro de los derivados de [7]heliceno podemos encontrar los compuestos **XXVI** y **XXVII**, sintetizados por Tanaka y colaboradores, que presentan los valores de $|g_{lum}|$ más altos publicados hasta la fecha en carbohelicenos, de 3×10^{-2} y 3.2×10^{-2} respectivamente.⁷⁴ Otro ejemplo es el derivado **XXVIII**, recientemente descrito por Matsuda y colaboradores, con el que consiguen un rendimiento cuántico de fluorescencia de 0.17 y un $|g_{lum}|$ de 1.3×10^{-2} .⁴⁸

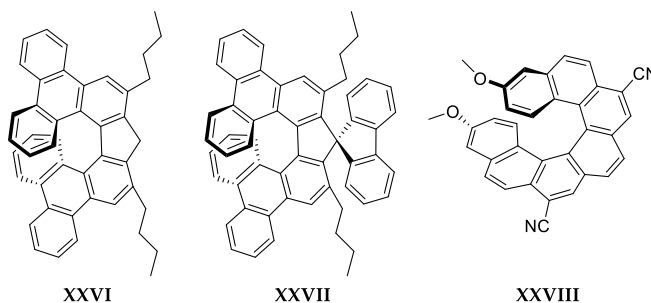


Figura 23. Derivados de [7]heliceno activos en CPL.

Además de estos derivados simples, recientemente se han desarrollado diversas estrategias para el diseño de carbohelicenos con una mayor complejidad estructural. Entre ellas destaca la síntesis de lo que se denominan helicenos extendidos o superhelicenos. Se trata de nanografenos distorsionados por diferentes defectos en su estructura, como un anillo de 7 en **XXIX**⁷⁵ y **XXX**,⁷⁶ o de 8 en **XXXI**,⁷⁷ en los que su estructura incluye un carboheliceno en uno de sus lados. Aunque esto proporciona una nueva perspectiva para el estudio de nanohelicenos con propiedades CPL, sus valores de $|g_{lum}|$ son moderados: 2.3×10^{-4} para **XXIX**, 2×10^{-3} para **XXX** y 7×10^{-4} para **XXXI**. En este sentido, recientemente se ha sintetizado el [9]heliceno **XXXII** en el que se encuentra una considerable mejora de la señal de CPL respecto a su análogo

⁷⁴ Y. Sawada, S. Furumi, A. Takai, M. Takeuchi, K. Noguchi, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4080–4083.

⁷⁵ C. M. Cruz, I. R. Márquez, I. F. A. Mariz, V. Blanco, C. Sánchez-Sánchez, J. M. Sobrado, J. A. Martín-Gago, J. M. Cuerva, E. Maçôas, A. G. Campaña, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3917–3924.

⁷⁶ C. M. Cruz, S. Castro-Fernández, E. Maçôas, J. M. Cuerva, A. G. Campaña, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57*, 14782–14786.

⁷⁷ M. A. Medel, R. Tapia, V. Blanco, D. Miguel, S. P. Morcillo, A. G. Campaña, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2021**, *60*, 6094–6100.

[7]heliceno y a los demás helicenos extendidos mencionados.⁷⁸ Sin embargo, cabe destacar que, aunque es comprensible que exista cierta relación de dicha señal con la longitud del heliceno, con los ejemplos comentados en esta sección se demuestra que se deben tener en cuenta otros muchos factores.

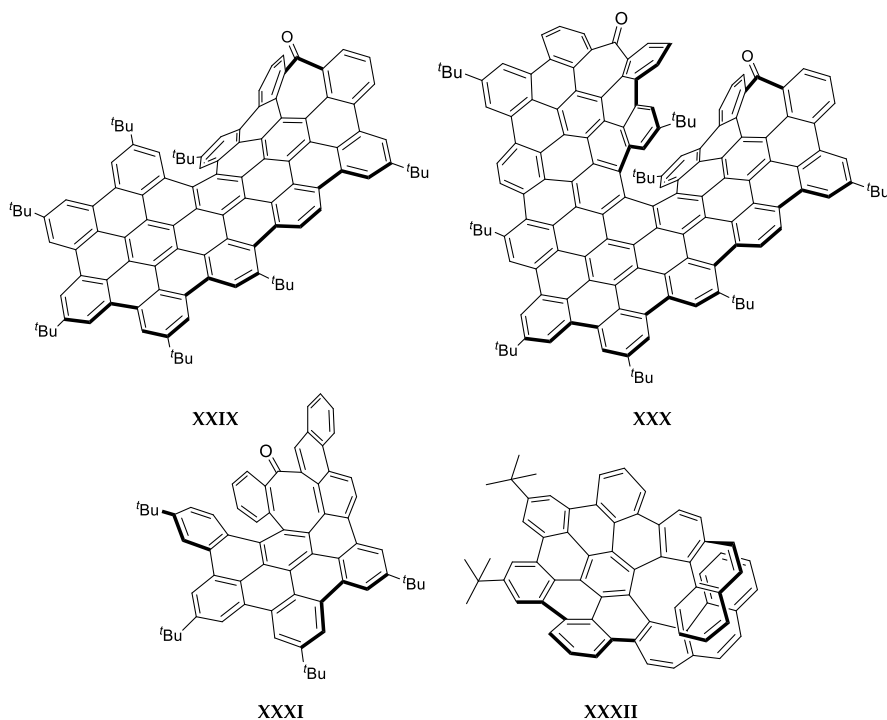


Figura 24. Carbohelicenos extendidos con CPL.

3.1.2. Heterohelicenos

Los heterohelicenos son aquellos en los que podemos encontrar uno o varios heteroátomos en la estructura de la hélice. Estos pueden ser de diferente naturaleza, pero principalmente predominan los átomos de nitrógeno y oxígeno, dando lugar a azahelicenos y oxahelicenos. Para investigar la influencia de estos heteroátomos en la emisión y la CPL de los derivados, Lacour y colaboradores sintetizaron tres

⁷⁸ Z. Qiu, C.-W. Ju, L. Frédéric, Y. Hu, D. Schollmeyer, G. Pieters, K. Müllen, A. Narita, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12, 4661–4667.

hetero[6]helicenos catiónicos.⁷⁹ Aunque los valores del factor de disimetría fueron similares, el compuesto **XXXIII** resultó tener un mejor rendimiento cuántico. Además, estos helicenos catiónicos tienen la peculiaridad de emitir a mayor longitud de onda de lo normal en estas estructuras, sin que afecte al rendimiento cuántico ni a la CPL. Este tipo de emisión también podemos encontrarla en moléculas con grupos BODIPY, como es el compuesto **XXXIV**, descrito por Ema y colaboradores, con valores de $|g_{lum}|$ del orden de 10^{-3} .⁸⁰ Por último, Yorimitsu y colaboradores han publicado recientemente otro estudio sobre cómo afecta la naturaleza de los heteroátomos y otros sustituyentes de derivados del [8]heliceno en las propiedades quirópticas. En él, podemos destacar el compuesto **XXXV** como el derivado que presenta mejor valor de $|g_{lum}|$ (9.5×10^{-3}).⁸¹

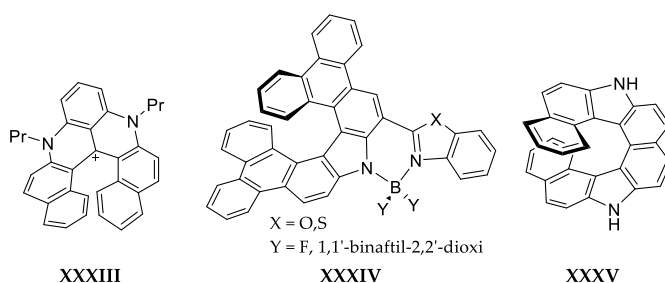


Figura 25. Azahelicenos con emisión de CPL.

En el caso de los oxahelicenos, se encuentra el compuesto **XXXVI**, sintetizado por Takeuchi y colaboradores, capaz de autoensamblarse formando fibras con un factor de disimetría de luminiscencia de 3.5×10^{-2} .⁸² Posteriormente, Tanaka y colaboradores llevaron a cabo la síntesis enantioselectiva del compuesto **XXXVII**, que presenta un $|g_{lum}|$ de 1.1×10^{-3} .⁸³ De forma similar, Bedekar y colaboradores

⁷⁹ J. Bosson, G. M. Labrador, S. Pascal, F.-A. Miannay, O. Yushchenko, H. Li, L. Bouffier, N. Sojic, R. C. Tovar, G. Muller, D. Jacquemin, A. D. Laurent, B. Le Guennic, E. Vauthey, J. Lacour, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 18394–18403.

⁸⁰ C. Maeda, K. Nagahata, T. Shirakawa, T. Ema, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59*, 7813–7817.

⁸¹ T. Yanagi, T. Tanaka, H. Yorimitsu, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 2784–2793.

⁸² T. Kaseyama, S. Furumi, X. Zhang, K. Tanaka, M. Takeuchi, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50*, 3684–3687.

⁸³ R. Yamano, J. Hara, K. Murayama, H. Sugiyama, K. Teraoka, H. Uekusa, S. Kawachi, Y. Shibata, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 42–45.

describieron diciano-9-oxa[7]helicenos como **XXXVIII**, con valores de $|g_{lum}|$ entre 2×10^{-3} y 5×10^{-3} .⁸⁴

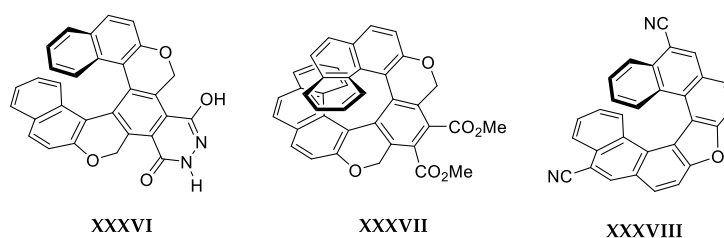


Figura 26. Ejemplos de oxahelicenos con CPL.

Otra modificación para analizar cómo varían las propiedades quirópticas es la variación del número de heteroátomos que contiene el heliceno. En este contexto, cabe destacar el trabajo de Shibata y colaboradores en el que sintetizan una familia de poliaza[7]helicenos con un esqueleto en el que combinan anillos de 5 y de 6. Entre ellos destaca el compuesto **XXXIX**, con un rendimiento cuántico de fluorescencia de 0.8 y un $|g_{lum}|$ de 8×10^{-3} .⁸⁵ Con un esqueleto similar, el poliaza[9]heliceno **XL** estudiado por el mismo grupo ha mejorado estas propiedades recientemente, con un factor de disimetría de luminiscencia de 2.7×10^{-2} .⁸⁶ Este es el valor más alto de los derivados de [9]heliceno encontrados hasta la fecha. También podemos encontrar ejemplos de polioxahelicenos, como el trioxa[9]heliceno **XLI**.⁸⁷ Sin embargo, si se compara con los oxahelicenos anteriores, no se observan cambios relevantes del valor de $|g_{lum}|$.

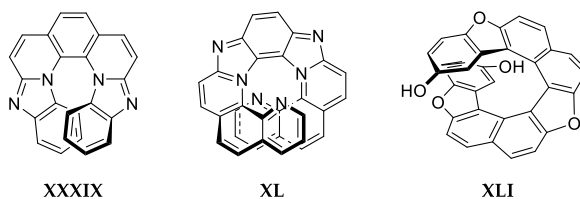


Figura 27. Poliaza y polioxahelicenos activos en CPL.

⁸⁴ R. Gupta, T. A. Cabrereros, G. Muller, A. V. Bedekar, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5397–5405.

⁸⁵ T. Otani, A. Tsuyuki, T. Iwachi, S. Someya, K. Tateno, H. Kawai, T. Saito, K. S. Kanyiva, T. Shibata, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 3906–3910.

⁸⁶ T. Otani, T. Sasayama, C. Iwashimizu, K. S. Kanyiva, H. Kawai, T. Shibata, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 4484–4487.

⁸⁷ M. S. Sundar, B. Klepetářová, L. Bednářová, G. Muller, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 146–150.

Además de estos heteroátomos, podemos encontrar otros ejemplos con Si, P, S o B, aunque son menos frecuentes. Con Si se encuentra el compuesto **XLII**, sintetizado por Tanaka y colaboradores, con un $|g_{lum}|$ bastante bueno (1.6×10^{-2}),⁸⁸ pero menor que el correspondiente análogo carbo[7]heliceno (3×10^{-2}). Por otro lado, Crassous y colaboradores han descrito una familia de fosfahelicenos con 6, 7 y 8 anillos, entre los que destaca el compuesto **XLIII**, con un $|g_{lum}|$ de 8×10^{-4} .⁸⁹ Entre los derivados con S, se encuentra **XLIV**, que presenta una considerable mejoría del rendimiento cuántico de fluorescencia (0.26) con respecto al tetratio[9]heliceno original (0.02), con un $|g_{lum}|$ de 3×10^{-3} .⁹⁰ Por último, para el caso del boro cabe destacar que, por razones de estabilidad química, los helicenos que incorporan boro son azaborahelicenos u oxaborahelicenos. Ejemplo de ello es el compuesto **XLV**, sintetizado por Ros y colaboradores, que presenta una emisión fuertemente desplazada hacia el rojo, con valor de $|g_{lum}|$ de 3.5×10^{-3} .⁹¹

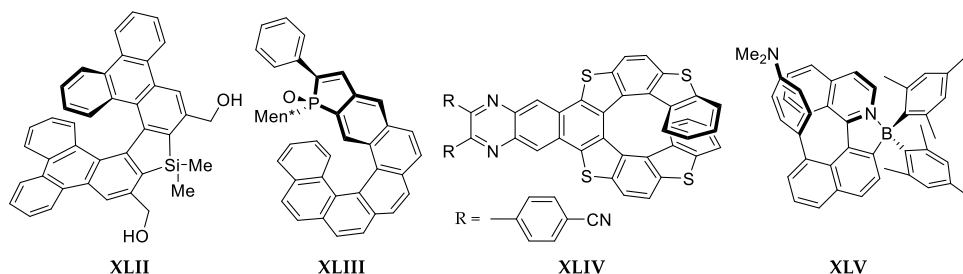


Figura 28. Heterohelicenos con Si, P, S o B emisores de CPL.

Finalmente, hay que mencionar los helicenos organometálicos o metalohelicenos. Se pueden encontrar de dos formas: mediante la introducción de helicenos como ligandos de iones metálicos o incorporando dichos iones dentro de la

⁸⁸ K. Murayama, Y. Oike, S. Furumi, M. Takeuchi, K. Noguchi, K. Tanaka, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1409–1414.

⁸⁹ K. Yavari, W. Delaunay, N. De Rycke, T. Reynaldo, P. Aillard, M. Srebro-Hooper, V. Y. Chang, G. Muller, D. Tondelier, B. Geffroy, A. Voituriez, A. Marinetti, M. Hissler, J. Crassous, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 5303–5310.

⁹⁰ Y. Yamamoto, H. Sakai, J. Yuasa, Y. Araki, T. Wada, T. Sakanoue, T. Takenobu, T. Kawai, T. Hasobe, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4263–4273.

⁹¹ Z. Domínguez, R. López-Rodríguez, E. Álvarez, S. Abbate, G. Longhi, U. Pischel, A. Ros, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 12660–12668.

propia estructura del heliceno. En ambos casos, esta coordinación permite dotarlos de propiedades como la fosforescencia o la actividad redox, por lo que son interesantes como moléculas quirales multifuncionales. En este contexto, en los últimos años el grupo de Crassous ha desarrollado una diversidad de helicenos coordinados con iones metálicos de diferente naturaleza como **XLVI**, con $|g_{lum}|$ entre 10^{-3} y 10^{-2} .⁹² El trabajo más reciente de este grupo estudia las propiedades quirópticas de azahelicenos coordinados con uno y dos átomos de Re, como el compuesto **XLVII**, obteniendo valores de $|g_{lum}|$ en el rango de 3×10^{-3} a 6×10^{-3} .⁹³ Otro ejemplo sería el compuesto **XLVIII**, sintetizado por Hasobe y colaboradores, y que tiene un factor de disimetría de luminiscencia de 2.2×10^{-2} .⁹⁴

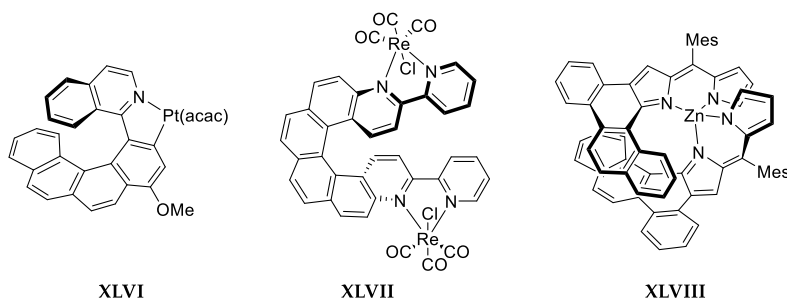


Figura 29. Metalohelicenos con CPL.

3.1.3. Multihelicenos

En los helicenos múltiples, no solo hay que tener en cuenta las interacciones dentro del heliceno, sino también entre los diferentes helicenos de la estructura. La interacción electrónica entre las hélices debe determinarse por varios factores, como la naturaleza electrónica de los helicenos y la distancia y alineamiento entre ellos. El primero está determinado por el tamaño del heliceno, su conjugación y los defectos presentes en su estructura (por ejemplo, la existencia de anillos de cinco miembros o

⁹² J. OuYang, J. Crassous, *Coord. Chem. Rev.* **2018**, *376*, 533–547.

⁹³ a) E. S. Gauthier, L. Abella, N. Hellou, B. Darquié, E. Caytan, T. Roisnel, N. Vanthuyne, L. Favereau, M. Srebro-Hooper, J. A. G. Williams, J. Autschbach, J. Crassous, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59*, 8394–8400. b) N. Saleh, D. Kundu, N. Vanthuyne, J. Olesiak-Banska, A. Pniakowska, K. Matczyszyn, V. Y. Chang, G. Muller, J. A. G. Williams, M. Srebro-Hooper, J. Autschbach, J. Crassous, *ChemPlusChem* **2020**, *85*, 2446–2454.

⁹⁴ H. Ito, H. Sakai, Y. Okayasu, J. Yuasa, T. Mori, T. Hasobe, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 16889–16894.

la presencia de heteroátomos). El segundo depende del diseño molecular: si los helicenos comparten anillos o no, el tamaño y la naturaleza de los linkers utilizados, la simetría molecular, etc.⁹⁵ En la actualidad existe una amplia variedad de multihelicenos en los que se encuentran todo tipo de variaciones de estos factores.

La mayoría de ejemplos de multihelicenos son moléculas compuestas por dos hélices, ya sean carbohelicenos o heterohelicenos. En este contexto, se encuentran diversos diseños estructurales. Uno de ellos sería la unión directa de los dos helicenos, dando lugar a moléculas con forma de “S” como **XLIX**.⁹⁶ También podemos encontrar ejemplos de heterohelicenos con esta geometría, como los dobles azaheliceno **L** y oxaheliceno **LI**.⁹⁷ Al comparar el compuesto **L** con su análogo simple con un solo heliceno, comprobaron que este doble heliceno permitía mejorar considerablemente las propiedades quirópticas, pasando de un $|g_{lum}|$ menor de 10^{-3} en el azaheliceno simple, a un valor de 2.8×10^{-2} . Para explicar la mejora de CPL en helicenos dobles en forma de S, Mori y colaboradores propusieron un protocolo para alinear racionalmente múltiples unidades quirales con el objetivo de impulsar sus respuestas quirópticas, utilizando la molécula de hexaheliceno como modelo.⁹⁸ Sin embargo, esta intensificación del CPL no siempre se observa, como ocurre en los otros dos ejemplos con esta geometría **XLIX** y **LI**, donde el factor de disimetría de luminiscencia encontrado es del orden de 10^{-3} .

⁹⁵ T. Mori, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 2373–2412.

⁹⁶ M. Satoh, Y. Shibata, K. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 5434–5438.

⁹⁷ a) K. Nakamura, S. Furumi, M. Takeuchi, T. Shibuya, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5555–5558.
b) S. Kinoshita, R. Yamano, Y. Shibata, Y. Tanaka, K. Hanada, T. Matsumoto, K. Miyamoto, A. Muranaka, M. Uchiyama, K. Tanaka, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59*, 11020–11027.

⁹⁸ H. Tanaka, M. Ikenosako, Y. Kato, M. Fujiki, Y. Inoue, T. Mori, *Commun. Chem.* **2018**, *1*, 38.

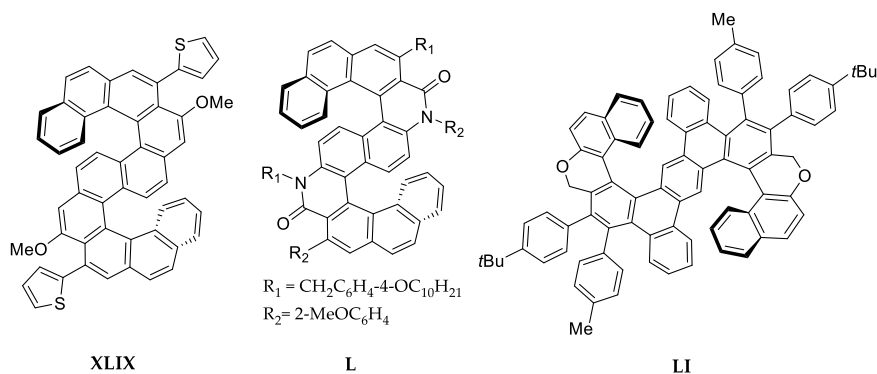


Figura 30. Multihelicenos con forma de S activos en CPL.

Otra forma de unión entre dos helicenos sería a través de un linker, que puede ser de diferente naturaleza, como grupos pirrol, tiofeno, etc. En el ejemplo **LII** se unen por dos alquinos,⁹⁹ mientras que en **LIII** se trata de una perilendiimida.¹⁰⁰ Con este diseño estructural ocurre algo similar al caso anterior, ya que la mejora o intensificación de las propiedades quirópticas depende de cada caso concreto. Aunque en **LII** se encuentra un $|g_{lum}|$ bastante bueno, de 2.5×10^{-2} , el compuesto **LIII** presenta un valor más moderado, de 2×10^{-3} .

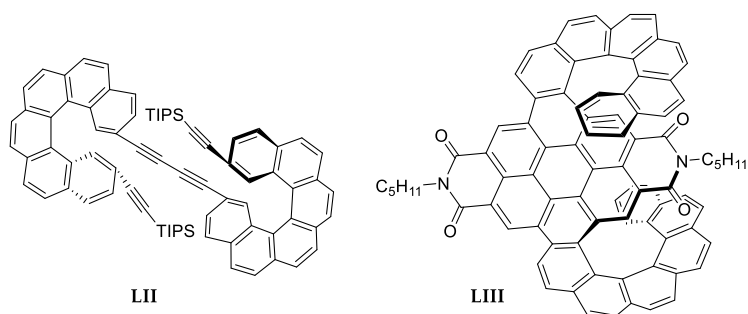


Figura 31. Multihelicenos con linker emisores de CPL.

Otra posibilidad es que los helicenos compartan algunos de sus anillos centrales, como se puede observar en una nueva familia de helicenos sintetizada por Yashima y colaboradores, entre los que se encuentra la molécula **LIV**.¹⁰¹ Asimismo, el grupo de

⁹⁹ C. Schaack, L. Arrico, E. Sidler, M. Górecki, L. Di Bari, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8003–8007.

¹⁰⁰ B. Liu, M. Böckmann, W. Jiang, N. L. Doltsinis, Z. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 7092–7099.

¹⁰¹ T. Ikai, S. Yamakawa, N. Suzuki, E. Yashima, *Chem. Asian J.* **2021**, *16*, 769–774.

Kamikawa ha utilizado esta estrategia para la síntesis y el estudio del compuesto **LV**, con tres helicenos de cinco anillos.¹⁰² Entre los heterohelicenos también se encuentran compuestos con esta geometría, como son **LVI** y **LVII**.¹⁰³ A pesar de la doble o triple helicidad que presentan estas estructuras, su $|g_{lum}|$ no es superior a otros ya comentados, siendo el mayor de ellos 1×10^{-2} para el compuesto **LVI**. Sin embargo, sí cabe destacar el compuesto **LVII** debido a su alto rendimiento cuántico de fluorescencia ($\Phi = 0.8$).

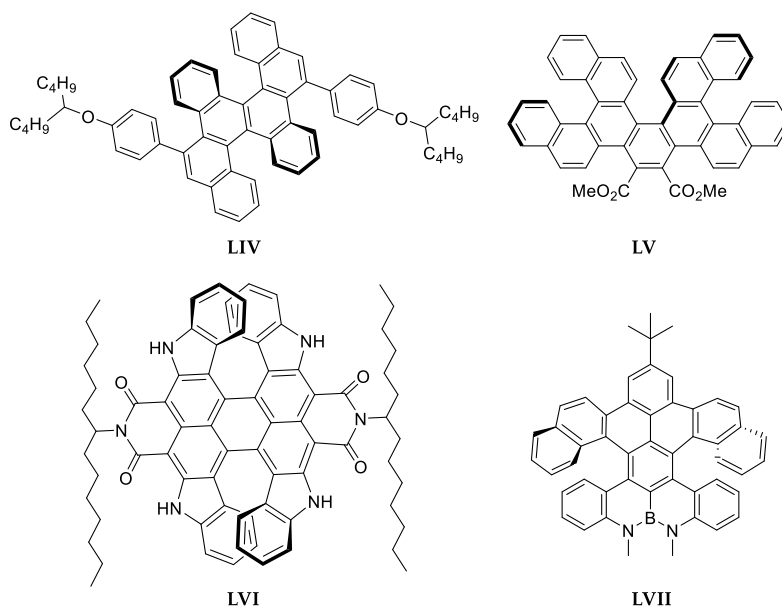


Figura 32. Helicenos dobles y triples que comparten anillos y emiten CPL.

Un caso especial dentro de los multihelicenos es aquel en el que dos helicenos están unidos entre sí por ambos extremos. De esta forma dan lugar a una cinta circular distorsionada alrededor de un eje con forma de ocho. Con esta geometría podemos

¹⁰² A. Yubuta, T. Hosokawa, M. Gon, K. Tanaka, Y. Chujo, A. Tsurusaki, K. Kamikawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10025–10033.

¹⁰³ a) L. Zhang, I. Song, J. Ahn, M. Han, M. Linares, M. Surin, H. J. Zhang, J. H. Oh, J. Lin, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 142. b) Z. Sun, C. Yi, Q. Liang, C. Bingi, W. Zhu, P. Qiang, D. Wu, F. Zhang, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 209–213.

encontrar diversas estructuras como **LVIII** y **LIX**, cuyo $|g_{lum}|$ es 5×10^{-3} y 1.5×10^{-2} respectivamente.¹⁰⁴

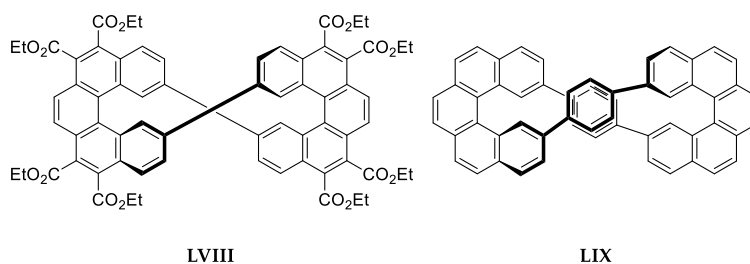


Figura 33. Helicenos con geometría en ocho activos en CPL.

Siguiendo el caso anterior, si la distorsión de la cinta se produce alrededor de más de un eje, se produce una geometría con forma de aspas que se denomina *propeller*. El ejemplo más sencillo de este tipo de geometría sería el compuesto **LX**, con tres pentahelicenos y $|g_{lum}|$ de 1.3×10^{-3} .¹⁰⁵ Con este mismo esqueleto se encuentra el compuesto **LXI**, donde además de los pentahelicenos, la molécula tiene tres perilendiimidias en lo que serían las aspas de la estructura, y presenta un $|g_{lum}|$ muy similar al anterior.¹⁰⁶ Otro compuesto con esta geometría es el superheliceno **LXII**, derivado del carboheliceno **XXIX** ya comentado.¹⁰⁷ Sin embargo, este es un ejemplo más de que el número de helicenos en una estructura no conlleva necesariamente una mejora de sus propiedades quirópticas, ya que **LXII** tiene un factor de disimetría de luminiscencia muy similar al superheliceno simple **XXIX** (2×10^{-4}).

¹⁰⁴ a) A. Robert, G. Nault, H. Bock, N. Vanthuyne, M. Jean, M. Giorgi, Y. Carissan, C. Aroulanda, A. Scalabre, E. Pouget, F. Durola, Y. Coquerel, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 14364–14369. b) H. Kubo, D. Shimizu, T. Hirose, K. Matsuda, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9276–9281.

¹⁰⁵ H. Tanaka, Y. Kato, M. Fujiki, Y. Inoue, T. Mori, *J. Phys. Chem. A* **2018**, *122*, 7378–7384.

¹⁰⁶ Z. Ma, T. Winands, N. Liang, D. Meng, W. Jiang, N. L. Doltsinis, Z. Wang, *Sci. China Chem.* **2020**, *63*, 208–214.

¹⁰⁷ C. M. Cruz, I. R. Márquez, S. Castro-Fernández, J. M. Cuerva, E. Maçôas, A. G. Campaña, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58*, 8068–8072.

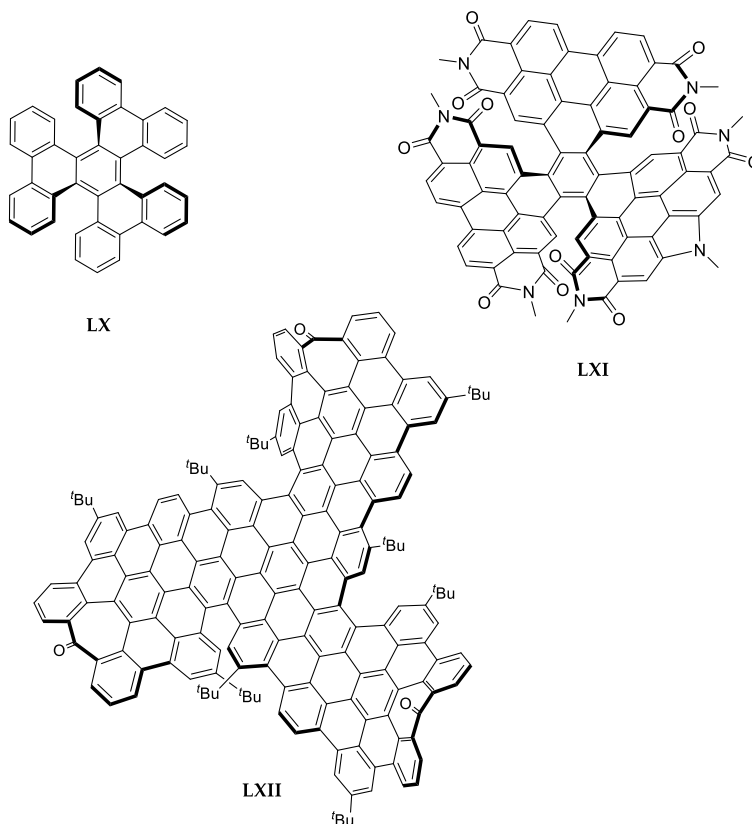


Figura 34. Propellers con CPL.

Por último, hay que mencionar las estructuras multiheliceno con coordinación a metales, que permite obtener una gran variedad de ensamblajes de coordinación con diferentes topologías como sistemas moleculares monometálicos multihelicénicos o cajas supramoleculares. Gracias a sus fuertes respuestas quirópticas, estos sistemas se pueden utilizar como interruptores quirópticos moleculares aplicando una diversidad de estímulos.¹⁰⁸ En este contexto, se encuentran los compuestos **LXIII** y **LXIV**, donde la coordinación reversible con Zn^{2+} produce un cambio conformacional en las hélices que puede estudiarse por el desplazamiento de su señal de CPL.¹⁰⁹ Sin

¹⁰⁸ E. S. Gauthier, R. Rodríguez, J. Crassous, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59*, 22840–22856.

¹⁰⁹ a) H. Isla, M. Srebro-Hooper, M. Jean, N. Vanthuyne, T. Roisnel, J. L. Lunkley, G. Muller, J. A. G. Williams, J. Autschbach, J. Crassous, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 5932–5935. b) H. Isla, N. Saleh, J.-K. Ou-Yang, K. Dhbaibi, M. Jean, M. Dziurka, L. Favereau, N. Vanthuyne, L. Toupet, B. Jamoussi, M. Srebro-Hooper, J. Crassous, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9, 5383–5393.

embargo, dicha coordinación también produce una disminución de su factor de disimetría de fluorescencia, pasando de 8.6×10^{-3} a 1.2×10^{-3} en el primer caso, y de 5×10^{-3} a 3.2×10^{-3} en el segundo.

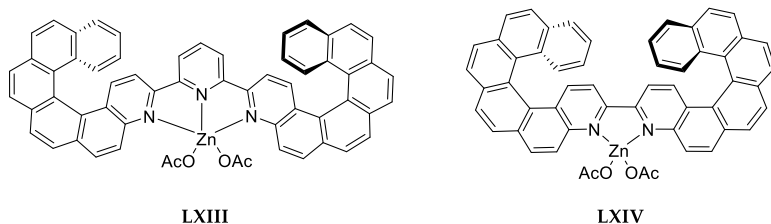


Figura 35. Multihelicenos interruptores de CPL por coordinación con metales.

3.2. SISTEMAS FLEXIBLES: FOLDÁMEROS

Como comentamos en el Apartado 1.3.3., además de las moléculas intrínsecamente helicoidales, existe una gran variedad de estructuras flexibles en las que el plegamiento en forma de hélice viene inducido por otro tipo de interacciones. En este contexto, destacan los denominados *foldámeros*: oligómeros capaces de plegarse en conformaciones bien definidas (Figura 36).¹¹⁰ Su plegamiento tiene principalmente dos características importantes. En primer lugar, se produce por interacciones no covalentes entre monómeros no adyacentes. En segundo lugar, se trata de un plegamiento dinámico, es decir, su carácter conformacional depende del medio en el que se encuentre.¹¹¹

¹¹⁰ a) S. Rinaldi, *Molecules* **2020**, *25*, 3276. b) D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893-4011. c) S. Hecht, I. Huc, *Foldamers: Structure, Properties, and Applications*, Wiley-VCH, **2007**.

¹¹¹ B. A. F. Le Bailly, J. Clayden, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4852–4863.



Figura 36. Plegamiento en forma de hélice por interacciones no covalentes.

Podemos encontrar dos tipos de foldámeros: bióticos o abióticos. Los bióticos son moléculas con estructuras similares a los biopolímeros, pero con menor peso molecular. Se utilizan, por un lado, para estudiar la influencia de la distribución espacial de los monómeros de los biopolímeros en fenómenos importantes como el reconocimiento molecular o la catálisis, y por otro lado, para la obtención de estas propiedades importantes de los biopolímeros en sistemas artificiales.¹¹² Sin embargo, estos foldámeros están principalmente constituidos por cadenas alifáticas que pueden asumir una amplia variedad de conformaciones. Por este motivo no es fácil predecir su plegamiento, y esto dificulta el diseño de estructuras secundarias y terciarias concretas. Para resolver este problema surgieron los denominados foldámeros abióticos.¹¹³ Se trata de oligómeros muy diferentes a las estructuras naturales, pero que contienen anillos aromáticos para dar cierta rigidez al sistema, y gracias a esto, tienen estructuras secundarias bastante estables.¹¹⁴ Dentro de estos, los oligómeros *o*-y *m*-fenílenos son los motivos estructurales más simples que forman una conformación helicoidal en estado sólido, aunque en disolución se suelen encontrar sin una helicidad definida.¹¹⁵ Los foldámeros más estudiados con este tipo de

¹¹² a) R. Aksakal, C. Mertens, M. Soete, Nezha Badi, F. Du Prez, *Adv. Sci.* **2021**, *8*, 2004038. b) Z. C. Girvin, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 41, 17211–17223. c) H. Yokoo, M. Hirano, T. Misawa, Y. Demizu, *ChemMedChem* **2021**, *16*, 1226–1233.

¹¹³ a) D. Mazzier, S. De, B. Wicher, V. Maurizot, I. Huc, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59*, 1606–1610. b) A. A. Fuller, J. L. Moreno, Jr., M. T. Nguyen, *Isr. J. Chem.* **2021**, *61*, 185 – 198.

¹¹⁴ G. Maayan, M. Albrecht, *Metallofoldamers: Supramolecular Architectures from Helicates to Biomimetics*, Wiley-VCH, **2013**.

¹¹⁵ E. Yashima, N. Ousaka, D. Taura, K. Shimomura, T. Ikai, K. Maeda, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 13752–13990.

esqueletos son polifenilacetilenos,¹¹⁶ polifenileneitilenos¹¹⁷ y oligoamidas,¹¹⁸ entre otros.¹¹⁹

Como vemos, se trata de un campo de investigación ampliamente estudiado y a día de hoy se conoce una gran variedad de foldámeros con diferentes estructuras, propiedades y aplicaciones. Sin embargo, hay muy pocos ejemplos que puedan considerarse emisores de CPL. Entre los foldámeros bióticos sólo se encuentra una familia de sulfono- γ -AAPéptidos que ha sido recientemente diseñada y sintetizada por Cai y colaboradores. En ella se encuentran foldámeros basados en aminoácidos con motivos tetrafeniletilenos unidos al esqueleto como cadenas laterales luminiscentes para mejorar el rendimiento cuántico de luminiscencia (Figura 37). Gracias a la limitación de rotación de estos grupos, los rendimientos cuánticos encontrados son bastante altos. Esto y el plegamiento de la estructura helicoidal gracias a los puentes de hidrógeno formados entre los aminoácidos, consiguen que la distribución de los grupos tetrafeniletilenos tenga lugar con bastante precisión. Como consecuencia, los valores de $|g_{lum}|$ de esta familia son considerables, con un valor máximo de 1.2×10^{-2} para el compuesto **LXV**.¹²⁰

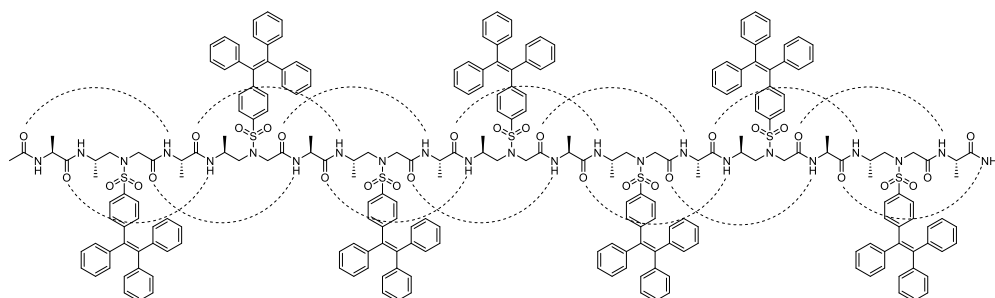
¹¹⁶ a) S. Cai, J. Chen, S. Wang, J. Zhang, X. Wan, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2021**, *60*, 9686–9692. b) K. Echizen, T. Taniguchi, T. Nishimura, K. Maeda, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 3612. c) B. Fernández, R. Rodríguez, E. Quiñoá, R. Riguera, F. Freire, *ACS Omega* **2019**, *4*, 5233–5240.

¹¹⁷ a) N. Zhu, Q. Yan, Z. Luo, Y. Zhai, D. Zhao, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2386 – 2393. b) M. Shen, Z. Luo, Y. Geng, W. Hu, S. Zhang, Y. Lai, B. Liu, W. Duan, D. Zhao, K. Deng, Q. Zeng, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 31725–31731.

¹¹⁸ a) I. Arrata, C. M. Grison, H. M. Coubrough, P. Prabhakaran, M. A. Little, D. C. Tomlinson, M. E. Webb, A. J. Wilson, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3861–3867. b) D. Verreault, K. Moreno, É. Merlet, F. Adamietz, B. Kauffmann, Y. Ferrand, C. Olivier, V. Rodriguez, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 257–263. c) K. Urushibara, T. Yamada, A. Yokoyama, H. Mori, H. Masu, I. Azumaya, H. Kagechika, T. Yokozawa, A. Tanatani, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2019–2039.

¹¹⁹ a) G. Guichard, I. Huc, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5933–5941. b) M. Toyaa, H. Ito, K. Itami, *Polym. Chem.* **2021**, *12*, 3290–3298.

¹²⁰ a) Y. Shi, G. Yin, Z. Yan, P. Sang, M. Wang, R. Brzozowski, P. Eswara, L. Wojtas, Y. Zheng, X. Li, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 12697–12706. b) Y. Shi, P. Sang, G. Yin, R. Gao, X. Liang, R. Brzozowski, T. Odom, P. Eswara, Y. Zheng, X. Li, et al., *Adv. Opt. Mater.* **2020**, *8*, 1902122.



LXV

Figura 37. Foldámero biótico emisor de CPL.

Entre los foldámeros abióticos existen varios ejemplos, todos ellos basados en estructuras oligoamida aquirales. El plegamiento tiene lugar por enlaces de hidrógeno entre los grupos amida y los nitrógenos de cada monómero, pero al tratarse de moléculas aquirales, se pueden plegar en ambos sentidos formando hélices tanto *P* como *M*. Por ello es necesario la introducción de un inductor quiral (ver Antecedentes Generales del Bloque I) que favorece el plegamiento en un solo sentido, y así poder obtener hebras *P* o *M* en cada caso.

La mayoría de los ejemplos de foldámeros abióticos que existen hasta el momento con dicha inducción de quiralidad y señal de CPL han sido sintetizados por Olivier y colaboradores utilizando grupos canfanoilo como inductores quirales. La estrategia es similar a la del caso anterior: unir grupos fluorescentes para mejorar el rendimiento cuántico. De esta forma, han hecho dos estudios en los que analizan cómo cambian las propiedades luminiscentes de las estructuras en función de la naturaleza, cantidad y disposición de grupos luminiscentes unidos a los esqueletos oligoamida centrales LXVI y LXVII. Sin dichos fluoróforos presentan peor rendimiento cuántico, pero valores máximos de $|g_{lum}|$ de 1.2×10^{-2} y 2.1×10^{-2} respectivamente.¹²¹

¹²¹ a) E. Merlet, K. Moreno, A. Tron, N. McClenaghan, B. Kauffmann, Y. Ferrand, C. Olivier, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 9825–9828. b) K. Moreno, E. Merlet, N. McClenaghan, T. Buffeteau, Y. Ferrand, C. Olivier, *Chempluschem* **2021**, 86, 496–503.

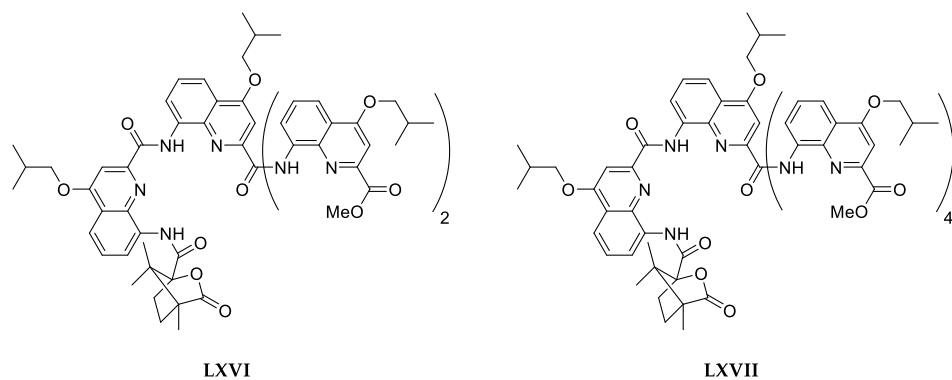


Figura 38. Foldámeros abióticos activos en CPL descritos por Olivier.

El último ejemplo pertenece a una familia de compuestos sintetizada por el grupo de Jiang. En este caso no utilizan grupos luminiscentes a lo largo de la estructura, y la inducción quiral se debe a la introducción de *S*- o *R*-oxazolilánilina en uno o los dos extremos del oligómero, obteniendo así la hélice *P* o *M*-LXVIII respectivamente con un $|g_{lum}|$ de 3.8×10^{-2} .¹²²

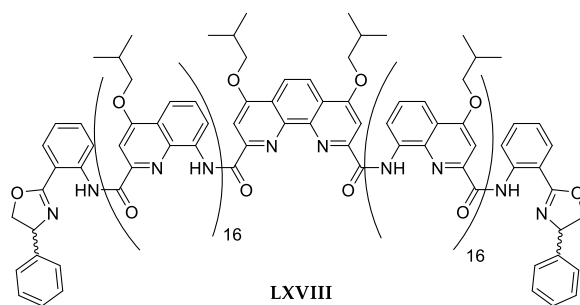


Figura 39. Foldámero abiótico con CPL descrito por Jiang.

¹²² D. Zheng, L. Zheng, C. Yu, Y. Zhan, Y. Wang, H. Jiang, *Org. Lett* **2019**, *21*, 2555–2559.

4. PROPIEDADES ELECTRÓNICAS

Como hemos visto hasta ahora, las propiedades ópticas características de las moléculas orgánicas quirales son bien conocidas y son objeto de amplio estudio desde hace décadas. Sin embargo, las propiedades electrónicas relacionadas con dicha quiralidad componen un campo de investigación que se encuentra aún en desarrollo. Esto puede explicarse de la siguiente forma:

- En electrónica, el interés se centra en compuestos conductores de la electricidad que permitan tener un control sobre el transporte de electrones para su utilización en dispositivos electrónicos.
- En espintrónica, el estudio está enfocado hacia el desarrollo de compuestos que funcionen como filtros de espín, de forma que permitan utilizar el espín del electrón como una variable adicional en el control del transporte de electrones. Con ello se busca mejorar el transporte y almacenamiento de información, con el objetivo de disminuir el consumo, incrementar la memoria y mejorar el procesamiento en dichos dispositivos electrónicos.¹²³

Así, vemos que los compuestos con electrones desapareados, ferromagnéticos o con alto acoplamiento espín-órbita (*spin-orbit coupling*, SOC) cobran especial importancia. Por ello, en estos campos de investigación, tradicionalmente se han estudiado y utilizado metales, compuestos inorgánicos, óxidos y semiconductores. Los compuestos orgánicos, dado que normalmente no presentan electrones desapareados y tienen SOC's pequeños, han servido fundamentalmente como materiales pasivos y para el transporte coherente del espín a largas distancias. Sin embargo, estas moléculas aportarían grandes ventajas si pudieran utilizarse en espintrónica, ya que ofrecen algunas propiedades que no tienen los compuestos inorgánicos, tales como flexibilidad, fácil producción y biocompatibilidad.¹²⁴

¹²³ A. Hirohata, K. Yamada, Y. Nakatani, L. Prejbeanu, B. Diény, P. Pirro, B. Hillebrands, *J. Magn. Magn. Mater.* **2020**, 509, 166711.

¹²⁴ R. Naaman, D. H. Waldeck, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2015**, 66, 263–281.

En este contexto, en 1999 Naaman y Waldeck demostraron experimentalmente que existe una asimetría en la probabilidad de dispersión de los electrones polarizados en capas delgadas de moléculas orgánicas quirales, y lo asociaron al cambio local de geometría inducido por la presencia de carbonos asimétricos.¹²⁵ De esta forma, abrieron la posibilidad de que el transporte de electrones a través de compuestos orgánicos quirales sea espín dependiente, y por tanto, dichas moléculas pueden servir también como filtros de espín. Posteriormente, estudiaron este fenómeno en mayor profundidad y lo denominaron *Chiral-Induced Spin Selectivity Effect* (efecto CISS).¹²⁶

4.1. EFECTO CISS

Debido a la especial simetría en un enantiómero, cuando una carga se mueve a través de dicho compuesto en una dirección, se enfrenta a un potencial electrónico definido por la quiralidad de la molécula. Este potencial genera un campo magnético durante el transporte del electrón que es capaz de interactuar con el propio espín del electrón. De esta forma, tras la magnetización, los electrones con un espín contrario al campo magnético tendrán una mayor resistencia al movimiento que el otro espín. Por ello, al transportarse los electrones a lo largo de la molécula quiral, un espín es preferente respecto al otro en función de su interacción con el campo magnético inducido, produciendo así el filtrado de espín.¹²⁷

¹²⁵ K. Ray, S. P. Ananthavel, D. H. Waldeck, R. Naaman, *Science* **1999**, 283, 814–816.

¹²⁶ R. Naaman, D. H. Waldeck, *J. Phys. Chem. Lett.* **2012**, 3, 2178–2187.

¹²⁷ R. Naaman, Y. Paltiel, D. H. Waldeck, *Nat. Rev. Chem.* **2019**, 3, 250–260.

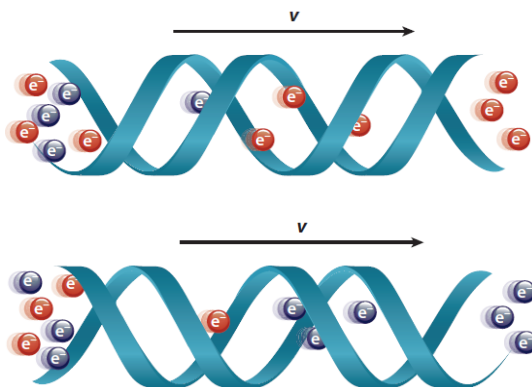


Figura 40. Representación esquemática del efecto CISS.

Este fenómeno es genérico e independiente del origen de la asimetría molecular, es decir, todas las moléculas orgánicas quirales pueden dar lugar a este efecto, sin importar el tipo de motivo quiral que presenten. Sin embargo, si el potencial quiral deriva de una estructura helicoidal conductora, se espera una magnificación del campo inducido durante el movimiento y, por tanto, una maximización de dicha interacción.¹²⁸ Esto hace que el efecto CISS pueda ser importante para entender la transferencia de electrones en moléculas helicoidales biológicas.¹²⁹ Además, se ha demostrado que dicho efecto es útil en la separación de enantiómeros,¹³⁰ en la fabricación de spin-LEDs,¹³¹ y para controlar la dirección de magnetización de materiales ferromagnéticos o la selectividad de reacciones electrocatalíticas.¹³² Por último, cabe destacar que recientemente se ha encontrado una polarización de carga en estas moléculas debida solamente a la polarización de espín transitoria del efecto

¹²⁸ a) V. Kiran, S. P. Mathew, S. R. Cohen, I. Hernández Delgado, J. Lacour, R. Naaman, *Adv. Mater.* **2016**, *28*, 1957–1962. b) R. Gutierrez, E. Díaz, R. Naaman, G. Cuniberti, *Phys. Rev. B* **2012**, *85*, 081404.

¹²⁹ A. Kumar, E. Capua, M. K. Kesharwani, J. M. L. Martin, E. Sitbon, D. H. Waldeck, R. Naaman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2017**, *114*, 2474–2478.

¹³⁰ K. Banerjee-Ghosh, O. Ben Dor, F. Tassinari, E. Capua, S. Yochelis, A. Capua, S. H. Yang, S. S. P. Parkin, S. Sarkar, L. Kronik, L. T. Baczewski, R. Naaman, Y. Paltiel, *Science* **2018**, *360*, 1331–1334.

¹³¹ Y. H. Kim, Y. Zhai, H. Lu, X. Pan, C. Xiao, E. A. Gaulding, S. P. Harvey, J. J. Berry, Z. V. Vardeny, J. M. Luther, M. C. Beard, *Science* **2021**, *371*, 1129–1133.

¹³² a) B. P. Bloom, Y. Lu, T. Metzger, S. Yochelis, Y. Paltiel, C. Fontanesi, S. Mishra, F. Tassinari, R. Naaman, D. H. Waldeck, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, *22*, 21570–21582. b) O. Ben Dor, S. Yochelis, A. Radko, K. Vankayala, E. Capua, A. Capua, S. H. Yang, L. T. Baczewski, S. S. P. Parkin, R. Naaman, Y. Paltiel, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14567. c) W. Mtangi, F. Tassinari, K. Vankayala, A. Vargas Jentzsch, B. Adelizzi, A. R. A. Palmans, C. Fontanesi, E. W. Meijer, R. Naaman, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2794–2798.

CISS. Dicha polarización de carga genera un dipolo debido al exceso de densidad de carga en un lado de la molécula. De esta forma, mientras que el espín total de la molécula se mantiene a cero, la reorganización de carga espín dependiente (*spin dependent charge reorganization*, SDCR) genera un polo negativo en el extremo con mayor densidad electrónica, y un polo positivo en el extremo opuesto (Figura 41). Este fenómeno puede afectar a la reactividad de las moléculas quirales y contribuir a mejorar su enantioselectividad.¹³³

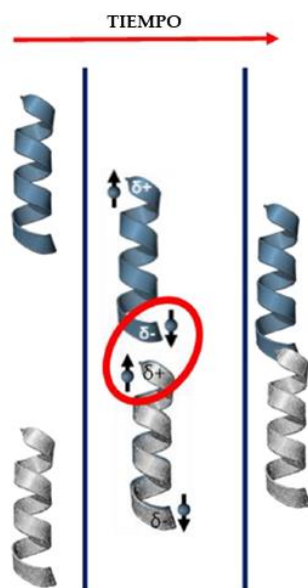


Figura 41. Representación esquemática del efecto SDCR que tiene lugar como consecuencia del efecto CISS.

Se han desarrollado varios estudios teóricos para tratar de explicar el efecto CISS y con ellos se ha conseguido entender lo que ocurre de forma cualitativa. Intuitivamente, es un fenómeno que parece factible desde un punto de vista clásico. Una molécula quiral modelo sería cualquiera con estructura helicoidal, ya que una hélice puede actuar como una bobina, y una bobina conductora de corriente es la típica fuente de campos magnéticos en el mundo macroscópico. Además, está demostrado que un campo magnético puede polarizar electrones, incluyendo los que

¹³³ R. Naaman, Y. Paltiel, D. H. Waldeck, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 2659-2667.

constituyen la corriente. Sin embargo, esa imagen del nivel macroscópico se rompe a escala microscópica. Por un lado, la corriente en estos experimentos es tan pequeña que el tiempo entre el paso de un electrón y otro es bastante largo. Por ello, se debe considerar que solo se mueve un electrón a través de la molécula en la unidad de tiempo. De forma general, cuando un electrón se mueve a través de una molécula quiral genera un campo magnético B .

$$B = \frac{v}{c^2} \times E_{\text{quiral}} \quad \text{Ecuación 11}$$

Aquí, v es la velocidad de movimiento del electrón, c la velocidad de la luz y E_{quiral} el campo eléctrico que actúa en el electrón durante el movimiento a través de la molécula quiral (Figura 42). Debido a que el electrón tiene un dipolo magnético asociado a su espín, los dos estados de espín, que normalmente están degenerados sin la presencia de un campo magnético, ahora se encuentran separados. Teniendo en cuenta la naturaleza tridimensional de los compuestos quirales, una componente del campo magnético es paralela (o antiparalela) a la dirección del vector velocidad del electrón.

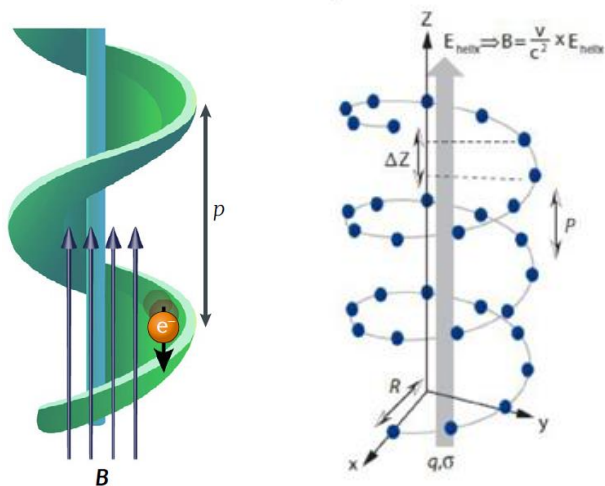


Figura 42. Representación física del campo magnético inducido por el transporte de un electrón a través de una molécula helicoidal.

E_{quiral} debe tener en cuenta la influencia de los electrones y núcleos que componen la molécula quiral. Un electrón con una velocidad de 0.2% la velocidad de la luz y un campo eléctrico de 4.5×10^{11} V/m, que es un campo comparable al experimentado por un electrón en el estado fundamental del átomo de hidrógeno, generaría un campo magnético de 3 T. Sin embargo, para explicar el comportamiento anteriormente comentado, el campo magnético efectivo debe ser 10-100 veces mayor, lo que implica que el campo eléctrico también debe serlo. Por lo tanto, esto quiere decir que, además de la contribución de los electrones de valencia, los de la capa interna también están involucrados.¹²⁶

A nivel microscópico el SOC es una fuente de campos magnéticos que afectan a los electrones. Desde el punto de vista de un electrón orbitando alrededor de un núcleo, el campo magnético es proporcional a $v/c^2 E$, donde v es la velocidad del electrón en su órbita y E es el campo eléctrico experimentado por el electrón.¹³⁴

Cuando un electrón pasa a través de una molécula, pasa por diferentes átomos, y en cada uno de ellos orbitará alrededor del núcleo, creando un efecto acumulativo. Debido a que la dirección del campo magnético espín-órbita depende de la orientación de la órbita, es importante que las órbitas de los diferentes átomos en la molécula se orienten hacia una dirección específica. Si no es así, los campos magnéticos se cancelan. En las moléculas quirales existe una dirección preferente cuando el electrón es transportado a través de la molécula, motivo por el cual se debe tener en cuenta dicho efecto.

Hasta el momento no existe un punto de vista único del origen del efecto CISS. Aunque hay una gran variedad de estudios teóricos y actualmente siguen desarrollándose,¹³⁵ ninguno puede compararse cuantitativamente con los datos experimentales. Además, es importante destacar que, aunque son modelos bastante

¹³⁴ S. Varela, V. Mujica, E. Medina, *Phys. Rev. B* **2016**, 93, 155436.

¹³⁵ a) E. Díaz, F. Domínguez-Adame, R. Gutierrez, G. Cuniberti, V. Mujica, *J. Phys. Chem. Lett.* **2018**, 9, 5753–5758. b) D. Nürenberg, H. Zacharias, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, 21, 3761–3770. c) K. Michaeli, R. Naaman, *J. Phys. Chem. C* **2019**, 123, 17043–17048. d) S. Dalum, P. Hedegård, *Nano Lett.* **2019**, 19, 5253–5259. e) V. V. Maslyuk, R. Gutierrez, A. Dianat, V. Mujica, G. Cuniberti, *J. Phys. Chem. Lett.* **2018**, 9, 5453–5459.

diferentes, hay ciertas características comunes entre ellos. Todos se basan en el cálculo de la interacción espín-órbita del espín de un electrón que se mueve a través de un potencial helicoidal, y en su desarrollo todos demuestran que la quiralidad es esencial para obtener la polarización de espín. Además, a pesar de que el SOC en hidrocarburos es extremadamente bajo (del orden de los μeV), todos los cálculos teóricos utilizan valores de SOC significativamente más grandes, de entre una y tres órdenes de magnitud más. Este aumento del SOC lo justifican utilizando la estructura secundaria de la molécula. Para una molécula curvada, el SOC incrementa debido al solapamiento de los orbitales p entre átomos vecinos, lo que quiere decir que la orientación del espín está más fuertemente acoplada a la órbita molecular.¹³⁶ De esta forma, el SOC en moléculas quirales da como resultado la división en dos estados energéticos diferentes de los espines de electrones en movimiento a través de ellas.¹³⁷

La mayor discrepancia entre los cálculos y los resultados experimentales viene dada por la magnitud de la polarización de espín P . Dicho valor puede definirse a partir de I_α y I_β como medidas experimentales de la orientación del espín de forma paralela o antiparalela al vector velocidad del electrón.

$$P = \frac{I_\alpha - I_\beta}{(I_\alpha + I_\beta)} \quad \text{Ecuación 12}$$

Aunque la mayoría de modelos y estudios teóricos sólo explican polarizaciones bastante pequeñas, experimentalmente podemos encontrar una polarización de espín mayor del 80% ($P = 0.8$).¹³⁸ Hasta el momento se ha podido medir el efecto CISS en

¹³⁶ a) B. Berche, F. Mireles, E. Medina, *Condens. Matter Phys.* **2017**, *20*, 13702. b) G. A. Steele, F. Pei, E. A. Laird, J. M. Jol, H. B. Meerwaldt, L. P. Kouwenhoven, *Nat. Commun.* **2013**, *4*, 1573.

¹³⁷ K. Michaeli, R. Naaman, *Origin of Spin Dependent Tunneling through Chiral Molecules*, **2016**.

¹³⁸ C. Kulkarni, A. K. Mondal, T. K. Das, G. Grimbom, F. Tassinari, M. F. J. Mabesoone, E. W. Meijer, R. Naaman, *Adv. Mater.* **2020**, *32*, 1904965.

dobles hélices de ADN,¹³⁹ polímeros,¹⁴⁰ oligopéptidos,¹⁴¹ bacteriorrodopsina¹⁴² motores moleculares artificiales,¹⁴³ quantum dots¹⁴⁴ y helicenos,¹⁴⁵ entre otros (Figura 43).

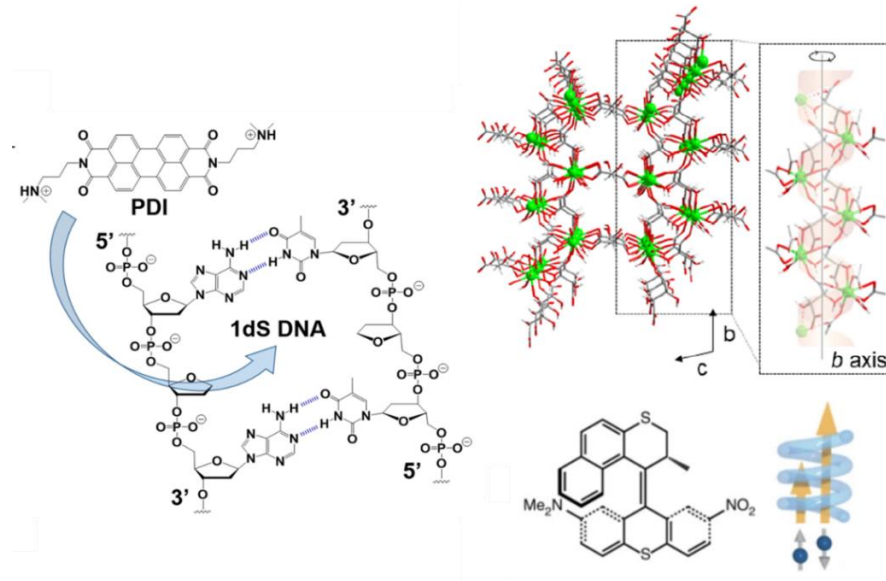


Figura 43. Moléculas estudiadas experimentalmente con polarización de espín.

Estos estudios experimentales han permitido determinar algunas propiedades generales de la capacidad de filtrado de espín de las moléculas quirales:¹⁴⁶

¹³⁹ a) B. Göhler, V. Hamelbeck, T. Z. Markus, M. Kettner, G. F. Hanne, Z. Vager, R. Naaman, H. Zacharias, *Science* **2011**, 331, 894–897. b) J. M. Abendroth, N. Nakatsuka, M. Ye, D. Kim, E. E. Fullerton, A. M. Andrews, P. S. Weiss, *ACS Nano* **2017**, 11, 7516–7526.

¹⁴⁰ a) P. C. Mondal, N. Kantor-Uriel, S. P. Mathew, F. Tassinari, C. Fontanesi, R. Naaman, *Adv. Mater.* **2015**, 27, 1924–1927. b) A. K. Mondal, M. D. Preuss, M. L. Ślęczkowski, T. K. Das, G. Vantomme, E. W. Meijer, R. Naaman, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 7189–7195.

¹⁴¹ a) P. V. Möllers, S. Ulku, D. Jayarathna, F. Tassinari, D. Nürenberg, R. Naaman, C. Achim, H. Zacharias, *Chirality* **2021**, 33, 93–102. b) F. Tassinari, D. R. Jayarathna, N. Kantor-Uriel, K. L. Davis, V. Varade, C. Achim, R. Naaman, *Adv. Mater.* **2018**, 30, 1706423.

¹⁴² V. Varade, T. Markus, K. Vankayala, N. Friedman, M. Sheves, D. H. Waldeck, R. Naaman, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, 20, 1091–1097.

¹⁴³ M. Suda, Y. Thathong, V. Promarak, H. Kojima, M. Nakamura, T. Shiraogawa, M. Ehara, H. M. Yamamoto, *Nat. Commun.* **2019**, 10, 2455.

¹⁴⁴ B. P. Bloom, V. Kiran, V. Varade, R. Naaman, D. H. Waldeck, *Nano Lett.* **2016**, 16, 4583–4589.

¹⁴⁵ M. Kettner, V. V. Maslyuk, D. Nürenberg, J. Seibel, R. Gutierrez, G. Cuniberti, K. H. Ernst, H. Zacharias, *J. Phys. Chem. Lett.* **2018**, 9, 2025–2030.

¹⁴⁶ R. Naaman, Y. Paltiel, D. H. Waldeck, *J. Phys. Chem. Lett.* **2020**, 11, 3660–3666.

1. La polarización de espín para un flujo normal a través de moléculas quirales puede alcanzar valores de hasta el 85% a temperatura ambiente.
2. La información de espín puede ser transportada a una distancia de decenas de nanómetros o incluso mayor.
3. La polarización de espín depende del voltaje de forma no lineal.
4. Cuando se aplica un potencial a moléculas quirales, la polarización de espín acompaña a la polarización de carga. Esta polarización puede dar lugar a fuertes interacciones de intercambio de espín con otras moléculas quirales o con un sustrato magnético.
5. La magnitud y signo del efecto CISS en una molécula están correlacionados con la respuesta quiróptica de dicha molécula.

Para medir la polarización de espín producida por el efecto CISS se suele utilizar un campo eléctrico a través de la molécula, ya sea con electrodos o con dipolos magnéticos.¹⁴⁷ Así, desde que se empezó a estudiar experimentalmente este efecto, se han utilizado diferentes métodos como magnetorresistencia,^{128,143} voltametría cíclica,¹⁴⁸ y fotoemisión resuelta por espín.^{139a} Sin embargo, las técnicas más destacadas hasta el momento han sido las medidas de Hall (Figura 44a),^{133,148,149} la microscopía de fuerza atómica (*Atomic Force Microscopy*, AFM)¹⁵⁰ (Figura 44b) y el microscopio de efecto túnel (*Scanning tunneling microscope*, STM).¹⁵¹

¹⁴⁷ R. Naaman, D. H. Waldeck, The Chiral Induced Spin Selectivity (CISS) Effect, in *World Scientific Reference on Spin in Organics*, Mater. Energy, World Scientific Publishing Co. Pte Ltd, USA **2018**, *4*, 235-270.

¹⁴⁸ S. Mishra, V. S. Poonia, C. Fontanesi, R. Naaman, A. M. Fleming, C. J. Burrows, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 123–126.

¹⁴⁹ a) S. Mishra, S. Pirbadian, A. K. Mondal, M. Y. El-Naggar, R. Naaman, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19198–19202. b) O. Ben Dor, S. Yochelis, A. Radko, K. Vankayala, E. Capua, A. Capua, S. H. Yang, L. T. Baczewski, S. S. P. Parkin, R. Naaman, et al., *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 1–7. c) O. Ben Dor, N. Morali, S. Yochelis, L. T. Baczewski, Y. Paltiel, *Nano Lett.* **2014**, *14*, 6042–6049.

¹⁵⁰ A. Ziv, A. Saha, H. Alpern, N. Sukenik, L. T. Baczewski, S. Yochelis, M. Reches, Y. Paltiel, *Adv. Mater.* **2019**, *31*, 1904206.

¹⁵¹ A. C. Aragonès, E. Medina, M. Ferrer-Huerta, N. Gimeno, M. Teixidó, J. L. Palma, N. Tao, J. M. Ugalde, E. Giralt, I. Díez-Pérez, V. Mujica, *Small* **2017**, *13*, 1602519.

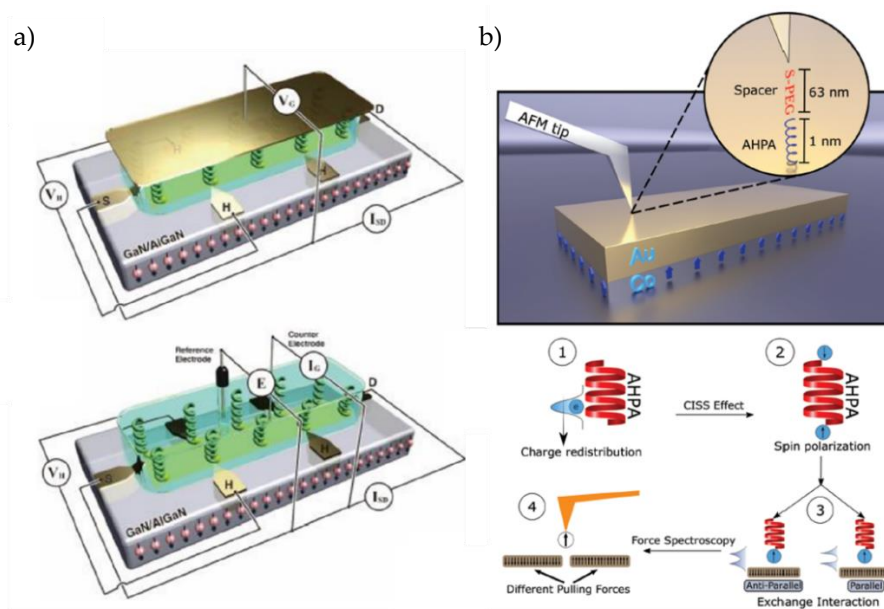


Figura 44. Esquema experimental de a) las medidas de Hall y b) AFM con punta magnetizada.

4.2. MEDIDAS DE ELECTRÓNICA MOLECULAR

Para estudiar el efecto CISS en moléculas orgánicas quirales, se busca principalmente la manifestación de la polarización de espín como un cambio observable de conductancia, es decir, un cambio en la medida del transporte de electrones a través de la molécula en función de la orientación que lleven dichos electrones. Con este objetivo, los experimentos deben diseñarse de forma que permitan medir la diferente intensidad de corriente a través de un sistema quiral con las dos posibles direcciones de magnetización o, alternativamente, utilizando una dirección de magnetización y midiendo la intensidad de corriente a través de ambos enantiómeros. Por ello es necesario hablar de “*single-molecule electronics*” o electrónica molecular.¹⁵² La idea inicial de este concepto es usar moléculas individuales como

¹⁵² T. A. Su, M. Neupane, M. L. Steigerwald, L. Venkataraman, C. Nuckolls, *Nat. Rev. Mater.* **2016**, *1*, 16002.

elementos electrónicos activos para desarrollar diferentes pruebas experimentales que permitan el estudio de sus propiedades de transporte electrónico. Esto conlleva utilizar electrodos con una sola molécula entre ellos. Idealmente, estos electrodos permitirían una caracterización fiable y reproducible de las moléculas simples a temperatura ambiente.¹⁵³ Con este objetivo, se han desarrollado una variedad de técnicas, entre las que destaca la microscopía de sonda de barrido (*scanning probe microscopy*, SPM).¹⁵⁴ La principal ventaja de las técnicas basadas en SPM es que permiten obtener imágenes del sistema en cuestión y estudiar el transporte de electrones de manera simultánea. Entre ellas, el STM y la microscopía de fuerza atómica de conductancia (C-AFM) son las más ampliamente utilizadas para el estudio de sistemas electrónicos moleculares mediante la formación de una unión metal-molécula-metal entre la punta metálica y el sustrato. En ambas técnicas, una vez que están formadas dichas uniones, la punta (electrodo sobre la molécula) puede quedarse fija, y con esa configuración se puede realizar la caracterización del transporte de electrones a través de la unión molecular.¹⁵⁵

4.2.1. STM

Este instrumento se basa en la obtención de imágenes a nivel atómico o medidas de conductancia unimolecular mediante la aplicación de una diferencia de potencial entre una muestra y la punta del microscopio. Teniendo esto en cuenta, para optimizar el sistema es necesario comprender y controlar los procesos físicos que tienen lugar a nivel molecular. Por ello, se han estudiado profundamente las características químicas, estructurales y electrónicas de los elementos que componen el circuito unimolecular: electrodos, grupos de anclaje y puentes moleculares (Figura 45).

¹⁵³ S. V. Aradhya, L. Venkataraman, *Nat. Nanotechnol.* **2013**, *8*, 399–410.

¹⁵⁴ L. Sun, Y. A. Diaz-Fernandez, T. A. Gschneidner, F. Westerlund, S. Lara-Avila, K. Moth-Poulsen, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7378–7411.

¹⁵⁵ a) S. Pan, Q. Fu, T. Huang, A. Zhao, B. Wang, Y. Luo, J. Yang, J. Hou, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2009**, *106*, 15259–15263. b) Z. Xie, I. Báldea, C. E. Smith, Y. Wu, C. D. Frisbie, *ACS Nano* **2015**, *9*, 8022–8036.

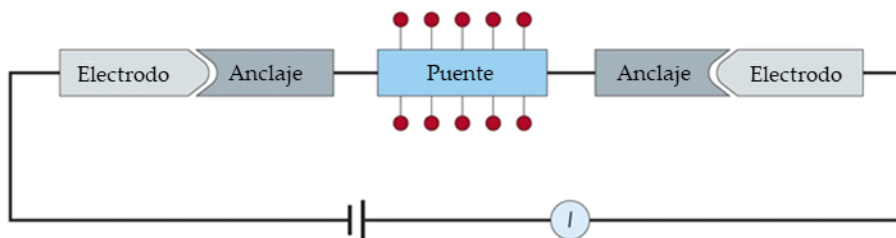


Figura 45. Componentes de un circuito unimolecular

Los electrodos son los elementos terminales del circuito, es decir, las dos puntas del sistema que hacen contacto mecánico y electrónico con el puente molecular. Para que las medidas sean adecuadas, debe optimizarse dicho contacto de forma que dé lugar a un transporte de carga eficiente y se minimicen los efectos secundarios, como caídas de voltaje o disminuciones de potencia. El material más comúnmente utilizado en los electrodos del STM es el oro, debido principalmente a que es inerte y permite realizar medidas unimoleculares eficientes y reproducibles a temperatura y condiciones ambientales. Existen otros metales con propiedades electrónicas interesantes (Ni, Fe, Cu), pero se oxidan fácilmente al aire, creándose una capa de óxido entre el electrodo y el puente molecular que perjudica el contacto entre dichos componentes. Por lo tanto, usar estos metales conlleva el acondicionamiento del sistema a alto vacío o atmósfera inerte, lo que implica un aumento considerable de complejidad. También se han utilizado otros materiales no metálicos, como grafeno o nanotubos de carbono.¹⁵⁶

Los grupos de anclaje, también conocidos como *linkers* o grupos de contacto, son grupos funcionales que forman parte del cable molecular y a partir de los cuales tiene lugar el contacto entre la molécula y los electrodos. Por ello, para facilitar la unión molécula-metal, normalmente estos grupos se encuentran en cada extremo del compuesto. Sin embargo, también se pueden incluir más a lo largo del puente

¹⁵⁶ a) F. Prins, A. Barreiro, J. W. Ruitenbergh, J. S. Seldenthuis, N. Aliaga-Alcalde, L. M. K. Vandersypen, H. S. J. van der Zant, *Nano Lett.* **2011**, *11*, 4607–4611. b) X. Guo, J. P. Small, J. E. Klare, Y. Wang, M. S. Purewal, I. W. Tam, B. H. Hong, R. Caldwell, L. Huang, S. O'Brien, J. Yan, R. Breslow, S. J. Wind, J. Hone, P. Kim, C. Nuckolls, *Science* **2006**, *311*, 356–359.

molecular de forma que la misma molécula ofrezca varios caminos de conductancia dependiendo del grupo de anclaje que forma la unión con el metal.¹⁵⁷ Además, dependiendo de la naturaleza de estos grupos, dicha unión se da típicamente a través de interacciones donador-aceptor (dativos) o por enlace covalente entre el electrodo y el grupo funcional en cuestión. En la Figura 46 tenemos una clasificación de los grupos más comunes utilizados con electrodos de oro. A diferencia de los dativos, los grupos de anclaje covalentes son más robustos y permiten un mayor acoplamiento electrónico con los electrodos, lo que origina mayores conductancias.¹⁵⁸ Además, entre estos últimos, cabe destacar el enlace Au-S a partir de tioles debido a su facilidad de formación y su resistencia. Sin embargo, los tioles se oxidan con facilidad en condiciones ambientales, generando una capa de disulfuros en los electrodos que ocasiona errores en la medida de conductancia.¹⁵⁹ Para evitarlo y proteger los tioles de la oxidación, comúnmente se utilizan derivados de los tioles, como el grupo tioacetato (SAC) o el tiometilo (SMe).¹⁶⁰

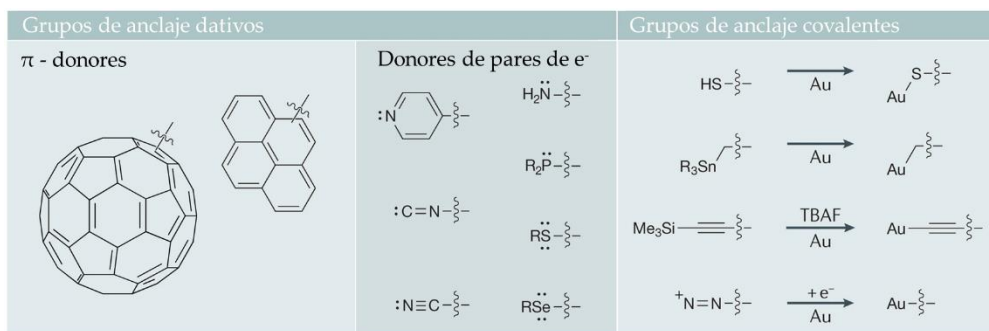


Figura 46. Grupos de anclaje según su naturaleza

Por último, el puente molecular es la estructura unimolecular a través de la cual pasa la corriente electrónica cuando sus grupos de anclaje están en contacto con ambos electrodos. De los tres componentes del circuito, es el que presenta un mayor

¹⁵⁷ a) B. Xu, N. J. Tao, *Science* **2003**, *301*, 1221–1223. b) A. Castrogiovanni, P. Herr, C. B. Larsen, X. Guo, C. Sparr, O. S. Wenger, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 16748–16754.

¹⁵⁸ F. Chen, X. Li, J. Hihath, Z. Huang, N. Tao, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15874–15881.

¹⁵⁹ H. Häkkinen, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 443–455.

¹⁶⁰ M. T. González, E. Leary, R. García, P. Verma, M. A. Herranz, G. Rubio-Bollinger, N. Martín, N. Agrait, *J. Phys. Chem. C.* **2011**, *115*, 17973–17978.

potencial de manipulación con química sintética, ya que cualquier estructura que pueda sintetizarse y presente grupos de anclaje adecuados, puede servir como puente molecular. Sin embargo, es importante tener en cuenta su naturaleza química, ya que es un factor esencial que influye en las propiedades electrónicas del circuito. Además, otro factor importante es su estructura, formada por una cadena central y sus sustituyentes: la cadena central es el camino principal a través del cual pasan los electrones, y los sustituyentes son los grupos químicos unidos a dicha cadena, que pueden alterar tanto la estructura electrónica como la conformación de la molécula. En la Figura 47 se muestran algunos ejemplos, pero se hablará en mayor profundidad sobre puentes moleculares medidos experimentalmente en los antecedentes del capítulo 2 de esta memoria.

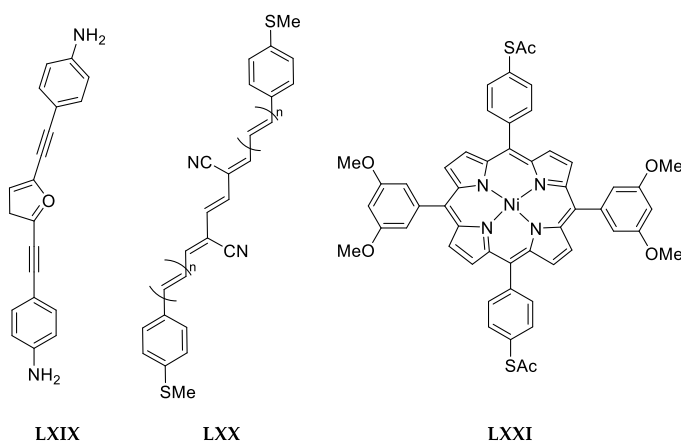


Figura 47. Ejemplos de cables moleculares de diferente naturaleza y estructura.¹⁶¹

Respecto a la medida realizada mediante STM, el método más común utilizado es la técnica de ruptura de uniones moleculares in situ (*break junction*, BJ-STM), desarrollado por Tao y colaboradores.¹⁶² En ella, el movimiento de la punta se controla de forma precisa gracias a un transductor piezoeléctrico, que está hecho con titanato

¹⁶¹ a) J. S. Meisner, M. Kamenetska, M. Krikorian, M. L. Steigerwald, L. Venkataraman, C. Nuckolls, *Nano Lett.* **2011**, *11*, 1575-1579. b) W. Chen, H. Li, J. R. Widawsky, C. Appayee, L. Venkataraman, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 918-920. c) S. Fujii, S. Marqués-González, J. Shin, H. Shinokubo, T. Masuda, T. Nishino, N. P. Arasu, H. Vázquez, M. Kigushi, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 15984.

¹⁶² a) B. Xu, N. J. Tao, *Science* **2003**, *301*, 1221-1223. b) F. Chen, J. Hihath, Z. Huang, X. Li, N. J. Tao, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2007**, *58*, 535-564.

de circonato de plomo. De esta forma, las moléculas pueden unirse a ambos electrodos cuando la punta está lo suficientemente cerca del sustrato, y una vez formada dicha unión, la punta se aleja del sustrato hasta romper la unión metal-molécula-metal (Figura 48). Este método permite crear rápidamente cientos de uniones moleculares por distintas repeticiones de movimiento de la punta, acercándola y alejándola del sustrato donde se encuentran las moléculas.

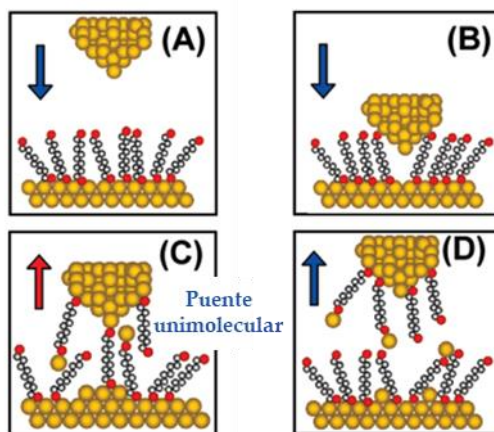


Figura 48. Esquema experimental de la medida de conductancia en STM

Controlando con precisión el movimiento de la punta, y con ello la distancia entre la punta y el sustrato, el número de moléculas que forman el puente puede cambiar. La conductancia se suele medir en función del desplazamiento relativo de la punta para producir trazas de conductancia. El proceso se repite formando miles de uniones metal-molécula-metal y se construyen histogramas a partir de dichos datos de conductancia (Figura 49).¹⁶³ De esta forma, la medida de la corriente entre la punta y la superficie depende exponencialmente de la distancia entre ambas, y el rápido decaimiento de dicha corriente es una parte esencial del uso efectivo del STM, ya que permite establecer un circuito de retroalimentación muy sensible para uno o pocos átomos en el borde de la punta.

¹⁶³ D. Xiang, X. Wang, C. Jia, T. Lee, X. Guo, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 4318–4440.

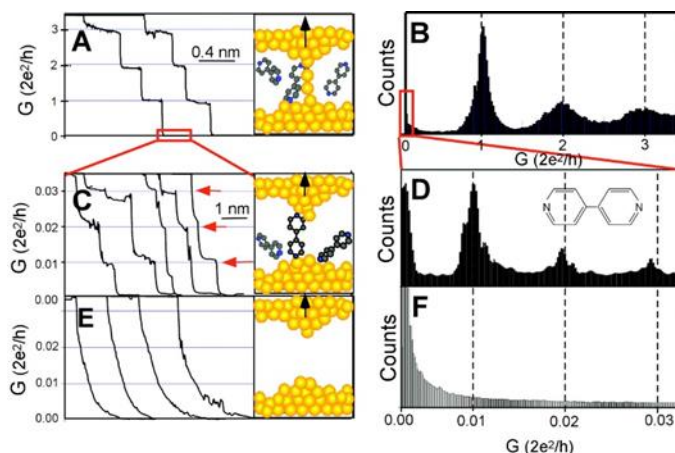


Figura 49. Medida de conductancia con STM e histogramas de 4,4'-bipiridina.

Para utilizar esta técnica en el estudio del efecto CISS, lo que se hace es filtrar uno de los espines usando una sonda magnética que mejora la imagen magnética resuelta. Esta modificación se denomina *Spin-polarized-STM* (SP-STM).¹⁶⁴ Sin embargo, este método necesita una muestra conductora, ultra alto vacío y, preferiblemente, bajas temperaturas. Por dicho motivo, el SP-STM ha sido poco explotado en este campo. En 2017, Mujica y colaboradores realizaron el único estudio hasta la fecha en el que se mide el efecto CISS utilizando SP-STM. Midieron la conductancia espín-dependiente de una secuencia peptídica helicoidal de 22 aminoácidos y su enantiómero.¹⁵¹ Para ello, como se ha comentado previamente, es necesario magnetizar la punta, por lo que en este caso utilizan una punta de níquel. Así, el control de estas dos variables experimentales (la orientación de la magnetización de la punta de Ni y la quiralidad de los péptidos, Figura 50a) permite estudiar las tres variables físicas clave de la unión para regular la conductancia: magnetorresistencia, quiralidad y el magnetismo interfacial que surge como resultado de la interacción metal-molécula. Combinando las diferentes posibilidades, encontraron una capacidad de polarización de espín de en torno al 60% ($P=0.6$) (Figura 50b). Además, consiguieron explicar estos resultados experimentales con un

¹⁶⁴ a) M. Bode, *Reports Prog. Phys.* **2003**, 66, 523–582. b) R. Wiesendanger, H. J. Güntherodt, G. Güntherodt, R. J. Gambino, R. Ruf, *Phys. Rev. Lett.* **1990**, 65, 247–250.

modelo teórico, desarrollado por Medina y colaboradores, que relaciona la polarización de espín con el transporte de electrones en uniones moleculares teniendo en cuenta el efecto de filtrado de espín debido a la quiralidad molecular y la presencia de un electrodo magnetizado.¹⁶⁵

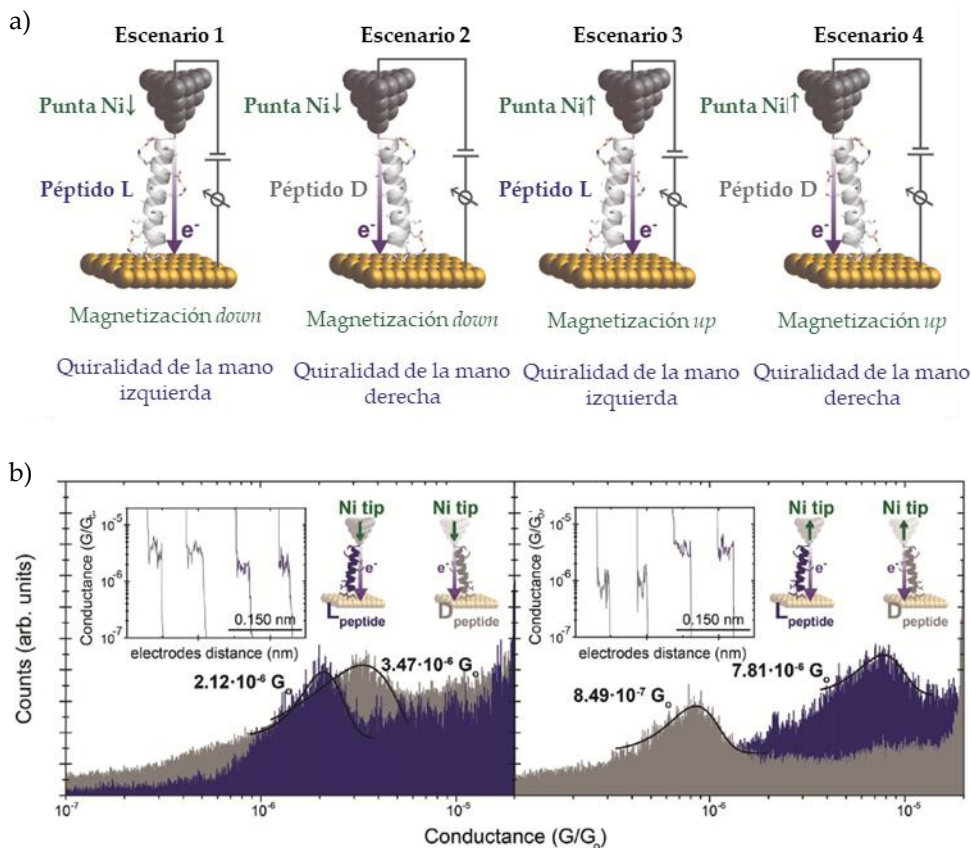


Figura 50. a) Diferentes combinaciones de las variables experimentales de medida y b) histogramas de conductancia resultantes.

4.2.2. C-AFM

Esta técnica es similar al STM, pero los mecanismos de ambas son algo diferentes. En STM, se utiliza una corriente para controlar la posición de la punta,

¹⁶⁵ a) E. Medina, F. López, M. A. Ratner, V. Mujica, *EPL* **2012**, *99*, 17006. b) S. Yeganeh, M. A. Ratner, E. Medina, V. Mujica, *J. Chem. Phys.* **2009**, *131*, 014707.

mientras que en C-AFM se usa una fuerza mecánica.¹⁶⁶ Dado que las propiedades de conductancia de las moléculas son, por lo general, desconocidas, la posición de la sonda con respecto a ellas es ambigua en el STM, por lo que puede llevar a la penetración de la punta en la monocapa durante los experimentos de conductancia. Por el contrario, con las señales de retroalimentación independiente, el C-AFM permite el control de cualquier contacto entre la punta y la muestra.¹⁶³ Además, aunque la punta conductora del C-AFM es más grande que una punta de STM atómicamente afilada, el C-AFM mide tanto las propiedades mecánicas como eléctricas de las moléculas simultáneamente. Un aspecto a tener en cuenta como limitación del C-AFM es la alta dispersión de las curvas I-V resultantes debido a la pequeña área de contacto, es decir, al limitado número de átomos de la muestra implicados en el contacto.¹⁶⁷

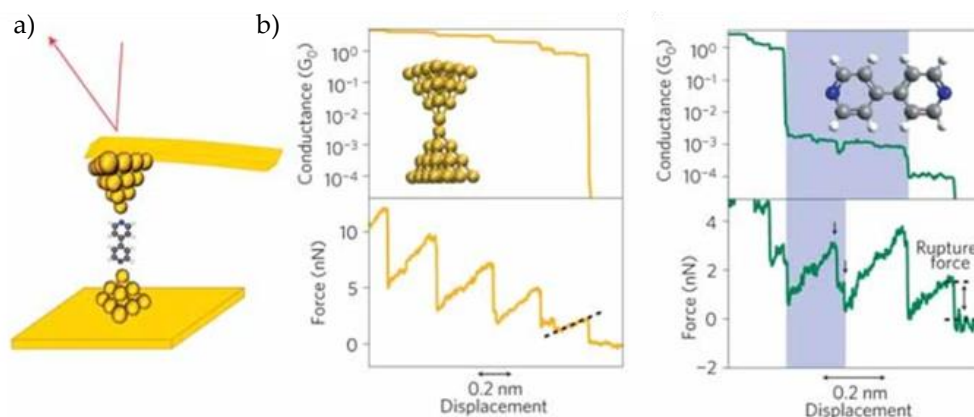


Figura 51. a) Esquema de medida de conductancia con C-AFM y b) histogramas de 4,4'-bipiridina.

Para estudiar las propiedades de filtrado de espín de las moléculas quirales con esta técnica, lo que se utiliza es una modificación de la misma denominada microscopía de fuerza atómica de conductancia magnética (*magnetic conductive atomic*

¹⁶⁶ Y. Seo, W. Jhe, *Reports Prog. Phys.* **2008**, *71*, 23.

¹⁶⁷ a) U. Huizi-Rayo, J. Gutierrez, J. M. Seco, V. Mujica, I. Diez-Perez, J. M. Ugalde, A. Tercjak, J. Cepeda, E. San Sebastian, *Nano Lett.* **2020**, *20*, 8476-8482. b) C. Ionescu-Zanetti, A. Mechler, *Microscopy and Analysis* **2005**, *19*, 9-11.

force microscopy, mC-AFM), cuyo esquema podemos ver en la Figura 52a. Las medidas realizadas con esta técnica incluyen el efecto de la interfase entre el material quiral y el material ferromagnético utilizado para analizar el espín. Además, es importante destacar el carácter no lineal de la polarización de espín medida en curvas Intensidad-Voltaje en moléculas quirales (Figura 52b).¹⁶⁸ Por ello, la polarización de espín resultante se expresa como el ratio de las corrientes de las dos configuraciones del imán (I_{up}/I_{down}), o como porcentaje de polarización de espín ($[(I_{up} - I_{down})/(I_{up} + I_{down})] \times 100$), a un voltaje concreto.¹³⁸

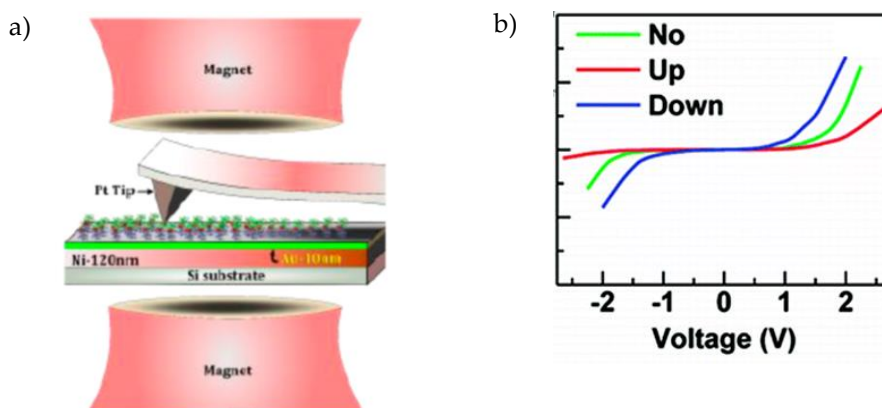


Figura 52. a) Esquema de medida de mC-AFM y b) relación no lineal de la polarización de espín en curvas I-V.

En 2011, Naaman y colaboradores utilizaron por primera vez esta técnica para demostrar que una hebra de ADN funciona como un verdadero filtro de espín.¹⁶⁹ El esquema experimental que utilizaron lo tenemos en la Figura 53a. Utilizaron para ello una metodología que previamente habían diseñado para el estudio de la conductividad en oligómeros de ADN entre un sustrato de oro y una nanopartícula de oro, pero en este caso sustituyeron el sustrato de oro por uno de silicio en el que depositaron una capa de níquel de 200 nm de grosor. Se colocó un imán permanente bajo el sustrato de níquel que controlaba el magnetismo y, por lo tanto, el

¹⁶⁸ V. Kiran, S. R. Cohen, R. Naaman, *J. Chem. Phys.* **2017**, *146*, 092302.

¹⁶⁹ Z. Xie, T. Z. Markus, S. R. Cohen, Z. Vager, R. Gutierrez, R. Naaman, *Nano Lett.* **2011**, *11*, 4652–4655.

alineamiento de espín en el níquel. De esta forma, la fuerza del campo magnético en el níquel era de 0.3T aproximadamente. Con este sistema en el C-AFM, se midió la corriente entre el sustrato de níquel y las nanopartículas de oro, pasando a través de hebras de ADN de diferentes longitudes. El potencial eléctrico de la punta queda a tierra mientras el potencial del sustrato va variando entre -3 y +3 V. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la intensidad de corriente estaba limitada a un valor absoluto de 10 nA debido al propio software del AFM. Las curvas I-V resultantes para cada hebra de ADN las podemos ver en la Figura 53b. Como referencia, se hacen las mismas medidas con un sustrato de oro y se observa que dicha conductancia no depende del campo magnético, confirmando así que el efecto no depende del campo magnético aplicado si no del alineamiento del espín en el sustrato de níquel. Por otro lado, si analizamos los resultados y comparamos entre las diferentes longitudes de las hebras, comprobamos que el voltaje al cual comienza a medirse la conductancia es independiente de la longitud de la hebra, ya que se encuentra en 1 ± 0.2 eV en todos los casos. Sin embargo, se puede observar que el valor absoluto de conductancia alcanzado en cada caso sí varía, siendo mayor conforme aumenta la longitud de la hebra.

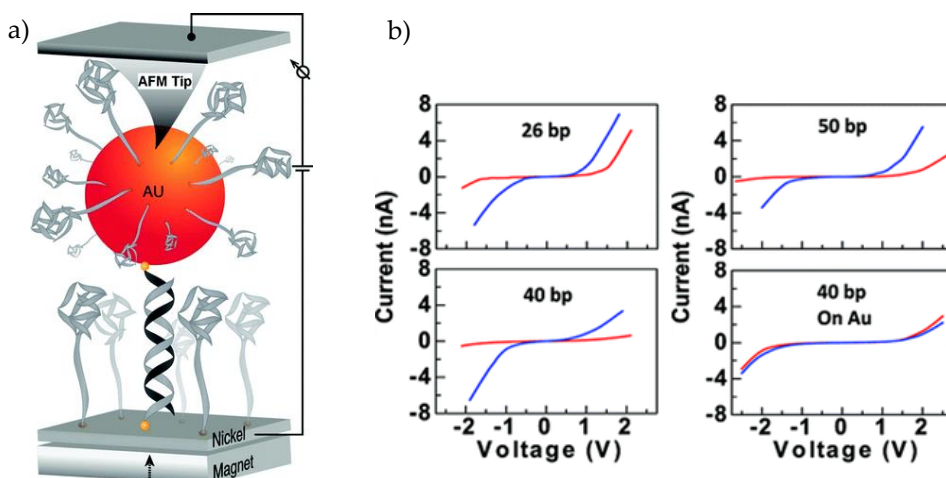


Figura 53. a) Esquema de medida y b) curvas I-V resultantes de tres oligómeros de ADN.

Desde entonces, se han desarrollado diferentes ejemplos donde se ha medido el efecto CISS con mC-AFM utilizando un sustrato magnético. Entre los más recientes, se encuentra un estudio similar al anterior, en el que se mide y compara el efecto CISS de dobles hebras de ADN y oligopéptidos de diferentes longitudes. En él, demuestran que existe una relación lineal entre la polarización de espín y la longitud de la hélice, llegando a medir una polarización del 62% aproximadamente para la hebra más larga (Figura 54a).¹⁷⁰ En este contexto, y utilizando la misma metodología anteriormente explicada, cabe destacar la mayor polarización de espín medida hasta el momento en una sustancia orgánica. Se encontró en 2020 al estudiar unas nanofibras supramoleculares, donde midieron una polarización del 85-90% (Figura 54b).^{Error! Marcador no definido.}

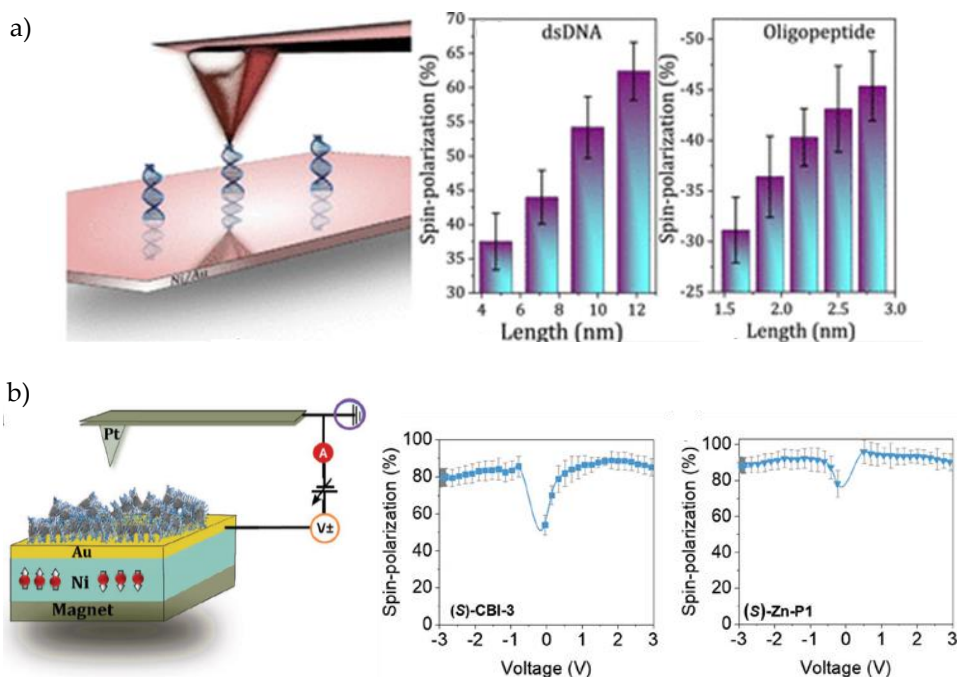


Figura 54. Medidas de a) la relación lineal entre polarización de espín y longitud de la hélice y b) la máxima polarización de espín medida en una molécula orgánica.

¹⁷⁰ S. Mishra, A. K. Mondal, S. Pal, T. K. Das, E. Z. B. Smolinsky, G. Siligardi, R. Naaman, J. *Phys. Chem. C* **2020**, *124*, 10776–10782.

Otra configuración para medir el efecto CISS en mC-AFM sería utilizar un sustrato no magnético y, en su lugar, aplicar el campo magnético a partir de una punta magnetizada. Siguiendo esta metodología, en 2016 se describió el heliceno que tenemos en la **Figura 55**. Probaron dos formas diferentes de medir: en una se utilizó el método ya explicado anteriormente, y en otra se utilizó una punta ferromagnética de Fe y las moléculas se adsorbieron en un sustrato de grafito pirolítico altamente orientado (*highly oriented pyrolytic graphite*, HOPG) (Figura 55a). Encontraron preferible la segunda opción, debido a que los helicenos no formaban monocapas autoensambladas (*self-assembled monolayers*, SAM) ordenadas ni se orientaban de una forma uniforme. Las curvas I-V y la polarización de espín en función del voltaje las podemos ver en la Figura 55b, llegando a obtener un máximo del 50% de polarización para voltajes de 1 y -1 V.^{128a}

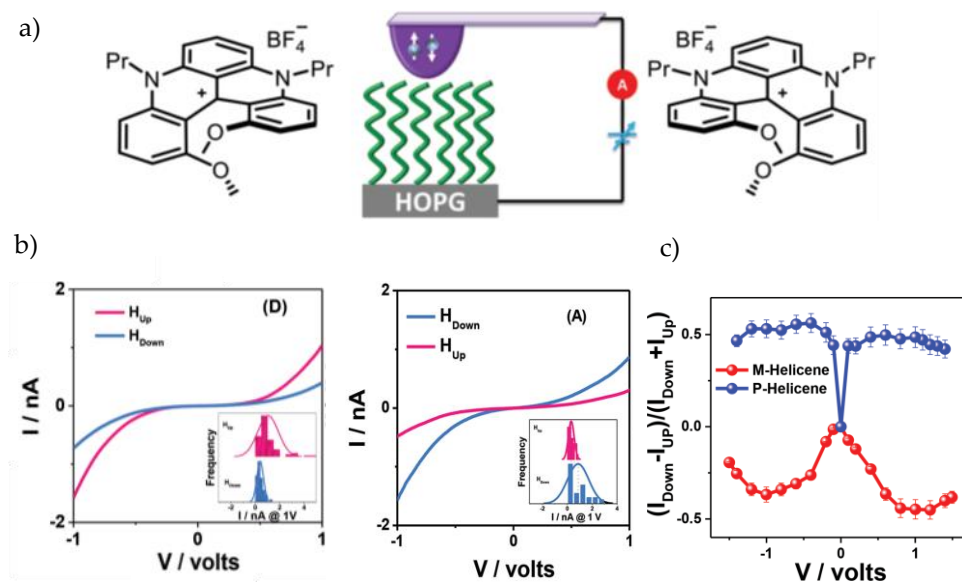


Figura 55. a) Esquema de medida de mC-AFM, b) curvas I-V resultantes y c) polarización de espín encontrada en el heliceno de la imagen.

Esta configuración ha permitido estudiar el efecto CISS en otros materiales gracias a la presencia de estructuras orgánicas quirales. Ejemplo de ello son los *quantum dots* (QDs) diseñados por Waldeck y colaboradores, en los que moléculas de

L- y *D*-cisteína se unen a CdSe y dan lugar a las curvas I-V de la Figura 56a.¹⁴⁴ Otro caso se encuentra en la red metal-orgánica (*Metal Organic Framework*, MOF) sintetizada por San Sebastian y colaboradores, basada en iones Dy(III) y *L*-tartrato. En este caso, utilizan un sustrato de óxido de indio y estaño (*Indium Tin Oxide*, ITO) en lugar de HOPG (Figura 56b). En cuanto a su capacidad de filtrado de espín, este material es el que presenta la polarización de espín debida al efecto CISS más alta medida hasta ahora, cercana al 100%. Esto puede deberse a los múltiples procesos de transmisión de electrones a través de diferentes caminos helicoidales quirales que tienen lugar en el sistema.^{167a}

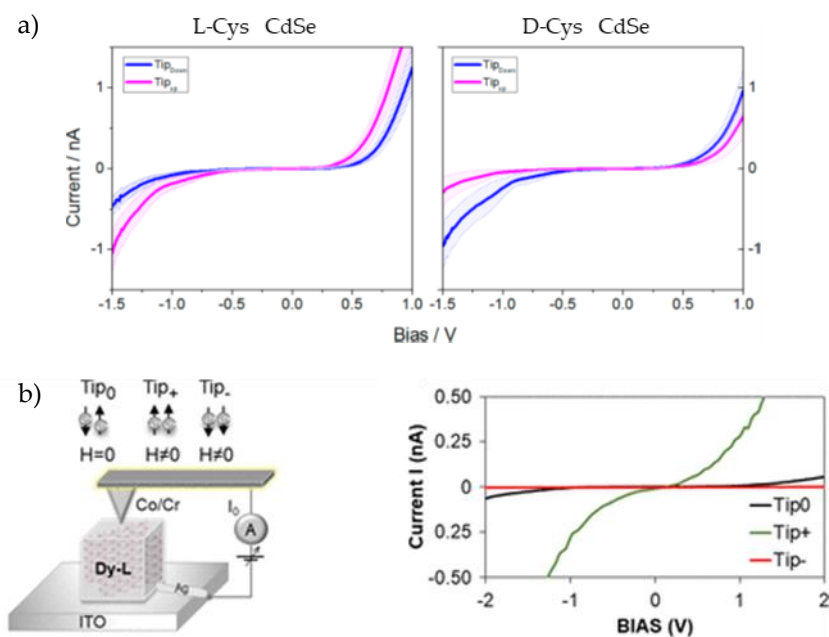


Figura 56. Curvas I-V de mC-AFM de a) QDs de *L/D*-cisteína unida a CdSe y b) MOF de Dy(III) y *L*-tartrato.

BLOQUE I:

Síntesis y estudio de sistemas helicoidales
basados en *o*-OPEs

Antecedentes Generales

Como se comenta en la introducción, los foldámeros son moléculas flexibles y con una estructura secundaria de naturaleza dinámica, es decir, su potencial helicidad puede modularse en función de diferentes factores.¹⁷¹ Uno de los principales que deben tenerse en cuenta es el diseño de los monómeros que constituirán la secuencia principal del foldámero.¹⁷² Por ejemplo, se suelen incluir monómeros que contengan anillos aromáticos para aportar estabilidad a la estructura secundaria. Sin embargo, también hay que tener en cuenta la orientación y naturaleza de los sustituyentes de los anillos, ya que definirán algunas características de la hélice en función del ángulo que formen unos monómeros respecto a otros (Figura 57).¹⁷³ En este contexto, la introducción de unidades de acetileno como espaciadores no provoca cambios estructurales significativos debido a su pequeño tamaño. Además, el enlace triple C-C es lineal pero flexible, de modo que las moléculas que contienen unidades de acetileno a menudo pueden adoptar estructuras distorsionadas. Por estos motivos, los *para*-, *meta*- y *orto*-oligofenilenoetilinos (*p*-, *m*- y *o*-OPEs) son una de las clases de foldámeros más ampliamente estudiados.¹⁷⁴

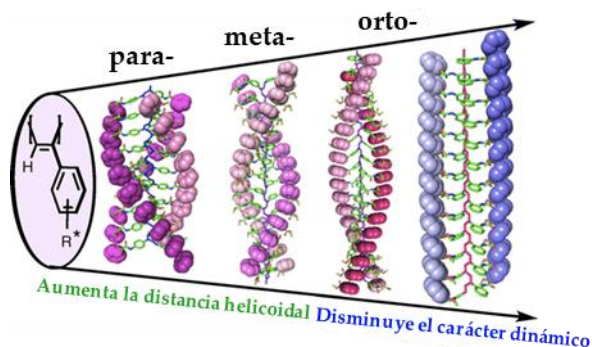


Figura 57. Estructura helicoidal del foldámero basado en un poliacetileno en función de la disposición de los sustituyentes en cada monómero.

¹⁷¹ B. A. F. Le Bailly, J. Clayden, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 4852–4863.

¹⁷² K. Cobos, R. Rodríguez, O. Domarco, B. Fernández, E. Quiñoá, R. Riguera, F. Freire, *Macromolecules* **2020**, 29, 3182–3193.

¹⁷³ R. Rodríguez, E. Quiñoá, R. Riguera, F. Freire, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 9620–9628.

¹⁷⁴ a) M. Toya, H. Ito, K. Itami, *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 1531–1547. b) B.-B. Ni, Q. Yan, Y. Ma, D. Zhao, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 254, 954–971.

Uno de los primeros ejemplos fue publicado por Moore y colaboradores.¹⁷⁵ En este trabajo describió por primera vez que los *m*-OPEs en disolventes orgánicos adquieren una conformación helicoidal estable de forma espontánea gracias a interacciones solvofóbicas, dejando una cavidad interior bien definida (Figura 58a). Desde entonces, se han desarrollado una gran variedad de foldámeros con estas unidades en su esqueleto.¹⁷⁶ De forma similar, los *o*-OPEs también presentan estructuras helicoidales en función de las condiciones del medio.¹⁷⁷ Un ejemplo sería el que se encuentra en la Figura 58b, donde se analizó la influencia de la polaridad del disolvente y la temperatura en las interacciones π -stacking resultantes entre los anillos aromáticos. Por su parte, también se han sintetizado diferentes *p*-OPEs, diseñados y utilizados principalmente como espaciadores rígidos, con el objetivo de investigar el papel del impedimento estérico de las cadenas laterales de bifenilo en las propiedades de polímeros y oligómeros (Figura 58c).¹⁷⁸

¹⁷⁵ a) J. C. Nelson, J. G. Saven, J. S. Moore, P. G. Wolynes, *Science* **1997**, 277, 1793–1796. b) S. Lahiri, J. L. Thompson, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11315–11319.

¹⁷⁶ a) J. M. Cary, J. S. Moore, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4663–4666. b) M. Banno, T. Yamaguchi, K. Nagai, C. Kaiser, S. Hecht, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8718–8728. c) H. Abe, K. Okada, H. Makida, M. Inouye, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 6930–6936. d) M. Miyagawa, A. Yagi, M. Shigeno, M. Yamaguchi, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 14447–14450.

¹⁷⁷ a) Y.-T. Shen, N. Zhu, X.-M. Zhang, K. Deng, W. Feng, Q. Yan, S. Lei, D. Zhao, Q.-D. Zeng, C. Wang, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 7061–7068. b) T. V. Jones, M. M. Slutsky, G. N. Tew, *New J. Chem.* **2008**, 32, 676–679. c) A. Khan, S. Hecht, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2006**, 44, 1619–1627. d) T. V. Jones, M. M. Slutsky, R. Laos, T. F. A. de Greef, G. N. Tew, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17235–17240. e) T. V. Jones, R. A. Blatchly, G. N. Tew, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3297–3299.

¹⁷⁸ a) Z. Fernández, B. Fernández, E. Quiñoá, R. Riguera, F. Freire, *Chem. Sci.* **2020**, 11, 7182–7187. b) C. P. Sen, S. Valiyaveetil, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2016**, 54, 3652–3662.

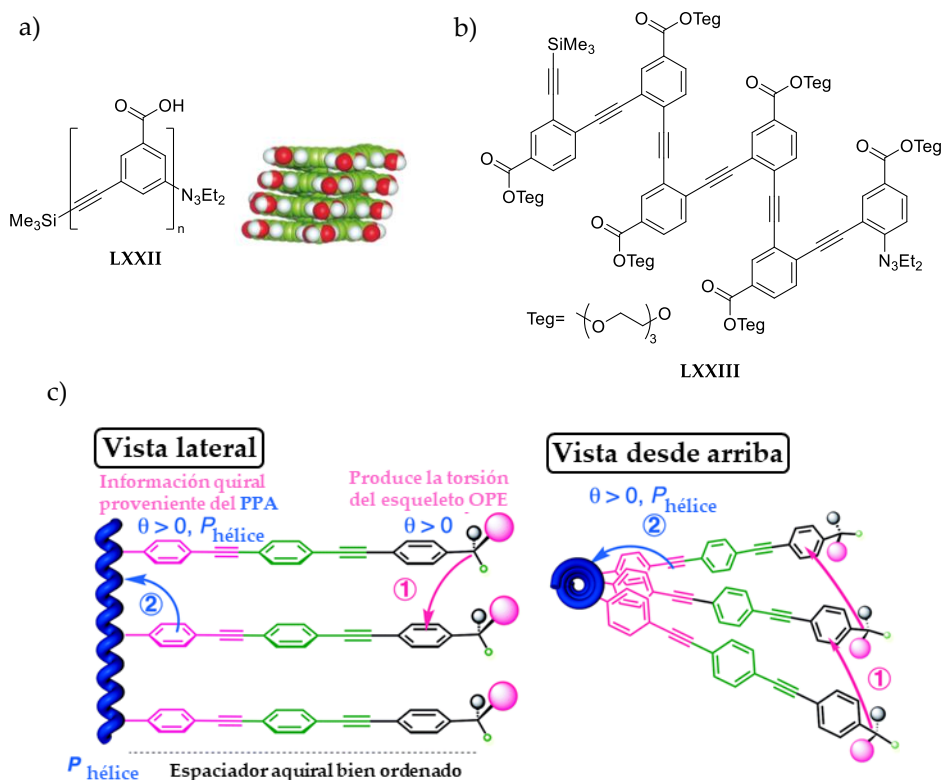
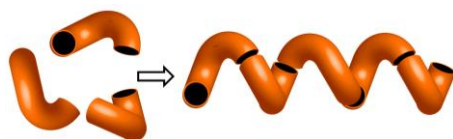


Figura 58. Ejemplos de a) *m*-OPE, b) *o*-OPE y c) *p*-OPE sintetizados.

Por otro lado, si además del plegamiento se quiere controlar de forma selectiva la helicidad (*P* o *M*), hay que tener en cuenta más factores estructurales. Si los monómeros que constituyen el foldámero son quirales y solo está presente una de las configuraciones, se formará preferentemente la hélice en un solo sentido (Figura 59a). Sin embargo, un foldámero formado por monómeros aquirales se encontrará como mezcla racémica, ya que ambas helicidades *P* y *M* se encuentran energéticamente degeneradas (Figura 59b).

a) Monómeros quirales



b) Monómeros aquirales

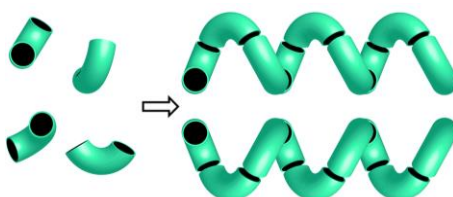


Figura 59. Estructura secundaria de los foldámeros en función de la simetría de los monómeros que lo constituyen.

En el segundo caso, la inducción de quiralidad puede hacerse de dos formas: introduciendo un residuo quiral, ya sea en medio o al final de la cadena, o a partir de interacciones no covalentes con aditivos quirales (Figura 60).^{115,179} En la presente memoria nos centramos en la primera de estas aproximaciones para la inducción quiral. Sin embargo, cabe destacar que la influencia del medio en la helicidad sigue siendo esencial.¹⁸⁰



Figura 60. Inducción de quiralidad en foldámeros con monómeros aquirales.

¹⁷⁹ R. B. Prince, S. A. Barnes, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2758–2762.

¹⁸⁰ Y. Zhao, A. L. Connor, T. A. Sobiech, B. Gong, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5486–5489.

Este control sobre la helicidad *P/M* de los foldámeros permite desarrollar sistemas útiles como sensores quirópticos¹⁸¹ y emisores de CPL.¹²⁰⁻¹²² Además, el estudio de dicho control conformacional ha llevado al diseño de una gran variedad de interruptores quirópticos basados en foldámeros aromáticos,¹⁸² y diferentes estímulos como la interacción con luz,¹⁸³ cambios en la temperatura,¹⁸⁴ la naturaleza del disolvente,¹⁸⁵ y la presencia de aniones,¹⁸⁶ cationes¹⁸⁷ o agua.¹⁸⁸

El fenómeno por el cual un solo grupo quiral enantiopuro induce la helicidad global del foldámero formado con monómeros aquirales se denomina efecto “sargento-soldado”.¹⁸⁹ Moore y colaboradores estudiaron este fenómeno en un *m*-OPE donde partieron de un primer monómero con un sustituyente quiral y, a partir de él, sintetizaron foldámeros de diferentes longitudes (Figura 61a). Con ello demostraron que un solo grupo quiral colocado en un extremo del oligómero es capaz de producir una fuerte inducción del sentido de torsión helicoidal.¹⁹⁰ Poco después, Hecht y colaboradores modificaron el esqueleto de los *m*-OPEs descritos por Moore

¹⁸¹ a) A. Krywko-Cendrowska, D. Szweda, R. Szweda, *Processes* **2020**, *8*, 539. b) Z. A. De los Santos, G. Yusin, C. Wolf, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 1504–1509.

¹⁸² L. Zhang, H. X. Wang, S. Li, M. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 9095–9120.

¹⁸³ a) B. Gole, B. Kauffmann, V. Maurizot, I. Huc, Y. Ferrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8063–8067. b) S. Steinwand, Z. Yu, S. Hecht, J. Wachtveitl, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12997–13005. c) Z. Yu, S. Hecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13740–13744. d) Z. Yu, S. Weidner, T. Risse, S. Hecht, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4156–4167.

¹⁸⁴ a) H. G. Jeon, H. K. Lee, S. Lee, K. S. Jeong, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5740–5743. b) B. Fimmel, M. Son, Y. M. Sung, M. Grüne, B. Engels, D. Kim, F. Würthner, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 615–630. c) V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, M. J. Krische, J.-M. Lehn, *Nature* **2000**, *407*, 720–723.

¹⁸⁵ D. J. Hill, J. S. Moore, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 5053–5057.

¹⁸⁶ a) S. B. Seo, S. Lee, H.-G. Jeon, K.-S. Jeong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 10441–10445. b) Y. Liu, F. C. Parks, W. Zhao, A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15477–15486. c) F. C. Parks, Y. Liu, S. Debnath, S. R. Stutsman, K. Raghavachari, A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17711–17723. d) Y. Hua, Y. Liu, C. H. Chen, A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14401–14412. e) J. M. Suk, V. R. Naidu, X. Liu, M. S. Lah, K. S. Jeong, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13938–13941.

¹⁸⁷ a) M. H. Y. Chan, S. Y. L. Leung, V. W. W. Yam, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 12312–12321. b) S. Y. L. Leung, A. Y. Y. Tam, C. H. Tao, H. S. Chow, V. W. W. Yam, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1047–1056.

¹⁸⁸ a) H. B. Jang, Y. R. Choi, K.-S. Jeong, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5123–5131. b) J. Kim, H.-G. Jeon, P. Kang, K.-S. Jeong, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6508–6511. c) H.-G. Jeon, J. Y. Jung, P. Kang, M.-G. Choi, K.-S. Jeong, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 92–95. d) H. Zhao, S. Sheng, Y. Hong, H. Zeng, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14270–14276.

¹⁸⁹ a) T. Ikai, S. Shimizu, S. Awata, K. I. Shinohara, *Macromolecules* **2018**, *51*, 2328–2334. b) B. Zhao, C. Chen, H. Huang, J. Deng, *Colloid Polym. Sci.* **2015**, *293*, 349–355. c) J. Bergueiro, F. Freire, E. P. Wendler, J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2170–2176. d) H. Liu, S. Zhang, X. Yan, C. Song, J. Chen, Y. Dong, X. Li, *Polym. Chem.* **2020**, *11*, 6017–6028.

¹⁹⁰ R. B. Prince, J. S. Moore, L. Brunsveld, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4150–4154.

introduciendo unidades de azobenceno con sustituyentes quirales en el centro de la estructura, con el fin de aprovechar sus propiedades como fotointerruptor (Figura 61b).¹⁹¹ En configuración *trans*, la estructura se encuentra totalmente plegada en forma helicoidal gracias a las interacciones solvofóbicas en acetonitrilo. En cambio, cuando se irradia con luz a 365 nm, el azobenceno sufre un cambio a la configuración *cis*, perdiéndose la helicidad de la estructura global en segundos. Dicha helicidad puede recuperarse, tras unas horas, por aplicación de calor o luz.

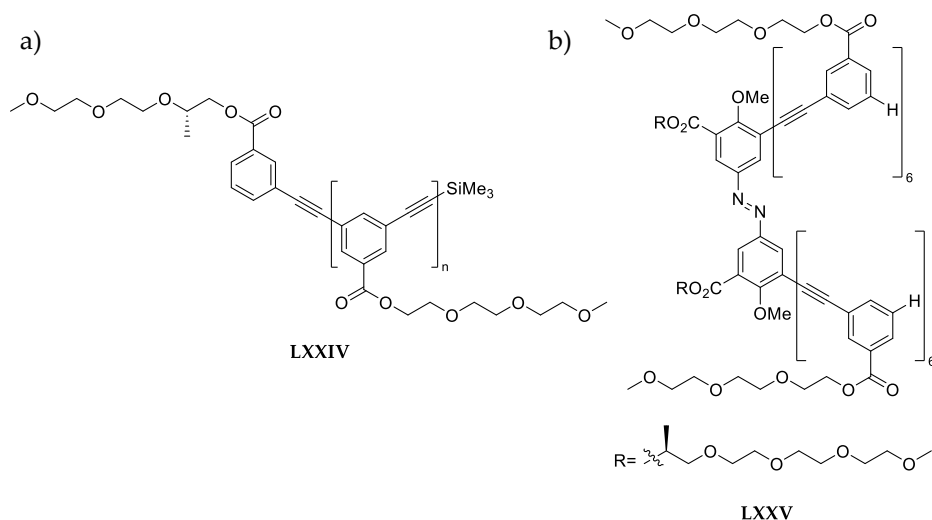


Figura 61. Inducción de quiralidad en *m*-OPEs por el efecto “sargento-soldado”.

Desde estos primeros pasos en la inducción quiral de foldámeros, se han conseguido grandes avances sobre el control de la helicidad en diferentes estructuras.^{122,192} Sin embargo, hay que tener en cuenta que la transferencia de quiralidad a través de la cadena tiene ciertas limitaciones. Principalmente, ésta dependerá de la fortaleza del inductor, dado que su capacidad de inducción irá disminuyendo conforme aumente la distancia a través de la cadena.¹⁹³ Por este

¹⁹¹ A. Khan, C. Kaiser, S. Hecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1878-1781.

¹⁹² a) D. A. Kim, P. Kang, M. G. Choi, K. S. Jeong, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9743-9745. b) J. Solà, M. Helliwell, J. Clayden, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4548-4549. c) V. R. Naidu, M. C. Kim, J. M. Suk, H. J. Kim, M. Lee, E. Sim, K. S. Jeong, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5373-5376.

¹⁹³ a) S. M. Morrow, A. J. Bissette, S. P. Fletcher, *Nat. Nanotechnology.* **2017**, *12*, 410-419. b) L. Zheng, S. Guo, C. Wang, Y. Wang, Y. Fan, X. Chen, K. Zhang, H. Jiang, *ChemPlusChem* **2021**, *86*, 340-346.

motivo, se han estudiado diversos sistemas con más de un inductor quiral. Estos pueden inducir quiralidad mediante otros mecanismos, como son el efecto “regla de la mayoría”¹⁹⁴, efecto “conflicto quiral”¹⁹⁵ o la inducción por “*chiral overpass*”.¹⁹⁶ Otra estrategia sería el diseño de estructuras cuyo plegamiento esté favorecido por interacciones no covalentes ya comentadas, como enlaces de hidrógeno o coordinación con metales. De esta forma, dichas interacciones pueden ayudar a mejorar o amplificar el efecto de inducción quiral a lo largo de la cadena. Con el objetivo de estudiar en profundidad dicho plegamiento, se han desarrollado una amplia variedad de trabajos sobre la coordinación de foldámeros con metales, formando los denominados “metalfoldámeros”.¹⁹⁷ Ejemplo de ello es el trabajo de Fox y colaboradores, en el que controlan la helicidad con dos estereocentros en los extremos de la molécula, e inducen su plegamiento por coordinación con Ni²⁺ (Figura 62a).¹⁹⁸ Otro ejemplo más reciente es el estudiado por Huc y colaboradores, donde probaron la coordinación de una oligoamida con diferentes cationes metálicos alcalinos y alcalinotérreos. Encontraron una alta selectividad por Mg²⁺ y demostraron que, dependiendo del metal, la unión podía involucrar la primera o la segunda esfera de coordinación de los metales hidratados (Figura 62b).¹⁹⁹

¹⁹⁴ a) M. M.J. Smulders, P. J.M. Stals, T. Mes, T. F.E. Paffen, A.P. H.J. Schenning, A. R.A. Palmans, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 620-626. b) X. Shang, I. Song, M. Han, J. H. Lee, H. Ohtsu, W. Choi, J. C. Kim, J. Ahn, S. K. Kwak, J. H. Oh, *Adv. Opt. Mater.* **2021**, *9*, 2001911.

¹⁹⁵ a) M. Alzubi, S. Arias, R. Rodríguez, E. Quiñoá, R. Riguera, F. Freire, *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 13499-13503. b) K. Cobos, R. Rodríguez, E. Quiñoá, R. Riguera, F. Freire, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59*, 23724-23730.

¹⁹⁶ E. Suárez-Picado, E. Quiñoá, R. Riguera, F. Freire, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 4537-4543.

¹⁹⁷ a) S. R. Rao, S. L. Schettler, W. S. Horne, *ChemPlusChem* **2021**, *86*, 137-145. b) G. Maayan, M. Albrecht, *Metallofoldamers: supramolecular architectures from helicates to biomimetics*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2013**.

¹⁹⁸ Z. Dong, R. J. Karpowicz, S. Bai, G. P. A. Yap, J. M. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14242-14243.

¹⁹⁹ P. Mateus, B. Wicher, Y. Ferrand, I. Huc, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9300-9303.

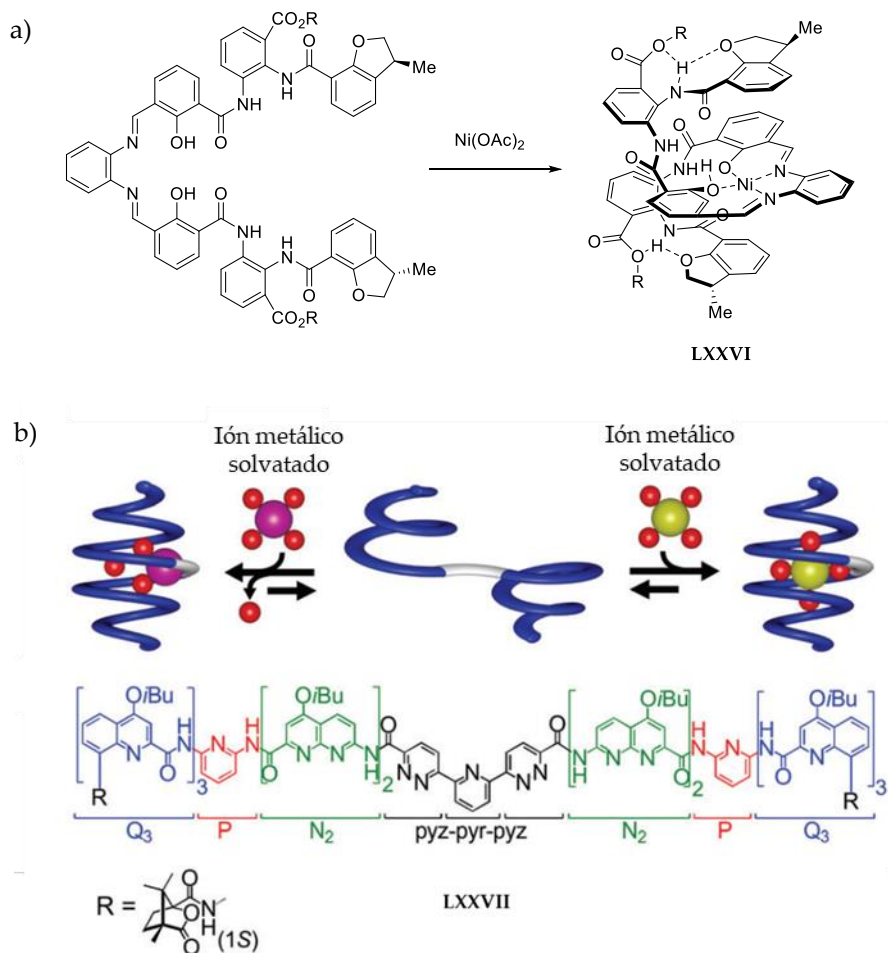


Figura 62. Ejemplos de plegamiento quiral en metalofoldámeros.

En este contexto, nuestro grupo de investigación ha desarrollado en los últimos años una serie de estructuras helicoidales basadas en *o*-OPEs como alternativa a los [n]helicenos para estudiar las propiedades quirópticas resultantes de su estructura helicoidal, consiguiendo en algunos casos mejores respuestas que en los helicenos análogos. Con el objetivo de inducir un plegamiento enantioselectivo en dichos sistemas, se empezó introduciendo grupos sulfóxido quirales en un extremo de una familia de *o*-OPEs de diferentes longitudes.²⁰⁰ La influencia como inductor quiral de

²⁰⁰ S. Resa, P. Reiné, L. Álvarez De Cienfuegos, S. Guisán-Ceinos, M. Ribagorda, G. Longhi, G. Mazzeo, S. Abbate, A. J. Mota, D. Miguel, J. M. Cuerva, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8425–8434.

dicho grupo se comprobó por ECD, donde se pudo observar en todos los casos una banda con efecto Cotton negativo a 350 nm (Figura 63b). Sin embargo, hay que destacar que, en presencia de Ag(I), los oligómeros con más de dos alquinos en su estructura presentaron una nueva banda de signo contrario a mayor longitud de onda (Figura 63c). Previamente se había demostrado que la coordinación de Ag(I) con los alquinos de *o*-OPEs podía inducir el plegamiento de dichos sistemas,²⁰¹ pero con este trabajo se demostró que ese plegamiento podía generar una estructura helicoidal enantiopura, concretamente con helicidad *P*, evidenciando con ello la transferencia de quiralidad central (*S*) del sulfóxido de la posición terminal al resto de la hélice.

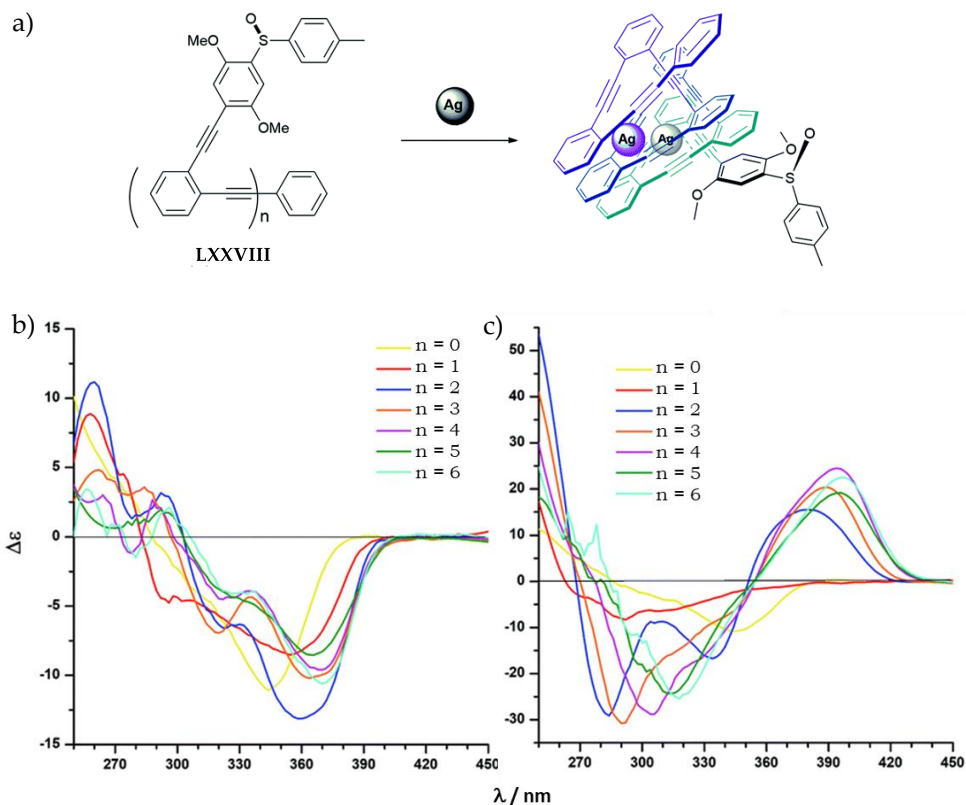


Figura 63. a) Plegamiento de un *o*-OPE con un sulfóxido como inductor quiral y ECD en b) ausencia y c) presencia de Ag(I).

²⁰¹ A. Martín-Lasanta, L. Álvarez de Cienfuegos, A. Johnson, D. Miguel, A. J. Mota, A. Orte, M. J. Ruedas-Rama, M. Ribagorda, D. J. Cárdenas, M. C. Carreño, A. M. Echavarren, J. M. Cuerva, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4582–4591.

El siguiente paso fue estudiar cómo afectaba a estos resultados la sinergia de otro grupo sulfóxido en el otro extremo del *o*-OPE (Figura 64a).²⁰² Los cálculos teóricos usando la Teoría del Funcional de la Densidad (Density Functional Theory, DFT) y los experimentos de fluorescencia en tiempo resuelto (*Time-Resolved Emission Spectra*, TRES) permitieron concluir que los disulfóxidos en disolución a temperatura ambiente se encontraban en equilibrio entre las conformaciones no plegada, helicoidal *P* y helicoidal *M*, pero estando esta última ligeramente favorecida.

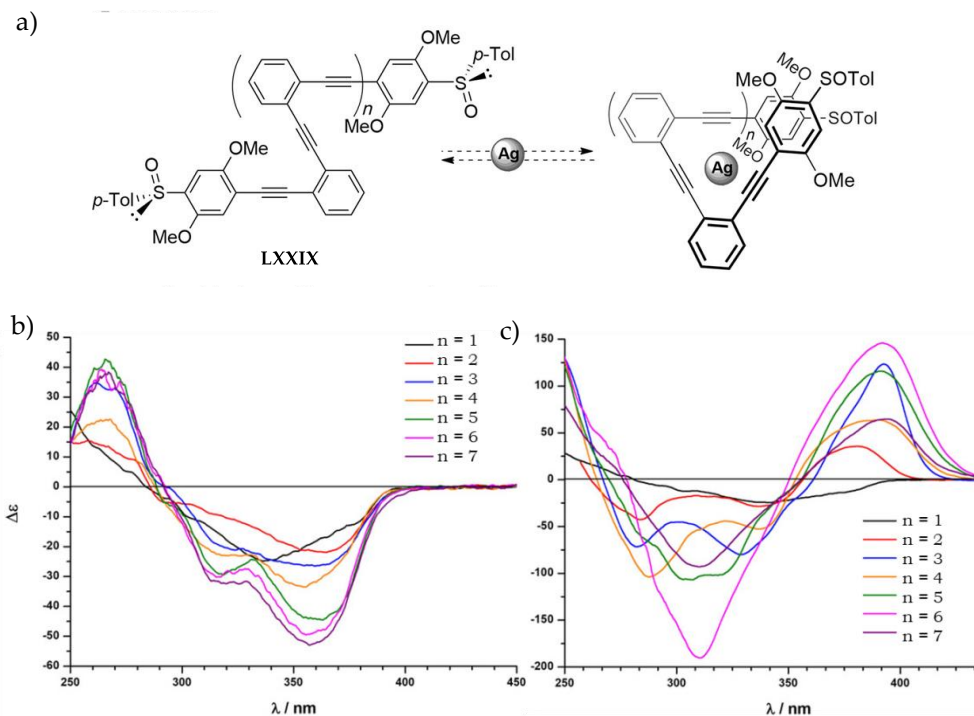


Figura 64. a) Plegamiento de un *o*-OPE con dos sulfóxidos quirales y ECD en b) ausencia y c) presencia de Ag(I).

²⁰² S. Resa, D. Miguel, S. Guisán-Ceinos, G. Mazzeo, D. Choquesillo-Lazarte, S. Abbate, L. Crovetto, D. J. Cárdenas, M. C. Carreño, M. Ribagorda, G. Longhi, A. J. Mota, L. Álvarez de Cienfuegos, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 2653–2662.

Esto está en concordancia con el efecto Cotton negativo ya observado en el anterior estudio y que vuelve a encontrarse en los ECD de los derivados disulfóxidos (Figura 64b). De la misma forma, al añadir Ag(I) se encuentra un comportamiento similar a la familia anterior, produciéndose una inversión de la banda de ECD que aparece a mayor longitud de onda, y evidenciando con ello el plegamiento de la estructura en una hélice *P* (Figura 64c). Además, cabe destacar que la presencia de un segundo grupo quiral permite observar un aumento de intensidad en las señales de ECD, lo que se puede traducir como una mejora en la transferencia de quiralidad a la estructura.

Con respecto al estudio de fluorescencia y CPL, hay que tener en cuenta la inestabilidad fotoquímica de estas estructuras. La proximidad de dos alquinos en una estructura plegada favorece la cicloadición [2+2], lo que lleva a la descomposición de la molécula. Por ello, en los compuestos de esta familia que contenían más de tres alquinos se observó su fotodegradación tras irradiarlos. El derivado de tres alquinos resultó ser el miembro con mayor estabilidad, por lo que fue el que se utilizó para el estudio de CPL, encontrando un valor de g_{lum} de -1×10^{-3} . Como se observa en la Figura 65b, las características de la quiralidad de la estructura se mantienen en el estado excitado, ya que se observa de nuevo un efecto Cotton negativo. En presencia de Ag(I) se invierte el signo de dicha banda y el g_{lum} aumenta hasta 5×10^{-3} . Sin embargo, presenta la desventaja de que disminuye drásticamente la fluorescencia total debido a la coordinación del metal con el emisor orgánico. Cabe destacar que, con la adición de acetonitrilo, la señal recupera su signo original, por lo que resultó ser uno de los escasos interruptores de CPL descritos de esta forma.²⁰³

²⁰³ Y. Gao, C. Ren, X. Lin, T. He, *Front. Chem.* **2020**, *8*, 458.

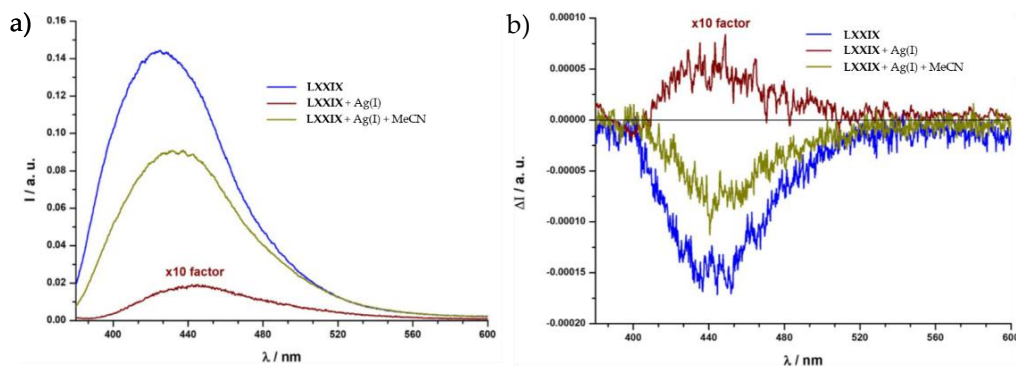


Figura 65. a) Fluorescencia y b) CPL de **LXXIX** con $n = 3$.

Teniendo en cuenta estos resultados, se propuso estudiar en mayor profundidad el estado excitado de estos sistemas y mejorar el interruptor de CPL. Para ello, el objetivo fue buscar una forma adecuada de mantener activa la fluorescencia del sistema, facilitando así la detección de los estados ON-OFF. Se utilizó como modelo el mismo compuesto **LXXIX** con 3 alquinos, y se sintetizó el derivado **LXXX**, cuyo plegamiento es análogo al modelo, pero con un mayor tamaño de la cavidad interna (Figura 66a). En cuanto a su coordinación con metales, además de Ag(I) como en los casos anteriores, se probaron metales oxofílicos de diferente naturaleza, cuatro estados de oxidación y distintos tamaños.²⁰⁴ El estudio de ECD de los diferentes metalofoldámeros resultantes se muestra en la Figura 66b.

²⁰⁴ P. Reiné, A. M. Ortuño, S. Resa, L. Álvarez de Cienfuegos, V. Blanco, M. J. Ruedas-Rama, G. Mazzeo, S. Abbate, A. Lucotti, M. Tommasini, S. Guisán-Ceinós, M. Ribagorda, A. G. Campaña, A. Mota, G. Longhi, D. Miguel, J. M. Cuerva, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 13985–13988.

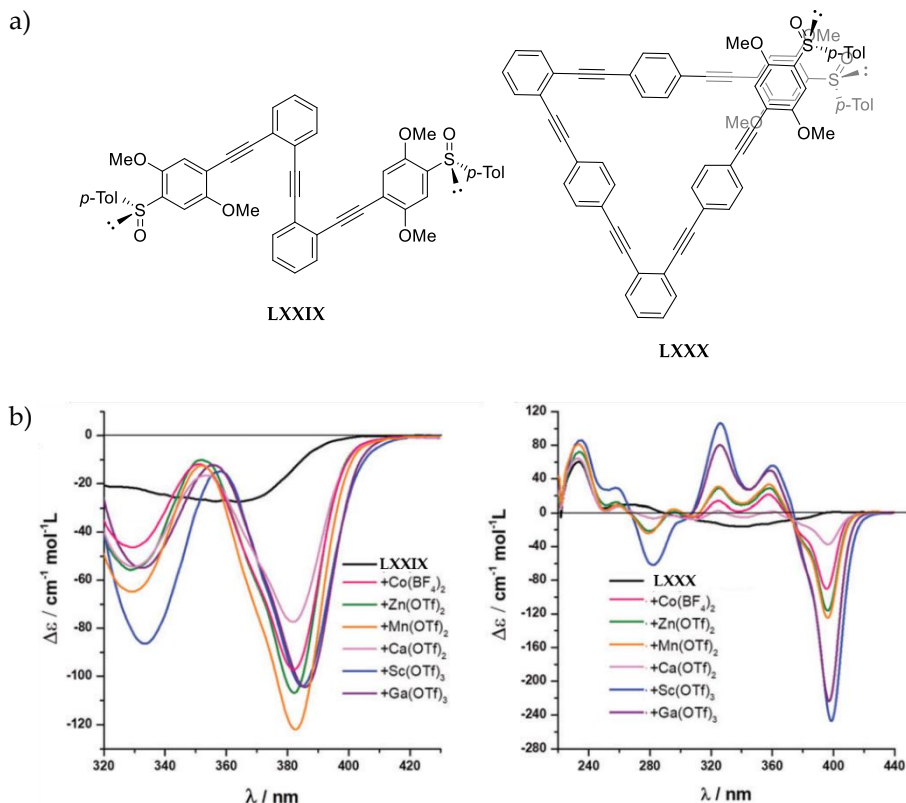


Figura 66. a) *o*-OPEs sintetizados y b) evolución del espectro de ECD en presencia de distintos metales.

Para su posible aplicación como interruptores de CPL, se estudió la influencia del metal en la quiralidad y fluorescencia de la estructura. Se observó que, en ambos casos, la fluorescencia era muy similar a la de los compuestos sin coordinar, a excepción de algunos metales que presentaron cierto desplazamiento batocrómico de la emisión. Aunque en todos los casos disminuía el rendimiento cuántico respecto a la fluorescencia en ausencia de metal, tuvieron valores altos, mejorando mucho los valores encontrados para Ag(I). En cuanto al CPL, se encontraron buenos valores de g_{lum} en los metalofoldámeros resultantes, destacando el complejo de **LXXX** con Sc(III), con un g_{lum} de -7.1×10^{-3} . Esto pone de manifiesto que, efectivamente, estos sistemas (especialmente **LXXX**), son útiles para el desarrollo de interruptores de CPL más eficientes, con altos valores de g_{lum} y mejores rendimientos cuánticos.

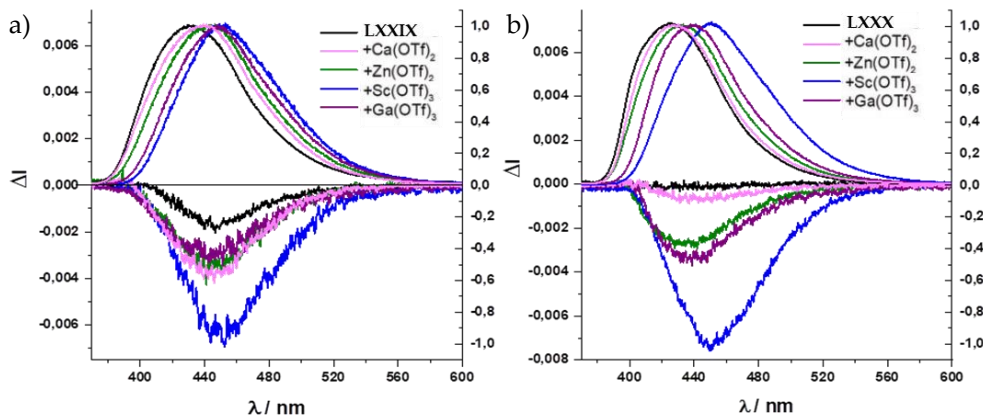


Figura 67. Fluorescencia y CPL de a) LXXIX y b) LXXX con diferentes metales.

A pesar de lo interesante de estos resultados, no hay que olvidar que siguen siendo estructuras dinámicas, es decir, sus conformaciones dependen del medio en el que se encuentren, y esto en ocasiones puede ser un inconveniente. Además, aunque en teoría las propiedades quirópticas deben mejorar conforme aumenta la longitud de la hélice, en la práctica nos encontramos con la fotodegradación de las cadenas más largas debido a la proximidad de varios alquinos en la estructura plegada, lo que dificulta enormemente su estudio. En este sentido, varios grupos de investigación han desarrollado una metodología alternativa de plegamiento helicoidal más rígido a partir de cierres covalentes o “grapados” de monómeros no adyacentes en el foldámero y que se encuentran cerca en la estructura plegada.

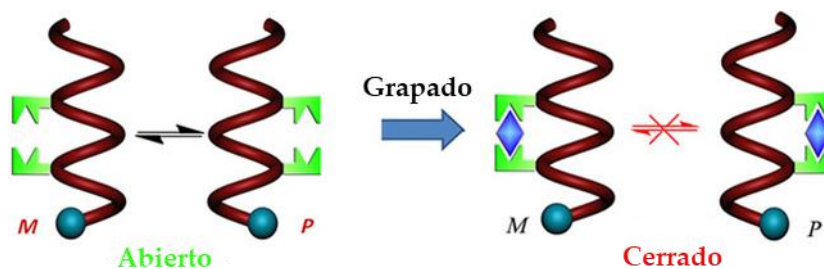


Figura 68. Plegamiento de estructuras helicoidales mediante grapado.

El primer ejemplo que se encuentra en bibliografía lo desarrollaron Hecht y colaboradores utilizando un polímero formado por *m*-feniletinilenos sustituidos con

grupos cinamato.²⁰⁵ De esta forma, algunos de los dobles enlaces que se encuentran cerca en el plegamiento dan lugar a reacciones de fotodimerización [2+2], produciendo así el cierre covalente de la hélice.

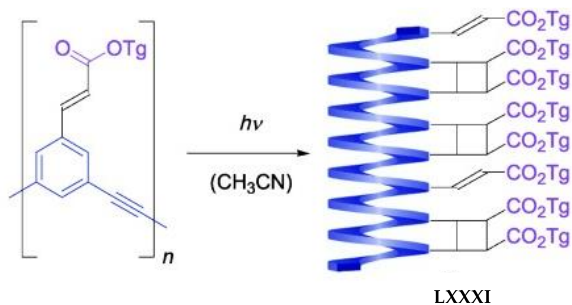


Figura 69. Grapado mediante fotodimerización [2+2] de dobles enlaces.

Otro ejemplo es el compuesto **LXXXII**, basado en monómeros oligoamida, sintetizado y estudiado en 2016 por Huc y colaboradores (Figura 70).²⁰⁶ El puente de disulfuro intramolecular dio lugar a una hélice bien definida. Aunque esta molécula presentaba baja energía de racemización, los tiempos de vida media de inversión de la hélice son aproximadamente un orden de magnitud mayores que los del precursor sin grapar, lo que permite concluir que, efectivamente, el grapado mejora la estabilidad de la hélice.

²⁰⁵ S. Hecht, A. Khan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 6021–6024.

²⁰⁶ C. Tsiamantas, X. Dehatten, C. Douat, B. Kauffmann, V. Maurizot, H. Ihara, M. Takafuji, N. Metzler-Nolte, I. Huc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6848–6852.

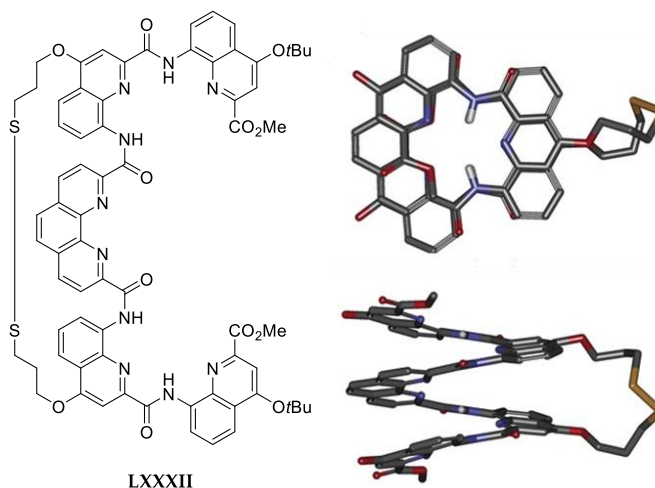


Figura 70. Grapado mediante puente disulfuro.

Un caso interesante es el de las hélices tipo escalera diseñadas por Mayor y colaboradores. En ellas, las estructuras “Geländer” comunican la helicidad a través de la unión de las subunidades debido a su simetría reducida. Las dos hebras de oligómero interconectadas en forma de escalera compensan la diferencia de tamaño envolviendo la hebra más larga alrededor de la más corta, lo que da como resultado una hélice molecular. En consecuencia, se obtienen exclusivamente hélices *M* y *P*, evitando la formación de estereoisómeros aquirales.²⁰⁷ El compuesto **LXXXIII** es el más recientemente estudiado, con dos grupos sulfonil y dos macrociclos de igual tamaño (Figura 71).²⁰⁸ En él se observa un aumento sustancial de la barrera de enantiomerización al pasar del sulfuro a la sulfona.

²⁰⁷ a) M. Rickhaus, L. M. Bannwart, M. Neuburger, H. Gsellinger, K. Zimmermann, D. Häussinger, M. Mayor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14587–14591. b) M. Rickhaus, O. T. Unke, R. Mannancherry, L. M. Bannwart, M. Neuburger, D. Häussinger, M. Mayor, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18156–18167. c) R. Mannancherry, M. Rickhaus, D. Häussinger, A. Prescimone, M. Mayor, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 5758–5766.

²⁰⁸ R. Mannancherry, T. Šolomek, D. Cavalli, J. Malinčík, D. Häussinger, A. Prescimone, M. Mayor, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 8, 5431–5442.

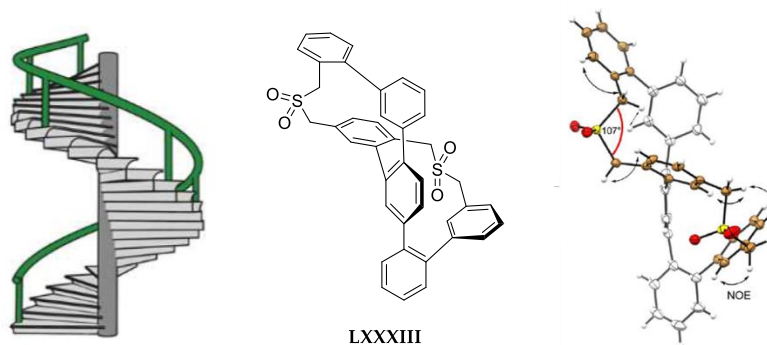


Figura 71. Estructura en escalera por grapado de dos hebras de diferente longitud.

Si además del grapado, la estructura presenta algún grupo quiral enantiopuro, se podrá obtener un solo enantiómero plegado helicoidalmente. Por un lado, dicha quiralidad puede aportarla la propia “grapa”, como ocurre en la familia de moléculas grapadas mediante diferentes diaminas quirales a la que pertenece el compuesto **LXXXIV**.²⁰⁹ La ciclocondensación genera una topología de anillo rígida que está controlada por la estructura de la diamina utilizada en cada caso. En **LXXXIV**, el análisis computacional sugiere que adopta una conformación de silla diaxial después de la ciclación. Por otro lado, la quiralidad puede venir inducida por un grupo quiral en el esqueleto. Es el caso de la oligoamida **LXXXV**, sintetizada por Jiang y colaboradores, donde la helicidad la determinan dos carbonos asimétricos en un extremo del esqueleto.²¹⁰ Además, con esta molécula comprobaron la importancia de la longitud de la grapa: a partir de una determinada longitud, dicha cadena lateral no es capaz de aumentar la rigidez del sistema y con ello asegurar la estabilidad de la hélice sin interconversión, ya que permite que la molécula siga teniendo una estructura más dinámica.

²⁰⁹ D. P. Iwaniuk, C. Wolf, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2414–2417.

²¹⁰ L. Zheng, C. Yu, Y. Zhan, X. Deng, Y. Wang, H. Jiang, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 5361–5367.

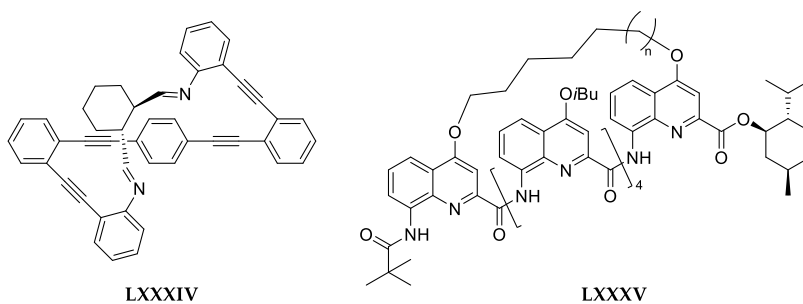


Figura 72. Grapado con grupos quirales.

En este contexto, en los últimos años nuestro grupo de investigación ha desarrollado una serie de *o*-OPEs grapados mediante diferentes estrategias. En un primer estudio, se sintetizaron dos familias: una a partir de dioles bencílicos y un cierre basado en una esterificación, y otra con éteres alílicos utilizando una metátesis de alquenos.²¹¹ Con ello demostraron la influencia de la posición de estos grupos en la helicidad del sistema, ya que encontraron diferentes respuestas dependiendo de si la sustitución se encontraba en *meta*- o *para*- con respecto al *o*-OPE. Además, en los casos en los que utilizaron ésteres quirales para el cierre, consiguieron sistemas homoquirales como el compuesto **LXXXVI** que se muestra en la Figura 73.

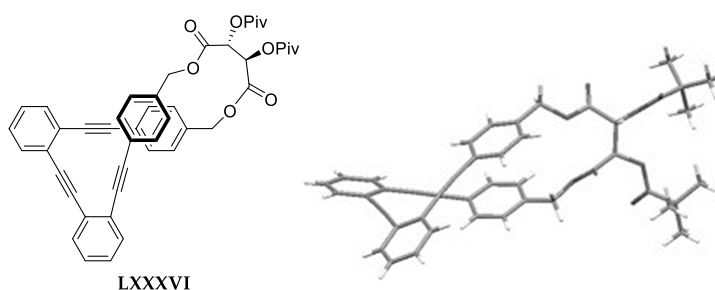


Figura 73. Grapado de un *o*-OPE con un éster quiral.

Como extensión de este trabajo, se estudió en mayor profundidad la influencia de la posición de la grapa en la helicidad. Para ello, se utilizó un diol quiral como cierre y tres *o*-OPEs que presentaban fenoles en ambos extremos, pero en diferentes

²¹¹ N. Fuentes, A. Martín-Lasanta, L. Álvarez de Cienfuegos, R. Robles, D. Choquesillo-Lazarte, J. M. García-Ruiz, L. Martínez-Fernández, I. Corral, M. Ribagorda, A. J. Mota, D. J. Cárdenas, M. C. Carreño, J. M. Cuerva, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 13036–13040.

disposiciones: *para-para*- en *(S,S)*-**10**, *meta-meta*- en **LXXXVII** y *para-meta*- en **LXXXVIII**.²¹² Tras la separación de los correspondientes enantiómeros por HPLC con fase estacionaria quiral y el análisis de su ECD y CPL, se compararon las propiedades de estos compuestos y se relacionaron con su estructura. El compuesto *(S,S)*-**10** resultó ser el único con una helicidad definida, ya que a partir del *(S,S)*-2,3-butanodiol la hélice *P* estaba energéticamente favorecida respecto a la *M*. En los otros dos casos, ambas hélices coexistían en disolución, como se puede observar por los pequeños valores de ECD y CPL que presentan (Figura 74b).

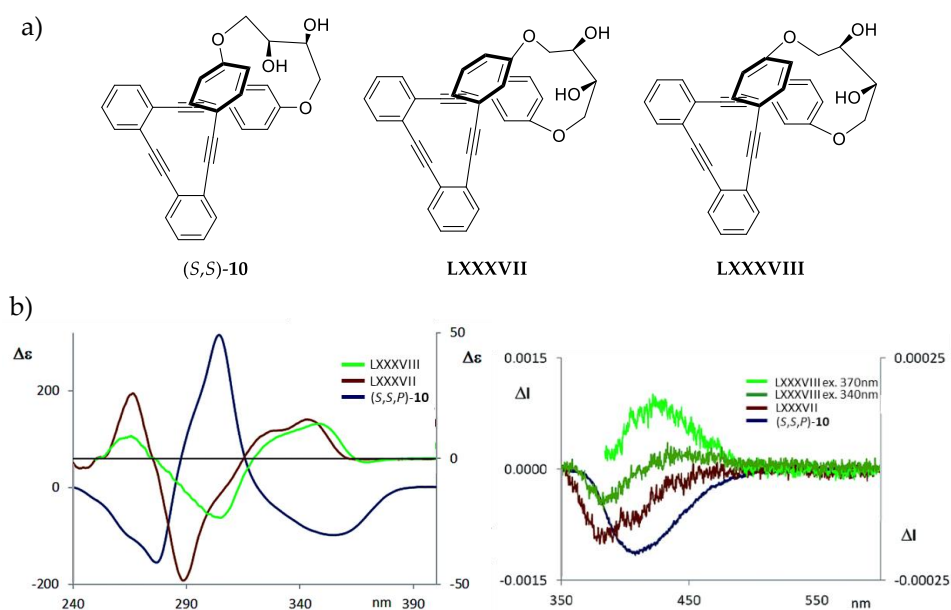


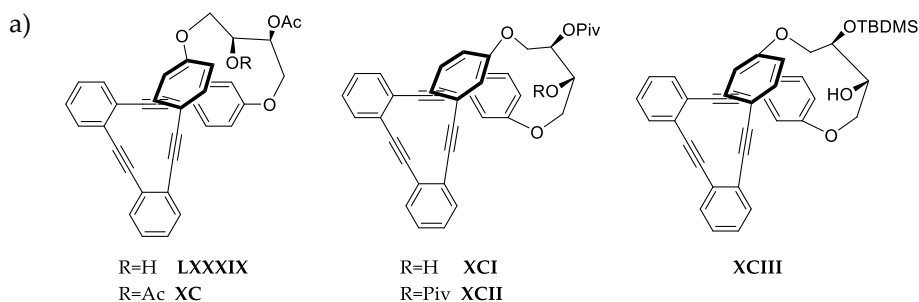
Figura 74. a) Grapado de *o*-OPEs con 2,3-butanodiol y b) ECD (izquierda) y CPL (derecha) de los compuestos resultantes.

Cabe destacar que el g_{lum} del compuesto *(S,S,P)*-**10** es 1.1×10^{-2} , uno de los valores más altos encontrados en bibliografía para SOMs hasta ese momento. Además, al igual que en los sulfóxidos anteriormente comentados, su cavidad helicoidal permite la coordinación de los alquinos con Ag(I). Sin embargo, en este caso se observa que

²¹² S. P. Morcillo, D. Miguel, L. Álvarez De Cienfuegos, J. Justicia, S. Abbate, E. Castiglioni, C. Bour, M. Ribagorda, D. J. Cárdenas, J. M. Paredes, L. Crovetto, D. Choquesillo-Lazarte, A. J. Mota, M. C. Carreño, G. Longhi, J. M. Cuerva, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 5663–5670.

dicha coordinación disminuye drásticamente tanto el ECD como el CPL de la molécula. Esto ocurre por la influencia del catión Ag(I) sobre la hélice, que se distorsiona y forma una estructura plana para favorecer la coordinación. Aunque dicho comportamiento perjudica a sus propiedades quirópticas, su estudio podría ser útil para el desarrollo de sensores de Ag(I).

Considerando la importancia de estos resultados, se planteó utilizar el compuesto (*S,S,P*)-**10** como un esqueleto adecuado para estudiar el potencial y las limitaciones de este tipo de estructuras y de sus propiedades quirópticas. Con este objetivo, el primer paso fue analizar la influencia del impedimento estérico en la estructura. Para ello, se sintetizaron varios derivados en los que se protegieron uno o los dos alcoholes con grupos voluminosos de diferente naturaleza (Figura 75a). Tras estudiar su ECD y CPL, concluyeron que dichos grupos no afectaban a las propiedades quirópticas del sistema ni en estado fundamental ni en estado excitado, lo que demuestra la robustez de la estructura (Figura 75b y 75c).²¹³



²¹³ P. Reiné, J. Justicia, S. P. Morcillo, G. Mazzeo, E. García-Fernández, A. Rodríguez-Diéguez, L. Álvarez de Cienfuegos, S. Abbate, J. M. Cuerva, G. Longhi, D. Miguel, *Chirality* **2018**, *30*, 43–54.

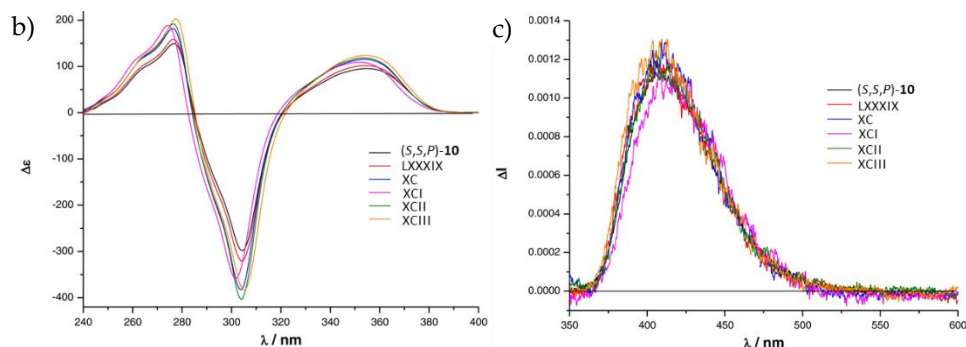


Figura 75. a) *o*-OPEs grapados con grupos voluminosos en el cierre, b) ECD y c) CPL de los compuestos resultantes.

Posteriormente, se decidió aprovechar dicha robustez para introducir grupos fluoróforos en los grupos hidroxilo de (*S,S,P*)-**10**, y se eligió concretamente el grupo pireno debido a que se trata de un emisor ampliamente estudiado y es capaz de dar altos valores de CPL. De esta forma, se generó una estructura helicoidal definida con dos emisores diferentes, siendo además uno de ellos (el *o*-OPE) sensible a la presencia de iones Ag(I).²¹⁴

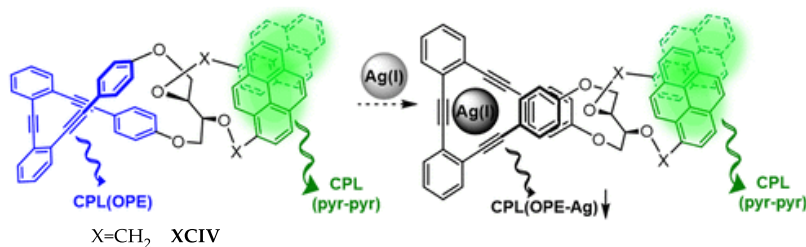


Figura 76. Coordinación de **XCIV** con Ag(I).

Se estudiaron las propiedades quirópticas de la molécula **XCIV** resultante y se encontraron dos señales de CPL: la primera a 390 nm, correspondiente al *o*-OPE y que da lugar a un g_{lum} similar a la molécula (*S,S,P*)-**10** (1.2×10^{-2}), y una segunda banda a 515 nm, con signo negativo y g_{lum} de -5×10^{-3} , correspondiente a los excímeros de pireno. Al añadir Ag(I), se pudo observar cómo la señal de CPL del *o*-OPE disminuía,

²¹⁴ P. Reiné, J. Justicia, S. P. Morcillo, S. Abbate, B. Vaz, M. Ribagorda, Á. Orte, L. Álvarez De Cienfuegos, G. Longhi, A. G. Campaña, D. Miguel, J. M. Cuerva., *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4455–4463.

mientras la del pireno se mantenía. Además, encontraron una relación lineal entre la señal de CPL y la concentración de Ag(I), lo que permitió definir el compuesto **XCIV** como el primer emisor monomolecular orgánico que funciona como sonda ratiométrica de CPL para cationes Ag(I).

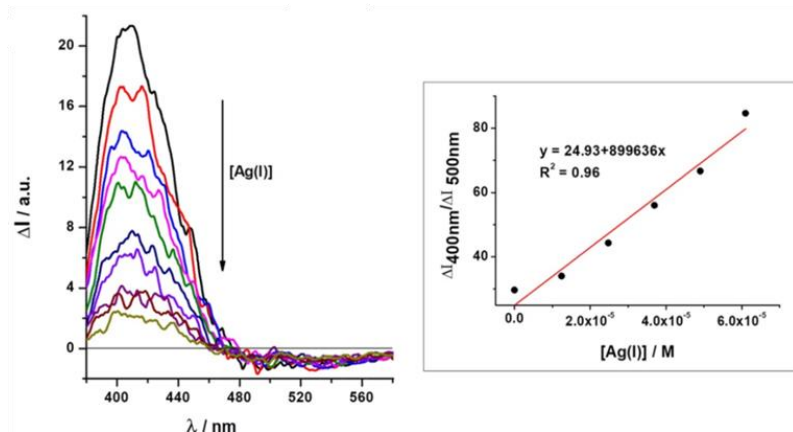


Figura 77. a) Delta de I en función de la cantidad de Ag(I) añadida y b) relación lineal encontrada.

Por último, con el objetivo de mejorar el valor de g_{lum} de estos compuestos, propusieron la síntesis de **XCV**. Se trata de un nuevo *o*-OPE de mayor longitud y con dos cierres covalentes, resultando una molécula intrínsecamente quiral. Si se compara con las moléculas anteriores, tiene la ventaja de que permite que tenga flexibilidad conformacional, pero evita la racemización y es más estable bajo irradiación. Se obtuvieron los isómeros (*E,E*)-**XCV** y (*E,Z*)-**XCV**, y se estudiaron sus propiedades quirópticas.²¹⁵ En ambos isómeros se encontró una considerable mejora del CPL original, con valores de g_{lum} de más del doble, siendo el más alto 5.5×10^{-2} para (*E,Z*)-**XCV** en hexano. Este valor es el segundo mayor valor obtenido para una SOM, puede

²¹⁵ P. Reine, A. G. Campaña, L. Alvarez De Cienfuegos, V. Blanco, S. Abbate, A. J. Mota, G. Longhi, D. Miguel, J. M. Cuerva, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 10685–10688.

competir con muchos emisores supramoleculares,²¹⁶ y está cerca del umbral propuesto para el desarrollo de emisión láser circularmente polarizada.²¹⁷

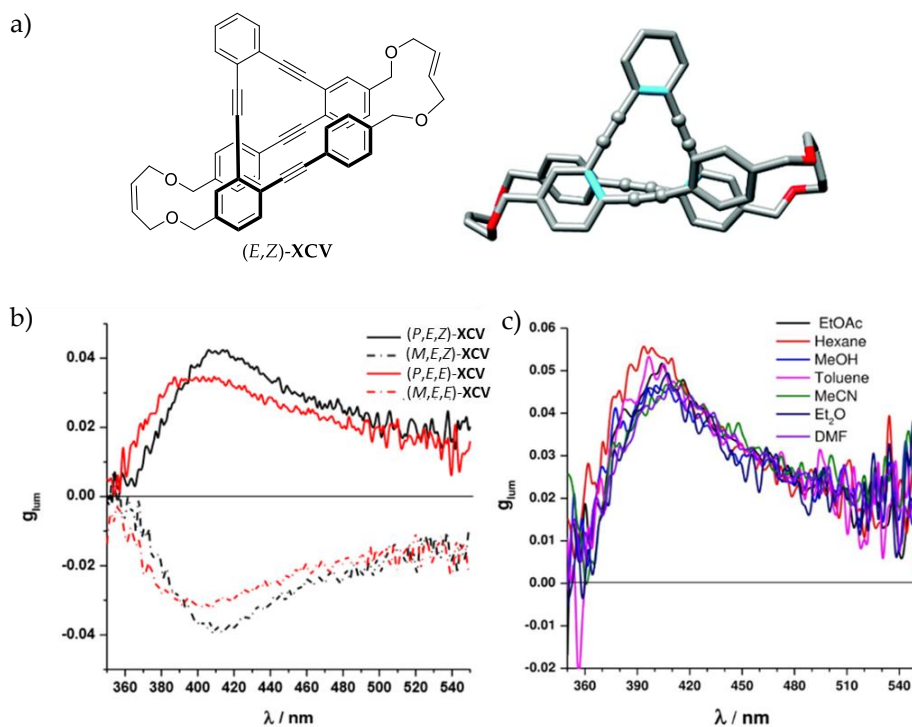


Figura 78. a) *o*-OPE con dos cierres covalentes y CPL de b) todos sus isómeros y c) del isómero (*P,E,Z*) en diferentes disolventes.

²¹⁶ a) G. Park, H. Kim, H. Yang, K. R. Park, I. Song, J. H. Oh, C. Kim, Y. You, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 1294–1301.

b) K. Ma, W. Chen, T. Jiao, X. Jin, Y. Sang, D. Yang, J. Zhou, M. Liu, P. Duan, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6821–6827.

c) J. Zhang, Q. Liu, W. Wu, J. Peng, H. Zhang, F. Song, B. He, X. Wang, H. H. Y. Sung, M. Chen, B. S. Li, S. H. Liu, J. W. Y. Lam, B. Z. Tang, *ACS Nano* **2019**, *13*, 3618–3628.

²¹⁷ J. Jiménez, L. Cerdán, F. Moreno, B. L. Maroto, I. García-Moreno, J. L. Lunkley, G. Muller, S. De La Moya, *J. Phys. Chem. C* **2017**, *121*, 5287–5292.

Capítulo 1

Síntesis y estudio de las propiedades quirópticas
de sistemas helicoidales enantiopuros basados en el
grapado de *o*-OPE

1. ANTECEDENTES

Entender los orígenes físicos de cómo el espín y la quiralidad pueden controlar el transporte de carga abriría las puertas a un nuevo e interesante campo de investigación.²¹⁸ En este sentido, en la introducción se comentó que el efecto CISS y las propiedades quirópticas de un compuesto parecen estar estrechamente relacionados.

Para tratar de demostrar dicha relación existen, entre otros, varios estudios de QDs. Su naturaleza de semiconductores con largos tiempos de decoherencia de espín los convierte en candidatos atractivos para dispositivos electrónicos basados en espín. En 2017, Waldeck y colaboradores demostraron que la quiralidad de los QDs puede tener una fuerte influencia en el espín y el transporte de carga a nanoescala.²¹⁹ Para ello, compararon la capacidad de filtrado de espín y la señal de ECD de QDs de CdSe con *L*- y *D*-cisteína, y encontraron evidencias experimentales de correlación tanto en el signo como en la magnitud de la polarización de espín ($P = \frac{I_\alpha - I_\beta}{I_\alpha + I_\beta}$) con respecto al signo y la intensidad del ECD. El ajuste de dicha relación lo tenemos en la Figura 79, donde las señales rosa y azul oscuro corresponden a los QDs con *D* y *L*-cisteína respectivamente, y las celestes son con *L*-acetilcisteína. Los símbolos delineados con un recuadro negro representan un conjunto de los mismos con una compensación de energía diferente entre los QDs donores y aceptores de electrones.

²¹⁸ K. Michaeli, N. Kantor-Uriel, R. Naaman, D. H. Waldeck, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 6478–6487.

²¹⁹ B. P. Bloom, B. M. Graff, S. Ghosh, D. N. Beratan, D. H. Waldeck, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 9038–9043.

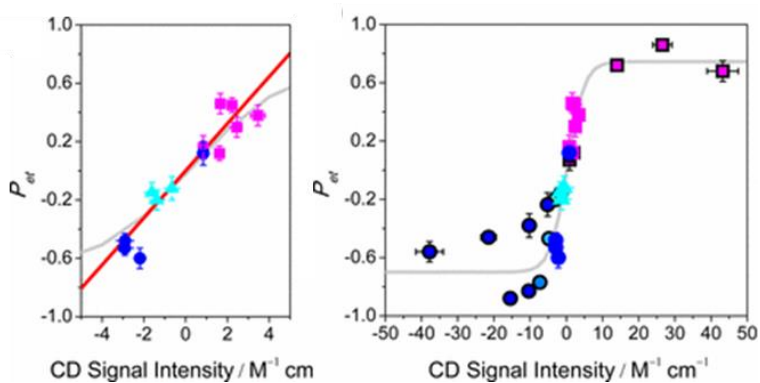


Figura 79. Relación entre P y la señal de ECD medidos en QDs quirales.

Otro ejemplo sería el estudio realizado por Naaman y colaboradores en 2020, donde desarrollan una estrategia que permite modular tanto la eficiencia de polarización de espín como la polaridad u orientación del filtro de espín. Para ello utilizaron el principio sargento-soldado con diferentes mezclas de monómeros quirales/aquirales y analizaron la capacidad de filtrado de espín de las nanofibras supramoleculares resultantes en función del porcentaje de monómero quiral presente en ellas. De esta forma, y como se observa en la Figura 80, encontraron una relación no lineal entre la cantidad de monómero quiral y la polarización de espín medida por mC-AFM. Sin embargo, lo que es importante destacar en este estudio es que se observa una correlación entre los cambios observados en la señal de CD y la polarización de espín. Estos resultados indican que los principios de amplificación quiral pueden ser útiles como control directo de la magnitud de estas propiedades en nanofibras.

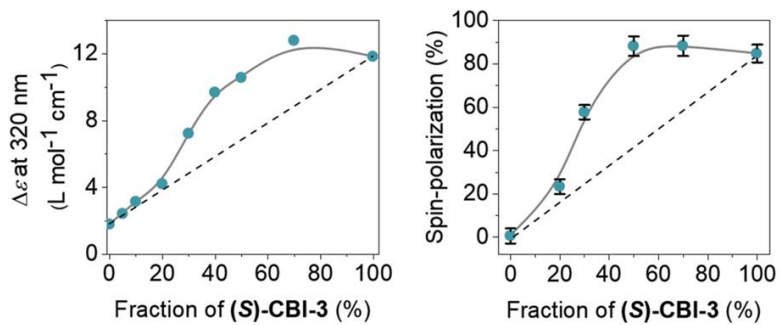


Figura 80. Correlación entre la polarización de espín y ECD en función del % de unidades quirales presente en nanofibras supramoleculares.

2.OBJETIVOS

Como se ha visto en los antecedentes generales, en los últimos años el grupo de investigación ha desarrollado una serie de *o*-OPEs para dar lugar a estructuras helicoidales alternativas a los [n]helicenos. El propósito era ampliar la cavidad interna presente en [n]helicenos, lo que se traduce en una mejora en el momento magnético de las transiciones ópticas y la correspondiente respuesta quiróptica, especialmente a mayores longitudes de onda. De hecho, muchos de estos *o*-OPEs presentan mejores respuestas quirópticas que los [n]helicenos correspondientes. Sin embargo, los sistemas preparados hasta la fecha forman hélices bastante cortas, siendo la más larga de una vuelta y media.²²⁰

Por otro lado, en la sección anterior se ha comentado la posible correlación entre la señal de ECD y el filtrado de espín por efecto CISS. Aunque dicha relación parece plausible, no están claros los factores determinantes en tal conexión. Una posible hipótesis es que el efecto CISS podría estar asociado a un momento magnético transitorio en las moléculas quirales. De hecho, la naturaleza magnética intrínseca del efecto CISS sugiere que el momento de transición magnético de las transiciones ópticas (*m*) puede ser relevante para caracterizar la respuesta molecular magnética asociada con el transporte dinámico de polarización de espín a través de una molécula. Por tanto, es esencial encontrar el diseño óptimo de estructuras en las que pueda validarse dicha relación, y un control químico de los factores que afectan a la estructura helicoidal de las moléculas, tales como diámetro, longitud, composición química, ambiente químico, disolvente o deposición en superficies adecuadas, etc.

Teniendo todo esto en cuenta, el objetivo general de este capítulo es el diseño y obtención de un nuevo y versátil motivo quiral basado en *o*-OPEs que permita explorar nuevas estructuras helicoidales usando derivatizaciones sencillas. Para ello, se procedería a la síntesis de un *o*-OPE grapado similar a los ya estudiados en el

²²⁰ C. Tie, J. C. Gallucci, J. R. Parquette, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1162–1171.

grupo, pero con sustituyentes adecuados en la posición *orto* de los fenilos de los extremos.

Así, el primer objetivo de este capítulo es la obtención de nuevos sistemas helicoidales conjugados enantiopuros de mayor longitud. Esta situación es óptima para comprender la importancia de la longitud de los sistemas helicoidales, la magnitud del momento de transición del dipolo magnético (m) asociado a la transición menos energética, y su potencial uso como predictor de las capacidades CISS para una estructura orgánica.

Como segundo objetivo, se propone estudiar la influencia de la sustitución de los fenilos en la helicidad. Para ello estudiamos el diseño de un derivado cuya estructura permitiera su plegamiento total sin necesidad de un segundo grapado o presencia de Ag(I). Con estas características, se considera que la molécula objetivo tendría mejores valores de CPL que los *o*-OPE quirales anteriores.

Por tanto, los dos objetivos concretos que se proponen y esquematizan en la Figura 81 son:

1. Sintetizar y caracterizar una nueva familia de sistemas helicoidales enantiopuros basados en *o*-OPEs de diferente longitud, y estudiar el efecto de dicha longitud en las propiedades quirópticas y en su capacidad de filtrado de espín.
2. Sintetizar y caracterizar un análogo similar a la familia anterior con átomos de flúor en su estructura y estudiar la influencia de dicha sustitución en sus propiedades quirópticas.

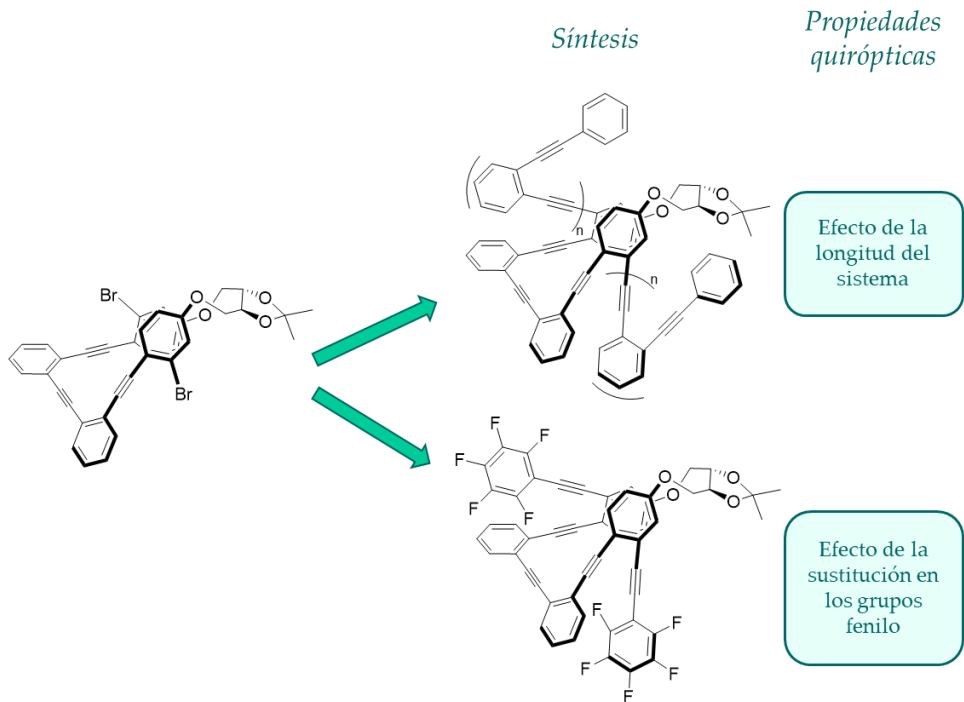


Figura 81. Esquema de los objetivos del capítulo.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. DERIVADOS *o*-OPE DE DIFERENTE LONGITUD

Tal y como se ha planteado en los objetivos, se diseñó un *o*-OPE quiral ((*S,S*)-**1**) análogo a los estudiados previamente en el grupo de investigación, con el objetivo de encontrar un motivo quiral enantiopuro versátil para la síntesis de una amplia variedad de foldámeros con diferentes aplicaciones. Así, se decidió aprovechar la experiencia del grupo en la ruta sintética de (*S,S,P*)-**10**, donde se utiliza un *o*-OPE simple y se lleva a cabo su cierre mediante una reacción de eterificación. Por otro lado, la introducción de dos átomos de bromo en la posición 3 del fenilo respecto al grupado permitiría realizar derivatizaciones mediante diferentes acoplamientos de Sonogashira.

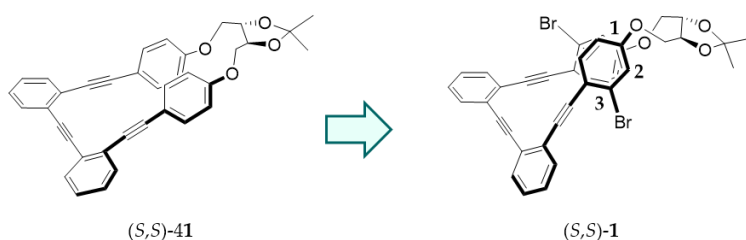


Figura 82. Diseño del *o*-OPE objetivo a partir de uno conocido.

Para la síntesis de (*S,S*)-**1**, la ruta es similar a la utilizada por nuestro grupo para obtener el compuesto (*S,S*)-**41**, pero en este caso se debían preparar de forma independiente los dos intermedios que posteriormente darían lugar al bisfenol **21**. Esto se debe a que partimos del producto comercial 3-bromo-4-yodoanisol y es necesario cambiar el grupo protector por uno más lábil. Tras probar diferentes opciones, se decidió que el grupo acetato era el más adecuado. Por otro lado, para la obtención del dialquino **19** se siguió la metodología previamente descrita por nuestro

grupo de investigación.^{202,221} Parte de 1-bromo-2-yodobenceno y se basa en sucesivos acoplamientos de Sonogashira de sustratos aromáticos halogenados, y sus correspondientes desprotecciones.

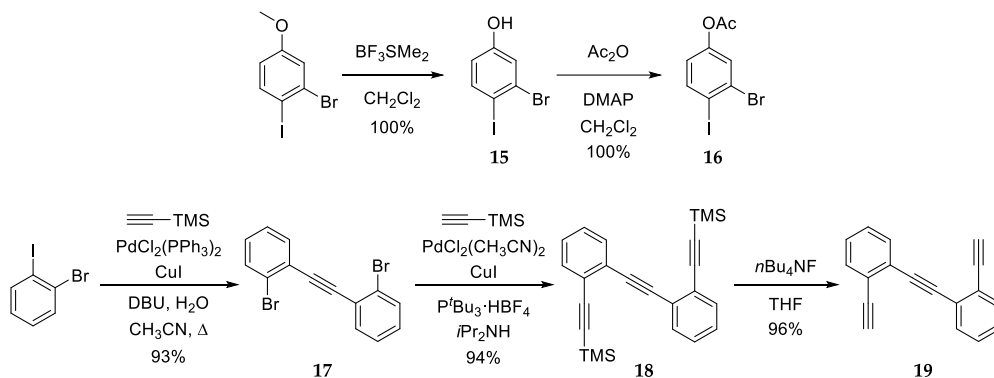


Figura 83. Síntesis de los dos intermedios **16** y **19**.

Una vez obtenidos los intermedios, se procedió a la obtención del bisfenol **21** mediante un doble acoplamiento de Sonogashira y la posterior desprotección de los grupos fenol. Por último, se llevó a cabo el grapado del *o*-OPE **21** para dar lugar a (*S,S*)-**1**. Al principio, nuestro grupo desarrolló dicho grapado utilizando una alilación de fenoles que generaba dos alquenos terminales, y con ellos se realizaba una metátesis para ciclar la estructura. Siguiendo esta ruta, se obtenía una mezcla racémica de (*S,S*)-**41** que posteriormente se separaba por HPLC con fase estacionaria quiral. Sin embargo, más tarde este cierre fue optimizado permitiendo, por un lado, reducir el número de pasos necesarios, y por otro, obtener un compuesto enantioméricamente puro, evitando así la separación cromatográfica. Para ello, se llevó a cabo una reacción de eterificación sobre el bisfenol **21**, utilizando el compuesto comercialmente disponible 1,4-di-*O*-tosil-2,3-*O*-isopropiliden-*L*-treitol. La macrociclación en la presente ruta se llevó a cabo aprovechando esta considerable mejora y encontrando resultados similares, sin verse afectados los rendimientos por la presencia de los nuevos sustituyentes de los grupos fenilo.²¹³ Se sintetizaron ambos

²²¹ S. Resa, *Disociación homolítica y heterolítica de enlaces O-H: aplicaciones prácticas e implicaciones en química, física y biología*, Tesis de Doctorado, Universidad de Granada, 2019.

enantiómeros grapados, pero por simplicidad nos centraremos en el derivado (*S,S*)-1 para la discusión.

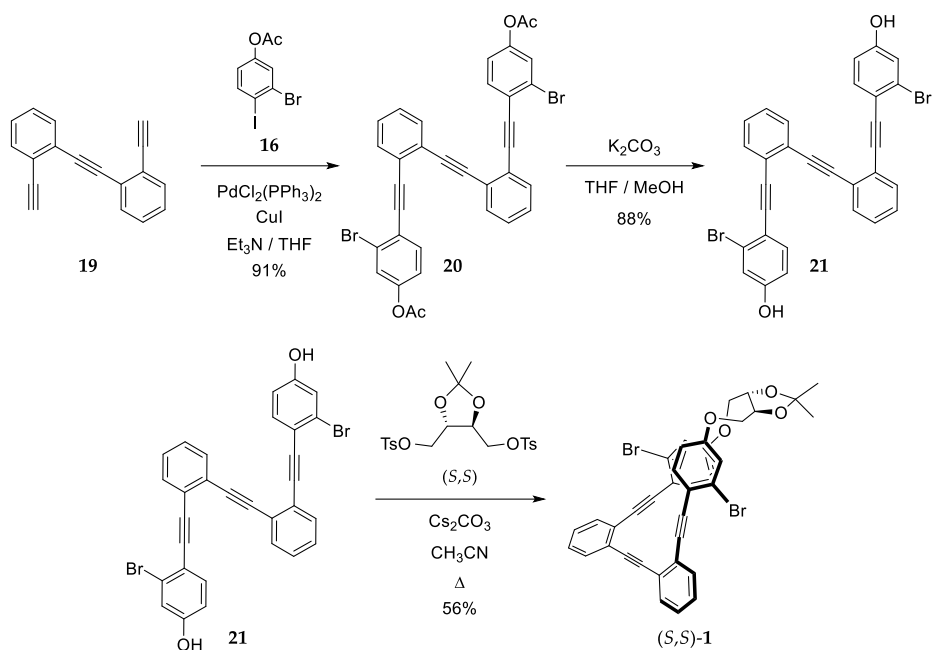
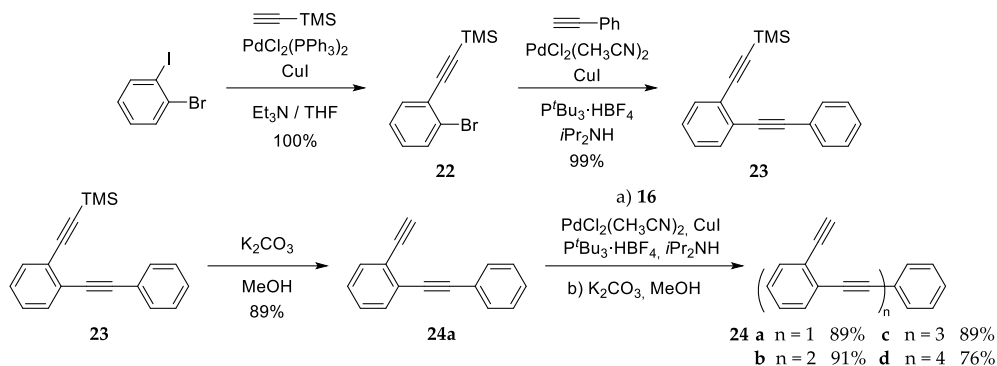
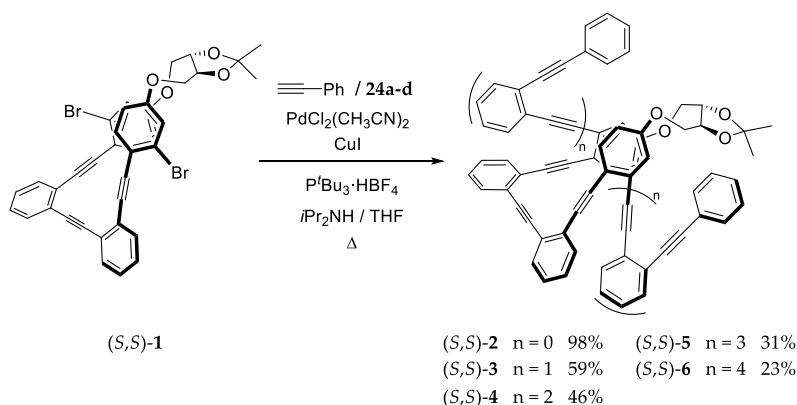


Figura 84. Síntesis de (*S,S*)-1.

Los dos grupos bromuro presentes en (*S,S*)-1 permitirían extender la estructura conjugada por ambos lados de forma simétrica. Para ello, se utilizaron *o*-OPEs de diferentes longitudes que fueron sintetizados siguiendo la ruta previamente descrita por el grupo de investigación mediante acoplamiento de Sonogashira y posteriores desprotecciones.²⁰⁰ Concretamente, se sintetizaron los miembros de la familia que presentan entre dos y cinco alquinos en su estructura.


 Figura 85. Síntesis de los *o*-OPEs 24a-d.

Así, utilizando de nuevo la reacción de Sonogashira, se llevó a cabo la derivatización de (*S,S*)-1, utilizando en cada caso fenilacetileno o alguno de los *o*-OPEs resultantes de la ruta anterior. Esto dio lugar a los compuestos de (*S,S*)-2 a (*S,S*)-6, que constituyen una nueva familia de foldámeros de mayor longitud, con una estructura conjugada extendida y un número creciente de alquinos. El compuesto (*S,S*)-2 es el más corto de la serie, con cinco alquinos en total. A partir de él, cada miembro va aumentando su longitud con dos alquinos más en su estructura, llegando hasta (*S,S*)-6, con trece alquinos en total y la posibilidad de dar hasta cuatro vueltas de hélice completas.


 Figura 86. Síntesis de (*S,S*)-2-6.

Las estructuras de todos los derivados, tanto de los compuestos intermedios como de los sistemas helicoidales finales, se caracterizaron por ¹H-RMN, ¹³C-RMN y

espectrometría de masas. Sin embargo, este análisis no nos da información sobre la helicidad dinámica de los sistemas conjugados (S,S) -1-6. De hecho, por RMN solo se observa un grupo de señales, por lo que se llega a la conclusión de que cualquier posible equilibrio conformacional se da a una escala temporal más rápida que la de dicha técnica. Mediante cálculos teóricos de DFT se observaron tres posibles conformeros para el compuesto (S,S) -1, correspondientes a las diferentes orientaciones posibles de los átomos de bromo: *out/out*, *out/in*, *in/in*. Todos ellos presentan helicidad *P* y, considerando las energías calculadas, se encuentran casi igualmente poblados.

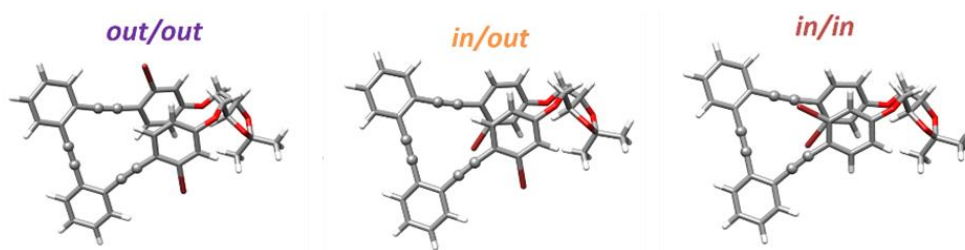


Figura 87. Conformeros de (S,S,P) -1 calculados mediante DFT.

Este resultado está en concordancia con la inducción de una helicidad *P* observada en los σ -OPEs anteriormente estudiados en el grupo con la misma grapa de configuración *S,S*. Esto permitió asignar a estos nuevos derivados la configuración absoluta de (S,S,P) -1-6 en disolución para los conformeros mayoritarios. Afortunadamente, dicha configuración pudo demostrarse experimentalmente en estado sólido mediante la cristalización de (S,S,P) -1 y la difracción de rayos X del cristal resultante. El ordenamiento helicoidal de este sistema genera un ángulo dihédrico de 40° entre los anillos aromáticos centrales. Por su parte, los anillos de los extremos adoptan una orientación paralela, aunque desplazada, con una distancia de 1.4 \AA entre sus planos y de 3.8 \AA entre centroides, lo que sugiere la existencia de interacciones π -stacking entre ellos.

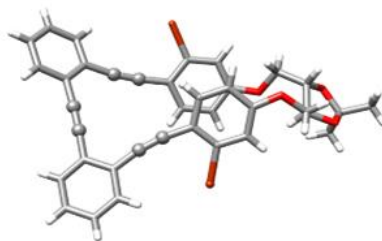


Figura 88. Estructura de rayos X de (*S,S,P*)-1.

Una vez identificados los compuestos y caracterizada su estructura, se procedió al estudio de sus propiedades fotofísicas y quirópticas. Con el objetivo de encontrar las condiciones idóneas para medir dichas propiedades, el primer paso fue analizar cómo afecta el entorno a la dinámica de los sistemas. Para ello, se planteó realizar todas las medidas de uno de los derivados en una amplia variedad de disolventes con diferentes polaridades. El compuesto elegido fue (*S,S,P*)-2 por dos razones. En primer lugar, se descartó (*S,S,P*)-1 debido a la presencia de átomos de bromo, que usualmente disminuyen la fluorescencia global de la estructura y cuyo momento dipolar es sensiblemente diferente al resto de la familia. En segundo lugar, dentro de los diferentes derivados, se decidió utilizar la especie más corta para poder estudiar la influencia del disolvente en el plegamiento de la estructura sin perder el efecto de la inducción quiral por la distancia.

Los espectros de absorción y emisión obtenidos se presentan en la Figura 89. En todos los casos, la absorción muestra principalmente dos bandas, una bien definida a 280 nm aproximadamente, y un hombro de ésta entre 310 y 400 nm, menos intenso y más ancho (Figura 89a). En cuanto a la emisión, en todos los casos se excitó a 300 nm y puede observarse que el máximo de fluorescencia se encuentra en torno a 410 nm (Figura 89b). Si comparamos los diferentes disolventes, vemos pocas diferencias, aunque cabe destacar un pequeño desplazamiento batocrómico del máximo de emisión en función del disolvente.

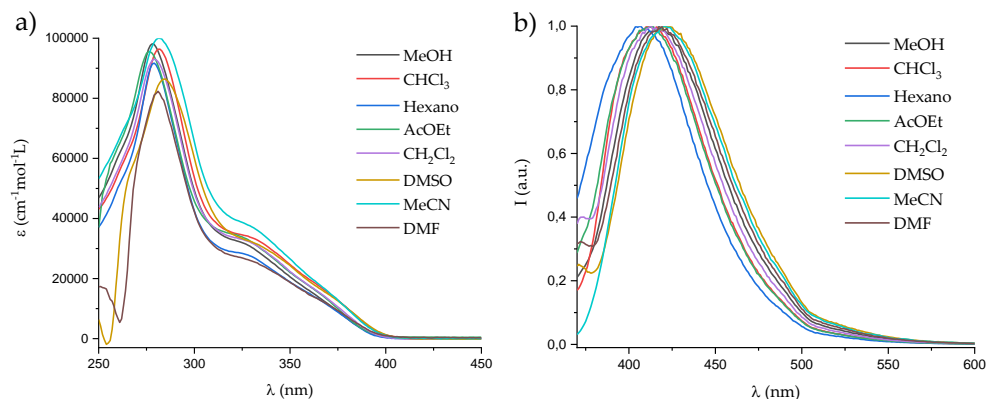


Figura 89. Espectros de a) absorción y b) emisión de *(S,S,P)*-2 en diferentes disolventes.

Sus propiedades quirópticas se evaluaron mediante ECD y CPL en todos los disolventes anteriores (Figura 90). Los espectros de ECD presentan notables diferencias en función del disolvente, principalmente entre 250 y 350 nm, lo que indica la fuerte influencia que tiene este factor sobre la estructura. Sin embargo, en todos los casos se observa la banda de mayor longitud de onda (380 nm) con un efecto Cotton positivo, signo característico de la helicidad *P*. Con esto queda demostrado que la helicidad se mantiene en todos los disolventes y que coincide con la helicidad previamente asignada por los resultados de rayos X. Por otro lado, cabe destacar que la intensidad de las bandas de ECD depende de la intensidad de absorción correspondiente que, como hemos visto anteriormente, varía ligeramente entre unos disolventes y otros. Por lo tanto, su magnitud no puede correlacionarse directamente con la quiralidad intrínseca de la muestra. En su lugar, el valor adimensional de g_{abs} es mucho más representativo. Si comparamos las señales obtenidas en esta última banda con la naturaleza de los disolventes utilizados, se encuentra una correlación entre la polaridad de los mismos y los valores de g_{abs} (Tabla 1), por lo que se puede concluir que los disolventes polares aparentemente favorecen el proceso de

plegamiento. Aunque este efecto ya se había observado en *m*-OPEs,²²² es la primera vez que puede demostrarse en *o*-OPEs.

Con respecto a la respuesta de CPL, las conclusiones son similares. Por un lado, en todos los disolventes se encuentra una señal positiva, por lo que se deduce que se mantiene la helicidad también en el estado excitado de la molécula. Por otro lado, sus diferentes valores de g_{lum} indican que el plegamiento de la estructura sigue dependiendo de la polaridad del disolvente en el que se encuentre, siendo MeCN y MeOH los disolventes más polares y los que presentan mayores valores de g_{lum} .

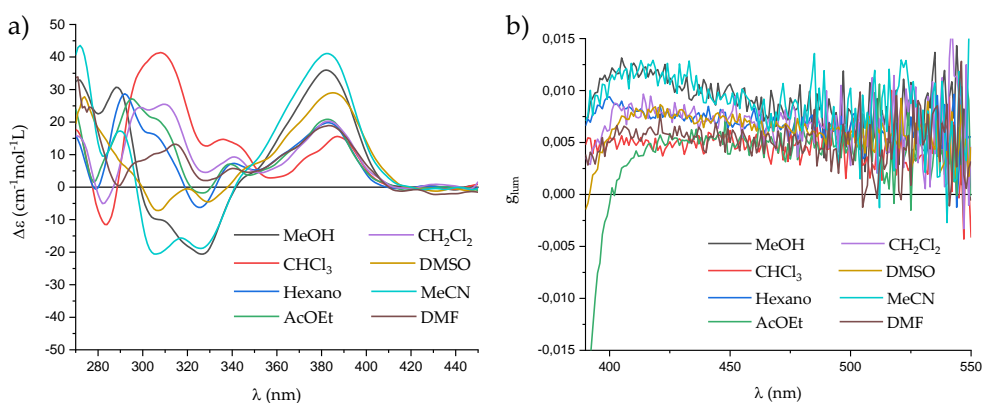


Figura 90. Espectros de a) ECD y b) CPL de (*S,S,P*)-2 en diferentes disolventes.

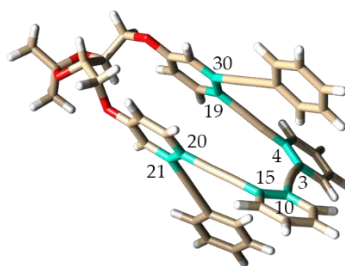
²²² D. J. Hill, J. S. Moore, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, 99, 5053–5057.

Tabla 1. Valores de g_{abs} y g_{lum} de (*S,S,P*)-2 en diferentes disolventes.

Disolvente	λ_{abs} (nm)	g_{abs}	λ_{em} (nm)	g_{lum}
MeOH	395	1.41×10^{-2}	407	1.33×10^{-2}
CHCl ₃	397	0.48×10^{-2}	402	0.57×10^{-2}
Hexano	395	1.01×10^{-2}	401	1.01×10^{-2}
AcOEt	396	0.69×10^{-2}	420	0.57×10^{-2}
CH ₂ Cl ₂	395	0.83×10^{-2}	411	0.89×10^{-2}
DMSO	399	0.92×10^{-2}	419	0.86×10^{-2}
MeCN	395	1.00×10^{-2}	410	1.32×10^{-2}
DMF	396	0.64×10^{-2}	421	0.77×10^{-2}

La helicidad del sistema se demostró también teóricamente mediante cálculos de DFT realizados por el grupo de la Dra. Giovanna Longhi y el Dr. Sergio Abbate de la Universidad de Brescia. En principio, de los quince conformeros energicamente más favorables, se pudo encontrar una variedad de estructuras: I (hélice *P*), I-a (parcialmente plegada *P* con dos ángulos dihédricos positivos), II (desplegada) y III (parcialmente plegada con helicidad *M*). Sin embargo, uno de ellos es, con diferencia, el que presenta una mayor población, y describe el esqueleto OPE con una hélice *P* bien definida, lo que está en concordancia con las respuestas de ECD y CPL experimentales.

Tabla 2. Datos de los conforméromos de (*S,S,P*)-2: energía, población y ángulos diedros.



Conf.	Kcal/mol	Pob(%)	21-20-15-10	15-10-3-4	3-4-19-30	Conf. tipo
1	0.00	76.5%	42	23	45	I
2	1.59	5.2%	151	-24	147	II
3	1.72	4.2%	41	33	172	I-a
4	1.80	3.6%	138	-15	145	II
5	2.10	2.2%	138	-16	-44	III

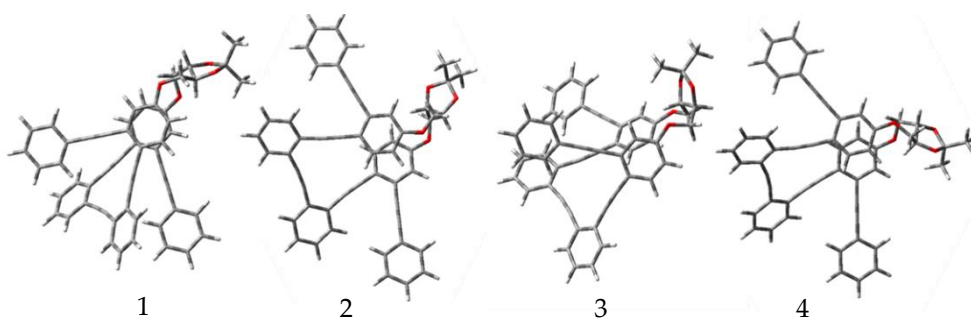


Figura 91. Conforméromos del compuesto (*S,S,P*)-2 de más baja energía.

Además, en este contexto cabe destacar que los cálculos de DFT de la estructura optimizada para el primer estado excitado a partir del estado fundamental de menor energía completamente plegado, dieron como resultado una hélice casi superponible en sus estados fundamental y excitado (Figura 92). Las únicas diferencias apreciables se mostraban en la longitud de los enlaces de los grupos C-C≡C-C. Esta similitud entre

ambos estados se comprueba experimentalmente con los valores de g_{abs} y g_{lum} en el mismo disolvente, donde se encuentran valores muy parecidos. Así, se muestra que el plegamiento de la estructura se mantiene tanto en estado fundamental como en estado excitado, a pesar de la aparente flexibilidad conformacional.

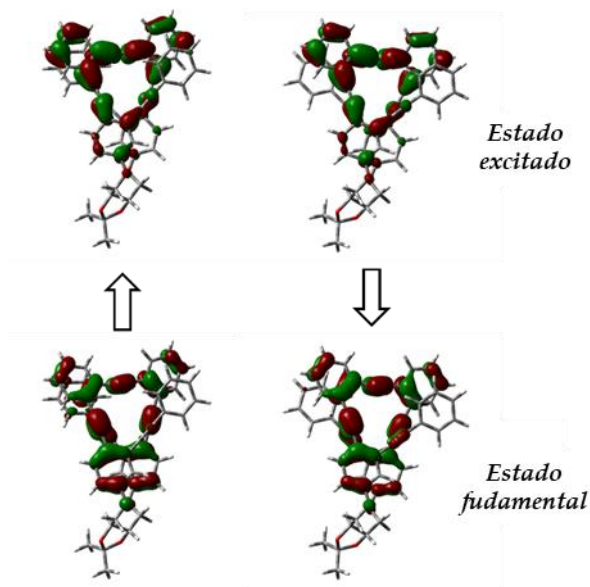


Figura 92. Estructuras en estado fundamental y excitado y transiciones para (S,S,P)-2 en absorción (izquierda) y emisión (derecha).

Una vez realizado el estudio de (S,S,P)-2 en diferentes disolventes, se decidió hacer una pequeña selección de los mismos para llevar a cabo las medidas de las propiedades fotofísicas y quirópticas en el resto de compuestos, con el objetivo de poder comparar las propiedades que presentan en función de su longitud. En concreto, se eligieron MeOH y MeCN como disolventes polares prótico y aprótico respectivamente, hexano como disolvente apolar, y diclorometano como disolvente de polaridad intermedia. A continuación, se muestra la discusión de las propiedades de los *o*-OPEs de longitud creciente, centrándose en los resultados obtenidos en MeOH. Todas las medidas en el resto de disolventes se incluyen en la parte experimental de este bloque.

Los espectros de absorción y fluorescencia experimentales se encuentran en la Figura 93. En el primero de ellos se observa que, a pesar de la diferencia de absorción entre los compuestos extendidos, todos mantienen las dos bandas identificadas anteriormente para (S,S,P) -2. El único que está notablemente desplazado es el motivo quiral (S,S,P) -1, cuya absorción es más similar a la de los *o*-OPEs anteriormente descritos en el grupo, con dos señales en torno a 290 y 310 nm, y un hombro menos intenso a 340 nm que sí coincide con el del resto de derivados. En emisión se observa algo similar, estando la fluorescencia de (S,S,P) -1 ligeramente desplazada a menor longitud de onda que la de los compuestos derivatizados.

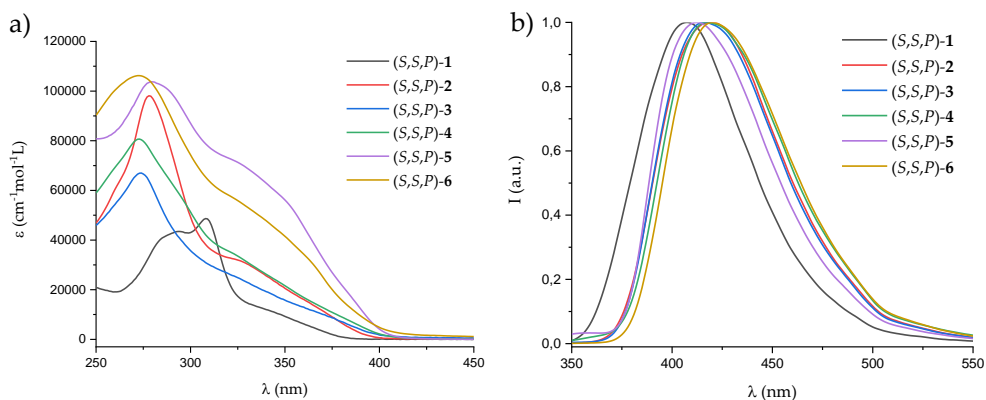


Figura 93. Espectros de a) absorción y b) emisión de (S,S,P) -1-6 en MeOH.

A partir de estos datos, y en colaboración con la Dra. Delia Miguel (UGR), se determinaron los rendimientos cuánticos de todos los compuestos. Para ello se utilizó como referencia el rendimiento cuántico de sulfato de quinina en una disolución 0.1M de ácido sulfúrico. Como puede observarse en la Tabla 3, los valores obtenidos son entre bajos y moderados, encontrándose entre el 3% y el 24% en MeOH. Estos valores varían tanto con el disolvente como con el número de alquinos presentes en la molécula, pero no se observa una tendencia clara de dichos rendimientos con estos factores.

Tabla 3. Rendimiento cuántico de (*S,S,P*)-1-6 en MeOH.

Compuesto	1	2	3	4	5	6
Φ (%)	2.94	23.9	4.7	5.7	15.5	4.6

Además, los experimentos de emisión con resolución temporal (TRES) permitieron calcular los tiempos de vida de fluorescencia. En general, se observan dos especies con tiempos de vida diferentes, una en torno a 4 ns y la otra entre 1 y 2 ns en todos los disolventes. (*S,S,P*)-1 es una excepción, donde estos tiempos son algo más cortos.

Tabla 4. Tiempos de vida de fluorescencia de (*S,S,P*)-1-6 en MeOH.

Compuesto	τ_1 (ns)	τ_2 (ns)
1	1.06	0.65
2	4.24	2.45
3	3.91	1.58
4	4.77	2.15
5	4.82	2.33
6	4.73	1.53

Cabe destacar que estos experimentos permitieron la deconvolución de los espectros de emisión, proporcionando la relación de las diferentes especies emisoras. Para ello, se utilizaron las áreas de los espectros de emisión asociados a dichas especies (*species-associated emission spectra*, SAEMS). Este análisis se realizó para (*S,S,P*)-1 en CH₂Cl₂ y permitió observar un decaimiento biexponencial que muestra, a lo largo de todo el espectro, una contribución exclusiva de la especie de vida más corta, siendo la presencia de la más grande casi insignificante (Figura 94a). En

(*S,S,P*)-2 se pueden detectar las dos contribuciones principales que no se interconvierten a la escala temporal de la medida. Aunque la proporción relativa depende de la naturaleza del disolvente, hexano y MeOH presentan las dos situaciones límite (Figura 94b). Una explicación razonable sería la coexistencia de la estructura totalmente plegada y parcialmente plegada en el estado excitado, siendo mayoritaria la estructura totalmente plegada en MeOH. En este sentido, cabe destacar que los oligómeros más largos presentan siempre un tiempo de vida medio más bajo en hexano (alrededor de 3 ns) que en MeOH y MeCN (4 ns), demostrando de nuevo una mayor contribución de las especies con tiempo de vida más corto en disolventes apolares.

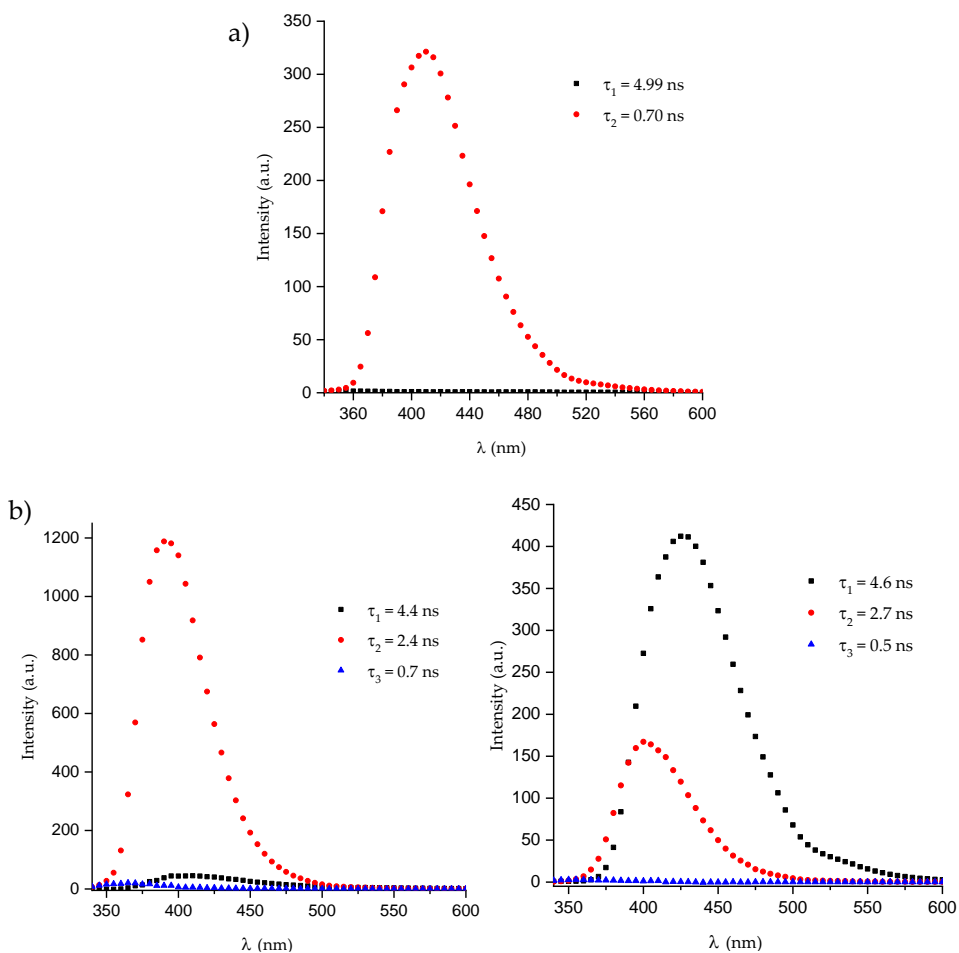


Figura 94. Espectros de SAEMS de a) (*S,S,P*)-1 en CH_2Cl_2 y b) (*S,S,P*)-2 en hexano (izquierda) y MeOH (derecha).

Una vez terminado el estudio fotofísico de las estructuras, se midieron las propiedades quirópticas en los mismos disolventes mencionados. Los espectros de ECD y CPL en MeOH se encuentran en la Figura 95. Como se puede observar, todos los compuestos presentan las mismas bandas ya comentadas para (S,S,P) -2, a excepción de (S,S,P) -1, cuya banda de mayor longitud de onda en el ECD y la banda de g_{lum} en CPL se encuentran desplazadas a menor longitud de onda que el resto.

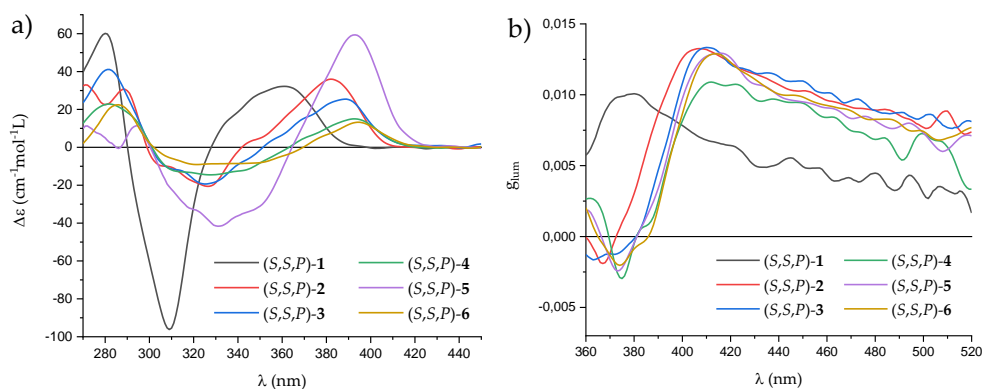


Figura 95. Espectros de a) ECD y b) CPL de (S,S,P) -1-6 en MeOH.

En la Tabla 5 podemos ver cómo el g_{abs} disminuye conforme aumenta la longitud de la cadena. Si consideramos dicho factor de disimetría como un parámetro representativo de la helicidad del sistema, esta observación permite deducir que las estructuras pierden la helicidad conforme aumenta la distancia del *o*-OPE al motivo quiral. De forma análoga, en emisión se comparan los valores de g_{lum} obtenidos para cada derivado. En este caso, la magnitud del factor de disimetría se mantiene conforme aumenta la cadena, pero en ningún caso aumenta como cabría esperar al aumentar el posible número de vueltas de hélice, por lo que la conclusión es la misma que en estado fundamental. Al perder la inducción quiral con la distancia, los extremos más largos se encuentran en un equilibrio dinámico en disolución, sin una helicidad preferencial ni un plegamiento definido.

Tabla 5. g_{abs} y g_{lum} de (S,S,P) -1-6 en MeOH.

Compuesto	λ_{abs} (nm)	g_{abs}	λ_{em} (nm)	g_{lum}
(S,S,P) -1	384	1.3×10^{-2}	380	1×10^{-2}
(S,S,P) -2	395	1.4×10^{-2}	407	1.3×10^{-2}
(S,S,P) -3	393	0.8×10^{-2}	408	1.3×10^{-2}
(S,S,P) -4	400	0.6×10^{-2}	412	1.1×10^{-2}
(S,S,P) -5	404	0.7×10^{-2}	416	1.3×10^{-2}
(S,S,P) -6	401	0.2×10^{-2}	414	1.3×10^{-2}

Tras estos resultados, se decidió estudiar la coordinación de dichos compuestos con Ag(I) mediante interacciones carbofílicas, con el objetivo de conseguir el plegamiento total de estas estructuras con una helicidad definida. Para ello, se llevaron a cabo valoraciones tanto en ^1H -RMN como en ECD de cada uno de ellos en mezclas CH_2Cl_2 :Acetona. En los espectros de ^1H -RMN se demuestra la coordinación con los *o*-OPes dado que se producen cambios en los desplazamientos de las señales, mientras que el ECD ofrece información sobre la influencia de dicha coordinación en el plegamiento, permitiendo con ello calcular las constantes de coordinación experimentales. Como ejemplo vemos aquí los resultados obtenidos para el compuesto (S,S,P) -2. En primer lugar, por ^1H -RMN se observa un cambio en el desplazamiento de las señales al añadir el primer equivalente de Ag(I). Esto nos indica que, tal y como se esperaba, el catión interacciona con nuestra molécula orgánica. Sin embargo, a partir del segundo equivalente no se aprecian cambios, de lo cual se deduce que en este caso la coordinación tendría lugar con un solo ión Ag(I).

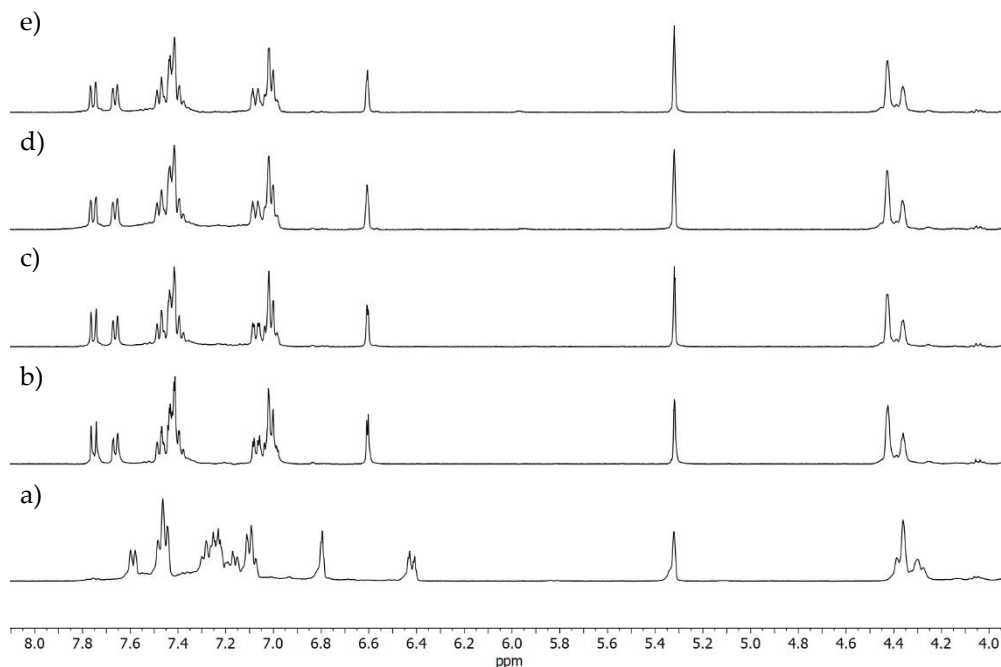
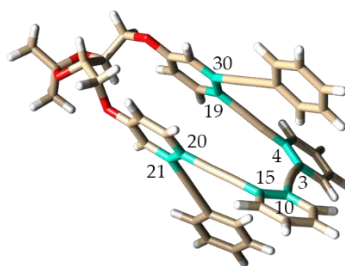


Figure 96. Espectros ¹H NMR (400 MHz, 9:1 CD₂Cl₂:Acetone-*d*₆) obtenidos en la valoración de (*S,S,P*)-**2**, tras añadir: a) 0 eq. b) 1 eq. c) 2 eq. d) 3 eq. e) 4 eq. de una disolución de AgBF₄.

Teniendo esto en cuenta, se llevaron a cabo cálculos de DFT para obtener más información sobre dicha coordinación. Se partió de los conformeros ya calculados anteriormente para (*S,S,P*)-**2** en ausencia de metal y se añadió un ión Ag(I) a dichas estructuras. El resultado fueron tres conformeros diferentes (Figura 97). Dadas las energías relativas, el único poblado es el primero (Tabla 6). De esta forma, vemos que el ión de plata parece inducir y estabilizar una estructura helicoidal *P* ordenada, pasando de una población del 76.5% al 95.9%.

Tabla 6. Datos de los conformémeros de (*S,S,P*)-2:Ag: energía, población y ángulos diedros.



Conf.	Kcal /mol	Pob(%)	21-20-15-10	15-10-3-4	3-4-19-30
1:Ag	0.00	95.9%	57	6	65
2:Ag	2.19	2.4%	72	3	-151
3:Ag	2.37	1.7%	105	-1	99

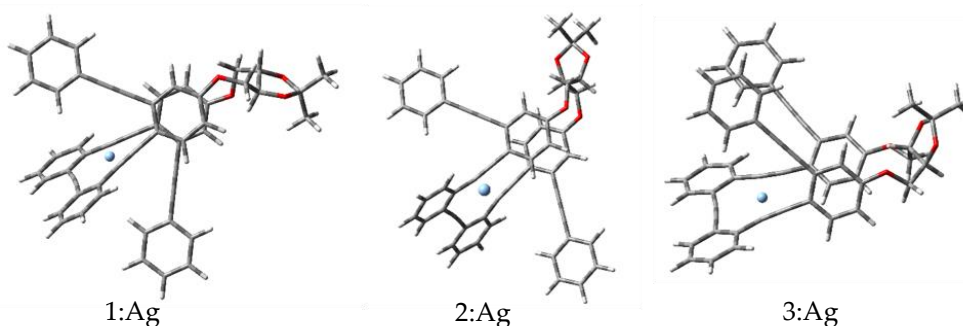


Figura 97. Conformémeros del compuesto (*S,S,P*)-2:Ag.

Por último, se llevaron a cabo valoraciones por ECD añadiendo cantidades más pequeñas de catión. En la Figura 98 tenemos como ejemplo la valoración de ECD de (*S,S,P*)-2, y en la Tabla 7 se recogen las constantes de coordinación y g_{abs} obtenidos para cada compuesto. Para tratar de entender su comportamiento en ECD, y teniendo en cuenta el número de iones Ag(I) que parece coordinarse en cada caso, se calcularon las estructuras coordinadas resultantes. En cuanto a la emisión, no se obtuvieron datos de fluorescencia y CPL de los complejos resultantes debido a que la presencia de Ag(I) en el medio reduce considerablemente su emisión.

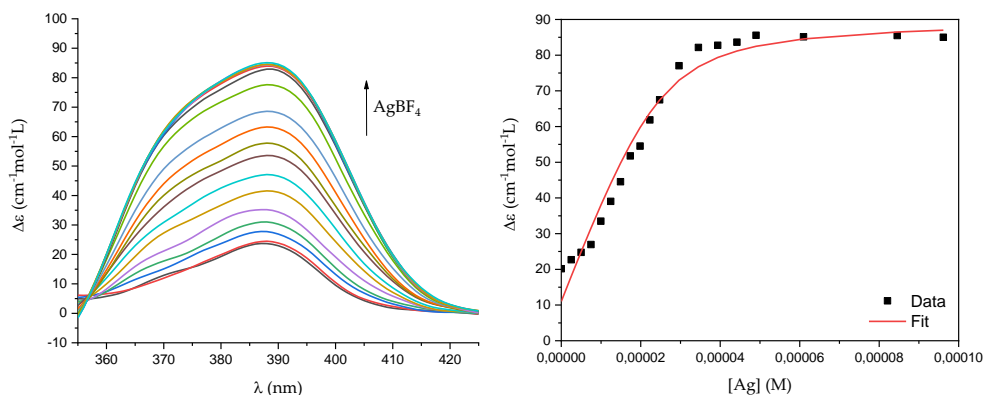


Figura 98. Valoración de ECD de (S,S,P) -2 y ajuste de la intensidad de la señal con respecto a la concentración de Ag(I) añadida.

Tabla 7. g_{abs} y constantes de coordinación de (S,S,P) -1-6 con Ag(I) .

Compuesto	λ_{abs} (nm)	g_{abs}	Nº de iones Ag(I) en la estructura	$K_{\text{coordinación}} (\text{M}^{-1})$
(S,S,P) -1: Ag(I)	401	0.9×10^{-2}	1	$K = 3.25 \times 10^4 \pm 0.07 \times 10^4$
(S,S,P) -2: Ag(I)	402	2.5×10^{-2}	1	$K = 3.7 \times 10^5 \pm 0.20 \times 10^5$
(S,S,P) -3: Ag(I)	409	1.0×10^{-2}	1	$K = 3.7 \times 10^6 \pm 0.56 \times 10^6$
(S,S,P) -4: Ag(I)	419	0.6×10^{-2}	2	$K_{11} = 6.2 \times 10^6 \pm 0.70 \times 10^6$ $K_{12} = 3.9 \times 10^3 \pm 0.03 \times 10^3$
(S,S,P) -5: Ag(I)	419	1.7×10^{-2}	2	$K_{11+12} = 1.8 \times 10^{10} \pm 0.03 \times 10^{10}$
(S,S,P) -6: Ag(I)	418	2.2×10^{-2}	3	$K_{11} = 1.3 \times 10^6 \pm 0.10 \times 10^6$ $K_{12} = 1.5 \times 10^6 \pm 0.14 \times 10^6$ $K_{13} = 1.4 \times 10^5 \pm 0.03 \times 10^5$

Los resultados de (S,S,P) -1 fueron similares a los obtenidos en otros o -OPEs con tres alquinos previamente descritos, encontrándose una disminución del valor de g_{abs}

que demuestra una planarización de la estructura helicoidal por coordinación con un ión Ag(I) . Al pasar a (S,S,P) -2 cambia el comportamiento de la estructura y se observa un aumento de la intensidad de señal en ECD, lo que permite deducir que la estructura se encuentra con un plegamiento total bien definido por la coordinación con un único ión Ag(I) . El g_{abs} resultante de esta coordinación a 402 nm (2.5×10^{-2}) es enorme comparado con los valores experimentales normalmente observados en moléculas orgánicas.

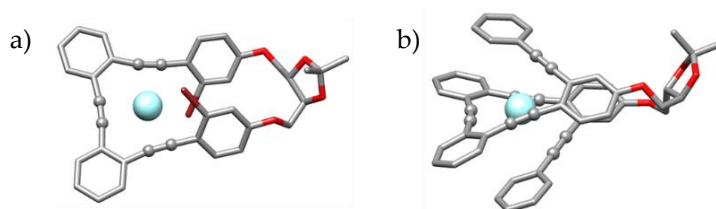


Figura 99. Estructuras calculadas de a) (S,S,P) -1:Ag y b) (S,S,P) -2:Ag.

Aunque cabría esperar que los valores de dicho factor de disimetría siguieran aumentando con la longitud de la cadena, esto no se cumple experimentalmente para (S,S,P) -3 y (S,S,P) -4. El caso de (S,S,P) -3 podría explicarse porque un solo catión Ag(I) no necesita todos los alquinos para la coordinación. Esto hace que haya alquinos sobrantes pero incapaces de estabilizar un segundo ión Ag(I) . Como resultado, la presencia de brazos laterales sueltos o no plegados puede dar lugar a una estructura más desordenada en comparación con (S,S,P) -2. En el caso de (S,S,P) -4 ocurriría algo similar, aunque aquí, gracias al aumento del número de alquinos en la estructura, puede observarse una segunda constante de coordinación con pequeña afinidad.

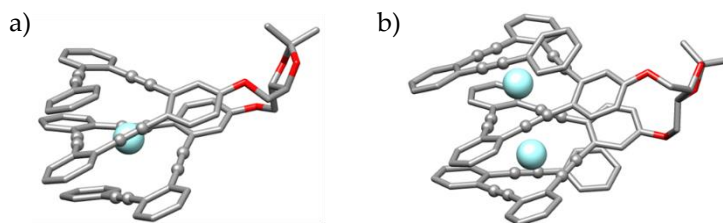


Figura 100. Estructuras calculadas de a) (S,S,P) -3:Ag y b) (S,S,P) -4:Ag.

El compuesto (*S,S,P*)-5, con once alquinos en su estructura, sí es capaz de plegarse coordinándose adecuadamente con dos cationes Ag(I). De hecho, sus dos constantes de coordinación son indistinguibles y su g_{abs} aumenta considerablemente, tanto con respecto a los complejos anteriores como con respecto a sí mismo sin presencia de Ag(I). Este es el primer ejemplo de un *o*-OPE con estructura helicoidal enantiopura de tres vueltas y media. Por último, la mejor respuesta quiróptica en términos de $\Delta\epsilon$ se observó para el complejo de (*S,S,P*)-6, que llega a poder albergar tres iones Ag(I). Estos resultados demuestran que se trata de una estructura helicoidal totalmente plegada, con cuatro vueltas de hélice completas.

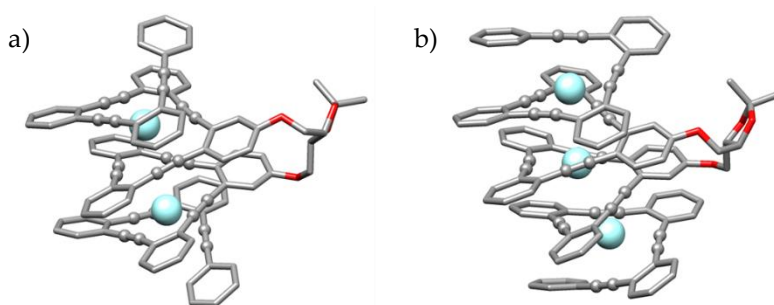


Figura 101. Estructuras calculadas de a) (*S,S,P*)-5:Ag y b) (*S,S,P*)-6:Ag.

Finalmente, estas estructuras helicoidales se confirmaron también por VCD gracias a la colaboración con el grupo de la Dra. Giovanna Longhi (Brescia). En ausencia de Ag(I), todos los compuestos muestran un triplete (+,-,+) de intensidad similar, lo que demuestra que dicha señal se debe exclusivamente al motivo quiral central que contienen todos ellos. Sin embargo, en presencia de Ag(I) se observa una intensificación de la señal triplete a 1445, 1482 y 1493 cm^{-1} (+,-,+) que es característica de la interacción con el catión, siendo particularmente intensa en los derivados más largos, de (*S,S,P*)-4 a (*S,S,P*)-6. Este fenómeno puede atribuirse a los modos normales de deslocalización a lo largo de toda la molécula, que consisten en la flexión en el plano de los enlaces C-H presentes en los grupos fenilo.

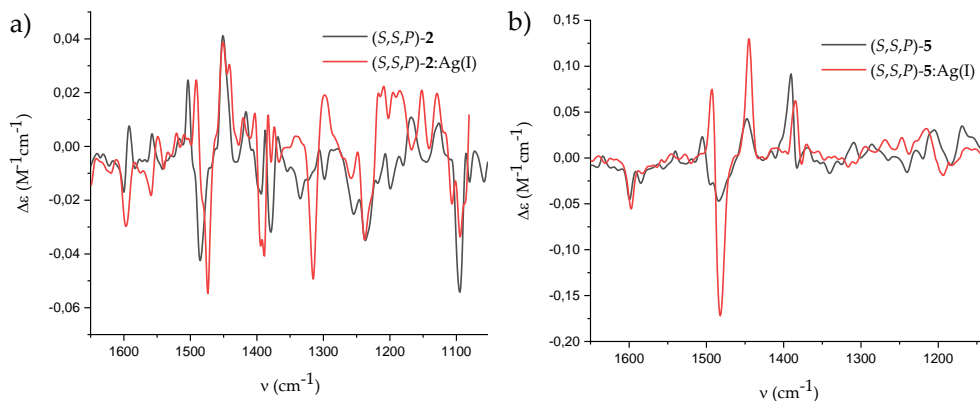


Figura 102. Espectros de VCD en ausencia y presencia de Ag(I) de a) (S,S,P)-2 y b) (S,S,P)-5.

Tras todo el estudio experimental aquí descrito, se podría decir que los compuestos (S,S,P)-2-6 parecen perfectos para analizar la influencia del número de vueltas de hélice de las moléculas en sus propiedades quirópticas y su posible conexión con la capacidad de filtrado de espín de las mismas mediante efecto CISS. Por ello, y dado que en el análisis de resultados experimentales se ha usado el factor de disimetría g_{abs} , se decidió estudiar los diferentes parámetros que afectan a dicho factor mediante cálculos teóricos de DFT dependiente del tiempo (TD-DFT). En este sentido, cabe destacar que el g_{abs} , al igual que se comentó en la introducción para el g_{lum} , puede definirse en términos de los momentos dipolares eléctrico (μ) y magnético (m) de la correspondiente transición y el ángulo entre ellos, o como un factor dependiente de la fuerza rotacional de transición (R) y la fuerza de dipolo (D).

$$g_{abs} = \frac{4|\mu| \cdot |m| \cos\theta}{|\mu|^2 + |m|^2} = \frac{4R}{D} \quad \text{Ecuación 13}$$

Dado que el valor del momento magnético normalmente es mucho más pequeño que el eléctrico, el término $(|\mu|^2 + |m|^2)^{-1}$ se puede aproximar a $(|m|/|\mu|)$, por lo que la anterior ecuación suele simplificarse de la siguiente forma:

$$g_{abs} = \frac{4|m| \cos\theta}{|\mu|} \quad \text{Ecuación 14}$$

Por otro lado, el efecto CISS se puede traducir en una componente adicional del momento magnético asociado con el término de Rashba, siendo α una constante de acoplamiento, E el campo eléctrico molecular, σ el vector matriz de Pauli y p el momento lineal del electrón implicado en el transporte.

$$m_{CISS} = \alpha(\mathbf{E} \cdot (\boldsymbol{\sigma} \times \mathbf{p})) \quad \text{Ecuación 15}$$

Este término debe estar incluido en el momento dipolar magnético m asociado a la respuesta óptica, generando, en principio, una conexión directa entre el ECD y el efecto CISS. Como ya se ha comentado, un electrón moviéndose a través de un campo eléctrico en una estructura quirral definida por los núcleos fijos y no por un campo externo, experimentará un campo magnético inducido que, a su vez, interactuará con el momento magnético del electrón siguiendo la ecuación anterior. Por tanto, el momento magnético del electrón parece estar directamente conectado con el efecto CISS. A partir de este razonamiento, y dada su conexión con la actividad óptica, se podría deducir que el vector magnético de la transición m es un buen descriptor que podría explicar la relación observada entre las propiedades quirópticas y la capacidad de filtrado de espín.¹⁴⁶

Nosotros creemos que las estructuras helicoidales conductoras, que supuestamente son las candidatas ideales para dar lugar a un efecto CISS significativo, deben tener un alto valor de $|m|$. Sin embargo, cabe destacar que, aunque los valores de g_{abs} pueden ser altos cuando $|m|$ y $|\mu|$ son similares en magnitud y están lo más alineados posible, esto no garantiza que el valor absoluto de $|m|$ sea alto. Por lo tanto, los compuestos pueden presentar g_{abs} grandes simplemente como resultado de valores pequeños de $|\mu|$. Teniendo todo esto en cuenta, se decidió analizar los parámetros quirópticos relevantes, comentados en la Ecuación 13, para las moléculas de (S,S,P)-2 a (S,S,P)-6 y sus complejos con Ag(I). Es importante mencionar que los sistemas estudiados son bastante grandes y no permiten calcular un modelo completo, por lo que no se obtuvieron valores precisos, sino tendencias. Para poder comparar tanto ligandos como complejos, todos los cálculos se realizaron

usando CH_2Cl_2 como disolvente. Los resultados de este estudio teórico los tenemos en la Tabla 8, donde las unidades de $|m|$ y $|\mu|$ son $\text{esu}\cdot\text{cm}$, y las de D y R son esu^2cm^2 .

Tabla 8. Parámetros quirópticos calculados por TD-DFT para la primera transición electrónica.

Compuesto	μ (10^{-20})	m (10^{-20})	D (10^{-40})	R(10^{-40})	E-M	g_{abs}
(<i>S,S,P</i>)-2	204	3.74	41568	645	32	0.062
(<i>S,S,P</i>)-3	382	3.97	146279	1407	22	0.03
(<i>S,S,P</i>)-4	426	4.19	181829	1606	26	0.03
(<i>S,S,P</i>)-5	442	4.20	195208	1727	22	0.03
(<i>S,S,P</i>)-6	524	4.42	275017	2237	15	0.03
(<i>S,S,P</i>)-2:Ag(I)	215	3.73	46231	705	29	0.06
(<i>S,S,P</i>)-3:Ag(I)	249	3.45	62283	811	20	0.05
(<i>S,S,P</i>)-4:Ag(I)	216	3.84	46991	815	12	0.06
(<i>S,S,P</i>)-5:Ag(I)	185	3.94	34572	734	0	0.08
(<i>S,S,P</i>)-6:Ag(I)	289	4.28	83865	1190	17	0.05

Una vez calculados los valores de estos parámetros para la transición $S_0 \rightarrow S_1$ en todos los compuestos, se observó que el momento dipolar magnético de transición aumenta con el número de vueltas de (*S,S,P*)-2 a (*S,S,P*)-6 (Figura 103). Este resultado está en concordancia con una hipótesis propuesta recientemente por Tretton y colaboradores, en la que sugieren que cuando $|m|$ representa el potencial absorbido de campo magnético de la luz de excitación en una hélice conductora, existe una relación lineal entre dicho momento magnético y el número de vueltas n .²²³ En el caso

²²³ S. S. Andrews, J. Tretton, *J. Chem. Educ.* **2020**, 97, 12, 4370–4376.

de los complejos formados con Ag(I) se observa una tendencia similar, aunque en este caso las variaciones geométricas a lo largo de la serie dan lugar a una peor linealidad.

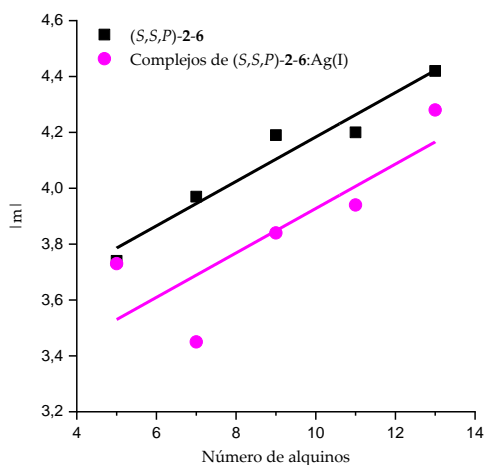


Figura 103. Ajuste lineal de $|m|$ con respecto al número de alquinos de los compuestos (S,S,P) -2-6.

Esta linealidad se origina por el alineamiento del vector magnético de transición y el eje de la hélice para la transición $S_0 \rightarrow S_1$ (Figura 104). Partiendo de aquí, se propone que la proyección de dicho vector en el eje de la hélice podría ser un predictor incluso mejor que $|m|$ debido al hecho de que el filtrado de espín implica cierta direccionalidad, que está implícita en la idea de que el electrón en movimiento debe pasar a través de la hélice.

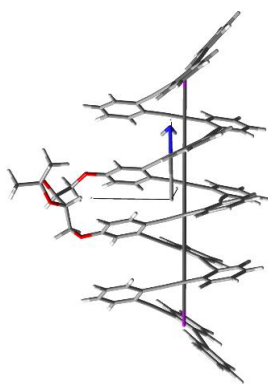


Figura 104. Estructura calculada de (S,S,P) -6 incluyendo el eje de la hélice y el momento dipolar de transición magnético.

Por otro lado, esta relación lineal entre $|m|$ y la longitud de nuestros compuestos es paralela a la encontrada en los resultados experimentales sobre el efecto CISS obtenidos por Zacharias y colaboradores.^{139a} En ellos, encontraron que la polarización de espín aumenta en función del número de vueltas helicoidales de los polipéptidos adsorbidos en una superficie de oro.

Por tanto, creemos que el vector magnético de transición o su proyección en la dirección de transporte del electrón podría ser una forma útil de relacionar el efecto CISS y las propiedades quirópticas de las moléculas. Sin embargo, este es sólo el primer paso de un estudio teórico que necesitaría aún una mayor profundización.

3.2. DERIVADO σ -OPE CON INTERACCIONES ARENO-PERFLUOROARENO

Teniendo en cuenta que el plegamiento de los compuestos anteriormente estudiados en ausencia de Ag(I) resultó ser solo parcial en disolución, decidimos intentar mejorar la formación del foldámero mediante alguna modificación química. Para ello, se planteó diseñar otro derivado del motivo quiral (*S,S,P*)-**1**, análogo a los derivados anteriores, pero con los extremos sustituidos de forma que se fortalezcan las interacciones no covalentes y así faciliten el plegamiento de la estructura en disolución sin la necesidad de coordinarse con metales. En este sentido, resultan interesantes las interacciones π - π que se dan entre arenos y perfluoroarenos. Aunque éstas han sido menos exploradas que las interacciones areno-areno, se han llevado a cabo diversos estudios centrados en comprender la naturaleza de dicha interacción y los factores que influyen en su fortaleza, comparando para ello las propiedades de los compuestos aromáticos con respecto a los perfluoroaromáticos.²²⁴

Los compuestos aromáticos y perfluoroaromáticos tienen cuadrupolos opuestos debido a la gran diferencia de electronegatividad entre los átomos de hidrógeno y flúor, por lo que favorecen la conformación de sándwich entre ambos (Figura 105a). Sin embargo, las interacciones de dispersión entre los elementos polarizables (C y H) favorecen la conformación apilada pero desplazada (Figura 105b). En este contexto, Sletten y colaboradores han realizado recientemente un estudio donde concluyen que el equilibrio entre estas dos interacciones conduce a un apilamiento entálpicamente favorable como el que se muestra en la Figura 105c.²²⁵

²²⁴ a) J. Liang, H. Zhang, A. Hao, P. Xing, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, *13*, 29170–29178. b) K. Carter-Fenk, J. M. Herbert, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 6758–6765. c) S. Tsuzuki, T. Uchimaru, M. Mikami, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 2027–2033. d) J. Hernández-Trujillo, M. Costas, A. Vela, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1993**, *89*, 2441–2443. e) C. A. Hunter, K. R. Lawson, J. Perkins, C. J. Urch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 651–669.

²²⁵ G. Y. Lee, E. Hu, A. L. Rheingold, K. N. Houk, E. M. Sletten, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 8425–8436.

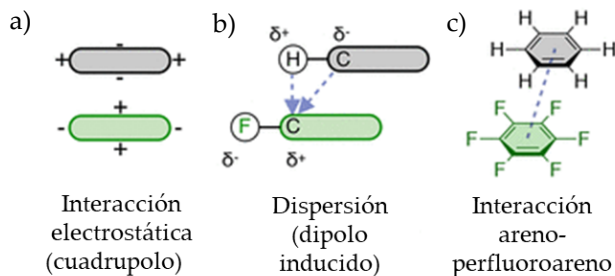


Figura 105. Interacciones areno-perfluoroareno en disolución.

Además, la fortaleza de dicha interacción se ha demostrado experimentalmente en el plegamiento de macrociclos basados en *o*-fenilenos, favoreciéndose la formación de macrociclos de mayor tamaño cuando se incorporan átomos de flúor en los arenos.²²⁶ Basándonos en este fenómeno, diseñamos el compuesto (*S,S*)-7, análogo a (*S,S,P*)-2 pero sustituyendo los grupos fenilo de los extremos por perfluoroarenos. De esta forma, se fortalecerían las interacciones π - π no covalentes, mejorando el plegamiento de la estructura en disolución con respecto al encontrado en (*S,S,P*)-2 (76.5% plegado).

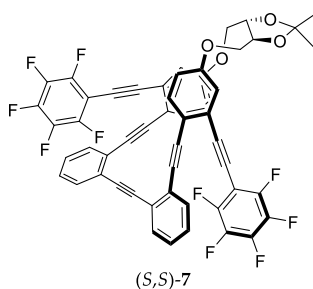


Figura 106. Molécula objetivo (*S,S*)-7.

Para la obtención de este nuevo derivado se sintetizaron en primer lugar los extremos sustituidos, adaptando las rutas encontradas en bibliografía.²²⁷ Partimos de 1-bromo-perfluoroareno para llevar a cabo una reacción de Sonogashira con trimetilsilil-acetileno (TMS-acetileno), y posteriormente se desprotegió en medio

²²⁶ V. C. Kirinda, C. S. Hartley, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 6992–7002.

²²⁷ a) N. Shida, S. Owaki, H. Eguchi, T. Nishikawa, I. Tomita, S. Inagi, *Dalt. Trans.* **2020**, *49*, 12985–12989. b) M. Kaasik, A. Metsala, S. Kaabel, K. Kriis, I. Järving, T. Kanger, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4295–4303.

básico. Cabe destacar que esta última reacción resultó ser especialmente sensible debido tanto a la volatilidad del alquino obtenido como a la reactividad del grupo OH⁻ con los sustituyentes flúor. Por ambos motivos, se optimizó esta desprotección, empleándose las condiciones descritas por Tobe y colaboradores para un compuesto similar.²²⁸ Una vez obtenido el alquino **26**, se llevó a cabo la reacción de Sonogashira con las mismas condiciones empleadas para obtener los compuestos (*S,S,P*)-**2-6**.

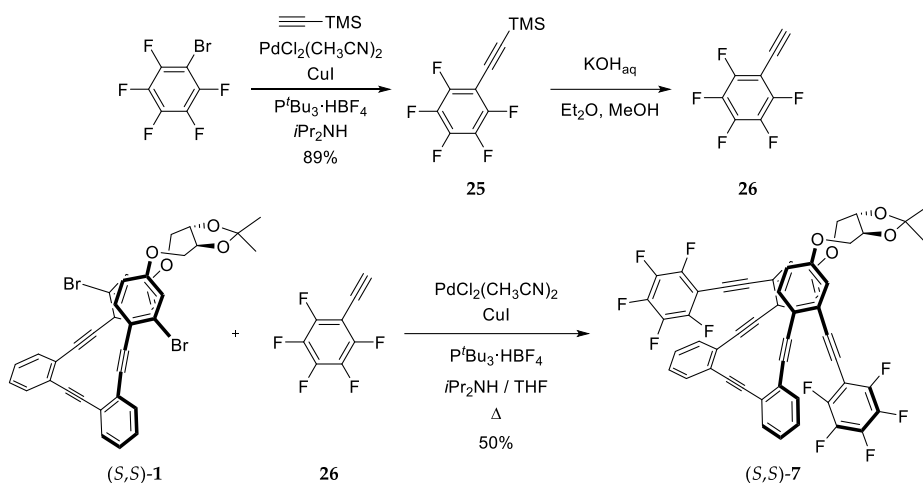


Figura 107. Síntesis de (*S,S*)-**7**.

Al igual que los derivados anteriores, este compuesto se caracterizó por ¹H-RMN, ¹³C-RMN y masas. Además, se llevó a cabo el estudio por ¹⁹F-RMN tanto del compuesto **25** como de (*S,S*)-**7**. En el caso del alquino **26**, esto no fue posible debido a su volatilidad. Toda esta caracterización se incluye en la parte experimental.

En cuanto al análisis de sus propiedades ópticas, y al igual que se hizo con (*S,S,P*)-**2**, se midió absorbancia y fluorescencia en diferentes disolventes (Figura 108). En concreto, se utilizaron los cuatro disolventes de diferente polaridad seleccionados en el apartado anterior, y se añadieron dos más para ampliar el estudio. En todos los casos se observa la misma banda de absorción a 280 nm encontrada en (*S,S*)-**2**, lo que nos indica que la sustitución no parece influir en la posición de la banda principal. Sin embargo, sí se observa menor intensidad de absorción en el hombro entre 310 y 400

²²⁸ K. Tahara, T. Fujita, M. Sonoda, M. Shiro, Y. Tobe, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14339–14345.

nm. En cuanto a la fluorescencia, también se observa una banda muy similar a (S,S,P) -2, con el máximo de emisión a 425 nm aproximadamente.

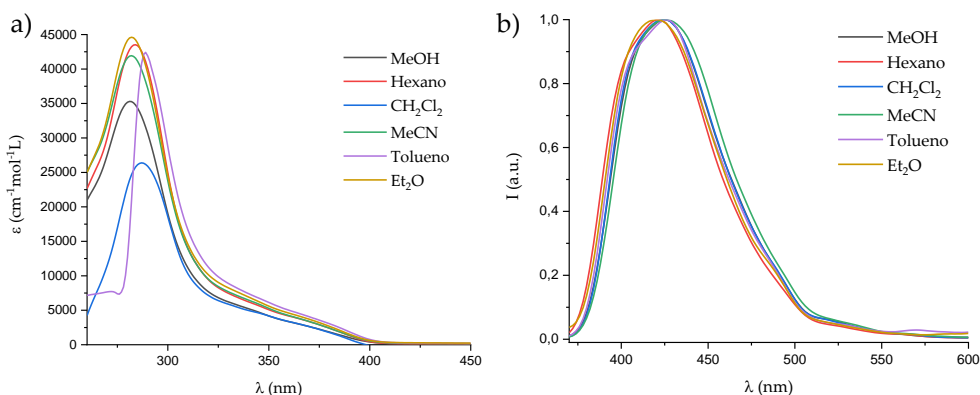


Figura 108. Espectros de a) absorción y b) emisión de (S,S) -7 en diferentes disolventes.

Posteriormente, se realizó el estudio de sus propiedades quirópticas. En la Figura 109 se muestran los espectros de ECD y CPL obtenidos, y en la Tabla 9 se recogen los factores de disimetría g_{abs} y g_{lum} correspondientes. Como se puede observar, en todos los disolventes se obtienen señales de ECD y valores de g_{abs} muy similares. Esto nos permite deducir que la estructura se mantiene bastante estable independientemente del entorno en el que se encuentre, lo que demuestra la fortaleza de las nuevas interacciones π - π entre los anillos aromáticos y perfluoroaromáticos. Además, si comparamos los valores de g_{abs} del compuesto (S,S) -7 con los encontrados en el compuesto (S,S,P) -2, se llega a dos conclusiones: i) su signo positivo sugiere que la helicidad P anteriormente demostrada se mantiene, ii) su magnitud duplica el valor obtenido para (S,S,P) -2, e incluso mejora el g_{abs} de (S,S,P) -2:Ag(I). Esto demuestra que la estructura se encuentra totalmente plegada en disolución gracias a las fuertes interacciones no covalentes areno-perfluoroareno. En emisión, la comparación nos lleva a una conclusión similar. Aunque no se pudo medir el CPL de (S,S,P) -2:Ag(I), los valores de g_{lum} de (S,S,P) -7 han resultado ser el doble, o incluso el triple en algunos disolventes, que los obtenidos previamente para (S,S,P) -2. Además, es importante

mencionar que son valores excepcionales para una SOM, y muy prometedores para una extensión del proceso a estructuras de mayor longitud.

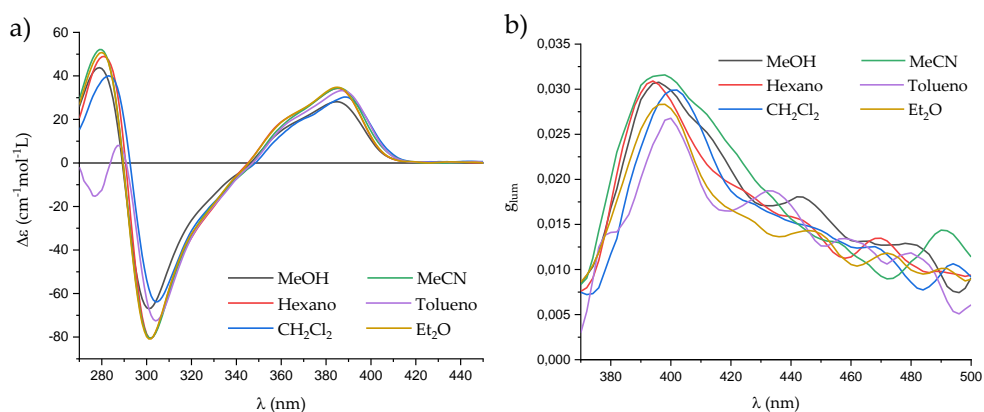


Figura 109. Espectros de a) ECD y b) CPL de (S,S,P) -7 en diferentes disolventes.

Tabla 9. Valores de g_{abs} y g_{lum} de (S,S,P) -7 en diferentes disolventes.

Disolvente	λ_{abs} (nm)	g_{abs}	λ_{em} (nm)	g_{lum}
MeOH	396	2.8×10^{-2}	396	3.1×10^{-2}
Hexano	396	2.8×10^{-2}	394	3.1×10^{-2}
CH_2Cl_2	387	2.8×10^{-2}	402	3.0×10^{-2}
MeCN	396	2.7×10^{-2}	398	3.2×10^{-2}
Tolueno	399	2.2×10^{-2}	400	2.7×10^{-2}
Et_2O	395	2.2×10^{-2}	398	2.8×10^{-2}

Por último, con el objetivo de aportar más evidencias respecto a la formación del foldámero, se realizó una valoración de (S,S,P) -7 con Ag(I) seguida por ECD. Al igual que en el apartado anterior, se fueron añadiendo pequeñas cantidades del metal sin variar la concentración del compuesto orgánico, y se recogió el espectro de ECD tras cada adición (Figura 110). Al comparar los espectros resultantes, se puede observar que en esta ocasión no hay un cambio apreciable de la señal de la última banda tras 166

la adición de metal, lo que demuestra que, en este caso, el plegamiento de la estructura no depende de la coordinación. De hecho, lo que se aprecia es un ligero descenso de su intensidad, que podría deberse a una distorsión similar a la producida en otras ocasiones, donde la estructura se planariza en cierta medida para facilitar la coordinación de los alquinos con Ag(I).

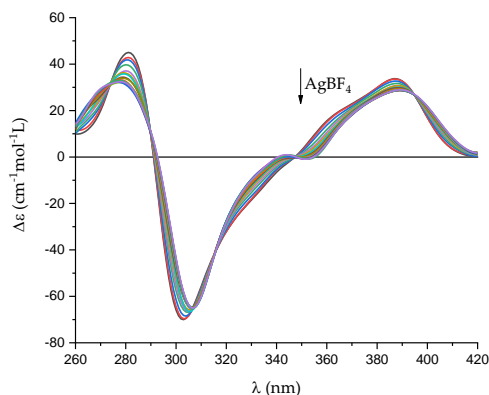


Figura 110. Valoración de ECD de (S,S,P) -7 con Ag(I).

Todos estos resultados nos permiten afirmar que se ha conseguido mejorar el plegamiento mediante una modificación de la composición química de los extremos del *o*-OPE, obteniendo así un compuesto totalmente plegado en disolución. De esta forma, podemos obtener sistemas helicoidales sin necesidad de emplear la coordinación con Ag(I), y así evitar la disminución de la emisión de la estructura plegada, pudiendo estudiar el CPL de la misma y obteniendo algunos de los valores más altos de g_{lum} encontrados en bibliografía para este tipo de sistemas.

4. CONCLUSIONS

In this chapter:

- A simple structure based on an enantiopure *o*-OPE ((*S,S,P*)-**1**) with two bromine atoms on the stapled phenyl groups has been synthesized. These substituents allow the derivatization of the foldamer, and its structure is robust enough as scaffold for building different chiral systems without losing their helicity.
- We have synthesized a new family of enantiopure helical foldamers ((*S,S,P*)-**2-6**) with increasing number of turns. Moreover, in the presence of Ag(I) cation well defined structures containing up to three ions and four turns are formed. As a consequence of such helical structure, intense chiroptical properties associated to electron transitions both from the ground (ECD) and excited state (CPL) have been observed. Taking advantage of such results, a potential predictor for CISS-based spin filtering capabilities of these Ag(I)-complexes as chiral molecular discriminators is proposed.
- We have also synthesized (*S,S,P*)-**7**, where the H atoms of the phenyl groups at the ends of (*S,S,P*)-**2** are replaced by fluorine substituents. The strong arene-perfluoroarene interactions enhance its folding, obtaining improved chiroptical properties and g_{lum} up to 0.032.

Capítulo 2

Síntesis y estudio de las propiedades electrónicas y de coordinación de sistemas helicoidales basados en un *o*-OPE grapado enantiopuro

1. ANTECEDENTES

1.1 PUENTES ELECTRÓNICOS UNIMOLECULARES

Como se comentó en la introducción, los avances en la miniaturización de dispositivos electrónicos abren la posibilidad de adoptar la electrónica molecular como base para el estudio de circuitos electrónicos a nanoescala. En este contexto, se han desarrollado una amplia variedad de puentes moleculares que pueden utilizarse como diferentes componentes electrónicos.

1.1.1. Cables moleculares

Los cables constituyen la parte elemental de los dispositivos a nanoescala, ya que son los que sirven como canal de paso de electrones. Su capacidad de transporte electrónico se evalúa utilizando el decaimiento de conductancia (β), que nos permite analizar cómo disminuye la conductancia conforme aumenta la longitud del puente molecular. Este parámetro se extrae de la pendiente de la gráfica resultante de comparar la conductancia a escala logarítmica y la longitud L de la cadena. Podemos observar dicha relación en la Ecuación 16, donde G_C es la conductancia de contacto de la unión con el cable molecular.

$$G = G_C \cdot e^{-\beta L} \quad \text{Ecuación 16}$$

Por otro lado, los valores de β no solo dependen de la longitud de la cadena, sino también de otros factores como la fuerza de acoplamiento entre los monómeros. En la Tabla 10 se recogen los valores β de algunas familias de estructuras oligoméricas. En ella podemos observar que las estructuras que tienen mayor conjugación presentan un valor β más bajo, es decir, un decaimiento de la conductancia más lento, y por tanto, un transporte de carga más efectivo.

Tabla 10. Valores de β para diferentes familias oligoméricas.

Compuestos	Esqueleto	β (nm ⁻¹)
Alcanos		8.4
Silanos		3.9
Alquenos		2.2
Alquinos		1.7
<i>p</i> -fenilenos		4.3
Tiofenos		1.6
<i>p</i> -fenileniminas		3.0-0.9
<i>p</i> -fenilentríazoles		2.2
<i>p</i> -fenileneetílenos		2.0-0.3

Entre estas familias, las oligofenileniminas (OPI), los oligofenilentríazoles (OPT) y los OPEs son especialmente interesantes debido a que el acoplamiento entre monómeros es un factor clave en la conductancia de todos ellos.²²⁹ En la Figura 111 se recogen las gráficas de conductancia en función de la longitud de estos puentes, y se puede observar que, en las series de oligómeros más grandes, la conductancia decae más lentamente o incluso llega a mantenerse casi constante al aumentar la longitud.

²²⁹ a) S. H. Choi, B. Kim, C. D. Frisbie, *Science* **2008**, 320, 1482–1486. b) L. Luo, C. D. Frisbie, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8854–8855. c) Q. Lu, K. Liu, H. Zhang, Z. Du, X. Wang, F. Wang, *ACS Nano* **2009**, 3, 3861–3868.

Esto sugiere que, para estas familias, los mecanismos de transporte cambian a lo largo de la serie.

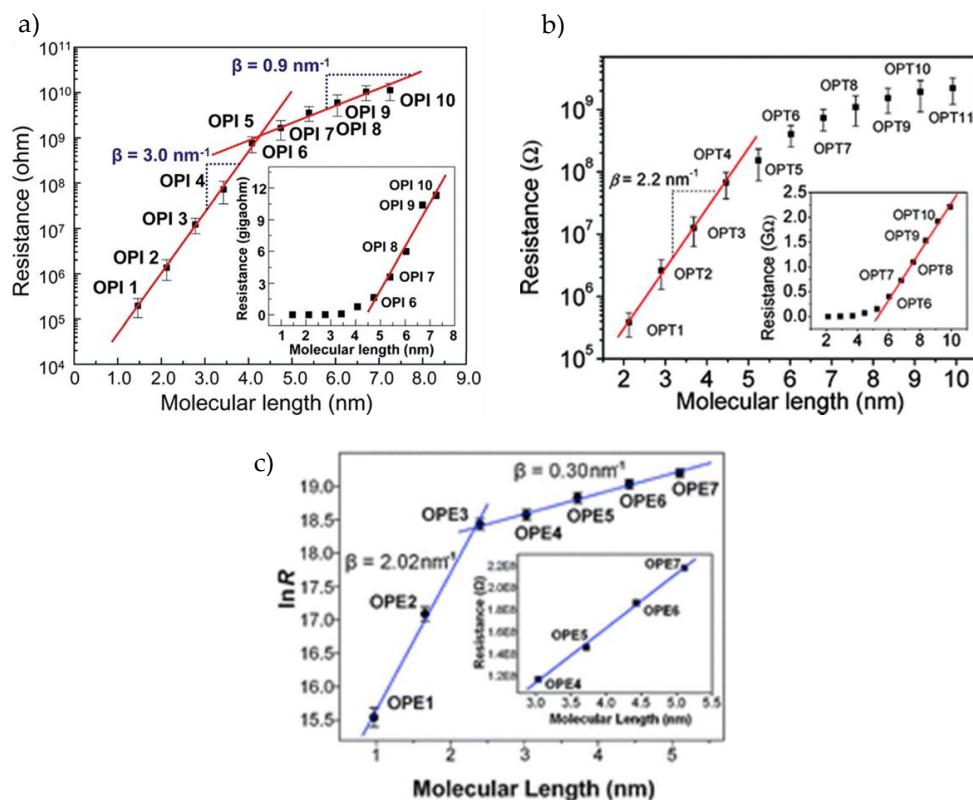


Figura 111. Representación del parámetro β para una serie de a) OPIs, b) OPTs y c) OPEs.

En este contexto, nuestro grupo de investigación ha desarrollado cables moleculares basados en OPEs de diferente naturaleza para estudiar en mayor profundidad qué factores pueden influir en la conductancia. Concretamente, el objetivo fue analizar cómo afecta la introducción de un heterociclo en el esqueleto, y para ello se sintetizaron varios OPEs con funciones SMe como grupos de anclaje en ambos extremos, y sustituidos con átomos de nitrógeno o azufre en el anillo central del esqueleto. Al medirlos mediante BJ-STM, se concluyó que la conductancia global de los OPEs no se veía afectada por la presencia de anillos heterocíclicos, ya sean ricos o deficientes en electrones. Sin embargo, cabe destacar que se encontraron dos

caminos de conducción eficientes y de diferente longitud para la molécula **XCVI**: el convencional debido a la unión de ambos extremos a los electrodos, y otro con uno de los electrodos unido al anillo central con nitrógeno.²³⁰ Cada uno de ellos presenta un valor de G diferente, siendo menor el valor del camino de mayor longitud. Este es uno de los pocos ejemplos en el que se pueden definir dos estados de conducción diferentes en una misma molécula sin ayuda de un estímulo externo.

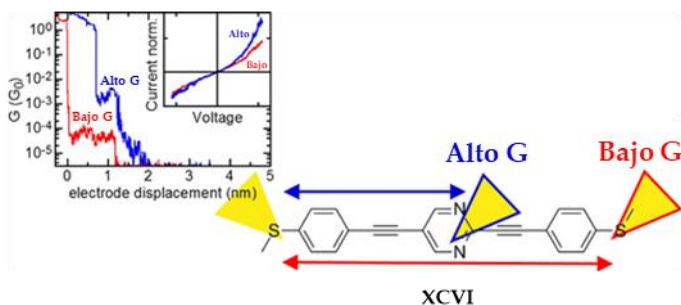


Figura 112. Posibles caminos de conductancia de **XCVI**.

Teniendo en cuenta estos resultados, se diseñó el derivado **XCVII** en el que la pirimidina se encuentra en una posición asimétrica, creando así hasta tres posibles caminos de conducción: de extremo a extremo de la molécula, del extremo más lejano de la pirimidina hasta la pirimidina, y del extremo más cercano hasta la pirimidina (Figura 113a). Las señales de STM confirman estas tres posibilidades, dando lugar a un valor de G separado y distinguible para cada uno de los canales de conductancia. Además, se encontró que los diferentes caminos en la cadena pueden presentar un valor de conductancia ligeramente superior a los modelos correspondientes. Esto demuestra que el sistema de multiconductancia implica un aumento de la conductancia con respecto a la vía independiente, lo que se relaciona con una estabilización mecánica debido a la fisorción de la parte colgante de la cadena sobre los electrodos (Figura 113b).²³¹

²³⁰ D. Miguel, L. Á. de Cienfuegos, A. Martín-Lasanta, S. P. Morcillo, L. A. Zotti, E. Leary, M. Bürkle, Y. Asai, R. Jurado, D. J. Cárdenas, G. Rubio-Bollinger, N. Agrait, J. M. Cuerva, M. T. González, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13818–13826.

²³¹ L. Palomino-Ruiz, P. Reiné, I. R. Márquez, L. Álvarez de Cienfuegos, N. Agrait, J. M. Cuerva, A. G. Campaña, E. Leary, D. Miguel, A. Millán, L. A. Zotti, M. T. González, *J. Mater. Chem. C* **2021**, *9*, 16282–16289.

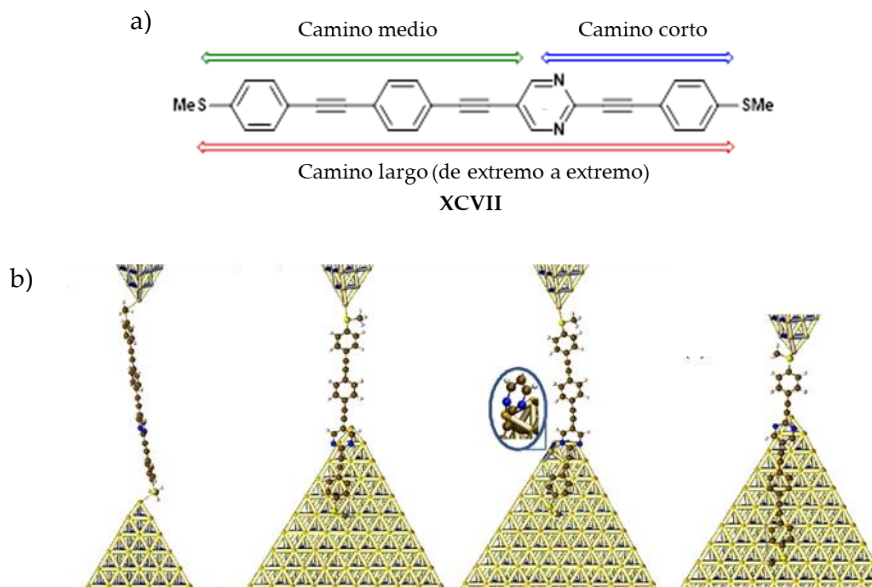


Figura 113. a) Posibles caminos de conductancia de XCVII y b) posibles geometrías de enlace.

1.1.2. Sensores e interruptores moleculares

Aquellos compuestos que son capaces de responder a un estímulo modificando su conductancia se denominan sensores moleculares. Un ejemplo estudiado recientemente es el diseñado por Mao y colaboradores, basado en OPEs y donde el estímulo es la introducción de un catión K^+ . Éste se coordina al éter corona como se observa en la Figura 114, produciendo un aumento de la señal de conductancia debido a la existencia de dos caminos paralelos de transporte de electrones.²³²

²³² F. Yan, F. Chen, X.-H. Wu, J. Luo, X.-S. Zhou, J. R. Horsley, A. D. Abell, J. Yu, S. Jin, B.-W. Mao, *J. Phys. Chem. C* **2020**, *124*, 8496–8503.

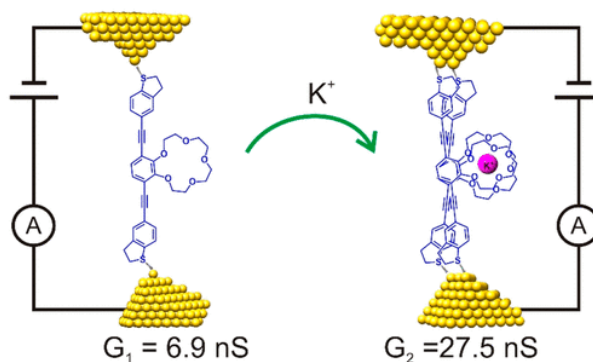


Figura 114. Ejemplo de sensor molecular.

Cuando uno de estos posibles estados de la cadena no presenta conductancia, se puede decir que el puente funciona como un interruptor molecular. En ellos, el estado “off” o apagado sería el que no conduce, mientras que el “on” o encendido sería el que sí presenta señal de conductancia. El paso de un estado a otro se lleva a cabo mediante un estímulo externo, como puede ser la aplicación de un campo magnético o eléctrico, la adición de reactivos químicos o la irradiación con luz.²³³ Dependiendo de la naturaleza del interruptor, esa conversión entre sus estados “on/off” tiene lugar mediante cambios estructurales, conformacionales o configuracionales.²³⁴ En la Figura 115 tenemos un ejemplo de Díez-Pérez y colaboradores, donde se pueden observar dos posibles cambios estructurales que afectan a la conductancia.²³⁵

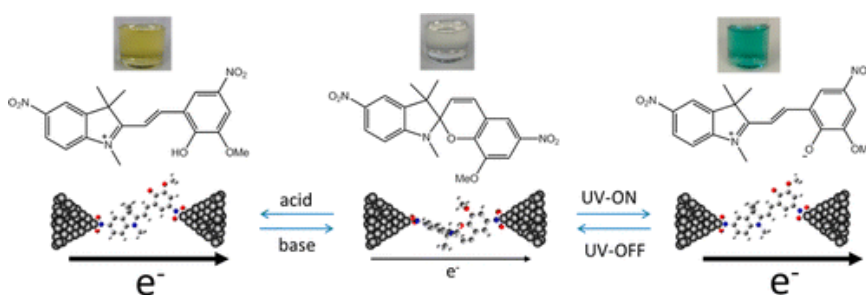


Figura 115. Ejemplo de interruptor molecular doble.

²³³ X. Huang, T. Li, *J. Mater. Chem. C* **2020**, *8*, 821-848.

²³⁴ N. Fuentes, A. Martín-Lasanta, L. Á. de Cienfuegos, M. Ribagorda, A. Parra, J. M. Cuerva, *Nanoscale* **2011**, *3*, 4003-4014.

²³⁵ N. Darwish, A. C. Aragonès, T. Darwish, S. Ciampi, I. Díez-Pérez, *Nano Lett.* **2014**, *14*, 7064-7070.

1.1.3. Transistores moleculares

Estos dispositivos permiten amplificar la señal de entrada, por lo que las interfaces formadas con estos compuestos juegan un papel clave en el rendimiento de dispositivos optoelectrónicos y, por tanto, en el desarrollo eficaz de la micro y nanoelectrónica.²³⁶ Inicialmente, el método utilizado era la introducción de una fina capa de varios nanómetros en las interfaces de electrodo de metal, conocida como capa de inserción de carga (*charge insertion layer, CIL*), con el objetivo de aumentar la eficiencia de los compuestos orgánicos mejorando el contacto (ejemplo en la Figura 116a).²³⁷ Sin embargo, la mayoría de los transistores estudiados desde entonces se encuentran integrados en un circuito con un semiconductor, como ocurre en el ejemplo de la Figura 116b.²³⁸ Además, cabe destacar que recientemente también se ha demostrado la posibilidad de incluir sustituyentes en el propio puente molecular, como el azobenceno del compuesto **C**, que permite modificar la corriente de entrada (Figura 116c).²³⁹

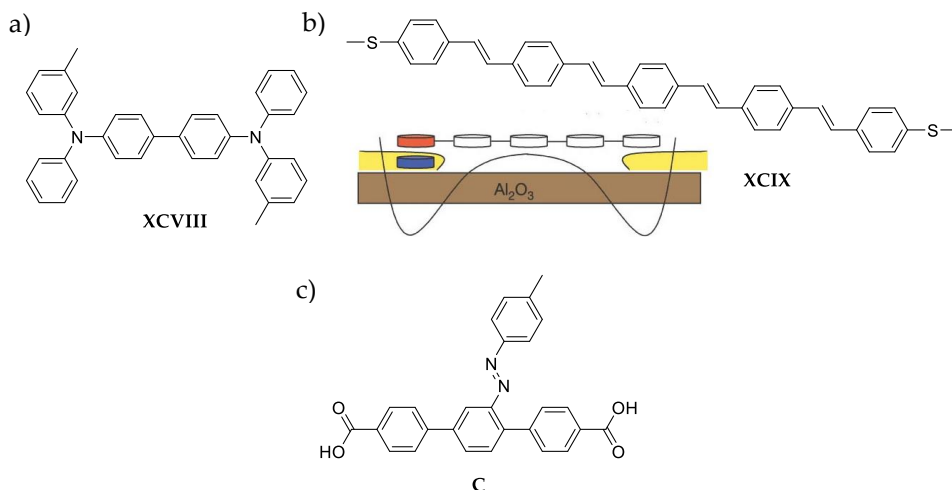


Figura 116. Ejemplos de interruptores moleculares.

²³⁶ H. Chen, W. Zhang, M. Li, G. He, X. Guo, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 2879–2949.

²³⁷ a) P. K. H. Ho, J.-S. Kim, J. H. Burroughes, H. Becker, S. F. Y. Li, T. M. Brown, F. Cacialli, R. H. Friend, *Nat.* **2000**, *404*, 481–484. b) G. Greczynski, W. R. Salaneck, M. Fahlman, *Synth. Met.* **2001**, *121*, 1625–1628.

²³⁸ S. Kubatkin, A. Danilov, M. Hjort, J. Cornil, J.-L. Brédas, N. Stühr-Hansen, P. Hedegård, T. Bjørnholm, *Nat.* **2003**, *425*, 698–701.

²³⁹ L. Meng, N. Xin, C. Hu, J. Wang, B. Gui, J. Shi, C. Wang, C. Shen, G. Zhang, H. Guo, S. Meng, X. Guo, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1450–1457.

1.1.4. Potenciómetros moleculares

Los potenciómetros son dispositivos que permiten predecir y controlar la conductancia molecular mediante fuerzas mecánicas externas, y por ello pueden ofrecer información sobre la relación conductancia-distancia entre electrodos. Sin embargo, estos componentes electrónicos son más especiales y, a pesar de su interés, no se han desarrollado en tanta profundidad. Los ejemplos que podemos encontrar en literatura son muy limitados y la mayoría de ellos se basan en moléculas lineales, principalmente alcanos, silanos o estructuras lineales con isómeros *cis-trans*.²⁴⁰ Esto se debe a que este tipo de cadenas presentan una conductancia que se puede modular mediante la deformación de la cadena alquílica flexible o la isomerización *cis-trans*. Como ya se vio en el apartado anterior, este tipo de compuestos presentan altos valores β .

Un parámetro importante para cuantificar la modulación de conductancia es el factor de *switching* o de modulación, definido como la ratio de la conductancia del estado de conductancia más alto al más bajo. La mayoría de moléculas en bibliografía presentan valores de este factor entre 10^4 y 10^7 . En la Figura 117 se encuentra un ejemplo de Evers y colaboradores en el que la conductancia aumenta por un factor de 6.7 cuando la distancia se acorta a 2.4 Å.²⁴¹ Según los autores, este efecto se debe a diferentes factores. En primer lugar, puede darse un reordenamiento del contacto entre el grupo de anclaje y el electrodo,²⁴² gracias a la flexibilidad del grupo tiometilo. En segundo lugar, debido a la elongación-compresión de la unión, puede variar la distancia entre el orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) y el orbital

²⁴⁰ a) T. A. Su, H. Li, M. L. Steigerwald, L. Venkataraman, C. Nuckolls, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 215–220. b) J. S. Meisner, M. Kamenetska, M. Krikorian, M. L. Steigerwald, L. Venkataraman, C. Nuckolls, *Nano Lett.* **2011**, *11*, 1575–1579.

²⁴¹ M. Camarasa-Gómez, D. Hernangómez-Pérez, M. S. Inkpen, G. Lovat, E.-D. Fung, X. Roy, L. Venkataraman, F. Evers, *Nano Lett.* **2020**, *20*, 6381–6386.

²⁴² a) S. Y. Quek, M. Kamenetska, M. L. Steigerwald, H. J. Choi, S. G. Louie, M. S. Hybertsen, J. B. Neaton, L. Venkataraman, *Nat. Nanotechnol.* **2009**, *4*, 230–234. b) J. Zhou, C. Guo, B. Xu, *J. Phys. Condens. Matter* **2012**, *24*, 164209.

molecular vacío de menor energía (LUMO).²⁴³ Por último, y lo determinante en este caso, se pueden producir cambios en la conformación molecular inducidos por la modulación mecánica.²⁴⁴

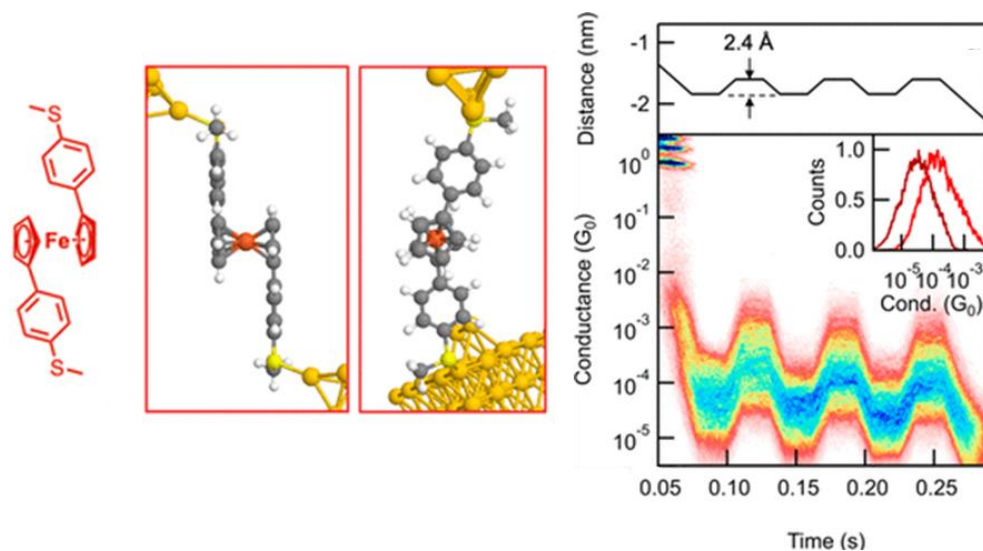


Figura 117. Potenciómetro molecular basado en ferroceno.

En este sentido, cabe destacar que se ha demostrado que un control preciso de los ángulos de pliegue de los cables moleculares puede dar lugar a un incremento de la conductancia de un orden de magnitud de hasta 25 veces.²⁴⁵ Tenemos un ejemplo en la Figura 118, desarrollado por Hill y colaboradores. En él, la flexibilidad del núcleo pirrol y, en particular, la apertura tipo bisagra debido a la posible variabilidad del ángulo diedro entre los grupos pirrol opuestos de la estructura, permiten una modulación mecánica de la molécula.²⁴⁶ De esta forma, de la extensión normal de 1

²⁴³ a) L. Mejía, N. Renaud, I. Franco, *J. Phys. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 745–750. b) W. Haiss, C. Wang, R. Jitchati, I. Grace, S. Martín, A. S. Batsanov, S. J. Higgins, M. R. Bryce, C. J. Lambert, P. S. Jensen, R. J. Nichols, *J. Phys. Condens. Matter* **2008**, *20*, 374119.

²⁴⁴ a) R. Frisenda, V. A. E. C. Janssen, F. C. Grozema, H. S. J. van der Zant, N. Renaud, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 1099–1104. b) D. Stefani, K. J. Weiland, M. Skripnik, C. Hsu, M. L. Perrin, M. Mayor, F. Pauly, H. S. J. van der Zant, *Nano Lett.* **2018**, *18*, 5981–5988.

²⁴⁵ I. Díez-Pérez, J. Hihath, T. Hines, Z.-S. Wang, G. Zhou, K. Müllen, N. Tao, *Nat. Nanotechnol.* **2011**, *6*, 226–231. b) W. Haiss, C. Wang, I. Grace, A. S. Batsanov, D. J. Schiffrin, S. J. Higgins, M. R. Bryce, C. J. Lambert, R. J. Nichols, *Nat. Mater.* **2006**, *5*, 995–1002.

²⁴⁶ D. Stefani, M. Perrin, C. Gutiérrez-Cerón, A. C. Aragonès, J. Labra-Muñoz, R. D. C. Carrasco, Y. Matsushita, Z. Futera, J. Labuta, T. H. Ngo, K. Ariga, I. Díez-Pérez, H. S. J. van der Zant, D. Dulić, J. P. Hill, *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 6473–6478.

nm, vemos por el histograma de conductancia que el compuesto llega a extenderse hasta 2 nm, que corresponde a las dimensiones de la molécula estirada según la minimización realizada por cálculos de DFT.

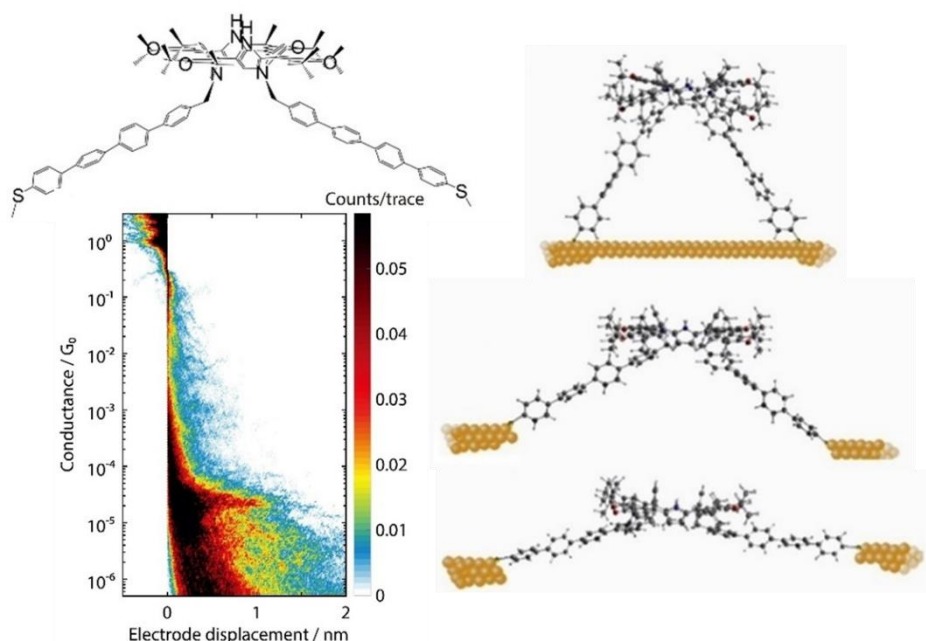


Figura 118. Potenciómetro molecular basado en un pirrol conjugado. Ver si de ve fondo gris en la impresión

A pesar de este control sobre los ángulos de plegamiento, los factores de modulación resultantes siguen siendo poco satisfactorios. Las enormes variaciones en las conformaciones moleculares, así como los diferentes mecanismos de transporte de carga, dificultan alcanzar una relación conductancia-distancia controlable y, por tanto, una adecuada modulación de la conductancia, que es la característica esencial para el desarrollo de un potenciómetro molecular eficiente.

En este contexto, en 2019 los *o*-fenilenos se plantearon teóricamente como posibles candidatos útiles para el desarrollo de potenciómetros unimoleculares, debido principalmente a su estructura secundaria bien definida en forma helicoidal y a su flexibilidad, que permite su interconversión conformacional dinámica en

disolución y su elongación sin deformaciones permanentes.²⁴⁷ Esta teoría ha sido recientemente demostrada por Tang y colaboradores a partir de tres *o*-fenilenos con diferentes grupos de anclaje.²⁴⁸ En ellos, por un lado, coexisten varios canales de transporte de carga (a través del enlace y a través del espacio), lo que conduce a altos valores de conductancia. Por otro lado, observan un cambio de conductancia de entre uno y dos órdenes de magnitud al estirar y comprimir las moléculas plegadas por fuerzas mecánicas de la punta de oro. El hecho de que estos sistemas presenten rangos continuos de conductancia más largos que los alcanos convencionales rompe la hipótesis de que los polifenilenos no son adecuados como potenciómetros moleculares. Además, el factor de modulación en el compuesto con tiometilos como grupos de anclaje es de 114, el más alto encontrado en bibliografía. Sin embargo, hay que mencionar que se encuentran múltiples conductancias en todas las moléculas debido a la variación conformacional. Además, dado que estas estructuras llegan a desplegarse completamente al estirarlas, lo que se observa es una rampa de conductancia que disminuye conforme aumenta la distancia entre los electrodos, llegando a sobrepasar el rango en el que se puede medir dicha propiedad. Por lo tanto, las desventajas mencionadas evidencian la necesidad de profundizar en este campo para mejorar el diseño de este tipo de sistemas utilizados como potenciómetros.

²⁴⁷ A. Castrogiovanni, P. Herr, C. B. Larsen, X. Guo, C. Sparr, O. S. Wenger, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 16748–16754.

²⁴⁸ J. Li, P. Shen, S. Zhen, C. Tang, Y. Ye, D. Zhou, W. Hong, Z. Zhao, B. Z. Tang, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 167.

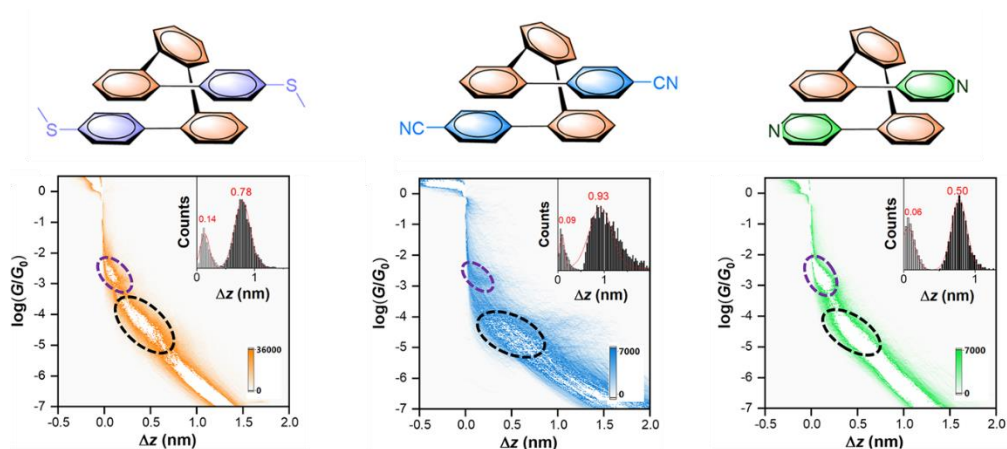


Figura 119. Relación conductancia-distancia de tres potenciómetros moleculares basados en *o*-fenilenos.

1.2 ESTRUCTURAS QUIRALES METALOSUPRAMOLECULARES

Como se ha visto en los antecedentes generales, la coordinación con metales ha sido ampliamente utilizada para favorecer el plegamiento helicoidal de compuestos orgánicos quirales. En este contexto, cabe destacar que en las últimas décadas también se ha estudiado en profundidad la coordinación de estos compuestos con metales de diferente naturaleza para formar lo que se denominan estructuras quirales metalosupramoleculares (*chiral metallosupramolecular architectures*, CMAs).²⁴⁹ El interés por estos sistemas se debe, por un lado, a la amplia y compleja variedad de estructuras que pueden formar y, por otro lado, a las funciones y propiedades físicas y químicas que poseen.²⁵⁰ Por tanto, es un campo útil actualmente tanto para científicos que buscan diseñar nuevos materiales moleculares que exhiban

²⁴⁹ L. J. Chen, H. B. Yang, M. Shionoya, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2555–2576.

²⁵⁰ a) S. Pullen, J. Tessarolo, G. H. Clever, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 7269–7293. b) R. Chakrabarty, P. S. Mukherjee, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6810–6918.

propiedades de detección, magnéticas, ópticas y catalíticas inusuales,²⁵¹ como para los investigadores que estudian la estructura y función de las biomoléculas.²⁵²

Entre las CMAs estudiadas hasta el momento, se pueden distinguir diferentes formas de inducir la quiralidad en el sistema dependiendo de si alguno de sus componentes es quiral o no. Dentro de los que sí tienen algún componente quiral, se dividen en función de la naturaleza de dicho componente, es decir, si el propio ligando orgánico es quiral o si, por el contrario, la quiralidad la aporta un ligando auxiliar que no actúa como puente (Figura 120). A partir de este punto, nos centraremos en aquellas formadas por ligandos puente orgánicos quirales.

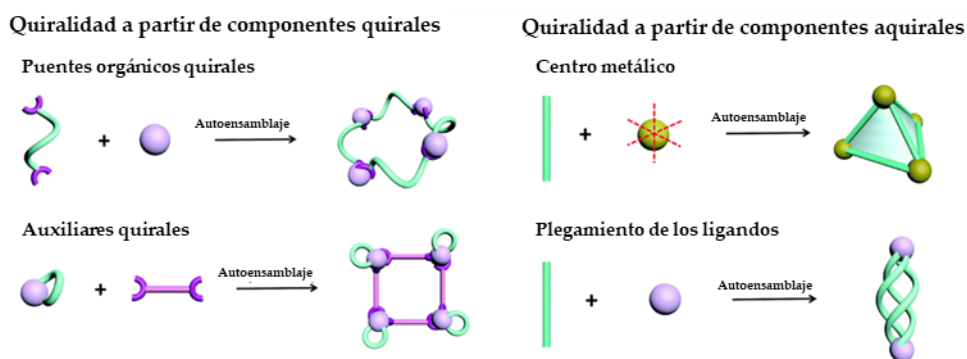


Figura 120. Formas de inducir quiralidad en CMAs.

Existe una gran diversidad de ejemplos de este tipo de estructuras basadas en sistemas quirales como los que se estudian en la presente memoria. Ejemplo de ello son las CMAs sintetizadas por Clever y colaboradores en las que el ligando quiral es un [6]heliceno con grupos piridina en ambos extremos. La estructura con el ligando más corto dio lugar a un autoensamblaje quiral, pero su cavidad resultó demasiado pequeña. Este hecho, junto a la rigidez característica de los helicenos, hizo imposible que dicho sistema albergara huéspedes. Por ello, para una segunda CMA, se alargaron los extremos del heliceno y esto permitió que discriminara huéspedes

²⁵¹ I. Regeni, B. Chen, M. Frank, A. Baksi, J. J. Holstein, G. H. Clever, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2021**, *60*, 5673–5678.

²⁵² H. Song, M. Postings, P. Scott, N. J. Rogers, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 1620–1631.

quirales a través de diferentes afinidades con su forma enantiopura. De esta forma, gracias al cambio de las propiedades quirópticas del sistema debido a los cambios inducidos por el huésped, el dicroísmo circular del heliceno podría utilizarse para la discriminación de tamaño de huéspedes aniónicos aquirales.²⁵³

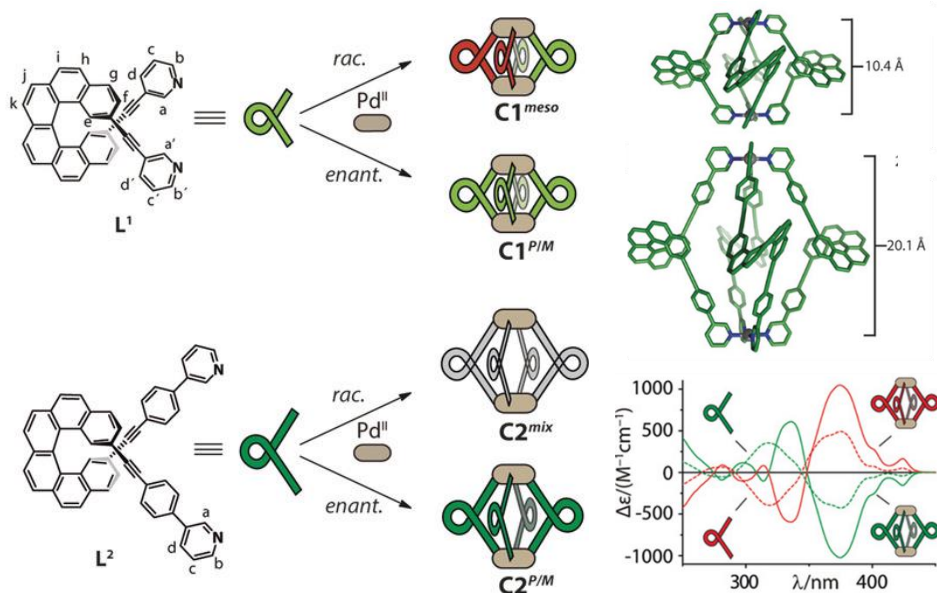


Figura 121. CMAs con [6]helicenos como ligandos puente orgánicos quirales.

De la misma forma, podemos encontrar CMAs basadas en foldámeros. Una de las más recientes ha sido diseñada por Gan y colaboradores con el objetivo de estudiar en mayor profundidad la transmisión de información quiral.²⁵⁴ Está formada a partir de la coordinación de oligoamidas aromáticas con Pd(II), pero en dicha coordinación aparecen dos estructuras diferentes, Pd₂L₄ y Pd₄L₆ (Figura 122). Con ellas muestran cómo las secuencias de oligoamidas aromáticas pueden comunicar helicidad de manera jerárquica, una característica que permite ver la información quiral en diferentes niveles. La quiralidad de la secuencia se origina a partir de la naturaleza distorsionada de los segmentos de amida, y la comunicación y selectividad de su quiralidad helicoidal depende del entorno estéricamente apilado. Además, la

²⁵³ T. R. Schulte, J. J. Holstein, G. H. Clever, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58*, 5562–5566.

²⁵⁴ J. Zhang, D. Luo, C. Ma, L. Huang, Q. Gan, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 2659.

información relativa a la mano de la hélice en cuestión podría transferirse sinérgicamente desde las cadenas laterales quirales a las cadenas principales del ligando, dando lugar a una amplificación de la quiralidad helicoidal mediante el efecto sargento-soldado.

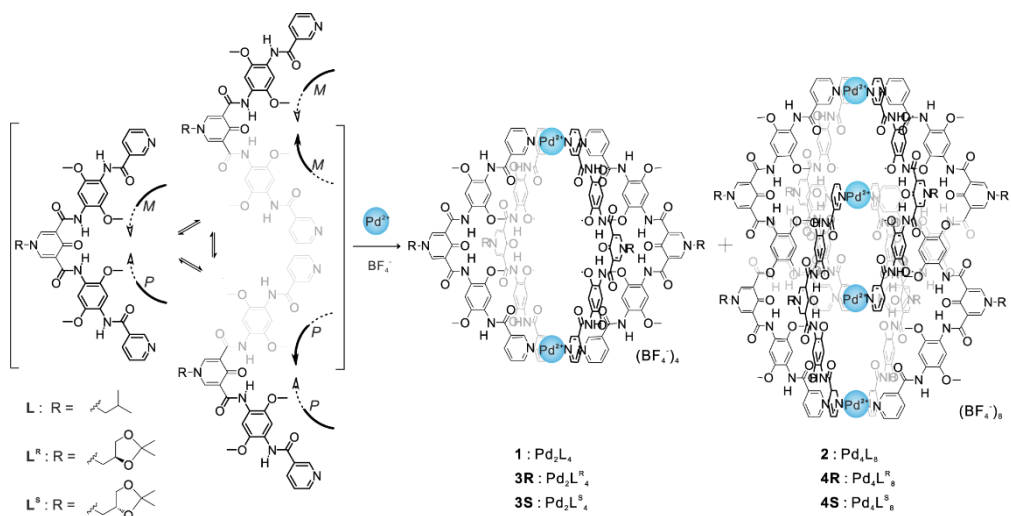


Figura 122. CMAs con oligoamidas como ligandos puente orgánicos quirales.

2.OBJETIVOS

En el capítulo 1 de esta memoria se ha comentado la relación teórica encontrada entre las propiedades quirópticas y el efecto CISS producido en un sistema quiral enantiopuro. Dicha relación podría estar basada en una variable común que afecta a ambos fenómenos, como es el momento dipolar magnético de transición $|m|$. Sin embargo, esta conclusión no se ha podido demostrar experimentalmente hasta el momento.

Por otro lado, en los antecedentes se ha puesto de manifiesto la importancia de desarrollar dispositivos moleculares que permitan el estudio de los circuitos electrónicos y los procesos de transporte de carga a nivel molecular. Dentro de la variedad de dispositivos con diferentes funciones que podemos encontrar, los potenciómetros moleculares son unos de los menos estudiados hasta el momento, y los factores de modulación en la mayoría de los que se han diseñado continúan siendo entre bajos y moderados. En este sentido, y gracias a los últimos avances comentados en esa línea, parece interesante profundizar en el diseño de foldámeros conjugados útiles como nuevos potenciómetros moleculares más eficientes.

Teniendo todo esto en cuenta, la posibilidad de incluir grupos quirales enantiopuros en el diseño de dichos dispositivos permitiría estudiar experimentalmente la relación entre el ECD y el efecto CISS. Además, la conductancia del potenciómetro resultante podría controlarse mediante dos variables diferentes, como son la distancia entre electrodos y el espín, abriendo las puertas a un nuevo campo de estudio (Figura 123).

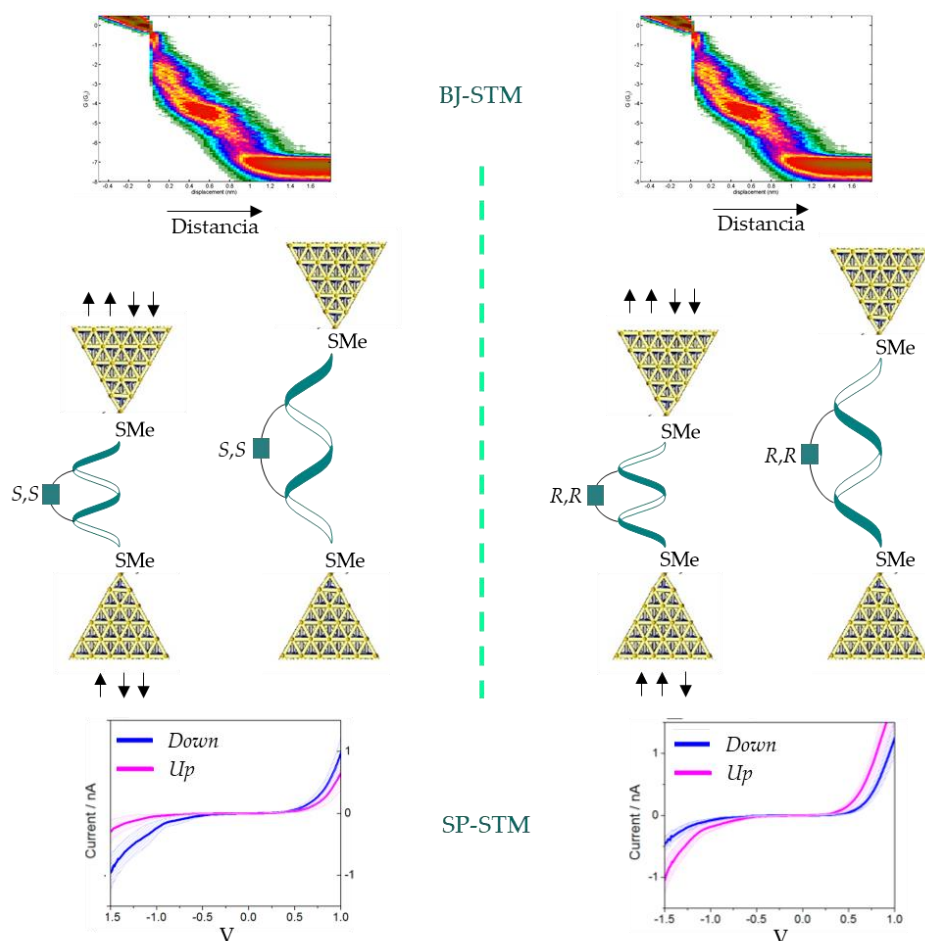


Figura 123. Control de la conductancia mediante distancia entre electrodos (BJ-STM) o el espín de los electrones en la corriente (SP-STM)

Finalmente, se ha comentado que otro campo de investigación en el que se han utilizado foldámeros es en el diseño de estructuras quirales metalosupramoleculares, donde se encuentran varios ejemplos interesantes con diferentes aplicaciones tanto en química como en biología.

En este contexto, el objetivo general del capítulo 2 es demostrar la versatilidad que parece presentar el compuesto (S,S,P) -1 sintetizado en el capítulo anterior, utilizándolo para el desarrollo de nuevos derivados útiles en diferentes campos de investigación.

Así, el primer objetivo plantea la síntesis de un derivado con grupos tiometil en sus extremos, de forma que permitan medir su conductancia en BJ-STM. El propósito es desarrollar un nuevo potenciómetro basado en un foldámero plegado, pero más eficiente que los *o*-fenilenos gracias a la grapa que, además de impedir su total desplegamiento, aporta quiralidad al dispositivo electrónico.

El segundo objetivo se basa en la síntesis de un derivado que permita demostrar la utilidad del motivo quiral en la formación de estructuras quirales metalosupramoleculares. Para ello, se pensó en un derivado con grupos piridina que permitieran analizar su capacidad de coordinación con Pd(II).

Por tanto, los dos objetivos concretos que se proponen y esquematizan en la Figura 124 son:

1. Sintetizar y caracterizar un nuevo derivado *o*-OPE quiral enantiopuro con grupos de anclaje adecuados para su uso como potenciómetro molecular, y estudiar sus propiedades electrónicas y quirópticas.
2. Sintetizar y caracterizar un *o*-OPE quiral enantiopuro adecuado para la formación de estructuras quirales metalosupramoleculares, y estudiar el efecto de la coordinación en las propiedades quirópticas.

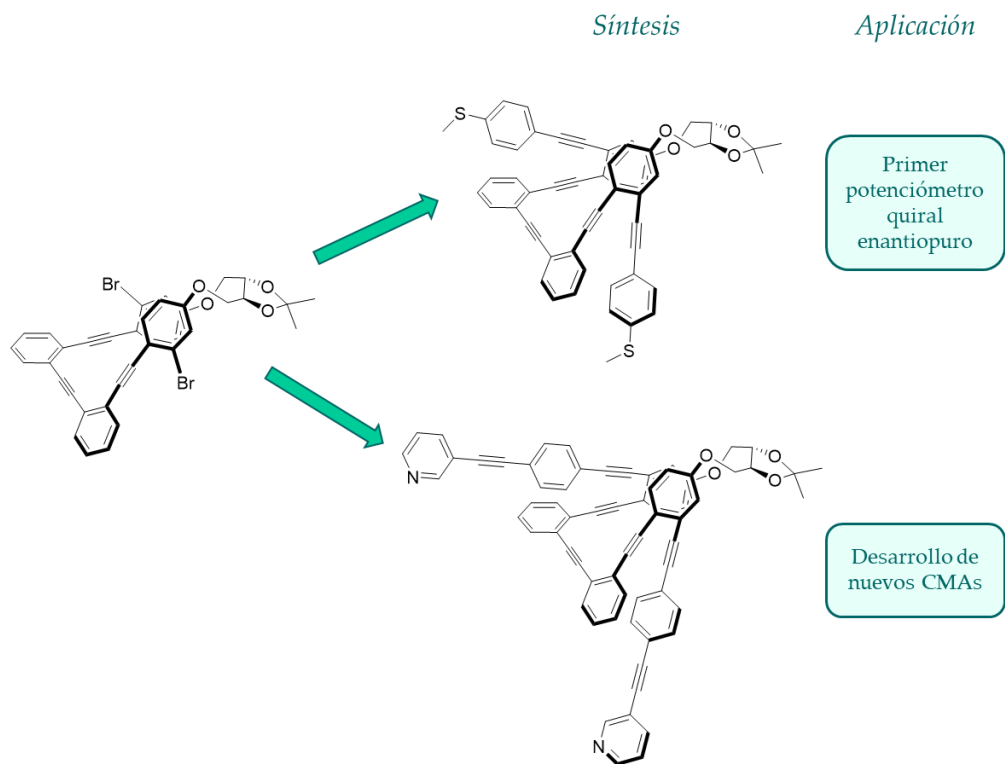


Figura 124. Esquema de objetivos del capítulo.

3.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. POTENCIÓMETRO UNIMOLECULAR BASADO EN UN DERIVADO *o*-OPE

En el capítulo anterior hemos visto estudios centrados en entender mejor los factores que influyen en las propiedades quirópticas de los compuestos sintetizados, con el objetivo de maximizar dichas propiedades y encontrar su relación con el efecto CISS. Tras los prometedores resultados ya comentados, el siguiente propósito fue demostrar dicha relación experimentalmente, diseñando un derivado de (S,S,P) -1 que permitiera estudiar sus propiedades electrónicas, y más concretamente, su polarización de espín. De esta forma, se diseñó la molécula (S,S) -8, análoga al compuesto (S,S,P) -2 pero con dos grupos de anclaje SMe en posición *para*- de los fenilos de ambos extremos (Figura 125).

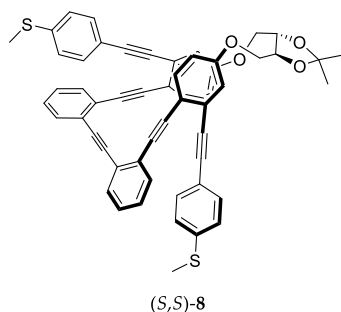


Figura 125. Diseño de la molécula (S,S) -8.

Aquí, el grapado tiene una doble función: por un lado, aporta cierta rigidez a la estructura para evitar el total estiramiento de la molécula durante la medida de BJ-STM, mejorando la eficiencia de los últimos potenciómetros sintetizados; por otro lado, la quiralidad del grapado permitiría, en principio, estudiar el efecto CISS experimentalmente y relacionarlo con las propiedades quirópticas del sistema. Para comprobar esta teoría, se decidió diseñar dos compuestos modelo cuyas estructuras permitieran estudiar casos intermedios entre el potenciómetro de Tang y

colaboradores²⁴⁸ y nuestro compuesto quiral (*S,S*)-**8**. Así, se diseñaron los compuestos modelo **31** y **33** (Figura 126). El primero presenta una estructura análoga a la de (*S,S*)-**8** pero el grapado no es quiral, y por tanto, lo que se encuentra es una mezcla racémica de las hélices *P* y *M*. Por su parte, el segundo es más similar al de Tang, siendo una estructura *o*-OPE abierta pero más larga, con una longitud análoga a la de los compuestos (*S,S*)-**8** y **31**.

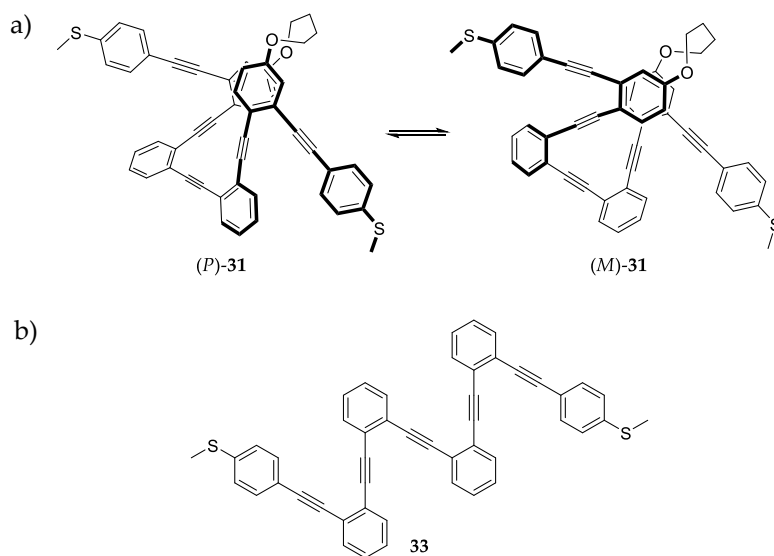


Figura 126. Diseño de los compuestos modelo a) **31** y b) **33**.

Para la síntesis de (*S,S*)-**8**, en primer lugar, se obtuvo el alquino terminal **28** a partir del compuesto comercial *para*-bromotioanisol mediante una reacción de Sonogashira y su posterior desprotección en medio básico. Cabe destacar la volatilidad de este compuesto, por lo que el procesado de la desprotección se realizó con especial cuidado. Posteriormente, se llevó a cabo la reacción de Sonogashira para derivatizar (*S,S,P*)-**1** y obtener el compuesto objetivo (*S,S*)-**8**.

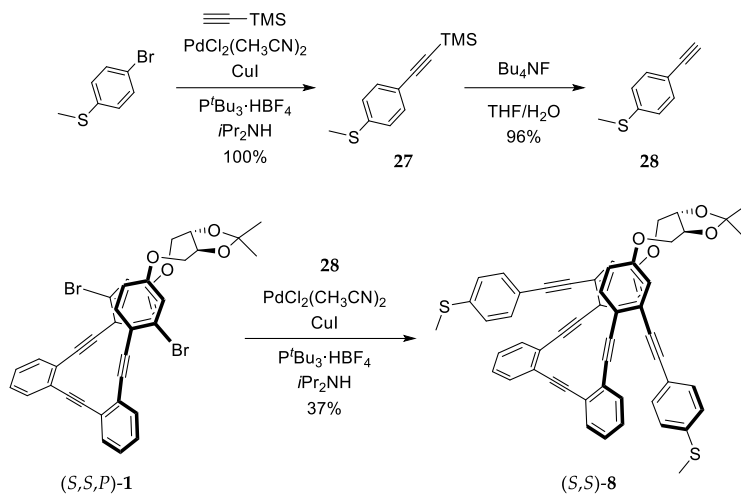


Figura 127. Síntesis del compuesto (S,S)-8.

Una vez sintetizado, se preparó el compuesto modelo **31** para poder comparar con (S,S)-8 y analizar el efecto de la quiralidad sobre las propiedades electrónicas del potenciómetro. Para prepararlo, se realizó el cierre del difenol **21** con el ditosilato **29**, sintetizado previamente a partir de 1,4-butanodiol, y finalmente se llevó a cabo el acoplamiento del alquino **28** en las mismas condiciones utilizadas anteriormente para (S,S)-8.

Por otro lado, para estudiar cómo influye el grapado en su eficiencia como potenciómetro, se sintetizó el foldámero abierto **33**, cuyo plegamiento sin enlaces covalentes permite que la estructura se estire totalmente durante la medida de BJ-STM. Para su síntesis, se aprovechó el dialquino **19** sintetizado en el capítulo 1 y se llevó a cabo una reacción de Sonogashira con 1,2-bromoyodobenceno. Posteriormente, se acopló el alquino **28** en los átomos de bromo de ambos extremos para dar el compuesto modelo **33**. Tras la síntesis de estos tres compuestos, es decir, el compuesto enantiopuro y los dos modelos, todos ellos se purificaron por HPLC y se caracterizaron por $^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$ y masas (Parte Experimental).

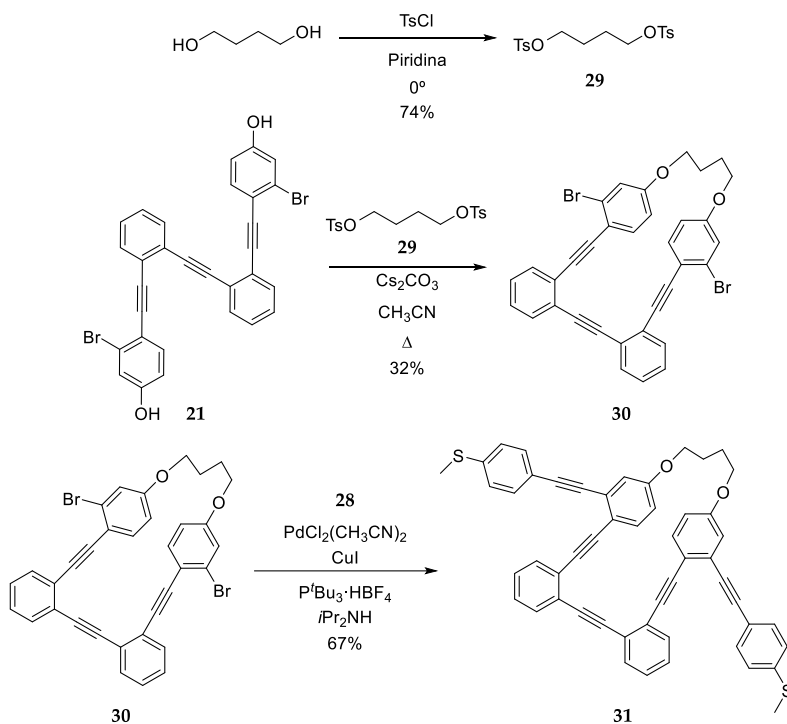


Figura 128. Síntesis del compuesto modelo 31.

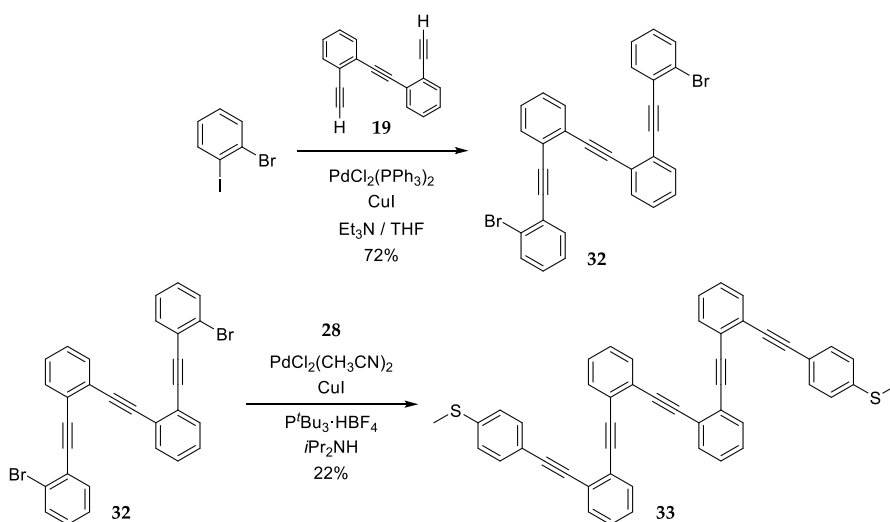


Figura 129. Síntesis del compuesto modelo 33.

Con el objetivo de comprobar la estabilidad del sistema quiral enantiopuro, el siguiente paso fue estudiar las propiedades quiróticas del compuesto (*S,S*)-**8** y

compararlas con las de su análogo (*S,S,P*)-2. Para ello, en primer lugar, se midieron los espectros de absorción y fluorescencia, que se encuentran recogidos en la Figura 130. Los espectros de absorción se realizaron en los mismos cuatro disolventes seleccionados en el capítulo anterior mientras que, para la emisión, la medida se llevó a cabo en MeCN, ya que fue el disolvente que mejores resultados dio en (*S,S,P*)-2.

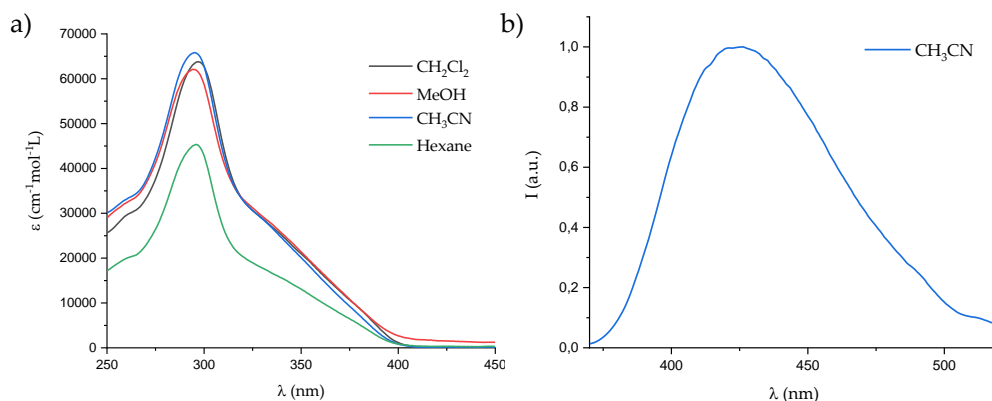


Figura 130. Espectros de a) absorción y b) emisión de (*S,S*)-8 en diferentes disolventes.

Posteriormente se obtuvieron los espectros de ECD y CPL. En el ECD podemos comprobar que su comportamiento es muy similar al de (*S,S,P*)-2, con un efecto Cotton positivo en la última banda que evidencia la helicidad *P* de la estructura (Figura 131a). Sí cabe destacar que los valores de g_{abs} indican cierto cambio en la estabilización de la hélice con el disolvente debido a la presencia de los grupos tiometil, encontrando un valor más bajo en MeOH mientras que mejora ligeramente para el caso del hexano (Tabla 11). Sin embargo, en los disolventes de polaridad intermedia se obtuvieron valores similares a los de (*S,S,P*)-2. En cuanto al CPL, la helicidad se mantiene en el estado excitado, obteniendo también un valor de g_{lum} muy similar al encontrado en (*S,S,P*)-2 (Figura 131b y Tabla 11). Por lo tanto, estos datos permiten concluir que la inclusión de los grupos de anclaje en ambos extremos no ha afectado a las propiedades quirópticas de la estructura original.

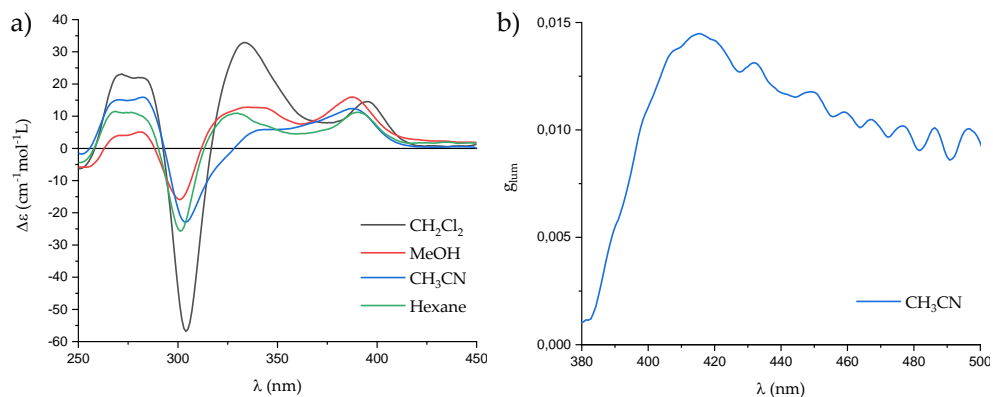


Figura 131. Espectros de a) ECD y b) CPL de (*S,S,P*)-**8** en diferentes disolventes.

Tabla 11. Valores de g_{abs} y g_{lum} de (*S,S,P*)-**8** en diferentes disolventes.

Disolvente	λ_{abs} (nm)	g_{abs}		
MeOH	398	0.34×10^{-2}		
CH ₂ Cl ₂	395	0.6×10^{-2}		
Hexano	399	0.92×10^{-2}	λ_{em} (nm)	g_{lum}
MeCN	405	0.9×10^{-2}	418	1.4×10^{-2}

Tras el estudio fotofísico y quiróptico de (*S,S,P*)-**8**, se procedió a la medida de las propiedades electrónicas del mismo, así como de los compuestos modelo **31** y **33**, utilizando para ello medidas de BJ-STM en colaboración con la Dra. Irene Rodríguez, responsable del equipo en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada. Empezando por la estructura abierta **33**, se han recogido 3971 curvas que, tras llevar a cabo su análisis estadístico, dan lugar a los histogramas mostrados en la Figura 132. Como podemos observar, el resultado es bastante similar a lo que se observaba en el potenciómetro de Tang y colaboradores, donde no se observan *plateaus* definidos y la conductancia cae de forma continua durante el estiramiento de la molécula hasta el completo desplegamiento de la misma, observado a una distancia aproximada de 1 nm.

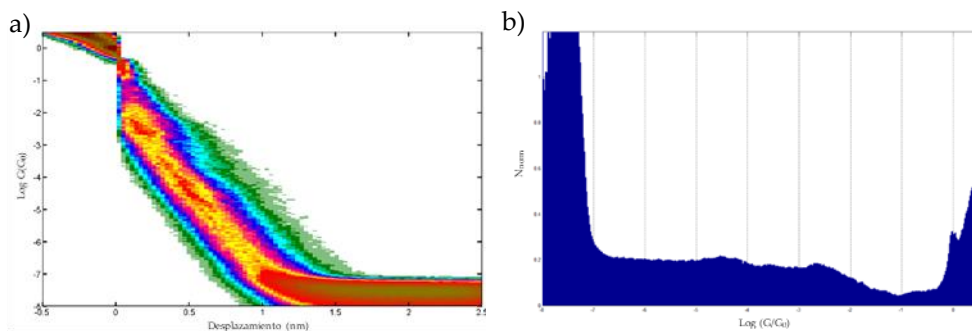


Figura 132. Histogramas de conductancia a) 2D y b) 1D obtenidos de **33** usando BJ-STM.

Al introducir un grapado en la estructura, se impide el total desplegamiento de la estructura, por lo que los resultados cambian considerablemente. En la Figura 133 podemos observar los histogramas obtenidos para el compuesto modelo **31**. En este caso se han acumulado 6490 curvas de conductancia, de las cuales el 78% presenta un *plateau* definido a una distancia intermedia, correspondiente a la conductancia de la estructura parcialmente desplegada, y posteriormente la conductancia cae hasta la misma distancia observada en la estructura abierta. Estos resultados permiten concluir que el grapado ofrece una mejora en la medida de la conductancia, obteniéndose un potenciómetro con *plateaus* más definidos.

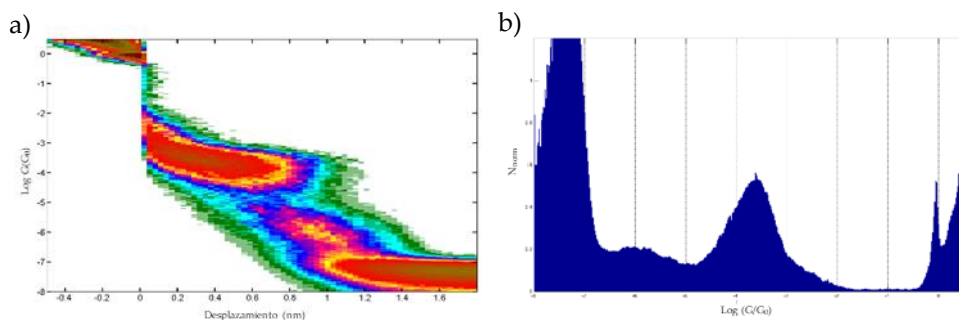


Figura 133. Histogramas de conductancia a) 2D y b) 1D obtenidos de **31** usando BJ-STM.

Por último, se midió nuestro compuesto objetivo (*S,S,P*)-**8**, donde la diferencia con respecto al derivado anterior es la introducción de quiralidad en la grapa, que

induce una helicidad concreta y, por lo tanto, se trata de un compuesto enantiopuro. Las curvas acumuladas se encuentran recogidas en la Figura 134, donde se observa un comportamiento intermedio entre ambos compuestos modelo. Se acumularon 22264 curvas en total, y de ellas, 6217 curvas (el 29,3%) parecen mostrar dos *plateaus* diferentes que se encuentran dentro del mismo rango de distancia que el *plateau* del compuesto **31**. Si los comparamos con la señal de dicho compuesto, en este caso ambos *plateaus* son más pequeños y menos definidos, con una caída de potencial más continua. Esto podría deberse a la menor flexibilidad de la estructura debido a presencia de la segunda grapa quiral. Sin embargo, si se compara con la señal del compuesto **33**, vemos que supone igualmente una mejora gracias a la presencia de *plateaus* definidos.

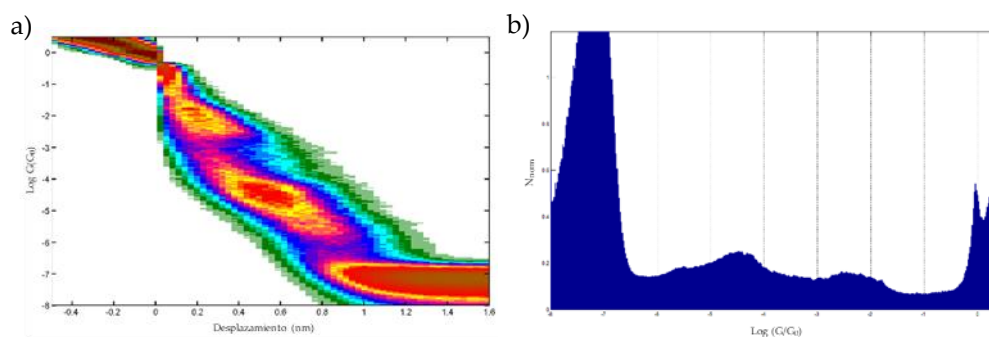


Figura 134. Histogramas de conductancia a) 2D y b) 1D obtenidos de (*S,S,P*)-**8** usando BJ-STM.

Por lo tanto, se trata de un potenciómetro con *plateaus* más definidos que los descritos hasta la fecha. Además, presenta la particularidad de ser quiral, y este hecho único abre las puertas a medir sus propiedades como filtro o potenciómetro de espín debido al efecto CISS. Así, este tipo de moléculas helicoidales no sólo controlarían la intensidad de corriente que llega al sistema, sino que también permitiría que las intensidades de los espines *up* y *down* fuesen diferentes. Se está intentando realizar dicho estudio, pero por ahora no ha sido posible debido a la complejidad del sistema SP-STM. Dicha medida implica el uso de puntas de níquel magnetizadas y éstas se oxidan fácilmente en presencia de aire. Por ello, el sistema debe mantenerse en

condiciones anaeróbicas y por el momento no se han encontrado las condiciones para poder llevarlo a cabo. Sin embargo, en este punto cabe destacar que actualmente se está realizando un estudio teórico para predecir la capacidad de filtrado de espín en estos sistemas en colaboración con la Dra. Linda Zotti y el Prof. Juan José Palacios en la Universidad Autónoma de Madrid. Hasta el momento, dichos cálculos dan como resultado una polarización de espín alrededor del 5% para una vuelta de hélice. Teniendo esto en cuenta, se está trabajando para solucionar el problema y así poder optimizar la medida. Además, dicho resultado abre las puertas a una mayor profundización en estos sistemas, donde el diseño de estructuras similares de mayor longitud podría dar lugar a un mayor porcentaje de filtrado de espín.

3.2. ESTRUCTURA QUIRAL METALOSUPRAMOLECULAR BASADA EN UN DERIVADO *o*-OPE

Siguiendo el objetivo general de demostrar la versatilidad de *(S,S,P)*-1, y basándonos en estructuras como las comentadas en los antecedentes de este capítulo, se diseñó la molécula *(S,S)*-9 en colaboración con el Dr. Victor Blanco (UGR) como un posible ligando orgánico quiral que podría formar estructuras quirales metalosupramoleculares mediante la coordinación de sus extremos piridina con Pd(II).

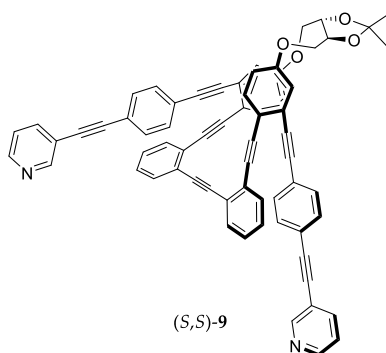


Figura 135. Diseño de la molécula *(S,S)*-9 como posible ligando orgánico quiral para estructuras quirales metalosupramoleculares.

El primer paso para su síntesis fue la obtención del alquino **38**. Para ello se planteó la ruta descrita en la Figura 136, donde se lleva a cabo una sucesión de acoplamientos de Sonogashira y desprotección de alquinos, partiendo de la 2-bromopiridina.

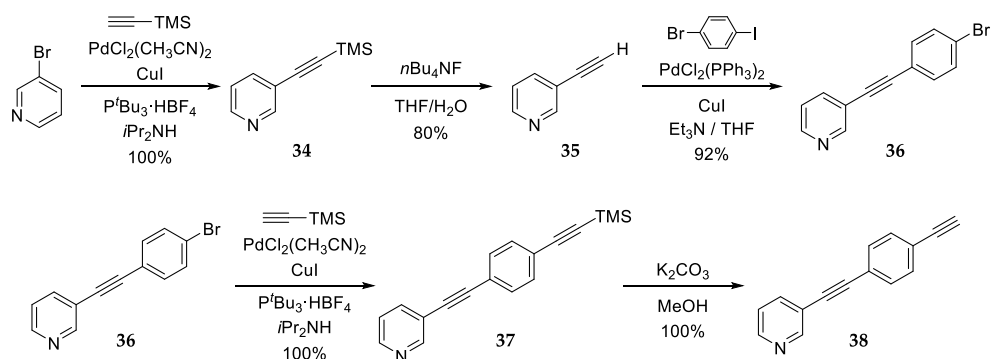


Figura 136. Síntesis del alquino intermedio **38**.

Posteriormente se llevó a cabo su acoplamiento al compuesto (*S,S,P*)-**1** para dar el compuesto final (*S,S*)-**9**. Dado el éxito de la reacción en los derivados anteriores, las condiciones utilizadas para este acoplamiento fueron las mismas. Por otro lado, con el objetivo de tener un compuesto de referencia para el estudio de la coordinación, se sintetizó la molécula modelo **39**, que contiene una piridina sustituida en posición *meta* similar a la de los extremos de nuestro compuesto.

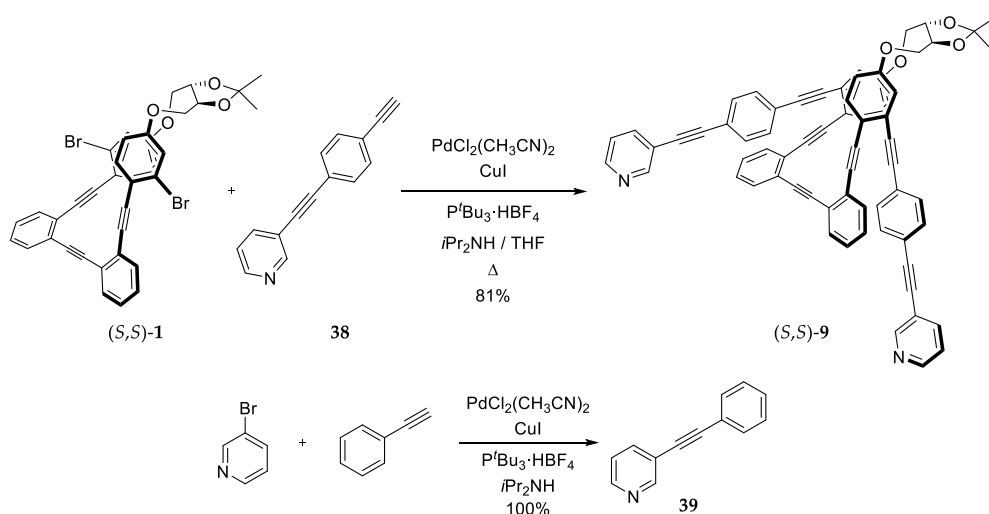


Figura 137. Síntesis de (*S,S*)-**9** y del compuesto modelo **39**.

Tanto el compuesto final como los intermedios y el modelo se caracterizaron por ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y masas. Además, para tener la mayor información posible sobre la estructura de los ligandos y así poder analizar mejor los cambios en RMN tras la coordinación, se llevaron a cabo algunos estudios bidimensionales de (*S,S*)-**9** y **39** en diferentes disolventes. Concretamente, se obtuvieron los espectros de DOSY-RMN, HSQC-RMN, HMBC-RMN y COSY-RMN, tanto en CH_2Cl_2 como en dimetilsulfóxido (DMSO).

Con el objetivo de poder comparar este derivado con los del capítulo anterior y con la posible estructura quiral metalosupramolecular que formaría, se hizo un estudio de sus propiedades ópticas y quirópticas análogo al realizado para (*S,S,P*)-**1-7**. Así, se obtuvieron los espectros de absorbancia y fluorescencia de la Figura 138. Los problemas de solubilidad en hexano hicieron que se descartara este disolvente para el estudio de absorción, pero la fracción disuelta sí fue suficiente para el estudio en emisión.

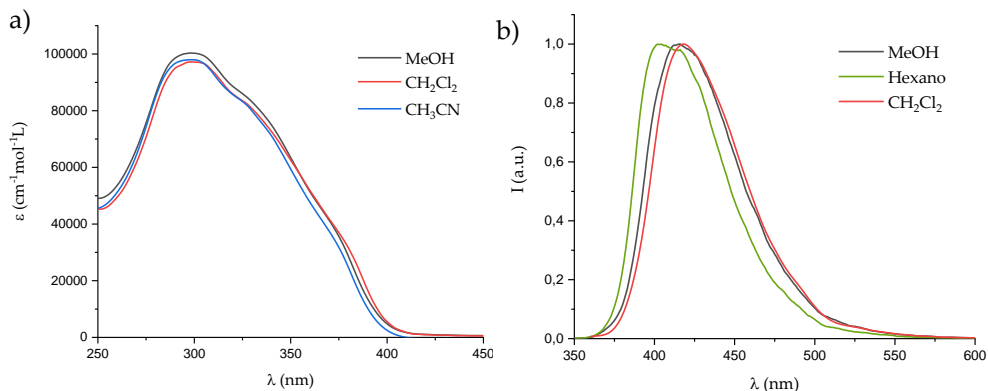


Figura 138. Espectros de a) absorción y b) emisión de (*S,S*)-**9** en diferentes disolventes.

Posteriormente, se realizó el mismo estudio fotofísico que en (*S,S*)-**2-6** en colaboración con la Dra. Delia Miguel, y los datos obtenidos se recogen en la Tabla 12. Si se comparan los tiempos de vida resultantes con los obtenidos en los derivados anteriores, no se observan cambios significativos, siendo valores en torno a 2 y 4 ns en todos los disolventes. Sin embargo, cabe destacar una considerable mejora de los

rendimientos cuánticos, que en algunos casos llega a ser más de el doble o el triple que los comentados en el capítulo anterior.

Tabla 12. Rendimiento cuántico y tiempos de vida de (*S,S,P*)-**9** en diferentes disolventes.

Disolvente	Φ (%)	τ_1 (ns)	τ_2 (ns)
MeOH	45.7	4.44	2.42
Hexano	34.5	3.64	2.15
CH ₂ Cl ₂	25.2	4.39	2.49
MeCN	37.1	4.33	2.45

En cuanto a sus propiedades quirópticas, el efecto Cotton positivo de la última banda del ECD y de la banda de CPL, evidencian que se mantiene la helicidad *P* tanto en absorción como en emisión. Por otro lado, aunque la forma de la señal en ECD varía significativamente según el disolvente, esto no se traduce en grandes diferencias de g_{abs} . Si comparamos estos valores con los obtenidos en (*S,S,P*)-**1-8**, comprobamos que este es el derivado con peor plegamiento helicoidal de la estructura, lo que puede deberse a la rigidez de sus extremos *p*-OPE. En emisión se encuentran resultados similares, con valores de g_{lum} del orden de 10^{-3} .

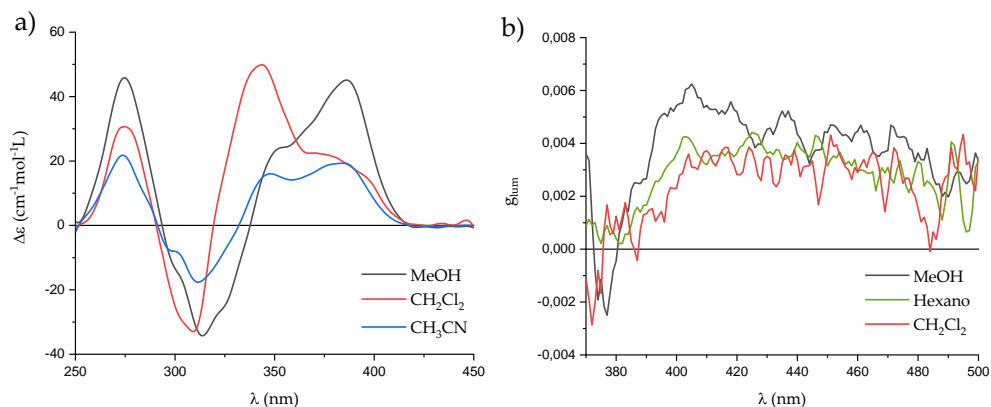


Figura 139. Espectros de a) ECD y b) CPL de (*S,S,P*)-**9** en diferentes disolventes.

Tabla 13. Valores de g_{abs} y g_{lum} de (*S,S,P*)-**9** en diferentes disolventes.

Disolvente	λ_{abs} (nm)	g_{abs}	λ_{em} (nm)	g_{lum}
MeOH	402	0.45×10^{-2}	403	0.75×10^{-2}
Hexano	-	-	406	0.45×10^{-2}
CH ₂ Cl ₂	410	0.31×10^{-2}	415	0.50×10^{-2}
MeCN	406	0.81×10^{-2}	-	-

Una vez realizado todo el estudio quiróptico de la estructura, se procedió a analizar las posibilidades de coordinación del ligando (*S,S,P*)-**9** con cationes Ag(I) y Pd(II). En el caso de Ag(I), hay dos posibles sitios de enlace: los alquinos y los grupos piridina. El ECD resultó realmente útil para poder discriminar entre ambas posibilidades y afirmar que la coordinación tiene lugar en los alquinos, ya que el resultado de la valoración fue similar al de las valoraciones realizadas en (*S,S,P*)-**2-6**, encontrando un aumento de la banda de ECD de mayor longitud de onda. Si hacemos un ajuste lineal de los datos en función de la cantidad de catión añadida, se obtiene una constante de coordinación de $8.2 \times 10^5 \pm 1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ relacionada con la coordinación del ligando a un catión Ag(I). Sin embargo, este aumento de ECD da lugar a un g_{abs} poco mayor que el registrado en ausencia de Ag(I) en CH₂Cl₂ e igual al encontrado en MeOH (0.45×10^{-2}). Este resultado podría significar que la rigidez ya comentada no permite una mejoría significativa del plegamiento de la estructura. Además, en presencia de exceso de Ag(I), las señales de ECD decrecen drásticamente, lo que puede indicar la formación de algún material insoluble en CH₂Cl₂, probablemente como resultado de la coordinación de ese exceso de Ag(I) con los grupos piridina. Todo ello nos llevó a concluir que los metales carbófilicos no pueden formar estructuras metalosupramoleculares con nuestros sistemas orgánicos quirales.

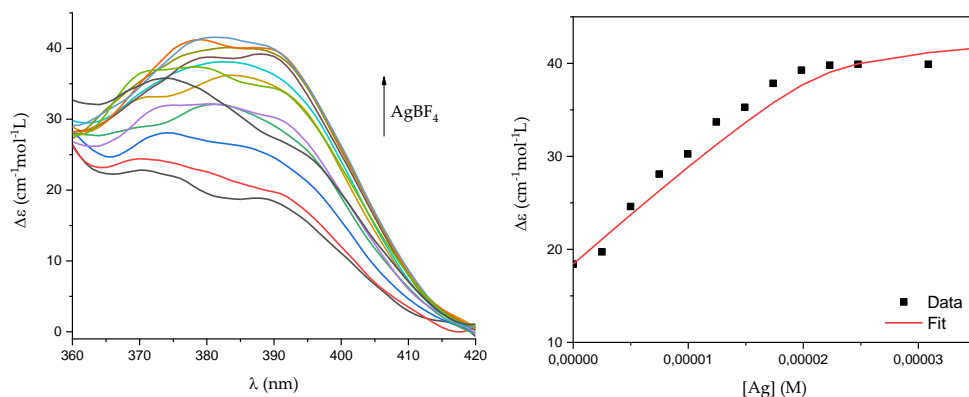


Figura 140. Valoración de ECD de (S,S,P) -9 y ajuste del cambio de señal con respecto a la concentración de Ag(I) añadida.

Posteriormente se estudió la coordinación de (S,S,P) -9 con Pd(II) como centro metálico no carbofílico capaz de coordinarse con los dos anillos piridina. Para ello, el Dr. Victor Blanco realizó la optimización de la estructura $((S,S,P)$ -9)₂Pd₂ y su enantiómero $((R,R,M)$ -9)₂Pd₂ mediante cálculos de DFT (Figura 141). Estas estructuras se optimizaron en los dos disolventes utilizados para la caracterización experimental, CH₂Cl₂ y DMSO, y se comprobó que dichas estructuras correspondían a una energía mínima mediante análisis de frecuencia. La sustitución en meta de estas piridinas da como resultado una orientación casi paralela de los sitios de enlace, con un ángulo entre ellos cercano a 0° (Figura 141). Esta geometría permite la formación de un ensamblaje metalosupramolecular bien definido con centros metálicos cuya coordinación tiene lugar con un ángulo de 180°, y da como resultado un complejo de Pd(II) plano-cuadrado con dos ligandos adicionales en posiciones *trans*.

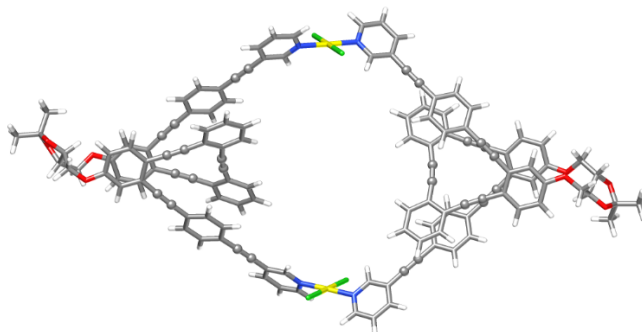


Figura 141. Estructura del complejo $((S,S,P)\text{-}9)_2\text{Pd}_2$ optimizada mediante cálculos de DFT.

De esta forma, la adición de una disolución de *trans*-PdCl₂(MeCN)₂ (10 mM) a $(S,S,P)\text{-}9$ en CD₂Cl₂ y DMSO-*d*₆ (10 mM) se tradujo en la aparición de nuevas señales en el correspondiente ¹H-RMN (Figura 142a). Este es el comportamiento esperado para la coordinación del anillo de piridina con Pd(II), ya que el desplazamiento químico de las señales de nuestro compuesto y el modelo **39**, tanto en ausencia como en presencia de Pd(II), son muy similares. Además, el espectro de DOSY-RMN en DMSO-*d*₆ de la mezcla concuerda con nuestra hipótesis, ya que se observan dos especies con coeficientes de difusión diferentes, siendo más bajo el de las nuevas señales que aparecen tras la adición de Pd(II) (Figura 142b). Conforme añadimos Pd(II), aumenta la intensidad de estas señales hasta convertirse en las únicas apreciables. En este caso, el DOSY-RMN confirma que todas las señales corresponden a una única especie, ya que solo se observa un coeficiente de difusión. Por último, se demostró que se trataba de la estructura metalosupramolecular $((S,S,P)\text{-}9)_2\text{Pd}_2$ mediante espectrometría de masas MALDI de una muestra evaporada del complejo.

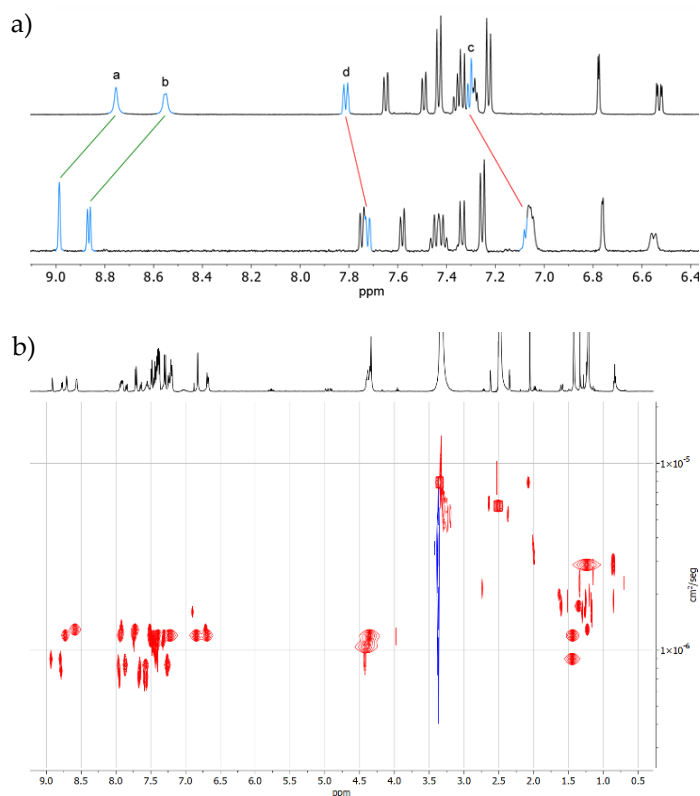


Figura 142. a) Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del ligando (S,S,P) -9 (arriba) y el complejo metalosupramolecular $((S,S,P)$ -9) $_2\text{Pd}_2$ (abajo). b) Espectro DOSY-RMN de (S,S,P) -9 (5 mM) tras la adición de 0.5 eq de $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (5 mM).

Tras estos resultados, estudiamos la estabilidad del complejo en disolución. Para ello, preparamos varias disoluciones del mismo, tanto en CD_2Cl_2 y $\text{DMSO-}d_6$, a diferentes concentraciones entre 0.5 y 5 mM, y seguimos la evolución del sistema durante 6 días mediante $^1\text{H-RMN}$. Ninguna de las muestras en $\text{DMSO-}d_6$ mostraron cambios significativos, lo que demuestra su estabilidad. Sin embargo, en CD_2Cl_2 la evolución del sistema fue más complicada debido a la aparición de un precipitado tras la adición del metal y la reducción de la proporción de complejo observada con el paso del tiempo. Los mejores resultados se obtuvieron con una concentración de 2.5 mM, donde no se observó precipitación y las señales atribuidas a la especie coordinada se mantuvieron estables a lo largo del tiempo.

Finalmente se midieron su absorción y ECD, confirmando la presencia del complejo en la muestra mediante $^1\text{H-RMN}$ antes y después de realizar dichas medidas. Sin embargo, los espectros resultantes no aportaron información relevante debido a una distorsión de los estados electrónicos producida tras la coordinación. Por este motivo, los espectros de UV-visible y ECD resultaron muy similares a los del ligando libre, obteniendo un g_{abs} ligeramente más pequeño (0.12×10^{-2}). Para poder medir a concentraciones detectables en $^1\text{H-RMN}$, estas medidas se llevaron a cabo en una cubeta de 0.1 mL con dos lados opacos, lo que impidió el estudio de la emisión y la CPL del sistema.

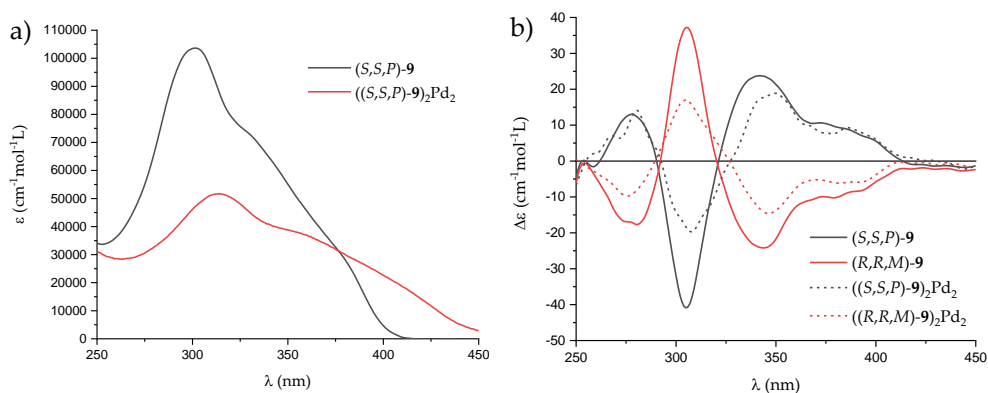


Figure 143. Espectro de a) absorción y b) ECD de (S,S,P) -**9** y (R,R,M) -**9** en CH_2Cl_2 (1.8 mM) en ausencia y presencia de $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$.

Aunque sus propiedades quirópticas no mejoren tras la coordinación, este estudio nos permite concluir que los *o*-OPE quirales como (S,S,P) -**9** pueden ser ligandos adecuados para la formación de nuevas estructuras quirales metalosupramoleculares. El hecho de que sean estructuras con cierta flexibilidad, pero lo suficientemente rígidas para no perder la helicidad en la coordinación, puede hacerlas interesantes para futuros estudios en esta línea.

4. CONCLUSIONS

In this chapter:

- We have synthesized a new enantiopure helical foldamer ((*S,S,P*)-**8**), where both phenyl groups at the ends present trimethyl functionalities as anchors to measure its conductance by BJ-STM. It showed g_{abs} and g_{lum} values similar to the original structure (*S,S,P*)-**2**, demonstrating that such derivatization does not affect its chiroptical properties.
- This compound shows good electronic properties as potentiometer, improving the features of similar structures founded in literature. It is due to the staple, which allows the helix to be stretched but without completely losing its folding. In addition, the chiral staple of (*S,S,P*)-**8** makes it a spin potentiometer, where we can control not only the intensity of current depending on distance, but also its spin.
- The versatility of ((*S,S,P*)-**1**) has been further validated synthesizing ((*S,S,P*)-**9**) and preparing an enantiopure metallacyclic structure (((*S,S,P*)-**9**)₂Pd₂) upon coordination with Pd(II). This system enriches the chemistry of chiral metallosupramolecular architectures with a new class of chiral ligands.

Capítulo 3

Estudio de las propiedades quirópticas y electrónicas
de un *o*-OPE en estado sólido basado en la técnica de
Langmuir-Schaefer

1. ANTECEDENTES

Como se ha comentado anteriormente, en las últimas décadas ha habido una gran expansión del campo de la electrónica orgánica, donde se han desarrollado compuestos orgánicos con propiedades específicas útiles para la construcción de dispositivos optoelectrónicos.²⁵⁵ La mayoría de aplicaciones en este campo hacen uso de sistemas π -conjugados como material molecular clave,²⁵⁶ ya que poseen propiedades necesarias en este tipo de dispositivos, tales como baja diferencia energética HOMO-LUMO y/o deslocalización electrónica. Además, la fácil derivatización y funcionalización de los compuestos orgánicos permite diseñar materiales fáciles de procesar, lo que es especialmente útil para la fabricación de películas con las características estructurales y morfológicas deseadas.²⁵⁷

Las propiedades físicas de las películas formadas son altamente dependientes de la estructura química específica de los compuestos orgánicos que las constituyen y de su organización en el estado sólido, abarcando diferentes niveles jerárquicos: desde el primer ordenamiento supramolecular²⁵⁸ a la nano/mesoescala.²⁵⁹ Esto implica que no solo es importante el diseño del material, sino también la técnica empleada en la deposición de la película.

²⁵⁵ P. Friederich, A. Fediai, S. Kaiser, M. Konrad, N. Jung, W. Wenzel, *Adv. Mater.* **2019**, *31*, 1808256.

²⁵⁶ X. Guo, M. Baumgarten, K. Müllen, *Prog. Polym. Sci.* **2013**, *38*, 1832–1908.

²⁵⁷ O. Ostroverkhova, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 13279–13412.

²⁵⁸ a) T. L. Andrew, T. M. Swager, *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.* **2011**, *49*, 476–498. b) F. J. M. Hoeben, P. Jonkheijm, E. W. Meijer, A. P. H. J. Schenning, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1491–1546.

²⁵⁹ a) J. Rivnay, S. C. B. Mannsfeld, C. E. Miller, A. Salleo, M. F. Toney, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5488–5519. b) A. Salleo, R. J. Kline, D. M. DeLongchamp, M. L. Chabinyc, *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 3812–3838.

1.1. ORDENAMIENTO ESTRUCTURAL Y MÉTODO DE DEPOSICIÓN DE LANGMUIR

Existen muchas evidencias experimentales, especialmente en el campo de la electrónica orgánica, de que el ordenamiento estructural de varios niveles jerárquicos afecta en gran medida a las características fundamentales de los dispositivos optoelectrónicos.²⁶⁰ El proceso clave que gobierna las propiedades emergentes del material es la comunicación entre moléculas próximas o cadenas poliméricas en el estado agregado. En particular, un aspecto crucial es la posibilidad de encontrar heterogeneidad estructural y polimorfismo local, lo que explica cómo la existencia de regiones con diferente grado de orden local afecta a las propiedades fisicoquímicas de las películas.^{257,259b}

Durante el proceso de fabricación de las películas, las propias moléculas pueden sufrir múltiples caminos de agregación, cada uno de ellos conduciendo a la formación y evolución de diferentes fases de agregación, que pueden dar lugar a diferentes propiedades optoelectrónicas. Además, aquí cabe destacar que los agregados de sistemas quirales tienden a evitar un alineamiento perfecto en favor de un ordenamiento torsionado, que puede afectar a propiedades como la migración electrónica o la emisión de luz.²⁶¹ Por todo ello, el control sobre la organización estructural de las moléculas en las películas depositadas es un paso esencial para la optimización de sus características electrónicas.²⁶² Teniendo esto en cuenta, ha habido un importante progreso en el desarrollo de estrategias de deposición que aseguren una adecuada concordancia de sus propiedades físicas, químicas, ópticas y electrónicas (Figura 144).

²⁶⁰ C. Zhang, Y. Yan, Y. S. Zhao, J. Yao, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3448–3458.

²⁶¹ M. Verswyvel, G. Koeckelberghs, *Polym. Chem.* **2012**, *3*, 3203–3216.

²⁶² a) M. Chang, G. T. Lim, B. Park, E. Reichmanis, *Polym.* **2017**, *9*, 212. b) Y. Diao, L. Shaw, Z. Bao, S. C. B. Mannsfeld, *Energy Environ. Sci.* **2014**, *7*, 2145–2159.

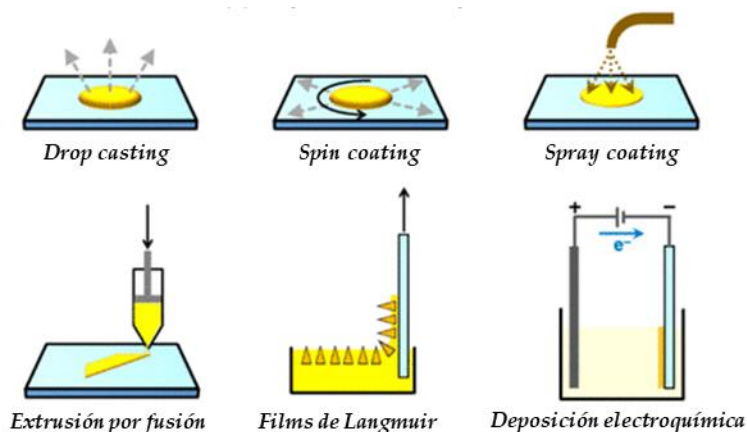


Figure 144. Representación de los métodos de deposición más comunes.

En este contexto, los procesos de Langmuir son especialmente atractivos debido a que presentan un perfecto control sobre el empaquetamiento y la orientación molecular. Además, en un procedimiento secuencial, se pueden acumular diferentes cantidades de monocapas en el sólido modificando la morfología o propiedades del mismo. El proceso de preparación se basa en la dispersión de una monocapa de moléculas anfifílicas insolubles en agua sobre una interfase aire/agua. Para dicha deposición se utiliza una disolución del compuesto en un disolvente orgánico volátil inmiscible con el agua, pero con un alto coeficiente de dispersión (Figura 145a). Una vez depositado, se dispersa sobre la superficie del agua y se evapora en unos minutos, dejando las moléculas orientadas de forma que la zona polar queda en contacto con el agua y la cadena hidrocarbonada apolar queda en contacto con el aire. Conforme se acercan las barreras entre sí, estas comprimen la monocapa de la interfase, aumentando la presión superficial gradualmente (Figura 145b).²⁶³

²⁶³ a) J. J. Giner-Casares, G. Brezesinski, H. Möhwald, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2014**, *19*, 176–182. b) H.-L. Nie, X. Dou, Z. Tang, H. D. Jang, J. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10683–10688.

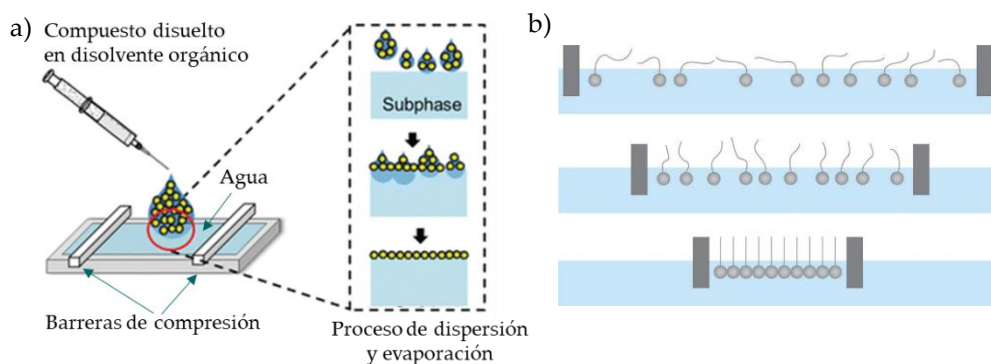


Figure 145. Representación del método de Langmuir.

Este proceso debe estudiarse bien en cada caso para conocer la estabilidad de la monocapa formada y la presión a la que se rompe, denominada presión de colapso. Una vez elegida la presión idónea a la que se encuentra una monocapa homogénea y estable, esta puede transferirse a un sustrato sólido mediante dos métodos de transferencia: de forma horizontal (Langmuir-Schaefer, L-S) o vertical (Langmuir-Blodgett, L-B) (Figura 146). En el primero de ellos, la transferencia tiene lugar en una sola cara del sustrato, mientras que en el segundo el compuesto entra en contacto con ambas caras del mismo.

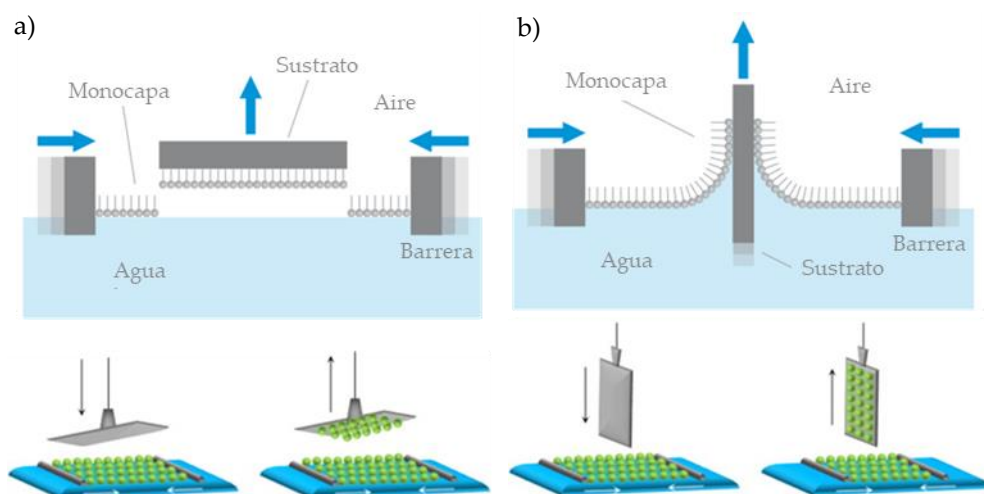


Figure 146. Representación de los métodos de deposición de a) Langmuir-Schaefer y b) Lagmuir-Blodgett.

Tras secar el agua residual del sustrato, se puede repetir el proceso tantas veces como monocapas quieran depositarse en el mismo. El empaquetamiento de dichas monocapas, unas sobre otras, varía en función del método de deposición utilizado (Figura 147). En el método L-B, aunque la primera deposición depende de si el proceso empieza con el sustrato dentro o fuera de la cubeta, la orientación de cada monocapa es la inversa a la de la anterior. Sin embargo, en el método L-S, todas las monocapas tienen la misma orientación unas respecto a otras, quedando en todos los casos los grupos hidrofílicos hacia afuera.

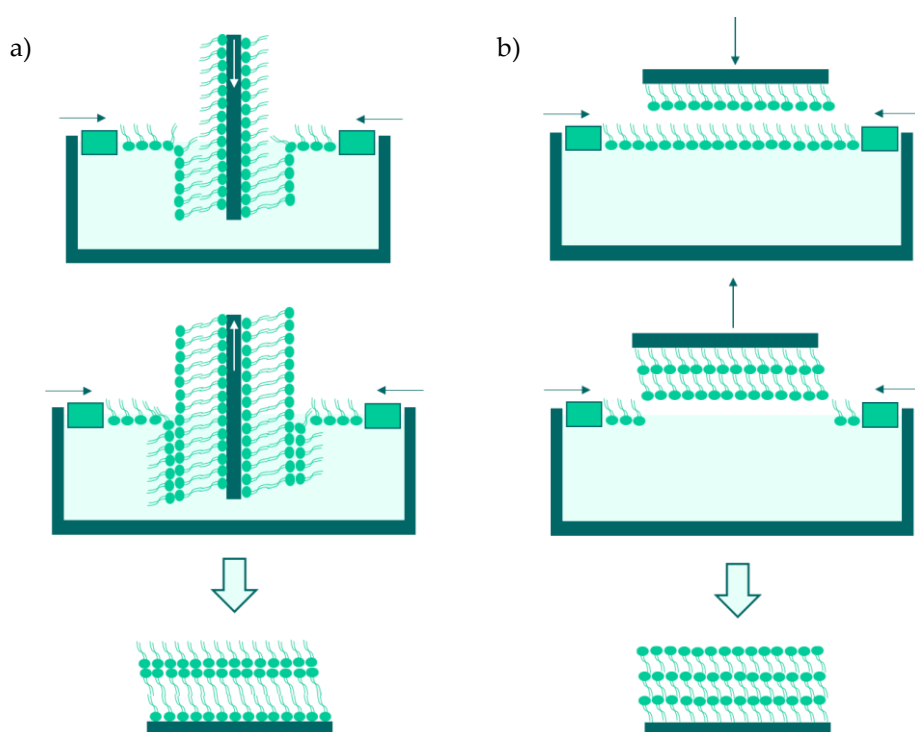


Figure 147. Representación de los tipos de deposición en función del método utilizado: a) Langmuir-Blodgett y b) Langmuir-Schaefer.

Estos procesos han sido ampliamente estudiados y utilizados, pero no es común su uso para sistemas helicoidales enantiopuros.²⁶⁴ De hecho, el estudio de la emisión de CPL con películas de Langmuir es incluso más escaso, por lo que existen muy

²⁶⁴ a) F. Feng, T. Miyashita, H. Okubo, M. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10166–10170. b) N. Nandi, D. Vollhardt, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2008**, *13*, 40–46.

pocos ejemplos en literatura. El primero fue desarrollado por Gunnlaugsson y colaboradores en 2012, donde utilizaron complejos de Eu(III) luminiscentes quirales.²⁶⁵ Midieron la CPL tanto en disolución como en las monocapas depositadas y, al compararlas, encontraron una ligera diferencia que asocian a que el empaquetamiento de las moléculas podría tener algún efecto en la coordinación local del lantánido, o a un efecto de la superficie sólida.

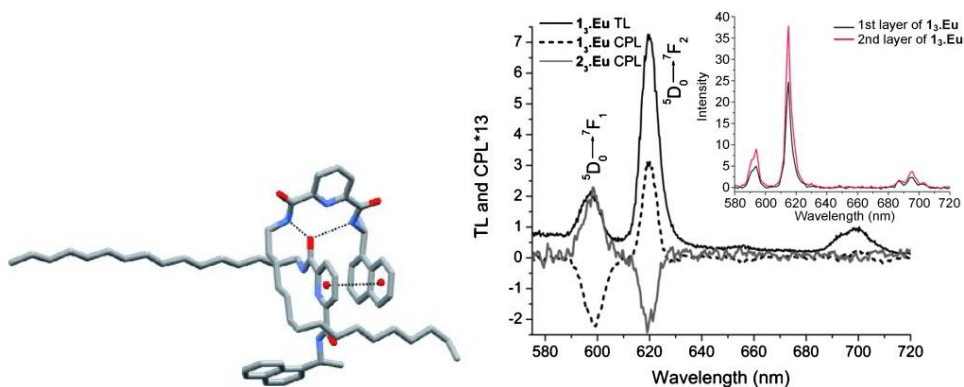


Figure 148. CPL de dos complejos de Eu(III) en disolución y formando monocapas.

Otro ejemplo son las monocapas estudiadas en 2019 por Liu y colaboradores, donde miden las propiedades quirópticas de dos enantiómeros geladores tanto usando este método de deposición como formando geles supramoleculares en diferentes disolventes.²⁶⁶ El g_{lum} de la señal de CPL en las películas depositadas fue de -6.0×10^{-3} y 5.5×10^{-3} , que es cinco veces mayor que en el gel, por lo que deducen que los sistemas organizados presentan mayores factores de disimetría (Figura 149a).²⁶⁷ Por último, el ejemplo más reciente lo diseñaron Jiao y colaboradores en 2020 utilizando un compuesto con quiralidad helicoidal que presentó un valor de g_{lum} en torno a 10^{-3} (Figura 149b).²⁶⁸

²⁶⁵ J. A. Kitchen, D. E. Barry, L. Mercs, M. Albrecht, R. D. Peacock, T. Gunnlaugsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 704–708.

²⁶⁶ C. Yang, P. Chen, Y. Meng, M. Liu, *Langmuir* **2019**, *35*, 2772–2779.

²⁶⁷ a) J. Kumar, T. Nakashima, T. Kawai, *J. Phys. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 3445–3452. b) J. Kumar, T. Nakashima, H. Tsumatori, T. Kawai, *J. Phys. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 316–321.

²⁶⁸ K. Ma, R. Wang, Y. Rao, W. Zhao, S. Liu, T. Jiao, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2020**, *591*, 124563.

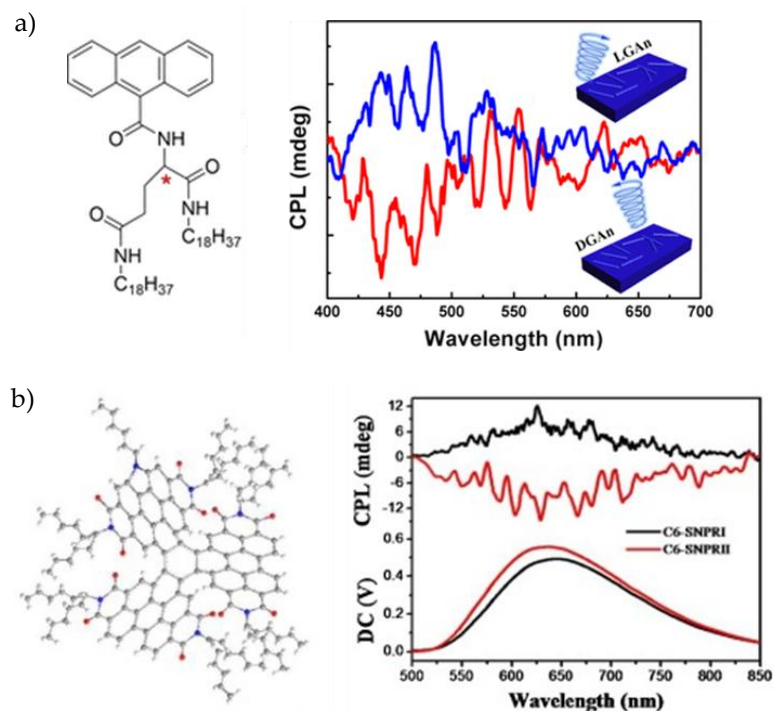


Figure 149. CPL de monocapas de a) dos enantiómeros geladores y b) un compuesto con quiralidad helicoidal.

Los ejemplos mencionados anteriormente se desarrollaron utilizando el método L-B. Sin embargo, hasta donde sabemos, en literatura solo existe un estudio de la CPL emitida por un compuesto enantiopuro depositado mediante el método L-S. Lo llevaron a cabo Liu y colaboradores utilizando dos enantiómeros anfifílicos que interactúan con ciclodextrinas dando lugar a dos diastereoisómeros supramoleculares.²⁶⁹ Los valores de $|g_{lum}|$ al utilizar una subfase de agua pura fueron alrededor de 5×10^{-3} mientras que, al añadir diferentes ciclodextrinas a la subfase acuosa antes de la deposición, se encontró un considerable aumento del factor de disimetría de luminiscencia, con valores entre 9×10^{-3} y 1.9×10^{-2} .

²⁶⁹ C. Yang, D. Yang, X. Zhu, Y. Meng, M. Liu, *Langmuir* 2020, 36, 12366–12374.

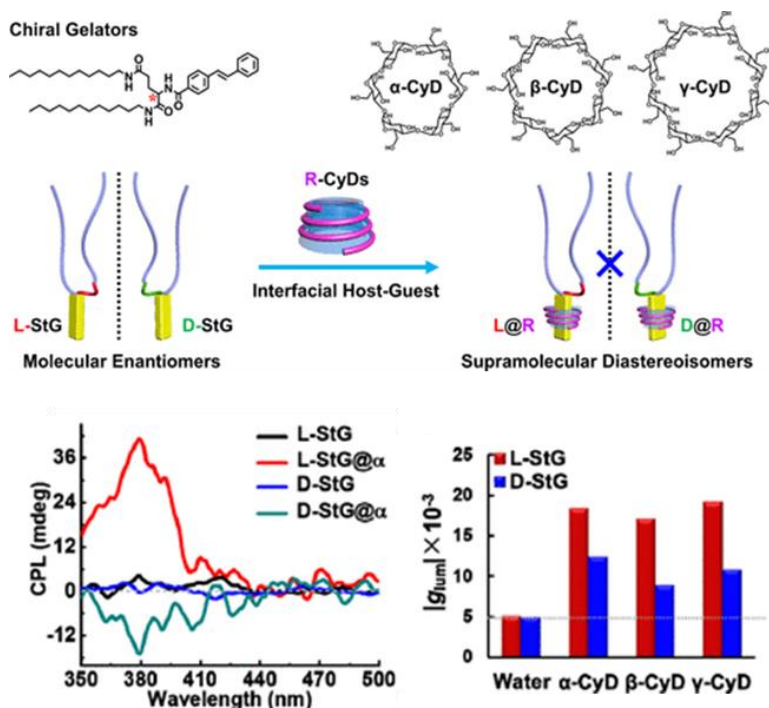


Figure 150. CPL de monocapas depositadas mediante el método L-S.

1.2. MEDIDA DE ECD Y CPL EN ESTADO SÓLIDO

Para el estudio de las propiedades quirópticas de sistemas como los explicados en el apartado anterior es crucial tener un estricto control sobre la cantidad de producto presente en cada película y la reproducibilidad de su deposición. Sin embargo, también deben tenerse en cuenta otros aspectos, como la minimización de falsas señales derivadas de artefactos macroscópicos o de procesos de fotoselección dados durante la detección del ECD y la CPL con los equipos convencionales.²⁷⁰

La medida de las propiedades de ECD en estado sólido es más compleja que en disolución debido a la interferencia de anisotropías macroscópicas a menudo presentes en estado sólido, como el dicroísmo lineal (LD) y la birrefringencia lineal

²⁷⁰ G. Albano, G. Pescitelli, L. Di Bari, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 10145–10243.

(LB), especialmente cuando se unen a características no ideales de los espectropolarímetros ópticos, teniendo lugar una importante contribución en los espectros de ECD resultantes. Por tanto, la señal de ECD en estos casos es la suma de varias contribuciones. El modelo teórico más comúnmente utilizado que tiene en cuenta todas estas contribuciones lo desarrollaron Shindo y colaboradores,²⁷¹ y conduce a la siguiente ecuación:

$$CD_{obs} \approx CD_{iso} + \frac{1}{2}(LD' \cdot LB - LD \cdot LB') + (-LD \cos 2\theta + LD' \sin 2\theta) \sin \alpha + (P_x^2 - P_y^2) \sin 2\alpha (-LB \cos 2\theta + LB' \sin 2\theta) \quad \text{Ecuacion 17}$$

CD_{iso} es el componente de CD intrínseco de la muestra, es decir, refleja la quiralidad molecular y/o supramolecular real de la muestra considerando un comportamiento isótropo. Por lo tanto, este término es independiente de la orientación de la muestra con respecto al eje óptico del equipo.

La segunda contribución que aparece en la ecuación se debe a las interferencias macroscópicas anteriormente comentadas. LD y LB son respectivamente, el dicroísmo y la birrefringencia lineales medidas en los ejes x-y, mientras que LD' y LB' se refiere a los mismos parámetros, pero medidos a lo largo de las bisectrices de los ejes x e y. De esta forma, el segundo término tendrá un valor apreciable si los ejes principales de LD y LB no están alineados. Cabe destacar que estos factores son totalmente independientes del error del equipo, y por tanto su contribución no se considera un artefacto, sino que representa una absorción diferencial totalmente reproducible. Además, sus valores son también independientes de la rotación de la muestra sobre el eje óptico del espectropolarímetro. Sin embargo, sí puede afectar a la medida al darle la vuelta al sustrato. Por tanto, si este término es pequeño y puede considerarse despreciable, el CD_{obs} por ambas caras del sustrato será el mismo, pero si es grande puede dar lugar a una importante diferencia en el CD_{obs} en ambas caras, llegando a la

²⁷¹ a) Y. Shindo, M. Nakagawa, Y. Ohmi, *Appl. Spectrosc.* **1985**, 39, 860–868. b) J. Schellman, H. P. Jensen, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 1359–1399.

situación límite de observar una inversión de la señal de ECD.²⁷² Un ejemplo de este caso extremo sería el desarrollado por Di Bari y colaboradores, y que podemos observar en la Figura 151.²⁷³ La importancia del término LDLB en el espectro de ECD se manifiesta incluso en muestras aquirales, ya que está asociado a importantes anisotropías macroscópicas y no a la estructura molecular. Así, en el ejemplo de Shindo y colaboradores (Figura 152) vemos que una molécula aquiral no solo presenta señal de ECD, sino que además se invierte totalmente al dar la vuelta al sustrato, conduciendo a la primera evidencia clara del efecto LDLB en muestras de películas delgadas.²⁷⁴

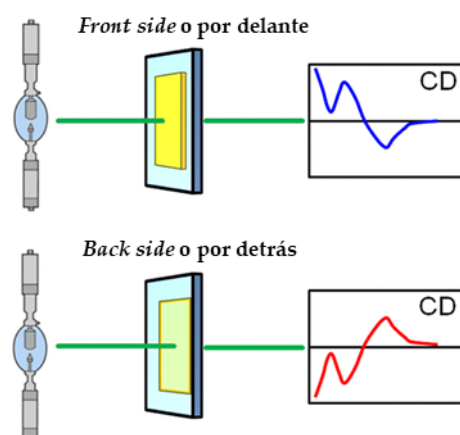


Figura 151. Inversión de la señal de ECD medida por ambas caras de un sustrato cuando el término LDLB es notable.

²⁷² A. von Weber, D. C. Hooper, M. Jakob, V. K. Valev, A. Kartouzian, U. Heiz, *ChemPhysChem* **2019**, *20*, 62–69.

²⁷³ F. Zinna, G. Albano, A. Taddeucci, T. Colli, L. A. Aronica, G. Pescitelli, L. Di Bari, *Adv. Mater.* **2020**, *32*, 2002575.

²⁷⁴ a) R. Kuroda, T. Harada, Y. Shindo, *Rev. Sci. Instrum.* **2001**, *72*, 3802–3810. b) Y. Shindo, K. Kani, J. Horinaka, R. Kuroda, T. Harada, *J. Plast. Film Sheeting* **2001**, *17*, 164–183.

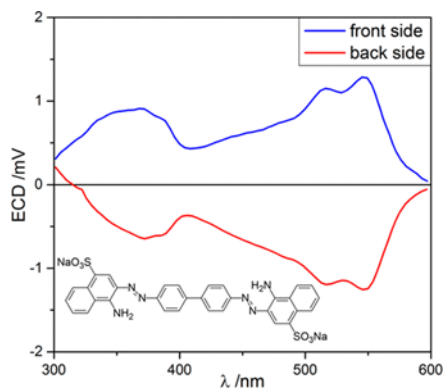


Figura 152. Señal de ECD de un sustrato con compuesto aquiral debido a las anisotropías macroscópicas LDLB.

Los dos últimos términos de la ecuación están relacionados con la posibilidad de encontrar limitaciones técnicas en los espectropolarímetros para realizar una medida perfecta de ECD.²⁷⁵ El tercer término está asociado a una birrefringencia estática residual del PEM (α) que, unido a las anisotropías macroscópicas LD y LB globales, puede dar lugar a señales falsas. El cuarto término está relacionado con la característica del fotomultiplicador y suele estar minimizado en los equipos conocidos. A diferencia de los términos anteriores, estos dos últimos sí se consideran artefactos, ya que la misma muestra puede dar espectros diferentes al medirlo en distintos equipos. Sin embargo, ambos artefactos dependen del valor del ángulo θ , que describe el ángulo de rotación de la muestra sobre el eje óptico de la medida. Por lo tanto, hacer diferentes medidas rotando la muestra sobre dicho eje permite demostrar la presencia de estos artefactos. Además, cabe destacar que es posible cancelar ambos términos si se hace la media de los espectros de ECD obtenidos cambiando el valor de θ en los 360° (Figura 153).

²⁷⁵ a) Y. Shindo, M. Nakagawa, *Rev. Sci. Instrum.* **1985**, 56, 32– 39. b) Y. Shindo, *Opt. Eng.* **1995**, 34, 3369–3384.

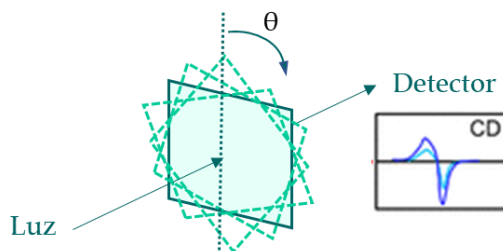


Figura 153. Medida del ECD real de una muestra en estado sólido como la media de los espectros obtenidos rotando la muestra en el plano.

En cuanto al espectro de CPL, suele estar limitado por la poca cantidad de producto presente en cada película. El primer aspecto importante es que el material debe emitir en estado sólido y con un valor de g_{lum} razonable. En segundo lugar, hay que tener en cuenta que los agregados o fibras supramoleculares en el material no pueden reorientarse tras la excitación y son propensos a dar artefactos debidos a la fotoselección.²⁷⁶ Por tanto, una posible solución es el uso de moléculas pequeñas emisoras con un buen valor de g_{lum} en las cuales la reorientación podría ser suficientemente eficiente incluso en estado sólido.

Los espectros de CPL de SOMs π -conjugadas normalmente están estrechamente relacionados con la banda de menor energía en los respectivos espectros de ECD, tanto en signo como en intensidad. De esta forma, la medida es de nuevo compleja, ya que el valor real isótropo puede estar contaminado por los artefactos y anisotropías propios de su ECD. De hecho, en el ejemplo de Di Bari anteriormente comentado, las anisotropías macroscópicas también producen una inversión de la señal en CPL al darle la vuelta al sustrato (Figura 154).²⁷³

²⁷⁶ I. Tinoco, Jr., B. Ehrenberg, I. Z. Steinberg, *J. Chem. Phys.* **1977**, 66, 916–920.

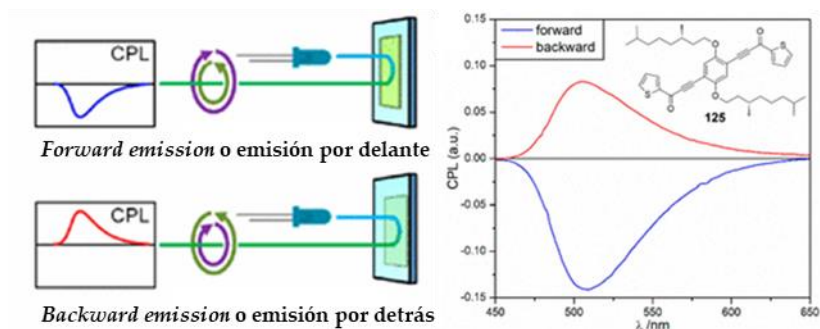


Figura 154. Inversión de la señal de CPL medida por ambas caras de un sustrato debido al efecto del LDLB.

Por tanto, los aspectos a tener en cuenta en la medida de CPL de SOMs en estado sólido son los mismos que en ECD: anisotropías macroscópicas y artefactos relacionados con el equipo utilizado. Existen diferentes ejemplos publicados donde se comenta la influencia de estos factores en las medidas de CPL. Uno de los más recientes sería el sistema diseñado por Xing y colaboradores, donde la CPL no cambia al girar la muestra con diferentes ángulos de rotación, y esto les permitió deducir que no existen artefactos en la medida.²⁷⁷ Otro ejemplo sería el estudiado por Tang y colaboradores, en el cual sí se aprecia el efecto de la luminiscencia polarizada lineal, pero lo eliminan haciendo la media de los espectros obtenidos rotando la muestra y midiendo cada 22.5° .²⁷⁸

Por último, como se ha comentado previamente, debe comprobarse la ausencia de artefactos por fotoselección en las medidas de CPL realizadas. Para ello se pueden utilizar dos metodologías diferentes, desarrolladas por Dekkers y colaboradores con el objetivo de medir la señal real de CPL sin dicha contribución.²⁷⁹ Una de ellas implica simplemente realizar la medida con una orientación de 180° entre la fuente de excitación y el detector. Si el equipo tiene una disposición de 90° entre ambos elementos, la segunda opción es medir con canales de excitación y emisión

²⁷⁷ Z. Wang, Y. Li, A. Hao, P. Xing, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2021**, *60*, 3138–3147.

²⁷⁸ W. Zhang, B. Ni, H. Li, Y. Yang, Y. Li, B. Z. Tang, *Mater. Chem. Front.* **2021**, *5*, 5471–5477.

²⁷⁹ P. M. L. Blok, H. P. J. M. Dekkers, *Applied Spectroscopy* **1990**, *44*, 305–309.

perpendiculares, utilizando para ello un polarizador horizontal en la fuente de irradiación. Si el g_{lum} obtenido mediante una de estas dos metodologías coincide con el medido previamente, queda comprobado que la señal de CPL no tiene una contribución significativa debida a fotoselección.

2.OBJETIVOS

Como se ha comentado anteriormente, el estudio de las propiedades quirópticas de sistemas quirales en estado sólido es un campo de gran interés en investigación, ya que puede dar lugar al desarrollo de diferentes dispositivos. Sin embargo, deben tenerse en cuenta diferentes factores para asegurar la fiabilidad de las medidas:

a) La deposición debe estar controlada para que el resultado final pueda ser reproducible. En esta tesis doctoral se ha optado por un procedimiento de Langmuir para el control de la deposición.

b) Deben eliminarse los posibles artefactos en el proceso de medida que afecten a los resultados.

De esta forma, el primer objetivo de este capítulo sería encontrar un compuesto adecuado en cuanto a fluorescencia y valores de g_{lum} , y que a su vez sea adecuado para la deposición mediante los procesos de Langmuir. Posteriormente, se optimizaría la medida de sus propiedades quirópticas en estado sólido, evitando la interferencia de las anisotropías macroscópicas y la fotoselección.

Por otro lado, en caso de encontrar dicho compuesto quiral resultaría interesante su uso para aplicaciones demandadas actualmente. Concretamente, en fotónica inteligente, esta propiedad nos permitiría usar el signo de la emisión como un nuevo canal de información. Así, el objetivo final sería el diseño de un “código de barras” invisible, donde el signo se podría evaluar en diferentes partes de la superficie del sólido con zonas positivas y negativas, y dicha información sólo sería accesible con un equipo receptor adecuado.

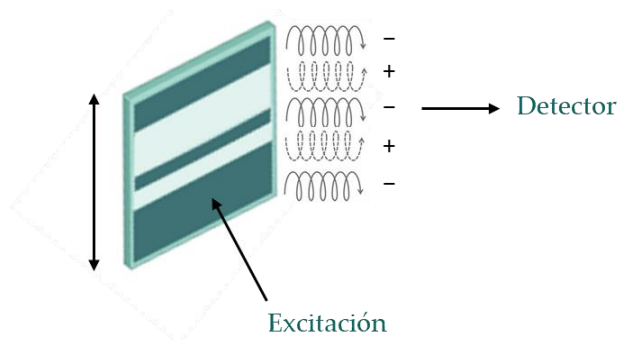


Figura 155. Representación gráfica de un código de barras de CPL.

Por último, en el capítulo anterior se han comentado las propiedades quirópticas y electrónicas del primer potenciómetro quiral enantiopuro desarrollado hasta el momento. Sin embargo, por ahora no se ha podido estudiar su capacidad de filtrado de espín, ya que se necesita un sistema de SP-STM y esto complica considerablemente la medida. Por ello, otro objetivo de este capítulo sería utilizar el sistema quiral en estado sólido propuesto en este capítulo, pero sobre un soporte semiconductor. De esta forma, se podría ver si es capaz de inducir un filtrado de espín en medidas de mC-AFM, conduciendo así a un código de barras basado en el espín electrónico (Figura 156). Además, este estudio podría ser un paso más para relacionar las propiedades quirópticas con el efecto CISS.

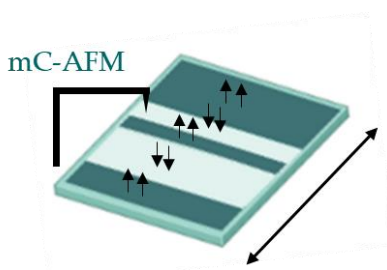


Figura 156. Representación gráfica de un código de barras de filtrado espín.

Teniendo todo esto es cuenta, los objetivos concretos que se proponen y esquematizan en la Figura 157 son:

1. Sintetizar y estudiar las propiedades quirópticas en estado sólido de un sistema quiral conocido y cuyas propiedades quirópticas han sido previamente estudiadas en disolución.
2. Diseñar y medir un código de barras de este material donde pueda detectarse un signo diferente de su CPL en función de la zona de la superficie medida, de forma rápida y veraz.
3. Estudiar las propiedades electrónicas y la capacidad de polarización de espín de este sistema en estado sólido mediante mC-AFM.

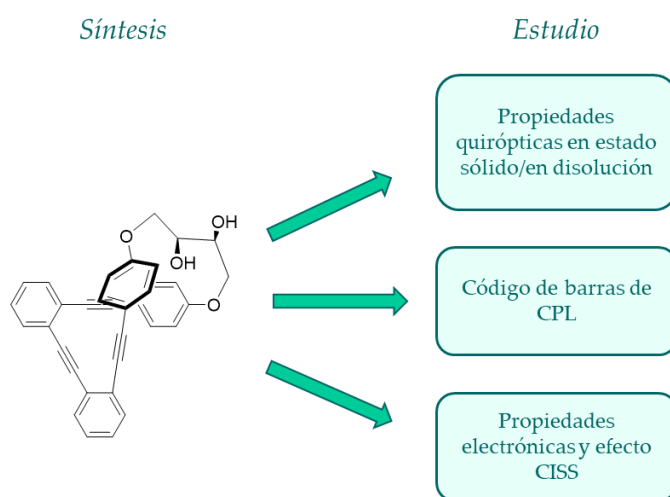


Figura 157. Esquema de objetivos del capítulo.

3.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Aunque las SOMs con factores de disimetría adecuados son escasos, ya se comentaron en los antecedentes generales una serie de emisores de CPL basados en *o*-OPEs desarrollados en nuestro grupo en los últimos años, con valores de g_{lum} entre 1 y 5×10^{-2} . Su tamaño, su facilidad de síntesis enantioespecífica y sus valores de g_{lum} los convierte en compuestos ideales para formar el código de barras en estado sólido. Además, dada la técnica utilizada en los procesos de Langmuir, el sistema quiral debía diseñarse con una parte hidrofílica y otra hidrofóbica, de forma que permitiera un correcto ordenamiento y una orientación definida de las moléculas en la superficie del agua. Teniendo esto en cuenta y las destacables propiedades quirópticas que presenta en disolución, se consideró que el compuesto (*S,S,P*)-**10**, previamente estudiado en el grupo, era un candidato idóneo.

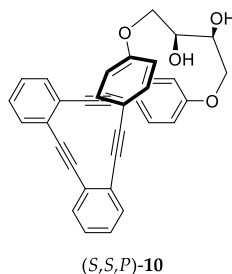


Figura 158. *o*-OPE quiral utilizado en este capítulo.

Para su síntesis, se utilizó el procedimiento desarrollado por nuestro grupo, donde el *o*-OPE se prepara a partir de una serie de acoplamientos de Sonogashira y desprotecciones en medio básico. Posteriormente, el cierre se lleva a cabo utilizando el mismo tosilato comercial utilizado para (*S,S,P*)-**1** y, finalmente, se desprotegen los grupos fenol.^{213,280}

²⁸⁰ P. Reiné, *Diseño y síntesis de ligandos orgánicos para el desarrollo de nuevos complejos de paladio, platino y plata con nuevas propiedades ópticas y electrónicas*, Tesis de Doctorado, Universidad de Granada, 2020.

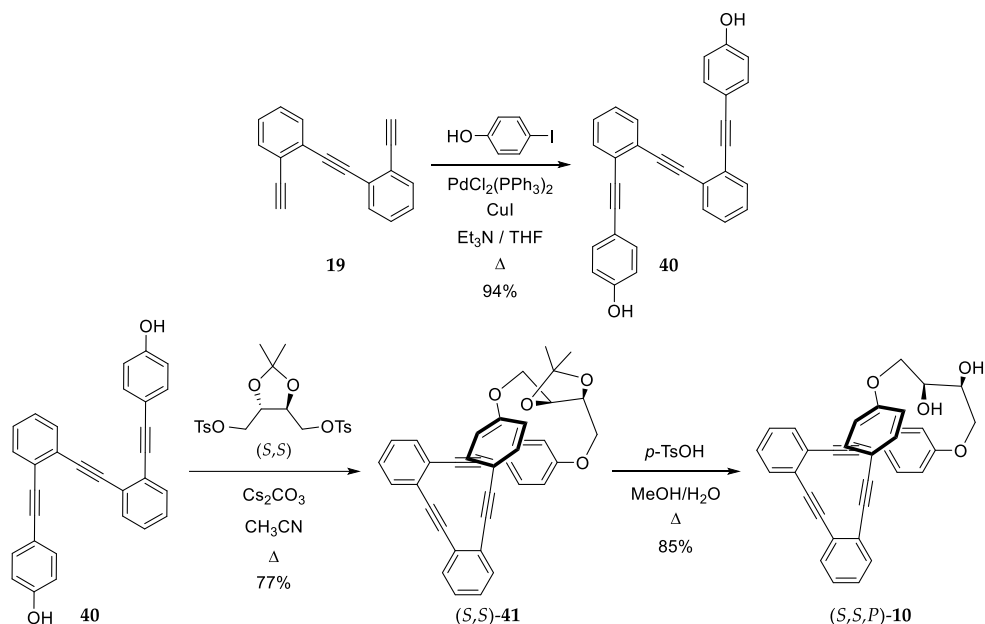


Figura 159. Síntesis de (S,S,P) -10.

Una vez sintetizado, se llevó a cabo la deposición del compuesto utilizando el método de L-S en colaboración con el Dr. Juan José Giner-Casares (Universidad de Córdoba). En este proceso, los dos grupos alcohol, que constituyen la parte hidrofílica del compuesto, interaccionan con el agua en la interfase agua-aire. De esta forma, el *o*-OPE hidrofóbico queda orientado hacia afuera de la cubeta (Figura 160).

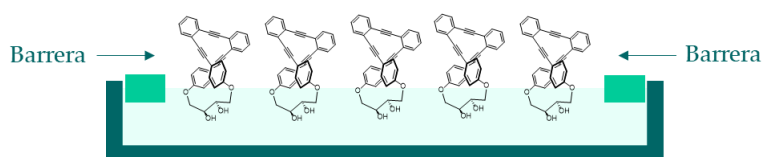


Figura 160. Orientación de (S,S,P) -10 en la interfase aire/agua para la deposición con el método de L-S.

En primer lugar, se estudió la formación de la monocapa sobre la superficie de agua. Para ello, se realizaron varios ciclos de compresión y expansión de la molécula en la interfase, midiendo la tensión superficial a la vez que varía el área del sistema. Como resultado, las isotermas registradas en cada ciclo y los espectros de reflexión muestran que este proceso presenta una buena reproducibilidad, obteniendo valores

similares en cada uno de los ciclos. Dado que este estudio pertenece al desarrollo de otra tesis doctoral de la Universidad de Córdoba,²⁸¹ en la presente memoria sólo se muestra parte de los resultados obtenidos utilizando el compuesto (*S,S,P*)-10 (Figura 161).

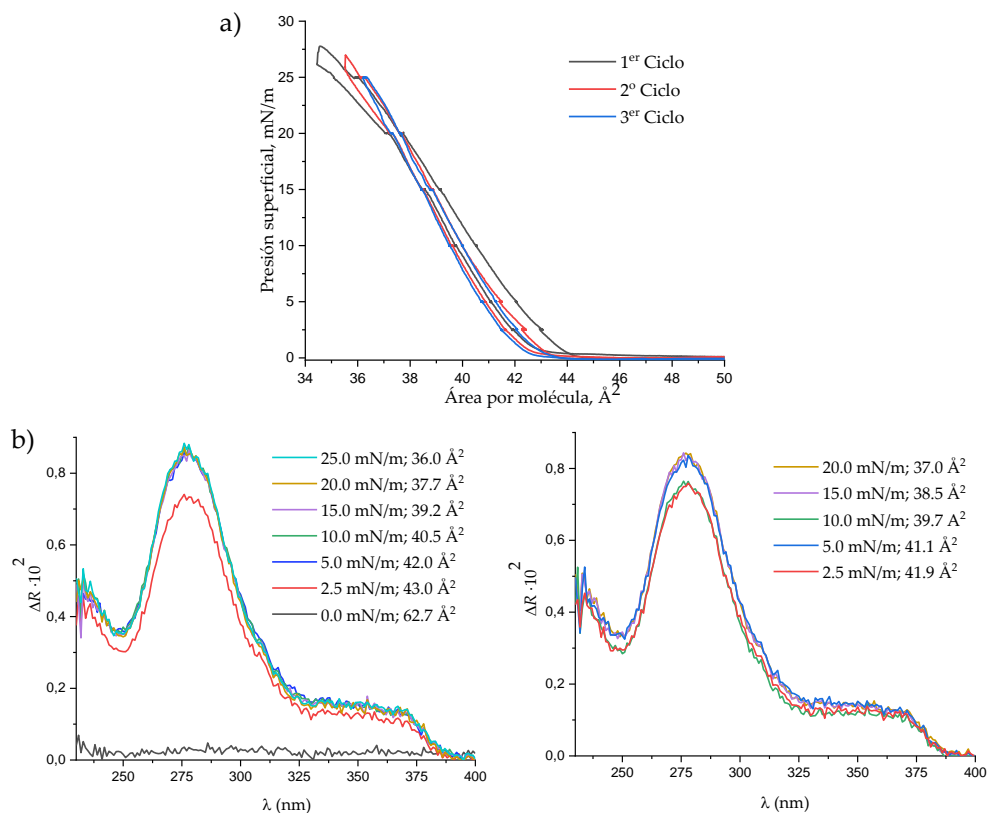


Figura 161. Estudio de la formación de monocapas de (*S,S,P*)-10. a) Isothermas registradas en reflexión y b) espectros de reflexión del primer ciclo durante la compresión (izquierda) y expansión (derecha) del sistema.

Teniendo en cuenta estos datos, se decidió llevar a cabo las deposiciones con la dispersión del compuesto a una presión de 25 mN/m. Por otro lado, con el objetivo de que el sustrato no interfiriera posteriormente en el estudio óptico, se utilizaron sustratos de cuarzo. Además, se realizaron un total de 8 transferencias de monocapas de compuesto sobre el mismo sustrato para asegurar una señal lo suficientemente alta

²⁸¹ I. López-Sicilia, *Monocapas de Langmuir como biointerfases modelo e interacciones con nanopartículas plasmónicas*, Tesis de Doctorado en curso, Universidad de Córdoba.

que permita comparar la medida de las películas con los datos obtenidos en disolución.

Tras la deposición, se decidió caracterizar la superficie depositada mediante la obtención de imágenes de AFM, con el objetivo de ver su topografía y valorar la homogeneidad en el sustrato. Como puede observarse en la Figura 162, el compuesto se encuentra en pequeños agregados en el sustrato, formando gotas de 0.5 μm de diámetro aproximadamente, distribuidas de manera más o menos homogénea. Por lo tanto, la interacción entre las monocapas no presenta una orientación relacionada con ninguno de los tipos de deposición explicados en los antecedentes. Sin embargo, la relativa homogeneidad de la distribución de las gotas sobre el sustrato hizo que se considerara una deposición adecuada para estudiar sus propiedades ópticas y quirópticas.

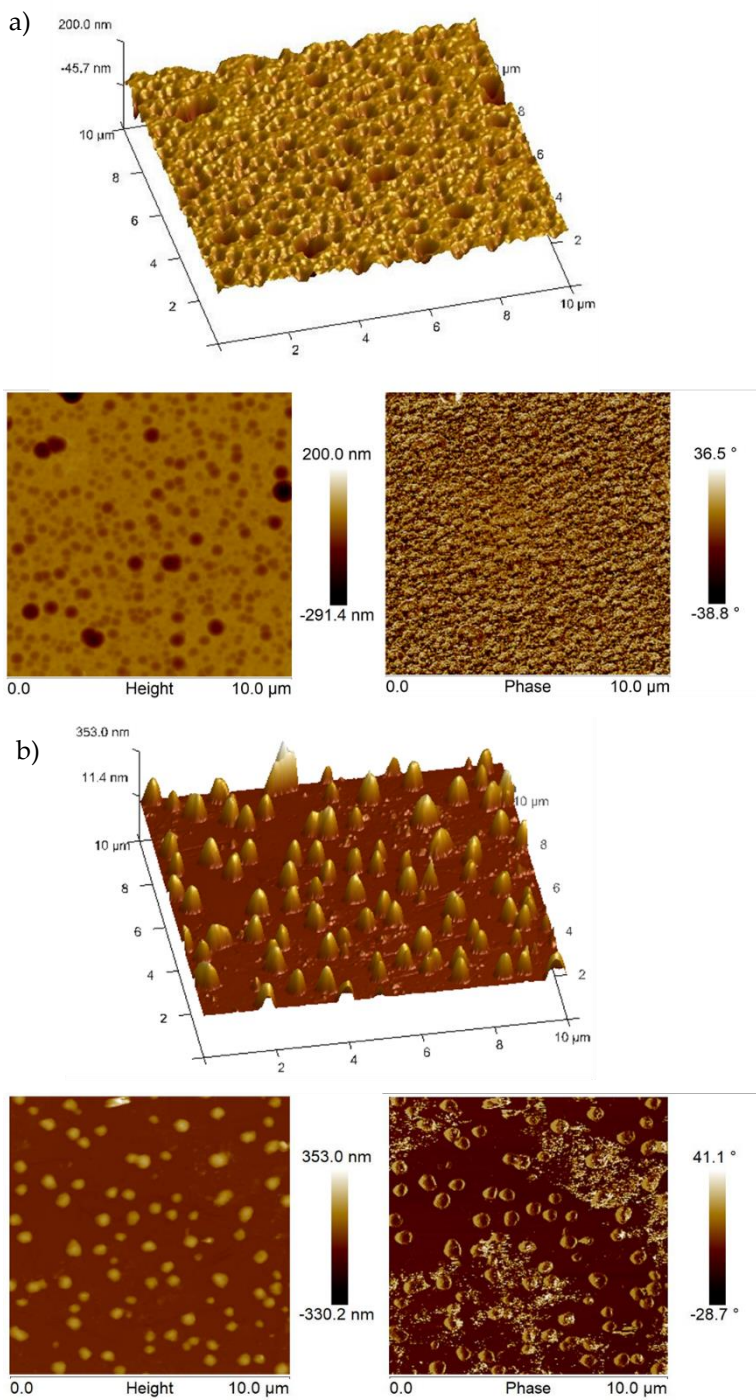


Figura 162. Imágenes de AFM de a) blanco y b) 8 monocapas de (R,R,M) -10.

Para el estudio de sus propiedades ópticas, cabe destacar que aparece una nueva variable en la configuración del equipo para las medidas de absorción y emisión, que es el ángulo formado entre la dirección de la luz incidente y el plano de la superficie del sustrato (Figura 163). Para absorción, este ángulo es de 90° , es decir, la dirección de la luz es perpendicular al plano formado por la superficie donde se encuentra la muestra. En el caso de la emisión, dado que la medida tiene lugar con un ángulo de 90° entre la dirección de la excitación y la dirección de detección de la emisión, lo lógico sería orientar el plano del sustrato con un ángulo de 45° con respecto a ambas direcciones. Sin embargo, se probaron diferentes posibilidades y se encontró que el ángulo óptimo sería de 70° por dos motivos: por un lado, debido al diseño del equipo, este es el ángulo que presenta una mayor área de exposición de la muestra a la luz incidente; por otro lado, con esta configuración evitamos el reflejo sobre el detector de los LEDs utilizados como fuente para la excitación.

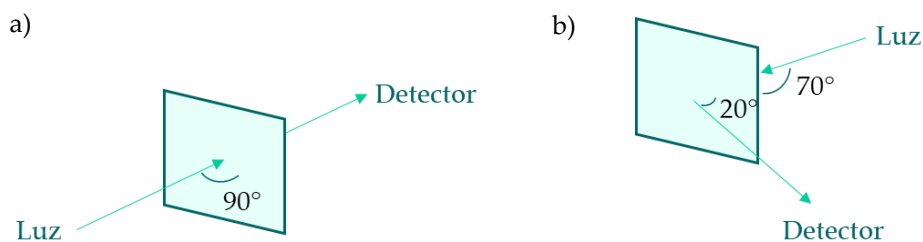


Figura 163. Configuración del equipo para medir a) absorción y b) emisión.

Además, es necesario recordar los posibles artefactos macroscópicos comentados en los antecedentes. Por ello, se decidió comprobar previamente si hay dicroísmo lineal en estas muestras y cuál es su influencia sobre las medidas. En la Figura 164 se muestra el resultado de dicho análisis en ambos enantiómeros, donde se observa que, aunque débil, ambos presentan cierto dicroísmo lineal. Sin embargo, cabe destacar que los valores para el enantiómero (R,R,M) -**10** son mucho menores, y por ello seguramente su influencia sobre las medidas quirópticas es mínima.

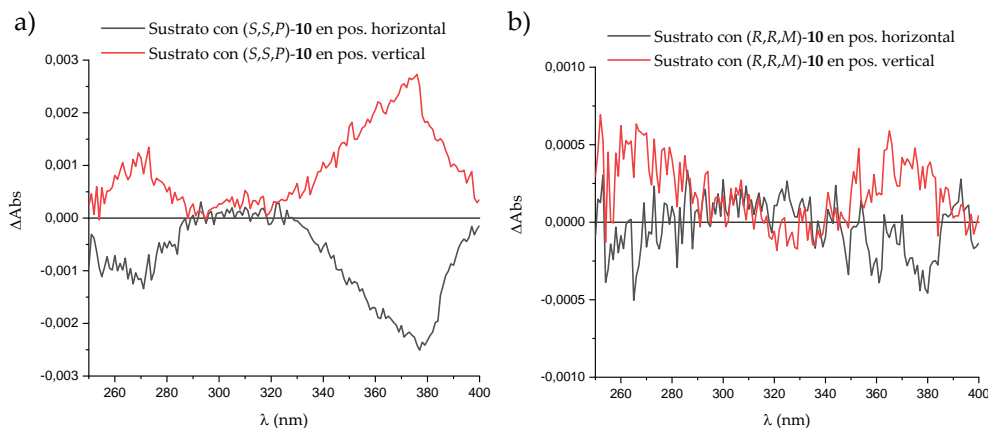


Figura 164. Espectros de dicroísmo lineal de a) (S,S,P) -10 y b) (R,R,M) -10 en estado sólido (8 monocapas), colocando el sustrato en posición horizontal (negro) o vertical (rojo).

Con el objetivo de evitar cualquier influencia de este tipo de artefactos sobre los resultados, todas las medidas se llevaron a cabo acumulando en 8 orientaciones diferentes del espacio, girando el sustrato un ángulo θ de 45° entre medida y medida. La señal real del material se obtuvo calculando la media de todas estas medidas. Los espectros obtenidos, tanto en disolución como en monocapas, los podemos comparar en la Figura 165. En la absorción, se observa que coinciden en ambos estados, presentando una banda principal entre 280 nm y 320 nm, y un pequeño hombro entre 320 y 400 nm. Sin embargo, la intensidad es muy diferente debido a la considerablemente menor cantidad de producto presente en el sustrato. Asimismo, cabe destacar que la forma de la banda principal es diferente, evidenciando que existe cierta diferencia de contribución conformacional entre ambos estados del compuesto. En cuanto a la fluorescencia, se excitó a 250 nm y se encontró una banda prácticamente idéntica a la observada en disolución, por lo que se concluye que las características emisoras del compuesto se mantienen en el estado sólido.

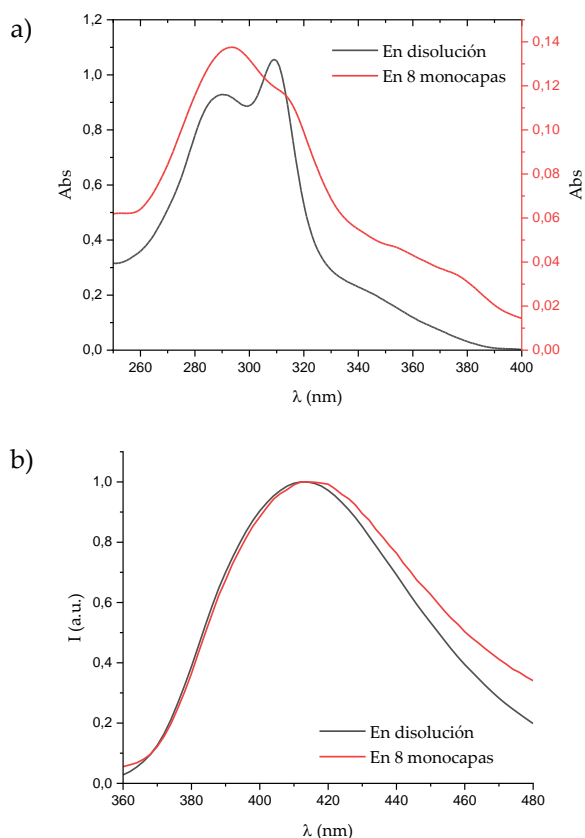


Figura 165. Espectros de a) absorción y b) emisión de (S,S,P) -10 en disolución y estado sólido (8 monocapas).

El siguiente paso fue el estudio de sus propiedades quirópticas. El procedimiento de medida de ECD optimizado fue el mencionado anteriormente, obteniendo un espectro promedio tras la rotación de la muestra. La media de los resultados se representa en la Figura 166, donde encontramos que los espectros resultantes son muy similares a los obtenidos en disolución. Aunque su forma es algo diferente en el rango de longitudes de onda de la banda de absorción de mayor intensidad, la señal correspondiente a la banda de absorción de menor energía se mantiene idéntica, presentando un efecto Cotton positivo para (S,S,P) -10 y negativo para (R,R,M) -10. Aunque los valores de g_{abs} en ambos estados del compuesto son algo

diferentes (Tabla 14), estas señales de ECD demuestran que se mantiene la helicidad en estado sólido.

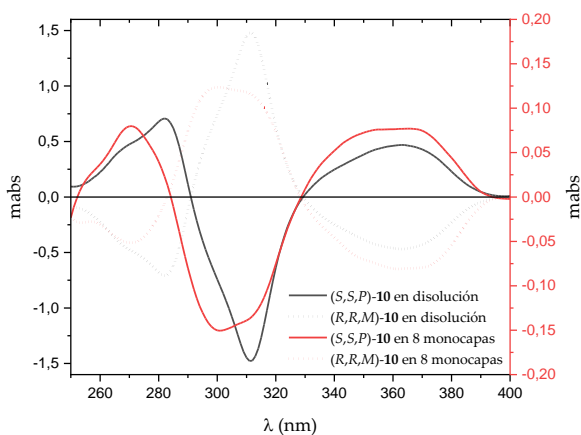


Figura 166. Espectros de ECD de (S,S,P)-10 y (R,R,M)-10 en disolución (negro) y en estado sólido (8 monocapas) (rojo).

Tabla 14. g_{abs} de (S,S,P)-10 en disolución y estado sólido.

(S,S,P)-10	λ_{abs} (nm)	g_{abs}
Disolución	381	7.4×10^{-3}
8 monocapas	367	2.1×10^{-3}

Para demostrar que no hay anisotropías macroscópicas que afecten a los resultados, la medida se llevó a cabo por ambas caras del material: a 0° , donde la luz pasa por el sustrato antes de llegar al compuesto, y a 180° , donde el haz incide directamente sobre la muestra y después pasa por el sustrato hasta el detector. En la Figura 167 se representan los espectros de absorbancia y ECD obtenidos, donde podemos observar que apenas hay diferencia entre ambas configuraciones del sistema de medida. Por lo tanto, y teniendo en cuenta que las señales se han promediado para evitar los posibles artefactos del equipo, queda comprobado que las señales obtenidas representan el ECD intrínseco de la muestra.

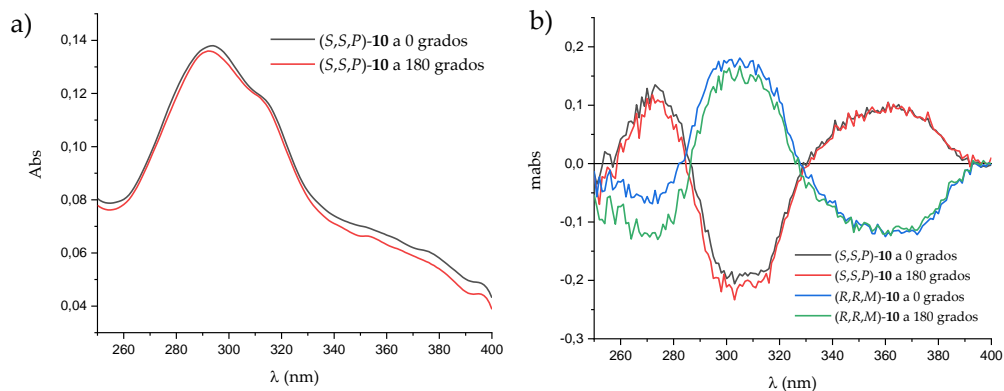


Figura 167. Espectros de a) absorbancia y b) ECD de (S,S,P)-10 y (R,R,M)-10 en estado sólido a 0° y 180°.

Por su parte, las medidas de CPL se realizaron con la misma configuración optimizada para la fluorescencia, promediando igualmente en las ocho direcciones ya mencionadas. En la Figura 168 se encuentran recogidos los espectros obtenidos, representando tanto el valor de g_{lum} como la diferencia de intensidad de fluorescencia. Como hemos comentado anteriormente, debido a la poca cantidad de muestra en el sustrato, la intensidad de fluorescencia es bastante baja. Esto hace que la señal obtenida tenga más ruido que en disolución. Sin embargo, gracias al alto g_{lum} que presenta esta molécula (1.2×10^{-2}), se puede observar claramente que su valor es el mismo en estado sólido, lo que nos permite concluir que se mantienen las propiedades quirópticas en el estado excitado en ambos estados del compuesto.

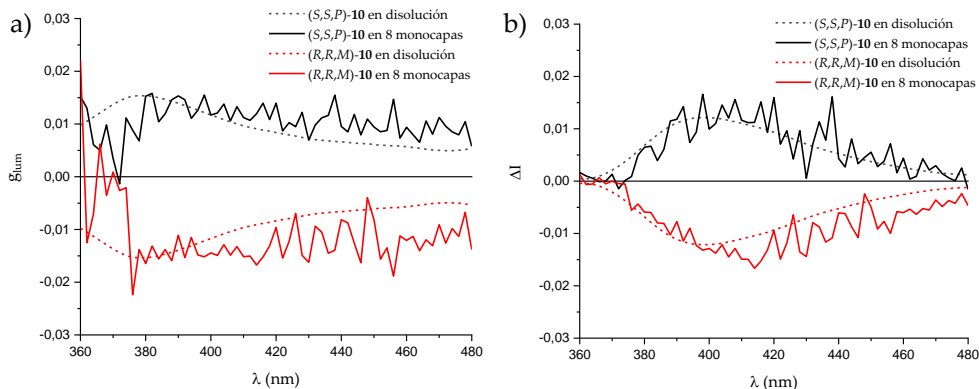


Figura 168. Espectros de a) g_{lum} y b) diferencia de intensidad de (S,S,P) -10 y (R,R,M) -10 en disolución y estado sólido (8 monocapas).

Al igual que en ECD, se comprobaron los datos de CPL dando la vuelta al sustrato para ver si la contribución de anisotropías macroscópicas tiene una influencia notable sobre las propiedades quirópticas del material. Para diferenciar la configuración de medida aquí utilizada de la del ECD, denominamos 70° y 250° a ambas caras del sustrato. A 70° , la luz pasa por la muestra antes de pasar por el sustrato, y a 250° , la luz atraviesa primero el sustrato y, posteriormente, la muestra. Como vemos en la Figura 169, la señal obtenida es muy similar en ambas configuraciones, con el mismo valor de g_{lum} , lo que nos permite demostrar que las medidas no se ven afectadas por este tipo de anisotropías.

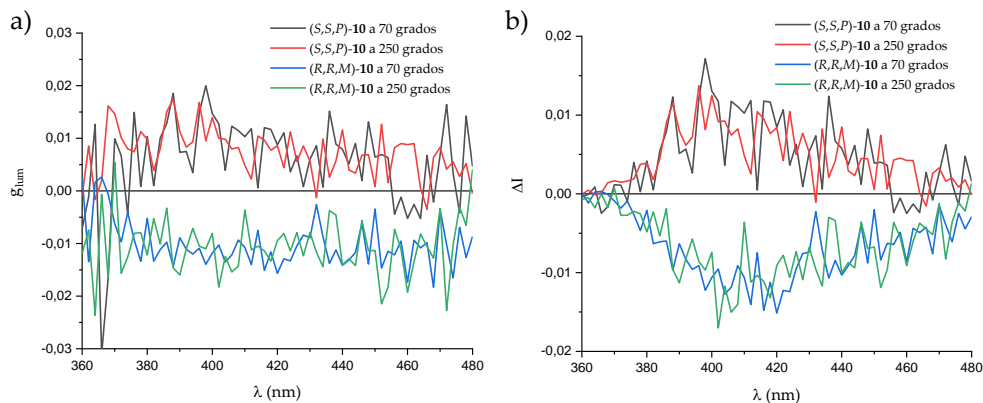
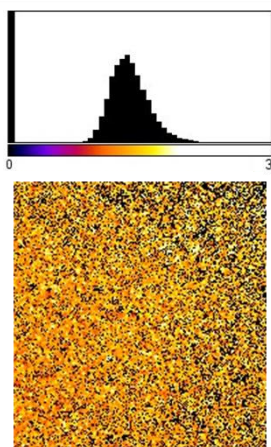


Figura 169. Espectros de a) CPL y b) diferencia de intensidad de (S,S,P) -10 y (R,R,M) -10 en un sustrato con 8 monocapas a 0° y 180° .

Por último, cabe recordar que, además de estas anisotropías, en la señal de CPL se pueden encontrar artefactos debidos a fotoselección. Para analizar la posible existencia de dicha contribución en las medidas, se decidió medir la anisotropía de fluorescencia en colaboración con el grupo de físico-química dirigido por el Prof. Ángel Orte en la Facultad de Farmacia. Para ello se utilizaron polarizadores lineales tanto en la excitación como en la detección. De esta forma, se excita con luz linealmente polarizada a 0° o 90° , o luz circularmente polarizada, y se lleva a cabo la detección en dos canales: uno para la emisión en horizontal (I_H) y el otro en vertical (I_V). Tras la excitación en cada uno de estos casos, se recogen los datos de ambas intensidades y se construyen histogramas donde se representa el cociente entre las mismas (I_H/I_V) y se comparan con los obtenidos para la señal de la quinina como referencia (Figura 170a). Además, si hay anisotropía, se deben observar desviaciones en los diagramas dependiendo de la orientación relativa de los polarizadores, por lo que también se suelen comparar entre ellos. En la Figura 170 se muestran los histogramas y las imágenes obtenidos para el sustrato con 8 monocapas, donde vemos que no se observan diferencias significativas entre los histogramas, manteniéndose homogéneo el ratio entre las emisiones horizontal y vertical independientemente de la polarización con la que se excite. Así, puede descartarse la presencia de anisotropía y por tanto la ausencia de fotoselección en las medidas.

a) H-V ratio, Exc. 0° , 90° , Luz CP

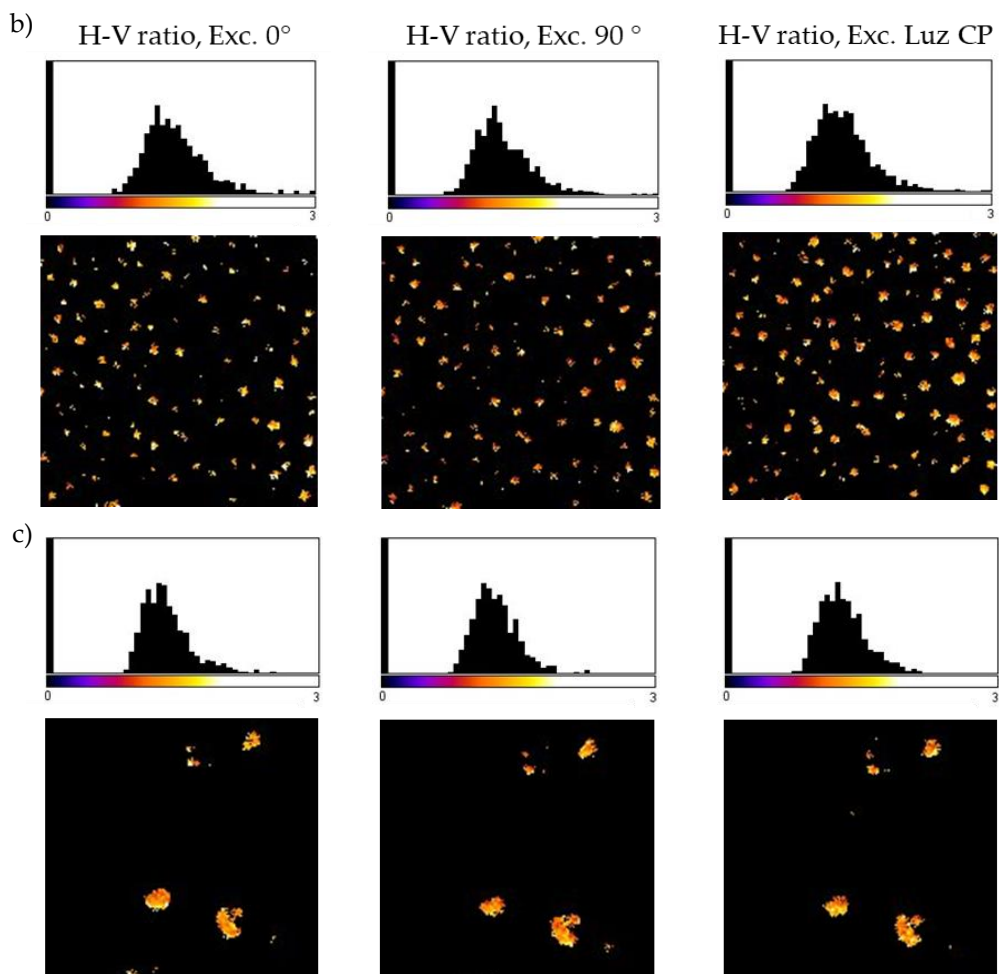


Figura 170. Relación de intensidades I_H/I_V (arriba) e imágenes (abajo) de sustratos con a) Quinina, y 8 monocapas de b) (S,S,P) -10 y c) (R,R,M) -10. . Excitación linealmente polarizada a 0° (izquierda), 90° (centro) o con luz circularmente polarizada (derecha).

Tras el análisis de estos resultados, se consideró que **10** podría ser un emisor de CPL idóneo para el diseño de un “código de barras” basado en esta técnica. Por ello, se decidió estudiar en mayor profundidad sus propiedades quirópticas, y más concretamente, la influencia del número de monocapas depositadas. Cuanto mayor es el número de monocapas, mayor es la cantidad de producto que absorbe y emite, y por tanto la señal de absorbancia y fluorescencia será más intensa, lo que permite disminuir el ruido de la medida. Sin embargo, conforme aumenta el número de

monocapas, también aumenta el riesgo de encontrar agregados más grandes que produzcan artefactos macroscópicos difíciles de evitar, lo que dificulta la medida de sus propiedades.

Encontrar el equilibrio entre ambos aspectos es lo que permitiría optimizar el sistema. Con este objetivo, se decidió estudiar las propiedades topográficas y quirópticas de sustratos con 16 y 32 monocapas, y comparar los resultados obtenidos con los ya analizados para 8 monocapas. Aunque este estudio se ha realizado con ambos enantiómeros, el compuesto (R,R,M) -**10** dio lugar a monocapas más homogéneas, por lo que aquí nos centramos en la discusión de los datos obtenidos para dicho enantiómero.

De esta forma, el primer paso fue analizar las imágenes de AFM obtenidas tras la deposición en dos sustratos con 16 y 32 monocapas respectivamente (Figura 171). En el primero de ellos podemos observar el aumento de tamaño de los agregados formados en la superficie del sustrato, cuya forma parece ser más ovalada y con un diámetro de hasta 1 μm . Sin embargo, por las imágenes en 2D se podría decir que mantiene cierta homogeneidad de agregación. Por el contrario, en el segundo se observan agregados menos uniformes, lo que afecta a la homogeneidad de la superficie, que a priori parece ser más irregular que en los casos anteriores. Además, aquí los agregados son más amorfos y aumentan su tamaño hasta 1.5 μm de diámetro aproximadamente. Teniendo en cuenta estas observaciones, se decidió limitar el estudio hasta esta cantidad de producto por sustrato para evitar errores en la medida de las propiedades quirópticas.

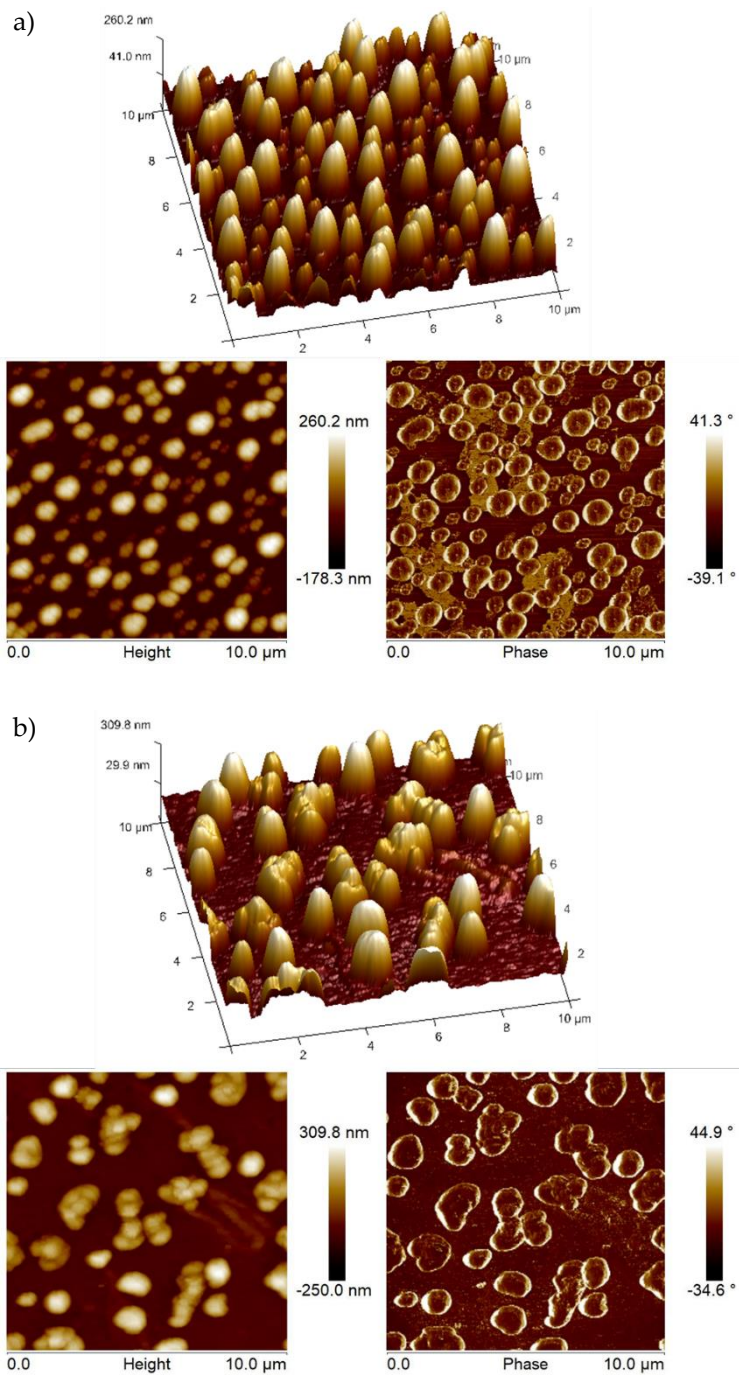


Figura 171. Imágenes de AFM de a) 16 monocapas y b) 32 monocapas de (R,R,M) -10.

Una vez caracterizada la topografía de cada sustrato, se procedió a estudiar las propiedades ópticas de cada uno de ellos. Tenemos en la Figura 172a los espectros de absorción, donde se puede apreciar que la intensidad de absorción aumenta proporcionalmente con el número de monocapas. Esto permite deducir que todas las películas, tanto las externas como las más internas, son capaces de interactuar con la luz incidente de forma similar. Para comprobar si esta proporcionalidad se mantiene en el estado excitado, se recogen los espectros de emisión en la Figura 172b. Al compararlos vemos que no se observa la misma relación, lo que indica que está teniendo lugar el fenómeno de *Aggregation-Caused Quenching* (ACQ).²⁸² Así, la transferencia de 32 monocapas parece óptima para la maximización del proceso de emisión.

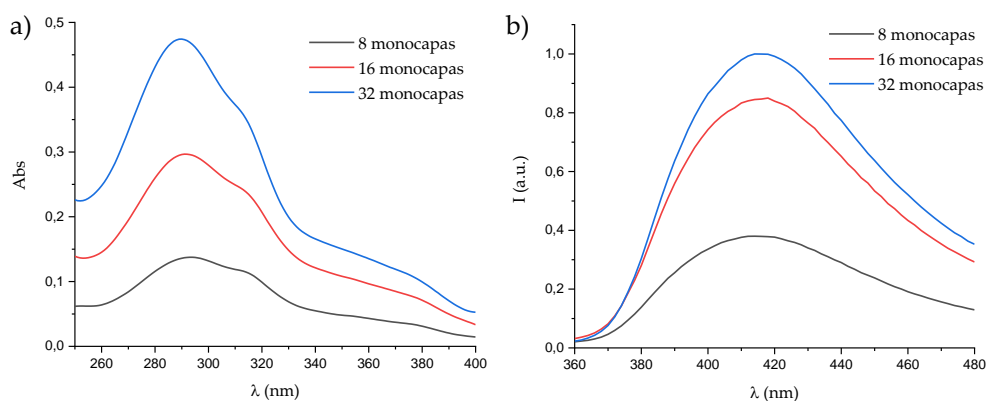


Figura 172. Espectros de a) absorción y b) emisión de (R,R,M) -10 en sustratos con 8, 16 y 32 monocapas.

Teniendo en cuenta estos resultados, se esperaba un comportamiento similar en el estudio de ECD, con un aumento proporcional de su señal conforme aumenta el número de monocapas. Los espectros resultantes los tenemos en la Figura 173, donde se representa, por un lado, las señales de ECD obtenidas para los tres sustratos y, por otro lado, esas señales se han dividido por el número de monocapas que tiene

²⁸² a) M. Huang, R. Yu, K. Xu, S. Ye, S. Kuang, X. Zhu, Y. Wan, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 4485-4491. b) R. H. Friend, R. W. Gymer, A. B. Holmes, J. H. Burroughes, R. N. Marks, C. Taliani, D. D. C. Bradley, D. A. Dos Santos, J. L. Brédas, M. Lögdlund, W. R. Salaneck, *Nature* **1999**, *397*, 121-128.

depositadas cada sustrato, con el objetivo de evaluar la señal de ECD por monocapa en cada caso. Así, se puede comprobar que la intensidad de cada sustrato es directamente proporcional al número de monocapas depositadas, manteniendo, en los tres casos, un valor de g_{abs} similar al encontrado en disolución (Tabla 15). A pesar de la concordancia de estos resultados, con los nuevos sustratos se hicieron las mismas medidas realizadas en el de 8 monocapas para descartar la presencia de anisotropías macroscópicas (Parte Experimental).

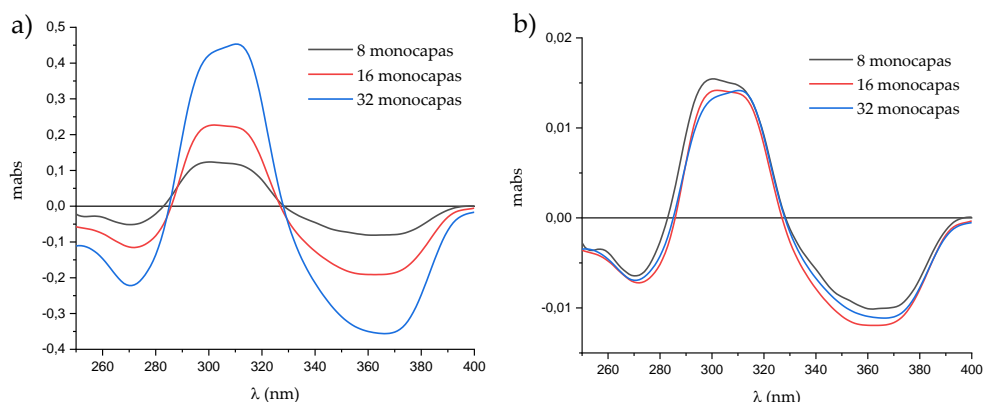


Figura 173. Espectros de ECD de (R,R,M) -10 a) en sustratos con 8, 16 y 32 monocapas y b) por monocapa.

Tabla 15. g_{abs} de (R,R,M) -10 en sustratos con 8, 16 y 32 monocapas.

(R,R,M) -10	λ_{abs} (nm)	g_{abs}
8 monocapas	372	2.1×10^{-3}
16 monocapas	371	2.2×10^{-3}
32 monocapas	372	2.9×10^{-3}

Esta relación entre la intensidad de señal de ECD y el número de monocapas podría ser útil de cara al desarrollo de un código de barras, ya que aumenta el nivel de complejidad que puede presentar la información encriptada. Por ello, se decidió estudiar cuántas acumulaciones de la medida son necesarias para considerar válido

el valor de ECD en un estrecho rango de longitudes de onda. Con este objetivo, se midió en el máximo de intensidad de la banda de menor energía, y se acumularon hasta 320 ciclos (40 en cada dirección). En la Figura 174 tenemos la señal obtenida para los diferentes sustratos con 320 acumulaciones (Figura 174a) y 8 acumulaciones (Figura 174b). Como podemos observar, la diferencia es mínima, por lo que concluimos que, con una medida en cada una de las ocho direcciones seleccionadas, es suficiente para poder decodificar esta información. Además, la estabilidad de los valores en el rango seleccionado (358-363 nm) permite deducir que solo necesitamos una de ellas para leer el código de barras. Teniendo todo esto en cuenta, la medida en cada dirección tardaría 1-2 segundos por banda, por lo que, si medimos un código de 4 bandas, su lectura completa por ECD en cada dirección tardaría alrededor de 8 segundos (Figura 175). Por lo tanto, llevar a cabo la decodificación total de este código de barras, no llevaría más de 1 minuto.

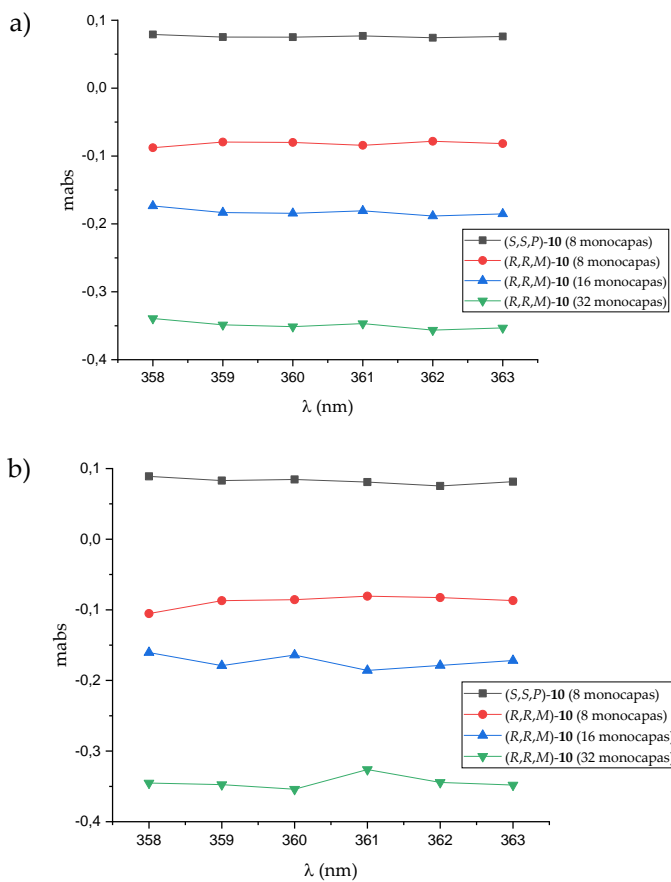


Figura 174. ECD de (S,S,P)-10 y (R,R,M)-10 en el máximo de la banda de menor energía con a) 320 acumulaciones y b) 8 acumulaciones.

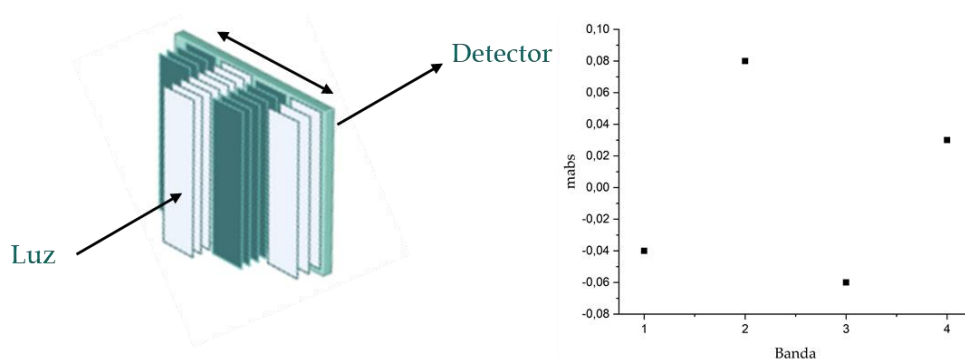


Figura 175. Representación de la medida de un código de barras por ECD.

Posteriormente, se estudió la CPL del compuesto en los nuevos sustratos. Los datos obtenidos se representan en la Figura 176 junto a la diferencia de intensidad normalizada para cada caso. Como vemos, en todos los casos se mantiene el valor de g_{lum} , lo que nos indica que ninguno de los tres sustratos presenta artefactos macroscópicos, debidos a agregados o polimorfismo, que afecten a la medida. Aun así, para descartar la presencia de dichos errores o de fotoselección, se comprobó usando la misma metodología utilizada previamente para el sustrato de 8 monocapas (ver Parte Experimental). La señal con menor ruido se obtiene con la transferencia de 32 monocapas. Esto permite, por un lado, obtener un valor de g_{lum} con menor error y, por otro lado, disminuir el número de acumulaciones, y por tanto de tiempo de medida necesario para obtener dicho valor.

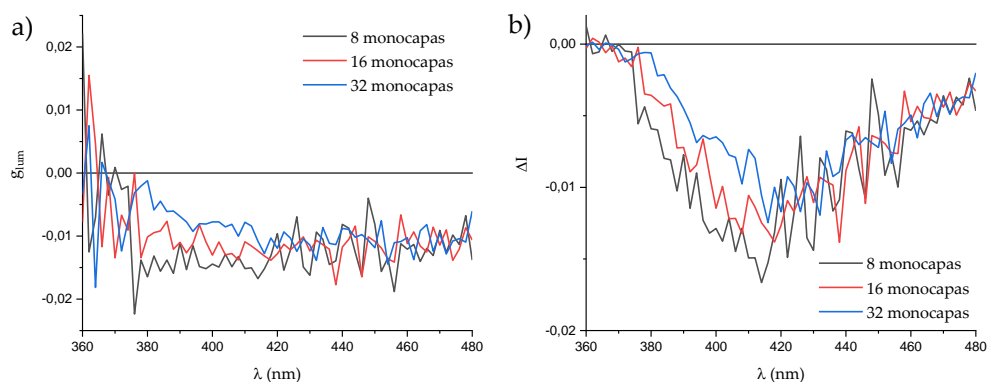


Figura 176. Espectros de a) CPL y b) diferencia de intensidad de (R,R,M) -10 en sustratos con 8, 16 y 32 monocapas.

Teniendo en cuenta estos resultados, finalmente se decidió analizar el número mínimo de acumulaciones en CPL necesarias para poder considerar fiable el valor de g_{lum} obtenido, ya que éste puede ser un dato interesante al tratar de optimizar el diseño y la medida de un código de barras eficiente con este compuesto. Para medir con el menor ruido posible, se recogieron los valores de g_{lum} de un pequeño rango de longitudes de onda en el máximo de la banda de fluorescencia. Se hicieron un total de 40 acumulaciones, 5 en cada dirección del espacio, obteniéndose los datos representados en la Figura 177. En ellos podemos observar que, en todos los sustratos

medidos, el signo de g_{lum} es fácilmente detectable. Además, los valores tienen un error aceptable y están en concordancia con los encontrados en disolución y en los sustratos con un mayor número de acumulaciones.

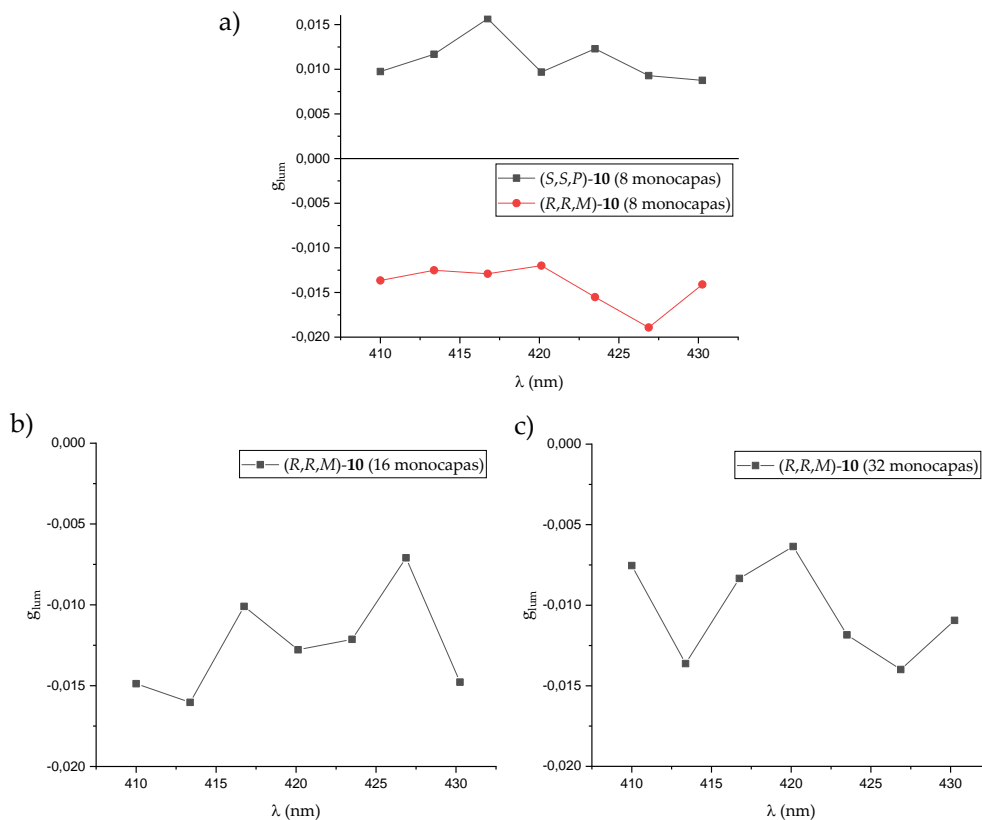


Figura 177. CPL en el máximo de fluorescencia de a) (S,S,P)-10 y (R,R,M)-10 (8 monocapas), b) (R,R,M)-10 (16 monocapas) y c) (R,R,M)-10 (32 monocapas).

Dado que cada medida tarda 3.5 segundos, leer correctamente el valor de g_{lum} de una banda del código de barras en estas condiciones nos llevaría dos minutos aproximadamente (140 segundos). Sin embargo, gracias a los buenos resultados comentados vemos que este tiempo podría reducirse, por ejemplo, midiendo menos puntos, o reduciendo el número de acumulaciones. Por otro lado, para poder detectar su signo parece suficiente con una acumulación en cada dirección del espacio, lo que supondría apenas 14 segundos.

Finalmente, como primer paso hacia el diseño de un código de barras real utilizando este sistema, se preparó un solo sustrato con dos bandas diferentes, una de cada enantiómero, con 8 monocapas en cada caso. Este código binario se midió por ECD siguiendo la metodología comentada anteriormente: 2 nm, una sola medida en cada una de las 8 direcciones. De esta forma, se obtuvieron los valores que se muestran en la Figura 178 en apenas 30 segundos de medida, aportando información no solo sobre qué enantiómero forma cada banda, si no también sobre la cantidad de muestra depositada en cada una.

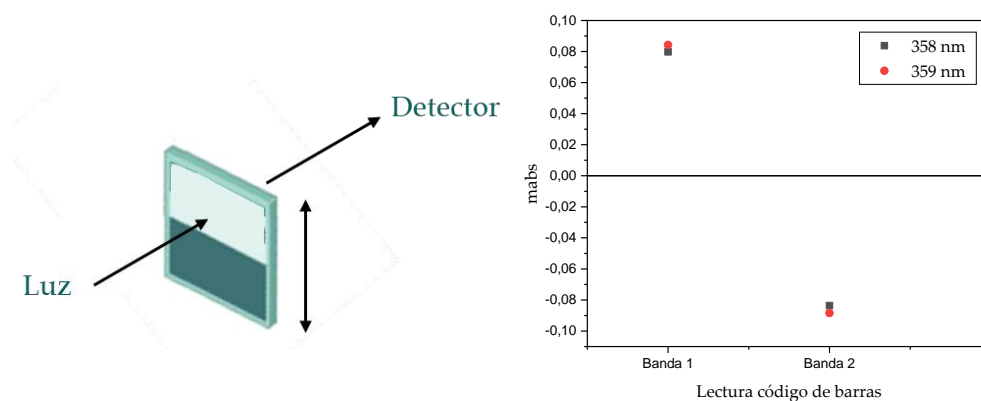


Figura 178. Lectura por ECD de un código de barras compuesto por bandas de (S,S,P) -10 y (R,R,M) -10.

Debido a artefactos encontrados en esta medida preliminar, en este caso no pudo leerse el código de barras por CPL de forma fiable. Sin embargo, este sistema parece un prometedor avance hacia el desarrollo de un código de barras de ECD y CPL. Por ello, actualmente este proyecto continúa en desarrollo, centrándose en el diseño de códigos de barras eficientes más complejos, donde se pueda poco a poco aumentar la cantidad de información codificada.

En cuanto a la medida del espín electrónico, dicho estudio se está llevando a cabo por mC-AFM en colaboración con la Dra. Fátima Linares, responsable del equipo en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada. Es necesario mencionar que los porcentajes de filtrado de espín experimentales encontrados en literatura suelen ser bastante pequeños, por lo que es especialmente

importante controlar todas las variables que puedan afectar a los resultados para conseguir una correcta optimización de dicha medida. En este contexto, lo primero que se planteó fue el acondicionamiento del equipo de AFM disponible, ya que no estaba preparado previamente para medir conductancia con puntas magnetizadas. Una vez solucionado ese problema, se empezaron a hacer pruebas con distintos materiales semiconductores sobre los soportes de deposición, con el objetivo de encontrar el material conductor o semiconductor más adecuado para medir nuestras moléculas. Así, se probaron sustratos con oro, silicio, óxido de indio y estaño (*Indium Tin Oxide*, ITO), y grafito pirolítico altamente orientado (*Highly Ordered Pyrolytic Graphite*, HOPG). Estas medidas dieron problemas de reproducibilidad, ya que las señales obtenidas variaban mucho entre diferentes puntos del sustrato y diferente magnetización de la punta. Aun así, como vemos en la Figura 179, el ITO parecía dar lugar a una mejor curva I-V y por ello en principio podría ser el más adecuado para la medida, ya que cuanto mayor sea la conductancia del sustrato, mejor se podrá observar la diferencia de conductancia en el compuesto dependiendo de la magnetización de la punta.

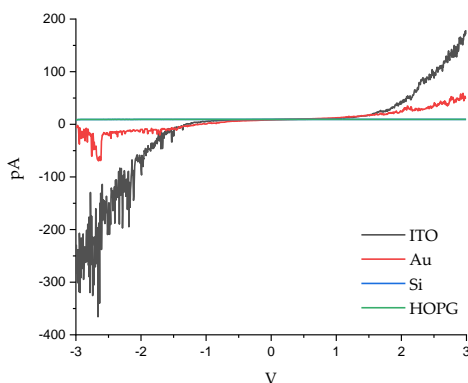


Figura 179. Pruebas de conductancia en mC-AFM (magnetización sur) de sustratos con diferentes materiales conductores.

De esta forma, se decidió utilizar los sustratos de ITO para la deposición de nuestro compuesto. Como primer acercamiento, y con el objetivo de observar el comportamiento del compuesto en el ITO y en la medida, se prepararon sustratos con 8 monocapas de ambos enantiómeros (*S,S,P*)-10 y (*R,R,M*)-10. Sin embargo, al estudiar

su topografía y conductancia, se observaron agregados más grandes que impedían la medida de la corriente, ya que resultaron ser totalmente aislantes (Figura 180).

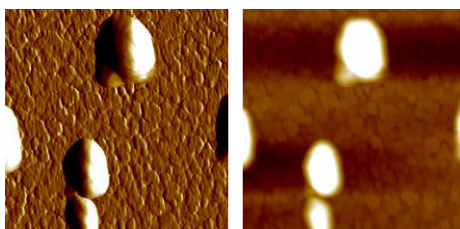


Figura 180. Imágenes de AFM. Agregados de (R,R,M) -10 formados en la deposición sobre un sustrato con ITO.

Al medir la conductancia en puntos localizados fuera de dichos agregados, se encontraron diferencias notables en las curvas I-V incluso siendo puntos bastante cercanos entre ellos. Esto hizo imposible una comparación fiable entre los resultados obtenidos para ambos enantiómeros o en el mismo enantiómero con diferente magnetización de la punta (Figura 181). Por todo ello, actualmente se está intentando profundizar en la optimización de dicha medida. Por un lado, se pretende buscar una deposición más homogénea, o de menor cantidad de producto, que permita evitar los agregados aislantes. Por otro, se deben analizar más detalladamente qué factores pueden estar afectando en el equipo de mC-AFM para la reproducibilidad de las medidas.

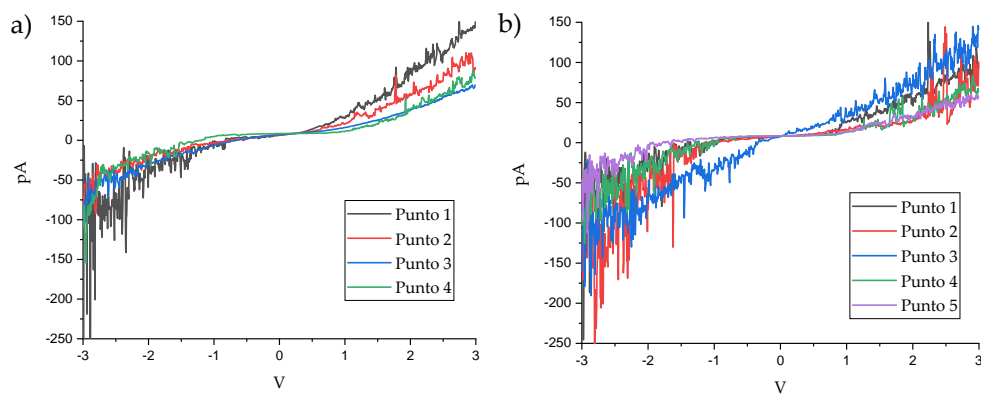


Figura 181. Medidas de conductancia en mC-AFM de sustratos con 8 monocapas de (R,R,M) -10 y puntas con a) magnetización norte y b) magnetización sur.

4. CONCLUSIONS

In this chapter:

- Langmuir films of a member of the family of stapled *o*-OPE are efficient CPL emitters in the solid state with g_{lum} values comparable to solution state. Such films are free from photoselection artifacts owing to the quasyliquid characteristics of the layers in which each individual molecule behaves as in solution state.
- Samples with both enantiomers have been prepared and analysed resulting in the first CPL based bar code described to date. CPL provide qualitative information, since it allows the identification of the enantiomers present in each band of bar code measuring its g_{lum} value. In addition, ECD measurements are able to detect the number of monolayers that make each band. This opens the door to the design of more complex bar codes, with information not only qualitative, but also quantitative. In both ECD and CPL, scanning bar code takes a few seconds, proving the suitability of this system.

Capítulo 4

Síntesis y estudio de las propiedades quirópticas
de una familia de oligómeros alternados *o*-OPEs-
[6]heliceno

1. ANTECEDENTES

Como se ha explicado anteriormente en esta memoria, los *o*-OPEs son sistemas flexibles que necesitan fuertes interacciones intramoleculares no covalentes para mantener su plegamiento helicoidal. En el Capítulo 1 se pudo observar cómo la cadena de estos foldámeros grapados con un centro quiral perdía la inducción de quiralidad conforme aumentaba la distancia a dicho centro. A pesar de eso, una forma de mantener el plegamiento fue la coordinación de los alquinos con Ag(I). Posteriormente, también se estudiaron las interacciones areno-perfluoroareno como forma de fortalecer dicho plegamiento enantiopuro inducido. Siguiendo en esta línea, otra posibilidad que se podría plantear sería la repetición del inductor quiral cada cierta distancia, formando así un oligómero con dos monómeros alternados.

En los antecedentes generales de este bloque se comentó que, cuando un foldámero presenta uno o más grupos quirales, se produce una inducción o amplificación de quiralidad en la estructura que puede comprobarse por la señal de ECD. Los primeros estudios en este campo, realizados por Green y colaboradores, distinguieron dos efectos que influyen en dicha inducción: el principio “sargento-soldado” y la “regla de la mayoría”. El primero de ellos, ya explicado anteriormente, implica el control conformacional de un gran número de unidades aquirales (el soldado) a partir de unas pocas unidades quirales (el sargento), mientras que, en el segundo, un pequeño exceso enantiomérico conduce a una quiralidad supramolecular preferente y similar a la presentada por dicho enantiómero.²⁸³

Desde entonces, se han estudiado otros mecanismos de inducción de quiralidad, como el denominado “conflicto quiral”, que se da cuando cada uno de los grupos quirales presentes en la estructura induce una helicidad diferente. La competencia entre dichos grupos complica el estudio de la quiralidad total del sistema, por lo que

²⁸³ a) M. M. Green, M. P. Reidy, R. D. Johnson, G. Darling, D. J. O’Leary, G. Willson, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *111*, 6452–6454. b) M. M. Green, B. A. Garetz, B. Munoz, H. Chang, S. Hoke, R. G. Cooks, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *117*, 4181–4182.

se encuentran pocos casos en literatura. Sin embargo, el análisis de la actividad óptica de estos sistemas supramoleculares es particularmente importante porque se trata de la situación más cercana a los sistemas quirales supramoleculares que podemos encontrar en la naturaleza.²⁸⁴

Un estudio de Meijer y colaboradores basado en derivados de benceno-1,3,5-tricarboxamida concluyó que la actividad óptica de polímeros supramoleculares que contienen enantiómeros estructuralmente diferentes depende del número de estereocentros dentro de los ensamblajes, lo cual es consistente con el principio de la regla de la mayoría.²⁸⁵ Sin embargo, Green y sus colaboradores investigaron a fondo el "conflicto quiral" en algunos polímeros sintéticos y encontraron que aquí la quiralidad supramolecular es más compleja y no se decide simplemente por las relaciones molares de los diferentes grupos quirales competitivos, si no que existen otros factores importantes, como son las diferencias estructurales entre los diversos grupos quirales.²⁸⁶ Teniendo esto en cuenta, Liu y colaboradores publicaron en 2016 un estudio sobre el conflicto quiral de geles de copolímeros supramoleculares formados por el ensamblaje de dos monómeros quirales orgánicos totalmente diferentes (Figura 182).²⁸⁷ Aquí comprobaron que la presencia de ácido *D*-tartárico induce un empaquetamiento molecular ordenado con redes de enlaces de hidrógeno favorables, y determina la helicidad de los copolímeros supramoleculares quirales, a pesar de que es solo un componente menor en la estructura, con menos centros quirales.

²⁸⁴ M. Liu, L. Zhang, T. Wang, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7304–7397.

²⁸⁵ S. Cantekin, D. W. R. Balkenende, M. M. J. Smulders, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Nat. Chem.* **2010**, *3*, 42–46.

²⁸⁶ a) V. Jain, K.-S. Cheon, K. Tang, S. Jha, M. M. Green, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 1067–1074. b) K. Tang, M. M. Green, K. S. Cheon, J. V. Selinger, B. A. Garetz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7313–7323.

²⁸⁷ Y. Liu, C. Chen, T. Wang, M. Liu, *Langmuir* **2016**, *32*, 322–328.

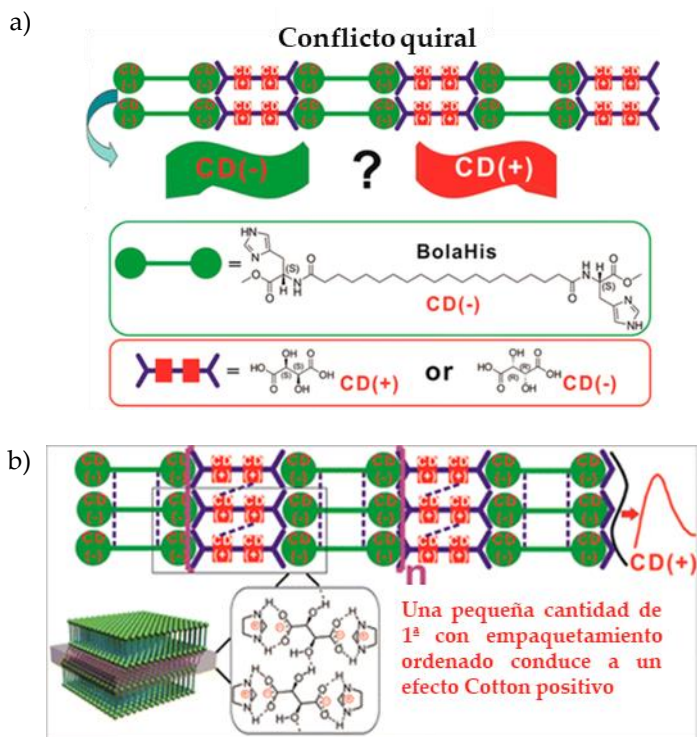


Figura 182. Conflicto quiral en un gel de copolímeros supramoleculares.

En este contexto, Freire y colaboradores han realizado varios estudios sobre el conflicto quiral en polímeros helicoidales en los últimos años. En 2019, diseñaron un material teniendo en cuenta no solo los sentidos helicoidales opuestos inducidos por los dos monómeros quirales del copolímero, sino también el carácter dinámico de la cadena. De esta forma, el sentido helicoidal inducido en la estructura no depende sólo de la inducción de quiralidad dada por los monómeros quirales, si no que puede mejorar, disminuir o invertirse por interacción con diferentes estímulos, como la presencia de iones metálicos (Figura 183).^{195a}

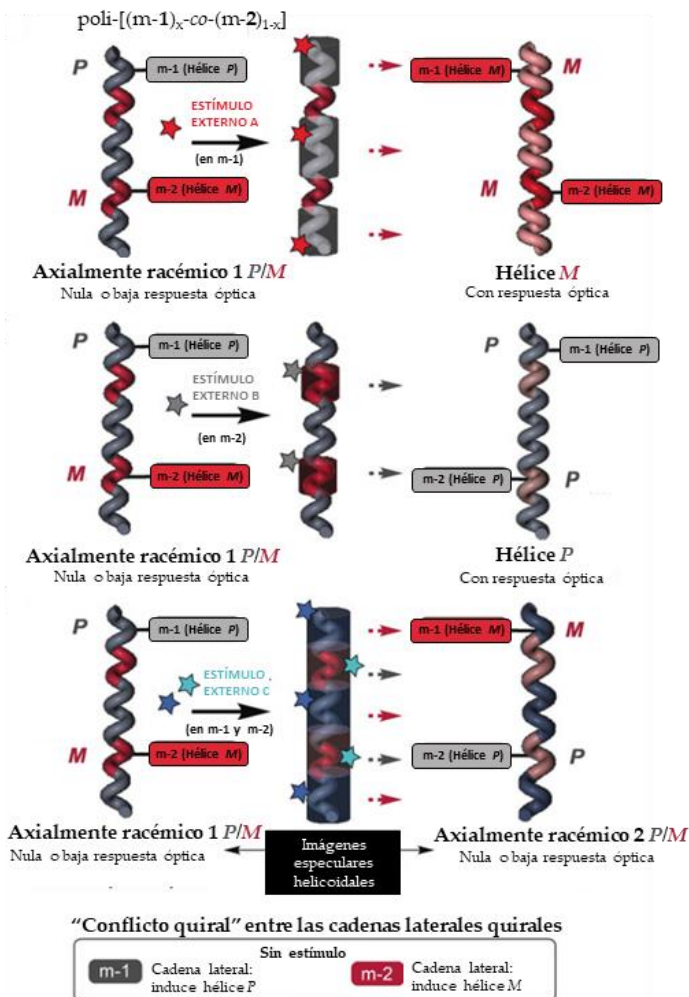


Figura 183. Ejemplo de conflicto quiral en un copolímero de carácter dinámico.

Siguiendo en esta línea, desarrollaron una serie de polímeros helicoidales de carácter dinámico con sustituciones laterales que presentan dos centros quirales. Más concretamente, se prepararon varios polifenilacetilenos con dos aminoácidos quirales de diferente tamaño y combinación (*L/D*-alanina y *L/D*-fenilalanina) y se estudiaron tras la coordinación con Ba²⁺ (Figura 184). Aunque normalmente el primer residuo quiral es el responsable de determinar la helicidad específica, en este estudio encontraron que el segundo centro quiral también puede inducir una helicidad preferente si se encuentra más cerca en el espacio de la cadena principal, cancelando el efecto inductor del primero. Además, cabe destacar que este es el primer ejemplo

de control de la helicidad a partir de un estereocentro lateral, es decir, la inducción de quiralidad tiene lugar desde un centro quiral en las cadenas laterales de la estructura. Para diferenciarlo del resto de ejemplos, esta es la inducción denominada “*chiral overpass*”.¹⁹⁶



Figura 184. Inducción de quiralidad debido al estereocentro localizado más cerca en el espacio del esqueleto.

Por último, otro caso poco explorado son las estructuras en las que uno o los dos monómeros quirales presentan, además de quiralidad central, una conformación definida. Por ello, en 2020 este mismo grupo sintetizó diferentes cadenas de polifenilacetilenos con este tipo de monómeros y estudió por ECD los diferentes mecanismos de inducción quiral que tienen lugar (Figura 185).^{195b} Por un lado, en el caso en el que utilizaron un monómero quiral con una helicidad preferente y el otro no, encontraron un efecto sargento-soldado donde el sargento es el primero de ellos, de forma que la cadena adopta la estructura helicoidal del mismo, independientemente de la configuración absoluta del soldado. Por otro lado, en los polímeros formados con dos monómeros quirales diferentes con conformación definida, el mecanismo de inducción depende de cada caso: si los dos presentan la misma helicidad no se observa comunicación entre ellos, y si tienen una helicidad preferente contraria, se produce un conflicto quiral. Además, en este último caso vemos de nuevo que la helicidad supramolecular no depende estrictamente de la proporción de cada monómero, si no que la capacidad inductora de uno de ellos puede ser mayor que la del otro.

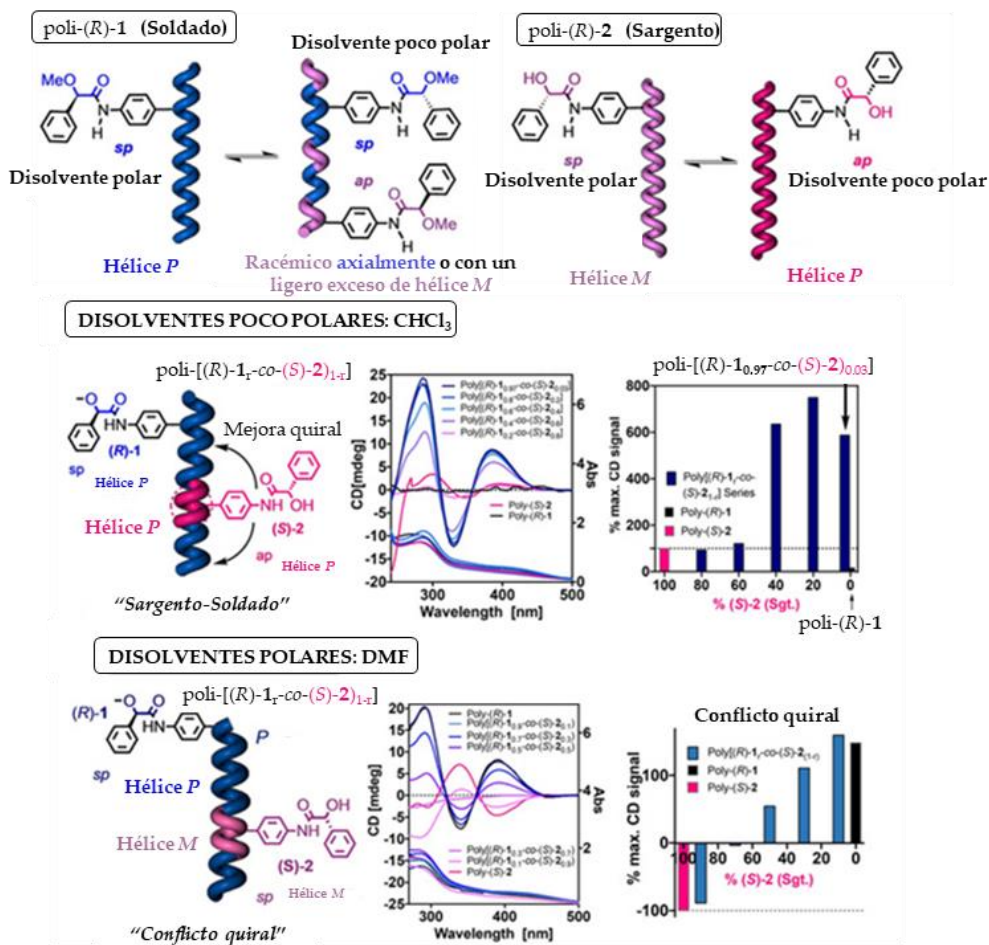


Figura 185. Inducción de quiralidad por componentes quirales con una conformación definida.

2.OBJETIVOS

Como se comentó en la Introducción, cuando una corriente de electrones pasa por sistemas conductores helicoidales, éstos podrían generar polarización de espín por efecto CISS. En los Capítulos 2 y 3 se han mostrado dos nuevos *o*-OPEs quirales que podrían ser buenos candidatos en este campo y actualmente se están intentando medir tanto por SP-STM como por mC-AFM. Sin embargo, estas estructuras son bastante cortas y por dicho motivo es posible que no generen un porcentaje de polarización de espín lo suficientemente grande como para poder detectarlo. De hecho, la mayoría de ejemplos experimentales medidos con estas técnicas que se encuentran en literatura son estructuras poliméricas, principalmente secuencias de ADN y polipéptidos. En este sentido, en el Capítulo 1 se estudiaron una serie de foldámeros de mayor longitud, pero se observó que la inducción quiral central se perdía a lo largo de la cadena debido a la flexibilidad de su estructura, y sólo se consiguió estudiar estas hélices totalmente plegadas mediante coordinación con Ag(I).

Por otro lado, en la Introducción se encuentra una variedad de ejemplos de estructuras helicoidales más rígidas basadas en helicenos. Estos compuestos son sistemas totalmente conjugados con importantes propiedades quirópticas y, además, a priori permitirían el transporte de electrones de una punta a otra si se aplica una diferencia de potencial. Sin embargo, en este caso su longitud es también bastante limitada.

Teniendo ambas cosas en cuenta, una posibilidad para conseguir estructuras helicoidales enantiopuras más largas, con un plegamiento adecuado y que permitan el transporte de electrones para medir el efecto CISS, sería la combinación de estructuras flexibles y rígidas alternativamente. De esta forma, por un lado, la parte flexible tendría una helicidad preferente gracias al grapado quiral, pero podría modificar su plegamiento en función de la estabilidad total de la molécula, y por otro, la parte rígida permitiría mantener la helicidad a lo largo de toda la cadena,

mejorando así el alineamiento de los vectores de los momentos dipolares eléctrico (μ) y magnético (m).

Por último, en este planteamiento hay que tener en cuenta cómo afecta la presencia de diferentes monómeros quirales en el oligómero final. Como se ha comentado en los antecedentes, la inducción de quiralidad tiene lugar mediante distintos mecanismos, por lo que es posible activar/desactivar diferentes efectos de comunicación quiral a través de la cadena del compuesto jugando con la conformación de los componentes quirales, lo que permite controlar el plegamiento de la estructura. Este es un mecanismo complejo que depende de diferentes factores, como la naturaleza de dichas unidades quirales, por lo que su entendimiento requiere una mayor profundización. Además, cabe destacar que su estudio se ha limitado a sistemas poliméricos. En este contexto, resulta interesante analizar dicho efecto a nivel oligomérico con monómeros quirales seleccionados para ver cómo actúan uno respecto al otro, y así poder predecir su comportamiento en una estructura de mayor longitud.

De esta forma, se plantean los siguientes objetivos concretos (Figura 186):

1. Sintetizar y caracterizar una nueva familia de sistemas helicoidales basada en dos monómeros quirales de diferente naturaleza y rigidez, utilizando para ello un monómero flexible *o*-OPE y un [6]heliceno como monómero rígido.
2. Estudiar la influencia de la rigidez y la longitud aportadas por los helicenos en las propiedades quirópticas en comparación con las propiedades observadas en los derivados *o*-OPE anteriormente estudiados.
3. Estudiar el mecanismo de inducción quiral en cada nuevo compuesto sintetizado y analizar su influencia en las propiedades quirópticas resultantes.

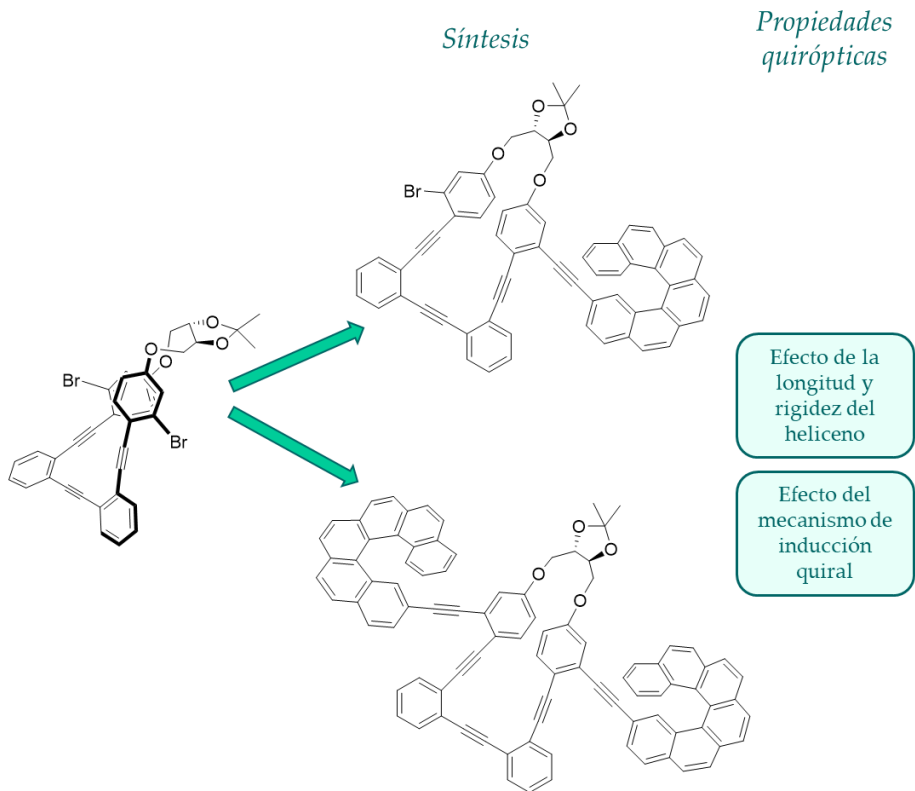


Figura 186. Esquema de objetivos del capítulo.

3.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se plantea en los objetivos, uno de los propósitos en este capítulo es tratar de mejorar las propiedades quirópticas presentadas por los derivados sintetizados en el Capítulo 1. Por ello, para poder comparar ambos resultados, se decidió utilizar (*S,S,P*)-**1** como monómero flexible quiral. Por su parte, como monómero rígido que permita aumentar la longitud de la cadena sin perder la helicidad, se propuso usar un carboheliceno sencillo, por lo que se optó por un [6]heliceno. En la Figura 187 se muestran las estructuras diseñadas, donde vemos que las unidades quirales propuestas se unen a través de un alquino de la posición 3 del *o*-OPE a la posición 2 del heliceno. En (*S,S*)-**11** la proporción de cada monómero es 1:1, mientras que en (*S,S*)-**12** es 1:2, uniendo en este caso dos unidades de heliceno al *o*-OPE central.

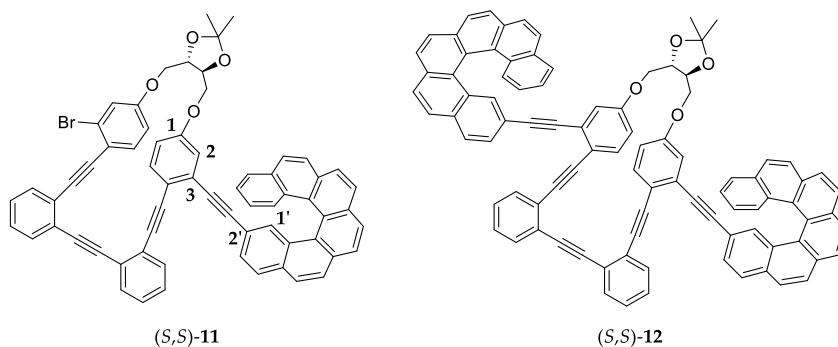


Figura 187. Diseño de las moléculas objetivo (*S,S*)-**11** y (*S,S*)-**12**.

Para su síntesis, se decidió utilizar 2-bromo[6]heliceno (**46**), de forma que permitiera el posterior acoplamiento entre los monómeros. Este derivado se preparó utilizando la síntesis previamente descrita por Storch y colaboradores, basada en dos reacciones de Horner–Wadsworth–Emmons, dos fotociclaciones y una formilación.²⁸⁸ Sin embargo, cabe destacar que, en este caso, la fotoreacción no se llevó a cabo en un reactor de flujo, si no que en su lugar se utilizó un reactor con lámpara de vapor de

²⁸⁸ M. Jakubec, T. Beránek, P. Jakubík, J. Sýkora, J. Žádný, V. Církva, J. Storch, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3607–3616.

mercurio, tal y como se realizó en la síntesis original de Trueblood y colaboradores.²⁸⁹ Aunque este compuesto no tiene centros quirales, presenta quiralidad helicoidal debido al impedimento estérico que sufren los helicenos y que se explicó en la introducción. Por lo tanto, con esta síntesis lo que obtuvimos fue una mezcla racémica de *P*-46 y *M*-46.

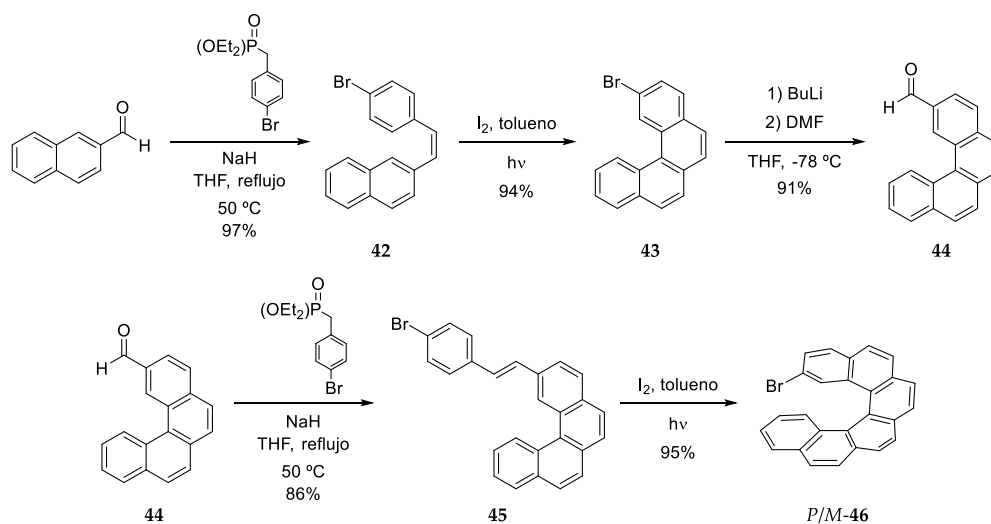


Figura 188. Síntesis de 2-bromo[6]heliceno (*P/M*-46).

Posteriormente, con el objetivo de hacer más accesible la posición 2 del heliceno para la unión al *o*-OPE, se introdujo un alquino terminal en este compuesto, dando lugar al intermedio *P/M*-48.

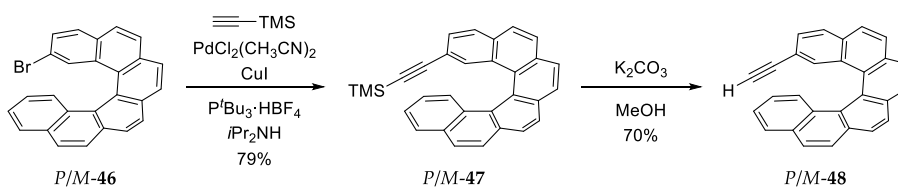


Figura 189. Síntesis del compuesto intermedio *P/M*-48.

Por último, se llevaron a cabo las dos reacciones de Sonogashira que dieron lugar a (*S,S*)-11 y (*S,S*)-12. Las condiciones utilizadas fueron las mismas ya optimizadas en

²⁸⁹ D. A. Lightner, D. T. Hefelfinger, T. W. Powers, G. W. Frank, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3492–3497.

anteriores derivados de *(S,S,P)*-1, con la diferencia de que, en el monoacoplamiento de *(S,S)*-11, se utilizaron la mitad de equivalentes de alquino que para *(S,S)*-12. Además, es necesario mencionar que, para estudiar los diferentes mecanismos de inducción quiral y, más concretamente, el comportamiento del *o*-OPE en una situación de conflicto quiral, ambos acoplamientos se realizaron utilizando *(S,S,P)*-1 y la mezcla racémica *P/M*-48.

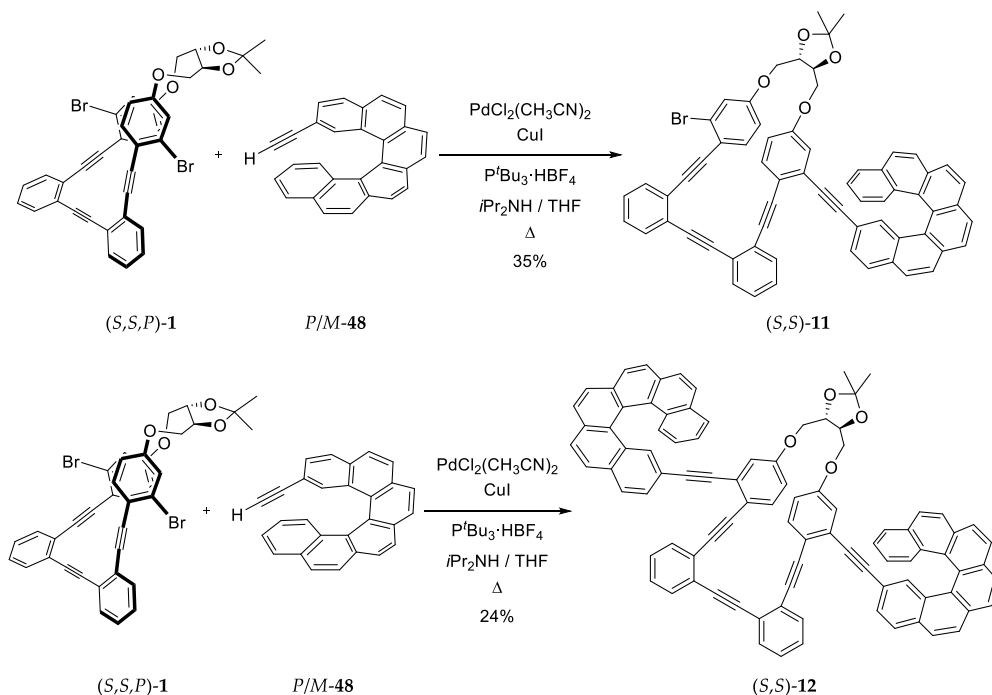


Figura 190. Síntesis de los compuestos *(S,S)*-11 y *(S,S)*-12.

Tras realizar la primera reacción e intentar caracterizar el compuesto por ^1H -RMN, se encontró una mezcla de señales que indicaba la presencia de dos compuestos diferentes en la muestra *(S,S)*-11. Por este motivo, se decidió separar los compuestos por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) en fase normal. Aunque esta separación fue complicada debido a la gran similitud entre sus estructuras (ver Parte Experimental), ambos se pudieron caracterizar tanto por ^1H -RMN como por masas, sin trazas visibles del otro. Sin embargo, debido a la poca cantidad obtenida, solo uno de ellos pudo caracterizarse por ^{13}C -RMN (Parte Experimental). Los compuestos

obtenidos son dos diastereoisómeros monoacoplados, lo que permitió deducir que cada enantiómero de la mezcla racémica *P/M-48* da lugar a un monoacoplado diferente. La presencia de solo 2 compuestos, en lugar de 4, parece indicar que el poder inductor de quiralidad del heliceno es mayor que el de los centros quirales del *o*-OPE y, por consiguiente, se produce una inversión de la helicidad del *o*-OPE cuando éste se acopla con *M-48*.

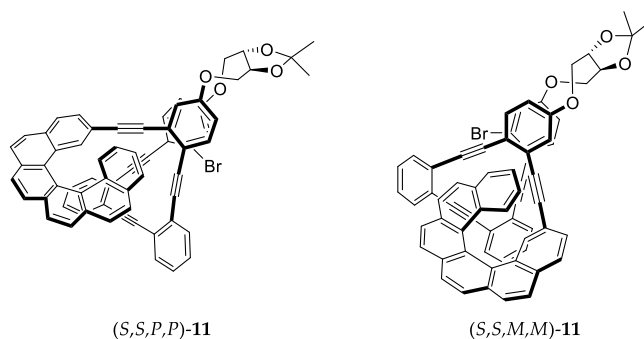


Figura 191. Helicidad de (S,S,P,P) -11 y (S,S,M,M) -11.

Aunque esta conclusión estaría en concordancia con la rigidez del heliceno en comparación con la flexibilidad del *o*-OPE, para su demostración y para identificar cuál es cada uno de ellos, es necesario realizar cálculos teóricos y estudiar las propiedades quirópticas de ambos compuestos. Así, en colaboración con el Prof. Antonio Mota, del departamento de Química Inorgánica de esta Universidad, se han realizado cálculos de DFT cuyos resultados se resumen en las Tablas 16 y 17. Aquí podemos observar que, aunque hay diferentes conformeros en cada caso, el 87.59% de uno de los diastereoisómeros presenta helicidad *P,p* (siendo *P* la helicidad del *o*-OPE y *p* la helicidad del heliceno) y el 76.35% del otro presenta helicidad *M,m*. Esta población de conformeros de (S,S,M,M) -11 nos permite comprobar la fuerte inducción quiral que ejerce el heliceno sobre el *o*-OPE a pesar del conflicto quiral entre ambas partes del compuesto. El conformero con mayor población de cada diastereoisómero se representa en la Figura 192.

Tabla 16. Datos de los conforméros de (S,S,P,P)-11.

Conf.	ΔG (J/mol)	Pob(%)	λ_{abs} (nm)	g_{abs} (calculado)
<i>P,p-1</i>	0.00	47.04%	424.0	4.33×10^{-2}
<i>P,p-2</i>	2523.10	17.00%	420.6	4.19×10^{-2}
<i>P,p-3</i>	2530.98	16.95%	427.1	4.53×10^{-2}
<i>P,p-4</i>	4867.68	6.60%	423.2	4.36×10^{-2}
<i>M,p-1</i>	4618.25	5.96%	422.0	-1.07×10^{-2}
<i>M,p-2</i>	5503.05	4.17%	415.6	-1.03×10^{-2}

Tabla 17. Datos de los conforméros de (S,S,M,M)-11.

Conf.	ΔG (J/mol)	Pob(%)	λ_{abs} (nm)	g_{abs} (calculado)
<i>M,m-1</i>	0.00	38.42%	420.9	-4.35×10^{-2}
<i>M,m-2</i>	1231.36	23.38%	421.1	-4.36×10^{-2}
<i>M,m-3</i>	2407.58	14.55%	420.4	-4.75×10^{-2}
<i>P,m-1</i>	2670.13	13.08%	413.9	1.22×10^{-2}
<i>P,m-2</i>	3197.86	10.57%	423.6	1.73×10^{-2}
<i>P,m-3</i>	4964.82	5.18%	417.8	-4.64×10^{-2}

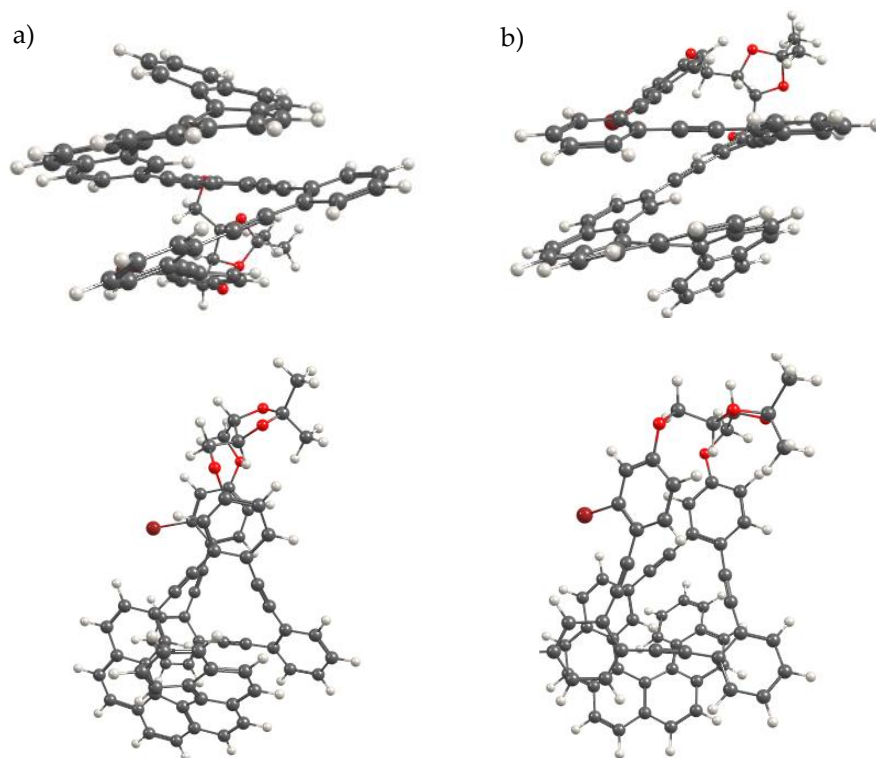


Figura 192. Confórmero mayoritario de a) (S,S,P,P) -11 y b) (S,S,M,M) -11.

De forma similar, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento para dar (S,S) -12, observándose de nuevo en $^1\text{H-RMN}$ un conjunto de señales pertenecientes a diferentes compuestos. Al separar los compuestos por HPLC en fase normal, se encontraron de nuevo problemas debido a su gran similitud estructural (ver Parte Experimental), pero tras su separación pudieron identificarse tres diastereoisómeros que coinciden con la estructura de (S,S) -12. Al igual que los monoacoplados, estos tres compuestos se caracterizaron por $^1\text{H-RMN}$ y masas, pero solo uno se pudo caracterizar también por $^{13}\text{C-RMN}$ (Parte Experimental). Teniendo en cuenta que existen tres posibles acoplamientos diferentes en esta reacción (el acoplamiento de dos alquinos P -48, el de dos alquinos M -48 o el acoplamiento de un alquino M -48 y un alquino P -48 en el mismo o -OPE), este resultado está en concordancia con lo esperado. De nuevo, la existencia de solo 3 estereoisómeros sugiere que la parte flexible de la molécula readapta su helicidad para acomodar los restos helicoidales

rígidos. Por lo tanto, dada la simetría de las señales de $^1\text{H-RMN}$, se dedujo que uno de ellos es (S,S,P,P,P) -**12** y otro (S,S,M,M,M) -**12**. Aparentemente, el heliceno tiene un carácter inductor de quiralidad más fuerte, y si además en ambos casos los dos helicenos acoplados tienen la misma helicidad, el resultado estaría favorecido por la regla de la mayoría. En el tercer compuesto $((S,S,P,P,M))$ -**12** existe un efecto de conflicto quiral entre los helicenos M y P acoplados que hace que, a priori, no esté tan clara la helicidad resultante.

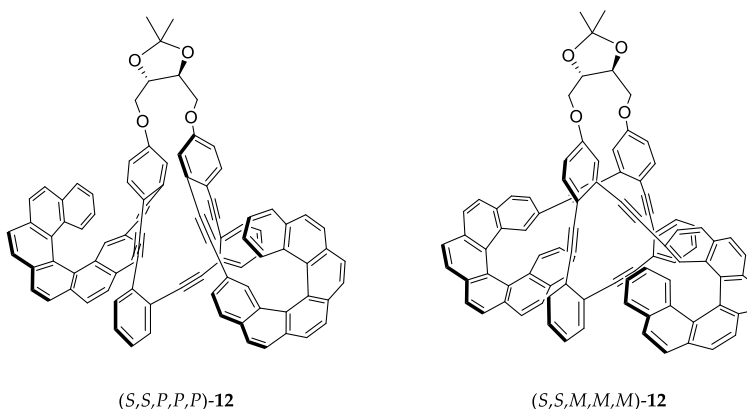


Figura 193. Helicidad de (S,S,P,P,P) -**12** y (S,S,M,M,M) -**12**.

Como se comentó anteriormente para los compuestos monoacoplados, es necesario el estudio teórico y la medida de las propiedades quirópticas de estas especies para poder identificar cada uno de los compuestos separados. Además, aunque en el caso de (S,S,P,P,M) -**12** se puede predecir que la helicidad total será P por la regla de la mayoría, esto debe comprobarse teórica y experimentalmente. Este estudio teórico es bastante más complejo y pertenece a otra tesis doctoral que se encuentra actualmente en desarrollo,²⁹⁰ por lo que aquí nos centramos en los dos casos con helicidad definida (S,S,P,P,P) -**12** y (S,S,M,M,M) -**12**. En estos compuestos, el sistema es bastante más rígido que en los monoacoplados y la inducción quiral es aún mayor. Por dicho motivo la población de los principales confórmeros en cada caso

²⁹⁰ R. Uceda, *Sistemas helicoidales extensos π -conjugados con propiedades quirópticas y magnéticas mejoradas*, Tesis de Doctorado en curso, Universidad de Granada.

aumenta, encontrando helicidad p,P,p en el 99.47% de los conformeros de (S,S,P,P,P) -**12** y m,M,m en el 99.98% de los conformeros de (S,S,M,M,M) -**12**. De ellos, en la Tabla 18 y la Figura 194 se encuentran los conformeros mayoritarios en cada caso.

Tabla 18. Principales conformeros de (S,S,P,P,P) -**12** y (S,S,M,M,M) -**12**.

Conf.	Pob(%)	λ_{abs} (nm)	g_{abs} (calculado)
$p,P,p-1$	99.32%	416.3	4.01×10^{-2}
$m,M,m-1$	94.12%	418.3	-4.16×10^{-2}

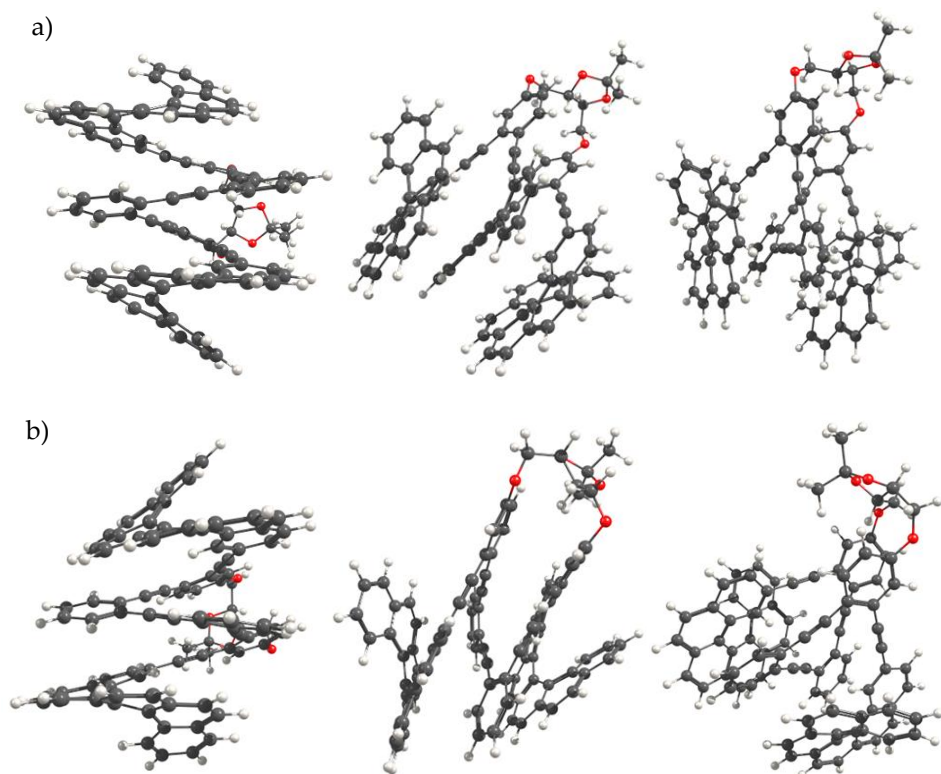


Figura 194. Conformero mayoritario de a) (S,S,P,P,P) -**12** y b) (S,S,M,M,M) -**12**.

Una vez sintetizadas y caracterizadas todas las especies resultantes, y con el propósito de identificar cada uno de los cinco derivados y comprobar su helicidad, el siguiente paso fue el análisis de las propiedades quirópticas. Para ello, se empezó por

estudiar la absorción y emisión de los compuestos monoacoplados, y se hizo en los cuatro disolventes seleccionados en capítulos anteriores. En la Figura 195 tenemos los espectros resultantes, donde, hasta poder identificarlos, se ha denominado (S,S) -**11** al compuesto recogido en el primer pico del HPLC, y (S,S) -**11'** al segundo. Para simplificar la discusión, los datos aquí presentados son los obtenidos en los dos extremos de polaridad (MeOH y Hexano) y el resto se encuentran en la parte experimental. Como vemos, el disolvente no afectó mucho a las señales en cada caso y ambos compuestos presentaron sus bandas de absorción y fluorescencia a la misma longitud de onda. Sin embargo, sí hay un par de diferencias notables entre ambos diastereoisómeros. Por un lado, en absorción, observamos que (S,S) -**11'** absorbe bastante más que (S,S) -**11**. Por otro lado, lo que ocurre en emisión es que en (S,S) -**11** se distinguen dos máximos claramente diferenciados, mientras que en (S,S) -**11'** ambos quedan casi indistinguibles bajo la misma banda.

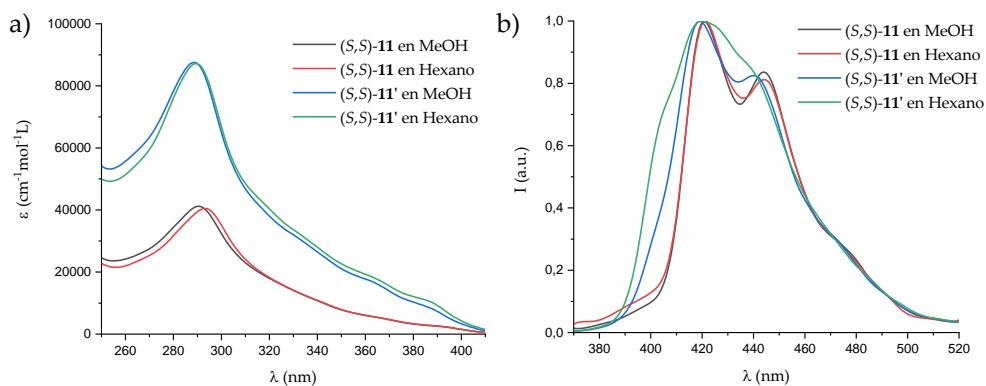


Figura 195. Espectros de a) absorción y b) fluorescencia de (S,S) -**11** y (S,S) -**11'**.

Después de estos resultados, se midieron los espectros de ECD y CPL en las mismas condiciones. La inversión de quiralidad observada en ECD nos permite confirmar la teoría planteada anteriormente, encontrando que (S,S) -**11** es el compuesto obtenido por el monoacoplamiento de P -**48** y (S,S,P) -**1** y presenta helicidad P ((S,S,P,P) -**11**), mientras que (S,S) -**11'**, siendo el compuesto monoacoplado de M -**48** y (S,S,P) -**1**, tiene helicidad M ((S,S,M,M) -**11**). Las señales obtenidas no presentan la misma forma, lo cual es lógico siendo compuestos diastereoisómeros.

Además, cabe destacar que, aunque los espectros de ECD parezcan de intensidad similar, (S,S,M,M) -**11** absorbe bastante más y su g_{abs} es bastante más pequeño (Tabla 19), lo que indica que el sistema no se encuentra tan plegado como en (S,S,P,P) -**11**. Esto tiene sentido teniendo en cuenta que la helicidad preferente del *o*-OPE utilizado es *P* y, en esta molécula, dicha helicidad se ha invertido por conflicto quiral. Por otro lado, si comparamos (S,S,P,P) -**11** con el complejo de misma longitud (S,S,P) -**3:Ag(I)** comentado en el Capítulo 1, podemos comprobar que la rigidez en este nuevo sistema mejora considerablemente la helicidad sin necesidad de coordinación con metales. Por último, centrándonos en la señal de (S,S,M,M) -**11** en diferentes disolventes, vemos que aquí sí afecta la polaridad del disolvente, encontrando una mayor estabilidad de la hélice *M* de la parte flexible en disolventes apolares como hexano.

En cuanto al CPL, las conclusiones son similares a las encontradas en ECD. El plegamiento se mantiene en el estado excitado, encontrando valores de g_{lum} similares a los correspondientes valores de g_{abs} (Tabla 19). Si comparamos ambos compuestos, los valores de g_{lum} para (S,S,P,P) -**11** son casi cuatro veces mayores que para (S,S,M,M) -**11**, evidenciando una peor orientación de los vectores eléctrico y magnético en la transición. Sin embargo, en este caso no se aprecian diferencias destacables en función del disolvente utilizado. Finalmente, también cabe mencionar que los valores de g_{lum} aquí recogidos no pueden compararse con los complejos del Capítulo 1 porque la presencia de Ag(I) impide su emisión.

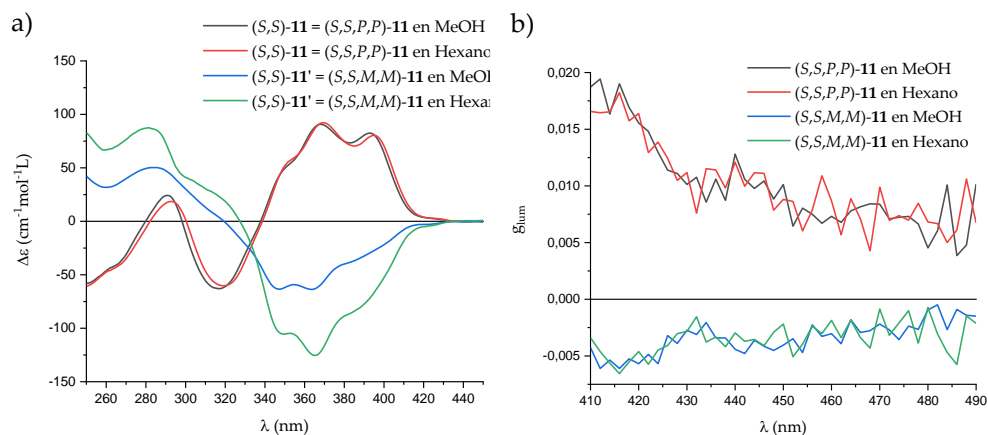


Figura 196. Espectros de a) ECD y b) CPL de (S,S,P,P) -11 y (S,S,M,M) -11.

Tabla 19. Valores de g_{abs} y g_{lum} de (S,S,P,P) -11 y (S,S,M,M) -11 en diferentes disolventes.

Compuesto	Disolvente	λ_{abs} (nm)	g_{abs}	λ_{em} (nm)	g_{lum}
(S,S,P,P) -11	MeOH	401	1.81×10^{-2}	412	1.87×10^{-2}
	Hexano	404	2.11×10^{-2}	414	1.72×10^{-2}
(S,S,M,M) -11	MeOH	406	-0.75×10^{-2}	418	-0.55×10^{-2}
	Hexano	406	-1.37×10^{-2}	418	-0.57×10^{-2}

Una vez terminado el estudio de los dos compuestos monoacoplados, se procedió a hacer un estudio similar con los tres compuestos diacoplados. En la Figura 197 se representan los espectros de absorción y fluorescencia obtenidos, tanto en Hexano como en MeOH. De la misma forma que en el caso anterior, se ha denominado (S,S) -12, (S,S) -12' y (S,S) -12'' al tercer, cuarto y quinto pico recogidos en el HPLC, respectivamente (los dos primeros picos resultaron ser los compuestos monoacoplados anteriormente estudiados). Como podemos observar, tanto en emisión como en absorción, las señales son muy similares en todos los casos, encontrando solo pequeñas diferencias de absorción entre los tres compuestos.

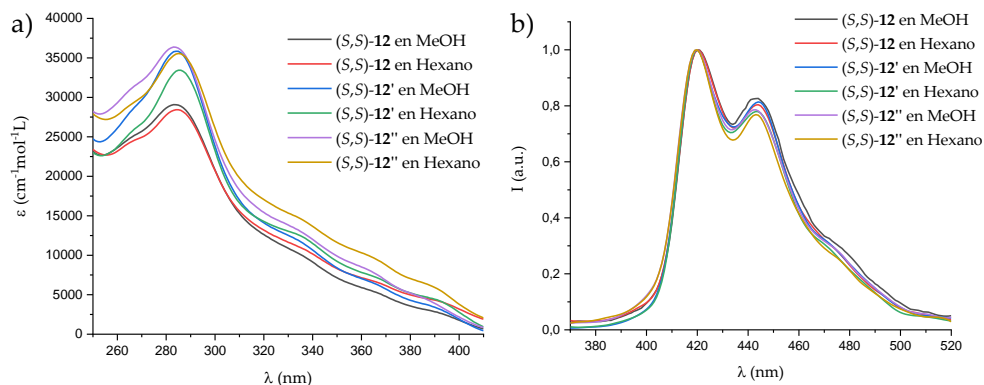


Figura 197. Espectros de a) absorbancia y b) fluorescencia de (S,S) -**12**, (S,S) -**12'** y (S,S) -**12''**.

Respecto a sus espectros de ECD, en la Figura 198 se representan los resultados obtenidos divididos por disolventes, con el objetivo de poder analizarlos de la forma más clara posible. En primer lugar, al igual que en los monoacoplados, vemos que las medidas experimentales demuestran nuestra teoría, pudiendo identificar (S,S) -**12** como (S,S,P,P,P) -**12**, (S,S) -**12'** como (S,S,P,P,M) -**12** y (S,S) -**12''** como (S,S,M,M,M) -**12**. Además, la banda con efecto Cotton positivo de (S,S,P,P,M) -**12** está en concordancia con lo que se dedujo anteriormente. Por lo tanto, su helicidad total parece ser *P* por la regla de la mayoría, aunque esto deberá demostrarse mediante los cálculos teóricos ya comentados y que se encuentran actualmente en desarrollo. Por otro lado, si comparamos su intensidad y su g_{abs} (Tabla 20) con los de (S,S,P,P,P) -**12**, se observa que, debido al conflicto quiral generado por la diferente helicidad de los helicenos que lo componen, su plegamiento es bastante peor que el de (S,S,P,P,P) -**12**. Sin embargo, cabe destacar que el g_{abs} de (S,S,M,M,M) -**12** es incluso menor debido a que, aunque en este caso los dos helicenos presentan helicidad *M*, el *o*-OPE es forzado a cambiar su helicidad, tal y como hemos visto para (S,S,M,M) -**11**. Por último, hay que mencionar que en los tres casos el disolvente juega un papel esencial, encontrando en todos ellos mejores plegamientos en disolventes polares, con valores de g_{abs} hasta cuatro veces más grandes que en disolventes apolares.

Si comparamos estos resultados con los de los derivados monoacoplados, o más concretamente (S,S,P,P) -**11** con (S,S,P,P,P) -**12** y (S,S,M,M) -**11** con (S,S,M,M,M) -**12**, vemos que al aumentar el número de vueltas, el plegamiento es peor en disolventes apolares pero mejora considerablemente en disolventes polares, aumentando los valores de g_{abs} . Por otro lado, si se compara (S,S,P,P,P) -**12** con el complejo de misma longitud (S,S,P) -5:Ag(I), también observamos un valor de g_{abs} bastante más alto, indicando que la rigidez de este sistema consigue un plegamiento total de la estructura. Gracias a eso, podemos concluir que (S,S,P,P,P) -**12** es un compuesto de tres vueltas y media de hélice y sin necesidad de utilizar coordinación con metales.

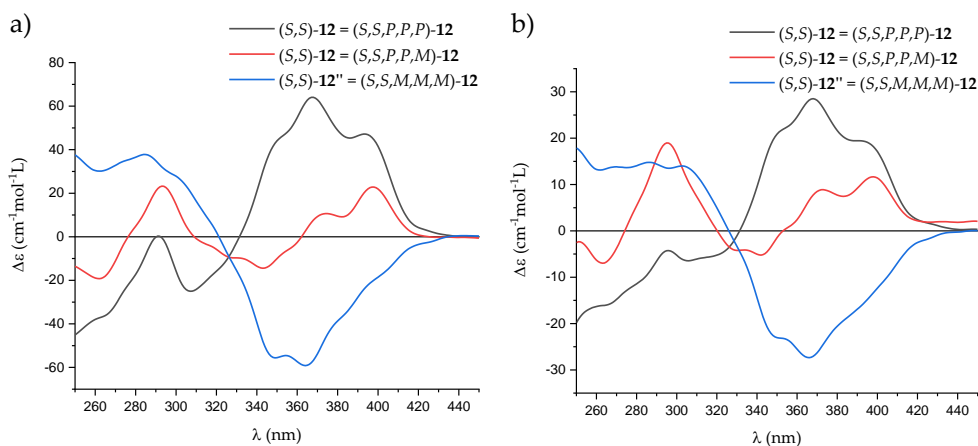


Figura 198. Espectros de ECD de (S,S,P,P,P) -**12**, (S,S,P,P,M) -**12** y (S,S,M,M,M) -**12** en a) MeOH y b) Hexano.

Tabla 20. Valores de g_{abs} de (S,S,P,P,P) -12, (S,S,P,P,M) -12 y (S,S,M,M,M) -12 en diferentes disolventes.

Compuesto	Disolvente	λ_{abs} (nm)	g_{abs}
(S,S,P,P,P) -12	MeOH	407	2.58×10^{-2}
	Hexano	402	0.54×10^{-2}
(S,S,P,P,M) -12	MeOH	410	1.88×10^{-2}
	Hexano	411	0.60×10^{-2}
(S,S,M,M,M) -12	MeOH	413	1.21×10^{-2}
	Hexano	407	0.35×10^{-2}

En los espectros de CPL se observa la misma helicidad encontrada en el ECD para los tres compuestos. Sin embargo, vemos que la estructura helicoidal de (S,S,P,P,M) -12 en el estado excitado parece ser menos estable que la de (S,S,M,M,M) -12, dando lugar a valores de g_{lum} más pequeños. Otra diferencia notable con respecto a los datos en ECD es la influencia del disolvente en la medida. Aquí no se aprecia un cambio significativo de la estructura en función de la polaridad del medio, excepto en (S,S,P,P,P) -12, pero la diferencia del valor de g_{lum} es muy pequeña en comparación con lo encontrado en g_{abs} .

Finalmente, si comparamos la señal de CPL entre monoacoplados y diacoplados, se encuentra que los valores de g_{lum} mejoran ligeramente en los diacoplados pero no de forma muy notable. Por ello podemos deducir que la introducción de un [6]heliceno más no produce una mejora significativa de la CPL, pero abre la posibilidad de mejorar las propiedades quirópticas aumentando la longitud de estos derivados por el acoplamiento de un mayor número de monómeros.

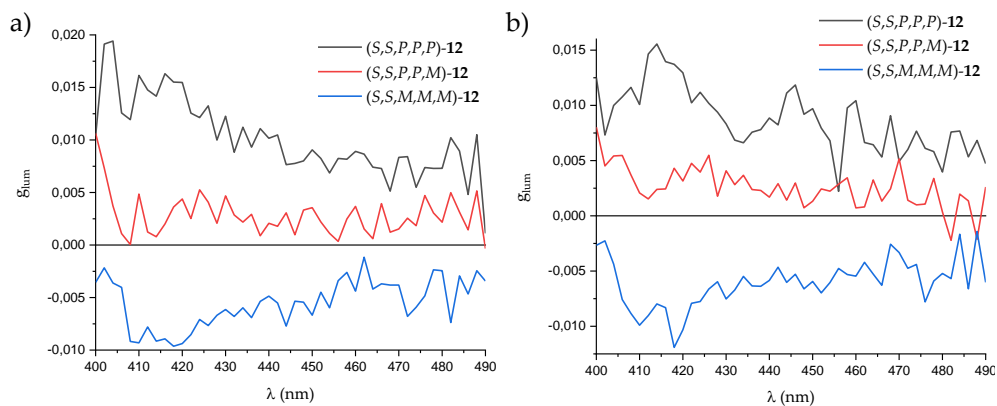


Figura 199. Espectros de CPL de (S,S,P,P,P)-12, (S,S,P,P,M)-12 y (S,S,M,M,M)-12 en a) MeOH y b) Hexano.

Tabla 21. Valores de g_{lum} de (S,S,P,P,P)-12, (S,S,P,P,M)-12 y (S,S,M,M,M)-12 en diferentes disolventes.

Compuesto	Disolvente	λ_{em} (nm)	g_{lum}
(S,S,P,P,P)-12	MeOH	410	1.81×10^{-2}
	Hexano	416	1.46×10^{-2}
(S,S,P,P,M)-12	MeOH	424	0.39×10^{-2}
	Hexano	426	0.39×10^{-2}
(S,S,M,M,M)-12	MeOH	416	-0.91×10^{-2}
	Hexano	416	-0.99×10^{-2}

4. CONCLUSIONS

In this chapter:

- We have synthesized a new family of helical compounds derived from (S,S,P) -**1** with rigid monomers ([6]helicene) as arms on one or both sides of the *o*-OPE. The presence of these rigid helical ends leads to well defined structures containing up to three and a half turns.
- Thanks to their more stable helical structures, improved chiroptical properties (ECD and CPL) have been observed. Monoassembled (S,S,P,P) -**11** and diassembled (S,S,P,P,P) -**12** compounds show higher values of both g_{lum} and g_{abs} , without the need to coordinate with metals. In addition, the increase in helix length from (S,S,P,P) -**11** to (S,S,P,P,P) -**12** results in a slight increase in g_{abs} , keeping the same value of g_{lum} . Although it is not a great improvement, these results open the doors to further research on longer oligomers by alternating these two kinds of monomers.
- As a consequence of the presence of a racemic mixture of [6]helicene in the reactions, different diastereoisomers have been obtained. Chiral induction mechanism in each case has been studied, finding a worse folding in (S,S,P,P,M) -**12** because of chiral conflict produced, and an inversion of chirality of the *o*-OPE when it is assembled with *M*-helicenes ((S,S,M,M) -**11** and (S,S,M,M,M) -**12**) due to the inducing force of helicene and the majority rule, respectively.

EXPERIMENTAL SECTION

Part I

1. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION

1.1. GENERAL DETAILS

The following palladium catalysts, trans-dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) and trans-dichlorobis(acetonitrile)palladium(II) ($\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$), were prepared from palladium(II) chloride (PdCl_2) according to previously described procedures.²⁹¹ All reagents and solvents (CH_2Cl_2 , EtOAc, Hexane, THF, $i\text{Pr}_2\text{NH}$, Et_3N , MeOH, CH_3CN) were purchased from standard chemical suppliers and used without further purification. Anhydrous THF was freshly distilled over Na/benzophenone. Thin-layer chromatography analysis was performed on aluminium-backed plates coated with silica gel 60 (230-240 mesh) with F_{254} indicator. The spots were visualized with UV light (254 nm and 360 nm) and/or stained with phosphomolybdic acid (10% ethanol solution) and subsequent heating. Column chromatography purifications were performed with silica gel 60 (40-63 μm).

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Varian Direct Drive (500 MHz) or Bruker Avance Neo (400 MHz or 500 MHz) spectrometers at a constant temperature of 298 K. Chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peak as reference (CDCl_3 : $\delta = 7.26$ ppm, CD_2Cl_2 : $\delta = 5.32$ ppm, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: $\delta = 2.05$ ppm, DMSO: $\delta = 2.50$ ppm, CD_3OD : $\delta = 3.31$ ppm). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, quint: quintuplet, hept: heptuplet, m: multiplet, dd: doublet of doublets, dt: doublet of triplets, td: triplet of doublets, bs: broad singlet), coupling constant (J in Hz) and integration; ^{13}C NMR spectra were recorded at 101 or 126 MHz using broadband proton decoupling and chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peaks as reference (CDCl_3 : $\delta = 77.16$ ppm, CD_2Cl_2 : $\delta = 54.00$ ppm, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: $\delta = 29.84$ ppm, DMSO: $\delta = 39.52$ ppm, CD_3OD : $\delta = 49.00$ ppm). Carbon multiplicities were determined by DEPT techniques. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded using EI on a Micromass GCT Agilent

²⁹¹ N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866.

Technologies 6890N (Waters), by APCI mass spectra carried out on a Bruker MAXIS II mass spectrometer or by ESI mass spectrometry carried out on a Waters Xevo G2-XS QToF mass spectrometer.

The following known compounds were isolated as pure samples and showed NMR spectra identical to reported data: **15**,²⁹² **19**,²⁰² **24a-d**,²⁰⁰ **25**,^{227a} **26**,^{227b} **27-28**,²⁹³ **29**,²⁹⁴ **32**,²⁰² **34**,²⁹⁵ **35**,²⁹⁶ **36**,²⁹⁷ **41**,²¹³ **10**,²¹³ *P/M-46*,²⁸⁸ *P/M-48*.²⁹⁸

1.2. GENERAL PROCEDURES

Representative Sonogashira coupling of aryl iodides (GP1). A solution of the terminal alkyne (1.2 mmol to 1.5 mmol per halogen atom) dissolved in the minimum volume of THF and Et₃N (2 mL) was added dropwise to a carefully degassed solution of Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol%), CuI (10 mol%) and the aryl iodide (1 mmol) in Et₃N (10 mL). The reaction was stirred for 3-24 h at room temperature under argon atmosphere. The mixture was then diluted with EtOAc or dichloromethane (2×20 mL), washed with NH₄Cl_(sat.) solution (2×20 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, EtOAc/Hexane mixtures) to give the corresponding coupling product.

Representative Sonogashira coupling of aryl bromides (GP2). A solution of the terminal alkyne (1.2 to 1.5 mmol per halogen atom) dissolved in the minimum volume of THF and *i*Pr₂NH (2 mL) was added dropwise to a carefully degassed solution of Pd(CH₃CN)₂Cl₂ (3 mol%), PtBu₃·HBF₄ (6 mol%), CuI (3 mol%) and the aryl bromide

²⁹² T. Noji, H. Fujiwara, K. Okano, H. Tokuyama, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1946-1949.

²⁹³ Y.-Q. Sun, J. He, Z. Xu, G. Huang, X.-P. Zhou, M. Zeller, A. D. Hunter, *Chem. Commun.* **2007**, *45*, 4779-4781.

²⁹⁴ R. M. Walczak, J. S. Cowart, J. R. Reynolds, *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 254-260.

²⁹⁵ B. T. Holmes, W. T. Pennington, T. W. Hanks, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2447-2461.

²⁹⁶ J. G. Rodriguez, R. Martin-Villamil, F. H. Cano, I. Fonseca, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 709-714.

²⁹⁷ A. M. Johnson, O. Moshe, A. S. Gamboa, B. W. Langloss, J. F. K. Limtiaco, C. K. Larive, R. J. Hooley, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 19, 9430-9442.

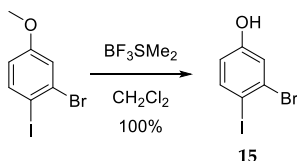
²⁹⁸ E. Anger, M. Srebro, N. Vanthuyne, L. Toupet, S. Rigaut, C. Roussel, J. Autschbach, J. Crassous, R. Réau, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15628-15631.

(1 mmol) in *i*Pr₂NH (10 mL). The reaction was stirred between 3-24 h at room temperature under argon atmosphere. The mixture was then diluted with EtOAc or dichloromethane (2×20 mL), washed with saturated aq NH₄Cl solution (2×20mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, EtOAc/Hexane mixtures) to give the corresponding coupling product.

Representative protocol for the removal of protecting silyl groups (GP3). To a solution of the starting silyl derivative (1 mmol) in MeOH (10 ml), K₂CO₃ (0.2 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature until complete consumption of the starting material was determined by TLC (usually 2-3 h). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was extracted with water (10 ml) and ethyl acetate (3×10 ml). The combined organic layers were washed with NH₄Cl (2×10 ml) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂, EtOAc/Hexane mixtures) to give the pure product.

1.3. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF (*S,S,P*)-1

Compound 15

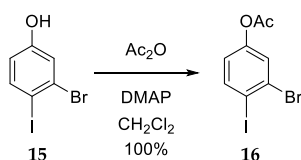


The desprotection of 3-bromo-4-iodoanisole was carried out following the protocol established by Moore and collaborators.²⁹⁹ 4-Bromo-3-iodoanisole (0.97 mL, 6.39 mmol) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (15 mL) and BF₃·S(CH₃)₂ (2.02 mL, 19.17 mmol) was added over 1 min. This mixture was stirred for 6 h, then the solvent was

²⁹⁹ C. R. Hickenboth, J. D. Rule, J. S. Moore, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8435-8448.

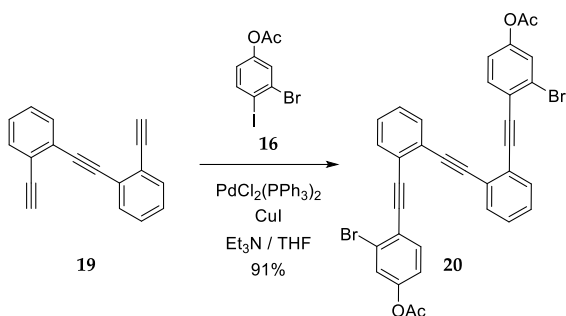
removed under a stream of argon. The residue was partitioned between EtOAc (20 mL) and HCl_(aq) (2M, 20 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (SiO₂, Hexane/EtOAc, 95:5) yielded 4-bromo-3-iodophenol (**15**) (1.91 g, 100%) as off-white needles. This compound was characterized by NMR and data were identical to those previously reported.²⁹² ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H).

Compound 16



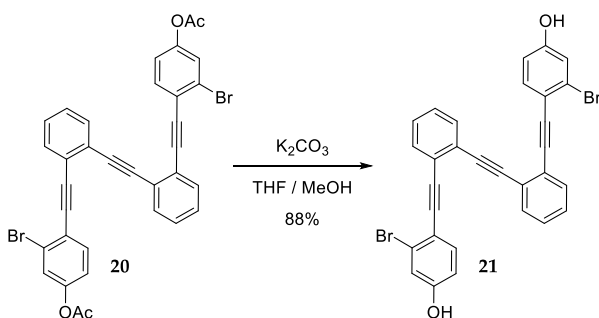
DMAP (1.50 g, 12.27 mmol) was added to a solution of **15** (1.91 g, 6.39 mmol) in CH₂Cl₂ (30mL). Acetic anhydride (0.88 mL, 9.2 mmol) was added then over 1 min. The reaction is stirred for 5 min at room temperature. Afterwards, the compound was supported on celite and purified by flash column chromatography (SiO₂, Hexane/EtOAc, 9:1 with Et₃N (1 mL each 250 mL of eluent) to give **16** (2.17 g, 100%) as a yellow liquid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 168.8(C), 151.1(C), 140.6(CH), 130.1(C), 126.3(CH), 122.4(CH), 21.1(CH₃). HRMS (GC-EI+): *m/z* [M]⁺ calcd for C₈H₆O₂BrI: 339.8596; found: 339.8608.

Compound 20



20 was prepared from **16** (2.17 g, 6.39 mmol) and **19** (578 mg, 2.50 mmol) according to the previously described *GP1* for 24h to give **20** (2.91 g, 70%) as a dark liquid. A part of the starting material **16** was recovered in the flash column chromatography and resubmitted to reaction to give overall 91% (3.78 g) of **20**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 – 7.60 (m, 4H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.35 – 7.32 (m, 6H), 6.98 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.8(C), 150.5(C), 134.1(CH), 132.5(CH), 132.4(CH), 128.5(CH), 128.3(CH), 125.9(C), 125.8(CH), 125.7(C), 125.5(C), 123.2(C), 120.7(CH), 92.8(C), 92.4(C), 91.5(C), 21.2(CH₃). HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₄H₂₀Br₂O₄Na: 674.9606; found: 674.9602.

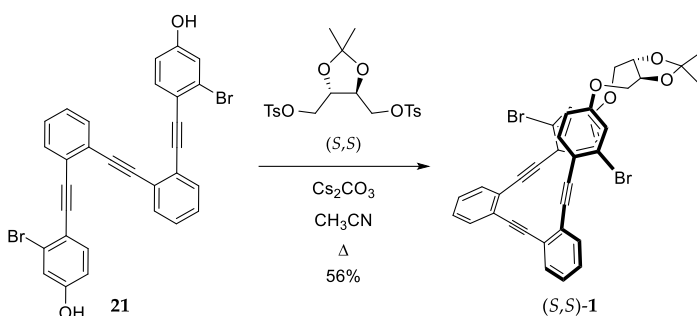
Compound 21



To a solution of **20** (2.91 g, 4.46 mmol) in THF/MeOH (1:1) (20 ml), K₂CO₃ (4.31 g, 31.23 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature until complete consumption of the starting material (30 min). HCl (10%) was added to neutralise the remaining K₂CO₃. Afterwards, the solution was diluted with CH₂Cl₂ (25

mL), washed with HCl (10%) (2×25 ml), dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, Hexane/EtOAc, 7:3) to give **21** (2.23 g, 88%) as a black liquid. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.65 – 7.59 (m, 4H), 7.44 – 7.35 (m, 6H), 7.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.71 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 159.9(C), 135.7(CH), 133.3(CH), 132.9(CH), 129.4(CH), 129.0(CH), 127.3(C), 126.9(C), 126.6(C), 120.3(CH), 117.2(C), 115.8(CH), 93.6(C), 93.1(C), 91.3(C). HRMS (ESI-): *m/z* [M-H]⁺ calcd for C₃₀H₁₅Br₂O₂: 564.9439; found: 564.9441.

Compound (*S,S*)-1

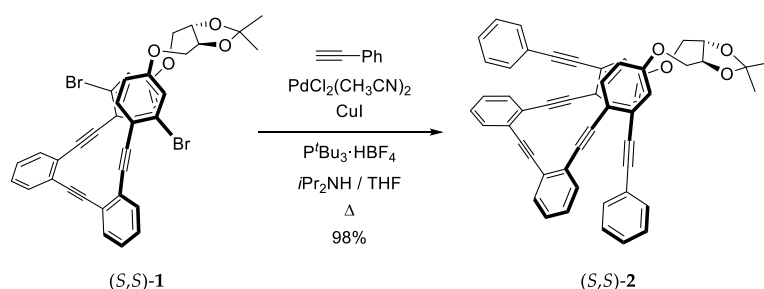


(2*S*,3*S*)-(-)-2,3-O-Isopropylidene-1,4-di-O-tosyl-L-threitol (1.84 g, 3.92 mmol) and Cs₂CO₃ (3.06 g, 9.41 mmol) was added to a 250 mL two neck round-bottomed flask under argon atmosphere. A solution of compound **21** (2.23 g, 3.92 mmol) dissolved in CH₃CN dry (120 mL) was added then. The mixture was stirred with reflux during 24 h. Afterwards, the mixture was supported on celite and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, Hexane/EtOAc, 8:2) to give a mixture of (*S,S*)-1 and L-threitol as a yellow solid. To separate them, a precipitation method was used. The solid was dissolved in the minimum amount of CH₂Cl₂ and hexane was added to precipitate (*S,S,P*)-1 (1.52 g, 56%) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (m, 4H), 7.37 – 7.28 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 6.28 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 2H), 4.33 – 4.26 (m, 6H), 1.51 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.1(C), 134.1(CH), 133.7(CH), 133.4(CH), 128.3(CH), 128.1(CH), 126.9(C), 125.1(C), 124.9(C), 118.3(C), 117.4(CH),

114.4(CH), 109.8(C), 92.5(C), 92.4(C), 91.9(C), 74.8(CH), 67.2(CH₂), 27.0(CH₃). **HRMS (ESI):** m/z [M+Na]⁺ calcd for C₃₇H₂₆Br₂O₄Na: 715.0096; found: 715.0084.

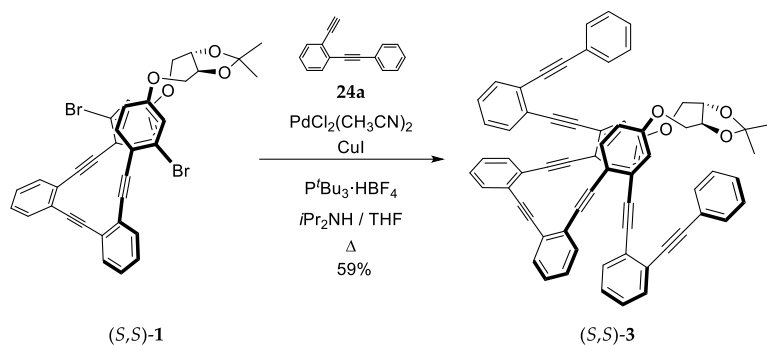
1.4. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF (*S,S*)-2-6

Compound (*S,S*)-2



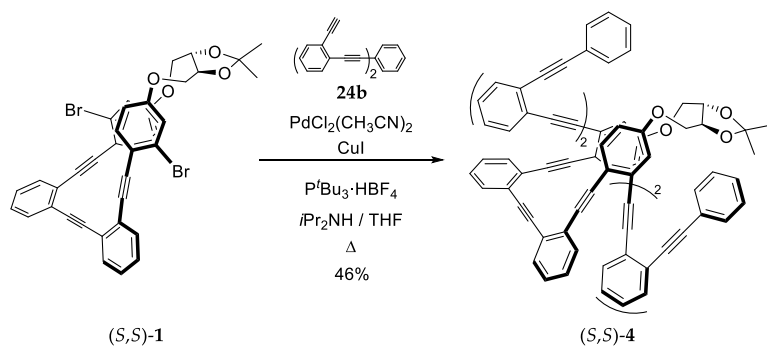
It was prepared from (*S,S*)-1 (100 mg, 0.14 mmol) and phenylacetylene (31 μ L, 0.43 mmol) according to previously described GP2 for 24h to give (*S,S*)-2 (102 mg, 98%) as a yellowish solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 6.6, 1.4 Hz, 6H), 7.27 – 7.24 (m, 4H), 7.19 (tt, J = 7.6, 1.6, 0.9 Hz, 4H), 7.13 (tt, J = 7.6, 7.1, 1.3 Hz, 4H), 6.81 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 6.37 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 2H), 4.40 – 4.37 (m, 4H), 4.33 – 4.29 (m, 2H), 1.53 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.48 (C), 133.71 (CH), 133.65 (CH), 133.36 (CH), 132.04 (CH), 128.25 (CH), 128.12 (CH), 128.03 (CH), 127.68 (CH), 127.26 (C), 125.58 (C), 124.96 (C), 123.34 (C), 119.14 (C), 116.47 (CH), 115.21 (CH), 109.62 (C), 93.87 (C), 92.88 (C), 92.69 (C), 91.43 (C), 88.42 (C), 74.99 (CH), 66.96 (CH₂), 27.01 (CH₃). **HRMS (ESI):** m/z [M]⁺ calcd for C₅₃H₃₆O₄: 759.2511; found: 759.2509.

Compound (S,S)-3



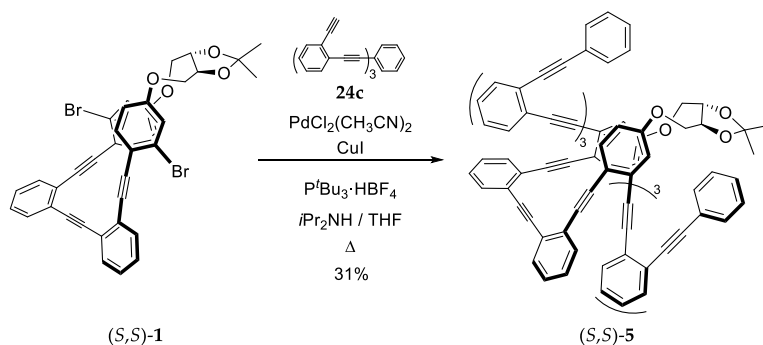
It was prepared from (S,S)-1 (135 mg, 0.19 mmol) and **24a** (118 mg, 0.58 mmol) according to previously described GP2 for 24h to give (S,S)-3 (110 mg, 59%) as a yellowish solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58 – 7.53 (m, 6H), 7.50 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 7.45 (ddd, *J* = 7.8, 3.3, 1.3 Hz, 4H), 7.34 – 7.27 (m, 6H), 7.22 – 7.10 (m, 8H), 7.03 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 6.25 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 2H), 4.29 – 4.26 (m, 2H), 4.20 – 4.13 (m, 4H), 1.50 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.37 (C), 133.88 (CH), 133.46 (CH), 133.39 (CH), 132.52 (CH), 131.83 (CH), 131.58 (CH), 128.47 (CH), 128.41 (CH), 128.01 (CH), 127.87 (CH), 127.77 (CH), 127.52 (CH), 127.18 (C), 125.97 (C), 125.79 (C), 125.60 (C), 124.96 (C), 123.54 (C), 119.08 (C), 116.67 (CH), 115.30 (CH), 109.51 (C), 93.57 (C), 92.81 (C), 92.64 (C), 92.59 (C), 92.48 (C), 91.67 (C), 88.69 (C), 74.93 (CH), 66.84 (CH₂), 26.99 (CH₃). HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₆₉H₄₄O₄: 959.3137; found: 959.3139.

Compound (S,S)-4



It was prepared from (*S,S*)-**1** (135 mg, 0.19 mmol) and **24b** (176 mg, 0.58 mmol) according to previously described GP2 for 24h to give (*S,S*)-**4** (104 mg, 46%) as a yellowish solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.63 – 7.57 (m, 4H), 7.58 – 7.53 (m, 4H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 4H), 7.41 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 11H), 7.20 – 7.11 (m, 5H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 7.04 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 6.10 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 2H), 4.24 – 4.18 (m, 2H), 4.13 – 4.08 (m, 4H), 1.49 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.30 (C), 133.86 (CH), 133.41 (CH), 133.36 (CH), 132.49 (CH), 132.31 (CH), 131.88 (CH), 131.77 (CH), 128.52 (CH), 128.47 (CH), 128.45 (CH), 128.18 (CH), 128.14 (CH), 127.96 (CH), 127.94 (CH), 127.82 (CH), 127.45 (CH), 127.02 (C), 126.18 (C), 126.01 (C), 125.82 (C), 125.79 (C), 125.58 (C), 124.92 (C), 123.42 (C), 118.98 (C), 116.93 (CH), 115.19 (CH), 109.44 (C), 93.90 (C), 92.90 (C), 92.79 (C), 92.68 (C), 92.65 (C), 92.48 (C), 92.28 (C), 91.54 (C), 88.59 (C), 74.98 (CH), 66.82 (CH₂), 27.00 (CH₃). HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₈₅H₅₂O₄: 1159.3763; found: 1159.3799.

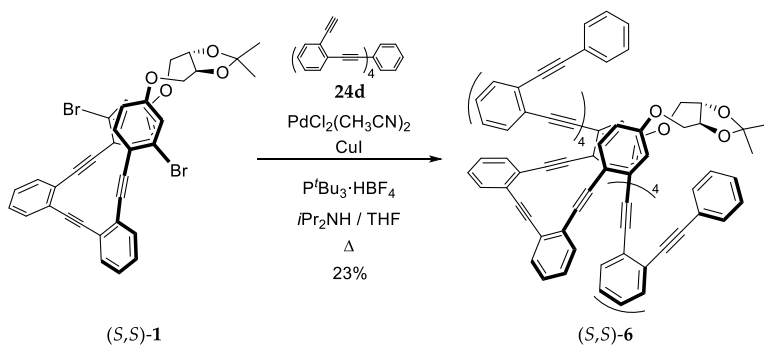
Compound (*S,S*)-5



It was prepared from (*S,S*)-**1** (100 mg, 0.14 mmol) and **24c** (232 mg, 0.58 mmol) according to previously described GP2 for 24h to give (*S,S*)-**5** (60 mg, 31%) as a yellowish solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.63 – 7.58 (m, 4H), 7.58 – 7.50 (m, 8H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 6H), 7.27 – 7.21 (m, 10H), 7.17 – 7.07 (m, 8H), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.72 (s, 2H), 6.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.22 (bsignal, 2H), 4.17 – 4.08 (m, 4H), 1.40 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.37 (C), 133.69 (CH), 133.44 (CH), 133.36 (CH), 132.47 (CH), 132.39 (CH), 132.02 (CH),

131.90 (CH), 131.85 (CH), 128.51 (CH), 128.46 (CH), 128.36 (CH), 128.28 (CH), 128.16 (CH), 128.14 (CH), 127.95 (CH), 127.90 (CH), 127.85 (CH), 127.48 (CH), 127.04 (C), 126.09 (C), 125.97 (C), 125.94 (C), 125.79 (C), 125.57 (C), 124.90 (C), 123.43 (C), 118.87 (C), 116.69 (CH), 115.45 (CH), 109.32 (C), 93.77 (C), 92.97 (C), 92.84 (C), 92.67 (C), 92.66 (C), 92.61 (C), 92.41 (C), 92.31 (C), 91.55 (C), 88.59 (C), 74.87 (CH), 66.82 (CH₂), 26.89 (CH₃). **HRMS (ESI):** m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₀₁H₆₀O₄: 1359.4389; found: 1359.4474.

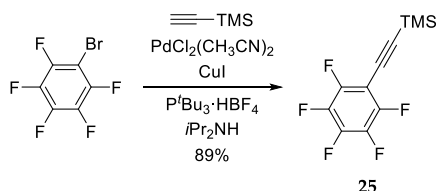
Compound (S,S)-6



It was prepared from (S,S)-1 (100 mg, 0.14 mmol) and **24d** (290 mg, 0.58 mmol) according to previously described GP2 for 24h to give (S,S)-6 (51 mg, 23%) as a brown solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 15H), 7.49 – 7.45 (m, 3H), 7.43 (dd, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 2H), 7.30 – 7.20 (m, 19H), 7.20 – 7.05 (m, 9H), 7.02 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 6.05 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 2H), 4.23 – 4.18 (m, 2H), 4.15 – 4.09 (m, 4H), 1.38 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.37 (C), 133.72 (CH), 133.44 (CH), 133.35 (CH), 132.52 (CH), 132.39 (CH), 132.33 (CH), 132.24 (CH), 132.21 (CH), 132.16 (CH), 132.02 (CH), 131.90 (CH), 131.84 (CH), 128.49 (CH), 128.41 (CH), 128.32 (CH), 128.26 (CH), 128.08 (CH), 128.06 (CH), 127.96 (CH), 127.88 (CH), 127.86 (CH), 127.48 (CH), 127.04 (C), 126.04 (C), 125.93 (C), 125.92 (C), 125.88 (C), 125.87 (C), 125.83 (C), 125.79 (C), 125.73 (C), 125.57 (C), 124.90 (C), 123.38 (C), 118.84 (C), 116.72 (CH), 115.40 (CH), 109.30 (C), 93.87 (C), 92.98 (C), 92.84 (C), 92.79 (C), 92.67 (C), 92.62 (C), 92.59 (C), 92.56 (C), 92.45 (C), 92.37 (C), 91.53 (C), 88.49 (C), 74.86 (CH), 66.80 (CH₂), 26.88 (CH₃). **HRMS (ESI):** m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₁₇H₆₈O₄: 1559.5015; found: 1559.5010.

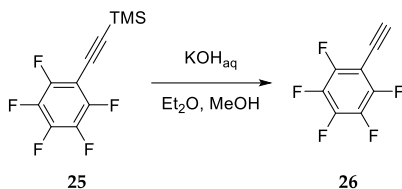
1.5. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF (*S,S,P*)-7

Compound 25



Compound **25** was prepared from bromopentafluorobenzene (2.0 g, 8.10 mmol) and (triisopropylsilyl)acetylene (1.23 mL, 8.9 mmol) according to previously described *GP2* for 5h. In this case the mixture was washed using pentane as organic solvent, and the residue was purified by flash chromatography with pentane as eluent to give **25** (1.9 g, 89%) as yellowish oil. The product was characterised and showed NMR spectra identical to reported data.^{227a} ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.19 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 88.13(C), 86.11(C), -0.36(CH_3). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -132.00 – -132.15 (m, 2F), -153.88 (t, $J = 20.8$ Hz, F), -159.81 – -160.03 (m, 2F).

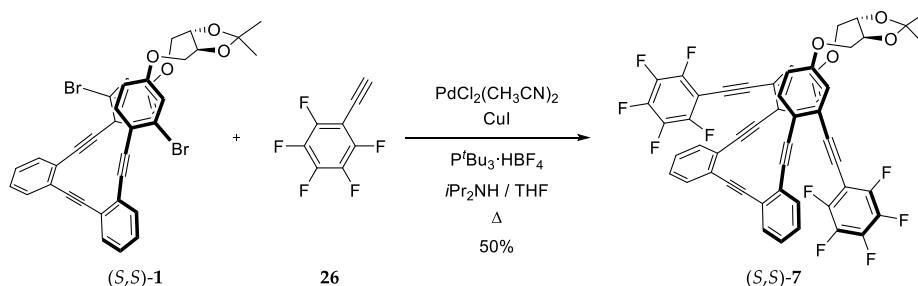
Compound 26



The desprotection of **25** was carried out following the protocol established by Moore and collaborators.²²⁸ An aqueous solution of KOH (0.5 mL, 2g/mL) was added in one portion to a solution of **25** in a mixture of ether (10 mL) and MeOH (15 mL). After it was vigorously stirred at room temperature for 1.5 min, it was diluted quickly with water (50 mL). Care was taken to avoid nucleophilic attack to the fluorine groups by the in situ generated methoxide anion by terminating the reaction within a few minutes. The mixture was extracted with pentane and the organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure at 0 °C to

give **26** as a yellowish oil. This crude mixture was used in the next step without further purification.

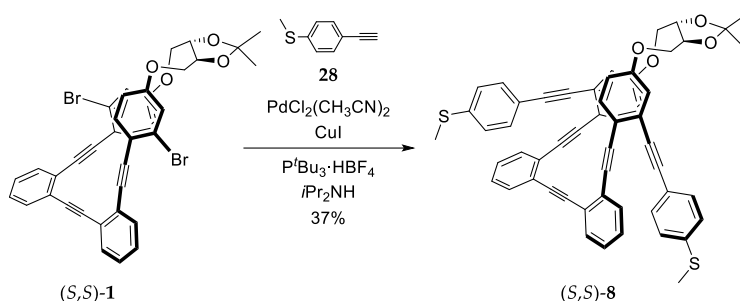
Compound (S,S)-7



Was prepared from *(S,S,P)*-1 (73 mg, 0.11 mmol) and **26** (300 mg, 1.57 mmol) according to previously described GP2 for 24h to give *(S,S)*-7 (49 mg, 50%) as a white solid. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 4H), 7.24 – 7.20 (m, 4H), 6.75 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 4.44 – 4.30 (m, 6H), 1.53 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 157.44(C), 134.30(CH), 133.50(CH), 132.71(CH), 127.80(CH), 127.72(CH), 125.31(C), 124.88(C), 124.52(C), 119.81(C), 118.63(CH), 113.65(CH), 109.66(C), 92.01(C), 91.95(C), 91.20(C), 74.92(CH), 66.88(CH_2), 26.96(CH_3). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -134.38 – -134.93 (m, 2F), -153.12 (t, $J = 21.0$ Hz, F), -162.42 – -163.18 (m, 2F). **HRMS (ESI):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{53}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{NaF}_{10}$: 939.1569; found: 939.1567.

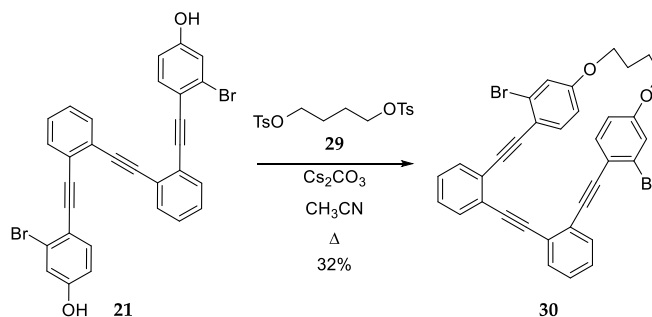
1.6. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF (S,S)-8, 31 AND 33

Compound (S,S)-8



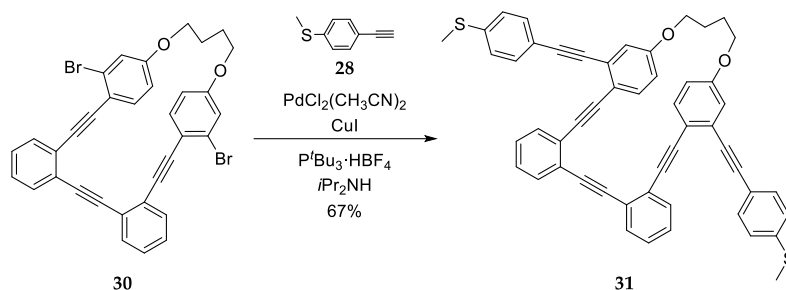
It was prepared from (S,S)-1 (100 mg, 0.14 mmol) and **28** (166 mg, 1.12 mmol) according to previously described GP2 to give (S,S)-8 (43 mg, 37%) as a yellowish solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-*d*) δ 7.58 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.34 (dt, *J* = 8.6, 2.1, 1.3 Hz, 4H), 7.30 – 7.25 (m, 4H), 7.21 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.90 (dt, *J* = 8.5, 2.2, 1.3 Hz, 4H), 6.74 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 6.40 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 2H), 4.41 – 4.35 (m, 4H), 4.33 – 4.27 (m, 2H), 2.43 (s, 6H), 1.53 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.43(C), 139.07(C), 133.77(CH), 133.67(CH), 133.30(CH), 132.35(CH), 128.02(CH), 127.62(CH), 127.21(C), 125.61(C), 125.43(CH), 124.95(C), 119.68(C), 119.13(C), 116.72(CH), 114.61(CH), 109.61(C), 93.82(C), 93.00(C), 92.77(C), 91.28(C), 88.54(C), 74.98(CH), 66.92(CH₂), 27.00(CH₃), 15.36(CH₃). HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₅₅H₄₀O₄NaS₂: 851.2266; found: 851.2258.

Compound 30



1,4-Bis(*p*-toluenesulfonyl)butane **29** (123 mg, 0.31 mmol) and Cs₂CO₃ (241 mg, 0.74 mmol) was added to a 250 mL two neck round-bottomed flask under argon atmosphere. A solution of compound **21** (175 mg, 0.31 mmol) dissolved in CH₃CN dry (120 mL) was added then. The mixture was stirred with reflux during 24 h. Afterwards, the mixture was supported on celite and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, Hexane/EtOAc, 8:2) to give **30** (62 mg, 32%) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ 7.70 – 7.65 (m, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 6.23 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 2H), 4.25 – 4.13 (m, 4H), 1.99 – 1.88 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157.74(C), 134.21(CH), 133.52(CH), 133.17(CH), 128.27(CH), 127.96(CH), 126.50(C), 125.39(C), 124.94(C), 117.27(C), 116.94(CH), 115.48(CH), 92.70(C), 92.37(C), 91.48(C), 67.41(CH₂), 23.90(CH₂). HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₄H₂₂O₂NaBr₂: 642.9884; found: 642.9901.

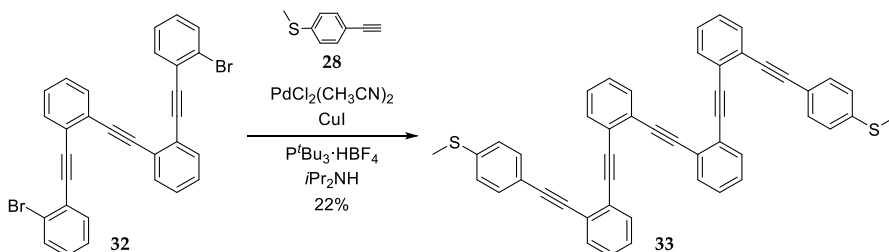
Compound 31



It was prepared from **30** (68 mg, 0.11 mmol) and **28** (130 mg, 0.88 mmol) according to previously described GP2 to give **31** (56 mg, 67%) as a yellowish solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ 7.56 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 2H), 7.39 (dt, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 4H), 7.25 – 7.17 (m, 6H), 6.96 (dt, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 4H), 6.70 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 6.31 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 2H), 4.22 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.44 (s, 6H), 1.97 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157.35(C), 139.01(C), 133.70(CH), 133.63(CH), 133.03(CH), 132.28(CH), 127.98(CH), 127.48(CH), 126.79(C), 125.72(C), 125.58(CH), 125.05(C), 119.89(C), 118.09(C), 116.56(CH), 115.53(CH), 93.25(C),

92.70(C), 90.90(C), 88.94(C), 67.52(CH₂), 24.73(CH₂), 15.43(CH₃). **HRMS (ESI):** *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₅₂H₃₆O₂NaS₂: 779.2054; found: 779.2057.

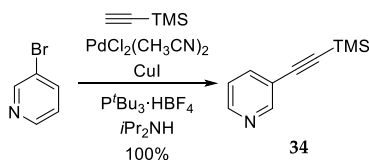
Compound 33



It was prepared from **32** (524 mg, 0.98 mmol) and **28** (580 mg, 3.92 mmol) according to previously described GP2 to give **33** (143 mg, 22%) as a yellowish solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ 7.61 – 7.52 (m, 6H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.41 (dt, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 4H), 7.28 – 7.20 (m, 8H), 7.12 (dt, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 4H), 2.45 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 139.45(C), 132.49(CH), 132.37(CH), 132.11(CH), 132.08(CH), 131.75(CH), 128.17(CH), 128.15(CH), 127.91(CH), 125.88(CH), 125.86(C), 125.84(C), 119.68(C), 93.68(C), 92.64(C), 92.57(C), 92.44(C), 88.63(C), 15.48(CH₃). **HRMS (ESI):** *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₄₈H₃₀NaS₂: 693.1687; found: 693.1686.

1.7. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF (*S,S*)-9 AND 39

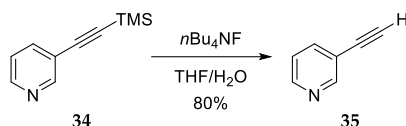
Compound 34



Compound **34** was prepared from 3-bromopyridine (1.20 g, 7.60 mmol) and (triisopropylsilyl)acetylene (2.10 mL, 15.0 mmol) according to previously described GP2 for 3h to give **34** (1.33 g, 100%) as a colourless oil. The product was characterised

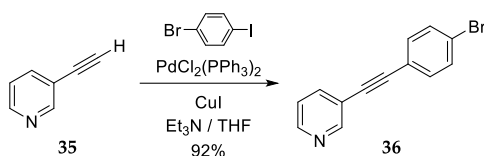
and showed NMR spectra identical to reported data.²⁹⁵ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 – 8.66 (m, 1H), 8.52 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (dt, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 0.26 (s, 9H).

Compound 35



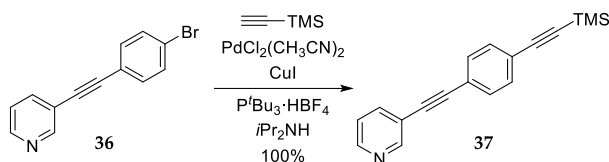
Due to the volatility of **35**, the TMS protecting group was not removed following the previously described *GP3*. Instead, to a solution of **34** (1.33 g, 7.59 mmol) in THF (8 ml) with a 4-5 drops of water, Bu₄NF (479 mg, 1.52 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature until complete consumption of the starting material (TLC, 1 h). The solution was then diluted with diethyl ether, washed with saturated aq NH₄Cl solution, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, Hexane/CH₂Cl₂, 8:2) to give **35** (626 mg, 80%) as a colourless oil. Due to its volatility, the product was directly used in the next step without further characterization.

Compound 36



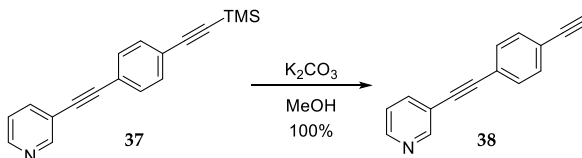
36 was prepared from **35** (626 mg, 6.07 mmol) and *p*-bromoiodobenzene (1.15 g, 4.05 mmol) according to previously described *GP1* for 24h to give **36** (961 mg, 92%) as a white solid. The product was characterised and showed NMR spectra identical to reported data.²⁹⁷ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.54 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (dd, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 1H).

Compound 37



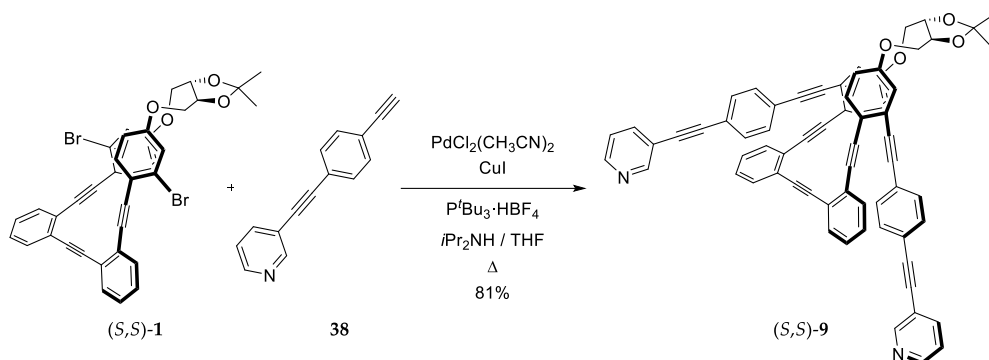
Compound **37** was prepared from **36** (961 mg, 3.72 mmol) and (triisopropylsilyl)acetylene (1.03 mL, 7.45 mmol) according to previously described GP2 for 24h to give **37** (1.03 g, 100%) as a yellowish white solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.79 (dt, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 4H), 7.28 (dd, *J* = 7.9, 5.1 Hz, 1H), 0.25 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 152.4(CH), 148.9(CH), 138.5(CH), 132.1(CH), 131.6(CH), 123.7(C), 123.2(CH), 122.6(C), 120.4(C), 104.6(C), 96.8(C), 92.4(C), 87.9(C), 0.0(CH₃). HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₈NSi: 276.1209; found: 276.1202.

Compound 38



38 was prepared from **37** (1.03 g, 3.72 mmol) according to previously described GP3 for 2h to give **38** (757 mg, 100%) as a yellowish white solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.48 (m, 4H), 7.27 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.21 (s, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 152.3(CH), 148.9(CH), 138.5(CH), 132.2(CH), 131.6(CH), 123.1(C), 123.0(CH), 122.5(C), 120.2(C), 92.1(C), 87.9(C), 83.2(C), 79.4(C). HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₀N: 204.0813; found: 204.0806.

Compound (S,S)-9



Was prepared from (S,S)-1 (200 mg, 0.29 mmol) and **38** (176 mg, 0.86 mmol) according to previously described GP2 for 24h to give (S,S)-9 (221 mg, 81%) as a yellow solid. It was characterised both in CD_2Cl_2 and *d*-DMSO.

*CD*₂*Cl*₂

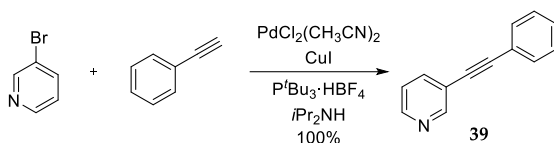
¹H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.74 (s, 2H), 8.54 (bsignal, 2H), 7.80 (dt, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 2H), 7.63 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 7.48 (dt, $J = 7.6, 0.7$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.37 – 7.26 (m, 8H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 6.76 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 6.51 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 2H), 4.42 – 4.36 (m, 4H), 4.35 – 4.29 (m, 2H), 1.50 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 158.0(C), 152.7(CH), 149.3(CH), 138.8(CH), 134.2(CH), 133.7(CH), 132.4(CH), 131.8(CH), 128.7(CH), 128.4(CH), 127.1(C), 125.7(C), 125.2(C), 124.2(C), 123.6(CH), 122.7(C), 119.5(C), 117.7(CH), 115.3(CH), 109.9(C), 93.7(C), 93.2(C), 93.1(C), 92.7(C), 91.7(C), 90.9(C), 88.2(C), 75.3(CH), 67.5(CH₂), 27.2(CH₃). HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ calcd for C₆₇H₄₃N₂O₄: 939.3223; found: 939.3252.

*DMSO-d*₆

¹H NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 8.71 (s, 2H), 8.56 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.71 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 10H), 7.29 (dd, $J = 8.6, 1.2$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 6.82 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 6.67 (dd, $J = 8.7, 1.2$ Hz, 2H), 4.44 – 4.26 (m, 6H), 1.42 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, *DMSO-d*₆) δ 157.4(C), 151.6(CH), 149.1(CH), 138.5(CH), 133.8(CH), 133.6(CH), 133.1(CH),

131.6(CH), 131.1(CH), 128.8(CH), 128.4(CH), 125.6(C), 124.3(C), 123.7(C), 123.6(CH), 122.9(C), 121.5(C), 119.2(C), 117.8(C), 117.4(CH), 115.2(CH), 108.6(C), 92.7(C), 92.6(C), 92.4(C), 91.8(C), 90.7(C), 90.3(C), 87.9(C), 74.1(CH), 66.6(CH₂), 26.8(CH₃).

Compound 39



Was prepared from 3-bromopyridine (0.12 mL, 1.26 mmol) and phenylacetylene (0.28 mL, 2.53 mmol) according to previously described GP2 for 24h to give 39 (225 mg, 100%) as a yellow solid. It was characterised both in CD₂Cl₂ and *d*-DMSO.

CD₂Cl₂

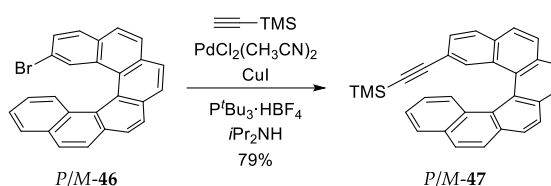
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.75 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.30 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 152.8(CH), 149.3(CH), 138.8(CH), 132.2(CH), 129.4(CH), 129.1(CH), 123.6(CH), 123.2(C), 120.9(C), 92.9(C), 86.5(C). HRMS (GC-EI+): *m/z* [M]⁺ calcd for C₁₃H₉N: 179.0735; found: 179.0741.

DMSO-*d*₆

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (dt, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 151.6(CH), 149.0(CH), 138.6(CH), 131.5(CH), 129.3(CH), 128.9(CH), 123.7(CH), 121.7(C), 119.4(C), 92.3(C), 86.1(C).

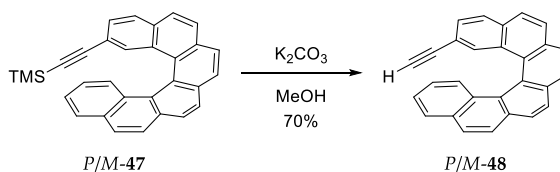
1.8. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF (*S,S,P,P*)-**11**, (*S,S,M,M*)-**11**, (*S,S,P,P,P*)-**12**, (*S,S,P,P,M*)-**12** AND (*S,S,M,M,M*)-**12**

Compound 47



Compound **47** was prepared from racemic 2-bromo[6]helicene **46** (400 mg, 0.98 mmol) and (triisopropylsilyl)acetylene (0.32 mL, 2.94 mmol) according to previously described *GP2* for 1h to give *P/M*-**47** (326 mg, 79%) as a cloudy solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05 – 7.98 (m, 3H), 7.99 – 7.91 (m, 4H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.76 (bsignal, 1H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J = 8.0, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.72 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 0.16 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 133.30(C), 133.16(CH), 132.30(C), 131.66(C), 131.57(C), 131.47(C), 129.83(C), 129.24(C), 128.04(CH), 127.94(C), 127.89(CH), 127.76(CH), 127.53(CH), 127.45(CH), 127.37(CH), 127.34(CH), 127.27(CH), 127.04(CH), 126.26(CH), 126.01(CH), 124.80(CH), 124.16(C), 119.33(C), 105.50(C), 93.25(C), -0.00(CH_3). **HRMS (ESI):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{NaSi}$: 447.1545; found: 447.1539.

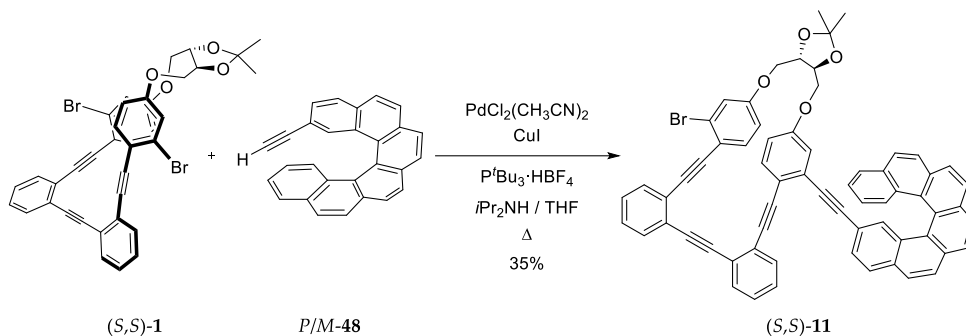
Compound 48



48 was prepared from **47** (326 mg, 0.76 mmol) according to previously described *GP3* for 2h to give **48** (186 mg, 70%) as a cloudy solid. The product was characterised and showed NMR spectra identical to reported data.²⁹⁸ $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04 – 7.99 (m, 3H), 7.99 – 7.93 (m, 4H), 7.87 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 2H), 7.79 (bsignal, 1H),

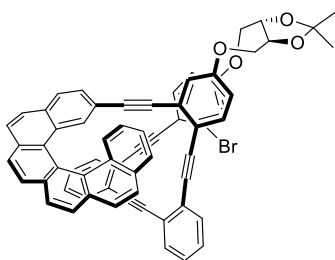
7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 6.73 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 2.72 (s, 1H). **HRMS (GC-EI+):** m/z $[M]^+$ calcd for $C_{28}H_{16}$: 352.1252; found: 352.1263.

Compound (S,S)-11



Was prepared from (S,S)-1 (180 mg, 0.26 mmol) and **48** (90 mg, 0.26 mmol) according to previously described GP2 for 24h to give two diastereoisomeric compounds that are in agreement with the structure (S,S)-11 (88 mg, 35%) as a yellowish solid. The mix of these compounds was separated by HPLC and both diastereoisomers were characterized.

(S,S,P,P)-11

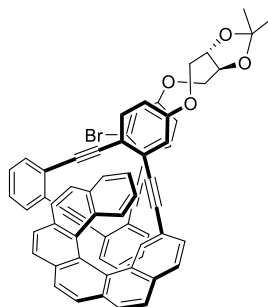


(S,S,P,P)-11

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.1, 3.3$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.78 (bsignal, 1H), 7.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.51 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 7.13

- 7.07 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.70 – 6.64 (m, 1H), 6.63 (ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 6.54 – 6.45 (m, 3H), 6.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 4.46 – 4.37 (m, 2H), 4.29 (tdd, $J = 12.0, 10.3, 4.9$ Hz, 4H), 1.53 (s, 6H).
HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$ calcd for $C_{65}H_{41}O_4NaBr$: 987.2086; found: 987.2060.

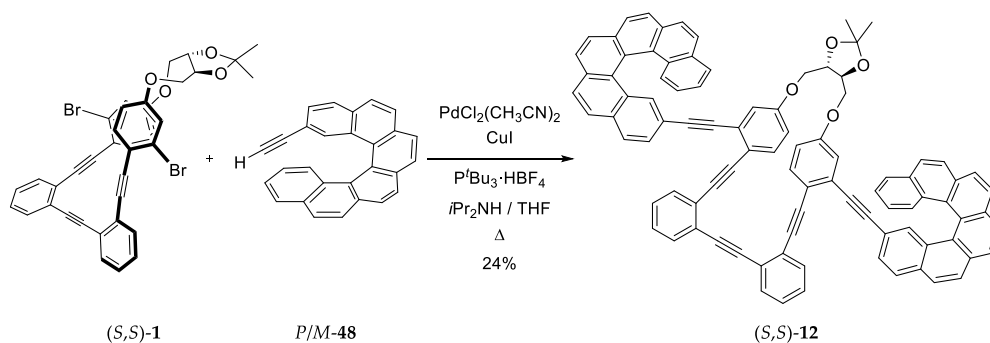
(S,S,M,M)-11



(S,S,M,M)-11

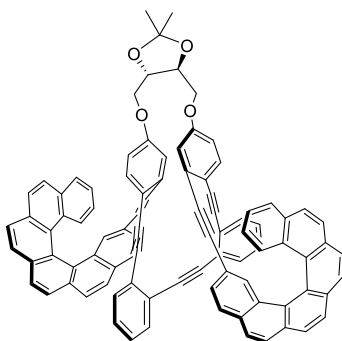
1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 3H), 7.84 – 7.75 (m, 4H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 8.8, 8.0$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.19 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.12 (ddd, $J = 8.0, 6.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 3H), 6.96 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.84 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 6.64 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.44 – 4.39 (m, 2H), 4.37 – 4.27 (m, 4H), 1.58 (m, 6H). **^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$)** δ 158.16(C), 157.19(C), 134.15(CH), 133.71(CH), 133.58(CH), 133.35(CH), 133.26(C), 132.94(CH), 132.72(CH), 132.54(CH), 132.26(C), 131.67(C), 131.56(C), 131.38(C), 129.74(C), 129.22(C), 128.21(CH), 128.03(CH), 128.00(CH), 127.94(C), 127.81(CH), 127.76(C), 127.71(C), 127.66(CH), 127.58(CH), 127.49(CH), 127.34(CH), 127.26(CH), 127.13(CH), 126.84(CH), 126.81(C), 126.28(CH), 126.03(CH), 125.50(C), 124.78(CH), 124.44(C), 124.24(C), 119.56(C), 118.81(C), 118.37(C), 117.28(CH), 116.31(CH), 114.81(CH), 114.46(CH), 109.86(C), 94.59(C), 92.53(C), 92.33(C), 92.22(C), 91.77(C), 91.49(C), 87.37(C), 75.86(CH), 74.44(CH), 67.25(CH₂), 66.97(CH₂), 27.19(CH₃), 27.15(CH₃).
HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$ calcd for $C_{65}H_{41}O_4NaBr$: 987.2086; found: 987.2088.

Compound (S,S)-12



Was prepared from (S,S)-1 (91 mg, 0.13 mmol) and **48** (90 mg, 0.26 mmol) according to previously described GP2 for 24h to give three diastereoisomeric compounds that are in agreement with the structure (S,S)-12 (39 mg, 24%) as a yellowish solid. The mix of these compounds was separated by HPLC and all of them were characterized.

(S,S,P,P,P)-12



(S,S,P,P,P)-12

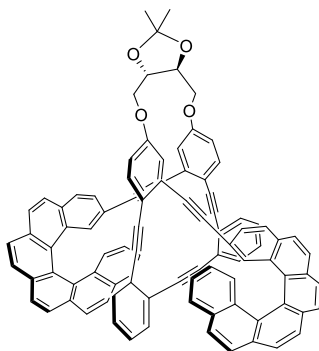
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.01 – 7.90 (m, 6H), 7.82 (bsignal, 2H), 7.79 (dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 4H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 6H), 6.98 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.64 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.4$ Hz, 4H), 6.56 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 6.28 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 2H), 4.43 – 4.39 (m, 4H), 4.38 –

4.33 (m, 2H), 1.60 (s, 6H). **HRMS (ESI):** m/z $[M+Na]^+$ calcd for $C_{93}H_{56}O_4Na$: 1259.4076; found: 1259.4066.

(S,S,P,P,M)-12

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 6.8, 1.9$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.99 (bsignal, 1H), 7.96 – 7.92 (m, 4H), 7.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.84 – 7.80 (m, 4H), 7.69 (q, $J = 8.5, 8.0$ Hz, 4H), 7.60 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.18 – 7.09 (m, 7H), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.69 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 6.63 – 6.57 (m, 3H), 6.52 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.44 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 4.49 – 4.31 (m, 6H), 1.64 (s, 3H), 1.61 (s, 3H). **HRMS (ESI):** m/z $[M+Na]^+$ calcd for $C_{93}H_{56}O_4Na$: 1259.4076; found: 1259.4070.

(S,S,M,M,M)-12



(S,S,M,M,M)-12

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.02 – 7.96 (m, 4H), 7.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.82 – 7.75 (m, 6H), 7.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.50 (dd, $J = 8.4, 3.9$ Hz, 4H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 2H), 7.13 – 7.04 (m, 4H), 7.05 – 6.97 (m, 4H), 6.75 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 6.57 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.4$ Hz, 2H), 6.31 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 2H), 4.49 – 4.42 (m, 4H), 4.40 – 4.35 (m, 2H), 1.65 (s, 6H). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 157.35(C), 133.54(CH), 133.26(C), 133.13(CH), 133.05(CH), 132.51(CH), 132.25(C), 131.68(C),

130.52(C), 129.72(C), 128.00(CH), 127.96(CH), 127.87(C), 127.83(CH), 127.68(C), 127.64(CH), 127.60(CH), 127.55(CH), 127.42(CH), 127.40(CH), 127.36(CH), 127.27(CH), 127.19(CH), 127.17(CH), 126.81(CH), 126.25(CH), 126.05(CH), 125.41(C), 124.75(CH), 124.53(C), 124.20(C), 121.78(C), 121.58(C), 119.54(C), 118.86(C), 115.98(CH), 115.52(CH), 110.02(C), 94.10(C), 92.49(C), 91.47(C), 87.54(C), 86.43(C), 75.44(CH), 67.21(CH₂), 27.35(CH₃). **HRMS (ESI):** *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₉₃H₅₆O₄Na: 1259.4076; found: 1259.4043.

2. HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY (HPLC) TRACES

2.1. HPLC JASCO LC-4000

HPLC analysis were performed on an JASCO LC-4000 Series equipped with the following modules: preparative pump (up to 30 mL/min, PU-4087), preparative autosampler (AS4058), preparative column oven (CO4065), PDA detector (MD4010, 1024 element photometric diode array with measurement wavelength range from 190nm to 900nm and resolution of 1nm) and automatic sample fraction collector advantec (CHF122SC). The column temperature was set at 20 °C and the flow was constant during the operation: 30 mL/min. According to these conditions, (*S,S,P*)-**2-6** have been purified and the different diastereoisomers of **11** and **12** have been separated.

Table ES1. Isolated peaks of *(S,S,P)*-2-6. Mobile phase: Hexane:AcOEt (8:2).

Wavelength: 280 nm.

Compound	Acquisition Time (min)	Compound	Acquisition Time (min)
<i>(S,S,P)</i> -2	19.63	<i>(S,S,P)</i> -5	13.92
<i>(S,S,P)</i> -3	24.66	<i>(S,S,P)</i> -6	22.62
<i>(S,S,P)</i> -4	53.33		

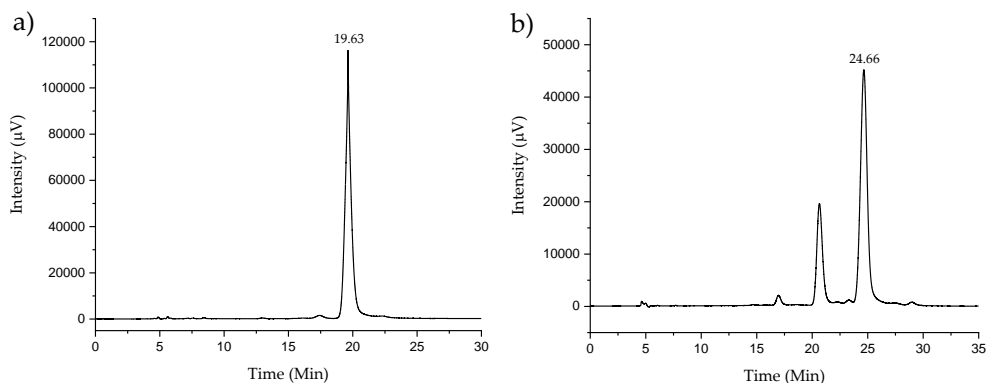


Figure ES1. HPLC chromatograms of a) *(S,S,P)*-2 and b) *(S,S,P)*-3.

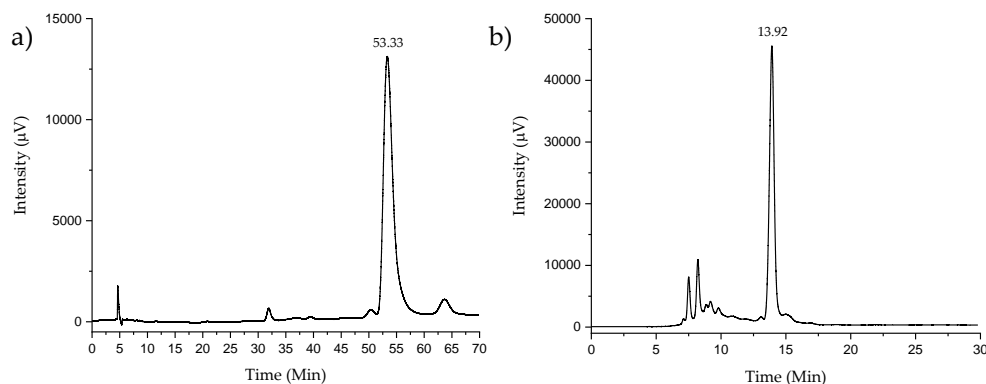


Figure ES2. HPLC chromatograms of a) *(S,S,P)*-4 and b) *(S,S,P)*-5.

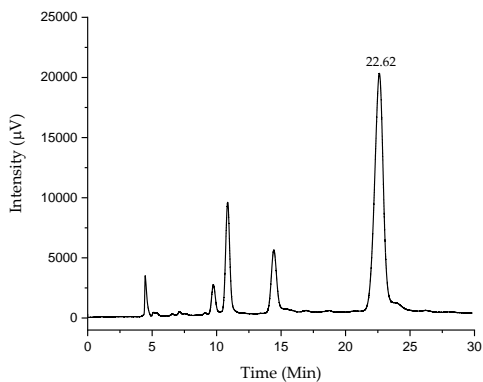


Figure ES3. HPLC chromatogram of (S,S,P) -6.

Table ES2. Isolated peaks of different diastereoisomers of **11** and **12**. Mobile phase: Hexane:AcOEt (95:5). Wavelength: 285 nm.

Compound	Acquisition Time (min)
(S,S,P,P) -11	24.43
(S,S,M,M) -11	25.01
(S,S,P,P,P) -12	32.40
(S,S,P,P,M) -12	33.67
(S,S,M,M,M) -12	35.61

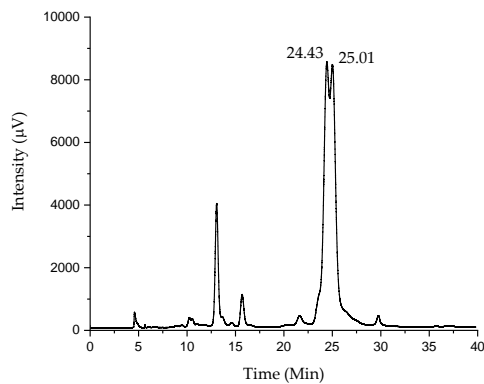


Figure ES4. HPLC chromatogram of (S,S,P,P) -11 and (S,S,M,M) -11.

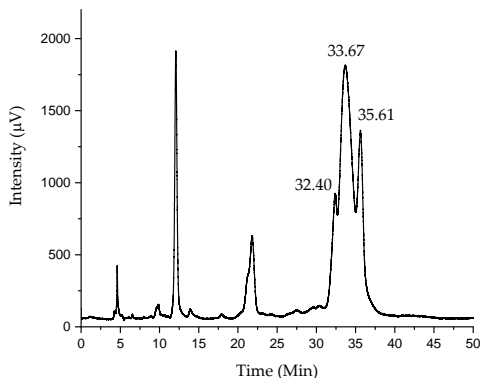


Figure ES5. HPLC chromatogram of (*S,S,P,P,P*)-**12**, (*S,S,P,P,M*)-**12** and (*S,S,M,M,M*)-**12**.

2.2. HPLC AGILENT 1260

HPLC analysis were performed on an Agilent 1260 series equipped with the following modules: quaternary pump (G7111B 1260 Quat Pump), automatic sample injector (G2258A 1260 DL ALS), column thermostat (G1316A 1260 TCC), DAD detector (G7115A 1260 DADWR) and an automatic sample collector (G1364C 1260 FC-AS). In order to purify (*S,S,P*)-**8**, **31** and **33**, LiChroCART® 250-4 packed with silica gel (5µm) was used as analytical column, where the column temperature was set at 20 °C and the flow was constant during the operation: 1 mL/min.

Table ES3. Isolated peaks of (*S,S,P*)-**8**, **31** and **33**. Mobile phase: Hexane:AcOEt (7:3).

Wavelength: 320 nm.

Compound	Acquisition Time (min)	Purity (%)
(<i>S,S,P</i>)- 8	12.587	98.97
31	12.179	95.24
33	7.634	98.41

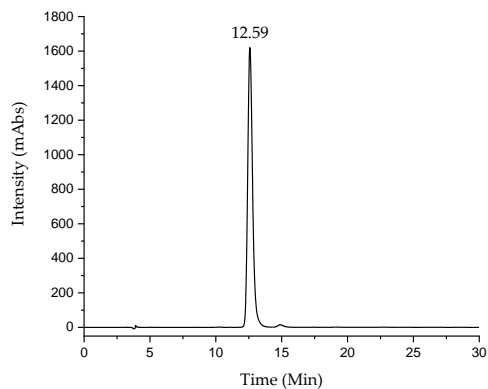


Figure ES6. HPLC chromatogram of *(S,S,P)*-8.

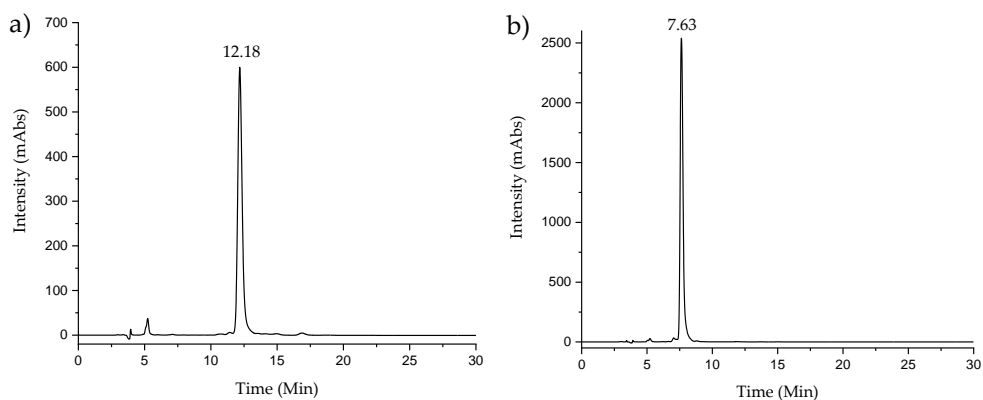


Figure ES7. HPLC chromatograms of a) **31** and b) **33**.

3. PHOTOPHYSICAL AND CHIROPTICAL PROPERTIES

Both absorption and emission measurements were performed in an Olis DSM172 spectrophotometer using a 1.0 cm path-length quartz cell and 2.5×10^{-5} M solutions of the ligands in HPLC grade solvents. A xenon lamp of 150 W was used for absorption measurements, while to emission measurements fixed wavelength LED (300 nm) was used as the excitation source.

Absorbance and CD spectra of (*S,S,P*)-**9**:Pd(II) and (*R,R,M*)-**9**:Pd(II) were recorded from 1.8×10^{-3} M solutions in CD_2Cl_2 using a 0.1 mm quartz cell (Hellma 0.1 mm quartz Suprasil®).

3.1. ABSORBANCE AND STEADY-STATE FLUORESCENCE SPECTRA

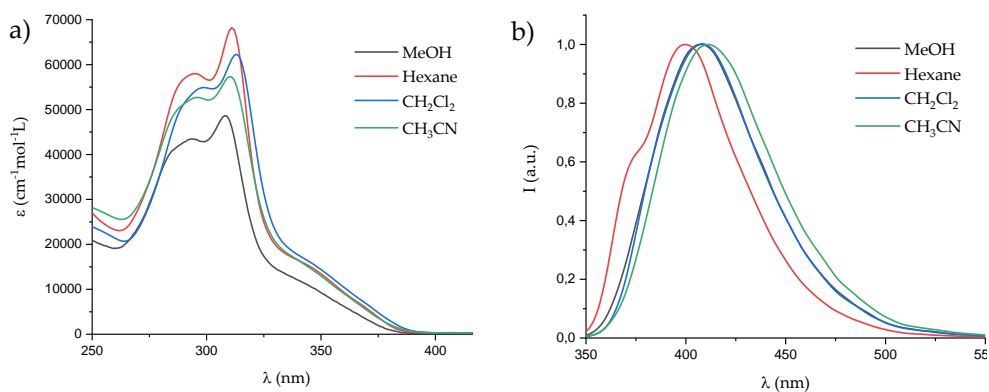


Figure ES8. a) Absorption and b) fluorescence emission ($\lambda_{\text{exc}} = 300$ nm) spectra of compound (*S,S,P*)-**1** in different solvents.

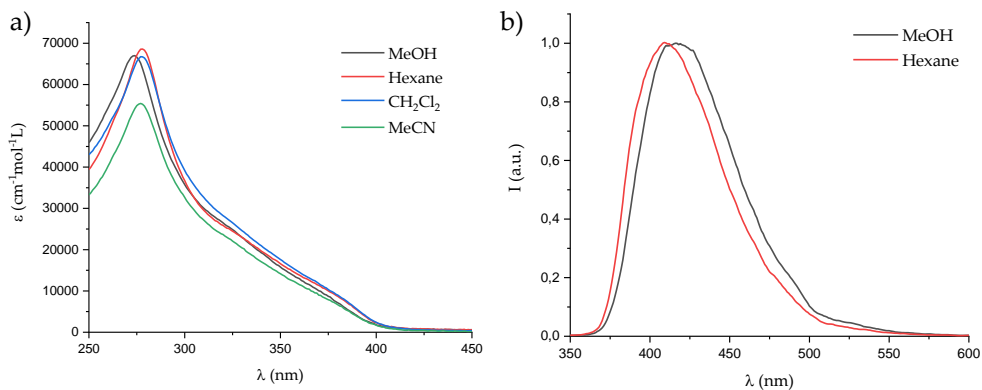


Figure ES9. a) Absorption and b) fluorescence emission ($\lambda_{\text{exc}} = 300$ nm) spectra of compound (*S,S,P*)-**3** in different solvents.

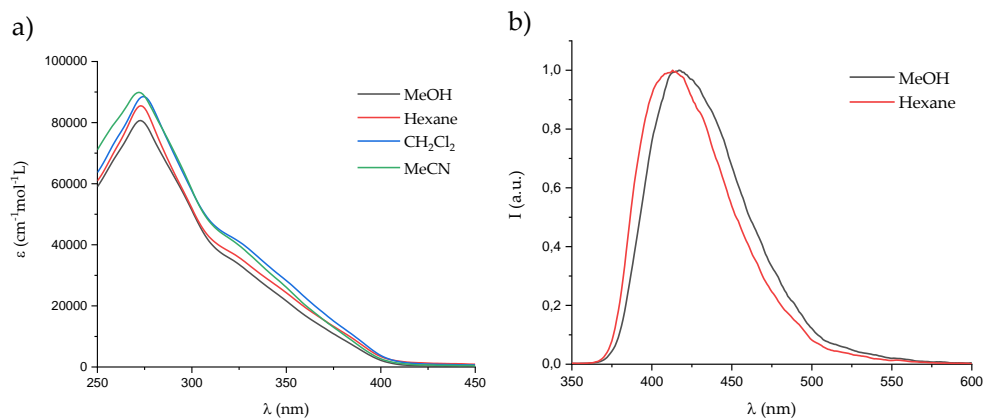


Figure ES10. a) Absorption and b) fluorescence emission ($\lambda_{exc} = 300$ nm) spectra of compound (S,S,P)-4 in different solvents.

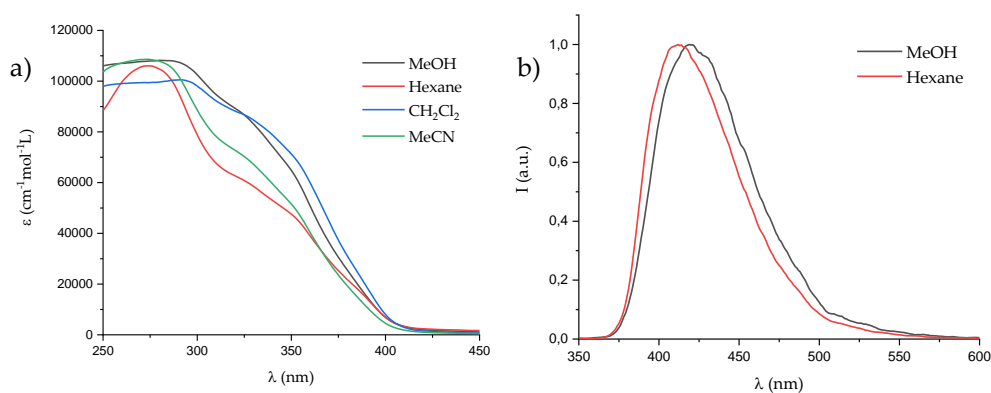


Figure ES11. a) Absorption and b) fluorescence emission ($\lambda_{exc} = 300$ nm) spectra of compound (S,S,P)-5 in different solvents.

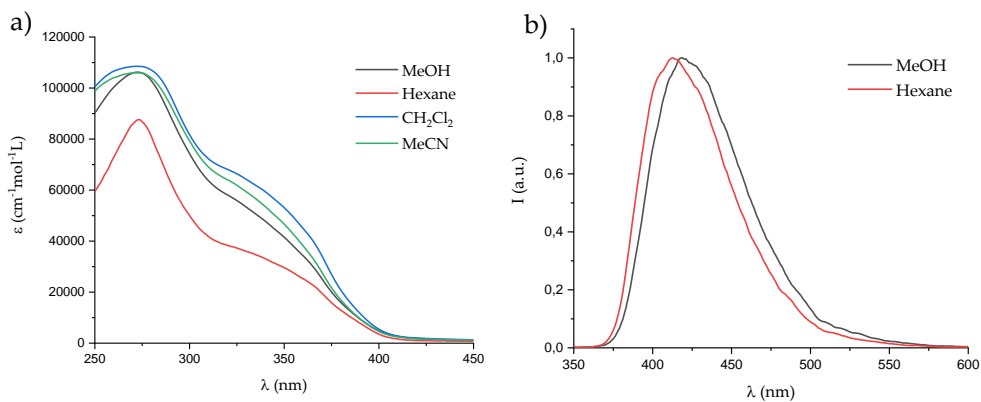


Figure ES12. a) Absorption and b) fluorescence emission ($\lambda_{exc} = 300$ nm) spectra of compound (S,S,P)-6 in different solvents.

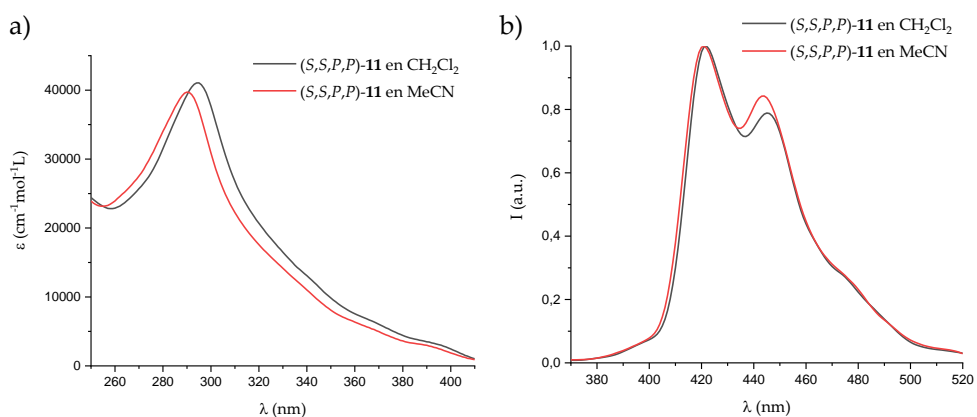


Figure ES13. a) Absorption and b) fluorescence emission ($\lambda_{exc} = 300$ nm) spectra of compound (S,S,P,P)-11 in different solvents.

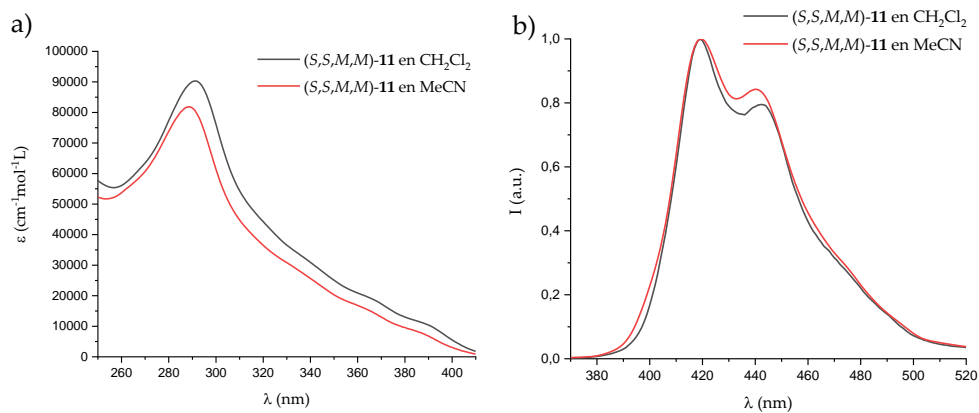


Figure ES14. a) Absorption and b) fluorescence emission ($\lambda_{exc} = 300$ nm) spectra of compound (S,S,M,M)-11 in different solvents.

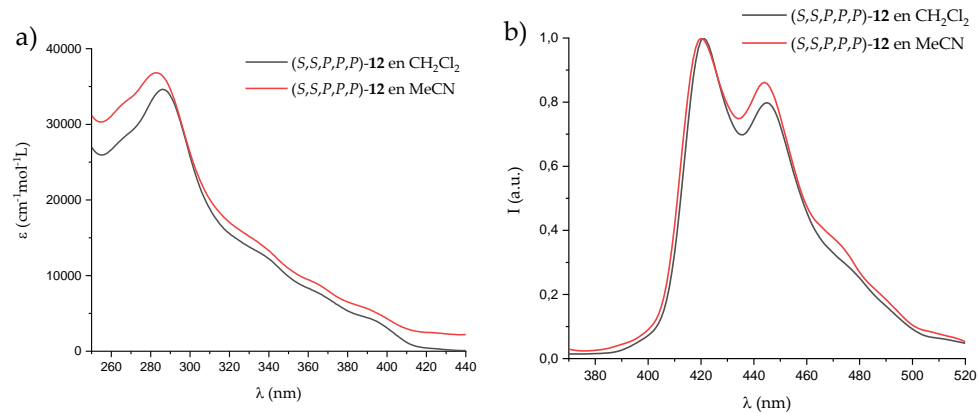


Figure ES15. A) Absorption and b) fluorescence emission ($\lambda_{exc} = 300$ nm) spectra of compound (S,S,P,P,P)-12 in different solvents.

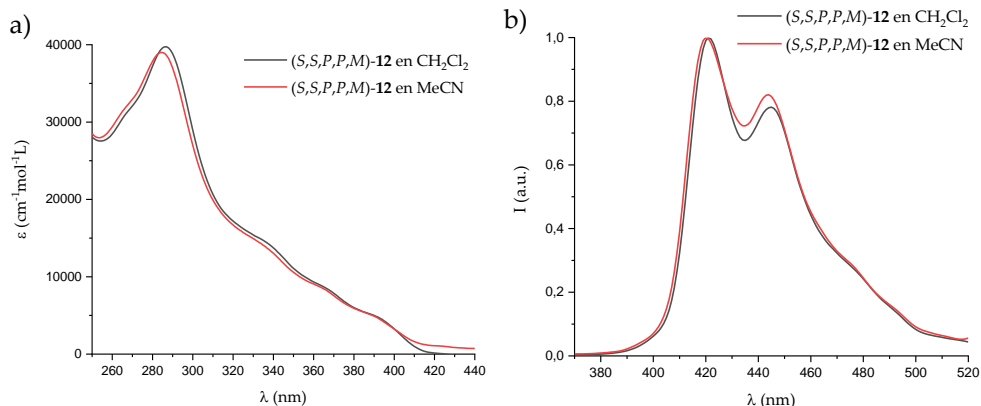


Figure ES16. A) Absorption and b) fluorescence emission ($\lambda_{\text{exc}} = 300 \text{ nm}$) spectra of compound (S,S,P,P,M) -12 in different solvents.

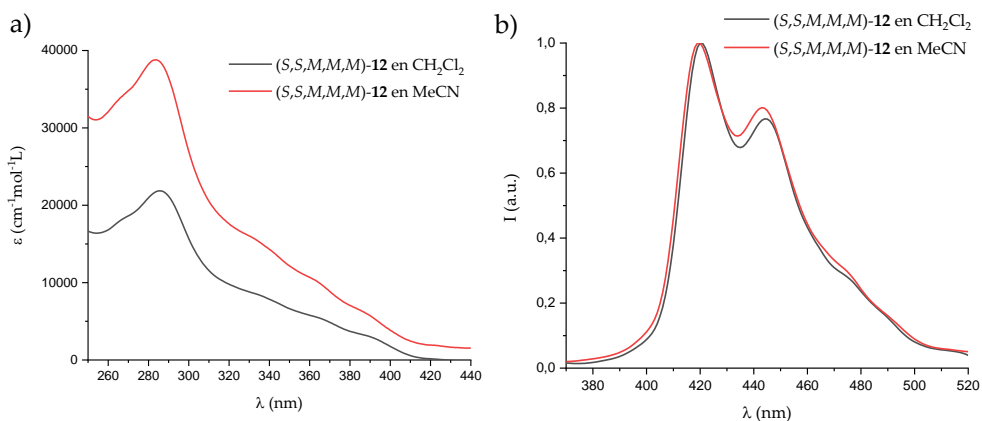


Figure ES17. A) Absorption and b) fluorescence emission ($\lambda_{\text{exc}} = 300 \text{ nm}$) spectra of compound (S,S,M,M,M) -12 in different solvents.

3.2. LIFETIMES, QUANTUM YIELDS AND TRES DECONVOLUTION

Quantum yields were determined by measuring both absorbance and fluorescence of sample and quinine in 0.1 M H_2SO_4 quinine sulphate as standard (Φ_f

= 0.54).³⁰⁰ For the relative determination of the fluorescence quantum yield Φ the following formula was used:³⁰¹

$$\Phi_x = \Phi_r \times \frac{F_x}{F_r} \times \frac{1 - 10^{-A_r(\lambda_{ex})}}{1 - 10^{-A_x(\lambda_{ex})}} \times \frac{n_x^2}{n_r^2} \quad \text{Equation ES1}$$

The subscripts x and r refer respectively to sample and reference (standard) fluorophore with known quantum yield Φ_r in a specific solvent; F stands for the spectrally corrected, integrated fluorescence spectra; $A(\lambda_{ex})$ denotes the absorbance at the used excitation wavelength λ_{ex} ; and n represents the refractive index of the solvent (in principle at the average emission wavelength). To minimize inner filter effects, the absorbance at the excitation wavelength λ_{ex} was kept under 0.1. The measurements were performed using 10×10 mm cuvettes on non-degassed samples.

Time-resolved fluorescence decay traces were collected via the time-correlated single photon counting (TCSPC) method using a FluoTime 200 fluorometer (PicoQuant, GmbH). The excitation source was a 325-nm LED using a 20 MHz excitation frequency. The full width at half maximum (fwhm) of the laser pulses was around 40 ps. The fluorescence emission was collected at a 90° geometry, focused at the detector after crossing through a polarizer (set at the magic angle), 2-mm slits, and a 2-nm bandwidth monochromator. TCSPC was achieved by a TimeHarp200 board, set at 36 ps/channel. Fluorescence decay traces were collected for the necessary time to reach 20,000 counts at the peak channel. For all the compounds decay traces were collected at 400,405 and 410nm, where the maximum of emission was observed.

Time-resolved emission spectroscopy (TRES) of compounds (S,S,P)-2 and (S,S,P)-5 was performed in four solvents (CH₂Cl₂, CH₃CN, MeOH and hexane) by

³⁰⁰ J. Olmsted, *J. Phys. Chem.* **1979**, 83, 2581–2584.

³⁰¹ B. Valeur, M. N. Berberan-Santos, *Molecular Fluorescence. Principles and Applications*, 2nd ed., Wiley-VCH: Weinheim (Germany), **2012**; J. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3rd ed., Springer-Verlag: New York, **2006**.

collecting 65 fluorescence decay traces in the 340-600 nm emission range ($\Delta\lambda_{em} = 5$ nm) at 20 MHz excitation frequency during a fixed amount of time (500 s), to maintain the overall intensity information.

The fluorescence decay traces were fitted to a bi-, three- or four-exponential function, by using a Levenberg-Marquard algorithm-based nonlinear least-squares error minimization deconvolution method iterative reconvolution methods (FluoFit 4.4 package, Picoquant GmbH). For each sample, the decay traces were fitted globally with the decay times linked as shared parameters, whereas the pre-exponential factors were local adjustable parameters. The quality of fittings was assessed by the value of the reduced chi-squared, χ^2 , parameter and random distributions of the weighted residuals and the autocorrelation functions.

For the TRES (Time Resolved Emission Spectroscopy) analysis and the estimation of the species-associated emission spectra (SAEMS), the fitting procedure described above was performed, by fitting globally the 61 decay traces. The SAEMS of each species I at any given emission wavelength (SAEMS _{i} (λ_{em})) is given by the fluorescence intensity emitted by the species I ($A_{i,\lambda_{em}} \times \tau_i$), normalized by the total intensity and corrected for the different detection sensitivity using the total intensity of the steady-state spectrum ($I_{ss,\lambda_{em}}$):

$$SAEMS_i(\lambda_{em}) = \frac{A_{i,\lambda_{em}} \times \tau_i}{\sum_i A_{i,\lambda_{em}} \times \tau_i} \cdot I_{ss,\lambda_{em}} \quad \text{Equation ES2}$$

The approximate contribution of each species can be assessed as the area under the SAEMS. This estimation assumes equal excitation rate for all the species, as the initial amount of each form in the excited state (after the pulse excitation) is unknown.

Table ES4. Fluorescence lifetimes (average of signals at 400, 405 and 410 nm) of compounds (*S,S,P*)-1-6 and 9 in CH₂Cl₂ solutions.

COMPOUND	τ_1	τ_2	τ_{average}
(<i>S,S,P</i>)-1	0.711±0.004	0.1786±0.0082	0.642
(<i>S,S,P</i>)-2	4.288±0.010	2.319±0.036	4.0382
(<i>S,S,P</i>)-3	4.542±0.021	2.62±0.02	3.7822
(<i>S,S,P</i>)-4	4.63±0.019	2.587±0.024	3.96
(<i>S,S,P</i>)-5	4.198±0.017	1.647±0.032	3.52
(<i>S,S,P</i>)-6	4.398±0.017	1.691±0.027	3.796
(<i>S,S,P</i>)-9	4.394±0.020	2.492±0.0021	3.67

Table ES5. Quantum yields and fluorescence lifetimes (average of signals at 400, 405 and 410 nm) of compound (*S,S,P*)-1 in different solvents.

SOLVENT	Φ	τ_1	τ_2	τ_{average}
CH ₂ Cl ₂	4.56±0.09	0.711±0.004	0.1786±0.0082	0.6422
Acetone	-	1.952±0.021	0.673±0.0069	1.1307
AcOEt	4.72±0.06	2.71±0.28	0.6682±0.0036	0.696
CH ₃ CN	3.27±0.07	0.8377±0.0006	0.512±0.012	0.7474
Et ₂ O	6.10±0.09	3.695±0.034	0.6537±0.0055	1.6902
Hexane	5.63±0.11	1.136±0.085	0.5517±0.0033	0.5733
MeOH	2.94±0.44	1.06±0.037	0.65±0.0041	0.6921
THF	4.70±0.44	3.91±0.25	0.6767±0.004	0.747
Toluene	6.24±0.51	4.086±0.39	0.6355±0.0032	0.674

Table ES6. Quantum yields and fluorescence lifetimes (average of signals at 400, 405 and 410 nm) of compound (*S,S,P*)-2 in different solvents.

SOLVENT	Φ	τ_1	τ_2	τ_{average}
CH ₂ Cl ₂	19.0±3.3	4.288±0.010	2.319±0.036	4.0382
Acetone	-	3.955±0.015	1.552±0.047	3.6848
AcOEt	22.9±1.1	3.805±0.014	2.105±0.037	3.499
CH ₃ CN	21.8±0.6	4.114±0.019	2.375±0.022	3.5163
Et ₂ O	34.0±1.1	4.20±0.015	2.259±0.037	3.8313
Hexane	23.9±0.5	3.554±0.015	2.202±0.023	3.1274
MeOH	23.9±0.2	4.236±0.018	2.452±0.022	3.6321
THF	29.1±4.6	3.964±0.015	2.131±0.034	3.5999
Toluene	26.1±0.6	3.6128±0.017	2.26±0.022	3.1231

Table ES7. Quantum yields of compounds (*S,S,P*)-3-6 and 9 in CH₂Cl₂, hexane, CH₃CN and methanol.

COMPOUND	CH ₂ Cl ₂	Hexane	CH ₃ CN	MeOH
(<i>S,S,P</i>)-3	10.2±0.9	13.3±0.5	5.6±1.3	4.7±1.5
(<i>S,S,P</i>)-4	13.6±2.1	5.5±0.2	5.2±1	5.7±0.4
(<i>S,S,P</i>)-5	10.8±0.9	12.1±0.3	7.5±0.4	15.5±0.7
(<i>S,S,P</i>)-6	7.9±1.5	4.0±0.1	3.7±0.2	4.6±0.3
(<i>S,S,P</i>)-9	25.2±0.2	34.5±4.0	37.1±4.9	45.7±4.3

Table ES8. Fluorescence lifetimes (average of signals at 400, 405 and 410 nm) (ns) of compounds (*S,S,P*)-**3-6** and **9** in CH₂Cl₂, hexane, CH₃CN and methanol.

COMPOUND	CH ₂ Cl ₂	Hexane	CH ₃ CN	MeOH
<i>(S,S,P)</i> - 3	$\tau_1 = 4.542 \pm 0.021$	$\tau_1 = 3.951 \pm 0.02$	$\tau_1 = 4.475 \pm 0.014$	$\tau_1 = 3.912 \pm 0.018$
	$\tau_2 = 2.62 \pm 0.02$	$\tau_2 = 2.443 \pm 0.019$	$\tau_2 = 2.082 \pm 0.055$	$\tau_2 = 1.584 \pm 0.024$
	$\tau_{av} = 3.7822$	$\tau_{av} = 3.312$	$\tau_{av} = 4.2138$	$\tau_{av} = 3.2605$
<i>(S,S,P)</i> - 4	$\tau_1 = 4.630 \pm 0.019$	$\tau_1 = 3.824 \pm 0.016$	$\tau_1 = 4.622 \pm 0.018$	$\tau_1 = 4.772 \pm 0.016$
	$\tau_2 = 2.587 \pm 0.024$	$\tau_2 = 1.972 \pm 0.024$	$\tau_2 = 1.88 \pm 0.046$	$\tau_2 = 2.156 \pm 0.040$
	$\tau_{av} = 3.96$	$\tau_{av} = 3.277$	$\tau_{av} = 4.218$	$\tau_{av} = 4.332$
<i>(S,S,P)</i> - 5	$\tau_1 = 4.198 \pm 0.017$	$\tau_1 = 3.805 \pm 0.014$	$\tau_1 = 4.707 \pm 0.016$	$\tau_1 = 4.820 \pm 0.016$
	$\tau_2 = 1.647 \pm 0.032$	$\tau_2 = 2.057 \pm 0.032$	$\tau_2 = 1.701 \pm 0.014$	$\tau_2 = 2.333 \pm 0.048$
	$\tau_{av} = 3.517$	$\tau_{av} = 3.421$	$\tau_{av} = 4.3196$	$\tau_{av} = 4.470$
<i>(S,S,P)</i> - 6	$\tau_1 = 4.398 \pm 0.017$	$\tau_1 = 3.715 \pm 0.015$	$\tau_1 = 4.606 \pm 0.019$	$\tau_1 = 4.730 \pm 0.017$
	$\tau_2 = 1.691 \pm 0.027$	$\tau_2 = 1.380 \pm 0.026$	$\tau_2 = 1.261 \pm 0.026$	$\tau_2 = 1.529 \pm 0.036$
	$\tau_{av} = 3.796$	$\tau_{av} = 3.265$	$\tau_{av} = 4.01$	$\tau_{av} = 4.284$
<i>(S,S,P)</i> - 9	$\tau_1 = 4.394 \pm 0.020$	$\tau_1 = 3.636 \pm 0.016$	$\tau_1 = 4.327 \pm 0.016$	$\tau_1 = 4.443 \pm 0.019$
	$\tau_2 = 2.492 \pm 0.021$	$\tau_2 = 2.148 \pm 0.021$	$\tau_2 = 2.449 \pm 0.031$	$\tau_2 = 2.423 \pm 0.023$
	$\tau_{av} = 3.664$	$\tau_{av} = 3.097$	$\tau_{av} = 3.850$	$\tau_{av} = 3.741$

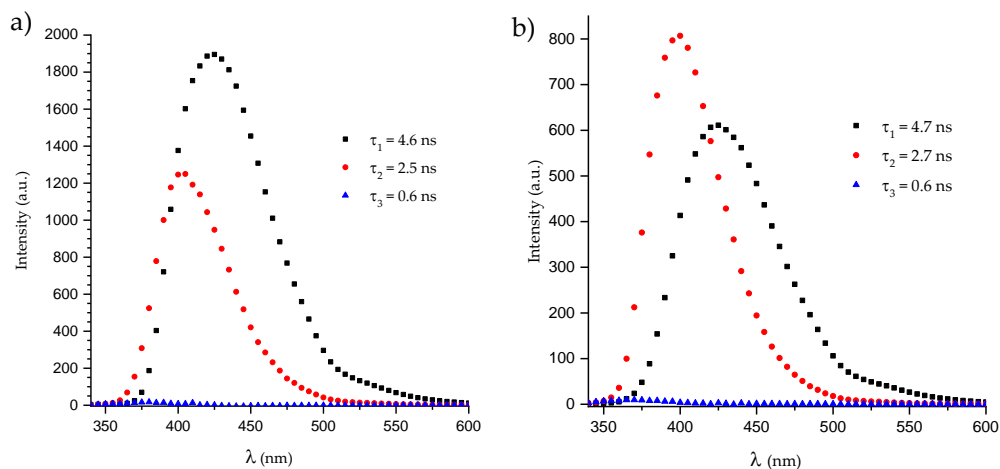


Figure ES18. SAEMS spectra of compound (*S,S,P*)-2 in a) CH_2Cl_2 and b) CH_3CN .

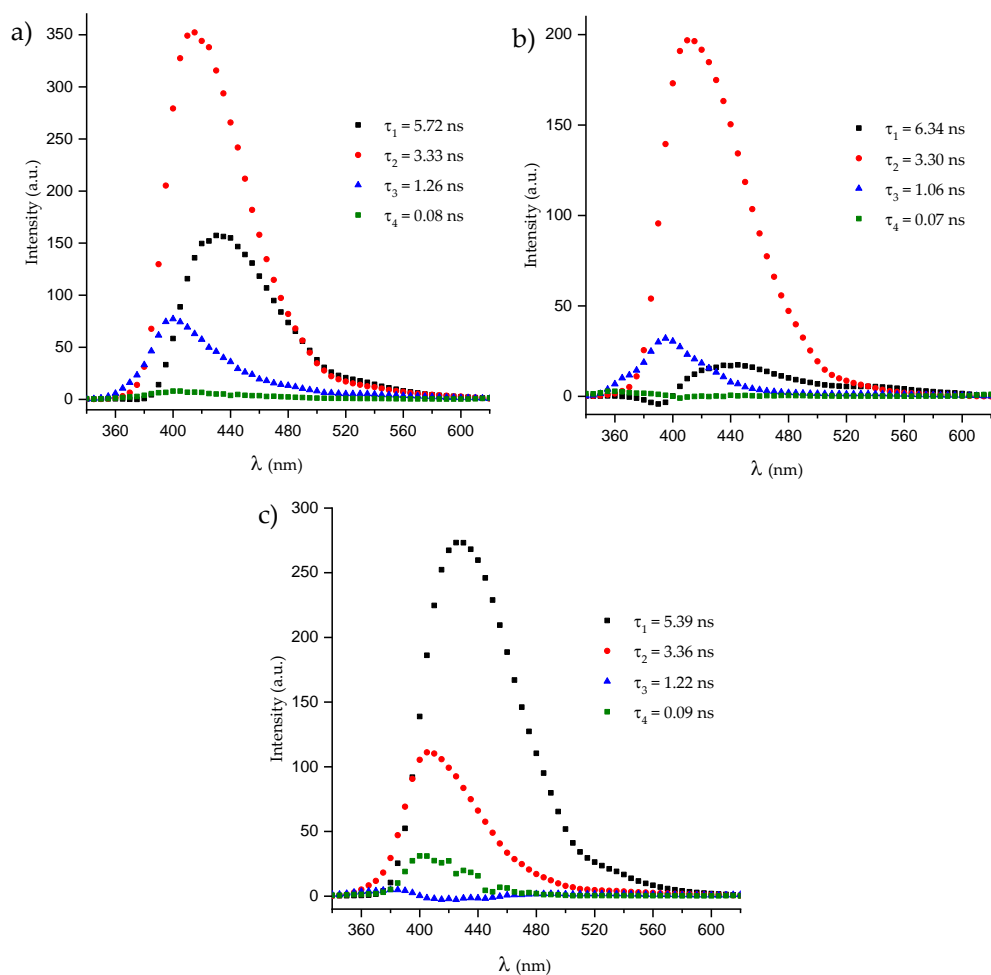


Figure ES19. SAEMS spectra of compound (*S,S,P*)-5 in a) CH_2Cl_2 , b) hexane and c) MeOH .

3.3. CD MEASUREMENTS

CD spectra were collected by accumulating 30 scans. In all the cases a fixed slit-width of 1 mm and 0.1s of integration time were selected.

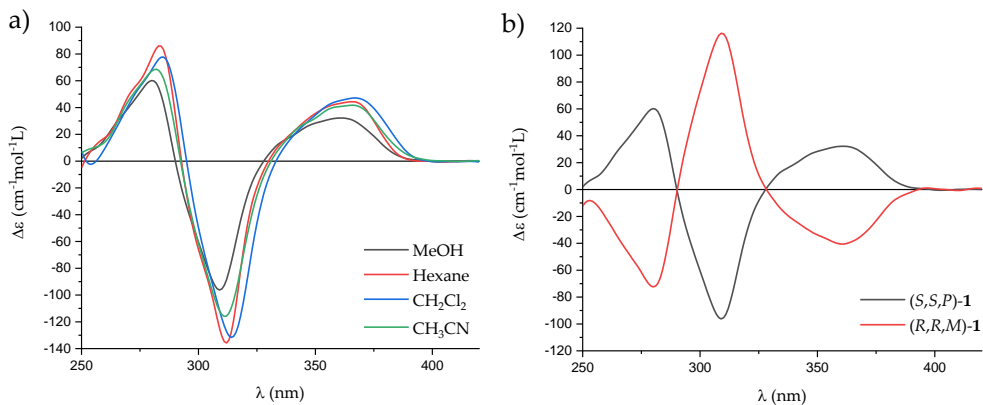


Figure ES20. CD spectra of compound a) (S,S,P) -1 in MeOH (black line), hexane (red line), CH_2Cl_2 (blue line) and CH_3CN (green line), b) (S,S,P) -1 (black line) and (R,R,M) -1 (red line) in MeOH.

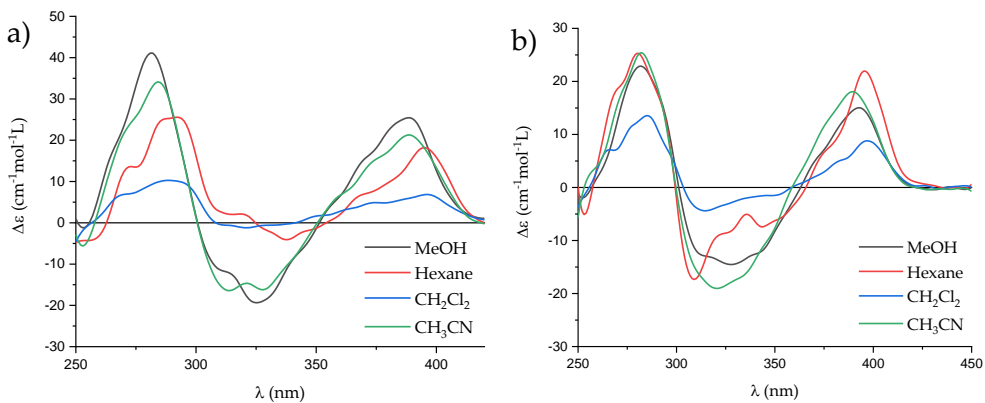


Figure ES21. CD spectra of compounds a) (S,S,P) -3 and b) (S,S,P) -4 in MeOH (black line), hexane (red line), CH_2Cl_2 (blue line) and CH_3CN (green line).

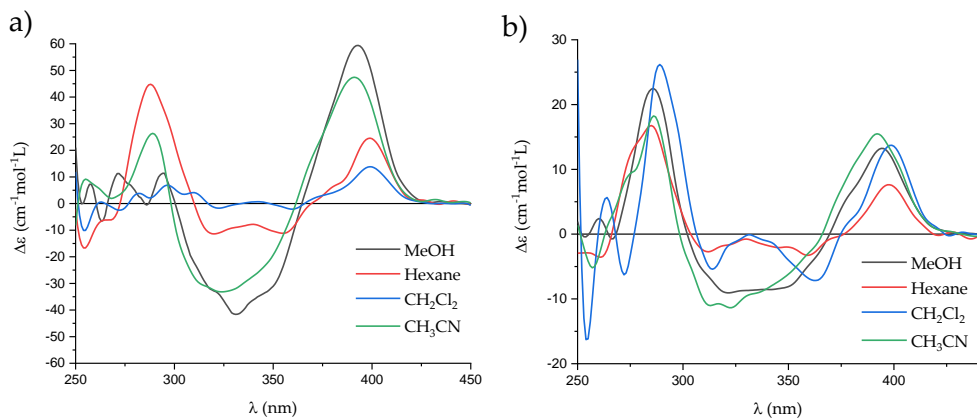


Figure ES22. CD spectra of compounds a) (*S,S,P*)-5 and b) (*S,S,P*)-6 in MeOH (black line), hexane (red line), CH₂Cl₂ (blue line) and CH₃CN (green line).

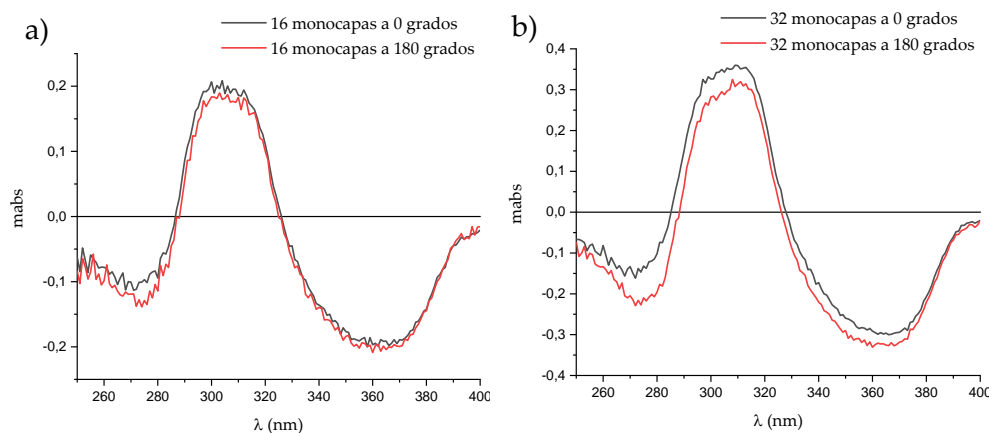


Figure ES23. CD spectra of compound (*R,R,M*)-10 on substrates with a) 16 and b) 32 monolayers. Measurements to 0° (black line) and 180° (red line).

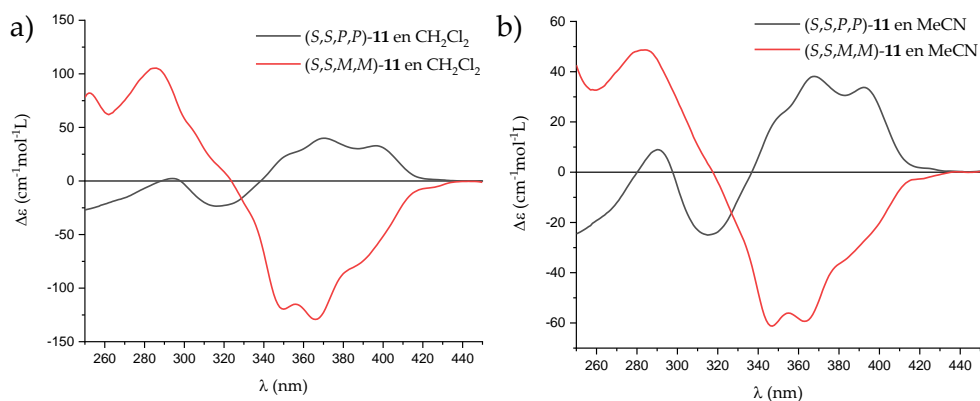


Figure ES24. CD spectra of compounds (*S,S,P,P*)-11 (black line) and (*S,S,M,M*)-11 (red line) in a) CH₂Cl₂ and b) MeCN.

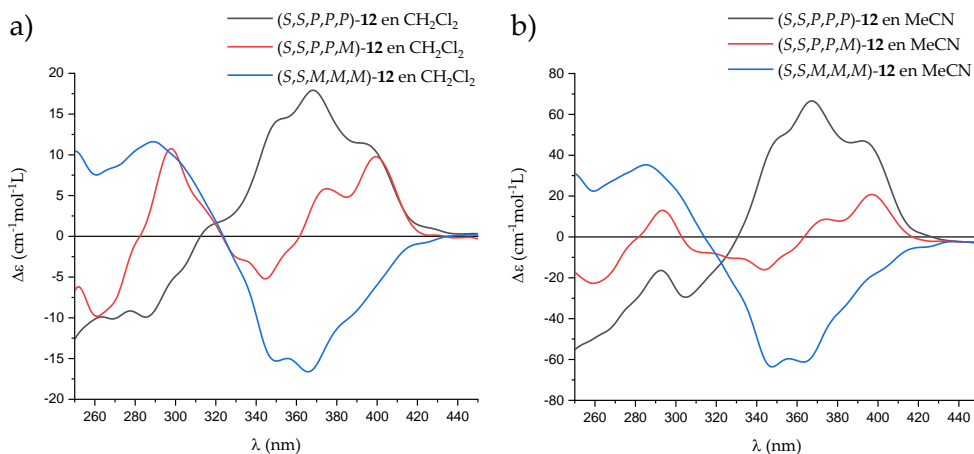


Figure ES25. CD spectra of compounds (S,S,P,P,P) -**12** (black line), (S,S,P,P,M) -**12** (red line) and (S,S,M,M,M) -**12** (blue line) in a) CH_2Cl_2 and b) MeCN.

3.4. CD TITRATIONS

Titration of compounds (S,S,P) -**N** (**N=1-6** and **9**) were carried out by addition of progressive quantities of a solution of AgBF_4 ($2.5 \times 10^{-4}\text{M}$), which was commercially available, to a solution of the corresponding compound in 9:1 mixture of CH_2Cl_2 :acetone ($2.5 \times 10^{-5}\text{M}$) (some drops of methanol were added in the cases that salts were not soluble at all). To make the fitting of the kinetic constant easier, concentration of ligands (S,S,P) -**N** was kept constant during the titration. To ensure this, $2.5 \times 10^{-5}\text{M}$ solution of these compounds was used as solvent to prepare the metal solution. The fitting was carried out with BindFit online program (v. 0.5), using the Globalized Bounded Nelder–Mead (GBNM) method.³⁰²

³⁰² M. A. Luersen, R. Le Riche, *Comput. Struct.* **2004**, *82*, 2251–2260.

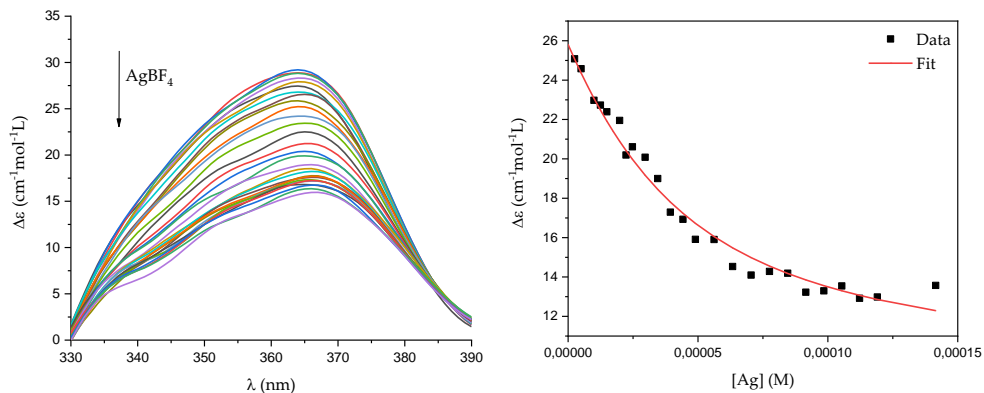


Figure ES26. CD titration of compound (*S,S,P*)-1 with AgBF_4 . Fitting of the changes in CD for the signal at 359 nm. $K = 32480.56 \pm 663.42 \text{ M}^{-1}$.

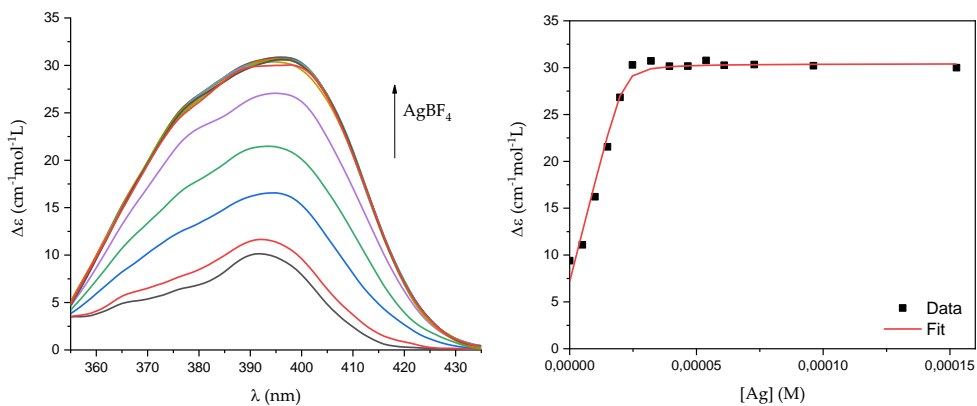


Figure ES27. CD titration of compound (*S,S,P*)-3 with AgBF_4 . Fitting of the changes in CD for the signal at 379 nm. $K = 3698680.39 \pm 559810.07 \text{ M}^{-1}$.

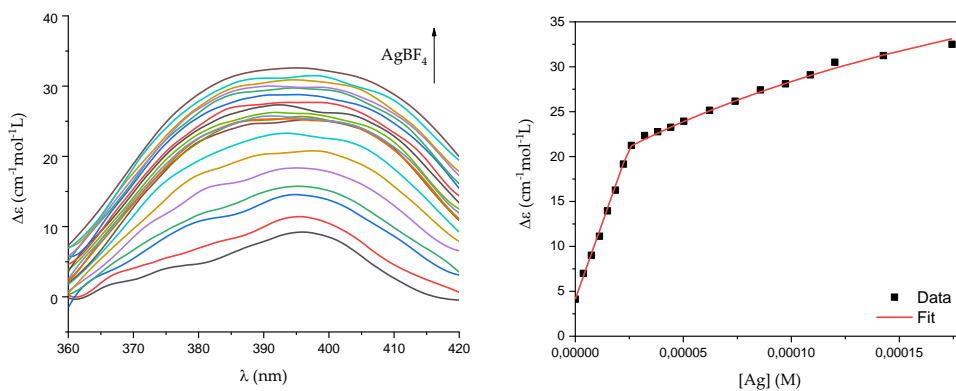


Figure ES28. CD titration of compound (*S,S,P*)-4 with AgBF_4 . Fitting of the changes in CD for the signal at 379 nm. $K_{11} = 6177534.99 \pm 703139.39 \text{ M}^{-1}$, $K_{12} = 3913.21 \pm 27.59 \text{ M}^{-1}$.

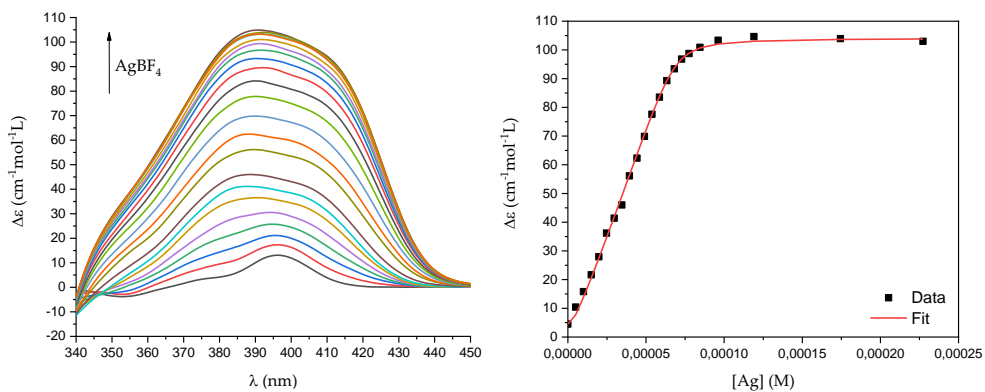


Figure ES29. CD titration of compound (*S,S,P*)-5 with AgBF_4 . Fitting of the changes in CD for the signal at 379 nm. $K_{11+12} = 18091018006.85 \pm 297615337.23 \text{ M}^{-1}$.

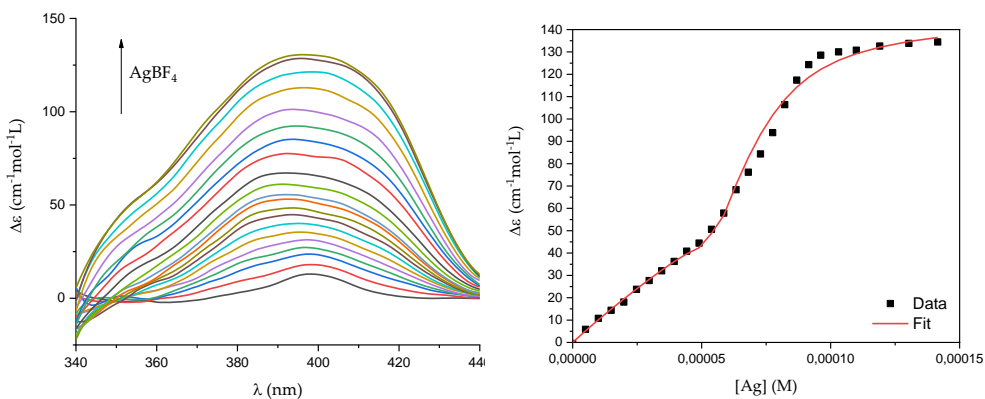


Figure ES30. CD titration of compound (*S,S,P*)-6 with AgBF_4 . Fitting of the changes in CD for the signal at 379 nm. $K_{11} = 1300622.43 \pm 97185.11 \text{ M}^{-1}$, $K_{12} = 1487173.86 \pm 138961.52 \text{ M}^{-1}$, $K_{13} = 140958.97 \pm 3553.72 \text{ M}^{-1}$.

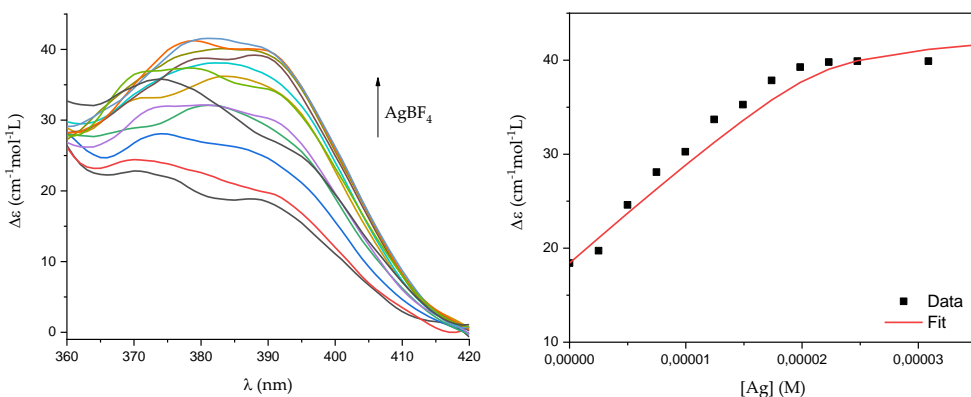


Figure ES31. CD titration of compound (*S,S,P*)-9 with AgBF_4 . Fitting of the changes in CD for the signal at 390 nm. $K = 820714.27 \pm 108389.27 \text{ M}^{-1}$.

3.5. CPL MEASUREMENTS

CPL spectra of compounds were collected by accumulating 70-150 scans.

In all the cases a 1 s of integration time were selected.

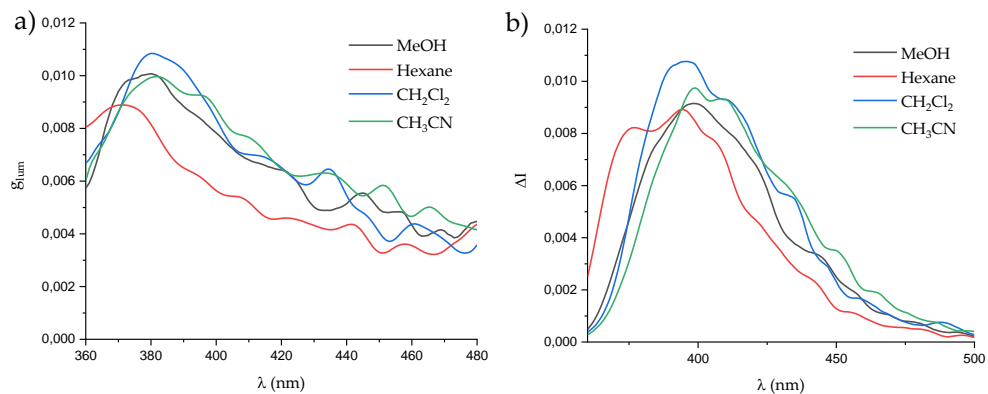


Figure ES32. a) g_{lum} and b) ΔI values obtained for compound (S,S,P)-1 in MeOH (black line), hexane (red line), CH₂Cl₂ (blue line) and CH₃CN (green line).

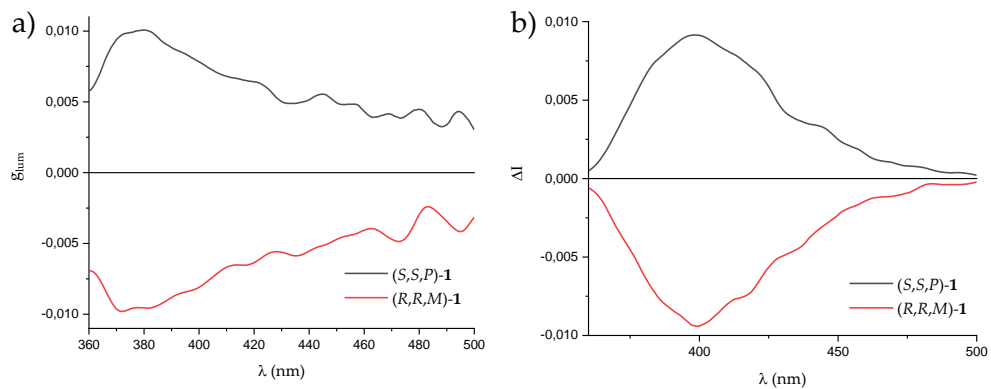


Figure ES33. a) g_{lum} and b) ΔI values obtained for compound (S,S,P)-1 (black line) and (R,R,M)-1 (red line) in MeOH.

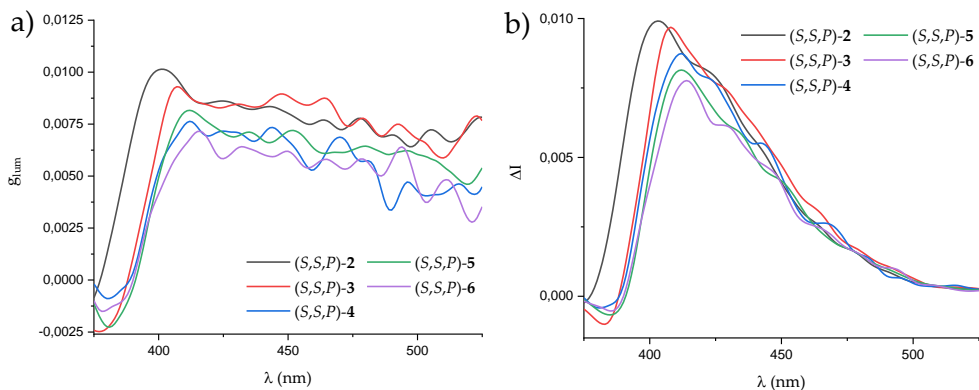


Figure ES34. a) g_{lum} and b) Δl values obtained for compounds (S,S,P) -2-6 in Hexane.

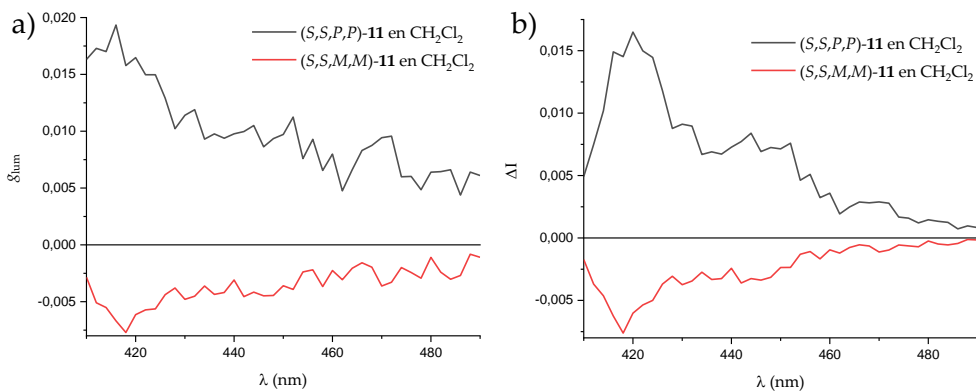


Figure ES35. a) g_{lum} and b) Δl values obtained for compounds (S,S,P,P) -11 (black line) and (S,S,M,M) -11 (red line) in CH_2Cl_2 .

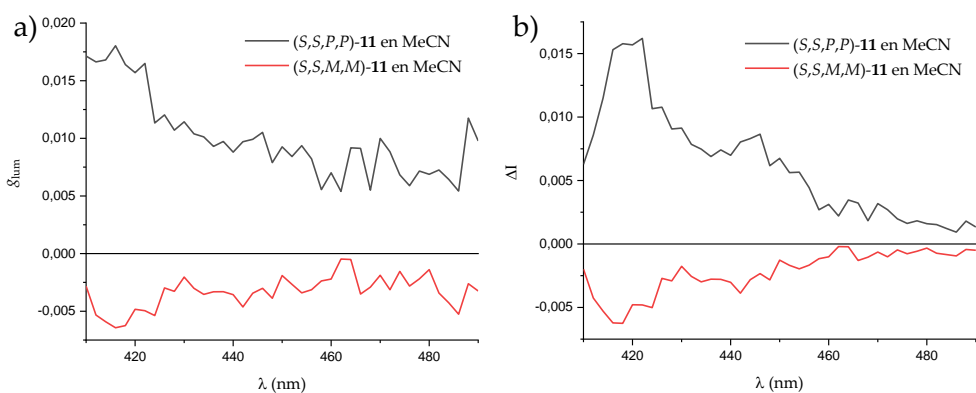


Figure ES36. a) g_{lum} and b) Δl values obtained for compounds (S,S,P,P) -11 (black line) and (S,S,M,M) -11 (red line) in MeCN.

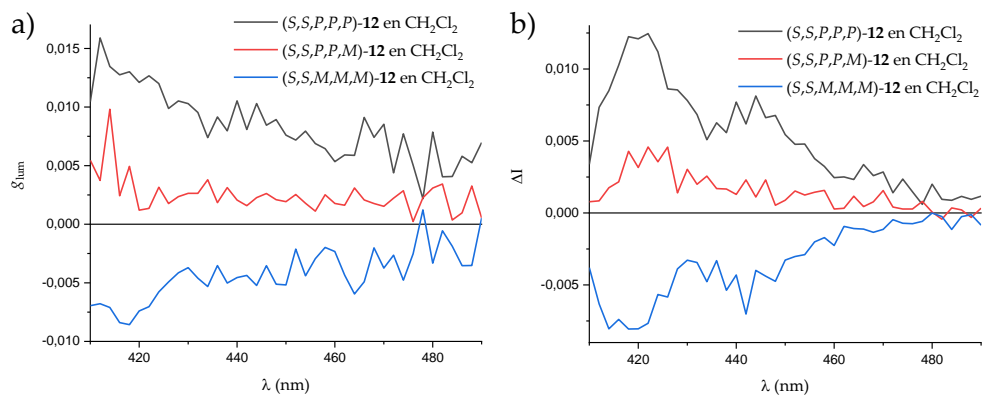


Figure ES37. a) g_{lum} and b) ΔI values obtained for compounds (S,S,P,P,P) -12 (black line), (S,S,P,P,M) -12 (red line) and (S,S,M,M,M) -12 (blue line) in CH_2Cl_2 .

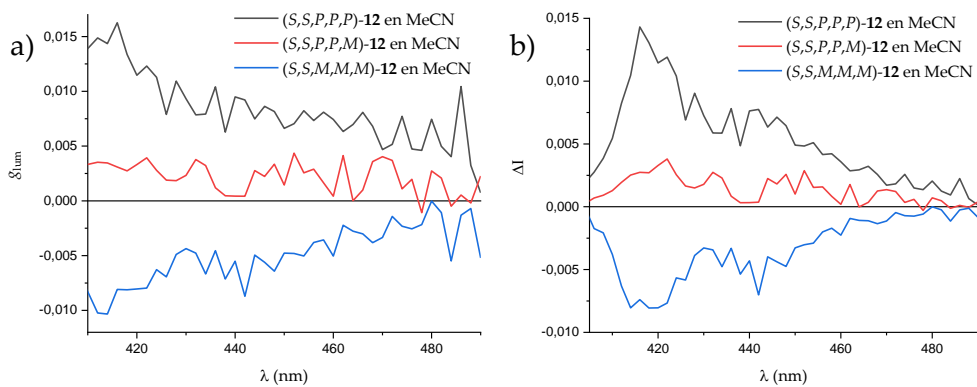


Figure ES38. a) g_{lum} and b) ΔI values obtained for compounds (S,S,P,P,P) -12 (black line), (S,S,P,P,M) -12 (red line) and (S,S,M,M,M) -12 (blue line) in MeCN.

3.6. FLUORESCENCE ANISOTROPY

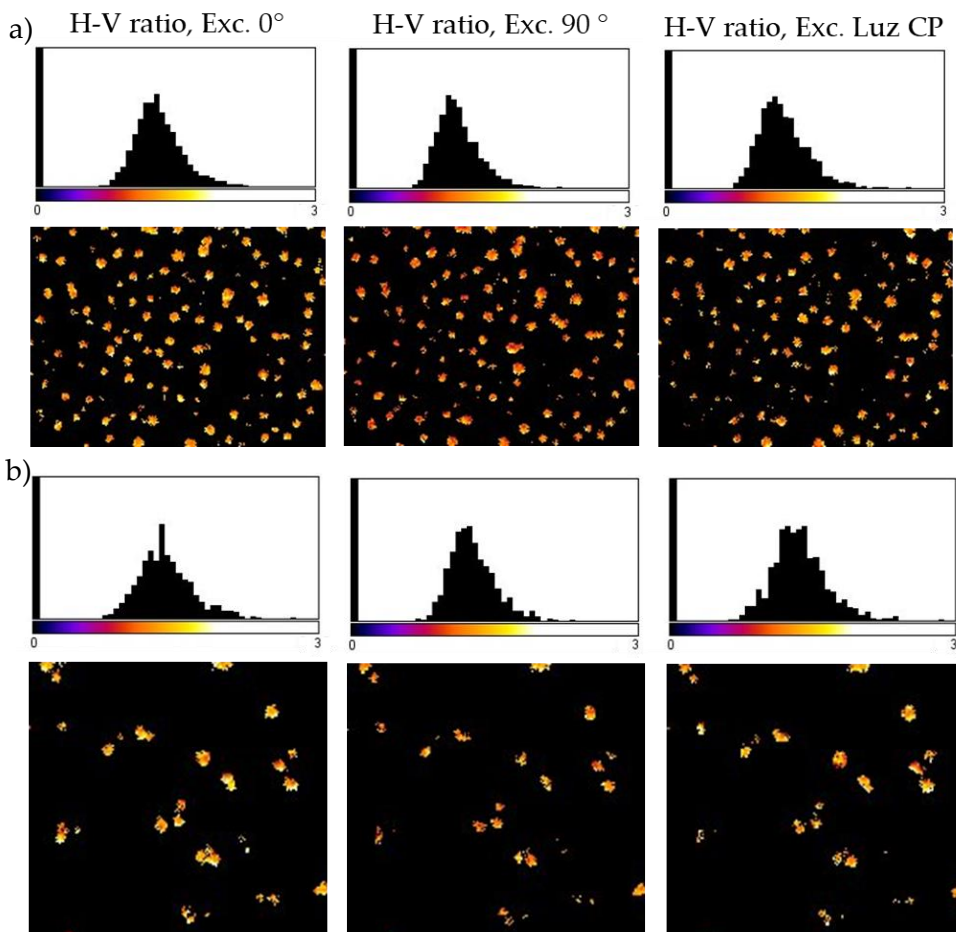


Figure ES39. Fluorescence anisotropy of (S,S,P)-10 in substrates with a) 16 monolayers and b) 32 monolayers, exciting with 0° (left), 90° (center) linearly polarized light or circularly polarized light (right).

3.7. EXPERIMENTAL IR AND VCD MEASUREMENTS

IR and VCD spectra have been recorded in CD_2Cl_2 solutions, ranging from 0.01 to 0.018M concentration. One, two, three equivalent of AgBF_4 salt have been added to the original solution. A 500 mm BaF_2 cell has been used. Measurements have been undertaken with a Jasco FVS6000 FTIR spectrometer equipped with a VCD module, comprised of a wire-grid linear polarizer, a ZnSe Photo Elastic Modulator to produce

50 kHz modulated circularly polarized radiation and a liquid N₂-cooled MCT detector. In all cases, IR and VCD spectra have been solvent subtracted.

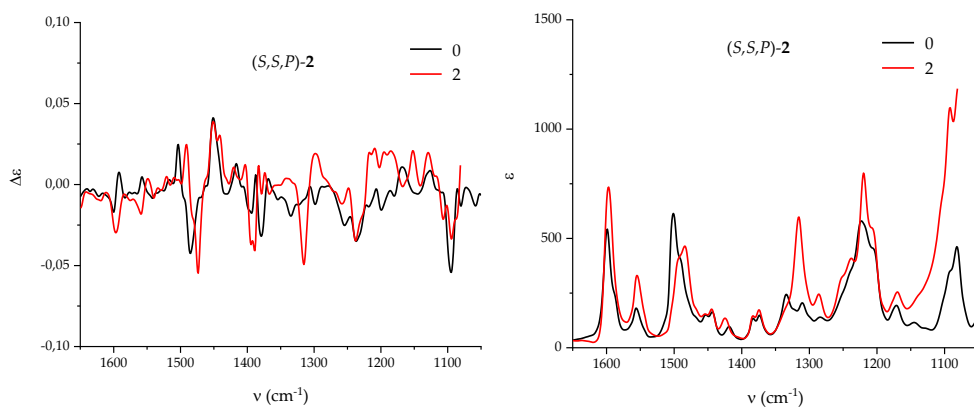


Figure ES40. VCD (left) and IR (right) spectra for the compound (S,S,P)-2 in CH₂Cl₂ solution and after addition of AgBF₄ salt (salt: compound molarity ratios are indicated by labels).

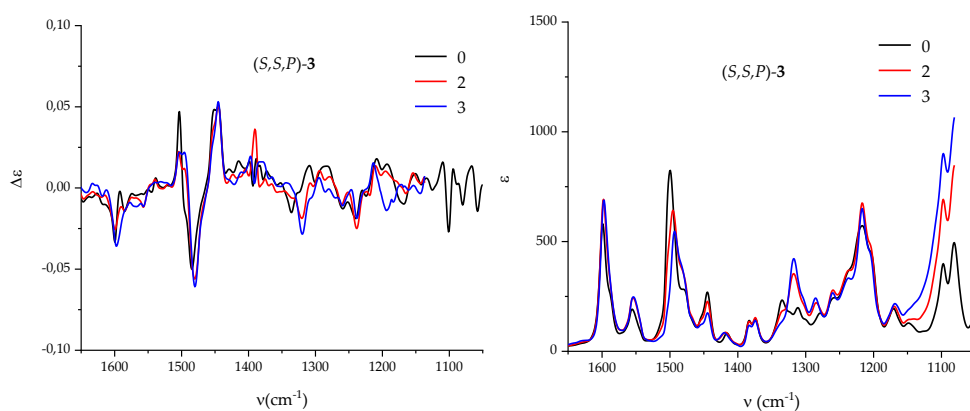


Figure ES41. VCD (left) and IR (right) spectra for the compound (S,S,P)-3 in CH₂Cl₂ solution and after addition of AgBF₄ salt (salt: compound molarity ratios are indicated by labels).

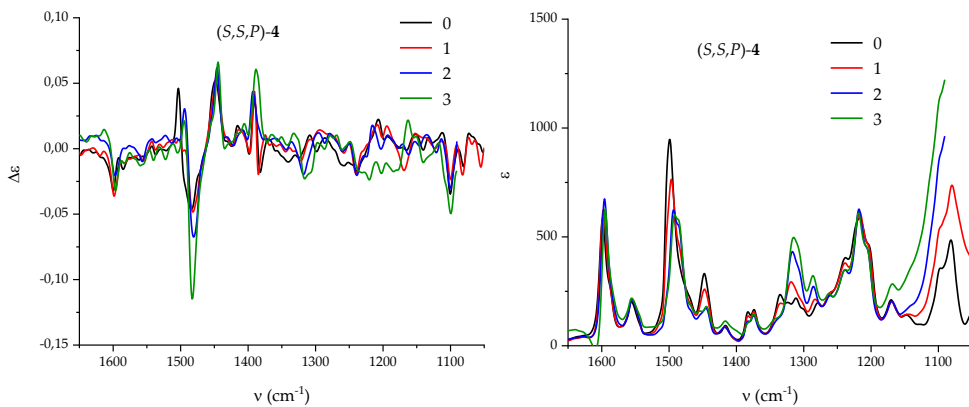


Figure ES42. VCD (left) and IR (right) spectra for the compound (S,S,P) -4 in CH_2Cl_2 solution and after addition of AgBF_4 salt (salt: compound molarity ratios are indicated by labels).

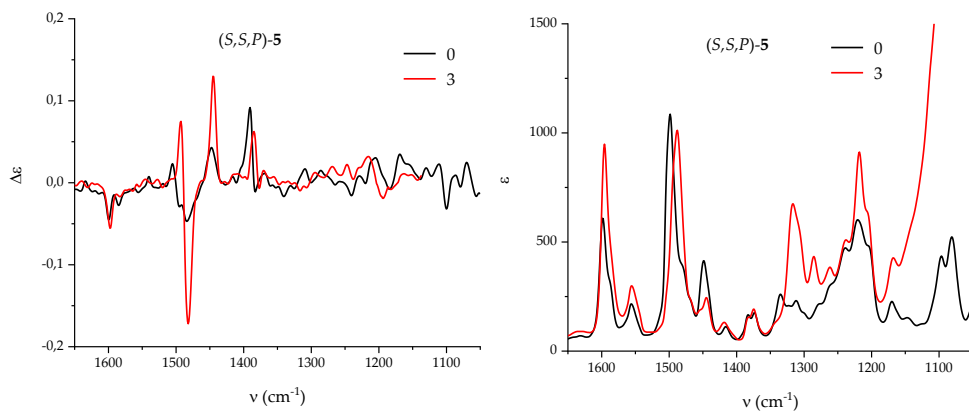


Figure ES43. VCD (left) and IR (right) spectra for the compound (S,S,P) -5 in CH_2Cl_2 solution and after addition of AgBF_4 salt (salt: compound molarity ratios are indicated by labels).

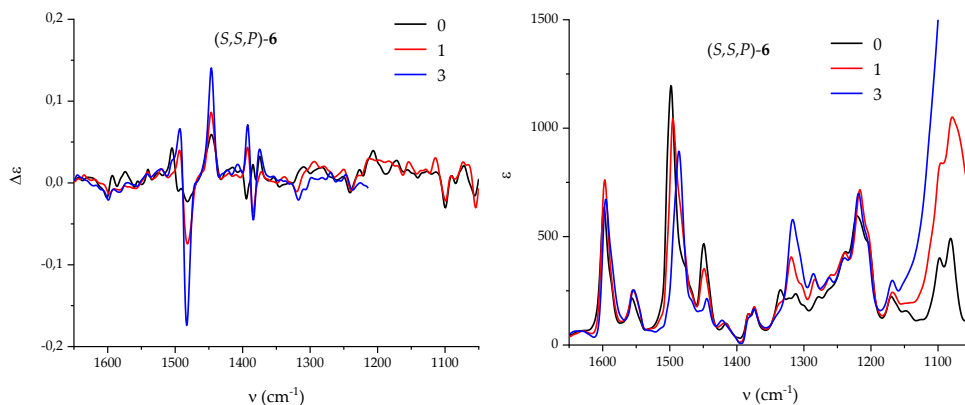


Figure ES44. VCD (left) and IR (right) spectra for the compound *(S,S,P)*-6 in CH₂Cl₂ solution and after addition of AgBF₄ salt (salt: compound molarity ratios are indicated by labels).

4. SINGLE CRYSTAL X-RAY ANALYSIS

X-ray diffraction-quality single crystals of *(S,S,P)*-1 were grown by slow diffusion of hexane into a CH₂Cl₂ solution of the compound. The diffraction data were collected on a Bruker D8 Venture diffractometer equipped with a Photon 100 detector using a Mo radiation source. SHELXT³⁰³ was used to solve the structure. The refinement was performed with SHELX 2018³⁰⁴ through the WinGX32³⁰⁵ software using the full-matrix least-squares against F^2 procedure. C–H hydrogen atoms were placed in idealized positions ($U_{\text{eg}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eg}}(\text{C})$ or $U_{\text{eg}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eg}}(\text{C})$) and were allowed to ride on their parent atoms.

The Br atom of one of the aromatic rings is disordered between two positions due to rotation of the aromatic ring, as shown by a relatively large residual density when only one of the positions (the major one) was considered. An occupancy ratio of approximately 95:5 was found. Therefore, PART, EADP and EXYZ instructions were used to model that disorder. DFIX and DANG restraints were used to model the disordered Br atom in the minor occupancy position.

³⁰³ G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2015**, A71, 3.

³⁰⁴ a) G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2008**, A64, 112. b) G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2015**, C71, 3.

³⁰⁵ L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **2012**, 45, 849.

Summary of the X-ray diffraction measurement and refinement data: Chemical formula, C₃₇H₂₆ Br₂O₄; *M_r*, 694.40; crystal size [mm³], 0.655 × 0.442 × 0.064; temperature [K], 100(2); wavelength [Å], 0.71073 (Mo Kα), crystal system, Orthorhombic; space group, *P* 2₁ 2₁ 2₁; *a* [Å], 9.8523(4); *b* [Å], 10.5545(5); *c* [Å], 29.3310(14); *α* [°], 90; *β* [°], 90; *γ* [°], 90; *V* [Å³], 3050.0(2); *Z*, 4; *ρ*_{calcd} [Mg m⁻³], 1.512; *μ* [mm⁻¹], 2.698; *F*(000), 1400; *θ* range [°], 2.377 to 28.768; *hkl* ranges, -13/13, -11/14, -39/39; reflections collected, 34000; independent reflections, 7934; *R*_{int}, 0.0514; completeness to *θ* = 25.242°, 99.9%; absorption correction, numerical; refinement method; full-matrix least-squares on *F*²; Final *R* indices [*I* > 2σ(*I*)], *R*₁ = 0.0312, *wR*₂ = 0.0755; *R* indices (all data), *R*₁ = 0.0335, *wR*₂ = 0.0767; goodness-of-fit on *F*², 1.036; absolute structure parameter, -0.003(3).

CCDC- 2073558 contains the supplementary crystallographic data for this analysis. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>

5. BJ-STM MEASUREMENTS

The conductance of **31**, **33** and (*S,S,P*)-**8** was measured using the STM-BJ method. All experiments were performed using a home-built STM, optimized for room temperature measurements in air. The STM tips were freshly cut for each experiment from 0.25 mm Au wire (99.99%). The gold-on-glass substrates employed were purchased from Arrandee. The substrates were cleaned with ethanol and annealed with a butane flame immediately before use. This thermal treatment is known to generate atomically flat terraces on the Au(111) substrate.³⁰⁶ The STM gold substrates were covered by the compound to be studied using the dip-casting technique. These substrates were immersed in 10⁻³ M solutions of the targeted molecule in CH₂Cl₂ for 5-10 minutes. After adsorption, the sample was blown dry in a stream of N₂ gas.

³⁰⁶ W. Haiss, D. Lackey, J. K. Sass, K. H. Besocke, *J. Chem. Phys.* **1991**, 95, 2193–2196.

A constant bias voltage V of 160 mV was established between the tip and the substrate in all the experiments, and a 2 M Ω resistor was placed in-series for protection. The current I through the STM substrate-tip circuit was measured with a made-in-house linear current-to-voltage converter with two amplification stages. As gains were used 1×10^8 and 4.4×10^9 V/A, values which allow to explore a range in conductance $G = I/V$ of 8 orders of magnitude between $10 G_0$ and $10^{-7} G_0$ ($G_0 = 2e^2/h$).

For data acquisition and STM control, a Labview program developed by Dr. Teresa González has been used, while the G-z traces were analyzed using Matlab.

6. LANGMUIR-BLODGETT AND LANGMUIR-SCHAEFER DEPOSITIONS

Dichloromethane ($\geq 99.8\%$) were purchased from Sigma-Aldrich and was used as spreading solvent without further purification. The concentration of both enantiomers (*S,S,P*)-**10** and (*R,R,M*)-**10** in dichloromethane was 1mM. The ultrapure water used as the subphase was produced by a Millipore Milli-Q unit and pre-treated by a Millipore reverse osmosis system (>18.2 M Ω .cm). Subphase temperature was 21°C. All experiments were performed on tables with vibration isolation using the antivibration system MOD-2 S (Accurion, Göttingen, Germany) in a large class 1000 clean room.

Multilayers were transferred onto quartz substrates by sequential Langmuir-Schaefer (LS) and Langmuir-Blodgett (LB) transfers. These substrates were cleaned with an alkaline detergent, ethanol and isopropyl alcohol and rinsed several times with ultrapure water.

6.1. SURFACE PRESSURE-AREA ISOTHERMS

Two different models of Nima troughs (Nima Technology, Coventry, England) were used in this work, both provided with a Wilhelmy type dynamometric system using a strip of filter paper: a NIMA 611D with one moving barrier for the measurement of the reflection spectra, and a NIMA 601, equipped with two symmetrical barriers to record BAM images. In order to spread the amphiphilic molecule solutions on the balances, Hamilton syringes were used. After 15 minutes to ensure the complete evaporation of solvent, layer is formed by compression. The layers of both enantiomers were compressed at a speed of $0.02 \text{ nm}^2 \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{molecule}^{-1}$.

6.2. UV-REFLECTION SPECTROSCOPY

UV-visible reflection spectra at normal incidence as the difference in reflectivity (ΔR) of the film-covered water surface and the bare surface were obtained with a Nanofilm Surface Analysis Spectrometer.³⁰⁷

6.3. LANGMUIR-SCHAEFER TRANSFERRED FILMS

The monolayers were transferred by Langmuir-Schaefer, i. e., by horizontal dipping at constant surface pressure ($\pi = 25 \text{ mN/m}$). Therefore, multilayers (8, 16 and 32 layers) by sequential monolayer transfer were assembled. The transfer ratio was closed to unity for all transferences.

6.4. LANGMUIR-BLODGETT TRANSFERRED FILMS

The monolayers of the barcode were transferred onto solid substrates by the Langmuir-Blodgett method, i.e., by vertical dipping at constant surface pressure, at a lifting speed of $5 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$. The transfer pressure was kept at 25 mN/m . In the transfer process, only the monolayer is deposited during withdrawal of the substrate through the interface, giving rise to so-called LB film type Z. The transfer ratio is close to unity and zero for the withdrawal and immersion processes, respectively.

³⁰⁷ SPEC², supplied by Accurion GmbH, Göttingen, Germany.

7. mC-AFM MEASUREMENTS

Attempts have been made to study the CISS effect by measuring films of (S,S,P)-**10** and (R,R,M)-**10** with the mC-AFM method.

All experiments are performed using a usual AFM Park Systems, NX20 Model, optimized for room temperature measurements in air with a cantilever MFMR and a current between -3 and 3 V. Each measurement was collected in different conditions depending on the sample, so details like scan size or set point are specific in each case. On one hand, cleaned substrates were measured using around 0.5 Hz of scan rate, 5 μm as scan size and 89 μm as set point. On the other hand, indium tin oxide (ITO) coated glass slide with 8-12 Ω/sq of resistivity was used as sample deposition surface, and these substrates were measured using around 0.8 Hz of scan rate, 5 μm as scan size and 87 μm as set point.

The software for scanning acquisition was SmartScan 2020-1 and the resulting data was analyzed using XEI 4.3.4.

8. THEORETICAL CALCULATIONS

Structures have been optimized at the B3LYP/6-31G** level with Gaussian 16,³⁰⁸ and IR, VCD spectra have been calculated.³⁰⁹ The Stuttgart/Cologne energy-consistent pseudopotentials ECP28MDF_VDZ has been used for silver.³¹⁰

³⁰⁸ M. J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, J. E. Peralta Jr, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian 16 Revision A.03, Gaussian Inc. Wallingford CT, **2016**.

³⁰⁹ P. J. Stephens, *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 748-752.

³¹⁰ K. A. Peterson, C. Puzzarini, *Theor. Chem. Acc.* **2005**, *114*, 283-296.

Spectra have been simulated as superposition of Lorentzian functions, linewidth 12 cm^{-1} for all transitions. To facilitate comparison of observed and calculated spectra, 0.98 scaling factor was applied to the calculated wavenumbers.

In Ag-containing complexes, 6-31G* was used for all atoms but Ag for which LANL2DZ basis set (valence and ECP) were used (PCM dichloromethane).

The optimization of the structure of ((*S,S,P*)-**9**)₂Pd₂ and its enantiomer ((*R,R,M*)-**9**)₂Pd₂ was carried out by means of DFT calculations with Gaussian 09,³⁰⁸ using the ω B97XD density functional,³¹¹ previously used in the optimization of this kind of structures.³¹² The def2SVP basis set was used for C, H, N and O, while the LanL2DZ basis set and pseudopotential were used for Pd(II).³¹³ The calculations were carried out with an ultra-fine integration grid. The structures were optimized in two different solvents, DMSO and dichloromethane, applying the polarizable continuum model with the integral equation formalism (IEFPCM) available in Gaussian 09.³¹⁴ We checked the optimized structures corresponded to an energy minimum by frequency analysis.

³¹¹ T. R. Schulte, J. J. Holstein, G. H. Clever, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5562.

³¹² J. D. Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615.

³¹³ P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270.

³¹⁴ J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999.

BLOQUE II:

Síntesis y estudio de un sensor fluorescente
helicoidal basado en xanteno

Introducción

Las SOMs fluorescentes son una herramienta indispensable en la investigación de sistemas biológicos en tiempo real.³¹⁵ En este contexto, la química orgánica es esencial para modificar su estructura y con ello controlar sus propiedades. Por ejemplo, estas moléculas deben tener una alta intensidad de emisión para poder detectarlas incluso a bajas concentraciones.³¹⁶ Si, además, sus propiedades fotofísicas se ven modificadas en presencia de alguna especie química de manera selectiva, pueden ser útiles para detectar analitos concretos. De esta forma, denominamos sensores fluorescentes a aquellos cuya emisión depende de la concentración del analito en cuestión, empleados no sólo para la detección, sino también para la cuantificación de los mismos.³¹⁷ Un ejemplo son los colorantes sintéticos, que se usan como sensores moleculares y marcadores de biomoléculas con el fin de estudiar varios procesos biológicos,³¹⁸ siendo de utilidad para el análisis de enfermedades y pruebas de diagnóstico eficientes. Algunos de ellos han permitido obtener información sobre el proceso de autofagia,³¹⁹ o sobre enfermedades relacionadas con agregados de la proteína β -amiloide,³²⁰ así como la detección temprana y diagnóstico de diferentes tipos de cáncer.³²¹

Por tanto, la demanda de nuevos fluoróforos en estas áreas no deja de crecer, siendo un campo de investigación muy activo.³²² Sin embargo, hay varios factores importantes que hay que tener en cuenta para usar SOMs en aplicaciones de bioimagen.³²³ En primer lugar, la estabilidad química es esencial, y el fluoróforo debe

³¹⁵ J. B. Grimm, L. M. Heckman, L. D. Lavis, *Fluorescence-Based Biosensors: From Concepts to Applications*, Elsevier Inc., Virginia, USA, **2013**, *113*, 1-34.

³¹⁶ a) Y. Fu, N. S. Finney, *RSC Adv.* **2018**, *8*, 29051-29061. b) E. Kim, S. B. Park, *Advanced Fluorescence Reporters in Chemistry and Biology I: Fundamentals and Molecular design*, A. P. Demchenko, Springer, Berlin Heidelberg, Germany, **2010**, *8*, 149-186.

³¹⁷ H. Zhu, J. Fan, J. Du, X. Peng, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 10, 2115-2126.

³¹⁸ L. D. Lavis, R. T. Raines, *ACS Chem. Biol.* **2008**, *3*, 142-155.

³¹⁹ X. Li, X. Liang, J. Yin, W. Lin, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 102.

³²⁰ M.-M. Xu, W.-M. Ren, X.-C. Tang, Y.-H. Hu, H.-Y. Zhang, *Acta Pharmacologica Sinica* **2016**, *37*, 719-730.

³²¹ a) C. Zhan, J. Cheng, B. Li, S. Huang, F. Zeng, S. Wu, *Analytical Chemistry* **2018**, *90*, 8807-8815. b) S. S. Hori, W. S. Tummers, S. S. Gambhir, *Nature Biomedical Engineering* **2017**, *1*. c) T. Nagaya, Y. A. Nakamura, P. L. Choyke, H. Kobayashi, *Front. Oncol.* **2017**, *7*, 314-314.

³²² X. Zhang, J. Yin, J. Yoon, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4918-4959.

³²³ K. Colas, S. Doloczek, M. P. Urrutia, C. Dyrager, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2133-2144.

tener un perfil fotofísico apropiado. Concretamente, es importante que presente un buen rendimiento cuántico (ϕ) pero no es algo crucial, ya que se pueden aceptar bajos rendimientos cuánticos si el coeficiente de extinción molar (ϵ) es alto. Por otro lado, son preferibles altos valores de longitud de onda de emisión, es decir, cuanto más se acerquen al rojo mejor, ya que están asociados a valores energéticos más pequeños y, por tanto, son menos dañinos para el ambiente biológico. Además, se reduce la emisión de fondo derivada de fluoróforos intrínsecos en proteínas, células, tejidos, etc. Otro factor fotofísico importante es su fotoestabilidad. En general, debe evitarse el uso de fluoróforos con desplazamientos de Stokes pequeños, ya que estos pueden producir artefactos durante el análisis debido a efectos de dispersión de la luz de excitación.³²⁴ Por último, las bioimágenes se llevan a cabo en disoluciones acuosas, por lo que es necesario estudiar la solubilidad en agua de estos fluoróforos. Desafortunadamente, muchas SOMs con interesantes propiedades biológicas y fotofísicas son hidrofóbicas. Sin embargo, la modificación de estos colorantes mediante la introducción de diferentes grupos hidrofílicos puede mejorar dicha solubilidad.³²⁵ Otra posibilidad es disolver el compuesto en cuestión en un disolvente miscible con agua, como DMSO.³²⁶ Posteriormente, la molécula se diluye en el medio acuoso necesario, pero es importante que el porcentaje volumétrico del disolvente intermedio sea estrictamente limitado. Por ejemplo, cuando se use DMSO en cultivos celulares, su concentración no debe ser mayor del 1% en volumen, ya que este disolvente es citotóxico en cantidades superiores.³²⁷

Teniendo en cuenta todos estos aspectos, existen diferentes esqueletos útiles en el diseño de sensores fluorescentes. En este sentido, las estructuras presentadas en la Figura 200 son tres de las más utilizadas para el desarrollo de dichos emisores,

³²⁴ T.-B. Ren, W. Xu, W. Zhang, X.-X. Zhang, Z.-Y. Wang, Z. Xiang, L. Yuan, X.-B. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7716–7722.

³²⁵ D. Kand, P. Liu, M. X. Navarro, L. J. Fischer, L. Rouso-Noori, D. Friedmann-Morvinski, A. H. Winter, E. W. Miller, R. Weinstain, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 4970–4974.

³²⁶ C. Rodríguez-Burford, D. K. Oelschlager, L. I. Talley, M. N. Barnes, E. E. Partridge, W. E. Grizzle, *Biotech. Histochem.* **2003**, *78*, 17–21.

³²⁷ M. Timm, L. Saaby, L. Moesby, E. W. Hansen, *Cytotechnology* **2013**, *65*, 887–894.

encontrándose en bibliografía una amplia variedad de ejemplos con cada uno de ellos. En función de la estructura en cuestión, estos fluoróforos emiten a diferentes longitudes de onda a lo largo de todo el espectro visible y pueden presentar diferentes propiedades, pudiendo ser útiles para diferentes aplicaciones.

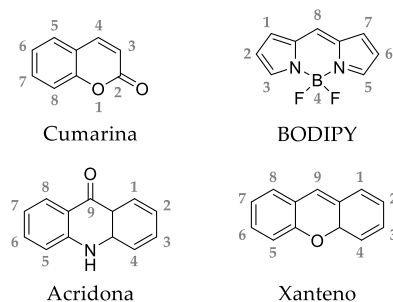


Figura 200. Esqueletos más comunes en el diseño de sensores fluorescentes.

La cumarina es un núcleo que podemos encontrar fácilmente en la naturaleza. Sus derivados tienen una gran variedad de actividades biológicas y normalmente son compuestos de baja toxicidad. Por ello, existen miles de derivados en diferentes campos como farmacología y medicina. En cuanto a su aplicación en bioimagen, es un importante esqueleto en el desarrollo de SOMs como quimiosensores fluorescentes gracias a su biocompatibilidad, su intensa y estable emisión y la gran flexibilidad estructural que presenta.³²⁸ De hecho, en la Figura 201 podemos ver la relación entre la estructura de estos derivados y sus propiedades fotofísicas, donde EDG es grupo electrón-donante (*electron-donating group*) y EWG es grupo aceptor de electrones (*electron-withdrawing group*).

³²⁸ a) X.-y. Sun, T. Liu, J. Sun, X.-j. Wang, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 10826. b) D. Cao, Z. Liu, P. Verwilt, S. Koo, P. Jangjili, J. S. Kim, W. Lin, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 10403-10519.

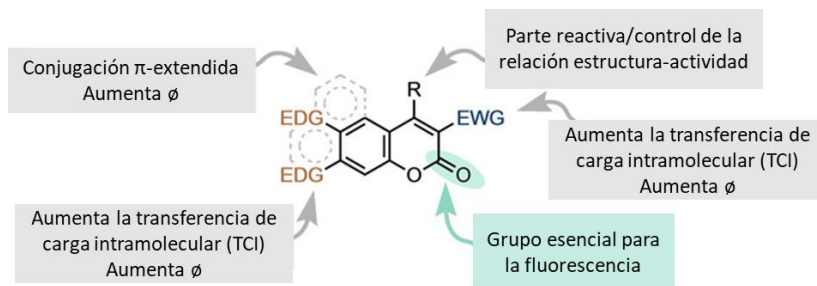


Figura 201. Relación entre la estructura y las propiedades fotofísicas de los derivados de cumarina.

Las sondas fluorescentes desarrolladas a partir de este esqueleto son especialmente útiles para la detección de iones metálicos y han permitido grandes avances en la localización y discriminación de lesiones tumorales.³²⁹ Uno de los ejemplos más recientes ha sido desarrollado por Chi y colaboradores (Figura 202), consiguiendo detectar y cuantificar la concentración de Hg^{2+} tanto *in vitro* como *in vivo*.³³⁰ Aquí, la cumarina de partida no es fluorescente, pero al reaccionar con Hg^{2+} , tiene lugar una transferencia de carga intramolecular (TCI) en el compuesto resultante, permitiendo así la fluorescencia del sistema. Este proceso presenta una excelente selectividad y sensibilidad, así como estabilidad en condiciones de pH fisiológico.

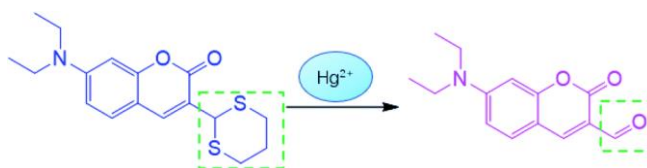


Figura 202. Detección y cuantificación de Hg^{2+} a partir de una cumarina.

El esqueleto borodipirrometano (BODIPY) es otro de los colorantes fluorescentes más utilizados para el desarrollo de sensores.³³¹ Su creciente estudio en las últimas

³²⁹ H. Y. Song, M. H. Ngai, Z. Y. Song, P. A. MacAry, J. Hobley, M. J. Lear, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3400-3406.

³³⁰ L. Huang, W. Sheng, L. Wang, X. Meng, H. Duan, L. Chi, *RSC Adv.* **2021**, *11*, 23597.

³³¹ a) T. Kowada, H. Maeda, K. Kikuchi, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 4953. b) N. Boens, V. Leen, W. Dehaen, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130-1172. c) A. Loudet, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891-4932.

décadas se debe a varias características: resistencia tanto a la luz como a compuestos químicos; buenos valores de coeficientes de extinción molar y rendimientos cuánticos de fluorescencia; excitación/emisión en el rango del espectro visible, con emisión de elevada intensidad y bandas estrechas; y tiempos de vida de fluorescencia de nanosegundos. Además, la amplia versatilidad de esta clase de fluoróforos permite el diseño de una gran diversidad de estructuras con las características fotofísicas y espectroscópicas deseadas, pudiendo controlarse mediante sustituyentes adecuados en la posición adecuada (Figura 203).³³² Sin embargo, su principal desventaja es que son compuestos altamente hidrofóbicos, lo que puede suponer un problema en la obtención de imágenes fluorescentes en muestras biológicas.

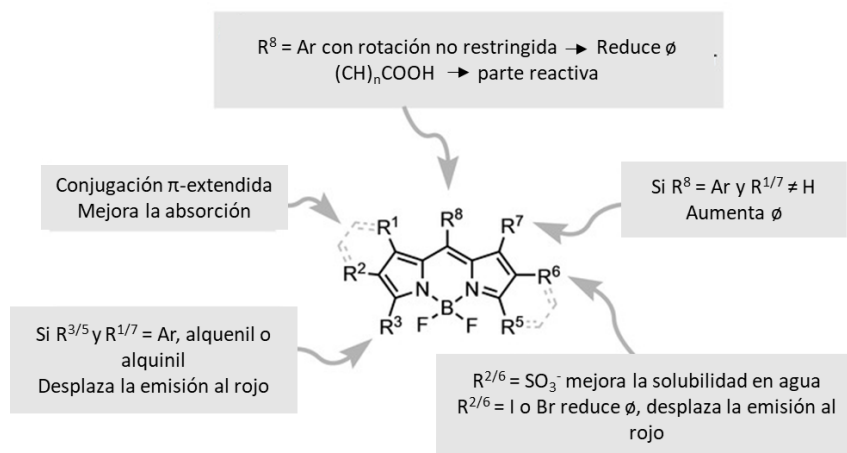


Figura 203. Relación entre la estructura y las propiedades fotofísicas de los derivados de BODIPY.

Entre los últimos sistemas de este tipo se encuentra el compuesto de la Figura 204, estudiado por Geng y colaboradores. Esta molécula es capaz de reaccionar cinéticamente con tioles, por lo que la usaron para estudiar la regulación de biotioles en un contexto fisiológico. El proceso que tiene lugar es una reacción de Michael, y su rápida cinética permitió la monitorización a tiempo real de la concentración de biotioles en células vivas.³³³

³³² H. Lu, J. Mack, Y. Yang, Z. Shen, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4778-4823.

³³³ R. He, Y. Zhang, S. Madhu, Q. Gao, Q. Lian, S. S. Raghavan, J. Geng, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 14717.

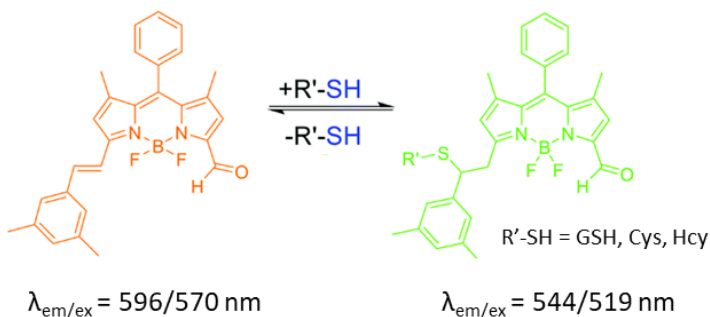


Figura 204. Sensor basado en un núcleo BODIPY para la monitorización a tiempo real de btiotioles en células vivas.

Por su parte, los compuestos basados en el esqueleto acridona son interesantes debido a su fácil derivatización, su conjugación y su modificable sistema donor-aceptor de electrones. Presentan una enorme emisión en disolventes polares y tienen una gran fotoestabilidad,³³⁴ lo que los convierte en un esqueleto perfecto para el desarrollo de nuevos sensores. Además, entre sus propiedades fotofísicas destacan sus largos tiempos de vida, superiores a 10 ns, que son independientes a variaciones de pH. Sin embargo, como se ha comentado también en los casos anteriores, estas propiedades pueden variar en función de la sustitución en los anillos aromáticos o el nitrógeno (Figura 205).³³⁵

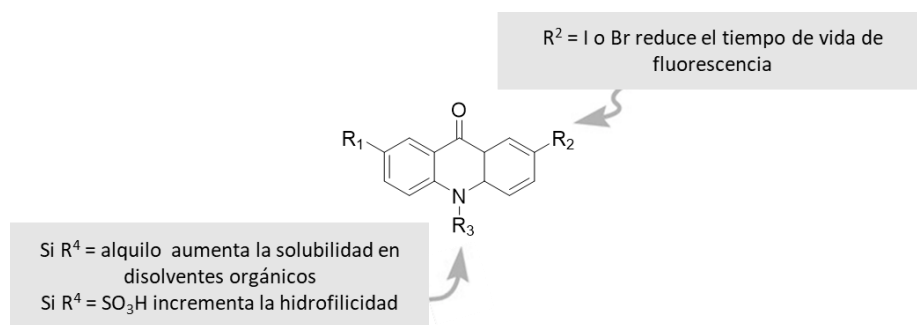


Figura 205. Relación entre la estructura y las propiedades fotofísicas de los derivados de acridona.

³³⁴ a) J. H. Rothman, W. C. Still, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 509–512. b) N. Bahr, E. Tierney, J.-L. Reymond, *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 9, 1489–1492.

³³⁵ J. A. Smith, R. M. West, M. Allen, *J. Fluoresc.* **2004**, 14, 151–171.

Existe una amplia variedad de ejemplos basados en acridona, siendo especialmente útiles para el reconocimiento molecular de especies catiónicas y aniónicas.³³⁶ Uno de los más recientes ha sido diseñado por Vorob'ev y colaboradores, permitiendo el estudio y monitorización de la concentración de óxido de nitrógeno (NO), molécula que tiene un importante papel en procesos fisiológicos y patológicos.³³⁷ Para ello, la acridona reacciona con NO en medio acuoso y en presencia de oxígeno, dando lugar al correspondiente derivado triazol, que incrementa la intensidad de fluorescencia del sensor (Figura 206).

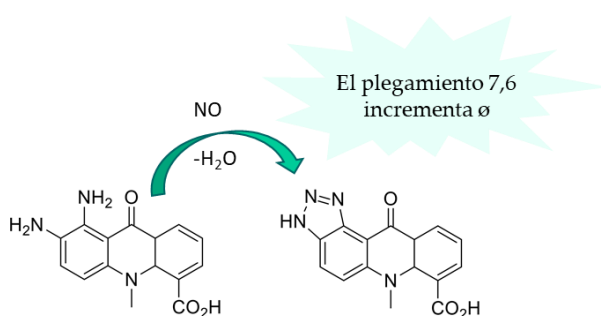


Figura 206. Sensor basado en un núcleo acridona para la monitorización de NO.

Por último, uno de los núcleos más popularmente utilizados para el diseño de sensores moleculares es el esqueleto xanténico,³³⁸ en el cual se centra el desarrollo de este bloque de la memoria. El mayor interés por esta estructura comenzó a finales de los 80 y su síntesis ha sido ampliamente estudiada.³³⁹ Es especialmente atractivo en aplicaciones de bioimagen debido a sus altos coeficientes de extinción molar y rendimientos cuánticos, su buena solubilidad en agua y la disposición de un amplio rango de colores a partir de sencillas modificaciones en los átomos terminales del xanteno. Gracias a ello, se conocen bastante bien las características y propiedades fotofísicas de sus derivados en función de la naturaleza de sus sustituyentes (Figura

³³⁶ a) D. Karak, A. Banerjee, A. Sahana, S. Guha, S. Lohar, S. S. Adhikari, D. Das, *J. Hazard. Mater.* **2011**, *188*, 274-280. b) P. Singh, J. Kaur, W. Holzer, *Sens. Actuators B Chem.* **2010**, *150*, 50-56. c) I. Móczár, P. Huszthy, A. Mezei, M. Kádár, J. Nyitrai, K. Tóth, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 350-358.

³³⁷ M. Panfilov, D. Chernova, I. Khalina, A. Moskalensky, A. Vorob'ev, *Molecules* **2021**, *26*, 4340.

³³⁸ M. Maia, D. I.S. P. Resende, F. Durães, M. M.M. Pinto, E. Sousa, *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *210*, 113085.

³³⁹ G. Shabir, A. Saeed, P. Ali Channar, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2018**, *15*, 166-197.

207). En primer lugar, sus formas iónicas presentan una intensidad de fluorescencia mucho mayor, por lo que la inclusión de grupos que puedan desprotonarse es esencial. Por otro lado, la orientación del sustituyente de la posición 9 del xanteno, que normalmente es un fenilo, debe ser perpendicular al plano del mismo. En caso contrario, éste actúa como donador de electrones al xanteno mediante transferencia de electrón fotoinducida (*photo-induced electron transfer*, PeT), lo que conlleva una importante disminución del rendimiento cuántico. Por lo tanto, es necesario un sustituyente que mantenga la ortogonalidad, es decir, la perpendicularidad entre ambas partes de la estructura. Además, deben evitarse los EDG en esa posición y los EWG en el xanteno. Por último, la sustitución del oxígeno en la posición 10 por un átomo de carbono,³⁴⁰ silicio,³⁴¹ fósforo,³⁴² o azufre,³⁴³ produce un desplazamiento de las longitudes de onda de excitación y emisión hacia el rojo, minimizando problemas de fototoxicidad y autofluorescencia.³⁴⁴

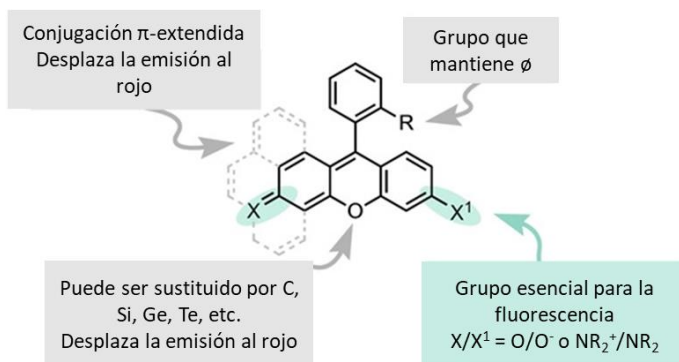


Figura 207. Relación entre la estructura y las propiedades fotofísicas de los derivados de xanteno.

³⁴⁰ a) J. B. Grimm, A. J. Sung, W. R. Legant, P. Hulamm, S. M. Matlosz, E. Betzig, L. D. Lavis, *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 1303–1310. b) J. B. Grimm, T. D. Gruber, G. Ortiz, T. A. Brown, L. D. Lavis, *Bioconjugate Chem.* **2016**, *27*, 474–480.

³⁴¹ a) K. Hirabayashi, K. Hanaoka, T. Takayanagi, Y. Toki, T. Egawa, M. Kamiya, T. Komatsu, T. Ueno, T. Terai, K. Yoshida, M. Uchiyama, T. Nagano, Y. Urano, *Anal. Chem.* **2015**, *87*, 9061–9069. b) J. B. Grimm, T. A. Brown, A. N. Tkachuk, L. D. Lavis, *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 975–985.

³⁴² a) A. Fukazawa, J. Usaba, R. A. Adler, S. Yamaguchi, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 8565–8568. b) X. Zhou, R. Lai, J. R. Beck, H. Li, C. I. Stains, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12290–12293.

³⁴³ J. Liu, Y.-Q. Sun, H. Zhang, H. Shi, Y. Shi, W. Guo, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, *8*, 22953–22962.

³⁴⁴ J. L. Turnbull, B. R. Benlian, R. P. Golden, E. W. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6194–6201.

Así, entre la inmensa variedad de posibles derivados de este esqueleto, destacan las rodaminas y las fluoresceínas (Figura 208).³⁴⁵ Las rodaminas presentan 2 grupos amino en las posiciones 3 y 6. Las primeras se sintetizaron en los años 1880, siendo la Rodamina 110 la molécula más sencilla con dicha estructura.³¹⁵ Sus propiedades pueden modificarse dependiendo de la sustitución de los grupos amina, lo que permite mejorar considerablemente su brillo (señal de fluorescencia sobre la autofluorescencia celular) y fotoestabilidad.³⁴⁶ Por su parte, la fluoresceína se sintetizó por primera vez en 1871,³⁴⁷ su pK_a se encuentra en torno a 6.5 y es muy soluble en agua. Cabe destacar que fue el primer colorante en utilizarse para marcar anticuerpos,³⁴⁸ y el fluoresceinato de sodio es uno de los pocos fluoróforos aprobados para su uso en humanos, especialmente útil en oftalmología y neurocirugía.³⁴⁹ Ambos compuestos tienen propiedades fotofísicas similares, con un máximo de absorción cerca de 490 nm, y un máximo de emisión alrededor de 514 nm. Presentan altos valores de rendimiento cuántico y coeficiente de absorción molar, y tiempos de vida cortos (entre 2 y 4 ns), aunque estas propiedades varían en función del pH.³⁵⁰

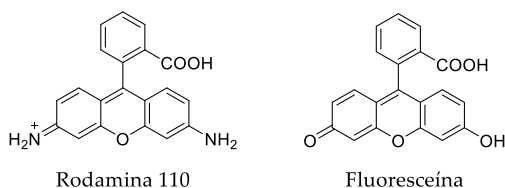


Figura 208. Estructura de la Rodamina 110 y la Fluoresceína.

Por tanto, en ambos tipos de estructuras es importante analizar la influencia de las variaciones de pH en sus propiedades fluorescentes. Sin embargo, en cada uno de ellos, los cambios de pH modifican dichas propiedades de forma opuesta. Los

³⁴⁵ a) R. Sjöback, J. Nygren, M. Kubista, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Spectrosc.* **1995**, *51*, L7–L21. b) M. Beija, C. A. M. Afonso, J. M. G. Martinho, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2410–2433.

³⁴⁶ J. B. Grimm, B. P. English, J. Chen, J. P. Slaughter, Z. Zhang, A. Revyakin, R. Patel, J. J. Macklin, D. Normanno, R. H. Singer, T. Lionnet, L. D. Lavis, *Nat. Methods* **2015**, *12*, 244–50.

³⁴⁷ a) A. Baeyer, *Dtsch. Chem. Ges.* **1871**, *4*, 555–558.

³⁴⁸ A. H. Coons, H. J. Creech, R. N. Jones, E. Berliner, *J. Immunol.* **1942**, *45*, 159.

³⁴⁹ a) M. F. Marmor, J. G. Ravin, *Arch. Ophthalmol.* **2011**, *129*, 943–8. b) C. Cavallo, C. De Laurentis, I. G. Vetrano, J. Falco, M. Broggi, M. Schiariti, P. Ferroli, F. Acerbi, *J. Neurosurg. Sci.* **2018**, *62*, 690–703.

³⁵⁰ J. M. Alvarez-Pez, L. Ballesteros, E. Talavera, J. Yguerabide, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 6320–6332.

derivados amida de la rodamina son fluorescentes en condiciones ácidas, ya que prevalece la forma de anillo abierta (Figura 209a).³⁵¹ Por tanto, cuando decrece el pH en el medio, los compuestos basados en rodamina muestran una mayor intensidad de fluorescencia. Sin embargo, en condiciones ligeramente básicas o neutras, donde estos derivados de rodamina no son fluorescentes, las fluoresceínas se desprotonan dando lugar a formas aniónicas con un importante incremento de su intensidad de fluorescencia (Figura 209b). Además, cabe destacar que los valores de pK_a de sus derivados pueden modificarse gracias a la introducción de EWG cerca del fenol del anillo xanténico mientras que, hasta el momento, existen pocas estrategias útiles para el control del pK_a en los derivados de rodamina.³⁵²

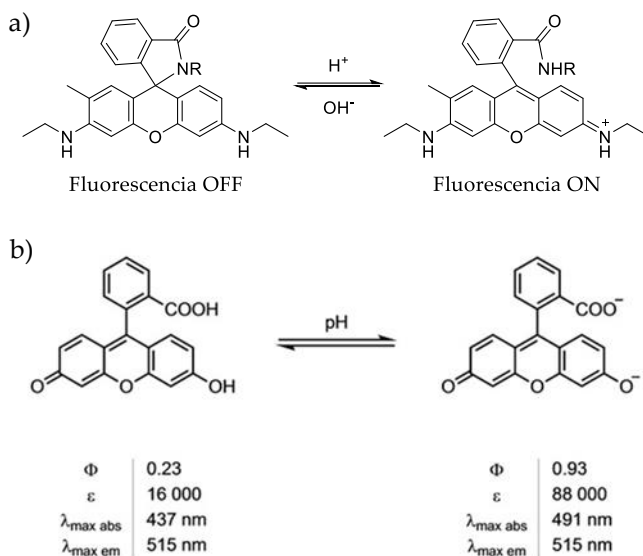


Figura 209. Propiedades fotofísicas de a) derivados amida de rodamina, y b) fluoresceína, en función del pH.

En este sentido, el estudio de las propiedades fotofísicas de los derivados de fluoresceína en función del pH resulta especialmente interesante. En una disolución acuosa existen hasta cuatro formas prototrópicas de la fluoresceína: neutra, catiónica,

³⁵¹ L. Yuan, W. Lin, Y. Feng, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1723–1726.

³⁵² a) Brian A. Sparano, and Shatrughan P. Shahi, K. Koide, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1947–1949. b) Wei-Chuan Sun, Kyle R. Gee, and Dieter H. Klaubert, R. P. Haugland, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6469–6475.

monoaniónica o dianiónica (Figura 210). Estas especies presentan propiedades fotofísicas muy diferentes, y la presencia de una u otra especie en la disolución depende del pH del medio. Concretamente, a pH fisiológico (entre 6 y 10), la forma monoaniónica y dianiónica se encuentran en equilibrio.³⁵⁰

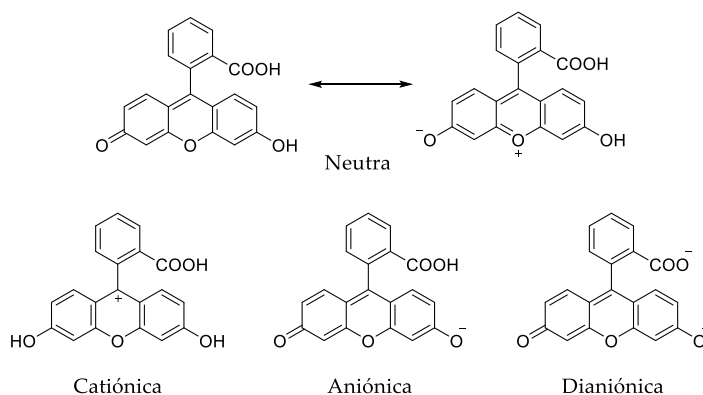


Figura 210. Formas prototípicas de la fluoresceína.

Por tanto, los derivados de la fluoresceína son realmente útiles en el desarrollo de indicadores de pH gracias a su fácil derivatización, el posible control de su pK_a y la sensibilidad a variaciones de pH cercanas al pH fisiológico.³⁵³ Así, estos compuestos permiten obtener información visual y cuantitativa de las fluctuaciones de pH a tiempo real, definiendo la relación entre dichas variaciones y los procesos biológicos que las provocan.³⁵⁴

Una de las primeras estrategias de derivatización que se llevaron a cabo a partir de la fluoresceína fue la introducción de halógenos como sustituyentes. Entre diversos ejemplos, podemos destacar la síntesis de una serie de derivados fluorados que se denominaron Oregon Green (OG) (Figura 211).³⁵⁵ Aunque las propiedades fotofísicas de estos compuestos dependen del número y posición de átomos de flúor en la

³⁵³ J. Han, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 2709–2728.

³⁵⁴ a) S. Wang, W. X. Ren, J.-T. Hou, M. Won, J. An, X. Chen, J. Shu, J. S. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 8887–8902. b) J.-T. Hou, W. X. Ren, K. Li, J. Seo, A. Sharma, X.-Q. Yu, J. S. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2076–2090.

³⁵⁵ a) W.-C. Sun, K. R. Gee, D. H. Klaubert, R. P. Haugland, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6469–6475. b) R. P. Haugland, *Handbook of Fluorescent Probes and Research Products*, Molecules Probes, Inc: Eugene, OR, **2002**.

estructura, se pueden obtener ciertas conclusiones generales por comparación con la fluoresceína original. Por un lado, se observa que tiene lugar un ligero desplazamiento batocrómico tanto de la absorción como de la emisión, sin afectar de forma significativa al rendimiento cuántico o al coeficiente de extinción molar. Por otro lado, todos los derivados fluorados resultan ser más resistentes a la fotodecoloración (porcentaje de emisión que pierde la muestra tras 30 minutos de irradiación en la longitud de onda máxima de excitación). Por último, cabe destacar que esta derivatización induce, en todos los casos, una disminución del pK_a de las moléculas, mejorando la fluorescencia a valores de pH más bajos.

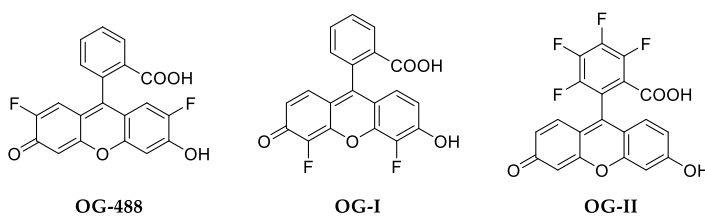


Figura 211. Ejemplos de derivados Oregon Green.

Unos años más tarde se desarrolló otra interesante familia de derivados, denominada Tokyo Green (TG).³⁵⁶ En este caso, se centraron en estudiar la función del ácido carboxílico en *orto* del fenilo, y para ello diseñaron una serie de compuestos sin dicho grupo funcional. De esta forma, sintetizaron varios derivados como los de la Figura 212, donde utilizaron grupos metilo y metoxilo como sustituyentes en el anillo aromático de la posición 9 del xanteno. Las propiedades fotofísicas de esta familia resultaron muy similares a las de la fluoresceína original, demostrando que el ácido carboxílico no es esencial en la estructura y su única función es mantener la ortogonalidad del sistema. Por lo tanto, este grupo puede sustituirse por otros con la misma función, pero que además permitan modificar las propiedades del derivado, abriendo así un abanico de posibilidades para el desarrollo de nuevos fluoróforos.

³⁵⁶ Y. Urano, M. Kamiya, K. Kanda, T. Ueno, K. Hirose, T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4888-4894.

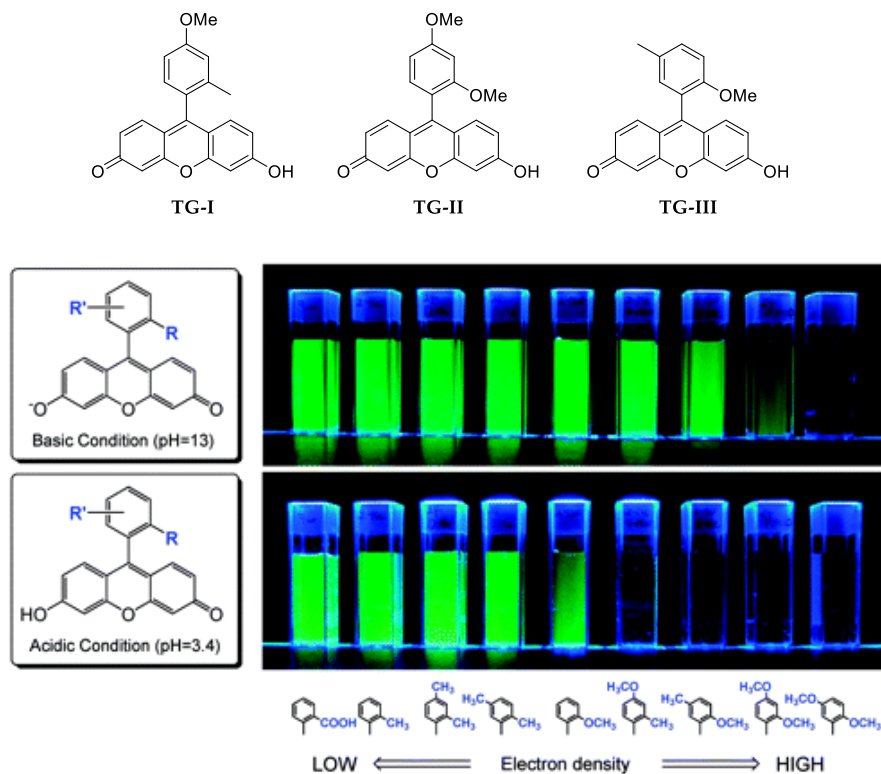


Figura 212. Derivados Tokyo Green.

Combinando las dos estrategias de derivatización ya comentadas, Peterson y colaboradores sintetizaron los denominados Pennsylvania Green (PG) (Figura 213).³⁵⁷ Esta familia de fluoróforos presentaron propiedades fotofísicas bastante similares a los OG, mejorando los rendimientos cuánticos de los TG incluso a pH ácidos, y con mayor resistencia a la fotodecoloración.

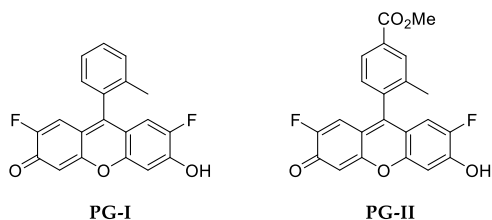


Figura 213. Ejemplos de derivados Pennsylvania Green.

³⁵⁷ L. F. Mottram, S. Boonyarattanakalin, R. E. Kovel, B. R. Peterson, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 581-584.

Así, estas primeras familias de derivados mostraron la amplia variedad de posibles derivatizaciones, por lo que fueron el punto de partida para todo un campo de investigación. Gracias a ello, en las últimas décadas se han desarrollado multitud de sensores fluorescentes basados en este esqueleto, y actualmente sigue siendo un importante objeto de estudio. Un ejemplo de ello sería el sensor de pH sintetizado por Yuan y colaboradores que se muestra en la Figura 214. Este compuesto puede detectar cambios de pH sin interferencia de otras especies biológicamente activas y, lo que es más importante, con un valor de pK_a apropiado (7.7) y un rango de transición ácido-base muy pequeño, lo que permite analizar pequeños cambios de pH.³⁵⁸ Su efectividad ha sido probada en el análisis del pH mitocondrial mediante imágenes de fluorescencia, consiguiendo monitorizar cambios de pH a tiempo real en las mitocondrias de células vivas. En este contexto, otros ejemplos desarrollados en nuestro grupo de investigación se comentan más adelante.

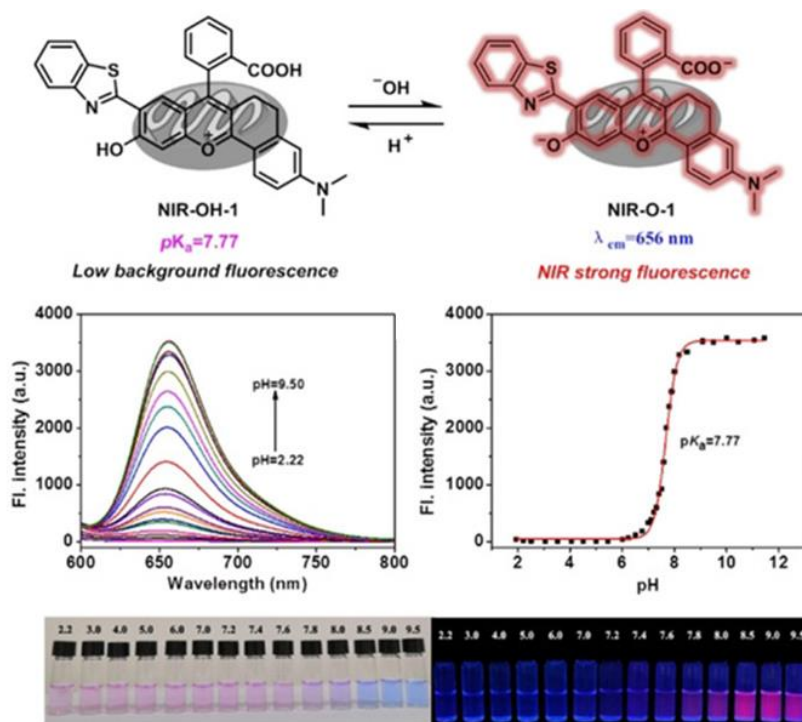


Figura 214. Ejemplo de sensor de pH en mitocondrias.

³⁵⁸ J. Yuan, R. Peng, D. Cheng, L.-H. Zou, L. Yuan, *Chem Asian J.* **2021**, *16*, 342–347.

La derivatización de estas estructuras es esencial no solo para mejorar las propiedades de sus antecesores, sino también para adaptar dichas propiedades de cara a obtener una aplicación concreta. Así, podemos encontrar varios sensores diseñados por Yee y colaboradores con el objetivo de analizar fluctuaciones de pH en diferentes medios de células vivas.³⁵⁹ Su trabajo más reciente se centra en estudiar el pH en lisosomas, un sistema donde las enzimas hidrolíticas funcionan normalmente en un rango de pH ácido (4.5-5.5) (Figura 215).³⁶⁰ Cabe destacar que, entre los diferentes sensores estudiados con este propósito, los derivados con un grupo benciloxi como sustituyente en el C6 del xanteno son los que presentan una mejor transición de fluorescencia a pH ácido.

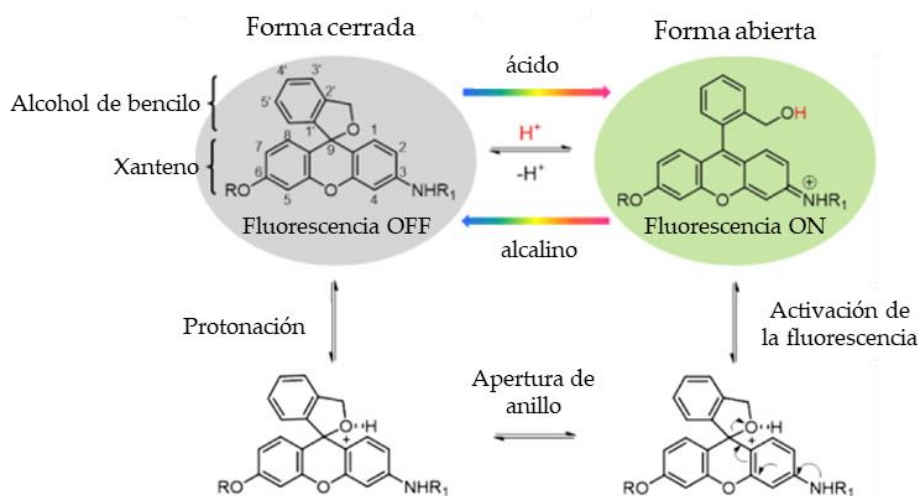


Figura 215. Ejemplo de sensor de pH en lisosomas.

Además de en la determinación del pH, los derivados con esqueleto xanténico pueden ser útiles como sensores de diferentes analitos. Un ejemplo son los compuestos recientemente desarrollados por Duan y colaboradores, capaces de detectar Hg^{2+} con una gran selectividad y sensibilidad incluso en presencia de otros cationes, aniones y aminoácidos.³⁶¹ Esto fue posible gracias a la reactividad del

³⁵⁹ K. N. More, T.-H. Lim, J. Kang, H. Yun, S.-T. Yee, D.-J. Chang, *Molecules* **2019**, *24*, 3206.

³⁶⁰ K. N. More, S.-K. Mun, J. Kang, J.-J. Kim, S.T. Yee, *Dyes Pigm.* **2021**, *184*, 108785.

³⁶¹ G. Zhao, Y. Sun, H. Duan, *New J. Chem.* **2021**, *45*, 685.

quimiosensor que, en presencia de Hg^{2+} , sufre la apertura del anillo en el C9 (Figura 216), mientras que se mantiene inerte en presencia de otros analitos. Así, uno de estos derivados pudo utilizarse para la determinación de Hg^{2+} en células vivas.

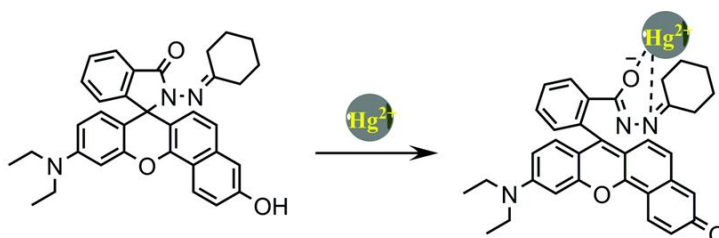


Figura 216. Ejemplo de sensor de Hg^{2+} con alta selectividad en presencia de otros analitos.

Teniendo en cuenta la cantidad y diversidad de compuestos de este tipo que ya se han estudiado, la búsqueda de características como la selectividad comentada en este último ejemplo es especialmente importante para el desarrollo de nuevos sensores, ya que permiten potenciar su aplicación real en muestras complejas. De la misma forma, una característica interesante para mejorar su aplicación sería la especificidad de la técnica utilizada. En este contexto, la CPL todavía no se ha explotado en el estudio de sensores convencionales debido a que la mayoría de sondas son aquirales. Sin embargo, como se muestra en la Figura 217, podría ser útil para distinguir un sensor quiral en presencia de otro o de otra sustancia fluorescente en el medio.³⁶² La sonda quiral exhibiría luminiscencia polarizada circularmente al interactuar con el analito o reaccionar al estímulo en cuestión, mientras las otras especies fluorescentes no mostrarían respuesta de CPL. Así, esta técnica permitiría mejorar la especificidad de algunos sensores, pudiendo detectar y estudiar aquellos que sean quirales en presencia de otras sustancias emisoras aquirales.

³⁶² Y. Imai, Y. Nakano, T. Kawai, J. Yuasa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8973–8978.

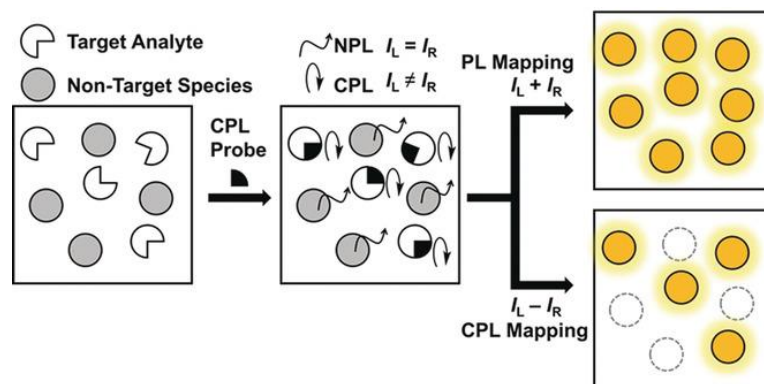


Figura 217. Técnica de CPL en el estudio de sensores fluorescentes.

Entre los derivados estudiados en las últimas décadas basados en los esqueletos anteriormente comentados, podemos encontrar varios ejemplos quirales, principalmente de acridonas y BODIPYs.³⁶³ En algunos de ellos utilizan dicha propiedad para el reconocimiento enantiomérico de analitos quirales, observando diferencias en la emisión del sensor dependiendo de la quiralidad del analito.³⁶⁴ Un ejemplo de este tipo sería el compuesto desarrollado por Huszthy y colaboradores, basado en un esqueleto acridona con sustitución quiral en C4 y C5.³⁶⁵ Al estudiar su emisión en presencia de un analito quiral, observaron una diferencia de intensidad en su fluorescencia dependiendo del enantiómero en cuestión utilizado (Figura 218). Sin embargo, en ninguno de estos casos se estudió su CPL.

³⁶³ a) A. Blázquez-Moraleja, L. Cerdán, I. García-Moreno, E. Avellanal-Zaballa, J. Bañuelos, M. L. Jimeno, I. López-Arbeloa, J. L. Chiara, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3802 – 3815. b) L. Szalay, V. Farkas, E. Vass, M. Hollósi, I. Móczár, Á. Pintér, P. Huszthy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1487–1493.

³⁶⁴ D. Pál, P. Baranyai, I. Leveles, B. G. Vértessy, P. Huszthy, I. Móczár, *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 11936–11943.

³⁶⁵ D. Pál, I. Móczár, A. Kormos, P. Baranyai, L. Óvári, P. Huszthy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 1335–1340.

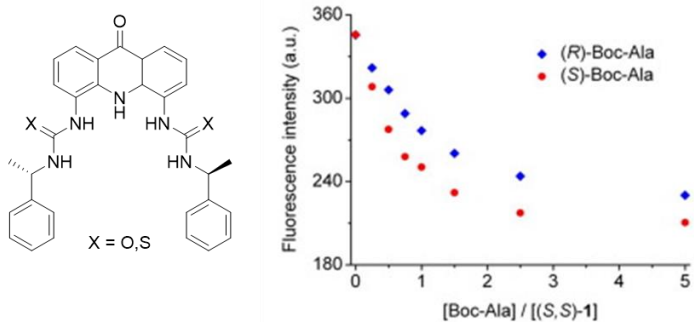


Figura 218. Reconocimiento enantiomérico de un analito usando una acridona quiral.

Por otro lado, en los últimos años se han desarrollado varios derivados BODIPY quirales donde sí se ha estudiado su CPL.³⁶⁶ En este sentido, Ema y colaboradores han diseñado y sintetizado varias familias de compuestos donde podemos encontrar todos los tipos de quiralidad, como el heliceno BODIPY **XXXIV** ya comentado en la introducción general de esta memoria.⁸⁰ Otro ejemplo sería una familia estudiada en 2019 y basada en un carbazol quiral (Figura 219a), donde encontraron valores de g_{lum} de 7×10^{-3} tanto en disolución como en estado sólido.³⁶⁷ Por último, De la Moya y colaboradores han descrito recientemente un compuesto con quiralidad similar, mostrando CPL en la región cercana al infrarrojo y con un valor de g_{lum} de 1×10^{-3} (Figura 219b).³⁶⁸ Sin embargo, ninguno de estos compuestos ha sido estudiado como sensor fluorescente quiral con CPL. De hecho, en este último ejemplo se comenta el potencial del sistema para su aplicación en bioimágenes gracias a su solubilidad en agua, pero hasta el momento no se ha llevado a la práctica, por lo que es un campo totalmente inexplorado.

³⁶⁶ a) R. B. Alnoman, S. Rihn, D. C. O'Connor, F. A. Black, B. Costello, P. G. Waddell, W. Clegg, R. D. Peacock, W. Herrebout, J. G. Knight, M. J. Hall, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 93 – 96. b) Y. Gobo, M. Yamamura, T. Nakamura, T. Nabeshima, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2719–2721. c) E. M. Sánchez-Carnerero, F. Moreno, B. L. Maroto, A. R. Agarrabeitia, M. J. Ortiz, B. G. Vo, G. Muller, S. de la Moya, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3346–3349.

³⁶⁷ C. Maeda, K. Nagahata, K. Takaishi, T. Ema, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 3136–3139.

³⁶⁸ J. Jiménez, C. Díaz-Norambuena, S. Serrano, S. C. Ma, F. Moreno, B. L. Maroto, J. Bañuelos, G. Muller, S. de la Moya, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 5750.

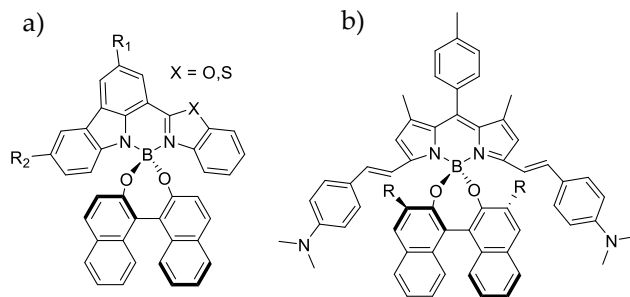


Figura 219. Ejemplos recientes de derivados BODIPY quirales.

Capítulo 5

Síntesis y estudio de las propiedades emisoras y quirópticas de un sensor dual de CPL y pH basado en un sistema helicoidal [6]heliceno-xanteno

1. ANTECEDENTES

Como se ha comentado en la Introducción de este bloque, la importancia de los sensores fluorescentes en aplicaciones de bioimagen ha conducido a un enorme desarrollo de este campo en las últimas décadas, pudiendo encontrar gran cantidad de ejemplos con diversidad de esqueletos fluorescentes, derivatizaciones y propiedades. En este contexto, en los últimos años nuestro grupo de investigación, en colaboración con el grupo del Prof. Ángel Orte de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada, ha diseñado y sintetizado una serie de estructuras que buscan mejorar dichas propiedades y ampliar su aplicación. Para la obtención de imágenes en el interior celular se ha utilizado una técnica denominada microscopía de tiempos de vida de fluorescencia (FLIM). Se basa en la construcción de imágenes multidimensionales a partir de la medida de la cinética del proceso de emisión de un determinado fluoróforo. De esta forma se obtienen los valores de tiempo de vida de luminiscencia del mismo, es decir, el tiempo promedio que dichas moléculas permanecen en el estado excitado. Así, en cada escaneo de la muestra se recoge un decaimiento de luminiscencia en cada uno de los píxeles de la imagen y se construye una imagen que contiene información de tiempos de vida de luminiscencia en todos los píxeles, representando el resultado en una escala de colores tal y como se muestra en la Figura 220.

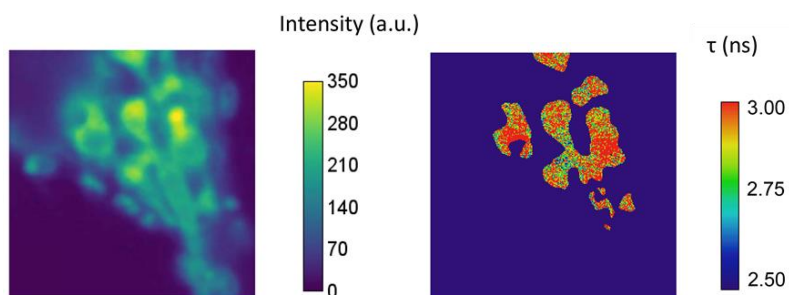


Figura 220. Ejemplo de imágenes FLIM donde se muestra la intensidad y tiempo de vida de fluorescencia de un fluoróforo en células vivas.

Dentro de los derivados de acridona sintetizados por nuestro grupo, los compuestos **CI**, **CII** y **CIII** resultaron muy útiles para el diseño de una nueva metodología de microscopía de fluorescencia multiparamétrica (Figura 221). Así, el análisis de distintos parámetros como sus tiempos de vida de fluorescencia y el cambio espectral que sufrían en disolventes de diferentes polaridades, permitió establecer una escala de polaridad.³⁶⁹ Gracias a esto, dichos compuestos pudieron usarse como sensores de polaridad intracelular en el microambiente de diferentes compartimentos celulares.

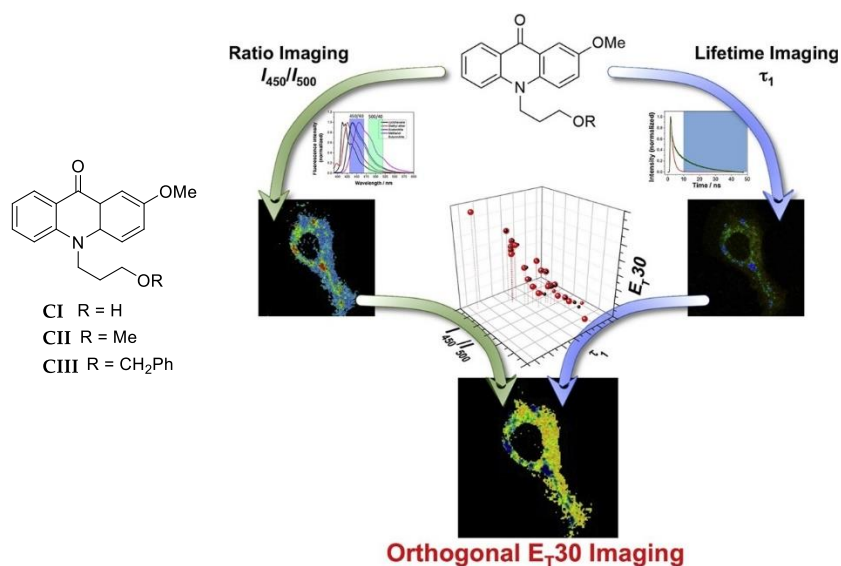


Figura 221. Sonda de polaridad intracelular basada en esqueleto acridona.

Siguiendo con este tipo de compuestos, y con el objetivo de analizar la influencia de modificaciones de la estructura en su capacidad para dirigir la sonda a diferentes orgánulos, se sintetizó y estudió otra familia de derivados de acridona similar a la anterior (Figura 222). En primer lugar, se comprobó que las diferentes derivatizaciones no afectaban a sus propiedades fotofísicas. Respecto a la localización intracelular, posteriormente se encontró que el grupo tiofeno es capaz de dirigir a las

³⁶⁹ M. C. González-García, T. Peña-Ruiz, P. Herrero-Foncubierta, D. Miguel, M. D. Girón, R. Salto, J. M. Cuerva, A. Navarro, E. García-Fernández, A. Orte, *Sens. Actuators B Chem.* **2020**, *309*, 127770.

mitocondrias la acumulación de la sonda **CVI**.³⁷⁰ Teniendo en cuenta los sensores mitocondriales previamente descritos, en este caso cabe destacar que la ausencia de estructuras catiónicas es una clara ventaja tanto para la síntesis como para mantener inalterada la transmembrana mitocondrial después de la adición del fluoróforo.

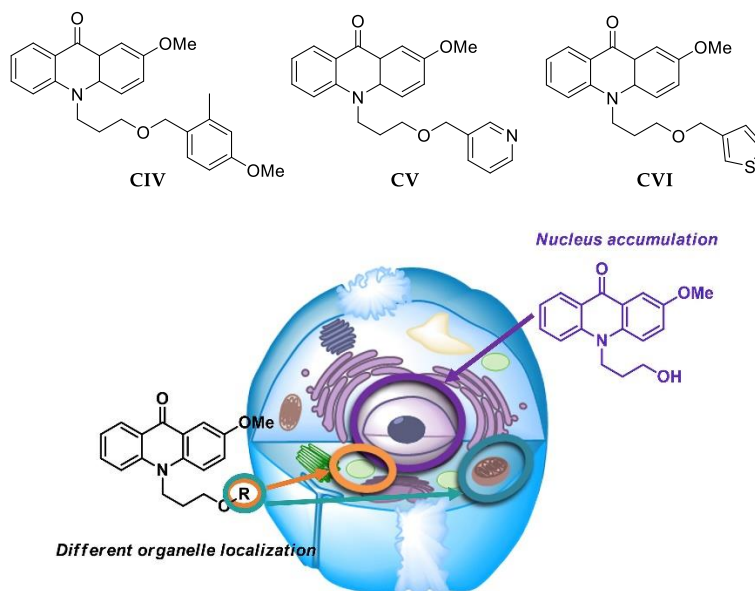


Figura 222. Derivatizaciones de acridona para dirigir la sonda a diferentes orgánulos.³⁷¹

Teniendo en cuenta este resultado, se decidió estudiar el grupo tiofeno en diferentes esqueletos fluorescentes con el objetivo de comprobar su capacidad como portador mitocondrial de dichos marcadores (Figura 223).³⁷² Así, se encontró una mejora de la acumulación de estos sensores en las mitocondrias, destacando el tio-DCA **CVII** con una toxicidad mejorada en células de cáncer de mama. Sin embargo, esta acumulación no resultó completamente específica debido en parte a las

³⁷⁰ P. Herrero-Foncubierta, M. C. González-García, S. Resa, J. M. Paredes, C. Ripoll, M. D. Girón, R. Salto, J. M. Cuerva, A. Orte, D. Miguel, *Dyes Pigm.* **2020**, *183*, 108649.

³⁷¹ P. Herrero-Foncubierta, *Síntesis y aplicaciones in vivo e in vitro de nuevos colorantes orgánicos*, Tesis de Doctorado, Universidad de Granada, **2019**.

³⁷² C. Ripoll, P. Herrero-Foncubierta, V. Puente-Muñoz, M. C. González-García, D. Miguel, S. Resa, J. M. Paredes, M. J. Ruedas-Rama, E. García-Fernández, M. Martín, M. Roldán, S. Rocha, H. De Keersmaecker, J. Hofkens, J. M. Cuerva, A. Orte, *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 254.

propiedades adicionales que los diferentes restos fluorescentes aportan a la molécula en su conjunto.

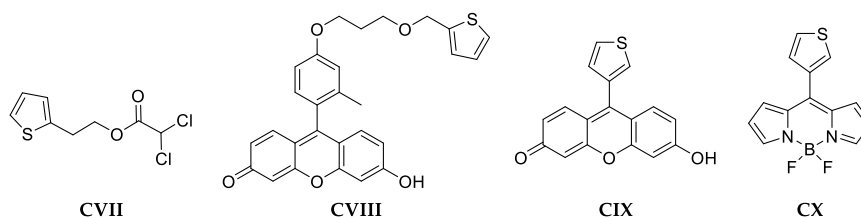


Figura 223. Sensores fluorescentes con resto tiofeno.

Estos compuestos muestran la variedad de estructuras y propiedades que se han estudiado entre ambos grupos de investigación. Sin embargo, la mayor parte de ellos se centran en el esqueleto xanténico debido a las características de este sensor ya comentadas en la Introducción del presente Bloque. Ejemplo de ello es la familia de compuestos **CXI-CXIV**, sintetizada y estudiada en 2014, para estudiar el papel del sustituyente aromático en C9.³⁷³ Para ello se utilizaron diferentes sustituciones alifáticas (Figura 224a), encontrándose rendimientos cuánticos entre 0.74 y 0.98. Así, demostraron que la aromaticidad de la sustitución del C9 de la xantona no es esencial para sus propiedades fluorescentes. Por otro lado, ese mismo año se diseñó el compuesto **CXV**, denominado “Granada Green” (Figura 224b), que mostró un valor de pK_a más alto que otros derivados.³⁷⁴ Aquí cabe destacar que este compuesto sufre la misma reacción de transferencia protónica en estado excitado (*excited state proton transfer*, ESPT) que los otros derivados, es decir, sus formas aniónicas se interconvierten en presencia de un donador-aceptor de protones adecuado a pH fisiológico y este proceso altera fuertemente la señal de emisión de fluorescencia. Sin embargo, en este caso su pK_a hace que sea más sensible como sensor de fosfato intracelular gracias a su capacidad para detectar un mayor rango de concentraciones

³⁷³ A. Martínez-Peragón, D. Miguel, R. Jurado, J. Justicia, J. M. Álvarez-Pez, J. M. Cuerva, L. Crovetto, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 447–455.

³⁷⁴ A. Martínez-Peragón, D. Miguel, A. Orte, A. J. Mota, M. J. Ruedas-Rama, J. Justicia, J. M. Álvarez-Pez, J. M. Cuerva, L. Crovetto, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6432–6439.

de fosfato en medios biomiméticos y por el incremento de la ratio concentración de fosfato/tiempo de decaimiento (Figura 224c).

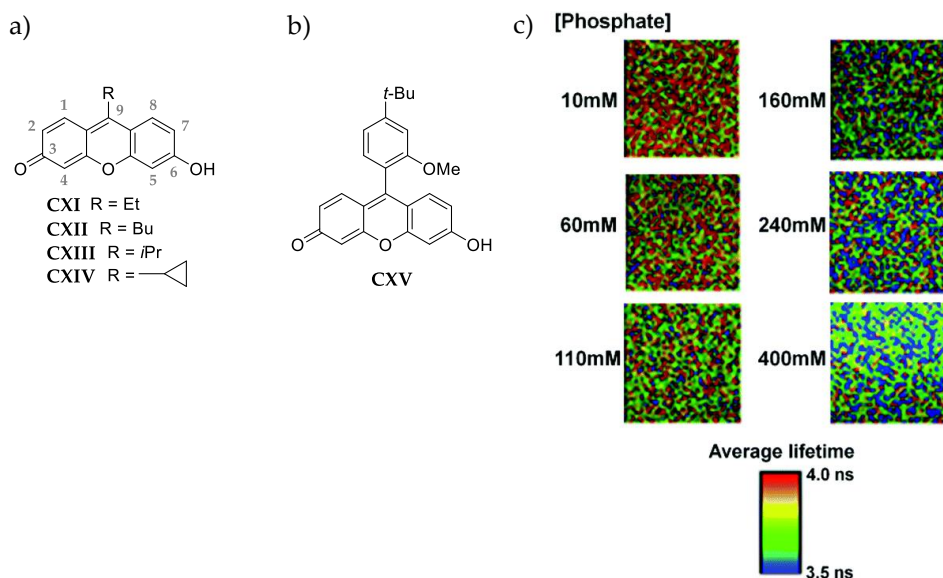


Figura 224. Sensores fluorescentes basados en xantona a) con sustitución alifática en C9 y b) derivado de TG, y c) imágenes FLIM del tiempo de decaimiento de CXV en presencia de fosfato.

Siguiendo en esta línea, otro compuesto en el que se analizó la reacción ESPT mediada por fosfato fue el derivado **CXVI**, con un átomo de silicio en lugar de oxígeno en la posición entre el C5 y C4 de la xantona (Figura 225a). Éste presentó un pK_a cercano al pH neutro, permitiendo su estudio en células vivas para su futura aplicación, pero la característica más interesante fue su emisión en el rojo.³⁷⁵ Teniendo en cuenta estos resultados, se decidió tratar de mejorar estos sensores diseñando una sonda dual capaz de detectar no sólo la presencia de aniones fosfato, sino también de biotioles de forma simultánea. De esta forma, se utilizó la estructura del compuesto **CXV** y se derivatizó con un grupo sulfinilo en la xantona, dando lugar al compuesto **CXVII** (Figura 225b). Esta molécula es débilmente fluorescente, y el mecanismo de

³⁷⁵ L. Crovetto, A. Orte, J. M. Paredes, S. Resa, J. Valverde, F. Castello, D. Miguel, J. M. Cuerva, E. M. Talavera, J. M. Álvarez-Pez, *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 10854–10862.

acción de este derivado implica la tiolisis del grupo sulfinilo por tioles biológicos a valores de pH casi neutros, liberando así la fracción **CXV** fluorescente, que a su vez responde a los aniones fosfato modificando su tiempo de decaimiento de fluorescencia (Figura 225c).³⁷⁶

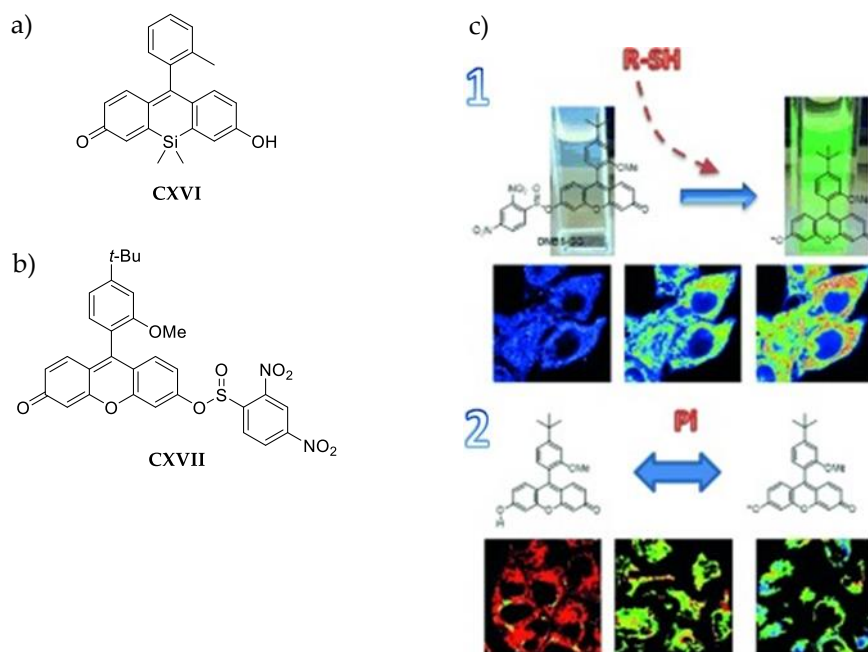


Figura 225. Sensores fluorescentes basados en xantona a) con un átomo de silicio y b) con un grupo sulfinato, y c) imágenes FLIM del tiempo de decaimiento de **CXVII** en presencia de fosfato.

Para mejorar esta sonda dual se diseñó el derivado **CXVIII** (Figura 226a), que funciona con el mismo mecanismo que el compuesto **CXVII**, pero con una mejor respuesta de detección de biotioles y fosfato gracias a la eliminación de interferencias por autofluorescencia celular.³⁷⁷ Además, con este sensor también se estudió la detección de fosfato mediante reacción ESPT, presentando una alta sensibilidad a la

³⁷⁶ S. Resa, A. Orte, D. Miguel, J. M. Paredes, V. Puente-Muñoz, R. Salto, M. D. Girón, M. J. Ruedas-Rama, J. M. Cuerva, J. M. Álvarez-Pez, L. Crovetto, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14772–14779.

³⁷⁷ P. Herrero-Foncubierto, J. M. Paredes, M. D. Girón, R. Salto, J. M. Cuerva, D. Miguel, A. Orte, *Sensors* **2018**, *18*, 161.

acidez y polaridad del disolvente.³⁷⁸ En este caso, la polaridad afectó al equilibrio de las especies prototrópicas pero también aumentó el tiempo de vida de fluorescencia de la forma aniónica, lo que permitió detectar diferentes regiones de polaridad en las células usando microscopía FLIM (Figura 226b). Teniendo en cuenta estos resultados, se decidió probar el derivado sulfonato del compuesto **CXVII** previamente estudiado, dando lugar a la molécula **CXIX** (Figura 226c). Esta estructura se utilizó para la detección de biotioles en células cancerígenas, y los resultados confirmaron la capacidad de este sensor para detectar rápidas variaciones de la concentración de biotiol intracelular como consecuencia del estrés celular inducido.³⁷⁹

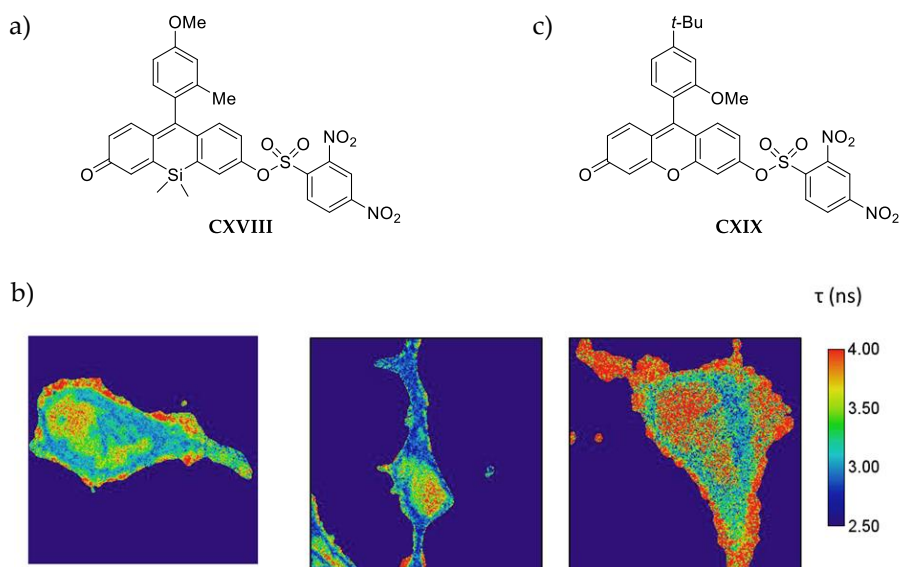


Figura 226. a) y c) Sensores fluorescentes para la detección de fosfato y biotioles con un grupo sulfato, y b) imágenes FLIM del tiempo de vida de fluorescencia de **CXVIII** en función de la polaridad en células vivas.

En este punto cabe destacar que dichos analitos no son los únicos que han podido analizarse utilizando este tipo estructuras. Otro caso sería la detección y

³⁷⁸ L. Espinar-Barranco, P. Luque-Navarro, M. A. Strnada, P. Herrero-Foncubierto, L. Crovetto, D. Miguel, M. D. Girón, A. Orte, J. M. Cuerva, R. Salto, J. M. Álvarez-Pez, J. M. Paredes, *Dyes Pigm.* **2019**, *168*, 264–272.

³⁷⁹ V. Puente-Muñoz, J. M. Paredes, S. Resa, J. D. Vílchez, M. Zitnan, D. Miguel, M. D. Girón, J. M. Cuerva, R. Salto, L. Crovetto, *Sci Rep* **2019**, *9*, 1659.

cuantificación del ión acetato, que es un analito esencial en el metabolismo de ácidos grasos y carbohidratos. Para su detección es necesario un pK_a algo más bajo que los comentados hasta el momento, por lo que se decidió utilizar un derivado de OG fluorado que, como se comentó en la Introducción de este bloque, permite medir los cambios de fluorescencia a pH ligeramente más bajo. De esta forma, se diseñó y sintetizó una nueva familia de compuestos donde destaca **CXX** (Figura 227a) por sus características fotofísicas y de equilibrio ácido-base.³⁸⁰ Este fluoróforo permitió la determinación de acetato en muestras biológicas mediante el análisis de su tiempo de vida. Además, también se comprobó su potencial para detectar la concentración de dicho analito por FLIM en suero sintético (Figura 227b). Por último, otro diseño similar fue el derivado **CXXI** (Figura 227c), que destaca por la posibilidad de utilizarlo como interruptor “ON/OFF” de fluorescencia.³⁸¹ Se estudió su reacción ESPT mediada por acetato y, al igual que el ejemplo anterior, se utilizó para analizar la concentración de dicho analito en suero (Figura 227d).

³⁸⁰ V. Puente-Muñoz, J. M. Paredes, S. Resa, A. M. Ortuño, E. M. Talavera, D. Miguel, J. M. Cuerva, L. Crovetto, *Sens. Actuators B Chem.* **2017**, *250*, 623-628.

³⁸¹ J. M. Paredes, D. Miguel, S. Resa, M. C. González-García, Y. Díaz-Torres, J. M. Cuerva, L. Crovetto, *J. Photochem. Photobiol.* **2019**, *371*, 300-305.

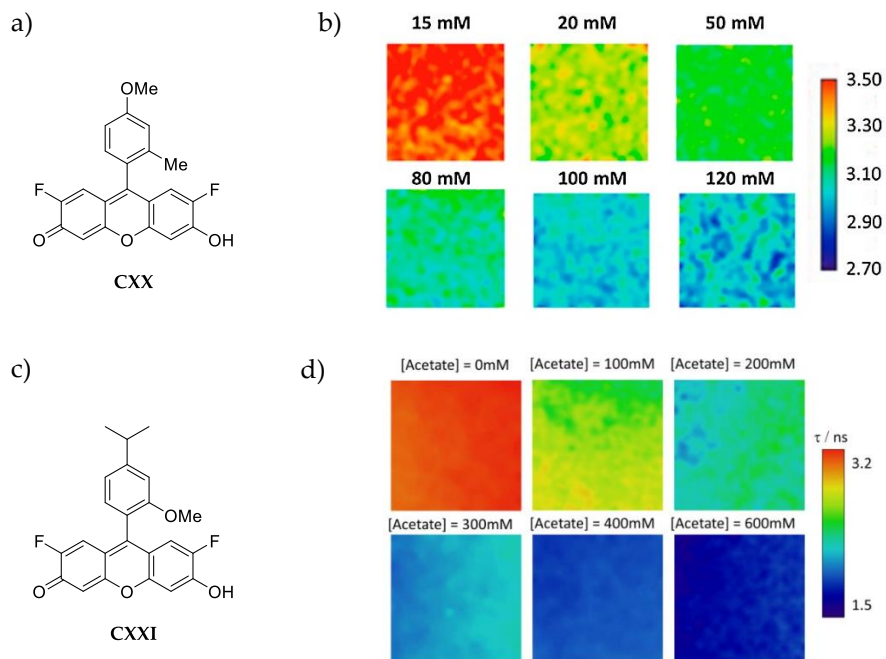


Figura 227. a) y c) Sensores fluorescentes para la detección de acetato, y b) y d) imágenes FLIM del tiempo de vida de fluorescencia de **CXX** y **CXXI** en función de la concentración de acetato en suero sintético.

2. OBJETIVOS

Como se ha comentado anteriormente, durante las últimas décadas se han desarrollado gran cantidad de fluoróforos con diferentes esqueletos, propiedades fotofísicas y aplicaciones en bioimagen. Además, nuestro grupo de investigación ha colaborado en el diseño y síntesis de una serie de derivados, principalmente como sensores de pH y para la detección de diferentes analitos como biotioles y aniones fosfato y acetato. En este contexto, se considera que la introducción de un motivo quiral que permita medir la CPL de este tipo de estructuras ayudaría a mejorar la especificidad de la técnica de bioimagen utilizada. Sin embargo, hasta donde sabemos, aún no se ha estudiado ningún sensor fluorescente que combine las características necesarias para su aplicación en bioimagen con las propiedades ópticas de una molécula quiral.

Teniendo todo lo anterior en cuenta, el objetivo general de este capítulo es el diseño de un nuevo sensor fluorescente quiral que combine las características necesarias para permitir su uso como marcador en bioimagen, así como la medida de su emisión de CPL. Para ello, se propone el esqueleto xanténico como motivo fluorescente y se utilizará un [6]heliceno como grupo quiral en el C9 de la xantona.

Por tanto, los tres objetivos concretos que se proponen y esquematizan en la Figura 228 son:

1. Sintetizar y caracterizar nuevos derivados de xantona quirales que mantengan propiedades fotofísicas similares a las del esqueleto original.
2. Estudiar las propiedades quirópticas resultantes en estos derivados en disolución, tanto por ECD como por CPL.
3. Estudiar las propiedades fotofísicas y pK_a de estos compuestos y probar sus características como marcadores fluorescentes en células para su aplicación como sensores de pH.

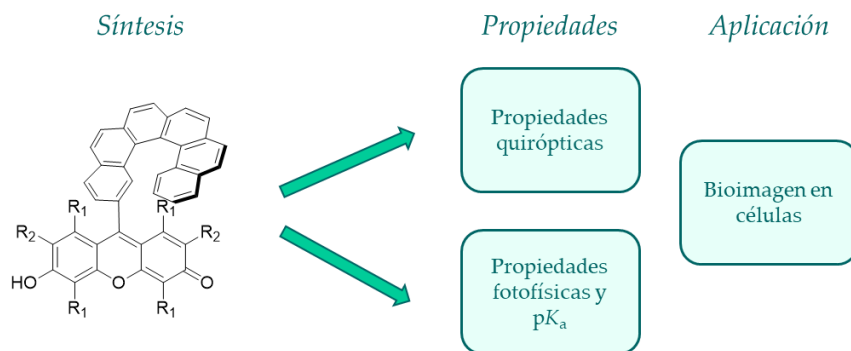


Figura 228. Esquema de objetivos del capítulo.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. SÍNTESIS Y ESTUDIO DEL COMPUESTO 13

Tal y como se ha planteado en los objetivos, se decidió aprovechar la experiencia previa del grupo tanto en sensores fluorescentes como en moléculas quirales para diseñar un sistema que permita combinar ambos campos de investigación y con ello tratar de mejorar la selectividad de las técnicas de detección por bioimagen que se conocen hasta el momento. Así, se propuso la molécula objetivo **13** que se muestra en la Figura 229, donde se utiliza el esqueleto original de la xantona con un [6]heliceno en C9. Se escogió este grupo con el objetivo de conservar la rigidez y ortogonalidad del sistema y, de esta forma, mantener sus propiedades fluorescentes.

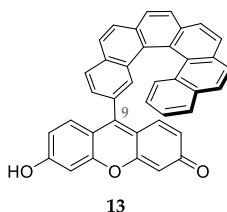


Figura 229. Diseño de la sonda fluorescente objetivo **13**.

Para su obtención, se llevó a cabo la síntesis convergente de la parte xanténica y la parte aromática helicoidal por separado. Así, el intermedio xanténico protegido **49** se obtuvo a partir del compuesto comercial 3,6-dihidroxi-9H-xanten-9-ona siguiendo la reacción descrita por van Hest y colaboradores, donde el fenol y la cetona del esqueleto xantona se protegen con un grupo *tert*-butildimetilsilil (TBDMS) (Figura 230).³⁸²

³⁸² R. L. M. Teeuwen, S. S. van Berkel, T. H. H. van Dulmen, S. Schoffelen, S. A. Meeuwissen, H. Zuilhof, F. A. de Wolf, J. C. M. van Hest, *Chem. Commun.* **2009**, 4022-4024.

en un disolvente lo más parecido posible a H₂O, donde posteriormente se haría el estudio en células. Así se obtuvieron los espectros de absorción y emisión en CH₂Cl₂ y MeOH que se muestran en la Figura 232. Si comparamos con la absorción del heliceno **46**, podemos diferenciar las dos partes de la molécula, siendo la banda entre 250 nm y 370 nm la correspondiente a la absorción del heliceno, mientras que la banda de 400 nm a 550 nm muestra la absorción de la parte xanténica. En emisión no se pudo comparar con el heliceno intermedio debido a que la presencia de bromo en la estructura impide su fluorescencia. Por otro lado, en ambos espectros se pueden observar ciertas diferencias dependiendo del disolvente, que podrían estar relacionadas con un cambio de distribución entre las diferentes conformaciones del compuesto.

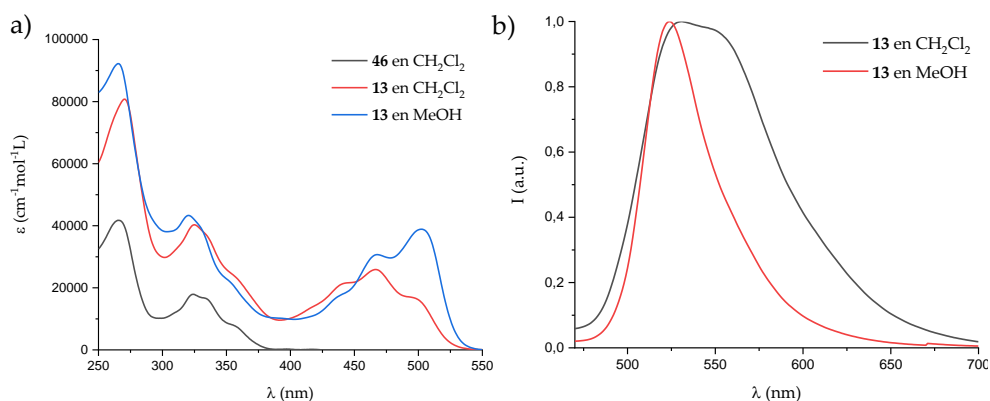


Figura 232. Espectros de a) absorción y b) emisión ($\lambda_{\text{ex}} = 370$ nm) de *P/M-13* y *P/M-46* en diferentes disolventes.

Por otro lado, se estudiaron sus tiempos de vida de fluorescencia en colaboración con el grupo de fisicoquímica de la Facultad de Farmacia dirigido por el Profesor Ángel Orte. Para ello, se prepararon disoluciones acuosas de **13** a diferentes pH y, teniendo en cuenta su absorción y la instrumentación disponible, se irradiaron las muestras utilizando un led de 320 nm y un láser de 485 nm. En el primer caso (Figura 233a), se recogieron los tiempos de fluorescencia en dos rangos: uno entre 420-430 nm correspondiente a la emisión heliceno, y el otro en 515-525 nm, que corresponde a la del xanteno. En el rango de emisión del heliceno se observan dos valores de tiempos

de vida con una significativa variación dependiendo del pH, encontrando un aumento progresivo del tiempo de vida más corto en valores de pH entre 6.5 y 8, mientras el tiempo de vida más largo lo hace entre 8 y 9.7 (Figura 233b). Esto nos permite concluir que dicho compuesto se podría estudiar como sensor de pH intracelular. Sin embargo, la emisión correspondiente al xanteno, medido con ambas fuentes de excitación mencionadas anteriormente, presenta tiempos de vida de fluorescencia que permanecen prácticamente constantes en el rango de pH estudiado (ver Parte Experimental).

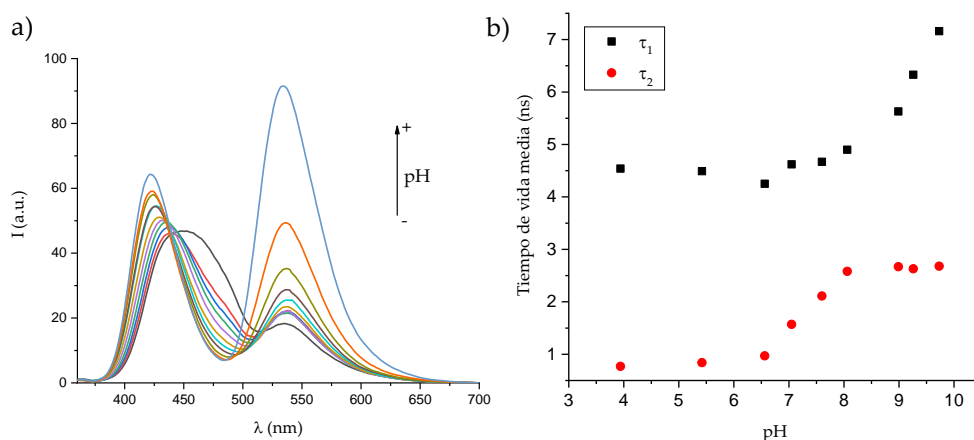


Figura 233. a) Emisión y b) tiempos de vida de fluorescencia de **13** en función del pH.

El siguiente paso fue estudiar sus propiedades quirópticas, empezando por el ECD, que se comparó con el del heliceno *P/M-46* para identificar cada enantiómero y analizar la influencia de dicha quiralidad en el compuesto final. De esta forma, en la Figura 234a se representan los intermedios *P/M-46*, y en las Figuras 234b y 234c observamos las señales obtenidas para *P/M-13* en CH_2Cl_2 y MeOH respectivamente. Así comprobamos que se produce una transferencia de quiralidad del heliceno a la parte xanténica, dando lugar a una nueva banda entre 425 y 525 nm que se puede apreciar en ambos disolventes. Además, si calculamos los g_{abs} correspondientes a esa banda (Tabla 22), observamos que dicha quiralidad inducida es algo mejor en MeOH que en CH_2Cl_2 .

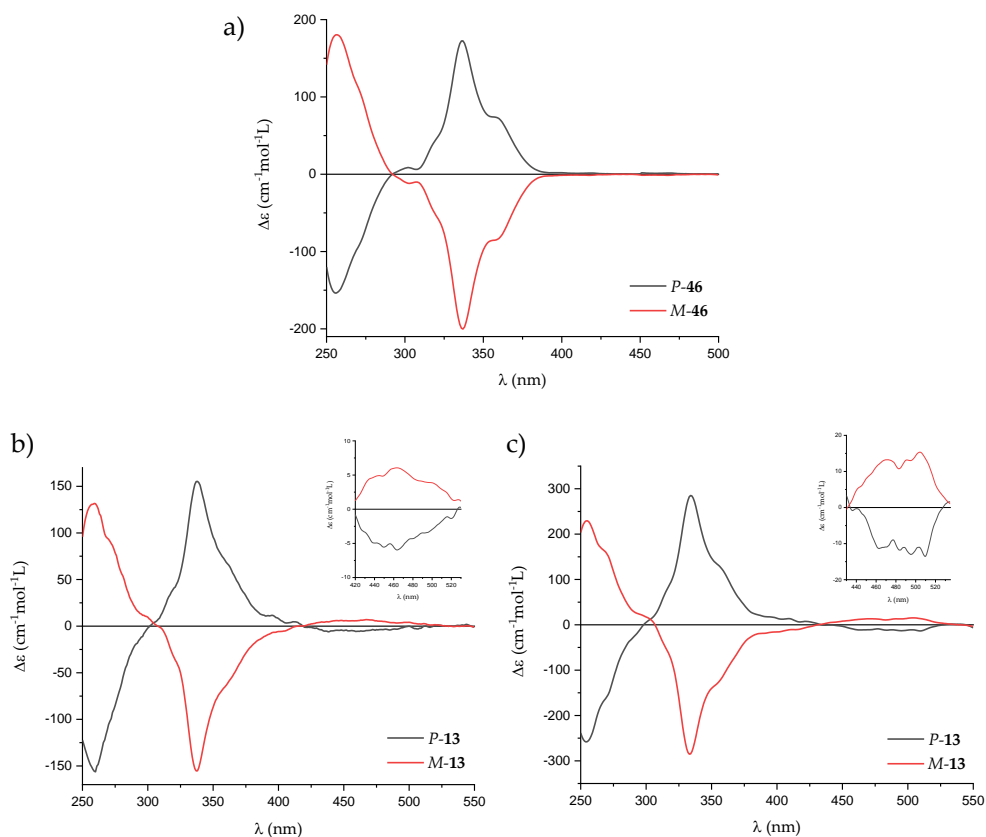


Figura 234. Espectros de ECD de a) *P/M-46*, y *P/M-13* en b) CH_2Cl_2 y c) MeOH .

Tabla 22. Valores de g_{abs} de *P/M-13* en diferentes disolventes.

Compuesto	Disolvente	λ_{abs} (nm)	g_{abs}
<i>P-13</i>	CH_2Cl_2	438	-2.51×10^{-4}
	MeOH	462	-3.60×10^{-4}
<i>M-13</i>	CH_2Cl_2	445	2.78×10^{-4}
	MeOH	472	4.38×10^{-4}

En cuanto a la respuesta luminiscente, el heliceno intermedio **46** no pudo utilizarse como referencia dado que es un emisor muy débil. Las medidas se

realizaron con una excitación fija a 370 nm y se obtuvieron las señales de CPL representadas en la Figura 235. En ambos disolventes podemos ver cierta tendencia que evidencia la inducción de quiralidad en el xanteno, con valores de $|g_{lum}|$ entre 1×10^{-4} y 4×10^{-4} . Sin embargo, debido a esos pequeños valores de $|g_{lum}|$ y los bajos rendimientos cuánticos de fluorescencia, estas señales presentan mucho ruido y es difícil distinguir con claridad el valor real de dicho factor de disimetría.

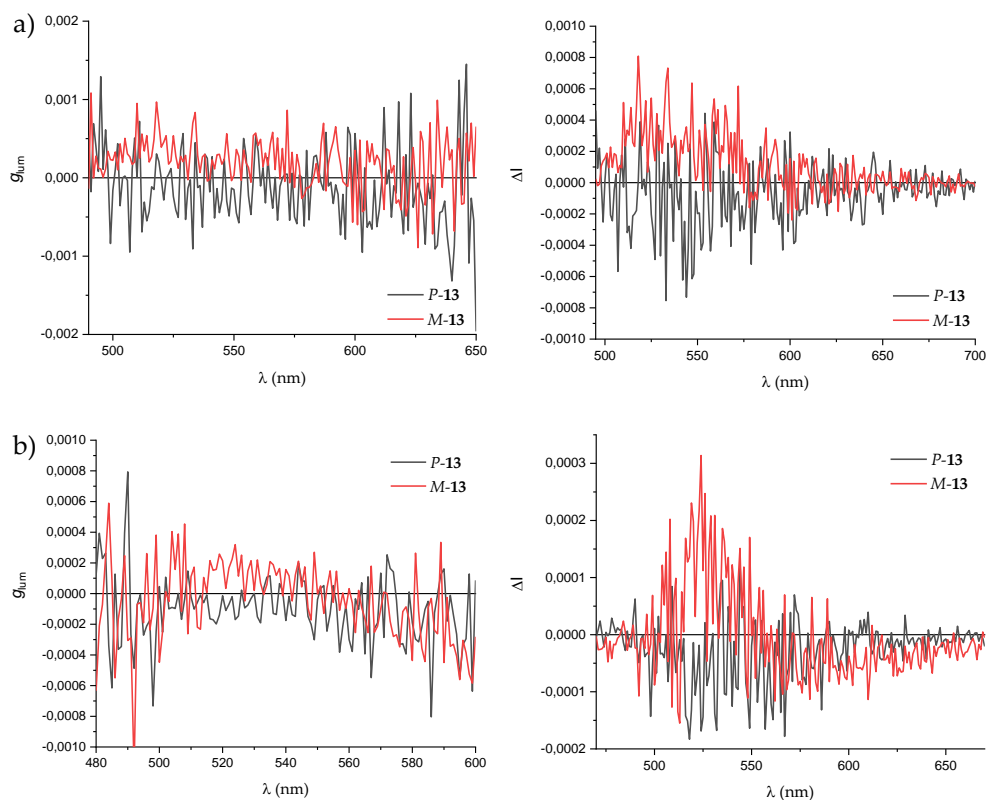


Figura 235. g_{lum} y ΔI de P/M-13 en a) CH₂Cl₂ y b) MeOH.

Como se comentó en la Introducción de este bloque, la forma desprotonada del esqueleto xanteno se considera el estado ON del sensor debido a que mejora considerablemente su fluorescencia. Teniendo esto en cuenta y con el objetivo de mejorar el rendimiento cuántico para obtener señales más definidas, el siguiente paso fue repetir las medidas en medio básico, añadiendo K₂CO₃ a la disolución de nuestro compuesto en MeOH. De esta forma, se obtuvieron los espectros recogidos en la

Figura 236, donde se observa el aumento de absorción y emisión producido por la desprotonación de la parte xanténica en medio básico.

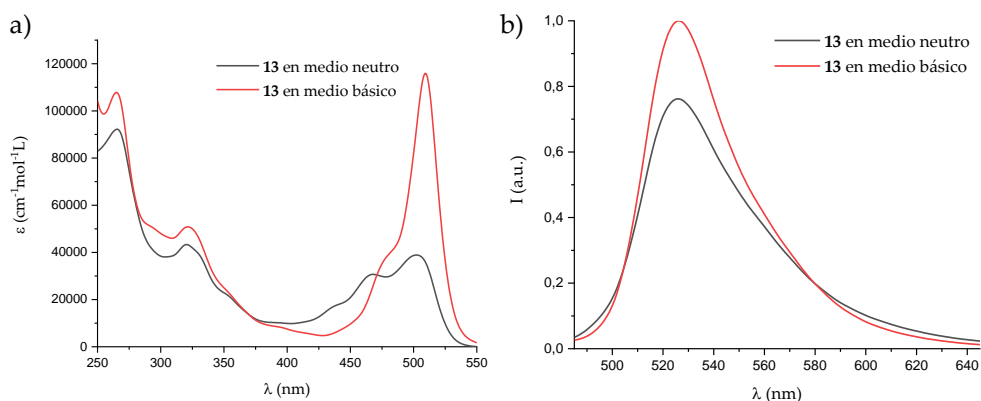


Figura 236. Espectros de a) absorción y b) emisión de *P/M-13* en medio neutro y medio básico.

Una vez comprobado el resultado de dicho proceso, se midieron las propiedades quirópticas de la nueva especie desprotonada. Como se muestra en la Figura 237, el aumento de absorción de la parte xanténica permite observar una banda inducida de ECD más clara. Sin embargo, los valores de g_{abs} de ambos enantiómeros sólo se ven incrementados ligeramente, de lo que se puede deducir que la quiralidad estructural en la forma aniónica no cambia de forma notable con respecto a la neutra.

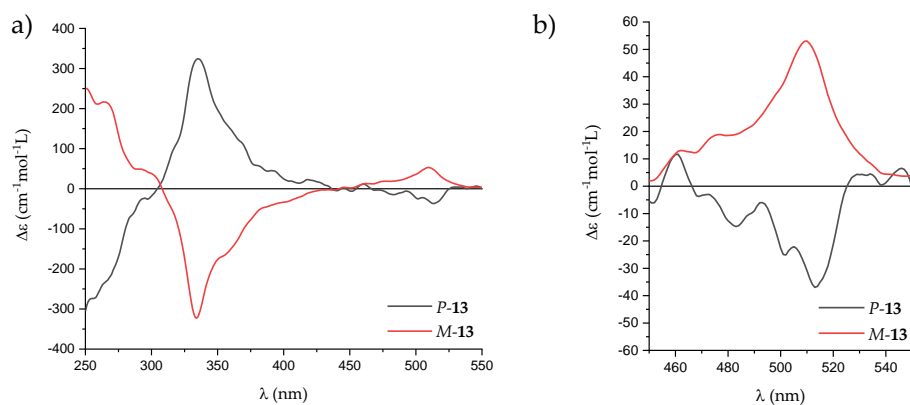
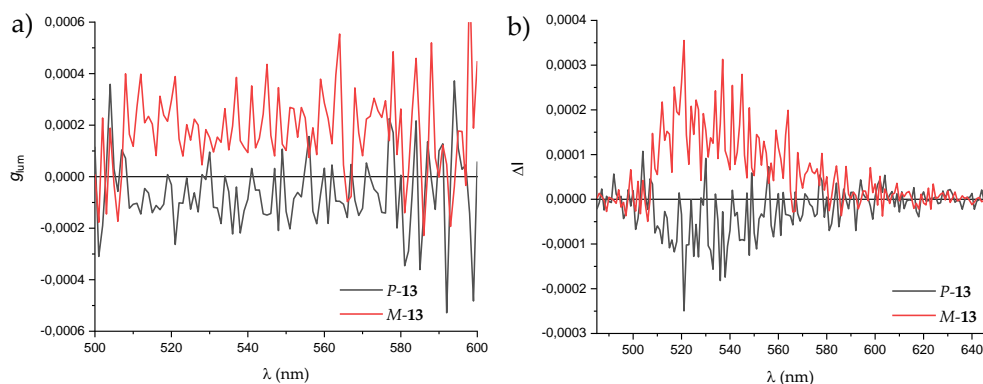


Figura 237. Espectros de ECD a) completo y b) inducido de *P/M-13* en medio básico.

Tabla 23. Valores de g_{abs} de *P/M-13* en medio básico.

Compuesto	λ_{abs} (nm)	g_{abs}
<i>P-13</i>	521	-5.51×10^{-4}
<i>M-13</i>	508	4.44×10^{-4}

Por su parte, la señal de CPL en medio básico también muestra un comportamiento similar a la estructura neutra comentada previamente (Figura 238). Sin embargo, cabe destacar que el aumento de la intensidad de fluorescencia da lugar a señales con menos ruido y, por tanto, permite definir mejor los valores reales de g_{lum} (Tabla 24). Así, a pesar de que los valores de dicho factor de disimetría son moderados, podemos concluir que se trata del primer fluoróforo quiral basado en un esqueleto xanteno que presenta CPL.

**Figura 238.** g_{lum} y ΔI de *P/M-13* en medio básico.**Tabla 24.** Valores de g_{lum} de *P/M-13* en medio básico.

Compuesto	λ_{abs} (nm)	g_{lum}
<i>P-13</i>	533	-1.56×10^{-4}
<i>M-13</i>	529	1.92×10^{-4}

Por último, y de nuevo en colaboración con el grupo del profesor Ángel Orte, se procedió al estudio de su pK_a con el objetivo de conocer el rango de pH donde este compuesto podría utilizarse como sensor de pH. Para ello, se utilizaron los valores máximos de absorción y emisión a diferentes pH, obteniendo valores de pK_a de 9.66 ± 0.18 y 9.30 ± 0.10 , respectivamente. Esto quiere decir que la desprotonación de **13** tiene lugar a pH bastante básico y lejos de los valores de pH fisiológico, por lo que dicho compuesto no podría utilizarse como sensor en medios intracelulares. Sin embargo, por todos los resultados comentados anteriormente, se puede concluir que es el primer fluoróforo con estructura xanténica que además es quiral y enantiopuro, lo que permitió medir su CPL. Además, dada la dependencia de sus tiempos de vida con el pH, presenta una potencial aplicación como sensor de pH en suero sintético.

3.2. SÍNTESIS Y ESTUDIO DEL COMPUESTO 14

Tras las prometedoras propiedades fotofísicas y quirópticas medidas en el compuesto **13**, se decidió diseñar un derivado del mismo que tuviera los sustituyentes necesarios para tratar de reducir su pK_a y, de esta forma, favorecer su aplicación como sensor de pH en células. Para ello, se decidió utilizar un esqueleto fluorado como los derivados de OG ya comentados en la Introducción y los Antecedentes de este bloque. Así se diseñó el compuesto **14** que se muestra en la Figura 239.

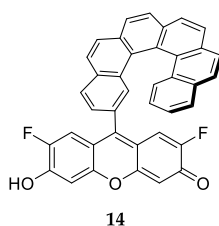


Figura 239. Diseño de la sonda fluorescente objetivo **14**.

Para la síntesis del intermedio xanténico fluorado **53**, se preparó el derivado **52** mediante una ruta sintética basada principalmente en la metodología utilizada por Peterson y colaboradores.³⁸³ En ella primero se produce un acoplamiento C-C a partir de un magnesiano, y su posterior oxidación con periodinano de Dess-Martin (DMP) da lugar a la cetona **51**. Después se lleva a cabo la sustitución de los átomos flúor de las posiciones 2, 2', 4 y 4', obteniéndose así la xantona **52**. Por último, se protegieron los fenoles resultantes con grupos metoximetil (MOM) en medio básico.

³⁸³ Z. R. Woydziak, L. Fu, B. R. Peterson, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 473–481.

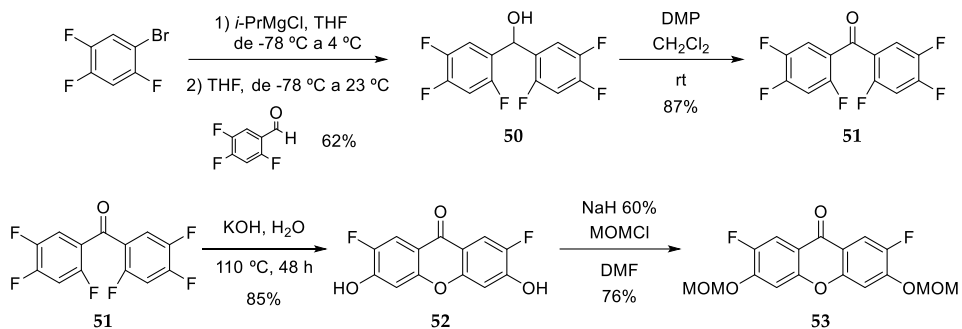


Figura 240. Síntesis del intermedio 53.

Finalmente, el acoplamiento entre el intermedio xanténico fluorado 53 y el heliceno *P/M*-46 se realizó en las mismas condiciones optimizadas para el compuesto 13. Sin embargo, cabe destacar que, en este caso, se utilizó una mezcla racémica de 46, con el objetivo de poder estudiar más rápidamente si la introducción de los átomos de flúor en la estructura da lugar a la reducción de pK_a deseada.

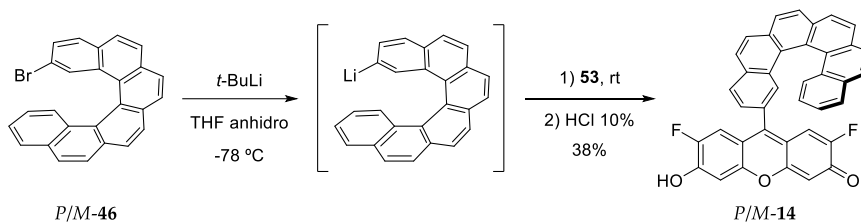


Figura 241. Síntesis de los enantiómeros *P/M*-14.

Tras su síntesis, este derivado pudo caracterizarse mejor que el anterior, tanto por ^1H -RMN y ^{13}C -RMN como por espectroscopía de masas. Posteriormente, al igual que en el compuesto 13, se realizó un estudio solvatocrómico en disolventes con diferente polaridad (Parte Experimental). En la Figura 242 se presentan los resultados tanto en CH_2Cl_2 como en MeOH. Como vemos, el desplazamiento de las bandas tanto de absorción como de emisión en ambos disolventes es muy similar y coincide con las señales obtenidas en el derivado anterior.

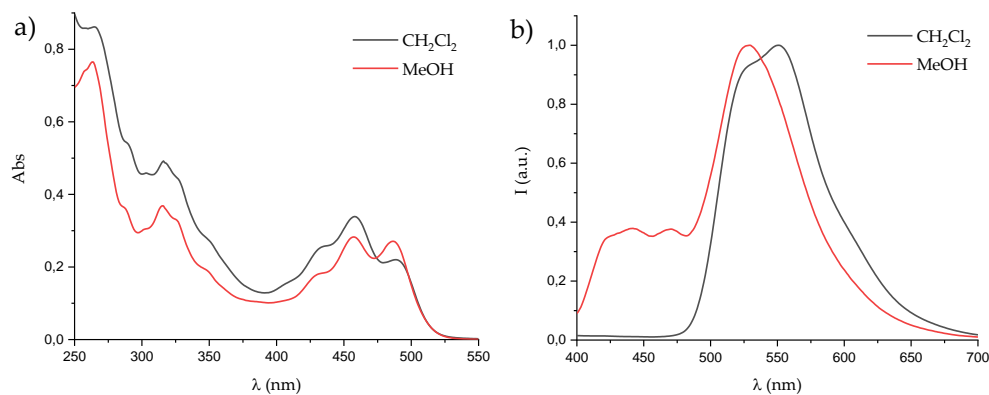


Figura 242. Espectros de a) absorción y b) emisión de *P/M-14* en diferentes disolventes.

Una vez hecho esto, se analizaron sus propiedades fotofísicas dependiendo del pH y, con ello, se llevó a cabo el correspondiente estudio de su pK_a siguiendo el mismo procedimiento utilizado para el compuesto **13**. Así, de los datos experimentales de absorción y emisión a diferentes pH se obtiene un valor de pK_a de 7.15 ± 0.11 y 6.21 ± 0.09 , respectivamente. Estos resultados evidencian la considerable mejora obtenida gracias a la presencia de los átomos de flúor en la estructura, permitiendo así el estudio del derivado **14** como sensor de pH en un medio celular.

Actualmente se están realizando los primeros ensayos *in cellulo* mediante la introducción y difusión del compuesto en células vivas.³⁸⁴ En la Figura 243 se recogen las primeras imágenes FLIM, tanto de la autofluorescencia celular en ausencia de fluoróforo como de la emisión correspondiente tras la introducción del mismo, utilizando para ello filtros de emisión que permiten ver los canales correspondientes a cada parte de la molécula. Así, en el canal azul se observa la fluorescencia del [6]heliceno, mientras que en el verde observamos la del xanteno. Además, aunque se trata de resultados preliminares, se puede observar cierto patrón de acumulación en determinados orgánulos citoplasmáticos que se estudiarán en mayor profundidad.

³⁸⁴ D. Otero, *Derivados xanténicos como biosensores*, Trabajo fin de Máster, Universidad de Granada, 2021.

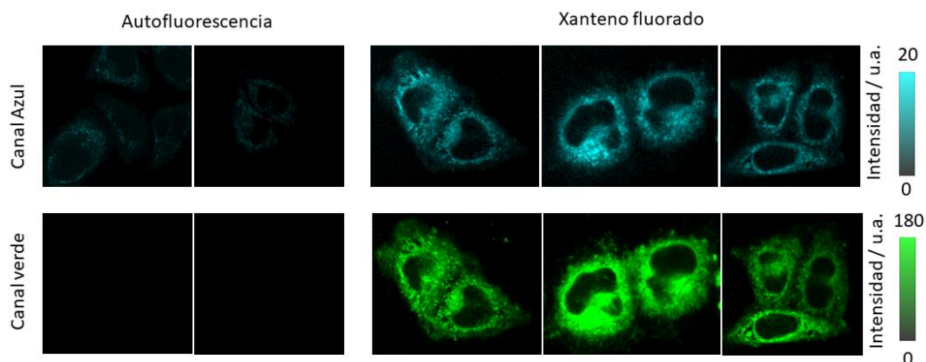


Figura 243. Imágenes FLIM de células en ausencia y presencia de **14**.

Teniendo en cuenta todos estos resultados, se podría concluir que el derivado **14** sí podría ser viable como sensor de pH intracelular y, aunque aún habría que sintetizarlo de forma enantiopura y estudiar sus propiedades quirópticas, los resultados obtenidos en el derivado **13** permiten pensar que sería el primer sensor de pH en células activo en CPL. Además, habría que analizar la localización celular de dicho compuesto, ya que podría ser dependiente de la quiralidad, y esto lo haría especialmente interesante para medir concentraciones de un analito concreto en diferentes entornos quirales.

4. CONCLUSIONS

In this chapter:

- The first chiral dye based on a xanthenic scaffold has been studied, using a [6]helicene as chiral group. Both enantiomers were synthesized separately and their chiroptical properties were measured, finding a chirality induction process from the helicene to the xanthenic part.
- The pK_a of this compound was calculated, but it was too high for cell application. However, the dependence of its emission and lifetime on pH makes it a possible pH sensor in synthetic serum.
- In order to decrease pK_a value, a second chiral xanthenic fluorophore was designed as an Oregon Green derivative. The racemic mixture was synthesized and calculated pK_a was near to physiological pH, allowing to study it in cell application. In addition, taking into account its chirality, this result opens the doors to a new field of research on biosensors with CPL, being able to improve the specificity of current bioimaging techniques.

EXPERIMENTAL SECTION

Part II

1. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION

1.1. GENERAL DETAILS

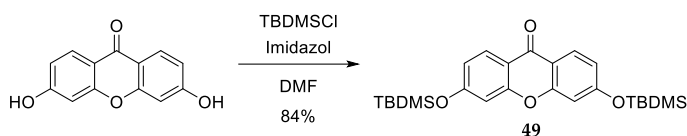
All reagents and solvents (CH_2Cl_2 , EtOAc, Hexane, THF, iPr_2NH , Et_3N , MeOH, CH_3CN , DMF) were purchased from standard chemical suppliers and used without further purification. Anhydrous THF was freshly distilled over Na/benzophenone. Thin-layer chromatography analysis was performed on aluminium-backed plates coated with silica gel 60 (230-240 mesh) with F_{254} indicator. The spots were visualized with UV light (254 nm and 360 nm) and/or stained with phosphomolybdic acid (10% ethanol solution) and subsequent heating. Column chromatography purifications were performed with silica gel 60 (40-63 μm).

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Varian Direct Drive (500 MHz) or Bruker Avance Neo (400 MHz or 500 MHz) spectrometers at a constant temperature of 298 K. Chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peak as reference (CDCl_3 : $\delta = 7.26$ ppm, CD_2Cl_2 : $\delta = 5.32$ ppm, DMSO: $\delta = 2.50$ ppm, THF = 1.72 ppm-3.58 ppm). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, quint: quintuplet, hept: heptuplet, m: multiplet, dd: doublet of doublets, dt: doublet of triplets, td: triplet of doublets, bs: broad singlet), coupling constant (J in Hz) and integration; ^{13}C NMR spectra were recorded at 101 or 126 MHz using broadband proton decoupling and chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peaks as reference (CDCl_3 : $\delta = 77.16$ ppm, CD_2Cl_2 : $\delta = 54.00$ ppm, DMSO: $\delta = 39.52$ ppm, THF: $\delta = 67.21$ ppm-25.31 ppm). Carbon multiplicities were determined by DEPT techniques. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded using EI on a Micromass GCT Agilent Technologies 6890N (Waters), by APCI mass spectra carried out on a Bruker MAXIS II mass spectrometer or by ESI mass spectrometry carried out on a Waters Xevo G2-XS QToF mass spectrometer.

The following known compounds were isolated as pure samples and showed NMR spectra identical to reported data: *P/M*-46,²⁸⁸ **49**,³⁸² **52**,³⁸⁵ **53**.³⁸⁰

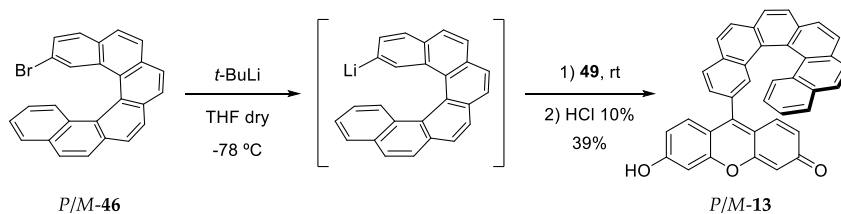
1.2. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF *P*- AND *M*-**13**

Compound **49**



The protection of hydroxy groups in 3,6-dihydroxy-9H-xanthen-9-one was carried out following the protocol established by van Hest and collaborators.³⁸² 3,6-dihydroxy-9H-xanthen-9-one (80 mg, 0.36 mmol) was dissolved in dry DMF (10 mL) and the solution is kept at 0 °C. Then, *tert*-butyldimethylsilyl chloride (330 mg, 2.20 mmol) and imidazole (248.21 mg, 3.66 mmol) were added. This mixture was stirred for 4 h at room temperature. Afterwards, it was diluted with toluene, washed extensively with brine and dried over Na₂SO₄. The residue was purified by flash chromatography with CH₂Cl₂/MeOH mixture as eluent to give **49** (137 mg, 84%) as a white solid. The product was characterised and showed NMR spectra identical to reported data.³⁸² ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.20 (td, *J* = 9.1, 1.2, 1.2 Hz, 2H), 6.85 (dd, *J* = 9.2, 2.2 Hz, 2H), 6.84 (s, 2H), 1.01 (s, 18H), 0.29 (s, 12H).

Compound **13**



³⁸⁵ C. A. Chen, R. H. Yeh, D. S. Lawrence, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3840–3841.

Each enantiomer of 2-Br-[6]helicene (50 mg, 0.12 mmol) was added to a Schleck flask with inert atmosphere. Both were dissolved in anhydrous THF and *t*-BuLi 1.7M (0.15 mL, 0.24 mmol) was then carefully added at -78 °C. The reactions were stirred for 20 minutes at the same temperature to form the lithiated intermediate. Later, **49** (54.8 mg, 0.12 mmol) was added dissolved in anhydrous THF. After 5-10 minutes, the mixtures were brought to room temperature and left stirring for another hour. To quench the remaining lithiated compounds, 1 mL of water was added in each case, followed by 1 mL of HCl (10%). The solvent was removed under reduced pressure and the water was extracted with ether (10 ml). The residues were dissolved in MeOH, dried over Na₂SO₄, and purified by flash chromatography with CH₂Cl₂/MeOH mixture as eluent to give *P*- and *M*-**13** (25.2 mg, 39%) as two orange solids.

CD₂Cl₂

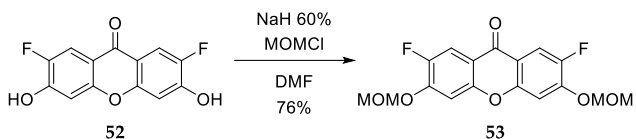
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.13 – 8.01 (m, 5H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 3H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.35 – 6.26 (m, 3H). HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₃₉H₂₃O₃: 539.1647; found: 539.1662.

*DMSO-*d*₆*

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 – 8.19 (m, 5H), 8.18 – 8.13 (m, 2H), 8.10 – 8.06 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 149.40, 133.00, 131.71, 131.52, 131.44, 131.08, 129.91, 129.73, 129.44, 128.60, 128.56, 128.33, 128.13, 127.91, 127.83, 127.70, 127.45, 127.07, 126.97, 126.93, 126.79, 126.74, 126.42, 126.35, 125.01, 122.74.

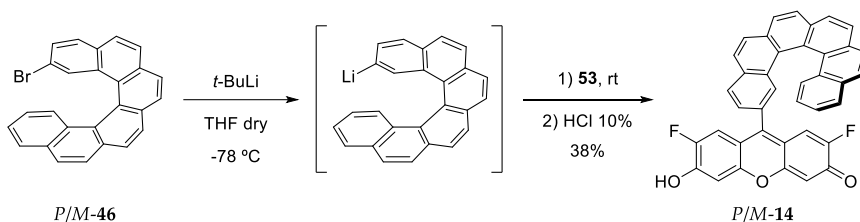
1.3. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF *P/M-14*

Compound 53



2,7-Difluoro-3,6-dihydroxyxanthen-9-one (**52**) (78 mg, 0.29 mmol) was dissolved in dry DMF (6 mL) and NaH (60%) (60 mg, 1.50 mmol) was added. After stirring for 15 minutes, the solution was treated with methoxymethyl chloride (MOMCl) (91 μ L, 1.20 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. Then, it was extracted with HCl (10%) (10 mL) and ethyl acetate (3 \times 15 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂), using celite as support and hexane/AcOEt mixtures as eluent. The pure product was collected (77.65 mg, 76%) as a white solid, finding its NMR spectra identical to reported data.³⁸⁰ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.35 (s, 4H), 3.55 (s, 6H).

Compound 14



The racemic mixture of 2-Br-[6]helicene (58 mg, 0.14 mmol) was added to a Schleck flask with inert atmosphere. It was dissolved in anhydrous THF and *t*-BuLi 1.7M (0.18 mL, 0.30 mmol) was then carefully added at -78 °C. The reaction was stirred for 20 minutes at the same temperature to form the lithiated intermediate. Later, **53** (50 mg, 0.14 mmol) was added dissolved in anhydrous THF. After 5-10 minutes, the mixture was brought to room temperature and left stirring for another hour. To quench the remaining lithiated compound, 1 mL of water was added, followed by 1

mL of HCl (10%). The solvent was removed under reduced pressure and the water was extracted with ether (10 ml). The residue was dissolved in MeOH, dried over Na₂SO₄, and purified by flash chromatography with CH₂Cl₂/MeOH mixture as eluent to give *P/M-14* (30.55 mg, 38%) as an orange solid. ¹H NMR (400 MHz, THF-*d*₈) δ 6.36 – 6.22 (m, 5H), 6.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.80 – 5.69 (m, 3H), 5.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, THF) δ 149.96(C), 134.59(C), 133.37(C), 133.23(C), 133.04(C), 132.60(C), 131.25(C), 130.81(C), 130.43(C), 129.65(CH), 129.06(CH), 128.97(CH), 128.91(CH), 128.78(CH), 128.76(CH), 128.71(C), 128.50(CH), 128.35(CH), 128.22(CH), 127.82(CH), 127.30(CH), 127.28(CH), 127.16(CH), 126.99(CH), 125.41(CH), 124.60(C), 113.54(CH), 113.34(CH), 112.13(CH), 111.91(CH). HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₃₉H₂₁O₃F₂: 575.1459; found: 575.1469.

2. HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY (HPLC) TRACES

2.1. HPLC JASCO LC-4000

HPLC analysis were performed on an JASCO LC-4000 Series equipped with the following modules: preparative pump (up to 30 mL/min, PU-4087), preparative autosampler (AS4058), preparative column oven (CO4065), PDA detector (MD4010, 1024 element photometric diode array with measurement wavelength range from 190nm to 900nm and resolution of 1nm) and automatic sample fraction collector advantec (CHF122SC). The column temperature was set at 20 °C and the flow was constant during the operation: 30 mL/min. According to these conditions, *P/M-46* has been purified.

Table ES9. Isolated peak of *P/M-46*. Mobile phase: Hexane:AcOEt (8:2). Wavelength: 330 nm.

Compound	Acquisition Time (min)
<i>P/M-46</i>	7.60

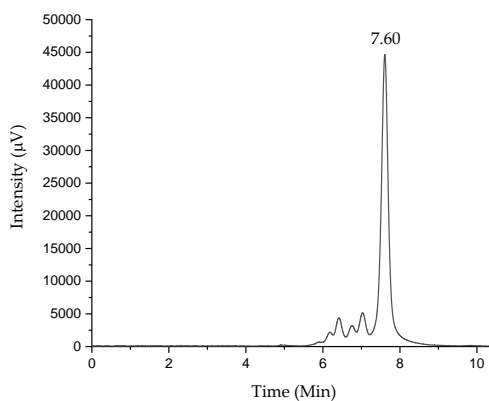


Figure E44. HPLC chromatogram of *P/M-46*.

2.2. HPLC AGILENT 1260

HPLC analysis were performed on an Agilent 1260 series equipped with the following modules: quaternary pump (G7111B 1260 Quat Pump), automatic sample injector (G2258A 1260 DL ALS), column thermostat (G1316A 1260 TCC), DAD detector (G7115A 1260 DADWR) and an automatic sample collector (G1364C 1260 FC-AS). CHIRALPAK® 250-10 mm packed with silica gel (5μm) was used as semipreparative chiral column. The column temperature was set at 20 °C and the flow was constant during the operation: 3.4 mL/min.

Table ES10. Isolated peaks of *P*- and *M*-46. Mobile phase: Hexane:CH₂Cl₂ (9:1).

Wavelength: 330 nm.

Compound	Acquisition Time (min)
<i>P</i> -46	10.02
<i>M</i> -46	11.39

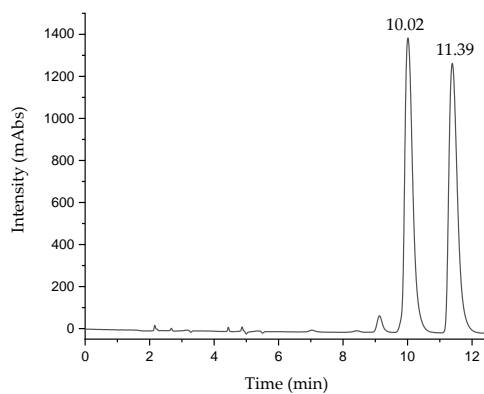


Figure ES45. HPLC chromatogram of *P*- and *M*-46.

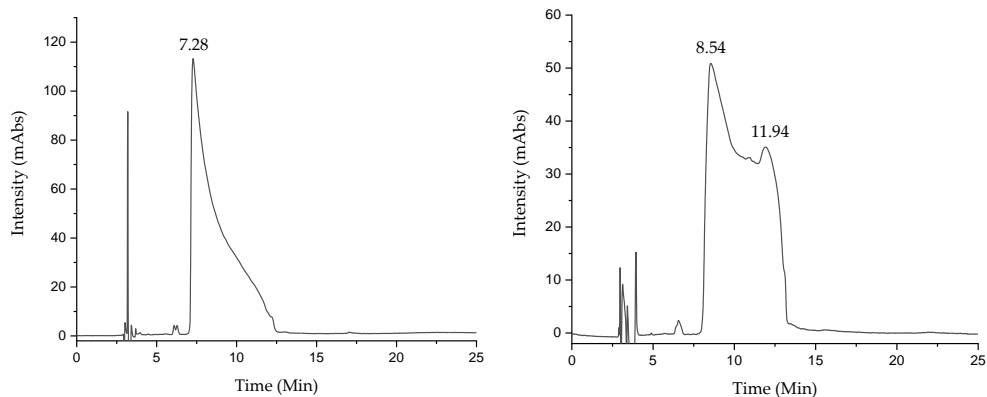


Figure ES46. Attempts to separate *P*- and *M*-13.

3. PHOTOPHYSICAL AND CHIROPTICAL PROPERTIES

3.1. ABSORPTION AND EMISSION IN DIFFERENT SOLVENTS

Absorption measurements were performed in a Perkin-Elmer Lambda 650 UV/Vis spectrophotometer, while a JASCO FP-8300 fluorimeter with a xenon lamp of 150 W was used for emission measurements. Both absorption and emission measurements were performed using a 1.0 cm path-length quartz cell and 2×10^{-6} M solutions of compounds in HPLC grade solvents.

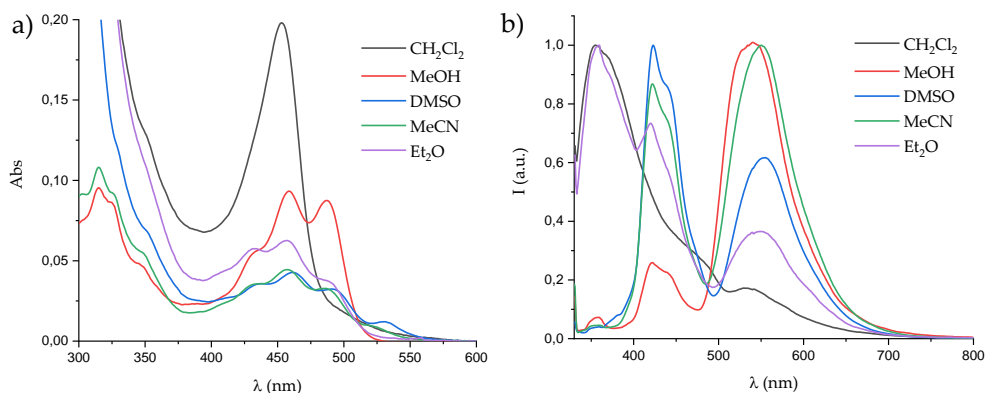


Figure ES47. a) Absorption and b) emission ($\lambda_{exc} = 320$ nm) spectra of compound 13 in different solvents.

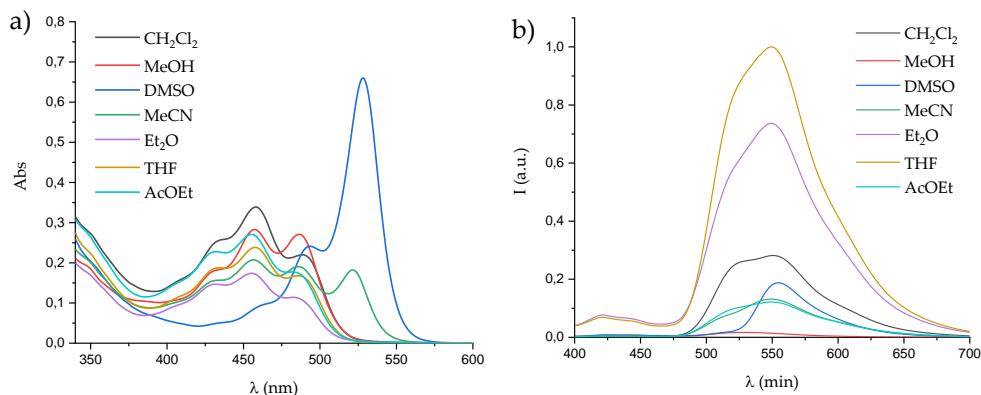


Figure ES48. a) Absorption and b) emission ($\lambda_{\text{exc}} = 315 \text{ nm}$) spectra of compound **14** in different solvents.

3.2. STUDY OF pK_a WITH ABSORPTION AND EMISSION MEASUREMENTS IN DIFFERENT pH

Absorption and emission spectra in different pH was performed using using a 1.0 cm path-length quartz cell and 2×10^{-6} M solutions of compounds in HPLC grade solvents.

In order to calculate pK_a values from the absorption measurements, the Lambert-Beer Law and the chemical equilibrium equation are combined according to Equation ES3, where A is absorption, ϵ_A and ϵ_N the molar absorptivities of the anionic and neutral species respectively, and c_T is the concentration in the sample. The value of pK_a is obtained fitting this equation to the experimental data.

$$\frac{A}{\epsilon_A c_T} = \frac{\frac{\epsilon_N}{\epsilon_A} 10^{-pH} + 10^{pK_a}}{10^{-pH} + 10^{-pK_a}} \quad \text{Equation ES3}$$

Similarly, pK_a can be obtained from emission results, following the Equation ES4, where F_{max} is the intensity of fluorescence in basic pH (anionic specie) and F_{min} is the intensity of fluorescence in acid pH (neutral specie).

$$F = \frac{F_{\text{min}} 10^{-pH} + F_{\text{max}} 10^{-pK_a}}{10^{-pH} + 10^{-pK_a}} \quad \text{Equation ES4}$$

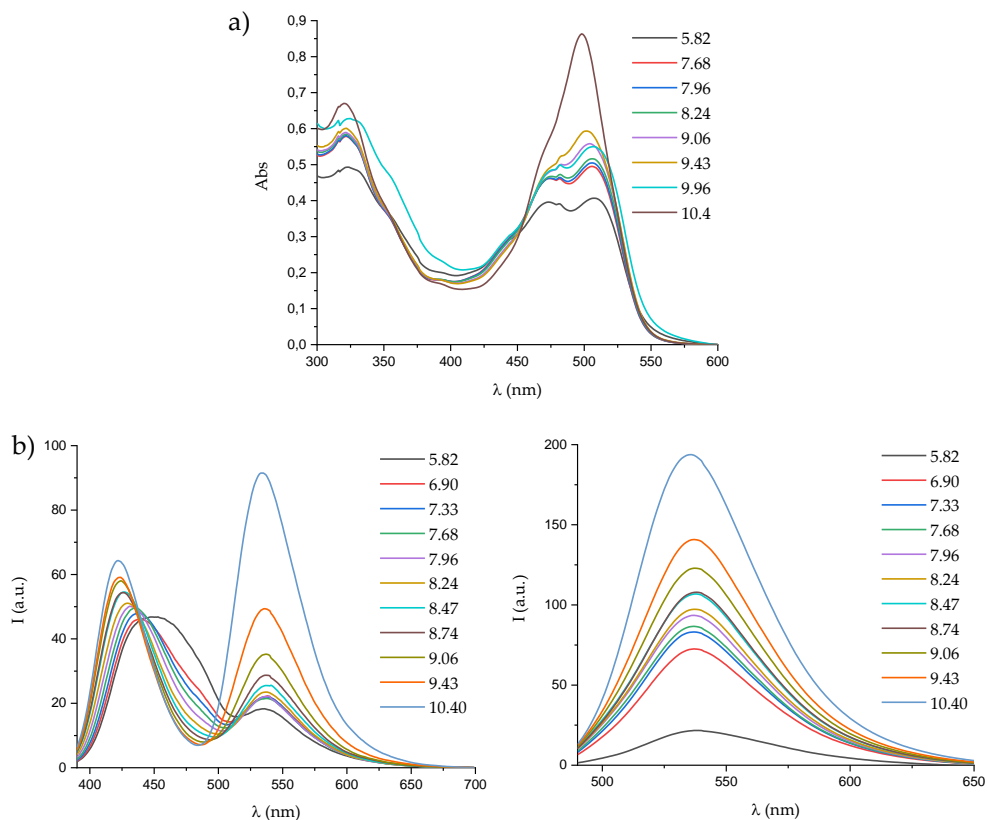


Figure ES49. a) Absorption and b) emission spectra with $\lambda_{exc} = 320$ nm (left) or $\lambda_{exc} = 485$ nm (right) of compound **13** at different pH.

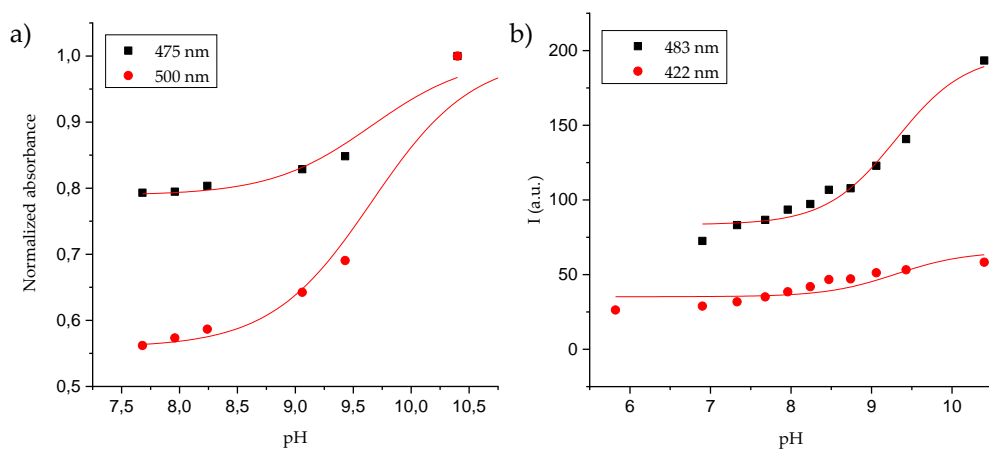


Figure ES50. Fitting of pK_a of **13** using a) absorption and b) emission ($\lambda_{exc} = 485$ nm) data. $pK_a(abs) = 9.66 \pm 0.18$. $pK_a(em) = 9.30 \pm 0.10$.

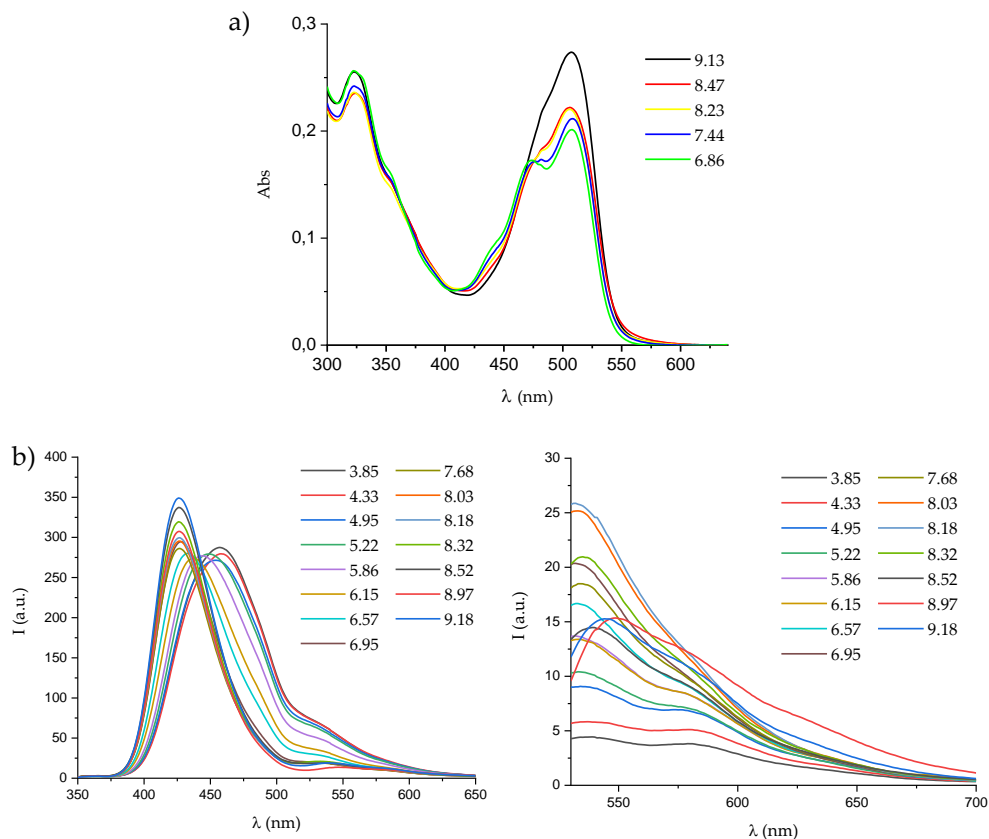


Figure ES51. a) Absorption and b) emission spectra with $\lambda_{exc} = 320$ nm (left) or $\lambda_{exc} = 505$ -515 nm (right) of compound **14** at different pH.

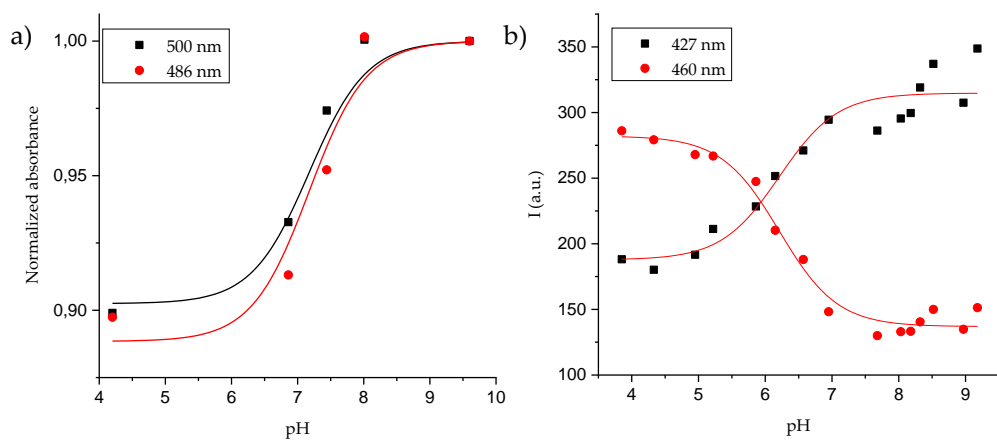


Figure ES52. Fitting of pK_a of **14** using a) absorption and b) emission ($\lambda_{exc} = 320$ nm) data. $pK_a (abs) = 7.15 \pm 0.11$. $pK_a (em) = 6.21 \pm 0.09$.

3.3. LIFETIMES MEASUREMENTS

Time-resolved fluorescence decay traces of **13** were collected via the time-correlated single photon counting (TCSPC) method using a FluoTime 200 fluorometer (PicoQuant, GmbH). The excitation source was, depending on each case, a 320 nm LED and a 485 nm laser, using a 20 MHz excitation frequency. The full width at half maximum (fwhm) of the laser pulses was around 40 ps. The fluorescence emission was collected at a 90° geometry, focused at the detector after crossing through a polarizer (set at the magic angle), 2-mm slits, and a 2-nm bandwidth monochromator. TCSPC was achieved by a TimeHarp200 board, set at 36 ps/channel. Fluorescence decay traces were collected for the necessary time to reach 20,000 counts at the peak channel. For all the compounds decay traces were collected at 420-430 nm and 515-525 nm, where the maximum of emission was observed.

The fluorescence decay traces were fitted to a bi- or three- exponential function, by using a Levenberg-Marquard algorithm-based nonlinear least-squares error minimization deconvolution method iterative reconvolution methods (FluoFit 4.4 package, Picoquant GmbH). For each sample, the decay traces were fitted globally with the decay times linked as shared parameters, whereas the pre-exponential factors were local adjustable parameters. The quality of fittings was assessed by the value of the reduced chi-squared, χ^2 , parameter and random distributions of the weighted residuals and the autocorrelation functions.

3.4. CHIROPTICAL PROPERTIES

Absorption, ECD, emission and CPL measurements were performed in an Olis DSM172 spectrophotometer using a 1.0 cm path-length quartz cell and 2.5×10^{-5} M solutions of the ligands in HPLC grade solvents. A xenon lamp of 150 W was used for absorption and ECD measurements, while a fixed wavelength LED (370 nm) was used as the excitation source to emission and CPL measurements.

4. FLIM IMAGING

Fluorescence confocal images from cultured cells were obtained with an Abberior Microscope Expert Line (Abberior Instruments GmbH, Germany). The excitation sources were two pulsed lasers, 375 and 470 nm, (20 MHz) sequentially switching. Emitted fluorescence was collected to an UPlanSApo 100x/1.40 oil immersion device and split by a dichroic mirror (at about 514 nm) in two different channels (helicene and xanthen), and later filtered by a 533/25 nm bandpass filter for the helicene channel and a 450/40 nm bandpass filter for the xanthen channel.

Anexos

1. LISTA DE PUBLICACIONES

En este apartado se recogen los artículos publicados como resultado del trabajo realizado durante la etapa predoctoral, ya sea para el desarrollo de la presente tesis doctoral o en colaboración con otros compañeros de nuestro grupo de investigación.

“Extended enantiopure ortho-phenylene ethylene (o-OPE)-based helical systems as scaffolds for supramolecular architectures: a study of chiroptical response and its connection to the CISS effect.” A. M. Ortuño, P. Reiné, S. Resa, L. Álvarez de Cienfuegos, V. Blanco, J. M. Paredes, A. J. Mota, G. Mazzeo, S. Abbate, J. M. Ugalde, V. Mujica, G. Longhi, D. Miguel, J. M. Cuerva, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 5071-5086.

“Enantiopure Double ortho-Oligophenylethyne-Based Helical Structures with Circularly Polarized Luminescence Activity.” P. Reiné, A. M. Ortuño, S. Resa, L. Álvarez de Cienfuegos, M. Ribagorda, A. J. Mota, S. Abbate, G. Longhi, D. Miguel, J. M. Cuerva, *ChemPhotoChem* **2022**, *6*, doi.org/10.1002/cptc.202100160.

“Simple perylene diimide cyclohexane derivative with combined CPL and TPA properties.” P. Reiné, A. M. Ortuño, I. F.A. Mariz, M. Ribagorda, J. M. Cuerva, A. G. Campaña, E. Maçoas, D. Miguel. *Front. Chem.* **2020**, *8*, 306.

“ON/OFF switching of circularly polarized luminescence by oxophilic interaction of metals with homochiral sulfoxide-containing o-OPEs.” P. Reiné, A. M. Ortuño, S. Resa, L. Álvarez de Cienfuegos, V. Blanco, M. J. Ruedas-Rama, G. Mazzeo, S. Abbate, A. Lucotti, M. Tommasini, S. Guisán-Ceinos, M. Ribagorda, A. G. Campaña, A. Mota, G. Longhi, D. Miguel, J. M. Cuerva. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 13985-13988.

“Efficient acetate sensor in biological media based on a selective Excited State Proton Transfer (ESPT) reaction.” V. Puente-Muñoz, J. M. Paredes, S. Resa, A. M. Ortuño, E. M. Talavera, D. Miguel, J. M. Cuerva, L. Crovetto, *Sens. Actuators B Chem.* **2017**, *250*, 623-628.

Por otro lado, se nombran los artículos en los que se ha colaborado con otros grupos de investigación para la medida de propiedades quirópticas.

“Studying the reactivity of alkyl substituted BODIPYs: first enantioselective addition of BODIPY to MBH carbonates.” M. Meazza, C. M. Cruz, A. M. Ortuño, J. M. Cuerva, L. Crovetto, R. Rios, *Chem. Sci.* **2021**, 12, 4503-4508.

“An enantiomeric pair of alkaline-earth metal based coordination polymers showing room temperature phosphorescence and circularly polarized luminescence.” P. Leo, G. Orcajo, J. A. García, A. M. Ortuño, J. M. Cuerva, D. Briones, G. Calleja, A. Rodríguez-Diéguez, R. Sanz, J. Cepeda, F. Martínez, *J. Mater. Chem. C* **2021**, 9, 5544-5553.

Por último, se nombran aquí aquellos trabajos que se encuentran en proceso de escritura y en los que se ha participado durante la síntesis y/o las medidas de propiedades quirópticas:

“Stapled o-OPEs as versatile scaffolds for single-molecule potentiometers.”

“Helically Chiral Cyclodextrin Metal-Organic Framework with Circularly Polarized Luminescence.” M. Kazem-Rostami, A. Orte, A. M. Ortuño, A. H. G. David, I. Roy, D. Miguel, A. Garci, C. M. Cruz, J. M. Cuerva, J. F. Stoddart. (Enviado)

“Influence of the Dimensionality over Luminescence Properties of Chiral Lanthanide-based Metal Organic-Frameworks.” U. Huizi-Rayo, X. Gastearena, A. M. Ortuño, J. M. Cuerva, A. Rodríguez-Diéguez, J. A. García, J. M. Seco, E. San Sebastian, J. Cepeda.

2. REFERENCIAS DE FIGURAS

Aquí se recogen las referencias de las figuras mostradas a lo largo de la presente Tesis Doctoral. Dichas figuras han sido utilizadas y/o adaptadas con permiso de las respectivas editoriales.

Figura 3. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 385-415.

Figura 12. LUCID Vision Labs.

Figura 13. Adaptada con permiso de HyperPhysics.

Figuras 14 y 16. *Molecules* **2020**, *25*, 4854.

Figura 39. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2015**, *66*, 263-281.

Figura 41. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 2659-2667.

Figura 42. *J. Phys. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 2178-2187.

Nat. Rev. Chem. **2019**, *3*, 250-260.

Figura 43. *ACS Nano* **2017**, *11*, 7516-7526.

Nano Lett. **2020**, *20*, 8476-8482.

Nat. Commun. **2019**, *10*, 2455.

Figura 44. *Adv. Mater.* **2019**, *31*, 1904206.

Acc. Chem. Res. **2020**, *53*, 2659-2667.

Figura 45. *Nature Rev. Mater.* **2016**, *1*, 16002.

Figura 46. *Nature Rev. Mater.* **2016**, *1*, 16002.

Figura 48. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 318-326.

Figura 49. *Science* **2003**, *301*, 1221-1223.

Figura 50. *Small* **2017**, *13*, 1602519.

Figura 51. *Nat. Mater.* **2012**, *11*, 872-876.

Figura 52. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19198–19202.

Nano Lett. **2011**, *11*, 4652-4655.

Figura 53. *Nano Lett.* **2011**, *11*, 4652-4655.

Figura 54. *J. Phys. Chem. C* **2020**, *124*, 10776-10782.

Adv. Mater. **2020**, *32*, 1904965.

Figura 55. *Adv. Mater.* **2016**, *28*, 1957-1962.

Figura 56. *Nano Lett.* **2016**, *16*, 4583-4589.

Nano Lett. **2020**, *20*, 8476-8482.

Figura 57. *Chem. Rev.* **2016**, *138*, 9620-9628.

Figura 58. *Science* **1997**, *277*, 1793-1796.

Chem. Sci. **2020**, *11*, 7182–7187.

Figura 59. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4852-4863.

Figura 60. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 13752–13990.

Figura 62. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9300–9303.

Figura 63. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8425–8434.

Figura 64. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 2653–2662.

Figura 65. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 2653–2662.

Figura 66. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 13985–13988.

Figura 67. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 13985–13988.

Figura 68. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5361-5367.

Figura 69. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2003**, *42*, 6021–6024.

Figura 70. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55*, 6848–6852.

- Figura 71. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 8, 5431–5442.
- Figura 73. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 13036–13040.
- Figura 74. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 5663–5670.
- Figura 75. *Chirality* **2018**, *30*, 43–54.
- Figura 76. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4455–4463.
- Figura 77. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4455–4463.
- Figura 78. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 10685–10688.
- Figura 79. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9038–9043.
- Figura 80. *Adv. Mater.* **2020**, *32*, 1904965.
- Figura 105. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 8425–8436.
- Figura 111. *Science* **2008**, *320*, 1482–1486.
- J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8854–8855.
- ACS Nano* **2009**, *3*, 3861–3868.
- Figura 112. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13818–13826.
- Figura 113. *J. Mater. Chem. C* **2021**, *9*, 16282–16289.
- Figura 114. *J. Phys. Chem. C* **2020**, *124*, 8496–8503.
- Figura 115. *Nano Lett.* **2014**, *14*, 7064–7070.
- Figura 116. *Nat.* **2003**, *425*, 698–701.
- Figura 117. *Nano Lett.* **2020**, *20*, 6381–6386.
- Figura 118. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 6473–6478.
- Figura 119. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 167.
- Figura 120. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2555–2576.
- Figura 121. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58*, 5562–5566.

Figura 122. *Nat. Commun.* **2021**, 12, 2659.

Figura 144. *Chem. Rev.* **2020**, 120, 10145–10243.

Figura 145. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 10683–10688.

Biolin Scientific.

Figura 146. Biolin Scientific.

Figura 148. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, 51, 704–708.

Figura 149. *Langmuir* **2019**, 35, 2772–2779.

Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp. **2020**, 591, 124563.

Figura 150. *Langmuir* **2020**, 36, 12366–12374.

Figura 151. *Chem. Rev.* **2020**, 120, 10145–10243.

Figura 154. *Adv. Mater.* **2020**, 32, 2002575.

Figura 152. *Chem. Rev.* **2020**, 120, 10145–10243.

Figura 182. *Langmuir* **2016**, 32, 322–328.

Figura 183. *Angew. Chem.* **2019**, 131, 13499–13503.

Figura 184. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 4537–4543.

Figura 185. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, 59, 23724–23730.

Figura 201. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2133–2144.

Figura 202. *RSC Adv.* **2021**, 11, 23597.

Figura 203. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2133–2144.

Figura 204. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 14717.

Figura 207. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2133–2144.

Figura 209. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2133–2144.

Figura 212. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4888–4894.

- Figura 215. *Dyes Pigm.* **2021**, 184, 108785.
- Figura 216. *New J. Chem.* **2021**, 45, 685.
- Figura 217. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 8973–8978.
- Figura 218. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 1335–1340.
- Figura 220. *Dyes Pigm.* **2019**, 168, 264–272.
- Figura 221. *Sens. Actuators B Chem.* **2020**, 309, 127770.
- Figura 224. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 6432–6439.
- Figura 225. *J. Phys. Chem. A* **2015**, 119, 10854–10862.
- Figura 226. *Dyes Pigm.* **2019**, 168, 264–272.
- Figura 227. *Sens. Actuators B Chem.* **2017**, 250, 623–628.
- J. Photochem. Photobiol.* **2019**, 371, 300–305.