

Khalid Azmani

Análisis estructural de un glicofullereno gigante inhibidor del virus del Ébola

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Dirigido por Prof. Josep Maria Poblet Rius

Grau de Química



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Tarragona

2016

Abstract

Recently, innovative systems combining fullerenes and carbohydrates were explored by Prof. Nazario Martin and co-workers. They synthesized tridecafullerenes in which contains 12 hexakis adduct of C_{60} surrounded by 10 sugars each one. The 12 fullerenes are covalently connected to a central C_{60} core with pseudo- T_h symmetry. These compounds showed an activity in contact with the Ébola virus.

The present work is an introduction to theoretical study of a specimen synthesized by Martin and co-workers trying to confirm the structure and high symmetry provided by the experimental data, as well as, the considerable compaction of the supermolecule largely defined by the presence of large number of hydrogen bonds.

The supermolecule is built by GaussView and the semiempirical PM6 method is applied to optimize the supermolecule using MOPAC package. PM6-DH2 method is used as a correction of energy values to define the hydrogen bonds with more accuracy. In the present work, the nomenclature SB- n is used, where SB means *SuperBall* and n means number of C_{60} units considerate. For example, the global molecule is named SB-13.

Resumen

Recientemente, el grupo del Prof. Nazario Martin sintetizó una serie de compuestos formados por 12 hexaaductos C_{60} funcionalizados con azúcares en su periferia que están unidos a un hexaaducto central con simetría T_h . Estos compuestos han mostrado actividad en contacto con el virus del Ébola.

En el presente trabajo se trata de una introducción al estudio teórico de uno de los ejemplares, sintetizados por N. Martín y col. en el que se intenta mostrar la estructura y la elevada simetría propuesta por los datos experimentales. Así como la compactación de la supermolécula, en gran modo definida por la presencia de un gran número de puentes de hidrógeno.

La supermolécula es construida mediante GaussView y luego ha sido optimizada haciendo uso del método semiempírico PM6 mediante el paquete MOPAC. Para definir con mayor precisión los puentes de hidrogeno es usado el método PM6-DH2 correspondiente a una corrección del valor de energía respecto al método anterior. En el presente trabajo se utiliza la nomenclatura SB- n , donde indica *SuperBola* y n corresponde al número de unidades de C_{60} considerados. Por ejemplo la molécula global se identifica como SB-13.

Tabla de contenido

1. Introducción	1
2. Objetivos	6
3. Antecedentes	7
4. Fundamento	12
5. Metodología	15
5.1. Estructura global y simetría	15
5.2. Fragmentación de la estructura global	17
<i>SuperBola-2</i> (SB-2):.....	17
<i>SuperBola-3</i> (SB-3):.....	18
<i>SuperBola-5</i> (SB-5):.....	18
6. Resultados y discusión	20
6.1. Análisis del modelo con dos unidades de C_{60} (<i>SuperBola-2</i>)	20
6.2. Análisis del modelo con tres unidades de C_{60} (<i>SuperBola-3</i>)	22
6.3. Análisis del modelo con cinco unidades de C_{60} (<i>SuperBola-5</i>)	24
7. Conclusiones.....	27
8. Trabajo futuro	28
9. Bibliografía	29

1. Introducción

Los fullerenos son estructuras poliédricas vacías constituidas necesariamente por un número par ($2n$) de carbonos que se localizan en cada vértice enlazados a tres átomos adyacentes. Se distribuyen principalmente formando anillos pentagonales y hexagonales. Cabe remarcar que recientemente se sintetizó un fullereno peculiar con un anillo heptagonal^[1].

Los fullerenos respetan el teorema de Euler que implica la existencia exacta de 12 pentágonos en la estructura y un número variable de hexágonos (h) en función del número de carbonos (v) según la ecuación 1.1 para cerrar la estructura.

$$h = \frac{v}{2} - 10 \quad (1.1)$$

En consecuencia, el fullereno más pequeño que se puede construir es C_{20} , donde todas las caras corresponden a pentágonos. La disposición de los pentágonos y hexágonos en el fullereno se traduce en varios diseños de enlace como muestra la figura 1.1. Esto en definitiva implica toda una serie de isómeros con su respectiva simetría y características.

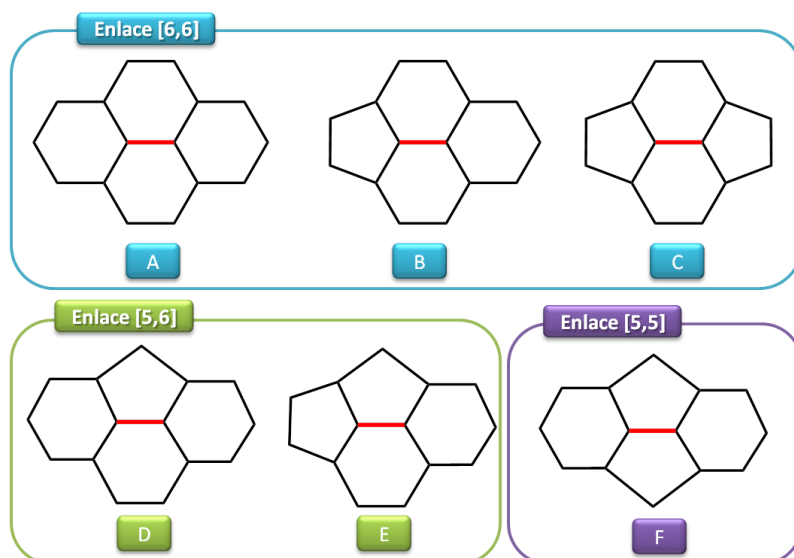


Figura 1.1 Tipología de enlace dentro de la estructura del fullereno en función de la adyacencia entre pentágono y hexágono.

No todos los fullerenos son favorables. Varias son las estructuras determinadas experimentalmente siendo las mayoritarias I_h-C_{60} y $D_{5h}-C_{70}$ ^[2]. También han sido sintetizados algunos isómeros correspondientes a C_{76} , C_{84} , C_{90} y C_{94} .^[3] Otros fullerenos no son favorables pero mediante procesos de funcionalización externa o encapsulación (endoedros) son viables, aunque estos no son prístinos. Un ejemplo a destacar es el endoedro $M@C_{28}$ ($M = Ti, Zr, U$) reportado por Kroto y col.^[4] La estabilidad de un fullereno viene definida por la maximización del solapamiento entre los orbitales π . La presencia de los pentágonos en la red de hexágonos rompe con la

planaridad que ofrecen estos, induciendo mayor piramidilización en la estructura a través de un cierto carácter sp^3 como muestra la figura 1.2.

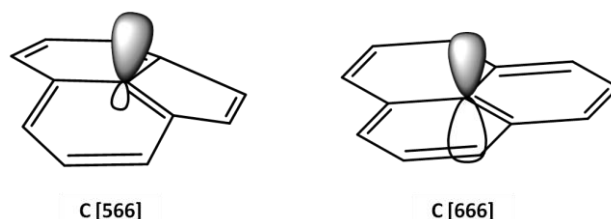


Figura 1.2 Representación del orbital pi correspondiente al carbono [566] (Izquierda) y al carbono [666] (derecha)

La estabilidad para los fullerenos mayores de C_{60} viene definida por la regla IPR que corresponde a las siglas en inglés *Isolated Pentagon Rule*. Esta regla predice como estructura más estable aquella que presenta los pentágonos totalmente separados por hexágonos.^[5] En el conjunto de los isómeros se distingue entre estructuras IPR y No-IPR. En la Tabla 1.1 se recoge ejemplos de fullerenos con su correspondiente número de isómeros, como también el número de estructuras IPR. El número de isómeros aumenta exponencialmente en función del número de carbonos.

Para estructuras con un número de carbono inferior a 60, es inevitable la adyacencia de algunos pentágonos. En este caso, la estabilidad viene regida por la máxima separación de estos definida por la regla PAPR que corresponde a las siglas en inglés *Pentagon Adjacency Penalty Rule*.^[6]

En 2010, este mismo grupo de investigación reportó una nueva regla conocida en inglés como *The Maximum Pentagon Separation Rule*, que predice las estructuras IPR y No-IPR de los fullerenos potencialmente estables para formar sus respectivos endoedros.^[7]

Tabla 1.1 Ejemplo de fullerenos con su respectivo número de isómeros y estructuras IPR. Datos extraídos del programa Cage.

Fullereno ($2n$)	Nº Isómeros	IPR
28	2	0
60	1.812	1
80	31.924	7
104	416.013	823

Son varios los trabajos realizados para encontrar tendencias que son función del tamaño y/o estructura para explicar la naturaleza de los fullerenos. En 2007, un estudio computacional realizado por F. Martín y col. busca la correlación entre la variación de los diferentes tipos de enlace con el tamaño del fullereno.^[8]

Inicialmente, la síntesis de los fullerenos se realizaba mediante la evaporización del grafito en una atmosfera inerte (Helio) usando un laser.^[1] Desafortunadamente, este método produce cantidades microscópicas de fullerenos. En 1990, Krätschmer y Huffman desarrollaron un nuevo método conocido en inglés como “*Arcing*”, donde se

evaporiza el grafito en atmosfera inerte (Helio) mediante una descarga eléctrica de alta potencia.^[9] Aun así la producción es de un rendimiento bajo, acostumbrando a ser de un 10%.

Un aspecto destacable de los fullerenos es su gran capacidad de ser funcionalizados, tanto su superficie como su interior confiriendo al fullereno propiedades físicas y químicas características que se traducen en aplicaciones en diferentes ámbitos principalmente el ámbito tecnológico y salud. Por otro lado, también permite la síntesis de fullerenos que rompen con la regla IPR.

Se distinguen principalmente dos tipos de funcionalizaciones, en función si se implica la parte interna o externa del fullereno:

- Endoédrica: consiste en la encapsulación de moléculas o átomos durante la formación del fullereno. En el caso concreto de la encapsulación de moléculas con metales o átomos metálicos se conocen como metalofullerenos, como es el caso de La@C_{82} , el primer endohedro sintetizado. O también $\text{Sc}_3\text{N@C}_{80}$, el fullereno más abundante después de $I_h\text{-C}_{60}$ y $D_{5h}\text{-C}_{70}$.
- Exoédrica: consiste en la modificación de la periferia del fullereno aprovechando los enlaces reactivos para enlazar grupos moleculares mediante reacciones de adición nucleofílica^[10], reacciones pericíclicas^[11], reacciones de oxidación^[12], adición radicalaria^[13] como también su uso como ligandos aplicando así la química organometálica.^[14]

El buckminsterfullereno (C_{60}) destaca en este último grupo de funcionalización dónde un elevado número de derivados son sintetizados y con aplicaciones en el campo de la ciencia de materiales como en las ciencias de la salud. Se diferencia entre derivados monofuncionales, es decir, enlace de un único sustituyente al fullereno, o multifuncional, dónde varios sustituyentes son adheridos. Son sintetizados y caracterizados monoadductos, bisadductos, trisadductos, tetraadductos, pentaadductos, hexaadductos, heptaadductos, octaadductos y funcionalizaciones superiores (Figura 1.3). La simetría final deriva de la simetría I_h del buckminsterfullereno pudiendo ser C_1 , C_s , C_2 , C_{2v} , C_5 , C_{5v} , D_2 , D_{2h} , D_{5h} , T_h , T .^[15]

Cabe destacar el [6,6] fenil- C_{61} -ácido butírico metiléster abreviado como PCBM correspondiente al primer monoadducto derivado del C_{60} , con gran interés en células solares (Figura 1.4).

Dentro de los derivados multifuncionales se destaca los hexaadductos C_{60} con simetría T_h porque son los únicos compuestos orgánicos capaces de proporcionar un esqueleto para la construcción de atractivas y compactas esferas con dimensiones nanométricas (Figura 1.5 a).

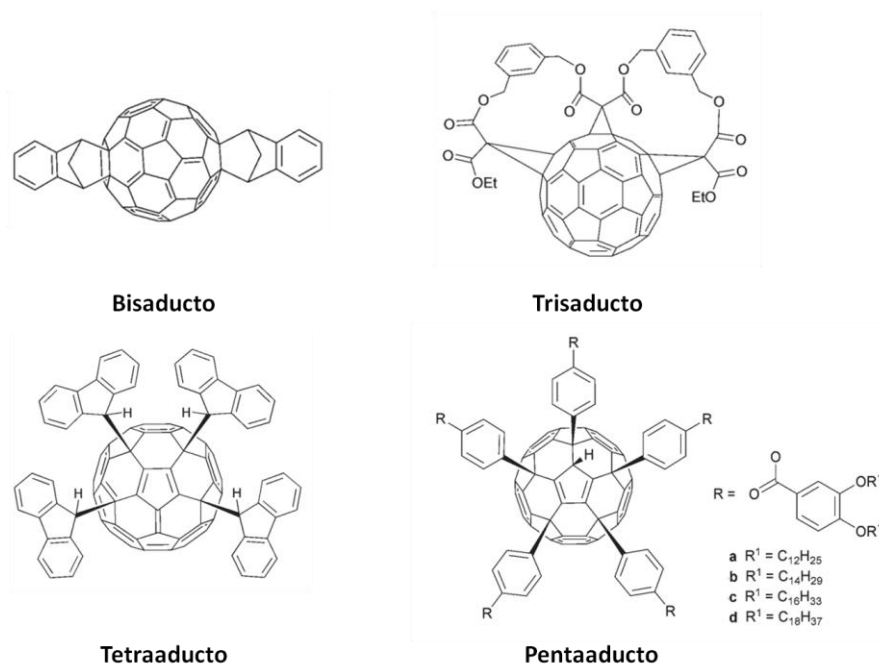


Figura 1.3 Ejemplos de derivados multifuncionales

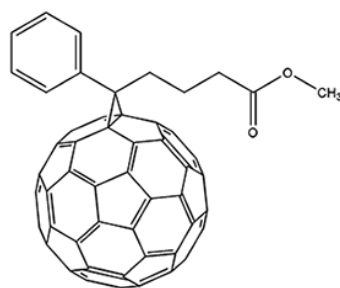


Figura 1.4 Estructura del PCBM

Otro tipo de funcionalización a destacar es la adición de átomos. Recientemente, este mismo grupo de investigación describió los factores que gobiernan la cloración (funcionalización externa) para el caso concreto del C_{66} (Figura 1.5 b).^[16]

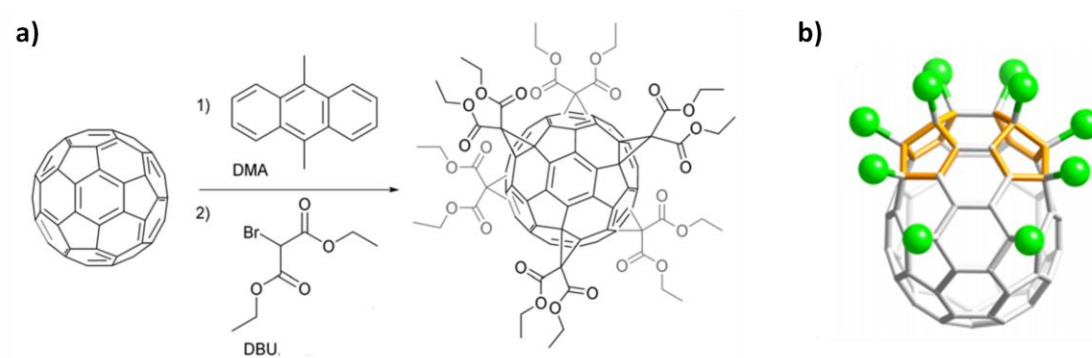


Figura 1.5 a) Esquema de síntesis de hexaadducto con simetría T_h mediante una adición nucleófila (Reacción de Bingel). b) Estructura computacional del $^{4348}\text{C}_{66}\text{Cl}_{10}$.

De igual modo fue sorprendente descubrir los fullerenos, como nueva forma alotrópica del carbono después del grafito y el diamante, siguen sorprendiendo con su capacidad

y aportación tanto al ámbito de la química como al campo de la medicina y la tecnología.

En el ámbito tecnológico, el metalofullereno, $\text{Lu}_3\text{N@C}_{80}$, sintetizado por Stevenson y col. en 1999 fue integrado por Drees y col. en sistemas fotovoltaicos por su eficiencia en la transferencia de carga implicando así menor pérdida energética.^[17]

Otro ejemplo sintetizado recientemente, atractivo por su gran complejidad y volumen estructural es la síntesis del gigante hexaaducto de C_{60} funcionalizado con 12 C_{60} en su periferia con respuesta al Ébola.^[18]

2. Objetivos

El presente trabajo de investigación corresponde a una introducción al estudio teórico de fullerenos altamente funcionalizados mediante carbohidratos por su involucración y suma importancia en los procesos biológicos y patológicos.

El objetivo perseguido es la comprensión de estos sistemas, pudiendo de este modo explotar las capacidades que ofrece la combinación de los fullerenos y carbohidratos. Para ello, se enfocará en las supermoléculas reportadas por Martín y col. con respuesta al Ébola (Figura 2.1).^[17] Debido al reducido tiempo se ha centrado únicamente en el estudio de la molécula 17a tratando de alcanzar los siguientes objetivos:

- 1) Evaluación de la simetría T_h propuesta para dicho sistema molecular en base a los datos experimentales.
- 2) Evaluación de la consistencia de la estructura mediante las interacciones atractivas intramoleculares y el efecto estérico.

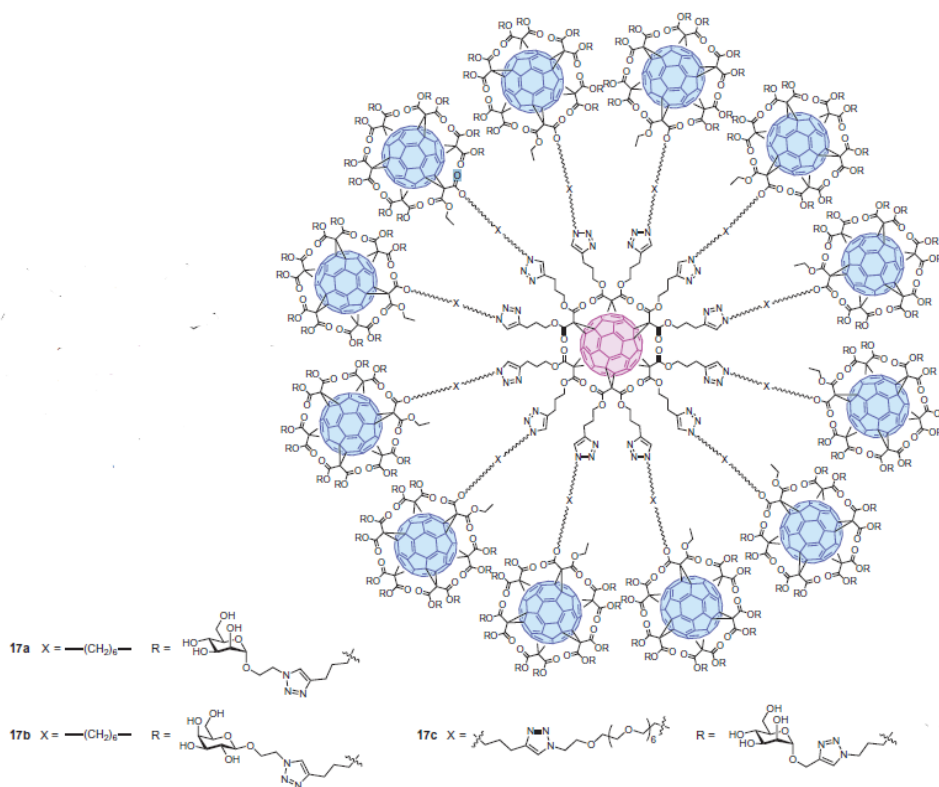


Figura 2.1 Tridecafullerenos constituidos por doce hexaaductos funcionalizados con azúcares y anclados a un núcleo central a través de cadenas flexibles. Se diferencian tres supermoléculas en función del azúcar y/o cadena de unión (17a [SB-13a], 17b [SB-13b], y 17c [SB-13c]).

3. Antecedentes

Durante los últimos años, Martín y col.^{[17] [19] [20]} han estado trabajando en la construcción de sistemas únicos basados en fullerenos y carbohidratos motivados por la gran capacidad de los carbohidratos de establecer interacciones con sistemas biológicos, pudiendo de este modo establecer conexiones con especies bacterianas y virales.

En 2010, se sintetizaron las llamadas “bolas de azúcar” que corresponden a un hexaaducto de C_{60} envuelto por 12 carbohidratos en su periferia como se muestra en la figura 3.1.^[19]

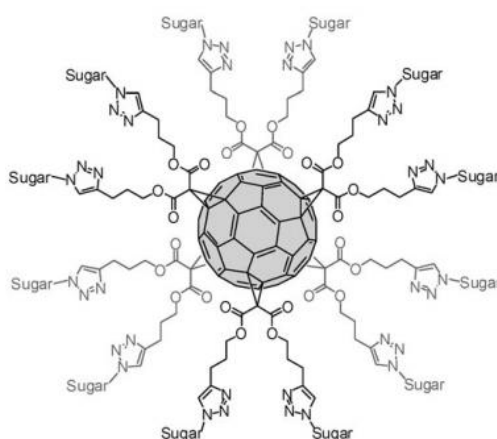


Figura 3.1 Estructura del glicofullereno con 12 azúcares, “bola de azúcar”.

Tres años más tarde, el mismo grupo evaluó la actividad biológica de las “bolas de azúcar” juntamente con la síntesis de nuevas “bolas de azúcar” con mayor número de carbohidratos en la periferia.^[20]

Para mejorar la eficiencia de la interacción y conexión con los sistemas biológicos, dos aspectos importantes motivaron al grupo del profesor Martín a sintetizar las supermoléculas que son objeto de estudio en el presente trabajo. Por un lado, el número de puntos de interacción, es decir, el número de carbohidratos en la periferia potencialmente accesibles. Por otro lado, el tamaño final de la estructura 3D para evitar congestión de los carbohidratos y permitir su mayor accesibilidad.

Como se puede observar en la figura 2.1, las supermoléculas consisten en un núcleo constituido por un hexaaducto de C_{60} con simetría T_h . Desde el núcleo, se enlazan mediante cadenas con movilidad 12 hexaaductos funcionalizados con 10 azúcares cada uno. En global, la supermolécula consta de 13 Buckminsterfullereno C_{60} y 120 carbohidratos en la periferia.

Cabe destacar la facilidad, el elevado rendimiento y la gran eficiencia para la introducción simultánea de los 12 grupos funcionalizados en la periferia. Para ello, Martín y col. hicieron uso de la química clic.

La estrategia seguida para la síntesis de las supermoléculas se basa principalmente en 3 etapas generales.

1. Síntesis del núcleo de la supermolécula: Se funcionaliza totalmente I_h-C_{60} obteniendo el correspondiente hexaaducto mediante un mismo aducto, donde éste presenta un grupo alquilo como grupo terminal (Figura 3.2).^[21]
2. Síntesis de los brazos de la supermolécula: inicialmente se funcionaliza I_h-C_{60} obteniendo un monoadducto. El aducto añadido corresponde a la cadena de unión con el núcleo. Entonces se termina de funcionalizar totalmente el Buckminsterfullereno mediante los aductos con los correspondientes azúcares llegando a tener un hexaaducto. La cadena de unión presenta una azida como grupo terminal (Figura 3.3).

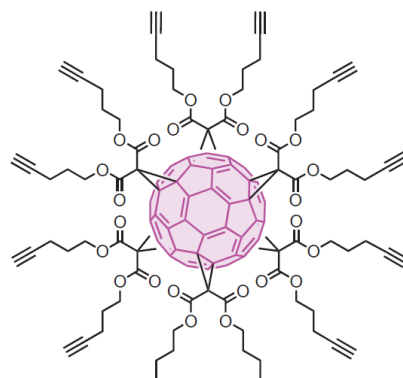


Figura 3.2 Estructura del hexaaducto central con los grupos funcionales de anclaje.

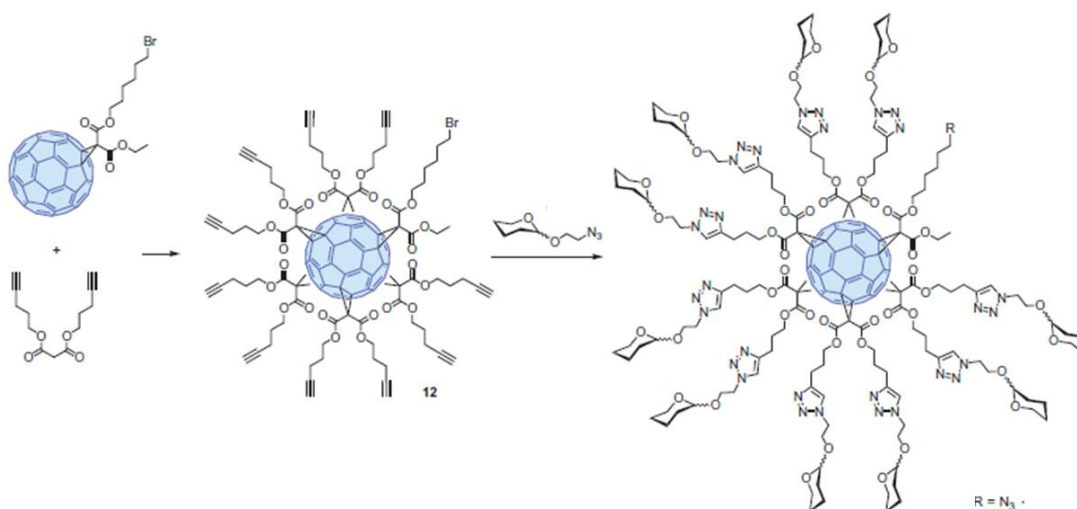


Figura 3.3 Esquema de síntesis de los fragmentos de la periferia con el grupo funcional para anclar con el núcleo central.

Fueron preparados tres brazos diferentes para evaluar la congestión estérica y el efecto del tamaño.

3. Unión de los brazos con el núcleo: a través de la reacción del grupo azida con el grupo alquilo, se produce la cicloadición 1,3-dipolar conocida como cicloadición de Huisgen.^[22]

La caracterización de las supermoléculas sintetizadas se llevó a cabo mediante espectroscopia infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) de 1H y ^{13}C , microscopio electrónico de transmisión (TEM), dispersión dinámica de luz (DLS) y espectroscopia de fotoelectrones emitidos por rayos X (XPS). Sorprendentemente, los

espectros de RMN de ^{13}C muestran un elevado grado de simetría. Se comienza funcionalizando el $I_h\text{-C}_{60}$ para obtener el correspondiente hexaaducto $T_h\text{-C}_{60}$ que forma el núcleo central de la molécula. Tras añadir los hexaaductos de la periferia se mantiene la simetría a pesar de la gran flexibilidad del sistema constituyendo una simetría pseudo- T_h .

Experimentalmente no se puede distinguir entre los fullerenos de la periferia y el núcleo central mediante RMN. En el espectro (figura 3.4) se observan únicamente 3 señales correspondientes a C_{60} . Una señal es asignada al carbono funcionalizado con carácter sp^3 y las dos señales restantes corresponden a carbonos de la caja con carácter sp^2 . Entonces, experimentalmente se puede considerar que la molécula presenta una simetría global y promedia correspondiente al grupo T_h .

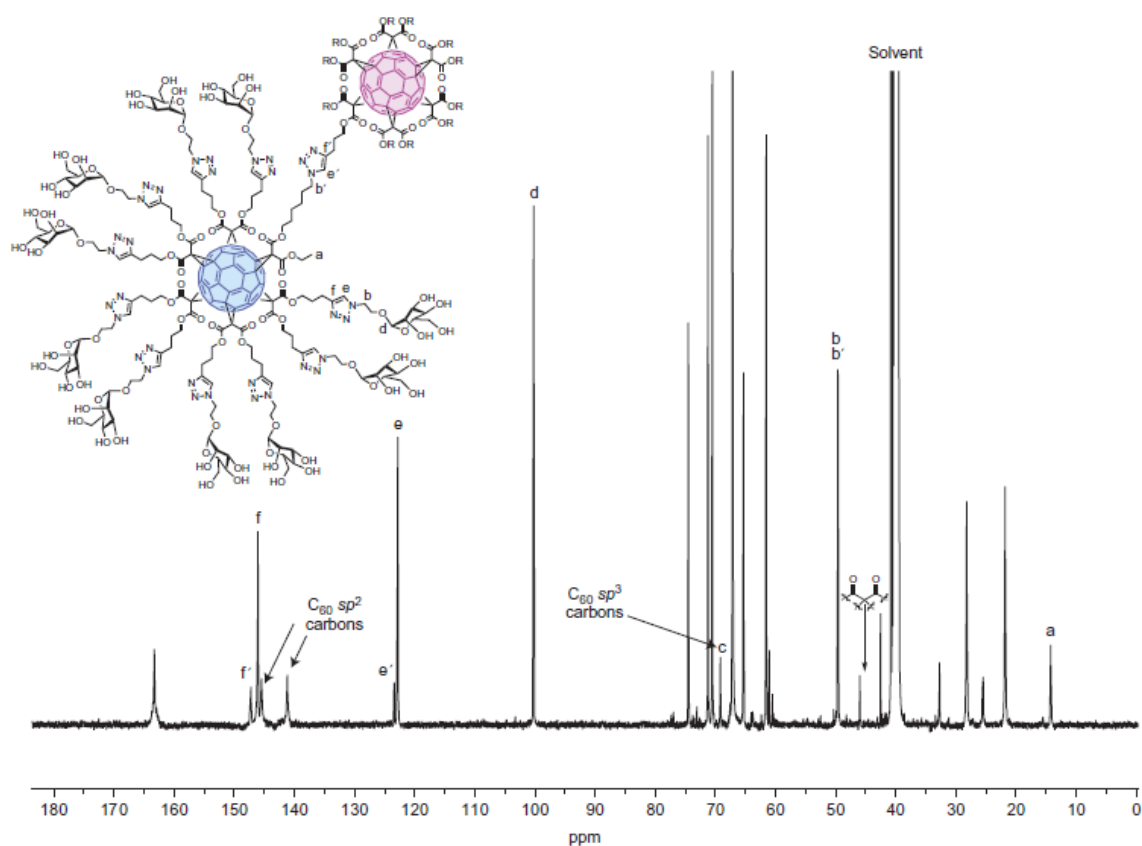


Figura 3.4 Espectro de RMN de ^{13}C correspondiente a la supermolécula 17a (SB-13).

Otros datos sorprendentes son los ofrecidos por la técnica DLS y contrastados por TEM que describen la consistencia y el empaquetado de la molécula. Estos muestran que el tamaño de la molécula es entre 5-6 nm. Este hecho se puede explicar mediante interacciones intramoleculares que pueden darse a través de puentes de hidrógeno. Esto se debe seguramente a la presencia del gran número de azúcares en la periferia y los anillos triazol. Por otro lado, no hay que descartar interacciones $\pi\text{-}\pi$ entre los anillos triazol y/o con los fullerenos.

Recientemente, Kraft y col. demostraron el empaquetado de fullerenos a través de puentes de hidrógeno. En 2014, reportaron la síntesis del hexaaducto T_h-C_{60} de la figura 3.5 constituido por grupos potenciales para formar interacciones intramoleculares de puente de hidrógeno. Se observó, que el hexaaducto forma capas que se empaquetan formando una estructura cristalina del sistema trigonal (R3). En el hexaaducto se puede distinguir varias regiones, donde las interacciones supramoleculares son dadas únicamente por los grupos en el eje axial. Cabe destacar que el empaquetado genera huecos octaédricos y tetraédricos son ocupados por moléculas de solvente. En el caso de la presencia de moléculas de metanol como solvente refuerza la estructura dando lugar a mayor número de puentes de hidrógeno.

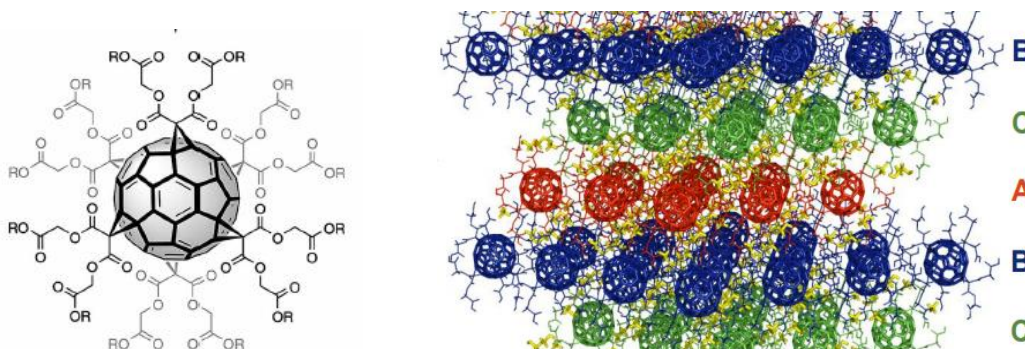


Figura 3.5 [Izquierda] Estructura del hexaaducto. El grupo R corresponde a H. [Derecha] Empaquetado 3D del hexaaducto.

Por lo tanto, los puentes de hidrógeno en el sistema molecular en estudio son de suma importancia porque son los responsables de “aguantar la estructura”. El puente de hidrógeno se define como una interacción que tiene lugar con la presencia de un átomo de hidrógeno entre dos átomos más electronegativos $D-H \cdots A$ actuando D como dador y A como aceptor. El grupo D-H puede interactuar con más de un grupo aceptor (A) (Figura 3.6)

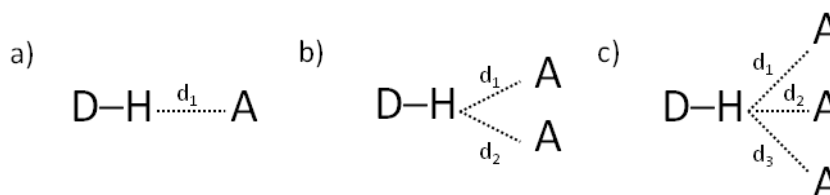


Figura 3.6 Puentes de hidrógeno a) Centrado, b) Bifurcado, c) Trifurcado

La fortaleza de los puentes de hidrógeno viene definida por los átomos dadores y aceptores como también parámetros geométricos como la distancia y el ángulo de interacción. En base a esto se puede clasificar los puentes de hidrógenos en función de la fortaleza en fuertes, intermedios y débiles como bien recoge la tabla 3.1.^[23]

Tabla 3.1 Características de los tipos de puentes de hidrogeno en función de su fortaleza.^[23]

	Fuerte	Intermedia	Débil
Distancia D—H (Å)	1.25-1.5	1.5-2.2	2.2-3.2
Distancia A··H (Å)	2.2-2.5	2.5-3.2	3.2-4.0
Ángulo D – H ...A (°)	175-180	130-180	90-150
Energía de enlace (kcal·mol ⁻¹)	14-40	4.15	<4
Ejemplos	Sales ácidas Complejos de HF	Ácido Alcoholes Fenoles Sistemas biológicos	C—H··O/N O/N—H··π

4. Fundamento

La química computacional es una herramienta complementaria a la química experimental que ayuda la comprensión de un sistema ofreciendo información extra.

Para abordar los sistemas computacionalmente son desarrollados métodos en base a la adecuación y requerimiento del sistema en cuestión. Se puede clasificar estos métodos en dos grandes bloques:

Por un lado, la mecánica cuántica que se basa en el estudio del sistema a nivel electrónico a través de la resolución de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo (4.1).

$$\hat{H}\Psi(r,R) = E\Psi(r,R)$$

$$\hat{H} = \left[\underbrace{-\frac{\hbar^2}{2M_L} \sum_L \nabla_{R_L}^2}_{\hat{T}_N} - \underbrace{\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_{r_i}^2}_{\hat{T}_e} + \underbrace{\frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 |r_i - r_j|}}_{\hat{V}_{ee}} + \underbrace{\frac{1}{2} \sum_{L \neq J} \frac{Z_L Z_J e^2}{4\pi\epsilon_0 |R_L - R_J|}}_{\hat{V}_{NN}} - \underbrace{\sum_{i,L} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 |r_i - R_L|}}_{\hat{V}_{Ne}} \right] \quad (4.1)$$

Únicamente, es posible resolver la ecuación anterior de forma exacta para sistemas monoeléctricos. Para sistemas polielectricos, el término de repulsión bielectrónica supone cálculos muy pesados e inalcanzables. Para ello, son desarrollados métodos aproximados en función de la metodología empleada se puede diferenciar entre:

Métodos “*ab initio*”: Son métodos derivados única y exclusivamente de principios teóricos sin incluir información experimental. Usualmente son usadas aproximaciones y correcciones matemáticas para una mayor eficacia y eficiencia. Se destaca el método Hartree-Fock.

Una aproximación para resolver la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo es la expansión de la función polieletrónica en funciones monoeléctricas (espín orbital) expresadas en determinantes de Slater. De este modo se pasa a resolver un conjunto de ecuaciones monoeléctricas.

El método Hartree-Fock consiste en representar la función polieletrónica mediante un único determinante de Slater. El operador aplicado, conocido como operador de Fock (4.2), consta de un operador que describe la energía cinética y la atracción nuclear de un electrón. Por otro lado los operadores J y K que describen la repulsión coulombica y la repulsión de intercambio o espín respectivamente. Es necesario un proceso iterativo para la resolución de las ecuaciones de HF debido a que los operadores J y K dependen del conjunto de funciones monoeléctricas usadas inicialmente. Este proceso conocido como Campo Auto-Consistencia se basa en la variación de las funciones hasta alcanzar la convergencia de la energía. Cabe subrayar que el método HF describe la interacción electrónica como una interacción promedio entre la interacción de un electrón y la densidad generada por el conjunto de electrones.

$$\hat{F}(1) = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_{\mu} \frac{Z_{\mu}}{r_{\mu 1}} + \sum_{j=1}^n (2\hat{J}_j - \hat{K}_j) = \hat{h}(1) + \sum_{j=1}^n (2\hat{J}_j - \hat{K}_j) \quad (4.2)$$

El proceso de resolución de las ecuaciones de HF genera integrales de un solo electrón e integrales de dos electrones entre todos los centros.

Las funciones monoeléctricas se pueden definir como una combinación lineal de un conjunto de funciones base. Este conjunto corresponde al conjunto de orbitales atómicos. Esto se conoce como Combinación Lineal de Orbitales Atómicos (CLOA).

Las ecuaciones de HF se pueden expresar en forma matricial y se conoce como ecuaciones Hartree-Fock-Roothaan (4.3):

$$FC = SCE \quad (4.3)$$

En definitiva, el método HF proporciona el determinante de Slater que mejor define el sistema variando los coeficientes correspondientes a cada espín-orbital. Por último, el método HF se basa en el principio variacional que tiene como consecuencia que el valor de energía esperado es siempre igual o superior al valor exacto.

Métodos semiempíricos: Son métodos que introducen aproximaciones adicionales y parámetros experimentales simplificando de este modo los procesos de cálculo y en consecuencia reducir el coste computacional. Cabe remarcar, que los resultados obtenidos describe con menor exactitud al sistema en comparación con los métodos “ab initio”.

Respecto a los métodos “ab initio” son definidas aproximaciones como es la consideración únicamente de los electrones de valencia despreciando los electrones de núcleo. Se hace uso de una base mínima y son retenidas únicamente un tipo de integrales a dos núcleos como también son despreciadas integrales a más de dos centros.

Para facilitar la resolución, en este caso son asociadas las integrales bielectrónicas a un valor experimental.

Los primeros métodos fueron CNDO e INDO y que actualmente se han quedado obsoletos. El método NNDO describe mejor las integrales a dos centros respecto a los anteriores. A partir de este último han derivado PM3, PM5, AM1, PM6.

A estos métodos se les puede agregar correcciones para explicar con mayor precisión un aspecto concreto. Un ejemplo es el método PM6-DH2, que es un derivado de PM6 que incorpora una corrección únicamente de energía para definir con mayor precisión los puentes de hidrogeno.

Por otro lado y no menos importante, la mecánica molecular que engloba todos los **métodos mecánica molecular** se basa en la resolución de la ecuación 4.4 que describe

el sistema a través de las leyes de la física clásica y considerando los átomos indivisibles, es decir, no se considera explícitamente los electrones.

$$E_{MM} = E_{STRET.} + E_{BEND.} + E_{TOR.} + E_{VDW} + E_{ELC.} + E_{CROS.} \quad (4.4)$$

Por lo que hace al coste computacional asociado a cada tipo de métodos y el tiempo de cálculo necesario, los métodos *ab initio* son más costosos que los métodos semiempíricos. Estos últimos son más costosos que los métodos de mecánica molecular. La precisión con que se describe el sistema sigue la misma jerarquía mencionada anteriormente, donde para conseguir una mayor precisión se requiere mayor coste computacional.

5. Metodología

5.1. Estructura global y simetría

Para tener una idea de la complejidad del sistema, la molécula más sencilla de las sintetizadas por Martín y col. y objeto de estudio en el presente trabajo consta de 7086 átomos. La presencia de las 120 manosas y los sistemas π , capaces de formar un número importante de interacciones intramoleculares le confieren mayor complejidad aun. En la figura 5.1 se muestra una representación en 3D de la supermolécula construida mediante el diseñador molecular GaussView y visualizada mediante Discovery. En base únicamente a la estructura construida sin someter a ningún proceso de optimización, la supermolécula corresponde aproximadamente a una partícula esférica con un tamaño alrededor de 9 nm.

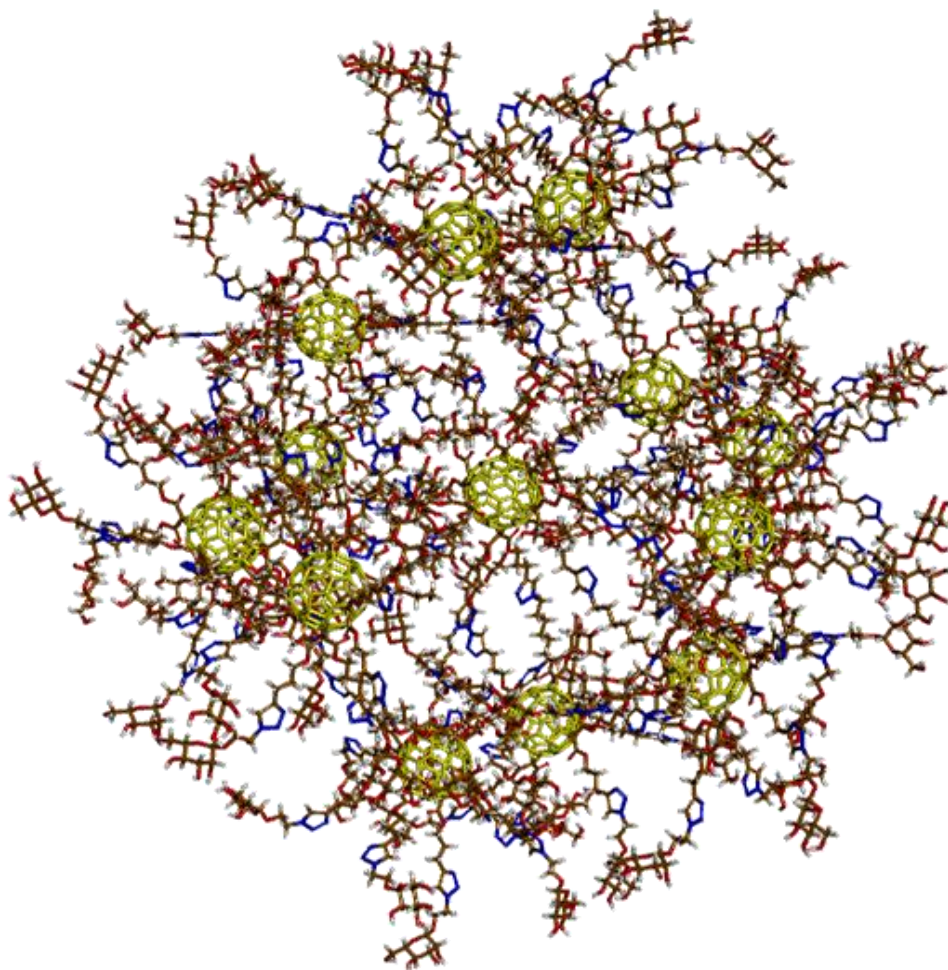


Figura 5.1. Representación de la estructura inicial sin optimizar correspondiente al compuesto 17a (SB-13) (ver Figura 2.1).

La simetría T_h viene definida por la distribución de los fullerenos de la periferia de modo que los correspondientes a un mismo origen de funcionalización se encuentran en un mismo plano juntamente con el núcleo central disponiéndose como muestra la figura 5.2 (Izquierda). Para mayor simplificación se puede comprender la

supermolécula como muestra la figura 5.2 (Derecha), donde cada imán representa un par de fullerenos de la periferia que interactúan altamente entre sí a través de interacciones intramoleculares debido a su proximidad.

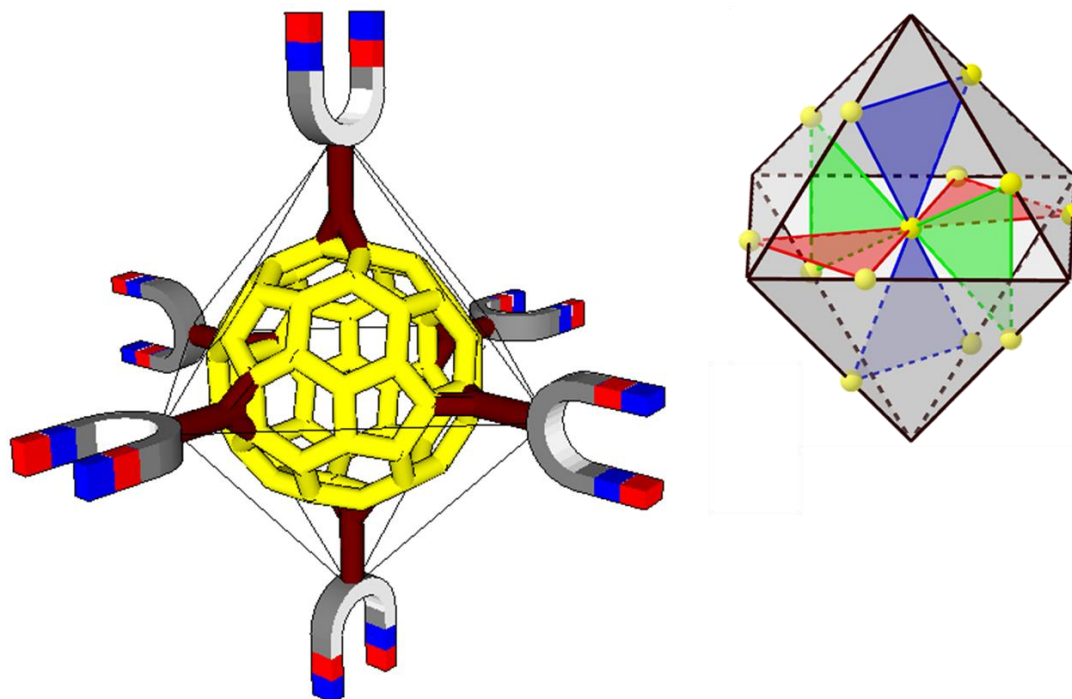


Figura 5.2. Representación esquemática que permite visualizar la *pseudo* simetría T_h de la supermolécula

Debido a la señalada complejidad del sistema se hace uso de los métodos semiempíricos para llevar a cabo su estudio con el fin de agilizar los cálculos y hacerlos viables. Se podría hacer uso de métodos DFT, métodos híbridos y/o incluso dinámica molecular para estudiar la evolución de los sistemas con el tiempo, pero todos ellos implican un esfuerzo computacional mucho mayor por lo que no se ajustaría al límite de tiempo definido por la normativa del trabajo de fin de grado, siendo además muy oportuno iniciar el análisis con este tipo de métodos, que aunque no sean tan precisos como los DFT son capaces de proporcionar resultados satisfactorios.

Para llevar a cabo el estudio se ha hecho uso de los métodos semiempíricos PM6 y PM6-DH2. De forma general, los modelos son optimizados inicialmente mediante PM6. Posteriormente, se calcula la energía de la estructura óptima mediante el método PM6-DH2 desarrollado por Korth y col. Este método deriva del método PM6 e incorpora una corrección para definir con mayor precisión las interacciones de puente de hidrogeno.^[23]

5.2. Fragmentación de la estructura global

Debido a la gran complejidad del sistema y limitación de tiempo, en el presente trabajo se han tomado diversos fragmentos de la estructura global para poder analizar los objetivos propuestos. Fueron seleccionados tres fragmentos del sistema global que contienen un número diferente de C_{60} , y que se han denominado “SuperBola-2” (SB-2), “SuperBola-3” (SB-3) y “SuperBola-5” (SB-5). Para los tres fragmentos se ha llevado a cabo la optimización de su estructura geométrica:

SuperBola-2 (SB-2): El primer fragmento considerado contiene a un único imán, es decir, al par de hexaaductos de la periferia que pertenecen a un mismo origen de funcionalización.

Con el estudio de este fragmento se pretende evaluar las interacciones intramoleculares que se establecen entre los dos hexaaductos así como la disposición entre ambos fullerenos.

Para ello se han construido dos modelos que difieren únicamente en su empaquetamiento definido por el ángulo diedro entre los planos que contienen cuatro puntos de funcionalización de cada fullereno incluyendo el punto de unión con el núcleo (figura 5.3). Para simplificar, son omitidas las cadenas más externas puesto que se considera que no participan en la interacción (Figura 5.4)

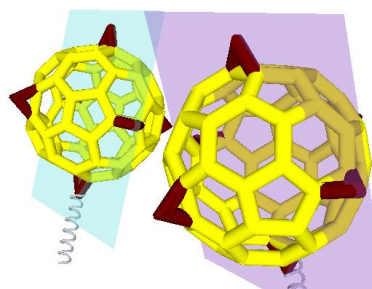
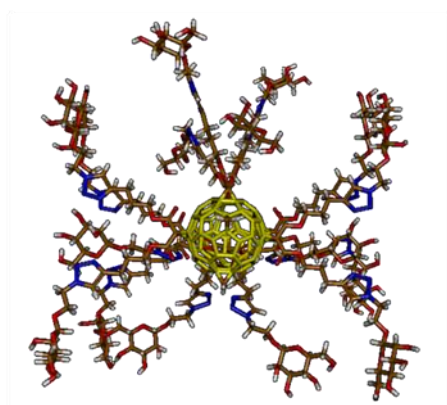
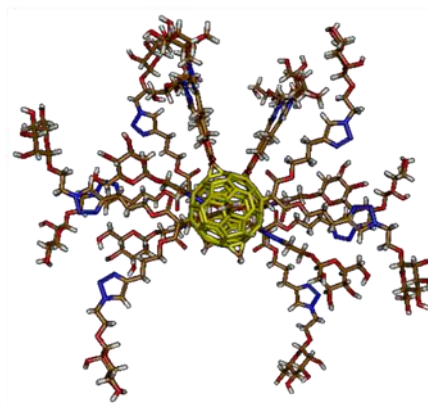


Figura 5.3 Representación simplificada visualizando los planos.



SB-2A



SB-2B

Figura 5.4 Estructuras iniciales de los modelos correspondientes al estudio SuperBola-2 que se han denominado SB-2A (ángulo diedro 0°) y SB-2B (ángulo diedro 60°).

SuperBola-3 (SB-3): El segundo fragmento analizado corresponde a la unión de un único imán con el núcleo central teniendo en cuenta la funcionalización del núcleo.

En este caso se pretende evaluar la interacción entre los fullerenos de la periferia considerando el efecto estérico regido por su unión a un mismo origen que predefine una distancia y una disposición espacial.

Basándose en los resultados obtenidos del estudio de la SuperBola-2 se ha construido a partir del modelo SB-2A, un modelo constituido por la unión de los fullerenos de la periferia con el núcleo central considerando el resto de puntos de funcionalización como CH₂ denominado SB-3A.

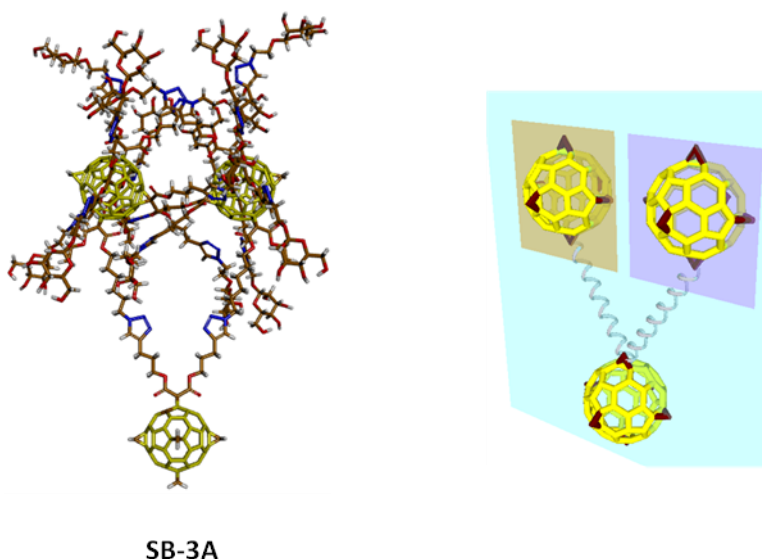


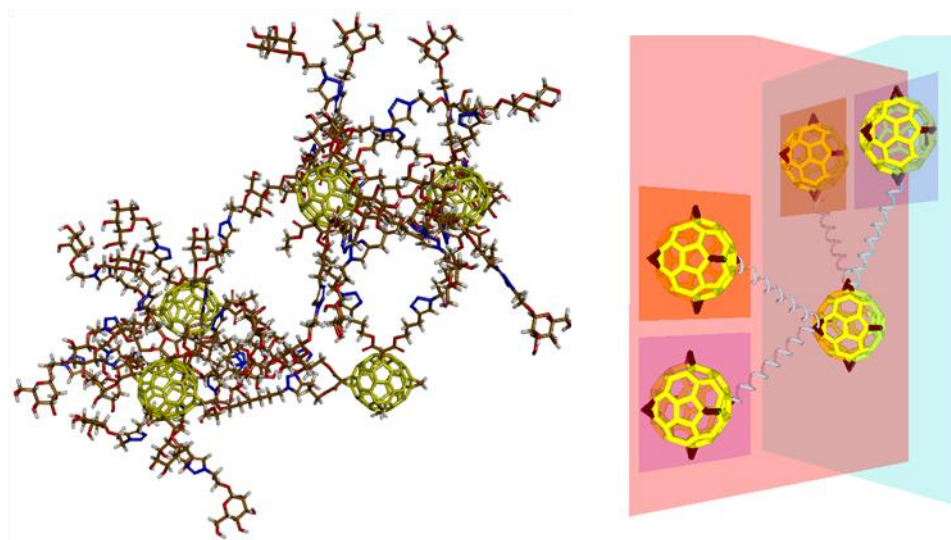
Figura 5.5. [Izquierda] Estructura inicial del modelo correspondiente al estudio SuperBola-3 que se ha denominado SB-3A, [Derecha] Representación simplificada visualizando la coplanaridad inicial de los 3 fullerenos.

Con el fin de comparar los puentes de hidrógenos formados en el modelo SB-2A y SB-3A, es reducido el modelo SB-3A al mismo número de átomos que el modelo SB-2A tras optimizarlo omitiendo el núcleo y sustituyendo las cadenas de unión por átomos de hidrógeno. Esta nueva geometría es denominada SB-3A' y se somete únicamente a un cálculo de energía.

SuperBola-5 (SB-5): La tercera unidad contiene dos pares de fullerenos perpendiculares de la supermolécula unidos al núcleo central. Este fragmento permite analizar la interacción entre los fullerenos de la periferia en posición axial y ecuatorial teniendo en cuenta su anclaje con el núcleo central.

Con esto se pretende evaluar la interacción a través de interacciones supramoleculares entre los fullerenos axiales y ecuatoriales teniendo en cuenta el factor estérico. Por otro lado, evaluar la tendencia que siguen para disponerse en el espacio y estimar el tamaño global de la supermolécula.

Para ello, se ha construido un modelo simplificado constituido por dos “imanes” unidos al núcleo central y denominado SB-5A. Dicho modelo se ha construido a partir del modelo SB-3A replicando los fullerenos de la periferia en la dirección perpendicular a los presentes.



SB-5A

Figura 5.6. [Izquierda] Estructura inicial del modelo correspondiente al estudio de la *SuperBola-5* que se ha denominado *SB-5A*, [Derecha] Representación simplificada visualizando la coplanaridad inicial de los fullerenos periféricos respecto al núcleo.

6. Resultados y discusión

6.1. Análisis del modelo con dos unidades de C₆₀ (SuperBola-2)

Tras la optimización de la geometría de ambos modelos se observa la formación de un mayor número de puentes de hidrogeno en el modelo SB-2A confiriéndole de este modo una mayor estabilización como se observa en la tabla 6.1. También se puede comprobar cómo los puentes de hidrógeno son definidos mejor mediante el método PM6-DH2.

Tabla 6.1 Comparación de los valores de entalpia de formación entre SB-2A y SB-2B.

Modelo	Nº PH	Método	ΔH_f (kcal·mol ⁻¹)
SB-2A	6	PM6	0
SB-2B	5	PM6	13.1
SB-2A	6	PM6-DH2	0
SB-2B	5	PM6-DH2	17.6

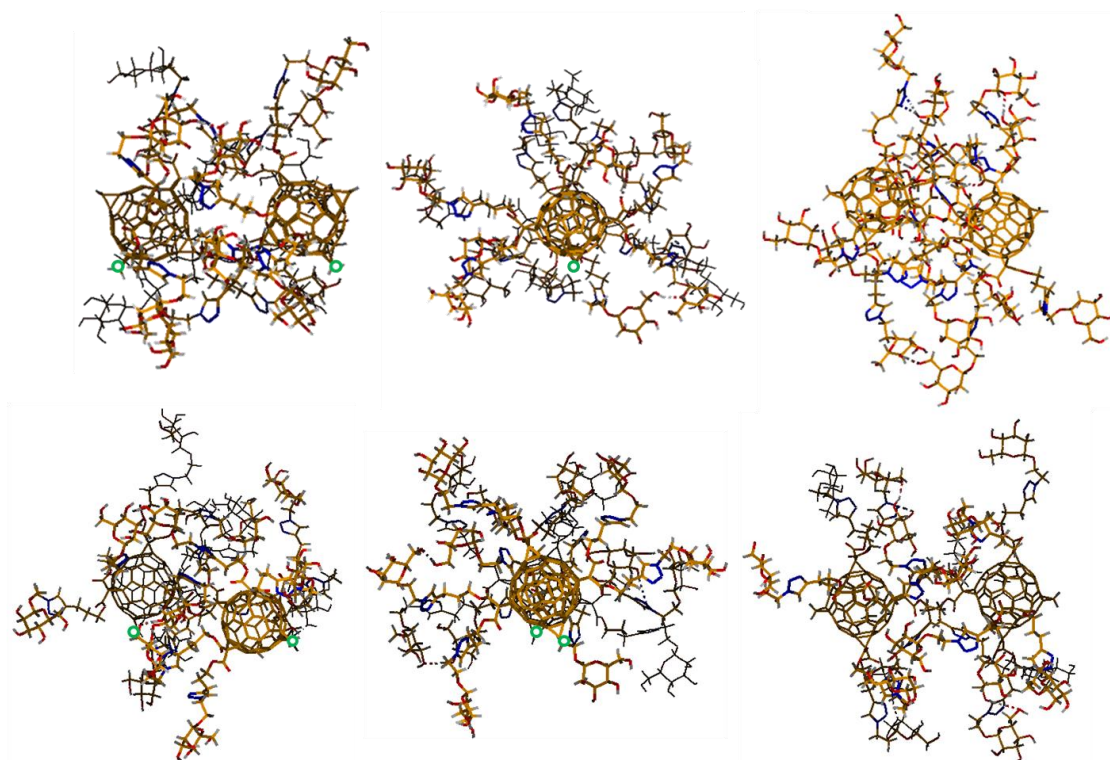


Figura 6.1. [Arriba] Tres perspectivas de la estructura optimizada del modelo SB-2A. [Abajo] Tres perspectivas de la estructura optimizada del modelo SB-2B. Los círculos verdes indican puntos de anclaje con el núcleo central.

Los modelos están optimizados sin ninguna restricción proporcionando una total libertad a los fullerenos a evolucionar y disponerse de la forma más estable. En este sentido, se observa como los fullerenos tienden a separarse debido a la congestión estérica. Sin embargo, la formación de puentes de hidrógeno entre los dos hexaaductos mantiene la unión entre ambos. Se observa la formación de puentes de hidrogeno tanto entre los azúcares como también con los anillos triazol. La fortaleza de

enlace se puede clasificar como intermedia en base a las características de enlace que se forman como recoge la tabla 6.2.

Tabla 6.2 Listado de puentes de hidrógenos y sus características proporcionados por el visualizador Molden correspondientes al modelo SB-2A y modelo SB-2B.

SB-2A		
D-H...A	d(H...A) (Å)	Ángulo D-H...A (°)
O-H...O	1.79	173.6
O-H...O	1.91	105.1
O-H...O	2.02	169.8
O-H...O	2.13	147.4
O-H...(N) ₂	2.42 / 2.59	158.2 / 153.8
SB-2B		
D-H...A	d(H...A) (Å)	Ángulo D-H...A (°)
O-H...O	1.76	151.0
O-H...O	2.01	170.3
O-H...N	3.07	149.5
O-H...O	3.11	166.0

La formación de dichos puentes de hidrogeno es responsable de la compactación del sistema que se puede detectar aparentemente. Para evaluar este factor, se aprovecha la característica del método SCRF del paquete Gaussian para realizar cálculos con solvente. Este método crea una cavidad alrededor de la molécula definiendo su superficie y volumen. En ambos modelos se observa una compactación de 12-13 % aproximadamente (Tabla 6.3)

Por otro lado cabe destacar la movilidad rotacional de los fullerenos que implica variación de la planaridad definida inicialmente. Este hecho conjuntamente con el distanciamiento, vienen regidos por la tendencia de maximizar la formación de los puentes de hidrógeno (Tabla 6.4)

Tabla 6.3 Volumen en Å³ de las estructuras iniciales y finales definidas por SCRF usando Gaussian para modelo SB-2A y modelo SB-2B.

Modelo	Estructura inicial	Estructura final	Variación
SB-2A	8583.0	8469.3	-113.7
SB-2B	8680.0	8526.3	-153.7

Tabla 6.4 Parámetros geométricos que definen la evolución de la disposición espacial de ambos modelos. La distancia está definida entre los átomos de unión con el núcleo.

		SB-2A	SB-2B
Distancia (Å)	Inicial	17.80	18.5
	Final	19.50	15.2
Ángulo diedro (°)	Inicial	0	60.0
	Final	5	22.0

En definitiva, se ha comprobado que tienen lugar interacciones supramoleculares de puentes de hidrógeno que mantienen unidos ambos fullerenos a pesar del libre movimiento de los mismos e implica una contracción de las cadenas con azúcares produciendo una compactación del conjunto.

6.2. Análisis del modelo con tres unidades de C₆₀ (SuperBola-3)

El modelo para estudiar esta región se basa en el SB-2A porque este promueve la formación de un mayor número de puentes de hidrógeno. De igual modo, el sistema evoluciona implicando un distanciamiento entre los fullerenos de la periferia aun que en este caso se encuentra limitado por su anclaje con el núcleo central. Esto se traduce en la apertura de los brazos alcanzando un ángulo de 60° aproximadamente. Sorprendentemente la disposición de los fullerenos adquiere la forma de un triángulo regular equilátero considerando como puntos de referencia los átomos de anclaje (figura 6.2).

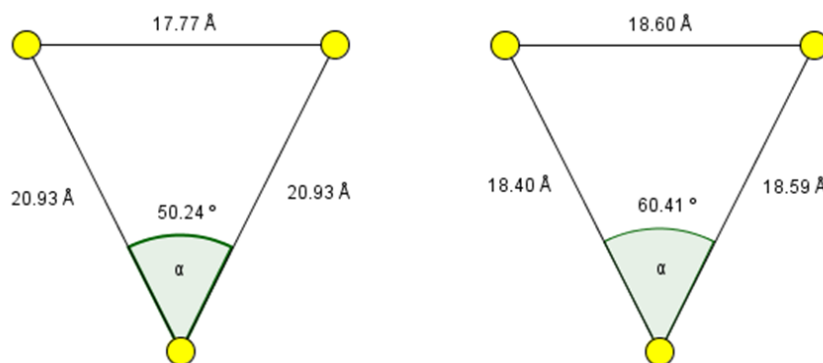


Figura 6.2 Evolución de los parámetros estructurales de la SuperBola-3 desde la estructura inicial (izquierda) hasta la estructura final (derecha). Los átomos de referencia corresponden a los átomos de anclaje.

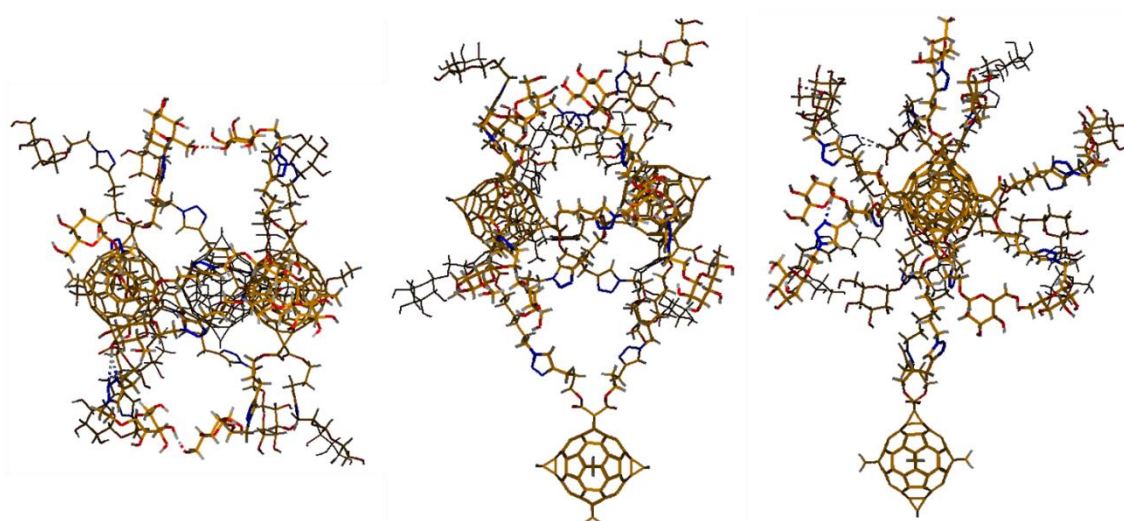


Figura 6.3 Tres perspectivas de la estructura optimizada del fragmento SB-3A.

Como se ha podido contrastar, las cadenas de unión son flexibles y sufren un cierto pliegue reduciendo así la distancia entre los fullerenos de la periferia y el núcleo central. Por otro lado, los fullerenos se mueven perdiendo la planaridad definida inicialmente tanto respecto al núcleo central como entre el par de fullerenos como muestra la figura 6.4.

En este caso, los puentes de hidrógeno también tienen lugar entre azúcares y anillos triazol siendo estos de fuerza intermedia (Tabla 6.5) produciendo también una compactación del sistema (Tabla 6.6).

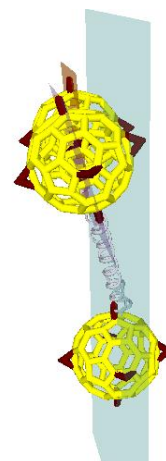


Figura 6.4 Representación simplificada visualizando la planaridad final de los 3 fullerenos

Tabla 6.5 Listado de puentes de hidrógenos y sus características proporcionados por el visualizador Molden correspondientes al modelo SB-3A.

D-H...A	d(H...A) (Å)	Ángulo D-H...A (°)
O-H...O	1.74	167.7
O-H...O	1.90	167.3
O-H...O	2.26	165.0
O-H...(N) ₂	2.36 / 3.12	156.7 / 148.7

Por lo que hace referencia al parámetro de compactación del sistema en conjunto, se observa en este caso un incremento de volumen. Esto podría ser debido a la fluccionalidad del sistema (Tabla 6.6).

Tras adaptar el modelo SB-3A para ser comparable con los modelos SB-2A y SB-2B, se observa como los puentes de hidrogeno formados en el modelo SB-3A son más estabilizantes. Este hecho es debido a la unión de los fullerenos al núcleo central que implica una distancia más corta entre los fullerenos. En consecuencia los fullerenos de la periferia se encuentren enlazados entre sí a través de interacciones supramolecular más efectivas (Tabla 6.7).

Tabla 6.6 Volumen en Å³ de las estructuras iniciales y finales definidas por SCRF usando Gaussian para modelo SB-3A.

Modelo	Estructura inicial	Estructura final	Variación
SB-3A	10254.4	10285.5	+31.1

Tabla 6.7 Comparación de los valores de entalpia de formación entre modelo SB-2A, modelo SB-2B y modelo SB-3A'.

Modelo	Nº PH	ΔH _f relativa (kcal·mol ⁻¹)
SB-3A'	5	0
SB-2A	6	6.7
SB-2B	4	24.3

Con el estudio del modelo SB-3A se puede contrastar como la unión al núcleo central implica una interacción más efectiva entre los fullerenos de la periferia por su predefinición espacial. Por otro lado, comprobar la fluxionalidad que presenta el sistema por la movilidad de las cadenas de anclaje.

6.3. Análisis del modelo con cinco unidades de C₆₀ (SuperBola-5)

El modelo utilizado para estudiar esta región adquiere gran complejidad y fluxionalidad que se traduce en una difícil convergencia del cálculo. No obstante, hasta ahora se ha observado una tendencia similar vista en la *SuperBola-3*. Se puede comprobar un distanciamiento entre cada par de los fullerenos de la periferia teniendo a formar un triángulo regular equilátero y también la fluxionalidad de las cadenas de unión que implica la pérdida de la planaridad definida inicialmente (figura 6.5). Como se podía esperar en base al análisis del modelo SB-3A, el par de fullerenos axial y ecuatorial tienden a presentar una disposición similar. Como se puede comprobar en la figura 6.6 se forman triángulos equiláteros regulares aproximadamente.

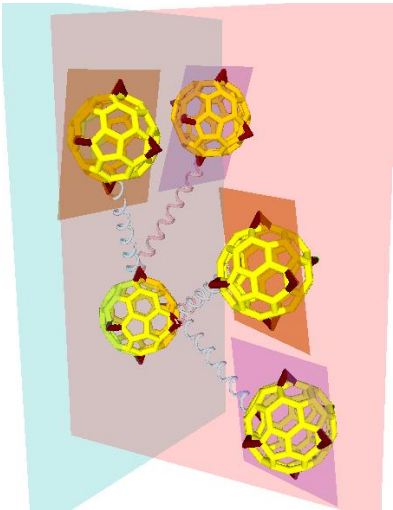
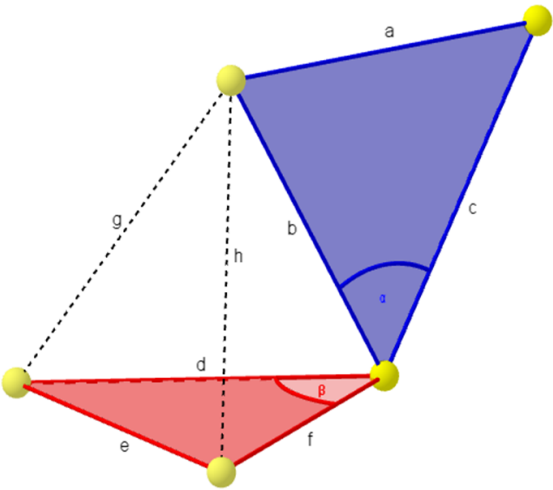


Figura 6.5 Representación simplificada visualizando la planaridad final de los 5 fullerenos



<u>Estructura inicial</u>	<u>Estructura actual</u>
a=e= 17.77 Å	a= 18.48 Å
b=f= 20.93 Å	b= 18.25 Å
c=d= 20.93 Å	c= 18.39 Å
g= 26.15 Å	d= 18.06 Å
h= 25.71 Å	e= 18.83 Å
-----	f= 18.15 Å
α=β= 50.24 °	g= 25.09 Å
	h= 25.39 Å

	α= 60.57 °
	β= 62.66 °

Figura 6.6 Evolución de los parámetros estructurales de la SuperBola-5 desde la estructura inicial (izquierda) hasta la estructura final (derecha). Los átomos de referencia corresponden a los átomos de anclaje.

Además de los puentes de hidrógeno formados dentro de cada par de fullerenos, también se predice la interacción entre los fulleros axiales y ecuatoriales tras observar distancias de enlace de puentes de hidrógeno cortas entre los azúcares (figura 6.7) (tabla 6.8).

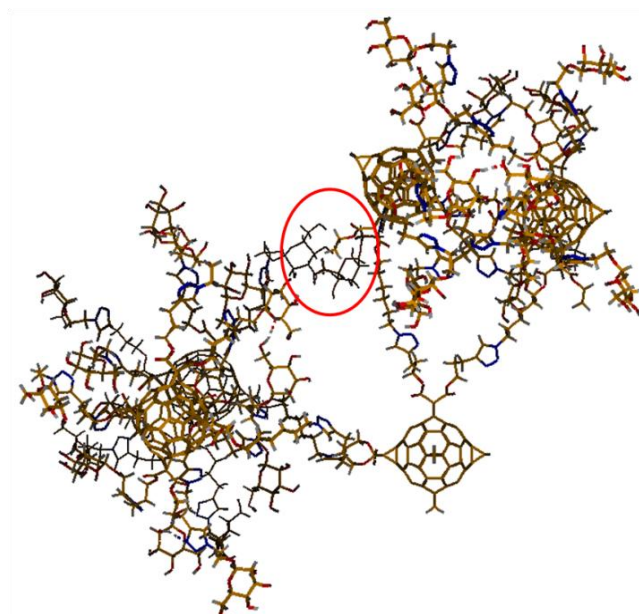


Figura 6.7. última estructura del fragmento *SuperBola-5* marcando la interacción ecuatorial y axial.

Tabla 6.8 Listado de puentes de hidrógenos y sus características proporcionados por el visualizador Molden correspondientes al modelo SB-5A.

Par fullerenos	D-H...A	d(H...A) (Å)	Ángulo D-H...A (°)
a	O-H...N	2.33	162.3
a	O-H...O	1.93	152.0
e	O-H...O	2.09	146.1
e	O-H...N	2.39	158.1
e	O-H...O	1.76	169.1
e	O-H...O	1.79	161.8
g ⁽¹⁾	O-H...O	1.97	144.3
g ⁽¹⁾	O-H...O	2.10	123.5

⁽¹⁾ No son visualizados por Molden.

Tras analizar la conformación optimizada del modelo SB-5A, se puede predecir para el conjunto de la supermolécula una forma *pseudo* esférica con un tamaño de partícula alrededor de 8 nm. Este tamaño de partícula es inferior en comparación al correspondiente a la estructura global construida inicialmente. No obstante, ambos valores son superiores a los experimentales que se encuentra entre 5-6 nm. Se predice para modelos con más unidades C₆₀ mayor compactación porque se espera una mayor interacción entre los fullerenos de la periferia.

En este último estudio, a pesar de la no finalización de la optimización de la geometría, la tendencia observada conduce a una información similar obtenida en el estudio de la SB-3A. Se observa de igual modo una fluxionalidad del sistema además de la regular disposición de los fullerenos de la periferia porque tanto el par de fullerenos axial como ecuatorial se disponen de forma similar. Por último, se puede considerar que puede existir una posible interacción entre ambos pares de fullerenos implicando de este modo una mayor consistencia en el conjunto.

Por último, para obtener una estimación de la estructura global teniendo en cuenta la flexibilidad, y las interacciones supramoleculares se ha construido la molécula global en base al modelo SB-5A replicando los C_{60} ecuatoriales y axiales periféricos hasta obtener SB-13 (Figura 6.8). Se aprecia una compactación global del sistema tanto por la contracción de las cadenas de unión de los fullerenos de la periferia con el núcleo como también las cadenas con los azúcares.

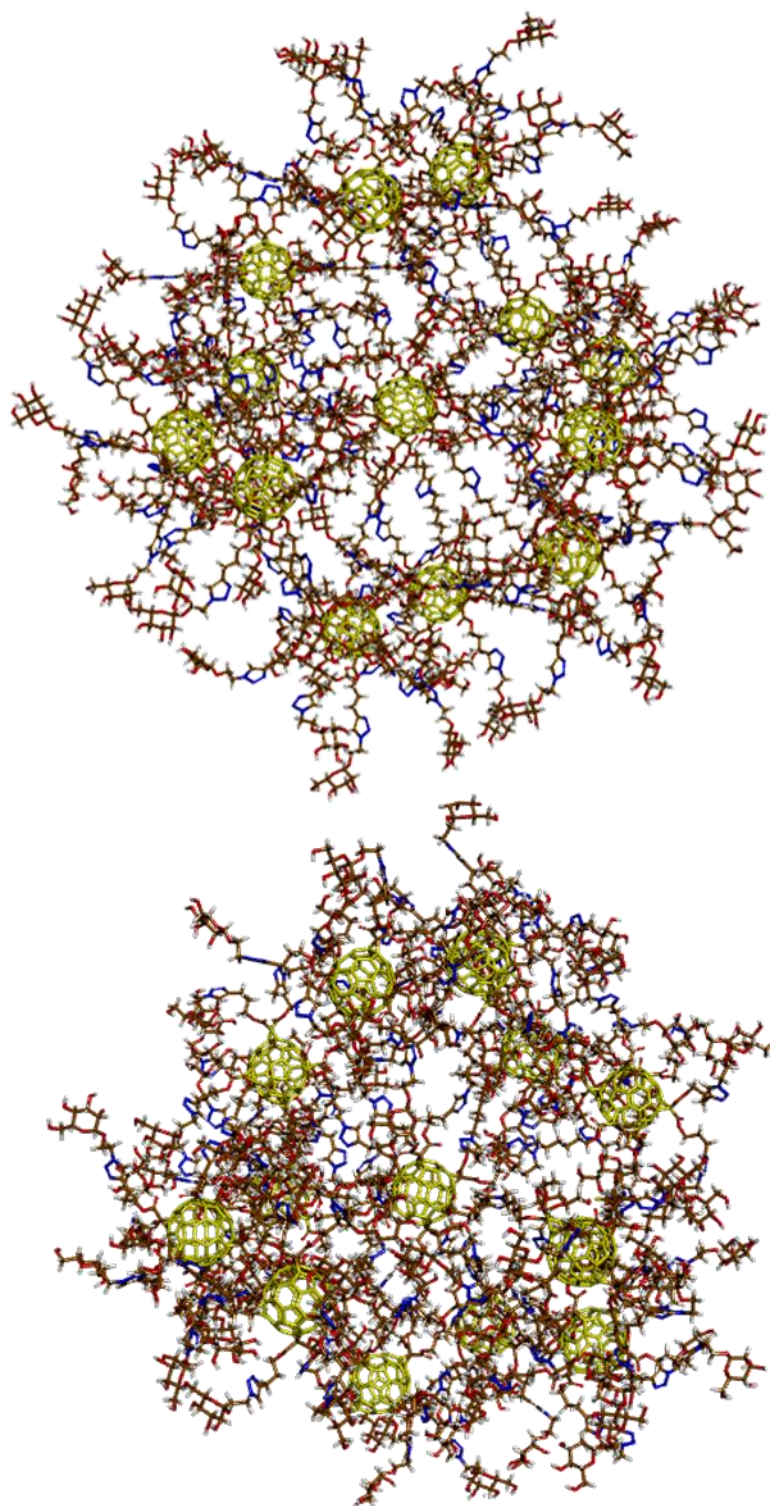


Figura 6.8[Arriba] Estructura inicial de SB-13 sin optimizar. [Abajo] Estructura de SB-13 a partir de SB-5A.

7. Conclusiones

In the present work, we have analyzed the “supermolecule” synthesized by Martín and co-workers that contains 12 hexakis adducts of C₆₀ covered with 10 sugars each one. The 12 hexakis adducts are covalently connected to a central C₆₀ core. The overall molecule (SB-13), which has a total of 7086 atoms is very fluxional, but the 12 peripheral C₆₀ display equivalent signals in the ¹³C NMR spectra.

Because of the size and complexity of the global system we have used semiempirical methods to analyze the “supermolecule” and we have taken several smaller fragments with 2, 3 and 5 C₆₀ to identify the main factors that determine the structure of SB-13. In this case, PM6 method was used to optimize structures and PM6-DH2 method to correct energy values to describe with more accuracy the hydrogen bonds.

The analysis of fragments confirmed supramolecular interaction as hydrogen bonds between the sugars of the pair of peripheral fullerenes and between the equatorial and axial pairs. This fact leads formation of a shell of hydrogen bonds, which likely is responsible for the compact structure of SB-13.

The final geometries of the fragments studied after structural optimizations indicate a regular distribution of axial and equatorial fullerenes relative to central core. This fact and the fluxionality of the system due to flexible chains between peripheral and core fullerenes lead to corroborate pseudo-*T_h* symmetry.

8. Trabajo futuro

Para definir con más precisión las interacciones supramolecular siendo estas uno de los principales aspectos responsables en la disposición espacial y conformacional es conveniente hacer uso de métodos DFT. Como que se trata de sistemas grandes inviables computacionalmente, una estrategia computacional seria hacer uso de los métodos multicapa. Estos métodos consisten en estudiar las regiones de interés con mecánica cuántica y el resto de sistema mediante mecánica molecular. Además de definir los puentes de hidrógeno, es conveniente definir un sistema para su análisis porque tienen lugar un gran número de interacciones. En el presente trabajo se ha realizado un primer análisis que requiere ser completado. Se desarrollará un programa que determine todos los puentes de hidrógeno definiendo su distancia como también el ángulo de enlace clasificándolos en función de su fortaleza.

Por otro lado, para estudiar y comprobar la simetría de estos sistemas es conveniente hacer uso de la dinámica molecular, porque vista la fluxionalidad el sistema puede presentar más de un mínimo local.

Hasta ahora únicamente se ha focalizado en el sistema 17a sintetizado por Martín y col. por ser uno de los sistemas más sencillos. No obstante, se explorará el resto de supermoléculas donde difieren en el azúcar y la longitud de las cadenas de anclaje cuya objetivo es evitar más la congestión estérica.

La supermolécula es soluble en medio acuoso. Por consiguiente, no hay que descartar la interacción del solvente con la supermolécula implicando una influencia en la estructura global. Para ello, se evaluará la influencia de diferentes solventes capaces de interactuar con la molécula.

Por último, el objetivo más ambicioso es evaluar la actividad biológica de las supermoléculas estudiando la interacción supramolecular con el virus del Ébola haciendo uso de la dinámica molecular. Aunque previamente habrá que analizar la información estructural existente sobre el virus del Ébola.

9. Bibliografía

- [1] Y. Zhang, K.B. Ghiassi, Q. Deng, N.A. Samoylova, M.M. Olmstead, A.L. Balch, A.A. Popov, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 495
- [2] H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. Obrien, R. F. Curl, R. E. Smalley, *Nature*, **1985**, 318, 162 – 163.
- [3] H. Shinohara, H. Yamaguchi, N. Hayashi, H. Sato, *J. Phys. Chem.*, **1993**, 97, 4259 – 4261
- [4] P. W. Dunk, N. K. Kaiser, M. Mulet-Gas, A. Rodríguez-Forteza, J. M. Poblet, H. Shinohara, C. L. Hendrickson, A. G. Marshall, Harold W. Kroto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134 (22), 9380–9389
- [5] H. W. Kroto, *Nature*, **1987**, 329, 529
- [6] E. Albertazzi, C. Domene, P. W. Fowler, T. Heine, G. Seifert, C. Van Alsenoy, F. Zerbetto, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **1999**, 1, 2913–2918
- [7] A. Rodríguez-Forteza, N. Alegret, A. L. Balch, J. M. Poblet, **2010**, 2, 955 – 961
- [8] M. Alcamí, G. Sánchez, S. Díaz-Tendero, Y. Wang, F. Martín, *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2007**, 7, 1329 – 1338
- [9] W. Kratschmer, L.D. Lamb, K. Fostiropoulos, D.R. Huffman, **1990**, 347, 354 – 358
- [10] Y. Matsuo, A. Muramatsu, K. Tahara, M. Koide, and E. Nakamura, *Organic Syntheses*, **2006**, 83, 80–87
- [11] S. Aroua, Y. Yamakoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, 134 (50), 20242–20245
- [12] R. Dattania, K. F. Gibsonb, S. Fewa, A. J. Borgb, P. A. DiMaggiob, J. Nelsona, S. G. Kazarianb, J. T. Cabral, *J. Colloid Interface Sci.*, **2015**, 446, 24–30
- [13] J. R. Morton, K. F. Preston, P. J. Krusic, S. A. Hill, E. Wasserman, *J. Phys. Chem.*, **1992**, 96 (9), 3576–3578
- [14] J. E. Cortés-Figueroa, *J. Chem. Educ.*, **2003**, 80 (7), 799
- [15] W. Yan, S. M. Seifermann, P. Pierrat, S. Bräse, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 25
- [16] N. Alegret, L. Abella, K. Azmani, A. Rodríguez-Forteza, J. M. Poblet, *Inorg. Chem.*, **2015**, 54 (15), 7562–7570
- [17] R. B. Ross, C. M. Cardona, D. M. Guldi, S. G. Sankaranarayanan, M. O. Reese, N. Kopidakis, J. Peet, B. Walker, G. C. Bazan, E. Van Keuren, B. C. Holloway, M. Drees, *Nature Materials*, **2009**, 8, 208 – 212
- [18] A. Muñoz, D. Sigwalt, B. M. Illescas, J. Luczkowiak, L. Rodríguez-Pérez, I. Nierengarten, M. Holler, J. Remy, K. Buffet, S. P. Vincent, J. Rojo, R. Delgado, J. Nierengarten, N. Martín, *Nature Chemistry*, **2016**, 8, 50–57
- [19] J. Nierengarten, J. Iehl, V. Oerthel, M. Holler, B. M. Illescas, A. Muñoz, N. Martín, J. Rojo, M. Sánchez-Navarro, S. Cecioni, S. Vidal, K. Buffet, M. Durkae, S. P. Vincent, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 3860–3862
- [20] J. Luczkowiak, A. Muñoz, M. Sánchez-Navarro, R. Ribeiro-Viana, A. Ginieis, B. M. Illescas, N. Martín, R. Delgado, J. Rojo, *Biomacromolecules*, **2013**, 14 (2), 431–437
- [21] J. Iehl, J. Nierengarten, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 7306–7309
- [22] L. Liang, D. Astruc, *Coord. Chem. Rev.*, **2011**, 255 (23–24), 2933–2945
- [23] E. S. Garcia, *Computational studies on supramolecular hydrogen-bonded structures: from nanocapsules to proteins*. Ph. D. Thesis, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, **2008**
- [23] M. Korth, M. Pitonák, J. Rezác, P. Hobza, *J. Chem. Theory Comp.* **2010**, 6, 344–352