

# Polímeros supramoleculares

## Estructuras organizadas, complejas y funcionales

Luis Sánchez

**Resumen:** En este artículo se revisan los conceptos más importantes en el campo de los polímeros supramoleculares, así como las aplicaciones más destacadas de estas estructuras organizadas en diferentes áreas de investigación. Asimismo, se recogen, de manera divulgativa y resumida, algunos de los logros más relevantes de nuestro grupo de investigación en este campo. Así, se recogen ejemplos de transferencia y amplificación de quiralidad y de procesos de autoensamblaje controlados cinéticamente que emulan procesos naturales o que están muy presentes en química de materiales.

**Palabras clave:** autoensamblaje; complejidad de caminos; cooperatividad; polímeros supramoleculares; quiralidad.

**Abstract:** Herein, we review the most significant concepts and terms in the field of supramolecular polymers as well as we collect some of the most outstanding applications of these organized structures in different research areas. In addition, we show, in an educational and summarized manner, some of the most relevant achievements of our research group. Thus, we show some relevant examples of transfer of chirality and chiral amplification and kinetically controlled supramolecular polymerizations that mimic some important natural events or that are relevant in materials science.

**Keywords:** self-assembly; pathway complexity; cooperativity; supramolecular polymers; chirality.

### INTRODUCCIÓN

Nuestra vida cotidiana, para bien y para mal, está repleta de objetos hechos con polímeros. PVC, nylon, o poliestireno son sólo algunos ejemplos. El término *polímero* fue utilizado por primera vez por el físico sueco J. J. Berzelius quien, en 1833, lo acuñó para describir compuestos orgánicos que presentaban idénticas fórmulas empíricas pero distintas estructuras, es decir, lo que hoy conocemos como isómeros (Figura 1a). A principios del siglo xx, el desarrollo de estructuras poliméricas que pretendían imitar y mejorar las propiedades de materiales naturales como la seda, la goma natural o el marfil, llevó a H. Staudinger a iniciar sus estudios sobre compuestos macromoleculares como el polioximetileno y el poliestireno (Figura 1b). En 1924, H. Staudinger definía un polímero o macromolécula como aquella sustancia de elevado peso molecular constituida por la unión, mediante enlaces covalentes, de unidades monoméricas.<sup>[1]</sup> Los estudios sobre polímeros llevados a cabo por H. Staudinger le llevaron

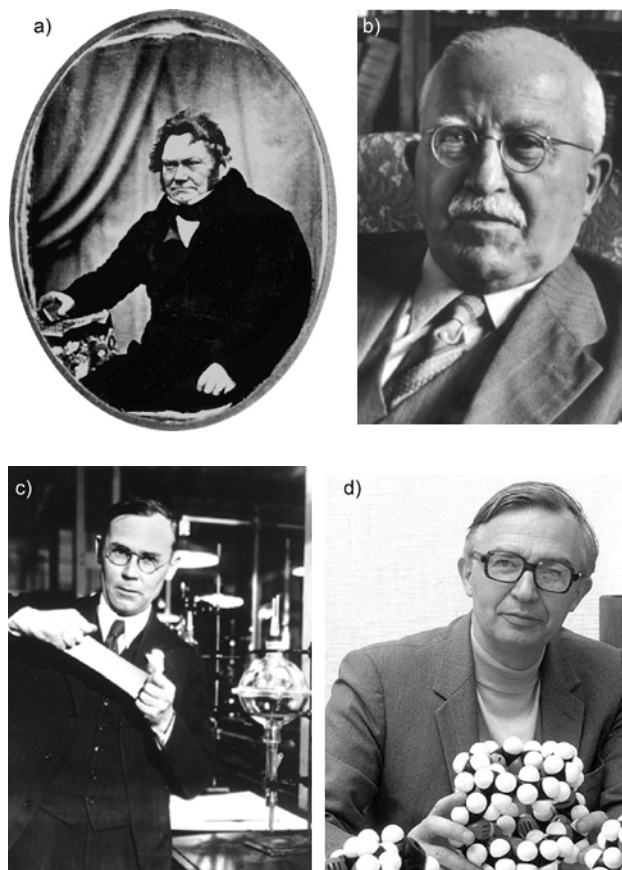


Figura 1. Imágenes de J. J. Berzelius (a); H. Staudinger (b); W. H. Carothers (c) y J.-M. Lehn (d).



L. Sánchez

Universidad Complutense de Madrid  
Departamento de Química Orgánica  
Facultad de Ciencias Químicas  
C-e: [lusamar@ucm.es](mailto:lusamar@ucm.es)

Recibido: 17/06/2020. Aceptado: 17/09/2020.

a ser galardonado con el premio Nobel de Química en 1953. Otra gran figura en la química de polímeros fue W. H. Carothers, descubridor del nylon (Figura 1c). Carothers publicó en 1931 un artículo de revisión en el que clasificaba las reacciones de polimerización descritas hasta el momento y donde recogía sus brillantes ideas sobre el posterior desarrollo de los polímeros.<sup>[2]</sup> Algunas décadas más tarde, Cram, Pedersen y Lehn recibían el premio Nobel de Química en 1987 por sus estudios relacionados con el reconocimiento de iones, que daría lugar al desarrollo de la química supramolecular.<sup>[3]</sup>

En 1990, J. M. Lehn utilizó conceptos de reconocimiento molecular para describir el primer polímero supramolecular (Figura 1d). Este primer polímero supramolecular estaba formado por triples enlaces de H entre unidades ditópicas derivadas de uracilo y unidades ditópicas derivadas de 1,3-diacilaminopiridina (Figura 2).<sup>[4]</sup>

Este primer polímero supramolecular que, por analogía con lo descrito por Staudinger, se podría definir como una especie de elevado peso molecular constituida por unidades monoméricas unidas por interacciones no covalentes, abrió un campo de investigación que ha llevado a la publicación de más de 14.000 artículos y patentes hasta el momento. Pero el desarrollo de esta nueva área de investigación también ha incorporado conocimientos muy relevantes procedentes de otros campos de investigación. Tal es el caso del descubrimiento de Scheibe y Jelley al final de los años 30 de los agregados J, formados a partir de cianinas,<sup>[5]</sup> de la visualización del mecanismo de nucleación-crecimiento del virus del mosaico del tabaco por microscopía de transmisión electrónica<sup>[6]</sup> o de los estudios de amplificación de quiralidad observados en poliisocianatos y descritos por Green *et al.* (Figura 2).<sup>[7]</sup> A mediados de la década de los 90, se describieron numerosos ejemplos de polímeros supramoleculares muy estables en los que las unidades monoméricas estaban unidas por secuencias complementarias de enlaces de

H o interacciones metal-ligando. Tal es el caso de las 2-ureido-4[1H]-pirimidinonas<sup>[8]</sup> o los complejos de coordinación fenantrolina-Cu(II) (Figura 2).<sup>[9]</sup> A partir de estos ejemplos, se describió un gran número de polímeros supramoleculares basados en interacciones electrostáticas (biserocianinas) o de empaquetamiento aromático (perilenobisimidaz, PBIs).<sup>[10]</sup> Pero, seguramente, el aspecto más importante de la investigación realizada en el campo de los polímeros supramoleculares son las aplicaciones que presentan en diferentes campos tecnológicos.

## MECANISMOS DE POLIMERIZACIÓN SUPRAMOLECULAR

Una forma extendida de clasificar los polímeros supramoleculares consiste en agruparlos por las diferentes fuerzas no covalentes (enlaces de H, interacciones  $\pi$ , interacciones ión-dipolo o dipolo-dipolo) que unen las unidades monoméricas dando lugar al polímero supramolecular. Sin embargo, en su revisión de 1931, W. H. Carothers clasificó a las macromoléculas por tipos de unidades monoméricas capaces de polimerizar y, además, por los distintos mecanismos de polimerización.<sup>[2]</sup> Esta clasificación se sigue utilizando hoy día para determinar si la formación de un polímero sigue un mecanismo por crecimiento por pasos, en cadena o por apertura de anillo. Además, el mecanismo de formación de estos polímeros va a condicionar las propiedades finales de los mismos. Siguiendo este criterio, el profesor E. W. Meijer *et al.* publicaron una revisión sobre los mecanismos de polimerización supramolecular. Siguiendo la analogía con la revisión de Carothers, los mecanismos de polimerización supramolecular son: isodésmico, cooperativo y de apertura de anillo, si bien este tercer mecanismo es muy poco frecuente.<sup>[11]</sup>

Para entender los mecanismos de polimerización supramolecular es necesario indicar, previamente, que la

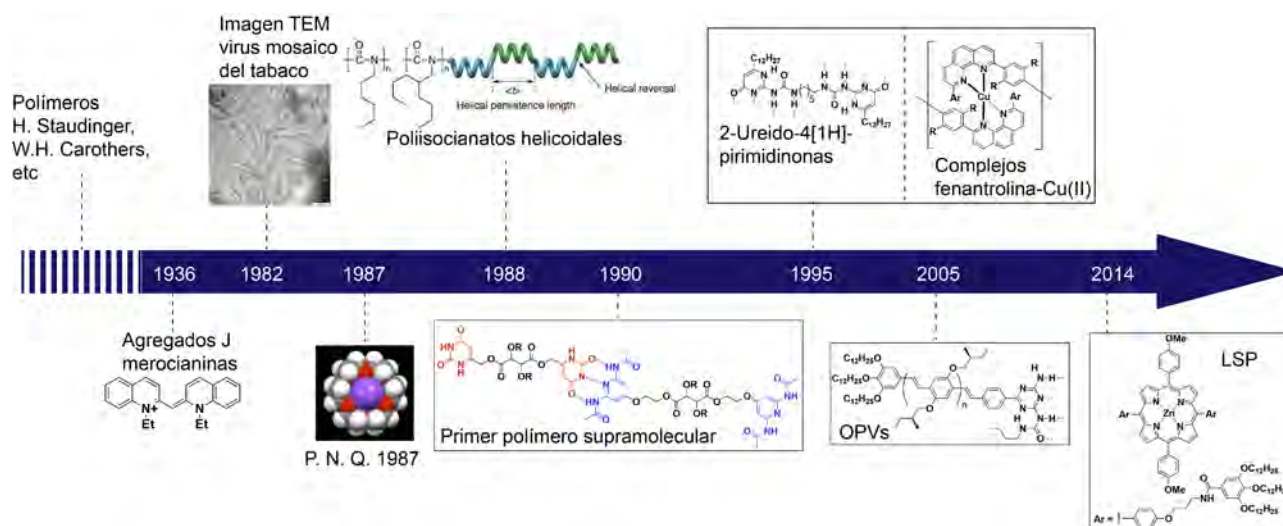
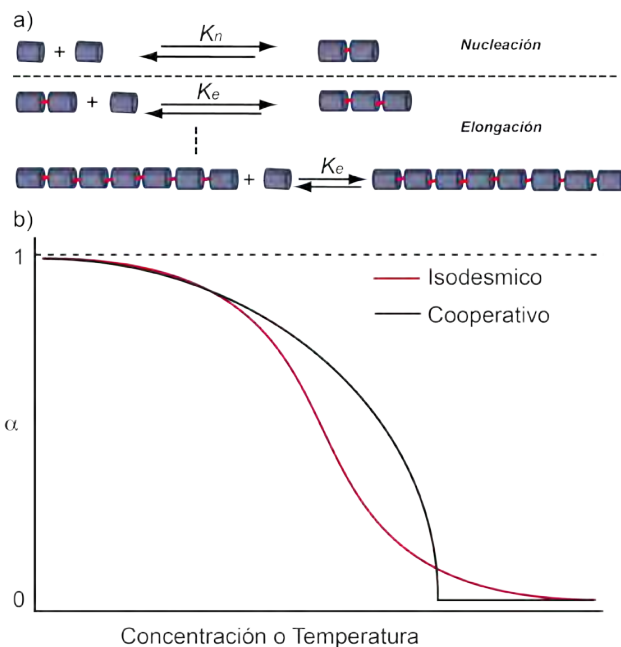


Figura 2. Línea temporal que muestra algunos de los avances más relevantes en la química de los polímeros supramoleculares

formación de un polímero supramolecular consiste, formalmente, en una secuencia de reacciones químicas cada una de las cuales definida por su constante de equilibrio (Figura 3a). En un mecanismo isodésmico, las constantes y, por tanto, la energía libre de Gibbs, de todos esos equilibrios químicos son idénticas. Es decir, el proceso de polimerización supramolecular viene definido por una única constante de equilibrio y, por tanto, es análogo a un proceso de polimerización clásica por pasos.<sup>[11]</sup> En un mecanismo cooperativo, el proceso tiene dos etapas claramente diferenciadas: la nucleación y la elongación. En la primera, los monómeros se unen con una baja constante,  $K_n$ , para formar núcleos activos. Una vez formados los núcleos activos, el crecimiento de éstos es muy rápido dando lugar al régimen de elongación. En la elongación, la constante de asociación  $K_e$  es muy alta, es decir, la formación de los polímeros supramoleculares está muy favorecida (Figura 3a).<sup>[11]</sup> Un mecanismo cooperativo podría compararse con un proceso de polimerización en cadena con pasos de iniciación y propagación, pero sin el paso final de terminación. La gran diferencia entre ambos mecanismos es la polidispersidad de los agregados resultantes. En un mecanismo isodésmico, la energía libre que se desprende al formarse la especie supramolecular es igual, independientemente de los monómeros constitutivos. Eso hace que haya una distribución muy amplia de tamaños. Sin embargo, en un mecanismo cooperativo, la energía libre que se libera al formarse un núcleo es mucho menor que la desprendida en la elongación. Eso implica que, una vez formado el núcleo, las unidades monoméricas tengan más tendencia a unirse a los núcleos ya formados que a formar nuevos núcleos. La consecuencia es una menor polidispersidad y, por tanto, unas propiedades muy distintas para la estructura supramolecular.

La determinación de los mecanismos de polimerización supramolecular es una tarea relativamente sencilla; basta con seguir la variación de la concentración del polímero supramolecular, derivada de los cambios en propiedades intrínsecas de los compuestos, como es el caso de la absorptividad molar o la respuesta dicróica, frente a la concentración o la temperatura. Es importante destacar que los enlaces no covalentes que mantienen unidos los polímeros supramoleculares son muy sensibles a la concentración o la temperatura. Su reversibilidad y dinamismo hacen que al subir la temperatura o disminuir la concentración, dichos enlaces no covalentes se rompan dando lugar a la liberación de las unidades monoméricas. Si la representación de la variación del grado de polimerización ( $\alpha$  en Figura 3b) frente a la concentración o la temperatura resulta en una curva de forma sigmoide, el proceso es isodésmico (Figura 3b). Si dicha curva no es sigmoide, presentando una recta de pendiente cero y una curva que crece de forma exponencial, el proceso es cooperativo (Figura 3b). Por otra parte, en la bibliografía se han descrito modelos matemáticos que permiten calcular todos los parámetros termodinámicos (entalpías de elongación y de nucleación,  $\Delta H_e$  y  $\Delta H_n$ , entropías,  $\Delta S$ , constantes de



**Figura 3.** a) Esquema de los equilibrios químicos que se producen en una polimerización supramolecular; b) curvas que representan la variación del grado de polimerización frente a la concentración o la temperatura. La línea roja corresponde a un mecanismo isodésmico. La línea negra corresponde a un mecanismo cooperativo

elongación y nucleación,  $K_e$  y  $K_n$ , y grado de cooperatividad,  $\sigma$ , definido por el cociente  $\sigma = K_n/K_e$ ) asociados con el proceso de polimerización supramolecular utilizando experimentos a concentración variable<sup>[12]</sup> o a temperatura variable.<sup>[13]</sup>

## POLÍMEROS SUPRAMOLECULARES FUNCIONALES

El diseño racional de unidades monoméricas ha permitido conseguir polímeros supramoleculares funcionales con propiedades mejoradas respecto a sus congéneres covalentes. Así, hay ejemplos de polímeros supramoleculares con unas propiedades mecánicas y una elasticidad comparable a la de las gomas sintéticas o adhesivas como superpegamentos.<sup>[14,15]</sup> La interacción no covalente de oligopéptidos anfifílicos ha generado fibras unidimensionales utilizadas con éxito en medicina regenerativa.<sup>[14,16]</sup> Pero, quizás, uno de los campos más exitosos para la aplicación de polímeros supramoleculares es el de electrónica orgánica. La síntesis orgánica permite conseguir sistemas  $\pi$ -conjugados con diferentes propiedades electrónicas y capacidad de auto-ensamblaje. Alguno de los ejemplos más destacados es el de los hexaperibenzocoronenos anfifílicos que forman bicapas que se enrollan para generar nanotubos conductores o el de los dobles cables formados por N-heterotriangulenos con una extraordinaria capacidad para difundir excitones tras ser irradiados con luz y experimentar un proceso de separación de cargas.<sup>[14,17]</sup>

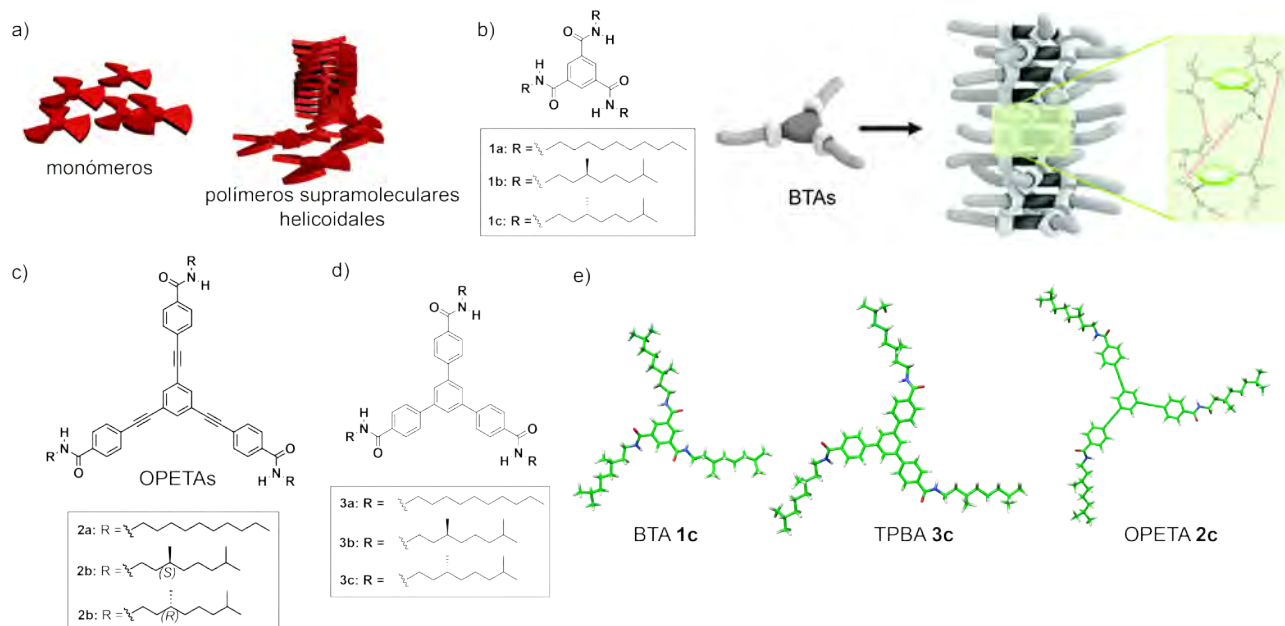
A pesar del gran interés de estos polímeros supramoleculares funcionales, hay otra aplicación de estas estructuras supramoleculares en la que nuestro grupo de investigación ha trabajado activamente. Dicha aplicación es la del estudio de los procesos de transferencia y ampliación de la quiralidad.<sup>[18]</sup>

### Transferencia y ampliación de quiralidad en polímeros supramoleculares

La quiralidad, es decir, la propiedad de un objeto por la cual éste no es superponible a su imagen especular, representa un concepto ampliamente estudiado por numerosas disciplinas científicas y, muy especialmente, por la Química Orgánica. En el marco de las estructuras quirales, las hélices juegan un papel muy relevante en la naturaleza. Todos conocemos la importancia de los fragmentos de  $\alpha$ -hélice en proteínas, de la doble hélice del ADN o de las fibras helicoidales de colágeno. Sin embargo, todos estos ejemplos presentan una característica común: son estructuras complejas formadas por la unión de unidades más pequeñas que ya poseen algún elemento de asimetría, generalmente centros estereogénicos. Es decir, la quiralidad puntual de esos centros estereogénicos condiciona la helicidad de dichas biomoléculas. Un efecto análogo se puede conseguir con unidades equipadas con elementos de asimetría y que poseen grupos funcionales adecuados para autoensamblar. En este caso, la quiralidad intrínseca de las unidades monoméricas se transmite a lo largo de toda la columna que constituye el polímero supramolecular

generando una estructura helicoidal (Figura 4a). Este proceso, denominado *transferencia de quiralidad*, se ha descrito en numerosas ocasiones en polímeros supramoleculares. Sin embargo, posiblemente, las unidades más estudiadas en la literatura que dan lugar a este fenómeno son las 1,3,5-bencenotricarboxamidas, BTAs (compuestos **1** en Figura 4b).<sup>[19]</sup> La polimerización supramolecular de las BTAs implica la formación de una secuencia de tres enlaces de H entre los grupos amida de unidades adyacentes, permaneciendo las unidades aromáticas a una distancia de  $\sim 3.5$  Å, es decir, favoreciendo el empaquetamiento aromático de dichas unidades. El resultado de estas interacciones no covalentes entre BTAs adyacentes es un agregado columnar en el que las unidades de BTA están giradas  $60^\circ$  para dar lugar a estructuras helicoidales (Figura 4b).<sup>[19]</sup> Si las cadenas periféricas no tienen ningún elemento de asimetría, ese giro puede ser hacia la derecha o hacia la izquierda dando lugar a una mezcla racémica de hélices de tipo *P* (giro hacia la derecha) o de tipo *M* (giro hacia la izquierda). Sin embargo, si las cadenas periféricas de las BTAs tienen centros estereogénicos (compuestos **1b** y **1c** en Figura 4b) el agregado columnar tiene un giro preferente dando lugar únicamente a hélices de tipo *P* si el centro estereogénico es (*R*) o a hélices de tipo *M* cuando es (*S*).<sup>[19]</sup>

En nuestro grupo de investigación iniciamos, hace algunos años, el estudio de nuevas tricarboxamidas análogas a las BTAs pero con tamaños mayores para los anillos aromáticos centrales. Así, sintetizamos los derivados de oligo(fenilén etinileno) con grupos amidas (OPETAs **2** en Figura 4c) y las amidas derivadas de trifenilbenceno **3**



**Figura 4.** a) Representación esquemática de unidades quirales que se autoensamblan para dar polímeros supramoleculares helicoidales; b) estructura química de las BTAs (**1**) y representación esquemática de su agregación helicoidal mediante enlaces de H e interacciones  $\pi$ ; c) estructura química de las OPETAs (**2**); d) estructura química de las TPBAs (**3**); e) geometría optimizada de los monómeros de los compuestos **1c**, **2c** y **3c**. Figura 1b reproducida con permiso de la ACS, referencia 19a



(TPBAs en Figura 4d). Nuestros estudios espectroscópicos demostraron que tanto las OPETAs **2** como las TPBs **3** eran capaces de formar polímeros supramoleculares mediante la formación de tres enlaces de H entre los grupos amida y el empaquetamiento aromático de los núcleos aromáticos centrales. Al igual que sucede con las BTAs, las tricarboxamidas **2** y **3** forman agregados helicoidales siguiendo un mecanismo cooperativo. Además, la presencia de centros estereogénicos en las cadenas periféricas de los compuestos **2** y **3** generan estructuras helicoidales enantioenriquecidas con una helicidad *P* para los compuestos con centros estereogénicos (*S*) y una helicidad *M* para los compuestos con centros estereogénicos (*R*).<sup>[20]</sup>

En el área de la los polímeros supramoleculares hay otro fenómeno muy interesante relacionado con la quiralidad: la *amplificación de quiralidad*. Este fenómeno, directamente relacionado con el origen de la homoquiralidad en la naturaleza, permite obtener estructuras helicoidales enantioenriquecidas a partir de una mezcla de componentes. Los estudios de amplificación de quiralidad están basados en los experimentos de Green *et al.* descritos para poliisocianatos y son conocidos como experimentos de *sargentos y soldados* (SaS) y *reglas de mayoría* (MR).<sup>[21]</sup> Un experimento de SaS consiste en la mezcla de un polímero supramolecular constituido por una unidad aquiral que, por tanto, se encuentra como la mezcla racémica de dos hélices, y otro polímero supramolecular formado por el autoensamblaje de una unidad quiral análoga. En estos experimentos se añaden cantidades crecientes del *sargento quiral* sobre la disolución del *soldado aquiral* manteniendo la concentración constante. El intercalado de las unidades quirales con las aquirales hace que toda la mezcla adopte la misma helicidad que la unidad quiral a pesar de que sólo hay un porcentaje pequeño de ésta última (Figura 5a). En un experimento de MR, se mezclan dos hélices enantiómeras en distintos porcentajes de tal manera que la que está en exceso “obliga” a la que está en defecto a adoptar la misma helicidad (Figura 5b).

Nuestro grupo de investigación sintetizó una serie de OPETAs con un número variable de cadenas quirales por unidad monomérica. En estas OPETAs, el número de centros estereogénicos por unidad monomérica no afecta el proceso de transferencia de quiralidad. Así, la presencia de 1, 2 o 3 centros estereogénicos genera eficazmente hélices enantioenriquecidas. Sin embargo, el número de centros estereogénicos condiciona enormemente los procesos de amplificación de quiralidad. Así, experimentos de tipo SaS demuestran que tan sólo aquellas OPETAs con 3 centros estereogénicos (compuestos **2**) sufren una eficaz amplificación de quiralidad.<sup>[22]</sup> Un efecto análogo se observa en los experimentos de MR. Un estudio sinérgico, que utiliza datos experimentales y cálculos teóricos, ha demostrado que las dimensiones de las unidades monoméricas de OPETA juegan un papel determinante en la capacidad de estas unidades para amplificar la helicidad de los polímeros supramoleculares formados. Los cálculos teóricos desarrollados por el grupo del profesor E. Ortí demuestran que el ángulo de giro

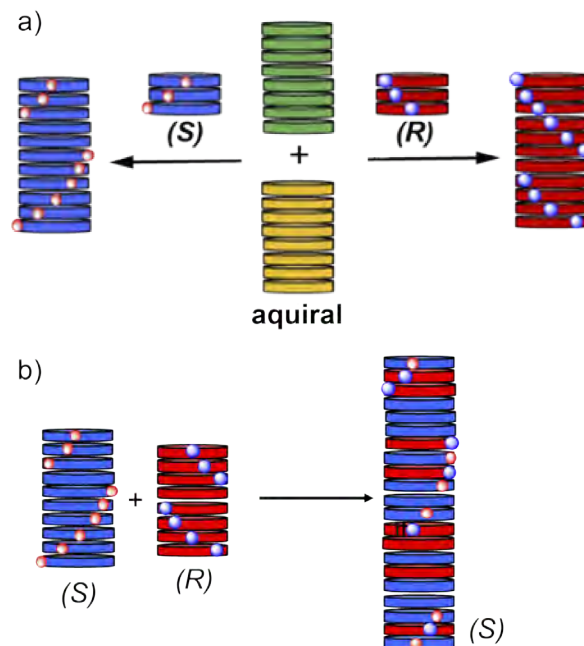


Figura 5. Representación esquemática de un experimento de amplificación de quiralidad de tipo SaS (a) y de tipo MR (b)

de estas unidades con simetría  $C_3$  es determinante en la congestión estérica de las cadenas periféricas y, por tanto, en el resultado quiral final.<sup>[23]</sup> Es importante destacar que las TPBAs **3** también dan lugar a procesos eficaces de amplificación de quiralidad mediante MR. De hecho, y teniendo en cuenta la termodinámica del proceso, la amplificación de quiralidad observada al mezclar las TPBAs **3b** y **3c** está más favorecida que la observada para las OPETAs e incluso que las BTAs.<sup>[19b,19c,24]</sup>

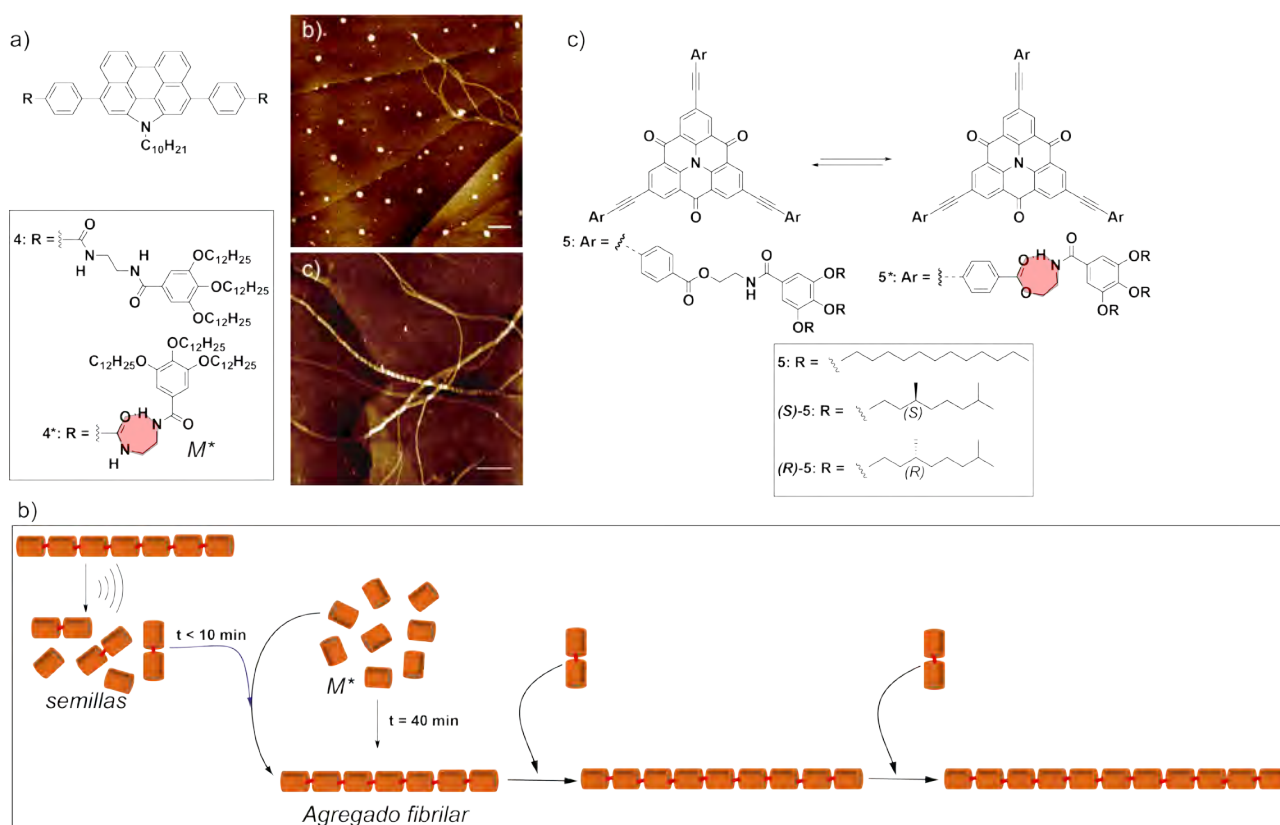
#### Control cinético en la polimerización supramolecular. Complejidad de caminos

Es muy importante destacar que los ejemplos anteriores corresponden a polímeros supramoleculares funcionales obtenidos por control termodinámico, es decir, una especie monomérica genera una única estructura supramolecular. Sin embargo, procesos como la enfermedad de Alzheimer, la formación de fases en polímeros conductores o un proceso tan básico en química orgánica como es el de la adición nucleófila a carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados implican un control cinético. Es decir, la aparición de una estructura que puede cambiar con el tiempo a otra distinta y que es capaz de ejercer una función diferente de la inicialmente formada. A este fenómeno se le denomina *complejidad de caminos* (*pathway complexity* en inglés) y se ha descrito para algunos procesos cooperativos. Aunque eran conocidos ejemplos de agregados supramoleculares que cambiaban con el tiempo, el primer ejemplo de un proceso de polimerización supramolecular controlado cinéticamente fue el descrito por Meijer *et al.* en 2012. En este ejemplo, utilizando de-

rivados de oligo(fenilenvinilenos) quirales, era posible conseguir un agregado de helicidad *P* (control cinético u *off-pathway*) que evolucionaba con el tiempo y de forma controlada al agregado de helicidad *M* (control cinético u *on-pathway*) (Figura 2).<sup>[25]</sup> Pero este proceso de polimerización supramolecular cinéticamente controlado, y los trabajos realizados por Manners *et al.* en copolímeros bloque,<sup>[26]</sup> abrieron la puerta al estudio de procesos de polimerización supramolecular iniciados por semillas o de tipo vivo (LSP en Figura 2) que permiten obtener distintas estructuras organizadas funcionales a partir de una única molécula de partida. Estos procesos, revisados recientemente en publicaciones de alto nivel,<sup>[27]</sup> dependen en gran medida del método de preparación (modulación de temperaturas, mezclas de disolventes o aplicación de estímulos externos) y permiten conseguir estructuras supramoleculares organizadas con un nivel muy bajo de polidispersidad. Un ejemplo seminal de polimerización supramolecular viva se describió en 2014 por el grupo de Takeuchi, Sugiyasu *et al.* En este ejemplo, una porfirina de Zn era capaz de formar nanopartículas que evolucionaban con el tiempo a agregados fibrilares (Figura 2).<sup>[28]</sup> La adición de semillas del agregado fibrilar, obtenidas por sonicación, sobre una disolución de nanopartículas producía la conversión de éstas a estructuras fibrilares más rápidamente. Además, este proceso se podía repetir durante varios ciclos en un proceso si-

milar al de la polimerización viva. Ésta fue descrita por primera vez por Szwarc in 1956 y constituye un ejemplo especial de polimerización por crecimiento de cadena en el que monómeros inactivos reaccionan con iniciadores adecuados dando lugar a cadenas poliméricas con terminaciones activas listas para seguir creciendo.<sup>[29]</sup>

Nuestro grupo de investigación está participando activamente en la investigación de procesos de polimerización supramolecular controlados cinéticamente utilizando distintos tipos de moléculas de partida. Nuestro primer ejemplo de un proceso de agregación cinéticamente controlado fue el observado en el derivado de perileno N-ciclado **4**. Estas unidades monoméricas eran capaces de formar agregados en forma de nanopartícula que evolucionaban a agregados fibrilares. El hecho de que estas moléculas experimenten un proceso de polimerización supramolecular controlado cinéticamente se debe a que estas unidades pueden formar enlaces de H intramoleculares que originan monómeros metaestables con pseudociclos de siete eslabones. La superficie aromática de estos monómeros metaestables es suficientemente grande para formar un agregado de control cinético (nanopartículas) que evoluciona al agregado de control termodinámico (fibras) (Figura 6a). Estos monómeros evolucionan lentamente al agregado de control termodinámico. Sin embargo, la adición de semillas de dicho agregado termodinámico acelera la conversión del monómero metaestable (Figura 6b).<sup>[30]</sup>



**Figura 6.** a) Estructura química (izquierda) e imágenes de microscopía de fuerza atómica (derecha) de los perilenos N-ciclados sintetizados por nuestro grupo que presentan complejidad de caminos; b) representación esquemática de un proceso de polimerización supramolecular viva y acelerada por semillas; c) estructura química de los N-heterotriangulenos aquirales y quirales que forman agregados de control cinético y termodinámico

Otro ejemplo muy interesante de polimerización supramolecular viva descrito por nuestro grupo es el que se produce en el autoensamblaje de los N-heterotriangulenos **5** (Figura 6c). Este tipo de moléculas tiene un gran interés en el campo de la electrónica orgánica<sup>[17b]</sup> y, por tanto, estamos muy interesados en poder controlar su autoensamblaje organizado. Los N-heterotriangulenos **5**, como ocurría con los compuestos **4**, pueden formar pseudociclos de siete eslabones dando lugar a procesos de polimerización supramolecular controlados cinéticamente. En este caso, los compuestos **5** dan lugar a agregados de tipo H, es decir, agregados con un empaquetamiento cara-cara y no fluorescentes, que evolucionan con el tiempo para dar agregados de tipo J, es decir, con empaquetamiento cabeza-cola y con una emisión superior en comparación con las unidades monoméricas.<sup>[31]</sup>

Sin embargo, un aspecto muy destacado en esta complejidad de caminos presentada por los N-heterotriangulenos es el efecto que producen las trampas cinéticas en los procesos de amplificación de quiralidad que experimentan los compuestos quirales (S)-**5** y (R)-**5** (Figura 6c). Los experimentos de reglas de mayoría realizados mezclando los N-heterotriangulenos quirales (S)-**5** y (R)-**5** muestran una fuerte dependencia del tiempo. Así, sólo es posible conseguir una eficaz amplificación de quiralidad después de 24 horas debido a la formación de los monómeros metaestables **5\***. Dichos monómeros metaestables tienen sus grupos amida implicados en la formación de enlaces de H intramolecular y los agregados formados inicialmente no tienen ninguna helicidad preferente. La paulatina ruptura de ese enlace intramolecular y la consecuente formación del enlace intermolecular entre las distintas unidades monoméricas consigue amplificar la quiralidad de una forma análoga a la comentada en el punto anterior.

También muy interesante es el caso de los estudios de amplificación de quiralidad realizados mediante experimentos de sargentos y soldados mezclando el compuesto aquiral **5a** con alguno de los quirales {(S)-**5** y (R)-**5**}. En este caso, las trampas cinéticas no sólo condicionan la temporalidad del proceso, sino también su helicidad. Así, a bajos porcentajes de sargento quiral {(S)-**5** y (R)-**5**} el polímero supramolecular presenta una helicidad inversa a la obtenida a un mayor porcentaje de sargento quiral. Por tanto, es posible conseguir una estereomutación de los agregados supramoleculares formados por los N-heterotriangulenos **5** controlando el porcentaje de sargento quiral y soldado aquiral.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

En este artículo se pretende hacer una revisión de los conceptos más utilizados en la química de los polímeros supramoleculares, sus hitos históricos y sus principales aplicaciones. Es en este contexto donde se encuadra la labor investigadora de nuestro grupo de investigación. En esta revisión se recoge, de manera breve y con un mar-

cado carácter divulgador, algunos de nuestros logros más relevantes. De especial interés son los procesos de transferencia y amplificación de quiralidad y procesos de polimerización supramolecular controlados cinéticamente. A lo largo de esta revisión hemos hecho referencia a alguno de los ejemplos más destacados de la bibliografía, así como a algunos resultados de nuestro grupo de investigación. Por último, se recoge el único caso hasta la fecha en el que se conjugan ambas estrategias: la amplificación de quiralidad y los procesos de autoensamblaje controlados cinéticamente. Nuestro grupo de investigación trabaja activamente en este campo, en la búsqueda de nuevas aplicaciones y utilidades para los polímeros supramoleculares.

La búsqueda del término “supramolecular polymer” a fecha de redacción de este artículo en SciFinder arroja un resultado de más de 900.000 citas de las cuales, sólo en el año 2019, se publicaron más de 32.000. Este número de trabajos indica el interés que despierta esta área de trabajo. Como ya se ha mencionado en la Introducción de este artículo, hay numerosas aplicaciones descritas ya para polímeros supramoleculares. Algunas de estas aplicaciones, como es el caso del campo de la biomedicina y la regeneración de tejidos necesita de un mayor y futuro desarrollo. Por otra parte, el carácter dinámico de las interacciones no covalentes que unen las unidades moleculares en este tipo de polímeros hace que se estén preparando polímeros supramoleculares altamente biodegradables como potenciales sustitutos de los polímeros convencionales utilizados en embalajes y envasados tan perjudiciales para el medio ambiente. Un ejemplo de esto es el trabajo publicado por T. Aida y su grupo muy recientemente utilizando tioureas como motivo no covalente.<sup>[33]</sup> Sin duda, el futuro de los polímeros supramoleculares, como un área activa y dinámica dentro de la Química Supramolecular, avanza hacia un mayor control del tamaño y la morfología de los agregados supramoleculares que redundará en la obtención de nuevos materiales funcionales.

## AGRADECIMIENTOS

Esta revisión es fruto del trabajo y dedicación de muchas personas que han contribuido o contribuyen al desarrollo de los distintos proyectos iniciados por el grupo. Por ello, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han pasado por nuestro grupo y, muy especialmente, a todos los estudiantes de doctorado: doctora F. García, doctora F. Aparicio, doctora J. Buendía, doctor J. S. Valera, E. E. Greciano, Y. Dorca, M. A. Martínez y C. Naranjo. Junto a estos investigadores, quiero agradecer la labor y el apoyo constante que me brinda el profesor R. Gómez. Por otro lado, el desarrollo de la química de los polímeros supramoleculares en nuestro grupo de investigación se ha nutrido de diferentes colaboraciones con grupos de investigación nacionales e internacionales. Siendo todos muy importantes, quiero

destacar los grupos de investigación del profesor E. Ortí (Universidad de Valencia) y del profesor G. Fernández (Universidad de Münster) por todo lo que nos han aportado. Otra parte imprescindible en nuestra investigación ha sido el apoyo económico de Ministerio de Economía y Competitividad, el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, la Comunidad de Madrid y la Universidad Complutense de Madrid. Por último, quiero agradecer al Grupo GEQOR la concesión de la Medalla Ignacio Ribas.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] H. Staudinger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1924**, 57, 1203-1208.
- [2] W. H. Carothers, *Chem. Rev.* **1931**, 8, 353-426.
- [3] a) C. J. Pedersen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1021-1027; b) D. J. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1009-1020; c) J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89-112.
- [4] C. Fouquey, J.-M. Lehn, A.-M. Levelut, *Adv. Mater.* **1990**, 2, 254-257.
- [5] a) G. Scheibe, *Angew. Chem.* **1937**, 50, 212-219; b) E. E. Jelley, *Nature* **1936**, 138, 1009-1010.
- [6] A. Klug, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **1999**, 354, 531-535.
- [7] a) M. M. Green, C. Andreola, B. Munoz, M. P. Reidy, K. Zero, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4063-4065; b) M. M. Green, N. C. Peterson, T. Sato, A. Teramoto, R. Cook, S. A. Lifson, *Science* **1995**, 268, 1860-1866.
- [8] R. P. Sijbesma, F. H. Beijer, L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, J. H. K. Ky Hirschberg, R. F. M. Lange, J. K. L. Lowe, E. W. Meijer, *Science*, **1997**, 278, 1601-1604.
- [9] a) U. Velten, M. Rehahn, *Chem. Commun.* **1996**, 2639-2640; b) A. Winter, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 5311-5357.
- [10] a) F. Würthner, *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 868-876; b) Z. Chen, A. Lohr, C. R. Saha-Möller, F. Würthner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 564-584.
- [11] T. F. A. de Greef, M. M. J. Smulders, M. Wolffs, A. P. H. J. Schenning, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 5687-5754.
- [12] a) R. B. Martin, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3043-3064; b) D. Zhao, J. S. Moore, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3471-3491; c) Z. Chen, A. Lohr, C. R. Saha-Möller, F. Würthner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 564-584.
- [13] a) H. M. M. ten Eikelder, A. J. Markvoort, T. F. A. de Greef, P. A. J. Hilbers, *J. Phys. Chem. B* **2012**, 116, 5291-5301.
- [14] T. Aida, E. W. Meijer, S. I. Stupp, *Science* **2012**, 335, 813-817.
- [15] a) R. P. Sijbesma, F. H. Beijer, L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, J. H. K. Ky Hirschberg, R. F. M. Lange, J. K. L. Lowe, E. W. Meijer, *Science*, **1997**, 278, 1601-1604; b) W. Zhao, J. Tropp, B. Qiao, M. Pink, J. D. Azoulay, A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 2579-2591.
- [16] J. D. Hartgerink, E. Beniash, S. I. Stupp, *Science* **2001**, 294, 1684-1688.
- [17] a) J. P. Hill, W. Jin, A. Kosaka, T. Fukushima, H. Ichihara, T. Shimomura, K. Ito, T. Hashizume, N. Ishii, T. Aida, *Science* **2004**, 304, 1481-1483; b) A. T. Haedler, K. Kreger, A. Issac, B. Wittmann, M. Kivala, N. Hammer, J. Köhler, H.-W. Schmidt, R. Hildner, *Nature* **2015**, 523, 196-200.
- [18] a) A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8948-8968; b) Y. Dorca, E. E. Greciano, J. S. Valera, R. Gómez, L. Sánchez, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 5848-5864.
- [19] a) C. Kulkarni, E. W. Meijer, A. R. A. Palmans, *Acc. Chem. Res.* **2017**, 50, 1928-1936; b) M. M. J. Smulders, I. A. W. Filot, J. M. A. Leenders, P. van der Schoot, A. R. A. Palmans, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 611-619; c) 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.
- [20] a) F. García, P. M. Viruela, E. Matesanz, E. Ortí, L. Sánchez, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 7755-7759; b) F. García, P. A. Korevaar, A. Verlee, E. W. Meijer, A. R. A. Palmans, L. Sánchez, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8674-8676; c) S. Díaz-Cabrera, Y. Dorca, J. Calbo, J. Aragón, R. Gómez, E. Ortí, L. Sánchez, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 2826-2831.
- [21] a) M. M. Green, M. P. Reidy, R. J. Johnson, G. Darling, D. J. O'leary, G. Willson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 6452-6454; b) M. M. Green, B. A. Garetz, B. Muñoz, H. Chang, S. Hoke, R. G. Cooks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 4181-4182.
- [22] F. García, L. Sánchez, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 734-742.
- [23] E. E. Greciano, J. Calbo, J. Buendía, J. Cerdá, J. Aragón, E. Ortí, L. Sánchez, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, 7463-7472.
- [24] S. Díaz-Cabrera, Y. Dorca, J. Calbo, J. Aragón, R. Gómez, E. Ortí, L. Sánchez, *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24, 2826-2831.
- [25] P. A. Korevaar, S. J. George, A. J. Markvoort, M. M. J. Smulders, P. A. J. Hilbers, A. P. H. J. Schenning, T. F. A. de Greef, E. W. Meijer, *Nature* **2012**, 481, 492-496.
- [26] a) T. Gädt, N. S. Jeong, G. Cambridge, M. A. Winnik, I. Manners, *Nat. Mater.* **2009**, 8, 144-150; b) P. A. Rupar, L. Chabanne, M. A. Winnik, I. Manners, *Science* **2012**, 337, 559-562.
- [27] a) M. Wehner, F. Würthner, *Nat. Rev.* **2019**, 4, 38-53; b) J. Matern, Y. Dorca, L. Sánchez, G. Fernández, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 16730-16740.
- [28] S. Ogi, K. Sugiyasu, S. Manna, S. Samitsu, M. Takeuchi, *Nat. Chem.* **2014**, 6, 188-195.
- [29] M. Szwarc, M. Levy, R. Milkovich, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2656-2657.
- [30] a) E. E. Greciano, L. Sánchez, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 13724-13730; b) E. E. Greciano, B. Matarranz, L. Sánchez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 4697-4701; c) E. E. Greciano, S. Alsina, G. Ghosh, G. Fernández, L. Sánchez, *Small Methods*, **2019**, 4, 1900715.
- [31] J. S. Valera, R. Gómez, L. Sánchez, *Small*, **2018**, 14, 1702437.
- [32] J. S. Valera, R. Gómez, L. Sánchez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 510-514.
- [33] Y. Yanagisawa, Y. Nan, K. Okuro, T. Aida, *Science*, **2018**, 359, 72-79.