

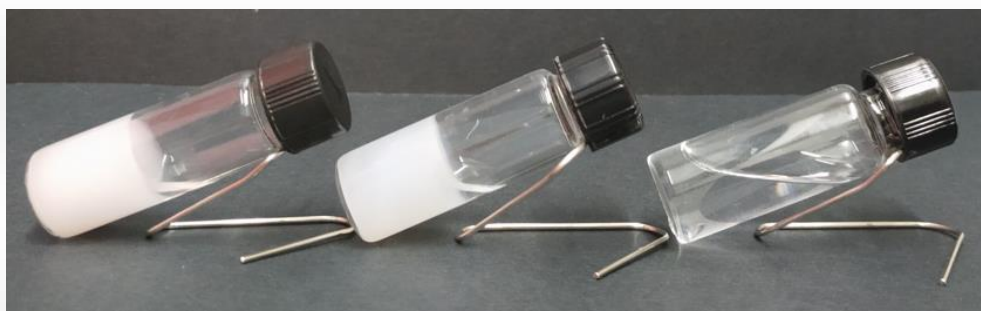
**FORMACIÓN DE GELES MOLECULARES A
PARTIR DE SURFACTANTES ANIÓNICOS
DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS**

VICTOR POZO GAVARA

MÁSTER EN QUÍMICA APLICADA Y FARMACOLÓGICA

TRABAJO DE FINAL DE MÁSTER

CASTELLÓN, OCTUBRE 2021



**Escuela superior de Tecnología y Ciencias Experimentales
Departamento de Química Inorgánica y Orgánica
Grupo de Nanomateriales Moleculares Orgánicos con
Aplicaciones Biomédicas**



**FORMACIÓN DE GELES MOLECULARES A
PARTIR DE SURFACTANTES ANIÓNICOS
DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS**

VICTOR POZO GAVARA

MÁSTER EN QUÍMICA APLICADA Y FARMACOLÓGICA

TRABAJO DE FINAL DE MÁSTER

OCTUBRE 2021

El Dr. Juan Felipe Miravet Celades, Profesor Titular perteneciente al Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universitat Jaume I de Castelló de la Plana,

CERTIFICA

Que el trabajo fin de grado con el título **FORMACIÓN DE GELES MOLECULARES A PARTIR DE SURFACTANTES ANIÓNICOS DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS** ha sido realizado por Víctor Pozo Gavara bajo su dirección, en el grupo de Nanomateriales Moleculares Orgánicos con Aplicaciones Biomédicas del Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universitat Jaume I de Castellón de la Plana.

Lo que certifico a los efectos oportunos en Castelló de la Plana a 28 de septiembre de 2021.

Fdo. Dr. Juan F. Miravet Celades

ABREVIATURAS

Boc	Radical ter-butiloxicarbonil
Cbz (Z)	Radical benciloxicarbonil
CMC	Concentración micelar crítica
CMG	Concentración mínima de gelación
COSY	Correlation Spectroscopy
Csa	Radical cistamina
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DME	1,2-dimetoxietano
DMSO-d₆	Dimetilsulfóxido deuterado
Dod	Radical n-dodecil
D₂O	Agua deuterada
GSH	Glutación (tripéptido de gamma-glutamyl-cisteinilglicina)
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
Oct	Radical octanoil
OSu	Radical N-oxisuccinimida
RMN	Resonancia magnética nuclear
Suc	Radical ácido succínico
Tet	Radical 1,4-diaminobutano
T_{gel}	Temperatura de transición de gel a disolución
TRIS	tris(hidroximetil)aminometano
Val	Radical valina

AGRADECIMIENTOS

Una vez finalizado este trabajo solo me queda agradecer profundamente todo el apoyo recibido a lo largo de estos meses en los que he aprendido muchas cosas, no solamente en lo referido a la química, sino también en lo personal.

En primer lugar, me gustaría darle las gracias al Dr. Juan F. Miravet Celades por darme la oportunidad de poder realizar este trabajo bajo su supervisión, dándome la confianza y las herramientas necesarias para poder llevar este trabajo adelante.

A Diego, Ana, Alex, Nacho, Begoña y Cesar, cada uno habéis aportado vuestro granito de arena en mi crecimiento tanto intelectual como personal durante este tiempo. Por vuestro apoyo incondicional y sobre todo por los momentos que hemos pasado, que viva Juan Rodríguez!

Por último, agradecer a mis padres, familiares y amigos por su apoyo incondicional desde el primer momento. En especial a ti, Carol, por inspirarme a crecer y a mejorar constantemente, porque la química nos lo ha dado todo a los dos.

ÍNDICE

1. Introducción	1
1.1. Geles supramoleculares	1
1.1.1. Moléculas surfactantes	2
1.1.2. Geles que responden a estímulos, “smart gels”	4
1.2. Nanotransportadores que responden a estímulos	5
1.2.1. Nanotransportadores que responden a estímulos redox	5
1.2.2. Glutación (GSH)	6
1.2.3. Diseño de nanotransportadores que responden a estímulos redox	7
1.2.4. Tipo de nanotransportadores que responden a estímulos redox	8
2. Objetivos	11
3. Resultados y Discusión	12
3.1. Síntesis de los compuestos	12
3.1.1. Síntesis SucValDod	12
3.1.2. Síntesis SucDod	13
3.1.3. Síntesis SucValTetOct	13
3.1.4. Síntesis SucValCsaOct	16
3.2. Estudios de gelación en agua, influencia de los cationes alcalinos	25
4. Conclusiones	34
5. Sección Experimental	35
5.1. Métodos Generales	35
5.2. Procedimiento experimental para la síntesis de SucValDod	35
5.2.1. Síntesis de ZValOSu	36
5.2.2. Síntesis de ZValDod	36
5.2.3. Síntesis de HValDod	37
5.2.4. Síntesis de SucValDod	37
5.3. Procedimiento experimental para la síntesis de SucDod	38
5.3.1. Síntesis de SucDod	38
5.4. Procedimiento experimental para la síntesis de SucValTetOct	39
5.4.1. Síntesis de BocTetH	39
5.4.2. Síntesis de BocTetOct	40
5.4.3. Síntesis de HTetOct	40
5.4.4. Síntesis de ZValTetOct	41
5.4.5. Síntesis de HValTetOct	42
5.4.6. Síntesis de SucValTetOct	42
5.5. Determinación de la CMG	43

5.6. Determinación de la T_{gel}	43
6. Anexo	44
6.1. Espectros de RMN	44
6.1.1. Síntesis SucValDod	44
6.1.2. Síntesis SucDod	47
6.1.3. Síntesis SucValTetOct	48

INTRODUCCIÓN

Introducción

El siguiente trabajo está basado en el estudio de las propiedades gelantes en medio acuoso de tres compuestos y su sensibilidad a estímulos externos con la finalidad de determinar su potencial uso en el campo de la liberación controlada de fármacos.

En primer lugar, se ha realizado una breve introducción al mundo de los geles supramoleculares, así como una vista general de los llamados “smart gels” con especial interés en los nanotransportadores que responden a estímulos externos como el pH o redox.

1.1. Geles supramoleculares

Los geles moleculares (supramoleculares), a diferencia de los geles convencionales formados por polímeros, están constituidos por moléculas de bajo peso molecular, que se autoensamblan en redes fibrilares percoladoras de disolventes. El interés por estos materiales supramoleculares blandos ha crecido exponencialmente en las dos últimas décadas. En particular, los hidrogeles moleculares están recibiendo mucha atención debido a sus potenciales aplicaciones biomédicas.¹

La formación de geles moleculares es un fenómeno complicado, controlado por un delicado equilibrio de interacciones intermoleculares entre las moléculas del gelante y entre el gelante y el disolvente.

La química supramolecular estudia cómo especies químicas más o menos complejas pueden autoensamblarse y autoorganizarse gracias a las interacciones intermoleculares que se establecen entre ellas. Un tipo de molécula frecuente y versátil que se utiliza en la química supramolecular son las moléculas anfifílicas. Estas moléculas se caracterizan por presentar en su estructura una parte hidrofílica y otra hidrofóbica.

¹ Navarro-Barreda, D.; Angulo-Pachón, C. A.; Bedrina, B.; Galindo, F.; Miravet, J. F.; *Macromol. Chem. Phys.* **2020**, 221, 1–6.

1.1.1. Moléculas surfactantes

Las moléculas surfactantes son un tipo de moléculas anfifílicas compuestas por una cabeza polar o hidrofílica y una o dos colas apolares o hidrofóbicas que tienen una tendencia espontánea a autoensamblarse en estructuras discretas a escala nanométrica. La fracción hidrofóbica suele ser una cadena alquílica de 5-18 átomos de carbono con baja polarizabilidad. La cabeza hidrofílica, por su parte, puede ser no iónica, iónica o anfótera (Figura 1.1).

Los surfactantes tienen la capacidad de autoensamblarse en una variedad de microestructuras que incluyen micelas esféricas, micelas cilíndricas, micelas invertidas, vesículas y bicapas flexibles. Además, a altas concentraciones pueden formar una rica variedad de mesofases liotrópicas.²



Figura 1.1. Clasificación de los diferentes tipos de moléculas surfactantes.

En los surfactantes una característica esencial para determinar su capacidad de agregación es la denominada concentración micelar crítica (CMC) que se define como la concentración de surfactante en un disolvente por encima de la cual se empiezan a formar micelas espontáneamente. Por encima de la CMC, cuanto mayor sea la concentración, más micelas se formarán. La CMC depende de la naturaleza del surfactante y del disolvente, así como de otras propiedades físicas como la temperatura.

²Trickett, K.; Eastoe, J.; Adv. Colloid Interface Sci. **2008**, 144, 66–74.

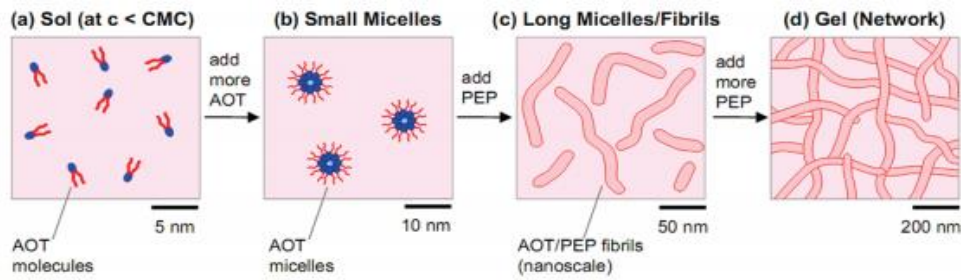


Figura 1.2. Esquema de la formación de geles a partir de surfactantes.³

Se ha propuesto que la formación de un gel a partir de surfactantes en un disolvente orgánico sigue el mecanismo descrito en la Figura 1.2, que implica la formación de micelas inversas.³

El surfactante AOT (Sulfosuccinato de dioctilo o también llamado Aerosol OT) forma micelas inversas que contienen un núcleo acuoso en isooctano. Cuando la concentración del gelante es inferior a su CMC, la solución contiene moléculas libres (a). Si la concentración del gelante se incrementa por encima de su CMC, las interacciones intermoleculares proporcionan la fuerza motriz para que las moléculas se autoensamblen, dando lugar a la formación de micelas (< 10 nm) (b). La adición de un aditivo como el PEP (*p*-etilfenol) produce el ensamblaje de las micelas unas sobre otras, formando así largas fibras (c). Finalmente, estas fibras crecen y se superponen o se enredan, construyendo la red tridimensional del gel y atrapando el disolvente en su interior (d).

Es importante utilizar un criterio reológico para determinar la presencia o no de un gel. En este trabajo se ha usado el método del tubo invertido (Figura 1.3). Se basa en dar la vuelta a un tubo de ensayo o a un vial que contenga la muestra y, a continuación, observar si la muestra fluye bajo su peso.⁴

³ Raghavan, S. R.; Langmuir, **2009**, 25, 8382–8385.

⁴ Weiss, R.G.; Terech. P.; Molecular gels; **2006**, 241–252.

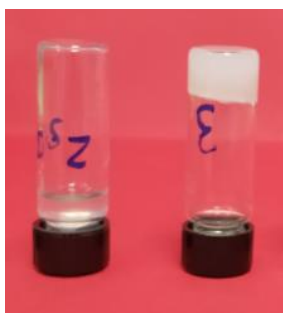


Figura 1.3. Ejemplo de la metodología del tubo invertido. En el tubo derecho hay gel y en el tubo izquierdo no hay gel.

1.1.2. Geles que responden a estímulos, “smart gels”

El estudio y uso de geles supramoleculares es un campo de investigación que ha experimentado un crecimiento exponencial desde hace más de 50 años y que recientemente ha evolucionado hacia la búsqueda de geles inteligentes o “smart gels”.

El término “smart” se utiliza para describir la propiedad intrínseca de los geles supramoleculares de presentar una transición de fase reversible sol-gel y viceversa (Figura 1.4) en respuesta a cambios fisicoquímicos del entorno, ya sean externos o internos, de una manera específica.⁵

En términos generales, los estímulos ambientales externos incluyen la luz, los ultrasonidos o los campos eléctricos y magnéticos, mientras que los estímulos ambientales internos incluyen las condiciones de pH, los potenciales redox, las activaciones enzimáticas o los gradientes térmicos entre otros.⁶

Hay que tener en cuenta que la capacidad de respuesta a los estímulos en los geles poliméricos se asocia sobre todo con procesos de hinchamiento/encogimiento, pero en los geles moleculares, la respuesta al estímulo se traduce normalmente en el desensamblaje del gel. Esta propiedad hace que los geles supramoleculares sean ideales para la liberación controlada por estímulos.¹

⁵ Rasheed, T.; Bilal, M.; Abu-Thabit, N. Y.; Iqbal, H. M. N.; Stimuli Responsive Polymeric Nanocarriers for Drug Delivery Applications, **2018**, 61-99.

⁶ Raza, A.; Hayat, U.; Rasheed, T.; Bilal, M.; Iqbal, H. M. N.; Eur. J. Med. Chem., **2018**, 157, 705–715.

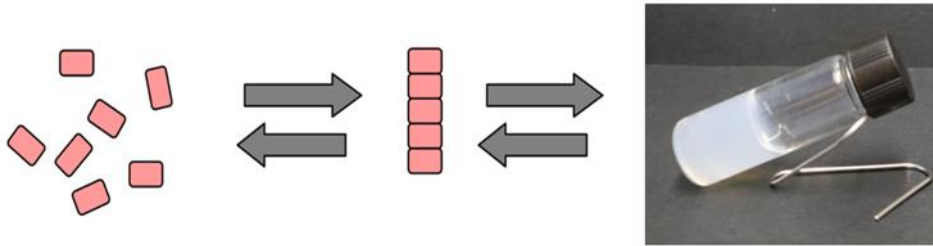


Figura 1.4. Transición sol-gel de los geles supramoleculares.

1.2. Nanotransportadores que responden a estímulos

De especial interés en los últimos años ha sido el desarrollo de nanotransportadores en el contexto de la química médica. Considerando la posible miniaturización de los geles que se estudian en este trabajo, a continuación, se comentan brevemente algunos ejemplos de este tipo de sistemas que responden a diversos estímulos. Recientemente se han explorado en mayor medida los nanotransportadores multirrespuesta para mejorar la eficacia de su administración. Los estímulos utilizados con estos vehículos pueden ser internos o externos, o incluso una combinación de ambos.

1.2.1. Nanotransportadores que responden a estímulos redox

En la quimioterapia convencional, la toxicidad es un problema importante debido a la acción inespecífica de los fármacos. Además de la toxicidad, la resistencia a los fármacos es una de las principales causas de fracaso del tratamiento con métodos convencionales. Una solución para estos problemas es mejorar la especificidad en la acción de los fármacos y para ello se ha hecho mucho hincapié en el desarrollo de sistemas de administración de fármacos dirigidos.⁶

Actualmente, los tumores son uno de los mayores objetivos para los sistemas de administración de fármacos que responden a estímulos. Las diferencias entre las células tumorales y las normales facilitan el desarrollo de estos sistemas de administración de fármacos. Por ejemplo:

- Los tejidos tumorales tienen un pH bajo (6-7) debido a la acumulación de ácido láctico, especialmente en los endosomas (4,5-5,5).

- Tienen un alto estrés oxidativo que conduce a la posesión de más glutatión (GSH) para hacer frente a las especies oxidativas, especialmente en el entorno intracelular.
- Tienen una sobreexpresión específica de ciertas enzimas.
- Tienen una temperatura elevada ($\approx 40-42$ °C) en comparación con el tejido normal (≈ 37 °C).⁶

Entre los diferentes sistemas de respuesta a estímulos internos, los sistemas de administración de fármacos redox se consideran eficientes para la orientación hacia los tumores, ya que el tejido tumoral tiene una concentración de GSH cuatro veces superior a la del tejido normal.

En este sentido, se han explorado ampliamente los polímeros que contienen enlaces disulfuro, ya que se convierten en un grupo sulfhidrilo después de la reducción por la acción del GSH, lo que conduce a la liberación de la carga encapsulada. Además, pueden proteger el fármaco encapsulado contra la liberación prematura debido a la estabilidad de los enlaces disulfuro en el ambiente externo.

1.2.2. Glutatión (GSH)

El glutatión (GSH o glutatión reducido) es un tripéptido de gamma-glutamil-cisteinilglicina (Figura 1.5) y el antioxidante intracelular predominante en muchos organismos, incluido el ser humano.⁷

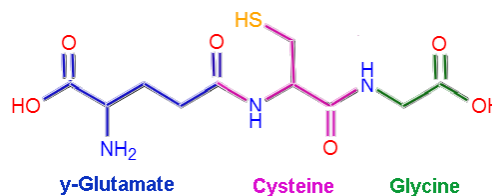


Figura 1.5. Estructura química del tripéptido Glutatión (GSH).

⁷ Narayanankutty, A.; Job, J. T.; Narayanankutty, V.; Curr. Protein Pept. Sci., **2019**, 20, 907-917.

En el medio celular, el GSH protege a las células esencialmente contra una amplia variedad de radicales libres que incluyen especies reactivas de oxígeno, hidroperóxidos lipídicos, tóxicos xenobióticos y metales pesados.

Tiene dos formas, la forma reducida o glutatión reducido (GSH) y la forma oxidada (GSSG), Figura 1.6⁸, en la que se combinan dos moléculas de GSH mediante enlaces sulfhidrilos.⁷

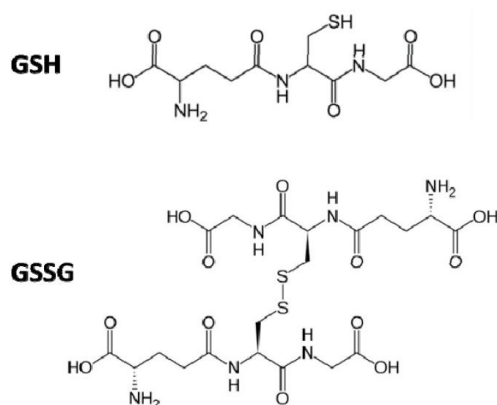


Figura 1.6. Estructuras químicas del glutatión (GSH) y del disulfuro de glutatión (GSSG).⁸

1.2.3. Diseño de nanotransportadores que responden a estímulos redox

Hay dos métodos reportados para la inducción de enlace disulfuro en polímeros, el directo y el indirecto. En la introducción directa, se inserta en la estructura del nanotransportador una fracción que contiene un enlace disulfuro, mientras que en el método indirecto el enlace disulfuro se produce por oxidación de los grupos sulfhidrilos. Entre estos métodos, el método indirecto es más sencillo y comúnmente empleado en el desarrollo de sistemas de transporte de fármacos que responden a estímulos redox.⁶

Además del enlace disulfuro, el enlace diselenuro también se ha reportado para construir nanotransportadores redox, sin embargo, debido a la falta de un método

⁸ Bertoni, S.; Albertini, B.; Facchini, C.; Prata, C.; Passerini, N.; *Pharmaceutics*, **2019**, 11, 1-17.

competente de síntesis y a la pobre solubilidad, este enfoque no está bien explorado.⁹

1.2.4. Tipos de nanotransportadores que responden a estímulos redox

En los últimos años se han descrito diferentes tipos de nanotransportadores basados en distintas estructuras como las siguientes:

- **Basados en liposomas**

Los liposomas, Figura 1.7¹⁰, son sistemas portadores de fármacos/genes compuestos por una membrana de fosfolípidos que imitan la membrana celular. Son portadores de fármacos prometedores y se han explorado ampliamente debido a su fácil desarrollo con una distribución de tamaño controlada y sin toxicidad innata debido a su estructura natural.

Los liposomas pueden ser funcionalizados para prolongar su vida media (mediante PEG), para dirigirlos (mediante la unión con aptámeros) y también para que respondan a estímulos. Los liposomas con respuesta redox facilitan la liberación del fármaco en presencia de agentes reductores mediante la reducción de los enlaces disulfuro o la desestabilización de la membrana liposomal.

- **Basados en nanopartículas**

Se han explorado ampliamente diferentes nanopartículas de materiales poliméricos y macromoleculares (proteínas o polisacáridos) para la administración dirigida de fármacos para la regresión de tumores; sin embargo, la liberación prematura del fármaco en la circulación sanguínea es una de las principales razones de su fracaso.

⁹ Huo, M.; Yuan, J.; Tao, L.; Wei, Y.; Polym. Chem., **2014**, 5, 1519–1528.

¹⁰ Robson, A. L.; Dastoor, P. C.; Flynn, J.; Palmer, W.; Martin, A.; Smith, D. W.; Woldu, A.; Hua, S.; Front. Pharmacol.; **2018**, 9, 1–8.

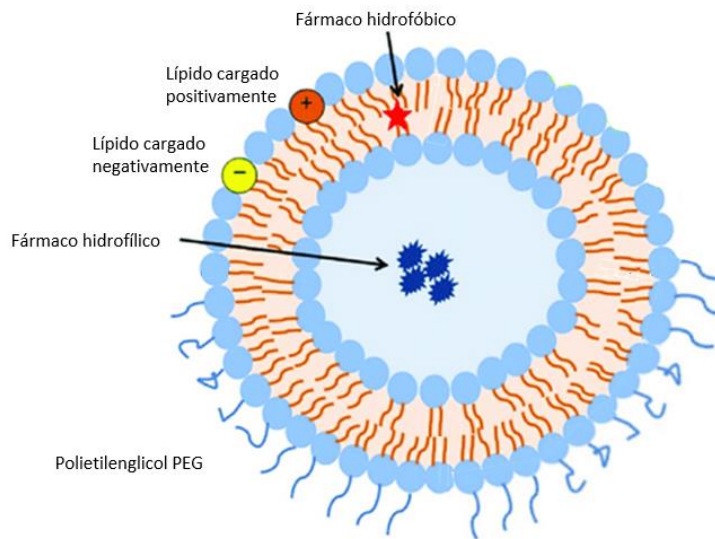


Figura 1.7. Liposoma PEGilado cargado con un fármaco hidrofílico y otro hidrofóbico.¹⁰

• Basados en micelas

Las micelas poliméricas se consideran sistemas eficaces de administración de fármacos/genes por su facilidad de administración debido a su tamaño nanométrico, su capacidad para prolongar el tiempo de circulación mediante la PEGilación, su sencilla esterilización (por filtración), su elevada estabilidad estructural, su gran capacidad de encapsulación de fármacos hidrofóbicos y su capacidad de respuesta al entorno externo.¹¹ Las micelas que se ensamblan a través de enlaces disulfuro se consideran redox-responsivas, ya que pueden disolverse en el entorno reductor.¹²

• Basados en nanogeles

Los hidrogeles son redes poliméricas tridimensionales reticuladas de naturaleza hidrofílica que absorben agua. Al ser biocompatibles, blandos y porosos, los hidrogeles se consideran siempre un sistema potencial para la administración de fármacos debido a sus características de nanopartículas e hidrogel.

¹¹ Rapoport, N.; Prog. Polym. Sci., **2007**, 32, 962–990.

¹² Li, D.; Bu, Y.; Zhang, L.; Wang, X.; Yang, Y.; Zhuang, Y.; Yang, F.; Shen, H.; Wu, D.; Biomacromolecules, **2016**, 17, 291–300.

Los fármacos pueden cargarse en el nanogel mediante uniones físicas o químicas, y su liberación puede desencadenarse por estímulos externos (Figura 1.8)¹³ como el pH, la temperatura, el campo eléctrico, el potencial redox...¹⁴

Para los nanogeles que responden a estímulos redox, se han descrito dos enfoques:

- La fijación del fármaco al nanogel mediante un enlace disulfuro.
- La carga física del fármaco en el nanogel reticulado mediante enlaces disulfuro.

Sin embargo, el primer enfoque requiere la modificación química de los fármacos que carecen del grupo -SH, lo que no se considera un método factible y podría disminuir la eficacia del fármaco. Por esta razón, la mayoría de los nanogeles redox se sintetizan en base al segundo enfoque.

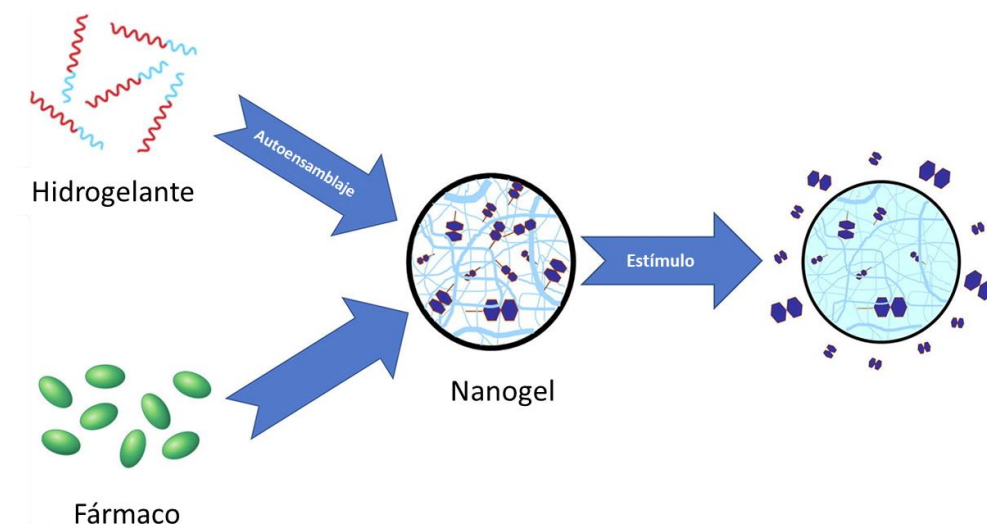


Figura 1.8. Formación de hidrogel cargado con un fármaco y posterior liberación controlada del fármaco por estímulo externo.¹³

¹³ Hajebi, S.; Rabiee, N.; Bagherzadeh, M.; Ahmadi, S.; Rabiee, M.; Roghani-Mamaqani, H.; Tahriri, M.; Tayebi, L.; Hamblin, M. R.; Acta Biomater.; **2019**, 92, 1–18.

¹⁴ Zhang, H.; Zhai, Y.; Wang, J.; Zhai, G.; Mater. Sci. Eng. C, **2016**, 60, 560–568.

OBJETIVOS

Objetivos

En el grupo de investigación donde se realizó este trabajo se habían estudiado anteriormente las moléculas surfactantes como hidrogelantes de bajo peso molecular tanto en su forma aniónica como en su forma neutra. Teniendo en cuenta esta consideración, se establecieron los siguientes objetivos:

- 1) Realizar la síntesis de la molécula SucValDod y 3 análogos; SucDod, SucValTetOct y SucValCsaOct. Figura 2.1.

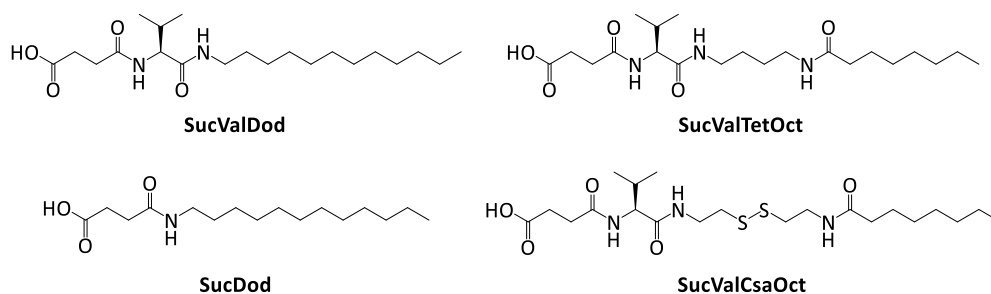


Figura 2.1. Estructura química de los cuatro compuestos a sintetizar.

- 2) Evaluar la formación de gel en agua de los cuatro compuestos a pH fisiológico ($\approx 7,4$). En este estudio, las variables ensayadas serán la naturaleza de los cationes alcalinos presentes en el medio (Li^+ Na^+ o K^+) y su concentración. Además, también se estudiará la estabilidad térmica de los geles.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

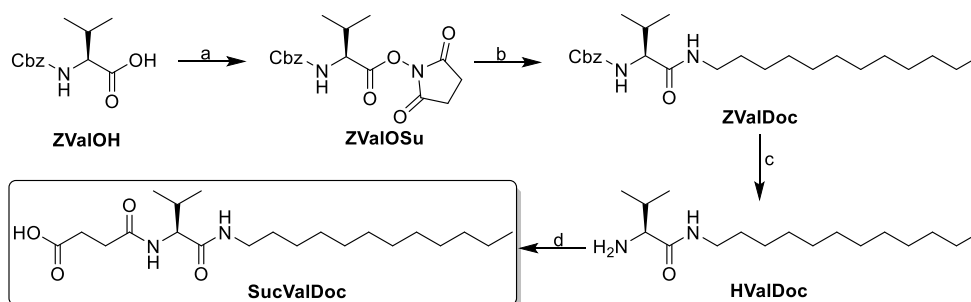
Resultados y discusión

3.1. Síntesis de los compuestos

3.1.1. Síntesis para SucValDod

SucValDod se obtuvo por reacción de la L-Valina con la n-dodecilamina y el anhídrido succínico siguiendo el procedimiento previamente publicado mostrado en el Esquema 3.1.¹⁵ El proceso se divide en cuatro pasos:

- El paso “a” corresponde a la activación de la carboxibencil-L-Valina con DCC y la N-hidroxisuccinimida para obtener el ester activado **ZValOSu**.
- El paso “b” es un ataque nucleofílico de la n-dodecilamina al **ZValOSu** para formar un enlace peptídico. En esta reacción, el grupo saliente es la N-hidroxisuccinimida y se consigue el compuesto **ZValDod**.
- El paso “c” consiste en la desprotección del grupo amino de la Valina mediante una hidrogenólisis usando Pd/C como catalizador y obteniéndose **HValDod**.
- El paso “d” conduce al producto final y consiste en el ataque nucleofílico del **HValDod** al anhídrido succínico para obtener el compuesto **SucValDod**. El rendimiento global de la síntesis fue del 62%.



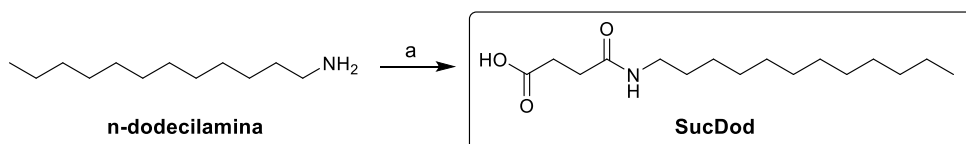
Esquema 3.1. Reactivos y condiciones en la síntesis del SucValDod: a) DCC, N-hidroxisuccinimida, DME, 1h., 80%; b) n-dodecilamina, DME, 16h., 90%; c) Pd/C, H₂, MeOH, 4h., 100%; d) Anhídrido succínico, K₂CO₃, THF, 16h., 86%.

¹⁵ Angulo-Pachón, C. A.; Miravet, J. F.; Chem. Commun., **2016**, 52, 5398–5401.

3.1.2. Síntesis para SucDod

SucDod se obtuvo por reacción de la L-Valina con la n-dodecilamina siguiendo el procedimiento mostrado en el Esquema 3.2. El proceso implica un solo paso:

- El paso “a” consiste en el ataque nucleofílico de la n-dodecilamina al anhídrido succínico para obtener el compuesto **SucDod**. El rendimiento global de la síntesis fue del 91%.

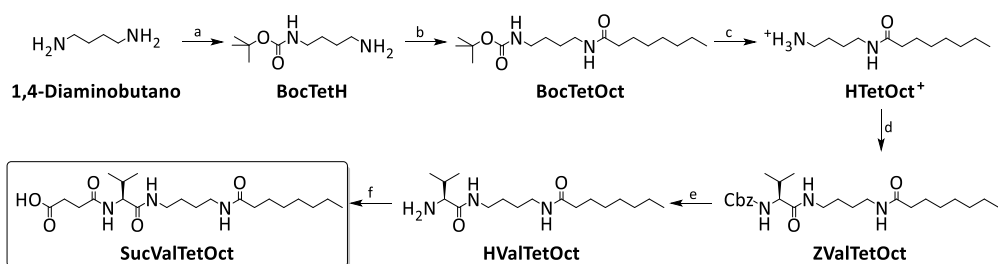


Esquema 3.2. Reactivos y condiciones en la síntesis del SucDod:
a) Anhídrido succínico, K_2CO_3 , THF, 16h., 91%.

3.1.3. Síntesis para SucValTetOct

SucValTetOct se obtuvo por reacción del 1,4-diaminobutano con el cloruro de octanoilo, la L-Valina y el anhídrido succínico siguiendo el procedimiento mostrado en el Esquema 3.3. El proceso se divide en seis pasos:

- El paso “a” corresponde a la monoprotección del 1,4-diaminobutano con el dicarbonato de dierbutilo para obtener el compuesto **BocTetH**.
- El paso “b” es un ataque nucleofílico del **BocTetH** al cloruro de octanoilo para formar un enlace peptídico. El producto es el compuesto **BocTetOct**.
- El paso “c” consiste en la desprotección del grupo amino con TFA obteniéndose **HTetOct**.
- El paso “d” es un ataque nucleofílico del **HTetOct** al **ZValOSu** para formar otro enlace peptídico. En este paso el producto es **ZValTetOct**.
- El paso “e” consiste en la desprotección del grupo amino de la Valina mediante una hidrogenólisis usando Pd/C como catalizador y obteniéndose **HValTetOct**.
- El paso “f” conduce al producto final y consiste en el ataque nucleofílico del **HValTetOct** al anhídrido succínico para obtener el compuesto **SucValTetOct**. El rendimiento global de la síntesis fue 15%.



Esquema 3.3. Reactivos y condiciones en la síntesis del SucValTetOct: a) Boc₂O, HCl, MeOH, 2h., 56%; b) Oct-Cl, Et₃N, CH₂Cl₂, 1h., 98%; c) TFA, CH₂Cl₂, 6h., 99%; d) ZValOSu, THF, 16h., 77%; e) Pd/C, H₂, MeOH, 4h., 100%; f) Anhídrido succínico, K₂CO₃, THF, 16h., 37%.

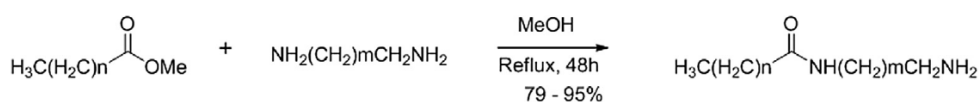
- **Rutas sintéticas alternativas ensayadas**

Los tres primeros pasos son cruciales en esta síntesis ya que el resto de las reacciones involucradas en la síntesis del **SucValTetOct** habían sido trabajadas por el grupo anteriormente con resultados satisfactorios.

El principal reto de esta preparación reside en la obtención de un producto asimétrico a partir de un precursor simétrico. Para ello, fue necesaria una búsqueda bibliográfica que se centró en la obtención directa del **HTetOct** a partir del 1,4-diaminobutano

- **Ester metílico + amina**

En primer lugar, se probó la síntesis descrita en la bibliografía¹⁶ a partir de la diamina y el ester metílico (octanoato de metilo) que se muestra en el Esquema 3.4.



Esquema 3.4. Síntesis propuesta por Ferreira et al.¹⁶

¹⁶ Ferreira, B. D. S.; De Almeida, A. M.; Nascimento, T. C.; De Castro, P. P.; Silva, V. L.; Diniz, C. G.; Le Hyaric, M.; Bioorganic Med. Chem. Lett., **2014**, 24, 4626–4629.

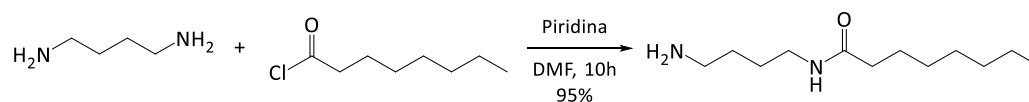
Esta síntesis se basa en añadir una disolución del éster metílico (1 eq.) en MeOH a un exceso de diamina (7 eq.) para asegurar que el producto principal fuera el resultado de la monoacilación de la diamina y no la diacilación.

La reacción se siguió a las 24h, a las 48h y a las 72h mediante RMN para observar si funcionaba. Tras 3 días de reacción se observó que la reacción no había tenido lugar ya que los espectros de RMN mostraban una mezcla de reactivos en mayor proporción y de productos monoacilado y diacilado en muy poca proporción.

Esta misma reacción fue probada con el análogo a este compuesto partiendo de la cistamina y tampoco funcionó como se esperaba, obteniéndose los mismos resultados.

○ Cloruro de ácido + amina

Puesto que el primer intento no funcionó se buscó una segunda ruta. Se intentó la síntesis descrita en la bibliografía¹⁷ a partir de la diamina y el cloruro de ácido correspondiente (cloruro de octanoilo) que se muestra en el Esquema 3.5.



Esquema 3.5. Síntesis propuesta por Zhang et al.¹⁷

En este caso, la síntesis se basa en añadir una disolución del cloruro de ácido (1 eq.) en DMF a una disolución de diamina (1 eq.) y piridina (1 eq.) en DMF.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción se observó mediante los espectros de ¹H y ¹³C de RMN que el producto obtenido era el compuesto diacilado y que por tanto la reacción no había sido satisfactoria para los objetivos marcados.

Esta misma reacción fue probada partiendo de la cistamina y tampoco funcionó como se esperaba, obteniéndose los mismos resultados negativos.

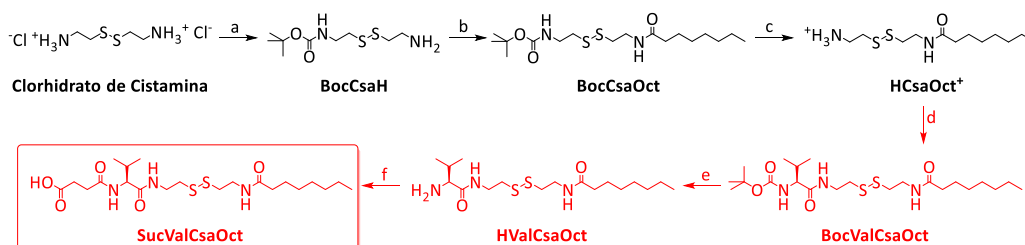
¹⁷ Zhang, L.; Li, H.; Ha, C. S.; Suh, H.; Kim, I.; Langmuir, **2010**, 26, 17890–17895.

Tras los problemas mencionados anteriormente se decidió cambiar la ruta sintética y realizar el procedimiento descrito anteriormente en el Esquema 3.3.

3.1.4. Síntesis para SucValCsaOct

El compuesto **SucValCsaOct** se intentó preparar por reacción de la cistamina con el cloruro de octanoilo, la L-Valina y el anhídrido succínico siguiendo el procedimiento mostrado en el Esquema 3.6. El proceso se divide en seis pasos:

- El paso “a” corresponde a la monoprotección de la cistamina con el dicarbonato de di-*t*-butilo para obtener el compuesto **BocCsaH**.
- El paso “b” es un ataque nucleofílico del **BocCsaH** al cloruro de octanoilo para formar un enlace peptídico. El producto es el compuesto **BocCsaOct**.
- El paso “c” consiste en la desprotección del grupo amino con TFA obteniéndose **HCsaOct**.
- El paso “d” es un ataque nucleofílico del **HCsaOct** al **BocValOSu** para formar otro enlace peptídico. En este paso se obtiene el **BocValCsaOct**.
- El paso “e” consiste en la desprotección del grupo amino de la Valina con TFA obteniéndose **HValCsaOct**.
- El paso “f” conduce al producto final y consiste en el ataque nucleofílico del **HValCsaOct** al anhídrido succínico para obtener el **SucValCsaOct**. No se consiguió obtener el producto.



Esquema 3.6. Reactivos y condiciones en la síntesis del SucValCsaOct: a) Boc_2O , Et_3N , MeOH , 2h., 55%; b) Oct-Cl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 1h., 87%; c) TFA , CH_2Cl_2 , 6h., 97%; d) BocValOSu , THF , 16h., no funcionó la reacción; e) TFA , CH_2Cl_2 , 6h., no funcionó la reacción; f) Anhídrido succínico, K_2CO_3 , THF , 16h., no funcionó la reacción.

- **Problemas surgidos en la síntesis y rutas sintéticas alternativas ensayadas**

La obtención del compuesto **HCsaOct** como sal de amonio funcionó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado 3.1.3 para la obtención de la sal de amonio del compuesto **HTetOct**.

En primera instancia, la reacción para obtener **BocValCsaOct** pareció funcionar según el espectro de RMN (Figura 3.1). Se puede observar que aproximadamente las integrales coinciden con las esperadas.

Por ejemplo, las señales que aparecen a 0.87, 1.25, 1.6 y 2.2 ppm que pertenecen a la cadena alifática coinciden con las integrales esperadas. De la misma forma, las señales del fragmento de valina que salen a 0.92, 2.2 y 4 ppm también coinciden con las integrales esperadas.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4.06 – 3.89 (m, 1H), 3.70 – 3.43 (m, 4H), 2.81 (t, 4H), 2.29 – 2.03 (m, 3H), 1.72 – 1.54 (m, 2H), 1.42 (d, 9H), 1.32 – 1.23 (m, 8H), 0.92 (dd, $J = 14.6, 6.8$ Hz, 6H), 0.87 (t, 3H).

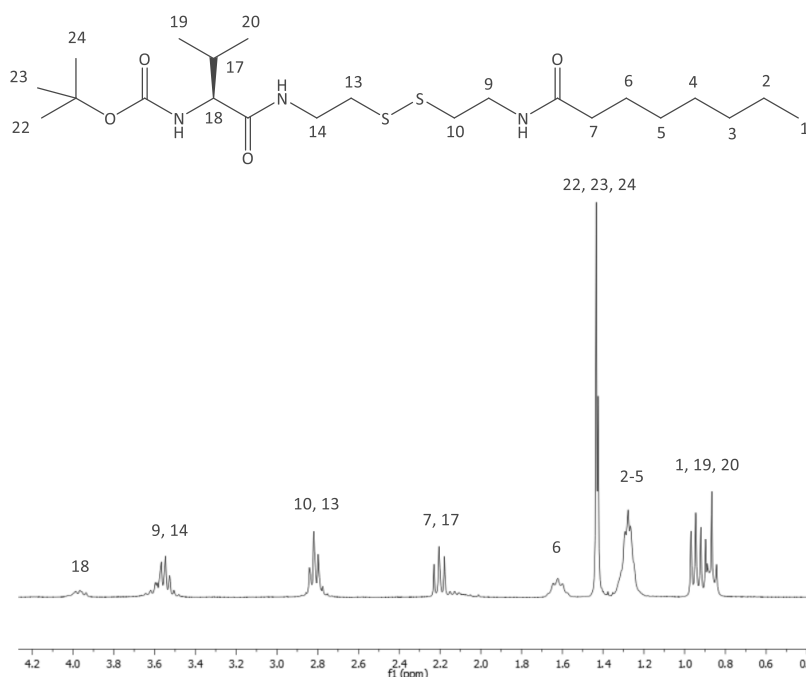


Figura 3.1. Espectro de RMN del compuesto BocValCsaOct.

En el siguiente paso, la desprotección del grupo amino de la Valina se llevó a cabo añadiendo un exceso de ácido trifluoroacético para eliminar el grupo -Boc y dar el compuesto **HValCsaOct**. Esta reacción dio lugar a un compuesto que era parcialmente soluble en agua, quedando una fracción insoluble. En principio, con la experiencia que tenía el grupo trabajando con compuestos de este tipo, cabía esperar que como el grupo -NH₂ en medio acuoso actúa como base, al adicionar un medio ácido este grupo se protonaría formando una sal de amonio y se solubilizaría completamente.

Se separó la disolución del sólido y se realizó un análisis de ambas fracciones. Los espectros de RMN se pueden ver en las Figuras 3.2 y 3.3. Por un lado, el sólido (Figura 3.2) presentaba las señales típicas del grupo octanoilo, pero apenas eran visibles las señales típicas de la Valina (rodeadas en el espectro), mientras que el sólido aislado a partir de la disolución (Figura 3.3) era todo lo contrario, mostraba las señales de la Valina y las del octanoilo eran apenas visibles (rodeadas en el espectro).

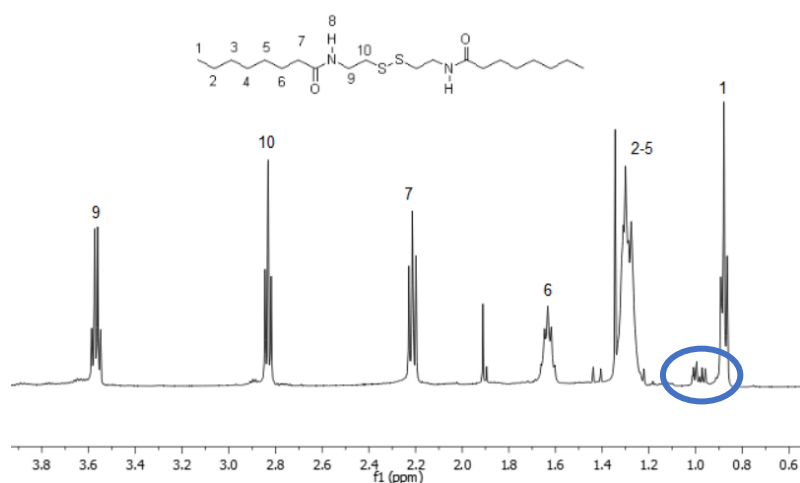


Figura 3.2. Espectro de RMN de la fracción proveniente del sólido (OctCsaOct).

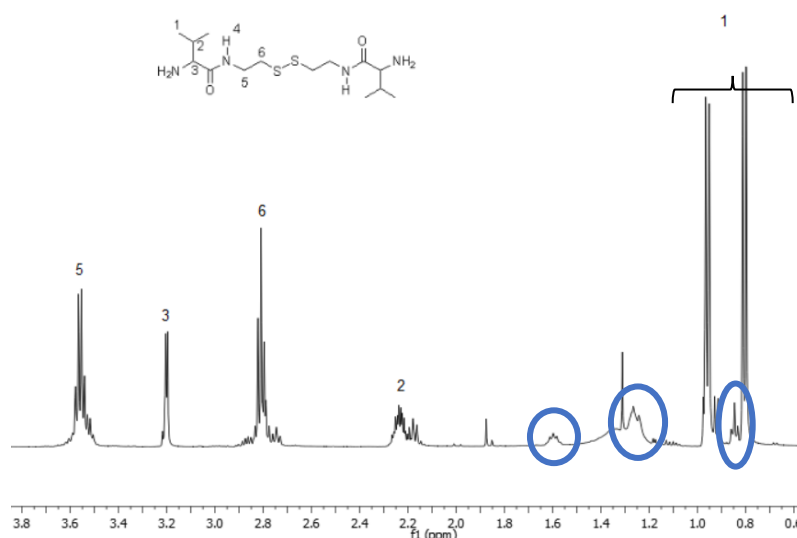


Figura 3.3. Espectro de RMN de la fracción proveniente de la disolución (HValCsaValH).

El análisis de los espectros de RMN sugiere que los compuestos anteriores corresponden respectivamente a **OctCsaOct** (insoluble en agua) y **HValCsaValH** (soluble en agua), véase la estructura en las respectivas figuras. El análisis por espectroscopía de masas, Figuras 3.4 y 3.5, confirmaron esta hipótesis.

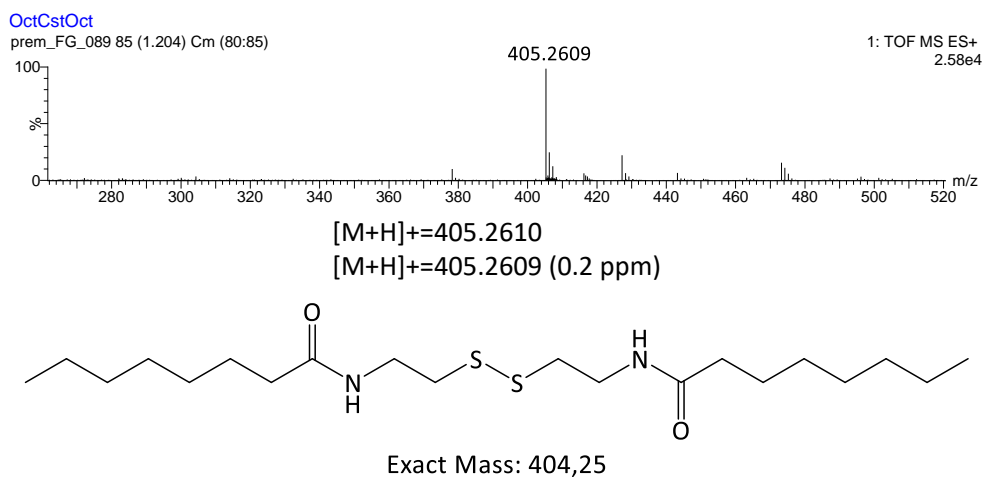


Figura 3.4. Espectro de masas de la fracción proveniente del sólido (OctCsaOct).

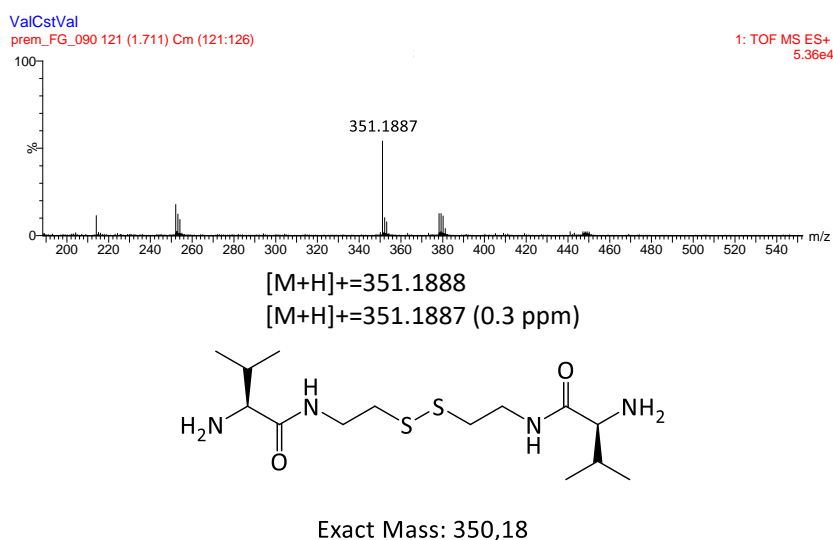


Figura 3.5. Espectro de masas de la fracción proveniente de la disolución (HValCsaValH).

Este resultado se puede explicar considerando que el compuesto **HCsaOct** en su forma de amina libre, reacciona para dar cistamina y **OctCsaOct**. Esta hipótesis se confirmó posteriormente al realizar un proceso de purificación por cromatografía de **HCsaOct** que se detalla más adelante.

La ruta sintética se repitió para poder determinar en qué punto la ruta no funciona como se esperaba. Tras la desprotección del compuesto **BocCsaOct** con TFA, se obtuvo satisfactoriamente el compuesto **HCsaOct**⁺ como se muestra en el espectro de RMN en la Figura 3.6.

A pesar de que el espectro de RMN es satisfactorio, la cromatografía en capa fina indicaba la presencia de una pequeña cantidad de impurezas, por lo que se decidió realizar una purificación en columna cromatográfica de silicagel. Con este propósito se añadió trietilamina para desprotonar el grupo amonio y se procedió a la separación. En la Figura 3.7 se muestra el espectro de RMN del producto **HCsaOct** con Et₃N antes de la cromatografía.

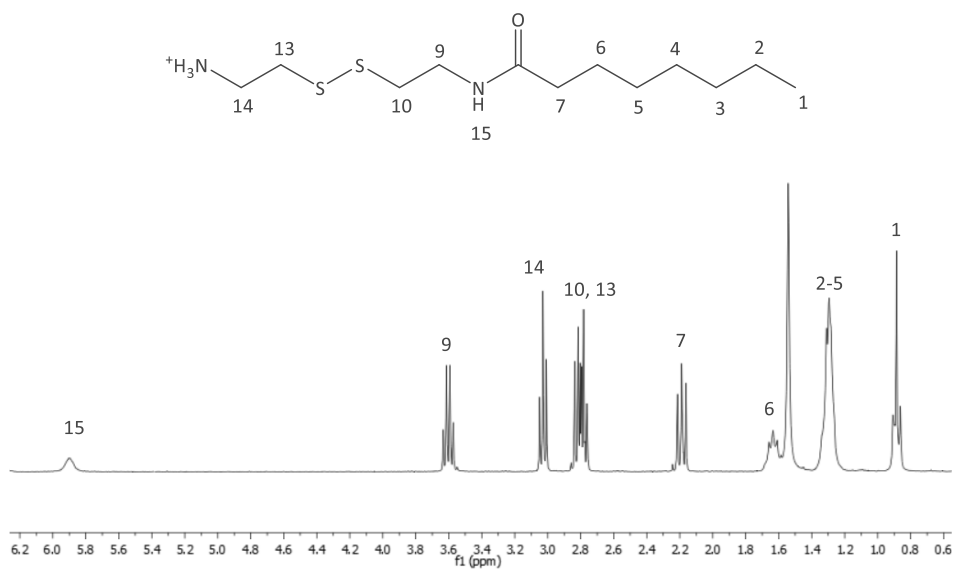


Figura 3.6. Espectro de RMN del compuesto HCsaOct⁺.

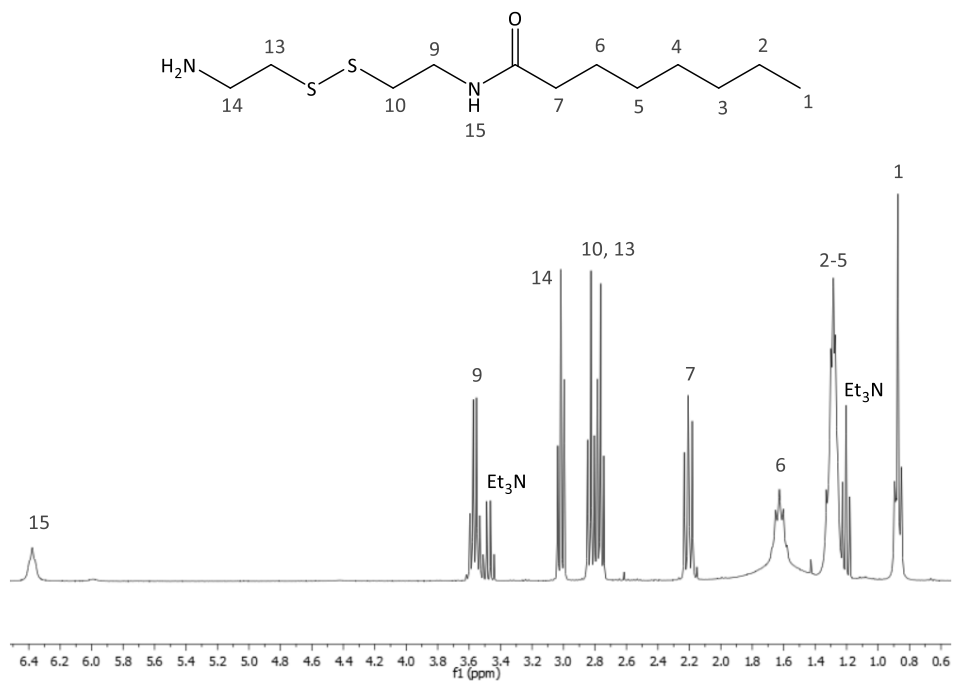


Figura 3.7. Espectro de RMN del producto a purificar (HCsaOct).

Tras la purificación se pudo observar que en este punto era donde la ruta sintética fallaba ya que se obtuvieron dos productos purificados que correspondían a la cistamina y al compuesto **OctCsaOct** como se puede observar en las Figuras 3.8 y 3.9 que muestran los espectros de RMN de ambos productos.

A la vista de los resultados, se puede proponer un posible mecanismo para dicha transformación. Cuando el compuesto **HCsaOct** en forma de amina libre se encuentra en un medio orgánico las moléculas formarían un enlace de hidrogeno intramolecular entre un átomo de azufre y el átomo de hidrogeno de la amida. Este enlace activaría al carbonilo haciéndolo más electrófilo de lo normal y más susceptible a un ataque nucleofílico intermolecular.

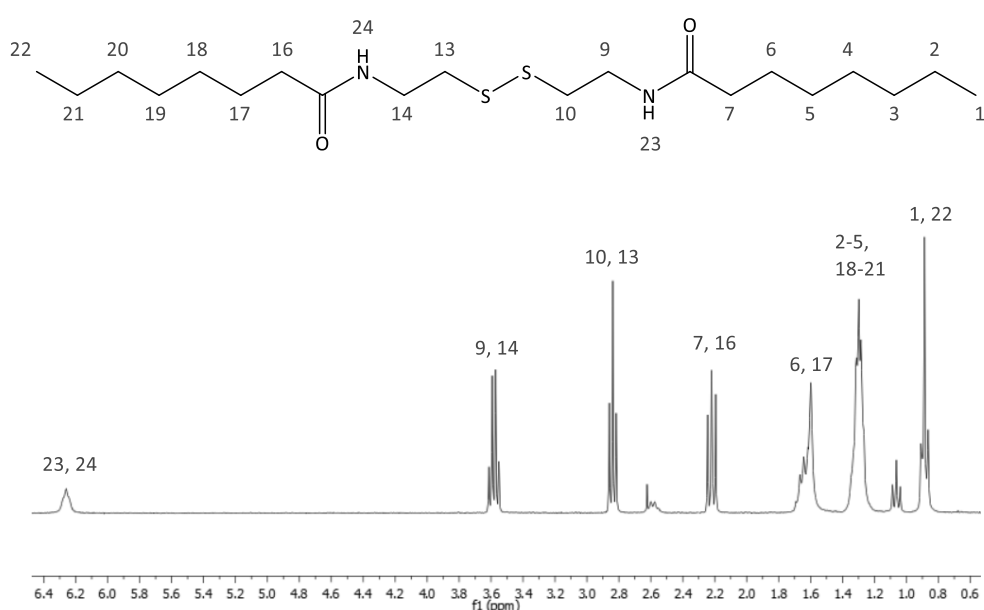


Figura 3.7. Espectro de RMN de uno de los compuestos obtenidos tras la cromatografía (OctCsaOct).

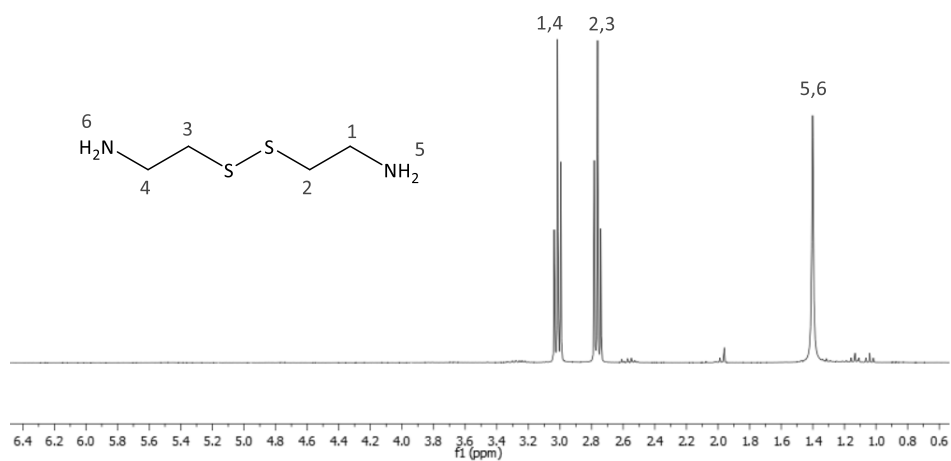


Figura 3.8. Espectro de RMN del otro compuesto obtenido tras la cromatografía (cistamina).

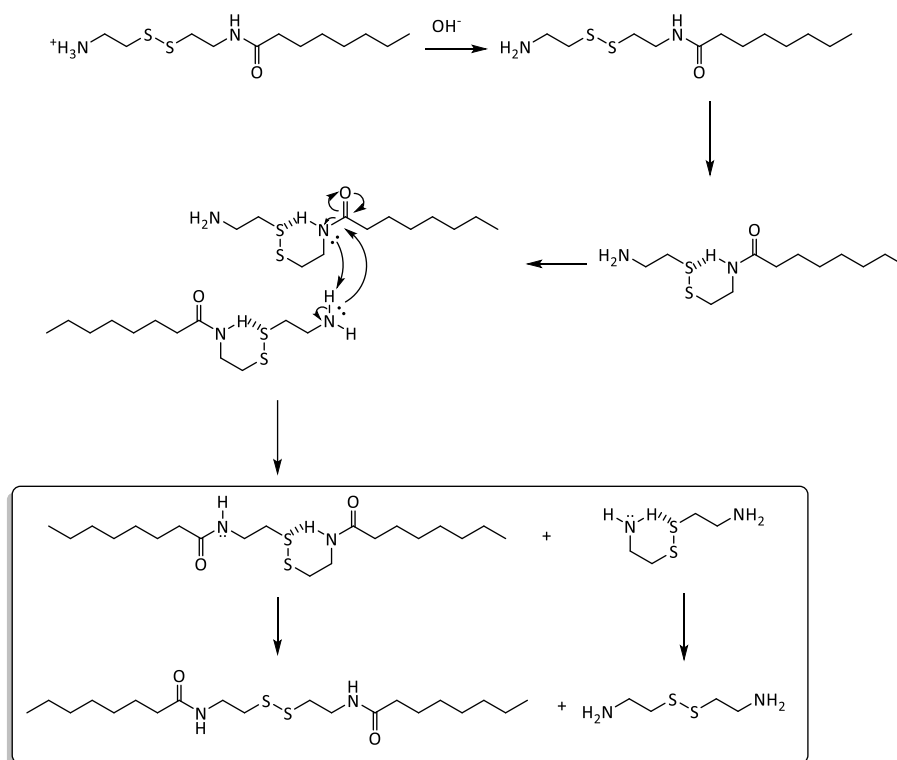
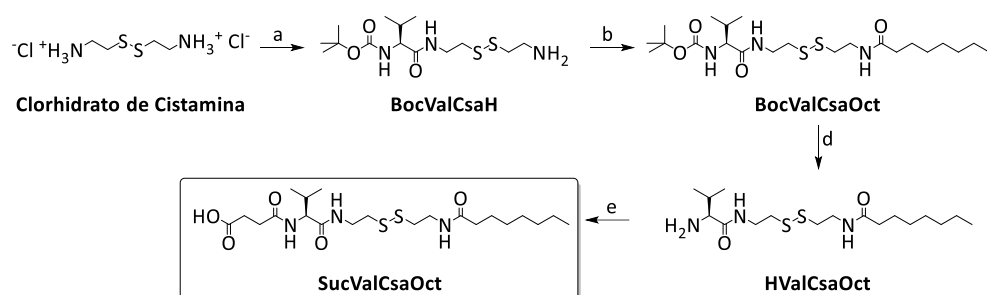


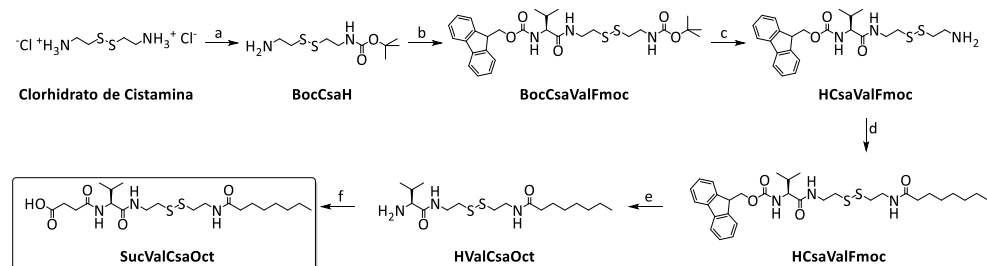
Figura 3.9. Posible mecanismo de la reacción intermolecular del HCsaOct.

Una vez constatado que la ruta sintética propuesta no funciona tal y como se esperaba, en los Esquemas 3.7 y 3.8 se describen dos posibles rutas sintéticas alternativas. La primera ruta (Esquema 3.7) es una variante de la ruta sintética inicial donde se varía el orden de reacción mientras que en la segunda ruta (Esquema 3.8) se introduce un grupo protector diferente, Fmoc.

En los dos casos, se quiere evitar la formación del compuesto **HCsaOct**. Para ello, se introduce primero la valina con la intención de que el impedimento estérico que le proporciona el grupo isopropilo a la amida impida la reacción intermolecular descrita anteriormente.



Esquema 3.7. Síntesis alternativa de SucValCsaOct variando el orden de reacción.



Esquema 3.8. Síntesis alternativa de SucValCsaOct variando el orden de reacción e introduciendo el grupo protector Fmoc.

3.2. Estudios de gelación en agua a pH neutro, influencia de los cationes alcalinos

La concentración mínima necesaria para formar un gel, CMG (concentración mínima de gelación), da una medida de la eficacia de un gelante. Se considera que cuanto menor sea el valor de CMG, mejor será el gelante. Normalmente, los geles comerciales se construyen utilizando una concentración de gelante en torno al 0,1 - 1% en peso. Los compuestos que forman geles a una concentración inferior al 0,1% en peso se conocen como supergelantes.

Anteriormente se estudió la capacidad gelante del SucValDod a $\text{pH} > 12$ en presencia de los cationes alcalinos Li^+ , Na^+ y K^+ a diferentes concentraciones de catión.¹⁸ Como muestra la Figura 3.10 la capacidad gelante era muy variada dependiendo de la naturaleza del catión y su concentración.

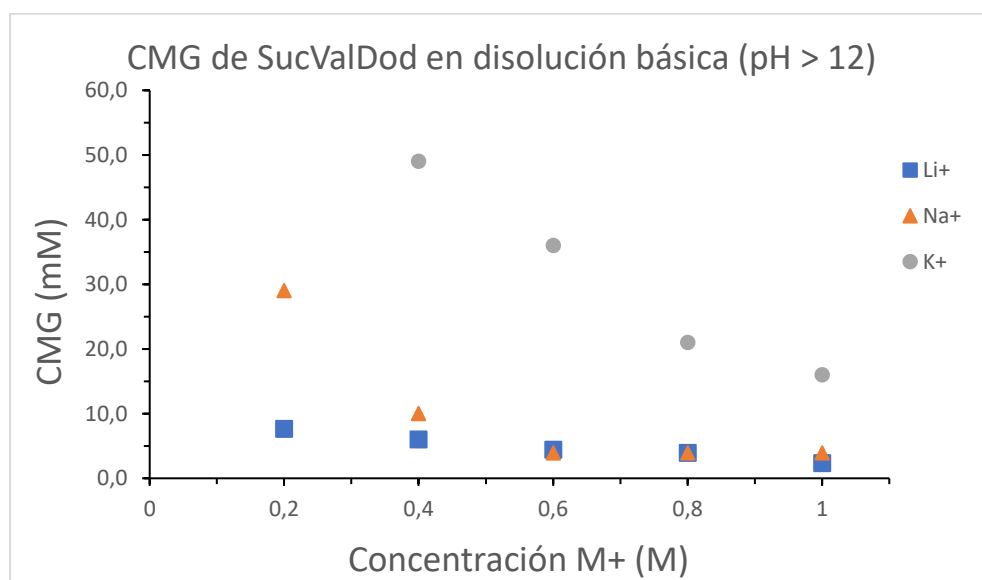


Figura 3.10. Representación gráfica de la CMG frente a la concentración de cationes a $\text{pH} > 12$.¹⁸

¹⁸ Pozo-Gavara, V.; 2020; *Synthesis of a low molecular weight hydrogelator derived from L-valine and succinic acid and study of hydrogelation by its anion form*; Grado Química, UJI.

Los estudios de formación de geles de este trabajo se llevaron a cabo disolviendo los compuestos en medio acuoso neutro utilizando tampón TRIS (tris(hidroximetil)aminometano) con pH final de 7. La cantidad de catión alcalino se reguló mediante la adición de los cloruros correspondientes.

Los estudios se realizaron únicamente con SucValDod y SucValTetOct ya que el compuesto SucDod no formaba geles a las concentraciones de interés.

La influencia de los cationes alcalinos estudiados en los valores de CMG y la temperatura de fusión del gel, T_{gel} , se recogen en las siguientes tablas, desde la Tabla 3.1 hasta la Tabla 3.6, así como en las Figuras 3.14 y 3.15. Como se puede observar, existen diferencias significativas en CMG y T_{gel} , dependiendo del catión utilizado y de su concentración. Los resultados obtenidos demuestran que cuando se aumenta la concentración del catión, la CMG del gelante disminuye.

Por ejemplo, en el caso de los geles formados por SucValDod en presencia de Li^+ , Tabla 3.1, la CMG disminuye de 8,4 mM a 3,9 mM al aumentar la concentración de Li^+ de 0,2 a 1,0 M. La misma tendencia se observa para los geles formados por SucValDod en presencia de Na^+ y K^+ (Tablas 3.2 y 3.3).

El compuesto SucValTetOct tiene una capacidad menor de formar geles que el compuesto SucValDod, aunque se observa la misma tendencia. Por ejemplo, en el caso de los geles formados en presencia de Na^+ , Tabla 3.5, la CMG disminuye de 15 mM a 9,9 mM al aumentar la concentración de Na^+ de 0,2 a 1,0 M. Algo similar ocurre en los geles formados en presencia de Li^+ o K^+ (Tablas 3.4 y 3.6).

En cuanto a la estabilidad térmica, es decir, los valores de T_{gel} , existe una diferencia sustancial entre los geles formados a $pH > 12$ y los geles formados a $pH = 7$.

En medio básico, los geles en presencia de Na^+ y K^+ empiezan a desintegrarse entre los 30-40 °C, mientras que en presencia de Li^+ esta temperatura aumenta hasta los 70 °C.¹⁸

En medio neutro, todos los geles comienzan a desintegrarse a temperaturas similares, aproximadamente entre 60-70 °C. En estos casos la variación del catión no afecta a la estabilidad térmica del gel.

Tabla 3.1. CMG y T_{gel} para geles de SucValDod a diferentes concentraciones de Li^+

$[Li^+]$ (M)	CMG ($mg\ ml^{-1}$)	CMG (mM)	T_{gel} ($^{\circ}C$)
0,2	3,21	8,4	66
0,4	2,50	6,5	68
0,6	1,61	4,2	68
0,8	1,53	4,0	68-70
1,0	1,48	3,9	72

Error aproximado en la CMG de $\pm 0,25\ mg/ml$ o $\pm 0,65\ mM$.

Tabla 3.2. CMG y T_{gel} para geles de SucValDod a diferentes concentraciones de Na^+

$[Na^+]$ (M)	CMG ($mg\ ml^{-1}$)	CMG (mM)	T_{gel} ($^{\circ}C$)
0,2	11,0	29	66
0,4	3,91	10	66
0,6	1,67	4,3	66-68
0,8	1,61	4,2	66-68
1,0	1,54	4,0	68

Error aproximado en la CMG de $\pm 0,25\ mg/ml$ o $\pm 0,65\ mM$.

Tabla 3.3. CMG y T_{gel} para geles de SucValDod a diferentes concentraciones de K^+

$[K^+]$ (M)	CMG ($mg\ ml^{-1}$)	CMG (mM)	T_{gel} ($^{\circ}C$)
0,2	No gel	No gel	No gel
0,4	20,0	52	62
0,6	15,0	39	62-64
0,8	8,08	21	66
1,0	6,14	16	66-68

Error aproximado en la CMG de $\pm 0,25\ mg/ml$ o $\pm 0,65\ mM$.

Tabla 3.4. CMG y T_{gel} para geles de SucValTetOct a diferentes concentraciones de Li^+

$[Li^+]$ (M)	CMG ($mg\ ml^{-1}$)	CMG (mM)	T_{gel} ($^{\circ}C$)
0,2	5,91	14	62
0,4	5,10	12	64
0,6	4,04	9,8	64-66
0,8	3,97	9,6	64-66
1,0	3,89	9,4	68

Error aproximado en la CMG de $\pm 0,25\ mg/ml$ o $\pm 0,6\ mM$.

Tabla 3.5. CMG y T_{gel} para geles de SucValTetOct a diferentes concentraciones de Na^+

[Na^+] (M)	CMG ($mg\ ml^{-1}$)	CMG (mM)	T_{gel} ($^{\circ}C$)
0,2	6,13	15	62
0,4	5,43	13	62
0,6	4,19	10	62-64
0,8	3,94	9,5	66
1,0	4,08	9,9	66

Error aproximado en la CMG de $\pm 0,25\ mg/ml$ o $\pm 0,6\ mM$.

Tabla 3.6. CMG y T_{gel} para geles de SucValTetOct a diferentes concentraciones de K^+

[K^+] (M)	CMG ($mg\ ml^{-1}$)	CMG (mM)	T_{gel} ($^{\circ}C$)
0,2	No gel	No gel	No gel
0,4	20,0	48	62
0,6	15,0	36	64-66
0,8	7,34	18	64-66
1,0	6,02	15	68

Error aproximado en la CMG de $\pm 0,25\ mg/ml$ o $\pm 0,6\ mM$.

Parece razonable considerar que la lipofilia de los compuestos y su capacidad de formar enlaces de hidrogeno intermoleculares son factores clave a la hora de determinar su eficiencia en la formación de hidrogeles.

En primer lugar, atendiendo a los enlaces de hidrogeno intermoleculares que se pueden formar, cabe apuntar a una diferencia importante entre el compuesto SucDod y los otros dos. La presencia de un solo enlace peptídico disminuye la capacidad de formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares de SucDod en comparación con los compuestos SucValDod y SucValTetOct tal y como se indica esquemáticamente en las Figuras 3.11, 3.12 y 3.13. Este factor podría explicar la no formación de hidrogeles por SucDod en las condiciones descritas anteriormente.

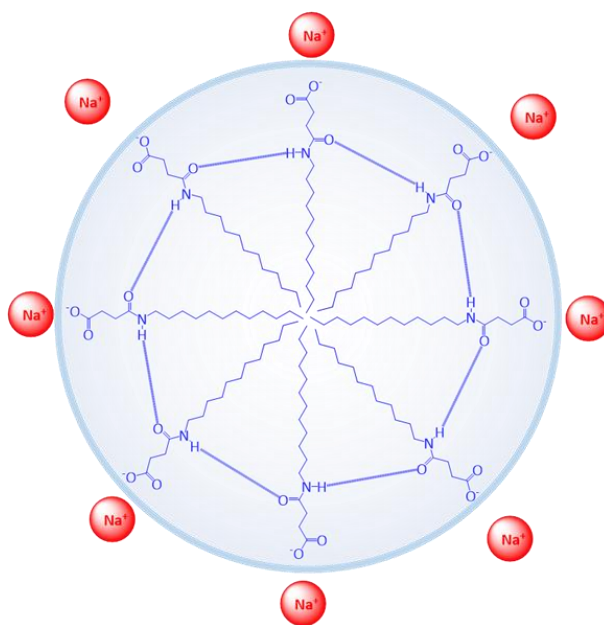


Figura 3.11. Representación pictórica de la agregación de SucDod en presencia de Na^+ .

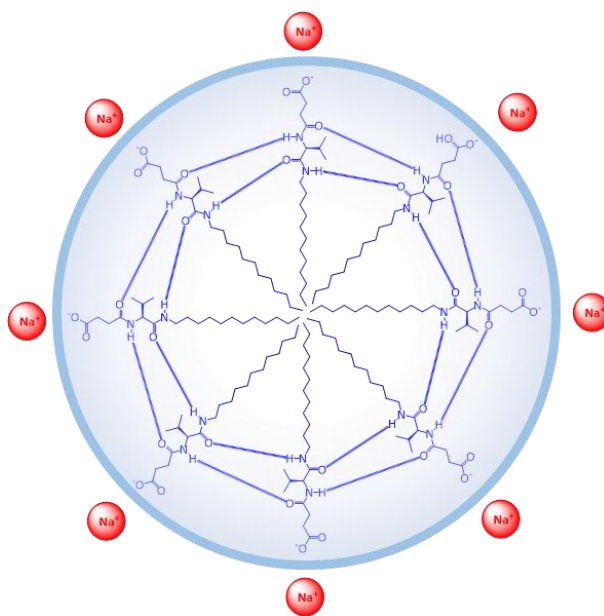


Figura 3.12. Representación pictórica de la agregación de SucValDod en presencia de Na^+ .

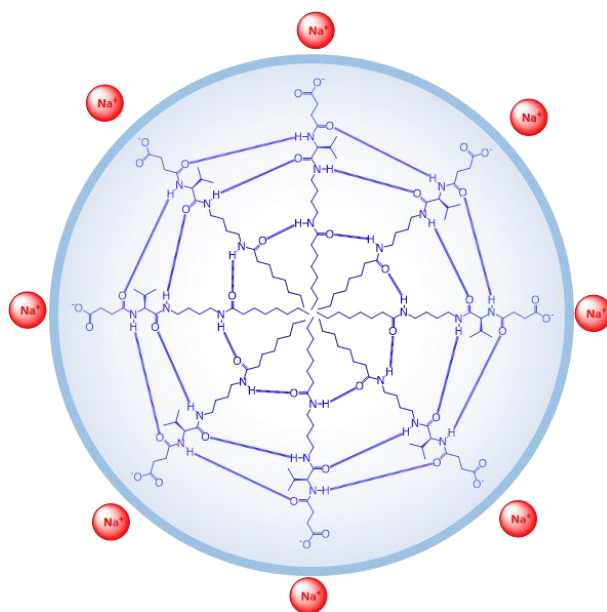


Figura 3.13. Representación pictórica de la agregación de SucValTetOct en presencia de Na⁺.

Adicionalmente, la diferencia experimental entre la capacidad de gelación de los compuestos SucValDod y SucValTetOct se podría racionalizar hasta cierto punto considerando su lipofilia, en concreto su valor de coeficiente de partición (P). Este coeficiente representa la solubilidad relativa de un compuesto en las dos fases que se forman a partir de la mezcla de dos sustancias inmiscibles. En farmacología se usan habitualmente el agua y el n-octanol como mezcla inmisible para estas determinaciones. El valor del coeficiente de partición en este sistema bifásico se puede relacionar con la lipofilia de un compuesto y como medida de la habilidad que tiene el compuesto para pasar a través de la membrana celular. Experimentalmente se calcula como:

$$P = \frac{[C]_{\text{octanol}}}{[C]_{\text{agua}}}$$

P > 1 compuestos lipofílicos o hidrofóbicos
 P < 1 compuestos hidrofílicos

Ecuación 3.1. Ecuación para el cálculo del coeficiente de partición (P).

Generalmente su valor se indica como log P y por tanto un valor positivo de log P indica que un compuesto es lipofílico y un valor negativo de log P que el compuesto es hidrofílico. Cuando se trabaja con un gran número de compuestos o con compuestos nuevos, es muy común usar el termino clog P. La letra c indica que el valor de log P no se ha calculado experimentalmente, sino que se ha hecho mediante cálculos matemáticos y estadísticos. En el caso de este trabajo, se utilizó el algoritmo implementado en el programa ChemDraw.

Es importante destacar que ambos compuestos son estudiados en su forma aniónica y por tanto esto disminuye sensiblemente su valor de clog P. Como se observa en la Tabla 3.7, en las formas iónicas presentes a pH neutro, el compuesto SucValTetOct tiene un valor de clog P negativo, es decir, es un compuesto con mayor carácter hidrofílico. Sin embargo, el compuesto SucValDod tiene un valor de clog P positivo, es decir, es un compuesto lipófilo.

Esta diferencia es crucial en la agregación ya que los compuestos con una mayor lipofilia tienen mayor tendencia a formar micelas en medio acuoso. Esto explicaría porque el compuesto SucValDod tiene unos valores de CMG inferiores a el compuesto SucValTetOct. Por otra parte, aunque el valor de clog P del compuesto SucDod es similar al del compuesto SucValDod, su menor capacidad para enlaces de hidrogeno intermoleculares comentada anteriormente se podría aducir para justificar las diferencias observadas.

Tabla 3.7. Valores de clog P para los tres compuestos estudiados.

Compuesto	clog P (neutro)	clog P (anión)
SucValDod	5,5062	2,5462
SucValTetOct	2,1472	-0,8128
SucDod	4,8358	1,8758

Las Figuras 3.14 y 3.15 permiten visualizar gráficamente los datos relativos a los valores de CMG que se han mostrado anteriormente en las tablas correspondientes. Se observa que la CMG muestra una dependencia crítica de la naturaleza del catión. Es especialmente evidente el caso de los sistemas con una concentración de catión de 0,4 M. Por ejemplo, los valores de CMG de SucValDod (Figura 3.14) para los sistemas con K⁺, Na⁺ y Li⁺ son respectivamente 6,5, 10 y 52 mM.

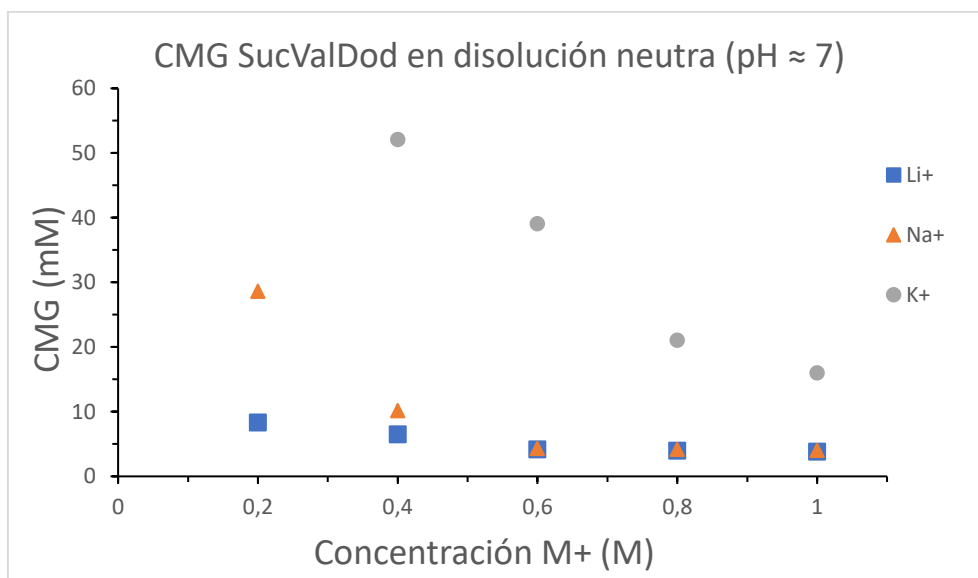


Figura 3.14. Representación gráfica de la CMG del SucValDod frente a la concentración de cationes, pH = 7

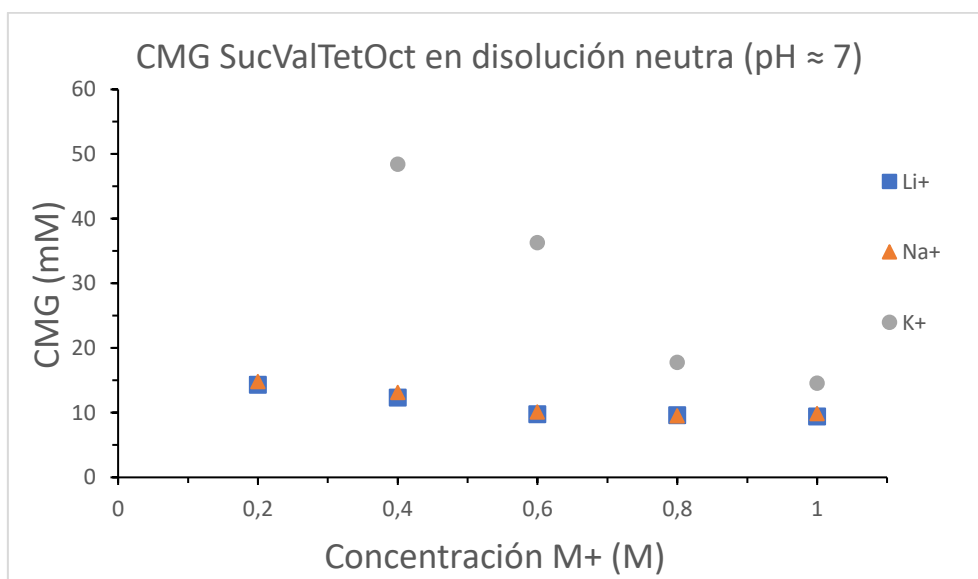


Figura 3.15. Representación gráfica de la CMG del SucValTetOct frente a la concentración de cationes, pH = 7

Estos resultados pueden justificarse teniendo en cuenta el modelo tentativo propuesto en la Figura 3.16, que se basa en la literatura existente sobre la agregación de moléculas de tipo surfactante.¹⁹ En medio neutro o básico, SucValDod y SucValTetOct se comportan como surfactantes con un extremo iónico, el carboxilato, y una cola hidrofóbica, el grupo alquílico. Este tipo de moléculas formarían micelas que presentan una naturaleza fluida.

Estas micelas con la presencia de cationes alcalinos en una concentración suficiente provocarían la formación de especies cristalinas en forma de disco que evolucionarían hacia varillas micelares cristalinas, es decir, micelas cilíndricas, que evolucionarían a una red, responsable de la gelación.

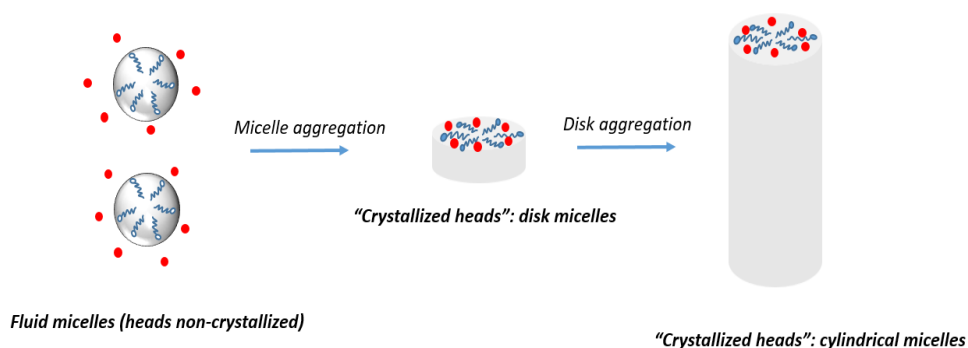


Figura 3.16. Autoensamblaje de micelas para formar especies cristalinas en forma de disco.

¹⁹ Fuhrhop, J. H.; Helfrich, W.; Chem. Rev., **1993**, 93, 1565–1582.

CONCLUSIONES

Conclusiones

- ✓ Las formas de carboxilato de **SucValDod** y **SucValTetOct** son capaces de formar geles en presencia de concentraciones relativamente altas a moderadas de cationes alcalinos Li^+ , Na^+ o K^+ .

- ✓ A las concentraciones de gelante estudiadas, la forma de carboxilato de **SucDod** no es capaz de formar geles en presencia de concentraciones relativamente altas a moderadas de cationes alcalinos Li^+ , Na^+ o K^+ .

- ✓ La formación de geles se ve favorecida en diferente grado dependiendo de la naturaleza del catión, siendo el orden de capacidad de inducción de la formación de geles $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+$.

- ✓ La ruta sintética propuesta para la obtención del compuesto **SucValCsaOct** no ha funcionado tal y como se esperaba debido a reacciones intermoleculares.

- ✓ En general, se obtienen geles que muestran una fuerte dependencia de la naturaleza y la concentración de cationes alcalinos, así como de la temperatura. Por lo tanto, estos sistemas podrían constituir materiales blandos, inteligentes y sensibles a los estímulos, de uso potencial en aplicaciones de liberación controlada, entre otras áreas.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

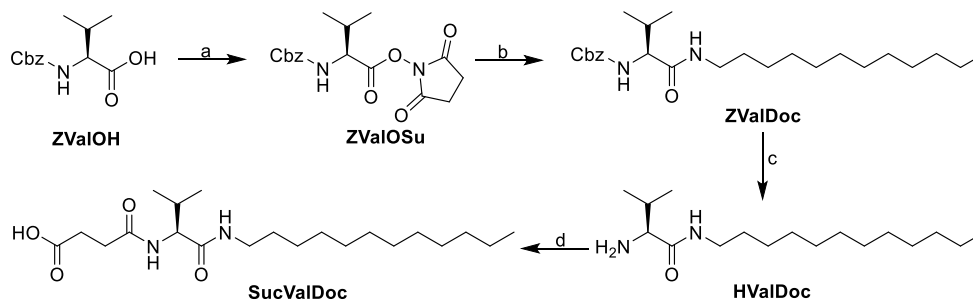
Sección Experimental

5.1. Métodos Generales

Los espectros de RMN de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ se registraron en un Varian Unity de 500 MHz y 400 MHz en el disolvente indicado a 30 °C. Se tomaron como señales del disolvente deuterado (DMSO- d_6 , CDCl_3 o D_2O) como referencia en DMSO- d_6 , el singlete a 2,50 y el cuadruplete centrado en 39,52 ppm para la RMN de ^1H y ^{13}C , respectivamente, y como referencia en CDCl_3 , el singlete a 7,26 y el singlete a 77,16 ppm para la RMN de ^1H y ^{13}C . Las reacciones que requerían una atmósfera inerte se llevaron a cabo bajo N_2 . Los reactivos disponibles en el mercado se utilizaron tal y como se recibieron. En la caracterización de los espectros se utilizaron las abreviaturas s, d, t, q, p, m, br, dd que significan singlete, doblete, triplete, cuadruplete, quintete, multiplete, ancho y doblete de dobletes.

Los espectros de masas se realizaron mediante el modo de electrodispersión (ESMS). Los espectros de masas se registraron en Espectrometría de Masas de triple Cuadrupolo Q-TOF Premier (Waters) con Electrospray y Sonda APCI simultáneos.

5.2. Procedimiento experimental para la síntesis de SucValDod



Esquema 5.1. Reactivos y condiciones en la síntesis del SucValDod: a) DCC, N-hidroxisuccinimida, DME, 1 h., 80%; b) n-dodecilamina, DME, 16h., 90%; c) Pd/C, H_2 , MeOH, 4h., 100%; d) Anhídrido succínico, K_2CO_3 , THF, 16 h., 86%.

5.2.1. Síntesis de ZValOSu

Una solución de ácido carbobenzilo-L-Valina disponible en el mercado (**ZValOH**) (20 mmol) y N-hidroxisuccinimida (20 mmol, 1,0 eq.) en DME seco (50 mL) se añadió gota a gota bajo N₂ a 0 °C con un embudo de adición a una solución de N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC) (20,2 mmol, 1,01 eq.) en DME seco (20 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. A continuación, se dejó reposar la solución en la nevera durante 2 h, lo que provocó la precipitación de la N,N'-diclohexilurea (DCU). Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtró al vacío, se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida y el residuo crudo se purificó por cristalización en isopropanol para obtener un sólido blanco (rendimiento 80%); los espectros de RMN fueron consistentes con los descritos en la literatura.²⁰

5.2.2. Síntesis de ZValDod

Una disolución de éster de carbobenciloxil-L-Valina activado (**ZValOSu**) (8,6 mmol) en DME (50 mL) se añadió gota a gota con un embudo de adición a una disolución de n-dodecilamina comercial (8,6 mmol, 1 eq.) en DME (120 mL). La mezcla se agitó en atmósfera de N₂ durante 5 h a 55 °C. Transcurrido este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se vertió en disolución acuosa de HCl 0,1M, después se sonicó la mezcla durante 5 minutos. Se filtró al vacío y el residuo se lavó con agua hasta alcanzar un pH = 7. El residuo se secó a presión reducida a 50 °C durante la noche.

Se obtuvo el (S)-(1-(dodecilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de bencilo (**ZValDod**) como un sólido blanco (rendimiento del 90%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): 7.84 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.43 – 7.26 (m, 5H), 7.15, (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.79 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.16 – 2.91 (m, 2H), 1.92 (m(6), *J* = 6.6, 13.2 Hz, 1H), 1.45 – 1.33 (m, 2H), 1.32 – 1.17 (m, 20H), 0.84 (d, solapado, *J* = 6.6 Hz, 9H).

¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 170.8, 156.0 (C=O), 137.1, 128.2 (x2), 127.6, 127.5 (x2) (CH), 65.3 (CH₂), 60.3 (CH), 38.3, 31.3 (CH₂), 30.2 (CH), 29.0 (x4) 28.9 (x2), 28.7, 26.3, 22.0 (CH₂), 19.1, 18.2, 13.9 (CH₃).

²⁰ Burguete, M. I.; López-Diago, L.; García-España, E.; Galindo, F.; Luis, S. V.; Miravet, J. F.; Sroczynski, D.; J. Org. Chem., **2003**, 68, 10169–10171.

HR ESMS: m/z : calcd para $C_{25}H_{42}N_2O_3$: 441.3093; encontrado: 441.3089 [M + Na⁺].

5.2.3. Síntesis de HValDod

El catalizador de Paladio (20% w/w) se suspendió en MeOH (100 mL) y se agitó bajo atmosfera de H₂ a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió con una jeringa una solución del compuesto carbobenziloxi amino (**ZValDod**) (7,7 mmol) en MeOH (50 mL) y se agitó bajo atmosfera de H₂ a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener la amina correspondiente. Se obtuvo un sólido blanco (rendimiento del 100%).

La (S)-2-amino-N-dodecil-3-metilbutanamida (**HValDod**) se utilizó en forma cruda para la siguiente reacción.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.75 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.13 – 2.97 (m, 2H), 2.89 (d, $J = 5.0$, 1H), 1.83 (m(6), $J = 6.0$, 13.0, 19.5, 1H), 1.44 – 1.32 (m, 2H), 1.31 – 1.15 (m, 18H), 0.91 – 0.81 (m, 6H), 0.77 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). Las señales de la amina (NH₂) son demasiado anchas como para ser distinguidas del espectro.

¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 174.2 (C=O), 60.0 (CH), 38.2, 31.6 (CH₂), 31.3 (CH), 29.2, 28.9 (x2), 28.7 (x3), 26.4, 22.1 (x2) (CH₂), 19.5, 17.1, 13.9 (CH₃).

HR ESMS: m/z : calcd para $C_{17}H_{36}N_2O$: 258.2906; encontrado: 258.2908 [M + H⁺].

5.2.4. Síntesis del compuesto final (SucValDod)

Una disolución de **HValDod** (7,7 mmol, 1 eq.) en THF (250 mL) se agitó a 0 °C bajo atmosfera de N₂ con K₂CO₃ sólido (29,4 mmol, 3,8 eq.). La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 °C, después se añadió con un embudo de adición una disolución de anhídrido succínico disponible comercialmente (15,5 mmol, 2,0 eq.) en THF (100 mL). La mezcla se agitó enérgicamente durante 16 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la solución se concentró a presión reducida y el residuo bruto se disolvió en agua (100 mL); a continuación, se añadió ácido clorhídrico concentrado gota a gota a 0 °C hasta observar la formación de un precipitado blanco a pH = 2. El sólido blanco obtenido se filtró al vacío y el residuo se lavó con agua (300 mL). El compuesto se secó a presión reducida a 50 °C durante la noche.

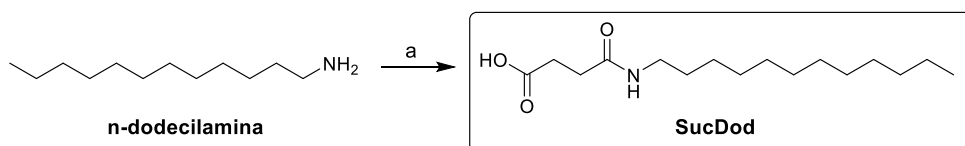
Se obtuvo el ácido (S)-4-((1-(dodecilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-4-oxobutanoico (**SucValDoc**) como un sólido blanco (rendimiento del 86%).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.90 – 7.82 (m, 2H), 4.07 (t, $J = 16$ Hz, 1H), 3.12 – 2.92 (br m, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 4H), 1.93 (m(6), $J = 10, 16$ Hz, 1H), 1.40 – 1.31 (m, 2H), 1.30 – 1.18 (m, 18H), 0.85 (t, $J = 5$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 5$ Hz, 6H). Las señales del ácido (-COOH) es demasiado ancha como para ser distinguida del espectro.

$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 173.8, 171.0, 170.7 (C=O), 57.9 (CH), 38.3, 31.3 (CH₂), 30.4 (CH), 29.9, 29.3, 29.0 (x3), 29.0 (x2), 28.7, 26.3, 22.0 (CH₂), 19.15, 18.10, 13.89 (CH₃).

HR ESMS: m/z : calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$: 383.2914; encontrado: 383.2910 [M - H⁺].

5.3. Procedimiento experimental para la síntesis de SucDod



Esquema 5.2. Reactivos y condiciones en la síntesis del SucDod:
a) Anhídrido succínico, K_2CO_3 , THF, 16 h., 91%.

5.3.1. Síntesis del compuesto final (SucDod)

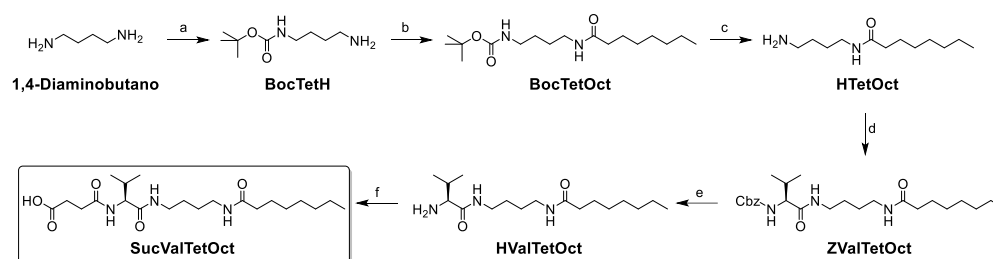
Una disolución de n-dodecilamina (**HDod**) (10,8 mmol) en THF (150 mL) se agitó a 0 °C bajo atmósfera de N_2 con K_2CO_3 sólido (41 mmol, 3,8 eq.). La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 °C, después se añadió con un embudo de adición una disolución de anhídrido succínico disponible comercialmente (21,6 mmol, 2,0 eq.) en THF (100 mL). La mezcla se agitó enérgicamente durante 16 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la solución se concentró a presión reducida y el residuo bruto se disolvió en agua (100 mL); a continuación, se añadió ácido clorhídrico concentrado gota a gota a 0 °C hasta observar la formación de un precipitado blanco a pH = 2. El sólido blanco obtenido se filtró al vacío y el residuo se lavó con agua (300 mL). El compuesto se secó a presión reducida a 50 °C durante la noche.

Se obtuvo el ácido 4-(dodecilamino)-4-oxobutanoico (**SucDod**) como un sólido blanco (rendimiento del 91%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, D_2O): δ 3.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.32 (s, 4H), 1.41 (t, 2H), 1.19 (m, 18H), 0.77 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H). Las señales del ácido (-COOH) no aparecen ya que el disolvente es agua básica deuterada y el compuesto se encuentra en forma de carboxilato.

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, D_2O): δ 180.90, 174.80 (C=O), 39.55 (CH_2), 33.35 (CH_2), 32.53 (CH_2), 32.03 (CH_2), 30.05 ($\text{CH}_2 \times 4$), 29.63 ($\text{CH}_2 \times 2$), 29.10 (CH_2), 27.20 (CH_2), 22.63 (CH_2), 13.73 (CH_3).

5.4. Procedimiento experimental para la síntesis de SucValTetOct



Esquema 5.3. Reactivos y condiciones en la síntesis del SucValTetOct: a) Boc₂O, HCl, MeOH, 2 h., 56%; b) Oct-Cl, Et₃N, CH₂Cl₂, 1h., 98%; c) TFA, CH₂Cl₂, 6h., 99%; d) ZValOSu, THF, 16 h., 77%; e) Pd/C, H₂, MeOH, 4h., 100%; f) Anhídrido succínico, K₂CO₃, THF, 16 h., 37%.

5.4.1. Síntesis de BocTetH

Una disolución de 1,4-diaminobutano (34 mmol, 1eq.) en MeOH (50ml) previamente acidificado con HCl conc. (34 mmol, 1eq.) fue agitada durante 20 minutos a 0 °C. Se añadieron 7 ml de agua destilada y se agitó durante 30 minutos. Una disolución de dicarbonato de di-terbutilo (Boc₂O) (51 mmol, 1,5 eq.) en MeOH (30 ml) fue añadida mediante un embudo de adición a la mezcla anterior y se agitó durante una hora. Transcurrido este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo blanco se resuspendió en 40 mL de NaH₂PO₄ acuoso 1 M, se sonicó y se filtró a vacío para eliminar el sólido. La disolución se lavó con dietil eter (3 × 40 mL) y la fase orgánica se desechó. El pH de la fase acuosa se ajustó a un pH de aproximadamente 10

utilizando NaOH 1 M acuoso, y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 40 mL). La fracción orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto se secó a presión reducida a 50 °C durante la noche.

Se obtuvo el (4-aminobutil)carbamato de tert-butilo (**BocTetH**) como un sólido blanco (rendimiento del 56%).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 4.63 (s, 1H), 2.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.32 (bs, 2H), 1.28 – 1.20 (m, 4H), 1.18 (s, 9H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 156.04 (C=O), 78.87 (C), 41.69 (CH₂), 40.34 (CH₂), 30.74 (CH₂), 28.37 (CH₃ x3), 27.41 (CH₂).

5.4.2. Síntesis de BocTetOct

A una disolución a 0 °C de la amina (**BocTetH**) (19 mmol, 1 eq.) y trietilamina (22,8 mmol, 1,2 eq.) en CH₂Cl₂ (100 mL) se añadió cloruro de octanoilo (**Oct-Cl**) (19 mmol, 1 eq.) gota a gota con un embudo de adición. Tras agitar durante 1 h a T^a ambiente, se realizaron 3 lavados con NaH₂PO₄ acuoso 1 M. La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto se secó a presión reducida a 50 °C durante la noche.

Se obtuvo el (4-octanamidobutil)carbamato de tert-butilo (**BocTetOct**) como un sólido blanco (rendimiento del 98%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5.81 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.26 (q, *J* = 6.1, 2H), 3.12 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.15 (t, *J* = 7.6, 2H), 1.68 – 1.56 (m, *J* = 14.1, 6.8 Hz, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.32 – 1.21 (m, 8H), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 173.43 (C=O), 156.26 (C=O), 79.30 (C), 40.20 (CH₂), 39.14 (CH₂), 36.94 (CH₂), 31.79 (CH₂), 29.38 (CH₂), 29.11 (CH₂), 28.51 (CH₃ x3), 27.72 (CH₂), 26.84 (CH₂), 25.92 (CH₂), 22.69 (CH₂), 14.15 (CH₃).

5.4.3. Síntesis de HTetOct

A una disolución de **BocTetOct** (18,7 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (50 mL) en atmósfera de N₂ se añadió TFA (30 ml, 0,39 mol, 21 eq.) gota a gota con un embudo de adición. Tras agitar durante 6 h a T^a ambiente, se concentró la disolución amarilla a presión reducida hasta observar un aceite amarillo que se dejó a vacío 2 h. El aceite amarillo

se diluyó con agua y se ajustó el pH a 10 aproximadamente utilizando NaOH 1 M acuoso. A la fase acuosa se le realizaron 3 extracciones con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto se secó a presión reducida a 50 °C durante la noche.

Se obtuvo la N-(4-aminobutil)octanamida (**HTetOct**) como un sólido blanco (rendimiento del 98%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.20 (s, 1H), 3.19 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.67 – 1.35 (m, 8H), 1.33 – 1.15 (m, 8H), 0.84 (t, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 173.30 (C=O), 41.72 (CH₂), 39.29 (CH₂), 36.89 (CH₂), 31.73 (CH₂), 30.85 (CH₂), 29.33 (CH₂), 29.06 (CH₂), 27.12 (CH₂), 25.89 (CH₂), 22.63 (CH₂), 14.09 (CH₃).

5.4.4. Síntesis de ZValTetOct

Una disolución de éster de carbobenciloxil-L-Valina activado (**ZValOSu**) (18,3 mmol) en DME (100 mL) se añadió gota a gota a temperatura ambiente con un embudo de adición a una disolución de **HTetOct** (18,3 mmol, 1 eq.) en DME (120 mL). La mezcla se agitó en atmosfera de N₂ durante 5 h a 55 °C. Transcurrido este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se vertió en disolución acuosa de HCl 0,1M, después se sonicó la mezcla durante 5 minutos y se filtró al vacío. El residuo se vertió en disolución acuosa de NaOH 0,1M, después se sonicó la mezcla durante 5 minutos. Se filtró al vacío y el residuo se lavó con agua hasta alcanzar un pH = 7. El residuo se secó a presión reducida a 50 °C durante la noche.

Se obtuvo el (S)-(3-metil-1-((4-octanamidobutil)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamato de bencilo (**ZValTetOct**) como un sólido blanco (rendimiento del 77%).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.43 – 7.29 (m, 5H), 6.33 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.96 (dd, *J* = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 3.34 – 3.15 (m, *J* = 16.6, 5.6 Hz, 4H), 2.15 (t, *J* = 15.9, 8.1 Hz, 3H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.51 (s, 4H), 1.37 – 1.19 (m, 8H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 173.68 (C=O), 171.71 (C=O), 156.64 (C=O), 136.36 (C), 128.61 (CH x2), 128.25 (CH), 128.13 (CH x2), 67.04 (CH₂), 60.70 (CH), 39.12 (CH₂), 38.98 (CH₂), 36.84 (CH₂), 31.78 (CH₂), 31.18 (CH), 29.38 (CH₂), 29.11 (CH₂), 27.04 (CH₂), 26.72 (CH₂), 25.90 (CH₂), 22.68 (CH₂), 19.41 (CH₃), 17.95 (CH₃), 14.14 (CH₃).

5.4.5. Síntesis de HValTetOct

El catalizador de Paladio (20% w/w) se suspendió en MeOH (100 mL) y se agitó bajo atmosfera de H₂ a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió con una jeringa una solución del compuesto carbobenziloxi amino (**ZValTetOct**) (14,1 mmol) en MeOH (50 mL) y se agitó bajo atmosfera de H₂ a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener la amina correspondiente. Se obtuvo un sólido blanco (rendimiento del 100%).

La (S)-N-(4-(2-amino-3-metilbutanamido)butil)octanamida (**HValTetOct**) se utilizó en forma cruda para la siguiente reacción.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.37 – 3.23 (m, 4H), 3.23 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.40 – 2.23 (m, J = 17.7, 8.8, 5.0 Hz, 1H), 2.15 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.58 – 1.47 (m, 4H), 1.38 – 1.16 (m, 8H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 9.2, 4.3 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

5.4.6. Síntesis del compuesto final (SucValTetOct)

Una disolución de **HValTetOct** (14,1 mmol, 1 eq.) en THF (150 mL) se agitó a 0 °C bajo atmosfera de N₂ con K₂CO₃ sólido (53,6 mmol, 3,8 eq.). La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 °C, después se añadió con un embudo de adición una disolución de anhídrido succínico disponible comercialmente (28,2 mmol, 2,0 eq.) en THF (100 mL). La mezcla se agitó enérgicamente durante 16 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la disolución se concentró a presión reducida y el residuo bruto se disolvió en agua (100 mL); a continuación, se añadió ácido clorhídrico concentrado gota a gota a 0 °C hasta observar la formación de un precipitado blanco a pH = 2. El sólido blanco obtenido se filtró al vacío y el residuo se lavó con agua (300 mL). El compuesto se secó a presión reducida a 50 °C durante la noche.

Se obtuvo el ácido (S)-4-((3-metil-1-((4-octanamidobutil)amino)-1-oxobutan-2-il)amino)-4-oxobutanoico (**SucValTetOct**) como un sólido blanco (rendimiento del 37%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 3.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.24 – 3.01 (m, 4H), 2.55 – 2.32 (m, 4H), 2.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.04 – 1.91 (m, 1H), 1.57 – 1.37 (m, 6H), 1.27 – 1.08 (m, 8H), 0.86 (dd, $J = 6.6, 4.8$ Hz, 6H), 0.76 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). Las señales del ácido (-COOH) y de las amidas no se pueden distinguir del espectro.

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O): δ 180.88 (C=O), 175.91 (C=O), 175.70 (C=O), 173.14 (C=O), 59.70 (CH), 38.84 (CH₂), 35.94 (CH₂), 33.01 (CH₂), 32.13 (CH₂), 31.37 (CH), 29.99 (CH₂), 28.68 (CH₂), 28.59 (CH₂), 26.16 (CH₂), 25.99 (CH₂), 25.67 (CH₂), 22.24 (CH₂), 18.63 (CH₃), 17.77 (CH₃), 13.61 (CH₃).

5.5. Determinación de la CMG

Se preparó una disolución madre de tampón TRIS 0,1M, pH = 7; la concentración de catión (M^+) se ajustó mediante la adición de MCl sólido (M= Li, Na o K).

En un experimento típico, se introdujeron 4 mg de compuesto y 1 mL de disolución madre en un vial cilíndrico de vidrio con tapa de rosca (8 mL, diámetro =1,5 cm). El sistema se calentó con aire caliente hasta 100 °C con una pistola de calor. Una vez disuelto el sólido, el sistema se enfrió por inmersión en un baño de agua a 25-30 °C durante 30 minutos. La formación de gel se comprobó con la prueba del vial invertido. Todas las determinaciones se hicieron por triplicado.

5.6. Determinación de la T_{gel}

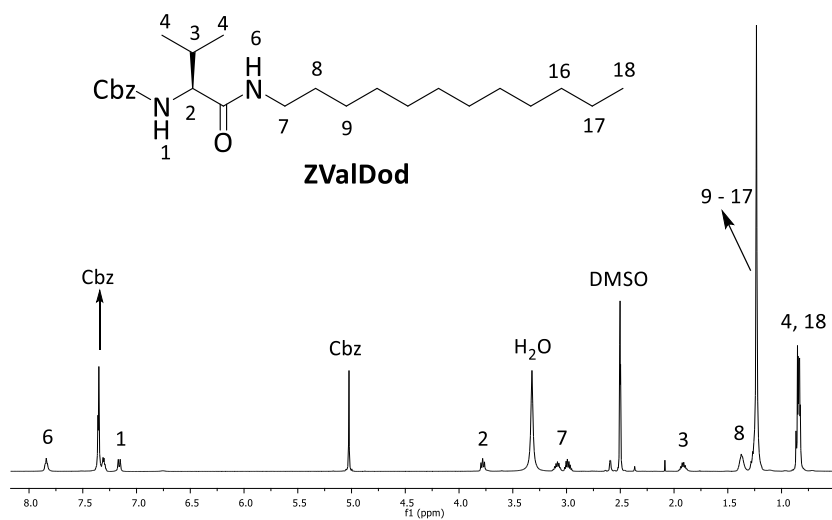
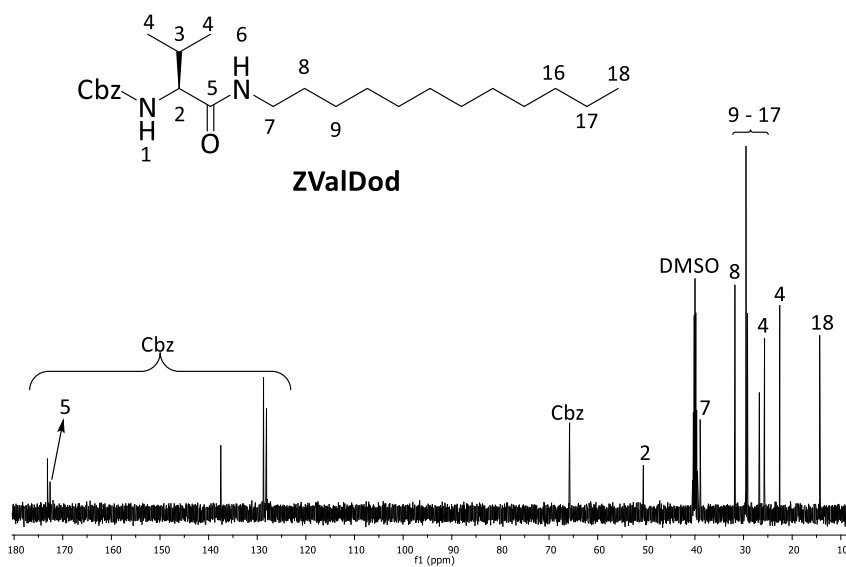
La temperatura de transición de gel a sol se determinó utilizando viales cilíndricos de vidrio con tapa de rosca (8 mL, diámetro =1,5 cm). Para controlar la temperatura, se utilizó un Baño Seco Digital con Control Avanzado por Microprocesador (Thermo Scientific). Las medidas se obtuvieron comprobando la estabilidad del gel mediante la inversión del vial después de la estabilización a la temperatura correspondiente durante 15 min. La temperatura comenzó a 25 °C y se incrementó cada paso en 2 °C. Todas las determinaciones se hicieron por triplicado.

ANEXO

Anexo

6.1. Espectros de RMN

6.1.1. Síntesis de SucValDod

Figura 6.1. ^1H RMN de ZValDodFigura 6.2. ^{13}C RMN de ZValDod

* La señal de amina (NH_2) es muy ancha y no se puede distinguir en el espectro.

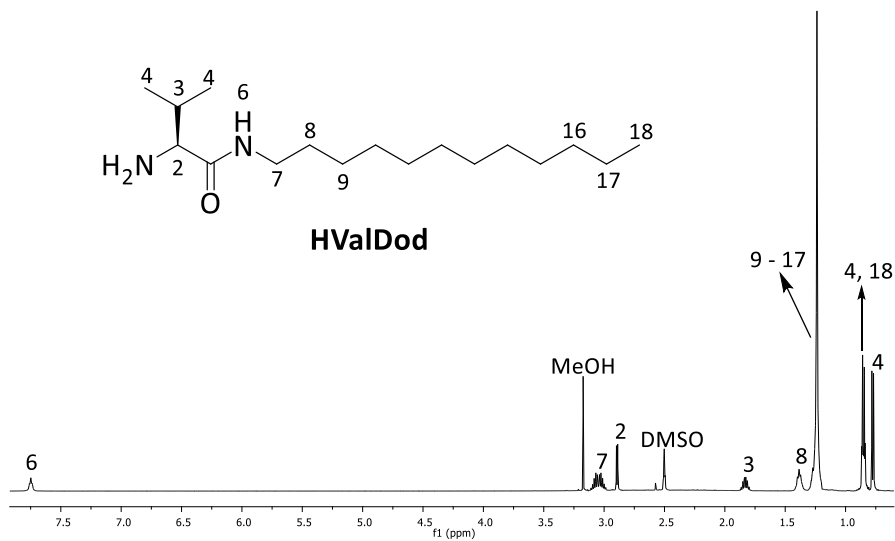


Figura 6.3. ^1H RMN de HValDod

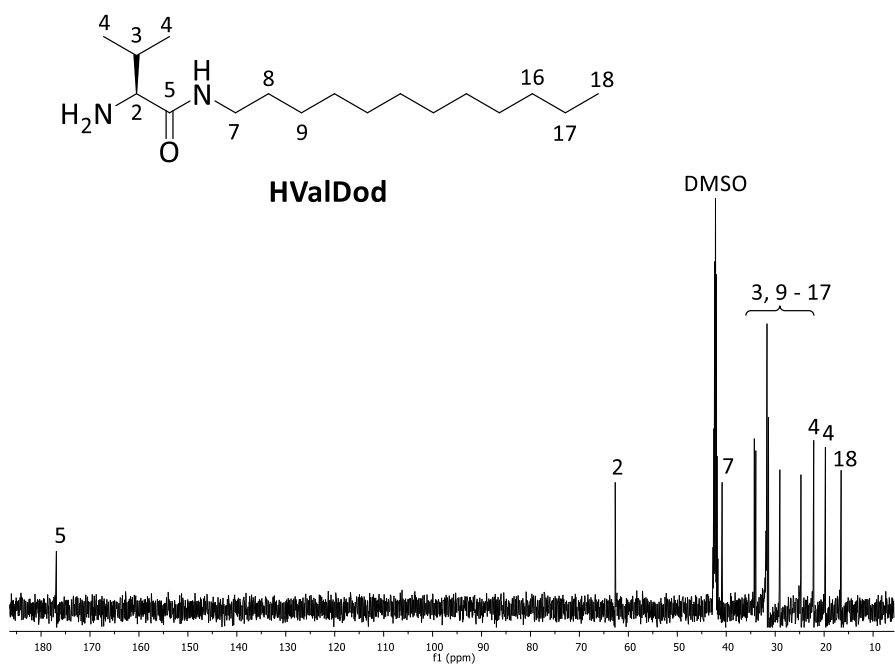


Figura 6.4. ^{13}C RMN de HValDod

* La señal del ácido (-COOH) es muy ancha y no se puede distinguir en el espectro.

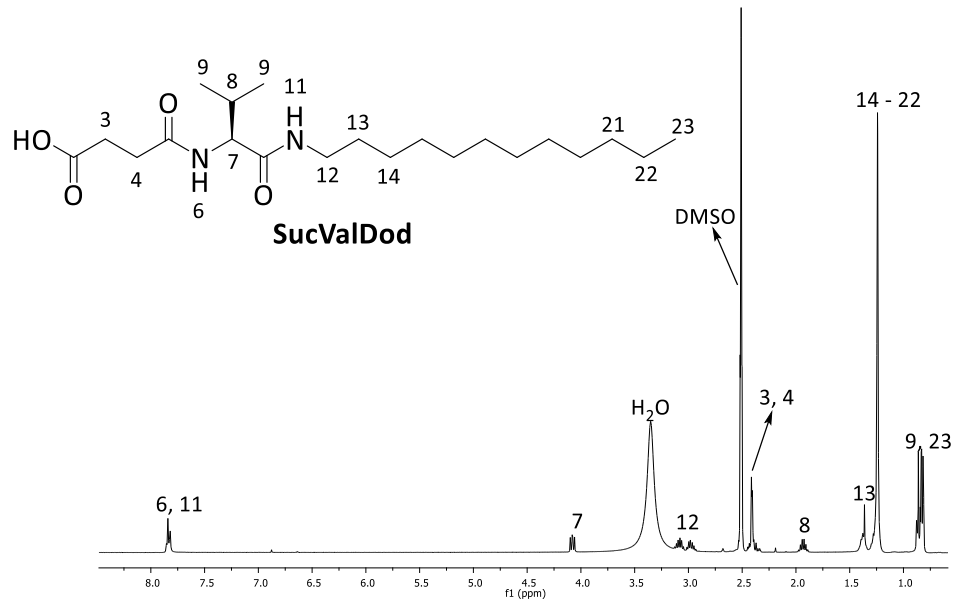


Figura 6.5. ¹H RMN de SucValDod

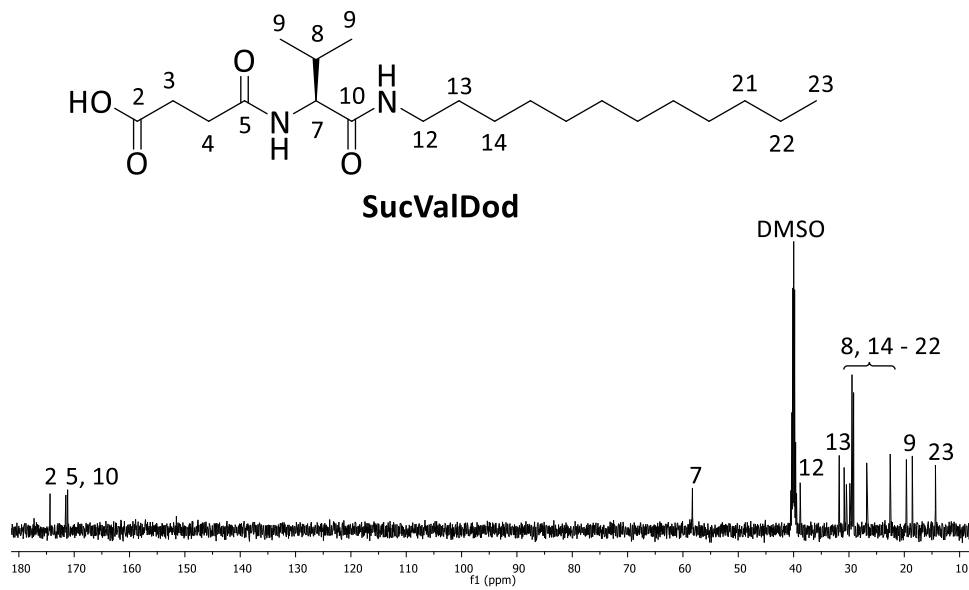
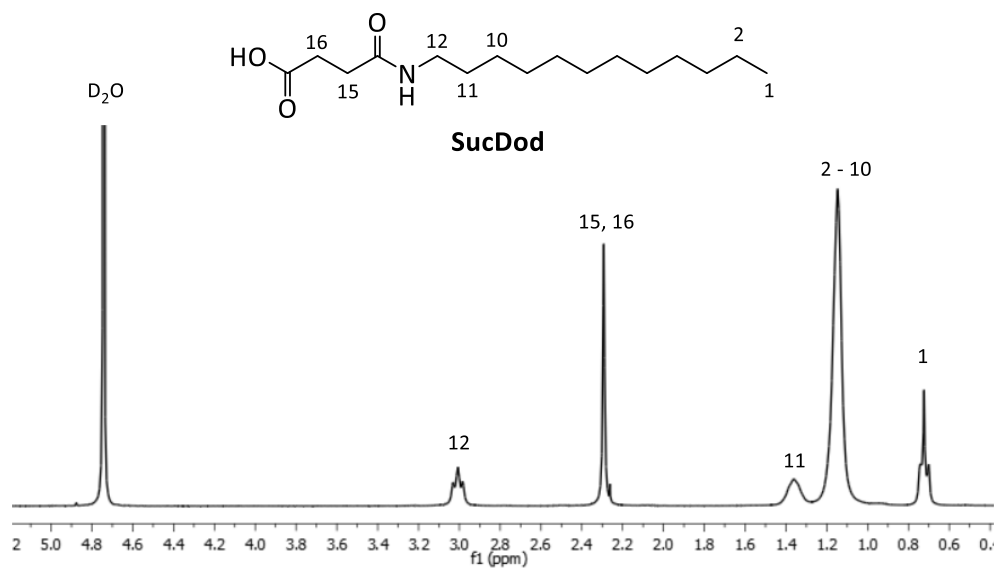
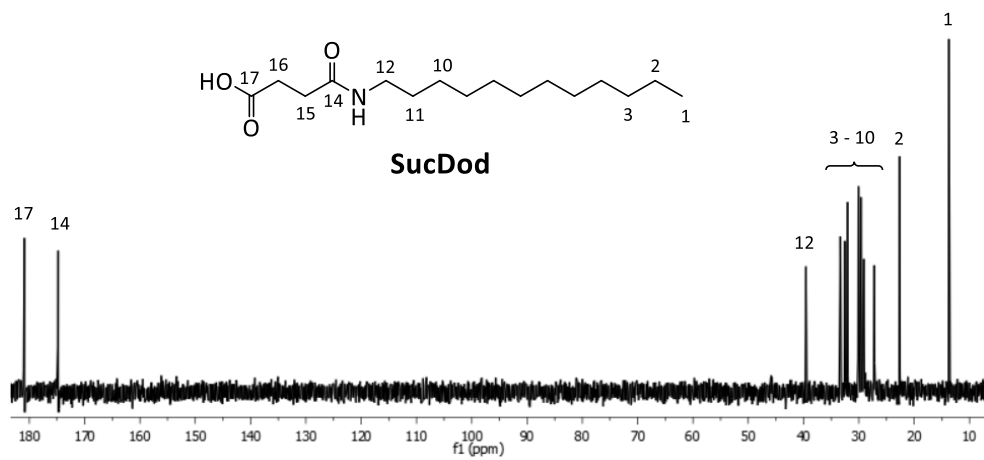
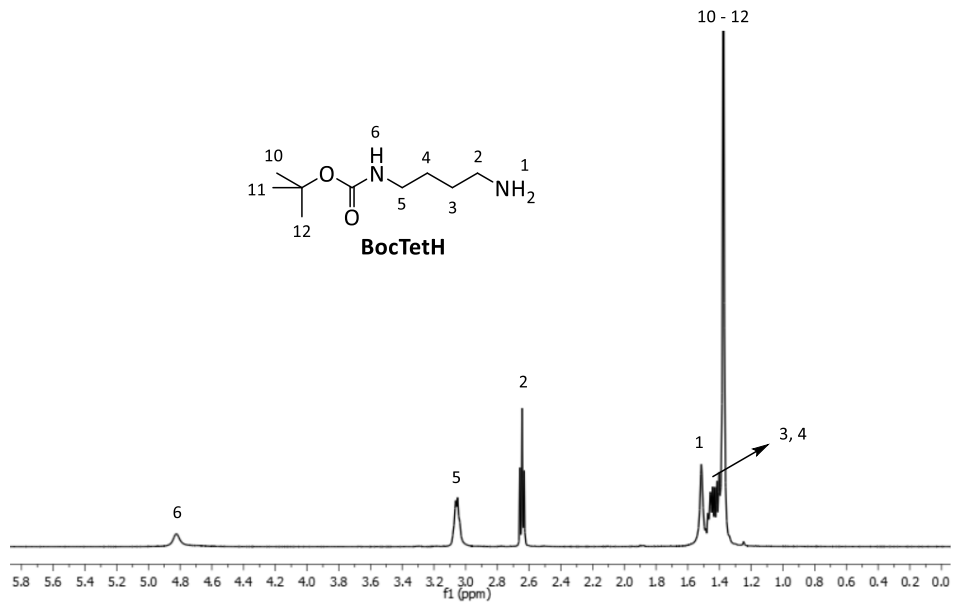
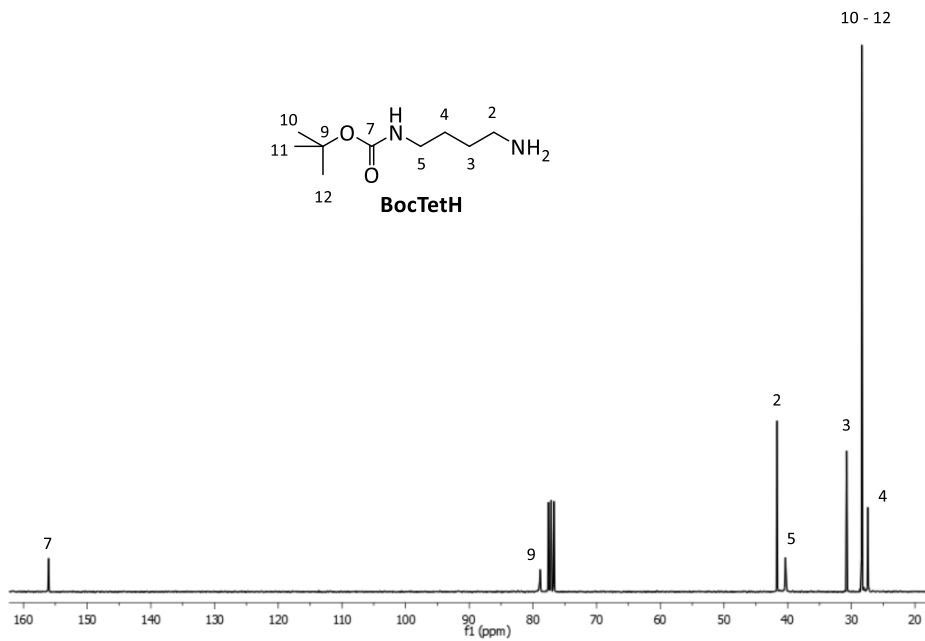


Figura 6.6. ¹³C RMN de SucValDod

6.2. Espectros de RMN en la síntesis de SucDod

Figura 6.7. ^1H RMN de SucDodFigura 6.8. ^{13}C RMN de SucDod

6.3. Espectros de RMN en la síntesis de SucValTetOct

Figura 6.9. ¹H RMN de BocTetHFigura 6.10. ¹³C RMN de BocTetH

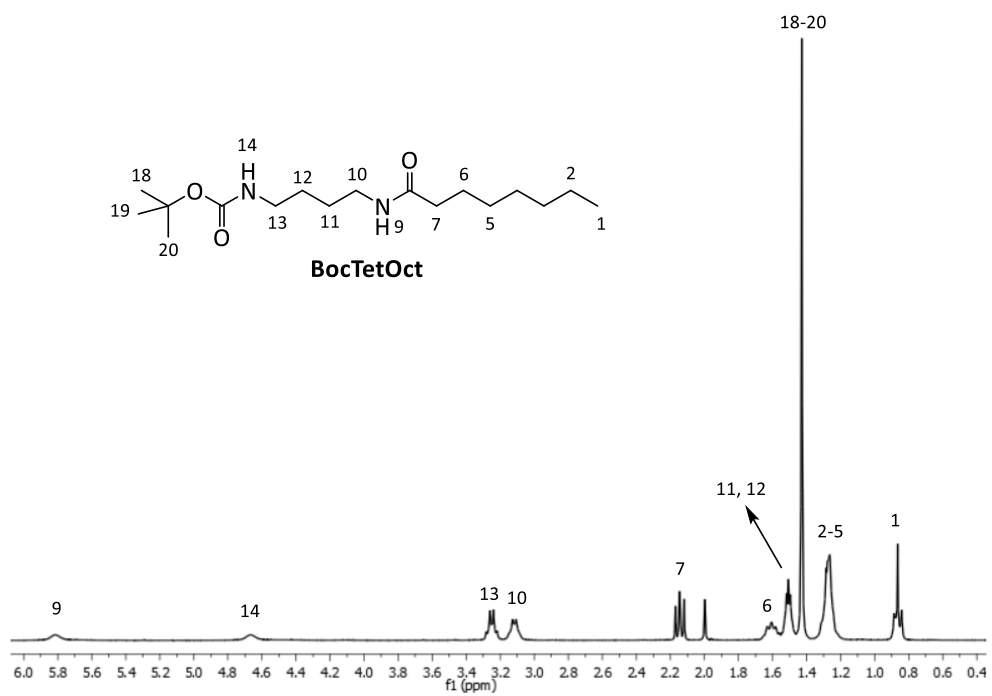


Figura 6.11. ¹H RMN de BocTetOct

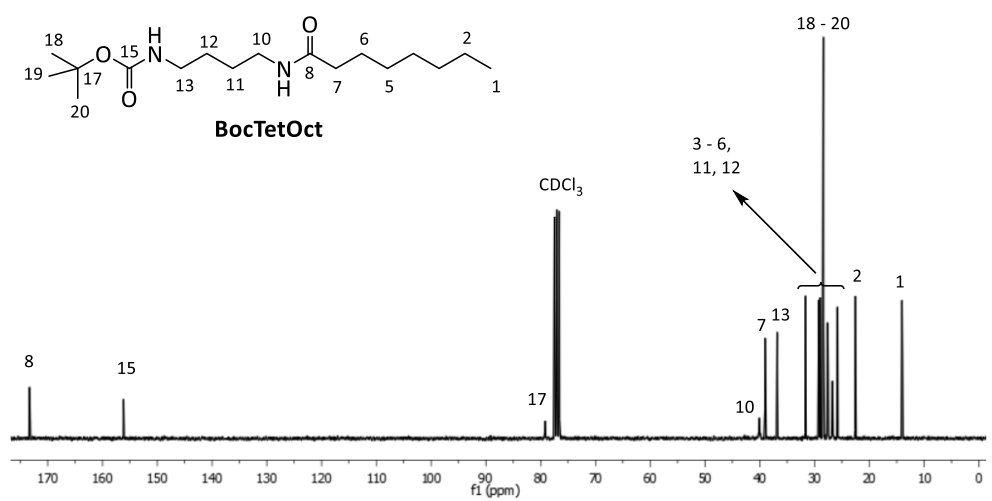
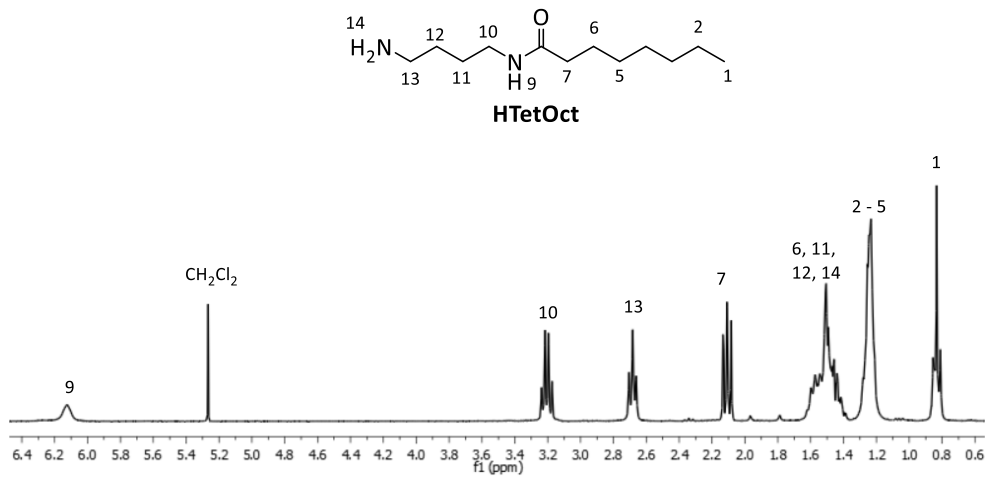
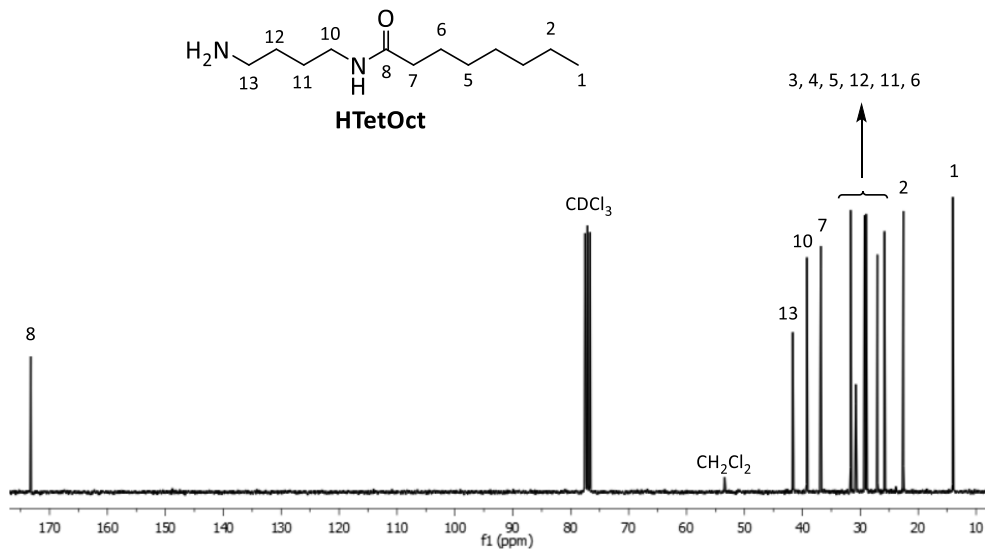


Figura 6.12. ¹³C RMN de BocTetOct

Figura 6.13. ^1H RMN de HTetOctFigura 6.14. ^{13}C RMN de HTetOct

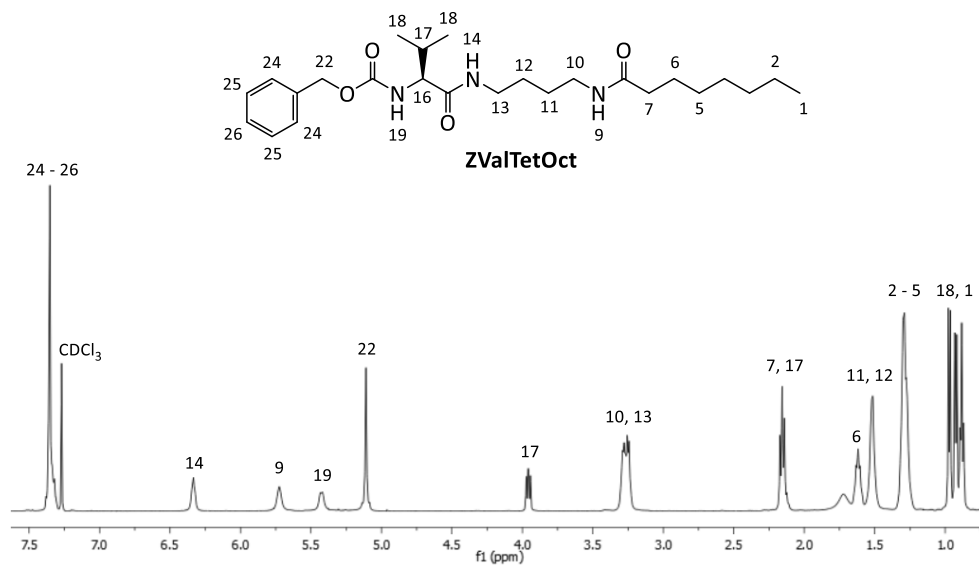


Figura 6.15. ^1H RMN de ZValTetOct

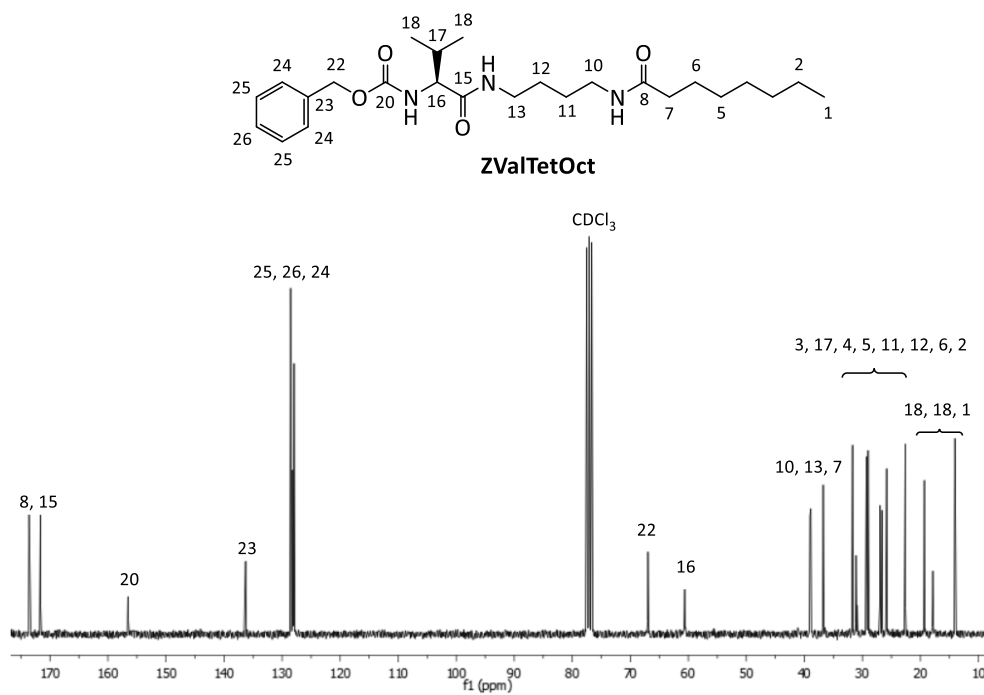
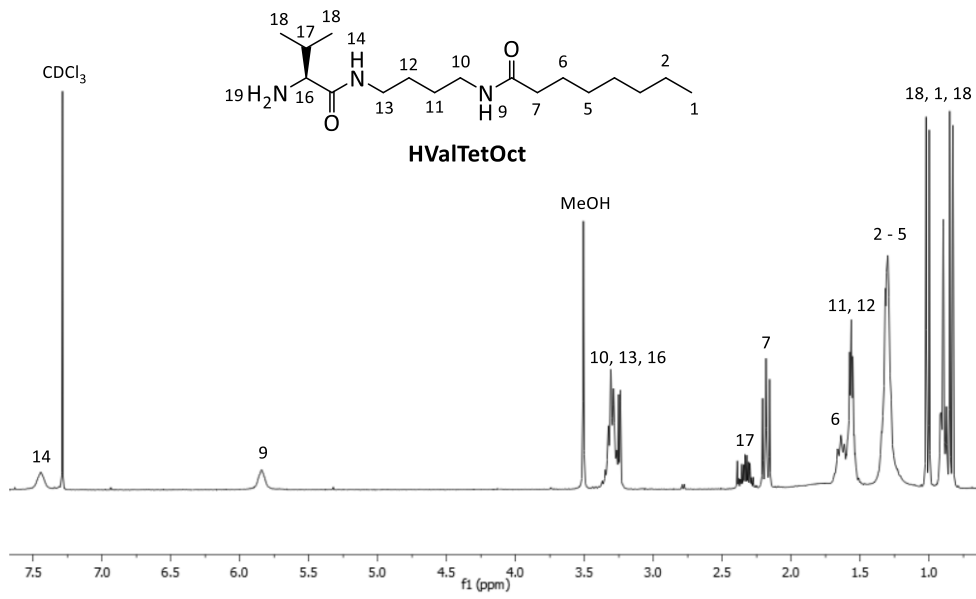
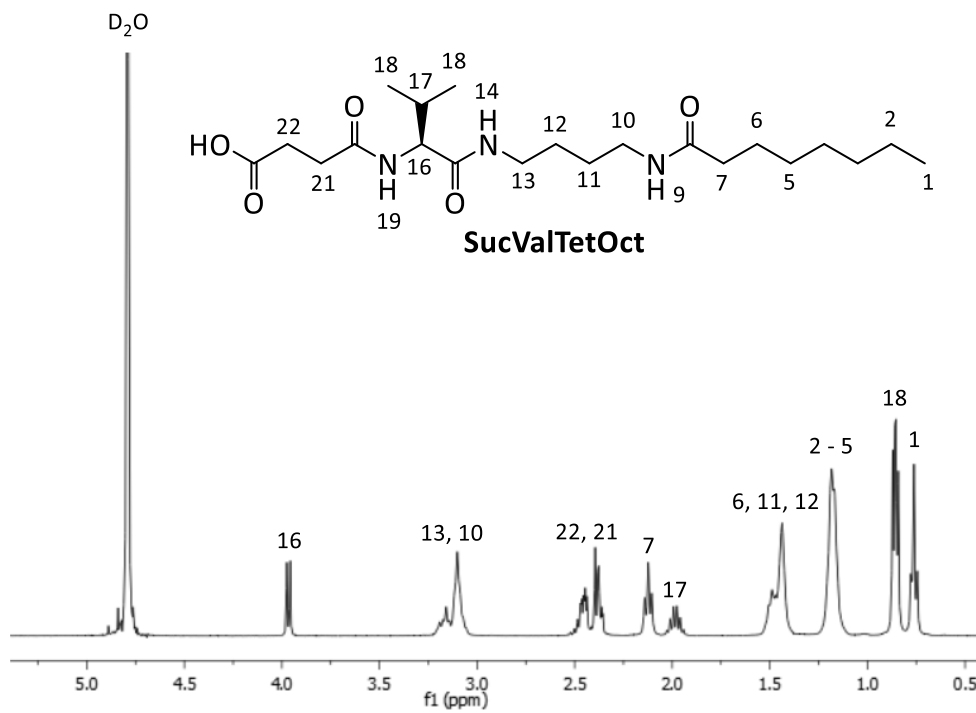


Figura 3.16. ^{13}C RMN de ZValTetOct

Figura 6.17. ^1H RMN de HValTetOctFigura 6.18. ^1H RMN de SucValTetOct

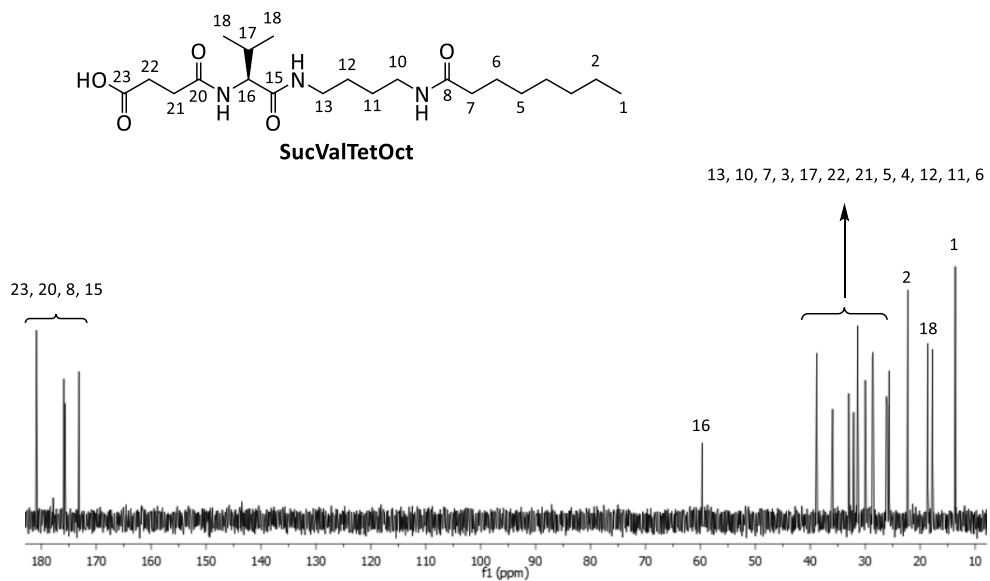


Figura 6.19. ^{13}C RMN de SucValTetOct

