

Tesis Doctoral

Diseño, síntesis y caracterización de derivados de bases de Tröger como potenciales ligandos en complejos luminiscentes de iones lantánidos

Trupp, Leandro Julián

2019

Este documento forma parte de las colecciones digitales de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en bibliotecadigital.exactas.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the digital collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in bibliotecadigital.exactas.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Trupp, Leandro Julián. (2019). Diseño, síntesis y caracterización de derivados de bases de Tröger como potenciales ligandos en complejos luminiscentes de iones lantánidos. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

https://hdl.handle.net/20.500.12110/tesis_n6680_Trupp

Cita tipo Chicago:

Trupp, Leandro Julián. "Diseño, síntesis y caracterización de derivados de bases de Tröger como potenciales ligandos en complejos luminiscentes de iones lantánidos". Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 2019.

https://hdl.handle.net/20.500.12110/tesis_n6680_Trupp

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Departamento de Química Orgánica

**Diseño, síntesis y caracterización de derivados de bases de
Tröger como potenciales ligandos en complejos
luminiscentes de iones lantánidos**

Tesis presentada para optar al título de
Doctor de la Universidad de Buenos Aires
en el área Química Orgánica

Lic. Leandro Julián Trupp

Directoras de tesis:

Dra. Beatriz Carmen Barja

Dra. Andrea Claudia Bruttomesso

Consejera de Estudios:

Dra. Rosa Erra-Balsells

Buenos Aires, 2019

RESUMEN

Diseño, síntesis y caracterización de derivados de bases de Tröger como potenciales ligandos en complejos luminiscentes de iones lantánidos

En el presente trabajo de Tesis se exploraron diversas estrategias con el objetivo de sintetizar potenciales ligandos multipodales contruidos en torno al núcleo de la Base de Tröger como arquitectura central, con miras a la preparación de complejos luminiscentes de lantánidos. Se diseñaron y obtuvieron diversos compuestos con entre dos y diez grupos carboxilato como unidad coordinante y con derivados de aminobenzoatos o anilinas como antena. Las técnicas sintéticas empleadas fueron escogidas para cada familia de ligandos en particular, comenzando todas ellas con la construcción del esqueleto dibenzodiazocínico en forma de “V” de la base de Tröger. Posteriormente, y una vez sintetizados también los precursores restantes necesarios, se obtuvieron los potenciales ligandos empleando como paso clave ya sea reacciones de alquilación directa, de formación de amida con agentes activantes o bien reacciones multicomponente de Ugi. Se extendió además el estudio a ligandos con esqueleto fenhomacínico derivados de la base de Tröger. Los compuestos obtenidos se caracterizaron estructuralmente por vías tanto experimentales (RMN, EM, espectroscopías de absorción y emisión) como teóricas (DFT), incluyendo análisis conformacionales cuando fuera necesario. Finalmente, se evaluó la factibilidad del uso de los potenciales ligandos sintetizados para la formación de complejos luminiscentes de iones lantánidos, los cuales fueron caracterizados desde el punto de vista espectroscópico.

Palabras clave: bases de Tröger, ligandos multipodales, complejos de lantánidos, luminiscencia, reacción multicomponente de Ugi.

ABSTRACT

Design, synthesis and characterization of Tröger's bases derivatives as potential ligands in luminescent lanthanide complexes

In this work, diverse strategies for the synthesis of potential multipodal ligands built using the Tröger's base core as a scaffold were explored, with the aim of preparing luminescent lanthanide complexes. Several compounds with two to ten carboxylate coordinating units and aminobenzoates or anilines as antenna moieties were designed and obtained. The synthetic techniques were chosen for each family of ligands, starting all of them with the preparation of the dibenzodiazocinic "V"-shaped skeleton of the Tröger's base. Afterwards, and once the other precursors were synthesized, the potential ligands were obtained either by means of alkylation reactions, amide coupling reactions or Ugi multicomponent reactions. This work was also extended to ligands with a phenhomazinic backbone derived from Tröger's bases. The synthesized compounds were structurally characterized both experimentally (NMR, MS, absorption and emission spectroscopies) as theoretically (DFT), including conformational analysis when necessary. Finally, the capability of the potential ligands for the formation of luminescent lanthanide complexes was assessed, and the latter were characterized spectroscopically.

Keywords: Tröger's bases, multipodal ligands, lanthanide complexes, luminescence, Ugi multicomponent reaction.

A mi familia

A mis amigos y amigas

A An

...V...

AGRADECIMIENTOS

A An, por haber siempre confiado en mí, mucho más que yo mismo. Por su paciencia, por siempre escucharme, respetarme, entenderme y apoyarme en mis decisiones. Por haber permitido que formáramos una relación de trabajo de equipo, y no sólo de directora/tesista, en la que podíamos discutir de igual a igual sin miedo. Por las muchas charlas de trabajo y de otros temas, incluyendo asados, helados y paseos varios. Por su generosidad para compartir su creatividad infinita, inteligencia y conocimiento. Por que su recuerdo, a pesar de todas las dificultades del último tiempo, se mantenga con cariño y con un nudo en la garganta de tristeza.

A Betty, por su paciencia, por su empuje, por las ganas, por la confianza desde el principio. Por bancarse los frenéticos últimos meses de ansiedad y las crisis varias. Por estar siempre disponible para charlar del trabajo y soportar mi terquedad. Por su humor y buena onda clave para pasar los momentos difíciles. Por la ayuda en la redacción y corrección de esta tesis (y las repetidas leídas de lo mismo una y otra vez), a pesar de que en su mayoría no forma parte de sus áreas de mayor experiencia.

A Javier, sin quien esta tesis tampoco habría sido posible. Por su generosidad, su apoyo, su calidez humana, por siempre estar presente. Por estar ahí en los momentos difíciles y por tomar la posta cuando fue necesario. Por facilitar que el labo sea una gran familia y permitir una confianza y un trato de igual a igual que no es común. Por las discusiones respecto a esta tesis y su revisión. Por ayudar a que la tesis tenga morna y coladera, tenga batuco y funaná.

A los chicos y las chicas del labo, que fueron a lo largo de estos años una gran compañía y un sostén fundamental en los momentos complicados. No puede haber mejor grupo de trabajo y voy a extrañar pasar el día a día con esta familia académica. Gracias por las tardes del *drink team*, por los “lindos días” de costanera, por las salidas varias, por las charlas de los almuerzos. Este trabajo no habría sido posible sin la amistad y la compañía de todos los días de Javo, Fer, Lore, Gaby, Ceci, Agus, Mati y Belu.

A Javo por haber estado siempre dispuesto a ayudarme, desde el día que empecé en el labo. A Gaby, por ser una fuente inagotable de consulta y por sus ricas y valiosas sugerencias. A Lore, por ser la mejor hermana mayor de la familia laboratoril, siempre buscando la armonía

y que la convivencia sea la mejor. A Mari y a Agus, por su ayuda con el trabajo sintético. A Edu, por su voluntad de colaborar siempre. A Lydia, por su generosidad y apoyo.

A los amigos/as y buenos compañeros/as del DQO con los que da gusto ir a tomar algo o quedarse charlando un rato en el pasillo: Vale, Diani, Yani, Lu, Agus, Vicky, Pau, Frank, Tom, Mati, Andy, Ale, Caro, Toba, Guille, Ale D., Nico L., Santi C., y más que me debo estar olvidando. También a los amigos/as y compañeros/as del DQIAQF, con los que compartí y disfruté la docencia o las charlas de pasillo en estos últimos años: Nati, Yami, Agos, Bruno, Mati, Dofi, Flor, Mauro y los demás.

A las distintas personas del DQO que me dieron una mano a lo largo de estos ya más de diez años de trabajo en el departamento, ya sea haciendo un RMN, prestando un reactivo o ayudando con algún equipo, entre los que quiero destacar a las chicas del L8, Diego N. y los chicos del L1, Sergio y Gaby, Nancy y Mica. A Carla por el respeto a pesar de las diferencias, y por su preocupación en estos últimos meses. A Rosa por nuestras conversaciones de libros y viajes y por dejarme elegir con libertad el plan de estudios. A Gerardo por estar siempre disponible cuando tuve alguna consulta o necesité un favor. A Guernot y José por los experimentos de RMN y por la buena onda siempre. A Gabriel y Evelyn por los espectros de masa. A Ana y al resto del personal de UMYMFOR.

Al grupo de fotoquímica y otros compañeros/as del DQIAQF por su ayuda sobre todo en los últimos meses de tesis: Gabriela, Enrique, Vir, Hernán, Rocío, Juan R., Juan B., Claudia, Vinco, etc. También a Ale por toda la ayuda con cualquier trámite que necesité en estos años. A los docentes con los que compartí clases que no sólo me enseñaron sino además me dejaron trabajar con gran libertad, principalmente a Horacio C., Gabriel G. y Mario T.. También a Nano G.L. por el curso de Python. A Laura y las compañeras de la OAQ, Cyn y Mer.

A la gente del CIBION, que también me ayudó en varios momentos. A Pedro, Alan, Nico Z. y Maru M. por su predisposición desinteresada para ayudarme a usar algún equipo o prestarme algún solvente.

A los distintos investigadores con los establecimos colaboraciones en estos años. Fundamentalmente a Sergio Laurella, que más allá de los cálculos computacionales incluidos en esta tesis demostró ser una gran persona y estar siempre presente para dar una mano. También a Javier Rodríguez y Cristina Tettamanzi, por los cálculos y la obtención de espectros

de RMN, respectivamente. A Erina Petrera, Leandro Monsalve, Alejandro Parise, Nathaniel Rosi, Mariela Videla y Carina Gaviglio, por distintas colaboraciones establecidas.

A Stéphane y Svetlana, por abrirme las puertas de su laboratorio en Orléans y brindarme todas las comodidades y la libertad para pasar una estadía que disfruté y aproveché mucho. Al personal del CBM que me ayudó tanto en las tareas administrativas (Christine y Marie Christine) como en la realización de espectros de RMN (Hervé) y de masa (Cyril y Guillaume). A los y las compañeros de grupo y laboratorio, Priscilla, Sandra, Josef e Ivana. A Alba, por los ratos de tan ansiada charla en español. A Salvo, por su simpatía y generosidad. A Adriana y Rémy, por ser mi familia postiza en París. Y sobre todo a Sandrine, Alex y Claire.

À Sandrine et Alex, pour m'avoir si bien accueilli, pour m'avoir aidé quand elles ne me connaissaient pas et elles n'avaient aucune obligation de le faire, pour m'intégrer si vite au groupe, pour s'occuper de que je ne restais à la dérive, pour m'aider à me familiariser avec le CBM et le labo. À Claire, pour les sorties après le labo, pour les « on y va ? » pour aller déjeuner, pour l'opéra, les verres, la glace des après-midis, pour la complicité et les conversations à propos de la vie. Aux trois, pour leur sympathie et amitié.

Al grupo de la facultad, los mejores amigos que podría haber pedido. A Lu, Mica y Pau, por su cariño, amistad, respeto y confianza; por estar siempre presentes y atentas, por compartir los momentos buenos y los no tanto, por su acompañamiento clave a la distancia durante los momentos difíciles en Francia y en los últimos meses de la tesis. A Alan, por los años de amistad y confianza y los muchos momentos lindos que compartimos. Al resto de los chiques, por las cenas, los viajes, las risas, por aceptarme, respetarme y quererme: Vero Q., Vero L., May, Nacho, Nico, Ale, Lau, Lean, Pol y a los demás que fueron parte del grupo en distintos momentos. A Anita, mi primera gran amiga de la facultad, por estar siempre presente a pesar de la distancia. A Martín, también por la amistad que se mantiene a lo largo de los años.

A los que me sufrieron como docente e igualmente se volvieron amigos: Santi, Nico Z., Clara, Nacho, Nati, Facu, Juli, Luquitas, Lauti, Chechen. Y especialmente a Eito, por ser un amigo de oro, con el que en poco tiempo logramos una confianza poco común. Por los increíbles viajes compartidos, por siempre preocuparse por cómo ando, por acompañarme en los momentos de soledad en Francia y de desesperación en los últimos meses de la tesis, porque sé que puedo contar con él cuando lo necesite.

A los chicos de Fulereno, por los diez años de partidos y pizzas/calzones/etc. posteriores, coronados con el tan ansiado ascenso a la A.

A los amigos de otros lugares que esta tesis me permitió conocer, tanto en el curso en Rosario como en la escuela de verano. En especial a les cordobeses Wal, Cyn y Clau, a quienes da mucho gusto encontrarse cada tanto.

A mi familia, porque sé que siempre van a estar. A mis papás, por el cariño, la preocupación, la ayuda, la confianza, por respetar mis decisiones y silencios y apoyarme. Por siempre buscar que tenga las mayores herramientas para poder hacer lo que me guste de la mejor manera posible, y por hacer siempre todos los esfuerzos a su alcance por darnos lo mejor. A Fede, por ser un ejemplo de resiliencia. Al tío Jaime y la tía Rosita, los tíos Santiago, María Luisa, Rosalía y Carlos y los primos Nico, Mati, Pablo, Gaby y Caro por el cariño y los lindos momentos compartidos. A mis abuelas, que lamento no haber disfrutado más. A Mapu y Zaia, aunque no lo vayan a entender.

A la Universidad Pública, en la que tengo la suerte y el orgullo de haber caído hace ya casi veinte años. A esta Facultad, que es una segunda casa y que además de formarme me permitió hacer docencia, investigación, fútbol y amigos. A los Departamentos de Química Orgánica y Química Inorgánica, Analítica y Química Física, por permitirme realizar este trabajo. A Conicet por la beca doctoral, y a UMYMFOR por el lugar de trabajo. A Bec.ar, por la beca para realizar la estadía en Francia. A SAIQO, por la ayuda económica para asistir a distintos congresos y al curso de Rosario. A la ACS, por la beca para asistir a la escuela de verano.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1. Introducción y objetivos generales	1
1.1. Las bases de Tröger: compuestos antiguos con vida moderna	3
1.1.1. Descubrimiento, síntesis y propiedades	3
1.1.2. Aplicaciones de las bases de Tröger	14
1.2. Iones de elementos lantánidos y sus aplicaciones en complejos luminiscentes	18
1.2.1. Descubrimiento, propiedades y principales aplicaciones de los iones lantánidos	18
1.2.2. Propiedades fotofísicas de los iones lantánidos y sus compuestos de coordinación	24
1.2.2.1. Breve introducción a la fotofísica de átomos y moléculas	24
1.2.2.2. Propiedades fotofísicas de los iones lantánidos	29
1.2.2.3. Química de coordinación de los iones lantánidos	34
1.2.2.4. Aplicaciones de los complejos luminiscentes de iones lantánidos	39
1.3. Diseño y estrategias elegidas en la síntesis de ligandos construidos en torno a la base de Tröger para la obtención de complejos luminiscentes de lantánidos	41
1.4. Objetivos generales	45
1.5. Referencias	45
 CAPÍTULO 2. Síntesis de potenciales ligandos con unidades coordinantes directamente conectadas a dibenzodiazocinas	 55
2.1. Introducción	57
2.2. Resultados y discusión	62
2.2.1. Derivados de dibenzodiazocinas con unidades coordinantes de tipo carboxilato	62
2.2.1.1. Construcción del esqueleto de la base de Tröger	62
2.2.1.2. Síntesis de T1	68
2.2.2. Derivados de dibenzodiazocinas con unidades coordinantes de tipo aminoacetato	69
2.2.2.1. Construcción del esqueleto de la base de Tröger	69
2.2.2.2. Síntesis de los intermediarios TA2 y TA4	75
2.2.2.3. Análisis conformacional y predicción de RMN de TA4 a través de cálculos DFT	82
2.2.2.4. Síntesis de TA1 y TA3	92

2.3. Conclusiones	93
2.4 Referencias	95

CAPÍTULO 3. Síntesis de potenciales ligandos derivados de bases de Tröger a través de reacciones de formación de amidas por acoplamiento con agentes activantes	99
3.1. Introducción	101
3.2. Resultados y discusión	105
3.2.1. Síntesis de ácidos carboxílicos con función coordinante de tipo iminodiacetato	105
3.2.2. Síntesis de amidas por acoplamiento con agentes activantes	112
3.2.2.1. Breve introducción a la síntesis de amidas	112
3.2.2.1.1. Utilización de carbodiimidas	113
3.2.2.1.2. Utilización de carbonildiimidazol	115
3.2.2.2. Síntesis de los intermediarios TC4 , TC5 y TC6	116
3.2.3. Síntesis de TC1 , TC2 y TC3	122
3.3 Conclusiones	125
3.4. Referencias	126

CAPÍTULO 4. Síntesis de potenciales ligandos derivados de bases de Tröger a través de reacciones multicomponente de Ugi	129
4.1. Introducción	131
4.2. Resultados y discusión	139
4.2.1. Búsqueda de condiciones de reacción utilizando sustratos sencillos como ensayo modelo de la reacción multicomponente de Ugi	139
4.2.2. Síntesis de intermediarios TU9 , TU10 y TU11	153
4.2.3. Síntesis de TU1 , TU2 y TU3	158
4.2.4. Pruebas de concepto con miras a desarrollos futuros	163
4.2.4.1. RMC de Ugi empleando la diamino–BT T4 y diversos isonitrilos	166
4.2.4.2. RMC de Ugi empleando la diisociano–BT T6	173
4.3. Conclusiones	188
4.4. Referencias	189

CAPÍTULO 5. Propiedades espectroscópicas de bases de Tröger sencillas	191
--	-----

5.1. Introducción	193
5.2. Resultados y discusión	197
5.2.1. Síntesis de la 2-amino-8-isociano base de Troger asimétrica T7	197
5.2.2. Propiedades fotofísicas de BTs simples	206
5.2.3. Estudio de RMN de la diformamido–BT T5	219
5.2.3.1. Espectros en cloroformo–d a temperatura ambiente	219
5.2.3.1.1. Región A – Formamida	224
5.2.3.1.2. Región B – Hidrógenos aromáticos	226
5.2.3.1.3. Región C – Hidrógenos del núcleo Tröger	228
5.2.3.1.4. Región D –Metilo	229
5.2.3.2. Efecto del solvente en el espectro de RMN ^1H de la diformamido–BT T5	230
5.2.3.3. Espectros de RMN de la diformamido–BT T5 a temperatura variable	239
5.3. Conclusiones	243
5.4. Referencias	244

CAPÍTULO 6. Caracterización fotofísica de los potenciales ligandos sintetizados y estudio de su capacidad de formación de complejos luminiscentes de iones lantánidos

	249
6.1. Introducción	251
6.2. Resultados y discusión	258
6.2.1. Compuesto T1	258
6.2.1.1. Propiedades fotofísicas de T1	258
6.2.1.2. Estudios de la capacidad de T1 de formación de complejos de lantánidos	260
6.2.2. Compuestos TA1 y TA3	267
6.2.2.1. Propiedades fotofísicas de TA1 y TA3	267
6.2.2.2. Estudios de la capacidad de TA1 de formación de complejos de lantánidos	268
6.2.2.3. Estudios de la capacidad de TA3 de formación de complejos de lantánidos	271
6.2.2.4. Estudios de la capacidad de TA3 de formación de complejos con metales de transición	274
6.2.2.5. Estudios de la desactivación de la luminiscencia del complejo TA3:Tb³⁺ por acción de Cu²⁺	279
6.2.3. Compuestos TC1 , TC2 y TC3	281
6.2.3.1. Propiedades fotofísicas de TC1 , TC2 y TC3	281

6.2.3.2. Estudios de la capacidad de TC1 y TC2 de formación de complejos de lantánidos	283
6.2.3.3. Estudios de la capacidad de TC3 de formación de complejos de lantánidos	286
6.2.4. Compuestos TU1 , TU2 y TU3	288
6.2.4.1. Propiedades fotofísicas de TU1 , TU2 y TU3	288
6.2.4.2. Estudios de la capacidad de TU1 y TU2 de formación de complejos de lantánidos	290
6.2.4.3. Estudios de la capacidad de TU3 de formación de complejos de lantánidos	292
6.2.5. Resumen de los resultados obtenidos	294
6.3. Conclusiones	297
6.4. Referencias	298
 CAPÍTULO 7. Consideraciones finales	 303
 CAPÍTULO 8. Detalles experimentales	 309
8.1. Síntesis y caracterización de compuestos orgánicos	311
8.1.1. Consideraciones sintéticas generales y métodos de elucidación estructural	311
8.1.2. Técnicas sintéticas experimentales y caracterización de los compuestos obtenidos en el Capítulo 2	312
8.1.3. Técnicas sintéticas experimentales y caracterización de los compuestos obtenidos en el Capítulo 3	320
8.1.4. Técnicas sintéticas experimentales y caracterización de los compuestos obtenidos en el Capítulo 4	335
8.1.5. Técnicas sintéticas experimentales y caracterización de los compuestos obtenidos en el Capítulo 5	353
8.2. Cálculos computacionales	355
8.3. Espectroscopía de absorción y emisión	356
8.3.1. Obtención de espectros estacionarios de absorción y emisión/excitación	356
8.3.2. Determinación de rendimientos cuánticos de emisión	357
8.3.3. Determinación de tiempos de vida de fluorescencia de moléculas orgánicas	359
8.3.4. Determinación de tiempos de vida de luminiscencia de complejos de terbio	362
8.4. Referencias	363
8.5. Apéndice	365

8.5.1. Estructuras de los derivados de bases de Tröger sintetizados	365
8.5.1.1. Bases de Tröger sencillas (Compuestos T)	365
8.5.1.2. Bases de Tröger y derivados alquilados (Compuestos TA)	367
8.5.1.3. Bases de Tröger con enlaces amida productos de reacciones de acoplamiento (Compuestos TC)	368
8.5.1.4. Bases de Tröger con enlaces amida productos de reacciones multicomponente de Ugi (Compuestos TU)	370
8.5.2. Código de Python para determinación de rendimientos cuánticos	375

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Ac ₂ O	anhídrido acético
AcOEt	acetato de etilo
ADN	ácido desoxirribonucleico
BOC	<i>t</i> -butoxicarbonil
BT	base de Tröger
CCD	cromatografía en capa delgada
CLSA	análisis de perfil de línea
COSY	espectroscopía de correlación
DCC	diciclohexil carbodiimida
DCM	diclorometano
DCU	diciclohexilurea
DEPT	amplificación no distorsionada por transferencia de polarización
DFT	teoría del funcional de la densidad
DIC	diisopropil carbodiimida
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4,4'-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	1-etil-3-(3'-dimetilamino) carbodiimida
EtBrAc	bromoacetato de etilo
EtOH	etanol
EXSY	espectroscopía de intercambio
GIAO	orbitales atómicos independientes de calibración (<i>gauge</i>)
GP	grupo protector
HAcO	ácido acético
HMBC	espectroscopía de correlación heteronuclear a enlaces múltiples
HOMO	orbital molecular ocupado de mayor energía
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
HR-ESI	espectrometría de masa de alta resolución de ionización por electrospray
HSQC	espectroscopía de coherencia cuántico simple heteronuclear

ICT	transferencia de carga intramolecular
ISC	cruce entre sistemas
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
Ln	lantánido
LUMO	orbital molecular desocupado de menor energía
MeBrAc	bromoacetato de metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
NOE	efecto Overhauser nuclear
NOESY	espectroscopía de efecto Overhauser nuclear
PCM	modelo del continuo polarizable
pTsCl	cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo
py	piridina
RMC	reacción multicomponente
RMN	resonancia magnética nuclear
SCRF	campo de reacción autoconsistente
t.a.	temperatura ambiente
^t BuBrAc	bromoacetato de <i>t</i> -butilo
^t BuOH	<i>t</i> -butanol
TCSPC	conteo de fotones individuales correlacionado en el tiempo
TFA	ácido trifluoroacético
TfO ⁻	trifluorometansulfonato (triflato)
THF	tetrahidrofurano
UV	ultravioleta

CAPÍTULO 1

Introducción y objetivos generales

1.1. Las bases de Tröger: compuestos antiguos con vida moderna

¿Existen moléculas excitantes en química orgánica? Sí: las moléculas pueden ser geométrica y simétricamente atractivas, armoniosas, hermosas para mirar, y también tener propiedades fascinantes. Los descubrimientos en numerosos esqueletos moleculares, como la Base de Tröger entre otros, vuelven esta pregunta incluso más actual.

Fritz Vögtle, 1989[†]

1.1.1. Descubrimiento, síntesis y propiedades

En su trabajo pionero “Sobre algunas bases medianas resultantes de formaldehídos nacientes”[‡] de 1887, el químico alemán Julius Tröger, entonces de 25 años, describió la preparación de un nuevo producto que había obtenido inintencionadamente por condensación de *p*-toluidina con dimetoximetano (dimetil acetal de formaldehído, CH₂(OMe)₂) en ácido clorhídrico concentrado, en el marco de su trabajo doctoral en la Universidad de Leipzig¹. El compuesto sintetizado fue llamado simplemente “base C₁₇H₁₈N₂” por su fórmula molecular, ya que Tröger no fue capaz de determinar su estructura, lo que le valió una calificación mediocre en su tesis doctoral². Decía Tröger: “Aunque no he logrado establecer la constitución de la base C₁₇H₁₈N₂ mediante experimentos de fisión u oxidación, los derivados (...) en los que se produjo una escisión parcial hablan de la (...) composición **1-1887**” (Figura 1.1).

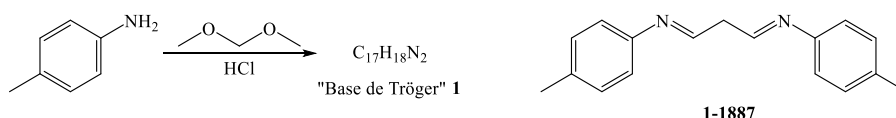


Figura 1.1. Reacción de condensación de *p*-toluidina con dimetoximetano realizada por J. Tröger y estructura propuesta por él mismo para el producto obtenido.

[†] Fragmento adaptado del prólogo de su libro “*Reizvolle Moleküle der Organischen Chemie*”, que se puede traducir como “*Moléculas excitantes en Química Orgánica*”

[‡] Título original en alemán: “*Über einige mittelst nascirenden Formaldehydes entstehende Basen*”

La estructura del compuesto llamado a partir de entonces “Base de Tröger” se mantuvo en disputa por casi medio siglo. Mientras algunos autores propusieron estructuras que ni siquiera cumplían con la fórmula molecular hallada^{3,4}, Eisner y Wagner⁵ sugirieron en 1934 la estructura **1-1934**, que permitía racionalizar algunas observaciones experimentales como la formación de los diacetil- y dinitrosoderivados, pero que era poco probable desde el punto de vista estereoquímico (*Figura 1.2*).

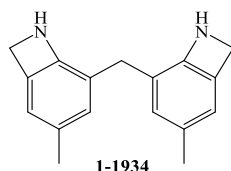


Figura 1.2. Estructura propuesta por Eisner y Wagner para la Base de Tröger.

Fue Spielman⁶ quien en 1935 propuso la estructura que finalmente sería aceptada para la Base de Tröger, a partir de sus experimentos que indicaban que era poco probable tanto la presencia de hidrógenos unidos a nitrógeno como de un enlace doble N=C. Además, había obtenido un derivado diacetilado en una reacción que involucraba la pérdida de un átomo de carbono, lo que era consistente con la existencia de un puente endometileno. De esta manera, Spielman propuso que la Base de Tröger era en efecto la 2,8-dimetil-6*H*,12*H*-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocina **1**, que se presenta en la *Figura 1.3* junto con la numeración asignada a cada átomo para este tipo de moléculas (IUPAC).

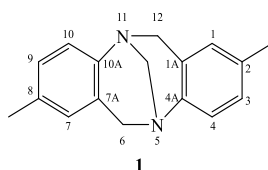


Figura 1.3. Estructura de la Base de Tröger y numeración asignada a cada átomo.

Estos compuestos se caracterizan por su ciclo central de tipo diazocina, categoría que incluye a toda estructura heterocíclica con seis átomos de carbono y dos de nitrógeno. En este caso, los átomos de nitrógeno se encuentran a cuatro enlaces de distancia, y de allí su denominación de [1,5]diazocina. Además, se tienen dos anillos aromáticos a uno y seis enlaces de distancia de ambos átomos de nitrógeno, y por ello se emplea el prefijo “dibenzo[*b,f*]”, donde

la posición *a* corresponde a uno de los nitrógenos. En la presente Tesis se hará referencia al esqueleto dibenzodiazocínico para indicar esta estructura tricíclica de forma genérica.

La numeración de estos compuestos comienza por el carbono en posición *para* a uno de los átomos de nitrógeno (por convención, el que se grafica hacia la derecha de la molécula), y de allí que se indique con el prefijo “5,11-metano” la presencia del puente endometileno entre los nitrógenos, ubicados en posiciones 5 y 11. Se agrega finalmente el término “-6*H*,12*H*” ya que la estructura genérica de las diazocinas consta de cuatro dobles enlaces, dos de los cuales (los que involucrarían a los carbonos 6 y 12) no están presentes en la Base de Tröger.

La Base de Tröger consta entonces de dos anillos aromáticos fusionados por una unidad bicíclica alifática de metanodiazocina, cuyo puente metileno previene la inversión piramidal de los dos átomos de nitrógeno y los hace en consecuencia centros estereogénicos estables. Esta configuración fija produce que la Base de Tröger sea una molécula quiral con simetría C_2 , y que puede existir como los enantiómeros *R,R* y *S,S* (Figura 1.4). La Base de Tröger diasteromérica (*R,S*) es geoméricamente inviable.

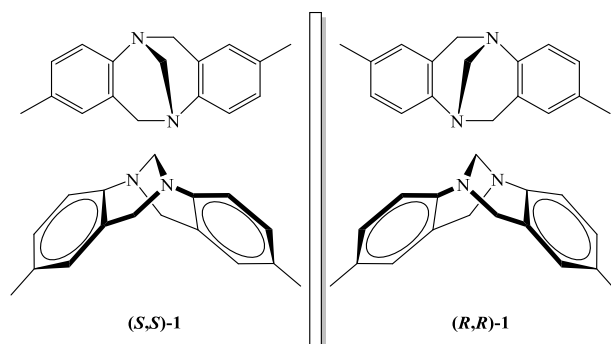


Figura 1.4. Geometría de los enantiómeros de la Base de Tröger.

Quien primero reconoció la naturaleza quiral de la Base de Tröger fue Vladimir Prelog, luego ganador del Premio Nobel, que además realizó en 1944 la separación de los dos enantiómeros por columna cromatográfica empleando una fase estacionaria especialmente preparada con hidrato de (+)- α -lactosa⁷. Este trabajo representó no sólo la primera resolución de una amina quiral con átomos de nitrógeno estereogénicos, sino que también fue la primera aplicación preparativa útil de la cromatografía con una fase estacionaria quiral².

Sin embargo, fue recién 40 años después, y casi un siglo más tarde de su primera preparación, que la estructura de la Base de Tröger fue confirmada por difracción de Rayos X de monocristal, gracias al trabajo realizado por el grupo de Wilcox⁸ (Figura 1.5). La

configuración absoluta fue finalmente definida en 1991⁹, cuando el análisis de una sal diastereomérica que contenía un contraión quiral de configuración conocida concluyó que la (+)-Base de Tröger era el enantiómero *S,S*.

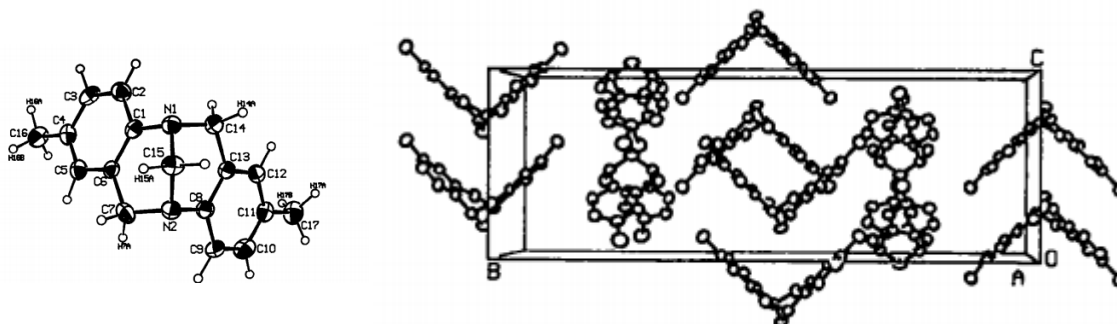


Figura 1.5. Estructura tridimensional de la Base de Tröger (izquierda) y empaquetamiento molecular (derecha) obtenidos por cristalografía de Rayos X⁸.

Fue precisamente el trabajo de Wilcox en la segunda mitad de la década de 1980 el que promovió el resurgimiento del interés en los análogos de la Base de Tröger, dada la particular geometría en forma de “V” de la molécula con los anillos aromáticos aproximadamente perpendiculares el uno al otro. Este tipo de bloques de construcción con geometrías rígidas bien definidas son muy convenientes en síntesis orgánica, ya que permiten el control sobre la disposición de diferentes sustituyentes en ubicaciones predecibles.

Además, la geometría particular de los análogos de la Base de Tröger permite alcanzar diseños moleculares poco usuales, que como se mostrará luego pueden ser aprovechados en diversos campos como reconocimiento molecular, desarrollo de medicamentos, química bioorgánica y supramolecular y para el diseño de dispositivos ópticos y optoelectrónicos entre otros. Incluso F. Vögtle¹⁰ incluyó a la base de Tröger en su libro “*Moléculas excitantes en Química Orgánica*” de 1989, en el que presenta una veintena de compuestos –tales como el cubano, el adamantano, el circuleno, el azuleno y el ciclofano, por ejemplo– que considera atractivos o fascinantes, fundamentalmente por su geometría y propiedades estereoquímicas.

Si bien estrictamente el término “derivados de la Base de Tröger” hace referencia a derivados de la 2,8-dimetil-6*H*,12*H*-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocina **1**, actualmente se acepta el uso indistinto de esta denominación y de “análogos de la Base de Tröger” para hacer referencia a compuestos con la estructura madre 6*H*,12*H*-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocina **2** (Figura 1.6), independientemente de los sustituyentes de los anillos aromáticos². En la presente Tesis estos compuestos se llamarán de forma global “bases de Tröger” o “BTs”,

y el término “derivado” o “análogo” se empleará de modo más laxo. Dada la quiralidad de las bases de Tröger, estas moléculas son disimétricas[†], por lo que se empleará este término cuando los sustituyentes de ambos anillos aromáticos sean iguales y se utilizará la caracterización de un compuesto como “asimétrico”[‡] cuando los sustituyentes sean distintos^{11,12}.

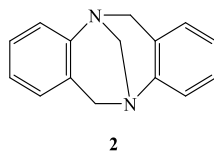


Figura 1.6. Estructura madre 6H,12H-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocina de las bases de Tröger

La principal particularidad de las BTs, es decir, la perpendicularidad de los anillos aromáticos, fue confirmada por cristalografía de Rayos X para un gran número de compuestos, más de treinta de los cuales (los publicados hasta 2005) fueron analizados por el grupo de Elguero¹³. Entre las 37 bases de Tröger o análogos considerados (tanto disimétricos como asimétricos y con sustituyentes variados), el ángulo formado por los planos que contienen los anillos aromáticos varió entre 85° y 104°, con un promedio de 95°.

Como se mencionó previamente, la técnica original empleada para la síntesis de bases de Tröger involucraba la condensación de una anilina y dimetoximetano en ácido clorhídrico acuoso. Con el transcurso del tiempo el abanico de metodologías se amplió notoriamente, pero prácticamente todas consisten en variaciones de las condiciones originales, empleando un equivalente sintético de metileno –en general formaldehído o un precursor, tal como paraformaldehído, hexametilentetramina o dimetilsulfóxido– que es tratado con la anilina correspondiente en la presencia de un ácido de Lewis, como por ejemplo ácido acético, ácido metansulfónico o una solución acuosa o alcohólica de ácido clorhídrico (*Figura 1.7*).

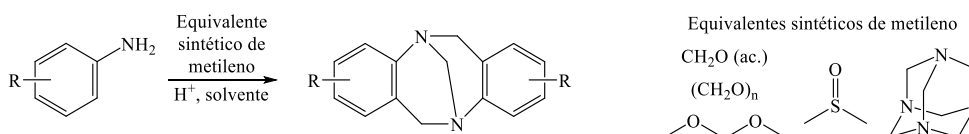


Figura 1.7. Reacción general de formación de bases de Tröger y equivalentes sintéticos de metileno usualmente empleados.

[†] Un objeto disimétrico es todo aquel que no es superponible con su imagen especular.

[‡] Algunos autores utilizan el término “insimétrico” (*unsymmetrical*) para diferenciar estos compuestos de aquellos obtenidos por síntesis asimétrica.

No obstante, las condensaciones basadas en esta metodología general empleadas por más de un siglo demostraron ser altamente sensibles tanto a las propiedades electrónicas de los sustituyentes de la anilina como al patrón de sustitución, limitando fuertemente su aplicabilidad. Así, durante muchos años se creyó que sólo era posible obtener productos con sustituyentes electrodonores en el anillo aromático, en tanto que la posición *para* a la amina debía estar ocupada para evitar polimerizaciones^{2,14}.

Las limitaciones observadas experimentalmente pueden ser racionalizadas en términos del mecanismo de reacción generalmente aceptado¹⁵, que se presenta en la *Figura 1.8*. El primer paso es la condensación catalizada por ácido de la anilina **A** con formaldehído, para dar el intermediario de tipo iminio **B** que luego produce el ataque electrofílico sobre la posición *orto* libre de otro equivalente de anilina **A**. La *o*-aminobencilamina **C** sufre luego una ciclación para dar la tetrahidroquinazolina **D**, que posteriormente vuelve a formar un intermediario de tipo iminio (**E**). Esta especie finalmente sufre una sustitución electrofílica intramolecular por ataque del metileno sobre la posición *orto* libre del anillo aromático distante para dar el producto final.

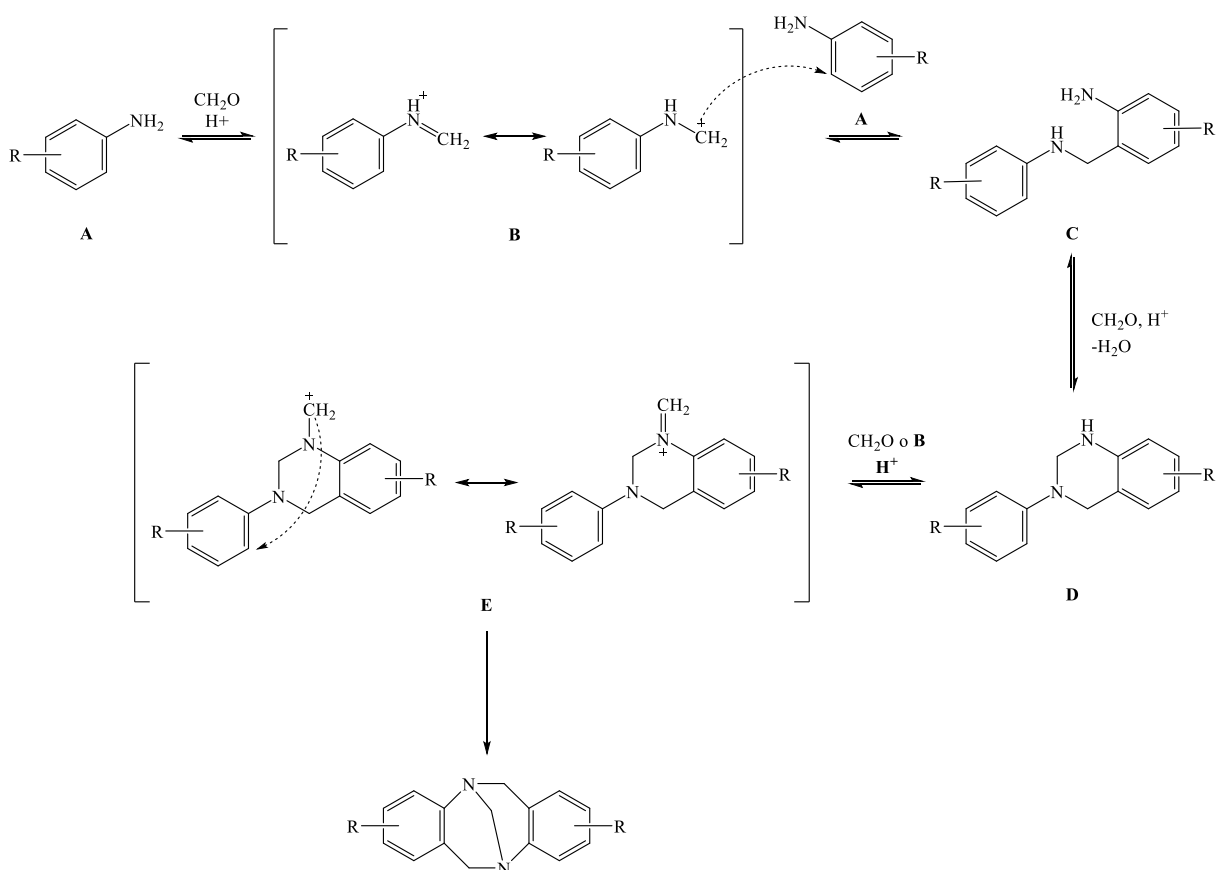


Figura 1.8. Mecanismo de reacción generalmente aceptado para la obtención de bases de Tröger a partir de anilinas¹⁵.

Los estudios mecanísticos realizados desde mediados de la década de 1930^{5,16-18} mostraron que los pasos limitantes de la velocidad de reacción son la conversión de la tetrahydroquinazolina **D** en el intermediario reactivo **E** y su posterior sustitución electrofílica intramolecular. Así, cuando la anilina de partida contiene grupos electroattractores, se reduce significativamente la nucleofilicidad del nitrógeno de la amina secundaria en **D** a la vez que se ralentizan las sustituciones electrofílicas en **B** y **E**.

Sin embargo, a pesar de los resultados experimentales obtenidos durante más de un siglo y de lo predicho a partir del mecanismo de reacción, Jensen y Wärnmark¹⁹ lograron en 2001 la formación de bases de Tröger (de aquí en adelante denominada también con el neologismo “trögerización”[†]) de diversas anilinas halogenadas. Estos compuestos, hasta el momento inasequibles con las técnicas utilizadas al partir de anilinas desactivadas, fueron obtenidos empleando paraformaldehído como equivalente de metileno y ácido trifluoroacético como solvente y ácido de Lewis simultáneamente, en condiciones suaves de reacción como temperatura ambiente y tiempos variables entre tres horas y cuatro días.

Si bien el mecanismo propuesto en la *Figura 1.8* aún se mantiene como el aceptado, todavía no se alcanzó un consenso respecto al porqué de la mayor aplicabilidad de la metodología del grupo de Wärnmark. Originalmente, los autores sostuvieron que en ácido trifluoroacético la concentración de formaldehído protonado, necesario para la transformación de **D** a **E**, es mayor que en ácido clorhídrico acuoso o en etanol, y por lo tanto acelera el paso controlante de la velocidad. En tanto, el grupo de Sergeyev²⁰ propuso que el paso lento es en cambio la formación del producto final **F** y que, considerando que el formaldehído siempre se encuentra en exceso en el medio de reacción, la conversión de **D** a **E** debe involucrar otro electrófilo, como por ejemplo el catión iminio **B**. Si bien esta hipótesis es respaldada por ciertas observaciones experimentales, como el aislamiento de un 51 % de la tetrahydroquinazolina **E** para la reacción de 2,4-dibromoanilina, no permite justificar la influencia del ácido trifluoroacético en la misma.

Más allá de la controversia respecto al mecanismo de reacción, el grupo de Sergeyev extendió la metodología del grupo de Wärnmark a una mayor variedad de sustratos, y permitió así superar tanto la necesidad de proteger la posición *para* de la anilina de partida como el requisito de sustituyentes electrodonores. Resultó posible entonces acceder a una mucho más amplia biblioteca de bases de Tröger, que incluye grupos electroaceptores tales como

[†] El término “trögerización” (*trögerization*) fue acuñado por Dolenský et al.¹⁴ en uno de los primeros *reviews* exhaustivos sobre las bases de Tröger.

halógenos, trifluorometilo y ésteres, e incluso nitro en presencia de algún grupo electrodonor adicional que actúe a modo de compensación de la desactivación del grupo $-\text{NO}_2$.

De esta manera, el abanico de bases de Tröger accesibles sintéticamente en la actualidad es amplio, en muchos casos con procedimientos experimentales sencillos y eficientes. En principio, si bien en general la reacción está favorecida cuando existen sustituyentes electrodonores en el anillo aromático, el único requisito que debe cumplir indefectiblemente la anilina es tener al menos una posición *orto* libre de modo de poder formar el anillo diazocínico. Esta versatilidad en los sustituyentes, junto con la estabilidad del núcleo de las bases de Tröger ante metodologías experimentales habituales, permite someter compuestos de este tipo a una gran variedad de reacciones.

La elucidación definitiva de la estructura y la geometría de la base de Tröger por parte del grupo de Wilcox, así como el incremento de las metodologías sintéticas –cuyo puntapié inicial fue el trabajo de Wärnmark de 2001– produjo un aumento sostenido del número de publicaciones en los últimos 20 años, tanto desde el enfoque sintético como desde sus aplicaciones, como se verá luego. Así, de los cerca de 460 trabajos publicados hasta el momento que incluyen el término “*Tröger’s base*” en su título, resumen o palabras clave (búsqueda realizada en *scopus.com*), casi el 90 % fue publicado desde 1998. El número de publicaciones por año entre 1986 y 2018 se presenta en la *Figura 1.9*.

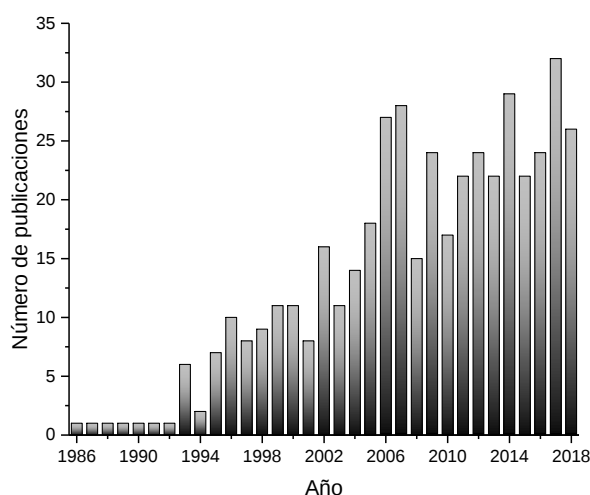


Figura 1.9. Número de publicaciones por año que incluyen el término “*Tröger’s base*” en su título, resumen o palabras clave (*scopus.com*).

En particular, uno de los bloques de construcción más frecuentemente utilizados son los derivados halogenados de BTs, que fueron empleados por ejemplo como sustratos en reacciones de acoplamiento de Sonogashira^{21–23}, Suzuki²² y Corriu–Kumada¹⁹, y en nuestro grupo en reacciones de acoplamiento cruzado C–N de Buchwald–Hartwig²⁴. Además, a través de un intercambio halógeno/litio el grupo de Wärnmark accedió a los derivados litiados²⁵, que a su vez permitieron obtener sustratos adecuados para acoplamientos de Suzuki, Negishi y Stille²⁶. También a partir de los intermediarios litiados fue posible acceder a formil- y carboxi-BTs por reacción con un electrófilo adecuado²⁵ (Figura 1.10).

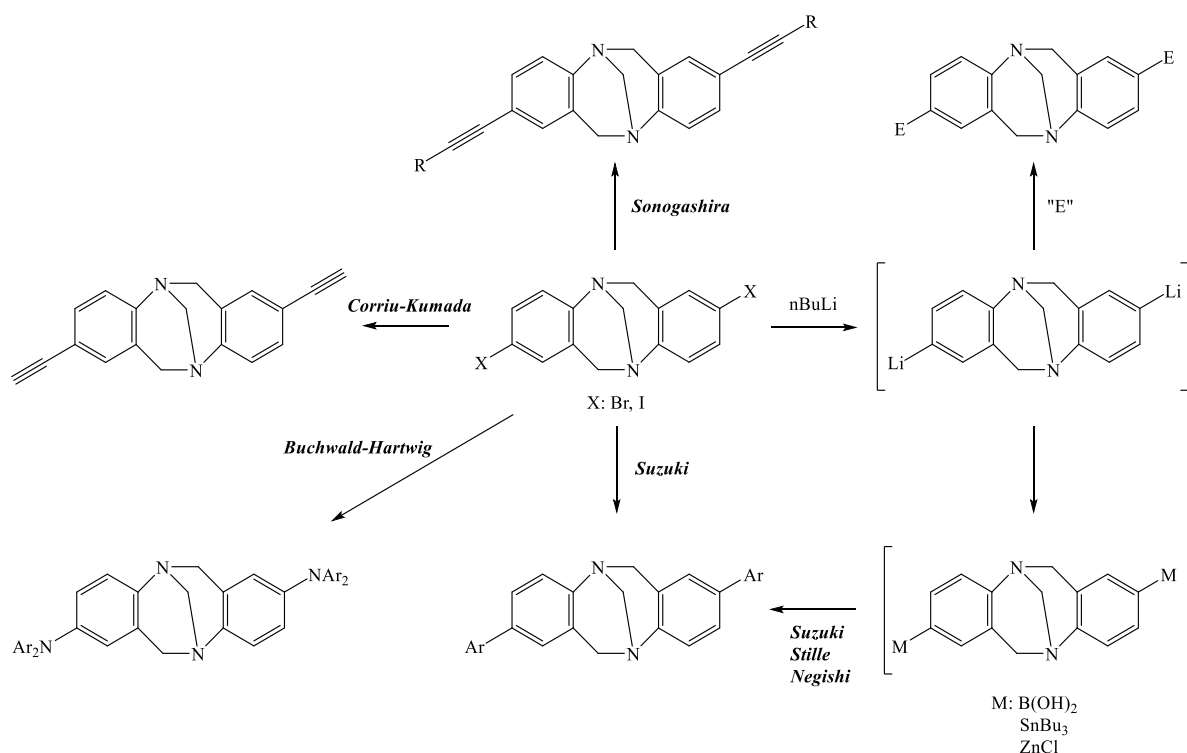


Figura 1.10. Reacciones de acoplamiento realizadas sobre bases de Tröger halogenadas.

Como se detallará en el **Capítulo 2**, otro de los bloques de construcción asequible más empleado son las BTs con grupos amino. Por ejemplo, el grupo de Lützen las utilizó para la preparación de iminas^{27,28} y de amidas²⁹, mientras que el de Sergeyev para obtener una tiourea por reacción con un isotiocianato³⁰ y el de Kazem–Rostami para alcanzar diazoderivados^{31,32} (Figura 1.11). En nuestro grupo fueron también empleadas como punto de partida en acoplamientos de Buchwald–Hartwig para construir triarilaminas, en casos en los que el acoplamiento alternativo, entre la BT halogenada y una diamina, no resultó favorable (resultados aún no publicados y fuera del alcance de la presente Tesis doctoral).

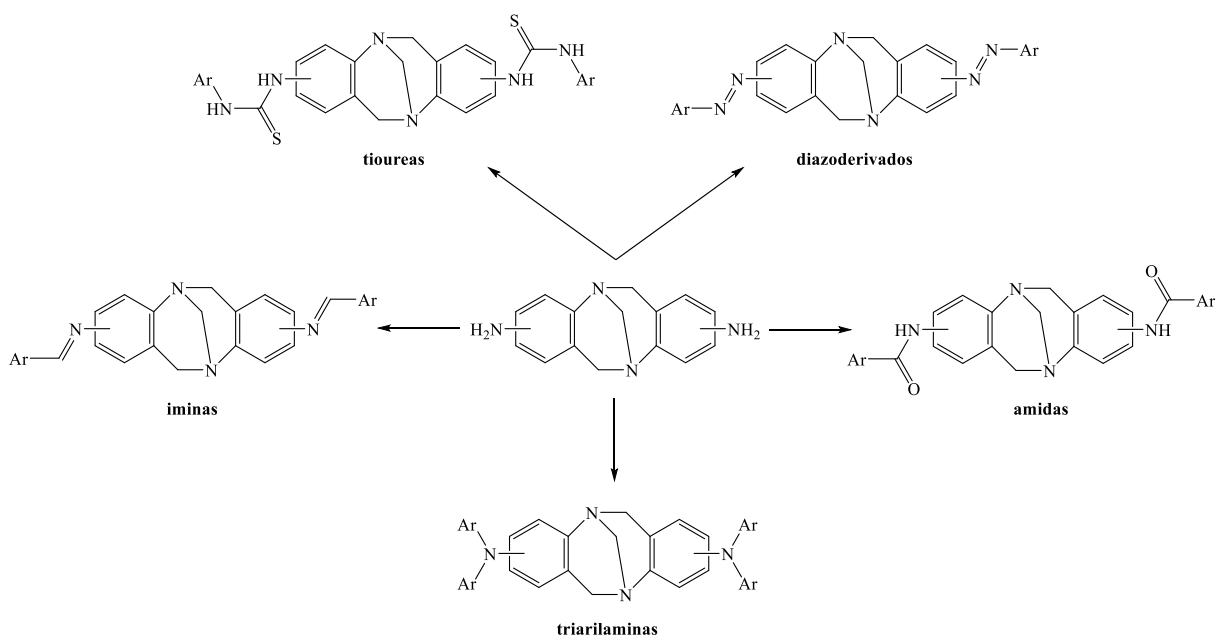


Figura 1.11. Reacciones realizadas sobre bases de Tröger con grupos amino.

Por otro lado, también es posible realizar modificaciones sobre el ciclo central de la base de Tröger. Harmata y sus colaboradores^{33–35} realizaron la alquilación de los metilenos bencílicos, obteniendo el producto *exo*-monosustituido y en un segundo paso el *exo,exo*-disustituido por metalación y posterior reacción con un electrófilo (*Figura 1.12*).

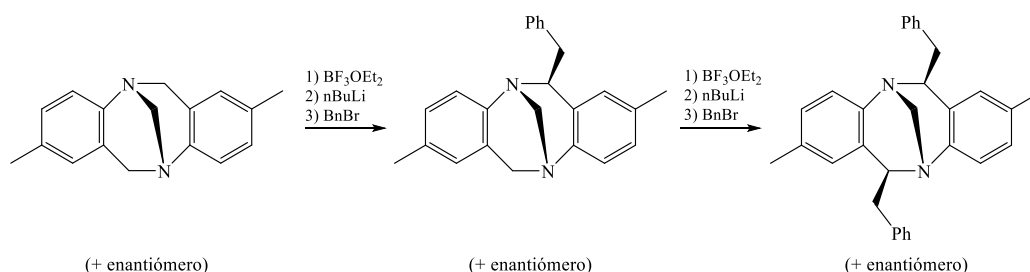


Figura 1.12. Obtención de derivados *exo*-sustituidos de bases de Tröger^{33–35}.

En tanto, el propio grupo de Harmata junto con el de Wärnmark desarrollaron una metodología para oxidar uno o ambos metilenos bencílicos por reacción con permanganato de potasio en presencia de cloruro de benciltriethylamonio³⁶, dando derivados mono y bislactámicos que luego fueron empleados en reacciones de Wittig³⁷. La reducción de las olefinas permitió finalmente obtener bases de Tröger *endo*-monosustituidas y *endo,endo*-disustituidas, potencialmente más útiles que los *exo*-análogos al dirigir los sustituyentes del anillo diazocínico hacia el interior de la cavidad quiral (*Figura 1.13*).

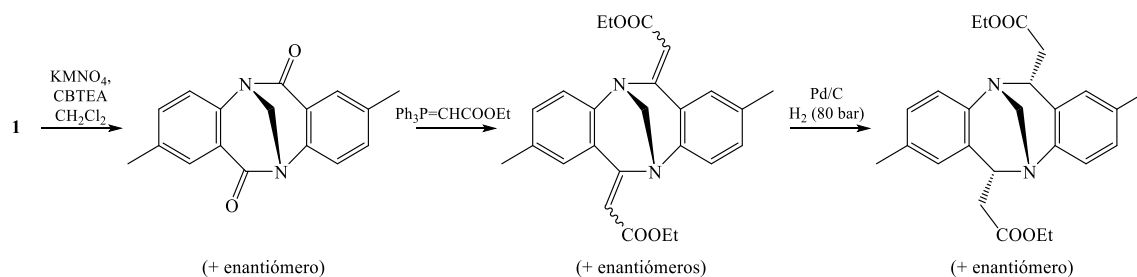


Figura 1.13. Obtención de derivados *endo*-sustituidos de bases de Tröger^{36,37}.

Por otro lado, como se mencionó previamente y se profundizará en el **Capítulo 2**, es posible producir la alquilación o acetilación de los nitrógenos de la diazocina central con pérdida del puente endometileno. Además, este puente puede ser modificado por otro, lo que por ejemplo podría permitir la introducción de grupos funcionales susceptibles a polimerizaciones, anclaje sobre superficies, bioconjugaciones, etc. Los primeros en producir el intercambio del puente de una base de Tröger en un único paso de reacción fueron Hamada y Mukai³⁸, que en 1996 sustituyeron el puente metileno por uno etileno por tratamiento con dibromoetano (*Figura 1.14*).

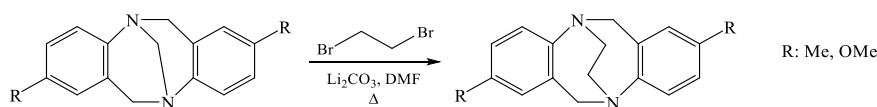


Figura 1.14. Reacción de sustitución del puente metileno de bases de Tröger por tratamiento con dibromoetano³⁸.

Finalmente, una nueva metodología con mucha mayor potencialidad fue desarrollada en 2012 por el grupo de Periasamy³⁹, que realizó la modificación del puente endometileno por tratamiento de la Base de Tröger con diversos aldehídos, cetonas o formamidas en presencia de un ácido de Lewis como tetracloruro de titanio u oxiclórico de fósforo. De esta manera, Periasamy obtuvo productos que mantuvieron la presencia de un puente endometileno, pero con diversos sustituyentes en ese átomo de carbono (*Figura 1.15*).

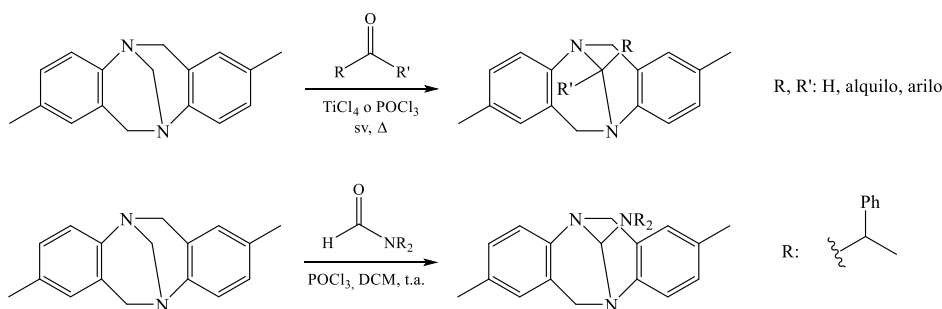


Figura 1.15. Reacción de sustitución del puente metileno de bases de Tröger por tratamiento con compuestos carbonílicos y catálisis ácida³⁹.

1.1.2. Aplicaciones de las bases de Tröger

Las aplicaciones de las bases de Tröger desarrolladas fundamentalmente en los últimos veinte años se encuentran en numerosos campos, desde reconocimiento molecular e inhibición enzimática hasta catálisis y preparación de materiales luminiscentes. Sin embargo, el área en la que más se ha incursionado es la de la química supramolecular, en la que la particular geometría de la base de Tröger es aprovechada ya sea para incluir diversos huéspedes o bien como andamio sobre el cual se incorporan otros bloques con las funcionalidades y propiedades deseadas.

Los primeros estudios realizados empleando el esqueleto de la BT en la construcción de ligandos fueron hechos por Adrian y Wilcox^{40,41}, quienes a comienzos de la década de 1990 sintetizaron la familia de ácidos carboxílicos **3a-d** y estudiaron su afinidad como receptores de derivados de adenina y urea, aprovechando la posible formación de cuatro puentes de hidrógeno en la cavidad generada por la BT (*Figura 1.16*). Una estrategia similar fue empleada cerca de una década después por Goswami^{42,43}, quien diseñó los derivados de amidopiridina **4a-c** para emplearlos en el reconocimiento de ácidos dicarboxílicos de longitud de cadena definida. Por su parte, el grupo de Gunnlaugsson⁴⁴ hizo uso de la cavidad central para reconocer aniones a través de la formación de puentes de hidrógeno con grupos tiourea, desarrollando en 2013 el sensor colorimétrico de fluoruros **5**.

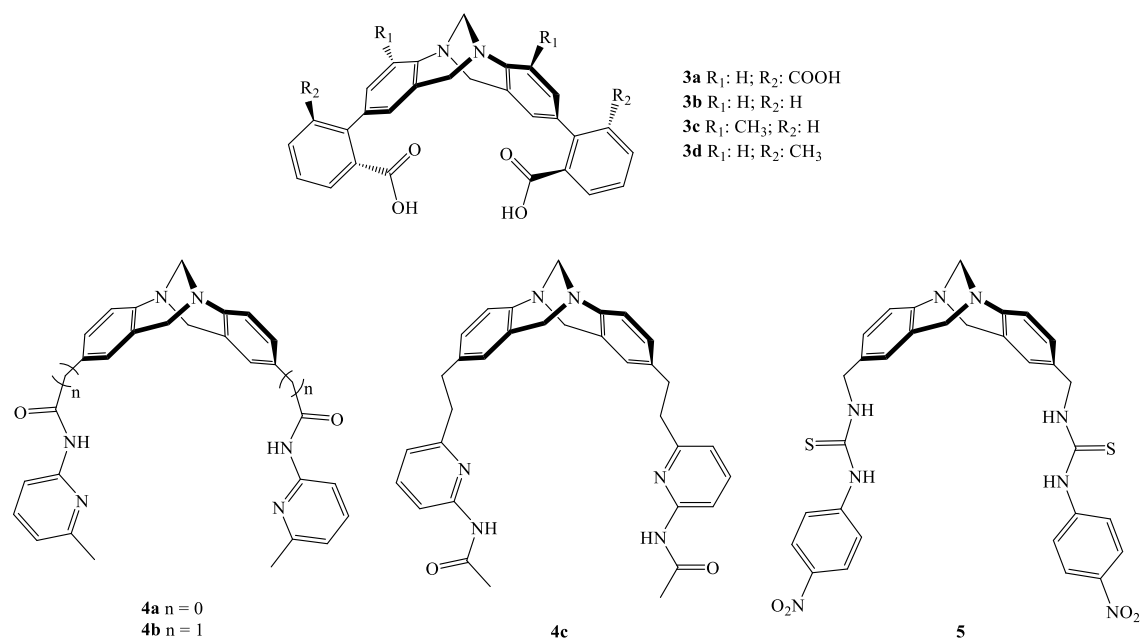


Figura 1.16. Bases de Tröger diseñadas para su utilización en el campo de la química supramolecular. Se representa aquí sólo uno de los enantiómeros.

El grupo de Wärnmark⁴⁵ también diseñó receptores basados en puentes de hidrógeno en la cavidad, pero en su caso para la complejación de sales de bisamonio a través del bis-éter corona **6** (Figura 1.17). La misma idea fue abordada en 2015 por Reddy y colaboradores⁴⁶, quienes sintetizaron los receptores diaza-éter corona flexibles **7a–b**, con una pequeña cadena espaciadora del núcleo de la BT, también para hospedar sales de bisamonio.

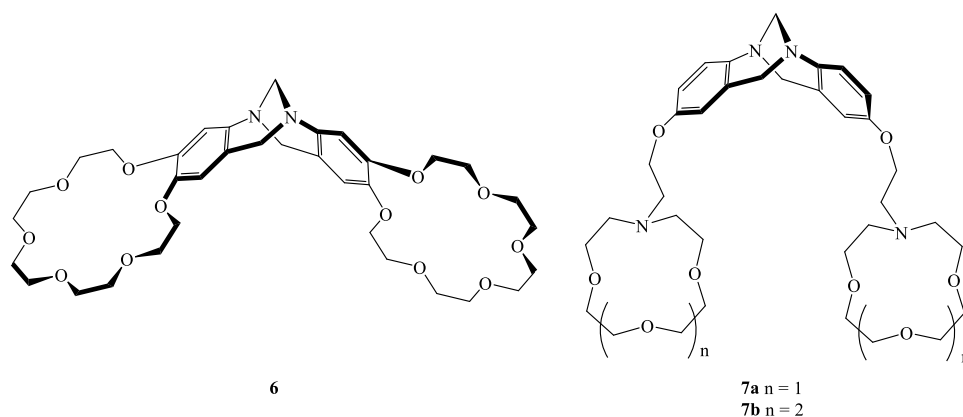


Figura 1.17. Bases de Tröger diseñadas para su utilización en el campo de la química supramolecular. Se representa aquí sólo uno de los enantiómeros.

Una de las particularidades más interesantes de las BTs es que pueden interactuar con el ADN de manera diferencial para ambos enantiómeros, ya que adoptan una estructura

tridimensional helicoidal cuya helicidad puede ser igual u opuesta a la del ADN. De esta manera, se han desarrollado numerosas BTs con heterociclos poliaromáticos, que por su capacidad de intercalarse en el ADN resultan promisorias como sondas. Yashima⁴⁷ fue el primero que obtuvo un compuesto de este tipo empleando unidades 1,10-fenantrolina (**8**), mientras que posteriormente el prolífico trabajo del grupo de Demeunynck^{48–50} dio lugar a derivados con acridino-fenantrolinas **9a-b**, benzofenantrolinas **10** y acridinas **11a-d** (Figura 1.18).

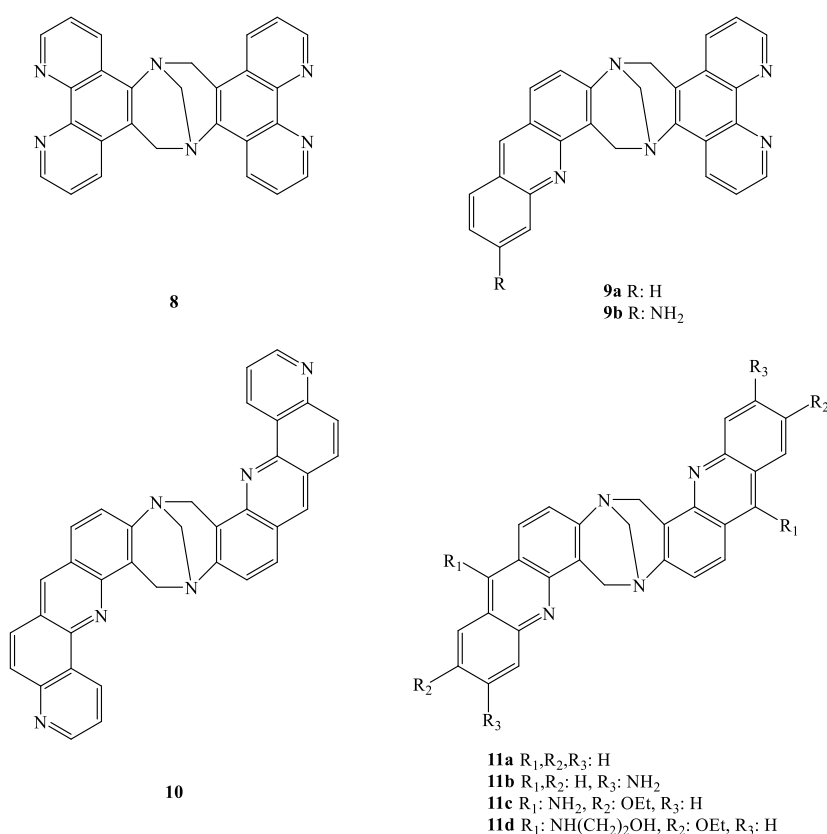
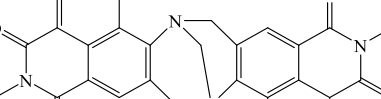


Figura 1.18. Bases de Tröger diseñadas para estudiar su interacción con el ADN.

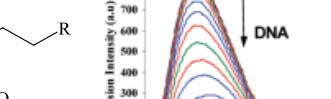
Gunnlaugsson también desarrolló derivados poliaromáticos heterocíclicos empleando unidades del grupo fluorescente 4-amino-1,8-naftalimida. Los compuestos **12a-c** mostraron una fuerte afinidad por el ADN, modulándose además la emisión de fluorescencia^{51,52} (Figura 1.19). Compuestos similares (con piridinas o bipyridinas como sustituyentes en las cadenas laterales) fueron luego empleados para obtener complejos de Co(II), Cd(II) y Ru(II), que también se estudiaron en relación a su incorporación celular, luminiscencia y citotoxicidad frente a células cancerígenas^{53–55}. El grupo de Demeunynck^{56–58} también incorporó metales a su análisis



12a R: 

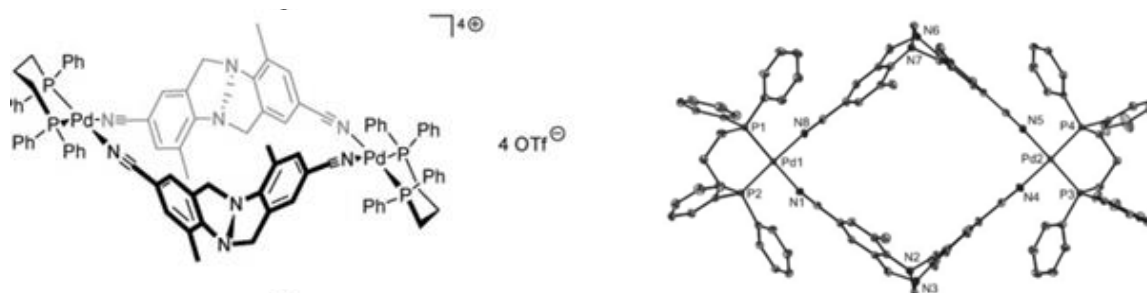
12b R: 

12c R: 





El grupo de Lützen^{27–29,59–63} también realizó numerosos trabajos empleando BTs como ligandos en complejos de metales de transición, pero en su caso el foco estuvo puesto fundamentalmente en la obtención de entidades metalosupramoleculares dinucleares formadas por autoensamblado. Estas estructuras pueden ser tanto homolépticas como heterolépticas, según si los dos ligandos que forman el ensamblado supramolecular son iguales o distintos. Para ello, emplearon diversas BTs (fenantrolinas, piridinas, fenoles y nitrilos) y metales como Pd(II), Zn(II), Cu(I) y Ti(IV). En la mayoría de los casos obtuvieron estructuras rómbicas con el núcleo de las BTs en dos vértices y dos iones metálicos en los otros, como se presenta en la *Figura 1.20*. Estructuras similares también fueron encontradas por los grupos de Wärnmark⁶⁴ y de Král⁶⁵ en complejos de Pt(II) y Fe(III) respectivamente.



...17...

Si bien como se vio en esta Sección las bases de Tröger cuentan con aplicaciones en numerosas áreas, incluidas la química supramolecular y la coordinación de metales, hasta el momento no se las empleó en la preparación de complejos de iones lantánidos, que como se verá a continuación tienen numerosas propiedades interesantes fundamentalmente en el campo de los materiales luminiscentes. Será éste el principal objetivo de la presente Tesis, que se centrará entonces en la síntesis de estructuras construidas en torno al núcleo con forma de “V” de la base de Tröger para evaluar sus propiedades como potenciales ligandos en complejos luminiscentes de iones lantánidos.

1.2. Iones de elementos lantánidos y sus aplicaciones en complejos luminiscentes

Los lantanoides nos dejan perplejos en nuestras investigaciones, nos desconciertan en nuestras especulaciones, y hasta nos acechan en nuestros sueños. Se extienden como un mar desconocido ante nosotros; burlándose, engañándonos y murmurando extrañas revelaciones y posibilidades.

Sir William Crookes, 1887[†]

1.2.1. Descubrimiento, propiedades y principales aplicaciones de los iones lantánidos

Las palabras de Sir William Crookes ante la *Royal Society* en 1887⁶⁶, el mismo año en que fue sintetizada por primera vez una base de Tröger y cuando sólo tres componentes de la serie habían sido descubiertos, muestran que los lantánidos son un grupo de elementos históricamente envueltos en un halo de misterio, cuyas características comunes entre sí y diferentes a las del resto de los elementos derivó en que se presenten en la tabla periódica por separado (junto con los actínidos), como una fila anexa. Los lantánidos incluyen los elementos

[†] Extraído del discurso de Sir William Crookes ante la *Royal Society* en 1887⁶⁶.

Esta dificultad del lantano para ser hallado, separado y purificado es compartida por los demás elementos del grupo, que dadas sus similares propiedades se presentan en general juntos en la naturaleza. De hecho, un único yacimiento mineral en la localidad sueca de Ytterby permitió encontrar por primera vez seis lantánidos: terbio, iterbio y erbio (todos nombrados en honor al pueblo, al igual que el itrio), gadolinio (en homenaje al químico y geólogo finlandés Johan Gadolin), holmio (por Holmia, el nombre latino de Estocolmo) y tulio (por Thule, nombre antiguo de Escandinavia). El descubrimiento de todos los lantánidos llevó cerca de un siglo, desde el hallazgo del cerio en 1803 hasta el del lutecio, último elemento de la serie, en 1907 (el prometio fue sintetizado artificialmente en 1947).

...19...

y la simbología “Ln” para hacer referencia a todos los elementos de la serie, incluyendo al propio lantano.

Los lantánidos tienen la configuración electrónica general $[\text{Xe}]4f^n5d^{0-1}6s^2$, con $n = 0$ (La) a $n = 14$ (Lu). No obstante, las energías de ionización de los electrones $4f$ son mayores que las de los $5d$ y $6s$, derivando en que estos últimos se pierdan primero. Así, el estado de oxidación más estable (en particular en solución acuosa) es $+3$ para todos los elementos de la serie, generando iones con configuración electrónica $[\text{Xe}]4f^n$ (Tabla 1.1).

Número atómico	Elemento	Símbolo	Configuración electrónica Ln	Configuración electrónica Ln^{3+}
57	Lantano	La	$[\text{Xe}]5d^16s^2$	$[\text{Xe}]$
58	Cerio	Ce	$[\text{Xe}]4f^15d^16s^2$	$[\text{Xe}]4f$
59	Praseodimio	Pr	$[\text{Xe}]4f^36s^2$	$[\text{Xe}]4f^2$
60	Neodimio	Nd	$[\text{Xe}]4f^46s^2$	$[\text{Xe}]4f^3$
61	Prometio	Pm	$[\text{Xe}]4f^56s^2$	$[\text{Xe}]4f^4$
62	Samario	Sm	$[\text{Xe}]4f^66s^2$	$[\text{Xe}]4f^5$
63	Europio	Eu	$[\text{Xe}]4f^76s^2$	$[\text{Xe}]4f^6$
64	Gadolinio	Gd	$[\text{Xe}]4f^75d^16s^2$	$[\text{Xe}]4f^7$
65	Terbio	Tb	$[\text{Xe}]4f^96s^2$	$[\text{Xe}]4f^8$
66	Disprobio	Dy	$[\text{Xe}]4f^{10}6s^2$	$[\text{Xe}]4f^9$
67	Holmio	Ho	$[\text{Xe}]4f^{11}6s^2$	$[\text{Xe}]4f^{10}$
68	Erbio	Er	$[\text{Xe}]4f^{12}6s^2$	$[\text{Xe}]4f^{11}$
69	Tulio	Tm	$[\text{Xe}]4f^{13}6s^2$	$[\text{Xe}]4f^{12}$
70	Yterbio	Yb	$[\text{Xe}]4f^{14}6s^2$	$[\text{Xe}]4f^{13}$
71	Lutecio	Lu	$[\text{Xe}]4f^{14}5d^16s^2$	$[\text{Xe}]4f^{14}$

Tabla 1.1. Configuraciones electrónicas de los elementos lantánidos y de sus iones positivos trivalentes.

El llenado gradual de la capa $4f$ no tiene un gran efecto sobre las propiedades químicas de los distintos elementos y sus iones, ya que estos electrones están apantallados por las subcapas $5s^25p^6$ más exteriores, y de allí su similitud y la dificultad en su separación y caracterización. Este efecto puede comprenderse analizando las funciones de distribución radial para los electrones en los distintos orbitales atómicos, que se presentan para el caso del cerio

en la *Figura 1.22* y que muestran que los electrones $4f$ pueden considerarse como pertenecientes a orbitales internos.

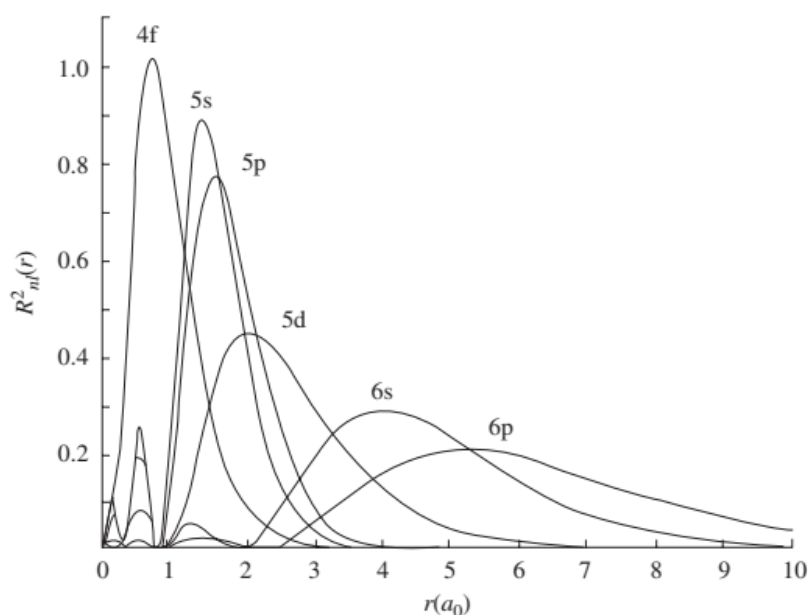


Figura 1.22. Funciones de distribución radial de los electrones $4f$, $5s$, $5p$, $5d$, $6s$ y $6p$ para el cerio⁶⁹.

Como se mencionó previamente, la configuración electrónica produce que las propiedades químicas de los iones lantánidos sean muy similares entre sí. Por ejemplo, para los cationes Ln(III) no se observan variaciones grandes de tamaño, acidez de Lewis o electronegatividad, tal como se puede observar esquemáticamente en la *Figura 1.23*. El carácter fuertemente electropositivo de los lantánidos es comparable con el de los metales alcalinos y alcalino térreos, derivando en compuestos predominantemente iónicos⁷⁰.

A pesar de ser elementos prácticamente desconocidos por la mayoría de la población, los lantánidos, y en general las *tierras raras*, juegan un rol crucial en la vida cotidiana, ya que sus propiedades se aprovechan en aplicaciones en numerosos campos. Se los puede encontrar por ejemplo en materiales que forman parte desde encendedores hasta superconductores de alta temperatura, incluyendo dispositivos de alta tecnología (*high-tech*) como baterías, láseres e imanes^{71–73}.

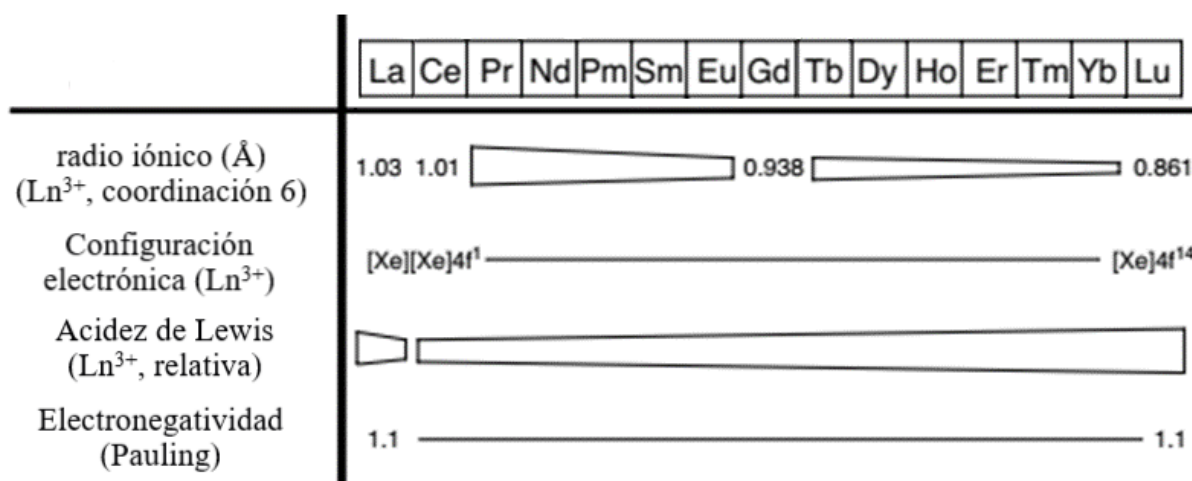


Figura 1.23. Principales propiedades de los iones lantánidos Ln(III). Adaptado de la Referencia ⁷⁰.

El uso de lantánidos se encuentra actualmente distribuido entre variados sectores del mercado, tales como por ejemplo la industria petroquímica (craqueo catalítico en lecho fluido), automotriz (convertidores catalíticos y baterías para automóviles eléctricos), vidriera (agentes de pulido y aditivos), metalúrgica, armamentística y de alta tecnología. En este último sector se destacan por ejemplo los imanes permanentes, que se emplean en motores eléctricos, turbinas de viento, equipos de audio y video, computadoras, sistemas de comunicación, etc., y que no serían posibles sin esta tecnología.

Otra de las principales aplicaciones de los lantánidos en el campo de la alta tecnología está vinculada con los *fósforos*[†], que se emplean por ejemplo en lentes de visión nocturna, tintas de seguridad, etiquetas antifalsificación, tubos de rayos catódicos, pantallas desde celulares hasta de estadios deportivos, lámparas fluorescentes, LEDs, etc. De hecho, en muchas bombillas, paneles, pantallas y televisores se emplean itrio, europio y terbio, ya sea solos o combinados, para generar los colores rojo, azul y verde.

En efecto, las *tierras raras* resultan tan centrales en la tecnología utilizada en la actualidad que por ejemplo un *iPhone*[®] contiene ocho diferentes elementos de la serie, y si se examina una variedad de *smart-phones* se puede hallar 16 de las 17 *tierras raras*, exceptuando sólo al prometio que es radiactivo. Como ya se destacó, estos elementos se utilizan como *fósforos* en las pantallas, pero también en los circuitos internos, en los parlantes y en los sistemas de vibración, entre otros⁷⁴.

[†] Del inglés *phosphors*, sustancias que emiten luminiscencia

Precisamente este rol crucial de los lantánidos les otorgó en las últimas décadas un papel central también en el aspecto geopolítico, ya que su provisión a nivel mundial depende en una alta proporción de China. Originalmente, las *tierras raras* se obtenían en pequeñas cantidades a partir de yacimientos en distintos lugares del mundo, hasta que a mediados de la década de 1960 comenzó la explotación minera en Mountain Pass (California, Estados Unidos). No obstante, la aparición de China a mediados de la década de 1980 desplazó la producción estadounidense hasta el punto de convertirse en el proveedor de entre el 85 y 95 % de las *tierras raras* en la primera década del corriente siglo (Figura 1.24)⁷¹.

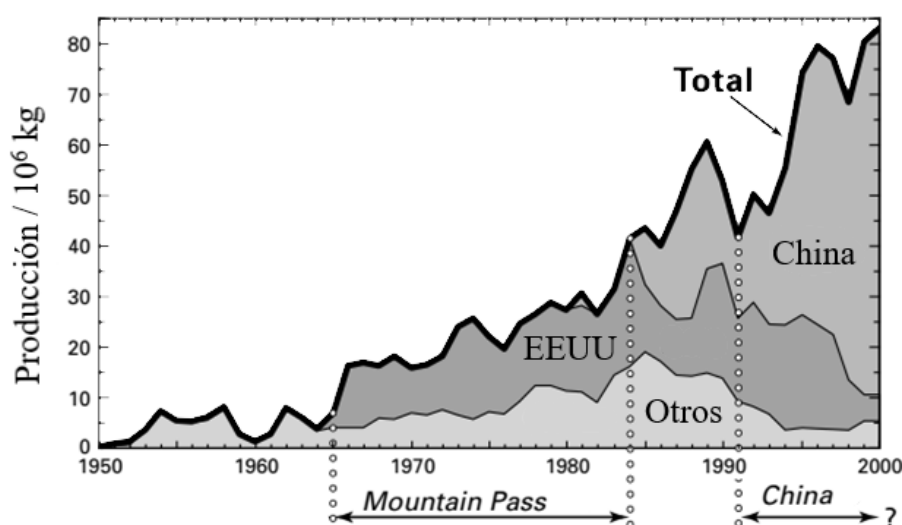


Figura 1.24. Producción global de *tierras raras* en 10^6 kg desde 1950 hasta 2000, adaptado de la Referencia ⁷¹.

Desde 2010, no obstante, China redujo fuertemente sus exportaciones de estos elementos como una decisión política con el objetivo de fortalecer su propia industria y aumentar los precios de los lantánidos en el mercado global. La reducción de un 40 % de la exportación respecto a 2004 y el aumento de precios de hasta 100 veces produjo lo que se conoció como la “crisis de las *tierras raras*”, que generó no solo quejas ante la Organización Internacional del Comercio sino que también muchos países dependientes de estas tecnologías reaccionaran con preocupación y reanudaran las actividades de exploración para tener materias primas propias⁷⁵⁻⁷⁸.

Actualmente la crisis se encuentra superada pero China sigue siendo el principal proveedor de *tierras raras* con aproximadamente el 70 % de la producción, seguido por Australia y Estados Unidos con un 12 y 9 % respectivamente (Tabla 1.2)⁷⁶. Si bien China es el

país que cuenta con más reservas, existen otros sitios como Brasil, Rusia, India y Vietnam que están marcadamente subexplotados. Indudablemente, los lantánidos ocuparán un lugar cada vez más central en los desarrollos tecnológicos de última generación y por consiguiente en la agenda geopolítica de las principales potencias mundiales.

País	Producción (2018) / 10 ³	Reservas / 10 ⁶
China	120,0 (70,6 %)	44,0 (36,7 %)
Australia	20,0 (11,8 %)	3,4 (2,8 %)
Estados Unidos	15,0 (8,8 %)	1,4 (1,2 %)
Rusia	2,6 (1,5 %)	12,0 (10,0 %)
India	1,8 (1,5 %)	6,9 (5,8 %)
Brasil	1,0 (0,6 %)	22,0 (18,3 %)
Vietnam	0,4 (0,2 %)	22,0 (18,3 %)
Otros países	9,0 (5,4 %)	8,3 (6,9 %)
Total	170,0	120,0

Tabla 1.2. Producción anual (2018) y reservas estimadas de *tierras raras* expresadas en contenido equivalente a toneladas métricas de óxido⁷⁶.

1.2.2. Propiedades fotofísicas de los iones lantánidos y sus compuestos de coordinación

1.2.2.1. Breve introducción a la fotofísica de átomos y moléculas

Los procesos de absorción y emisión de luz de átomos y moléculas son fundamentales en el campo de la fisicoquímica, ya que no sólo se vinculan con las propiedades de estas especies sino que además están íntimamente relacionados con muchas de sus potenciales utilidades y aplicaciones. En la presente Sección se hará una breve introducción a estos procesos fotofísicos, y una explicación detallada y más profunda puede ser hallada en bibliografía específica del tema⁷⁹⁻⁸⁴.

La absorción de luz por parte de una molécula orgánica conduce inicialmente a la formación de un estado electrónico excitado, cuya energía respecto al estado fundamental estará

dada por la longitud de onda del fotón absorbido. El estado electrónico fundamental y los sucesivos estados excitados se suelen denominar S_0 , S_1 , ..., S_N , dado que en general las moléculas orgánicas son singuletes en cuanto a su multiplicidad de spin y por lo tanto las transiciones de mayor probabilidad darán lugar también a singuletes. A su vez, cada uno de estos estados electrónicos contempla la existencia de numerosos niveles vibracionales.

La transición desde el nivel vibracional fundamental del estado electrónico fundamental hacia un estado electrónico excitado ocurre sin variar las posiciones relativas de los núcleos atómicos de la molécula, ya que la velocidad a la que se produce (tiempos del orden de 10^{-15} s) no permite el reajuste de los núcleos. Este fenómeno se conoce como el principio de Franck–Condon, que da lugar por lo tanto a transiciones “verticales” en un gráfico de energía en función de coordenadas nucleares y que genera que inicialmente se alcance un nivel vibracional excitado de algún estado electrónico excitado, que será aquel que produzca una superposición eficiente de las funciones de onda de partida y de llegada (*Figura 1.25*).

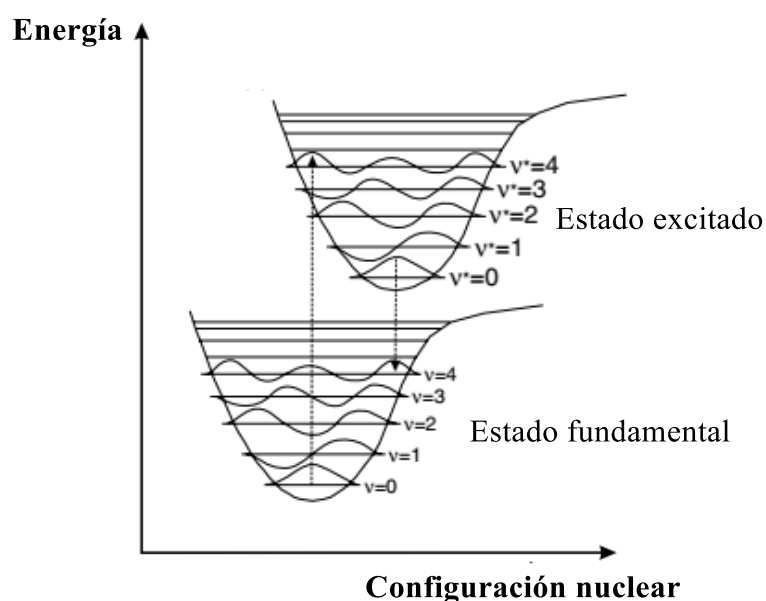


Figura 1.25. Diagramas de energía potencial simplificados en función de la configuración nuclear y transición vertical más probable (Principio de Franck–Condon). Adaptado de la Referencia ⁸².

Una vez alcanzado este nivel vibracional excitado de un estado electrónico excitado S_N (generalmente S_1 o S_2), se producirá rápidamente (10^{-12} s) una relajación vibracional con pérdida de energía no radiativa (sin emisión de luz), hasta alcanzar el nivel vibracional fundamental del primer estado electrónico excitado S_1 . Este hecho se conoce como la Regla de

Kasha, y trae como corolario que todo proceso posterior ocurrirá a partir de este nivel y por lo tanto será independiente de la longitud de onda exacta de la absorción de luz.

De esta manera, la fotofísica y fotoquímica de las moléculas orgánicas está generalmente restringida a los procesos de desactivación del nivel vibracional fundamental del estado S_1 . Una primera posibilidad sería que la molécula pierda el exceso de energía por vías no radiativas hasta alcanzar nuevamente el estado fundamental S_0 , inicialmente dando lugar al proceso de conversión interna para alcanzar un nivel vibracional excitado de S_0 y posteriormente a una relajación vibracional para recuperar el nivel fundamental. Una segunda vía de desactivación será por emisión de luz, dando lugar al fenómeno conocido como fluorescencia.

La fluorescencia es una vía de luminiscencia que implica un decaimiento radiativo sin modificación del spin, y por lo tanto es un proceso permitido según la regla de selección $\Delta S = 0$ y que ocurre rápidamente, en el orden de los nanosegundos. El regreso al estado electrónico fundamental también ocurre a configuración nuclear fija, y por lo tanto también es “vertical” en el sentido previamente descrito y generará que inicialmente se alcance un nivel vibracional excitado de S_0 (Figura 1.25). Este exceso de energía será luego disipado térmicamente al entorno para recuperar el nivel vibracional fundamental. Las pérdidas de energía no radiativas inmediatamente posteriores a la absorción y a la emisión de luz generan que la energía asociada a la absorción sea siempre mayor a la de la fluorescencia, dando lugar al denominado corrimiento de Stokes. Los espectros de emisión son muy diversos, y dependen fuertemente del solvente además de la estructura del compuesto emisor.

Por otro lado, a partir de S_1 también es posible que se produzca un cambio de spin para alcanzar un estado triplete T_1 , proceso conocido como *cruce entre sistemas*. A partir del triplete también podrán ocurrir decaimientos no radiativos o radiativos hacia el estado fundamental, en el último caso denominado fosforescencia. Este fenómeno involucra un nuevo cambio de spin y por lo tanto es un proceso *prohibido* cuya velocidad de emisión es lenta (tiempos característicos generalmente del orden de milisegundos a segundos). La fosforescencia, que habitualmente ocurre a menores energías que la fluorescencia, no se observa generalmente en solución a temperatura ambiente, ya que otras vías de desactivación de los estados excitados son más eficientes.

Los procesos fotofísicos (y eventualmente fotoquímicos, en caso de existir) se representan habitualmente en diagramas conocidos como de Jablonski, tales como el de la Figura 1.26. En este caso se incluyeron únicamente los procesos más habituales de absorción

de luz, fluorescencia, fosforescencia, conversión interna, cruce entre sistemas y relajaciones vibracionales.

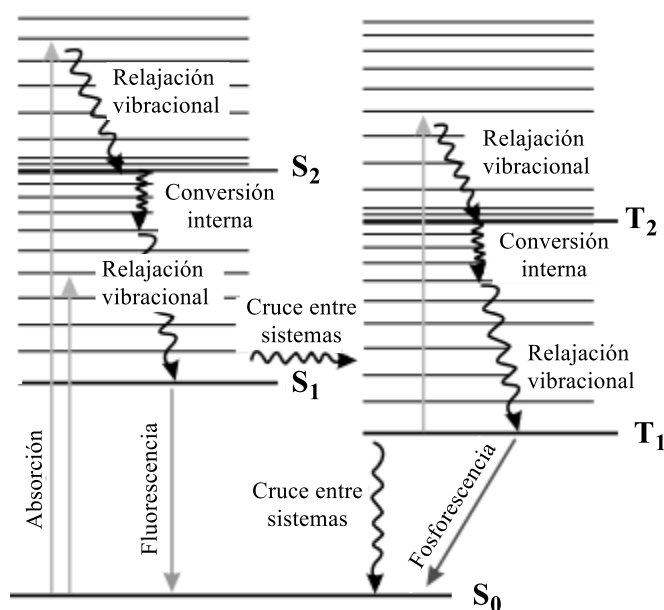


Figura 1.26. Diagrama de Jablonski simplificado. Adaptado de la Referencia ⁸².

No obstante, la desactivación de los estados excitados puede ocurrir por vías que involucren otras especies presentes en el medio de reacción, ya sea por ejemplo por colisiones o por transferencias de energía. Como se verá luego, este último fenómeno es muy importante y puede ocurrir cuando se produce un solapamiento entre el espectro de emisión de la especie excitada (“donor”) y el de absorción de la otra especie en su estado fundamental (“aceptor”), que puede recibir la energía para pasar a un estado electrónico excitado.

El comportamiento fotofísico de una molécula puede ser descrito en términos de los rendimientos cuánticos ϕ de los distintos procesos involucrados, que se definen como el número de moléculas que decaen a través de un dado proceso respecto al total de las moléculas que absorben luz, y que por lo tanto dan cuenta de la probabilidad que tiene cada fenómeno de ocurrir y dependen de la velocidad de estos procesos. El rendimiento cuántico también puede obtenerse como el cociente entre la velocidad del proceso estudiado y la velocidad de absorción de fotones (I_a) que, considerando que todo fotón absorbido originará eventualmente una molécula en estado excitado S_1 , es igual a la suma de las velocidades de todos los procesos que compiten entre sí por el decaimiento hacia el estado fundamental.

Por último, también es importante el tiempo de vida del estado excitado τ , que se define en función del tiempo promedio que la molécula persiste en el estado excitado antes de retornar

al fundamental. Este tiempo de vida, que determina la ventana temporal en la que ocurren los diversos procesos, está dado por la suma de las velocidades de todos los fenómenos intervinientes y se define –para un decaimiento monoexponencial– como el tiempo necesario para que un 63 % de las moléculas excitadas regrese al estado fundamental.

En particular, el rendimiento cuántico de fluorescencia ϕ_F está dado por el número de fotones emitidos respecto al número de fotones absorbidos por la molécula, y se puede expresar según la ecuación 1.1, donde k_F , k_{IC} y k_{ISC} son las constantes de velocidad de emisión de fluorescencia, de conversión interna (*internal conversion*) y de cruce entre sistemas (*inter-system crossing*), y se deben sumar a las velocidades de pseudo primer orden de los demás procesos por los que decaiga el estado S_1 .

$$\phi_F = \frac{\text{número de fotones emitidos}}{\text{número de fotones absorbidos}} = \frac{k_F}{I_a} = \frac{k_F}{k_F + k_{IC} + k_{ISC} + \dots} = k_F \cdot \tau \quad (1.1)$$

En contraste con las moléculas orgánicas, los átomos generalmente no son luminiscentes en fases condensadas. En fase gaseosa, en tanto, muestran bandas de absorción y de emisión angostas, ya que no presentan niveles vibracionales como las moléculas y las transiciones electrónicas están directamente asociadas a la diferencia energética entre los distintos niveles electrónicos. Para analizar las distintas transiciones es útil definir los términos espectroscópicos de los niveles involucrados, que se indican con la nomenclatura $^{2S+1}L_J$ donde S , L y J son los números cuánticos de spin total, orbital y de momento angular respectivamente, y $2S+1$ corresponde a la multiplicidad del término. En el caso de L se emplea una letra para denotar el número cuántico orbital total, de modo tal que para $L = 0, 1, 2$ y 3 se emplean las denominaciones S, P, D y F respectivamente.

Para hallar los valores posibles de S , L y J debe considerarse inicialmente que el impulso angular total L y el spin total S sumados sobre una subcapa se anulan, de modo tal que sólo deberán considerarse las subcapas parcialmente llenas para su cálculo y en caso de no haberlas se tendrá $S = L = 0$. El momento angular J surge a partir del acoplamiento spin–órbita y debe ser un número entero que cumpla que $|L - S| \leq J \leq L + S$, de modo tal que para una subcapa llena se tendrá también $J = 0$ y el término espectroscópico correspondiente será 1S_0 .

Para obtener los valores de S y L deben analizarse los números cuánticos de spin M_S y magnético M_L de los distintos modos de ubicar los electrones en los orbitales disponibles en la subcapa parcialmente llena. Para ello se emplean las series de Clebsch–Gordan, que permiten hallar los posibles valores de S y L . Como ejemplo sencillo, en caso de tener dos electrones con spin $s_i = 1/2$ y momento angular orbital l_i ($l = 0, 1, 2, 3$, etc.) se podrán tener los valores $S = s_1$

+ s_2 , $s_1 - s_2$ y $L = l_1 + l_2, l_1 + l_2 - 1, \dots, |l_1 - l_2|$. Finalmente, de todas las combinaciones de S , L y J posibles se mantendrán aquellas que cumplan con el Principio de Exclusión de Pauli para construir los términos espectroscópicos de la especie.

De esta forma, una vez hallados los términos espectroscópicos de los distintos estados atómicos posibles se debe realizar un ordenamiento energético de los mismos. Para ello se emplean las Reglas de Hund, que establecen que i) la energía decrece a medida que el spin total S aumenta; ii) entre términos de igual spin, la energía decrece a medida que el impulso angular L aumenta; iii) a igual L y S , el estado más estable para subcapas con bajo llenado es el de menor J y viceversa. Por último, para estudiar las distintas transiciones electrónicas posibles deben considerarse las reglas de selección, que indican qué debe cumplirse para que una transición sea *permitida* y por lo tanto tenga alta probabilidad de ocurrir. Para átomos polieletrónicos, las reglas de selección que más comúnmente son satisfechas para los dos estados involucrados en la transición son $\Delta S = 0$, $\Delta L = \pm 1$, $\Delta J = 0, \pm 1$ y $J = 0 \leftrightarrow J = 0$.

1.2.2.2. Propiedades fotofísicas de los iones lantánidos

Dado el apantallamiento de los electrones $4f$ respecto al entorno, las propiedades espectroscópicas y magnéticas de los lantánidos son muy poco dependientes de factores externos tales como solvente o ligandos. Este es el caso de las transiciones electrónicas intraconfiguracionales $f-f$, que dan lugar a bandas angostas (a diferencia de las $d-d$, por ejemplo) y cuya posición no depende significativamente del entorno químico del ion, al igual que las de las especies gaseosas y a diferencia de los restantes elementos de la tabla periódica.

Estas transiciones resultan entonces fácilmente reconocibles, lo que vuelve a los lantánidos candidatos ideales para diversas aplicaciones ópticas al abarcar sus emisiones una amplia región del espectro electromagnético (del ultravioleta al infrarrojo cercano) según el ion particular. Si bien también pueden existir transiciones electrónicas por promoción de un electrón $4f$ a la subcapa $5d$ o por transferencia de carga, éstas suelen involucrar altas energías y son más sensibles al entorno, por lo que se emplean menos en las diversas aplicaciones de iones lantánidos.

Para interpretar los espectros de absorción y emisión de los iones lantánidos, deben hallarse los distintos estados electrónicos posibles para cada especie, que podrán dar lugar a las transiciones electrónicas. A partir de sus respectivas configuraciones electrónicas y

considerando la regla de Hund se pueden encontrar los términos espectroscópicos para el estado fundamental de los distintos lantánidos, que se presentan en la *Tabla 1.3*.

Ion	$4f^n$	Momento cuántico magnético $4f$							L	S	J	$2S+1L_J$
		3	2	1	0	-1	-2	-3				
La ³⁺	0								0	0	0	¹ S ₀
Ce ³⁺	1	↑							3	1/2	5/2	² F _{5/2}
Pr ³⁺	2	↑	↑						5	1	4	³ H ₄
Nd ³⁺	3	↑	↑	↑					6	3/2	9/2	⁴ I _{9/2}
Pm ³⁺	4	↑	↑	↑	↑				6	2	4	⁵ I ₄
Sm ³⁺	5	↑	↑	↑	↑	↑			5	5/2	5/2	⁶ H _{5/2}
Eu ³⁺	6	↑	↑	↑	↑	↑	↑		3	3	0	⁷ F ₀
Gd ³⁺	7	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	7/2	7/2	⁸ S _{7/2}
Tb ³⁺	8	↑↓	↑	↑	↑	↑	↑	↑	3	3	6	⁷ F ₆
Dy ³⁺	9	↑↓	↑↓	↑	↑	↑	↑	↑	5	5/2	15/2	⁶ H _{15/2}
Ho ³⁺	10	↑↓	↑↓	↑↓	↑	↑	↑	↑	6	2	8	⁵ I ₈
Er ³⁺	11	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑	↑	↑	6	3/2	15/2	⁴ I _{15/2}
Tm ³⁺	12	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑	↑	5	1	6	³ H ₆
Yb ³⁺	13	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑	3	1/2	7/2	² F _{7/2}
Lu ³⁺	14	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	0	0	0	¹ S ₀

Tabla 1.3. Términos espectroscópicos del estado fundamental de iones lantánidos Ln³⁺.

Las flechas indican el llenado de los distintos orbitales con electrones, y su sentido representa el spin del electrón.

En tanto, para hallar los estados electrónicos excitados debe contemplarse inicialmente que la configuración electrónica de los iones Ln³⁺ da lugar a estados no degenerados por la repulsión interelectrónica, con separación entre los términos del orden de 10⁴ cm⁻¹. La degeneración de estos términos a su vez se pierde por el acoplamiento spin-órbita para dar lugar a estados *J*, con diferencias de energía en el orden de 10³ cm⁻¹.

Una vez que el lantánido es excitado hacia algún estado energéticamente accesible, se favorecerá el decaimiento hacia el estado electrónico excitado de menor energía por una rápida conversión interna. La emisión ocurrirá entonces en general desde este primer estado electrónico excitado hacia los distintos estados dados por el análisis precedente, tanto al

fundamental como a otros de energías ligeramente superiores, si bien en ciertos casos puede existir más de un estado emisor.

La ubicación de las bandas de emisión en complejos con iones Ln^{3+} es en general sólo dependiente de la identidad del lantánido debido al apantallamiento de los electrones $4f$, pero el perfil de emisión (es decir, la intensidad relativa de los picos y sus particiones) sí puede variar, ya que depende de la interacción con los ligandos y de la simetría.

Como ejemplo, se puede observar en la *Figura 1.27* el caso del Tb(III) , en el que se observan las sucesivas particiones dadas por la repulsión interelectrónica (①), el acoplamiento spin-órbita (②) y finalmente efectos de campo-ligando originados por la esfera de coordinación alrededor del lantánido (③), que dan lugar a los denominados subniveles de Stark con separaciones del orden de 10^2 cm^{-1} .

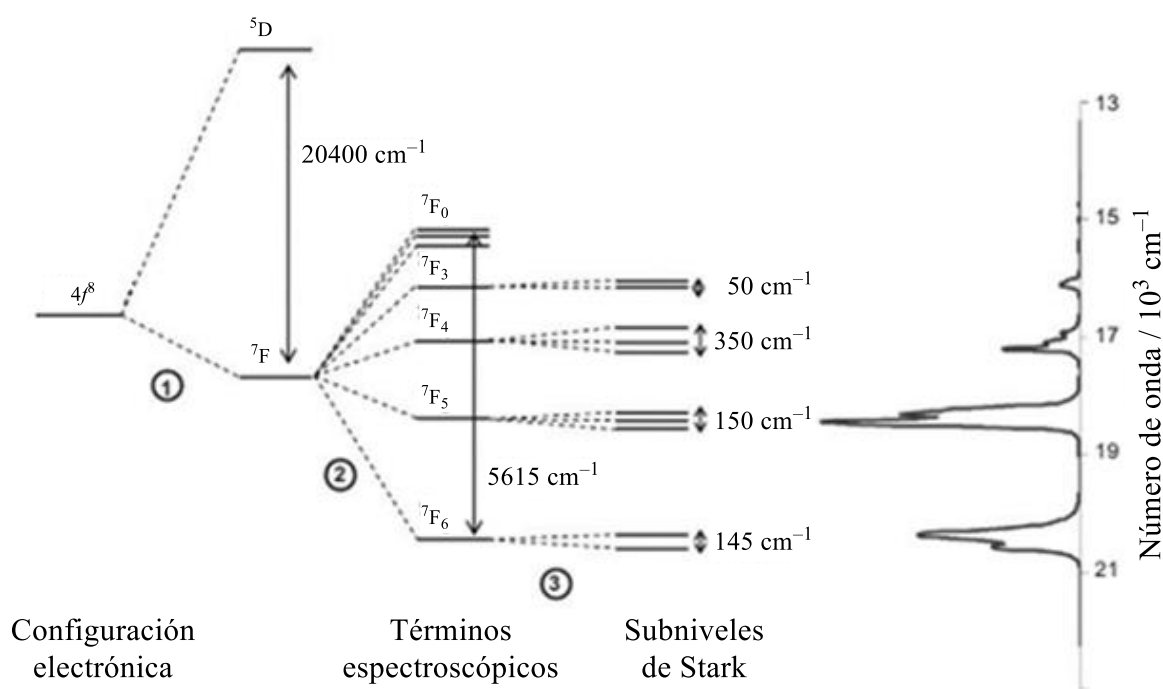


Figura 1.27. Partición de la configuración electrónica de Tb(III) por efecto de la repulsión interelectrónica (①), el acoplamiento spin-órbita (②) y efectos de campo-ligando (③), y espectro de emisión del complejo $\text{Tb}(\text{ácido dipicolínico})_3$. Adaptado de la Referencia ⁸⁵.

Inicialmente, la separación de niveles por la repulsión interelectrónica se puede comprender considerando el modelo sencillo de llenado de orbitales atómicos hidrogenoides. Para el Tb(III) , cuya configuración electrónica es $[\text{Xe}]4f^8$, se tendrá entonces un estado de menor energía con seis electrones desapareados y un par de electrones en el séptimo orbital f ,

mientras que habrá un estado de mayor energía por el apareamiento de un nuevo par de electrones. Considerando los valores de spin total $S = 3$ y $S = 2$ y de momento angular total $L = 3$ y $L = 2$, estos estados tendrán las denominaciones de menor energía 7F y 5D respectivamente.

El acoplamiento spin-órbita permitirá entonces definir los términos espectroscópicos correspondientes por cálculo de los términos J . El número total de niveles electrónicos existentes N se puede calcular según la ecuación 1.2, en la que n es el número de electrones f y l es el número cuántico orbital ($l = 3$ para electrones f). Del total de 3003 niveles electrónicos generados por el acoplamiento spin-órbita para la configuración electrónica $4f^8$, el de menor energía según la regla de Hund será 7F_6 , correspondiente al de máxima multiplicidad, mayor momento angular total y mayor J (configuración electrónica de llenado alto), mientras que el estado 5D de menor energía será el 5D_4 . Las transiciones electrónicas de interés serán entonces entre los estados 5D_4 y 7F_J ($J: 0-6$), con un patrón de señales típico para el Tb(III) con intensidades relativas dependientes de la simetría y los ligandos⁸⁶.

$$N = \frac{(4l+2)!}{n! (4l+2-n)!} \quad (1.2)$$

Un análisis análogo puede realizarse para la mayoría de los lantánidos, dando lugar a un complejo esquema de estados electrónicos excitados y transiciones electrónicas intraconfiguracionales $f-f$ posibles, conocido como diagrama de Dieke. Este diagrama, presentado en la *Figura 1.28* para los iones Ln^{3+} acuosos, muestra la diferencia energética de las transiciones asociadas a los distintos lantánidos, y permite comprender la multiplicidad de picos en los espectros de emisión dada por los diversos estados electrónicos involucrados.

Todos los lantánidos mencionados son entonces luminiscentes, ya sea fluorescentes (Pr^{3+} , Nd^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} e Yb^{3+}) y/o fosforescentes (Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} y Tm^{3+}), dependiendo de si el estado de partida y de llegada tienen la misma multiplicidad de spin o no. Además, los colores de emisión cubren el espectro entero desde el ultravioleta (Gd^{3+}) hasta el infrarrojo cercano (Er^{3+} , Yb^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Ho^{3+}), pasando por el visible: la emisión de Sm^{3+} tiene color naranja, Eu^{3+} rojo, Tb^{3+} verde, Dy^{3+} amarillo y Tm^{3+} azul⁸⁷. En la *Figura 1.29* se presentan como ejemplo los espectros de emisión de los complejos formados por distintos lantánidos con el ligando **13**, en el que el color empleado corresponde a la emisión resultante observada.

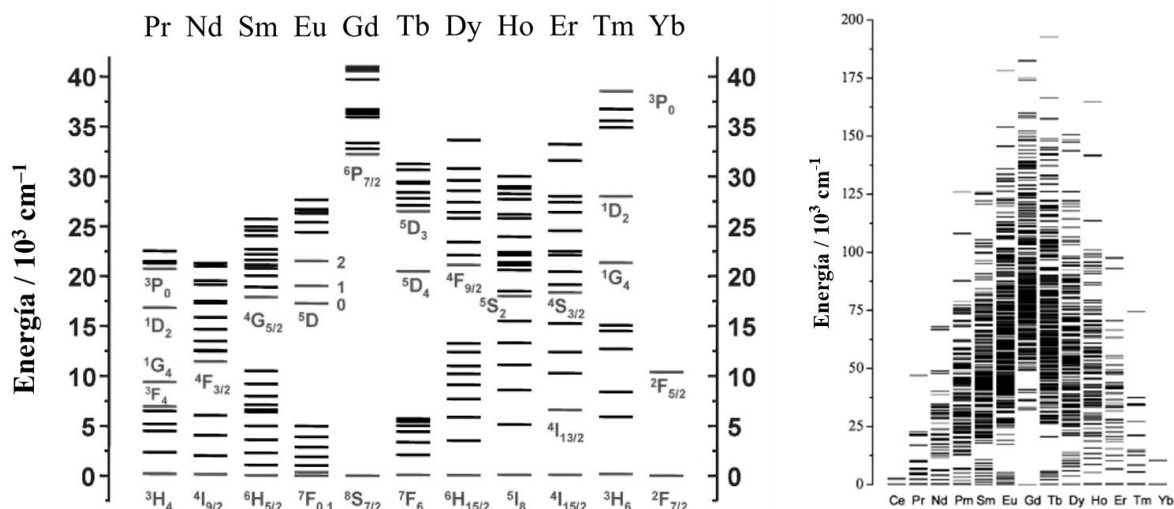


Figura 1.28. Diagramas de energía de Dieke de los términos espectroscópicos de los iones lantánidos. Izquierda: Niveles relevantes desde el punto de vista de la espectroscopía óptica, con nivel fundamental y principales niveles emisores indicados; adaptado de la Referencia ⁸⁸. Derecha: Diagrama completo calculado para las especies LnF_3 ; adaptado de la Referencia ⁸⁹.

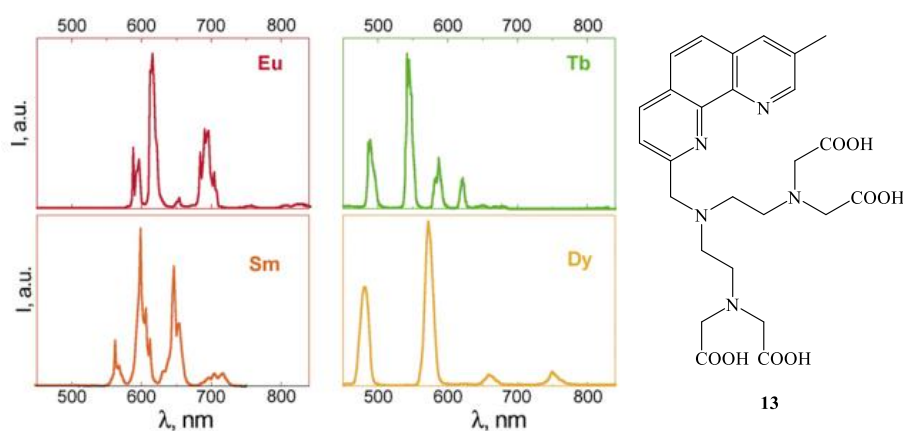


Figura 1.29. Espectros de emisión de complejos de Ln^{3+} y **13**. Extraído de la Referencia ⁶⁸.

El problema de las transiciones intraconfiguracionales como las $f-f$ (al igual que las $d-d$) es que son prohibidas por la regla de selección de Laporte, por lo que los coeficientes de absorptividad molar ϵ son en general muy bajos (menores a $10 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)⁹⁰. Esta regla indica que en especies centrosimétricas (con un centro de inversión) las transiciones electrónicas dipolares que conservan la paridad, como las que ocurren dentro de una misma subcapa electrónica, son prohibidas. En general, esta regla de selección puede relajarse a través de diversos mecanismos. Uno de ellos es el acoplamiento con estados vibracionales, de modo tal que la vibración

molecular cambia temporalmente el arreglo geométrico alrededor del ion y en consecuencia su simetría. También puede ocurrir el mezclado con funciones de onda de distinta paridad, como podrían ser orbitales $5d$ del propio ion, orbitales de los ligandos o estados de transferencia de carga. Sin embargo, el acoplamiento entre las funciones de onda $4f$ y otros estados vibracionales o electrónicos depende de la fuerza de la interacción entre ambos, y dado el apantallamiento de estos orbitales el grado de mezclado resulta poco significativo. Así, las transiciones $f-f$ serán accesibles, pero aun cuando la especie no sea centrosimétrica la fuerza del oscilador de las transiciones será pequeña y su probabilidad baja⁸⁸.

Por otro lado, como las transiciones involucradas en estos complejos son prohibidas según la regla de Laporte también para la emisión, los estados excitados presentan largos tiempos de vida, frecuentemente del orden de los micro a milisegundos. Esta propiedad permite por ejemplo la aplicación en técnicas *time-gated*, en las que la interferencia de fluorescencia propia de la muestra en estudio (dada por cromóforos orgánicos) puede filtrarse al ocurrir en la escala del nanosegundo. De esta manera, tras la incidencia de un pulso de luz se espera un dado período de latencia en el que ocurre la autofluorescencia de la muestra para posteriormente coleccionar la emisión generada por el lantánido, que persiste luego de la desaparición de la fluorescencia⁸⁵.

Dada la baja absorción de luz de los lantánidos, el camino más conveniente para alcanzar los estados excitados no es por excitación directa sino por una vía indirecta, a través del proceso de transferencia energética conocido como sensibilización o “efecto antena” que se detallará en la próxima Sección. Las propiedades y aplicaciones de los complejos de lantánidos han sido cubiertas en los últimos años en numerosos artículos^{68,75,95–98,85,87,88,90–94}, por lo que a continuación se desarrollarán los aspectos fundamentales en tanto que un análisis más detallado puede ser hallado en estas referencias.

1.2.2.3. Química de coordinación de los iones lantánidos

El “efecto antena” consiste en la excitación de un ligando orgánico (cromóforo o antena) al que está unido el ion Ln(III) directamente o través de un espaciador, para que el primero luego transfiera la energía para poblar uno o varios de los estados excitados del ion que al decaer a estados de menor energía producirá la emisión de luz (*Figura 1.30*). La utilización de este mecanismo de sensibilización, descubierto por Weismann⁹⁹ en 1942, permite aprovechar los

altos coeficientes de absorptividad molar de los ligandos orgánicos, que frecuentemente se encuentran en el orden de 10^4 – 10^5 M⁻¹cm⁻¹.

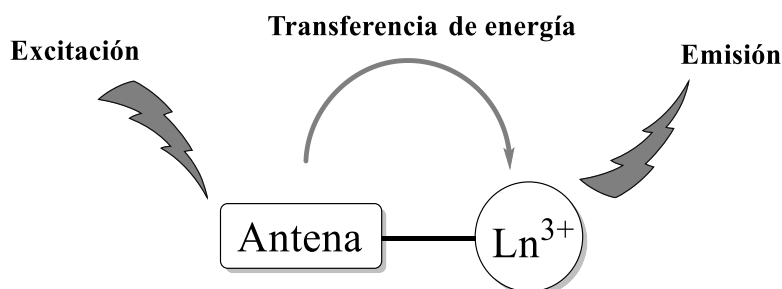


Figura 1.30. Proceso de emisión de luz de iones lantánidos (Ln) por excitación de una antena y posterior transferencia de energía.

Si bien este proceso fue descubierto hace más de 75 años y cumple un rol central en la luminiscencia de los compuestos de coordinación de iones lantánidos, su mecanismo es de difícil análisis. En general, y si bien la transferencia de energía puede ocurrir a través de diversas vías, se asume que el proceso predominante es un mecanismo de intercambio electrónico de tipo Dexter^{98,100}. Este proceso ocurre a través del solapamiento orbital entre los componentes aceptor y donador, y por lo tanto requiere que ambos se encuentren a unos pocos angstroms de distancia.

La naturaleza del estado donador fue estudiada por Kleinerman¹⁰¹, que demostró en 1969 que tanto estados singulete como triplete pueden estar involucrados en la transferencia energética y que son los parámetros cinéticos de ambos procesos los que determinan cuál es el camino preponderante. En particular, interesa la comparación entre la velocidad de transferencia energética desde el estado singulete hacia el ion metálico y la velocidad de cruce entre sistemas (ISC). En complejos de lantánidos este último proceso es en efecto bastante rápido, favorecido por el efecto de átomo pesado del propio lantánido que promueve el cruce entre sistemas y que por lo tanto se puebla el estado triplete del ligando^{102,103}.

De esta manera, en general se asume que la transferencia energética en complejos de lantánidos ocurre desde el estado triplete del ligando orgánico y a través de un proceso de Dexter. La efectividad del proceso de transferencia energética y de luminiscencia del lantánido depende por lo tanto de numerosos factores, tales como la absorción de luz por parte del ligando, la eficiencia del proceso de cruce entre sistemas en el compuesto de coordinación, la energía del estado triplete del cromóforo, la distancia entre la antena y el lantánido, los mecanismos de desactivación de los estados excitados presentes, etc.

En particular, la energía del estado triplete del ligando fue estudiada inicialmente por Latva¹⁰⁴, que tras el análisis de más de 40 complejos de Eu(III) y Tb(III) llegó a la conclusión de que esta energía debería ser entre 2500 y 4000 cm^{-1} mayor a la del estado emisor de menor energía del ion Ln(III). Si esta diferencia es muy grande, la transferencia energética pierde eficiencia por el mal solapamiento entre los estados donador y aceptor, favoreciéndose el decaimiento a través de estados no radiativos, mientras que si es pequeña se favorece la transferencia energética inversa (*back energy transfer*) hacia el triplete (Figura 1.31)⁶⁸. En particular, los niveles $^5\text{D}_4$ del Tb(III) y $^5\text{D}_0$ del Eu(III) tienen energías aproximadas de 20400 cm^{-1} y 17500 cm^{-1} respectivamente¹⁰⁵, y de allí que los ligandos deberían tener estados tripletes con energías de ca. 23000–24500 cm^{-1} superiores a la del estado fundamental (408–435 nm) para sensibilizar la emisión del terbio y de 20000–21500 cm^{-1} (465–500 nm) para la del europio.

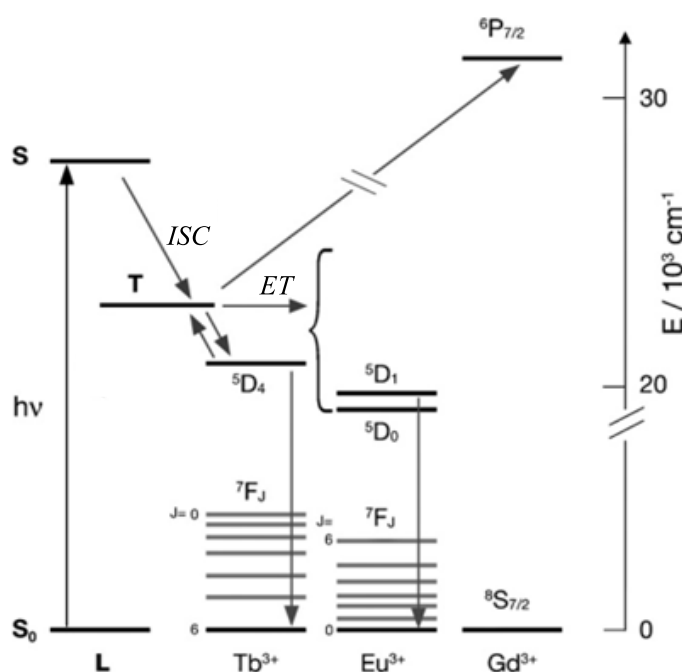


Figura 1.31. Diagrama de Jablonski simplificado para complejos de Ln(III) con mecanismo de sensibilización de la emisión remarcado. ISC: cruce entre sistemas; ET: transferencia de energía. Adaptado de la Referencia ⁶⁸.

En el diseño de complejos luminiscentes de lantánidos se debe tener en cuenta una gran variedad de factores, dados fundamentalmente por la naturaleza de las unidades coordinantes y cromofóricas. En cuanto al cromóforo, que puede o no estar directamente involucrado en la coordinación, lo que se requiere como se mencionó previamente es que por un lado tenga coeficientes de absortividad molar elevados y por otro que pueda transferir la energía absorbida

eficientemente al lantánido. Según las aplicaciones deseadas podrá ser importante también modular la longitud de onda de excitación.

En cuanto a la coordinación, se debe inicialmente considerar que la formación de complejos es el resultado de la atracción entre el o los ligandos y el catión metálico, y está asociada a su desolvatación parcial o total. Desde el punto de vista termodinámico este proceso produce un aumento de la entropía por la liberación de moléculas de solvente, mientras que la variación de entalpía puede ser tanto positiva como negativa según el balance entre las energías de los enlaces formados y perdidos.

En la complejación de iones lantánidos en solución acuosa la desolvatación es endotérmica, y por lo tanto representa una contribución desfavorable a la formación del complejo. Esta dificultad puede ser superada empleando ligandos polidentados, que aumentan aún más la variación de entropía por efecto quelato⁶⁸. Las dos opciones son entonces emplear ligandos cíclicos (coronandos, criptandos, etc) o acíclicos, también denominados podandos. En la presente Tesis se buscará la preparación de podandos, que tienen como ventajas que son en general más versátiles, accesibles y fáciles de sintetizar y derivatizar, y que su flexibilidad puede permitirles orientarse alrededor del lantánido y protegerlo del entorno^{68,75,87,88}.

Además, los iones lantánidos son ácidos de Lewis fuertes, ya que el apantallamiento de los orbitales 4f desfavorece su participación en el enlace y por lo tanto al enlace π . La coordinación con el ion Ln^{3+} es iónico, generando una fuerte preferencia por grupos aniónicos o neutros con gran momento dipolar⁸⁵. Así, se suelen usar grupos fosfonato, β -dicetonas y combinaciones de aminas y ácidos carboxílicos, entre otros⁶⁸.

Esta última clase de compuestos es particularmente importante, y como se verá luego fue la escogida en el diseño de la mayoría de los potenciales ligandos sintetizados en la presente Tesis. Habitualmente se emplean en sistemas de tipo aminopolicarboxilato en los que varios grupos acetato se incorporan en uno o más átomos de nitrógeno, formando unidades de tipo aminoacetato $-\text{RNCH}_2\text{COOH}$ o iminodiacetato $-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$. Algunos de los numerosos ejemplos de complejos luminiscentes de lantánidos descritos en la bibliografía de las últimas décadas se presentan en la *Figura 1.32*. Como se puede observar, los cromóforos pueden ser de naturalezas muy disímiles, tales como la fenantrolina **13**¹⁰⁶, la *p*-alquioxianilina **14**¹⁰⁵, la *p*-fenilendiamina **15**¹⁰⁷, el carbostirilo **16**¹⁰⁸ o la terpiridina **17**¹⁰⁹, entre muchos otros.

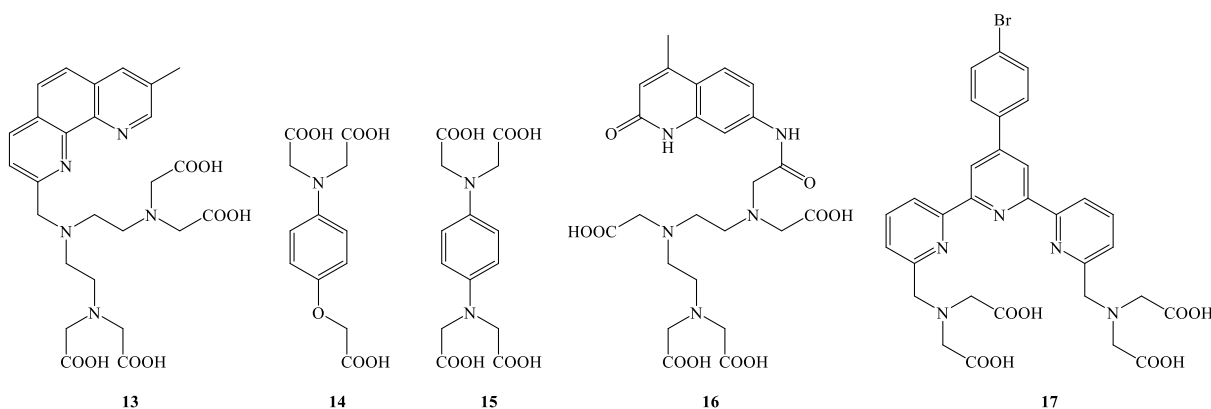


Figura 1.32. Ejemplos de ligandos de lantánidos con unidades aminoacetato o iminodiacetato.

La geometría de la coordinación está determinada por factores estéricos y no por simetría orbital o por efectos de campo cristalino: los números de coordinación de los iones Ln^{3+} están en el intervalo 3–12 dependiendo de la demanda estérica del ligando, con 8 y 9 como los más frecuentemente observados. Al diseñar un complejo luminiscente, en general se busca ocupar la mayor cantidad de posiciones de coordinación posibles, minimizando de esta manera la presencia de moléculas de solvente en las cercanías del metal⁶⁸.

Este objetivo tiene su origen en que los estados excitados de los lantánidos pueden desactivarse por transferencia energética a osciladores de alta frecuencia vibracional, como los grupos O–H del solvente. Así, la presencia de estos grupos en la proximidad del metal favorece la disipación térmica de la energía por acoplamiento vibrónico, desactivando la luminiscencia. En particular, esta desactivación será más eficiente cuanto menor sea la energía del estado excitado del lantánido, por lo que el efecto será mayor para iones que emiten en el infrarrojo cercano que para aquellos que emiten en el visible, y mayor para el europio que para el terbio dentro de estos últimos⁹⁰.

Debido a todos los procesos involucrados entre la absorción de luz por parte del ligando y la emisión del lantánido (cruce entre sistemas, conversiones internas, transferencia energética), se observa generalmente una gran diferencia entre las longitudes de onda asociadas a ambos procesos, dando lugar a un gran corrimiento de Stokes. Esta característica representa una ventaja adicional de la espectroscopía de los complejos de lantánidos, ya que minimiza la energía perdida por reabsorción.

El rendimiento cuántico global de la emisión sensibilizada del lantánido, definido como la fracción del número de fotones emitidos respecto a los absorbidos por la muestra, está dada por la eficiencia de los diversos procesos necesarios, según se presenta en la ecuación 1.3, donde

ϕ_{em} y ϕ_{isc} son los rendimientos cuánticos de emisión sensibilizada y de cruce entre sistemas y η_{te} y η_{lum} son las eficiencias de transferencia energética y luminiscencia del lantánido respectivamente. Estas eficiencias se definen según la probabilidad de cada etapa particular, y no respecto a los fotones absorbidos.

$$\phi_{em} = \phi_{isc} \cdot \eta_{te} \cdot \eta_{lum} \quad (1.3)$$

Más allá de todos los lineamientos que se pueden seguir en el diseño y síntesis de potenciales ligandos de lantánidos, aún resta mucho por comprender respecto a los procesos involucrados en la sensibilización de la emisión de estos iones. La solución actual es construir bibliotecas de compuestos de distintas familias y evaluar su utilidad, lo que conlleva un gran desafío sintético.

1.2.2.4. Aplicaciones de los complejos luminiscentes de iones lantánidos

En el caso de los compuestos de coordinación de iones lantánidos, su utilidad se basa fundamentalmente en su particular luminiscencia o bien en sus propiedades magnéticas. Respecto a este segundo aspecto, que no será desarrollado en la presente Tesis, se debe destacar principalmente el uso de complejos de Gd^{3+} como agentes de contraste en la generación de imágenes por resonancia magnética (IRM). En este sentido, se buscan ligandos que puedan coordinar fuertemente al lantánido (el Gd^{3+} libre es altamente tóxico) pero manteniendo al menos una posición libre para coordinar una molécula de agua del medio, cuyo cambio en la relaxividad es el origen de la técnica de generación de imágenes¹¹⁰.

Por su parte, la atención en los compuestos de coordinación luminiscentes se disparó a mediados de la década de 1980, cuando los investigadores finlandeses Soini¹¹¹ y Hemmilä¹¹² propusieron el uso de complejos de Eu^{3+} como biosondas para inmunoensayos resueltos en el tiempo, en reemplazo de los inmunoensayos basados en elementos radioactivos. A partir de estos estudios los complejos de lantánidos también sustituyeron a los cromóforos orgánicos en inmunoensayos luminiscentes, ya que son mucho menos sensibles a la fotodescomposición, permiten la detección resuelta en el tiempo y tienen líneas de emisión angostas y fácilmente reconocibles.

En estos estudios, los complejos de lantánidos se unen a un anticuerpo específico y se detecta la luminiscencia tras la reacción bioquímica. El principal ensayo de este tipo se conoce como DELFIA (según las siglas en inglés de *Inmunoensayo de Fluorescencia de Lantánido*

Amplificada por Disociación), y se utiliza para numerosos esquemas de diagnóstico de enfermedades como fibrosis quística, hipotiroidismo, hiperplasia adrenal congénita o mal de la vaca loca, entre otros¹¹³.

Las aplicaciones de los complejos de lantánidos se expandieron a numerosas áreas, ya sea en solución o bien formando parte de polímeros de coordinación[†] u otros materiales híbridos, por ejemplo. Además, en el último tiempo se sumó al interés de la luminiscencia en la región visible del espectro electromagnético de Eu^{3+} y Tb^{3+} el estudio de emisores en el infrarrojo cercano, como Sm^{3+} , Dy^{3+} , Pr^{3+} , Ho^{3+} , Yb^{3+} , Nd^{3+} y Er^{3+} , más compatibles con sistemas biológicos.

En los campos de análisis médicos y biológicos, los lantánidos también se utilizan para la generación de imágenes de tejidos y células^{114–118}, en tanto que en el área ambiental resultan interesantes sus aplicaciones en el sensado de numerosos iones y moléculas orgánicas^{119–124}. Otro desarrollo de gran actualidad e implicancia tecnológica es el uso de compuestos luminiscentes de lantánidos en la preparación de dispositivos orgánicos emisores de luz (OLEDs, según sus siglas en inglés), tanto aprovechando la emisión roja del Eu(III) como la verde del Tb(III) ^{125–131}. En tanto, otra área de importante crecimiento en los últimos años, si bien no es muy conocida en el ámbito científico porque los descubrimientos frecuentemente forman parte de patentes, es la de la seguridad y etiquetado anti-falsificación^{132–136}, que por ejemplo tiene como exponente a la utilización de compuestos de Eu^{3+} en billetes de 50 euros (*Figura 1.33*)⁹¹.

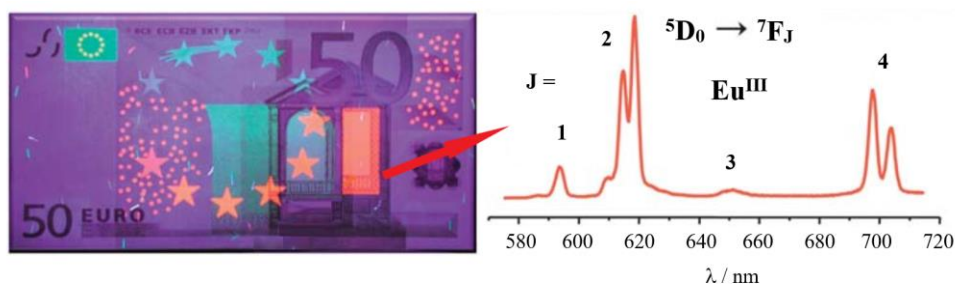


Figura 1.33. Billete de 50 € iluminado a 366 nm (izquierda) y espectro de emisión de la luminiscencia naranja-rojiza, típica de complejos de Eu^{3+} (derecha).

Adaptado de la Referencia ⁹¹.

[†] Los polímeros de coordinación, también conocidos como armazones metal-orgánicos (MOFs, por sus siglas en inglés) cuando son porosos, son materiales compuestos por redes tridimensionales formadas por metales y ligandos orgánicos.

Los principales campos de aplicación de los distintos iones lantánidos se resumen finalmente en la *Figura 1.34*, en lo que respecta al aprovechamiento de sus propiedades ópticas. Como se puede concluir a partir del análisis precedente, el desarrollo de compuestos de coordinación de lantánidos y de materiales asociados es una temática de gran actualidad y relevancia tanto académica como tecnológica, y que por lo tanto resulta de interés abordar.

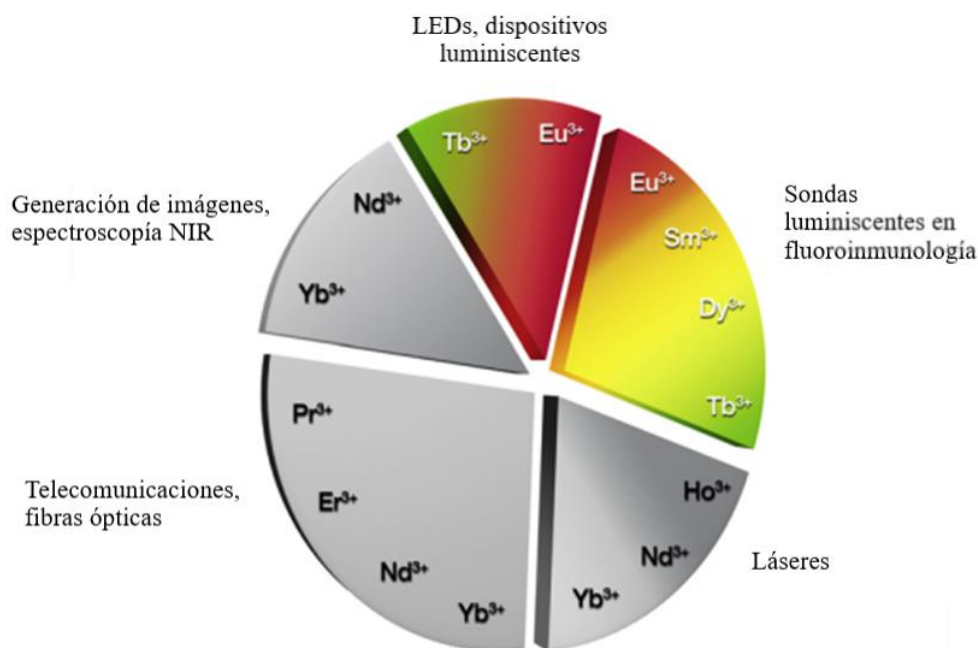


Figura 1.34. Principales campos de aplicación de las propiedades ópticas de los iones lantánidos. Adaptado de la Referencia ⁶⁸.

1.3. Diseño y estrategias elegidas en la síntesis de ligandos contruidos en torno a la base de Tröger para la obtención de complejos luminiscentes de lantánidos

Si bien las bases de Tröger fueron empleadas como bloque de construcción en el diseño de ligandos para la preparación de complejos de distintos metales, nunca se utilizaron con lantánidos. Se decidió entonces sintetizar distintas familias de ligandos multipodales contruidos en torno al núcleo dibenzodiazocínico de las bases de Tröger, con el objetivo de obtener complejos luminiscentes de lantánidos. El foco estará puesto en el uso de terbio o

europio, cuyas emisiones en la región visible del espectro electromagnético (verde y roja, respectivamente) presentan las numerosas ventajas ya mencionadas.

Como se indicó previamente, la principal dificultad asociada al diseño de estos complejos radica en la extremadamente baja absorción de luz de los lantánidos, originada por la naturaleza prohibida de las transiciones $f-f$. Es por este motivo que resulta fundamental obtener ligandos que permitan tanto la complejación del metal como la sensibilización de su emisión, y que a su vez puedan ser adecuadamente funcionalizados para el uso en las aplicaciones deseadas.

Los podandos resultan un tipo de ligandos de particular importancia, ya que en general son más accesibles y fáciles de sintetizar y derivatizar, y su flexibilidad les puede permitir orientarse alrededor del lantánido y protegerlo del entorno. Las bases de Tröger tienen la ventaja adicional de generar geometrías únicas, con sustituyentes ubicados a aproximadamente 90° y que son propicias a dar lugar a sistemas supramoleculares y estructuras tridimensionales tales como armazones metal-orgánicos o polímeros de coordinación, entre otros¹³⁷⁻¹⁴⁵. Además, el uso de bases de Tröger como estructura de partida por ejemplo permitiría en una instancia ulterior la modificación del puente central de modo tal de incorporarlo en alguna matriz adecuada.

Al diseñar los potenciales ligandos de lantánidos, deben inicialmente elegirse las unidades coordinantes y cromofóricas. En cuando a las primeras, se eligió emplear grupos carboxilato, ya que se sabe que los lantánidos tienen afinidad por átomos dadores duros tales como el oxígeno. Los grupos carboxilato son de hecho los más empleados en la preparación de complejos de lantánidos, con más de 10000 estructuras cristalinas de carboxilatos de Lns e Y depositadas en la base de datos estructurales de Cambridge (CSD), de los cuales europio, terbio y gadolinio son los que más estructuras presentan, con más de 1000 cada uno¹⁴⁶.

Los grupos carboxilato se incluirán en esta Tesis fundamentalmente como parte de funciones aminopolicarboxilato, pero también se evaluará la obtención de benzoatos. En cuanto a las unidades cromofóricas, se idearon diversas alternativas, asociadas al incremento en la complejidad de las distintas familias de ligandos a sintetizar. Las estructuras generales de los compuestos **L1** a **L4** que se propone obtener se presentan en la *Figura 1.35*, en tanto que las estructuras exactas se presentarán a lo largo de los siguientes **Capítulos** junto con el desarrollo detallado de las estrategias sintéticas y los resultados obtenidos.

Como estructura más simple (**L1**) se decidió evaluar directamente a la base de Tröger como antena, empleando el derivado con sustituyentes carboxilo. Este compuesto ya fue

sintetizado, pero nunca se estudió como ligando en complejos de lantánidos. En este caso la unidad cromofórica en el compuesto de coordinación sería de tipo *p*-aminobenzoato, considerando el átomo de nitrógeno del núcleo diazocínico. Como se verá en detalle en el **Capítulo 6**, el grupo *p*-aminobenzoato es un sensibilizador adecuado de la emisión de Tb(III), por lo que su utilización en el caso de la base de Tröger resulta promisorio^{147,148}.

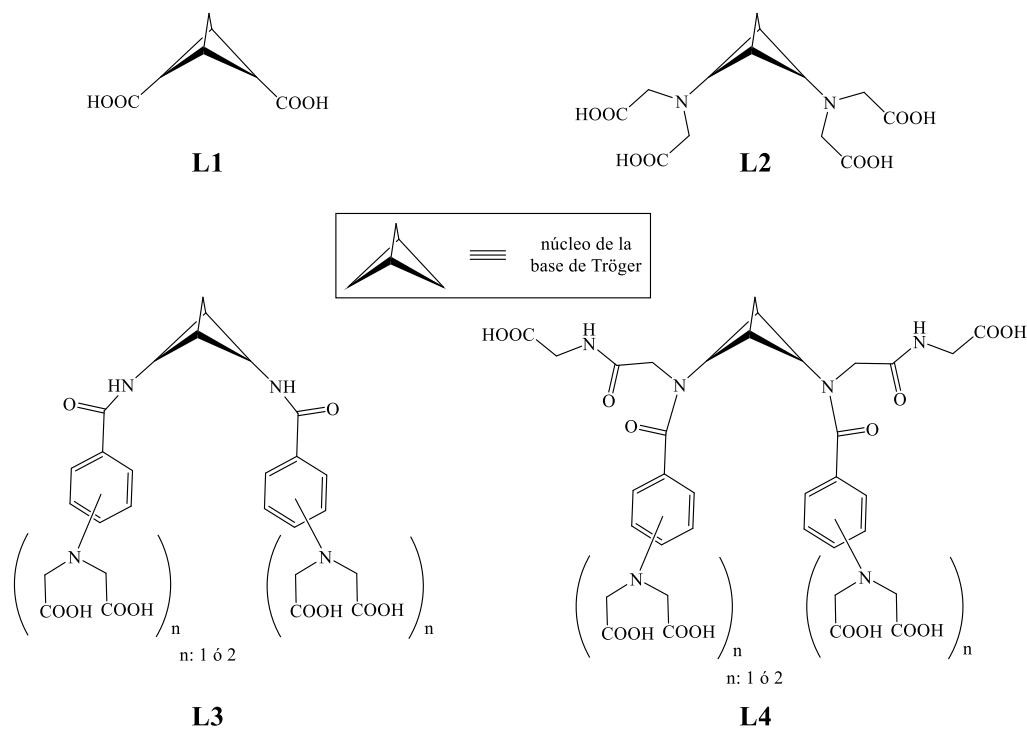


Figura 1.35. Estructuras generales de los ligandos **L1–L4** que se propone sintetizar en la presente Tesis.

El segundo ligando diseñado (**L2**) mantiene el núcleo dibenzodiazocínico como unidad cromofórica, pero introduce dos grupos iminodiacetato como funciones coordinantes, de modo de potencialmente ocupar más posiciones de coordinación del lantánido por molécula. Este ligando tendrá entonces una estructura de tipo *p*-fenilendiamina, dada por los nitrógenos del grupo iminodiacético y de la diazocina central. En el caso de la tetrametil-*p*-fenilendiamina, un compuesto con una estructura similar, el triplete tiene una energía calculada de alrededor de 24100 cm^{-1} , lo cual también haría más probable su utilidad como sensibilizador de la emisión de Tb(III) que de Eu(III) dadas las diferencias energéticas con el nivel emisor del lantánido de aproximadamente 3700 cm^{-1} y 6600 cm^{-1} respectivamente¹⁴⁹.

La tercera y la cuarta familia de ligandos multipodales diseñada (**L3** y **L4**) contienen derivados de aminobenzanilidas en los que uno de los nitrógenos de anilina forma parte del

grupo iminodiacetato coordinante. Estos compuestos se obtendrán por reacción de un derivado del ácido aminobenzoico con una diamino base de Tröger. Más allá de la ya mencionada potencialidad de los aminobenzoatos, no se ha reportado en bibliografía el uso de aminobenzamidas en complejos luminiscentes de lantánidos ni se cuenta con información respecto a la energía del triplete de este tipo de compuestos.

Mientras que los ligandos **L3** se obtendrán por una reacción de acoplamiento entre amina y ácido carboxílico, los ligandos **L4** tienen una estructura similar a **L3**, pero en lugar de tener una amida con un grupo NH cuentan con una amida terciaria. Estos compuestos serán obtenidos a través de una reacción multicomponente, que como se verá a continuación permite la incorporación de tres o más compuestos en un producto en un único paso de reacción. Como sustituyente de la amida se incorporará un potencial brazo coordinante adicional.

La ruta sintética diseñada para los compuestos de todas las familias comienza con la obtención del núcleo de la base de Tröger, para lo que se buscará emplear la metodología desarrollada por el grupo de Wärnmark y extendida por el de Sergeyev consistente en el uso de ácido trifluoroacético y paraformaldehído. Como se verá luego, se propondrá la obtención del derivado dicarboxilado en dos pasos de reacción (potencial ligando **L1**, **Capítulo 2**), mientras que para las demás familias se partirá de un diaminoderivado que también se sintetizará en dos pasos.

La incorporación de los brazos acetato coordinantes será realizada por N–alquilación de las anilinas correspondientes, ya sea la base de Tröger (potencial ligando **L2**, **Capítulo 2**) o derivados del ácido aminobenzoico. Estos últimos compuestos se harán reaccionar con la diamino base de Tröger empleando dos estrategias distintas. En primer lugar, se obtendrán los productos **L3** por acoplamiento directo entre ambos utilizando diversas metodologías de activación de ácidos carboxílicos (**Capítulo 3**).

Los productos **L4** serán obtenidos empleando la Reacción Multicomponente (RMC) de Ugi. Esta reacción, como se desarrollará en el **Capítulo 4**, es una vía sintética suave que permite generar estructuras complejas a partir de varios reactivos en un único paso de reacción. Además, presenta la potencialidad de permitir la construcción de bibliotecas de compuestos ya que permite introducir, sobre una misma estructura base, diversas funcionalidades que pueden variarse o cambiarse de posición.

1.4. Objetivos generales

El objetivo principal de la presente Tesis doctoral es el diseño y la síntesis de diversos derivados multipodales de bases de Tröger con geometría en forma de “V”, con diferentes tamaños, funcionalidades y grado de complejidad, con el fin de evaluar su capacidad de formar complejos luminiscentes de iones lantánidos. Para ello se utilizarán estrategias sintéticas variadas, desde técnicas de síntesis tradicional como alquilaciones o reacciones de formación de amida hasta reacciones multicomponente. En particular, las familias de compuestos elegidas incluyen a una base de Tröger dicarboxílica sencilla, un derivado de la *p*-fenilendiamina y aminobenzanilidas con una unidad cromofórica adicional, en ambos casos con brazos de tipo iminodiacetato terminales.

La capacidad de formar complejos de lantánidos se estudiará tanto para terbio (III) como para europio (III) a través de determinaciones espectrofotométricas y espectrofluorimétricas, y se caracterizarán los compuestos de coordinación formados en cuanto a sus rendimientos cuánticos de luminiscencia y tiempos de vida. El foco estará puesto en los complejos de terbio dada la naturaleza de los cromóforos elegidos, que se espera que más probablemente sensibilicen la emisión de este lantánido por sobre la del europio.

Por otro lado, se buscará profundizar en el estudio de las propiedades espectroscópicas de las bases de Tröger sencillas que se sintetizarán como precursores en rutas más complejas, entendiendo como compuestos simples o sencillos a aquellos que tienen como sustituyentes de los anillos aromáticos a grupos funcionales pequeños tales como ácidos carboxílicos, aminas primarias, isonitrilos, formamidas, etc. Este análisis permitirá, además de realizar una caracterización de los compuestos obtenidos, obtener información estructural de los mismos.

1.5. Referencias

1. Tröger, J. *J. für Prakt. Chemie* **1887**, 36 (1), 225–245.
2. Sergey Sergeyev. *Helv. Chim. Acta* **2009**, 92 (3), 415–444.
3. Löb, W. *Zeitschrift für Elektrochemie* **1898**, 428–437.
4. Goecke, E. *Zeitschrift für Elektrochemie* **1897**, 470–473.
5. Eisner, A.; Wagner, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 1938–1943.

6. Spielman, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57 (3), 583–585.
7. Prelog, V.; Wieland, P. *Helv. Chim. Acta* **1944**, 1127–1134.
8. Larson, S. B.; Wilcox, C. S. *Acta Cryst.* **1986**, C42, 224–227.
9. Wilen, S. H.; Qi, J. Z.; Williard, P. G. *J. Org. Chem.* **1991**, 56 (2), 485–487.
10. Vögtle, F. *Reizvolle Moleküle der Organischen Chemie*; B. G. Teubner, **1989**.
11. Artacho, J.; Wärnmark, K. *Synthesis (Stuttg.)*. **2009**, No. 18, 3120–3126.
12. Pardo, C.; Ramos, M.; Fruchier, A.; Elguero, J. *Magn. Reson. Chem.* **1996**, 34 (April), 708–710.
13. Pardo, C.; Alkorta, I.; Elguero, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, 17 (2), 191–198.
14. Dolenský, B.; Elguero, J.; Král, V.; Pardo, C.; Valík, M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2007**, 93 (06), 1–56.
15. Rúnarsson, Ö. V.; Artacho, J.; Wärnmark, K. *European J. Org. Chem.* **2012**, No. 36, 7015–7041.
16. Wagner, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57 (7), 1296–1298.
17. Miller, T. R.; Wagner, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63 (3), 832–836.
18. Wagner, E. C. *J. Org. Chem.* **1954**, 19 (12), 1862–1881.
19. Jensen, J.; Wärnmark, K. *Synthesis (Stuttg.)*. **2001**, No. 12, 1873–1877.
20. Didier, D.; Tylleman, B.; Lambert, N.; Vande Velde, C. M. L.; Blockhuys, F.; Collas, A.; Sergeev, S. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6252–6262.
21. Jacob, I.; Strozyk, M.; Wärnmark, K. *Synthesis (Stuttg.)*. **2002**, No. 18, 2761–2765.
22. Kiehne, U.; Lützen, A. *Synthesis (Stuttg.)*. **2004**, No. 10, 1687–1695.
23. Bew, S. P.; Legentil, L.; Scholier, V.; Sharma, S. V. *Chem. Commun.* **2007**, No. 4, 389–391.
24. Ramírez, C. L.; Pegoraro, C.; Trupp, L.; Bruttomesso, A.; Amorebieta, V.; Vera, D. M. A.; Parise, A. R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13 (45), 20076–20080.
25. Jensen, J.; Tejler, J.; Wärnmark, K. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (17), 6008–6014.
26. Solano, C.; Svensson, D.; Olomi, Z.; Jensen, J.; Wendt, O. F.; Wärnmark, K. *European J. Org. Chem.* **2005**, No. 16, 3510–3517.
27. Kiehne, U.; Weilandt, T.; Lützen, A. *Org. Lett.* **2007**, 9 (7), 1283–1286.
28. Jarzebski, A.; Tenten, C.; Bannwarth, C.; Schnakenburg, G.; Grimme, S.; Lützen, A. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, 23 (50), 12380–12386.
29. Kiehne, U.; Weilandt, T.; Lützen, A. *European J. Org. Chem.* **2008**, No. 12, 2056–2064.
30. Didier, D.; Sergeev, S. *Tetrahedron* **2007**, 63 (18), 3864–3869.

31. Kazem-Rostami, M.; Moghanian, A. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4 (2), 224–228.
32. Kazem-Rostami, M. *Synth.* **2017**, 49 (6), 1214–1222.
33. Harmata, M.; Carter, K. W.; Jones, D. E.; Kahraman, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (35), 6267–6270.
34. Harmata, M.; Kahraman, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, 11 (14), 2875–2879.
35. Harmata, M.; Rayanil, K. O.; Barnes, C. L. *Supramol. Chem.* **2006**, 18 (7), 581–586.
36. Artacho, J.; Ascic, E.; Rantanen, T.; Karlsson, J.; Wallentin, C. J.; Wang, R.; Wendt, O. F.; Harmata, M.; Snieckus, V.; Wärnmark, K. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, 18 (4), 1038–1042.
37. Artacho, J.; Ascic, E.; Rantanen, T.; Wallentin, C. J.; Dawaigher, S.; Bergquist, K. E.; Harmata, M.; Snieckus, V.; Wärnmark, K. *Org. Lett.* **2012**, 14 (18), 4706–4709.
38. Hamada, Y.; Mukai, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7 (9), 2671–2674.
39. Periasamy, M.; Suresh, S.; Satishkumar, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, 23 (2), 108–116.
40. Adrian, J. C.; Wilcox, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111 (20), 8055–8057.
41. Adrian, J. C.; Wilcox, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114 (4), 1398–1403.
42. Goswami, S.; Ghosh, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (25), 4503–4506.
43. Goswami, S.; Ghosh, K.; Dasgupta, S. *J. Org. Chem.* **2000**, 65 (7), 1907–1914.
44. Boyle, E. M.; Comby, S.; Molloy, J. K.; Gunnlaugsson, T. *J. Org. Chem.* **2013**, 78 (17), 8312–8319.
45. Hansson, A. P.; Norrby, P. O.; Wärnmark, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (25), 4565–4568.
46. Bhaskar Reddy, M.; Shailaja, M.; Manjula, A.; Premkumar, J. R.; Sastry, G. N.; Sirisha, K.; Sarma, A. V. S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13 (4), 1141–1149.
47. Yashima, E.; Akashi, M.; Miyauchi, N. *Chemistry Letters*. 1991, pp 1017–1020.
48. Baldeyrou, B.; Tardy, C.; Bailly, C.; Colson, P.; Houssier, C.; Charmantray, F.; Demeunynck, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37 (4), 315–322.
49. Tatibouët, A.; Demeunynck, M.; Andraud, C.; Collet, A.; Lhomme, J. *Chem. Commun.* **1999**, 4200 (2), 161–162.
50. Bailly, C.; Laine, W.; Demeunynck, M.; Lhomme, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, 273 (2), 681–685.
51. Veale, E. B.; Gunnlaugsson, T. *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (16), 5513–5525.
52. Veale, E. B.; Frimannsson, D. O.; Lawler, M.; Gunnlaugsson, T. *Org. Lett.* **2009**, 11

(18), 4040–4043.

53. Elmes, R. B. P.; Erby, M.; Bright, S. A.; Williams, D. C.; Gunnlaugsson, T. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (20), 2588–2590.
54. Shanmugaraju, S.; Hawes, C. S.; Savyasachi, A. J.; Blasco, S.; Kitchen, J. A.; Gunnlaugsson, T. *Chem. Commun.* **2017**, 53 (93), 12512–12515.
55. Shanmugaraju, S.; La Cour Poulsen, B.; Arisa, T.; Umadevi, D.; Dalton, H. L.; Hawes, C. S.; Estalayo-Adrián, S.; Savyasachi, A. J.; Watson, G. W.; Williams, D. C.; Gunnlaugsson, T. *Chem. Commun.* **2018**, 54 (33), 4120–4123.
56. Van Gijte, O.; Tatibouët, A.; Demeunynck, M.; Lhomme, J.; Kirsch -De Mesmaeker, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (9), 1567–1570.
57. Bresson, C.; Luhmer, M.; Demeunynck, M.; Kirsch-De Mesmaeker, A.; Pierard, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (13), 2863–2866.
58. Claessens, N.; Pierard, F.; Bresson, C.; Moucheron, C.; Kirsch-De Mesmaeker, A. *J. Inorg. Biochem.* **2007**, 101 (7), 987–996.
59. Kiehne, U.; Lützen, A. *European J. Org. Chem.* **2007**, No. 34, 5703–5711.
60. Weilandt, T.; Kiehne, U.; Bunzen, J.; Schnakenburg, G.; Lützen, A. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, 16 (8), 2418–2426.
61. Weilandt, T.; Kiehne, U.; Schnakenburg, G.; Lützen, A. *Chem. Commun.* **2009**, No. 17, 2320–2322.
62. Benkhäuser, C.; Lützen, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11 (iii), 693–700.
63. Favera, N. D.; Kiehne, U.; Bunzen, J.; Hytteballe, S.; Lützen, A.; Piguet, C. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, 49 (1), 125–128.
64. Arribas, C. S.; Wendt, O. F.; Sundin, A. P.; Carling, C. J.; Wang, R.; Lemieux, R. P.; Wärnmark, K. *Chem. Commun.* **2010**, 46 (24), 4381–4383.
65. Kaplánek, R.; Havlík, M.; Dolenský, B.; Rak, J.; Džubák, P.; Konečný, P.; Hajdúch, M.; Králová, J.; Král, V. *Bioorganic Med. Chem.* **2015**, 23 (7), 1651–1659.
66. Baskerville, C. *Science (80-.)*. **1904**, XIX (472), 88–100.
67. Bünzli, J. C. G. In *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*; Wiley, **2013**.
68. Armelao, L.; Quici, S.; Barigelletti, F.; Accorsi, G.; Bottaro, G.; Cavazzini, M.; Tondello, E. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 254 (5–6), 487–505.
69. *Rare Earth Coordination Chemistry. Fundamentals and Applications*; Huang, C.-H., Ed.; Wiley, **2010**.
70. In *Topics in Organometallic Chemistry*; Kobayashi, S., Ed.; Springer International

- Publishing, **1999**.
71. Haxel, G. B.; Hedrick, J. B.; Orris, G. J. *Rare Earth Elements — Critical Resources for High Technology*; **2002**.
 72. Goonan, T. G. *Rare Earth Elements — End Use and Recyclability*; **2011**.
 73. Van Gosen, B. S.; Verplanck, P. L.; Long, K. R.; Gambogi, J.; Seal II, R. R. *The Rare-Earth Elements — Vital to Modern Technologies and Lifestyles*; **2014**.
 74. Rohrig, B. *ChemMatters* **2015**, No. April/May, 10–12.
 75. Bünzli, J. C. G. *J. Coord. Chem.* **2014**, 67 (November), 3706–3733.
 76. *U.S. Geological Survey, Mineral Commodity Summaries*; **2019**.
 77. Müller, M. A.; Schweizer, D.; Seiler, V. *J. Bus. Ethics* **2016**, 138 (4), 627–648.
 78. Fernandez, V. *Resour. Policy* **2017**, 53 (March), 26–45.
 79. Joseph R. Lakowicz. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3ra ed.; Springer International Publishing, **2006**.
 80. Valeur, B. *Molecular Fluorescence. Principles and Applications*; Wiley-VCH, **2002**.
 81. Klessinger, M.; Michl, J. *Excited States and Photochemistry of Organic Molecules*; VCH, **1995**.
 82. Sauer, M.; Hofkens, J.; Enderlein, J. *Handbook of Fluorescence Spectroscopy and Imaging*; Wiley-Interscience, **2011**.
 83. Atkins, P.; De Paula, J. *Atkins' Physical Chemistry*, 8va ed.; Oxford University Press, **2006**.
 84. Hollas, J. M. *Basic Atomic and Molecular Spectroscopy*; Royal Society of Chemistry, **2002**.
 85. Cable, M. L.; Levine, D. J.; Kirby, J. P.; Gray, H. B.; Ponce, A. *Luminescent lanthanide sensors*; **2011**; Vol. 63.
 86. Kettle, S. F. A. *Physical Inorganic Chemistry*; Springer International Publishing, **1996**.
 87. Jean-Claude G. Bünzli. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39 (1), 53–61.
 88. Bünzli, J. C. G.; Piguet, C. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34 (12), 1048–1077.
 89. Peijzel, P. S.; Meijerink, A.; Wegh, R. T.; Reid, M. F.; Burdick, G. W. *J. Solid State Chem.* **2005**, 178, 448–453.
 90. Bünzli, J. C. G. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, 293–294, 19–47.
 91. Bünzli, J. C. G.; Eliseeva, S. V. *Chem. Sci.* **2013**, 4 (5), 1939–1949.
 92. Eliseeva, S. V.; Bünzli, J. C. G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39 (1), 189–227.
 93. Brunet, E.; Juanes, O.; Rodriguez-Ubis, J. *Curr. Chem. Biol.* **2007**, 1 (1), 11–39.

94. Bünzli, J. C. G.; Eliseeva, S. V. *J. Rare Earths* **2010**, 28 (6), 824–842.
95. Bünzli, J. C. G.; Comby, S.; Chauvin, A. S.; Vandevyver, C. D. B. *J. Rare Earths* **2007**, 25 (3), 257–274.
96. Sy, M.; Nonat, A.; Hildebrandt, N.; Charbonnière, L. *J. Chem. Commun.* **2016**, 52 (29), 5080–5095.
97. Coogan, M. P.; Fernández-Moreira, V. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (4), 384–399.
98. Bünzli, J. C. G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 5058–5063.
99. Weissman, S. I. *J. Chem. Phys.* **1942**, 10 (4), 214–217.
100. Dexter, D. L. *J. Chem. Phys.* **1953**, 21 (5), 836–850.
101. Kleinerman, M. *J. Chem. Phys.* **1969**, 51 (6), 2370–2381.
102. Arppe, R.; Kofod, N.; Junker, A. K. R.; Nielsen, L. G.; Dallerba, E.; Just Sørensen, T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 2017 (44), 5246–5253.
103. Sørensen, T. J.; Thompson, A. L.; Junker, A. K. R.; Hill, L. R.; Faulkner, S. *Dalt. Trans.* **2018**, 47 (14), 4794–4803.
104. Latva, M.; Takalo, H.; Mikkala, V.-M.; Matachescu, C.; Rodriguez-Ubis, J. C.; Kankare, J. *J. Lumin.* **1997**, 75, 149–169.
105. Hou, G.; Li, H.; Li, W.-Z.; Yan, P.; Su, X.; Li, G. *Cryst. Growth Des.* **2013**, 13 (8), 3374–3380.
106. Quici, S.; Cavazzini, M.; Marzanni, G.; Accorsi, G.; Armaroli, N.; Ventura, B.; Barigelletti, F. *Inorg. Chem.* **2005**, 44 (3), 529–537.
107. Yu, M.; Wang, X.; Hu, M. *J. Coord. Chem.* **2015**, 68 (3), 520–528.
108. Li, M.; Selvin, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117 (17), 8132–8138.
109. Hakala, H.; Liitti, P.; Peuralahti, J.; Karvinen, J.; Mikkala, V. M.; Hovinen, J. *J. Lumin.* **2005**, 113 (1–2), 17–26.
110. Aime, S.; Crich, S. G.; Gianolio, E.; Giovenzana, G. B.; Tei, L.; Terreno, E. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250 (11–12), 1562–1579.
111. Soini, E.; Kojola, H. *Clin. Chem.* **1983**, 29 (1), 65–68.
112. Hemmilä, I.; Dakubu, S.; Mikkala, V. M.; Siitari, H.; Lövgren, T. *Anal. Biochem.* **1984**, 137 (2), 335–343.
113. Werts, M. H. V. *Sci. Prog.* **2005**, 88 (Pt 2), 101–131.
114. Cho, U.; Riordan, D. P.; Ciepla, P.; Kocherlakota, K. S.; Chen, J. K.; Harbury, P. B. *Nat. Chem. Biol.* **2018**, 14 (1), 15–21.
115. Cordina, N. M.; Sayyadi, N.; Parker, L. M.; Everest-Dass, A.; Brown, L. J.; Packer, N.

- H. Sci. Rep. **2018**, 8 (1), 1–14.
116. He, Y.; Lopez, A.; Zhang, Z.; Chen, D.; Yang, R.; Liu, J. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 387, 235–248.
117. Martinić, I.; Eliseeva, S. V.; Nguyen, T. N.; Pecoraro, V. L.; Petoud, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139 (25), 8388–8391.
118. Martinić, I.; Eliseeva, S. V.; Petoud, S. *J. Lumin.* **2017**, 189, 19–43.
119. Pang, X.; Yu, T.; Shen, F.; Yu, X.; Li, Y. *J. Lumin.* **2018**, 204 (August), 169–175.
120. Aulsebrook, M. L.; Graham, B.; Grace, M. R.; Tuck, K. L. *Coord. Chem. Rev.* **2018**, 375, 191–220.
121. Wang, F.; Pu, Y.; Zhang, X.; Zhang, F.; Cheng, H.; Zhao, Y. *J. Lumin.* **2019**, 206 (September 2018), 192–198.
122. Zeng, X.; Zhang, Y.; Zhang, J.; Hu, H.; Wu, X.; Long, Z.; Hou, X. *Microchem. J.* **2017**, 134, 140–145.
123. Sun, Z.; Li, H.; Sun, G.; Guo, J.; Ma, Y.; Li, L. *Inorganica Chim. Acta* **2018**, 469, 51–56.
124. Zhao, S.-N.; Wang, G.; Poelman, D.; Voort, P. *Materials (Basel)*. **2018**, 11 (4), 572.
125. Zinna, F.; Pasini, M.; Galeotti, F.; Botta, C.; Di Bari, L.; Giovanella, U. *Adv. Funct. Mater.* **2017**, 27 (1), 1603719.
126. Karimi Behzad, S.; Amini, M. M.; Ghanbari, M.; Janghouri, M.; Anzenbacher, P.; Ng, S. W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 2017 (30), 3644–3654.
127. Aslandukov, A. N.; Utochnikova, V. V.; Goriachiy, D. O.; Vashchenko, A. A.; Tsymbarenko, D. M.; Hoffmann, M.; Pietraszkiewicz, M.; Kuzmina, N. P. *Dalt. Trans.* **2018**, 47 (45), 16350–16357.
128. Santos, H. P.; Gomes, E. S.; dos Santos, M. V.; D'Oliveira, K. A.; Cuin, A.; Martins, J. S.; Quirino, W. G.; Marques, L. F. *Inorganica Chim. Acta* **2019**, 484 (September 2018), 60–68.
129. Utochnikova, V. V.; Latipov, E. V.; Dalinger, A. I.; Nelyubina, Y. V.; Vashchenko, A. A.; Hoffmann, M.; Kalyakina, A. S.; Vatsadze, S. Z.; Schepers, U.; Bräse, S.; Kuzmina, N. P. *J. Lumin.* **2018**, 202 (December 2017), 38–46.
130. Giroto, E.; Pereira, A.; Arantes, C.; Cremona, M.; Bortoluzzi, A. J.; Salla, C. A. M.; Bechtold, I. H.; Gallardo, H. *J. Lumin.* **2019**, 208 (September 2018), 57–62.
131. Katkova, M. A.; Bochkarev, M. N. *Dalt. Trans.* **2010**, 39 (29), 6599–6612.
132. Andres, J.; Hersch, R. D.; Moser, J. E.; Chauvin, A. S. *Adv. Funct. Mater.* **2014**, 24 (32),

- 5029–5036.
133. Guillou, O.; Daiguebonne, C.; Calvez, G.; Bernot, K. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49 (5), 844–856.
134. Da Luz, L. L.; Milani, R.; Felix, J. F.; Ribeiro, I. R. B.; Talhavini, M.; Neto, B. A. D.; Chojnacki, J.; Rodrigues, M. O.; Júnior, S. A. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2015**, 7 (49), 27115–27123.
135. Li, J.; Li, W.; Xia, D.; Xiang, C.; Chen, Y.; Li, G. *Dye. Pigment.* **2019**, 166 (January), 375–380.
136. Kaczmarek, A. M.; Liu, Y.-Y.; Wang, C.; Laforce, B.; Vincze, L.; Van Der Voort, P.; Van Hecke, K.; Van Deun, R. *Adv. Funct. Mater.* **2017**, 27 (20), 1700258.
137. Jeon, Y.-M. M.; Armatas, G. S.; Kim, D.; Kanatzidis, M. G.; Mirkin, C. A. *Small* **2009**, 5 (1), 46–50.
138. Carta, M.; Malpass-Evans, R.; Croad, M.; Rogan, Y.; Jansen, J. C.; Bernardo, P.; Bazzarelli, F.; McKeown, N. B. *Science* (80-.). **2013**, 339 (6117), 303–307.
139. Carta, M.; Croad, M.; Bugler, K.; Msayib, K. J.; McKeown, N. B. *Polym. Chem.* **2014**, 5 (18), 5262.
140. Du, X.; Sun, Y.; Tan, B.; Teng, Q.; Yao, X.; Su, C.; Wang, W. *Chem. Commun.* **2010**, 46 (6), 970–972.
141. Zhuang, Y.; Seong, J. G.; Do, Y. S.; Jo, H. J.; Cui, Z.; Lee, J.; Lee, Y. M.; Guiver, M. D. *Macromolecules* **2014**, 47 (10), 3254–3262.
142. Byun, J.; Je, S.-H. H.; Patel, H. A.; Coskun, A.; Yavuz, C. T. *J. Mater. Chem. A* **2014**, 2 (31), 12507–12512.
143. Del Regno, A.; Gonciaruk, A.; Leay, L.; Carta, M.; Croad, M.; Malpass-Evans, R.; McKeown, N. B.; Siperstein, F. R. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, 52 (47), 16939–16950.
144. Yang, Z. Z.; Zhang, H.; Yu, B.; Zhao, Y.; Ji, G.; Liu, Z. *Chem. Commun.* **2015**, 51 (7), 1271–1274.
145. Hawes, C. S.; Fitchett, C. M.; Batten, S. R.; Kruger, P. E. *Inorganica Chim. Acta* **2012**, 389, 112–117.
146. Janicki, R.; Mondry, A.; Starynowicz, P. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, 340, 98–133.
147. Fiedler, T.; Hilder, M.; Junk, P. C.; Kynast, U. H.; Lezhnina, M. M.; Warzala, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, No. 2, 291–301.
148. Ramya, A. R.; Reddy, M. L. P.; Cowley, A. H.; Vasudevan, K. V. *Inorg. Chem.* **2010**, 49 (5), 2407–2415.

149. Matsui, K.; Morita, H.; Nishi, N.; Kinoshita, M.; Nagakura, S. *J. Chem. Phys.* **1980**, 73 (11), 5514–5520.

CAPÍTULO 2

**Síntesis de potenciales ligandos con unidades coordinantes
directamente conectadas a dibenzodiazocinas**

2.1. Introducción

Como se mencionó en el **Capítulo 1**, se propuso inicialmente sintetizar dos potenciales ligandos para la construcción de complejos luminiscentes de lantánidos con la particularidad compartida de que en ambos casos sea la propia base de Tröger la que actúe como antena para producir la sensibilización de la emisión de los lantánidos. Para ello, se contempló que la coordinación con el ion lantánido podría ocurrir ya sea a través de un grupo carboxilato directamente unido al núcleo de la base de Tröger o bien a través de grupos carboxilato introducidos en unidades de tipo iminodiacetato (*Figura 2.1*).

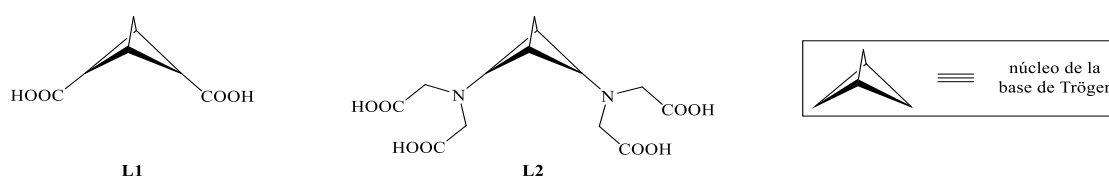


Figura 2.1. Estructuras genéricas **L1** y **L2** propuestas como potenciales ligandos

Se diseñaron entonces inicialmente los ligandos **L1** y **L2**, tratándose el primero de un derivado del ácido *p*-aminobenzoico y el segundo de una *p*-fenilendiamina. Las estrategias retrosintéticas iniciales tienen como paso clave la desconexión del núcleo Tröger en una anilina, mientras que en el segundo caso se debe incluir un paso adicional de desconexión de los grupos acetato (*Figura 2.2*).

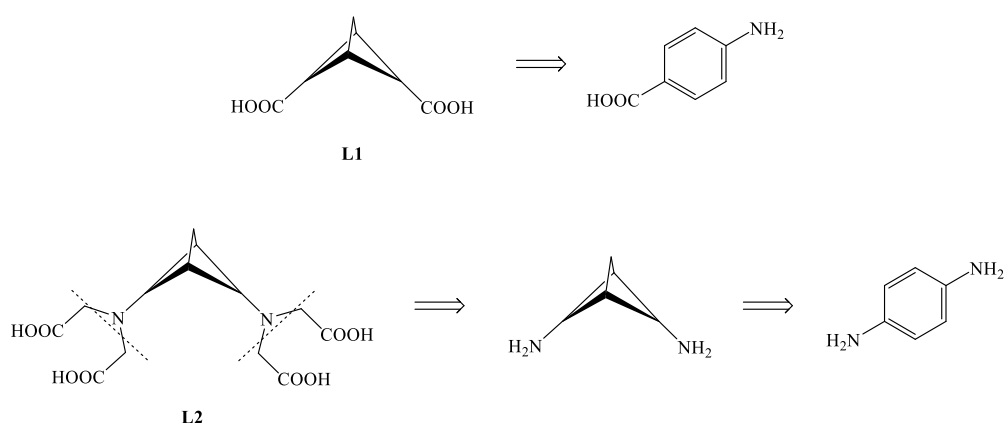


Figura 2.2. Esquemas retrosintéticos preliminares propuestos para la obtención de los potenciales ligandos **L1** y **L2**.

No obstante, la ruta sintética planteada a partir de esta retrosíntesis contiene el obstáculo de las limitaciones de las reacciones de *trögerización*. Por ejemplo, nunca fueron obtenidos en un único paso productos con sustituyentes de tipo carboxilo, en tanto que la condensación de una diamina da lugar a polimerizaciones¹⁻⁶. Se deben diseñar entonces rutas sintéticas alternativas, que contemplen la viabilidad de obtener las bases de Tröger necesarias de acuerdo a las metodologías descriptas en bibliografía.

Como se mencionó en el **Capítulo 1**, la dicarboxi-BT **T1** fue sintetizada originalmente por Jensen y Wärnmark⁷ en dos pasos a partir del dibromoderivado, a su vez obtenido a través de la metodología que ellos mismos habían desarrollado empleando ácido trifluoroacético y paraformaldehído. En un primer paso obtuvieron el derivado litiado por doble intercambio bromo-litio, para luego por reacción con dióxido de carbono como electrófilo alcanzar el producto deseado con un rendimiento global del 65 % (*Figura 2.3*).

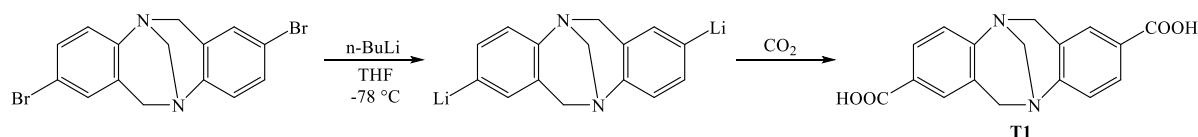


Figura 2.3. Ruta sintética desarrollada por Jensen y Wärnmark⁷ para la obtención de la dicarboxi-BT **T1**.

Por su parte, en 2012 Hawes et al.⁸ emplearon una ruta sintética más simple, en la que el éster **T2** actúa como puerta de acceso a la dicarboxi-BT **T1**, que se obtiene por una posterior hidrólisis en medio básico. Esta estrategia de dos pasos de reacción a partir de 4-aminobenzoato de etilo (*Figura 2.4*) fue la escogida en esta Tesis para sintetizar el diácido de modo de evitar las condiciones experimentales más dificultosas de la metodología de Wärnmark.

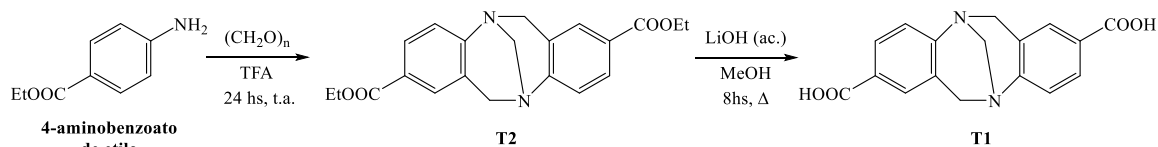


Figura 2.4. Ruta sintética desarrollada por Hawes et al.⁸ para la obtención de la dicarboxi-BT **T1**, que se empleará en la presente Tesis.

En tanto, la ruta sintética para obtener un potencial ligando con la estructura **L2** requiere emplear una diamino-BT. Artacho y Wärnmark⁹ sintetizaron la 2,8-diamino-BT a partir del análogo dibromado empleando metodologías de aminación catalizadas por paladio, alcanzando

un máximo de un 82 % de rendimiento a partir del compuesto dihalogenado. Sin embargo, para evitar el uso de catalizadores de alto costo y condiciones de reacción más sensibles (medio anhidro, atmósfera inerte) se decidió evaluar una ruta alternativa comenzando con una nitroanilina, que tras la reacción de *trogerización* podría ser reducida a la diamino–BT deseada.

No obstante, la metodología de condensación catalizada por ácido basada en el uso de paraformaldehído y ácido trifluoroacético no resultó eficiente para compuestos tan fuertemente desactivados como la 4-nitroanilina, y para ello se deberían utilizar técnicas alternativas con rendimientos bajos o moderados. La primera síntesis directa de la 2,8-dinitro–BT fue descubierta azarosamente por Mederski et al.¹⁰ en 2003, por reacción de la anilina con ácido diglicólico o iminodiacético en ácido polifosfórico, con rendimientos del 56 % y 10 % respectivamente. En 2005, en tanto, Li et al.¹¹ evaluaron la obtención de bases de Tröger con sustituyentes electrodonores empleando DMSO como equivalente de formaldehído y cloruro de hidrógeno gaseoso como ácido de Lewis, pero el rendimiento para la reacción de la 4-nitroanilina no superó el 25 %.

Teniendo en cuenta que la diamino–BT se debía sintetizar en grandes cantidades pues sería punto de partida no sólo en esta ruta sintética sino en las que se desarrollarán en los próximos **Capítulos**, se decidió buscar una vía alternativa que permitiera emplear la metodología simple de condensación basada en el uso de paraformaldehído y ácido trifluoroacético, que ya era utilizada en nuestro grupo de investigación en la preparación de otras bases de Tröger. Para ello, se eligió partir de la nitroanilina sustituida en *orto* a la amina con un grupo metilo, cuyo carácter electrodonor alcanza a compensar la presencia del grupo nitro electroatractor permitiendo así la reacción de *trogerización*. De esta manera, la base de Tröger dinitrada **T3** podría luego ser reducida a la diamina deseada **T4**. Esta metodología ya había sido empleada por el grupo de Lützen¹² en 2007, con buenos rendimientos en ambos pasos de reacción.

Finalmente, en cuanto a la incorporación de la función iminodiacético coordinante, se propuso alquilar la diamino–BT **T4** de modo de introducir dos grupos acetato protegidos por cada átomo de nitrógeno que tras el paso de desprotección final diera el potencial ligando **TA1**, estructura definitiva de **L2**. Por la sencillez para removerlos luego por tratamiento con ácido trifluoroacético se escogió la utilización de bromoacetato de *t*-butilo, que da lugar al compuesto **TA2**. La ruta sintética propuesta se esquematiza en la *Figura 2.5*.

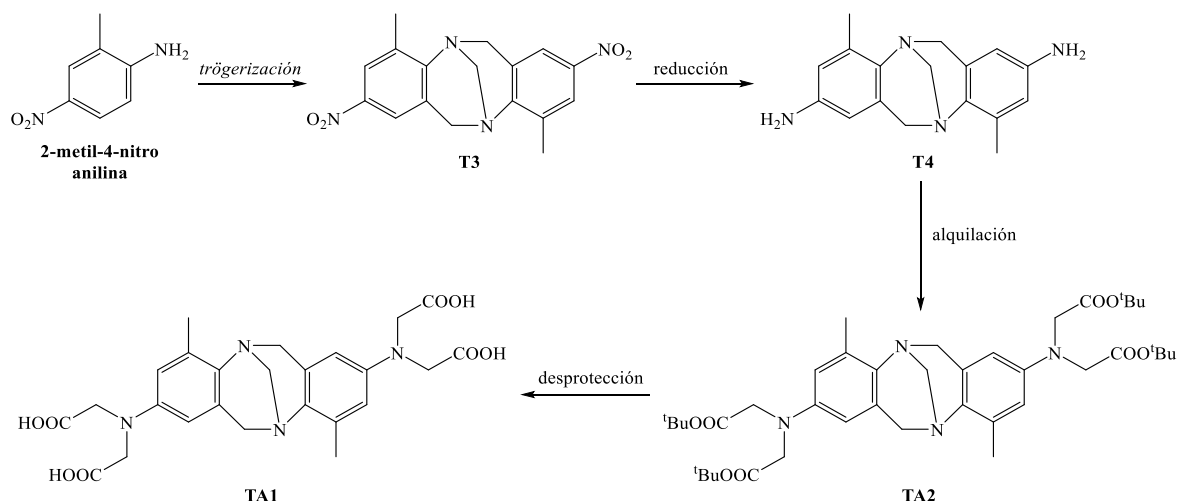


Figura 2.5. Ruta sintética propuesta para la obtención del potencial ligando **TA1** partiendo de la 2-metil-4-nitroanilina comercial.

No obstante, al realizar una búsqueda bibliográfica respecto a la reacción de bases de Tröger con agentes electrofílicos, similares al bromoacetato de *t*-butilo a utilizar, se halló que un producto de reacción habitual consistía en el compuesto tricíclico en el que uno o ambos átomos de nitrógeno del ciclo diazocínico reaccionan con el electrófilo, dando lugar a la pérdida del puente endometileno.

Spielman¹³ fue el primero en sintetizar este tipo de compuestos, cuando en 1935 presentó la fisión del puente endometileno de diversas BTs y la obtención de los productos diacilados **18a** y **18b** por tratamiento de una BT con anhídrido acético o cloruro de benzoilo (*Figura 2.6*). Años más tarde, Cooper y Partridge¹⁴ describieron la reacción de una BT con sulfato de dimetilo y con cloruro de *p*-toluensulfonilo, obteniendo los compuestos monometilado **19a** y ditosilado **19b** respectivamente.

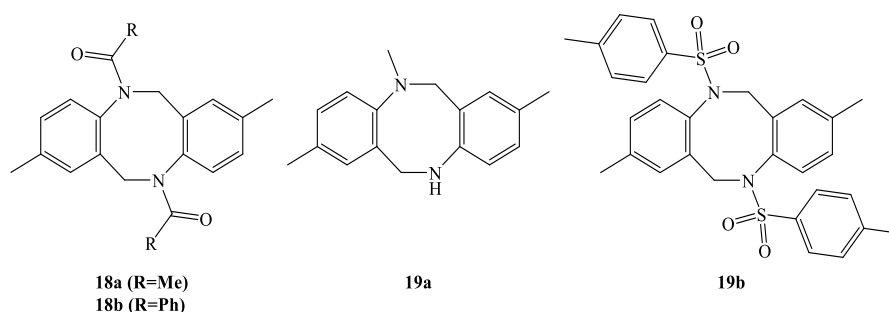


Figura 2.6. Productos de reacción de bases de Tröger con agentes electrofílicos.

La apertura del puente acompañada por una doble alquilación en un único paso de reacción fue descrita por primera vez en 1996, cuando Hamada y Mukai¹⁵ intercambiaron el puente metileno por uno etileno por tratamiento con dibromometano, como se presentó en la *Figura 1.14* del **Capítulo 1**. Miyahara et al.¹⁶ sintetizaron el producto dimetilado por reacción con sulfato de dimetilo en dioxano, en una mezcla ca. 1:1 con el producto monometilado, mientras que Kazem-Rostami¹⁷ obtuvo un compuesto dimetilado en un 64% de rendimiento por tratamiento de un derivado de BT con ioduro de metilo.

Este tipo de compuestos, en los que el anillo diazocínico central presenta dos nitrógenos de amina no puenteadas, se denominan fenhomacinas. Si bien ya no se trata de una base de Tröger y la pérdida del puente endometileno resulta en la flexibilización de la estructura mesocíclica –los diazamesociclos pueden existir en diferentes conformaciones tales como silla, bote, bote torcido, *twist*, etc, dictando la naturaleza del ciclo, los sustituyentes y el medio cuál predomina–, imaginamos también la posibilidad de obtener en simultáneo con el producto **TA1** a su derivado fenhomacínico **TA3** (*Figura 2.7*). Este producto, además de contar con seis brazos de tipo acetato, presentaría dos nitrógenos centrales más disponibles que los de las BTs, lo que en principio generaría una alternativa que podría tener distintas propiedades respecto a la coordinación de metales de transición, además de iones lantánidos.

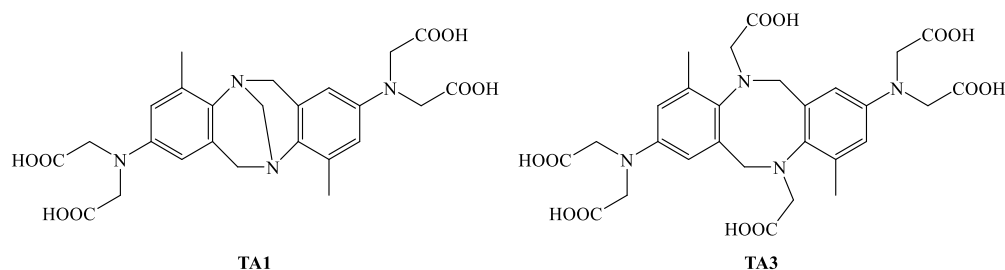


Figura 2.7. Estructuras de los potenciales ligandos **TA1** y **TA3**.

De hecho, Hampton y Harmata¹⁸ sintetizaron en 2016 el ligando con brazos colgantes **20**, entre otras 5,6,11,12-tetrahidrofenhomacinas, y evaluaron su capacidad de formar complejos con Zn (II), al igual que habían hecho Hussain y Rehman^{19,20} con la fenhomazina simple **21** y varios metales de transición (*Figura 2.8*). Además, distintos derivados de 1,5-diazaciclooctano (DACO) como el sustituido con dos brazos acetato **22** han sido utilizados para obtener complejos de metales de transición, aprovechando la capacidad coordinante de los nitrógenos

del ciclo central ^{21,22}. Este tipo de mesociclos yace entre los sistemas acíclicos y los macrocíclicos, siendo las propiedades de sus complejos metálicos, usualmente determinadas por factores geométricos, diferentes de las de los ligandos acíclicos.

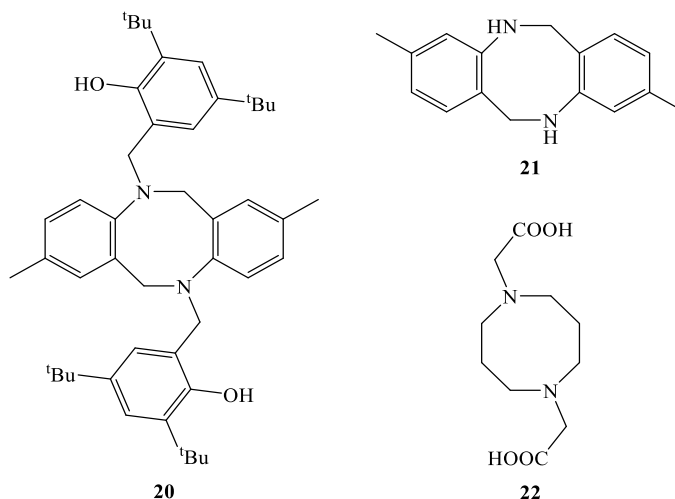


Figura 2.8. Estructuras de fenhomacinas o estructuras diazocínicas similares.

2.2. Resultados y discusión

2.2.1. Derivados de dibenzodiazocinas con unidades coordinantes de tipo carboxilato

2.2.1.1. Construcción del esqueleto de la base de Tröger

Como primer paso en la síntesis de **T1** se buscó obtener la base de Tröger **T2** a partir de 4-aminobenzoato de etilo. Para ello, se siguió la técnica descrita por Didier et al.²³, en la que se emplea la metodología ya descrita consistente en la reacción de la anilina deseada con paraformaldehído en ácido trifluoroacético. Para evitar la descomposición de la anilina, se realizó su agregado lentamente sobre el ácido trifluoroacético en baño de hielo, y tras la adición de paraformaldehído se permitió que el sistema alcanzara la temperatura ambiente para luego mantenerlo en agitación por dos días.

La principal herramienta para determinar la identidad de las bases de Tröger es la espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), técnica en la que se obtienen para estas moléculas espectros con señales típicas y claramente distinguibles. En primer lugar, se debe destacar que en el caso de bases de Tröger disimétricas, es decir, aquellas con anillos aromáticos simétricos respecto al puente endometileno, los espectros de RMN se simplifican notoriamente. Esto se debe a que todos los núcleos de la molécula son química y magnéticamente equivalentes a otro núcleo con el que lo vincula una rotación de 180° alrededor del eje C_2 de simetría de la molécula, dando lugar a una única señal por cada par de núcleos. Así, se tiene por ejemplo que los hidrógenos 1 y 7 son equivalentes, y se los nota conjuntamente como H-1/7 (Figura 2.9). Lo mismo ocurre para los pares 3/9, 4/10, 6/12_{exo}, 6/12_{endo} y para ambos hidrógenos del metileno del puente, así como para los átomos de carbono de cada par mencionado (1/7, 3/9, 4/10 y 6/12) y los carbonos cuaternarios 2/8, 4A/10A y 1A/7A.

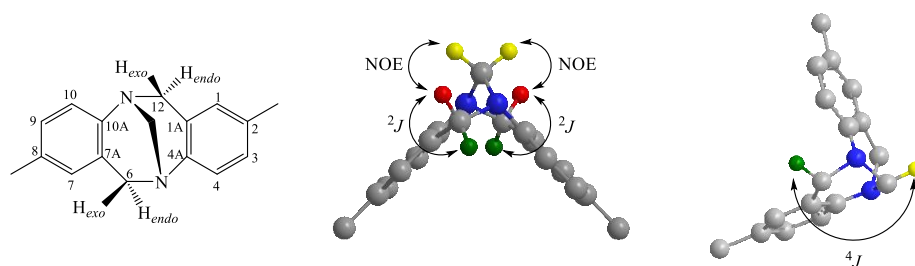


Figura 2.9. (S,S)-1 y estructura tridimensional (mecánica molecular, ChemDraw3D) con hidrógenos del núcleo diazocínico explícitos (NCH₂N en amarillo, H-6/12_{exo} en rojo y H-6/12_{endo} en verde) y acoplamientos H-H entre ellos.

En particular, el patrón de señales de los metilenos del núcleo central en la región entre 3,5 y 5,0 ppm actuará a lo largo de todo el presente trabajo como diagnóstico de la presencia de una base de Tröger. Dentro de esta zona se observa el singulete dado por los hidrógenos del puente y los dobletes originados por los hidrógenos H-6/12 del ciclo, uno de cada par ubicado hacia el interior de la cavidad (*endo*) y el otro hacia el exterior (*exo*), este último generalmente más desapantallado^{24,25}.

Los hidrógenos *endo* y *exo* no son equivalentes (sistema AB) y se encuentran habitualmente separados por alrededor de 0,5–1,0 ppm, acoplados con una constante geminal 2J de aproximadamente 17 Hz. Así, no sólo se encuentra el doblete originado por los hidrógenos en posición *exo* en una región del espectro habitualmente despoblada de otras señales (entre 4,5 y

5,0 ppm) sino que el acoplamiento geminal genera en el espectro bidimensional COSY un patrón fácilmente distinguible.

Además, como se verá más adelante, suele observarse el acoplamiento NOE de los hidrógenos *exo* con los hidrógenos del puente, que en general se observan como un singulete entre ambos dobletes²⁵. También en ciertos casos puede observarse un pequeño acoplamiento 4J entre los hidrógenos del puente endometileno y los hidrógenos *endo*, dado por la disposición de tipo zig-zag (o “W”) adoptada por los núcleos H–C–N–C–H^{25–28}. Habitualmente este acoplamiento a larga distancia sólo se observa en espectros COSY, pero en ciertos casos puede ser también detectado en un espectro de 1H .

En tanto, las señales de los carbonos de los metilenos del ciclo central en el espectro de ^{13}C también resultan características de las bases de Tröger, y sus desplazamientos químicos varían muy poco con la naturaleza de los sustituyentes de los anillos aromáticos. Se encuentra así a los carbonos del núcleo diazocínico en torno a 54–59 ppm y al puente endometileno alrededor de 67 ppm, con la particularidad adicional de sus acoplamientos característicos con los hidrógenos correspondientes en el espectro HSQC.

En el caso de la *trögerización* del 4-aminobenzoato de etilo, el producto se obtuvo con un rendimiento mayor que el informado (93 % en lugar de 74 %)²³ y se caracterizó tanto por espectrometría de masa (HR–ESI, modo positivo)[†] como por resonancia magnética nuclear. En el espectro de RMN 1H se observan las típicas señales de las BTs en la región 3,5–5,0 ppm, con dos dobletes con un acoplamiento geminal de 16,6 Hz correspondiente a los hidrógenos 6/12 del ciclo y el singulete entre ambos originado por el puente endometileno. También se observan las señales esperadas en el espectro de ^{13}C (Figura 2.10).

La asignación de todas las señales de **T2** se realizó a partir de los espectros de 1H y ^{13}C y de los espectros bidimensionales, los cuales se analizarán en detalle para este compuesto al tratarse de la primera base de Tröger descrita en la presente Tesis. Para los compuestos sucesivos el análisis fue análogo, y sólo se presentarán algunas observaciones o comentarios relevantes. En todos los casos las asignaciones completas de los espectros de 1H y ^{13}C se detallan en el **Capítulo 8**. En la Figura 2.11 se presentan los espectros COSY, HSQC–DEPT y HMBC de esta molécula.

[†] Todos los productos nuevos fueron caracterizados por espectroscopía de masa (detallado en el **Capítulo 8**), por lo que sólo se indicarán en los **Capítulos** remanentes cuando su análisis represente algún aporte adicional.

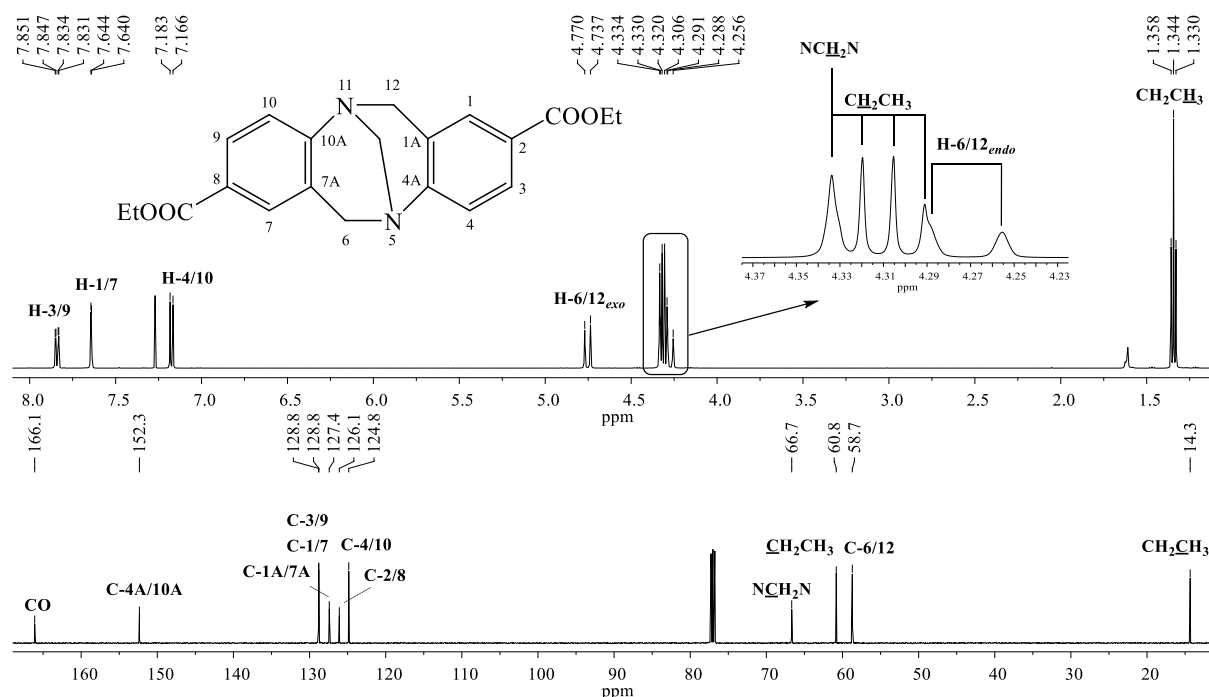


Figura 2.10. Espectros de RMN ^1H (arriba) y ^{13}C (abajo) de **T2** en CDCl_3 (500 MHz para ^1H).

Como se mencionó previamente, en el espectro COSY se observa el acoplamiento entre el hidrógeno H-6/12 *exo*, más desprotegido, y el *endo*, más apantallado. Se observa además el acoplamiento entre el metileno y el metilo del grupo etilo y entre los hidrógenos aromáticos H-3/9 y H-4/10, que se encuentran en posición *orto* con una constante de acoplamiento J_o de 8,5 Hz. El acoplamiento *meta* J_m entre H-1/7 y H-4/10, de 1,9 Hz, en este caso no resulta visible en el espectro COSY. Los hidrógenos aromáticos son no obstante asignables a partir de sus patrones de desdoblamiento en el espectro ^1H , correspondiendo entonces los núcleos H-1/7, H-3/9 y H-4/10 a un doblete con J_m , un doblete y un doblete con J_o respectivamente.

Los carbonos unidos a estos tres hidrógenos pueden ser fácilmente identificados a partir del espectro de HSQC, en el que se observan las correlaciones de los C-1/7, C-3/9 y C-4/10 con los hidrógenos respectivos en 128,8, 128,8 y 124,8 ppm respectivamente. En tanto, los carbonos aromáticos cuaternarios pueden ser asignados observando las correlaciones en el espectro HMBC, en el que se observa por ejemplo que la única de las tres señales que no presenta acoplamiento con los hidrógenos H-6/12 *endo* y *exo* es la de 126,1 ppm y que por lo tanto debe corresponder al carbono 2/8.

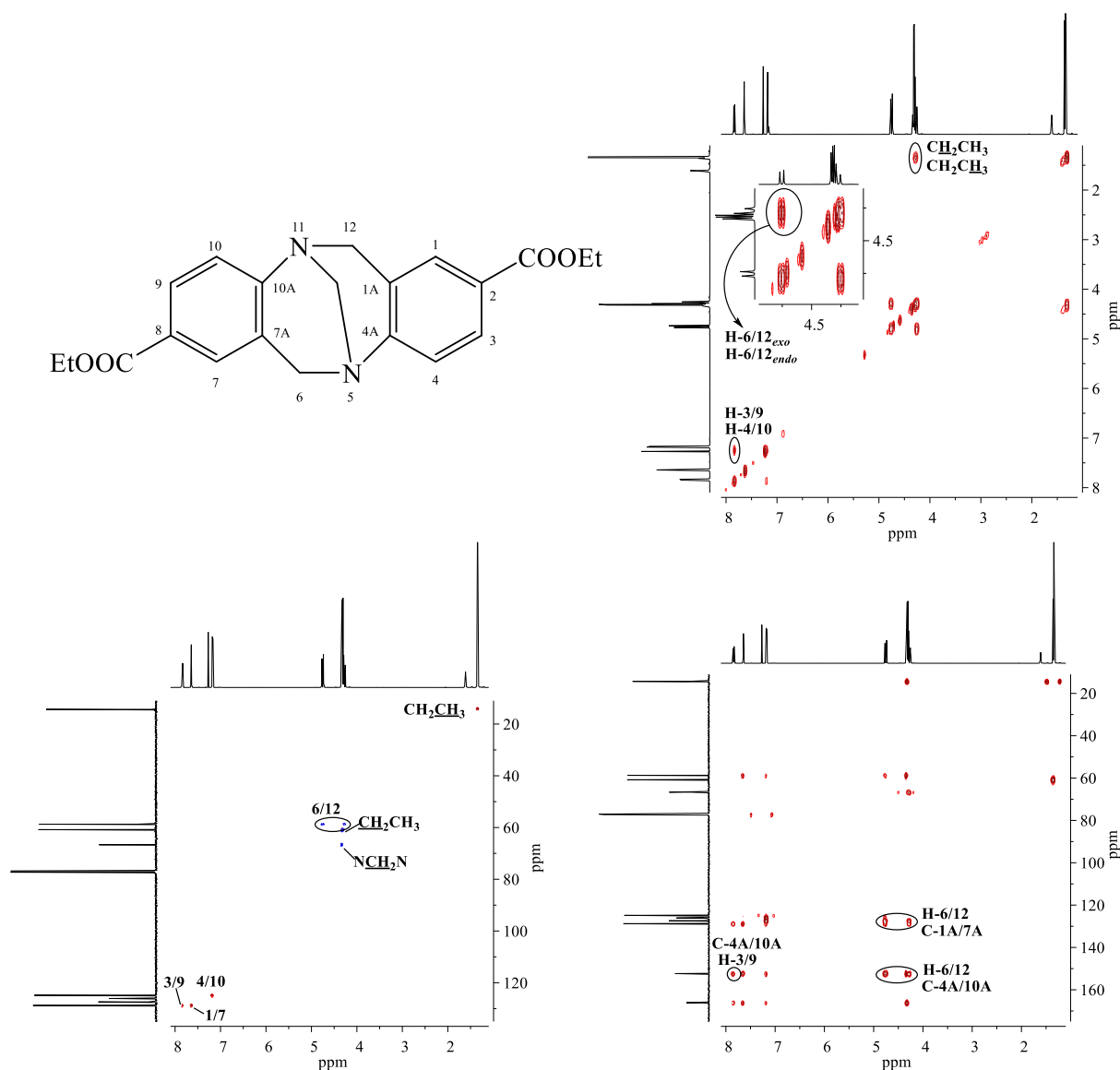


Figura 2.11. Espectros de RMN bidimensionales COSY (arriba, derecha), HSQC–DEPT (abajo, izquierda, CH₂ en azul y CH y CH₃ en rojo) y HMBC (abajo, derecha) de **T2** en CDCl₃ (500 MHz para ¹H).

En tanto, la distinción entre C–1A/7A y C–4A/10A puede realizarse inicialmente a partir del fuerte desapantallamiento previsto para el último de los dos por el efecto inductivo desprotector del nitrógeno al que se encuentra directamente unido, que indicaría que la señal a 152,3 ppm corresponde a este carbono y la de 127,4 ppm a C–1A/7A. Esto puede ser además confirmado por la correlación entre H–3/9 y la señal en 152,3 ppm, que si estuviera dado por C–1A/7A correspondería a un acoplamiento a cuatro enlaces de distancia, no observable por HMBC. Finalmente, los carbonos restantes pueden ser asignados a partir del espectro HSQC,

en el que por ejemplo se evidencia que los hidrógenos *endo* y *exo* están unidos al carbono a 58,7 ppm y que el carbono del puente endometileno se encuentra a 66,7 ppm.

Además de la obtención del producto deseado, en uno de los intentos de sintetizar **T2** se observó por cromatografía en capa delgada la aparición de un subproducto cuya proporción no varió con mayores tiempos de reacción ni al agregar un mayor exceso de formaldehído, y que se aisló en un rendimiento aproximado del 14 %. El análisis por RMN permitió concluir que se trataba de la dihidroquinazolina **23**, que ya había sido descrita como subproducto en ésta²⁹ y otras reacciones de *trögerización*³⁰ por oxidación irreversible de la tetrahydroquinazolina **24** (Figura 2.12).

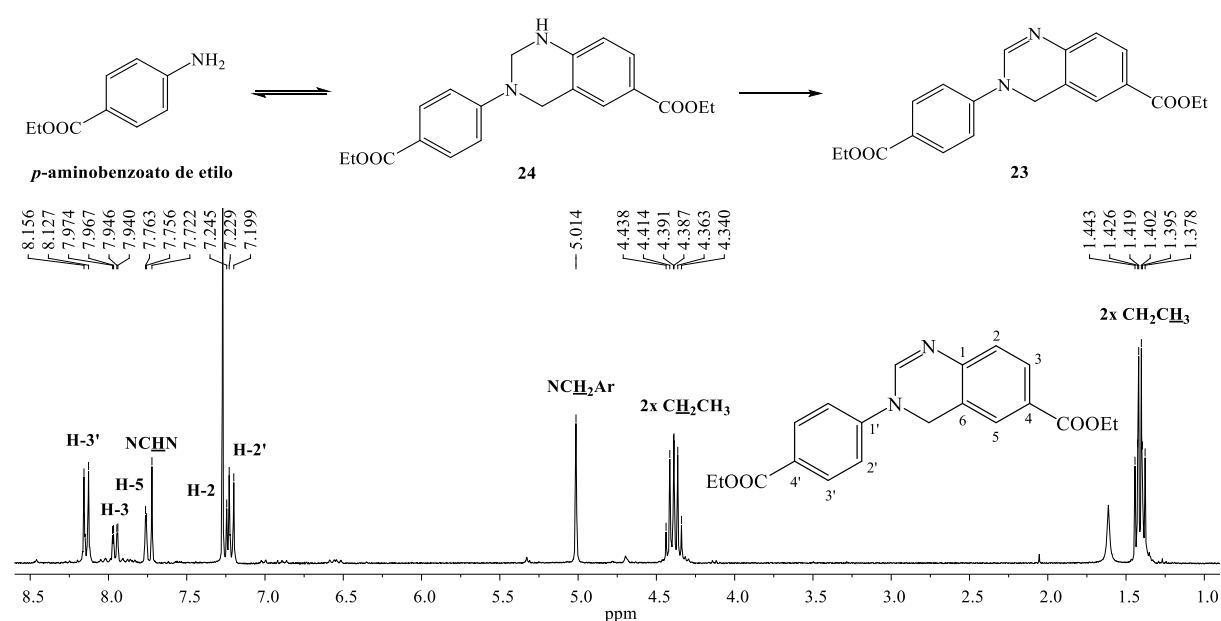


Figura 2.12. Mecanismo simplificado de formación (arriba) y espectro RMN ¹H (abajo) de **23** en CDCl₃ (300 MHz para ¹H).

A diferencia del producto Tröger, en este caso se tiene en el espectro de RMN ¹H dos juegos de señales aromáticas distintas, una correspondiente a un anillo trisustituido y otra a uno disustituido. Además, se pierde el patrón de señales del núcleo diazocínico, teniéndose en cambio los singuletes originados por el metileno adyacente al nitrógeno en 5,0 ppm y por el hidrógeno del metino entre ambos nitrógenos en 7,7 ppm.

2.2.1.2. Síntesis de T1

Una vez obtenido el diéster **T2** se realizó su hidrólisis según la técnica descrita por Hawes et al.⁸, consistente en el uso de hidróxido de litio en una mezcla tetrahidrofurano/agua 3:1 (V/V). El producto de reacción se obtuvo cuantitativamente, y presentó por RMN un espectro muy similar al del reactivo pero con la ausencia de las señales del grupo etilo (*Figura 2.13*). Si bien la región en la que aparecen las señales es la misma en ambos compuestos, existen diferencias en los desplazamientos químicos no sólo por la modificación química sino además porque los espectros fueron obtenidos en distintos solventes (cloroformo deuterado en el caso de **T2** y agua deuterada con deuteróxido de sodio en el de **T1**).

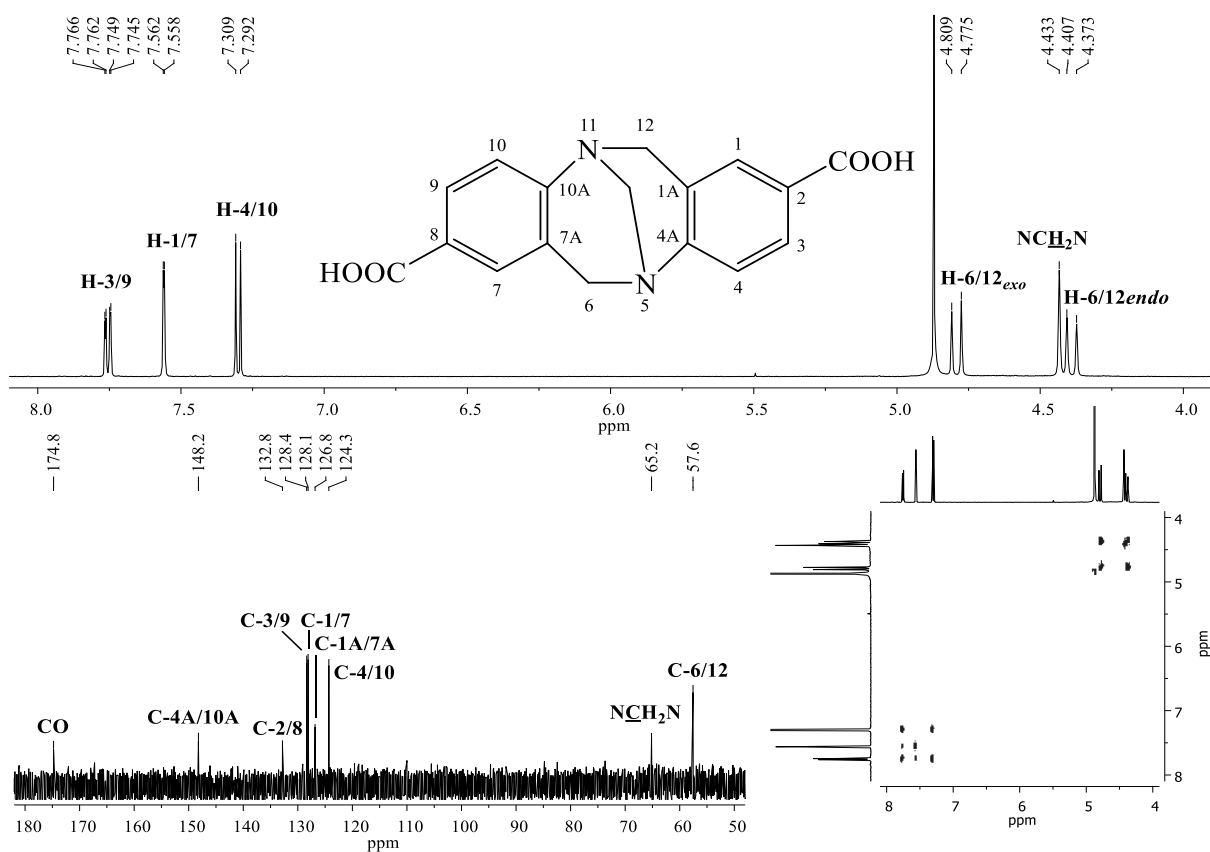


Figura 2.13. Espectros de RMN ^1H (arriba), ^{13}C (abajo, izquierda) y COSY (abajo, derecha) de **T1** en D_2O con agregado de NaOD (500 MHz para ^1H).

Tal como se notará en el transcurso de la presente Tesis para los demás ligandos, la purificación de los compuestos policarboxílicos resultó uno de los principales obstáculos dada su alta polaridad. En este caso, a pesar de ser una molécula pequeña con sólo dos grupos car-

boxilo, la baja solubilidad del producto en los diversos solventes orgánicos ensayados (diclorometano, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo; ligeramente soluble en metanol) provocó que la purificación fuera muy dificultosa y que por lo tanto resultara fundamental la utilización del diéster totalmente puro.

De esta manera, la ruta sintética empleada, que se recapitula en la *Figura 2.14*, permitió obtener el producto buscado con un rendimiento global de 93 % y con un grado de pureza adecuado si se garantiza la pureza del diéster intermedio **T2**. El diácido **T1** fue estudiado desde el punto de vista de su fotofísica y de su capacidad de formar complejos de lantánidos y los resultados se presentarán en el **Capítulo 6**.

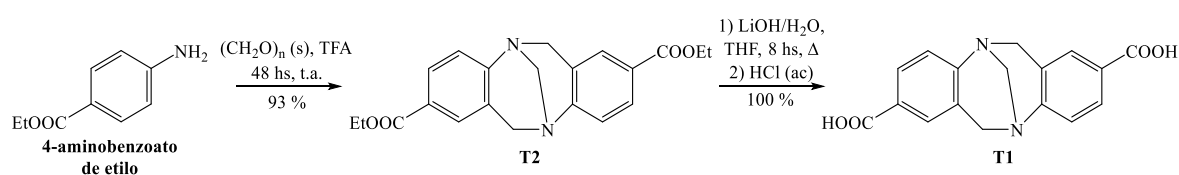


Figura 2.14. Ruta sintética empleada para la obtención de la dicarboxi-BT **T1** a partir del 4-aminobenzoato de etilo comercial.

2.2.2. Derivados de dibenzodiazocinas con unidades coordinantes de tipo aminoacetato

2.2.2.1. Construcción del esqueleto de la base de Tröger

Como se mencionó previamente, la ruta sintética elegida para obtener la base de Tröger con sustituyentes de tipo iminodiacetato en posiciones 2,8 se diseñó empleando como punto de partida la 2-metil-4-nitroanilina (*Figura 2.5*), que además de permitir la obtención del esqueleto dibenzodiazocínico tiene la ventaja de generar productos con espectros de RMN más sencillos (sólo dos señales aromáticas con un pequeño acoplamiento en lugar de tres con múltiples acoplamientos). Además, incorpora una nueva señal diagnóstico de la presencia e integridad de la base de Tröger, ya que el metilo aromático presentará señales en torno a 2,2–2,5 ppm en RMN ¹H y 17 ppm en RMN ¹³C, ambas fácilmente reconocibles al tratarse de regiones del espectro que en general no están densamente pobladas en los compuestos que serán sintetizados.

La síntesis de **T3** fue realizada en diversas condiciones experimentales partiendo de la metodología descrita por el grupo de Lützen¹², buscando mejorar el rendimiento de la reacción. Al igual que en la *trögerización* de 4-aminobenzoato de etilo, se realizó el agregado de la anilina sobre el ácido trifluoroacético lentamente y en baño de hielo, para evitar la descomposición de la anilina por la exotermicidad propia de la disolución, y posteriormente se añadió el paraformaldehído. Se utilizaron en general ligeros excesos de paraformaldehído y concentraciones elevadas de los reactivos (0,5–1 M).

Tras 48 horas de agitación a temperatura ambiente, el producto se precipitó por alcalinización y luego se purificó por suspensión en acetona caliente, enfriamiento y filtrado. La extremadamente baja solubilidad del producto en diversos solventes (hexano, ciclohexano, éter etílico, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, etanol, metanol, agua) impidió purificaciones adicionales.

Las variaciones experimentales estuvieron enfocadas en la concentración del reactivo y en el número de equivalentes de paraformaldehído, obteniéndose en los casos ensayados una alta repetitividad y rendimientos que en todos los casos oscilaron en torno al 75–85 %, aún para el escalado de la reacción hasta la utilización de 10 g de reactivo. En particular se buscó aumentar la concentración de reactivos de modo de reducir el consumo de ácido trifluoroacético dado su costo. El incremento de la concentración desde la usada por el grupo de Lützen (0,5 M) hasta 0,8 M permitió mejorar el rendimiento, en conjunto con el aumento de la proporción de paraformaldehído hasta 2,4 equivalentes (*Tabla 2.1*, condición *f*). Aumentos adicionales de ambos produjeron una disminución del rendimiento (*Tabla 2.1*, condiciones *d*, *e* y *g*).

Con el objetivo de evitar la utilización de ácido trifluoroacético, se evaluó además la metodología descrita por el grupo de Periasamy³¹ consistente en la utilización de un ácido de Lewis adicional como el tetracloruro de titanio y el reemplazo del solvente por diclorometano. No obstante, se obtuvo un producto crudo altamente impurificado que no pudo ser separado eficientemente, dadas las dificultades mencionadas previamente.

Al igual que para las bases de Tröger ya descritas, **T3** presentó el característico patrón de señales del núcleo Tröger en sus espectros de RMN ¹H y ¹³C (*Figura 2.15*), realizados en DMSO-*d*₆ dada la baja solubilidad en otros solventes. Además, se observó en el espectro de ¹H el singulete originado por el metilo en 2,5 ppm y las dos señales aromáticas fuertemente desprotegidas por el efecto inductivo del grupo nitro, cerca de 8 ppm.

Condición	Equivalentes (CH ₂ O) _n	Concentración anilina / M	Rendimiento / %
Referencia 12	2,1	0,5	80
<i>a</i>	2,1	0,4	75
<i>b</i>	2,1	0,5	77
<i>c</i>	2,1	0,7	85
<i>d</i>	2,1	1,0	85
<i>e</i>	2,1	1,2	80
<i>f</i>	2,4	0,8	87
<i>g</i>	3,0	0,8	77

Tabla 2.1. Condiciones experimentales empleadas para la obtención de la dinitro-BT **T3** a partir de la 2-metil-4-nitroanilina comercial.

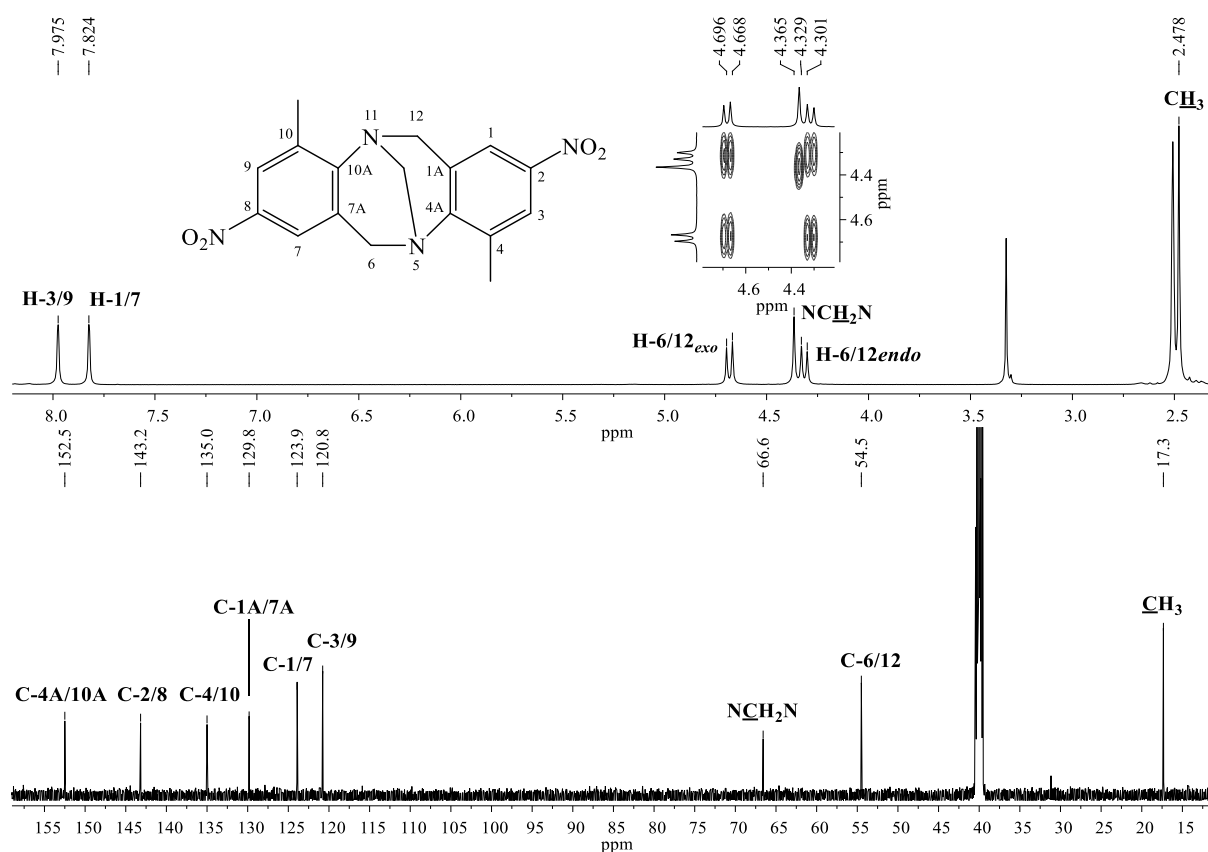


Figura 2.15. Espectros de RMN ¹H (arriba), sección de COSY (arriba, inserto) y ¹³C (abajo) de **T3** en DMSO-d₆ (600 MHz para ¹H).

En cuanto a la obtención de la diamina **T4**, también se siguió la metodología empleada por el grupo de Lützen, consistente en la reducción de los grupos nitro por acción de hierro metálico en etanol en presencia de ácido acético a reflujo por dos horas. En este caso, resultó crucial que el volumen de solvente empleado permitiera una eficiente agitación del medio de reacción, que contenía grandes cantidades de hierro metálico en suspensión.

Se ensayaron nuevamente pequeñas variaciones sobre la metodología original, logrando aumentar el rendimiento respecto al descrito (*Tabla 2.2*). Las condiciones óptimas se encontraron con un mayor exceso de hierro y en un medio ligeramente más concentrado, alcanzando una técnica altamente reproducible que permitió obtener el producto en rendimientos de 89–99 % con un promedio de 96 % (*Tabla 2.2*, condición *c*). Al igual que en el paso previo, fue posible escalar la reacción hasta 10 g de reactivo sin dificultades adicionales.

Condición (repeticiones)	Equivalentes Fe (s)	Equivalentes HAcO (gl)	Concentración T3 / M	Rendimiento promedio (desvío estándar) / %
Referencia 12	14	27	0,06	72
<i>a</i> (3)	14	27	0,06	81 (8)
<i>b</i> (3)	14	27	0,10	79 (10)
<i>c</i> (4)	21	29	0,08	96 (5)
<i>d</i> (1)	16	31	0,14	78

Tabla 2.2. Condiciones experimentales empleadas para la obtención de la diamino–BT **T4** a partir de la dinitro–BT **T3**.

El producto de reacción presentó nuevamente el patrón típico de señales de las bases de Tröger en sus espectros de RMN ^1H y ^{13}C , aunque en este caso los desplazamientos químicos de los núcleos aromáticos se redujeron significativamente dada la modificación del grupo nitro (desprotector) por el amino (protector) (*Figura 2.16*). En el caso de los hidrógenos, esta variación fue de 1,5–2,0 ppm, mientras que para los carbonos fue de hasta 10 ppm. Además, los hidrógenos *endo* del metileno 6/12 resultaron más sensibles al cambio de grupo funcional que los *exo*, análogamente a lo observado por el grupo de Demeunynck para derivados de acridinas²⁸.

Además del acoplamiento típico 2J entre los hidrógenos geminales *endo* y *exo*, en este caso se observa también en el espectro COSY el acoplamiento 4J entre los hidrógenos *endo* en 3,80 ppm y los hidrógenos del puente endometileno en 4,27 ppm, dado por la disposición de

tipo W de los núcleos entre ambos. De todos modos, este acoplamiento no es suficientemente significativo como para observarlo en el espectro de ^1H .

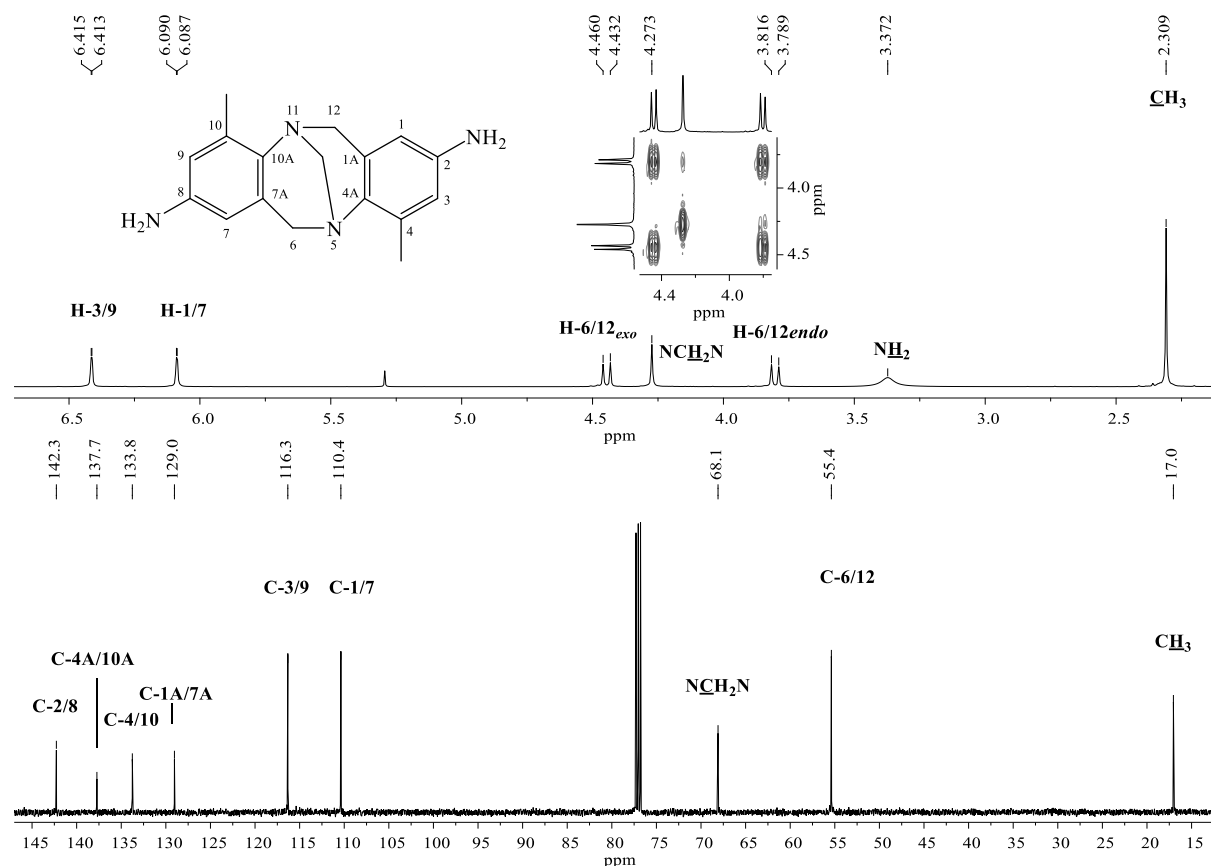


Figura 2.16. Espectros de RMN ^1H (arriba), sección de COSY (arriba, inserto) y ^{13}C (abajo) de **T4** en CDCl_3 (600 MHz para ^1H).

Como se mencionó previamente, la diamina **T4** fungió como núcleo de partida de la mayor parte de los compuestos sintetizados en la presente Tesis, y por lo tanto el conocimiento de su espectro de RMN resultó clave para analizar la eficiencia de las diversas reacciones ensayadas. Así, además del patrón característico de las bases de Tröger se debe buscar la presencia del singulete originado por los grupos metilo en torno a 2,2–2,5 ppm y de las dos señales de los hidrógenos aromáticos (singuletes o dobletes con un pequeño J_m), cuya ubicación resulta sensible a la funcionalización de los nitrógenos externos.

A modo de resumen, se presentan en la *Tabla 2.3* los desplazamientos químicos de los núcleos de ^1H de las bases de Tröger sencillas **T1**, **T2**, **T3** y **T4**. Si bien no se debe soslayar que los espectros fueron realizados en distintos solventes, puede notarse que en todos los casos las señales aromáticas se encuentran próximas entre sí con los hidrógenos 3/9 ligeramente más

desapantallados, con desplazamientos químicos fuertemente dependientes de los sustituyentes del anillo. En cuanto al núcleo de la base de Tröger se observa una importante variación del desplazamiento químico de los hidrógenos 6/12 *endo*, que como se mencionó previamente resultan sensibles a la naturaleza del anillo aromático ($\Delta\delta^{\text{máx}} = 0,59$ ppm). En tanto, esta influencia es moderada sobre los hidrógenos *exo* ($\Delta\delta^{\text{máx}} = 0,34$ ppm) y leve sobre los hidrógenos del puente endometileno ($\Delta\delta^{\text{máx}} = 0,16$ ppm).

Base de Tröger	T1	T2	T3	T4
Solvente	D ₂ O + NaOD	CDCl ₃	DMSO-d ₆	CDCl ₃
H-3/9	7,76	7,84	7,97	6,41
H-1/7	7,56	7,64	7,82	6,09
H-6/12 _{exo}	4,79	4,75	4,68	4,45
NCH ₂ N	4,43	4,33	4,37	4,27
H-6/12 _{endo}	4,39	4,27	4,32	3,80
H-4/10	7,30	7,18	—	—
Ar-CH ₃	—	—	2,48	2,31

Tabla 2.3. Señales de RMN ¹H destacadas (en ppm) de la dicarboxi-BT **T1**, la dicarboxietil-BT **T2**, la dinitro-BT **T3** y la diamino-BT **T4**.

En conclusión, tanto **T3** como **T4** se obtuvieron eficientemente empleando la técnica descrita por el grupo de Lützen pero mejorando los rendimientos del 80 % al 87 % en el primer paso y del 72 % al 99 % en el segundo (*Figura 2.17*). Ambas reacciones resultaron de gran practicidad, dada la simpleza del procedimiento experimental sin necesidad de purificaciones adicionales por cromatografía en columna y la repetitividad en cuanto a los altos rendimientos obtenidos. Esto permitió que ambas reacciones fueran llevadas a cabo en numerosas oportunidades y a gran escala a lo largo del presente trabajo doctoral, de modo de poder producir las cantidades necesarias para los siguientes pasos de reacción tanto de ésta como de las rutas sintéticas que se desarrollarán en los próximos **Capítulos**.

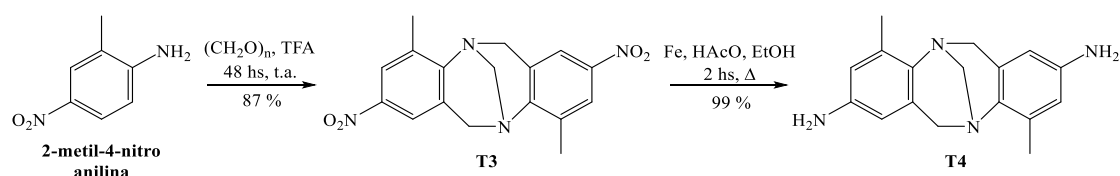


Figura 2.17. Ruta sintética empleada para la obtención de la diamino-BT **T4** a partir de la 2-metil-4-nitroanilina comercial.

2.2.2.2. Síntesis de los intermediarios TA2 y TA4

Con el objetivo de obtener el ligando tetracarboxílico **TA1** y el hexacarboxílico **TA3** se buscó inicialmente alquilar la diamino-BT **T4** con bromoacetato de *t*-butilo en distintas condiciones de reacción, para luego hidrolizar los ésteres **TA2** y **TA4** fácilmente por tratamiento con ácido trifluoroacético (*Figura 2.18*). La reacción se realizó entonces con la técnica descrita por Liu et al.³² como punto de partida, empleando acetonitrilo como solvente, diisopropiletilamina como base para neutralizar el medio ácido generado y eventualmente con el agregado de ioduro de sodio como aditivo para favorecer la electrofilicidad del agente alquilante.

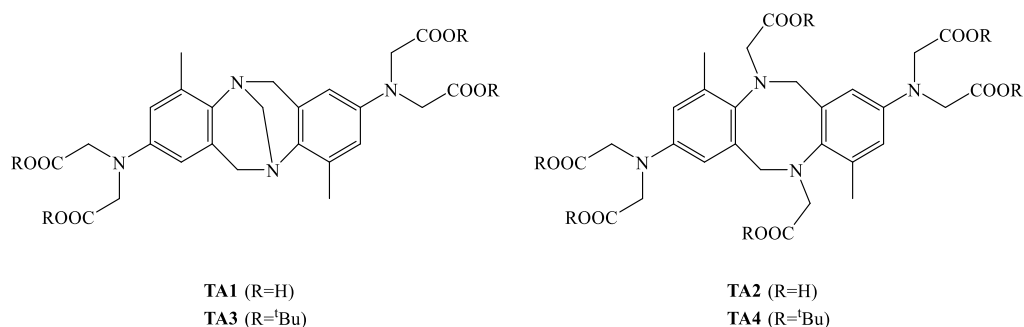


Figura 2.18. Estructuras de los compuestos **TA1**, **TA2**, **TA3** y **TA4**.

Las condiciones experimentales ensayadas, que se presentan en la *Tabla 2.4*, consistieron en variaciones del número de equivalentes del agente alquilante, la eventual adición de ioduro de sodio y el tiempo de reacción empleado. En general, luego de cuatro días a reflujo ya no se observaron modificaciones sustanciales por cromatografía en capa delgada, por lo que se decidió detener las reacciones por dilución con diclorometano y lavado con agua, para su posterior purificación por cromatografía en columna en sílica gel. La reacción se realizó siempre a reflujo para no requerir tiempos de reacción mucho mayores.

Condición	Eq. ^t BuBrAc	Eq. NaI	t / días	TA2 / %	TA4 / %
<i>a</i>	9,6	1,25	4	–	70
<i>b</i>	6,0	1,25	4	22	46
<i>c</i>	6,0	–	4	45	26
<i>d</i>	4,2	–	2	34	–

Tabla 2.4. Condiciones experimentales empleadas para la obtención de la base de Tröger alquilada protegida **TA2** y la fenhomacina alquilada protegida **TA4**.

Las distintas condiciones empleadas permitieron obtener dos productos mayoritarios, ya sea principalmente uno (*Tabla 2.4*, condiciones *a* y *d*) o bien ambos conjuntamente (*Tabla 2.4*, condiciones *b* y *c*), que como se verá luego resultaron efectivamente la base de Tröger tetraalquilada protegida **TA2** y la fenhomacina hexaalquilada protegida **TA4**. La polaridad de los compuestos disminuye con el número de brazos de tipo acetato de *t*-butilo incorporados, por lo que la fenhomacina resulta el compuesto menos polar y el primero en eluir de la columna cromatográfica que permite su separación exitosa.

Condiciones drásticas como un mayor exceso de agente alquilante y agregado de yoduro de sodio (*Tabla 2.4*, condición *a*) permitieron obtener el compuesto hexaalquilado **TA4** en mayor rendimiento y como único producto principal. No obstante, resultó imposible obtener el producto tetraalquilado en altos rendimientos, incluso con cantidades prácticamente estequiométricas de agente alquilante y menores tiempos de reacción, ya que se produjeron simultáneamente el compuesto **TA4** o bien los intermediarios parcialmente alquilados en los nitrógenos externos. En ningún caso se obtuvieron en proporciones significativas productos alquilados en los nitrógenos centrales pero no en los externos, verificando que es más favorable la alquilación de las anilinas primarias o secundarias que la apertura del puente endometileno y la alquilación de los nitrógenos del núcleo diazocínico.

Como una observación general, y como se podía prever, tiempos de reacción más largos y exceso de agente alquilante produjeron una mayor proporción del producto hexaalquilado. La presencia de yoduro de sodio también favoreció la obtención del producto hexaalquilado, al aumentar la electrofilicidad del agente alquilante y posiblemente estabilizando las especies iónicas intermediarias, como se verá a continuación según el mecanismo propuesto.

La identificación de ambos compuestos se realizó inicialmente a través de espectroscopía de resonancia magnética nuclear. En el caso del compuesto menos polar, no se observaron las señales típicas de las bases de Tröger en la región de 3,5–5,0 ppm en el espectro de RMN

^1H . Por el contrario, se trató de una muestra con espectros complejos, que daban indicios de contener dos especies similares con una proporción relativa de aproximadamente 1,4:1, potencialmente dos conformeros del mismo compuesto. El espectro de RMN ^1H , con las señales que permiten visualizar ambos juegos de señales con claridad resaltadas, se presenta en la *Figura 2.19*.

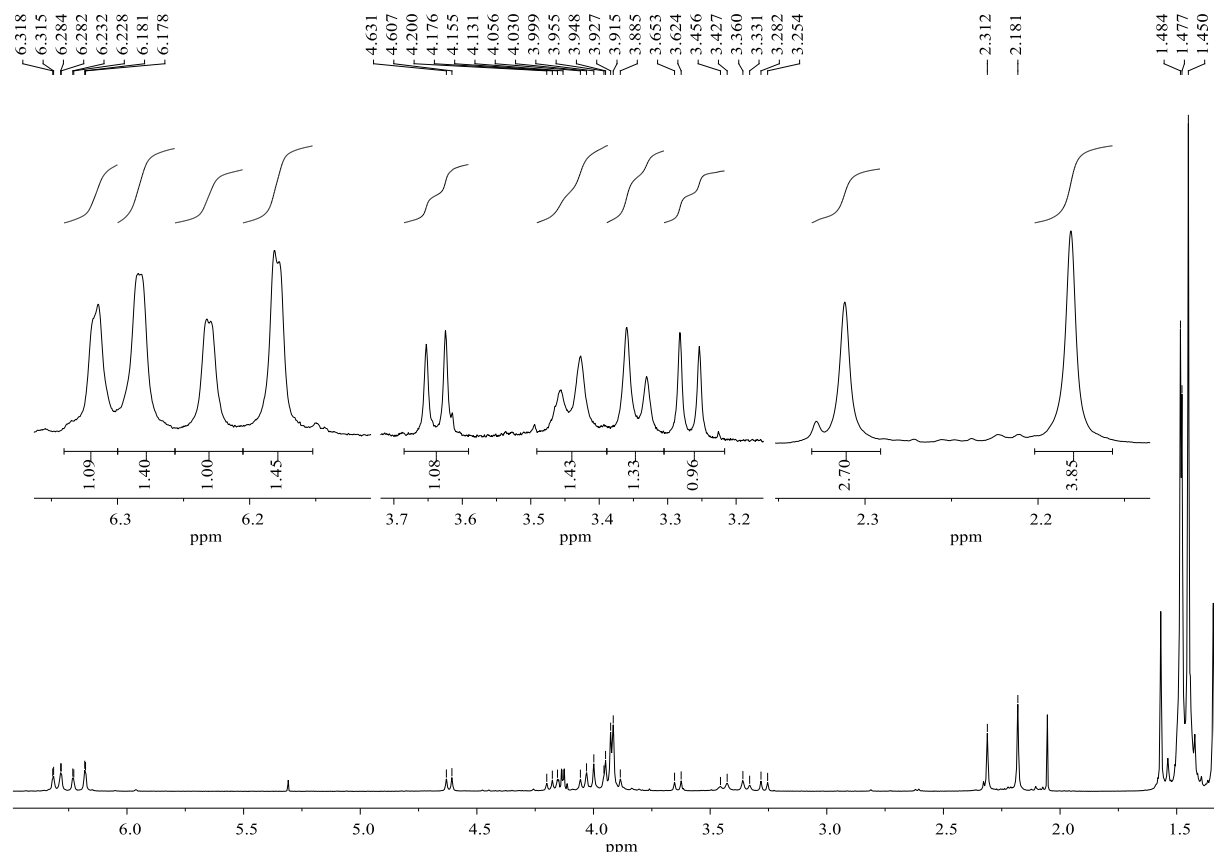


Figura 2.19. Espectro de RMN ^1H de TA4 en CDCl_3 (600 MHz para ^1H).

La asignación de cada señal a una de las dos especies se pudo realizar por integración y por correlaciones bidimensionales, notando que la mayor diferencia entre ambas especies estaba entre 3 y 5 ppm, precisamente la región del espectro donde se encuentran las señales del núcleo diazocínico. En particular, se observaron dos juegos de dobletes con acoplamiento geminal del orden de los 14–15 Hz, ligeramente menores a los de los metilenos del ciclo de la BT. En particular, uno de ellos se encontraba en valores de desplazamientos químicos similares a los de las BTs (4,62 y 4,13 ppm), mientras que el otro era significativamente diferente (4,19 y 4,05 ppm) (*Figura 2.20*). Además, en el espectro de RMN ^{13}C no se observó la señal del carbono del puente endometileno en aprox. 67 ppm, evidenciándose que efectivamente se había producido su pérdida.

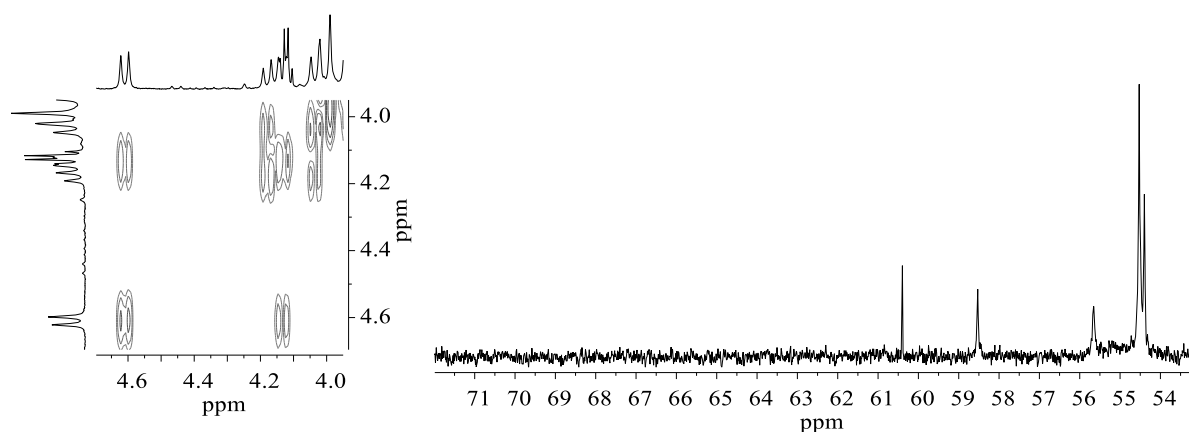


Figura 2.20. Secciones de espectros de RMN COSY (izquierda) y ¹³C (derecha) de **TA4** en CDCl₃ (600 MHz para ¹H).

Con el objetivo de confirmar que se trataba en efecto de dos conformeros del producto deseado se realizó un espectro de masa (HR-ESI modo positivo), cuya única señal principal en m/z 953,5854 así como el patrón isotópico indicaron la presencia de un único compuesto con fórmula molecular $C_{52}H_{81}N_4O_{12}^+$. Esta fórmula es consistente con el ion $[M+H]^+$ de la 5,6,11,12-tetrahidrofenhomacina **TA4**, lo que permitió postular que, como se deseaba, se produjo la peralquilación de la diamino-BT **T4** con ruptura del puente de la base de Tröger e incorporación simultánea de los brazos de tipo acetato en ambos nitrógenos centrales, así como en los externos.

En cuanto al compuesto más polar, los espectros de RMN resultaron los esperados para el compuesto tetraalquilado **TA2**, manteniendo en el caso de ¹H el patrón típico de las BTs entre 3,5 y 5,0 ppm de dos dobletes con un acoplamiento geminal de aproximadamente 17 Hz y un singulete entre ambos, correspondientes a los hidrógenos *endo* y *exo* de los metilenos del ciclo y al metileno del puente, respectivamente (Figura 2.21). La eficacia de la alquilación se verificó en la simetría de la molécula (espectro simple) y en la integración de los metilenos y de los metilos de las cadenas laterales.

En el primer caso, se observan dos dobletes fuertemente acoplados en aprox. 3,9 ppm – lo que evidencia que los hidrógenos de cada metileno no son equivalentes por su carácter diastereotópico– con un área en conjunto cuatro veces mayor que la de los hidrógenos aromáticos. Los metilos de los grupos *t*-butilo, en tanto, integran para 18 veces más que los hidrógenos aromáticos, indicando dos grupos *t*-butilo por anillo aromático de la base de Tröger. La identidad del compuesto obtenido se verificó además por espectrometría de masa, obteniendo mayoritariamente el ion $[M+H]^+$ por HR-ESI (modo positivo).

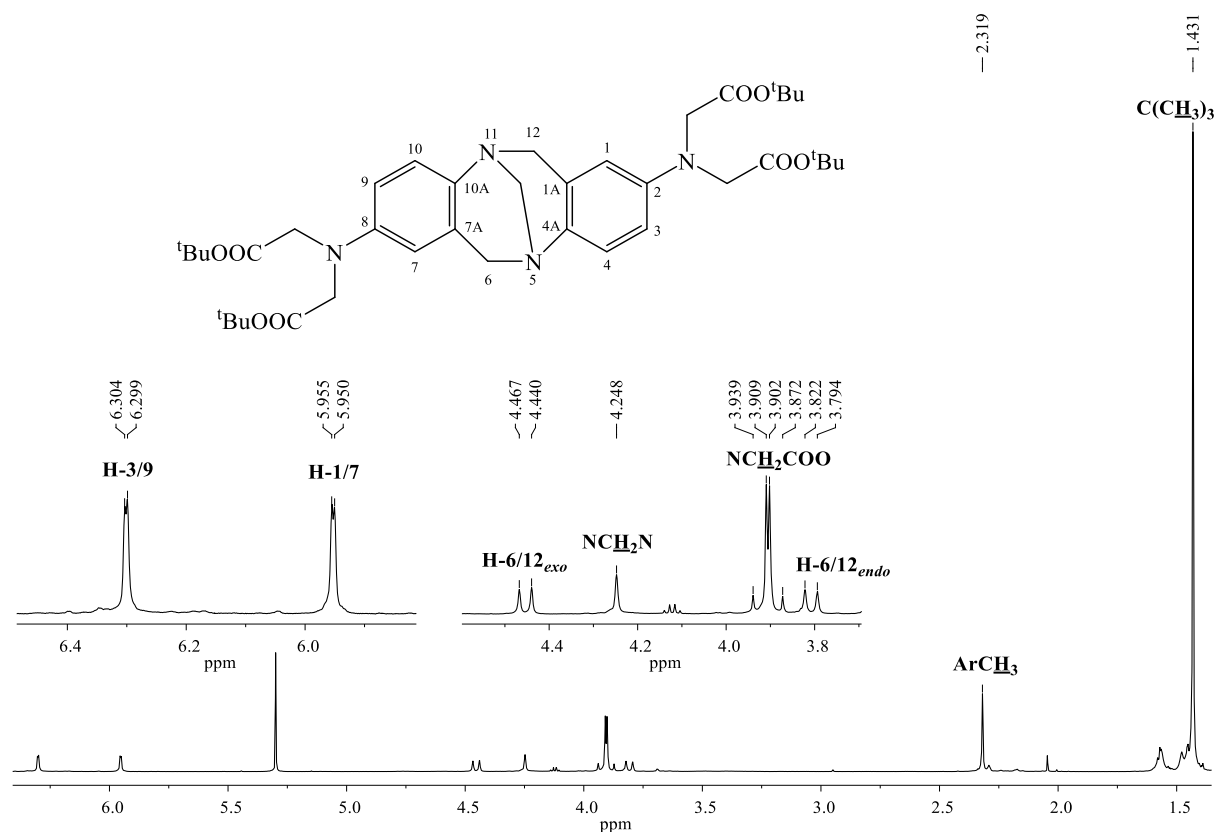


Figura 2.21. Espectro de RMN ^1H de TA2 en CDCl_3 (600 MHz para ^1H).

Respecto al mecanismo de la reacción de apertura del anillo de la base de Tröger con alquilación de los nitrógenos, una primera aproximación puede postularse a partir del mecanismo sugerido por Hamada y Mukai¹⁵ para la reacción de sustitución del puente (*Figura 2.22*). En ese caso, los autores propusieron como primer paso el ataque nucleofílico inicial del par electrónico libre del nitrógeno sobre el carbono electrofílico para formar la sal de amonio cuaternaria análoga de **B**. La postulación de este primer intermediario está respaldada por la observación experimental de sales de amonio cuaternarias análogas en numerosos casos, en algunos de los cuales incluso pudieron ser aisladas³³⁻⁴¹.

El segundo intermediario propuesto por Hamada y Mukai es un análogo de **D**, que se obtendría por la apertura del puente y el ataque nucleofílico del haluro libre. El mecanismo de **B** a **D** podría involucrar al intermediario **C**, que fue propuesto en el camino de racemización de bases de Tröger en medio ácido diluido (*Figura 2.23*) inicialmente por Prelog y Wieland⁴² en 1944 y luego postulado también por otros autores^{43,44}.

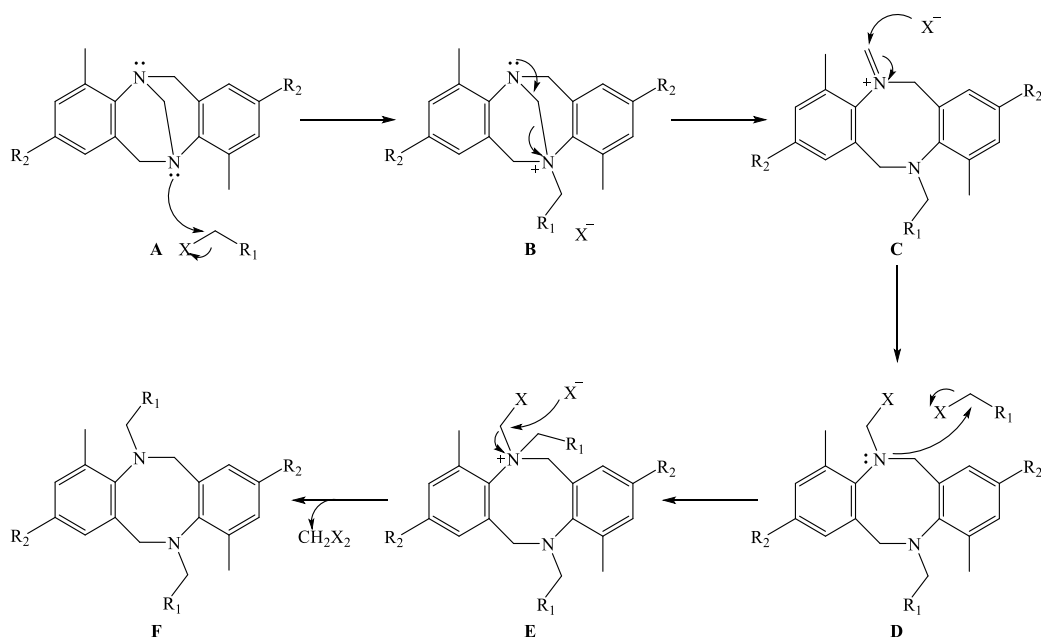


Figura 2.22. Mecanismo propuesto para la obtención de **TA4** basado en el sugerido por Hamada y Mukai¹⁵

No obstante, no se halló evidencia espectroscópica respecto a la existencia de **C**, por lo que también se propone que esta especie de tipo iminio tiene un tiempo de vida demasiado corto y en una concentración demasiado baja como para ser detectada^{30,38}. De todos modos, la lentitud de la interconversión de enantiómeros para la base de Tröger **1** (vida media de 6,4 horas a pH 1 y 25 °C)⁴³ y la estabilidad respecto a la racemización de los derivados con puente etileno ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$)¹⁵, que no pueden formar el intermediario de tipo iminio, sustentan este mecanismo.

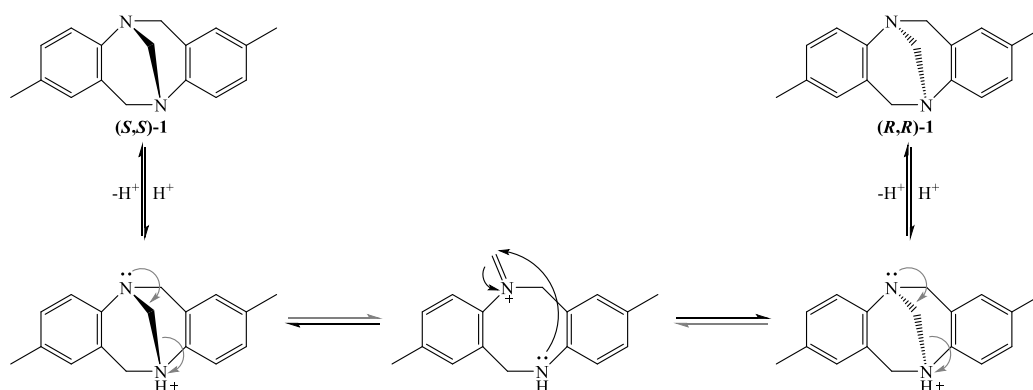


Figura 2.23. Mecanismo racemización de la Base de Tröger **1** en medio acuoso ácido propuesto Prelog y Wieland⁴².

Para que la especie **D** pueda finalmente dar lugar al producto **F**, debe ocurrir un segundo ataque nucleofílico sobre el electrófilo que genere una nueva sal de amonio cuaternario **E**. Finalmente, se debe proponer un paso final de una nueva ruptura de enlace C–N asistido por el halogenuro para permitir la formación del producto obtenido experimentalmente.

Por otro lado, se podría postular un mecanismo alternativo para evitar la necesidad de la especie de tipo iminio, consistente en una secuencia inicial de doble alquilación de los nitrógenos centrales sin pérdida del puente para dar el intermediario **C'** (Figura 2.24). Si bien durante décadas se advirtió que la cuaternización de ambos átomos de nitrógeno era inviable, el grupo de Kostyanovsky³⁴ obtuvo el derivado dicatiónico por reacción de **1** con sulfato de dimetilo, demostrando que estas especies pueden existir. Así, posteriormente deberían ocurrir dos ataques nucleofílicos de los halogenuros libres para dar sucesivamente el intermediario **D'** y el producto final **F**.

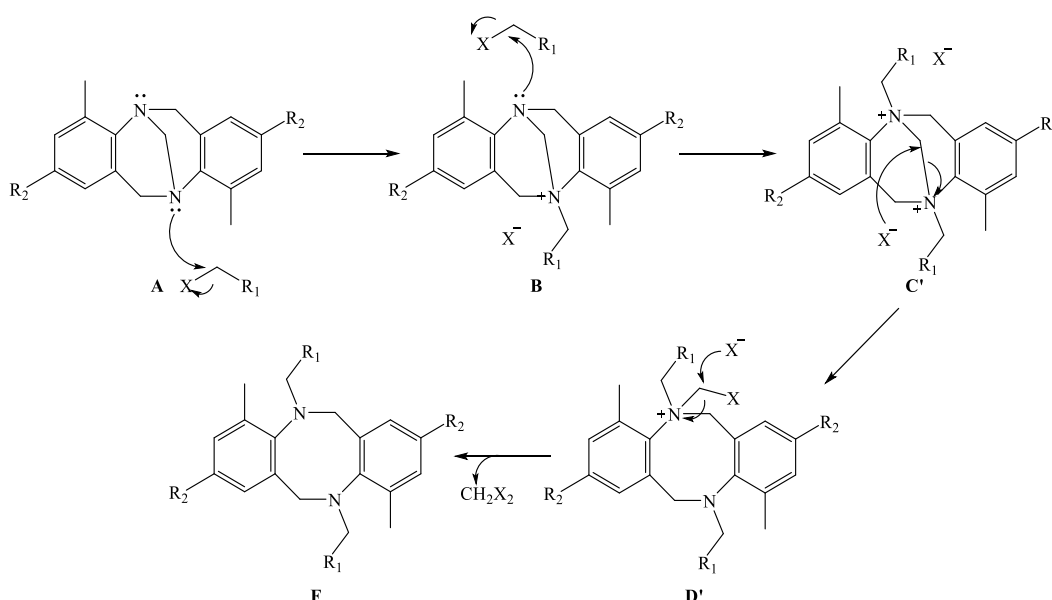


Figura 2.24. Mecanismo propuesto para la obtención de **TA4** basado en el sugerido por Hamada y Mukai¹⁵ y las observaciones de Kostyanovsky³⁴.

El grupo de Kostyanovsky⁴³ halló también que la barrera energética de racemización se incrementa significativamente al existir sustituyentes en posición *orto*. Este hecho puede ser racionalizado por el impedimento estérico generado en el intermediario de tipo iminio (Figura 2.25), en el que el grupo metileno debe pasar a través del plano del anillo aromático previo al cierre del puente por el lado opuesto. En el caso de la reacción estudiada en el presente trabajo,

se tiene en efecto la posición *orto* ocupada por un grupo metilo, lo que indicaría que la formación del intermediario iminio sería muy lenta. Así, y en un medio polar (acetonitrilo) y de alta fuerza iónica (agregado de yoduro de sodio), podría esperarse que el segundo mecanismo postulado tenga mayor probabilidad de ser correcto.

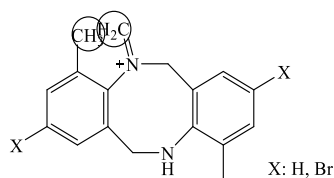


Figura 2.25. intermediario de tipo iminio en el proceso de racemización de BTs con sustituyentes en posición *orto*⁴³.

2.2.2.3. Análisis conformacional y predicción de RMN de TA4 a través de cálculos DFT

Dada la complejidad de los espectros de la fenhomacina hexaalquilada protegida **TA4**, se decidió profundizar en su estudio conformacional de modo de poder realizar una asignación más detallada de las señales observadas. Inicialmente, se realizó la asignación de cada señal de los espectros de ^1H y ^{13}C de **TA4** a uno de los conformeros en equilibrio, hasta el momento denotados como el mayoritario (**M**) y el minoritario (**m**). Los espectros completos se presentan en las *Figura 2.26*, donde cada pico es asignado a un conformero particular.

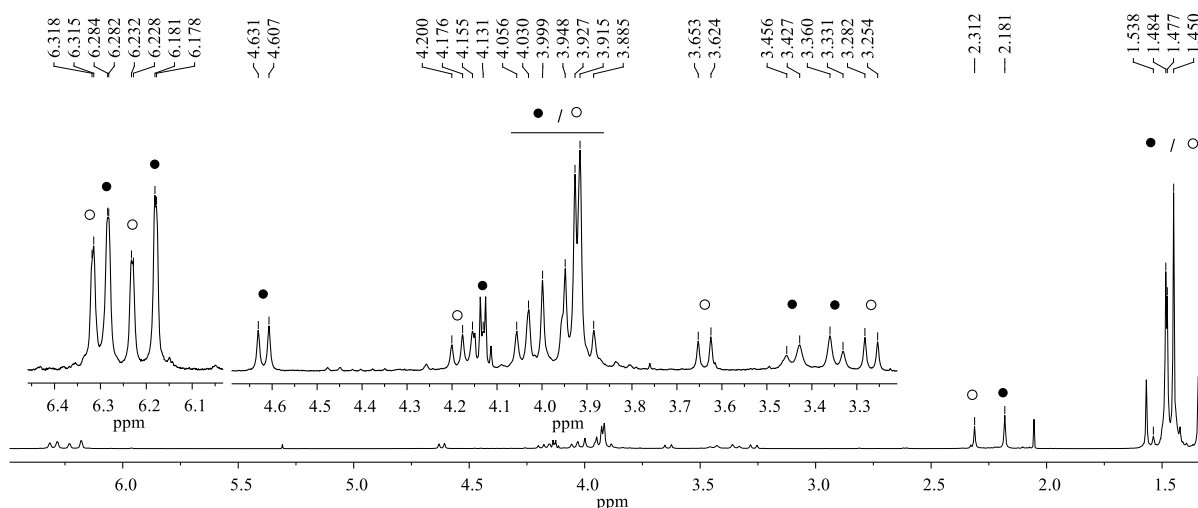


Figura 2.26. Espectro de RMN ^1H de **TA4** en CDCl_3 (600 MHz para ^1H), con asignación de las señales al conformero mayoritario (●) o al minoritario (○).

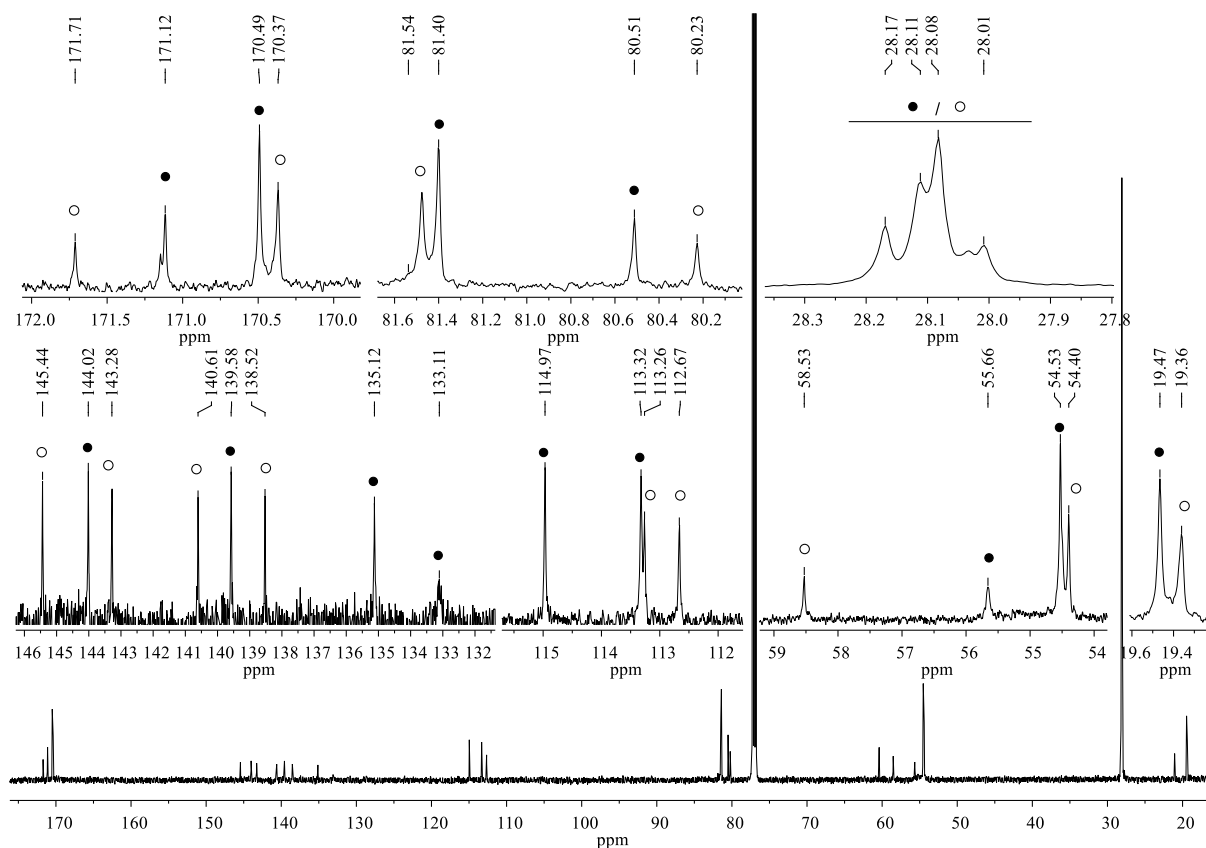


Figura 2.26 (cont.). Espectro de RMN ^{13}C de **TA4** en CDCl_3 (600 MHz para ^1H), con asignación de las señales al conformero mayoritario (●) o al minoritario (○).

La hidrólisis del compuesto **TA4** para obtener el potencial ligando hexacarboxílico, como se describirá en la Sección 2.2.2.4., produjo un compuesto con espectros de RMN sencillos, en los que se observa un único juego de señales. Se decidió entonces verificar la influencia de los sustituyentes de los ésteres en el equilibrio conformacional. Para ello se sintetizaron los análogos de metilo **TA5** y etilo **TA6** por reacción de la diamino-TB **T4** con los bromoacetatos de alquilo respectivos. Los espectros de RMN de ambos análogos presentaron el mismo comportamiento conformacional que **TA4**, tal como se muestra para las regiones claves de los espectros de ^1H en la *Figura 2.27*.

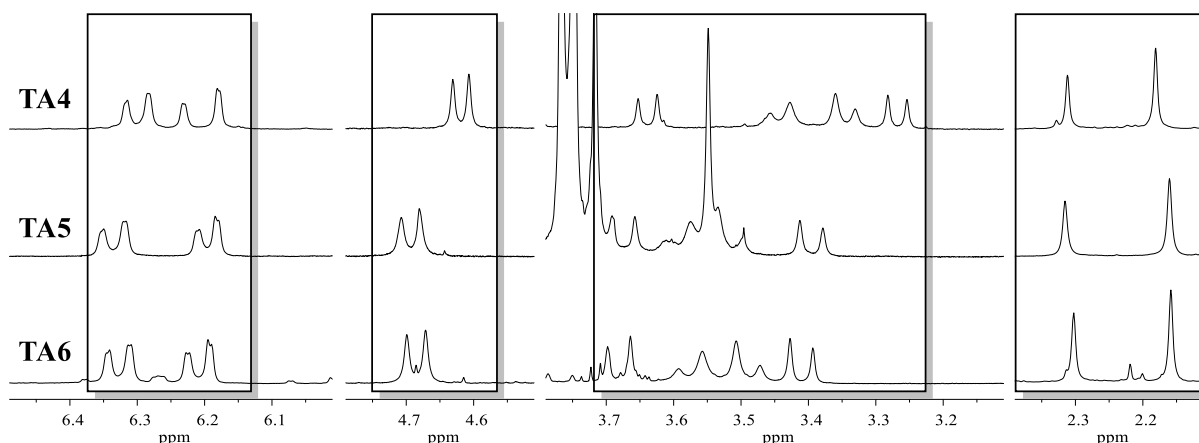


Figura 2.27. Secciones de los espectros de RMN ^1H en CDCl_3 de **TA4** (arriba), **TA5** (centro) y **TA6** (abajo).

Con el objetivo de evaluar la naturaleza de los conformeros de los tres ésteres se decidió efectuar un análisis computacional empleando la teoría del funcional de la densidad (DFT), que fue realizado por el Dr. Sergio Laurella[†]. Se evaluó inicialmente el ángulo diedro C1A–C12–N11–C10A de **TA4** en vacío utilizando el funcional híbrido de intercambio–correlación B3LYP con la base 6–31G, realizando un escaneo desde -180° hasta $+180^\circ$ cada 10° y permitiendo la relajación del resto de la molécula (*Figura 2.28*).

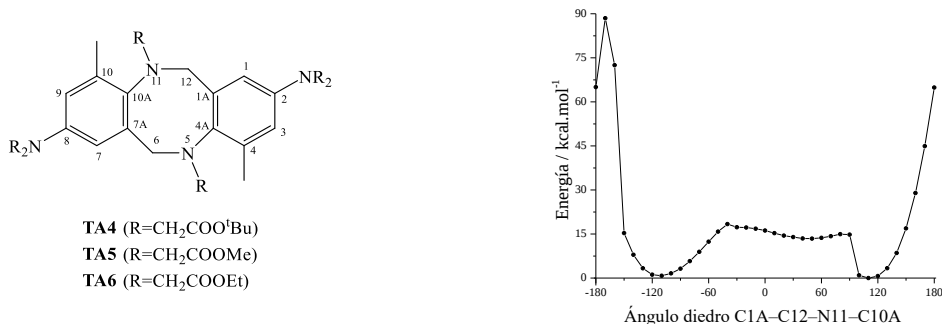


Figura 2.28. Estructura de los compuestos **TA4**, **TA5** y **TA6** (izquierda) y gráfico de energía en función del ángulo diedro C1A–C12–N11–C10A de **TA4**.

Una vez encontradas las dos conformaciones de menor energía del ciclo central, se optimizaron los ángulos diedros que involucran a las cadenas laterales ($\text{C6–N5–CH}_2\text{–CO}$ y $\text{C2–N–CH}_2\text{–CO}$). Las estructuras halladas se optimizaron nuevamente empleando la base 6–

[†] CEQUINOR, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata

31+G(d,p), primero en vacío y luego en cloroformo utilizando el modelo del continuo polarizable (SCRF-PCM) de Tomasi. En el **Capítulo 8** se presentan más detalles sobre la metodología de cálculo.

Los dos conformémeros más estables se presentan en la *Figura 2.29*, cuyas estructuras pueden describirse como silla **S** y *twist* **T**^{45,46}, resultando la segunda la más estable. Ambos conformémeros poseen un eje de simetría C_2 que pasa por el centro del núcleo diazaciclooctano, hecho consistente con la simetría observada en los espectros de RMN (sólo un juego de señales para cada conformémero). Los hidrógenos 6/12 se siguen denominando *endo* y *exo* para el conformémero *twist* ya que se mantiene la característica de contar con uno de ellos hacia el interior de la molécula y otro hacia el exterior, pero en el caso del conformémero silla se los nombrará como axial y ecuatorial por su posición en el ciclo. Resultados equivalentes se obtuvieron para los análogos de metilo y etilo.

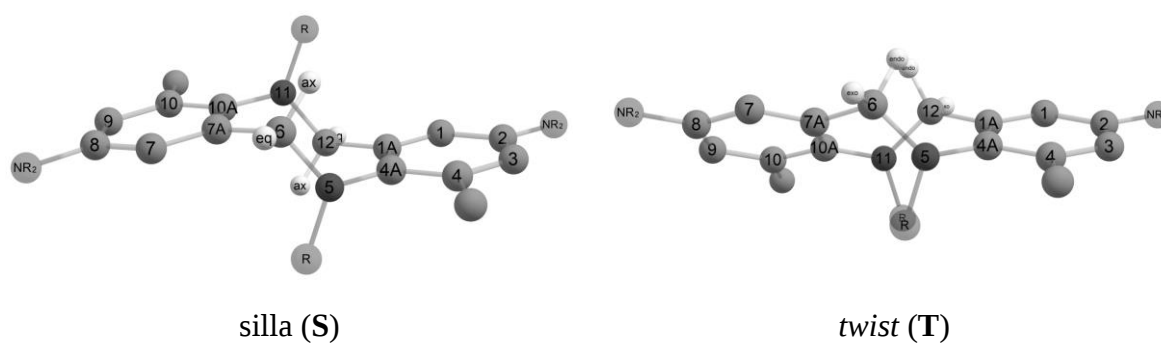


Figura 2.29. Conformémeros más estables hallados para **TA4** en cloroformo (DFT 6-31+G(d,p)). R=CH₂COO^tBu.

Las estructuras silla y *twist*, junto con una conformación bote torcido, fueron halladas por Jimeno et al.⁴⁶ como los mínimos en el espacio conformacional del dibenzocicloocteno **25** (*Figura 2.30*), el compuesto no heterocíclico análogo a las fenhomacinas. Además, la conformación **T** propuesta es muy similar a la observada por Prasad et al.⁴⁷ por cristalografía de Rayos X para la fenhomacina **26** (*Figura 2.30*), en la que los planos de los anillos aromáticos se encuentran con un ángulo de 49,2° y los sustituyentes están en el mismo lado del plano medio a través del anillo, en una relación *cis*. En tanto, Harmata¹⁸ cristalizó tres de las fenhomacinas sintetizadas, obteniendo estructuras de tipo silla en todos los casos.

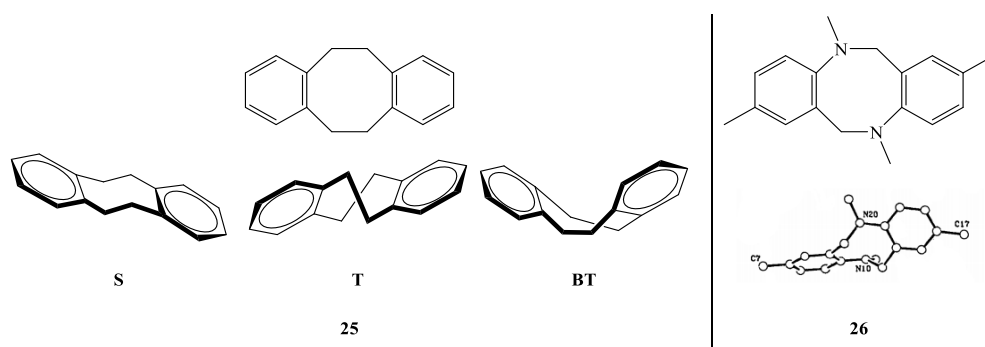


Figura 2.30. Confórmeros más estables hallados para **25**⁴⁶ (izquierda) y estructura cristalográfica de **26**⁴⁷ (derecha).

Con el propósito de asignar las señales observadas experimentalmente por RMN a cada núcleo de cada confórmero, se predijeron los desplazamientos químicos para ^1H y ^{13}C empleando el método GIAO (*Gauge Independent Atomic Orbitals*), una técnica de mecánica cuántica que permite calcular propiedades magnéticas de sistemas químicos al emplear como set de bases a funciones atómicas que dependen explícitamente del campo magnético⁴⁸. Los tensores de desplazamiento magnético isotrópico se obtuvieron en cloroformo (PCM) al nivel B3LYP/6–31+G(d,p), al igual que los correspondientes al tetrametilsilano.

Considerando que el confórmero mayoritario según los cálculos iniciales es la estructura *twist*, se propuso la asignación $\mathbf{M} = \mathbf{T}$ y $\mathbf{m} = \mathbf{S}$ (denominada de aquí en adelante “MTmS”). Además, los picos distintivos en RMN ^1H en 4,6–4,7 ppm de los isómeros mayoritarios de **TA4**, **TA5** y **TA6** son consistentes con las señales 6/12_{exo} de los confórmeros *twist*, lo que respalda la asignación original.

La *Tabla 2.5* muestra los desplazamientos químicos calculados y experimentales de RMN ^1H y ^{13}C para ambos confórmeros de **TA4**. Aun cuando algunos valores no coinciden exactamente, las diferencias Δ entre los desplazamientos químicos de los confórmeros mayoritario y minoritario tienen el mismo signo (ya sea positivo o negativo) que las diferencias entre los desplazamientos químicos de las estructuras *twist* y silla para casi todos los núcleos. El mismo resultado se obtuvo para **TA5** y **TA6**.

Las señales de los brazos acetato de alquilo se asignaron demarcando si corresponden a sustituyentes de los nitrógenos externos (e) o bien a los nitrógenos centrales del núcleo diazo-cínico (c), tal como se muestra en la *Figura 2.31*. En tanto, los núcleos no equivalentes H–6/12_A y H–6/12_B corresponden respectivamente a los hidrógenos *exo* y *endo* para el confórmero *twist* y a los hidrógenos ecuatorial y axial para el confórmero silla.

Núcleo	$\delta_{\text{exp}}^{\text{M}}$ / ppm	$\delta_{\text{calc}}^{\text{T}}$ / ppm	$\delta_{\text{exp}}^{\text{m}}$ / ppm	$\delta_{\text{calc}}^{\text{C}}$ / ppm	Δ_{exp} / ppm	Δ_{calc} / ppm
– <u>C</u> _c OO–	171,1	170,4	171,7	170,4	–0,6	0,0
– <u>C</u> _e OO–	170,5	171,1	170,4	170,3	0,1	0,8
C–2/8	144,0	135,7	145,4	139,7	–1,4	–4,0
C–4A/10A	139,6	133,1	143,3	138,5	–3,7	–5,4
C–4/10	135,1	129,3	138,5	135,4	–3,4	–6,1
C–1A/7A	133,4	126,4	140,6	135,2	–7,2	–8,8
C–3/9	115,0	112,7	113,3	110,7	1,7	2,0
C–1/7	113,3	110,6	112,7	106,5	0,6	4,1
[– <u>C</u> (CH ₃) ₃] _e	81,4	85,5	81,5	85,1	–0,1	0,4
[– <u>C</u> (CH ₃) ₃] _c	80,5	84,9	80,2	84,7	0,3	0,2
C–6/12	55,7	53,5	58,5	55,5	–2,8	–2,0
[–N <u>C</u> H ₂ –] _c	55,5	50,5	55,4	49,0	0,1	1,5
[–N <u>C</u> H ₂ –] _e	54,5	50,9	54,4	50,2	0,1	0,7
[–C(<u>C</u> H ₃) ₃] _c	28,2–28,0	25,4	28,2–28,0	25,7	–	–0,3
[–C(<u>C</u> H ₃) ₃] _e	28,2–28,0	25,4	28,2–28,0	25,6	–	–0,2
Ar– <u>C</u> H ₃	19,5	19,4	19,4	18,9	0,1	0,5
H–3/9	6,28	6,20	6,32	6,32	–0,04	–0,12
H–1/7	6,18	5,86	6,23	6,07	–0,05	–0,21
H–6 _A /12 _A ^a	4,62	4,65	4,19	4,50	0,43	0,15
H–6 _B /12 _B ^b	4,14	3,87	4,05	3,72	0,09	0,15
[–N <u>C</u> H ₂ –] _e	3,87–4,04	4,21/3,63	3,87–4,04	4,44/3,79	–	–0,23/–0,16
[–N <u>C</u> H _{A2} –] _c	3,44	3,41	3,64	3,82	–0,20	–0,41
[–N <u>C</u> H _{B2} –] _c	3,35	3,05	3,27	2,98	0,08	0,07
Ar– <u>C</u> H ₃	2,18	2,17	2,31	2,29	–0,13	–0,12
[–C(<u>C</u> H ₃) ₃] _e	1,51–1,41	1,52	1,51–1,41	1,47	–	0,05
[–C(<u>C</u> H ₃) ₃] _c	1,51–1,41	1,47	1,51–1,41	1,51	–	–0,04

Tabla 2.5. Desplazamientos químicos de RMN ¹³C y ¹H experimentales y calculados de **TA4** en CDCl₃ a 25 °C. c: central, e: externo. $\Delta_{\text{exp}} = \delta^{\text{M}} - \delta^{\text{m}}$, $\Delta_{\text{calc}} = \delta^{\text{T}} - \delta^{\text{C}}$. M: mayoritario, m: minoritario, T: *twist*, S: *silla*. ^a*exo (twist)* / *ecuatorial (silla)*. ^b*endo (twist)* / *axial (silla)*

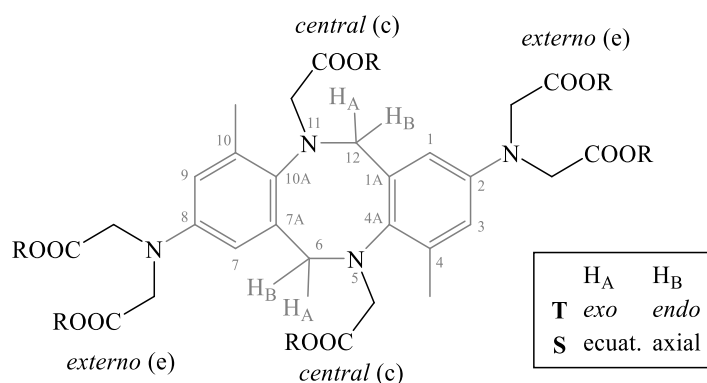


Figura 2.31. Estructura de los compuestos **TA4** (R=^tBu), **TA5** (R=Me) y **TA6** (R=Et) con código empleado para la asignación de señales de RMN.

Con el objetivo de confirmar si la estructura *twist* es efectivamente la mayoritaria, se calcularon los parámetros CP3, introducidos por el grupo de Goodman⁴⁹ para asignar datos de RMN experimentales de dos diastéromeros a dos estructuras propuestas. Este método compara diferencias entre desplazamientos químicos calculados de dos estructuras candidatas con las diferencias en los desplazamientos químicos experimentales, permitiendo que los errores sistemáticos se cancelen. Además, se enfoca en los desplazamientos químicos experimentales que son más útiles para la asignación de las estructuras dado que presentan una mayor diferencia entre isómeros. CP3 se define como se indica en la ecuación 2.1.

$$CP3 = \frac{\sum_i f(\Delta_{\text{exp}}, \Delta_{\text{calc}})}{\sum_i \Delta_{\text{exp}}^2} \quad \text{donde } f(\Delta_{\text{exp}}, \Delta_{\text{calc}}) = \begin{cases} \Delta_{\text{exp}}^3 / \Delta_{\text{calc}} & \text{si } \Delta_{\text{calc}} / \Delta_{\text{exp}} > 1 \\ \Delta_{\text{exp}} \Delta_{\text{calc}} & \text{de lo contrario} \end{cases} \quad (2.1)$$

Para dos espectros experimentales *A* y *B* y dos estructuras propuestas *a* y *b*, Δ_{exp} se define siempre como $\delta^A - \delta^B$, mientras que Δ_{calc} se calcula como $\delta^a - \delta^b$ cuando se hace la correspondencia *A* = *a* y viceversa cuando se elige la contraria. Siempre se consideran ambos isómeros juntos para cada asignación, es decir, cada una de las dos correspondencias posibles contiene la asignación de las señales de ambos confórmeros en simultáneo. Los valores CP3 son positivos cuando se realiza la correspondencia correcta (e iguales a la unidad cuando $\Delta_{\text{exp}} = \Delta_{\text{calc}}$, es decir, la asignación es perfecta), y negativos cuando se analiza la correspondencia equivocada. CP3 provee resultados mucho mejores que otros parámetros estadísticos como el coeficiente de correlación entre los desplazamientos químicos experimentales y calculados *r*, el error medio absoluto (*MAE*) o el error medio absoluto corregido (*CMAE*).

A pesar de que este método fue desarrollado para asignar correctamente dos estructuras diastereoméricas a dos juegos de espectros de RMN experimentales, se propuso en este caso emplearlo para asignar dos confórmeros, que en el régimen de intercambio lento pueden ser

analizados como dos moléculas diferentes en una mezcla de proporciones fijas. Se calcularon entonces los valores CP3 tanto para los desplazamientos de RMN ^1H como los de ^{13}C , y el valor CP3 para todos los datos juntos como el promedio de los dos anteriores. En ambos casos, se realizó este procedimiento para las dos correspondencias posibles para cada uno de los tres ésteres. Como se observa en la *Tabla 2.6*, siempre se obtuvieron valores de CP3 positivos para la asignación MTmS y negativos para la contraria (MSmT), más alejados del cero para los obtenidos a partir de espectros de ^{13}C que de ^1H dada su mayor sensibilidad.

	TA4		TA5		TA6	
	MTmS	MSmT	MTmS	MSmT	MTmS	MSmT
^1H	0,400	-0,727	0,190	-0,270	0,502	-0,748
^{13}C	0,739	-1,341	0,772	-1,319	0,782	-1,286
todos	0,570	-1,034	0,481	-0,794	0,642	-1,017

Tabla 2.6. Valores de CP3 calculados para las distintas correspondencias para los compuestos **TA4**, **TA5** y **TA6**.

Por otro lado, a partir de los valores de CP3 es posible obtener una estimación de la confianza en la conclusión de correspondencias realizada empleando el teorema de Bayes[†]. Para ello se debe conocer los valores esperados de CP3 para asignaciones correctas e incorrectas y sus desviaciones estándar, que fueron estimados por Goodman a partir de un juego de 28 pares de estructuras y que se presentan en la *Tabla 2.7*. Si bien el número de estructuras empleado es pequeño, los autores proponen que el método es robusto ya que no depende fuertemente de la composición exacta del juego elegido, y por lo tanto podría ser empleado para otras moléculas con resultados confiables.

[†] Teorema planteado por el matemático inglés Thomas Bayes en 1773 que permite vincular la probabilidad de un evento *A* dado otro evento *B* con la probabilidad de *B* dado *A*. Para una explicación detallada ver Referencia ⁵¹.

	Correcto	Incorrecto
^1H	0,478 (0,305)	−0,786 (0,835)
^{13}C	0,547 (0,253)	−0,487 (0,533)
todos	0,512 (0,209)	−0,637 (0,499)

Tabla 2.7. Valores de CP3 esperados para correspondencias correctas e incorrectas con desvíos estándar entre paréntesis, estimados por Goodman⁴⁹.

Según el teorema de Bayes, se puede calcular la probabilidad de que la correspondencia C_1 realizada sea la correcta a partir de los valores de CP3 obtenidos (R_1) tanto para esa asignación como para la contraria, C_2 (R_2). Se define entonces esta probabilidad según la ecuación 2.2.

$$P(C_1|R_1 \text{ y } R_2) = \frac{P(R_1|C_1)P(R_2|C_1)P(C_1)}{P(R_1 \text{ y } R_2)} \quad (2.2)$$

donde:

$-P(R_1|C_1)$ y $P(R_2|C_1)$ son respectivamente las probabilidades de obtener los valores R_1 para C_1 y R_2 para C_2 , cuando C_1 es correcta. Estas probabilidades se pueden calcular a partir de los valores esperados $\bar{X}$ y desviaciones estándar σ presentadas previamente (Tabla 2.7), suponiendo que CP3 tiene una distribución normal. $P(R_1|C_1)$ y $P(R_2|C_1)$ corresponden a la probabilidad de obtener un valor que se desvíe del esperado en al menos la misma magnitud, y se calculan según la ecuación 2.3, donde z indica la correspondencia correcta si $i = j$ y la incorrecta si $i \neq j$.

$$P(R_i|C_j) = 1 - \text{erf} \frac{|R_i - \bar{X}_Z|}{\sqrt{2}\sigma_Z} \quad (2.3)$$

$-P(C_1)$ es la probabilidad, en ausencia de la evidencia de los espectros de RMN calculados, de que la correspondencia C_1 sea la correcta. Asumiendo que la predicción de los desplazamientos químicos es la única evidencia disponible para la asignación (es decir, despreciando en este caso cuál es el confórmero mayoritario), la probabilidad de realizar una correspondencia o la opuesta es idéntica, y por lo tanto se supone $P(C_1) = 0,5$.

$-P(R_1 \text{ y } R_2)$ es la probabilidad de obtener los valores de R_1 para C_1 y R_2 para C_2 independientemente de si ésta es la correspondencia correcta o no. Se puede calcular como la suma de las probabilidades de i) C_1 es la asignación correcta y se obtienen los valores de R_1 y R_2 , ii)

C_1 es la asignación incorrecta (es decir, C_2 es correcta) pero igualmente se obtienen R_1 y R_2 , tal como se presenta en la ecuación 2.4. Como se mencionó anteriormente, a priori se asume $P(C_1) = P(C_2) = 0,5$. En tanto, las probabilidades simultáneas $P(R_1 \text{ y } R_2|C_i)$ son el producto $P(R_1|C_i)P(R_2|C_i)$, que se calculan individualmente según la definición dada previamente para $P(R_i|C_j)$.

$$P(R_1 \text{ y } R_2) = P(R_1 \text{ y } R_2|C_1)P(C_1) + P(R_1 \text{ y } R_2|C_2)P(C_2) \quad (2.4)$$

De esta manera, se puede reescribir la ecuación 2.2 desarrollando cada término, como se presenta en la ecuación 2.5.

$$P(C_1|R_1 \text{ y } R_2) = \frac{P(R_1|C_1)P(R_2|C_1)0,5}{P(R_1|C_1)P(R_2|C_1)0,5 + P(R_1|C_2)P(R_2|C_2)0,5} = \left(1 + \frac{P(R_1|C_2)P(R_2|C_2)}{P(R_1|C_1)P(R_2|C_1)}\right)^{-1} \quad (2.5)$$

Como recapitulación, se detallan los significados de las probabilidades relevantes:

- $P(R_1|C_1)$: probabilidad de obtener el resultado R_1 para C_1 , cuando C_1 es correcta.
- $P(R_2|C_1)$: probabilidad de obtener el resultado R_2 para C_2 , cuando C_1 es correcta.
- $P(R_1|C_2)$: probabilidad de obtener el resultado R_1 para C_1 , cuando C_2 es correcta.
- $P(R_2|C_2)$: probabilidad de obtener el resultado R_2 para C_2 , cuando C_2 es correcta.

Las probabilidades calculadas se presentan en la *Tabla 2.8* para ^1H , ^{13}C y ambos datos juntos. Si bien se realizaron numerosas aproximaciones, las probabilidades calculadas muestran que la asignación correcta $\mathbf{M} = \mathbf{T}$, $\mathbf{m} = \mathbf{C}$ puede ser realizada con un alto grado de confianza.

núcleo	TA4	TA5	TA6
^1H	>99,9	98,2	>99,9
^{13}C	>99,9	>99,9	>99,9
todos	>99,9	>99,9	>99,9

Tabla 2.8. Probabilidad de que la asignación MTmS sea correcta para los compuestos **TA4**, **TA5** y **TA6** a partir del cálculo de los valores de CP3 correspondientes.

2.2.2.4. Síntesis de TA1 y TA3

Finalmente, la hidrólisis de los compuestos tetraalquilado **TA2** y hexaalquilado **TA4** se realizó empleando ácido trifluoroacético en diclorometano⁵⁰. Las reacciones se mantuvieron 4 días a temperatura ambiente y se detuvieron por evaporación del solvente. Se agregó posteriormente éter etílico gota a gota, precipitando en ambos casos un sólido claro que se obtuvo cuantitativamente tras filtración y lavado y que se encontraba puro según el análisis de RMN.

En el caso de **TA1** el espectro de RMN ^1H del producto es muy similar al del reactivo, con la ausencia de la señal del grupo *t*-butilo. El espectro resulta muy similar al de la diamina **T4**, con las mismas señales del núcleo dibenzodiazocínico y con la única incorporación del singlete del metileno vecino al nitrógeno (en este caso ambos hidrógenos resultan equivalentes) en lugar de los hidrógenos del grupo $-\text{NH}_2$ (Figura 2.32).

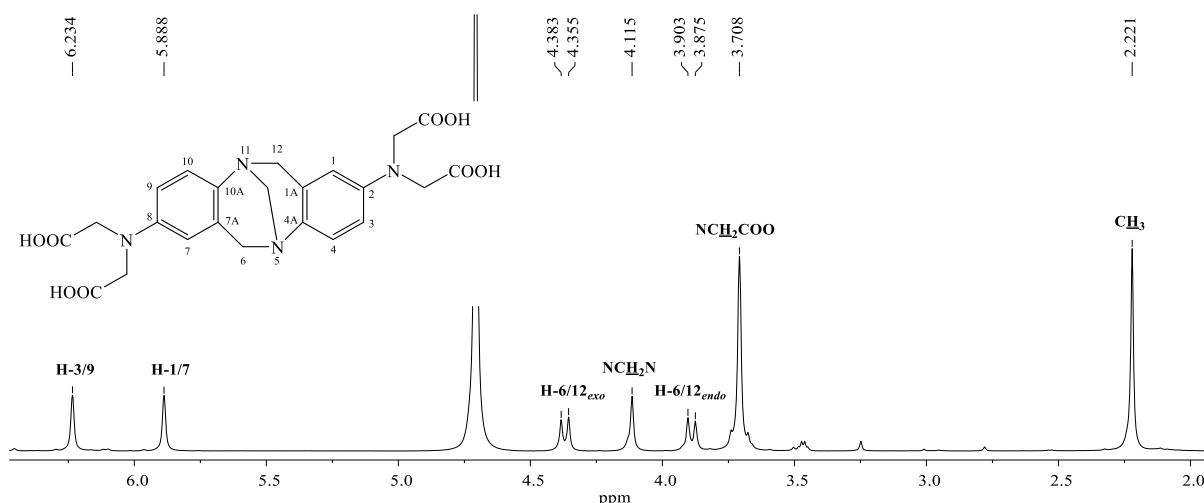


Figura 2.32. Espectro RMN ^1H de **TA1** en CD_3OD (600 MHz para ^1H).

En tanto, los espectros de RMN de **TA3** presentan un único juego de señales, indicando que en metanol a temperatura ambiente se tiene un sólo conformero mayoritario o bien, si hay más de uno, éstos se encuentran en el límite de intercambio rápido en la escala de tiempo del experimento (Figura 2.33). En el caso del espectro de ^1H , las señales de los metilenos se encuentran desplazadas a campos bajos respecto a los del éster de partida, si bien se debe considerar que fueron realizados en distintos solventes.

Los metilenos del ciclo central aparecen como dos dobletes con acoplamiento geminal de aproximadamente 14 Hz en 4,54 y 4,85 ppm. Por su parte, los metilenos de las cadenas laterales se presentan como dos pares de dobletes fuertemente acoplados en aproximadamente

4,02 ppm para las cadenas externas y 4,32 ppm para las cadenas unidas a los nitrógenos del ciclo central. Las asignaciones del espectro de ^{13}C se presentan en el **Capítulo 8**, al igual que para el compuesto **TA1**.

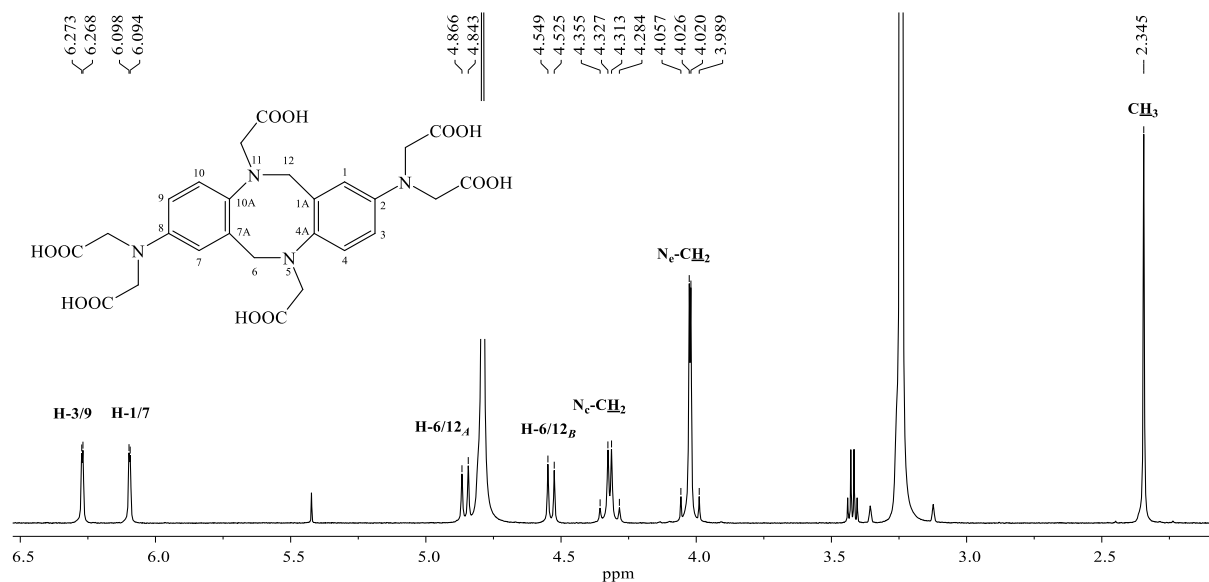


Figura 2.33. Espectro RMN ^1H de **TA3** en CD_3OD (600 MHz para ^1H).

De esta manera, la ruta sintética empleada, que se recapitula en la *Figura 2.34*, permitió obtener no sólo la base de Tröger diseñada originalmente sino también el potencial ligando fenhomacínico en cuatro pasos de reacción, con rendimientos globales de 39 % y 60 % respectivamente. El tetraácido **TA1** y el hexaácido **TA3** fueron estudiados desde el punto de vista de su fotofísica y de su capacidad de formar complejos de lantánidos y los resultados se presentarán en el **Capítulo 6**.

2.3. Conclusiones

El trabajo realizado permitió obtener no sólo los dos potenciales ligandos diseñados originalmente con la base de Tröger como arquitectura central sino también un compuesto derivado de tipo fenhomacínico que podría presentar diferentes propiedades de coordinación. En primer lugar se sintetizaron para ello los esqueletos de la base de Tröger a partir de anilinas

comerciales empleando metodologías ya conocidas pero aumentando los rendimientos de reacción, tanto para la dicarboxi-BT **T1** como para la diamino-BT **T4** que actúa en este **Capítulo** y en los siguientes como punto de partida de diversas estrategias sintéticas.

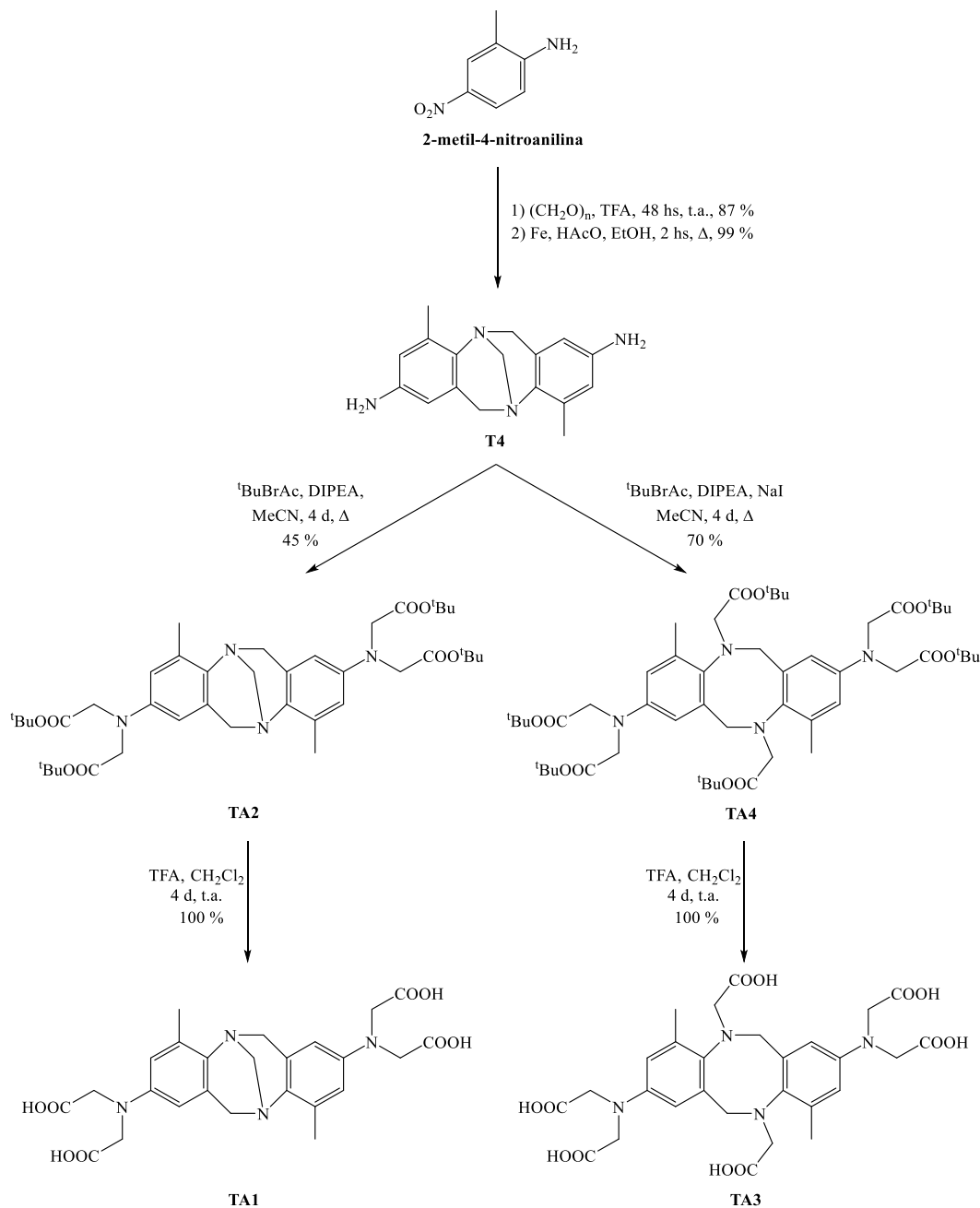


Figura 2.34. Ruta sintética empleada para la obtención de los potenciales ligandos **TA1** y **TA3** a partir de la 2-metil-4-nitroanilina comercial.

También se obtuvo exitosamente el potencial ligando **L2**, cuya estructura definitiva corresponde a **TA1**, aunque con un rendimiento menor al deseado dada la competencia en el paso

de alquilación con la formación del esqueleto fenhomacínico de **TA3**. Este compuesto, esperado a partir de reacciones análogas reportadas en bibliografía, se alcanzó con un buen rendimiento de 60 % global tras cuatro pasos de reacción. Todos los productos obtenidos se caracterizaron satisfactoriamente por espectroscopía de resonancia magnética nuclear y por espectrometría de masa.

Además, se realizó un estudio conformacional de los ésteres precursores de **TA3**, cuyos espectros de RMN indicaron la presencia de dos conformeros en equilibrio. A través de cálculos computacionales se hallaron estructuras de tipo silla y *twist*, a las que se pudieron asignar todas las señales espectroscópicas obtenidas mediante los cálculos realizados. La confirmación de la correspondencia entre los espectros obtenidos experimentalmente y los calculados fue realizada empleando el parámetro CP3 propuesto por Goodman, dando lugar al primer trabajo en el que se realiza esta asignación para un par de conformeros en lugar de diastereómeros.

2.4. Referencias

1. Carta, M.; Malpass-Evans, R.; Croad, M.; Rogan, Y.; Jansen, J. C.; Bernardo, P.; Bazzarelli, F.; McKeown, N. B. *Science* (80-.). **2013**, 339 (6117), 303–307.
2. Zhu, X.; Do-Thanh, C. L.; Murdock, C. R.; Nelson, K. M.; Tian, C.; Brown, S.; Mahurin, S. M.; Jenkins, D. M.; Hu, J.; Zhao, B.; Liu, H.; Dai, S. *ACS Macro Lett.* **2013**, 2 (8), 660–663.
3. Del Regno, A.; Gonciaruk, A.; Leay, L.; Carta, M.; Croad, M.; Malpass-Evans, R.; McKeown, N. B.; Siperstein, F. R. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, 52 (47), 16939–16950.
4. Carta, M.; Malpass-Evans, R.; Croad, M.; Rogan, Y.; Lee, M.; Rose, I.; McKeown, N. B. *Polym. Chem.* **2014**, 5 (18), 5267–5272.
5. Carta, M.; Croad, M.; Malpass-Evans, R.; Jansen, J. C.; Bernardo, P.; Clarizia, G.; Friess, K.; Lanč, M.; McKeown, N. B. *Adv. Mater.* **2014**, 26 (21), 3526–3531.
6. Wu, Z.; Jin, J. *Macromol. Res.* **2017**, 25 (6), 546–551.
7. Jensen, J.; Tejler, J.; Wärnmark, K. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (17), 6008–6014.
8. Hawes, C. S.; Fitchett, C. M.; Batten, S. R.; Kruger, P. E. *Inorganica Chim. Acta* **2012**, 389, 112–117.
9. Artacho, J.; Wärnmark, K. *Synthesis (Stuttg.)*. **2009**, No. 18, 3120–3126.
10. Mederski, W. W. K. R.; Baumgarth, M.; Germann, M.; Kux, D.; Weitzel, T. *Tetrahedron*

- Lett.* **2003**, 44 (10), 2133–2136.
11. Li, Z.; Xu, X.; Peng, Y.; Jiang, Z.; Ding, C.; Qian, X. *Synthesis (Stuttg)*. **2005**, No. 8, 1228–1230.
 12. Kiehne, U.; Weilandt, T.; Lutzen, A. *Org. Lett.* **2007**, 9 (7), 1283–1286.
 13. Spielman, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57 (3), 583–585.
 14. Cooper, F. C.; Partridge, M. W. *J. Chem. Soc.* **1957**, No. 2888, 2888–2893.
 15. Hamada, Y.; Mukai, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7 (9), 2671–2674.
 16. Miyahara, Y.; Izumi, K.; Ibrahim, A. A.; Inazu, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40 (9), 1705–1708.
 17. Kazem-Rostami, M. *Synth.* **2017**, 49 (6), 1214–1222.
 18. Hampton, C. S.; Harmata, M. *Tetrahedron* **2016**, 72 (40), 6064–6077.
 19. Hussain, M. S.; Saeed-ur-Rehman. *Zeitschrift für Naturforsch.* **1978**, 67–74.
 20. Hussain, M. S.; Saeed-ur-Rehman. *Inorganica Chim. Acta* **1982**, 60, 231–238.
 21. Nielson, D. O.; Larsen, M. L.; Willett, R. D.; Legg, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93 (20), 5079–5082.
 22. Du, M.; Bu, X. H.; Guo, Y. M.; Ribas, J. *Chem. - A Eur. J.* **2004**, 10 (6), 1345–1354.
 23. Didier, D.; Tylleman, B.; Lambert, N.; Vande Velde, C. M. L.; Blockhuys, F.; Collas, A.; Sergeyev, S. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6252–6262.
 24. Pardo, C.; Alkorta, I.; Elguero, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, 17 (2), 191–198.
 25. Cowart, M. D.; Sucholeiki, I.; Bukownik, R. R.; Wilcox, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6204–6210.
 26. Elguero, J.; Fruchier, A.; Mas, T.; Pardo, C. *Magn. Reson. Chem.* **2005**, 43 (8), 665–669.
 27. Pardo, C.; Ramos, M.; Fruchier, A.; Elguero, J. *Magn. Reson. Chem.* **1996**, 34 (April), 708–710.
 28. Demeunynck, M.; Fontaine, C.; Lhomme, J. *Magn. Reson. Chem.* **1999**, 37 (1), 73–76.
 29. Bhuiyan, M. D. H.; Zhu, K.; Jensen, P.; Try, A. C. *European J. Org. Chem.* **2010**, 4662–4670.
 30. Rúnarsson, Ö. V.; Artacho, J.; Wärnmark, K. *European J. Org. Chem.* **2012**, No. 36, 7015–7041.
 31. Satishkumar, S.; Periasamy, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1116–1119.
 32. Liu, Y.; Dong, X.; Sun, J.; Zhong, C.; Li, B.; You, X. *Analyst* **2012**, 137, 1837–1845.
 33. Michon, C.; Sharma, A.; Bernardinelli, G.; Francotte, E.; Lacour, J. *Chem. Commun.* **2010**, 46 (13), 2206–2208.

34. Lenev, D. A.; Golovanov, D. G.; Lyssenko, K. A.; Kostyanovsky, R. G. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, 17 (15), 2191–2194.
35. Sathyanarayana, A.; Prabusankar, G. *New J. Chem.* **2014**, 38 (8), 3613–3621.
36. Kejík, Z.; Bříza, T.; Havlík, M.; Dolenský, B.; Kaplánek, R.; Králová, J.; Mikula, I.; Martásek, P.; Král, V. *Dye. Pigment.* **2016**, 134, 212–218.
37. Weber, E.; Muller, U.; Worsch, D.; Vogtle, F.; Will, G.; Kirfel, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1578–1580.
38. Trapp, O.; Trapp, G.; Kong, J.; Hahn, U.; Vögtle, F.; Schurig, V. *Chem. - A Eur. J.* **2002**, 8 (16), 3629–3634.
39. Michon, C.; Gonçalves-Farbos, M.-H.; Lacour, J. *Chirality* **2009**, 21 (October 2008), 809–817.
40. Fumitaka Ishiwari; Takeuchi, N.; Sato, T.; Yamazaki, H.; Osuga, R.; Kondo, J. N.; Fukushima, T. *ACS Macro Lett.* **2017**, 6, 775–780.
41. Bond, D. R.; Scott, J. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1991**, No. 2, 47–51.
42. Prelog, V.; Wieland, P. *Helv. Chim. Acta* **1944**, 1127–1134.
43. Lenev, D. A.; Lyssenko, K. A.; Golovanov, D. G.; Buss, V.; Kostyanovsky, R. G. *Chem. - A Eur. J.* **2006**, 12 (24), 6412–6418.
44. Greenberg, A.; Molinaro, N.; Lang, M. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1127–1130.
45. Allinger, N. L.; Sprague, J. T. *Tetrahedron* **1975**, 31 (1), 21–24.
46. Jimeno, L.; Alkorta, I.; Anderson, J. E.; Claramunt, R. M.; Lavandera, J. L. *New J. Chem.* **1998**, 1079–1083.
47. Prasad, S. M.; Narayan, S. P.; Mandal, D. K.; Gupta, S. C. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **1993**, 49 (3), 531–533.
48. Pulay, P.; Hinton, J. F. In *Encyclopedia of Magnetic Resonance*; Wiley, **2007**.
49. Smith, S. G.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (12), 4597–4607.
50. Bauer, M.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2002**, 4 (13), 2205–2208.
51. Riley, K. F.; Hobson, M. P.; Bence, S. J. *Mathematical Methods for Physics and Engineering*, 3ra ed.; Cambridge University Press, **2006**.

CAPÍTULO 3

**Síntesis de potenciales ligandos derivados de bases de Tröger a
través de reacciones de formación de amidas por acoplamiento
con agentes activantes**

3.1. Introducción

Tal como se describió en el **Capítulo 1**, con el objetivo de obtener ligandos más complejos con la base de Tröger como estructura fundamental se eligió emplear grupos aminobenzoato funcionalizados con brazos coordinantes de tipo acetato capaces de coordinar iones lantánidos. Estos nuevos anillos aromáticos podrían además actuar como antenas para producir la sensibilización de la emisión de los lantánidos, y otorgan versatilidad en cuanto a los patrones de sustitución y el número de brazos coordinantes.

La incorporación de estas unidades sobre el esqueleto de la base de Tröger se diseñó en torno a dos metodologías principales, ambas centradas en el uso de la base de Tröger como amina y de los grupos aminobenzoatos como parte de ácidos carboxílicos para dar lugar a estructuras de tipo benzanilida. En primer lugar, se propuso obtener las amidas correspondientes por acoplamiento directo de ambos sustratos, dando lugar a los potenciales ligandos de tipo **L3** (Figura 3.1). La segunda vía se desarrollará en el próximo **Capítulo** y consiste en la incorporación de ambos reactivos en una reacción multicomponente (RMC) de Ugi.

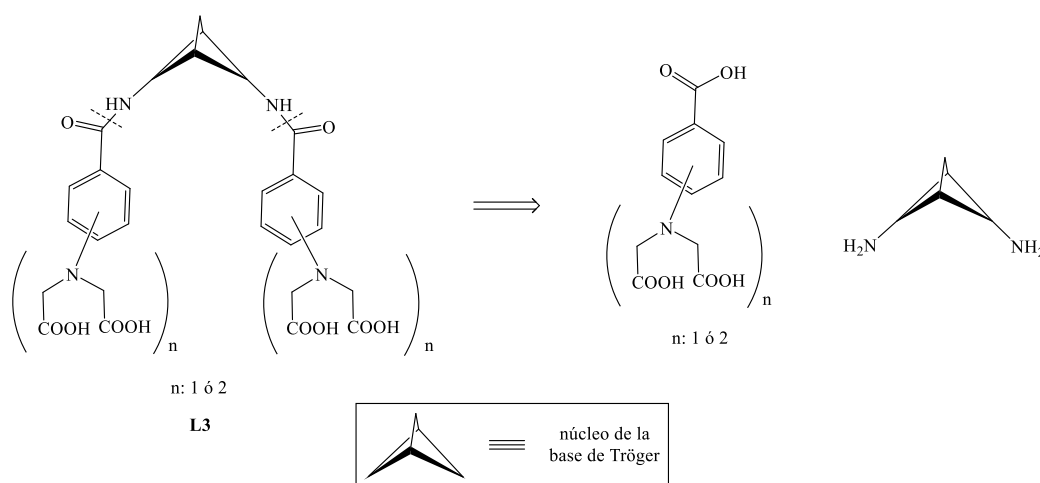


Figura 3.1. Esquema retrosintético preliminar propuesto para la obtención de los potenciales ligandos **L3**.

Con el objetivo de incorporar los brazos coordinantes de tipo aminobenzoato, se eligió preparar tres derivados del ácido aminobenzoico con grupos acetato terminales. Estos grupos deben estar adecuadamente protegidos, de modo tal que tanto en las reacciones de acoplamiento como en la RMC de Ugi sólo reaccione el carboxilo deseado. Se optó por obtener los compuestos sustituidos en 3, en 4 y en 3,5, de modo de cubrir un abanico de geometrías, número

de grupos coordinantes y niveles energéticos de los estados excitados. Para ello, se propuso el análisis retrosintético presentado en la *Figura 3.2*, consistente en la desconexión de los brazos coordinantes.

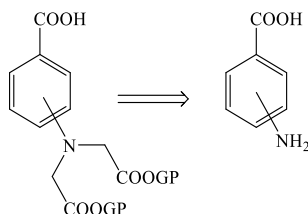


Figura 3.2. Esquema retrosintético preliminar propuesto para la obtención de los derivados del ácido aminobenzoico. GP: grupo protector.

No obstante, al diseñar la ruta sintética adecuada a partir del ácido aminobenzoico respectivo debe tenerse en cuenta que su alquilación en las condiciones experimentales tradicionales puede producir no sólo el producto *N*-alquilado sino también el *O*-alquilado, dada la nucleofilicidad del grupo carboxilato¹⁻⁶. Se formuló entonces una ruta sintética que comenzara con la protección del ácido carboxílico con un grupo funcional ortogonal al de los carboxilatos terminales, que estará dado a su vez por el agente alquilante utilizado.

Se propuso de esta manera la protección inicial con un grupo *t*-butilo, que podrá ser removido selectivamente en el último paso de la ruta sintética por reacción con ácido trifluoroacético sin liberar los carboxilos terminales, tal como se describió previamente. Los ácidos carboxílicos terminales podrán encontrarse esterificados entonces con grupos etilo o metilo, presentes en los agentes alquilantes comerciales bromoacetato de etilo y metilo respectivamente. La protección inversa (éster de etilo o metilo para el ácido carboxílico aromático y de *t*-butilo para los terminales) conlleva la dificultad, además del mayor costo del agente alquilante necesario, de no cumplir con los requerimientos en cuanto a las condiciones simples de desprotección (medio acuoso básico), ya que se desprotegerían simultáneamente todos los ácidos carboxílicos⁷.

Entonces, una vez protegido el sustrato de partida, el aminobenzoato de *t*-butilo obtenido podrá ser alquilado con bromoacetato de etilo o de metilo, para luego hidrolizar el grupo *t*-butilo de modo sencillo y selectivo por tratamiento con ácido trifluoroacético. De esta manera, los derivados de aminobenzoatos sustituidos en 3, en 4 y en 3,5 se podrán emplear en las reacciones de formación de amida por acoplamiento directo y/o por reacción multicomponente de Ugi. En todos los casos, los ésteres de etilo o metilo de las amidas

obtenidas deberán ser finalmente hidrolizados para liberar los ácidos carboxílicos terminales, que se busca que actúen en la coordinación de los iones lantánidos.

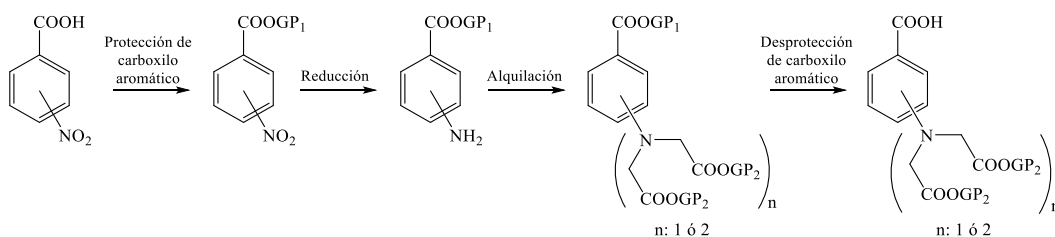


Figura 3.3. Ruta sintética propuesta para la obtención de los derivados del ácido aminobenzoico. GP: grupo protector.

Sin embargo, la esterificación del ácido aminobenzoico de partida puede producirse en simultáneo con la formación de la amida entre dos moléculas del sustrato al emplearse condiciones que, como se verá luego, producen la activación del grupo carboxilo y que por lo tanto favorecen también su reacción con el grupo amino libre⁸⁻¹². Por este motivo, se decidió comenzar la ruta sintética con los ácidos nitrobenzoicos correspondientes, que tras la protección del grupo carboxilo pueden ser fácilmente reducidos a la amina para proseguir con los pasos de alquilación y desprotección (*Figura 3.3*).

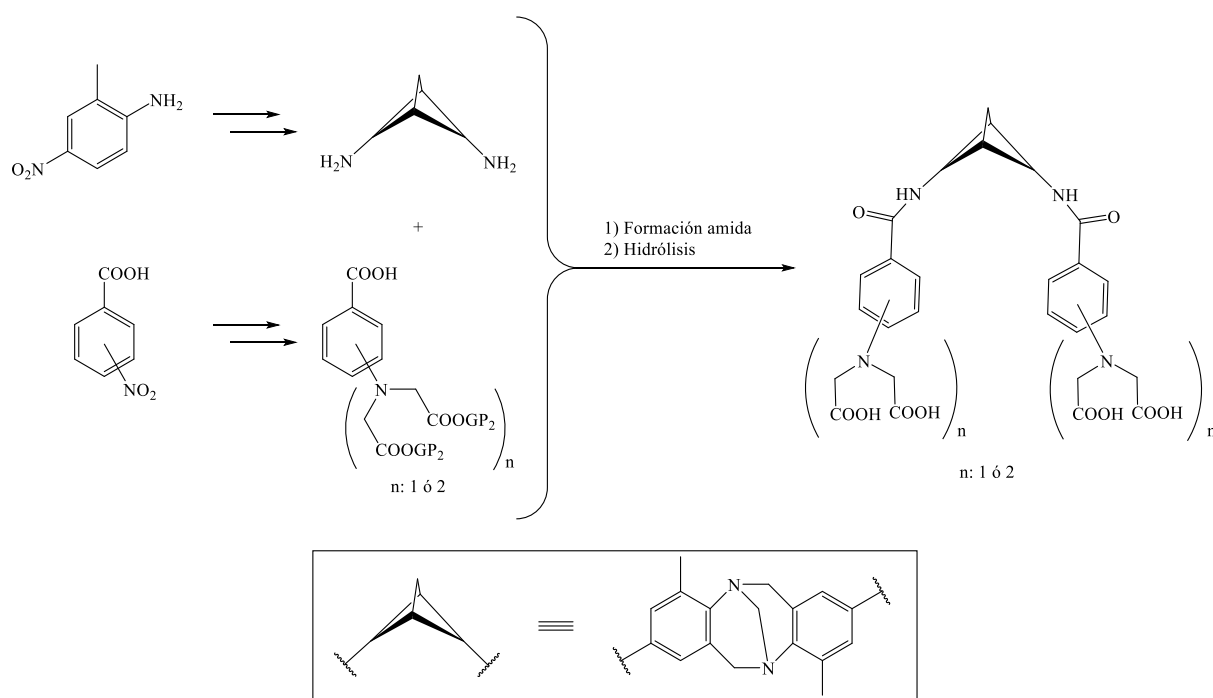


Figura 3.4. Ruta sintética simplificada propuesta para la obtención de los potenciales ligandos L3. GP: grupo protector.

En el presente capítulo se desarrollará entonces la síntesis de los aminobenzoatos sustituidos en 3,5–, en 3– y en 4–, y su posterior utilización en la preparación de amidas por acoplamiento directo con la base de Tröger **T4**. Esta última reacción requiere el uso de un agente activante adecuado, cuya utilidad consiste en la formación de especies derivadas del ácido carboxílico que reaccionan con mayor facilidad con especies nucleofílicas como las aminas. La ruta sintética propuesta para este **Capítulo** se presenta en una versión simplificada en la *Figura 3.4*, e incluye un último paso de desprotección de los brazos acetato para dar finalmente los compuestos **TC1** (3,5–), **TC2** (3–) y **TC3** (4–), cuyas estructuras se muestran en la *Figura 3.5*.

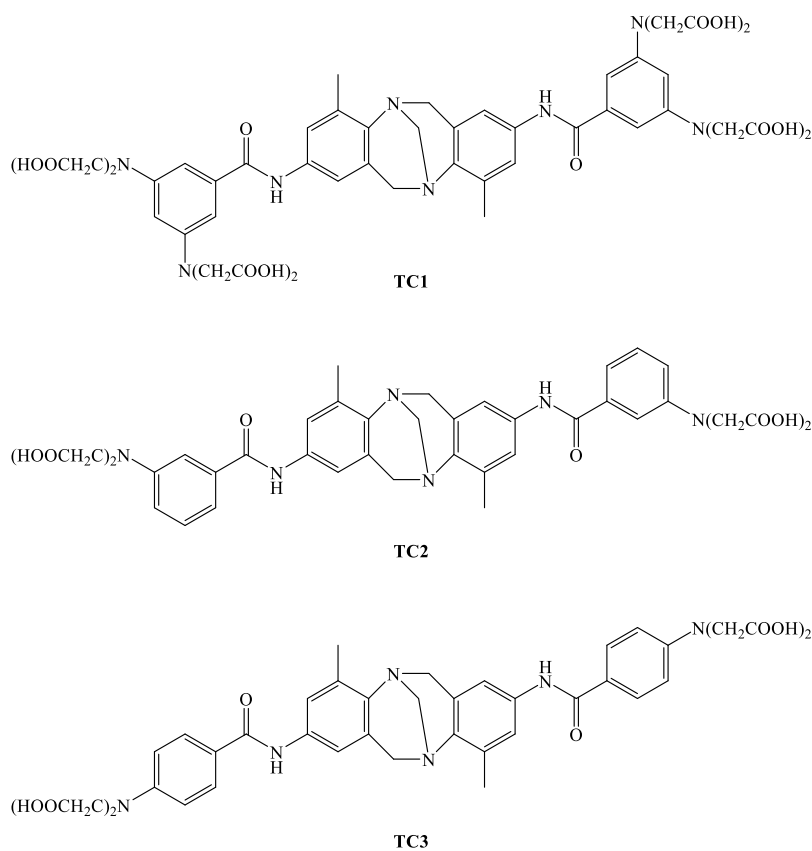


Figura 3.5. Estructura de los potenciales ligandos **TC1**, **TC2** y **TC3**.

3.2. Resultados y discusión

3.2.1. Síntesis de ácidos carboxílicos con función coordinante de tipo iminodiacetato

La primera vía sintética abordada fue la correspondiente a la del ácido carboxílico con función coordinante en posición *para*, que se optimizó de modo de también ser empleada para los otros dos casos. Se partió entonces de ácido 4-nitrobenzoico, buscando inicialmente la protección del carboxilo con un grupo *t*-butilo. El mayor problema encontrado frecuentemente en reacciones de esterificación de ácidos carboxílicos es el equilibrio alcanzado entre reactivos y productos, lo que requiere el uso de exceso de alguno de los reactivos o bien la remoción de los productos. Otra alternativa es llevar a cabo reacciones de esterificación de no-equilibrio, por ejemplo empleando un derivado activado del ácido carboxílico –como un anhídrido o un haluro de ácido–, haciendo reaccionar el ácido con un alcóxido o bien generando *in situ* una forma activada del ácido carboxílico a través del uso de un reactivo activante¹².

En el caso particular de los ésteres de *t*-butilo se desarrollaron numerosos métodos⁷, pero la vía más eficiente consiste en la reacción del ácido carboxílico con isobutileno en presencia de catálisis ácida. Sin embargo, esta técnica conlleva la dificultad de trabajar a altas presiones de un reactivo gaseoso, por lo que Wright et al.¹³ propusieron como alternativa la generación de isobutileno *in situ* por deshidratación de *t*-butanol. Esta técnica, en la que se utiliza sulfato de magnesio y ácido sulfúrico como deshidratante, fue la primera ensayada, pero se obtuvo un rendimiento de producto muy bajo (4 %) al realizar la reacción en diclorometano. Se repitió luego la reacción en dioxano, pero no se observó aparición de producto por CCD (Figura 3.6).

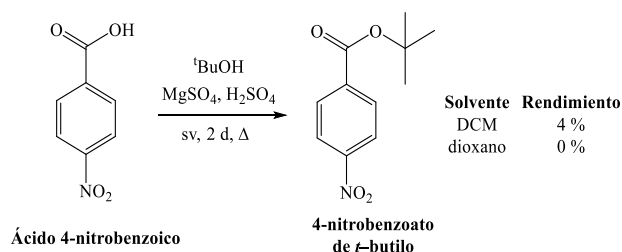


Figura 3.6. Reacción de protección de ácido 4-nitrobenzoico según la técnica descrita por Wright et al.¹³.

Se evaluó luego la metodología descrita por Sardarian et al.¹⁴, que propone la reacción con una mezcla de trifenilfosfina y bromo para formar inicialmente un aducto con un enlace O–P. La liberación de óxido de trifenilfosfina para producir la esterificación por reacción con *t*-butanol (*Figura 3.7*) actúa luego como la fuerza impulsora de la reacción. No obstante, tampoco se observó aparición de producto en este caso tras tres días de reacción.

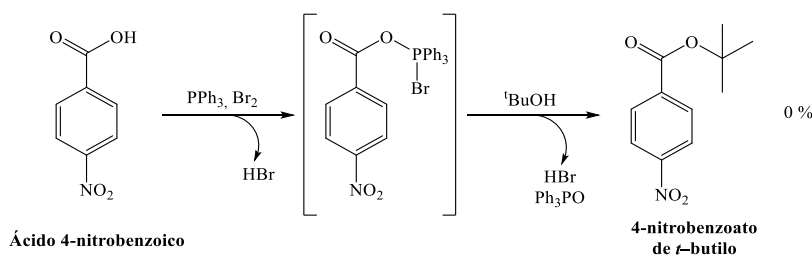


Figura 3.7. Mecanismo simplificado de la reacción de protección de ácido 4-nitrobenzoico según la técnica descrita por Sardarian et al.¹⁴.

Finalmente, se ensayó la metodología descrita por Miller et al.¹⁵, consistente en la activación del ácido por reacción con cloruro de bencensulfonilo, que luego reacciona con *t*-butanol para dar el éster deseado. La reacción se realizó en piridina a temperatura ambiente, y se obtuvo un rendimiento del 90 %. Posteriormente, se mejoraron las condiciones de reacción reemplazando el cloruro de bencensulfonilo por el cloruro de *p*-toluensulfonilo que, además de ser sólido y por lo tanto de más fácil manipulación, arrojó rendimientos prácticamente cuantitativos del producto buscado (*Figura 3.8*). Una ventaja adicional de la metodología es que el producto obtenido precipita al verter la mezcla de reacción sobre agua/hielo, y luego se obtiene puro tras filtración y lavado con medio ácido para eliminar la piridina.

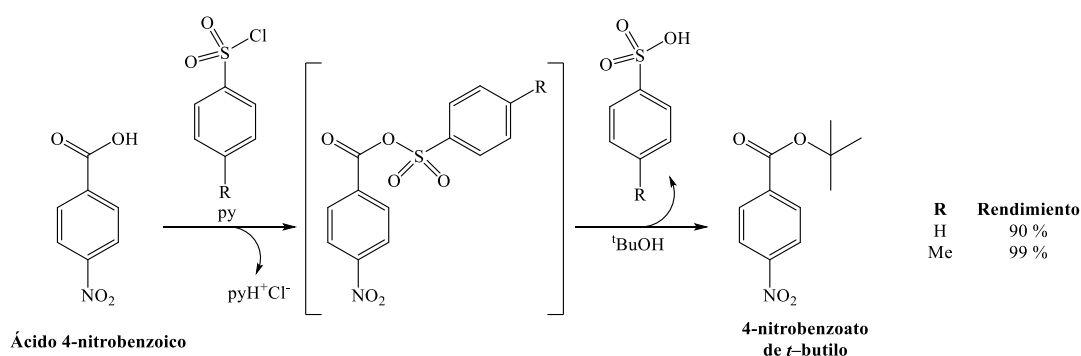


Figura 3.8. Mecanismo simplificado de la reacción de protección de ácido 4-nitrobenzoico según la técnica descrita por Miller et al.¹⁵.

El 4-nitrobenzoato de *t*-butilo fue posteriormente reducido por reacción con hierro metálico en medio ácido (cloruro de amonio) en una mezcla de agua y etanol a reflujo¹⁶, permitiendo de esta manera condiciones de reacción más sencillas y económicas que las habitualmente empleadas basadas en el uso de hidrógeno como agente reductor y paladio como catalizador. La técnica empleada resultó altamente eficiente tanto en cuanto al rendimiento obtenido (99 %) como a la simplicidad de la purificación, que requirió únicamente una filtración para eliminar restos inorgánicos en suspensión y una posterior extracción (*Figura 3.9*). Tanto en el caso de la reducción como en la esterificación anterior se obtuvieron productos que ya habían sido descritos previamente, por lo que su identidad se confirmó a través de la realización de espectros de RMN.

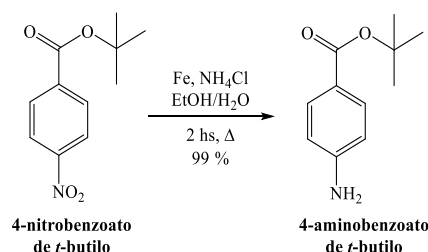


Figura 3.9. Reacción de reducción de 4-nitrobenzoato de *t*-butilo.

Con el objetivo de alquilar el 4-aminobenzoato de *t*-butilo se empleó nuevamente la metodología descrita por Liu et al.¹⁷, consistente en la reacción de la amina con bromoacetato de etilo en acetonitrilo en presencia de diisopropiletilamina y yoduro de sodio, análogamente a lo realizado para alquilar la diamino-BT **T4** en el **Capítulo 2**. La reacción luego se repitió empleando bromoacetato de metilo, obteniendo los productos **A1** y **A2** respectivamente. (*Figura 3.10*)

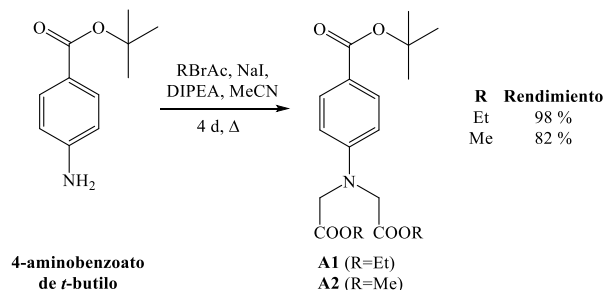


Figura 3.10. Reacción de alquilación de 4-aminobenzoato de *t*-butilo.

En ambos casos los productos se caracterizaron por RMN, observándose la incorporación de las señales del agente alquilante al patrón propio del reactivo, que en el caso de los espectros de ^1H consiste en los dos dobletes aromáticos y en el singulete del grupo *t*-butilo (*Figura 3.11*). Las señales aromáticas presentan un acoplamiento del orden de 8 Hz (J_o) y sus desplazamientos químicos difieren en alrededor de 1,5 ppm, dado que uno de ellos se encuentra protegido al estar en posición *orto* a una amina mientras que el otro está desapantallado por ubicarse en posición *orto* a un carbonilo de éster. En tanto, las nuevas señales son las producidas por el sustituyente del éster (etilo o metilo) y el singulete originado por el metileno en aproximadamente 4,2 ppm, desprotegido al ser vecino a un nitrógeno y a un carbonilo de éster.

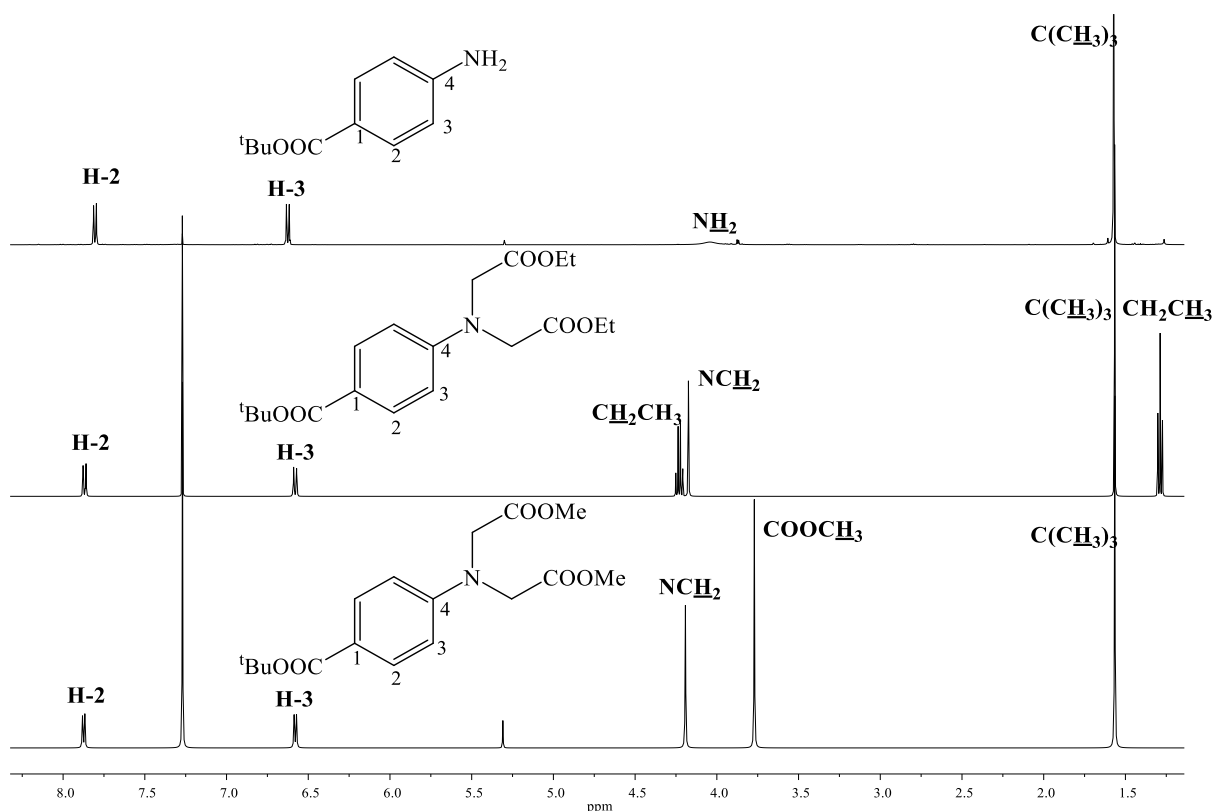


Figura 3.11. Espectros RMN ^1H de 4-aminobenzoato de *t*-butilo (arriba) y de los compuestos alquilados **A1** (centro) y **A2** (abajo) en CDCl_3 .

Los productos alquilados fueron finalmente liberados del agente protector del carboxilo aromático por tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose los ácidos carboxílicos deseados **A3** y **A4** con rendimientos de muy buenos a excelentes. Se obtuvieron

espectros de RMN prácticamente iguales a los de los reactivos, con la desaparición de la señal del *t*-butilo en aproximadamente 1,5 ppm en el espectro de ^1H (Figura 3.12).

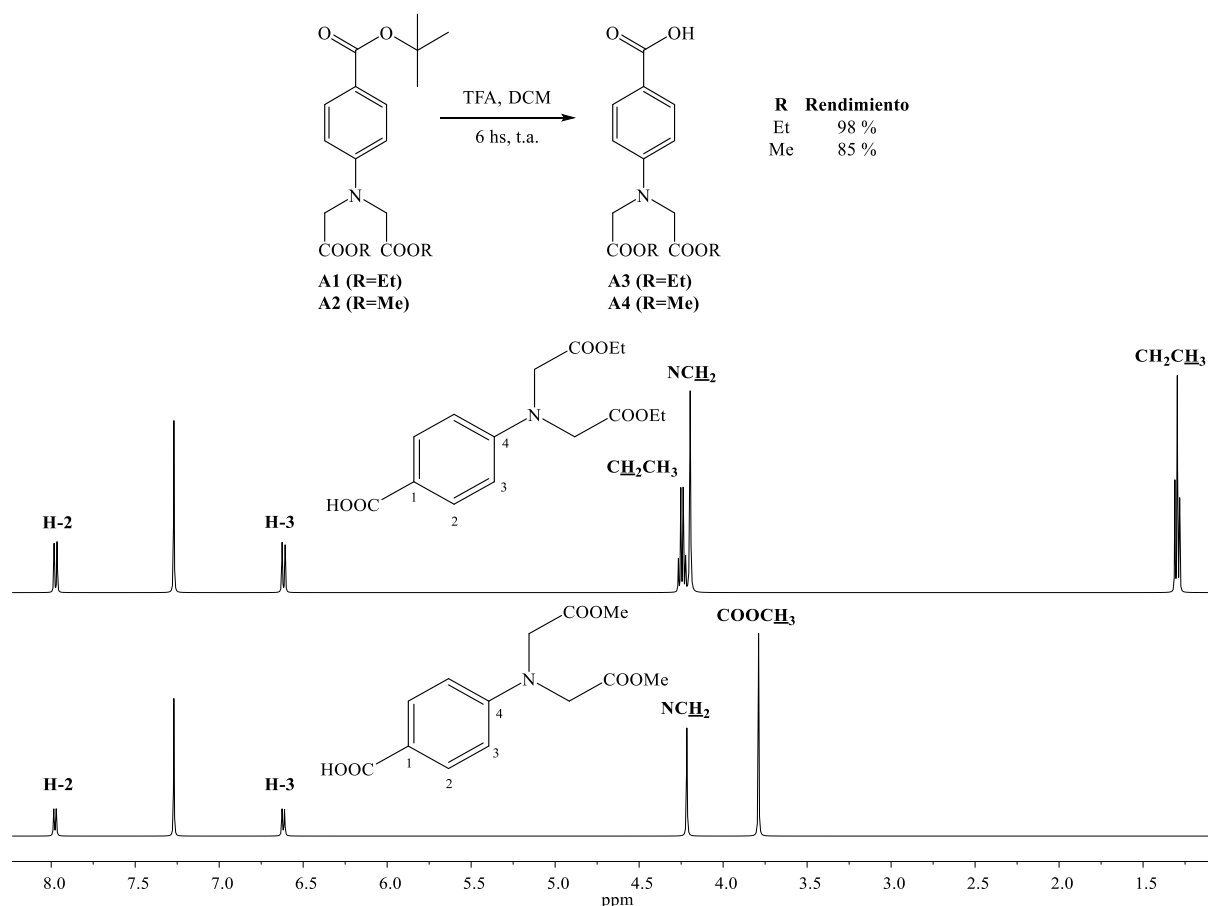


Figura 3.12. Reacción de desprotección de 4-aminobenzoatos alquilados (arriba) y espectros RMN ^1H de **A3** (centro) y **A4** (abajo) en CDCl_3 .

La misma metodología se empleó para obtener los ácidos sustituidos con grupos iminodiacetato protegidos en 3 y en 3,5, partiendo de los ácidos 3-nitrobenzoico y 3,5-dinitrobenzoico respectivamente. En el caso del derivado sustituido en una posición *meta*, se obtuvo el compuesto **A5** tras protección, reducción y alquilación con bromoacetato de etilo, que tras desprotección liberó al ácido carboxílico **A6**. Por su parte, el derivado 3,5-disustituido tras protección y reducción fue alquilado con bromoacetato de etilo y de metilo para dar lugar a los productos **A7** y **A8** respectivamente, que fueron desprotegidos para dar los ácidos carboxílicos **A9** y **A10** (Figura 3.13).

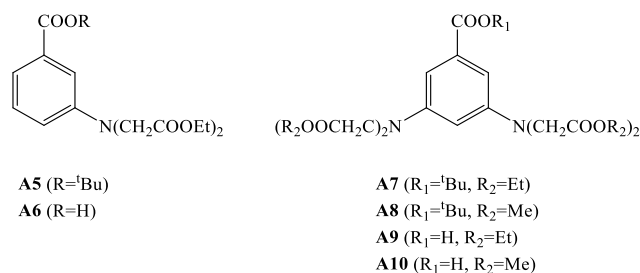


Figura 3.13. Estructuras de los compuestos **A5–A10**.

Como ejemplo, en la *Figura 3.14* se presentan los espectros de RMN ^1H de la secuencia sintética completa para dar lugar al derivado 3,5-disustituido con grupos protectores metilo **A10**, en los que se observa el desplazamiento de los hidrógenos aromáticos a campos altos al pasar de un compuesto nitrado a una amina, la aparición de las señales de los brazos acetato al alquilar y la desaparición del grupo *t*-butilo al hidrolizar. Comportamientos similares se observaron para el derivado con grupos etilo **A9** y para el sustituido en *meta* **A6**. Las asignaciones detalladas de las señales de todos los compuestos se presentan en el **Capítulo 8**.

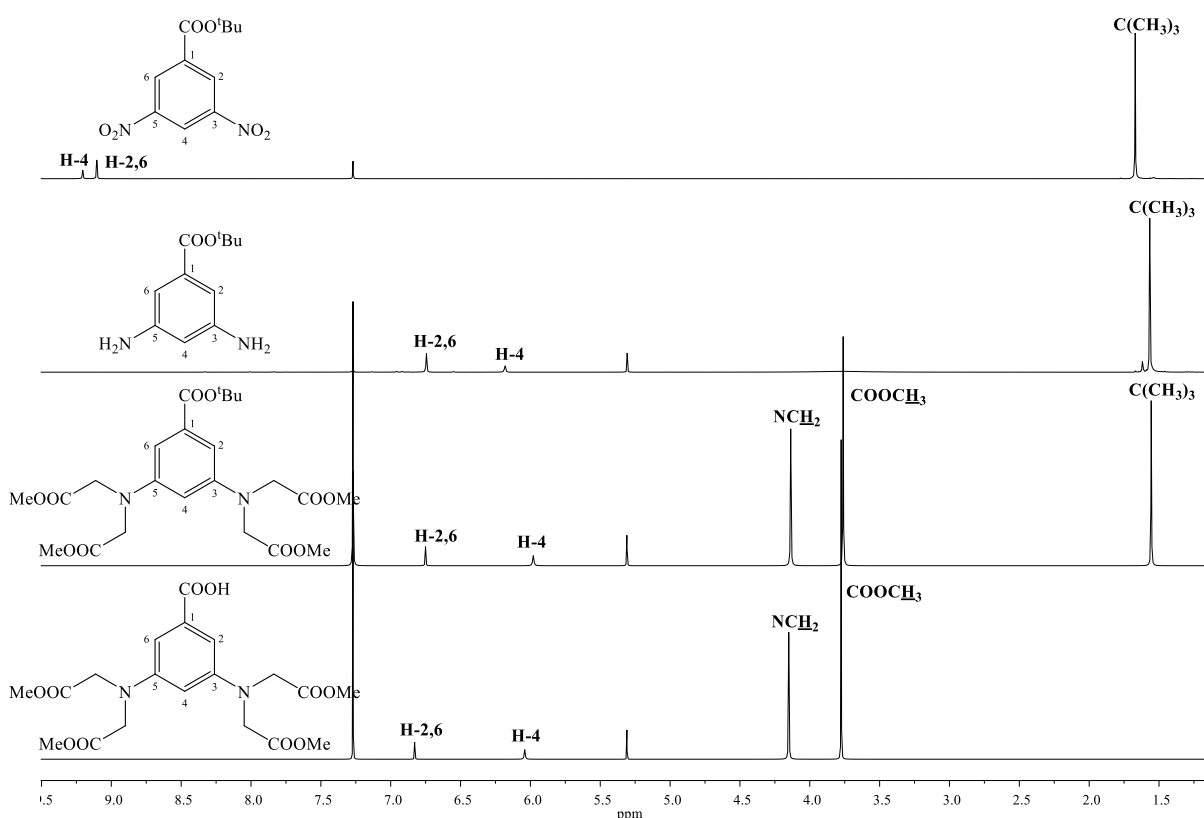


Figura 3.14. Espectros RMN ^1H de 3,5-dinitrobenzoato de *t*-butilo (arriba), 3,5-diaminobenzoato de *t*-butilo (centro, arriba), **A8** (centro, abajo) y **A10** (abajo) en CDCl_3 .

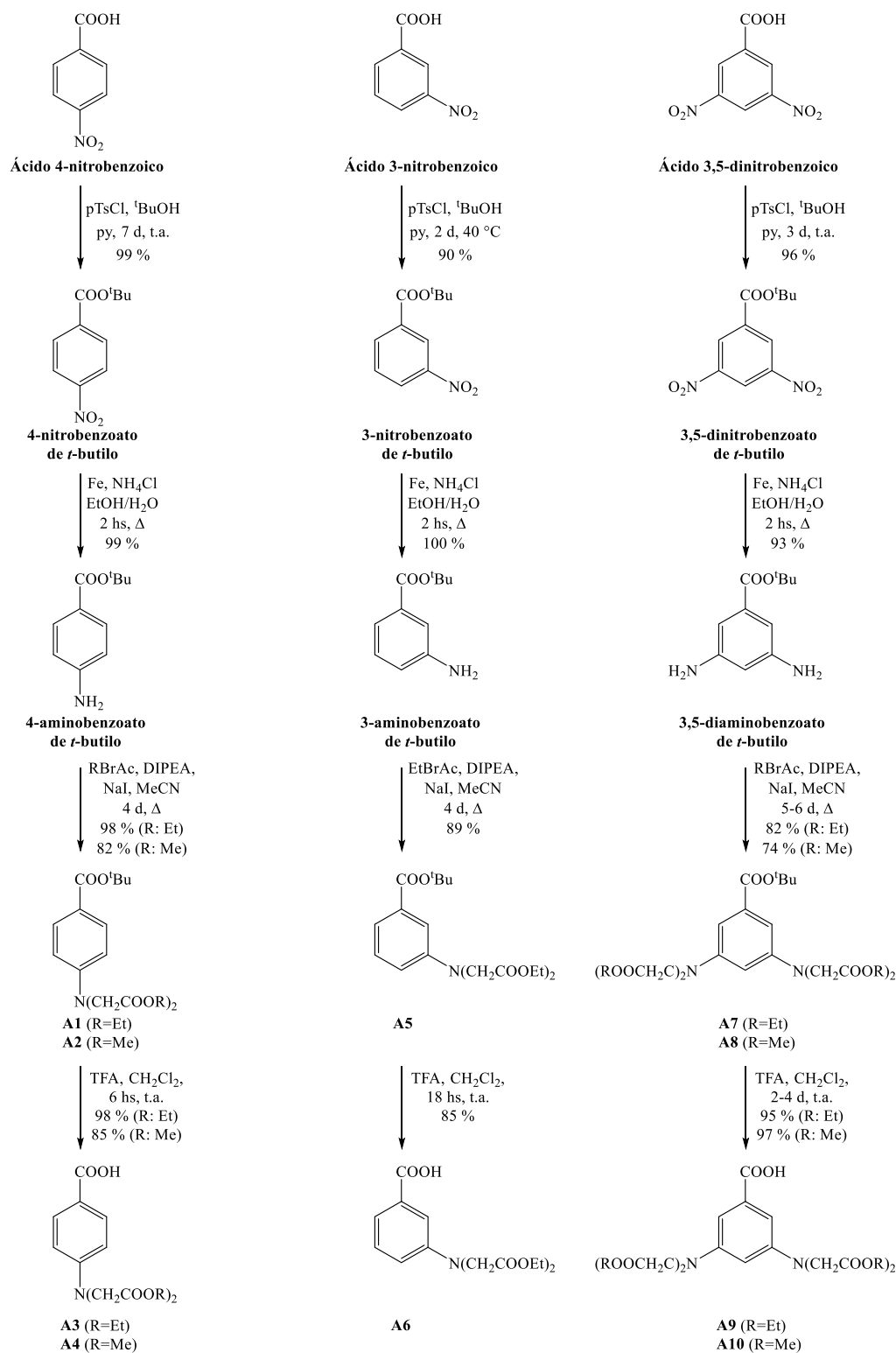


Figura 3.15. Rutas sintéticas empleadas para la obtención de los aminobenzoatos **A3**, **A4**, **A6**, **A9** y **A10**.

La secuencia sintética completa de todos los ácidos carboxílicos obtenidos se recapitula en la *Figura 3.15*, en la que se observa que en la mayoría de las reacciones los rendimientos fueron de muy buenos a excelentes. En algunos casos las condiciones particulares de cada reacción variaron ligeramente según resultados preliminares o control de la misma por cromatografía en capa delgada, tal como se muestra en el esquema.

3.2.2. Síntesis de amidas por acoplamiento con agentes activantes

3.2.2.1. Breve introducción a la síntesis de amidas

El enlace amida juega un rol central en la química orgánica, dada su ubicuidad tanto en química sintética como en sistemas biológicos al formar parte de las proteínas. No obstante, la condensación de un ácido carboxílico y una amina para dar una amida conlleva la dificultad termodinámica de una posición de equilibrio cercana a los reactivos, que sólo puede ser desplazada a altas temperaturas (160–180 °C), usualmente perjudiciales para otras funcionalidades.

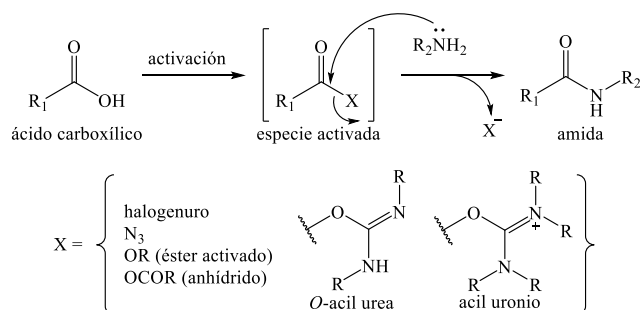


Figura 3.16. Mecanismo simplificado para la reacción de formación de amidas por acoplamiento con agentes activantes

Afortunadamente, en las últimas décadas se desarrollaron numerosas metodologías que permiten sobrepasar esta dificultad a través de una vía alternativa, consistente en la activación inicial del ácido carboxílico por conversión del grupo $-OH$ en un buen grupo saliente, para que luego esta especie activada pueda reaccionar eficientemente con la amina. Se deben usar entonces los denominados “agentes de acoplamiento” o “agentes activantes”, que actúan de modo tal de formar alguna especie activada de los ácidos carboxílicos –que puede o no ser

aislable– tal como un cloruro de ácido, anhídrido, acil azida, éster activado, *O*–acil urea o un acil uronio, entre otros (*Figura 3.16*)^{8–11}.

Existe en la actualidad una gran variedad de agentes acilantes, que deben ser evaluados para cada caso particular según la naturaleza de los sustratos, las condiciones experimentales requeridas y la disponibilidad y costo de los reactivos (*Figura 3.17*). En particular, se detallarán a continuación las características de dos opciones disponibles, no incluidas en la *Figura 3.17*, que como se verá luego fueron las elegidas a lo largo de la presente Tesis.

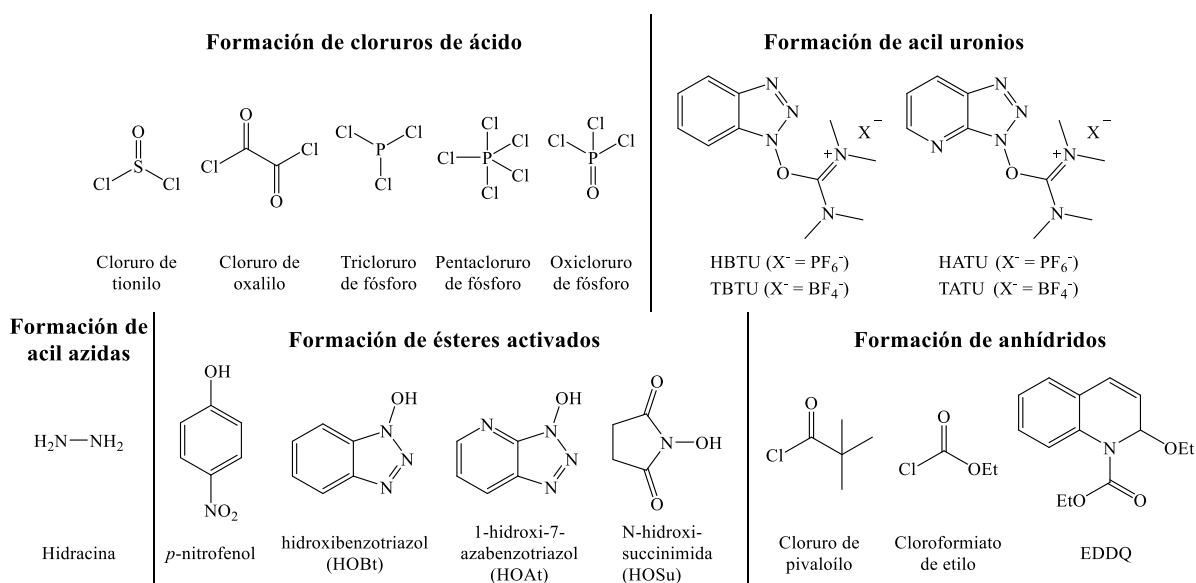


Figura 3.17. Agentes activantes seleccionados empleados para la reacción de formación de amidas por acoplamiento catalogados por naturaleza de la especie activada.

3.2.2.1.1. Utilización de carbodiimidas

Las carbodiimidas[†] fueron los primeros agentes de acoplamiento en ser sintetizados, y se emplean para la preparación de amidas desde el trabajo pionero de Sheehan y Hess¹⁸ de 1955 en el que utilizaban ciclohexil carbodiimida (DCC). El mecanismo de las reacciones acopladas por carbodiimidas comienza por la formación de la especie activada *O*–acil urea **A**, que luego puede dar lugar a distintos productos (*Figura 3.18*). Idealmente, la reacción debería maximizar

[†] Las carbodiimidas son compuestos caracterizados por contener el grupo funcional R–N=C=N–R', donde R y R' pueden ser sustituyentes alifáticos o aromáticos.

la producción de la amida, que se forma junto a la urea **B** como subproducto. Además, puede obtenerse la *N*-acil urea **C** por reordenamiento o bien el anhídrido simétrico **D**, que luego podrá eventualmente dar la amida por reacción con la amina pero requiriendo dos equivalentes de ácido en lugar de uno.

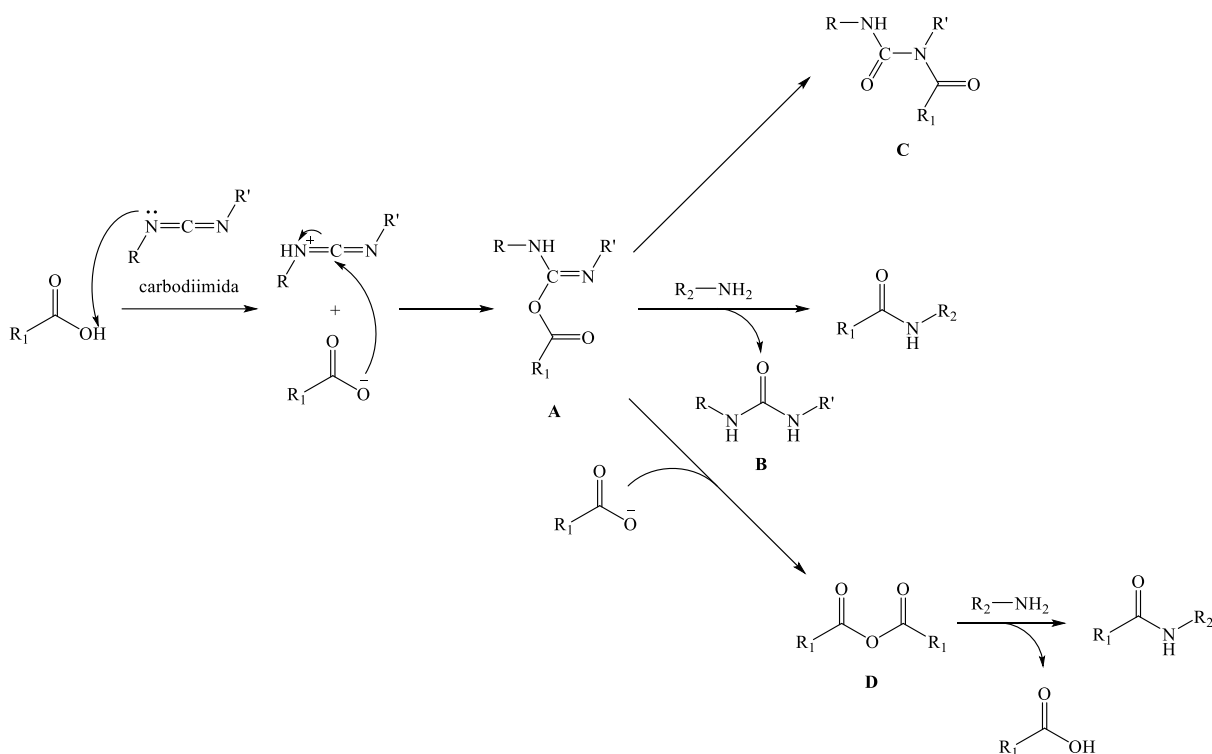


Figura 3.18. Mecanismo de formación de amidas por acoplamiento empleando carbodiimidas como agente activante.

Si bien existe una gran variedad de carbodiimidas comerciales, las más empleadas son la propia DCC utilizada originalmente, la diisopropil carbodiimida (DIC) y el clorhidrato de la 1-etil-3-(3'-dimetilamino) carbodiimida (EDC·HCl) (Figura 3.19). En particular, en la presente Tesis se evaluarán la primera y la última, en el caso de la EDC·HCl dado que la urea derivada que se obtiene como subproducto es extremadamente soluble en agua y por lo tanto puede ser fácilmente eliminada tras la reacción y en el caso de la DCC dado su bajo costo (aproximadamente 7 veces más económica que EDC·HCl).

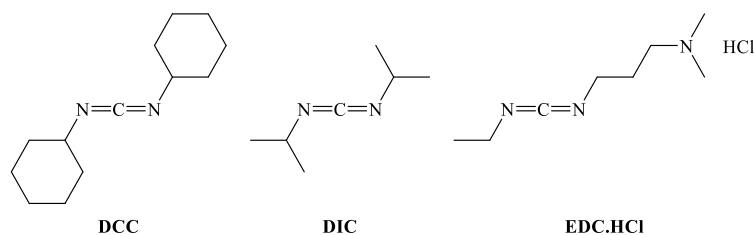


Figura 3.19. Estructura de las carbodiimidas más utilizadas.

3.2.2.1.2. Utilización de carbonil diimidazol

El N,N'-carbonil diimidazol (CDI) es un agente activante útil que permite la formación de amidas en un único paso de reacción, a través de un intermediario acilimidazol **B** formado a partir del acilcarboxiimidazol **A** que se obtiene inicialmente (Figura 3.20). En general, el acilimidazol se preforma durante algunos minutos, tras lo que se agrega la amina. La reacción, al liberar imidazol *in situ* al medio de reacción, no requiere la utilización de una base adicional. Tiene además otras ventajas, tales como no ser un reactivo de alto costo, que se puede usar a gran escala, es relativamente seguro y el tratamiento posterior a la reacción es sencillo dado que los únicos subproductos son imidazol o sus sales y dióxido de carbono (que se libera al ambiente)^{8,10}.

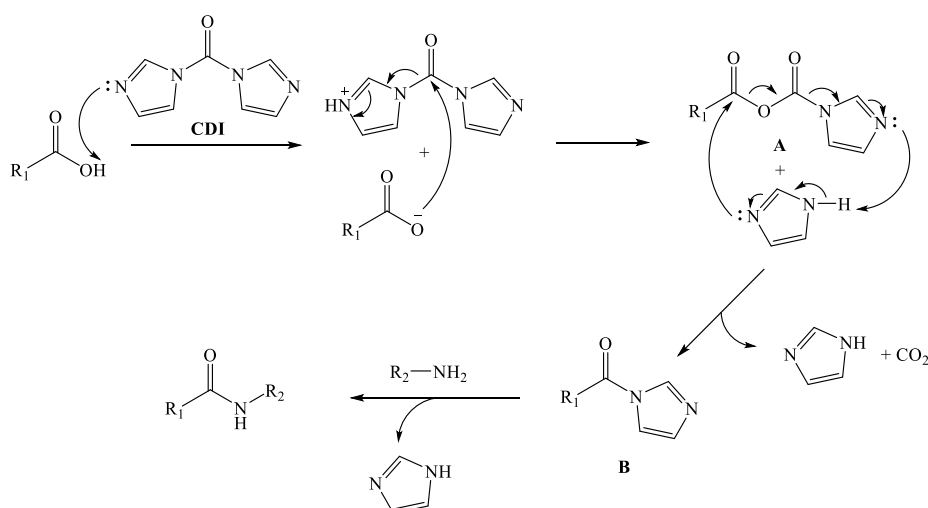


Figura 3.20. Mecanismo de formación de amidas por acoplamiento empleando N,N'-carbonil diimidazol como agente activante.

3.2.2.2. Síntesis de los intermediarios TC4, TC5 y TC6

Se buscó inicialmente obtener la amida producto del acoplamiento entre la diamino-BT **T4** y el ácido sintetizado 3,5-disustituido **A10**. Para ello, se ensayaron diversas técnicas de acoplamiento de modo tal de hallar la más favorable y replicarla para los otros sustratos. Se eligieron cuatro metodologías: i) formación del cloruro de ácido por acción de cloruro de tionilo; ii) utilización de carbonil diimidazol; iii) utilización de DCC; iv) utilización de EDC·HCl (*Figura 3.21*).

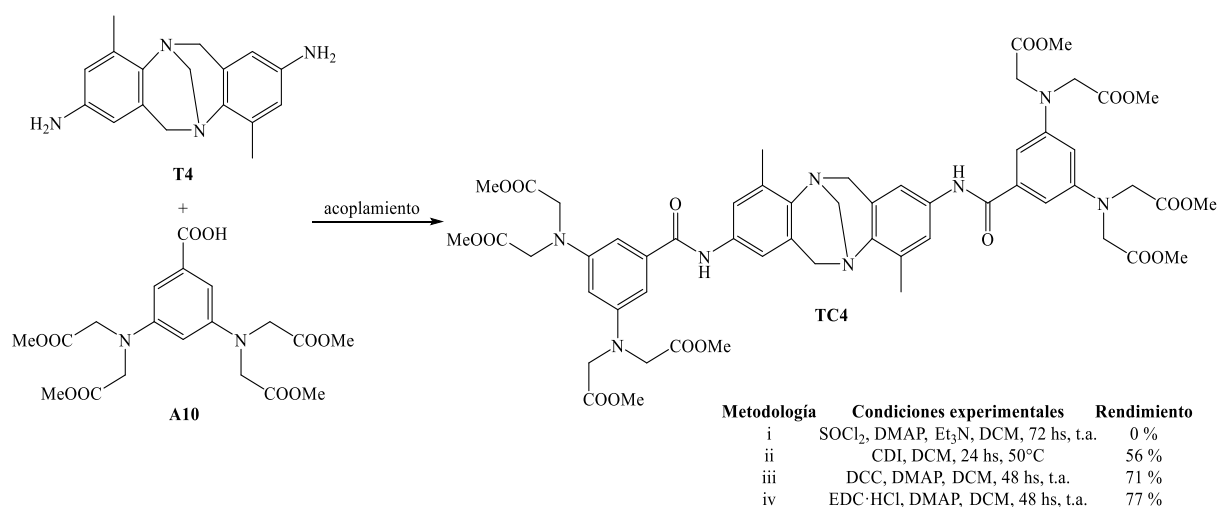


Figura 3.21. Reacciones de formación de amida entre la diamino-BT **T4** y el ácido **A10** empleando distintas metodologías de acoplamiento.

En primera instancia, en el caso de la reacción de formación del cloruro de ácido por acción de cloruro de tionilo en presencia de trietilamina y 4-dimetilamino piridina (DMAP) como catalizador se obtuvieron crudos de reacción con un gran número de subproductos dentro de los cuales no se halló el compuesto deseado. Por este motivo la metodología se descartó, y no se realizaron nuevos intentos por optimizar las condiciones experimentales.

Por su parte, para el acoplamiento con carbonil diimidazol se adaptó la técnica descrita por Kumar et al.¹⁹, que había obtenido buenos rendimientos para el acoplamiento de un ácido carboxílico aromático activado con una anilina. Se permitió la preformación del acilimidazol por 15 minutos, tras lo cual se agregó la amina y se agitó a 50 °C por 24 horas. El crudo de reacción se purificó directamente por columna cromatográfica, obteniendo el producto deseado con un 56 % de rendimiento. Como se verá luego, el preligando **TC4** fue identificado por espectroscopía de RMN.

En cuanto a la utilización de DCC, se empleó como punto de partida la técnica descripta por Carney et al.²⁰, consistente en el uso de diclorometano como solvente, DMAP como catalizador y el desarrollo de la reacción a temperatura ambiente. La reacción se controló por CCD y se interrumpió tras agitación por 48 horas, al observar ausencia de reactivo y la presencia mayoritaria del producto buscado. De modo de eliminar la diciclohexilurea (DCU) obtenida como subproducto de reacción, insoluble en diclorometano, se la filtró tras un almacenamiento a -20 °C por 15 minutos. La remoción de DCU fue efectiva a través de este procedimiento, y el crudo de reacción finalmente se sometió a una purificación final por cromatografía en columna para dar el producto deseado con un 71 % de rendimiento.

Finalmente, en el caso del uso de EDC·HCl²¹ también se empleó diclorometano como solvente, DMAP como catalizador y temperatura ambiente, y también se mantuvo 48 horas en agitación, tras lo que se observó por CCD presencia mayoritaria del producto y ausencia de reactivo. En este caso el crudo de reacción se lavó con agua para eliminar la urea hidrosoluble, y finalmente se purificó por columna cromatográfica obteniendo el producto con un 77 % de rendimiento. De esta manera, esta metodología resultó la más eficiente de las ensayadas, si bien en caso de desearse realizarla a una mayor escala sería conveniente emplear DCC dado su bajo costo y rendimiento similar.

El preligando **TC4** fue identificado por espectroscopía de RMN, observándose en el caso del espectro de ¹H las señales de todos los núcleos provenientes de ambos reactivos, con algunas variaciones en los desplazamientos químicos que se detallarán más adelante (*Figura 3.22*). La identidad del producto también puede ser confirmada por ejemplo analizando el espectro HMBC, en el que se observa el acoplamiento a dos enlaces entre el carbonilo proveniente del ácido carboxílico y el hidrógeno unido al nitrógeno que provenía de la amina.

Como se puede observar en la *Tabla 3.1*, la mayor variación de desplazamiento químico asociada a la reacción química corresponde en el espectro de ¹H al hidrógeno unido al nitrógeno, que varía más de 4 ppm al pasar de una amina a una amida. También se modifican notoriamente los hidrógenos en *orto* al nitrógeno (H-1/7 y H-3/9), que se desprotegen cerca de 1 ppm con la transformación química. El desapantallamiento también se evidencia en el espectro de ¹³C en los carbonos *orto* así como en el *para* (C-4A/10A) al nitrógeno, que resultan los más sensibles al cambio de amina a amida. Esto se debe al efecto mesomérico que produce el par electrónico libre del nitrógeno de la amina, aumentando la densidad electrónica en las posiciones *orto* y *para* y por lo tanto produciendo el apantallamiento de estos núcleos, y que se pierde en la amida.

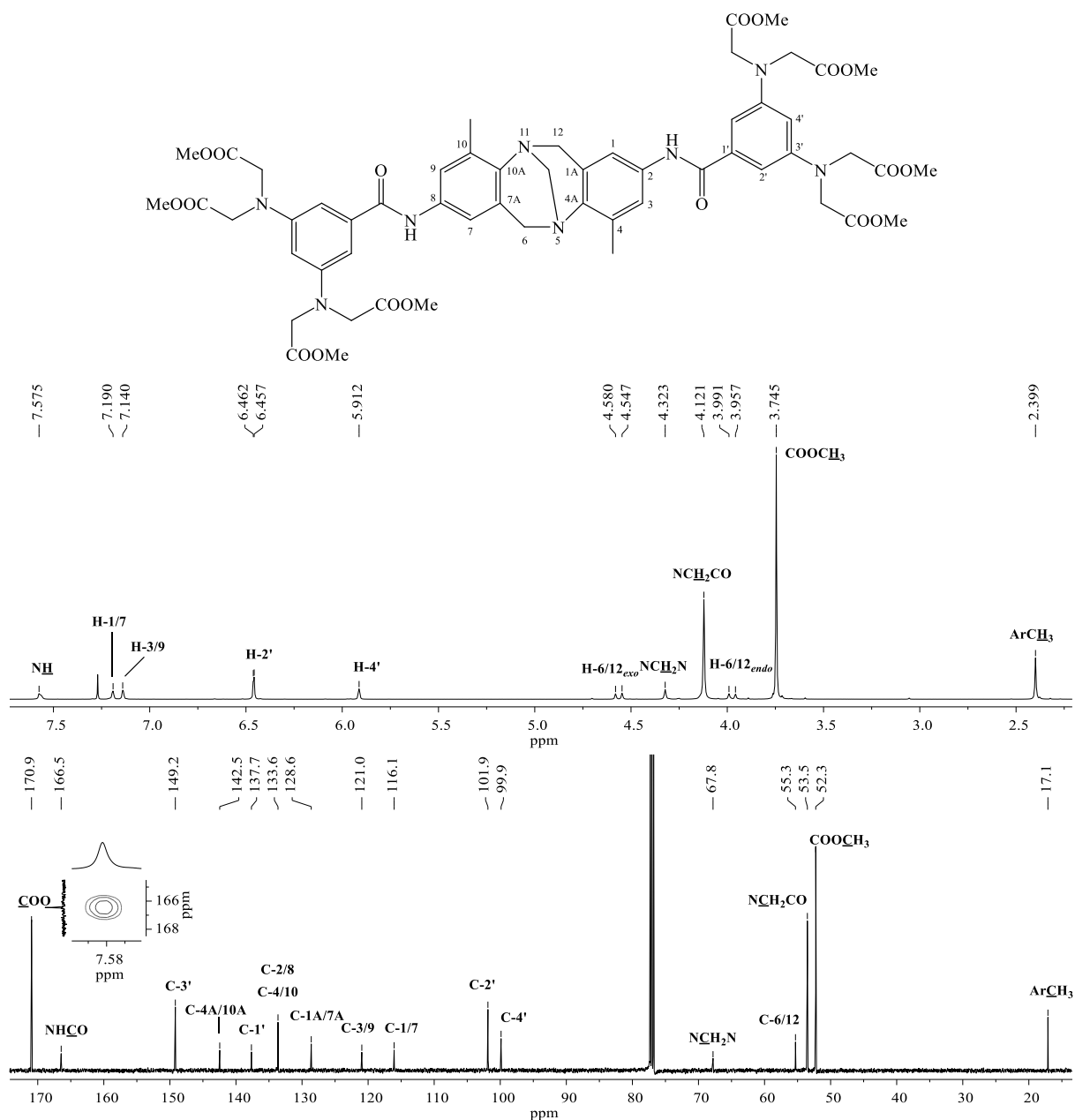


Figura 3.22. Espectros de RMN ^1H (arriba), ^{13}C (abajo) y sección de HMBC (abajo, inserto) de TC4 en CDCl_3 (600 MHz para ^1H).

En tanto, el carbono *ipso* de la base de Tröger (C-2/8) resulta fuertemente apantallado (más de 8 ppm), dada la pérdida del efecto inductivo desprotector del grupo amino. En cuanto a los núcleos provenientes del ácido carboxílico, la influencia al pasar a una amida es más reducida en el espectro de ^1H , variando ligeramente las señales. Los carbonos *orto* (C-2') y *para* (C-4') sufren un ligero apantallamiento, mientras que el carbono *ipso* C-1' se desprotege y el carbonilo pasa de 171,3 ppm para el ácido a 166,5 ppm para la amida.

	¹ H / ppm			¹³ C / ppm		
	Reactivos	Producto	Diferencia	Reactivos	Producto	Diferencia
NHCO	3,37 ^a	7,58	4,21	171,3 ^b	166,5	-4,8
1/7	6,09 ^a	7,19	1,10	110,4 ^a	116,1	5,7
2/8	—	—	—	142,3 ^a	133,6	-8,7
3/9	6,41 ^a	7,14	0,73	116,3 ^a	121,0	4,7
4/10	—	—	—	133,8 ^a	133,6	-0,2
1A/7A	—	—	—	129,0 ^a	128,6	-0,4
4A/10A	—	—	—	137,7 ^a	142,5	4,8
1'	—	—	—	130,7 ^b	137,7	7,0
2'	6,81 ^b	6,46	-0,35	105,0 ^b	101,9	-3,1
3'	—	—	—	149,1 ^b	149,2	0,1
4'	6,03 ^b	5,91	-0,12	102,1 ^b	99,9	-2,1

Tabla 3.1. Señales de RMN ¹H y ¹³C destacadas de reactivos (a: **T4**, b: **A10**) y producto (**TC4**) de la reacción de formación de amida.

A partir de las condiciones evaluadas para la obtención de **TC4**, se decidió replicar la más favorable (EDC·HCl) para los otros sustratos. Se obtuvieron entonces los intermediarios sintéticos **TC5** y **TC6** a partir de los ácidos sustituidos en 3 y en 4 respectivamente, con rendimientos del 64 y 69 % (*Figura 3.23*).

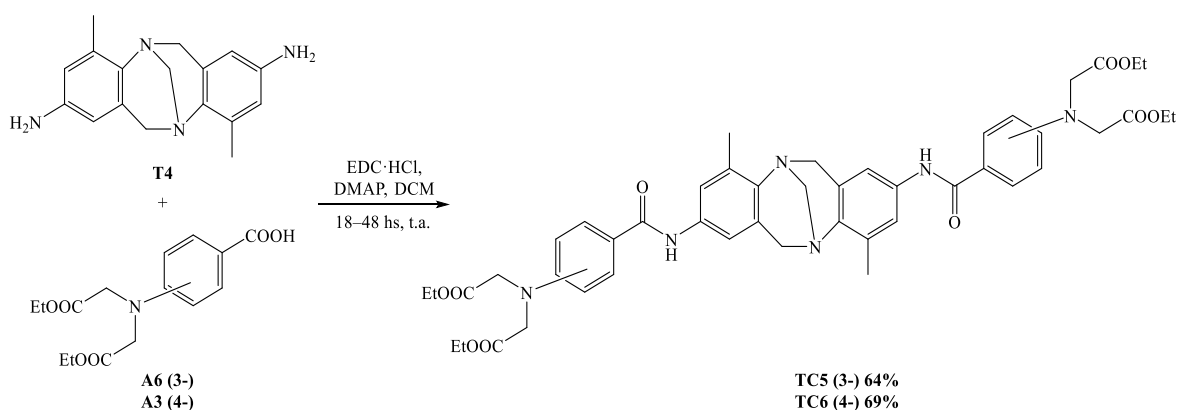


Figura 3.23. Reacciones de formación de amidas entre la diamino-BT **T4** y los ácidos **A6** y **A3**.

Los espectros de RMN fueron análogos a los obtenidos para el derivado 3,5-disustituido, con señales dadas por los núcleos provenientes de ambos sustratos y el acoplamiento $\text{NH}-\text{CO}$ en el espectro HMBC como evidencia de la eficiencia de la reacción (Figura 3.24). La principal diferencia entre los tres compuestos está originada por el patrón de sustitución de la benzamida, cuyo anillo aromático depende del ácido carboxílico empleado. Se observa, tal como se puede esperar a partir de los efectos mesoméricos originados por el par electrónico libre del nitrógeno, que el hidrógeno en posición *orto* a dos aminas ($\text{H}-4'$ en **TC4**) es el más fuertemente protegido, seguido por el que está en posición *orto* a una amina y *para* a otra ($\text{H}-2'$ en **TC4**). Luego se observan los hidrógenos en *orto* o *para* a una sola amina ($\text{H}-2'$, $4'$ y $6'$ en **TC5** y $\text{H}-3'$ en **TC6**) y finalmente los que se encuentran en *meta* ($\text{H}-5'$ en **TC5** y $\text{H}-2'$ en **TC6**).

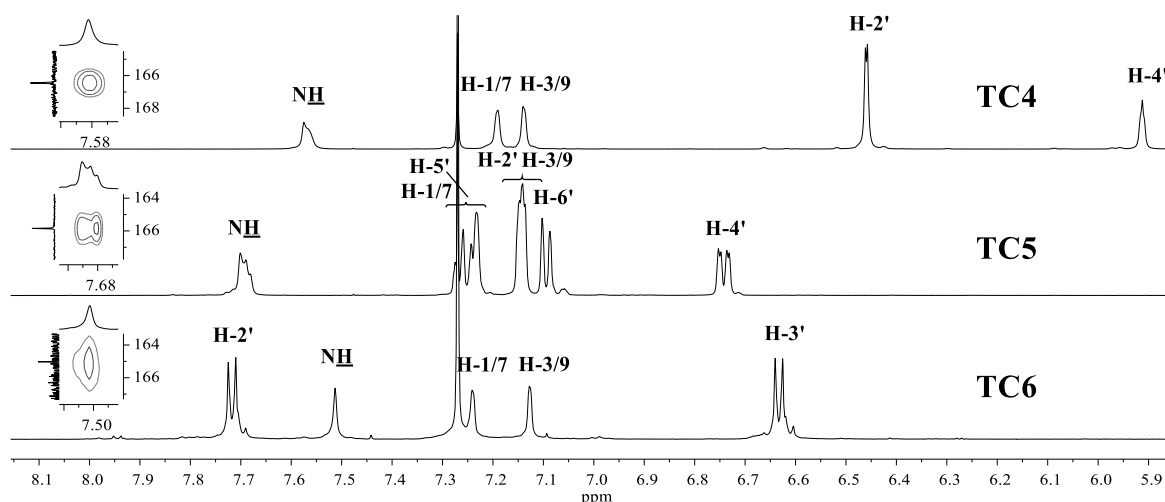


Figura 3.24. Secciones de espectros de RMN ^1H y HMBC (inserto) de **TC4** (arriba), **TC5** (centro) y **TC6** (abajo) en CDCl_3 .

Las variaciones de desplazamiento químico de los distintos núcleos al ocurrir la reacción fueron similares para los tres compuestos, tal como se puede observar en la *Tabla 3.2*. En todos los casos el hidrógeno unido al nitrógeno es el más sensible a la reacción, variando alrededor de 4,2 ppm al pasar de una amina a una amida. También se modifican fuertemente las señales del núcleo Tröger y de modo muy similar para los tres compuestos, evidenciando que la posición de los sustituyentes del anillo aromático incorporado tiene poco peso en los desplazamientos químicos de esta región de la molécula.

En particular, se modifican sustancialmente los núcleos en *orto* y *para* al nitrógeno que varía su naturaleza química, observándose una fuerte desprotección de 1,1 ppm para el

hidrógeno H-1/7 y de 0,7 ppm para H-3/9, mientras que los núcleos de ^{13}C se modifican en 5,7 y 4,7 ppm respectivamente y el carbono en *para* lo hace en 4,7 ppm en promedio. También resulta sensible el carbono directamente unido al nitrógeno, que resulta protegido en 8,4–8,7 ppm.

En cuanto a los núcleos provenientes del ácido carboxílico, la influencia no sólo es más reducida sino que además es dependiente de la sustitución del mismo. De todos modos, se puede observar como aspectos comunes que los núcleos en *orto* y *para* al carbonilo se ven ligeramente protegidos al pasar del ácido a la amida, mientras que el carbono *ipso* se desprotege sensiblemente entre 5,6 y 7,0 ppm, pero de manera no uniforme para los distintos compuestos.

	^1H / ppm			^{13}C / ppm		
	TC4	TC5	TC6	TC4	TC5	TC6
NHCO	4,21	4,32	4,12	-4,8	-5,1	-5,9
1/7	1,10	1,14	1,14	5,7	5,7	5,6
2/8	—	—	—	-8,7	-8,7	-8,4
3/9	0,73	0,73	0,71	4,7	4,7	4,6
4/10	—	—	—	-0,2	-0,2	-0,2
1A/7A	—	—	—	-0,4	-0,4	-0,2
4A/10A	—	—	—	4,8	4,8	4,6
1'	—	—	—	7,0	6,1	5,6
2'	-0,35	-0,21	-0,28	-3,1	-1,7	-3,6
3'	—	—	0,00	0,1	0,3	0,4
4'	-0,12	-0,12	—	-2,1	-2,1	-1,4
5'	—	-0,06	—	—	0,1	—
6'	—	-0,44	—	—	-4,0	—

Tabla 3.2. Variaciones de los desplazamientos químicos de las señales de RMN ^1H y ^{13}C destacadas de los preligandos **TC4** (3,5-), **TC5** (3-) y **TC6** (4-) respecto al ácido y a la diamino-BT **T4** de partida.

3.2.3. Síntesis de TC1, TC2 y TC3

Se procedió finalmente a hidrolizar los preligandos sintetizados **TC4**, **TC5** y **TC6**. Se empleó para ello una metodología basada en la descrita por Kong et al.²², quienes hidrolizaron una dianilina con sustituyentes iminodiacetato de etilo por tratamiento de una solución metanólica del éster con hidróxido de potasio acuoso. Se decidió en este caso emplear condiciones de reacción más suaves y en lugar de realizar un reflujo por dos horas se mantuvo la agitación a temperatura ambiente por 18 horas.

Una vez finalizada la reacción en cada caso se redujo el volumen de metanol y se neutralizó con ácido clorhídrico 5 %. El sólido precipitado se separó por centrifugación tras sucesivos lavados con agua, que finalmente se eliminó por liofilización. Los productos **TC1**, **TC2** y **TC3** se obtuvieron con rendimientos de 87 %, 93 % y 76 % respectivamente, y se identificaron por RMN, obteniendo espectros similares a los de los reactivos correspondientes pero con la ausencia de las señales del grupo alquilo hidrolizado. Se observan además diferencias en los desplazamientos químicos de algunos núcleos, pero se debe considerar que los espectros no fueron realizados en el mismo solvente ya que se debió utilizar agua deuterada con agregado de NaOD, dada la baja solubilidad en otros solventes.

Como ejemplo, en la *Figura 3.25* se presentan los espectros obtenidos para **TC1**, en los que se observan los patrones de señales típicos del núcleo diazocínico, de ambos anillos aromáticos, el metileno de la cadena lateral y el metilo del núcleo Tröger, pero ya no se observa el metilo del éster en aproximadamente 3,7 ppm. En tanto, todas las señales de los tres ligandos finales se presentan en la *Tabla 3.3*, en la que se puede apreciar que, excepto para los núcleos del anillo aromático proveniente del ácido carboxílico y tal como ya se había observado para los ésteres, los desplazamientos químicos en los distintos compuestos son muy similares.

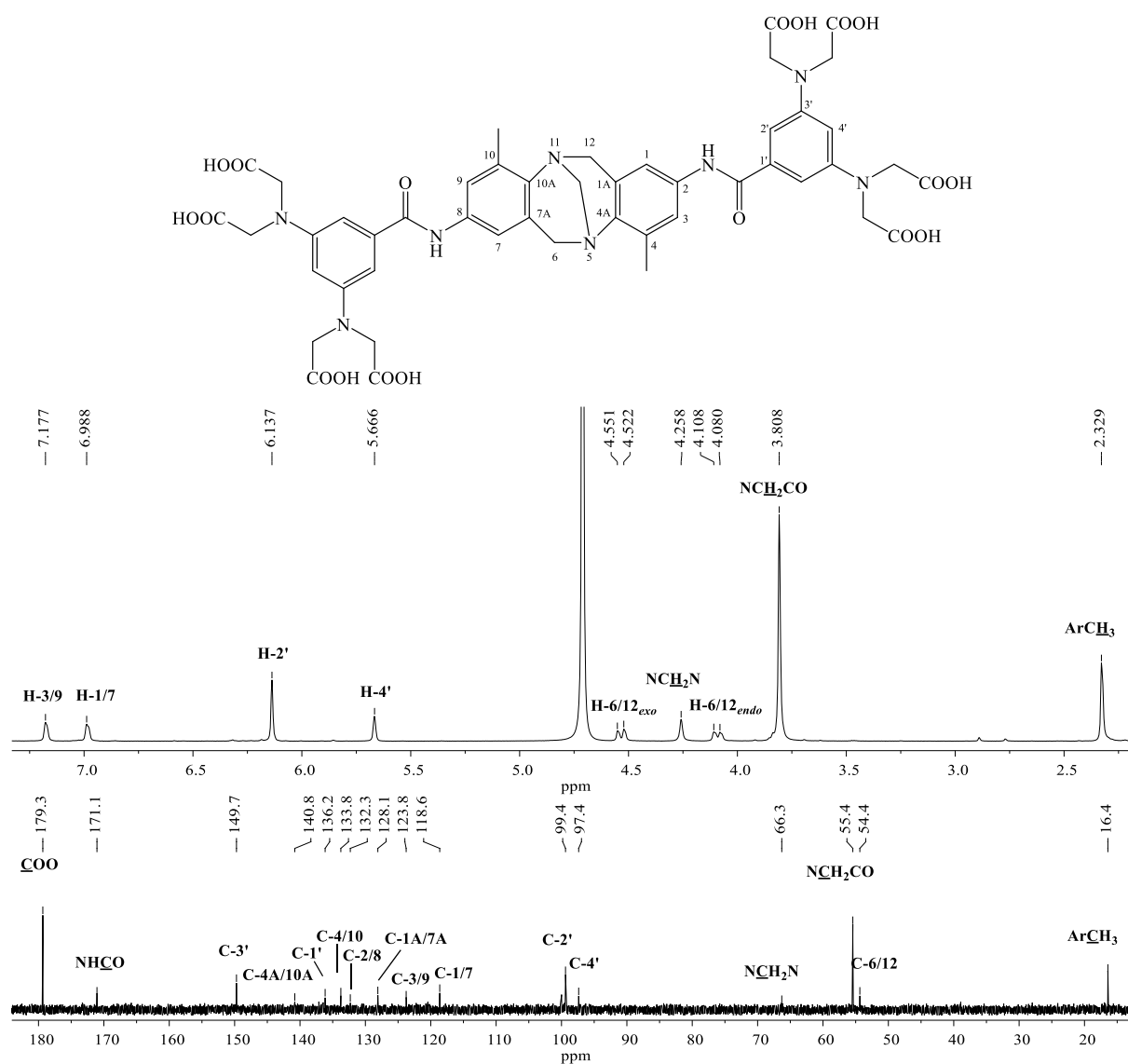


Figura 3.25. Espectros de RMN ^1H (arriba) y ^{13}C (abajo) de TC1 en $\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$ (600 MHz para ^1H).

	¹ H / ppm			¹³ C / ppm		
	TC1	TC2	TC3	TC1	TC2	TC3
<u>COO</u>	—	—	—	179,3	179,2	178,1
<u>NHCO</u>	a	a	a	171,1	170,2	168,6
1/7	7,07	7,01	6,93	118,6	118,4	117,9
2/8	—	—	—	132,3	134,3	133,5
3/9	7,26	7,18	7,12	123,8	123,6	123,1
4/10	—	—	—	133,8	133,6	133,0
1A/7A	—	—	—	128,1	128,1	127,5
4A/10A	—	—	—	140,5	140,7	140,0
6/12 _{exo}	4,62	4,52	4,49	54,4	54,4	54,0
6/12 _{endo}	4,18	4,07	3,98			
<u>NCH₂N</u>	4,34	4,20	4,24	16,4	16,4	16,0
<u>ArCH₃</u>	2,41	2,36	2,29	66,3	66,4	66,0
1'	—	—	—	136,2	135,3	119,8
2'	6,22	6,87	7,69	99,4	109,8	128,7
3'	—	—	6,58	149,7	148,6	110,4
4'	5,75	6,70	—	97,4	114,9	151,3
5'	—	7,32	—	—	129,6	—
6'	—	7,05	—	—	115,0	—
<u>NCH₂CO</u>	3,89	3,94	3,97	55,4	55,6	55,1

Tabla 3.3. Señales de RMN ¹H y ¹³C de los potenciales ligandos **TC1** (3,5–), **TC2** (3–) y **TC3** (4–). ^a no se observa.

De esta manera, fue posible obtener tres nuevos potenciales ligandos de lantánidos por acoplamiento directo entre una base de Tröger funcionalizada como diamina y distintos ácidos carboxílicos con 2 y 4 brazos coordinantes. Se empleó globalmente una ruta sintética convergente partiendo de compuestos aromáticos sencillos de 7 átomos de carbono y alcanzando productos de 47 átomos de carbono en el caso de **TC1** y de 39 en los de **TC2** y **TC3**, con rendimientos globales de 37 %, 35 % y 42 % respectivamente en ocho pasos de reacción (*Figura 3.26*). El octaácido **TC1** y los tetraácidos **TC2** y **TC3** fueron estudiados desde el punto de vista de su fotofísica y de su capacidad de formar complejos de lantánidos y los resultados se presentarán en el **Capítulo 6**.

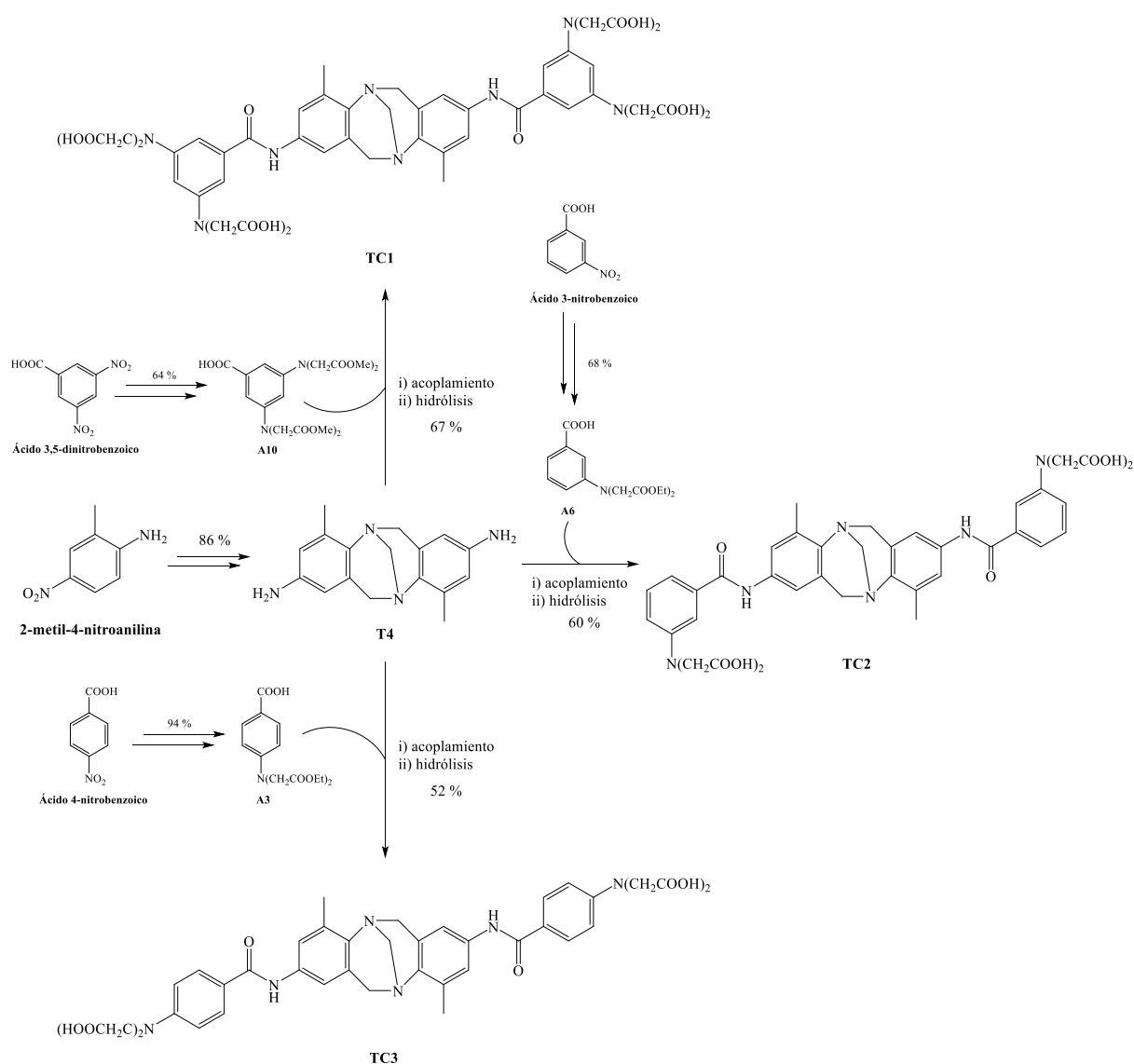


Figura 3.26. Rutas sintéticas empleadas para la obtención de los compuestos **TC1**, **TC2** y **TC3** a partir de los compuestos comerciales 2-metil-4-nitroanilina y ácidos 4-nitrobenzoico, 3-nitrobenzoico y 3,5-dinitrobenzoico.

3.3. Conclusiones

A través del trabajo realizado fue posible obtener tres potenciales ligandos de la familia **L3**, en los que la estructura de la base de Tröger funcionó como andamio sobre el cual se incorporaron unidades de tipo aminobenzoato sustituidas con grupos acetato que podrían

coordinar iones lantánidos. Se empleó para ello como paso clave una reacción de acoplamiento para formar un enlace de tipo amida entre la diamino–BT sintetizada en el **Capítulo** anterior y diversos derivados de aminobenzoatos, obtenidos con buenos rendimientos en cuatro pasos de reacción a partir de los ácidos nitrobenzoicos comerciales correspondientes.

Las rutas sintéticas fueron diseñadas de modo de emplear sustratos fácilmente asequibles y de manera de minimizar reacciones secundarias, y se ensayaron diversas metodologías y condiciones de reacción a fines de alcanzar resultados favorables. Se obtuvieron buenos rendimientos globales considerando que se emplearon vías convergentes con un total de ocho pasos de reacción, y los productos obtenidos se caracterizaron satisfactoriamente por espectroscopía de resonancia magnética nuclear y por espectrometría de masa.

3.4. Referencias

1. Chilamari, M.; Kalra, N.; Shukla, S.; Rai, V. *Chem. Commun.* **2018**, 54 (53), 7302–7305.
2. Du, Z.; Yanhui, L.; Dai, X.; Zhang-Negrerie, D.; Gao, Q. *J. Chem. Res.* **2013**, 37 (3), 181–185.
3. Dewkar, G. K.; Carneiro, P. B.; Hartman, M. C. T. *Org. Lett.* **2009**, 11 (20), 4708–4711.
4. Tian, Y.; Jin, J.; Wang, X.; Hu, J.; Xiao, Q.; Zhou, W.; Chen, X.; Yin, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 85, 1–15.
5. Khade, P. K.; Singh, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48 (39), 6920–6923.
6. Zlatoidsky, P.; Maliar, T. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, 34 (12), 1023–1034.
7. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ta ed.; Wiley-Interscience, **2007**.
8. Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, 61 (46), 10827–10852.
9. El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6557–6602.
10. Dunetz, J. R.; Magano, J.; Weisenburger, G. A. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20 (2), 140–177.
11. Valeur, E.; Bradley, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38 (2), 606–631.
12. Otera, J.; Nishikido, J. *Esterification. Methods, Reactions, and Applications*, 2da ed.; Wiley-VCH, **2010**.
13. Wright, S. W.; Hageman, D. L.; Wright, A. S.; McClure, L. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (42), 7345–7348.

14. Sardarian, A. R.; Zandi, M.; Motevally, S. *Acta Chim. Slov.* **2009**, *56* (3), 729–733.
15. Miller, W. H.; Seefeld, M. A.; Newlander, K. A.; Uzinskas, I. N.; Burgess, W. J.; Heerding, D. A.; Yuan, C. C. K.; Head, M. S.; Payne, D. J.; Rittenhouse, S. F.; Moore, T. D.; Pearson, S. C.; Berry, V.; DeWolf, W. E.; Keller, P. M.; Polizzi, B. J.; Qiu, X.; Janson, C. A.; Huffman, W. F. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (15), 3246–3256.
16. Takhi, M.; Das, J.; Iqbal, J.; Selvakumar, N.; Kandepu, S.; Kumar, S. Patente WO 2008/143649.
17. Liu, Y.; Dong, X.; Sun, J.; Zhong, C.; Li, B.; You, X. *Analyst* **2012**, *137*, 1837–1845.
18. Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77* (4), 1067–1068.
19. Kumar, D.; Jacob, M. R.; Reynolds, M. B.; Kerwin, S. M. *Bioorganic Med. Chem.* **2002**, *10* (12), 3997–4004.
20. Carney, D. W.; Nelson, C. D. S.; Ferris, B. D.; Stevens, J. P.; Lipovsky, A.; Kazakov, T.; DiMaio, D.; Atwood, W. J.; Sello, J. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4836–4847.
21. Singh, B. K.; Jana, R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (3), 831–841.
22. Kong, L.; Chen, Y.; Ye, W.; Zhao, L.; Song, B.; Yang, J.; Tian, Y.; Tao, X. *Sensors Actuators B. Chem.* **2013**, *177*, 218–223.

CAPÍTULO 4

**Síntesis de potenciales ligandos derivados de bases de Tröger a
través de reacciones multicomponente de Ugi**

4.1. Introducción

Como alternativa superadora a la vía secuencial, en muchos casos un producto deseado puede ser obtenido a través de las denominadas reacciones multicomponente (RMCs), en las que tres o más compuestos de partida reaccionan en una sucesión de pasos en condiciones *one-pot* incorporando esencialmente todos los átomos de los sustratos. Como se mencionó en el capítulo anterior, la segunda vía sintética diseñada para añadir unidades coordinantes de tipo aminobenzoato en estructuras construidas en torno a la base de Tröger a través de enlaces amida consiste en la incorporación de ambos reactivos en una reacción multicomponente de Ugi, que en su variante más utilizada consiste en la reacción en un único paso de una amina, un ácido carboxílico, un isonitrilo y un aldehído o cetona (*Figura 4.1*)

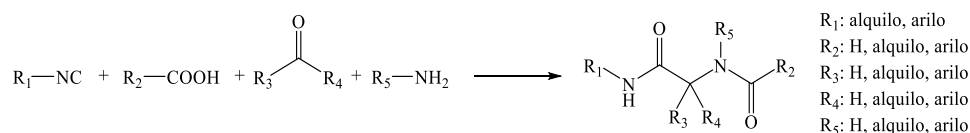


Figura 4.1. Esquema general de la Reacción Multicomponente de Ugi.

Al ser reacciones de tipo *one-pot*, las RMCs son habitualmente más fáciles de llevar a cabo que una síntesis en multietapa, y por lo tanto se acercan al concepto de la síntesis ideal, que debería conducir al producto deseado en el menor número de pasos posible, con buen rendimiento global y empleando reactivos compatibles con el medio ambiente. Las variables sintéticas por optimizar son entonces el tiempo requerido, los costos, el rendimiento, la simplicidad del procedimiento experimental, la seguridad y la aceptabilidad medioambiental. En la síntesis en multietapa las variables de tiempo y de complejidad preparativa aumentan en proporción con el número de pasos, lo que se refleja en numerosas instancias de aislamiento y purificación.

Además, las RMCs suelen cumplir varios de los aspectos esenciales de la química verde, ya que los productos pueden ser formados directamente –requiriendo el mínimo trabajo de mezclar los reactivos– y con el uso de cantidades pequeñas de solvente. Asimismo, presentan alta eficiencia atómica, ya que la mayoría de los átomos de los materiales de partida se incorporan en el producto final.

La síntesis de Strecker de α -aminoácidos vía α -aminonitrilos fue publicada en 1850, y en general es considerada como la primera RMC. En las siguientes décadas se describieron

nuevas reacciones que pueden ser catalogadas como RMCs, como las síntesis de dihidropiridina y de pirrol de Hantzsch (1882 y 1890 respectivamente), la reacción de Biginelli (1891) o la reacción de Mannich (1912) (Figura 4.2).

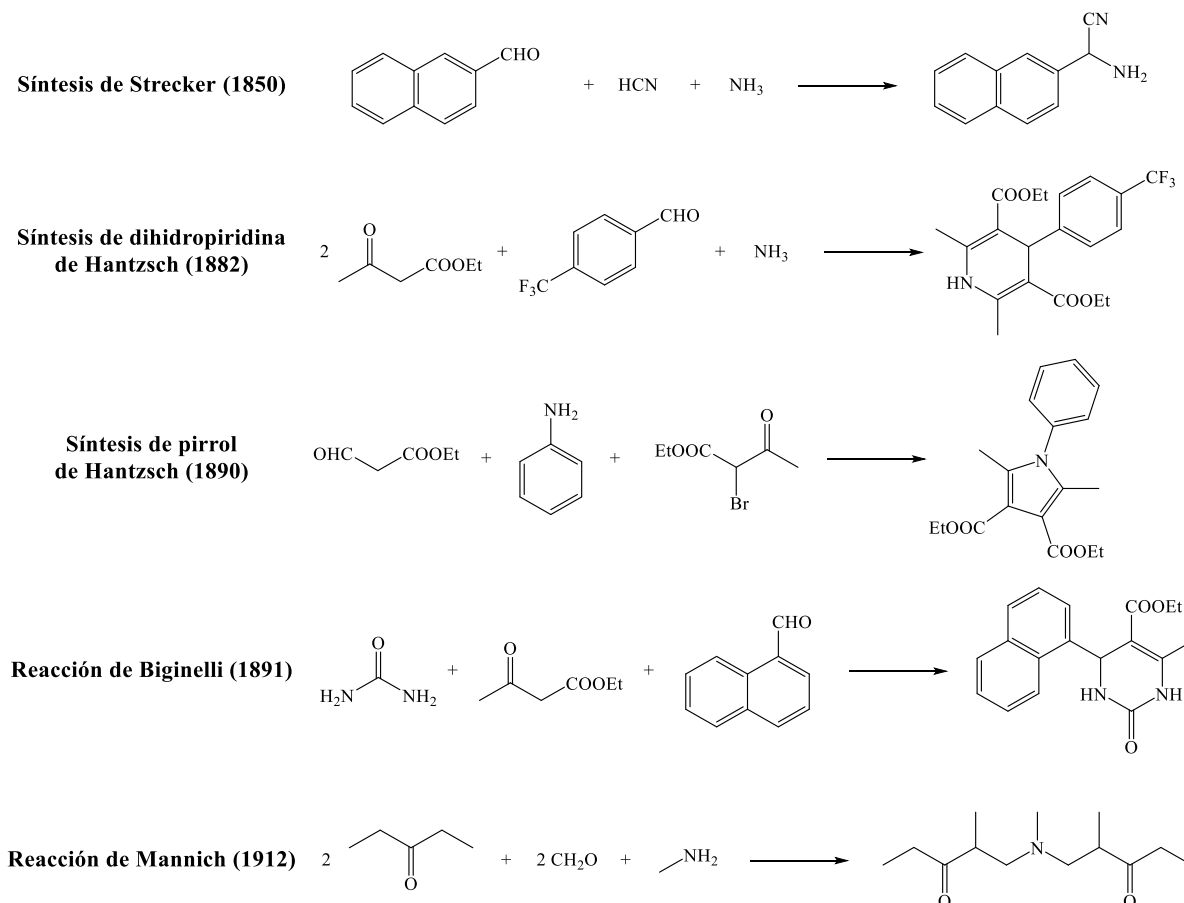


Figura 4.2. Primeras reacciones multicomponente (RMCs) desarrolladas.

No obstante, fue la reacción de Passerini, que se verá luego, la que en 1921 abrió un nuevo camino dentro del campo de las RMCs al incorporar isonitrilos como sustratos. La historia de los isonitrilos, compuestos caracterizados por tener un grupo -NC , había comenzado a mediados del siglo XIX, en efecto una década antes de que fueran identificados como una nueva clase de compuestos. Varios investigadores, tratando de preparar cianuros de alquilo a partir de ioduros de alquilo y cianuro de plata, aislaron cantidades significativas de sustancias cuyo olor “altamente específico”, “horrible” y “extremadamente angustiante” en general los llevaba a finalizar la preparación¹.

En 1859, Lieke sintetizó un compuesto que supuso que era cianuro de alilo, pero se sorprendió cuando al realizar su hidrólisis obtuvo ácido fórmico en lugar del ácido crotonico (ácido *E*-2-butenico) que esperaba. El estudio de esta hidrólisis “anómala” fue discontinuado

debido a las “continuas quejas de los vecinos por el horrible olor”. Lieke² realizaba sus experimentos al aire libre porque el compuesto tenía “un olor penetrante y desagradable” y abrir un frasco que lo contuviera era “suficiente para arruinar el aire de una habitación durante varios días”.

Gautier³ fue el primero en descubrir la naturaleza isomérica de la relación entre los nitrilos y los isonitrilos, e inició el estudio de sus propiedades. Dado el pequeño abanico de sustratos susceptibles a la técnica sintética empleada en la época se tenían pocos isonitrilos disponibles, que en general se caracterizaban por su “detestable olor”. Gautier lo describió como “al mismo tiempo reminiscente de alcauciles y fósforo”⁴, pero estimó que posiblemente estos compuestos no fueran venenosos ya que no observó efectos tóxicos cuando los colocó en los ojos y boca de un perro⁵.

En simultáneo, Hofmann⁶⁻⁹ halló una nueva vía para obtener isonitrilos por reacción de aminas primarias con hidróxido de potasio en cloroformo, que de hecho se continúa usando en la actualidad. No obstante, todos los métodos conocidos al momento eran complicados, poco generalizables, y arrojaban productos con bajos rendimientos de reacción, y por ello su uso no se masificó.

Si bien fueron empleados intermitentemente en diversas reacciones a lo largo del siguiente siglo, una nueva era en la química de los isonitrilos comenzó en 1958, cuando su disponibilidad creció de la mano de las técnicas de deshidratación de las formamidas correspondientes en la presencia de una base adecuada. El primer agente deshidratante empleado sistemáticamente con éxito fue el fosgeno^{1,10,11}, pero como se detallará luego se conocen actualmente numerosos reactivos potencialmente útiles.

Resulta posible así acceder a una amplia gama de isonitrilos, que a pesar del concepto generalizado no necesariamente tienen mal olor. Esta propiedad suele ser distintiva de los compuestos volátiles comerciales pero no de los de más alto peso molecular, que son en general sólidos e inodoros. De todos modos, menos de 30 isonitrilos se encuentran disponibles comercialmente entre dos de los principales proveedores del mundo (*Sigma Aldrich*[®] y *Fischer Scientific*[®]).

El propio Gautier^{12,13} había previsto que la metodología de deshidratación de formamidas podría dar lugar a los isonitrilos, ya que considerando los productos de hidrólisis de los isonitrilos había sugerido que éstos podían ser observados como derivados de aminas primarias y ácido fórmico. Sin embargo, sus intentos de preparar isonitrilos por deshidratación de los formiatos por agentes como pentóxido de fósforo fueron infructuosos, fundamentalmente

por la inestabilidad de los isonitrilos en medios ácidos como los que empleaba.

La gran particularidad de la química de los isonitrilos está dada por su estructura inusual, ya que constituyen la única clase de compuestos orgánicos estables con un átomo de carbono formalmente divalente, característica compartida con el monóxido de carbono y con los carbenos, generalmente muy reactivos. La propiedad más importante desde el punto de vista sintético, y la que lo distingue de cualquier otro grupo funcional, es la α -adición de nucleófilos y electrófilos por reacción en el carbono terminal, que ocurren conjuntamente en las reacciones multicomponente¹⁴.

En términos de estructuras de Lewis, la representación empleada actualmente fue propuesta en 1930 por Lindemann y Wiegreb¹⁵, y consiste en dos estructuras resonantes (Figura 4.3). La primera estructura (de tipo zwitteriónico) presenta un triple enlace entre el nitrógeno y el carbono con cargas formales positiva y negativa respectivamente, siendo consistente con la información experimental de fuerza del enlace, linealidad del segmento R–N–C y momento dipolar del grupo isociano (–NC) invertido respecto al del grupo ciano (–CN)¹⁶. Sin embargo, la segunda estructura (de tipo carbeno), que había sido propuesta originalmente por Nef^{17,18} en 1892, sigue incorporándose en la descripción ya que enfatiza el carácter insaturado y formalmente divalente del átomo de carbono, permitiendo entender más adecuadamente la reactividad de esta clase de moléculas.

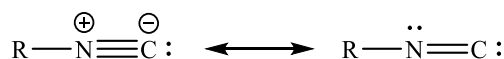


Figura 4.3. Estructuras de Lewis resonantes empleadas para describir isonitrilos.

De hecho, el grupo de Fleurat–Lessard¹⁹ realizó cálculos empleando la Teoría del Enlace de Valencia y proponiendo que la función de onda global es una combinación lineal de las diferentes estructuras de Lewis posibles. Incluyeron para ello a las dos descritas previamente y a dos estructuras adicionales con enlaces N–C simples, que se espera que tengan una menor contribución ya que simultáneamente no cumplen la *regla del octeto* ni minimizan las cargas formales. En efecto, hallaron que las estructuras de la Figura 4.3 tienen contribuciones por alrededor del 80 % de la función de onda global, pero con la particularidad de que es la estructura de tipo carbeno la de mayor peso, con contribuciones de 50–55 % frente al 25–30 % de la estructura zwitteriónica.

En términos del modelo de Orbitales Moleculares, en tanto, la reactividad de los isonitrilos puede ser interpretada a través de un análisis cualitativo de los orbitales frontera (*Figura 4.4*). Por un lado, el ataque nucleofílico sobre el carbono terminal puede entenderse a partir del mayor coeficiente orbital de este átomo en el orbital vacío π^* . En tanto, los electrófilos reaccionan con el orbital ocupado σ y por lo tanto también con el átomo de carbono²⁰.

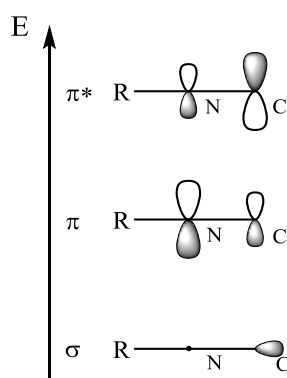


Figura 4.4. Orbitales moleculares frontera de los isonitrilos²⁰.

Como se mencionó previamente, estas características de los isonitrilos fueron aprovechadas por primera vez por Passerini²¹ en 1921, cuando halló una vía de obtener α -aciloxiamidas por condensación con un ácido carboxílico y un aldehído o cetona, seguido de reordenamiento y tautomerización (*Figura 4.5*). Estas reacciones están favorecidas por el uso de solventes apróticos, lo que sugiere un mecanismo no iónico²⁰.

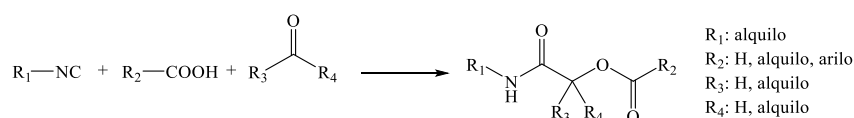


Figura 4.5. Esquema general de la Reacción Multicomponente de Passerini.

Casi tres décadas más tarde del descubrimiento de Passerini, Ugi^{22,23} describió las variantes más significativas de la condensación de cuatro componentes, que incorpora una amina, un aldehído o cetona, un isonitrilo y un nucleófilo en un único producto, y que actualmente representa el paradigma de las reacciones multicomponente. Como se indicó previamente, la versión más empleada consiste en la condensación de un ácido carboxílico, un isonitrilo, una amina primaria y un aldehído o cetona para dar una α -aminoacilamida tras reordenamiento (*Figura 4.1*). Actualmente, esta reacción es conocida con diversos nombres, tales como reacción de Ugi, condensación de cuatro componentes de Ugi (U-4CC), reacción

de Ugi de cuatro componentes (U-4CR) y reacción multicomponente de Ugi (RMC de Ugi), que serán empleados indistintamente a lo largo de la presente Tesis²⁴.

La reacción de Ugi habitualmente se realiza en metanol a temperaturas cercanas a la ambiente, y generalmente da lugar a los diastereoisómeros *syn/anti* en el nuevo centro asimétrico formado en relación 1:1. Debido a los múltiples sustratos y a la posibilidad de reacciones secundarias, el producto es usualmente difícil de purificar, pero la reacción funciona significativamente mejor y con rendimientos más altos cuando la amina y el compuesto carbonílico son precondensados para dar la imina correspondiente antes de la adición de los otros componentes. El producto final de la reacción de Ugi incluye todos los átomos de los reactivos con la excepción de una molécula de agua, que se pierde al formar la imina.

El mecanismo de reacción propuesto²⁴, que se presenta en la *Figura 4.6*, postula como primer paso precisamente la formación de la imina **A**, seguida por su protonación por acción del ácido carboxílico. Luego, el intermediario iminio electrofílico **B** y el anión carboxilato nucleofílico se adicionan sucesivamente al átomo de carbono del isonitrilo para dar finalmente un α -aducto **D**, que puede pensarse como un análogo de un anhídrido de ácido en el cual un oxígeno *exo* fue sustituido por un grupo NR.

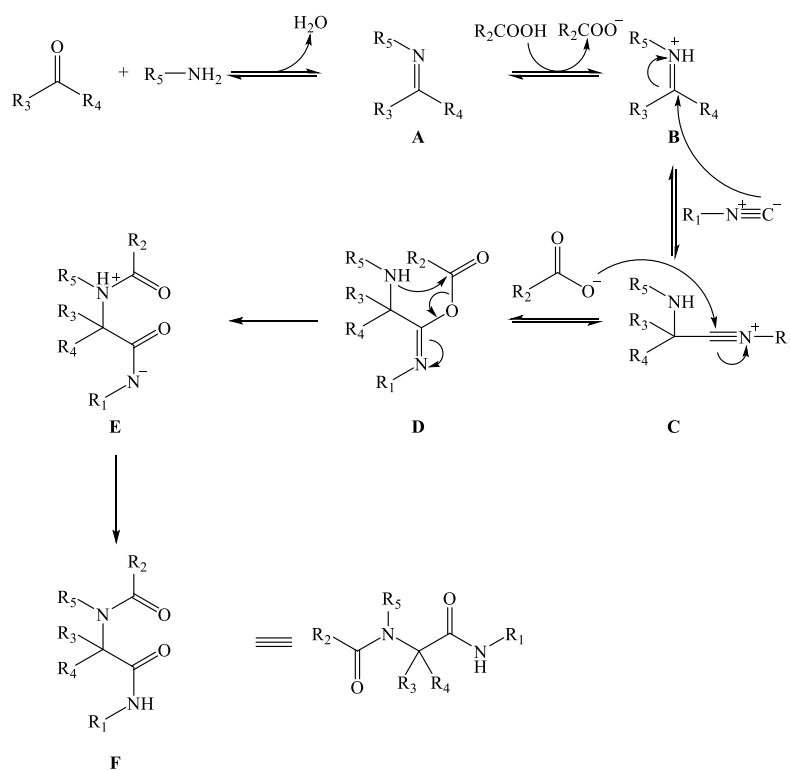


Figura 4.6. Mecanismo propuesto para la reacción multicomponente de Ugi²⁴.

Tal como los anhídridos de ácido, el heteroanálogo formado en este caso es un agente acilante fuerte, que provoca la acilación intramolecular sobre el nitrógeno que provenía de la amina para dar el intermediario **E**. Este paso irreversible, que favorece significativamente la eficiencia de la reacción de Ugi, es conocido como reordenamiento de Mumm por el primer autor que describió este tipo de reacción^{25,26}. Por último, una transferencia de protón intramolecular permite alcanzar el producto final **F**.

En el caso particular de esta Tesis, se propuso realizar una doble reacción de Ugi sobre la diamino base de Tröger **T4**, de modo tal que siete reactivos (una molécula de diamina, dos de ácido carboxílico, dos de isonitrilo y dos de aldehído) participen con todos sus átomos de carbono y nitrógeno. En su versión general, esta doble reacción de Ugi dará como producto las tetrakis-amidas presentadas en la *Figura 4.7*, en la que se representan los átomos provenientes de cada sustrato con un color diferente.

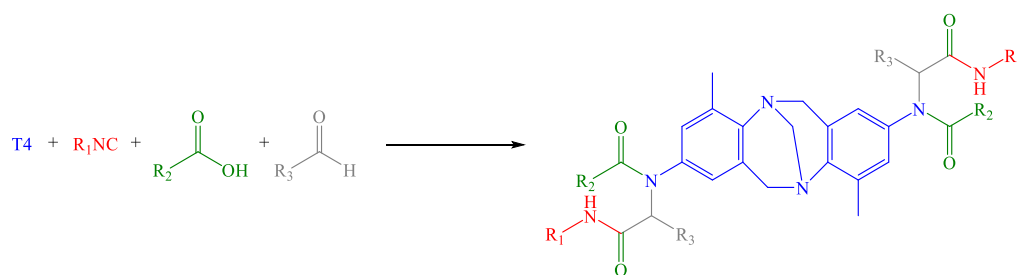


Figura 4.7. Doble reacción multicomponente de Ugi empleando la base de Tröger como amina (azul), un isonitrilo (rojo), un ácido carboxílico (verde) y un aldehído (gris).

Se eligió utilizar los derivados de ácidos aminobenzoicos presentados previamente, de modo tal que se obtendrán inicialmente los ésteres de los potenciales ligandos deseados, que luego podrán dar los productos finales tras desprotección de los acetatos terminales por hidrólisis. Como compuesto carbonílico se eligió por simplicidad emplear formaldehído, en tanto que como isonitrilo se escogió al sustrato comercial isocianoacetato de etilo, que permitiría la incorporación de dos brazos coordinantes adicionales al producto. Estos compuestos presentan la misma estructura fundamental de tipo benzanilida de las diamidas **TC1**, **TC2** y **TC3** descriptas en el **Capítulo 3**, pero con sustituyentes adicionales en los nitrógenos de las amidas (*Figura 4.8*).

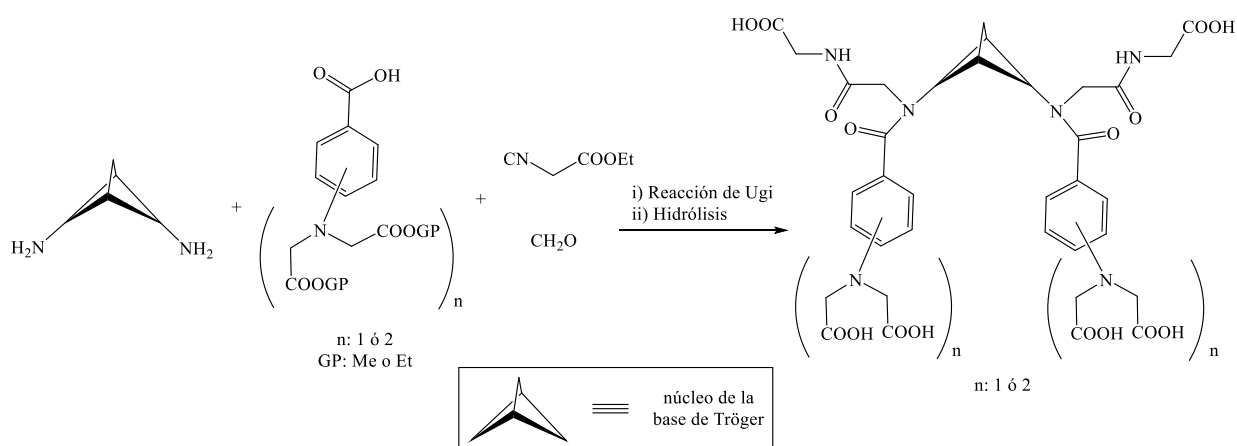


Figura 4.8. Ruta sintética desarrollada para la obtención de los potenciales ligandos **L4**.

La identidad de los productos finales **TU1**, **TU2** y **TU3**, cuyas estructuras se presentan en la *Figura 4.9*, podrá ser verificada por RMN ^1H por observación simultánea de las señales propias del núcleo Tröger, del nuevo anillo aromático incorporado y de las cadenas laterales provenientes de ácido e isonitrilo, así como por la aparición de una nueva señal correspondiente al metileno en el que se convierte el carbono carbonílico del formaldehído.

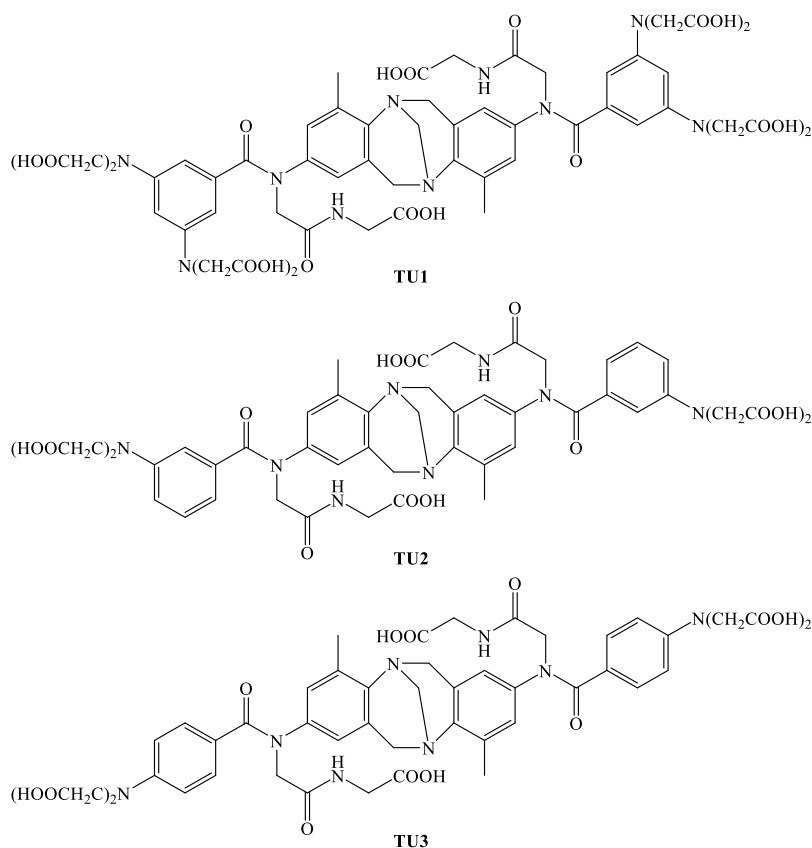


Figura 4.9. Estructura de los potenciales ligandos **TU1**, **TU2** y **TU3**.

En tanto, en el espectro de ^{13}C se observará como diagnóstico la modificación de la señal del carbonilo y del isonitrilo y la aparición del pico del carbono proveniente del carbonilo del aldehído en torno a 55 ppm. Las correlaciones bidimensionales en el espectro HMBC también pueden ser útiles en la comprobación de la eficacia de la reacción de Ugi, al permitir la observación de la vinculación entre los fragmentos provenientes de los distintos reactivos. Además, en ciertos casos puede observarse la señal ancha originada por el protón unido al nitrógeno en el espectro ^1H .

4.2. Resultados y discusión

4.2.1. Búsqueda de condiciones de reacción utilizando sustratos sencillos como ensayo modelo de la reacción multicomponente de Ugi

Como paso previo a la realización de la reacción multicomponente de Ugi con los ácidos carboxílicos sintetizados en el **Capítulo 3**, se buscó encontrar condiciones de reacción adecuadas e identificar las señales típicas de RMN empleando sustratos comerciales más sencillos. Se evaluaron entonces diversas combinaciones empleando tres ácidos carboxílicos (ácido acético, ácido cloroacético y ácido benzoico) y dos isonitrilos (*t*-butil isonitrilo e isocianoacetato de etilo), y se evaluó la posibilidad de utilizar 4-piridinaldehído en lugar de formaldehído (*Figura 4.10*).

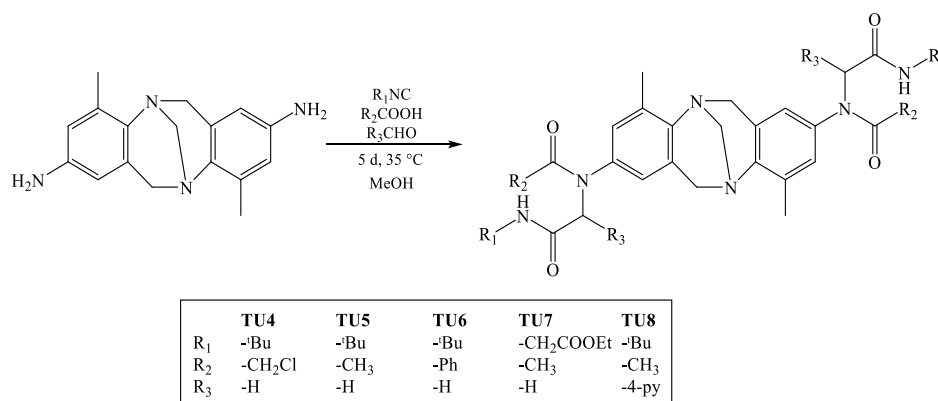


Figura 4.10. Reacciones multicomponente de Ugi realizadas utilizando la diamino-BT **T4** y sustratos comerciales sencillos.

Las condiciones experimentales fueron elegidas a partir de las recolectadas por Dömling²⁰ y por Marcaccini y Torroba²⁷, que a partir de la bibliografía presente en el área indicaron que las condiciones óptimas para la reacción de Ugi son el desarrollo de las mismas en metanol, a temperaturas cercanas a la ambiente y por varios días. En todos los casos, tal como los autores también sugieren, se realizó inicialmente el agregado de la amina y el aldehído de modo tal de preformar la imina, y tras aproximadamente una hora de reacción se adicionaron el ácido y el isonitrilo.

En los casos en los que fue posible controlar las reacciones por CCD se observó que 5 días a 35 °C resulta un tiempo adecuado para garantizar la formación de producto y que mayores tiempos no producen variaciones significativas, por lo que se adoptaron estas condiciones también para las reacciones en las que el seguimiento por CCD era más difícil por tener crudos de reacción con muchos compuestos. Se debe notar también que el único modo de revelado es a través de la visualización bajo luz UV de 254 nm, ya que la ausencia de grupos funcionales reactivos impidió la utilización de reveladores químicos. Finalmente, se purificaron las mezclas de reacción por columna cromatográfica, y los productos se analizaron por espectrometría de masa de alta resolución y por RMN.

En primera instancia se obtuvieron los productos de la RMC de Ugi empleando formaldehído como compuesto carbonílico. Uno de los compuestos más simples es la tetrakis-amida **TU4** obtenida por doble reacción de Ugi de un equivalente de la diamino-BT **T4** con dos equivalentes de formaldehído, ácido cloroacético y *t*-butil isonitrilo, que al espectro ¹H del núcleo Tröger sólo le adiciona tres nuevas señales, dadas por los metilenos provenientes de ácido y aldehído y por el metilo del grupo *t*-butilo.

El espectro de RMN ¹H del producto **TU4**, que se observa en la *Figura 4.11*, presenta el patrón típico de señales del núcleo Tröger en la región de 3,5–5,0 ppm, con dos dobletes con acoplamiento geminal de 17,1 Hz en 4,57 y 3,96 ppm (H-6/12_{exo} y H-6/12_{endo} respectivamente) y un singulete entre ambos en 4,26 ppm (NCH₂N). Además, se observan los protones aromáticos desplazados a campos bajos al pasar de una anilina a una anilida y los hidrógenos de metilo en 2,40 ppm. Por otra parte, es posible apreciar también el singulete ancho del protón NH, y las señales provenientes de los sustituyentes del ácido (metileno en 3,90 ppm) y del isonitrilo (metilo en 1,33 ppm).

Finalmente, el carbonilo del aldehído se convierte a través de la reacción de Ugi en un metileno, cuyos hidrógenos se presentan como dos dobletes fuertemente acoplados en torno a 4,1 ppm. Esta inequivalencia magnética de los hidrógenos del metileno surge de su carácter

diastereotópico, originado por su proquiralidad y por la presencia de los centros estereogénicos estables de la base de Tröger. La existencia de este sistema AB muestra que el metileno es sensible a la asimetría de la base de Tröger, y se manifestará en la mayoría de los casos que se presentarán a lo largo de este **Capítulo** a través del denominado “efecto techo” de distorsión de los dobletes con acoplamiento geminal²⁸.

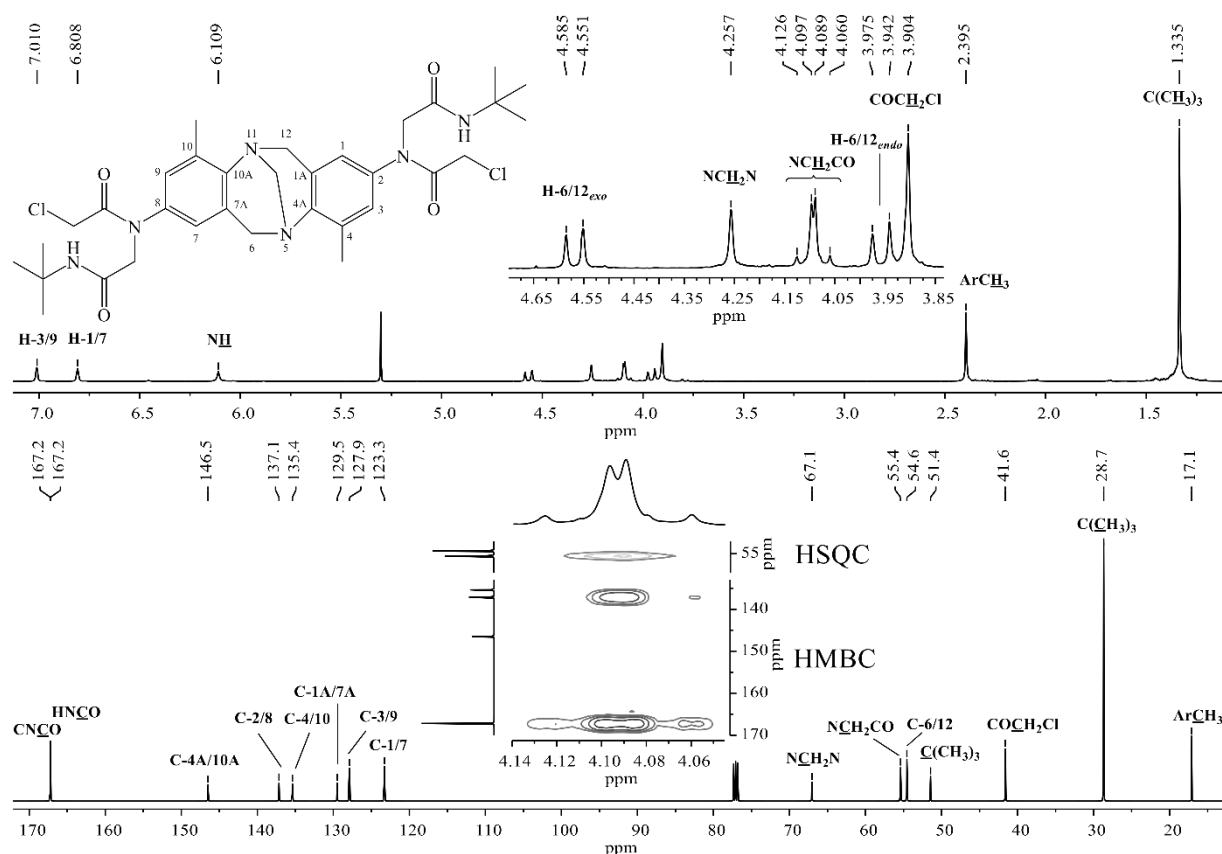


Figura 4.11. Espectros de RMN ^1H (arriba) y ^{13}C (abajo) y secciones de HSQC y HMBC (abajo, inserto) de **TU4** en CDCl_3 (500 MHz para ^1H).

Por su parte, en el espectro de ^{13}C se observan las señales de los carbonos carbonílicos de amida en 171,0 ppm y 167,2 ppm, en contraposición con los del ácido cloroacético de partida en 173,7 ppm y del isonitrilo en 153,4 ppm. Se tiene además una señal en 55,4 ppm que correlaciona en el espectro HSQC con los dobletes fuertemente acoplados en 4,1 ppm del espectro de RMN ^1H , confirmando que se trata del metileno proveniente del carbono del formaldehído. Estos protones además correlacionan por HMBC con la señal del carbonilo proveniente del isonitrilo y con el carbono C-2/8, que se encuentran a 2 y 3 enlaces de distancia,

evidenciando la conectividad con átomos provenientes de dos componentes de la RMC de Ugi[†]. Esta señal resulta particularmente importante ya que se trata de la que mayor variación de desplazamiento químico sufre a causa de la reacción, y por lo tanto puede ser empleada como diagnóstico de la presencia del producto incluso en un crudo de reacción (Tabla 4.1).

	¹ H / ppm			¹³ C / ppm		
	Reactivos	Producto	Diferencia	Reactivos	Producto	Diferencia
CN <u>C</u> O	—	—	—	173,7 ^b	171,0	−2,7
H <u>N</u> C <u>O</u>	—	6,11	—	153,4 ^d	167,2	13,8
1/7	6,09 ^a	6,81	0,72	110,4 ^a	123,3	12,9
2/8	—	—	—	142,3 ^a	137,1	−5,2
3/9	6,41 ^a	7,01	0,60	116,3 ^a	127,9	11,6
4/10	—	—	—	133,8 ^a	135,4	1,6
1A/7A	—	—	—	129,0 ^a	129,5	0,5
4A/10A	—	—	—	137,7 ^a	146,5	8,8
N <u>C</u> H ₂ N	4,27 ^a	4,26	−0,01	68,1 ^a	67,1	−1,0
H−6/12 _{exo}	4,45 ^a	4,57	0,12	55,4 ^a	54,6	−0,8
H−6/12 _{endo}	3,80 ^a	3,96	0,16			
N <u>C</u> H ₂ CO	9,60 ^c	4,09*	−5,51	193,0	55,4	−137,6
<u>C</u> (CH ₃) ₃	—	—	—	54,1 ^d	51,4	−2,7
CH ₂ Cl	4,15 ^b	3,90	−0,25	40,6 ^b	41,6	1,0
C(<u>C</u> H ₃) ₃	1,45 ^d	1,33	−0,12	30,8 ^d	28,7	−2,1
Ar−CH ₃	2,31 ^a	2,40	0,09	17,0 ^a	17,1	0,1

Tabla 4.1. Señales de RMN ¹H y ¹³C de reactivos **T4** (a), ácido cloroacético (b), formaldehído (c), *t*-butil isonitrilo (d) y de producto **TU4**. *centro de la señal.

En cuanto a las señales de los carbonos provenientes de los sustituyentes de los reactivos, las que más varían son las de la porción aromática de la base de Tröger al pasar de una amina a una amida, tal como se presentó al formar las amidas por acoplamiento directo en el **Capítulo** anterior. Así, las señales de los carbonos en *orto* y *para* al nitrógeno se desplazan entre 9 y 13 ppm a campos más bajos, evidenciando que el efecto es mayor cuando el nitrógeno de la amida está sustituido que cuando está unido a hidrógeno, caso en el que las variaciones

[†] Como se verá luego, en algunos casos también se observa el acoplamiento con el carbonilo CNCO, proveniente del ácido.

eran del orden de 5 ppm. También resulta significativamente distinta la variación del hidrógeno H-1/7, que en lugar de 1,1 ppm en el caso de las amidas secundarias resulta de 0,7 ppm para la amida terciaria **TU4**.

Se ensayó la reacción posteriormente empleando ácido acético en lugar de ácido cloroacético, manteniendo los demás reactivos y las mismas condiciones de reacción. Se obtuvo nuevamente el producto buscado **TU5**, que presentó un espectro de RMN ^1H muy similar al anterior con la única diferencia significativa del desplazamiento a campos altos de los hidrógenos vecinos al carbonilo proveniente del ácido, que en lugar de observarse a 3,90 ppm debido al fuerte efecto inductivo desprotector del átomo de cloro vecinal se encuentra en 1,91 ppm. Las señales de RMN ^{13}C también son similares a las de **TU4**, con la diferencia principal en el carbono COCH_3 cuyo desplazamiento químico es de 22,5 ppm en lugar de 41,6 ppm, nuevamente por la pérdida del efecto desprotector del átomo de cloro.

Con el fin de evaluar la reacción con un sustrato aromático, como los que se emplearían a continuación, se optó por utilizar ácido benzoico manteniendo las mismas condiciones sintéticas. El espectro del producto **TU6** es muy similar a los anteriores, pero con la principal distinción de la aparición de las señales aromáticas de la benzamida en lugar del metileno o metilo de los casos anteriores. En este caso el metileno NCH_2CO se observa desplazado a campos bajos y superpuesto con los hidrógenos H-6/12_{exo} (Figura 4.12).

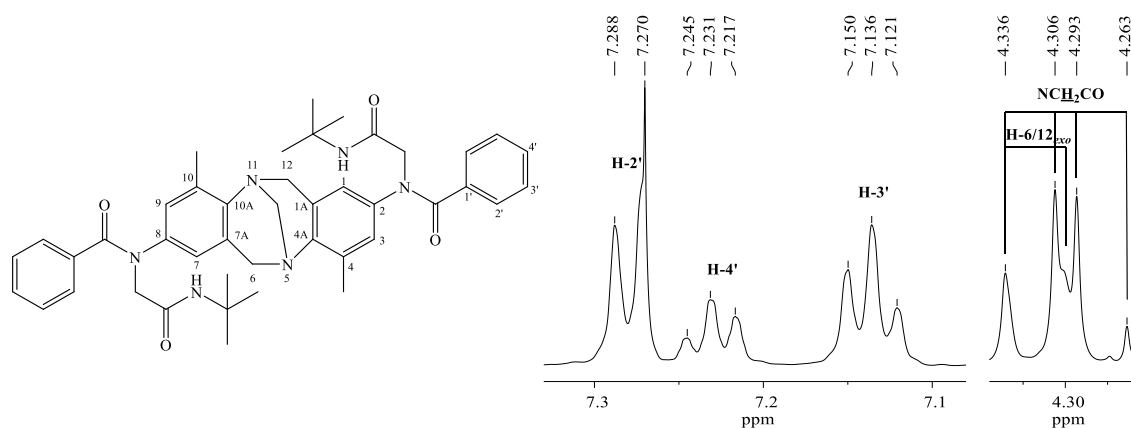


Figura 4.12. Sección del espectro de RMN ^1H de **TU6** en CDCl_3 (500 MHz para ^1H)

Como se podrá observar más adelante de manera comparativa en la Tabla 4.2, la presencia del grupo aromático en la nueva amida formada produce una ligera protección en los hidrógenos de la base de Tröger, produciendo desplazamientos químicos en el espectro ^1H de

alrededor de 0,2 ppm menores que en los análogos alifáticos para los protones aromáticos H-1/7 y H-3/9, los del núcleo Tröger (H-6/12 y NCH₂N) y el metilo Ar-CH₃.

Se evaluó posteriormente la variación del isonitrilo, sustituyendo el *t*-butil isonitrilo por el isocianoacetato de etilo, que se utilizaría luego en los potenciales ligandos de lantánidos. El espectro de RMN del compuesto **TU7** presenta las señales esperadas, sin cambios significativos para las señales del núcleo Tröger, aromáticas o de metilos. El metileno NCH₂CON (proveniente del formaldehído) se encuentra 0,2 ppm a campos bajos, con una mayor distorsión dada por la menor diferencia de desplazamiento químico entre los hidrógenos no equivalentes (Figura 4.13).

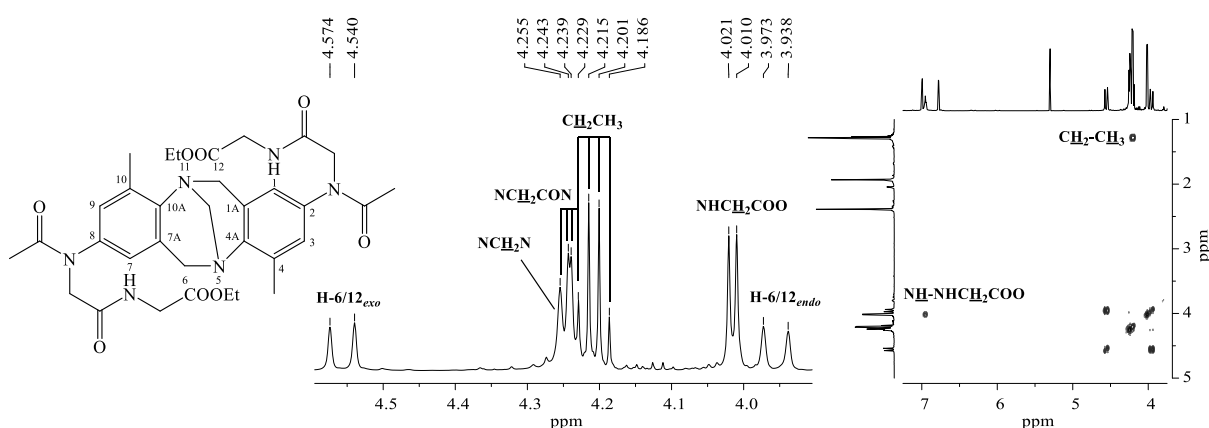


Figura 4.13. Sección de los espectros de RMN ¹H (izquierda) y COSY (derecha) de **TU7** en CDCl₃ (500 MHz para ¹H)

En tanto, se tienen dos señales adicionales dadas por los nuevos grupos metilenos, uno de ellos es un doblete (4,02 ppm) por acoplamiento con el hidrógeno NH mientras que el restante (4,21 ppm) es un cuarteto por acoplamiento con el metilo terminal. Ambas señales pueden observarse fácilmente en el espectro COSY, que resulta diagnóstico para verificar la presencia del fragmento proveniente del isocianoacetato de etilo en el producto final de la reacción de Ugi.

El sustituyente del isonitrilo incorpora cuatro señales en el espectro de RMN ¹³C, en reemplazo de las dos del *t*-butilo. Se tiene entonces un tercer carbonilo en 169,2 ppm, el carbono del metileno unido a nitrógeno y al éster en 41,2 ppm y las señales del grupo etilo en 61,5 y 14,2 ppm. La asignación de todas las señales en las zonas 3,90–4,60 ppm en RMN ¹H y en 40–70 ppm en RMN ¹³C pudo ser realizada a partir fundamentalmente del espectro HSQC, que confirma por ejemplo que la señal del puente del núcleo Tröger (NCH₂N) se encuentra

superpuesta con los hidrógenos fuertemente acoplados NHCH_2CON (Figura 4.14). Como se mencionó previamente, estos protones se observan acoplados en el espectro de HMBC con carbonos provenientes de los otros tres componentes de la RMC de Ugi: carbono *ipso* 2/8 de la amina y carbonilos de las amidas provenientes del isonitrilo y del ácido.

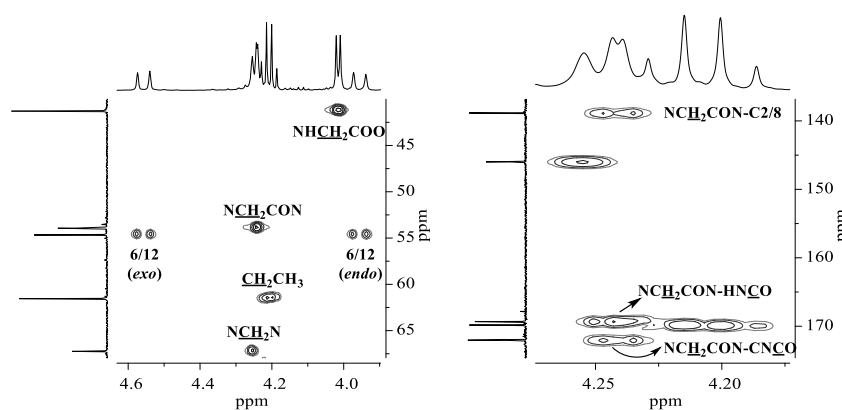


Figura 4.14. Secciones de los espectros de RMN HSQC (izquierda) y HMBC (derecha) de **TU6** en CDCl_3 (500 MHz para ^1H).

En la *Tabla 4.2* se presentan los desplazamientos químicos de todos los núcleos comunes de los productos **TU4**, **TU5**, **TU6** y **TU7**, casos en los que se utilizó formaldehído como compuesto carbonílico. Las señales del núcleo Tröger son muy similares en los espectros de ^{13}C , y como se mencionó previamente tienen ligeras variaciones en el espectro ^1H según se trate de amidas alifáticas o aromáticas. Los núcleos más variables son los del metileno proveniente del formaldehído, que se encuentra en la confluencia de los otros tres componentes de la reacción y por lo tanto resulta más sensible a la identidad de ácido e isonitrilo. También se observa una diferencia en los hidrógenos de los anillos aromáticos de la base de Tröger, que como ya se mencionó previamente se encuentran ca. 0,2–0,3 ppm más protegidos en el caso de la benzanilida **TU6** respecto a las anilidas **TU4**, **TU5** y **TU7**.

Se decidió evaluar finalmente la factibilidad de la reacción empleando aldehídos más complejos y analizar los espectros de RMN de los productos. Se realizó entonces la reacción utilizando ácido acético y *t*-butil isonitrilo pero reemplazando el formaldehído por el 4-piridinaldehído, por su eventual utilidad en la construcción de ligandos de lantánidos dada la capacidad coordinante del nitrógeno de la piridina.

Al igual que en las reacciones anteriores se pudo obtener el producto deseado **TU8**, pero en este caso los espectros de RMN resultaron notoriamente más complejos, con algunas señales

duplicadas y otras triplicadas en el espectro ^1H y con señales hasta cuadruplicadas en el espectro ^{13}C . Una vez confirmado por espectrometría de masa que sólo se tenía una única relación m/z mayoritaria, se puede proponer como hipótesis que la multiplicidad de señales se debe ya sea a la presencia de conformeros en equilibrio o bien a distintos diastereómeros.

	^1H / ppm				^{13}C / ppm			
	TU4	TU5	TU6	TU7	TU4	TU5	TU6	TU7
CN <u>C</u> O	—	—	—	—	171,0	171,6	171,0	171,9
H <u>N</u> C <u>O</u>	6,11	6,20	6,28	6,96	167,2	168,2	168,0	169,2
1/7	6,81	6,70	6,53	6,78	123,3	123,1	122,6	123,2
2/8	—	—	—	—	137,1	139,0	139,4	138,8
3/9	7,01	6,91	6,75	7,00	127,9	127,9	127,8	128,0
4/10	—	—	—	—	135,4	134,9	133,9	135,0
1A/7A	—	—	—	—	129,5	129,2	128,5	129,2
4A/10A	—	—	—	—	146,5	145,8	144,5	145,9
N <u>C</u> H ₂ N	4,26	4,26	4,12	4,26	67,1	67,2	67,2	67,1
H-6/12 _{exo}	4,57	4,56	4,32	4,56	54,6	54,6	54,6	54,6
H-6/12 _{endo}	3,96	3,94	3,71	3,96				
N <u>C</u> H ₂ CON	4,09*	4,07*	4,30*	4,25*	55,4	55,2	56,0	53,8
Ar-CH ₃	2,40	2,39	2,19	2,40	17,1	17,1	16,9	17,1

Tabla 4.2. Señales destacadas de RMN ^1H y ^{13}C de **TU4**, **TU5**, **TU6** y **TU7** en CDCl_3 .

*centro de la señal.

En este caso, a diferencia del de las fenhomacinas **TA4**, **TA5** y **TA6**, y de las formamidas que se verán a continuación, no se observaron señales de intercambio en el espectro bidimensional EXSY (NOESY en este caso), por lo que en principio se descartó que la multiplicidad de señales se deba a un equilibrio conformacional. Además, la presencia de dos nuevos centros asimétricos en la molécula dada por la utilización de 4-piridinaldehído genera en efecto la existencia de distintos diastereómeros, cuyos espectros de RMN pueden ser diferenciables.

TU8 puede tener un total de ocho configuraciones en total, según la configuración absoluta de cada uno de los carbonos asimétricos y de los nitrógenos del núcleo Tröger y considerando que para estos últimos sólo son posibles los pares *SS* y *RR* y que *SR* y *RS* son geoméricamente inviables ($n = 2.2^2 = 8$). No obstante, de los cuatro pares de enantiómeros

posibles dos de ellos son el mismo compuesto dada la simetría C_2 de la molécula (*RSSS* y *SSSR* y sus enantiómeros), por lo que se tendrán tres diastereómeros distintos, cada uno con su enantiómero: *SSSS*, *RSSR* y *RSSS* (Figura 4.15).

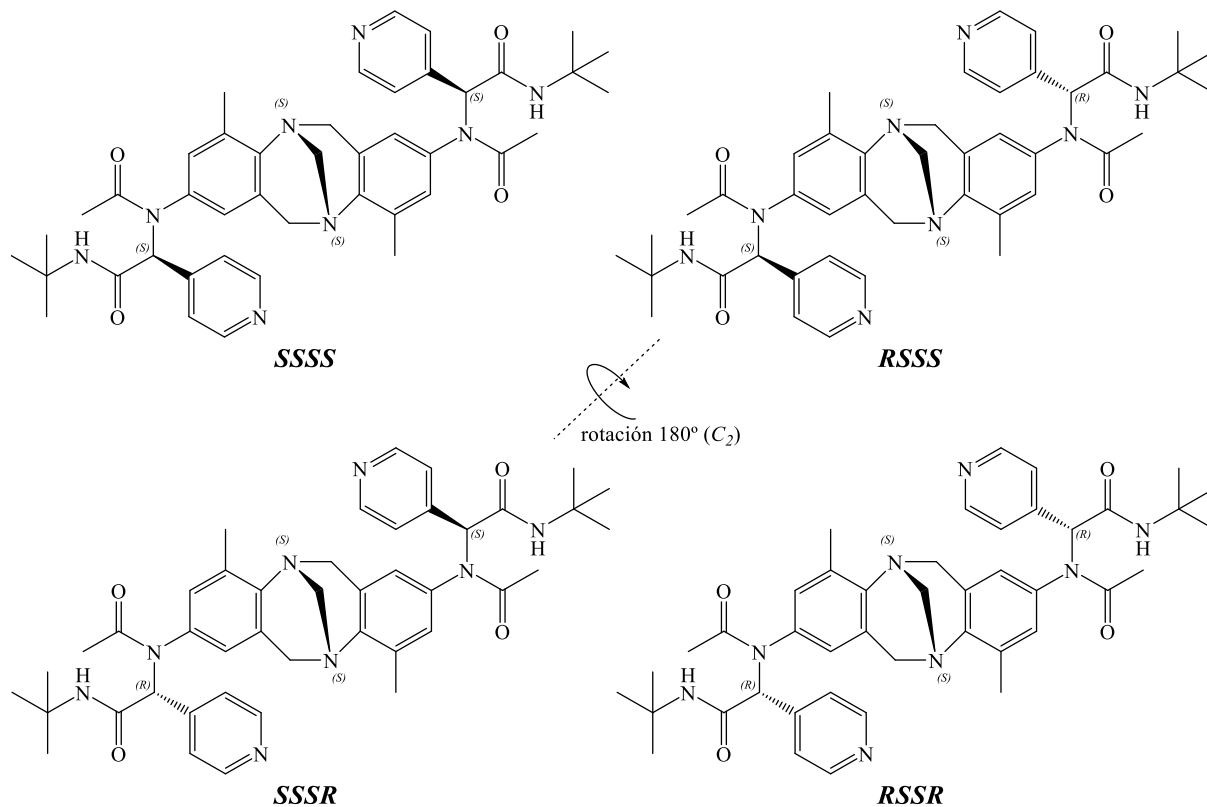


Figura 4.15. Estructura de los diastereómeros de **TU8**. La denominación de cada uno de ellos está dada por la configuración de los cuatro centros asimétricos, indicados de derecha a izquierda en la representación gráfica (según numeración de BTs). Se presenta sólo uno de los enantiómeros. Los diastereómeros *SSSR* y *RSSS* son la misma especie dado el eje de simetría C_2 de la molécula.

A modo de facilitar la comprensión respecto a los distintos estereoisómeros de **TU8** y de las potenciales señales de RMN observables, en la Figura 4.16 se representan de forma pictórica los diferentes bloques de la molécula, donde el rombo central corresponde al núcleo dibenzodiazocínico de la base de Tröger y los triángulos exteriores a los sustituyentes a uno y otro lado. Los colores permiten distinguir la stereoquímica de los centros asimétricos de cada bloque, donde por ejemplo el azul representa la configuración *S,S* del núcleo de la base de Tröger y el carbono asimétrico *S* mientras que el rojo lo hace con la *R,R* y *R* respectivamente, en tanto que se indica en negro cuando es indistinto. Finalmente, la “X” representa algún núcleo

cualquiera de interés, la línea punteada demarca especies enantioméricas y la flecha curvada indica especies iguales por la simetría C_2 de la molécula.

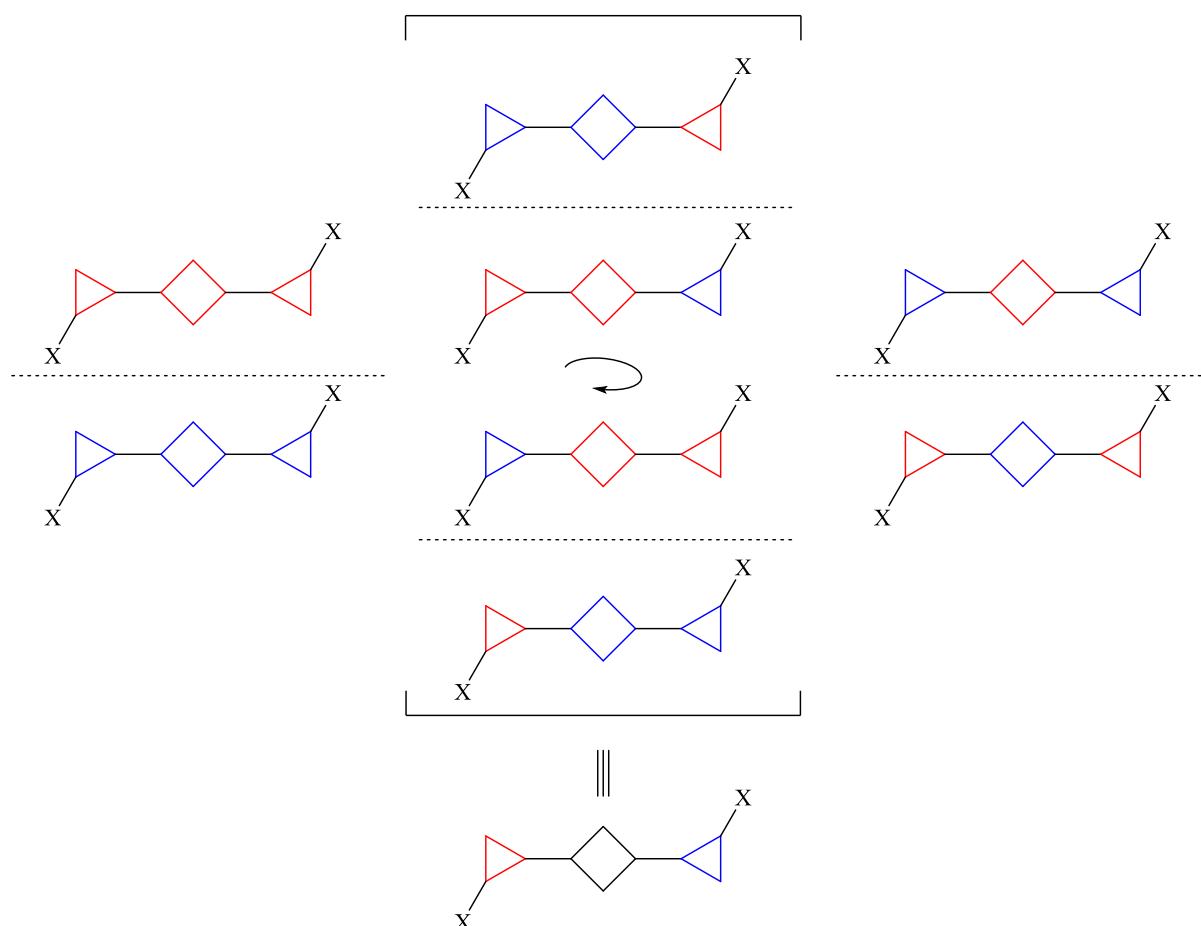


Figura 4.16. Esquematización pictórica de los distintos diastereómeros de **TU8**. Rombo central: núcleo dibenzodiazocínico de la BT; triángulos exteriores: sustituyentes; azul: configuración *S,S* para el núcleo de la BT y *S* para el carbono asimétrico; rojo: configuración *R,R* para el núcleo de la BT y *R* para el carbono asimétrico; negro: configuración indistinta; “X”: núcleo cualquiera de interés. La línea punteada demarca especies enantioméricas y la flecha curvada indica especies iguales por la simetría C_2 de la molécula.

La presencia de los tres pares de enantiómeros de **TU8** podría dar lugar hasta a cuatro señales por cada núcleo, ya que en el caso del diastereómero *RSSS* (y su enantiómero) la molécula ya no es disimétrica y por lo tanto cada mitad podría tener un espectro diferente. Esto no ocurre para *SSSS* y *RSSR* (y sus enantiómeros), ya que al ser especies disimétricas se puede tener como máximo una señal por núcleo. Para que se observaran cuatro señales sería entonces necesario

no sólo que cada núcleo fuera sensible a la configuración de la base de Tröger y del carbono asimétrico cercano (*proximal*), sino también a la del lejano (*distal*) (Figura 4.17).

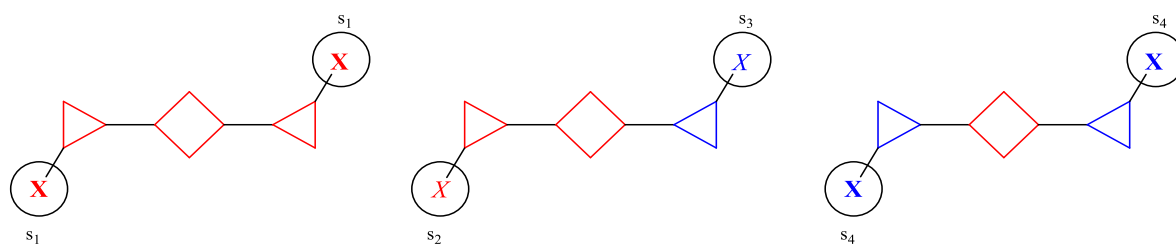


Figura 4.17. Esquematización pictórica de los distintos diastéromeros de **TU8** cuando el núcleo X es sensible a la configuración de todos los centros asimétricos, caso en el que se esperan cuatro señales de RMN para cada núcleo X (s_1 a s_4). Ver detalle de código de formas geométricas y colores en Figura 4.16.

En tanto, si cada núcleo fuera sensible a ambos centros asimétricos pero no a la configuración del núcleo Tröger se esperaría un máximo de tres señales, dos correspondientes a las especies asimétricas *RYYS* y uno a las especies disimétricas *RYYR* (y sus enantiómeros), donde Y puede ser tanto R como S (Figura 4.18).

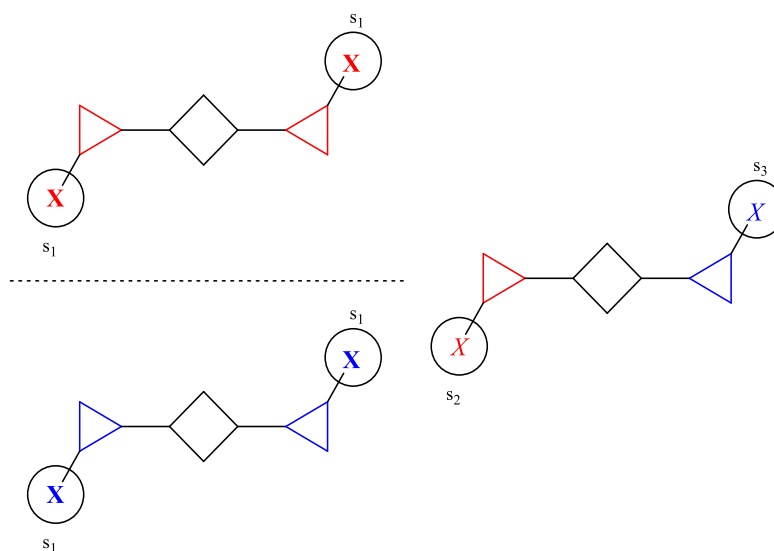


Figura 4.18. Esquematización pictórica de los distintos diastéromeros de **TU8** cuando el núcleo X es sensible a ambos centros asimétricos pero no a la configuración del núcleo Tröger, caso en el que se esperan tres señales de RMN para cada núcleo X (s_1 a s_3). Ver detalle de código de formas geométricas y colores en Figura 4.16.

Si en cambio los núcleos fueran sensibles a la configuración del núcleo Tröger y del carbono asimétrico proximal pero no a la del carbono asimétrico del otro extremo de la molécula se esperaría un máximo de dos señales, correspondientes a los casos *RSSY* y *SSSY* (y sus enantiómeros), donde *Y* puede ser tanto *R* como *S* ya que resulta indistinto. Por último, si en cambio sólo fuera relevante la configuración del carbono asimétrico proximal se tendría una única señal, como para cualquier par de enantiómeros (*Figura 4.19*). De todos modos, toda cantidad menor de señales es posible para cada núcleo, en caso de que tuvieran el mismo desplazamiento químico para distintos isómeros.

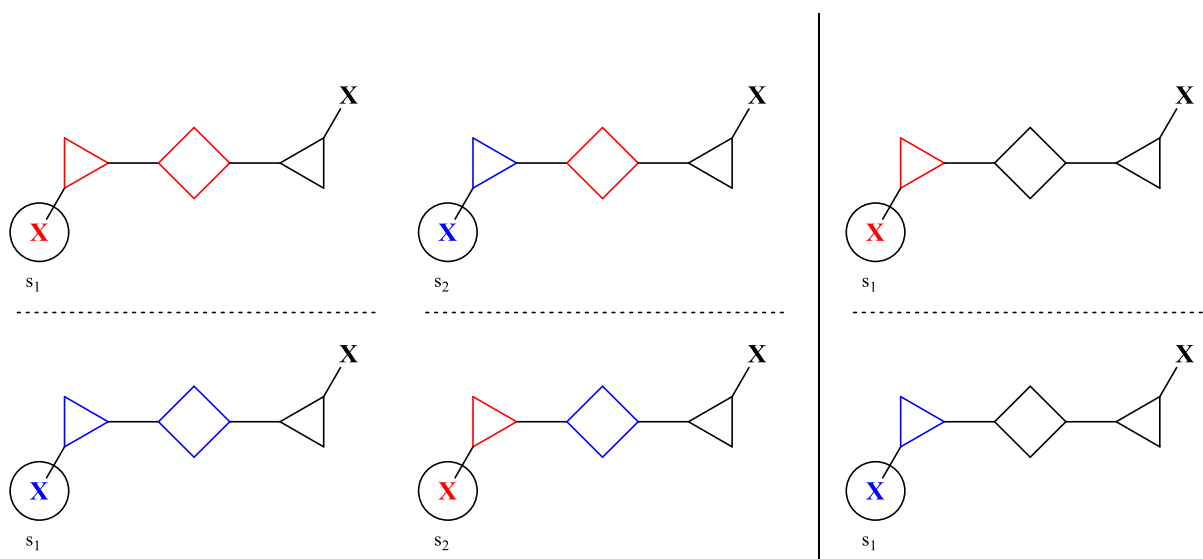


Figura 4.19. Esquematización pictórica de los distintos diastereómeros de **TU8** cuando el núcleo **X** es sensible a la configuración del núcleo Tröger y del carbono asimétrico proximal pero no a la del carbono asimétrico distal (izquierda) y cuando el núcleo **X** sólo es sensible a la configuración del carbono asimétrico proximal (derecha), casos en los que se esperan dos (s_1 y s_2) y una (s_1) señal de RMN para cada núcleo **X** respectivamente. Ver detalle de código de formas geométricas y colores en *Figura 4.16*.

En el espectro de ^{13}C muchas señales se observan efectivamente cuadruplicadas, evidenciando la influencia tanto de la configuración de la base de Tröger como de los centros asimétricos proximal y distal (*Figura 4.20*). Tal es el caso por ejemplo del carbonilo unido al carbono asimétrico $\text{HN}\underline{\text{C}}\text{O}$, que si bien se encuentra a trece enlaces de distancia del otro carbono asimétrico se presenta como cuatro señales distinguibles. Lo mismo ocurre con varias señales del núcleo Tröger, tales como las aromáticas C–1/7, C–1A/7A, C–4/10 y C–6/12. En tanto,

muchas señales se observan triplicadas ($\text{CN}\underline{\text{C}}\text{O}$, $\text{C}-1'$, $\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ y el puente endometileno), mientras que las restantes están duplicadas o son simples.

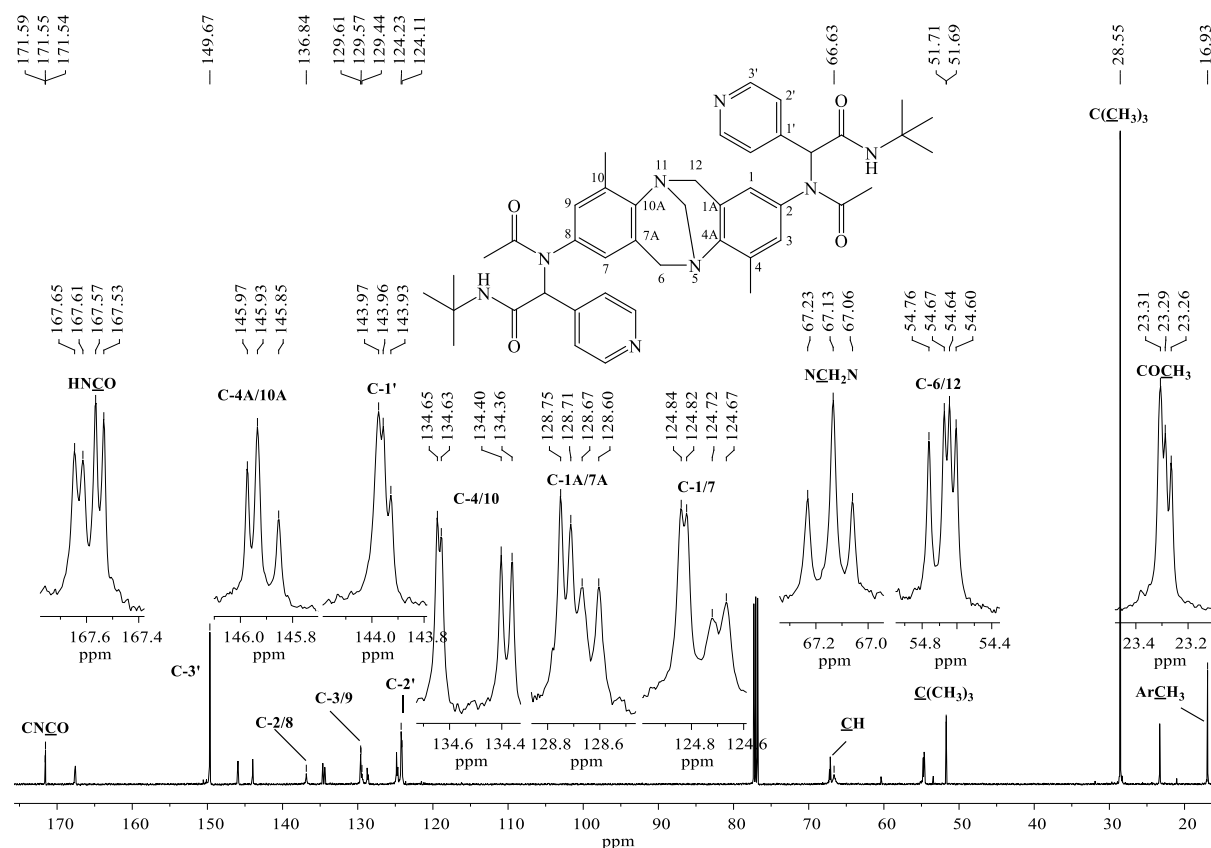


Figura 4.20. Espectro de RMN ^{13}C de **TU8** en CDCl_3 (500 MHz para ^1H)

En tanto, en el espectro de RMN ^1H la máxima multiplicación de señales que se encuentra ocurre para los hidrógenos del puente endometileno, que se observan triplicados (Figura 4.21). Algunas señales se observan duplicadas, tal como los metilos vecinos al carbonilo $\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ y al anillo aromático $\text{Ar}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, así como del hidrógeno unido a nitrógeno $\text{N}\underline{\text{H}}$, mientras que la mayoría de las señales restantes no se presentan multiplicadas. La menor resolución del espectro ^1H respecto al ^{13}C puede ser responsable de que se puedan distinguir menos señales por núcleo, ya que pueden estar superpuestas aun cuando no sean magnéticamente equivalentes.

Por último, y en cuanto a los desplazamientos químicos, la principal diferencia con los compuestos anteriores está dada por la señal del grupo $\underline{\text{C}}\text{H}$ proveniente del aldehído, cuyos núcleos se encuentran en 5,5 y 67 ppm en los espectros ^1H y ^{13}C respectivamente. La señal de este hidrógeno por ejemplo puede ser confirmada por el espectro NOESY, en el que se observa el acoplamiento a través del espacio con las dos señales dadas por el hidrógeno de la amida en

distintos diastereómeros (*Figura 4.21*). El resto de las señales se mantuvieron en valores cercanos a las de los análogos con formaldehído.

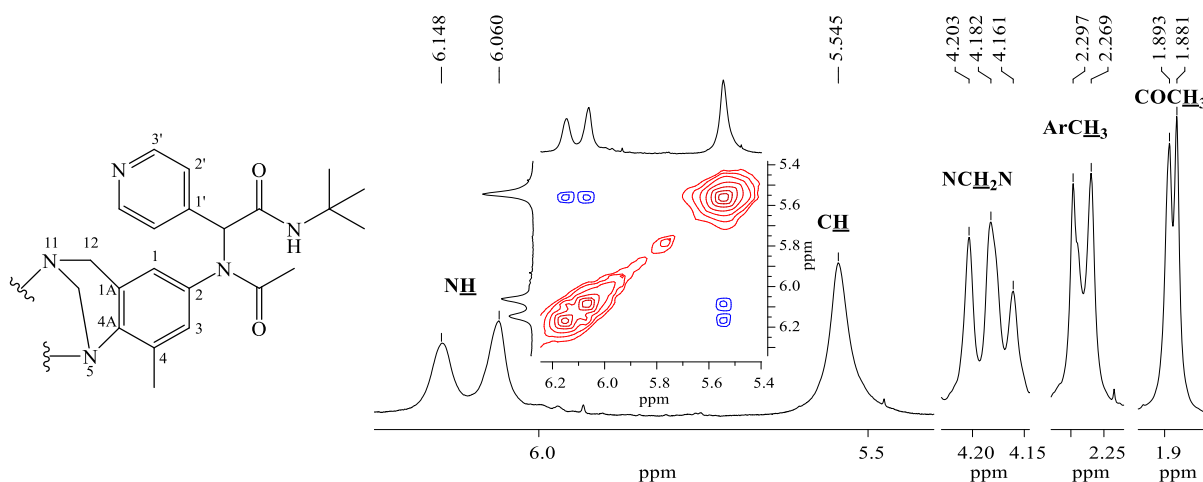


Figura 4.21. Secciones de los espectros de RMN ^1H y NOESY (inserto) de **TU8** en CDCl_3 (500 MHz para ^1H)

De esta manera, en todos los casos ensayados se obtuvieron los productos buscados, con buenos a muy buenos rendimientos considerando que se trata de reacciones que involucran la condensación de siete moléculas en un solo paso para dar un único producto. Los rendimientos se pueden observar en la *Figura 4.22*, en la que se presenta la capacidad combinatoria de la RMC de Ugi como un cubo en el que cada eje corresponde a uno de los tres componentes variables en este caso (dado que la amina **T4** se mantuvo constante) y la coordenada (x,y,z) define la combinación realizada.

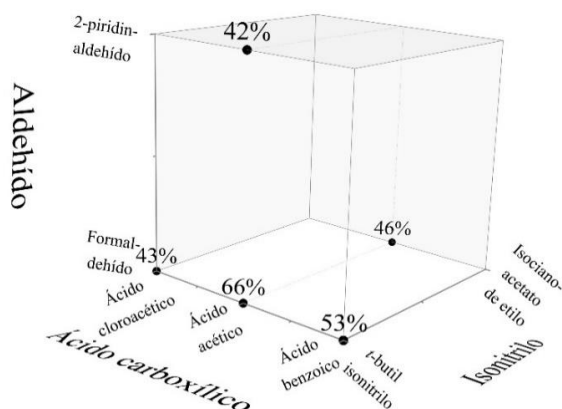


Figura 4.22. Rendimientos obtenidos para las distintas combinaciones de RMCs de Ugi realizadas.

4.2.2. Síntesis de intermediarios TU9, TU10 y TU11

Una vez ensayada la RMC de Ugi sobre la diamino-BT **T4** empleando distintos aldehídos, isonitrilos y ácidos carboxílicos, y reconocido las señales diagnósticas típicas que indican la presencia del producto buscado, se procedió a emplearla como medio para obtener diversos ésteres que podrían luego dar lugar a potenciales ligandos de lantánidos. Se eligió para ello restringir la síntesis al uso de formaldehído como compuesto carbonílico, dada la notoria complejidad introducida en el producto por cualquier otro aldehído al generar dos nuevos centros asimétricos. La presencia de distintos diasterómeros produce, como se observó para el compuesto **TU8**, espectros de RMN con un gran número de señales, lo que dificulta la identificación y elucidación estructural de los productos obtenidos.

La RMC de Ugi utilizando sustratos más complejos como los ácidos carboxílicos sintetizados previamente (**A3**, **A6** o **A9**), en lugar de compuestos comerciales sencillos, conllevó mayores dificultades experimentales, referidas fundamentalmente al número de subproductos presentes visibles bajo luz UV. Esto trajo como consecuencia que la observación por cromatografía en capa delgada de las mezclas de reacción habitualmente no funcionara como método para evaluar su avance, y que debieran emplearse condiciones estandarizadas de tiempo y temperatura según lo observado en las reacciones con sustratos comerciales. El análisis del avance de la reacción se realizó entonces *a posteriori*, por evaluación de los espectros de RMN de las mezclas crudas. En estos casos, la presencia de las señales diagnósticas ya detalladas actuó como disparador para la realización de una posterior purificación por columna cromatográfica.

Las reacciones de los ácidos sintetizados con isocianoacetato de etilo como isonitrilo dieron lugar a los productos **TU9**, **TU10** y **TU11** para los compuestos sustituidos en 3,5-, 3- y 4- respectivamente (*Figura 4.23*). Los rendimientos obtenidos fueron del orden de los de los ensayos con sustratos comerciales, aproximadamente entre un 30 y un 60 %, que nuevamente resultan satisfactorios considerando que en un único paso de reacción se ensamblan siete moléculas en un producto de peso molecular superior a 1000 Da.

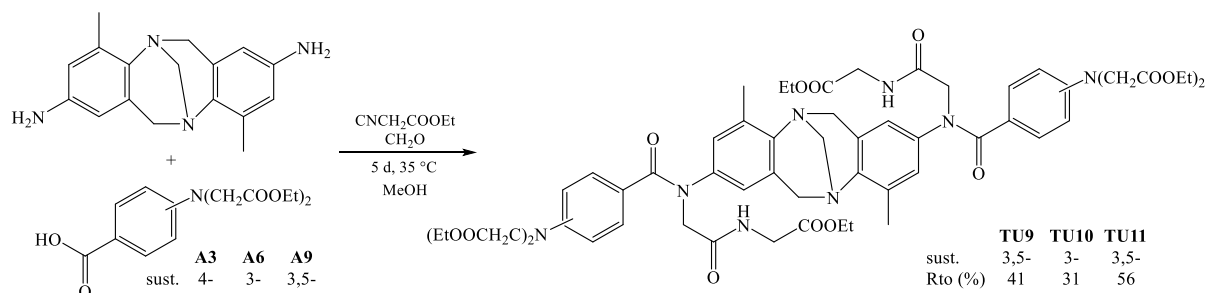


Figura 4.23. Reacciones multicomponente de Ugi realizadas utilizando la diamino-BT **T4**, los ácidos carboxílicos sintetizados **A3**, **A6** y **A9**, isocianoacetato de etilo y formaldehído.

Los productos presentaron espectros de RMN muy similares a los del análogo simple **TU7**, con diferencias significativas sólo en la región ente 5,5 y 7,5 ppm, en la que se incorporan las señales propias del nuevo anillo aromático (*Figura 4.24*). También se reduce ligeramente el desplazamiento químico de los núcleos aromáticos de la base de Tröger, que como se había mencionado para el caso del compuesto **TU6** derivado del ácido benzoico resultan menores para amidas en las que el carbonilo está unido a un grupo aromático que a uno alifático.

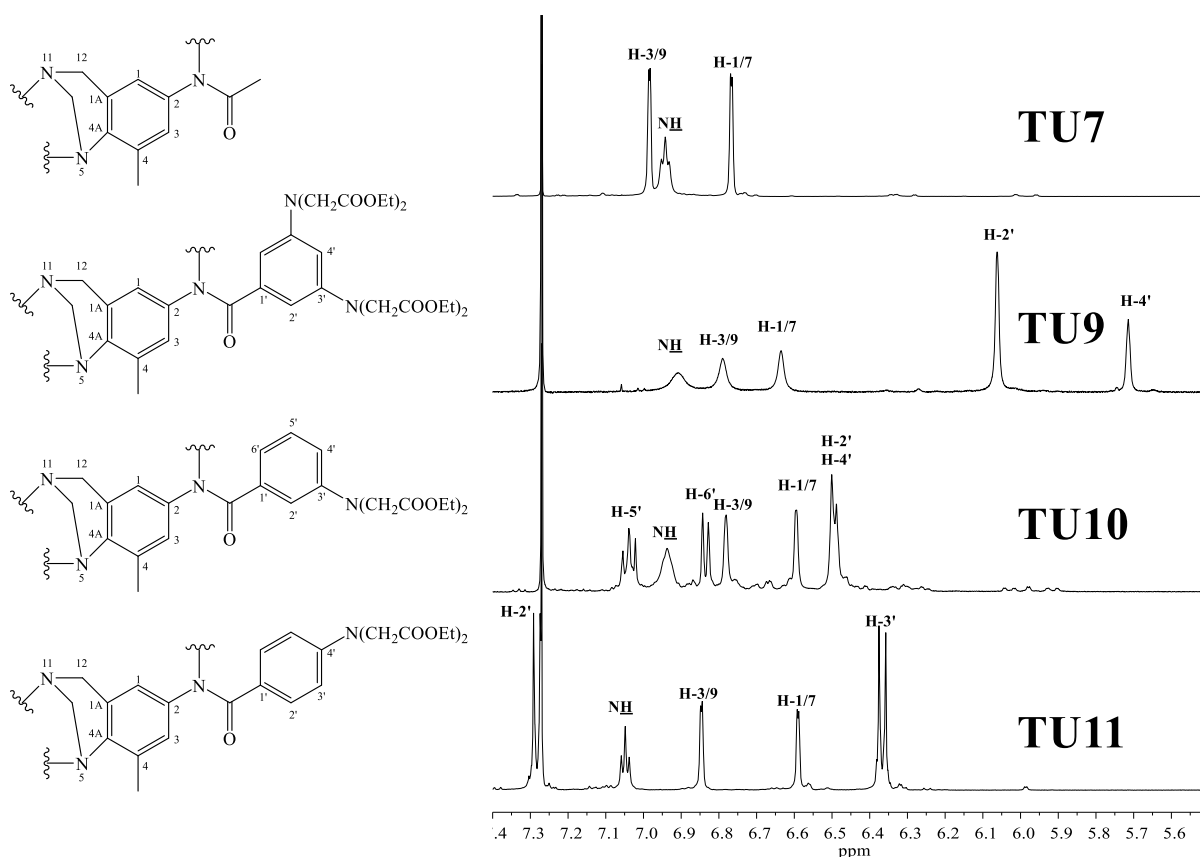


Figura 4.24. Secciones de los espectros de RMN ^1H de **TU7** (arriba), **TU9** (centro, arriba), **TU10** (centro, abajo) y **TU11** (abajo) en CDCl_3 (500 MHz para ^1H).

En la *Tabla 4.3* se presenta la comparación de todas las señales comunes a los productos **TU7**, **TU9**, **TU10** y **TU11**, observándose que la principal diferencia en los desplazamientos químicos de ^1H está dada por la naturaleza del sustituyente del ácido carboxílico. Al igual que en el caso de los sustratos comerciales, los sustituyentes aromáticos dan lugar a desplazamientos químicos más altos para el metileno proveniente del formaldehído y menores para todos los hidrógenos provenientes de la base de Tröger. En tanto, las variaciones son muy pequeñas para los protones provenientes del isonitrilo y para todos los núcleos de carbono.

	^1H / ppm				^{13}C / ppm			
	TU7	TU9	TU10	TU11	TU7	TU9	TU10	TU11
CN <u>C</u> O	—	—	—	—	171,9	171,0	171,1	170,4
ArNCH ₂ <u>C</u> OOEt	—	—	—	—	—	170,6	170,5	170,3
HNCH ₂ <u>C</u> OOEt	—	—	—	—	169,7	169,5	169,6	169,7
<u>H</u> NC <u>O</u>	6,96	6,92	6,96	7,05	169,2	169,0	169,0	169,4
1/7	6,78	6,61	6,61	6,59	123,2	122,4	122,6	122,6
2/8	—	—	—	—	138,8	139,4	139,2	139,9
3/9	7,00	6,77	6,79	6,85	128,0	127,6	127,6	127,5
4/10	—	—	—	—	135,0	134,6	134,5	134,3
1A/7A	—	—	—	—	129,2	129,1	128,9	128,8
4A/10A	—	—	—	—	145,9	145,0	144,9	144,6
N <u>C</u> H ₂ N	4,26	4,21	4,18	4,19	67,1	67,0	67,0	67,2
H-6/12 _{exo}	4,56	4,46	4,42	4,42	54,6	54,3	54,4	54,5
H-6/12 _{endo}	3,96	3,97	3,91	3,84				
N <u>C</u> H ₂ CON	4,25*	4,39*	4,45*	4,43*	53,8	55,1	54,9	55,4
Ar-CH ₃	2,40	2,27	2,26	2,26	17,1	16,9	16,9	17,0
ArN <u>C</u> H ₂ COO	—	3,84*	3,75*	4,10	—	53,2	53,0	53,2
HN <u>C</u> H ₂ COO	4,02	4,01	4,04	4,05	41,2	41,3	41,3	41,3
ArN--- <u>C</u> H ₂ CH ₃	—	4,18	4,21*	4,18	—	61,1	61,1	61,3
HN--- <u>C</u> H ₂ CH ₃	4,21	4,19	4,21*	4,18	61,5	61,4	61,4	61,4
ArN---CH ₂ <u>C</u> H ₃	—	1,27	1,28	1,25	—	14,2	14,2	14,2
HN---CH ₂ <u>C</u> H ₃	1,29	1,26	1,28	1,26	14,2	14,2	14,2	14,2

Tabla 4.3. Señales de RMN ^1H y ^{13}C de **TU7**, **TU9**, **TU10** y **TU11** en CDCl_3 . *centro de la señal.

En paralelo a la realización de las distintas RMCs de Ugi se buscó mejorar las condiciones sintéticas a partir de inconvenientes observados con los ácidos sintetizados pero no con los comerciales. Por ejemplo, uno de los principales subproductos obtenidos resultó ser el éster metílico del ácido carboxílico de partida, que se identifica por RMN por su espectro prácticamente igual al del reactivo pero con la adición de un singulete que integra para tres hidrógenos en aproximadamente 3,85 ppm. La reacción de esterificación fue evidentemente favorecida por los largos tiempos de reacción en metanol como solvente. Sin embargo, los intentos de emplear alcoholes menos nucleofílicos como *t*-butanol o trifluoroetanol no resultaron apropiados para la reacción de Ugi.

Por otro lado, y si bien se sabe que los medios apróticos suelen favorecer la reacción de Passerini por sobre la de Ugi, se decidió ensayar la misma en acetonitrilo ya que estas condiciones de reacción podrían evitar la esterificación del ácido de partida y en general ampliar aún más el alcance de la reacción a sustratos sensibles al ataque nucleofílico del alcohol. No obstante, en el ensayo realizado con el ácido 4-sustituido **A3**, formaldehído e isocianoacetato de etilo se verificó que en este caso también ocurre la reacción de Passerini, dando lugar a la α -aciloxiamida **27** por condensación entre el ácido carboxílico, formaldehído y el isonitrilo, sin incorporar a la base de Tröger (Figura 4.25).

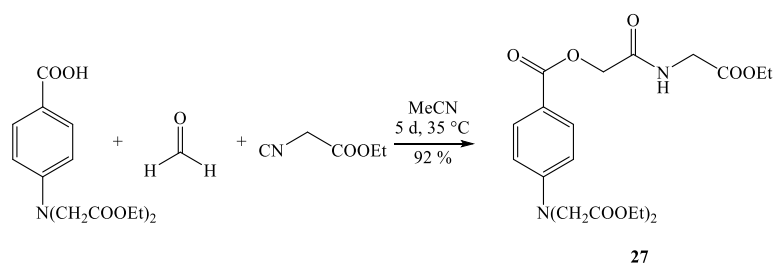


Figura 4.25. Reacción multicomponente de Passerini entre el ácido carboxílico **A3**, isocianoacetato de etilo y formaldehído.

El producto de la reacción de Passerini, obtenido con un 92 % de rendimiento, es fácilmente reconocible por espectroscopía de RMN ^1H por la presencia de señales tanto del ácido carboxílico como del isonitrilo, con la adición del pico de los hidrógenos del metileno proveniente del formaldehído como un singulete en 4,8 ppm, fuertemente desprotegido por encontrarse entre el oxígeno del éster y el carbonilo de la amida (Figura 4.26). Se observa además en el espectro COSY la correlación entre el NH de la amida con los hidrógenos del metileno vecinal en 4,1 ppm.

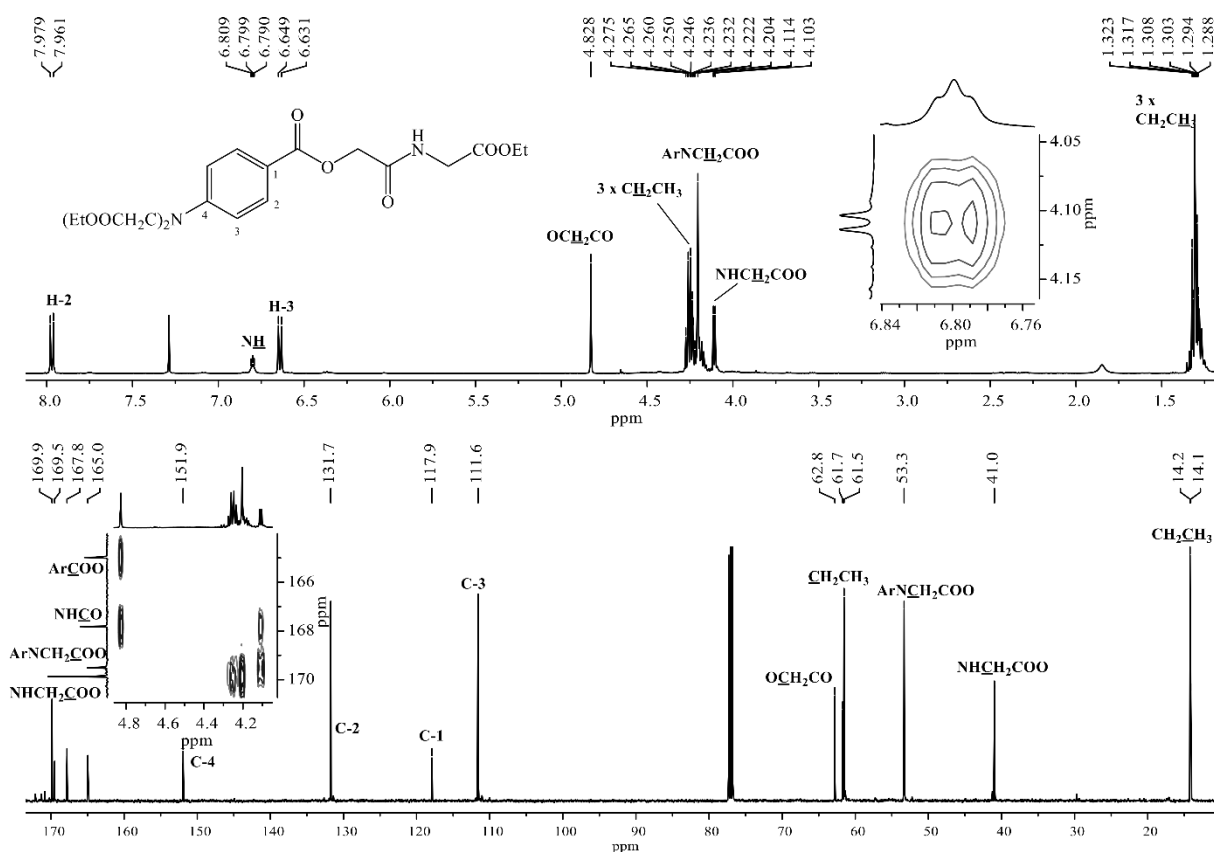


Figura 4.26. Espectros de RMN ^1H (arriba) y ^{13}C (abajo) y secciones de COSY (arriba, inserto) y HMBC (abajo, inserto) de **27** en CDCl_3 (500 MHz para ^1H).

En tanto, en el espectro de RMN ^{13}C se tienen cuatro carbonilos, fácilmente identificables por las correlaciones de HMBC: ArNCH_2COO (169,9 ppm) correlaciona con los metilenos de los brazos coordinantes provenientes del ácido carboxílico (4,25 y 4,20 ppm), NHCH_2COO (169,5 ppm) con el metileno vecino (4,11 ppm), NHCO (167,8 ppm) con el metileno fuertemente desprotegido (4,83 ppm) y ArCOO (165,0 ppm) sólo con este último metileno (4,83 ppm).

El producto de la reacción de Passerini también fue el mayoritario al realizar la reacción empleando DMF, en tanto que en dioxano el rendimiento del producto Ugi fue bajo (8 %), y por este motivo también se descartaron estos solventes (al igual que acetonitrilo, *t*-butanol y trifluoroetanol) y se mantuvo el metanol como medio de reacción. Estos resultados demuestran que si bien las reacciones multicomponente son extremadamente versátiles, se requiere un análisis detallado de las condiciones de reacción particulares para cada caso dado que los productos obtenidos son muy sensibles por ejemplo a la elección del solvente.

4.2.3. Síntesis de TU1, TU2 y TU3

A pesar de que las reacciones de hidrólisis de ésteres en general no implican significativas complicaciones experimentales, en el caso de los potenciales ligandos sintetizados en este **Capítulo** representaron el paso más desafiante de la ruta sintética, fundamentalmente por la elevada polaridad de los productos que contienen entre 6 y 10 grupos carboxilo. Esto dificultó notoriamente el aislamiento y purificación de los compuestos obtenidos, y requirió emplear técnicas diferentes para cada compuesto ya que las útiles para algunos no resultaron adecuadas para otros.

La metodología utilizada para realizar la reacción química fue la misma que para los compuestos obtenidos por reacción de formación de amidas en el **Capítulo 3**, consistente en el tratamiento de una solución o suspensión metanólica del éster respectivo con una solución acuosa de hidróxido de potasio a temperatura ambiente. Inicialmente se buscó realizar la hidrólisis de **TU11** para obtener el hexaácido **TU3**, comenzando el tratamiento posterior a la reacción con una reducción del volumen de solvente y precipitación en medio ácido.

No obstante, el producto no pudo ser purificado por lavado con diversos solventes ni por columna cromatográfica en fase reversa (C-18), por lo que se ensayó el pasaje directo de la mezcla de reacción a través de una columna con resina de intercambio iónico Dowex® 50 WX-4 con el objeto de neutralizar los grupos carboxilato del hexaácido y retener los iones potasio. Esta metodología resultó eficiente, permitiendo obtener el producto **TU3** con un 98 % de rendimiento.

Sin embargo, esta técnica no dio resultados favorables con los otros compuestos ensayados, por lo que se empleó una metodología alternativa consistente en la evaporación del solvente, neutralización con ácido clorhídrico 5 %, liofilización del agua y posterior purificación por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) semipreparativa empleando una columna C-18. La elución se realizó directamente empleando agua como fase móvil, lo que permitió obtener los productos **TU1** y **TU2** con tiempos de retención de entre 10 y 20 minutos. Esta metodología, si bien resultó adecuada para obtener pequeñas cantidades de los productos, dificultó realizar una purificación de todo el crudo de reacción obtenido y por lo tanto calcular el rendimiento de reacción. Una estimación puede realizarse a partir de las masas inyectadas y recuperadas tras el procedimiento cromatográfico y resultó del orden del 75 % y 80 % respectivamente (*Figura 4.27*).

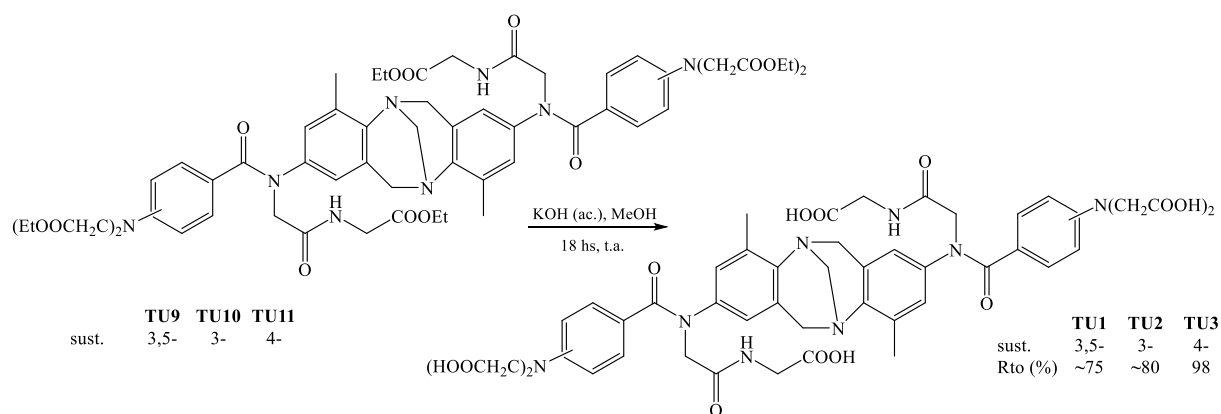


Figura 4.27. Reacciones de hidrólisis de los ésteres **TU9**, **TU10** y **TU11**.

Los espectros de RMN fueron muy similares a los de los ésteres de partida, con la ausencia de las señales de los grupos etilo. Como ejemplo, se presentan en la *Figura 4.28* los espectros de ¹H y ¹³C de **TU2**, en los que se observan todos los núcleos de hidrógeno unido a carbono y de carbono, respectivamente. En este caso no se aprecian las señales de NH ni de COOH ya que los espectros se obtuvieron en D₂O.

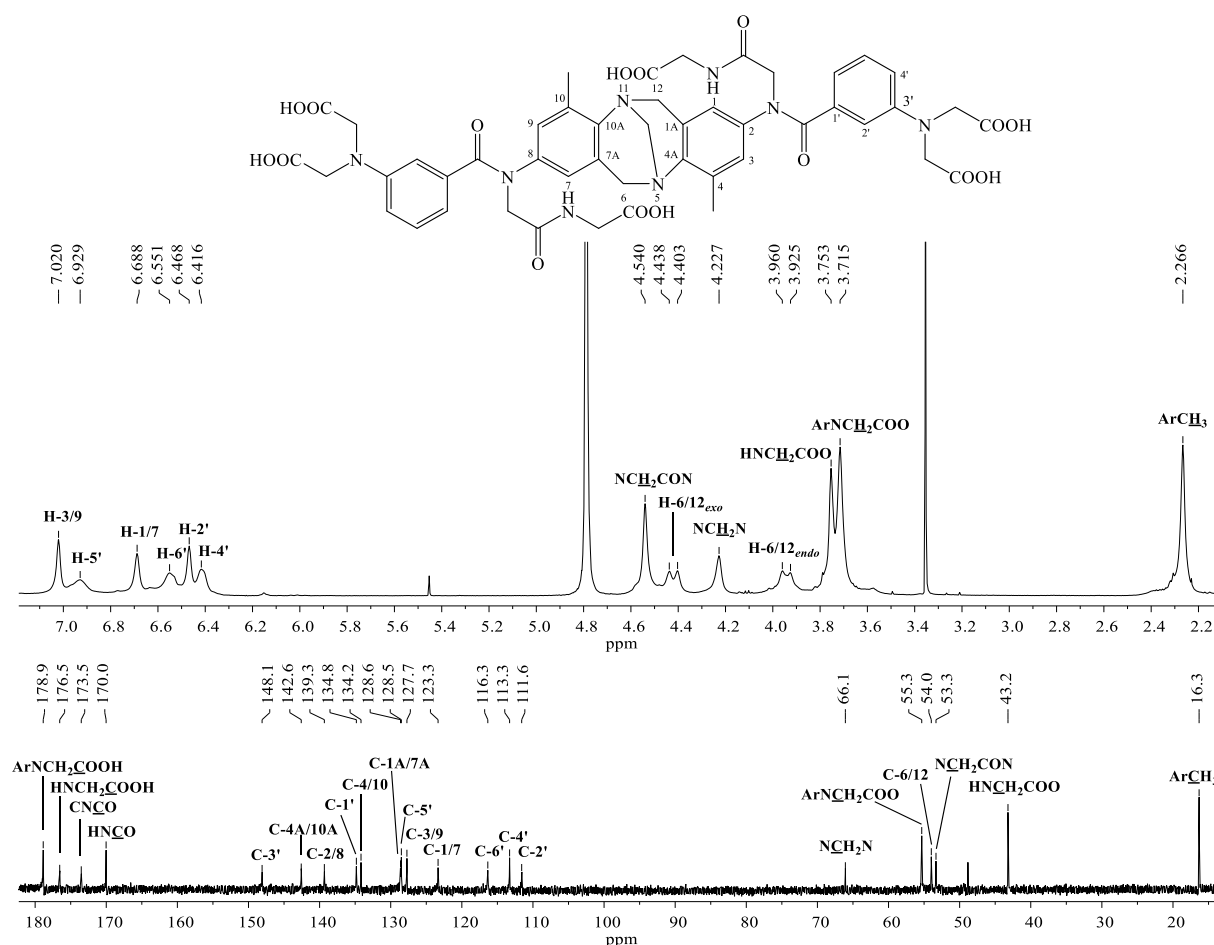


Figura 4.28. Espectros de RMN ¹H (arriba) y ¹³C (abajo) de **TU2** en D₂O (500 MHz para ¹H).

Si bien los espectros se obtuvieron en distintos solventes, se puede destacar como principal variación asociada a la reacción química el corrimiento a campos bajos de los carbonilos involucrados en la hidrólisis, que se desplazan desde ca. 170 ppm en los ésteres hasta 176–179 ppm en los ácidos carboxílicos.

Las señales de RMN de todos los núcleos de ^1H y ^{13}C de los potenciales ligandos obtenidos se presentan en la *Tabla 4.4*, en la que se observa que los desplazamientos químicos de las fracciones de la molécula provenientes de la base de Tröger, el aldehído y el isonitrilo son muy similares entre los tres compuestos, con diferencias menores a 0,1 ppm para ^1H y a 1,5 ppm para ^{13}C . Las principales diferencias entre **TU1**, **TU2** y **TU3** están dadas por el patrón de sustitución de la benzamida, tal como ya se había observado para los ésteres precursores y para las amidas sintetizadas en el **Capítulo 3**.

Fue posible entonces obtener tres nuevos potenciales ligandos de lantánidos por reacción multicomponente de Ugi a partir de la diamino–BT **T4** y los distintos ácidos carboxílicos sintetizados en el **Capítulo** anterior con entre seis y diez brazos coordinantes. A partir de los ensayos preliminares con sustratos comerciales se encontraron condiciones de reacción adecuadas y se decidió restringir el compuesto carbonílico al uso de formaldehído. Como isonitrilo se utilizó el isocianoacetato de etilo, que puede incorporar un potencial brazo coordinante adicional además de poseer la ventaja de ser un compuesto asequible comercialmente.

Al igual que en la síntesis de las amidas **TC1**, **TC2** y **TC3**, se empleó globalmente una ruta sintética convergente a partir de compuestos aromáticos sencillos de 7 átomos de carbono y sustratos comerciales, alcanzando ahora productos de 55 átomos de carbono en el caso de **TU1** y de 47 en los casos de **TU2** y **TU3**, con rendimientos globales de 17 %, 15 % y 44 % respectivamente en ocho pasos de reacción (*Figura 4.29*). El paso clave de la ruta sintética consistió en una reacción multicomponente de Ugi, que permitió incorporar siete moléculas de reactivos en un único producto de peso molecular entre 1100 y 1600 Da en solo un paso de reacción, con buenos rendimientos. El decaácido **TU1** y los hexaácidos **TU2** y **TU3** fueron estudiados desde el punto de vista de su fotofísica y de su capacidad de formar complejos de lantánidos y los resultados se presentarán en el **Capítulo 6**.

	¹ H / ppm			¹³ C / ppm		
	TU1	TU2	TU3	TU1	TU2	TU3
ArNCH ₂ COO	—	—	—	179,0	178,9	179,2
HNCH ₂ COO	—	—	—	177,0	176,5	177,3
CNCO	—	—	—	173,7	173,5	173,6
HNCO	—	—	—	170,6	170,0	171,3
1/7	6,68	6,69	6,79	123,0	123,3	123,5
2/8	—	—	—	140,2	139,3	140,7
3/9	6,91	7,02	7,01	127,9	127,7	128,6
4/10	—	—	—	135,0	134,2	134,8
1A/7A	—	—	—	128,8	128,6	129,2
4A/10A	—	—	—	142,8	142,6	143,1
NCH ₂ N	4,27	4,23	4,31	66,6	66,1	66,8
H-6/12 _{exo}	4,49	4,42	4,49	54,4	54,0	54,9
H-6/12 _{endo}	4,02	3,94	4,02	—	—	—
NCH ₂ CON	4,57	4,54	4,51*	53,8	53,3	54,6
Ar-CH ₃	2,27	2,27	2,30	17,0	16,3	17,0
1'	—	—	—	136,6	134,8	121,1
2'	5,84	6,47	7,26	102,2	111,7	131,5
3'	—	—	6,33	148,1	148,1	110,8
4'	5,51	6,42	—	95,9	113,5	151,1
5'	—	6,93	—	—	128,8	—
6'	—	6,55	—	—	116,4	—
ArNCH ₂ COO	3,83	3,72	3,92	56,1	55,3	56,0
HNCH ₂ COO	3,80	3,75	3,75	43,8	43,2	43,9

Tabla 4.4. Señales de RMN ¹H y ¹³C de **TU1**, **TU2**, y **TU3** en D₂O. *centro de la señal.

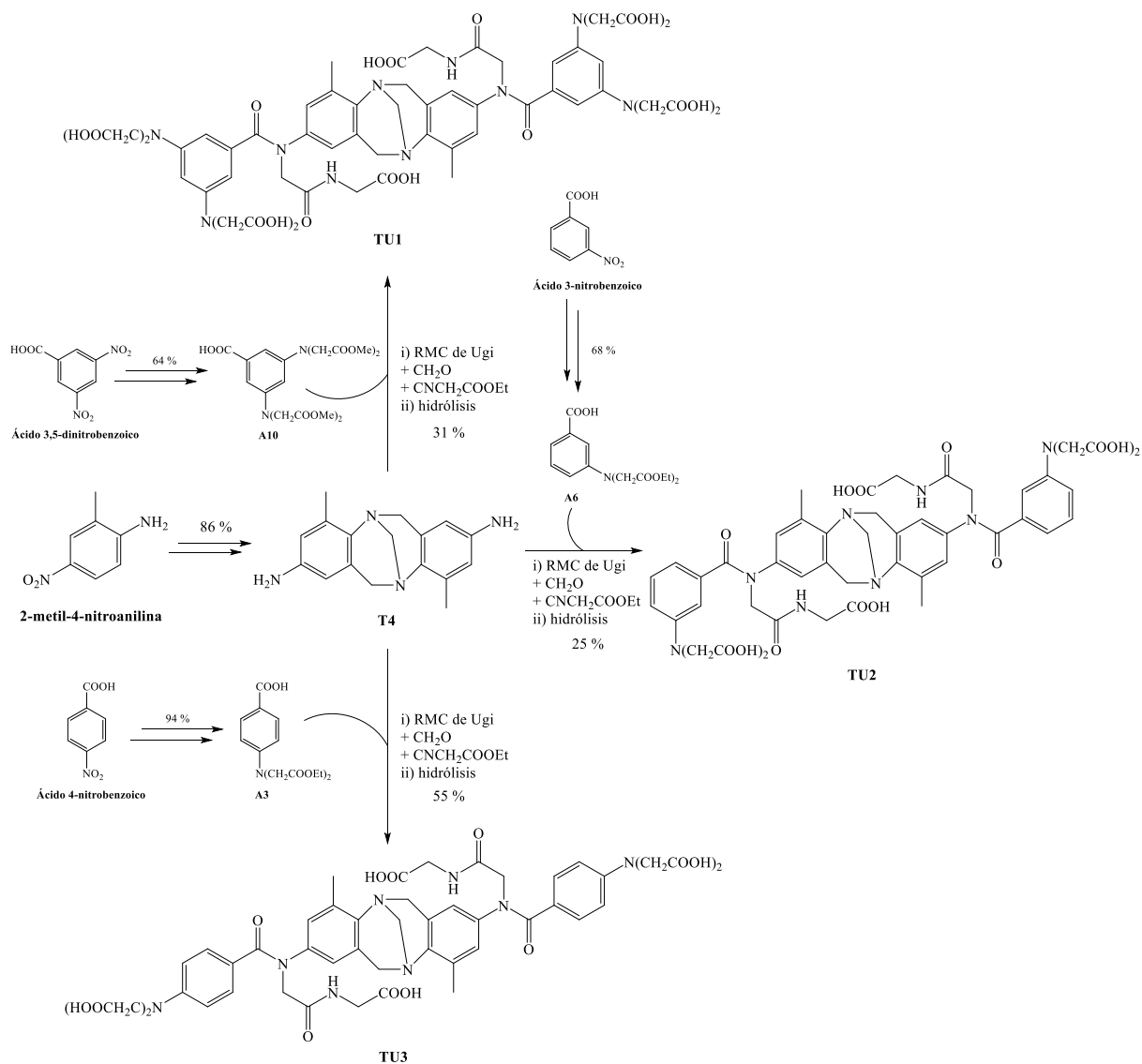


Figura 4.29. Rutas sintéticas empleadas para la obtención de los compuestos **TU1**, **TU2** y **TU3** a partir de los compuestos comerciales 2-metil-4-nitroanilina y ácidos 3,5-dinitrobenzoico, 3-nitrobenzoico y 4-nitrobenzoico.

4.2.4. Pruebas de concepto con miras a desarrollos futuros

A diferencia de las reacciones típicas de dos componentes, las RMCs son vías sintéticas suaves extremadamente versátiles, y a partir de unas pocas sustancias de partida se puede acceder a grandes bibliotecas de productos que pueden ser abordadas desde el enfoque de la química combinatoria^{14,29,30}. Es en este sentido que se decidió explorar dos variaciones respecto

a la RMC de Ugi utilizada, como prueba de concepto para una eventual optimización y desarrollo posterior.

En primer lugar, se buscó evaluar la reacción utilizando otros isonitrilos, ya sea sintéticos o comerciales, en reemplazo del isocianoacetato de etilo. Se propuso por un lado emplear el compuesto comercial isocianometilfosfonato de dietilo, que podría dar lugar a una nueva función coordinante por la presencia del grupo fosfonato^{31–37}. Por otro lado se eligió sintetizar los derivados de naftaleno y de una cumarina, que eventualmente podrían funcionar como cromóforos produciendo el efecto antena para la sensibilización de la emisión de lantánidos^{38–49} (Figura 4.30). En todos los casos las pruebas se realizaron con formaldehído como compuesto carbonílico y con los ácidos carboxílicos 3,5-disustituídos.

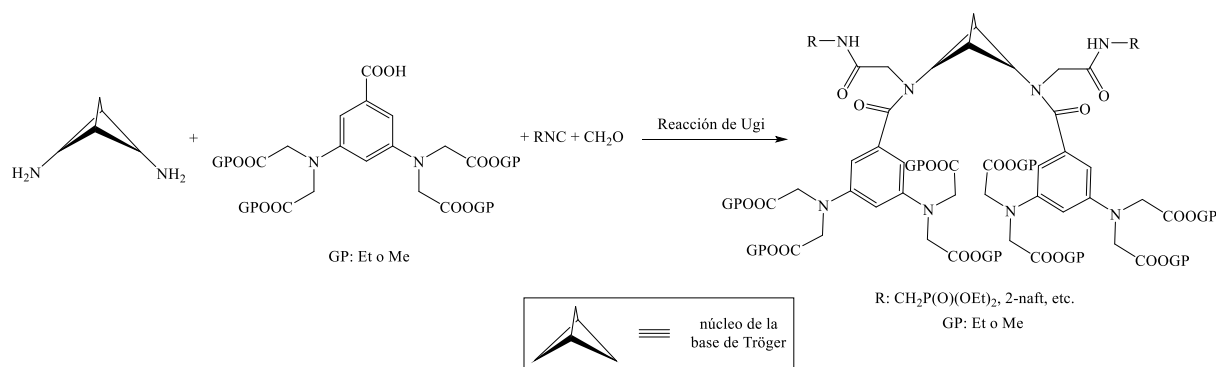


Figura 4.30. Reacciones multicomponente de Ugi propuestas utilizando la diamino-BT **T4**, los ácidos carboxílicos **A9** o **A10**, formaldehído y diversos isonitrilos.

La segunda variable consistió en el uso de la RMC de Ugi invirtiendo la funcionalidad de los distintos componentes, de modo tal de obtener un compuesto con las mismas subunidades pero distinta conectividad y geometría. Se pensó entonces en analizar la factibilidad de sintetizar también tetrakis-amidas disimétricas pero construidas utilizando la base de Tröger como isonitrilo, en lugar de como amina. Esta estrategia tiene la ventaja particular en este caso de permitir el empleo de los ácidos carboxílicos utilizados en las otras vías, a diferencia de lo que ocurriría si se deseara utilizar la dicarboxi-BT **T1**. El uso de la base de Tröger como aldehído, en tanto, además de requerir su síntesis implicaría la problemática de la incorporación de dos nuevos centros asimétricos, como se detalló previamente.

Por otro lado, esta estrategia tendría como principal ventaja sintética que permitiría el empleo de sustratos más fácilmente accesibles, como por ejemplo la utilización de una amina comercial para introducir una fracción cromofórica o coordinante adicional, a diferencia de los

isonitrilos que deben ser generalmente sintetizados ad-hoc. Además, se obtendrían productos con una geometría distinta a la anterior, con por ejemplo una mayor flexibilidad en las cadenas laterales.

Los ensayos de esta vía alternativa se realizaron empleando el ácido carboxílico 3,5-disustituido, y se comenzó utilizando etilglicina como amina de modo tal de obtener un compuesto equivalente a **TU9**. Además, se propuso ensayar la reacción con otras aminas comerciales como la 2-naftilamina, una cumarina y un carbostirilo, que también es conocido como sensibilizador de la emisión de lantánidos^{46,50-54} (*Figura 4.31*).

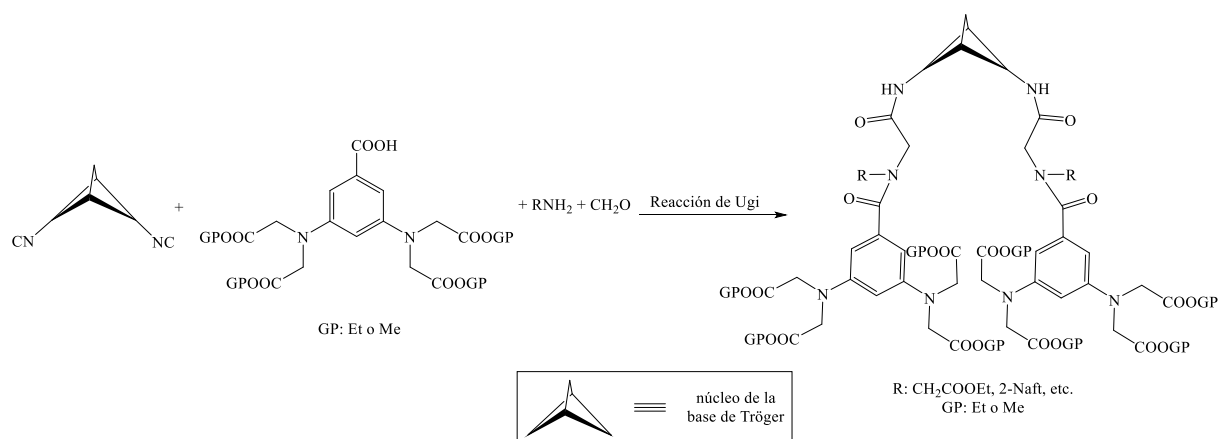


Figura 4.31. Reacciones multicomponente de Ugi propuestas utilizando la diisociano-BT **T6**, los ácidos carboxílicos **A9** o **A10**, formaldehído y diversas aminas.

De esta forma, resultó inicialmente necesaria la preparación de la diisociano base de Tröger **T6**, compuesto que al diseñar la presente ruta sintética no había sido descrito en bibliografía. Para ello, se ideó un camino retrosintético en el que el producto deseado se podría obtener por deshidratación de la diformamida **T5** correspondiente, y ésta a partir de la amina, que ya había sido sintetizada (*Figura 4.32*).

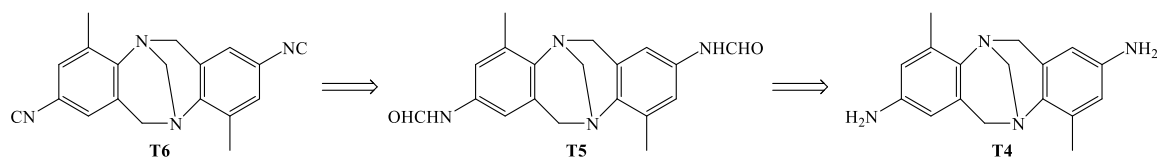


Figura 4.32. Esquema retrosintético propuesto para la obtención de la diisociano-BT **T6**.

Los ensayos con el diisonitrilo **T6** darían lugar entonces a productos en los que las siete moléculas involucradas son una de **T6**, dos de la amina R₁NH₂, dos del ácido R₂COOH, y dos

del formaldehído (genéricamente, $R_3\text{CHO}$). Las geometrías en este caso y en el desarrollado originalmente son sensiblemente distintas, teniendo por ejemplo al derivado del ácido carboxílico cerca del núcleo Tröger cuando se parte de **T4** pero lejos cuando se emplea **T6** (Figura 4.33).

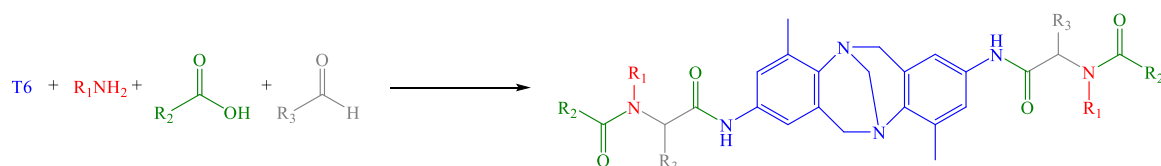


Figura 4.33. Doble reacción multicomponente de Ugi empleando la base de Tröger como isonitrilo (azul), una amina (rojo), un ácido carboxílico (verde) y un aldehído (gris).

4.2.4.1. RMC de Ugi empleando la diamino-BT **T4** y diversos isonitrilos

La vía más directa para obtener isonitrilos es por deshidratación de formamidas, que a su vez pueden ser obtenidas a partir de las aminas correspondientes^{55–57}. Se eligió realizar los ensayos de reacciones de Ugi con isonitrilos aromáticos como los derivados del naftaleno y de la 7-amino-4-trifluorometilcumarina, que además de haber sido empleados para generar efecto antena se pueden conseguir como aminas para comenzar las respectivas rutas sintéticas (Figura 4.34). Se propuso entonces obtener los isonitrilos **28** y **29** a partir de las formamidas **30** y **31** respectivamente.

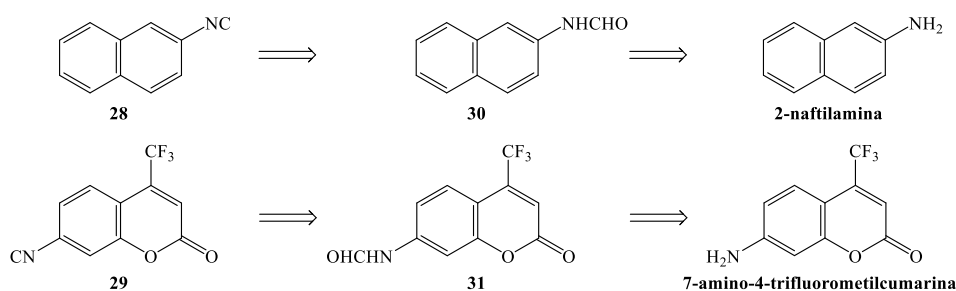


Figura 4.34. Esquemas retrosintéticos propuestos para la obtención de los isonitrilos **28** (arriba) y **29** (abajo).

Para sintetizar las formamidas se utilizó una de las metodologías más eficientes, consistente en la acilación de la anilina con el anhídrido mixto fórmico/acético, que se prepara en el momento a partir de anhídrido acético y ácido fórmico⁵⁸. La reacción se realiza en

tetrahidrofurano y en presencia de una base para neutralizar el ácido formado, y el agregado de la mezcla acilante se debe realizar gota a gota en baño de hielo ya que la reacción es fuertemente exotérmica.

En las reacciones de formilación en general, como evidencia de la eficacia de la transformación química es posible observar por RMN el típico juego de dos rotámeros de los productos dado por las configuraciones *E* (trans) y *Z* (cis) de la formamida, que habitualmente se encuentran en proporciones comparables (Figura 4.35). Es el carácter de doble enlace de la unión N–C(O) el que origina la existencia de una alta barrera rotacional alrededor del mismo y que deriva en consecuencia en que esta rotación sea generalmente lenta en la escala temporal de RMN a temperatura ambiente, permitiendo así que los rotámeros *Z* y *E* sean distinguibles⁵⁹.

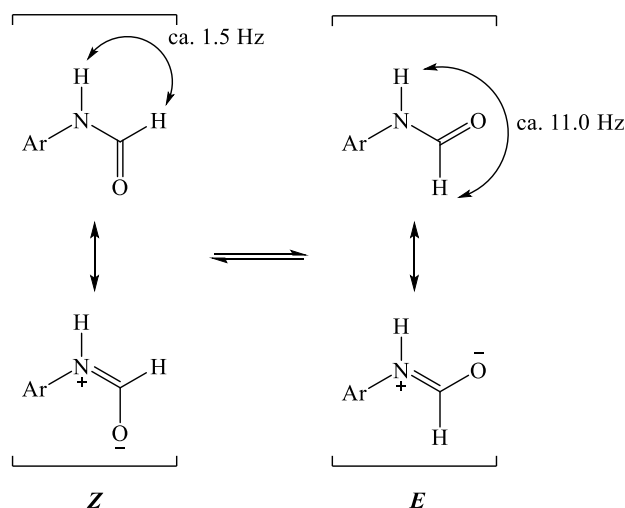


Figura 4.35. Equilibrio conformacional en formamidas con constante de acoplamiento $^3J_{H,H}$ para cada rotámero, con estructuras de resonancia principales.

De esta manera, todas las señales tanto del espectro de RMN ^1H como ^{13}C se encuentran habitualmente duplicadas, con la particular notoriedad de la diferencia entre los hidrógenos CHO de uno y otro confórmero que, además de observarse a distintos desplazamientos químicos (en general en la región de 8–9 ppm), presentan constantes de acoplamiento claramente diferenciables. Así, mientras que el acoplamiento $^3J_{H,H} \text{ CHO-NH}$ es de aproximadamente 11,0 Hz para el isómero *E*, resulta de ca. 1,5 Hz para el *Z*. En efecto, para las reacciones de formilación de la 2-naftilamina y de la 7-amino-4-trifluorometilcumarina se obtuvieron espectros de esta naturaleza, cuyo equilibrio conformacional da cuenta de la presencia de las formamidas **30** y **31** respectivamente. Ambos productos se obtuvieron de manera prácticamente cuantitativa.

En cuanto a la deshidratación de las formamidas para obtener los isonitrilos, se conocen en la actualidad numerosas metodologías, que serán analizadas más en detalle más adelante respecto a la síntesis de la isociano-BT **T6**. En el caso de las formamidas **30** y **31** se empleó la técnica descrita por Wang et al.⁶⁰ consistente en la reacción con yodo y trifenilfosfina para formar un aducto con un enlace O–P que da lugar a la deshidratación con la liberación de óxido de trifenilfosfina. En este caso, se obtuvo un excelente rendimiento para el derivado de naftaleno, en tanto que para el derivado de la cumarina fue bajo. No obstante, debido al alto costo de la 7-amino-4-trifluorometilcumarina de partida no se realizaron intentos con otras metodologías.

El mecanismo de reacción postulado a partir de trabajos previos y del seguimiento por RMN ³¹P de una reacción modelo con 4-bromofenilformamida como sustrato (*Figura 4.36*) propone como agente deshidratante a la especie $[\text{Ph}_3\text{PI}]^+$, que forma inicialmente un aducto **B** con la formamida para luego dar lugar a un enlace O–P en el intermediario **C**. Esta especie sufre luego una α -eliminación de protón y de óxido de trifenilfosfina con la ayuda de una base, para dar el isonitrilo final. Es entonces la formación del enlace P=O del óxido de trifenilfosfina, que se obtiene como subproducto, la fuerza impulsora de la reacción.

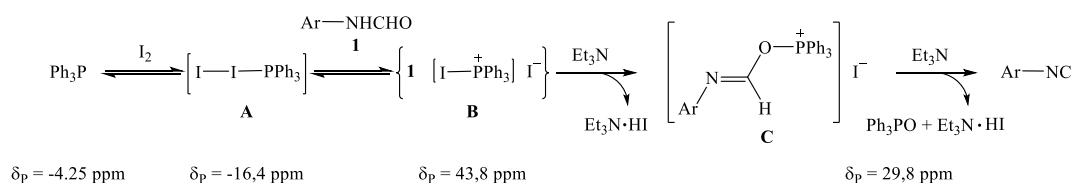


Figura 4.36. Mecanismo propuesto para la obtención de isonitrilos por deshidratación de formamidas con yodo y trifenilfosfina⁶⁰. Ar: 4-BrC₆H₄. Señales de RMN en CDCl₃.

La evidencia de la deshidratación por RMN está dada fundamentalmente por la simplificación de los espectros, ya que no existe un equilibrio conformacional como el mencionado previamente. Además, en el espectro de RMN ¹H se pierden las señales de la formamida en 8–9 ppm. En la *Figura 4.37* se presentan los espectros de RMN ¹H y ¹³C de la formamida **30** y del isonitrilo **28**, que a pesar de la complejidad de las señales dadas por los siete hidrógenos y diez carbonos aromáticos permite analizar la naturaleza de los compuestos obtenidos. En el caso del espectro de ¹³C de **28** se observan los acoplamientos entre el nitrógeno y los carbonos vecinos, con constantes ¹J_{C,N} de 5,2 Hz para el carbono terminal y 13,2 Hz para el carbono aromático, consistentes con los encontrados en otros isonitrilos⁶¹. Se tienen espectros

similares para **31** y **29**, aunque más simples por la presencia de menor cantidad de hidrógenos aromáticos (ver asignaciones en el **Capítulo 8**).

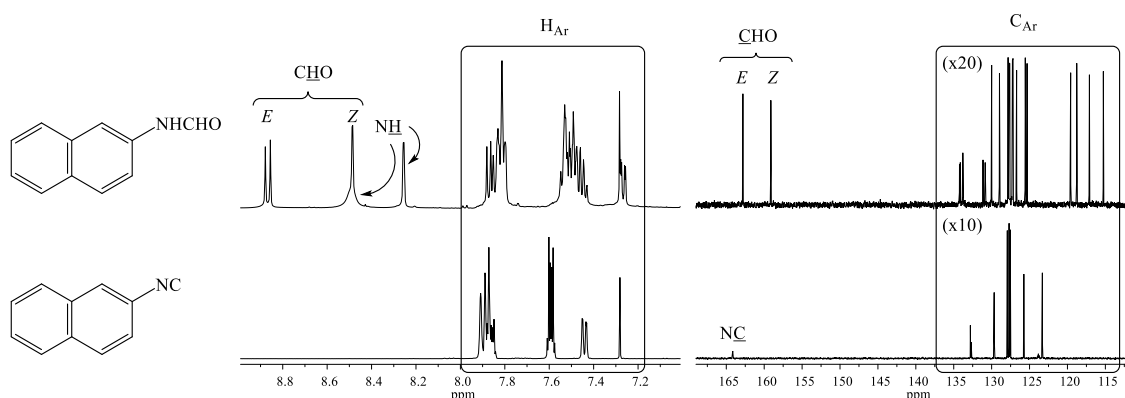


Figura 4.37. Espectros de RMN ^1H (izquierda) y ^{13}C (derecha) de **30** (arriba) y **28** (abajo) en CDCl_3 (500 MHz para ^1H).

De esta manera, como se recapitula en la *Figura 4.38*, fue posible obtener los isonitrilos **28** y **29** con buenos rendimientos para las formilaciones y variables para las deshidrataciones posteriores. Una vez obtenidos estos compuestos, se ensayaron las reacciones de Ugi empleando la diamino-BT **T4** y estos sustratos en lugar del isocianoacetato de etilo, además del isocianometilfosfonato de dietilo comercial. En todos los casos se utilizó formaldehído como compuesto carbonílico y como ácido carboxílico se escogió a uno de los derivados 3,5-disustituido, ya sea con grupos protectores etilo (**A9**) o metilo (**A10**).

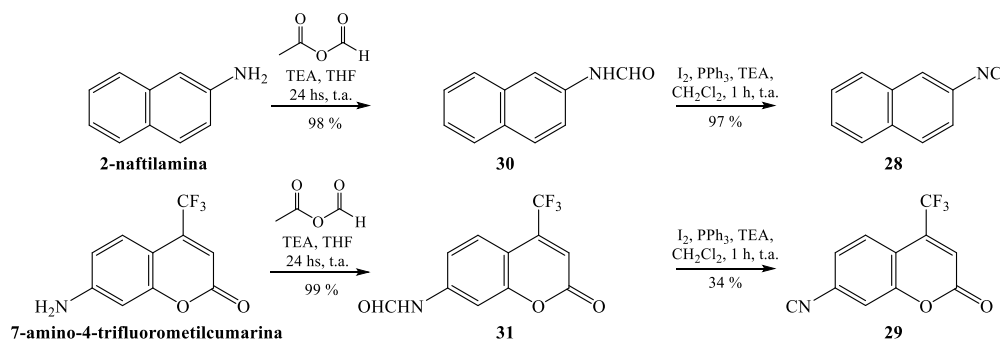


Figura 4.38. Rutas sintéticas empleadas para la obtención de los isonitrilos **28** (arriba) y **29** (abajo) a partir de las aminas comerciales.

Se obtuvieron satisfactoriamente los productos **TU12** y **TU14** por reacción con 2-isocianonaftaleno y con el fosfonato comercial respectivamente, pero no fue posible obtener el producto de reacción con la isocianocumarina sintetizada. Los rendimientos en este caso fueron

menores a los descriptos en las secciones 4.2.1 y 4.2.2, aunque igualmente son buenos resultados si se tiene en cuenta que se obtuvieron en un único paso de reacción que involucra la condensación simultánea de siete bloques reactivos para dar productos de peso molecular entre 1200 y 1600 aproximadamente (*Figura 4.39*).

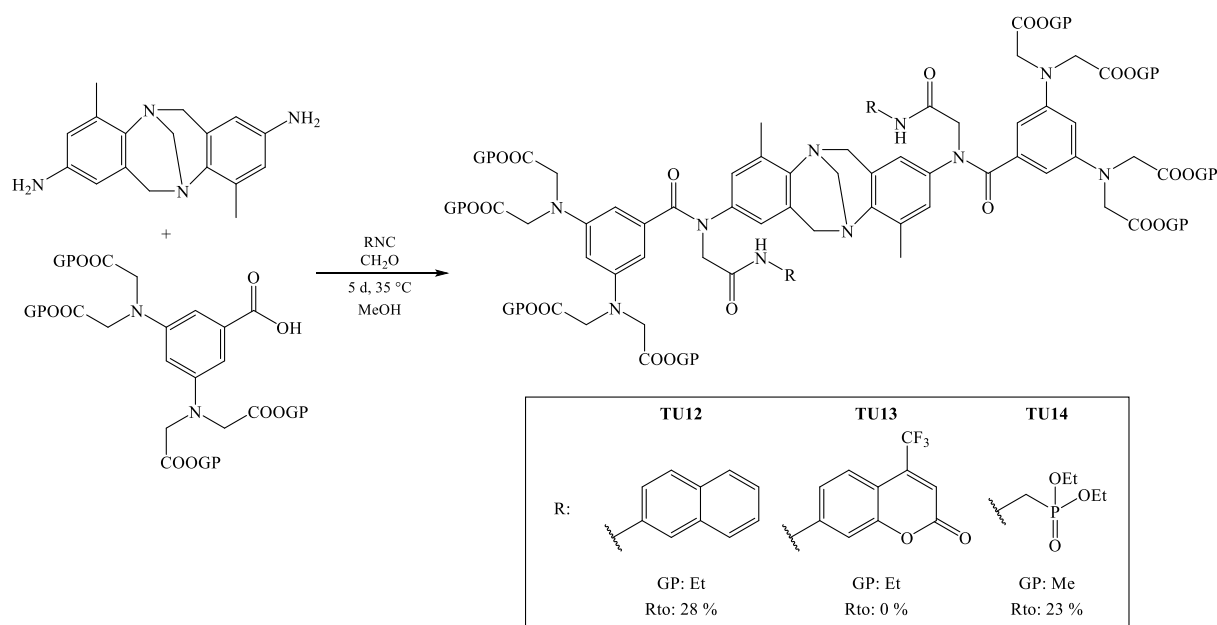


Figura 4.39. Reacciones multicomponente de Ugi realizadas utilizando la diamino-BT **T4**, los ácidos carboxílicos sintetizados **A9** o **A10**, formaldehído y diversos isonitrilos.

Los productos **TU12** y **TU14** presentan espectros de RMN muy similares a los del análogo sintetizado empleando isocianoacetato de etilo, con prácticamente todas las señales comunes coincidentes en desplazamiento químico tanto de ¹H como de ¹³C. Esto se puede observar en la *Tabla 4.5*, que presenta conjuntamente las señales compartidas de ¹H y ¹³C de todas las amidas sintetizadas a partir de la diamino-BT **T4** y de los ácidos carboxílicos 3,5-disustituidos **A9** o **A10**, ya sea por acoplamiento directo (**TC1**) o por RMC de Ugi empleando formaldehído como compuesto carbonílico y como isonitrilo isocianoacetato de etilo (**TU9**), 2-naftilisonitrilo (**TU12**) e isocianometilfosfonato de dietilo (**TU14**).

La diferencia entre todos los núcleos provenientes de la base de Tröger y del ácido carboxílico para los tres productos de reacción de Ugi es menor a 0,1 ppm para ¹H y a 0,5 ppm para ¹³C, observándose sólo una variación ligeramente mayor para el metileno proveniente del formaldehído, que sufre una desprotección al estar unido al carbonilo de una anilida en lugar de al de una amida alifática. Las diferencias sí son notorias entre las señales de estos compuestos

y los de **TC1** para los núcleos de los anillos aromáticos, evidenciando el efecto de la modificación de una amida secundaria por una terciaria.

	¹ H / ppm				¹³ C / ppm			
	TC1	TU9	TU12	TU14	TC1	TU9	TU12	TU14
ArN <u>C</u> O	—	—	—	—	166,5	171,0	171,5	171,0
H <u>N</u> C <u>O</u>	—	6,92	9,00	6,85	—	169,0	167,3	168,8
1/7	7,19	6,61	6,65	6,60	116,1	122,4	122,3	122,3
2/8	—	—	—	—	133,6	139,4	139,4	139,3
3/9	7,14	6,77	6,71	6,75	121,0	127,6	127,6	127,6
4/10	—	—	—	—	133,6	134,6	134,9	134,7
1A/7A	—	—	—	—	128,6	129,1	129,2	129,1
4A/10A	—	—	—	—	142,5	145,0	145,3	145,0
N <u>C</u> H <u>2</u> N	4,32	4,21	4,21	4,22	67,8	67,0	66,9	67,0
H-6/12 _{exo}	4,56	4,46	4,49	4,47	55,3	54,3	54,3	54,3
H-6/12 _{endo}	3,97	3,97	4,00	3,99				
N <u>C</u> H <u>2</u> CON	—	4,39*	4,54*	4,36	—	55,1	56,9	55,2
Ar-CH ₃	2,40	2,27	2,25	2,29	17,1	16,9	17,0	16,9
1'	—	—	—	—	137,7	135,4	135,1	135,5
2'	6,46	6,06	6,07	6,04	101,9	105,1	105,1	104,9
3'	—	—	—	—	149,2	148,5	148,5	148,3
4'	5,91	5,70	5,72	5,66	99,9	99,1	99,3	99,0

Tabla 4.5. Señales destacadas de RMN ¹H y ¹³C de **TC1**, **TU9**, **TU12** y **TU14** en CDCl₃.

*centro de la señal.

En cuanto a las señales provenientes del isonitrilo, se observa en el caso de **TU14** el metileno vecino a la amida en ca. 3,7 ppm, a diferencia de la señal en 4,0 ppm en **TU9**, en tanto que **TU12** presenta las señales aromáticas del grupo naftilo en lugar de las alifáticas de los demás. En este caso también varía significativamente el desplazamiento químico del hidrógeno unido a nitrógeno, al tratarse ahora de una amida aromática. En la *Figura 4.40* se presenta la región aromática de los espectros de ¹H de **TU9**, **TU12** y **TU14**, en la que se observa la gran similitud de las señales de la estructura de tipo benzanilida formada por los anillos aromáticos provenientes de la base de Tröger y los ácidos carboxílicos, junto con la incorporación de las señales del grupo naftilo en **TU12** y la variación de la señal de NH.

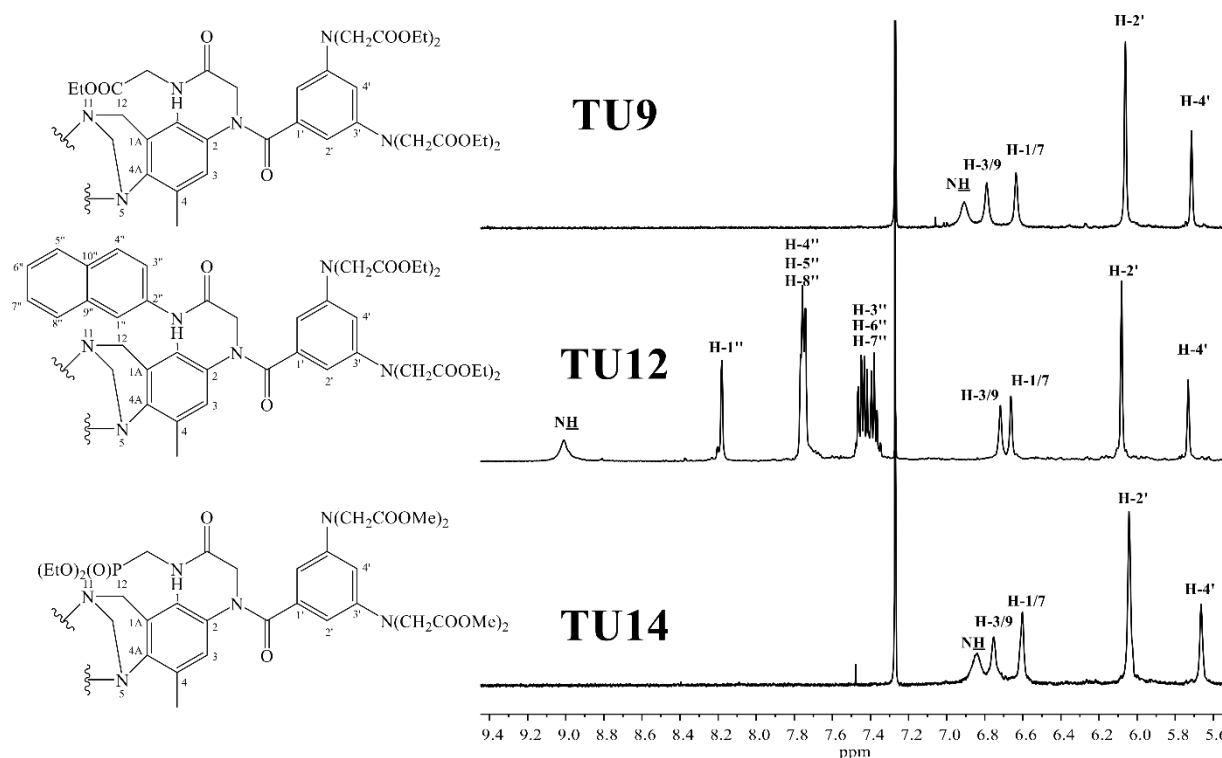


Figura 4.40. Secciones de los espectros de RMN ^1H de **TU9** (arriba), **TU12** (centro) y **TU14** (abajo) en CDCl_3 (500 MHz para ^1H).

En el caso de **TU14**, la identificación del producto por espectroscopía de RMN incorporó también el espectro de ^{31}P , que garantizó la presencia del grupo fosfonato protegido a través de una señal en 22,4 ppm. Además, el átomo de fósforo genera un desdoblamiento en las señales de ^{13}C cercanas, dado su spin $\frac{1}{2}$. Se tiene entonces un doblete con una constante de acoplamiento $^2J_{\text{C,P}}$ de 156 Hz para el carbono directamente unido (NCH_2P) y un doblete con constante $^3J_{\text{C,P}}$ de 6 Hz para el metileno del etilo (POCH_2CH_3), como se puede observar en la *Figura 4.41*.

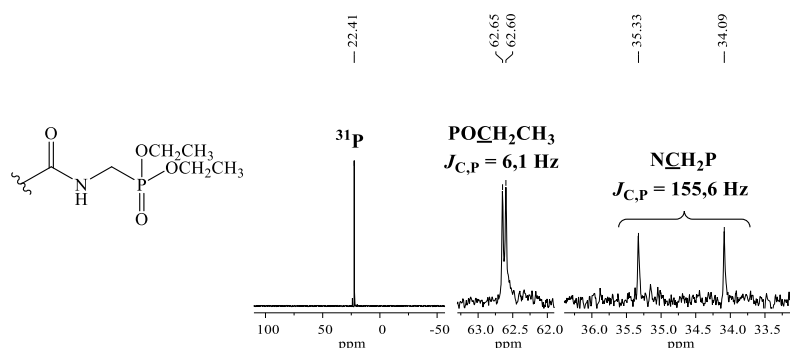


Figura 4.41. Secciones de los espectros de RMN ^{31}P y ^{13}C de **TU14** en CDCl_3 (500 MHz para ^1H) que evidencian la presencia del grupo fosfonato.

El ensayo de la RMC de Ugi con nuevos isonitrilos, ya sea comerciales o sintéticos, puso en evidencia la validez de esta metodología desde el punto de vista de la química combinatoria como una potencial herramienta para obtener ligandos de lantánidos a partir de la base de Tröger. Fue posible obtener dos de los tres compuestos propuestos y caracterizarlos adecuadamente por espectroscopía de RMN y espectrometría de masa, aunque con rendimientos algo menores a los anteriores.

4.2.4.2. RMC de Ugi empleando la diisociano-BT **T6**

Con el objetivo de sintetizar la diisociano-BT **T6** para ensayar su utilización en reacciones multicomponente de Ugi alternativas a las realizadas hasta el momento, se debió inicialmente obtener la diformamido-BT **T5**. Se utilizó para ello la metodología descrita previamente, consistente en la utilización del anhídrido mixto fórmico/acético. A diferencia de las reacciones de formilación de la 2-naftilamina y de la 7-amino-4-trifluorometilcumarina en las que los espectros de RMN de los productos mostraban la presencia de dos rotámeros en equilibrio, en el caso de **T5** se obtuvieron espectros más complejos aún, con algunas señales triplicadas o cuadruplicadas (*Figura 4.42*).

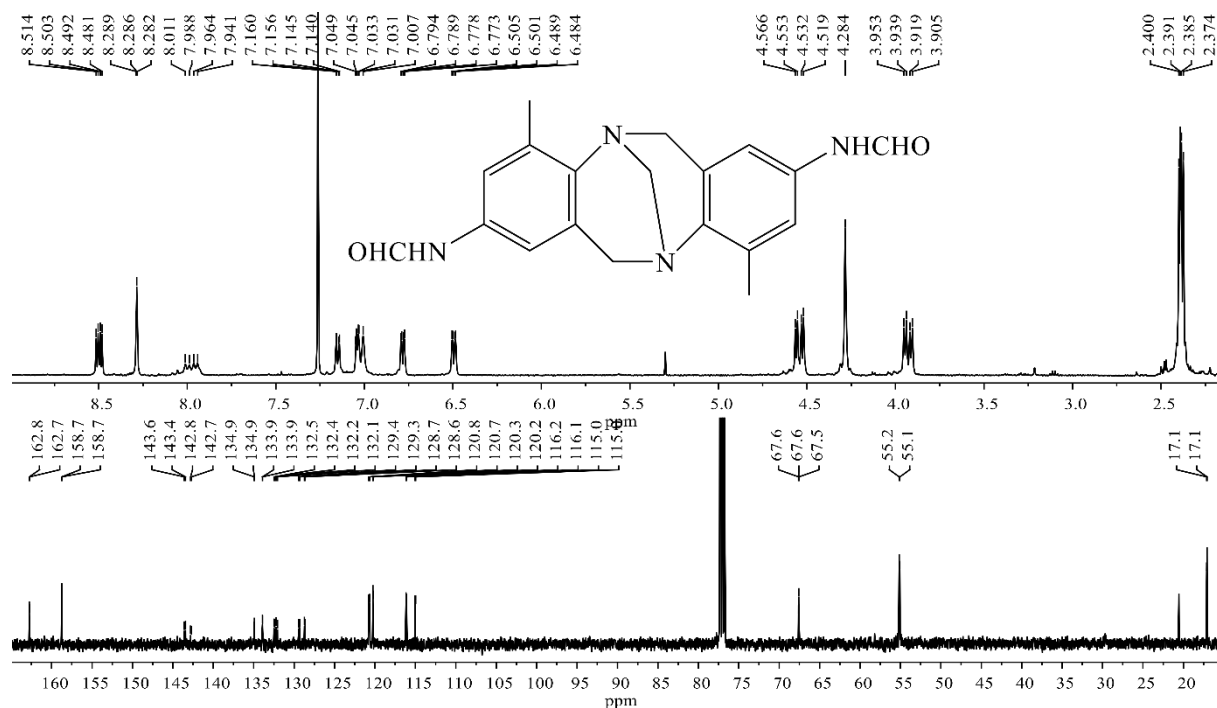


Figura 4.42. Espectros de RMN ^1H (arriba) y ^{13}C (abajo) de **T5** en CDCl_3 (500 MHz para ^1H).

Para confirmar inicialmente que en efecto se trataba de distintos confórmeros en equilibrio y no de una mezcla de productos, se realizaron espectros de RMN en otro solvente (DMSO- d_6) y de masa (HR-ESI), que verificaron la presencia del producto de reacción buscado. En DMSO- d_6 , como se detallará más adelante, no sólo cambió la proporción de los diversos confórmeros sino que el espectro se simplificó notoriamente, observando únicamente los dos juegos de señales esperados originalmente según la configuración *E* o *Z* de la formamida.

La presencia de señales triplicadas o cuadruplicadas está originada por el equilibrio establecido entre más de dos confórmeros de **T5**, producto de la presencia de dos unidades de formamida en la misma molécula. Este fenómeno se verá en detalle en el **Capítulo 5**, junto con un análisis de los espectros de RMN en distintos solventes y a temperatura variable, que permitirán analizar en profundidad el equilibrio conformacional de **T5** y la comunicación entre los dos extremos de la base de Tröger.

Una vez obtenida la formamida **T5**, se buscó preparar el isonitrilo **T6** por deshidratación. Como se mencionó previamente, existen diversas metodologías desarrolladas a lo largo de las últimas décadas para llevar a cabo esta reacción, basadas en el uso de un agente acilante (fosgeno, cloruro de tionilo, bencensulfonilo o toluensulfonilo, tribromuro de fósforo, oxiclorigeno de fósforo o dibromuro de trifenilfosfina, por ejemplo) y una base adecuada (en general aminas terciarias, alcóxidos o hidróxido de sodio).

El mecanismo de reacción propuesto en todos los casos comprende la *O*-acilación catalizada por base, seguida por la α -eliminación del hidrógeno y del grupo saliente proveniente del agente acilante, tal como se esquematiza sucintamente en la *Figura 4.43*. La primera técnica eficiente y ampliamente utilizada fue la desarrollada por Ugi consistente en el uso de fosgeno y trietilamina, cuyo mecanismo propuesto incluye un paso adicional de liberación de dióxido de carbono que actúa como fuerza impulsora de la reacción (*Figura 4.43*)¹.

No obstante, dada la elevada toxicidad del fosgeno[†] y la dificultad de su manipulación por ser gaseoso, años después fue reemplazado por el difosgeno (líquido)⁶² y finalmente por el trifosgeno (sólido)⁶³. El estado de agregación y la estabilidad química del trifosgeno permiten que sea un reactivo mucho más fácil de transportar, almacenar y manipular. Así, se siguió en esta Tesis la técnica empleada por Costa et al.⁶⁴, quienes obtuvieron isonitrilos a partir de

[†] El fosgeno fue incluso empleado durante la Primera Guerra Mundial, causando aproximadamente el 80 % de las muertes producidas por armas químicas⁷⁴.

anilinas ricas en electrones con muy buenos rendimientos por agregado gota a gota de una solución de trifosgeno en diclorometano sobre una solución de la formamida y trietilamina en diclorometano.

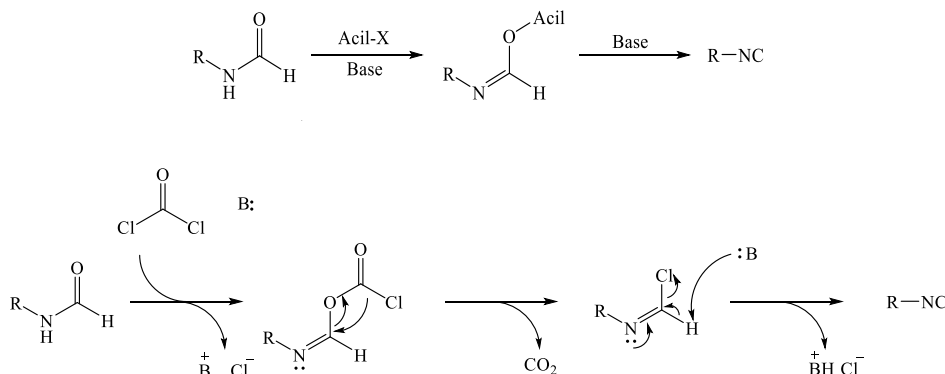


Figura 4.43. Mecanismos simplificados propuestos para la obtención de isonitrilos por deshidratación de formamidas con agentes acilantes en general (arriba) y con fosgeno (abajo).

La reacción se mantuvo una hora a temperatura ambiente y luego se controló por CCD, observando ausencia de reactivo y presencia de un único producto mayoritario poco polar con un R_f aproximado de 0,5 por elución con diclorometano. Se decidió entonces detener la reacción por preparación directa de una pastilla y purificación por columna cromatográfica. A pesar de que por CCD no se evidenciaba la presencia de impurezas, se obtuvo sólo un 28 % de rendimiento del producto deseado, el cual fue caracterizado por RMN y espectrometría de masa.

Al momento de llevar a cabo la reacción no se contaba con información bibliográfica respecto al producto de reacción, ya que su obtención fue publicada por primera vez con posterioridad por el grupo de Lützen⁶⁵. La eficacia de la deshidratación se verificó entonces por RMN por la desaparición de las señales de los hidrógenos CHO de la formamida entre 8,2 y 8,6 ppm, así como por la simplificación de los espectros en cloroformo ante la eliminación del origen del equilibrio conformacional descrito previamente.

Mientras que las señales de los protones aromáticos sufren ligeras variaciones al convertirse **T6** en **T5**, esto no ocurre para los hidrógenos del núcleo Tröger ni para los protones de los grupos metilo. En tanto, en el espectro de ^{13}C se pierden las señales de los carbonilos en torno a 160 ppm para dar lugar a la señal del isonitrilo en 153 ppm, mientras que los núcleos remanentes no varían significativamente su desplazamiento químico. Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de **T6** con las señales asignadas se presentan en la *Figura 4.44*.

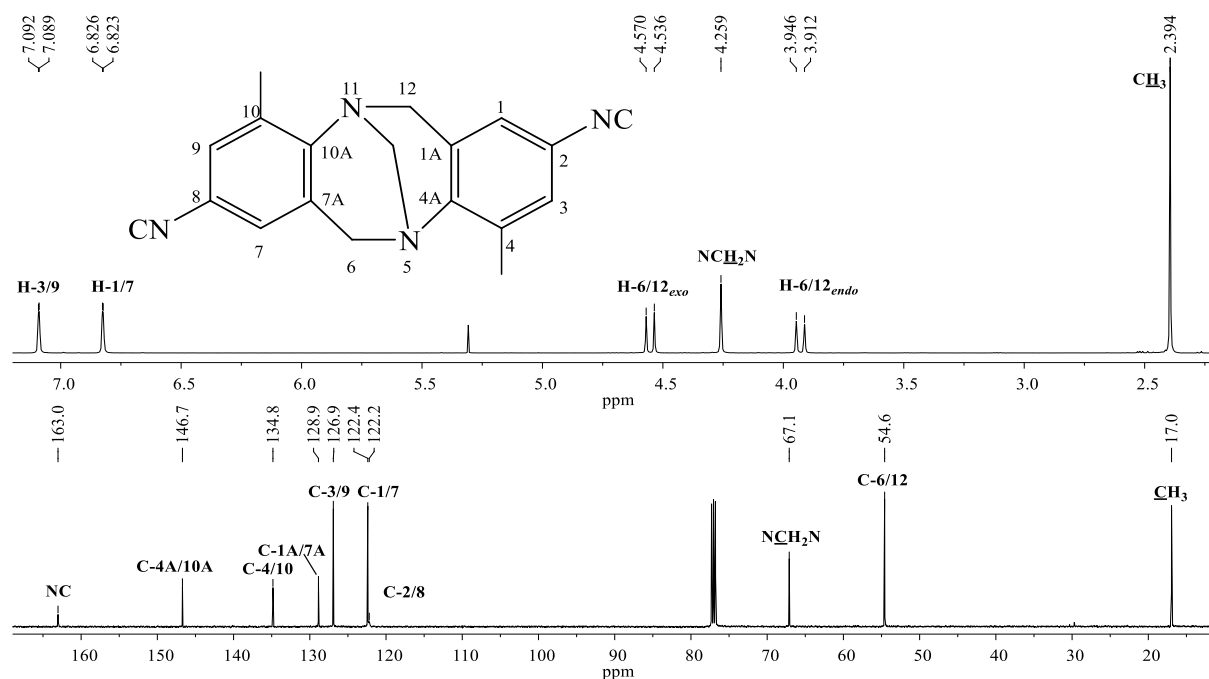


Figura 4.44. Espectros de RMN ^1H (arriba) y ^{13}C (abajo) de **T6** en CDCl_3 (500 MHz para ^1H).

Ante la contradicción observada experimentalmente entre la presencia de una única señal significativa por CCD y el bajo rendimiento de reacción, se postularon dos razones posibles: i) la descomposición de reactivo o producto para dar compuestos que no revelan bajo luz ultravioleta; ii) la descomposición del producto en la columna cromatográfica. Teniendo en cuenta que no constaba en bibliografía que los isonitrilos se descompusieran en presencia de la sílica, y que los rendimientos sí resultan muy variables según la formamida de partida y las condiciones de reacción, se decidió modificar estas últimas.

Así, inicialmente se buscó optimizar las condiciones de reacción por ligeras variaciones respecto a las empleadas, como aumentar el tiempo de reacción (16 horas a temperatura ambiente) o bien aumentar la temperatura (3 horas a reflujo), pero el rendimiento no mejoró significativamente (19 y 30 % respectivamente, tras purificación por columna cromatográfica). Se siguió entonces la técnica empleada por Socha et al.⁶⁶, en la que se sustituye la base por *N*-metilmorfolina y se realiza la reacción a $-74\text{ }^\circ\text{C}$. Así, y habiéndose observado reactivo por CCD luego de 3 horas de reacción, se decidió elevar la temperatura a $-45\text{ }^\circ\text{C}$ por una hora más, tras lo cual no se observó más formamida. Se cortó entonces la reacción por lavado con agua y purificación por columna cromatográfica, obteniéndose nuevamente un rendimiento bajo (21 %).

Se decidió luego ensayar la reacción con nuevas condiciones, empleando en primera instancia oxiclورو de fósforo como agente deshidratante, una de las metodologías más empleadas en la preparación de isonitrilos y que fue presentada por primera vez por Ugi en 1958⁶⁷. El mecanismo de reacción propuesto es análogo al del fosgeno, pero con el ataque nucleofílico del oxígeno de la formamida sobre el fósforo central en lugar de sobre el carbono carbonílico del fosgeno.

Se siguió la técnica descrita por Gilley et al.⁶⁸ y Tobisu et al.⁶⁹ en la que se emplea exceso de oxiclورو de fósforo en diclorometano y en presencia de trietilamina. La reacción se cortó tras dos horas a 0 °C por lavado con bicarbonato de sodio y posterior purificación por columna cromatográfica. El rendimiento (33 %) fue similar al obtenido con la metodología anterior.

En nuestro grupo de investigación se había observado que para deshidrataciones similares un exceso de oxiclورو de fósforo podía producir la descomposición del isonitrilo, por lo que se repitió la reacción pero empleando un muy pequeño exceso del agente deshidratante (2,1 equivalentes). Se realizó el agregado gota a gota en atmósfera inerte, y tras dos horas a 0 °C se procedió análogamente a la técnica anterior, pero se obtuvo un rendimiento del 19 %.

Se buscó entonces evaluar la metodología consistente en el uso de yodo y trifenilfosfina en diclorometano y en presencia de trietilamina, empleando la técnica descrita por Wang et al.⁶⁰ utilizada para sintetizar los compuestos **28** y **29**. En el caso de la reacción ensayada, el óxido de trifenilfosfina tiene un R_f en CCD muy similar al del reactivo de partida, por lo que inicialmente resultó difícil distinguir si la reacción se había completado o no.

Para comprobar la ausencia de reactivo se trató una alícuota de la mezcla de reacción con ciclohexano, agua y metanol, logrando que reactivo y producto permanezcan en la fase orgánica y el óxido de trifenilfosfina sea transferido a la fase acuosa. Una vez verificada la consumición del reactivo, se repitió esta técnica extractiva sobre toda la mezcla de reacción previo a la purificación por columna cromatográfica que permitió eliminar entre otros el exceso de trifenilfosfina sin reaccionar. El rendimiento con esta metodología (37 %) aumentó, pero siguió siendo bajo.

Una vez ensayadas diversas condiciones de reacción sin mejoras significativas en el rendimiento, se propuso analizar el transcurso de la misma en función del tiempo, ya que en nuestro grupo de investigación se había observado que para ciertos isonitrilos los tiempos prolongados podían resultar contraproducentes por descomposición del producto. Se buscó

entonces seguir la reacción por RMN, empleando cloroformo deuterado en lugar de diclorometano como solvente y con la técnica de iodo/trifenilfosfina como agente deshidratante dada la mayor facilidad de manipulación de los reactivos sólidos.

Se disolvió entonces la formamida junto con el iodo en CDCl_3 y se agregó una solución de trietilfosfina y trietilamina en CDCl_3 . Se realizaron espectros de RMN ^1H (200 MHz) en función del tiempo desde 5 minutos hasta 2 horas, empleando el propio giro del tubo dentro del equipo como agitación. Se buscó entonces seguir tanto la desaparición de las señales de los hidrógenos CHO como la variación de las señales aromáticas, observando que desde la primera medición ya se había consumido totalmente el reactivo para dar producto, y que no hubo variaciones a lo largo del tiempo (*Figura 4.45*).

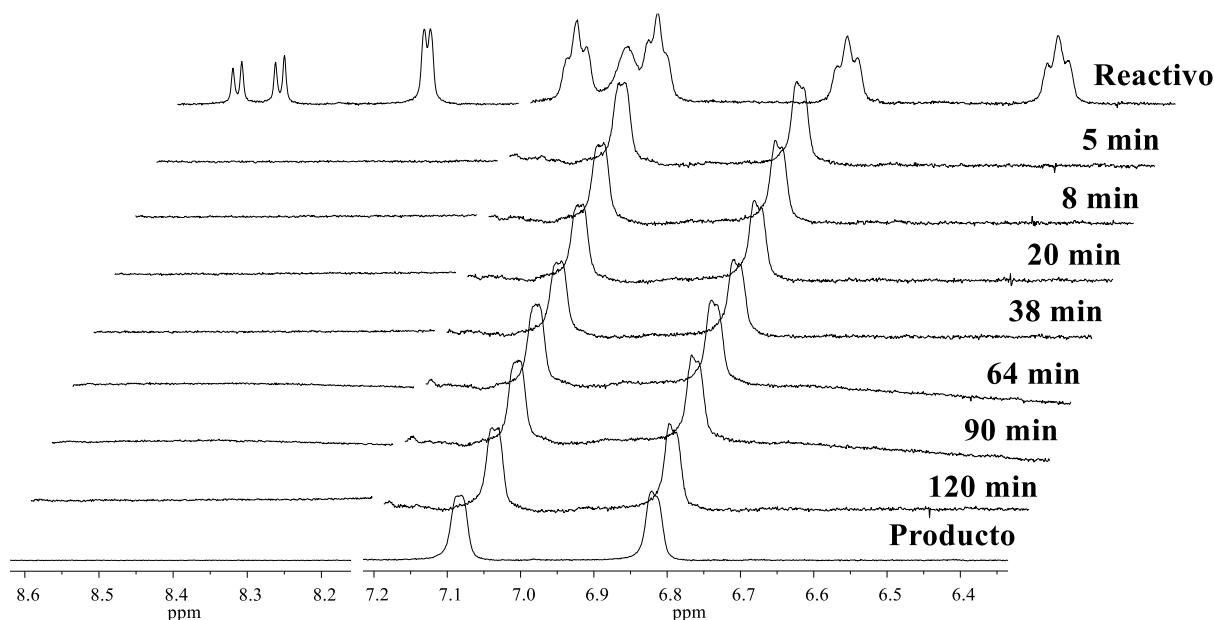


Figura 4.45. Espectros de RMN ^1H de la reacción de deshidratación de T5 en función del tiempo (200 MHz para ^1H).

Al observar que un mayor tiempo de reacción no producía pérdidas de producto, se buscó descartar que la formamida se descompusiera a tiempos muy cortos, y confirmar de esta manera que la reacción ocurría cuantitativamente antes de los primeros 5 minutos. Para ello, se decidió seguir la reacción por RMN como se describió previamente, pero con el agregado de un estándar interno que permitiera observar si la cantidad de reactivo y producto antes y después de la reacción se mantenía constante.

Se eligió como patrón interno al 4-dinitrobenceno, cuyas señales aromáticas se encuentran desplazadas a campos más bajos y por lo tanto no interfieren con las de reactivo ni

producto. Así, se preparó una solución de formamida, iodo, trietilamina y 4-dinitrobenceno en cloroformo deuterado, y tras obtener su espectro de RMN ^1H (200 MHz) a tiempo cero (“0 min”) se agregó trifenilfosfina, se agitó y se obtuvo su espectro (“3 min”). Como se puede observar en la *Figura 4.46*, la región aromática del espectro a los 3 minutos ya había cambiado por completo, análogamente a lo observado anteriormente.

Por su parte, la integración relativa de la señal del metileno del puente (NCH_2N) respecto a la del patrón interno no varió, confirmando que la reacción había ocurrido cuantitativamente. Las pequeñas diferencias entre los espectros a tiempo cero y del reactivo por un lado (*Figura 4.46 a y b*) y los espectros a tiempo final y del producto por el otro (*Figura 4.46 c y d*) pueden deberse a las diversas especies presentes en el medio de reacción.

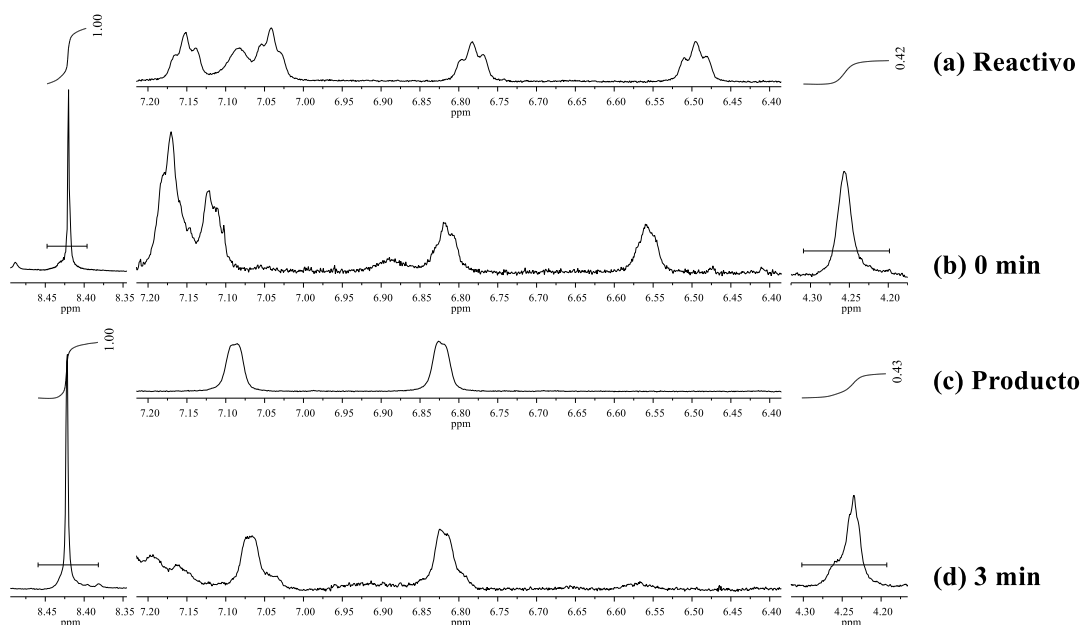


Figura 4.46. Espectros de RMN ^1H de reactivo **T5** (a), producto **T6** (c) y en función del tiempo para la reacción de deshidratación de **T5** con agregado de estándar interno (b y d) (200 MHz para ^1H).

Confirmado entonces que la reacción era cuantitativa y que el bajo rendimiento se debía a la descomposición del producto por acción de la sílica de la columna, se optó por variar las condiciones de purificación. Considerando que la técnica de iodo/trifenilfosfina sería de muy difícil purificación por otras vías (fundamentalmente por la presencia de restos de trifenilfosfina sin reaccionar), se evaluaron las otras dos metodologías descriptas, es decir, las basadas en trifosgeno y en oxiclورو de fósforo.

Se intentó inicialmente purificar la fase orgánica tras realizar la reacción con trifosgeno por diversas técnicas, tales como cromatografía en columna en sílica con agregado de trietilamina (para neutralizar la acidez de la sílica), cromatografía en columna en fase reversa y partición ciclohexano/metanol, pero sólo se produjo la descomposición progresiva del producto. Se repitió entonces la metodología basada en oxiclورو de fósforo, agregando gota a gota el agente deshidratante disuelto en diclorometano y manteniendo la reacción por 15 minutos a 0 °C, purificando en este caso por dilución con un gran volumen de ciclohexano y lavado con pequeños volúmenes de agua/metanol. Se obtuvo en este caso un sólido blanco en rendimiento cuantitativo, que tanto por CCD como por RMN se encontraba puro.

De esta manera, se confirmó que la reacción ocurría cuantitativamente y se encontró la combinación ideal de metodologías de reacción y purificación, logrando obtener el producto deseado con un rendimiento significativamente superior al reportado por Lützen a partir de la diamina (96 % en lugar de 20 %) (*Figura 4.47*). En aquel caso, el grupo de Lützen realizó la formilación por reflujo de la amina en formiato de etilo en presencia de ácido *p*-toluensulfónico, y el crudo de reacción se deshidrató empleando diclorofosfonato de etilo y trietilamina en diclorometano, con una purificación posterior por columna cromatográfica en sílica (usando una mezcla de elución con agregado de trietilamina) que a la luz de los resultados ya descriptos podría ser la causa del bajo rendimiento.

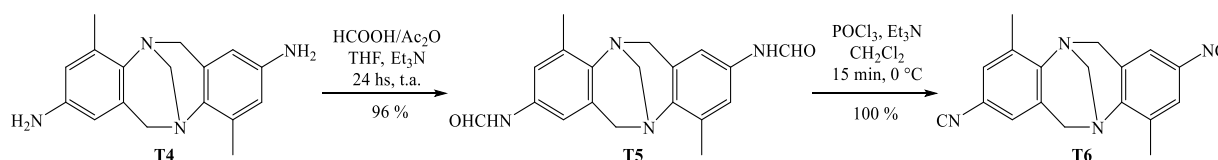


Figura 4.47. Ruta sintética empleada para la obtención del compuesto **T6**.

Si bien no se halló en bibliografía información específica respecto a la descomposición de isonitrilos por acción de la sílica, sí se sabe que algunos isonitrilos son sensibles a medios ácidos, y que además pueden isomerizar al nitrilo correspondiente y también polimerizar ya sea espontáneamente o en presencia de catálisis ácida^{20,70–73}. En efecto, la polimerización del compuesto dentro de la columna cromatográfica permitiría comprender el hecho de que sólo se haya obtenido el compuesto deseado pero en un bajo rendimiento, y no se observaran productos secundarios. Zhu⁷³, uno de los autores más prolífico en el campo de los isonitrilos, incluso remarcó recientemente que los isonitrilos aromáticos tienen menor estabilidad que los alifáticos, lo que sustenta aún más las dificultades observadas experimentalmente.

Una vez obtenida la diisociano-BT **T6**, se evaluó como prueba de concepto la factibilidad de su uso en la reacción multicomponente de Ugi de modo tal de obtener ésteres análogos a los compuestos sintetizados previamente (de la naturaleza de los productos **TU4**–**TU11**) con una geometría diferente. Se eligió para ello mantener las mismas condiciones experimentales y emplear el ácido carboxílico 3,5-disustituido (**A9** o **A10**) y formaldehído como componente carbonílico, y ensayar la utilización de diversas aminas comerciales.

A fines comparativos con los análogos **TU9** y **TU12** se utilizaron etilglicina (en lugar de isocianoacetato de etilo) y 2-naftilamina (en lugar de 2-naftilisonitrilo), y en el intento de ampliar el abanico de aplicación de la reacción se probaron diversos cromóforos comerciales como 7-amino-4-trifluorometil cumarina y carbostirilo-124. En los primeros dos casos se obtuvieron los productos buscados **TU15** y **TU16** con rendimientos de 24 % y 26 % respectivamente, pero en los últimos dos no hubo reacción (*Figura 4.48*).

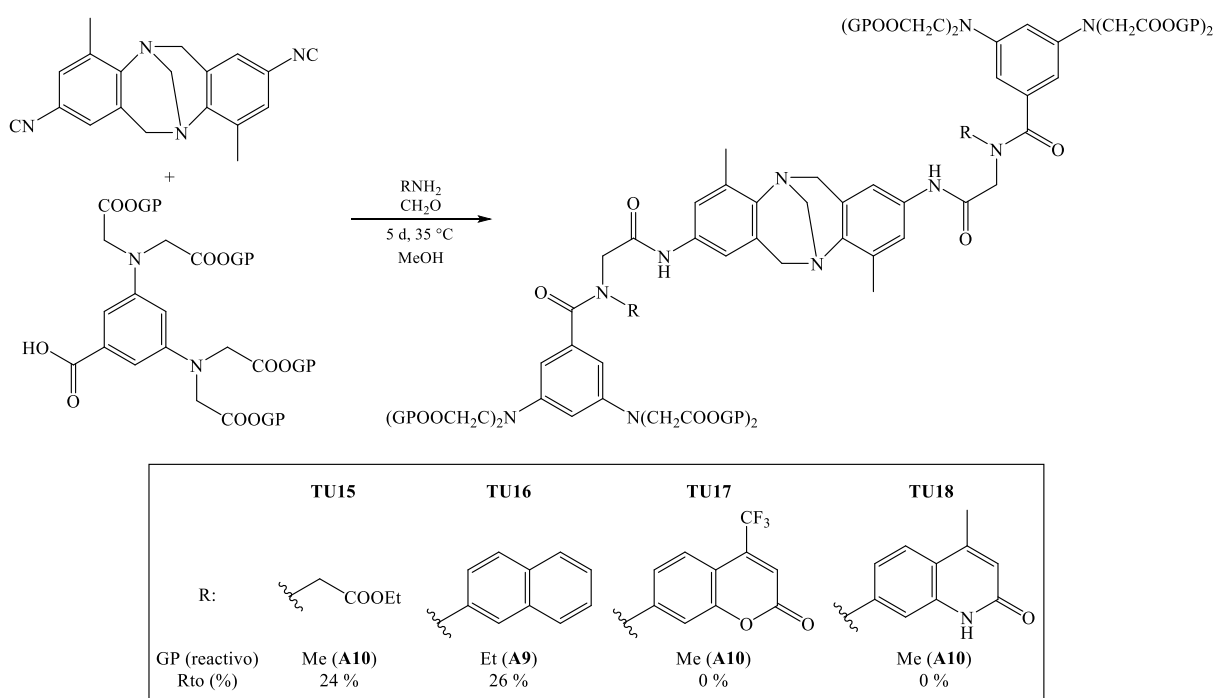


Figura 4.48. Reacciones multicomponente de Ugi realizadas utilizando la diisociano-BT **T6**, los ácidos carboxílicos sintetizados **A9** o **A10**, formaldehído y diversas aminas.

La identidad de los productos **TU15** y **TU16** fue confirmada por RMN, observándose tanto las señales provenientes de cada uno de los componentes de la RMC de Ugi por separado como los diagnósticos de la efectividad de la reacción mencionados previamente. En la *Figura 4.49* se presentan los espectros de ^1H y de ^{13}C de **TU16** que, como se verá luego, son más

sencillos que los de **TU15**. Los espectros presentan todas las señales esperadas, incluyendo al metileno proveniente del formaldehído (hidrógenos como dos dobletes con acoplamiento fuerte en ca. 4,65 ppm y carbono en 56,8 ppm), lo que garantiza la presencia del producto deseado. Los detalles del núcleo de la base de Tröger y de la región aromática se verán posteriormente en las Figuras 4.51 y 4.52 respectivamente.

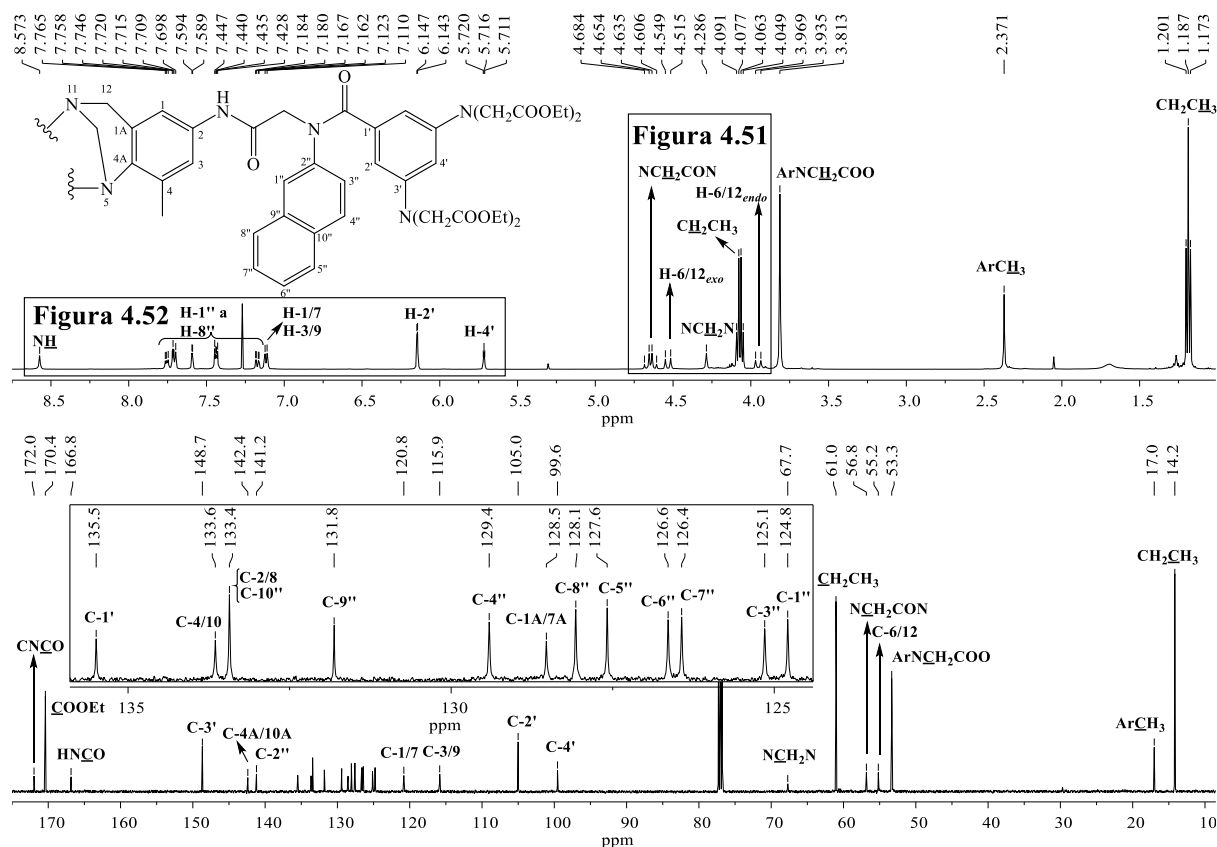


Figura 4.49. Espectros de RMN ^1H (arriba) y ^{13}C (abajo) de **TU16** en CDCl_3 (500 MHz para ^1H).

Los espectros bidimensionales permiten también analizar por un lado la presencia de los distintos componentes de la reacción y por otro la conexión entre todos ellos (Figura 4.50). Así, en el espectro COSY pueden observarse las correlaciones propias del núcleo diazocínico de la base de Tröger, del naftilo proveniente de la amina y de la benzamida y el etilo proveniente del ácido. En tanto, en el espectro HMBC se observa la correlación entre los hidrógenos del metileno proveniente del formaldehído y carbonos originados en los otros tres componentes (C-2'' de la amina, HNCO del isonitrilo y CNCO del ácido carboxílico).

La región del espectro de ^1H que comprende las señales del núcleo diazocínico de la base de Tröger de **TU16** es en este caso muy parecida en cuanto a los desplazamientos químicos

a la de la diformamida **T5**, ya que en ambos casos los anillos aromáticos están unidos a un grupo —NHCO— . Esto puede observarse en la *Figura 4.51*, en la que también se observan el cuarteto del metileno del etilo y los dos dobletes fuertemente acoplados del metileno NCH_2CON proveniente del formaldehído. Esta última señal se encuentra desplazada a campos más bajos que para los análogos de la sección anterior, en la que la base de Tröger se utilizó como amina.

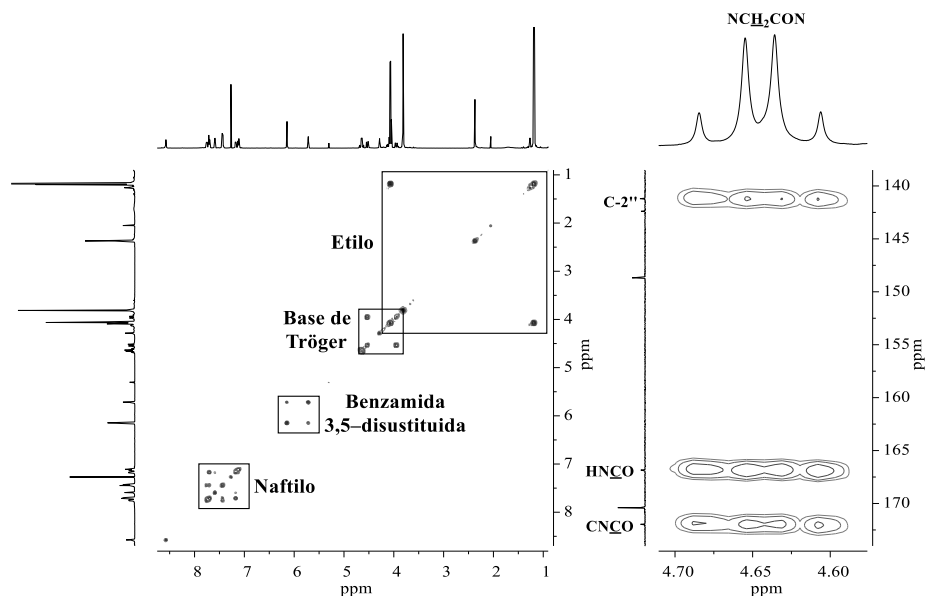


Figura 4.50. Espectros de RMN bidimensionales COSY (izquierda) y sección de HMBC (derecha) de **TU16** en CDCl_3 (500 MHz para ^1H).

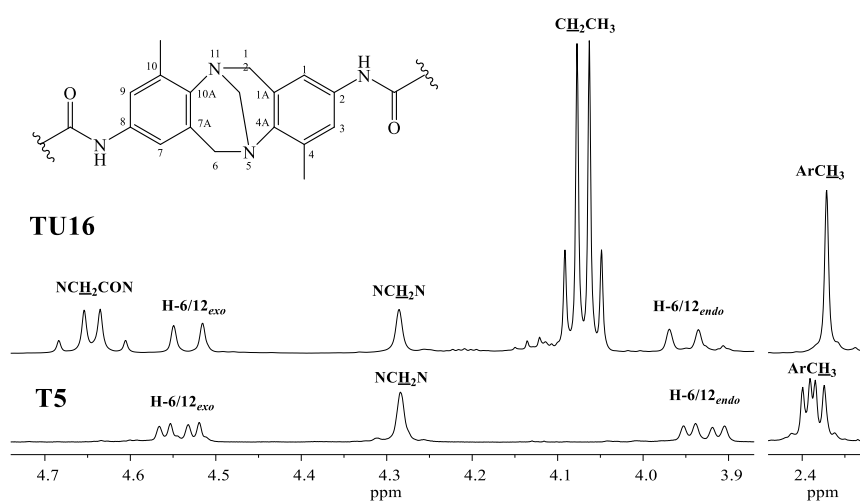


Figura 4.51. Sección de los espectros de RMN ^1H de **TU16** (arriba) y **T5** (abajo) en CDCl_3 (500 MHz para ^1H).

En cuanto a la región aromática, el espectro ^1H es similar al del compuesto relacionado **TU12**, que contiene las mismas subunidades pero con distinta conectividad. No obstante, se tienen desplazamientos químicos significativamente diferentes para los protones del núcleo Tröger (ahora unido a un nitrógeno de amida secundario y no terciario) y para los hidrógenos del naftilo en posición *orto* al nitrógeno, que ahora corresponde a una amida terciaria y no secundaria (Figura 4.52). También es distinta la posición del hidrógeno unido a nitrógeno, que en **TU12** era vecino al naftilo y en éste a la base de Tröger.

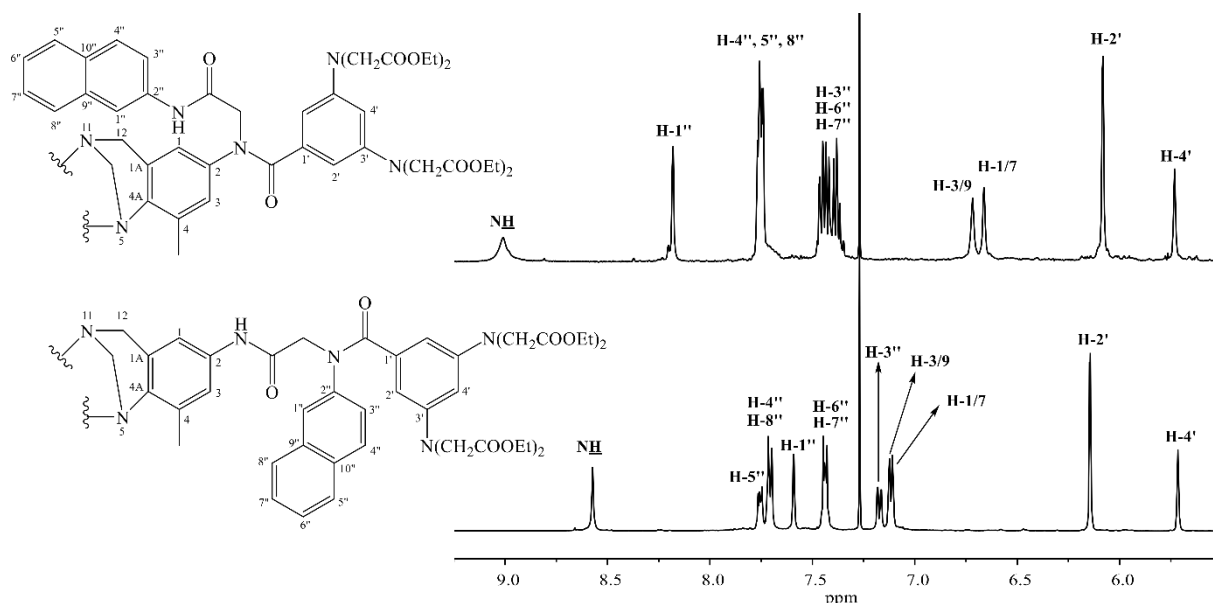


Figura 4.52. Sección de los espectros de RMN ^1H de **TU12** (arriba) y **TU16** (abajo) en CDCl_3 (500 MHz para ^1H).

Como se observa en la Tabla 4.6, el cambio de conectividad en el producto también provoca modificaciones en las señales de ^{13}C , fundamentalmente en los núcleos de la base de Tröger y del naftilo en posiciones *ipso*, *orto* y *para* a los nitrógenos. Estas posiciones son las más sensibles al cambio de la naturaleza de ambas amidas, que son secundaria y terciaria respectivamente en **TU16** en lugar de la inversa en **TU12**.

En cuanto al compuesto **TU15**, los espectros de RMN fueron más complejos que los de **TU16**, ya que evidencian distintos confórmeros como resultado de la configuración del enlace N–CO, al igual que para la formamida **T5**. No obstante, en el caso de **TU15** se observan sólo dos juegos de señales como en las monoformamidas, con una relación aproximada 56:44 entre los dos confórmeros, según se desprende de la integración de las señales NH en 9,6 ppm y 8,9 ppm respectivamente. Por analogía con el compuesto **T5**, que como se mencionó previamente se analizará en detalle en el Capítulo 5, se esperaría que la señal a campos más bajos

correspondiera a la conformación *E*, aunque en este caso no es posible confirmarlo experimentalmente al no tratarse de una formamida y no tenerse un acoplamiento vecinal.

	¹ H / ppm		¹³ C / ppm	
	TU12	TU16	TU12	TU16
CN <u>C</u> O	—	—	171,5	172,0
<u>H</u> N <u>C</u> O	9,00	8,57	167,3	166,8
1/7	6,65	7,11	122,3	120,8
2/8	—	—	139,4	133,4
3/9	6,71	7,12	127,6	115,9
4/10	—	—	134,9	133,6
1A/7A	—	—	129,2	128,5
4A/10A	—	—	145,3	142,4
N <u>C</u> H ₂ N	4,21	4,29	66,9	67,7
H-6/12 _{exo}	4,49	4,53	54,3	55,2
H-6/12 _{endo}	4,00	3,95		
N <u>C</u> H ₂ CON	4,54*	4,65*	56,9	56,8
Ar-CH ₃	2,25	2,37	17,0	17,0
1''	8,17	7,60	116,6	124,8
2''	—	—	135,4	141,2
3''	7,41*	7,17	120,0	125,1
4''	7,75*	7,71	128,6	129,4
5''	7,75*	7,76	127,6	127,6
6''	7,41*	7,43	124,9	126,6
7''	7,41*	7,45	127,5	126,4
8''	7,75*	7,71	126,4	128,1
9''	—	—	133,8	131,8
10''	—	—	130,6	133,4
1'	—	—	135,1	135,5
2'	6,07	6,15	105,1	105,0
3'	—	—	148,5	148,7
4'	5,72	5,72	99,3	99,6

Tabla 4.6. Señales destacadas de RMN ¹H y ¹³C de TU12 y TU16 en CDCl₃.

*centro de la señal.

La Figura 4.53 presenta los espectros bidimensionales HSQC y COSY de **TU15**, que permiten observar las correlaciones entre distintos núcleos de la molécula. En el espectro COSY se verifica la presencia de protones tanto de la base de Tröger como del isonitrilo (etilo) y del ácido carboxílico (benzamida 3,5-disustituída), mientras que el espectro HSQC permite asignar todas las señales de carbonos e hidrógenos directamente unidos y en particular distinguir al metileno NCH_2CON proveniente del formaldehído. Además, para algunos casos se evidencia la presencia de dos confórmeros en la correlación de distintas señales de ^1H con señales de ^{13}C prácticamente idénticas.

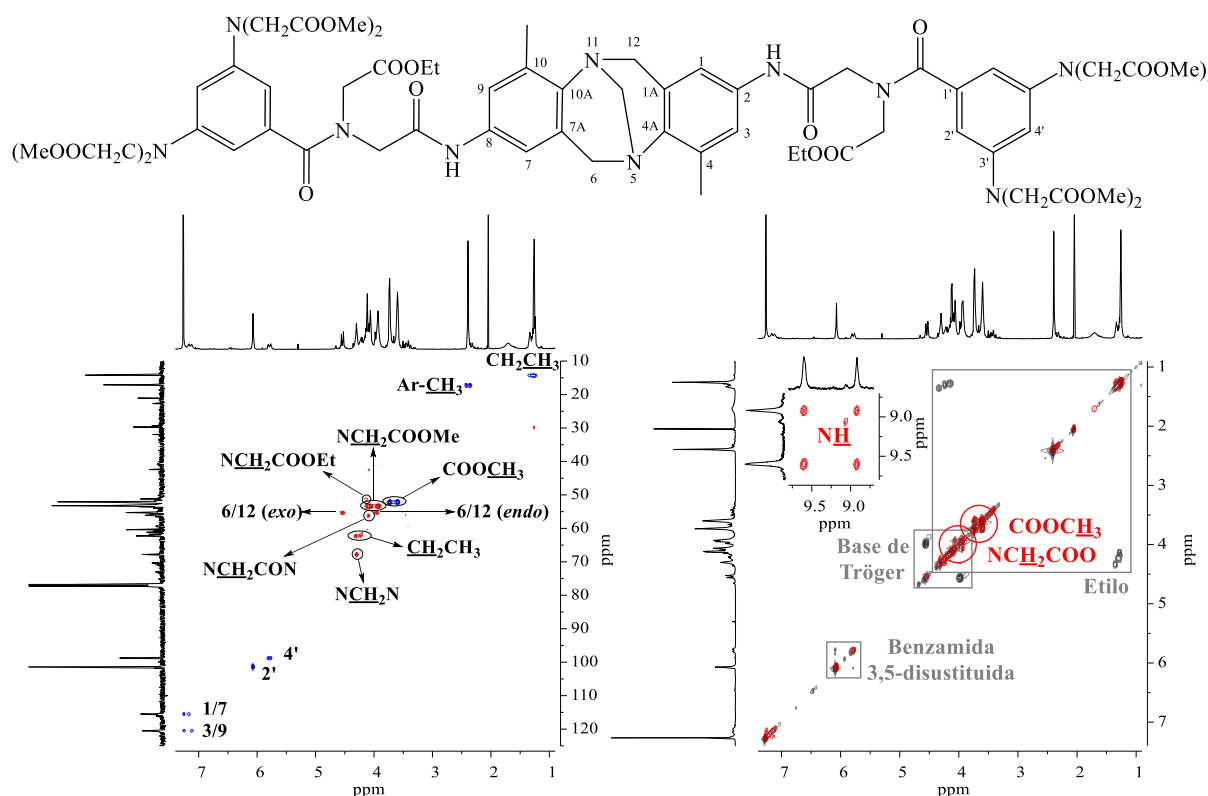


Figura 4.53. Espectros de RMN bidimensionales HSQC–DEPT (izquierda, con señales CH y CH₃ en azul y CH₂ en rojo) y COSY y NOESY/EXSY superpuestos (derecha, rojo para señal de intercambio y gris para correlación COSY).

La existencia de estos confórmeros puede ser confirmada también a través de un espectro bidimensional de intercambio EXSY (NOESY en este caso), en el que se observa la correlación de los hidrógenos correspondientes al mismo núcleo en los distintos confórmeros, con signo distinto al dado por el efecto NOE (Figura 4.53). Esta correlación es particularmente evidente para los hidrógenos NH y para el metileno y metilo de las cadenas externas (en torno a 4,0 ppm y 3,7 ppm respectivamente). Estos últimos dos casos corresponden a señales que

tienen una gran integración (ocho y doce hidrógenos por cada NH respectivamente) y por lo tanto se facilita su visualización, aun cuando son núcleos muy lejanos a la fuente de diferencias conformacionales.

Como se mencionó previamente, se ensayó en última instancia la RMC de Ugi empleando los cromóforos comerciales 7-amino-4-trifluorometil cumarina y carbostirilo-124. Sin embargo, en las mezclas crudas de reacción no se observó producto en cantidad considerable sino fundamentalmente los reactivos sin reaccionar. Esto pudo deberse a la baja solubilidad de ambas aminas comerciales en metanol, dando lugar a suspensiones y no a soluciones homogéneas. Una optimización de las condiciones de reacción (tiempo, temperatura y eventual utilización de otros solventes o mezclas de solventes) quedó fuera del alcance de la presente Tesis.

Nuevamente el ensayo de la RMC de Ugi con el uso alternativo de la base de Tröger como isonitrilo permitió verificar la potencialidad de esta metodología en la construcción de bibliotecas de compuestos para su estudio como ligandos de lantánidos. En este caso fue posible obtener dos de los cuatro compuestos propuestos y caracterizarlos adecuadamente por espectroscopía de RMN y espectrometría de masa. Aun en los casos en los que se obtuvieron exitosamente los productos deseados los rendimientos fueron bajos, lo que indica que se requiere un estudio más profundo sobre las condiciones de reacción óptimas a utilizar.

4.3. Conclusiones

El trabajo realizado en el presente **Capítulo** permitió la síntesis de la familia de potenciales ligandos de lantánidos **L4**, la cuarta y última diseñada en esta Tesis, consistente en los compuestos **TU1**, **TU2** y **TU3**. Los productos fueron obtenidos con buenos rendimientos globales en rutas sintéticas convergentes con un total de ocho pasos de reacción y tanto los compuestos finales como sus precursores fueron caracterizados satisfactoriamente por espectroscopía de resonancia magnética nuclear y por espectrometría de masa.

Se utilizó como paso clave a la reacción multicomponente de Ugi como estrategia para obtener productos complejos en un único paso de reacción a partir de los precursores adecuados, consistentes en el esqueleto de la base de Tröger y en la unidad de tipo aminobenzoato que se busca que actúe simultáneamente como cromóforo y en la coordinación de los iones metálicos. Se incorporaron además dos brazos coordinantes adicionales a través del isonitrilo escogido, en

tanto que como último componente de la reacción multicomponente se utilizó formaldehído por simplicidad.

Las condiciones de reacción y los aspectos centrales de los espectros de RMN de los productos se estudiaron a través del ensayo previo de la reacción con sustratos comerciales, en los que se variaron los distintos componentes poniendo en evidencia la potencialidad de la reacción de Ugi en química combinatoria. Esta ventaja también fue explorada finalmente en cuanto a la utilización de distintos isonitrilos –tanto comerciales como sintéticos– e invirtiendo la funcionalidad de dos de los componentes. Para ello se sintetizaron la diformamido–BT **T5** y la diisociano–BT **T6**, que además de su utilidad en la ruta sintética diseñada serán estudiadas en el próximo **Capítulo** en cuanto a sus propiedades espectroscópicas.

4.4. Referencias

1. Ugi, I.; Fetzer, U.; Eholzer, U.; Knupfer, H.; K. Offermann. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1965**, 4 (6), 472–484.
2. Nielson, D. O.; Larsen, M. L.; Willett, R. D.; Legg, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93 (20), 5079–5082.
3. Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1869**, 146, 119.
4. Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1868**, 146, 124.
5. Gautier, A. *Ann. Chim.* **1869**, 17, 218–223.
6. Hofmann, A. W. *C. R. Acad. Sci.* **1867**, 65, 484.
7. Hofmann, A. W. *Chem. Ber.* **1870**, 3, 766–774.
8. Hofmann, A. W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1868**, 146, 107–112.
9. Hofmann, A. W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 144, 114–119.
10. Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 239.
11. Ugi, I.; R. Meyr. *Angew. Chemie* **1958**, 70, 702.
12. Gautier, A. *Ann. Chim.* **1869**, 17, 203–208.
13. Gautier, A. *Ann. Chim.* **1869**, 17, 103–111.
14. Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106 (1), 17–89.
15. Lindemann, H.; Wiegrebe, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, 63, 1650.
16. Sidgwick, N. V. *Chem. Rev.* **1931**.
17. Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 270, 267–335.

18. Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1899**, 309, 126.
19. Ramozzi, R.; Chéron, N.; Braïda, B.; Hiberty, P. C.; Fleurat-Lessard, P. *New J. Chem.* **2012**, 36 (5), 1137–1140.
20. Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2000**, 39, 3168–3210.
21. Passerini. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181–201.
22. Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chemie* **1959**, 71 (11), 373–388.
23. Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chemie* **1960**, 72 (8), 267–268.
24. Wang, Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; Wiley-Interscience, 2010.
25. Mumm, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 887.
26. Mumm, O.; Hesse, H.; Volquartz, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, 48, 379–391.
27. Marcaccini, S.; Chimica, D. *Nat. Protoc.* **2007**, 2 (3), 632–639.
28. Günther, H. *NMR Spectroscopy. Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry*, 3ra ed.; Wiley-VCH, Ed.; 2013.
29. *Combinatorial Chemistry. Synthesis, Analysis, Screening*; Jung, G., Ed.; Wiley-VCH, 1999.
30. *Handbook of Combinatorial Chemistry. Drugs, Catalysts, Materials*; Nicolaou, K. C., Hanko, R., Hartwig, W., Eds.; Wiley-VCH, 2002.
31. Mao, J.-G. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251 (11–12), 1493–1520.
32. Zhou, T.; Yi, F.-Y.; Li, P.-X.; Mao, J. *Inorg. Chem.* **2010**, 49 (3), 905–915.
33. Tang, S.-F.; Song, J.-L.; Li, X.-L.; Mao, J.-G. *Cryst. Growth Des.* **2007**, 7 (2), 360–366.
34. Ying, S.-M.; Mao, J.-G. *Cryst. Growth Des.* **2006**, 6 (4), 964–968.
35. Salaam, J.; Tabti, L.; Bahamyirou, S.; Lecointre, A.; Hernandez Alba, O.; Jeannin, O.; Camerel, F.; Cianférani, S.; Bentouhami, E.; Nonat, A. M.; Charbonnière, L. *J. Inorg. Chem.* **2018**, 57 (10), 6095–6106.
36. Starck, M.; Ziessel, R. *Dalt. Trans.* **2012**, 41 (43), 13298.
37. Ruan, J.; Yu, Y.; Liu, Y.; Wu, G.; Gao, J.; Ma, D. *Polyhedron* **2019**, 163, 114–120.
38. Féau, C.; Klein, E.; Dosche, C.; Kerth, P.; Lebeau, L. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7 (24), 5259.
39. Féau, C.; Klein, E.; Kerth, P.; Lebeau, L. *Synth. Met.* **2009**, 159 (5–6), 528–536.
40. Féau, C.; Klein, E.; Kerth, P.; Lebeau, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17 (6), 1499–1503.
41. Alonso, M.-T.; Brunet, E.; Juanes, O.; Rodríguez-Ubis, J.-C. *J. Photochem. Photobiol.*

- A Chem.* **2002**, 147 (2), 113–125.
42. Vithanarachchi, S. M.; Kovacs, D.; Borbas, K. E. *Inorganica Chim. Acta* **2017**, 460, 148–158.
43. Plush, S. E.; Clear, N. A.; Leonard, J. P.; Fanning, A. M.; Gunnlaugsson, T. *Dalt. Trans.* **2010**, 39 (15), 3644–3652.
44. Stomeo, F.; Lincheneau, C.; Leonard, J. P.; O'Brien, J. E.; Peacock, R. D.; McCoy, C. P.; Gunnlaugsson, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (28), 9636–9637.
45. Wang, Y.; Wu, Y.; Zhou, C.; Cao, L.; Yang, H. *Inorg. Chem. Commun.* **2018**, 89, 5–9.
46. Kovacs, D.; Lu, X.; Mészáros, L. S.; Ott, M.; Andres, J.; Borbas, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139 (16), 5756–5767.
47. Donmez, M.; Yilmaz, M. D.; Kilbas, B. *J. Hazard. Mater.* **2017**, 324, 593–598.
48. Cantuel, M.; Lincheneau, C.; Buffeteau, T.; Jonusauskaite, L.; Gunnlaugsson, T.; Jonusauskas, G.; McClenaghan, N. D. *Chem. Commun.* **2010**, 46 (14), 2486–2488.
49. Quici, S.; Cavazzini, M.; Raffo, M. C.; Botta, M.; Giovenzana, G. B.; Ventura, B.; Accorsi, G.; Barigelletti, F.; Concetta, M.; Botta, M.; Battista, G.; Ventura, B.; Accorsi, G.; Barigelletti, F. *Inorganica Chim. Acta* **2007**, 360 (8), 2549–2557.
50. Ge, P.; Selvin, P. R. *Bioconjug. Chem.* **2004**, 15 (5), 1088–1094.
51. Mohamadi, A.; Miller, L. W. *Bioconjug. Chem.* **2016**, 27 (10), 2540–2548.
52. Ge, P.; Selvin, P. R. *Bioconjug. Chem.* **2003**, 14 (5), 870–876.
53. Kovacs, D.; Phipps, D.; Orthaber, A.; Borbas, K. E. *Dalt. Trans.* **2018**, 47 (31), 10702–10714.
54. Chen, J.; Selvin, P. R. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2000**, 135 (1), 27–32.
55. *Isonitrile Chemistry*; Ugi, I., Ed.; Academic Press, 1971.
56. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II Vol. 3*; Katritzky, A. R., Taylor, R. J. K., Jones, K., Eds.; Elsevier, 2004.
57. Walborsky, H. M.; Niznik, G. E. *J. Org. Chem.* **1972**, 37 (2), 187–190.
58. Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (22), 7122–7123.
59. Abraham, R. J.; Griffiths, L.; Perez, M. *Magn. Reson. Chem.* **2013**, 51 (3), 143–155.
60. Wang, X.; Wang, Q.-G.; Luo, Q.-L. *Synthesis (Stuttg.)* **2015**, No. 47, 49–54.
61. Stephany, R. W.; de Bie, M. J. A.; Drenth, W. *Org. Magn. Reson.* **1974**, 6, 45–47.
62. Skorna, G.; Ugi, I. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1977**, 16, 259–260.
63. Eckert, H.; Forster, B. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1987**, 26 (9), 894–895.
64. Costa, S. P. G.; Maia, H. L. S.; Pereira-Lima, S. M. M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1,

1475–1479.

65. Jarzebski, A.; Bannwarth, C.; Tenten, C.; Benkhäuser, C.; Schnakenburg, G.; Grimme, S.; Lützen, A. *Synthesis (Stuttg)*. **2015**, 47, 3118–3132.
66. Socha, A. M.; Tan, N. Y.; Laplante, K. L.; Sello, J. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18 (20), 7193–7202.
67. Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chemie* **1958**, 70 (22–23), 702–703.
68. Gilley, C. B.; Buller, M. J.; Kobayashi, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9 (18), 3631–3634.
69. Tobisu, M.; Koh, K.; Furukawa, T.; Chatani, N. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, 51 (45), 11363–11366.
70. Mironov, M. A.; Kleban, M. I.; Mokrushin, V. S. *Mendeleev Commun.* **2002**, 11 (3), 114–115.
71. Mironov, M. A.; Tokareva, M. I.; Ivantsova, M. N.; Mokrushin, V. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, 40 (6), 847–853.
72. Millich, F. *Chem. Rev.* **1972**, 72 (2), 101–113.
73. Giustiniano, M.; Basso, A.; Mercalli, V.; Massarotti, A.; Novellino, E.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46 (5), 1295–1357.
74. Borak, J.; Diller, W. F. *J. Occup. Environ. Med.* **2001**, 43 (2), 110–119.

CAPÍTULO 5

Propiedades espectroscópicas de bases de Tröger sencillas

5.1. Introducción

Si bien las bases de Tröger se conocen desde hace más de 130 años y se han empleado en numerosas oportunidades como bloque de construcción fundamental en la preparación de compuestos de diversas naturalezas y para su uso en variadas aplicaciones, es muy poco lo que se ha profundizado respecto a las propiedades de las estructuras más sencillas. Como se mencionó en el **Capítulo 1**, uno de los pocos estudios sistemáticos fue el del grupo de Elguero¹, que analizó computacionalmente el ángulo entre los planos de los anillos aromáticos y la flexibilidad del esqueleto, entre otros.

En cuanto a las propiedades espectroscópicas, en algunos trabajos se realizaron estudios respecto a las señales de RMN, tanto de compuestos disimétricos como asimétricos y por vías experimentales y teóricas. Por ejemplo, la publicación de Elguero previamente mencionada analizó la Base de Tröger original **1**, mientras que en otro trabajo² el mismo grupo sintetizó y estudió el compuesto asimétrico con sustituyentes nitro y metoxilo en uno y otro anillo aromático de la dibenzodiazocina respectivamente. Estos trabajos ayudaron a la interpretación de espectros de RMN de moléculas más complejas, por ejemplo poniendo en evidencia los diversos acoplamientos presentes entre núcleos de ^1H y ^{13}C que fueron descriptos a lo largo de la presente Tesis.

Por otro lado, y si bien las BTs se han empleado en numerosas oportunidades como bloque de construcción fundamental en la preparación de compuestos fluorescentes^{3–11}, es muy poco lo que se ha estudiado respecto a la fotofísica de las moléculas más simples. Hasta el momento, sólo el grupo de Rodembusch¹² realizó una caracterización espectroscópica de bases de Tröger pequeñas, incluyendo **1** y **2** y el éster de metilo **32** (Figura 5.1).

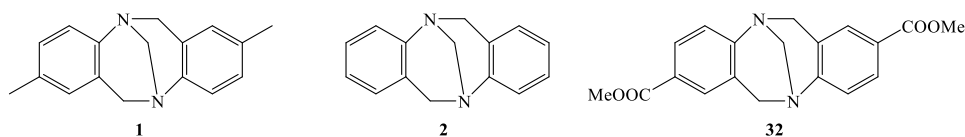


Figura 5.1. Estructura de las BTs estudiadas por Rodembusch¹².

Como se detallará más adelante, estas bases de Tröger presentan absorción en la región UV del espectro electromagnético, que puede ser asociada a transiciones electrónicas de tipo $\pi\pi^*$, y fluorescen en la región del violeta-azul (corrimientos de Stokes entre 50 y 115 nm) con

tiempos de vida característicos de unos pocos nanosegundos y rendimientos cuánticos de hasta 17 %.

Además, **32** presentó un importante solvatocromismo, fenómeno consistente en la variación de la longitud de onda de emisión y/o absorción en distintos solventes, y que se relaciona fundamentalmente con diferencias de polaridad entre el estado fundamental de una especie y el estado excitado alcanzado por absorción de luz. Este efecto resulta de particular interés por ejemplo en el campo de la microscopía de fluorescencia, ya que estas moléculas no son sensibles sólo a la polaridad del seno del medio en el que se encuentran sino también a la de su microambiente, por lo que pueden permitir la visualización diferencial de distintas partes de una célula. Al tratarse de compuestos “inteligentes” que varían alguna propiedad según su entorno, sus campos de aplicación también incluyen los sensores ópticos, la fotovoltaica y la electrónica molecular, entre otros^{13–17}.

Se buscó entonces profundizar en el conocimiento de las propiedades fotofísicas de BTs sencillas analizando algunos de los compuestos sintetizados. Se propuso además como un desafío sintético adicional la obtención de la base de Tröger asimétrica **T7** (Figura 5.2), con un grupo amino en un extremo de la molécula y uno isociano en el otro. Si bien las bases de Tröger asimétricas no son desconocidas, sólo se describieron algunos en unas pocas publicaciones^{18–23}. Como se verá luego en detalle, la estrategia sintética desarrollada inicialmente para la obtención de **T7** contempla los mismos pasos que para la preparación de la diisociano–BT **T6**, pero con la particularidad de que se requiere que el paso de formilación ocurra sobre sólo uno de los grupos amino.

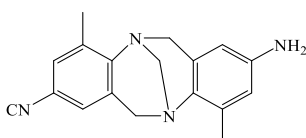


Figura 5.2. Estructura de la base de Tröger asimétrica **T7**.

La incorporación de un grupo dador y otro aceptor de electrones y/o protones resulta particularmente interesante por sí mismo, ya que según se desprende del comportamiento de compuestos similares como el 4-amino-4'-isocianobifenilo **33** y el 1-amino-5-isocianonaftaleno **34**, **T7** tiene la potencialidad de presentar solvatocromismo. Estos compuestos, sintetizados por el grupo de Kéki^{24,25}, muestran variaciones en el máximo de

emisión de fluorescencia de hasta 100 nm al pasar de un solvente apolar como hexano a uno prótico fuertemente polar como agua (*Figura 5.3*).

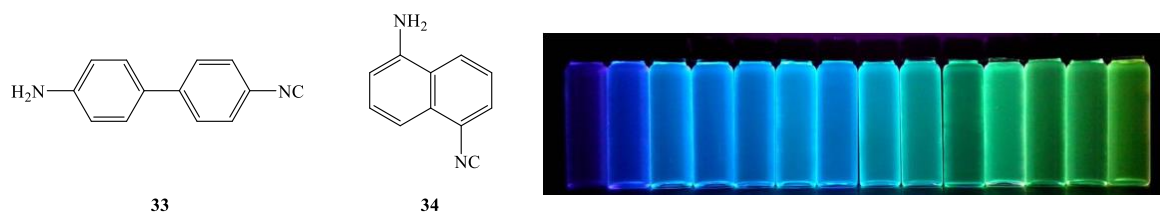


Figura 5.3. Estructura de los compuestos solvatocrómicos **33** y **34** (izquierda) y fotografía de soluciones de **34** en diferentes solventes –hexano a DMSO, de izquierda a derecha– bajo iluminación de luz de 365 nm (derecha)²⁵.

De esta manera, una vez sintetizado el compuesto asimétrico **T7** se abordó el análisis de sus propiedades fotofísicas, junto con las de los compuestos relacionados diamino–BT **T4** y diisociano–BT **T6**. Finalmente, se analizó la diformamida **T5** dada su similitud con las amidas que se sintetizaron como ligandos en el **Capítulo 3**, y el ácido dicarboxílico **T1** se estudió en metanol junto con los demás potenciales ligandos y será presentado en el próximo **Capítulo**. El diéster de etilo **T2** no fue considerado dada su similitud con el diéster de metilo **32**, mientras que el compuesto dinitrado **T3** presentó una muy baja solubilidad que imposibilitó su análisis (*Figura 5.4*).

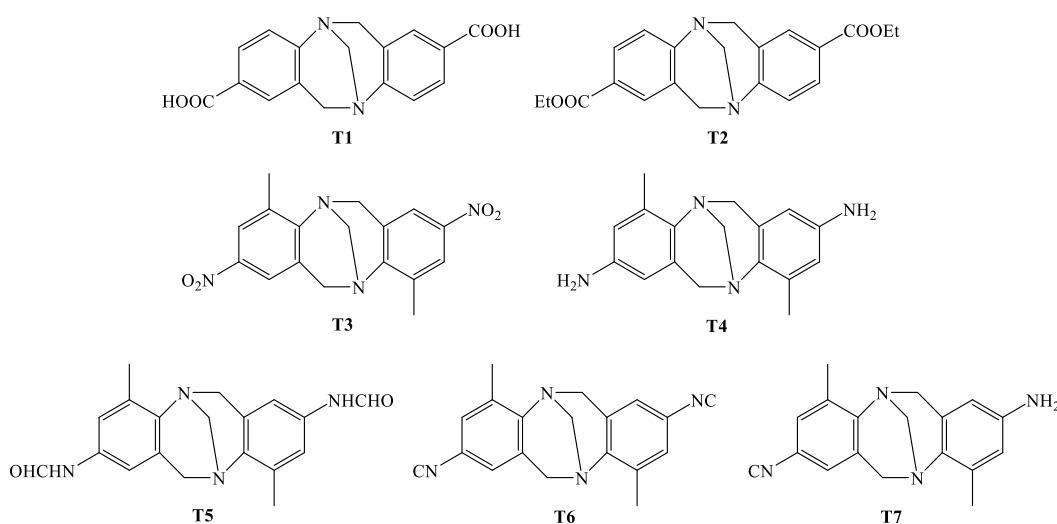


Figura 5.4. Estructura de las BTs simples **T1–T7** sintetizadas en la presente Tesis.

Por otro lado, una de las propiedades más interesantes de las bases de Tröger es la potencial comunicación de las dos porciones aromáticas de la dibenzodiazocina (y de sus

sustituyentes), que no se encuentran conjugados. Este fenómeno tampoco fue estudiado extensamente, encontrándose tan solo dos trabajos que hacen referencia a este aspecto. Por un lado, los grupos de Wilcox^{26,27} inicialmente y luego de Ams^{28,29} y Diederich³⁰ analizaron la atropoisomería[†] en balanzas de torsión construidas en torno a la base de Tröger, de modo de estudiar la interacción entre uno de los grupos aromáticos del núcleo dibenzodiazocínico y un sustituyente aromático del otro anillo.

Posteriormente, en un derivado de bistriarilamina de BT nuestro grupo encontró que el puente no conjugado sorprendentemente puede jugar un rol importante en la conexión electrónica. Medidas electroquímicas y de resonancia paramagnética electrónica (EPR, según sus siglas en inglés), así como cálculos realizados empleando CAM-B3LYP, mostraron una inesperadamente alta capacidad del puente alifático de conectar electrónicamente las arilaminas, lo que se refleja en las distribuciones de spin y carga. El principal factor que origina esta conexión electrónica es la naturaleza rígida del puente, que produce que los átomos de nitrógeno se enfrenten y por lo tanto los pares electrónicos libres ingresen al puente y al mismo tiempo se solapan con el sistema π de las arilaminas^{31,32}.

Como ya se mostró a lo largo de la presente Tesis, algunas de las moléculas sintetizadas evidencian a través de sus espectros de RMN que ambos sectores de la molécula no son independientes, y que los núcleos pueden ser sensibles a configuraciones de otros núcleos muy lejanos. Tal fue el caso por ejemplo del compuesto **TU5**, que como se mostró en el **Capítulo 4** presenta espectros de RMN consistentes con la presencia de los tres pares de enantiómeros en los que algunos núcleos tienen distinto desplazamiento químico según las configuraciones de todos los centros asimétricos, no sólo de los cercanos.

También se evidencia un efecto de este tipo en el caso de la diformamida **T5**, que como se describió en el **Capítulo 4** exhibe espectros de RMN complejos, con algunas señales triplicadas o cuadruplicadas. Este fenómeno puede ser entendido considerando que las configuraciones de los enlaces amida (*E* o *Z*) de ambas unidades formamida permiten la potencial coexistencia de distintos confórmeros (rotámeros) en equilibrio. No obstante, para ello no alcanza que la rotación del enlace N-C(O) sea suficientemente lenta, sino que además deben existir efectos de largo alcance que produzcan que la configuración de la formamida de un extremo de la molécula afecte a los núcleos del otro extremo. Se propuso entonces realizar un estudio más profundo de los espectros de RMN de **T5**, de modo de poder no sólo asignar

[†] Atropoisomería: estereoisomería surgida a partir de la rotación impedida de un enlace de tipo σ .

todas las señales a cada núcleo de cada rotámero sino también evaluar el comportamiento en distintos solventes y temperaturas. Este análisis se presentará en la última Sección del presente **Capítulo**.

5.2. Resultados y discusión

5.2.1. Síntesis de la 2-amino-8-isociano base de Troger asimétrica T7

Con el objetivo de sintetizar la base de Tröger asimétrica **T7**, se propuso el esquema retrosintético de la *Figura 5.5*, en el que el grupo isociano se obtiene a partir de una formamida y ésta a su vez a partir de la amina. Se debe entonces obtener en primera instancia la monoformamida asimétrica **T8**, que luego debería ser deshidratada para obtener el producto deseado.

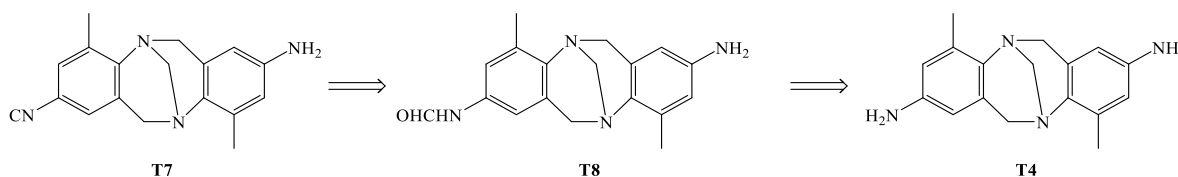


Figura 5.5. Esquema retrosintético propuesto para la obtención de la BT asimétrica **T7**.

La condición óptima teórica para realizar una reacción de este tipo, en la cual existen dos grupos funcionales idénticos susceptibles de sufrir la reacción química pero en la que se desea que sólo ocurra en uno de ellos, consiste en el empleo de exactamente un equivalente del agente con el que el sustrato reaccionará, en este caso el anhídrido fórmico acético. La utilización ya sea de un exceso o defecto de este agente produciría una disminución del rendimiento del producto deseado, a expensas de una mayor fracción de reactivo sin reaccionar o bien de la formación de una mayor proporción del producto de reacción en ambos sitios.

Esta predicción sólo es asequible teóricamente bajo ciertas hipótesis, que pueden abordarse desde un enfoque cinético. Para ello se considera inicialmente que tanto la diamina (reactivo, A) como la monoamina (producto, P) pueden reaccionar con el anhídrido mixto fórmico acético (R) para dar respectivamente la monoamina P o la diformamida **T5** (subproducto, S).

Así, si se postula que ambas reacciones son de orden uno en el sustrato (A o P) y de orden uno en el agente formilante (R), se podrá proponer un mecanismo de reacción en el que ambas reacciones se comportan como pasos elementales en un esquema cinético simplificado con dos reacciones consecutivas con un reactivo común (*Figura 5.6*). Este reactivo común produce un acoplamiento entre ambas reacciones que introduce una complejidad adicional al comportamiento cinético del sistema, y que deriva en que se pueda encontrar una solución analítica que conecta las concentraciones de las especies involucradas pero no una que las vincule con el tiempo³³.

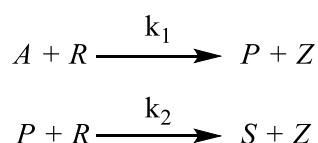


Figura 5.6. Esquema cinético simplificado de reacciones consecutivas con reactivo común. A : reactivo **T4**, P : producto **T7**, S : subproducto **T5**, R : agente formilante, Z : ácido acético.

A partir del esquema cinético descrito se pueden plantear las ecuaciones diferenciales simultáneas presentadas en las expresiones 5.1a–c.

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_1[A][R] \quad (5.1a)$$

$$\frac{d[P]}{dt} = k_1[A][R] - k_2[P][R] \quad (5.1b)$$

$$\frac{d[R]}{dt} = -k_1[A][R] - k_2[P][R] \quad (5.1c)$$

Para hallar la solución analítica, se propone como condición inicial que no hay presente monoformamida ni diformamida ($[P]_0 = [S]_0 = 0$) y como hipótesis que no hay ninguna otra reacción involucrada, por lo que el total de base de Tröger se conserva ($[A] + [P] + [S] = [A]_0$) y el anhídrido mixto sólo se consume por reacción con las bases de Tröger ($[R] = [R]_0 - [P] - 2[S]$). De esta manera, y a partir de los balances de masa, la ecuación de conservación adquiere la forma de la expresión 5.2, en la que $\Delta = 2[A]_0 - [R]_0$:

$$[P] = [R] - 2[A] + (2[A]_0 - [R]_0) = [R] - 2[A] + \Delta \quad (5.2)$$

Luego, como la concentración de $[A]$ es una función monótona decreciente, resulta conveniente hallar la dependencia de $[R]$ con $[A]$. Para ello se vinculan inicialmente las ecuaciones diferenciales, obteniendo la expresión 5.3, y de allí la expresión de $[R]$ en función de $[A]$ (ecuación 5.4).

$$\frac{d[R]}{d[A]} = 1 + \frac{k_2([R]-2[A]+\Delta)}{k_1[A]} \quad (5.3)$$

$$[R] = -\Delta + \frac{k_1-2k_2}{k_1-k_2}[A] + \left(\frac{[A]}{[A]_0}\right)^{k_2/k_1} \left([R]_0 + \Delta - \frac{k_1-2k_2}{k_1-k_2}[A]_0\right) \quad (5.4)$$

Por otro lado, como la diamina (*A*) tiene dos sitios de reacción posibles mientras que la monoamina (*P*) tiene uno solo, resulta intuitivo que la constante de velocidad de reacción de *A* con el anhídrido mixto (*R*), k_1 , sea mayor que la de *P* con *R*, k_2 . En particular, si se postula como hipótesis a primera aproximación que la probabilidad de que un grupo amino reaccione es independiente del grupo funcional en el otro extremo de la molécula y que las constantes de difusión no varían significativamente entre *A* y *P*, se alcanza que la constante de velocidad del primer paso es el doble que la del segundo, es decir que $k_1 = 2k_2$. Realizando esta suposición, se puede obtener una expresión para $[A]$, $[P]$ y $[S]$ cuando $[R] = 0$ (ecuaciones 5.5a–c), es decir, cuando ocurre la consumición total del reactivo formilante (tiempo infinito).

$$[A]_{[R]=0} = [A]_0 \left(\frac{\Delta}{[R]_0 + \Delta}\right)^2 \quad (5.5a)$$

$$[S]_{[R]=0} = \Delta - 2[A]_0 \left(\frac{\Delta}{[R]_0 + \Delta}\right)^2 \quad (5.5b)$$

$$[P]_{[R]=0} = [A]_0 - [A] - [S] \quad (5.5c)$$

Finalmente, reemplazando $[A]_0 = C_0$ y $[R]_0 = x \cdot C_0$, se tienen las ecuaciones 5.6a–c, que permiten expresar las concentraciones finales de las tres especies en función del número de equivalentes de agente formilante empleado.

$$\frac{[A]}{C_0} = \left(1 - \frac{x}{2}\right)^2 \quad (5.6a)$$

$$\frac{[P]}{C_0} = x - \frac{x^2}{2} \quad (5.6b)$$

$$\frac{[S]}{C_0} = \frac{x^2}{4} \quad (5.6c)$$

La representación gráfica de los rendimientos de las tres especies involucradas en función del número de equivalentes de anhídrido fórmico acético obtenidos a partir de estas ecuaciones se observa en la *Figura 5.7*. De esta manera, y según el análisis realizado bajo todas las hipótesis mencionadas, la máxima concentración de la monoformamida *P* se obtendrá cuando se emplee exactamente un equivalente del agente formilante ($x = 1$), caso en el que los rendimientos serán de un 50 % para el producto deseado y de un 25 % para la diamina sin reaccionar y para el subproducto diformilado.

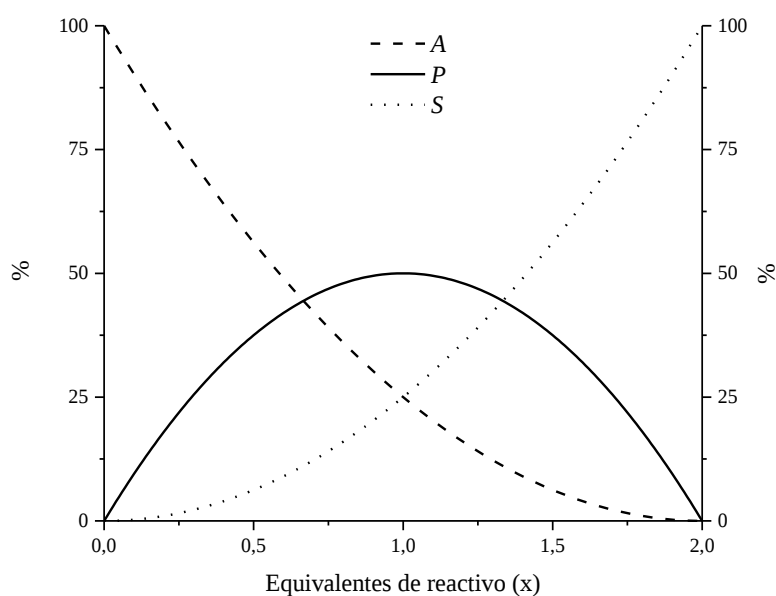


Figura 5.7. Rendimiento teórico de reactivo (A), producto (P) y subproducto (S) en función del número de equivalentes (x) de agente formilante a tiempo infinito.

Se realizó entonces la formilación de **T4** empleando un equivalente de anhídrido fórmico acético, obteniendo efectivamente los compuestos mono y diformilados junto con un remanente de reactivo. Se observó no obstante que los tres compuestos presentan un R_f prácticamente idéntico en cromatografía en capa delgada, por lo cual no resultó posible una separación eficiente por cromatografía en columna.

La *Figura 5.8* muestra que en la primera fracción (“Fr1”) se obtuvo tanto el producto monoformilado como la diamina sin reaccionar, lo que se evidencia por la presencia del doblete CHO [E] en 8,5 ppm y por el hecho de que las señales aromáticas del lado de la amina en 6,1 ppm y 6,4 ppm tengan una mucho mayor integración que las del otro. En tanto, en la segunda fracción (“Fr2”) se verifica la presencia de los productos mono y diformilado en las señales del hidrógeno CHO [E], que se observan como la superposición del doblete del producto **T8** y de los dos dobletes de **T5**, cuyo origen se analizará en la Sección 5.2.3.

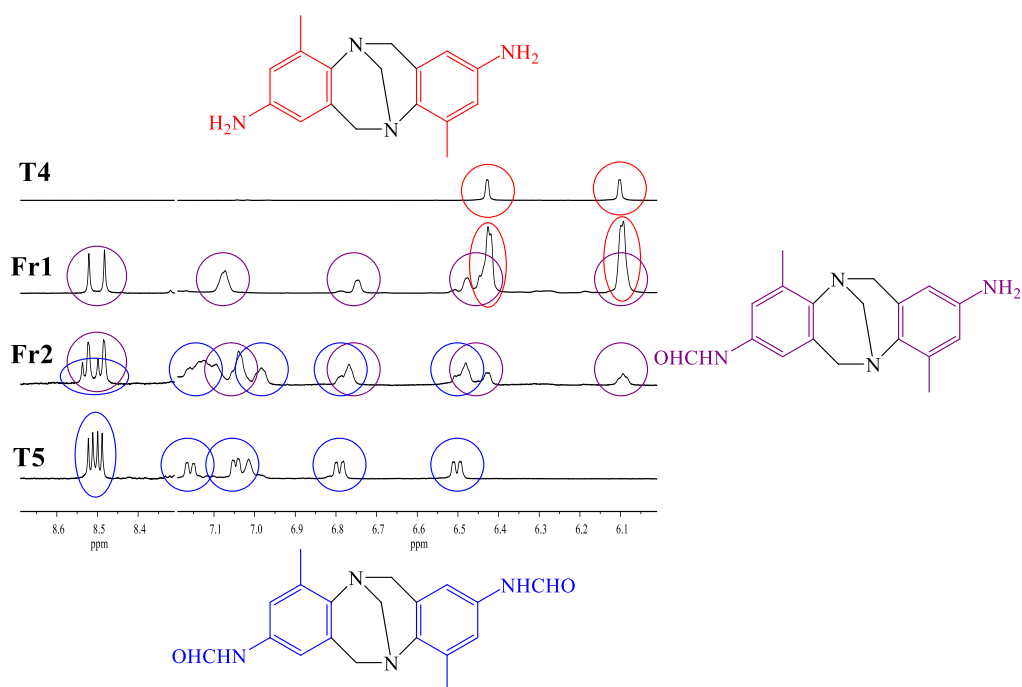


Figura 5.8. Sección de los espectros de RMN ^1H en CDCl_3 de **T4**, **T5** y “Fr1” y “Fr2” de reacciones de monoformilación. Las señales se identifican según si provienen de **T4** (rojo), **T5** (azul) o **T8** (violeta).

En función de estos resultados se decidió derivatizar los productos obtenidos formando los *t*-butil carbamatos $-\text{NHBOC}$ de las aminas libres³⁴, ya que ello permitiría variar significativamente la polaridad de los compuestos en función del número de unidades BOC por molécula (*Figura 5.9*). Así, se obtuvieron los compuestos **T4(BOC)₂**, **T8BOC** y **T5** (no reacciona ya que no tiene grupos amino libres) que se observaron adecuadamente por CCD con R_f decreciente en el orden mencionado, lo cual posibilitó una eficiente separación por cromatografía en columna.

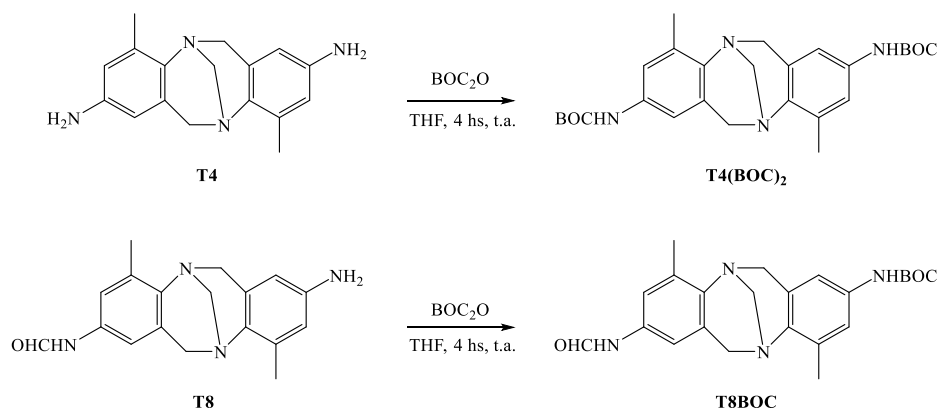


Figura 5.9. Reacciones de derivatización de **T4** y **T8** con BOC_2O .

La identificación de los productos se realizó por RMN ^1H , observándose para el caso de **T8BOC** la presencia de dos conformeros con proporción aproximada 1:1 según la configuración *E* o *Z* de la formamida, como ya se destacó para otros casos similares. La asignación, que se detalla en el **Capítulo 8**, se pudo realizar por analogía con el compuesto **T5**, cuyo análisis se presentará más adelante. Se recuperó un total de 82 % de compuestos tras los dos pasos de reacción, de los cuales un 49,6 % correspondió al producto monoformilado **T8BOC**, un 18,0 % a la diamina protegida **T4(BOC)₂** y un 32,4 % al subproducto diformilado **T5**, valores cercanos a los predichos teóricamente.

Una vez separado el producto monoformilado protegido, se procedió a su desprotección por reacción con ácido trifluoroacético en diclorometano, y posteriormente el crudo de reacción se deshidrató empleando oxiclورو de fósforo (*Figura 5.10*). A diferencia del caso de la síntesis del diisocianuro **T6**, en este caso fue necesario realizar una purificación por columna para obtener el producto deseado, que se realizó empleando óxido de aluminio para minimizar el efecto perjudicial del uso de sílica.

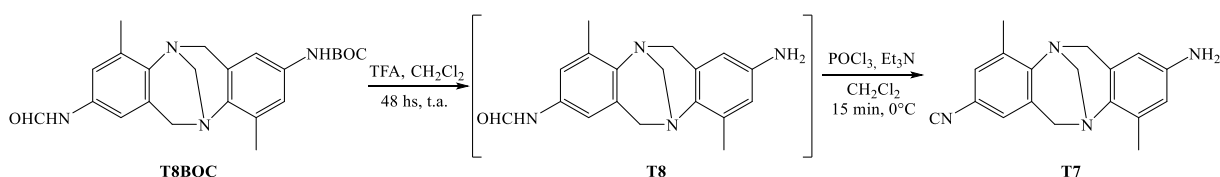


Figura 5.10. Ruta sintética empleada para la obtención del compuesto **T7**.

El rendimiento de ambos pasos de reacción fue de apenas un 26 % tras la hidrólisis y deshidratación, lo que pudo haberse debido a la descomposición del producto por la realización de la cromatografía en columna en óxido de aluminio, que si bien se había verificado que era más conveniente que la sílica tampoco resulta óptima. No se buscó optimizar las condiciones de reacción, pero se espera que el rendimiento aumente significativamente si se hallan condiciones de deshidratación tales que no sea necesaria una purificación adicional, como en el caso de **T6**.

El compuesto asimétrico buscado **T7** presentó espectros de RMN dados por la combinación de las señales de las dos mitades de la base de Tröger, y cada una de ellas prácticamente idéntica a la del compuesto disimétrico correspondiente, ya sea **T4** o **T6**. En particular, en el caso del espectro de ^1H esto es evidente para las señales aromáticas y para los metilos, como se puede observar en la *Figura 5.11*. En la región del núcleo Tröger, y dada la asimetría de la molécula, los hidrógenos 6 y 12 ya no son equivalentes, de modo tal que se

tienen dos pares de dobletes con acoplamientos geminales 2J de 16,5–17,0 Hz, uno de ellos correspondiente a los hidrógenos *endo* en torno a 3,85 ppm y el restante a los *exo* en torno a 4,50 ppm.

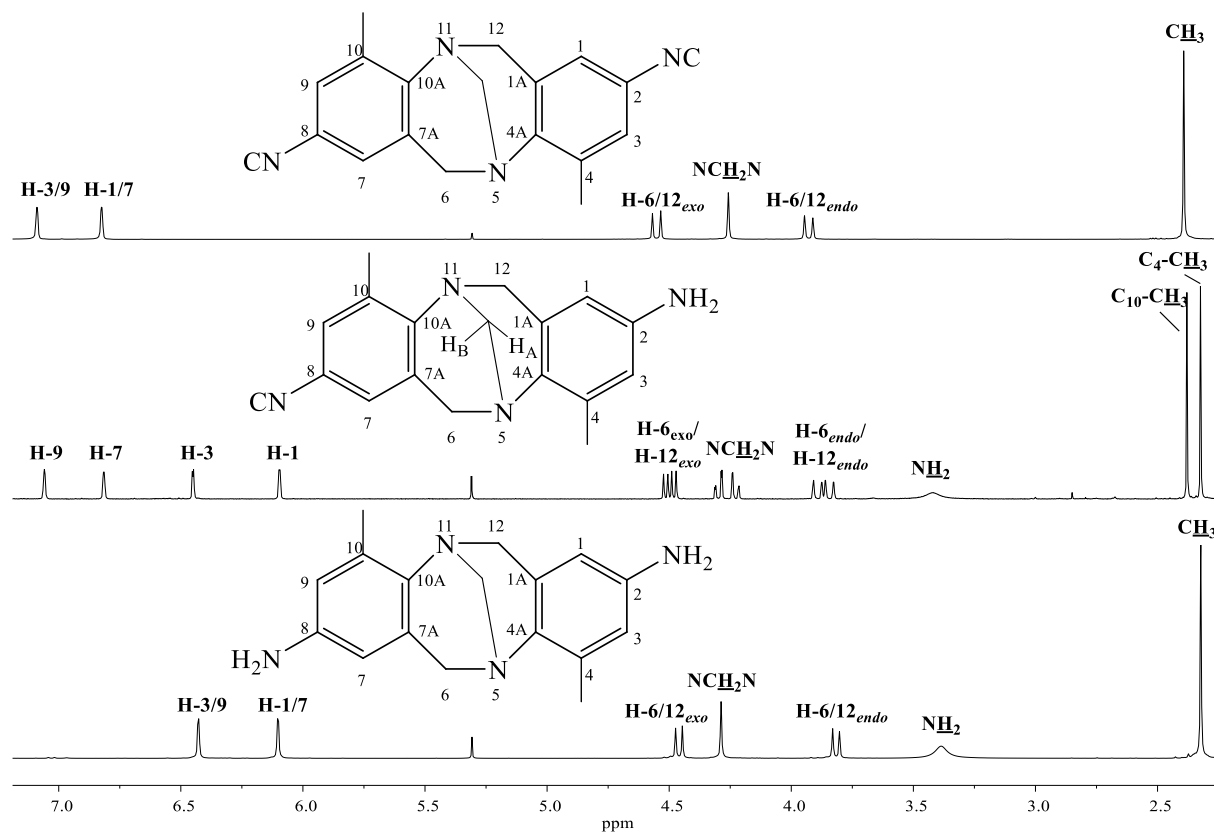


Figura 5.11. Espectros de RMN ^1H de **T6** (arriba), **T7** (centro) y **T4** (abajo) en CDCl_3 (500 MHz para ^1H).

Tampoco son equivalentes los hidrógenos del puente endometileno, ya que uno se encuentra orientado hacia el sector del anillo aromático del isonitrilo y el otro hacia el de la amina. Esto provoca que ambos hidrógenos sufran un acoplamiento fuerte, dada la constante de acoplamiento geminal 2J de aproximadamente 12,6 Hz y la pequeña diferencia de desplazamientos químicos, generando la deformación conocida como “efecto techo”. Estos hidrógenos del puente sufren un acoplamiento adicional 4J de ca. 1,5 Hz con los hidrógenos *endo*, que se puede verificar en el espectro COSY y que, como se mencionó previamente, está originado por la disposición en tipo zig-zag de los núcleos entre ambos hidrógenos (Figura 5.12).

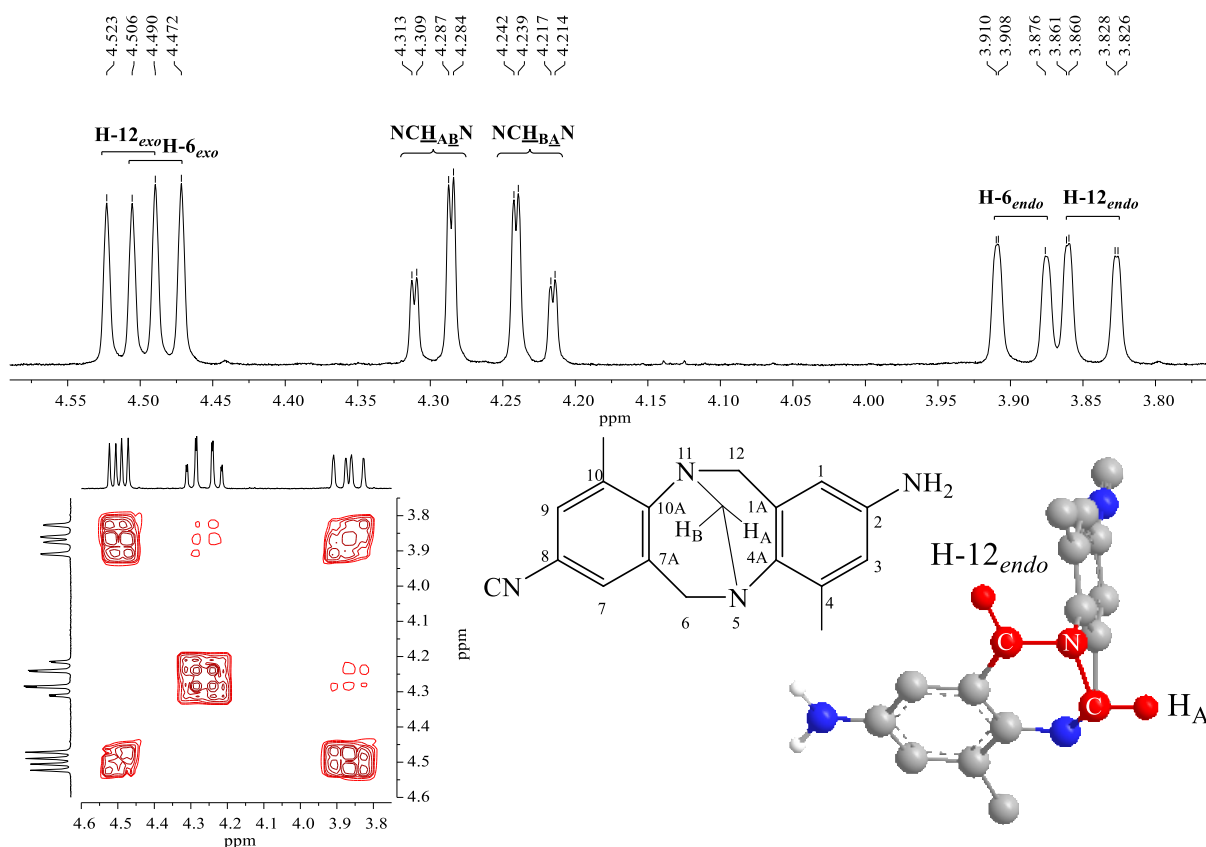


Figura 5.12. Sección de los espectros de RMN ^1H (arriba) y COSY (abajo, izquierda) de **T6** en CDCl_3 (500 MHz para ^1H) y estructura tridimensional obtenida por mecánica molecular empleando ChemDraw3D (abajo, derecha).

El espectro de ^{13}C también presenta señales diferenciadas para los núcleos de ambos anillos aromáticos, cuya asignación completa pudo realizarse a partir de los espectros bidimensionales HSQC y HMBC. Como se puede apreciar en la *Tabla 5.1*, las diferencias observadas entre las señales del compuesto asimétrico y las de las bases de Tröger disimétricas correspondientes son extremadamente pequeñas en todos los casos, con valores absolutos menores a 0,06 ppm para el espectro de ^1H y a 0,8 ppm para el de ^{13}C . Las diferencias promedio son de 0,03 y 0,4 ppm respectivamente, con desvíos estándar de 0,02 y 0,3 ppm.

Finalmente, y dado el bajo rendimiento global (10,6 %) de la ruta para obtener **T7** a partir de la diamina **T4** pasando por el compuesto monoformilado, se ensayó una ruta alternativa consistente en un único paso de reacción basado en la reacción de la carbilamina de Hofmann, que consiste en la deshidratación de una amina por reacción con diclorocarbano (generado *in situ* por acción de una base sobre cloroformo) con dos posteriores pasos de dehidrocloración³⁵.

	$\delta (^1\text{H}) / \text{ppm}$			$\delta (^{13}\text{C}) / \text{ppm}$		
	Compuestos disimétricos	Compuesto asimétrico	$\Delta\delta$	Compuestos disimétricos	Compuesto asimétrico	$\Delta\delta$
1	6,09 ^A	6,10	0,01	110,4 ^A	110,0	-0,4
2	—	—	—	122,2 ^I	121,7	-0,5
3	6,41 ^A	6,45	0,04	116,3 ^A	116,6	0,3
4	—	—	—	134,8 ^I	134,5	-0,3
7	6,82 ^I	6,82	0,00	122,4 ^I	122,5	0,1
8	—	—	—	142,3 ^A	142,6	0,3
9	7,09 ^I	7,06	-0,03	126,9 ^I	126,5	-0,4
10	—	—	—	133,8 ^A	134,1	0,3
1A	—	—	—	129,0 ^A	128,2	-0,8
4A	—	—	—	137,7 ^A	136,9	-0,8
7A	—	—	—	128,9 ^I	129,7	0,8
10A	—	—	—	146,7 ^I	147,5	0,8
6 _{endo}	3,93 ^I	3,89	-0,04	54,6 ^I	55,0	0,4
6 _{exo}	4,55 ^I	4,49	-0,06			
12 _{endo}	3,80 ^A	3,84	0,04	55,4 ^A	55,1	-0,3
12 _{exo}	4,45 ^A	4,51	0,06			
NCH ₂ N	4,27 ^A	4,23	-0,04	68,1 ^A	67,6	0,5
	4,26 ^I	4,30	0,04	67,1 ^I		-0,5
C ₁₀ -CH ₃	2,41 ^I	2,38	-0,03	17,0 ^I	16,9	-0,1
C ₄ -CH ₃	2,31 ^A	2,32	0,01	17,0 ^A	17,0	0,0
NH ₂	3,37 ^A	3,42	0,05	—	—	—
NC	—	—	—	163,0 ^I	162,5	-0,5

Tabla 5.1. Señales de RMN ¹H y ¹³C destacadas los compuestos disimétricos **T4** (A) y **T6** (I) y del compuesto asimétrico **T7**.

Se siguieron las condiciones empleadas por Heinze y Jacob³⁶ para obtener el monoisonitrilo derivado de la *p*-fenilendiamina, que les había permitido alcanzar el producto deseado con un 45 % de rendimiento. Como podía preverse, en el caso de la base de Tröger **T4** se obtuvo una mezcla de reacción compleja que contenía producto, diisonitrilo y diamina sin reaccionar como compuesto mayoritario, y que requirió realizar una purificación por

cromatografía en columna. Se decidió utilizar nuevamente óxido de aluminio como fase estacionaria, obteniéndose un rendimiento de apenas 3,8 % para **T7** pero que en este caso es atribuible tanto a la reacción química como al procedimiento cromatográfico.

Las rutas empleadas se esquematizan en la *Figura 5.13*. Si bien los rendimientos obtenidos en ambas fueron bajos, se debe destacar que a los problemas descriptos en el **Capítulo** anterior en la síntesis de la diisociano-BT se le suma en este caso la dificultad adicional de la búsqueda de un compuesto asimétrico, por lo que resulta positivo el hecho de haber obtenido exitosamente el producto deseado. Además, el compuesto **T7** pudo ser caracterizado en cuanto a su comportamiento fotofísico, como se verá a continuación.

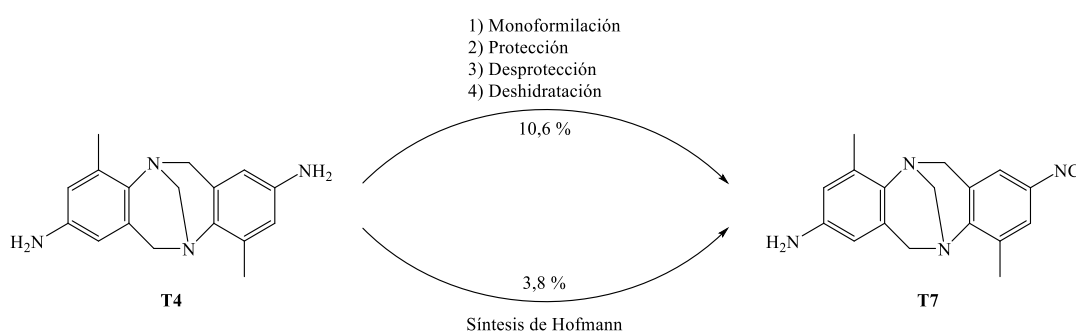


Figura 5.13. Rutas sintéticas empleadas para la obtención del compuesto **T7** a partir de **T4**.

La síntesis de Hofmann tiene la ventaja de que implica un único paso de reacción frente a los cuatro de la ruta alternativa ensayada en esta Tesis, pero dadas las drásticas condiciones experimentales de la misma es razonable que los rendimientos sean muy bajos (3,8 %). De hecho, esta vía presenta en general pobres resultados, habiéndose alcanzado rendimientos de entre 10 y 45 % para la formación de aminoisonitrilos a partir de diaminas^{24,25}. La ruta de cuatro pasos sería en tanto más fácilmente optimizable si se ensayaran variaciones sobre las metodologías sintéticas empleadas, con el objetivo de alcanzar el 50 % de rendimiento teórico máximo para el paso de monoformilación y rendimientos cuantitativos para la protección, desprotección y deshidratación.

5.2.2. Propiedades fotofísicas de BTs simples

La particular geometría de las bases de Tröger, además de generar un interés sintético por sí mismo, rige también las propiedades estructurales y espectroscópicas, tales como la

fotofísica de estos compuestos. En particular, las BTs resultan candidatos excelentes para la preparación de materiales luminiscentes, dadas sus variadas potenciales ventajas³⁷: (1) la estructura rígida en forma de “V” previene el π - π *stacking* intermolecular cercano y las interacciones dipolares; (2) la perpendicularidad de los anillos aromáticos permite grandes corrimientos de Stokes y reduce la auto-absorción; (3) la gran rigidez puede restringir rotaciones internas y por lo tanto reducir desactivaciones no-radiativas.

Con el objetivo de profundizar en el conocimiento de la fotofísica de las bases de Tröger sencillas se comenzó por caracterizar los compuestos disimétricos **T4** y **T6** y el asimétrico **T7**, que comparten la condición de poseer sustituyentes nitrogenados. Se obtuvieron los espectros de absorción y emisión en diversos solventes, cubriendo polaridades bajas (hexano), intermedias (diclorometano) y altas (acetonitrilo) y un solvente prótico polar como el metanol. Los espectros obtenidos normalizados se presentan en la *Figura 5.14*. Las absorptividades molares se obtuvieron de la pendiente de gráficos de absorbancia en función de la concentración para 4–5 soluciones de cada compuesto en cada solvente. Si bien los desvíos estándar asociados a los ajustes lineales son menores, se estiman incertezas del 3 % por la preparación de las soluciones.

Al igual que los análogos estudiados por Rodembusch, todos los compuestos presentan una banda de absorción principal muy intensa alrededor de 250 nm en todos los solventes ensayados, con coeficientes de absorptividad molar ϵ de ca. $1,5 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, que son asociadas a transiciones $^1\pi\pi^*$ permitidas por spin y simetría propias del esqueleto aromático de la base de Tröger. Estas bandas no dependen sustancialmente del solvente ni de la naturaleza de los sustituyentes, como puede observarse en la *Tabla 5.2*.

Adicionalmente, se observa una segunda banda desplazada hacia el rojo con coeficientes de absorptividad molar superiores a $3 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, que sí muestran una importante sensibilidad a los sustituyentes de la molécula. **T4** y **T6** presentan un máximo de absorción en aproximadamente 310 nm y 270 nm respectivamente, mientras que **T7** muestra un hombro en ca. 295 nm. Un comportamiento similar en bases de Tröger fue observado por Rodembusch para las bandas de absorción desplazadas al rojo centradas en torno a 290 nm para **1**, 280 nm para **2** y 370 nm para **32**.

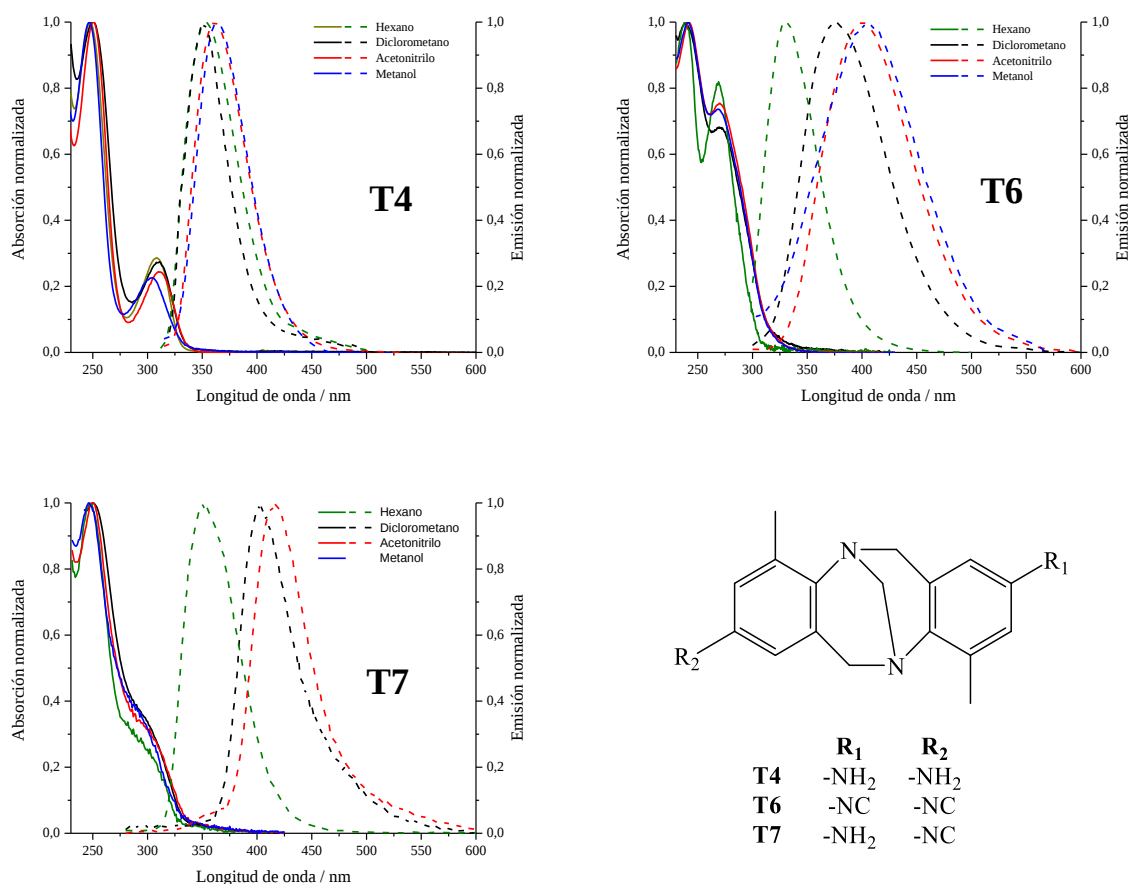


Figura 5.14. Espectros de absorción (línea llena) y emisión (línea punteada) normalizados en diversos solventes de **T4** (arriba, izquierda), **T6** (arriba, derecha) y **T7** (abajo, izquierda). Los espectros de emisión se obtuvieron por excitación en el máximo de absorción principal.

Estas bandas también pueden ser asociadas para estos compuestos a transiciones $^1\pi\pi^*$, considerando por un lado su intensidad y por otro el hecho de que los pares electrónicos libres en los heteroátomos de las anilinas tienen simetría π , a diferencia de una simetría σ que daría lugar a transiciones $n\pi^*$ como ocurre en heterociclos nitrogenados aromáticos³⁸. Esta hipótesis también es respaldada por los cálculos realizados por el grupo de Zwier³⁹, que analizó las moléculas isoelectrónicas *p*-dicianobenzeno, *p*-isocianobenzonitrilo y *p*-diisocianobenzeno y halló un estado excitado S_1 asociado a una transición $^1\pi\pi^*$.

Es interesante notar que al reemplazar un grupo amino de **T4** por un grupo isonitrilo para obtener **T7** la banda centrada en 305–310 nm se corre a menores longitudes de onda, dando lugar a la aparición de un hombro que por deconvolución espectral se puede asociar a una banda centrada en 285–300 nm, a la vez que aumenta en intensidad. Una segunda incorporación de

un grupo isonitrilo a **T7** para obtener **T6** provoca un nuevo marcado efecto hiper e hipsocrómico de esta banda, cuya longitud de onda de máxima absorción se ubica en 270 nm.

Compuesto	Solvente	$\lambda_{\text{abs1}} / \text{nm}$	$\epsilon_1^a / \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{abs2}} / \text{nm}$	$\epsilon_2^a / \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$
T4	Hexano	247	^b	308	^b
	DCM	250	$1,5 \cdot 10^4$	310	$4,1 \cdot 10^3$
	MeCN	250	$1,7 \cdot 10^4$	310	$4,2 \cdot 10^3$
	MeOH	247	$1,6 \cdot 10^4$	304	$3,7 \cdot 10^3$
T7	Hexano	250	^b	292 ^c	^b
	DCM	247	$1,4 \cdot 10^4$	299 ^c	$4,8 \cdot 10^3$
	MeCN	250	$1,6 \cdot 10^4$	295 ^c	$5,3 \cdot 10^3$
	MeOH	246	$1,3 \cdot 10^4$	286 ^c	$4,8 \cdot 10^3$
T6	Hexano	239	^b	269	^b
	DCM	243	$1,6 \cdot 10^4$	272	$1,1 \cdot 10^4$
	MeCN	242	$1,4 \cdot 10^4$	270	$1,1 \cdot 10^4$
	MeOH	241	$1,3 \cdot 10^4$	269	$9,8 \cdot 10^3$

Tabla 5.2. Parámetros fotofísicos relevantes de los espectros de absorción de **T4**, **T7** y **T6** en diversos solventes. λ_{abs1} y λ_{abs2} corresponden a las longitudes de onda de máxima absorción de la banda principal y de la secundaria, respectivamente. ^a Se estima una incerteza del 3 % asociada a la preparación de soluciones. ^b No calculado debido a baja solubilidad. ^c Estimado por deconvolución espectral.

El efecto hipsocrómico al intercambiar un grupo amino por uno isociano puede comprenderse a partir del efecto mesomérico de los grupos $-\text{NH}_2$, cuyo par de electrones libres participa del sistema aromático conjugado y por lo tanto disminuye la diferencia energética HOMO–LUMO desplazando la transición $^1\pi\pi^*$ hacia el rojo^{38,40}. Este efecto se pierde en los grupos isociano, dado su carácter zwitteriónico con una densidad de carga positiva sobre el átomo de nitrógeno que restringe la conjugación con el sistema aromático (*Figura 5.15*).



Figura 5.15. Estructuras de Lewis resonantes empleadas para describir isonitrilos.

Contrariamente a lo observado para los espectros de absorción, el efecto del solvente se hace evidente al inspeccionar los espectros de emisión de fluorescencia de los compuestos, que se observan en la *Figura 5.14* y cuyos principales parámetros se presentan en la *Tabla 5.3*. En todos los casos la forma de los espectros de emisión y la posición de los máximos son independientes de la longitud de onda de excitación, verificándose que todos los procesos fotofísicos se originan desde el nivel vibracional fundamental del primer estado electrónico excitado S_1 (regla de Kasha)¹⁷.

Compuesto	Solvente	λ_F / nm	$\Delta\lambda_{ST}$ / nm	$\Delta\lambda_{ST}$ / cm^{-1}	ϕ_F^a / %
T4	Hexano	353	45	4139	4,3
	DCM	350	40	3687	0,9
	MeCN	362	52	4634	5,3
	MeOH	364	60	5422	1,7
T6	Hexano	330	61	6872	3,0
	DCM	375	103	10098	8,0
	MeCN	400	130	12037	5,7
	MeOH	403	134	12361	0,8
T7	Hexano	351	59 ^b	5757 ^b	3,9
	DCM	403	104 ^b	8631 ^b	2,1
	MeCN	416	121 ^b	9860 ^b	2,5
	MeOH	c	c	c	c

Tabla 5.3. Parámetros fotofísicos relevantes de los espectros de emisión de **T4**, **T6** y **T7**

en diversos solventes. λ_F es la longitud de onda de máxima emisión, $\Delta\lambda_{ST}$ es el corrimiento de Stokes (calculado respecto a $\lambda_{\text{max}2}$) y ϕ_F es el rendimiento cuántico de fluorescencia. ^a Se estima una incerteza del 10 %. ^b Calculados a partir de la estimación de $\lambda_{\text{max}2}$ por deconvolución espectral. ^c Emisión despreciable.

En el caso de **T4**, los máximos de los espectros de fluorescencia se encuentran en la zona del UV cercano desde 350 nm (diclorometano) hasta 364 nm (metanol) siendo sus anchos a media altura de aproximadamente 45 a 55 nm. Por su parte, la longitud de onda de máxima fluorescencia de las bases de Tröger **T6** y **T7** sufre un gran desplazamiento al rojo al aumentar la polaridad del medio (*Tabla 5.3*). El reemplazo de un grupo amino por un isonitrilo en **T4** genera un notable desplazamiento batocrómico de ca. 60 nm de los máximos de emisión en **T7**,

al aumentar la polaridad del solvente desde hexano a acetonitrilo, y por lo tanto un incremento marcado del corrimiento de Stokes que supera los 120 nm en acetonitrilo.

La introducción de un segundo grupo amino en **T7** para obtener la diisociano-BT **T6** produce un incremento aún mayor del desplazamiento de Stokes, obteniéndose una diferencia de más de 5000 cm^{-1} (en este caso 70 nm) entre el hexano y el acetonitrilo. En el caso de **T6**, este fenómeno se encuentra acompañado por un significativo ensanchamiento de las bandas de emisión, que presentan a media altura anchos del orden de los 100 nm en todos los solventes excepto el hexano.

El efecto batocrómico en los espectros de emisión indica que el momento dipolar es significativamente mayor en el estado excitado que en el estado fundamental, por lo cual el primero se estabiliza más relativamente a medida que aumenta la polaridad del solvente (*Figura 5.16*)^{16,17}. Este fenómeno tiene su origen en que los tiempos de vida de fluorescencia (1–10 ns) son en general mucho mayores que los requeridos para la relajación de la caja de solvente, que ocurre en el intervalo de 10–100 ps. Por este motivo, los espectros de emisión son representativos de estados relajados del solvente, que pueden presentar energías muy variables. Este no es el caso de los espectros de absorción, que en general son mucho menos sensibles a la naturaleza del solvente ya que la absorción de luz ocurre en alrededor de 10^{-15} s y por lo tanto ni el fluoróforo ni el solvente alcanzan a reorientarse (Franck–Condon).

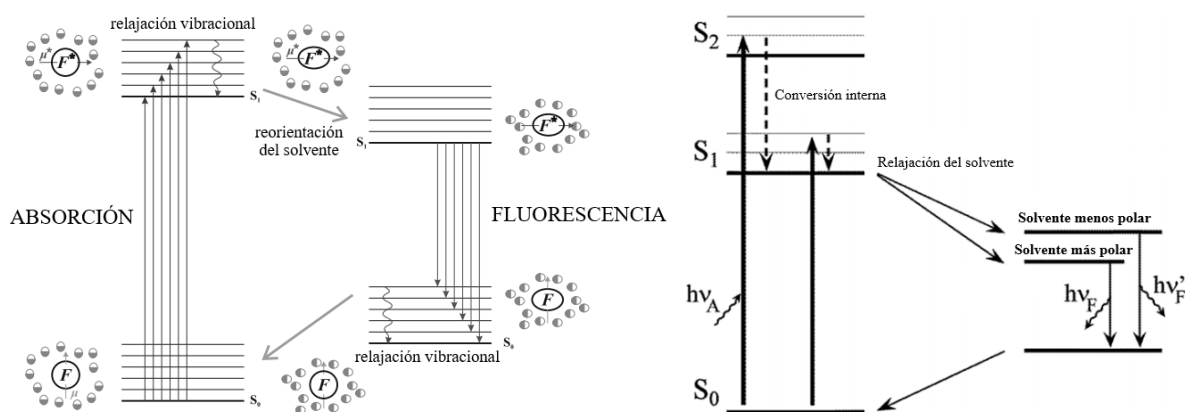


Figura 5.16. Influencia de la reorientación del solvente en el estado electrónico excitado (izquierda, adaptado de Referencia ⁴¹) y efecto en la longitud de onda de fluorescencia en solventes de distinta polaridad (derecha, adaptado de Referencia ⁴²).

La existencia de estados excitados más polares que el estado fundamental, asociados generalmente a transiciones $^1\pi\pi^*$, puede deberse a diversos factores, tanto vinculados a

interacciones específicas del fluoróforo con el solvente como a razones inespecíficas^{17,38}. Una posibilidad en este último caso es la formación de un estado de transferencia de carga intramolecular (*ICT*, de sus siglas en inglés), por la cual se produce un aumento en la separación de cargas del fluoróforo tras la excitación. Esta transferencia de carga puede estar dada entre un grupo donador de electrones, como puede ser por ejemplo un grupo amino, y un grupo aceptor de electrones, tal como un grupo carbonilo.

En el caso de los compuestos estudiados, el solvatocromismo aumenta en la serie **T4** → **T7** → **T6**, indicando que sería la sola presencia de los grupos amino e isociano (en mayor medida aún) en el esqueleto de la base de Tröger la que produce el aumento de polaridad en el estado excitado. Esto implica que en **T7** serían estos propios grupos de manera independiente los causantes del solvatocromismo, y no la existencia de fenómenos de transferencia de carga desde un grupo donador terminal (–NH₂) al aceptor en el otro extremo de la molécula (–NC).

Tanto el ensanchamiento de las bandas como los elevados corrimientos de Stokes y los grandes efectos solvatocrómicos en la emisión, más notorios en el caso de **T6**, dan cuenta de la posible presencia de un estado excitado asociado a una transferencia de carga intramolecular³⁸. Estos estados son en general muy polares al producir una separación de cargas, y por lo tanto su estabilización adicional en solventes polares produce el mencionado aumento del corrimiento de Stokes. En el caso particular de los compuestos **T6** y **T7** puede postularse que la transferencia de carga se produce entre un grupo donador de electrones como el nitrógeno central del núcleo diazocínico y un grupo aceptor como el isociano, que se encuentran en posición *para* relativa y por lo tanto vinculados mesoméricamente.

El efecto solvatocrómico observado para los distintos compuestos fue analizado en mayor profundidad en términos del modelo de Lippert–Mataga^{16,17}, que se basa en la teoría de Onsager y asume que el fluoróforo es un dipolo puntual que reside en el centro de una cavidad esférica de radio a en un medio homogéneo e isotrópico de constante dieléctrica relativa ϵ_r . A partir de este modelo es posible relacionar la variación del corrimiento de Stokes ($\Delta\bar{\nu}_{ST}$) en solventes de distinta polaridad con la diferencia en el momento dipolar entre los estados excitado y fundamental ($\Delta\mu = \mu_e - \mu_g$) según la ecuación 5.7, donde h es la constante de Planck, c la velocidad de la luz, a es el radio de Onsager y Δf es la función de orientación de polarización.

$$\Delta\bar{\nu}_{ST} = \frac{2(\Delta\mu)^2}{hca^3} \Delta f + \Delta\bar{\nu}_0 \quad (5.7)$$

Esta función se define según la ecuación 5.8, y depende de la constante dieléctrica ϵ_r y el índice de refracción n para la mezcla de solventes. Estos se obtienen según $\epsilon_r = f_{(A)}.\epsilon_{r(A)} + f_{(B)}.\epsilon_{r(B)}$ y $n^2 = f_{(A)}.n_{(A)}^2 + f_{(B)}.n_{(B)}^2$, donde $f_{(A)}$ y $f_{(B)}$ son las fracciones volumétricas de ambos solventes¹².

$$\Delta f = \frac{\epsilon_r - 1}{2\epsilon_r + 1} - \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1} \quad (5.8)$$

De esta manera, en el caso de tenerse una relación aproximadamente lineal entre el corrimiento de Stokes y la función de orientación de polarización puede proponerse que el modelo de Lippert–Mataga resulta válido y que el solvatocromismo está dado fundamentalmente por la polaridad del solvente como un medio dieléctrico isotrópico y no por efectos específicos del solvente. En este caso, será posible obtener la variación del momento dipolar de la pendiente del gráfico del corrimiento de Stokes en función de Δf .

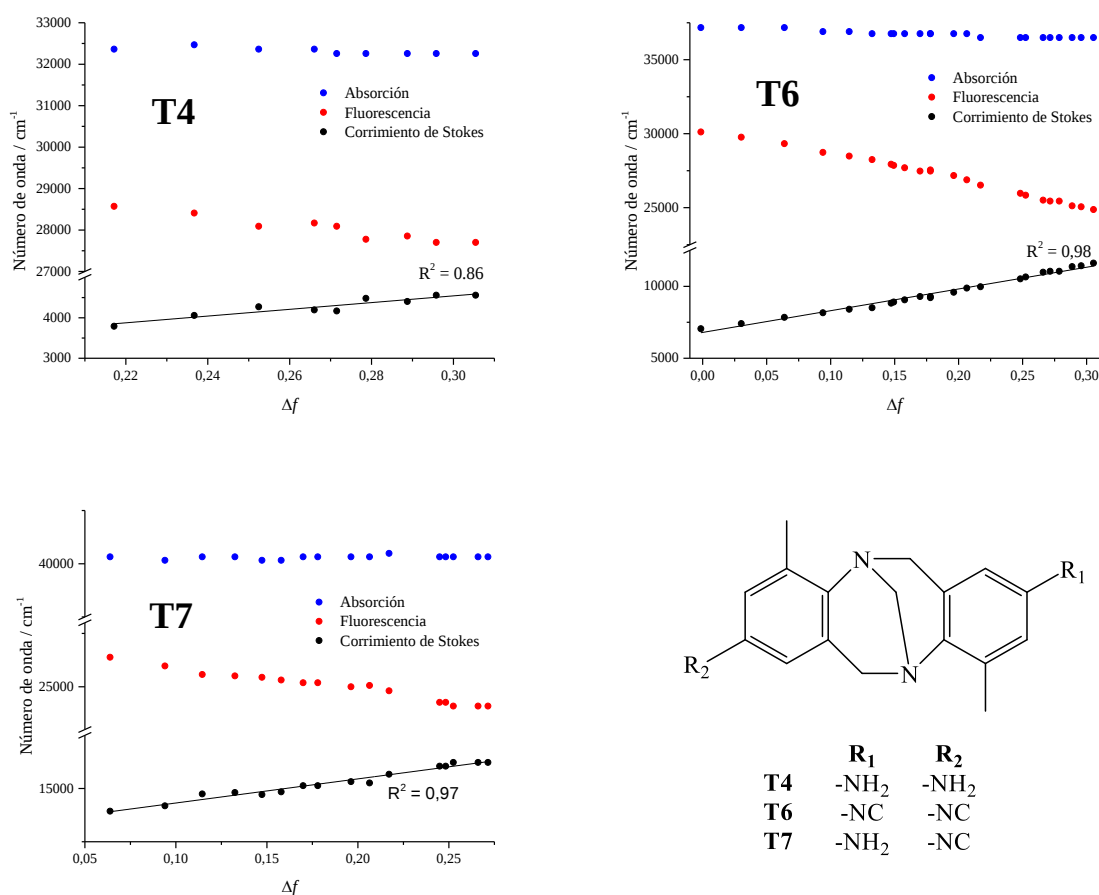


Figura 5.17. Gráficos de Lippert–Mataga de T4 (arriba, izquierda), T6 (arriba, derecha) y T7 (abajo, izquierda), para mezclas hexano–diclorometano y diclorometano–acetonitrilo de proporciones variables.

Se graficaron entonces los corrimientos de Stokes de **T4**, **T6** y **T7** en función de Δf para una variedad de mezclas de solventes, junto con los máximos de absorción y de emisión (*Figura 5.17*). En el análisis de los compuestos **T4** y **T6** se consideró el máximo de absorción desplazado al rojo, mientras que para **T7** se empleó la banda principal y no el hombro en ca. 300 nm de modo de evitar el error asociado a la deconvolución espectral, y es por ello que los valores absolutos de los máximos de absorción y de corrimientos de Stokes difieren notoriamente. De todos modos, como se emplea únicamente la pendiente del gráfico, y siempre y cuando la variación del máximo de absorción y del hombro resulten similares (como efectivamente ocurre en este caso), los valores absolutos no resultan importantes.

En el caso de la diamina **T4** sólo se muestran los resultados para mezclas de diclorometano y acetonitrilo, ya que en las mezclas menos polares no se observan variaciones significativas de las posiciones de los máximos de los espectros de absorción ni de emisión. Este comportamiento bifásico, de solvatocromismo prácticamente nulo en solventes de baja polaridad pero no despreciable en mezclas más polares, podría estar originado por la formación de estados excitados de distinta naturaleza en cada régimen. Este es el caso por ejemplo de los fluoróforos *Neutral Red* y *PRODAN*, en los que medios de baja polaridad se asocian a un estado localmente excitado (*LE*) cuyo momento dipolar no varía significativamente respecto al estado fundamental mientras que solventes de alta polaridad dan lugar a un estado de transferencia de carga de menor energía con gran variación del momento dipolar^{43,44} (*Figura 5.18*).

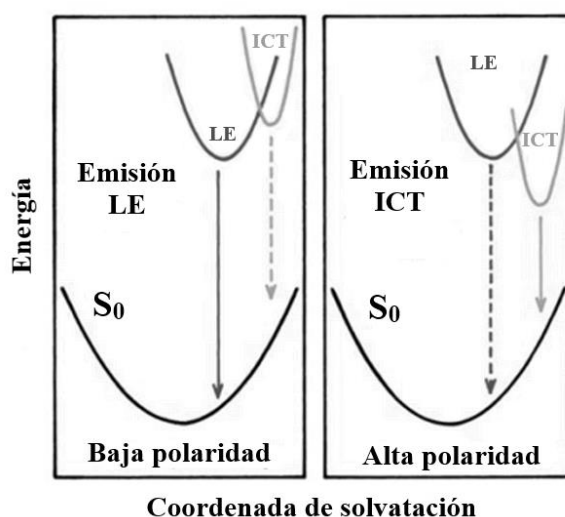


Figura 5.18. Efecto de la polaridad del solvente en las energías de estados localmente excitado (*LE*) y de transferencia de carga intramolecular (*ICT*) para el compuesto *Neutral Red*. Adaptado de Referencia ¹⁷.

Se obtuvieron ajustes lineales aceptables para **T4** ($R^2 = 0,86$) y muy buenos para **T6** y **T7** ($R^2 = 0,98$ y $R^2 = 0,97$ respectivamente), casos en los que la variación del corrimiento de Stokes sí es aproximadamente lineal con la función de polaridad Δf tanto para mezclas hexano–diclorometano como diclorometano–acetonitrilo. Se concluye entonces que el modelo de Lippert–Mataga permite comprender el comportamiento de estos compuestos y que en solventes apróticos no hay presentes efectos específicos sino que es la polaridad de los mismos la que rige fundamentalmente la naturaleza de los espectros de absorción/emisión.

Con el objetivo de realizar una estimación de los cambios en los momentos dipolares al producirse el paso de S_0 a S_1 , se tuvieron en cuenta los valores calculados por el grupo de Rodembusch para los radios de las cavidades en los compuestos analizados, que resultaron de 4,9 Å para **2** y de 5,4 Å para **32**. Considerando que se puede proponer que los compuestos estudiados en la presente Tesis tienen sustituyentes con tamaños intermedios entre –H y –COOMe, se utilizó para los tres un radio de $(5,2 \pm 0,3)$ Å.

Una mejor aproximación se podría realizar a través de cálculos computacionales, empleando el modelo del continuo polarizable para contemplar al solvente. De todos modos, debe señalarse que el cálculo permitirá acceder igualmente a una estimación, ya que una limitación importante del modelo de Lippert es que considera cavidades esféricas, por lo que los radios son difíciles de aproximar en moléculas elongadas como las bases de Tröger.

De esta manera, los cambios de momento dipolar $\Delta\mu$ se pudieron estimar como 10,8 D para la diamina **T4**, 12,6 D para el compuesto asimétrico **T7** y 14,5 D para el diisonitrilo **T6**, con incertezas de aproximadamente el 10 % considerando tanto el desvío estándar de las pendientes de los gráficos de Lippert como el error estimado para el radio de Onsager. Estos valores son similares a los del compuesto **32** (14,8 D), y significativamente mayores que para los compuestos **1**, **2** y para la diformamida **T5**, como se verá luego. Además, es interesante notar que se observa un aumento de aproximadamente 2 D a medida que se sustituye cada grupo amino por uno isociano.

El aumento del momento dipolar en **T6** es consistente con los cálculos preliminares realizados por el Dr. Javier Rodríguez[†] empleando el método DFT al nivel PBE0/cc-pVDZ. En acetonitrilo (considerado según el modelo del continuo polarizable, PCM) se obtuvo un orbital molecular LUMO más elongado que el HOMO, con mayor densidad electrónica en los extremos de la molécula, en tanto que ambos tienen carácter π (*Figura 5.19*).

[†] Gerencia Investigación y Aplicaciones, Centro Atómico Constituyentes, Comisión Nacional de Energía Atómica

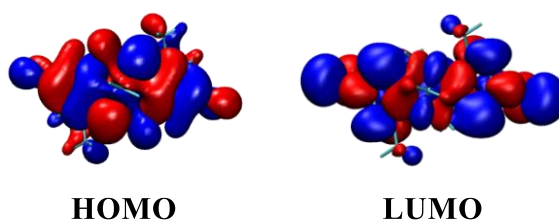


Figura 5.19. Orbitales moleculares frontera de **T6** calculados por DFT (PBE0/cc-pVDZ) en acetonitrilo (PCM), vistos “desde arriba”.

La excitación del estado fundamental S_0 al primer estado excitado S_1 se puede asociar a la promoción de un electrón del orbital HOMO al LUMO, dando lugar a una transición $^1\pi\pi^*$ que involucra una reorganización simétrica de la densidad electrónica hacia los anillos aromáticos. Esta transición produce por lo tanto un aumento del momento dipolar, considerando que la molécula no es plana sino que tiene forma de “V”. El grupo de Rodembusch obtuvo resultados similares para el diéster **32**, compuesto en el que en el LUMO se extiende la conjugación al grupo metiléster, en relación al HOMO.

Por otro lado, se determinaron los rendimientos cuánticos de fluorescencia empleando el método relativo por comparación con una referencia adecuada, y obteniendo en todos los casos espectros a distintas concentraciones (con absorbancias menores a 0,1) de modo de calcular los rendimientos cuánticos a través de la pendiente del gráfico del área total de emisión en función del factor de absorción. Los detalles de la metodología empleada se presentan en el **Capítulo 8**. Si bien los desvíos estándar asociados a los ajustes lineales son menores, en el cálculo de los rendimientos cuánticos se estima una incerteza del 10 %, considerando todas las aproximaciones realizadas.

Los valores obtenidos (*Tabla 5.3*) resultan del mismo orden que los de los compuestos medidos por el grupo de Rodembusch, con valores en general entre el 1 % y el 8 % dependientes tanto del compuesto como del solvente. **T6** presenta la mayor fluorescencia, en tanto que el comportamiento en cada solvente varía según el compuesto pero con la particularidad común de menores rendimientos cuánticos en metanol, el único solvente prótico entre los ensayados.

Se determinaron además los tiempos de vida de fluorescencia de los distintos compuestos, empleando la técnica de conteo de fotones individuales correlacionado en el tiempo (TCSPC, del inglés *Time–Correlated Single Photon Counting*), que consiste en la excitación pulsada de la muestra y la detección de los fotones individuales emitidos a distintos intervalos de tiempo. Se construye así un histograma con el número de fotones emitidos en función del tiempo para una alta repetición de pulsos, a partir del cual se puede obtener el o los

tiempo(s) característico(s) de emisión de fluorescencia realizando ajustes ya sea mono o multiexponenciales. Una explicación más detallada de la metodología empleada se presenta en el **Capítulo 8**.

Si bien se midieron los decaimientos de los tres compuestos en los distintos solventes utilizados, se presentan en la *Tabla 5.4* sólo los tiempos de vida de fluorescencia en acetonitrilo. Éste fue el único caso en el que pudieron realizarse ajustes monoexponenciales satisfactorios y por lo tanto determinar los tiempos de vida sin errores significativos.

Compuesto	τ^a / ns	k_r / s ⁻¹	k_{nr} / s ⁻¹
T4	1,5	$3,6 \cdot 10^7$	$6,4 \cdot 10^8$
T6	2,8	$2,0 \cdot 10^7$	$3,4 \cdot 10^8$
T7	5,7	$4,4 \cdot 10^6$	$1,7 \cdot 10^8$

Tabla 5.4. Tiempos de vida de fluorescencia de **T4**, **T6** y **T7** en acetonitrilo, junto con constantes de decaimiento radiativas y no radiativas calculadas. ^a Se estima una incerteza del 10 %.

Los tiempos de vida de fluorescencia obtenidos, cuyas incertezas se estiman en un 10 %, resultaron del orden de los pocos nanosegundos, tal como para las bases de Tröger estudiadas por Rodembusch. Además de los tiempos de vida, en la *Tabla 5.4* se pueden observar los valores calculados de las constantes radiativas y no radiativas de decaimiento del estado excitado S₁, determinadas a partir de los tiempos de vida y los rendimientos cuánticos de fluorescencia como $k_r = \phi_F / \tau$ y $k_{nr} = (1 - \phi_F) / \tau$. Las constantes no radiativas son todas del mismo orden de magnitud, mientras que la constante de decaimiento radiativa de **T7** es significativamente más pequeña y da lugar a un menor rendimiento cuántico.

Finalmente, se realizó un estudio análogo con la diformamida **T5**, observándose en este caso en los espectros de absorción un máximo principal alrededor de 265 nm, que nuevamente puede ser asociado a una transición $^1\pi\pi^*$, y un hombro en ca. 300 nm (*Figura 5.20*). En tanto, la emisión de fluorescencia de **T5** se observa en el límite de la región UV (en 350–370 nm), pero los rendimientos cuánticos son muy pequeños (máximo de 0,1 %) mostrando que la presencia de formamidas favorece en este caso la desactivación por vías no radiativas (*Tabla 5.5*). La baja fluorescencia de **T5** impidió la determinación confiable de los tiempos de vida, por lo que los mismos no se presentan. No se obtuvieron los espectros en hexano dada la baja solubilidad del compuesto.

Solvente	$\lambda_{\text{abs}} / \text{nm}$	$\varepsilon^a / \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{F}} / \text{nm}$	$\phi_{\text{F}}^b / \%$
DCM	266	$1,98 \cdot 10^4$	344	0,1
MeCN	265	$2,09 \cdot 10^4$	354	0,1
MeOH	263	$2,16 \cdot 10^4$	336	<0,1

Tabla 5.5. Parámetros fotofísicos relevantes de los espectros de absorción y emisión de **T5** en diversos solventes. λ_{abs} y λ_{F} son las longitudes de onda de máxima absorción y emisión respectivamente, y ϕ_{F} es el rendimiento cuántico de fluorescencia. ^a Se estima una incerteza del 3 %. ^b Se estima una incerteza del 10 %.

En particular, en diclorometano y en metanol se observó una variación de los espectros de emisión con sucesivas irradiaciones, aumentando la fluorescencia en torno a 400–450 nm. Este efecto se mantuvo en diversas condiciones experimentales (por ejemplo, variando las rendijas del monocromador de excitación, purgando con nitrógeno para eliminar el oxígeno disuelto, excitando a distintas longitudes de onda o utilizando solventes de mayor calidad), y daría cuenta de alguna reacción fotoquímica que produce la descomposición de **T5** y cuyo estudio queda fuera del alcance de esta Tesis. Por este motivo, se presentan en la *Figura 5.20* los espectros obtenidos a primera irradiación de una muestra recientemente preparada, en la que de todas formas ya se observa la aparición de la banda de fluorescencia desplazada al rojo además de la banda principal centrada en aproximadamente 350 nm.

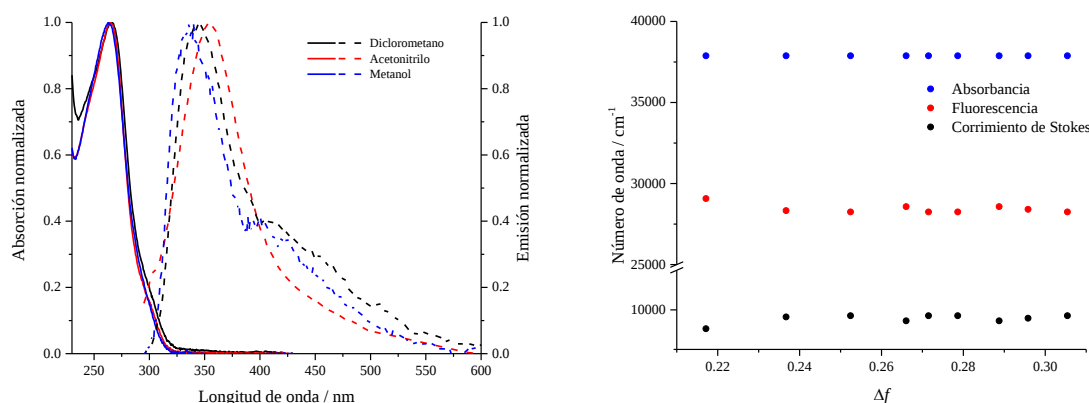


Figura 5.20. Espectros de absorción (línea llena) y emisión (línea punteada) en diversos solventes (izquierda) y gráfico de Lippert–Mataga (derecha) de **T5**. Los espectros de emisión se obtuvieron por excitación en el máximo de absorción principal.

El máximo principal de emisión también se analizó con el fin de estudiar el solvatocromismo de **T5** por obtención de espectros a primera irradiación en distintas mezclas de diclorometano–acetonitrilo. Como se presenta en la *Figura 5.20*, no se observa un efecto solvatoocrómico marcado, de lo que se deduce que no hay variaciones significativas de la polaridad al producirse la excitación de la molécula a un estado S_1 .

5.2.3. Estudio de RMN de la diformamido–BT **T5**

5.2.3.1. Espectros en cloroformo–d a temperatura ambiente

La síntesis de la formamida **T5** presentada en el **Capítulo 4** dio lugar a espectros de RMN en cloroformo a temperatura ambiente en los que se observó la presencia de un gran número de señales, consistente con la presencia de varios confórmeros. Esta apreciación experimental es consistente con el equilibrio entre rotámeros[†] conocido en formamidas, que pueden adoptar la configuración *E* o *Z* como ya se mostró previamente.

En el caso de **T5**, no obstante, la existencia de dos grupos formamida puede dar lugar a distintos rotámeros según cuál sea la conformación de cada una de ellas, teniéndose entonces en solución un equilibrio entre las configuraciones *EE*, *EZ* y *ZZ*, ya que el cuarto confórmero posible (*ZE*) es idéntico a *EZ* debido al eje de simetría C_2 en la molécula (*Figura 5.21*). Todos los rotámeros son en realidad mezclas racémicas de los enantiómeros *RR* y *SS*, que no pueden ser discriminados por RMN. Este análisis asume libre rotación alrededor de los enlaces Ar–N, ya que ésta suele estar impedida sólo en el caso de anilidas terciarias *o*-sustituidas^{45–47}. Cada subunidad formamida es nombrada entonces como *E(E)*, *Z(Z)*, *E(Z)* y *Z(E)* de acuerdo a su propia configuración y a la de la otra, especificada entre paréntesis.

[†] Los rotámeros son un tipo de confórmeros en los que la isomería surge por la rotación restringida en torno a un enlace simple. En el estudio de **T5** se utilizará los términos “rotámero” y “confórmero” indistintamente.

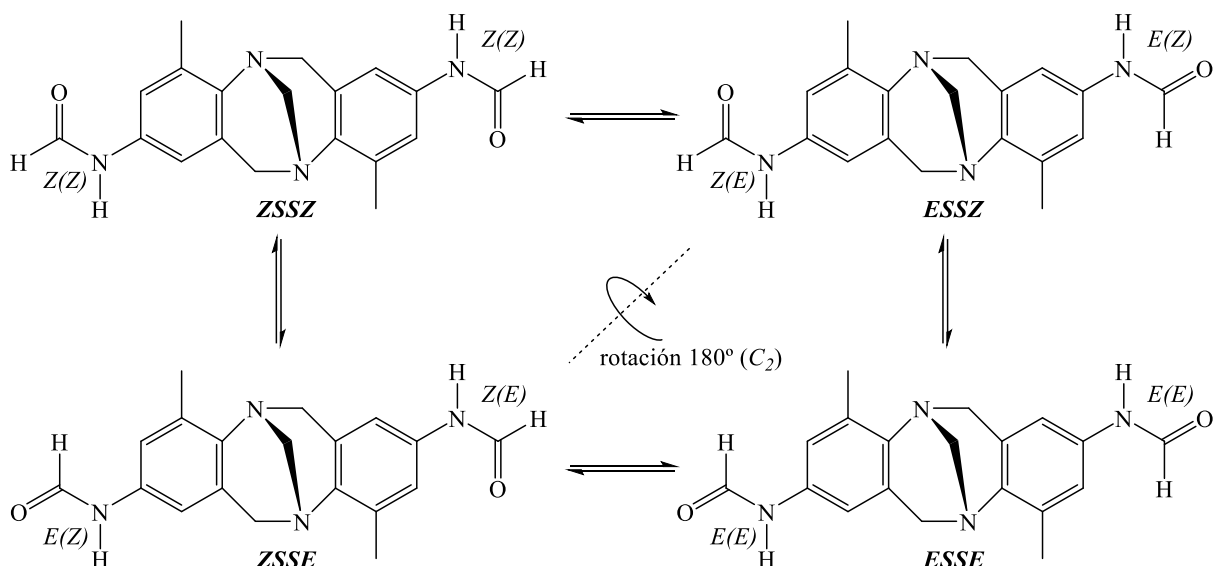


Figura 5.21. Rotámeros de uno de los enantiómeros de T5. Los compuestos se nombran según la configuración de cada formamida y de los nitrógenos del ciclo diazocínico, de derecha a izquierda en la molécula. Cada formamida también se denota con su propia configuración y con la de la otra especificada entre paréntesis.

De esta manera, los espectros de RMN ¹H y ¹³C de T5 en cloroformo a 25 °C, presentados nuevamente en la Figura 5.22, muestran a partir del número de señales existentes que los núcleos en cada lado de la molécula son sensibles no sólo a la configuración de la formamida cercana (*proximal*) sino también a la de la lejana (*distal*), según se analizará a continuación. Este efecto de anisotropía de largo alcance (hasta doce enlaces de distancia) originado por los grupos formamida da lugar hasta a un máximo de cuatro señales para cada núcleo, uno para los confórmeros *EE* y *ZZ* y dos para el *EZ*, dado que ambos lados de la molécula son diferentes.

Por otro lado, la rotación lenta alrededor del enlace N–C(O) y la interconversión de los confórmeros es confirmada por el espectro 2D EXSY (NOESY), en el que se observa una correlación con fase opuesta a las correlaciones NOE para protones de las formamidas *E* y *Z* y cercanos a ellas (Figura 5.23). Estas señales muestran la transferencia de magnetización entre dos sitios que sufren intercambio químico, e indican que la conversión entre ambos confórmeros se encuentra en el límite de intercambio rápido en la escala de tiempo de relajación aun cuando está en el límite de intercambio lento en la escala de tiempo de desplazamientos químicos^{48,49}.

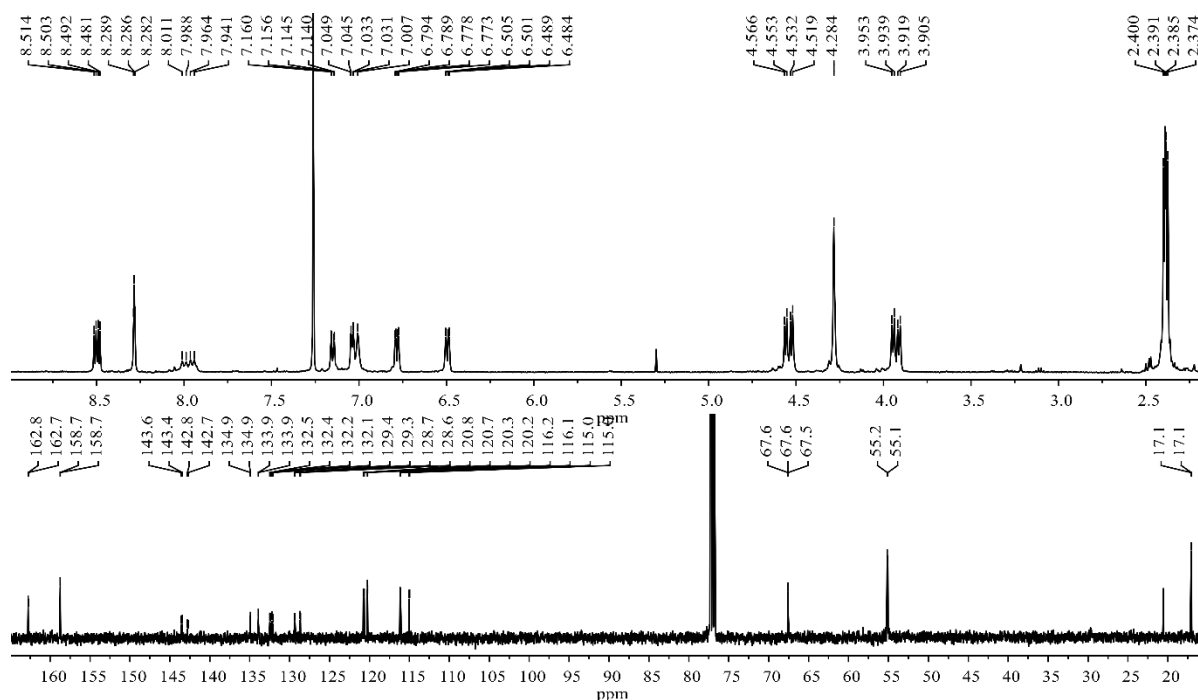


Figura 5.22. Espectros de RMN ^1H (arriba) y ^{13}C (abajo) de **T5** en CDCl_3 (500 MHz para ^1H).

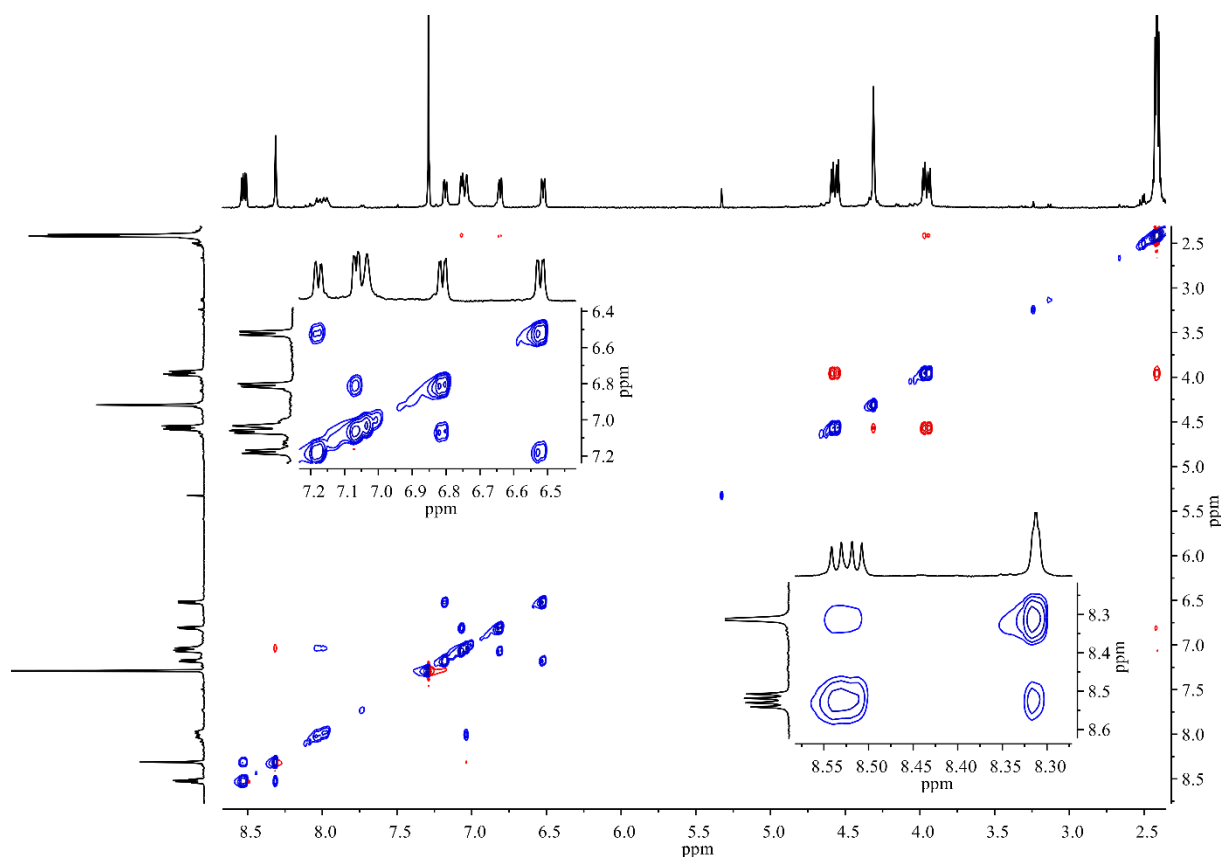


Figura 5.23. Espectro de RMN bidimensional NOESY/EXSY de **T5** en CDCl_3 (500 MHz para ^1H), con correlación NOE en rojo e intercambio químico en azul.

De esta manera, el grupo amida actúa en la práctica como una sonda para detectar interacciones de largo alcance: si dos grupos amida distantes dan lugar a conformaciones que pueden ser discriminadas por RMN, el análisis de estas señales puede proveer información valiosa respecto a la posibilidad de efectos anisotrópicos de larga distancia en el sistema. Según nuestro conocimiento, este estudio resulta el primer análisis conformacional completo para diformanilidas.

El comportamiento conformacional observado experimentalmente para **T5** es infrecuente en oligoamidas, ya que habitualmente no es posible discriminar los conformeros presentes a temperatura ambiente dado que sus poblaciones no son similares, sus señales de RMN son idénticas o la rotación del enlace N–C(O) no es suficientemente lenta como para estar en el régimen de intercambio lento^{45,50–61}. Chen et al.⁶² sintetizaron un derivado diformamida de fluoreno cuyo espectro de RMN ¹H en cloroformo aparentemente muestra un comportamiento similar al de **T5**, pero no fue analizado en detalle.

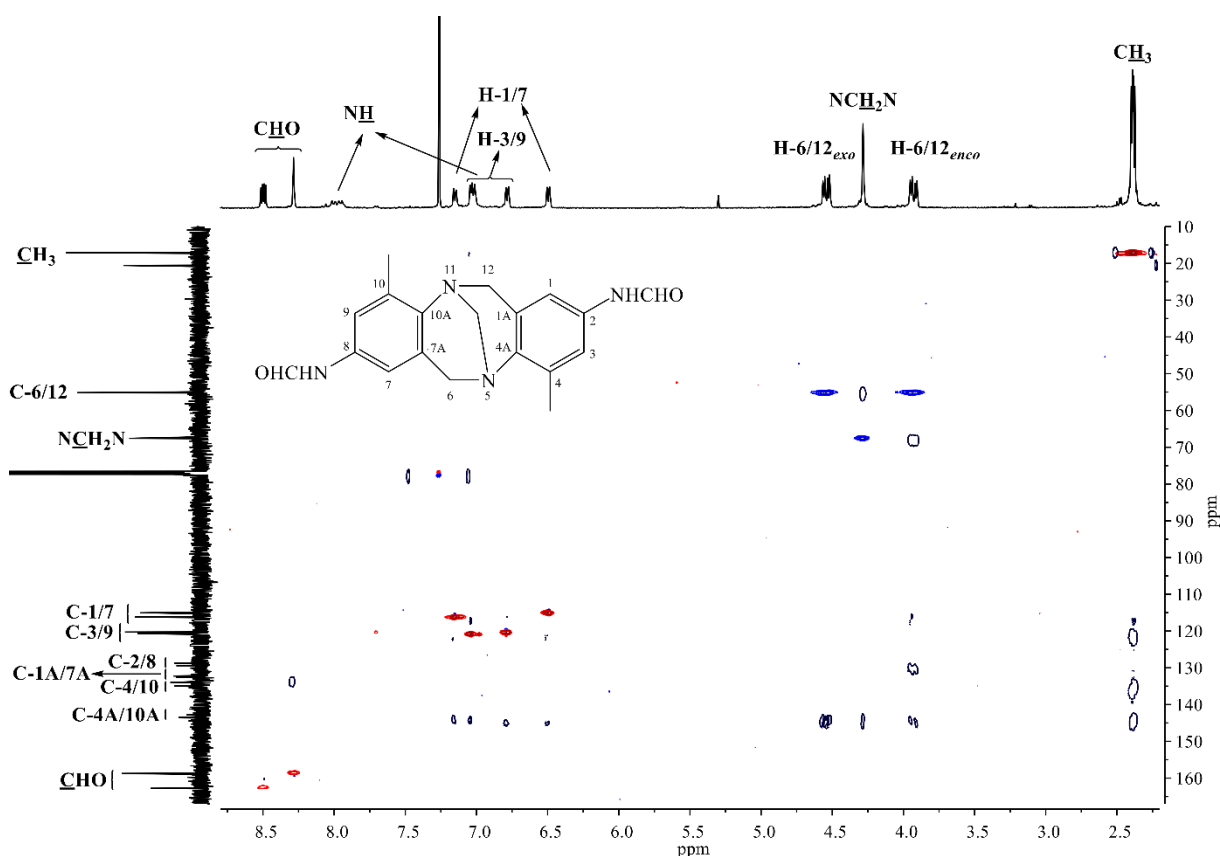


Figura 5.24. Espectros superpuestos de RMN HSQC–DEPT (azul para CH₂ y rojo para CH y CH₃) y HMBC (gris) de **T5** en CDCl₃ (500 MHz para ¹H).

Se decidió entonces realizar la asignación completa de las señales de los espectros de RMN a cada uno de los tres conformeros en equilibrio. Como primera aproximación, la asignación de las señales de cada conformero pudo iniciarse identificando los picos de los protones $\underline{\text{CHO}}$, reconocibles por los acoplamientos $\underline{\text{CHO}}\text{--}\underline{\text{NH}}$ de aproximadamente 11,0 Hz (conformación *E*) y 1,5 Hz (conformación *Z*)⁶³. En tanto, las asignaciones de cada serie de picos a un núcleo particular fueron finalizadas a partir de los espectros bidimensionales HSQC–DEPT y HMBC, que se presentan junto con las asignaciones preliminares en la *Figura 5.24*.

Con el objetivo de asignar completamente las señales experimentales de cada núcleo al conformero correspondiente, las especies en estudio fueron sometidas a una optimización de geometría utilizando el método DFT y cálculos al nivel B3LYP/6–31G(d,p), tomando en consideración el efecto dieléctrico del solvente con el modelo del continuo polarizable. Los desplazamientos químicos isotrópicos para los átomos de hidrógeno y carbono fueron obtenidos utilizando el método GIAO. Se presentan en la *Tabla 5.6* los valores calculados y observados experimentalmente para las señales de ^{13}C , que luego serán discutidos en detalle. Estos cálculos computacionales fueron realizados por el Dr. Sergio Laurella[†] y sus detalles se presentan en el **Capítulo 8**.

^{13}C	Calculado				Experimental
	EE	ZZ	EZ	ZE	
$\underline{\text{CHO}}$	153,06	151,58	153,01	151,58	158,73; 158,74; 162,72; 162,76
1/7	109,41	109,60	109,43	109,60	114,97; 115,04; 116,10; 116,17
2/8	129,38	130,48	129,19	130,62	128,64; 128,72; 129,31; 129,41
3/9	114,22	114,41	114,18	114,47	120,24; 120,26; 120,66; 120,77
4/10	132,25	130,96	132,22	131,20	133,91; 133,92; 134,91; 134,93
6/12	55,66	55,84	55,65	55,88	55,07; 55,16
$\text{N}\underline{\text{CH}}_2\text{N}$	68,03	68,21	68,08		67,55, 67,58, 67,61
1A/7A	128,20	127,51	128,41	127,39	132,06; 132,22; 132,39; 132,49
4A/10A	139,76	138,89	139,97	138,74	142,68; 142,81; 143,43; 143,59
$\underline{\text{CH}}_3$	18,74	18,73	18,88	18,80	17,07; 17,12

Tabla 5.6. Señales de RMN ^{13}C experimentales y calculadas de **T5** en CDCl_3 .

[†] CEQUINOR, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata

Para un análisis detallado y una completa asignación de los picos, los espectros experimentales de **T5** fueron subdivididos en cuatro regiones A–D, según se indica en la *Tabla 5.7*. Se consideraron para ello los espectros de RMN mono y bidimensionales así como los cálculos teóricos.

Región	Núcleos incluidos	δ (^1H) / ppm	δ (^{13}C) / ppm
A	Formamidas	7,75–8,75	155–165
B	Aromáticos	6,25–7,25	110–145
C	Núcleo Tröger	3,75–4,75	50–70
D	Metilos	2,25–2,50	15–20

Tabla 5.7. Regiones A–D de los espectros de **T5**.

5.2.3.1.1. Región A – Formamida

En la *Figura 5.25* se muestra la región de los núcleos de la formamida de los espectros RMN ^1H y ^{13}C de **T5**. Sólo se observan tres señales para cada protón (dos para las formamidas *E* y uno para las *Z*), ya que las señales de las formamidas *Z* no dependen significativamente de la configuración de la otra unidad de formamida de la molécula. La asignación de las señales de NH está respaldada por el espectro COSY. Como se mencionó previamente (*Figura 5.20*), el espectro EXSY confirma el intercambio de los protones de la formamida (tanto CHO como NH) por la presencia de un pico cruzado debido a la transferencia de magnetización. En el espectro de RMN ^{13}C se pueden observar las cuatro señales esperadas para los carbonilos, más claramente separadas para la conformación *E*, que pueden ser asignadas a partir del espectro bidimensional HSQC.

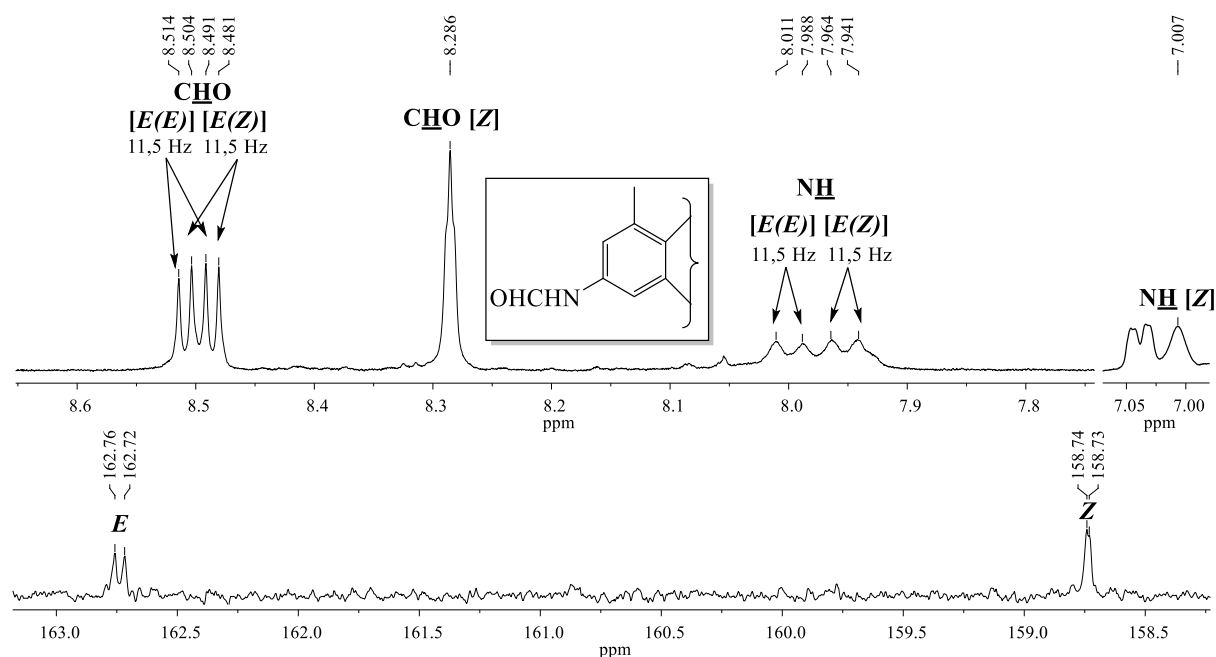


Figura 5.25. Región A de los espectros de RMN ^1H (arriba) y ^{13}C (abajo) de **T5** en CDCl_3 (500 MHz para ^1H).

La *Tabla 5.8* resume los desplazamientos químicos observados y los calculados por DFT. Los cálculos permiten no sólo la asignación de las señales respecto a la formamida distal (desplazamiento químico más alto o más bajo) sino que además proveen buenas predicciones para casi todas las señales, con desviaciones de menos de 0,2 ppm (excepto para el protón NH de las formamidas *E*). También es posible observar que una diferencia teórica calculada de 0,01 ppm actúa en la práctica de umbral para la discriminación experimental de las señales, es decir que sólo es posible resolver picos cuya diferencia teórica de desplazamientos químicos es mayor a 0,01 ppm (caso de formamida *E*).

Configuración propia		<i>E</i>			<i>Z</i>		
Configuración de la otra formamida		<i>E</i>	<i>Z</i>	Δ_{EZ}	<i>E</i>	<i>Z</i>	Δ_{EZ}
CHO	$\delta_{\text{exp}} / \text{ppm}$	8,503	8,493	0,010	8,286		
	$\delta_{\text{calc}} / \text{ppm}$	8,660	8,646	0,014	8,500	8,494	0,006
NH	$\delta_{\text{exp}} / \text{ppm}$	8,000	7,952	0,047	7,007		
	$\delta_{\text{calc}} / \text{ppm}$	7,205	7,194	0,011	6,976	6,982	0,006

Tabla 5.8. Señales de RMN ^1H experimentales y calculadas de la región A de **T5** en CDCl_3 , discriminadas para cada formamida según su propia configuración y la de la otra formamida.

5.2.3.1.2. Región B – Hidrógenos aromáticos

En la *Figura 5.26* se puede observar la región aromática de los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de **T5**. En el caso del espectro de ^1H , se pueden distinguir ocho dobletes diferentes con $J_m = 1,5$ Hz (el singulete a 7,04 ppm corresponde al protón NH de la formamida *Z*), mientras que en el espectro de ^{13}C se pueden observar las cuatro señales para cada núcleo. Se observa entonces que las señales aromáticas son sensibles a las configuraciones de ambas formamidas, en tanto que cada señal puede ser asignada a una configuración específica basándose en los cálculos teóricos y en los espectros bidimensionales.

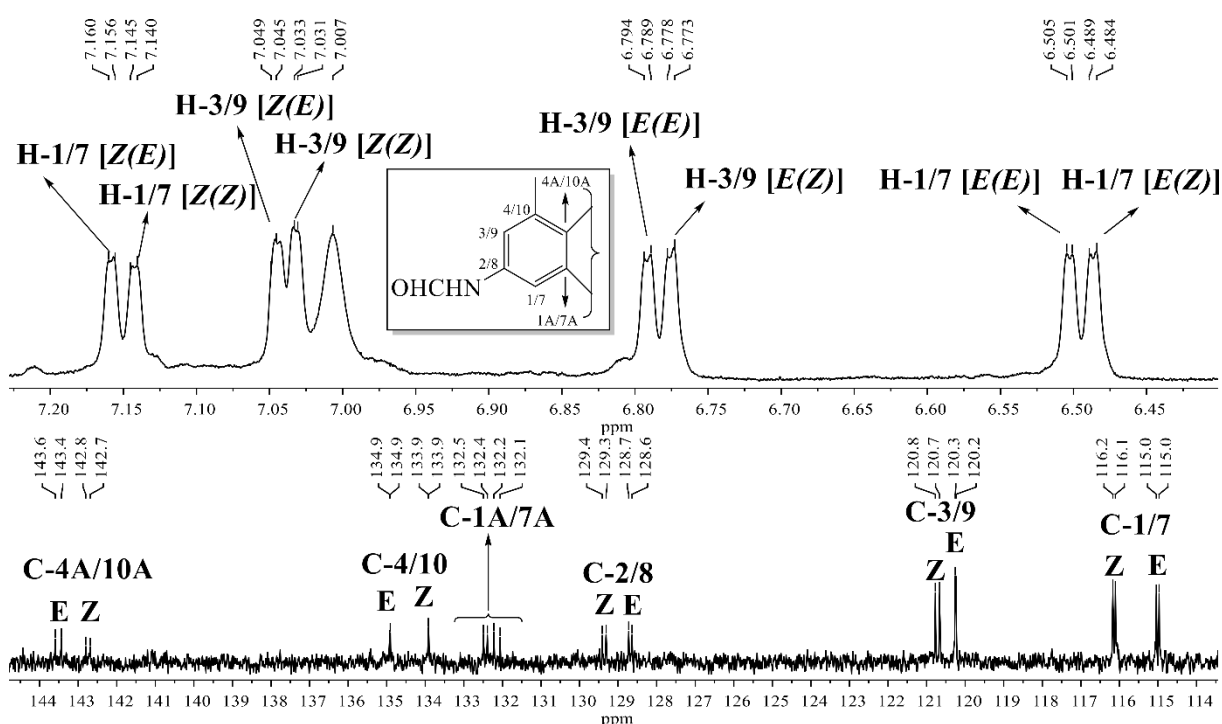


Figura 5.26. Región B de los espectros de RMN ^1H (arriba) y ^{13}C (abajo) de **T5** en CDCl_3 (500 MHz para ^1H).

La *Tabla 5.9* resume los desplazamientos químicos experimentales y calculados para cada hidrógeno de la región aromática en función tanto de la formamida proximal como de la distal (*Figura 5.27*). En este caso, se observa una discrepancia entre los cálculos teóricos y los desplazamientos químicos experimentales de los protones aromáticos que corresponden a una formamida proximal en configuración *Z* en cuanto a si los núcleos más desapantallados son los H-1/7 o H-3/9, pero todos los ordenamientos adicionales de desplazamientos químicos son coincidentes.

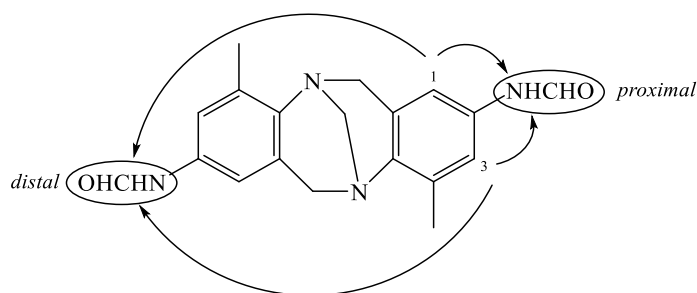


Figura 5.27. Estructura de **T5** con formamidas proximal y distal a un dado par de núcleos aromáticos H-1 y H-3.

La asignación se basa en las señales de NOE observadas en el espectro NOESY (Figura 5.23), donde por ejemplo las señales aromáticas cercanas a 6,50 y 7,15 ppm muestran un efecto NOE positivo con el protón *endo*-Tröger a 3,95 ppm. Las señales a 6,80 y 7,05 ppm, por su parte, presentan un efecto NOE positivo con los protones del grupo metilo a 2,40 ppm. El espectro NOESY también confirma que la rotación del enlace Ar-N es rápida en la escala de tiempo de RMN, observándose una correlación entre el protón NH (para la formamida E) y ambos protones aromáticos (6,50 y 6,78 ppm).

Configuración de la formamida proximal		<i>E</i>		<i>Z</i>	
Configuración de la formamida distal		<i>E</i>	<i>Z</i>	<i>E</i>	<i>Z</i>
H-1 / H-7	δ_{exp} / ppm	6,503	6,487	7,159	7,113
	δ_{calc} / ppm	6,638	6,630	7,267	7,252
H-3 / H-9	δ_{exp} / ppm	6,791	6,776	7,045	7,033
	δ_{calc} / ppm	6,960	6,950	7,596	7,584

Tabla 5.9. Señales de RMN ^1H experimentales y calculadas de la región B de **T5** en CDCl_3 , discriminadas según las configuraciones de la formamida proximal y la distal.

5.2.3.1.3. Región C – Hidrógenos del núcleo Tröger

En la Figura 5.28 se presenta la región del núcleo Tröger de los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de **T5**. En el espectro de ^1H , el hecho de que estos hidrógenos aparezcan como dos dobletes (y no cuatro) indica que los grupos metileno están afectados por la configuración de la formamida proximal pero no por la de la distal, en tanto que el metileno cabeza de puente no

es sensible a ninguna. Este análisis coincide con los valores calculados (Tabla 5.10), con diferencias menores de 0,01 ppm para señales indistinguibles experimentalmente.

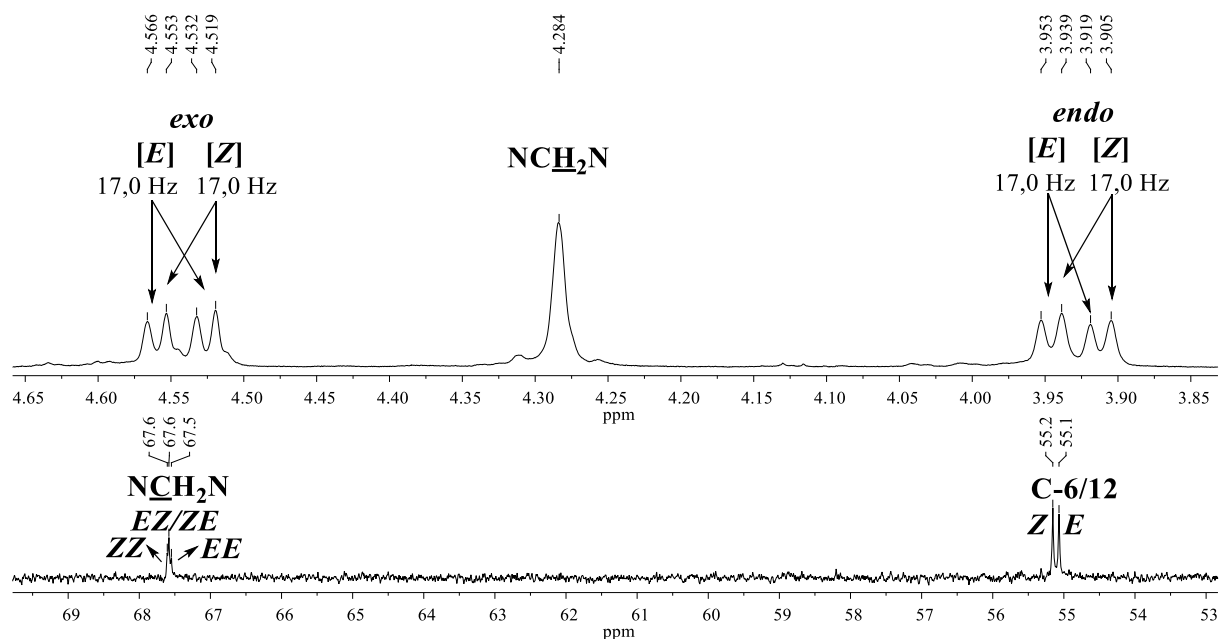


Figura 5.28. Región C de los espectros de RMN ^1H (arriba) y ^{13}C (abajo) de **T5** en CDCl_3 (500 MHz para ^1H).

La discriminación entre protones *endo* y *exo* en **T5** fue confirmada a través del efecto NOE positivo entre el grupo metilo y los protones *endo*. Asimismo, se observó este efecto entre el metileno cabeza de puente y los protones *exo* (Figura 5.23). La asignación de las señales de ^1H , por su parte, fue realizada considerando los valores de desplazamiento químico predichos.

Configuración de la formamida proximal		<i>E</i>		<i>Z</i>	
Configuración de la formamida distal		<i>E</i>		<i>Z</i>	
<i>endo</i>	δ_{exp} / ppm	3,936		3,922	
	δ_{calc} / ppm	3,815	3,813	3,805	3,802
<i>exo</i>	δ_{exp} / ppm	4,549		4,536	
	δ_{calc} / ppm	3,368	3,364	3,346	3,349
puente	δ_{exp} / ppm	4,284			
	δ_{calc} / ppm	4,001	3,997	3,992	3,985

Tabla 5.10. Señales de RMN ^1H experimentales y calculadas de la región C de **T5** en CDCl_3 , discriminadas según las configuraciones de la formamida proximal y la distal.

En cuanto a las señales de ^{13}C , los picos de C-6/12 sólo se pueden discriminar respecto a una formamida mientras que para el carbono del puente pueden distinguirse tres señales, lo que resulta consistente con la presencia de los tres conformeros (los dos disimétricos y el asimétrico), ya que en este caso no hay duplicación para el conformero *EZ*. Estos picos se encuentran tan cercanos unos de otros que la asignación resulta no obstante menos confiable.

5.2.3.1.4. Región D – Metilo

La región del grupo metilo del espectro RMN ^1H de **T5** se presenta en la *Figura 5.29*, en la que se puede observar que estos protones están afectados por la configuración de ambas formamidas y por lo tanto aparecen como cuatro singuletes. En la *Tabla 5.11* se presentan los desplazamientos químicos experimentales y calculados. La deconvolución de los picos empleando el *software* MestReNova es consistente con la asignación realizada a partir de los cálculos teóricos, ya que las señales a 2,374 y 2,391 ppm tienen integración muy similar y por lo tanto podrían pertenecer al mismo conformero.

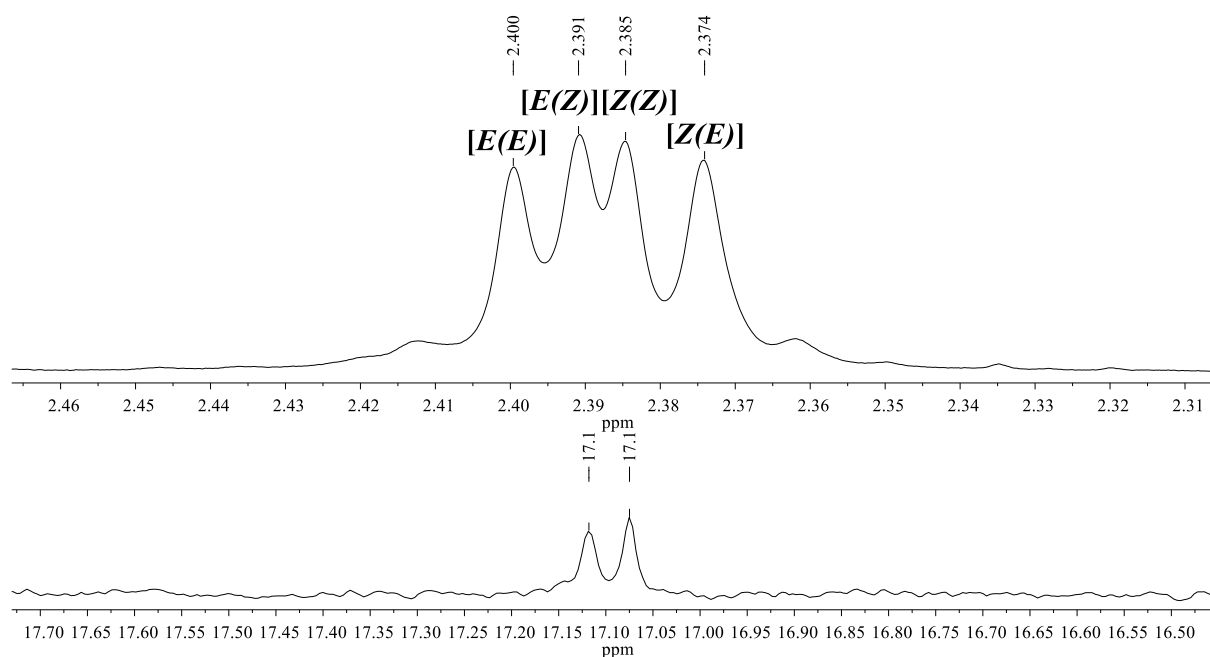


Figura 5.29. Región D de los espectros de RMN ^1H (arriba) y ^{13}C (abajo) de **T5** en CDCl_3 (500 MHz para ^1H).

Configuración de la formamida proximal	<i>E</i>		<i>Z</i>	
Configuración de la formamida distal	<i>E</i>	<i>Z</i>	<i>E</i>	<i>Z</i>
δ_{exp} / ppm	2,400	2,391	2,374	2,385
δ_{calc} / ppm	2,304	2,298	2,269	2,282

Tabla 5.11. Señales de RMN ^1H experimentales y calculadas de la región D de **T5** en CDCl_3 , discriminadas según las configuraciones de la formamida proximal y la distal.

En tanto, en el espectro de ^{13}C sólo se observan dos señales, por lo que no resulta posible discriminar respecto a la configuración de la formamida distal. En este caso los espectros bidimensionales no permiten tampoco realizar la asignación respecto a la formamida proximal, por lo que sólo pueden estimarse sabiendo que a partir de los cálculos computacionales se espera que el metilo cercano a una formamida *E* se encuentre más desapantallado.

5.2.3.2. Efecto del solvente en el espectro de RMN ^1H de la diformamido–BT **T5**

Con el objetivo de estudiar la extensión de los efectos anisotrópicos en **T5**, así como las poblaciones de los diferentes conformeros en equilibrio, se analizó el efecto de la polaridad del solvente en el espectro de RMN ^1H . Los espectros en solventes más polares (dimetilsulfóxido- d_6 , acetonitrilo- d_3 , metanol- d_4 , acetona- d_6 y dimetilformamida- d_7) se simplifican notoriamente respecto a aquellos en cloroformo, y en general sólo se observa una señal para cada protón cercano a una formamida *E* o *Z*, independientemente de la configuración de la formamida distal. Este resultado es consistente con todos los espectros obtenidos en $\text{DMSO-} \text{d}_6$ por diferentes autores para diformamidas conectadas por diversos espaciadores, tales como $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}_2\text{H}_4-$, $-\text{O}-$ y $-\text{S}_2-$ entre otros^{50,54–57}.

Se obtuvo además el espectro en una mezcla 1:1 (V/V) de benceno- d_6 /cloroformo- d , que además de permitir el acceso a un solvente de menor polaridad que el cloroformo puro tiene la potencialidad de permitir una mayor discriminación de señales dada por la anisotropía del benceno. Este efecto, conocido como *Desplazamiento Inducido por Anisotropía del Solvente* (ASIS, según las siglas en inglés) consiste en la variación del desplazamiento químico de los distintos núcleos en solventes anisotrópicos, en los que se tiene una componente de esta naturaleza que se adiciona a la isotrópica. Además de variar la posición de las señales, la anisotropía del solvente podrá afectar de modo distinto a cada núcleo, permitiendo en muchos

casos una separación de señales que en solventes isotrópicos se encuentran superpuestas, y por lo tanto mejorando la resolución^{16,64}.

En efecto, en el caso de **T5** el espectro en $C_6D_6/CDCl_3$ es incluso más completo que en $CDCl_3$. Por un lado, algunas señales que ya podían distinguirse según la configuración de las formamidas proximal y distal se encuentran más separadas aún, como es el caso del grupo metilo, que se verá luego. La región del núcleo Tröger (Región C) es la más afectada por la variación del solvente, ya que señales que no se podían distinguir en cloroformo ahora sí se encuentran separadas en la mezcla $C_6D_6/CDCl_3$. Tal es el caso del metileno del puente, que se observa como un multiplete en el que la presencia de más de tres señales evidencia que los hidrógenos hacia uno y otro lado del rotámero asimétrico *EZ* no son equivalentes (*Figura 5.30*).

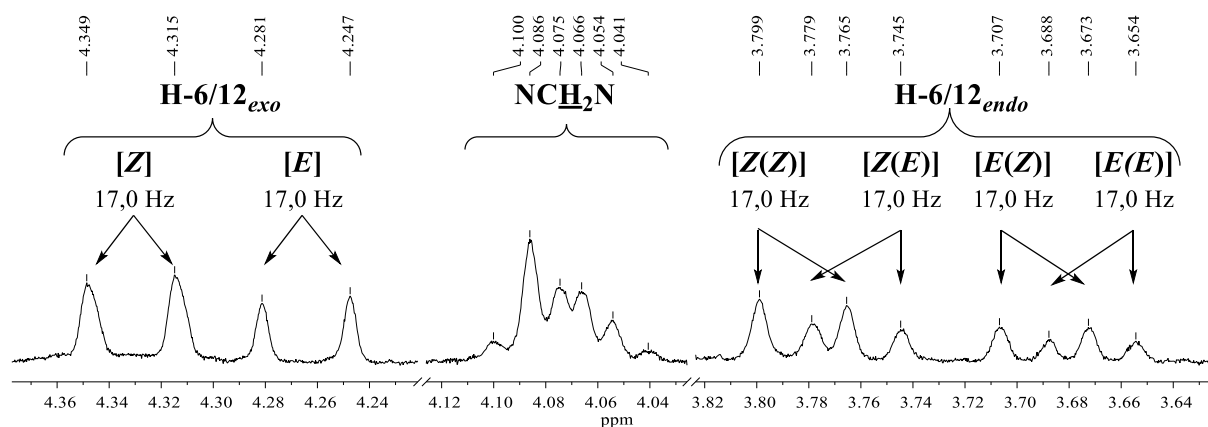


Figura 5.30. Región C del espectro de RMN 1H de **T5** en $CDCl_3$ – C_6D_6 1:1 (500 MHz para 1H).

El mismo efecto se observa para los hidrógenos H-6/12_{endo}, que se presentan como cuatro dobletes, correspondientes a los tres conformeros presentes (una señal para *EE* y *ZZ* y dos para *EZ*). Esto no ocurre para los hidrógenos H-6/12_{exo}, que sólo son sensibles a la configuración de la formamida proximal, verificando una vez más que los protones *endo* se ven más afectados por la naturaleza de los anillos aromáticos y sus sustituyentes. Las asignaciones a cada conformero se realizaron a partir de la integración de las distintas señales, como se detallará luego.

En la *Figura 5.31* se presenta la región de los metilos del espectro de RMN 1H de los solventes menos polares (mezcla $C_6D_6/CDCl_3$, $CDCl_3$ y acetona- d_6), en los que los espectros constan de cuatro picos, como se espera para los protones de los metilos cercanos a las formamidas *E(E)*, *Z(Z)*, *E(Z)* y *Z(E)*. El orden relativo de desplazamientos químicos varía con

el solvente, y la asignación de los picos $E(E)$ y $Z(Z)$ puede realizarse a partir de las integraciones conociendo el cociente global Z/E , que como se verá luego puede calcularse a partir de las señales de CHO [E] y CHO [Z], y sabiendo que los picos $E(Z)$ y $Z(E)$ deben tener igual área ya que corresponden a dos grupos metilo del mismo rotámero.

En tanto, la asignación de estos dos últimos picos en el caso del espectro en CDCl_3 se realizó como se mostró previamente a partir de los cálculos teóricos, mientras que en los otros dos casos se asumió que el desplazamiento químico del metilo será más similar al del compuesto con la misma configuración de formamida proximal, es decir, $E(Z)$ similar a $E(E)$ y $Z(E)$ similar a $Z(Z)$.

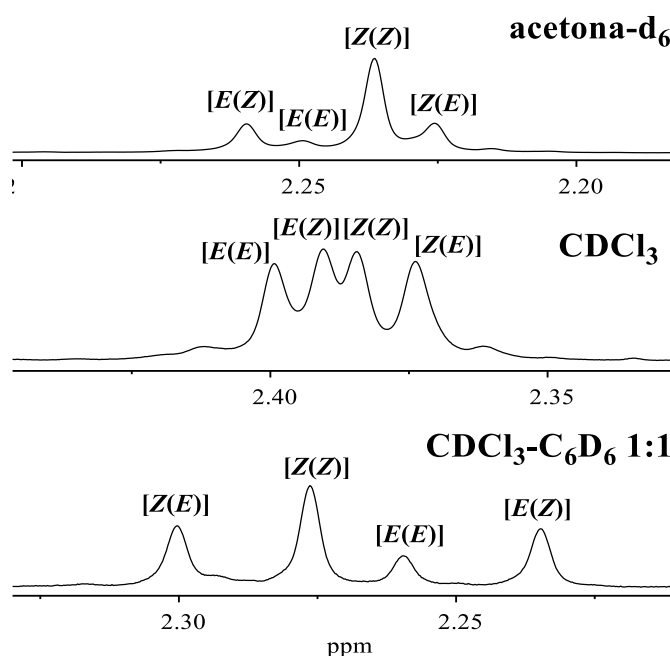


Figura 5.31. Región D de los espectros de RMN ^1H de **T5** en acetona- d_6 (arriba), CDCl_3 (centro) y $\text{CDCl}_3\text{-C}_6\text{D}_6$ 1:1 (abajo)

La diferencia en la polaridad del solvente también afecta a la relación entre las poblaciones de los isómeros de **T5**. En particular, en los casos de la mezcla $\text{C}_6\text{D}_6/\text{CDCl}_3$, cloroformo- d y acetona- d_6 se puede obtener la relación absoluta $ZZ:EE$ a partir de la deconvolución de las señales del grupo metilo, realizada con el *software* MestReNova. Luego, si se aproxima que los coeficientes de actividad son unitarios, la constante de equilibrio puede calcularse directamente a partir de la relación de poblaciones a presión y temperatura constante, y a partir de ella puede estimarse la diferencia energética entre cada par de conformeros según la ecuación $\Delta G^\circ = -RT \ln K$.

Se definen entonces las constantes de equilibrio para cada par de rotámeros según se presenta en la *Figura 5.32*, en la que las constantes $K_{i(j)}$ implican el equilibrio entre dos especies que comparten la configuración j de una formamida y modifican la restante, con el confórmero que tiene la configuración i como reactivo. En tanto las constante K_{ii} están asociadas a los equilibrios entre los rotámeros con ambas configuraciones iguales, en los que el confórmero ii es el reactivo, y se pueden expresar también como el producto de las constantes $K_{i(i)} \cdot K_{i(j)}$.

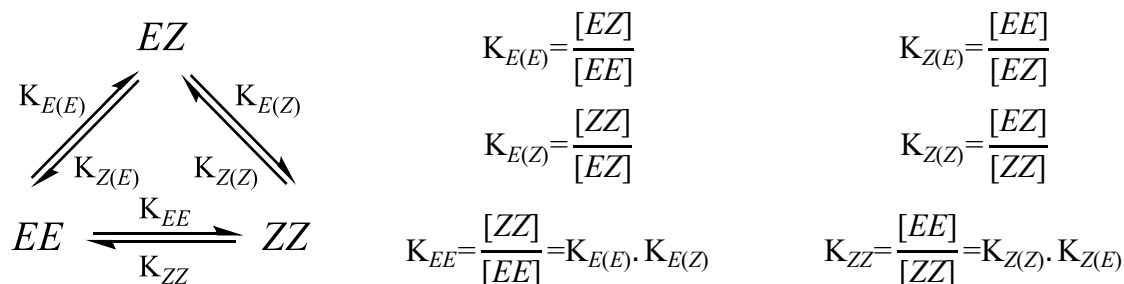


Figura 5.32. Expresión de las constantes de equilibrio entre los distintos rotámeros de **T5**.

En la *Tabla 5.12* se observa que la identidad del confórmero más abundante depende del solvente. Se expresan en este caso las constantes y las variaciones de energía libre de Gibbs asociadas a los equilibrios del rotámero EZ con los dos restantes, es decir, $EZ \rightleftharpoons ZZ$ ($K_{E(Z)}$, $\Delta G^\circ_{E(Z)}$) y $EZ \rightleftharpoons EE$ ($K_{Z(E)}$, $\Delta G^\circ_{Z(E)}$). Este confórmero es el preferencial en cloroformo- d y en la mezcla $CDCl_3$ - C_6D_6 . En cloroformo- d las poblaciones de los confórmeros ZZ y EE son similares y cercanas a la mitad de la del EZ , lo que resulta consistente con la observación de cuatro picos de intensidad similar a lo largo de todo el espectro. Por su parte, en la mezcla $CDCl_3$ - C_6D_6 hay una diferencia significativa de estabilidad en favor del ZZ respecto al EE .

Solvente	ϵ_r	ZZ (%)	EZ (%)	EE (%)	$K_{E(Z)}$	$K_{Z(E)}$	$\Delta G^\circ_{E(Z)} /$ kJ.mol^{-1}	$\Delta G^\circ_{Z(E)} /$ kJ.mol^{-1}
$CDCl_3$ - C_6D_6 1:1 (V/V)	3,5	38	48	14	0,79	0,29	0,6	3,1
$CDCl_3$	4,8	22	56	22	0,39	0,39	2,3	2,3
Acetona- d_6	20,7	55	38	7	1,45	0,18	-0,9	4,2

Tabla 5.12. Proporción aproximada de cada rotámero de **T5** en diferentes solventes, determinadas según deconvolución de las señales de RMN 1H del grupo metilo, y constantes de equilibrio y variaciones de energía libre de Gibbs asociadas.

Finalmente, en acetona- d_6 el conformero más estable es el ZZ (55 %), con una población muy pequeña del EE (7 %). En este último caso se observa notoriamente que la configuración de una formamida no es independiente de la configuración de la otra: el módulo de la diferencia de energía entre los conformeros EE y EZ (4,2 kJ.mol⁻¹) es mayor que el cuádruple de aquella entre EZ y ZZ (0,9 kJ.mol⁻¹), lo que indica por ejemplo que convertir una amida de Z a E es energéticamente más costoso cuando la otra es E.

En solventes más polares, por otra parte, las poblaciones ZZ:EZ:EE no pueden ser calculadas independientemente ya que se observan menos picos: sólo dos señales dominan el espectro en CD₃OD y CD₃CN –correspondientes a las configuraciones Z o E de la formamida proximal– mientras que en DMSO- d_6 se tiene una única banda ancha con tres hombros (*Figura 5.33*). Se tiene un comportamiento similar en otras regiones del espectro en cuanto al grado de discriminación de las señales de los diversos conformeros.

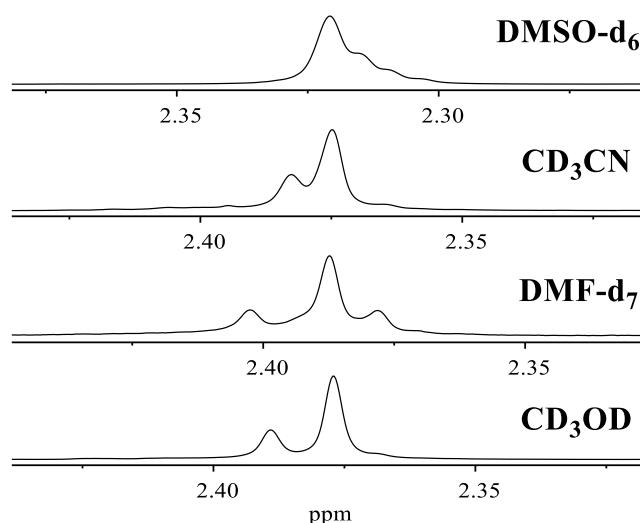


Figura 5.33. Región D de los espectros de RMN ¹H de **T5** en DMSO- d_6 (arriba), CD₃CN (centro, arriba) y DMF- d_7 (centro, abajo) y CD₃OD (abajo).

No obstante, la relación global Z/E puede ser obtenida a partir de las integrales de las señales de $\underline{\text{CHO}}$ [E] y $\underline{\text{CHO}}$ [Z] (*Tabla 5.13*). En este caso, ambos lados de la molécula pueden ser considerados como incomunicados, y por lo tanto cada unidad de formamida se interpreta como una entidad independiente con una configuración E o Z (denominado por simplicidad como conformero E o Z a partir de ahora).

Solvente	ϵ_r	μ	Z:E (%) ^a
CDCl ₃ -C ₆ D ₆ 1:1 (V/V)	3,5	–	64:36
Cloroformo-d	4,8	1,15	50:50
Acetona-d ₆	20,7	2,85	76:24
Metanol-d ₄	32,7	1,70	74:26
DMF-d ₇	36,7	3,86	77:23
Acetonitrilo-d ₃	37,5	3,45	74:26
DMSO-d ₆	46,7	3,90	73:27

Tabla 5.13. Relación global Z/E de **T5** en diferentes solventes, determinada por integración de las señales de CHO de RMN ¹H.

Excepto para el caso de CDCl₃, en todos los solventes la configuración *Z* predomina respecto a la *E*, con una relación aproximada fija de 75:25 en solventes polares. Estos resultados son habitualmente observados para formamidas simples sin sustituyentes en posición *orto*, con el isómero *Z* siendo predominante en DMSO-d₆, acetona-d₆ y CD₃OD y relaciones *Z/E* cercanas a 1:1 en cloroformo deuterado^{50,51,54–57,65–68}. El aumento en la relación global *Z/E* en solventes polares también fue observado en el caso de **T5** en base a cálculos teóricos, en los que si bien los valores absolutos no resultaron concordantes con los experimentales sí se evidenció un valor mayor en DMSO-d₆ que en CDCl₃.

Los espectros del compuesto **T5** también se obtuvieron en diferentes mezclas de CDCl₃/CD₃OD de modo de evaluar el efecto de la polaridad del solvente en los desplazamientos químicos y en el número de picos para cada hidrógeno. Para todas las señales se observa que la posibilidad de discriminación respecto a la configuración de la formamida distal decrece a medida que aumenta la polaridad de la mezcla. Este resultado es consistente con aquellos obtenidos en otros solventes, mostrando que las propiedades dieléctricas del solvente aparentan ser el principal factor de apantallamiento de los efectos anisotrópicos, no observándose efectos específicos significativos. Este comportamiento se muestra para las distintas regiones del espectro en la *Figura 5.34*.

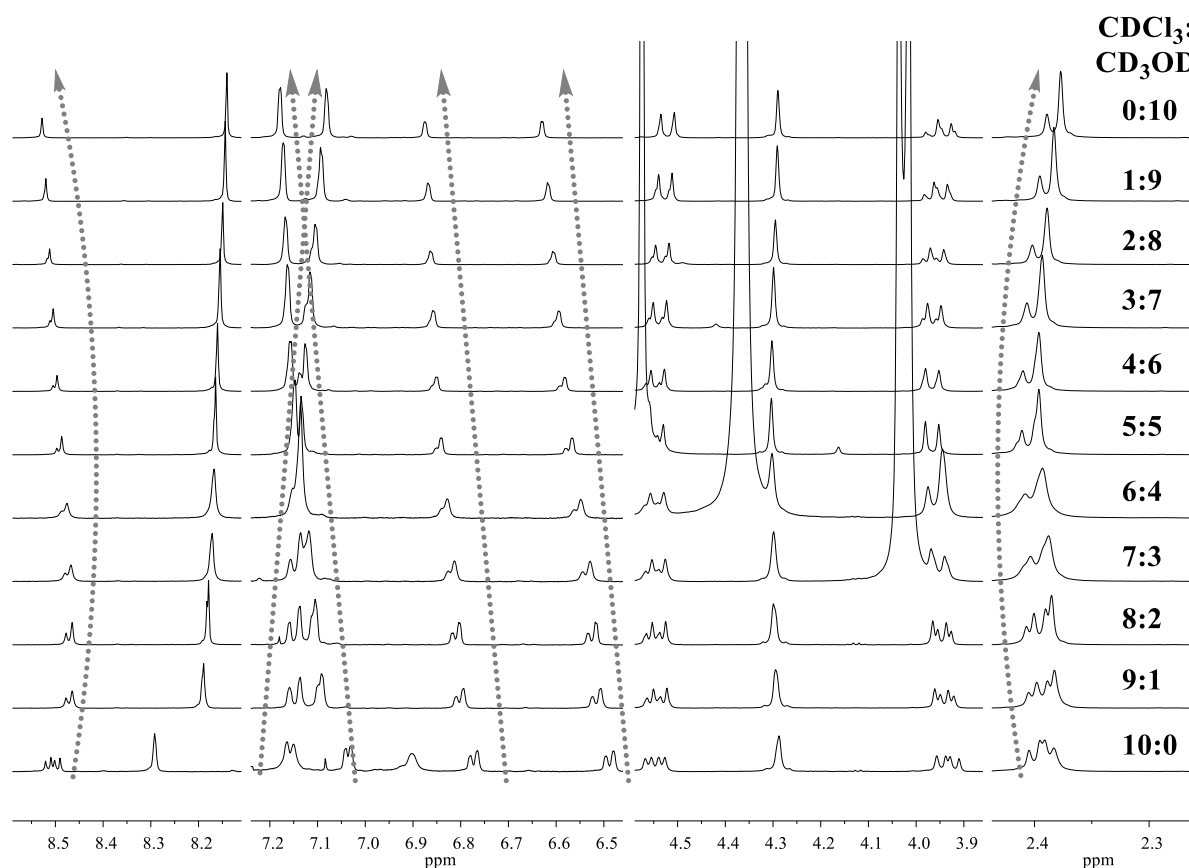


Figura 5.34. Espectros de RMN ^1H de T5 en distintas mezclas CDCl_3 – CD_3OD (600 MHz).

Las flechas indican la variación de los desplazamientos químicos con el aumento de la polaridad del solvente.

Además de la posibilidad de discriminar las señales de los distintos núcleos en función de la configuración de la formamida distal y de la relación de intensidad entre las señales de los distintos conformeros, se observa que al variar el solvente cambian ligeramente los desplazamientos químicos de los picos. Esta variación es muy pequeña para los hidrógenos del núcleo diazocínico de la base de Tröger y para los del grupo metilo, pero es significativa en el caso de los hidrógenos CHO y los aromáticos. En este último caso la variación alcanza las 0,2 ppm, que para el hidrógeno 1/7 cuando la formamida proximal tiene configuración Z corresponde a un mayor apantallamiento mientras que en los restantes a una desprotección de los núcleos (Figura 5.35).

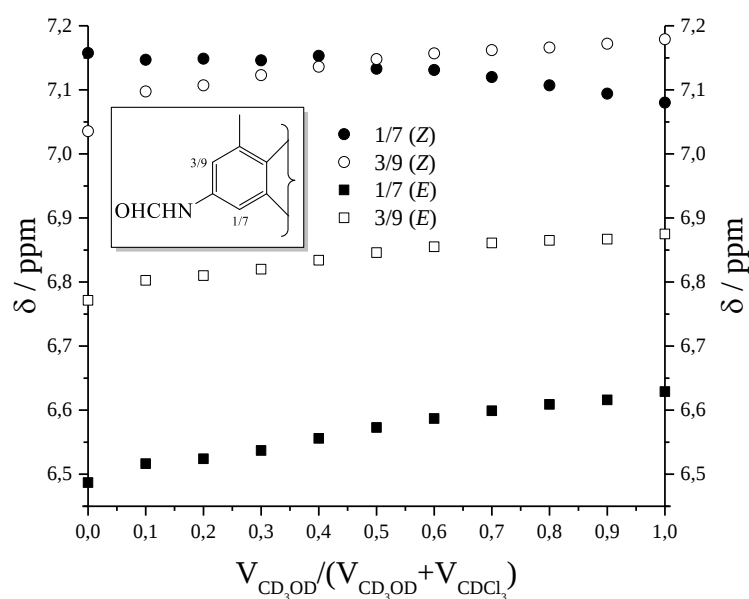


Figura 5.35. Variación del desplazamiento químico de señales de RMN de 1H de protones aromáticos en función de la fracción volumétrica de metanol.

Como se mencionó previamente, la deconvolución de los cuatro picos sólo puede hacerse en la mezcla menos polar, pero la relación global Z/E puede ser medida en todos los casos a partir de las señales bien diferenciadas $\underline{CHO}$ (Tabla 5.14). Tal como se había observado para otros solventes, en las mezclas cloroformo–metanol la población Z aumenta con la constante dieléctrica a bajas polaridades, hasta alcanzar un valor aproximadamente constante del 75 % a partir de $\epsilon_r \approx 20$. Las constantes dieléctricas de las mezclas se calcularon según $\epsilon_r = f_{(A)} \cdot \epsilon_r(A) + f_{(B)} \cdot \epsilon_r(B)$, donde $f_{(A)}$ y $f_{(B)}$ son las fracciones volumétricas de ambos solventes¹².

A partir de los datos presentados en la Tabla 5.14 fue posible estimar las energías libres de Gibbs de equilibrio a 25 °C ($\Delta G^\circ_{E \rightleftharpoons Z} = -RT \cdot \ln K_{E \rightleftharpoons Z}$), bajo las hipótesis de que ambos lados de la molécula son independientes y que los coeficientes de actividad son unitarios. La representación gráfica de estos resultados en las mezclas menos polares (Figura 5.36) muestra una relación lineal con la función de Kirkwood $(\epsilon_r - 1)/(2\epsilon_r + 1)$, lo que permite concluir que la interacción soluto/solvente puramente electrostática es el principal factor que define la relación Z/E en el régimen de baja polaridad del solvente, y que no es el aspecto estérico el determinante^{16,69,70}. Este comportamiento aproximadamente lineal no se mantiene a altas polaridades, lo que evidencia que otro tipo de interacciones específicas deben estar presentes.

CDCl ₃ :CD ₃ OD (V/V)	ε _r	Z:E (%) ^a
10:0	4,8	50:50
9:1	7,6	62:38
8:2	10,4	65:35
7:3	13,2	68:32
6:4	16,0	73:27
5:5	18,8	76:24
4:6	21,5	76:24
3:7	24,3	76:24
2:8	27,1	76:24
1:9	29,9	75:25
0:10	32,7	74:26

Tabla 5.14. Relación global Z/E de **T5** en diferentes mezclas CDCl₃–CD₃OD (V/V), determinada por integración de las señales de CHO de RMN ¹H.

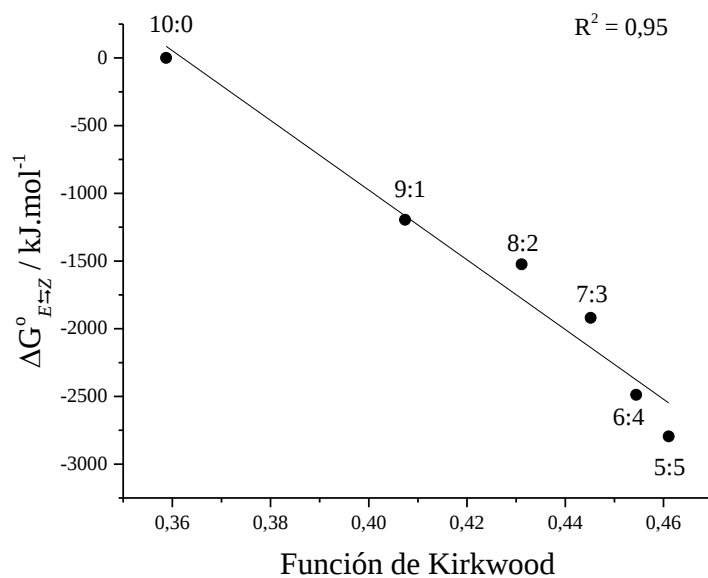


Figura 5.36. Gráfico de la energía libre de Gibbs en función de $(\epsilon_r - 1)/(2\epsilon_r + 1)$ (función de Kirkwood) para las mezclas CDCl₃–CD₃OD menos polares.

5.2.3.3. Espectros de RMN de la diformamido–BT T5 a temperatura variable

Con el objetivo de obtener información cinética respecto a la rotación del enlace N–C(O) y por lo tanto a la velocidad de interconversión de los rotámeros, se obtuvieron los espectros de RMN ^1H de **T5** en $\text{DMSO}-d_6$, medidos en el intervalo de temperaturas 298–353 K[†]. La resonancia magnética nuclear dinámica (DNMR, por sus siglas en inglés) es la principal herramienta para realizar un estudio cuantitativo de los procesos de intercambio químico con el objetivo de obtener las constantes cinéticas involucradas a partir de espectros obtenidos a distintas temperaturas, y una descripción detallada puede ser encontrada en la bibliografía específica de la materia^{49,71–73}.

En particular, en la región de la formamida se observa un ensanchamiento de los picos y un ligero cambio en los desplazamientos químicos a medida que la temperatura aumenta (*Figura 5.37*). Al no alcanzarse la temperatura de coalescencia[‡], fue necesario realizar un análisis de perfil de línea (*Complete Line Shape Analysis*, CLSA) de alguno de los picos que se intercambian en el régimen lento–intermedio^{49,74}.

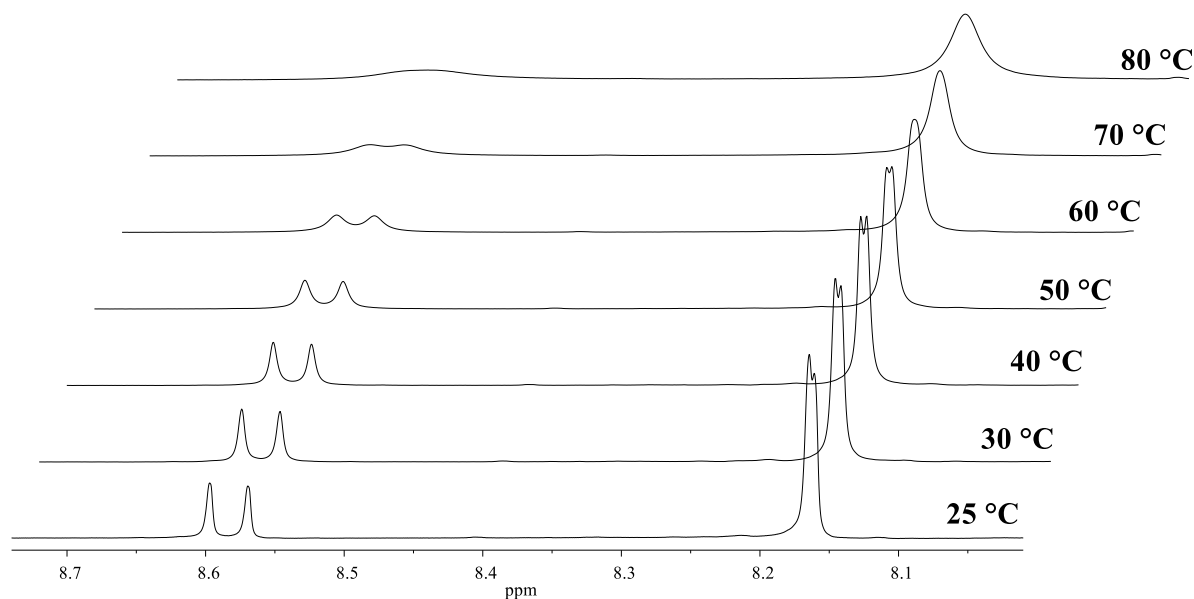


Figura 5.37. Región de los núcleos CHO de los espectros de RMN ^1H de **T5** en $\text{DMSO}-d_6$ a diferentes temperaturas (400 MHz para ^1H).

[†] Espectros obtenidos por la Dra. María Cristina Tettamanzi (Dept. of Chemistry, College of Science and Technology, Temple University, Philadelphia, EEUU).

[‡] Temperatura a la cual las señales dadas por ambos núcleos en intercambio se funden en una única señal ancha.

Para un intercambio de dos sitios con poblaciones desiguales, las constantes de velocidad k_i (i : E, Z para $E \rightarrow Z$ y $Z \rightarrow E$ respectivamente) pueden ser estimadas considerando la diferencia entre el ancho observado de los picos a media altura $\Delta v_{1/2}$ a cada temperatura T y el ancho de banda “natural” en el límite de intercambio lento a 25° C (T°), que se propone que contempla todos los mecanismos de relajación transversa adicionales al intercambio químico (ecuación 5.9)⁴⁹. Se analizaron entonces las señales CHO, cuya deconvolución fue realizada usando el *software* MestReNova y permitió la determinación de las constantes cinéticas a cada temperatura. En el caso de dobletes el ancho a media altura se obtuvo como el promedio del de ambos picos.

$$\Delta v_{1/2}^{\text{exp}(T),i} = \Delta v_{1/2}^{\text{obs}(T),i} - \Delta v_{1/2}^{\text{obs}(T^\circ),i} = \frac{k_i}{\pi} \quad (5.9)$$

En este caso, la relación entre las constantes k_E y k_Z debería estar dada por la constante de equilibrio $K_{E \rightleftharpoons Z}$, que a su vez puede ser determinada por la población de cada configuración p_i y por consiguiente por la integración de los picos (ecuación 5.10).

$$\frac{k_E}{k_Z} = \frac{p_Z}{p_E} = K_{E \rightleftharpoons Z} \quad (5.10)$$

En la *Tabla 5.15* se presentan los resultados de las constantes de velocidad y equilibrio estimadas para **T5** en DMSO- d_6 a diferentes temperaturas. Las constantes cinéticas están en el orden de 1–100 s^{-1} (tiempos de vida de 10 ms – 1 s), y la estimación de las constantes de equilibrio a partir de las constantes de velocidad resulta en un error de no más del 30 % respecto a los valores obtenidos por integración.

T / K	k_E / s^{-1}	k_Z / s^{-1}	$K_{E \rightleftharpoons Z}^a$	$K_{E \rightleftharpoons Z}^b$
303,1	0,68	0,24	2,9	2,7
313,1	1,77	^c	^c	2,7
323,1	5,39	1,49	3,6	2,7
333,1	13,4	4,48	3,0	2,7
343,1	31,5	13,7	2,3	2,7
353,1	85,2	26,3	3,2	2,7

Tabla 5.15. Constantes de velocidad y equilibrio de **T5** en DMSO- d_6 a diferentes temperaturas estimadas por CLSA. ^a Determinada como el cociente entre las constantes $k_{E \rightarrow Z}$ y $k_{Z \rightarrow E}$. ^b Determinada por integración de las señales de CHO de RMN 1H . ^c Omitido en los cálculos.

A partir de los datos de CLSA es posible estimar los parámetros de activación para las reacciones directa e inversa empleando la ecuación de Eyring (ecuación 5.11), basada en la Teoría del Estado de Transición^{71,75}. En esta expresión k es la constante cinética, obtenida por CLSA, k_B la constante de Boltzmann, h la constante de Planck, $\Delta G^\ddagger$ la energía libre de Gibbs de activación y κ es el factor de transmisión, que se asume igual a 1. $\Delta G^\ddagger$ se define como la diferencia de energía libre de Gibbs entre reactivos y estado activado, y se puede definir tanto para un proceso directo como para su inverso con el corolario de que $\Delta G^\circ = \Delta G_1^\ddagger - \Delta G_{-1}^\ddagger$ (Figura 5.38).

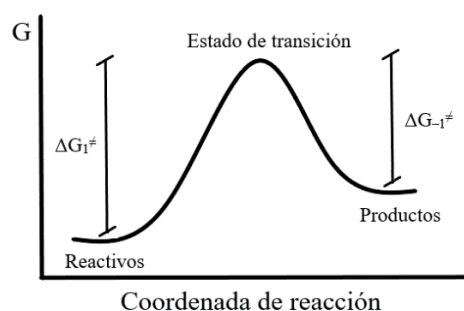


Figura 5.38. Curva de energía libre de Gibbs para una reacción entre reactivos y productos a través de un estado de transición.

$$k = \kappa \frac{k_B T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger / RT} \quad (5.11)$$

La ecuación 5.11 se puede reordenar reemplazando a su vez la energía libre de activación en función de la entalpía y entropía de activación, $\Delta H^\ddagger$ y $\Delta S^\ddagger$, de modo tal de obtener una relación lineal entre $\ln(k/T)$ y $1/T$ (ecuación 5.12). De esta manera, resulta posible determinar gráficamente los valores de $\Delta H^\ddagger$ y $\Delta S^\ddagger$ a partir respectivamente de la pendiente y la ordenada al origen de la regresión lineal (Figura 5.39)

$$\ln \frac{k}{T} = \ln \frac{\kappa k_B}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{R} \frac{1}{T} \quad (5.12)$$

La deconvolución no resultó eficiente para el caso particular de la señal Z a 40 °C, cuyo ancho a media altura resultó el mismo que a 30 °C aun cuando ya hay presente intercambio significativo. Este hecho fue confirmado visualmente como un punto fuera de la tendencia lineal en el gráfico de Eyring (Figura 5.39) que reduciría significativamente la calidad del ajuste ($R^2 = 0,95$), por lo que este valor fue omitido de los cálculos realizados.

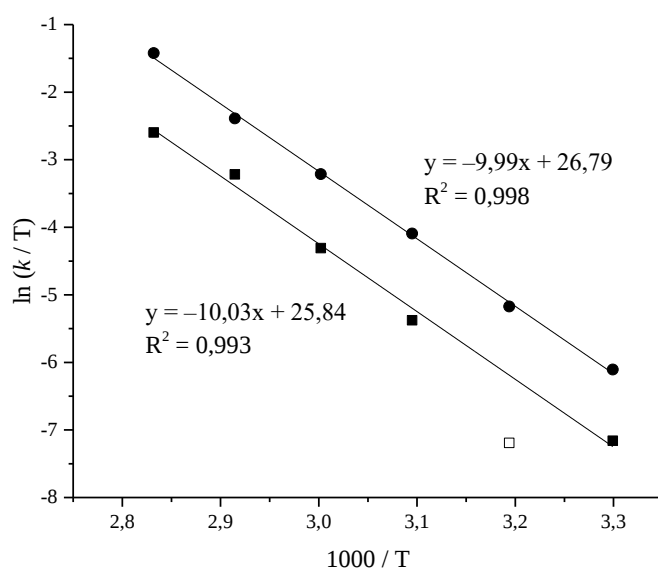


Figura 5.39. Gráfico de Eyring para **T5** en DMSO- d_6 para rotaciones $E \rightarrow Z$ (●) y $Z \rightarrow E$ (■). Un punto experimental (□) fue omitido de los cálculos. La temperatura T se expresa en K y las constantes de velocidad k en s^{-1} .

Los resultados para los parámetros de activación para las reacciones directa e inversa se presentan en la *Tabla 5.16*. Las entalpías de activación son muy similares para ambos procesos, indicando que ΔH° en DMSO- d_6 es aproximadamente cero dentro del error experimental. Este hecho es consistente con que la relación entre el isómero mayoritario y el minoritario, obtenidos por integración de picos, no varíe con el aumento de la temperatura y demuestra que en este solvente el equilibrio conformacional es un proceso entrópicamente dirigido. A temperatura ambiente, $K_{E \rightleftharpoons Z} = 2,7$, y por lo tanto ΔS° es estimado como $8,3 \text{ J.K}^{-1}\text{mol}^{-1}$, cercano al valor obtenido por CLAS de $7,9 \text{ J.K}^{-1}\text{mol}^{-1}$.

	$\Delta H^\ddagger / \text{kJ.mol}^{-1}$	$\Delta S^\ddagger / \text{J.K}^{-1}\text{mol}^{-1}$	$\Delta G^\ddagger / \text{kJ.mol}^{-1}$
$E \rightarrow Z$	83,0	25,1	75,5
$Z \rightarrow E$	83,3	17,2	78,2

Tabla 5.16. Parámetros de activación de **T5** in DMSO- d_6 obtenidos de los gráficos de Eyring.

Los valores estimados para $\Delta G^\ddagger$ a 298 K en DMSO- d_6 son $75,5$ y $78,2 \text{ kJ.mol}^{-1}$ para $E \rightarrow Z$ y $Z \rightarrow E$, respectivamente, los cuales se encuentran en el intervalo usual de energías libres de Gibbs de activación de $63\text{--}96 \text{ kJ.mol}^{-1}$ para la rotación de amidas⁷⁶. ΔG° para el equilibrio

$E \rightleftharpoons Z$ es estimado entonces como $-2,7 \text{ kJ.mol}^{-1}$, resultado con menos de un 10 % de error respecto al calculado por integración ($-2,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$).

5.3. Conclusiones

El trabajo presentado en este **Capítulo** constituye un estudio de distintas propiedades de bases de Tröger sencillas, con pequeños grupos funcionales como sustituyentes de los anillos aromáticos. En particular, se estudiaron los compuestos disimétricos con sustituyentes amino e isonitrilo sintetizados en los **Capítulos** anteriores y la base de Tröger asimétrica **T7** obtenida en este **Capítulo**. La síntesis de este compuesto, único asimétrico de la presente Tesis, fue realizada por dos vías alternativas, una de ellas con condiciones de reacción seleccionadas a partir de consideraciones cinéticas teóricas. Si bien **T7** se obtuvo en bajos rendimientos, fue posible caracterizarlo tanto por espectrometría de masa como por resonancia magnética nuclear, obteniendo en este caso espectros consistentes prácticamente en la superposición de los correspondientes a los compuestos disimétricos **T4** y **T6**.

La caracterización de las propiedades fotofísicas de **T4**, **T6** y **T7** se llevó a cabo a través de la obtención de sus espectros estacionarios de absorción y emisión, determinación de rendimientos cuánticos y tiempos de vida de fluorescencia y estudio del solvatocromismo. En todos los casos se observó la absorción de luz en el rango del UV de 250–300 nm, con emisión de fluorescencia desplazada al visible dependiendo del solvente y del número de grupos isociano en la molécula. Los rendimientos cuánticos de fluorescencia se sitúan entre 1 y 8 % y los tiempos de vida en el orden de los pocos nanosegundos, similares a las de otras bases de Tröger sencillas. Los resultados podrían indicar la existencia de estados excitados de transferencia de carga intramolecular (ICT) en las moléculas estudiadas con significativos aumentos de los momentos dipolares asociados a la excitación, más notorios cuando se cuenta simultáneamente con un grupo aceptor de electrones como el isociano.

La diformamida **T5** evidenció, a través de un estudio detallado de sus espectros de resonancia magnética nuclear, la comunicación entre los dos extremos de la base de Tröger. El trabajo realizado consistió en una descripción completa de las señales de los espectros de RMN, cuya complejidad se debe a la presencia de tres confórmeros en equilibrio dados por las posibles configuraciones de los enlaces amida y por efectos anisotrópicos de largo alcance. Además, se estudió el efecto de la polaridad del solvente y de la temperatura sobre las señales

experimentales. El análisis conformacional mostró que la relación *E/Z* está fundamentalmente determinada por interacciones electrostáticas en condiciones de baja polaridad y adopta un valor constante en solventes polares. Los parámetros de activación determinados en DMSO demuestran que en este caso el equilibrio conformacional es un proceso controlado entrópicamente.

5.4. Referencias

1. Pardo, C.; Alkorta, I.; Elguero, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17* (2), 191–198.
2. Pardo, C.; Ramos, M.; Fruchier, A.; Elguero, J. *Magn. Reson. Chem.* **1996**, *34* (April), 708–710.
3. Shanmugaraju, S.; Hawes, C. S.; Savyasachi, A. J.; Blasco, S.; Kitchen, J. A.; Gunnlaugsson, T. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (93), 12512–12515.
4. Shanmugaraju, S.; La Cour Poulsen, B.; Arisa, T.; Umadevi, D.; Dalton, H. L.; Hawes, C. S.; Estalayo-Adrián, S.; Savyasachi, A. J.; Watson, G. W.; Williams, D. C.; Gunnlaugsson, T. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (33), 4120–4123.
5. Xu, L.; Yan, X.; Yuan, C. *RSC Adv.* **2018**, *8* (61), 35289–35293.
6. Yuan, C.; Zhang, Y.; Xi, H.; Tao, X. *RSC Adv.* **2017**, *7* (88), 55577–55581.
7. Abella, C. A. M.; Rodembusch, F. S.; Stefani, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (29), 5601–5604.
8. Veale, E. B.; Frimannsson, D. O.; Lawler, M.; Gunnlaugsson, T. *Org. Lett.* **2009**, *11* (18), 4040–4043.
9. Veale, E. B.; Gunnlaugsson, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (16), 5513–5525.
10. Yuan, C.; Li, J.; Xi, H.; Li, Y. *Mater. Lett.* **2019**, *236*, 9–12.
11. Goswami, S.; Ghosh, K.; Dasgupta, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (7), 1907–1914.
12. Aroche, D. M. P.; Toldo, J. M.; Descalzo, R. R.; Gonçalves, P. F. B.; Rodembusch, F. S. *New J. Chem.* **2015**, *39* (9), 6987–6996.
13. Marini, A.; Muñoz-Losa, A.; Biancardi, A.; Mennucci, B. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 17128–17135.
14. He, J.; Chen, J. S. *Mater. Sci. Forum* **2018**, *914*, 182–192.
15. Reichardt, C. *Chem. Rev.* **1994**, *94* (8), 2319–2358.
16. Reichardt, C.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 4ta ed.;

- Wiley-VCH, 2011.
17. Joseph R. Lakowicz. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3ra ed.; Springer International Publishing, 2006.
 18. Webb, T. H.; Wilcox, C. S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55 (1), 363–365.
 19. Pardo, C.; Sesmilo, E.; Gutiérrez-Puebla, E.; Monge, A.; Elguero, J.; Fruchier, A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66 (5), 1607–1611.
 20. Dolenský, B.; Valík, M.; Sýkora, D.; Král, V. *Org. Lett.* **2005**, 7 (1), 67–70.
 21. Artacho, J.; Wärnmark, K. *Synthesis (Stuttg)*. **2009**, No. 18, 3120–3126.
 22. Jensen, J.; Tejler, J.; Wärnmark, K. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (17), 6008–6014.
 23. Havlík, M.; Dolenský, B.; Jakubek, M.; Král, V. *European J. Org. Chem.* **2014**, No. 13, 2798–2805.
 24. Nagy, M.; Rácz, D.; Kovács, S. L.; Lázár, L.; Fehér, P. P.; Purgel, M.; Zsuga, M.; Kéki, S. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2016**, 318, 124–134.
 25. Rácz, D.; Nagy, M.; Mándi, A.; Zsuga, M.; Kéki, S. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2013**, 270, 19–37.
 26. Paliwal, S.; Geib, S.; Wilcox, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116 (10), 4497–4498.
 27. Kim, E. I.; Paliwal, S.; Wilcox, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120 (43), 11192–11193.
 28. Bhayana, B.; Ams, M. R. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (9), 3594–3596.
 29. Janesko, B. G.; Ams, M. R. *Theor. Chem. Acc.* **2014**, 133 (6), 1–11.
 30. Fischer, F. R.; Wood, P. A.; Allen, F. H.; Diederich, F. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2008**, 105 (45), 17290–17294.
 31. Ramírez, C. L.; Pegoraro, C.; Trupp, L.; Bruttomesso, A.; Amorebieta, V.; Vera, D. M. A.; Parise, A. R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13 (45), 20076–20080.
 32. Monsalve, L. N.; Medrano, A. V.; Golmar, F.; Trupp, L.; Parise, A. R.; Bruttomesso, A. In *Smart Systems Integration 2016 - International Conference and Exhibition on Integration Issues of Miniaturized Systems, SSI*; 2016; pp 1–4.
 33. Lente, G. *J. Math. Chem.* **2017**, 55 (3), 832–848.
 34. Tayama, E.; Sugai, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48 (35), 6163–6166.
 35. Wang, Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; Wiley-Interscience, 2010.
 36. Heinze, K.; Jacob, V. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, No. 21, 3918–3923.
 37. Yuan, R.; Li, M.; Xu, J.; Huang, S.; Zhou, S.; Zhang, P.; Liu, J.; Wu, H. *Tetrahedron* **2016**, 72 (27–28), 4081–4084.

38. Klessinger, M.; Michl, J. *Excited States and Photochemistry of Organic Molecules*; VCH, 1995.
39. Mehta-Hurt, D. N.; Korn, J. A.; Gutberlet, A. K.; Zwier, T. S. *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119* (12), 2863–2877.
40. Suzuki, H. *Electronic Absorption Spectra and Geometry of Organic Molecules*; Academic Press, 1967.
41. Karayianni, M.; Pispas, S. *Fluorescence Studies of Polymer Containing Systems*; Procházka, K., Ed.; Springer, 2016; Vol. 16.
42. *Biophysics for Therapeutic Protein Development*; Narhi, L. O., Ed.; Springer, 2013.
43. Weber, G.; Farris, F. J. *Biochemistry* **1979**, *18* (14), 3075–3078.
44. Singh, M. K.; Pal, H.; Bhasikuttan, A. C.; Sapre, A. V. *Photochem. Photobiol.* **1998**, *68* (1), 32–38.
45. Chabaud, L.; Clayden, J.; Helliwell, M.; Page, A.; Raftery, J.; Vallverdú, L. *Tetrahedron* **2010**, *66* (34), 6936–6957.
46. Okamoto, I.; Terashima, M.; Masu, H.; Nabeta, M.; Ono, K.; Morita, N.; Katagiri, K.; Azumaya, I.; Tamura, O. *Tetrahedron* **2011**, *67* (44), 8536–8543.
47. Okamoto, I.; Nabeta, M.; Minami, T.; Nakashima, A.; Morita, N.; Takeya, T.; Masu, H.; Azumaya, I.; Tamura, O. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (4), 573–577.
48. Tafazzoli, M.; Ziyaei-Halimjani, A.; Ghiasi, M.; Fattahi, M.; Saidi, M. R. *J. Mol. Struct.* **2008**, *886* (1–3), 24–31.
49. Claridge, T. D. W. *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, 3ra ed.; Elsevier, 2016.
50. Zhang, C.; Xu, Z.; Shen, T.; Wu, G.; Zhang, L.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2012**, *14* (9), 2362–2365.
51. Pace, V.; De La Vega-Hernández, K.; Urban, E.; Langer, T. *Org. Lett.* **2016**, *18* (11), 2750–2753.
52. Agnew, D. W.; Gembicky, M.; Moore, C. E.; Rheingold, A. L.; Figueroa, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (46), 15138–15141.
53. El-Shaieb, K. M.; Mourad, A. F. E.; Hassan, A. A. *Zeitschrift für Naturforsch.* **2015**, *70* (11), 843–850.
54. Liang, J.; Hu, F.; Lv, X.; Chen, Z.; Chen, Z.; Yin, J.; Yu, G. A.; Liu, S. H. *Dye. Pigment.* **2012**, *95* (3), 485–490.
55. Michalik, D.; Schaks, A.; Wessjohann, L. A. *European J. Org. Chem.* **2007**, No. 1, 149–

- 157.
56. Hyvl, J.; Srogl, J. *European J. Org. Chem.* **2010**, No. 15, 2849–2851.
57. Price, D. W.; Dirk, S. M.; Maya, F.; Tour, J. M. *Tetrahedron* **2003**, 59 (14), 2497–2518.
58. Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Okamoto, I.; Kagechika, H.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9083–9084.
59. Quintanilla-Licea, Ramiro ; Colunga-Valladares, Juan F.; Caballero-Quintero, Adolfo; Rodríguez-Padilla, Cristina; Tamez-Guerra, Reyes; Gómez-Flores, Ricardo; Waksman, N. *Molecules* **2002**, 662–673.
60. Konup, L. A.; Konup, I. P.; Sklyar, V. E.; Kosenko, K. N.; Gorodnyuk, V. P.; Fedorova, G. V.; Nazarov, E. I.; Kotlyar, S. A. *Pharm. Chem. J.* **1989**, 402–408.
61. Yang, L.; Cheung, K. K.; Mayr, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 585 (1), 26–34.
62. Chen, Z.; Zhang, J.; Song, M.; Yin, J.; Yu, G. A.; Liu, S. H. *Chem. Commun.* **2015**, 51 (2), 326–329.
63. Abraham, R. J.; Griffiths, L.; Perez, M. *Magn. Reson. Chem.* **2013**, 51 (3), 143–155.
64. *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance*; Grant, D. M., Harris, R. K., Eds.; Wiley, 2003.
65. Johnson, R. A.; Gorman, R. R.; Wnuk, R. J.; Crittenden, N. J.; Aiken, J. W. **1993**, 3202–3206.
66. Batuta, S.; Begum, N. A. *Synth. Commun.* **2017**, 47 (2), 137–147.
67. Nishikawa, Y.; Nakamura, H.; Ukai, N.; Adachi, W.; Hara, O. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58 (9), 860–863.
68. Voss, C.; Scholz, C.; Knorr, S.; Beck, P.; Stein, M. L.; Zall, A.; Kuckelkorn, U.; Kloetzel, P. M.; Groll, M.; Hamacher, K.; Schmidt, B. *ChemMedChem* **2014**, 9 (11), 2557–2564.
69. Choi, D. S.; Chong, Y. S.; Whitehead, D.; Shimizu, K. D. *Org. Lett.* **2001**, 3 (23), 3757–3760.
70. Leis, J.; Klika, K. D.; Karelson, M. *Tetrahedron* **1998**, 54, 7497–7504.
71. Bain, A. D. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2003**, 43 (3–4), 63–103.
72. *Annual Reports on NMR Spectroscopy*, Vol. 63; Webb, G. A., Ed.; Elsevier, 2008.
73. Günther, H. *NMR Spectroscopy. Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry*, 3ra ed.; Wiley-VCH, Ed.; 2013.
74. Vassilev, N. G.; Dimitrov, V. S. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, 39 (10), 607–614.
75. Pilling, M. J.; Seakins, P. W. *Reaction Kinetics*; Oxford University Press, 1997.
76. Bisceglia, J. Á.; Mollo, M. C.; Orelli, L. R. *J. Mol. Struct.* **2010**, 966 (1–3), 79–84.

CAPÍTULO 6

**Caracterización fotofísica de los potenciales ligandos sintetizados
y estudio de su capacidad de formación de complejos
luminiscentes de iones lantánidos**

6.1. Introducción

Una vez obtenidos los potenciales ligandos de las distintas familias diseñadas al comienzo de esta Tesis y sintetizados en los **Capítulos 2 (T1, TA1 y TA3)**, **3 (TC1, TC2 y TC3)** y **4 (TU1, TU2 y TU3)**, y cuyas estructuras se recapitulan en la *Figura 6.1*, se buscó estudiar tanto sus propiedades fotofísicas como su capacidad de formación de complejos luminiscentes de lantánidos.

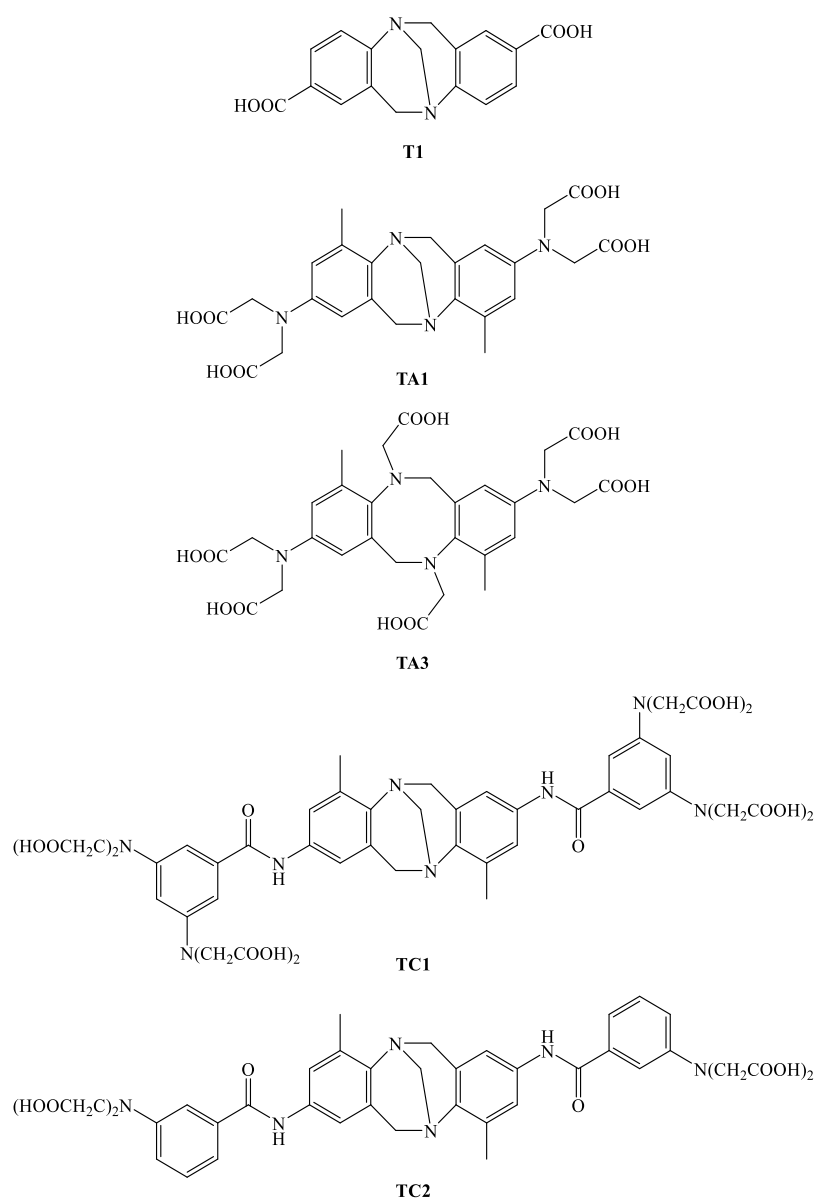


Figura 6.1. Estructura de los ligandos sintetizados en la presente Tesis.

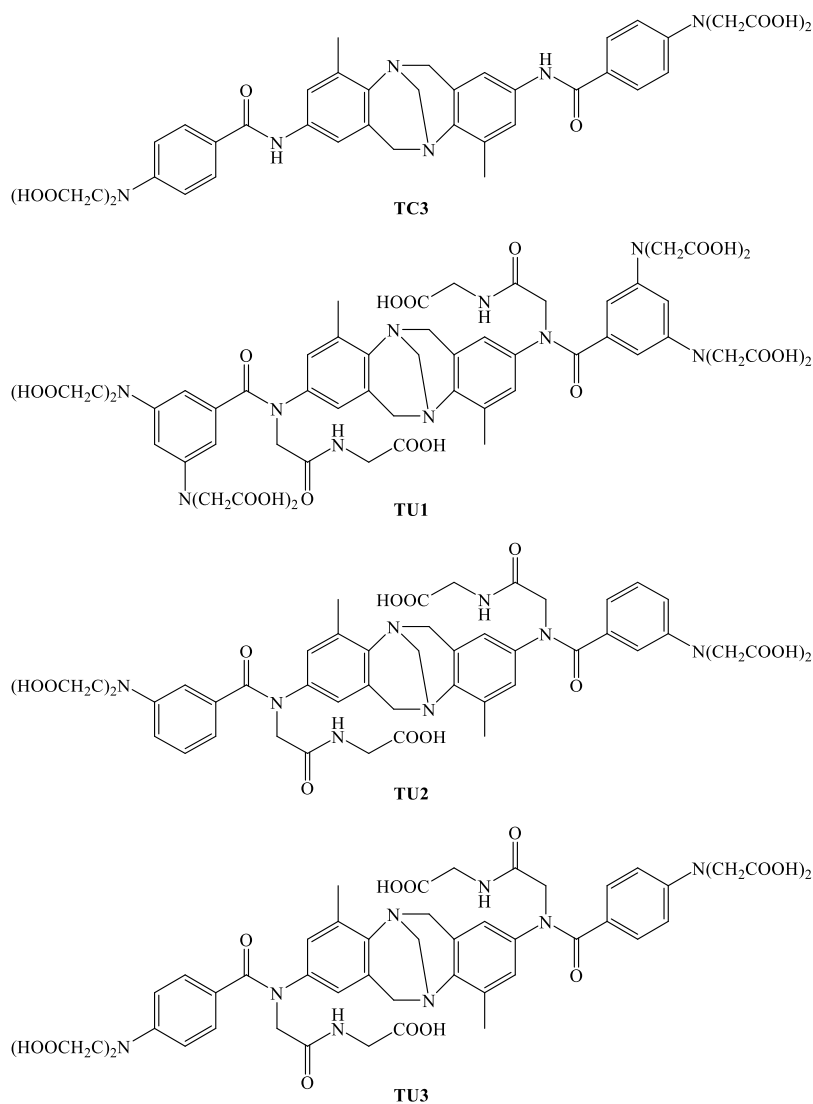


Figura 6.1. (cont.) Estructura de los ligandos sintetizados en la presente Tesis.

Como se destacó en el **Capítulo 1**, la vía de coordinación de lantánidos elegida en esta Tesis se centró en la incorporación de grupos carboxilato, ya sea directamente unidos a un anillo aromático como en **T1** o bien formando parte de grupos aminoacetato, como en los compuestos restantes. En el primer caso, la coordinación está ejercida por uno o ambos átomos de oxígeno del grupo carboxilato, en tanto que cuando se tiene grupos aminoacetato RNCH_2COOH o iminodiacetato $\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$ el átomo de nitrógeno también puede participar de la misma.

La coordinación por parte de los grupos carboxilato puede ocurrir a través de distintos modos, ya que los átomos de oxígeno donores pueden estar ambos coordinados (a uno o dos cationes metálicos) o bien puede hacerlo sólo uno de ellos. Los diferentes modos, que se presentan en la *Figura 6.2*, pueden ser definidos a partir de la nomenclatura desarrollada por Harris, en la que el código $\text{X.Y}_1\text{Y}_2$ permite indicar el número total de metales coordinados (X)

y el número de metales coordinados a cada átomo de oxígeno (Y_1 , Y_2)¹.

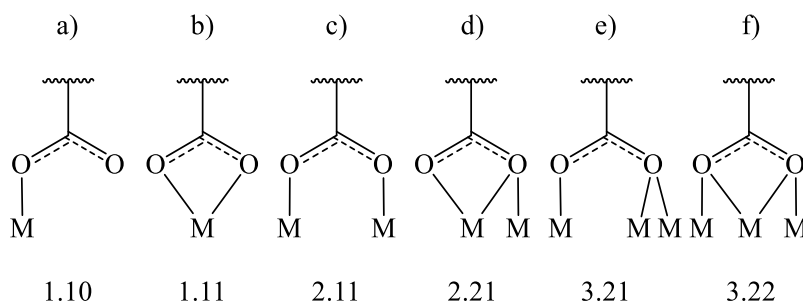


Figura 6.2. Modos de coordinación del grupo carboxilato con iones lantánidos (M) y código según nomenclatura de Harris. a) monodentado, b) quelato, c) puente, d) puente–quelato, e) doble puente, f) quelato–doble puente.

El modo de coordinación no depende únicamente de la estructura de cada carboxilato en particular, y un mismo ligando puede mostrar diferentes patrones de coordinación, de modo tal que no resulta obvia la predicción del modo de coordinación de un dado compuesto. En el caso de los complejos de Eu(III) y Tb(III), las coordinaciones más observadas son las primeras tres presentadas en la *Figura 6.2*, denominadas respectivamente monodentada (1.10), quelato (1.11) y puente (2.11). Para ambos lantánidos la más repetida es la coordinación quelato, en la que un grupo carboxilato ocupa dos posiciones de coordinación del lantánido, seguida por el modo puente y en tercer lugar por la coordinación monodentada¹.

Respecto a las unidades capaces de producir el efecto antena deseado en los distintos ligandos, el grupo *p*-aminobenzoato de la base de Tröger **T1** resulta una unidad coordinante y cromofórica promisoría, como se mencionó en el **Capítulo 1**. De hecho, el propio ácido *p*-aminobenzoico fue utilizado por el grupo de Gao² para obtener cristales de los complejos de terbio ($\text{Tb}_2\text{L}_6(\text{H}_2\text{O})_2$)_n y $(\text{Tb}_2\text{L}_6(\text{H}_2\text{O})_4) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ con L: *p*-aminobenzoato.

En el primer caso, la estructura cristalina muestra que cada lantánido está quelado por un grupo carboxilato (modo 1.11), coordinado por cuatro oxígenos de cuatro ligandos diferentes (modo 1.10), un átomo de nitrógeno de otro ligando y una molécula de agua. En el segundo, dos grupos carboxilato actúan como puente entre los dos iones Tb^{3+} (modo 2.11), que a su vez están quelados por dos grupos carboxilato adicionales (modo 1.11) y dos moléculas de agua. Este último modo de coordinación también fue observado en la estructura cristalina del complejo obtenido por Reddy³, en el cual el ligando era el *p*-dibenzilaminobenzoato.

Los complejos de Tb(III) con *p*-aminobenzoatos, a diferencia de los de Eu(III), resultan

en general luminiscentes²⁻⁶. Este fenómeno puede comprenderse a partir de la energía del estado triplete del ligando, que como se explicó en el **Capítulo 1** debe estar ubicado en un intervalo específico para que la sensibilización de la emisión del lantánido sea eficiente. En particular, la regla de Latva indica que la energía del triplete debería ser entre 2500 y 4000 cm⁻¹ superior a la del estado emisor de menor energía del lantánido, lo que implicaría tripletes con energías ubicadas aproximadamente entre 23000 y 24500 cm⁻¹ (408–435 nm) para complejos de terbio y entre 20000 y 21500 (465–500 nm) para complejos de europio^{7,8}.

En el caso del ácido *p*-aminobenzoico, Halpern⁹ estimó la energía del estado triplete en 24800 cm⁻¹ (403 nm) a partir del hombro en el extremo de mayor energía del espectro de fosforescencia, mientras que la posición del triplete del *p*-aminobenzoato fue estimada por Yan et al.¹⁰ en 24445 cm⁻¹ (409 nm) y por Souza et al.⁴ y Hilder et al.⁶ en ca. 24150 cm⁻¹ (414 nm) a partir de los espectros de fosforescencia del complejo formado con gadolinio (III). En el caso del ácido *N*-metil-*p*-aminobenzoico, el triplete se halló a 23800 cm⁻¹, lo que equivale a 420 nm¹¹. Estos valores son en efecto aproximadamente 3500–4000 cm⁻¹ mayores a la energía del nivel ⁵D₄ del Tb(III), pero 6500–7000 cm⁻¹ superiores al nivel ⁵D₀ del Eu(III).

Por su parte, en el caso de la *p*-fenilendiamina el estado triplete de un compuesto de esta familia fue calculado por Matsui et al.¹² en torno a 24100 cm⁻¹, por lo que también se espera que pueda sensibilizar la emisión del terbio. En efecto, Yu et al.¹³ sintetizaron un armazón metal-orgánico (MOF, de sus siglas en inglés) luminiscente empleando terbio y el ácido *N,N,N',N'*-*p*-fenilendiamintetraacético, que comparte la unidad de tipo *p*-fenilendiamina con brazos iminodiacetato con la base de Tröger **TA1** y la fenhomacina **TA3**.

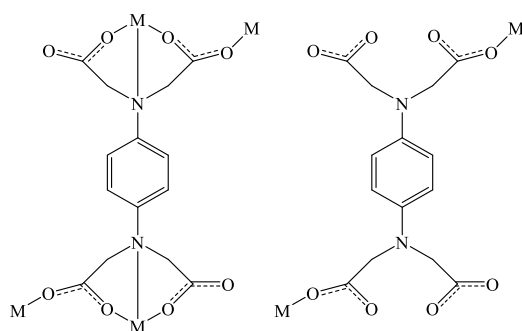


Figura 6.3. Modos de coordinación del ácido *N,N,N',N'*-*p*-fenilendiamintetraacético en el MOF obtenido por Yu et al.¹³

El sistema obtenido por Yu presenta una estequiometría 1:1 en el que el ligando tiene dos modos de coordinación distintos, uno de ellos coordinando cuatro iones lantánidos (dos

carboxilatos en modo 1.10 y los otros dos en 2.11) y el otro con dos iones lantánidos (dos carboxilatos en modo 1.10 y los otros dos no coordinados). El ligando tetradentado coordina además a través del nitrógeno, de modo tal que globalmente cada lantánido se encuentra coordinado por cuatro oxígenos de carboxilato y un nitrógeno de los ligandos y por tres moléculas de agua (*Figura 6.3*).

Respecto a las unidades cromofóricas de los compuestos **TC1–TC3** y **TU1–TU3**, no se halló en bibliografía la utilización de aminobenzanilidas o aminobenzamidas en la preparación de compuestos de coordinación luminiscentes de lantánidos. En tanto, Li et al.¹⁴ y Peterson et al.¹⁵ mostraron la luminiscencia de complejos de benzamidas con terbio, pero no analizaron sus propiedades. Por otro lado, el uso de aminobenzoatos fue descripto tanto en compuestos sustituidos en posición *para* como en *meta*^{16–19}, pero el reemplazo de un grupo amida por un carboxilato modifica sensiblemente la energía de los estados excitados y por lo tanto estos compuestos no resultan comparables con los aquí presentados.

En cuanto al estudio de la formación de complejos luminiscentes de lantánidos, el primer objetivo trazado consistió en hallar la estequiometría de estos compuestos de coordinación. Para ello se eligió como metodología la realización de titulaciones de los ligandos con una sal del lantánido, monitoreando la luminiscencia del ion metálico por excitación del fragmento orgánico. Esta metodología no sólo presenta alta sensibilidad ya que se observa la emisión de luz, sino que además da cuenta por sí misma de la eficiencia del efecto antena, ya que requiere indefectiblemente que ocurra una transferencia de energía del ligando al lantánido emisor. Se eligió emplear como sales de lantánidos a los respectivos triflatos (trifluorometansulfonato CF_3SO_3^- , TfO^-) por su baja capacidad coordinante facilitándose el análisis de los complejos con los ligandos estudiados.

El monitoreo de la luminiscencia del lantánido resulta más sensible y confiable que por ejemplo una titulación espectrofotométrica, ya que esta última presenta sólo pequeñas variaciones de respuesta (posición y/o intensidad de las bandas de absorción del ligando) al formarse el complejo. En tanto, la fluorescencia del ligando resulta en todos los casos poco intensa (rendimientos cuánticos pequeños) y por lo tanto su observación también menos sensible.

Por otro lado, una metodología empleada frecuentemente para estudiar estequiometría de compuestos de coordinación es el método de las variaciones continuas (gráfico de Job), en el que se mantiene constante la suma de las concentraciones molares de metal y ligando y se varía su proporción relativa. Esta técnica requiere la preparación de soluciones independientes,

lo que en determinaciones de alta sensibilidad como la luminiscencia genera que las variaciones aleatorias en la señal obtenida dadas por pequeñas diferencias en la concentración, posición de la cubeta en el equipo, etc. tengan un peso significativo.

Además, la realización de gráficos de Job en muchas ocasiones lleva a conclusiones equivocadas, fundamentalmente cuando no se puede garantizar la presencia de un único compuesto de coordinación, tal como podría ocurrir en los casos aquí presentados. Esta observación fue demostrada por Jurczak²⁰ y Thordarson²¹ en sus artículos de 2016, en los que concluyeron que este método es inapropiado para la mayoría de los problemas de química de coordinación. Thordarson fue incluso más allá, y sostuvo que este estudio “esencialmente decretó la muerte del gráfico de Job como una herramienta útil en el análisis de interacciones supramoleculares”. Es por estos motivos que se decidió no emplear el método de las variaciones continuas para determinar la estequiometría de los complejos formados, sino utilizar únicamente las titulaciones convencionales.

El metanol fue el solvente elegido para realizar tanto la caracterización espectroscópica de los potenciales ligandos como el análisis de su capacidad de formar complejos de coordinación de lantánidos, fundamentalmente por ser compatible tanto con los compuestos orgánicos, insolubles en otros solventes, como con las sales de lantánidos. Además, respecto al uso de soluciones acuosas presenta la ventaja adicional de producir una menor desactivación de la luminiscencia de los lantánidos y de no requerir una especial atención al pH del medio, variable que introduciría una complejidad adicional en el estudio. Dada la elevada dilución de las soluciones analizadas (10^{-5} – 10^{-6} M), se consideró despreciable el efecto de la fuerza iónica y se asimilaron todas las actividades a las concentraciones molares.

Además de obtener los espectros de emisión y excitación de los complejos, se propuso determinar los rendimientos cuánticos de luminiscencia (empleando sulfato de quinina como referencia) y los tiempos de vida característicos. Este análisis es muy útil no sólo para la caracterización de los complejos sino también para obtener información sobre las vías de coordinación, ya que Horrocks y Sudnick²² mostraron que el número de moléculas de solvente se puede estimar conociendo los tiempos de vida de luminiscencia de los complejos en un dado solvente prótico y en su análogo deuterado, y hallaron la relación empírica entre ambos.

Como se mencionó en el **Capítulo 1**, la coordinación a los iones lantánidos de solventes con grupos O–H produce una eficiente desactivación de los estados excitados por acoplamiento vibrónico con los niveles vibracionales de los osciladores O–H. En tanto, si estos grupos son reemplazados por los osciladores análogos O–D, de menor frecuencia, las vías de desactivación

vibrónica se tornan mucho menos eficientes.

El estudio de Horrocks y Sudnick partió del hecho de que la constante de decaimiento de luminiscencia observada experimentalmente (inversa del tiempo de vida) está dada por la suma de una constante de decaimiento radiativa k_r , una no radiativa k_{nr} que involucra a todos los procesos de desactivación de los que no participa directamente el solvente y una contribución adicional dada por el acoplamiento vibrónico con las moléculas de solvente k_{sv} multiplicada por su fracción molar, que por ejemplo en el caso de agua vale $\chi = 1$ en H_2O y $\chi = 0$ en D_2O (ecuación 6.1).

$$\frac{1}{\tau_{\text{H}_2\text{O}}} = k = k_r + k_{nr} + \chi k_{sv} \quad (6.1)$$

Se puede entonces deducir que esta constante de desactivación adicional es igual a la diferencia entre la inversa de los tiempos de vida en agua y agua deuterada, restando las expresiones de τ^{-1} para ambos casos. Esta constante k_{sv} se esperaba que fuera proporcional al número de moléculas de agua, lo que efectivamente Horrocks y Sudnick verificaron a través de experimentos separados en soluciones en agua y agua deuterada con complejos de Eu^{3+} y Tb^{3+} . El número de moléculas de solvente (q) se puede estimar, con una incerteza aproximada de 0,5, según la ecuación 6.2, en la que a es la inversa de k_{sv} y vale 1,05 y 4,20 para Eu^{3+} y Tb^{3+} respectivamente y τ (en ms) es el tiempo de vida de luminiscencia del lantánido. Estos valores muestran que el acoplamiento vibrónico es más efectivo para el Eu^{3+} (menor a y por lo tanto mayor k_{sv}), como se puede predecir a partir de la diferencia energética entre estado fundamental y excitado.

$$q = a \left(\frac{1}{\tau_{\text{H}_2\text{O}}} - \frac{1}{\tau_{\text{D}_2\text{O}}} \right) \quad (6.2)$$

Bajo la suposición de que una molécula de metanol se comporta como media molécula de agua y por lo tanto produce una desactivación con la mitad de la eficiencia, Horrocks²³ extendió la ecuación 6.2 para determinar el número de moléculas de metanol coordinadas al lantánido. Se tiene entonces la ecuación 6.3, con los tiempos de vida en cada solvente expresados en milisegundos y ahora con constantes m de 2,1 y 8,4 para Eu^{3+} y Tb^{3+} respectivamente.

$$q = m \left(\frac{1}{\tau_{\text{CH}_3\text{OH}}} - \frac{1}{\tau_{\text{CH}_3\text{OD}}} \right) \quad (6.3)$$

Finalmente, se debe destacar que como ya se mencionó en el **Capítulo 1** la naturaleza y las propiedades de los compuestos de coordinación de lantánidos son muy variables, y no

siempre resultan predecibles. Por ejemplo, las estequiometrías de los complejos formados pueden ir desde sencillos sistemas 1:1 hasta estructuras polinucleares autoensambladas complejas, con varios iones y ligandos por unidad^{24,25}. Respecto a las propiedades luminiscentes, los tiempos de vida en general pueden variar en torno a un orden de magnitud, desde los cientos de microsegundos hasta los pocos milisegundos, dependiendo tanto de la naturaleza del cromóforo como del grado de protección del lantánido^{26–28}.

En cuanto a los rendimientos cuánticos de luminiscencia de complejos de terbio y europio, los valores en el estado sólido alcanzan incluso el 100 % para complejos sencillos como el benzoato de Tb(III) y el 80–85 % para β -dicetonatos de Eu(III), pero en solución los resultados suelen ser mucho menores^{27,29}. En agua, por ejemplo, los máximos rendimientos cuánticos obtenidos para compuestos de europio se encuentran en el orden del 20–30 %³⁰, mientras que para el terbio los mejores resultados están usualmente alrededor del 60 %³¹. Un valor del 95 % fue informado para un poliaminocarboxilato con una antena de tipo piridínico³², pero este resultado nunca fue confirmado ni igualado²⁹.

6.2. Resultados y discusión

6.2.1. Compuesto T1

6.2.1.1. Propiedades fotofísicas de T1

La dicarboxi-BT **T1** sólo cuenta con la unidad cromofórica del esqueleto de la base de Tröger, y por lo tanto presenta un espectro de absorción cuyo perfil e intensidad es similar al de las bases de Tröger sencillas presentadas en el **Capítulo** anterior, con un máximo principal en torno a los 250 nm y uno menos intenso desplazado hacia el rojo. En particular, los espectros de absorción y de emisión de **T1** son muy similares a los de la diisociano-BT **T6** (*Figura 6.4*). En el caso de la absorción, en ambos casos se tienen dos máximos separados por alrededor de 25 nm y con intensidades del mismo orden de magnitud. En tanto, la fluorescencia de **T1** muestra una banda centrada en 432 nm, con un corrimiento de Stokes aún mayor que para **T6**. Los resultados obtenidos para **T1** se resumen en la *Tabla 6.1*.

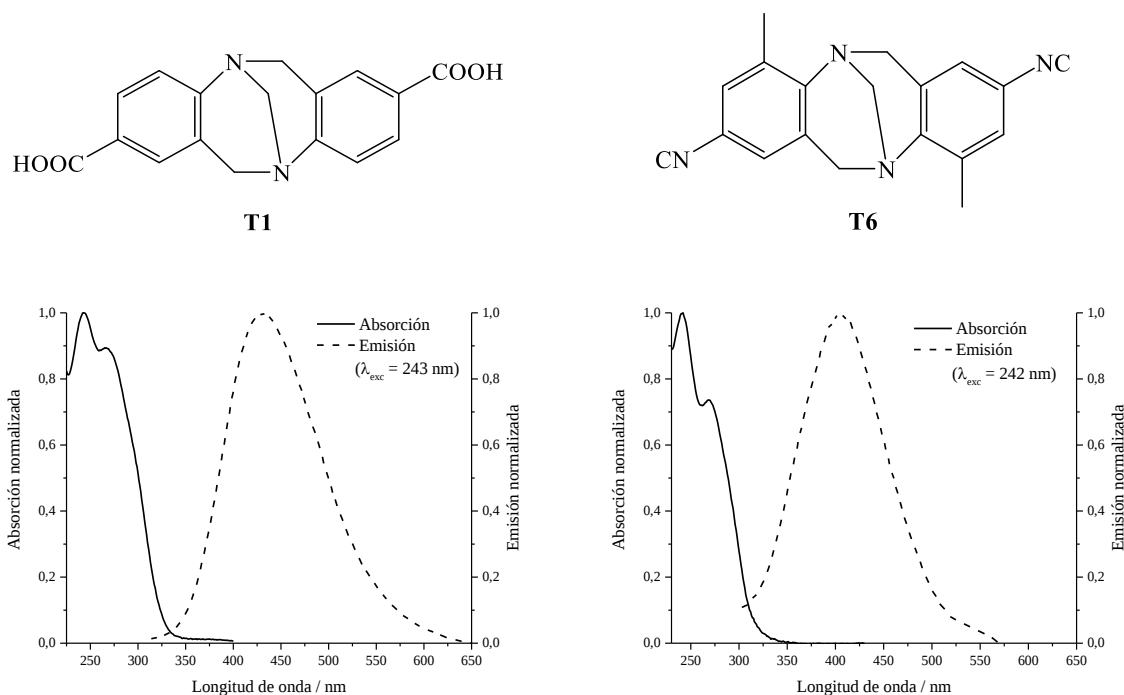


Figura 6.4. Espectros de absorción (línea llena) y emisión (línea punteada) normalizados de **T1** (izquierda) y **T6** (derecha) en metanol. Los espectros de emisión se obtuvieron por excitación en el máximo principal de absorción

El corrimiento de Stokes de 14300 cm^{-1} observado para **T1** (equivalente en este caso a 165 nm), junto con el ancho a media altura de la banda de emisión (115 nm), sugieren la posible existencia de un estado de transferencia de carga intramolecular (ICT) análogo al postulado para **T6**. En este caso también se cuenta con un sustituyente atractor de electrones, como el grupo carboxilo, en posición *para* a uno donador como el nitrógeno del núcleo dibenzodiazocínico.

Compuesto	Absorción				Emisión	
	$\lambda_{\text{abs1}} / \text{nm}$	$\epsilon_1^a / \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{abs2}} / \text{nm}$	$\epsilon_2^a / \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	λ_F / nm	$\phi_F^b / \%$
T1	243	$1,2 \cdot 10^4$	267	$1,1 \cdot 10^4$	432	4,6

Tabla 6.1. Parámetros fotofísicos relevantes de los espectros de absorción y emisión de **T1** en metanol. λ_{abs1} y λ_{abs2} corresponden a las longitudes de onda de máxima absorción de la banda principal y de la secundaria, respectivamente, λ_F es la longitud de onda de máxima emisión y ϕ_F es el rendimiento cuántico de fluorescencia. ^a Se estima una incerteza del 3 % asociada a la preparación de soluciones. ^b Se estima una incerteza del 10 %.

6.2.1.2. Estudios de la capacidad de T1 de formación de complejos de lantánidos

Los espectros de emisión medidos tras adiciones sucesivas del ion lantánido Tb^{3+} al ligando **L1** ($\lambda_{\text{exc}} = 280 \text{ nm}$) mostraron la aparición de las bandas angostas típicas de luminiscencia del terbio en 488 nm, 545 nm, 585 nm y 620 nm originadas por las transiciones $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_J$ ($J: 6 \text{ a } 3$) del lantánido (*Figura 6.5*). La máxima luminiscencia del lantánido, determinada por integración del área bajo las cuatro bandas de emisión del terbio y descontada la línea de base, se observó tras el agregado de aproximadamente 0,5 equivalentes, lo que denota la formación de un complejo de estequiometría metal/ligando 1:2.

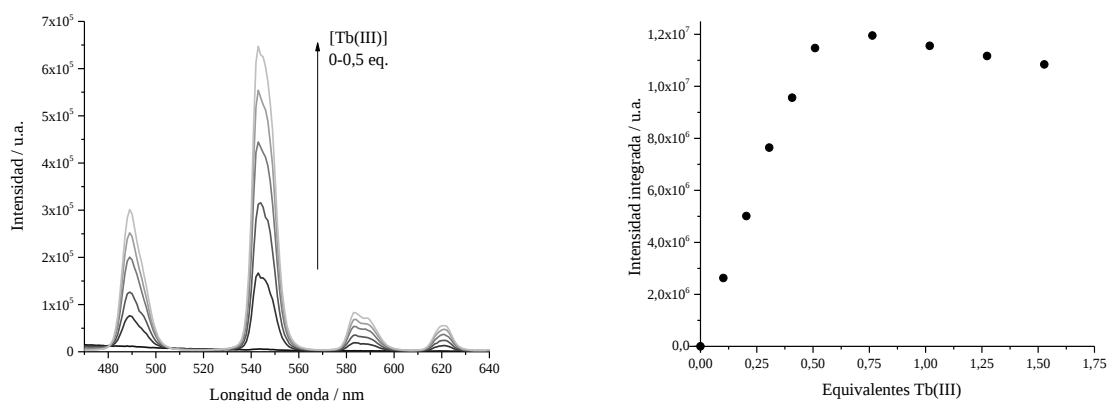


Figura 6.5. Titulación de **T1** ($8,2 \cdot 10^{-6} \text{ M}$) con $\text{Tb}(\text{OTf})_3$. Izquierda: intensidad de emisión en función de la longitud de onda para agregados de 0 a 0,5 equivalentes de lantánido; derecha: intensidad de emisión integrada de las cuatro bandas $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_{3-6}$ en función del número de equivalentes de $\text{Tb}(\text{III})$ agregado, descontada la línea de base. $\lambda_{\text{exc}} = 280 \text{ nm}$.

La eficiencia del proceso de sensibilización de la emisión del lantánido fue igualmente puesta en evidencia a través del espectro de excitación de una mezcla 1:2 de terbio y ligando. Este espectro mostró una banda asociada a la excitación del ligando cuando la emisión fue monitoreada en el máximo de luminiscencia del terbio (545 nm). Además, la sensible disminución de la fluorescencia del ligando al formarse el compuesto de coordinación indica la existencia de un proceso de transferencia energética ligando–metal eficiente³³.

La excitación de la muestra con luz ultravioleta produce la característica emisión verde del terbio resultante de la transición más intensa (545 nm), como se observa en la *Figura 6.6* para una mezcla de proporción metal/ligando 1:2. El rendimiento cuántico de luminiscencia del

complejo es del 21 % (referencia: sulfato de quinina).

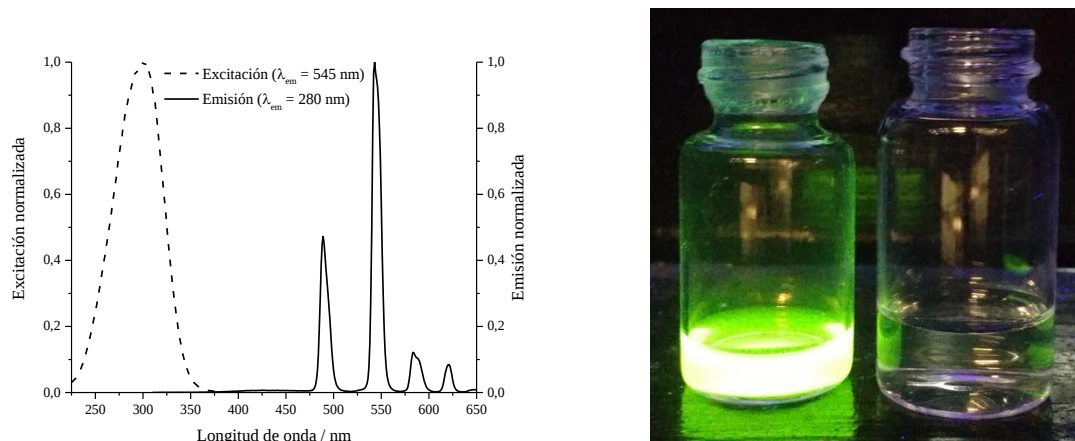


Figura 6.6. Espectros de emisión y excitación de una mezcla 1:2 de $\text{Tb}(\text{OTf})_3$ con **T1** (izquierda) y fotografía de una mezcla 1:2 de $\text{Tb}(\text{OTf})_3$ con **T1** y de una solución de Tb^{3+} (derecha) bajo iluminación de $\lambda_{\text{exc}} = 254 \text{ nm}$.

La determinación del tiempo de vida de luminiscencia de éste y los restantes complejos de terbio fue realizada a temperatura ambiente a partir del decaimiento de la intensidad de emisión de la transición más intensa $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_5$ (545 nm) tras excitación con un pulso de luz láser de 355 nm (Nd:YAG de frecuencia triplicada), cuyos detalles experimentales se presentan en el **Capítulo 8**. En todos los casos se obtuvieron decaimientos de luminiscencia monoexponenciales, sugiriendo la presencia predominante de una única especie emisora y de sitios con entornos muy similares para todos los iones terbio.

El tiempo de vida del nivel $^5\text{D}_4$ del terbio en el complejo con **T1** de relación metal/ligando 1:2 en metanol es de 1,4 ms. El mismo valor se obtuvo para una solución análoga en metanol monodeuterado (CH_3OD), de lo que se deduce que no hay moléculas de solvente directamente coordinadas al lantánido según lo propuesto por Horrocks.

A partir del conocimiento de la estequiometría 1:2 del complejo y de la ausencia de moléculas de solvente en la esfera de coordinación del lantánido se postula que la estequiometría real del complejo es 2:4, en la que cada ion terbio se encuentra coordinado por cuatro carboxilatos de distintas unidades de **T1**. Cada carboxilato podría de esta manera ocupar dos posiciones de coordinación del metal (modo 1.11), por lo que en total el lantánido tendría ocho posiciones ocupadas impidiendo la presencia de moléculas de solvente.

El sistema 2:4 se podría formar entonces por el octaedro generado por dos rombos

intersectados en el eje que incluye los iones terbio, con cada rombo formado por dos moléculas de ligando y dos de metal (*Figura 6.7*). Estas estructuras romboidales, en las que dos vértices están constituidos por los puentes de las bases de Tröger y los otros dos por los iones lantánidos, son de la misma naturaleza que los autoensamblados hallados por los grupos de Lützen, Wärnmark y Král en complejos de bases de Tröger con metales de transición, como se mencionó en el **Capítulo 1**. Si bien la estequiometría general de estos compuestos de coordinación es 2:2, el grupo de Lützen^{34,35} presentó dos ligandos que forman estructuras con dos iones metálicos (Fe^{2+} y Ti^{4+}) y tres bases de Tröger, lo que sustenta que una estructura 2:4 también podría ser posible desde el punto de vista estérico.

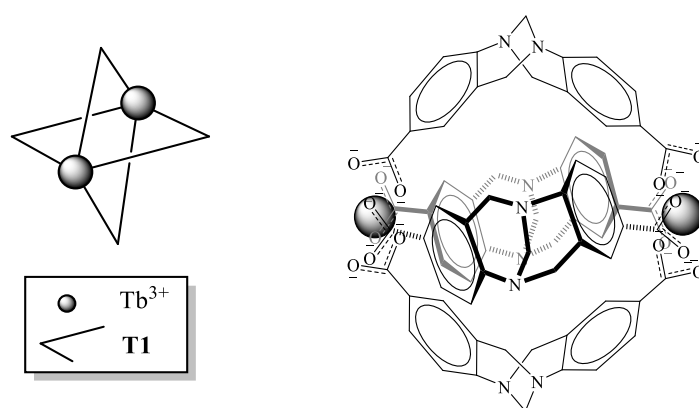


Figura 6.7. Estructura propuesta para el sistema 2:4 formado por iones terbio y el ligando **T1**, con representación pictórica (izquierda) y detalle aproximado (derecha).

Si bien este tipo de estructuras no son las más abundantes en compuestos de coordinación, en los últimos veinte años se describieron decenas de sistemas similares a la estructura 2:4 propuesta, que se denominan generalmente como jaulas o cajas metalosupramoleculares autoensambladas. En particular, la mayoría de estos compuestos contienen metales de transición como $\text{Pd}(\text{II})$, siendo los grupos de Steel^{36–38}, Crowley^{39,40} y Hiraoka^{41,42} los más prolíficos en la materia. Se presenta a modo de ejemplo la representación pictórica de uno de estos sistemas en la *Figura 6.8*.

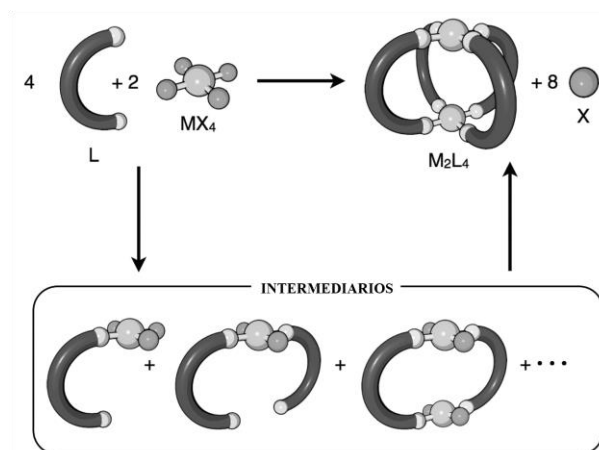


Figura 6.8. Representación pictórica de la formación de jaulas metalosupramoleculares M_2L_4 de Pd(II). Adaptado de la Referencia ⁴³.

En cuanto a estructuras metalosupramoleculares de lantánidos de esta naturaleza, un caso similar al que se propone para el ligando **T1** es el del complejo sintetizado por Dong^{44,45} utilizando el dibenzoato **35** y diversos lantánidos (La^{3+} , Ce^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Tb^{3+} , Nd^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} y Tm^{3+}), que forman la caja tetragonal presentada en la *Figura 6.9*. En este caso se tienen dos lantánidos coordinados cada uno por cuatro moléculas de ligando, que actúan a modo de puente entre ambos iones. Estos lantánidos se encuentran coordinados por ocho átomos de oxígeno de los carboxilatos y por una molécula de agua. Además, la jaula puede incorporar un ion lantánido adicional en su interior, coordinado por los grupos amino sustituyentes del triazol central.

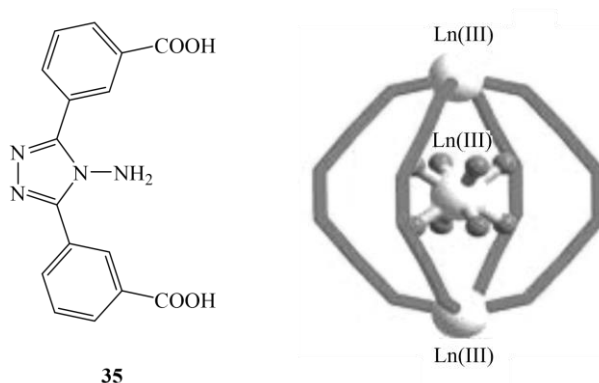


Figura 6.9. Representación pictórica de la jaula metalosupramolecular formada por el ligando **35** y Ln(III). Adaptado de la Referencia ⁴⁵.

Por otro lado, para que se formara un sistema de relación 1:2 con un ion terbio y dos moléculas de ligando **T1** por unidad de complejo, sin moléculas de solvente en la esfera interna del lantánido, se requeriría que ambos carboxilatos de una misma base de Tröger pudieran

coordinar al mismo ion terbio. Esto resulta inviable geométricamente, dada la rigidez del esqueleto del ligando y la distancia entre ambos carboxilatos de alrededor de 1 nm, y por ello no se postula una estructura de este tipo⁴⁶.

Con el objetivo de realizar una estimación de la constante de equilibrio del complejo formado, y suponiendo que es la única especie presente en solución además de ligando y lantánido por separado, se realizó un ajuste de la emisión obtenida tanto por luminiscencia del lantánido como por fluorescencia del ligando⁴⁷. Esta última se obtuvo de manera análoga a la luminiscencia del Tb³⁺ pero integrando únicamente la región de emisión del ligando (325–600 nm) y descontando la proveniente del lantánido.

Los ajustes no lineales de intensidad de emisión integrada en función del agregado de Tb(III) se realizaron utilizando el *software* Dynafit. Para ello es necesario no sólo definir todos los equilibrios involucrados sino también una serie de valores semilla a partir de los cuales comenzar las iteraciones y que pueden obtenerse a partir de los resultados experimentales. En este caso, y a partir del análisis precedente, se propuso un equilibrio entre cuatro moléculas de ligando (L) y dos iones Tb³⁺ (M) para dar la especie dinuclear M₂L₄, según la reacción presentada en la expresión 6.4.



Como un equilibrio de formación de una especie a partir de seis reactivos en un único paso tiene una probabilidad prácticamente nula de ocurrir, se emplea el parámetro β para describir la constante de equilibrio acumulativa asociada al equilibrio 6.4, que corresponde al producto de las constantes de equilibrio de las cinco reacciones bimoleculares cuya suma equivale a 6.4^{47,48}.

Por ejemplo, se podrían postular los cinco equilibrios bimoleculares sucesivos presentados en las expresiones 6.5a–e, teniéndose entonces una constante de equilibrio acumulativa β definida según la ecuación 6.6. Se debe considerar que, si bien este parámetro está correctamente calculado de esta manera según la ley de Hess, los cinco equilibrios sucesivos correspondientes a las especies realmente intermediarias en la formación de M₂L₄ podrían ser otros.



$$\beta = \frac{[M_2L_4]}{[M]^2[L]^4} = K_1 \cdot K_2 \cdot K_3 \cdot K_4 \cdot K_5 \quad (6.6)$$

Por otro lado, se debe notar que por simplicidad se representa a los ligandos como L (o con su nombre propio), independientemente del grado de protonación, ya que el análisis realizado no permite determinar la especiación en los complejos. Por este mismo motivo no se especifican las cargas de los compuestos de coordinación.

Los ajustes realizados (*Figura 6.10*) son fuertemente sensibles a los valores de partida introducidos, y presentan incertezas significativas. Por ello sólo se buscó tener una buena correlación entre los valores experimentales y los calculados para los puntos del inicio de la curva y hasta el quiebre en 0,5 equivalentes, a través de una inspección visual. La constante de equilibrio obtenida es de aproximadamente 10^{32} , valor que se toma sólo como una estimación del orden de magnitud.

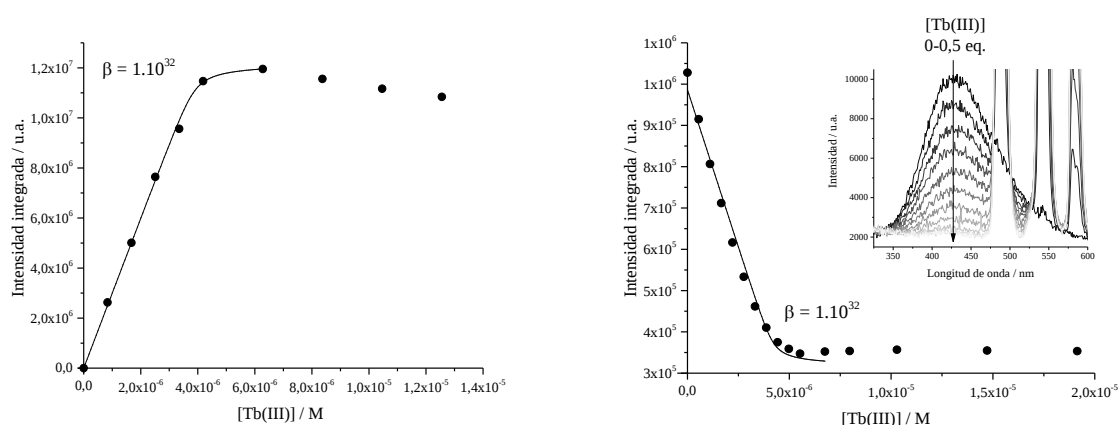


Figura 6.10. Intensidad de emisión integrada en función del número de equivalentes de Tb(III) agregado para una titulación de **T1** con Tb(OTf)₃, monitoreando las bandas $^5D_4 \rightarrow ^7F_{3-6}$ (izquierda, $8,2 \cdot 10^{-6}$ M, descontada la línea de base) y la fluorescencia del ligando (derecha, $8,9 \cdot 10^{-6}$ M, descontada la luminiscencia del lantánido), con ajustes no lineales con *software* Dynafit.

Por otro lado, la titulación espectrofotométrica monitoreando la región de emisión del ligando permite observar que la fluorescencia disminuye significativamente con la coordinación resultando despreciable en el complejo 1:2, tal como se había observado en el espectro de emisión completo presentado en la *Figura 6.6*. Estos resultados corroboran que la presencia de iones lantánidos favorece el cruce entre sistemas desde el estado singlete excitado S_1 del ligando hacia el estado triplete T_1 , a partir del cual se postula en general que se produce

la transferencia energética hacia el lantánido^{49,50}. Resulta entonces consistente que un alto rendimiento cuántico de luminiscencia traiga aparejada una disminución en la fluorescencia del ligando, al favorecer una vía de desactivación alternativa de S_1 .

Finalmente, se evaluó la posible formación de complejos de europio con el ligando **T1**. Si bien el seguimiento de la disminución de la fluorescencia del ligando evidenció nuevamente la formación de un complejo 1:2, en este caso la eficiencia del proceso de sensibilización de la emisión del lantánido resultó muy baja (*Figura 6.11*). Se observa una pequeña banda de luminiscencia en torno a 614 nm (transición $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$) y otra más débil aún en 590 nm ($^5D_0 \rightarrow ^7F_1$). Como se mencionó previamente, la baja luminiscencia del lantánido está relacionada con una ineficiente transferencia energética desde el estado triplete de **T1**, que se encuentra a una energía demasiado alta como para que el proceso sea favorable.

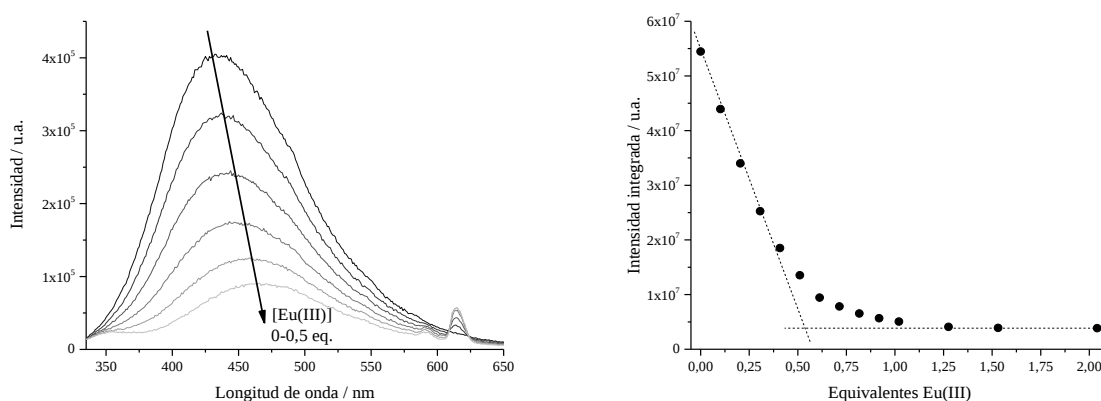


Figura 6.11. Titulación de **T1** ($2,3 \cdot 10^{-5}$ M) con Eu(OTf)_3 . Izquierda: intensidad de emisión en función de la longitud de onda para agregados de 0 a 0,5 equivalentes de lantánido; derecha: intensidad de emisión integrada de la fluorescencia del ligando en función del número de equivalentes de Eu(III) agregado, descontada la emisión del lantánido. $\lambda_{\text{exc}} = 290$ nm.

En ninguno de los casos que se introducirán en las próximas secciones se observó sensibilización de la emisión del europio, por lo que sólo se presentará el análisis de la formación de complejos de terbio.

6.2.2. Compuestos TA1 y TA3

6.2.2.1. Propiedades fotofísicas de TA1 y TA3

Los espectros de absorción y emisión de **TA1** en metanol son muy similares a los de la diamino-BT **T4** (Figura 6.12), compuesto del que proviene y con el que comparte no sólo el esqueleto de la base de Tröger sino también los sustituyentes de tipo amina. Ambos presentan un máximo principal de absorción en torno a 250 nm, al igual que la mayoría de las bases de Tröger sin cromóforos adicionales, y un máximo secundario cerca de los 300 nm y con una intensidad significativamente menor. En tanto, la emisión es angosta y centrada en alrededor de 370 nm.

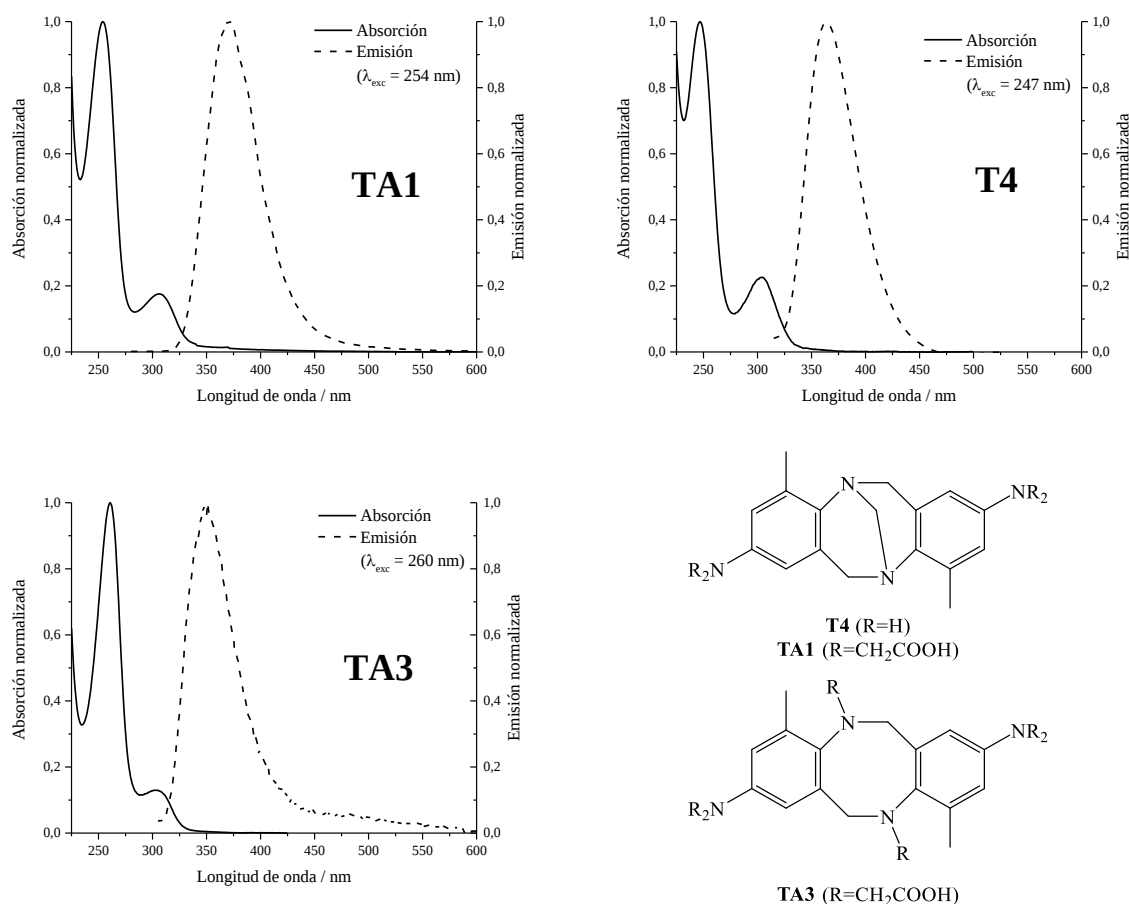


Figura 6.12. Espectros de absorción (línea llena) y emisión (línea punteada) normalizados de **TA1** (arriba, izquierda), **T4** (arriba, derecha) y **TA3** (abajo, izquierda) en metanol. Los espectros de emisión se obtuvieron por excitación en el máximo principal de absorción.

Son muy similares también los espectros de la fenhomacina **TA3**, lo que muestra que el puente endometileno no modifica sustancialmente el espectro de absorción del esqueleto dibenzodiazocínico y que es la estructura de tipo *p*-fenilendiamina la que rige las propiedades espectroscópicas. En efecto, la N,N,N',N'-tetrametil-*p*-fenilendiamina presenta en etanol un espectro de absorción muy similar al de **T4**, **TA1** y **TA3**, con un máximo principal en ca. 265 nm y uno secundario con una intensidad relativa de aproximadamente el 10 % en ca. 320 nm⁵¹. Los resultados obtenidos para **TA1** y **TA3** se resumen en la *Tabla 6.2*.

Compuesto	Absorción				Emisión	
	$\lambda_{\text{abs1}} / \text{nm}$	$\varepsilon_1^a / \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{abs2}} / \text{nm}$	$\varepsilon_2^a / \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{F}} / \text{nm}$	$\phi_{\text{F}}^b / \%$
TA1	254	$1,9 \cdot 10^4$	306	$3,5 \cdot 10^3$	372	0,2
TA3	260	$2,6 \cdot 10^4$	304	$3,3 \cdot 10^3$	351	0,2

Tabla 6.2. Parámetros fotofísicos relevantes de los espectros de absorción y emisión de **TA1** y **TA3** en metanol. λ_{abs1} y λ_{abs2} corresponden a las longitudes de onda de máxima absorción de la banda principal y de la secundaria, respectivamente, λ_{F} es la longitud de onda de máxima emisión y ϕ_{F} es el rendimiento cuántico de fluorescencia.

^a Se estima una incerteza del 3 % asociada a la preparación de soluciones. ^b Se estima una incerteza del 10 %.

6.2.2.2. Estudios de la capacidad de **TA1** de formación de complejos de lantánidos

La coordinación de Tb(III) por parte de **TA1** fue puesta en evidencia a través de una titulación espectrofluorimétrica, en la que se siguió la luminiscencia del lantánido entre 470 y 640 nm (*Figura 6.13*). Se observó en este caso un aumento de la emisión hasta el agregado de 0,5 equivalentes de metal, mostrando que al igual que para **T1** la estequiometría del complejo con mayor emisión es 1:2. No obstante, un agregado de mayor cantidad de lantánido produjo una disminución significativa de la luminiscencia, hasta alcanzar finalmente un valor constante y muy bajo.

Este comportamiento evidencia la posibilidad de formación de más de un complejo, el de relación metal/ligando 1:2 en defecto de terbio y al menos uno más cuando se tiene más de 0,5 equivalentes, cuya(s) estequiometría(s) no resulta de fácil determinación mediante los experimentos realizados. La intensidad de emisión del complejo 1:2 es significativamente

mayor que la del segundo compuesto de coordinación, lo que resulta consistente con el hecho de que una mayor relación ligando/lantánido en el complejo formado ofrece un mayor grado de ocupación de los sitios de la primera esfera de coordinación del ion. A mayor grado de coordinación del lantánido por parte del ligando se desfavorecen los mecanismos de desactivación no radiativos, aumentando por lo tanto la luminiscencia del terbio.

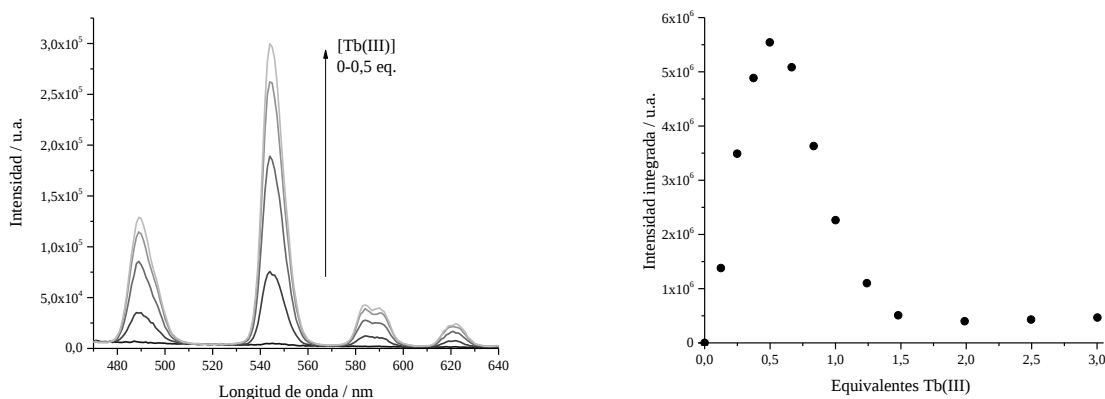


Figura 6.13. Titulación de **TA1** ($8,1 \cdot 10^{-6}$ M) con $\text{Tb}(\text{OTf})_3$. Izquierda: intensidad de emisión en función de la longitud de onda para agregados de 0 a 0,5 equivalentes de lantánido; derecha: intensidad de emisión integrada de las cuatro bandas $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_{3-6}$ en función del número de equivalentes de $\text{Tb}(\text{III})$ agregado, descontada la línea de base. $\lambda_{\text{exc}} = 320$ nm.

El espectro de excitación de la especie 1:2 monitoreada en la emisión del terbio a 545 nm nuevamente confirma que la emisión del lantánido se encuentra sensibilizada por el ligando (*Figura 6.14*). Por otro lado, en el espectro de emisión se observa que la fluorescencia del ligando no se torna despreciable respecto a la luminiscencia del lantánido, pero no se superponen por ocurrir en regiones del espectro muy distanciadas. En el complejo 1:2 la fluorescencia del ligando se reduce aproximadamente a un 80 % de su valor en el caso de **TA1** puro, y a un 50 % en exceso de 2 equivalentes de $\text{Tb}(\text{III})$.

Se midió el rendimiento cuántico de luminiscencia del terbio en el complejo de relación metal/ligando 1:2 con **TA1**, obteniéndose un valor de 0,6 %. Si bien éste es un valor bajo, es suficiente para la visualización clara de las bandas de emisión del lantánido, con una buena intensidad de emisión a las longitudes de onda propias de luminiscencia del terbio. El tiempo de vida de este complejo en metanol es de 1,1 ms, y nuevamente no se observó un aumento del mismo en una solución de metanol deuterado indicando que no habría moléculas de solvente

en la esfera interna del lantánido.

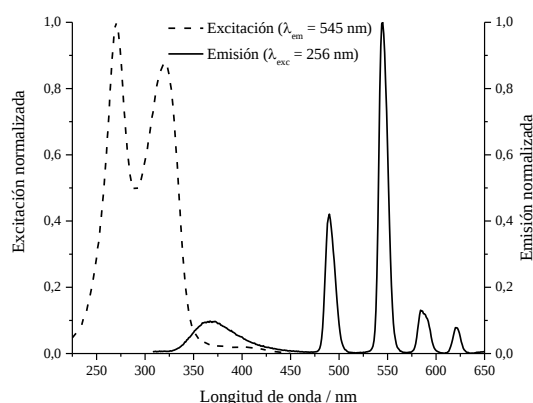


Figura 6.14. Espectros de emisión y excitación de una mezcla 1:2 de $\text{Tb}(\text{OTf})_3$ con **TA1**.

Siguiendo el mismo razonamiento que para **T1**, podría esperarse que el complejo 1:2 corresponda en realidad a un sistema 2:4, en el que cada ion lantánido está coordinado por ocho carboxilatos (dos de cada ligando). Esto implicaría que en este caso la coordinación debería ser de tipo 1.10 y no 1.11, al igual que en el complejo obtenido por Yu del ácido N,N,N',N'-*p*-fenilendiamintetraacético, ya que de lo contrario la especie más luminiscente debería ser la de estequiometría 2:2.

La titulación espectrofotométrica de **TA1** presenta cambios marcados en el espectro de absorción, y por lo tanto una sensibilidad que permite analizar las variaciones producidas por la adición de Tb^{3+} (Figura 6.15). Se observa la presencia de cuatro puntos isobésticos (en ca. 234, 270, 391 y 323 nm), lo que verifica el equilibrio entre al menos dos especies. La coordinación del metal produce una disminución significativa de la absorbancia de la banda principal en ca. 250 nm (inserto en la Figura 6.15), pero las pendientes suaves dificultan obtener quiebres claros por extrapolación para calcular la estequiometría del complejo.

Este fenómeno es consistente con la presencia de varias especies en equilibrio, como se había propuesto a partir de la titulación espectrofluorimétrica. A su vez, la presencia de más de un compuesto de coordinación impide para **TA1** la determinación de la constante de equilibrio acumulativa del complejo 2:4 como se había realizado para **T1**, ya que para poder hacerlo es requisito conocer todos los equilibrios involucrados. Esta misma dificultad se presenta en algunos de los ligandos que se describirán a continuación, en los que tampoco se estimarán

constantes de equilibrio.

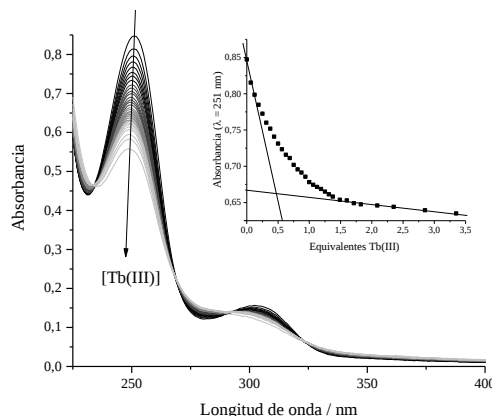


Figura 6.15. Titulación de **TA1** ($5,3 \cdot 10^{-5}$ M) con $\text{Tb}(\text{OTf})_3$.

Absorbancia en función de la longitud de onda para agregados de concentraciones crecientes de lantánido; inserto: absorbancia a 251 nm en función del número de equivalentes de $\text{Tb}(\text{III})$ agregado.

6.2.2.3. Estudios de la capacidad de **TA3** de formación de complejos de lantánidos

El análisis de la luminiscencia del terbio en función del agregado de lantánido sobre una solución del ligando **TA3** indica la formación de un complejo de estequiometría 1:1 como la especie más fuertemente emisora (*Figura 6.16*). Al igual que en el caso de **TA1**, un exceso de lantánido produce una disminución de la emisión hasta alcanzar los dos equivalentes, tras lo cual se observa un nuevo cambio de pendiente. Se observa en este caso que la formación del complejo 2:1 sería la que compite con el 1:1, resultando más favorable en exceso de metal, y que su emisión es aproximadamente la mitad de la del primero.

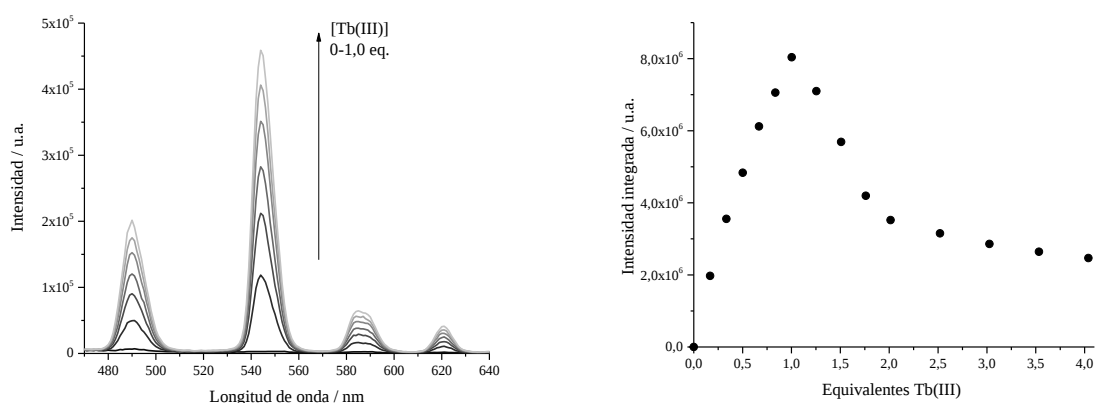


Figura 6.16. Titulación de **TA3** ($7,6 \cdot 10^{-6}$ M) con $\text{Tb}(\text{OTf})_3$. Izquierda: intensidad de emisión en función de la longitud de onda para agregados de 0 a 1,0 equivalentes de lantánido; derecha: intensidad de emisión integrada de las cuatro bandas $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_{3-6}$ en función del número de equivalentes de $\text{Tb}(\text{III})$ agregado, descontada la línea de base. $\lambda_{\text{exc}} = 320$ nm.

El espectro de excitación de una mezcla metal/ligando 1:1 monitoreando la emisión del lantánido en 545 nm nuevamente confirma el proceso de sensibilización de la emisión por parte del ligando (*Figura 6.17*). La fluorescencia de **TA3** no se pierde por completo al formarse el complejo, manteniéndose aproximadamente un 10 % de la emisión original. El rendimiento cuántico de luminiscencia del complejo 1:1 de **TA3** y $\text{Tb}(\text{III})$ es de 1,9 %, en tanto que el tiempo de vida del lantánido tanto en metanol como metanol deuterado es de 1,2 ms.

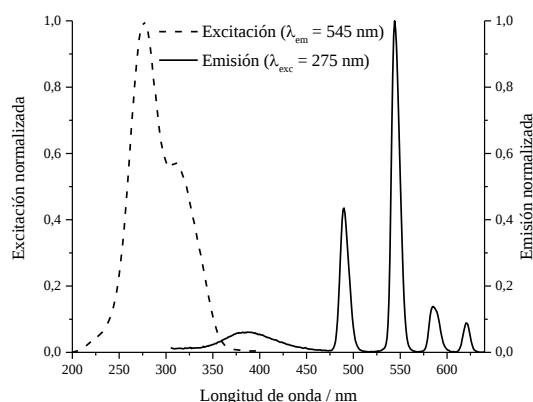


Figura 6.17. Espectros de emisión y excitación de una mezcla 1:1 de $\text{Tb}(\text{OTf})_3$ con **TA3**.

La titulación espectrofotométrica de **TA3** resultó consistente con la formación de un complejo principal de estequiometría 1:1, observándose una disminución de la absorbancia a 261 nm y un leve desplazamiento batocrómico entre 0 y 1 equivalentes de terbio (*Figura 6.18*). Un exceso de lantánido no produce variaciones significativas en el espectro de absorción, de lo que se desprende que la geometría y el entorno de la estructura de tipo *p*-fenilendiamina es muy similar en los complejos 1:1 y 2:1. La naturaleza del equilibrio entre las distintas especies se verificó por la presencia de puntos isosbéticos en 243 y 268 nm.

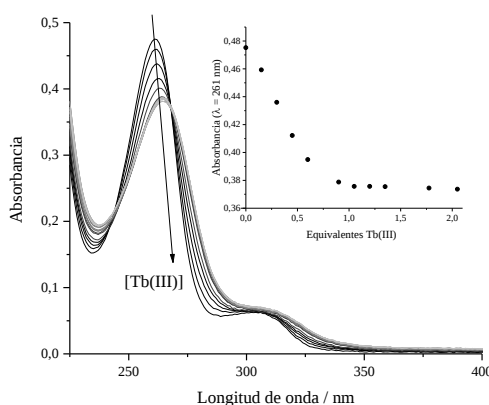


Figura 6.18. Titulación de **TA3** ($2,8 \cdot 10^{-5}$ M) con $\text{Tb}(\text{OTf})_3$.

Absorbancia en función de la longitud de onda para agregados de concentraciones crecientes de lantánido; inserto: absorbancia a 261 nm en función del número de equivalentes de $\text{Tb}(\text{III})$ agregado.

Para **TA3** no resulta posible realizar una predicción de la estructura del complejo formado, ya que a diferencia de las bases de Tröger no se tiene información respecto a las geometrías adoptadas por las fenhomacinas en compuestos de coordinación de esta naturaleza. Además, la flexibilidad conformacional de estas estructuras dibenzodiazocínicas permitiría la adopción de diversas configuraciones, según cuál sea la más estable en cada caso. Así, mientras por ejemplo en configuraciones silla y *twist* los grupos iminodiacetato se encuentran muy lejanos (ver Sección 2.2.2.3), en una eventual conformación bote o bote torcido ambos estarían en el mismo sector de la molécula (*Figura 6.19*). Esto podría permitir una estructura 1:1 en la que los cuatro grupos carboxilato externos coordinen un único ion terbio, de manera tal que si cada uno de ellos lo hiciera en modo 1.11 podría impedirse la presencia de moléculas de metanol en la esfera interna del lantánido.

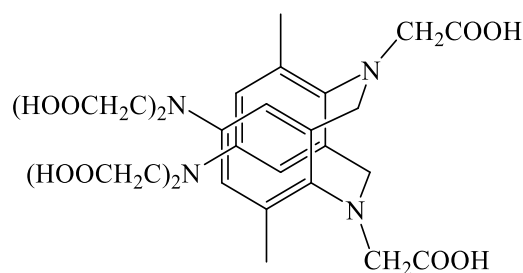


Figura 6.19. Conformación de tipo bote del ligando **TA3**, con ambos brazos iminodiacetato en el mismo sector.

6.2.2.4. Estudios de la capacidad de TA3 de formación de complejos con metales de transición

Los requerimientos estéricos de las bases de Tröger, generados por la presencia del puente endometileno, impiden que ambos átomos de nitrógeno coordinen a un único ion metálico. Por este motivo no forman complejos con metales dentro de la cavidad, y en su lugar se obtuvieron los complejos binucleares con Cu^{2+} , Hg^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Rh^{3+} e Ir^{3+} donde cada átomo de nitrógeno coordina a un ion^{52,53}. Sin embargo, tal como fue probado por los grupos de Harmata⁵³ y Hussain y Rehman^{54,55} y se mencionó en el **Capítulo 2**, la mayor flexibilidad de las fenhomacinas permite la incorporación de metales de transición en el núcleo diazocínico. Es por este motivo que se decidió explorar la capacidad de **TA3** de formar compuestos de coordinación con metales de transición, pensando no sólo en la realización de un estudio más profundo de sus propiedades sino también en la potencialidad de su aplicación por ejemplo en el área de sensado.

Se realizó para ello una titulación espectrofotométrica con cloruro de cobre (II), observando la absorción en la región ultravioleta del espectro electromagnético. Los agregados de hasta un equivalente de metal producen una disminución significativa de la absorción de la banda principal, manteniéndose tres puntos isobésticos (en ca. 244, 275 y 304 nm) que muestran la presencia de al menos dos especies en equilibrio (*Figura 6.20*).

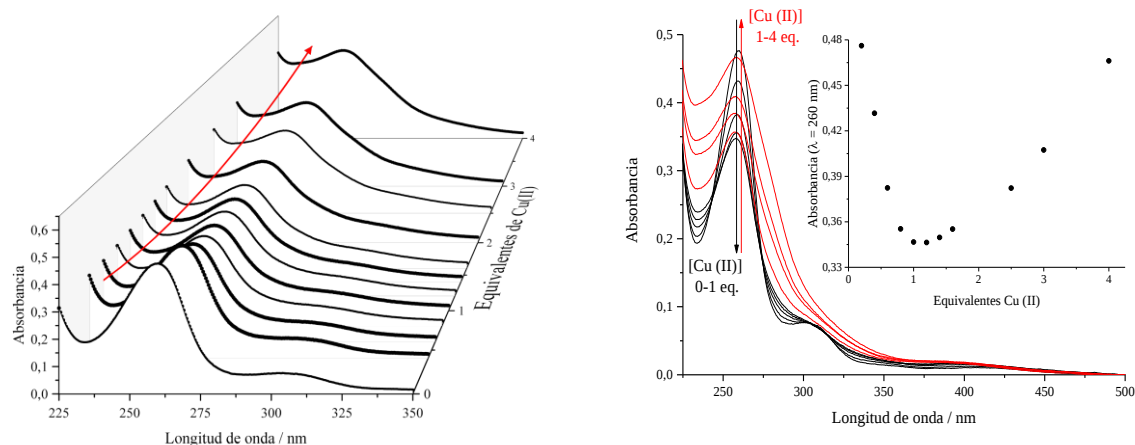


Figura 6.20. Titulación de **TA3** ($2,7 \cdot 10^{-5}$ M) con CuCl_2 . Absorbancia en función de la longitud de onda para agregados de concentraciones crecientes de lantánido; derecha, inserto: absorbancia a 260 nm en función del número de equivalentes de Cu(II) agregado.

Una vez agregado el primer equivalente, se observa un aumento de la absorción en todo el espectro, perdiéndose los puntos isobésticos. Este incremento ya no está entonces asociado a un cambio en la coordinación del metal por parte de **TA3**, sino directamente a la presencia de un exceso de cobre en solución. La absorbancia adicional se debe a la formación de complejos $[\text{Cu}(\text{MeOH})_{6-n}\text{Cl}_n]^{2-n}$, que tienen coeficientes de absorción molar hasta $5 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ en la región de 200 a 300 nm y que se forman en exceso de Cu(II) respecto al ligando **TA3**⁵⁶.

Con el propósito de estudiar el modo de coordinación de la fenhomacina **TA3** con Cu(II) se realizó una titulación análoga a la anterior pero observando los espectros de RMN ¹H de las soluciones obtenidas. Dado el paramagnetismo del cobre (II) se decidió utilizar zinc (II) como metal de transición, ya que al presentar una configuración electrónica d^{10} es un ion diamagnético y no produce modificaciones drásticas de los tiempos de relajación ni de los desplazamientos químicos.

En la *Figura 6.21* se muestran las regiones del espectro más afectadas por los agregados de Zn(II), que corresponden a las asociadas al núcleo dibenzodiazocínico. Las señales con mayor variación de desplazamiento químico $\Delta\delta$, calculado como la diferencia entre los desplazamientos químicos de un dado núcleo en cada mezcla y el ligando puro, son las de los metilenos de los brazos acetato centrales y los hidrógenos H-6/12 a campos altos (H-6/12_B).

Estas observaciones indicarían, como se preveía, que el ligando se coordina al zinc fundamentalmente por los átomos de nitrógeno centrales y no por los cuatro brazos acetato externos. La variación del desplazamiento químico de las señales se observó hasta alcanzar un

valor aproximadamente constante tras el agregado de 1 equivalente de Zn(II), corroborando que la estequiometría del complejo formado es 1:1.

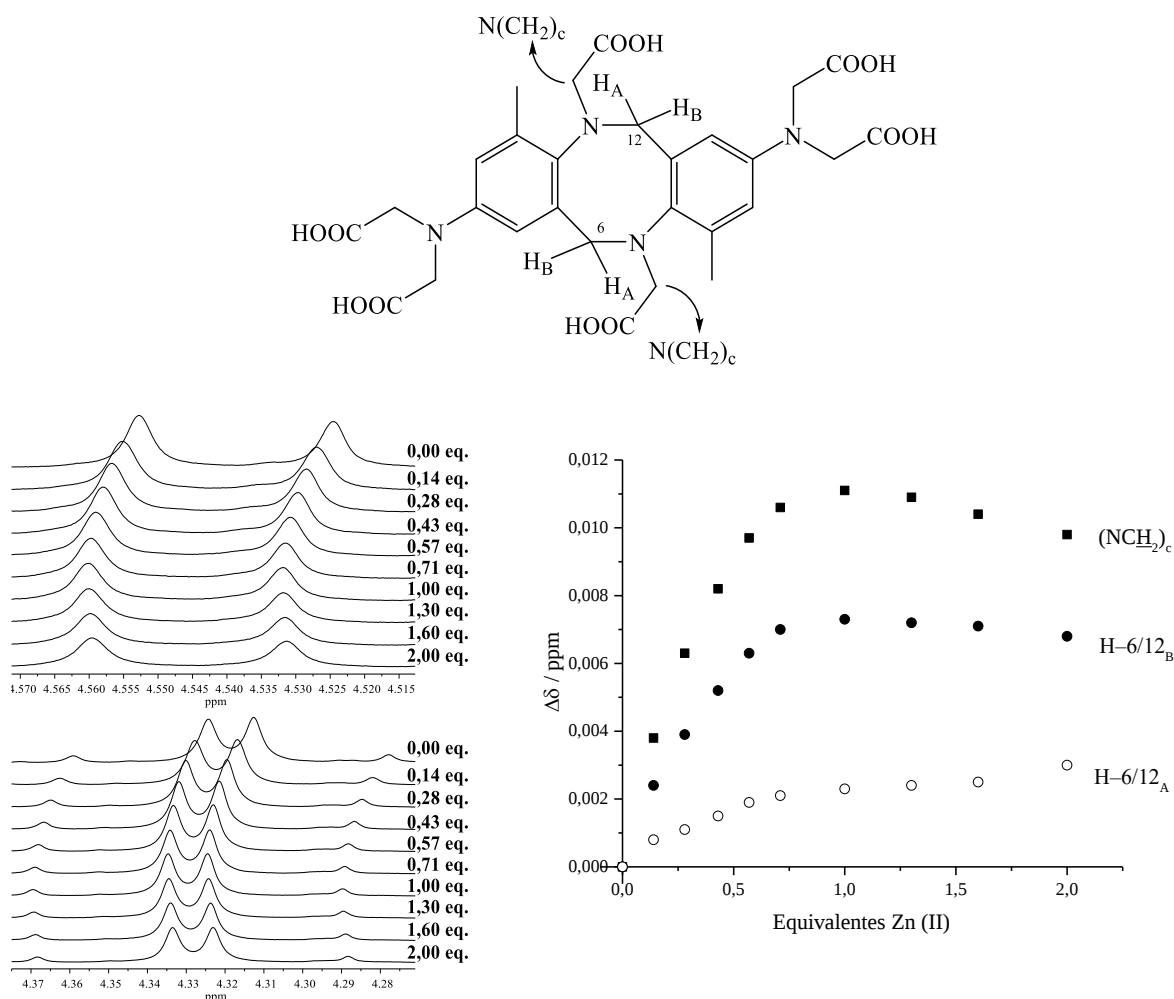


Figura 6.21. Titulación de **TA3** con $Zn(NO_3)_2$ en CD_3OD . Regiones del espectro de RMN 1H (500 MHz) de las señales H–6/12_B (izquierda, arriba) y $(NCH_2)_c$ (izquierda, abajo) y variación del desplazamiento químico $\Delta\delta$ de las señales más sensibles en función del número de equivalentes de Zn(II) agregado, respecto al ligando puro (derecha).

Con el objetivo de evaluar si la fuerza impulsora de la coordinación en el núcleo dibenzodiazocínico está dada por la presencia de los átomos de nitrógeno, por los brazos acetato centrales o por el efecto combinado de ambos, se realizaron titulaciones por espectrofotometría de absorción con agregados crecientes de Cu(II) para la base de Tröger relacionada **TA1** y para el éster de *t*-butilo de **TA3**, el compuesto **TA4**.

En ambos casos se observó el aumento de la intensidad del espectro de absorción para toda longitud de onda, sin existencia de puntos isobésticos, dado por la superposición de la

absorción del compuesto estudiado y de los complejos $[\text{Cu}(\text{MeOH})_{6-n}\text{Cl}_n]^{2-n}$ (Figura 6.22). Estos resultados permiten concluir que ni **TA1** ni **TA4** tienen la capacidad de coordinar cobre, por lo que para que este fenómeno sea eficiente resultarían necesarios tanto los nitrógenos centrales disponibles de la fenhomacina como los brazos acetato centrales libres.

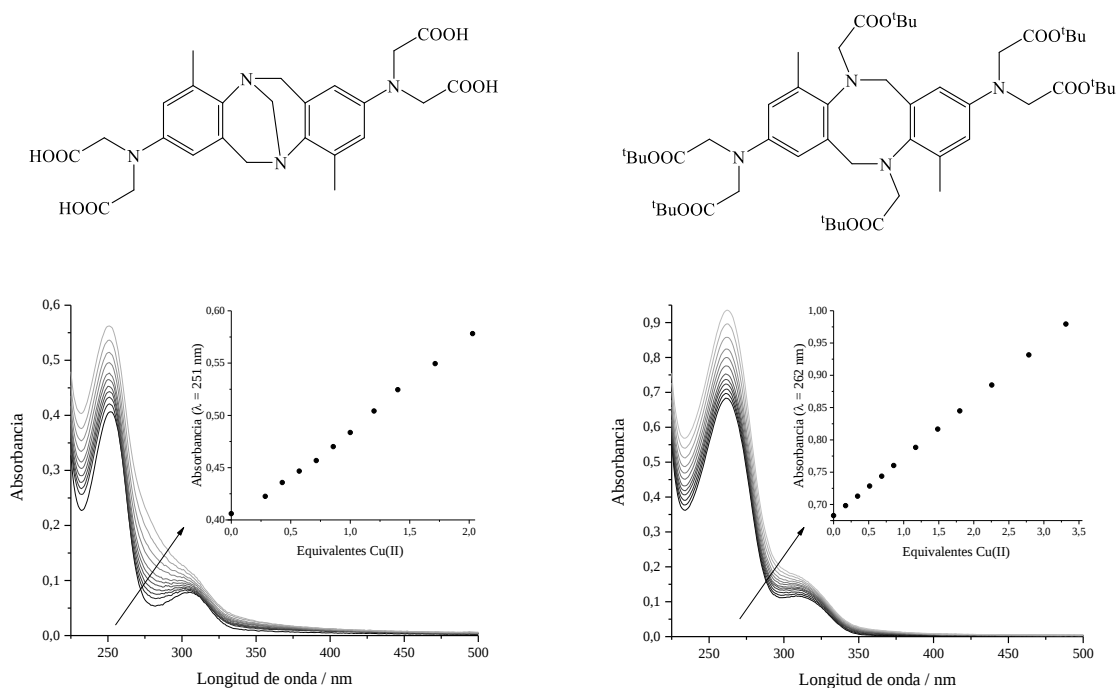


Figura 6.22. Titulación de **TA1** (izquierda, $2,8 \cdot 10^{-5} \text{ M}$) y **TA4** (derecha, $2,8 \cdot 10^{-5} \text{ M}$) con CuCl_2 . Absorbancia en función de la longitud de onda para agregados de concentraciones crecientes de lantánido. Inserto: absorbancia en función del número de equivalentes de Cu(II) agregado (251 nm para **TA1** y 262 nm para **TA4**).

La estructura propuesta para el complejo **TA3**: Cu^{2+} se esquematiza en la Figura 6.23, por analogía a las postuladas por Harmata⁵³ para el complejo de la fenhomacina **20** con Zn^{2+} y por Bu⁵⁷ para el complejo del diacetato del diazaciclooctano **22** con Cu^{2+} . Para que esta estructura sea posible, el ligando debe adoptar una configuración de tipo bote o bote torcido, que son conocidas por haber sido observadas en compuestos similares⁵⁸ y que Hussain y Rehman⁵⁵ hallaron por difracción de Rayos X en el complejo formado por la fenhomacina **21** y Ni^{2+} . Las estructuras de los compuestos **20**, **21** y **22** se presentaron en la Sección 2.1.

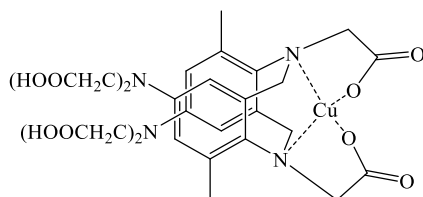


Figura 6.23. Estructura posible del complejo **TA3:Cu²⁺** con ligando en conformación bote o bote torcido.

Como se muestra en la *Figura 6.24*, esta estructura presentaría un hidrógeno 6/12 hacia el interior de la diazocina (*endo*) y otro hacia el exterior de la misma (*exo*), lo que resulta consistente con lo observado en los espectros de RMN en cuanto a la mayor variación de desplazamiento químico de la señal a campos altos (H-6/12_B) respecto a la de campos bajos (H-6/12_A) asociada a la complejación. Por analogía con la conformación *twist* de los ésteres de partida y con las bases de Tröger, la señal de menor desplazamiento químico correspondería a los hidrógenos ubicados en posición *endo*.

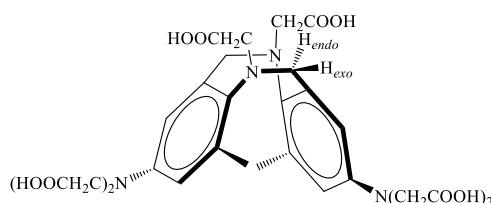


Figura 6.24. Conformación de tipo bote o bote torcido de **TA3**.

También resulta compatible con esta hipótesis la distancia entre las señales entre los hidrógenos H-6/12_A y H-6/12_B en el complejo **TA3:Zn²⁺**, que resulta superior a 0,3 ppm y por lo tanto se asemeja más a la diferencia en el conformero *twist* de **TA4** que a la de la configuración silla. En el primer caso se tiene un hidrógeno hacia el interior de la molécula y otro hacia el exterior, mientras que en el segundo las posiciones axial y ecuatorial no permiten hacer una distinción de este tipo (*Figura 6.25*).

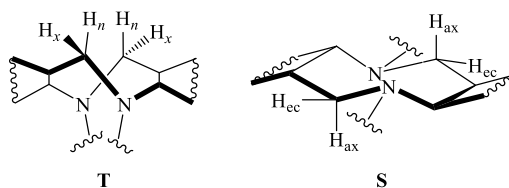


Figura 6.25. Núcleo diazocínico de las conformaciones *twist* (**T**) y silla (**S**) de **TA4**. *n*: *endo*, *x*: *exo*, *ax*: axial, *ec*: ecuatorial.

6.2.2.5. Estudios de la desactivación de la luminiscencia del complejo TA3:Tb³⁺ por acción de Cu²⁺

Un campo de aplicación de los complejos luminiscentes de terbio y europio es el de los sensores de metales. En particular, uno de los más estudiados es el caso del Cu(II), ya que la emisión del lantánido se desactiva muy eficientemente (“apaga”) por acción de este metal de transición^{59–65}. Si bien la desactivación de la emisión verde del terbio podría eventualmente ser estudiada para todos los complejos analizados en este **Capítulo**, se decidió en particular evaluar este proceso en el caso de **TA3**, sabiendo que puede coordinar ambos metales por separado.

Para ello se preparó una mezcla de estequiometría lantánido/ligando 1:1 y se realizaron agregados sucesivos de cobre, observando la luminiscencia del terbio (*Figura 6.26*). Los espectros de emisión mostraron que las adiciones de cobre al complejo **TA3**:Tb³⁺ producen una disminución marcada de la luminiscencia del lantánido, que se vuelve prácticamente despreciable tras el agregado de aproximadamente un equivalente de Cu(II).

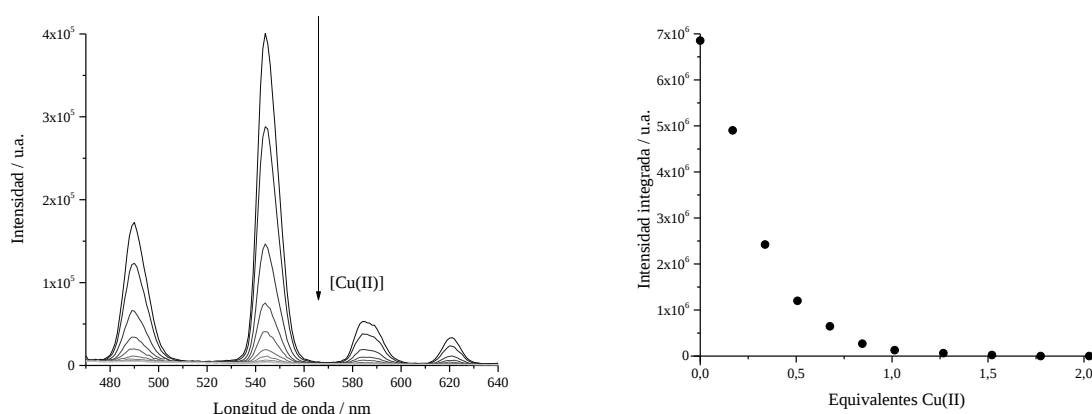


Figura 6.26. Espectro de emisión de una mezcla 1:1 de **TA3** y Tb³⁺ de concentración $7,6 \cdot 10^{-6}$ M por agregados de Cu²⁺ (izquierda) y gráfico de intensidad de emisión integrada en función del número de equivalentes de Cu²⁺ (derecha). $\lambda_{\text{exc}} = 312$ nm.

El gráfico de Stern–Volmer de I_0/I en función de la concentración de Cu(II) muestra una respuesta no lineal, evidenciando que se tiene un mecanismo complejo no puramente estático ni dinámico (*Figura 6.27*)⁶⁶. El agregado de cobre produce una disminución del tiempo de vida de luminiscencia, exhibiendo una componente dinámica que afecta a la especie excitada del lantánido y favorece su desactivación no radiativa. A partir de la representación de Stern–Volmer de τ_0/τ en función de la concentración de cobre es posible calcular la constante de

desactivación dinámica de segundo orden, que resulta en este caso de $3,1 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

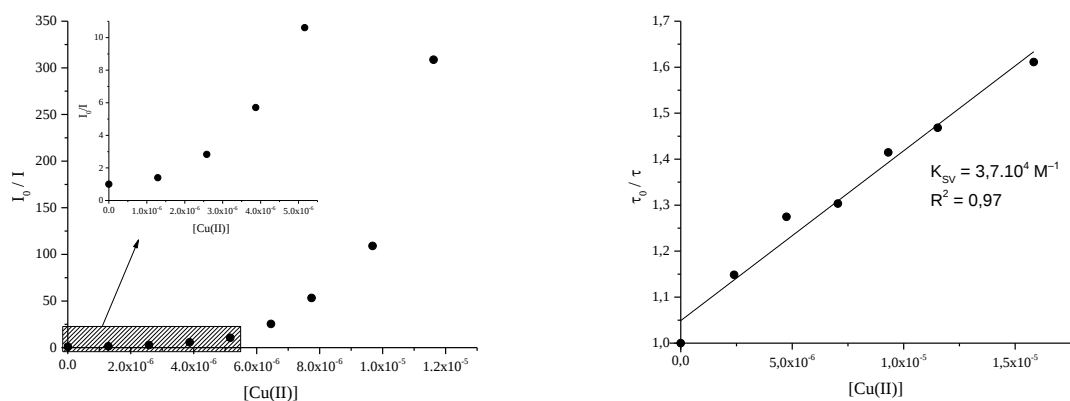


Figura 6.27. Gráficos de Stern–Volmer de I_0 / I (izquierda, $7,6 \cdot 10^{-6} \text{ M}$, $\lambda_{\text{exc}} = 312 \text{ nm}$) y τ_0/τ (derecha, $5,6 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $\lambda_{\text{exc}} = 355 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 545 \text{ nm}$) de una mezcla 1:1 de **TA3** y Tb^{3+} por agregados de Cu^{2+} .

Se realizó luego un estudio similar pero observando la absorción de una mezcla de ligando y terbio en relación 1:1 a la que se le agregó Cu^{2+} (Figura 6.28). En este caso, se aprecia un aumento sostenido de la absorbancia en el máximo en torno a 260 nm, acompañado por un leve desplazamiento hipsocrómico. Por su parte, la existencia de un punto isobéptico en 281 nm hasta el agregado de un equivalente de cobre evidencia el equilibrio entre las especies que dan lugar a la absorción, mientras que a mayores concentraciones de Cu(II) este comportamiento deja de observarse.

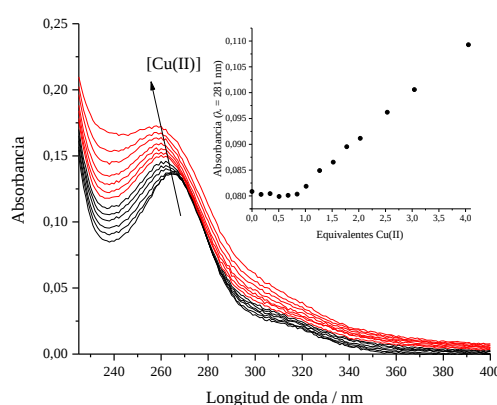


Figura 6.28. Espectros de absorción de una mezcla 1:1 de **TA3** y Tb^{3+} de concentración $7,6 \cdot 10^{-6} \text{ M}$ por agregados de Cu^{2+} (en negro hasta 1,0 equivalentes y luego en rojo) y absorbancia a 281 nm en función del número de equivalentes de Cu^{2+} (inserto).

Estos resultados son análogos a los observados para el ligando **TA3** sin terbio, en los que más de un equivalente de cobre produce aumentos de la absorbancia en todo el espectro por la suma de las contribuciones de los complejos cobre–ligando y cobre–solvente. El hecho de que esto se repita en el caso del complejo con terbio indica que el cobre sigue coordinando al ligando, lo que acompañado por la disminución de la luminiscencia del lantánido hasta alcanzar un mínimo precisamente cerca de un equivalente de cobre permite postular que ambos procesos están relacionados.

Si bien un análisis más profundo del mecanismo de desactivación quedó fuera del alcance de este trabajo, resulta interesante notar que la constante de Stern–Volmer obtenida a partir de las determinaciones de los tiempos de vida indican que es posible detectar concentraciones de Cu(II) del orden del micromolar para un 10 % de variación del tiempo de vida. Estos resultados representan valores promisorios para su consideración en el desarrollo de un sensor de cobre basado en la detección de la luminiscencia del complejo de **TA3** con terbio.

6.2.3. Compuestos **TC1**, **TC2** y **TC3**

6.2.3.1. Propiedades fotofísicas de **TC1**, **TC2** y **TC3**

En el caso de las benzanilidas, tanto las obtenidas por acoplamiento empleando agentes activantes como por reacción multicomponente de Ugi, que se verán en la Sección 6.2.4, la presencia de dos anillos aromáticos de distinta naturaleza genera espectros ya no solo originados por el esqueleto de la base de Tröger sino también por la unidad proveniente de los derivados de ácidos aminobenzoicos. En estos casos resulta central el patrón de sustitución, que por efectos mesoméricos define la posibilidad de la extensión de la conjugación del anillo aromático. Los espectros de absorción y emisión normalizados de los compuestos **TC1**, **TC2** y **TC3** se presentan en la *Figura 6.29*.

Los espectros de absorción y emisión de los derivados *m*–sustituídos (**TC1** y **TC2**) son similares, con un máximo principal de absorción cerca de 250 nm y uno secundario en torno a los 290 nm. La emisión se encuentra centrada alrededor de 435 nm en ambos casos, con un corrimiento de Stokes significativo que alcanza los 11500 cm⁻¹ respecto al máximo de absorción ubicado al rojo. El coeficiente de absortividad molar de **TC1** en su banda principal

en 235 nm es notoriamente mayor al de la mayoría los demás compuestos ($5,8 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), pero el hombro en 290 nm presenta un valor cercano al del resto de los compuestos estudiados.

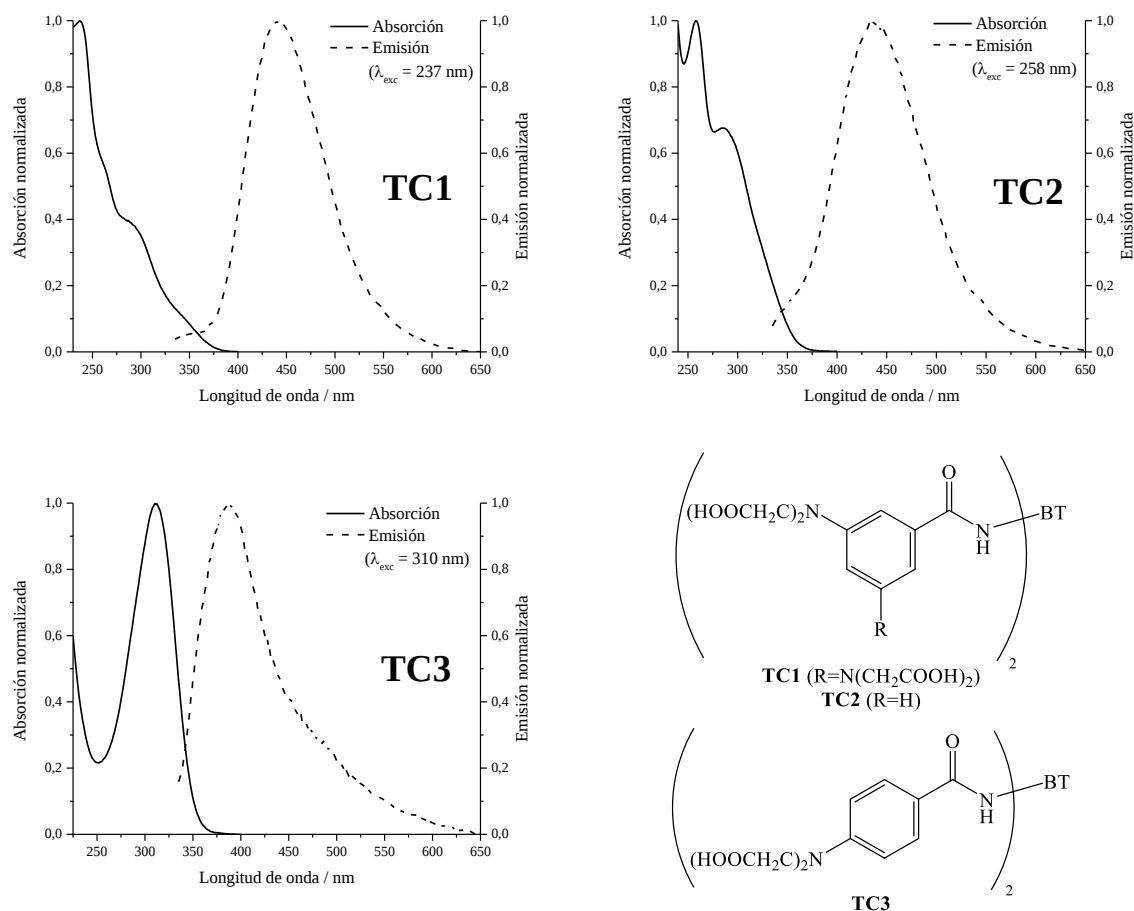


Figura 6.29. Espectros de absorción (línea llena) y emisión (línea punteada) normalizados de **TC1** (arriba, izquierda), **TC2** (arriba, derecha) y **TC3** (abajo, izquierda) en metanol. Los espectros de emisión se obtuvieron por excitación en el máximo principal de absorción.

En el caso de **TC3**, el espectro de absorción está dominado por una banda originada por la unidad de *p*-aminobenzamida, con un máximo desplazado al rojo respecto a las bases de Tröger sencillas y ubicado en 310 nm, con un coeficiente de absortividad molar también sensiblemente mayor ($5,3 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). La emisión presenta un máximo en 390 nm, dando lugar a un corrimiento de Stokes de aproximadamente 6600 cm^{-1} , con una cola hacia el rojo que podría corresponder a una banda centrada en alrededor de 450 nm. Los rendimientos cuánticos de fluorescencia son pequeños en los tres casos, no superando el 1%, tal como se había observado para la diformamida **T5** con la que comparten el fragmento de anilida. Los resultados obtenidos para **TC1**, **TC2** y **TC3** se resumen en la *Tabla 6.3*.

Compuesto	Absorción				Emisión	
	$\lambda_{\text{abs1}} / \text{nm}$	$\varepsilon_1^a / \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{abs2}} / \text{nm}$	$\varepsilon_2^a / \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{F}} / \text{nm}$	$\phi_{\text{F}}^b / \%$
TC1	235	$5,8 \cdot 10^4$	287	$2,3 \cdot 10^4$	443	0,9
TC2	257	$2,5 \cdot 10^4$	286	$1,7 \cdot 10^4$	428	0,3
TC3	310	$5,3 \cdot 10^4$	—	—	390	<0,1

Tabla 6.3. Parámetros fotofísicos relevantes de los espectros de absorción y emisión de **TC1**, **TC2** y **TC3** en metanol. λ_{abs1} y λ_{abs2} corresponden a las longitudes de onda de máxima absorción de la banda principal y de la secundaria, respectivamente, λ_{F} es la longitud de onda de máxima emisión y ϕ_{F} es el rendimiento cuántico de fluorescencia. ^a Se estima una incerteza del 3 % asociada a la preparación de soluciones. ^b Se estima una incerteza del 10 %.

6.2.3.2. Estudios de la capacidad de TC1 y TC2 de formación de complejos de lantánidos

Los estudios de coordinación con Tb(III) a través de titulaciones espectrofluorimétricas se presentan en la *Figura 6.30*. Los resultados obtenidos muestran que los compuestos **TC1** y **TC2** forman un complejo de estequiometría 1:1 con el terbio, pero en ambos casos la luminiscencia del lantánido es de baja intensidad y se superpone con la fluorescencia del ligando. Los espectros de emisión y excitación de los complejos 1:1, que se observan en la *Figura 6.31*, ponen en evidencia que esto es más notorio aún para **TC1**, en el que las bandas de emisión del Tb(III) tienen incluso menos intensidad que las del ligando.

En ambos casos la emisión del lantánido tiene su origen en la absorción de luz por parte del ligando, pero la eficiencia de la transferencia energética resulta baja y los rendimientos cuánticos de luminiscencia se encuentran por debajo del 0,1 %. La fluorescencia del ligando en ambos casos sufre un ligero aumento de intensidad asociado a la coordinación, más marcada para **TC2** en el que además hay un leve desplazamiento hipsocrómico.

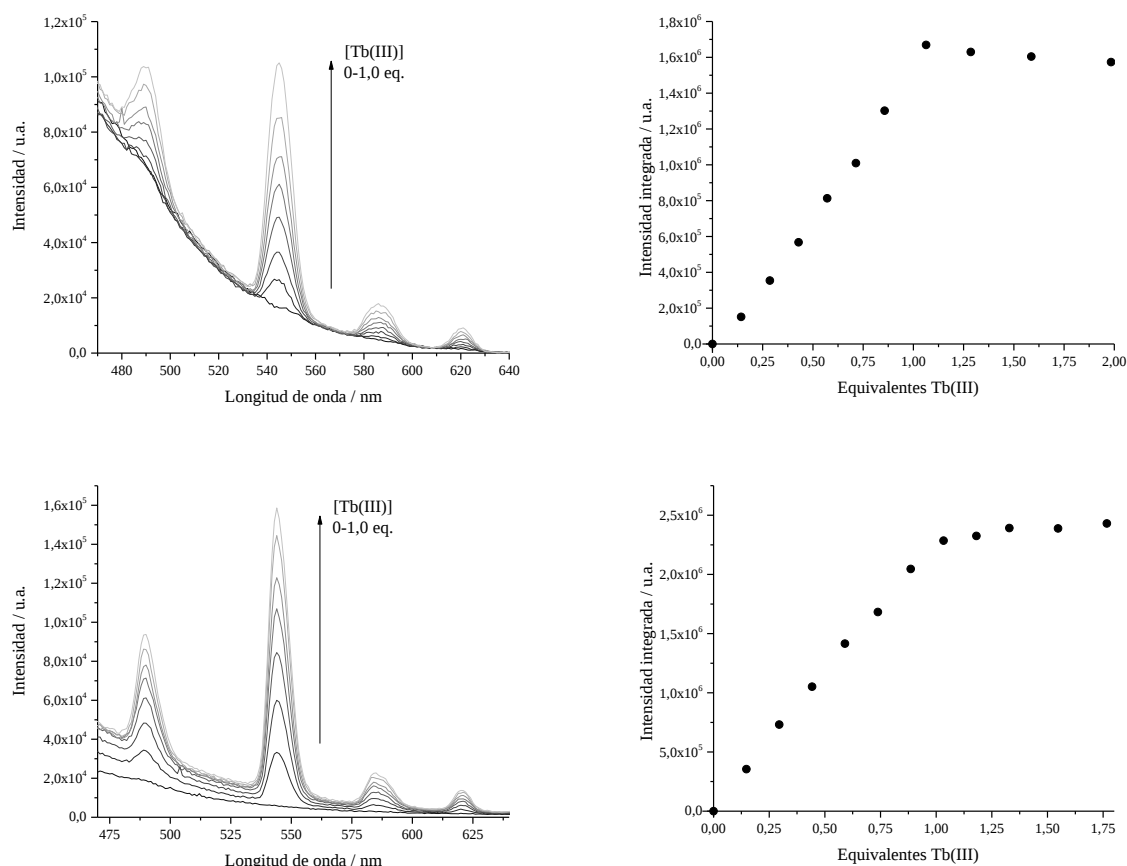


Figura 6.30. Titulación de **TC1** ($4,2 \cdot 10^{-6}$ M, $\lambda_{\text{exc}} = 310$ nm, arriba) y **TC2** ($7,5 \cdot 10^{-6}$ M, $\lambda_{\text{exc}} = 305$ nm, abajo) con $\text{Tb}(\text{OTf})_3$. Izquierda: intensidad de emisión en función de la longitud de onda para agregados 0 a 1,0 equivalentes de lantánido; derecha: intensidad de emisión integrada de las cuatro bandas $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_{3-6}$ en función del número de equivalentes de $\text{Tb}(\text{III})$ agregado, descontada la línea de base.

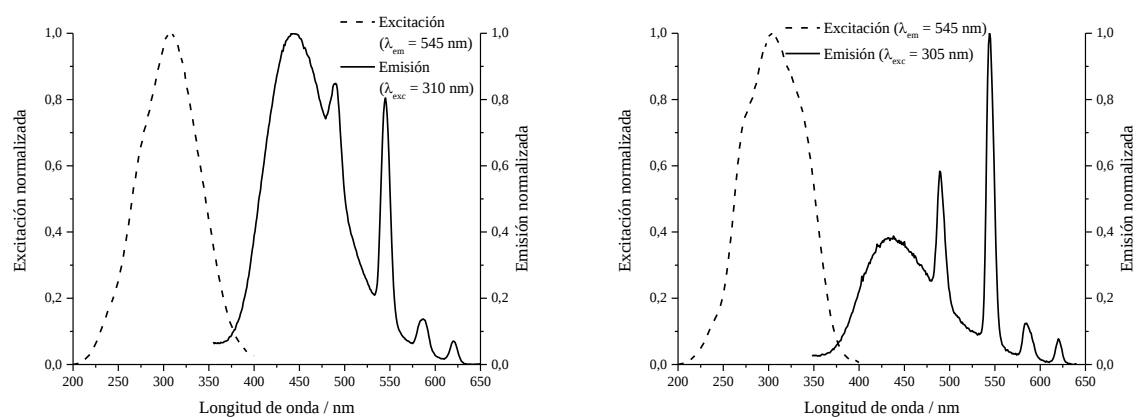


Figura 6.31. Espectros de excitación y emisión de una mezcla 1:1 de **TC1** (izquierda) y **TC2** (derecha) con $\text{Tb}(\text{OTf})_3$.

La estequiometría de los complejos 1:1 de **TC1** y **TC2** con terbio se confirmó por titulaciones espectrofotométricas (*Figura 6.32*). En ambos casos se observan quiebres marcados en aproximadamente 1 equivalente de lantánido agregado, ya sea asociadas a un aumento o disminución de la absorbancia. En el caso de **TC1** se tiene un punto isobéptico en 246 nm, mientras que en el de **TC2** se observan dos, en 270 nm y 341 nm.

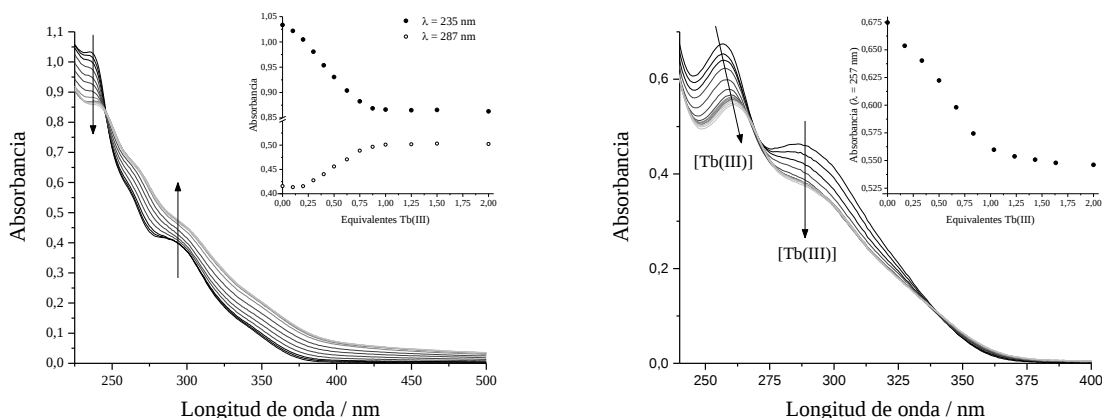


Figura 6.32. Titulación espectrofotométrica de **TC1** ($1,8 \cdot 10^{-5}$ M, izquierda) y **TC2** ($2,8 \cdot 10^{-5}$ M, derecha) con $\text{Tb}(\text{OTf})_3$. Insertos: absorbancia a longitudes de onda seleccionadas en función del número de equivalentes de $\text{Tb}(\text{III})$ agregado.

Considerando los modos de coordinación de derivados de bases de Tröger presentados y discutidos en secciones anteriores (6.2.1.2 y 6.2.2.2) puede postularse que en los casos de **TC1** y **TC2** los complejos formados probablemente sean estructuras romboidales 2:2 con dos iones terbio en dos vértices y los núcleos diazocínicos de las bases de Tröger en los restantes (*Figura 6.33*). A partir de esta hipótesis, y suponiendo que no se forma ninguna otra especie entre metal (M) y ligando (L), puede estimarse el orden de la constante de equilibrio acumulativa β para la reacción de formación del complejo $2 \text{ M} + 2 \text{ L} \rightleftharpoons \text{M}_2\text{L}_2$ empleando el *software* Dynafit al igual que lo realizado para **T1** (*Figura 6.33*).

En el caso de **TC1** se utilizó la absorbancia a 235 nm en tanto que para **TC2** se empleó la emisión del lantánido, obteniéndose constantes del orden de 10^{20} y 10^{18} respectivamente. Estos valores son por ejemplo similares o mayores que los hallados por el grupo de Lützen para los complejos autoensamblados 2:2 de $\text{Cu}(\text{I})$ o $\text{Ag}(\text{I})$ con BTs con sustituyentes de tipo bipyridina, que son de aproximadamente 10^{12} – 10^{20} para distintos ligandos⁶⁷.

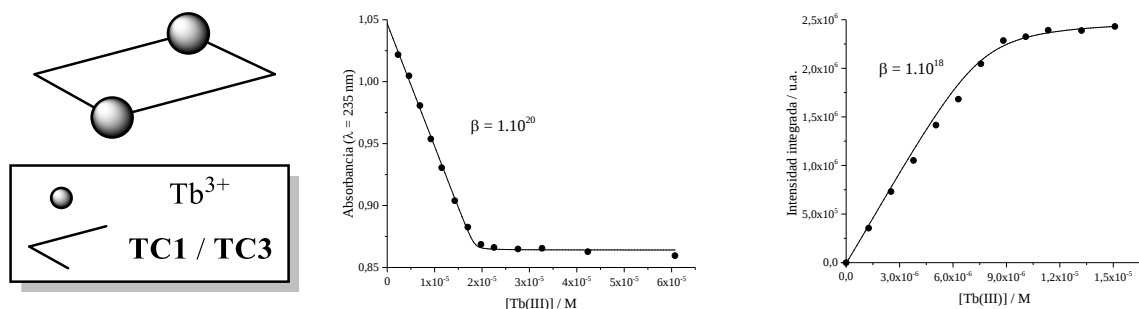


Figura 6.33. Estructura del complejo propuesto (izquierda) y ajustes no lineales con *software* Dynafit para titulaciones con Tb(OTf)₃ de **TC1** (centro, $1,8 \cdot 10^{-5}$ M, absorbancia a 235 nm) y **TC2** (derecha, $7,5 \cdot 10^{-6}$ M, intensidad de emisión de las bandas $^5D_4 \rightarrow ^7F_{3-6}$ descontada la línea de base).

6.2.3.3. Estudios de la capacidad de TC3 de formación de complejos de lantánidos

El comportamiento de **TC3** fue distinto al de **TC1** y **TC2**, evidenciando que el patrón de sustitución es crucial tanto para la eficiencia de la sensibilización de la emisión del lantánido como para el modo de coordinación preferido por el ligando. Al igual que para las restantes bases de Tröger presentadas hasta aquí con sustituyentes en posición *para* (**T1** y **TA1**, secciones 6.2.1 y 6.2.2 respectivamente), la especie más fuertemente emisora es el complejo 1:2 (*Figura 6.34*), que se espera que corresponda a la especie octaédrica 2:4. No obstante, tal como sucediera para **TA1**, un exceso de lantánido también favorece la formación de otro compuesto de coordinación (en este caso una especie de relación metal/ligando 1:1), cuya luminiscencia cae a aproximadamente la mitad de la emisión de la primera.

Los espectros de emisión y excitación del complejo de **TC3** con Tb(III) de relación metal/ligando 1:2 se muestran en la *Figura 6.35*. En cuanto a la fluorescencia del ligando, se observa que con la coordinación adquiere peso la banda que formaba parte de la cola en la emisión del ligando solo, sin variación significativa de la intensidad. La transferencia energética se evidencia nuevamente en que la máxima emisión se alcanza por excitación del ligando cerca de 300 nm. El rendimiento cuántico de luminiscencia resultó del 0,3 %.

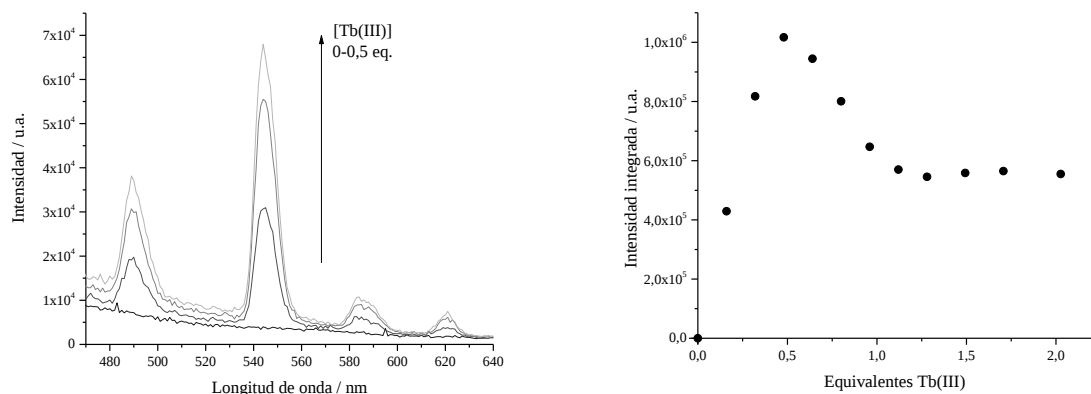


Figura 6.34. Titulación de **TC3** ($2,0 \cdot 10^{-6}$ M) con $\text{Tb}(\text{OTf})_3$. Izquierda: intensidad de emisión en función de la longitud de onda para agregados de 0 a 1,0 equivalentes de lantánido; derecha: intensidad de emisión integrada de las cuatro bandas $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_{3-6}$ en función del número de equivalentes de $\text{Tb}(\text{III})$ agregado, descontada la línea de base. $\lambda_{\text{exc}} = 335$ nm

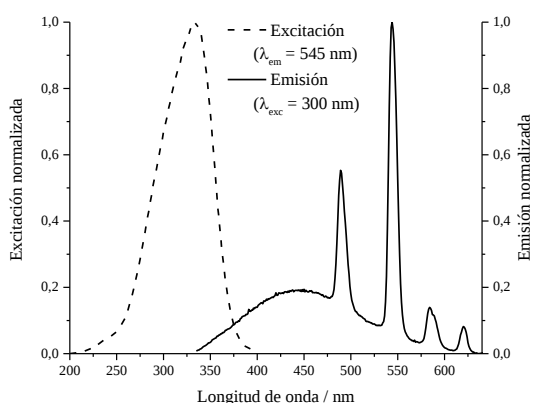


Figura 6.35. Espectros de excitación y emisión de una mezcla 1:2 de **TC3** con $\text{Tb}(\text{OTf})_3$.

La formación de ambos compuestos de coordinación también fue observada a partir de una titulación espectrofotométrica, en la que se apreció una disminución de la absorbancia a 310 nm (acompañada de un ligero desplazamiento batocrómico de la banda) hasta 0,5 equivalentes de lantánido, y luego un pequeño aumento de la absorción hasta 1,0 equivalentes (Figura 6.36). La presencia de puntos isobésticos en 266 y 324 nm confirma la existencia del equilibrio entre las distintas especies.

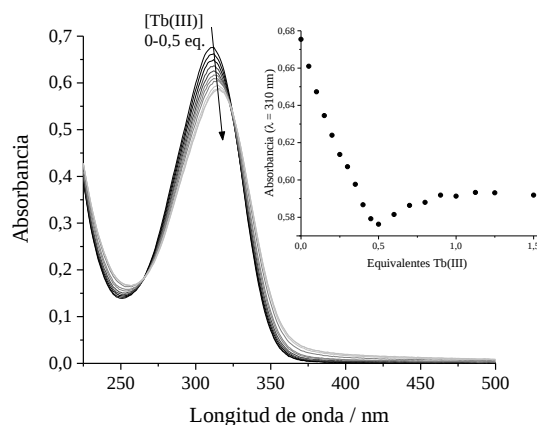


Figura 6.36. Titulación espectrofotométrica de **TC3** ($1,4 \cdot 10^{-5}$ M, derecha) con $\text{Tb}(\text{OTf})_3$. Inserto: absorbancia a 310 nm en función del número de equivalentes de $\text{Tb}(\text{III})$ agregado.

6.2.4. Compuestos **TU1**, **TU2** y **TU3**

6.2.4.1. Propiedades fotofísicas de **TU1**, **TU2** y **TU3**

Los espectros de absorción y emisión de las benzanilidas *N*-sustituidas obtenidas por RMC de Ugi **TU1**, **TU2** y **TU3** resultaron similares a los de sus análogos con grupos $-\text{NH}$ **TC1**, **TC2** y **TC3**, respectivamente (*Figura 6.37*). Los derivados *m*-sustituidos (**TU1** y **TU2**) presentan un máximo principal de absorción cerca de 250 nm con un coeficiente de absortividad molar entre $1,5$ y $2,0 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ y un hombro en torno a los 300 nm. La emisión se encuentra centrada entre 410 y 430 nm en ambos casos. En el caso de **TU3**, el espectro de absorción tiene un máximo en 305 nm dado la unidad de *p*-aminobenzamida como en **TC3**, mientras que la fluorescencia se observa con un máximo en 365 nm que da lugar a un corrimiento de Stokes de aproximadamente 5400 cm^{-1} . Los rendimientos cuánticos de fluorescencia son pequeños en los tres casos, no superando el 0,1%. Los resultados obtenidos para **TU1**, **TU2** y **TU3** se resumen en la *Tabla 6.4*.

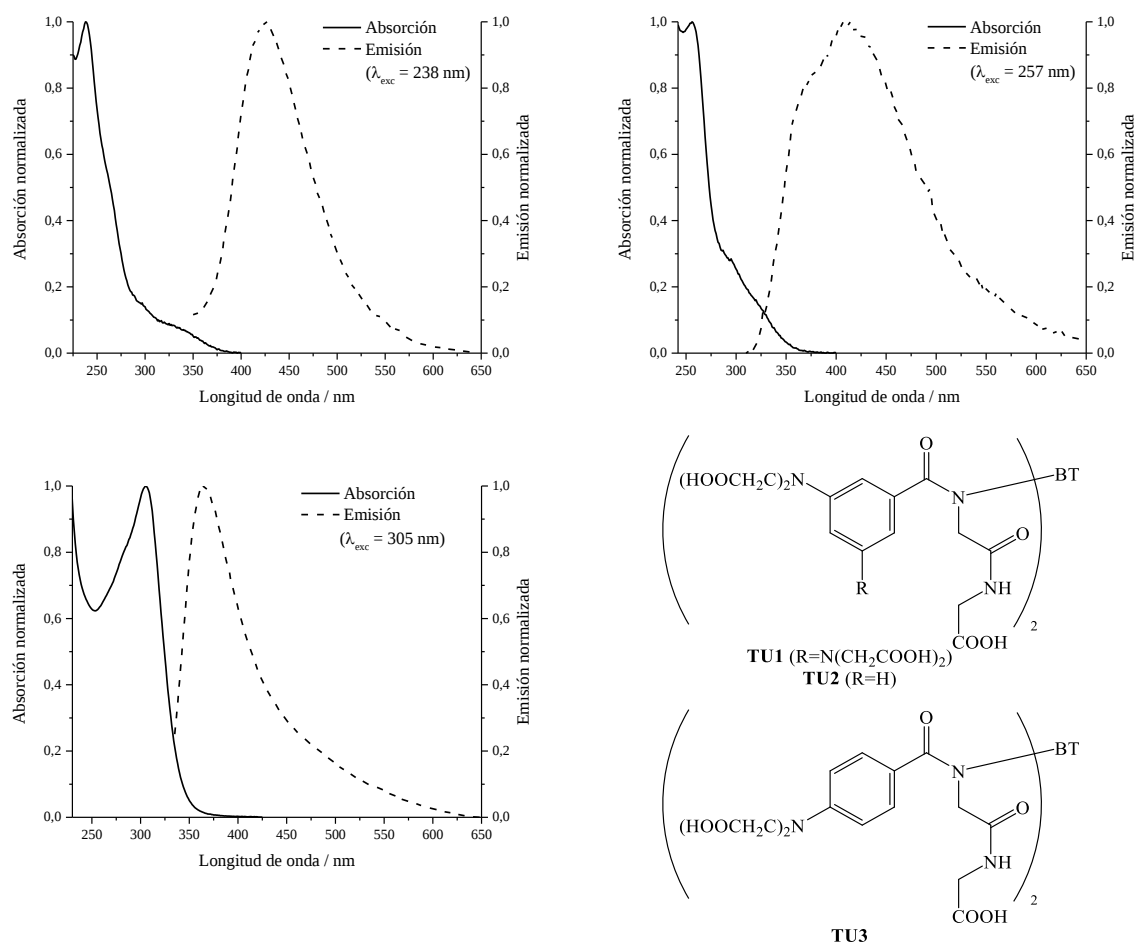


Figura 6.37. Espectros de absorción (línea llena) y emisión (línea punteada) normalizados de **TU1** (arriba, izquierda), **TU2** (arriba, derecha) y **TU3** (abajo, izquierda) en metanol. Los espectros de emisión se obtuvieron por excitación en el máximo principal de absorción.

Compuesto	Absorción		Emisión	
	λ_{abs} / nm	ε^a / $M^{-1}cm^{-1}$	λ_F / nm	ϕ_F^b / %
TU1	238	$1,5 \cdot 10^4$	426	<0,1
TU2	256	$1,9 \cdot 10^4$	410	<0,1
TU3	305	$2,3 \cdot 10^4$	365	<0,1

Tabla 6.4. Parámetros fotofísicos relevantes de los espectros de absorción y emisión de **TU1**, **TU2** y **TU3** en metanol. λ_{abs} corresponde a la longitud de onda de máxima absorción de la banda principal, λ_F es la longitud de onda de máxima emisión y ϕ_F es el rendimiento cuántico de fluorescencia. ^a Se estima una incerteza del 3 % asociada a la preparación de soluciones. ^b Se estima una incerteza del 10 %.

6.2.4.2. Estudios de la capacidad de TU1 y TU2 de formación de complejos de lantánidos

Los agregados de Tb(III) a soluciones de **TU1** y **TU2** muestran que ambos compuestos forman complejos de estequiometría 1:1, pero al igual que en los casos de **TC1** y **TC2** la luminiscencia se observa con baja intensidad y montada sobre la fluorescencia del ligando (*Figura 6.38*). Nuevamente esta relación metal/ligando podría estar asociada a estructuras romboidales con dos iones terbio y dos moléculas de derivado de base de Tröger por unidad.

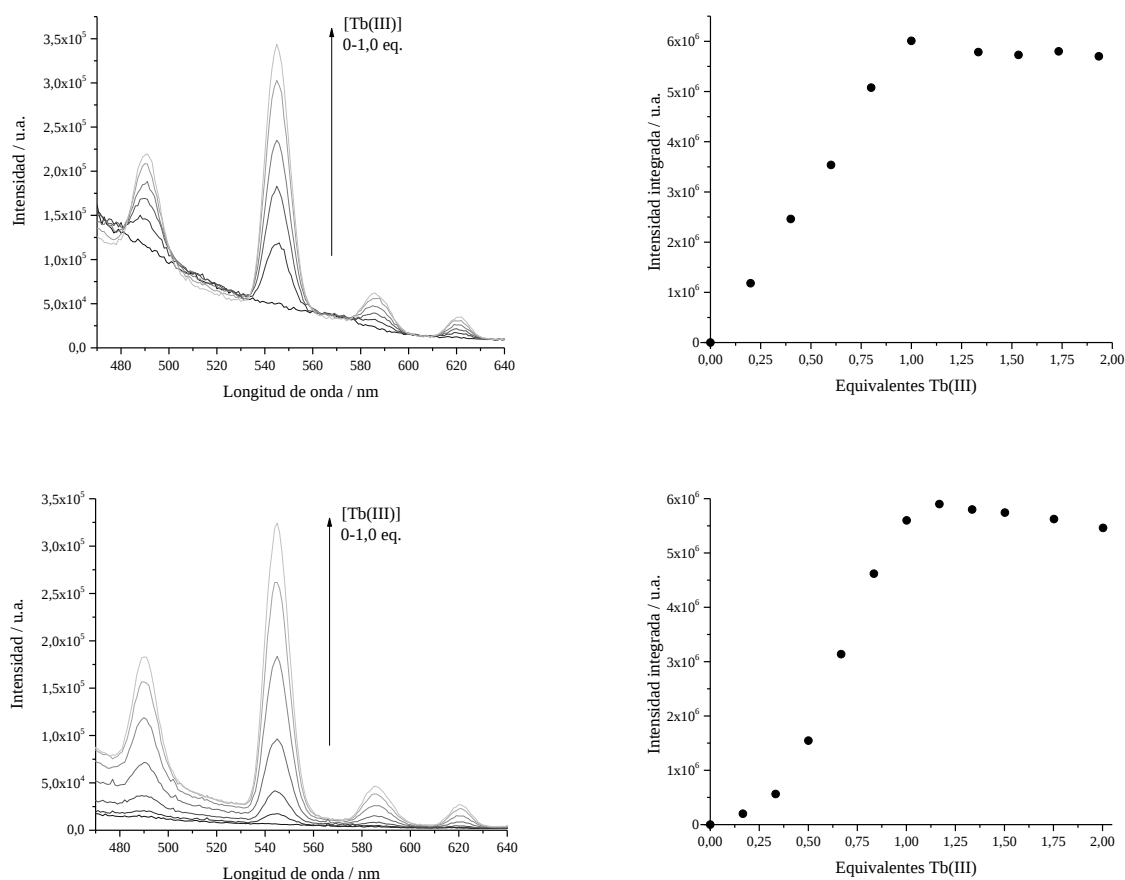


Figura 6.38. Titulación de **TU1** (3,4.10⁻⁵ M, λ_{exc} = 273 nm, arriba) y **TU2** (6,3.10⁻⁶ M, λ_{exc} = 270 nm, abajo) con Tb(OTf)₃. Izquierda: intensidad de emisión en función de la longitud de onda para agregados de 0–1 eq. de lantánido; derecha: intensidad de emisión integrada de las cuatro bandas ⁵D₄ → ⁷F₃₋₆ en función del número de equivalentes de Tb(III) agregado, descontada la línea de base.

A diferencia de los otros compuestos mostrados hasta ahora, el aumento de la luminiscencia de **TU2** por debajo de un equivalente de Tb(III) presenta un perfil

aproximadamente sigmoideo, con un cambio de pendiente cerca de 0,5 equivalentes. Este comportamiento podría indicar la formación inicial de un complejo metal/ligando 1:2, tras el que se forma el complejo 2:2 por agregados de mayores cantidades de lantánido. El perfil sigmoideo podría deberse a una coordinación de tipo cooperativa^{68,69}, en la que la preformación de la estructura 1:2 favorece el ingreso de un nuevo ion lantánido, tal como fue observado por ejemplo por Cotter et al. para el complejo formado por europio y un ligando fosforilado⁷⁰.

En el caso de **TU1**, y considerando que podría formarse una única especie con el lantánido, se realizó una estimación de la constante del equilibrio $2 M + 2 L \rightleftharpoons M_2L_2$, tal como se realizó previamente empleando el *software* Dynafit (*Figura 6.39*). Se utilizó para ello la emisión del lantánido, y se obtuvo una constante β del orden de 10^{19} , similar a la del compuesto análogo **TC1**.

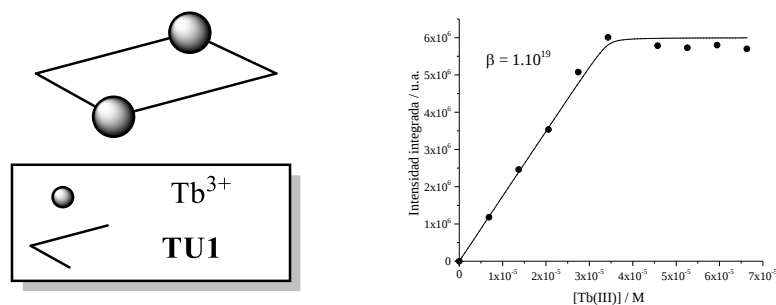


Figura 6.39. Estructura del complejo propuesto (izquierda) y ajuste no lineal con *software* Dynafit para titulación de **TU1** ($3,4 \cdot 10^{-5}$ M) con $Tb(OTf)_3$ monitoreando la intensidad de emisión de las bandas $^5D_4 \rightarrow ^7F_{3-6}$ descontada la línea de base (derecha).

El proceso de transferencia energética se evidencia en los espectros de excitación, si bien la baja intensidad de emisión montada sobre la fluorescencia del ligando indica su pobre eficiencia (*Figura 6.40*). Esto es incluso más evidente para **TU1**, en el que además hay un ligero corrimiento batocrómico de la fluorescencia del ligando, que no varía significativamente en intensidad. El rendimiento cuántico de luminiscencia de este compuesto es menor al 0,1 %, mientras que el de **TU2** es de 0,6 %.

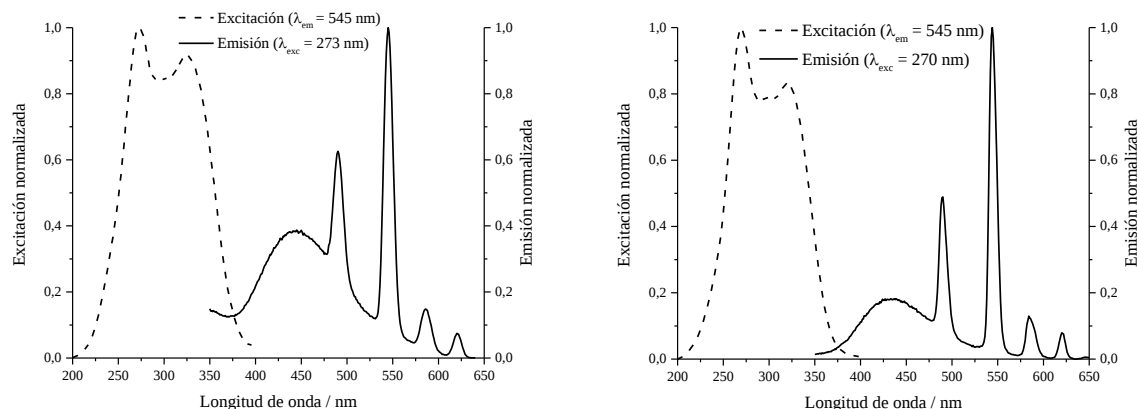


Figura 6.40. Espectros de excitación y emisión de una mezcla 1:1 de **TU1** (izquierda) y **TU2** (derecha) con $\text{Tb}(\text{OTf})_3$.

6.2.4.3. Estudios de la capacidad de **TU3** de formación de complejos de lantánidos

En el caso de **TU3**, los agregados de terbio dieron lugar a espectros con una luminiscencia del lantánido de mucho mayor intensidad que la fluorescencia del ligando (*Figura 6.41*). La emisión alcanza un máximo tras una adición de un equivalente de lantánido, con un aumento con perfil sigmoideo al igual que para **TU2**. Nuevamente se propone que la especie más estable y de mayor emisión es el complejo romboidal 2:2, pero que en defecto de lantánido podría formarse un complejo 1:2.

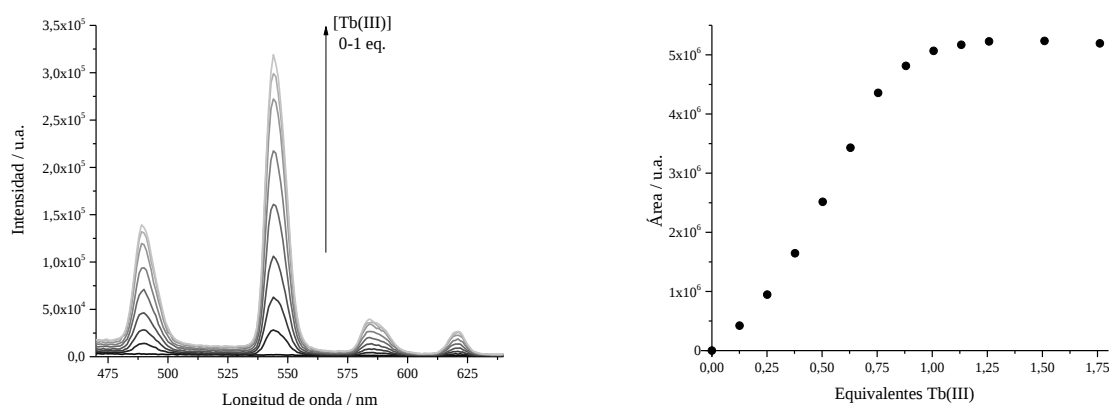


Figura 6.41. Titulación de **TU3** ($3,7 \cdot 10^{-6}$ M) con $\text{Tb}(\text{OTf})_3$. Izquierda: intensidad de emisión en función de la longitud de onda para agregados de 0 a 1 equivalentes de lantánido; derecha: intensidad de emisión integrada de las cuatro bandas $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_{3-6}$ en función del número de equivalentes de $\text{Tb}(\text{III})$ agregado, descontada la línea de base. $\lambda_{\text{exc}} = 315$ nm.

Al igual que en los casos anteriores, el espectro de excitación obtenido observando la emisión en 545 nm muestra la eficiencia del proceso de transferencia de energía desde el ligando al lantánido (*Figura 6.42*). El espectro de emisión muestra la luminiscencia del lantánido montada sobre una pequeña banda de fluorescencia del ligando, que se desplaza hacia el rojo respecto a cuando no se encuentra coordinado. El rendimiento cuántico de luminiscencia del complejo 1:1 es de 3,2 %, en tanto que el tiempo de vida tanto en metanol como metanol deuterado es de 1,0 ms indicando que en el complejo **TU3**:Tb³⁺ tampoco habría moléculas de solvente en la esfera de coordinación del lantánido.

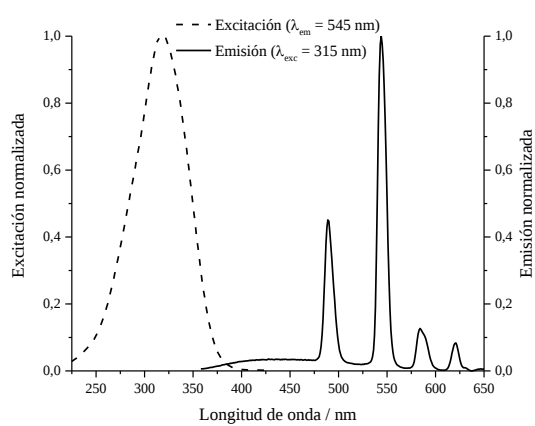


Figura 6.42. Espectros de excitación y emisión de una mezcla 1:1 de **TU3** con Tb(OTf)₃.

Se propone entonces para **TU3** la formación de una estructura de tipo 2:2 análoga a la postulada para **TC1**, **TC2**, **TU1** y **TU2**. De todos modos, con la información con la que se cuenta resulta imposible saber el modo de coordinación exacto del ligando, y por ejemplo en particular si el carboxilato del brazo adicional proveniente del isonitrilo participa de la coordinación. Sí se observa no obstante que la presencia de esta cadena lateral influye sensiblemente tanto sobre el modo de coordinación de la benzanilida como sobre la eficiencia de la sensibilización de la emisión, ya que a diferencia del compuesto relacionado **TC3** en este caso el complejo más favorable es el de relación metal/ligando 1:1 y no 1:2, y el rendimiento cuántico de luminiscencia es alrededor de un orden de magnitud mayor.

6.2.5. Resumen de los resultados obtenidos

La *Tabla 6.5* resume las propiedades fotofísicas más importantes de los compuestos estudiados en este **Capítulo** disueltos en metanol. Las bases de Tröger **T1**, **TA1** y la fenhomacina **TA3** presentan espectros similares a los de los compuestos simples caracterizados en el **Capítulo 5**. Por otro lado, los espectros de las benzanilidas **TC1–TC3** y **TU1–TU3** resultaron fuertemente dependientes del patrón de sustitución de las benzamidas. Los coeficientes de absorptividad molar elevados en todos los casos sugieren la presencia de transiciones de tipo $^1\pi\pi^*$.

Los rendimientos cuánticos de fluorescencia fueron menores al 1 % para todos los compuestos excepto para la base de Tröger sencilla **T1**, evidenciando que la presencia de grupos funcionales flexibles posibilita vías de desactivación no radiativas eficientes. No fue posible determinar los tiempos de vida de fluorescencia de estos compuestos dado sus bajos rendimientos cuánticos, tal como se describió en el **Capítulo** anterior para las bases de Tröger sencillas.

Compuesto	Absorción				Emisión	
	$\lambda_{\text{abs1}} / \text{nm}$	$\varepsilon_1^a / \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{abs2}} / \text{nm}$	$\varepsilon_2^a / \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{F}} / \text{nm}$	$\phi_{\text{F}}^b / \%$
T1	243	$1,2 \cdot 10^4$	267	$1,1 \cdot 10^4$	432	4,6
TA1	254	$1,9 \cdot 10^4$	306	$3,5 \cdot 10^3$	372	0,2
TA3	260	$2,6 \cdot 10^4$	304	$3,3 \cdot 10^3$	351	0,2
TC1	235	$5,8 \cdot 10^4$	287	$2,3 \cdot 10^4$	443	0,9
TC2	257	$2,5 \cdot 10^4$	286	$1,7 \cdot 10^4$	428	0,3
TC3	310	$5,3 \cdot 10^4$	—	—	390	<0,1
TU1	238	$1,5 \cdot 10^4$	—	—	426	<0,1
TU2	256	$1,9 \cdot 10^4$	—	—	410	<0,1
TU3	305	$2,3 \cdot 10^4$	—	—	363	<0,1

Tabla 6.5. Parámetros fotofísicos relevantes de los espectros de absorción y emisión

de **T1**, **TA1**, **TA3**, **TC1**, **TC2**, **TC3**, **TU1**, **TU2** y **TU3** en metanol. λ_{abs1} y λ_{abs2} corresponden a las longitudes de onda de máxima absorción de la banda principal y de la secundaria, respectivamente, λ_{F} es la longitud de onda de máxima emisión y ϕ_{F} es el rendimiento cuántico de fluorescencia. ^a Se estima una incerteza del 3 % asociada a la preparación de soluciones. ^b Se estima una incerteza del 10 %.

Los estudios de coordinación con lantánidos mostraron que todos los compuestos estudiados forman complejos estables, aunque con propiedades luminiscentes dispares. En todos los casos se observó que la sensibilización de la emisión del europio es prácticamente despreciable, mientras que la del terbio fue significativamente mayor. Los resultados obtenidos se recopilan en la *Tabla 6.6*.

Compuesto	M / L ^a	Estequiometría ^b	ϕ_L ^c / %	τ ^c / ms	q ^d	log β ^e
T1	1:2	2:4	21,0	1,4	0	32
TA1	1:2	2:4	0,6	1,1	0	^g
TA3	1:1	^f	1,9	1,2	0	^g
TC1	1:1	2:2	< 0,1	^g	^g	20
TC2	1:1	2:2	< 0,1	^g	^g	18
TC3	1:2	2:4	0,3	^g	^g	^g
TU1	1:1	2:2	< 0,1	^g	^g	19
TU2	1:1	2:2	0,6	^g	^g	^g
TU3	1:1	2:2	3,2	1,0	0	^g

Tabla 6.6. Propiedades relevantes de los complejos de terbio (M) y los ligandos (L) **T1**, **TA1**, **TA3**, **TC1**, **TC2**, **TC3**, **TU1**, **TU2** y **TU3** en metanol. ^a relación del complejo más fuertemente emisor; ^b estequiometría M:L propuesta a partir de información bibliográfica; ^c se estima una incerteza del 10 %; ^d estimado a partir de las determinaciones de tiempo de vida en CH₃OH y CH₃OD; ^e estimado por ajuste no lineal; ^f no se puede predecir; ^g no se pudo determinar.

La base de Tröger dicarboxílica sencilla **T1** resultó la más intensamente luminiscente con un rendimiento cuántico del 21 %, seguida por la amida **TU3** cuyo rendimiento cuántico fue del 3 %. En este último caso se tiene la ventaja adicional de que el espectro de absorción se encuentra más desplazado hacia el rojo, lo que permite tener una buena intensidad de emisión excitando a mayores longitudes de onda. **TA1** y **TA3**, con rendimientos cuánticos algo menores, también presentan espectros de emisión con bandas de luminiscencia claramente marcadas y separadas de la fluorescencia del ligando.

En general la absorción óptima se encontró en torno a los 300 nm, pero para los cuatro compuestos más luminiscentes fue posible observar la emisión del terbio por excitación a 355 nm, lo que permitió determinar los tiempos de vida. Estos valores resultaron del orden del milisegundo, con un máximo de 1,4 ms para **T1**. En ninguno de los cuatro casos analizados se

observó un aumento del tiempo de vida de luminiscencia en el solvente deuterado, de lo que se desprende que no habría moléculas de metanol en la esfera de coordinación del lantánido. La determinación de los tiempos de vida no fue posible para los otros cinco complejos, que por sus bajos rendimientos cuánticos de emisión y/o bajos coeficientes de absortividad molar a esta longitud de onda no permitieron obtener señales de suficiente intensidad.

Las estequiometrías de los complejos más estables y de más intensa luminiscencia se determinaron a través de titulaciones espectrofluorimétricas, arrojando relaciones metal/ligando 1:2 para los ligandos sustituidos en posición *para* **T1**, **TA1** y **TC3** y 1:1 para los sustituidos en *meta* **TC1**, **TC2**, **TU1** y **TU2**. A partir de información bibliográfica sobre complejos de bases de Tröger con metales de transición se propone que estos complejos corresponden a estructuras metalosupramoleculares autoensambladas de tipo romboidal donde cada rombo está compuesto por dos iones terbio en dos de los cuatro vértices y por dos moléculas de ligando, cuyos núcleos diazocínicos ocupan los vértices restantes. Esto daría lugar a complejos 2:2 para los de estequiometría 1:1 (**T1**, **TA1** y **TC3**) y a complejos 2:4 para los de estequiometría 1:2 (**TC1**, **TC2**, **TU1** y **TU2**).

El ligando **TU3** dio lugar a un complejo 1:1 si bien presenta sustitución en *para*, lo que podría estar relacionado con su mayor volumen y la presencia de cadenas laterales que podrían impedir estéricamente la formación de complejos con mayor proporción de ligando (1:2). En el caso de la fenhomacina **TA3** se obtuvo un complejo 1:1 pero, al no tratarse de una base de Tröger y no contar con bibliografía al respecto, resulta más difícil predecir la estructura exacta del mismo.

Las constantes de equilibrio acumulativas de formación de los complejos (β) se estimaron para los casos en los que se observa la aparente presencia de un único compuesto de coordinación, a través de ajustes con el *software* Dynafit. Este procedimiento permitió estudiar el orden de magnitud de estas constantes, que resultó de aproximadamente 10^{19} para los complejos 2:2 y de 10^{32} para el complejo 2:4 formado por **T1**. En los casos restantes también se observaron quiebres marcados al alcanzar la estequiometría de la especie más fuertemente emisora, por lo que se espera que las constantes acumulativas sean de similar magnitud.

6.3. Conclusiones

El trabajo presentado en este **Capítulo** constituye un estudio de las propiedades fotofísicas de los nueve ligandos finales derivados de bases de Tröger sintetizados en los **Capítulos** precedentes, junto con el estudio de la formación de sus compuestos de coordinación de iones lantánidos. En todos los casos se observó que las estrategias elegidas para producir la coordinación de los lantánidos fueron eficientes, obteniendo complejos estables para todos ellos.

En cuanto a la eficiencia de la sensibilización de la emisión, todos los ligandos estudiados mostraron su capacidad de transferir la energía a iones terbio, visualizándose la característica luminiscencia verde por excitación de la antena orgánica. En tanto, la sensibilización de la emisión de europio fue prácticamente despreciable en todos los casos, evidenciando que la energía del estado triplete de los ligandos presenta una energía demasiado alta para ser transferida eficientemente a este ion lantánido.

Por otro lado, del estudio de las distintas familias de bases de Tröger sintetizadas se desprende que el patrón de sustitución y el tamaño de los ligandos define la estequiometría de los complejos formados, postulándose en todos los casos la formación de estructuras romboidales análogas a las reportadas en bibliografía. Fue posible determinar los rendimientos cuánticos de luminiscencia de estos complejos y los tiempos de vida de algunos de ellos, que resultaron del orden del milisegundo y que mostraron que no habría moléculas de solvente en la esfera de coordinación del lantánido.

El ligando más sencillo **T1** resultó el que formó el complejo con terbio más fuertemente luminiscente, evidenciando por un lado que la propia base de Tröger puede actuar como antena y por otro que la incorporación de unidades más elaboradas y flexibles puede facilitar vías de desactivación no radiativas. Las propiedades fotofísicas de los complejos con benzanilidas fueron muy dependientes del patrón de sustitución y de la presencia de cadenas laterales, observándose que si el átomo de nitrógeno no está sustituido la luminiscencia disminuye, lo que podría estar originado por la desactivación provocada por el acoplamiento vibrónico con el enlace N-H⁷¹. Además, en general la sustitución en *meta* de las aminobenzamidas dio lugar a complejos menos luminiscentes que los sustituidos en *para*.

La aminobenzanilida *p*-sustituida con cadenas laterales obtenida por reacción de Ugi **TU3** fue el ligando que dio el complejo con segundo mejor rendimiento cuántico, con la ventaja adicional de permitir la excitación a mayores longitudes de onda. Este resultado evidencia que

la estrategia sintética elegida fue exitosa, y que puede explorarse como vía de obtención de nuevos ligandos con diseños optimizados a partir del análisis realizado.

Por último, se estudió también a la fenhomacina **TA3** en cuanto a su capacidad de formación de complejos con metales de transición, observándose que los nitrógenos del núcleo diazocínico serían capaces de coordinar Cu^{2+} y Zn^{2+} con la asistencia de los brazos acetato centrales. Además, los estudios de desactivación de la luminiscencia del complejo con Tb^{3+} por acción del Cu^{2+} mostraron un comportamiento que estaría originado por la combinación de efectos dinámicos y estáticos.

6.4. Referencias

1. Janicki, R.; Mondry, A.; Starynowicz, P. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *340*, 98–133.
2. Ye, C. H.; Sun, H. L.; Wang, X. Y.; Li, J. R.; Nie, D. B.; Fu, W. F.; Gao, S. J. *Solid State Chem.* **2004**, *177* (10), 3735–3742.
3. Ramya, A. R.; Reddy, M. L. P.; Cowley, A. H.; Vasudevan, K. V. *Inorg. Chem.* **2010**, *49* (5), 2407–2415.
4. Souza, E. R.; Monteiro, J. H. S. K.; Mazali, I. O.; Sigoli, F. A. *J. Lumin.* **2016**, *170*, 520–527.
5. Fiedler, T.; Hilder, M.; Junk, P. C.; Kynast, U. H.; Lezhnina, M. M.; Warzala, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, No. 2, 291–301.
6. Hilder, M.; Lezhnina, M.; Cole, M. L.; Forsyth, C. M.; Junk, P. C.; Kynast, U. H. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2011**, *217* (1), 76–86.
7. Hou, G.; Li, H.; Li, W.-Z.; Yan, P.; Su, X.; Li, G. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13* (8), 3374–3380.
8. Latva, M.; Takalo, H.; Mikkala, V.-M.; Matachescu, C.; Rodriguez-Ubis, J. C.; Kankare, J. *J. Lumin.* **1997**, *75*, 149–169.
9. Halpern, A. M.; Ramachandran, B. R. *Photochem. Photobiol.* **1995**, *62* (4), 686–691.
10. Yan, B.; Zhang, H.; Wang, S.; Ni, J. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **1998**, *116* (3), 209–214.
11. Tsuchiya, T.; Kikuchi, A.; Oguchi-Fujiyama, N.; Miyazawa, K.; Yagi, M. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2015**, *14* (4), 807–814.
12. Matsui, K.; Morita, H.; Nishi, N.; Kinoshita, M.; Nagakura, S. *J. Chem. Phys.* **1980**, *73*

- (11), 5514–5520.
13. Yu, M.; Wang, X.; Hu, M. *J. Coord. Chem.* **2015**, 68 (3), 520–528.
 14. Li, X.; Fan, X.; Huang, K.; Liu, H.; Zhao, Y.; Wei, Y.; Liu, C.; Xu, Y.; Noda, I.; Wu, J. *J. Mol. Struct.* **2014**, 1069 (1), 127–132.
 15. Peterson, K. L.; Margherio, M. J.; Doan, P.; Wilke, K. T.; Pierre, V. C. *Inorg. Chem.* **2013**, 52 (16), 9390–9398.
 16. Song, Y.; Yan, B.; Chen, Z. *J. Coord. Chem.* **2005**, 58 (8), 647–652.
 17. Tsaryuk, V.; Vologzhanina, A.; Zhuravlev, K.; Kudryashova, V.; Szostak, R.; Zolin, V. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2014**, 285, 52–61.
 18. Li, Y.; Yan, B. *Microporous Mesoporous Mater.* **2010**, 128 (1–3), 62–70.
 19. Wang, Q.; Yan, B. *J. Mater. Chem.* **2004**, 14 (15), 2450–2454.
 20. Ulatowski, F.; Dabrowa, K.; Bałakier, T.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (5), 1746–1756.
 21. Brynn Hibbert, D.; Thordarson, P. *Chem. Commun.* **2016**, 52 (87), 12792–12805.
 22. William De, W. H.; Sudnick, D. R.; Horrocks, W. D. J.; Sudnick, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101 (2), 334–340.
 23. Holz, R. C.; De Horrocks, W. W.; Chang, C. A.; Horrocks, W. D. J.; Chang, C. A. *Inorg. Chem.* **1991**, 30 (17), 3270–3275.
 24. Elhabiri, M.; Hamacek, J.; Bünzli, J. C. G.; Albrecht-Gary, A. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, No. 1, 51–62.
 25. Piguet, C.; Bünzli, J.-C. G. In *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*; Elsevier B.V, **2010**; Vol. 40, pp 301–553.
 26. Cable, M. L.; Levine, D. J.; Kirby, J. P.; Gray, H. B.; Ponce, A. *Luminescent lanthanide sensors*; **2011**; Vol. 63.
 27. Brunet, E.; Juanes, O.; Rodríguez-Ubis, J. *Curr. Chem. Biol.* **2007**, 1 (1), 11–39.
 28. Armelao, L.; Quici, S.; Barigelletti, F.; Accorsi, G.; Bottaro, G.; Cavazzini, M.; Tondello, E. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 254 (5–6), 487–505.
 29. Bünzli, J. C. G. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, 293–294, 19–47.
 30. Chauvin, A. S.; Gummy, F. **2004**, No. October 2012, 517–532.
 31. Petoud, S.; Cohen, S. M.; Bünzli, J. C. G.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (44), 13324–13325.
 32. Brunet, E.; Juanes, O.; Sedano, R.; Rodríguez-Ubis, J. C. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, 1 (8), 613–618.

33. Ramya, A. R.; Sharma, D.; Natarajan, S.; Reddy, M. L. P. *Inorg. Chem.* **2012**, 51 (16), 8818–8826.
34. Kiehne, U.; Weilandt, T.; Lützen, A. *European J. Org. Chem.* **2008**, No. 12, 2056–2064.
35. Kiehne, U.; Lützen, A. *European J. Org. Chem.* **2007**, No. 34, 5703–5711.
36. Steel, P. J.; McMorran, D. A. *Chem. - An Asian J.* **2018**, 2 (i), 1098–1101.
37. O’Keefe, B. J.; Steel, P. J. *Inorg. Chem. Commun.* **1998**, 1 (4), 147–149.
38. McMorran, D. A.; Steel, P. J. *Angew. Chemie Int. Ed.* **1998**, 37 (23), 3295–3297.
39. Vasdev, R. A. S.; Gaudin, L. F.; Preston, D.; Jogy, J. P.; Giles, G. I.; Crowley, J. D. *Front. Chem.* **2018**, 6 (November), 0–8.
40. Vasdev, R. A. S.; Preston, D.; Crowley, J. D. *Chem. - An Asian J.* **2017**, 12 (19), 2513–2523.
41. Kai, S.; Martí-Centelles, V.; Sakuma, Y.; Mashiko, T.; Kojima, T.; Nagashima, U.; Tachikawa, M.; Lusby, P. J.; Hiraoka, S. *Chem. - A Eur. J.* **2018**, 24 (3), 663–671.
42. Kai, S.; Maddala, S. P.; Kojima, T.; Akagi, S.; Harano, K.; Nakamura, E.; Hiraoka, S. *Dalt. Trans.* **2018**, 47 (10), 3258–3263.
43. Hiraoka, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2018**, 91 (6), 957–978.
44. Wang, P.; Ma, J. P.; Dong, Y. Bin. *Chem. - A Eur. J.* **2009**, 15 (40), 10432–10445.
45. Dong, Y.; Wang, P.; Ma, J.; Zhao, X.; Wang, H.; Tang, B.; Huang, R.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (16), 4872–4873.
46. Yuan, R.; Li, M.; Xu, J.; Huang, S.; Zhou, S.; Zhang, P.; Liu, J.; Wu, H. *Tetrahedron* **2016**, 72 (27–28), 4081–4084.
47. Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40 (3), 1305–1323.
48. Hamacek, J.; Borkovec, M.; Piguet, C. *Dalt. Trans.* **2006**, 60 (12), 1473.
49. Arppe, R.; Kofod, N.; Junker, A. K. R.; Nielsen, L. G.; Dallerba, E.; Just Sørensen, T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 2017 (44), 5246–5253.
50. Sørensen, T. J.; Thompson, A. L.; Junker, A. K. R.; Hill, L. R.; Faulkner, S. *Dalt. Trans.* **2018**, 47 (14), 4794–4803.
51. Berlman, I. B. *Handbook of Fluorescence Spectra of Aromatic Molecules*, 2da ed.; Academic Press, **1971**.
52. Goldberg, Y.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (3), 369–372.
53. Hampton, C. S.; Harmata, M. *Tetrahedron* **2016**, 72 (40), 6064–6077.
54. Hussain, M. S.; Saeed-ur-Rehman. *Zeitschrift für Naturforsch.* **1978**, 67–74.
55. Hussain, M. S.; Saeed-ur-Rehman. *Inorganica Chim. Acta* **1982**, 60, 231–238.

56. Mereshchenko, A. S.; Pal, S. K.; Karabaeva, K. E.; El-Khoury, P. Z.; Tarnovsky, A. N. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116* (11), 2791–2799.
57. Du, M.; Bu, X. H. *J. Mol. Struct.* **2004**, *692* (1–3), 195–199.
58. Jimeno, L.; Alkorta, I.; Anderson, J. E.; Claramunt, R. M.; Lavandera, J. L. *New J. Chem.* **1998**, 1079–1083.
59. Turel, M.; Duerkop, A.; Yegorova, A.; Scripinets, Y.; Lobnik, A.; Samec, N. *Anal. Chim. Acta* **2009**, *644* (1–2), 53–60.
60. McMahon, B. K.; Gunnlaugsson, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (41), 5406–5410.
61. Zhang, L.; Tan, C.; Wang, Q.; Zhang, C. C. *Photochem. Photobiol.* **2011**, *87* (5), 1036–1041.
62. Zheng, Y.; Zhang, W.; Tan, C.; Zheng, S.; Wang, Q.; Cai, S. *J. Fluoresc.* **2010**, *21* (3), 1117–1122.
63. Wang, Q.; Tan, C. *Anal. Chim. Acta* **2011**, *708* (1–2), 111–115.
64. Eliseeva, S. V.; Golovach, I. P.; Liasotskyi, V. S.; Antonovich, V. P.; Petoud, S.; Meshkova, S. B. *J. Lumin.* **2016**, *171*, 191–197.
65. Sakamoto, M.; Manseki, K.; Kawa, H. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *219–221*, 379–414.
66. Joseph R. Lakowicz. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3ra ed.; Springer International Publishing, **2006**.
67. Dalla Favera, N.; Kiehne, U.; Bunzen, J.; Hytteballe, S.; Lützen, A.; Piguet, C. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49* (1), 125–128.
68. Ercolani, G.; Schiaffino, L. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (8), 1762–1768.
69. Perlmutter-Hayman, B. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19* (3), 90–96.
70. Cotter, D.; Dodder, S.; Klimkowski, V. J.; Hopkins, T. A. *Chirality* **2019**, *31*, 301–311.
71. Beeby, A.; Clarkson, I. M.; Dickins, R. S.; Faulkner, S.; Parker, D.; Royle, L.; de Sousa, A. S.; Williams, J. A. G.; Woods, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, *2* (3), 493–504.

CAPÍTULO 7

Consideraciones finales

La búsqueda de complejos luminiscentes de lantánidos resulta un objetivo de gran actualidad e interés, dadas las numerosas propiedades ópticas únicas de los iones lantánidos y sus potenciales aplicaciones en diversos campos, desde el desarrollo de sensores y ensayos útiles en el área biomédica hasta su incorporación en materiales tecnológicos de última generación.

El trabajo realizado en la presente Tesis doctoral representa un avance en este sentido, al constituir el primer estudio de la construcción de ligandos orgánicos con miras a la preparación de complejos luminiscentes de lantánidos empleando bases de Tröger como andamio fundamental. El núcleo dibenzodiazocínico de estos compuestos presenta una geometría distintiva en forma de “V”, que permitió diseñar sistemas moleculares con disposiciones espaciales únicas. Además, la facilidad de preparación del esqueleto de la base de Tröger y la posibilidad de diversas funcionalizaciones, incluso en el propio puente endometileno, abre la puerta no sólo a nuevos desarrollos sintéticos sino también a su incorporación en estructuras tridimensionales y en distintos materiales.

Los objetivos de esta Tesis se cumplieron en sus tres principales facetas, que consistieron en la preparación de los potenciales ligandos, en la evaluación de su capacidad de formación de complejos luminiscentes de lantánidos y en la profundización del estudio de las propiedades de las bases de Tröger obtenidas como intermediarios sintéticos.

La facilidad de preparación de las bases de Tröger, su estabilidad química y su versatilidad frente a la funcionalización resultó crucial para el desarrollo de los potenciales ligandos. En particular, se escogió la síntesis de amidas como una herramienta clave para unir distintos bloques elementales complejos, dada la estabilidad de estos enlaces y la variedad de condiciones experimentales posibles para su preparación. El acoplamiento directo entre ácidos carboxílicos y aminas fue la primera vía abordada, ensayando la utilización de agentes activantes de distinto tipo con el objetivo de hallar condiciones de reacción adecuadas.

La segunda estrategia elegida para la formación de amidas fue la reacción multicomponente de Ugi, una vía suave que tolera la presencia de diversos grupos funcionales y que resulta compatible con los principios fundamentales de la química verde, y que permitió alcanzar productos de gran complejidad y elevado peso molecular de forma simple y directa y con buenos rendimientos.

La RMC de Ugi también se exploró en cuanto a su versatilidad y potencialidad en la construcción de bibliotecas de ligandos, obteniéndose la mayoría de los productos buscados. Una optimización de las condiciones experimentales y una profundización del uso de esta

estrategia sintética resulta entonces promisorio, ya que permitiría simultáneamente la incorporación de varios grupos funcionales, como por ejemplo nuevas antenas que produzcan una eficiente sensibilización de la emisión de los lantánidos. En este contexto, se mostró que la base de Tröger puede actuar no sólo como amina sino también como isonitrilo, y se espera que también pueda participar de la RMC de Ugi como ácido carboxílico, generando estructuras relacionadas pero con distinta conectividad y geometría.

El diseño de los diversos ligandos multipodales se realizó contemplando como aspectos centrales el modo de coordinación de los lantánidos y la eficiencia de la sensibilización de su emisión. Las estrategias escogidas resultaron exitosas, obteniéndose en todos los casos complejos estables y en varios de ellos –los que fue posible analizar– con el lantánido protegido del solvente por el ligando, reduciendo la desactivación de la luminiscencia.

La elección de ensayar unidades de tipo aminobenzoato, fenilendiamina o benzanilida como antena para producir la sensibilización de la emisión de iones lantánidos también resultó adecuada. Las primeras dos estructuras, como se preveía a partir de lo reportado en la literatura, dieron lugar a complejos luminiscentes de terbio pero no de europio. En tanto, este estudio fue el primero en el que se emplearon benzanilidas, observándose que los compuestos con grupos NH no dan lugar a compuestos de coordinación luminiscentes, pero los ligandos N-sustituídos pueden resultar promisorios en complejos de terbio. En particular, se evidenció además que la sustitución en posición *para* favorece la transferencia energética hacia el lantánido respecto a la posición *meta*, lo que se vincula a la energía del estado triplete del ligando.

Si bien los rendimientos cuánticos no fueron muy elevados en la mayoría de los casos, los estudios realizados sirven como punto de partida en el diseño de nuevos ligandos. Fue posible por un lado racionalizar la capacidad de formación de complejos luminiscentes de terbio pero no de europio a partir de los niveles energéticos de los estados excitados electrónicos de los ligandos, en tanto que también los modos de coordinación fueron analizados. Se propusieron en general estructuras metalosupramoleculares autoensambladas, a partir de los resultados obtenidos, de la geometría de los ligandos y de información reportada en la literatura de compuestos de coordinación.

Se verificó que el modo de coordinación de los derivados de bases de Tröger está directamente relacionado con su geometría espacial tanto en el caso de iones lantánidos como en el de metales de transición. En este último caso, se observó que la pérdida del puente endometileno para dar lugar a fenhomacinas no sólo genera la presencia de conformaciones variadas sino que además promueve la inclusión de metales de transición dentro del ciclo

diazocínico central. Los estudios de desactivación de la luminiscencia en el complejo de terbio/fenhomacina por acción del cobre abren también la puerta al desarrollo de sensores para determinar la concentración de metales.

A partir de estos resultados se concluye entonces que las bases de Tröger representan una plataforma interesante a considerar en la construcción de complejos luminiscentes de lantánidos. La metodología sintética utilizada podría ser adaptada entonces en una etapa superadora del diseño eligiendo las antenas y unidades coordinantes óptimas para amplificar la luminiscencia de cada lantánido de interés. En este contexto, resulta relevante tener en cuenta que la incorporación de nuevas subunidades, tanto coordinantes como cromofóricas, puede resultar contraproducente al disminuir la rigidez de la estructura y favorecer vías de desactivación no radiativas de los estados excitados de los lantánidos.

Por otro lado, las estrategias sintéticas desarrolladas comprendieron la preparación de bases de Tröger más sencillas como bloques fundamentales, dando lugar a compuestos que resultan interesantes en sí mismos como sujetos de estudio. Se analizaron entonces las propiedades espectroscópicas de los compuestos con sustituyentes amina, isonitrilo y formamida, hallando en los primeros dos casos un efecto solvatoocrómico significativo en la fluorescencia favorecido fundamentalmente por la presencia de grupos isociano. En cuanto a la formamida, el enlace amida actuó en la práctica como sonda para evidenciar efectos anisotrópicos de largo alcance en la molécula, observándose por RMN la influencia de la conformación de cada amida sobre núcleos a más de diez enlaces de distancia.

Como se describió a lo largo de la presente Tesis, un trabajo de esta naturaleza requirió múltiples abordajes y técnicas experimentales, contemplando inicialmente el diseño de los compuestos deseados, el análisis de su reactividad química y la utilización de herramientas de síntesis orgánica, purificación y elucidación estructural, para luego incorporar estudios fisicoquímicos y de la química de coordinación.

En lo que respecta a los métodos instrumentales empleados, se utilizaron técnicas espectroscópicas de distinta naturaleza, tales como resonancia magnética nuclear y espectroscopías de absorción y emisión estacionaria y resuelta en el tiempo, tanto en la escala de tiempo del nanosegundo (TCSPC) como del milisegundo (láser pulsado Nd:YAG). Se realizaron también análisis conformacionales cuando fue pertinente, incluyendo para ello cálculos teóricos y estudios de RMN dinámico, y se aplicó por primera vez la determinación del parámetro CP3 para realizar la asignación de las señales de RMN experimentales de dos confórmeros a dos estructuras candidatas predichas teóricamente.

Finalmente, vale destacar que este trabajo de Tesis constituye no sólo un estudio que integra distintas disciplinas dentro de la química, sino que a su vez representa un punto de partida interesante para desarrollos futuros. Resulta posible entonces por un lado una profundización en el estudio de los compuestos sintetizados, y por otro la modificación de las estrategias sintéticas con el objetivo de obtener nuevos y mejores complejos luminiscentes de lantánidos. Además, estos sistemas –tanto los ya desarrollados como los futuros– podrían ser empleados como ladrillos fundamentales en la construcción de materiales híbridos luminiscentes, cuya estructura permita su aplicación en diversos campos de la tecnología.

CAPÍTULO 8

Detalles experimentales

8.1. Síntesis y caracterización de compuestos orgánicos

8.1.1. Consideraciones sintéticas generales y métodos de elucidación estructural

Todos los reactivos y solventes fueron adquiridos de proveedores comerciales y empleados sin purificaciones adicionales, con la excepción de hexano, ciclohexano, éter de petróleo y acetato de etilo que siempre se destilaron previo a su uso y de tetrahidrofurano y diclorometano que se destilaron cuando resultó necesario. Los análisis por cromatografía en capa delgada (CCD) se efectuaron empleando placas de sílica gel 60 F254 (Merck) soportadas sobre aluminio (0,2 mm de espesor) empleando distintos sistemas de solventes, y visualizando las señales ya sea bajo luz UV (254 o 366 nm) o bien con reveladores químicos como ácido fosfomolibdico, ácido sulfúrico, reactivo de Dragendorff y verde de bromocresol. Para las columnas cromatográficas se empleó como fase estacionaria sílica gel 60 (230–400 mesh, Merck) y los solventes de desarrollo que se indican en cada caso. Las purificaciones por HPLC se realizaron utilizando una bomba JASCO PU 980, columna semipreparativa C-18 Beckman Ultrasphere ODS 5 μm de 10 mm x 25 cm y detección a 285 nm con un equipo SpectraSystem UV2000. Los puntos de fusión se determinaron con un equipo Fisher-Johns.

Se obtuvieron espectros de RMN ^1H y ^{13}C en diversos solventes (CDCl_3 , CD_3CN , CD_3OD , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, D_2O , DMF-d_7 y DMSO-d_6) e instrumentos (frecuencias de 200, 300, 400, 500 y 600 MHz para ^1H), y se los suplementó con experimentos bidimensionales tales como COSY (*correlation spectroscopy*), HSQC-DEPT (*multiplicity-edited heteronuclear single quantum coherence – distortionless enhancement by polarization transfer*), HMBC (*heteronuclear multiple bond correlation*) y NOESY (*nuclear Overhauser effect correlation spectroscopy*) para permitir la asignación de las señales. Los experimentos NOESY fueron denominados como EXSY (*exchange spectroscopy*) cuando el objetivo fue estudiar el intercambio químico.

Los espectros de RMN 200 MHz a 25°C fueron registrados a 200,13 MHz para ^1H con un espectrómetro Bruker AC 200. Los espectros de RMN 300 MHz a 25°C fueron registrados a 300,18 MHz para ^1H con un espectrómetro Bruker Fourier con una sonda con gradiente Z de 5 mm. Los espectros de RMN 400 MHz a temperatura variable (25 °C – 80 °C) fueron registrados a 400,13 MHz con un espectrómetro Bruker Avance III equipado con una sonda

BBO+. Los espectros de RMN 500 MHz a 25°C fueron registrados a 500,13 MHz para ^1H con un espectrómetro Bruker Avance II 500 equipado con una sonda BBFO+ o bien con un espectrómetro Bruker Avance Neo 500 equipado con una sonda BBFO. Los espectros de RMN 600 MHz a 25°C fueron registrados a 599,90 MHz para ^1H con un espectrómetro Bruker 600 MHz equipado con una sonda Smartprobe 5mm.

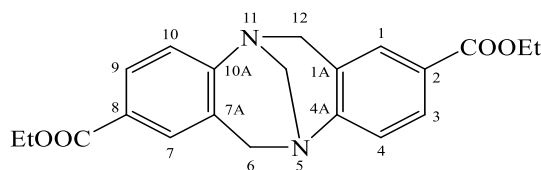
Los espectros de RMN fueron procesados empleando el *software* MestReNova. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en ppm relativos al tetrametilsilano (TMS) como estándar interno, y las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz. Los patrones de partición de señales se abrevian de la siguiente manera: singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (c), multiplete (m), doble doblete (dd), doble triplete (dt), doble doble doblete (ddd), singulete ancho (s.a.), doblete ancho (d.a.), señal compleja (s.c., mezcla de señales de diferentes conformeros o diasterómeros que no pueden ser integradas por separado). Las señales de los núcleos químicamente equivalentes de bases de Tröger disimétricas se indican separados por una barra (ej. H-1/7).

Se obtuvieron espectros de masa de alta resolución por ionización de electrospray (HR-ESI) en modos positivo y negativo empleando un espectrómetro Bruker micrOTOF-Q II o bien un espectrómetro Bruker MaXis UHR-QTOF 4 GHz. Se utilizaron temperaturas de desolvatación de 200 °C y voltajes de 4,0–4,5 kV en modo positivo y 3,0–4,0 kV en modo negativo.

Los reactivos y solventes se nombraron según sus denominaciones comerciales, mientras que los compuestos sintetizados se nombraron cuando resultó relevante según nomenclatura IUPAC utilizando el *software* ChemDraw. En el **Apéndice 8.5** se presentan las estructuras de los derivados de bases de Tröger sintetizados.

8.1.2. Técnicas sintéticas experimentales y caracterización de los compuestos obtenidos en el Capítulo 2

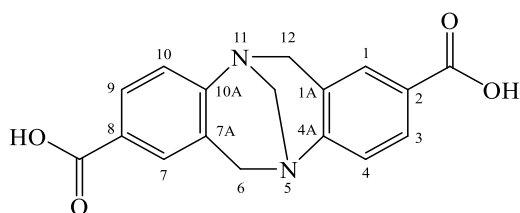
• 2,8-dicarboxilato-6H,12H-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocina de dietilo T2



Se disolvió 4-aminobenzoato de etilo (1,99 g, 12,0 mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml), realizando el agregado del reactivo lentamente sobre el solvente en agitación y en baño de hielo. Se agregó posteriormente paraformaldehído (0,83 g, 27,7 mmol) en pequeñas porciones, y se permitió que el sistema alcanzara la temperatura ambiente. Se dejó reaccionar 48 horas en atmósfera inerte, y luego se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó a neutralidad con NaHCO_3 ss, luego con agua y finalmente se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se obtuvieron 2,05 g (93 %) de un sólido amarillo claro que se encontraba aceptablemente puro por análisis de RMN como para continuar con el siguiente paso de reacción. Una posterior purificación por columna cromatográfica en sílica gel (hexano : acetato de etilo) permitió obtener un producto blanco que mostró las mismas propiedades espectroscópicas que las descriptas previamente¹.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (dd, 2 H, $J_{3,4/9,10} = 8,5$ Hz, $J_{1,3/7,9} = 1,9$ Hz, H-3/9), 7,64 (d, 2 H, $J_{1,3/7,9} = 1,9$ Hz, H-1/7), 7,18 (d, 2 H, $J_{3,4/9,10} = 8,5$ Hz, H-4/10), 4,75 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 16,6$ Hz, H-6/12_{exo}), 4,33 (s, 2 H, NCH_2N), 4,31 (c, 4 H, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7,1$ Hz, CH_2CH_3), 4,27 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 16,6$ Hz, H-6/12_{endo}), 1,34 (t, 6 H, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7,1$ Hz, CH_2CH_3). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 166,1 (CO), 152,3 (C-4A/10A), 128,8 (C-3/9), 128,8 (C-1/7), 127,4 (C-1A/7A), 126,1 (C-2/8), 124,8 (C-4/10), 66,7 (NCH_2N), 60,8 (CH_2CH_3), 58,7 (C-6/12), 14,3 (CH_2CH_3). HRMS ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4^+$: 367,1652, hallado: 367,1652. Punto de fusión: 152–153 °C

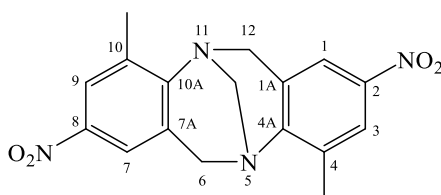
• **Ácido 6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocino-2,8-dicarboxílico T1**



Se suspendió el diéster **T2** (0,39 g, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) y se agregó una solución de hidróxido de litio (0,19 g, 8,0 mmol) en agua (20 ml). La suspensión se calentó a reflujo por 8 horas y posteriormente se redujo el volumen de solvente a presión reducida y se llevó a pH 2 por agregado de ácido clorhídrico 1 M. Se agitó la mezcla resultante por treinta minutos en baño de hielo, tras lo cual se filtró el sólido blanco precipitado obteniéndose 0,33 g de producto (100 %). Las propiedades espectroscópicas coincidieron con las previamente descriptas^{2,3}.

RMN ^1H (500 MHz, $\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$) δ 7,76 (dd, 2 H, $J_{3,4/9,10} = 8,4$ Hz, $J_{1,3/7,9} = 2,0$ Hz, H-3/9), 7,56 (d, 2 H, $J_{1,3/7,9} = 2,0$ Hz, H-1/7), 7,30 (d, 2 H, $J_{3,4/9,10} = 8,4$ Hz, H-4/10), 4,79 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 16,9$ Hz, H-6/12_{exo}), 4,43 (s, 2 H, NCH_2N), 4,39 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 16,9$ Hz, H-6/12_{endo}). RMN ^{13}C (125 MHz, $\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$) δ 174,8 (C=O), 148,2 (C-4A/10A), 132,8 (C-2/8), 128,4 (C-3/9), 128,1 (C-1/7), 126,8 (C-1A/7A), 124,3 (C-4/10), 65,2 (NCH_2N), 57,6 (C-6/12). HRMS ESI: m/z $[\text{M-H}]^-$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4^-$: 309,0881, hallado: 309,0883. Punto de fusión: >240 °C

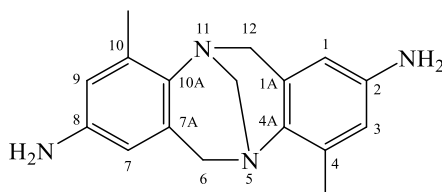
• **4,10-dimetil-2,8-dinitro-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina T3**



Se disolvió 2-metil-4-nitroanilina (10,0 g, 0,066 mol) en ácido trifluoroacético (80 ml), realizando el agregado del reactivo lentamente sobre el solvente en agitación y en baño de hielo. Se agregó posteriormente paraformaldehído (4,77 g, 0,16 mol) en pequeñas porciones, y luego se permitió que el sistema alcanzara la temperatura ambiente. Se dejó reaccionar 48 horas en atmósfera inerte, y luego se vertió en agua. Se basificó la suspensión resultante hasta pH 9 con hidróxido de sodio 20 % y el sólido resultante se filtró y se resuspendió en acetona caliente por 20 minutos. La suspensión se dejó enfriar y se almacenó por 16 horas a -20 °C, tras lo que se filtró el sólido amarillo obteniendo 9,79 g (87 %). El sólido obtenido se encontraba puro por análisis de RMN como para continuar con el siguiente paso de reacción. El compuesto mostró las mismas propiedades espectroscópicas que las descriptas previamente⁴.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (s, 2 H, H-3/9), 7,82 (s, 2 H, H-1/7), 4,68 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 17,3$ Hz, H-6/12_{exo}), 4,37 (s, 2 H, NCH_2N), 4,32 (d, 2 H $J_{\text{endo,exo}} = 17,3$ Hz, H-6/12_{endo}), 2,48 (s, 6 H, CH_3). RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO-d_6) δ 152,5 (C-4A/10A), 143,2 (C-2/8), 135,0 (C-4/10), 129,8 (C-1A/7A), 123,9 (C-1/7), 120,8 (C-3/9), 66,6 (NCH_2N), 54,5 (C-6/12), 17,3 (CH_3). HRMS ESI: m/z $[\text{M+H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4^+$: 341,1244, hallado: 341,1259. Punto de fusión: >240 °C

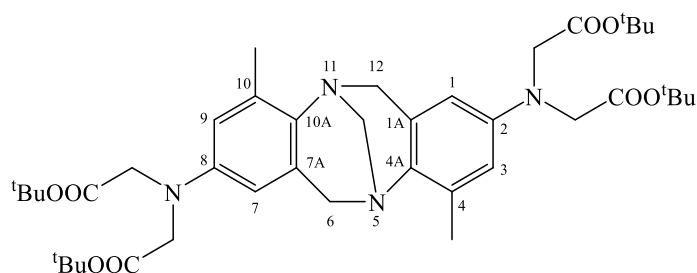
• **4,10-dimetil-2,8-diamino-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina T4**



Se suspendió el compuesto dinitrado **T3** (1,44 g, 4,2 mmol) en etanol absoluto (52 ml) y se agregó hierro en polvo (4,76 g, 0,085 mol) y ácido acético glacial (7,0 ml, 0,12 mmol), y se calentó a reflujo la suspensión por 18 horas en atmósfera inerte. Posteriormente se diluyó con agua y se filtró, y la solución resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ss, luego con agua y finalmente se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se obtuvieron 1,18 g (99%) de un sólido amarillo claro que se encontraba puro por análisis de RMN y que mostró las mismas propiedades espectroscópicas que las descritas previamente, por lo que se empleó en el siguiente paso de reacción sin purificaciones adicionales⁴.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 6,41 (d, 2 H, $J_{1,3/7,9} = 2,0$ Hz, H-3/9), 6,09 (d, 2 H, $J_{1,3/7,9} = 2,0$ Hz, H-1/7), 4,45 (d, 2 H, $J_{endo,exo} = 16,7$ Hz, H-6/12_{exo}), 4,27 (s, 2 H, NCH₂N), 3,80 (d, 2 H, $J_{endo,exo} = 16,7$ Hz, H-6/12_{endo}), 3,37 (s.a., 4 H, NH), 2,31 (s, 6 H, CH₃). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ 142,3 (C-2/8), 137,7 (C-4A/10A), 133,8 (C-4/10), 129,0 (C-1A/7A), 116,3 (C-3/9), 110,4 (C-1/7), 68,1 (NCH₂N), 55,4 (C-6/12), 17,0 (CH₃). HRMS ESI: m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₁N₄⁺: 281,1761, hallado: 281,1759. Punto de fusión: 230–231 °C

• **Compuesto TA2**

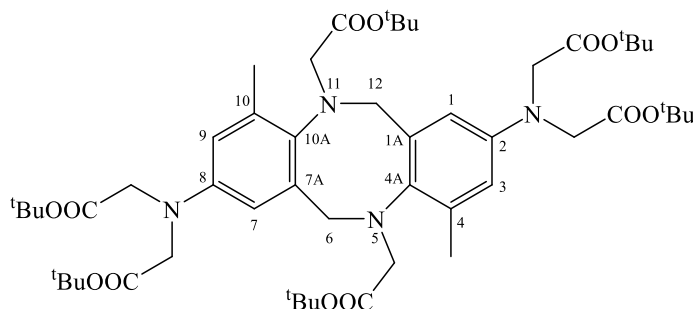


A una solución de la diamina **T4** (1,53 g, 5,5 mmol) y diisopropiletilamina (4,8 ml, 28 mmol) en acetonitrilo (65 ml) se agregó bromoacetato de *t*-butilo (4,9 ml, 33 mmol), y se calentó a reflujo por 4 días en atmósfera inerte. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica en sílica gel

(hexano : acetato de etilo) obteniendo 1,80 g (45%) de un compuesto amarillo claro que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 6,30 (d, 2 H, $J_{1,3/7,9} = 2,9$ Hz, H-3/9), 5,95 (d, 2 H, $J_{1,3/7,9} = 2,9$ Hz, H-1/7), 4,45 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 16,7$ Hz, H-6/12_{exo}), 4,25 (s, 2H, NCH_2N), 3,87–3,94 (m, 8 H, NCH_2COO), 3,81 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 16,7$ Hz, H-6/12_{endo}), 2,32 (s, 6 H, Ar- CH_3), 1,43 (s, 18 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ 170,5 (CO), 144,4 (C-2/8), 137,3 (C-4A/10A), 133,4 (C-4/10), 128,9 (C-1A/7A), 113,7 (C-3/9), 107,9 (C-1/7), 81,5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 68,0 (NCH_2N), 55,6 (C-6/12), 54,6 (NCH_2COO), 28,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 17,5 (Ar- CH_3). HRMS ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{61}\text{N}_4\text{O}_8^+$: 737,4484, hallado: 737,4488. Punto de fusión: 179–180 °C

• Compuesto TA4

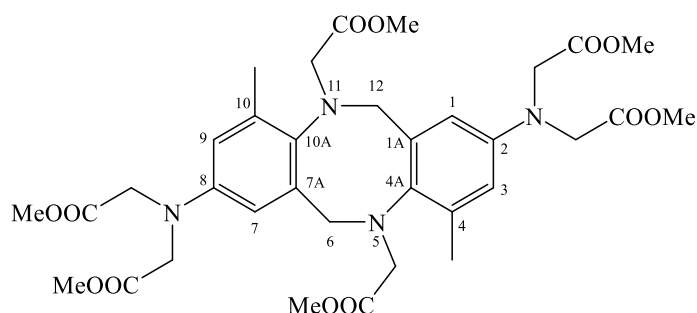


A una solución de la diamina **T4** (0,60 g, 2,1 mmol) y diisopropiletilamina (3,0 ml, 17 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se agregó yoduro de sodio (0,41 g, 2,7 mmol) y bromoacetato de *t*-butilo (3,0 ml, 20 mmol), y se calentó a reflujo por 4 días en atmósfera inerte. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (hexano : acetato de etilo) obteniendo 1,44 g (70%) de un compuesto amarillo claro que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 6,32 (d, 0,84 H, $J_{1,3/7,9-S} = 2,4$ Hz, H-3/9, S), 6,28 (d, 1,16 H, $J_{1,3/7,9-T} = 2,1$ Hz, H-3/9, T), 6,23 (d, 0,84 H, $J_{1,3/7,9-S} = 2,4$ Hz, H-1/7, S), 6,18 (d, 1,16 H, $J_{1,3/7,9-T} = 2,1$ Hz, H-1/7, T), 4,62 (d, 1,16 H, $J_{A,B-T} = 14,3$ Hz, H-6/12_A, T), 4,19 (d, 0,84 H, $J_{A,B-S} = 15,6$ Hz, H-6/12_A, S), 4,14 (d, 1,16 H, $J_{A,B-T} = 14,3$ Hz, H-6/12_B, T), 4,05 (d, 0,84 H, $J_{A,B-S} = 15,6$ Hz, H-6/12_B, S), 4,04–3,87 (s.c., 8 H, $\text{N}_e\text{-CH}_2$), 3,64 (d, 0,84 H, $J_{A,B-S} = 16,9$ Hz, $\text{N}_c\text{-CH}_{A,B}$, S), 3,49–3,31 (m, 2,32 H, $\text{N}_c\text{-CH}_2$, T), 3,27 (d, 0,84 H, $J_{A,B-S} = 17,0$ Hz, $\text{N}_c\text{-CH}_{B,A}$, S), 2,31 (s, 2,52 H, Ar- CH_3 , S), 2,18 (s, 3,48 H, Ar- CH_3 , T), 1,51–1,41 (s.c., 54 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Relación T/S: 58:42. RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 171,7 (C_cO , S), 171,1 (C_cO , T),

170,5 ($\underline{\text{C}}_{\text{eO}}$, T), 170,4 ($\underline{\text{C}}_{\text{eO}}$, S), 145,4 (C-2/8, S), 144,0 (C-2/8, T), 143,3 (C-4A/10A, S), 140,6 (C-1A/7A, S), 139,6 (C-4A/10A, T), 138,5 (C-4/10, S), 135,1 (C-4/10, T), 133,4 (C-1A/7A, T), 115,0 (C-3/9, T), 113,3 (C-1/7, T), 113,3 (C-3/9, S), 112,7 (C-1/7, S), 81,5 ($\underline{\text{C}}_{\text{e}}(\text{CH}_3)_3$, S), 81,4 ($\underline{\text{C}}_{\text{e}}(\text{CH}_3)_3$, T), 80,5 ($\underline{\text{C}}_{\text{c}}(\text{CH}_3)_3$, T), 80,2 ($\underline{\text{C}}_{\text{c}}(\text{CH}_3)_3$, S), 58,5 (C-6/12, S), 55,7 (C-6/12, T), 55,5 ($\text{N}_{\text{c}}\underline{\text{C}}\text{H}_2$, T), 55,4 ($\text{N}_{\text{c}}\underline{\text{C}}\text{H}_2$, S), 54,5 ($\text{N}_{\text{e}}\underline{\text{C}}\text{H}_2$, T), 54,4 ($\text{N}_{\text{e}}\underline{\text{C}}\text{H}_2$, S), 28,2–28,0 (C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃), 19,5 (Ar- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$, T), 19,4 (Ar- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$, S). HRMS ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{53}\text{H}_{81}\text{N}_4\text{O}_{12}^+$: 953,5846, hallado: 953,5854. Punto de fusión: 147–148 °C

• Compuesto TA5

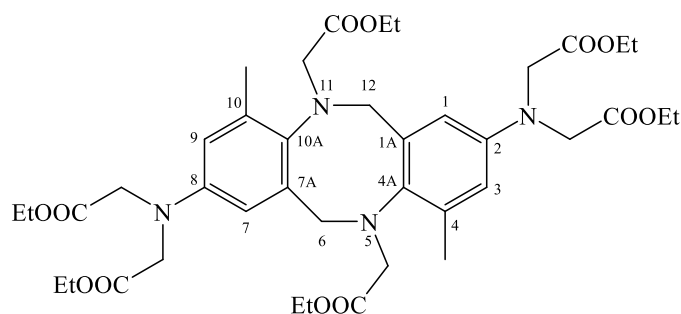


A una solución de la diamina **T4** (53 mg, 0,19 mmol) y diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,5 mmol) en acetonitrilo (3,0 ml) se agregó yoduro de sodio (36 mg, 0,24 mmol) y bromoacetato de metilo (0,17 ml, 1,8 mmol), y se calentó a reflujo por 4 días en atmósfera inerte. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (hexano : acetato de etilo) obteniendo 82 mg (62%) de un compuesto amarillo claro que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6,35 (d, 0,84 H, $J_{1,3/7,9-\text{S}} = 2,6$ Hz, H-3/9, S), 6,32 (d, 1,16 H, $J_{1,3/7,9-\text{T}} = 3,1$ Hz, H-3/9, T), 6,21 (d, 0,84 H, $J_{1,3/7,9-\text{S}} = 2,6$ Hz, H-1/7, S), 6,18 (d, 1,16 H, $J_{1,3/7,9-\text{T}} = 3,1$ Hz, H-1/7, T), 4,69 (d, 1,16 H, $J_{\text{A,B-T}} = 14,0$ Hz, H-6/12_A, T), 4,19 (d, 0,84 H, $J_{\text{A,B-S}} = 14,5$ Hz, H-6/12_A, S), 4,17–4,03 (s.c., 8 H, $\text{N}_{\text{e}}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 4,13 (d, 1,16 H, $J_{\text{A,B-T}} = 14,3$ Hz, H-6/12_B, T), 4,07 (d, 0,84 H, $J_{\text{A,B-S}} = 14,5$ Hz, H-6/12_B, S), 3,77 (s, 5,04 H, $\text{O}_{\text{e}}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, S), 3,75 (s, 6,96 H, $\text{O}_{\text{e}}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, T), 3,72 (s, 3,48 H, $\text{O}_{\text{c}}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, T), 3,67 (d, 0,84 H, $J_{\text{A,B-S}} = 17,1$ Hz, $\text{N}_{\text{c}}\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{A,B}}$, S), 3,62–3,49 (m, 2,32 H, $\text{N}_{\text{c}}\underline{\text{C}}\text{H}_2$, T), 3,55 (s, 2,52 H, $\text{O}_{\text{c}}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, S), 3,40 (d, 0,84 H, $J_{\text{A,B-S}} = 17,0$ Hz, $\text{N}_{\text{c}}\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{B,A}}$, S), 2,32 (s, 2,52 H, Ar- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$, S), 2,16 (s, 3,48 H, Ar- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$, T), Relación T/S: 58:42. RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 172,8 ($\underline{\text{C}}_{\text{cO}}$, S), 172,0 ($\underline{\text{C}}_{\text{cO}}$, T), 171,6 ($\underline{\text{C}}_{\text{eO}}$, T), 170,4 ($\underline{\text{C}}_{\text{eO}}$, S), 145,1 (C-2/8, S), 143,7 (C-2/8, T), 143,1 (C-4A/10A, S), 140,5 (C-1A/7A, S),

139,4 (C-4A/10A, T), 139,1 (C-4/10, S), 135,5 (C-4/10, T), 133,4 (C-1A/7A, T), 115,1 (C-3/9, T), 113,4 (C-1/7, T), 113,3 (C-3/9, S), 112,8 (C-1/7, S), 58,5 (C-6/12, S), 55,6 (C-6/12, T), 54,2 (N_c-CH₂, T), 53,3 (N_e-CH₂), 53,2 (N_c-CH₂, S), 52,1 (O_e-CH₃, S), 52,1 (O_e-CH₃, T), 51,4 (O_c-CH₃, T), 51,3 (O_c-CH₃, S), 19,3 (Ar-CH₃, T), 19,2 (Ar-CH₃, S). Punto de fusión: 141–142 °C

• Compuesto TA6

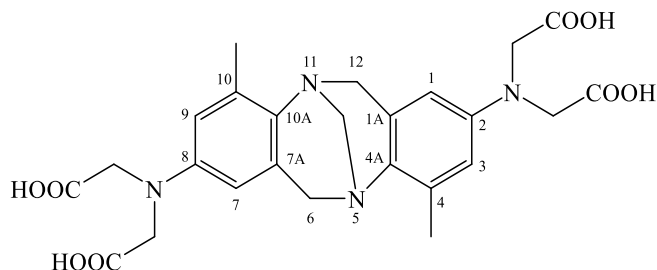


A una solución de la diamina **T4** (54 mg, 0,19 mmol) y diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,5 mmol) en acetonitrilo (3,0 ml) se agregó yoduro de sodio (38 mg, 0,25 mmol) y bromoacetato de etilo (0,20 ml, 1,8 mmol), y se calentó a reflujo por 4 días en atmósfera inerte. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (hexano : acetato de etilo) obteniendo 87 mg (58%) de un compuesto amarillo claro que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,34 (d, 0,90 H, *J*_{1,3/7,9-S} = 2,7 Hz, H-3/9, S), 6,31 (d, 1,10 H, *J*_{1,3/7,9-T} = 2,9 Hz, H-3/9, T), 6,23 (d, 0,90 H, *J*_{1,3/7,9-S} = 2,7 Hz, H-1/7, S), 6,19 (d, 1,10 H, *J*_{1,3/7,9-T} = 2,7 Hz, H-1/7, T), 4,69 (d, 1,10 H, *J*_{A,B-T} = 13,9 Hz, H-6/12_A, T), 4,25 (d, 0,90 H, *J*_{A,B-S} = 13,0 Hz, H-6/12_A, S), 4,25–4,16 (s.c., 12 H, OCH₂CH₃), 4,13 (d, 1,10 H, *J*_{A,B-T} = 13,9 Hz, H-6/12_B, T), 4,10–3,98 (s.c., 8 H, N_e-CH₂), 4,03 (d, 0,90 H, *J*_{A,B-S} = 13,0 Hz, H-6/12_B, S), 3,68 (d, 0,90 H, *J*_{A,B-S} = 17,0 Hz, N_c-CH_{A,B}, S), 3,60–3,45 (m, 2,20 H, N_c-CH₂, T), 3,41 (d, 0,90 H, *J*_{A,B-S} = 17,0 Hz, N_c-CH_{B,A}, S), 2,30 (s, 2,70 H, Ar-CH₃, S), 2,16 (s, 3,30 H, Ar-CH₃, T), 1,35–1,05 (s.c., 18 H, OCH₂CH₃). Relación T/S: 55:45. RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 172,5 (C=O, S), 171,6 (C=O, T), 171,1 (C=O, T), 170,0 (C=O, S), 145,2 (C-2/8, S), 143,9 (C-2/8, T), 143,2 (C-4A/10A, S), 140,6 (C-1A/7A, S), 139,4 (C-4A/10A, T), 138,7 (C-4/10, S), 135,4 (C-4/10, T), 133,4 (C-1A/7A, T), 115,2 (C-3/9, T), 113,4 (C-1/7, T), 113,4 (C-3/9, S), 112,7 (C-1/7, S), 61,0 (O_e-CH₂CH₃, S), 61,0 (O_e-CH₂CH₃, T), 60,3 (O_c-CH₂CH₃, T),

60,2 ($\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3$, S), 58,5 (C-6/12, S), 55,7 (C-6/12, T), 54,4 (N_2CCH_2 , T), 54,0 (N_2CCH_2 , S), 53,6–53,3 (N_2CCH_2), 19,4 (Ar- CH_3 , T), 19,2 (Ar- CH_3 , S), 14,2 (OCH_2CH_3). Punto de fusión: 153–154 °C

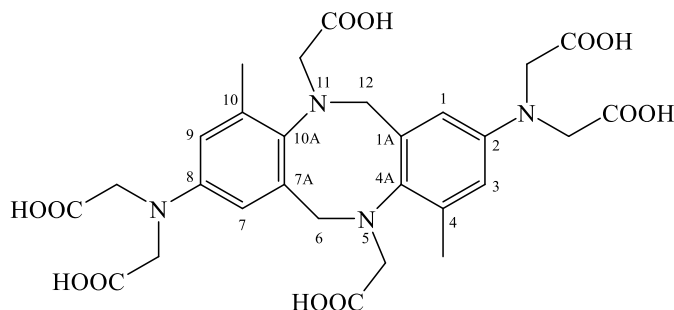
• Compuesto TA1



Se disolvió el tetraéster **TA2** (0,59 g, 0,80 mmol) en diclorometano (50 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (6,0 ml, 0,078 mol) en baño de hielo. Se permitió que el sistema alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo en agitación por 4 días, tras lo que se evaporó el solvente a presión reducida. Se agregó éter etílico gota a gota sobre el remanente, obteniendo tras filtración 0,41 g (100 %) de un sólido blanco que se encontraba puro según análisis de RMN.

RMN ^1H (600 MHz, D_2O + NaOD) δ 6,23 (s, 2 H, H-3/9), 5,89 (s, 2 H, H-1/7), 4,37 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 17,0$ Hz, H-6/12 $_{\text{exo}}$), 4,11 (s, 2H, NCH_2N), 3,89 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 17,0$ Hz, H-6/12 $_{\text{endo}}$), 3,71 (s, 8 H, NCH_2COO), 2,22 (s, 6 H, Ar- CH_3). RMN ^{13}C (150 MHz, D_2O + NaOD) δ 179,7 (CO), 145,5 (C-2/8), 133,4 (C-4/10), 132,8 (C-4A/10A), 128,0 (C-1A/7A), 113,1 (C-3/9), 106,8 (C-1/7), 67,1 (NCH_2N), 55,6 (NCH_2CO), 54,8 (C-6/12), 16,7 (Ar- CH_3). HRMS ESI: m/z $[\text{M}-2\text{H}]^{2-}$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_8^{2-}$: 255,0881, hallado: 255,0881. Punto de fusión: 168–170 °C (desc.)

• Compuesto TA3



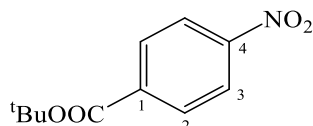
Se disolvió el hexaéster **TA4** (0,42 g, 0,44 mmol) en diclorometano (40 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (4,0 ml, 0,05 mol) en baño de hielo. Se permitió que el sistema alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo en agitación por 4 días, tras lo que se evaporó el solvente

a presión reducida. Se agregó éter etílico gota a gota sobre el remanente, obteniendo tras filtración 0,27 g (100 %) de un sólido blanco que se encontraba puro según análisis de RMN.

RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD) δ 6,27 (s, 2 H, H-3/9), 6,10 (s, 2 H, H-1/7), 4,85 (d, 2 H, $J_{\text{A,B}} = 14,1$ Hz, H-6/12_A), 4,54 (d, 2 H, $J_{\text{A,B}} = 14,1$ Hz, H-6/12_B), 4,27–4,39 (m, 4 H, $\text{N}_\text{c}\text{CH}_2$), 3,97–4,07 (m, 8 H, $\text{N}_\text{e}\text{CH}_2$), 2,35 (s, 6H, CH_3). RMN ^{13}C (150 MHz, CD_3OD) δ 174,6 ($\text{C}_\text{c}\text{O}$), 172,5 ($\text{C}_\text{e}\text{O}$), 149,2 (C-2/ 8), 136,9 (C-4/10), 134,1 (C-7A/1A), 130,4 (C-4A/10A), 116,5 (C-3/9), 110,8 (C-1/7), 61,5 (C-6/12), 56,7 ($\text{N}_\text{e}\text{CH}_2$), 53,8 ($\text{N}_\text{c}\text{CH}_2$), 19,4 (CH_3). HRMS ESI: m/z $[\text{M}-2\text{H}]^{2-}$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_{12}^{2-}$: 307,0936, hallado: 307,0933. Punto de fusión: 155–157 °C (desc.)

8.1.3. Técnicas sintéticas experimentales y caracterización de los compuestos obtenidos en el Capítulo 3

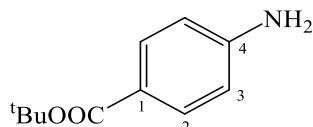
• 4-nitrobenzoato de *t*-butilo



A una solución de ácido 4-nitrobenzoico (1,03 g, 6,2 mmol) en piridina (40 ml) se añadió cloruro de *p*-toluensulfonilo (6,5 g, 0,034 mol) y diez minutos más tarde *t*-butanol (7,5 ml, 0,079 mol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 7 días y luego se vertió sobre hielo. El sólido blanco precipitado se filtró y lavó con ácido clorhídrico 0,1 M y agua, obteniéndose 1,37 g (99 %) de un compuesto que se encontraba puro por análisis de RMN y que mostró las mismas propiedades espectroscópicas que las descritas previamente, por lo que se empleó en el siguiente paso de reacción sin purificaciones adicionales⁵.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (d, 2 H, $J_{2,3} = 8,5$ Hz, H-3), 8,15 (d, 2 H, $J_{2,3} = 8,5$ Hz, H-2), 1,62 (s, 9 H, CH_3). RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ 163,7 (C_O), 150,3 (C-4), 137,4 (C-1), 130,5 (C-3), 123,4 (C-2), 82,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Punto de fusión: 113–114 °C

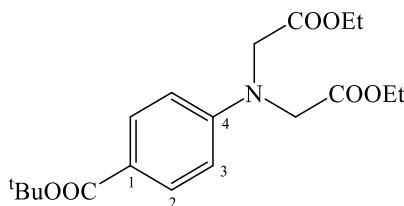
• 4-aminobenzoato de *t*-butilo



A una solución de cloruro de amonio (12,2 g, 0,23 mol) en una mezcla 2:1 de etanol/agua (225 ml) a 95 °C se agregó 4-nitrobenzoato de *t*-butilo (4,63 g, 0,021 mol) y posteriormente hierro en polvo (3,86 g, 0,069 mol) en tres etapas a lo largo de una hora. Se mantuvo el calentamiento de la mezcla de reacción por una hora más, y luego se filtró en caliente. Se redujo el volumen de solvente del filtrado y se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se lavó, secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se obtuvo 3,97 g (99 %) de un sólido blanco que se encontraba puro por análisis de RMN y que mostró las mismas propiedades espectroscópicas que las descritas previamente, por lo que se empleó en el siguiente paso de reacción sin purificaciones adicionales⁵.

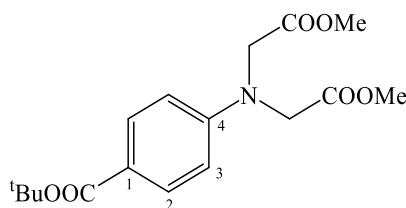
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d, 2 H, *J*_{2,3} = 8,7 Hz, H-2), 6,64 (d, 2 H, *J*_{2,3} = 8,7 Hz, H-3), 4,05 (s.a., 2 H, NH₂), 1,59 (s, 9 H, CH₃). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ 166,0 (C=O), 150,4 (C-4), 131,4 (C-2), 121,7 (C-1), 113,7 (C-3), 80,0 (C(CH₃)₃), 28,3 (C(CH₃)₃). Punto de fusión: 107–108 °C

• Compuesto A1



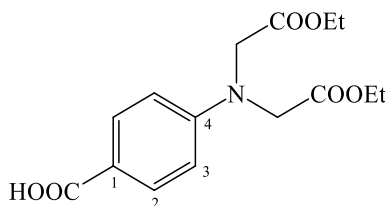
A una solución de 4-aminobenzoato de *t*-butilo (0,46 g, 2,4 mmol) y diisopropiletilamina (1,5 ml, 8,6 mmol) en acetonitrilo (22 ml) se agregó yoduro de sodio (0,24 g, 1,6 mmol) y bromoacetato de etilo (1,5 ml, 0,014 mol), y se calentó a reflujo por 4 días en atmósfera inerte. Luego, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (ciclohexano : acetato de etilo), obteniendo 0,84 g (98 %) de un compuesto amarillo claro que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, 2 H, *J*_{2,3} = 9,1 Hz, H-2), 6,57 (d, 2 H, *J*_{2,3} = 9,1 Hz, H-3), 4,22 (c, 4 H, *J*_{CH₂,CH₃} = 7,1 Hz, CH₂CH₃), 4,17 (s, 4 H, NCH₂), 1,56 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1,27 (t, 6 H, *J*_{CH₂,CH₃} = 7,1 Hz, CH₂CH₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 170,2 (CH₂C=O), 165,9 (Ar-C=O), 151,0 (C-4), 131,2 (C-2), 121,6 (C-1), 111,3 (C-3), 80,1 (C(CH₃)₃), 61,4 (CH₂CH₃), 53,4 (NCH₂), 28,3 (C(CH₃)₃), 14,2 (CH₂CH₃). HRMS ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₈NO₆⁺: 366,1911, hallado: 366,1913. Punto de fusión: 136–138 °C

• **Compuesto A2**

A una solución de 4-aminobenzoato de *t*-butilo (1,98 g, 0,010 mol) y diisopropiletilamina (5,0 ml, 0,029 mol) en acetonitrilo (120 ml) se agregó yoduro de sodio (0,81 g, 5,4 mmol) y bromoacetato de metilo (3,2 ml, 0,034 mol), y se calentó a 90 °C por 4 días en atmósfera inerte. Luego, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (hexano : acetato de etilo), obteniendo 2,83 g (82 %) de un compuesto amarillo claro que se encontraba puro por análisis de RMN.

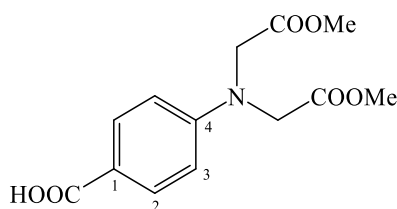
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, 2 H, $J_{2,3} = 8,7$ Hz, H-2), 6,57 (d, 2 H, $J_{2,3} = 8,7$ Hz, H-3), 4,18 (s, 4 H, NCH_2), 3,76 (s, 6 H, COOCH_3), 1,56 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ 170,6 (CH_2CO), 165,9 (Ar-CO), 150,8 (C-4), 131,3 (C-2), 121,7 (C-1), 111,3 (C-3), 80,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 53,2 (NCH_2), 52,3 (COOCH_3), 28,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). HRMS ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_6^+$: 338,1598, hallado: 338,1602. Punto de fusión: 144–145 °C

• **Ácido 4-(bis(2-etoxi-2-oxoetil)amino)benzoico A3**

Se disolvió el éster de *t*-butilo **A1** (0,81 g, 2,2 mmol) en diclorometano (25 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (7,5 ml, 0,098 mol) en baño de hielo. Se permitió que el sistema alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo en agitación por 6 horas, tras lo que se lavó la mezcla de reacción con agua hasta neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (ciclohexano : acetato de etilo), obteniendo 0,68 g (98%) de un sólido blanco que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (d, 2 H, $J_{2,3} = 8,9$ Hz, H-2), 6,63 (d, 2 H, $J_{2,3} = 8,9$ Hz, H-3), 4,26 (c, 4 H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7,1$ Hz, CH_2CH_3), 4,21 (s, 4 H, NCH_2), 1,32 (t, 6 H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7,1$ Hz, CH_2CH_3). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 170,9 (Ar C=O), 170,0 ($\text{CH}_2\text{C=O}$), 151,9 (C-4), 132,2 (C-2), 118,5 (C-1), 111,4 (C-3), 61,5 (CH_2CH_3), 53,4 (NCH_2), 14,2 (CH_2CH_3). HRMS ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_6^+$: 310,1285, hallado: 310,1287. Punto de fusión: 107–109 °C

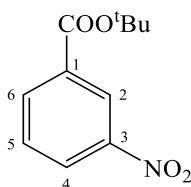
• **Ácido 4-(bis(2-metoxi-2-oxoetil)amino)benzoico (A4)**



Se disolvió el éster de *t*-butilo **A2** (1,38 g, 4,1 mmol) en diclorometano (45 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (9,0 ml, 0,12 mol) en baño de hielo. Se permitió que el sistema alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo en agitación por 18 horas, tras lo que se lavó la mezcla de reacción con agua hasta neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se obtuvieron 0,98 g (85%) de un sólido blanco que se encontraba puro por análisis de RMN, por lo que se empleó en el siguiente paso de reacción sin purificaciones adicionales.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (d, 2 H, $J_{2,3} = 8,9$ Hz, H-2), 6,61 (d, 2 H, $J_{2,3} = 8,9$ Hz, H-3), 4,21 (s, 4 H, NCH_2), 3,78 (s, 6 H, COOCH_3). RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ 170,5 (Ar C=O), 170,4 ($\text{CH}_2\text{C=O}$), 151,8 (C-4), 132,2 (C-2), 118,5 (C-1), 111,4 (C-3), 53,1 (NCH_2), 52,4 (COOCH_3). HRMS ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_6^+$: 282,0972, hallado: 282,0970. Punto de fusión: 157–158 °C

• **3-nitrobenzoato de *t*-butilo**

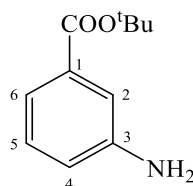


A una solución de ácido 3-nitrobenzoico (2,88 g, 0,017 mol) en piridina (60 ml) se añadió cloruro de *p*-toluensulfonilo (14,5 g, 0,076 mol) y diez minutos más tarde *t*-butanol (17,0 ml, 0,18 mol). Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C por 2 días y luego se vertió sobre hielo,

observándose turbidez pero no precipitación. Se extrajo con diclorometano, se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 0,1 M y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se obtuvieron 3,47 g (90 %) de un aceite amarillento que congeló como un sólido blanco a $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$. El producto se encontraba puro por análisis de RMN y mostró las mismas propiedades espectroscópicas que las descriptas previamente, por lo que se empleó en el siguiente paso de reacción sin purificaciones adicionales⁵.

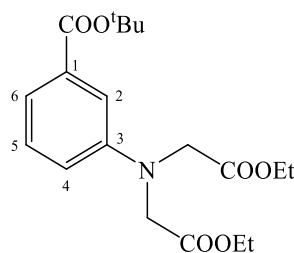
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (dd, 1H, $J_{2,4} = 2,4\text{ Hz}$, $J_{2,6} = 1,4\text{ Hz}$, H-2), 8,38 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 8,1\text{ Hz}$, $J_{2,4} = 2,4\text{ Hz}$, $J_{4,6} = 1,0\text{ Hz}$, H-4), 8,32 (m, 1 H, H-6), 7,63 (t, 1 H, $J_{4,5;5,6} = 8,1\text{ Hz}$, H-5), 1,63 (s, 9 H, CH_3). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 163,6 (CO), 148,3 (C-3), 135,2 (C-6), 133,8 (C-1), 129,4 (C-5), 126,9 (C-4), 124,4 (C-2), 82,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Punto de fusión: $29\text{--}30\text{ }^{\circ}\text{C}$

• 3-aminobenzoato de *t*-butilo



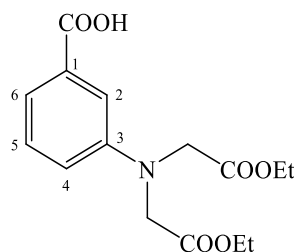
A una solución de cloruro de amonio (3,09 g, 0,058 mol) en una mezcla 2:1 de etanol/agua (45 ml) a $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ se agregó 3-nitrobenzoato de *t*-butilo (1,13 g, 5,1 mmol) y posteriormente hierro en polvo (0,97 g, 0,017 mol) en tres etapas a lo largo de una hora. Se mantuvo el calentamiento de la mezcla de reacción por dos horas más, y luego se filtró en caliente. Se redujo el volumen de solvente del filtrado y se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se lavó, secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se obtuvieron 0,98 g (100 %) de un sólido blanco que se encontraba puro por análisis de RMN y que mostró las mismas propiedades espectroscópicas que las descriptas previamente, por lo que se empleó en el siguiente paso de reacción sin purificaciones adicionales⁵.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (d, 1 H, $J_{5,6} = 7,8\text{ Hz}$, H-6), 7,30 (s, 1 H, H-2), 7,19 (t, 1 H, $J_{4,5;5,6} = 7,8\text{ Hz}$, H-5), 6,83 (d, 1 H, $J_{4,5} = 7,8\text{ Hz}$, H-4), 3,78 (s.a., 2 H, NH_2), 1,58 (s, 9 H, CH_3). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 165,9 (CO), 146,3 (C-3), 133,0 (C-1), 129,1 (C-5), 119,6 (C-6), 119,0 (C-4), 115,7 (C-2), 80,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Punto de fusión: $79\text{--}80\text{ }^{\circ}\text{C}$

• **Compuesto A5**

A una solución de 3-aminobenzoato de *t*-butilo (0,91 g, 4,7 mmol) y diisopropiletilamina (2,3 ml, 0,013 mol) en acetonitrilo (30 ml) se agregó yoduro de sodio (0,49 g, 3,3 mmol) y bromoacetato de etilo (1,7 ml, 0,015 mol), y se calentó a reflujo por 4 días en atmósfera inerte. Luego, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (ciclohexano : acetato de etilo) obteniendo 1,52 g (89 %) de un sólido amarillo claro que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,41 (dt, 1 H, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, $J_{2,6;4,6} = 1,1$ Hz, H-6), 7,28 (dd, 1 H, $J_{2,4} = 2,9$ Hz, $J_{2,6} = 1,1$ Hz, H-2), 7,26 (t, 1 H, $J_{4,5;5,6} = 8,0$ Hz, H-5), 6,78 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 8,0$ Hz, $J_{2,4} = 2,9$ Hz, $J_{4,6} = 1,1$ Hz, H-4), 4,23 (c, 4 H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7,1$ Hz, CH_2CH_3), 4,17 (s, 4 H, NCH_2), 1,57 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,28 (t, 6 H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7,1$ Hz, CH_2CH_3). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 170,6 (CH_2CO), 165,9 (Ar-CO), 147,8 (C-3), 132,9 (C-1), 129,1 (C-5), 119,4 (C-6), 116,4 (C-4), 113,3 (C-2), 80,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61,2 (CH_2CH_3), 53,4 (NCH_2), 28,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14,2 (CH_2CH_3). HRMS ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_6^+$: 366,1911, hallado: 366,1908. Punto de fusión: 128–129 °C

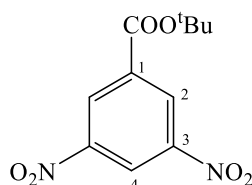
• **Ácido 2,2'-((3-(*t*-butoxicarbonil)fenil)azanodiil)diacético A6**

Se disolvió el éster de *t*-butilo **A5** (1,07 g, 2,9 mmol) en diclorometano (30 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (9,0 ml, 0,12 mol) en baño de hielo. Se permitió que el sistema alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo en agitación por 18 horas, tras lo que se lavó la mezcla de reacción con agua hasta neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó

el solvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (ciclohexano : acetato de etilo) obteniendo 0,77 g (85%) de un sólido blanco que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (ddd, 1 H, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, $J_{2,6} = 1,4$ Hz, $J_{4,6} = 0,8$ Hz, H-6), 7,36 (dd, 1 H, $J_{2,4} = 2,8$ Hz, $J_{2,6} = 1,4$ Hz, H-2), 7,32 (t, 1 H, $J_{4,5;5,6} = 8,0$ Hz, H-5), 6,86 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 8,0$ Hz, $J_{2,4} = 2,8$ Hz, $J_{4,6} = 0,8$ Hz, H-4), 4,24 (c, 4 H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7,1$ Hz, CH_2CH_3), 4,18 (s, 4 H, NCH_2), 1,29 (t, 6 H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7,1$ Hz, CH_2CH_3). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 170,9 (Ar- C=O), 170,5 ($\text{CH}_2\text{C=O}$), 148,0 (C-3), 130,1 (C-1), 129,4 (C-5), 120,1 (C-6), 117,6 (C-4), 113,3 (C-2), 61,3 (CH_2CH_3), 53,4 (NCH_2), 14,2 (CH_2CH_3). HRMS ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_6^+$: 310,1285, hallado: 310,1288. Punto de fusión: 117–119 °C

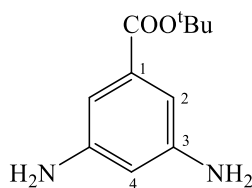
• 3,5-dinitrobenzoato de *t*-butilo



A una solución de ácido 3,5-dinitrobenzoico (10,3 g, 0,049 mol) en piridina (200 ml) se añadió cloruro de *p*-toluensulfonilo (42,0 g, 0,22 mol) y diez minutos más tarde *t*-butanol (50 ml, 0,53 mol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 3 días y luego se vertió sobre hielo. El sólido blanco precipitado se filtró y lavó con ácido clorhídrico 0,1 M y agua, obteniéndose 12,4 g (96 %) de un compuesto que se encontraba puro por análisis de RMN y que mostró las mismas propiedades espectroscópicas que las descriptas previamente, por lo que se empleó en el siguiente paso de reacción sin purificaciones adicionales⁶.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (t, 1 H, $J_{2,4} = 2,2$ Hz, H-4), 9,09 (d, 2 H, $J_{2,4} = 2,2$ Hz, H-2), 1,66 (s, 9 H, CH_3). RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ 161,4 (C=O), 148,6 (C-3), 135,7 (C-1), 129,3 (C-2), 121,9 (C-4), 84,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Punto de fusión: 139–140 °C

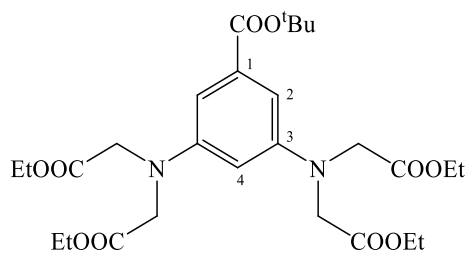
• 3,5-diaminobenzoato de *t*-butilo



A una solución de cloruro de amonio (4,13 g, 0,077 mol) en una mezcla 2:1 de etanol/agua (45 ml) a 95 °C se agregó 3,5-dinitrobenzoato de *t*-butilo (1,02 g, 3,8 mmol) y posteriormente hierro en polvo (1,30 g, 0,023 mol) en tres etapas a lo largo de una hora. Se mantuvo el calentamiento de la mezcla de reacción por una hora más, y luego se filtró en caliente. Se redujo el volumen de solvente del filtrado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó, secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se obtuvo 0,73 g (93 %) de un sólido blanco que se encontraba puro por análisis de RMN, por lo que se empleó en el siguiente paso de reacción sin purificaciones adicionales.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 6,74 (s, 2 H, H-2), 6,17 (s, 1 H, H-4), 3,76 (s.a., 4 H, NH_2), 1,56 (s, 9 H, CH_3). RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ 166,0 (C=O), 147,3 (C-3), 134,0 (C-1), 107,0 (C-2), 105,4 (C-4), 80,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Punto de fusión: 101–103 °C

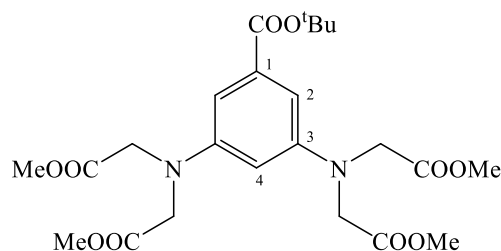
• Compuesto A7



A una solución de 3,5-diaminobenzoato de *t*-butilo (0,73 g, 3,5 mmol) y diisopropiletilamina (3,6 ml, 0,021 mol) en acetonitrilo (30 ml) se agregó yoduro de sodio (0,76 g, 5,1 mmol) y bromoacetato de etilo (2,9 ml, 0,026 mmol), y se calentó a reflujo por 5 días en atmósfera inerte. Luego, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (diclorometano : acetato de etilo), obteniendo 1,59 g (82 %) de un compuesto amarillo claro que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 6,73 (d, 2 H, $J_{2,4} = 2,3$ Hz, H-2), 6,01 (t, 1 H, $J_{2,4} = 2,3$ Hz, H-4), 4,21 (c, 8 H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7,1$ Hz, CH_2CH_3), 4,11 (s, 8 H, NCH_2), 1,54 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,27 (t, 12 H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7,1$ Hz, CH_2CH_3). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 170,7 (CH_2CO), 166,0 (Ar- C=O), 148,9 (C-3), 133,6 (C-1), 104,5 (C-2), 101,1 (C-4), 80,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61,2 (CH_2CH_3), 53,6 (NCH_2), 28,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14,2 (CH_2CH_3). HRMS ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_{10}^+$: 553,2756, hallado: 553,2750. Punto de fusión: 152–153 °C

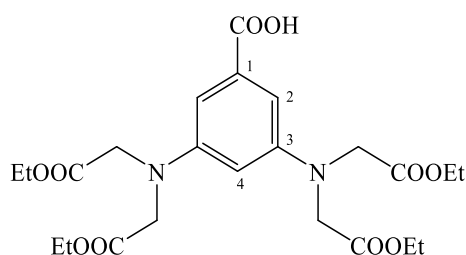
• **Compuesto A8**



A una solución de 3,5-diaminobenzoato de *t*-butilo (4,02 g, 0,019 mol) y diisopropiletilamina (20,0 ml, 0,12 mol) en acetonitrilo (120 ml) se agregó yoduro de sodio (2,90 g, 0,019 mmol) y bromoacetato de metilo (15,0 ml, 0,16 mol), y se calentó a reflujo por 6 días en atmósfera inerte. Luego, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (diclorometano : acetato de etilo), obteniendo 7,08 g (74 %) de un compuesto amarillo claro que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 6,74 (d, 2 H, $J_{2,4} = 2,3$ Hz, H-2), 5,97 (m, 1 H, H-4), 4,13 (s, 8 H, NCH_2), 3,75 (s, 12 H, COOCH_3), 1,55 (s, 9 H, CH_3). RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ 171,1 ($\text{CH}_2\text{C=O}$), 165,9 (Ar-C=O), 148,8 (C-3), 133,8 (C-1), 104,5 (C-2), 101,0 (C-4), 80,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 53,7 (NCH_2), 52,2 (COOCH_3), 28,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). HRMS ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_{10}^+$: 497,2130, hallado: 497,2132. Punto de fusión: 166–168 °C

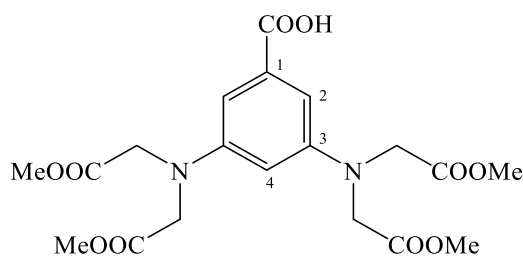
• **Ácido 3,5-bis(bis(2-etoxi-2-oxoetil)amino)benzoico A9**



Se disolvió el éster de *t*-butilo **A7** (1,59 g, 2,9 mmol) en diclorometano (35 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (9,0 ml, 0,12 mol) en baño de hielo. Se permitió que el sistema alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo en agitación por 4 días, tras lo que se lavó la mezcla de reacción con agua hasta neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (ciclohexano : acetato de etilo), obteniendo 1,36 g (95 %) de un sólido amarillo claro que se encontraba puro por análisis de RMN.

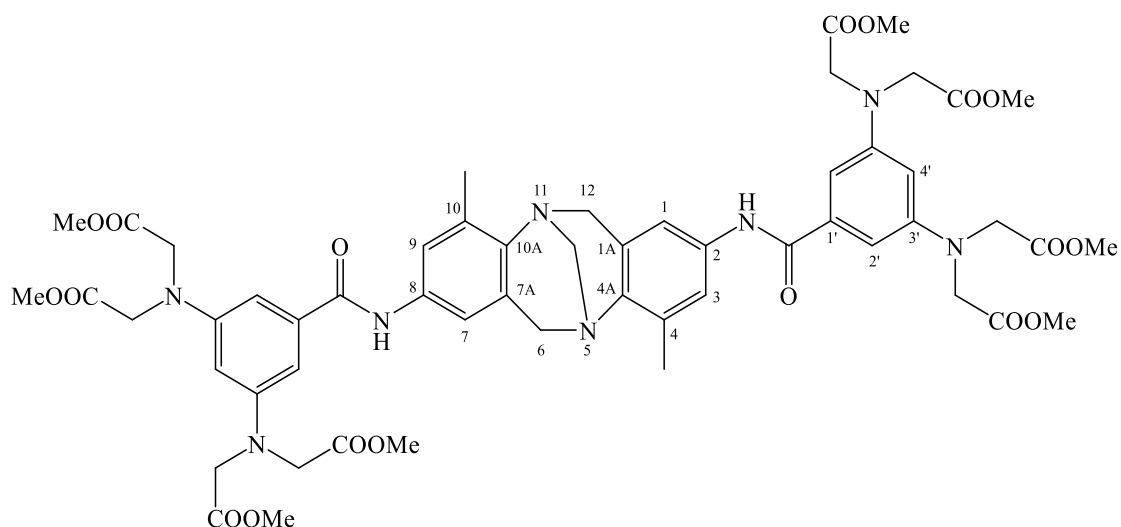
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6,84 (d, 2 H, $J_{2,4} = 2,3$ Hz, H-2), 6,08 (t, 2 H, $J_{2,4} = 2,3$ Hz, H-4), 4,22 (c, 8 H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7,1$ Hz, CH_2CH_3), 4,13 (s, 8 H, NCH_2), 1,29 (t, 12 H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7,1$ Hz, CH_2CH_3). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 171,3 (Ar- C=O), 170,5 ($\text{CH}_2\text{C=O}$), 149,1 (C-3), 130,7 (C-1), 105,0 (C-2), 102,1 (C-4), 61,3 (CH_2CH_3), 53,7 (NCH_2), 14,2 (CH_2CH_3). HRMS ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_{10}^+$: 497,2130, hallado: 497,2135. Punto de fusión: 121–123 °C

• **Ácido 3,5-bis(bis(2-metoxi-2-oxoetil)amino)benzoico A10**



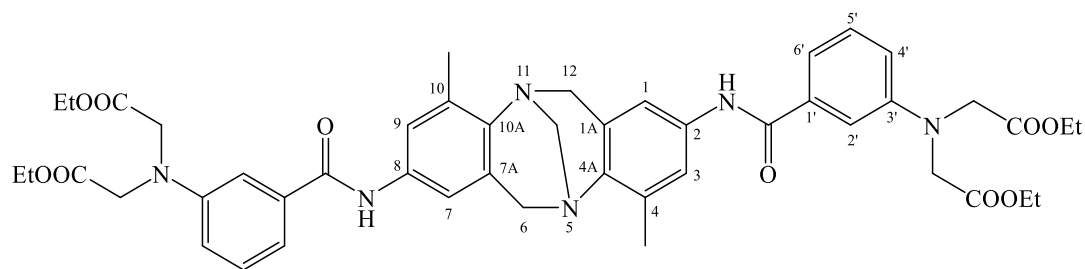
Se disolvió el éster de *t*-butilo **A8** (7,05 g, 0,014 mol) en diclorometano (210 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (40 ml, 0,52 mol) en baño de hielo. Se permitió que el sistema alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo en agitación por 2 días, tras lo que se lavó la mezcla de reacción con agua hasta neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (hexano : acetato de etilo) obteniendo 6,05 g (97 %) de un sólido amarillo claro que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 6,81 (s, 2 H, H-2), 6,03 (s, 2 H, H-4), 4,14 (s, 8 H, NCH_2), 3,76 (s, 12 H, COOCH_3). RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ 171,3 (Ar- C=O), 171,0 ($\text{CH}_2\text{C=O}$), 149,1 (C-3), 130,7 (C-1), 105,0 (C-2), 102,1 (C-4), 53,5 (NCH_2), 52,2 (COOCH_3). HRMS ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_{10}^+$: 441,1504, hallado: 441,1503. Punto de fusión: 125–127 °C

• **Compuesto TC4**

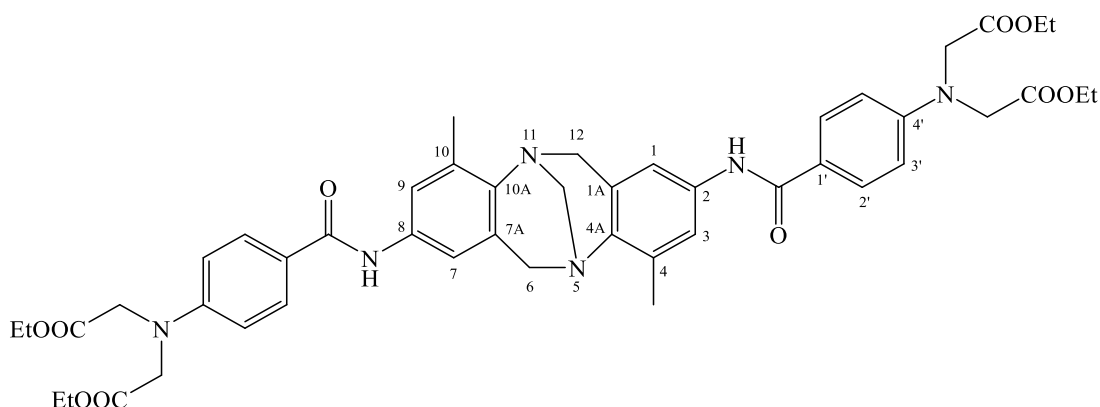
A una solución del ácido **A10** (0,30 g, 0,67 mmol), DMAP (10 mg, 0,08 mmol) y EDC·HCl (0,13 g, 0,70 mmol) en diclorometano (3,0 ml) se agregó gota a gota y bajo atmósfera inerte una solución de **T4** (92 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (2,0 ml). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 18 horas, tras lo que se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ ss, NaCl ss y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (diclorometano : acetato de etilo) obteniendo 0,30 g (77 %) de un sólido blanco que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (s.a., 2 H, NH), 7,19 (s, 2 H, H-1/7), 7,14 (s, 2 H, H-3/9), 6,46 (d, 4 H, *J*_{2',4'} = 2,2 Hz, H-2'), 5,91 (s, 2 H, H-4'), 4,56 (d, 2 H, *J*_{endo,exo} = 16,9 Hz, H-6/12_{exo}), 4,32 (s, 2H, NCH₂N), 4,12 (s, 16 H, NCH₂CO), 3,97 (d, 2 H, *J*_{endo,exo} = 16,9 Hz, H-6/12_{endo}), 3,75 (s, 24 H, COOCH₃), 2,40 (s, 6 H, Ar-CH₃). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ 170,9 (C=O), 166,5 (NHCO), 149,2 (C-3'), 142,5 (C-4A/10A), 137,7 (C-1'), 133,6 (C-2/8), 133,6 (C-4/10), 128,6 (C-1A/7A), 121,0 (C-3/9), 116,1 (C-1/7), 101,9 (C-2'), 99,9 (C-4'), 67,8 (NCH₂N), 55,3 (C-6/12), 53,5 (NCH₂CO), 52,3 (COOCH₃), 17,1 (Ar-CH₃). HRMS ESI: *m/z* [M+2H]²⁺ calculado para C₅₅H₆₆N₈O₁₈²⁺: 563,2242, hallado: 563,2250. Punto de fusión: 168–169 °C

• **Compuesto TC5**

A una solución del ácido **A6** (57 mg, 0,18 mmol), DMAP (4 mg, 0,03 mmol) y EDC·HCl (37 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (3,0 ml) se agregó gota a gota y bajo atmósfera inerte una solución de **T4** (26 mg, 0,09 mmol) en diclorometano (1,0 ml). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 18 horas, tras lo que se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ ss, NaCl ss y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (diclorometano : acetato de etilo) obteniendo 50 mg (64 %) de un sólido blanco que se encontraba puro por análisis de RMN.

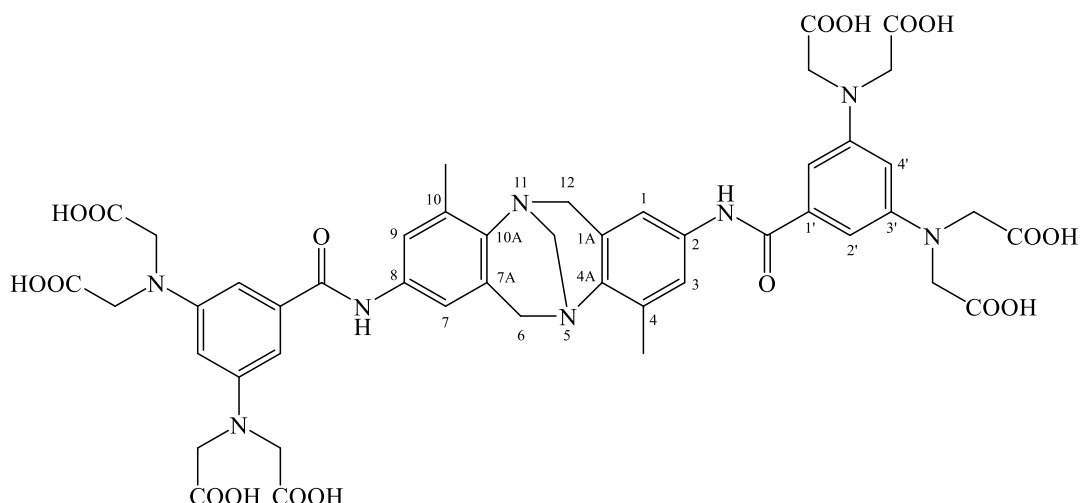
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (m.a., 2 H, NH), 7,22–7,27 (m, 4 H, H–5', H–1/7), 7,13–7,16 (m, 4 H, H–2', H–3/9), 7,09 (d, 2 H, *J*_{5',6'} = 7,7 Hz, H–6'), 6,74 (dd, 2 H, *J*_{4',5'} = 8,2 Hz, *J*_{2',4'} = 2,4 Hz, H–4'), 4,56 (d, 2 H, *J*_{endo,exo} = 16,9 Hz, H–6/12_{exo}), 4,30 (s, 2H, NCH₂N), 4,21 (c, 8 H, *J*_{CH₂,CH₃} = 7,1 Hz, NCH₂COO), 4,15 (s, 8 H, CH₂CH₃), 3,97 (d, 2 H, *J*_{endo,exo} = 16,9 Hz, H–6/12_{endo}), 2,39 (s, 6 H, Ar–CH₃), 1,27 (t, 12 H, *J*_{CH₂,CH₃} = 7,1 Hz, CH₂CH₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 170,5 (COO), 165,8 (NHCO), 148,3 (C–3'), 142,5 (C–4A/10A), 136,2 (C–1'), 133,6 (C–2/8), 133,6 (C–4/10), 129,5 (C–5'), 128,6 (C–1A/7A), 121,0 (C–3/9), 116,1 (C–1/7), 115,7 (C–6'), 115,5 (C–4'), 111,6 (C–2'), 67,7 (NCH₂N), 61,3 (CH₂CH₃), 55,3 (C–6/12), 53,3 (NCH₂CO), 17,1 (Ar–CH₃), 14,2 (CH₂CH₃). HRMS ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₄₇H₅₅N₆O₁₀⁺: 863,3974, hallado: 863,3977. Punto de fusión: 188–189 °C

• **Compuesto TC6**

A una solución del ácido **A3** (0,49 g, 1,6 mmol), DMAP (20 mg, 0,16 mmol) y EDC·HCl (0,38 g, 2,0 mmol) en diclorometano (5,0 ml) se agregó gota a gota y bajo atmósfera inerte una solución de **T4** (0,20 g, 0,72 mmol) en diclorometano (2,0 ml). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 18 horas, tras lo que se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ ss, NaCl ss y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (hexano : acetato de etilo) obteniendo 0,42 g (69 %) de un sólido blanco que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, 4 H, $J_{2',3'} = 8,9$ Hz, H-2'), 7,49 (s.a., 2 H, NH), 7,23 (s, 2 H, H-1/7), 7,12 (s, 2 H, H-3/9), 6,63 (d, 4 H, $J_{2',3'} = 8,9$ Hz, H-3'), 4,57 (d, 2 H, $J_{endo,exo} = 16,7$ Hz, H-6/12_{exo}), 4,32 (s, 2H, NCH₂N), 4,23 (c, 8 H, $J_{CH_2,CH_3} = 7,1$ Hz, CH₂CH₃), 4,17 (s, 8 H, NCH₂CO), 3,98 (d, 2 H, $J_{endo,exo} = 16,7$ Hz, H-6/12_{endo}), 2,40 (s, 6 H, Ar-CH₃), 1,28 (t, 12 H, $J_{CH_2,CH_3} = 7,1$ Hz, CH₂CH₃). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ 170,1 (C=O), 165,0 (NHCO), 150,5 (C-4'), 142,3 (C-4A/10A), 133,9 (C-2/8), 133,6 (C-4/10), 128,8 (C-1A/7A), 128,6 (C-2'), 124,1 (C-1'), 120,9 (C-3/9), 116,0 (C-1/7), 111,8 (C-3'), 67,8 (NCH₂N), 61,4 (CH₂CH₃), 55,3 (C-6/12), 53,4 (NCH₂CO), 17,1 (Ar-CH₃), 14,2 (CH₂CH₃). HRMS ESI: m/z [M+2H]²⁺ calculado para C₄₇H₅₆N₆O₁₀²⁺: 432,2023, hallado: 432,2030. Punto de fusión: 201–203 °C

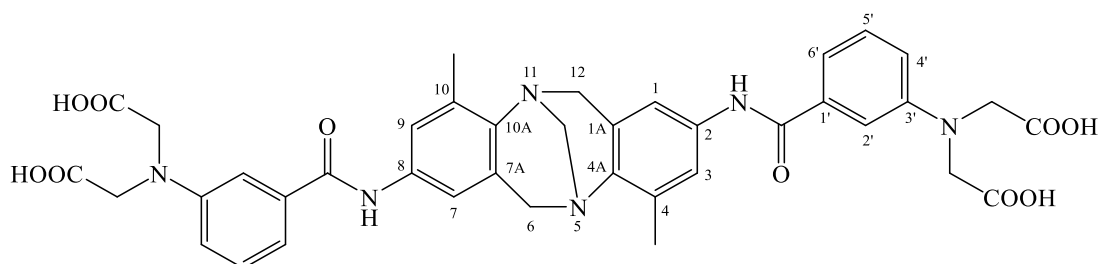
• **Compuesto TC1**



Se suspendió el octaéster **TC4** (47 mg, 42 μ mol) en metanol (1,0 ml) y se agregó una solución de hidróxido de potasio (23 mg, 0,42 mmol) en agua (80 μ l, 4,6 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y posteriormente se acidificó por agregado de ácido clorhídrico 5 %. El sólido blanco precipitado se separó por centrifugación y lavado con agua, y finalmente se secó por liofilización. Se obtuvieron 37 mg (87%) de un producto que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ^1H (600 MHz, D_2O + NaOD) δ 7,26 (s, 2 H, H-3/9), 7,07 (s, 2 H, H-1/7), 6,22 (d, 4 H, $J_{2',4'} = 2,2$ Hz, H-2'), 5,75 (d, 2 H, $J_{2',4'} = 2,2$ Hz, H-4'), 4,62 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 17,2$ Hz, H-6/12_{exo}), 4,34 (s, 2H, NCH_2N), 4,18 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 17,2$ Hz, H-6/12_{endo}), 3,89 (s, 16 H, NCH_2CO), 2,41 (s, 6 H, Ar- CH_3). RMN ^{13}C (125 MHz, D_2O + NaOD) δ 179,3 (C=O), 171,1 (NHCO), 149,7 (C-3'), 140,8 (C-4A/10A), 136,1 (C-1'), 133,7 (C-4/10), 132,3 (C-2/8), 128,1 (C-1A/7A), 123,7 (C-3/9), 118,6 (C-1/7), 99,4 (C-2'), 97,4 (C-4'), 66,3 (NCH_2N), 55,4 (NCH_2CO), 54,3 (C-6/12), 16,4 (Ar- CH_3). HRMS ESI: m/z $[\text{M}-3\text{H}]^{3-}$ calculado para $\text{C}_{47}\text{H}_{45}\text{N}_8\text{O}_{18}^{3-}$: 336,4289, hallado: 336,4299. Punto de fusión: >240 °C

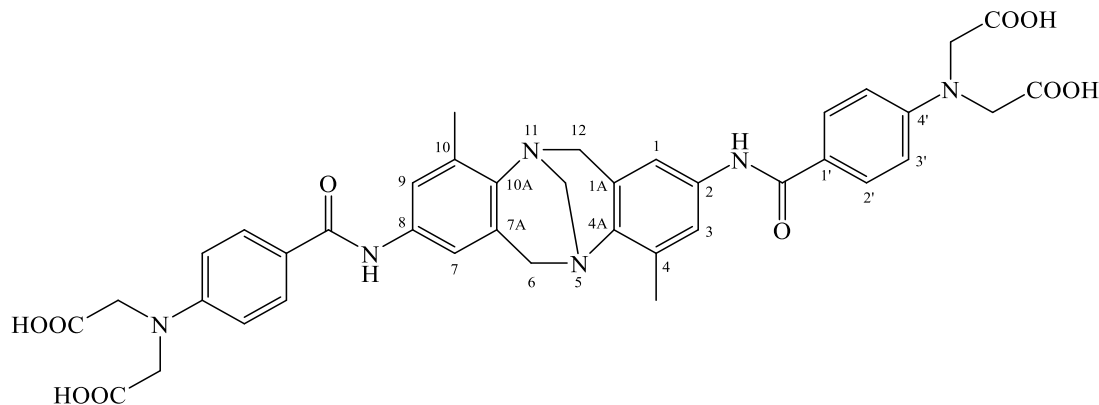
• **Compuesto TC2**



Se suspendió el tetraéster **TC5** (30 mg, 34 μ mol) en metanol (0,5 ml) y se agregó una solución de hidróxido de potasio (10 mg, 0,17 mmol) en agua (35 μ l, 1,9 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y posteriormente se acidificó por agregado de ácido clorhídrico 5 %. El sólido blanco precipitado se separó por centrifugación y lavado con agua, y finalmente se secó por liofilización. Se obtuvieron 24 mg (93%) de un producto que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ^1H (500 MHz, D_2O + NaOD) δ 7,32 (t, 2 H, $J_{4',5'/5',6'} = 7,9$ Hz, H-5'), 7,18 (s, 2 H, H-3/9), 7,05 (d, 2 H, $J_{5',6'} = 7,9$ Hz, H-6'), 7,01 (s, 2 H, H-1/7), 6,87 (s, 2 H, H-2'), 6,70 (d, 2 H, $J_{4',5'} = 7,9$ Hz, H-4'), 4,52 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 17,3$ Hz, H-6/12_{exo}), 4,20 (s, 2H, NCH_2N), 4,07 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 17,3$ Hz, H-6/12_{endo}), 3,94 (s, 8 H, NCH_2CO), 2,36 (s, 6 H, Ar- CH_3). RMN ^{13}C (125 MHz, D_2O + NaOD) δ 179,2 (COO), 170,2 (NHCO), 148,6 (C-3'), 140,7 (C-4A/10A), 135,3 (C-1'), 134,3 (C-2/8), 133,6 (C-4/10), 129,6 (C-5'), 128,1 (C-1A/7A), 123,6 (C-3/9), 118,4 (C-1/7), 115,0 (C-6'), 114,9 (C-4'), 109,8 (C-2'), 66,4 (NCH_2N), 55,6 (NCH_2CO), 54,4 (C-6/12), 16,4 (Ar- CH_3). HRMS ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_{10}^+$: 751,2722, hallado: 751,2717. Punto de fusión: >240 °C

• Compuesto TC3



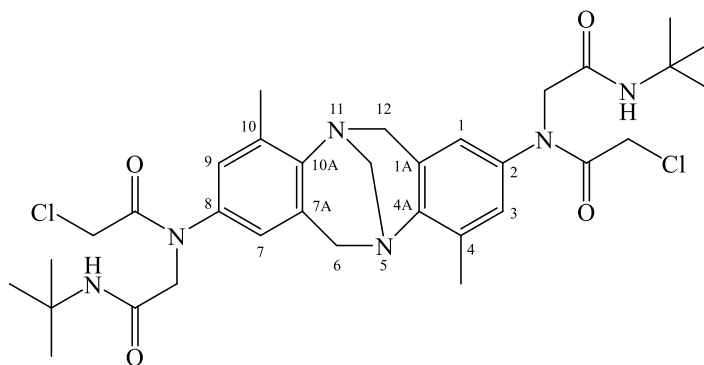
Se suspendió el tetraéster **TC6** (0,15 g, 0,17 mmol) en metanol (2,0 ml) y se agregó una solución de hidróxido de potasio (49 mg, 0,87 mmol) en agua (170 μ l, 9,4 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y posteriormente se acidificó por agregado de ácido clorhídrico 5 %. El sólido blanco precipitado se separó por centrifugación y lavado con agua, y finalmente se secó por liofilización. Se obtuvieron 97 mg (76%) de un producto que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ^1H (600 MHz, D_2O + NaOD) δ 7,69 (d, 4 H, $J_{2',3'} = 8,1$ Hz, H-2'), 7,12 (s, 2 H, H-3/9), 6,93 (s, 2 H, H-1/7), 6,58 (d, 4 H, $J_{2',3'} = 8,1$ Hz, H-3'), 4,49 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 17,2$

Hz, H-6/12_{exo}), 4,24 (s, 2H, NCH₂N), 3,98 (d, 2 H, $J_{endo,exo}$ = 17,2 Hz, H-6/12_{endo}), 3,97 (s, 8 H, NCH₂CO), 2,29 (s, 6 H, Ar-CH₃). RMN ¹³C (150 MHz, D₂O + NaOD) δ 178,1 (C=O), 168,6 (NHCO), 151,3 (C-4'), 140,0 (C-4A/10A), 133,5 (C-2/8), 133,0 (C-4/10), 128,7 (C-2'), 127,5 (C-1A/7A), 123,1 (C-3/9), 119,8 (C-1'), 117,9 (C-1/7), 110,4 (C-3'), 66,0 (NCH₂N), 55,1 (NCH₂CO), 54,0 (C-6/12), 16,0 (Ar-CH₃). HRMS ESI: m/z [M-2H]²⁻ calculado para C₃₉H₃₆N₆O₁₀²⁻: 374,1252, hallado: 374,1259. Punto de fusión: >240 °C

8.1.4. Técnicas sintéticas experimentales y caracterización de los compuestos obtenidos en el Capítulo 4

• Compuesto TU4

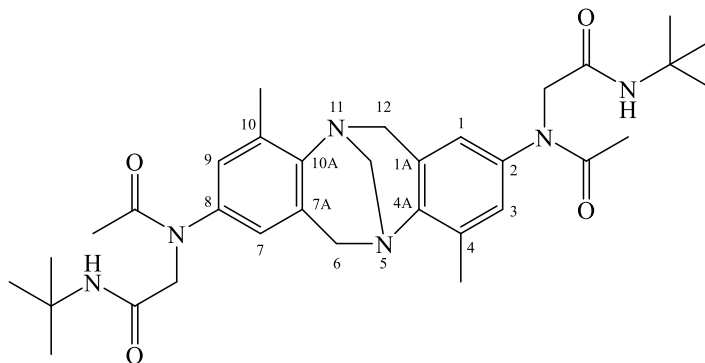


Se disolvió la diamina **T4** (49 mg, 0,17 mmol) en metanol (5,0 ml) y se agregó CH₂O 37% m/m (42 µl, 0,52 mmol). Tras una hora se agregó ácido cloroacético (22 µl, 0,37 mmol) y *t*-butil isonitrilo (42 µl, 0,37 mmol). Se mantuvo la agitación por 5 días a 35 °C tras lo que se evaporó el solvente, se redisolvió el crudo de reacción en diclorometano, se lavó con agua y secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (diclorometano : metanol), obteniendo 49 mg (43 %) de un sólido color crema que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (s, 2 H, H-3/9), 6,81 (s, 2 H, H-1/7), 6,11 (s.a., 2 H, NH), 4,57 (d, 2 H, $J_{endo,exo}$ = 17,1 Hz, H-6/12_{exo}), 4,26 (s, 2H, NCH₂N), 4,04–4,14 (m, 4 H, NCH₂CO), 3,96 (d, 2 H, $J_{endo,exo}$ = 17,1 Hz, H-6/12_{endo}), 3,90 (s, 4 H, CH₂Cl), 2,40 (s, 6 H, Ar-CH₃), 1,33 (s, 18 H, C(CH₃)₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 171,0 (CNCO), 167,2 (HNCO), 146,5 (C-4A/10A), 137,1 (C-2/8), 135,4 (C-4/10), 129,5 (C-1A/7A), 127,9 (C-3/9), 123,3 (C-1/7), 67,1 (NCH₂N), 55,4 (NCH₂CO), 54,6 (C-6/12), 51,4 (C(CH₃)₃), 41,6 (CH₂Cl), 28,7

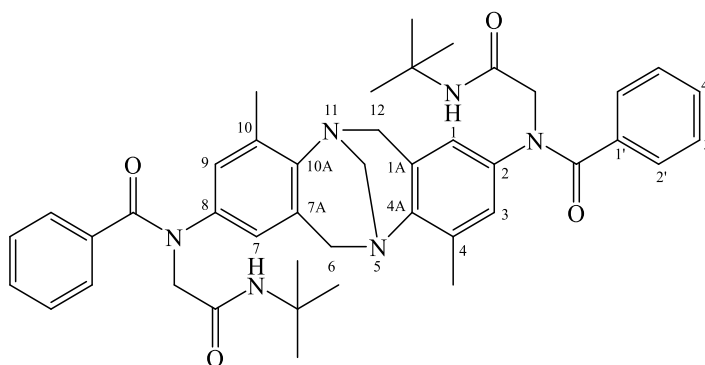
(C(CH₃)₃), 17,1 (Ar-CH₃). HRMS ESI: m/z [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₄₅Cl₂N₆O₄⁺: 659,2874, hallado: 659,2855. Punto de fusión: 109–110 °C

• **Compuesto TU5**



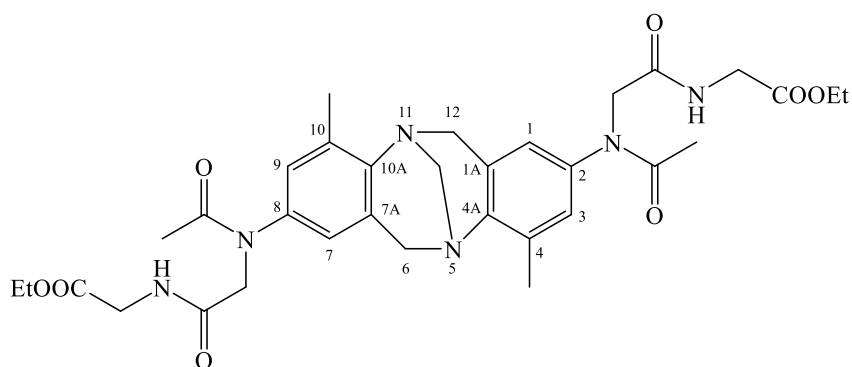
Se disolvió la diamina **T4** (58 mg, 0,21 mmol) en metanol (5,0 ml) y se agregó CH₂O 37% m/m (50 µl, 0,62 mmol). Tras una hora se agregó ácido acético (25 µl, 0,44 mmol) y *t*-butil isonitrilo (49 µl, 0,44 mmol). Se mantuvo la agitación por 5 días a 35 °C tras lo que se evaporó el solvente, se redisolvió el crudo de reacción en diclorometano, se lavó con agua y secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (diclorometano : metanol), obteniendo 81 mg (66 %) de un sólido color crema que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,91 (d, 2 H, *J*_{1,3/7,9} = 2,1 Hz, H-3/9), 6,70 (d, 2 H, *J*_{1,3/7,9} = 2,1 Hz, H-1/7), 6,20 (s.a., 2 H, NH), 4,56 (d, 2 H, *J*_{endo,exo} = 17,1 Hz, H-6/12_{exo}), 4,26 (s, 2H, NCH₂N), 4,10 (d, 2 H, *J*_{A,B} = 14,5 Hz, NCH_{A,B}CO), 4,03 (d, 2 H, *J*_{A,B} = 14,5 Hz, NCH_{B,A}CO), 3,94 (d, 2 H, *J*_{endo,exo} = 17,1 Hz, H-6/12_{endo}), 2,39 (s, 6 H, Ar-CH₃), 1,91 (s, 6 H, COCH₃), 1,34 (s, 18 H, C(CH₃)₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 171,6 (CNCO), 168,2 (HNCO), 145,8 (C-4A/10A), 139,0 (C-2/8), 134,9 (C-4/10), 129,2 (C-1A/7A), 127,9 (C-3/9), 123,1 (C-1/7), 67,2 (NCH₂N), 55,2 (NCH₂CO), 54,6 (C-6/12), 51,2 (C(CH₃)₃), 28,7 (C(CH₃)₃), 22,5 (COCH₃), 17,1 (Ar-CH₃). HRMS ESI: m/z [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₄₇N₆O₄⁺: 591,3653, hallado: 591,3643. Punto de fusión: 86–87 °C

• **Compuesto TU6**

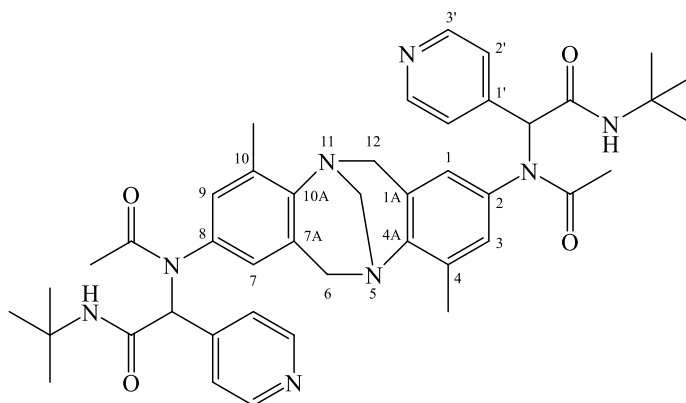
Se disolvió la diamina **T4** (54 mg, 0,19 mmol) en metanol (5,0 ml) y se agregó CH₂O 37% m/m (47 µl, 0,58 mmol). Tras una hora se agregó ácido benzoico (49 mg, 0,41 mmol) y *t*-butil isonitrilo (46 µl, 0,41 mmol). Se mantuvo la agitación por 5 días a 35 °C tras lo que se evaporó el solvente, se redisolvió el crudo de reacción en diclorometano, se lavó con agua y secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (diclorometano : metanol), obteniendo 73 mg (53 %) de un sólido color crema que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (d, 4 H, $J_{2',3'} = 7,2$ Hz, H-2'), 7,23 (t, 2 H, $J_{3',4'} = 7,2$ Hz, H-4'), 7,15 (t, 4 H, $J_{2',3';3',4'} = 7,2$ Hz, H-3'), 6,75 (d, 2 H, $J_{1,3/7,9} = 2,5$ Hz, H-3/9), 6,53 (d, 2 H, $J_{1,3/7,9} = 2,5$ Hz, H-1/7), 6,28 (s.a., 2 H, NH), 4,32 (d, 2 H, $J_{endo,exo} = 17,0$ Hz, H-6/12_{exo}), 4,30 (s, 2 H, NCH₂CO), 4,12 (s, 2H, NCH₂N), 3,71 (d, 2 H, $J_{endo,exo} = 17,0$ Hz, H-6/12_{endo}), 2,19 (s, 6 H, Ar-CH₃), 1,34 (s, 18 H, C(CH₃)₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 171,0 (CNCO), 168,0 (HNCO), 144,5 (C-4A/10A), 139,4 (C-2/8), 135,1 (C-1'), 133,9 (C-4/10), 130,0 (C-4'), 128,7 (C-2'), 128,5 (C-1A/7A), 127,8 (C-3'), 127,5 (C-3/9), 122,6 (C-1/7), 67,2 (NCH₂N), 56,0 (NCH₂CO), 54,6 (C-6/12), 51,4 (C(CH₃)₃), 28,7 (C(CH₃)₃), 16,9 (Ar-CH₃). HRMS ESI: m/z [M+H]⁺ calculado para C₄₃H₅₁N₆O₄⁺: 715,3966, hallado: 715,3992. Punto de fusión: 76–78 °C

• **Compuesto TU7**

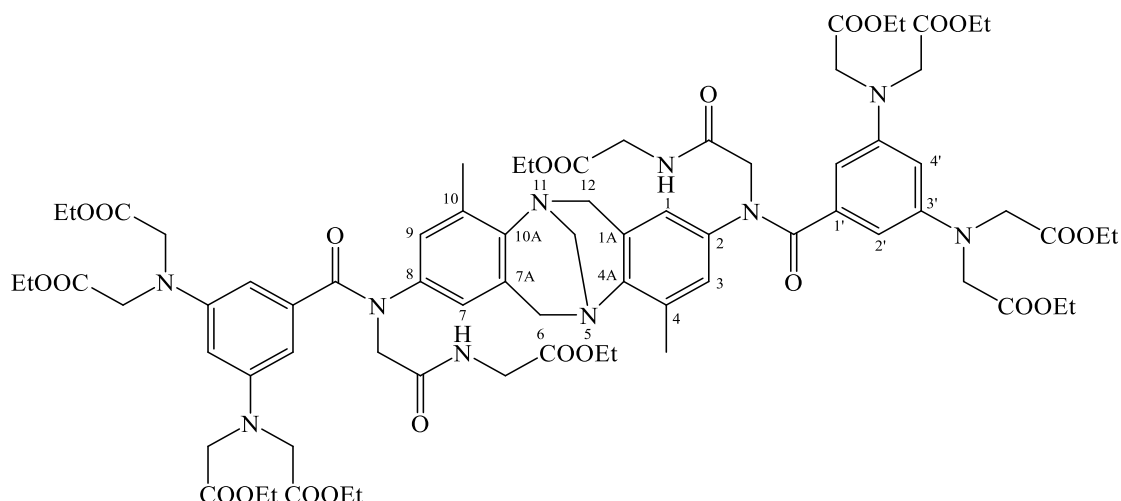
Se disolvió la diamina **T4** (52 mg, 0,18 mmol) en metanol (5,0 ml) y se agregó CH_2O 37% m/m (45 μl , 0,56 mmol). Tras una hora se agregó ácido acético (22 μl , 0,39 mmol) e isocianoacetato de etilo (43 μl , 0,39 mmol). Se mantuvo la agitación por 5 días a 35 °C tras lo que se evaporó el solvente, se redisolvió el crudo de reacción en diclorometano, se lavó con agua y secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (diclorometano : metanol), obteniendo 55 mg (46 %) de un sólido color crema que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,00 (d, 2 H, $J_{1,3/7,9} = 2,3$ Hz, H-3/9), 6,96 (t.a., 2 H, $J_{\text{NH},\text{CH}_2} = 5,5$ Hz, NH), 6,78 (d, 2 H, $J_{1,3/7,9} = 2,1$ Hz, H-1/7), 4,56 (d, 2 H, $J_{\text{endo},\text{exo}} = 17,2$ Hz, H-6/12_{exo}), 4,26 (s, 2 H, NCH_2N), 4,27–4,22 (m, 2 H, NCH_2CON), 4,21 (c, 4 H, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7,2$ Hz, CH_2CH_3), 4,02 (d, 4 H, $J_{\text{NH},\text{CH}_2} = 5,5$ Hz, NCH_2COO), 3,96 (d, 2 H, $J_{\text{endo},\text{exo}} = 17,2$ Hz, H-6/12_{endo}), 2,40 (s, 6 H, Ar- CH_3), 1,94 (s, 6 H, COCH_3), 1,29 (t, 6 H, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7,2$ Hz, CH_2CH_3). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 171,9 (CNC=O), 169,7 (COO), 169,2 (HNC=O), 145,9 (C-4A/10A), 138,8 (C-2/8), 135,0 (C-4/10), 129,2 (C-1A/7A), 128,0 (C-3/9), 123,2 (C-1/7), 67,1 (NCH_2N), 61,5 (CH_2CH_3), 54,6 (C-6/12), 53,8 (NCH_2CON), 41,2 (NCH_2COO), 22,4 (COCH_3), 17,1 (Ar- CH_3), 14,2 (CH_2CH_3). HRMS ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{O}_8^+$: 651,3137, hallado: 651,3150. Punto de fusión: 112–114 °C

• **Compuesto TU8**

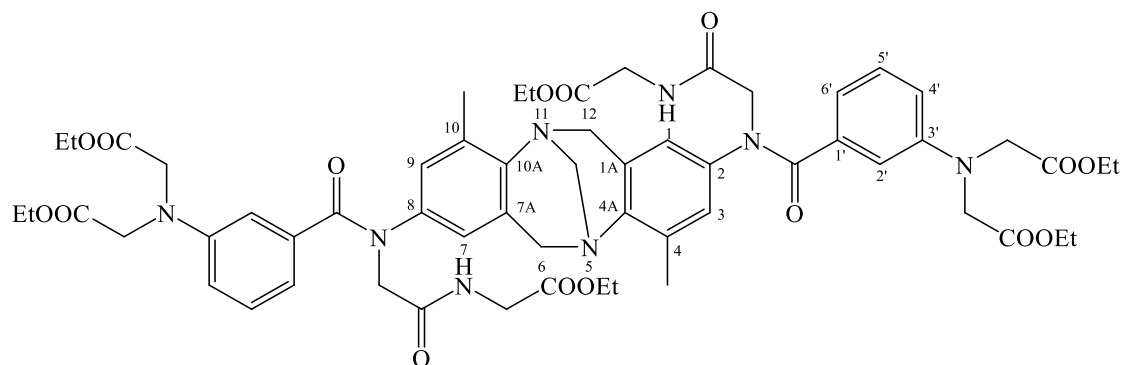
Se disolvió la diamina **T4** (52 mg, 0,18 mmol) en metanol (5,0 ml) y se agregó 4-piridinaldehído (53 μ l, 0,56 mmol). Tras una hora se agregó ácido acético (22 μ l, 0,39 mmol) y *t*-butil isonitrilo (44 μ l, 0,39 mmol). Se mantuvo la agitación por 5 días a 35 °C tras lo que se evaporó el solvente, se redisolvió el crudo de reacción en diclorometano, se lavó con agua y secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (diclorometano : metanol), obteniendo 57 mg (42 %) de un sólido color crema que por RMN evidenció la presencia de cuatro diastereómeros.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,46–8,33 (m, 4 H, H–3'), 7,10 (m, 4 H, H–2'), 7,00–6,40 (s.c., 4 H, H–1/7, H–3/9), 6,15/6,06 (2x s.a., 2 H, NH), 5,55 (s, 2 H, CH), 4,50–4,30 (m, 2 H, H–6/12_{exo}), 4,20/4,18/4,16 (3x s, 2 H, NCH_2N), 3,86–3,72 (s.c., 2 H, H–6/12_{endo}), 2,30/2,27 (2x s, 6 H, Ar– CH_3), 1,89/1,88 (2x s, 6 H, CO– CH_3), 1,33 (s, 18 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171,6/171,6/171,5 (CNC=O), 167,7/167,6/167,6/167,5 (HNC=O), 149,7 (C–3'), 146,0/145,9/145,9 (C–4A/10A), 144,0/144,0/143,9 (C–1'), 136,8 (C–2/8), 134,7/134,6/134,4/134,4 (C–4/10), 129,6/129,6 (C–3/9), 128,8/128,7/128,7/128,6 (C–1A/7A), 124,8/124,8/124,7/124,7 (C–1/7), 124,2/124,1 (C–2'), 67,2/67,1/67,1 (NCH_2N), 66,6 (CH), 54,7/54,7/54,6/54,6 (C–6/12), 51,7/51,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23,3/23,3/23,3 (COCH_3), 16,9 (Ar– CH_3). HRMS ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{53}\text{N}_8\text{O}_4^+$: 745,4181, hallado: 745,4213.

• **Compuesto TU9**

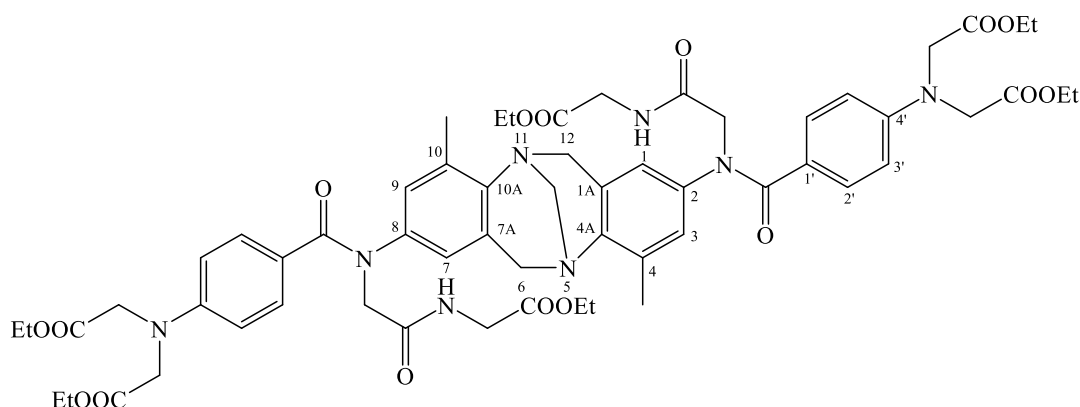
Se disolvió la diamina **T4** (33 mg, 0,12 mmol) en metanol (3,0 ml) y se agregó CH_2O 37% m/m (29 μl , 0,35 mmol). Tras una hora se agregó ácido **A9** (123 mg, 0,25 mmol) e isocianoacetato de etilo (27 μl , 0,25 mmol). Se mantuvo la agitación por 5 días a 35 °C tras lo que se evaporó el solvente, se redisolvió el crudo de reacción en diclorometano, se lavó con agua y NaHCO_3 ss., se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (ciclohexano : acetato de etilo), obteniendo 72 mg (41 %) de un sólido color crema que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6,92 (s.a., 2 H, NH), 6,77 (s, 2 H, H-3/9), 6,61 (s, 2 H, H-1/7), 6,06 (s, 4 H, H-2'), 5,70 (s, 2 H, H-4'), 4,46 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 17,1$ Hz, H-6/12_{exo}), 4,43–4,35 (m, 4 H, NCH_2CON), 4,21 (s, 2 H, NCH_2N), 4,18 (c, 20 H, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7,2$ Hz, CH_2CH_3), 4,01 (d, 4 H, $J_{\text{CH}_2,\text{NH}} = 5,3$ Hz, HNCH_2COO), 3,97 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 17,1$ Hz, H-6/12_{endo}), 3,78–3,89 (m, 8 H, ArNCH_2COO), 2,27 (s, 6 H, Ar-CH_3), 1,27 (t, 24 H, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7,2$ Hz, $\text{ArNCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1,26 (t, 6 H, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7,2$ Hz, $\text{HNCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 171,0 (CNC=O), 170,6 ($\text{ArNCH}_2\text{COOEt}$), 169,5 ($\text{HNCH}_2\text{COOEt}$), 169,0 (HNCO), 148,5 (C-3'), 145,0 (C-4A/10A), 139,4 (C-2/8), 135,4 (C-1'), 134,6 (C-4/10), 129,1 (C-1A/7A), 127,6 (C-3/9), 122,4 (C-1/7), 105,1 (C-2'), 99,1 (C-4'), 67,0 (NCH_2N), 61,4 ($\text{HNCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 61,1 ($\text{ArNCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 55,1 (NCH_2CON), 54,3 (C-6/12), 53,2 (ArNCH_2COO), 41,3 (HNCH_2COO), 16,9 (Ar-CH_3), 14,2 ($\text{ArNCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 14,2 ($\text{HNCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$). HRMS ESI: m/z $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ calculado para $\text{C}_{75}\text{H}_{100}\text{N}_{10}\text{O}_{24}^{2+}$: 762,3450, hallado: 762,3446. Punto de fusión: 96–97 °C

• **Compuesto TU10**

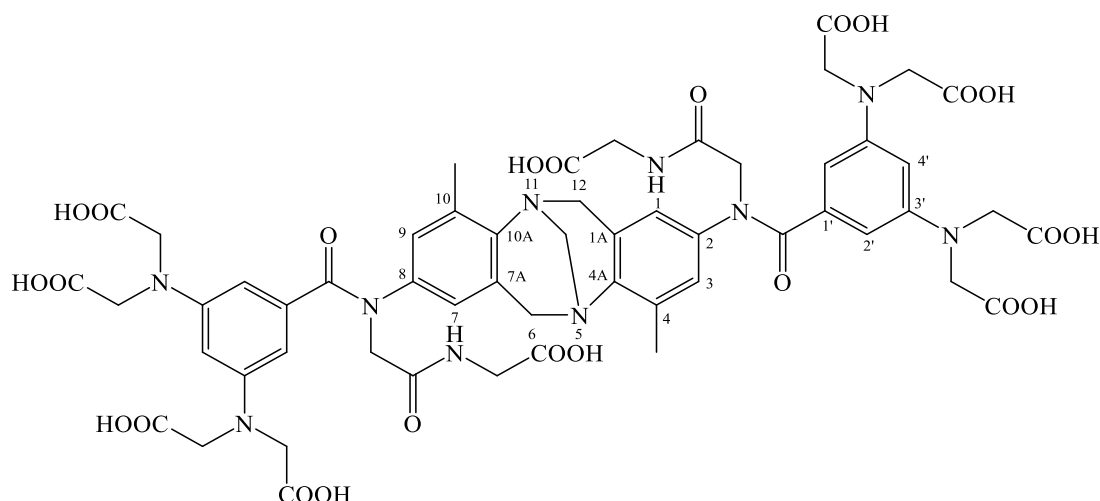
Se disolvió la diamina **T4** (30 mg, 0,11 mmol) en metanol (3,0 ml) y se agregó CH_2O 37% m/m (26 μl , 0,32 mmol). Tras una hora se agregó ácido **A6** (70 mg, 0,23 mmol) e isocianoacetato de etilo (25 μl , 0,23 mmol). Se mantuvo la agitación por 5 días a 35 °C tras lo que se evaporó el solvente, se redisolvió el crudo de reacción en diclorometano, se lavó con agua y NaHCO_3 ss., se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (ciclohexano : acetato de etilo), obteniendo 38 mg (31 %) de un sólido color crema que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (t, 2 H, $J_{4',5';5',6'} = 7,8$ Hz, H-5'), 6,96 (s.a., 2 H, NH), 6,85 (d, 2 H, $J_{5',6'} = 7,8$ Hz, H-6'), 6,79 (d, 2 H, $J_{1,3/7,9} = 2,3$ Hz, H-3/9), 6,61 (d, 2 H, $J_{1,3/7,9} = 2,3$ Hz, H-1/7), 6,50 (m, 4 H, H-2', H-4'), 4,45 (s, 4 H, NCH_2CON), 4,42 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 17,3$ Hz, H-6/12_{exo}), 4,25–4,17 (m, 14 H, NCH_2N , CH_2CH_3), 4,04 (d, 4 H, $J_{\text{CH}_2,\text{NH}} = 5,3$ Hz, HNCH_2COO), 3,91 (m, 2 H, H-6/12_{endo}), 3,90–3,80 (m, 8 H, ArNCH_2COO), 2,26 (s, 6 H, Ar-CH_3), 1,28 (m, 18 H, CH_2CH_3). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 171,1 (CNCO), 170,5 ($\text{ArNCH}_2\text{COOEt}$), 169,6 ($\text{HNCH}_2\text{COOEt}$), 169,0 (HNC=O), 147,5 (C-3'), 144,9 (C-4A/10A), 139,2 (C-2/8), 135,4 (C-1'), 134,5 (C-4/10), 128 (C-1A/7A), 128,8 (C-5'), 127,6 (C-3/9), 122,6 (C-1/7), 119,1 (C-6'), 114,3 (C-4'), 113,6 (C-2'), 67,0 (NCH_2N), 61,4 ($\text{HNCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 61,1 ($\text{ArNCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 54,9 (NCH_2CON), 54,4 (C-6/12), 53,0 (ArNCH_2COO), 41,3 (HNCH_2COO), 16,9 (Ar-CH_3), 14,2 ($\text{ArNCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 14,2 ($\text{HNCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$). HRMS ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{59}\text{H}_{73}\text{N}_8\text{O}_{16}^+$: 1149,5139, hallado: 1149,5139. Punto de fusión: 77–78 °C

• **Compuesto TU11**

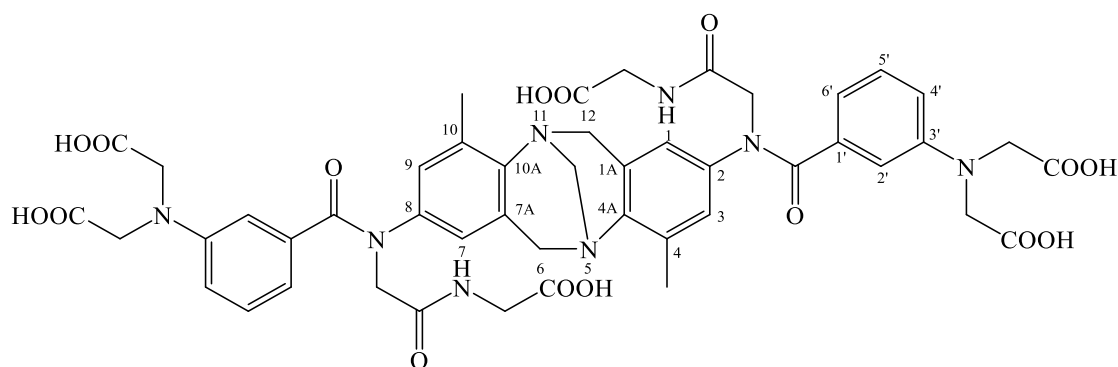
Se disolvió la diamina **T4** (159 mg, 0,57 mmol) en metanol (15,0 ml) y se agregó CH₂O 37% m/m (138 μ l, 1,70 mol). Tras una hora se agregó ácido **A3** (368 mg, 1,19 mol) e isocianoacetato de etilo (130 μ l, 1,19 mol). Se mantuvo la agitación por 5 días a 35 °C tras lo que se evaporó el solvente, se redisolvió el crudo de reacción en diclorometano, se lavó con agua y NaHCO₃ ss., se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (ciclohexano : acetato de etilo), obteniendo 0,37 g (56 %) de un sólido color crema que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (d, 4 H, $J_{2',3'} = 9,0$ Hz, H-2'), 7,05 (t.a., 2 H, $J_{CH_2,NH} = 5,3$ Hz, NH), 6,85 (d, 2 H, $J_{1,3/7,9} = 2,3$ Hz, H-3/9), 6,59 (d, 2 H, $J_{1,3/7,9} = 2,3$ Hz, H-1/7), 6,37 (d, 4 H, $J_{2',3'} = 9,0$ Hz, H-3'), 4,48–4,38 (m, 4 H, NCH₂CON), 4,42 (d, 2 H, $J_{endo,exo} = 17,5$ Hz, H-6/12_{exo}), 4,19 (s, 2 H, NCH₂N), 4,18 (c, 12 H, $J_{CH_2,CH_3} = 7,2$ Hz, CH₂CH₃), 4,10 (s, 8 H, ArNCH₂COO), 4,05 (d, 4 H, $J_{CH_2,NH} = 5,3$ Hz, HNCH₂COO), 3,84 (d, 2 H, $J_{endo,exo} = 17,5$ Hz, H-6/12_{endo}), 2,26 (s, 6 H, Ar-CH₃), 1,26 (t, 6 H, $J_{CH_2,CH_3} = 7,2$ Hz, HNCH₂COOCH₂CH₃), 1,25 (t, 12 H, $J_{CH_2,CH_3} = 7,2$ Hz, ArNCH₂COOCH₂CH₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 170,4 (CNC=O), 170,3 (ArNCH₂C=OOEt), 169,7 (HNCH₂C=OOEt), 169,4 (HN=O), 149,5 (C-4'), 144,6 (C-4A/10A), 139,9 (C-2/8), 134,3 (C-4/10), 131,4 (C-2'), 128,8 (C-1A/7A), 127,5 (C-3/9), 123,5 (C-1'), 122,6 (C-1/7), 111,1 (C-3'), 67,2 (NCH₂N), 61,4 (HNCH₂COOCH₂CH₃), 61,3 (ArNCH₂COOCH₂CH₃), 55,4 (NCH₂CON), 54,5 (C-6/12), 53,2 (ArNCH₂COO), 41,3 (HNCH₂COO), 17,0 (Ar-CH₃), 14,2 (ArNCH₂COOCH₂CH₃), 14,2 (HNCH₂COOCH₂CH₃). HRMS ESI: m/z [M+H]⁺ calculado para C₅₉H₇₃N₈O₁₆⁺: 1149,5139, hallado: 1149,5189. Punto de fusión: 86–88 °C

• **Compuesto TU1**

Se suspendió el decaéster **TU9** (62 mg, 41 μ mol) en metanol (1,0 ml) y se agregó una solución de hidróxido de potasio (30 mg, 0,54 mmol) en agua (100 μ l, 5,6 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y posteriormente se acidificó por agregado de ácido clorhídrico 5 %. El sólido blanco precipitado se separó por centrifugación y lavado con agua, y finalmente se secó por liofilización. Se obtuvo un crudo de 58 mg y se purificó una alícuota de 14 mg por HPLC semipreparativo (columna C-18 Beckman Ultrasphere ODS, elución con agua), realizando inyecciones sucesivas de pequeñas fracciones de muestra y recolectando la fracción con tiempo de retención de aproximadamente 11–14 minutos. Tras liofilización se obtuvieron 9 mg ($\approx$ 75 %) de un producto color crema que se encontraba puro por análisis de RMN.

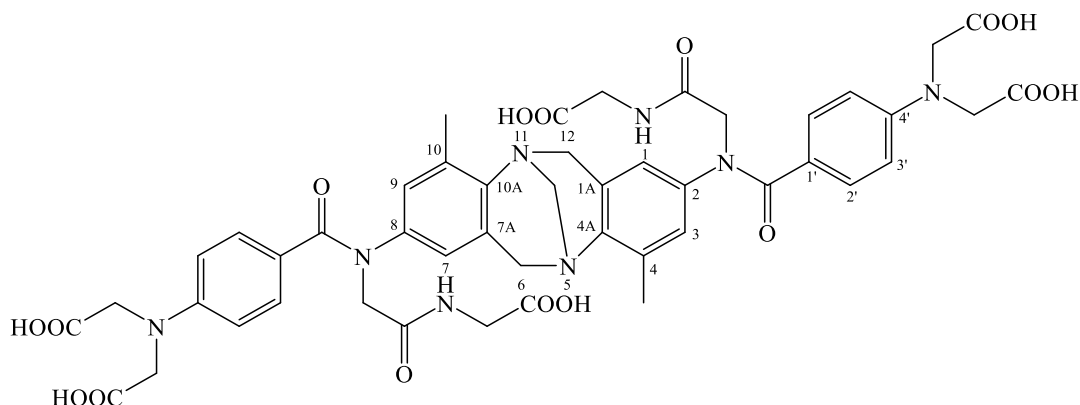
RMN ^1H (500 MHz, D_2O) δ 6,91 (s, 2 H, H-3/9), 6,68 (s, 2 H, H-1/7), 5,84 (s, 4 H, H-2'), 5,51 (s, 2 H, H-4'), 4,57 (s, 4 H, NCH_2CON), 4,49 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 17,0$ Hz, H-6/12_{exo}), 4,27 (s, 2 H, NCH_2N), 4,02 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 17,0$ Hz, H-6/12_{endo}), 3,83 (s, 16 H, $\text{ArNCH}_2\text{COOH}$), 3,80 (s, 4H, HNCH_2COOH), 2,27 (s, 6 H, Ar-CH_3). RMN ^{13}C (125 MHz, D_2O) δ 179,0 ($\text{ArNCH}_2\text{COOH}$), 177,0 (HNCH_2COOH), 173,7 (CNCO), 170,6 (HNCO), 148,1 (C-3'), 142,8 (C-4A/10A), 140,2 (C-2/8), 136,6 (C-1'), 135,0 (C-4/10), 128,8 (C-1A/7A), 127,9 (C-3/9), 123,0 (C-1/7), 102,2 (C-2'), 95,9 (C-4'), 66,6 (NCH_2N), 56,1 ($\text{ArNCH}_2\text{COOH}$), 54,4 (C-6/12), 53,8 (NCH_2CON), 43,8 (HNCH_2COOH), 17,0 (Ar-CH_3). HRMS ESI: m/z $[\text{M}+2\text{K}]^{2+}$ calculado para $\text{C}_{55}\text{H}_{58}\text{K}_2\text{N}_{10}\text{O}_{24}^{2+}$: 660,1444, hallado: 660,1486. Punto de fusión: >240 °C

• **Compuesto TU2**

Se suspendió el hexaéster **TU10** (25 mg, 22 μmol) en metanol (0,5 ml) y se agregó una solución de hidróxido de potasio (10 mg, 0,18 mmol) en agua (35 μl , 1,9 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y posteriormente se acidificó por agregado de ácido clorhídrico 5 %. El sólido blanco precipitado se separó por centrifugación y lavado con agua, y finalmente se secó por liofilización. Se obtuvo un crudo de 32 mg y se purificó una alícuota de 9 mg por HPLC semipreparativo (columna C-18 Beckman Ultrasphere ODS, elución con agua), realizando inyecciones sucesivas de pequeñas fracciones de muestra y recolectando la fracción con tiempo de retención de aproximadamente 16–20 minutos. Tras liofilización se obtuvieron 5 mg ($\approx 80\%$) de un producto blanco que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ^1H (500 MHz, D_2O) δ 7,02 (s, 2 H, H-3/9), 6,93 (s, 2 H, H-5'), 6,69 (s, 2 H, H-1/7), 6,55 (s, 2 H, H-6'), 6,47 (s, 2 H, H-2'), 6,42 (s, 2 H, H-4'), 4,54 (s, 4 H, NCH_2CON), 4,42 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 17,4$ Hz, H-6/12_{exo}), 4,23 (s, 2 H, NCH_2N), 3,94 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 17,4$ Hz, H-6/12_{endo}), 3,75 (s, 4 H, HNCH_2COO), 3,72 (s, 8 H, ArNCH_2COO), 2,27 (s, 6 H, Ar-CH_3). RMN ^{13}C (125 MHz, D_2O) δ 178,9 ($\text{ArNCH}_2\text{COOH}$), 176,5 (HNCH_2COOH), 173,5 (CNC=O), 170,0 (HNC=O), 148,1 (C-3'), 142,6 (C-4A/10A), 139,3 (C-2/8), 134,8 (C-1'), 134,2 (C-4/10), 128,6 (C-1A/7A), 128,8 (C-5'), 127,7 (C-3/9), 123,3 (C-1/7), 116,4 (C-6'), 113,5 (C-4'), 111,7 (C-2'), 66,1 (NCH_2N), 55,3 (ArNCH_2COO), 54,0 (C-6/12), 53,3 (NCH_2CON), 43,2 (HNCH_2COO), 16,3 (Ar-CH_3). HRMS ESI: m/z $[\text{M-H}]^-$ calculado para $\text{C}_{47}\text{H}_{47}\text{N}_8\text{O}_{16}$: 979,3116, hallado: 979,3112. Punto de fusión: $>240^\circ\text{C}$

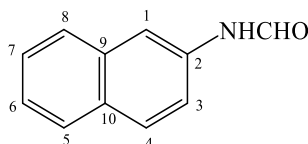
• Compuesto TU3



Se suspendió el hexaéster **TU11** (98 mg, 85 μ mol) en metanol (1,5 ml) y se agregó una solución de hidróxido de potasio (37 mg, 0,66 mmol) en agua (130 μ l, 7,2 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y posteriormente eluyó a través de una columna de resina de intercambio Dowex[®] 50 WX-4 y se evaporó el solvente. Se obtuvieron 82 mg (98 %) de un producto color crema que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ¹H (500 MHz, D₂O + NaOD) δ 7,26 (d, 4 H, $J_{2',3'} = 8,6$ Hz, H-2'), 7,01 (s, 2 H, H-3/9), 6,79 (s, 2 H, H-1/7), 6,33 (d, 4 H, $J_{2',3'} = 8,6$ Hz, H-3'), 4,55–4,46 (m, 4 H, NCH₂CON), 4,49 (d, 2 H, $J_{endo,exo} = 17,3$ Hz, H-6/12_{exo}), 4,31 (s, 2 H, NCH₂N), 4,02 (d, 2 H, $J_{endo,exo} = 17,3$ Hz, H-6/12_{endo}), 3,92 (s, 8 H, ArNCH₂COO), 3,75 (s, 4 H, NCH₂COO), 2,30 (s, 6 H, Ar-CH₃). RMN ¹³C (125 MHz, D₂O + NaOD) δ 179,2 (ArNCH₂COOH), 177,3 (HNCH₂COOH), 173,6 (CNC=O), 171,3 (HNC=O), 151,1 (C-4'), 143,1 (C-4A/10A), 140,7 (C-2/8), 134,8 (C-4/10), 131,5 (C-2'), 129,2 (C-1A/7A), 128,6 (C-3/9), 123,5 (C-1/7), 121,1 (C-1'), 110,8 (C-3'), 66,8 (NCH₂N), 56,0 (ArNCH₂COO), 54,6 (NCH₂CON), 54,9 (C-6/12), 43,9 (NHCH₂COO), 17,0 (Ar-CH₃). HRMS ESI: m/z [M-H]⁻ calculado para C₄₇H₄₇N₈O₁₆⁻: 979,3116, hallado: 979,3094. Punto de fusión: >240 °C

• 2-naftilformamida 30

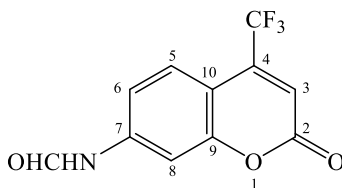


Se preparó el anhídrido fórmico acético por agitación de una mezcla de ácido fórmico (1,7 ml, 0,045 mol) y anhídrido acético (2,8 ml, 0,030 mol) a 60 °C por 3 horas. La mezcla se agregó gota a gota sobre una solución de 2-naftilamina (0,46 g, 3,2 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 7,9 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) en baño de hielo. Se permitió que el sistema alcanzara

la temperatura ambiente y se mantuvo la agitación por 24 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con KHCO_3 ss., NaCl ss y agua, se secó con sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se obtuvieron 0,54 mg (98 %) de un sólido rosado que se encontraba puro por análisis de RMN y que mostró las mismas propiedades espectroscópicas que las descritas previamente⁷. El producto se empleó en el siguiente paso de reacción sin purificaciones adicionales.

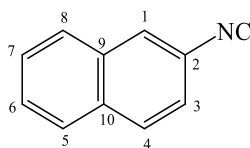
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,87 (d, 0,5 H, $J_{\text{CHO(E),NH(E)}} = 11,3$ Hz, CHO , E), 8,49 (s.a., 0,5 H, NH , E), 8,49 (d, 0,5 H, $J_{\text{CHO(Z),NH(Z)}} = 1,8$ Hz, CHO , Z), 8,26 (d, 0,5 H, $J_{\text{CHO(Z),NH(Z)}} = 1,8$ Hz, NH , Z), 7,90–7,78 (s.c., 3 H, Ar–H, E/Z), 7,57–7,41 (s.c., 3,5 H, Ar–H, E/Z), 7,28–7,25 (s.c., 1 H, Ar–H, E/Z). Relación E/Z: 50:50. RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 162,8, 159,1, 134,2, 134,1, 133,8, 133,7, 131,1, 130,9, 130,0, 129,0, 127,8, 127,7, 127,6, 127,3, 127,2, 126,7, 125,6, 125,3, 119,6, 118,8, 117,1, 115,3. Punto de fusión: 127–128 °C

• 7-formamido-4-trifluorometil cumarina 31



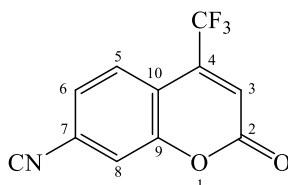
Se preparó el anhídrido fórmico acético por agitación de una mezcla de ácido fórmico (0,3 ml, 8,0 mmol) y anhídrido acético (0,5 ml, 5,3 mmol) a 60 °C por 3 horas. La mezcla se agregó gota a gota sobre una solución de 7-amino-4-trifluorometil cumarina (52 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) en baño de hielo. Se permitió que el sistema alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo la agitación por 24 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con KHCO_3 ss., NaCl ss y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se obtuvieron 58 mg (99 %) de un sólido amarillo que se encontraba puro por análisis de RMN y que mostró las mismas propiedades espectroscópicas que las descritas previamente⁸. El producto se empleó en el siguiente paso de reacción sin purificaciones adicionales.

RMN ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,80 (s, 0,75 H, NH , Z), 10,65 (d.a., $J_{\text{CHO(E),NH(E)}} = 10,5$ Hz, 0,25 H, NH , E), 9,07 (d, 0,25 H, $J_{\text{CHO(E),NH(E)}} = 10,5$ Hz, CHO , E), 8,42 (s, 0,75 H, CHO , Z), 7,20–8,00 (s.c., 3 H, H–5,6,8), 6,92 (s, 1 H, H–3). Punto de fusión: 212–214 °C

• 2-naftilisonitrilo 28

Se disolvieron 2-naftilformamida (0,10 g, 0,59 mmol) e iodo (0,22 g, 0,87 mmol) en diclorometano (1,5 ml) y se agregó gota a gota en baño de hielo primero una solución de trifenilfosfina (0,23 g, 0,88 mmol) en diclorometano (1,0 ml) y luego una solución de trietilamina (0,25 ml) en diclorometano (0,5 ml). Se permitió que el sistema alcanzara temperatura ambiente y se mantuvo con agitación en atmósfera inerte un total de 40 minutos, tras lo que se purificó directamente por columna cromatográfica en sílica gel (ciclohexano : acetato de etilo). Se obtuvieron 87 mg (97 %) de un sólido color crema que se encontraba puro por análisis de RMN y que mostró las mismas propiedades espectroscópicas que las descritas en literatura⁹.

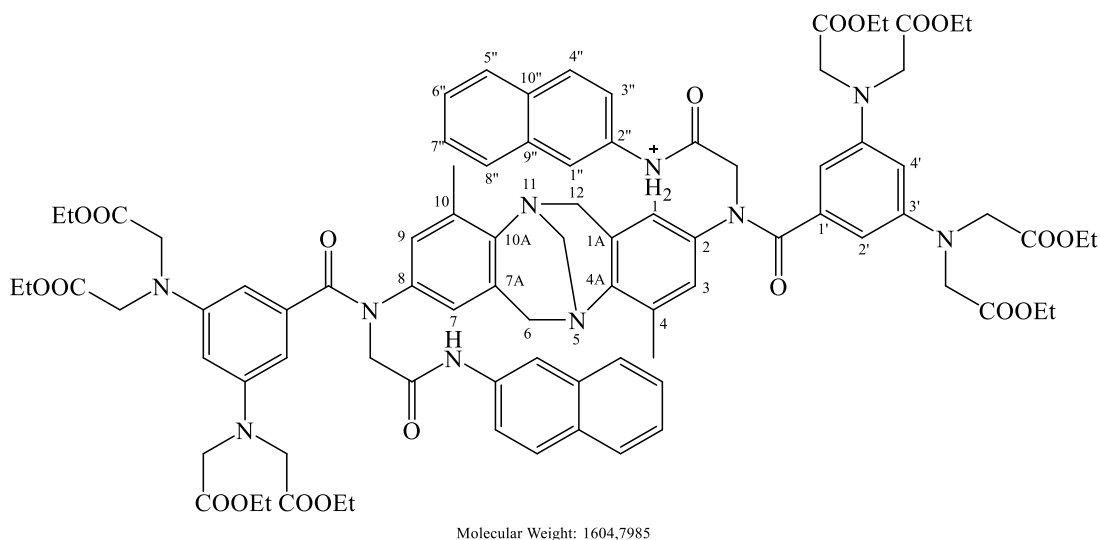
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,94–7,82 (m, 4 H, H–1,4,5,8), 7,63–7,56 (m, 2 H, H–6,7), 7,44 (dd, 1 H, *J*_{3,4} = 8,7 Hz, *J*_{1,3} = 2,0 Hz, H–3). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 164,2 (t, *J*_{N,C} = 5,2 Hz, NC), 132,8, 132,7, 129,7, 127,9, 127,9, 127,7, 127,5, 125,8, 123,8 (t, *J*_{N,C} = 13,2 Hz), 123,1. HRMS ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₈N⁺: 154,0651, hallado: 154,0647. Punto de fusión: 57–58 °C

• 7-isociano-4-trifluorometil cumarina 29

Se disolvieron 7-formamido-4-trifluorometil cumarina (55 mg, 0,21 mmol) e iodo (80 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (1,0 ml) y se agregó gota a gota en baño de hielo primero una solución de trifenilfosfina (83 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (1 ml) y luego una solución de trietilamina (0,10 ml, 0,73 mmol) en diclorometano (0,5 ml). Se permitió que el sistema alcanzara temperatura ambiente y se mantuvo con agitación en atmósfera inerte un total de 1 hora, tras lo que se purificó directamente por columna cromatográfica en sílica gel (ciclohexano : acetato de etilo). Se obtuvieron 17 mg (34 %) de un sólido amarillo que se encontraba puro por análisis de RMN y que mostró las mismas propiedades espectroscópicas que las descritas en literatura⁸.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (dc, 1 H, $J_{5,6} = 8,4$ Hz, $J_{5,\text{CF}_3} = 1,5$ Hz, H-5), 7,45 (d, 1 H, $J_{6,8} = 1,9$ Hz, H-8), 7,39 (dd, 1 H, $J_{5,6} = 8,4$ Hz, $J_{6,8} = 1,9$ Hz, H-6), 6,89 (m, 1 H, H-3). Punto de fusión: 74–75 °C

• **Compuesto TU12**

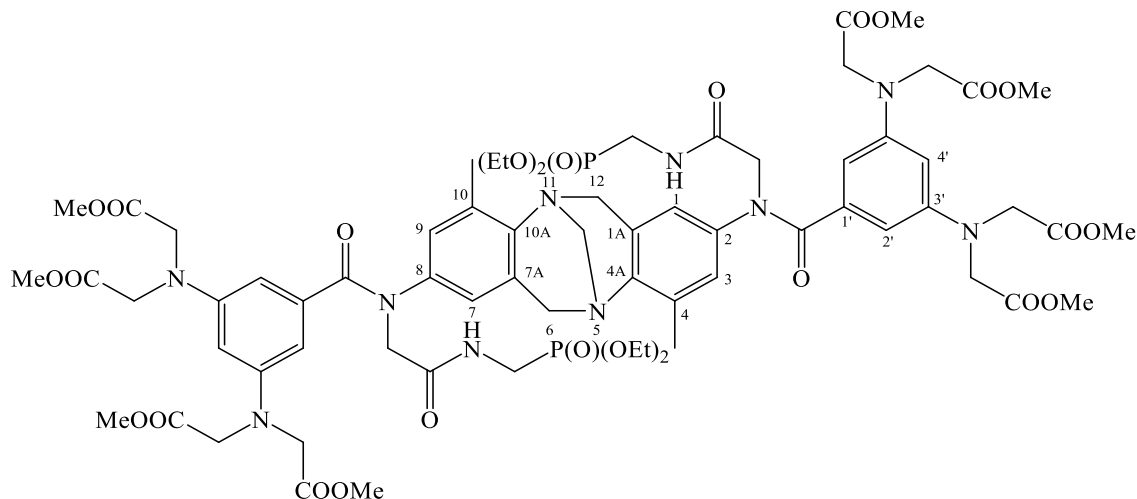


Se disolvió la diamina **T4** (26 mg, 0,09 mmol) en metanol (2,5 ml) y se agregó CH_2O 37% m/m (22 μl , 0,27 mmol). Tras una hora se agregó ácido **A9** (97 mg, 0,20 mmol) y 2-naftilisonitrilo (30 mg, 0,20 mmol). Se mantuvo la agitación por 5 días a 35 °C tras lo que se evaporó el solvente, se redisolvió el crudo de reacción en diclorometano, se lavó con agua y NaHCO_3 ss., se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (ciclohexano : acetato de etilo), obteniendo 41 mg (28 %) de un sólido rosado que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,00 (s.a., 2 H, NH), 8,17 (s, 2 H, H-1''), 7,72–7,77 (m, 6 H, H-4'', H-5'', H-8''), 7,35–7,47 (m, 6 H, H-3'', H-6'', H-7''), 6,71 (s, 2 H, H-3/9), 6,65 (s, 2 H, H-1/7), 6,07 (s, 4 H, H-2'), 5,72 (s, 2 H, H-4'), 4,61 (d, 2 H, $J_{\text{A,B}} = 14,4$ Hz, $\text{NCH}_{\text{A,B}}\text{CON}$), 4,49 (d, 2 H, $J_{\text{A,B}} = 14,4$ Hz, $\text{NCH}_{\text{B,A}}\text{CON}$), 4,49 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 17,3$ Hz, H-6/12_{exo}), 4,21 (s, 2 H, NCH_2N), 4,15 (c, 16 H, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7,2$ Hz, CH_2CH_3), 4,00 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 17,3$ Hz, H-6/12_{endo}), 3,77–3,89 (m, 8 H, ArNCH_2COO), 2,25 (s, 6 H, Ar-CH_3), 1,22 (t, 24 H, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7,2$ Hz, CH_2CH_3). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 171,5 (CNC=O), 170,6 (COOEt), 167,3 (HNCO), 148,5 (C-3'), 145,3 (C-4A/10A), 139,4 (C-2/8), 135,4 (C-2''), 135,1 (C-1'), 134,9 (C-4/10), 133,8 (C-9''), 130,6 (C-10''), 129,2 (C-1A/7A), 128,6 (C-4''), 127,6 (C-5''), 127,6 (C-3/9), 127,5 (C-7''), 126,4 (C-8''), 124,9 (C-6''), 122,3 (C-1/7), 120,0 (C-3''), 116,6 (C-1''), 105,1 (C-2'), 99,3 (C-4'), 66,9 (NCH_2N), 61,1 (CH_2CH_3), 56,9 (NCH_2CON),

54,3 (C-6/12), 53,3 (ArNCH₂COO), 17,0 (Ar-CH₃), 14,2 (CH₂CH₃). HRMS ESI: m/z [M+H+Na]²⁺ calculado para C₈₇H₉₉N₁₀NaO₂₀²⁺: 813,3462, hallado: 813,3502. Punto de fusión: 103–104 °C

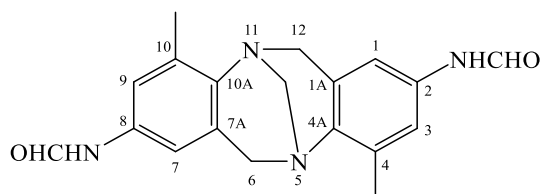
• **Compuesto TU14**



Se disolvió la diamina **T4** (36 mg, 0,13 mmol) en metanol (3,5 ml) y se agregó CH₂O 37% m/m (31 µl, 0,39 mmol). Tras una hora se agregó ácido **A10** (119 mg, 0,27 mmol) e isocianometil fosfonato de dietilo (43 µl, 0,27 mmol). Se mantuvo la agitación por 5 días a 35 °C tras lo que se evaporó el solvente, se redisolvió el crudo de reacción en diclorometano, se lavó con agua y NaHCO₃ ss., se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (acetato de etilo : metanol), obteniendo 45 mg (23 %) de un sólido color crema que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,85 (s.a., 2 H, NH), 6,75 (s, 2 H, H-3/9), 6,60 (s, 2 H, H-1/7), 6,04 (s, 4 H, H-2'), 5,66 (s, 2 H, H-4'), 4,47 (d, 2 H, *J*_{endo,exo} = 17,2 Hz, H-6/12_{exo}), 4,36 (s, 4 H, NCH₂CON), 4,22 (s, 2 H, NCH₂N), 4,10 (m, 8 H, POCH₂CH₃), 4,02–3,96 (m, 2 H, H-6/12_{endo}), 3,86 (m, 16 H, ArNCH₂COO), 3,76–3,67 (m, 4 H, NCH₂P), 3,73 (s, 24 H, COOCH₃), 2,29 (s, 6 H, Ar-CH₃), 1,28 (m, 12 H, POCH₂CH₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 171,0 (CNCO), 171,0 (COOMe), 168,8 (HNCO), 148,3 (C-3'), 145,0 (C-4A/10A), 139,3 (C-2/8), 135,5 (C-1'), 134,7 (C-4/10), 129,1 (C-1A/7A), 127,6 (C-3/9), 122,3 (C-1/7), 104,9 (C-2'), 99,0 (C-4'), 67,0 (NCH₂N), 62,6 (d, *J*_{C,P} = 6,1 Hz, POCH₂CH₃), 55,2 (NCH₂CON), 54,3 (C-6/12), 53,1 (ArNCH₂COO), 52,1 (COOCH₃), 34,7 (d, *J*_{C,P} = 155,9 Hz, NCH₂P), 16,9 (Ar-CH₃), 16,4 (m, CH₂CH₃). RMN ³¹P (202 MHz, CDCl₃) δ 22,41. HRMS ESI: m/z [M+H]⁺ calculado para C₆₉H₉₃N₁₀O₂₆P₂⁺: 1539,5732, hallado: 1539,5732. Punto de fusión: 101–103 °C

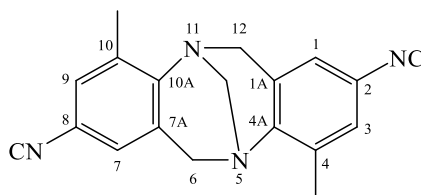
• **N,N'-(4,10-dimetil-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocino-2,8-diil)diformamida**
T5



Se preparó el anhídrido fórmico acético por agitación de una mezcla de ácido fórmico (1,3 ml, 35 mmol) y anhídrido acético (2,2 ml, 23 mmol) a 60 °C por 3 horas. La mezcla se agregó gota a gota sobre una solución de la diamina **T4** (0,26 g, 0,92 mmol) y trietilamina (1,0 ml) en tetrahidrofurano (10 ml) en baño de hielo. Se permitió que el sistema alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo la agitación por 24 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ ss., NaCl ss y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se obtuvieron 0,30 g (96 %) de un sólido color crema que se encontraba puro por análisis de RMN. Una posterior purificación por columna cromatográfica en sílica gel (hexano : acetato de etilo) permitió obtener un producto blanco.

Los espectros de RMN en CDCl₃ presentan señales consistentes con la presencia de tres confórmeros en equilibrio, y fueron analizados en detalle en el **Capítulo 5**. Se informa aquí una asignación general de las señales, indicando la configuración *E* o *Z* de la formamida más cercana cuando esto es posible. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,52–8,47 (s.c., 1 H, CHO, *E*), 8,29 (s, 1 H, CHO, *Z*), 8,02–7,92 (s.c., 1 H, NH, *E*), 7,17–7,13 (m, 1 H, H–1/7, *Z*), 7,06–7,02 (m, 1 H, H–3/9, *Z*), 7,01 (s.a., 1 H, NH, *Z*), 6,81–6,76 (s.c., 1 H, H–3/9, *E*), 6,52–6,47 (m, 1 H, H–1/7, *E*), 4,58–4,50 (s.c., 2 H, H–6/12_{exo}), 4,28 (s, 2,06 H), 3,97–3,89 (s.c., 2 H, H–6/12_{endo}), 2,41–2,36 (s.c., 6 H, CH₃). Relación *Z*/*E*: 50:50. RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 162,8/162,7 (CHO, *E*), 158,7/158,7 (CHO, *Z*), 143,6/143,4 (C–4A/10A, *E*), 142,8/142,7 (C–4A/10A, *Z*), 134,9/134,9 (C–4/10, *E*), 133,9/133,92 (C–4/10, *Z*), 132,5/132,4/132,2/132,1 (C–1A/7A), 129,4/129,3 (C–2/8, *Z*), 128,7/128,6 (C–2/8, *E*), 120,8/120,7 (C–3/9, *Z*), 120,3/120,2 (C–3/9, *E*), 116,2/116,1 (C–1/7, *Z*), 115,1/115,0 (C–1/7, *E*), 67,6/67,6/67,5 (NCH₂N), 55,2 (C–6/12, *Z*), 55,1 (C–6/12, *E*), 17,1/17,1 (CH₃). HRMS ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₁N₄O₂⁺: 337,1659, hallado: 337,1670. Punto de fusión: >240 °C

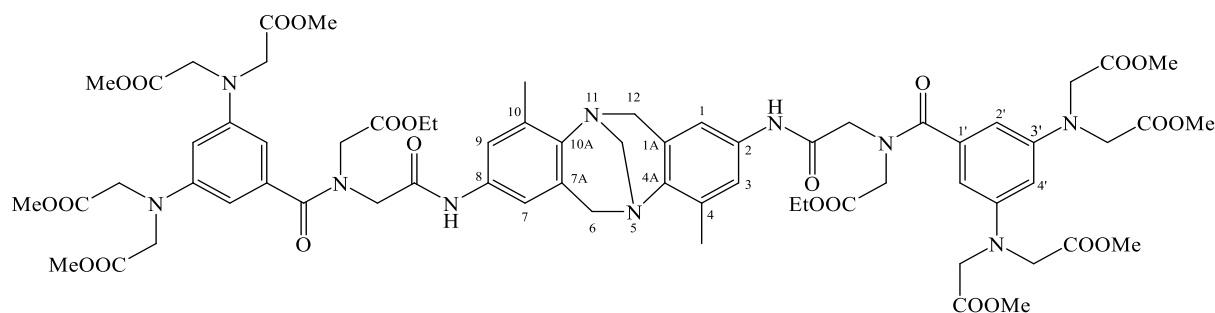
• **2,8-diisociano-4,10-dimetil-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina T6**



Se disolvió la diformamida **T5** (63 mg, 0,19 mmol) junto con trietilamina (0,25 ml) en diclorometano (5 ml) y se agregó gota a gota una solución de oxiclórico de fósforo (0,05 ml, 0,53 mmol) en diclorometano (1 ml) en baño de hielo. Se mantuvo la reacción por 15 minutos a 0 °C, se diluyó con ciclohexano (100 ml) y se lavó con pequeños volúmenes de una mezcla agua/metanol 1:1. Tras secado sobre sulfato de sodio y evaporación del solvente a presión reducida se obtuvieron 56 mg (100 %) de un sólido blanco que se encontraba puro por análisis de RMN y que mostró las mismas propiedades espectroscópicas que las descritas en literatura¹⁰.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (d, 2 H, $J_{1,3/7,9} = 1,5$ Hz, H-3/9), 6,82 (d, 2 H, $J_{1,3/7,9} = 1,5$ Hz, H-1/7), 4,55 (d, 2 H, $J_{endo,exo} = 17,0$ Hz, H-6/12_{exo}), 4,26 (s, 2 H, NCH₂N), 3,93 (d, 2 H, $J_{endo,exo} = 17,0$ Hz, H-6/12_{endo}), 2,41 (s, 6 H, CH₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 163,0 (NC), 146,7 (C-4A/10A), 134,8 (C-4/10), 128,9 (C-1A/7A), 126,9 (C-3/9), 122,4 (C-1/7), 122,2 (C-2/8), 67,1 (NCH₂N), 54,6 (C-6/12), 17,0 (CH₃). HRMS ESI: m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₁₇N₄⁺: 301,1448, hallado: 301,1444. Punto de fusión: 170 °C (desc.)

• **Compuesto TU15**

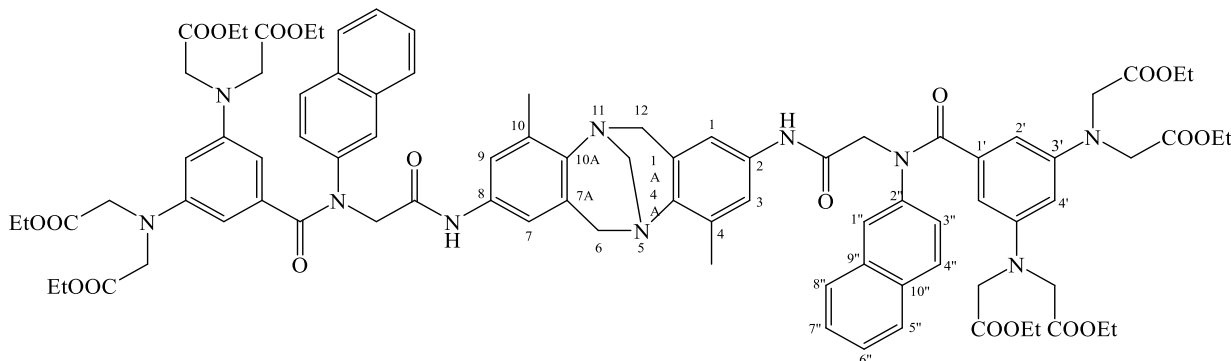


Se disolvieron clorhidrato de etilglicina (27 mg, 0,19 mmol), CH₂O 37% m/m (22 µl, 0,27 mmol) y trietilamina (50 µl, 0,36 mmol) en metanol (2,5 ml) y tras una hora se agregó ácido **A10** (82 mg, 0,19 mmol) e isonitrilo **T6** (27 mg, 0,09 µmol). Se mantuvo la agitación por 5 días a 35 °C tras lo que se evaporó el solvente, se redisolvió el crudo de reacción en diclorometano, se lavó con agua y NaHCO₃ ss., secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (éter de

petróleo : acetato de etilo), obteniendo 30 mg (24 %) de un sólido blanco que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,60 (s.a., 2 H, NH , M), 8,92 (s.a., 2 H, NH , m), 7,25 (s, 2 H, H-3/9, m), 7,25 (s, 2 H, H-1/7, m), 7,17 (s, 2 H, H-1/7, M), 7,12 (s, 2 H, H-3/9, M), 6,07 (s, 4 H, H-2'), 5,81 (s, 2 H, H-4', m), 5,77 (s, 2 H, H-4', M), 4,54 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 17,1$ Hz, H-6/12_{exo}), 4,35–4,00 (m, 12 H, NCH_2CON , CH_2CH_3 , NCH_2COOEt), 4,30 (s, 2 H, NCH_2N), 4,06 (s, 16 H, NCH_2COOMe , m), 3,96 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 17,1$ Hz, H-6/12_{endo}), 3,93 (s, 16 H, NCH_2COOMe , M), 3,73 (s, 24 H, COOCH_3 , m), 3,60 (s, 24 H, COOCH_3 , M), 2,39 (s, 6 H, Ar- CH_3), 1,26 (t, 6 H, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7,2$ Hz, CH_2CH_3). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 172,9 (Ar CO), 171,2 (COOEt), 170,8 (COOMe), 166,3 (HNCO), 149,2 (C-3'), 142,5–142,0 (C-4A/10A), 136,1 (C-1'), 135,6 (C-2/8), 133,6 (C-4/10), 128,5 (C-1A/7A), 120,8–120,3 (C-3/9), 115,8–115,3 (C-1/7), 101,4 (C-2'), 98,8 (C-4'), 67,8 (NCH_2N), 62,2 (CH_2CH_3), 56,1 (NCH_2CON), 55,3 (C-6/12), 53,3–53,2 (NCH_2COOMe), 52,2 (COOCH_3 , m), 52,1 (COOCH_3 , M), 51,3 (NCH_2COOEt), 17,1 (Ar- CH_3), 14,3–13,9 (CH_2CH_3). HRMS ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{67}\text{H}_{83}\text{N}_{10}\text{O}_{24}^+$: 1411,5576, hallado: 1411,5603. Punto de fusión: 106–108 °C

• Compuesto TU16



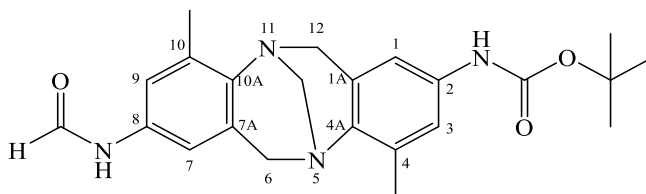
Se disolvieron 2-naftilamina (26 mg, 0,18 mmol) y CH_2O 37% m/m (20 μl , 0,24 mmol) en metanol (2,5 ml) y tras una hora se agregó ácido **A9** (88 mg, 0,18 mmol) e isonitrilo **T6** (24 mg, 0,08 μmol). Se mantuvo la agitación por 5 días a 35 °C tras lo que se evaporó el solvente, se redisolvió el crudo de reacción en diclorometano, se lavó con agua y NaHCO_3 ss., secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (éter de petróleo : acetato de etilo), obteniendo 33 mg (26 %) de un sólido rosado que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (s.a., 2 H, NH), 7,76 (m, 2 H, H-5''), 7,68–7,73 (m, 4 H, H-4'', H-8''), 7,60 (d, 2 H, $J_{1',3'} = 2,2$ Hz, H-1''), 7,41–7,47 (m, 4 H, H-6'', H-7''), 7,17

(dd, 2 H, $J_{3',4'} = 8,7$ Hz, $J_{1',3'} = 2,2$ Hz, H-3''), 7,12 (s, 2 H, H-3/9), 7,11 (s, 2 H, H-1/7), 6,15 (d, 4 H, $J_{2',4'} = 2,3$ Hz, H-2'), 5,72 (d, 2 H, $J_{2',4'} = 2,3$ Hz, H-4'), 4,60–4,69 (m, 4 H, NCH₂CON), 4,53 (d, 2 H, $J_{endo,exo} = 17,0$ Hz, H-6/12_{exo}), 4,29 (s, 2 H, NCH₂N), 4,07 (c, 16 H, $J_{CH_2,CH_3} = 7,1$ Hz, CH₂CH₃), 3,95 (d, 2 H, $J_{endo,exo} = 17,0$ Hz, H-6/12_{endo}), 3,81 (s, 8 H, ArNCH₂COO), 2,37 (s, 6 H, Ar-CH₃), 1,19 (t, 24 H, $J_{CH_2,CH_3} = 7,1$ Hz, CH₂CH₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 172,0 (CNCO), 170,4 (COOEt), 166,8 (HNCO), 148,7 (C-3'), 142,4 (C-4A/10A), 141,2 (C-2''), 135,5 (C-1'), 133,6 (C-4/10), 133,4 (C-2/8), 133,4 (C-10''), 131,8 (C-9''), 129,4 (C-4''), 128,5 (C-1A/7A), 128,1 (C-8''), 127,6 (C-5''), 126,6 (C-6''), 126,4 (C-7''), 125,1 (C-3''), 124,8 (C-1''), 120,8 (C-1/7), 115,9 (C-3/9), 105,0 (C-2'), 99,6 (C-4'), 67,7 (NCH₂N), 61,0 (CH₂CH₃), 56,8 (NCH₂CON), 55,2 (C-6/12), 53,3 (ArNCH₂COO), 17,0 (Ar-CH₃), 14,2 (CH₂CH₃). HRMS ESI: m/z [M+2H]⁺ calculado para C₈₇H₁₀₀N₁₀O₂₀²⁺: 802,3552, hallado: 802,3695. Punto de fusión: 100–102 °C

8.1.5. Técnicas sintéticas experimentales y caracterización de los compuestos obtenidos en el Capítulo 5

- *t*-butil (8-formamido-4,10-dimetil-6*H*,12*H*-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocin-2-il) carbamato T8BOC

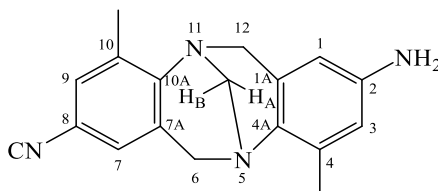


Se preparó el anhídrido fórmico acético por agitación de una mezcla de ácido fórmico (0,03 ml, 0,8 mmol) y anhídrido acético (0,05 ml, 0,5 mmol) a 60 °C por 3 horas. La mezcla se agregó gota a gota sobre una solución de **T4** (141 mg, 0,50 mmol) y trietilamina (0,5 ml, 3,6 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) en baño de hielo. Se permitió que el sistema alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo la agitación por 24 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con KHCO₃ ss., NaCl ss y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en THF (1,0 ml) y se agregó di-*t*-butil-dicarbonato (220 mg, 1,0 mmol), y se mantuvo en agitación por 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo por dilución con diclorometano, se lavó con agua, secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El producto se purificó

por columna cromatográfica en sílica gel (éter de petróleo : acetato de etilo), obteniendo 84 mg (41 %) de un compuesto blanco que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (d, 0,5 H, $J_{\text{CHO(E),NH(E)}} = 11,5$ Hz, CHO , E), 8,25 (d, 0,5 H, $J_{\text{CHO(Z),NH(Z)}} = 1,9$ Hz, CHO , Z), 7,98 (d.a., 0,5 H, NHCHO , E), 7,35 (s.a., 0,5 H, NHCHO , Z), 7,11 (d, 0,5 H, $J_{7(\text{Z}),9(\text{Z})} = 1,9$ Hz, H-7, Z), 7,04 (d, 0,5 H, $J_{7(\text{Z}),9(\text{Z})} = 1,9$ Hz, H-9, Z), 6,96 (s.a., 1 H, NHBOC), 6,89 (s, 1 H, H-3), 6,76 (d, 0,5 H, $J_{7(\text{E}),9(\text{E})} = 2,6$ Hz, H-9, E), 6,47 (d, 0,5 H, $J_{7(\text{E}),9(\text{E})} = 2,6$ Hz, H-7, E), 6,45 (s, 1 H, H-1), 4,50 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 17,0$ Hz, H-6/12_{exo}), 4,27 (s, 2 H, NCH_2N), 3,91 (d, 2 H, $J_{\text{endo,exo}} = 17,0$ Hz, H-6/12_{endo}), 2,37/2,36/2,35 (s.c., 6 H, Ar- CH_3), 1,48 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Relación E/Z: 50:50.

• 8-isociano-4,10-dimetil-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocin-2-amina T7



Técnica 1: Se disolvió el compuesto **T8BOC** (50 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (5,0 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (0,3 ml, 3,9 mmol) en baño de hielo. Se permitió que el sistema alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo en agitación por 48 horas, tras lo que se evaporó el solvente a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió junto con trietilamina (0,2 ml) en diclorometano (3,0 ml) y se agregó gota a gota una solución de oxiclورو de fósforo (0,02 ml, 0,34 mmol) en diclorometano (1,0 ml) en baño de hielo. Se mantuvo la reacción por 15 minutos a 0 °C, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica en óxido de aluminio (éter de petróleo : diclorometano), obteniendo 9 mg (26 %) de un compuesto blanco que se encontraba puro por análisis de RMN.

Técnica 2: Se suspendió la diamina **T4** (0,20 g, 0,71 mmol) en cloroformo/etanol 3:1 (1,3 ml) y se agregó lentamente una solución de hidróxido de potasio (0,44 g, 7,9 mmol) en agua (2,0 ml). La suspensión se mantuvo a reflujo por 6 horas y posteriormente se diluyó con diclorometano y lavó con agua, secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica en alúmina (diclorometano : éter de petróleo) obteniendo 8 mg (4 %) de un sólido blanco que se encontraba puro por análisis de RMN.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,06 (s, 1 H, H-9), 6,82 (s, 1 H, H-7), 6,45 (d, 1 H, $J_{1,3}$ = 2,3 Hz, H-3), 6,10 (d, 1 H, $J_{1,3}$ = 2,3 Hz, H-1), 4,51 (d, 1 H, $J_{\text{endo,exo}}$ = 16,5 Hz, H-12_{exo}), 4,49 (d, 1 H, $J_{\text{endo,exo}}$ = 17,0 Hz, H-6_{exo}), 4,30 (dd, 1 H, $J_{\text{A,B}}$ = 12,6 Hz, $J_{\text{B,6-endo}}$ = 1,7 Hz, NCH_{BAN}), 4,23 (dd, 1 H, $J_{\text{A,B}}$ = 12,6 Hz, $J_{\text{A,12-endo}}$ = 1,5 Hz, NCH_{ABN}), 3,89 (dd, 1 H, $J_{\text{endo,exo}}$ = 17,0 Hz, $J_{\text{endo,B}}$ = 1,7 Hz, H-6_{endo}), 3,84 (d, 1 H, $J_{\text{endo,exo}}$ = 16,5 Hz, $J_{\text{endo,A}}$ = 1,5 Hz, H-12_{endo}), 3,42 (s.a., 2 H, NH_2), 2,38 (s, 3 H, $\text{C}_{10}\text{-CH}_3$), 2,32 (s, 6 H, $\text{C}_4\text{-CH}_3$). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 162,5 (NC), 147,5 (C-10A), 142,6 (C-2), 136,9 (C-4A), 134,5 (C-10), 134,1 (C-4), 129,7 (C-7A), 128,2 (C-1A), 126,5 (C-9), 122,5 (C-7), 121,7 (C-8), 116,6 (C-3), 110,0 (C1), 67,6 (NCH_2N), 55,1 (C-6), 55,0 (C-12), 17,0 ($\text{C}_4\text{-CH}_3$), 16,9 ($\text{C}_{10}\text{-CH}_3$). HRMS ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4^+$: 291,3775, hallado: 291,1616. Punto de fusión: 185 °C (desc.)

8.2. Cálculos computacionales

Los distintos conformeros de los compuestos **TA4**, **TA5**, **TA6** y **T5** se sometieron a optimización de sus geometrías usando la teoría del funcional de la densidad (DFT, según sus siglas en inglés)¹¹⁻¹⁴. Para ello, se utilizó el funcional híbrido de intercambio-correlación B3LYP junto con el set de bases 6-31G(d,p) para **T5** y 6-31G+(d,p) para los restantes, implementados por el programa Gaussian 03^{15,16}. Los parámetros geométricos fueron optimizados sin restricciones, y los efectos dieléctricos del solvente fueron considerados empleando la versión de campo de reacción autoconsistente del modelo del continuo polarizable (SCRF-PCM) de Tomasi y colaboradores¹⁷⁻¹⁹.

Con el objetivo de obtener los desplazamientos químicos isotrópicos para los núcleos de hidrógeno y carbono se calcularon los tensores de apantallamiento magnético isotrópico al mismo nivel que la optimización, utilizando el método GIAO. Los desplazamientos químicos se referenciaron respecto a los del tetrametilsilano (TMS), cuyos valores absolutos se calcularon del mismo modo.

La geometría de la especie **T6** también fue optimizada empleando DFT pero con el funcional PBE0 y el set de bases cc-pVDZ, considerando al solvente según el modelo del continuo polarizable²⁰. Los orbitales frontera se obtuvieron al mismo nivel de cálculo.

8.3. Espectroscopía de absorción y emisión

8.3.1. Obtención de espectros estacionarios de absorción y emisión/excitación

Los espectros de absorción de las muestras analizadas se obtuvieron empleando un espectrofotómetro Shimadzu UV-3600 en cubetas de cuarzo de 1,00 cm de paso óptico con tapón de teflon, obteniendo la línea de base con el solvente puro y con una adquisición a velocidad baja y 1 nm de ancho espectral. En general se ajustaron las concentraciones tal que las absorbancias resultaran entre 0,05 y 0,40, de modo tal de obtener relaciones señal/ruido aceptables y minimizar la formación de agregados y efectos de filtro interno por altas concentraciones.

Los coeficientes de absortividad molar se obtuvieron de la pendiente de gráficos de absorbancia en función de la concentración para 4–5 soluciones de cada compuesto en cada solvente, verificando que se mantuviera la relación lineal dada por la ley de Lambert–Beer. A modo de ejemplo, se muestran en la *Figura 8.1* los ajustes realizados para la diamino–BT **T4** en acetonitrilo para ambos máximos de absorción. Si bien los desvíos estándar obtenidos de las pendientes de los gráficos son pequeños, se estima una incerteza del 3 % para los coeficientes de absortividad molar, dada por la preparación de soluciones.

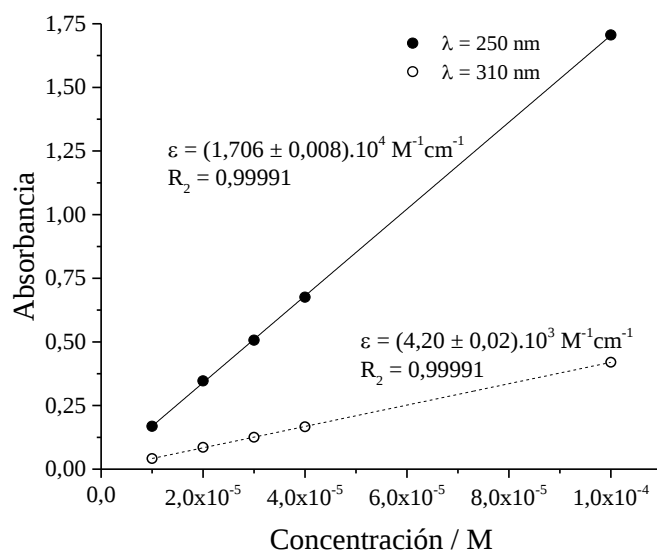


Figura 8.1. Absorbancia a 250 y 310 nm en función de la concentración de soluciones de **T4** en acetonitrilo y valores de ϵ obtenidos por ajuste lineal.

Los espectros estacionarios de emisión y excitación se adquirieron con un espectrofluorímetro PTI QuantaMaster QM4, utilizando cubetas de fluorescencia de cuarzo de 1,00 cm de paso óptico con tapón de teflon y medidas en geometría de ángulo recto. Se escogieron las longitudes de onda de excitación y emisión adecuadas para cada caso, considerando que la de emisión siempre fuera al menos 15 nm superior a la de excitación de modo de evitar la detección de luz dispersa. Se emplearon filtros en la emisión cuando resultó necesario. Los espectros se adquirieron con un tiempo de integración de 0,2 segundos y en pasos de a 1 nm. Las rendijas se ajustaron entre 0,25 y 1 mm en cada monocromador (correspondientes a un ancho espectral de 2 a 8 nm), según cada muestra en particular y buscando alcanzar buenas relaciones señal/ruido sin saturar la detección (máximo de 10^6 cuentas). Los espectros de emisión se corrigieron empleando la función incorporada en el *software* del equipo, no así los espectros de excitación ya que no se cuenta con una función de corrección adecuada para excitaciones por debajo de los 300 nm.

Las soluciones fueron preparadas empleando una microbalanza Sartorius XM 1000 P. ($\pm 10^{-3}$ mg) para masas menores a 10 mg y una balanza analítica Ohaus Adventurer AR2140 ($\pm 0,1$ mg) para masas mayores. Se utilizaron matraces y pipetas aforadas y jeringas Hamilton de volúmenes variados para las adiciones de los iones metálicos.

8.3.2. Determinación de rendimientos cuánticos de emisión

La determinación de rendimientos cuánticos de fluorescencia y luminiscencia se realizó siguiendo los lineamientos sugeridos por la *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC)²¹ y por Rurak²². Se empleó el método relativo, según el que el rendimiento cuántico de fluorescencia (o luminiscencia) ϕ_f^i de un compuesto i se determina relativo a un estándar s con rendimiento cuántico conocido ϕ_f^s , de acuerdo a la ecuación 8.1. En esta expresión n_x son los índices de refracción de los solventes en los que se disuelve muestra y referencia y las integrales corresponden al área bajo los espectros completos de emisión registrados a una dada longitud de onda de excitación λ_{exc} y corregidos por las contribuciones específicas del instrumental empleado. Los factores de absorción f_x a λ_{exc} se calculan a partir de las absorbancias A_x a esa longitud de onda según la ecuación 8.2.

$$\phi_f^i = \phi_f^s \frac{\frac{\int_{\lambda_{em}} P_{p,\lambda}^i(\lambda_{em})}{f_i(\lambda_{exc})} n_i^2}{\frac{\int_{\lambda_{em}} P_{p,\lambda}^s(\lambda_{em})}{f_s(\lambda_{exc})} n_s^2} \quad (8.1)$$

$$f_x(\lambda_{exc}) = 1 - 10^{-A_x(\lambda_{exc})} \quad (8.2)$$

Las determinaciones se llevaron a cabo en soluciones de baja absorbancia (típicamente $A < 0,1$), de modo de evitar efectos de filtro interno y errores resultantes de una distribución inhomogénea de especies excitadas en el volumen de detección. Además, se empleó en todos los casos la misma cubeta para muestra y referencia, y se realizó la excitación a una longitud de onda en la que ambos compuestos tuvieran una absorción apreciable y que permitiera obtener el espectro completo de emisión de los compuestos. En caso de ser posible, se buscó realizar la excitación en un máximo (idealmente) o un mínimo de absorción, de modo de que exista poca variación de la absorción con la longitud de onda y por consiguiente disminuya el error. Los espectros de emisión se obtuvieron eligiendo aperturas de rendijas de manera tal de tener una señal aceptable simultáneamente para la muestra y para la referencia sin saturar el detector.

La elección de la referencia se realizó entonces buscando patrones que posean una longitud de onda de excitación adecuada para la muestra y la referencia e idealmente con rendimientos cuánticos de emisión comparables. Para los compuestos **T4**, **T5**, **T6**, **T1**, **TA1**, **TA3**, **TC1**, **TC2**, **TU1** y **TU2** se empleó como referencia naftaleno en ciclohexano²³, cuyo espectro de absorción presenta entre 255 y 290 nm cuatro máximos y tres mínimos. En los casos en los que se requirió excitación hacia el azul (**T7**) se utilizó fenantreno en etanol²⁴ y cuando se debió excitar más hacia el rojo (**TC3** y **TU3**) se empleó antraceno en ciclohexano²⁵. En tanto, para los complejos de terbio se empleó sulfato de quinina en ácido sulfúrico 0,05 M²⁶, ya que presenta un espectro de emisión más desplazado hacia el rojo y por lo tanto más cercano a la luminiscencia del terbio.

Finalmente, con el objetivo de eliminar la incidencia de luz espuria y garantizar la linealidad de la emisión respecto a la absorción, se midieron los espectros para al menos cuatro absorbancias distintas en el intervalo 0 – 0,1, y se graficaron las áreas bajo los espectros de emisión para cada caso en función de los factores de absorción correspondientes. Así, se pudieron descartar los puntos experimentales en los cuales la respuesta ya no fuera lineal, obteniéndose el cociente $\int_{\lambda_{em}} P_{p,\lambda}^x(\lambda_{em})/f_x(\lambda_{exc})$ de la pendiente de dicha curva.

De modo de simplificar el procesamiento de un elevado número de espectros se desarrolló un programa sencillo en *Python* que permitió extraer directamente el factor de

absorción a la longitud de onda de excitación y la integral del espectro completo de emisión, e informarlos para cada solución como un par asociado (x,y). El código empleado se presenta en el **Apéndice 8.5** al final de este **Capítulo**.

A modo de ejemplo, en la *Figura 8.2* se presentan los datos obtenidos para la determinación del rendimiento cuántico de **T6** en diclorometano, calculada empleando como referencia naftaleno en ciclohexano ($\phi = 23,0 \%$) con excitación a 270 nm. Los valores necesarios se obtuvieron a partir de los espectros utilizando el código de *Python* descrito y se graficaron de modo de obtener las pendientes de las representaciones de área en función de factor de absorción, para posteriormente calcular el rendimiento cuántico ($\phi = 8,0 \%$) conociendo los índices de refracción de ambos solventes.

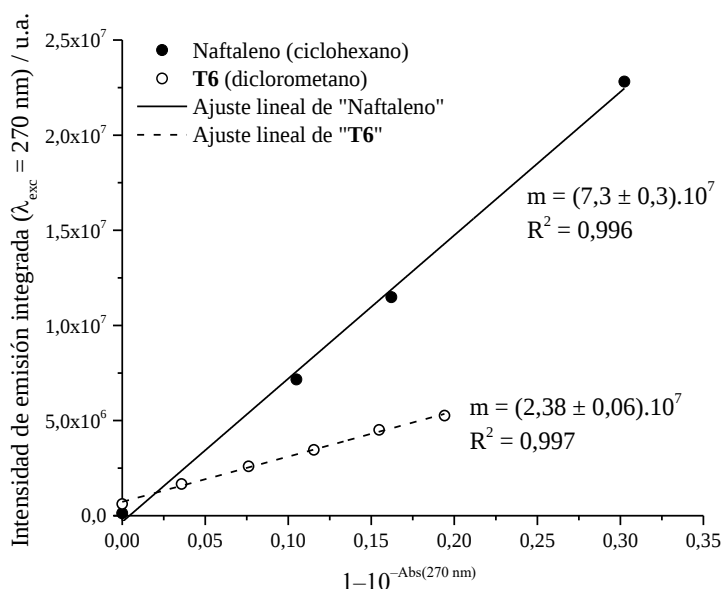


Figura 8.2. Intensidad de emisión integrada ($\lambda_{exc} = 270 \text{ nm}$) en función del factor de absorción para soluciones de **T6** en diclorometano y naftaleno en ciclohexano.

8.3.3. Determinación de tiempos de vida de fluorescencia de moléculas orgánicas

La técnica de conteo de fotones individuales correlacionado en el tiempo (TCSPC) es el método más utilizado para determinar tiempos de vida de fluorescencia del orden del

picosegundo al microsegundo. Se basa en el hecho de que la probabilidad de detección de un fotón individual a un dado tiempo tras la excitación de la muestra con un pulso de luz es proporcional a la intensidad de fluorescencia a ese dado tiempo.

Es una técnica pulsada que construye un histograma de tiempos de llegada de fotones de fluorescencia a un detector a través de sucesivos ciclos de excitación–colección de fotones, permitiendo luego la obtención del o los tiempos de vida por ajuste de los datos obtenidos con funciones mono o multiexponenciales (*Figura 8.3*). El principal factor a tener en cuenta es que la probabilidad de detectar dos fotones con un único pulso sea baja, para lo que se busca que la tasa de emisión de la muestra sea menor al 2 % de la frecuencia de excitación. Una explicación más detallada de la técnica puede ser hallada en bibliografía específica del tema^{27–29}.

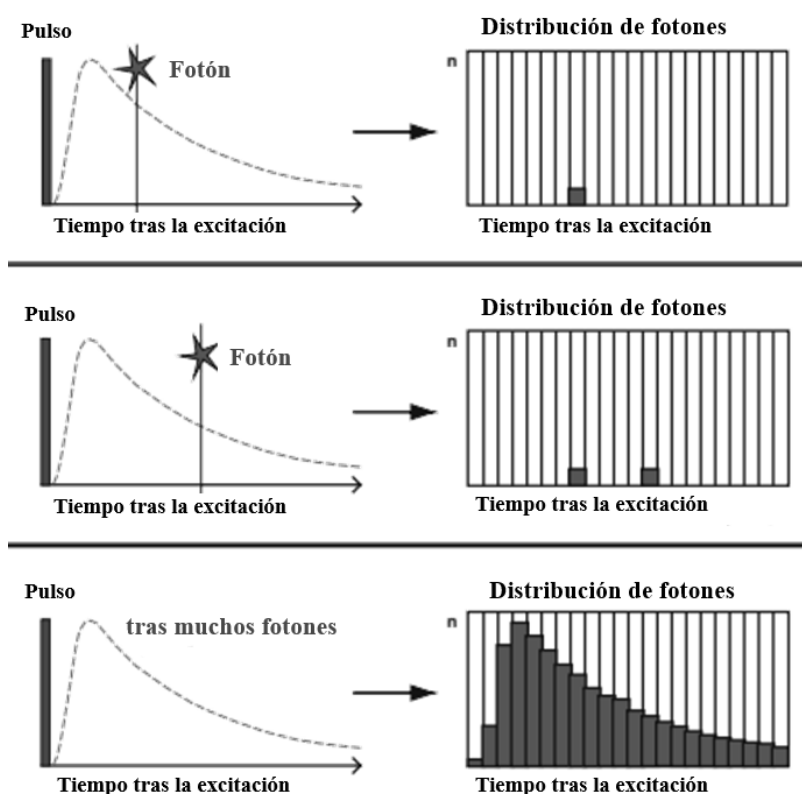


Figura 8.3. Principio de funcionamiento de la técnica TCSPC. Adaptado de Referencia ²⁹.

Las mediciones de los tiempos de vida de los compuestos **T4**, **T6** y **T7** en distintos solventes (en soluciones de absorbancia menor a 0,1) se realizaron empleando un equipo HORIBA Jobin Yvon IBH y utilizando como fuente un diodo láser NanoLED HORIBA Jobin Yvon 282 nm, con <100 ps de ancho de pulso y 1 MHz de frecuencia de repetición. Se utilizaron

cubetas de fluorescencia de cuarzo de 1,00 cm de paso óptico con tapón de teflon y las medidas se realizaron en geometría de ángulo recto. El monocromador de excitación se fijó en 282 nm, en tanto que el de emisión se ajustó para cada muestra y solvente en particular a la longitud de onda de máxima fluorescencia. Las rendijas se utilizaron en su máxima apertura en ambos casos, y se colocó un filtro WG305 para evitar la llegada de luz de excitación al detector, así como un polarizador ubicado en el ángulo mágico ($54,7^\circ$) para evitar efectos de polarización. La adquisición se realizó con un detector Picosecond Photon Detection Module IBH TBX-04 hasta llegar a un máximo de 10000 cuentas en la longitud de onda de máxima emisión (según la muestra), trabajando en un rango de 50 ns con 1024 canales (55 ps/canal).

La obtención del pulso se realizó utilizando un vidrio dispersor esmerilado dispuesto a 45° en lugar de la muestra, con el monocromador de excitación en 287 nm y con rendijas más cerradas para evitar la saturación de la detección. Una vez registrados los pulsos y los decaimientos de las muestras se procesaron los datos a través de deconvoluciones mono o multiexponenciales empleando el programa DAS6 v6.3 – HORIBA Jobin Yvon. Se buscó en todos los casos alcanzar ajustes que generaran residuos distribuidos aleatoriamente y que presentaran valores de χ^2 cercanos a la unidad. A modo de ejemplo, se muestra en la *Figura 8.4* el decaimiento obtenido para la diisociano–BT **T6** en acetonitrilo, junto con el ajuste monoexponencial realizado y los residuos obtenidos.

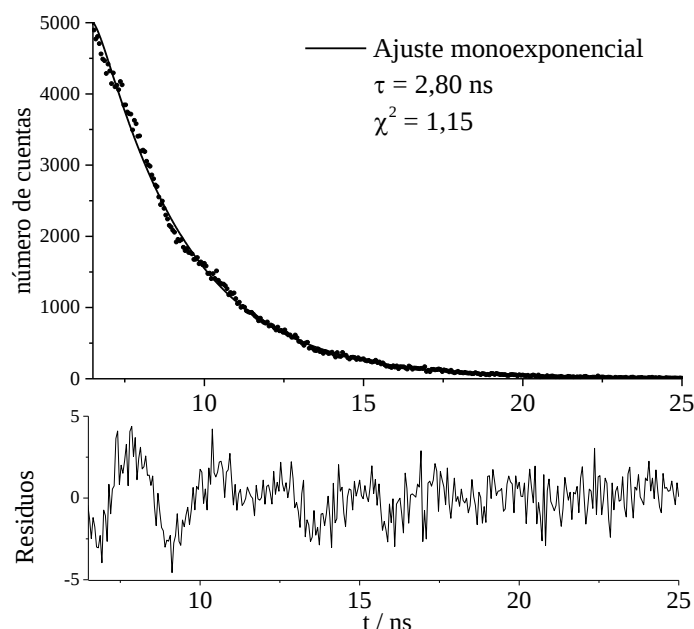


Figura 8.4. Determinación de tiempo de vida de fluorescencia de **T6** en acetonitrilo por TCSPC.

8.3.4. Determinación de tiempos de vida de luminiscencia de complejos de terbio

Las mediciones de los tiempos de vida de los complejos de lantánidos se realizaron empleando excitación a 355 nm con un láser de Nd:YAG Spectron Laser Systems de frecuencia triplicada, con ancho de pulso a la salida de la fuente de 8 ns y frecuencia de repetición de 1 MHz y 30mJ. Los pulsos de excitación fueron adecuadamente atenuados antes de incidir sobre las muestras, que se colocaron en cubetas de fluorescencia de cuarzo de paso óptico de 0,20–1,00 cm con tapón de teflon, y medidas en geometría de ángulo recto. Se utilizó un filtro UG–11 para eliminar luz verde de frecuencia duplicada del láser (532 nm) y se detectó a 545 nm, empleando un filtro WG-400 para eliminar luz de incidencia.

La luz se midió con un fotomultiplicador Hamamatsu R927 y la emisión se detectó con un osciloscopio digital HP54504A y se almacenó en una computadora, a través de un programa desarrollado en el grupo de investigación. Se obtuvieron los promedios de 256 pulsos y se ajustaron los decaimientos con una función monoexponencial empleando el *software* OriginPro 8.5, juzgando la calidad de los mismos a través del análisis de residuos. A modo de ejemplo, en la *Figura 8.5* se muestra el decaimiento obtenido para una mezcla 1:2 de Tb(OTf)₃ y el ligando **T1** en metanol, junto con el ajuste monoexponencial realizado y los residuos obtenidos.

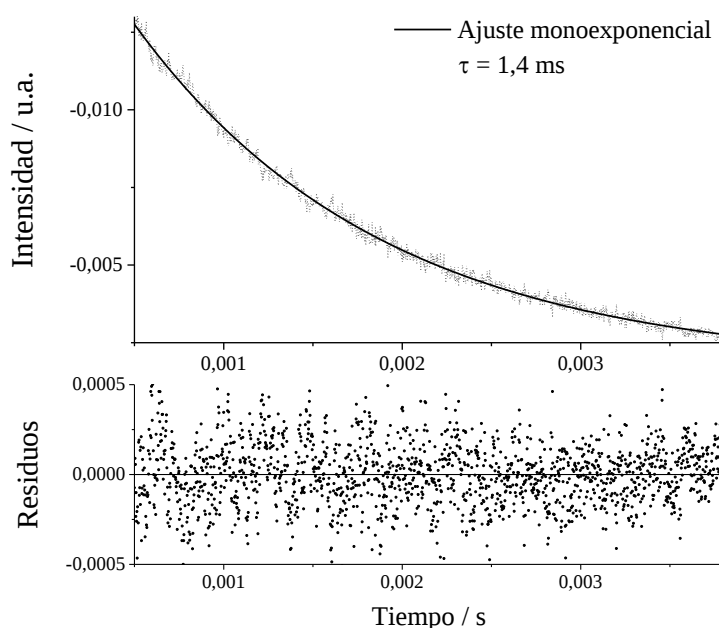


Figura 8.5. Determinación de tiempo de vida del complejo 1:2 formado por Tb³⁺ y el ligando **T1** en metanol.

8.4. Referencias

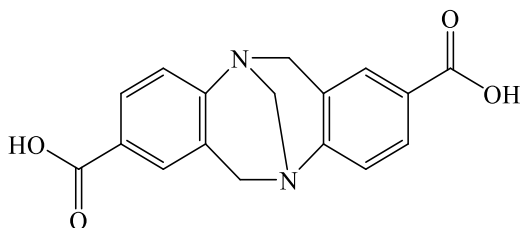
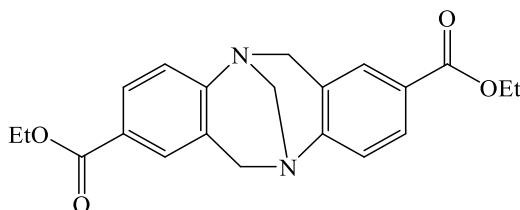
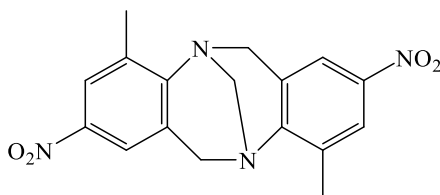
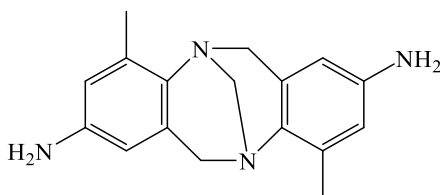
1. Goswami, S.; Ghosh, K.; Dasgupta, S. *J. Org. Chem.* **2000**, 65 (7), 1907–1914.
2. Hawes, C. S.; Fitchett, C. M.; Batten, S. R.; Kruger, P. E. *Inorganica Chim. Acta* **2012**, 389, 112–117.
3. Jensen, J.; Tejler, J.; Wärnmark, K. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (17), 6008–6014.
4. Kiehne, U.; Weilandt, T.; Lutzen, A. *Org. Lett.* **2007**, 9 (7), 1283–1286.
5. Drewe, W. C.; Nanjunda, R.; Gunaratnam, M.; Beltran, M.; Parkinson, G. N.; Reszka, A. P.; Wilson, W. D.; Neidle, S. *J. Med. Chem.* **2008**, 51 (24), 7751–7767.
6. Pan, X.; Chen, C.; Peng, J.; Yang, Y.; Wang, Y.; Feng, W.; Deng, P.; Yuan, L. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (76), 9510–9512.
7. Gu, D.; Guo, X. *Tetrahedron* **2015**, 71 (48), 9117–9122.
8. Freedman, D. A.; Keresztes, I.; Asbury, A. L. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 642, 97–106.
9. Keita, M.; Vandamme, M.; Mahé, O.; Paquin, J. F. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56 (2), 461–464.
10. Jarzebski, A.; Bannwarth, C.; Tenten, C.; Benkhäuser, C.; Schnakenburg, G.; Grimme, S.; Lützen, A. *Synthesis (Stuttg.)* **2015**, 47, 3118–3132.
11. Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, 140 (4A), 1133–1138.
12. Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press, 1989.
13. Abraham, R. J.; Griffiths, L.; Perez, M. *Magn. Reson. Chem.* **2013**, 51 (3), 143–155.
14. Pardo, C.; Alkorta, I.; Elguero, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, 17 (2), 191–198.
15. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98 (7), 5648–5652.
16. Lee, C.; Hill, C.; Carolina, N. *Phys. Rev. B* **1988**, 37 (2), 785–789.
17. Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, 107 (8), 3032–3041.
18. Cossi, M.; Barone, V.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, 286 (3–4), 253–260.
19. Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, 106 (12), 5151–5158.
20. Aroche, D. M. P.; Toldo, J. M.; Descalzo, R. R.; Gonçalves, P. F. B.; Rodembusch, F. S. *New J. Chem.* **2015**, 39 (9), 6987–6996.
21. Brouwer, A. M. *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83 (12), 2213–2228.
22. *Standardization and Quality Assurance in Fluorescence Measurements I*; Resch-Genger, U., Ed.; Springer International Publishing, 2008.

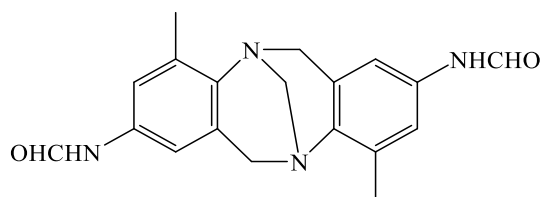
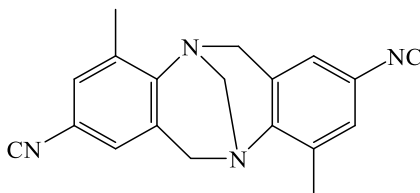
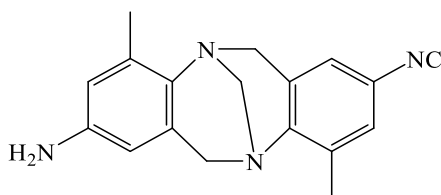
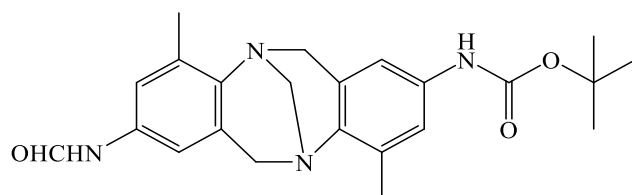
23. Suzuki, K.; Kobayashi, A.; Kaneko, S.; Takehira, K.; Yoshihara, T.; Ishida, H.; Shiina, Y.; Oishi, S.; Tobita, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11* (42), 9850–9860.
24. Dawson, W. R.; Windsor, M. W. *J. Phys. Chem.* **1968**, *3251* (9), 3251–3260.
25. Berlman, I. B. *Handbook of Fluorescence Spectra of Aromatic Molecules*, 2da ed.; Academic Press, 1971.
26. Meech, S. R.; Phillips, D. *J. Photochem.* **1983**, *23* (2), 193–217.
27. Joseph R. Lakowicz. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3ra ed.; Springer International Publishing, 2006.
28. *Advanced Time-Correlated Single Photon Counting Techniques*; Becker, W., Ed.; Springer, 2005.
29. Becker, W. *Advanced Time-Correlated Single Photon Counting Applications*; Springer, 2015.

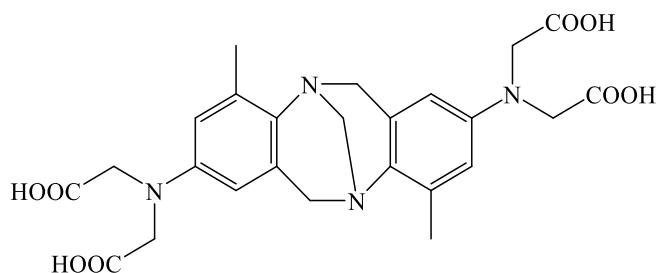
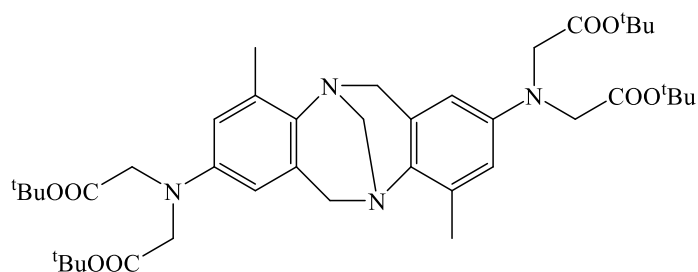
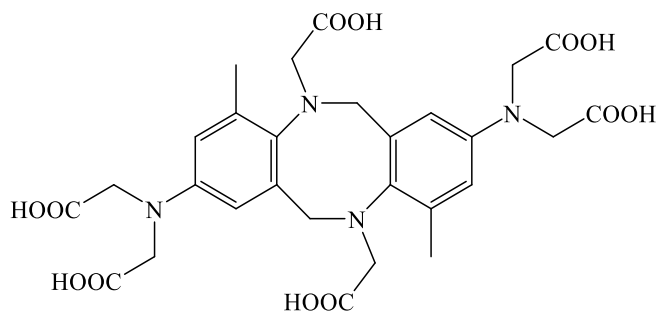
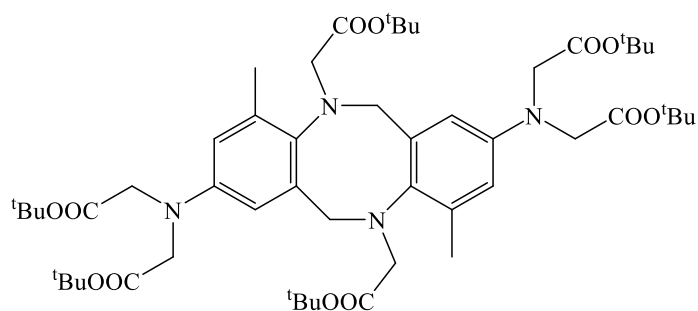
8.5. Apéndice

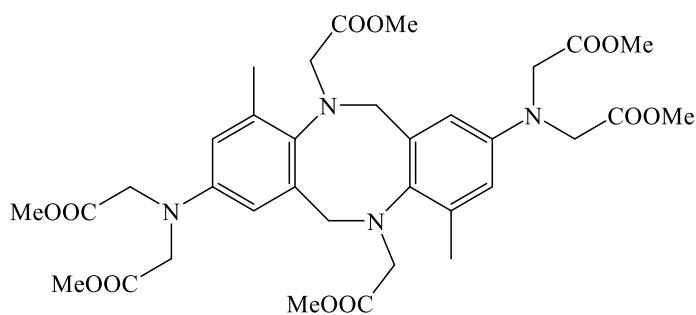
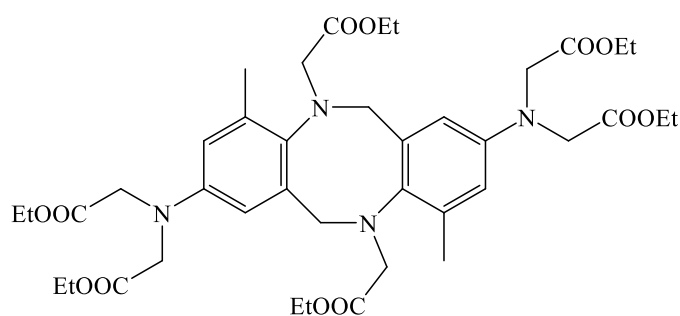
8.5.1. Estructuras y fórmulas de todos los derivados de bases de Tröger sintetizados

8.5.1.1. Bases de Tröger sencillas (Compuestos T)

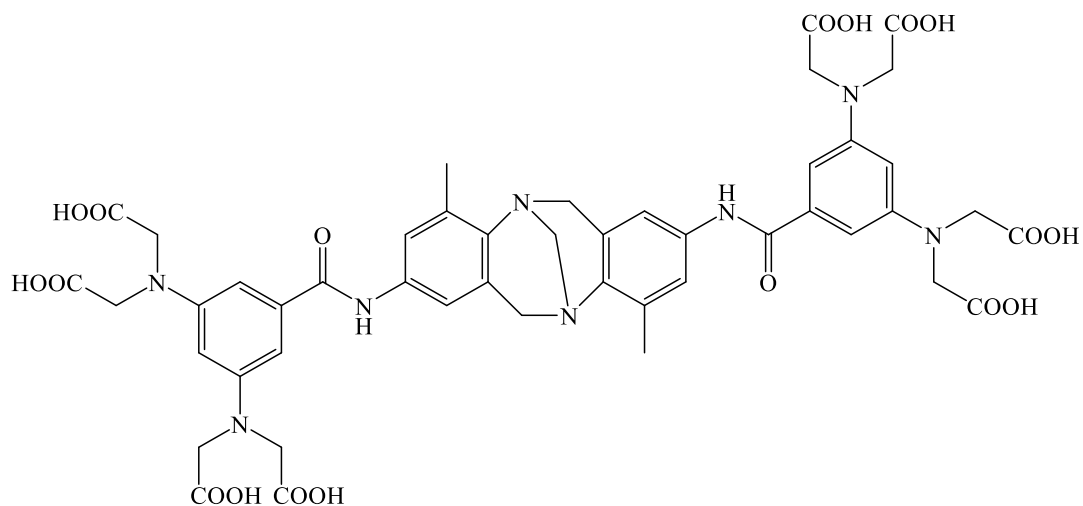
Dicarboxi–BT **T1** $C_{17}H_{14}N_2O_4$ Dicarboxietil–BT **T2** $C_{21}H_{22}N_2O_4$ Dinitro–BT **T3** $C_{17}H_{16}N_4O_4$ Diamino–BT **T4** $C_{17}H_{20}N_4$ 

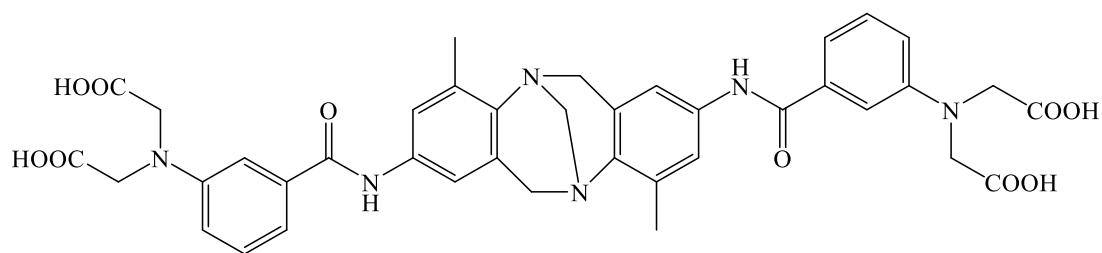
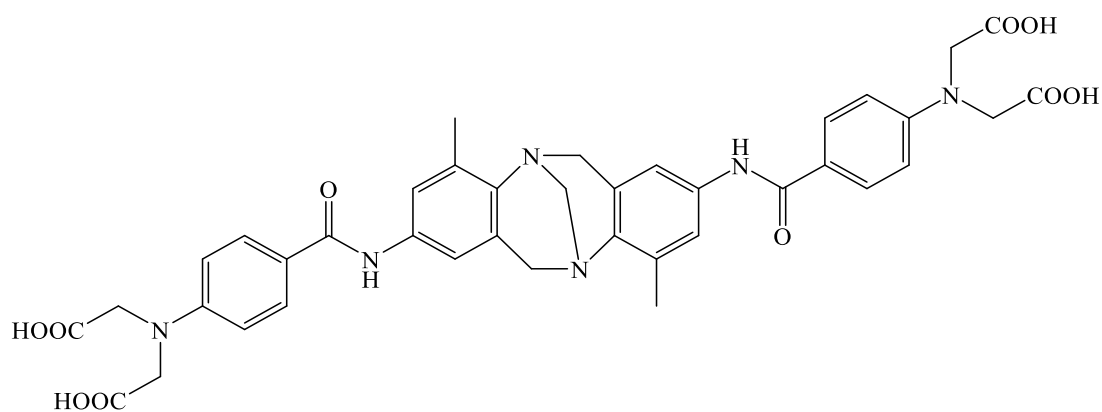
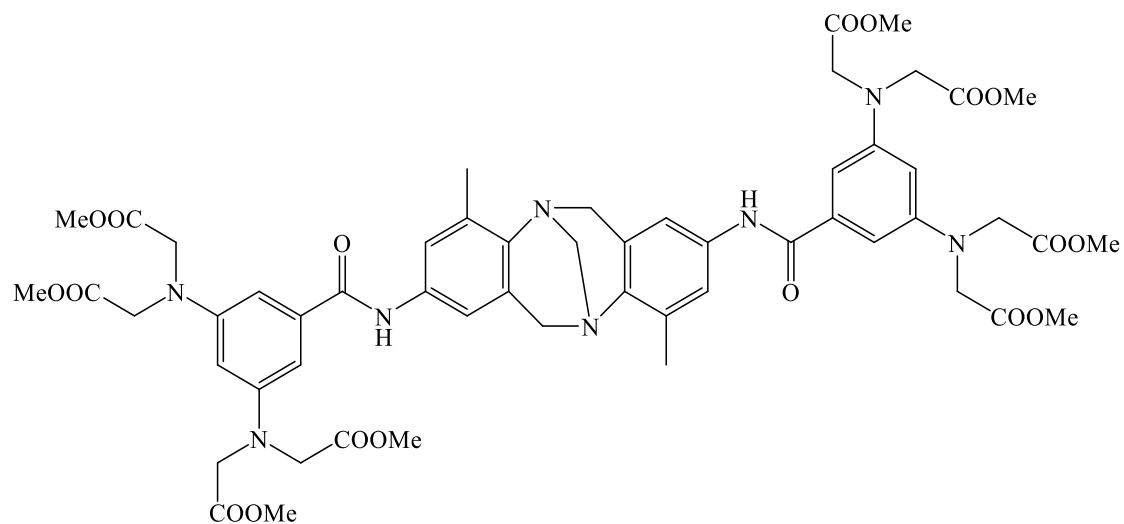
Diformamido–BT **T5** $C_{19}H_{20}N_4O_2$ Diisociano–BT **T6** $C_{19}H_{16}N_4$ Amino–isonitrilo–BT **T7** $C_{18}H_{18}N_4$ Formamido–*t*-butilcarbamato–BT **T8BOC** $C_{23}H_{28}N_4O_3$ 

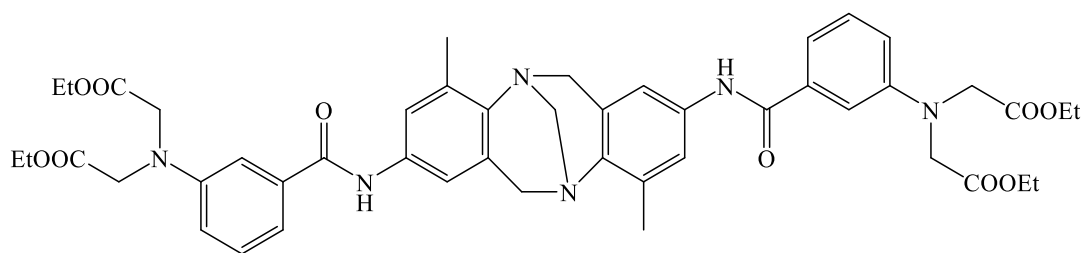
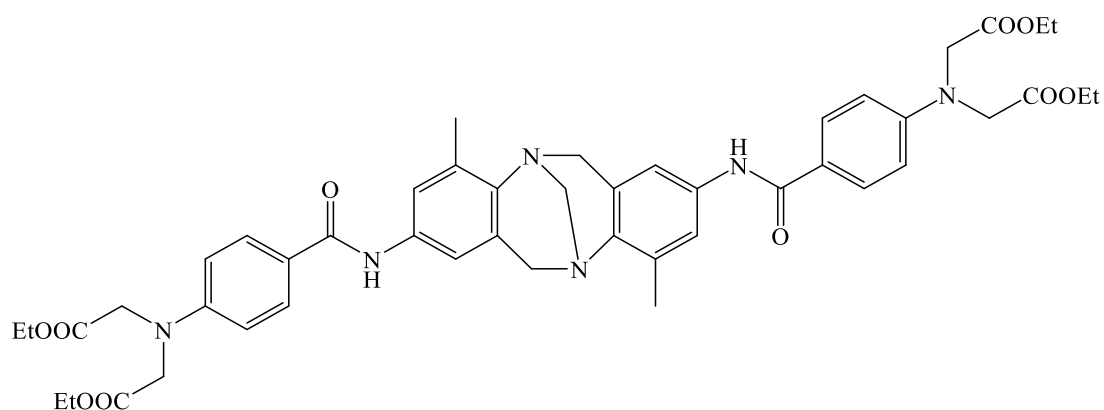
8.5.1.2. Bases de Tröger y derivados alquilados (Compuestos TA)**Diamino–BT alquilada TA1** $C_{25}H_{28}N_4O_8$ **Diamino–BT alquilada protegida TA2** $C_{41}H_{60}N_4O_8$ **Fenhomacina alquilada TA3** $C_{28}H_{32}N_4O_{12}$ **Fenhomacina alquilada protegida TA4** $C_{52}H_{80}N_4O_{12}$ 

Fenhomacina alquilada protegida **TA5** $C_{34}H_{44}N_4O_{12}$ Fenhomacina alquilada protegida **TA6** $C_{40}H_{56}N_4O_{12}$ 

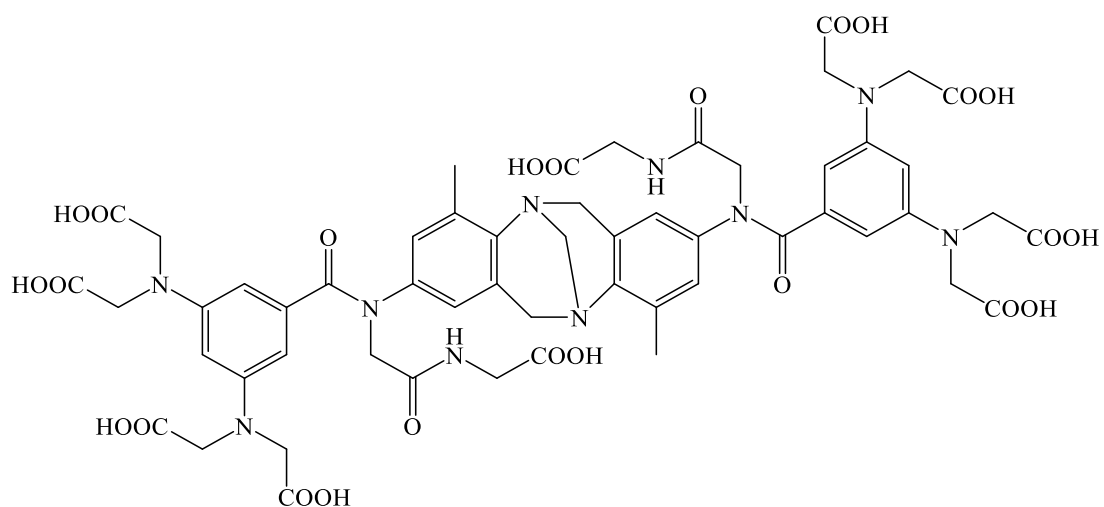
8.5.1.3. Bases de Tröger con enlaces amida productos de reacciones de acoplamiento (Compuestos TC)

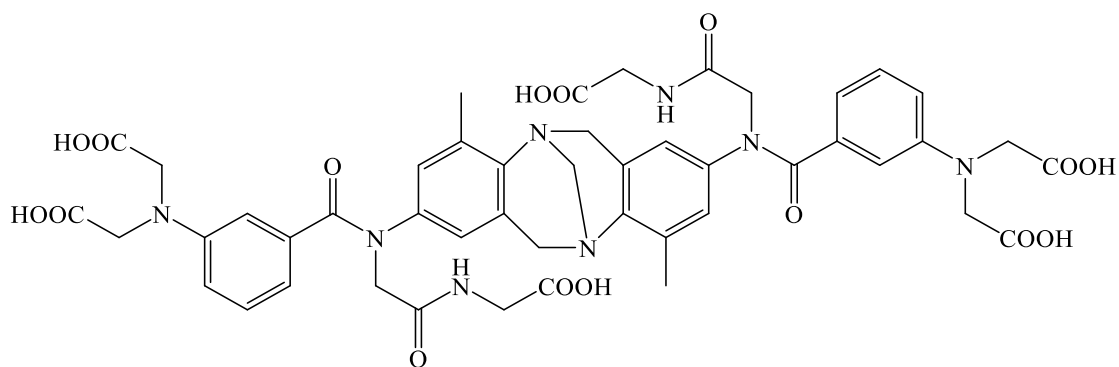
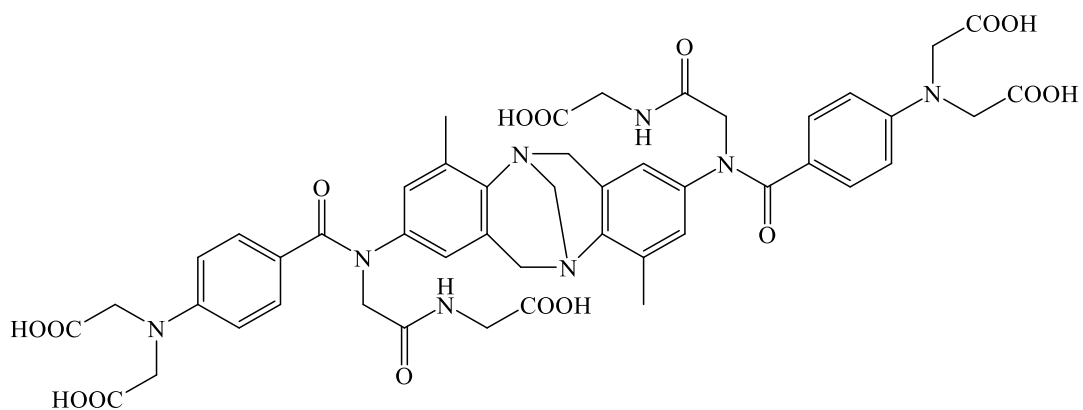
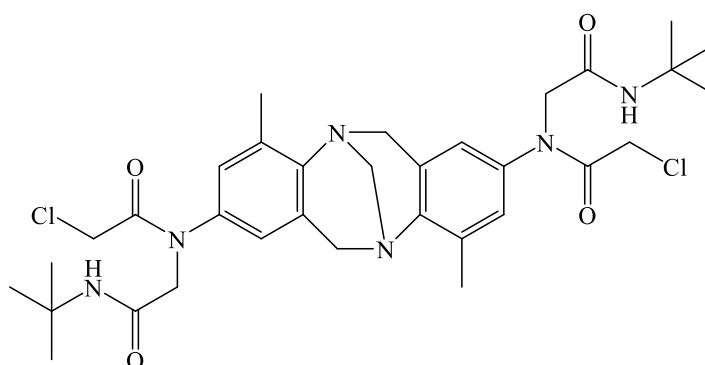
Benzanilido-BT **TC1** $C_{47}H_{48}N_8O_{18}$ 

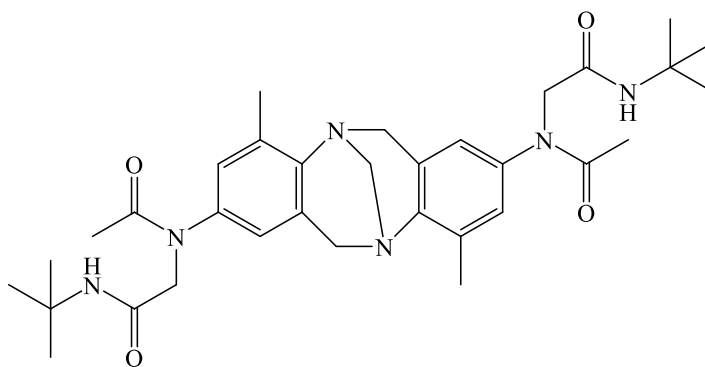
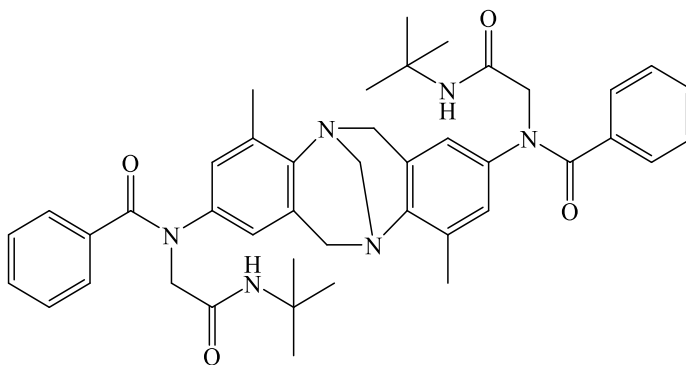
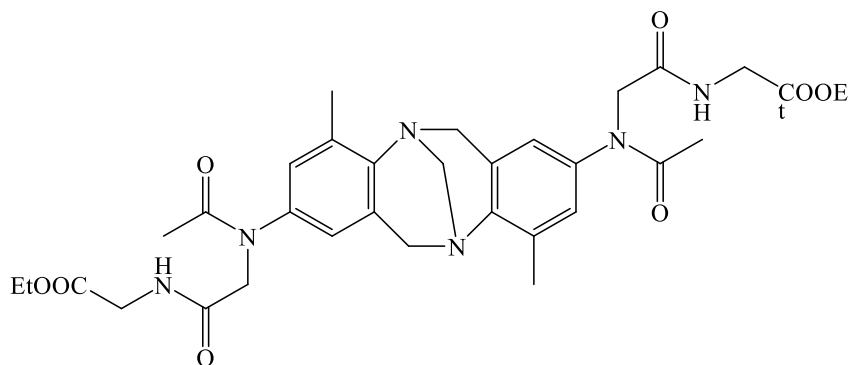
Benzanilido-BT **TC2** $C_{39}H_{38}N_6O_{10}$ Benzanilido-BT **TC3** $C_{39}H_{38}N_6O_{10}$ Benzanilido-BT protegida **TC4** $C_{55}H_{64}N_8O_{18}$ 

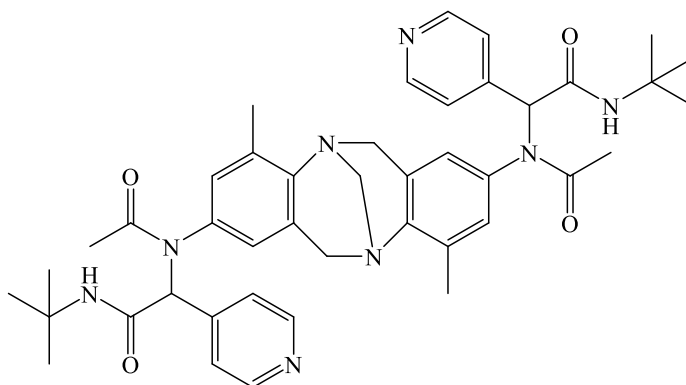
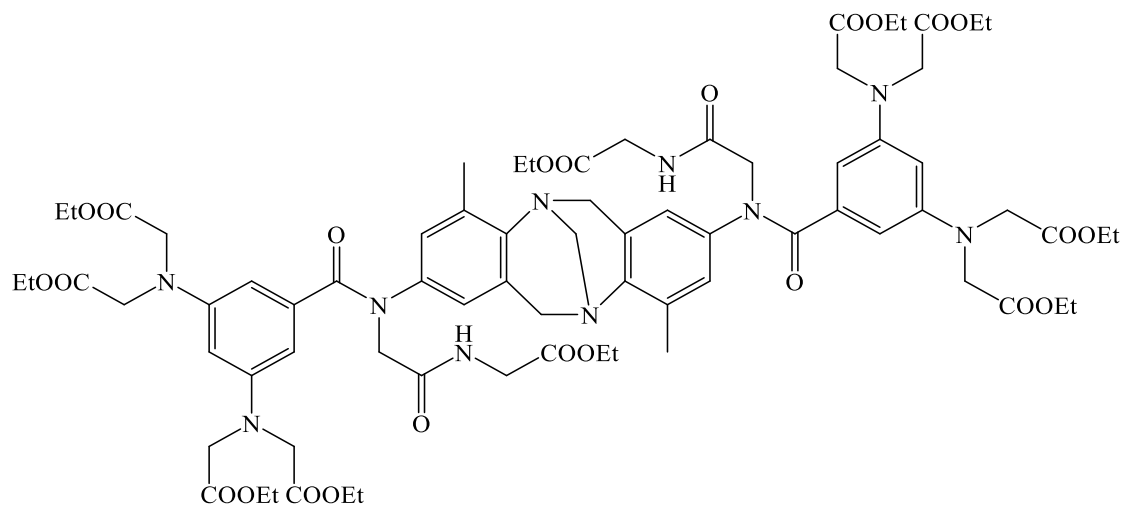
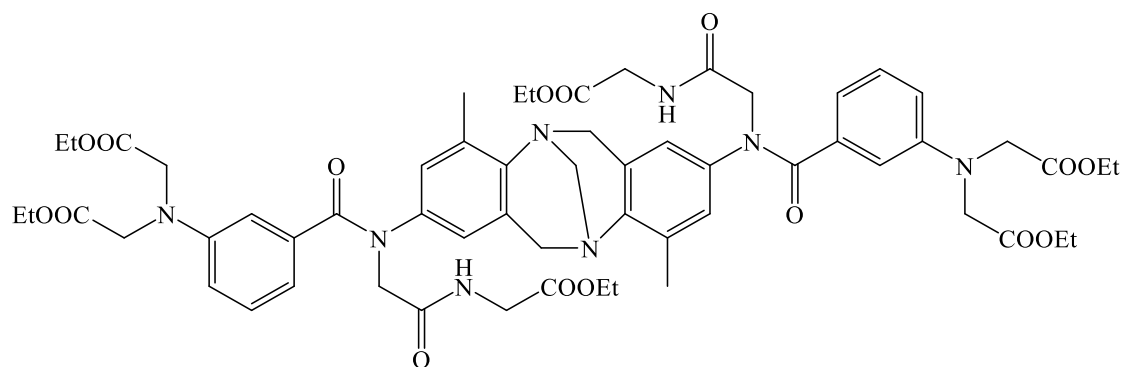
Benzanilido–BT protegida protegida **TC5** $C_{47}H_{54}N_6O_{10}$ Benzanilido–BT protegida protegida **TC6** $C_{47}H_{54}N_6O_{10}$ 

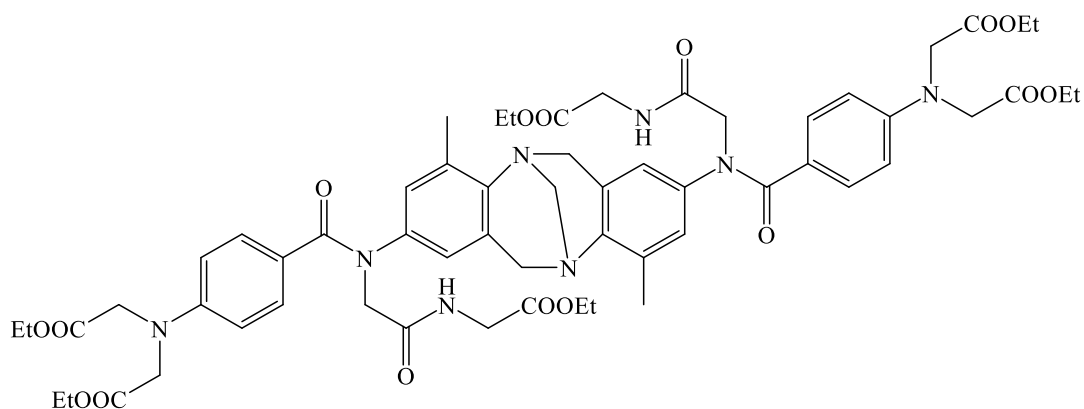
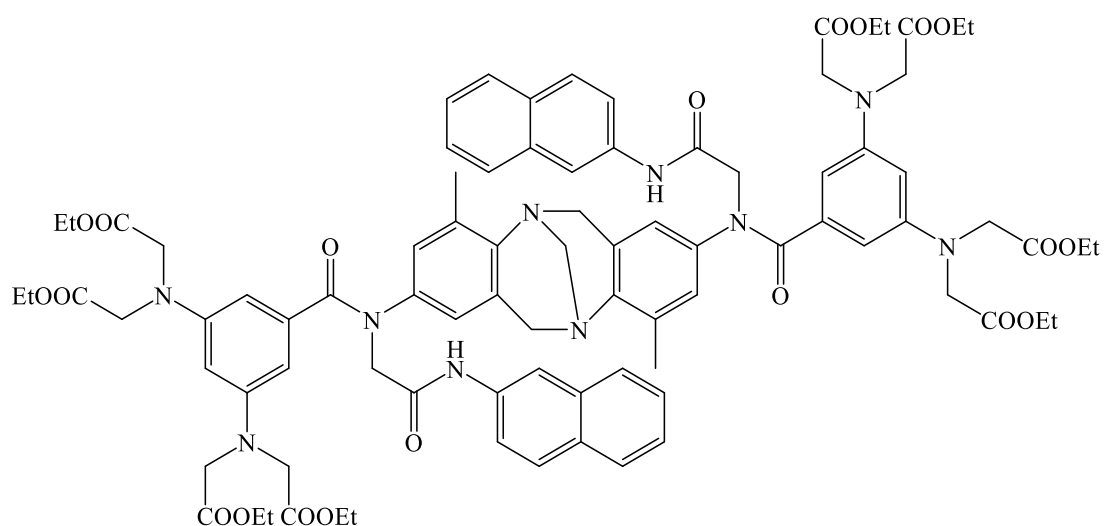
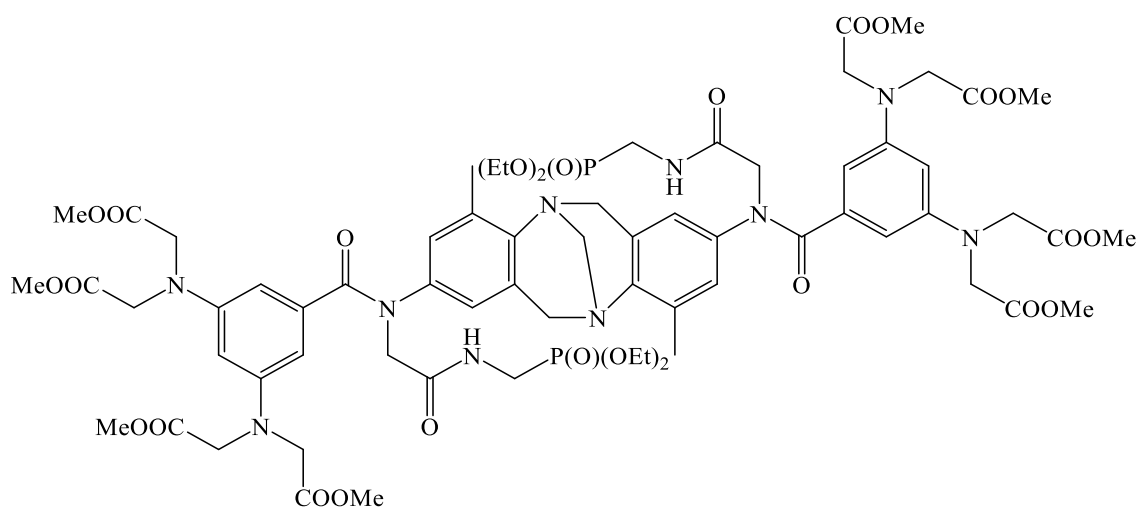
8.5.1.4. Bases de Tröger con enlaces amida productos de reacciones multicomponente de Ugi (Compuestos TU)

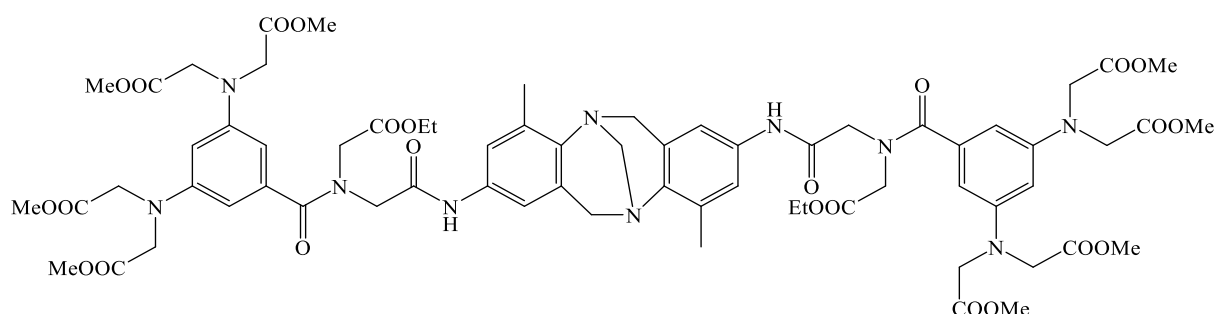
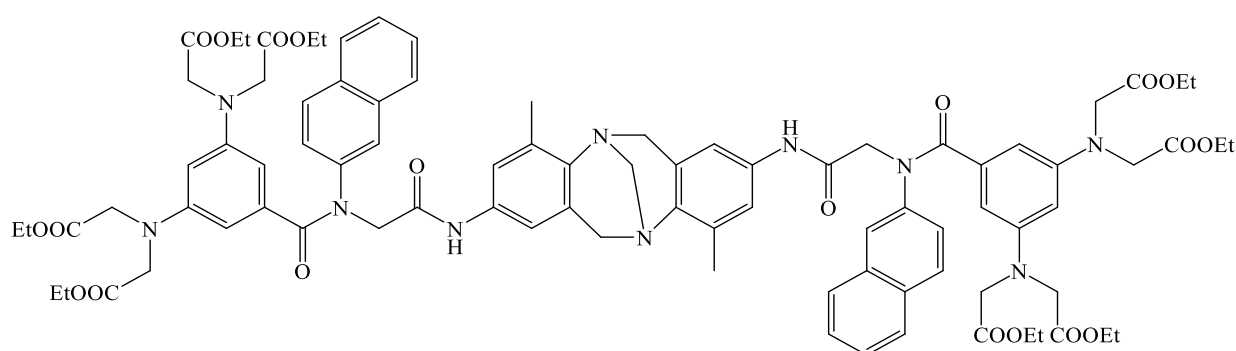
Benzanilido–BT **TU1** $C_{55}H_{58}N_{10}O_{24}$ 

Benzanilido-BT **TU2** $C_{47}H_{48}N_8O_{16}$ Benzanilido-BT **TU3** $C_{47}H_{48}N_8O_{16}$ Anilido-BT **TU4** $C_{33}H_{44}Cl_2N_6O_4$ 

Anilido–BT **TU5** $C_{33}H_{46}N_6O_4$ Benzanilido–BT **TU6** $C_{43}H_{50}N_6O_4$ Anilido–BT **TU7** $C_{33}H_{42}N_6O_8$ 

$$\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_4$$

$$\text{C}_{75}\text{H}_{98}\text{N}_{10}\text{O}_{24}$$

$$\text{C}_{59}\text{H}_{72}\text{N}_8\text{O}_{16}$$


Benzanilido–BT protegida **TU11** $C_{59}H_{72}N_8O_{16}$ Benzanilido–BT protegida **TU12** $C_{87}H_{98}N_{10}O_{20}$ Benzanilido–BT protegida **TU14** $C_{69}H_{92}N_{10}O_{26}P_2$ 

Anilido–BT protegida **TU15**C₆₇H₈₂N₁₀O₂₄Anilido–BT protegida **TU16**C₈₇H₉₈N₁₀O₂₀**8.5.2. Código de *Python* para determinación de rendimientos cuánticos**

Se presenta a continuación el código desarrollado en *Python* para el procesamiento de un gran número de espectros con el objetivo de determinar los rendimientos cuánticos de emisión de los distintos compuestos. En este código, `compuesto` representa ya sea la muestra o la referencia, los números 1 a 4 están asociados a los espectros obtenidos experimentalmente para el compuesto a analizar (se agregan más filas análogas en caso de tener más de cuatro espectros) y `lambdaexc` corresponde a la longitud de onda de excitación en los espectros de emisión.

```
compuesto=open("compuesto.dat","w")

a1=open('abs-sc1.txt','r')
a2=open('abs-sc2.txt','r')
a3=open('abs-sc3.txt','r')
a4=open('abs-sc4.txt','r')
e1=open('em-sc1.txt','r')
e2=open('em-sc2.txt','r')
e3=open('em-sc3.txt','r')
```

```
e4=open('em-sc4.txt','r')

numespectr=4
lambdaexc=275

import numpy as np

espectrosabs=[]
espectrosabs.append(a1)
espectrosabs.append(a2)
espectrosabs.append(a3)
espectrosabs.append(a4)

espectrosem=[]
espectrosem.append(e1)
espectrosem.append(e2)
espectrosem.append(e3)
espectrosem.append(e4)

listadeabs=[]
listadeem=[]
for j in range(numespectr):
    absorb=[]
    emision=[]
    lambdaabs=[]
    lambdaem=[]
    i=0
    for line in espectrosabs[j]:
        i+=1
        column=line.split(",")
        if i>3 and len(column)>1:
            lambdaabs.append(float(column[0]))
            absorb.append(float(column[1]))
    i=0
    for line in espectrosem[j]:
        i+=1
        column=line.split()
        if i>4 and i<150:
            lambdaem.append(float(column[0]))
            emision.append(float(column[1]))
    listadeabs.append(np.array(absorb))
    listadeem.append(np.array(emision))

lambdaabs=np.array(lambdaabs)
lambdaem=np.array(lambdaem)

longonda=int(lambdaexc-lambdaabs[0])
absorbancia=[]
area=[]
for j in range(numespectr):
    absorbancia.append(listadeabs[j][longonda])
    area.append(np.sum(listadeem[j]))
absorbancia=np.array(absorbancia)

factorabs=1-np.power(10,-1*absorbancia)

for i in range(len(factorabs)):
    print(factorabs[i],area[i],file=compuesto)

compuesto.close()
```